

201425020A

平成26年度厚生労働科学研究費補助金
労働安全衛生総合研究事業

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26年度 総括・分担研究~~年度終了~~報告書

主任研究者	圓藤	吟史
分担研究者	河田	則文
	久保	正二
	河野	公一
	祖父江	友孝
	伊藤	ゆり
	西川	秋佳
	久保田	昌詞
	鰐淵	英機

平成27（2015）年5月

研 究 組 織

主任研究者

圓藤 吟史 (大阪市立大学大学院医学研究科産業医学分野)

分担研究者

河田 則文 (大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵病態内科学)

久保 正二 (大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵外科学)

河野 公一 (公益社団法人 関西労働衛生技術センター)

祖父江友孝 (大阪大学大学院医学系研究科社環境医学)

伊藤 ゆり (大阪府立成人病センター・がん予防情報センター・がん疫学)

西川 秋佳 (国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター)

久保田昌詞 (大阪労災病院・勤労者予防医療センター)

鰐淵 英機 (大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学)

研究協力者

林朝茂、佐藤恭子、上原新一郎 (大阪市立大学大学院医学研究科産業医学)

牧内武 (大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学)

歌田真依 (放射線影響研究所疫学部)

大野ゆう子 (大阪大学大学院医学系研究科数理保健学)

竹村茂一、田中肖吾、新川寛二、西岡孝芳、木下正彦、濱野玄弥、伊藤得路 (大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵外科学)

中沼安二 (静岡県立がんセンター病理診断科)

佐藤和則 (金沢大学医学系研究科)

村上善基、川村悦史 (大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵病態内科学)

平田直、曹永晚、小川久美子 (国立医薬品食品衛生研究所 病理部)

佐藤譲、金子麗奈 ((独)労働者健康福祉機構 関東労災病院)

萩原秀紀 ((独)労働者健康福祉機構 関西労災病院)

荒木亮子、砂山藤広 ((独)労働者健康福祉機構 医療企画部)

雑賀公美子 (国立がん研究センター がん予防・検診研究センター検診研究部)

白田寛、雛埜靖弘、松井良友、中川拓士、丸山会里、河野令 (大阪医科大学衛生学公衆衛生学)

池田章子 (大阪府立成人病センターがん予防情報センター特別研究員)

中谷友樹 (立命館大学 歴史都市防災研究所)

魏民、梯アンナ、石井真美、藤岡正喜、武下正憲、下村衣里、山野荘太郎、三島胡桃、房 赫 (大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学)

岡本悦司 (国立保健医療科学院 医療・福祉サービス研究部)

熊谷信二 (産業医科大学産業保健学部安全衛生マネジメント学)

山田憲一 (中央労働災害防止協会・労働衛生調査分析センター)

目 次

I 総括研究年度終了報告

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……………6

研究代表者 圓藤吟史 (大阪市立大学大学院医学研究科産業医学)

研究分担者 河田 則文 (大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵病態内科学)

久保 正二 (大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵外科学)

河野 公一 (公益社団法人 関西労働衛生技術センター)

祖父江友孝 (大阪大学大学院医学系研究科社環境医学)

伊藤 ゆり (大阪府立成人病センター・がん予防情報センター・がん疫学)

西川 秋佳 (国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター)

久保田昌詞 (大阪労災病院・勤労者予防医療センター)

鱒淵 英機 (大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学)

II 分担研究年度終了報告

1. 印刷労働者における従事期間別胆管がん罹患リスク……………18

研究分担者 圓藤吟史 (大阪市立大学大学院医学研究科産業医学)

祖父江友孝 (大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学)

研究協力者 林朝茂、佐藤恭子、上原新一郎(大阪市立大学大学院医学研究科産業医学)

牧内武 (大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学)

歌田真依 (放射線影響研究所疫学部)

大野ゆう子 (大阪大学大学院医学系研究科数理保健学)

2. 職業性胆管癌症例の臨床病理学的研究……………24

研究分担者 久保正二 (大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵外科学)

研究協力者 竹村茂一、田中肖吾、新川寛二、西岡孝芳、木下正彦、濱野玄弥

伊藤得路 (大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵外科学)

中沼安二 (静岡県立がんセンター病理診断科)

佐藤和則 (金沢大学医学系研究科)

3. 胆管がん検診(第3回)の実施……………29

研究分担者 圓藤吟史 (大阪市立大学大学院医学研究科産業医学)

久保正二 (大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵外科学)

河田則文 (大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵病態内科学)

研究協力者 林朝茂、佐藤恭子、上原新一郎 (大阪市立大学大学院医学研究科産業医学)

西岡孝芳、木下正彦、濱野玄弥(大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵外科学)

村上善基、川村悦史 (大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵病態内科学)

4. 労災病院病職歴データベースにおける胆管癌と病職歴との関連～症例対照研究による検討～……………33

研究分担者 久保田昌詞 ((独)労働者健康福祉機構 大阪労災病院)

研究協力者	佐藤譲、金子麗奈（(独)労働者健康福祉機構 関東労災病院） 萩原秀紀（(独)労働者健康福祉機構 関西労災病院） 荒木亮子、砂山藤広（(独)労働者健康福祉機構 医療企画部） 雑賀公美子（国立がん研究センター がん予防・検診研究センター検診研究部）	
5. 大阪府における胆管がん罹患の地理的集積性の検討		46
研究分担者	伊藤ゆり（大阪府立成人病センターがん予防情報センター）	
研究協力者	池田章子（大阪府立成人病センターがん予防情報センター） 中谷友樹（立命館大学歴史都市防災研究所） 林朝茂、佐藤恭子、上原新一郎（大阪市立大学大学院医学研究科産業医学）	
6. 全国印刷健康保険組合 DPC データによる胆管がん受療率		52
研究分担者	圓藤吟史（大阪市立大学大学院医学研究科産業医学）	
研究協力者	岡本悦司（国立保健医療科学院医療・福祉サービス研究部）	
7. ジクロロメタン取扱事業所における作業環境測定結果について		55
研究分担者	河野公一（公益社団法人 関西労働衛生技術センター）	
研究協力者	臼田寛（大阪医科大学 衛生学・公衆衛生学）	
8. 職業性胆管がん患者の化学物質曝露に関する研究		59
研究分担者	圓藤吟史（大阪市立大学大学院医学研究科産業医学）	
研究協力者	熊谷信二（産業医科大学産業保健学部安全衛生マネジメント学） 山田憲一 中央労働災害防止協会・労働衛生調査分析センター・副所長	
9. Dichloromethane 及び 1,2-dichloropropane の混合投与による毒性影響について		65
研究分担者	西川 秋佳（国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター）	
研究協力者	平田 直、曹 永暁、小川 久美子（国立医薬品食品衛生研究所病理部）	
10. 胆管発がんにおける1,2-ジクロロプロパンの修飾作用に関する研究		80
研究分担者	鱒淵 英機 大阪市立大学大学院医学研究科 教授	
研究協力者	魏民、梯アンナ、石井真美、藤岡正喜、武下正憲、下村衣里、山野荘太郎、三島胡桃、房赫（大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学）	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表		90
IV. 研究成果の刊行物・別刷		93

