

occupational agents or factors were responsible for cancer development in these workers. Consequently, identification of the chemicals used during work and estimation of levels of exposure to these chemicals are important. However, the levels of exposure are not directly measurable due to substitution of the chemicals at the plants and closing or relocation of plants. Accordingly, this study aimed to identify the chemicals and estimate the levels of chemical exposure in these workers using mathematical models.

## Subjects and Methods

### Subjects

The subjects were six printing workers employed at Plants I (Miyagi), II (Fukuoka) and III (Hokkaido), all of which were small-scale plants with fewer than 50 employees. All subjects had cholangiocarcinoma. Subjects A and B were acknowledged by the Ministry to have developed an occupational disease as of June 13, 2013. This was also the case for Subjects C and D as of October 1, 2013, Subject E as of August 1, 2013, and Subject F as of January 31, 2014.

### Collection of information regarding working conditions and chemicals used

To identify the chemicals used and estimate chemical exposure concentrations, the following information was obtained from the Ministry: volume and ventilation rate of the printing rooms, type of printing machines operated by the subjects, components of chemicals used to remove ink from the ink transcription roll (blanket) and ink roll, and duration of the ink removal operation. Information on the usage amounts for 1,2-DCP and dichloromethane (DCM) was also obtained from the Ministry.

### Estimation of working environment and exposure concentrations

To estimate working environment concentrations of 1,2-DCP and DCM in the printing rooms, we used the following formula derived for a steady state from a well-mixed model<sup>8,9)</sup>:

$$C_{En} = \frac{1,000 G_T}{Q} \times \frac{24.47}{M},$$

where  $C_{En}$  is the working environment concentration (ppm),  $G_T$  is the generation rate of the chemical in the entire printing room (g/h),  $Q$  is the total ventilation rate ( $m^3/h$ ), and  $M$  is the molecular weight of the chemical. Assuming that the entire amounts of 1,2-DCP and DCM were vaporized, the  $G_T$  value was calculated by dividing the daily amount of the chemical (g) by the working hours (h).

To estimate exposure concentrations of 1,2-DCP and DCM during the ink removal operation, we used

the following formula derived for a steady state from a near-field and far-field model<sup>8,9)</sup>, where the near field was assumed to be a sphere, and the radius ( $r$  (m)) was determined based on the distance between the generation source and the breathing zone of the worker in the ink removal operation.

$$C_{Fx} = \left( \frac{1,000 G_{Re}}{Q} + \frac{1,000 G_{Re}}{\beta} \right) \times \frac{24.47}{M},$$

where  $C_{Fx}$  (ppm) is the exposure concentration during the ink removal operation.  $G_{Re}$  (g/h) is the generation rate of the chemical during the removal operation, and its value was calculated by dividing the amount of chemical (g) by the duration of the removal operation (h).  $\beta$  ( $m^3/h$ ) is the air exchange rate between the near field and far field, and its value was calculated using the following formula, based on the assumption that airflow passed through the surface of the near field at 0.1 m/sec:

$$\beta = 0.1 \times 3,600 \times 2\pi r^2$$

Because the windows of the printing room were closed and air blown from the air conditioners did not directly strike the near field, the airflow rate might have been less than 0.1 m/sec. Accordingly, the airflow rate of air passing through the surface of the near field was assumed to be 0.1 m/sec.

Shift time-weighted averages (TWAs) of exposure concentrations of 1,2-DCP and DCM were calculated based on the assumption that the exposure concentrations during tasks other than the ink removal operation were equal to the working environment concentrations in the printing room.

## Results

### Plant I

Subject A was a male born in 1969 who had been engaged in offset printing at Plant I from 1988 to 2011 and had been diagnosed with cholangiocarcinoma in 2011. Subject B was a male born in 1974 who had been engaged in offset printing and relief printing at Plant I from 1992 to 2011 and had been diagnosed with cholangiocarcinoma in 2011. Neither of these subjects had any other working history.

Table 1 shows basic information for estimating exposure concentrations of 1,2-DCP and DCM. The plant had two printing rooms. The volume and ventilation rate of Room 1 were 1,260  $m^3$  and 3,690  $m^3/h$ , respectively, and those of Room 2 were 570  $m^3$  and 1960  $m^3/h$ , respectively. Local exhaust ventilation was not installed in the printing machines.

Removal of ink from the blanket was performed using 1,1,1-trichloroethane (1,1,1-TCE) until 1994, and 1,2-DCP and DCM were used thereafter. Mineral spirit and naphtha were used to remove ink from the

ink roll. The amounts used in the printing rooms were 320–710 g/h for 1,2-DCP and less than 1 g/h for DCM. The amounts used during the ink removal operation were 630–1,800 g/h for 1,2-DCP and less than 4 g/h for DCM.

Considering the distance between the generation source and the breathing zone of the subjects during the ink removal operation, the radius of the near field was determined to be 0.5 m for all machines, except for the rotary relief printing machine. Given the larger working space of the rotary relief printing machine, the radius was determined to be 0.85 m.

Table 2 presents the estimated concentrations of 1,2-DCP and DCM. Working environment concentrations in the printing room were estimated to be 35–42 ppm for 1,2-DCP and less than 1 ppm for DCM. Exposure concentrations during the ink removal operation were estimated to be 280–490 ppm for 1,2-DCP and less than 3 ppm for DCM in Subject A and 310–490 ppm for 1,2-DCP and less than 3 ppm for DCM in Subject B. The shift time-weighted averages (10-h TWAs) of the exposure concentrations were estimated to be 100–170 ppm for 1,2-DCP and less than 1 ppm for DCM in Subject A and 80–120 ppm for 1,2-DCP and less than 1 ppm for DCM in Subject B. These subjects did not use any respiratory protection.

#### Plant II

Subject C was a male born in 1950 who had been engaged in offset proof printing at Plant II from around 1970 to 1973 and then from 1975 to 1998 and had been diagnosed with cholangiocarcinoma in 1998. Subject D was a male born in 1965 who had been engaged in offset proof printing at Plant II from 1992 to 2008 and had been diagnosed with cholangiocarcinoma in 2008. Although both subjects had worked at other companies, their work at those companies had not involved the use of chemicals.

Table 1 shows basic information. Plant II had two printing rooms. The volume and ventilation rate of Room 3 were 170 m<sup>3</sup> and 3,020 or 1,790 m<sup>3</sup>/h, respectively, and those of Room 4 were 180 m<sup>3</sup> and 1,100 m<sup>3</sup>/h, respectively. Local exhaust ventilation was not installed in the printing machines.

Gasoline was used to remove ink from the blanket until 1985, and the cleaning solvents used thereafter included 1,2-DCP (1986–2008), DCM (1986–1998), 1,1-dichloro-1-fluoroethane (DCFE) (1996–1999), and mineral spirit (1993–1998). Kerosene and mineral oil were used to remove ink from the ink roll. The amounts used in the printing rooms were 230–580 g/h for 1,2-DCP and 0–310 g/h for DCM, while those used during the ink removal operation were 330–1,200 g/h for 1,2-DCP and 0–830 g/h for DCM. The radius of the near field was determined to be 0.5 m.

