

職業性胆管癌の臨床的特徴

久保 正二¹⁾, 竹村 茂一¹⁾, 田中 肖吾¹⁾, 新川 寛二¹⁾
 西岡 孝芳¹⁾, 木下 正彦¹⁾, 濱野 玄弥¹⁾, 伊藤 得路¹⁾
 中沼 安二²⁾, 圓藤 吟史³⁾

¹⁾大阪市立大学大学院肝胆膵外科学

²⁾静岡県立がんセンター病理診断科

³⁾大阪市立大学大学院産業医学

(平成 27 年 4 月 3 日受付)

要旨：1,2-ジクロロプロパンやジクロロメタンの長期間、高濃度曝露を受けた印刷労働者に胆管癌が多発した事例を受けて、厚生労働省はこの胆管癌を業務上疾病、すなわち職業性胆管癌と認定した。胆管癌診断のきっかけは、腹痛や黄疸などの症状、 γ -GTP 高値などの肝機能異常、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、腫瘍像、胆管狭窄像、主腫瘍による末梢側胆管拡張像に加えて、主腫瘍による胆管狭窄を伴わない限局性肝内胆管拡張像がみられた。主腫瘍は腫瘍形成型肝内胆管癌や胆管内発育型肝内胆管癌や乳頭型肝外胆管癌であった。また、広範囲の胆管に前癌病変である biliary intraepithelial neoplasia (BilIN) や intraductal papillary neoplasm of the bile duct (IPNB) がみられ、さらに慢性胆管傷害像や DNA 傷害を示す γ H2AH 陽性胆管上皮がみられた。前述の限局性肝内胆管拡張像を示す胆管には、胆管傷害、前癌病変や浸潤癌がみられた。したがって、本病態は広範囲の DNA 傷害を伴う胆管傷害、BilIN や IPNB 病変を経て浸潤性胆管癌に至る多段階発育を示すと考えられた。また、そのなかで乳頭状増殖を示す胆管癌 (浸潤性 IPNB) が多くみられることが特徴的であった。なお、従来から指摘されている胆管癌の危険因子はみられなかった。

(日職災医誌, 64 : 1—5, 2016)

キーワード

職業性胆管癌, ジクロロメタン, 1,2-ジクロロプロパン

はじめに

2012 年、大阪の印刷事業場 S 社のオフセット校正印刷部門の元および現従業員において、胆管癌が多発していることが報告された¹⁾。2013 年 3 月、厚生労働省による「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」によって、(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²⁾。2013 年 10 月 1 日には、DCM や DCP 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、この胆管癌が職業性胆管癌と認識されることとなった。さらに、2014 年、International Agency for Research on Cancer

(IARC) によって、DCP が group 1 (carcinogenic to humans) に、DCM が group 2A (probably carcinogenic to humans) に変更された³⁾。2015 年 2 月末までに、大阪の印刷事業場の 17 例と他地域の印刷事業場の 19 例の計 36 例が職業性胆管癌と認定されている。本稿ではこの職業性胆管癌の臨床的特徴について述べる。

1. 大阪の印刷事業場における職業性胆管癌症例

大阪の印刷事業場 S 社における元あるいは現従業員にみられた職業性胆管癌は 17 例で、全員が男性、診断時年齢は 25 歳から 45 歳 (中央値 36 歳) であった⁴⁾。曝露期間と推定される DCM あるいは DCP 使用中の勤務期間は、6 年 1 カ月から 16 年 1 カ月であった。また、退職 9 年 7 カ月後に胆管癌と診断された症例があり、曝露終了後長期間の経過観察が必要と考えられる。就業中の急性症状には嘔気、眩暈、頭痛などの全身症状や皮膚症状

