

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

男女とも28年間の4つの期間を通じて、胆管がん患者の入院時平均年齢は上昇しており、50歳未満と定義した若年性胆管がん患者の比率が相対的に減少している。この結果は、昨年度の報告¹⁾と同等である。

胆管がん患者数は特に98年以降の期間では以前の約2倍に増加している。人口の高齢化のほか診断技術の向上も関係していると推測される。

産業分類別にみると、男性では製造業が最も比率が高かったが、胆管がん患者数が全体として2倍に増加している中で製造業も2倍程度の増加にとどまり、相対比率の増加はみられなかった。このことは特別に製造業で増加していることを示すものではないと考える。一方、職業分類別にみると、男性では、生産工程・労務作業員（製造・制作作業員）が最も多く、4期間を通じて増加傾向を認めているが、本検討では母集団の大きさが不明であり、発症率としての議論はできない。なお、女性では分類不能の産業あるいは職業が半分近くを占め、増減傾向を明らかにすることはできなかった。

若年性・非若年性との関連において、女性では製造業や卸売・小売業で若年性の非若年性に対する相対比率が高く有意であった。また、職業分類でみた場合、男性では、運輸・通信従事者や定置機関運転・建設機械運転・電気作業員、女性では事務従事者で若年性の職業別大分類別比率が高く、有意であった。これらの結果が意味するところは不明である。

既述の産業、職業で有機溶剤使用の有無を推定し、（入院時）年齢と就労年数を検討したところ、全体としては就労年数に有意差はないものの、年齢は有機溶剤使用（推定）ありの方が有意に低かった。有機溶剤使用（推定）ありの方が同じ就労年数で早く発症すると考えられるが、有機溶剤使用（推定）の有無と若年性・非若年性との関連は認められなかった。おそらくは50歳までの発症に有機溶剤使用（推定）の影響が現れるほどの使用歴はなかったと推測する。

喫煙や生活習慣病と胆管がん発症との関連⁹⁾では、期待されたような結果は認められなかった。いずれも喫煙年数や加齢との関連があり、これら年数と交絡しているためと推測される。一方、飲酒に関しては飲酒量が多くなるほど入院年齢が若くなる傾向が認められ、リスクとしての飲酒量の影響が窺い知れた。

疾患との関連では、B型慢性肝炎、C型慢性肝炎⁷⁾、原発性胆汁性肝硬変との関連や該当者のいなかった炎症性腸疾患との関連¹⁰⁾は明らかにできなかった。胆管の慢性的な炎症が胆管がんの発症リスクとされるが、病名コードの関連で原発性硬化性胆管炎¹¹⁾や胆管結石の影響¹²⁾は評価できなかった。一方、胆道系の先天的奇形の発症への影響¹³⁾が今回の検討でも明らかになった。全症例19例、女性は男性の3倍で、若年性は約4分の1、腫瘍占拠部位は肝外が大半であった。PRTRから推測される有機溶剤を使用した産業についていた者は皆無であった。男性では喫煙が影響した可能性は否めないが、男女ともその他の胆管

癌リスクを有するものはいないと考えられた。

胆管がんの腫瘍占拠部位については、肝内は肝外に比べて短い就労期間で、かつ、より若い年齢で入院しているように考えられた。研究協力者の金子らが若年性胆管癌 115 例と最近 5 年間の病職歴データベース上の非若年性胆管癌患者の病歴を詳細に比較検討した結果、有意差はないものの若年性では肝内胆管～肝門部にかけての発生が多いとの報告¹⁰⁾に相応している。久保正二らは問題となった S 事業所の胆管癌 17 症例の臨床病理学的検討を行い、全患者で γ -GTP が高かったこと、腫瘍による閉塞なしに肝内胆管の拡張が 5 人の患者で認められたこと、手術病理標本の得られた 8 人全てにおいて胆管の様々な部位に前がん病変や早期がん病変が認められたことを報告している¹¹⁾。これらの結果は手術所見や病理学的所見を含めて、病職歴データベースに収載されている症例について、外科学的・病理学的な視点からのより精緻な検討が必要であることを示唆している。

