

Figure 4. ジクロロメタンの代謝経路(文献²⁵⁾を改変).

腫瘍をみると、原発部位は総肝管から肝内第3次分枝までの比較的大型の胆管²⁴⁾であると考えられた。17例中8例において病理組織学的検討が可能であったが、それらの主腫瘍は低分化から高分化を示す腫瘤形成型胆管癌 (Figure 3A) や浸潤型 IPNB (invasive IPNB) を示す胆管内発育型胆管癌あるいは乳頭型肝外胆管癌であった (Figure 3B)。さらに胆管癌の前癌病変と考えられている BillN-2/3 や IPNB が主腫瘍以外の広範囲の胆管に確認された (Figure 3C)。また、胆管付属腺を含めた広範囲の胆管に、炎症性細胞浸潤をともなう胆管硬化像、胆管消失をともなう胆管傷害像や増殖性病変がみられた (Figure 3D, E)。一方、背景肝には胆管閉塞をともなう胆汁うっ滞像や非特異的な反応がみられるのみで、肝硬変や進行性肝実質病変はみられなかった。

従来より胆管癌の危険因子として指摘されている膵・胆管合流異常、PSC、胆石症 (肝内結石症を含む)、肝吸虫、B型肝炎やC型肝炎がみられないこと、慢性胆管傷害や胆管の増殖性変化、BillN や IPNB などの前癌病変が広範囲胆管にみられたことを勘案すると、本事業場における胆管癌症例は、化学物質などの外的要因による慢性胆管傷害から胆管の増殖性変化、BillN や IPNB などの前癌病変・早期癌を経て浸潤性胆管癌に至る多段階発癌 (multistep carcinogenesis) 機序を示していることが推定された。また、肝内の異なった区域の胆管や肝内および肝外胆管の多発胆管癌を疑わせる症例や、後述するように多中心性再発を疑わせ

る症例が存在することは、広範囲の胆管が発癌ポテンシャルを有していると考えられる。

17例中5例では、胆管癌診断時にすでに広範囲リンパ節転移や腹膜播種をともなう進行癌であったため、化学療法やステント挿入などが行われた。12例には外科的治療が行われたが、そのうち4例では術中病理検査において胆管断端陽性であり、非治癒切除となった。これら胆管断端陽性例では、胆管癌の広範囲進展に加えて、前述の BillN-3 病変のような上皮内癌が広範囲にみられたことが関連しているものと考えられる。12例中10例ではリンパ節郭清やサンプリングが行われ、4例では肝十二指腸間膜内リンパ節などに転移がみられた。8例ではS-1やゲムシタビンなどによる術後補助療法が、2例では胆管断端に対する放射線治療が行われた。

切除12例中5例では切除断端近傍や肝内再発がみられ、1例ではリンパ節再発がみられた。孤立性肝内再発の1例では再発病巣に対してラジオ波焼灼術が施行された結果、現在、無再発生存中であるが、臨床経過から多中心性再発が疑われた。現在までに、切除後再発5例中4例と非切除5例中4例が癌死している。一方、切除例のうち1例では癌再発がみられなかったものの、肝不全の進行によって死亡した。

塩素系有機溶剤による胆管癌発癌メカニズム

本件事業場における胆管癌多発事例の原因物質はDCMやDCPが推定されており、中でもDCPが重要な役割を果たしたと考えられている²⁾。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) 経路が存在し、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

ホルムアルデヒド、ギ酸を経て二酸化炭素に代謝される (Figure 4)²⁵⁾. このDCMがGST経路において代謝された際に生じるS-(クロロメチル) グルタチオンやホルムアルデヒドなどの中間代謝物がDNA損傷を引き起こして発癌に至るメカニズムが考えられている. しかし, DCPの代謝については明らかにされていない. また, DCMやDCPを用いた種々の動物実験が行われているが, 胆管癌発癌は確認されていない^{26)~30)}. 一方, 疫学研究においては, 米国の三酢酸セルロース繊維工場における高濃度DCMに曝露した労働者のコホート研究がみられ, 肝癌と胆管癌のリスクが高かったことが報告された³¹⁾ものの, その後の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³²⁾.

本件事業場におけるDCMやDCPには不純物が含まれていたことから, 塩素系有機溶剤だけでなく, 他の化学物質が発癌に関与した可能性は否定できない. 当時使用された溶剤の詳細な成分が同定されていない現在, 正確な原因特定は困難なものとなっている.

現在までの取り組み

本事例が明らかになった際に, 大阪市立大学肝臓外科における過去の若年者胆管癌症例を検索したところ, 「診断が困難であった症例」として以前に報告した症例³³⁾が, 本件事業場における胆管癌症例であることが判明した. そこで, 直ちに本事例に対する臨床的および研究的取り組みを開始した. 印刷業務従事者からの胆管癌発症に関する問い合わせが相次いだことや, 本件事業場の元あるいは現従業員からの検査の要望がみられたことから, 当院に「胆管がん特別外来」を開設した. 現在も本件事業場の元あるいは現従業員の検診を含めて外来業務を行っている. 2013年10月より, DCPを取り扱う業務 (印刷機, その他の設備の清掃の業務に限る) で, (1) 屋内作業場, タンク,

船倉, 坑の内部など通風の悪い場所, (2) 3年以上従事する経験を有すること, に合致した場合, 「健康管理手帳」が交付されることとなった. これによって対象者は労災保険からの支払いで6カ月に1回の健康診断を受けることができるようになった. 今後も「胆管がん特別外来」において, 健診業務を行っていく予定である. 一方, 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」によって研究を行ってきたが, 塩素系有機溶剤による胆管癌発症メカニズムの詳細はいまだに不明である. 今後も他医療機関や研究所との共同研究を含めて臨床的研究を進めていきたいと考えている.

一方, 日本産業衛生学会は, DCPの許容濃度を1ppmとし, DCPを発がん分類2A (ヒトの発がん性がおそらくある) に, オフセット印刷工程を発がん分類1 (ヒトの発がん性がある) にすることを提案している. 現在, 日本肝胆膵外科学会や日本胆道学会において, 職業と胆管癌発生の関連についての調査が開始されている. これまで職業歴からの胆管癌の検討はほとんど行われてこなかったため, その研究成果が期待される.

おわりに

今回の事例は, 化学物質が胆管癌の要因となることを示し, 新たな職業癌と認識されることとなった. このことは, 胆管癌に限らず種々の悪性腫瘍や疾患における化学物質などの環境因子の重要性と, それらの病態について新たな視点で検討する必要性を提起している. 今回の事例を通して得られる情報は貴重であり, その情報を広く発信し, 後世に伝えていく必要がある.