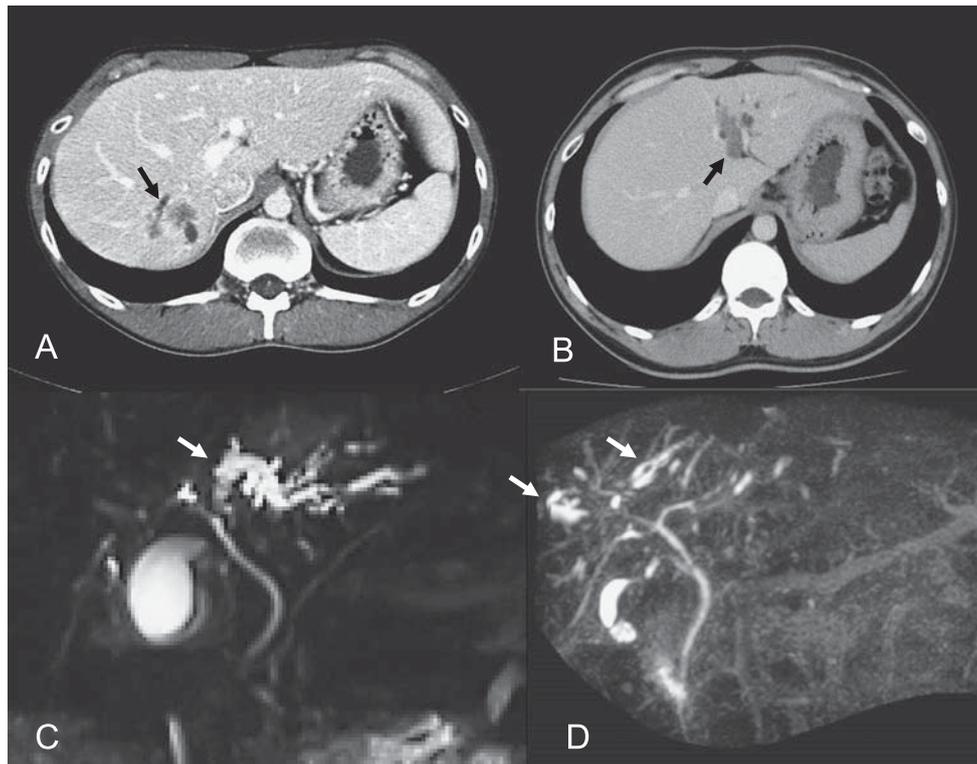


図1 職業性胆管癌症例の画像診断所見

A, 肝内腫瘍性病変 (矢印). B, 肝内胆管内腫瘍像 (矢印). C, 胆管狭窄およびその末梢側胆管拡張像 (矢印). D, 限局性肝内胆管拡張像 (矢印).

がみられた。喫煙歴は13例に、アルコール多飲歴は3例にみられた。17例中5例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肝腫瘍像の指摘が、1例では他疾患加療中の肝機能検査値異常が、胆管癌診断のきっかけとなった。胆管癌診断時において、総ビリルビン高値が8例に、ASTやALT高値はそれぞれ13例と14例にみられ、全例で γ -GTPが高値であった。CEAは11例で、CA19-9は13例で高値であった。HBs抗原およびHCV抗体は全例で陰性であり、その他に自己免疫性肝炎などを疑わせる所見はみられなかった。胆管癌診断の数年前より γ -GTP値が上昇し、同時期あるいはそれに遅れてASTやALTが上昇する症例が多くみられた⁵⁾⁶⁾。また、画像診断においても、胆管癌診断の数年前より肝内胆管の拡張像が検出され、その後徐々に増悪し、最終的に腫瘍像が確認された症例がみられた。胆管癌診断時の画像所見では、肝内あるいは胆管内腫瘍像、胆管狭窄像、主腫瘍による胆管閉塞に伴う末梢側胆管拡張像に加えて、17例中5例では主腫瘍による胆管閉塞を伴わない限局性の肝内胆管拡張像がみられ、この画像所見が職業性胆管癌症例の特徴であると考えられた(図1)。また、この限局性胆管拡張像は原発性硬化性胆管炎の画像所見と類似している点があり、注意を要すると考えられた。術中、胆道内視鏡が行われた症例では、胆管内腔の不整像や胆管内乳頭状腫瘍(Intraductal papillary neoplasm of the bile duct; IPNB)を示唆する所見が観察さ

れた。

17例は肝内胆管癌や肝外胆管癌であったが、両者が混在する症例、広範囲進展例や後述の前癌病変や早期癌病変が広範囲にみられる症例が多く、肝内外の分類や進行度分類(Stage分類)の決定が困難な症例が少なかった。肝内胆管癌では腫瘍形成型胆管癌が多かったが、胆管内発育型胆管癌が4例にみられた。また、肝外胆管癌においては乳頭型が多かった(図2)。診断時にすでに進行癌であったため、原発部位の同定が困難であった2例を除くと、他の15例での原発部位は総胆管から肝内胆管第3次分枝までの比較的大型の胆管であった。病理組織学的検討が可能であった症例での主腫瘍は低分化腺癌から高分化腺癌を示す腫瘍形成型肝内胆管癌、浸潤型IPNBを示す胆管内発育型肝内胆管癌や乳頭型肝外胆管癌であった(図3)。一方、胆管癌の前癌病変と考えられているBiliary intraepithelial neoplasia (BilIN)-2/3やIPNBが主腫瘍以外の広範囲の胆管にみられた。さらに、広範囲の胆管や付属腺に、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4)。 γ -H2AXを用いた免疫染色によってDNA傷害を検討したところ、癌部、前癌病変部や正常にみえる胆管においてもDNA傷害が広範囲に起きていることが判明した⁷⁾。なお、前述の限局性肝内胆管拡張像を示す胆管には、胆管傷害、前癌病変や浸潤癌がみられた。したがって、本病態は広範囲の胆管傷害、BilIN病変やIPNBを経