Jelle Vlaanderen らは、北欧 4 カ国（フィンランド、アイスランド、ノルウェー、スウェーデン）の 45 年以上の期間における国勢調査の職歴情報とがん登録データを個人 ID でリンクすることにより、印刷業における肝臓がん・胆管癌の SIR を検討し、男性では肝内胆管癌の SIR は 2.34(95% CI 1.54 to 3.57) であったと報告している¹²⁾。このように職業病として発がんの可能性を探るための基盤整備は残念ながら我が国では進んではいない。そのような中で、あくまでも地域医療の中

で入院患者のみを対象としたデータベースという限界はあるものの、労災病院病職歴データベースを有効活用することは、この問題に限らず、疾病と職業の関係を明らかにするために益々重要になってくると考える。

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 Odd 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える。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える。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り、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。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。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。

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に基づく胆管がんの記述疫学研究において、若年における罹患率が特に急増している傾向は見られなかった。年齢調整罹患率の年次推移では、肝内胆管がんにおいては 1990 年代にかけて、肝外胆管がんについては、1980 年代にかけて増加傾向にあり、その後、横ばいまたは減少傾向を示している。1990 年代までの増加傾向は、診断精度の向上（ERCP：Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography から 1990 年代に MRCP：Magnetic Resonance Cholangiopancreatography の導入^{6,7)} に

よるものやリスク要因（ウイルス性肝炎が肝内胆管がんのリスクとなっている可能性がある⁸⁾の増加などによるものではないかと考えられる。

また、年齢階級別に示した臨床進行度分布・外科治療の有無と進行度別相対生存率は、あまり示されてこなかったため、今後の臨床に活用できる基礎的な資料となった。

胆管がん罹患の地理的集積性に関しては、2004～2007 年の時点において、A 事業所との居住地の距離と胆管がん罹患の関連性は見られなかった。また、A 事業所周辺のみならず大阪府全域において、統計的有意な胆管がん発症の集積性はみられなかった。

A 事業所における胆管がん発症の多発は原因物質と考えられる化学物質への長時間かつ高濃度曝露の影響と考えられていることもあり、化学物質の近隣環境への影響は比較的小さいと思われる。

しかしながら、今回の検討は部分的な期間の解析であるため、2003 年以前に加え、2008 年以降の罹患状況についても随時モニタリングしておく必要がある。また、大阪府のみならず、他県においても同様の事例が報告されている。大阪府以外のがん登録資料を用いた検討も今後必要である。

また、今回は A 事業所に就労歴のある胆管がん症例を除外したが、その他の印刷業従事者で胆管がんを発症した症例は除外し切れていない。我が国ではがん登録資料や人口動態統計と職業歴のリンケージができないので、職業曝露と環境曝露を完全に切り離した解析ができない。今回の日本での報告を受けてすぐに、北欧諸国ではがん登録資料と職業データベースをリンケージし、印刷業において有意に高い胆管がん、肝が

ん罹患が見られないかの検討を行った。我が国においても職業に起因するが疾病発症を早期にとらえる仕組み作りが必要である。

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

全国データでは 61～79 歳という刻みとなっているが、協会も印刷組合も 75 歳以上の被保険者はおらず、またこの年齢層では胆管がんの発生率は急増することから、75～79 歳を含まない組合の数値は過少評価されている傾向に留意する必要がある。

協会けんぽのそれと同じく、一般人口に比べて高い数値ではあったが有意ではなく、同組合の被保険者で有意に一般人口より高い胆管がんによる入院が発生しているとはいえない。

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。

平成 25 年度総合精度管理事業(社団法人日本作業環境測定実施協会実施)調べによると、作業環境測定機関 196 機関から任意で提出された平成 24 年度中に行われた有機溶剤に関する作業環境測定結果の評価状況は、第 1 管理区分 90.7%、第 2 管理区分 5.7%、第 3 管理区分 3.6%とされている。本研究におけるジクロロメタンを取り扱う単位作業場の作業環境測定結果では第 1 管理区分 53.6%、第 2 管理区分 28.6%、第 3 管理区分 17.9%であり、協会調べによる有機溶剤

