

# 「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」 報告書の概要及び厚生労働省における今後の対応について

## I 検討会報告書の概要

### 1 胆管がんの危険因子

胆管がんを発症した16名全員には、次の胆管がんの危険因子は認められなかった。

- ・胆管系の慢性炎症(原発性硬化性胆管炎、肝内結石、肝吸虫感染)
- ・慢性ウイルス性肝炎(B型・C型) ・膵・胆管合流異常症

### 2 胆管がんの罹患リスクと検討対象物質

#### ① 校正印刷部門の罹患リスク(約1,200倍)

本件事業場の校正印刷部門在籍の男性労働者の罹患リスクは、日本人男性の平均罹患率の約1,200倍となり、校正印刷業務で使用された化学物質が発症原因として最も疑われる。

#### ② 1,2-ジクロロプロパン

胆管がんを発症した16名全員が、校正印刷業務で洗浄剤として使用された1,2-ジクロロプロパンにばく露(平成3年4月～平成18年10月)していることから、1,2-ジクロロプロパンと胆管がん発症との因果関係を検討。

#### ③ ジクロロメタン

胆管がんを発症した16名中11名がジクロロメタンにもばく露(平成3年4月～平成8年3月)し、その間、1,2-ジクロロプロパンと同程度の量のジクロロメタンが使用されていたことから、ジクロロメタンについても胆管がん発症との因果関係を検討。

※ 他に使用された化学物質は、①使用量やばく露量が少ないこと、②使用期間が短いこと等から、胆管がんの発症原因の検討対象からは除外した。

### 3 検討結果1：化学物質ばく露と胆管がん発症との因果関係

胆管がんは、以下のとおり、ジクロロメタン又は1,2-ジクロロプロパンに長期間、高濃度ばく露することにより発症し得ると医学的に推定できる。なお、1,2-ジクロロプロパンについては、他の類似物質の知見も基に医学的に考察した。

#### ① 代謝経路と発がん性

両物質の代謝は、低濃度ばく露の場合はCYP経路※1で行われるが、高濃度ばく露になると、CYP経路による代謝が飽和するため、GST経路※2が活性化し、GST経路による代謝が行われることにより、発がん性が生じると推測される。

※1 CYP経路：酵素が関与した代謝経路

※2 GST経路：アミノ酸であるグルタチオンが関与した代謝経路

#### ② 飽和濃度

CYP経路は、ジクロロメタンでは400～500ppm ※1、1,2-ジクロロプロパンでは150～250ppm ※2 のばく露濃度で飽和すると推測される。

※1 アメリカ環境保護庁(2011年報告)

※2 アメリカ保健福祉省有害物質・疾病登録局(2001年、1,2-ジクロロエタンの報告からの推測)

#### ③ 胆管がんの発症

GST経路での代謝に必要な酵素は、胆管上皮細胞内に局在しており、その代謝過程で生じる中間代謝物がDNA損傷を起こし、両物質の長期間・高濃度ばく露が胆管がんの発症につながると考えられる。

## 4 検討結果2：本件事業場における労災請求事案（16件）の結論

### 1,2-ジクロロプロパンが原因である蓋然性が極めて高いこと

胆管がんを発症した16名全員が、1,2-ジクロロプロパンにばく露しており、長期間（約4～13年）、高濃度ばく露したことが原因で発症した蓋然性が極めて高い。

※ 16名中11名がばく露したジクロロメタンについては、

- ① 1,2-ジクロロプロパンと同時にばく露しており、ジクロロメタンによる発がんへの影響が不明であること
- ② 高濃度ばく露期間が限定的（最長で約3年）であることから、本件事業場においてはジクロロメタンが原因で発症したと推定するには至らなかった。

## II 検討会報告書を踏まえた厚生労働省における今後の対応

### 1 労災請求事案の決定手続等

- ・ 大阪府の印刷事業場における16名については、大阪労働局に対し、速やかに事務処理を行い、3月中に決定を行うよう指示しました。
- ・ 同事業場については、本年2月に、さらに1件の労災請求がなされていますが、調査が整い次第速やかに決定に向けた検討を行うこととしています。
- ・ その他の労災請求事案についても、本検討会で検討することとしています。
- ・ 1,2-ジクロロプロパン又はジクロロメタンにより胆管がんを発症したとする労災請求の時効については、3月14日まで進行しない取扱いになります。

### 2 化学物質の管理の強化

これまでの一斉点検、通信調査等の取組に加え、以下の取組を強化します。

#### ア 迅速な法令の整備

1,2-ジクロロプロパンについて、早急に、ばく露の実態を踏まえた必要なばく露防止措置を検討し、速やかに特定化学物質障害予防規則等を改正し、ばく露防止措置を義務化。（夏までに必要なばく露防止措置の結論、法令改正は10月頃公布、1月施行を予定）

#### イ 化学物質のばく露防止の指導

法令改正を待たずに、1,2-ジクロロプロパンの使用を原則として控えるよう指導。

洗浄等の業務に用いる他の化学物質についても、安全データシート（SDS）を入手し物質の性質を踏まえたばく露防止措置をとることを指導するとともに、SDSを入手できない化学物質については、洗浄剤として使用するのが望ましくない旨指導。

#### ウ 現行法令の遵守の徹底

ジクロロメタンについては、現行の有機溶剤中毒予防規則によるばく露防止措置の遵守を徹底。

「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 ～

平成25年3月



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参集者名簿（五十音順）

氏名	役職等
大前 和幸	慶應義塾大学医学部 教授
齋藤 英胤	慶應義塾大学薬学部 教授
坂元 亨宇	慶應義塾大学医学部 教授
(座長) 櫻井 治彦	公益財団法人産業医学振興財団 理事長
白石 寛明	独立行政法人国立環境研究所環境リスク研究センター センター長
滝川 一	帝京大学医学部 教授
中沼 安二	金沢大学医薬保健学総合研究科 教授
名古屋 俊士	早稲田大学理工学術院 教授

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開催状況

平成24年 9月 6日	第1回検討会
平成24年11月 1日	第2回検討会
平成24年12月11日	第3回検討会
平成25年 1月31日	第4回検討会
平成25年 3月14日	第5回検討会

## 第1 検討会の目的について

大阪労働局管内の印刷事業場（以下「本件事業場」という。）で校正印刷業務等に従事した労働者等から、平成24年3月30日以降、使用した有機溶剤等の化学物質が原因で胆管がんを発症したとして労災請求がなされた。

業務上疾病である「がん」については、労働基準法施行規則別表第1の2第7号及び同表第10号に基づく告示に列挙されているが、胆管がんはこれらの列挙疾病には掲げられておらず、また、過去にも胆管がんを業務上疾病として認定した事例はなく、労働者が従事した業務と胆管がん発症との間の因果関係は明らかになっていない。

このため、公衆衛生学・衛生学、病理学、内科学、化学、労働衛生工学の専門家から成る本検討会において、労働者が従事した業務と胆管がん発症との間の因果関係について専門的な見地から検討を行った。

## 第2 胆管がんの発生の現状等について

### 1 胆管がんとは

胆管がんとは、胆汁の通り道である胆管に生じる悪性腫瘍であり、内腔を覆う胆管上皮細胞が悪性化したものが大部分である。胆管がんは、がんが生じた場所により大きく2つに分類され、肝臓内の胆管に生じるがんを肝内胆管がん、肝臓外の胆管に生じるがんを肝外胆管がんという。

#### (1) 病理学的・組織学的特徴

腫瘍の発育形式は、①塊状の腫瘍を作って発育するタイプ、②胆管の内腔から壁の外側に向かって浸潤し、ときに胆管壁に沿って発育するタイプ、③胆管内腔に綿のような腫瘍が充満して発育するタイプの3つに大きく分けられる。

組織学的には、種々の量の線維性間質を伴う腺がんが大半で、出血や壊死をみることは少ない。

#### (2) 胆管がんの危険因子

ア 胆管がんについては、胆管系の慢性炎症（原発性硬化性胆管炎、肝内結石、肝吸虫感染）のほか、慢性ウイルス性肝炎（B型・C型）、肝硬変、膵・胆管合流異常症等を背景として発生することが報告されている<sup>1,2)</sup>。

イ 化学物質による胆管がんの発症については、第二次世界大戦前後にX線血管造影剤として使用されたトロトラストが沈着することで胆管がんが発生したとの報告がある<sup>3)</sup>。

### 2 死亡・罹患状況及び好発年齢

人口動態統計（厚生労働省）によれば、昭和56年に2,667人であった胆管がん（肝内胆管がん及び肝外胆管がん）による死亡者数は、平成23年では13,707人になっている。

これを年齢別にみると、年齢層が高いほど死亡者数は多く、平成23年の人口動態統計では死亡者全体に占める50歳以上の割合は99.1%で、49歳以下の死亡者の割合が非常に少なくなっている。なお、胆管がんによる死亡者数は、70歳以上の

年齢層において増加傾向にあるが、人口動態統計の胆管がんの死亡率には近年大きな変化がみられないことから、胆管がんによる死亡者数の増加は、人口の高齢化の影響を受けていると考えられる<sup>4)</sup>。

また、罹患者数については、国立がん研究センターがん対策情報センターにおいて胆管がんと胆嚢がんの合計値が公表されているが、これらの統計によれば、昭和56年に8,481人であった胆管がん及び胆嚢がんの罹患者数は、平成19年では20,734人になっており、日本国内における胆管がんの罹患者数は増加傾向にあると考えられる。

### 第3 本件事業場における胆管がん症例の特徴について

#### 1 胆管がんの発症者数、性別、年齢

本件事業場の労働者で胆管がんを発症した者は16名であり、このうち7名が死亡している（平成24年12月末日時点）。なお、胆管がんを発症した者はいずれも男性であり、現時点では女性に胆管がんを発症した者はいない。

胆管がんを発症した16名の発症時の年齢は25歳～45歳（平均年齢36歳）、胆管がんにより死亡した7名の死亡時の年齢は27～46歳（平均年齢37歳）であり、日本国内の胆管がんによる死亡者の割合が極めて低い50歳未満での発生が特徴としてみられる。

#### 2 臨床・病理所見

- (1) 臨床診断を基に胆管がんを発症した者の発症部位をみると、「肝内胆管がん」が7名、「肝外胆管がん」が6名、「肝内・肝外胆管がん」が3名となっている。
- (2) このうち、13名について病理組織標本が入手できたため、それらについて、本検討会において観察したところ、次のとおりの所見を得た。
  - ① 観察した全例（13例）で、腺がんが確認された。浸潤性病変が認められ、腺がんの分化度は高分化から低分化であり、肝胆道原発の胆管がんとして矛盾しないと考えられる。肝細胞がんやその他の肝原発の悪性腫瘍は観察されなかった。
  - ② 背景肝が観察できた全例（10例）で、胆管がんあるいは胆管病変に伴う種々の二次的な病変が認められたが、肝硬変や進行性の肝実質病変の存在は明らかにできなかった。
  - ③ 腫瘤形成を示す胆管がん例（4例）、胆管内発育を示す胆管がん例（6例）が認められた。検索が可能であった症例全例（10例）で、がんの近傍あるいは離れた部位に、胆管内上皮内あるいは胆管周囲付属腺に腫瘍性病変がみられ、一部は原発巣からの進展と考えられたが、胆管内での多発を示唆する病変もみられた。特に、肝門部でこれらの上皮内腫瘍性病変が高率に認められた。
  - ④ 検索が可能であった症例全例（10例）で、胆管上皮の変性と消失を伴う硬化性病変が認められた。
- (3) 胆管がんを発症した者16名については、診療録等から、前記第2の1の(2)の危険因子は認められなかった。

### 3 従事業務

本件事業場には、校正印刷部門のほか、営業、事務部門等に所属する者がおり、現在の社屋となった平成3年4月から平成24年12月までの間、180名が事業場に在籍していたが、胆管がんを発症した者はいずれも校正印刷部門所属の者で、営業、事務部門等の校正印刷部門以外に所属していた者（89名）に胆管がんを発症した者はいない。また、前記1のとおり、現時点では女性に胆管がんを発症した者はいないが、校正印刷部門に所属していた女性は少なく、また、在籍していた期間は男性と比べて非常に短かったものである。

### 4 胆管がんの罹患リスクからみた考察

(1) 本件事業場が平成3年4月に現社屋に移転した以降、平成24年12月までの間に70名の男性労働者が校正印刷部門に在籍していたが、このうち、16名が胆管がんを発症している。

平成3年4月以降に校正印刷部門に在籍した男性労働者70名を観察集団とした胆管がんによる罹患リスクについて、厚生労働科学特別研究事業「印刷労働者にみられる胆管癌発症の疫学的解明と原因追及」研究班に対して算出を依頼したところ、日本人男性の平均罹患率の1,225.4倍（95%信頼区間700.2～1,989.6）（別紙表1）となったことが判明し、これは極めて過剰な罹患リスクであることが認められる。

このことは、本件事業場には、胆管がんの発症原因となる有害因子が存在したことが推定されるということであり、さらに、校正印刷部門の労働者のみに胆管がんが発症していることからみて、校正印刷業務において何らかの有害因子にばく露したことが発症原因として最も疑われるところである。

(2) 胆管がんを発症した16名全員がばく露した化学物質は、校正印刷業務で洗浄剤として多量に使用されていた1,2-ジクロロプロパンであることから、1,2-ジクロロプロパンと胆管がん発症との因果関係について検討することとする。

(3) また、胆管がんを発症した16名中11名が1,2-ジクロロプロパンだけでなくジクロロメタンにもばく露していたこと、平成3年4月から平成8年3月までの間は、1,2-ジクロロプロパンと同程度の量のジクロロメタンが使用されていたことから、ジクロロメタンと胆管がん発症との因果関係について検討することとする。

(4) これらの物質以外に、平成3年4月以降、継続的に相当量使用していた洗浄剤として灯油があり、胆管がん発症者全員が使用していたことが確認されているが、灯油の常温での蒸気圧は低く揮発性が高いとはいえ、また、灯油は洗浄・払拭に使用された後、印刷機の下部に備えられた廃油受けに集められ、廃棄されていたことからみても、灯油へのばく露は小さかったと考えられることから、胆管がんの発症原因の検討対象からは除外した。

また、その他の化学物質についても、①使用量が少ないこと、②使用期間が短いこと、③使用開始時に既に複数の胆管がんの発症者が認められることなどが確認されたことから、胆管がんの発症原因の検討対象からは除外した。