謝辞: 本研究に協力していただいた寺嶋宏明, 刀山五郎, 松村祐志, 山田晃正, 田中 宏, 中森正二, 有本 明, 藤川正博, 藤島弘光, 山本隆嗣, 豊川秀吉, 河田則文, 川村悦史, 丸橋 繁, 若狭朋子, 富丸慶人, 永野浩昭, 加地政秀, 祝迫恵子, 桑江優子, 大澤政彦, 上原新一郎, 佐藤恭

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
- 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[®]): 2012 TLVs[®] and BEIs[®], 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 (BillN) 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 BillN-1 に, 高度異型病変(中等度~高度 dysplasia) は BillN-2 に, 上皮内癌は BillN-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。

胆膵の病態生理

THE JAPANESE JOURNAL OF
BILIO-PANCREATIC PATHOPHYSIOLOGY Vol. 30 No. 1

特集

- I. 環境因子と胆膵発癌
- II. 胆膵の検査・手術の病態生理
- III. 胆膵病態生理に関する
基礎的研究

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—

大阪市立大学大学院肝胆膵外科学

久保 正二

Topics in cholangiocarcinoma: Cholangiocarcinoma developed in printing company workers

Shoji Kubo

Department of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Osaka City University Graduate School of Medicine

Key words : cholangiocarcinoma, printing company, organic solvent

はじめに

最近、大阪の印刷事業場のオフセット校正印刷部門の従業員に、高濃度のジクロロメタン (dichloromethane; DCM) や 1,2-ジクロロプロパン (1,2-dichloropropane; DCP) に長期間暴露されていたことが原因と推測される胆管癌が多発した事例が報告された¹⁻³⁾。すなわち、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～」が 2013 年 3 月に公表され、その中で今回の事例では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。本稿では、胆管癌の疫学的動向と危険因子およびこの印刷事業場での胆管癌集中発生事例について述べる。

胆管癌の疫学的動向と危険因子

近年、ヨーロッパ、米国およびオーストラリアにおける肝内胆管癌の罹患率が上昇していることが報告されている⁴⁻⁶⁾。一方、肝外胆管癌の罹患率は低下傾向にあると報告されている。これらの原因として ICD 分類における肝門部胆管癌の取り扱い、内視鏡技術や画像診断の進歩による診断能の向上、原発性硬化性胆管炎 (PSC) やウイルス性肝炎の罹患率の増加などがあげられている。本邦においても、1985 年から 2011 年の間の宮城・山形・福井・長崎の 4 県の地域がん登録データを用いた胆管癌の年齢調整罹患率 (人口 10 万対) の年次推移をみると、肝内胆管癌は増加傾向に、肝外胆管癌は減少傾向にあり、その減少

連絡先

〒545-8585

大阪市阿倍野区旭町 1-4-3

大阪市立大学大学院肝胆膵外科学

Tel : 06-6645-3841

傾向は特に 30-49 歳で強かった。1985 年から 2011 年の間の人口動態統計より全国の胆管癌の年齢調整死亡率（人口 10 万対）の年次推移をみると、肝内胆管癌は 1995 年の人工的な増加（ICD 分類の変更）以降、わずかな増加傾向を示し、肝外胆管癌は 1990 年以降減少傾向にあった。さらに、これらの年次推移において、1995 年以降、30 歳から 49 歳における胆管癌の年齢調整罹患率や年齢調整死亡率において有意な増加はみられなかった。

ほとんどの胆管癌の原因は不明であるが、胆管癌の危険因子には PSC、膵・胆管合流異常、肝内結石症、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⁷⁻¹¹。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 ウィルス、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ている¹²⁻¹⁴。本邦では末梢型胆管癌の要因として、C 型肝炎ウイルスが重要であり、日本肝癌研究会による第 18 回原発性肝癌追跡調査報告¹⁵によると、肝内胆管癌の 18.8%に、C 型肝炎の罹患率の高い地区にある当科では 38%に、C 型肝炎の感染がみられる^{12,16}。一方、International Agency for Research on Cancer(IARC)¹⁷によると、アフラトキシン、経口避妊薬、プルトニウム、トロトラスとも危険因子として報告されている。また、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。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 (Trichloroethane; TCE) は Globally Harmonized System of Classification and Labelling of

Chemicals¹⁸)によると category 2 (suspected human carcinogens) に分類され、IARC¹⁷)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²⁾。厚生労働省の報告³⁾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、極めて高い罹患リスクであった。この 17 例が勤務していた際、オフセット校正印刷部門ではインクの洗浄剤として多量の DCM、DCP、TCE 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³⁾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¹⁹⁾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 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)²⁰⁾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。

本件事業場における胆管癌 17 例の診断時年齢は 25 歳から 45 歳と、通常の胆管癌の好発年齢 (70 歳代) と大きく異なる。前項の本邦における疫学的検討からも大きく離れている。腹痛や黄疸などの症状を有した症例と、

検診時の臨床検査値異常や肝腫瘍が認められたことが胆管癌診断のきっかけとなった症例がみられた。胆管癌診断時の臨床検査値では γ -GTP、AST、ALT 高値や、CA19-9 や CEA 高値がみられた。画像診断においては、肝内腫瘍像、胆管内の隆起性病変、胆管の狭窄あるいは閉塞像、および癌による胆管閉塞に伴う末梢胆管拡張像に加えて、癌と関連しない胆管拡張像（図1）がみられることが特徴であった。

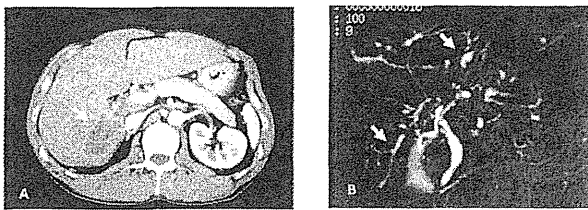


図1 画像診断

A：肝内腫瘍性病巣、B：癌と関連ない胆管拡張像

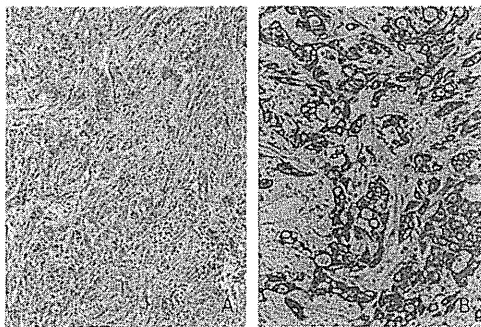


図2 主腫瘍の病理学的所見

A：低分化型腺癌、B：cytokeratin 7 の発現

文献 21)より引用

著者らは以前に 17 例中 1 例²¹⁾を、最近他の 1 例²²⁾を報告しているが、これら 17 例の胆管癌は腫瘍形成型肝内胆管癌、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2）²³⁾。主腫瘍のほとんどは総肝管から肝内胆管第3次分枝までの比較的太い胆管に存在した。病理学的検討が行われた 8 例では、主腫瘍以外の広範囲の胆管に前癌病変と考えられている Biliary intraepithelial neoplasia (BiIN) や intraductal papillary neoplasm

of the bile duct (IPNB)²⁴⁻²⁶⁾が確認された。また、胆管付属腺を含めた広範囲の胆管に炎症性細胞浸潤や胆管硬化像、胆管消失を伴う胆管傷害像や増殖性病変がみられた。PSC、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、BiIN 病変や IPNB 病変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、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²²⁻²⁴⁾。したがって、本事業場で多発した胆管癌は、有機溶剤などの化学物質による慢性胆管傷害から、BiIN 病変や IPNB 病変などの前癌病変、早期癌を経て、浸潤性胆管癌にいたる過程が推測される。なお、背景肝には胆管閉塞を伴う胆汁うっ滞像や非特異的な反応がみられるのみで、肝硬変などはみられなかった。

17 例中 5 例では診断時すでに進行癌であったため、化学療法などが行われたが、4 例は癌死した。他の 12 例には外科的治療が行われたが、4 例では胆管断端癌陽性であり、非治癒切除となった。切除 12 例中 5 例に癌再発がみられ、このうち 4 例が癌死した。1 例では癌再発はみられなかったものの、肝不全の進行によって死亡した。

