

子, 林 朝茂の各先生に深謝申し上げます。

本研究は患者本人あるいはご家族の同意を取得し, 大阪市立大学医学部倫理委員会における承認を得た上で行われた。また, 本研究の一部は厚生労働科学研究費補助金「印刷労働者にみられる胆管癌発症の疫学的解明と原因追究」によって行われた。

本論文内容に関連する著者の利益相反

: なし

### 文 献

- 1) Kumagai S, Kurumatani N, Arimoto A, et al : Cholangiocarcinoma among offset colour proof-printing workers exposed to 1,2-dichloropropane and or dichloromethane. *Occup Environ Med* 70 : 508-510 : 2013
- 2) 厚生労働省 : 「印刷事業場で発生した胆管がんの業務上外に関する検討会」報告書, 化学物質ばく露と胆管がん発症との因果関係について～大阪の印刷事業場の症例からの検討～, 2013
- 3) Kubo S, Nakanuma Y, Takemura S, et al : Case series of 17 patients with cholangiocarcinoma among young adult workers of a printing company in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014[Epub ahead of print] doi : 10.1002/jhbp.86
- 4) 圓藤吟史, 河田則文, 久保正二, 他 : 平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金, 厚生労働科学特別研究事業 : 「印刷労働者にみられる胆管癌発症の疫学的解明と原因追究」平成 24 年度研究報告書, 2013 <http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIST00.do>
- 5) Okamoto E, Kikuchi K, Endo G : Prevalence of Bile Duct Cancer among Printing Industry Workers in Comparison with Other Industries. *J Occup Health* 2013[Epub ahead of print]
- 6) Ikeda A, Miyashiro I, Nakayama T, et al : Descriptive epidemiology of bile duct carcinoma in Osaka. *Jpn J Clin Oncol* 43 : 1150-1155 : 2013
- 7) Patel T : Increasing incidence and mortality of primary intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *Hepatology* 33 : 1353-1357 : 2001
- 8) Shaib YH, Davila JA, McGlynn K, et al : Rising incidence of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States : a true increase? *J Hepatol* 40 : 472-477 : 2004
- 9) Khan SA, Toledano MB, Taylor-Robinson SD : Epidemiology, risk factors, and pathogenesis of cholangiocarcinoma. *HPB* 10 : 77-82 : 2008
- 10) Burak K, Angulo P, Pasha TM, et al : Incidence and risk factors for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 99 : 523-526 : 2004
- 11) Kubo S, Kinoshita H, Hirohashi K, et al : Hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma. *World J Surg* 19 : 637-641 : 1995
- 12) Uenishi T, Hamba H, Takemura S, et al : Outcomes of hepatic resection for hepatolithiasis. *Am J Surg* 198 : 199-202 : 2009
- 13) Zen Y, Sasaki M, Fujii T, et al : Different expression patterns of mucin core proteins and cytokeratins during intrahepatic cholangiocarcinogenesis from biliary intraepithelial neoplasia and intraductal papillary neoplasm of the bile duct—an immunohistochemical study of 110 cases of hepatolithiasis. *J Hepatol* 44 : 350-358 : 2006
- 14) Itatsu K, Zen Y, Ohira S, et al : Immunohistochemical analysis of the progression of flat and papillary preneoplastic lesions in intrahepatic cholangiocarcinogenesis in hepatolithiasis. *Liver Int* 27 : 1174-1184 : 2007
- 15) Yamamoto S, Kubo S, Hai S, et al : Hepatitis C virus infection as a likely etiology of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Sci* 95 : 592-595 : 2004
- 16) Shaib YH, El-Serag HB, Davila JA, et al : Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States : a case-control study. *Gastroenterology* 128 : 620-626 : 2005
- 17) Tyson GL, El-Serag HB : Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology* 54 : 173-184 : 2011
- 18) IARC (International Agency for Research on Cancer): List of classification by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans, Volume 1 to 105, 2012 <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>
- 19) 圓藤吟史 : 印刷工場で多発した胆管がん. *Medical Practice* 31 : 320-321 : 2014
- 20) Vlaanderen J, Straif K, Martinsen JI, et al : Cholangiocarcinoma among workers in the printing industry : using the NOCCA database to elucidate the generalisability of a cluster report from Japan. *Occup Environ Med* 70 : 828-830 : 2013
- 21) United Nations Economic Commission for Europe : Chapter 3.6 : carcinogenicity, part 3 : Health hazards. Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS), Third revised edition, 2009 [http://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/ghs\\_rev03/03files\\_e.html](http://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev03/03files_e.html)
- 22) 独立行政法人労働安全衛生総合研究所 : 災害調査報告書 A-2012-02 大阪府の印刷工場における疾病災害, 2012
- 23) American Conference of Governmental Industrial

- Hygienists (ACGIH<sup>®</sup>) : 2012 TLVs<sup>®</sup> and BEIs<sup>®</sup>, Cincinnati, ACGIH, 2012
- 24) Nakanuma Y, Hosono M, Sanzen T, et al : Microstructure and development of the normal and pathologic biliary tract in humans, including blood supply. *Microsc Res Tech* 38 : 552-570 : 1997
- 25) IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans volume 71. Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine, and hydrogen peroxide. IARC Press, Lyon, 1999
- 26) National Toxicology Program : NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Dichloromethane (Methylene Chloride) (CAS No. 75-09-2) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser* 306 : 1-208 : 1986
- 27) Burek JD, Nitschke KD, Bell TJ, et al : Methylene chloride : a two-year inhalation toxicity and oncogenicity study in rats and hamsters. *Fundam Appl Toxicol* 4 : 30-47 : 1984
- 28) National Toxicology Program : NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of 1,2-Dichloropropane (Propylene Dichloride) (CAS No. 78-87-5) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Gavage Studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser* 263 : 1-182 : 1986
- 29) 中央労働災害防止協会日本バイオアッセイ研究センター : 1,2-ジクロロプロパンのマウスを用いた吸入によるがん原性試験報告書. 2006
- 30) 中央労働災害防止協会日本バイオアッセイ研究センター : 1,2-ジクロロプロパンのラットを用いた吸入によるがん原性試験報告書. 2006
- 31) Lanes SF, Cohen A, Rothman KJ, et al : Mortality of cellulose fiber production workers. *Scand J Work Environ Health* 16 : 247-251 : 1990
- 32) Lanes SF, Rothman KJ, Dreyer NA, et al : Mortality update of cellulose fiber production workers. *Scand J Work Environ Health* 19 : 426-428 : 1993
- 33) 真弓勝志, 半羽宏之, 広橋一裕, 他 : 診断困難であった巨大肝腫瘍の一例. *映像情報 Medical* 30 : 1270-1272 : 1998

一口メモ

## 胆道癌の前癌あるいは非浸潤性病変

Biliary intraepithelial neoplasia (BillIN) は肝内大型胆管, 肝外胆管および胆嚢の前癌病変あるいは非浸潤性病変と考えられている平坦型あるいは微小乳頭状異型病変である。その異型度により, 低異型病変 (従来の軽度 dysplasia) は BillIN-1 に, 高度異型病変 (中等度~高度 dysplasia) は BillIN-2 に, 上皮内癌は BillIN-3 に分類される。一方, intraductal papillary neoplasm of the bile duct (IPNB) は胆道腔内での乳頭状の異型病変であり, 肉眼的に同定できる。

Epidemiology Note

## Descriptive Epidemiology of Bile Duct Carcinoma in Osaka

Akiko Ikeda\*, Isao Miyashiro, Tomio Nakayama, Akiko Ioka, Takahiro Tabuchi, Yuri Ito and Hideaki Tsukuma

Center for Cancer Control and Statistics, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Disease, Osaka, Japan

\*For reprints and all correspondence: Akiko Ikeda, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Disease, 3-3 Nakamichi 1-chome, Higashinari-ku (ward), Osaka 537-8511, Japan. E-mail: ikeda-ak@mc.pref.osaka.jp

Received May 7, 2013; accepted August 4, 2013

**Objective:** An outbreak of bile duct carcinoma has been reported among workers in a certain printing company in Osaka, Japan, where there was no descriptive epidemiological study. We conducted descriptive studies of bile duct carcinoma in Osaka.

**Methods:** Based on the data from the Osaka Cancer Registry, the incidence and survival rate of intrahepatic and extrahepatic bile duct carcinomas, gallbladder carcinomas and hepatocellular carcinomas were analyzed. The study period was between 1975 and 2007, and total 108 407 incidents were retrieved from the Osaka Cancer Registry. Age- and sex-specific incidence rates and age-standardized incidence rates were calculated. Standardized incidence ratios were evaluated for each municipality in Osaka prefecture. Relative 5-year survival rates were also calculated for the cases diagnosed between 1993 and 2005.

**Results:** Age-standardized incidence rates of bile duct carcinomas increased distinctly from the middle of the 1970s to the early 1980s in males and the 1990s in females. However, no distinct increase in the incidence rates was observed in 2000. Standardized incidence ratios of those did not exceed the unity significantly in males between 1992 and 2007. In females, standardized incidence ratios exceeded the unity significantly in a few regions without any relation to the location of the printing company where the outbreak was reported. The relative 5-year survival rate is generally poor; however, patients who were diagnosed with localized disease at the age of 25–49 years showed a better survival.

**Conclusion:** Neither change in trend nor regional accumulation of bile duct carcinoma was confirmed in Osaka, corresponding to the outbreak reported in the printing company.

*Key words:* bile duct carcinoma – incidence – relative survival rate – cancer registry

### INTRODUCTION

An outbreak of bile duct carcinoma has been reported among workers in a certain printing company in Osaka (1). There have been neither descriptive epidemiological studies nor reports of relative survival of patients with intrahepatic and/or extrahepatic bile duct carcinomas in Osaka, Japan. This study describes characteristics of bile duct carcinoma in Osaka, Japan, and examined whether any change in the time trend and disproportional geographical distribution was recognized in relation to the outbreak.