- (5) なお、1,2-ジクロロプロパン及びジクロロメタンの発がん性の検討に当たっては、1,2-ジクロロプロパンと比較して数多くの研究報告が認められるジクロロメタンから検討する。

## 第4 ジクロロメタンの発がんメカニズムについて

### 1 代謝経路

ヒト及び動物における、ジクロロメタンの代謝には、酸化的代謝であるチトクローム P-450 (CYP) 経路と、グルタチオン S-転移酵素 (GST) 経路の2種類がある (別紙図1)。

CYP 経路における代謝は、Guengerich ら (1992)<sup>5)</sup>により、CYP2E1 と呼ばれる酵素が関与することが明らかにされており、GST 経路における代謝については、Meyer ら (1991)<sup>6)</sup>により、GSTT1 遺伝子のタンパク産物である GSTT1-1 と呼ばれる GST theta class 酵素が関与することが明らかにされている。

### 2 代謝経路の働き

低濃度のばく露では、主に CYP 経路で代謝され、ジクロロメタノール、塩化ホルミルを経て、一酸化炭素、二酸化炭素、無機塩素に代謝される (なお、一酸化炭素はヘモグロビンと結合し、血液中にカルボキシヘモグロビンを形成する)。

高濃度のばく露では、CYP 経路が飽和するため、GST 経路が活性化する。GST 経路では、ジクロロメタンはグルタチオン抱合されて S-(クロロメチル)グルタチオンとなり、さらに、ホルムアルデヒド、ギ酸を経て二酸化炭素に代謝される。

### 3 CYP 経路の飽和濃度

CYP 経路が飽和する濃度について、IPCS (国際化学物質安全性計画) (1996)<sup>7)</sup>は、げっ歯類 (マウス、ラット、ハムスター) においては、およそ 500ppm としている。

また、ヒトについては、次のような報告がある。

- (1) OSHA (米国労働安全衛生庁) (1997)<sup>8)</sup>は、動物実験のデータから、ヒトにおける CYP 経路の飽和は、200~1,000ppm の範囲内で生じると見積もっている。
- (2) SCOEL (EU 職業ばく露限界に関する委員会) (2009)<sup>9)</sup>は、ばく露濃度が 250ppm を超えると、血液中のカルボキシヘモグロビンの比例的増加は小さくなっていくことから、CYP 経路は 250ppm を超える濃度で徐々に飽和状態となるとしている。
- (3) U. S. EPA (アメリカ環境保護庁) (2011)<sup>10)</sup>は、Ott ら (1983)<sup>11)</sup>によるジクロロメタンにばく露したアメリカの三酢酸セルロース繊維工場の労働者に関する研究から、ばく露濃度に対する血液中のカルボキシヘモグロビンの割合は、およそ 300ppm で横ばいになり始め、400ppm 程度で飽和状態が現れることから、労働の場でジクロロメタンにばく露した場合、CYP 経路での代謝は、400~500ppm の範囲で飽和状態が現れるとしている。

## 4 動物実験

### (1) 遺伝毒性に係る試験

ジクロロメタンの遺伝毒性試験については、数多く実施されており、*in vitro* 試験では、ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験、マウスやハムスターの細胞を用いた染色体異常試験等において、*in vivo* 試験では、マウスを用いた染色体異常試験、姉妹染色分体交換試験、小核試験、DNA 損傷試験等において、それぞれ陽性の結果が報告されている（別紙表 2）。

また、遺伝毒性が発現するメカニズムに関する試験についても、細菌やほ乳動物の細胞を用いて実施されており、その概要は、次のとおりである。

ア Graves ら (1994a) <sup>12)</sup> は、ネズミチフス菌の野生株 TA100 とグルタチオン 90% 欠損株 TA100/NG-11 にジクロロメタンをばく露させた実験で、TA100 は TA100/NG-11 の 2 倍の突然変異が生じ、TA100 はホルムアルデヒドに対する感受性がないことから、突然変異の誘発はジクロロメタンのグルタチオン抱合体 (S-(クロロメチル)グルタチオン) によるものであると推定している。

イ Graves ら (1994b) <sup>13)</sup> は、マウス及びラットの肝細胞をジクロロメタンで処理すると、いずれについても DNA 一本鎖切断 (DNA-single strand breaks) が観察されるが、マウスでは 0.4mM と低濃度で観察されたのに対し、ラットでは 30mM と高濃度で観察されており、マウスとラットに 4,000ppm のジクロロメタンを 6 時間ばく露して、肝細胞の DNA 一本鎖切断を調べると、マウスでは検出されたが、ラットでは検出されなかったとしている。また、マウスの肝細胞にグルタチオン枯渇剤を前処理してからジクロロメタンを 3 時間ばく露すると、DNA 一本鎖切断の検出量は減少したとしている。

ウ Graves ら (1995) <sup>14)</sup> は、2,000~6,000ppm のジクロロメタンにばく露させたマウスの肺から DNA 一本鎖切断が検出され、*in vitro* で培養したマウスのクララ細胞は、5mM 以上の濃度で DNA 一本鎖切断が増加したが、グルタチオン枯渇剤で前処理すると減少したとしている。また、ハムスターとヒトの肝細胞に 5~90mM のジクロロメタンを添加しても DNA 一本鎖切断は生じなかったとしている。

エ Graves と Green (1996) <sup>15)</sup> は、CHO 細胞 (チャイニーズハムスター卵巣細胞) にホルムアルデヒドをばく露させて、DNA 一本鎖切断及び DNA タンパク複合体 (DNA-protein crosslinks。以下「DPX」という。) の産生量等を調べた結果等から、ホルムアルデヒドは DNA 一本鎖切断と DPX を生じさせるが、有意な量が生じるのは DPX であるとして、DPX にはホルムアルデヒドが関与し、DNA 一本鎖切断には S-(クロロメチル)グルタチオンが関与していると推定している。

オ Casanova ら (1996) <sup>16)</sup> は、マウスに約 150~4,000ppm、ハムスターに約 500~4,000ppm の濃度のジクロロメタンを 6 時間吸入ばく露させたところ、マウスでは約 500~4,000ppm で濃度に依存した量の DPX が検出されたが、ハムスターではどの濃度でも検出されなかったとしている。

カ Casanova ら (1997) <sup>17)</sup> は、マウス、ラット、ハムスター及びヒトの各肝細胞に 5mM (吸入ばく露濃度換算で 10,000ppm) のジクロロメタンをばく露させ、DPX 及び RNA-HCHO 付加体 (RNA-formaldehyde adducts。以下「RFA」という。) の産生量を調べると、DPX はマウスでのみ検出され、ラット、ハムスター及び

ヒトでは検出されず、また、RFA はどの種でも検出されたが、その産生量は、マウス 1 に対して、ラット 1/4、ヒト 1/7、ハムスター 1/14 という比率であったとしている。

## (2) 種別の発がん試験

### ア マウス

US. NTP (アメリカ国家毒性計画) (1986)<sup>18)</sup> は、雌雄各群 50 匹のマウスのジクロロメタン吸入ばく露試験 (濃度: 0、2,000ppm、4,000ppm、1 日: 6 時間、週: 5 日、期間: 102 週間) において、肺又は肝臓に複数の腫瘍がみられたマウスが用量に依存して増加したと報告している (別紙表 3)。

### イ ラット

US. NTP (1986)<sup>18)</sup> は、ラットについても、雌雄各群 50 匹にジクロロメタン吸入ばく露試験 (濃度: 0、1,000ppm、2,000ppm、4,000ppm、1 日: 6 時間、週: 5 日、期間: 102 週間) を行っているが、乳腺の線維腺腫、腺腫と線維腺腫の合併 (良性腫瘍) が雌雄で増加し、雌では、肝臓の腫瘍結節又は肝細胞がんがやや増加傾向にあったものの、対照群と高用量群との間に用量依存性はなかったと報告している。

### ウ ハムスター

Burek ら (1984)<sup>19)</sup> は、ハムスターの吸入ばく露試験 (濃度: 0、500ppm、1,500ppm、3,500ppm、1 日: 6 時間、週: 5 日、期間: 2 年間) を実施した結果、ジクロロメタンばく露による腫瘍の有意な発生増加は見られなかったと報告している。

## 5 実験動物における発がんメカニズムと種差

### (1) 発がんメカニズム

前記 4 の(1)の A のとおり、ネズミチフス菌の突然変異には S-(クロロメチル)グルタチオンの関与が推定されていること、また、前記 4 の(1)のイ～エのとおり、遺伝子障害に関係すると考えられる DNA 一本鎖切断や DPX の産生には、S-(クロロメチル)グルタチオンやホルムアルデヒドが関与していると考えられていること等から、実験動物においては、高濃度のジクロロメタンにばく露することによって、GST 経路が活性化され、GST 経路において代謝されたときに生じる中間代謝物である S-(クロロメチル)グルタチオンやホルムアルデヒドが DNA 損傷を引き起こすという発がんメカニズムが考えられている。

### (2) 発がんに係る種差の原因

発がんに係る DNA 一本鎖切断や DPX の産生は、マウスでは他の種よりも低濃度のジクロロメタンで生じ、いずれの産生量も多く (前記 4 の(1))、また、マウスの肝臓や肺では発がん性が確認されているが、ラットやハムスターでは確認されていない (前記 4 の(2))。

このような種差が現れる要因として、次の 2 点が考えられている。

#### ア GST 経路の活性の種差

Green (1995)<sup>20)</sup> は、CYP 経路と GST 経路の肝臓組織での最大代謝速度を *in vitro*

で測定した結果、経路の活性の種差は、CYP 経路よりも GST 経路の方が大きく、しかも、GST 経路の活性はマウスが著しく高く、ラットやハムスターでは非常に低く、ヒトではさらに低いとしている。

## イ GSTT1-1 の分布の種差

- (ア) Mainwaring ら (1996) <sup>21)</sup>は、マウス、ラット、ヒトから採取した肺、肝臓組織中の GSTT1-1 の mRNA の分布を調べたところ、マウスでは、肝臓の中心静脈と胆管周囲の肝細胞に局在し、核内に非常に高濃度の集積がみられ、肺でも特定の細胞に集積がみられた。一方、ラットやヒトの肝臓では、肝細胞での局在、核への集積は見られなかったとしている。
- (イ) Quondamatteo ら (1998) <sup>22)</sup>は、マウスの肺、肝臓の各細胞中の GSTT1-1 の分布を調べたところ、肺では気管支上皮及びⅡ型肺胞上皮、気管支平滑筋細胞、毛細血管内皮細胞にも分布し、肝臓では特定部位の肝細胞の細胞質と核などに分布していたとしている。
- (ウ) Sherratt ら (1997) <sup>23)</sup>は、組み換え GSTT1-1 抗体を用いてヒト (男性) の全身における主要な組織の GSTT1-1 の分布を調べたところ、GSTT1-1 の濃度は肝臓及び腎臓において高く、脳、膵臓及び骨格筋では肝臓の 10%、心臓、肺、脾臓及び精巣では肝臓の 5%だったとしている。

## 6 ヒトにおける胆管がんとの関係

### (1) GSTT1-1 の分布

Sherratt ら (2002) <sup>24)</sup>は、ヒトの肝臓組織切片について免疫組織化学検査を行い、GSTT1-1 の分布を調べたところ、GSTT1-1 は胆管上皮細胞と門脈周辺部の肝細胞で最も高い発現が観察され、特に、胆管上皮細胞では核内に GSTT1-1 が検出されたのに対して、肝細胞では核内又は細胞質内に GSTT1-1 が検出されたとしている。

また、中沼(本検討会参集者)らは、ヒトの肝内外の胆管系での GSTT1-1 の分布を免疫組織化学的に検討した結果、肝内及び肝外の胆管全体の胆管上皮細胞の核内及び細胞質内に GSTT1-1 の高い発現がみられたとしている (発表準備中)。

### (2) 疫学研究報告

胆管がんの有意な過剰発生が認められたとする唯一の疫学研究報告として、Lanes ら (1990) <sup>25)</sup>によるものがある。同報告は、アメリカの三酢酸セルロース繊維工場で、高濃度のジクロロメタン (8 時間加重平均で 140~475ppm。なお、最大で 1700ppm の濃度) にばく露した労働者に関する後ろ向きコホート研究であるが、肝がん胆管がんの SMR(標準化死亡比)は 5.75(95%信頼区間 1.82~13.78)とされ、肝がん胆管がんのリスクが高まったことを示唆した。この観察は 4 症例に基づくもので、このうち 3 症例が胆管がんであった。なお、Lanes らは、胆管がんのみの SMR を別途算出した結果、SMR は 20 (95%信頼区間 5.2~56) と報告している。

しかし、その後の Lanes らによる追跡調査の結果 (1993) <sup>26)</sup>では、肝がん胆管がんの SMR は 2.98 (95%信頼区間 0.81~7.63) と有意性は消失しており、胆管が

んのみの SMR については言及されていない。

### (3) U. S. EPA の 2011 年の報告

U. S. EPA<sup>10)</sup>は、2011 年に最新の文献レビュー報告を行っており、その報告では、①これまでのジクロロメタンに関する多くの研究文献により、実験動物において、ジクロロメタンの変異原性の機序を裏付け、かつジクロロメタンによる発がん性に GST 経路による代謝の関与があることを示す十分なエビデンスがあること、②ヒトの組織には GST 経路があることから、GST 経路から生じる反応性の代謝物である S-(クロロメチル)グルタチオンとホルムアルデヒドが発がんに関係しているとする仮説はヒトにも当てはまる、との見解を示した上で、前記(1)のヒトでは GSTT1-1 が胆管上皮細胞の核内に局在すること、前記(2)の疫学研究報告において、胆管がんという非常に稀ながんが 3 症例観察されたことに言及し、ジクロロメタンのヒトにおける発がんメカニズムに対する仮説の妥当性を裏付けているとしている。

### (4) 胆管における代謝

血液中に移行したジクロロメタンは全身を循環し、高濃度の場合、胆管には胆管周囲毛細血管叢を通じてばく露して、GSTT1-1 が局在する胆管上皮細胞で代謝が行われると考えられる。

