



大阪市立大学
OSAKA CITY UNIVERSITY

2012年3月18日
大阪市立大学医学部学舎 18階会議室

研究に関する記者レクチャー

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

大阪市立大学大学院医学研究科産業医学分野
教授 圓藤 吟史

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」 研究班

研究責任者 圓藤 吟史 大阪市立大学 大学院研究科産業医学

研究分担者 祖父江友孝 大阪大学 大学院医学系研究科社会環境医学

津熊 秀明 大阪府立成人病センター がん予防情報センター

河田 則文 大阪市立大学 大学院研究科肝胆膵病態内科学

久保 正二 大阪市立大学 大学院研究科肝胆膵外科学

河野 公一 大阪医科大学 公衆衛生学

西川 秋佳 国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター

久保田昌詞 大阪労災病院 勤労者予防医療センター

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

- 疫学手法により職業性曝露と胆管癌発症の関係を明らかにする
- 早期発見のための体制を確立する

これまでに明らかになったこと 『胆管がんの疫学』

＜方法＞大阪府がん登録データを用いて、大阪府市区町村別の罹患率を確認した

➤大阪市での罹患の地域性

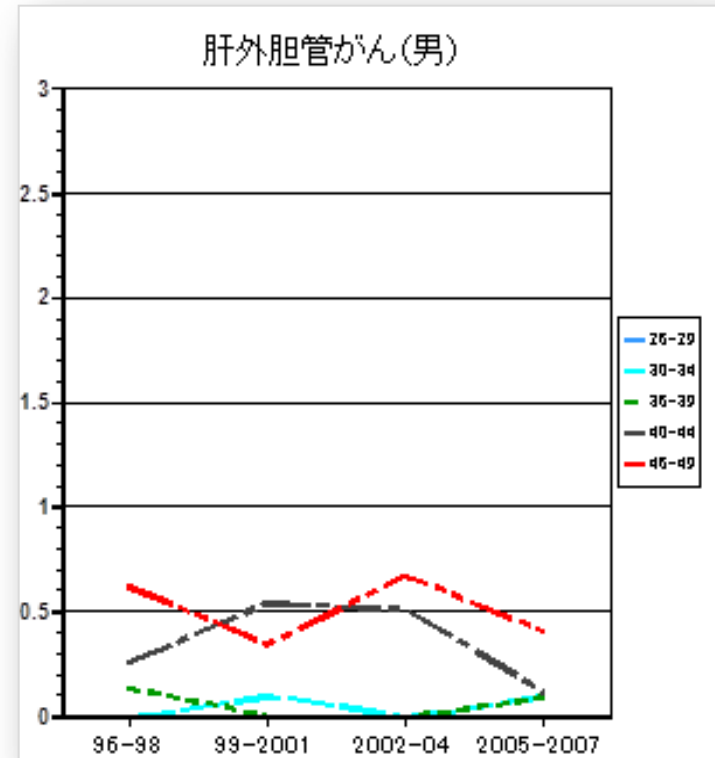
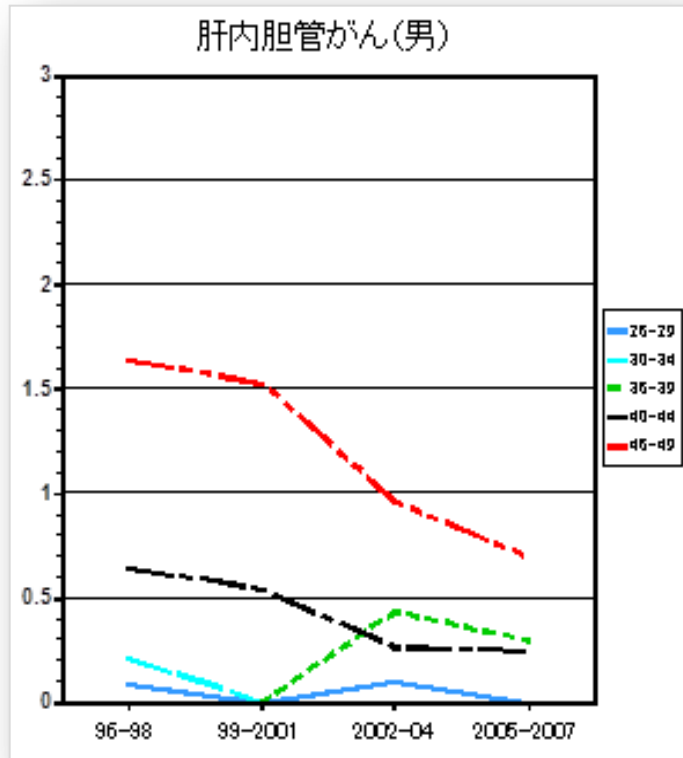
A事業場所在区の胆管がんの発症は大阪府全体と変わらない

