

子, 林 朝茂の各先生に深謝申し上げます。

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* 2013; 70: 508—510
- 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* (in press)
- 4) 圓藤吟史, 河田則文, 久保正二, ほか. 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://mhlwgrants.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* (in press)
- 6) Ikeda A, Miyashiro I, Nakayama T, et al. Descriptive epidemiology of bile duct carcinoma in Osaka. *Jpn J Clin Oncol* 2013; 43: 1150—1155
- 7) 久保正二, 竹村茂一, 坂田親治, ほか. 印刷労働者における胆管癌多発事例: 新たな職業癌. *日消誌* (印刷中)
- 8) 圓藤吟史, 久保正二. 職業性胆管癌の解明と対策. *産業医学レビュー* 2014 ; 26 : 201—209
- 9) Khan SA, Toledano MB, Taylor-Robinson SD. Epidemiology, risk factors, and pathogenesis of cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2008; 10: 77—82
- 10) Burak K, Angulo P, Pasha TM, et al. Incidence and risk factors for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 523—526
- 11) Kubo S, Kinoshita H, Hirohashi K, et al. Hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma. *World J Surg* 1995; 19: 637—641
- 12) 大屋敏秀, 田妻 進, 菅野啓司, ほか. 肝内結石症診療の現状と問題点. *胆道* 2013 ; 27 : 788—794
- 13) Yamamoto S, Kubo S, Hai S, et al. Hepatitis C virus infection as a likely etiology of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Sci* 2004; 95: 592—595
- 14) Shaib YH, El-Serag HB, Davila JA, et al. Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a case-control study. *Gastroenterology* 2005; 128: 620—626
- 15) Tyson GL, El-Serag HB. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2011; 54: 173—184
- 16) 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>
- 17) 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* doi: 10.1136/oemed-2013-101500
- 18) 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. http://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev03/03files_e.html
- 19) 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
- 20) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH®). 2012 TLVs® and BEIs®. Cincinnati: ACGIH, 2012. (ISBN 978-1-607260-48-6)
- 21) 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* 2006; 44: 350—358
- 22) IARC monographs on the evaluation of carcinogen risks to humans volume 71, Re-evaluation of some organic chemical, hydrazine, and hydrogen peroxide. 1999
- 23) 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—9
- 24) 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* 1986; 306: 1—208

- 25) 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* 1984; 4: 30—47
- 26) 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* 1986; 263: 1—182
- 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
- 29) Lanes SF, Rothman KJ, Dreyer NA, et al. Mortality update of cellulose fiber production workers. *Scan J Work Environ Health* 1993; 19: 426—428
- 30) 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* 1998; 30: 1270—1272

Outbreak of cholangiocarcinoma developing in printing company workers: new occupational disease

Shoji Kubo¹⁾, Shigekazu Takemura¹⁾, Chikaharu Sakata¹⁾,
Shogo Tanaka¹⁾, Yasuni Nakanuma²⁾, Ginji Endo³⁾

An outbreak of cholangiocarcinoma occurred among young adult workers in the offset color proof-printing department at a printing company in Japan. They were exposed to chemicals, including dichloromethane and 1,2-dichloropropane. The measurement of liver function tests and tumor markers, and ultrasonography was useful to detect the cholangiocarcinoma in a regular health examination. Dilated intrahepatic bile ducts without tumor-induced obstruction as well as a space-occupying lesion, bile duct stenosis, and dilatation of bile duct due to main tumor were observed in diagnostic imaging. The cholangiocarcinomas arose from the large bile ducts. The precancerous or early cancerous lesions, such as biliary intraepithelial neoplasia and intraductal papillary neoplasm of the bile ducts, as well as non-specific bile duct injuries, such as fibrosis, were observed in various sites of the bile ducts. The cholangiocarcinoma are now recognized as a new occupational disease.

JJBA 2014; 28: 763—771

¹⁾ Department of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Osaka City University Graduate School of Medicine (Osaka)

²⁾ Department of Human Pathology, Kanazawa University Graduate School of Medicine (Kanazawa)

³⁾ Department of Preventive Medicine and Environmental Health, Osaka City University Graduate School of Medicine (Osaka)

Key Words: cholangiocarcinoma, printing company, organic solvent, biliary intraepithelial neoplasia, intraductal papillary neoplasm of the bile duct

職業的暴露(印刷業)による胆管・胆道癌の特徴： 病理所見および発癌メカニズムを中心に

中 沼 安 二^{*1} 角 田 優 子^{*1} 佐 藤 保 則^{*2} 久 保 正 二^{*3}

索引用語：職業性胆管癌，ジクロロプロパン，ジクロロメタン，胆管内乳頭状腫瘍，印刷所



はじめに

胆管癌は、比較的稀な疾患で、高齢者に多くみられる。胆管癌のリスク因子として、慢性胆道障害、特に原発性硬化性胆管炎(PSC)や肝内結石症などの慢性胆管炎や膵管胆管合流異常が代表的であり、また肝内胆管癌、特に腫瘤形成型ではC型あるいはB型関連の肝硬変がリスク疾患として知られている¹⁾。最近、大阪の某印刷所のオフセット校正印刷部門の従業員で、塩素系有機溶剤である1,2-ジクロロプロパン1,2-dichloropropane (DCP)とジクロロメタンdichloromethane (DCM)に長時間高濃度暴露をうけた印刷労働者において胆管癌が多発していたことが報告された^{2,3)}。いずれも50歳以前の発症であり、DCPとDCM暴露に関連した労務災害の可能性が強く示唆されている。

ここでは、最近発表された、大阪の某印刷事業所での多発胆管癌に関する論文^{2,3)}をもとに、これら症例の臨床病理学的な特徴を述べる。

なお、臨床的特徴に関しては、すでにかくつかの総説論文として解説されている^{4,5)}ので、本稿では病理所見を中心に述べ、また発癌への関与が推定されているDPCとDCMの胆管癌発癌機序に関しても述べる。



公的機関による認定

2013年3月に、本件について厚生労働省による“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がん発症との因果関係について—大阪印刷事業場の症例からの検討—”が発表された。そして、胆管癌は、DCM、DPCに長時間、高濃度暴露することにより発症しう

Yasuni NAKANUMA *et al*: Characteristics of cholangiocarcinoma exposed to occupational printing material(s): Pathological features and carcinogenesis

^{*1} 静岡県立がんセンター病理診断科 [〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪 1007]

^{*2} 金沢大学医学系研究科形態機能病理学

^{*3} 大阪市立大学医学系研究科肝胆膵外科

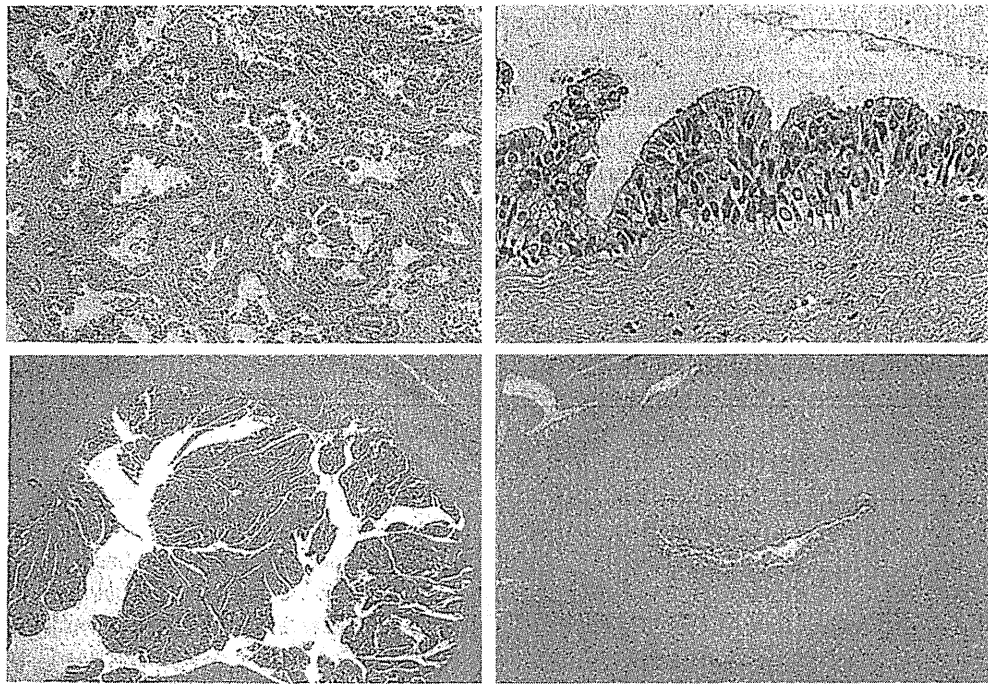


図1 a: 高分化型の乳頭管状腺癌, HE染色. b: Biliary intraepithelial neoplasm (BilIN), HE染色. c: Intraductal papillary neoplasm (IPNB), HE染色. d: 非腫瘍部胆管で, 周囲に高度の線維化があり, 上皮に障害像をみる. HE染色.