Table 2 presents the estimated concentrations of 1,2-DCP and DCM. The working environment concentrations in the printing room were estimated to be 17–92 ppm for 1,2-DCP and 0–50 ppm for DCM. The exposure concentrations during the ink removal operation were estimated to be 150–620 ppm for 1,2-DCP and 110–560 ppm for DCM in Subject C, and 170–420 ppm for 1,2-DCP and 0–340 ppm for DCM in Subject D. The shift TWAs (9-h TWAs) of the exposure concentrations were estimated to be 62–170 ppm for 1,2-DCP and 29–150 ppm for DCM in Subject C, and 75–200 ppm for 1,2-DCP and 0–150 ppm for DCM in Subject D. Subjects did not use any respiratory protection.

#### Plant III

Subject E was a male born in 1946 who had been engaged in offset proof printing at Plant III from 1980 to 1995 and had been diagnosed with cholangiocarcinoma in 2003. Subject F was a male born in 1955 who had been engaged in offset proof printing at Plant III from 1980 to 1995 and had been diagnosed with cholangiocarcinoma in 2013. Subject E had worked at seven other printing plants. Of these, five had used gasoline for the ink removal operation; DCM (0.15 kg/day), *iso*-propyl alcohol, mineral spirit, mineral oil, and polyoxyethylene nonylphenyl ether had been used at another plant, and unspecified chemicals other than 1,2-DCP and DCM had been used at the remaining plant; Subject F had worked at another printing plant, that had not used 1,2-DCP or DCM.

Table 1 shows basic information. Plant III had three printing rooms. The volume and ventilation rate of Room 5 were 150 m<sup>3</sup> and 480 m<sup>3</sup>/h, respectively, those of Room 6 were 750 m<sup>3</sup> and 2,400 m<sup>3</sup>/h, respectively, and those of Room 7 were 340 m<sup>3</sup> and 1,090 m<sup>3</sup>/h, respectively. Local exhaust ventilation was not installed in the printing machines.

Gasoline had been used to remove ink from the blanket until 1984, and the cleaning solvents used thereafter included 1,2-DCP and DCM (1985–1995), 1,1,1-TCE (1985–1992), and mineral spirit (1993–1995). Kerosene was used to remove ink from the ink roll. The amounts used in the printing rooms were 320–390 g/h for 1,2-DCP and 160–370 g/h for DCM, while those used during the ink removal operation were 280–350 g/h for 1,2-DCP and 140–320 g/h for DCM. The radius of the near-field was determined to be 0.5 m.

Table 2 presents the estimated concentrations of 1,2-DCP and DCM. The working environment concentrations in the printing room were estimated to be 35–180 ppm for 1,2-DCP and 20–98 ppm for DCM. The exposure concentrations during the ink removal operation were estimated to be 160–290 ppm

**Table 1.** Basic information for estimating exposure concentration of 1,2-dichloropropane and dichloromethane

Plant	Worker	Calendar year of engagement in printing	Printing room					Ink removal operation				Chemicals used for ink removal operation				
			No.	Volume (m <sup>3</sup> )	Ventilation rate (m <sup>3</sup> /h)	Number of ventilation (h <sup>-1</sup> )	Amount of 1,2-DCP (g/h)	Amount of DCM (g/h)	Printing machine	<i>r</i> (m)	$\beta$ (m <sup>3</sup> /h)	Amount of 1,2-DCP (g/h)	Amount of DCM (g/h)	For removing from blanket	For removing from ink roll	
I	A	1988–1994		NI	NI	—	—	—	Rotary offset	NI	—	—	—	1,1,1-TCE		
		1995–1998	1	1,260	3,690	2.9	630	<1		0.5	570	1,100	<4	1,2-DCP, DCM	MS Naphtha	
		1999–2011					660–710	<1				630–900	<4			
	B	1992–1994		NI	NI	—	—	—	Rotary offset	NI	—	—	—	1,1,1-TCE		
		1995	1	1,260	3,690	2.9	630	<1		0.5	570	1,100	<4	1,2-DCP, DCM	MS Naphtha	
		1996–2001					360	<1				900	<4			
		2002–2004	2	570	1,960	3.4	360	<1		0.85	1,630	1,800	<4			
			2005–2011				320–360	<1	0.5	570	630–700	<4				
	II	C	1970–1973 1975–1985		NI	NI	—	—	—	Flatbed offset (proof-printing)	NI	—	—	—	Gasoline	
			1986–1990					3,020	17.8		230	270	330	400	1,2-DCP, DCM	Kerosene MO
1990–1992									230		270	330	400			
1993			3	170					230		270	330	400	1,2-DCP, DCM, MS		
1994–1995							1,790	10.5	240–270		280–310	560–720	670–830			
1996–1998								280–480	56	720–1,200	170	1,2-DCP, DCM, DCFE, MS				
D		1992							230	270	330	400	1,2-DCP, DCM			
	1993–1995							230–270	270–310	330–430	400–500	1,2-DCP, DCM, MS				
	1996–1998	3	170	1,790	10.5	280–480	56	430–730	100	430–730	100	1,2-DCP, DCM, DCFE, MS	Kerosene MO			
	1999							470	0	700	0	1,2-DCP, DCFE				
	2000–2004							470–580	0	700–830	0	1,2-DCP				
III	E F	2005–2008	4	180	1,100	6.1	470	0			700	0				
		1980–1984		NI	NI	—	—	—	Flatbed offset (proof-printing)	NI	—	—	—	Gasoline		
		1985–1987	5	150	480	3.2	390	160		0.5	570	350	140	1,2-DCP, DCM, 1,1,1-TCE	Kerosene	
		1988–1991	6	750	2,400	3.2	390	160				350	140			
		1991–1992										350	140			
		1993–1995	7	340	1,090	3.2	320	370				280	320	1,2-DCP, DCM, MS		

NI, no information; *r*, radius of near field;  $\beta$ , air exchange rate between the near field and far field= $0.1 \times 3,600 \times 2\pi r^2$ ; 1,2-DCP, 1,2-dichloropropane; DCM, dichloromethane; 1,1,1-TCE, 1,1,1-trichloroethane; DCFE, 1,1-dichloro-1-fluoroethane; MS, mineral spirit, MO, mineral oil.

**Table 2.** Estimated working environment concentrations of 1,2-dichloropropane and dichloromethane in printing rooms, exposure concentrations during the ink removal operation and shift time-weighted averages (TWAs)

Plant	Worker	Calendar year of engagement in printing	Printing room			Ink removal operation				Shift TWAs			
			No.	1,2-DCP (ppm)	DCM (ppm)	Printing machine	Duration (h)	1,2-DCP (ppm)	DCM (ppm)	Working hours (h)	1,2-DCP (ppm)	DCM (ppm)	
I	A	1988–1994	—	—	Rotary offset	NI	—	—	NI	—	—		
		1995–1998	1	37		<1	1.5	490	<3	10	100	<1	
		1999–2011	1	39–42	<1	Sheet-fed offset	3.5	280–400	<3	10	120–170	<1	
	B	1992–1994	—	—	Rotary offset	NI	—	—	NI	—	—		
		1995	1	37		<1	1.5	490	<3	10	100	<1	
		1996–2001	—	40	<1	Sheet-fed relief	2	440	<3	10	120	<1	
		2002–2004	2	40	<1	Rotary relief	1	440	<3	10	80	<1	
		2005–2011	—	35–40	<1	Rotary offset	2.5	310–350	<3	10	100–120	<1	
		II	C	1970–1973 1975–1985	—	—	Flatbed offset (proof-printing)	NI	—	—	NI	—	—
	1986–1990			—	17	25		3	150	240	9	62	98
	1990–1992			—	28	43		3	170	270	9	75	120
	1993			3	28	43		3	170	270	9	75	120
1994–1995	—			30–32	45–50	1.8		280–360	450–560	9	80–99	130–150	
1996–1998	—			34–58	9	1.8		360–620	110	9	100–170	29	
D	1992		—	28	43	Flatbed offset (proof-printing)	3	170	270	9	75	120	
	1993–1995		—	28–32	43–50		3	170–220	270–340	9	75–94	120–150	
	1996–1998		3	34–58	9		3	220–370	67	9	95–160	28	
	1999		—	56	0		3	350	0	9	160	0	
	2000–2004		—	56–70	0		3	350–420	0	9	160–190	0	
	2005–2008		4	92	0		3	410	0	9	200	0	
III	E F	1980–1984	—	—	Flatbed offset (proof-printing)	NI	—	—	NI	—	—		
		1985–1987	5	180		98	6.5	290	160	11.5	240	130	
		1988–1991	6	35		20	6.5	160	91	11.5	110	60	
		1991–1992	7	78		43	6.5	200	110	11.5	150	82	
		1993–1995	—	64		97	6.5	160	250	11.5	120	180	

