

17例中5例は診断時にすでに広範囲リンパ節転移や腹膜播種を伴う進行癌で化学療法やステント挿入がなされた。12例には外科的治療がなされ、うち4例は術中病理検査において胆管断端陽性であった。外科的治療がなされた12例中10例でリンパ節廓清やサンプリングが行われ、うち4例に肝十二指腸間膜内リンパ節などに転移がみられた。8例に術後補助化学療法としてS-1やゲムシタピンが投与され、2例に放射線治療が行われた。外科的治療がなされた12例中、5例に切除断端近傍や肝内再発がみられ、1例にリンパ節再発がみられた。2013年末までに非切除5例中4例、切除後再発5例中4例が癌により死亡し、1例は切除後再発がなかったものの肝不全の進行により死亡している。

3. 推定原因とその評価

原因について、Kumagai et al.⁴⁾ は、1,2-ジクロロプロパン ($\text{CH}_3\text{CHClCH}_2\text{Cl}$: 以下「DCP」と表記する。) and/or ジクロロメタン (CH_2Cl_2 : 以下「DCM」と表記する。) が示唆されるとした。厚生労働省の検討会報告書⁵⁾ では、「本件事業場で発生した胆管癌については、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と判断する。」としている。

日本産業衛生学会の許容濃度等に関する委員会は、「オフセット印刷工程」を発がん分類の第1群（ヒトに対して発がん性があると判断できる物質である。この群に分類される物質は、疫学研究からの十分な証拠がある。）とする暫定案と、DCPを許容濃度の1 ppm、発がん分類の第2群A（ヒトに対しておそらく発がん性があると判断できる物質である。証拠が比較的十分な物質で、疫学研究からの証拠が限定的であるが、動物実験からの証拠が十分である。）、皮膚感作性物質の第2群（人間に対しておそらく感作性があると考えられる物質）とする暫定案を2013年5月に開かれた総会に提案し、承認された。その提案理由書⁶⁾ でDCPを発がん分類第2群Aにした根拠について「2つの動物実験は曝露経路発がん部位、動物種が異なること、ヒトで十分でないものの、発がんの可能性を示唆する報告である」と述べている。一方、オフセット印刷工程を発がん分類の第1群とした根拠について、大阪の印刷事業場での「校正印刷部門での作業のヒト胆管での発がん性は明らかであり、その原因は塩素系有機溶剤等を使用するオフセット印刷工程の中にあると考えられる」としている。

許容濃度等は化学物質や物理的要因ごとに定めることになっており、「工程」は「物質」でないので、許容濃度等としては異例である。しかし、IARCは「靴製造あるいは修理」や「ゴム産業」も評価対象としているので、世界からみれば異例ではない。

4. 業務上外の検討

厚生労働省の検討会では、請求された案件について順次、検討されている。2013年11月末までに印刷業における胆管癌例が81件請求され、そのうち12月までに26件が業務上と決定されている。内訳は、発端となった大阪の事業場で17例、宮城と福岡の事業場で2例ずつ、北海道、埼玉、愛知、青森と大阪の別の事業場で1例ずつとなっている。新たな請求には北海道の事例と

同一の事業場での勤務歴がある事例が含まれている。発端となった大阪の事業場以外では、愛知と青森の事例がそれぞれ400ppm を超える DCM に約12年間と約11年間曝露していたとされ、その他の7事例が高濃度のDCP に曝露していたことが明らかにされている。

検討会は非公開のため、曝露状況の詳細な資料は公表されていない。多くの事業場で高濃度のDCP に曝露していた状況が明確にされるならば、DCP のヒトでの発がん性の証拠は十分となり、産衛学会の発がん分類は第2群A から第1群に変更されることになる。

DCM については、端緒となった大阪の事業場で使われていたもののDCP などとの混合曝露であり、大阪の事業場での事例だけでは十分な証拠とはならない。しかし、愛知と青森の事例での曝露状況が明確となれば、発がん分類が設定されることもあり得る。

現在まで、検討会で業務上と判定された事案はすべて、高濃度のDCP and/or DCMの曝露である。洗浄作業に従事していても、DCP and/or DCMの曝露がなく、トルエン曝露、ミネラルスピリット曝露、ガソリン・シンナー・ミネラルスピリットの混合曝露、灯油・ミネラルスピリット・トルエン・シクロヘキサンの混合曝露で胆管癌になった場合は、業務外と決定されている。

印刷業以外では、表1に示すように2013年11月末現在19件の請求がある。そのうち、化学物質を使用していない事案や有機溶剤の使用が稀である事案などについて業務外とされている。今後検討される印刷業以外での事案は様々な製造業や生活関連サービス業・娯楽業からの請求であり、曝露した化学物質も様々であるため、判定は次第と困難になることが予想される。

今後とも業務上との決定が、高濃度のDCP and/or DCMの曝露事例に限るのか否か。その高濃度曝露が印刷業に限られるのか、否か。今後の検討会での結果を待たなければならない。その結果によって、暫定とされたオフセット印刷工程の発がん分類第1群が修正される可能性がある。

5. 印刷業における集積性

全国の印刷業においても胆管癌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、印刷業の胆管癌受療率と全業態のそれとを年齢補正した上で比較した⁷⁾。協会けんぽには約2,000万人の被保険者（本人）と約1,500万人の被扶養者（家族）が加盟しており、そのうち印刷業本人は約20万人、印刷業家族は約16万人である。印刷業の本人と家族の胆管癌患者数は107人で、印刷業以外の患者数から得られた期待値86.0人と比較して、標準化有病率比（standardized prevalence rate ratio;SPRR）とその95%信頼区間は1.24（0.94-1.65）で有意でないもののやや多い傾向がみられた。印刷業本人に限ると胆管癌患者数は76人で、期待値59.5人と比較して、SPRR とその95%信頼区間は1.28（0.91-1.79）であった。印刷業本人男性で30～49歳の年齢階級に絞ると胆管癌患者数は10人で、期待値5.62人と比較して、SPRR とその95%信頼区間は1.78（0.63-5.00）であった。いずれの値もやや高いものの、有意な増加でな

表1 印刷業以外における胆管癌に関する労災請求状況および検討結果の概要
 (日本標準産業分類による業種別請求状況、それぞれ1件、請求件数は2013年11月末現在、検討結果は2013年12月17日現在)

大分類	細分類 (作業状況)	検討結果の概要
製造業	綿・スフ・麻織物機械染色業	
	鉄道車両製造業	
	船舶製造・修理業	
	医薬品製造業 (小分類)	
	革製履物製造業	
	金属製サッシ・ドア製造業	
	電気めっき業 (表面処理鋼材製造業を除く)	
	金庫製造業	
	他に分類されない金属製品製造業	
	玉軸受・ころ軸受製造業	
	化学機械・同装置製造業	
	電子管製造業	
音響部品・磁気ヘッド・小形モーター製造業		
生活関連サービス業・娯楽業	普通洗濯業	
	写真現像・焼付業	
サービス業 (他に分類されないもの)	その他の建物サービス業	
卸売・小売業	新聞小売業 (化学物質の使用なし)	40歳代男性 (死亡) 業務外
	その他の産業機械器具卸売業 (製本機の組立作業に約42年間従事、化学物質の使用なし)	50歳代男性 (死亡) 業務外
建設業	床工事業 (一人親方 (特別加入者)、建設現場で床仕上げ作業に従事、床仕上げ作業で接着剤 (稀に有機溶剤 (トルエン等) を含む接着剤) を使用、DCP、DCMの使用なし)	60歳代男性 (死亡) 業務外

