

201425020B

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25年度～平成26年度総合研究報告書

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
	津熊	秀明
	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会環境医学)

津熊 秀明 (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)

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)

鱧渕 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)

川村悦史、打田佐和子、榎本大、萩原淳司、藤井英樹、Thuong Thi Van Thuy、村上善基、(大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵病態内科学)

首藤太一、廣橋一裕 (大阪市立大学大学院医学研究科総合医学教育学)

小川久美子、チョウ ヨンマン、豊田武士、平田直、曹永晩 (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)

新井貴博、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)

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）

菊池清隆（元全国健康保険協会調査分析グループ，現金融庁）

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 総合研究報告

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……………7

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会環境医学)

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)

(資料) 圓藤吟史. 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. 厚生労働科学研究費補助金労働安全衛生総合研究事業 平成 25 年度総括・分担研究年度終了報告書

(資料) 圓藤吟史. 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. 厚生労働科学研究費補助金労働安全衛生総合研究事業 平成 26 年度総括・分担研究年度終了報告書

III. 研究成果の刊行に関する一覧表……………123

IV. 研究成果の刊行物・別刷……………127

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;21:479-488.
2. Utada M, Ohno Y, Tamaki T, Sobue T, Endo G. Long-term Trends in Incidence and Mortality of Intrahepatic and Extrahepatic Bile Duct Cancer in Japan. *J Epidemiol.* 2014 May 5;24(3):193-9.
3. Okamoto E, Kikuchi K, Endo G. Prevalence of Bile Duct Cancer among Printing Industry Workers in Comparison with Other Industries. *J Occup Health.* 2014;55(6):511-5. Epub 2013 Sep 10.

4. Ikeda A, Miyashiro I, Nakayama T, Ioka A, Tabuchi T, Ito Y, Tsukuma H. Descriptive epidemiology of bile duct carcinoma in Osaka. *Jpn J Clin Oncol* 2013; 43(11):1150-1155.
5. 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].
6. 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.
7. 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.
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. 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.
11. 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.
12. Yamada K, Kumagai S, Nagoya T, Endo G. Chemical exposure levels in printing workers with cholangiocarcinoma. *J Occup Health*. 2014;56(5):332-8.
13. 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).
14. Yamada K, Kumagai S, Endo G. Chemical exposure levels in printing workers with cholangiocarcinoma (Second report) *J Occup Health* 2015;57 (in press).

15. 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).
16. 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.
17. 圓藤吟史:印刷工場で多発した胆管がん. Medical Practice 2013; 31(2): 320-321.
18. 久保正二, 竹村茂一, 坂田親治, 浦田順久, 田中肖吾, 中沼安二, 圓藤吟史:【環境による発ガン】 新たな職業癌 印刷労働者にみられた胆管癌. 癌と化学療法 2013; 40(11): 1451-1454.
19. 久保正二, 竹村茂一, 坂田親治, 中沼安二, 圓藤吟史:【胆管癌のリスクファクター】 化学物質が原因と推測される胆管癌発癌とそのメカニズム. 胆と膵 2013; 34(6):461-464.
20. 久保正二, 竹村茂一, 坂田親治, 中沼安二, 圓藤吟史:【胆道癌診療の最前線】 最近の話題 胆管癌の集団発生. 消化器外科 2013; 36(7):1121-1125.なし
21. 久保正二:印刷労働者胆管癌多発事例について思うこと. 日本外科系連合学会誌 2013; 38(5): 1127-1128.
22. 金原清之, 圓藤吟史.校正印刷事業場における作業環境改善状況について. 産衛誌 2014; 56 (1): 16-20.
23. 圓藤吟史, 久保正二:印刷会社で集団発生した胆管癌の解明と対策 産業医学レビュー 2014;26(4):201-209.
24. 圓藤吟史:【職業関連疾患-最新の動向と対策-】 我が国における職業性疾患の変遷と最新動向. 日本臨床 2014; 72(2):198-203.
25. 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 28763-771; 2014
26. 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 69: 1079-1085; 2014
27. 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 28: 696-702; 2014
28. 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
29. 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.
30. 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
31. 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
32. 圓藤 吟史 新しい職業がん. 日本医事新報(4743): 57, 2015.3
33. 圓藤 吟史 新しい化学物質管理 日本医事新報 (4747): 54, 2015.4
34. 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; 2015
35. 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印刷会社 (A 社) オフセット校正印刷部門の従事者コホート全体の標準化罹患比 (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。

