

II 認定基準が定められていない主な疾病（がん）  
に係る専門検討会報告書等



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（α-フェトプロテイン）値やPIVKAII値は高く、時に低血糖症のような腫瘍隨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>2)。</sup>肉眼的に、小結節境界不明瞭型、単純結節型、多結節融合型及び浸潤型の5型に分類されている。剖検例では、Eggel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>2)。</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漿腔の中に、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、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>2)。</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自体には肝障害性なく、肝障害は肝実質細胞（以下、肝細胞）内で產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 chloroethylene oxide (CEO) である<sup>8,9)</sup>（下図）。CEOは転位反応によつて 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る。CEOは速やかにDNAと結合し、DNA adduct (VCM ぼく露においては 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ぼ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によつて不活化される。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>

## 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

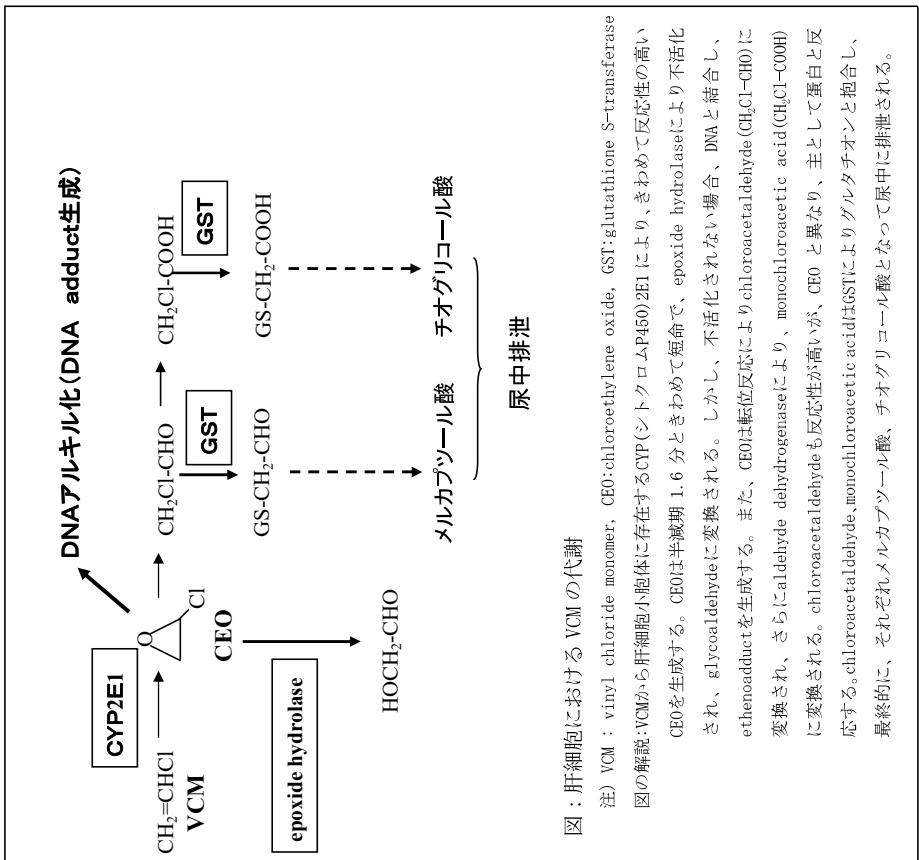
肝臓から発生する悪性腫瘍、すなわち、原発性肝癌は我が国では肺癌、胃癌及び大腸癌に次いで、4番目に多く、近年増加の傾向にあり、年間約35,000人が原発性肝癌で死亡している<sup>1)。</sup>世界的には肝癌多発国の一つである。

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 細胞管細胞癌
  - ④ 胆管囊胞腺癌
  - 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、單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・大量ぼく露により発生するといわれている肝血管肉腫<sup>4)5)</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>6)7)</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・末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ソーム増殖阻断薬を挙げている。Popper (1979)<sup>8)9)</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、無機の融素及びトロトラスト）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間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



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から肝細胞小胞体に存在する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分とさわめて短命で、epoxide hydrolaseにより不活性化され、glycoaldehydeに変換される。しかし、不活性されない場合、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つて尿中に排泄される。

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<sup>2</sup>-ethenoguanine (ε G)、3,N<sup>6</sup>-ethenocytosine (ε C)、1,N<sup>6</sup>-ethenoadenosine (ε A)である(量についてはε Gが最も多く、次いでε Cが続き、最も少ないのがε 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ε Gが測定されたが、肝に最も多く検出された。<sup>9)</sup>同じ条件下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。<sup>11)</sup>しかし、ε Gはethenoadductの中では量も多く、半減期は30日を超えて、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。<sup>12)</sup>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マーベージョン)が誘導されるが、遺伝子変異に重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効音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。<sup>13)</sup>肝細胞におけるε Gの高濃度は効音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。<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。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/μmol guanine)については、肝細胞、非実質細胞の間に有意差はなかった。<sup>12)</sup>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腫瘍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>

### 3 VCMへのばく露と肝細胞癌の関連性について

#### (1) 疾学的知見(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>Boffetta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的腫瘍

瘍である。動物実験では、げつ歯類においてVCMのばく露により肝細胞癌が発生するこ<sup>と</sup>とが示された<sup>3)</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ない<sup>19)</sup>。しかし、明確な関連性を示す疫学的研究はほとんど報告されていない。

今回我々は、VCMの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、検索によつ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したものとした。

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の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者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のばく露作業者の肝細胞癌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肝細胞癌の発生に関する有意な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率が高くなることを示した。Mastrangeloら(2004)<sup>13)</sup>はイタリアのVCM製造工場作業者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、ワイ

ルス性肝炎のそれぞれの関与と相互作用を示した。

システムティック・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、レビューや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患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。

システムティック・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ムティック・レビューに基づき、一連の研究結果を統計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、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ぬが、不均一性やばらつきが大きいためメタアナリシスを行えなかつた。臨床的不均一性が大きいこと、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、以上の理由で日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つてからは、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者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が、独立した危険因子であることが文献検索の結果明らかとなつた。

- (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Gokeiら（1976）の症例報告<sup>20</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歳時に腫瘍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>20</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、39歳時に食事と関係ない上腹部違和感が出現し、この時のトランスマミナーゼとγ-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ない。その後の腹部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・胃静脈瘤がみられることから、この時点での肝硬変であったと考えられる。

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）に全3cm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、トランスマミナーゼ、ビリルビン、プロトロンビン時間、γ-GTP及びALPもすべて正常であったことである。その後、開創性黃疸が起り、腹部CTで肝腫瘍が発見されたので、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Bourgeois（2001）の総説<sup>20</sup>ではVCMによる肝細胞癌16例をまとめたところによると、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、トランスマミナーゼや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、肝硬変の合併のあるのは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に対し、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>14</sup>では、VCMはB型肝炎ウイルスと相乘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>13</sup>によると、VCMは飲酒と相乘的に、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60g/日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、80g/週とイタリアに比べて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。

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)

(3) 病理学的知見	年齢	VCM ばく露から死亡まで	ばく露期間	死因	肝所見
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シン鞘(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つた肝細胞が通常より小さき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。	1 37歳	8年	3.5年	肝不全	血管肉腫、再生性肝細胞過形成
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拡張。」が記載されている。	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
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決めることが重要であるといものであった。5 例の所見を以下の表のごとくまとめている。	3 57歳	31年	24年	肝不全	血管肉腫、過形成性肝細胞結節、肝細胞過形成
Tamburro (1984) <sup>30</sup> は総説の中で、VCM ばく露による初期の組織学的变化は、限局性的肝細胞過形成で、慢性的肝障害としては肝細胞と類洞内皮細胞の限局性的過形成、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的線維化を挙げている。	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
Tamburro (1984) <sup>30</sup> 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的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。これらの人體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いくつかない促進因子が 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ふ事実を紹介し、ウイルスの同時感染は化学発がんを誘発しないと促進するとしている。	5 54歳	17年	8年	肝不全	肝細胞癌、過形成性肝細胞結節、肝細胞過形成

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>31)</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>32)</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>33)</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。PVC工場、VCM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値の異常が最も著しかったという。

Mastrangeloら (2004)<sup>34)</sup>はVCM労働者における肝細胞癌と肝硬変のリスクの增加について、アルコール飲用と肝炎ウイルス感染との関連を調べ、アルコールは相乘的危険因子、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
肝硬変	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  
国内文献に登録された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。

国外文献に登録された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、肝血管肉腫併発症例では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症例では21年、肝細胞癌例では21.8年であった。

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

表4 外国文献に發表された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(死亡年月日)	発症から死亡まで(死年月日)	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)	Gokeら(ドイツ), 1976(23)
2	39歳、男	19年	1年		ASL*(3,700g)	白根、1978(33)	Dolonne(カナダ), 1978(41)
3	54歳、男	4年				矢吹ら、1986(34)	Koischwitzら(ドイツ), 1981(42)
4	50歳、男	35年		生存中	—	HCC	Langbeinら(ドイツ), 1983(43)
5	55歳、男	4年10か月(1965～1970)	20年	4か月(1985年9月)	—	ASL*(6,300g)	Dietzら(ドイツ), 1985(44)
6	57歳、男	21年(24～45歳)	33年	経過觀察中	—	HCC*	上記に同じ
7	47歳、男	22年(1972～1994)	22年	4か月(1994年7月)			上記に同じ
8	73歳、男	14年(1950～1964)	49年	11か月(2001年7月)	—	ASL*(1,930g)	HCC*, HN*
9	66歳、男	28年前まで就労	28年	生存中		藤原ら、2003(39)	上記に同じ
10	64歳、男	20年(1960～1980)	25年	2か月	—	ASL(40)	HCC*

注) 肝腫瘍の診断: ASL(肝血管肉腫)、HCC(肝細胞癌)  
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

(\*) は背景肝に肝硬変を認めなかつたもの

(\*\*) は肝腫瘍の診断: ASL(肝血管肉腫)、HCC(肝細胞癌)

(\*\*\*) は肝腫瘍の発生期間

#### 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>15)</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たものが報告されている。特にBarbinら (2000) の報告<sup>16)</sup>にあるように、散発的ないしトロリストによ

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 変異に関する報告では、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>(4)</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、各種癌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 の突然変異が報告された。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>(4)</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>(4)</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>(9)</sup>では、VCM 関連肝細胞癌 18 例 (Weihrauch ら (2001)<sup>(4)</sup>) と同一対象で p53 exons 5-9 のシーケ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>(5)</sup>では、ラットにおける VCM 関連血管肉腫、VCM 関連肝細胞癌、フッ化二ニル関連血管肉腫、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 のシーケ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つた。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つた。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	H-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ベルオキシソーム増殖阻害剤を挙げ、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 chlороethylene 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  $\epsilon$ -ethenoguanine ( $\epsilon$ -G) 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。ヒトにおいても VCM ばく露者においては肝腫瘍に発生することが多い。なかでも肝血管肉腫が多い。CE0 は肝腫瘍に最も多く、肝血管肉腫、肝細胞癌を誘導する。ヒトではなくラットでは  $\epsilon$ -G は肝腫瘍に発生するが、VCM ばく露ラットでは  $\epsilon$ -G 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。当初システムティック・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を有する肝細胞癌と関係した報告は少なく、種々のバイアスを有する疫学調査の結果から影響を補正して検討した報告を得なかつたが、VCM ばく露と肝細胞癌発生リスクと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。したがつて VCM ばく露による肝細胞癌によるリスクは、肝炎ウイルス感染によるリスクと比較するところは低いが、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。

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。

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。

国外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、肝細胞癌例では 15 年であった。初回ばく露までのがん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对照群に比して有意に K-ras codon12、13 の G>A の突然変異が認められた。散発的なしトロトロリ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、その疾患の罹患率ないし死亡率等が有意に大きいか、すなわち量一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ナリシスを実施するまでは至らなかつた。

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>5)</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・レビューによると検討を行った結果、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られる。

量一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、作業態度が特にばく露を受けやすい状況にあつ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つ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. Lelbach 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. NY Acad Sci 246, 172-195, 1975.
28. Gedik 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. 自根博文ら：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. 日本災害医学会会誌 34:976-982, 1986.
36. 藤田修ら：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 なが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. *Röfo 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.

都道府県労働局長 殿

厚生労働省大臣官房審議官（労災、建設・自動車運送分野担当）  
( 公 印 省 略 )

架橋型アクリル酸系水溶性高分子化合物の吸入性粉じんの製造事業場で発生した肺障害の業務上外に関する検討会報告書「呼吸器疾患と架橋型アクリル酸系水溶性高分子化合物の吸入性粉じんのばく露に関する医学的知見」及びこれを踏まえた労災補償の考え方について

標記について、今般、架橋型アクリル酸系水溶性高分子化合物（以下「アクリル酸系ポリマー」という。）の吸入性粉じんを取り扱う業務に従事する労働者からなされた労災請求を契機として、「架橋型アクリル酸系水溶性高分子化合物の吸入性粉じんの製造事業場で発生した肺障害の業務上外に関する検討会」において検討した結果、現時点の医学的知見について別添の報告書が取りまとめられたところである。

については、今後、アクリル酸系ポリマーの吸入性粉じんを取り扱う業務に従事する労働者等から呼吸器疾患の労災請求がなされた場合、当面、下記の考え方により、業務上外の検討を行うこととするので了知されたい。

なお、アクリル酸系ポリマーの吸入性粉じんのばく露による呼吸器疾患については、平成 3 年 3 月 19 日付け基発第 157 号に基づき本省にりん伺する取扱いに変更はないことを申し添える。

### 記

- 1 アクリル酸系ポリマーの吸入性粉じんを取り扱う業務に 2 年以上従事し、相当量のアクリル酸系ポリマーの吸入性粉じんに吸入ばく露した労働者に発症した呼吸器疾患であって、胸部画像所見で「両側上葉優位の分布」、「気道周囲の間質性陰影」といった特徴的な所見が認められる呼吸器疾患については、業務が相対的に有力な原因となって発症した蓋然性が高いと考えられること。
- 2 アクリル酸系ポリマーの吸入性粉じんを取り扱う業務への従事期間が 2 年に満たない場合は、上記 1 の特徴的な医学的所見の有無、作業内容、ばく露状況、発症時の年齢、喫煙歴、既往歴などを総合的に勘案して、業務と呼吸器疾患との関連性を検討する必要があること。