ると医学的に推定でき, 本事業場で発生した胆管癌は, DCM, DCPに長期間, 高濃度暴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⁷⁾. また, 今年7月, IARC (国際がん研究機関)は, 大阪を含めたわが国での胆管癌多発の事例と発表論文をもとに, 1,2-DCPをgroup 1 (ヒトに対する発癌性のある物質)と認定し, 胆管癌を発生させるとした. またDCMはgroup 2A (おそらくヒトに対して発癌性のある物質)として認定した⁸⁾.

3 印刷労働者における胆管癌多発例での臨床病理学的特徴

1. 臨床的特徴

大阪の某印刷場オフセット校正印刷部門で, 17例の胆管癌の発生が報告され(当時の従業員111名), 診断時年齢25~45歳(中央

値36歳)であり, 全例が男性であった²⁻⁶⁾. これらの症例はいずれも, 塩素系有機溶剤に6年1カ月~16年1カ月(中央値9年7カ月)間, 高濃度で暴露しており, さらに退職6年, 9年7カ月後にも, 胆管癌と診断された症例があった. 17例中5例では, 腹痛や黄疸などの症状が認められ, 11例で検診時の臨床検査値異常や肝腫瘤像が指摘されている. いずれも, 肝内結石症, PSC, 膵管胆管合流異常などの胆管癌, 胆道癌のリスク因子はなく, HBs抗原やHCV抗体は陰性であった.

2. 胆管癌の病理

1) 病理形態

画像や外科切除材料を考慮すると, 17例は腫瘤形成型肝内胆管癌, 胆管内発育型肝内胆管癌, 乳頭型肝外胆管癌のいずれかに分類され, 17例全例で, 原発部位は総肝管から肝内第三次分枝までの比較的大型の胆管が原

発部位と考えられた²⁴⁾。病理組織像の検索し得た16例では、いずれも浸潤性の管状腺癌がみられた(図1a)。さらに下述するように前癌病変あるいは前浸潤性の病変が同時に認められ、これらの病変が先行した可能性が高い。

2) 前癌病変, 前浸潤性病変: BiIIN/IPNB
慢性胆管障害に発生する胆管癌症例では、胆管内乳頭状腫瘍intraductal papillary neoplasm (IPNB)および平坦型の異型病変である胆管上皮内異型病変intraepithelial biliary neoplasm (BiIIN)の2種類の前癌病変, 前浸潤性病変が知られている¹⁾。今回の検討で、8例の手術症例の検索を行ったが、全例で肝内大型胆管でBiIIN-2/3が認められた(図1b)。また、胆管周囲付属腺にもBiIIN-2/3病変が認められた。また、大型胆管を観察し得た7例において、胆管内にIPNBが認められ(図1c)、明らかにIPNBからの浸潤性病変も認められた。一般の胆管癌あるいは肝内結石症に合併する胆管癌例に比べ、IPNBが高率にみられたことが、特徴の1つと考えられる。

今回の、印刷場に多発した胆管癌は、これらの先行病変を経過した多段階発癌過程を経ることが示唆された。

3. 背景病変としての慢性胆管障害

大阪の某印刷場に多発した胆管癌症例の17例中5例で、主腫瘍とは無関係な限局性胆管拡張像がみられ、これらの像はPSCに類似していた⁴⁾。肝内の大型胆管を観察し得た症例では、高率に胆管周囲線維化および胆管上皮障害像がみられた(図1d)。この像は、肝門部胆管癌、肝外胆管癌症例にみられる肝側の二次的な胆管障害の程度を超えたものと理解された。そして、胆管癌発生以前から、すでに画像で胆管障害像がみられるので⁹⁾、原因と推定されている塩素系有機溶剤による

胆道障害の可能性があり、これが胆管癌発生に先行した可能性がある。

なお、肝実質には、二次的な障害である胆汁うっ滞や非特異的な線維化がみられたが、肝硬変や慢性肝実質障害はみられなかった。また、小葉間胆管や細胆管などの肝内小型胆管には著変はみられなかった。

4. ジクロロメタン(DCM), ジクロロプロパン(DCP)がなぜ胆管癌発生に関連するのか

1. DCMおよびDCPの代謝経路

DCMの代謝はcytochrome P450 (CYP) 2E1 (CYP2E1)経路およびtheta-class glutathione S-transferase (GST) T1-1 (GST T1-1)経路により、主に肝実質細胞である肝細胞で行われる¹⁰⁻¹²⁾。まず、CYP2E1経路が利用され、CYP経路が飽和するような高濃度の暴露の条件下で、初めてGST T1-1経路が活性化し、DCMが代謝される。CYP2E1経路では、発癌性のある中間代謝産物は産生されないが、GST T1-1代謝過程では、反応性の高い中間代謝産物であるホルムアルデヒドとS-クロロメチルグルタチオンが産生され、これらが遺伝子障害あるいは発癌に関連するとされ(図2)、GST T1-1が発癌に関連するとされている。

一方、DPCの代謝に関しては、酸化代謝やCYP2E1経路を介した代謝が関与することが知られており¹³⁾、DPCの代謝においても、DCMと同じくGST T1-1経路の関与が推定されている。しかし、代謝経路の詳細は必ずしも明らかでない。

2. 胆管癌発生の推定機序

1) なぜ、胆管癌の多発なのか

大阪の某印刷場でのDCM, DPCへの高濃度、長期間暴露で、胆管癌が多発したと考え

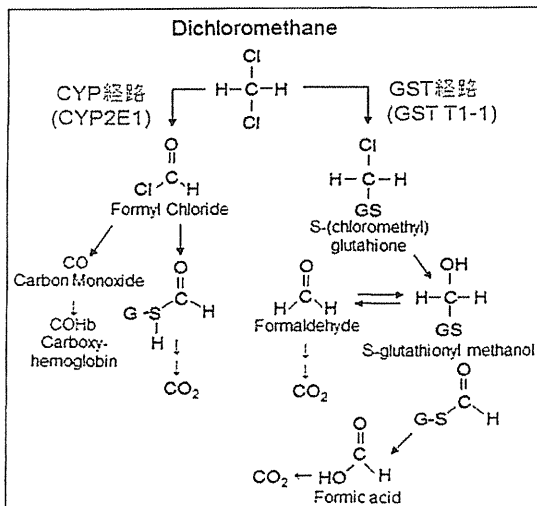


図2 Dichloromethan ジクロロメタンの代謝経路。CYPとGST T-1の代謝経路がある。GST T1-1代謝過程で、反応性の高い中間代謝産物であるホルムアルデヒドとS-クロロメチルグルタチオンが産生される。

られているが、肝細胞癌やその他の悪性腫瘍の多発は知られていない。上述ごとく、DCM、DCPを代謝する酵素であるCYP2E1やGST T1-1と胆管癌多発との関連性は不明である。もし、肝細胞で代謝される過程で発生した、反応性の高い中間代謝産物であるホルムアルデヒドとS-クロロメチルグルタチオンが胆汁中に排泄されると仮定しても、これらの物質を高濃度を含むであろう胆汁に最初に暴露する肝細胞、細胆管や肝内小型胆管に著明な障害がなく、むしろ上述のごとく、肝内大型胆管に高度の障害が出現している。また末梢型の肝内胆管癌の発生も、今回の多発例の特徴としては知られておらず、むしろ肝門部や肝内大型胆管での癌化が目立つ。したがって、DPCおよびDCMが肝細胞で代謝されるとすると、なぜこれが胆管癌多発に関連するのか説明できなかった。

2) 肝・胆道系 (肝細胞および胆道上皮) でのCYP2E1, GST T1-1の発現

従来、肝でのCYP2E1, GST T1-1は、主に肝細胞での研究が主体であり、胆管系の検討はほとんどなされていなかった。そこで、われわれは免疫組織化学的な方法で、CYP2E1経路, GST T1-1経路に関連する酵素の発現をヒト組織(正常および胆管癌)、ラット組織、マウス組織で検討した¹³⁾。

その結果、CYP2E1は、ヒト、ラット、マウスの肝細胞でコンスタントに発現し、胆道系では、胆管周囲付属腺と胆嚢上皮にわずかな発現がみられたが、肝内外の胆管上皮には発現がみられなかった(図3a, b)。また、大阪印刷所の胆管癌症例の胆管異型上皮であるBillinや胆管癌にも、CYP2E1の発現がみられなかった。

一方、GST T1-1の発現は、ヒト、ラット、マウスの肝細胞および肝内外の胆管上皮で明瞭な発現がみられ、胆管周囲付属腺にも発現がみられた(図3c, d)。ヒトとマウスでは、胆嚢上皮にも発現がみられた。また、大阪の某印刷所の胆管癌症例の胆管異型上皮であるBillinや胆管癌にも発現がみられた。