NI, no information; 1,2-DCP, 1,2-dichloropropane; DCM, dichloromethane.

for 1,2-DCP and 91–250 ppm for DCM in Subjects E and F. The shift TWAs (11.5-h TWAs) of the exposure concentrations were estimated to be 110–240 ppm for 1,2-DCP and 60–180 ppm for DCM in Subjects E and F. They did not use any respiratory protection.

## Discussion

The well-mixed model assumes that dilution air and chemicals are quickly dispersed throughout a room so that the same chemical concentration exists at all points in the room<sup>8,9)</sup>. However, as chemical concen-

trations actually vary from point to point in the room, this assumption is not realistic. Nevertheless, due to a lack of information concerning concentration variability, we had no choice but to use this model to estimate working environment concentrations. On the other hand, the near-field and far-field model has two zones such that different concentrations can be represented in the area surrounding the generation source and a far away area<sup>8,9)</sup>. While the model's assumption that the chemical concentrations are the same at all points in each of the areas is erroneous, the model is

better at estimating the chemical exposure concentration for a worker near the generation source than the well-mixed model. Consequently, we used the near-field and far-field model to estimate chemical exposure concentrations during the ink removal operation. However, because the two models cannot completely express the actual exposure situation, the values reported by the present study should be interpreted as crude estimates.

In the Osaka offset proof-printing plant mentioned above, 17 workers suffered from cholangiocarcinoma, with their ages at diagnosis ranging from 25 to 45 years. All of these workers had been exposed to 1,2-DCP for 6–16 years<sup>2)</sup>. The Japan National Institute of Occupational Safety and Health (JNIOSH) conducted an experiment to reproduce the working environment of the proof-printing room of the Osaka plant and reported that the exposure concentration of 1,2-DCP was 60–210 ppm when 1,2-DCP was used at 1,000 g/h<sup>10)</sup>. Assuming that the exposure concentration was proportional to the amount of chemicals used (1,700–3,200 g/h) and using JNIOSH data, Kumagai *et al.* estimated the actual exposure concentrations to be 100–670 ppm for the proof-printing<sup>3)</sup>.

The current study found that two workers in each of the three small printing plants suffered from cholangiocarcinoma, and all six had also been exposed to 1,2-DCP for 10–16 years. The estimated exposure concentrations of 1,2-DCP during the ink removal operation were 150–620 ppm, and the shift TWAs were 62–240 ppm, which were similar levels of exposure to those at the Osaka printing plant. For Subject C, Kumagai previously reported the estimated working environment concentration of 1,2-DCP to be 36 ppm using the well-mixed model<sup>11)</sup>, which is nearly equal to the current estimated values (17–58 ppm, Table 2). Assuming that the exposure concentration was twice that of the working environment concentration, Kumagai also reported an estimated exposure concentration of 72 ppm<sup>11)</sup>, which is within the range of the current estimated values (62–170 ppm, Table 2).

The current study demonstrated that all six printing workers with cholangiocarcinoma were exposed to 1,2-DCP at very high levels for a long term. Based on the information obtained from the Ministry, the workers had no chemicals in common that they had been exposed to at high levels other than 1,2-DCP. The 17 workers with cholangiocarcinoma in the Osaka printing plant were also exposed to 1,2-DCP at very high levels for a long term. These findings suggest that high-level and long-term exposure to 1,2-DCP can contribute to the development of cholangiocarcinoma in humans.

Four of the six workers (Plants II and III) were also exposed to high levels of DCM (Table 2), as were 11

of the 17 workers at the Osaka printing plant<sup>2)</sup>. An epidemiological study of workers exposed to DCM at a cellulose fiber production plant found a significantly increased mortality risk for biliary tract cancer<sup>12)</sup>. These findings suggest that DCM might play a role in development of cholangiocarcinoma. 1,1,1-TCE was used at Plants I and III, and DCFE were used at Plant II, but we could not assess whether these chemicals contributed in any way to the development of cholangiocarcinoma. Petroleum solvents (gasoline, naphtha, mineral spirit, mineral oil, kerosene) were also used in the ink removal operation, but no reports have suggested that exposure to these petroleum solvents might cause cholangiocarcinoma.

Similar to the case of in the Osaka printing plant, the printing method was offset proof printing at Plants II and III. In offset proof printing, the levels of chemical exposure can easily reach high levels, given the high frequency of the ink removal operation and large amounts of chemicals used. In contrast, regular offset printing involves a lower frequency of ink removal and a smaller amount of chemicals used. Thus, in general, the levels of chemical exposure are not considered to be high. However, the estimated exposure concentration at Plant I was very high, due to the fact that the amounts of 1,2-DCP used here were comparable to those used at Plants II and III (Table 1), despite the fact that regular offset printing was being performed. Furthermore, Plant I also conducted relief printing, and the estimated exposure concentration was also very high. These findings demonstrate that high exposure to 1,2-DCP can occur not only in offset proof-printing workers, but also in regular offset printing workers and relief printing workers, if large amounts of 1,2-DCP are used in the ink removal operation.

## Conclusion

All six printing workers with cholangiocarcinoma had long-term exposure to very high levels of 1,2-DCP. This suggests that 1,2-DCP can contribute to the development of cholangiocarcinoma in humans.

## References

- 1) Kumagai S, Kurumatani N. Intrahepatic and extrahepatic bile duct cancers among offset proof-printing workers. Proceedings of the 85th Annual Meeting of the Japan Society for Occupational Health; 30 May to 2 June, Nagoya, 2012: 297 (in Japanese).
- 2) 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; 21: 479–88.
- 3) Kumagai S, Kurumatani N, Arimoto A, Ichihara G. Cholangiocarcinoma among offset color proof-

