



図2 ジクロロメタンの代謝経路

症例があることが特徴である。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。

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経路が活性化される。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2)。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。実際、マウスにおけるDCM吸入曝露試験では、肺胞・気管支腺癌、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¹⁵⁾。一方、ラットにおいても乳腺線維腺腫や肝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¹⁵⁾。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¹⁶⁾。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もっとも高く発現し、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¹⁷⁾。

一方、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がみられ、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を報告した¹⁸⁾。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¹⁹⁾。

以上の結果やU.S. Environmental Protection Agencyからの報告(2011年)²⁰⁾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。

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²¹⁾。ラットにおける強制経口投与試験において、明らかな発癌性を示す結果は得られていない²¹⁾。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、雄ではハーダー腺腺腫の発生増加、雌では細気管支-肺胞上皮癌を含む肺腺腫の発生増加が認められたと報告している²²⁾。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用量依存性に認められたと報告している²³⁾。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ている。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¹⁾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損傷を引き起こすと推定されている。なお、DCPに関しては明らかにされていない事項が多く、今後の研究が待たれる。

今後の課題

厚生労働省の報告¹⁾では、本件事業場における胆管癌はDCPが原因で発症した「蓋然性がきわめて高い」とされている。しかし、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詳細は同定されおらず、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報告から推定しているにすぎない。一方、本件は化学物質が胆管癌の強力な発癌要因となり得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検討する必要がある。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。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, D. M., Ohshima, H., Srivatanakul, P. and Vatanasapt, V.: Cholangiocarcinoma: Epidemiology, mechanisms of carcinogenesis and prevention. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2: 537~544. 1993.
- 3) Shaib, Y. and El-Serag, H. B.: The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin. Liver Dis.*, 24: 115~125. 2004.

- 4) Khan, S. A., Thomas, H. C., Davidson, B. R. and Taylor-Robinson, S. D.: Cholangiocarcinoma. *Lancet*, 366: 1303~1314. 2005.
- 5) Burak, K., Angulo, P., Pasha, T. M., Egan, K., Petz, J. and Lindor, K. D.: Incidence and risk factors for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Am. J. Gastroenterol.* 99: 523~526, 2004.
- 6) Kubo, S., Kinoshita, H., Hirohashi, K. and Hamba, H.: Hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma. *World J. Surg.* 19: 637~641. 1995.
- 7) Yamamoto, S., Kubo, S., Hai, S., Uenishi, T., Yamamoto, T., Shuto, T., Takemura, S., Tanaka, H., Yamazaki, O., Hirohashi, K. and Tanaka, T.: Hepatitis C virus infection as a likely etiology of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Sci.*, 95: 592~595, 2004.
- 8) Shaib, Y. H., El-Serag, H. B., Davila, J. A., Morgan, R. and McGlynn, K. A.: Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: A case-control study. *Gastroenterology*, 128: 620~626. 2005.
- 9) Tyson, G. L. and El-Serag, H. B.: Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology*, 54: 173~184. 2011.
- 10) IARC (International Agency for Research on Cancer): List of classifications 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.
http://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev03/03files_e.html
- 12) 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。
- 13) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH[®]): 2012 TLVs[®] and BEIs[®]. Cincinnati. ACGIH. 2012.
- 14) 真弓勝志, 半羽宏之, 広橋一裕, 久保正二, 田中宏, 上田正直, 池辺孝, 木下博明, 若狭研一: 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.
- 15) NTP (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.
- 16) Burek, J. D., Nitschke, K. D., Bell, T. J., Wackerle, D. L., Childs, R. C., Beyer, J. E., Dittenber, D. A., Rampy, L. W. and McKenna, M. J.: Methylene chloride: A two-year inhalation toxicity and oncogenicity study in rats and hamsters. *Fundam. Appl. Toxicol.* 4: 30~47. 1984.
- 17) Sherratt, P. J., Williams, S., Foster, J., Kernoha, N., Green, T. and Hayes, J. D.: 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.
- 18) Lanes, S. F., Cohen, A., Rothman, K. J., Dreyer, N. A. and Soden, K. J. : Mortality of cellulose fiber production workers. *Scan. J. Work Environ. Health*, 16 : 247~251, 1990.
- 19) Lanes, S. F., Rothman, K. J., Dreyer, N. A. and Soden, K. J. : Mortality update of cellulose fiber production workers. *Scan. J. Work Environ. Health*, 19 : 426~428, 1993.
- 20) 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). EPA/635/R-10/003F, 2011.
- 21) 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 B6C3F1 mice (gavage studies). *Natl. Toxicol. Program Tech. Rep. Ser.*, 263 : 1~182, 1986.
- 22) 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.
- 23) 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.
- 24) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans : Volume 71. Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. 1999.



定価2,520円 (本体2,400円+税)

1. 食道癌手術
..... 慶應義塾大学医学部外科 竹内 裕也
2. 胃癌手術
..... 京都府立医科大学大学院医学研究科
消化器外科 窪田 健
3. 大腸癌手術：下部進行直腸癌における術中側方センチネルリンパ節生検と側方郭清
..... 大阪府立成人病センター消化器外科 大植 雅之
4. 肝臓癌手術：肝臓治療におけるナビゲーションサージャリーの現状と展望
..... 東京大学大学院医学系研究科
肝胆臓外科・人工臓器移植外科 三瀬 祥弘
5. 肝門部胆管癌手術
..... 名古屋大学大学院医学系研究科
腫瘍外科 伊神 剛
6. 膵臓癌手術
..... 東京医科大学八王子医療センター
消化器外科・移植外科 千葉 斉一
7. 鏡視下手術における image guided surgery : 大腸癌に対する multi-image 三次元仮想画像の応用
..... 大阪大学大学院医学系研究科
消化器外科学 竹政伊知朗
8. 鏡視下手術：肝胆膵領域
..... 昭和大学医学部消化器・一般外科 青木 武士