A 社の職業性胆管癌 17 例および全国での職業性胆管癌 9 例の臨床所見を検討した。胆管癌診断の数年前より  $\gamma$ -GTP 高値などの肝機能異常が多数見られた。診断時、 $\gamma$ -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 (BiIN) 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  $\gamma$ -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、BiIN 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。

2014 年度の胆管がん検診および DCP 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 ( $\gamma$ -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症例対照研究を行った結果、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と全国の DPC データを比較した。21~60 歳の胆管がんによる DPC 退院数の観察数は 17 であり、期待値 7.79 に対し、標準化退院率比は 2.18 で、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 人は、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。

DCM 取扱事業所 9 か所の作業環境測定を実施しところ、第 2 管理区分は 1 事業所、第 3 管理区分は 2 事業所であった。局所排気装置あるいは密閉装置を用いていない事業所は 5 事業場でそのうち 2 事業場はオフセット印刷作業に伴い行われるローラーの払拭を行っていた。DCM 取扱単位作業所 56 か所で行われた作業環境測定結果と管理区分に影響を及ぼす因子の検討を行ったところ、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た。また管理区分 1 と管理区分 2・3 は作業環境管理が影響していた。

DCP はラット肝細胞に対して、軽度ながら DNA 二重鎖切断を誘導する可能性が示唆されている。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 B6C3F<sub>1</sub>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 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会環境医学)

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)

鱈淵 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

大阪府の印刷会社（A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。

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。

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。

### 2. 職業性胆管癌症例の臨床病理学的研究

大阪の印刷会社（A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. 胆管がん検診の実施

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および現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。さらに A 社の元および現従業員について、健康状況調査票による健康調査を実施して胆管がんの有病がないかを調査する。

2013年7月、我々は胆管癌検診外来を併設した。A社校正部（大阪、東京、名古屋）の従業員を対象として肝胆膵外科、総合診療科、当科の肝臓専門医が年2回ペースで診療している。

目的は胆管癌の定期的スクリーニングである。実地臨床に用いる血液検査(肝酵素お

よび胆管癌の腫瘍マーカーを含む)および腹部超音波による早期発見を目指している。

### 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～

印刷業の校正作業における胆管癌の多発事例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中の職歴が明らかな胆管癌患者について就労時の産業・職業分類を把握するとともに、有機溶剤の化学物質排出移動量届出制度（Pollutant Release and Transfer Resister:PRTR）から推定される産業ごとの有機溶剤使用の有無やその他の胆管癌発症リスク因子の有無、年齢あるいは若年性・非若年性発症、さらには胆管癌発生部位との相互関連について明らかにすることを目的とした。

次に、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

大阪府がん登録資料を用いて、胆管がん（比較対照として肝細胞がん・胆嚢がん）罹患の記述疫学的研究を行い、大阪府内における胆管がんの年次推移や地理的分布について、報告することを目的とした。平成25～26年度には、胆管がん罹患におけるA事業所の周辺環境への影響の有無を検討することを目的に大阪府がん登録資料と地理情報システム（Geographic Information System: GIS）の手法を用いて、胆管がん

罹患の地理的集積性および胆管がん発症と  
A 事業所との距離の関係について分析した。

## 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胆管がん (C221、C240) を抽出し、全国 DPC データと比較した。

全国の印刷業においても数多くの胆管がん症例が業務上と認定されていることから、印刷業全体での胆管がん発症リスクが懸念されている。

全国印刷工業健康保険組合 (以下、印刷けんぼ) は被保険者数 97,000 人、被扶養者数 83,000 人余を擁する総合健康保険組合であり、大日本印刷、トッパントッパングループ、共同印刷といった大手印刷企業グループの健康保険組合や中小企業の従業員を対象とした全国健康保険協会(協会けんぼ)を除く、中堅の印刷業の多くが加盟している。

