

図1 胆管癌症例の病理組織所見
低分化型腺癌 (a) および cytokeratin 7 の
発現 (b) がみられる。
(久保正二, 竹村茂一, 坂田親治・他:胆管
癌の集団発生. 消化器外科 36(7):1121-
1125, 2013より引用)

では DCM はグルタチオン抱合されて S-(クロロメチル) グルタチオンとなり、さらにホルムアルデヒド、ギ酸を経て二酸化炭素に代謝される (図2)¹⁹⁾。動物実験においては DCM が GST 経路において代謝された際に生じる中間代謝物である S-(クロロメチル) グルタチオンやホルムアルデヒドが DNA 損傷を引き起こし、発癌に至るメカニズムが考えられている。実際、マウスにおける DCM 吸入曝露試験では、肺胞・気管支腺癌、肝細胞癌、肝細胞腺腫が用量依存的に増加したと報告されている²⁰⁾。一方、ラットにおいても乳腺線維腺腫や肝臓の腫瘍結節や肝細胞癌がやや増加傾向にあったものの、用量依存性はなかったと報告されている²⁰⁾。なお、ハムスターの吸入曝露試験では腫瘍の有意な発生増加はみられなかった²¹⁾。これらの違いは GST 経路の活性の種差によるものと考えられている。ヒト肝臓組織切片を用いた GSTT1-1 の免疫組織化学的研究によると、GSTT1-1 は胆管上皮細胞と門脈周辺部の肝細胞で最も高く発現し、特に胆管上皮細胞では核内に、肝細胞では核内または細胞質内に観察されたと報告されている²²⁾。

一方、疫学研究においては、Lanes らが米国の三酢酸セルロース繊維工場で高濃度の DCM に曝露した労働者のコホート研究がみられ、肝癌と胆管癌の標準化死亡比が5.75 (95%信頼区間1.82-13.78) であり、肝癌 (1例) と胆管癌 (3例) のリスクが高かったことを報告した²³⁾。しかし、その後の Lanes らによる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²⁴⁾。

以上の結果や US Environmental Protection Agency からの報告 (2011年)²⁵⁾などを勘案して、血液中に移行した DCM は高濃度の場合、GSTT1-1 が局在する胆管上皮細胞で代謝されるが、その際産生される中間代謝物が発癌に関与している可能性が推測されているが、直接的な証明は行われていない。

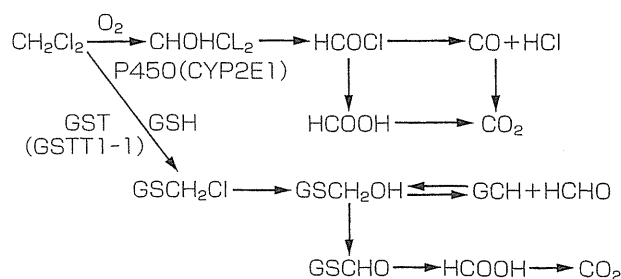


図2 DCM の代謝経路 (文献¹⁹⁾より引用を改変)

DCP の代謝には CYP2E1 が関与することは明らかにされているが、GST の関与に関しては不明である。マウスにおける DCP の強制経口投与試験において肝細胞腺腫と肝細胞癌の発生率が有意に増加しており、肝細胞腺腫の発生には用量相関があると報告されている²⁶⁾。ラットにおける強制経口投与試験において、明らかな発癌性を示す結果は得られていない²⁶⁾。日本バイオアッセイ研究センターは DCP のマウスに対する吸入曝露試験において、雄ではハーダー腺腺腫の発生増加、雌では細気管支-肺胞上皮癌を含む肺腫瘍の発生増加が認められたと報告している²⁷⁾。また、ラットに対する DCP の吸入曝露試験において鼻腔扁平上皮乳頭腫の発生増加が用量依存性に認められたと報告している²⁸⁾。以上の結果は、DCP の癌原性を示唆あるいは示すものと考えられているが、胆管癌の発症はみられていない。一方、現在までにヒトにおける DCP の疫学研究はみられない。厚生労働省の報告書¹⁾では、DCP と分子構造が類似している 1,2-ジクロロエタンや 1,2-ジクロロブromoエタンの研究から、DCP の代謝産物によって DNA 損傷を引き起こされる可能性が推定されている。このように DCP に関しては明らかにされていない事項が多く、今後の検討が必要である。

今後の課題

現在、厚生労働省は DCP の使用を原則として控えるべく指導しているように、職業癌など産業衛生の観点からの対策が重要である。厚生労働省の報告¹⁾では、本件事業場における胆管癌は DCP が原因で発症した「蓋然性が極めて高い」と記載されているように、DCP が原因であるとは断定されていない。すなわち、本件事業場で使用された化学物質の詳細は同定されておらず、DCM や DCP などの有機溶剤による胆管癌発癌のメカニズムも不明である。一方、本件は化学物質などの環境因子が胆管癌の強力な発癌要因となり得る可能性を示しており、種々の化学物質と胆管癌との関係について検討する必要がある。現在、日本肝胆膵外科学会では「若年者胆道癌の発症要因に関する研究」が、日本胆道学会では「胆

管癌の職業歴に関する調査」がプロジェクト研究として開始されており、胆管癌の危険因子になり得る化学物質の使用歴などについて検討することとなっている。さらに、今回の事例は胆管癌に限らず種々の癌や疾患における環境因子の重要性について改めて示したものと考えられる。

文 献

- 1) 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.
- 2) Parkin DM, Ohshima H, Srivatanakul P, *et al*: Cholangiocarcinoma: epidemiology, mechanisms of carcinogenesis and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2 (6):537-544, 1993.
- 3) Shaib Y and El-Serag HB: The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 24(2):115-125, 2004.
- 4) Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, *et al*: Cholangiocarcinoma. *Lancet* 366(9493):1303-1314, 2005.
- 5) Burak K, Angulo P, Pasha TM, *et al*: Incidence and risk factors for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 99(3):523-526, 2004.
- 6) Kubo S, Kinoshita H, Hirohashi K, *et al*: Hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma. *World J Surg* 19 (4):637-641, 1995.
- 7) Yamamoto S, Kubo S, Hai S, *et al*: Hepatitis C virus infection as a likely etiology of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Sci* 95(7):592-595, 2004.
- 8) Shaib YH, El-Serag HB, Davila JA, *et al*: Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a case-control study. *Gastroenterology* 128(3):620-626, 2005.
- 9) Tyson GL and El-Serag HB: Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology* 54(1):173-184, 2011.
- 10) 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>
- 11) United Nations Economic Commission for Europe: Chapter 3.6, carcinogenicity, part 3, Health hazards. Globally harmonized system of classification and labeling of chemicals (GHS), 3rd revised edition, 2009. http://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev03/03files_e.html
- 12) World Health Organization Classifications of Tumours: International Agency for Research on Cancer (IARC). WHO classification of tumours of the digestive system (eds by Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, *et al*), 4th Ed, Lyon, 2010, pp195-278.
- 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(2):350-358, 2006.
- 14) Zen Y, Adsay NV, Bardadin K, *et al*: Biliary intraepithelial neoplasia: an international interobserver agreement study and proposal for diagnostic criteria. *Mod Pathol* 20(6):701-709, 2007.
- 15) 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(9):1174-1184, 2007.
- 16) 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.
- 17) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH®): 2012 TLVs® and BEIs®. 1st Ed, ACGIH, Cincinnati, 2012. (ISBN 978-1-607260-48-6)
- 18) 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1例. 映像情報 30(20):1270-1272, 1998.
- 19) WHO International Agency for Research on Cancer: IARC monographs on the evaluation of carcinogen risks to humans, vol 71, Re-evaluation of some organic chemical, hydrazine and hydrogen peroxide, Lyon, France, 1999.
- 20) National Toxicology Program: Toxicology and carcinogenesis studies of dichloromethane (methylene chloride) (CAS No.75-09-2) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser* 306:1-208, 1986.
- 21) 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(1):30-47, 1984.
- 22) Sherratt PJ, Williams S, Foster J, *et al*: Direct comparison of the nature of mouse and human GST T1-1 and the implications on dichloromethane carcinogenicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 179(2):89-97, 2002.
- 23) Lanes SF, Cohen A, Rothman KJ, *et al*: Mortality of cellulose fiber production workers. *Scan J Work Environ Health* 16(4):247-251, 1990.
- 24) Lanes SF, Rothman KJ, Dreyer NA, *et al*: Mortality update of cellulose fiber production workers. *Scan J Work Environ Health* 19(6):426-428, 1993.
- 25) US EPA: Toxicological review of dichloromethane (methylene chloride) (CAS No. 75-09-2), In support of summary information on the Integrated Risk Information System (IRIS), EPA/635/R-10/003F, 2011.
- 26) 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.
- 27) 中央労働災害防止協会日本バイオアッセイ研究センター: 1,2-ジクロロプロパンのマウスを用いた吸入によるがん原性試験報告書, 2006.
- 28) 中央労働災害防止協会日本バイオアッセイ研究センター: 1,2-ジクロロプロパンのラットを用いた吸入によるがん原性試験報告書, 2006.