3)胆管系は肝動脈血で支配されている

胆管上皮は、特異的に胆汁に接しており、当初、胆汁中にGST T1-1代謝に関連する発癌物質が流れ、胆管癌が発生すると考えられていた。しかし、上述のごとく、肝細胞には豊富なCYP2E1の発現の発現があり、DCMやDPCは、まずは肝細胞でCYP経路で十分に代謝され、過飽和となった後で、ようやくGST T1-1代謝が作動すると思われる。さらに、胆管障害像や胆管癌の発生が、主に肝門部や肝内大型胆管を巻き込むことから、胆汁を介した胆管上皮の発がん物質への暴露は、考えにくいと考えられる。

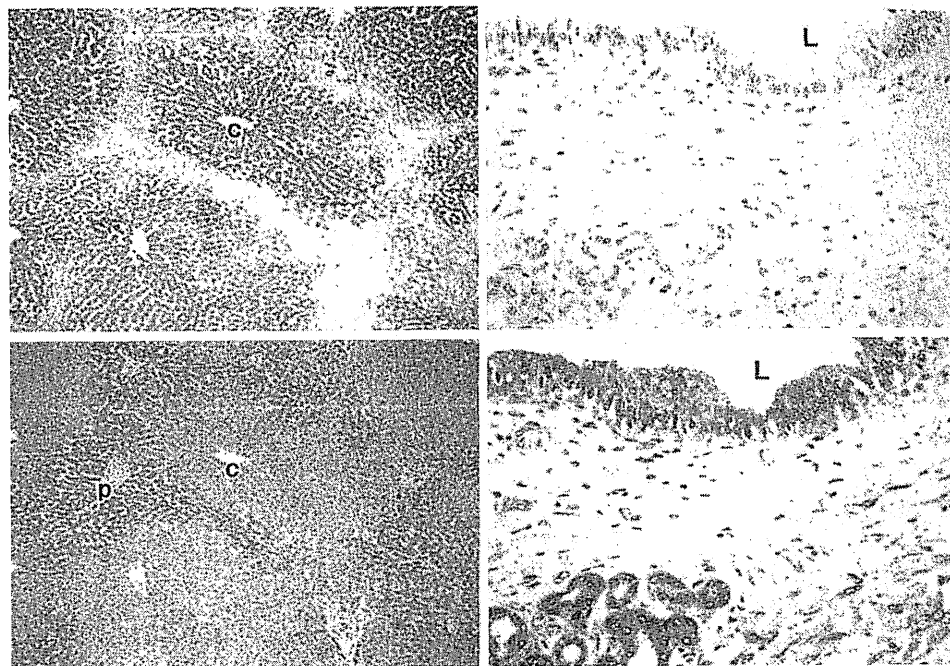


図3 a: CYP2E1の発現が、小葉中心部および中間帯の肝細胞にみられる。CYP2E1の免疫染色。 b: 肝内大型胆管の被覆上皮および付属腺に、CYP2E1の発現がみられない。CYP2E1の免疫染色。 c: 小葉周辺部の肝細胞にGST T-1の発現をみる。GST T-1の免疫染色。 d: 肝内大型胆管および付属腺にGST T-1の発現をみる。GST T-1の免疫染色。(c: 中心静脈, p: 門脈域, L: 胆管内腔)。

胆管は、肝動脈に由来する胆管周囲血管叢で栄養されている¹⁴⁾。肺で吸引されたDPCやDCMは、肺循環系から心臓に至り、そこから動脈を介して全身に散布されると思われる。胆管系、特に肝門部胆管や肝内大型胆管は、高濃度のDPCやDCMに最初に暴露すると思われる、次第に希釈され、肝内小型胆管、そして肝細胞に達すると思われる。上述のごとく、胆管系にはCYP2E1の発現はなくGST T1-1が分布しているので、肝門部胆管や肝内大型胆管が、高濃度で流入してきたDPCやDCMに暴露し、ここに局在するGST T1-1が発癌性や遺伝子障害作用のある中間代謝産物が形成され、胆管癌の発生に深く関連したと思われる。

4) DNA障害像

γ -H2AXは、DNA障害を示唆する所見と

して知られている¹⁵⁾。今回、 γ -H2AXの免疫染色を行ったが、大阪の某印刷場での胆管癌症例のBillNおよびIPNB、および非腫瘍性の障害胆管上皮で、高率に γ -H2AXの発現が認められた(図4a, b)。一方、肝内結石症での障害胆管やBillN病変では発現がみられなかった(図4c, d)。このことから、大阪の某印刷場で発生した症例では、発癌に先行して、DNA障害が高率、広汎に発生し、発癌に関連していることと考えられ、上記仮説を支持するものである。このことは、印刷場を退職してから6年あるいは9年後の従業員に胆管癌が発生しているが、すでにDNA障害が発生しているため、DCPあるいはDCMに暴露中でなくても、癌化のプロセスが進展し、発癌に至ったと推定され、興味深い。

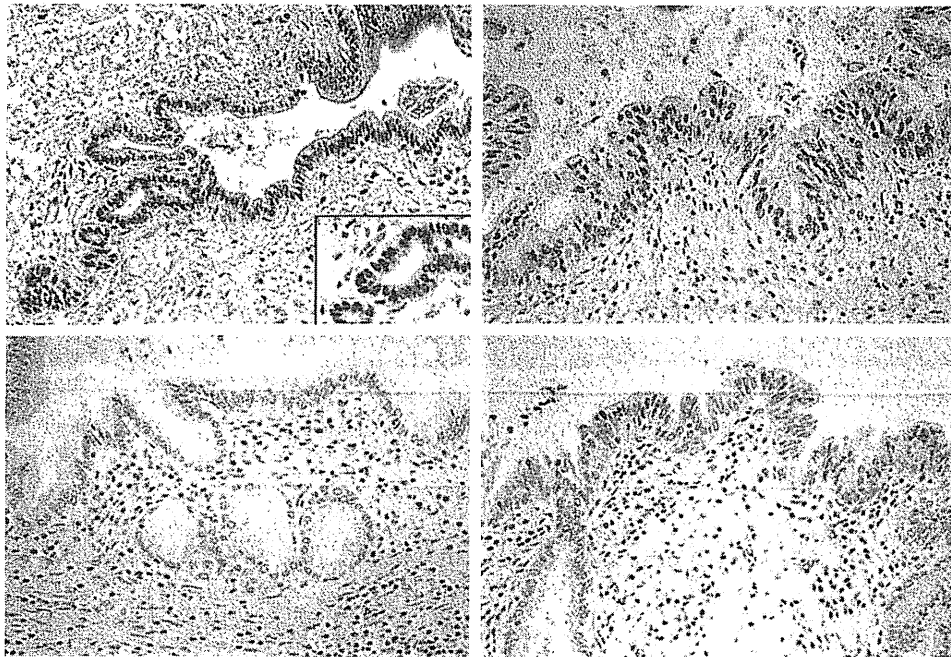


図4 γ -H2AXの発現. a:大阪印刷場症例で、肝内大型胆管に γ -H2AXの発現をみる. b:大阪印刷場の症例で、BillIN病変に γ -H2AXの発現をみる. c:肝内結石症(対照)の障害胆管には、 γ -H2AXの発現をみない. d:肝内結石症(対照)のBillIN病変の一部に γ -H2AXの発現をみる. いずれも γ -H2AXの免疫染色.

5) 癌関連遺伝子産物の発現

癌抑制遺伝子産物p53の発現が、大阪印刷場の胆管癌の早期の段階からすでに認められた。p53は、通常型胆管癌の発生においては、後期の段階で出現することが知られており¹⁵⁾、今回の印刷所に多発した癌では、早期の段階でp53の遺伝子異常が発生し、通常の胆管癌の発癌機序とは異なる可能性が示唆される¹³⁾。

5 おわりに

大阪の某印刷事業場に多発した胆管癌の病理像を解説し、その発癌機序に関して述べた。塩素系有機溶剤であるDPCおよびDCMへの長期間暴露が原因となっている可能性があり、胆管上皮にはこれらの物質の代謝に関連するGST T1-1触媒経路が発現しており、動

脈血を介して肝へ運ばれてきたDPCおよびDCMが胆管で代謝され、持続する胆管上皮障害が発生し、発癌に関連する可能性が考えられた。今年、IARCはこれらの物質を発癌物質あるいは発癌の可能性の高い物質として認め、国際的な警告が発せられたことは、意義深い。

文 献

- 1) Nakanuma Y, Curabo MP, Franceschi S et al : Intrahepatic cholangiocarcinoma. In: WHO Classification of Tumours of the Digestive System; World Health Organization of Tumours (4th edition, eds. FT Bosman, F Carneiro, RH Hruban, ND Theise). IARC, Lyon, 2010, pp217-224
- 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 21 : 479-488, 2014