く、明らかな多発は認められず、胆管癌の多発が印刷業全般にわたっていないことと考えられるが、一部の印刷業での過剰発がんが存在していることが懸念され、そ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。印刷業の健康保険組合加盟状況は、大手印刷会社の健康保険組合と協会けんぽのほかに、全国印刷工業健康保険組合 (印刷けんぽ) がある。そこには約12万人の本人と約10万人の家族が加盟している。印刷業全般に渡っての胆管癌の過剰発症数を見積もると、期間を過去に延長しても、概ね労災申請された数の中に含まれると思われた。

大阪のオフセット校正印刷作業で多発していることから、北欧4か国の疾病登録から職業別解析がなされた³⁾。男性印刷業従事者では肝癌罹患が142例認められ、肝癌のSIRが1.35、その95%信頼区間が1.14-1.60であり、肝内胆管癌罹患が21例認められ、肝内胆管癌のSIRが2.34、その95%信頼区間が1.45-3.57でそれぞれ増加が認められた。一方、肝外胆管の増加は認められなかったとしている。

また、全国の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癌発症総数

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。印刷業と関連する個別事例はあるとしても、胆管癌の過剰発がんは製造職全体に広がっていないことが窺えた²⁾。

印刷業界では、化学物質による健康障害防止対策の取組の強化が図られている。その中で、事業場ごとに洗浄剤の使用量、使用頻度、洗浄作業方法を検証し、リスク評価を行う活動が期待される。

6. 地域集積性

高濃度のDCP and/or DCMの曝露が原因とすると、近隣住民の健康影響が懸念された。そこで、大阪府がん登録資料に基づいてICD-10のC22.1（肝内胆管癌）及びC24.0（肝外胆管癌）の年次動向と地理分布をC22.0（肝細胞癌）及びC23（胆嚢癌）とも対比しつつ観察した^{9, 10)}。年次動向に特徴ある傾向は認められず、大阪府及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、胆管癌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。

7. 胆管癌の特徴

集積性を考える前提として、胆管癌の特徴を疫学的に明らかにする必要がある。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癌で、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癌は、75歳以上のそれらと病態が異なる可能性も考えられた。

8. 発がんのメカニズム

検討会⁴⁾では、胆管癌発症に至るメカニズムについて詳しく考察されている。DCMの代謝にはcytochrome P-450のCYP 2E1が働くCYP経路と、グルタチオンS-転移酵素のθ-1 (GSTT1-1)が働くGST経路がある。低濃度曝露では主にCYP経路で、ジクロロメタノール (CHCl₂OH)、塩化ホルミル (CHClO) を経て、一酸化炭素、二酸化炭素、無機塩素に代謝される、高濃度曝露ではCYP経路が飽和され、GST経路が活性化される。DCMはGST経路でグルタチオン抱合され、S- (クロロメチル) グルタチオンとなり、ホルムアルデヒド、ギ酸を経て二酸化炭素に代謝される。中間代謝物の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、発がんに至ると推定されている。

DCPの代謝物は主に、尿から3つのメルカプツール酸として、呼気からCO₂として排泄される。DCPの代謝はDCMと同様にCYP 2E1により酸化されるCYP経路が飽和すると、グルタチオンS-転移酵素 (GST) は特定されていないものの、グルタチオン抱合体のS- (2-クロロプロピル) グルタチオン (GS-CH₂CHClCH₃) が形成され、さらに、以下に述べるようにエ

ピスルフォニウムイオンが形成されると推測されている。

胆管上皮細胞には、GSTT 1-1 が局在することから、高濃度曝露の場合、胆管周囲毛細血管叢を通じて胆管上皮細胞で曝露し、代謝が行われると考えられている。

そして検討会⁴⁾では、「発がんメカニズム等について検討を行った結果、DCPまたはDCM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」としている。

櫻井¹¹⁾は、DCPに類似したハロゲン化炭化水素の代謝と発がん性の関連について述べている。1,2-ジクロロエタン、1,2-ジブromoエタンは動物に対し発がん性が認められ、DCMと同様な代謝経路を持ち、高濃度曝露ではCYP経路が飽和しGST経路による飽和反応が活性化され、マスタードガス ($\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$) の半分に相当するハーフマスタードガス ($\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$) に類似した構造を持つグルタチオン (GS) 抱合体の $\text{GS-CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ が形成され、次に不安定な Cl^- が外れて3角形構造をした活性の高いグルタチオンエピスルフォニウムイオン ($+\text{GS-CH}_2\text{CH}_2$) に変換され、近辺にDNAが存在すれば、DNA付加体を形成し遺伝子損傷を起こすとの考え方を紹介している。1,2-ジブromoプロパンもエピスルフォニウムイオンが生じることが推定され、DCPも同様なメカニズムをとる可能性があるされている。

GST経路に働くGSTT 1-1の組織・細胞内における局在の種差があり、ヒトでは胆管上皮細胞と門脈周辺部の肝細胞に最も高く分布されている。中沼によれば、発端となった事業場の胆管癌死亡例では、肝内と肝外の胆管全体の胆管上皮細胞の核内及び細胞質内にGSTT 1-1の高い発現が認められている(発表準備中)⁵⁾。また中釜¹²⁾によると、当該事業場の症例での胆管癌細胞のDNA損傷が極めて激しいとのことである。

9. 動物実験

米国国家毒性プログラム (U.S.NTP,1986) によりDCMについては吸入ばく露、DCPについては強制経口投与により実験動物における発がん性が検討されている。DCMでは雌雄マウスの肺または肝に複数の腫瘍がみられ、ラットの乳腺の線維腺腫、腺腫と線維腺腫の合併が増加することを報告している。DCPでは、雌雄マウスで肝細胞腺腫と肝細胞がんの発生率が増加し、雄ラットでは発がん性の証拠はなく、雌ラット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) によるDCPの吸入曝露実験では、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。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、DCP曝露による胆管癌はいずれの機関も認めていない。

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、膵臓及

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¹³⁾。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。

ヒトでの胆管癌をもたらす原因となる化学物質としては、検討会⁴⁾では、DCP、DCMに絞り込み、推定が行われた。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、究極発がん物質、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。そのほかのハロゲン化炭化水素類の中にもいくつか疑わしいものが存在する。今後 *in vitro*、*in vivo* の実験を積み重ねて評価されるであろう。

10. 労働衛生対策

今後の対策として、最も重要なことは、労働衛生対策である。発端となった事業場は、2012年6月に産業医を選任し、労働衛生管理体制の確立に努めている。原因と疑われているDCMは1996年に、DCPは2006年に使用中止している。現在、ブランケットの洗浄の際はシクロヘキサン、プロピレングリコールモノメチルエーテル、エタノール、残り炭化水素の混合溶剤を使っている¹⁴⁾。ローラー洗浄の際はキシレン含有の灯油、グリコールエーテル系、ヘキシレングリコールの混合溶剤と、灯油、鉱油、活性剤、水の混合溶剤を使い分けている¹⁴⁾。これらの有害性については、SDSにより安全な濃度を確認している。作業の関係上、密閉設備や局所排気装置の設置は極めて困難で、2012年10月に開放式プッシュプル型換気装置の設置が行われ、改善前後の作業環境測定の結果、第2管理区分相当から第1管理区分相当になっている¹⁴⁾。