これまでに明らかになったこと 『胆管がんの疫学』

➤大阪府下における罹患の年次推移※1

**若年者では10万人当たり1人以下の発症で、増加傾向
にない**

年齢階級別罹患率の年次推移
(大阪府 男性 人口10万対)

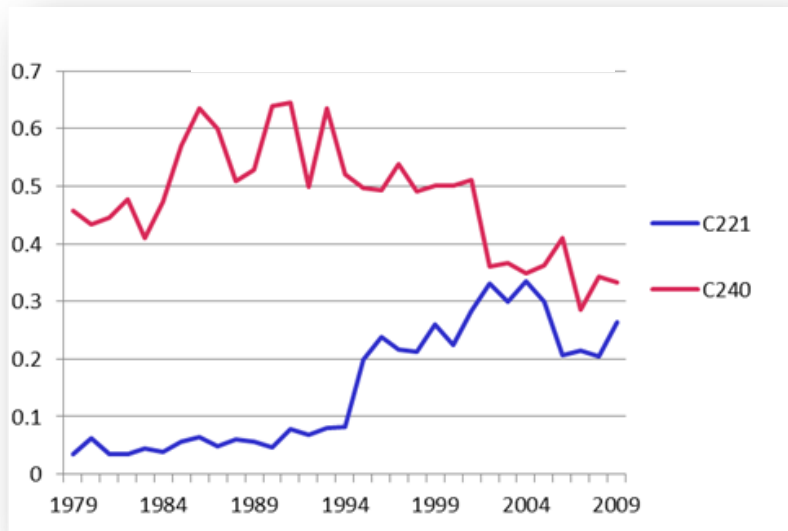


※1; 1975-2007年 大阪府がん登録データ より

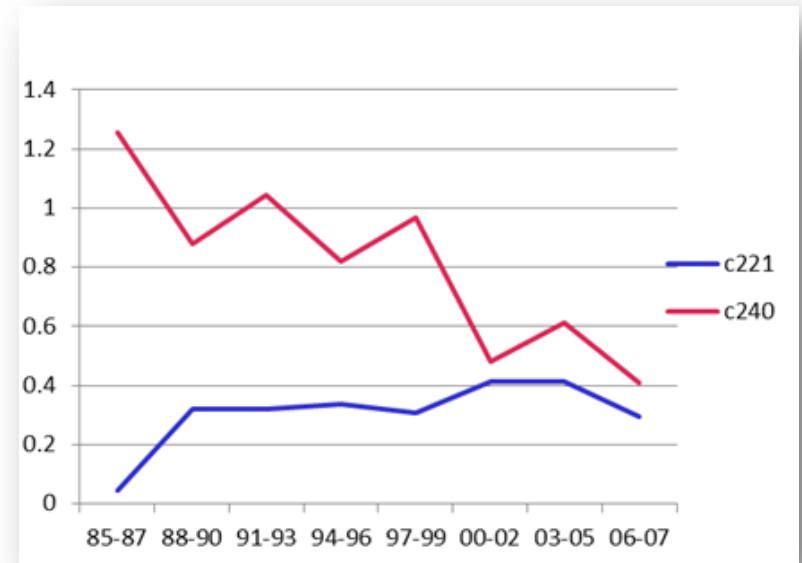
これまでに明らかになったこと 『胆管がんの疫学』

➤国内における死亡※1・罹患※2の年次推移

年齢調整死亡率の年次推移
(全国 30-49歳 男性 人口10万対)



