

Occupational cholangiocarcinoma – Newly certified occupational cancer developing among printing company workers in Japan

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2019-07-12 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Sato, Yasunori メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00054896

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



【総説】

職業性胆管癌－わが国の印刷労働者に発生した新たな職業がん

Occupational cholangiocarcinoma

－ Newly certified occupational cancer developing among printing company workers in Japan

金沢大学医薬保健学域医学系 人体病理学
佐藤 保 則

はじめに

職業がんは、職業労働に従事した際に作業環境にある発がん要因に曝露されることにより生じるがんである。世界で最初に見つかった職業がんは、英国のPottが1775年に記載した煙突掃除人に多発した煤煙による陰嚢皮膚癌である。わが国では、1936年の黒田と川畑によるガス発生炉作業者の肺癌についての報告が最初とされる。職業がんは皮膚、肺、膀胱など発がん物質が接触、吸入、排出される経路の臓器に多く発生する。

肝臓に発生する職業がんとして、これまでに塩化ビニルにさらされる業務による肝血管肉腫以外は知られていなかったが、2012年に大阪府内の印刷事業場A社において業務上の化学物質（有機溶剤）への曝露が原因と考えられる胆管癌が多発した事例が報告された¹⁾。2013年10月に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。本稿では、わが国で発生した新たな職業がんである職業性胆管癌について、筆者らが行った病理学的な研究成果を交えて紹介する。

発見の契機

A社では1996年に最初の胆管癌患者が発生し、翌年に別の1名が胆管癌を発症した。社内では「有機溶剤が原因ではないか」という声があったが、有効な対策はとられなかった。2011年にA社の元従業員が胆管癌で死亡したことを契機として、患者の関係者が大阪府の関西労働者安全センターへ相談を持ちかけた。同センターから、作業関連疾患の疫学調査で実績のある産業医科大学 熊谷信二准教授（産業保健学部、現教授）に調査が依頼され、2012年5月、熊谷准教授がA社で5名の胆管癌の発症（うち4名は死亡）があったとする調査結果を日本産業衛生学会で発表した。この学会発表がマスメディアで大きく取り上げられ、一つの印刷事業場内で胆管癌が多発した事例が広く世間に知れ渡った。

疫学的解明と原因追及

1. 患者の発生状況

本事例が明らかとなった直後から、疫学的解明と原因追及を目的とした調査が開始された。疫学的解析は大阪市立大学大学院 圓藤吟史教授（産業医学、現名誉教

授）、臨床的解析は大阪市立大学大学院 久保正二病院教授（肝胆膵外科学）が中心となって行われた。調査の結果、2012年12月までにA社の現・元従業員326名中、17名の胆管癌罹患、うち7名の胆管癌による死亡が判明した²⁾。胆管癌罹患患者17名はすべてA社のオフセット校正印刷部門での勤務歴を有していた。17名はすべて男性で、診断時の年齢は25～45歳（中央値36歳）と通常の胆管癌と比較して明らかに若年者に発症していた。

A社の他部門の勤務者に胆管癌の発症は認めなかったことから、この胆管癌発症には業務特異性があった。若年男性の発症には、オフセット校正印刷部門の現・元従業員111名（男性88名、女性23名）の中で後述する化学物質に長期間、高濃度曝露した50歳以上の従業員が少なく、女性従業員も少なかったことが関連したと思われる。

2. 作業環境

オフセット校正印刷は、印刷物の種類や色を変更する時にインキロールやブランケットに付着したインキを有機溶剤で洗浄する作業であり、1種類の印刷枚数は多くないことから頻繁に洗浄を繰り返す。A社のオフセット校正印刷部門では多くの化学物質を使用しており、それらの中で胆管癌罹患17名全員が塩素系有機溶剤である1,2-ジクロロプロパンに共通して曝露し、さらに11名はジクロロメタンにも曝露していた。推定曝露期間は6年1か月から16年1か月（中央値9年7か月）であった。独立行政法人労働安全衛生総合研究所による本件事業場の当時の空調システムを想定した模擬実験では空調の還流率が56%に達しており、作業室のきわめて悪い換気状況が高濃度曝露につながったことが推定された。