おわりに

厚生労働省の報告³⁾では、本件事業場における胆管癌は DCP が原因で発症した「蓋然性が極めて高い」と記載されている。しかし、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科学的に正確な原因を追求することは困難な状況にある。一方、本事例の胆管癌は新たな職業病であるとともに、化学物質などの環境因子が胆管癌の強力な発癌要因となりうる可能性を示している。したがって、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いる。これまで化学物質の使用歴などを含めた職業歴からの胆管癌の検討はほとんど行われておらず、その研究成果が待たれる。

参考文献

- 1) Kumagai S, 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) Kubo S, et al. Case-series of 17 patients in cholangiocarcinoma among young adult workers of a printing company in Japan. *J Hepatobil Pancreat Sci*(in press)
- 3) 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
- 4) Patel T: Increasing incidence and mortality of primary intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *Hepatology* 33:1353-1357, 2001
- 5) Shaib YH, et al: Rising incidence of intrahepatic cholangiocarcinoma in United States: a true increase? *J Hepatol* 40: 472-477, 2004
- 6) Khan SA, et al. Epidemiology, risk factors, and pathogenesis of cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)* 10: 77-82, 2008
- 7) Parkin DM, et al. Cholangiocarcinoma: epidemiology, mechanisms of carcinogenesis and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prevention*. 2: 537-544, 1993
- 8) Shaib, et al. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 24: 115-125, 2004
- 9) Khan SA, et al. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 366: 1303-1314, 2005
- 10) Burak K, et al. Incidence and risk factors for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroentrol* 99: 523-526, 2004
- 11) Kubo S, et al. Hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma. *World J Surg* 19: 637-641, 1995
- 12) Yamamoto S, et al. Hepatitis C virus infection as a likely etiology of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Sci* 95: 592-595, 2004
- 13) Shaib YH, et al. Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a case-control study. *Gastroenterology* 128: 620-626, 2005
- 14) Tyson GL, et al. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology* 54: 173-184, 2011
- 15) Ikai I, et al. Report of the 18th follow-up survey of primary liver cancer in Japan. *Hepatol Res* 40: 1043-1059, 2010
- 16) Hai S, et al. Clinicopathologic characteristics of hepatitis C virus-associated intrahepatic cholangiocarcinoma. *Dig Surg* 22:432-439, 2005
- 17) 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>
- 18) 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_rev_03/03files_e.html
- 19) 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
- 20) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH®): 2012 TLVs® and BEIs®, Cincinnati, ACGIH, 2012. (ISBN 978-1-607260-48-6)
- 21) 真弓勝志、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
- 22) Tanaka S, et al. Cholangiocarcinoma in a middle-aged patient working at a printing company. *Osaka City Med J* (in press)
- 23) 久保正二、ほか：胆管癌の集団発生。消化器外科 36: 1121: 1125, 2013
- 24) Zen Y, 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
- 25) Zen Y, et al. Biliary intraepithelial neoplasia: an international interobserver agreement study and proposal for diagnostic criteria. *Mod Pathol* 20: 701-709, 2007
- 26) Itatsu K, et al. Immunohistochemical analysis of the progression of flat and papillary preneoplastic lesions in intrahepatic cholangiocarcinogenesis in hepatolithiasis. *Liver International* 27: 1174-1184, 2007

< 総 説 >

印刷労働者に多発した胆管癌

久保 正二¹⁾ 竹村 茂一¹⁾ 坂田 親治¹⁾
 田中 肖吾¹⁾ 中沼 安二²⁾ 圓藤 吟史³⁾

要旨：有機溶剤の高濃度暴露を受けた印刷労働者に、胆管癌が高率に発症した。胆管癌診断のきっかけの多くはγ-GTP 高値の肝機能異常、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。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、主腫瘍と関係のない限局性の肝内胆管拡張像がみられた。主腫瘍は、腫瘤形成型あるいは胆管内発育型肝内胆管癌や乳頭型肝外胆管癌で、その多くは総肝管から肝内胆管第3次分枝の比較的大型胆管に存在した。広範囲の胆管に慢性胆管傷害像および biliary intraepithelial neoplasia (BilIN) や intraductal papillary neoplasm of the bile duct (IPNB) などの前癌病変がみられ、多段階発癌機序が推測された。ジクロロメタンや 1,2-ジクロロプロパンにさらされる業務による胆管癌が、業務上疾病に分類され、新たな職業癌として認識されるようになった。

索引用語：胆管癌 印刷労働者 有機溶剤 biliary intraepithelial neoplasia intraductal papillary neoplasm of the bile duct

はじめに

最近、大阪の印刷事業場のオフセット校正印刷部門の元および現従業員に胆管癌が多発していることが報告された¹⁾。2013年3月に厚生労働省検討会によって「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～」²⁾が発表され、その中で本事例に関して、(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。また、2013年10月1日より「DCM や DCP にさらされる業務による胆管癌」が労働安全衛生法施行令別表第1の2に掲げる業務上疾病に規定されるようになり、新たな職業癌として認識されるに至った。2013年12月末の段階で大阪の印刷事業場の17例³⁾と他事業場の9例の胆管癌患者が業務上疾病として労災認定を受けている。本事例が明らかとなって以来、

著者らは、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求」などにより、本事例の疫学的ならびに臨床病理学的研究を進めてきた^{3)~7)}。それによって、種々の実態が明らかとなったが、詳細な胆管癌発癌メカニズムなど、不明な点が少なくない。本稿では、印刷労働者に多発した胆管癌事例についての知見を中心に述べる。

印刷労働者にみられた胆管癌の疫学的検討

本件事業場のオフセット校正印刷部門におけるアルバイトを含めた元あるいは現従業員は111名(男性88名、女性23名)であり、そのうち101名の現況が確認されている。この101名のうち17名の男性従業員に胆管癌が確認されている³⁾。2012年末の時点で17例中7例が死亡していたため、この時点での胆管癌の標準化罹患比 (SIR) は、男性が1242、男女合計が1226、標準化死亡比 (SMR) はそれぞれ644、634と、極めて高値であった⁸⁾。その後、2例が胆管癌あるいは肝不全により死亡されているため、観察期間を2013年末まで延長すると、SIRは若干低下し、SMRは上昇することとなる。

胆管癌17例は診断時25歳から45歳と比較的若年であったが、これは従業員のほとんどが若く、長期間曝露された50歳以上の従業員数が少なかったことが関連

¹⁾ 大阪市立大学大学院肝胆腸外科学

²⁾ 金沢大学医薬保険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

している。また、女性従業員に胆管癌発症がみられていないのは、同部門で塩素系有機溶剤などの化学物質に高濃度、長期間曝露した女性従業員がわずかであったことが関連していると考えられる。また、本件事業場の他の部門勤務者には胆管癌の発症はみられなかったことから、この胆管癌発症には業務特異性がみられる。

現在までに胆管癌の危険因子として原発性硬化性胆管炎(PSC)、膵・胆管合流異常、肝内結石症、肝吸虫やニトロソアミンなどの化学物質が報告されてきた^{8)~11)}。このPSCからの胆管癌発生率は1年当たり0.6~1.5%、肝吸虫による胆管癌の好発地域であるタイ北西部のタイ人男性での胆管癌発症率は10万人当たり100人前後、肝内結石症例の数%に胆管癌が併存すると報告されているが^{9)~12)}、これらの比率と比較すると、本件事業場の胆管癌発症率は極めて高率である。元あるいは現従業員101名には短期間の従業員やアルバイト従業員も含まれているため、高濃度、長期間曝露を受けた従業員に限ると、さらに高率となると考えられる。一方、C型肝炎、B型肝炎、肝硬変、糖尿病、肥満、飲酒、喫煙や炎症性腸疾患も胆管癌の危険因子であることが報告されてきた^{13)~15)}。International Agency for Research on Cancer (IARC)からは、アフラトキシン、経口避妊薬、プルトニウム、トロトラストが胆管癌の危険因子として報告されている¹⁶⁾。本事業場の胆管癌17例では喫煙歴が13例に、アルコール多飲歴が3例にみられたものの、C型肝炎、B型肝炎、肝硬変、糖尿病、肥満、炎症性腸疾患やIARCから報告されている胆管癌の危険因子は認められなかった。