疾病群別包括医療費支払い制度 (DPC) は、特定機能病院を対象に 2003 年から導入され、2012 年で全一般病床の 53% を超えており、肝内胆管がん (C22) および肝外胆管がん (C24) といった専門性の高い疾病の大部分が DPC の対象となっている。

全国 DPC データによる退院数は医療資源病名で分類され年齢階級別に公表されている。

このことから、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. 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. 職業性胆管がん患者の化学物質曝露に関する研究

印刷労働者に発生した胆管がんの原因は、洗浄剤に含まれていた DCP あるいは DCM と考えられているが、今後の発生を予防するためには、当該労働者におけるこれらの物質への曝露濃度および曝露期間を明らかにすることが重要である。本研究では、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することを目指した。

## 9. DCP および DCM の毒性影響

動物モデルの胆管上皮より total RNA を抽出し、胆管上皮に特異的な micro RNA の遺伝子発現解析を調査する。

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の 1 つである (DCP は、2 年間の吸入曝露によってラット鼻腔の良性腫瘍、マウス細気管支肺胞の良性・悪性腫瘍の発生を増加させることが報告されている。一方、経口曝露では、マウス肝細胞の良性・悪性腫瘍の発生増加が観察されている。今回は、DCP が、それぞれの臓器において細胞増殖亢進あるいは

DNA 傷害を引き起こす可能性について検討するとともに、関連性が示唆されているもう1つの化合物である DCM との複合影響について検討を開始した。

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 B6C3F<sub>1</sub> 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j得る事を目的とした。

#### 10. 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

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。

膵・胆道系において高い感受性を示すハムスターを用いた DCP の発がん性の検討は未だなされていないことから DCP のハ

ムスター肝内胆管に対する発がん性について評価する必要がある。加えて、膵管は胆管と発生学的な共通点を持ち、またヒトにおける膵がんの中で、膵管上皮に由来する膵管腺がんが最も多く、がん化の過程として膵管上皮における異型増殖の進行によるものと考えられている。膵管腺がんはマウスおよびラットではほとんどみられないが、Pour らによって開発された BOP を用いたハムスターの膵がん二段階発がんモデルによって発生する膵管腺がんは、ヒト膵管腺がんとその発生過程が類似していること、組織学的に類似しているという二点において非常に優れていることから、DCP 投与による膵管上皮への影響も併せて評価できると考えられた。

本研究では、雄のシリアンハムスターを用いた、ハムスター二段階発がん性試験を行い、ハムスター胆管・膵管における DCP の発がん修飾作用について評価を行った。

## 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

#### <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。

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。

#### <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。

#### <従事期間別人年計算>

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。

洗剤（ジクロロメタン（DCM）、1,2-

ジクロロプロパン（DCP）の使用状況ごとに、それぞれの累積使用年数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、1991 年 4 月-1996 年 2 月、1991 年 4 月-2006 年 10 月であった。累積使用年数は、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）のいずれかとした。潜伏期間はなし、3 年、5 年の 3 通りを設定した。

また、上記の解析とは別に、観察開始年を 1985 年から 2012 年まで暦年ごとにずらして、観察開始年に従事していた従業員に限ったサブコホートごとに SIR を計算した。SIR の傾向性の検定は、Jonckheere-Terpstra 検定を用いた。

#### <累積使用量別人年計算>

次に、洗剤ジクロロメタン（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 1-1）。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。

「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。

## 2. 職業性胆管癌症例の臨床病理学的研究

大阪の印刷会社 A 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。

患者あるいはご家族の同意を得るとともに、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。

## 3. 胆管がん検診の実施

### 1) 胆管がん検診（第 1 回）の対象者の選定方法

- ・ 校正印刷部門元従業員の検診希望の有無を調査した。
- ・ 校正印刷部門現従業員は A 社の判断で選定した。

### 2) 胆管がん検診（第 1 回）の実施

- ・ 実施期間：平成 25 年 7 月～10 月
- ・ 実施場所：大阪市立大学附属病院胆管がん特別外来および日本医科大学附属病院外科
- ・ 検診内容：問診票による調査（表 3-1）および血液検査、尿検査、腹部エコー検査、医師の診察などの検診（表 3-2）。