### PATIENTS AND METHODS

The analysis was made using the data from the Osaka Cancer Registry between 1975 and 2007. Totally, 108 407 incidence data were retrieved; coded ICD-10 C22.1 (Intrahepatic bile duct carcinoma), C23 (malignant neoplasm of gallbladder), C24.0 (extrahepatic bile duct carcinoma) and C22.0 (hepatocellular carcinoma). Among those 108 407 cases, newly reported cases were 78 762. C22.9 (Malignant neoplasm of liver, unspecified) were 1.1% of C22 (malignant neoplasm of liver and intrahepatic bile ducts), while C24.1 (malignant

**Table 1.** Outlines of the newly reported cases with hepatocellular, intrahepatic, gallbladder and extrahepatic bile duct carcinomas, Osaka 1975–2007

		Hepatocellular n = 61315				Intrahepatic bile duct n = 3095				Gallbladder n = 7836				Extrahepatic bile duct n = 6516				
		Male		Female		Male		Female		Male		Female		Male		Female		
		n = 45898		n = 15417		n = 1797		n = 1298		n = 2801		n = 5035		n = 3638		n = 2878		
Age	Mean ± SE	63.7 ± 0.05		68.9 ± 0.08		66.5 ± 0.21		68.0 ± 0.34		69.2 ± 0.21		70.9 ± 0.16		68.9 ± 0.19		72.0 ± 0.22		
		%		%		%		%		%		%		%		%		
	0–24	38	0.1	23	0.1	0	0.0	2	0.2	1	0.04	1	0.02	1	0.03	7	0.2	
	25–29	38	0.1	14	0.1	1	0.1	3	0.2	5	0.2	4	0.1	4	0.1	1	0.0	
	30–34	102	0.2	25	0.2	5	0.3	7	0.5	6	0.2	6	0.1	8	0.2	5	0.2	
	35–39	315	0.7	53	0.3	16	0.9	10	0.8	20	0.7	23	0.5	19	0.5	9	0.3	
	40–44	826	1.8	149	1.0	37	2.1	24	1.8	40	1.4	53	1.1	44	1.2	33	1.1	
	45–49	2148	4.7	296	1.9	78	4.3	47	3.6	77	2.7	137	2.7	98	2.7	71	2.5	
	50–54	4591	10.0	618	4.0	155	8.6	91	7.0	140	5.0	244	4.8	200	5.5	128	4.4	
	55–59	7277	15.9	1314	8.5	225	12.5	125	9.6	246	8.8	354	7.0	342	9.4	193	6.7	
	60–64	8630	18.8	2210	14.3	259	14.4	156	12.0	329	11.7	535	10.6	512	14.1	253	8.8	
	65–69	8772	19.1	3082	20.0	339	18.9	203	15.6	466	16.6	745	14.8	588	16.2	406	14.1	
	70–74	6789	14.8	3114	20.2	309	17.2	217	16.7	519	18.5	855	17.0	615	16.9	441	15.3	
	75–79	3905	8.5	2359	15.3	222	12.4	190	14.6	459	16.4	873	17.3	537	14.8	496	17.2	
	80–84	1736	3.8	1338	8.7	99	5.5	122	9.4	295	10.5	663	13.2	419	11.5	430	14.9	
	85 +	1462	3.2	822	5.3	52	2.9	101	7.8	198	7.1	542	10.8	251	6.9	405	14.1	
Year of diagnosis	1975–1991	18548	40.4	5116	33.2	443	24.7	352	27.1	1048	37.4	2073	41.2	1164	32.0	933	32.4	
	1992–2007	27350	59.6	10301	66.8	1354	75.3	946	72.9	1753	62.6	2962	58.8	2474	68.0	1945	67.6	
Age 25–45	Total	1565	3.4	285	1.8	74	4.1	49	3.8	78	2.8	103	2.0	94	2.6	53	1.8	
Year of diagnosis	1975–1991	979	(5.3)	169	(3.3)	39	(8.8)	23	(6.5)	47	(4.5)	60	(2.9)	55	(4.7)	28	(3.0)	
	1992–2007	586	(2.1)	116	(1.1)	35	(2.6)	26	(2.7)	31	(1.8)	43	(2.1)	39	(1.6)	25	(1.3)	
Extent of disease	Stage	Localized	21578	47.0	7655	49.7	441	24.5	312	24.0	403	14.4	691	13.7	699	19.2	490	17.0
		Regional	6420	14.0	1938	12.6	602	33.5	434	33.4	1220	43.6	2183	43.4	1487	40.9	1175	40.8
		Distant	5779	12.6	1635	10.6	448	24.9	326	25.1	801	28.6	1531	30.4	595	16.4	528	18.3
		Unknown	12121	26.4	4189	27.2	306	17.0	226	17.4	377	13.5	630	12.5	857	23.6	685	23.8
Surgery	Yes	7522	16.4	1953	12.7	624	34.7	439	33.8	1158	41.3	2077	41.3	1477	40.6	954	33.1	
	No	35494	77.3	12405	80.5	1099	61.2	805	62.0	1525	54.4	2776	55.1	2004	55.1	1804	62.7	
	Unknown	2882	6.3	1059	6.9	74	4.1	54	4.2	118	4.2	182	3.6	157	4.3	120	4.2	

neoplasm of ampulla of Vater), C24.8 (malignant neoplasm of overlapping lesion of biliary tract) and C24.9 (malignant neoplasm of biliary tract, unspecified) were 16.8, 0.1 and 5.8% of C24 (malignant neoplasm of other and unspecified parts of biliary tract), respectively.

The age of diagnosis was grouped by 5-year range for those who were between 25 and 84 and those data were obtained every 3-year interval. The age-standardized incidence rates (ASRs) were calculated by using Japanese 1985 model population as a standard. Standardized incidence rates (SIRs) of each municipality in Osaka were calculated using the age-specific incidence rates of Osaka as unity, and tested whether statistically significant differences existed with a 0.05 significance level, on Poisson's distribution.

Relative 5-year survival time and median survival time (MST) were calculated for each group (25–49, 50–74 and 75–99), and the extent of disease (localized, regional and distant) (2) for the cases was diagnosed between 1993 and 2005, who were followed up for at least 5 years after the diagnosis.

## RESULTS

### OUTLINES OF THE STUDY SUBJECTS

Outlines of the newly reported cases are shown in Table 1. The proportion of the cases between 25 and 45 years, the same age range at which workers in the printing company in Osaka were diagnosed with bile duct carcinomas, was 3.0% for hepatocellular carcinoma (males 3.4%, females 1.8%), 4.0% for intrahepatic bile duct carcinoma (males 4.1%, females 3.8%), 2.3% for gallbladder carcinoma (males 2.8%, females 2.0%) and 2.3% for extrahepatic bile duct carcinoma (males 2.6% females 1.8%). The female-to-male ratios were 0.34, 0.72, 1.80 and 0.79, respectively.

### TRENDS OF ASRS AND AGE-SPECIFIC INCIDENCE RATES

ASRs of the intrahepatic bile duct carcinoma in both males and females rapidly increased from the year 1975 to the 1990s, and turned to decrease in the beginning of 2000 (Figure 1). ASRs of the extrahepatic bile duct carcinoma increased remarkably until the early 1980s, and then has become almost plateau from the beginning of 1990s in males. In females, the ASR increased until the early 1980s, and plateaued or decreased slightly thereafter (Figure 1). For the gallbladder carcinoma, ASRs had increased since 1975, plateaued in the 1980s and then decreased later. Age-specific incidence rates of both the intrahepatic and extrahepatic bile duct carcinomas have never increased since around 2000 (Figure 2). Incidence rates of intrahepatic and extrahepatic bile duct carcinomas were higher in males than in females (Figure 2).

### SIR OF EACH MUNICIPALITY IN OSAKA

SIRs of the bile duct carcinomas combined with intrahepatic and extrahepatic bile duct carcinomas did not exceed the unity significantly in males between 1992 and 2007 (Figure 3). SIRs

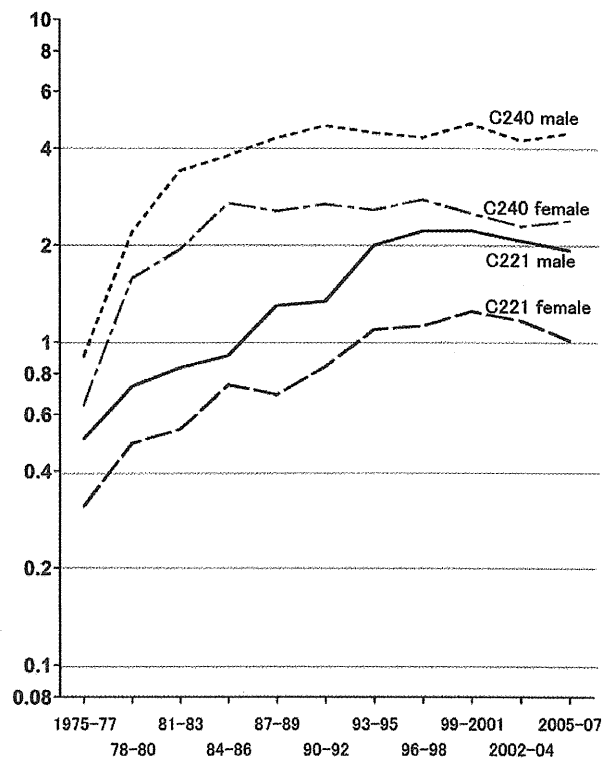


Figure 1. Age-standardized incidence rates (ASRs per 100 000 Japanese 1985 model population) of intrahepatic and extrahepatic bile duct carcinomas in Osaka, 1975–2007.

in females were significantly higher than the unity in Higashi-yodogawa-ku (ward) and Suminoe-ku. In Chuo-ku, where that printing company is located, SIRs of the bile duct carcinoma were 1.11 (95%CI 0.79–1.44) in males and 1.10 (95%CI 0.75–1.44) in females. Any SIR (not shown) never exceeded significantly than the unity.

### RELATIVE 5-YEAR SURVIVAL AND MST

Relative 5-year survival is generally poor among patients who are diagnosed with bile duct carcinoma in Osaka between 1993 and 2005. Some patients who were 25–49 years old with localized disease showed a better survival: 52.7% for the intrahepatic bile duct carcinoma and 76.4% for the gallbladder carcinoma, although they show a poor survival: 26.9% for the extrahepatic bile duct carcinoma. The difference in the relative survival of patients with localized disease between the age groups 25–49 and 50–74 was getting smaller, in the order of intrahepatic bile duct carcinoma, gallbladder carcinoma and extrahepatic bile duct carcinoma. There was no remarkable difference in relative survival among the age groups for regional and distant diseases, except regional cases of the extrahepatic bile duct carcinoma. In the age group of 25–49, the MST of the patients with intrahepatic bile duct carcinoma was 8.0 months for the regional and 6.0 months for the distant, while the MST of the patients with extrahepatic bile duct carcinoma was 16.4 months for the regional and 6.0 months for the distant (Figure 4).