一方、IARC monographにおいて、印刷工程やcarbon blackはgroup 2A (possibly carcinogen)に分類されているが、その際に指摘されている癌腫は喉頭・咽頭がん、膀胱がん、腎がん、白血病などであり、胆管癌の報告はみられていない¹⁶⁾。最近、北欧4カ国の職業別疾患登録による解析から、男性印刷関係労働者における胆管癌の発症率は他の職業の約2倍であったと報告されている¹⁷⁾。しかし、この印刷関係労働者にはタイプストなども含まれるなど就業内容が様々であることや長期間のデータであり、同期間における胆管癌診断能などの医療状況の変化も考慮した上で、慎重な評価が必要である。本邦における中小企業を網羅する全国健康保険協会の2009年4月から2012年3月までのレセプトデータを用いて胆管癌受療率を検討したところ、印刷業事業所と全業態での胆管癌受療率に有意差はみ

られず、中小の印刷業での胆管癌の多発は認められなかった⁵⁾。さらに、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)の地理的分布を検討したところ、大阪府および府内市町村レベル、本件事業場の5km圏、2km圏、1km圏において胆管癌に関連する罹患率の上昇や罹患リスクの上昇はみられず、地域集積性は確認されなかった⁶⁾。

厚生労働省の検討会では、労災請求された案件について順次検討されている。2013年末までの印刷業における胆管癌症例が81件請求され、そのうち2013年末までに本件事業場の17例と他事業場の9例が業務上と判定され、労災認定を受けている。この9例のうち、7例はDCPに2例はDCMに長期間、高濃度曝露を受けていたことが明らかにされている。

本件事業場の職場環境

本件事業場では、1,1,1-トリクロロエタン(TCE)、DCMやDCPなどの塩素系有機溶剤を含め、多くの化学物質が使用されていた(表1)。なかでも、塩素系有機溶剤はインクの洗浄剤として多量に使用されていた。IARC¹⁶⁾によると、DCMはgroup 2Bに分類され、Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals¹⁸⁾によるとTCE、DCMおよびDCPはcategory 2 (suspected human carcinogens)に分類されている。本件事業場での胆管癌17例全員が曝露した有機溶剤はDCPであり、11例がDCMにも曝露していた³⁾⁷⁾。また、独立行政法人労働安全衛生総合研究所の報告¹⁹⁾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ると予想されている。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)¹⁹⁾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と報告されている。これらのことから、DCPやDCMが本件事業場の胆管癌発症の原因となったことが強く推定されている。なお、大阪の事業場(本工場、第2工場)においては、TCMは1992年12月まで、DCMは1996年3月まで、DCPは2006年10月まで使用されていた。現在、DCPは特定化学物質障害予防規則によって規制されるようになっている。

表 1 本件事業場で使用されていた化学物質

1,1,1-Trichloroethane	Diethylene glycol monobutyl ether
1,2-Dichloropropane	Propyleneglycol monomethyl ether
Dichloromethane	2-Methyl-2,4-pentadiol
Dichlorofluoroethane	3-Methyl-3-methoxybutanol
2-Butanol	Solvent naphtha (coal)
2-Methylpentane	Xylene
3-Methylpentane	Kerosene
n-Hexane	Mineral oil
Cyclohexan	Hydrocarbons
Isopropyl alcohol	Aromatic hydrocarbons
Ethanol	Inks

本件事業場における胆管癌症例の臨床的および病理学的所見

前述のように、本件事業場の元あるいは現従業員にみられた胆管癌症例は17例で、診断時年齢は25歳から45歳（中央値36歳）であった³⁷⁾。業務内容が各従業員によって異なることや、1991年に現在の大阪本工場に移転したこと、大阪の事業場（本工場、第2工場）や東京支社などがあったことから、それぞれの患者での曝露状況の正確な評価は困難な点が少なくないものの、大阪の事業場で塩素系有機溶剤を使用した勤務期間（曝露期間と推定される）は、6年1カ月から16年1カ月（中央値9年7カ月）であった。また、退職（曝露終了）9年7カ月後に胆管癌と診断された症例がみられた。胆管癌症例の就業中における急性症状として、嘔気、眩暈、頭痛などの全身症状や皮膚が荒れるなどの皮膚症状がみられた。なお、17例中1例は就業開始1カ月後に急性肝炎のため入院加療を受けていた。

17例中5例では腹痛や黄疸などの症状が、11例では検診時の臨床検査値異常や画像診断における肝腫瘍像が、1例では副鼻腔炎治療時の肝機能異常が胆管癌診断のきっかけとなった。胆管癌診断時の臨床検査値をみると、総ビリルビン高値は8例に、ASTやALT高値はそれぞれ13例と14例に、 γ -GTP高値は全例にみられた。CEA値は11例で、CA19-9値は13例で高値であった。腹部超音波検査、CTやMRIにおいて、腫瘍像（図1A）、胆管内の乳頭状病変や隆起性病変（図1B）がみられた。また、MRCPや直接胆道造影（ERCPあるいはPTBD）において胆管の狭窄像や閉塞像（図1C）が5例にみられた。さらに、主腫瘍による末梢側胆管の拡張像（図1D）は11例にみられた。一方、主腫瘍

と関係ない限局性肝内胆管拡張像（図1E）は5例にみられ、本例事業場の胆管癌症例の特徴と考えられた。手術中に行われた胆道内視鏡（3例）では、胆管内の不整像や胆管内乳頭状腫瘍（intraductal papillary neoplasm of the bile duct : IPNB）を示唆する乳頭状病変が観察された（図1F）。

広範囲に癌進展や前癌病変がみられたため分類はむずかしいが、17例中10例の主腫瘍は肝内胆管、5例は肝外胆管（肝門部胆管を含む）、2例が肝内および肝外胆管に存在した。肝内胆管癌12例の肉眼型は、8例が腫瘍形成型胆管癌（図2A）、4例が胆管内発育型胆管癌（図2B）であった。肝外胆管癌7例のうち乳頭型（図2C）が5例に、結節型が2例にみられた。2例では診断時にすでに進行癌であったため、原発部位の同定は困難であったが、他の15例における主腫瘍原発部位は総肝管から肝内第3次分枝までの比較的大型胆管であると考えられた。17例中8例において病理組織学的検討が可能であったが、それらの症例の主腫瘍は、症例ごとに、あるいは同じ症例で高分化から低分化を示す腫瘍形成型胆管癌（図3A）や浸潤型IPNB（invasive IPNB）を示す胆管内発育型胆管癌あるいは乳頭状肝外胆管癌であり（図3B）、胆管に沿って広範囲に進展している症例がみられた。さらに全例において胆管癌の前癌病変と考えられている biliary intraepithelial neoplasia (BiIN)-2/3 や IPNB²¹⁾²²⁾ が主腫瘍以外の広範囲の胆管に確認された（図3C, D）。また、胆管付属腺を含めた広範囲の胆管に、炎症性細胞浸潤を伴う胆管硬化像、胆管消失を伴う胆管傷害像や増殖性病変がみられた（図3E, F, G, H）。一方、背景肝には胆管閉塞に伴う胆汁うっ滞像や非特異的な反応がみられるのみで、肝硬変や進行性肝実質病変はみられなかった。