架橋型アクリル酸系水溶性高分子化合物の吸入性粉じんの  
製造事業場で発生した肺障害の業務上外に関する検討会

参考者名簿（五十音順）

「架橋型アクリル酸系水溶性高分子化合物の  
吸入性粉じんの製造事業場で発生した肺障害  
の業務上外に関する検討会」報告書

呼吸器疾患と架橋型アクリル酸系水溶性高分子化合物の  
吸入性粉じんのばく露に関する医学的知見

氏名	役職等	所属
吾妻 安良太	日本医科大学大学院医学研究科呼吸器内科分野武藏小杉病院呼吸器内科部長	
甲田 茂樹	独立行政法人労働者健康安全機構労働安全衛生総合研究所所長代理	
須賀 万智	東京慈恵会医科大学医学部環境保健医学講座教授	
坂東 政司	自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門教授	
森本 泰夫	産業医科大学産生態科学研究所呼吸病態学教授	
(座長) 柳澤 裕之	東京慈恵会医科大学医学部環境保健医学講座教授	

架橋型アクリル酸系水溶性高分子化合物の吸入性粉じんの  
製造事業場で発生した肺障害の業務上外に関する検討会

開催状況

第1回検討会	平成30年10月3日
第2回検討会	平成30年11月8日
第3回検討会	平成30年12月26日
第4回検討会	平成31年2月19日
第5回検討会	平成31年3月27日

平成31年4月

## 第1 検討会の目的

今般、国内の化学工業製品製造工場において、化粧品や医薬品に用いられる架橋型アクリル酸系高分子化合物（以下「アクリル酸系ポリマー」という。）の吸入性粉じんを取り扱う複数の労働者（以下「本件労働者ら」という。）から、肺組織の線維化などの呼吸器疾患が生じたとして労災請求がなされた。

当該アクリル酸系ポリマーの吸入性粉じんについては、国際的にも肺に対する有害性が報告されておらず、現時点では呼吸器疾患の発生機序等が明らかにされていない。

このため、産業中毒学、疫学、呼吸器内科学、労働衛生学の専門家から成る本検討会において、本件労働者が從事した業務と疾病との因果関係について専門的な見地から検討を行つたものである。

## 第3 呼吸器疾患の有害因子の考察

### 1 有害因子

本件事業場は、アクリル酸と有機溶剤等を混合し、重合反応、乾燥工程を経て、アクリル酸系ポリマーの粉体を生成し、作業場Aにて粒径を整え、包装する作業を行っているが、調査の結果、本件労働者らは全て、「アクリル酸系ポリマーの粉体の粒径を整え、包装する作業」に従事していたことが明らかとなっている。

アクリル酸系ポリマーの粉体は、平均粒径が4～5μmと非常に小さく、化粧品や医療品等の増粘剤として用いられ、水やアルコール等の溶媒に対して、低濃度でも高い増粘効果を示す物質である。

なお、当該粉体については、ヒトの呼吸器系器官に対してどのような影響をもたらすか、現在のことろ明らかなではない。

よって、本検討会においては、本件労働者らの当該アクリル酸系ポリマーの吸入性粉じんへのばく露状態と呼吸器疾患の発症との関連性について検討することとした。

### 第2 本件疾患について

本件労働者は、咳や呼吸困難を主訴に、あるいは自覚症状はないものの健康診断において異常所見を指摘されたことを契機に医療機関を受診し、臨床所見等から間質性肺炎、肺障害などの肺疾患と診断されている。また、本件労働者らは、全員男性であり、いずれも若年で発症している。

本件労働者らの胸部画像所見では、肺の収縮性変化並びに牽引性気管支拡張、肺野のすりガラス陰影並びに小粒状影（多くは小葉中心性）、末梢気道閉塞によるエアートラッピングを思わせる胸膜直下の気腔拡大とプラ形成、プラ破綻が原因と思われる気胸併発、葉間を含む胸膜肥厚、などの多様な所見が認められる。

当該所見は、これまで報告されている粉じんばく露に起因する肺疾患（様々な疾患症）とは異なる画像分布を示しており、多彩な病態を呈するものであるが、各症例とも亜急性の経過を辿つており、かつ、気道周囲の病変が主体であることから、本検討会では、本件症例を「呼吸器疾患」（※）と定義付けるのが妥当と考えた。

※ 「呼吸器疾患」は原因の未知なるものを含め、様々な外的要因並びに内的要因が関与して発症し、臨床症状・経過や身体所見、血液検査所見とともに、画像診断情報や病理診断情報を駆使して確定診断が行われるものである。

また、一般的には「呼吸器疾患」は適切な治療介入により改善又は治癒が望める場合もあるが、宿主の様態（反応）、傷害の強さによってはしばしば非可逆的であるとされることがある。

粒径を整える作業は、アクリル酸系ポリマーの粉体が入ったドラム缶を作業場Aの3階までクレーンで吊り上げ、労働者がホッパーの投入口に向けてドラム缶を倒して投入することで行われる。

また、包装作業は、ホッパーから落下する粉体を段ボールに入つた袋で受け、充填量の調整をして袋を輪ゴムで閉じる作業である。

このいづれの作業においても、アクリル酸系ポリマーの粉じんが飛散し、作業を行つた本件事業場の本件労働者らの中には、鼻の中で粉体がゲル状に固まり、口内で唾液によつて粘りがたりしことがあつたとしている者もあり、この飛散した粉じんによく露していることは明らかである。

独立行政法人労働者健康安全機構労働安全衛生総合研究所の調査報告書（以下「調査報告書」という。）によると、作業場Aのレスビラブル粉じん（吸入性粉じん）の個人ばく露濃度は8h-TWA濃度で最大2.12mg/m<sup>3</sup>であり、特にホッパーへのアクリル酸系ポリマーの投入時の個人ばく露濃度は極めて高かつたとしている。（文献1）

日本産業衛生学会の第3種粉じん（その他の無機及び有機粉じん）の許容濃度：2mg/m<sup>3</sup>（吸入性粉じん）と比較しても、作業場Aのレスビラブル粉じんの個人ばく露濃度は高いことが同える。

なお、

- ① 平成21年9月に作業場A外に飛散するのを防止する措置を強化（半密閉化）したこと、
- ② 夏場に授入口付近に設置するスポットクーラーによって、より発じんが促された可能性があること、

- ③ 過去には、粒子捕集効率の低いマスクを着用し、かつ、その取扱いの徹底も十分でなかったこと、  
④ 投入口周辺への粉じん飛散防止のために行った、投入作業時に投入口付近をプラスチックカーテンにより囲い込む措置によって、個人ばく露濃度が高まつた可能性があること、等の作業環境等による影響により、作業場 A で粉じん作業に当たる者がより高濃度で吸入することになったと考えられる。

#### 第 4 アクリル酸系ポリマーの吸入性粉じんのばく露と呼吸器疾患との関連性について

##### 1 労災疾病臨床研究費補助金を活用した研究

本件症例の検討に当たり、厚生労働省では知見収集のため、平成 30 年度において、労災疾病臨床研究費補助金を活用し、「架橋型アクリル酸系水溶性高分子化合物の粉体を取り扱う労働者に発生した呼吸器疾患に関する研究」をテーマに、有機粉じんの有害性の評価、疫学的手法による業務起因性の検証等の研究を行った。

研究の結果については、下記 2 及び 3 のとおりである。

##### 2 アクリル酸系ポリマーの吸入性粉じんによる呼吸器疾患発症のメカニズム

森本（2019）、木戸（2019）は、アクリル酸系ポリマーの呼吸器系器官に与える毒性を評価するため、雄性ラットに気管内注入及び全身吸引ばく露によるアクリル酸系ポリマーを投与する試験を行い、肺組織の経時的な変化に関する調査を行った。

気管内注入試験は、アクリル酸系ポリマーを蒸留水で懸濁し、超音波分散を行ない、吸引粒子が 5  $\mu\text{m}$  以下になるように動的光散乱法で凝集径の調整を行った上で、Fischer 雄性ラット 12 週齢に、アクリル酸系ポリマーを 0.05 mg/rat、0.2 mg/rat、0.5 mg/rat、1.0 mg/rat の用量で気管内注入する方法で行われ、3 日、1 週間、1 ヶ月、3 ヶ月後に解剖を行い、肺内炎症及び線維化を検討した。

その結果、肺の CT 所見や肺病理所見から用量依存性の著明な炎症所見を認めただとしている。なお、この炎症性変化は投与 1 ヶ月後まで持続し、さらには投与 3 ヶ月後には、マッソントリクローム染色陽性面積の拡大傾向が認められ、線維化の可能性が示唆されたとしている。（文献 2、3）

全身吸引ばく露試験については、Fischer 雄性ラット 10 週齢に対して、乾式法にてアクリル酸系ポリマーのばく露濃度が 2 mg/m<sup>3</sup>、10 mg/m<sup>3</sup>となるように発じんさせて行われた。

5 日間（6 時間/日）の全身吸引ばく露を行い、3 日後に解剖した結果、用量依存的に肺内に炎症細胞浸潤を認め、その浸潤は、少なくとも投与 1 ヶ月後までは

持続したとしている。（文献 2）

### 3 アクリル酸系ポリマーの吸入性粉じんのばく露と呼吸器疾患の発症リスク

#### ④ 定期健康診断の後方視的分析

須賀ら（2019）は、当該事業場において、平成 21 年 9 月以降にアクリル酸系ポリマーの吸入性粉じん取扱作業に従事した者（定期健康診断を観察期間中に 2 回（年）以上受けた 30 名）を対象として、定期健康診断の胸部レントゲン検査の有所見発症率を計算した。対照集団（一般労働者）は、公益財團法人東京都予防医学協会で平成 13～18 年度に定期健康診断を受けた 20～54 歳男性（心疾患、脳血管疾患、腎疾患治療中を除く）のうち、平成 23 年度までに定期健康診断を再度 1 回以上受けた者である。（文献 4）

アクリル酸系ポリマーの吸入性粉じん作業從事者 30 名の配属先は、呼吸器疾患事例が報告された作業場 A に 24 名（請求人 5 名含む）、呼吸器疾患事例が報告されていない作業場 B に 9 名、時期を変えて両方に配属されたのが 3 名であったとしている。

観察期間中の有所見発症は呼吸器疾患事例が報告された作業場 A で 24 名中 6 名（うち請求人 5 名含む）、呼吸器疾患事例が報告されていない作業場 B で 9 名中 1 名みられ、人年法による発症率は作業場 A が作業場 B の 2.77 倍であったとしている。

また、作業場 A のカプランマイヤー法による累積発症率を一般労働者の 30～34 歳喫煙男性の値と比較すると、その差は 24 ヶ月時点で統計学的に有意となり、36 ヶ月時点より顕著になつたとしている。

#### （2）間質性肺疾患の罹患率に関する研究文献のシステムティックレビュー

山内ら（2019）は、国内外の間質性肺疾患（ILD）、特発性間質性肺炎（IPs）の罹患率に関する文献のシステムティックレビューを行った。その結果、10 編の文献が得られ、研究間で罹患情報のソース、罹患の確定基準、罹患率算出の対象年齢及び年齢調整の有無などが異なる点があり、研究間の比較は困難であったものの、全年齢込みでの罹患率が 10 万人年対で 1.00 を超えていた研究はなく、若干ではさりに低い値であったとしている。（文献 5）この点、上記①の報告において、A 工場での胸部レントゲン検査の有所見発生率は人月当たり 0.00448（10 万人年対で 5316.0）と報告されおり、単純な数値の比較には多くの制約があるので、海外の間質性肺疾患の罹患率と比較して少なくとも 50 倍超と極めて高いことが示唆されるとしている。

このように実験・疫学の両面から検討した結果から、いずれも、アクリル酸系ポリマーの吸入性粉じんのばく露は呼吸器疾患発症の有力な原因と考えられる。

## 第5 本件症例における医学的所見について

本件症例における共通する胸部画像所見として、「両側上葉優位の分布」、「気道周囲の間質性陰影」があげられる。上葉優位の気道周囲の間質性陰影は、上葉優位に分布する吸入物質の経気道散布による病変であることを推定させる。

また、この間質性陰影は、線維化による収縮性変化を示唆する牽引性気管支拡張所見の原因となり、さらに、病理所見では必ずしも胸膜病変の言及はないが、画像所見からは、胸膜肥厚は胸膜直下に何らかの炎症性変化があることを推定させることとする。

なお、吸入物質により惹起された可能性が高い末梢気道病変は、細気管支における気流閉塞をもたらし、一部の症例ではエアートラッピングによる胸膜直下の気腫性囊胞を形成し、気胸の発症を誇発したと考えられる。同時に「喫煙」が病態の形成を助長した可能性があることを否定できない。以上より総合的に判断すると、複合的に織りなす様々な病態の発生は、一連の発症機序（「両側上葉優位の分布」、「気道周囲の間質性陰影」）を介した病像であると推定することが可能である。

須賀ら（2019）の研究によつて、アクリル酸系ポリマーの吸入性粉じんはばく露した労働者において、胸部異常所見が有意に増加していることから、アクリル酸系ポリマーの吸入性粉じんのばく露は呼吸器疾患発症の有力な原因の一つと認められる。

ばく露期間別に呼吸器疾患の発症リスクをみると、2年以上のばく露で有意差が認められた。ただし、本件の場合、アクリル酸系ポリマーの吸入性粉じんそのものの発症リスクに加えて、作業環境上の問題も発症リスクを高める要因となつたことは否定できない。

### （3）まとめ

以上より、アクリル酸系ポリマーの吸入性粉じんを取り扱う業務に2年以上従事し、相当量のアクリル酸系ポリマーの吸入性粉じんに吸入ばく露した労働者に発症した呼吸器疾患であつて、胸部画像所見で「両側上葉優位の分布」、「気道周囲の間質性陰影」といった特徴的な所見が認められる呼吸器疾患については、業務が相対的に有力な原因となつて発症した蓋然性が高いと考えられる。

また、アクリル酸系ポリマーの吸入性粉じんを取り扱う業務への従事期間が2年に満たない場合は、上記の特徴的な医学的所見の有無、作業内容、ばく露状況、発症時の年齢、喫煙歴、既往歴などを総合的に勘案して、業務と呼吸器疾患との関連性を検討する必要がある。なお、アクリル酸系ポリマーは本件事業場において生成された物質に限らず、様々な製品の原料として使用されており、広く流通していることから、行政当局においては、引き続き情報収集に努めることを望むものである。

## 第6 総論

アクリル酸系ポリマーの吸入性粉じんによる呼吸器疾患は、労働基準法施行規則別表第1の2の列挙疾病に掲げられておらず、過去にも業務上疾病として認定した事例はない。このため、本検討会では、アクリル酸系ポリマーの吸入性粉じんを対象として、呼吸器疾患の発症メカニズム、ばく露と発症リスクに関する研究結果も踏まえて検討した結果、以下のとおり取りまとめ、呼吸器疾患はアクリル酸系ポリマーの吸入性粉じんのばく露により発症し得るとの結論に達した。

