

累積使用量が多いほど SIR が高い傾向にあった。

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. 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

F. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

図1 洗浄剤の月別使用量

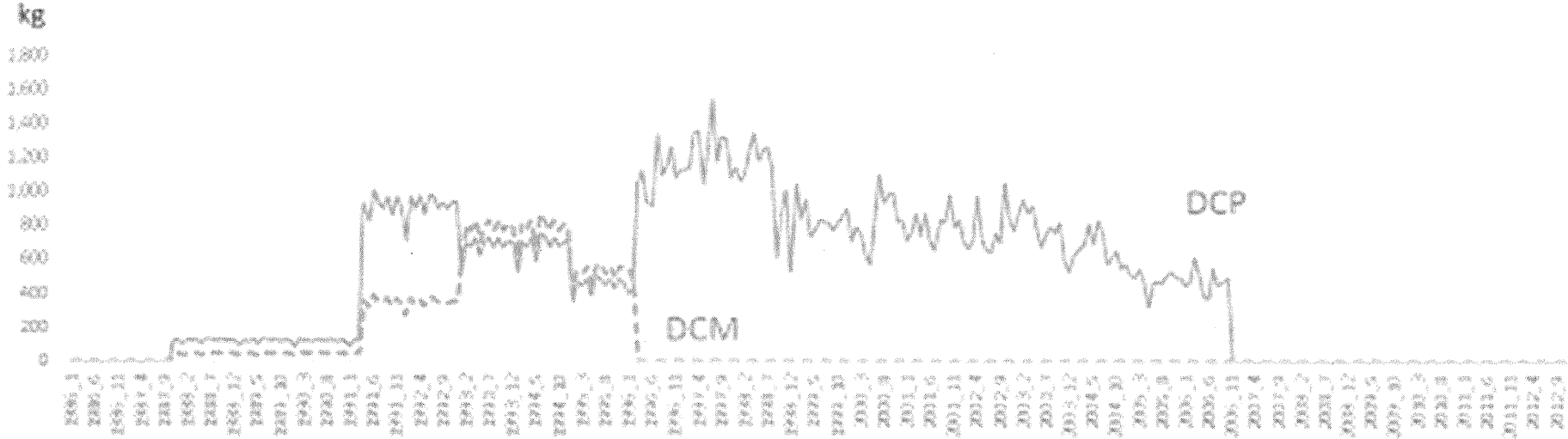


表1 印刷労働者における DCM および DCP の累積使用量別にみた SIR

cumulative DCP	cumulative DCM = 0						cumulative DCM: 1-19999					
	Person year	Observed	Expected	SIR	95% CI		Person year	Observed	Expected	SIR	95% CI	
					Lower	Upper					Lower	Upper
Lag time= 0												
0	76.7	0	0.000131	0.0	-	-	0.0	0	0.000000	-	-	-
1-19999	371.4	0	0.002967	0.0	-	-	286.0	0	0.006577	0.0	-	-
20000-39999	211.2	0	0.002824	0.0	-	-	96.3	0	0.000325	0.0	-	-
40000-59999	90.3	1	0.000128	7830.9	197.8	43528.5	23.8	4	0.000025	158730.2	43594.6	409663.5
60000-	48.9	5	0.000065	77279.8	24976.7	179512.8	52.7	0	0.000139	0.0	0.0	26538.7*
Total	798.4	6	0.006114	981.4	360.1	2136.0	458.8	4	0.007066	566.1	154.2	1449.4
Lag time= 3yr												
0	357.2	0	0.001115	0.0	-	-	0.0	0	0.000000	-	-	-
1-19999	285.8	0	0.002773	0.0	-	-	259.1	0	0.006462	0.0	-	-
20000-39999	160.2	0	0.002265	0.0	-	-	84.2	1	0.000336	2978.0	75.4	16582.3
40000-59999	65.6	2	0.000132	15174.5	1834.9	54732.5	20.8	0	0.000024	0.0	-	-
60000-	28.5	4	0.000045	89285.7	24219.2	227590.9	37.7	4	0.000113	35304.5	9644.8	90633.5
Total	897.3	6	0.006330	947.9	347.9	2063.1	401.8	5	0.006935	721.0	234.1	1682.5
Lag time= 5yr												
0	545.2	0	0.001977	0.0	-	-	0.0	0	0.000000	-	-	-
1-19999	227.8	0	0.002626	0.0	-	-	240.3	2	0.006393	312.8	37.9	1130.1
20000-39999	125.6	1	0.001778	562.5	14.2	3133.7	73.3	1	0.000352	2843.3	71.9	15828.5
40000-59999	47.6	2	0.000116	17286.1	2088.0	62281.8	18.8	0	0.000020	0.0	-	-
60000-	17.0	3	0.000027	113207.5	22913.8	324713.8	27.7	4	0.000103	38835.0	10581.2	99432.9
Total	963.3	6	0.006523	919.8	337.6	2002.1	360.2	7	0.006867	1019.4	409.8	2100.3