- printing workers exposed to 1,2-dichloropropane and/or dichloromethane. *Occup Environ Med* 2013; 70: 508–10.
- 4) The worker compensation panel of the Ministry of Health, Labour and Welfare. Report of the worker compensation panel on cholangiocarcinoma among printing workers. 2013 (in Japanese) .
  - 5) Japan Industrial Safety and Health Association. The number of claims filed and results on biliary tract cancer cases at printing plants. [Online]. [cited 2014 Mar day]; Available from: URL: [http://www.jisha.or.jp/english/pdf/Number\\_of\\_claims.pdf](http://www.jisha.or.jp/english/pdf/Number_of_claims.pdf)
  - 6) Matsuba T, Qiu D, Kurosawa M, et al. Overview of epidemiology of bile duct and gallbladder cancer focusing on the JACC study. *J Epidemiol* 2005; 15: S150–6.
  - 7) 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; 24: 193–9.
  - 8) Nicas M. Estimating exposure intensity in an imperfectly mixed room, *Am Ind Hyg Assoc J* 1996; 57: 542–50.
  - 9) Yamada K. Estimation of chemical exposure for risk assessment. In: Handbook for risk assessment and risk management of chemical substances and other environment factors. Vol.2. Tokyo (Japan): Japan Association for Working Environment Measurement; 2007. p. 62–108 (in Japanese).
  - 10) National Institute of Occupational Safety and Health, Japan (JNIOOSH). Disaster in a printing company in Osaka prefecture. JNIOOSH Report A-2012-02, Kawasaki, Japan: JNIOOSH, 2012 (in Japanese).
  - 11) Kumagai S. Two offset printing workers with cholangiocarcinoma. *J Occup Health* 2014; 56: 164–8.
  - 12) Lanes SF, Cohen A, Rothman KJ, et al. Mortality of cellulose fiber production workers. *Scand J Work Environ Health* 1990; 16: 247–51.

# 印刷労働者における胆管癌多発事例： 新たな職業癌

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<sup>1)</sup>  
田中 肖吾<sup>2)</sup> 菅原 寧彦<sup>3)</sup> 中沼 安二<sup>4)</sup> 圓藤 吟史<sup>5)</sup>

索引用語：胆管癌，印刷労働者，塩素系有機溶剤，biliary intraepithelial neoplasia (BillN)，intraductal papillary neoplasm of the bile duct (IPNB)

## Key Point

- ・塩素系有機溶剤に長期間，高濃度曝露を受けた印刷労働者に，胆管癌が高率に発症した。
- ・胆管癌の発見には検診が重要で，その際， $\gamma$ -GTPを含む肝機能検査，CA19-9やCEAを含む腫瘍マーカー，腹部超音波検査が有用であり，可能であればMRCPを施行することが望ましい。
- ・画像診断において，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，限局性の胆管拡張像がみられる。
- ・画像所見あるいは病理学的検索から腫瘤形成型肝内胆管癌，胆管内発育型肝内胆管癌，乳頭型肝外胆管癌がみられた。
- ・主腫瘍以外の広範囲の胆管に慢性胆管傷害像およびbiliary intraepithelial neoplasia (BillN)やintraductal papillary neoplasm of the bile duct (IPNB)などの前癌病変がみられるが，肝硬変や進行性肝病変はみられなかった。
- ・環境，臨床像や病理所見から，化学物質による多段階発癌機序を示すことが推測された。
- ・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。

## はじめに

最近，大阪の某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おいて，胆管癌が多発していることが報告された<sup>1)</sup>。2013年3月に，

本事例について厚生労働省による「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～」<sup>2)</sup>が発表された。その中で，(1)胆管癌

1) 大阪市立大学大学院肝胆膵外科学 2) 石切生喜病院外科 3) 東京大学肝胆膵外科・人工臓器移植外科 4) 金沢大学医薬保険研究域医学系形態機能病理学 5) 大阪市立大学大学院産業医学

Outbreak of cholangiocarcinoma developing in printing company workers : a new type of occupational cancer  
Shoji KUBO, Shigekazu TAKEMURA, Chikaharu SAKATA, Yorihisa URATA, Akinori NOZAWA, Takayoshi NISHIOKA, Masahiko KINOSHITA, Genya HAMANO<sup>1)</sup>, Shogo TANAKA<sup>2)</sup>, Yasuhiko SUGAWARA<sup>3)</sup>, Yasuni NAKANUMA<sup>4)</sup> and Ginji ENDO<sup>5)</sup>

1) Department of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Osaka City University Graduate School of Medicine, 2) Department of Surgery, Ishikiriseiki Hospital, 3) Artificial Organ & Transplantation Division, Department of Surgery, University of Tokyo, 4) Department of Human Pathology, Kanazawa University Graduate School of Medicine, 5) Department of Preventive Medicine and Environmental Health, Osaka City University Graduate School of Medicine

Corresponding author : 久保 正二 (m7696493@msic.med.osaka-cu.ac.jp)

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。印刷労働者の胆管癌患者からの労災申請に対して、2013年12月末の段階で大阪の印刷事業場の17例<sup>3)</sup>と他地域の9例が労災認定を受けている。さらに、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分類されるようになり、新たな職業癌として認識されるに至った。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究」を中心として、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<sup>3)~6)</sup>。それに従い、種々の実態が明らかになるとともに、依然として不明な点が少なくないことも判明してきた。本稿では、印刷労働者に多発した胆管癌事例について、現在までの知見と今後の課題について述べる。

## 胆管癌の動向と危険因子

胆管癌の罹患率は地域によって異なるが、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<sup>7)~9)</sup>。一方、肝外胆管癌の罹患率はむしろ低下傾向にあると報告されている。ICD分類における肝門部胆管癌の取扱いの変更、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 (primary sclerosing cholangitis ; PSC) やウイルス性肝炎の罹患率の増加などが、これらの原因としてあげられている。

胆管癌の危険因子として、従来より 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<sup>7)~10)</sup>。PSCからの胆管癌発生率は1年当たり0.6~1.5%とされ、肝吸虫による胆管癌はタイ北西部が好発地域であり、同地区のタイ男性での胆管癌発症率は10万人当たり100人前後と極めて高率であることが報告されている。しかし、本邦においてはPSCや肝吸虫に起因する胆管癌症例数は多くない。膵・胆管合流異常では胆嚢および拡張胆管に胆管癌が発生する。肝内結石症ではその7~10%に胆管癌がみられ<sup>11)</sup>、胆管癌が肝内結石症の予後規定因子であると報告されている<sup>12)</sup>。肝内結石症における胆管癌は胆管炎を繰り返す結石存在部位に発生することが知られ、また、同部には胆管癌の前癌病変と考えられる biliary intraepithelial neoplasia (BillIN) 病変がみられることが明らかにされている<sup>13)14)</sup>。C型肝炎、B型肝炎、肝硬変、糖尿病、肥満、飲酒、喫煙、炎症性腸疾患が胆管癌の危険因子であることも報告されてきた<sup>15)~17)</sup>。さらに、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<sup>18)</sup>。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・咽頭癌、膀胱癌、腎癌、白血病などであり、胆管癌の報告はみられない<sup>18)</sup>。

## 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) である。経過が確認されている101名のうち17名の男性従業員に胆管癌が確認され、9名がすでに死亡している<sup>3)</sup>。2012年末の時点での死亡例は7例であったため、この時点での胆管癌の標準化罹患比は1226、標準化死亡比は633と、極めて高い値であった<sup>19)</sup>。また、



Table 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	Propylene glycol monomethyl ether
Dichloromethane	2-Methyl-2,4-pentanediol
Dichlorofluoroethane	3-Methyl-3-methoxybutanol
2-Butanol	Solvent naphtha (coal)
2-Methylpentane	Xylene
3-Methylpentane	Kerosene
N-Hexane	Mineral oil
Cyclohexane	Hydrocarbons
Isopropyl alcohol	Aromatic hydrocarbons
Ethanol	Inks