年齢調整罹患率の年次推移
(4県 30-49歳 男性 人口10万対)



C221; 肝内胆管がん
C240; 肝外胆管がん

※1; 1985-2011年 人口動態統計 より

※2; 1985-2011年 4県(宮城・山形・福井・長崎)地域がん登録データ より

これまでに明らかになったこと

『A社における胆管がん発生状況』

大阪の校正部門での発症が明らかに高い。
少なくとも現時点の発症者は2006年以前から従事していた。
これ以前に何らかの物質の曝露があったと考えられる。

	大阪・校正部
SIR	1226
95%信頼区間	(714 – 1963)
SMR	724
95%信頼区間	(313 – 1428)

※観察期間;1985年から2012年

SIR(Standardized Incidence Ratio);標準化罹患比

対象集団において実際に観察された罹患数と、対象集団の性年齢別罹患率が
基準人口のそれと等しい場合に見込まれる罹患数との比

SMR(Standardized Mortality Ratio);標準化死亡比

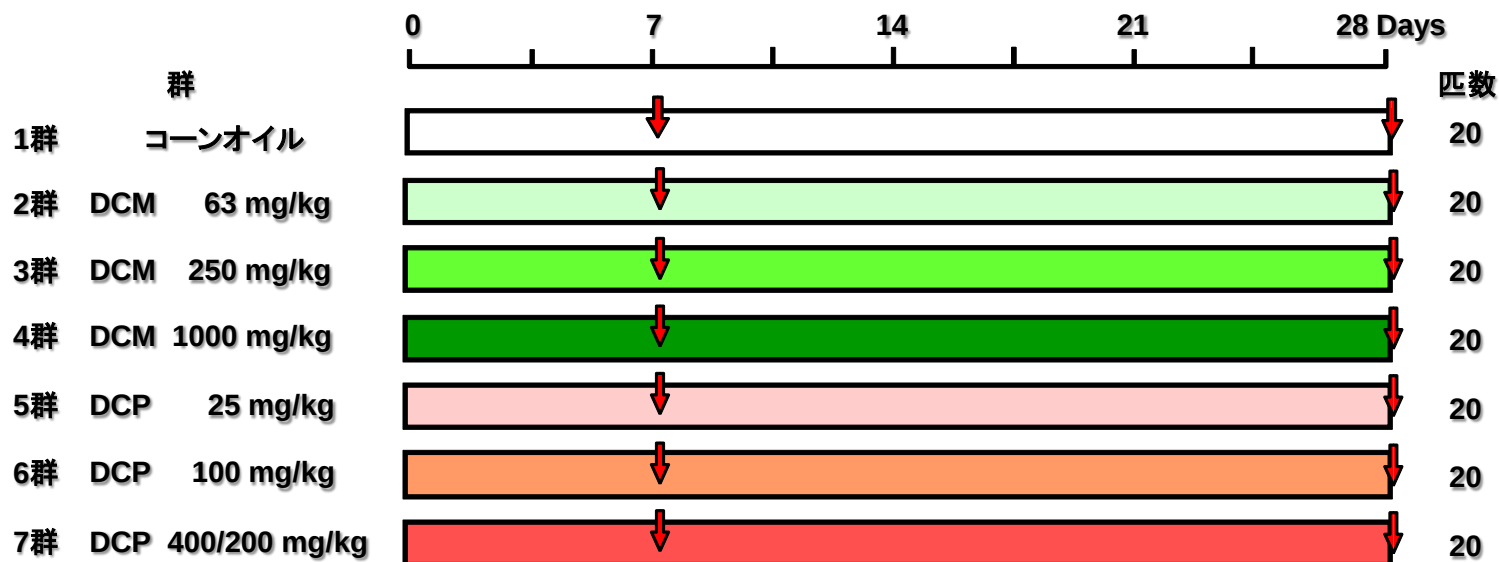
対象集団において実際に観察された死亡数と、対象集団の性年齢別死亡率が
基準人口のそれと等しい場合に見込まれる死亡数との比