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

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

要約：最近、大阪の印刷事業場の元あるいは現従業員から胆管癌が多発している事例が報告され、胆管癌の危険因子として有機溶剤などの化学物質が注目されている。調査や模擬実験の結果、本件事業場では従業員がジクロロメタンや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、とくに1,2-ジクロロプロパンが胆管癌の原因となった可能性が指摘されている。吸入あるいは経皮的に吸収され、血液中に移行したこれらの化学物質が、高濃度の場合、GSTT1-1が局在する胆管上皮細胞で代謝され、その際産生される中間代謝物が発癌に関与している可能性が胆管癌発癌のメカニズムとして推測されている。今後、本件での発癌要因とそのメカニズムの詳細を検討するとともに、胆管癌発癌の要因として種々の化学物質も考慮する必要がある。

Key words：胆管癌，印刷事業場，化学物質

はじめに

2012年、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て以来、ジクロロメタン (dichloromethane: DCM) や1,2-ジクロロプロパン (1,2-dichloropropane: DCP) などの化学物質と胆管癌発癌との関連が問題となっている。厚生労働省による報告書「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～」¹⁾が2013年3月に発表され、この事例では①胆管癌は、DCMまたはDCPに長期間、高濃度曝露することにより発症し得ると医学的に推定でき、②本件事業場で発生した胆管癌は、DCPに長期間、高濃度曝露したことが原因で発症した蓋然性が極めて高いことが報告された。そこで、本稿では胆管癌の危険因子やDCMやDCPなどの化学物質と胆管癌発癌の関係に関

しての報告をまとめた。

I. 胆管癌の危険因子

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、肝内結石症、肝吸虫 (*Clonorchis sinensis* や *Opisthorchis viverrini*) やニトロソアミンなどの化学物質が知られている²⁻⁶⁾。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、喫煙などが危険因子として報告されている⁷⁻⁹⁾。それらに加えて International Agency for Research on Cancer (IARC)¹⁰⁾によると、アフラトキシン、経口避妊薬、プルトニウム、トロトラスとも危険因子として報告されている。

一方、IARCにおいて印刷工程、カーボンブラック、ニトロソ化合物は group 2B (possibly carcinogenic to humans) に分類されているが、咽頭・咽頭癌、膀胱癌、腎癌、白血病の報告はみられるものの、現在までに胆管癌の報告例はみられない。

本件事業場で用いられていたDCM、DCPおよび1,1,1-トリクロロエタンは Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemical¹¹⁾によると、category 2 (suspected human carcinogens) に

Cholangiocarcinoma Suspected to be Induced Chemically and its Mechanism

Shoji Kubo et al

1) 大阪市立大学大学院肝胆膵外科学 (〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町1-4-3)

2) 金沢大学医薬保健研究域医学系形態機能病理学

3) 大阪市立大学大学院産業医学

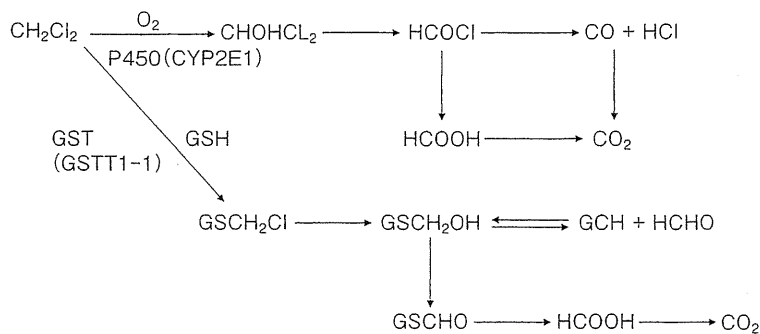


図 1 ジクロロメタンの代謝経路 (文献 24 より一部改変)

分類され, IARC によると DCM は group 2B (possibly carcinogenic to humans) に分類されている。

II. ジクロロメタンと発癌

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 経路では DCM はグルタチオン抱合されて S-(クロロメチル) グルタチオンとなり, さらにホルムアルデヒド, ギ酸を経て二酸化炭素に代謝される (図 1)。動物実験においては, DCM が GST 経路において代謝された際に生じる中間代謝物である S-(クロロメチル) グルタチオンやホルムアルデヒドが DNA 損傷を引き起こし, 発癌に至るメカニズムが考えられている。マウスにおける DCM 吸入曝露試験では, 肺胞・気管支腺腫, 肝細胞癌, 肝細胞腺腫が用量依存的に増加したと報告されている¹²⁾。一方, ラットにおいても乳腺線維腺腫や肝臓の腫瘍結節や肝細胞癌がやや増加傾向にあったものの, 用量依存性はなかったと報告されている¹²⁾。なお, ハムスターの吸入曝露試験では腫瘍の有意な発生増加はみられなかった¹³⁾。これらの違いは GST 経路の活性の種差によるものと考えられている。ヒト肝臓組織切片を用いた GSTT1-1 の免疫組織化学的研究によると, GSTT1-1 は胆管上皮細胞と門脈周辺部の肝細胞で最も高く発現し, とくに胆管上皮細胞では核内に, 肝細胞では核内または細胞質内に観察されたと報告されている¹⁴⁾。

疫学研究においては, Lanes らが米国の三酢酸セルローズ繊維工場で, 高濃度の DCM に曝露した労働者のコホート研究を報告している。この研究では, 肝癌と胆管癌の標準化死亡比が 5.75 (95% 信頼区間 1.82~13.78) であり, 肝癌 (1 例) と胆管癌 (3 例) のリス

クが高かったことが指摘された¹⁵⁾。しかし, その後の Lanes らによる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¹⁶⁾。

以上の結果や U.S. Environmental Protection Agency からの報告 (2011 年)¹⁷⁾などを勘案して, 血液中に移行した DCM は, 高濃度の場合, GSTT1-1 が局在する胆管上皮細胞で代謝されるが, その際産生される中間代謝物が発癌に関与している可能性が推測されている。

III. 1,2-ジクロロプロパンと発癌

DCP の代謝には CYP2E1 が関与することは明らかにされているが, GST の関与に関しては不明である。マウスにおける DCP の強制経口投与試験において, 肝細胞腺腫と肝細胞癌の発生率が有意に増加しており, 肝細胞腺腫の発生には用量相関があると報告されている¹⁸⁾。ラットにおける強制経口投与試験においては, 明確な発癌性を示す結果は得られていない¹⁸⁾。日本バイオアッセイ研究センターは DCP のマウスに対する吸入曝露試験において, 雄ではハーダー腺腫の発生増加, 雌では細気管支-肺胞上皮癌を含む肺腫瘍の発生増加が認められたと報告している¹⁹⁾。また, ラットに対する DCP の吸入曝露試験において鼻腔扁平上皮乳頭腫の発生増加が容量依存性に認められたとも報告している²⁰⁾。以上の結果は, DCP の癌原性を示唆あるいは示すものと考えられる。一方, 現在までにヒトにおける DCP の疫学研究はみられない。厚生労働省の報告書¹⁾では, DCP と分子構造が類似している 1,2-ジクロロエタンや 1,2-ジクロロプロモエタンの研究から, DCP においても高濃度曝露による CYP 経路が飽和し, GST 経路が活性化すること, GST 経路において GSTT1-1 により DCP はグルタチオン抱合され, グルタチオン抱合体が生じること, さらにグルタチオン抱合体がエピスルフォニウムイオンに変換されて,

その一部がDNAと反応してDNA付加体となり、DNA損傷を引き起こすことが推測されている。このようにDCPに関しては明らかにされていない事項が多く、今後の研究が必要である。

IV. 本件事業場における胆管癌症例

現在までに本件事業場の元あるいは現従業員に発生した胆管癌症例は17例に達している。この17例はいずれも本件事業場の校正印刷部門に勤務しており、その際、インクの洗浄剤として多量のDCM、DCP、1,2,3-トリクロロメタンなどの多くの有機溶剤を含む化学物質が使用されていた。厚生労働省の報告¹⁾によると、この17例全員が曝露した化学物質はDCPであり、そのうち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²⁾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り、それが高濃度曝露につながったと推測されている。また、模擬作業を行ったところ、個人曝露はDCMが130~360 ppm、DCPが60~210 ppmであり、これは米国産業衛生専門家会議 (ACGIH)²²⁾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倍の曝露であった。実際の洗浄作業で使用されていた有機溶剤の使用量がこの模擬実験より多いとすれば、従業員の曝露量はさらに高かったと推測される。厚生労働省によると、DCPについてはその使用期間 (おおむね15年) を通して150 ppmを超える高濃度であったと推測され、DCM (おおむね3年) については特定の作業場所における環境濃度や洗浄作業時においては400 ppmを超える高濃度であったと推測されると報告されている。

本件事業場関連胆管癌患者は17例で、それらは腫瘤形成性肝内胆管癌、胆管内発育型胆管癌、乳頭型肝外胆管癌などであった。また、著者が以前に経験した症例²³⁾を含めて観察しえた切除標本では胆管の慢性傷害像や前癌病変がみられている。一方、背景肝には肝硬変や進行性の肝実質病変はみられなかったと報告されている。

V. 今後の課題

厚生労働省の報告¹⁾では、本件事業場に多発した胆管癌はDCPが原因で発症した「蓋然性が極めて高い」とされている。しかし、同時にこのことはDCPが原

因であると断定されていないことを示している。すなわち、本件事業場で使用された化学物質の成分の詳細は同定されておらず、また、DCMやDCPなどの化学物質と胆管癌発症との関係について、過去の種々の報告から推定しているにすぎない。当時使用された溶剤が取得できない現在、本件の真の実態解明は極めて困難であると考えられる。