- 3) 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
- 4) 久保正二, 竹村茂一, 坂田親治, 他 : 印刷労働者における胆管癌多発事例 : 新たな職業癌. *日本消化器病学会雑誌* 111 : 50-59, 2014
- 5) 久保正二, 竹村茂一, 坂田親治, 他 : 新たな職業癌 印刷労働者にみられた胆管癌. *癌と化学療法* 40 : 1451-1454, 2013
- 6) 熊谷信二 : 印刷労働者に発生した胆管がん. *日本臨床* 72 : 306-309, 2014
- 7) 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
- 8) Benbrahim-Tallaa L, Lauby-Secretan B, Loomis D et al : Carcinogenicity of perfluorooctanoic acid, tetrafluoroethylene, dichloromethane, 1,2-dichloropropane, and 1,3-propane sultone. *Lancet Oncol*, 2014 (in press)
- 9) Kubo S, Takemura S, Sakata C et al : Changes in Laboratory Test Results and Diagnostic Imaging Presentation before the Detection of Occupational Cholangiocarcinoma. *J Occup Health*, 2014 [Epub ahead of print]
- 10) 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
- 11) Mainwaring GW, Williams SM, Foster JR et al : The distribution of theta-class glutathione S-transferases in the liver and lung of mouse, rat and human. *Biochem J* 318 : 297-303, 1996
- 12) Quondamatteo F, Schulz TG, Bunzel N et al : Immunohistochemical localization of glutathione S-transferase-T1 in murine kidney, liver, and lung. *Histochem Cell Biol* 110 : 417-423, 1998
- 13) Sato Y, Kubo S, Takemura S et al : Different carcinogenic process in cholangiocarcinoma cases epidemically developing among workers of a printing company in Japan. *Int J Exp Clin Pathol* 15 : 4745-4754, 2014
- 14) Kono N, Nakanuma Y : Ultrastructural and immunohistochemical studies of the intrahepatic peribiliary capillary plexus in normal livers and extrahepatic biliary obstruction in human beings. *Hepatology* 15 : 411-418, 1992
- 15) Nakanishi Y, Zen Y, Kondo S et al : Expression of cell cycle-related molecules in biliary premalignant lesions: biliary intraepithelial neoplasia and biliary intraductal papillary neoplasm. *Hum Pathol* 39 : 1153-1161, 2008

* * *

<症例報告>

印刷会社勤務歴を有する肝内胆管癌の 1 例

虻江 誠¹⁾ 鈴木 雅貴¹⁾ 塚本 啓祐¹⁾ 青木 優²⁾ 久保 正二³⁾

要旨：印刷会社勤務での有機溶剤曝露歴を有する肝内胆管癌の一例を経験した。症例は 37 歳男性で、20 年間の勤務歴を有していた。肝機能障害を主訴に前医を受診し、肝内胆管癌の診断となり当院へ紹介された。S5, S3, S8 に多発する腫瘍と肝門部および傍大動脈リンパ節転移を伴っており、化学療法を施行した。印刷労働者にみられた胆管癌については、前癌病変が広範囲にみられる等、通常の肝内胆管癌とは異なる特徴を有している可能性があり、その特徴を明らかにしていくことは、その社会的背景からも非常に重要である。今回、病因、特徴、治療法について文献的考察を加え検討したので報告する。

索引用語：印刷会社 胆管癌 1,2 ジクロロプロパン

はじめに

平成 24 年、大阪府内の印刷事業場で胆管癌を発症した複数の労働者からの労災請求事案を契機として、印刷従事と胆管癌との関係が注目された¹⁾²⁾。その後の検討にて洗浄剤に含有する 1,2 ジクロロプロパン(DCP)あるいはジクロロメタン(DCM)が胆管癌の発症要因となる可能性が指摘された³⁾。今回、我々は印刷事業場に勤務歴を有し、DCP に長期間曝露していた肝内胆管癌の 1 例を経験したので報告する。

症 例

症 例：37 歳，男性。

主 訴：肝機能障害。

既往歴：特記すべき所見なし。

職 歴：印刷事業場に約 20 年間勤務（表 1）。

現病歴：平成 23 年 11 月、検診で肝機能障害を指摘されていたこと、また同僚が胆管癌を発症したことで心配になり、前医（日本大学医学部附属板橋病院）を受診した。前医での精査の結果、多発肝内胆管癌、リンパ節転移と診断され、地元での治療を希望し、当院紹介となった。

来院時現症：特記すべき所見なし。

血液検査所見：肝胆道系酵素上昇および高 CA19-9 血症を認めた。HBs 抗原と HCV 抗体は陰性であった（表 2）。

腹部 CT 検査：単純では、肝 S5 に 3.5cm 大、S8 に 3cm 大、S3 に 2cm 大の境界不明瞭な低吸収域を示す腫瘍性病変を認めた。造影の動脈相で腫瘍辺縁が造影され、内部は造影不良を示し、周囲肝実質との境界は明瞭であった。肝 S5 の腫瘍は門脈相で内部不均一に造影効果を認め、明らかな門脈右枝への浸潤を認めた（図 1）。また右前後区域胆管および B3 の胆管枝に拡張を認めた。肝門部および傍大動脈リンパ節の腫大を認めた。

腹部 MRI 検査：肝 S5, S8, S3 の腫瘍は、すべて T1 強調像で境界明瞭で比較的均一な低信号、T2 強調像で高信号を呈していた。造影にて腫瘍辺縁は軽度造影され、S5 と S3 の腫瘍では内部も不均一に造影された。MRCP では、腫瘍部に一致して左 B3 と右肝管(Br)および右前後区域胆管に狭窄を認め、その末梢胆管の拡張を認めた（図 2）。

ERCP 所見（図 3）：Br および B3 に狭窄を認め、狭窄部の末梢胆管に軽度拡張を認めた。膵・胆管合流異常は認めなかった。

組織学的所見（図 4）：Br の狭窄部より経乳頭的胆管ブラシ擦過細胞診および経乳頭的胆管生検を施行した。ブラシ擦過細胞診では、class III の診断であったが、重積性を呈する異型細胞集塊を認め、adenocarcinoma を否定できない所見であった。胆管生検では、乳頭状増殖を示す adenocarcinoma の組織診断であった。

¹⁾ 宮城県立がんセンター消化器科

²⁾ 日本大学消化器外科

³⁾ 大阪市立大学大学院肝胆膵外科学

受付日：平成 26 年 1 月 14 日

採用日：平成 26 年 1 月 27 日

表1 職歴 (本人調書による).

高校卒業後, 宮城県 T 市の印刷会社 (本社東京) に約 20 年間勤務し, 下記担当した.
①入社~4年目 (約4年間): オフセット印刷 (平版) (この課程のみ, もう一人宮城発症の同僚と一緒に同じ部屋で働いていた.)
②4~12年目 (約8年間): 巻き取り印刷: シール印刷機, 凸版輪転機など
③13~20年目 (約8年間): ビジネスホーム機, オフセット輪転機など

表2 血液検査所見.

Peripheral blood		γ -GTP	661 IU/l
WBC	7700 / μ l	CHE	312 IU/l
RBC	4.50×10^6 / μ l	NH ₃	54 μ g/dl
Hb	14.9 g/dl	BUN	10 mg/dl
Ht	43.3 %	CRE	0.85 mg/dl
Plt	25.6×10^4 / μ l	Na	141 MMOL/L
		K	4.5 MMOL/L
Coagulation		Cl	102 MMOL/L
PT	10.9 S	CRP	0.4 mg/dl
%PT	128.2 %	GLU	95 mg/dl
Biochemistry		Tumor marker	
TP	7.2 g/dl	CEA	3.9 ng/ml
Alb	4.2 g/dl	CA19-9	3795 U/ml
LDH	250 IU/l	AFP	5 ng/ml
AST	83 IU/l	PIVKA	23 AU/ml
ALT	211 IU/l	HBsAg	(-)
ALP	1234 IU/l	HCVAb	(-)
T-Bil	0.96 mg/dl		

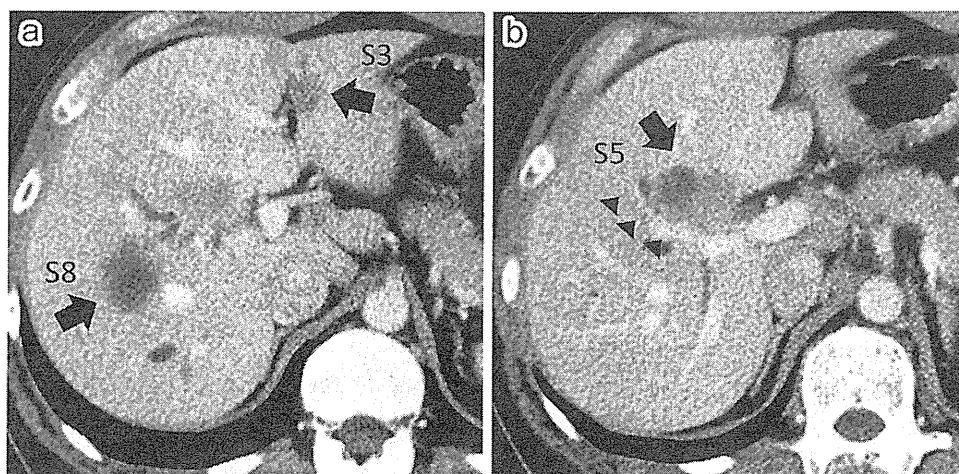


図1 腹部造影 CT 検査 (門脈相)

a, b) 肝 S5, S8, S3 に内部不均一に造影される腫瘍性病変を認めた (矢印). b) S5 病変で門脈右枝に浸潤を認めた (矢頭).