健康管理面においては、DCM、DCPを高濃度曝露した現・元従業員の健康が危惧される。発症リスクが高い方々に対して、胆管癌検診を勧めて、早期発見早期治療を行うことである。会社は2012年7、8月と2013年1、2月に胆管癌検診を実施し、2013年7、8月からは現従業員に対しては会社が主体となって、元従業員に対しては会社の協力のもとに私どもの研究班が主体となって、大阪市立大学医学部附属病院で実施している。幸い、2013年に実施した胆管癌検診からは、新たな発症者は認めていない。DCP曝露が3年以上のDCP曝露退職労働者を対象に健康管理手帳が交付されることになったので、該当者の申請手続きが進められ、2014年度から健康管理手帳による健診に円滑に移行できるようにしている。

<参考文献>

- 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) 圓藤吟史ほか：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年度厚生労働科学特別研究報告書. 2013.5
- 3) Kubo S, Nakanuma Y, Takemura C et al. Case-series of 17 Patients with Cholangiocarcinoma among Young Adult Workers of a Printing Company in Japan. J Hepatobiliary Pancreat Sci (in press)

- 4) 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(7): 508-10.
- 5) 厚生労働省胆管癌の労災認定に関する検討会（座長：櫻井治彦）：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～同報告書2013.3
- 6) 日本産業衛生学会許容濃度等に関する委員会：許容濃度の暫定値の提案理由（2013年度）産衛誌 2013；55：209-267.
- 7) Okamoto, E. et al.: Prevalence of bile duct cancer among printing industry workers in comparison with other industries. *J Occup Health* 2013; 55(6): 511-515.
- 8) Vlaanderen J, Straif K, Martinsen JJ, 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.* 2013; 70(12): 828-30.
- 9) Ikeda, A. et al.: Descriptive epidemiology of bile duct carcinoma in Osaka. *Jpn J Clin Oncol.* 2013; 43(11): 1150-5.
- 10) 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.
- 11) 櫻井治彦：有機塩素系洗浄剤によると思われる胆管がんの発生－特に因果関係をめぐって．産業医学ジャーナル．2013；36(4)：4-9.
- 12) 中釜斉、戸塚ゆ加里、三牧幸代、中森正二、鈴木穰、柴田龍弘、落合淳志、土原一哉：1,2-DCP, DCM 曝露歴のある印刷工胆管癌に認められた高頻度ゲノム変異．第72回日本癌学会学術総会．横浜2013.10.
- 13) 土井悠子ほか：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回日本がん予防学会．東京2013.
- 14) 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.

I. 総 論

我が国における職業性疾患の変遷と最新動向

圓藤 吟史

The history and the latest trend of the occupational diseases in Japan

Ginji Endo

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

Abstract

This study describes the history of the occupational diseases and the preventive measures by the laws in Japan. The first serious occupational diseases occurred in mining industry in the late 19th century because the working conditions were inferior. The mining industry ordinance was enforced in 1890 as the first law that prescribed working conditions, safety and health, and injury compensation. The most serious infection disease was tuberculosis, and the mortality was 180–260 per 100,000 during 1903–45. Since the prohibition on asbestos was late for 2006, the outbreak of asbestos-related diseases will continue until 2070. Although occupational poisonings have significantly decreased, unregulated chemicals recently caused many cases of cholangiocarcinoma among offset printing workers. Mental health disorders have been increasing in the various working places indicating stressful environment.

Key words: history, occupational disease, Japan

はじめに

労働は、人類の誕生とともにある生産活動である。古くから労働に伴った健康被害が発生していたことは、産業医学の父として知られているイタリアのラマツィーニの著書‘働く人の病’(1700年)からもうかがい知ることができる。しかしながら、労働衛生対策の必要性が社会的に認識されるようになったのはイギリスで始まった産業革命以降である。我が国でも、明治時代に入って工業化が進むと、様々な健康障害が発生し、対策が取られるようになった。

1. 鉱業・土木建設業で多発する疾患

1) 鉱山・炭鉱の安全衛生

鉱業は明治に入り殖産興業の基幹産業として重視され、安全衛生対策を最も必要とした。日本坑法(1873年)で鉱業での保安が規定された。鉱業での労働条件は過酷で、松岡好一は1888年に‘高島炭礦の惨状’と題し、100°F(37.8°C)の坑内で毎日12時間労働をしている実態を明らかにした。炭鉱ではカス爆発、粉じん爆発が相ついで発生し多くの死者を出し、鉱山での労働争議が相ついで発生したため、鉱業条例

(1890年)が労働条件と安全衛生、労災補償を規定した我が国で最初の法として誕生した。安全運動の重要性が最も強く意識されたのも鉱業で、小田川は1912年に‘安全専一’の標示板を古河鉱業足尾鉱業所の坑内外に掲示し、安全運動が始まった。日本産業衛生学会の前身である日本産業衛生協議会(以下同協会、同学会を含め‘産衛’と略する)は1930年に坑内便所(商工大臣諮問)、選炭場の防じんに取り組んだ。戦後になると安全対策は進んだものの、1963年に三井三池三川炭鉱で炭じん爆発があり、死者458人、一酸化炭素(CO)中毒患者839人を出した。CO中毒患者は長期療養が必要なことから、炭鉱災害によるCO中毒特別措置法(1967年)が制定された。以後、コスト高、石油エネルギーへの転換に加えて、被災者や遺族への補償が経営を圧迫し、ほとんどの鉱山、炭鉱は閉山となった。

現在でも、鉱業での労働災害リスクは高く、金属鉱業、非金属鉱業、石炭鉱業の労災保険料率は88/1,000と、他の多くの事業の料率の2.5/1,000に比べて著しく高い。

2) 珪肺

珪肺は、遊離珪酸(結晶質シリカ SiO_2)粉じんを吸入することによる職業病である。江戸時代は‘よろけ’として恐れられた。足尾銅山では珪肺に罹患し解雇された500人が鉱夫労役扶助規則(1916年)によって補償された(1930-5年)。戦後になって、けい肺対策審議会令が発令(1949年)され、珪肺療養所が設立(1949年)された。けい肺等特別保護法(1955年)に基づき、1955-57年度に約34万人の粉じん作業労働者の健康診断が実施された。その結果、療養を必要と認められた(第IV症度)者が1,285人で、土石工業、石切業、陶磁器製造業、土石採取業、ガラス製造業、ずい道建設事業、金属鉱業で高い率を示した。

3) じん肺症と合併症

労働基準法制定(1947年)の頃から、粉じんは遊離珪酸だけでなく、鉱物性難溶性粉じん全般、更にある種の有機粉じんも含むとされ、じん肺法(1960年)では‘粉じんを吸入することに

