

「塩化ビニル障害の業務上外に関する検討会」報告書

塩化ビニルモノマーばく露と肝細胞癌との因果関係について

平成21年2月

# 「塩化ビニル障害の業務上外に関する検討会」

## 参集者名簿 (五〇音順)

氏名	所属・役職・専門
あいざわ よしはる 相澤 好治	北里大学 医学部長  公衆衛生学
おくだいら まさひこ ◎ 奥平 雅彦	北里大学 名誉教授  病理学
さかもと みちいえ 坂元 亨宇	慶応義塾大学 医学部教授  病理学
しみず ひですけ 清水 英佑	東京慈恵会医科大学 名誉教授  公衆衛生学
たまたかかわ はじめ 滝川 一	帝京大学 医学部教授  内科学
とだ ごうたろう 戸田 剛太郎	せんぼ東京高輪病院 院長  内科学

◎：座長

## 塩化ビニルモノマーばく露と肝細胞癌との因果関係について

### 1 肝細胞癌について

肝臓から発生する悪性腫瘍、すなわち、原発性肝癌は我が国では肺癌、胃癌及び大腸癌に次いで、4番目に多く、近年増加の傾向にあり、年間約35,000人が原発性肝癌で死亡している<sup>1)</sup>。世界的にみて、我が国は肝癌多発国の一つである。

原発性肝癌は、我が国では次のように分類されている<sup>2)</sup>。

- ① 肝細胞癌
- ② 胆管細胞癌（肝内胆管癌）
- ③ 細胆管細胞癌
- ④ 胆管<sup>のう</sup>嚢胞腺癌
- ⑤ 混合型肝癌（肝細胞癌と胆管細胞癌の混合型）
- ⑥ 肝芽腫
- ⑦ 未分化癌
- ⑧ その他（肉腫をはじめ肝臓に原発するまれな悪性腫瘍がこれに含まれる。）

我が国では、肝細胞癌が原発性肝癌の約94～95%を占め、胆管細胞由来の癌が約4～5%、その他の悪性腫瘍が約1%の頻度に過ぎない<sup>3)</sup>。このような事実から、我が国では、単に肝癌といえば肝細胞癌を指している。1975年以来、塩化ビニルモノマー（Vinyl chloride monomer（以下「VCM」という。））の長期間・大量ばく露により発生するといわれている肝血管肉腫<sup>4)</sup>は、非上皮性の悪性腫瘍で上記分類の⑧の範疇に入るものである。

肝細胞癌の危険因子・誘因として世界保健機関（WHO）<sup>5)</sup>は、B型肝炎ウイルス及びC型肝炎ウイルスの慢性感染、慢性肝炎・肝硬変、未治療のヘモクロマトーシス、チロジン血症、アルコール乱用、アフラトキシン、経口避妊薬の長期使用、大量の蛋白同化ステロイド及びペルオキシゾーム増殖剤を挙げている。Popper（1979）<sup>6)</sup>は肝細胞癌の主因として、第1にB型肝炎ウイルス、第2に慢性のアルコール乱用、第3にマイコトキシン（特にアフラトキシン）を挙げ、まれな原因として、性ホルモン、工業的要因及び医学的要因（VCM、無機の砒素及びトロボラスト）を挙げている。

日本の肝細胞癌患者の90%近くはB型肝炎ウイルスあるいはC型肝炎ウイルスの持続感染による慢性肝炎・肝硬変を発生母地としている。すなわち、これらのウイルスが肝臓に長期にわたって感染していることによって肝細胞癌が発生すると考えられている<sup>1,7)</sup>。肝細胞癌の80%弱がC型肝炎ウイルス抗体陽性、10%弱がHBs抗原陽性で、年齢的に

みると、B型肝炎の持続感染は49歳以下で発症する肝細胞癌の原因であり、C型肝炎の持続感染は50歳以上で発症する肝細胞癌の主な原因とされている<sup>9)</sup>。

患者血清のAFP ( $\alpha$ -フェトプロテイン) 値やPIVKA II値は高く、時に低血糖症のような腫瘍随伴症候群の発現をみることがある。

病理学的に、肝細胞癌は肝細胞に似た細胞からなる上皮性悪性腫瘍で、多くは肝硬変を併発している。実質性の柔らかい腫瘍で、しばしば多中心性に発生する。腫瘍は出血や変性・壊死を起こす傾向が強い。肝臓の表面に生じた腫瘍は、半球状に突出する。血管内に発育・進展する傾向が強く、肝内外の門脈や肝静脈に腫瘍栓をみることが多い。また、胆管内に発育・進展し、進行性の閉塞性黄疸や胆管内出血をみることがある<sup>9)</sup>。

肉眼的に、小結節境界不明瞭型、単純結節型、単純結節周囲増殖型、多結節癒合型及び浸潤型の5型に分類されている。剖検例では、Eggle分類に準じて、結節型、塊状型、びまん型などに分けられる<sup>9)</sup>。

組織学的には、基本的に、実質は肝細胞、間質は血液を入れ、一層の内皮細胞に囲まれた類洞という正常肝組織の基本構造が保たれているので、間質としての一層の内皮細胞に囲まれた類洞様血液腔の中に、肝細胞に似た腫瘍細胞が浮遊する型をとる。腫瘍細胞の配列、分布密度などにより、索状型、偽腺管型、充実型、硬化型などに分類され、さらに腫瘍細胞の細胞異型、構造異型の程度により高分化型、中分化型、低分化型、未分化型に区別される<sup>9)</sup>。