この胆管癌 17 例全員が本件事業場の校正印刷部門に勤務しており、他の部門勤務者では胆管癌の発症はみられなかったことから、この胆管癌発症は業務特異性があると考えられる。一方、17 例の胆管癌患者は診断時 25 歳から 45 歳と若年であり、全例男性であった。これは、オフセット校正印刷部門のほとんどの従業員が若く、長期間曝露された 50 歳以上の従業員数がもともと少なかったことが関連している。また、女性従業員に胆管癌発症がみられないのは、同部門で塩素系有機溶剤に高濃度、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。

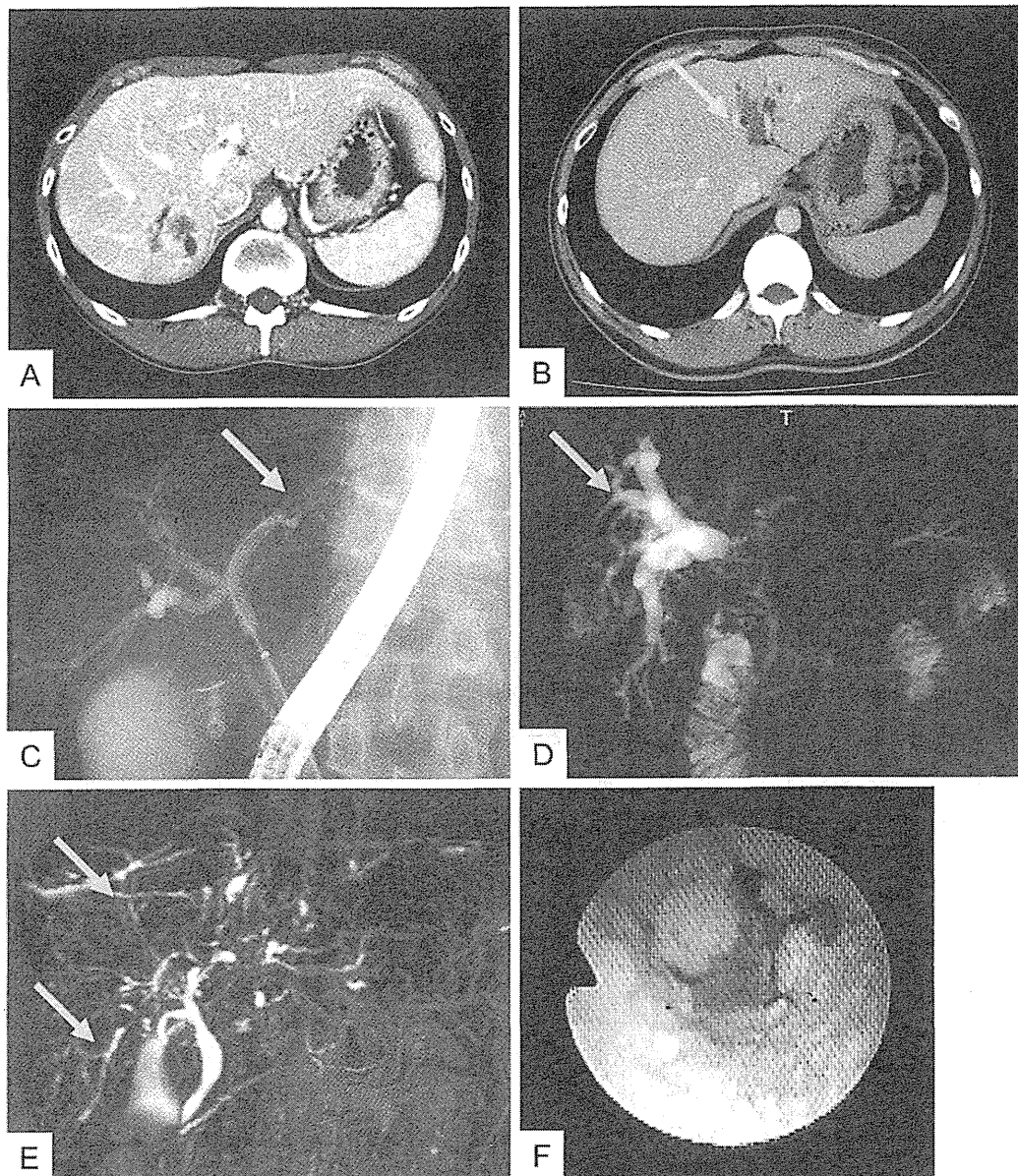
全国の中小企業を網羅する全国健康保険協会の 2009 年 4 月から 2012 年 3 月までのレセプトデータを用いて胆管癌受療率を検討したところ、印刷業事業所と全業態での胆管癌受療率に有意差はみられず、中小の印刷業での胆管癌の多発は認められなかった<sup>5)</sup>。さらに、大阪府がん登録資料に基づいて ICD-10 の C22.1 (肝内胆管がん) および C24.0 (肝外胆管がん) の地理的分布を検討したところ、大阪府および府内市町村レベル、本件事業場の 5km 圏、2km 圏、1km 圏において胆管癌に関連する罹患率の上昇や罹患リスクの上昇はみられず、地域集積性は確認されなかった<sup>6)</sup>。

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<sup>20)</sup>。しかし、この印刷関係労働者にはタイピストなども含まれるなど就業内容がさまざまであることや長期間でのデータであり、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、慎重な評価が必要と考えられる。

### 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 (1,1,1-trichloroethane ; 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 (Table 1)。中でも、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。TCE, DCM および DCP は Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals<sup>21)</sup>によると、category 2 (suspected human carcinogens) に分類され、IARC<sup>18)</sup>によると DCM は group 2B 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、17 例中 11 例が DCM にも曝露していた<sup>3)</sup>。また、独立行政法人労働安全衛生総合研究所の報告<sup>22)</sup>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