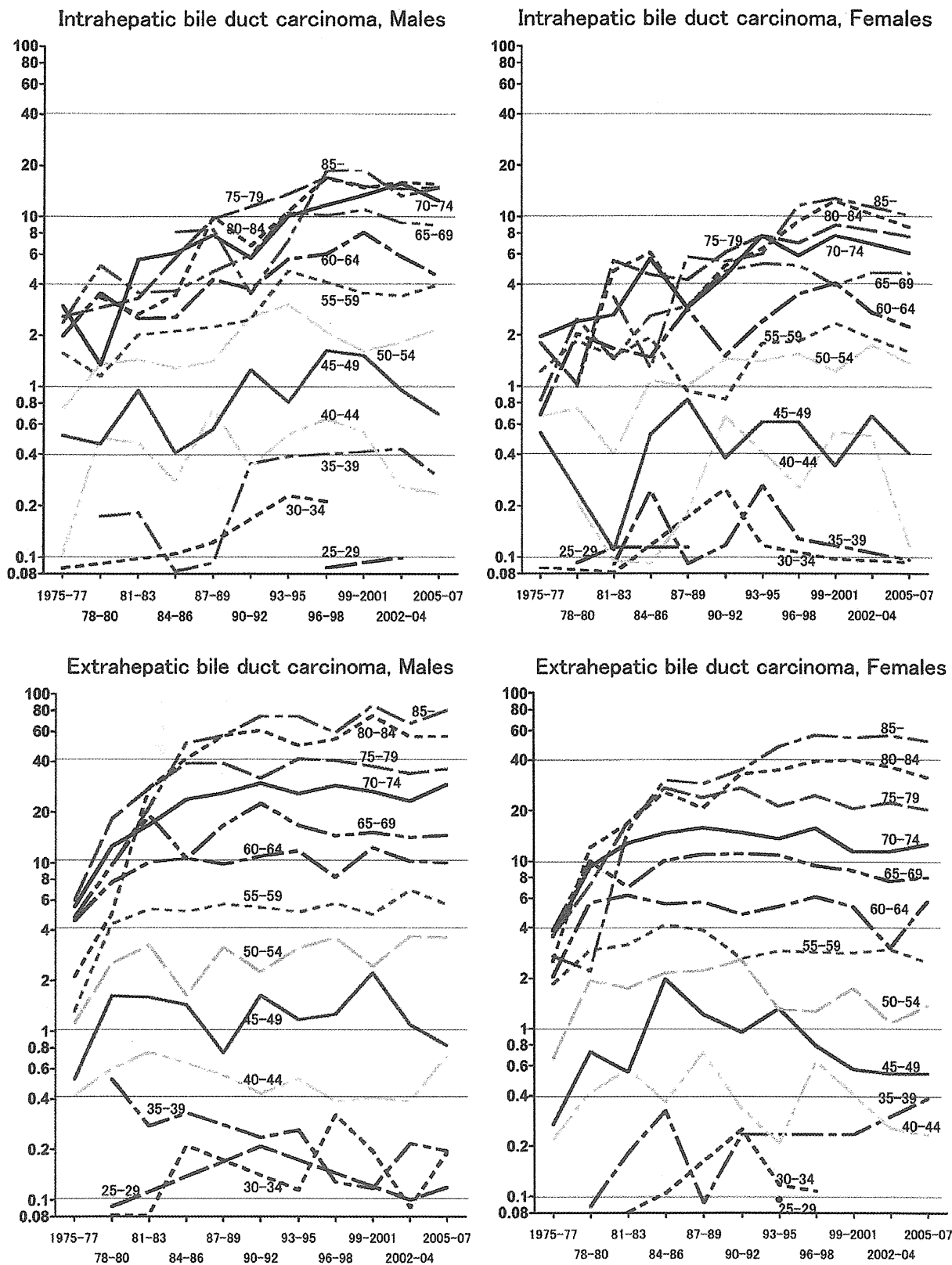


Figure 2. Age-specific incidence rates (per 100 000 population) of intrahepatic and extrahepatic bile duct carcinomas in Osaka, 1975–2007.

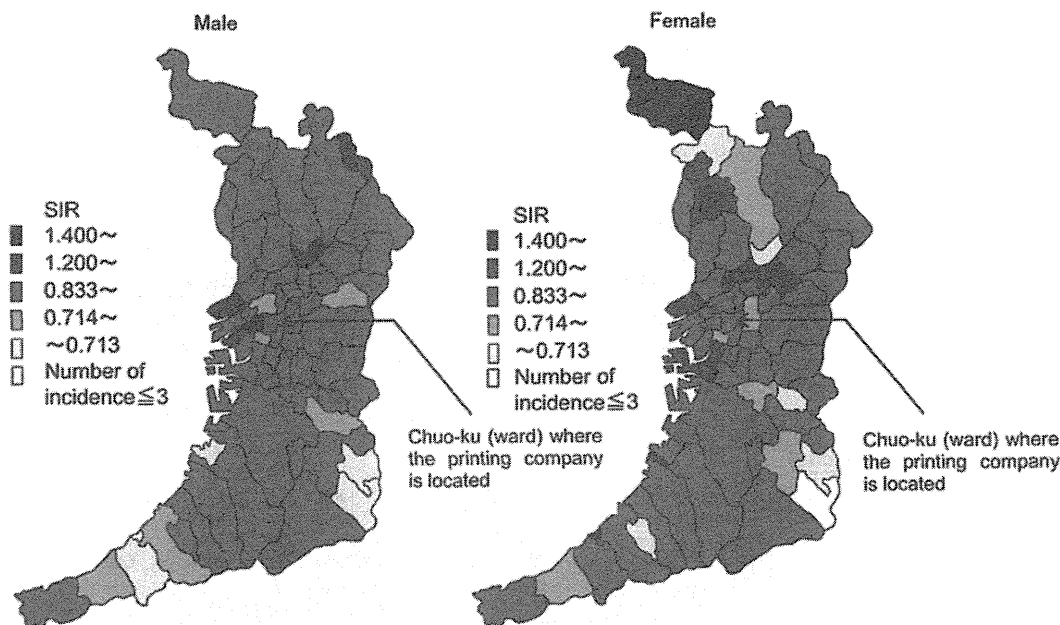


Figure 3. Standardized incidence ratios (SIRs) of bile duct carcinomas (C22.1 + C24.0) by municipality in Osaka, 1992–2007.

## DISCUSSION

This study presented descriptive epidemiological profiles of bile duct carcinoma in Osaka, Japan, where the outbreak of bile duct carcinoma has been reported among workers in a printing company. Observed findings did not support any change in the time trend and disproportional geographical distribution related to the outbreak.

### ADVANTAGES AND LIMITATIONS OF THIS STUDY

Osaka Cancer Registry has provided reliable and high-quality incidence data for a long period. This enabled us to examine incidence and survival of bile duct carcinoma in Osaka for over 30 years. Possible underreporting to the Osaka Cancer Registry may lead to lower estimation of cancer incidence and survival; however, cancers with poor survival are not caused by this bias. Therefore, we consider that our findings are reliable.

Our study did not support that any change in the time trend and disproportional geographical distribution was recognized in relation to the outbreak; however, this does not mean that such outbreak has never affected the environment. Exposure must be widely distributed and more people might have been exposed to some extent, according to the exert impact of the incidence rate. Although this study has some limitations to evaluate the effect of the outbreak, the geographical cluster analysis may be a suitable procedure to approach this problem.

### REASON OF THE HIGH INCIDENCE OF BILE DUCT CARCINOMA

ASRs of biliary tract cancer had increased since 1975, and reached peak or plateau in the 1980s to 1990s. These increases

starting in 1975 were considered to be caused mainly by the improved diagnostic image techniques, such as endoscopic retrograde cholangiopancreatography (3), ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) (4,5). The detection rate for bile duct carcinoma by MRCP has been reported to be over 90% (6). In the USA, the increased incidence of the intrahepatic bile duct carcinoma between 1973 and 1997 was reported (7), and they have suggested that this might be related to increase in metabolic syndrome. However, this explanation is unlikely in Japan.

### SURVIVAL OF BILE DUCT CARCINOMA

Relative 5-year survival is generally poor among patients with bile duct carcinoma in Osaka. However, patients aged 25–49 years with localized disease showed a better survival: 52.7% for the intrahepatic bile duct carcinoma and 76.4% for the gallbladder carcinoma. The Biliary Tract Cancer Statistics Registry (8) in Japan reported that 5-year survival of extrahepatic biliary tract cancer patients with Stage I was >60% after surgical resection. These results suggest the importance of early detection and surgical resection for a better prognosis in the biliary tract cancer. To detect this cancer in the early stage, it will be necessary to build a screening system for high-risk workers by skilled clinical staffs.

### Funding

This study was supported by the Health and Labor Sciences Research Grants for Research on Occupational Safety and Health “The Epidemiological and Cause-Investigated Study of Cholangiocarcinoma in Workers of A Printing Company”.