以上より, 胆管内に乳頭状増殖を呈する adenocarcinoma で S5, S8, S3 に複数の腫瘍を認め, 多中心性に

発生した多発肝内胆管癌, あるいは S5 を原発巣として 肝内転移を伴った肝内胆管癌と診断した. 原発性肝癌

取扱い規約第 5 版では, S5 の腫瘍が大きさが 3cm を超え門脈右枝に浸潤していたこと, 肝内に 3 個の病変があること, また肝門部および傍大動脈リンパ節腫大を認めたことより, 腫瘍形成型の肝内胆管癌 cT4N1M0



図 2 腹部 MRCP 検査

腫瘍部に一致して, 左 B3 と右肝管および右前後区域胆管に狭窄を認め (点線), その末梢胆管の拡張を認めた.

stageIVB の診断であった. そのため手術は困難と判断し, 十分なインフォームドコンセントのもと化学療法を開始した.

臨床経過 (図 5): 化学療法を開始する直前に黄疸が出現したため, 最初に内視鏡的に胆管メタリックステント (Niti-S Large cell D stent, 8mm, 7cm) を留置し, その後ゲムシタビン塩酸塩 (GEM: 1000mg/m²) + シスプラチン (CDDP: 25mg/m²) の併用化学療法 (GC 療法) を開始した. 腹部 CT で一時的に S3 と S8 の腫瘍は縮小傾向がみられたが, 2013 年 5 月以降は腫瘍増大傾向となり (図 6), GC 療法 10 コース終了した時点で, RECIST 基準では progressive disease (PD) の判定であった. そのため 2 次治療として S-1 単剤療法 (120 mg/日) を選択して 4 コースを施行し, 3 次治療としては S-1 (80mg/日) に GEM (1000mg/m²) を追加した GS 療法に変更した. 2013 年 1 月, 腫瘍増大によるステント内への ingrowth および overgrowth を認めたため, 腫瘍局所コントロールおよびステント開存効果を期待してステント周囲の腫瘍に対し, 放射線照射治療を追加した. 放射線治療は 1 回 3Gy の照射で計 45Gy を分割で照射し, その間は GEM を休薬し S-1 単剤内服 (80

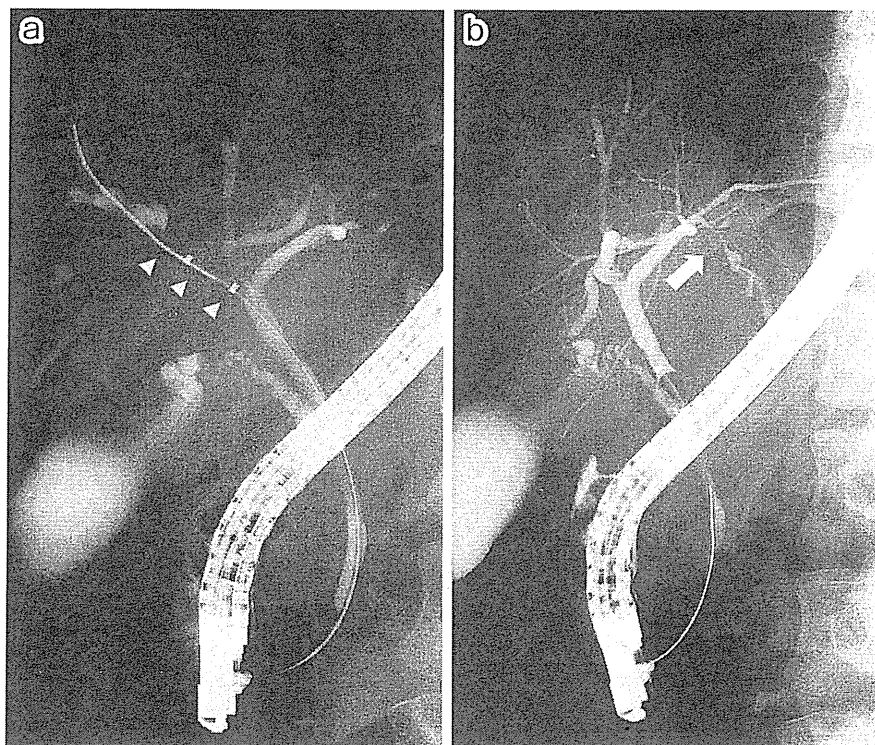


図 3 ERCP 検査

a, b) 右肝管 (矢頭) および左 B3 (矢印) に狭窄を認め, 狭窄部の末梢胆管に軽度拡張を認めた. 膵胆管合流異常は認めなかった.

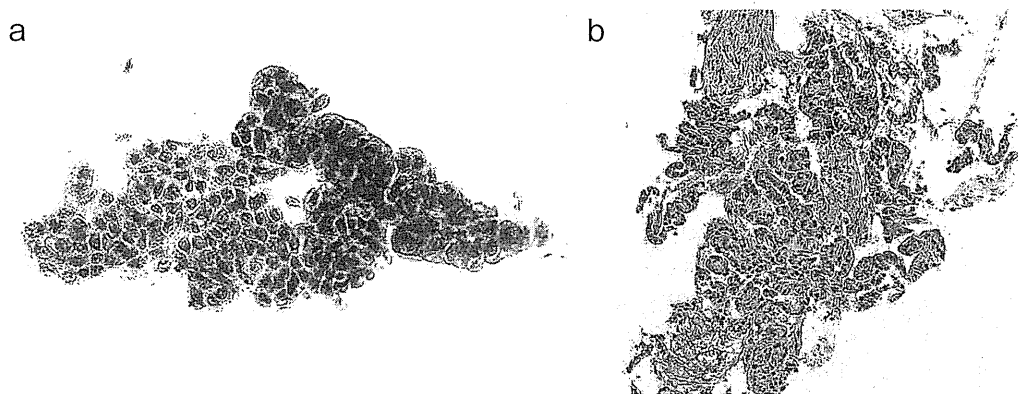


図4 組織学的所見（右肝管狭窄部）。

- a) 経乳頭的ブラシ擦過細胞診：class III.
b) 経乳頭的生検：乳頭状増殖を示す adenocarcinoma.

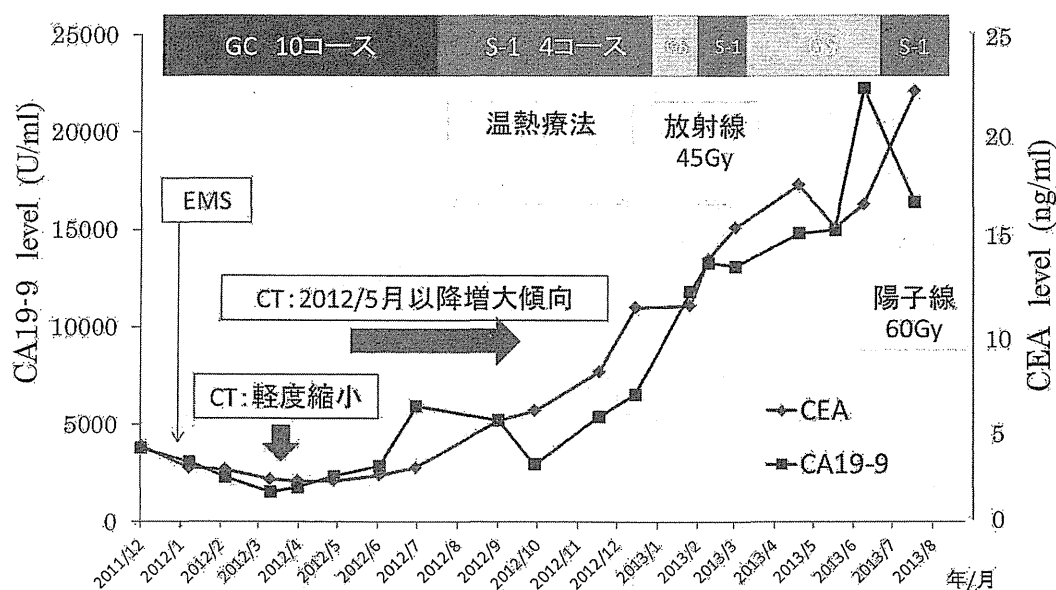


図5 臨床経過。

GC : GEM+CDDP 療法. S-1 : S-1 療法. GS : GEM+S-1 療法.
EMS : 内視鏡的メタリックステント留置術.