### （1）アクリル酸系ポリマーの吸入性粉じんによる呼吸器疾患発症のメカニズム

調査報告によれば、本件事業場Aにおける吸入性粉じんの個人ばく露濃度は、日本産業衛生学会の第3種防じん（その他の無機及び有機粉じん）の許容濃度と比較しても、高い濃度であることが報告されている。さらに、本件労働者らの個々の症例についてみれば、胸部画像所見として、「両側上葉優位の分布」、「気道周囲の間質性陰影」が共通の所見として認められることがあり、相当量のアクリル酸系ポリマーの吸入性粉じんにばく露することによって末梢気道病変が引き起こされ、その後の呼吸器疾患の発症に至っているものと考えられる。

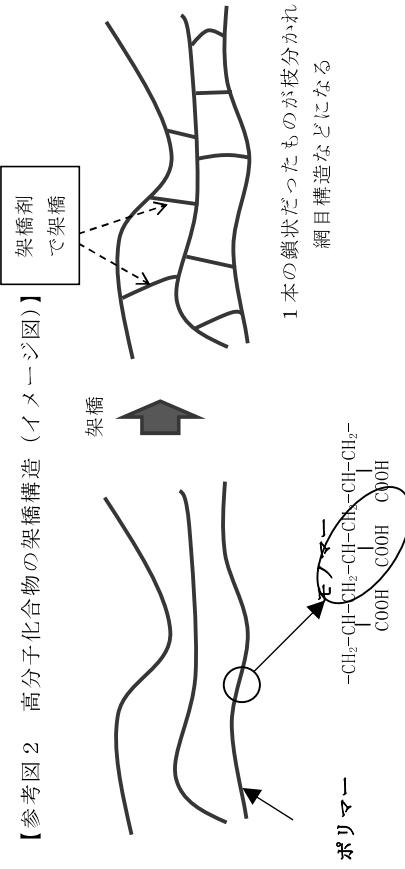
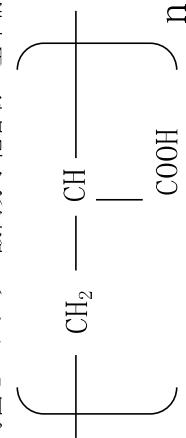
なお、雄性ラットへの気管内注入試験及び全身吸入ばく露試験によつて、アクリル酸系ポリマーは、炎症・線維化能を有することが示された。

### （2）アクリル酸系ポリマーの吸入性粉じんのばく露と呼吸器疾患の発症リスク

## 架橋型アクリル酸系水溶性高分子化合物

- 医薬品や化粧品を製造する際の中間体として使用される。なお、消費者等に提供される最終製品である医薬品や化粧品が、元の吸入口粉じんに戻ることはない。
- アクリル酸を単量体（モノマー）とする高分子化合物であり、その重合体（ポリマー）を架橋剤と反応させることで架構造を有している。不純物として、重合反應を行った際に用いた溶媒なども含有している。单量体（モノマー）として、アクリル酸のほか、別の化学物質を共重合させた製品もある。
- 外観は、白い粉末状。
- 肺に対する有害性の文献情報は、これまで確認されていない。
- 肺組織の纖維化は無機粉じんの吸入により引き起こされることは良く知られているが、本物質（架橋型アクリル酸系水溶性高分子化合物）を含め、有機粉じんにより発症するとの確立した知見はなく、労働安全衛生法令による措置義務の対象になっていない。

【参考図1 アクリル酸高分子化合物の基本構造】



## 引用文献

- 災害調査報告書（概要版）化学工場で発生した呼吸器疾患に関する災害調査  
2019年
- 1. 災害調査報告書（概要版）化学工場で発生した呼吸器疾患に関する災害調査  
2019年
- 2. 森本泰夫. 平成30年度労災疾病臨床研究事業費補助金「架橋型アクリル酸系水溶性高分子化合物の粉体を取り扱う労働者に発生した呼吸器疾患に関する研究」(180301-01)」分担研究報告書. ラットを用いた曝露試験に基づく有害性評価.
- 3. 木戸尊将. 平成30年度労災疾病臨床研究事業費補助金「架橋型アクリル酸系水溶性高分子化合物の粉体を取り扱う労働者に発生した呼吸器疾患における研究(180301-01)」分担研究報告書. アクリル酸ボリマー気管内投与における濃度依存的経時的影響の評価.
- 4. 須賀万智. 平成30年度労災疾病臨床研究事業費補助金「架橋型アクリル酸系水溶性高分子化合物の粉体を取り扱う労働者に発生した呼吸器疾患に関する研究(180301-01)」分担研究報告書. 疾学的因果関係の評価～胸部レントゲン検査の有所見発症率に基づく検討～.
- 5. 山内貴史. 平成30年度労災疾病臨床研究事業費補助金「架橋型アクリル酸系水溶性高分子化合物の粉体を取り扱う労働者に発生した呼吸器疾患に関する研究(180301-01)」分担研究報告書. 間質性肺疾患の罹患率に関する研究文献のシステムマティックレビュー.

## 用語解説

※見出し語は、欧文ではじまるものはアルファベット順、和文は五十音順で配列している。

- 1 TLV-TWA (threshold limit value – time-weighted average)  
ACGHH (米国産業衛生専門家会議 : American Conference of Governmental Industrial Hygienists)によって設定された時間加重平均の許容濃度。1日8時間、週40時間の繰り返し労働において、作業者に対し有害な影響を及ぼさない時間加重平均濃度。

- 2 エアートラッピング  
普通又は最大の呼出を行っても肺内に相当量の空気が止まっている状態。
- 3 吸入性粉じん (レスピラブル粉じん)  
肺胞まで到達する吸入口粉じん。 $4\mu\text{m}$  50%カットの分粒特性を有するサンプラーで捕集された粉じんをいう。

基管発 0217 第 3 号  
基補発 0217 第 2 号  
令和 3 年 2 月 17 日

都道府県労働局労働基準部長 殿

厚生労働省労働基準局  
労災管理課長  
補償課長

架橋型アクリル酸系水溶性高分子化合物の吸入性粉じんのばく露を受ける業務に従事したことにより発症した呼吸器疾患の時効について

架橋型アクリル酸系水溶性高分子化合物（以下「アクリル酸系ポリマー」という。）の吸入性粉じんのばく露を受ける業務と呼吸器疾患の因果関係については、平成 31 年 4 月 19 日に「架橋型アクリル酸系水溶性高分子化合物の吸入性粉じんの製造事業場で発生した肺障害の業務上外に関する検討会」において、アクリル酸系ポリマーの一定期間のばく露は呼吸器疾患の発症につながるとする旨の報告書が取りまとめられ、公表されているところである。

報告書の公表に伴い、当該事案に係る時効は、下記のとおりとなっているので、事務処理に遺漏なきを期されたい。

#### 記

労災保険の保険給付請求権の消滅時効は、労働者災害補償保険法（昭和 22 年法律第 50 号）第 42 条により「権利は、これらを行使することができる時」から進行するものである。

アクリル酸系ポリマーのばく露を受ける業務と呼吸器疾患の発症との関係は、報告書の公表によるまでは一般的に明らかでなかったことから、アクリル酸系ポリマーのばく露を受けたことにより呼吸器疾患を発症した労働者に関する労災保険の保険給付請求権の消滅時効については、報告書の公表日までは進行していないこと。

労災発1222第1号  
令和2年12月22日

都道府県労働局長 殿

厚生労働省大臣官房審議官（労災、建設・自動車運送分野担当）  
( 公 印 省 略 )

芳香族アミン取扱事業場で発生した膀胱がんの業務上外に関する検討会報告書  
「膀胱がんと3, 3' -ジクロロ-4, 4' -ジアミノジフェニルメタン(MOCA)  
のばく露に関する医学的知見」及びこれを踏まえた労災補償の考え方について

標記について、今般、3, 3' -ジクロロ-4, 4' -ジアミノジフェニルメタン（以下「MOCA」という。）を取り扱う業務に従事する労働者等からなされた労災請求を契機として、「芳香族アミン取扱事業場で発生した膀胱がんの業務上外に関する検討会」において、検討した結果、現時点の医学的知見について別添の報告書が取りまとめられたところである。

今後、MOCAを取り扱う業務に従事する労働者等から膀胱がんの労災請求がなされた場合、当面、下記の考え方により、業務上外の検討を行うこととするので了知されたい。

なお、MOCAのばく露による膀胱がん等の尿路系腫瘍については、昭和51年8月4日付け基発第565号に基づき本省にりん伺する取扱いに変更はないことを申し添える。

#### 記

- 1 MOCAのばく露業務に5年以上従事した労働者に発症した膀胱がんであって、ばく露開始から膀胱がん発症までの潜伏期間が10年以上認められるものについては、業務が相対的に有力な原因となって発症した蓋然性が高いと考えられること。
- 2 MOCAのばく露業務への従事期間が5年に満たない場合、又は膀胱がん発症までの潜伏期間が10年に満たない場合は、作業内容、ばく露状況、発症時の年齢、既往歴の有無、喫煙の有無などを総合的に勘案して、業務と膀胱がんとの関連性を検討する必要があること。

別添

芳香族アミン取扱事業場で発生した膀胱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 职 等	
額川 晋	東京慈恵会医科大学附属病院泌尿器科主任教授、診療部長	
大江 知之	慶應義塾大学薬学部医薬品化学講座准教授	
小川 修	京都大学医学研究科泌尿器科学教授	
甲田 茂樹	独立行政法人労働者健康安全機構労働安全衛生総合研究所所長代理	
須賀 万智	東京慈恵会医科大学環境保健医学講座教授	
角田 正史	防衛医科大学校医学教育部医学科教授	
(座長) 柳澤 裕之	東京慈恵会医科大学副学長環境保健医学講座教授	

「芳香族アミン取扱事業場で発生した膀胱がんの  
業務上外に関する検討会」報告書

膀胱がんと 3, 3' -ジクロロ-4, 4' -ジアミノジフェニルメタン  
(MOCA) のばく露に関する医学的知見

芳香族アミン取扱事業場で発生した膀胱がんの業務上外に関する検討会

開催状況

第1回検討会	令和2年 3月 24日
第2回検討会	令和2年 6月 8日
第3回検討会	令和2年 7月 13日
第4回検討会	令和2年 9月 15日
第5回検討会	令和2年 11月 30日

令和2年12月

## 第1 検討会の目的

今般、化成品等を製造する2事業場（以下「A事業場」及び「B事業場」といいう。）において、3、3'－ジクロロ－4、4'－ジアミノジフェニルメタン（以下「MOCA」という。）等の化学物質を取り扱う業務に従事した複数の労働者から、膀胱がんを発症したとして労災請求がなされた。業務上疾病を列挙した労働基準法施行規則別表第1の2の第7号及び第10号に基づく告示においては、個別のがん原生物質又はがん原性工程における業務による膀胱がんを含む尿路系腫瘍が具体的に列挙されているが、本件事業場の労働者が取り扱っていたMOCAによる膀胱がんは列挙されておらず、また、過去にも当該化学物質による膀胱がんを業務上疾病として認定した事例はなく、労働者が從事していた業務と膀胱がんとの因果関係は明らかになっていない。

このため、医学、化学、労働衛生学の専門家から成る本検討会において、労働者が從事していた業務と膀胱がんとの因果関係について、専門的な見地から検討を行つたものである。

## 第2 膀胱がんに関する医学的知見

### 1 膀胱がんについて

膀胱は骨盤内にある臓器で、腎臓で作られた尿が尿管を経由して運ばれた後に、一時的に貯留する一種の袋の役割を持っている。膀胱を含め、腎孟、尿管、一部の尿道の内側は尿路上皮（移行上皮）という粘膜に覆われている。膀胱がんは、尿路上皮のがん化によって引き起こされる。膀胱がんの90%以上が移行上皮がんであり、そのほか扁平上皮がんが数%、腺がんが2%弱を占める<sup>1)</sup>。

### （1）病理学的・組織学的特徴

膀胱がんは画像診断や経尿道的膀胱腫瘍切除術（TURBT）による確定診断により、筋層非浸潤性がん、筋層浸潤性がん、転移性がんに大別される。

ア 筋層非浸潤性がん  
膀胱筋層には浸潤していないがんであり、表在性がんと上皮内がんが含まれる。表在性がんの多くは浸潤しないがんであるが、放置しておくと進行し、

浸潤がんや転移を来すものもある。上皮内がんは、膀胱の内腔に突出せず、粘膜（上皮）のみががん化した状態をいう。

イ 筋層浸潤性がん  
膀胱の筋層に浸潤したがんである。このがんは膀胱壁を貫いて、壁外の組織へ浸潤したり、リンパ節や肺や骨に転移を来す危険性がある。

ウ 転移性がん  
原発巣の膀胱がんが、他臓器に転移した状態をいう。膀胱がんが転移しやすい臓器は、リンパ節、肺、骨、肝臓などがある<sup>1)</sup>。

### （2）膀胱がんの危険因子

膀胱がん発生の危険因子として、喫煙、職業性発がん物質へのばく露、飲料

水中のヒ素、特定の医薬品（フェナセチン、シクロフォスマミドなど）、放射線照射などが挙げられる。

中でも喫煙者は身近にある危険因子で、最も重要である。喫煙は男性膀胱がんの50%、女性膀胱がんの30%に関与しているとされ、喫煙者は非喫煙者に比較して約4倍膀胱がんの発症リスクが高いとされる。タバコ関連の発がん物質として60種類以上の物質が指摘されているが、アリールアミン類や活性酸素種が発がんに影響を与えていると推定されている<sup>2)</sup>。

### （3）職業性の膀胱がんの臨床病理的特徴

発がん性アミンによつて生じる膀胱がんの臨床病理的特徴としては、①若年発生の傾向、②高悪性度で浸潤性の傾向、③上部尿路再発のリスクが高いことなどが指摘されている<sup>2)</sup>。

発がん性物質とそれによつて惹起される遺伝子変異の特徴との関連に関する研究は進んでいるが、MOCAを含む芳香族アミンに特徴的な遺伝子変異は今のところ報告されていない。

## 2 好発年齢及び罹患・死亡状況

年齢別にみた膀胱がんの罹患率は、男女とも60歳代から増加し、40歳未満の若年での罹患率は低く、女性よりも男性が膀胱がんの罹患率は高く女性の約4倍となっている<sup>1)</sup>。