に関する作業環境測定結果の評価状況と比較して第 2・第 3 管理区分の割合が多かった。

本研究において、作業環境管理に不備がある場合に作業環境測定の A 測定が区分 II・III となるリスクが 15.4 倍に上昇することが示された。この結果はジクロロメタンを取り扱う場合、作業環境管理に不備があると、特に単位作業場全体への発散リスクが高まることを意味している。また、単独で作業を行っている場合、B 測定が区分 II・III となるリスクが 5.7 倍に上昇することが示された。この結果から作業者の高濃度暴露を予防するためには複数人数で作業することが望ましいと考えられた。

単位作業場の管理区分に関しては作業環境管理に不備がある場合に管理区分 2・3 となるリスクが 10.7 倍に上昇することが示された。この結果から作業環境管理に不備がある場合、気中拡散したジクロロメタンが単位作業場の管理区分に強い影響を与えることが示唆された。

8. 職業性胆管がん患者の化学物質曝露に関する研究

完全混合モデルでは、作業場内で発生した化学物質は瞬間的に拡散混合し、気中濃度は均一であると仮定している。また、近接場-遠隔場モデルでは、2 つの場の内部の気中濃度は均一であると仮定している。現実には、気中濃度には空間的な変動があるので、これらの仮定は正しくない。しかしながら、対象者が勤務した作業場内の気中濃度の空間的な変動に関する情報はないので、これらのモデルを使用することとした。したがって、本研究で算出された濃度は粗い推定値である。

9. DCM 及び DCP の毒性影響

1) 病理医と我々の見解は、腫瘍性の変化（あるいは腫瘍の前段階）とは断定できず炎症性変化とも考えられる、であった。

我々の目的である遺伝子解析は、より長期に 1, 2-ジクロロプロパンを曝露させたハムスターモデルにおいて腫瘍性といえる変化が胆管に確認されなければ難しいと考えられる。同センターにおいて 2 段階発がん試験（長期曝露）は保留となっている。よって、我々は遺伝子解析を施行していない。今後、腫瘍性といえる変化が確認されれば、ここを *microdissection* し、遺伝子解析をする予定である。

2) γ -H2AX は DNA 修復において重要な役割を果たすヒストン H2A ファミリーの 1 種で、DNA 2 本鎖切断に応答して 139 番目のセリンがリン酸化され γ -H2AX となる。 γ -H2AX は、DNA 損傷のスクリーニングの評価に応用されており、 γ -H2AX を検出されれば DNA 損傷の証拠となると考えられる。したがって、肝臓については、DCP 曝露により肝細胞の γ -H2AX の核内 foci に増加傾向がみられることから、ラットにおいては肝細胞での DNA 二重鎖切断が起こっている可能性が示唆された。一方、鼻腔および肺については、免疫染色による Ki67 および γ -H2AX の陽性像は認められなかったが、細胞増殖がないとは考えにくく、組織の固定条件や脱灰条件の影響による偽陰性の可能性があるため、抗原の賦活化や他の抗体を用いた検討が必要と考えら

れ、現在条件設定を再検討している。

3) *gpt delta* ラットを用いた経口投与による DCP と DCM の複合曝露の影響を検討中である。本試験により、複合曝露による毒性影響、*in vivo* 遺伝毒性およびこれらの化学物質投与による酵素誘導について有用なデータが得られると考えられる。

4) ハムスターの肝内胆管における DCM あるいは DCP による DNA 損傷の程度を検索する目的で、 γ -H2AX による免疫組織化学染色を行った結果、対照群を含め投与全群において、肝細胞には陽性反応が散見されたものの、胆管上皮細胞には陽性像は認められなかった。

4) DCM、DCP の混合投与における毒性影響

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* 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。