- 1) Sobue T, Utada M, Makiuchi T, Ohno Y, Uehara S, Hayashi T, Sato K, Endo G. Risk of bile duct cancer among printing workers exposed to 1,2-dichloropropane and/or dichloromethane. *J Occup Health*, 2015 Feb 7. [Epub ahead of print]. 106
- 2) Kubo S, Nakanuma Y, Takemura S, Sakata C, Urata Y, Nozawa A, Nishioka T, Kinoshita M, Hamano G, Terajima H, Tachiyama G, Matsumura Y, Yamada T, Tanaka H, Nakamori S, Arimoto A, Kawada N, Fujikawa M, Fujishima H, Sugawara Y, Tanaka S, Toyokawa H, Kuwae Y, Ohsawa M, Uehara S, Sato KK, Hayashi T, Endo G. Case series of 17 patients with cholangiocarcinoma among young adult workers of a printing company in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2014 Jul;21(7):479-88.
- 3) Sato Y, Kubo S, Takemura S, Sugawara Y, Tanaka S, Fujikawa M, Arimoto A, Harada K, Sasaki M, Nakanuma Y. Different carcinogenic process in cholangiocarcinoma cases epidemically developing among workers of a printing company in Japan. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014 Jul 15;7(8):4745-54.
- 4) Kubo S, Kinoshita M, Takemura S, Tanaka S, Shinkawa H, Nishioka T, Hamano G, Ito T, Abue M, Aoki M, Nakagawa K, Unno M, Hijioka S, Fujiyoshi T, Shimizu Y, Mizuguchi T, Shirabe K, Nishie A, Oda Y, Takenaka K, Kobarai T, Hisano T, Saiura A, Numao H, Toda M, Kuwae Y, Nakanuma Y, Endo G. Characteristics of printing company workers newly diagnosed with occupational cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2014 Nov;21(11):809-17.
- 5) Tanaka S, Fukumoto N, Ohno K, Tanaka S, Ohsawa M, Yamamoto T, Nakanuma Y, Kubo S. Cholangiocarcinoma in a middle-aged patient working at a printing company. *Osaka City Med J*. 2014 Jun;60(1):39-44.
- 6) Kubo S, Takemura S, Sakata C, Urata Y, Nishioka T, Nozawa A, Kinoshita M, Hamano G, Nakanuma Y, Endo G. Changes in laboratory test results and diagnostic imaging presentation before the detection of occupational cholangiocarcinoma. *J Occup Health*. 2014;56(4):317-22.
- 7) Kubo S, Matsuzaki K, Seki T, Ohsawa M, Kumagai S, Endo G. Severe acute hepatitis in a printing company worker: A case study. *J Occup Health* 2015;57:87-90.
- 8) Ito Y, Miyashiro I, Ito H, Hosono S, Chihara D, Nakata-Yamada K, Tsukuma H. et al. Long-term survival and conditional survival of cancer patients in Japan using population-based cancer registry data. *Cancer Sci*. 2014;105:1480-6.
- 9) Yamada K, Kumagai S, Nagoya T, Endo G. Chemical exposure levels in printing workers with cholangiocarcinoma. *J Occup Health*. 2014;56(5):332-8.
- 10) Wei M, Fujioka M, Yamano S, Shimomura E, Ishii N, Kakehashi A, Takeshita M,

Wanibuchi H. Determination of Hepatotoxicity and Its Underlying Metabolic Basis of 1,2-dichloropropane in Male Syrian Hamsters and B6C3F1 Mice. *Toxicol Sci*, 2015 (in press).

- 11) Yamada K, Kumagai S, Endo G. Chemical exposure levels in printing workers with cholangiocarcinoma (Second report) *J Occup Health* 2015;57 (in press).
- 12) Takeuchi A, Ogawa Y, Endo Y, Kawai T, Namera A, Yamamuro K, Sumino K, Endo G. Evaluation of urinary cyclohexanediols and cyclohexanol as biomarkers of occupational exposure to cyclohexane. *J Occup Health* 2015;57 (in press).
- 13) 久保正二、竹村茂一、坂田親治、浦田順久、野沢彰紀、西岡孝芳、木下正彦、濱野玄弥、田中肖吾、菅原寧彦、中沼安二、圓藤吟史. 印刷労働者における胆管癌多発事例：新たな職業癌. *日本消化器病学会雑誌* 2014;111:500-509
- 14) 久保正二. 胆管癌におけるトピックス：印刷事業場での胆管癌集中発生を含めて一. *胆膵の病態生理* 2014;0:1-4
- 15) 久保正二、竹村茂一、坂田親治、田中肖吾、中沼安二、圓藤吟史. 印刷労働者に多発した胆管癌. *胆道* 2014;28:763-771
- 16) 中沼安二、角田優子、佐藤保則、久保正二. 職業性暴露（印刷業）による胆管・胆道癌の特徴：病理所見および発癌メカニズムを中心に. *肝胆膵* 2014;69:1079-1085
- 17) 虻江 誠、鈴木雅貴、塚本啓祐、青木 優、久保正二. 印刷会社勤務歴を有する肝内胆管癌の1例. *胆道* 2014;28:696-702
- 18) 金子 麗奈、中崎 奈都子、田川 徹平、大石 千歳、原 浩二、金 民日、草柳 聡、馬場 俊之、小川 正純、佐藤 譲 . 若年性胆管癌の疫学的特徴について—職業性胆管癌調査の予備的解析—. *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi* 111(3) 510-511 2014
- 19) 圓藤 吟史. 職業がんのリスクとその対策. *病理と臨床* 32(6):656-661 2014.6
- 20) 圓藤 吟史. 今日の労働科学の課題—化学物質のリスクアセスメント—. *労働の科学* 69(8): 20-21 2014.8
- 21) 圓藤 吟史. オフセット印刷と胆管がん—新たな職業性疾患の発見—. *JIM* 24(9):.826-827 2014.9
- 22) 圓藤 吟史. 新しい職業がん. *日本医事新報* (4743) 57, 2015.3
- 23) 圓藤 吟史. 新しい化学物質管理. *日本医事新報* (4747) 54, 2015.4
- 24) 圓藤 吟史. 胆管がん 産業保健スタッフがいたら救えたか? *銀杏* 43:1-2,2015
- 25) 中川 圭、片寄 友、石田和之、林 洋毅、森川孝則、吉田 寛、元井冬彦、内藤 剛、久保正二、海野倫明. 印刷業職業性胆管癌に対する化学放射線療法と根治的肝切除の経験. *日本消化器病学会雑誌* (印刷中)

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

研究代表者 圓藤吟史 (大阪市立大学大学院医学研究科産業医学)