## 7 まとめ

ジクロロメタンと胆管がん発症に関する現時点の医学的知見をまとめると、以下のとおりである。

### ① ばく露濃度と代謝経路（前記 1）

ヒト及び動物におけるジクロロメタンの代謝経路には、いずれも CYP 経路と GST 経路が存在し、低濃度のばく露では CYP 経路による代謝が行われるが、高濃度のばく露となった場合には、CYP 経路が飽和するため、GST 経路が活性化し、GST 経路による代謝が行われるようになる。

なお、代謝酵素については、CYP 経路における代謝では CYP2E1 が、GST 経路における代謝では GSTT1-1 が関与する。

### ② CYP 経路の飽和濃度（前記 3）

ヒトにおけるジクロロメタンの CYP 経路は、400ppm～500ppm のばく露濃度で飽和すると考えられる。

### ③ 発がん性と GST 経路（前記 5 の(1)及び 6 の(3))

動物実験の結果から、ジクロロメタンによる発がん性には GST 経路による代謝が関係しており、GST 経路の代謝で生じる S-(クロロメチル)グルタチオンとホルムアルデヒドは反応性が高く、これらの中間代謝物が発がんに関係していると考えられる。また、この動物実験の結果に基づく発がんメカニズムは、ヒトにも GST 経路があること等から、ヒトにも当てはまると考えられる。

### ④ GSTT1-1 の分布（前記 6 の(1))

ヒトの胆管中の GSTT1-1 は、肝内及び肝外の胆管全体にわたって胆管上皮細胞の核内で高い発現が確認されている。

## ⑤ 疫学研究報告（前記6の(2)）

ジクロロメタンを高濃度でばく露した労働者に関するコホート研究で、肝がん（1症例）及び胆管がん（3症例）のSMRは5.75（95%信頼区間1.82～13.78）。胆管がんのみのSMRは20、95%信頼区間5.2～56）とされた報告がある（その後の追跡調査では2.98（95%信頼区間0.81～7.63）と有意性は消失）ことから、疫学的にも胆管がんとジクロロメタンの高濃度ばく露との関連が示唆される。

## ⑥ 胆管における代謝（前記6の(4)）

血液中に移行したジクロロメタンは全身を循環し、高濃度の場合、胆管においてはGSTT1-1が局在する胆管上皮細胞で代謝が行われると考えられる。

# 第5 1,2-ジクロロプロパンの発がんメカニズムについて

## 1 代謝経路

1,2-ジクロロプロパンの代謝経路については、いずれもラットに関するものであるが、JonesとGibson（1980）<sup>27)</sup>、BartelsとTimchalk（1990）<sup>28)</sup>及びTimchalkら（1991）<sup>29)</sup>（別紙図2）による報告があり、必ずしも詳細は明らかにされていないが、1,2-ジクロロプロパンは主に酸化的代謝とグルタチオン抱合により代謝されると考えられている。

Guengerichら（1991, 1992）<sup>30,5)</sup>は、1,2-ジクロロプロパンの酸化に関与する酵素をCYP2E1と特定し、1,2-ジクロロプロパンはCYP2E1によって酸化されて、グルタチオン抱合される（以下、この代謝経路を「CYP経路」という。）と報告している。

なお、1,2-ジクロロプロパンの代謝に関与するグルタチオンS-転移酵素（GST）を特定した報告はない。

## 2 代謝経路の働き

1,2-ジクロロプロパンは、代謝により、最終的な代謝物として、3つのメルカプツール酸（*N*-アセチル-S-(ヒドロキシプロピル)-L-システイン、*N*-アセチル-S-(2-オキソプロピル)-L-システイン及び*N*-アセチル-S-(1-カルボキシエチル)-L-システイン）と二酸化炭素を生成するとされている。

Timchalkら（1991）<sup>29)</sup>は、吸入ばく露実験（濃度：5ppm, 50ppm, 100ppm、ばく露時間：6時間）により、ばく露後48時間の排泄物を調べたところ、投与された1,2-ジクロロプロパンの55～65%が尿中にメルカプツール酸として、16～23%が二酸化炭素として、1.7～6.7%が揮発性の有機物質（このうち61～87%が1,2-ジクロロプロパン）として排泄されたと報告している。

なお、中間代謝物については、これを詳細に明らかにした報告はない。

## 3 CYP経路の飽和濃度

一般に、CYP経路における代謝は、ばく露濃度が一定の濃度に達すると飽和すると考えられているが、1,2-ジクロロプロパンについて、この飽和濃度を明らかにした報告はない。

## 4 動物実験

### (1) 遺伝毒性に係る試験

発がんに関与すると考えられる遺伝毒性については、*in vivo* 試験では陰性の報告があるが、*in vitro* 試験では、ネズミチフス菌による復帰突然変異試験や CHO 細胞による染色体異常試験及び姉妹染色分体交換試験等において陽性と報告されている（別紙表 4）。

### (2) 発がん性に関する報告

#### ア U. S. NTP の報告（1986）

(ア) U. S. NTP<sup>31)</sup>は、雌雄各群 50 匹のマウスの 1,2-ジクロロプロパン強制経口投与試験（投与量：0、125、250mg/kg/日、週：5 日、期間 103 週間）において、雄の 250mg/kg/日投与群及び雌の 125mg/kg/日以上投与群で肝細胞腺腫と肝細胞がんの発生率が有意に増加したことから、雌雄のマウスに対して発がん性を示す証拠があると報告しており、IARC（1986、1999）<sup>32,33)</sup>も、この試験における肝細胞腫瘍の発生には用量相関があるとしている（別紙表 5）。

(イ) また、U. S. NTP<sup>31)</sup>は、雌雄各群 50 匹のラットに 1,2-ジクロロプロパン強制経口投与試験（雄について、投与量：0、62、125mg/kg/日、週：5 日、期間 103 週間、雌について、投与量：0、125、250mg/kg/日、週：5 日、期間 103 週間）を行っているが、雄については発がん性の証拠はなく、雌については、250mg/kg/日投与群で乳腺の腺がんの発生率がわずかに増加したものの、統計的有意差はなかったことから、発がん性の明確な証拠はないと報告している。IARC（1986、1999）<sup>32,33)</sup>も、雌の 250mg/kg/日投与群で投与終了時の生存数が少なかったこと等を理由として、この試験のデータからは結論を引き出せないとしている（別紙表 6）。

#### イ 日本バイオアッセイ研究センターの報告（2006）

日本バイオアッセイ研究センター<sup>34)</sup>は、雌雄各群 50 匹のマウスの 1,2-ジクロロプロパン吸入ばく露試験（濃度：0、32ppm、80ppm、200ppm、1 日：6 時間、週：5 日、期間：104 週間）において、雄にハーダー腺腺腫の発生増加、雌に細気管支-肺胞上皮がんを含む肺腫瘍の発生増加が認められたことから、雄に対してはがん原性を示唆する証拠、雌に対してはがん原性を示す証拠であると報告している。また、同センター<sup>35)</sup>は、雌雄各群 50 匹のラットの 1,2-ジクロロプロパン吸入ばく露試験（濃度：0、80ppm、200ppm、500ppm、1 日：6 時間、週：5 日、期間：104 週間）において、雌雄に鼻腔扁平上皮乳頭腫の発生増加が認められたことから、がん原性を示す証拠であると報告している（別紙表 7 及び表 8）。

## 5 疫学研究報告

1,2-ジクロロプロパンの発がん性については、ヒトでの疫学研究報告はない。

## 6 発がんメカニズムの推定

### (1) 発がんメカニズムに関する報告

1,2-ジクロロプロパンについての動物実験では、前記4のとおり、遺伝毒性及び発がん性を示す結果があるものの、発がんメカニズムに関する報告はなされていない。

### (2) 他の物質（1,2-ジクロロエタン、1,2-ジブromoエタン等）の発がんメカニズムからの類推

骨格となる炭素原子を3つ、塩素原子を2つもつ1,2-ジクロロプロパンに対し、同じ数の塩素原子をもつが骨格となる炭素原子が2つである1,2-ジクロロエタンと、骨格となる炭素原子が2つで塩素原子の代わりに臭素原子を2つもつ1,2-ジブromoエタンの発がんメカニズムについては、IARC (1999)<sup>33)</sup>、ATSDR (米国保健福祉省有害物質・疾病登録局) (2001)<sup>36)</sup>、U. S. EPA (2004)<sup>37)</sup>及びSCOEL (2011)<sup>38)</sup>等の各機関の報告があり、これら2物質の代謝経路として、CYP経路と、CYP経路による酸化を経ないでGSTにより直接的にグルタチオン抱合される経路（以下「GST経路」という。）があるとした上で、①GST経路が、CYP経路の飽和等により活性化し、②GST経路においてグルタチオン(GSH)抱合されて「ハーフマスタード」と呼ばれるグルタチオン抱合体が生成され、③これが「エピスルフォニウムイオン」に変換されてDNAと反応してDNA付加体を形成し、DNA損傷を起こすという発がんメカニズムが考えられると報告している（別紙図3及び図4）。

また、Guengerich(2003)<sup>39)</sup>は、「ほとんどの1,2-の二官能基のアルカン(1,2-bifunctional alkanes)は、グルタチオンに依存する経路によって遺伝毒性による損傷を生じさせる。」とし、また、Anders (2008)<sup>40)</sup>も、1,2-ジクロロエタン、1,2-ジブromoエタン及び1,2-ジブromo-3-クロロプロパンを例に取り上げて、「グルタチオンに依存する生体内活性化によって、エピスルフォニウムイオンが形成され、この反応が反応性の中間代謝物を形成する。」としており、GST経路においてグルタチオン抱合された場合に生じる中間代謝物が発がんメカニズムに重要な役割を果たすという見解が報告されている。

以上の報告から、1,2-ジクロロプロパンは、分子構造が類似している1,2-ジクロロエタンや1,2-ジブromoエタンと発がんメカニズムに共通点があるとして、以下、具体的に検討する。

#### ア GST経路とGST酵素

1,2-ジクロロプロパンについて、GST経路の存在について明らかにした論文はないため、構造は異なるが同じ炭素数、塩素数をもつ1,3-ジクロロプロパンについて記した論文について確認したところ、Tornelo-Velezら(2004)<sup>41)</sup>は、ラットの肝臓組織を使って、1,2-ジクロロプロパンと同じ分子式である1,3-ジクロロプロパンをGSTT1-1で代謝させた実験で、1,3-ジクロロプロパンについては、GST経路においてグルタチオン抱合された場合に生じる中間代謝物である「S-(3-クロロプロピル)グルタチオン」というハーフマスタード(グルタチオン抱合体)が形成されたと報告している。

1,2-ジクロロプロパンは、1,3-ジクロロプロパンと構造や反応性が異なるこ



とに留意する必要があるが、GST経路が存在し、GST経路に関与する酵素はGSTT1-1であると推測することが可能である。

#### イ CYP経路の飽和濃度

- ① Timchalk ら (1991)<sup>29)</sup> は、ラットに 5ppm、50ppm、100ppm の濃度の 1,2-ジクロロプロパンを吸入ばく露させた実験の結果、ばく露開始後 4 時間経過時点の血中の 1,2-ジクロロプロパン濃度は、5ppm : 0.06、50ppm : 0.92~1.00、100ppm : 3.87~4.55 (単位 :  $\mu\text{g/g}$ ) であったことから、用量に依存して飽和する可能性を示唆している。しかし、実験の範囲内で酸化的代謝が完全に飽和したとは結論付けてはいない。
- ② Spreafico ら (1980)<sup>42)</sup> 及び Reitz ら (1982)<sup>43)</sup> は、ラットに 50ppm、150ppm、250ppm の濃度の 1,2-ジクロロエタンを吸入ばく露させた実験で、ばく露開始後 6 時間経過時点の血中の 1,2-ジクロロエタンの濃度は、50ppm : 1.37、150ppm : 9.4、250ppm : 31.29 (単位 :  $\mu\text{g/ml}$ )、という結果であったと報告している。
- ③ ATSDR (2001)<sup>36)</sup> は、上記②のデータをもとに 1,2-ジクロロエタンの CYP 経路の飽和濃度は 150~250ppm としている。
- ④ 1,2-ジクロロプロパンは主にメルカプツール酸 (55~65%) と二酸化炭素 (16~23%) として排泄されるのに対して、ジクロロメタンは主に二酸化炭素、1,2-ジクロロエタンはメルカプツール酸 (84%) と二酸化炭素 (7%) であることから、1,2-ジクロロプロパンの代謝は、代謝された物質から類推するに、ジクロロメタンよりも 1,2-ジクロロエタンに近いものと考えられる。
- ⑤ 1,2-ジクロロプロパンのラットにおける CYP 経路による代謝は、上記③及び④から、150ppm~250ppm の濃度で飽和するものと推測することが可能である。
- ⑥ 前記第 4 の 3 のとおり、ジクロロメタンの CYP 経路の飽和濃度は、げっ歯類ではおよそ 500ppm、ヒトでは 400~500ppm とされ、ほぼ同程度であることから、ヒトにおける 1,2-ジクロロプロパンの CYP 経路による代謝についても、150ppm~250ppm の濃度で飽和するものと推測される。

#### ウ グルタチオン抱合体の形成

ハーフマスタードと呼ばれるグルタチオン抱合体は、GST 経路においてジハロアルカンの 2 個のハロゲン原子のうち 1 個が脱離し、その位置の炭素原子とグルタチオンを構成している硫黄原子 (sulfur) が結合して生じるものであり、前記アでも述べたとおり、1,3-ジクロロプロパンにおいては、「S-(3-クロロプロピル)グルタチオン」というグルタチオン抱合体の形成が報告されていることから、1,2-ジクロロプロパンが直接的にグルタチオン抱合された場合についても、グルタチオン抱合体が形成されると推測することが可能である。

なお、1,2-ジクロロプロパンのグルタチオン抱合体については、1,2-ジクロロプロパンの構造等から、「S-(2-クロロプロピル)グルタチオン」( $\text{GSCH}_2\text{CHClCH}_3$ ) という物質が生じるものと推測される。

#### エ エピスルフォニウムイオンの形成

エピスルフォニウムイオン (episulfonium ion) は、ジハロアルカンがグルタチオン抱合体を形成した後に、残っていたハロゲン原子1個がさらに脱離して、その位置の炭素原子とグルタチオンの硫黄原子が結合して生じると考えられており、Guengerich (2003)<sup>39)</sup>は、隣り合う位置にある2個の炭素原子にハロゲン原子が結合している物質の場合に生じやすいと報告している。