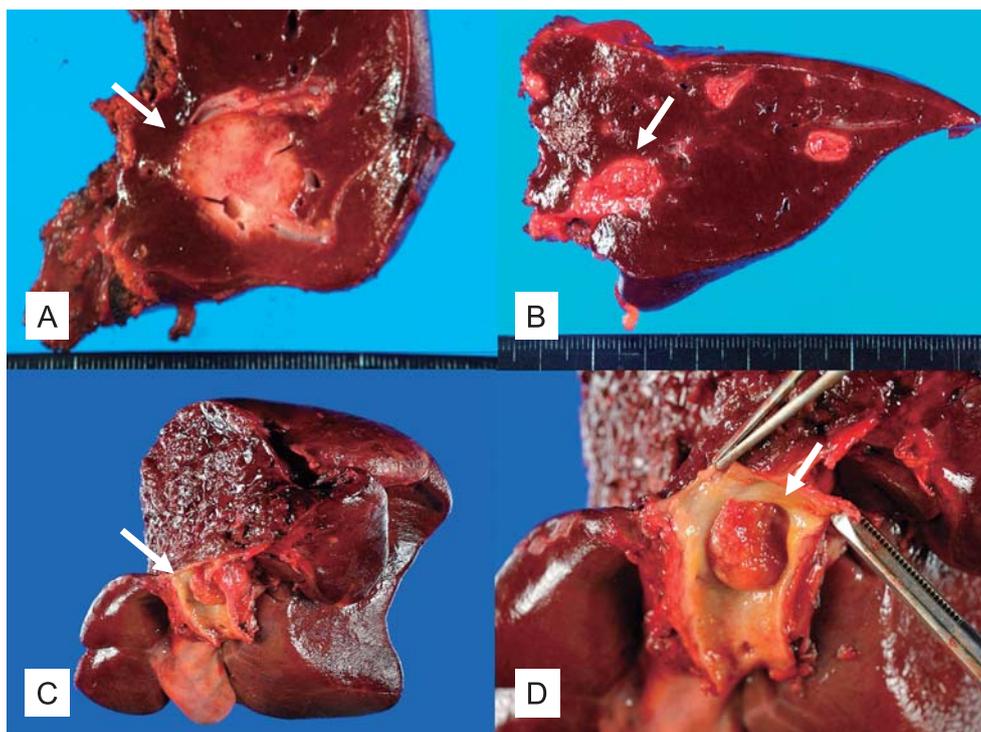


図2 職業性胆管癌症例の切除標本

A, 腫瘍形成型肝内胆管癌 (矢印). B, 胆管内発育型肝内胆管癌 (矢印). C, 乳頭型肝外胆管癌 (矢印). D, Cの拡大像. 矢印は胆管癌.

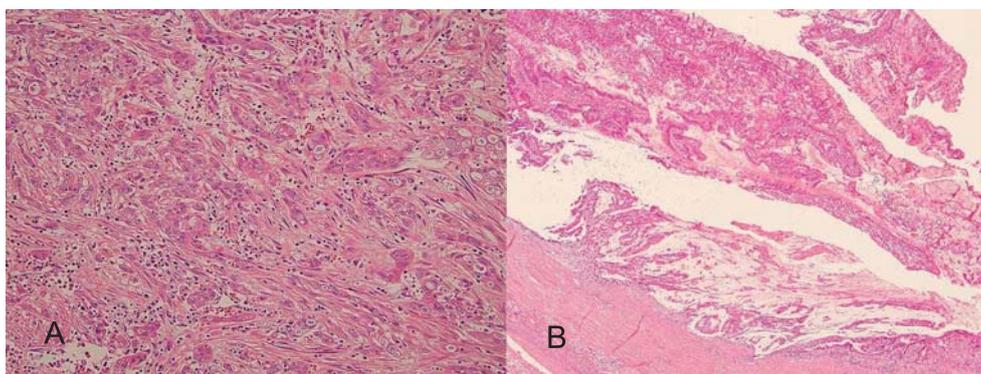


図3 職業性胆管癌症例における主腫瘍の病理学的所見

A, 腺癌像を示す腫瘍形成型肝内胆管癌. B, 浸潤性 Intraductal papillary neoplasm of the bile duct 像を示す胆管内発育型肝内胆管癌.