実験 I より、ラットに対し、4 週間の DCP、

DCM の強制経口投与を実施した結果、体重、及び肝臓の絶対・相対重量に有意な変化は認めなかった。またこれらの肝臓を病理組織学的に検索した結果、明らかな変化は認めなかった。これらのことより、我々の実験条件下ではこれらの物質のラット肝臓に対する毒性影響は少ないものと考えられた。血液生化学検査の結果より、コレステロール及びトリグリセリドについては DCP 及び混合物の群において、それぞれ用量相関性の減少が確認され脂質代謝の異常が考えられたが、病理組織学的変化や肝重量の変化はともなっておらず、意義の詳細は不明である。また、アラニンアミノ基転移酵素の減少は毒性とは逆の変化と考えられるため、毒性影響とは判断しなかった。

DCP 及び DCM の代謝酵素と推測される CYP2E1 及び GSTT1 について遺伝子発現、タンパク発現をそれぞれ確認したが、全ての群において顕著な変化は見られなかった。

また *gpt* mutation / Spi- assay の結果より、溶媒対照群と比較して、DCP、DCM 及び混合投与群において点突然変異、欠失変異ともに有意な増加は確認されなかった。DCM は通常 CYP 代謝経路によって代謝され、排せつされることが確認されており、これらが高濃度になると CYP 経路が飽和し、GST 代謝経路が活性化されることが報告されている (U.S. EPA 2011)。DCP の GST 代謝酵素は未だ同定されていないが、1,3-DCP 等構造が類似しているハロゲン化合物や 1,2-ジブロモエタン等の研究により、高濃度では DCM と同様に GST 代謝経路によって代謝され、グルタチオン抱合を介してエピスルフォニウムイオンが生じ、DNA 付加体を形成する反応性の中間代謝物が産生

され、遺伝毒性を惹起するのではないかと考えられている (Zoetemelk et al. Drug Metab Dispos. 1986)。本研究では *in vivo* 変異原性試験の結果に加え、これらの物質の代謝酵素の発現変化を確認することができなかった。つまりこれらの物質が GST 代謝経路により代謝されなかった可能性が示唆される。また、ラットでは GSTT1 の発現が比較的低いことが報告されている (Guy et al. Biochem. J. 1996)。これらのことより、今後、これら以外の代謝酵素を含めて解析することが DCP、DCM の毒性影響を評価する上で重要になる可能性が示唆された。

実験 II より、DCP、DCM 及びその混合物のマウスへの投与に対し、野生型の混合群で、肝臓の絶対・相対重量の有意な増加が確認された。また欠損型では DCP 群で肝臓の絶対・相対重量の有意な増加が確認された。また病理組織学的検査の結果より、DCP 及び混合群で肝細胞のグリコーゲン沈着が確認された。これらの結果より、DCP の投与はマウス肝臓に対して影響を及ぼしたことが示唆された。しかしながら血清生化学検査の結果、これらの群において有意な毒性学的変化は確認されなかったことより、今後更なる詳細な検討が必要であると考える。

また遺伝子・タンパク発現解析により野生型の DCP 及び混合群で *Cyp2e1* の遺伝子・タンパク発現に減少傾向が確認された。欠損型においても混合群で同様の変化が確認された。GSTT1 においては全ての群において変化は確認されなかった。これらの結果より、マウスの肝臓において DCP が CYP2E1 の発現を抑制している可能性が示

唆されたが、その詳細は不明であり、更なる検証が必要であると考え。

これまでに DCP は強制経口投与によって、B6C3F₁ マウス雌雄で肝細胞の良性・悪性腫瘍を、DCM は B6C3F₁ マウス雄の肝細胞腺腫あるいは肝細胞がんを誘発させたとの報告があるが、今回の *gpt mutation / Spi assay* の結果より、いずれの遺伝子型においても、溶媒対照群と比較して、DCP、DCM 及び混合投与群において点突然変異、欠失変異ともに有意な増加は確認されなかった。また遺伝子型間においても違いは確認されず、p53 が欠損し、細胞増殖停止と DNA 損傷修復機能の異常状態においても、肝臓に対する明らかな遺伝毒性は示さなかったといえる。