### 3) 胆管がん検診（第 2 回）の対象者の選定方法

- ・ 校正印刷部門元従業員の検診希望の有無を調査した。
- ・ 校正印刷部門現従業員は A 社の判断で選定した。

### 4) 胆管がん検診（第 2 回）の実施

- ・ 期間：平成 26 年 1 月～3 月
- ・ 実施場所：大阪市立大学附属病院胆管

がん特別外来

- ・ 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、医師の診察などの検診（表 3-3）。
- 5) 健康状況調査票による健康調査の実施
- ・ 期間：平成 25 年 10 月
  - ・ 対象：平成 25 年 10 月 17 日時点の従業員名簿 330 名（元従業員 222 名、現従業員 108 名）のうち、胆管がん検診を受診していない従業員
  - ・ 内容：健康状況調査票（表 3-4）を作成し健康調査を実施した。
- 6) 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。
  - ・ 対象は、A 社校正部の現役（あるいは元）の印刷作業の従事者であり、化学物質への曝露が明らかなハイリスク集団である。

## 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～

(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。1984 年 4 月 1 日以降、2012 年 5 月 31 日までの病職歴データベースより病歴に ICD10 で C221（肝内胆管）、C240（肝外胆管）、C249（胆道・部位不明）のいずれかで登録されているものを抽出した。ICD9 で記録されているものについては、1551：肝内胆管、1561：肝外胆管、1569：胆道・部位不明で抽出した。そのうち、直

近7年間の症例については退院時サマリーを労災病院の各施設より取り寄せて検討し、胆管癌ではないと判断されたものを除外した。これにより、最終的には5780例（うち男性3390例、女性2390例）について検討した。

病職歴データが入力される退院日を基準に1984年から2012年までの28年間で年度単位で7年間ずつ、1984～1990年度、1991～1997年度、1998～2005年度、2005～2012年度の4つの期間に区分した。

入院時年齢が50歳未満の場合を若年性、50歳以上の場合を非若年性と定義した。

職歴に関しては28年間に日本標準産業分類が4回、日本標準職業分類が3回改訂され、年次によって産業名や職業名が変わったり、分類が変わったりしているものがあることから、今回は28年間を通して統一した産業分類、職業分類に変換した上で解析した。職歴が最高4つまで複数ある患者も含まれているが、今回の検討ではそのうちの最も期間の長い職歴のみを採用した。

胆管癌の腫瘍占拠部位については、ICD10あるいはICD9によって肝内(C220, 1551)、肝外(C240, 1561)、部位不明(C249, 1569)が記録されているほか、これらが複数の病歴コードとして記録されている症例が存在した。今回の検討では肝内または肝外が単独で記録されている症例のみに限って、腫瘍占拠部位について検討した。

有機溶剤への曝露の推定に関しては、化学物質排出移動量届出制度(Pollutant Release and Transfer Register:PRTR <http://www.env.go.jp/chemi/prtr/risk0.html>)の平成23年度排出・移動実績から、

産業分野としては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その他の製造業とした1)。また、これらの産業において、有機溶剤を使用している現場で働いていると推測される職種は、①については印刷職、②～⑩については製造職とした。これらの産業・職業に就いている場合を「有機溶剤使用(推定)あり」、その他を「有機溶剤使用(推定)なし」として解析した。

胆管癌の発症リスクとして、先天性胆道拡張症(Q444, 7516B)、膵管胆道合流異常(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)を抽出した。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が判別できないために今回の検討からは省いた。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、同様に肝内結石もリスクとしての検討から除外した。その他のリスクとして、喫煙、飲酒、肥満、糖尿病が知られている。喫煙についてはBrinkman Index (BIと略す)を算出し、