1,2-ジクロロプロパンについて、エピスルフォニウムイオンが生成したとする報告はないが、1,2-ジブロモプロパンについては、Zoetemelk ら (1986)<sup>44)</sup>が、ラットの動物実験結果から、エピスルフォニウムイオンが生じるものと推定している (別紙図5。なお、Lee ら (2005)<sup>45)</sup>も Zoetemelk ら (1986)<sup>44)</sup>の報告を踏まえて、同様の推定を行っている (別紙図6)。)。

1,2-ジブロモプロパンは塩素原子を含んでおらず、同様の挙動を取るとは必ずしも言えないが、1,2-ジクロロプロパンもグルタチオン抱合体からエピスルフォニウムイオンが生じると推測することは可能である<sup>(注1)</sup>。

#### オ 代謝経路の推定

上記ア～エから、1,2-ジクロロプロパンの代謝経路は、別紙図7のようになると推定することが可能である。

#### カ 発がんメカニズムの推定

以上の検討から、1,2-ジクロロプロパンの発がんメカニズムは、次のように推定することができる<sup>(注2)</sup>。

- ① 1,2-ジクロロプロパンの高濃度ばく露 (150～250ppm) により、CYP 経路が飽和し、GST 経路が活性化する。
- ② GST 経路において GSTT1-1 により 1,2-ジクロロプロパンがグルタチオン抱合され、グルタチオン抱合体が生じる。
- ③ さらに、グルタチオン抱合体がエピスルフォニウムイオンに変換されて、その一部が DNA と反応して DNA 付加体となり、DNA 損傷を引き起こす。

#### (3) 胆管における代謝

前記第4の6の(4)と同様に、血液中に移行した1,2-ジクロロプロパンは全身を循環し、高濃度の場合、胆管には胆管周囲毛細血管叢を通じてばく露して、GSTT1-1が局在する胆管上皮細胞で代謝が行われると考えられる。

## 7 まとめ

1,2-ジクロロプロパンについて現時点において明らかにされている知見は限定的であるため、分子構造に類似性が認められる1,2-ジクロロエタン等の物質の発がんメカニズムや代謝に関する知見も参考にしつつ推測した事項をまとめると、以下のとおりである。

#### ① ばく露濃度と代謝経路 (前記1及び6の(2))

ヒト及び動物における1,2-ジクロロプロパンの代謝経路には、いずれもCYP経路とGST経路が存在し、低濃度のばく露ではCYP経路による代謝が行われるが、高濃度のばく露となった場合には、CYP経路が飽和するため、GST経路が活性化し、GST経路による代謝が行われるようになると推測される。

なお、代謝酵素については、CYP 経路における代謝では CYP2E1 が、GST 経路における代謝では GSTT1-1 が関与すると推測される。

② CYP 経路の飽和濃度（前記 3 及び 6 の(2)のイ）

ヒトにおける 1,2-ジクロロプロパンの CYP 経路は、1,2-ジクロロエタンに関する ATSDR (2001) <sup>36)</sup> の報告から、150～250ppm のばく露濃度で飽和すると推測される。

③ 発がん性と GST 経路（前記 6 の(2)）

1,2-ジクロロエタン等の物質では、動物実験の結果から、GST 経路でグルタチオン抱合された場合に生じるエピスルフォニウムイオンが、DNA と反応して DNA 付加体を形成し、DNA 損傷を起こすという発がんメカニズムが考えられており、この発がんメカニズムは、1,2-ジクロロプロパンでも生じ得ると推測される。

④ GSTT1-1 の分布（前記第 4 の 6 の(1)）

ヒトの胆管中の GSTT1-1 は、肝内及び肝外の胆管全体にわたって胆管上皮細胞の核内で高い発現が確認されている。

⑤ 胆管における代謝（前記 6 の(3)）

血液中に移行した 1,2-ジクロロプロパンは全身を循環し、高濃度の場合、胆管においては GSTT1-1 が局在する胆管上皮細胞で代謝が行われると考えられる。

## 第 6 本件事業場におけるばく露濃度の推測について

本件事業場において校正印刷業務に従事していた労働者に係るジクロロメタン又は 1,2-ジクロロプロパンのばく露濃度については、独立行政法人労働安全衛生総合研究所が実施した模擬実験の結果、化学物質の使用量から推定される作業場の環境濃度及び洗浄作業を行っていた労働者のばく露がより高くなる傾向を踏まえれば、1,2-ジクロロプロパンについては、その使用期間（おおむね 15 年）を通して 150ppm を超える高濃度であったと推測することが可能である。

また、ジクロロメタンのばく露濃度については、特定の作業場所における環境濃度や洗浄作業時においては 400ppm を超える高濃度であったものと推測することが可能であるが、その期間はおおむね 3 年であった。

## 第 7 両物質の同時ばく露による相加的影響について

U. S. EPA (2011) <sup>10)</sup> は、ジクロロメタンと CYP2E1 による代謝が競合する物質に同時にばく露した場合、ジクロロメタンの代謝は CYP 経路から GST 経路へ移行していくとしている。

本件事業場では、相当量のジクロロメタン及び 1,2-ジクロロプロパンに同時ばく露した時期が認められ、両物質に同時ばく露することにより、両物質が胆管がんの発症に相加的に影響した可能性があると考えられるが、本症例の検討からは、具体的にどのような影響が、どの程度あったのかを明らかにするまでには至らなかった。

ジクロロメタン及び 1,2-ジクロロプロパンに同時ばく露した事例は、今後もあると考えられることから、相加的影響については、引き続き検討していく必要があると考えられる。

## 第8 両物質の中間代謝物によるDNA損傷と胆管がんの発症について

- (1) 前記第4の7及び第5の7のとおり、ジクロロメタン及び1,2-ジクロロプロパンについては、高濃度ばく露によりGST経路で代謝された際に生じる中間代謝物が胆管上皮細胞にDNA損傷を起こすことにより発がん性が生じると考えられるが、DNA損傷を起こすと考えられている中間代謝物が生成されても、代謝過程において、さらに別の物質に代謝されていくこととなることから、DNA損傷を起こす中間代謝物は一部にとどまると考えられる。また、中間代謝物によって胆管上皮細胞にDNA損傷が生じたとしても、通常は、DNA修復機構が働き、損傷したDNAは修復されることとなる<sup>46)</sup>。
- (2) しかし、長期間、高濃度ばく露した場合、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長期間行われることとなり、その過程でDNAを損傷させる多くの中間代謝物が生じて、多くの胆管上皮細胞にDNA損傷が生じるものと考えられる。このようにして生じたDNA損傷は、修復されても、修復の際にエラーが生じたり、あるいは、DNA損傷が修復されずにそのまま残存する場合もあると考えられ、その後、突然変異等の段階を経て、胆管上皮細胞のがん化、すなわち胆管がんの発症につながるものと考えられる<sup>46)</sup>。
- (3) なお、低濃度ばく露の場合の代謝経路であるCYP経路における中間代謝物については、胆管がんを発症させることはないと考えられる<sup>(注3)</sup>。

## 第9 ばく露期間と発症までの潜伏期間について

### 1 アメリカの三酢酸セルロース繊維工場の症例

Lanesら(1990)<sup>25)</sup>は、3例の胆管がん症例のジクロロメタンばく露期間は、28年、20年、1年未満と報告しているが、発症までの潜伏期間については報告していない。

### 2 本件事業場の症例

本件事業場の16例の胆管がんの症例のうち、1,2-ジクロロプロパン単独ばく露が5症例、ジクロロメタン及び1,2-ジクロロプロパンの混合ばく露が11症例であり、ジクロロメタンの単独ばく露の症例はない。

#### (1) 1,2-ジクロロプロパンの単独ばく露

1,2-ジクロロプロパン単独のばく露者の5症例では、ばく露期間は3年8か月～7年5か月(平均5年9か月)、ばく露から発症までの潜伏期間は7年5か月～13年3か月(平均11年5か月)となっている。

#### (2) 1,2-ジクロロプロパンとジクロロメタンの混合ばく露

1,2-ジクロロプロパン及びジクロロメタンの混合ばく露者の11症例では、ばく露期間は4年11か月～13年2か月(平均8年10か月)、ばく露から発症までの潜伏期間は5年7か月～19年10か月(平均13年5か月)となっている。

なお、上記ばく露期間は、1,2-ジクロロプロパンとジクロロメタンの混合ばく露期間及び1,2-ジクロロプロパンの単独ばく露期間を通算したものである。

## 第10 結論

### 1 化学物質ばく露と胆管がん発症との因果関係

胆管がんは、労働基準法施行規則別表第1の2の列举疾病に掲げられておらず、また、過去にも胆管がんを業務上疾病として認定した事例はない。このため、本検討会は、本件事業場における胆管がん症例の特徴について検討を行うとともに、ジクロロメタン及び1,2-ジクロロプロパンを対象として発がんメカニズム等について検討を行った結果、現時点の医学的知見として、以下のとおり取りまとめ、胆管がんはジクロロメタン又は1,2-ジクロロプロパンに長期間、高濃度ばく露することにより発症し得ると医学的に推定できるとの結論に達した。

#### ① 代謝経路と発がん性

ジクロロメタンの代謝経路には、CYP経路とGST経路の2つがあり、高濃度ばく露になるとCYP経路による代謝が飽和するため、GST経路が活性化し、GST経路による代謝が行われることにより発がん性が生じると考えられ、1,2-ジクロロプロパンについても、同様の代謝経路と発がんメカニズムが推測される。

#### ② 飽和濃度

ジクロロメタンのCYP経路による代謝は、400～500ppmの高濃度ばく露で飽和状態になると考えられるが、1,2-ジクロロプロパンについては、150～250ppmの高濃度ばく露でCYP経路による代謝が飽和状態になると推測される。

#### ③ 胆管がんの発症

ジクロロメタン及び1,2-ジクロロプロパンのGST経路による代謝は、酵素であるGSTT1-1が局在する胆管上皮細胞の核内において活発に行われ、その過程で中間代謝物がDNA損傷を起こすと考えられることから、ジクロロメタン又は1,2-ジクロロプロパンの長期間の高濃度ばく露により、胆管上皮細胞のがん化、すなわち胆管がんの発症につながると考えられる。

#### ④ ばく露期間

1,2-ジクロロプロパンについては、本件事業場の胆管がん発症例において最も短いばく露期間は3年8か月であり、当該期間は発症原因を検討する上での参考となり得ると考える。

なお、ジクロロメタンについては、本件事業場での単独ばく露の症例はないことから、発症原因を検討する上での参考となり得るばく露期間は不明である。

#### ⑤ 潜伏期間

1,2-ジクロロプロパンについては、本件事業場の胆管がん発症例において最も短い潜伏期間は7年5か月であり、当該期間は発症原因を検討する上での参考となり得ると考える。

なお、ジクロロメタンについては、本件事業場での単独ばく露の症例はないことから、発症原因を検討する上での参考となり得る潜伏期間は不明である。

#### ⑥ 危険因子

胆管がんの発症原因の検討に当たっては、胆管系の慢性炎症等の危険因子についても考慮する必要がある。

## ⑦ 病理所見

胆管がんを発症した者に共通する病理所見（前記第3の2）は、胆管がんの原因を特定する上で基準となるものではないが、これらの所見がみられる場合は、発症原因を検討する上での参考となり得ると考える。

## 2 本件事業場における胆管がんの発症原因

本件事業場で発生した胆管がんについては、発症状況、上記1の検討結果及び前記第6のばく露状況等を総合的に勘案すると、1,2-ジクロロプロパンに長期間、高濃度ばく露したことが原因で発症した蓋然性が極めて高いと判断する。

また、ジクロロメタンについては、前記第7から、胆管がん発症に影響を及ぼした可能性が考えられるが、1,2-ジクロロプロパンとの混合ばく露であることによる影響の度合いは不明であること、また、前記第6から、高濃度ばく露が推測される期間が限定的であることから、発症原因として推定するには至らなかった。

## 第11 終わりに

本報告書は、個別労災請求事案の業務起因性の判断に当たり、ジクロロメタン又は1,2-ジクロロプロパンと胆管がんとの関連について、現時点での医学的知見をまとめたものであるが、化学物質と胆管がんとの関係については十分解明されているとは言い難く、現在、厚生労働科学特別研究事業において行われている研究「印刷労働者にみられる胆管癌発症の疫学的解明と原因追究」をはじめ、国内外の医学研究の進展によって新たな知見が得られた場合には、それらを踏まえて、労災請求事案の業務起因性の判断を行うべきである。

## 注

注1 Bartels と Timchalk (1990)<sup>28)</sup> (別紙図 3) は、1,2-ジクロロプロパンが酸化代謝を経ないでグルタチオン抱合された場合、エピスルフォニウムイオンが生じると仮定し、ラットに放射性同位元素の重水素原子を含む 1,2-ジクロロプロパン (D<sub>6</sub>-DCP) を経口投与した実験を行ったところ、エピスルフォニウムイオンが生成するようなメカニズムは生じていないと報告している。しかしながら、次の理由から、1,2-ジクロロプロパンにおいて、エピスルフォニウムイオンは生成しないということとはできないと考えられる。

- ① エピスルフォニウムイオンの生成は、CYP 経路が飽和して GST 経路でグルタチオン抱合された場合に起こるが、当該報告では 105mg/kg の 1,2-ジクロロプロパンを経口投与しており、この投与量で CYP 経路が飽和しているかどうかは明らかでないこと (Timchalk ら (1991)<sup>29)</sup> は、100mg/kg の 1,2-ジクロロプロパンを経口投与して、代謝物の産生量を測定しているが、これによっても、CYP 経路が飽和したかどうかは明らかではない。)
- ② 1990 年の報告では、エピスルフォニウムイオンが生じた場合に生成されると仮定したメルカプツール酸の生成は 1%以下であったとして、エピスルフォニウムイオンが生成するメカニズムは生じていないとしているが、実験によって生じた当該メルカプツール酸は少量ではあるが、全く生じていないわけではないこと。
- ③ 1990 年の報告では、エピスルフォニウムイオンが生じるとすれば 6 個の重水素が維持されるはずであるのに、維持されたのは 3 個であったことから、*N*-アセチル-*S*-(2-オキシプロピル)-*L*-システイン (II) と *N*-アセチル-*S*-(2-ヒドロキシプロピル)-*L*-システイン (I) の酸化還元反応による平衡を仮定し、直接的なグルタチオン抱合を受けてもエピスルフォニウムイオンが生じるメカニズムはないとしている。しかし、この仮定の下では、直接的なグルタチオン抱合によりエピスルフォニウムイオンが生じて I が生じたとしても、I から II への酸化反応を経ることで重水素の置換が起こりうるため、実験結果は、必ずしもエピスルフォニウムイオンが生じる経路を否定する根拠とはならないこと。