表1 印刷労働者における DCM および DCP の累積使用量別にみた SIR (続き)

cumulative DCP	cumulative DCM: 20000-						ALL					
	Person year	Observed	Expected	SIR	95% CI		Person year	Observed	Expected	SIR	95% CI	
					Lower	Upper					Lower	Upper
Lag time= 0												
0	0.0	0	0.000000	-	-	-	76.7	0	0.000131	0.0	-	-
1-19999	0.4	0	0.000000	-	-	-	657.7	0	0.009544	0.0	-	-
20000-39999	59.4	0	0.000395	0.0	-	-	366.9	0	0.003543	0.0	-	-
40000-59999	31.5	2	0.000683	2930.0	354.6	10577.9	145.6	3	0.000836	3590.7	740.0	10487.2
60000-	103.9	5	0.000753	6638.3	2156.0	15495.8	205.5	14	0.000957	14632.1	7997.8	24545.1
Total	195.2	7	0.001831	3822.8	1537.1	7876.9	1452.4	17	0.015011	1132.5	659.7	1813.2
Lag time= 3yr												
0	0.0	0	0.000000	-	-	-	357.2	0	0.001115	0.0	-	-
1-19999	0.4	0	0.000000	-	-	-	545.3	0	0.009235	0.0	-	-
20000-39999	52.3	1	0.000516	1938.4	49.1	10797.8	296.6	2	0.003117	641.6	77.7	2317.8
40000-59999	21.1	1	0.000566	1767.1	44.7	9843.9	107.6	3	0.000721	4158.6	858.1	12159.9
60000-	79.5	4	0.000664	6022.3	1641.4	15424.1	145.7	12	0.000822	14595.0	7543.3	25500.7
Total	153.4	6	0.001746	3436.4	1261.1	7479.7	1452.4	17	0.015011	1132.5	659.7	1813.2
Lag time= 5yr												
0	0.0	0	0.000000	-	-	-	545.2	0	0.001977	0.0	-	-
1-19999	0.4	0	0.000000	-	-	-	468.5	2	0.009019	221.8	26.9	801.1
20000-39999	46.8	0	0.000612	0.0	-	-	245.8	2	0.002742	729.5	88.3	2634.8
40000-59999	18.3	4	0.000407	9835.3	2677.8	25163.6	84.7	2	0.000542	3690.7	446.9	13329.7
60000-	63.5	0	0.000602	0.0	-	-	108.2	11	0.000731	15047.9	7511.8	26924.8
Total	129.0	4	0.001620	2468.5	672.8	6322.0	1452.4	17	0.015011	1132.5	659.7	1813.2

職業性胆管癌症例の臨床病理学的研究

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形態病理学)

研究要旨

大阪の印刷事業場 S 社の職業性胆管癌 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。

したがって、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。

A. 研究目的

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。

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。

B. 研究方法

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

C. 研究結果

大阪の印刷事業場 S 社の職業性胆管癌の診断のきっかけは、腹痛や黄疸などの症状、 γ -GTP 高値などの肝機能異常、CA19-9 などの腫瘍マーカー上昇や超音波検査での異常所見であった。胆管癌診断の数年前より γ -

TP高値などの肝機能異常が見られる症例が多かった。

画像診断上、腫瘤像、胆管狭窄像、主腫瘍による末梢側胆管拡張像に加えて、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みられた。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。前述の限局性肝内胆管拡張像を示す胆管には、胆管傷害、前癌病変や浸潤癌がみられた。

全国の職業性胆管癌症例をみると、年齢は31歳から57歳、全例男性であった。全例で γ -GTPが高値で、CA19-9値は6例で高値であった。胆道閉塞によって肝内胆管が拡張している症例を除く4例中2例において、主腫瘍による胆管閉塞を伴わない限局性肝内胆管拡張像がみられた。9例中4例が肝内胆管癌、5例が肝外胆管癌であった。切除標本や剖検標本の検討が可能であった4例では、BilIN-2/3病変やIPNBがみられた。したがって、全国の職業性胆管癌症例においても、大阪の印刷事業場S社の胆管癌症例の臨床的特徴を有する症例が多くみられた。