BI0、BI1～399、BI400以上の3群に分けて検討した。飲酒に関しては、飲酒しない、飲酒する、常習飲酒家（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）、大酒家（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）の4群に分けて検討した。その他、肥満や糖尿病についてはあり、なしの2群で検討した。

研究課題としては、①4つに分けた時期別の若年性・非若年性胆管癌の発生状況、②最も長い期間働いた職業の産業・職業分類の分布と若年性発症との関連、③有機溶剤使用（推定）の有無と若年性・非若年性発症との関連、④その他の胆管癌発症リスクと若年性・非若年性発症との関連、⑤腫瘍占拠部位と若年性・非若年性との関連などを挙げて検討した。統計解析にはPASW Statics (ver18.0)を用い、X二乗検定、t検定、一元配置分散分析などにより行った。

2) ケースコントロール研究については、

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 $\pm$ 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)、膵管胆道合流異常 (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。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が判別できない。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。

## 5. 大阪府における胆管がん罹患の地理的集積性の検討

### 使用した資料

大阪府がん登録資料を用いて、1975-2007 年に肝内胆管がん (ICD 10: C22.1)、肝外胆管がん (C24.0)、胆のうが

ん (C23)、肝細胞がん (C22.0) と診断された計 108,407 例を対象とした。

### 分析方法

性別・年齢階級別の罹患率および年齢調整罹患率の年次推移 (3 年ごと) を示した。年齢調整罹患率は、1985 年日本人モデル人口を標準集団として計算した。また、1993-2005 年診断例を用いて、年齢階級別臨床進行度分布および治療内容、また相対生存率の分析を行った。

### 使用した資料

患者データ：2004-2007 年に胆管がんと診断された患者 (ICD 10: C22.1、C24.0) について、大阪府がん登録資料に基づく診断時の患者住所の町字単位の区域ごとに胆管がん罹患数を集計した。A 事業所に従事していたことのある胆管がん発症例 3 名を分析対象から除外した。

人口データ：罹患率の分母となる町字単位の性年齢階級別人口は 2005 年国勢調査より入手した。

対象年齢：0-84 歳を対象とした。

### 分析方法

#### A 事業所からの距離と罹患の関係

A 事業所から半径 1 km, 2 km, 5 km 以内と外部の住民で大阪府全体と比べて有意に標準化罹患比 (Standardised Incidence rate Ratio: SIR) が高くなっていないかを検討した。標準化罹患比を算出する際の標準集団の年齢階級別胆管がん罹患率は大阪府がん登録より 2004~2007 年診断患者より算出した。A 事業所からの距離と胆管がん罹患の関連は Poisson regression model を用いた。分析には Stata Ver. 13.1<sup>1</sup> を使用した。

#### 胆管がん罹患の集積性の検定

Kulldorff のスキャン統計量<sup>2</sup>を用いて、大阪府において、胆管がん罹患が集積している地域がないかを検索した。アスベスト飛散の付近住民被害の際における最大飛距離が 2 km であったことより<sup>3</sup>、化学物質ではそれ以上に拡散しないと仮定し、疾病集積を検討する上での最大の空間サイズを半径 2 km と設定し、米国 National Cancer Institute が提供している疾病集積分析ソフト SaTScan<sup>4,5</sup>により分析した。

(倫理面への配慮)

本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 12-0006, 12-0007, 13-0018)。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意ができない形式で公表を行った。

## 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、印刷けんぼ内でレセプト電子データを SQLServer に取り込み、ICD10 (疾病及び関連保健問題の国際統計分類)における C221 (肝内胆管がん)、C240 (肝外胆管がん) に該当するものを抽出した。

全国 DPC データは医療資源病名で分類しているので、胆管がんで入院した患者でも、別の入院の医療資源病名が胆管がんでなかったらカウントされない。また全国 DPC データは、包括対象となっている DPC のみを対象としている。DPC ルールにより、退院翌日より、3日以内の同一傷病による