研究要旨

胆管がん多発事例のみられた大阪の印刷会社オフセット校正印刷部門の従事者 106 名を対象とし、使用洗浄剤を考慮した従事期間別に標準化罹患比 (SIR) を計算した。従事者コホート全体の SIR は 1132.5 (95%信頼区間 659.7-1813.2)であった。1,2-ジクロロプロパン(DCP)およびジクロロメタン(DCM)累積使用量別の SIR は、概ね DCM、DCP とともに正の量反応関係が観察され、0年、3年、5年のいずれの潜伏期においてもほぼ同様の結果となった。

大阪の印刷事業場の職業性胆管癌 17例および全国での職業性胆管癌 9例の臨床病理学的所見を検討した。胆管癌診断の数年前より γ -GTP 高値などの肝機能異常が見られる症例が多かった。診断時血液検査では、 γ -GTP 高値などの肝機能異常と CA19-9 などの腫瘍マーカーの上昇がみられた。画像診断上、主腫瘍による胆管狭窄を伴わない限局性肝内胆管拡張像が特徴的であった。主腫瘍は腫瘍形成型肝内胆管癌、胆管内発育型肝内胆管癌や乳頭型肝外胆管癌であった。また、広範囲の胆管に前癌病変である biliary intraepithelial neoplasia (BilIN) や intraductal papillary neoplasm of the bile duct (IPNB) がみられ、さらに慢性胆管傷害像や DNA 傷害を示す γ -H2AH 陽性胆管上皮がみられた。本病態は広範囲の DNA 傷害を伴う胆管傷害、BilIN や IPNB 病変を経て浸潤性胆管癌に至る多段階発育を示すと考えられ、そのなかで乳頭状増殖を示す胆管癌 (浸潤性 IPNB) が多くみられることが特徴的であった。

2013年度の胆管がん検診および DCP 業務従事者の健康管理手帳による検診の結果、2名に腹部エコー (肝・胆・胆管に関する異常所見)、肝機能検査 (γ -GPT の上昇など)、腫瘍マーカー (CA19-9、CEA の上昇など) のいずれかに精密検査をすべき異常所見が認められた。

(独)労働者健康福祉機構の入院患者病職歴データベースから近5年間の胆管癌患者男性 624例、女性 444例を抽出し、これらケースに対して、同じく職歴が単一で、性別、年齢、病院、入院時期を一致させた非がん患者をコントロールとする症例対照研究を行った。産業・職業大分類別でいずれの産業、職業とも胆管癌の Odds 比が有意ではなかった。有機溶剤使用推定ありの Odds 比も有意ではなかった。

地理情報システム (Geographic Information System: GIS) を用いて、2004-2007年の大阪府における胆管がん発症例の居住地と大阪の A 事業所との距離の関係について検

討を行った。統計的有意な胆管がん罹患の地理的集積性は認められなかった。

全国印刷工業健康保険組合（印刷けんぽ）の2009年7月～2011年3月請求分DPCデータベースより被保険者と被扶養者の医療資源病名が肝内胆管がん（C221）および肝外胆管がん（C240）を抽出し、全国DPCデータと比較した。21～60歳の胆管がんによるDPC退院数(期待値)が7.79に対し、観察数は17で、標準化退院率比は2.18その95%信頼区間は、0.93-5.09であった。

DCMを取り扱う単位作業所56か所で行われた作業環境測定の結果を検討した。A測定には作業環境管理、B測定には作業員数が影響していることが判明した。

厚生労働省が職業性胆管がんと認定した印刷労働者6人について、使用した化学物質の種類を特定するとともに、各種の情報を基にして曝露濃度を推定した。1日労働時間の時間荷重平均濃度は75-240 ppmと推定された。6人中4人はDCMにも曝露され作業環境中の濃度は0-98 ppm、洗浄作業では0-560 ppm、1日労働時間の時間荷重平均濃度は0-180 ppmと推定された。そのほかの有機溶剤として1,1,1-トリクロロエタン、1,1-ジクロロ-1-フルオロエタン、石油系溶剤をインク除去作業に使っていた。

雄性F344系 *gpt delta* ラットでは、投与に関連した肝臓の重量および組織学的変化は認めなかったが、雄性B6C3F₁系野生型マウスの混合投与群ならびにp53欠損型マウスのDCP単独投与群では、肝臓の絶対及び相対重量の有意な増加が認められ、さらに野生型及びp53欠損型マウスでは、DCP単独及び混合投与群において肝細胞へのグリコーゲン沈着が認められた。

雄性シリアンゴールデンハムスターにイニシエーション処置としてN-nitrosobis(2-oxopropyl) amine (BOP)を投与し、1週間の休薬期間後、15および17週間1,2-DCPを強制胃内投与した。病理組織学的解析の結果、ハムスターの肝内胆管および膵管において前がん病変および腫瘍性病変の発生頻度・発生数に有意な変化が認められなかった。

研究分担者

河田 則文 (大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵病態内科学)

久保 正二 (大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵外科学)

河野 公一 (公益社団法人 関西労働衛生技術センター)

祖父江友孝 (大阪大学大学院医学系研究科社環境医学)

伊藤 ゆり (大阪府立成人病センター・がん予防情報センター・がん疫学)

西川 秋佳 (国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター)

久保田昌詞 (大阪労災病院・勤労者予防医療センター)

鰐淵 英機 (大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学)

A. 研究目的

1. 印刷労働者における従事期間別胆管がん罹患リスク

胆管がん多発事例のみられた印刷会社オフセット校正印刷部門の従事者において、使用洗浄剤を考慮した従事期間別に標準化罹患比 (SIR) を計算した。

2. 職業性胆管癌症例の臨床病理学的研究

大阪の印刷事業場 S 社および全国の印刷事業場でみられた職業性胆管癌の臨床病理学的所見の検討から、その特徴と発癌メカニズムを推定した。

3. 胆管がん検診 (第 3 回) の実施

2013 年度に胆管がん検診を受診しなかった大阪府内の印刷会社 (A 社) のオフセット校正印刷部門の元従業員 (対象外含む) に対して胆管がん検診を 2014 年 8 月～12 月に実施した。

4. 労災病院病職歴データベースにおける胆管癌と病職歴との関連～症例対照研究による検討～

発症リスクとなる疾患を有する症例を除外した胆管癌症例をケースと非がん患者をコントロールとする症例対照研究を行った。

5. 大阪府における胆管がん罹患の地理的集積性の検討

大阪府の某印刷会社 (A 事業所) において、オフセット校正印刷業務に従事した労働者に胆管がんが多発したことが報告されたことを受けて、胆管がんの地理的集積性および胆管がん発症例の居住地と A 事業所との距離の関係について検討を行った。

6. 全国印刷健康保険組合 DPC データによる胆管がん受療率

印刷けんぽの DPC データベースより被保険者と被扶養者の医療資源病名が胆管がん (C21、C240) を抽出し、全国 DPC データと比較した。

7. ジクロロメタン取扱事業所における作業環境測定結果について

ジクロロメタンを取り扱う単位作業所 56 か所で行われた作業環境測定の結果について、作業環境測定結果 (A 測定および B 測定) と管理区分に影響を及ぼす因子の検討を行った。