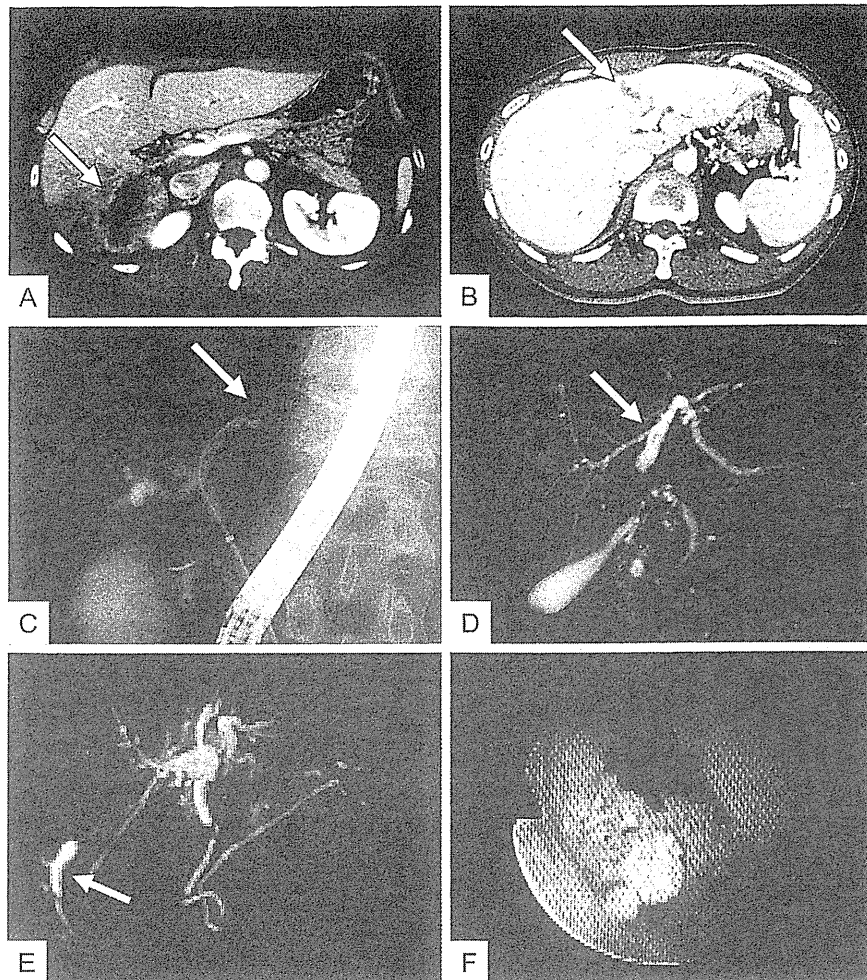


図1 胆管癌症例の画像診断 (文献³⁾より一部転載)

A: 肝内腫瘍像 (矢印), B: 胆管内の腫瘍性病変 (矢印), C: 胆管狭窄像 (矢印), D: 腫瘍による末梢側胆管の拡張 (矢印), E: 主腫瘍と関係ない限局性肝内胆管拡張 (矢印), F: 胆管内乳頭状病変。

ところで、肝内結石症における胆管癌は繰り返す胆管炎が母地となると考えられ、同部には胆管癌の BillIN 病変がみられることが明らかにされている²¹⁾。本事業場の胆管癌症例では従来より胆管癌の危険因子として指摘されている病態がみられないこと、慢性胆管傷害や胆管の増殖性変化、BillIN や IPNB などの前癌病変が広範囲の胆管にみられたこと、肝内の異なった区域の胆管や肝内外胆管の多発胆管癌を疑わせる症例や後述するように多中心性再発を疑わせる症例が存在することを勘案すると、本事業場における胆管癌は慢性胆管傷害から胆管の増殖性変化、BillIN や IPNB などの前癌病変・早期癌を経て浸潤性胆管癌に至る多段階発癌 (multistep carcinogenesis) 機序を示し、広範囲の胆管が発癌ポテンシャルを有すると考えられる。

17 例中 5 例では、胆管癌診断時にすでに広範囲リン

パ節転移や腹膜播種を伴う進行癌であったため、化学療法やステント挿入などが行われた。12 例には外科的治療が行われたが、そのうち 4 例では術中病理検査において胆管断端陽性であり、非治癒切除となった。これら胆管断端陽性例では、胆管癌の広範囲進展に加えて、BillIN-3 病変のような上皮内癌が広範囲にみられたことが関連しているものと考えられる。12 例中 10 例ではリンパ節郭清やサンプリングが行われていたが、そのうち 4 例では肝十二指腸間膜内リンパ節などに転移がみられた。8 例では S-1 やゲムシタピンなどによる術後補助療法が、2 例では胆管断端に対する放射線治療が行われた。切除 12 例中 5 例では切除断端近傍や肝内再発がみられ、1 例ではリンパ節再発がみられた。肝内孤立性再発の 1 例では再発病巣に対してラジオ波焼灼術が施行された結果、現在、無再発生存中であるが、臨

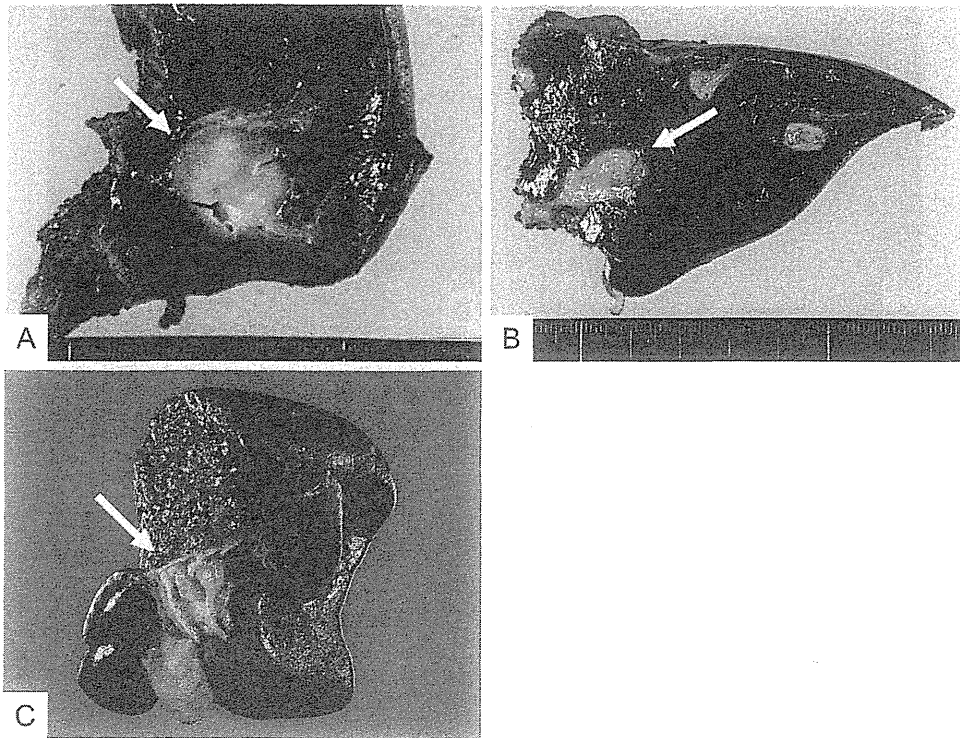


図2 胆管癌症例の切除標 (文献³⁾⁷⁾より一部転載)