一方、今回の事例は化学物質が胆管癌の強力な発症要因となりうる可能性を示しており、種々の化学物質と胆管癌との関係についての検討が必要であると考えられる。現在、日本肝胆膵外科学会では「若年者胆道癌の発症要因に関する研究」が、日本胆道学会では「胆管癌の職業歴に関する調査」がプロジェクト研究として開始されており、胆管癌の危険因子になりうる化学物質について検討することとなっている。さらに、今回の事例は胆管癌に限らず、種々のがんや疾患における環境因子の重要性について示したものといえる。

参考文献

- 1) 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。
- 2) Parkin DM, Ohshima H, Srivatanakul P, et al. : Cholangiocarcinoma : epidemiology, mechanisms of carcinogenesis and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prevention* 2 : 537-544, 1993.
- 3) Shaib, El-Serag HB : The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 24 : 115-125, 2004.
- 4) Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, et al. : Cholangiocarcinoma. *Lancet* 366 : 1303-1314, 2005.
- 5) 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.
- 6) Kubo S, Kinoshita H, Hirohashi K, et al. : Hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma. *World J Surg* 19 : 637-641, 1995.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) Tyson GL, El-Serag HB : Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology* 54 : 173-184, 2011.
- 10) 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>

- 11) United Nations Economic Commission for Europe. Chapter 3.6 : carcinogenicity, part 3 : Health hazards. Globally harmonized system of classification and labeling of chemicals (GHS). Third revised edition. http://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev03/03files_e.html
- 12) NTP (National Toxicology Program). Toxicology and carcinogenesis studies of dichloromethane (methylene chloride) (CAS No.75-09-2) in F344/N rats and B6C3Fi mice (inhalation studies). Natl Toxicol Program Tech Rep Ser 306 : 1-208, 1986.
- 13) 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.
- 14) Sherratt PJ, Williams S, Foster J, et al. : Direct comparison of the nature of mouse and human GST T1-1 and the implications on dichloromethane carcinogenicity. Toxicol Appl Pharmacol 179 : 89-97, 2002.
- 15) Lanes SF, Cohen A, Rothman KJ, et al. : Mortality of cellulose fiber production workers. Scan J Work Environ Health 16 : 247-251, 1990.
- 16) Lanes SF, Rothman KJ, Dreyer NA, et al. : Mortality update of cellulose fiber production workers. Scan J Work Environ Health 19 : 426-428, 1993.
- 17) U. S. EPA. Toxicological review of dichloromethane (methylene chloride) (CAS No. 75-09-2) : In support of summary information on the Integrated Risk Information System (IRIS). 2011, EPA/635/R-10/003F
- 18) NTP (National Toxicology Program). NTP Toxicology and carcinogenesis studies of 1,2-dichloropropane (propylene dichloride) (CAS No.78-87-5) in F344/N rats and B6C3Fi mice (gavage studies). Natl Toxicol Program Tech Rep Ser 263 : 1-182, 1986.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) 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.
- 22) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH®) : 2012 TLVs® and BEIs®, Cincinnati, ACGIH, 2012. (ISBN 978-1-607260-48-6).
- 23) 真弓勝志, 半羽宏之, 広橋一裕, ほか : 診断困難であった巨大肝腫瘍の一例. 映像情報 30 : 1270-1272, 1998.
- 24) IARC monographs on the evaluation of carcinogen risks to humans volume 71, Re-evaluation of some organic chemical, hydrazine, and hydrogen peroxide, 1999.

* * *

胆管癌の集団発生

Outbreak of cholangiocarcinoma

久保 正二^{*}
Shoji Kubo竹村 茂一^{**}
Shigekazu Takemura坂田 親治^{**}
Chikaharu Sakata中沼 安二^{***}
Yasumi Nakanuma圓藤 吟史^{**}
Ginji Endo

●要旨●最近、有機溶剤などの化学物質が原因と推測された胆管癌の集団発生事例が報告されている。本件事業場では、従業員がジクロロメタンや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。吸入あるいは経皮的に吸収され、血液中に移行したこれらの化学物質が、高濃度の場合、GSTT1-1が局在する胆管上皮細胞で代謝され、その際産生される中間代謝物が発癌に関与している可能性が指摘されている。本件は胆管癌発癌の要因やメカニズムを検討する際に、種々の化学物質も考慮する必要があることを示している。

●Key words●胆管癌、胆道癌、胆管癌、胆管癌、胆管癌

はじめに

昨年、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。現在までに明らかとなっている患者は17例である(2013年4月末現在)。厚生労働省による「印刷事業場で発生した胆管癌の業務上外に関する検討会」報告書である「化学物質ばく露と胆管癌発症との因果関係について：大阪の印刷事業場の症例からの検討」¹⁾が2013年3月に発表されたが、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きわ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きわ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、世界的にも類をみない。そこで本稿では、本事例での症例の特徴を踏まえて、DCMやDCPなどの有機溶剤と胆管癌発癌の関係についての報告をまとめた。

胆管癌の危険因子

胆管癌の危険因子には、原発性硬化性胆管炎、膝・胆管合流異常、肝内結石、肝吸虫(*Clonorchis sinensis*や*Opisthorchis viverrini*)やニトロソアミンなどの化学物質がある^{2)~6)}。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、喫煙などが危険因子として報告されている^{7)~9)}。International Agency for Research on Cancer (IARC)¹⁰⁾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、IARC¹⁰⁾において印刷工程、カーボンブラック、ニトロソ化合物はgroup 2B (possible carcinogenicity)に分類されているが、咽頭・咽頭癌、膀胱癌、腎癌、白血病の報告はみられるものの、現在までに胆管癌の報告例はみられない。

本件事業場で用いられていたDCM、DCPおよび1,1,1-トリクロロエタンはGlobally Harmonized

* 大阪市立大学大学院医学研究科肝胆臓外科学病院教授
** 同講師

*** 金沢大学大学院医学系研究科形態機能病理学教授

** 大阪市立大学大学院医学研究科産業医学・都市環境医学教授

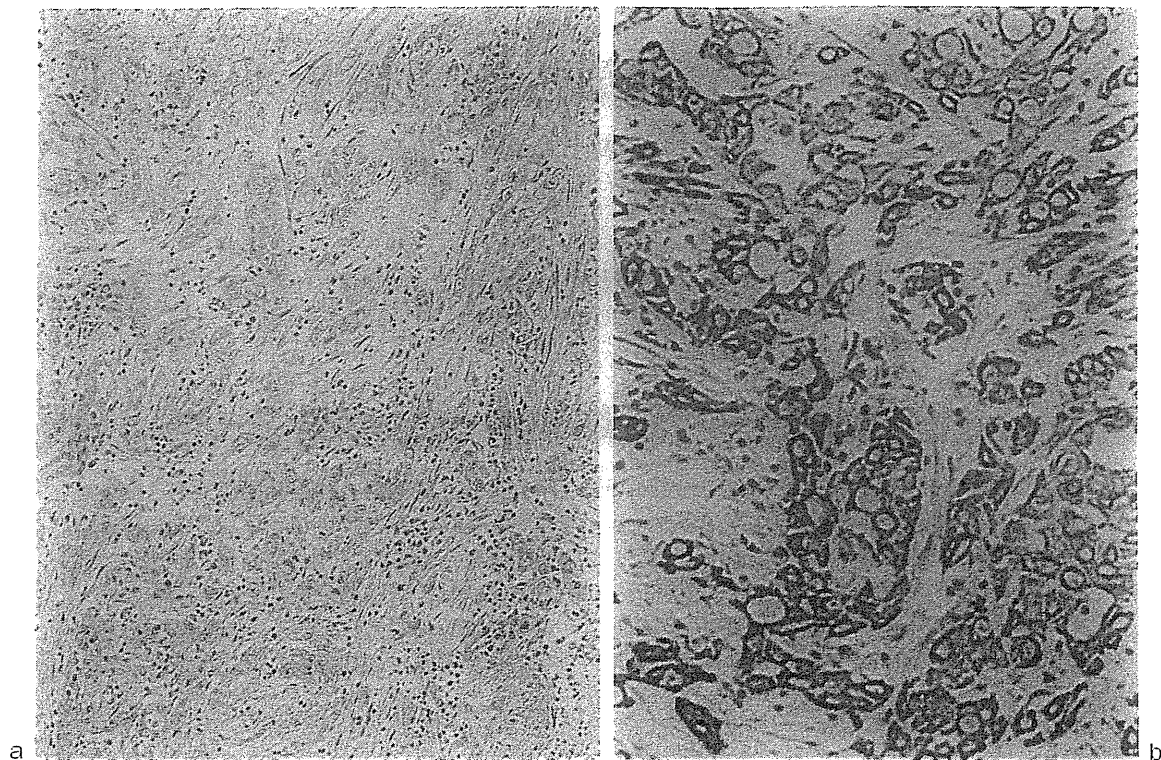


図2 胆管癌症例の病理組織所見
低分化型腺癌 (a) で cytokeratin 7 の発現 (b) がみられる

System of Classification and Labelling of Chemicals¹¹⁾によると、category 2 (suspected human carcinogens) に分類され、IARC¹⁰⁾によると DCM は group 2B に分類されている。