mg/日)のみ継続とした。放射線照射による腫瘍縮小効果は認めなかったが、肝機能障害は軽減し黄疸も軽快したため、GS療法を再開とした。GS療法の経過中にgrade3の骨髄抑制が出現したが、GEM減量調整により、継続は可能であった。計6コースまで施行したが、腫瘍はさらに増大した。その結果、患者の強い希望で陽子線治療を施行することとなり、他院へ紹介となった。紹介医において肝腫瘍全体に陽子線(計60Gy)を照射され、その間はS-1内服のみ継続としたが、十分な腫瘍縮小効果は得られなかった。現在、原発巣は更に増大し、癌性腹膜炎による結節、腹水および皮下転移が出

現した。肝機能障害も悪化傾向となったため、現在化学療法を中止とし、症状緩和療法を施行中である。

考 察

印刷事業場で印刷業務に従事する労働者が、相次いで胆管癌を発症し、社会的な問題となっている。2013年12月までに26人の申請者が労災と認定されており、その内訳はKuboら²⁾の報告した大阪17例の他に、北海道1例、青森1例、埼玉1例、愛知1例、大阪1例、福岡2例と自験例を含む宮城2例である。現在までに判明していることは、26人はすべて男性であり、北海道

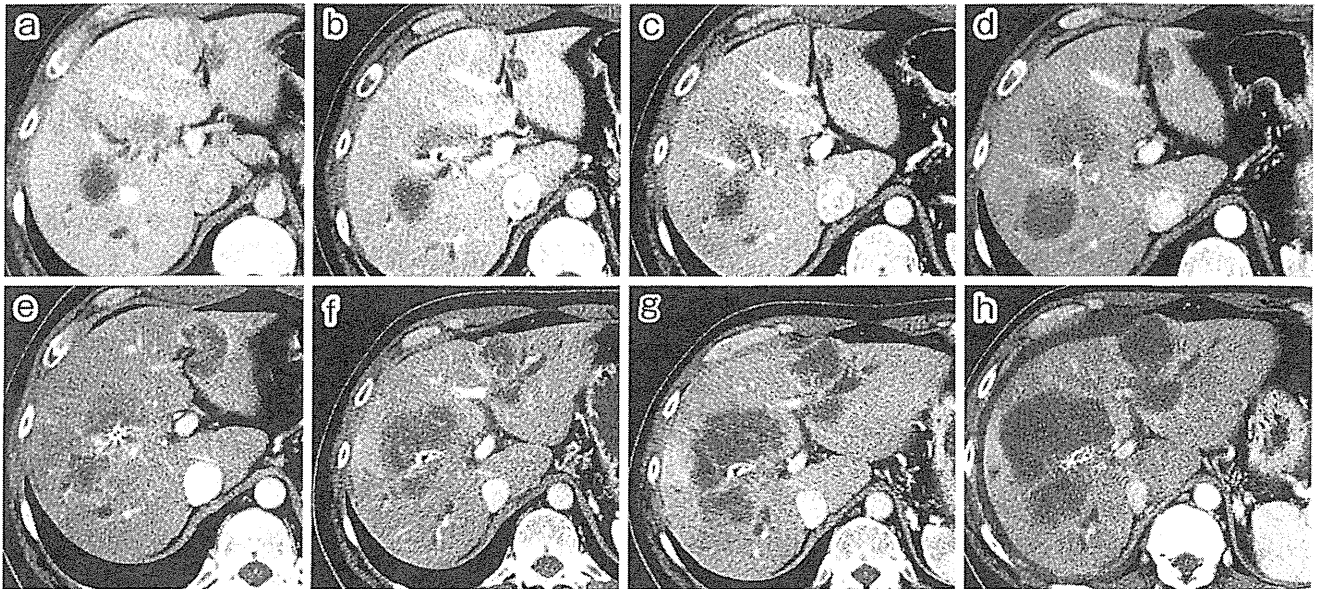


図 6 CT 経過。

- a) 2011 年 12 月. 初診時. b) 2012 年 1 月. GC 療法開始. c) 2012 年 3 月. 腫瘍やや縮小.
 d) 2012 年 7 月. S-1 へ変更. e) 2012 年 11 月. S-1 療法中. f) 2012 年 3 月. 放射線照射後.
 g) 2013 年 5 月. GS 療法中. h) 2013 年 8 月. 陽子線照射後.

の 50 代の男性を除いて、全員が 50 歳未満の若年者であるということ、また印刷業務の洗浄剤に含まれる DCP あるいは DCM を高濃度に曝露した職歴をもつことである。標準化罹患比は 1226 倍で、標準化死亡比は 633 と極めて高い値であったこと⁴⁾からも、印刷事業場で扱っていた DCP, DCM を含む有機塩素系洗浄剤が、胆管癌の極めて高い危険因子となりうる事が推定されている。DCP の発癌性に関しては、ヒトでの報告はないものの、マウスにおいて肝細胞腫瘍の発生率が有意に増加することが確認されており⁵⁾、その機序としては厚生労働省の報告³⁾および久保ら⁶⁾の報告によると、代謝経路の過程が重要と考えられている。DCP の代謝経路は、いまだ不明な事項もあり、研究報告が多く認められる DCM の機序をモデルとしてその発癌性のメカニズムが説明されている。ヒトおよび動物の DCM の代謝は、酸化代謝であるチトクローム P450(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、低濃度曝露の場合には CYP 経路での代謝経路が活性化するが、高濃度の曝露では CYP 経路が飽和状態となり、GST 経路が活性化することが推測されている³⁾。この GST 経路における代謝は、その酵素である GSTT1-1 が多く発現する胆管上皮細胞⁷⁾の核内において活発に行われ、その過程で生じる中間代謝物が DNA 損傷を引き起こすことで、発癌に関与する可能性が示

唆されており、DCP でも同様の機序が推測されている。

自験例も 37 歳の男性であり、高校卒業後より約 20 年間、長期間にわたり印刷事業場に従事し、DCP を含有する洗浄剤を頻回に使用していた。作業環境でも、適度な温度と湿度を保つために室内の換気を十分にされることはなく、作業の際にマスクを着用していなかったことから、揮発性の高い DCP に高濃度で長期間曝露されていたことが推測される。厚生労働省の報告³⁾では、胆管癌を発症した症例の最小曝露期間は 3 年 8 カ月で、最小潜伏期間は 7 年 5 カ月という結果であり、自験例の約 20 年間の長期にわたる勤務歴は、胆管癌発症に十分な曝露であったと考えられる。発症の時期に関して、自験例は 2011 年に前医を受診しているが、医療機関受診の契機は、同僚が胆管癌を発症したことで、検診で以前より肝機能異常を指摘されていたことであった。しかし実際には 2005 年の検診で、 γ -GTP が 51IU/L と軽度高値を示し、徐々に上昇を認めており、すでに慢性胆管傷害や前癌病変から胆管癌への進展過程にあったと考えられる。検診での詳細な経過をみると、最初に γ -GTP の上昇が起これ、遅れて AST, ALT の上昇を認め、その後に CA19-9 の上昇が続いていた。この経過は、今後の病因を解明していく上で、大変興味深い変化である。

大阪の印刷事業場で発生した胆管癌 17 例では、肝内

胆管癌 10 例, 肝外胆管癌 5 例, その両者 2 例で, 肝内胆管癌 12 例中 8 例が腫瘤形成型, 4 例が胆管内発育型であった²⁾. また病理学的に検討しえた全例で癌の近傍あるいは離れた部位で, 胆管上皮内あるいは胆管周囲付属腺に腫瘍性病変が認められ, 胆管内に多発する可能性があることを示唆していると報告されている. 自験例においても肝内に多発性に腫瘤を形成し, 比較的太い胆管枝に多発性に腫瘍を認めていた. DCP による胆管癌は, 通常の胆管癌と比較して太い胆管枝に好発し, 胆管粘膜全体で発癌のポテンシャルが上昇することにより, 多中心性に発生しやすい特徴を有していると考えられた. 全国追跡調査⁸⁾によると, 通常の肝内胆管癌では肝内胆管癌の肉眼分類では腫瘤形成型が 63.1% と最も多く, 胆管内に乳頭状に発育する胆管内発育型は 4.3%, あるいはその混合型の割合は 2.4% と非常に少ない. また多発例の割合は 62.1% で, そのうちの 28.6% が両葉に認めると報告されている. DCP の関連した肝内胆管癌と通常の肝内胆管癌の画像および病理所見については, 今後さらに症例を蓄積しその差異について検討していくことが必要である.