A: 腫瘍形成型胆管癌 (矢印), B: 胆管内発育型胆管癌 (矢印), C: 乳頭型肝外胆管癌 (矢印)

床経過から多中心性再発が疑われた。また、1例では術7年後に肝内多発再発がみられた。曝露終了約10年後に胆管癌と診断された症例や多中心性再発が疑われる症例がみられることは、広範囲の胆管で発癌ポテンシャルが上昇しており、さらにその発癌ポテンシャルが長期間持続する可能性がある。現在までに、切除後再発5例中4例と非切除5例中4例が癌死している。さらに、切除例のうち1例では癌再発がみられなかったものの、肝不全の進行によって死亡した。したがって、17例中9例が死亡している。

塩素系有機溶剤による胆管癌発癌メカニズム

本件事業場における胆管癌多発事例の原因物質はDCMやDCPが推定されており、なかでもDCPが重要な役割を果たしたと考えられている²⁾。他事業場の9例では、7例はDCPの、2例はDCMの曝露を受けていた。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)経路が存在し、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4)²³⁾。このDCMがGST経路において代謝された際に生じるS-(クロロメチル)グルタチオンやホルムアルデヒドなどの中間代謝物がDNA損傷を引き起す結果、発癌に至るメカニズムが考えられている。櫻井²³⁾はDCPに類似したハロゲン化炭化水素の代謝と発癌性の関連について報告している。そこでは、動物に対する発癌を有する1,2-ジクロロエタンや1,2-ジクロロブタンはDCMと同様の代謝経路を持ち、ハーフマスタードガス(HOCH₂CH₂SCH₂CH₂Cl)に類似した構造を持つグルタチオン(GS)抱合体のGS-CH₂CH₂Clが形成される。次に不安定なCl⁻が外れて3角形構造をした活性の高いグルタチオンエピスルフォニウムイオン(⁺GS-CH₂CH₂)に変換され、近辺にDNAが存在すればDNA付加体を形成し遺伝子損傷を引き起す過程を紹介している。DCPについても同様の過程が考えられるが、その代謝については明らかにされていない。

また、DCMやDCPを用いた種々の動物実験が行われているが、胆管癌発癌は確認されていない^{24)~28)}。一

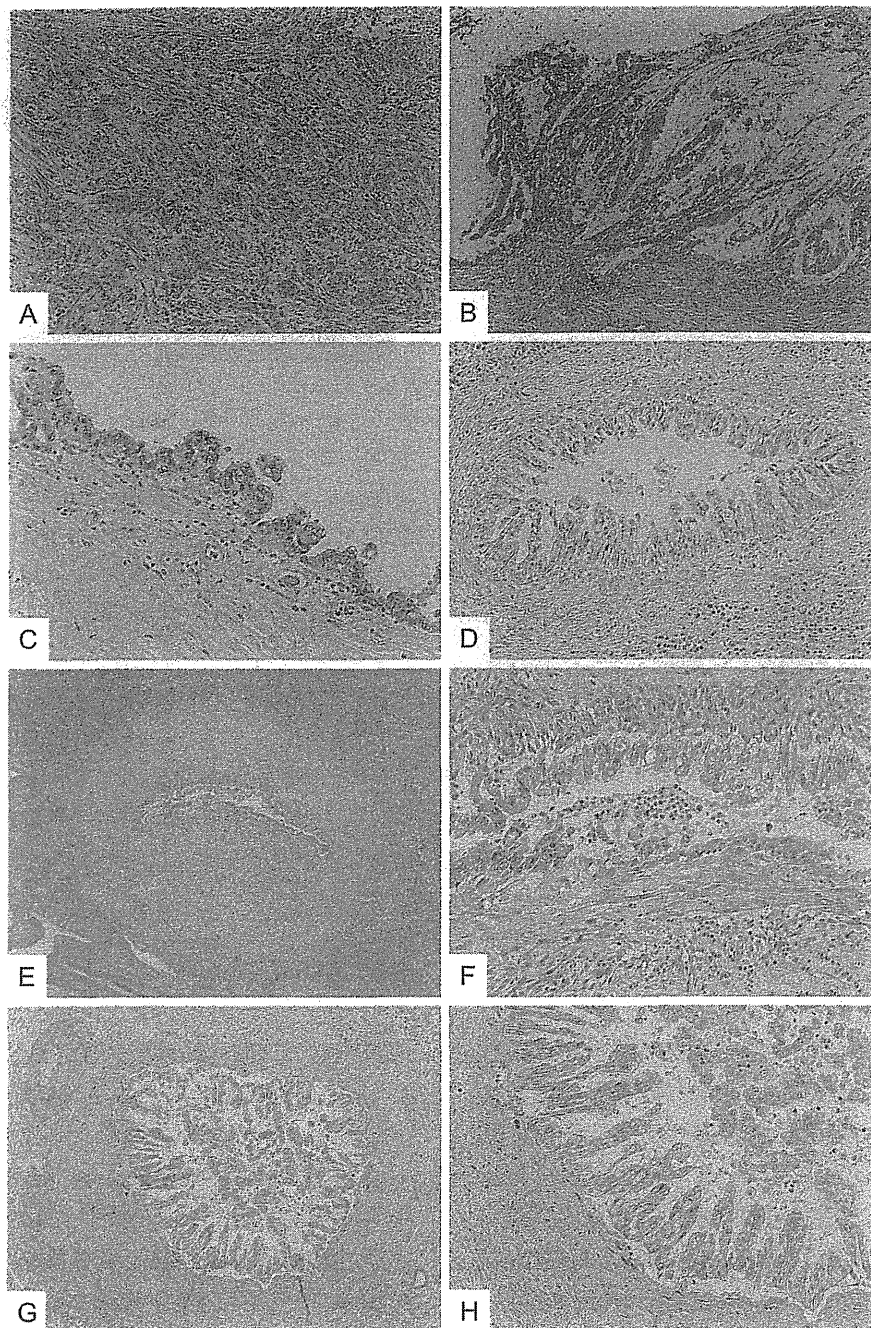


図3 胆管癌症例の病理組織学的所見 (文献³⁾より一部転載)

A : 腫瘍形成型胆管癌症例からの組織像 (低分化腺癌, 症例ごとに, あるいは同じ症例で高分化から低分化までみられた。

B : 浸潤性胆管内乳頭状腫瘍 (invasive intraductal papillary neoplasm of the liver)

C : 大型胆管にみられた biliary intraepithelial neoplasia-3 (BilIN-3), 極性の乱れを示す上皮内異型病変で, 浸潤像はみられない。

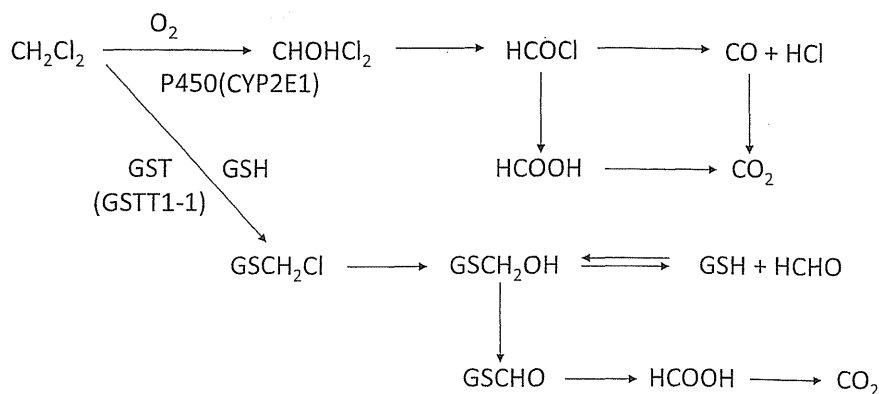
D : 隔壁胆管にみられた BilIN-3, 極性の乱れを示す上皮内異型病変で, 浸潤像はみられない。