本研究によって、本病態は広範囲の胆管傷害、BilIN病変やIPNB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。また、傷害された胆管の複数部位から癌が発生したと考えられる症例がみられ、

胆管癌が多発する点も特徴的であった。

また、胆管癌診断の数年前より γ -GTPが高値となることがしばしばあり、胆管癌診断の数年前より発癌プロセスが開始しているものと考えられた。

職業性胆管癌症例では γ -GTP高値などの肝機能異常、CA19-9などの腫瘍マーカーの上昇および画像診断上の腫瘤像、胆管閉塞とその末梢側胆管の拡張像、癌による胆管閉塞を伴わない限局性肝内胆管拡張像が特徴的であった。本病態は慢性胆管傷害、BilIN病変やIPNB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た。また、胆管癌が多発する点も特徴的であった。

D. 健康危険情報

特になし

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 中沼安二、角田優子、佐藤保則、久保正二. 職業世知暴露（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
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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
- 11) 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) 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
- 2) 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
 - 3) 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
 - 4) 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
 - 5) 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
 - 6) 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
 - 7) 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
 - 8) 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
 - 9) 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
 - 10) 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
 - 11) 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
 - 12) 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

- 13) 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

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

胆管がん検診（第3回）の実施

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）
謝辞 打田佐和子、萩原淳司、小塚立蔵、元山宏行
（大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵病態内科学）

研究要旨

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。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。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。

A. 研究目的

2013年度に引き続き、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に胆管がん検診を実施し胆管がんの早期発見をめざす。

B. 研究方法

1) 胆管がん検診（第3回）の対象者の選定方法

2013年度に胆管がん検診を受診しなかった校正印刷部門元従業員31名（対象外含む）に対して検診希望の有無を調査した。

2) 胆管がん検診（第3回）の実施

- ①実施期間：2014年8月～12月
- ②実施場所：大阪市立大学附属病院胆管がん特別外来
- ③検診内容：問診票による調査および血液検査、尿検査、腹部エコー検査、医師の診察など（添付1）。
なお、大阪市立大学倫理委員会で承認されている（受付番号2368）。

C. 研究結果

1) 胆管がん検診（第3回）の対象者の選定

2013年度に胆管がん検診を受診しなかった校正印刷部門元従業員31名（最終的に対象外含む）に対して検診希望の有無を調査するために、案内状と確認書を郵送した。受診希望者は4名、希望しなかった者は3名であった。返信がなかったのは22名、宛先不明で返送されてきたのは2名であった。次に受診希望者4名に対して日程調整および同意書に準ずる申込書を送付した。希望者全員4名に受診日の日程調整ができた。

2) 胆管がん検診（第3回）の実施

受診予定であった4名のうち、3名が受診した。さらに、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1名が受診し、合計4名となった。

今回の受診者の検診結果を以下の6つに分類した。

①腹部エコー（肝・胆・胆管に関する異常所見たとえば肝門部胆管拡張）、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る：腹部エコー、肝機能検査、腫瘍マーカー要精査、②腹部エコー（肝・胆・胆管に関する所見）、肝機能検査のいずれかに経過観察を必要とする所見が認められる：腹部エコー、肝機能検査、腫瘍マーカー要経過観察、③腹部エコー（肝・胆・胆管に関する所見）、肝機能検査で異常はあるが現在医療機関通院・治療中である：腹部エコー、肝機能検査異常治療継続、④上記以外の検査項目において精密検査や治療をすべき異常所見が認められる：他所見要精査・要医療、⑤上記以

外の検査項目において経過観察を必要とする所見が認められる：他所見要経過観察、⑥異常なしに分類した。人数のカウントは①~③は重複はなく①>②>③の順で一番重要な判定の分類にカウントした。同様に④~⑤は重複はなく④>⑤の順で一番重要な判定の分類にカウントした。⑥異常なしは①~⑤に該当しない者とした。①~⑥は各々、2名、1名、0名、1名、3名、0名であった。明らかな胆管がんは認められなかった。

D. 考察

2014年度の胆管がん検診を最終的に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名を加え、4名が受診した。胆管がんの早期発見には検診は不可欠である。2013年度から研究班で実施している胆管がん検診を一度も受診していない元従業員がいたことから、繰り返しにはなるものの、検診を実施することを郵送にて周知した結果、新たに検診を希望する者があったのは意義深いと考える。