8. 1,2-ジクロロプロパン (DCP) およびジクロロメタン (DCM) の混合投与による毒性影響について

印刷所従事者に多発した胆管癌との因果関係が示唆されている化合物である、DCP と DCM については、これまでにもラットおよびマウスでの発がん性が検討されているが、種差の存在や投与経路による結果の

変動が見られている。これらの化合物は、それぞれが類似の代謝を経て DNA 傷害性及び発がん性を示すと考えられており、それぞれの代謝酵素の誘導が干渉し合っている可能性が考えられる。本研究では、これらの化合物単独及び混合物の 4 週間強制経口投与による肝臓での遺伝子変異について、雄性 F344 系 *gpt delta* ラット及び雄性 B6C3F₁系マウス（野生型および p53 欠損型）をもちいた *in vivo* 遺伝毒性試験を行い、本剤の毒性発現機序に関するデータを得る事を目的とした。

9. 胆管発がんにおける 1,2-ジクロロプロパンの修飾作用に関する研究

近年、日本の印刷工場において胆管がん多発事例が報告されており、本事例の疫学調査からその原因物質として DCP が指摘されている。DCP の胆管発がん性についてはラットおよびマウスを用いた発がん性試験において陰性であることがすでに報告されているが、胆・膵管発がん高感受性動物であるハムスターを用いた試験系は未だ行われていない。

B. 研究方法

1. 印刷労働者における従事期間別胆管がん罹患リスク

オフセット校正印刷業務に従事した従業員 106 名を対象とし、観察開始は 1985 年 1 月またはそれ以降入社年月、観察終了は 2012 年 12 月またはそれ以前の胆管がん罹患年月とした。期待罹患数の計算には、宮城、山形、福井、長崎の地域がん登録のデータを基にした性年齢別罹患率全国推計値を使用した。対象部位は肝内胆管がん及び肝外胆管がん（1994 年以前は 1551 及び

1561、1995 年以降は C221 及び C240）とした。2 種の洗浄剤（ジクロロメタン[DCM]、1,2-ジクロロプロパン[DCP]）の月ごとの使用量と従事期間から洗浄剤の累積使用量を計算し、累積使用量別に SIR を算出した。潜伏期間は 0 年、3 年、5 年の 3 通りを設定した。

2. 職業性胆管癌症例の臨床病理学的研究

大阪の印刷事業場 S 社の職業性胆管癌 17 例と全国の印刷事業場の職業性胆管癌 9 例の臨床像、臨床検査値、画像診断所見、治療および経過を検討した。切除例においては病理学的検討および免疫組織染色による検討を行った。その結果より、職業性胆管癌の臨床的特徴と発癌メカニズムを推定した。

3. 胆管がん検診（第 3 回）の実施

受診者は検診を希望した元従業員 4 名のうちの 3 名および 2014 年度から大阪市立大学附属病院で実施している 1,2-ジクロロプロパン業務従事者の健康管理手帳による検診に併せて受診した 1 名、合計 4 名であった。

4. 労災病院病職歴データベースにおける胆管癌と病職歴との関連～症例対照研究による検討～

対象は(独)労働者健康福祉機構の入院患者病職歴データベースから近 5 年間の胆管癌患者男性 624 例、女性 444 例を抽出し、これらケースに対して、同じく職歴が単一で、性別、年齢、病院、入院時期を一致させた症例 1068 例をコントロールとした。

5. 大阪府における胆管がん罹患の地理的集積性の検討

地理情報システム（Geographic Information System: GIS）の手法を用い

て、胆管がんの地理的集積性および胆管がん発症例の居住地と A 事業所との距離の関係について検討を行った。

6. 全国印刷健康保険組合 DPC データによる胆管がん受療率

2009年7月～2011年3月請求分DPCレセプトを対象として印刷けんぼのDPCデータベースより被保険者と被扶養者の医療資源病名が肝内胆管がん (C221) および肝外胆管がん (C240) を抽出し、全国DPCデータと比較した。

7. DCM 取扱事業所における作業環境測定結果について

A 測定および B 測定の結果を区分 I と区分 II・III の 2 群に分け、 χ^2 検定を行った。また管理区分を管理区分 1 と管理区分 2・3 の 2 群に分け、 χ^2 検定を行った。

8. DCM 及び DCP の混合投与による毒性影響について

雄性 F344 系 *gpt delta* ラット及び雄性 B6C3F₁ 系マウス (野生型および p53 欠損型) をもちいた *in vivo* 遺伝毒性試験を行った。

9. 胆管発がんにおける DCP の修飾作用に関する研究

ハムスター胆道系および膵管に対する DCP の発がん修飾作用について、ハムスター二段階発がんモデルを用いて検討を行った。雄性シリアンゴールデンハムスターにイニシエーション処置として N-nitrosobis (2-oxopropyl) amine (BOP) を投与し、1 週間の休薬期間後、15 および 17 週間 DCP を強制胃内投与した。

倫理面への配慮)

本研究は「疫学研究に関する倫理指針」に従い、大阪市立大学倫理審査委員会の承認を得て行った。(受付番号 2368)。

症例検討については、患者あるいはご家族の同意を得て行った。

地理的集積性に関する研究は大阪府立成人病センター倫理審査委員会悪性新生物患者登録資料利用検討部会によって、申請内容が審査され承認された (承認番号 12-0007)。地理情報を扱う分析に際しては、インターネット接続のないスタンドアロン環境において行い、分析結果に関しても個人の同定ができない形式で公表を行う。

C. 研究結果

1. 印刷労働者における従事期間別胆管がん罹患リスク

従事者コホート全体 (胆管がん罹患 17 例) の SIR は 113.5 (95%信頼区間 659.7-1813.2) であった。DCP および DCM 累積使用量別の SIR は、概ね DCM、DCP ともに正の量反応関係が観察され、いずれの潜伏期においてもほぼ同様の結果となった。

印刷会社オフセット校正印刷部門の従事者において 1132.5 と極めて高い SIR を観察した。洗浄剤の累積使用量別にみた場合、DCM、DCP ともに累積使用量が多いほど SIR が高い傾向にあった。

2. 職業性胆管癌症例の臨床病理学的研究

胆管癌診断の数年前より γ -GTP 高値などの肝機能異常が見られる症例が多かった。診断時血液検査では、 γ -GTP 高値などの肝機能異常と CA19-9 などの腫瘍マーカーの上昇がみられた。画像診断上、主腫瘍による胆管狭窄を伴わない限局性肝内胆管拡張像が特徴的であった。主腫瘍は腫瘍形成型肝内胆管癌、胆管内発育型肝内胆管癌や乳頭型肝外胆管癌であった。また、広範囲の

胆管に前癌病変である biliary intraepithelial neoplasia (BilIN) や intraductal papillary neoplasm of the bile duct (IPNB) がみられ、さらに慢性胆管傷害像やDNA傷害を示す γ -H2AH陽性胆管上皮がみられた。