C57BL/6J マウスでは吸入曝露において DCP と DCM 混合曝露により肝臓での *gpt* 変異頻度の増加が報告されている(Suzuki et al. J Occup Health. 2015)。本試験では強制経口投与で実施されており、これらの結果の違いが、投与経路の違いによって吸収あるいは代謝等に変動をもたしたことによるものかどうか更なる検討が必要であると考え。

我々が実施した *gpt mutation assay / Spi assay* の結果より、強制経口投与により、DCP、DCM 及びその混合物が *gpt delta* ラット、マウスの肝臓において *in vivo* 変異原性を示さないことが確認された。また、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

あると考える。

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。

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

本研究は DCP のハムスター胆管および膵管に対する発がん修飾作用について検討するために、二段階発がん性試験を実施した。

病理組織学的解析の結果、BOP 単独群と比較して BOP → DCP 62.5 および 125 mg/kg b.w. 投与群において、腫瘍性病変の発生率および数について有意な変化は認められなかった。さらに、肝内胆管異型過形成における DCP 投与による細胞増殖能についても有意な変化はみられず、さらに BOP 投与の有無によらず、細胞増殖能に差がみられなかったことから、DCP がハムスター肝内胆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。

また膵管においても、17 週に、BOP → DCP125 mg/kg b.w.群で膵がんの増加傾向はみられたが、19 週に膵がんの頻度および数に差はみられず、さらに 17 および 19 週の合計においても差はみられなかったこと。また BOP 投与の有無によらず、異型過形成および膵管腺癌における細胞増殖能に差はみられなかったことから、DCP がハムスター膵管に対して発がん促進作用を有さないことも併せて明らかとなった。

これまでラット、マウス、ハムスターを用いた動物実験モデルにおいて、DCM および DCP の単独投与による胆管発がん性は認められていない。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 DCP と DCM あるいは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。

本研究によって、DCP のリスク評価に対する重要な知見の提供に貢献することができた。

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 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。

E. 結論

1. 印刷労働者における従事期間別胆管がん罹患リスク

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

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、BillIN 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。

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・現従業員に胆管がん検診を平成 25 年 7 月～10 月に第 1 回（62 名受診）、平成 26 年 1 月～3 月に第 2 回（51 名受診）を実施し、胆管がんは認められなかった。A 社の元・現従業員に平成 25 年 10 月に健康状況調査票による健康調査を実施した。健康状況調査票を回収できた 130 名には胆管がんの有病は認められなかった。

3 回目の検診で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

働く人々の職場環境と疾病との関連性を臨床的、疫学的に研究することを目的に集積された労災病院の入院患者病職歴データベースを活用して、胆管癌と職歴との関係や、発症リスクとされる疾病、生活習慣病との関係等を検討した。結果では、1) 経年的にみると胆管癌入院患者は増えているが、若年（50 歳未満）発症および有機溶剤使用（推測）製造業において特に胆管癌患者が増えているとは言えないこと、2) 一方で、発症年齢（を示唆する入院年齢）については、有機溶剤使用（推測）製造業および飲酒量が多いほど、若年化がみられること、3) 胆管癌の腫瘍占拠部位については肝内は肝外に比して発症年齢が若かったこと、などが認められた。

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。

5. 大阪府における胆管がん罹患の地理的集積性の検討

現時点で把握可能な地域がん登録資料を用いた 2004-2007 年時点の状況においては、従業員に胆管がんが多発した印刷会社（A 事業所）の近隣への環境曝露の影響はみられなかった。

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、印刷けんぼの観察された 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。

本研究で対象とした単位作業所のうち第 2・3 管理区分であった 26 単位作業所では、作業環境管理に関する具体的な不備として、循環式空調の使用、局所排気装置の吸引フードの前面に障害物を立て掛けるなどの不適切な物品配置、扇風機やエアコンの使用

