

労災疾病臨床研究事業費補助金
職業性胆管癌に対する総合的診断法の確立
研究代表者 久保正二

研究結果の概要

研究目的

職業性胆管癌の臨床像および病理学的所見および分子生物学的特徴を検討、通常の胆管癌症例のそれらと比較することにより職業性胆管癌の特徴を明らかにし、これらにより職業性胆管癌の診断法を確立する。また分子生物学的検討により職業性胆管癌の発癌メカニズムの解明と新規バイオマーカーを検討する。さらに臨床病理学的所見、分子生物学的所見、曝露状況や健康診断結果の解析により職業性胆管癌のハイリスクグループの設定と胆管癌発症予測を含めた健康診断法を検討する。

研究方法

職業性胆管癌症例における臨床像、検診結果、病理学的所見、ゲノム解析結果を、通常の胆管癌症例のそれらと比較・検討した。一方、職業性胆管癌症例の曝露状況を評価し、その環境因子を検討した。

研究成果

(1) ジクロロメタンや 1,2-ジクロロプロパンに暴露された従業員や健康管理手帳交付者の検診やインタビューにより、胃癌 2 名、皮膚ボーエン病 1 名および腎癌 1 名の既往を有する従業員が判明した。

(2) 外科切除および病理解剖施行 16 例の病理学的検討によって、ほとんどの比較的大型胆管において、慢性胆管傷害像、胆管癌の前癌病変あるいは早期癌病変と考えられている Biliary intraepithelial neoplasia (BilIN)や intraductal papillary neoplasm of bile duct (IPNB) 病変がみられた。特に職業性胆管癌症例の画像所見上の特徴である癌を伴わない限局性胆管拡張像を示す胆管にはこのような種々の病変がみられた。

(3) また、広範囲の胆管が γ -H2AX 陽性であった。すなわち、DNA 傷害を伴う慢性胆管傷害から BilIN や IPNB の前癌病変を経て、浸潤癌に至ると考えられた。全国での多くの職業性胆管癌症例においても同様の所見を確認しえた。

(4) 当科および関連病院で加療した職業性胆管癌と通常の胆管癌症例の比較および全国の労災病院のデータベースを用いた若年性胆管癌症例の比較によって、職業性胆管癌症例では、若年、 γ -GTP 高値、限局性胆管拡張像、BilIN や IPNB 病変がみられることが特徴であることが確認された。

(5) 外科治療例を検討すると、術後、腹腔内感染などの合併症を伴う症例が多く、胆管

傷害が術後合併症の発症に影響している可能性が考えられた。また、多中心性再発を疑わせる症例がみられ、この再発形式は高い発癌ポテンシャルが広範囲の胆管にみられる職業性胆管癌の特徴と考えられた。同再発病巣の再切除により、良好な成績が得られた症例があり、積極的な治療が奏功する可能性が示唆された。

(6) 検診結果や職業性胆管癌患者の臨床成績、病理学的検討から、肝機能検査および腫瘍マーカーの測定、腹部超音波検査を行い、それらの検査で異常所見がみられた場合、MRI (MRCP) や CT を実施し、さらに内視鏡的逆行性胆道造影による胆道造影、細胞診および組織診によって確定診断を得るスクリーニング法が望ましいと考えられた。

(7) 職業性胆管癌における DNA メチル化異常の関与、および胆管硬化の病態に関して病理組織学的な検討を行った結果、胆管癌の多段階発癌過程において DNA メチル化異常が蓄積し、エピジェネティックな発がんの素地が形成されている可能性が示唆された。

職業性胆管癌症例 4 例の全エクソン解析により、通常型胆管癌ゲノムと著しく異なる①きわめて高頻度の体細胞変異、②一塩基置換のセンス・アンチセンス鎖間のバイアスに加え、③特異的な 3 塩基置換パターンが認められた。

(8) 厚生労働省によって新たに職業性胆管癌と認定された 6 名について、使用した化学物質の種類を特定するとともに、各種の情報を基にして曝露濃度を推定した。

結論

通常胆管癌症例と比較し、職業性胆管癌症例の臨床像を検討したところ、 γ -GTP、AST、ALT の上昇、画像診断上、癌による閉塞を伴わない胆管の拡張像がみられ、病理学的に広範囲の胆管に DNA 障害がみられ、その広範囲の胆管から Bi IIN や IPNB などの前癌病変が発生、さらに進行胆管癌に進展していく多段階発癌を示すことが特徴であると考えられた。また、職業性胆管癌症例では特徴的な遺伝子変異がみられることが明らかとなった。

今後の展望

引き続き、通常胆管癌症例との比較や曝露状況の把握を含めて、職業性胆管癌症例の特徴を臨床病理学および分子生物学的に検討し、職業性胆管癌の総合的診断法の確立を目指す予定である。