本病態は広範囲のDNA傷害を伴う胆管傷害、BilINやIPNB病変を経て浸潤性胆管癌に至る多段階発育を示すと考えられ、そのなかで乳頭状増殖を示す胆管癌(浸潤性IPNB)が多くみられることが特徴的であった。

3. 胆管がん検診(第3回)の実施

検診結果に関しては2名に腹部エコー(肝・胆・胆管に関する異常所見)、肝機能検査(γ -GPTの上昇など)、腫瘍マーカー(CA19-9、CEAの上昇など)のいずれかに精密検査をすべき異常所見が認められた。しかし、明らかな胆管がんは認められなかった。異常所見が認められたことから、精密検査が求められる。

4. 労災病院病職歴データベースにおける胆管癌と病職歴との関連～症例対照研究による検討～

産業・職業大分類別でいずれの産業、職業とも胆管癌のOdds比が有意ではなかった。有機溶剤使用推定ありのOdds比も有意ではなかった。

今回のケース・コントロール研究では性別・年齢・入院時期・地域を同じくして症例を抽出したが、発症の要因にはこれらと交絡している因子も含まれている可能性は否定できない。

このことから、製造業を含めて労働安全衛生対策が実施されている通常の職域では

有機溶剤による胆管癌発症リスクは高くないと結論する。

5. 大阪府における胆管がん罹患の地理的集積性の検討

2004-2007年の大阪府における胆管がん罹患においては、A事業所と患者居住地の間に統計的有意な関連性はみられなかった。また、大阪府内のいずれの場所においても、統計的有意な胆管がん罹患の地理的集積性は認められなかった。

6. 全国印刷健康保険組合DPCデータによる胆管がん受療率

全国DPCから予測される21～60歳の胆管がんによるDPC退院数(期待値)が7.79に対し、印刷けんぽの観察された21～60歳の胆管がんのDPC退院数は17であった。標準化退院率比およびその95%信頼区間は、2.18、0.93-5.09であった。一般人口に比べて高い数値ではあったが有意ではなかった。

7. ジクロロメタン取扱事業所における作業環境測定結果について

A測定には作業環境管理、B測定には作業員数が影響していることが判明した。また管理区分を管理区分1と管理区分2・3の2群に分け、 χ^2 検定を行ったところ作業環境管理が影響していることが判明した。

8. DCM及びDCPの混合投与による毒性影響について

ラットでは、投与に関連した肝臓の重量および組織学的変化は認めなかったが、野生型マウスの混合投与群ならびにp53欠損型マウスのDCP単独投与群では、肝臓の絶対及び相対重量の有意な増加が認められ、さらに野生型及びp53欠損型マウスでは、DCP単独及び混合投与群において肝細胞

へのグリコーゲン沈着が認められた。一方、*gpt* mutation assay / *Spi*^r assay の結果より、*gpt* delta ラット及びマウスの肝臓において、強制経口投与した DCP、DCM 及びその混合物が *in vivo* 変異原性を示さないことが確認された。また、DCP 投与群及び混合投与群で *Cyp2e1* の mRNA 及びタンパク発現の減少傾向が野生型の *gpt* delta マウスにおいて観察された以外には、*Cyp2e1* および *Gstt1* の発現に対して、投与に関連した変化は見られなかった。今回の検討においては、DCP 投与により、マウス肝臓に明らかな遺伝毒性を伴わない臓器重量の増加を認めたが、DCM による相加あるいは相乗作用は見られなかった。

今後は投与経路の違いや種差などと代謝活性機序の更なる検討が必要であると考え

9. 胆管発がんにおける DCP の修飾作用に関する研究

病理組織学的解析の結果、ハムスターの肝内胆管および膵管において前がん病変および腫瘍性病変の発生頻度・発生数に有意な変化が認められなかった。

DCP はハムスター肝内胆管および膵管に対して発がん促進作用を有さないことが明らかとなった。ヒトの職業性胆管がんの発生環境には複数物質のばく露が指摘されていることから、今後 1,2-DCP とジクロロメタンなど他の有機溶剤との複合ばく露による発がん性を評価する必要があると考えられた。

D. 健康危険情報

DCP はヒトに対して発がん性が認められ、肝内胆管がん、肝外胆管がんをもたら

す。胆管癌診断の数年前より γ -GTP 高値などの肝機能異常が見られる症例が多かった。診断時血液検査では、 γ -GTP 高値などの肝機能異常と CA19-9 などの腫瘍マーカーの上昇がみられた。画像診断上、主腫瘍による胆管狭窄を伴わない限局性肝内胆管拡張像が特徴的であった。主腫瘍は腫瘤形成型肝内胆管癌、胆管内発育型肝内胆管癌や乳頭型肝外胆管癌であった。また、広範囲の胆管に前癌病変である BiIIN や IPNB がみられ、さらに慢性胆管傷害像や DNA 傷害を示す γ -H2AH 陽性胆管上皮がみられた。

本病態は広範囲の DNA 傷害を伴う胆管傷害、BiIIN や IPNB 病変を経て浸潤性胆管癌に至る多段階発育を示すと考えられ、そのなかで乳頭状増殖を示す胆管癌（浸潤性 IPNB）が多くみられることが特徴的であった。

E. 研究発表

1) 論文発表

- 1 Sobue T, Utada M, Makiuchi T, Ohno Y, Uehara S, Hayashi T, Sato K, Endo G. Risk of bile duct cancer among printing workers exposed to 1,2-dichloropropane and/or dichloromethane. *J Occup Health*, 2015 Feb 7. [Epub ahead of print].
- 2 Kubo S, Nakanuma Y, Takemura S, Sakata C, Urata Y, Nozawa A, Nishioka T, Kinoshita M, Hamano G, Terajima H, Tachiyama G, Matsumura Y, Yamada T, Tanaka H, Nakamori S, Arimoto A, Kawada N, Fujikawa M, Fujishima H, Sugawara Y, Tanaka S, Toyokawa H, Kuwae Y,