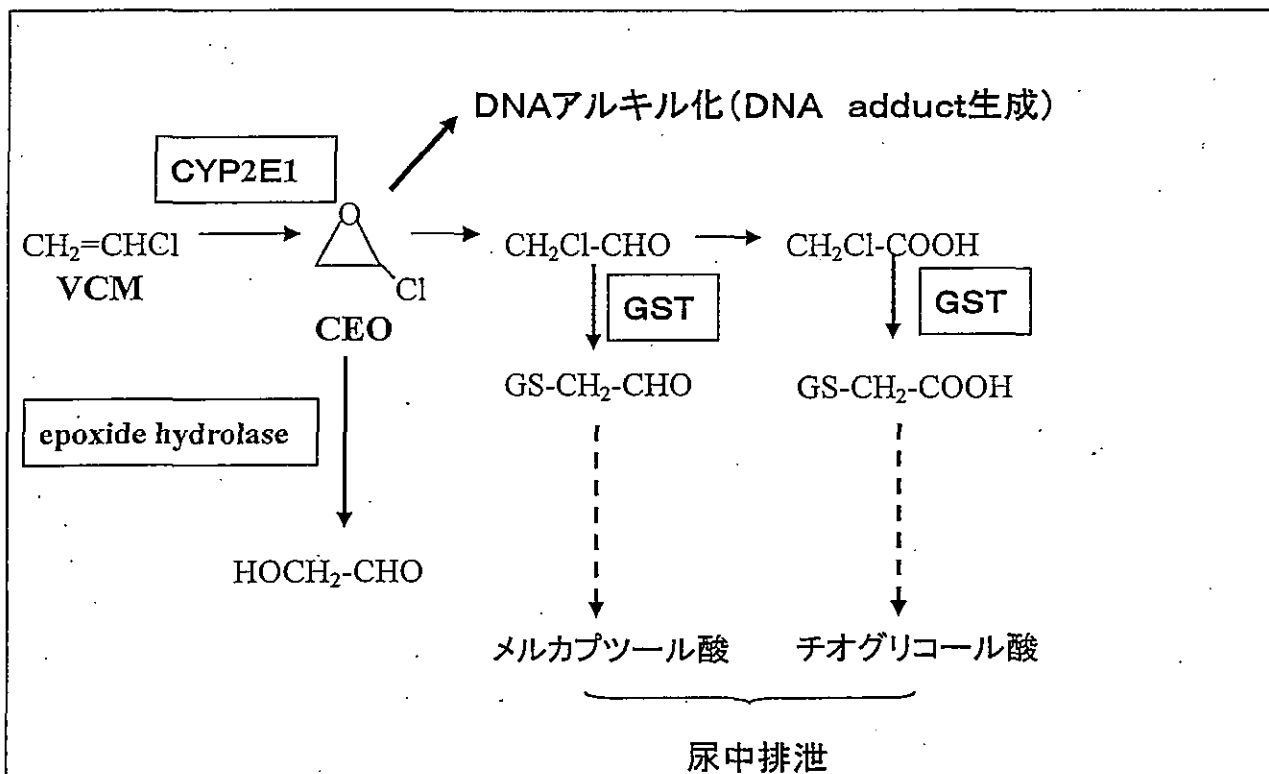
## 2 VCMの肝障害性 (VCMの代謝についての新しい知見) について

VCM肝障害は塩化ビニルポリマー (PVC) ではなく、VCMによるものである。しかし、VCM自体には肝障害性はなく、肝障害は肝実質細胞 (以下、肝細胞) 内で産生されるその代謝産物によってもたらされ、肝障害に主要な役割を演じるのは、CYP2E1の働きによって生成した chlorethylene oxide (CEO) である<sup>8,9)</sup> (下図)。CEOは転位反応によって chloroacetaldehyde (CAA) を生成する。CEO及びCAAは、いずれもVCMから生成する高反応性の代謝産物であるが、その主要な標的は異なっている。CEOは速やかにDNAと結合し、DNA adduct (VCMばく露においては ethenoadduct) を生成し、遺伝子変異、染色体異常を誘導し、このDNA adduct生成はVCMばく露者における肝発がんの誘因となると考えられる<sup>8-10)</sup>。CAAは主として細胞内蛋白と結合し、肝細胞障害をもたらす。CEOは microsomal epoxide hydrolase、glutathione S-transferase (GST)、CAAはGSTによって不活化される。このCEO、CAAの不活化に関わる microsomal epoxide hydrolase、GSTの活性は非実質細胞の類洞壁内皮細胞では肝細胞の1/50~1/500であり、肝細胞内と比較してCEOの不活化が遅延する<sup>8,10)</sup>。また、CEOのDNAへの結合によって生成した ethenoadductを切り出し、DNAを修復するDNA glycosylaseが肝細胞に存在し、活性は肝細胞で高く、非実質細胞におけるDNA glycosylaseの発現は肝細胞の1/5である<sup>9)</sup>。

主要なDNA adductは7-(2-oxoethyl)guanine(7 OEG)であるが、変異誘導性はなく、短命である。変異誘導性を有するのは7 OEGの1/100以下程度しか生成しない $N^2,3$ -ethenoguanine ( $\epsilon G$ )、 $3,N^4$ -ethnocytosine ( $\epsilon C$ )、 $1,N^6$ -ethenoadenine ( $\epsilon A$ )である(量については $\epsilon G$ が最も多く、次いで $\epsilon C$ が続き、最も少ないのが $\epsilon A$ である。) <sup>10)</sup>。600ppmのVCMに4時間/日、5日間ばく露した成熟ラット、幼若ラットにおいて肝、腎、肺について $\epsilon G$ が測定されたが、肝に最も多く検出された <sup>9)</sup>。同じ条件でVCMばく露された10日齢のラットにおいて $\epsilon G$ 以外のethenoadductも肝で最も多い <sup>11)</sup>。しかし、 $\epsilon G$ はethenoadductの中では量も多く、半減期は30日を超え、試験管内(in vitro)の実験系では最も効率よく変異を誘導するadductであることが示されている。 $\epsilon G$ によって発現する変異は $\epsilon G$ -T mispairによるG(グアニン) > A(アデニン) 変異(トランジション)である <sup>12)</sup>。なお、 $\epsilon C$ によってC(シトシン) > A、C > T(チミン)、C > G、 $\epsilon A$ によって、A > G、A > T、A > C変異(トランジション又はトランスバージョン)が誘導されるが、遺伝子変異に主要な役割を演じるのは $\epsilon G$ と考えられている。

ラットを1、2、4、8週、600ppmのVCMにばく露させた場合、累積 $\epsilon G$ 量はばく露期間とともにほぼ直線的に増加した。同じばく露期間における幼若ラットでは肝細胞内の $\epsilon G$ 濃度は成熟ラットの2~3倍であった <sup>12)</sup>。肝細胞における $\epsilon G$ の高濃度は幼若ラットが成熟ラットと比較して肝細胞癌の頻度が高いことと関連あると考えられる。成熟ラットを0、10、100、1,100ppmのVCMに1または4週(6時間/日、5日/週)ばく露させた場合、肝細胞、非実質細胞いずれにおいても、 $\epsilon G$ 濃度は0~100ppmではばく露量の増加とともに直線的に増加し、100ppmを超えると頭打ちで一定(plateau)であった <sup>9,12)</sup>。先に述べたようにVCM代謝はCYP2E1によって行われる。したがって、代謝能には限界がある。 $\epsilon G$ 生成に関わるのはVCM代謝産物CEOであり、したがって、 $\epsilon G$ 生成は飽和過程(saturable process)である。代謝能の限界を超えたVCMは呼気中に排出される。

先に述べたように $\epsilon G$ 濃度(pmol/ $\mu$ mol guanine)については、肝細胞、非実質細胞の間には有意差はなかった <sup>12)</sup>。 $\epsilon G$ 生成に関わるCEOは肝細胞内で生成され、細胞外に拡散し、非実質細胞内に取り込まれるという機序から考えると、 $\epsilon G$ 量は肝細胞内に多いと考えられるにもかかわらず、両細胞に $\epsilon G$ 量について有意差がないことについては、非実質細胞においてはCEO不活性化能、DNA修復能が低いことで説明される。しかし、肝細胞、非実質細胞の間には、遺伝子変異の原因となる $\epsilon G$ 濃度に差がないにもかかわらず、肝細胞と比較して非実質細胞である血管内皮細胞に悪性腫瘍が発生しやすいのはethenoadductの量以外の要因が働いていると考えられ、肝細胞と比較して細胞増殖の旺盛な類洞壁内皮細胞においてより腫瘍を形成しやすいことも理由の一つと考えられている <sup>13)</sup>。また、VCMばく露者の肝細胞癌発生においてはアルコール、B型肝炎ウイルス感染など、何らかの補助因子(cofactor)が必要であるとする報告がある <sup>13,14)</sup>。



図：肝細胞における VCM の代謝

注) VCM : vinyl chloride monomer, CEO:chloroethylene oxide, GST:glutathione S-transferase

図の解説:VCMから肝細胞小胞体中存在するCYP(シトクロムP450)2E1により、きわめて反応性の高いCEOを生成する。CEOは半減期 1.6 分ときわめて短命で、epoxide hydrolaseにより不活化され、glycoaldehydeに変換される。しかし、不活化されない場合、DNAと結合し、ethenoadductを生成する。また、CEOは転位反応によりchloroacetaldehyde(CH<sub>2</sub>Cl-CHO)に変換され、さらにaldehyde dehydrogenaseにより、monochloroacetic acid(CH<sub>2</sub>Cl-COOH)に変換される。chloroacetaldehydeも反応性が高いが、CEOと異なり、主として蛋白と反応する。chloroacetaldehyde、monochloroacetic acidはGSTによりグルタチオンと抱合し、最終的に、それぞれメルカプツール酸、チオグリコール酸となって尿中に排泄される。

### 3 VCMへのばく露と肝細胞癌の関連性について

#### (1) 疫学的知見 (疫学的調査研究のレビューと評価)

VCMは国際がん研究機関 (International Agency for Research on Cancer (IARC))により、Group 1の発がん物質として認められ、VCMばく露の危険性が注目されるようになった<sup>15)</sup>。その後、多くの疫学研究や動物実験の結果、VCMばく露と肝血管肉腫の関連性が明らかになった。

一方、肝血管肉腫以外の肝腫瘍や、脳、肺など肝臓以外の臓器の腫瘍について様々な研究が行われたが、いずれも肝血管肉腫ほどの一貫性はみられていない<sup>16,17)</sup>。Boffetaら(2003)<sup>18)</sup>はメタアナリシス(メタ解析)で肝血管肉腫を除外して検討し、VCMのばく露により、その他の肝臓がんの発生も著しく増加することを示した。