再入院は同一入院とみなすが、たとえ1日でも超過していたので2件として数えた。また入院期間が長引いて特定入院期間を超過すると出来高となるが、全国 DPC データは、そうした特定入院期間超過例も含んでいるので含めた。全国 DPC データは、個人単位ではなく、退院件数である。それゆえ、同一患者でも複数退院している場合は複数カウントした。年齢は胆管がんを医療資源病名とする DPC で入院した日における年齢とした。

年齢は胆管がんを医療資源病名とする DPC で入院した日における年齢とした。全国 DPC データは性別ならびに 21-40 歳、41-60 歳、61-79 歳における退院数を公表しているため、印刷組合けんぼにおける同区分別の退院数を調べた。期待される胆管がん退院件数(期待値)は次の式より求めた。

$$\Sigma \frac{\text{全国 DPC データにおける性年齢階級別退院数} \times \text{印刷けんぼにおける性年齢階級別人口}}{\text{全国性年齢階級別人口}}$$

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、並びに国立保健医療科学院倫理審査委員会の承認を得て行った。

## 7. DCM 取扱事業所における作業環境測定結果について

2006年4月から2013年10月にかけて、公益社団法人関西労働衛生技術センターが作業環境測定を実施した関西地方のジクロロメタン取扱事業所 11 か所の単位作業所 56 か所を対象とした。ジクロロメタンを用いて行われていた作業はろ過、混合、

攪拌または加熱の業務が 14 件、洗浄または払拭の業務が 42 件であった。試料の採取方法はテドラバッグ、捕集器具に MSA ポータブルポンプを用いた直接捕集法を用いて行い、条件は吸引流量 0.5L/min、捕集時間 10 分間、捕集量 5L(一部の測定は検知管法、個体採取法)とした。単位作業場所あたりの A 測定の測定点の数は 5-14、サンプリング時間は 60 分(一部の測定は 85 分)、B 測定のサンプリング時間は 10 分とした。分析は日立 263-50 によるガスクロマトグラフィー法を用いた。

統計処理は作業環境測定のア測定および B 測定の結果を区分 I と II・III の 2 群、管理区分を管理区分 1 と管理区分 2・3 の 2 群に分け、気温・湿度に対して対応のない t 検定、最大気流に対して Mann-Whitney U 検定を行った。また単位作業場の広さ(>120 m<sup>2</sup>、≤120 m<sup>2</sup>、120 m<sup>2</sup>は約 70 畳・35 坪で一般的なホテルの中広間程度)、取扱量(>112kg/月、≤112kg/月、ドラム缶半分程度)、作業員数(>2 人、≤2 人)を 2 群に区分し、局所排気装置設置の有無、作業環境管理の適切性、業務内容(ろ過、混合、攪拌または加熱の業務、洗浄または払拭の業務)とともに χ<sup>2</sup> 検定を行った。それぞれの検定において有意水準は 5%未満とした。

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<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> 検定を行った。

## 8. 職業性胆管がん患者の化学物質曝露に関する研究

対象者

対象者は厚生労働省により職業性胆管が

んと認定された宮城県、福岡県、北海道の印刷事業場 2 名ずつの計労働者 6 人である。

情報収集

これらの労働者が使用した化学物質を同定するとともに、曝露濃度を推定するために、厚生労働省が収集した情報(印刷作業場の気積と換気量、印刷機の種類、ブランケットとインキロールの洗浄剤の化学成分と使用量、洗浄時間)を取得した。

曝露濃度の推定

印刷作業場の DCP および DCM の作業環境濃度を推定するために、完全混合モデルにおける定常状態での濃度(下式)を用いた。

$$C_{En} = \frac{1000 G_T}{Q} \times \frac{24.47}{M}$$

ここで、 $C_{En}$  は作業環境濃度(ppm)、 $G_T$  は印刷作業場全体における化学物質の発生速度(g/h)、 $Q$  は印刷作業場全体の換気速度(m<sup>3</sup>/h)、そして  $M$  は化学物質の分子量である。使用した DCP と DCM の全量が蒸発すると仮定し、 $G_T$  は 1 日使用量(g)を 1 日の労働時間(h)で割って求めた。