- Ohsawa M, Uehara S, Sato KK, Hayashi T, Endo G. Case series of 17 patients with cholangiocarcinoma among young adult workers of a printing company in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014 Jul;21(7):479-88.
- 3 Sato Y, Kubo S, Takemura S, Sugawara Y, Tanaka S, Fujikawa M, Arimoto A, Harada K, Sasaki M, Nakanuma Y. Different carcinogenic process in cholangiocarcinoma cases epidemically developing among workers of a printing company in Japan. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014 Jul 15;7(8):4745-54.
- 4 Kubo S, Kinoshita M, Takemura S, Tanaka S, Shinkawa H, Nishioka T, Hamano G, Ito T, Abue M, Aoki M, Nakagawa K, Unno M, Hijioka S, Fujiyoshi T, Shimizu Y, Mizuguchi T, Shirabe K, Nishie A, Oda Y, Takenaka K, Kobarai T, Hisano T, Saiura A, Numao H, Toda M, Kuwae Y, Nakanuma Y, Endo G. Characteristics of printing company workers newly diagnosed with occupational cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014 Nov;21(11):809-17.
- 5 Tanaka S, Fukumoto N, Ohno K, Tanaka S, Ohsawa M, Yamamoto T, Nakanuma Y, Kubo S. Cholangiocarcinoma in a middle-aged patient working at a printing company. *Osaka City Med J.* 2014 Jun;60(1):39-44.
- 6 Kubo S, Takemura S, Sakata C, Urata Y, Nishioka T, Nozawa A, Kinoshita M, Hamano G, Nakanuma Y, Endo G. Changes in laboratory test results and diagnostic imaging presentation before the detection of occupational cholangiocarcinoma. *J Occup Health.* 2014;56(4):317-22.
- 7 Kubo S, Matsuzaki K, Seki T, Ohsawa M, Kumagai S, Endo G. Severe acute hepatitis in a printing company worker: A case study. *J Occup Health* 2015;57:87-90.
- 8 Ito Y, Miyashiro I, Ito H, Hosono S, Chihara D, Nakata-Yamada K, Tsukuma H. et al. Long-term survival and conditional survival of cancer patients in Japan using population-based cancer registry data. *Cancer Sci.* 2014;105:1480-6.
- 9 Yamada K, Kumagai S, Nagoya T, Endo G. Chemical exposure levels in printing workers with cholangiocarcinoma. *J Occup Health.* 2014;56(5):332-8.
- 10 Wei M, Fujioka M, Yamano S, Shimomura E, Ishii N, Kakehashi A, Takeshita M, Wanibuchi H. Determination of Hepatotoxicity and Its Underlying Metabolic Basis of 1,2-dichloropropane in Male Syrian Hamsters and B6C3F1 Mice. *Toxicol Sci,* 2015 (in press).
- 11 Yamada K, Kumagai S, Endo G.

- Chemical exposure levels in printing workers with cholangiocarcinoma (Second report) J Occup Health 2015;57 (in press).
- 12 Takeuchi A, Ogawa Y, Endo Y, Kawai T, Namera A, Yamamuro K, Sumino K, Endo G. Evaluation of urinary cyclohexanediols and cyclohexanol as biomarkers of occupational exposure to cyclohexane. J Occup Health 2015;57 (in press).
- 13 久保正二、竹村茂一、坂田親治、浦田順久、野沢彰紀、西岡孝芳、木下正彦、濱野玄弥、田中肖吾、菅原寧彦、中沼安二、圓藤吟史. 印刷労働者における胆管癌多発事例：新たな職業癌. 日本消化器病学会雑誌 2014;111:500-509
- 14 久保正二. 胆管癌におけるトピックス：印刷事業場での胆管癌集中発生を含めて一.胆膵の病態生理 2014;0:1-4
- 15 久保正二、竹村茂一、坂田親治、田中肖吾、中沼安二、圓藤吟史. 印刷労働者に多発した胆管癌. 胆道 2014;28:763-771
- 16 中沼安二、角田優子、佐藤保則、久保正二.職業性暴露（印刷業）による胆管・胆道癌の特徴：病理所見および発癌メカニズムを中心に. 肝胆膵 2014;69:1079-1085
- 17 虻江 誠、鈴木雅貴、塚本啓祐、青木優、久保正二. 印刷会社勤務歴を有する肝内胆管癌の1例. 胆道 2014;28:696-702
- 18 金子 麗奈, 中崎 奈都子, 田川 徹平, 大石 千歳, 原 浩二, 金 民日, 草柳 聡, 馬場 俊 之, 小川 正純, 佐藤 讓 . 若年性胆管癌の疫学的特徴について—職業性胆管癌調査の予備的解析—. Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi 111(3) 510-511 2014
- 19 圓藤 吟史. 職業がんのリスクとその対策. 病理と臨床 32(6):656-661 2014.6
- 20 圓藤 吟史. 今日の労働科学の課題—化学物質のリスクアセスメント. 労働の科学 69 卷 8 号 P.20-21 2014.8
- 21 圓藤 吟史. オフセット印刷と胆管がん—新たな職業性疾患の発見. JIM 24(9):.826-827 2014.9
- 22 圓藤 吟史. 新しい職業がん. 日本医事新報 (4743) 57, 2015.3
- 23 圓藤 吟史. 新しい化学物質管理. 日本医事新報 (4747) 54, 2015.4
- 24 圓藤 吟史. 胆管がん 産業保健スタッフがいたら救えたか? 银杏 43:1-2
- 25 中川 圭、片寄 友、石田和之、林 洋毅、森川孝則、吉田 寛、元井冬彦、内藤 剛、久保正二、海野倫明. 印刷業職業性胆管癌に対する化学放射線療法と根治的肝切除の経験. 日本消化器病学会雑誌 (印刷中)
- 2) 学会発表
- 1 祖父江友孝、歌田真依、大野ゆう子、林朝茂、佐藤恭子、上原新一郎、圓藤吟史. 印刷労働者における従事期間別胆管がん罹患リスク. 第87回日本産業衛生学会 2014年5月 岡山
- 2 Kinoshita M, Takemura S, Sakata C, Tanaka S, Urata Y, Nishioka T, Nozawa A, Hamano G, Ito T, Nakanuma Y, Arimoto A, Nakamori

- S, Terajima H, Kubo S. Outcomes of treatment intrahepatic cholangiocarcinoma among young workers at a printing company. Daegu-Kansai HBP Surgeons Joint Meeting 2014
- 3 Hamano G, Takemura S, Tanaka S, Shinkawa H, Nishioka T, Knoshita M, Ito T, Koda M, Aota T, Yamamoto T, Wakasa K, Kubo S. Comparison of clinicopathological characteristics between in the patients with occupational and non-occupational intrahepatic cholangiocarcinoma. The 2nd Kansai-Yeungnam HBP Surgenos Joint Meeting 2015
- 4 Kinoshita M, Nakanuma Y, Takemura S, Tanaka S, Shinkawa H, Nishioka T, Hamano G, Ito T, Koda M, Kubo S. Radiological and pathological characteristics in occupational cholangiocarcinoma developing among young workers at a printing company in Japan. The 2nd Kansai-Yeungnam HBP Surgenos Joint Meeting 2015
- 5 木下正彦, 竹村茂一, 坂田親治, 浦田順久, 西岡孝芳, 野沢彰紀, 濱野玄弥, 伊藤得路, 中森正二, 豊川秀吉, 有本明, 田中省吾, 久保正二. 印刷労働者関連胆管癌症例における FDG-PET 像. 第 114 回日本外科学会定期学術集会 2014
- 6 浦田順久, 祝迫恵子, 西岡孝芳, 野沢彰紀, 木下正彦, 濱野玄弥, 伊藤得路, 坂田親治, 竹村茂一, 久保正二. オフセット校正印刷会社関連胆管癌切除例の病理組織学的検討. 第 114 回日本外科学会定期学術集会 2014
- 7 佐藤保則, 原田憲一, 佐々木素子, 久保正二, 中沼安二. 胆道癌とその前癌病変における DNA 損傷に関する病理学的検討. 第 50 回日本肝癌研究会 2014
- 8 木下正彦, 竹村茂一, 坂田親治, 田中肖吾, 新川寛二, 浦田順久, 西岡孝芳, 野沢彰紀, 濱野玄弥, 伊藤得路, 中沼安二, 有本 明, 中森正二, 寺嶋宏明, 久保正二. 印刷事業場関連肝内胆管癌の治療成績. 第 26 回日本肝胆膵外科学会・学術集会 2014
- 9 吉田 寛, 海野倫明, 久保正二, 宮川秀一, 山上裕機. 若年者胆道癌の発症要因に関する研究-日本肝胆膵外科学会プロジェクト委員会 胆 04 研究-. 第 26 回日本肝胆膵外科学会・学術集会 2014
- 10 木下正彦, 中沼安二, 竹村茂一, 坂田親治, 浦田順久, 西岡孝芳, 野沢彰紀, 濱野玄弥, 伊藤得路, 久保正二. 印刷労働者関連胆管癌症例における画像所見および病理組織像の検討. 第 69 回日本消化器外科学会総会 2014
- 11 濱野玄弥, 竹村茂一, 坂田親治, 浦田順久, 西岡孝芳, 野沢彰紀, 木下正彦, 伊藤得路, 久保正二. 印刷労働者関連胆管癌と他の胆管癌の臨床病理学的比較. 第 69 回日本消化器外科学会総会
- 12 Mutation profile of occupational cholangiocarcinoma (CCA) in Japan.
- 13 三牧幸代, 戸塚ゆ加里, 鈴木 穰, 中井智嘉子, 柴田龍弘, 江角浩安, 落合淳志, 中釜 斉, 久保正二, 中森正二.