肝腫瘍の中で肝細胞癌は最も多い腫瘍であり、世界的にも頻度の高い致死性悪性腫

瘍である。動物実験では、げっ歯類においてVCMばく露により肝細胞癌が発生することが示された<sup>9)</sup>。VCMのばく露作業者に肝細胞癌が発生する症例も報告されている<sup>19)</sup>。しかし、明確な関連性を示す疫学的な研究はほとんど報告されていない。

今回我々は、VCMばく露労働者を対象とした文献から、フルテキスト(文中の単語)とメッシュターム(PubMedがつけた検索語)を用い、PubMedによりMedline databaseを2008年5月までに発表された文献について検索した。用いた検索クエリは以下のとおりである。("vinyl chloride"[MeSH Terms] OR ("vinyl"[All Fields] AND "chloride"[All Fields]) OR "vinyl chloride"[All Fields]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT ("humans"[MeSH Terms] AND "animals"[MeSH Terms])) AND "Epidemiologic Studies"[MeSH]

データ検索により108編の文献を得たが、本検討会によって事前に検討された文献133編のなかで、検索によって得られた文献と重複しない文献63編を加えて、合計171編の文献を得た。171編の文献から、下記①～⑨の選択基準により最終的に評価対象とする5文献を得た。選択基準は、①症例対照研究かコホート研究であること、②VCMのばく露があること、③肝細胞癌若しくは肝細胞癌に関連する死亡率があること、④ヒトの大人を対象にしたものであること、⑤SMR(標準死亡率)等を計算できる罹患率か死亡率のデータがあること、⑥症例報告やケースシリーズやナラティブレビューでないこと、⑦肝細胞癌以外の肝腫瘍についてのみ記述されている文献でないこと、⑧肝臓以外の腫瘍についてのみ記述されている文献でないこと、⑨ヒト以外についての研究でないこと、という条件をすべて満たすものとした。

肝炎ウイルス感染や多量の飲酒習慣はよく知られている肝細胞癌の危険因子であるので、VCMばく露が肝細胞癌の独立したリスク要因であるか、既報の疫学調査結果を系統的に検討した(詳細については、平成20年11月12日「第4回塩化ビニル障害の業務上外に関する検討会」の資料1「塩化ビニルモノマーばく露作業における肝細胞がんによる死亡等の発生頻度についての疫学調査を用いたメタアナリシスに関する報告書」参照)。

本研究で選択された5つの研究のうち、Wardら(2001)<sup>20)</sup>はコホート研究から肝細胞癌の相対危険度について検討し、肝細胞癌発生のリスクはVCM累積ばく露量に依存することを示した。Wongら(2002)<sup>21)</sup>は台湾におけるVCM重合工場での労働者の死因別SMRを求め、肝細胞癌による死亡率はVCMのばく露開始年齢が若いほど高く、また1970年以前に雇用された労働者のSMRは1970年以後の群のものより高率であることを示した。また、VCMばく露作業者の肝細胞癌の発生へのB型肝炎ウイルス感染の関与についても検討し、VCMのばく露とB型肝炎ウイルスの感染の間には肝細胞癌の発生に関して有意に相乗作用があることを示した<sup>14)</sup>。Duら(1998)<sup>22)</sup>はVCMばく露作業者にみられた6例の肝細胞癌を含む原発性肝癌の病院受診リスクが高くなることを示した。Mastrangeloら(2004)<sup>13)</sup>はイタリアのVCM製造工場作業員1,658人のコホート研究におけるコホート内症例対照研究により、肝細胞癌の原因として、VCMばく露、アルコール摂取、ウイ

ルス性肝炎のそれぞれの関与と相互作用を示した。

システマティック・レビューにより1つの研究課題に対する回答を与えるには、レビューするそれぞれの調査研究の信頼性、すなわち「根拠のレベル」を検討する必要がある。ランダム化比較試験から得られた根拠は、非ランダム化の比較試験より根拠のレベルが高い。後者は症例対照研究やコホート研究の観察的研究より根拠のレベルが高く、症例報告はさらに根拠のレベルが低い。また、動物実験はばく露因子と疾病との関連性を裏付ける根拠となるが、疫学的研究により証明されなければならない。

システマティック・レビューの手法は、同じ主題について検討されているすべての文献をもれなく検索し、客観的に評価し根拠を導き出すものである。特にメタアナリシスはシステマティック・レビューに基づき、一連の研究結果を統計学的手法により統合し、一つの数字で結果を出す方法で近年用いられるようになった。しかしながら、既報の疫学調査内容を十分検討せずにメタアナリシスを応用することは危険である。なぜならば、信頼できるメタアナリシスの結果を得るためには、研究デザイン、研究の質、臨床的・統計学的均一性などを検討し、解析結果に与える影響を評価しなければならないからである。

VCM ばく露と肝細胞癌との関連を解明するため、肝細胞癌の危険因子である肝炎ウイルス感染や飲酒習慣の影響を考慮し、補正して検討を行った十分な数の研究があれば、メタアナリシスを行うことができる。本研究で得られた5つの文献は症例対照研究とコホート研究の二つの研究デザインがあり、同じ研究デザインの中でも、アウトカムも違っていた。また、VCM ばく露の影響を検討するため、ばく露のパラメータの相違、交絡因子の補正などを行わなければならないが、不均一性やばらつきが大きいこと、統計的不均一性が大きいこと、バイアスが大きいこと、研究の数が少ないことはいずれも制限要因である。本来我々はメタアナリシスを用いてVCMの有害性を検討する予定であったが、以上の理由で各々の調査研究を分析評価することとした。

理想的にはVCM工場ではばく露作業員とばく露のない事務員などの2群に分け、2群に対して前向きに追跡研究をすることで関連性を明らかにすることが望ましい。しかし、1970年代以降、VCMの有害性が広く知られるようになってからは、VCMばく露量が減少したため実施は困難であると考えられる。そのため、種々のバイアスを有する高濃度ばく露作業員を対象とした疫学的調査の結果からVCMと肝細胞癌との関連性を検討せざるを得ない。

本調査結果では、肝炎ウイルス感染による肝細胞癌発生リスクに比べると、VCMばく露の肝細胞癌発生リスクははるかに低いことが文献検索の結果明らかとなった。

## (2) 臨床的知見 (症状、診断 (鑑別診断を含む。)、発がんリスク増強因子)

### ア VCMによる肝細胞癌の症状と診断



ドイツのGokelら (1976) の症例報告<sup>23)</sup> では、VCMによる肝腫瘍の2例中1例が肝細胞癌である。66歳時に<sup>るいそう</sup>羸瘦と急速に進行した腹水が認められ、穿刺で血性であったことから肝細胞癌の破裂によるものと診断され、入院6日で死亡している。剖検では、肝の大部分が肝細胞癌で置き換えられていたが、非癌部は線維化の所見のみであった。

Lelbach (1996) の報告<sup>24)</sup> では、ドイツの19例のVCMばく露による肝悪性腫瘍中2例が肝細胞癌であったとのことである。1例は、59歳時に食事と関係ない上腹部違和感が出現し、この時のトランスアミナーゼと $\gamma$ -GTPは軽度上昇していたが、AFP値は正常で、腹部超音波検査で肝腫瘍は認められていない。その14か月後の腹部CTで多発性の肝腫瘍が発見され手術を受け、病理学的に肝細胞癌と診断されている。非癌部は線維化のみで、肝硬変は認められていない。もう1例は51歳時に脾腫、血小板減少、食道・胃静脈瘤がみられていることから、この時点で肝硬変であったと考えられる。61歳時に症状の記載はないが、ビリルビンが1.3 mg/dl、プロトロンビン時間が66%、血小板数が8.8万と血液検査値の異常がみられている。66歳時に体重減少が起こり、ビリルビンが3.03 mg/dlでトランスアミナーゼ、 $\gamma$ -GTP及びALPも上昇したが、AFPは正常であった。その後、閉塞性黄疸が起こり、腹部CTで肝腫瘍が発見されているので、肝細胞癌より肝内胆管癌の可能性が強いと思われる。