3. 推定原因

胆管癌の原因として業務上曝露を受けた1,2-ジクロロプロパン、ジクロロメタンの関与が強く疑われた。現在までに胆管癌の危険因子として膵・胆管合流異常や原発性硬化性胆管炎（primary sclerosing cholangitis, PSC）、肝内結石症、肝吸虫や化学物質（トロトラスト）などが知られているが、こうした既知の危険因子の中に本事例の患者に共通した因子はなかった。

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、「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～」と題する報告書が発表された³⁾。この報告書の中で、「胆管癌はジクロロメタン又は1,2-ジクロロプロパンに長期間、高濃度曝露することにより発症しうると医学的に推定できる」と結論付けられた。そして、「1,2-ジクロロプロパンに長期間、高濃度曝露が原因で発症した蓋然性が極めて高い」と判断された。胆管上皮細胞におけるジクロロメタン又は1,2-ジクロロプロパンの活発な代謝が胆管上皮細胞にDNA損傷を生じ、それが修復されず突然変異等の段階を経て癌化につながったことが推定された。

本事例を受けて、国際がん研究機関 (International Agency for Research on Cancer, IARC) は1,2-ジクロロプロパンの発がん分類をグループ1 (ヒトに対する発がん性がある)、ジクロロメタンをグループ2A (ヒトに対する発がん性がおそらくある) に変更した。日本産業衛生学会も同様の分類変更を行った。

4. 労災認定

2013年10月、「1,2-ジクロロプロパンやジクロロメタンにさらされる業務による胆管がん」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、新たな職業がんとして認識されるに至った。当初の調査で見つかったA社の17名の胆管癌はすべて職業性胆管癌として労災認定された。A社ではその後、2015年に1名、2018年に2名の新たな胆管癌患者が発生しており、2018年12月での患者総数は20名となっている。2018年12月末の時点でA社の18名が労災認定されている (1名は現在労災申請中、1名は労災申請を希望しないまま死亡)。A社以外にも全国で印刷業従事者を中心に胆管癌症例の労災請求が行われ、A社以外の24名が業務上疾病として労災認定を受けている。

1,2-ジクロロプロパンに長期間の高濃度曝露を受けた労働者には健康管理手帳が交付され、生涯にわたり労災として年2回の検診を受けることが可能となった。大阪市立大学医学部附属病院では、2012年8月に「胆管がん特別外来」、2015年2月に「職業性胆管癌臨床・解析センター」を開設し、健康管理手帳交付者の検診や胆管癌患者の診療を行うとともに症例の集積と解析を行い、職業性胆管癌の診断方法や治療法の確立と病態の解明を目指している。

臨床病理学的特徴

1. 臨床的特徴

胆管癌症例の就業中における急性症状として、嘔気、頭痛、皮膚炎、飲酒時の発赤増強などを認めた。当初の調査で見つかった17例中1例は、就業開始から1か月後に急性肝炎を発症し入院加療を受けていた。胆管癌の診断契機は、検診時の肝機能異常や画像診断での肝腫瘤像が17例中11例、腹痛や黄疸などの症状が5例であった。胆管癌診断時には γ -GTP、AST、ALT値が上昇し、腫瘍マーカーではCA19-9、CEA、DUPAN-2が上昇している症例が多かった²⁾。胆管癌診断の数年前から γ -GTP値が上昇し、同時期

かそれに遅れてAST、ALT値が上昇する症例が多くみられた^{4,5)}。HBs抗原とHCV抗体は全例が陰性であった。

腹部超音波検査やCT、MRIにおいて肝内あるいは胆管内腫瘤像、MRCPやERCPで胆管狭窄像や閉塞像を認めた⁶⁾。主腫瘍による末梢側胆管拡張像は17例中11例にみられた。一方で主腫瘍とは無関係の限局性肝内胆管拡張像が5例にみられ、これは職業性胆管癌症例に特徴的な画像所見と考えられた (図1)。限局性胆管拡張像はPSCの画像所見との類似性があり、実際の職業性胆管癌でもPSCとして経過観察されていた症例があるため注意を要すると思われた。FDG-PETは職業性胆管癌のステージングには有効であったが、後述する前癌/早期癌病変の検出に対する有用性は乏しかった⁷⁾。