これまでに明らかになったこと

『疫学調査まとめ』

- 全国・大阪の若年者(25-49歳)での「胆管がん」発症の著明な増加は認められない。地域集積性もない。
- A社の2006年以前に勤務していた労働者に高率に発症がみられる。
- 発症例には従来の「胆管がん」発症例とは異なる特徴が認められる。
- 2006年以前に大量に使用されていた物質として、洗剤としてのジクロロメタン(DCM)や1,2-ジクロロプロパン(DCP)などがあった。
- 胆管がんの発症は曝露された化学物質によるものと推測する。
- ただし、この2溶剤が原因物質であると特定されるものではない。

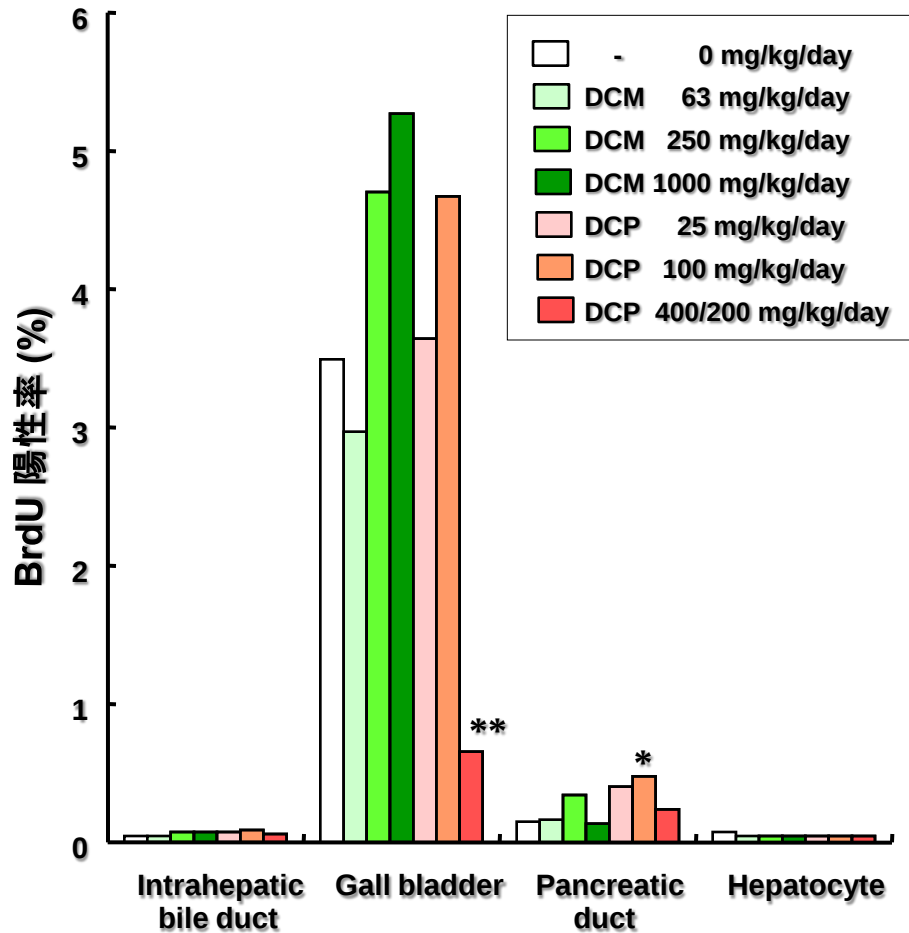
Dichloromethane 及び 1,2-Dichloropropane投与における ハムスター胆膵管の細胞増殖活性