フランスのSaurinら (1997) の症例報告<sup>19)</sup> ではVCMによる肝細胞癌2例が報告されている。1例は50歳時に肝左葉(S3)に径3 cmの腫瘍が腹部超音波検査で発見され、腫瘍生検で肝細胞癌と診断されている。診断時に黄疸や肝腫大はみられず、トランスアミナーゼ、ビリルビン、プロトロンビン時間、 $\gamma$ -GTP及びAFPはすべて正常であったとのことである。その後、手術が行われ、肝細胞癌であることが再確認されている。非癌部は軽い線維化を呈していた。もう1例は61歳で、腹部超音波検査で肝外側区域から前区域にかけての領域(S3及びS4)に径5 cmの腫瘍が発見されている。症状はなく、診察上も異常は認められていない。血液検査で $\gamma$ -GTPが95と軽度増加していたものの、トランスアミナーゼ、ビリルビン、ALP、プロトロンビン時間は正常で、AFPは110  $\mu$ g/lであったとのことである。腫瘍生検で肝細胞癌と診断されて手術を受け、肝細胞癌と再確認されている。非癌部は肝線維化のみで肝硬変は認められていない。

ベルギーのBourgeois (2001) の総説<sup>25)</sup> ではVCMによる肝細胞癌16例をまとめており、それらの臨床事項が述べられている。初発症状は、20%で食道・胃静脈瘤による消化管出血であったとのことである。肝細胞癌の増大のため、初発症状として体重減少、肝腫による疼痛、肝細胞癌の腹腔内破裂による突然の腹痛が起こった例もみられている。無症状で発見された症例もある。血液生化学では、トランスアミナーゼやALPはビリルビン同様しばしば正常で、胆汁酸値やICG (インドシアニン・グリーン) 試験が肝障害の早期発見に有用とのことである。AFPも様々な結果である。なお、肝硬変の合併の有無の明らかな15例のうち、肝硬変の合併のあったのは2例のみであった。

英文以外の欧文のものは省略したが、以上のように大きな肝細胞癌による症状がみられる症例も多く、画像診断が発達した現在、肝硬変の定期的観察中に肝細胞癌が小

さいうちに無症状で発見されるのとは異なっている。しかしながら、これは年代の相違によるものであり、我が国においても過去の肝細胞癌症例の状況は同様であったと推定される。これらの報告から、VCM による肝細胞癌に特異的な臨床像は、何も見い出せなかった。現在の我が国の肝細胞癌の多くが肝硬変に合併しているのに比し、VCM による肝細胞癌では肝硬変の合併が少なかったものの、当時のヨーロッパの肝細胞癌症例での肝硬変合併率も同様に低いため、肝硬変の非合併を VCM による肝細胞癌の特徴とすることはできないと考えられる。

#### イ 発がんリスク増強因子について

米国の Tamburro (1984) の総説<sup>20)</sup>では、飲酒さらには肝炎ウイルス及び薬物が、VCM による肝細胞癌発生の増強因子であろうとされている。

台湾の Wong ら (2003) の報告<sup>19)</sup>では、VCM は B 型肝炎ウイルスと相乗的に肝細胞癌の発生に関与すると報告されている。具体的には 18 例の肝細胞癌発生について、B 型肝炎に罹患していない VCM ばく露者 (具体的には重合槽清掃に従事) のオッズ比が 4.0、VCM にばく露されていない B 型肝炎患者のオッズ比が 25.7 なのに対し、B 型肝炎に罹患した VCM ばく露者のオッズ比が 396 となっている。

一方、イタリアの Mastrangelo ら (2004) の報告<sup>18)</sup>によると、VCM は飲酒と相乗的に、肝炎ウイルスとは相加的に肝細胞癌の発生に関与すると結論付けている。具体的には肝細胞癌 13 例の発生について、飲酒のない VCM ばく露者のオッズ比が 18.8 なのに対して、VCM ばく露と飲酒でオッズ比が 409 に、肝炎ウイルスに感染していない VCM ばく露者のオッズ比が 25 であるのに対して、肝炎に感染した VCM ばく露者のオッズ比は 210 となっている。

飲酒に関して、イタリアの Mastrangelo らの報告では、VCM ばく露による肝細胞癌 13 例中 12 例が飲酒、それもアルコール 60 g/日以上以上の飲酒をしている。これに対して台湾の Wong らの報告では、80 g/週とイタリアに比しずっと少ない飲酒基準をもってしても、1 例もみられていない。したがって、飲酒に関しては前者のデータのみから、VCM による肝細胞癌発生の増強因子と考えられ、それは相乗的と推察される。

肝炎ウイルスの関与に関して、イタリアの Mastrangelo らの報告では肝炎罹患者は 3 例にすぎず、そのうちの少なくとも 2 例は飲酒歴があることになる。なお、肝炎ウイルスが B 型か C 型かの記載はない。これに対して台湾の Wong らの報告では、肝細胞癌 18 例中実に 16 例が B 型肝炎ウイルスに感染している。ちなみに台湾での B 型肝炎罹患率は 15~20% と高い。以上から判断すると、VCM は肝炎ウイルスと相加的に肝細胞癌発生に関与するというイタリアの報告は、台湾のほとんどが B 型肝炎ウイルスに感染している集団のデータに比べると信憑性が低いと判断し、同じモンゴロイドという点からも、台湾の報告の方が我が国での VCM による肝細胞癌発生の検討により有用と考えられる。

以上から、飲酒及び B 型肝炎ウイルス感染 (C 型肝炎ウイルスについてはデータ不

足)は、VCMによる肝細胞癌発生の増強因子であり、これらは共に相乗的に関与するものと考えられる。

### (3) 病理学的知見

#### ア 症例報告の総括

##### (ア) 肝細胞癌について

Popperら(1975)<sup>27)</sup>は、「VCMによる肝血管肉腫の早期変化の特徴として、肝細胞の増殖と類洞拡張及び類洞内皮細胞の悪性転換との合併を挙げ、門脈圧亢進の成因としてはグリソン鞘(グ鞘)の線維化による門脈枝の圧迫などを挙げている。」留意すべきことは、肝細胞の変化として、「細胞形質が増大し、濃染する大きな核を持った肝細胞が通常大ないし通常より小さな肝細胞と混在して、局所性の境界不明瞭な結節性領域を形成していた。これらの領域は肝小葉構築とは関連性がなく、境界が不明瞭であった。」と記載をしている点である。

Gedigkら(1975)<sup>28)</sup>は51例の生検肝組織(うち血管肉腫は2例)を観察し、組織所見を次の5群に分けて報告している。「1.肝細胞の各種の変性(水腫変性、混濁腫脹、空胞変性、時に風船細胞化、さらにマロリー小体様の変性)、進行例では好酸性単細胞壊死、約半数例に軽度ないし中等度の散在性脂肪変性(中～大滴性)、2.肝細胞細胞形質のスリ硝子様変化と滑面小胞体の増加、3.グ鞘の線維化と類洞周囲性の網状線維化、4.肝細胞の過形成、肝細胞核の核小体の増数、核の増大と多倍体の印象を受ける多形性、5.類洞内皮細胞の増殖、その核の桿状化・濃染性や多倍体の印象が持たれる多形性、増殖した類洞内皮細胞の連珠状配列、このような所見を示す領域の類洞の拡張。」が記載されている。

Evansら(1983)<sup>29)</sup>は、VCM労働者5例の解剖による肝所見を報告している。5例は種々の割合の血管増生性並びに肝細胞の発育障害を示し、4例に血管肉腫を、全例に肝細胞過形成を、3例に過形成性結節を、2例に肝細胞癌を認めた。1例においては過形成結節と肝細胞癌との間の移行が示されたとしている。彼らの検索に当たっての基本姿勢は、血管肉腫がVCMによって惹起される唯一の肝がんであるか否かを定めることは重要であるというものであった。5例の所見を以下の表のごとくまとめている。