治療に関しては, 腫瘍は両葉に多発し, リンパ節転移を有していたため切除不能と判断し, 化学療法を施行した. 肝内胆管癌に対する化学療法⁹⁾については, 胆道癌に準じて施行されているのが現状で, 胆道癌診療ガイドライン¹⁰⁾上は推奨度 C1 に該当する. 近年, 胆道癌の標準治療は, 2010 年の英国でのランダム化比較第 III 相試験 (ABC-02 試験)¹¹⁾で, 生存期間中央値 (MST) について, 胆道癌全体で GEM 単独療法 8.1 カ月に対して GC 療法 11.7 カ月, 無増悪生存期間中央値 (PFS) は GEM 単独療法 5 カ月に対し, GC 療法 8 カ月で統計学的に優位に GC 療法が優れていたことから, GC 療法が推奨されており, 自験例でも 1 次治療として選択した. 自験例での治療効果は GC 療法開始後 2 コースで, S3 と S8 の腫瘍はやや縮小を認めたが, 肝門部に近く門脈浸潤を伴う S5 の病変には全く効果を認めなかった. S3, S8 の腫瘍もその後一転して増大していることから, 自験例に対する GC 療法の効果は一時的であった. 部位によって効果に若干ではあるが差があり, 腫瘍部位や血管浸潤の有無などが影響している可能性も考えられる. また 2 次治療は S-1, その後 3 次治療は GS 療法を選択したが, 自験例で明らかな縮小効果は認めなかった. 2 次治療に関しては, 現在決められた治療法はなく, 1 次治療で有効性が示されている S-1¹²⁾¹³⁾を使用した. S-1 と GS 療法に関しては, 日本臨床腫瘍研究グループ

(JCOG)によりランダム化比較第 II 相試験が実施され, MST に有意差を認めなかったものの, 1 年生存率では GS 療法 52.9% に対し, S-1 単独療法 40.0%, また PFS については, GS 療法 7.1 カ月に対して S-1 単独療法が 4.2 カ月と GS 療法で優れていたと報告されている¹⁴⁾. 今後 GS 療法と GC 療法との比較結果および他の奏効率の高い抗癌剤の出現が望まれる.

放射線治療に関しては, 切除不能胆道癌では胆管の開存性の維持および疼痛緩和ならびに局所のコントロールによる生存期間の改善を目的として施行¹⁵⁾され, 胆道癌診療ガイドライン¹⁰⁾上の推奨度は C1 である. 自験例では, 内視鏡的メタリックステント留置して約 1 年後にステント内に ingrowth と overgrowth を認めた. そのためステント周囲に局所制御目的およびステント開存延長効果を期待して放射線照射計 45Gy を施行した. 腫瘍の明らかな縮小効果はなかったが, その後に黄疸と肝機能が軽快し, GS 療法の継続が可能になったことから, ステント開存期間延長に寄与した可能性があり, 治療の選択肢の一つになると考えられた. 切除不能胆道癌に対する放射線治療に関しては, 大規模なランダム化比較試験が実現されておらずエビデンスレベルとしては低いが, Isayama ら¹⁶⁾は放射線照射群で best supportive care 群と比較し優位に生存期間およびステント開存期間も良好であったとしており, また放射線化学療法により長期生存が得られた症例報告¹⁷⁾も散見されるため, 最初に行う治療法として十分に検討する必要がある.

結 語

印刷事業場における胆道癌の発癌は, いまだ不明な点が多く, その社会的背景の重要性からも大変貴重な症例と考えられる. 今回, 印刷会社勤務歴を有する肝内胆管癌の一例を経験したため, 報告した.

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* 2013; 70: 508—510
- 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
- 3) 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~大阪印刷事業場の症例からの検討~. 2013 : 1—38
- 4) 圓藤吟史. 印刷工場で多発した胆管がん. *Medical Practice* 2014 ; 31 : 24—25
- 5) 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* 1986; 251: 1—194
- 6) 久保正二, 竹村茂一, 坂田親治. 化学物質が原因と推測される胆管癌発症とそのメカニズム. *胆と膵* 2013 ; 34 : 461—464
- 7) 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* 2002; 179: 89—97
- 8) 日本肝癌研究会追跡調査委員会. 第 18 回全国原発性肝癌追跡調査報告 (2004~2005). *肝臓* 2010 ; 51 : 460—484
- 9) 井岡達也, 片山和弘. 肝内胆管癌に対する化学療法の進歩. *日消誌* 2012 ; 109 : 1895—1901
- 10) 胆道癌診療ガイドライン作成出版委員会 編. エビデンスに基づいた胆道癌診療ガイドライン. 【第 1 版】. 東京 : 医学図書出版, 2007
- 11) Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1273—1281
- 12) Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, et al. Phase II study of S-1 in patients with advanced biliary tract cancer. *Br J Cancer* 2004; 91: 1769—1774
- 13) Fruse J, Okusaka T, Boku N, et al. S-1 monotherapy as first-line treatment in patients with advanced biliary tract cancer: a multicenter phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 62: 849—855
- 14) Morizane C, Okusaka T, Mizusawa J, et al. Randomized phase II study of gemcitabine plus S-1 versus S-1 in advanced biliary tract cancer: a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 0805). *Cancer Sci* 2013; 104: 1211—1216
- 15) 朝倉浩文, 西村哲夫. 胆道癌診療における放射線治療の役割. *胆道* 2013 ; 27 : 247—256
- 16) Isayama H, Tsujino T, Nakai Y, et al. Clinical benefit of radiation therapy and metallic stenting for unresectable hilar cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2364—2370
- 17) 小松久晃, 金沢景繁, 塚本忠司. 放射線化学療法にて長期生存を得た切除不能肝内胆管癌の 2 例. *癌と化学療法* 2012 ; 39 : 2006—2008

A case of intrahepatic cholangiocarcinoma with a printing company service history

Makoto Abue¹⁾, Masaki Suzuki¹⁾, Keisuke Tsukamoto¹⁾,
Masaru Aoki²⁾, Shoji Kubo³⁾

We reported a case of intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) with a working history about 20 years in the printing company. A 37-year-old man with a complaint of liver dysfunction, visited previous doctor, and was referred to our hospital with a diagnosis of ICC. We evaluated with unresectable because of lymph node metastasis and intrahepatic metastasis, and we started chemotherapy. Bile duct cancer with a printing company work history is a valuable case socially, it is necessary to reveal its features.

JJBA 2014; 28: 696—702

¹⁾ Department of Gastroenterology, Miyagi Cancer Center (Natori)

²⁾ Department of Digestive Surgery, Nippon University School of Medicine (Tokyo)

³⁾ Department of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Osaka City University Graduate School of Medicine (Osaka)

Key Words: printing company, cholangiocarcinoma, 1,2-dichloropropane

速 報

若年性胆管癌の疫学的特徴について
—職業性胆管癌調査の予備的解析—

金子 麗 奈 中 崎 奈都子 田 川 徹 平
大 石 千 歳 原 浩 二 金 民 日
草 柳 聡 馬 場 俊 之 小 川 正 純
佐 藤 讓¹⁾

索引用語：若年性胆管癌，職業性胆管癌

緒言：2012年に熊谷（産業医科大学）らによって大阪の印刷業者に集団発生した若年性胆管癌の報告がされた後，久保らによってその詳細が報告され¹⁾，職業性胆管癌という概念が確立された。これにともない，全国労災病院群では職業性胆管癌の疫学的特徴の解析を開始した。若年性胆管癌はきわめてまれであり，その疫学的研究はほぼ皆無であったため，解析の初段階として若年性胆管癌全体の特性を調査した。非若年性胆管癌との比較を交えて現時点での解析状況を示す。

対象と方法：1984年4月1日から2012年6月30日までの全国労災病院の入院病歴527万件のうち，胆管癌症例は7717例（職歴あり5910例），若年性胆管癌は265例（205例）であった。このうち，病歴サマリが存在し，詳細な調査が可能であった若年性胆管癌（女性46例，男性69例）と，追跡可能であった直近5年間の非若年性胆管癌（女性876例，男性1264例）で，発生部位と組織型，生活習慣病歴，嗜好歴，主な血液学的データの分布の差を検討した。若年性は50歳未満とした。両群において，発生部位，組織型，喫煙量（ブリンクマンインデックスとして計算），飲酒量の

分布で有意差を得た。ブリンクマンインデックス，飲酒量は，年齢が高くなると蓄積により上昇するため，交絡因子としてのみ考慮し，発生部位と病理組織型の分布の比較を χ^2 乗検定（JMP® Ver. 11）を用いて行った。部位については別に示す通り3段階，6段階に区分した。病理組織型まで同定された症例は，全症例がadenocarcinomaであった。大阪の印刷業者の若年者に多発した組織型はmucinous adenocarcinomaであったため，pup+muc群，tub群に分類して分布の有意差を検討した。

結果：胆管癌の発生部位について，若年性では肝内胆管癌が有意に多く，肝門部胆管癌が有意に少なかった。非若年性ではその逆であった。これは3段階でも6段階でも同様であった。病理組織型では若年性でpup+muc群の割合が有意に高かった（Table 1）。いずれも男女で有意な差は認めていない。

考案と結論：若年性胆管癌は非若年性に比べてより肝内胆管癌の頻度が高く，また，組織型ではpupやmucなどの粘液産生型の割合が多い可能性が示唆された。胆管癌の部位別頻度の検討の報

1) 独立行政法人労働者福祉機構関東労災病院消化器内科
Preliminary analysis of labour effect on genesis of cholangiocarcinoma
Rena KANEKO, Natsuko NAKAZAKI, Teppei TAGAWA, Chitose OISHI, Koji HARA, Miniru KIM,
Satoshi KUSAYANAGI, Toshiyuki BABA, Masazumi OGAWA and Yuzuru SATO¹⁾

1) Department of Gastroenterology, Kanto Rosai Hospital
Corresponding author：金子 麗奈 (s8030@nms.ac.jp)

Table 1. 若年性と非若年性における、病理組織型と発生部位の差

	若年性	非若年性
病理組織型		
adeno	24 ▽-5.291**	496 ▲5.291**
pup + muc	4 ▲5.291**	5 ▽-5.291**
発生部位 (3段階)		
肝内	48 ▲4.136**	512 ▽-4.136**
肝門部	18 ▽-2.566*	538 ▲2.566*
中下部	37 -1.511	816 1.511
発生部位 (6段階)		
肝内	48 ▲4.115**	515 ▽-4.115**
上部	0 -1.719	52 1.719
肝門部	18 ▽-2.059*	496 ▲2.059*
中部	18 -0.532	270 0.532
下部	24 -1.313	546 1.313
フアーター	2 1.037	17 -1.037

上段は症例数、下段は調整済み残差。▽有意に少ない、
▲有意に多い、* = $p < 0.05$, ** = $p < 0.01$.