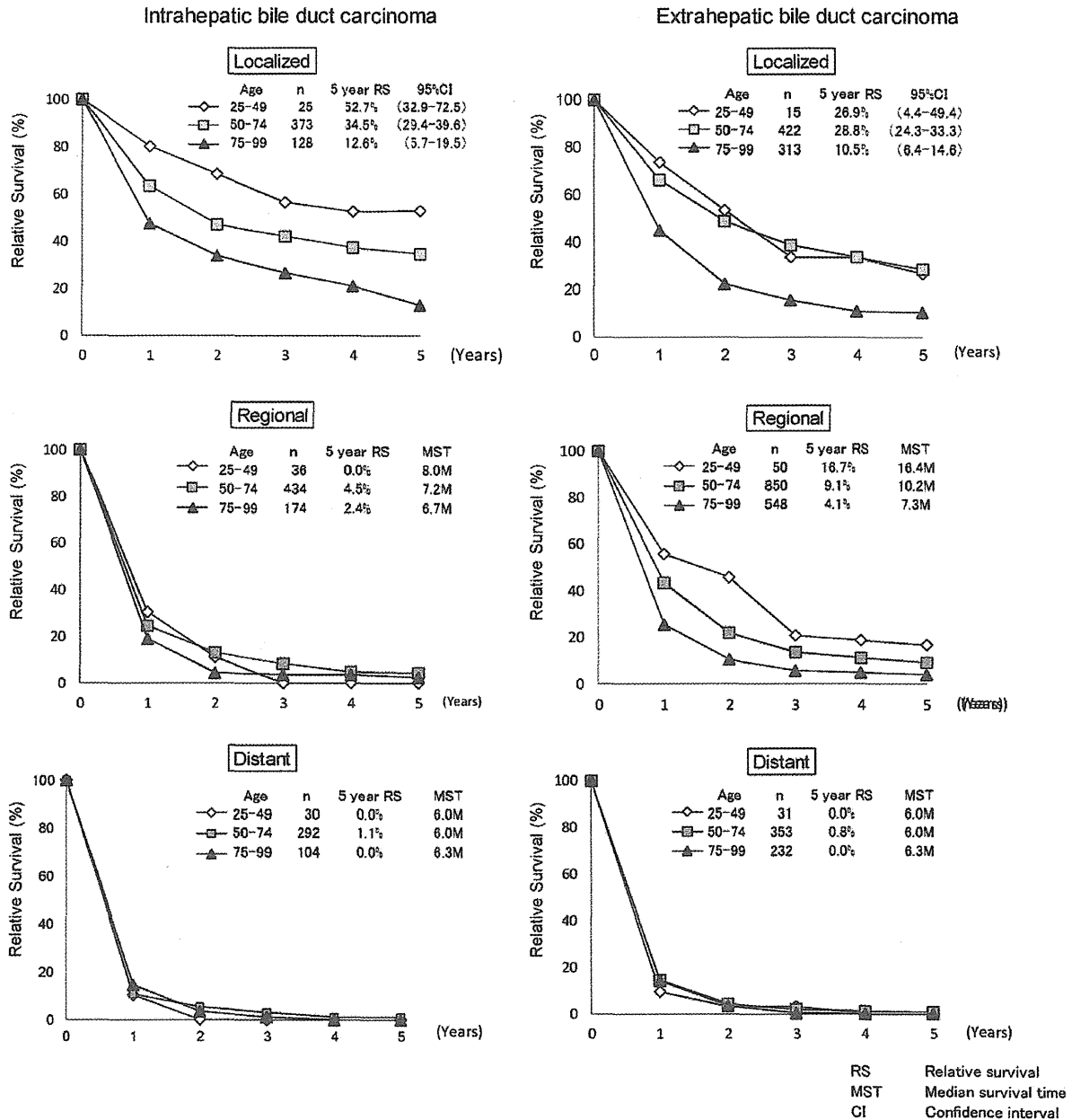


Figure 4. Relative survival of intrahepatic and extrahepatic bile duct carcinomas in Osaka, cases, 1993–2005.

**Conflict of interest statement**

None declared.

**References**

1. Kumagai S, Kurumatani N, Arimoto A, et al. Cholangiocarcinoma among offset color proof-printing workers exposed to 1,2-dichloropropane and/or dichloromethane. OEM Online First, published on 14 March 2013 as 10.1136/oemed-2012-101246 (in press).
2. Sobue T, Tsukuma H, Okamoto N, et al. Handbook on population-based cancer registration in Japan fifth revision (cited 2013) [http://ganjoho.jp/data/hospital/cancer\\_registration/files/toroku08.pdf](http://ganjoho.jp/data/hospital/cancer_registration/files/toroku08.pdf).
3. McCune WS, Shorb PE, Moscovitz H. Endoscopic cannulation of the ampulla of Vater a preliminary report. *Ann Surg* 1968;167:752–6.

4. Wallner B, Schumacher K, Weidenmaier W, et al. Dilated biliary tract: evaluation with MR cholangiography with a T2-weighted contrast-enhanced fast sequence. *Radiology* 1991;181:805–8.
5. Morimoto K, Shimoi M, Shirakawa T, et al. Biliary obstruction: evaluation with three-dimensional MR cholangiography. *Radiology* 1992;183:578–80.
6. Joseph R, Marc B, Elham R, et al. Magnetic Resonance cholangiopancreatography: a meta-analysis of test performance in suspected biliary disease. *Ann Intern Med* 2003;139:547–57.
7. Welzel TM, Graubard BI, Zeuzem S, et al. Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: a study in the SEER-Medicare database. *Hepatology* 2011;54:463–71.
8. Miyakawa S, Ishihara S, Horiguchi A, et al. Biliary tract cancer treatment: 5584 results from the biliary tract cancer statistics registry from 1998 to 2004 in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009;16:1–7.





# 印刷工場で多発した 胆管がん

圓藤吟史

大阪市立大学大学院医学研究科産業医学分野／えんどう・ぎんじ

印刷会社 A 事業場の元従業員に胆管がんが多発しているとの報告があり、厚生労働科学特別研究事業の研究班として調査をはじめた。その結果、A 事業場の校正部門に所属していた現・元従業員のうち、2012 年末までに 17 人が胆管がん罹患し、うち 7 名が死亡し、標準化罹患比は 1226、標準化死亡比は 633 ときわめて高い値を示し、業務集積性が認められた。

全国の印刷業においても胆管がんが多発していることが懸念されたので全国の中小企業を網羅する全国健康保険協会(協会けんぽ)の 2009 年 4 月から 2012 年 3 月までのレセプトデータを事業所の業態と照合し、印刷業の胆管がん受療率と全業態のそれとを年齢補正したうえで比較した<sup>1)</sup>。印刷業の被保険者は全被保険者の約 1% であるが、印刷業の被保険者(家族含む)の胆管がん患者数は印刷業以外の患者数と比較してやや多い傾向がみられた。しかしながら、全年齢でも、30~49 歳の年齢階級でも有意な増加でなく、明らかな多発は認められなかった。中小の印刷業での過剰発がんは、あるとしても 3 年間で数名程度と推定された。協会けんぽには約 2,000 万人の被雇用者と 1,500 万人の家族が加盟しており、印刷業の組合健保に属する者を加えて

期間を延長した全印刷業の胆管がんの過剰発症数は、おおむね労災申請された数の中に含まれると思われた。

また、労災病院の入院患者病職歴データベースで職業歴データのある胆管がん発症総数のうち 50 歳未満の者の占める割合を検討したところ、印刷職は 6.7% (15 人中 1 名)、印刷職を含む製造職では 3.7%、全職種においては 3.5% で、製造職と全職種との間で大きな差は認めなかった。このことから、胆管がんの過剰発がんは印刷業全体に広がっていないことが窺えた。

厚生労働省の検討会<sup>2)</sup>では、「本件事業場で発症した胆管がんについては、1, 2-ジクロロプロパン(DCP)に長期間、高濃度曝露したことが原因で発症した蓋然性がきわめて高いと判断する」とされた。

DCP は揮発性が高く、2009 年度の PRTR データでは、排出された 160 トンのほとんどが大気中に排出され、DCP が原因とすると、近隣への環境影響が懸念された。そこで、大阪府がん登録資料に基づいて ICD-10 の C22.1 (肝内胆管がん)および C24.0 (肝外胆管がん)の年次動向と地理分布を C22.0 (肝細胞がん)および C23 (胆嚢がん)とも対比しつつ観察した。大阪府および府内市区町村レベル、A

事業場の5 km 圏, 2 km 圏, 1 km 圏において, 胆管がんに関連する罹患率の上昇や罹患リスクの上昇はなく, 地域集積性は確認されなかった<sup>3,4)</sup>.

大阪府がん登録資料から, 50歳未満の肝内および肝外胆管がんは早期には発見されにくい, 臨床進行度が「限局」で発見された場合は75歳以上の群や「遠隔転移」例と比較し生命予後は良好であった. このことから, 50歳未満の肝内および肝外胆管がんは, 75歳以上のそれらと病態が異なる可能性も考えられた.

検討会<sup>2)</sup>では, DCPの発がんメカニズムについて詳しく書かれている. それを筆者流にまとめると, DCPの代謝にはcytochrome P-450のCYP2E1やグルタチオンS-転移酵素のGSTT1-1が働くと考えられているものの, DCPの塩素の脱離, 中間代謝物の存在や詳細な代謝経路は明らかにされていない. 代謝物は主に, 尿からメルカプツール酸として, 呼気からCO<sub>2</sub>として排泄され, 糞便にも6~10%が排泄されるが, DCPが肝臓で代謝され胆管に至るのか, 肝動脈から直接胆管上皮細胞に至り, 胆管付属腺から分泌されるのか不明である.

DCPの発がん性については, ヒトでの報告はなく, U.S.NTP(1986)は経口投与雌雄マウスで肝細胞腺腫と肝細胞がんの発生率の増加, ラットの雄では発がん性の証拠はなく, 雌で乳腺腺がんの発症が認められるものの有意でないとしている. 日本バイオアッセイ研究センター(2006)は, 吸入曝露マウスの雄にハーダー腺腺腫, 雌に細気管支・肺胞上皮がんを含む肺腫瘍の発生増加が認められたことから, 雄に発がん性を示唆する証拠, 雌に発がん性の証拠があると報告している.

吸入曝露ラットでは, 雌雄に, 鼻腔扁平上皮乳頭腫の発生増加が認められ, がん原性証拠があると報告している. しかし, 胆管がんはいずれも認めていない.

A事業場の17症例はいずれも胆管上皮細胞の増殖性変化が認められたこと, ハムスターの胆管は化学物質の感受性が高いことから, 研究班は, 7週齢のシリアンハムスターにDCPおよびジクロロメタン(DCM)を1週間あるいは4週間投与した. その結果, DCPは肝臓, 膵臓および胆嚢のいずれにも明らかな細胞増殖活性を示さないと結論した<sup>5)</sup>. ヒトと動物での異なる結果の原因究明は今後の課題である.

宮城, 北海道の労災認定事例でもDCP曝露が原因と推定されたが, 愛知の事例はDCMに曝露していた. DCPもDCMも原因とするなら, それらに共通した性質, 代謝の行われる場所, 胆管での作用など, 今後明らかにすべき課題は山積みである.

それ以上に重要なことは, 発症リスクが高い方々に対して, 胆管がん検診を進めて, 早期発見早期治療を行うことである. このことを今年度の研究班の最大の課題として取り組んでいる.