本件事業場における胆管癌症例

現在までに大阪の印刷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。この17例はその事業場の校正印刷部門に勤務していた。なお、厚生労働省の報告¹⁾の時点での胆管癌16例をもとに、平成3年4月以降(現社屋に移転)に校正印刷部門に在籍した男性労働者70名を観察集団とした胆管癌の罹患リスクを算出すると、日本人男性の平均罹患率の1,235.4倍(95%信頼区間700.2~1,989.6)であり、きわめて高い罹患リスクとなる。この胆管癌患者17例が勤務していた際、インクの洗浄剤として多量のDCM、DCP1、1,2,3-トリクロロメタンなどの多くの有機溶剤を含む化学物質が使用されていた。厚生労働省の報告¹⁾によると、この17例全員が曝露した化学物質はDCPであり、そのうち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¹²⁾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きわめて悪い換気状況にあったことが高濃度曝露につながったと予想されている。また、模擬作業を行ったところ、個人曝露はDCMが130~360ppm、DCPが60~210ppmであり、これは米国産業衛生専門家会議(ACGIH)¹³⁾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。実際の洗浄作業で使用されていた有機溶剤の使用量がこの模擬実験より多いとすれば、従業員の曝露量はさらに高かったと予想される。厚生労働省によると、DCPについてはその使用期間(おおむね15年)を通して150ppmを超える高濃度であったと推測され、DCM(おおむね3年)については特定の作業場所における環境濃度や洗浄作業時においては400ppmを超える高濃度であったと推測されると報告されている。

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歳代)と大きく異なる。筆者らが以前に症例を報告しているが¹⁴⁾、これら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3)。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

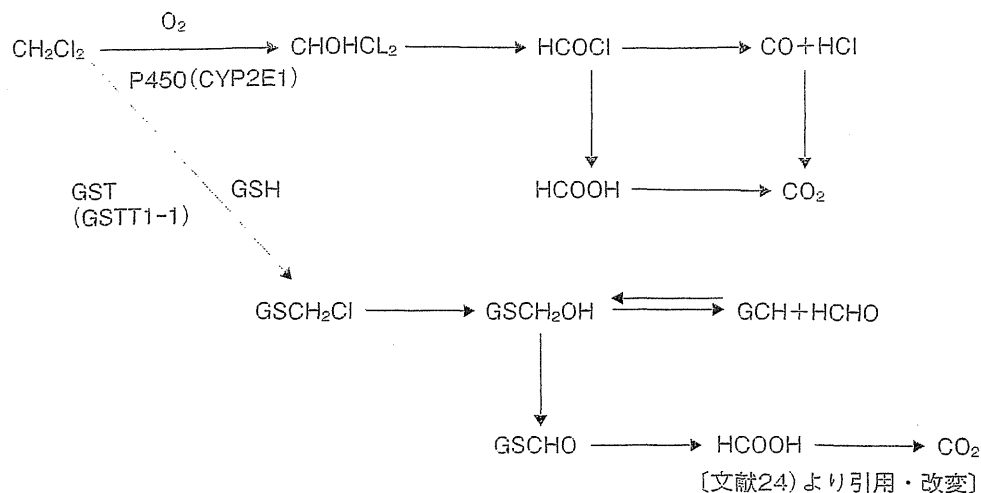


図1. ジクロロメタンの代謝経路

症例があることが特徴である。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。

ジクロロメタンと発癌

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経路ではDCMはグルタチオン抱合されてS-(クロロメチル)グルタチオンとなり、さらにホルムアルデヒド、ギ酸を経て二酸化炭素に代謝される(図1)。動物実験においてはDCMがGST経路において代謝された際に生じる中間代謝物であるS-(クロロメチル)グルタチオンやホルムアルデヒドがDNA損傷を引き起こし、発癌に至るメカニズムが考えられている。実際、マウスにおけるDCM吸入曝露試験では、肺胞・気管支腺癌、肝細胞癌、肝細胞腺腫が用量依存的に増加したと報告されている¹⁵⁾。一方、ラットにおいても乳腺線維腺腫や肝の腫瘍結節や肝細胞癌がやや増加傾向にあったものの、用量依存性はなかったと報告されている¹⁵⁾。なお、ハムスターの吸入曝露試験では腫瘍の有意な発生増加はみられなかった¹⁶⁾。これらの違いはGST経路の活性の種差によるものと考えられている。ヒト肝組織切片を用いたGSTT1-1の免疫組織化学的研究によると、GSTT1-1は胆管上皮細胞と門脈周辺部の肝細胞でもっとも高く発現し、とくに胆管上皮細胞では核内に、肝細胞では核内または細胞質内に観察されたと報告されている¹⁷⁾。

一方、疫学研究においては、Lanesらが、米国の三酢酸セルロース繊維工場で、高濃度のDCMに曝露した労働者のコホート研究がみられ、肝癌と胆管癌の標準化死亡比が5.75(95%信頼区間1.82~13.78)であり、肝癌(1例)と胆管癌(3例)のリスクが高かったことを報告した¹⁸⁾。しかし、その後のLanesらによる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¹⁹⁾。

以上の結果やU. S. Environmental Protection Agencyからの報告(2011年)²⁰⁾などを勘案して、血液中に移行したDCMは、高濃度の場合、GSTT1-1が局在する胆管上皮細胞で代謝されるが、その際産生される中間代謝物が発癌に関与している可能性が推測されている。

1,2-ジクロロプロパンと発癌

DCPの代謝にはCYP2E1が関与することは明らかにされているが、GSTの関与に関しては不明である。マウスにおけるDCPの強制経口投与試験において、肝細胞腺腫と肝細胞癌の発生率が有意に増加しており、肝細胞腺腫の発生には用量相関があると報告されている²¹⁾。ラットにおける強制経口投与試験において、明らかな発癌性を示す結果は得られていない²¹⁾。日本バイオアッセイ研究センターはDCPのマウスに対する吸入曝露試験において、雄ではハーダー腺腺腫の発生増加、雌では細気管支-肺胞上皮癌を含む肺腫瘍の発生増加が認められたと報告している²²⁾。また、ラットに対するDCPの吸入曝露試験において鼻鏡扁平上皮乳頭腫の発生増加が用量依存性に認められたと報告している²³⁾。以上の結果は、DCPの癌原性を示唆あ

るいは示すものと考えられている。一方、現在までにヒトにおけるDCPの疫学研究はみられない。厚生労働省の報告書¹⁾では、DCPと分子構造が類似している1,2-ジクロロエタンや1,2-ジクロロプロモエタンの研究から、DCPにおいても高濃度曝露によるCYP経路が飽和し、GST経路が活性化すること、GST経路においてGSTT1-1によりDCPはグルタチオン抱合され、グルタチオン抱合体が生じること、さらにグルタチオン抱合体がエピスルフォニウムイオンに変換されて、その一部がDNAと反応してDNA付加体となり、DNA損傷を引き起こすと推定されている。なお、DCPに関しては明らかにされていない事項が多く、今後の研究が待たれる。

今後の課題

厚生労働省の報告書¹⁾では、本件事業場における胆管癌はDCPが原因で発症した「蓋然性がきわめて高い」とされている。しかし、このことはDCPが原因であると断定されていないことを示している。すなわち、本件事業場で使用された化学物質の詳細は同定されておらず、DCMやDCPなどの化学物質と胆管癌発症との関係について過去の報告から推定しているにすぎない。一方、本件は化学物質が胆管癌の強力な発癌要因となり得る可能性を示しており、種々の化学物質と胆管癌との関係について検討する必要がある。現在、日本肝胆膵外科学会では「若年者胆道癌の発症要因に関する研究」が、日本胆道学会では「胆管癌の職業歴に関する調査」がプロジェクト研究として開始されており、胆管癌の危険因子になり得る化学物質の使用歴などについて検討することとなっている。今回の事例は、胆管癌に限らず、種々の癌や疾患における環境因子の重要性について示したものと考えられる。

六 考

- 1) 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。
- 2) Parkin, D. M., Ohshima, H., Srivatanakul, P. and Vatanasapt, V. : Cholangiocarcinoma : Epidemiology, mechanisms of carcinogenesis and prevention. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2 : 537~544, 1993.
- 3) Shaib, Y. and El-Serag, H. B. : The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin. Liver Dis.*, 24 : 115~125, 2004.

- 4) Khan, S. A., Thomas, H. C., Davidson, B. R. and Taylor-Robinson, S. D. : Cholangiocarcinoma. *Lancet*, 366 : 1303~1314, 2005.
- 5) Burak, K., Angulo, P., Pasha, T. M., Egan, K., Petz, J. and Lindor, K. D. : Incidence and risk factors for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Am. J. Gastroenterol.*, 99 : 523~526, 2004.
- 6) Kubo, S., Kinoshita, H., Hirohashi, K. and Hamba, H. : Heparolithiasis associated with cholangiocarcinoma. *World J. Surg.*, 19 : 637~641, 1995.
- 7) Yamamoto, S., Kubo, S., Hai, S., Uenishi, T., Yamamoto, T., Shuto, T., Takemura, S., Tanaka, H., Yamazaki, O., Hirohashi, K. and Tanaka, T. : Hepatitis C virus infection as a likely etiology of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Sci.*, 95 : 592~595, 2004.
- 8) Shaib, Y. H., El-Serag, H. B., Davila, J. A., Morgan, R. and McGlynn, K. A. : Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States : A case-control study. *Gastroenterology*, 128 : 620~626, 2005.
- 9) Tyson, G. L. and El-Serag, H. B. : Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology*, 54 : 173~184, 2011.
- 10) IARC (International Agency for Research on Cancer) : List of classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans. Volume 1 to 105, 2012.
<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>
- 11) United Nations Economic Commission for Europe : Chapter 3.6 : Carcinogenicity, part 3 : Health hazards. Globally Harmonized System of Classification and Labeling of Chemicals (GHS), 3rd revised edition.
http://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev03/03files_e.html
- 12) 独立行政法人労働安全衛生総合研究所：災害調査報告書A-2012-02：大阪府の印刷工場における疾病災害。2012。
- 13) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH[®]) : 2012 TLVs[®] and BEIs[®]. Cincinnati, ACGIH, 2012.
- 14) 真弓勝志, 半羽宏之, 広橋一裕, 入保正二, 田中宏, 上田正直, 池辺孝, 木下博明, 菅原研一 : 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.
- 15) NTP (National Toxicology Program) : Toxicology and carcinogenesis studies of dichloromethane (methylene chloride) (CAS NO. 75-09-2) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). *Natl. Toxicol. Program Tech. Rep. Ser.*, 306 : 1~208, 1986.
- 16) Burek, J. D., Nitschke, K. D., Bell, T. J., Wackerle, D. L., Childs, R. C., Beyer, J. E., Dittenber, D. A., Rampy, L. W. and McKenna, M. J. : Methylene chloride : A two-year inhalation toxicity and oncogenicity study in rats and hamsters. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 4 : 30~47, 1984.
- 17) Sherratt, P. J., Williams, S., Foster, J., Kernoha, N., Green, T. and Hayes, J. D. : Direct comparison of the