検診結果に関して、「腹部エコー、肝機能検査、腫瘍マーカー要精査」は2名であった。要精査と判定された場合でも精密検査をせず放置している者もいると推測される。

労働安全衛生法施行規則が改正され、2013年10月1日から1,2-ジクロロプロパンを取り扱う業務が健康管理手帳交付の対象業務となった。対象業務は、1,2-ジクロロプロパンを取り扱う業務で、屋内作業場やタンク、船倉、坑の内部など通風の悪い場所で印刷機、その他の設備の清掃（洗浄または拭拭の業務）の業務

に限られ、交付要件は、3年以上従事した経験を有する離職をする労働者（すでに退職している者を含む）となっている。我々はA社のオフセット校正印刷部門の元従業員に対して健康管理手帳制度に関して周知するとともに、交付申請を促すことを目的で、交付申請に係る提出書類一式を含めた郵送物を2014年7月と9月に発送した。郵送物が宛先不明で返送されてきた1名を除く72名に対して周知することができた。また、2014年度から大阪市立大学附属病院では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を実施し、延べ22名が受診した。さらに、特定化学物質障害予防規則の改正に伴い、2013年10月1日から1,2-ジクロロプロパン洗浄・払拭業務に常に従事する・過去に従事した労働者に対して、健康診断の実施が義務化された。それに伴い、A社の現従業員に対しては、大阪市立大学附属病院で2014年度の特健康診断を延べ31名に実施した。今後は、健康管理手帳による検診や1,2-ジクロロプロパン特健康診断により胆管がんの早期発見に努める必要がある。

E. 結論

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に胆管がん検診を2014年8月～12月に実施し、4名が受診した。明らかな胆管がんは認められなかった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

添付1 胆管がん検診の項目

検査項目		
診察	問診	
	触診	
	聴診	
血圧		
身体測定	身長	
	体重	
尿検査	比重	
	PH	
	蛋白	
	糖	
	潜血	
	ウロビリノーゲン	
血液検査	CBC	白血球
		赤血球
		ヘモグロビン
		ヘマトクリット
		血小板
	スクリーニング	血液像(白血球分画)
		プロトロンビン時間 (PT)
	糖	HbA1c
		空腹時血糖
	鉄	TIBC
		Fe
	血中脂質	総コレステロール
		TG
		HDL コレステロール
		LDL コレステロール
	腎機能	BUN
		クレアチニン
		Na
		K
		Cl

検査項目			
血液検査	尿酸値	尿酸	
	肝胆道系酵素	TP	
		Alb	
		A/G	
		蛋白分画	
		T-Bil	
		D-Bil	
		ALP	
		AST	
		γ GTP	
		LDH	
		ZTT	
		ChE	
		アミラーゼ	
		CPK	
		LAP	
	腫瘍マーカー	AFP	
		CEA	
		CA19-9	
		DUPAN-2	
		Span-1	
	血漿蛋白	CRP	
		免疫グロブリン (IgG)	
	自己抗体検査	抗ミトコンドリア抗体	
		抗核抗体 (ANA)	
	肝炎ウイルス関連	HCV 抗体	
		HBs 抗原	
		HBs 抗体	
		HBc 抗体	
	腹部超音波		

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～

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 佐藤謙 ((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 関東労災病院)
荒木亮子 ((独)労働者健康福祉機構 医療企画部)
砂山藤広 ((独)労働者健康福祉機構 医療企画部)
雑賀公美子 (国立がんセンター がん予防・検診研究センター検診研究部)

研究要旨：

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。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。

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。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。

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。

A. 研究目的

印刷業校正作業における胆管癌の多発事例(文献1)の疫学研究の一環として、(独)労働者健康福祉機構の入院患者 病職歴データベースを用いて職歴と胆管癌との関連を検討し、報告してきた(文献2-3)。