Evansら(1983)は、肝細胞の過形成結節は肝細胞癌の前駆病変であるという証拠があるとし、化学発がん物質による動物実験(例:ニトロサミンによる肝がん誘発)で、このことがごく普通に認められる。そして、VCMは肝細胞の異形成や過形成結節形成を惹起することができ、これら両者は肝細胞癌になる可能性があると考えている。著者はさらに、VCMは単に肝の血管肉腫や肝細胞癌を誘発するのみでなく、トロトラストに起因するいろいろなタイプの腫瘍も誘発するという可能性も考えている。

表 1 VCM ばく露を受けた労働者 5 例のばく露歴、死因と肝所見 (Evans らによる)

	年齢	VCM ばく露から死亡まで	ばく露期間	死因	肝所見
1	37 歳	8 年	3.5 年	肝不全	血管肉腫、再生性肝細胞過形成
2	65 歳	28 年	21 年	腹腔内出血	血管肉腫、再生性肝細胞過形成、肝細胞異形成
3	57 歳	31 年	24 年	肝不全	血管肉腫、過形成性肝細胞結節、肝細胞異形成
4	48 歳	18 年	12 年	腹腔内出血	血管肉腫、肝細胞癌、過形成性肝細胞結節
5	54 歳	17 年	8 年	肝不全	肝細胞癌、過形成性肝細胞結節、肝細胞異形成

Tamburro (1984)<sup>26)</sup> は総説の中で、VCM ばく露による初期の組織学的変化は、限局性の肝細胞過形成で、慢性の肝障害としては肝細胞と類洞内皮細胞の限局性の過形成、肝細胞索の破綻を伴う類洞の拡張、軽微な炎症反応や胆管増生を伴うグ鞘の線維化、類洞周囲性線維化と肝被膜下領域における限局性の線維化を挙げている。

Tamburro は、動物における多くの外因性化学物質についての研究は肝細胞癌の誘発のみについて行われてきたが、VCM ばく露を受けた個体に肝細胞癌が発生するという証拠は動物にも人間にもあるとし、少なくとも二つの別々の研究において肝細胞癌が VCM ばく露労働者にみられたと述べている。それらの例には慢性のアルコール嗜癖の既往があり、組織学的にアルコール性と VCM による肝障害の両方の所見が認められた。アルコールと VCM の両者のばく露を受けた動物では、肝細胞癌と血管肉腫を含む混合性の組織型を示す肝腫瘍の発現が 25% 増加していた。これらの人体例及び動物実験は標的細胞の転換を示しており、それはアルコールのような補助因子ないし促進因子が VCM のばく露と一緒に関与すれば起こり得る。補助因子にはウイルスや薬物が含まれるとしている。そして、VCM ばく露労働者で肝細胞障害を有する群は、肝障害の組織所見のない群より HBs 抗体の陽性頻度が高いという事実を紹介し、ウイルスの同時感染は化学発がんを誘発ないし促進するとして

いる。ヒトがん遺伝子の新たな同定と、ヒトDNAの中にウイルスDNAが取り込まれる事実は、この仮説を支持するとしている。

(イ) 肝細胞癌の原因及び補助因子について

Polterauerら (1979)<sup>30)</sup>は、肝細胞癌の原因として、アフラトキシン、性ホルモン、トロトラスト、 $\alpha_1$ -アンチトリプシン欠損症、免疫抑制、VCM、寄生虫、肝硬変及びB型肝炎ウイルスを挙げている。

Tamburro (1984)<sup>29)</sup>は上記のごとく、アルコール、ウイルス及び薬物を挙げている。

Wongら (2003)<sup>14)</sup>は肝癌の発生におけるVCMばく露とB型肝炎ウイルスとの相互作用について検討している。台湾では肝癌のVCM労働者の多くはB型肝炎ウイルス感染の既往を有しているという。6か所のPVC工場の4,096人の男性労働者からなるコホートで、インタビューによる質問形式により飲酒、喫煙、慢性疾患の家族歴など詳細な調査を行い、HBs抗原が陰性で重合槽清掃歴のない対照群に比して以下の結果を報告している。

- ・HBs抗原が陰性で重合槽清掃歴がある人の肝癌リスクは4倍 (95%CI 0.2～69.1)
- ・HBs抗原が陽性で重合槽清掃歴がない人の肝癌リスクは25.7倍 (95%CI 2.9～229.4)
- ・HBs抗原が陽性で重合槽清掃歴がある人の肝癌リスクは396倍 (95%CI 22.6～)

Hsiehら (2003)<sup>31)</sup>も、職業性VCMばく露と肝炎ウイルス感染との関連を血液生化学的検査値の変動から検討している。PVC5工場、VCM4工場の568人の男性労働者について調べ、高濃度ばく露群は低濃度ばく露群に比して肝機能検査異常値を示す頻度が高く、HBs抗原陽性者では肝機能検査値の異常が最も著しかったという。

Mastrangeloら (2004)<sup>13)</sup>はVCM労働者における肝細胞癌と肝硬変のリスクの増加について、アルコール飲用と肝炎ウイルス感染との関連を調べ、アルコールは相乗的危険因子、肝炎ウイルスは相加的危険因子であるとし、次の成績を示している。

表2 VCM累積ばく露量、アルコール飲用及び肝炎ウイルス感染との関連でみた肝細胞癌と肝硬変のリスク増加 (Mastrangeloらによる)

	オッズ比(95%CI)	p-value
肝細胞がん		
VCMばく露 (ppm×年×1,000)	1.71 (1.29～2.44)	0.0008
アルコール飲用 (g/日×10)	1.36 (1.18～1.62)	<0.0001
HBs抗原又はHCV抗体陽性	46.6 (1.79～4,960.0)	0.0141
肝硬変		
VCMばく露 (ppm×年×1,000)	1.37 (1.13～1.69)	0.0009
アルコール飲用 (g/日×10)	1.70 (1.44～2.01)	<0.0001
HBs抗原又はHCV抗体陽性	33.9 (3.66～410.0)	0.0007

(ウ) VCMばく露と関係した肝腫瘍、特に肝細胞癌の報告例

国内文献に発表されたVCMばく露と関係した肝腫瘍は10例報告されている(表3)。その内訳は、肝血管肉腫が7例、肝細胞癌が3例で、すべて男性である。VCMの平均ばく露期間は血管肉腫では16.7年、肝細胞癌では20年であった。初回ばく露から発症までの平均期間は、肝血管肉腫では26.4年であった。

外国文献に発表されているVCMばく露と関係した肝細胞癌の症例は表4のごとく11例で、すべて男性であり、そのうち4例は肝血管肉腫を併発している。症例8と症例9には肝細胞の過形成結節があった。VCMの平均ばく露期間は、肝血管肉腫併発例では20年、肝細胞癌例は15年であった。初回ばく露から発症までの平均期間は血管肉腫併発例では21年、肝細胞癌例では21.8年であった。

表3 国内文献に発表されたVCMばく露と関係した肝腫瘍 (1976~2007)

症例No	年齢、性	VCMばく露期間	ばく露から発症まで	発症から死亡まで(死亡年月日)	肝炎ウイルスマーカー	肝腫瘍の診断(肝重量)	発表者(文献No)
1	53歳、男			4か月 (1975年10月)		ASL* (2,300g)	平林、 1976 (32)
2	39歳、男	19年	19年	1年		ASL* (3,700g)	白根、 1978 (33)
3	54歳、男	4年		生存中	—	HCC	矢吹ら、 1986 (34)
4	50歳、男	35年		生存中	—	HCC	同上
5	55歳、男	4年10か月 (1965~1970)	20年	4か月 (1985年9月)	—	ASL* (6,300g)	福村ら、 1986 (35)
6	57歳、男	21年 (24~45歳)	33年	経過観察中	—	HCC*	蒔田ら、 1997 (36)
7	47歳、男	22年 (1972~1994)	22年	4か月 (1994年7月)		ASL*	Moszczynski ら (Poland) 、1998 (37)
8	73歳、男	14年 (1950~1964)	49年	11か月 (2001年7月)	—	ASL* (1,930g)	志賀ら、 2003 (38)
9	66歳、男	28年前まで就労	28年	生存中		ASL	藤原ら、 2003 (39)
10	64歳、男	20年 (1960~1980)	25年	2か月	—	ASL	河野ら、 2007 (40)