## 文 献

- 1) Okamoto, E. et al. : Prevalence of bile duct cancer among printing industry workers in comparison with other industries. J Occup Health, 2013 (in press)
- 2) 印刷事業場で発生した胆管がんの業務上外に関する検討会: 報告書, 厚生労働省, 2013
- 3) Ikeda, A. et al. : Descriptive epidemiology of bile duct carcinoma in Osaka. Jpn J Clin Oncol, 2013 (in press)
- 4) Ito, Y. et al. : Investigating spatial clusters of cancer incidence in Osaka Prefecture, Japan : An application of GIS for Cancer Control. IGU 2013 Kyoto Regional Conference, Kyoto, 2013
- 5) 土井悠子ほか: Dichloromethaneと1,2-dichloropropaneのハムスター肝胆膵における細胞増殖活性の検討. 第20回日本がん予防学会, 2013

## 新たな職業癌：印刷労働者にみられた胆管癌

久保 正二<sup>\*1</sup> 竹村 茂一<sup>\*1</sup> 坂田 親治<sup>\*1</sup> 浦田 順久<sup>\*1</sup> 田中 肖吾<sup>\*2</sup>  
 中沼 安二<sup>\*3</sup> 圓藤 吟史<sup>\*4</sup>

[*Jpn J Cancer Chemother* 40(11):1451-1454, November, 2013]

Cholangiocarcinoma Developing in Printing Company Workers: A New Type of Occupational Cancer: Shoji Kubo<sup>\*1</sup>, Shigekazu Takemura<sup>\*1</sup>, Chikaharu Sakata<sup>\*1</sup>, Yori-hisa Urata<sup>\*1</sup>, Shogo Tanaka<sup>\*2</sup>, Yasuni Nakanuma<sup>\*3</sup> and Ginji Endo<sup>\*4</sup> (<sup>\*1</sup>Dept. of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Osaka City University Graduate School of Medicine, <sup>\*2</sup>Dept. of Surgery, Ishikiriseiki Hospital, <sup>\*3</sup>Dept. of Human Pathology, Kanazawa University Graduate School of Medicine, <sup>\*4</sup>Dept. of Preventive Medicine and Environmental Health, Osaka City University Graduate School of Medicine)

## Summary

The incidence of cholangiocarcinoma among the past or present workers in the department of offset color proof-printing at a printing company in Osaka was extremely high. The workers were relatively young and were exposed to several chemicals including organic solvents such as dichloromethane and 1,2-dichloropropane. Although the exact cause of cholangiocarcinoma in the patients remain unknown, it is likely that the development of cholangiocarcinoma was triggered during exposure to these chemicals. Some chemicals can act as environmental factors that lead to the development of cholangiocarcinoma. Therefore, we believe that cholangiocarcinoma is a new type of occupational cancer. **Key words:** Cholangiocarcinoma, Printing company, Chemicals, Organic solvent, **Corresponding author:** Shoji Kubo, Department of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Osaka City University Graduate School of Medicine, 1-4-3 Asahimachi, Abeno-ku, Osaka 545-8585, Japan

**要旨** 2012年5月、印刷事業場で比較的若年の元あるいは現従業員に胆管癌が高率に発生している事例が報告された。これらの従業員は当事業場のオフセット校正印刷部門に勤務しており、有機溶剤を含む多くの化学物質に曝露されていた。なかでもジクロロメタンや1,2-ジクロロプロパンなどの化学物質に高濃度に曝露されていたことが推定されている。原因物質の特定は困難な状況ではあるものの、化学物質が原因と推測される胆管癌であり、環境因子による新たな職業癌と考えられる。本件は胆管癌発癌の要因やメカニズムを検討する際に、種々の化学物質などの環境因子を考慮する必要があることを示している。

## はじめに

2012年5月、大阪の印刷事業場の元あるいは現従業員に胆管癌が多発している事例が報告された。厚生労働省による「印刷事業場で発生した胆管がんの業務上外に関する検討会」の報告書である「化学物質ばく露と胆管がん発症との因果関係について～大阪の印刷事業場の症例からの検討～」<sup>1)</sup>が2013年3月に公表され、そのなかで今回の事例では、①胆管癌は、ジクロロメタン (dichloromethane: DCM) または1,2-ジクロロプロパン

(1,2-dichloropropane: DCP) に長期間、高濃度曝露することにより発症し得ると医学的に推定でき、②本件事業場で発生した胆管癌は、DCPに長期間、高濃度曝露したことが原因で発症した蓋然性が極めて高いことが報告された。本件にみられたような比較的若年者に極めて高い頻度で発生し、DCMやDCPなどの化学物質が原因と推定される胆管癌は現在までに報告されていない。すなわち、新たな環境因子による職業癌であると考えられる。本稿では本事例での症例の特徴を踏まえて、化学物質と胆管癌発癌に関する報告をまとめた。

<sup>\*1</sup> 大阪市立大学大学院・肝胆膵外科学

<sup>\*2</sup> 石切生喜病院・外科

<sup>\*3</sup> 金沢大学医薬保健研究域医学系・形態機能病理学

<sup>\*4</sup> 大阪市立大学大学院・産業医学

## I. 胆管癌の要因と発癌過程

ほとんどの胆管癌の原因は不明である。胆管癌の発生率は地域によって異なり、発症率の高い地域としてタイ北東部が知られている。その原因は肝吸虫 (*Opisthorchis viverrini*) であり、発症率は10万人に対し87人と報告されている<sup>2-4)</sup>。従来より、胆管癌の危険因子には原発性硬化性胆管炎、膵・胆管合流異常、肝内結石、肝吸虫 (*Clonorchis sinensis* や *Opisthorchis viverrini*) に加えて、ニトロソアミンなどの化学物質が報告されてきた<sup>2-6)</sup>。その他に、炎症性腸疾患、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、HIVウイルス、肝硬変、糖尿病、肥満、アルコール多飲、喫煙と胆管癌の関連が指摘され<sup>7-9)</sup>、さらに International Agency for Research on Cancer (IARC)<sup>10)</sup> によると、アフラトキシン、経口避妊薬、ブルトニウム、トロトラストも危険因子として報告されている。一方、IARC<sup>10)</sup> によると、印刷工程、カーボンブラックやニトロソ化合物は group 2B (possible carcinogen to humans) に分類されている。しかし、これらが要因となる癌腫として、咽頭・喉頭癌、膀胱癌、腎癌、白血病の報告はみられるものの、胆管癌の報告例は現在までにみられない。

なお、本件事業場で用いられていた DCM, DCP および 1,1,1-トリクロロエタンは Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals<sup>11)</sup> によると、category 2 (suspected human carcinogens) に分類され、IARC<sup>10)</sup> によると DCM は group 2B に分類されている。

胆管癌発癌においては、宿主の遺伝的要因に加えてニトロソアミンやトロトラストなどの化学物質では遺伝子傷害を来し、原発性硬化性胆管炎、肝内結石や肝吸虫では慢性炎症が発癌を惹起すると考えられている。この慢性炎症やウイルス性肝炎などは発癌の second hit としての役割も果たすと考えられ、それらが組み合わさることによる発癌の過程が推測されている<sup>4)</sup>。原発性硬化性胆管炎、肝内結石や肝吸虫などに起因する胆管癌症例の手術標本の病理学的検索によると、胆管の慢性炎症像に加えて biliary intraepithelial neoplasia や intraductal papillary neoplasm of the bile duct などの前癌病変あるいは早期癌、さらに浸潤性胆管癌の像がみられることが報告されている<sup>12-15)</sup>。これらの所見は、胆管癌の多段階発癌の過程を示していると考えられている。

## II. 本件事業場における胆管癌症例

現在までに大阪の本件事業場の元あるいは現従業員に発生した胆管癌は17例に確認されている。厚生労働省

の報告<sup>1)</sup>の時点での胆管癌16例を基に、1991年4月以降(現社屋に移転)に校正印刷部門に在籍した男性労働者70人を観察集団とした胆管癌の罹患リスクを算出すると、日本人男性の平均罹患率の1,225.4倍(95%信頼区間700.2-1,989.6)であり、極めて高い罹患リスクであった。この胆管癌17例全員が本件事業場の校正印刷部門に勤務しており、他の部門勤務者では胆管癌の発症はみられなかった。この17例が勤務していた際、インクの洗浄剤として多量のDCM, DCP, 1,1,1-トリクロロメタンなどの有機溶剤を含む多くの化学物質が使用されていた。厚生労働省の報告<sup>1)</sup>などによると、この17例全員が曝露した有機溶剤はDCPであり、17例中11例がDCMにも曝露していた。また、独立行政法人労働安全衛生総合研究所の報告<sup>16)</sup>によると、当時の空調システムを想定した模擬実験では排気量は多かったものの還流率が56%に達しており、汚染された空気が循環するため同作業室は極めて悪い換気状況にあったことが高濃度曝露につながったと予想されている。また、模擬作業を行ったところ、個人曝露はDCM 130~360 ppm, DCP 60~210 ppm であり、これは米国産業衛生専門家会議(ACGIH)<sup>17)</sup>の8時間平均許容濃度(DCM 50 ppm, DCP 10 ppm)のそれぞれ2.6~7.2倍、6~21倍程度の曝露であったと報告されている。

本件における胆管癌17例の診断時年齢は25~45歳と、通常の胆管癌の好発年齢(70歳台)と大きく異なる。われわれが以前に17例中の1例を報告しているが<sup>18)</sup>、これら17例の胆管癌は腫瘍形成性肝内胆管癌、胆管内発育型胆管癌や乳頭型肝外胆管癌などであった(図1)。また、主腫瘍以外の胆管の慢性傷害像や前癌病変がみられる症例があることが特徴であった。このことから、有機溶剤などによる化学物質が胆管癌発癌に関与した可能性が推測されている。なお、背景肝が観察できた全例で、肝硬変や進行性の肝実質病変はみられなかった。

一方、本件事業場ではこれらの有機溶剤に加えて多くの化学物質が使用されていたが、使用された化学物質のすべてが同定されたわけではなく、使用された化学物質の観点からの正確な原因の追究は困難な状況にある。

## III. DCM・DCPと発癌

本件事業場での胆管癌発症に最も関与した可能性が高いと考えられている化学物質がDCMとDCPである。

ヒトおよび動物におけるDCMの代謝にはCYP2E1が関与するCYP経路とGSTT1-1が関与するグルタチオンS-転移酵素(GST)経路が存在する。低濃度曝露では、主にCYP経路で代謝され、高濃度曝露ではCYP経路が飽和するため、GST経路が活性化される。GST経路