今回は、発症リスクとなる疾患(B型・C型慢性肝疾患、先天性胆道奇形、胆汁性肝硬変、炎症性腸疾患)を有する症例を除外

した胆管癌症例をケースとし、同様に発症リスクを除外した非がん患者をコントロールとする、症例対照研究にて検討した。

B. 研究方法

(独)労働者健康福祉機構の入院患者病職歴データベースには 600 万件以上のレコードが登録されている。件数が膨大で様々な除外条件を設定しての検索・抽出が困難な

ため、第一段階として、肝内胆管癌 (ICD10 コード: C22.1)、肝外胆管癌 (C24.0)、胆道・部位不明の癌 (C24.9) のいずれかで登録されているもののうち、職歴が単一かつサマリー及びカルテの参照が可能であった、最近5年間の胆管癌患者を抽出した。これらケースの候補となりうる症例に対して、同じく職歴が単一で、性別、年齢(ケースの年齢±2歳)、病院、入院時期(ケースの入院日の前後半年)を一致させた症例を10例、可能ならば20例ずつをコントロールの候補として抽出した。

第二段階として、胆管癌症例からは胆管癌発症リスクとされている疾患を有する症例をケース候補から除外した。胆管癌の発症リスクとしては、先天性胆道拡張症 (ICD10 コード: Q444)、臍管胆道合流異常 (Q445)、肝吸虫 (B661)、クローン病 (K500~509)、潰瘍性大腸炎 (K519)、B型慢性肝疾患 (B169、B181)、C型慢性肝疾患 (B182)、原発性胆汁性肝硬変 (K743)などが挙げられている(文献4-11)。原発性硬化性胆管炎も胆管癌のリスクとして知られているが、これは K830 として慢性胆細管炎、逆行性胆管炎、狭窄性胆管炎、急性閉塞性化膿性胆管炎など様々な胆管炎も同じく K830 で扱われており、データベース上では原因としての胆管炎なのか、胆管癌による狭窄・閉塞に伴う胆管炎なのか判別できない。このため今回の検討では K830 は除外規定には含めなかった。また、肝内結石もリスクとして挙げられているが、ICD10 の該当するコード K805 には胆嚢胆管結石症、胆道結石、胆管結石症、総胆管結石、肝疝痛なども含まれるため、同様に K805 も除外規定には含めなかった。

第一段階で抽出したコントロールの候補から、除外されたケースと対になりうる症例は全て除外した上で、最大7つまで登録されている病名のうち入院時の主病名である1番目の病名が癌(悪性腫瘍)となっている症例を除外した。この結果、ケース1例に対し、コントロール候補の例数は最少2例から最多20例まで様々であったが、コントロール候補には1、2から最高20までの順番を乱数によってつけた。これによって、順番が1となったコントロール候補を最終的にコントロールと決定し、1:1の症例対照研究を実施することとした。

曝露要因としての有機溶剤使用の有無を推定するために、ジクロロメタン・ジクロロプロパンの平成23年度化学物質排出移動量届出制度(PRTR)のデータを参照した。①出版・印刷業 ②プラスチック製品製造業 ③金属製品製造業 ④一般機械器具製造業 ⑤電気機械器具製造業 ⑥輸送用機械器具製造業 ⑦衣服・その他繊維製品製造業 ⑧化学鉱業 ⑨精密機械器具製造業、⑩その他の製造業のうち、①については印刷職、②~⑩については製造職を有機溶剤使用(推定)ありとし、その他の産業・職業をなしとした。有機溶剤使用(推定)の有無や、産業大分類・職業大分類、生活習慣病や喫煙・飲酒などの要因別に胆管癌発症のオッズ比を求めた。

喫煙については Brinkman Index (BI と略す) を算出し、BI400以上と BI1000以上の2段階で検討した。飲酒に関しては、常習飲酒家をほぼ毎日飲酒し、飲酒量が日本酒換算で一日平均3合以上飲む人、女性では2/3の2合以上飲む人と定義した。大酒家は、ほぼ毎日飲酒し、一日平均5合以

上飲む人、女性では3合以上飲む人と定義した。常習飲酒家と大酒家のそれぞれでオッズ比を検討した。

統計学的解析にはSPSS ver.18を用いた。過去の報告（文献2-3）では、50歳未満発症の胆管癌症例を若年性としてきたが、今回のケースでは少数例であったため、若年性・非若年性別の解析は行わなかった。

C. 研究結果

最終的に抽出されたケースおよびコントロールはそれぞれ1068例で、男性は624例、女性は444例ずつであった。

ケースの年齢階級別度数分布（図1）では男女とも70歳代にピークを認めた。年齢階級別の比率では同様に男女とも70歳代が最多で41.8%、36.5%であった。女性では80歳も比率が35.8%と高かった。