nature of mouse and human GST T1-1 and the implications on dichloromethane carcinogenicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 179 : 89~97, 2002.

18) Lanes, S. F., Cohen, A., Rothman, K. J., Dreyer, N. A. and Soden, K. J. : Mortality of cellulose fiber production workers. *Scan. J. Work Environ. Health*, 16 : 247~251, 1990.

19) Lanes, S. F., Rothman, K. J., Dreyer, N. A. and Soden, K. J. : Mortality update of cellulose fiber production workers. *Scan. J. Work Environ. Health*, 19 : 426~428, 1993.

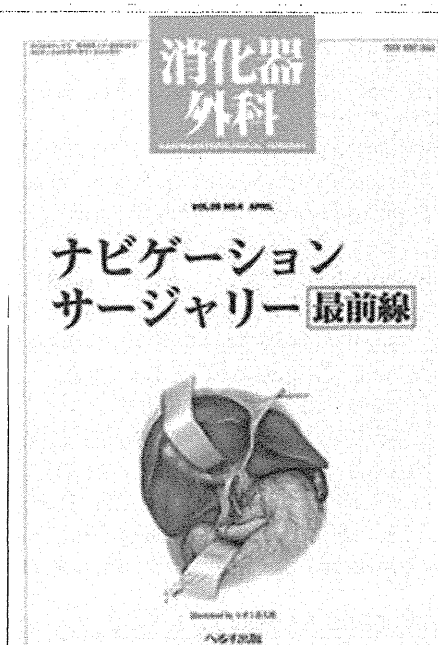
20) U. S. EPA. : Toxicological review of dichloromethane (methylene chloride) (CAS No. 75-09-2) : In support of summary information on the Integrated Risk Information System (IRIS). EPA/635/R-10/003F, 2011.

21) NTP (National Toxicology Program) : NTP Toxicology and carcinogenesis studies of 1,2-dichloropropane (propylene dichloride) (CAS No. 78-87-5) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). *Natl. Toxicol. Program Tech. Rep. Ser.*, 263 : 1~182, 1986.

22) 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.

23) 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.

24) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans : Volume 71, Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. 1999.



定価2,520円 (本体2,400円+税)

1. 食道癌手術
..... 慶應義塾大学医学部外科 竹内 裕也
2. 胃癌手術
..... 京都府立医科大学大学院医学研究科 消化器外科 窪田 健
3. 大腸癌手術：下部進行直腸癌における術中側方センチネルリンパ節生検と側方郭清
..... 大阪府立成人病センター消化器外科 大植 雅之
4. 肝臓癌手術：肝臓治療におけるナビゲーションサージャリーの現状と展望
..... 東京大学大学院医学系研究科 肝胆膵外科・人工臓器移植外科 三瀬 祥弘
5. 肝門部胆管癌手術
..... 名古屋大学大学院医学系研究科 腫瘍外科 伊神 剛
6. 膵臓癌手術
..... 東京医科大学八王子医療センター 消化器外科・移植外科 千葉 斉一
7. 鏡視下手術における image guided surgery : 大腸癌に対する multi-image 三次元仮想画像の応用
..... 大阪大学大学院医学系研究科 消化器外科学 竹政伊知朗
8. 鏡視下手術：肝胆膵領域
..... 昭和大学医学部消化器・一般外科 青木 武士

印刷労働者胆管癌多発事例について思うこと

大阪市立大学大学院肝胆腸外科学

久保 正二

昨年5月、印刷会社S事業場の比較的若年の従業員に胆管癌が多発しているとの報告がされた。そのS事業場は大阪にあったため、われわれも当該患者を加療した可能性があると考え、これまでの患者を思い浮かべたところ、ある患者が頭をよぎった。30歳代の男性で、肝嚢胞腺癌のような画像所見であったが、病理診断に難渋し、いろいろな検討から最終的に肝内胆管癌と診断された症例であった。治療を行いながら「このような若い方でも胆管癌が発生するのか」と思ったことや、確定診断に困った経緯を症例報告(研究会および論文発表)をしていたことが記憶にあった。そこで、その患者のカルテを取り寄せ、職業欄をみたところ、「オフセット校正印刷」との記載があった。極めて重大なことが起こっていると確信し、本事例について調査、研究を開始した。

S事業場の校正印刷部門に所属し、消息がわかっている現・元従業員は101名で、現在までにそのうち17名に胆管癌が発症している。17名のうち12名に対しては手術が、5名に対しては化学療法などが行われたものの、9名がすでに死亡している。標準化罹患比や標準化死亡比は極めて高く、S事業場の他の部門での胆管癌発症者はみられないことから業務集積性があると考えられる。また、従来から報告されている胆管癌の危険因子はなく、診断時年齢は25歳から45歳と、通常の胆管癌の臨床像と大きく異なっている。

厚生労働省などの報告¹⁾²⁾によると、本事業場の換気状態は悪かったことが推定されており、実際、勤務中に有機溶剤などによる吐き気、頭痛などの急性症状がみられた従業員が少なくなかった。この事業場では多数の化学物質が使用されていた

が、なかでもインクの洗浄剤として1,1,1-トリクロロエタン、ジクロロメタン、1,2-ジクロロプロパンなどが大量に使用されていた。厚生労働省の検討会¹⁾では、本件事業場で発症した胆管癌は、(1)ジクロロメタンまたは1,2-ジクロロプロパンに長期間、高濃度ばく露することにより発症しえると医学的に推定できる、(2)1,2-ジクロロプロパンに長期間、高濃度ばく露したことが原因で発症した蓋然性が極めて高い、と報告されている。実際、International Agency for Research on Cancer (IARC)³⁾ではジクロロメタンはgroup 2B (possibly carcinogens)に分類され、Globally Harmonized System of Classification and Labelling (GHS)⁴⁾では上記3剤がcategory 2 (suspected human carcinogen)に分類されている。また、IARC³⁾によると、印刷工程やカーボンブラックもgroup 2Bに分類されているが、咽頭癌や膀胱癌などの報告はみられるものの、現在までに胆管癌の報告はみられない。また、ジクロロメタンや1,2-ジクロロプロパンを用いたラットやマウスの実験においても胆管癌発生はみられない。したがって、厚生労働省の報告¹⁾のように「蓋然性が極めて高い」と判断され、これら有機溶剤が胆管癌発症に何らかの役割を果たしたことは間違いないと考えられるものの、これらの有機溶剤のみで胆管癌発症メカニズムがすべて解明されたわけではなく、他の化学物質などが関与した可能性を否定できない。いずれにせよ本事例での胆管癌は化学発癌と考えられるとともに、化学物質が他の癌の発癌要因にもなりうることを示したといえる。われわれの日常生活には種々の化学物質が満ち溢れており、今後、このような観点からの検討がますます必要となる

と考えられる。

この17例の診断時期は1996年から2013年にわたり、また、主として治療に当たった医療機関は13に及んだ。当該患者のうち数名は当科で加療されたため、実際には1病院で1名の患者を加療した状況であった。S事業場に胆管癌が集中発生していたものの、散発的に、異なった医療機関で加療されたため、本事例の発見が遅れたと考えられる。一方、S事業場以外に北海道1名、宮城県2名、愛知県1名、大阪府1名の胆管癌患者が労災認定を受けている。現在、これら22名（S事業場17名、その他5名）の患者の調査や研究を行っている。その際、胆管癌の手術や化学療法などを積極的に行っている医療機関や医師が限られているため、ほとんどの主治医が自分の後輩や仲間であり、それらの先生方に患者のことを伝えると、全員が「このような若い方がどうして胆管癌になるのかと思っていた」と言われていた。このことを考えると、医療関係者間の情報交換を緊密に行っていれば、もっと早い時期にこの事例に気づき、胆管癌発症の予防や早期発見が可能であったのではないかと悔やまれる。また、カルテを調べていると、最近のカルテでは職業歴の記載がない場合が少なくない。職業歴などの種々の観点から疾患を考慮し、記載することの重要性を再認識した。

臨床医としての責務を考えると、臨床現場で疑問に思うことがあった際には、いま少し踏み込んで考察すること、論文作成やカルテなどをしっかりと記載すること、さらに横断的に情報を交換することの重要性を、本事例は提起していると考