2018年に新たに診断された1例は、A社を退職してから18年後に胆管癌が進行した状態で見つかった。退職などに伴い有機溶剤への曝露が終了した後も、検診などを通して長期にわたる慎重な経過観察が必要と考えられた。

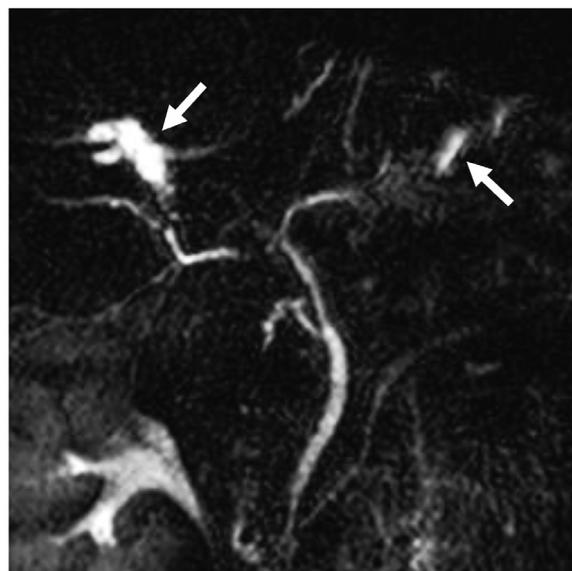


図1. 職業性胆管癌の画像所見
限局性胆管拡張像 (矢印)。MRCP。(文献6より改変引用)。

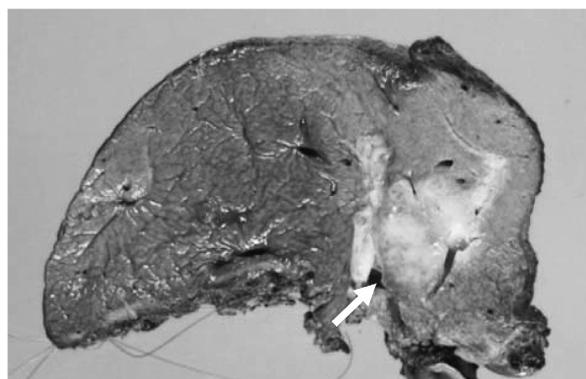


図2. 職業性胆管癌の肉眼像
腫瘍形成型肝内胆管癌 (矢印)。外科的切除材料。

2. 病理学的特徴

17例中12例で外科切除が施行され、病理学的特徴はこの外科的切除材料を中心に検討された⁸⁾。原発部位を特定できた症例では、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に癌が発生していた。肉眼型は肝内胆管癌では腫瘤形成型(図2)と胆管内発育型、肝外胆管癌では乳頭型が多かった。

組織学的に観察した全例で高分化～低分化型腺癌の浸潤性増殖を認めた(図3)。特徴的であったのは、胆道癌の前癌/早期癌病変として位置づけられる胆管内上皮内腫瘍(biliary intraepithelial neoplasia, *BiIIN*)と胆管内乳頭状腫瘍(intraductal papillary neoplasm of the bile duct, *IPNB*)を高頻度に認める所見であり(図4,5)、*BiIIN*や*IPNB*を介して浸潤性腺癌に至る多段階の過程(multistep carcinogenesis)を経て胆管癌が発生したことが推測された^{9,10)}。

広い範囲の胆管上皮内や胆管周囲付属腺に*BiIIN*を認める症例も多く、胆管内での多発を示唆する病変もみられ、胆道系の高い発癌ポテンシャルを背景とした多中心性発癌の可能性が示唆された。一連の組織学的な検討には金沢大学大学院 中沼安二教授(形態機能病理学, 現名誉教授)が大きく貢献した。特に中沼病理学教室が提唱し、2010年刊行のWHO消化器腫瘍分類の中に採用された胆道癌の前癌/早期癌病変である*BiIIN*と*IPNB*の概念は、症例の多段階発癌の過程を考察する上できわめて有用であった。