平均年齢は男性ではケース72.4±9.4歳、コントロール72.2±9.4歳、女性ではケース77.0±9.7歳、コントロール76.8±9.7歳で、いずれも有意差はなかった（表1）。一方、ケース、コントロールともその抽出条件の一つが単一職歴であったが、その就労年数においては男性ではケース35.0±13.3歳、コントロール37.2±12.0歳でコントロールの方が有意に長く（ $p=0.002$ ）、逆に女性ではケース38.3±17.2歳、コントロール35.1±15.9歳でケースの方が有意に長かった（ $p=0.004$ ）（表1）。

ケースの入院した病院所在地でみた地域性は東北地方が最多（189人）、関東地方が次点（172人）、九州地方（154人）が続いた（図2）。

産業大分類別比率を男女別に検討した（図3）。男性ケースでは製造業の比率が

20.7%で最多、建設業が12.3%が続いた。男性コントロールでは製造業の比率が24.7%で最多で、次点も同様に建設業の17.1%であった。女性ケースでは農業の比率が31.3%で最多、製造業が13.6%が続いた。女性ケースでは主婦等の分類不能の産業を除くと、農業の比率が13.1%と最多で、製造業の6.8%が続いた。女性コントロールにおいては分類不能の産業が40.5%で、農業が12.8%、製造業10.4%が続いた。男女とも産業大分類の比率に関してはケースとコントロールに有意差を認めた（男女それぞれ、 $p<0.001$ と $p=0.001$ ）。

同様に職業大分類別比率を男女別に検討した（図4）。男性ケースでは生産工程（製造・制作）が15.5%で最多、分類不能の12.7%をはさんで専門・技術的職業11.2%、生産工程（採掘・建設）10.6%が続いた。男性コントロールでは生産工程（製造・制作）が19.9%で最多、生産工程（採掘・建設）が14.4%で次点、農林漁業の11.5%、事務の9.6%などの順であった。一方、女性ではケース、コントロールとも分類不能が最多で、いずれも農林漁業が次点であった。男女とも産業大分類の比率に関してはケースとコントロールに有意差を認めた（男女とも $p<0.001$ ）。

入院の主病名（入院の主たる理由となった病名）をICD10の分類で検討した（表2）。ケースで胆管癌以外の疾患が主病名にあがっている場合は既往に胆管癌がある症例である。男性では549例（88.0%）が悪性腫瘍で、次点は消化器疾患の37例（5.9%）、循環器疾患の12例（1.9%）が続いた。女性では379例（85.4%）が悪性腫瘍で、消化器疾患の35例（7.9%）が続いた。コン

コントロールは悪性腫瘍が除外されており、男性では最多が循環器疾患の146例(23.4%)で、消化器疾患の84例(13.5%)、損傷および死亡の外因の64例(10.3%)が続いた。女性では循環器疾患の85例(19.1%)、損傷および死亡の外因の82例(18.5%)、筋骨格系および結合組織の疾患61例(13.7%)の順であった。

産業大分類別に胆管癌のOdds比を検討した(表3)。製造業で、男性では1.020(95%信頼区間:0.776-1.339)($p=0.945$)、女性では1.394(0.944-2.058)($p=0.115$)、男女全体では1.129(0.905-1.410)($p=0.309$)でいずれも有意ではなかった。同様に他のいずれの産業大分類においても、男女別にあるいは男女合わせてみてもOdds比が有意となるものはなかった。

職業大分類別に胆管癌のOdds比を検討した(表4)。生産工程(製造・制作作業)では男性では0.872(0.649-1.173)($p=0.407$)、女性では1.167(0.747-1.823)($p=0.571$)、男女全体では0.954(0.747-1.219)($p=0.755$)でいずれも有意ではなかった。同様に他のいずれの職業大分類においても、男女別にあるいは男女合わせてみてもOdds比が有意となるものはなかった。

有機溶剤使用(推定)のOdds比は、全ての産業大分類を一括して見て、男性では0.722(0.479-1.089)($p=0.146$)、女性では0.764(0.331-1.761)($p=0.673$)、男女全体では0.733(0.508-1.058)($p=0.116$)でいずれも有意ではなかった(表5)。印刷業はケースに一人、コントロールに2人の計3人(いずれも男性)であったが、男性のみあるいは男女合わせてみても有意ではなかつ

た。

生活習慣病の有無についてケースとコントロールで比較した(表6)。今回のケースとコントロールの組み合わせでは、高血圧や高脂血症については男女とも、コントロールの方がケースよりも有意に多いという結果であった。また、高尿酸血症については男性のみにおいて同様にコントロールの方がケースよりも有意に多かった。ただ、糖尿病や肥満については男女ともケースとコントロールに有意差を認めなかった。