注) 肝腫瘍の診断: ASL (肝血管肉腫)、HCC (肝細胞癌)      [\*] は背景肝に肝硬変を認めなかったもの  
 肝炎ウイルスマーカー: 「—」は検査結果が陰性であったもの  
 空欄は明確な記載がないもの

表4 外国文献に発表されたVCMばく露と関係した肝細胞癌 (1976~1996)

症例 No	年齢、性	VCMばく露期間	ばく露から発症までの期間	発症から死亡までの期間 (死亡年月日)	肝炎ウイルスマーカー	肝腫瘍の診断 (肝重量)	発表者 (文献 No)
1	67歳、男	14年 (1949~1972)	15年	2年 (1975年7月)	—	HCC* (2, 900g)	Gokelら(ドイツ), 1976 (23)
2	51歳、男	23年4か月		(1971年4月)		HCC, ASL (3, 000g)	Dolorme(カナダ), 1978 (41)
3	54歳、男	19年 (1955~1974)	17年	6年 (1978年8月)		HCC, ASL	Koischwitzら(ドイツ), 1981 (42)
4	54歳、男	26年	28年	2年6月 (1981年9月)	—	HCC, ASL* (8, 100g)	Langbeinら(ドイツ), 1983 (43)
5	67歳、男	20年 (1952~1972)	23年	3月 (1975年10月)	—	HCC* (2, 900g)	Dietzら(ドイツ), 1985 (44)
6	54歳、男	26年		1年 (1981年9月)	—	HCC* (8, 100g)	上記に同じ
7	55歳、男	13年 (1968~1981)	13年	2年6月 (1983年5月)	—	HCC* (4, 600g)	上記に同じ
8	48歳、男	12年 (30~42歳)	18年	短期間		HCC, ASL, HN* (2, 900g)	Evansら(香港), 1983 (29)
9	54歳、男	8年 (37~45歳)	11年	6年		HCC, HN*	上記に同じ
10	61歳、男	6年 (1969~1975)	15年	2年 (1986年9月)	—	HCC*	Lelbach(ドイツ), 1996 (24)
11	66歳、男	19年 (1954~1973)	19年	15年 (1988年9月)		HCC*	上記に同じ

注) 肝腫瘍の診断: ASL (肝血管肉腫)、HCC (肝細胞癌)、HN (肝細胞の過形成結節) 「\*」は背景肝に肝硬変を認めなかったもの  
 肝炎ウイルスマーカー: 「—」は検査結果が陰性であったもの  
 空欄は明確な記載がないもの

#### イ 分子生物学的研究の総括

がんにおけるがん遺伝子及びがん抑制遺伝子の変異スペクトラム並びに頻度を調べることは、がんの成り立ちを検討するうえで有用である。ここでは、文献上報告されている VCM 関連肝腫瘍におけるこれらの分子生物学的知見を集約し、VCM と肝細胞癌との関連につき考察する。

Bolt (2005)<sup>9)</sup>は、VCM ばく露による肝腫瘍での ras、p53 遺伝子変異に関して、表 5 のごとくまとめている。Marion ら (1991) の報告<sup>45)</sup>において初めて、VCM 関連ヒト血管肉腫に K-ras-2、codon 13 における G>A の突然変異が認められることが報告されている。特に Barbin ら (2000) の報告<sup>46)</sup>にあるように、散発的ないしトロトラストによ



る肝血管肉腫では認められないK-ras-2、codon 13におけるG>Aの突然変異は、VCM関連の血管肉腫に極めて特異的な所見とみなされる。そして、VCMに関連したp53変異に関しては、主としてA>Tの突然変異が報告されている。また、これらのヒトでの知見は基本的にラットの実験系でも同様の結果が報告されている。

Weihrauchら(2001)の報告<sup>47)</sup>では、VCM関連肝細胞癌12例につき、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、アルコール関連の肝細胞癌20例を対照群として、各腫瘍部並びに背景肝におけるK-ras codon12、13変異を検索している。VCM群においては、背景肝の3/12(25%)にG>Aの突然変異が、肝細胞癌の5/12(42%)にG>AないしG>Tの突然変異(各2例と3例)が認められた。一方対照群においては、背景肝の1/20(5%)にG>Tの突然変異が、肝細胞癌の3/20(15%)にG>Tの突然変異が認められた。これらの結果は、VCM関連血管肉腫において高率にG>Aの突然変異が報告されていることと対応しており、対照群とは異なることから、VCMが肝細胞からの発がんに関与している可能性を示唆するものである。

同じくWeihrauchら(2001)の報告<sup>48)</sup>では、VCM関連肝細胞癌18例につき、K-ras、p16変異を検索し、Weihrauchら(2001)<sup>47)</sup>と同一対照群との比較を行っている。K-ras変異は肝細胞癌の18例中6例にみられ、3例がG>Aの突然変異、3例がG>Tの突然変異であった。p16変異はメチル化異常が、VCM群の13/18(72%)、対照群の11/20(55%)に認められ、ヘテロ欠失変異は低頻度に認めるのみで、ホモ欠失変異はいずれの群においても認められなかった。VCM群においてK-ras変異陽性の5/6でp16メチル化異常がみられたことから、ras変異と共に発がんに必要な変異ではあるが、VCM群に特異的な変異とはいえないと考えられた。

同じくWeihrauchら(2000)の報告<sup>49)</sup>では、VCM関連肝細胞癌18例(Weihrauchら(2001)<sup>48)</sup>と同一対象)でp53 exons 5-9のシークエンス解析並びに免疫組織学的解析を行っている。肝細胞癌の11/18(61%)に変異を認めるも、G>A(C>T)トランジション型変異が最も多く、変異の5/11はCpG siteにみられ、これらは、アルコール、ウイルス等の他の原因によるp53変異と同様の傾向であった。よって、VCM関連肝細胞癌のp53変異に関しては二次的なものと考えられた。

Boivin-Angeleら(2000)の報告<sup>50)</sup>では、ラットにおけるVCM関連血管肉腫、VCM関連肝細胞癌、フッ化ビニル関連血管肉腫、トロトラスト関連肝腫瘍(血管肉腫、肉腫、肝細胞癌、肝内胆管癌)、マウスにおけるフッ化ビニル関連血管肉腫の各腫瘍部DNAを対象に、H-ras、K-ras、N-rasのシークエンス解析を行っている。血管肉腫では、K-ras codon 13変異は認められず、肝細胞癌では、VCM関連においてはH-ras変異陽性(5/6)だが、トロトラスト関連では認めなかった。トロトラスト並びにフッ化ビニルでは有意な変異を認めなかった。以上よりrasの変異は、種、細胞、発がん物質の種類に依存するものと考えられた。

以上の分子生物学的知見は、ヒトにおいてVCMが、肝血管肉腫に限らず肝細胞癌の発がんにも関与していることを示唆しているものと判断される。

表5 VCM 関連肝腫瘍におけるがん遺伝子、がん抑制遺伝子変異

腫瘍	遺伝子	変異	頻度
ヒト血管肉腫	K-ras-2 (1)	G>A	5/6
ヒト血管肉腫	p53 (2)	A>T	3/6
ヒト血管肉腫	K-ras-2 (1)	G>A	8/15
ヒト肝細胞癌	K-ras-2 (1)	G>A	5/12
ラット血管肉腫	p53 (2)	各種変異	1/25
ラット肝細胞癌	Ha-ras (1)	A>T	7/8

注 遺伝子に付した括弧内数字の1はがん遺伝子、2はがん抑制遺伝子を示す。

#### 4 結論

(1) 1～3をまとめると、VCM ばく露と肝細胞癌との関連は、以下のように結論づけることができる。

ア 肝細胞癌の危険因子・誘因としてWHOは、B型肝炎ウイルス及びC型肝炎ウイルスの慢性感染、慢性肝炎・肝硬変、未治療のヘモクロマトーシス、チロジン血症、アルコール乱用、アフラトキシン、経口避妊薬の長期使用、大量の蛋白同化ステロイド及びペルオキシゾーム増殖剤を挙げ、VCMは危険因子・誘因としていないが、Popperは肝細胞癌の主因として、第1にB型肝炎ウイルス、第2に慢性のアルコール乱用、第3にマイコトキシン(特にアフラトキシン)を挙げ、まれな原因として、性ホルモン、工業的要因及び医学的要因(VCM、無機の砒素及びトロトラスト)を挙げている。