管癌の職業歴に関する調査」がプロジェクト研究として開始されており、胆管癌の危険因子になり得る化学物質の使用歴などについて検討することとなっている。さらに、今回の事例は胆管癌に限らず種々の癌や疾患における環境因子の重要性について改めて示したものと考えられる。

#### 文 献

- 1) 厚生労働省:「印刷事業場で発生した胆管がんの業務上外に関する検討会」報告書, 化学物質ばく露と胆管がん発症との因果関係について～大阪の印刷事業場の症例からの検討～, 2013.
- 2) Parkin DM, Ohshima H, Srivatanakul P, *et al*: Cholangiocarcinoma: epidemiology, mechanisms of carcinogenesis and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2 (6): 537-544, 1993.
- 3) Shaib Y and El-Serag HB: The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 24(2): 115-125, 2004.
- 4) Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, *et al*: Cholangiocarcinoma. *Lancet* 366(9493): 1303-1314, 2005.
- 5) Burak K, Angulo P, Pasha TM, *et al*: Incidence and risk factors for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 99(3): 523-526, 2004.
- 6) Kubo S, Kinoshita H, Hirohashi K, *et al*: Hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma. *World J Surg* 19(4): 637-641, 1995.
- 7) Yamamoto S, Kubo S, Hai S, *et al*: Hepatitis C virus infection as a likely etiology of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Sci* 95(7): 592-595, 2004.
- 8) Shaib YH, El-Serag HB, Davila JA, *et al*: Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a case-control study. *Gastroenterology* 128(3): 620-626, 2005.
- 9) Tyson GL and El-Serag HB: Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology* 54(1): 173-184, 2011.
- 10) IARC (International Agency for Research on Cancer): List of classification by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans, Volume 1 to 105, 2012. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>
- 11) United Nations Economic Commission for Europe: Chapter 3.6, carcinogenicity, part 3, Health hazards. Globally harmonized system of classification and labeling of chemicals (GHS), 3rd revised edition, 2009. [http://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/ghs\\_rev03/03files\\_e.html](http://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev03/03files_e.html)
- 12) World Health Organization Classifications of Tumours: International Agency for Research on Cancer (IARC). WHO classification of tumours of the digestive system (eds by Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, *et al*), 4th Ed, Lyon, 2010, pp195-278.
- 13) Zen Y, Sasaki M, Fujii T, *et al*: Different expression patterns of mucin core proteins and cytokeratins during intrahepatic cholangiocarcinogenesis from biliary intraepithelial neoplasia and intraductal papillary neoplasm of the bile duct—an immunohistochemical study of 110 cases of hepatolithiasis. *J Hepatol* 44(2): 350-358, 2006.
- 14) Zen Y, Adsay NV, Bardadin K, *et al*: Biliary intraepithelial neoplasia: an international interobserver agreement study and proposal for diagnostic criteria. *Mod Pathol* 20(6): 701-709, 2007.
- 15) Itatsu K, Zen Y, Ohira S, *et al*: Immunohistochemical analysis of the progression of flat and papillary preneoplastic lesions in intrahepatic cholangiocarcinogenesis in hepatolithiasis. *Liver Int* 27(9): 1174-1184, 2007.
- 16) 独立行政法人労働安全衛生総合研究所: 災害調査報告書 A-2012-02 大阪府の印刷工場における疾病災害, 2012.
- 17) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH®): 2012 TLVs® and BEIs®. 1st Ed, ACGIH, Cincinnati, 2012. (ISBN 978-1-607260-48-6)
- 18) 真弓勝志, 半羽宏之, 広橋一裕・他: 診断困難であった巨大肝腫瘍の1例. 映像情報 30(20): 1270-1272, 1998.
- 19) WHO International Agency for Research on Cancer: IARC monographs on the evaluation of carcinogen risks to humans, vol 71, Re-evaluation of some organic chemical, hydrazine and hydrogen peroxide, Lyon, France, 1999.
- 20) National Toxicology Program: Toxicology and carcinogenesis studies of dichloromethane (methylene chloride) (CAS No. 75-09-2) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser* 306: 1-208, 1986.
- 21) Burek JD, Nitschke KD, Bell TJ, *et al*: Methylene chloride: a two-year inhalation toxicity and oncogenicity study in rats and hamsters. *Fundam Appl Toxicol* 4(1): 30-47, 1984.
- 22) Sherratt PJ, Williams S, Foster J, *et al*: Direct comparison of the nature of mouse and human GST T1-1 and the implications on dichloromethane carcinogenicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 179(2): 89-97, 2002.
- 23) Lanes SF, Cohen A, Rothman KJ, *et al*: Mortality of cellulose fiber production workers. *Scan J Work Environ Health* 16(4): 247-251, 1990.
- 24) Lanes SF, Rothman KJ, Dreyer NA, *et al*: Mortality update of cellulose fiber production workers. *Scan J Work Environ Health* 19(6): 426-428, 1993.
- 25) US EPA: Toxicological review of dichloromethane (methylene chloride) (CAS No. 75-09-2), In support of summary information on the Integrated Risk Information System (IRIS), EPA/635/R-10/003F, 2011.
- 26) National Toxicology Program: NTP Toxicology and carcinogenesis studies of 1,2-dichloropropane (propylene dichloride) (CAS No. 78-87-5) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser* 263: 1-182, 1986.
- 27) 中央労働災害防止協会日本バイオアッセイ研究センター: 1,2-ジクロロプロパンのマウスを用いた吸入によるがん原性試験報告書, 2006.
- 28) 中央労働災害防止協会日本バイオアッセイ研究センター: 1,2-ジクロロプロパンのラットを用いた吸入によるがん原性試験報告書, 2006.

## 胆管癌のリスクファクター

## 化学物質が原因と推測される胆管癌発癌とそのメカニズム

久保 正二<sup>1)</sup>・竹村 茂一<sup>1)</sup>・坂田 親治<sup>1)</sup>・中沼 安二<sup>2)</sup>・圓藤 吟史<sup>3)</sup>

要約：最近、大阪の印刷事業場の元あるいは現従業員から胆管癌が多発している事例が報告され、胆管癌の危険因子として有機溶剤などの化学物質が注目されている。調査や模擬実験の結果、本件事業場では従業員がジクロロメタンや1,2-ジクロロプロパンなどの化学物質に高濃度に曝露されていたことが推定され、とくに1,2-ジクロロプロパンが胆管癌の原因となった可能性が指摘されている。吸入あるいは経皮的に吸収され、血液中に移行したこれらの化学物質が、高濃度の場合、GSTT1-1が局在する胆管上皮細胞で代謝され、その際産生される中間代謝物が発癌に関与している可能性が胆管癌発癌のメカニズムとして推測されている。今後、本件での発癌要因とそのメカニズムの詳細を検討するとともに、胆管癌発癌の要因として種々の化学物質も考慮する必要がある。

Key words：胆管癌，印刷事業場，化学物質

## はじめに

2012年、大阪の印刷事業場の元あるいは現従業員に胆管癌が多発している事例が報告されて以来、ジクロロメタン (dichloromethane : DCM) や1,2-ジクロロプロパン (1,2-dichloropropane : DCP) などの化学物質と胆管癌発癌との関連が問題となっている。厚生労働省による報告書「化学物質ばく露と胆管がん発症との因果関係について～大阪の印刷事業場の症例からの検討～」<sup>1)</sup>が2013年3月に発表され、この事例では①胆管癌は、DCMまたはDCPに長期間、高濃度曝露することにより発症し得ると医学的に推定でき、②本件事業場で発生した胆管癌は、DCPに長期間、高濃度曝露したことが原因で発症した蓋然性が極めて高いことが報告された。そこで、本稿では胆管癌の危険因子やDCMやDCPなどの化学物質と胆管癌発癌の関係に関

しての報告をまとめた。

## I. 胆管癌の危険因子

胆管癌の危険因子には原発性硬化性胆管炎、膵・胆管合流異常、肝内結石症、肝吸虫 (*Clonorchis sinensis* や *Opisthorchis viverrini*) やニトロソアミンなどの化学物質が知られている<sup>2-6)</sup>。その他に、炎症性腸疾患、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、HIVウイルス、肝硬変、糖尿病、肥満、アルコール多飲、喫煙などが危険因子として報告されている<sup>7-9)</sup>。それらに加えて International Agency for Research on Cancer (IARC)<sup>10)</sup>によると、アフラトキシン、経口避妊薬、プルトニウム、トトロラストも危険因子として報告されている。

一方、IARCにおいて印刷工程、カーボンブラック、ニトロソ化合物は group 2B (possibly carcinogenic to humans) に分類されているが、咽頭・咽頭癌、膀胱癌、腎癌、白血病の報告はみられるものの、現在までに胆管癌の報告例はみられない。

本件事業場で用いられていた DCM, DCP および 1,1,1-トリクロロエタンは Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemical<sup>11)</sup>によると、category 2 (suspected human carcinogens) に

Cholangiocarcinoma Suspected to be Induced Chemically and its Mechanism

Shoji Kubo et al

- 1) 大阪市立大学大学院肝胆膵外科学 (〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町1-4-3)
- 2) 金沢大学医薬保健研究域医学系形態機能病理学
- 3) 大阪市立大学大学院産業医学

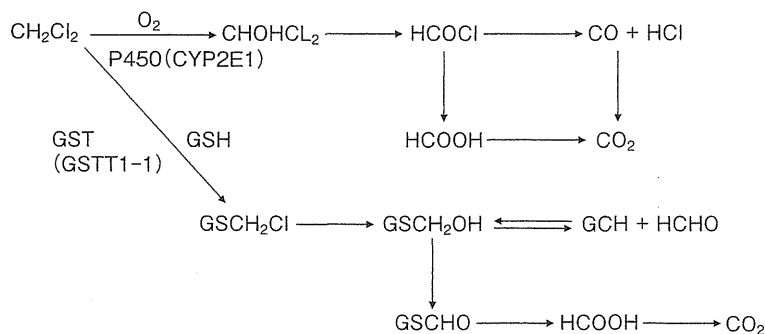


図 1 ジクロロメタンの代謝経路 (文献 24 より一部改変)