背景肝には胆管上皮細胞の変性、消失や炎症細胞浸潤を伴う硬化性病変を認めた。職業性胆管癌症例の非腫瘍部での胆管周囲の線維化は、*PSC*と比較して程度が強く緻密である特徴を有しており、有機溶剤により惹起された慢性的な胆道障害が発癌に先行した可能性が示唆された。その他、背景肝には胆管癌や胆管病変に伴うさまざまな2次性変化を認めたが、肝硬変や進行性の肝実質病変はみられなかった。

病理学的研究

職業性胆管癌の病理・病態の解析として、筆者らが行った病理学的な検討結果を以下に紹介する。

1. 肝胆道系におけるGSTT1の発現分布

ヒトと動物におけるジクロロメタンの代謝には、チトクロムP450(cytochrome P450, *CYP*)2E1が関与する*CYP*経路とグルタチオンS-転移酵素(glutathione S-transferase, *GST*)T1が関与する*GST*経路の2つが存在する。*GST*経路は*CYP*経路が飽和するような高濃度の曝露条件下で活性化し、ジクロロメタンが*GST*経路で代謝される際に生じる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損傷を引き起こす結果、発癌に至ると考えられている。一方で*CYP*経路の発癌への関与は低いとされている。1,2-ジクロロプロパンの代謝には酸化的代謝や*CYP*経路が関与し、詳細は必ずしも明確でないが*GST*経路の関与も推測されている。

これまでに肝胆道系を含めたヒトの正常臓器における

*GSTT1*の発現分布に関する十分なデータがなかったことから、免疫染色による検討を行った。その結果、胆道系では胆管や胆嚢の上皮細胞と胆管周囲付属腺に*GSTT1*の発現があることを確認した¹¹⁾。*CYP2E1*に関しては従来から知られている通り肝細胞のみが発現し、基本的に胆道系の上皮細胞にその発現はなかった。