注2 Cheever ら (1990)<sup>47)</sup> は、ラットに 50ppm の 1,2-ジクロロエタンを吸入ばく露させるとともに (1日:7時間、週:5日、期間:2年間)、CYP2E1 の作用を阻害するジスルフィラムを投与した実験、で、肝内胆管がんの発症が、雄の 49 例中 9 例、雌の 50 例中 17 例にそれぞれ確認されたと報告している。Oda ら (1996)<sup>48)</sup> は、ラットの GSTT1-1 を発現するネズミチフス菌の NM5004 株に 1,2-ジクロロエタンをばく露させた実験 (*umu* 試験) で、DNA 損傷が検出されたと報告していること、Mainwaring ら (1996)<sup>21)</sup> 及び Sherratt ら (1998)<sup>49)</sup> は、ラットにおいては GSTT1-1 が肝細胞と比較して胆管上皮細胞にやや高いレベルで分布していると報告していること等から、Cheever らの報告は、第 5 において推定した 1,2-ジクロロプロパンの発がんメカニズムによる胆管がんの発症を支持するものと考えられる (なお、本実験では、雄の精巣及び雌の乳腺にも腫瘍の形成が観察されているが、その理由としては、当該部位に、胆管よりも低いレベルで GSTT1-1 酵素が分布している可能性が考えられる。)

注3 ジクロロメタンについては、CYP 経路での中間代謝物に発がん性があるとの報告はない。

1,2-ジクロロプロパンについては、Jones と Gibson (1980)<sup>27)</sup>によれば、その代謝過程において、1,2-エポキシプロパン、 $\beta$ -クロロラクトアルデヒド及び2,3-エポキシプロパン-1-オールが生じるとされている(1,2-エポキシプロパン及び2,3-エポキシプロパン-1-オールについては、実験結果から推定された中間代謝物)。これらの物質は、DNA 反応性や発がん性に関係するといわれるエポキシ基 (エポキシド) 又はアルデヒド基を有する物質であることから、胆管がんとの関係を検討すると、これらの物質は、いずれも CYP2E1 が関与する CYP 経路において生じると考えられるが、Lakehal ら (1999)<sup>50)</sup>は、CYP2E1 の胆管における分布は低濃度であるとしており、これを踏まえると、胆管での酸化的代謝過程において、これらの物質が生じたとしても、産生量は非常に少なく、他の中間代謝物に代謝されていくことから、これらの物質により胆管がんを発症する可能性は非常に低いと考えられる。

なお、CYP2E1 は細胞内で主として小胞体の膜構造内に存在するため、CYP 経路の代謝において生成する活性中間代謝物は、DNA よりも近傍にあるタンパク質等と結合する確率が高いことから、CYP 経路による活性中間代謝物の主な毒性学的意義は遺伝毒性以外の細胞毒性にあると考えられる。





表 1 校正印刷部門に在籍した男性労働者の胆管がんの罹患リスク

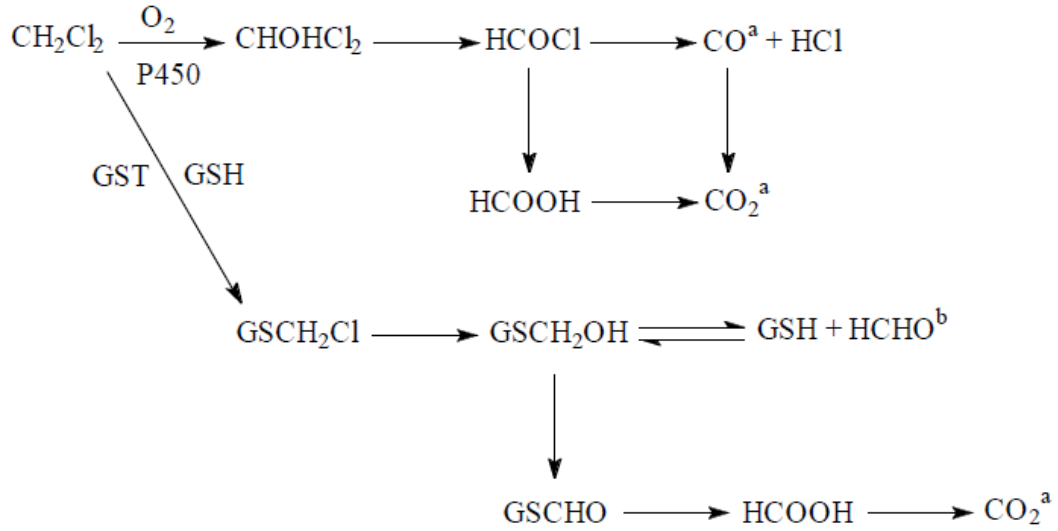
観察集団	校正印刷部門（70名）
期待罹患患者総数	0.01306
観察罹患患者総数	16
標準化罹患比（SIR）	1,225.4
95%信頼区間	700.2～1,989.6

(注)

1. 1991年4月以降2012年12月までの校正印刷部門所属の男性労働者70名を観察集団とした。
2. 標準化罹患比の算出に当たっては、生年月日及び入社年月と退社年月のいずれかが不明な者を除外した。
3. 期待罹患患者数の計算に使用した性年齢別罹患率は、宮城、山形、福井、長崎の地域がん登録のデータを基にした全国推計値（1990～2007年）を使用した。全国推計値の計算方法は、厚生労働省第3次対がん総合戦略研究事業「がん罹患・死亡動向の実態把握に関する研究」班と同じ方法を用いたが、数値を安定させるため、3年移動平均を用いた。対象部位は肝内胆管がん及び肝外胆管がん（1994年以前は1551及び1561、1995年以降はC221及びC240）とした。なお、2008年から2012年については地域がん登録のデータがないため、2008年から2012年については2007年の数値を使用した。
4. 95%信頼区間は、Fisher's exact testにより算出した。
5. ばく露期間及び潜伏期間は考慮していない。

図1 ジクロロメタンの代謝経路図  
(代表的な例を、以下に示す)

(1) IARC モノグラフ 71 (1999 年)<sup>33)</sup>



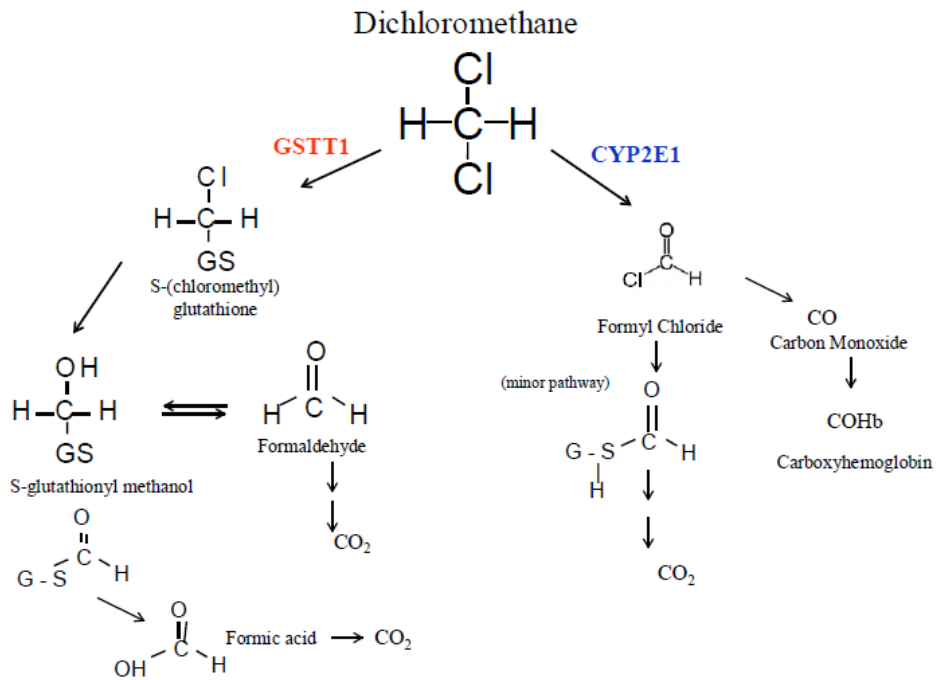
<sup>a</sup> Metabolites identified *in vivo*

<sup>b</sup> Metabolite identified *in vitro*

All other metabolites are postulated intermediates

GSH, glutathione; GST, glutathione *S*-transferase

(2) U. S. EPA (2011 年)<sup>10)</sup>



Adapted from: ATSDR (2000); Guengerich (1997); Hashmi et al. (1994); Gargas et al. (1986).

表2 ジクロロメタンの遺伝毒性試験結果

【*in vitro*】

試験	対象	結果	
		代謝活性化有	代謝活性化無
染色体異常試験	末梢リンパ球	+	
	マウスリンフォーマ細胞 L5178Y	+	+
	チャイニーズハムスター	+	+
不定期 DNA 合成試験	ヒト初代繊維芽細胞	Not tested	-
	チャイニーズハムスターV79	Not tested	-
	ヒト末梢リンパ球	-	-
姉妹染色分体交換試験	チャイニーズハムスターV79	(+)	(+)
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA100	+	+
	<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535, TA1538, TA1537	-	-

注：-：陰性、+：陽性、(+): 弱い陽性、  
 (食品安全委員会「清涼飲料水評価書 ジクロロメタン (2008年11月)」<sup>51)</sup> より引用)

【*in vivo*】

試験	対象	結果
染色体異常試験	マウス (骨髄、肺細胞)	+*
	ラット (骨髄細胞)	-
小核試験	マウス (末梢赤血球)	+*
	マウス (骨髄細胞)	-
	マウス (骨髄細胞)	-
姉妹染色分体交換試験	マウス (末梢リンパ球、肺細胞)	+*
優性致死試験	マウス	-
DNA 損傷試験	マウス (肝、肺)	+
	マウス (胃、膀胱、腎、脳、骨髄)	-
	ラット (肝)	+
不定期 DNA 合成試験	マウス (肝)	-
	ラット (肝)	-
DNA アルキル化試験	マウス (肝、肺細胞)	-
	ラット (肝、肺細胞)	-
伴性劣性致死突然変異試験	ショウジョウバエ	(+)

注：-：陰性、+：陽性、(+): 弱い陽性、\*: 10日間吸入ばく露  
 (食品安全委員会「清涼飲料水評価書 ジクロロメタン (2008年11月)」<sup>51)</sup> より引用)

表3 U.S. NTP のマウスの実験結果(ジクロロメタン) (1986年)<sup>18)</sup>

		0ppm	2,000ppm	4,000ppm
肺胞・気管支線がん(悪性腫瘍)	雄	2例(4%)	10例(20%)	28例(56%)
	雌	1例(2%)	13例(27%)	29例(60%)
肺胞・気管支線がん(良性腫瘍)	雄	3例(6%)	19例(38%)	24例(48%)
	雌	2例(4%)	23例(46%)	28例(58%)
肝細胞がん	雄	13例(26%)	15例(31%)	26例(53%)
	雌	1例(2%)	11例(23%)	32例(67%)
肝細胞腺腫	雄	10例(20%)	14例(29%)	14例(29%)
	雌	2例(4%)	6例(13%)	22例(46%)

図2 Timchalkら(1991)<sup>29)</sup>が提唱した1,2-ジクロロプロパンの代謝経路

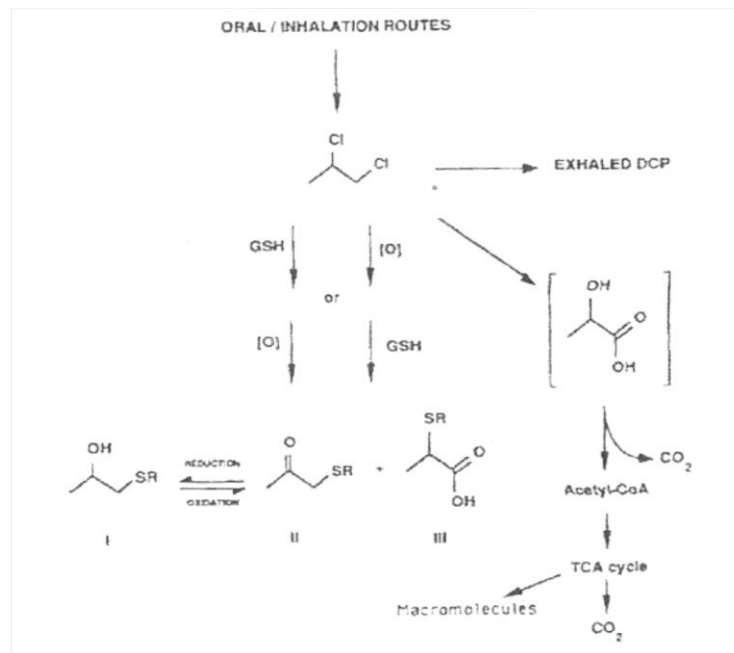


Fig. 3. Proposed metabolic scheme for 1,2-dichloropropane in the rat (R = N-acetylcysteine).