による風の影響、洗浄物品の乾燥不十分などが確認されている。

作業環境管理の不徹底を確認・是正することが個別の単位作業所における作業環境改善にとって人員の増強とともに効果的な曝露リスクの低減手法になると考えられた。

8. 職業性胆管がん患者の化学物質曝露に関する研究

本研究の対象者 6 人は、DCP に高濃度曝露していた。このことから DCP の高濃度がヒトに胆管がんを引き起こすことを示唆している。また 6 名中 4 人は DCM にも高濃度長期間曝露を受けており、DCM の高濃度もヒトに胆管がんを引き起こすことに関連していることが示唆された。

9. DCM 及び DCP の毒性影響

我々は 1, 2-ジクロロプロパンを曝露させたハムスターモデルにおける胆管増生を確認した。今後の課題は、胆管増生が前癌病変か否かを検証する事である。

DCP 投与ラット肝についても、胆管上皮細胞には γ -H2AX の陽性像は観察されなかったが、肝細胞に対しては陽性像の増加傾向がみられ、軽度ながら DNA 二重鎖切断を誘導する可能性が示唆された。今後、これらの化合物を投与した *gpt delta* ラットについて遺伝毒性の有無を検討することが重要と考えられた。一方、DCP または DMP を投与したハムスター肝内胆管上皮細胞には γ -H2AX は検出されなかった。臓器ごとの細胞増殖への影響の検索については、更なる条件検討が必要と考えられた。

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ましたが、DCM による相加あるいは相乗作用は見られなかった。

4) DCM 及び DCP の混合投与による毒性影響について

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ましたが、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異なる検討が必要であると考えます。

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

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。

F. 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;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.
- 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, Kinoshita 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 Surgeons 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 Surgeons 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發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, 鰐淵英機, ハムスターBOP 二段階胆管癌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, 鰐淵英機, 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, 鰐淵英機, ハムスターBOP 二段階胆管癌発がんモデルを用いた 1,2-dichloropropane(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, 鰐淵英機, 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 臼田寛、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
胆臓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

G. 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

Table 1-1 SIR of bile duct cancer according to the exposure from DCM and 1,2-DCP

Cumulative exposure (years)		Both sexes (n=106)					
		Person-year	Observed	Expected	SIR	95%CI	
DCM	1,2-DCP					Lower	Upper
Lag time=0 year							
0	0	170.4	0	0.000693	0.0	-	-
0	1-16	721.7	6	0.005983	1002.8	368.0	2182.8
1-5	1-16	560.3	11	0.008334	1319.9	658.9	2361.7
Total		1452.4	17	0.015011	1132.5	659.7	1813.2
Lag time=3 year							
0	0	445.0	0	0.001780	0.0	-	-
0	1-16	540.0	6	0.005215	1150.5	422.2	2504.2
1-5	1-16	467.4	11	0.008015	1372.4	685.1	2455.7
Total		1452.4	17	0.015011	1132.5	659.7	1813.2
Lag time=5 year							
0	0	629.0	0	0.002734	0.0	-	-
0	1-16	418.0	6	0.004546	1319.8	484.4	2872.7
1-5	1-16	405.4	11	0.007731	1422.9	710.3	2545.9
Total		1452.4	17	0.015011	1132.5	659.7	1813.2
Cumulative exposure (years)		Men (n=86)					
		Person-year	Observed	Expected	SIR	95%CI	
DCM	1,2-DCP					Lower	Upper
Lag time=0 year							
0	0	149.0	0	0.000692	0.0	-	-
0	1-16	518.1	6	0.005656	1060.8	389.3	2309.0
1-5	1-16	538.6	11	0.008267	1330.6	664.2	2380.8
Total		1205.7	17	0.014615	1163.2	677.6	1862.4
Lag time=3 year							
0	0	372.9	0	0.001768	0.0	-	-
0	1-16	384.1	6	0.004896	1225.5	449.7	2667.4
1-5	1-16	448.7	11	0.007951	1383.5	690.6	2475.4
Total		1205.7	17	0.014615	1163.2	677.6	1862.4
Lag time=5 year							
0	0	522.9	0	0.002701	0.0	-	-
0	1-16	294.1	6	0.004245	1413.4	518.7	3076.4
1-5	1-16	388.7	11	0.007669	1434.3	716.0	2566.4
Total		1205.7	17	0.014615	1163.2	677.6	1862.4