分類され, IARC によると DCM は group 2B (possibly carcinogenic to humans) に分類されている。

## II. ジクロロメタンと発癌

ヒトおよび動物における DCM の代謝には CYP2E1 が関与する CYP 経路と GSTT1-1 が関与するグルタチオン S-転移酵素 (GST) 経路が存在する。低濃度曝露では, 主に CYP 経路で代謝され, 高濃度曝露では CYP 経路が飽和するため, GST 経路が活性化する。GST 経路では DCM はグルタチオン抱合されて S-(クロロメチル) グルタチオンとなり, さらにホルムアルデヒド, ギ酸を経て二酸化炭素に代謝される (図 1)。動物実験においては, DCM が GST 経路において代謝された際に生じる中間代謝物である S-(クロロメチル) グルタチオンやホルムアルデヒドが DNA 損傷を引き起こし, 発癌に至るメカニズムが考えられている。マウスにおける DCM 吸入曝露試験では, 肺胞・気管支腺腫, 肝細胞癌, 肝細胞腺腫が用量依存的に増加したと報告されている<sup>12)</sup>。一方, ラットにおいても乳腺線維腺腫や肝臓の腫瘍結節や肝細胞癌がやや増加傾向にあったものの, 用量依存性はなかったと報告されている<sup>12)</sup>。なお, ハムスターの吸入曝露試験では腫瘍の有意な発生増加はみられなかった<sup>13)</sup>。これらの違いは GST 経路の活性の種差によるものと考えられている。ヒト肝臓組織切片を用いた GSTT1-1 の免疫組織化学的研究によると, GSTT1-1 は胆管上皮細胞と門脈周辺部の肝細胞で最も高く発現し, とくに胆管上皮細胞では核内に, 肝細胞では核内または細胞質内に観察されたと報告されている<sup>14)</sup>。

疫学研究においては, Lanes らが米国の三酢酸セルロース繊維工場で, 高濃度の DCM に曝露した労働者のコホート研究を報告している。この研究では, 肝癌と胆管癌の標準化死亡比が 5.75 (95%信頼区間 1.82~13.78) であり, 肝癌 (1 例) と胆管癌 (3 例) のリス

クが高かったことが指摘された<sup>15)</sup>。しかし, その後の Lanes らによる追跡調査の結果では肝癌と胆管癌発生の有意性は消失している<sup>16)</sup>。

以上の結果や U.S. Environmental Protection Agency からの報告 (2011 年)<sup>17)</sup>などを勘案して, 血液中に移行した DCM は, 高濃度の場合, GSTT1-1 が局在する胆管上皮細胞で代謝されるが, その際産生される中間代謝物が発癌に関与している可能性が推測されている。

## III. 1,2-ジクロロプロパンと発癌

DCP の代謝には CYP2E1 が関与することは明らかにされているが, GST の関与に関しては不明である。マウスにおける DCP の強制経口投与試験において, 肝細胞腺腫と肝細胞癌の発生率が有意に増加しており, 肝細胞腺腫の発生には用量相関があると報告されている<sup>18)</sup>。ラットにおける強制経口投与試験においては, 明確な発癌性を示す結果は得られていない<sup>18)</sup>。日本バイオアッセイ研究センターは DCP のマウスに対する吸入曝露試験において, 雄ではハーダー腺腫の発生増加, 雌では細気管支-肺胞上皮癌を含む肺腫瘍の発生増加が認められたと報告している<sup>19)</sup>。また, ラットに対する DCP の吸入曝露試験において鼻腔扁平上皮乳頭腫の発生増加が容量依存性に認められたとも報告している<sup>20)</sup>。以上の結果は, DCP の癌原性を示唆あるいは示すものと考えられる。一方, 現在までにヒトにおける DCP の疫学研究はみられない。厚生労働省の報告書<sup>1)</sup>では, DCP と分子構造が類似している 1,2-ジクロロエタンや 1,2-ジクロロプロモエタンの研究から, DCP においても高濃度曝露による CYP 経路が飽和し, GST 経路が活性化すること, GST 経路において GSTT1-1 により DCP はグルタチオン抱合され, グルタチオン抱合体が生じること, さらにグルタチオン抱合体がエピスルフォニウムイオンに変換されて,



その一部がDNAと反応してDNA付加体となり、DNA損傷を引き起こすことが推測されている。このようにDCPに関しては明らかにされていない事項が多く、今後の研究が必要である。

#### IV. 本件事業場における胆管癌症例

現在までに本件事業場の元あるいは現従業員に発生した胆管癌症例は17例に達している。この17例はいずれも本件事業場の校正印刷部門に勤務しており、その際、インクの洗浄剤として多量のDCM, DCP, 1,2,3-トリクロロメタンなどの多くの有機溶剤を含む化学物質が使用されていた。厚生労働省の報告<sup>1)</sup>によると、この17例全員が曝露した化学物質はDCPであり、そのうち11例がDCMにも曝露していた。また、独立行政法人労働安全衛生総合研究所の報告<sup>2)</sup>によると、当時の空調システムを想定した模擬実験では排気量は多かったものの還流率が56%に達しており、汚染された空気が循環するため同作業室は極めて悪い換気状況にあり、それが高濃度曝露につながったと推測されている。また、模擬作業を行ったところ、個人曝露はDCMが130~360 ppm, DCPが60~210 ppmであり、これは米国産業衛生専門家会議 (ACGIH)<sup>22)</sup>の8時間平均許容濃度 (DCM 50 ppm, DCP 10 ppm)のそれぞれ2.6~7.2倍, 6~21倍の曝露であった。実際の洗浄作業で使用されていた有機溶剤の使用量がこの模擬実験より多いとすれば、従業員の曝露量はさらに高かったと推測される。厚生労働省によると、DCPについてはその使用期間 (おおむね15年) を通して150 ppmを超える高濃度であったと推測され、DCM (おおむね3年) については特定の作業場所における環境濃度や洗浄作業時においては400 ppmを超える高濃度であったと推測されると報告されている。

本件事業場関連胆管癌患者は17例で、それらは腫瘤形成性肝内胆管癌、胆管内発育型胆管癌、乳頭型肝外胆管癌などであった。また、著者が以前に経験した症例<sup>23)</sup>を含めて観察しえた切除標本では胆管の慢性傷害像や前癌病変がみられている。一方、背景肝には肝硬変や進行性の肝実質病変はみられなかったと報告されている。

#### V. 今後の課題

厚生労働省の報告<sup>1)</sup>では、本件事業場に多発した胆管癌はDCPが原因で発症した「蓋然性が極めて高い」とされている。しかし、同時にこのことはDCPが原

因であると断定されていないことを示している。すなわち、本件事業場で使用された化学物質の成分の詳細は同定されておらず、また、DCMやDCPなどの化学物質と胆管癌発症との関係について、過去の種々の報告から推定しているにすぎない。当時使用された溶剤が取得できない現在、本件の真の実態解明は極めて困難であると考えられる。

一方、今回の事例は化学物質が胆管癌の強力な発癌要因となりうる可能性を示しており、種々の化学物質と胆管癌との関係についての検討が必要であると考えられる。現在、日本肝胆膵外科学会では「若年者胆道癌の発症要因に関する研究」が、日本胆道学会では「胆管癌の職業歴に関する調査」がプロジェクト研究として開始されており、胆管癌の危険因子になりうる化学物質について検討することとなっている。さらに、今回の事例は胆管癌に限らず、種々のがんや疾患における環境因子の重要性について示したものと見える。

#### 参考文献

- 1) 厚生労働省：「印刷事業場で発生した胆管がんの業務上外に関する検討会」報告書、化学物質ばく露と胆管がん発症との因果関係について～大阪の印刷事業場の症例からの検討～。2013。
- 2) Parkin DM, Ohshima H, Srivatanakul P, et al. : Cholangiocarcinoma : epidemiology, mechanisms of carcinogenesis and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prevention* 2 : 537-544, 1993.
- 3) Shaib, El-Serag HB : The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 24 : 115-125, 2004.
- 4) Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, et al. : Cholangiocarcinoma. *Lancet* 366 : 1303-1314, 2005.
- 5) Burak K, Angulo P, Pasha TM, et al. : Incidence and risk factors for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 99 : 523-526, 2004.
- 6) Kubo S, Kinoshita H, Hirohashi K, et al. : Hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma. *World J Surg* 19 : 637-641, 1995.
- 7) Yamamoto S, Kubo S, Hai S, et al. : Hepatitis C virus infection as a likely etiology of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Sci* 95 : 592-595, 2004.
- 8) Shaib YH, El-Serag HB, Davila JA, et al. : Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States : a case-control study. *Gastroenterology* 128 : 620-626, 2005.
- 9) Tyson GL, El-Serag HB : Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology* 54 : 173-184, 2011.
- 10) IARC (International Agency for Research on Cancer). List of classification by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans, Volume 1 to 105, 2012.

<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>

- 11) United Nations Economic Commission for Europe. Chapter 3.6 : carcinogenicity, part 3 : Health hazards. Globally harmonized system of classification and labeling of chemicals (GHS). Third revised edition. [http://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/ghs\\_rev03/03files\\_e.html](http://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev03/03files_e.html)
- 12) NTP (National Toxicology Program). Toxicology and carcinogenesis studies of dichloromethane (methylene chloride) (CAS No.75-09-2) in F344/N rats and B6C3Fi mice (inhalation studies). Natl Toxicol Program Tech Rep Ser **306** : 1-208, 1986.
- 13) Burek JD, Nitschke KD, Bell TJ, et al. : Methylene chloride : a two-year inhalation toxicity and oncogenicity study in rats and hamsters. *Fundam Appl Toxicol* **4** : 30-47, 1984.
- 14) Sherratt PJ, Williams S, Foster J, et al. : Direct comparison of the nature of mouse and human GST T1-1 and the implications on dichloromethane carcinogenicity. *Toxicol Appl Pharmacol* **179** : 89-97, 2002.
- 15) Lanes SF, Cohen A, Rothman KJ, et al. : Mortality of cellulose fiber production workers. *Scan J Work Environ Health* **16** : 247-251, 1990.
- 16) Lanes SF, Rothman KJ, Dreyer NA, et al. : Mortality update of cellulose fiber production workers. *Scan J Work Environ Health* **19** : 426-428, 1993.
- 17) U. S. EPA. Toxicological review of dichloromethane (methylene chloride) (CAS No. 75-09-2) : In support of summary information on the Integrated Risk Information System (IRIS). 2011, EPA/635/R-10/003F
- 18) NTP (National Toxicology Program). NTP Toxicology and carcinogenesis studies of 1,2-dichloropropane (propylene dichloride) (CAS No.78-87-5) in F344/N rats and B6C3Fi mice (gavage studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser* **263** : 1-182, 1986.
- 19) 中央労働災害防止協会日本バイオアッセイ研究センター : 1,2-ジクロロプロパンのマウスを用いた吸入によるがん原性試験報告書, 2006.
- 20) 中央労働災害防止協会日本バイオアッセイ研究センター : 1,2-ジクロロプロパンのラットを用いた吸入によるがん原性試験報告書, 2006.
- 21) 独立行政法人労働安全衛生総合研究所 : 災害調査報告書 A-2012-02 大阪府の印刷工場における疾病災害, 2012.
- 22) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH®) : 2012 TLVs® and BEIs®, Cincinnati, ACGIH, 2012. (ISBN 978-1-607260-48-6).
- 23) 真弓勝志, 半羽宏之, 広橋一裕, ほか : 診断困難であった巨大肝腫瘍の一例. *映像情報* **30** : 1270-1272, 1998.
- 24) IARC monographs on the evaluation of carcinogen risks to humans volume 71, Re-evaluation of some organic chemical, hydrazine, and hydrogen peroxide. 1999.