よって肺に生じた線維増殖性変化を主体とする疾病’と定義されている。業務上疾病として認定されたじん肺症およびじん肺合併症は1979年の2,491人をピークとして次第に減少している。

じん肺は、不可逆性進行性の慢性疾患で長期療養を必要とし、また合併症のリスクも高い。そのため、負傷災害やじん肺のリスクが高い水力発電施設、ずい道等新設事業の労災保険料率は現在でも89/1,000と最も高い。

4) 石綿関連疾患

石綿は極少量国内生産していた戦時中を除き全量輸入で、輸入量は1974年がピークだった。石館は1937年に大阪府泉南地域に散在する石綿工場の従業員403人を健診し、罹病率が30.3%であったと報告した。瀬良は1960年肺がんを、森永は1982年に中皮腫を報告している。岸本は1988年家族内曝露による例を報告し、車谷は2005年に尼崎市のクボタ旧神崎工場近隣で中皮腫が多発していることを報告した。

製造等の禁止はアモサイト、クロシドライから始まり(1995年)、建材等の石綿製品(2004年)を経て、全面禁止(2006年)に至った。禁止になっても解体作業など取扱業務が残り、また健康被害が多発しているので石綿障害予防規則が制定された(2005年)。認定基準に挙げられた石綿関連疾患は、石綿肺、肺がん、胸膜・腹膜の中皮腫(1978年)、心膜・精巣鞘膜の中皮腫、良性石綿胸水、びまん性胸膜肥厚の追加(2003年)を経て2012年に労働基準法施行規則(以下‘労基則’)別表第1の2に追記された。じん肺としての石綿肺に比べて、肺がん、中皮腫は多く、2011年にはそれぞれ400人、544人が発症している。潜伏期間が30±10年と推定されているので、肺がんや中皮腫発症は2030年頃をピークに2070年頃まで続くことが予想されている。

2. 感 染 症

近代紡績業は、1867年から始まり、当時の紡績業の就業時間は日の出より日没までで、終業の後の清掃があり、長時間労働、寄宿舎生活であった。そのため、腸チフス、赤痢、ペストな

ど輸入感染症が散発した。

1) 結核

なかでも、肺結核は、紡績工場で流行し、渡辺は1906年に職工の肺結核を職業病とし、石原は1913年に‘女工と結核’を発表した。大量の綿じんの発生、除じん換気不良、疲労の蓄積、栄養不良に加えて、織機で用いるシャトルの緒を口で吸い取ることも原因と考えられた。結核は、都市から農村に広がり、国民病、亡国病と恐れられた。1903-45年の結核死亡率は180-260(10万人対)と高値を推移した。産衛は、‘採用時における結核性疾患について’の特別講演(1929年)、結核調査(1932, 33年)、産業結核対策委員会の設置(1939年)を行い、結核対策要綱を出した。健康保険組合管掌の被保険者を対象とした調査では、1940年の肺結核罹患率は3,361(10万人対)であった。行政はその対策として保養所を設置し、工場法施行規則を改正した(1942年)。結核対策を主眼に一般健康診断が始まり、全員にツベルクリン皮内反応検査を実施し、その陽性者にX線検査が実施された。

戦後は、化学療法の普及で急激な減少をもたらしたが、再び増加する恐れがあり、結核緊急事態宣言(1999年)が出され、直接服薬確認療法(DOTS)が実施されるようになった。その結果、罹患率は16.7(10万人対)(2012年)と低下したが、いまだ中蔓延国である。肺結核、結核性胸膜炎はじん肺の合併症である。日雇い労働者の街である大阪市西成区あいりん地区の罹患率は全国平均の約24倍(2011年)である。

2) 細菌、ウイルスによる疾病

感染症は時代とともに大きく変わる。湿潤地における業務によるレプトスピラ症、屋外労働によるツツガムシ病、動物・その死体・獣毛・皮・古物を取り扱う業務によるブルセラ症・炭疽病は労基則別表第1の2に今も記載されているが、丹毒、ペスト、痘瘡は削除されている。

患者の診療もしくは看護の業務、研究その他の目的で病原体を取り扱う業務は、様々な感染症の発症リスクが高く、労基則別表第1の2に明記されており、2012年に介護の業務が追記された。

職場におけるエイズ問題(1995年)、肝炎ウイルス感染(2004年)、新型インフルエンザ対策(2009年)などのガイドラインや留意事項が出され対策がとられている。

最近では、海外赴任に伴う健康リスクとして、飲料水から感染する下痢症やA型肝炎、蚊を媒介にしたデング熱やマラリア、性感染症、狂犬病などの感染症が重視されるようになってきた。

3. 化学物質による中毒

1) 黄りんマッチ

1875年に東京芝に最初の黄りんマッチ工場が設立され、1883年に最初の黄りん中毒が報告された。1885年に内務省達で黄りんマッチの製造ならびに使用が禁止され、黄燐燐寸禁止法、労働安全衛生法(以下‘安衛法’)の‘重度の健康障害を生ずる物’に引き継がれ、製造等が禁止されている。

2) 二硫化炭素

米沢人造絹糸製造所の設立(1915年)から人絹スフ・レーヨン工業が勃興した。操業当初から結膜炎、酸・アルカリによる皮膚腐蝕症が問題となり、ついで精神障害が多発した。徳原は1932年に実験動物で二硫化炭素が血管毒であることを明らかにし、産衛は1935年に人絹工業衛生問題改善委員会を設け、大戦中、戦後も久保田をはじめ多くの専門職が取り組んだ。新たに開発された化学繊維におされてレーヨンの生産量が減少するとともに、二硫化炭素中毒は減少した。

3) 水銀

奈良東大寺大仏の鍍金に水銀が使用され(752-57年)水銀蒸気で中毒が発生したと推定されている。呉は1918年に体温計工場労働者での振戦、言語障害、運動失調例を講義している。ついで、鍍金職人、計器工場、水銀鉱山での事例が報告されている。今日では水銀中毒はほとんど発生していない。

4) 鉛

日本書記に鉛白粉の記載がある(692年)。明治期に鉛中毒が問題になり、1887年に天覧歌舞伎で中村福助が足の震えで倒れるという事件

が起り、含鉛白粉が原因とされた。1916年に母親である役者の用いた含鉛白粉による小児鉛脳症例が報告された。鯉沼は1923年に蓄電池工業での鉛中毒を報告し、助川は、1930年に白鉛、鉛管鉛板、鉛粉塗料、電線被鉛、活字鑄造、印刷などの工場での鉛中毒を報告した。

鉛は有害性着色料としての製造が禁止(1900年)され、ついで化粧品としての製造が禁止(1935年)された。鉛中毒予防規則は、1967年に制定され、安衛法制定(1972年)に伴い新規規則に改廃された。

5) 四アルキル鉛

赤塚は、1941年に自動車ガソリンの耐爆剤として用いる四エチル鉛による中毒を報告した。四エチル鉛危害防止規則(1952年)が交付され、ボストン丸事件(1967年)を契機に四アルキル鉛中毒予防規則(1968年)が制定された。半込柳町鉛中毒事件(1970年)を機に無鉛化が進められ、現在では、有鉛ガソリンは一部のレーシングカーと航空機に限られている。