- 印刷工胆管癌の全エクソンシーケンス解析. 第 73 回日本癌学会学術集会 2014
- 14 木下正彦, 中沼安二, 竹村茂一, 坂田親治, 田中肖吾, 新川寛二, 浦田順久, 西岡孝芳, 野沢彰紀, 濱野玄弥, 伊藤得路, 江田将樹, 水口 徹, 久保正二. 印刷労働者関連胆管癌症例における病理学的特徴. 第 50 回日本胆道学会学術集会 2014
- 15 久保正二, 竹村茂一, 田中肖吾, 中沼安二, 熊谷信二, 圓藤吟史. 職業性胆管癌の臨床的特徴. 第 62 回日本職業・災害医学会学術大会 2014
- 16 久保田昌詞, 金子麗奈, 佐藤譲. (独) 労働者健康福祉機構入院患者病職歴データベースにおける印刷業の胆管癌症例. 日本産業衛生学会近畿地方会. 2013 年 11 月 2 日. 京都.
- 17 久保田昌詞, 佐藤譲, 金子麗奈, 萩原秀紀, 新井貴博, 荒木亮子, 雑賀公美子. 労災病院病職歴データベースにおける胆管癌と病職歴との関連. 第 62 回日本職業災害医学会 2014.11.17
- 18 金子麗奈 久保田昌詞 萩原秀紀 新井貴博 荒木亮子 砂山藤広 雑賀公美子 中崎奈都子 田川徹平 桑田千歳 佐藤譲. 労災病院病職歴データベースにおける胆管癌の疫学的特徴. 第 62 回日本職業災害医学会 2014.11.17
- 19 久保田昌詞, 佐藤譲, 金子麗奈, 萩原秀紀, 新井貴博, 荒木亮子, 雑賀公美子. 労災病院病職歴データベースにおける胆管癌と病職歴との関連 ~ 症例対照研究による検討 ~. 第 62 回日本職業災害医学会 2014.11.17
- 20 金子麗奈, 久保正二, 佐藤譲: 職業癌として発生する若年性胆管癌と通常若年性胆管癌の比較. 第 40 回日本肝臓学会 学会東部会. 2014.11.27. Kanzo 55 suppl(3) 2014 A788
- 21 金子麗奈: 講演「大阪印刷業者に端を発した職業性胆管癌の疫学的研究の現状~ 労災病院の使命として胆管癌を捉える~». 川崎肝疾患セミナー 2014.3.12
- 22 平田 直, Cho Young-Man, 豊田 武士, 赤木 純一, 鈴木 勇, 西川 秋佳, 小川久美子: *gpt delta* ラットにおける 1,2-dichloropropane 及び dichloromethane の強制経口投与による *in vivo* 変異原性試験. 第 31 回日本毒性病理解学会総会及び学術集会: 2015 年 1 月(東京)
- 23 平田直, Cho Young-Man, 豊田武士, 赤純一, 鈴木勇, 西川秋佳, 小川久美子: *gpt delta* ラットにおける 1,2-dichloropropane 及び dichloromethane の強制経口投与による *in vivo* 変異原性試験. 第 31 回日本毒性病理解学会総会及び学術集会: 2015 年 1 月(東京)
- 24 Ito Y, Miyashiro I, Ito H, Hosono S, et al: Trends in long-term survival for cancer patients in Japan using population-based cancer registry data in 1993-2006: the J-CANSIS study. 第 25 回日本疫学会学術総会: 23 Jan. 2015; 名古屋; 2015: AW-07.
- 25 Ito Y, Miyashiro I, Ito H, et al: Patterns of conditional survival of

- 23 cancer sites in Japan using population-based cancer registry data. In: The 73rd Annual Meeting of the Japanese Cancer Association: 25-27th Sep. 2014; Yokohama, Japan; 2014: E24-21 Cancer Epidemiology [Oral].
- 26 下村衣里、魏 民、藤岡正喜、山野莊太郎、梯アンナ、三島胡桃、鰐渕英機、ハムスターBOP 二段階胆膵管発がんモデルを用いた 1,2-dichloropropane の発がん修飾作用の検討. 第 29 回発癌病理研究会, 9月 1~3 日、いわき, 2014.
- 27 魏 民、下村衣里、藤岡正喜、山野莊太郎、梯アンナ、石井真美、武下正憲、房 赫、鰐渕英機、ハムスター化学発がんモデルを用いた 1,2-dichloropropane の発がん修飾作用の検討. 第 73 回日本癌学会学術総会, 9月 25~27 日, 横浜, 2014.
- 28 下村衣里、魏 民、藤岡正喜、山野莊太郎、梯アンナ、鰐渕英機、ハムスターBOP 二段階膵胆管発がんモデルを用いた 1,2-dichloropropane(1,2-DCP) の発がん修飾作用の検討. 第 31 回日本毒性病理学会学術総会及び学術集会, 1月 29~30 日, 東京, 2015.
- 29 下村衣里、魏 民、藤岡正喜、山野莊太郎、梯アンナ、鰐渕英機、1,2-DCP 投与によるハムスターおよびマウスの肝毒性メカニズムの検討. 第 14 回分子予防環境医学研究会, 2月 13~14 日, 大阪, 2015
- 30 白田寛、玉置淳子、河野令、丸山会里、雛埜靖弘、松井良友、中川拓士、河野公一 有機溶剤に係る作業環境測定の結果に影響を与える因子の検討 第 54 回近畿産業衛生学会 2014
- 31 土井悠子、秋山真弓、沼野琢旬、古川文夫、小川久美子、西川秋佳 : 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:2013 年 7 月(東京)
- 32 平田 直, Cho Young-Man, 豊田 武士, 赤木 純一, 鈴木 勇, 西川 秋佳, 小川久美子 : gpt delta ラットにおける 1,2-dichloropropane 及び dichloromethane の強制経口投与による in vivo 変異原性試験、第 31 回日本毒性病理学会総会及び学術集会 : 2015 年 1 月(東京)
- 33 圓藤 吟史. 印刷業における胆管がん—新たな職業性疾患の発見. 第 14 回分子予防環境医学研究会. 大阪. 2015.2