国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」（全国がん登録、全国がん罹患モニタリング集計（MCLJ））によると、2017（平成29）年に膀胱がん（上皮内がんを含まない）の診断を受けた者は、23,039人であり、年齢別にみると、このうち60歳以上が21,430人となっており、全体の93%を占めている。

また、公表年の10年前の2007（平成19）年に膀胱がん（上皮内がんを含まない）の診断を受けた者の推計値は、17,461人であり、日本国内の罹患者数は増加傾向にある<sup>3)</sup>。

人口動態統計調査（厚生労働省）によれば、2019（令和元）年の膀胱がん（膀胱の悪性新腫瘍）の死者数は8,911人であり、悪性新生物による死者のおよそ2.4%を占めている<sup>4)</sup>。

## 第3 膀胱がんの有害因子の考察

### 1 有害因子

本件事業場における労働者の膀胱がんに係る労災請求を受けて実施した労働基準監督署の調査によると、A事業場において被災労働者は、「MOCA」、「4,4'－メチレンジアニリン」、「メタキシリレンジアミン」、「アニリン」、「オルトクロロアニリン」の5種類の芳香族アミンを取り扱った可能性があり、これらを用いて化成品の製造等を行つていた。他方、B事業場において被災労働者

は、MOCAの製造等を行っていたが、MOCA以外にも「オルトートルイジン」、「アニリン」、「オルトクロロアニリン」の3種類の芳香族アミンを取り扱った可能性がある。上記で述べた芳香族アミンのうち、IARC（国際がん研究機関）が膀胱がんを引き起こすとして、グループ1（ヒトに対する発がん性がある）と評価している化学物質はMOCA及びオルトートルイジンのみである<sup>5,6)</sup>。また、日本産業衛生学会はMOCAを第2群A（ヒトに対しておそらく発がん性がある）と、オルトートルイジンを第1群（ヒトに対して発がん性がある）と評価している<sup>7,8)</sup>。

## 2 ぱく露形態

本件事業場における労働者の膀胱がんの発症を受けて、厚生労働省の依頼により実施した独立行政法人労働者健康安全機構労働安全衛生総合研究所の調査結果報告書（2017（平成29）年7月他）<sup>9,10)</sup>によると、A事業場においては、環境中のMOCA濃度は測定した作業場所のいずれも検出限界以下であった。しかし、A事業場において、MOCA含有材料のタンク内投入時及び製品の充填並びにタンク洗浄時等に使用した軍手や手袋の外表面だけでなく内表面からもMOCAが検出されたこと及び作業者の尿中からMOCAが検出されたことから、MOCAの経皮ぱく露による生体への取り込みが示唆されたところである。

一方、B事業場においては、過去のMOCAに関する作業環境測定結果が保管されており、その結果を確認したところ、管理濃度を超える数値が複数年にわたり記録されており、第3管管理区分との評価となっていた。このことから、労働者は高濃度のMOCAにぱく露していたことが推測された。また、MOCAをろ過する工程や液体状のMOCAをフレーク化する工程においてはMOCAの経皮ぱく露があつたことが推測された。よつてB事業場では経気道ぱく露だけでなく、経皮ぱく露による生体への取り込みが示唆されたところである。

## 第4 MOCAのぱく露と膀胱がん発症との関連性について

### 1 MOCAのぱく露と膀胱がん発症との関連性に係る検討項目

本検討会では、MOCAのぱく露と膀胱がんとの関連性について、現時点における膀胱がんの発がんメカニズムに関する知見を整理した上で、MOCAのぱく露による膀胱がんの発症リスクをぱく露されたところである。

これらの医学的知見の整理及び発症リスクの検討に当たっては、海外文献のレビュेにより行った。検討対象とした海外文献は、2010（平成22）年にIARC

がMOCAの発がん性分類を2A（ヒトに対しておそらく発がん性がある）から1に分類換えて行った際のモノグラフ及びPub Med（米国国立医学図書館内の国立生物科学情報センターが作成するデータベースシステム）により、検索条件“((bladder cancer) AND ("Methylenebis (chloroaniline)"[MeSH])) OR ((urinary cancer) AND ("Methylenebis (chloroaniline)"[MeSH]))”で検索した文献、他にヒトに対してMOCAに関する膀胱がんの症例報告等がある文獻を対象とした。

## 2 MOCAによる膀胱がんメカニズムについて

### （1）研究報告

MOCAによる膀胱がんの発がんメカニズムについては、多くの種類の酵素による代謝活性化が関与しているものと考えられている。IARCモノグラフ（2010）では、MOCAの代謝について、他の芳香族アミンと異なる可能性が示唆されており、活性化生成物の生物学的な影響等について完全には解明されていないとしている<sup>9)</sup>。このため、MOCAの代謝経路の解明には、今後の研究が待たれるところであるが、本検討会の文献検討結果は以下のとおりである。

ア 芳香族アミンの代謝には、N-アセチル化とN-水酸化、その後のO-アセチル化が知られている。Heinら（2018）<sup>11)</sup>は、動物実験やヒト肝細胞を用いた実験を行い、MOCAはヒトN-アセチル化転移酵素（以下「NAT」という。）2に対してヒトNAT1よりも高い親和性を示し、MOCAのアセチル化にはNAT2が主に関与していることが明らかになり、NAT2の遺伝子多型がアセチル化体の生成量に影響を及ぼすことを示した。また、Yunら（1992）<sup>12)</sup>によると、MOCAのN-水酸化体（N-OH-MOCA）の生成には主にCYP3A4が寄与し、一部CYP2A6も関与していることが分かった。

イ Mortonら（1988）<sup>13)</sup>は、動物実験やin vitro実験を行い、MOCAの代謝経路を検討した。ラットにMOCAを経口投与し、代謝経路を調べたところ、尿中未変化体排泄率は0.2%以下であり、硫酸抱合体やグルクロン酸抱合体の存在が示された。in vitro実験において、ラット及びヒト肝ソーミームでの主代謝経路はN-水酸化であり、N-OH-MOCAが生成された。

ウ Savageら（1998）<sup>14)</sup>は、MOCAによる発がん性について検討するため、代謝物N-OH-MOCAが膀胱における最終の発がん性物質であるとの仮説を立て、N-OH-MOCAを被験物質とし、腫瘍を形成するかどうかを検討した。ヒト尿路上皮培養細胞にN-OH-MOCAをぱく露させ、その細胞をマードマウスに移植したところ腫瘍形成が見られ、同時にDNA付加体も検出された（※1）。

※1 3匹のマードマウス1匹につき2か所、合計6か所上皮細胞を移植し、2か所で腫瘍形成が見られた。一方、N-OH-MOCAにはぱく露させていない上皮細胞を移植したマウスでは腫瘍は形成されなかつた。

エ Kaderlik ら (1993)<sup>15)</sup>は MOCA にばく露されたヒトにおける DNA 付加体形成に関する検討を行ったため、MOCA にばく露した 30 歳男性の尿サンプルから剥離した尿路上皮細胞を採取し、MOCA の DNA 付加体の検出を試みた。その結果、in vitro で調製した DNA 付加体である N-(deoxyadenosine-8-yl)-4-amino-3'-chlorobenzylalcohol と一致する付加体を検出した。MOCA のばく露から 4 時間後に付加体の量は高くなり、その後急激に減少したが投与後 96 時間まで検出され、MOCA がヒトの膀胱内でも DNA 損傷を引き起こすことが示唆された。

## (2) まとめ

以上のことから、体内に取り込まれた MOCA は主に CYP3A4 により N-水酸化され、代謝生成物 (N-OH-MOCA) を生成する。この代謝生成物が DNA 付加体を形成し、ヒトの膀胱内で DNA 損傷を引き起こす結果、発がんを誘導すると考えられる。

## 3 MOCA のばく露と膀胱がんの発症リスクの関係

### (1) 研究報告

ア Ward ら (1988)<sup>16)</sup>は、1968~79 年にミシガン州の化学工場で MOCA にばく露した労働者 540 人のスクリーニング調査を実施した。この工場はクロロアニリンを合成して MOCA を生産する工場である (生産量 : 184~580 トン／年)。

この調査結果から、2 名の男性に膀胱の非浸潤性乳頭腫瘍が見つかった。この 2 名は、28 歳男性と 29 歳男性でいずれも非喫煙者である。28 歳男性は、膀胱腫瘍と診断される 8 年前の 1 年間 MOCA の生産工場で働いており、週に 4 ~ 6 時間程度 MOCA 製造工程に直接従事していたと推定される。29 歳男性は、膀胱腫瘍と診断される 11 年前の 9 か月間 MOCA の生産工場で働いており、MOCA の製造と梱包の作業に従事していた。

調査対象を工場全体に拡大して調査した結果、最終的には 540 名中膀胱腫瘍が発生したのは上記 2 名 (0.4%) であることが分かった。これは、米国男性 (25~29 歳) における膀胱腫瘍の発生率が 10 万人当たりわずか 1 人であることを踏まえると、明らかに高く、MOCA がヒトにおいて膀胱腫瘍を誘発するという仮説と一致している。

また、Ward らの別の報告 (1990 年)<sup>17)</sup>によると、上記の工場で 1988 年 4 月に 3 人目の作業員が「非浸潤性、グレード 1、乳頭状移行上皮がん」と診断された。この作業員は 44 歳の男性で 1972 年に MOCA の生産に 1 か月半携わり、日常的に MOCA にばく露していた。喫煙歴があり、MOCA 製造工場で雇用された後、化学工場で他の仕事に従事していた。

上記の 3 症例については、Hogan (1993)<sup>18)</sup>により、膀胱腫瘍の原因となるボリ臭化ビフェニル、アニリン、オルートルイジン、4-ケロローオル

トートルイジン、4, 4' 一メチレンジアニリンを含む多くの化学物質にばく露している可能性が指摘されている。これら 3 症例についても、ばく露期間の短さもあり、Ward らの症例報告は、MOCA がヒトに対する発がん物質であるとする根拠としては十分ではないと指摘した。

イ Liu ら (2005)<sup>19)</sup>の報告によると、台湾の MOCA 製造工場において、MOCA 精製作業に 14 年間従事した 52 歳男性に膀胱の半分を占める腫瘍 (浸潤性移行上皮がん) が発見された。この男性は、作業中に個人用保護具は着用しておらず、腫瘍を指摘される 2 年前の定期健康診断で頸微鏡的血尿を指摘されており、2 か月前から夜間多尿と肉眼的血尿を自覚していた。喫煙歴はなく、最初の MOCA のばく露からの潜伏期間は 14 年であった。

ウ Dost ら (2009)<sup>20)</sup>は、イギリス国内にあるポリウレタン製造工場 7 か所に 1973~2000 年に入職した作業員 308 名 (従事期間 12 か月以上、メンテナンス作業者を含む。) を対象とした後ろ向きコホート研究を実施した (※2)。

この研究において、膀胱がんによる死亡 1 名、罹患 2 名を認めた。1 例目の症例は、当該工場で 10 年間働いた男性であり、雇用されてから膀胱がんの発症までは 23 年間経過していた。また、喫煙していたかどうかは不明である。2 例目の症例は、当該工場で 6 年間雇用されていた男性であり、雇用されてから膀胱がんの発症までは 12 年間経過していた。また、この男性は元喫煙者であった。しかし、イギリス国民を対照とした標準化死亡比 (SMR × 100) は 560 (95%信頼区間 14~3122)、標準化がん登録比 (SRR × 100) は 328 (95%信頼区間 40~1184) で、いずれも統計学的に有意差を示すに至らなかった。

エ一方、Edwards ら (1992)<sup>21)</sup>は、ポリウレタン製品製造工場において MOCA のばく露作業に従事した労働者等 11 人を対象に作業前後の尿中の MOCA 濃度を測定した。その結果、MOCA のばく露作業従事者において、最高濃度が 38 μmol/mol·creatinine まで上昇したが、非ばく露作業従事者においては検出されなかつた。このため、尿中の MOCA 濃度の上昇が MOCA のばく露状況を把握する上で参考となり得ると言える。

※2 対象とした工場は MOCA 自体を製造している工場ではないため、ばく露濃度については他の症例と比較すると低かった可能性がある。

## (2)まとめ ア ばく露期間

3 (1)における各研究で報告されている症例をまとめる、表1のようになる。表1の6症例より、膀胱がん発症者におけるMOCAのばく露作業従事歴は、1.5か月から14年である。しかしながら、この6症例はMOCAのばく露濃度や従事業等が異なっている。

Wardら(1988,1990) 16,17)の症例報告等においては、MOCAのばく露作業従事歴は1.5か月から1年となつていて、3 (1)でも述べたとおり、この3症例については、Hogan(1993)<sup>18)</sup>により、MOCA以外の膀胱がんの発症が疑われる化学物質のばく露(以下「混合ばく露」という。)も指摘されている。しかし、MOCAのばく露作業従事後に膀胱がんを発症していることから、MOCAが膀胱がん発症の原因になつたことは否定できない。

表1の6症例のうち上記3症例以外の3症例では、膀胱がんを発症した労働者のMOCAのばく露作業の従事期間はそれぞれ、6年、10年、14年となつていて。このため、本症例報告におけるばく露濃度が高濃度でなかつたと推定されることを考えると、少なくとも5年程度のばく露で膀胱がんを発症する可能性があると考えられる。しかしながら、混合ばく露が指摘されているが、5年未満のMOCAのばく露でも膀胱がんを発症している事例が見られるため、そのような事例には個別の検討が必要である。

表1 MOCAのばく露による膀胱がんの発症例

No.	文献	性別・年齢	MOCAのばく露	潜伏期間	喫煙の有無
1		男性・28	MOCA製造工場で機器保守に1年従事	8年	なし
2	Ward,1988	男性・29	尿中 MOCA 濃度は 50,000µg/L以上	11年	なし
3	Ward,1990	男性・44	MOCA製造工場で製造に包に9か月従事	16年	あり
4	Liu,2005	男性・52	MOCA製造工場で精製に14年従事	14年	なし
			尿中 MOCA 濃度は 15701.1µg/gCr		

イ 潜伏期間

表1に示すように、混合ばく露が指摘されている事例以外では、MOCAのばく露開始から膀胱がん発症までの潜伏期間が10年以上である。一方、混合ばく露の場合には、潜伏期間が8年である事例も見られる。このことから、少なくともMOCAのばく露開始から10年以上経過した後に膀胱がんを発症する可能性があると考えられる。しかしながら、混合ばく露の場合は、MOCAのばく露開始から10年末満でも発症している事が認められるため、そのような事例には個別の検討が必要である。