生活習慣病や喫煙、飲酒のOdds比について検討した(表7)。高血圧は、男性では有意ではなかったが、女性では0.630(0.479-0.828)($p=0.001$)、男女全体では0.724(0.606-0.866)($p<0.001$)で有意であった。高脂血症は、男性では0.588(0.386-0.895)($p=0.017$)、女性では0.382(0.235-0.621)($p<0.001$)、男女全体では0.486(0.354-0.667)($p<0.116$)でいずれも有意であった。高尿酸血症も男性と男女全体で有意であったが、糖尿病や肥満は男女別に見ても男女全体でも有意ではなかった。喫煙や飲酒も同様であった。

本研究では産業・職業と胆管癌発症との関連をみるために国内で唯一、職歴をデータとしてもつ(独)労働者健康福祉機構入院患者病職歴データベースを活用した。このデータベースには、全国の労災病院で同意を得た入院患者の病名(ICD9, 10でコード化)を7つまでと職歴(現職のみならず過去の職歴を4つまで。特殊健診受検の有無も含む)、肥満・高血圧・高脂血症・糖尿病・高尿酸血症の有無や喫煙・飲酒習慣について記載している。本研究では、これら産業・職業や生活習慣病ならびに喫煙・飲

酒習慣と胆管癌発症との関連を1 : 1のケースコントロール研究にて検討した。

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。

圓藤吟史、祖父江友孝らは、大阪の胆管癌多発事業場の校正部門所属歴のある男性の胆管癌の標準化罹患比（standardized incidence ratio ; SIR）は1,242、標準化死亡比（standardized mortality ratio ; SMR）は644とであったと報告している（文献3）。

また、（独）労働安全衛生総合研究所の報告によると、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%にのぼり、汚染された空気が循環して高濃度曝露につながったと予想されている（文献12）。

このような報告により、厚労省の検討会では、「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、高濃度に暴露されて発症したと蓋然性が極めて高いと判断する」とされた（文献13）。

一方で、DCPは揮発性が高く、DCPが原因とすると、近隣への環境影響が懸念されたが、大阪府がん登録資料に基づいた胆管がんの年次動向と地理分布に関する研究で、同事業場周辺での胆管癌の地域集積性はなかったと報告されている（文献14、15）。

さらに岡本悦司らは全国の中小企業を網羅する全国健康保険協会レセプトデータを事業所の業態とリンケージし、印刷業の胆管がん受療率と印刷業を除く全業態の率とを比較した研究で、印刷業事業所被保

険者の患者数の年齢補正した期待値と実測値の比は30～49歳男性でやや高い（1.78）傾向がみられたものの統計学的有意に達したものはなかったことから、大阪府下印刷事業所で観察された胆管がん多発が全国的に同種の事業所でも多発しているかについては否定的である、と報告している。（文献16）

本研究では有機溶剤の使用が推定される製造業の製造職においても有意なOdds比の増加が認められなかった。この結果も、通常の労働安全衛生対策をとっているような製造業における有機溶剤使用の程度は濃度・期間とも胆管癌が発症しうるほどではなく、大阪府の印刷事業場校正部門での多発例は極めて特異な事例と言える。

今般の検討結果では、高血圧や高脂血症、高尿酸血症の胆管癌発症のOdds比が1未満で有意であった。その背景として、コントロール全体における循環器疾患患者の相対的な増加があると考えられる。すなわち、表6に示すように高血圧や高脂血症などの動脈硬化のリスクをもつ症例がコントロールにおいて有意に多い結果、循環器疾患がコントロールで多く、結果として、高血圧や高脂血症をもつ場合には逆に胆管癌の発症リスクが低くなったと推測される。高尿酸血症もメタボリックシンドロームの一つの表現形と考えられているが、そのOdds比が低いのも同じ理由によるものと判断する。

本来ならば、目的とする疾患以外の疾患の分布はケースとコントロールで同等であるべきではあるが、今般は病院の入院患者の症例から抽出したために、この前提が変わってしまったものと考えられる。このことは病院の入院患者を対象としたケース・コン