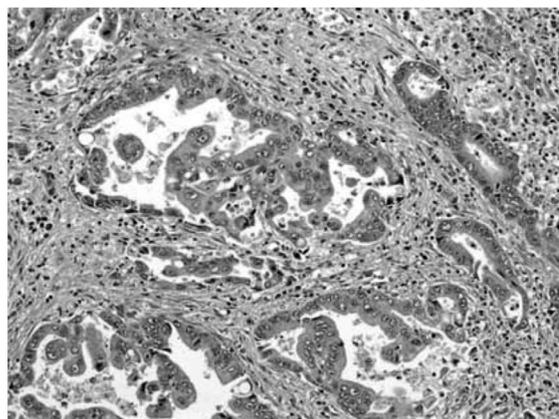


図3. 職業性胆管癌の組織像
中分化型腺癌の浸潤性増殖。HE染色。

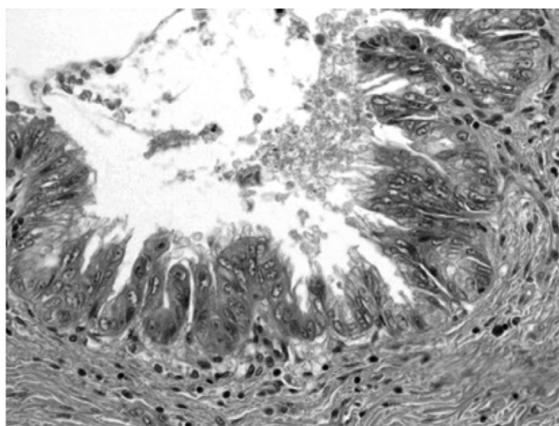


図4. 職業性胆管癌の組織像
胆管内上皮内腫瘍。HE染色。

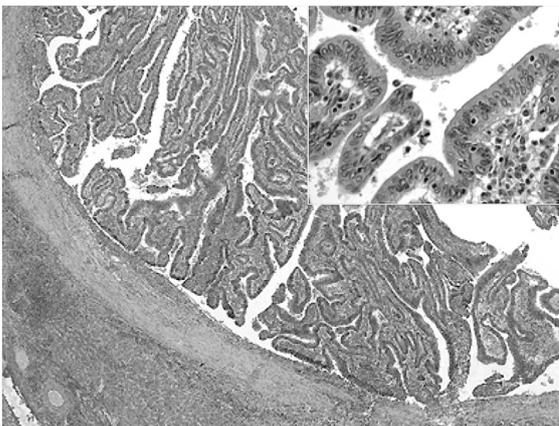


図5. 職業性胆管癌の組織像
胆管内乳頭状腫瘍。インセットは拡大像。HE染色。

GSTT1は肝胆道系の上皮細胞だけではなく、肺や消化管、尿路系など全身の上皮細胞にも恒常的に発現を認めた。職業性胆管癌症例では肝胆道系以外の臓器に癌の発生は認めていないが、GSTT1の分布からその理由を説明することはできなかった。

2. 胆管上皮細胞のDNA損傷

胆管癌の発癌に関与したとされる胆管上皮細胞のDNA損傷を、DNA2本鎖切断マーカーである γ -H2AXに対する免疫染色で検討した。職業性胆管癌では、非腫瘍部の胆管上皮細胞や胆管周囲付属腺に高率に γ -H2AXの発現を認めた^{11,12)}。対照として使用した正常肝の胆道系上皮細胞に γ -H2AXの発現は通常みられず、職業性胆管癌症例における発癌に胆管上皮細胞のDNA損傷が関与したことに合致していた。

職業性胆管癌の非腫瘍部の胆管上皮細胞では、 γ -H2AXに加えてp53の免疫染色もしばしば陽性となった。 γ -H2AXとp53は細胞老化に関連した分子であり、職業性胆管癌では γ -H2AX、p53を介して胆管上皮細胞に細胞老化が生じている可能性が示唆された。老化細胞から分泌される細胞老化随伴分泌現象 (senescence-associated secretory phenotype, SASP) 因子が胆管周囲の線維化や発癌に関与している可能性もあると思われた。

3. PD-1/PD-L1に関する解析

職業性胆管癌ではゲノム1 Mbあたりの体細胞変異が平均44.8個と、通常の胆管癌と比較して約30倍というきわめて高頻度の体細胞変異を認めることが報告されている¹³⁾。また、最近注目されている免疫チェックポイント分子であるprogrammed death (PD)-1とPD-ligand 1 (PD-L1) に関して、胆道癌の大規模ゲノム解析では予後不良のサブグループに体細胞変異が多く、その中にPD-L1を高発現している群があることが報告されている。

職業性胆管癌におけるPD-L1の高発現が予測されたことから、免疫染色によりPD-L1の発現を検討したところ、対象とした職業性胆管癌10例すべてにおいて癌細胞に

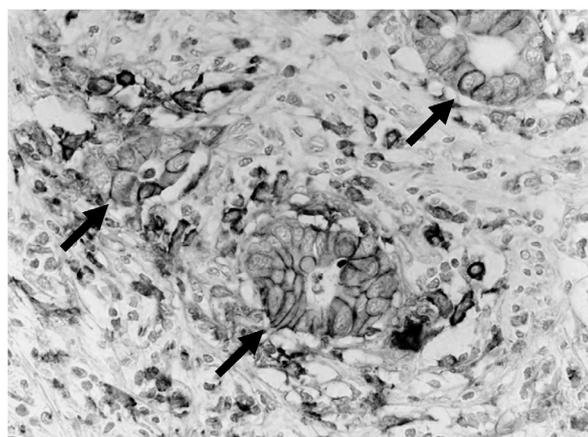


図6. 職業性胆管癌におけるPD-L1の発現
癌細胞 (矢印) と腫瘍関連マクロファージが陽性。
Programmed death-ligand 1(PD-L1) 免疫染色。