## ウ 喫煙の影響

3 (1)の研究報告でも述べたとおり、MOCAのばく露により膀胱がんを発症した症例においては、喫煙者も非喫煙者もいる。

喫煙は膀胱がんの要因の一つであることは間違いないが、MOCAと喫煙の影響を分けてリスク評価することは困難である。このため、喫煙がある場合でも、MOCAにばく露していれば業務に起因して膀胱がんを発症した可能性は否定できない。

## エ MOCAのばく露と膀胱がんの発症

表1によると、6症例について、MOCAのばく露期間は1.5か月から14年、潜伏期間は8年から23年となっている。各症例によりMOCAのばく露状況やばく露濃度は様々であるが、いずれもMOCAにばく露してから一定期間経過後に膀胱がんを発症しており、MOCAのばく露は膀胱がん発症の有力な原因と考えられる。また、尿中のMOCA濃度がMOCAのばく露状況を把握する上で参考となり得る。

## 第5 結論

MOCAのばく露による膀胱がんは、労働基準法施行規則別表第1の2の列挙

疾病に掲げられておらず、過去にも MOCA による膀胱がんを業務上疾病として認定した事例はない。このため、本検討会では、MOCA を対象として発がんのメカニズム、ばく露と発症リスクの関係について文献検討を行った結果、以下のとおり取りまとめ、膀胱がんは MOCA の一定期間のばく露により発症し得るとの結論に達した。

#### (1) 発がんのメカニズム

体内に取り込まれた MOCA は主に CYP3A4 により N-水酸化され、代謝生成物（N-OH-MOCA）を生成する。この代謝生成物が DNA 付加体を形成し、ヒトの膀胱内で DNA 損傷を引き起こす結果、発がんを誘導すると考えられる。

#### (2) MOCA のばく露と膀胱がんの発症リスク

各研究で報告されている症例によると、MOCA のばく露状況やばく露濃度は様々であるが、いずれも MOCA にばく露してから一定期間経過後に膀胱がんを発症しており、MOCA のばく露は膀胱がん発症の有力な原因と考えられる。ばく露期間をみると、1 年以下のばく露期間でも膀胱がんを発症している事例はあるが、その事例は混合ばく露が指摘されている。一方、混合ばく露ではない労働者において、5 年以上の MOCA のばく露で膀胱がんを発症している。したがって、5 年以上の MOCA のばく露で膀胱がんを発症する可能性があると考えられる。ただし、混合ばく露でも 5 年未満の MOCA のばく露で膀胱がんを発症するため、そのような事例には個別の検討が必要である。

これらのことから、MOCA のばく露作業に 5 年以上従事した労働者で、ばく露開始後 10 年以上経過して発症した膀胱がんについては、業務が相対的に有力な原因となつて発症した蓋然性が高いと考えられる。また、MOCA のばく露作業への従事期間が 5 年に満たない場合、あるいは、MOCA のばく露開始後膀胱がん発症までの潜伏期間が 10 年に満たない場合は、実際に 5 年未満のばく露期間、あるいは 10 年未満の潜伏期間で膀胱がんの発症が認められた報告があるため、作業内容、ばく露状況、発症時の年齢、既往歴の有無、喫煙の有無などを総合的に勘査して、業務と膀胱がんとの関連性を検討する必要がある。また、その際に尿中の MOCA 濃度は MOCA のばく露状況を把握する上で参考となり得る。

#### 引用文献

1. 国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター、がんの冊子膀胱がん、第 3 版、2016.
2. 日本泌尿器科学会編、膀胱癌診療ガイドライン 2015 年版、医学図書出版、2015.
3. 国立がん研究センターがん情報サービス、「がん登録・統計」(全国がん登録、全国がん罹患モニタリング集計 (MCIJ))
4. 厚生労働省、人口動態統計調査(令和元年),  
[https://www.mhlw.go.jp/stf/toukei/saikin/hw/inkou/kakutei19/dl/11\\_h7.pdf](https://www.mhlw.go.jp/stf/toukei/saikin/hw/inkou/kakutei19/dl/11_h7.pdf)
5. IARC, 4,4'-methylenbis(2-chloroaniline), IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2010 volume99, pp.325-367.
6. IARC, ortho-toluidine, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2012 Vol.1100F, pp.93-100.
7. 日本産業衛生学会、3,3'-ジクロロ 4,4'-ジアミノジフェニルメタン—発がん物質分類変更の提案理由、産業衛生学雑誌、54 卷、2012.
8. 日本産業衛生学会、発がん性分類暫定物質 (2016) の提案理由一オルトトルイジン、産業衛生学雑誌、58 卷、2016.
9. 独立行政法人労働者健康安全機構労働安全衛生総合研究所、災害調査報告書、2017.
10. 独立行政法人労働者健康安全機構労働安全衛生総合研究所、災害調査報告書、2020.
11. Hein DW, Zhang X, Doll MA., Role of N-acetyltransferase 2 acetylation polymorphism in 4,4'-methylene bis (2-chloroaniline) biotransformation., Toxicol Lett., 2018 Feb;283, pp.100-105.
12. Yun CH, Shimada T, Guengerich FP., Contributions of human liver cytochrome P450 enzymes to the N-oxidation of 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline)., Carcinogenesis, 1992, 13, pp.217-222.
13. Morton KC, Lee MS, Siedlik P, Chapman R, Metabolism of 4,4'-methylene-bis-2-chloroaniline (MOCA) by rats in vivo and formation of N-hydroxy MOCA by rat and human liver microsomes., Carcinogenesis., 1988 May;9(5), pp.731-739.
14. Savage RE Jr, DeBord DG, Swaminathan S, Butler MA, Snawder J, Kanitz MH, Cheever K, Reid T, Werren D., Occupational applications of a human cancer research model., J Occup Environ Med., 1998 Feb;40(2), pp.125-135.
15. Kaderlik KR, Talaska G, DeBord DG, Osorio AM, Kadlubar FF., 4,4'-Methylene-bis(2-chloroaniline)-DNA adduct analysis in human exfoliated urothelial cells by 32P-postlabeling., Cancer Epidemiol Biomarkers Prev., 1993 Jan-Feb;2(1), pp.63-69.
16. Ward E, Halperin W, Thun M, Grossman HB, Fink B, Koss L, Osorio AM, Schulte P., Bladder tumors in two young males occupationally exposed to MBOCA., Ann J Ind Med., 1988;14(3), pp.267-272.

17. Ward E, Halperin W, Thun M, Grossman HB, Fink B, Koss L, Osorio AM, Schulte P., Screening workers exposed to 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) for bladder cancer by cystoscopy, *J Occup Med.*, 1990 Sep;32(9), pp.865-868.
18. Hogan TJ., Case study "carcinogens:" the MBOCA TLV example., *Am Ind Hyg Assoc J.*, 1993 Aug;54(8), pp.458-460.
19. Liu CS, Liou SH, Loh CH, Yu YC, Uang SN, Shih TS, Chen HI., Occupational Bladder Cancer in a 4,4'-Methylenebis(2-chloroaniline) (MBOCA)-Exposed Worker, *Environmental Health Perspectives*, 2005;113(6), pp.771-774.
20. Dost A, Straughan JK, Sorahan T., Cancer incidence and exposure to 4,4'-methylene-bis-ortho-chloroaniline (MBOCA), *Occup Med (Lond.)*, 2009 Sep;59(6), pp.402-405.
21. Edwards JW, Priestly BG., Biological and Biological-Effect Monitoring of Workers Exposed to 4,4'-methylene-bis(4-chloroaniline)., *Human & Experimental Toxicology*, 1992;11, pp.229-236.

#### 参考文献

- Chen HI, Liou SH, Ho SF, Wu KY, Sun CW, Chen MF, Cheng LC, Shih TS, Loh CH., Oxidative DNA damage estimated by plasma 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG): influence of 4, 4'-methylenebis (2-chloroaniline) exposure and smoking., *J Occup Health.*, 2007 Sep;49(5), pp.389-398.
- Murray EB, Edwards JW., Differential induction of micronuclei in peripheral lymphocytes and exfoliated urothelial cells of workers exposed to 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) (MOCA) and bitumen fumes., *Rev Environ Health.*, 2005 Jul-Sep;20(3), pp.163-176.
- Chen HI, Liou SH, Loh CH, Uang SN, Yu YC, Shih TS., Bladder cancer screening and monitoring of 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) exposure among workers in Taiwan., *Urology.*, 2005 Aug;66(2), pp.305-310.
- Vineis P, Pirastu R., Aromatic amines and cancer., *Cancer Causes Control.*, 1997 May;8(3), pp.346-355.
- Swaminathan S, Frederickson SM, Hatcher JF, Reznikoff CA, Butler MA, Cheever KL, Savage RE Jr., Neoplastic transformation and DNA-binding of 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) in SV40-immortalized human uroepithelial cell lines., *Carcinogenesis.*, 1996 Apr;17(4), pp.857-864.
- Osorio AM, Clapp D, Ward E, Wilson HK, Cocker J., Biological monitoring of a worker acutely exposed to MBOCA., *Am J Ind Med.*, 1990;18(5), pp.577-589.
- Shivapurkar N, Lehman TA, Schut HA, Stoner GD., DNA binding of 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline) (MOCA) in explant cultures of human and dog bladder., *Cancer Lett.*, 1987 Dec;38(1-2), pp.41-48.
- Ward E, Smith AB, Halperin W., 4,4'-Methylenebis (2-chloroaniline): an unregulated carcinogen., *Am J Ind Med.*, 1987;12(5), pp.537-549.
- Ward E, Clapp D, Tolos W, Groth D., Efficacy of urinary monitoring for 4,4'-methylenebis (2-chloroaniline)., *J Occup Med.* , 1986 Aug;28(8), pp.637-642.
- Groth DH, Weigel WW, Tolos WP, Brewer DE, Cheever KL, Burg JR., 4,4'-methylene-bis-ortho-chloro-aniline (MBOCA): absorption and excretion after skin application and gavage., *Environ Res.*, 1984 Jun;34(1), pp.38-54.
- Kommneni C, Groth DH, Frock LJ, Voelker RW, Stanovick RP., Determination of the tumorigenic potential of methylene-bis-ortho-chloroaniline., *J Environ Pathol Toxicol.*, 1979 May-Jun;2(5), pp.149-171.
- Stula EF, Barnes JR, Sherman H, Reinhardt CF, Zap JA Jr., Urinary bladder tumors in dogs from 4,4'-methylene-bis (2-chloroaniline) (MOCA)., *J Environ Pathol Toxicol.*, 1978 Sep-Oct;1(1), pp.31-50.
- Murray EB, Edwards JW., Micronuclei in peripheral lymphocytes and exfoliated urothelial cells of workers exposed to 4,4'-methylene-bis (2-chloroaniline)/MOCA,

- Mutation Research, 1999;446, pp.175-180.
14. Linch AL, O'Connor GB, Barnes JR, Kilian AS Jr, Neeld WE Jr, Methyleno bis-ortho chloroaniline (MOCA): evaluation of hazards and exposure control., American Industrial Hygiene Association journal, 1971 Dec;32(12), pp.802-819.

基管発1222第1号  
基補発1222第1号  
令和2年12月22日

都道府県労働局労働基準部長 殿

厚生労働省労働基準局  
労災管理課長  
補償課長

3, 3' -ジクロロ-4, 4' -ジアミノジフェニルメタンのばく露を受ける業務に従事したことにより発症した労働者の膀胱がんの時効について

3, 3' -ジクロロ-4, 4' -ジアミノジフェニルメタン（以下「MOCA」という。）のばく露を受ける業務と膀胱がんの間の因果関係は一般的に明らかでなかったところであるが、本日、「芳香族アミン取扱事業場で発生した膀胱がんの業務上外に関する検討会」において MOCA の一定期間のばく露は膀胱がんの発症につながるとする旨の報告書が取りまとめられ、公表されたところである。

報告書の公表に伴い、当該事案に係る時効は、下記のとおりとなるので、事務処理に遺漏なきを期されたい。

#### 記

労災保険の保険給付請求権の消滅時効は、労働者災害補償保険法（昭和22年法律第50号）第42条により「権利は、これらを行使することができる時」から進行するものである。

MOCA のばく露を受ける業務と膀胱がんの発症との関係は、本日の報告書の公表によるまでは一般的に明らかでなかったことから、MOCA のばく露を受けたことにより膀胱がんを発症した労働者に関する労災保険の保険給付請求権の消滅時効については、本日までは進行していないこと。

基管発 1117 第 1 号  
基補発 1117 第 1 号  
令和 4 年 11 月 17 日

都道府県労働局労働基準部長 殿

厚生労働省労働基準局  
労災管理課長  
補償課長

3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタンのばく露を受ける業務に従事したことにより発症した労働者の膀胱がんを除く尿路系腫瘍の時効について

3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタン(以下「MOCA」という。)のばく露を受ける業務と尿路系腫瘍(膀胱がんを除く。)の発症との間の因果関係は一般的に明らかでなかったところであるが、今般、「労働基準法施行規則第35条専門検討会」において MOCA による「尿路系腫瘍」を労働基準法施行規則(昭和22年厚生省令第23号)別表第1の2に追加することが適當との旨の報告書(以下「検討会報告書」という。)が取りまとめられ、公表されたところである。

検討会報告書の公表に伴い、当該事案に係る時効は、下記のとおりとなるので、事務処理に遺漏なきを期されたい。

なお、MOCA のばく露を受ける業務に従事したことにより発症した労働者の膀胱がんの時効については、令和2年12月22日付け基管発1222第1号及び基補発1222第1号「3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタンのばく露を受ける業務に従事したことにより発症した労働者の膀胱がんの時効について」により示しているところであるが、療養補償給付たる療養の費用及び休業補償給付等の請求権については、令和4年12月23日以降順次時効が到来する事案が生じていくことから、これらに係る相談等があった場合には、適切な請求勧奨を行うなどの的確に対応されたい。

## 記

労災保険の保険給付請求権の消滅時効は、労働者災害補償保険法(昭和22年法律第50号)第42条により「権利は、これらを行使することができる時」から進行するものである。

MOCA のばく露を受ける業務と膀胱がん以外の尿路系腫瘍の発症との関係は、検討会報告書の公表によるまでは一般的に明らかでなかったことから、MOCA のばく露を受けたことにより膀胱がん以外の尿路系腫瘍を発症した労働者に関する労災保険の保険給付請求権の消滅時効については、検討会報告書が公表された令和 4 年 10 月 7 日までは進行していないこと。

労災発 1221 第 2 号  
平成 28 年 12 月 21 日

各都道府県労働局長 殿

厚生労働省大臣官房審議官（労災、賃金担当）  
( 公 印 省 略 )