E : 胆管硬化像, 高度の胆管硬化像がみられる。

F : E の拡大像では, 上皮の脱落, 傷害像, 増殖性変化などをみる。

G : 隔壁胆管にみられた乳頭状の増殖性病変であり, 腫瘍性と判断される。

H : G の拡大像。

図4 ジクロロメタンの代謝経路 (文献²³⁾を改変)

方、疫学研究においては、米国の三酢酸セルロース繊維工場における高濃度 DCM に曝露した労働者のコホート研究がみられ、肝癌と胆管癌のリスクが高かったことが報告されたものの、その後の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²⁹⁾。

ただし、種々の事業場で一般的に使用された DCM 製剤や DCP 製剤には不純物が含まれていたことから、塩素系有機溶剤だけでなく、他の化学物質も発癌に関与した可能性は否定できない。当時使用された溶剤の入手が不可能で、そのすべての成分が同定されていない現在、正確な原因特定は厳しい状況となっている。

印刷業務関連胆管癌に対する取り組み

本事例が明らかになった際に、大阪市立大学肝胆膵外科における過去の若年者胆管癌症例を検索したところ、「診断が困難であった症例」として以前に報告した症例³⁰⁾が、本件事業場における胆管癌症例であることが判明した。そこで、直ちに本事例に対する臨床的および研究的取り組みを開始した。胆管癌発症に関する印刷関連業務の従業員や本件事業場の元あるいは現従業員からの受診希望が多くみられたことから、2012年8月に大阪市立大学医学部附属病院に「胆管がん特別外来」を開設した。現在も本件事業場の元あるいは現従業員の検診を含めて外来業務を行っている。2013年10月より、DCPを取り扱う業務(印刷機、その他の設備の清掃の業務に限る)で、(1)屋内作業場、タンク、船倉、坑の内部など通風の悪い場所、(2)3年以上従事する経験を有すること、に合致した退職労働者を対象に、「健康管理手帳」が交付されることとなった。これによって対象者は労災保険からの支払いで6カ月に1回の健康診断を受けることが可能となる。今後も「胆

管がん特別外来」において、健診業務などを進めていく予定である。一方、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求」によって、前述のような研究を行ってきたが、塩素系有機溶剤による胆管癌発症メカニズムの詳細はいまだに不明であり、更なる検討が必要である。

一方、日本産業衛生学会では、DCPの許容濃度を1ppmとし、DCPを発がん分類第2群A(ヒトの発がん性がおそらくある)に、オフセット印刷工程を発がん分類第1群(ヒトの発がん性がある)に分類することが承認されている。現在、日本胆道学会や日本肝胆膵外科学会において、職業と胆管癌発生の関連についての調査が開始されており、その研究成果が期待される。

おわりに

今回の事例は、化学物質が胆管癌の要因となることを示し、新たな職業病と認識されることとなった。このことは、胆管癌に限らず種々の悪性腫瘍や疾患における化学物質などの環境因子の重要性と、それらの病態について新たな視点で検討する必要性を提起している。今回の事例を通して得られる情報は貴重であり、その情報を広く発信し、後世に伝えていく必要がある。

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求」によって行われた。本研究に協力していただいた寺嶋宏明、刀山五郎、松村祐志、山田晃正、田中 宏、中森正二、有本 明、藤川正博、藤島弘光、山本隆嗣、豊川秀吉、河田則文、川村悦史、丸橋 繁、菅原寧彦、若狭朋子、富丸慶人、永野浩昭、加地政秀、祝迫恵子、桑江優子、大澤政彦、上原新一郎、佐藤恭

子, 林 朝茂の各先生に深謝申し上げます。

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* 2013; 70: 508—510
- 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* (in press)
- 4) 圓藤吟史, 河田則文, 久保正二, ほか. 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://mhlwgrants.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* (in press)
- 6) Ikeda A, Miyashiro I, Nakayama T, et al. Descriptive epidemiology of bile duct carcinoma in Osaka. *Jpn J Clin Oncol* 2013; 43: 1150—1155
- 7) 久保正二, 竹村茂一, 坂田親治, ほか. 印刷労働者における胆管癌多発事例: 新たな職業癌. *日消誌* (印刷中)
- 8) 圓藤吟史, 久保正二. 職業性胆管癌の解明と対策. *産業医学レビュー* 2014 ; 26 : 201—209
- 9) Khan SA, Toledano MB, Taylor-Robinson SD. Epidemiology, risk factors, and pathogenesis of cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2008; 10: 77—82
- 10) Burak K, Angulo P, Pasha TM, et al. Incidence and risk factors for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 523—526
- 11) Kubo S, Kinoshita H, Hirohashi K, et al. Hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma. *World J Surg* 1995; 19: 637—641
- 12) 大屋敏秀, 田妻 進, 菅野啓司, ほか. 肝内結石症診療の現状と問題点. *胆道* 2013 ; 27 : 788—794
- 13) Yamamoto S, Kubo S, Hai S, et al. Hepatitis C virus infection as a likely etiology of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Sci* 2004; 95: 592—595
- 14) Shaib YH, El-Serag HB, Davila JA, et al. Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a case-control study. *Gastroenterology* 2005; 128: 620—626
- 15) Tyson GL, El-Serag HB. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2011; 54: 173—184
- 16) 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>
- 17) 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* doi: 10.1136/oemed-2013-101500
- 18) 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. http://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev03/03files_e.html
- 19) 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
- 20) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH®). 2012 TLVs® and BEIs®. Cincinnati: ACGIH, 2012. (ISBN 978-1-607260-48-6)
- 21) 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* 2006; 44: 350—358
- 22) IARC monographs on the evaluation of carcinogen risks to humans volume 71, Re-evaluation of some organic chemical, hydrazine, and hydrogen peroxide. 1999
- 23) 櫻井治彦. 有機塩素系洗浄剤によると思われる胆管がんの発生—特に因果関係をめぐって. *産業医学ジャーナル* 2013 ; 36 : 4—9
- 24) 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). *Nat Toxicol Program Tech Rep Ser* 1986; 306: 1—208

- 25) 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* 1984; 4: 30—47
- 26) 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* 1986; 263: 1—182
- 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
- 29) Lanes SF, Rothman KJ, Dreyer NA, et al. Mortality update of cellulose fiber production workers. *Scand J Work Environ Health* 1993; 19: 426—428
- 30) 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* 1998 ; 30 : 1270—1272

Outbreak of cholangiocarcinoma developing in printing company workers: new occupational disease

Shoji Kubo¹⁾, Shigekazu Takemura¹⁾, Chikaharu Sakata¹⁾,
Shogo Tanaka¹⁾, Yasuni Nakanuma²⁾, Ginji Endo³⁾

An outbreak of cholangiocarcinoma occurred among young adult workers in the offset color proof-printing department at a printing company in Japan. They were exposed to chemicals, including dichloromethane and 1,2-dichloropropane. The measurement of liver function tests and tumor markers, and ultrasonography was useful to detect the cholangiocarcinoma in a regular health examination. Dilated intrahepatic bile ducts without tumor-induced obstruction as well as a space-occupying lesion, bile duct stenosis, and dilatation of bile duct due to main tumor were observed in diagnostic imaging. The cholangiocarcinomas arose from the large bile ducts. The precancerous or early cancerous lesions, such as biliary intraepithelial neoplasia and intraductal papillary neoplasm of the bile ducts, as well as non-specific bile duct injuries, such as fibrosis, were observed in various sites of the bile ducts. The cholangiocarcinoma are now recognized as a new occupational disease.