イ VCMの代謝についてみると、VCMは肝細胞のCYP2E1で代謝されることによって細胞障害性、がん原性を獲得する。その際、重要な役割を演じるのはVCMから生成したchlorethylene oxide(CEO)であり、DNAと結合し、DNA adductを生成し、遺伝子変異、染色体異常を誘導する。DNA adductの中ではN<sup>2</sup>, 3-ethenoguanine (εG)は最も効率よく変異を誘導するadductであり、A>Gトランジションを誘導する。VCMばく露ラットではεGは肝臓に最も多く、肝血管肉腫、肝細胞癌を誘導する。ヒトにおいてもVCMばく露者における悪性腫瘍は肝臓に発生することが多い。なかでも肝血管肉腫が多い。CEOは肝細胞で産生されるが、VCMばく露ラットではεG濃度は肝細胞と肝非実質細胞との間に有意差は認められていない。それにもかかわらず非実質細胞の一つ血管内皮細胞から発生する肝血管肉腫の頻度が肝細胞癌と比較して高い理由は不明である。また、肝細胞癌発生にはVCMばく露による遺伝子変異以外に常習飲酒、B型肝炎ウイルス感染などの補助因子が必要であることを示唆する報告がある。

ウ 今般、本検討会において、疫学的観点から、VCM ばく露が肝細胞癌の独立したリスク因子であるか検討するため、既報の疫学調査結果を系統的に調査した。当初システマティック・レビューの手法に基づき検索・選択を行って得られた文献の調査結果を基にメタアナリシスを行う予定であったが、最終的に得られた5編の文献は、

不均一性が大きくメタアナリシスに適さないと判定されたため、各々の調査研究を分析した。その結果、肝細胞癌の危険因子である肝炎ウイルス感染や飲酒習慣の影響を補正して検討した報告は少なく、種々のバイアスを有する疫学調査の結果から判定せざるを得なかったが、VCM ばく露と肝細胞癌発生リスクの間に量依存性が示され、多変量解析でも有意な関連性を示す調査結果が認められた。したがって VCM ばく露による肝細胞癌発生リスクは、肝炎ウイルス感染によるリスクと比較するとはるかに低いが、独立した危険因子として認めることが妥当であると考えられる。

エ 臨床的知見についても検討したが、VCM による肝細胞癌に関する過去の報告からは、これらに特異的な臨床的知見は何も見い出せず、通常の肝細胞癌と同様の症状があり診断も同様に行われていたと想定される。なお、現在の我が国の肝細胞癌の多くが肝硬変に合併しているのに比し、VCM による肝細胞癌では肝硬変の合併が少なかったものの、当時のヨーロッパの状況からは、VCM による肝細胞癌の特徴とすることはできない。飲酒及び B 型肝炎ウイルス感染は、VCM による肝細胞癌発生の増強因子であり、これらは共に相乗的に関与するものと推定される。

オ 病理学的知見によると、Mastrangelo ら(2004) は VCM 労働者における肝細胞癌と肝硬変のリスクの増加について、アルコール飲用と肝炎ウイルス感染との関連を調べ、アルコールは相乗的危険因子、肝炎ウイルスは相加的危険因子であるとしている。

国内文献に発表された VCM ばく露と関係した肝腫瘍としては 10 例が報告されており、肝血管肉腫が 7 例、肝細胞癌が 3 例で、すべて男性であった。VCM の平均ばく露期間は血管肉腫では 16.7 年、肝細胞癌では 20 年であった。初回ばく露から発症までの平均期間は、肝血管肉腫では 26.4 年であった。

外国文献に発表されている VCM ばく露と関係した肝細胞癌の症例は 11 例で、すべて男性であり、そのうち 4 例は肝血管肉腫を併発している。VCM の平均ばく露期間は、肝血管肉腫併発例では 20 年、肝細胞癌例は 15 年であった。初回ばく露から発症までの平均期間は血管肉腫併発例では 21 年、肝細胞癌例では 21.8 年であった。

また、分子生物学的研究の成果をみると、VCM 関連肝細胞癌においては、B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス、アルコール関連の肝細胞癌からなる対照群に比して有意に K-ras codon 12、13 の G>A の突然変異が認められた。散發的ないしトロトラストによる肝血管肉腫では認められない K-ras-2、codon 13 における G>A の突然変異は、VCM 関連の血管肉腫に極めて特異的な所見とみなされている。一方 VCM 関連肝細胞癌の p53 変異、p16 変異に関しては二次的なものと考えられた。以上の分子生物学的知見は、ヒトにおいて VCM が、肝血管肉腫に限らず肝細胞癌の発がんにも関与していることを示しているものと判断される。

以上より、VCM は肝血管肉腫に限らず肝細胞癌の発がんにも関与していることを示しているものと判断される。

(2) すなわち、VCM ばく露作業と肝細胞癌との関係については、次のとおりである。

ア 業務と疾病の因果関係を考えるに当たっては、ある要因にばく露されている集団とばく露されていない集団とを比較し、その疾病の罹患率ないし死亡率等が有意に大きいか、すなわち量—反応関係を検討することが極めて重要である。

しかし、VCM ばく露作業と肝細胞癌については、明確な関連性を示す疫学的な研究がほとんど報告されていないことから、検討会では、肝細胞癌の危険因子である肝炎ウイルス感染や飲酒習慣の影響を考慮したVCM ばく露の影響を検討できないか、独自に一連の研究結果を統計学的手法により統合して行うメタアナリシスを企図したが、ばく露のパラメータの相違や交絡因子の補正のための条件が十分ではなくメタアナリシスを実施するまでには至らなかった。

特に、VCM ばく露量については、1970年代以前は、ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists)によると許容濃度は1947年以来500ppmで1971年～1974年は200ppmであり、また、Cookら(1971)<sup>50)</sup>は、重合槽内濃度は換気前約3,000ppm、作業中の手の近くでは100～600ppmであったと報告するなど年代、作業の態様による違いがあるため、定量的にばく露量を推定することは困難である。

イ 一方、メタアナリシスの前提として実施したシステムティック・レビューによる検討を行った結果、肝細胞癌の発生のリスクはVCM ばく露量に依存性が高いこと、VCM ばく露とウイルス感染の間には肝細胞癌の発生に関して有意に相乗作用があること等が明らかになり、肝炎ウイルス感染による肝細胞癌発生リスクに比べると、VCM ばく露の肝細胞癌発生のリスクははるかに低いものの、独立した危険因子であることが明らかになった。

ウ 上記イのとおり、肝細胞癌の発生はVCM ばく露量に依存性が高く、Mastrageloら(2004)によるとVCM 累積ばく露量が1,000ppm(年・ppm)増加するごとに発生リスクが71%上昇すると報告するなど、高濃度のVCM ばく露により肝細胞癌の発生のリスクが上昇すると考える。

量—反応関係は明確ではないものの、肝細胞癌の発生に関する国内外の文献をみると、国内3例の平均ばく露期間は20年(4年～35年)、国外7例の平均ばく露期間は15年(6年～26年)とされている。ばく露の状況、ウイルス感染との関係など肝細胞癌の発症原因を検討するための情報が不十分であるが、ばく露が1970年代以前で高濃度作業環境下にあったこと、作業態様が特にばく露を受けやすい状況にあったなどの点を考慮した上で、平均ばく露年数である15～20年以上のばく露年数を有する場合は高濃度ばく露があったものとして推定されると考える。