トロール研究の限界を示していると考える。

一方、同じ動脈硬化の促進因子である糖尿病や肥満では有意なOdd比の低下は認められなかった。ケースとコントロールで糖尿病や肥満については有意差がなかったことが主たる理由である。しかし、糖尿病が発癌リスクを高める可能性が指摘した報告の中では特に男性では胆管がんに対して1.66倍という有意な上昇がみられたたり(文献17)、肥満についても発癌リスクとしての関連が指摘されている(文献18)。本研究でのオッズ比が高血圧や高脂血症とは異なって低下しなかった背景には糖尿病や肥満の発癌リスクとしての影響も一部にはあるかもしれない。

以上、本研究で1:1のケースコントロール研究を行い、産業大分類別、職業大分類別にみて胆管癌発症のOdds比に有意な高値あるいは低値を認めなかったことから、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。

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。conditioned logistic regression analysisを行い、交絡因子を明らかにすることが今後の課題である。

謝辞

本研究に貴重なご助言を頂いた(独)労働者健康福祉機構 浜松労災病院 有井茂樹先生、(独)労働者健康福祉機構 釧路労災病院 草野満夫先生、(独)労働者健康福祉機構 関西労災病院 林紀夫先生、(独)産業技術総合研究所 中西準子先生ならびに同井上和

也先生、東京大学大学院医学系研究科 公衆衛生学教室 公共健康医学専攻健康医療政策学分野 小林廉毅先生に深甚なる謝意を申し述べます。

文献

- 1) 熊谷信二、車谷典男：オフセット校正印刷労働者に多発している肝内・肝外胆管癌. 日本産業衛生学会誌 2012；54（臨時増刊号）：297
- 2) 圓藤吟史主任研究者：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求」平成24年度研究報告書 2013.5
- 3) 圓藤吟史主任研究者：平成25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求」平成24年度研究報告書 2014.5
- 4) Parkin D.M. et al.: Cholangiocarcinoma: Epidemiology, mechanisms of carcinogenesis and prevention. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., 2 : 537-544, 1993.
- 5) Shaib Y. and El-Serag H.B. : The epidemiology of cholangiocarcinoma. Semin. Liver Dis., 24 : 115-125, 2004.
- 6) Khan S.A. et al.: Cholangiocarcinoma. Lancet, 366 : 1303-1314, 2005.
- 7) Burak K. et al.: Incidence and risk factors for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. Am. J. Gastroenterol., 99 : 523-526, 2004.
- 8) Kubo S. et al. : Hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma.

- World J. Surg., 19 : 637-641, 1995.
- 9) Yamamoto S. et al. : Hepatitis C virus infection as a likely etiology of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Sci.*, 95 : 592-595, 2004.
 - 10) Shaib Y. et al. : Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in the Unaited States : A case-conrol study. *Gastroenterology*, 128:620-626, 2005.
 - 11) Tyson G.L. and El-Serag H.B. : Risk factors of cholangiocarcinoma. *Hepatology*, 54 : 173-184, 2011.
 - 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) 厚生労働省胆管癌の労災認定に関する検討会 (座長 : 櫻井治彦) : 化学物質ばく露と胆管癌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～ 同報告書 2013.3.
 - 14) Ikeda, A. et al : Descriptive epidemiology ob bile duct carcinoma in Osaka *Jpn Clin Oncol.* 2013; 43(11) : 1150-5.
 - 15) 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.
 - 16) Okamoto, E. et al : Prevalence of bile duct cancer among printing industry workers in comparison with other industries. *J Occup. Health* 2013; 55(6) : 511-515.
 - 17) Sasazuki S, et al. : Diabetes mellitus and cancer risk: pooled analysis of eight cohort studies in Japan. *Cancer Sci* 2013 Nov; 104(11): 1499-507
 - 18) 辻 一郎 : 肥満と発がんリスクとの関連. *Journal of Gastroenterological Cancer Screening* 2010; 48(2) : 199-207
- E. 研究発表
1. 論文発表
 - 1) 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
 - 2) Rena Kaneko, Shoji Kubo, Yuzuru Sato : Comparison of clinical characterisitics between the patients with occupational and sporadic young-onset cholangiocarcinoma. *Industrial Health* (submitted)
 - 3) 金子麗奈, 久保田昌詞, 萩原秀紀, 中崎奈都子, 嘉戸慎一, 田川徹平, 桑田千歳, 金民日, 草柳聡, 小川正純, 佐藤譲 : (独) 労働者健康福祉機構入院病職歴データベースの若年性胆管癌症例における有機溶剤使用と臨床的特徴. *日本肝臓病学会誌* (投稿中)
 2. 学会発表
 - 1) 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