6) 有機溶剤

大阪労働基準局が1957年にビニル履物製造業者からベンゼン中毒発生の報告を受け、原、堀口らが調査したところ200人余りの内職の貼工の約8割に貧血、白血球減少がみられた。東京では1959年にベンゼンをゴムのりとしたサンダルを製造していて、多数の者が再生不良性貧血で死亡した。これを機に、ベンゼンゴムのりが禁止となり、有機溶剤中毒予防規則が公布された(1960年)。

この事件は、労働基準法の‘労働者’の定義に該当しない家内労働に対しても有害作業からの保護が必要であることが認識される契機になり、家内労働に関する行政措置が通達された(1961年)。1967年にベンゼンの代替品として使用されたヘキサンによる多発神経炎が桑名のサンダル製造の内職貼工に認められ、家内労働法が公布された(1970年)。

7) 職業がん

Pottが1775年煙突掃除夫に陰嚢がんが多発していることを発表して以来、多くの職業がんが発見された。我が国では、川畑が1936年に

ガス発生炉作業者の肺がんを、西村が1940年に芳香族アミンによる膀胱がんを報告している。山田は1953年にマスタードガス製造従事者に肺がんが多発していることを明らかにし、大久野島毒ガス傷害研究会が2011年に肺がん発症年齢を低下させることを発表し、今なお健診事業は続けられている。

染料中間体であるベンジジンやβ-ナフチルアミンは、1950年前後に本格的生産が行われ、それらの製造業務従事者で膀胱がんが多発したことから、製造を中止するよう指導がなされ、β-ナフチルアミンは1970年に製造中止、ベンジジンは安衛法制定(1972年)の際に製造禁止になった。染料工場が多発した肺がんは1975年に坂部によりビス(クロロメチル)エーテルが原因とされ、その年に製造禁止になっている。

安衛法制定の目的の一つに職業がん対策がある。黄りんマッチ以外の禁止物質および許可物質はすべて発がん物質ないし発がんの恐れのある物質である。規制としては、特殊健康診断の実施、健康管理手帳の交付が織り込まれ、特別管理物質が定められた。しかしながら、特別管理物質が発がん物質ないし、発がんの疑いのある物質との説明はない。

熊谷は2012年に印刷業における胆管がんを報告し、1,2-ジクロロプロパン、ジクロロメタンが原因とされ、特別管理物質に指定された。類似物質を含め、今後の研究成果が待たれる。

4. 物理的要因

1) 騒音

戸次は1913年に造船所および海軍工廠の職工175人を調べ、8人が化膿性中耳炎で鼓膜穿孔、63人が騒音による鼓膜穿孔なしの難聴であったと報告した。騒音性難聴の認定基準は1953年にでき、1986年に新基準に改められた。

騒音の特殊健康診断は指導勧奨により実施されているが、2012年の有所見者数は39,924人と有害業務の中で最も多く、対策が求められる。

2) 電離放射線

国際放射線防護委員会(ICRP)は原爆での被害実態や各国での事故をもとにしたリスク評価、

リスク管理について勧告し、我が国はICRPの勧告に従っている。電離放射線障害予防規則は1959年に制定され、安衛法(1972年)に基づく規定に改廃された。

東海村JCO臨界事故(1999年)を受けて原子力災害特別措置法(1999年)が制定された。原子力緊急事態宣言が、福島第一原子力発電所事故発生に際し、発令された(2011年)。原子炉の安定停止に向け2万人弱が緊急作業にあたり、実効線量が50mSvを超えて被ばくした1,000人弱の者が特定緊急作業従事者として手帳交付の対象とされ、がん検診等が実施されている。除染則が2012年に制定された。

3) 温熱環境

古くは黒球温度が100°Cに達する高温環境もあった。産衛は高温対策委員会を1965年に作り現状を明らかにした。熱中症は今なお、年間20件前後みられる職業病である。

5. 作業態様

1) 振 動

佐渡鉱山で1881年に削岩機が輸入され、それ以降、振動工具は普及し、振動障害が発生した。労基則(1947年)の有害業務に著しく振動を与える業務が明記された。チェーンソーは占領米軍が導入し、林業労働で普及し、振動障害は白ろう病(1965年)として知られるようになり1977年まで増加した。チェーンソーの改善、リモコンチェーンソーの導入、林業の衰退とともに振動障害は減少した。

2) 腰 痛

腰痛は、腰部の疼痛を主訴とする症状名である。腰痛予防対策は1970年に重量物取扱い作業、1975年に重症心身障害児施設において進められてきたが、2012年の災害性腰痛は4,789人と依然として多く発生し、業務上負傷に起因する疾病の約8割を占めており、2013年に改めて通達が出された。

3) キーパンチ・VDT作業

コンピューター端末の入力のためのキーパンチ作業が1953年から始まり、1957年から健康障害が頸肩腕症候群として問題となり、キーパ

ンチャー等上肢作業に基づく疾病(1975年)として認められた。OAの進歩とともに、新たな業務による被害が広がり、上肢等に過度の負担に係る作業態様によって、後頭部、頸部、肩甲帯、上腕、前腕、手および指に発生した運動器の障害(1997年)として認められるようになった。

6. 作業条件、作業環境

1) 作業関連疾患

作業関連疾患の概念は1976年のWHO総会で提唱され、1985年のWHO専門委員会で「疾患の発症、増悪に關与する数多くの要因の一つとして作業(作業態様、作業環境、作業条件等)に關連した要因も考えられる疾患の総称」で、①有害危険要因が、業務遂行時に労働者に作用したと判断される疾患、②他の原因でも生じるが、作業に伴う有害危険因子がその発症に關与していると考えられる疾患、③業務とは全く関係なく発症したものであるが、作業に伴う何らかの因子によって増悪した疾患を含むとされた。産衛シンポジウムでも1991年に取り上げられた。我が国では、次に示す過重労働や心理的ストレスによる脳・心臓疾患や精神疾患の理解に活用されるようになった。

2) 長時間労働

労働時間の短縮は、労働者保護法としての最重要課題である。工場法(1911年)では、女性と15歳未満の者を保護職工として1日の就業時間の上限を12時間に制限した。労働基準法(1947年)では、労働時間の上限を1日8時間、週48時間と定め、1987年の改正で週の労働時間が40時間以内とされた。しかし、労働基準法第36条に基づく場合は、時間外労働が可能となっている。

大幅な長時間労働、変則労働、過重負荷が原因として労災補償を求める運動が1980年代に急速に広がった。上畑は職業性ストレスや過重労働が原因となって循環器疾患が起こることを指摘し、産衛は「循環器疾患の作業関連要因検討委員会」を組織し、1995年と1998年に提言した。長期間にわたる疲労の蓄積による脳・心臓疾患の認定基準が作られた(2001年)。以来、

脳・心臓疾患(過労死など)の労災認定件数が年間300件前後を推移している。

時間外労働についての規制が弱いため、労働時間を週48時間に制限するILO第1号条約(1919年)を、我が国はいまだ批准していない。

3) 心理的負荷

産衛では、総会シンポジウムで‘産業職場における精神衛生’がテーマにされ(1960年)、産業精神衛生研究会が発足し(1965年)、産業精神衛生委員会は答申を出した(1968年)。日航機の羽田沖墜落事故(1982年)は社会に衝撃を与え健康管理の重要性が再認識された。その頃より産業構造の変化により精神的負荷が増大し、労働衛生週間スローガンに、心とからだ(1985年から)、ストレス(1994年から)が毎年のように挙げられ最重点課題となった。