芳香族アミン取扱事業場で発生した膀胱がんの業務上外に関する検討会報告書  
「膀胱がんとオルトートルイジンのばく露に関する医学的知見」及びこれを踏  
まえた労災補償の考え方について

標記について、今般、福井労働局長からりん伺があり、オルトートルイジンを取り扱う業務に従事する労働者に発症した膀胱がんの労災請求事案の検討に当たり、「芳香族アミン取扱事業場で発生した膀胱がんの業務上外に関する検討会」において、医学文献を分析・検討した結果、現時点の医学的知見について別添の報告書が取りまとめられたところである。

今後、オルトートルイジンを取り扱う業務に従事する労働者等から膀胱がんなどの尿路系腫瘍の労災請求がされた場合、当面、下記の考え方により、業務上外の検討を行うこととするのでご了知願いたい。

なお、オルトートルイジンのばく露による尿路系腫瘍については、昭和 51 年 8 月 4 日付け基発第 565 号に基づき本省にりん伺する取扱いに変更はないことを申し添える。

### 記

- 1 オルト・トルイジンのばく露業務に 10 年以上従事した労働者で、ばく露開始後 10 年以上経過して発症した膀胱がんについては、業務が相対的に有力な原因となって発症した蓋然性が高いと考えられること。
- 2 オルト・トルイジンのばく露業務への従事期間又は膀胱がん発症までの潜伏期間が 10 年に満たない場合は、作業内容、ばく露状況、発症時の年齢、既往歴の有無などを総合的に勘案して、業務と膀胱がんとの関連性を検討する必要があること。

芳香族アミン取扱事業場で発生した膀胱がんの業務上外に関する検討会  
参考者名簿（五十音順）

氏名	役職等	
黒川 晋	東京慈恵会医科大学附属病院泌尿器科主任教授診療部長	
小川 修	京都大学医学研究科泌尿器科学教授	
白石 寛明	国立研究開発法人国立環境研究所環境リスク・健康研究センター フェロー	
角田 正史	北里大学医学部 准教授	
名古屋俊士	早稲田大学理工学術院 名誉教授（※第1回検討会）	
村田 克	早稲田大学理工学術院創造工学部 准教授	
(座長) 柳澤 裕之	東京慈恵会医科大学医学部環境保健医学講座 教授	
(オブザーバー)		
甲田 茂樹	独立行政法人労働者健康安全機構労働安全衛生総合研究所 所長代理	

「芳香族アミン取扱事業場で発生した膀胱がんの  
業務上外に関する検討会」報告書

膀胱がんとオルトトルイジンのばく露に関する医学的知見

芳香族アミン取扱事業場で発生した膀胱がんの業務上外に関する検討会  
開催状況

第1回検討会	平成28年 6月22日
第2回検討会	平成28年 9月28日
第3回検討会	平成28年 10月17日
第4回検討会	平成28年 11月30日
第5回検討会	平成28年 12月20日

平成28年12月

## 第1 檢討会の目的

平成28年1月15日、福井労働局管内の染料・顔料の中間体を製造する化学生場（以下「本件事業場」という。）において、オルト・トルイジン等の化学物質を取り扱う業務に従事していた労働者から、使用した化学物質が原因で膀胱がんを発症したとして労災請求がなされた。

業務上疾病を列挙した労働基準法施行規則別表第1の2の第7号及び第10号に基づく告示においては、個別のがん原性物質又はがん原性工程における業務による膀胱がんを含む尿路系腫瘍が具体的に列挙されているが、本件事業場の労働者が取り扱っていたオルト・トルイジン等の化学物質による膀胱がんを業務上疾患として認定した事例ではなく、労働者が從事していた業務と膀胱がんとの因果関係は明らかになっていない。

このため、医学、化学、労働衛生工学の専門家から成る本検討会において、労働者が從事していた業務と膀胱がんとの因果関係について、専門的な見地から検討を行ったものである。

## 第2 膀胱がんに関する医学的知見

### 1 膀胱がんについて

膀胱は骨盤内にある臓器で、腎臓で作られた尿が尿管を経由して運ばれた後に、一時的に貯留する一種の袋の役割をを持っている。膀胱を含め、腎孟、尿管、一部の尿道の内側は尿路上皮（移行上皮）という粘膜に覆われている。膀胱がんは、尿路上皮のがん化によって引き起こされる。膀胱がんの90%以上が移行上皮がんであり、まれに扁平上皮がんや腺がんがみられる<sup>1)</sup>。

### （1）病理学的・組織学的特徴

膀胱がんは画像診断や經尿道的膀胱腫瘍切除術（TURBT）による確定診断により、筋層非浸潤性がん、筋層浸潤性がん、転移性がんに大別される。

#### ア 筋層非浸潤性がん

膀胱筋層には浸潤していないがんであり、表在性がんと上皮内がんが含まれる。表在性がんの多くは浸潤しないが、放置しておくと進行して浸潤したり、転移を来すものもある。上皮内がんは、膀胱の内腔に突出せず、粘膜のみががん化した状態をいう。

#### イ 筋層浸潤性がん

膀胱の筋層に浸潤したがんである。このがんは膀胱壁を貫いて、壁外の組織への浸潤、リンパ節や肺や骨への転移の危険性がある。

#### ウ 転移性がん

原発巣の膀胱がんが、他臓器に転移した状態をいう。膀胱がんが転移しやすい臓器は、リンパ節、肺、骨、肝臓などがある<sup>2)</sup>。

## 第3 膀胱がんの有害因子の考察

### 1 有害因子

膀胱がん発症の危険因子として、喫煙、職業性発がん物質へのばく露、飲料水中のヒ素、フェナセチノン（鎮痛剤）やシクロフオスマミド（抗がん剤）などの特定の医薬品、放射線照射などなどが挙げられる。

中でも喫煙は最も重要な危険因子であり、男性の膀胱がんの50%、女性の膀胱がんの30%に開示しているとされ、喫煙者は非喫煙者に比較して膀胱がんの発症リスクが約4倍高いとされている。タバコに開連した発がん物質として60種類以上の物質が指摘されているが、中でもタバコの煙に含まれる芳香族アミンの一種や活性酸素種が膀胱発がんに影響を与えていと考えられる<sup>1,2)</sup>。

### （3）好発年齢及び罹患・死亡状況

年齢別にみた膀胱がんの罹患率は、男女とも60歳代から増加し、40歳未満の若年での罹患率は低い。また、女性よりも男性が膀胱がんの罹患率が高く、女性の約4倍となっている<sup>1)</sup>。

国立がん研究センターがん対策情報センターが公表しているがん統計によると、平成24年に膀胱がん（上皮内がんを含まない）の診断を受けた者の推計値は20,574人であり、年齢別にみると、60歳以上が18,909人で、全体の92%を占めている。公表年の10年前の平成14年に膀胱がん（上皮内がんを含まない）の診断を受けた者の推計値は15,914人であり、国内の罹患者数は増加傾向にある。

人口動態統計調査（厚生労働省）によれば、平成27年の膀胱がん（膀胱の悪性新腫瘍）の死亡者数は8,130人であり、悪性新生物による死者のおそく2.2%を占めている。

### （4）職業性の膀胱がんの臨床病理学的特徴

職業性の発がん物質へのばく露から実際の膀胱がん発症までは、約20年の潜伏期間があると考えられている。ベンジン等の発がん性のある芳香族アミン類によつて生じる膀胱がんの臨床病理学的特徴としては、①若年発生の傾向があること、②悪性度が高く、浸潤性の傾向があること、③上部尿路の再発リスクが高いことなどが指摘されている<sup>2)</sup>。

発がん物質とそれによつて惹起される遺伝子変異の特徴との関連に関する研究は進んでいるが、オルト・トルイジンを含む芳香族アミンによる特徴的な遺伝子変異はいまのところ報告されていない。

## 第3 膀胱がんの有害因子の考察

### 1 有害因子

本件事業場における労働者の膀胱がんの発症を受けて、厚生労働省の依頼により実施した独立行政法人労働者健康安全機構労働安全衛生総合研究所（以下「労働安全衛生総合研究所」という。）の調査<sup>3)</sup>によると、本件事業場は、アニ

リン、オルト・トルイジン、2,4-キシリジン、オルト・アニシン、オルト・クロロアニリン、パラ・トルイジンの6種類の芳香族アミンを原料に溶媒として有機溶剤を加え、ジケテンを滴下しながら染料・顔料の中間体を製造しており、6種類の芳香族アミンのうち、オルト・トルイジン、アニリン、2,4-キシリジンの使用量が多かったとしている。

また、6種類の芳香族アミンの中で、IARC(国際がん研究機関: International Agency for Research on Cancer)が膀胱がんを引き起こすとして、ヒトに対する発がん性を認めている化学物質はオルト・トルイジンのみであり、IARCは2012年にオルト・トルイジンの発がん性分類をグループ1(ヒトに対して発がん性がある:carcinogenic.)と評価している<sup>4)</sup>。その他の5物質に関するIARCの発がん性分類は、オルト・アニシンがグループ2B(ヒトに対する発がん性が疑われる:possibly)、2,4-キシリジン及びアニリンがグループ3(ヒトに対する発がん性について分類することができない:not classifiable)であり、パラ・トルイジンとオルト・クロロアニリンについては発がん性の評価をしていない。また、本件事業場が取り扱っている化学物質のうち、芳香族アミン以外の化学物質について、IARCがヒトに対する発がん性を認めているものはない。以上から、本検討会においては、オルト・トルイジン、アニリン、2,4-キシリジンの使用量が多いこと、IARCの発がん性分類がグループ1と評価されている化学物質はオルト・トルイジンのみであることから、オルト・トルイジンのばく露と膀胱がん発症との関連性について検討することとする。

## 2 ばく露形態

前述の労働安全衛生総合研究所の調査結果報告書<sup>3)</sup>によると、作業環境測定時(平成28年1月)のガス状オルト・トルイジンの平均値は12.6µg/m<sup>3</sup>(0.003ppm)であり、この数値は日本産業衛生学会の許容濃度1ppm、ACGIH(米国産業衛生専門家会議: American Conference of Governmental Industrial Hygienists)のTLV-TWA(時間加重平均の許容濃度)2ppm、OSHA(米国労働安全衛生庁: Occupational Safety and Health Administration)のPEL(許容ばく露限度)5ppmを下回っていた。

また、災害調査において実施されたガス状オルト・トルイジンの個人ばく露定どオルト・トルイジンの尿中代謝物の測定から、高濃度ばく露が疑われる作業と個人ばく露の程度との間に合理的な関連性は認められなかつたとしている。

一方で、尿中代謝物が高値を示した労働者は、終業後に作業で使用していた手袋を蒸留有機溶剤で洗浄していたことから、労働者のゴム手袋に付着していたオルト・トルイジンの総量と尿中代謝物の関係を確認したところ、相関傾向が得られたとおり、オルト・トルイジンの経皮ばく露による生体への取り込みが示唆されたところである。

なお、同報告書では、有機溶剤に係る特殊健康診断結果や保護具の着用状況

から、過去において、経気道ばく露によるオルト・トルイジンの生体への取り込みがあった可能性を示唆している。

## 第4 オルト・トルイジンのばく露と膀胱がん発症との関連性について

1 オルト・トルイジンのばく露と膀胱がん発症との関連性について

本検討会では、オルト・トルイジンのばく露と膀胱がんとの関連性について、現時点における膀胱がんの発がんメカニズムに関する知見を整理した上で、オルト・トルイジンのばく露による膀胱がんの発症リスクをばく露期間の観点から検討することとした。

これらの医学的知見の整理及び発症リスクの検討に当たっては、海外文献のレビューにより行った。検討対象とした海外文献は、2012(平成24)年にIARCがオルト・トルイジンの発がん性分類を2A(ヒトに対しておそらく発がん性がある:probably)から1に分類換えて行った際のモノグラフ<sup>4)</sup>及び根拠となる文献のほか、PubMed(米国国立医学図書館内の国立生物科学情報センターが作成するデータベース統合検索システム)により、検索条件“bladder cancer(膀胱がん) o-toluidine (オルト・トルイジン)”OR “urinary cancer(尿路がん) o-toluidine (オルト・トルイジン)”で検索した。

## 2 オルト・トルイジンによる膀胱がんの発がんメカニズムについて

### (1) 研究報告

オルト・トルイジンによる膀胱がんの発がんメカニズムについては、多くの種類の酵素による代謝活性化が関与しているものと考えられており、IARCモノグラフ(2012)<sup>4)</sup>では、オルト・トルイジンの代謝について、完全には解明されていないとしている。このため、オルト・トルイジンの代謝経路の解明には、今後の研究が待られるところであるが、本検討会の文献検討結果は以下のとおりである。

ア ヒトの膀胱内のオルト・トルイジン付加体を測定したBöhmら(2011)<sup>5)</sup>は、膀胱がん患者の腫瘍サンプルからオルト・トルイジン由来のDNA付加体が高率で検出されたとしている。

イ ラットに投与されたオルト・メタ-、及びパラ-トルイジンの代謝を観察したCheeverら(1980)<sup>6)</sup>は、メタ-トルイジン、パラ-トルイジンに比べて、オルト-トルイジンの尿中濃度が最も高かつたとしている。Zenserら(2002)<sup>7)</sup>は、化学的にオルト-トルイジンのアミノ基と類似したアミノ基を有するN-アセチルベンジンによる膀胱がんのイニシエーションを報告している(図1)。

これによると、N-アセチルベンジンは肝臓でN-グルクロン酸抱合を受け、N-アセチルベンジン-N-グルクロニドは腎臓でろ過され、膀胱腔内の尿に蓄積される。尿ジン-N-グルクロニドは腎臓でのろ過される。

中の N-アセチルペニシジン-N'-カルクロニドは、酸に不安定であり、酸性の尿中で N-アセチルペニシジン-N'-カルクロニドは、酸に再度変換される。膀胱上皮には、プロスタグララン H シンターゼ (PHS) が比較的多く、PHS の活性化により、DNA 付加体である N-(3'-モノホスホ-デオキシグアノシン-8-イル)-N-アセチルペニシジンを形成させ、これが DNA 付加体を形成し、最終的に腫瘍発生に寄与するとしている。

English ら (2012) 8) は、オルト・トライジンによる膀胱がんの発がんの機序を代謝酵素シトクロム P450(CYP) の働きに着目して報告している(図 2)。