洗浄作業中の作業者の曝露濃度を推定するために、近接場-遠隔場モデルにおける定常状態での濃度(下式)を用いた。このモデルにおける近接場は発生源を中心とする球と仮定し、洗浄作業中の発生源と作業者の呼吸位置との距離を考慮して、球の半径  $r$  を 0.5m とした。

$$C_{Ex} = \left( \frac{1000 G_{Re}}{Q} + \frac{1000 G_{Re}}{\beta} \right) \times \frac{24.47}{M}$$

ここで、 $C_{Ex}$  は洗浄作業中の作業者の曝露濃度(ppm)である。また、 $G_{Re}$  は洗浄作

業中の化学物質の発生速度 (g/h) であり、洗浄作業中の化学物質の使用量 (g) を洗浄作業時間 (h) で割って求めた。 $\beta$  は近接場と遠隔場間の空気の交換速度 (m<sup>3</sup>/h) であり、下式で求めた。

$$\beta = v \times 3600 \times 2\pi r^2$$

ここで、 $v$  は近接場と遠隔場の境界面を通過する気流の速度 (m/sec) である。ただし、事業所 XI の印刷機はブランケットが上下にあり、下のブランケットは半密閉であったので、 $\beta$  (m<sup>3</sup>/h) は下式で求めた。

$$\beta = v \times 3600 \times \pi r^2$$

なお、近接場と遠隔場の境界面に直接的に当たる気流はなかったため、 $v$  は 0.1 m/sec とした。

さらに洗浄作業以外の時間帯の曝露濃度は作業環境濃度と同一と仮定して、1日の労働時間における時間荷重平均濃度 (TWAs) を算出した。

なお、本研究は大阪市立大学大学院医学研究科の倫理委員会の承認を得て行った。

## 9. DCP および DCM の毒性影響

1) 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からハムスターの肝臓切片 (未染) を供与頂いた。我々は、これらを当教室にて改めて HE 染色し、観察した。

HE 染色上、同センターの指摘と同様、1、2-ジクロロプロパンを経口投与した個体において、胆管増生が疑われた。胆管増生を検証する目的で免疫組織染色を行った。マウスあるいはラットと違い、ハムスターでの胆管染色に関する報告は少ない。<sup>3-4)</sup> マ

ウスでの報告を参考にして、染色に交差性を持つマーカーである Cytokeratin 7

[CK7: Anti-Cytokeratin 7, Mouse-Mono (I.D.RCK105)、Acris Antibodies Inc., US] および同 18 [Anti-Cytokeratin 18, Mouse-Mono (clone I.D.DA-7)、Novus Biologicals, US] を使用する事とした。後者は染色が安定しなかったため、前者をマーカーとして採用した。ジクロロメタンの投与量別 (63, 250, 1000 mg/kg/day)、1, 2-ジクロロプロパンの投与量別 (25, 100 mg/kg/day) に 4 週間観察した個体において CK7 を用いて染色した。

### 2) ラット 13 週間反復吸入試験

日本バイオアッセイ研究所より提供された、DCP を 500 ppm の濃度で F344/DuCrj ラットに 13 週間反復吸入曝露した試験の鼻腔、肺および肝臓の組織切片を用いて、細胞増殖の指標である Ki67 ならびに PCNA および DNA 二重鎖切断の指標とされているヒストン構成タンパク (H2AX) のリン酸化体である  $\gamma$ -H2AX について免疫組織化学染色による検討をおこなった。

### 3) *gpt delta* ラット 4 週間反復経口投与試験

レポーター遺伝子をもつトランスジェニック動物である F344 系 *gpt delta* ラット 6 週齢雄に DCP を 100 または 200 mg/kg 体重/day の用量で、DCM を 250 または 500 mg/kg 体重/day の用量でコーンオイル (5 ml/kg 体重) を溶媒として強制経口投与した。二化合物を高用量同士、あるいは低用量同士を混合して投与する群および溶媒対照群をもうけ、4 週間反復投与した。投与終了の翌日に麻酔下で採血後、