過度の心理的負荷による精神障害(1999年)、精神障害による自殺(1999年)、セクシュアルハラスメントによる精神障害(2005年)について業務上外の認定基準が作られ、精神疾患等に係る労災補償認定件数は475件(2012年)と年々増加している。

おわりに

1960年頃までの職業病は、体表面から見て

すぐわかる皮膚障害が1/3、眼障害が1/3を占めていた。1960年代に入ると、作業態様による疾患で、一見しただけでわからない腰痛、頸肩腕症候群が急増した。産衛の許容濃度等委員会は1961年に化学物質などの許容濃度を勧告して以来、リスク評価を行って毎年新勧告を追加している。しかしながら、予測していなかった物による健康障害が発生しており、後追いの作業となることも多く、抜本的な対策が求められる。

ILOとWHOは1950年に労働衛生の目的として‘人間に対して仕事を適応させること、各人をして各自の仕事に対し適応させるようにすること’をうたっている。しかし、各人に合った仕事を現実の社会が提供することは少なく、労働者が仕事に適応しようとしても、労働はますます過重になり、制約もどんどん増え、ストレスフルになっている。

今後の課題として、多様な個性を持った一人一人に対してオーダーメイドの労働を提供しうる社会の実現と、社会が求める多様な人材を養成する教育、人材と職場のマッチング、一人一人に合った適正な労務管理、産業保健全般にわたる労働安全衛生マネジメントシステムの構築が求められる。

参考文献

- 1) 三浦豊彦：労働と健康の歴史 第1巻-第7巻、労働科学研究所出版部、1978-1992。
- 2) 三浦豊彦ほか(編)：新労働衛生ハンドブック、労働科学研究所、1974。
- 3) 小木和孝ほか(編)：産業安全保健ハンドブック、労働科学研究所、2013。

<総 説>

印刷労働者に多発した胆管癌

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

要旨：有機溶剤の高濃度暴露を受けた印刷労働者に、胆管癌が高率に発症した。胆管癌診断のきっかけの多くは γ -GTP 高値の肝機能異常、CA19-9などの腫瘍マーカー上昇や超音波検査での異常所見であった。画像診断上、腫瘤像、胆管狭窄像、主腫瘍による末梢側胆管拡張像に加えて、主腫瘍と関係のない限局性の肝内胆管拡張像がみられた。主腫瘍は、腫瘤形成型あるいは胆管内発育型肝内胆管癌や乳頭型肝外胆管癌で、その多くは総肝管から肝内胆管第3次分枝の比較的大型胆管に存在した。広範囲の胆管に慢性胆管傷害像および biliary intraepithelial neoplasia (BilIN) や intraductal papillary neoplasm of the bile duct (IPNB) などの前癌病変がみられ、多段階発癌機序が推測された。ジクロロメタンや1,2-ジクロロプロパンにさらされる業務による胆管癌が、業務上疾病に分類され、新たな職業癌として認識されるようになった。

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

はじめに

最近、大阪の印刷事業場のオフセット校正印刷部門の元および現従業員に胆管癌が多発していることが報告された¹⁾。2013年3月に厚生労働省検討会によって「化学物質ばく露と胆管がん発症との因果関係について～大阪の印刷事業場の症例からの検討～」²⁾が発表され、その中で本事例に関して、(1)胆管癌は、ジクロロメタン(dichloromethane; DCM)または1,2-ジクロロプロパン(1,2-dichloropropane; DCP)に長期間、高濃度曝露することにより発症し得ると医学的に推定でき、(2)本件事業場で発生した胆管癌はDCPに長期間、高濃度曝露したことが原因で発症した蓋然性が極めて高いことが報告された。また、2013年10月1日より「DCMやDCPにさらされる業務による胆管癌」が労働安全衛生法施行令別表第1の2に掲げる業務上疾病に規定されるようになり、新たな職業癌として認識されるに至った。2013年12月末の段階で大阪の印刷事業場の17例³⁾と他事業場の9例の胆管癌患者が業務上疾病として労災認定を受けている。本事例が明らかとなって以来、

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

印刷労働者にみられた胆管癌の疫学的検討

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

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

¹⁾ 大阪市立大学大学院肝胆膵外科学

²⁾ 金沢大学医薬保険研究域医学系形態機能病理学

³⁾ 大阪市立大学大学院産業医学

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

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

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

られず、中小の印刷業での胆管癌の多発は認められなかった⁵⁾。さらに、大阪府がん登録資料に基づいてICD-10のC22.1(肝内胆管がん)およびC24.0(肝外胆管がん)の地理的分布を検討したところ、大阪府および府内市町村レベル、本件事業場の5km圏、2km圏、1km圏において胆管癌に関連する罹患率の上昇や罹患リスクの上昇はみられず、地域集積性は確認されなかった⁶⁾。

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

本件事業場の職場環境

本件事業場では、1,1,1-トリクロロエタン(TCE)、DCMやDCPなどの塩素系有機溶剤を含め、多くの化学物質が使用されていた(表1)。なかでも、塩素系有機溶剤はインクの洗浄剤として多量に使用されていた。IARC¹⁶⁾によると、DCMはgroup 2Bに分類され、Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals¹⁸⁾によるとTCE、DCMおよびDCPはcategory 2 (suspected human carcinogens)に分類されている。本件事業場での胆管癌17例全員が曝露した有機溶剤はDCPであり、11例がDCMにも曝露していた³⁾⁷⁾。また、独立行政法人労働安全衛生総合研究所の報告¹⁹⁾によると、当時の空調システムを想定した模擬実験では排気量は多かったものの還流率が56%に達しており、汚染された空気が循環するため同作業室は極めて悪い換気状況にあったことが高濃度曝露につなが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⁸130~360ppm、DCPが⁸60~210ppmであり、これは米国産業衛生専門家会議(ACGIH)¹⁹⁾の8時間平均許容濃度(DCM 50ppm、DCP 10ppm)のそれぞれ2.6~7.2倍、6~21倍程度の曝露であったと報告されている。これらのことから、DCPやDCMが本件事業場の胆管癌発症の原因となったことが強く推定されている。なお、大阪の事業場(本工場、第2工場)においては、TCMは1992年12月まで、DCMは1996年3月まで、DCPは2006年10月まで使用されていた。現在、DCPは特定化学物質障害予防規則によって規制されるようになっている。