(注) 図中の各物質名は、次のとおり。

I : N-アセチル-S-(2-ヒドロキシプロピル)-L-システイン、II : N-アセチル-S-(2-オキソプロピル)-L-システイン、III : N-アセチル-S-(カルボキシエチル)-L-システイン

表4 1,2-ジクロロプロパンの遺伝毒性試験結果

	DNA 損傷	突然変異	染色体異常	その他
バクテリア	-	+	ND	ND
カビ・酵母・植物	ND	+	-	ND
昆虫	ND	-	ND	ND
培養細胞	+, -	+	+	ND
ほ乳動物 ( <i>in vivo</i> )	ND	-	ND	ND

注：-：陰性、+：陽性、ND：データなし

(財)化学物質評価研究機構、(独)製品評価技術基盤機構(2005年)「化学物質の初期リスク評価書 Ver.1.0 NO.39 1,2-ジクロロプロパン」(新エネルギー・産業技術総合開発機構委託事業)<sup>52)</sup>より引用)

表5 U.S. NTP のマウスの実験結果(1,2-ジクロロプロパン) (1986年)<sup>31)</sup>

		0 mg/kg/日	125 mg/kg/日	250 mg/kg/日
投与終了時生存数	雄	35/50 例	33/50 例	35/50 例
投与終了時生存数	雌	35/50 例	29/50 例	26/50 例
肝細胞腺腫	雄	7 例 (20%)	9 例 (27%)	15 例 (43%)
	雌	1 例 (3%)	5 例 (17%)	5 例 (19%)
肝細胞がん	雄	8 例 (23%)	10 例 (30%)	9 例 (26%)
	雌	1 例 (3%)	3 例 (10%)	4 例 (15%)
肝細胞腺腫・がん	雄	15 例 (43%)	18 例 (55%)	24 例 (69%)
	雌	2 例 (6%)	8 例 (28%)	9 例 (35%)

(カッコ内の%値は、投与終了時生存数に対する各症例数の割合を示す。)

表6 U.S. NTP のラットによる実験結果(1,2-ジクロロプロパン) (1986年)<sup>31)</sup>

		0 mg/kg/日	62 mg/kg/日	125 mg/kg/日
投与終了時生存数	雄	39/50 例	41/50 例	41/50 例
投与による腫瘍発生の増加は認められない。				
		0	125 mg/kg/日	250 mg/kg/日
投与終了時生存数	雌	37/50 例	43/50 例	16/50 例
乳腺がん	雌	1 例 (3%)	2 例 (5%)	4 例 (25%)
乳腺線維腺腫	雌	14 例 (38%)	20 例 (47%)	5 例 (31%)

(カッコ内の%値は、雌雄ともに、投与終了時生存数に対する各症例数の割合を示す。)

表7 日本バイオアッセイ研究センターのマウスの実験結果  
(1,2-ジクロロプロパン) (2006年)<sup>34)</sup>

○ 腫瘍の発生数

濃度	対象群	32ppm 群	80ppm 群	200ppm 群
雄 (検査動物数)	(50)	(50)	(49)	(50)
ハーダー腺 腺腫	1	2	3	6
雌 (検査動物数)	(50)	(50)	(50)	(50)
肺 細気管支-肺胞上皮腺腫	1	4	4	4
細気管支-肺胞上皮がん	1	1	1	4
細気管支-肺胞上皮腺腫 + 細気管支-肺胞上皮がん	2	4	5	8

- ・ 生存率等  
雌雄ともに生存率及び体重には影響が認められなかった。
- ・ 腫瘍性病変  
雄にハーダー腺の腺腫の発生増加が認められた。  
雌に細気管支-肺胞上皮がんを含む肺腫瘍の発生増加が認められた。

表8 日本バイオアッセイ研究センターのラットの実験結果  
(1,2-ジクロロプロパン) (2006年)<sup>35)</sup>

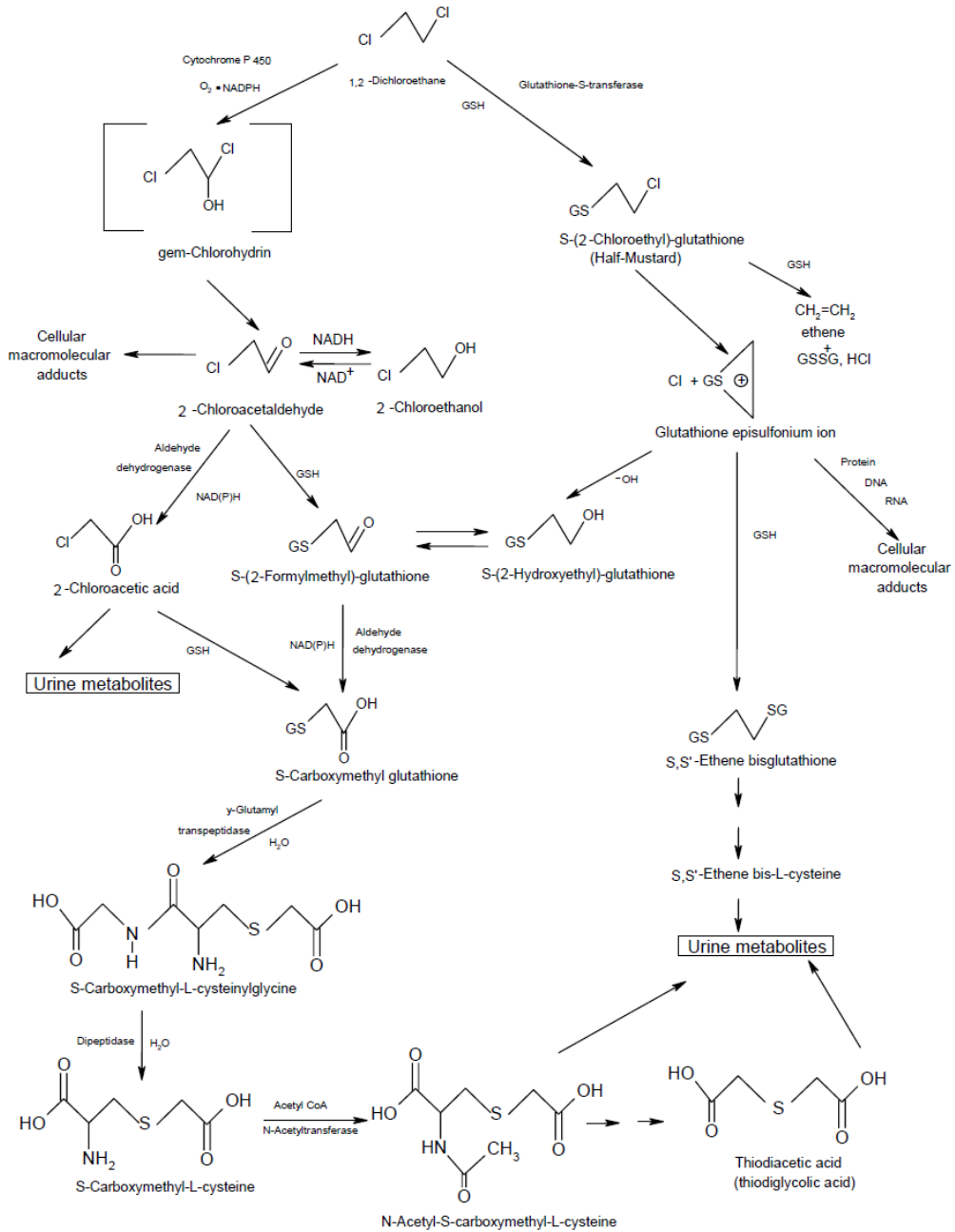
○ 腫瘍の発生数

濃度	対象群	80ppm 群	200ppm 群	500ppm 群
雄 (検査動物数)	(50)	(50)	(50)	(50)
鼻腔 扁平上皮乳頭腫	0	0	2	14
雌 (検査動物数)	(50)	(50)	(50)	(50)
鼻腔 扁平上皮乳頭腫	0	0	0	9

- ・ 生存率等  
投与群の生存率は雌雄ともに影響は認められなかった。  
体重は、雄の投与群で軽度の低下傾向がみられ、雌の200ppm以上の群では投与期間の前半に、500ppm群では投与期間の後半に低値を示した。
- ・ 腫瘍性病変  
雌雄とも、鼻腔の扁平上皮乳頭腫の発生増加が認められた。

図3 1,2-ジクロロエタンの代謝経路図 (ATSDR、2001年)<sup>36)</sup>

Figure 3-3. Proposed Pathways for 1,2-Dichloroethane Metabolism\*

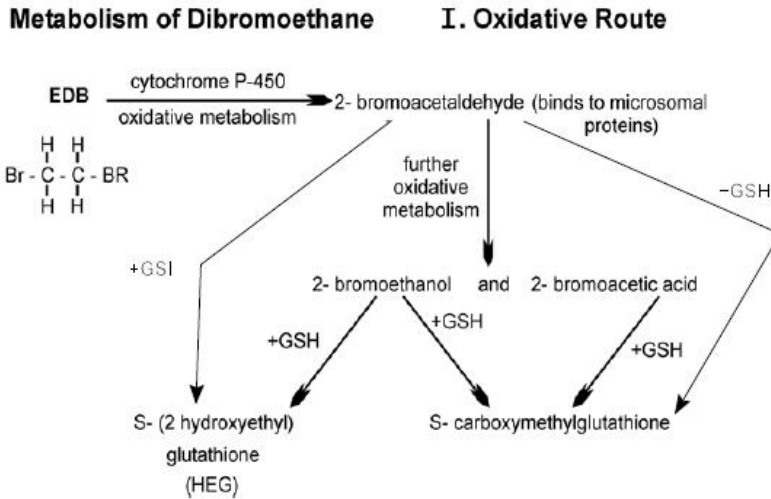


Derived from NTP 1991a



図4 1,2-ジブロモエタンの代謝経路図 (US. EPA、2004 年)<sup>37)</sup>

(CYP 経路)



(GST 経路)

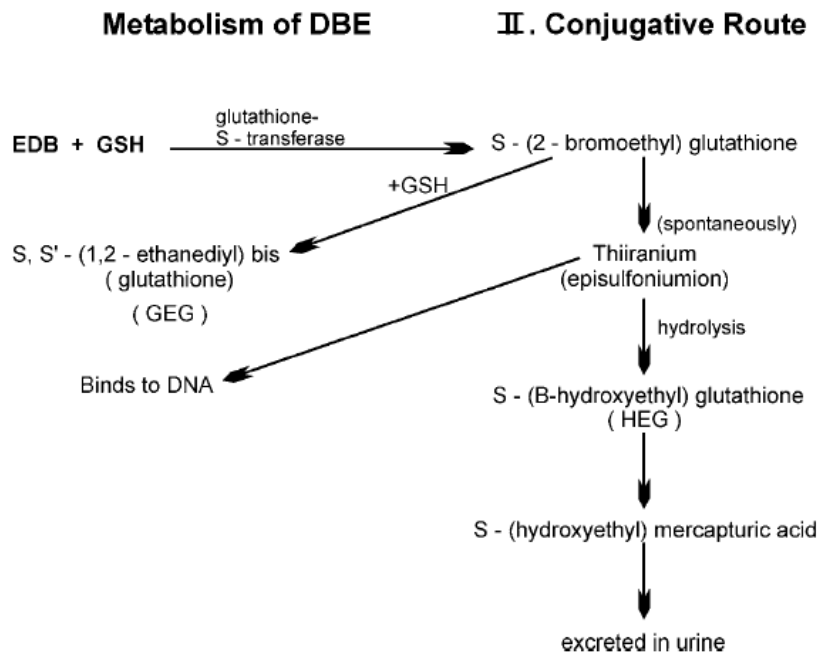


図5 Zoetemelk ら (1986 年)<sup>44)</sup> が提唱した 1,2-ジブロモプロパンの代謝経路図

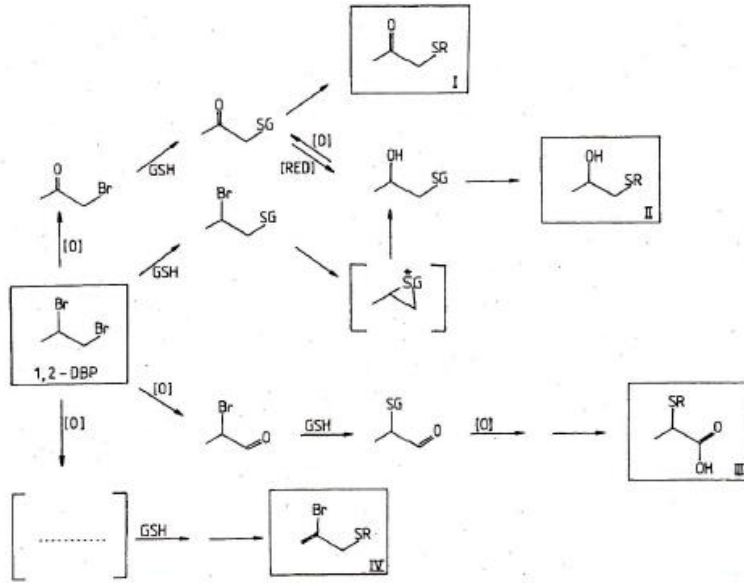
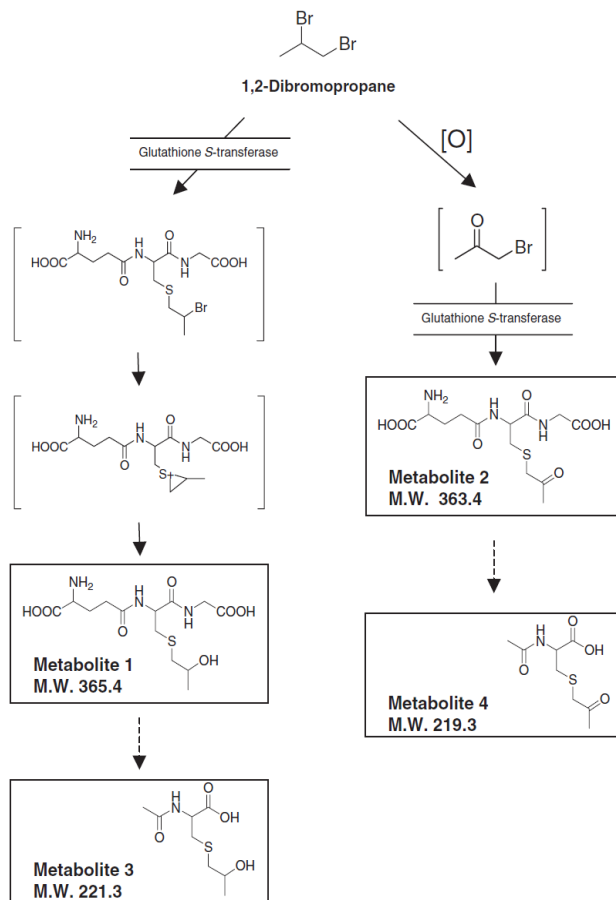


FIG. 4. Proposed pathways for the formation of mercapturic acids I-IV from 1,2-DBP in the rat  
SR, SCH<sub>2</sub>CH(COOH)(NHCOCH<sub>3</sub>).