て浸潤性胆管癌に至る多段階発育を示すと考えられ、そのなかで乳頭状増殖を示す胆管癌(浸潤性IPNB)が多くみられることが特徴的であった。また、傷害された胆管の複数部位から癌が発生したと考えられる症例がみられ、胆管癌が多発する点も特徴的であった。なお、肝硬変や進行性肝実質病変などはみられなかった。また、膵・胆管合流異常、原発性硬化性胆管炎、胆石症、肝吸虫など従来から胆管癌の危険因子と報告されている所見はみられなかった。

17例中5例では、胆管癌診断時すでに進行癌の状態であったため、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。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例では胆管断端が癌陽性であったため、放射線治療が行われた。現在までに切除12例中4例と非切除5例中4例が癌死し、切除例のうち1例では癌再発はみられなかったものの、肝線維化の進展と肝不全の進行により死亡した⁸⁾。

2. 全国での職業性胆管癌症例

2015年2月末までに、上記の大阪の印刷事業場での症例を除いて、19例が職業性胆管癌と認定されている。このうち詳細な臨床像が判明している当初の9例をみると、年齢は31歳から57歳、全例男性であった⁷⁾。DCMのみの暴露歴を有する症例が2例、DCMとDCP両者の

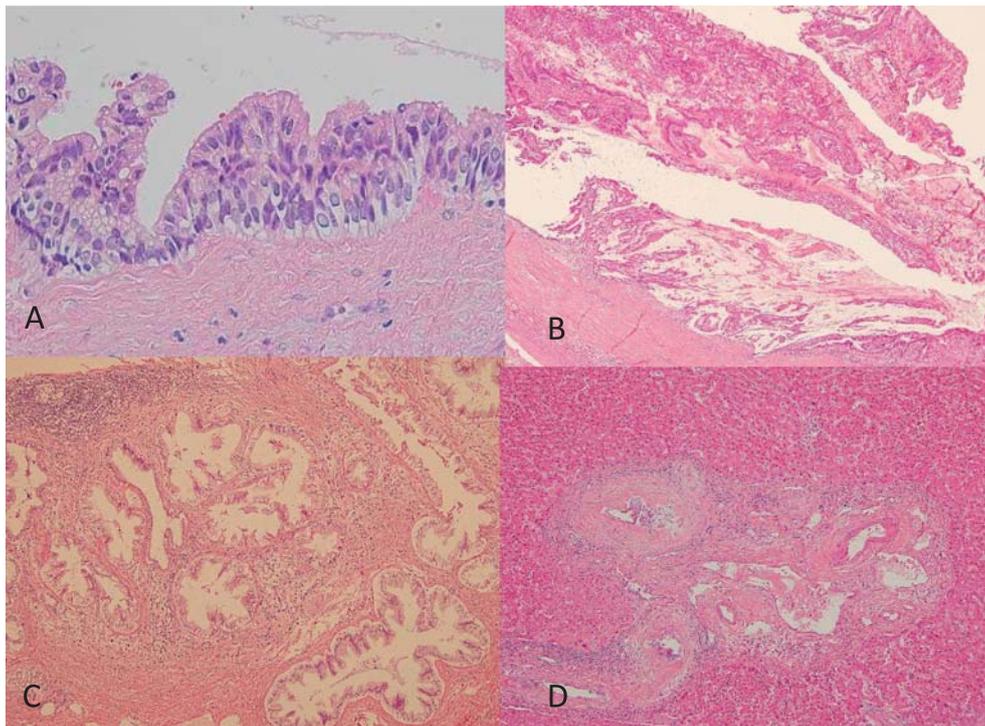


図4 職業性胆管癌症例における主腫瘍以外の胆管の病理学的所見

A, Biliary intraepithelial neoplasia. B, Intraductal papillary neoplasm of the bile duct. C, 胆管および付属腺の腫瘍性増殖. D, 胆管の硬化像と上皮傷害

