

「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 みちいへ 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¹⁾。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²⁾。

- 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^{のう}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³⁾。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⁴⁾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）⁵⁾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）⁶⁾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^{1,7)}。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⁹⁾。

患者血清のAFP (α -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⁹⁾。

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⁹⁾。

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⁹⁾。

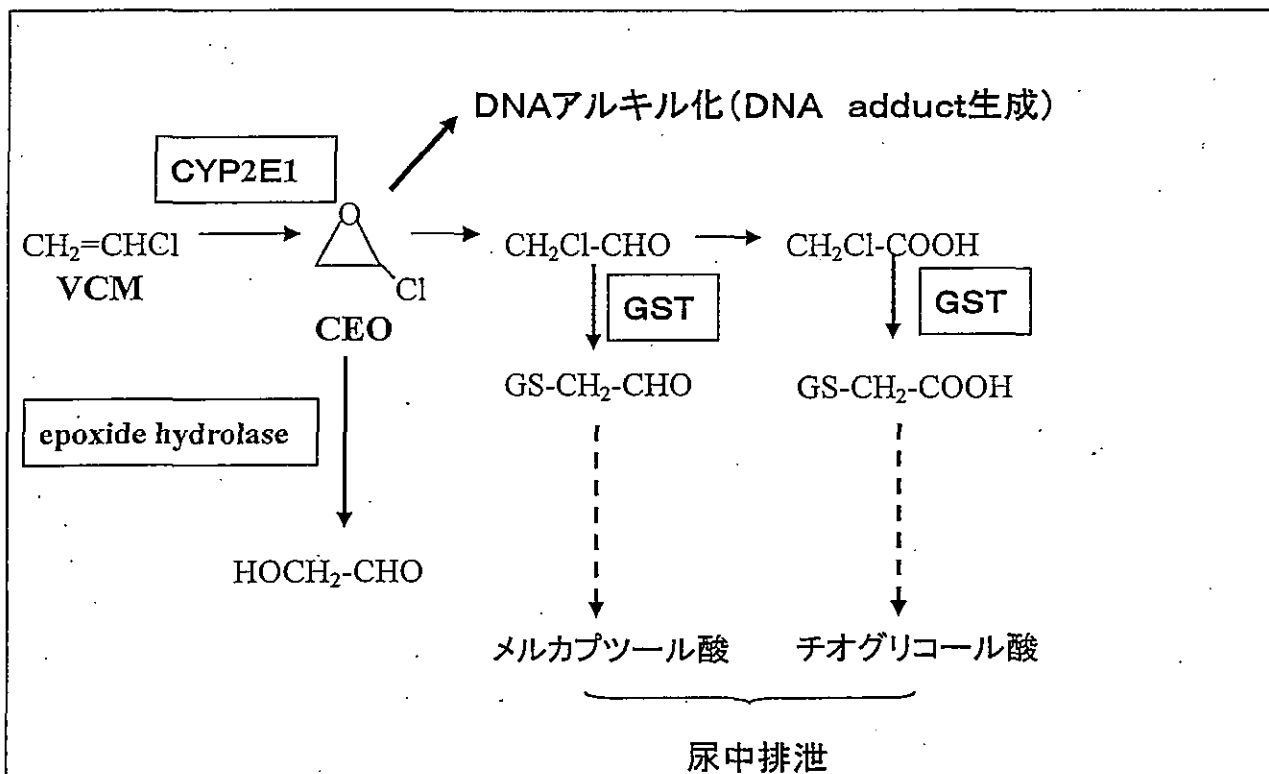
2 VCMの肝障害性 (VCMの代謝についての新しい知見) について

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^{8,9)} (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⁸⁻¹⁰⁾。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^{8,10)}。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⁹⁾。

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 (ϵ G)、 $3,N^4$ -ethnocytosine (ϵ C)、 $1,N^6$ -ethenoadenine (ϵ A)である(量については ϵ Gが最も多く、次いで ϵ Cが続く、最も少ないのが ϵ Aである。) ¹⁰⁾。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 ϵ Gが測定されたが、肝に最も多く検出された ⁹⁾。同じ条件でVCMばく露された10日齢のラットにおいて ϵ G以外のethenoadductも肝で最も多い ¹¹⁾。しかし、 ϵ 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。 ϵ Gによって発現する変異は ϵ 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 ¹²⁾。なお、 ϵ CによってC(シトシン) > A、C > T(チミン)、C > G、 ϵ 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 ϵ 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 ϵ 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 ϵ G濃度は成熟ラットの2~3倍であった ¹²⁾。肝細胞における ϵ 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、 ϵ 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 ^{9,12)}。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。 ϵ G生成に関わるのはVCM代謝産物CEOであり、したがって、 ϵ 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 ϵ G濃度(pmol/ μ 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 ¹²⁾。 ϵ 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、 ϵ 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 ϵ 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 ϵ 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 ¹³⁾。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 ^{13,14)}。



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(CH₂Cl-CHO)に変換され、さらにaldehyde dehydrogenaseにより、monochloroacetic acid(CH₂Cl-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¹⁵⁾。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^{16,17)}。Boffeta ら (2003)¹⁸⁾ 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⁹⁾。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¹⁹⁾。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)²⁰⁾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)²¹⁾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¹⁴⁾。Duら(1998)²²⁾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)¹³⁾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