(注) 図中の各物質名は、次のとおり。

- I : *N*-アセチル-*S*-(2-オキソプロピル)-*L*-システイン
- II : *N*-アセチル-*S*-(2-ヒドロキシプロピル)-*L*-システイン
- III : *N*-アセチル-*S*-(カルボキシエチル)-*L*-システイン
- IV : *N*-アセチル-*S*-(2-ブロモ-2-プロペニル)-*L*-システイン

図6 Lee ら (2005 年)<sup>45)</sup> が提唱した 1,2-ジブロモプロパンの代謝経路図 (Zoetemelk ら (1986 年) の代謝経路図 (図7) をもとに作成されたもの)

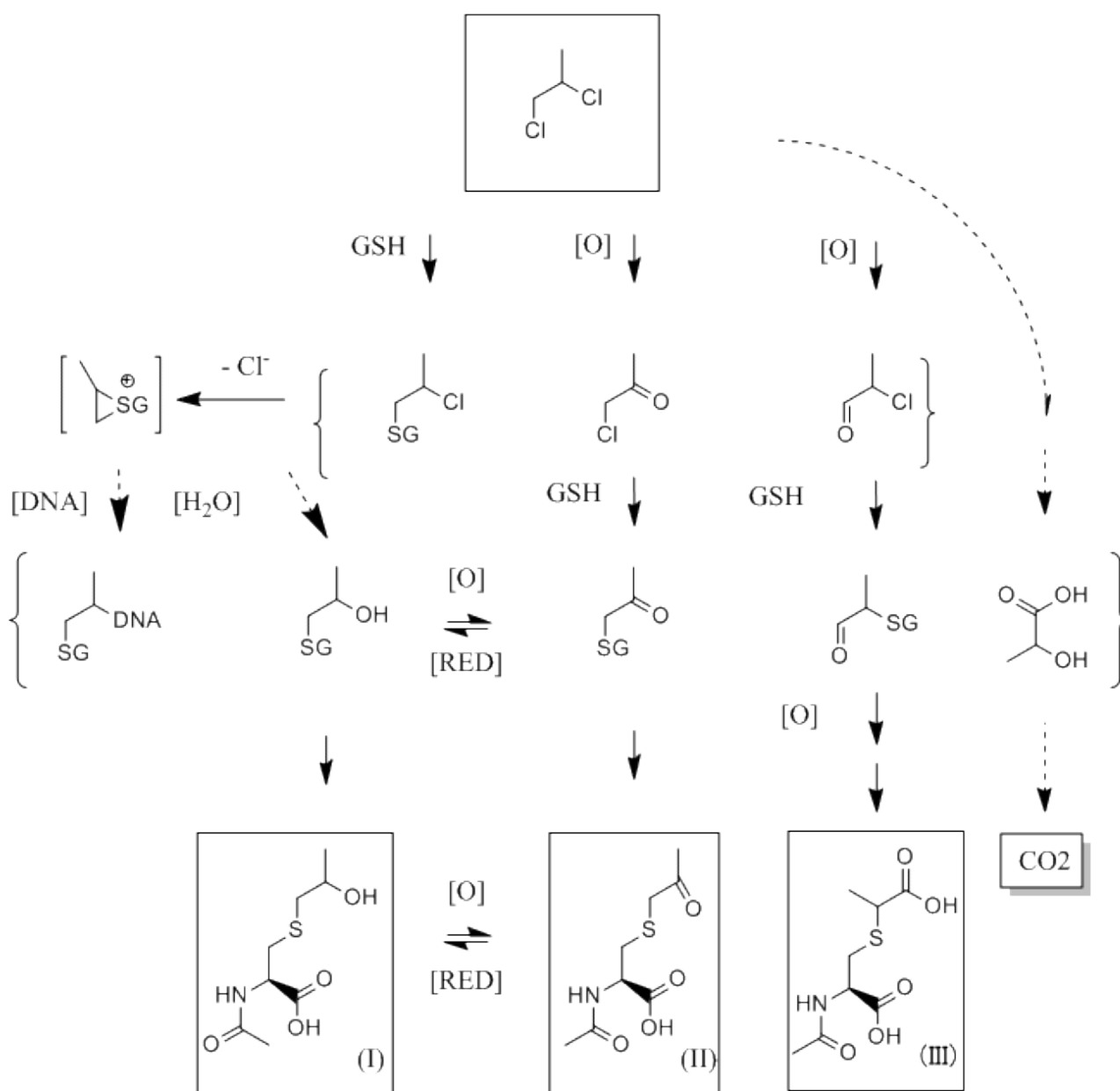


(注) 図中の各物質名は、次のとおり。

- Metabolite 1 : 2-ヒドロキシプロピルグルタチオン
- Metabolite 2 : 2-オキソプロピルグルタチオン
- Metabolite 3 : *N*-アセチル-*S*-(2-ヒドロキシプロピル)-*L*-システイン
- Metabolite 4 : *N*-アセチル-*S*-(2-オキソプロピル)-*L*-システイン

Figure 1. Proposed pathways for the formation of glutathione conjugates from 1,2-DBP. The boxes indicate the glutathione conjugates identified in the present study.

図7 1,2-ジクロロプロパンの推定される代謝経路図



## 引用文献

1. Lazaridis, Konstantinos. N.; Gores, Gregory. J. “Cholangiocarcinoma”. Zakim and Boyer’s Hepatology. Boyer, Thomas. D. et al., eds. 6th ed. Elsevier, 2011, p. 1032-1044.
2. 有山襄. “胆道腫瘍”. 肝臓病学. 戸田剛太郎ほか編. 第1版, 医学書院, 1998, p. 686-696.
3. Lipshutz, Gerald. S. et al. Thorotrast-induced liver neoplasia: a collective review. J. Am. Coll. Surg. 2002, **195**(5), p. 713-718.
4. 吉見逸郎; 祖父江友孝. 日本および世界における胆道癌の疫学的動向. 日本臨牀. 2006. **64**, 1, suppl. p. 322-330.
5. Guengerich, F. Peter et al. Elucidation of catalytic specificities of human cytochrome P450 and glutathione S-transferase enzymes and relevance to molecular epidemiology. Environ Health. Perspect. 1992, **98**, p. 75-80.
6. Meyer, David J. et al. Theta, a new class of glutathione transferases purified from rat and man. Biochem. J. 1991, **274**, p. 409-414.
7. IPCS. Environmental health criteria 164, methylene chloride, second edition. 1996.
8. OSHA. Occupational exposure to methylene chloride, final rule. Federal register, 1997, **62**(7), p. 1494-1619.
9. SCOEL. Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for methylene chloride(dichloromethane). 2009, SCOEL/SUM/130.
10. U.S. EPA. Toxicological review of dichloromethane(methylene chloride) (CAS No.75-09-2): In support of summary information on the Intergrated Risk Information System(IRIS). 2011, EPA/635/R-10/003F.
11. Ott, M. Gerald. et al. Health evaluation of employees occupationally exposed to methylene chloride: Metabolism data and oxygen half-saturation pressures. Scand. J. Work. Environ. Health. 1983, **9**, 1, Suppl. p. 31-38.
12. Graves, R. J. et al. The role of formaldehyde and S-chloromethylglutathione in the bacterial mutagenicity of methylene chloride. Mutat. Res. 1994a, **320**(3), p. 235-243.
13. Graves, R. J. et al. Relationship between hepatic DNA damage and methylene chloride-induced hepatocarcinogenicity in B6C3F1 mice. Carcinogenesis. 1994b, **15**(5), p. 991-996.
14. Graves, R. J. et al. Methylene Chloride-induced DNA damage: an interspecies comparison. Carcinogenesis. 1995, **16**(8), p. 1919-1926.
15. Graves, R. J.; Green, T. Mouse liver glutathione S-transferase mediated metabolism of methylene chloride to a mutagen in the CHO/HPRT assay. Mutat. Res. 1996, **367**(3), p. 143-150.
16. Casanova, Mercedes. et al. DNA-Protein Cross-Links (DPX) and cell proliferation in B6C3F<sub>1</sub> mice but not Syrian golden hamsters exposed to dichloromethane: Pharmacokinetics and risk assessment with DPX as dosimeter. Fundam. Appl. Toxicol. 1996, **31**(1), p. 103-116.
17. Casanova, Mercedes. et al. Dichloromethane metabolism to formaldehyde and reaction of

- formaldehyde with nucleic acids in hepatocytes of rodents and humans with and without glutathione S-transferase T1 and M1 genes. *Fundam. Appl. Toxicol.* 1997, **37**(2), p. 168-180.
18. NTP. Toxicology and carcinogenesis studies of dichloromethane (methylene chloride) (CAS No. 75-09-2) in F344/N rats and B6C3F<sub>1</sub> mice (inhalation studies). 1986, NTP TR 306; NIH Publication No. 86-2562.
  19. Burek, J. D. et al. Methylene chloride: A two-year inhalation toxicity and oncogenicity study in rats and hamsters. *Fundam. Appl. Toxicol.* 1984, **4**, p. 30-47.
  20. Green, Trevor. Methylene chloride induced mouse liver and lung tumors: An overview of research into the mechanism of action and its relevance to humans. Zeneca Central Toxicology Laboratory, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire, UK, 1995, Report No. CTL/R/1246.
  21. Mainwaring, Guy. W. et al. The distribution of Theta-class glutathione S-transferases in the liver and lung of mouse, rat and human. *Biochem. J.* 1996, **318**, p. 297-303.
  22. Quondamatteo, Fabio. et al. Immunohistochemical localization of glutathione S-transferase-T1 in murine kidney, liver, and lung. *Histochem. Cell. Biol.* 1998, **110**(4), p. 417-423.
  23. Sherratt, Philip. J. et al. Evidence that human class Theta glutathione S-transferase T1-1 can catalyse the activation of dichloromethane, a liver and lung carcinogen in the mouse. *Biochem. J.* 1997, **326**, p. 837-846.
  24. Sherratt, Philip. J. et al. Direct Comparison of the nature of mouse and human GST T1-1 and the implications on dichloromethane carcinogenicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2002, **179**(2), p. 89-97.
  25. Lanes, Stephan. F. et al. Mortality of cellulose fiber production workers. *Scand. J. Work. Environ. Health.* 1990, **16**(4), p. 247-251.
  26. Lanes, Stephan. F. et al. Mortality update of cellulose fiber production workers. *Scand. J. Work. Environ. Health.* 1993, **19**(6), p. 426-428.
  27. Jones, A. R.; Gibson, Jennifer. 1,2-Dichloropropane: metabolism and fate in the rat. *Xenobiotica.* 1980, **10**(11). p. 835-846.
  28. Bartels, M. J.; Timchalk. C. 1,2-Dichloropropane: investigation of the mechanism of mercapturic acid formation in the rat. *Xenobiotica.* 1990, **20**(10). p. 1035-1042.
  29. Timchalk, Charles. et al. Disposition and metabolism of [<sup>14</sup>C]1,2-dichloropropane following oral and inhalation exposure in Fischer 344 rats. *Toxicology.* 1991, **68**, p. 291-306.
  30. Guengerich F. Peter. et al. Role of human cytochrome P-450 II E1 in the oxidation of many low molecular weight cancer suspects. *Chem. Res. Toxicol.* 1991, **4**, p. 168-179.
  31. NTP. Toxicology and carcinogenesis studies of 1,2-Dichloropropane(propylene dichloride) in F344/N rats and B6C3F<sub>1</sub> mice(gavage studies). 1986, NTP-TR 263; NIH Publication No. 86-2519.
  32. IARC. Some Halogenated Hydrocarbons and Pesticides Exposures. 1986, IARC

- monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, vol. 41.
33. IARC. Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. 1999, IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, vol. 71.
  34. 中央労働災害防止協会日本バイオアッセイ研究センター. 1,2-ジクロロプロパンのマウスを用いた吸入によるがん原性試験報告書. 2006.
  35. 中央労働災害防止協会日本バイオアッセイ研究センター. 1,2-ジクロロプロパンのラットを用いた吸入によるがん原性試験報告書. 2006.
  36. ATSDR. Toxicological Profile for 1,2-dichloroethane. 2001.
  37. U.S.EPA. Toxicological review of 1,2-dibromoethane(CAS No. 106-93-4): In support of summary information on the Integrated Risk Information System(IRIS). 2004, EPA 635/R-04/067.
  38. SCOEL. Recommendation from the scientific committee on occupational exposure limits for 1,2-dibromoethane (ethylene dibromide). 2011, SCOEL/SUM/166.
  39. Guengerich, F. Peter. Activation of dihaloalkanes by thiol-dependent mechanisms. *J. Biochem. Mol. Biol.* 2003, **36**(1), p 20-27.
  40. Anders, M. W. Chemical toxicology of reactive intermediates formed by the glutathione-dependent bioactivation of halogen-containing compounds. *Chem. Res. Toxicol.* 2008, **21**, p. 145-159.
  41. Tornero-Velez, Rogelio. et al. Metabolism and mutagenicity of source water contaminants 1,3-dichloropropane and 2,2-dichloropropane. *Drug. Metab. Dispos.* 2004, **32**(1), p. 123-131.
  42. Spreafico, Federico. et al. "Pharmacokinetics of ethylene dichloride in rats treated by different routes and its long-term inhalatory toxicity". Ethylene dichloride: a potential health risk ? (Banbury report 5). Reitz, Richard., ed. Cold Spring Harbor Laboratory, 1980, p. 107-129.
  43. Reitz, Richard. H. et al. Pharmacokinetics and macromolecular interactions of ethylene dichloride in rats after inhalation or gavage. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1982, **62**, p. 190-204.
  44. Zoetemelk, C. E. M. et al. Biotransformation of 1,2-dibromopropane in rats into four mercapturic acid derivatives. *Drug. Metab. Dispos.* 1986, **14**(5), p. 601-607.
  45. Lee, S. K. et al. Identification of glutathione conjugates and mercapturic acids of 1,2-dibromopropane in female BALB/c mice by liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Xenobiotica.* 2005, **35**(1), p. 97-105.
  46. Klassen, Curtis. D. 編. キャサレット&ドールトキシコロジー. 仮家公夫ほか訳. 第1版, サイエンス社, 2004, p. 283-405.
  47. Cheever, Kenneth L. et al. Ethylene dichloride: the influence of disulfiram or ethanol on oncogenicity, metabolism, and DNA covalent binding in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 1990, **14**(2), p. 243-261.
  48. Oda, Yoshimitsu. et al. A new salmonella typhimurium NM5004 strain expressing rat glutathione S-transferase 5-5: use in detection of genotoxicity of dihaloalkanes using an

- SOS/umu test system. *Carcinogenesis*. 1996, **17**(2), p. 297-302.
49. Sherrat, Philip. J. et al. Increased bioactivation of dihaloalkanes in rat liver due to induction of class theta glutathione S-transferase T1-1. *Biochem. J.* 1998, **335**, p. 619-630.
50. Lakehal, Fatima. et al. Phase I and Phase II drug-metabolizing enzymes are expressed and heterogeneously distributed in the biliary epithelium. *Hepatology*. 1999, **30**(6), p. 1498-1506.
51. 食品安全委員会. 清涼飲料水評価書: ジクロロメタン. 2008.
52. 新エネルギー・産業技術総合開発機構. 化学物質の初期リスク評価書 ver. 1.0 No. 15: 1,2-ジクロロプロパン. 2005.