\* \* \*

## 最近の話題 胆管癌の集団発生

Outbreak of cholangiocarcinoma

久保 正二\* 竹村 茂一\*\* 坂田 親治\*\* 中沼 安二\*\*\* 圓藤 吟史\*<sup>4</sup>  
Shoji Kubo Shigekazu Takemura Chikaharu Sakata Yasumi Nakanuma Ginji Endo

●要旨●最近、有機溶剤などの化学物質が原因と推測された胆管癌の集団発生事例が報告されている。本件事業場では、従業員がジクロロメタンや1,2-ジクロロプロパンなどの化学物質に高濃度に曝露されていたことが推定されている。吸入あるいは経皮的に吸収され、血液中に移行したこれらの化学物質が、高濃度の場合、GSTT1-1が局在する胆管上皮細胞で代謝され、その際産生される中間代謝物が発癌に関与している可能性が指摘されている。本件は胆管癌発癌の要因やメカニズムを検討する際に、種々の化学物質も考慮する必要があることを示している。

●key words●胆管癌 印刷事業場 化学物質 有機溶剤

### はじめに

昨年、大阪の印刷事業場の元あるいは現従業員に胆管癌が多発している事例が報告された。現在までに明らかとなっている患者は17例である(2013年4月末現在)。厚生労働省による「印刷事業場で発生した胆管がんの業務上外に関する検討会」報告書である「化学物質ばく露と胆管がん発症との因果関係について：大阪の印刷事業場の症例からの検討」<sup>1)</sup>が2013年3月に発表されたが、そのなかで今回の事例では、①胆管癌は、ジクロロメタン(dichloromethane; DCM)または1,2-ジクロロプロパン(1,2-dichloropropane; DCP)に長期間、高濃度曝露することにより発症し得ると医学的に推定でき、②本件事業場で発生した胆管癌は、DCPに長期間、高濃度曝露したことが原因で発症した蓋然性がきわめて高いことが報告された。本件にみられたような比較的若年者にきわめて高い頻度で発生し、DCMやDCPなどの化学物質が原因と

推定される胆管癌は、世界的にも類をみない。そこで本稿では、本事例での症例の特徴を踏まえて、DCMやDCPなどの有機溶剤と胆管癌発癌の関係についての報告をまとめた。

### 胆管癌の危険因子

胆管癌の危険因子には、原発性硬化性胆管炎、膵・胆管合流異常、肝内結石、肝吸虫(*Clonorchis sinensis*や*Opisthorchis viverrini*)やニトロソアミンなどの化学物質がある<sup>2)~6)</sup>。その他に、炎症性腸疾患、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、HIVウイルス、肝硬変、糖尿病、肥満、アルコール多飲、喫煙などが危険因子として報告されている<sup>7)~9)</sup>。International Agency for Research on Cancer (IARC)<sup>10)</sup>によると、アフラトキシン、経口避妊薬、プルトニウム、トトラストも危険因子として報告されている。

一方、IARC<sup>10)</sup>において印刷工程、カーボンブラック、ニトロソ化合物はgroup 2B (possible carcinogenicity)に分類されているが、咽頭・咽頭癌、膀胱癌、腎癌、白血病の報告はみられるものの、現在までに胆管癌の報告例はみられない。

本件事業場で用いられていたDCM、DCPおよび1,1,1-トリクロロエタンはGlobally Harmonized

\* 大阪市立大学大学院医学研究科肝胆脾外科学病院教授  
同講師

\*\* 金沢大学大学院医学系研究科形態機能病理学教授

\*\*\* 大阪市立大学大学院医学研究科産業医学・都市環境医学教授



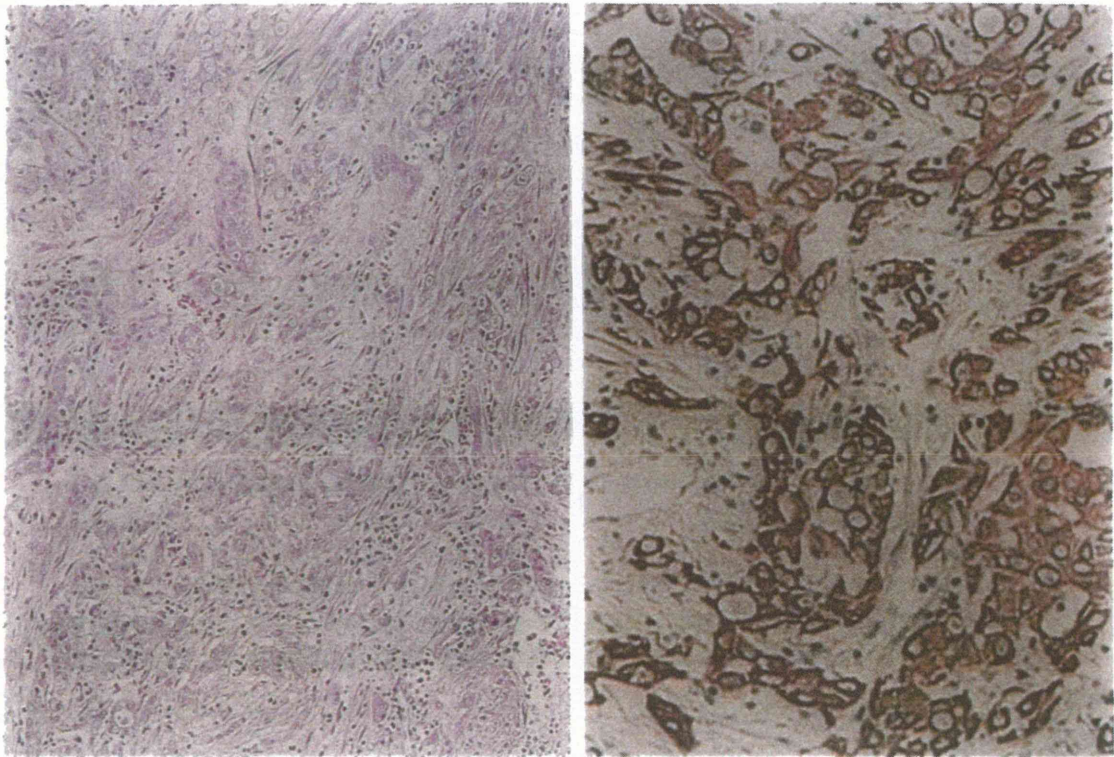


図1 胆管癌症例の病理組織所見  
低分化型腺癌 (a) で cytokeratin 7 の発現 (b) がみられる

System of Classification and Labelling of Chemicals<sup>11)</sup>によると, category 2 (suspected human carcinogens) に分類され, IARC<sup>10)</sup>によると DCM は group 2B に分類されている。

### 本件事業場における胆管癌症例

現在までに大阪の印刷事業場の元あるいは現従業員に発生した胆管癌は17例に確認されている。この17例はその事業場の校正印刷部門に勤務していた。なお, 厚生労働省の報告<sup>1)</sup>の時点での胆管癌16例をもとに, 平成3年4月以降(現社屋に移転)に校正印刷部門に在籍した男性労働者70名を観察集団とした胆管癌の罹患リスクを算出すると, 日本人男性の平均罹患率の1,225.4倍(95%信頼区間700.2~1,989.6)であり, きわめて高い罹患リスクとなる。この胆管癌患者17例が勤務していた際, インクの洗浄剤として多量のDCM, DCP1, 1,2,3-トリクロロメタンなどの多くの有機溶剤を含む化学物質が使用されていた。厚生労働省の報告<sup>1)</sup>によると, この17例全員が曝露した化学物質はDCPであり, そのうち11例がDCMにも曝露していた。また, 独立行政法人労働安全衛生総合研究所の報告<sup>12)</sup>によると, 当時の空調システムを想定した

模擬実験では排気量は多かったものの還流率が56%に達しており, 汚染された空気が循環するため同作業室はきわめて悪い換気状況にあったことが高濃度曝露につながったと予想されている。また, 模擬作業を行ったところ, 個人曝露はDCMが130~360ppm, DCPが60~210ppmであり, これは米国産業衛生専門家会議(ACGIH)<sup>13)</sup>の8時間平均許容濃度(DCM 50ppm, DCP 10ppm)のそれぞれ2.6~7.2倍, 6~21倍程度の曝露であった。実際の洗浄作業で使用されていた有機溶剤の使用量がこの模擬実験より多いとすれば, 従業員の曝露量はさらに高かったと予想される。厚生労働省によると, DCPについてはその使用期間(おおむね15年)を通して150ppmを超える高濃度であったと推測され, DCM(おおむね3年)については特定の作業場所における環境濃度や洗浄作業時においては400ppmを超える高濃度であったと推測されると報告されている。

本件における胆管癌17例の診断時年齢は25~45歳と, 通常の胆管癌の好発年齢(70歳代)と大きく異なる。筆者らが以前に症例を報告しているが<sup>14)</sup>, これらの胆管癌は腫瘍形成性肝内胆管癌, 胆管内発育型胆管癌や乳頭型肝外胆管癌などであった(図1)。また, 主腫瘍以外の胆管の慢性傷害像や前癌病変がみられる