告は少ないが、今回、若年性胆管癌が非若年性胆管癌と発生傾向が異なる可能性が示唆された。今回の解析からは、職業癌として若年性胆管癌を捉

える前に、若年発症の胆管癌は非若年性とは異なる特殊な胆管の炎症状態が存在する可能性も考えられる²⁾³⁾。職業性胆管癌では胆管上皮の慢性炎症が指摘されており⁴⁾、今回調査対象としたうち、現段階で部位不明であったものが255例あり、より詳細な検討が必要である。現在、この症例群に更に病職歴データと、職歴別の化学物質の曝露歴などを照会させた疫学的統計を解析中である。

本論文内容に関連する著者の利益相反

: なし

文 献

- 1) 久保正二, 竹村茂一, 坂田親治, 他: 印刷労働者における胆管癌多発事例: 新たな職業癌. 日本消化器病学会雑誌 111; 500-509: 2014
- 2) Nakanuma Y, Sasaki M, Ikeda H, et al: Pathology of peripheral intrahepatic cholangiocarcinoma with reference to tumorigenesis. *Hepatol Res* 38; 325-334: 2008
- 3) Deoliveira ML, Schulick RD, Nimura Y, et al: New staging system and a registry for perihilar cholangiocarcinoma. *Hepatology* 53; 1363-1371: 2011
- 4) 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

(論文受領, 2014年1月8日)
受理, 2014年1月31日)

職業がんのリスクとその対策

圓藤吟史*

はじめに

Pott(1775)は、煙突掃除夫に陰囊の皮膚癌が多発していることを報告するとともに、①“すす”の大量曝露があること、②長期曝露であること、③潜伏期が10年台であること、④曝露を中止しても発生する可能性があることを指摘した。この報告が、がんが発がん物質によって引き起こされることをヒトで示した最初で、しかもこの発がんの特徴は、今日でも化学発がん全般に適用できる。次いで、Volkman(1876)は、コータールによりヒトで皮膚癌が発症することを明らかにした。ヒトでの事実に基づいて、山極・市川(1915)は、ウサギの耳にコータールを長期間塗布することにより皮膚癌が発症することを実証した。これが、がんが発がん物質によって引き起こされることを実験として示した最初である。以来、数多くの化学物質、放射線、ウイルス、習慣等がヒトでの発症の事実でもって発がん因子として示されている。その多くは職業がんとして発見され、類縁物質、類縁因子を含めて動物での発がん試験で明らかにされている。それらを基に国際がん研究機関(IARC)は発がん分類を行っている¹⁾(表1)。

I. 我が国での職業がん

我が国での主な職業がんとしては、黒田・川畑(1936)が石炭熱分解によるガス発生炉作業者の肺癌を報告している。山田ら(1953)はマスタードガス製造従事者に肺癌が多発していることを明らかにした。引き継いだ大久野島毒ガス傷害研究会は、今なお対象者の健診事業は続けていて、直近の疫学論文は2011年に発表している。徳光ら(1972)は佐賀県における肺癌の

疫学を発表し亜ヒ酸によると考えられると報じた。表2に我が国での主な職業がんの報告を示した²⁾。

II. 発がん物質の評価と規制

発がん性評価は、国際機関としてはIARCが行い、政府機関等ではアメリカ環境保護庁(EPA)、欧州連合(EU)、非政府機関では米国産業衛生専門家会議(ACGIH)、ドイツ研究振興協会(DFG)、日本産業衛生学会などが行っている。

我が国での法規制では、労働安全衛生法(安衛法)、特定化学物質障害予防規則(特化則)で規制されている。ここでは我が国の法令に従い、禁止物質(表3)、許可物質(表4)、規制物質(表5)と厳しい規制順に列挙する。また、表3~5にはIARCの発がん分類を併記する。評価や規制はそれぞれの機関が行うので、IARCでの評価と我が国の法令による評価は必ずしも一致しない。

我が国で労災補償の対象として認められている職業がんは、労働基準法施行規則(労基則)別表第1の2に例示されている。それらについても表3~5に併記する。

労基則別表第1の2には、そのほかに、すす、鉍物油、タール、ピッチ、アスファルトまたはパラフィンに曝される業務による皮膚癌が記載されている。コータールは特別管理物質であるが、そのほかは混合物である。また、電離放射線に曝される業務による白血病、肺癌、皮膚癌、骨肉腫、甲状腺癌、多発性骨髄腫または非Hodgkinリンパ腫が記載されている。電離放射線は、電離放射線障害防止規則等で規制されている。

III. 禁止物質

化学物質に対する対策としては、製造禁止が最も厳しい。安衛法第55条で「労働者に重度の健康障害を

*大阪市立大学大学院医学研究科 産業医学分野

表1 国際がん研究機関(IARC)のモノグラフ1~109での発がん分類(2014)

グループ 1	ヒトに対して発がん性がある	113
グループ2A	ヒトに対しておそらく(probably)発がん性がある	66
グループ2B	ヒトに対して発がん性を示す可能性(possibly)がある	285
グループ 3	ヒトに対する発がん性については分類できない	505
グループ 4	ヒトに対しておそらく発がん性がない	1

表2 我が国での主な職業がん報告

化学物質あるいは作業	がん	発見者
石炭熱分解によるガス発生炉作業	肺癌	黒田, 川畑(1936)
アニリン色素(芳香族アミン)	膀胱癌	西村(1940)
マスタードガス製造従事者	肺癌	山田ら(1953)
石綿	肺癌	瀬良ら(1960)
染料工場でのベンジジンなどの芳香族アミン	膀胱癌	竹村, 石津(1968)
亜ヒ酸	肺癌	徳光ら(1972)
ビスクロロメチルエーテル	肺癌	坂部(1973)
塩化ビニル	肝血管肉腫	稲垣(1974)
ベンゾトリクロライド	肺癌	坂部(1976)
校正印刷作業(1,2-ジクロロプロパン?)	胆管癌	熊谷(2012)

表3 黄りんマッチを除く禁止物質

安衛法の禁止物質	IARC	労基規則表第1の2
ベンジジンおよびその塩	1	尿路系腫瘍
4-アミノジフェニルおよびその塩	1	尿路系腫瘍
石綿	1	肺癌および中皮腫
4-ニトロジフェニルおよびその塩	3	尿路系腫瘍
ビス(クロロメチル)エーテル	1	肺癌
β-ナフチルアミンおよびその塩	1	尿路系腫瘍
ベンゼンゴムのり	1	白血病

表4 許可物質(第1類物質)

安衛法の許可物質・特化則の第1類物質	IARC	労基規則表第1の2
ジクロロベンジジンおよびその塩	2B	—
α-ナフチルアミンおよびその塩	3	—
(塩素化ビフェニル(別名PCB))	1	(皮膚障害又は肝障害)
オルト-トリジンおよびその塩	2B	—
ジアニジンおよびその塩	2B	尿路系腫瘍
ベリリウムおよびその化合物	1	肺癌
ベンゾトリクロリド	2A	肺癌

生ずる物で、政令で定めるものは、製造し、輸入し、譲渡し、提供し、または使用してはならない。」と規定されている。黄りんマッチを除く7種類の禁止物質はヒトに対する発がん性が根拠となっている。

IV. 許可物質(第1類物質)

安衛法第56条で「労働者に重度の健康障害を生ず

るおそれのある物で、政令で定めるものを製造しようとする者は、…あらかじめ、厚生労働大臣の許可を受けなければならない。」と規定され、特化則の第1類物質に指定されている。塩素化ビフェニル(別名PCB)以外の第1類物質は全てヒトに対して発がんのおそれがあり特別管理物質に指定されている。PCBについては、特別管理物質に指定してなく、また労基規則表第1の2に発がん性物質として例示されてい