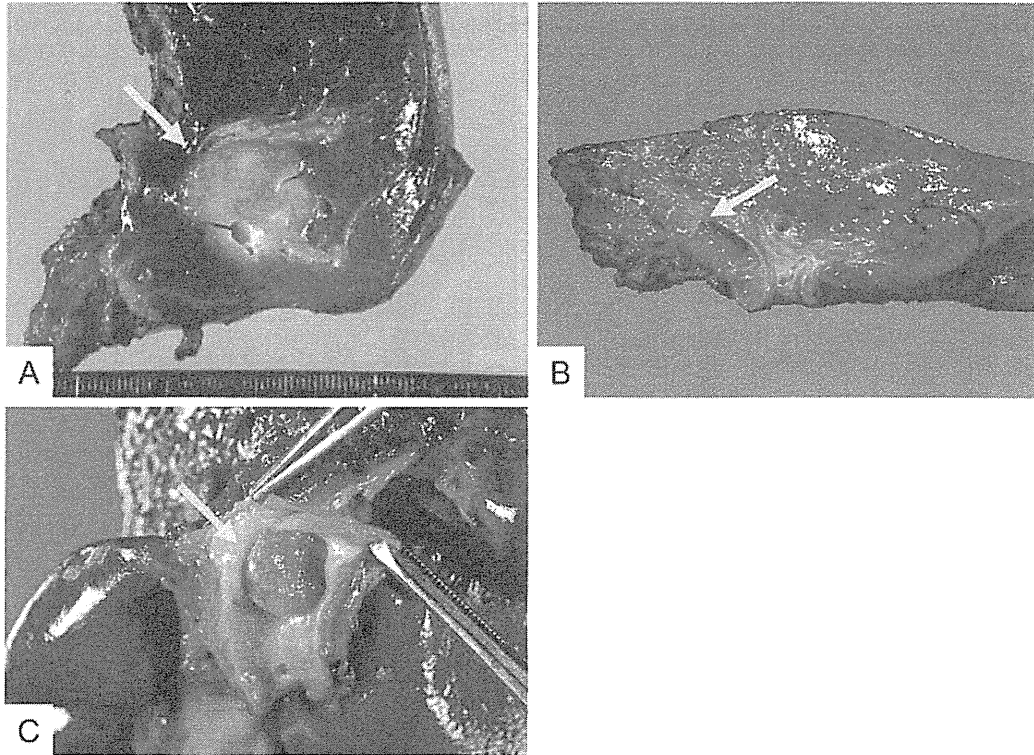


**Figure 1.** 胆管癌症例の画像診断 (文献<sup>3)</sup>より一部転載) A: 肝内腫瘍像 (矢印). B: 胆管内の腫瘍性病変 (矢印). C: 胆管狭窄像 (矢印). D: 腫瘍による末梢側胆管の拡張 (矢印). E: 腫瘍と無関係な限局性の胆管拡張 (矢印). F: 胆道内視鏡でみられた胆管内乳頭状病変.

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)<sup>23)</sup>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. なお, 大阪の事業場 (本工場, 第2工場) においては, TCE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, 当時使用されていた同じ溶剤の入手は不可能となっている.

#### 本件事業場における胆管癌症例

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<sup>3)</sup>. 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評価は困難

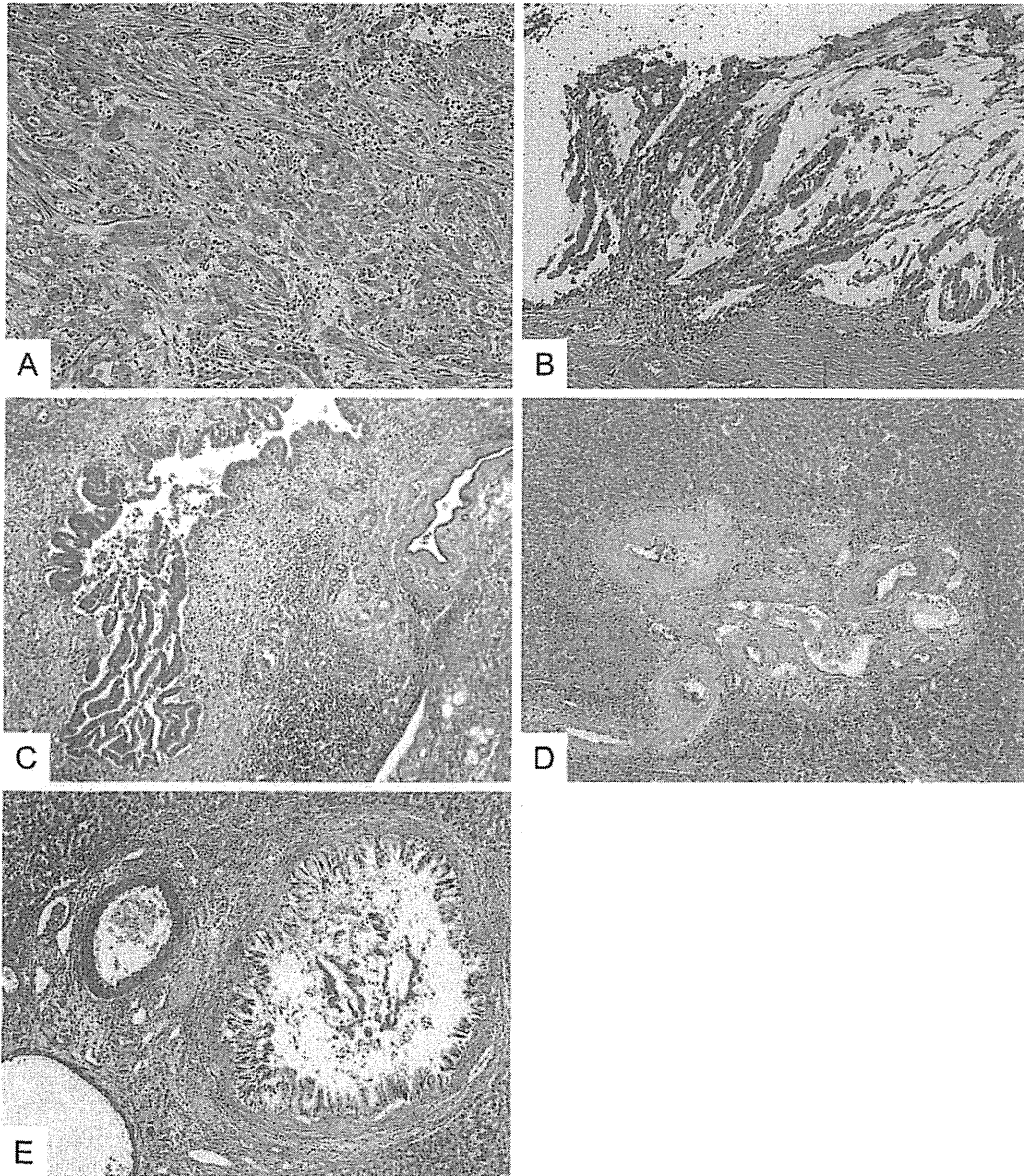


**Figure 2.** 胆管癌症例の切除標本（文献<sup>3)</sup>より一部転載） A：腫瘍形成型胆管癌（矢印）， B：胆管内発育型胆管癌（矢印）， C：乳頭型肝外胆管癌（矢印）。

な点が少なくないものの、塩素系有機溶剤（大阪の事業場）使用中（2006年10月まで）での勤務期間（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9年7カ月後に胆管癌と診断された症例があり、曝露終了後も長期間を経過してから胆管癌と診断される症例がみられた。胆管癌症例の就業中における急性症状には、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。また、「以前に比較して、就業してから飲酒により酔いやすくなった」や「飲酒すると発疹が出現するようになった」との情報もあった。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が、当時の診療録は残されていないため詳細は不明であった。喫煙歴は13例に、アルコール多飲歴は3例にみられた。

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肝腫瘍像の指摘が、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、 $\gamma$ -GTP高値は全例にみられた。CEAは11例で、CA19-9は13例で高値であった。HBs抗原およびHCV抗体は全例で陰性で、HBe抗体あるいはHBs抗体は測定された11例中1例のみで陽性であった。腹部超音波検査、CTやMRIにおいて、腫瘍像（Figure 1A）、胆管内の乳頭状病変や隆起性病変（Figure 1B）がみられた。Magnetic resonance cholangiopancreatography（MRCP）や直接胆道造影（endoscopic retrograde cholangiopancreatography（ERCP）あるいはpercutaneous transhepatic biliary drainage（PTBD））においては、胆管の狭窄像や閉塞像（Figure 1C）は5例にみられた。主腫瘍による末梢側胆管の拡張像（Figure 1D）は11例にみられた。一方、今回の事例における特徴の一つである主腫瘍と無関係な限局性胆管拡張像（Figure 1E）は5例にみられた。これら胆管の狭



**Figure 3.** 胆管癌症例の病理組織学的所見 **A**：腫瘍形成型胆管癌, **B**：浸潤型胆管内乳頭状腫瘍 (invasive intraductal papillary neoplasm of the bile duct), **C**：biliary intraepithelial neoplasia, **D**：胆管の硬化像と上皮傷害, **E**：胆管上皮の腫瘍性増殖.