## その他参考文献

1. Andersen, M. E. et al. Physiologically based pharmacokinetics and the risk assessment process for methylene chloride. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1987, **87**(2), p.185-205.
2. Anttila, Ahti. et al. Cancer incidence among finnish workers exposed to halogenated hydrocarbons. *J. Occup. Environ. Med.* 1995, **37**(7), p. 797-806.
3. Bernauer, Ulrike. et al. Biotransformation of trichloroethene: dose-dependent excretion of 2,2,2-trichloro-metabolites and mercapturic acids in rats and humans after inhalation. *Arch.Toxicol.* 1996, **70**, p. 338-346.
4. Blair, Aaron. et al. Mortality and cancer incidence of aircraft maintenance workers exposed to trichloroethylene and other organic solvents and chemicals: extended follow up. *Occup. Environ. Med.* 1998, **55**(3), p.161-171.
5. Bloemen, L. J. et al. Study on the cytochrome P-450- and glutathione-dependent biotransformation of trichloroethylene in humans. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 2001, **74**, p. 102-108.
6. Bolt, Hermann. M. et al. The cytochrome P-450 isoenzyme CYP2E1 in the biological processing of industrial chemicals: consequences for occupational and environmental medicine. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 2003, **76**(3), p. 174-185.
7. Bond, Gregory. G. et al. Liver and biliary tract cancer among chemical workers. *Am. J. Ind. Med.* 1990, **18**(1), p. 19-24.
8. Bruckner, J. V. et al. Oral toxicity of 1,2-dichloropropane: acute, short-term, and long-term studies in rats. *Fund. Appl. Toxicol.* 1989, **12**, p. 713-730.
9. Cantor, Kenneth. P. et al. Occupational Exposures and female breast cancer mortality in the United States. *J. Occup. Environ. Med.* 1995, **37**(3), p.336-348.
10. Chiu, Weihsueh. A. et al. Issues in the pharmacokinetics of trichloroethylene and its metabolites. *Environ. Health. Perspect.* 2006, **114**(9), p. 1450-1456.
11. Cooper, Glinda. S. et al. Insights from epidemiology into dichloromethane and cancer risk. *Int. J. Environ. Res. Public health.* 2011, **8**, p.3380-3398.
12. Divincenzo, G. D.; Kaplan, C. J. Uptake, metabolism, and elimination of methylene chloride vapor by humans. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1981, **59**, p.130-140.

13. Garagas, Michael. L. et al. Metabolism of inhaled dihalomethanes in vivo: Differentiation of kinetic constants for two independent pathways. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1986, **82**(2), p. 211-223.
14. Gibbs, Graham. W. et al. A cohort mortality study of cellulose triacetate-fiber workers exposed to methylene chloride. *J. Occup. Environ. Med.* 1996, **38**(7), p. 693-697.
15. Green, Trevor. "A biological data base for methylene chloride risk assessment". Ethylene dichloride: a potential health risk ? (Banbury report 5). Reitz, Richard., ed. Cold Spring Harbor Laboratory, 1980, p. 289-300.
16. Green, Trevor. Methylene chloride induced mouse liver and lung tumors: An overview of the role of mechanistic studies in human safety assessment. *Hum. Exp. Toxicol.* 1997, **16**(1), p. 3-13.
17. Guengerich, F. Peter. Metabolism and genotoxicity of dihaloalkanes. *Adv. Pharmacol.* 1994, **27**, p. 211-236.
18. Hearne, F. Terry. et al. Methylene chloride mortality study: dose-response characterization and animal model comparison. *J. Occup. Med.* 1987, **29**(3), p. 217-228.
19. Hearne, F. Terry. et al. Absence of adverse mortality effects in workers exposed to methylene chloride: An up date. *J. Occup. Med.* 1990, **32**(3), p.234-240.
20. Hearne, F. Terry.; Pifer, James. W. Mortality study of two overlapping cohorts of photographic film base manufacturing employees exposed to methylene chloride. *J. Occup. Environ. Med.* 1999, **41**, p. 1154-1169.
21. Heineman, Ellen. F. et al. Occupational exposure to chlorinated aliphatic hydrocarbons and risk of astrocytic brain cancer. *Am. J. Ind. Med.* 1994, **26**(2), p. 155-169.
22. IARC. Printing Processes and Printing Inks, Carbon Black and Some Nitro Compounds. 1996, IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, vol. 65.
23. Igwe, Orisa. J. et al. Interaction between 1,2-dichloroethane and tetraethylthiuram disulfide (disulfiram) : II. Hepatotoxic manifestations with possible mechanism of action. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1986, **86**(2), p. 286-297.
24. Imberti, R. et al. 1,2-dichloropropane (DCP) toxicity is correlated with DCP-induced glutathione (GSH) depletion and is modulated by factors affecting intracellular GSH. *Arch. Toxicol.* 1990, **64**, 459-465.
25. IPCS. environmental health criteria 146, 1,3-dichloropropane, 1,2-dichloropropane and mixtures. 1993.
26. Jemth, Per. et al. Heterologous expression, purification and characterization of rat class theta glutathione transferase T2-2. *Biochem. J.* 1996, 316, p. 131-136.
27. Katoh, Takahiko. et al. Glutathione S-transferase M1 (GSTM1) and T1 (GSTT1) genetic polymorphism and susceptibility to gastric and colorectal adenocarcinoma. *Carcinogenesis.* 1996, **17**(9), p. 1855-1859.
28. Kim, Dong-Hyun; Guengerich, F. Peter. Formation of the DNA adduct S-[2-(N<sup>7</sup>-guanyl)ethyl]glutathione from ethylene dibromide: effects of modulation of glutathione and glutathione S-transferase levels and lack of a role for sulfation. *Carcinogenesis.* 1990, **11**(3),



- p. 419-424.
29. Landi, Stefano. Mammalian class theta GST and differential susceptibility to carcinogens: a review. *Mutat. Res.* 2000, **463**(3), p. 247-283.
  30. Lash, Andrea. A. et al. Neurotoxic effects of methylene chloride: Are they long lasting in humans? *Br. J. Ind. Med.* 1991, **48**, p. 418-426.
  31. Lash, Lawrence. H. et al. Metabolism of trichloroethylene. *Environ. Health. Perspect.* 2000, **108**, p. 177-200.
  32. Lynge, Elsebeth. et al. Organic solvents and cancer. *Cancer. Causes. Control.* 1997, **8**(3), p. 406-419.
  33. Mckenna, M. J. et al. The pharmacokinetics of inhaled methylene chloride in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1982, **65**, p. 1-10.
  34. NIOSH. Criteria for a recommended standard. occupational exposure to ethylene dichloride (1,2-dichloroethane) . 1976.
  35. Nomiyama, Kazuo; Nomiyama, Hiroko. Dose-response relationship for trichloroethylene in man. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 1977, **39**, p. 237-248.
  36. OECD. SIDS Initial assessment report from SIAM17: 1,2-dichloropropane. 2003.
  37. Onkenhout, W. et al. Identification and quantitative determination of four different mercapturic acids formed from 1,3-dibromopropane and its 1,1,3,3-tetradeutero analogue by the rat. *Xenobiotica*, 1986, **16**(1), p. 21-33.
  38. Ott, M. Gerald. et al. Health evaluation of employees occupationally exposed to methylene chloride: General study design and environmental considerations. *Scand. J. Work. Environ. Health.* 1983, **9**, 1, Suppl. p. 1-7.
  39. Ott, M. Gerald. et al. Health evaluation of employees occupationally exposed to methylene chloride: mortality. *Scand. J. Work. Environ. Health.* 1983, **9**, 1, Suppl. p. 8-16.
  40. Ott, M. Gerald. et al. Health evaluation of employees occupationally exposed to methylene chloride: Clinical laboratory evaluation. *Scand. J. Work. Environ. Health.* 1983, **9**, 1, Suppl. p.17-25.
  41. Ott, M. Gerald, et al. Health evaluation of employees occupationally exposed to methylene chloride: twenty-four hour electrocardiographic monitoring. *Scand. J. Work. Environ. Health.* 1983, **9**, 1, Suppl. p. 26-30.
  42. Pankow, Dieter. et al. Influence of aromatic hydrocarbons on the metabolism of dichloromethane to carbon monoxide in rats. *Toxicology.* 1991, **68**, p. 89-100.
  43. Peterson, Lisa. A. et al. Evidence for an episulfonium ion intermediate in the formation of S-[2-(N<sup>7</sup>-Guanyl)ethyl] glutathione in DNA. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, **110**(10), p. 3284-3291.
  44. Shaib, Yasser. H. et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: a hospital-based case-control study. *Am. J. Gastroenterol.* 2007, **102**(5), p. 1016-1021.
  45. Shannon, Harry. S. et al. Cancer morbidity in lamp manufacturing workers. *Am. J. Ind. Med.* 1988, **14**(3), p.281-290.
  46. Sherrat, Philip. J. et al. Increased bioactivation of dihaloalkanes in rat liver due to induction

- of class theta glutathione S-transferase T1-1. *Biochem. J.* 1998, **335**, p. 619-630.
47. Soden, Kevin. J. et al. An evaluation of chronic methylene chloride exposure. *J. Occup. Med.* 1993, **35**(3), p.282-286.
  48. Starr, Thomas. B. et al. Workshop overview: Reassessment of the cancer risk of dichloromethane in humans. *Toxicol. Schi.* 2006, **91**(1), p. 20-28.
  49. Tomenson, John. A. et al. Mortality of workers exposed to methylene chloride employed at a plant producing cellulose triacetate film base. *Int. Arch. Occup. Environ. Med.* 1997, **54**, p.470-476.
  50. Tomenson, John. A. Update of a cohort mortality study of workers exposed to methylene chloride employed at a plant producing cellulose triacetate film base. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 2011, **84**(8), p. 889-897.
  51. Trevisan, Andrea. et al. Liver toxicity due to 1,2-dichloropropane in the rat. *Arch. Toxicol.* 1989, **63**, p. 445-449.
  52. Tyson, Gia. L.; EL-Serag, Hashem. B. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology.* 2011, **54**(1), p. 173-184.
  53. Umeda, Yumi. et al. Inhalation carcinogenicity and toxicity of 1,2-dichloropropane in rats. *Inhal. Toxicol.* 2010, **22**(13), p. 1116-1126.
  54. U.S.EPA. “1,2-Dichloropropane (CASRN 78-87-5)”. Integrated Risk Information System. 2012-8-10. <http://www.epa.gov/iris/subst/0601.htm>
  55. U.S.EPA. “Dichloromethane(CASRN 75-09-2)”. Integrated Risk Information System. 2012-8-10. <http://www.epa.gov/iris/subst/0070.htm>
  56. Watanabe, Kengo. et al. Analysis of DNA adducts formed in vivo in rats and mice from 1,2-dibromoethane, 1,2-dichloroethane, dibromomethane, and dichloromethane using HPLC/accelerator mass spectrometry and relevance to risk estimates. *Chem. Res. Toxicol.* 2007, **20**, p. 1594-1600.
  57. Zoetmelk, Clema. E. M. et al. 1,2-dibromo compounds. Their mutagenicity in salmonella strains differing in glutathione content and their alkylating potential. *Biochem. Pharmacol.* 1987, **36**(11), p. 1829-1835.
  58. 環境省. “化学物質の生態リスク初期評価（69 物質：追加実施分）の結果 [31] 1,2-ジクロロプロパン”. 化学物質の環境リスク評価. 2003, 第2巻, p. 31-1 - 31-6.
  59. 環境省. “化学物質の生態リスク初期評価（69 物質：追加実施分）の結果 [32] ジクロロメタン”. 化学物質の環境リスク評価. 2003, 第2巻, p. 32-1 - 32-7.
  60. 環境省. “化学物質の環境リスク初期評価（21 物質）の結果 [12] 1,2-ジクロロプロパン”. 化学物質の環境リスク評価. 2004, 第3巻, p. 1-19.
  61. 環境省. “化学物質の環境リスク初期評価（21 物質）の結果 [13] ジクロロメタン”. 化学物質の環境リスク評価. 2004, 第3巻, p. 1-21.
  62. 新エネルギー・産業技術総合開発機構. 化学物質の初期リスク評価書 ver. 1.0 No. 3: 1,2-ジクロロエタン. 2005.
  63. 田中政宏; 津熊秀明. 胆管細胞癌の疫学. *日本臨牀.* **67**, 3, Suppl. p. 278-282.

64. 中央環境審議会大気部会環境基準専門委員会. ジクロロメタンに係る環境基準専門委員会報告. 2000.
65. 独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構. 化学物質の初期リスク評価書 ver. 1.0 No.15: ジクロロメタン. 2005.
66. 中沼安二; 坂元亨宇編. 腫瘍病理鑑別診断アトラス 肝癌. 第1版, 文光堂, 2010.
67. 日本肝癌研究会編. 臨床・病理 原発性肝癌取扱い規約. 第5版増補版, 金原出版, 2009.
68. 日本産業衛生学会. 許容濃度の暫定値の提案理由: ジクロロメタン (皮). 産衛誌. 1999, **41**(4), p. 124-129.
69. 日本胆道外科研究会編. 外科・病理 胆道癌取扱い規約. 第5版, 金原出版, 2003.
70. 山本正治. 胆道がんの成因に関する疫学的研究. 日衛誌. 2002. **57**(1), p. 73-77.