えられる。

現在、多くの先生方や医療スタッフの積極的な協力のもとに本事例の調査、研究が行われている。できるだけ多くの情報を獲得、解析し、それらを世界的に、あるいは後世に残すことが臨床医としての責務であると考えている。

文 献

- 1) 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～。 <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002x6at.html>, 平成25年9月27日参照
- 2) 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。 <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002ioeh-att/2r9852000002ioik.pdf>, 平成25年9月27日参照
- 3) IARC (International Agency for Research on Cancer): List of classification by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans, Volume 1 to 105. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>, 平成25年9月27日参照
- 4) United Nations Economic Commission for Europe: Chapter 3.6: carcinogenicity, part 3: Health hazards. Globally harmonized system of classification and labeling of chemicals (GHS). Third revised edition. http://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev03/03files_e.html, 平成25年9月27日参照

事例

校正印刷事業場における作業環境改善状況について

Improvement of the Work Environment in a Proofreading Printing Plant

金原 清之¹, 圓藤 吟史²

¹ 金原安全衛生コンサルタント事務所

² 大阪市立大学大学院医学研究科産業医学分野

Kiyoyuki KANEHARA¹ and Ginji ENDO²

¹Kanehara Safety and Health Consultant Office, Japan

²Department of Preventive Medicine and Environmental Health, Osaka City University, Medical School, Japan

doi: 10.1539/sangyoeisei.D13001

はじめに

2012年5月に、大阪市内の校正印刷会社で複数従業員に胆管がんが集中して発症していることが報告されたりことを端緒として、印刷業において有機溶剤を用いて洗浄作業を行う労働者の健康被害の問題が大きくクローズアップされた¹⁾。

この事案は、厚生労働省においても重大なものと受け止め、全国の洗浄作業を行う印刷業に対する現地一斉点検を実施し、その結果、有機溶剤中毒予防規則（有機規則）の違反等の多くの問題点が浮かび上がった²⁾。

当該事業場での事例を含め、校正印刷作業者に多発した胆管がんの発症には、1,2-ジクロロプロパン、ジクロロメタンなどの有機塩素系溶剤が疑われているものの、当該事業場における発生の詳細やこれまでの作業状況等については調査中であり、業務と発症との因果関係については不明な事柄もあり、全貌の早期解明が待たれる状況にある。

とはいうものの、今後同種の事案を発生させないためには、業務と発症の因果関係の解明を待つまでもな

く、速やかに現在存在する種々の問題点を改善することが重要である。中でも作業環境の改善は重要であるが、その方法を模索している事業場も多く、改善が遅れている面があると思われる。

問題の発端となった事業場は、この問題が発生した後、作業環境等の改善を実施しているが、改善にあたって筆者らも多少のかかわりを持った。上記のような趣旨から、ここでは当該事業場における作業環境改善の概況についてのみ報告することとする。印刷業における有機溶剤発散源対策について悩んでいる事業場も多いと思われるが、本報が参考になれば幸いである。

1. 事業場の概要

当該事業場は、大阪市内に本社を持つ校正印刷会社の本社工場で、現在の概要は次のとおりである。

従業員数は60名、うち校正印刷従事者数は21名である。建物は、地上6階地下1階、うち地下1階から地上4階までが事業場として使用している。校正印刷作業場は、地下1階で間口は7.7 m、奥行きは21.1 m、天井の高さは2 mで、5台の校正印刷機、既設ダクト、柱の出っ張りを除くと有効気積は、387 m³となる。労働安全衛生総合研究所（安衛研）³⁾では室内容積は370 m³としており、ほぼ一致している。

2. 校正印刷作業の概要

校正印刷機の外観はFig. 1のとおり。

校正印刷作業は次の手順で行われる⁴⁾。

- ① ローラーにインキを塗り、ローラーから版にインキを付着させる。
- ② インキの付着した版からブランケットに転写する。
- ③ ブランケットから紙等の印刷媒体に印刷する。

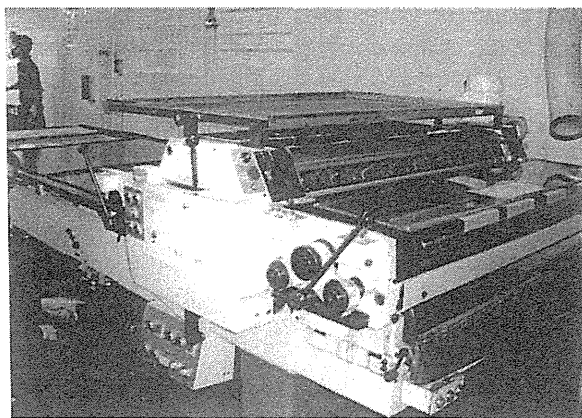


Fig. 1. An offset printing machine.

2013年6月3日受付：2013年12月2日受理

J-STAGE 早期公開日：2013年12月20日

連絡先：圓藤吟史 〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町1-4-3

大阪市立大学大学院医学研究科産業医学分野

Correspondence to: G. Endo, Department of Preventive Medicine and Environmental Health, Osaka City University, Medical School, 1-4-3 Asahi-machi, Abeno-ku, Osaka 545-8585, Japan (e-mail: endog@med.osaka-cu.ac.jp)

- ④ 次の版をブランケットに転写するためにブランケットを洗浄する。
- ⑤ 次の版をブランケットに転写する。
- ⑥ ブランケットから紙等に印刷する。
- ⑦ 色を変えるときは、ローラーも洗浄する。

作業者の能力によって時間の長短はあるが、以前は1版の印刷に15-20分を要し、1時間に3-4回の洗浄作業を行っていた。現在は品質追求のため作業効率が悪くなり1版あたり25分程の作業時間を要しており、1時間に約2回の洗浄作業になっている。

3. 洗浄作業に使用する溶剤

現在、塩素系有機溶剤ならびに有機則の適用のある溶剤は使用していない。現在、ブランケットの洗浄の際は、①シクロヘキサン50-60%、プロピレングリコールモノメチルエーテル20-30%、エタノール10-20%、残り炭化水素10%のものを使っている。ローラー洗浄の際は、②キシレン1.3重量%含有の灯油、③グリコールエーテル系85-95%、ヘキシレングリコール0-10%のもの、④灯油35-45%、鉱油1-10%、活性剤1-10%、水45-75%のもの、を油性インキ、UVインキの場合に使い分けている。

4. 作業環境改善の状況

1) 作業環境改善前の換気設備の概況

2012年7月現在における地下作業場の換気設備は、床面の4ヶ所と床上の1ヶ所から吸引排気する非循環系の排気設備と、作業室の片側壁上方に横列に配置された吹出し口から空調空気が吹出され、反対側に設置された吸い込み口から吸引される全体循環系の設備があった。

安衛研⁷⁾によれば、UV排気系を作動させたときのネット換気量は約2,900 m³/時余であり、これを室内容積で除した見かけの換気回数は7.8回/時である。

改善前に事業場が作業環境測定機関に依頼して実施したシクロヘキサン及びプロピレングリコールモノメチルエーテル混合溶剤蒸気についての作業環境測定結果は、Table 1に示す通りである。シクロヘキサン及びプロピレングリコールモノメチルエーテルはいずれも管理濃度は設定されていないが、ACGIHのTWAは、いずれも100 ppmであることから、これらの値を管理濃度相当とみなすと、測定結果から評価したこの作業場の管理区分は、第2管理区分であった。

ちなみに、この作業場について安衛研が1,2-ジクロロプロパンとジクロロメタンを用いて行った曝露再現実験の結果⁷⁾は、還流率は56%、換気回数は3.8回/時

Table 1. The result of working environment measurement before improvement

Measuring point	Cyclohexane (E ₁ =100)	Propylene glycol mono methyl ether (E ₂ =100)	Σ C _i /E _i
	C ₁ (ppm)	C ₂ (pm)	
A-measurement: The measurement is performed to estimate the average concentration of the workplace			
1	21	2	0.23
2	27	3	0.30
3	120	15	1.35
4	85	12	0.97
5	77	10	0.87
6	44	5	0.49
Geometric mean			0.58
Geometric standard deviation			2.63
B-measurement: The measurement in the place considered that the exposure of the worker is biggest			
1	87	14	1.01
2	25	3	0.28

Administrative classification 2: Improvement of the work environment is considered.

と算定されている。

2) 作業環境改善の検討

現在、当該事業場においては有機則で規定する有機溶剤は使用しておらず、発散源の密閉設備、局所排気装置またはプッシュプル型換気装置の設置の義務は課せられていない。しかし、報道で換気装置の能力不足が記載されて社員の不安が膨らんだことと、行政当局の指導もあって設備の改善を行うこととなった。

しかし、改善の具体的方法について行政機関等に問い合わせるも、的確な回答が得られないまま、大阪産業保健推進センターを紹介され、2012年7月4日に、相談員のもとを訪れることになった。

相談員は作業場における換気、発散源、作業態様等の状況からみて、密閉設備や局所排気装置の設置は極めて困難と判断し、Fig. 2のような開放式プッシュプル型換気装置の設置を提案し、これら設備の設置に実績のある2社を紹介した。

事業場は、そのうちプッシュプル型換気装置専門の設計施工会社を選び、改善の見積もりを依頼した。施工会社からはFig. 3に示すように洗浄作業者の頭上に下降流方式の1様吹出し装置を設置し、既設の床吸込み口を改善して吸込む方式とする案が提案されたので、事業場は施工会社とともに再び産業保健推進センターを訪ねた。意見交換の結果、設置業者の推すFig. 3の方式による設備の設置を採用することに決定した。

3) 改善設備の内容

施工業者から事業者へ提出された設備改善計画の概

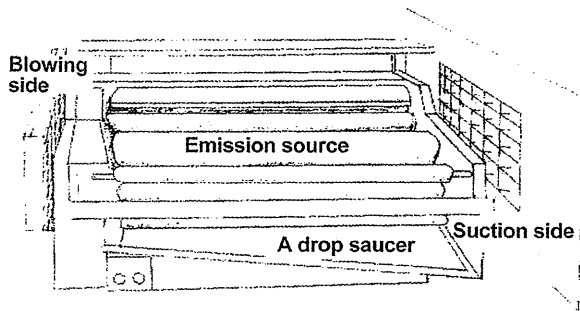


Fig. 2. A push-pull open type ventilation system.