JJBA 2014; 28: 763—771

¹⁾ Department of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Osaka City University Graduate School of Medicine (Osaka)

²⁾ Department of Human Pathology, Kanazawa University Graduate School of Medicine (Kanazawa)

³⁾ Department of Preventive Medicine and Environmental Health, Osaka City University Graduate School of Medicine (Osaka)

Key Words: cholangiocarcinoma, printing company, organic solvent, biliary intraepithelial neoplasia, intraductal papillary neoplasm of the bile duct

職業的暴露(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

中 沼 安 二*¹ 角 田 優 子*¹ 佐 藤 保 則*² 久 保 正 二*³

索引用語：職業性胆管癌，ジクロロプロパン，ジクロロメタン，胆管内乳頭状腫瘍，印刷所

はじめに

胆管癌は、比較的稀な疾患で、高齢者に多くみられる。胆管癌のリスク因子として、慢性胆道障害、特に原発性硬化性胆管炎(PSC)や肝内結石症などの慢性胆管炎や膵管胆管合流異常が代表的であり、また肝内胆管癌、特に腫瘤形成型ではC型あるいはB型関連の肝硬変がリスク疾患として知られている¹⁾。最近、大阪の某印刷所のオフセット校正印刷部門の従業員で、塩素系有機溶剤である1,2-ジクロロプロパン1,2-dichloropropane (DCP)とジクロロメタン dichloromethane (DCM)に長時間高濃度暴露をうけた印刷労働者において胆管癌が多発していたことが報告された^{2,3)}。いずれも50歳以前の発症であり、DCPとDCM暴露に関連した労務災害の可能性が強く示唆されている。

ここでは、最近発表された、大阪の某印刷事業所での多発胆管癌に関する論文^{2,3)}をもとに、これら症例の臨床病理学的な特徴を述べる。

なお、臨床的特徴に関しては、すでいくつかの総説論文として解説されている⁴⁻⁶⁾ので、本稿では病理所見を中心に述べ、また発癌への関与が推定されているDPCとDCMの胆管癌発癌機序に関しても述べる。

公的機関による認定

2013年3月に、本件について厚生労働省による“印刷事業場で発生した胆管癌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—大阪印刷事業場の症例からの検討—”が発表された。そして、胆管癌は、DCM, DPCに長時間、高濃度暴露することにより発症しう

Yasuni NAKANUMA *et al* : Characteristics of cholangiocarcinoma exposed to occupational printing material(s) : Pathological features and carcinogenesis

*¹ 静岡県立がんセンター病理診断科 [〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪 1007]

*² 金沢大学医学系研究科形態機能病理学

*³ 大阪市立大学医学系研究科肝胆膵外科

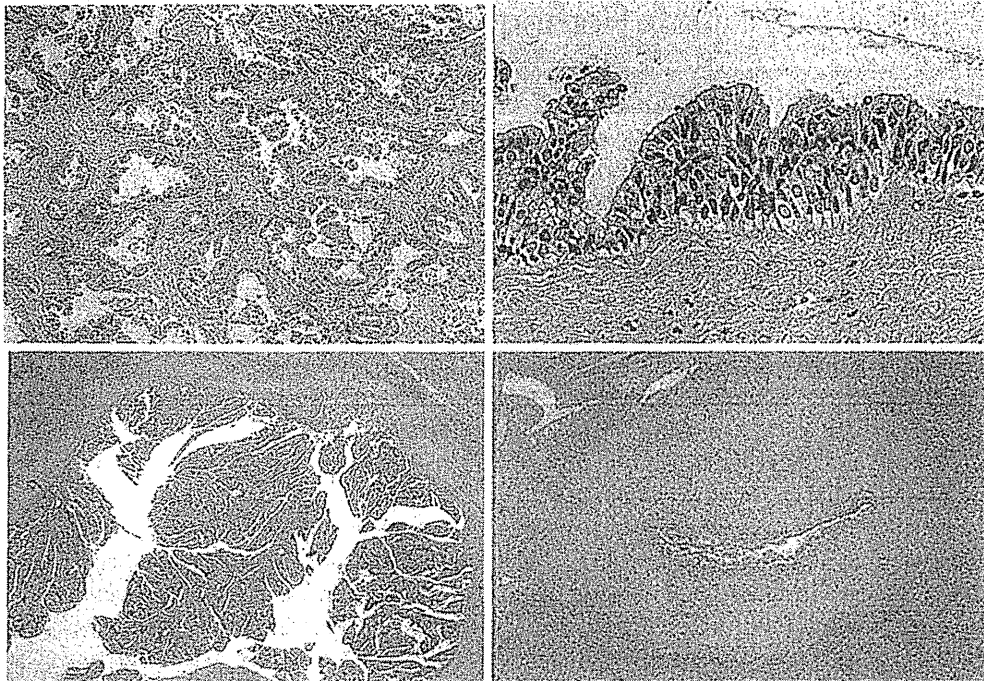


図1 a: 高分化型の乳頭管状腺癌, HE染色. b: Biliary intraepithelial neoplasm (BilIN), HE染色. c: Intraductal papillary neoplasm (IPNB), HE染色. d: 非腫瘍部胆管で、周囲に高度の線維化があり、上皮に障害像をみる. HE染色.

ると医学的に推定でき、本事業場で発生した胆管癌は、DCM、DCPに長期間、高濃度暴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⁷⁾。また、今年7月、IARC（国際がん研究機関）は、大阪を含めたわが国での胆管癌多発の事例と発表論文をもとに、1,2-DCPをgroup 1（ヒトに対する発癌性のある物質）と認定し、胆管癌を発生させるとした。またDCMはgroup 2A（おそらくヒトに対して発癌性のある物質）として認定した⁸⁾。

3

印刷労働者における胆管癌多発例での臨床病理学的特徴

1. 臨床的特徴

大阪の某印刷場オフセット校正印刷部門で、17例の胆管癌の発生が報告され(当時の従業員111名)、診断時年齢25～45歳(中央

値36歳)であり、全例が男性であった²⁻⁶⁾。これらの症例はいずれも、塩素系有機溶剤に6年1カ月～16年1カ月(中央値9年7カ月)間、高濃度で暴露しており、さらに退職6年、9年7カ月後にも、胆管癌と診断された症例があった。17例中5例では、腹痛や黄疸などの症状が認められ、11例で検診時の臨床検査値異常や肝腫瘤像が指摘されている。いずれも、肝内結石症、PSC、膵管胆管合流異常などの胆管癌、胆道癌のリスク因子はなく、HBs抗原やHCV抗体は陰性であった。

2. 胆管癌の病理

1) 病理形態

画像や外科切除材料を考慮すると、17例は腫瘤形成型肝内胆管癌、胆管内発育型肝内胆管癌、乳頭型肝外胆管癌のいずれかに分類され、17例全例で、原発部位は総肝管から肝内第三次分枝までの比較的大型の胆管が原