

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)⁹⁾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⁴⁵⁾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⁴⁶⁾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⁴⁷⁾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⁴⁸⁾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)⁴⁷⁾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⁴⁹⁾では、VCM関連肝細胞癌18例(Weihrauchら(2001)⁴⁸⁾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⁵⁰⁾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N², 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)⁵⁰⁾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：肝癌撲滅のために。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