表 1 本件事業場で使用されていた化学物質

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

本件事業場における胆管癌症例の臨床的および病理学的所見

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

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

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

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

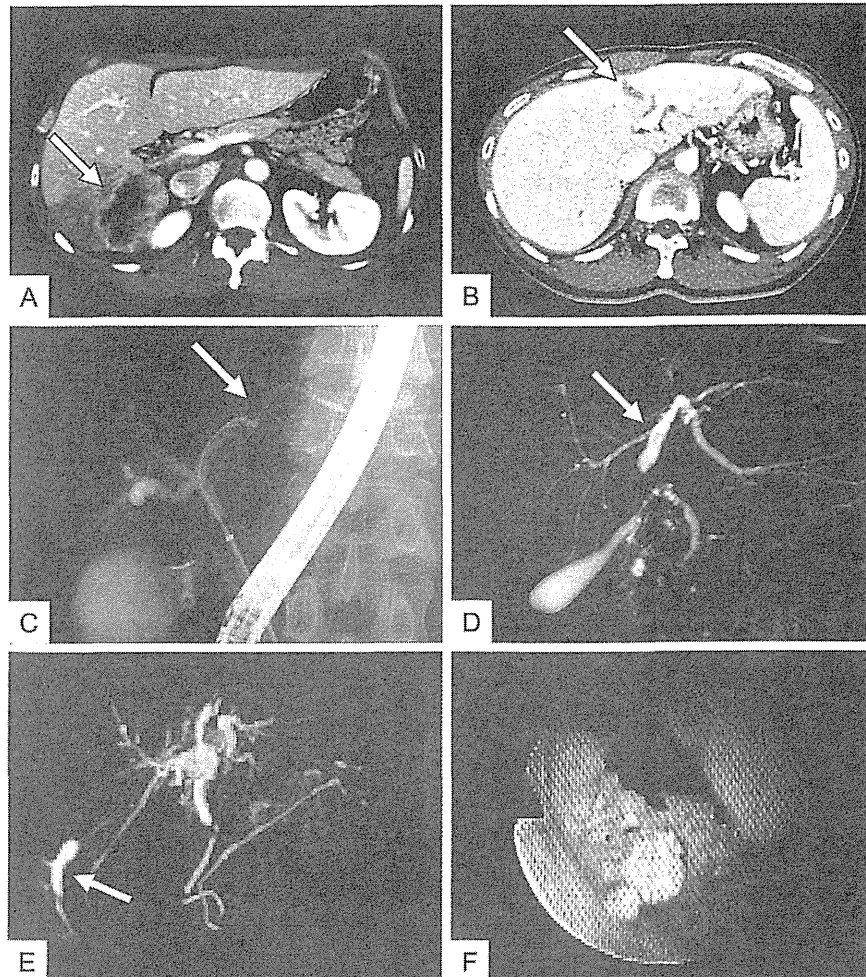


図1 胆管癌症例の画像診断 (文献³⁾より一部転載)

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

ところで、肝内結石症における胆管癌は繰り返す胆管炎が母地となると考えられ、同部には胆管癌の BillIN 病変がみられることが明らかにされている²⁾。本件事業場の胆管癌症例では従来より胆管癌の危険因子として指摘されている病態がみられないこと、慢性胆管傷害や胆管の増殖性変化、BillIN や IPNB などの前癌病変が広範囲の胆管にみられたこと、肝内の異なった区域の胆管や肝内外胆管の多発胆管癌を疑わせる症例や後述するように多中心性再発を疑わせる症例が存在することを勘案すると、本事業場における胆管癌は慢性胆管傷害から胆管の増殖性変化、BillIN や IPNB などの前癌病変・早期癌を経て浸潤性胆管癌に至る多段階発癌 (multistep carcinogenesis) 機序を示し、広範囲の胆管が発癌ポテンシャルを有すると考えられる。

17 例中 5 例では、胆管癌診断時にすでに広範囲リン

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

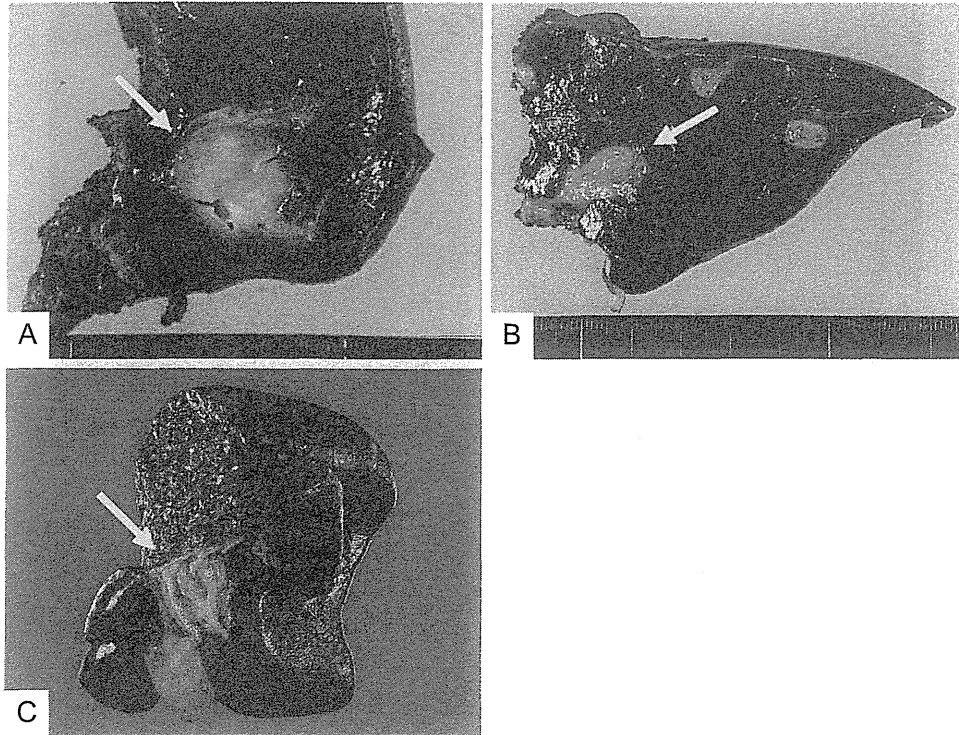


図2 胆管癌症例の切除標 (文献^{31, 7)}より一部転載)

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

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

塩素系有機溶剤による胆管癌発癌メカニズム

本件事業場における胆管癌多発事例の原因物質はDCMやDCPが推定されており、なかでもDCPが重要な役割を果たしたと考えられている²⁾。他事業場の9例では、7例はDCPの、2例はDCMの曝露を受けていた。ヒトおよび動物におけるDCMの代謝にはCYP2E1が関与するCYP経路とGSTT1-1が関与するグルタチオンS-転移酵素(GST)経路が存在し、低濃度曝露では主にCYP経路で代謝され、高濃度曝露ではCYP経路が飽和するため、GST経路が活性化する。GST

経路ではDCMはグルタチオン抱合されてS-(クロロメチル)グルタチオンとなり、さらにホルムアルデヒド、ギ酸を経て二酸化炭素に代謝される(図4)²⁹⁾。このDCMがGST経路において代謝された際に生じるS-(クロロメチル)グルタチオンやホルムアルデヒドなどの中間代謝物がDNA損傷を引き起す結果、発癌に至るメカニズムが考えられている。櫻井²³⁾はDCPに類似したハロゲン化炭化水素の代謝と発癌性の関連について報告している。そこでは、動物に対する発癌を有する1,2-ジクロロエタンや1,2-ジクロロブタンはDCMと同様の代謝経路を持ち、ハーフマスタートガス($\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$)に類似した構造を持つグルタチオン(GS)抱合体の $\text{GS-CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ が形成される。次に不安定な Cl^- が外れて3角形構造をした活性の高いグルタチオンエピスルフォニウムイオン($^+\text{GS-CH}_2\text{CH}_2$)に変換され、近辺にDNAが存在すればDNA付加体を形成し遺伝子損傷を引き起こす過程を紹介している。DCPについても同様の過程が考えられるが、その代謝については明らかにされていない。