## 参考文献

1. 日本肝臓学会：肝臓撲滅のために。2007.
2. 日本肝癌研究会：臨床・病理 原発性肝癌取扱い規約。第5版 金原出版, 2008.
3. 日本肝癌研究会追跡調査委員会：第17回全国原発性肝癌追跡調査報告(2002~2003)。2006.
4. 塩化ビニル障害に関する専門家会議：塩化ビニルモノマー (VCM) による健康障害に関する検討結果中間報告書。1976.
5. Stewart BW et al: World Cancer Report. 203-207, IARC Press, 2003.
6. Popper H: Hepatic cancers in man: Quantitative perspectives. Environmental Research 19, 482-494, 1979.
7. 大島明：日本での慢性肝疾患、特に肝癌の疫学的研究, 第123回日本医学会シンポジウム記録集。13-19、2003.
8. Whysner J et al: Vinyl chloride mechanistic data and risk assessment: DNA reactivity and cross species quantitative risk extrapolation. Pharmacol Ther 71, 7-28, 1996.
9. Bolt HM: Vinyl chloride - a classical industrial toxicant of new interest. Critical Reviews in Toxicology 35, 307-323, 2005.
10. Swenberg JA et al: Formation and repair of DNA adducts in vinyl chloride- and vinyl fluoride-induced carcinogenesis. IARC Sci Pub 150, 29-143, 1999.
11. Swenberg JA et al: Etheno adducts formed in DNA of vinyl chloride-exposed rats are highly persistent in liver. Carcinogenesis 13, 727-729, 1992.
12. Morinello E et al: Molecular densitometry and repair of N(2), 3-ethenoguanine in rats exposed to vinyl chloride. Cancer Res 62, 5189-5195, 2002.
13. Mastrangelo G et al: Increased risk of hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis in vinyl chloride workers: synergistic effect of occupational exposure with alcohol intake. Environmental Medicine 112, 1188-1192, 2004.
14. Wong RH et al: Interaction of vinyl chloride monomer exposure and hepatitis B viral infection on liver cancer. J Occup Environ Med 45, 379-383, 2003.
15. International Agency for Research on Cancer (IARC): IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Suppl 7, Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC monographs, vol 1~42, 1987.
16. Doll R: Effects of exposure to vinyl chloride. An assessment of the evidence. Scand J Work Environ Health 14, 61-78, 1988.
17. McLaughlin JK et al: A critical review of the epidemiologic literature on health effects of occupational exposure to vinyl chloride. J Epidemiol Biostat 4, 253-275, 1999.
18. Boffetta P et al: Meta-analysis of studies of occupational exposure to vinyl chloride in relation to cancer mortality. Scand J Work Environ Health 29, 220-229, 2003.
19. Saurin JC et al: Primary hepatocellular carcinoma in workers exposed to vinyl chloride: a

- report of two cases. *Cancer* 79, 1671-1677, 1997.
20. Ward E et al: Update of the follow-up of mortality and cancer incidence among European workers employed in the vinyl chloride industry. *Epidemiology* 12, 710-718, 2001.
  21. Wong RH et al: An increased standardised mortality ratio for liver cancer among polyvinyl chloride workers in Taiwan. *Occup Environ Med* 59, 405-409, 2002.
  22. Du CL et al: Increased morbidity odds ratio of primary liver cancer and cirrhosis of the liver among vinyl chloride monomer workers. *Occup Environ Med* 55, 528-532, 1998.
  23. Gokel JM et al: Hemangiosarcoma and hepatocellular carcinoma of the liver following vinyl chloride exposure. A report of two cases. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 372, 195-203, 1976.
  24. Leibach WK: A 25-year follow-up study of heavily exposed vinyl chloride workers in Germany. *Am J Ind Med* 29, 446-458, 1996.
  25. Bourgeois N: Vinyl chloride monomer and hepatocarcinoma. *Acta Gastroenterol Belg* 64, 25-34, 2001.
  26. Tamburro CH: Relationship of vinyl monomers and liver cancers: angiosarcoma and hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 4, 158-169, 1984.
  27. Popper H et al: Alterations of liver and spleen among workers exposed to vinyl chloride. *Ann NY Acad Sci* 246, 172-195, 1975.
  28. Gedigk P et al: Morphology of liver damage among polyvinyl chloride production workers. A report on 51 cases. *Ann NY Acad Sci* 246, 278-285, 1975.
  29. Evans DM et al: Angiosarcoma and hepatocellular carcinoma in vinyl chloride workers. *Histopathology* 7, 377-388, 1983.
  30. Polterauer P et al: Primary liver cell carcinoma, aetiology and clinical picture. *Wien Klin Wochenschr* 91, 531-540, 1979.
  31. Hsieh HI et al: Synergistic effect of hepatitis virus infection and occupational exposures to vinyl chloride monomer and ethylene dichloride on serum aminotransferase activity. *Occup Environ Med* 60, 774-778, 2003.
  32. 平林紀男ら：塩化ビニール作業者にみられた肝血管肉腫の1剖検例。日本病理学会誌 65: 237-238, 1976.
  33. 白根博文ら：塩化ビニールモノマー(VCM)によると思われる肝血管肉腫の1剖検例。日本病理学会誌 67:316-317, 1978.
  34. 矢吹公平ら：塩化ビニールが発癌に関与したと思われる肝細胞癌2症例の検討。肝臓 27:1803, 1986.
  35. 福村亮ら：塩ビモノマー重合槽清掃者にみられた肝血管肉腫の1例。日本災害医学会誌 34:976-982, 1986.
  36. 蒔田修ら：塩化ビニールモノマー曝露との関連が示唆された肝細胞癌の1例。日本消化器病学会雑誌 94:215-219, 1997.
  37. Moszczynski P et al: Liver angiosarcoma caused by 22-year exposure to vinyl chloride

- monomer. *J Occup Health* 40, 158-160, 1998.
38. 志賀智子ら：塩化ビニルモノマーの使用開始後 50 年後に発症した肝血管肉腫の 1 例. *肝臓* 44:407-414, 2003.
  39. 藤原敬人ら：自然破壊し、緊急 TAE ならびに待機手術を行った肝血管肉腫の一例. *新潟医学会雑誌* 117:652-653, 2003.
  40. 河野克俊ら：肝臓原発血管肉腫の 2 例. *肝臓* 48(Suppl. 3), A633, 2007.
  41. Delorme F: Association of angiosarcoma of the liver and hepatoma in vinyl chloride worker. *Ann Anat Pathol(Paris)* 23, 105-114, 1978.
  42. Koischwitz D et al: Vinyl chloride-induced angiosarcoma and hepato-cellular carcinoma of the liver. *Rofo* Mar 134, 283-290, 1981.
  43. Langbein G et al: Hepatocellular carcinoma after exposure to vinyl chloride. *Dtsch Med Wochenschr* 108, 741-745, 1983.
  44. Dietz A et al: Vinyl chloride induced hepatocellular carcinoma. *Klin Wochenschr* 63, 325-31, 1985.
  45. Marion MJ et al: Activation of Ki-ras gene by point mutation in human liver angiosarcoma associated with vinyl chloride exposure. *Mol Carcinogen* 4, 450-454, 1991.
  46. Barbin A: Etheno-adduct-forming chemicals: From mutagenicity testing to tumor mutation spectra. *Mutat Res* 462, 55-69, 2000.
  47. Weihrauch M et al: High prevalence of K-ras-2 mutations in hepatocellular carcinomas in workers exposed to vinyl chloride. *Int Arch Occup Environ Health* 74, 405-410, 2001.
  48. Weihrauch M et al: Frequent k- ras -2 mutations and p16(INK4A)methylation in hepatocellular carcinomas in workers exposed to vinyl chloride. *Br J Cancer* 84, 982-989, 2001.
  49. Weihrauch M et al: p53 mutation pattern in hepatocellular carcinoma in workers exposed to vinyl chloride. *Cancer* 88, 1030-1036, 2000.
  50. Boivin-Angele S et al: Ras gene mutations in vinyl chloride-induced liver tumours are carcinogen-specific but vary with cell type and species. *Int J Cancer* 85, 223-227, 2000.
  51. Cook WA et al: Occupational acroosteolysis II, An industrial hygiene study. *Arch Environ Health* 22, 74-82, 1971.