PD-L1の発現を認めた (図6)¹⁴⁾。腫瘍間質に多く浸潤するマクロファージや少数の樹状細胞もPD-L1陽性であった。対照とした通常の胆管癌では、癌細胞がPD-L1陽性となる症例の割合は10%未満であった。

PD-1は腫瘍間質に浸潤するT細胞が陽性となり、腫瘍間質のPD-1陽性T細胞数は職業性胆管癌において通常の胆管癌より有意に多かった¹⁴⁾。同様に腫瘍間質のCD8+T細胞も職業性胆管癌において多く認められた。また、TUNEL法を用いてアポトーシスを検討した結果、職業性胆管癌では癌細胞のアポトーシスが通常の胆管癌より抑制されていた。

以上の結果から、職業性胆管癌はPD-1/PD-L1を介して腫瘍免疫を回避している可能性が高いと考えられた。PD-1/PD-L1に対する阻害剤は、癌細胞に突然変異の多い免疫原性の高い癌で、腫瘍内にCD8+T細胞が多数浸潤している症例に高い治療効果を示すことが知られており、PD-1/PD-L1阻害が職業性胆管癌に対して有効な治療法となることが期待された。

おわりに

1,2-ジクロロプロパンの代謝物は肝臓から胆汁へと排泄されることが報告されており、胆汁との接触が胆管癌の発生に関与している可能性がある。しかし、胆管癌は肝門部や肝内大型胆管に好発し、末梢型の肝内胆管癌や胆嚢癌の発生は事例の特徴として知られておらず、胆汁との接触により発癌に至るとは言い難い。また、最近の実験動物やヒト培養胆管細胞を用いた1,2-ジクロロプロパンへの曝露実験でも胆管癌は再現できておらず、それ以外の物質が複合的に関与して発癌に至った可能性も考えられる。加えて、当初から疑問に思われていた、なぜ胆管癌以外の癌が発生しないのかという問題は依然として未解決のままである。職業性胆管癌に関する事案は一定の収束に向かいつつあるが、昨年も新規の症例が見つかっており、今後も患者の救済を目指して症例の解析と研究を継続する必要がある。

謝 辞

本総説の執筆にあたり、終始ご指導を賜りました金沢大学医薬保健研究域医学系人体病理学 (旧形態機能病理学) 中沼安二名誉教授、原田憲一教授、教室の先生方、ならびに症例研究の遂行にあたり多大なご指導、ご協力を賜りました大阪市立大学大学院医学系研究科肝胆膵外科学 久保正二病院教授ならびに関係の先生方、大阪市立総合医療センター肝胆膵外科 木下正彦先生に深甚なる謝意を表します。また、執筆の機会を与えてくださいました金沢大学十全医学会雑誌編集委員長 杉山和久教授に厚く御礼申し上げます。

引用文献

- 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) Kubo S, Nakanuma Y, Takemura S, Sakata C, Urata Y, Nozawa A, Nishioka T, Kinoshita M, Hamano G, Terajima H,