印刷労働者胆管癌多発事例について思うこと

大阪市立大学大学院肝胆膵外科学

久保 正二

昨年5月、印刷会社S事業場の比較的若年の従業員に胆管癌が多発しているとの報告がされた。そのS事業場は大阪にあったため、われわれも当該患者を加療した可能性があると考え、これまでの患者を思い浮かべたところ、ある患者が頭をよぎった。30歳代の男性で、肝嚢胞腺癌のような画像所見であったが、病理診断に難渋し、いろいろな検討から最終的に肝内胆管癌と診断された症例であった。治療を行いながら「このような若い方でも胆管癌が発生するのか」と思ったことや、確定診断に困った経緯を症例報告（研究会および論文発表）をしていたことが記憶にあった。そこで、その患者のカルテを取り寄せ、職業欄をみたところ、「オフセット校正印刷」との記載があった。極めて重大なことが起こっていると確信し、本事例について調査、研究を開始した。

S事業場の校正印刷部門に所属し、消息がわかっている現・元従業員は101名で、現在までにそのうち17名に胆管癌が発症している。17名のうち12名に対しては手術が、5名に対しては化学療法などが行われたものの、9名がすでに死亡している。標準化罹患比や標準化死亡比は極めて高く、S事業場の他の部門での胆管癌発症者はみられないことから業務集積性があると考えられる。また、従来から報告されている胆管癌の危険因子はなく、診断時年齢は25歳から45歳と、通常の胆管癌の臨床像と大きく異なっている。

厚生労働省などの報告¹⁾²⁾によると、本事業場の換気状態は悪かったことが推定されており、実際、勤務中に有機溶剤などによる吐き気、頭痛などの急性症状がみられた従業員が少なくなかった。この事業場では多数の化学物質が使用されていた

が、なかでもインクの洗浄剤として1,1,1-トリクロロエタン、ジクロロメタン、1,2-ジクロロプロパンなどが大量に使用されていた。厚生労働省の検討会¹⁾では、本件事業場で発症した胆管癌は、(1)ジクロロメタンまたは1,2-ジクロロプロパンに長期間、高濃度ばく露することにより発症しえると医学的に推定できる、(2)1,2-ジクロロプロパンに長期間、高濃度ばく露したことが原因で発症した蓋然性が極めて高い、と報告されている。実際、International Agency for Research on Cancer (IARC)³⁾ではジクロロメタンはgroup 2B (possibly carcinogens)に分類され、Globally Harmonized System of Classification and Labelling (GHS)⁴⁾では上記3剤がcategory 2 (suspected human carcinogen)に分類されている。また、IARC³⁾によると、印刷工程やカーボンブラックもgroup 2Bに分類されているが、咽頭癌や膀胱癌などの報告はみられるものの、現在までに胆管癌の報告はみられない。また、ジクロロメタンや1,2-ジクロロプロパンを用いたラットやマウスの実験においても胆管癌発生はみられない。したがって、厚生労働省の報告¹⁾のように「蓋然性が極めて高い」と判断され、これら有機溶剤が胆管癌発症に何らかの役割を果たしたことは間違いないと考えられるものの、これらの有機溶剤のみで胆管癌発癌メカニズムがすべて解明されたわけではなく、他の化学物質などが関与した可能性を否定できない。いずれにせよ本事例での胆管癌は化学発癌と考えられるとともに、化学物質が他の癌の発癌要因にもなりうることを示したといえる。われわれの日常生活には種々の化学物質が満ち溢れており、今後、このような観点からの検討がますます必要となる

と考えられる。

この17例の診断時期は1996年から2013年にわたり、また、主として治療に当たった医療機関は13に及んだ。当該患者のうち数名は当科で加療されたため、実際には1病院で1名の患者を加療した状況であった。S事業場に胆管癌が集中発生していたものの、散発的に、異なった医療機関で加療されたため、本事例の発見が遅れたと考えられる。一方、S事業場以外に北海道1名、宮城県2名、愛知県1名、大阪府1名の胆管癌患者が労災認定を受けている。現在、これら22名（S事業場17名、その他5名）の患者の調査や研究を行っている。その際、胆管癌の手術や化学療法などを積極的に行っている医療機関や医師に限られているため、ほとんどの主治医が自分の後輩や仲間であり、それらの先生方に患者のことを伝え、全員が「このような若い方がどうして胆管癌になるのかと思っていた」と言われていた。このことを考えると、医療関係者間の情報交換を緊密に行っていれば、もっと早い時期にこの事例に気づき、胆管癌発症の予防や早期発見が可能であったのではないかと悔やまれる。また、カルテを調べていると、最近のカルテでは職業歴の記載がない場合が少なくない。職業歴などの種々の観点から疾患を考慮し、記載することの重要性を再認識した。

臨床医としての責務を考えると、臨床現場で疑問に思うことがあった際には、いま少し踏み込んで考察すること、論文作成やカルテなどをしっかりと記載すること、さらに横断的に情報を交換することの重要性を、本事例は提起していると考

えられる。

現在、多くの先生方や医療スタッフの積極的な協力のもとに本事例の調査、研究が行われている。できるだけ多くの情報を獲得、解析し、それらを世界的に、あるいは後世に残すことが臨床医としての責務であると考えている。

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～。 <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002x6at.html>, 平成25年9月27日参照
- 2) 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。 <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002ioeh-att/2r9852000002ioik.pdf>, 平成25年9月27日参照
- 3) IARC (International Agency for Research on Cancer): List of classification by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans, Volume 1 to 105. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>, 平成25年9月27日参照
- 4) 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, 平成25年9月27日参照