窄像や限局性胆管拡張像はPSCの画像所見と類似しており, 実際, 当初PSCと診断され経過観察されていた症例がみられた. 術中, 胆道内視鏡が3例に行われたが, 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 (Figure 1F).

17例中10例は肝内胆管癌, 5例は肝外胆管癌 (肝門部胆管癌を含む), 2例が肝内および肝外胆

管癌と臨床的に診断されたが, 広範囲進展例や後述する前癌病変や早期癌病変が広範囲にみられた症例が多く, 分類が困難な症例が少なくなかった. 肝内胆管癌12例中8例に腫瘍形成型胆管癌 (Figure 2A) が, 4例に胆管内発育型胆管癌 (Figure 2B) がみられた. 肝外胆管癌7例のうち乳頭型 (Figure 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例の主

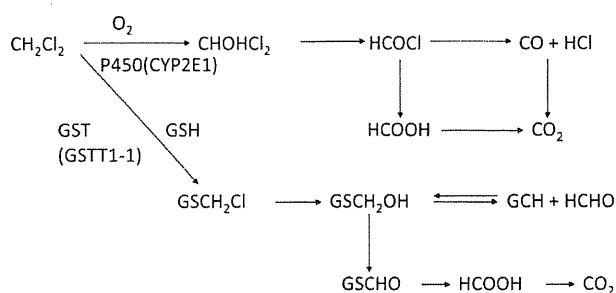


Figure 4. ジクロロメタンの代謝経路 (文献<sup>25)</sup>を改変).

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<sup>24)</sup>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。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<sup>2)</sup>。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)<sup>25)</sup>. 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 損傷を引きお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<sup>26)~30)</sup>. 一方, 疫学研究においては, 米国の三酢酸セルローズ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<sup>31)</sup>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<sup>32)</sup>.

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<sup>33)</sup>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癌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](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<sup>®</sup>): 2012 TLVs<sup>®</sup> and BEIs<sup>®</sup>, 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。





# 印刷工場で多発した 胆管がん

圓藤吟史

大阪市立大学大学院医学研究科産業医学分野／えんどう・ぎんじ

印刷会社 A 事業場の元従業員に胆管がんが多発しているとの報告があり、厚生労働科学特別研究事業の研究班として調査をはじめた。その結果、A 事業場の校正部門に所属していた現・元従業員のうち、2012 年末までに 17 人が胆管がん罹患し、うち 7 名が死亡し、標準化罹患比は 1226、標準化死亡比は 633 ときわめて高い値を示し、業務集積性が認められた。

全国の印刷業においても胆管がんが多発していることが懸念されたので全国の中小企業を網羅する全国健康保険協会(協会けんぽ)の 2009 年 4 月から 2012 年 3 月までのレセプトデータを事業所の業態と照合し、印刷業の胆管がん受療率と全業態のそれとを年齢補正したうえで比較した<sup>1)</sup>。印刷業の被保険者は全被保険者の約 1% であるが、印刷業の被保険者(家族含む)の胆管がん患者数は印刷業以外の患者数と比較してやや多い傾向がみられた。しかしながら、全年齢でも、30~49 歳の年齢階級でも有意な増加でなく、明らかな多発は認められなかった。中小の印刷業での過剰発がんは、あるとしても 3 年間で数名程度と推定された。協会けんぽには約 2,000 万人の被雇用者と 1,500 万人の家族が加盟しており、印刷業の組合健保に属する者を加えて

期間を延長した全印刷業の胆管がんの過剰発症数は、おおむね労災申請された数の中に含まれると思われた。

また、労災病院の入院患者病職歴データベースで職業歴データのある胆管がん発症総数のうち 50 歳未満の者の占める割合を検討したところ、印刷職は 6.7% (15 人中 1 名)、印刷職を含む製造職では 3.7%、全職種においては 3.5% で、製造職と全職種との間で大きな差は認めなかった。このことから、胆管がんの過剰発がんは印刷業全体に広がっていないことが窺えた。

厚生労働省の検討会<sup>2)</sup>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、高濃度曝露したことが原因で発症した蓋然性がきわめて高いと判断する」とされた。

DCP は揮発性が高く、2009 年度の PRTR データでは、排出された 160 トンのほとんどが大気中に排出され、DCP が原因とすると、近隣への環境影響が懸念された。そこで、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)の年次動向と地理分布を C22.0 (肝細胞がん)および C23 (胆嚢がん)とも対比しつつ観察した。大阪府および府内市区町村レベル、A

事業場の5 km 圏, 2 km 圏, 1 km 圏において, 胆管がんに関連する罹患率の上昇や罹患リスクの上昇はなく, 地域集積性は確認されなかった<sup>3,4)</sup>.

大阪府がん登録資料から, 50歳未満の肝内および肝外胆管がんは早期には発見されにくい, 臨床進行度が「限局」で発見された場合は75歳以上の群や「遠隔転移」例と比較し生命予後は良好であった. このことから, 50歳未満の肝内および肝外胆管がんは, 75歳以上のそれらと病態が異なる可能性も考えられた.

検討会<sup>2)</sup>では, DCPの発がんメカニズムについて詳しく書かれている. それを筆者流にまとめると, DCPの代謝には cytochrome P-450のCYP2E1やグルタチオンS-転移酵素のGSTT1-1が働くと考えられているものの, DCPの塩素の脱離, 中間代謝物の存在や詳細な代謝経路は明らかにされていない. 代謝物は主に, 尿からメルカプツール酸として, 呼気からCO<sub>2</sub>として排泄され, 糞便にも6~10%が排泄されるが, DCPが肝臓で代謝され胆管に至るのか, 肝動脈から直接胆管上皮細胞に至り, 胆管付属腺から分泌されるのか不明である.

DCPの発がん性については, ヒトでの報告はなく, U.S.NTP(1986)は経口投与雌雄マウスで肝細胞腺腫と肝細胞がんの発生率の増加, ラットの雄では発がん性の証拠はなく, 雌で乳腺腺がんの発症が認められるものの有意でないとしている. 日本バイオアッセイ研究センター(2006)は, 吸入曝露マウスの雄にハーダー腺腺腫, 雌に細気管支・肺胞上皮がんを含む肺腫瘍の発生増加が認められたことから, 雄に発がん性を示唆する証拠, 雌に発がん性の証拠があると報告している.

吸入曝露ラットでは, 雌雄に, 鼻腔扁平上皮乳頭腫の発生増加が認められ, がん原性証拠があると報告している. しかし, 胆管がんはいずれも認めていない.

A事業場の17症例はいずれも胆管上皮細胞の増殖性変化が認められたこと, ハムスターの胆管は化学物質の感受性が高いことから, 研究班は, 7週齢のシリアンハムスターにDCPおよびジクロロメタン(DCM)を1週間あるいは4週間投与した. その結果, DCPは肝臓, 膵臓および胆嚢のいずれにも明らかな細胞増殖活性を示さないと結論した<sup>5)</sup>. ヒトと動物での異なる結果の原因究明は今後の課題である.

宮城, 北海道の労災認定事例でもDCP曝露が原因と推定されたが, 愛知の事例はDCMに曝露していた. DCPもDCMも原因とするなら, それらに共通した性質, 代謝の行われる場所, 胆管での作用など, 今後明らかにすべき課題は山積みである.