Table 1-1 SIR of bile duct cancer according to the exposure from DCM and 1,2-DCP (続き)

Cumulative exposure (years)		Women (n=20)					
		Person-year	Observed	Expected	SIR	95%CI	
DCM	1,2-DCP					Lower	Upper
Lag time=0 year							
0	0	21.4	0	0.000001	21.4	-	-
0	1-16	203.6	0	0.000327	203.6	-	-
1-5	1-16	21.8	0	0.000068	21.8	-	-
Total		246.7	0	0.000396	246.7	-	-
Lag time=3 year							
0	0	72.1	0	0.000013	72.1	-	-
0	1-16	155.9	0	0.000319	155.9	-	-
1-5	1-16	18.8	0	0.000064	18.8	-	-
Total		246.7	0	0.000396	246.7	-	-
Lag time=5 year							
0	0	106.1	0	0.000033	106.1	-	-
0	1-16	123.9	0	0.000301	123.9	-	-
1-5	1-16	16.8	0	0.000062	16.8	-	-
Total		246.7	0	0.000396	246.7	-	-

SIR denotes standardized incidence ratio. DCM and 1,2-DCP denotes dichloromethane and 1,2-dichloropropane, respectively.

SIR denotes standardized incidence ratio. DCM and 1,2-DCP denotes dichloromethane and 1,2-dichloropropane, respectively.

図 1-1 洗浄剤の月別使用量

図1 洗浄剤の月別使用量

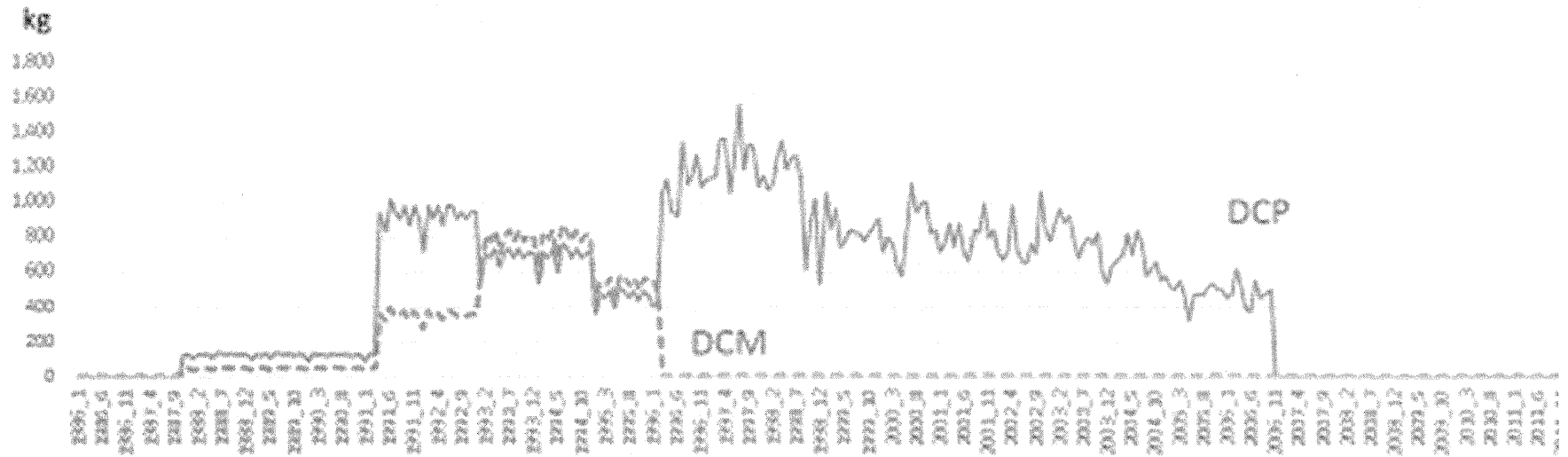


表 1 -2 刷労働者における DCM および DCP の累積使用量別にみた SIR

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 1-2 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