要は次の通りである。

- ①従来の循環式空調システムを取り止め、オール外気を取り入れ、オール排気のシステムとする。
外気取り入れ量は $100 \text{ m}^3/\text{min}$ 、排気量は $150 \text{ m}^3/\text{min}$ で設計する。
- ②作業者が洗浄作業を行うとき、作業者の呼吸域が有機溶剤蒸気に曝露されないよう、作業エリアに空気の一様吹出しユニット5基を設置する。
一様流吹出しユニットは、校正作業場の5台の校正印刷機それぞれに洗浄を行うロールの上方に設けたもので、吹出し面 $1,000 \text{ mm} \times 500 \text{ mm}$ 、吹出し面風速 0.5 m/s （風量 $15 \text{ m}^3/\text{min}$ ）である（Fig. 3参照）。
- ③上記②のほかに、校正作業場内の全体換気用として、吹出し面 $250 \text{ mm} \times 250 \text{ mm}$ 、吹出し風速 1.5 m/s （風量 $5 \text{ m}^3/\text{min}$ ）の新鮮空気吹き出し口を、一様吹出しユニットの気流に影響を与えないように作業場の壁付近に分散して5基設置する。
- ④印刷機械の下床面にある既設吸込みダクトを利用して、吸込み面 $400 \text{ mm} \times 600 \text{ mm}$ 、周囲 350 mm 、吸込み面風速 0.5 m/s （風量 $18 \text{ m}^3/\text{min}$ ）を5基設置。
- ⑤上記④のほかに、作業室内用吸い込みグリルとして、吸込み面 $350 \text{ mm} \times 350 \text{ mm}$ 、吸込み面風速 1.5 m/s （風量 $11 \text{ m}^3/\text{min}$ ）を3基設置。
- ⑥機械室に加湿器を新規に設置し、また、天井埋め込みタイプの空調機を設置し、これらにより温室度をコントロールする。

4) 改善後の状況

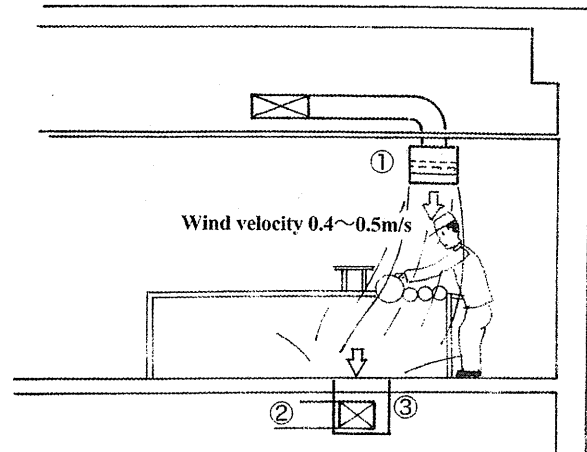
改善状況をFig. 4およびFig. 5に示す。

Figure 4は、新設された一様吹出しユニットの写真である。

Figure 5は、床吸込み口の改善前後の写真である。

これらの結果、作業環境は、次のように改善された。

- (1) 外気100%の導入により、汚染空気は循環されな



- ①A blowing unit providing uniform air flow
- ②A suction unit
- ③An existing underground duct

Fig. 3. Setting a blowing unit providing uniform air flow.

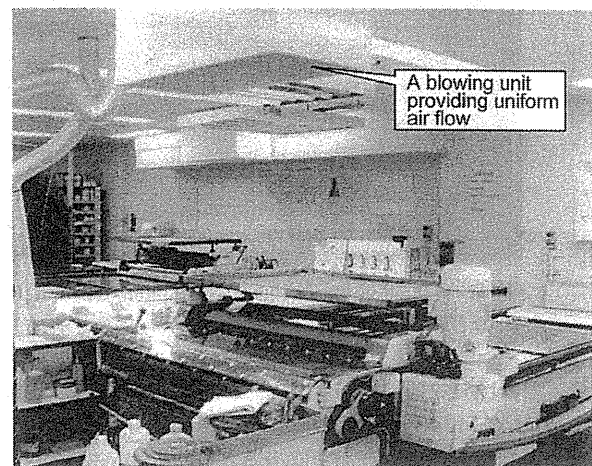


Fig. 4. A blowing unit providing uniform air flow.

くなくなった。

改善後の2013年2月に施工会社が実施した換気設備稼働状況調査結果によれば、

- ①排気ファンの排出風量は $124 \text{ m}^3/\text{min}$ （このうち洗い場の局排フード風量 $23 \text{ m}^3/\text{min}$ 、地下作業場の排気風量 $101 \text{ m}^3/\text{min}$ ）であった（Fig. 6）。
- ②機械室吸込みグリルからの外気吸込み量は $99.8 \text{ m}^3/\text{min}$ であった。

以上から、地下作業室の給・排気はバランスよく順調に作動していることが確認できた。

- (2) 換気回数が大幅に増加した。

新鮮空気の換気量 $100 \text{ m}^3/\text{min}$ が確保されたことから、

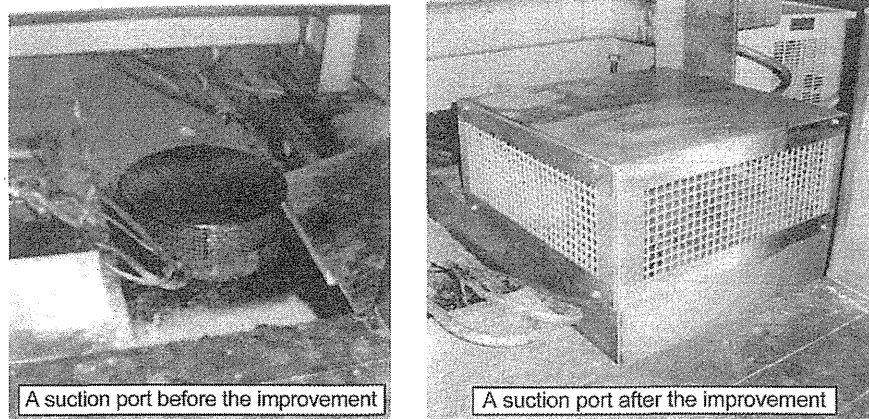


Fig. 5. A suction port on the floor.

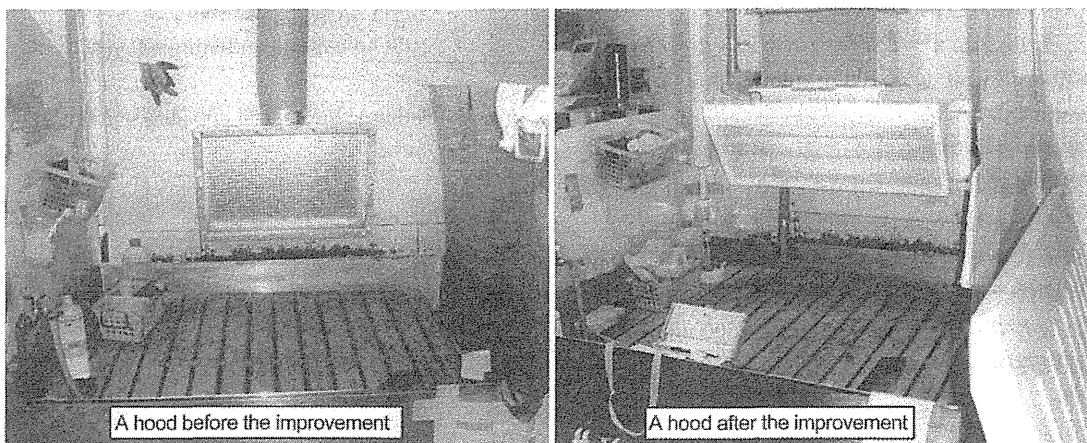


Fig. 6. A hood of local exhaust ventilation system in the washing space.