それ以上に重要なことは, 発症リスクが高い方々に対して, 胆管がん検診を進めて, 早期発見早期治療を行うことである. このことを今年度の研究班の最大の課題として取り組んでいる.

#### 文 献

- 1) Okamoto, E. et al. : Prevalence of bile duct cancer among printing industry workers in comparison with other industries. J Occup Health. 2013 (in press)
- 2) 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, 厚生労働省, 2013
- 3) Ikeda, A. et al. : Descriptive epidemiology of bile duct carcinoma in Osaka. Jpn J Clin Oncol. 2013 (in press)
- 4) 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
- 5) 土井悠子ほか: Dichloromethaneと1,2-dichloropropaneのハムスター肝胆膵における細胞増殖活性の検討. 第20回日本がん予防学会, 2013

## 新たな職業癌：印刷労働者にみられた胆管癌

久保 正二<sup>\*1</sup> 竹村 茂一<sup>\*1</sup> 坂田 親治<sup>\*1</sup> 浦田 順久<sup>\*1</sup> 田中 肖吾<sup>\*2</sup>  
 中沼 安二<sup>\*3</sup> 圓藤 吟史<sup>\*4</sup>

[*Jpn J Cancer Chemother* 40(11):1451-1454, November, 2013]

Cholangiocarcinoma Developing in Printing Company Workers: A New Type of Occupational Cancer: Shoji Kubo<sup>\*1</sup>, Shigekazu Takemura<sup>\*1</sup>, Chikaharu Sakata<sup>\*1</sup>, Yori-hisa Urata<sup>\*1</sup>, Shogo Tanaka<sup>\*2</sup>, Yasuni Nakanuma<sup>\*3</sup> and Ginji Endo<sup>\*4</sup> (<sup>\*1</sup>Dept. of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Osaka City University Graduate School of Medicine, <sup>\*2</sup>Dept. of Surgery, Ishikiriseiki Hospital, <sup>\*3</sup>Dept. of Human Pathology, Kanazawa University Graduate School of Medicine, <sup>\*4</sup>Dept. of Preventive Medicine and Environmental Health, Osaka City University Graduate School of Medicine)

## Summary

The incidence of cholangiocarcinoma among the past or present workers in the department of offset color proof-printing at a printing company in Osaka was extremely high. The workers were relatively young and were exposed to several chemicals including organic solvents such as dichloromethane and 1,2-dichloropropane. Although the exact cause of cholangiocarcinoma in the patients remain unknown, it is likely that the development of cholangiocarcinoma was triggered during exposure to these chemicals. Some chemicals can act as environmental factors that lead to the development of cholangiocarcinoma. Therefore, we believe that cholangiocarcinoma is a new type of occupational cancer. Key words: Cholangiocarcinoma, Printing company, Chemicals, Organic solvent, Corresponding author: Shoji Kubo, Department of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Osaka City University Graduate School of Medicine, 1-4-3 Asahimachi, Abeno-ku, Osaka 545-8585, Japan

**要旨** 2012年5月、印刷事業場で比較的若年の元あるいは現従業員に胆管癌が高率に発生している事例が報告された。これらの従業員は当事業場のオフセット校正印刷部門に勤務しており、有機溶剤を含む多くの化学物質に曝露されていた。なかでもジクロロメタンや1,2-ジクロロプロパンなどの化学物質に高濃度に曝露されていたことが推定されている。原因物質の特定は困難な状況ではあるものの、化学物質が原因と推測される胆管癌であり、環境因子による新たな職業癌と考えられる。本件は胆管癌発癌の要因やメカニズムを検討する際に、種々の化学物質などの環境因子を考慮する必要があることを示している。

## はじめに

2012年5月、大阪の印刷事業場の元あるいは現従業員に胆管癌が多発している事例が報告された。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」の報告書である「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～」<sup>1)</sup>が2013年3月に公表され、そのなかで今回の事例では、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。本件にみられたような比較的若年者に極めて高い頻度で発生し、DCMやDCPなどの化学物質が原因と推定される胆管癌は現在までに報告されていない。すなわち、新たな環境因子による職業癌であると考えられる。本稿では本事例での症例の特徴を踏まえて、化学物質と胆管癌発癌に関する報告をまとめた。

\*1 大阪市立大学大学院・肝胆膵外科学

\*2 石切生喜病院・外科

\*3 金沢大学医薬保健研究域医学系・形態機能病理学

\*4 大阪市立大学大学院・産業医学

## I. 胆管癌の要因と発癌過程

ほとんどの胆管癌の原因は不明である。胆管癌の発生率は地域によって異なり、発症率の高い地域としてタイ北東部が知られている。その原因は肝吸虫 (*Opisthorchis viverrini*) であり、発症率は10万人に対し87人と報告されている<sup>2-4)</sup>。従来より、胆管癌の危険因子には原発性硬化性胆管炎、膵・胆管合流異常、肝内結石、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<sup>2-6)</sup>。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ウイルス、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<sup>7-9)</sup>、さらに International Agency for Research on Cancer (IARC)<sup>10)</sup> によると、アフラトキシン、経口避妊薬、プルトニウム、トロトラストも危険因子として報告されている。一方、IARC<sup>10)</sup> によると、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。

なお、本件事業場で用いられていた DCM、DCP および 1,1,1-トリクロロエタンは Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals<sup>11)</sup> によると、category 2 (suspected human carcinogens) に分類され、IARC<sup>10)</sup> によると DCM は group 2B に分類されている。

胆管癌発癌においては、宿主の遺伝的要因に加えてニトロソアミンやトロトラストなどの化学物質では遺伝子傷害を来し、原発性硬化性胆管炎、肝内結石や肝吸虫では慢性炎症が発癌を惹起すると考えられている。この慢性炎症やウイルス性肝炎などは発癌の second hit としての役割も果たすと考えられ、それらが組み合わさることによる発癌の過程が推測されている<sup>4)</sup>。原発性硬化性胆管炎、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 biliary intraepithelial neoplasia や intraductal papillary neoplasm of the bile duct 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ることが報告されている<sup>12-15)</sup>。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。

## II. 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。厚生労働省

の報告<sup>1)</sup>の時点での胆管癌16例を基に、1991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人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。この胆管癌17例全員が本件事業場の校正印刷部門に勤務しており、他の部門勤務者では胆管癌の発症はみられなかった。この17例が勤務していた際、インクの洗浄剤として多量のDCM、DCP、1,1,1-トリクロロメタン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<sup>1)</sup>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<sup>16)</sup>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 130~360 ppm、DCP 60~210 ppm であり、これは米国産業衛生専門家会議(ACGIH)<sup>17)</sup>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。

本件における胆管癌17例の診断時年齢は25~45歳と、通常の胆管癌の好発年齢(70歳台)と大きく異なる。われわれが以前に17例中の1例を報告しているが<sup>18)</sup>、これら17例の胆管癌は腫瘍形成性肝内胆管癌、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1)。また、主腫瘍以外の胆管の慢性傷害像や前癌病変がみられる症例があることが特徴であった。このことから、有機溶剤などによる化学物質が胆管癌発癌に関与した可能性が推測されている。なお、背景肝が観察できた全例で、肝硬変や進行性の肝実質病変はみられなかった。

一方、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正確な原因の追究は困難な状況にある。

## III. DCM・DCPと発癌

本件事業場での胆管癌発症に最も関与した可能性が高いと考えられている化学物質がDCMとDCPである。

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)経路が存在する。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経路が活性化される。GST経路