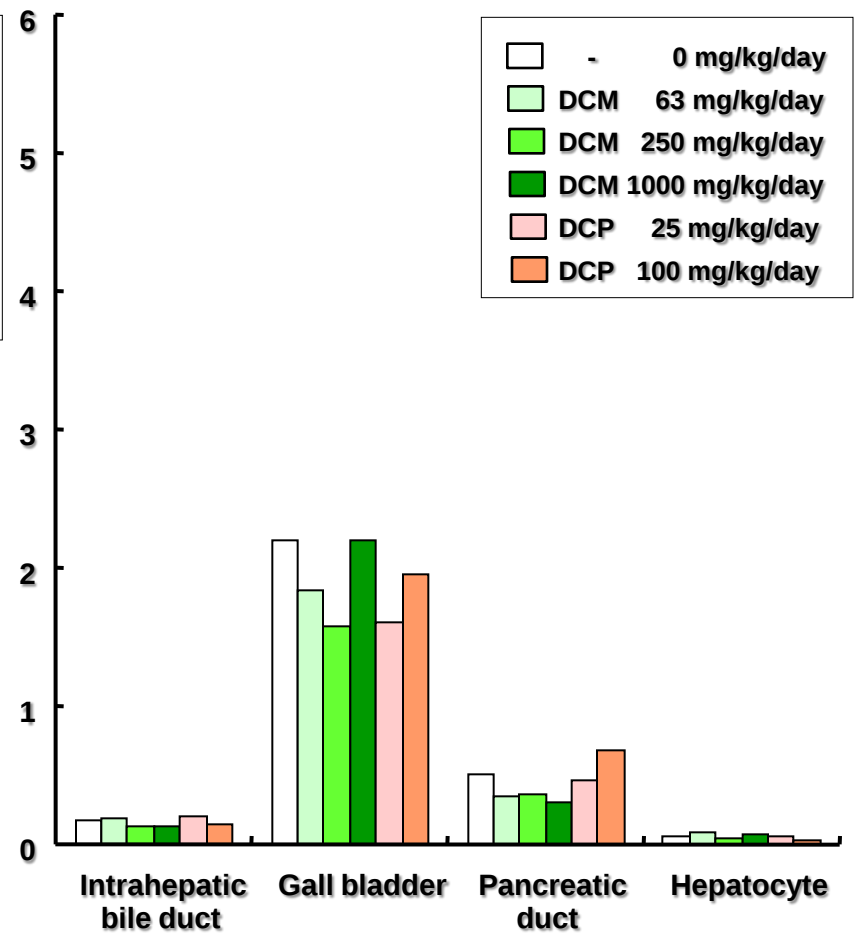
使用動物 : 7週齢 雄シリアンハムスター 140匹 (各ポイント 10匹)
被験物質 : Dichloromethane (DCM) 、1,2-Dichloropropane (DCP)
投与方法 : 強制経口投与 1回／日、7日／週の連続投与
検索時期 : 7日と28日に屠殺
検索器官 : 肝細胞、肝内胆管、胆のう、膵管
検索指標 : BrdU
採尿 : 新鮮尿(一晚蓄尿)を保存
血液生化学検査 : 肝機能、腎機能
血液学的検査 : 血液一般検査

これまでに明らかになったこと 『動物曝露実験より』

<1週間>



<4週間>



DCM及びDCP投与におけるハムスターの細胞増殖活性

*, ** : Significantly different from 0 mg/kg/day group at $P < 0.05$, 0.01 , respectively.

今後の課題

①疑われる化学物質に曝露された現・元社員の健康管理

- 「特殊健康診断(胆管がん検診)の実施」
- 検診結果、臨床症状に応じた措置

今後の課題

②外的妥当性の検討

- A社以外の事例の検討
- 印刷業における発症例の疫学的な検討
- 2006年以降に入社した労働者の経過
- その他の健康障害の有無についての検討
- 動物による曝露実験 ほか

③その他

- 特化則の改正等へ向けての対応
- 日常の労働衛生対策の推進 ほか

当該印刷会社関連胆管癌症例の 臨床的特徴と今後の課題

大阪市立大学医学部附属病院肝胆膵外科
久保正二

当該印刷会社関連胆管癌17例

年齢	25 ～ 45 歳
性	全員男性
診断までの勤務期間	6年1ヶ月～19年9ヶ月
喫煙	13例
アルコール多飲	3例
主治療日	1996年12月～2013年1月
主治療病院	13病院

当該印刷会社関連胆管癌17例の臨床像

診断のきっかけ	症例数
検診時異常所見	11
肝機能異常	10
肝腫瘍	2
他疾患受診時肝機能異常	1
有症状*	5

*症状

腹痛(右季肋部痛、心窩部痛)