換気回数は15.5回/時と大幅に改善された。

(3) 作業者に新鮮空気が直接給気されるようになった。一樣吹出しユニットから吹出される新鮮空気は、Fig. 7に示すように、緩やかに真下に降下し、作業者の呼吸域を包み込んだ後、ローラー位置付近で水平に分かれ、床下から排出されることを確認した。

(4) 作業環境測定結果に基づく環境レベルが改善された。

改善後に実施した作業環境測定結果、Table 2のとおりであり、その結果に基づく環境評価結果は第1管理区分に改善された。

5. 今後の留意点

改善された作業環境を維持するためには、今後次の点に留意することが重要である。

- ① 作業中はもちろん、作業の前後もしばらく換気装置を稼働すること。

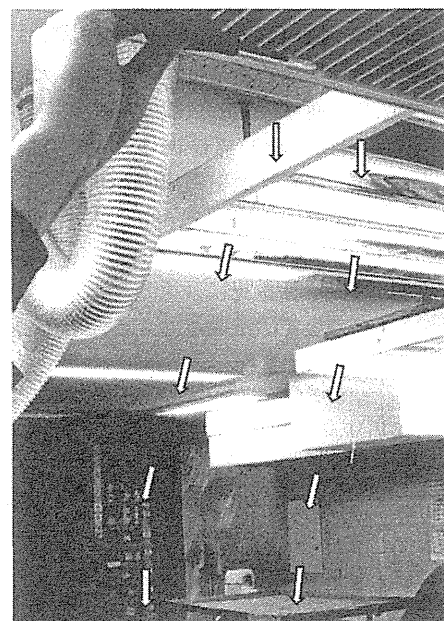


Fig. 7. Flow of blowing air.

Table 2. The result of working environment measurement after improvement

Measuring point	Cyclohexane (E ₁ =100)	Propylene glycol mono methyl ether (E ₂ =100)	Σ C _i /E _i
	C ₁ (ppm)	C ₂ (ppm)	
A-measurement: The measurement is performed to estimate the average concentration of the workplace.			
1	21	3	0.24
2	28	5	0.33
3	8	2	0.10
4	17	2	0.19
5	5	1	0.06
6	11	1	0.12
Geometric mean			0.15
Geometric standard deviation			2.49
B-measurement: The measurement in the place considered that the exposure of the worker is biggest			
1	14	1	0.15
2	36	3	0.39

Administrative classification I: The state is judged to be appropriate.

- ② 換気装置は定期的に点検・検査を行うこと。
- ③ 定期的に作業環境測定を行い、環境状態を確認すること。
- ④ 作業者に換気装置の正しい使い方等について教育すること。

おわりに

校正印刷作業場における作業環境改善事例を報告したが、類似の作業を行っている事業場における環境改善に参考となれば幸いである。

今回問題となった事案のように、大きな労働衛生上の問題が存在しているにもかかわらず、表面化せずに見過ごされている例がこの他にもないとは言い切れない。

作業環境上の問題が判明した場合には、ただちに環境改善を実施しなければならないが、適切な指導ができる体制が確立していることが重要である。

局所排気装置やプッシュプル型換気装置の理論は広く周知されているが、現場では所要の性能を有しないものが多くみられる。今後この方面における対策の1層の充実を切に望んでやまない。

文 献

- 1) 熊谷信二, 車谷典男. オフセット校正印刷労働者に多発している肝内・肝外胆管癌. 産衛誌 2012; 54(臨時増刊号): 297.
- 2) 熊谷信二, 車谷典男, 市原 学. オフセット校正印刷労働者における肝内・肝外胆管癌の多発. 日本医事新報 2012; 4618: 48-9.
- 3) 厚生労働省労働基準局安全衛生部計画課. 胆管がんに関する一斉点検結果のとりまとめ等について. 報道発表 2012.7.
- 4) 厚生労働省労働基準局安全衛生部長. 印刷業等の洗浄作業における有機塩素系洗浄剤のばく露低減化のための予防的取組について. 2012; 7; 基安発 0723 第1号.
- 5) 構 健一. 印刷事業場で発症した胆管がんの原因究明の状況. 産業保健 21 2012; 70: 1-4.
- 6) Kumagai S, Kurumatani N, Arimoto A, Ichihara G. Cholangiocarcinoma among offset colour proof-printing workers exposed to 1,2-dichloropropane and/or dichloromethane. Occup Environ Med 2013; 70: 508-10.
- 7) 独立行政法人労働安全衛生総合研究所. 大阪府の印刷工場における疾病災害. 災害調査報告書 2012. 8; A-2012-02.

印刷会社で集団発生した胆管癌の解明と対策

Investigation and countermeasures on the outbreak of cholangiocarcinoma in a printing company

圓 藤 吟 史
久 保 正 二

< 要 約 >

大阪のオフセット校正印刷会社の校正印刷部門に働いていた従業員から、2012年末までに17例の胆管癌罹患と、そのうちの7例の胆管癌による死亡が確認された。大阪校正部門所属歴がある男性の標準化罹患比は1,242、標準化死亡比は644とそれぞれ大きな値を示した。17例の主腫瘍は、10例が肝内胆管癌、5例が肝外胆管癌、2例が肝内胆管癌と肝外胆管癌の併存であった。原発部位の特定が困難であった2例を除く15例の原発部位は総胆管から肝内第3次分岐部までの比較的太い胆管であり、その部位に早期がん病変を広範囲に合併している例が多く認められた。病理標本から胆管上皮細胞にグルタチオン S- 転移酵素 θ -1 (GSTT1-1) の高い発現が認められた。また胆管癌細胞のDNA解析では極めて激しいDNA損傷が認められた。厚生労働省の検討会報告書では、「1,2-ジクロロプロパンまたはジクロロメタンに長期間、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る」とし、胆管上皮細胞で活性の高い中間代謝物が作用している可能性が考えられている。全国健康保険協会のレセプトデータからの解析では印刷業本人男性で30～49歳の年齢階級で胆管癌患者数は10人で、期待値5.62人と比較して、標準化有病率比とその95%信頼区間は1.78 (0.63-5.00) であり、印刷業での広がりには限定されたものと考えられる。今後、健康管理手帳による健診が円滑に進められることが望まれる。

キーワード：胆管癌、職業癌、印刷業、1,2-ジクロロプロパン、ジクロロメタン

端緒

印刷会社元従業員で胆管癌が多発しているとの2012年5月18日のニュースは衝撃的なものであった。熊谷ら¹⁾によると、オフセット校正印刷会社(A社)の校正印刷部門に1990年代および2000年代前半に1年以上在籍していた約40人の男性従業員の中から、肝内・肝外胆管癌に5

圓藤吟史：大阪市立大学大学院医学研究科 産業医学分野
久保正二：大阪市立大学大学院医学研究科 肝胆膵外科学

名が罹患し、そのうち4名が死亡していたとのことである。この集団発生を明らかにし、原因を追究するために、私どもは、厚生労働科学研究として調査・研究を実施した。

1. コホート研究

その後の調査²⁾でA社の現・元従業員326人において、2012年末までに17例の胆管癌罹患と、そのうちの7例の胆管癌による死亡が確認された。死亡を含む胆管癌罹患患者はいずれも男性で、大阪の校正部門に所属歴があり、診断時25歳から45歳であった。大阪校正部門所属歴を有する者のうち、生年月日不明の者、入社年月日と退職年月日のいずれかが不明な者、入社年月日が2012年9月以降の者を除いた対象者は男性80名、女性21名であった。観察開始を1985年1月1日、観察終了を2012年12月31日とし、後ろ向きコホート研究を行った。期待罹患数の算出には、宮城、山形、福井、長崎の4県の地域がん登録データを基に全国がん罹患モニタリング集計を参考とした方法で算出した3年移動平均の全国罹患率推計値(1985-2007年)を用い、期待死亡数の算出には、人口動態統計を基に算出した全国死亡率(1985-2011年)を用いた。その結果、大阪校正部門所属歴がある男性ならびに男女合計の標準化罹患比(standardized incidence ratio; SIR)はそれぞれ1,242、1,226、男性ならびに男女合計の標準化死亡比(standardized mortality ratio; SMR)はそれぞれ644、634といずれも大きな値を示した。なお、2013年は12月末までに、新たな胆管癌発症はなく、罹患者のうちの2名が胆管癌と肝不全により死亡されたので、観察期間を2013年末までに延長すると、SIRは若干下がり、SMRは上がる。

2. 症例研究

17例の主腫瘍は、10例が肝内胆管癌、5例が肝外胆管癌で、2例が肝内胆管癌と肝外胆管癌の併存であった³⁾。2例が診断時に進行がんであったため原発部位の特定は困難であったが、残り15例の原発部位は総胆管から肝内第3次分岐部までの比較的太い胆管であり、その部位に早期がん病変を広範囲に合併している例が多く認められた。肝内胆管癌がみられた12例のうち、8例は腫瘍形成型で、4例は胆管内発育型であった。肝外胆管癌がみられた7例のうち、5例が乳頭型で、2例が結節型であった。

8例について病理組織学的検討がなされ、それらの主腫瘍は低分化から高分化の腫瘍形成性胆管癌、浸潤型胆管内乳頭状腫瘍(invasive intraductal papillary neoplasm of the bile duct: invasive IPNB)で、胆管内発育型胆管癌あるいは乳頭状肝外胆管癌であった。また、広範囲の胆管に主腫瘍以外に前がん病変とみられる胆管上皮内腫瘍(biliary intraepithelial neoplasia, grades 2 and 3: BilIN-2/3)とIPNBが確認された。さらに、胆管付属腺を含めた広範囲な胆管に、炎症性細胞浸潤を伴う胆管硬化像、胆管消失を伴う胆管傷害像や非特異的な反応が認められた。しかし、肝硬変や進行性肝実質病変は認められなかった。また、胆管癌の危険因子として知られている、膵・胆管合流異常、原発性硬化性胆管炎、肝内結石を含む胆石症、肝吸虫、B型肝炎、C型肝炎は存在しなかった。