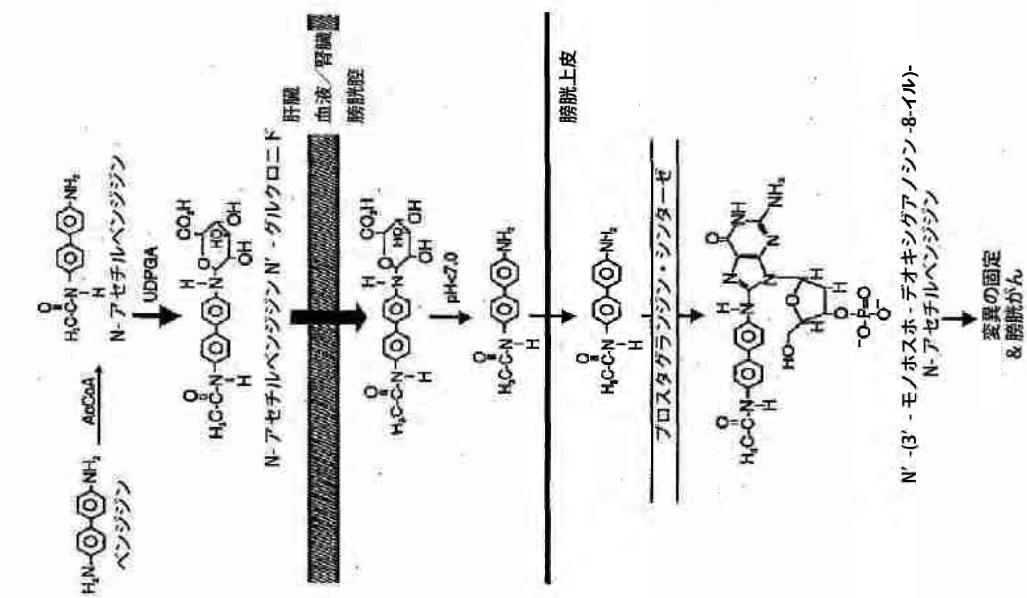
これによると、体内に取り込まれたオルト・トライジンは肝臓内の CYP の触媒により、N-ヒドロキシ-オルト・トライジンを形成し、N-ヒドロキシ-オルト・トライジンは腎臓ではろ過され、膀胱腔内の尿に蓄積される。N-アセチル転移酵素 (NAT1) は膀胱内で N-ヒドロキシ-オルト・トライジンの O-アセチル化を触媒して、N-アセトキシ-オルト・トライジンを形成する。N-アセトキシ-オルト・トライジンの活性化により生成された求電子性のニトレンイミオンが DNA に結合し、DNA を損傷する。

一方、CYP の分子種である CYP2E1 は、オルト・トライジンの芳香環水酸化に関与し、4-アミノ-メタ-クレゾールを形成する。4-アミノ-メタ-クレゾールは、N-アセチル転移酵素 (NAT2) の触媒によりアセチル化され、N-アセチル-4-アミノ-メタ-クレゾールを形成する。4-アミノ-メタ-クレゾールと N-アセチル-4-アミノ-メタ-クレゾールは硫酸抱合体及びグレクロン酸抱合体として尿中に排泄されるが、抱合されなかった N-アセチル-4-アミノ-メタ-クレゾールは、酸化を受けやすく反応性のキノンイミニン誘導体を形成し、これが酸化還元サイクルを経て活性酸素を生成するとしている。

## (2)まとめ

以上のことから、体内に取り込まれたオルト・トライジンは、肝臓内の酵素によって代謝生成物を形成する。オルト・トライジン及び代謝生成物は、腎臓でろ過され、膀胱内の尿中に高濃度に蓄積する。尿中のオルト・トライジン及び代謝生成物は、膀胱内の酵素により活性化され DNA 付加体を形成し、DNA 損傷を引き起こす結果、発がんを考えられる。

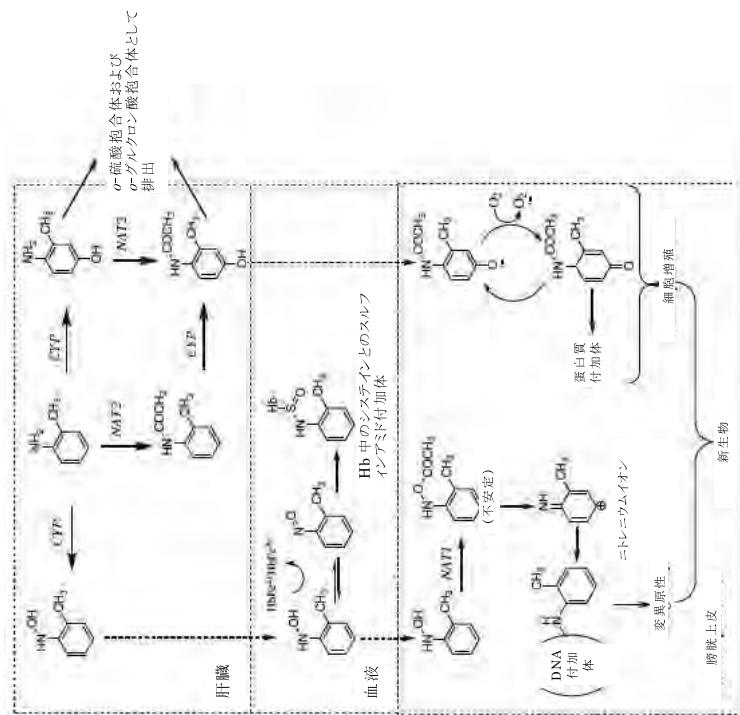
また、オルト・トライジンの代謝生成物とそのキノンイミニン誘導体の酸化還元サイクルにより生成される活性酸素は、DNA を損傷し、発がんを助長すると考えられる。



(図 1)

[Zenser E (2002) Fig.2]

つたとしている(表2)。また、オルト・トルイジンとアニリンのばく露が明らかな群を、ばく露作業に雇用された時から期間別に分析すると、10年未満では膀胱がんの発症なく、10年以上20年未満で1人が発症、SIRは2.03(90%信頼区間=0.10—9.64)、20年以上で6人が発症、SIRは16.4(90%信頼区間=7.13—32.3)としている(表3)。



[English] (2012) Fig.2

(図2)

[English] (2012) Fig.2]

### 3 オルト・トルイジンのばく露と膀胱がんの発症リスクの関係

#### (1) 研究報告

ア Wardら(1991)<sup>9</sup>は、米国ニューヨーク州の化学工場の労働者1,749人を対象に後ろ向きコホート研究を実施した。対照集団はニューヨーク市を除くニューヨーク州の一般住民である。このコホート研究によると、オルト・トルイジンとアニリンのばく露が明らかな群の膀胱がんのSIR(標準化罹患比)は6.48(90%信頼区間=3.04—12.2)としている(表1)。ばく露が明らかな群をばく露期間別に分析すると、5年未満では膀胱がんの発症はなく、5年以上10年未満で1人が発症、SIRは8.8(90%信頼区間=0.45—41.7)、10年以上で6人が発症、SIRは27.2(90%信頼区間=11.08—53.7)、トレンド検定はP<0.01で有意である

表1 ばく露群別の化学プラント従事者での膀胱がんの観察症例と期待値

オルト・トルイジンとアニリンのばく露の可能性	被験者数	観察例数	期待値	SIR	90%CI
ばく露確定	708	7	1.08	6.48	3.04—12.2
ばく露可能し推定	288	4	1.09	3.66	1.25—8.37
全体会	753	2	1.43	1.39	0.25—4.39
	1749	13	3.61	3.60	2.13—5.73

[Wardら (1991) Table 2]

表2 就用期間別の膀胱がんリスクのトレンド  
(オルト・トルイジンとアニリンのばく露が明らかな群)

ばく露期間(年)	被験者数	観察例数	期待値	SIR	90%CI
<5	584	0	0.75	—	—
5~9.99	51	1	0.11	8.80	0.45—41.70
10+	73	6	0.22	27.20	11.80—53.70

† 標準化罹患比は(低ばく露群を基準にして) 1.00、3.31、16.0であった。線形トレンドの検定は有意性を示した(P<0.01)。

[Wardら (1991) Table 3]

表3 最初に雇用されてからの期間別の膀胱がんリスクのトレンド  
(オルト・トルイジンとアニリンのばく露が明らかな群)

ばく露期間(年)	被験者数	観察例数	期待値	SIR	90%CI
<10	196	0	0.22	—	—
10~20	364	1	0.49	2.03	0.10—9.64
20+	148	6	0.37	16.40	7.13—32.30

[Wardら (1991) Table 4]

イ Wardら(1991)<sup>9</sup>のコホート研究について、対象労働者数を追加し、再解析を実施したCarreónら(2014)<sup>10</sup>では、ばく露が明らかな群をばく露

期間別に分析し、5年未満のSIRは1.98(95%信頼区間=0.80-4.08)、5年以上10年未満のSIRは4.52(95%信頼区間=0.93-13.2)、10年以上のSIRは6.24(95%信頼区間=3.63-9.99)としている(表4)。

また、ばく露が明らかな群に最初に雇用された時からまでの期間別に分析すると、10年未満のSIRは1.74(95%信頼区間=0.04-9.68)、10年以上20年未満のSIRは3.41(95%信頼区間=0.93-8.72)、20年以上30年末満のSIRは4.75(95%信頼区間=2.17-9.02)、30年以上のSIRは3.97(95%信頼区間=2.11-6.79)である(表4)。

表4 膀胱がんの観察症例数及び期待値、ばく露カテゴリーにより分類した標準化罹患比(SIR)及び直接標準化比(SRR)

群	人・年	リスク状態	観察症例数	SIR	95%CI	SRR	95%CI
ばく露カテゴリー							
おぞらくばく露していない	10534	<5*	0.59	0.07-2.12	1	(対照群)	
おぞらくばく露した(低濃度、不定期)	3020	<5	2.47	0.67-6.33	2.50	0.42-14.8	
おぞらくばく露した(低濃度、定期的)	2852	<5	4.21	1.15-10.8	4.85	0.81-29.0	
明らかにばく露した(中濃度)	18749	27	3.90	2.57-5.68	4.28	1.02-18.0	
全体会	35155	37	2.87	2.02-3.96			
明らかなにばく露した(中濃度、高濃度)	13604	<10	1.98	0.80-4.08	1	(対照群)	
5-10年	1834	<5	4.52	0.93-13.2	2.56	0.60-10.9	
≥10年	3312	17	6.24	3.63-9.99	4.50	1.74-11.6	P trend<0.001
明らかなにばく露した(中濃度、高濃度) 労働者群におけるばく露後経過期間							
<10年	5614	<5	1.74	0.04-9.68	1	(対照群)	
10-20年	5697	<5	3.41	0.93-8.72	7.09	0.76-66.2	
20-30年	4545	9	4.75	2.11-9.02	13.40	1.59-11.3	
≥30年	2882	13	3.97	2.11-6.79	8.61	1.11-67.0	P trend<0.001

\* セル中の症例数で5例未満のものあるいは5例未満と推察される情報については、労働者に対する情報保護の観点から公開していない。  
\* P trend: 線形傾向検定によるP値

[Carreónら (2014) Table 2]

同様にWardら(1991)<sup>9)</sup>のコホート研究の公表後、同一工場で新たに膀胱がんの診断を受けた労働者を対象に同研究のフォローアップを実施したMarkowitzら(2004)<sup>11)</sup>の報告では、確実にばく露した群の11例の膀胱がん症例のうち、最も短いばく露期間の症例は2年であり、2例の症例が認められた(表5)。

表5 ゴム用抗酸化剤製造工場の作業員の中で新たに確認された膀胱がんの症例  
(確実にばく露した群のみ)

症例番号	ばく露期間(年)	潜伏期間(年)	診断年	診断時年齢(年)	症状、膀胱がん
1	1957	2	1982	54	グレード1、移行上皮がん
2	1957	28	1991	68	グレード1、移行上皮がん
3	1957	23	1992	57	グレード1、移行上皮がん
4	1963	27	1995	54	グレード1～3、移行上皮がん
5	1976	13	1997	43	移行上皮がん
6	1957	20	1998	73	グレード3、移行上皮がん
7	1969	16	2000	50	グレード3、移行上皮がん
8	1958	8	2002	65	低悪性度乳頭状移行上皮がん
9	1965	3	2003	59	グレード1～2/3
10	1965	2	2003	63	乳頭状移行上皮がん
11	1969	21	1997	59	上皮内がん、移行上皮がん

[Markowitzら (2004) Table 1]

ウ Rubinoら(1982)<sup>12)</sup>は、イタリア北部の染色工場に1922年から1970年の間に雇用されたベンジシン、α-ナフチルアミン、β-ナフチルアミン、オルト-トルイジンなどの芳香族アミンを取り扱う労働者919名を対象にした後ろ向きコホート研究を実施した。対照集団はイタリア全国の人口から予想される死亡例数である。

このコホート研究では、労働者全体会の膀胱がんの死亡は36例で、観察値／期待値は29.27(P<0.001)であった(表6)。同じく膀胱がん死亡例を最初のばく露からの期間別に評価すると、10年まではなし、11年以上20年以下で8例、観察値／期待値は21.62(P<0.001)、21年以上で28例、観察値／期待値は36.84(P<0.001)であった(表7)。また、労働者全体会のばく露期間別では、10年以下で8例、観察値／期待値は12.50(P<0.001)、11年以上20年以下で13例、観察値／期待値は34.21(P<0.001)、21年以上で15例、観察値／期待値は71.43(P<0.001)であった(表8)。

表9は、膀胱がん死亡(36例)をばく露カテゴリー別に区分けし、リスク評価を行ったものである。このうち、カテゴリーGはオルト-トルイジンと4,4'-メチレンビス(2-メチルアニリン)を原料にフクシン及びサフラニンTを製造する工程であり、膀胱がん死亡は5例、観察値／期待値は62.50(P<0.001)であった(表9)。労働者全体会に係る膀胱がん死亡の観察値／期待値は29.27(P<0.001)である(表6)が、労働者全体会の膀胱がん死亡には既知のがん原性物質であるベンジシンやβ-ナフチルアミンを取り扱う労働者が含まれている。

以上を踏まえると、カテゴリーギーGはオルト・トルイジンと4,4'-メチレンビス(2-メチルアニリン)の複合ばく露であるが、このカテゴリーギーの膀胱がん死亡の観察値／期待値の **62.50** ( $P<0.001$ ) は、オルト・トルイジンのはく露が膀胱がんの発症に寄与していることを示唆するものと考えられる。

カテゴリーギーGの膀胱がん死亡の5例について、ばく露期間は12年から33年(平均22.0年)、潜伏期間は12年から40年(平均27.4年)となつている(表10)。