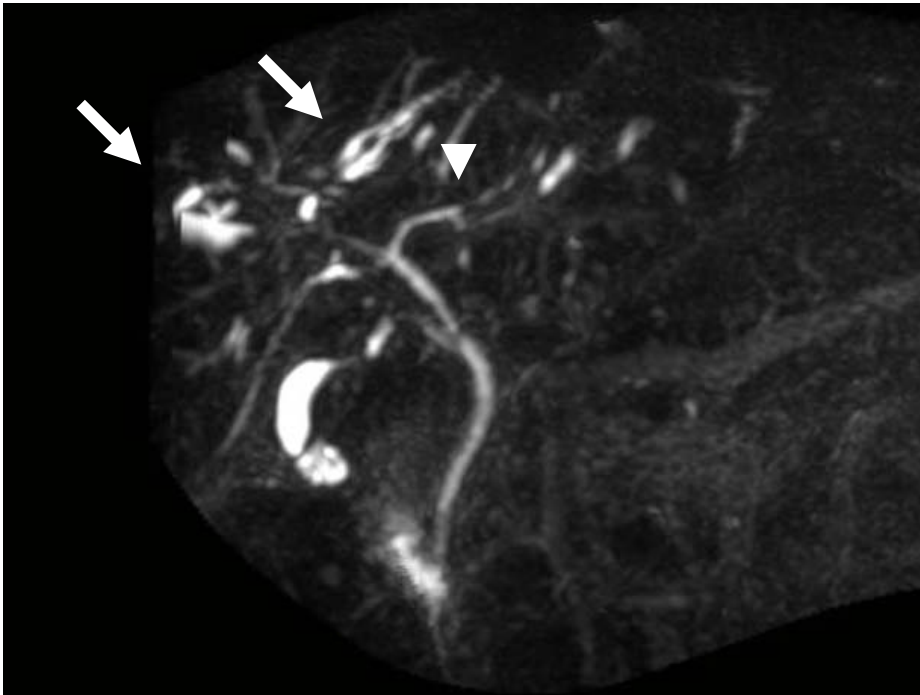
黄疸

体重減少

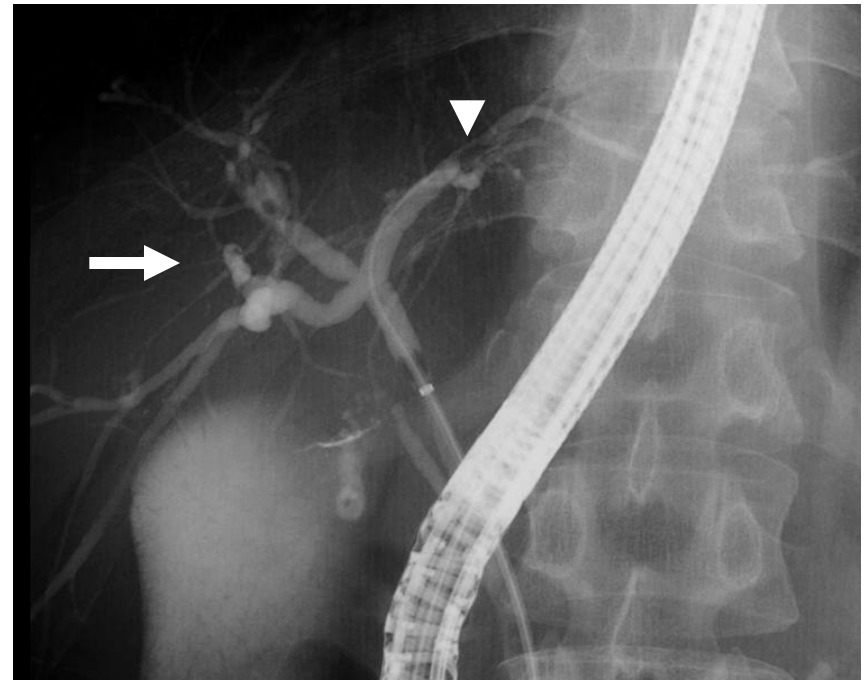
当該印刷会社関連胆管癌17例の 胆管癌診断時の臨床検査値の特徴

項目	症例数	異常例
γ -GTP	17	17
CEA	17	11
CA19-9	17	13

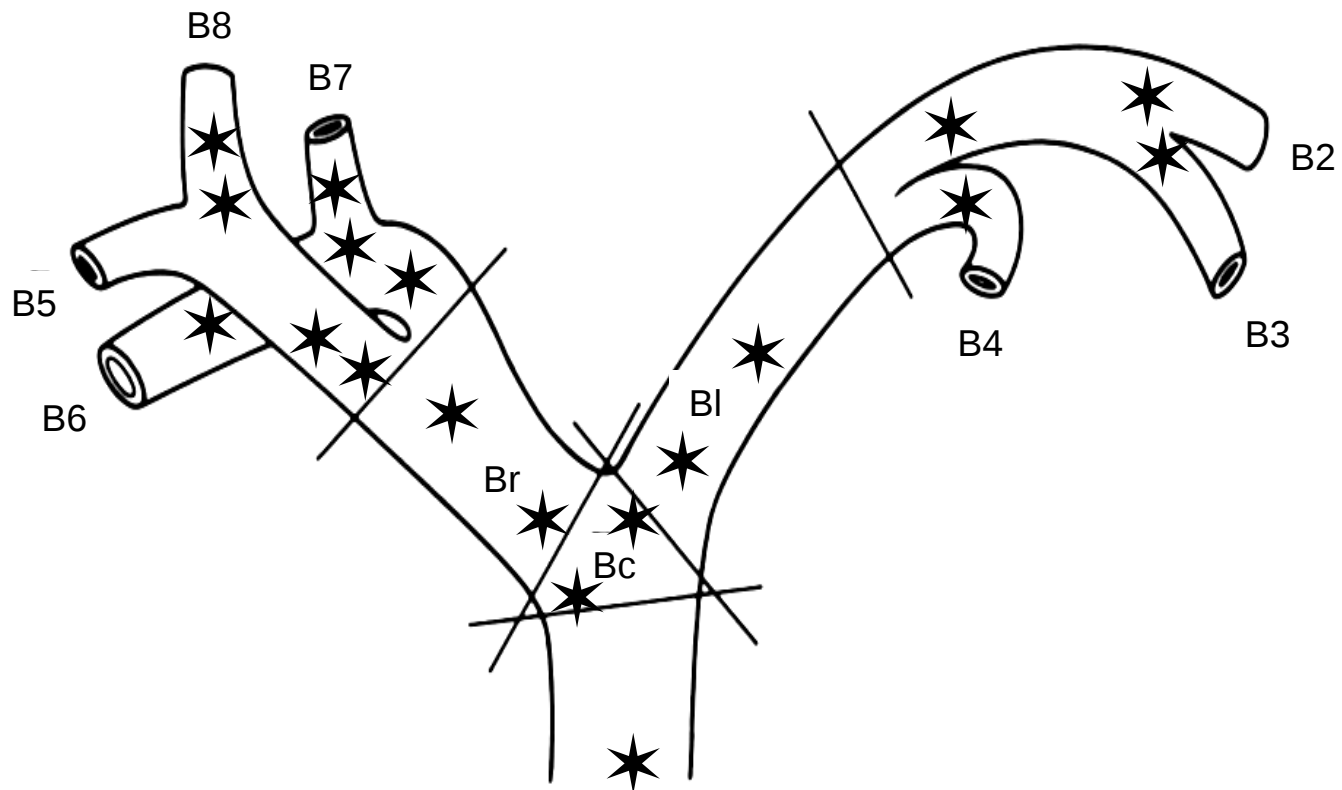
胆管像



MRCP



ERCP



当該胆管癌症例における推定される発癌過程

多発性慢性胆管傷害



胆管や付属腺の増殖性、腫瘍性変化



多発性の前癌病変



多発性浸潤性胆管癌

多段階・多発性発癌

今後の課題(1)

胆道癌の危険因子としての環境因子



日本肝胆膵外科学会
若年者胆道癌の発症要因に関する研究
(第2次アンケート)

日本胆道学会
胆管癌患者の職業歴調査
(第1次アンケート)

今後の課題(2)

最適な治療法の選択

術式

化学療法

放射線治療

未発症例の検診

(胆管がん特別外来の活用)