- Tachiyama G, Matsumura Y, Yamada T, Tanaka H, Nakamori S, Arimoto A, Kawada N, Fujikawa M, Fujishima H, Sugawara Y, Tanaka S, Toyokawa H, Kuwae Y, Ohsawa M, Uehara S, Sato KK, Hayashi T, Endo G. 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) 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 (<https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002x6at-att/2r9852000002x6zy.pdf>)
- 4) Kubo S, Takemura S, Sakata C, Urata Y, Nishioka T, Nozawa A, Kinoshita M, Hamano G, Nakanuma Y, Endo G. Changes in laboratory test results and diagnostic imaging presentation before the detection of occupational cholangiocarcinoma. *J Occup Health* 56: 317-322, 2014
- 5) Kubo S, Takemura S, Tanaka S, Nishioka T, Kinoshita M, Hamano G, Ito T, Yamamoto T, Abue M, Aoki M, Nakagawa K, Hijioka S, Miyamoto A, Osaki Y, Endo G, Kumagai S. Screening and surveillance for occupational cholangiocarcinoma in workers exposed to organic solvents. *Surg Today* 46: 705-712, 2016
- 6) Kinoshita M, Kubo S, Nakanuma Y, Sato Y, Takemura S, Tanaka S, Hamano G, Ito T, Terajima H, Yamada T, Nakamori S, Arimoto A, Fujikawa M, Sugawara Y, Yamamoto T, Abue M, Nakagawa K, Unno M, Mizuguchi T, Takenaka K, Shirabe K, Shibata T. Pathological spectrum of bile duct lesions from chronic bile duct injury to invasive cholangiocarcinoma corresponding to bile duct imaging findings of occupational cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 23: 92-101, 2016
- 7) Kinoshita M, Takemura S, Tanaka S, Shinkawa H, Hamano G, Ito T, Koda M, Aota T, Nakanuma Y, Sato Y, Nakamori S, Arimoto A, Yamamoto T, Toyokawa H, Kubo S. The clinical significance of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with occupational cholangiocarcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 19: 1753-1759, 2018
- 8) Kubo S, Takemura S, Tanaka S, Shinkawa H, Kinoshita M, Hamano G, Ito T, Koda M, Aota T, Yamamoto T, Terajima H, Tachiyama G, Yamada T, Nakamori S, Arimoto A, Fujikawa M, Tomimaru Y, Sugawara Y, Nakagawa K, Unno M, Mizuguchi T, Takenaka K, Kimura K, Shirabe K, Saiura A, Uesaka K, Taniguchi H, Fukuda A, Chong JM, Kuwae Y, Ohsawa M, Sato Y, Nakanuma Y. Outcomes after resection of occupational cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 23: 556-564, 2016
- 9) Kubo S, Kinoshita M, Takemura S, Tanaka S, Shinkawa H, Nishioka T, Hamano G, Ito T, Abue M, Aoki M, Nakagawa K, Unno M, Hijioka S, Fujiyoshi T, Shimizu Y, Mizuguchi T, Shirabe K, Nishie A, Oda Y, Takenaka K, Kobara T, Hisano T, Saiura A, Numao H, Toda M, Kuwae Y, Nakanuma Y, Endo G. Characteristics of printing company workers newly diagnosed with occupational cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 21: 809-817, 2014
- 10) Hamano G, Kubo S, Takemura S, Tanaka S, Shinkawa H, Kinoshita M, Ito T, Yamamoto T, Wakasa K, Shibata T. Comparison of clinicopathological characteristics between patients with occupational and non-occupational intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 23: 389-396, 2016
- 11) Sato Y, Kubo S, Takemura S, Sugawara Y, Tanaka S, Fujikawa M, Arimoto A, Harada K, Sasaki M, Nakanuma Y. 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
- 12) Kubo S, Takemura S, Tanaka S, Shinkawa H, Kinoshita M, Hamano G, Ito T, Koda M, Aota T. Occupational cholangiocarcinoma caused by exposure to 1,2-dichloropropane and/or dichloromethane. *Ann Gastroenterol Surg* 2: 99-105, 2017
- 13) Mimaki S, Totsuka Y, Suzuki Y, Nakai C, Goto M, Kojima M, Arakawa H, Takemura S, Tanaka S, Marubashi S, Kinoshita M, Matsuda T, Shibata T, Nakagawa H, Ochiai A, Kubo S, Nakamori S, Esumi H, Tsuchihara K. Hypermutation and unique mutational signatures of occupational cholangiocarcinoma in printing workers exposed to haloalkanes. *Carcinogenesis* 37: 817-826, 2016
- 14) Sato Y, Kinoshita M, Takemura S, Tanaka S, Hamano G, Nakamori S, Fujikawa M, Sugawara Y, Yamamoto T, Arimoto A, Yamamura M, Sasaki M, Harada K, Nakanuma Y, Kubo S. The PD-1/PD-L1 axis may be aberrantly activated in occupational cholangiocarcinoma. *Pathol Int* 67: 163-170, 2017