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

印刷労働者における洗浄剤累積使用量別胆管がん罹患リスク

研究分担者 圓藤吟史 (大阪市立大学大学院医学研究科産業医学)
祖父江友孝 (大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学)
研究協力者 林朝茂、佐藤恭子、上原新一郎(大阪市立大学大学院医学研究科産業医学)
牧内武 (大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学)
歌田真依 (放射線影響研究所疫学部)
大野ゆう子 (大阪大学大学院医学系研究科数理保健学)

研究要旨

胆管がん多発事例のみられた印刷会社オフセット校正印刷部門の従事者において、使用洗浄剤を考慮した従事期間別に標準化罹患比 (SIR) を計算した。

オフセット校正印刷業務に従事した従業員 106 名を対象とし、観察開始は 1985 年 1 月またはそれ以降入社年月、観察終了は 2012 年 12 月またはそれ以前の胆管がん罹患年月とした。期待罹患数の計算には、宮城、山形、福井、長崎の地域がん登録のデータを基にした性年齢別罹患率全国推計値を使用した。対象部位は肝内胆管がん及び肝外胆管がん (1994 年以前は 1551 及び 1561、1995 年以降は C221 及び C240) とした。2 種の洗浄剤 (ジクロロメタン[DCM]、1,2-ジクロロプロパン[DCP]) の月ごとの使用量と従事期間から洗浄剤の累積使用量を計算し、累積使用量別に SIR を算出した。潜伏期間は 0 年、3 年、5 年の 3 通りを設定した。

従事者コホート全体 (胆管がん罹患 17 例) の SIR は 1132.5 (95%信頼区間 659.7-1813.2) であった。DCP および DCM 累積使用量別の SIR は、概ね DCM、DCP とともに正の量反応関係が観察され、いずれの潜伏期においてもほぼ同様の結果となった。

A. 研究目的

大阪府の印刷会社オフセット校正印刷部門の元従業員および現従業員において、高頻度の胆管がん罹患および死亡が報告された。

本研究班では、この発症状況をさらに詳細に検討するために、使用洗浄剤を考慮した従事期間別に標準化罹患比 (SIR) を計算し、昨年度報告。今年度は、月ごとの洗浄剤使用量と従事期間から洗浄剤の累積使

用量を計算し、累積使用量別に SIR を計算した。

B. 研究方法

<対象者>

印刷会社社員名簿に記載されている大阪の校正部 116 人 (男性 94 人、女性 22 人) を観察集団とした。このうち、生年月、入社年月又は退職年月のいずれかが不明な者 (8 人)、及び消息が不明なもの (2 名) を

除外し、106名を解析対象とした。

<標準罹患率>

期待罹患患者数の計算に用いる標準罹患率は、宮城、山形、福井、長崎の地域がん登録のデータを基にした全国推計値（1985-2007年）を使用した。全国推計値の計算方法は、厚生労働省第3次対がん総合戦略研究事業「がん罹患・死亡動向の実態把握に関する研究」班と同じ方法を用いたが、数値を安定させるため、3年累積罹患率を用いた。対象部位は肝内胆管がん及び肝外胆管がん（1994年以前は1551及び1561、1995年以降はC221及びC240）とした。なお、2008年から2012年については地域がん登録のデータがないため、2008年から2012年については最新（2005-07年）の数値を使用した。

<累積使用量別人年計算>

人年計算の起点は、(1)観察開始年月（1985年1月）か、(2)それ以降の入社年月、終点は(1)追跡終了年月（2012年12月）か、(2)それ以前の胆管がん罹患年月とした。

洗浄剤ジクロロメタン（DCM）とジクロロプロパン（DCP）の使用状況、それぞれの累積使用量に対応した人年を算出した。当該印刷会社オフセット校正印刷部門におけるDCMおよびDCPの使用期間は、それぞれ、1987年11月-1996年2月、1987年11月-2006年10月であった（図1）。累積使用量は、1985年1月またはそれ以降の入社年月から(1)胆管がん罹患年月か(2)退社年月日か(3)追跡終了年月（2012年12月）のいずれかまでの期間における、校正印刷部門でのそれぞれの洗浄剤使用量の月別使用量の合計として計算した。潜伏期間はなし、3年、5年の3通りを設定した。

本研究は「疫学研究に関する倫理指針」に従い、大阪市立大学医学部倫理審査委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

従事者コホート全体（胆管がん罹患17例）のSIRは1132.5（95%信頼区間659.7-1813.2）であった（表1）。

DCM累積使用量0kg群、1-19999kg群、20000-群におけるSIRは、潜伏期間なしとした場合、それぞれ981.4、566.1、3822.8と、DCM累積使用量が多くなるほど高い傾向があり、潜伏期間3年および5年の場合も、947.9、721.0、3436.4、および、919.8、1019.4、2468.5と同様の傾向であった。

DCP累積使用量0kg群、1-19999kg群、20000-39999群、40000-59999群、60000以上群におけるSIRは、潜伏期間なしとした場合、それぞれ0.0、0.0、0.0、3590.7、14632.1と、DCP累積使用量が多くなるほど高い傾向があり、潜伏期間3年および5年の場合も、0.0、0.0、641.6、4158.6、14595.0および、0.0、221.8、729.5、3690.7、15047.9と同様の傾向であった。

DCP、DCMの双方の累積使用量別のSIRは、胆管がん症例が少ないために0.0となるセルが出現するが、概ねDCM、DCPともに正の量反応関係が観察され、いずれの潜伏期においてもほぼ同様の結果となった。

昨年度の解析以降、対象者の追跡状況等で追加修正があったため、全体のSIRが若干異なった数字となっている。また、洗浄剤の累積使用量別にSIRを検討するに際して、1986年1月から1991年1月におけるDCMおよびDCPの使用量が少なかったため、昨年度の従事期間別の解析においては、年数の加算対象に含めなかったが、今回はこの期間も解析に含めた。この期間の使用量は他の期間に比べて10分の1以下なので、この違いがSIR推定値に与える影響は少ないと考える。

印刷会社オフセット校正印刷部門の従事者において1132.5と極めて高いSIRを観察した。洗浄剤の累積使用量別にみた場合、DCM、DCPともに