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

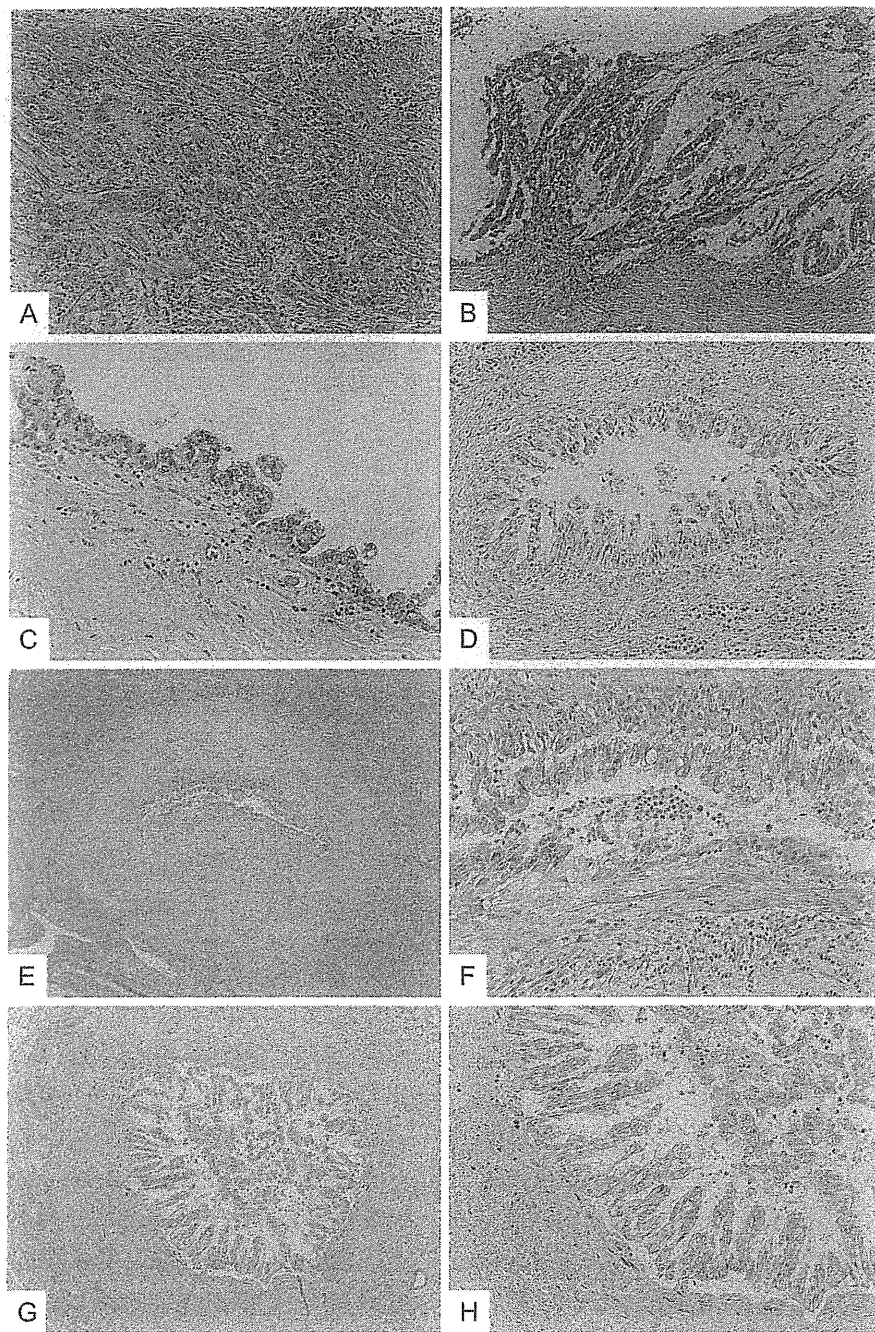


図3 胆管癌症例の病理組織学的所見 (文献³⁾より一部転載)

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

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

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

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

E : 胆管硬化像, 高度の胆管硬化像がみられる。

F : E の拡大像では, 上皮の脱落, 傷害像, 増殖性変化などをみる。

G : 隔壁胆管にみられた乳頭状の増殖性病変であり, 腫瘍性と判断される。

H : G の拡大像。

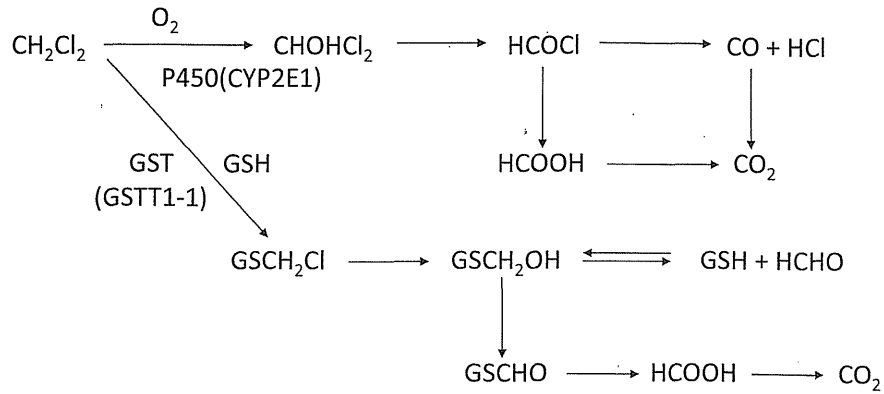


図4 ジクロロメタンの代謝経路 (文献²³⁾ を改変)

方、疫学研究においては、米国の三酢酸セルロース繊維工場における高濃度DCMに曝露した労働者のコホート研究がみられ、肝癌と胆管癌のリスクが高かったことが報告されたものの、その後の追跡調査の結果では肝癌と胆管癌発生の有意性は消失している²⁹⁾。

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

印刷業務関連胆管癌に対する取り組み

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

管がん特別外来」において、健診業務などを進めていく予定である。一方、厚生労働科学研究費補助金「印刷労働者にみられる胆管癌発症の疫学的解明と原因追求」によって、前述のような研究を行ってきたが、塩素系有機溶剤による胆管癌発症メカニズムの詳細はいまだに不明であり、更なる検討が必要である。

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

おわりに

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

本研究は患者本人あるいはご家族の同意を取得し、大阪市立大学医学部倫理委員会における承認を得た上で行われた。また、本研究の一部は厚生労働科学研究費補助金「印刷労働者にみられる胆管癌発症の疫学的解明と原因追求」によって行われた。本研究に協力していただいた寺嶋宏明、刀山五郎、松村祐志、山田晃正、田中 宏、中森正二、有本 明、藤川正博、藤島弘光、山本隆嗣、豊川秀吉、河田則文、川村悦史、丸橋 繁、菅原寧彦、若狭朋子、富丸慶人、永野浩昭、加地政秀、祝迫恵子、桑江優子、大澤政彦、上原新一郎、佐藤恭