暴露歴を有するのが7例であった。全例で γ GTPが高値で、CA19-9値は6例で高値であった。主腫瘍による胆道閉塞のため肝内胆管が拡張している症例を除く4例中2例において、主腫瘍による胆管閉塞を伴わない限局性肝内胆管拡張像がみられた。9例中4例が肝内胆管癌、5例が肝外胆管癌であった。切除標本や剖検標本の検討が可能であった4例では、BilIN-2/3病変やIPNBがみられた。したがって、全国の職業性胆管癌症例においても、大阪の印刷事業場S社の胆管癌症例の臨床的特徴を有する症例が多くみられた。

おわりに

印刷労働者にみられた職業性胆管癌の臨床像は、通常の胆管癌のそれらと異なる特徴を有する。この臨床的特徴の詳細を検討することが、本病態や発癌メカニズムの解明につながると考えられる。2015年2月に大阪市立大学医学部附属病院に「職業性胆管癌臨床・解析センター」が設立された。同センターを中心に、今後も引き続いて職業性胆管癌症例やDCPの長期間曝露を受けた従業員の健診などのデータを集積し、解析を進めていきたいと考えている。

利益相反：利益相反基準に該当無し

文 献

- 1) 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* 70: 508—510, 2013.
- 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 <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r985200002x6at-att/2r9852000002x6zy.pdf>
- 3) 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* 15: 924—925, 2014.
- 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* 21: 479—488, 2014.
- 5) 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* 56: 317—322, 2014.
- 6) Kumagai S, Kurumatani N, Arimoto A, et al: Time course of blood parameters in printing workers with cholangiocarcinoma. *J Occup Health* 56: 279—284, 2014.
- 7) 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 Clin Exp Pathol* 7: 4745—4754, 2014.
- 8) Tomimaru Y, Kobayashi S, Wada H, et al: Intrahepatic cholangiocarcinoma in a worker at an offset color proof-printing company: an autopsy case report. *Hepatol Res*

2014; doi: 10.1111/hepr.12363

9) Kubo S, Kinoshita M, Takemura S, et al: Characteristics of printing company workers newly diagnosed with occupational cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 21: 809–817, 2014.

別刷請求先 〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町 1-4-3
大阪市立大学大学院肝胆膵外科学
久保 正二

Reprint request:

Shoji Kubo
Department of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Osaka City University Graduate School of Medicine, 1-4-3, Asahimachi, Abeno-ku, Osaka, 545-8585, Japan

Clinical Characteristics of Occupational Cholangiocarcinoma

Shoji Kubo¹⁾, Shigekazu Takemura¹⁾, Shogo Tanaka¹⁾, Hiroji Shinkawa¹⁾, Takayoshi Nishioka¹⁾, Masahiko Kinoshita¹⁾, Genya Hamano¹⁾, Tokuji Ito¹⁾, Yasuni Nakanuma²⁾ and Ginji Endo³⁾

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

²⁾Department of Diagnostic Pathology, Shizuoka Cancer Center

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

The cholangiocarcinoma developed in workers who are exposed to high concentrations of 1,2-dichloropropane and/or dichloromethane for a long term in the printing company is now recognized as “occupational cholangiocarcinoma” by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Some patients with the occupational cholangiocarcinoma visited hospitals because of complaints such as abdominal pain or jaundice and other patients were diagnosed on further examination after regular health examination revealing abnormal findings on either laboratory tests or ultrasonography. On the diagnostic imaging, space-occupying lesions, stenosis or obstruction of the bile ducts, dilatation of the peripheral bile ducts due to tumor-induced stenosis, and regional dilatation of the intrahepatic bile ducts without tumor-induced stenosis were observed. The main tumors were mass-forming type intrahepatic cholangiocarcinoma, intraductal growth type intrahepatic cholangiocarcinoma, and papillary-type extrahepatic cholangiocarcinoma. At the various sites of the bile duct, chronic bile duct injury and precancerous or early cancerous lesions such as biliary intraepithelial neoplasia and intraductal papillary neoplasm of the bile duct were often immunohistochemically positive for γ -H2AH. These findings indicate that the cholangiocarcinoma might have developed from the chronic bile duct injuries with DNA injuries into precancerous or early cancerous lesions, and eventually developing into invasive cholangiocarcinoma. Known risk factors for cholangiocarcinoma were not found in the patients with occupational cholangiocarcinoma.

(JJOMT, 64: 1–5, 2016)

—Key words—

Occupational cholangiocarcinoma, dichloromethane, 1,2-dichloropropane