表6 死亡原因別の観察死亡例数と期待値

ICD第7版コード	死亡原因と	観察例数	期待値	観察値／期待値
	全原因	260	169.60	1.53***
	全悪性新生物(140-205)	96	36.23	2.65***
	肺・胸膜(162-163)	14	7.87	1.78*
	喉頭(161)	5	1.41	3.55*
	食道(150)	5	1.06	4.72**
	胃(151)	10	8.00	1.25
	膀胱(181)	36	1.23	29.56***
	その他の部位	26	16.66	1.56*
	心血管疾患(400-468)	71	67.62	1.05
	呼吸器疾患(470-527)	13	11.40	1.14
	肝硬変(381)	34	7.61	4.47***
	事故(800-999)	18	13.92	1.29
	その他の原因	23	32.82	0.70
	不明	5	—	—

\*P&lt;0.05 , \*\*P&lt;0.01 , \*\*\*P&lt;0.001

表7 初回ばく露からの年数別及び一部のがん別の観察死亡例数と期待値

初回ばく露からの経過年数	10年以下	11年以上20年以下	21年以上
観察 Person-years	6103	5781	4084
観察 期待値 観察値／期待値 例数	観察 期待値 観察値／期待値 例数	観察 期待値 観察値／期待値 例数	観察 期待値 観察値／期待値 例数
肺がん 1 0.88 1.14	7 2.58 2.71*	6 4.41 1.36	
咽頭がん 2 0.17 11.76*	2 0.47 4.26	1 0.77 1.30	
食道がん 2 0.11 18.18**	1 0.34 2.94	2 0.61 3.28	
膀胱がん 0 0.10 —	8 0.37 21.62***	28 0.76 36.84***	

\*P&lt;0.05 , \*\*P&lt;0.01 , \*\*\*P&lt;0.001

[Rubino L (1982) Table 4]

表8 ばく露期間別及び一部のがん別の観察死亡例数と期待値

ばく露期間(年)	10年以下	11年以上20年以下	21年以上
観察 Person-years	581	161	126
肺がん	8	4.24	1.89
咽頭がん	5	0.78	6.41**
食道がん	4	0.54	7.41**
膀胱がん	8	0.64	12.50***

\*P&lt;0.05 , \*\*P&lt;0.01 , \*\*\*P&lt;0.001

[Rubino L (1982) Table 5]

表9 ばく露力テゴリ別労働者の膀胱がんの観察死亡例数と期待値

力テゴリー	観察例数	期待値	観察値／期待値	初回ばく露から経過年数(平均と範囲)	死亡時の年齢(平均と範囲)
A	1	0.05	20.00	41	63
B	6	0.04	150.00***	24.7(22-27)	55.5(43-72)
C	5	0.06	83.33***	23.4(12-30)	62.4(48-73)
D	11	0.04	275.00***	24.1(13-35)	56.4(49-63)
E	3	0.24	12.50**	21.7(12-34)	62.3(57-71)
F	5	0.44	11.36***	24.2(17-30)	63.0(53-76)
G	5	0.08	62.60***	27.4(12-40)	60.0(54-64)
H	0	0.10	—	—	—
I	0	0.12	—	—	—
J	0	0.06	—	—	—
L	0	—	—	—	—

全体会 36 1.23 29.27\*\*\* 24.9(12-41) 59.2(43-76)

A -ナフチルアミンの製造(被験者数: 27名)
B -ナフチルアミンの製造(被験者数: 30名)
C ベンジジンの製造(被験者数: 65名)
D ベンジジン及びナフチルアミンの製造(被験者数: 33名)
E ベンジジン及びナフチルアミンの使用(被験者数: 148名)
F ベンジジン又はナフチルアミン、あるいはその両方への間欠的接触があつた混合ばく露(被験者数: 307名)
G フクシンシアンサフラントの製造(被験者数: 53名)
H 最終製品の從事者(被験者数: 79名)
I その他の職務(被験者数: 78名)
J (ヒトに発がん生があると認識されている物質へのばく露がない)
L 不明(被験者数: 48名)

\*P&lt;0.05 , \*\*P&lt;0.01 , \*\*\*P&lt;0.001

[Rubino L (1982) Table 8]

表 11 膀胱がんによる死亡並びに膀胱がんを除く全原因死亡のリスク比

症例	ばく露の類型	初回ばく露時年の年齢	死亡時の年齢	ばく露期間	潜伏期間	变量とレベル		膀胱がん		その他の全ての原因		
						n	RR (95%CI) 同時解析	n	RR (95%CI) 同時解析			
1	フクシンとサフラン T の製造	45	57	12	12	2-メルカバトベンゾチアゾールへの累積ばく露量 (mg·m <sup>-3</sup> ·y) なし 0.01-21.24 21.25-63.74 ≥63.75	14 4 3 1	1.0 2.69(0.77-9.48) 2.69(0.68-10.58) 2.10(0.27-16.43)	959 83 47 20	1.0 1.06(0.84-1.34) 0.94(0.69-1.28) 0.79(0.51-1.24)	P=0.43	P=0.43
2	フクシンとサフラン T の製造	43	64	12	21	フェニル-β-ナフチルアミン取扱作業従事年数 (年) なし 1-4 ≥5	18 0 4	1.0 1.75(0.42-7.35)	1044 38 27	1.0 1.23(0.88-1.73) 1.27(0.85-1.88)	P=0.09	P=0.09
3	中間生成物の製造	22	54	32	32	アニリン取扱作業従事年数 (年) なし 1-4 ≥5	17 1 4	1.0 0.34(0.04-2.73) 1.31(0.39-4.39)	938 101 70	1.0 1.04(0.84-1.29) 0.79(0.61-1.02)	P=0.15	P=0.15
4	中間生成物の製造	31	63	21	32	オルト-トルイジン取扱作業従事年数 (年) なし 1-4 ≥5	19 1 1	1.0 4.44(0.76-25.79) 5.48(0.51-59.14)	1095 7 7	1.0 0.48(0.22-1.02) 1.23(0.57-2.65)	P>0.50	P>0.50
5	中間生成物の製造	22	62	33	40	Pトレンド検定						

(※) 中間生成物：オルト・トルイジンと 4,4'-メチレンビス(2-メチルアミン)  
[Rubino ら (1982) Table 9]

[Sorahan ら (2000) Table 8]

Sorahan ら (2000) は、ウェールズ北部の化学工場の男性労働者 2160 人を対象に、オルト-トルイジン取扱作業従事年数 (0 年、1 年以上 5 年未満、5 年以上) によって、膀胱がんの死亡、罹患等を検討した。対照集団は、イングランド及びウェールズの一般人口である。

対照集団を 100 としたときの工場労働者全体の膀胱がんの SMR (標準化死亡比) は 1.41 (95%信頼区間 = 82-225) で有意差はなかった。同様に膀胱がんの罹患率の SRR (標準化リスク比) は 107 (95%信頼区間 = 65-168) で有意差はなかった。

オルト-トルイジン取扱作業に従事する労働者の膀胱がん死亡は 3 人 (従事年数が 1 年から 4 年で 2 人、5 年以上で 1 人) で、期待値は 0.2 であり、対照集団を 100 としたとき、SMR は 1589 で有意であった。

オルト-トルイジン取扱作業に従事する労働者の膀胱がんの死亡の RR (リスク比) は、従事年数が 1 年から 4 年で 4.44 (95%信頼区間 = 0.76-25.79)、5 年以上で 5.48 (95%信頼区間 = 0.51-59.14) であり、有意差はないが、トレンド検定は P = 0.08 であった (表 11)。

また、オルト-トルイジン取扱作業に従事する労働者の膀胱がん罹患の RR は、従事年数が 1 年から 4 年で 6.73 (95%信頼区間 = 1.59-28.41)、5 年以上で 7.65 (95%信頼区間 = 1.03-56.87) であり、それぞれ有意に高く、トレンド検定でも P = 0.002 であった (表 12)。

表 10 フクシン及びサフラン T の製造に従事していた労働者の膀胱がん死亡例

症例	ばく露の類型	初回ばく露時年の年齢	死亡時の年齢	ばく露期間	潜伏期間
1	フクシンとサフラン T の製造	45	57	12	12
2	フクシンとサフラン T の製造	43	64	12	21
3	中間生成物の製造	22	54	32	32
4	中間生成物の製造	31	63	21	32
5	中間生成物の製造	22	62	33	40

変量とレベル	n	RR (95%CI) 同時解析	膀胱がん		その他の全ての原因	
			n	RR (95%CI) 同時解析	n	RR (95%CI) 同時解析
2-メルカバトベンゾチアゾールへの累積ばく露量 (mg·m <sup>-3</sup> ·y) なし 0.01-21.24 21.25-63.74 ≥63.75	14 4 3 1	1.0 2.69(0.77-9.48) 2.69(0.68-10.58) 2.10(0.27-16.43)	959 83 47 20	1.0 1.06(0.84-1.34) 0.94(0.69-1.28) 0.79(0.51-1.24)	P=0.43	P=0.43
フェニル-β-ナフチルアミン取扱作業従事年数 (年) なし 1-4 ≥5	18 0 4	1.0 1.75(0.42-7.35)	1044 38 27	1.0 1.23(0.88-1.73) 1.27(0.85-1.88)	P=0.09	P=0.09
アニリン取扱作業従事年数 (年) なし 1-4 ≥5	17 1 4	1.0 0.34(0.04-2.73) 1.31(0.39-4.39)	938 101 70	1.0 1.04(0.84-1.29) 0.79(0.61-1.02)	P=0.15	P=0.15
オルト-トルイジン取扱作業従事年数 (年) なし 1-4 ≥5	19 1 1	1.0 4.44(0.76-25.79) 5.48(0.51-59.14)	1095 7 7	1.0 0.48(0.22-1.02) 1.23(0.57-2.65)	P>0.50	P>0.50

変量とレベル	n	RR (95%CI) 同時解析	膀胱がん罹患のリスク比		[Sorahan ら (2000) Table 8]	
			n	RR (95%CI) 分離解析	n	RR (95%CI) 同時解析
2-メルカバトベンゾチアゾールへの累積ばく露量 (mg·m <sup>-3</sup> ·y) なし 0.01-21.24 21.25-63.74 ≥63.75	21 5 3 1	1.0 2.96*(1.11-7.86) 2.50(0.74-8.38) 1.72(0.23-12.82)	959 83 47 20	1.0 2.24(0.76-6.60) 1.46(0.38-5.63) 1.21(0.15-9.54)	P=0.06	P=0.48
フェニル-β-ナフチルアミン取扱作業従事年数 (年) なし 1-4 ≥5	25 1 4	1.0 1.26(0.17-9.32) 7.48*(2.60-21.52)	1044 38 27	1.0 0.55(0.06-5.46) 4.35*(1.3-14.57)	P<0.001	P=0.03
アニリン取扱作業従事年数 (年) なし 1-4 ≥5	25 1 4	1.0 1.26(0.17-9.32) 7.48*(2.60-21.52)	938 101 70	1.0 0.55(0.06-5.46) 4.35*(1.3-14.57)	P=0.01	P=0.03
オルト-トルイジン取扱作業従事年数 (年) なし 1-4 ≥5	19 1 1	1.0 1.23(0.57-2.65)	1095 7 7	1.0 0.48(0.22-1.02) 1.23(0.57-2.65)	P>0.50	P>0.50

\* P&lt;0.05 , \*\* P&lt;0.01 , \*\*\* P&lt;0.001

## (2)まとめ ア 後ろ向きコホート研究におけるオルト・トライジンのばく露と膀胱がんの発症

Rubino ら (1982)<sup>12)</sup>の後ろ向きコホート研究では、既知の発がん物質であるベンジンやβ-ナフチラミンの取扱作業に従事する労働者を含む労働者全員の膀胱がん死亡の観察値／期待値が 29.27 (P<0.001) であったが、オルト・トライジンの取扱作業に従事する労働者における膀胱がん死亡の観察値／期待値は 62.50 (P<0.001) であった。

このことから、オルト・トライジンのばく露は膀胱がん発症の有力な原因と考えられる。

### イ ばく露期間

Ward ら (1991)<sup>9)</sup>の後ろ向きコホート研究によれば、オルト・トライジンのばく露と膀胱がんの発症リスクについて、ばく露期間 10 年以上で有意差が認められる。

Carreón ら (2014)<sup>10)</sup>は、ばく露期間 5 年以上 10 年未満では SIR を 4.52 (95% 信頼区間 = 0.93–13.2) としており、これは統計的に有意には至っていないものの、オルト・トライジンの 5 年以上 10 年未満のばく露が膀胱がんの発症に関与していることが示唆された。

また、5 年未満で膀胱がんを発症している事例（最短 2 年）も報告されているが、5 年未満のばく露期間で膀胱がんの発症リスクを増加させることが示唆する研究報告はなかった。

### ウ 潜伏期間

Ward ら (1991)<sup>9)</sup>、Carreón ら (2014)<sup>10)</sup>の後ろ向きコホート研究では、オルト・トライジンのばく露開始から膀胱がんの発症までの潜伏期間について、20 年以上で有意差を認めている。

Rubino ら (1982)<sup>12)</sup>によれば、オルト・トライジンの取扱作業に従事する労働者の膀胱がん死亡例の平均潜伏期間を 27.4 年としているが、その範囲は 12 年から 40 年となっている。死亡例 5 例のうち 2 例については、潜伏期間が 12 年であった。

また、Carreón ら (2014)<sup>10)</sup>においても、ばく露開始後 10 年から 20 年の発症例が報告されている。

したがって、少なくともオルト・トライジンのばく露開始から 10 年以上経過した後、膀胱がんを発症するものと考えられる。

## 4 喫煙の影響

Ward ら (1991)<sup>9)</sup>の後ろ向きコホート研究では、対象集団の喫煙率は 43.4% であり、米国的一般集団と大きく乖離した数字ではないとして、オルト・トライジンのばく露による膀胱がんの発症リスクについて、喫煙による影響を

排除することなく評価している。

喫煙は膀胱がんのリスクファクターの一つであることは間違いないが、オルト・トライジンと喫煙の影響を分けて、リスク評価することは困難である。

## 第 5 結論

オルト・トライジンのばく露による膀胱がんは、労働基準法施行規則別表第 1 の 2 の列挙疾病に掲げられておらず、過去にもオルト・トライジンによる膀胱がんを業務上疾患として認定した事例はない。このため、本検討会では、オルト・トライジンを対象として発がんメカニズム、ばく露と発症リスクの関係について文献検討を行った結果、以下のとおり取りまとめ、膀胱がんはオルト・トライジンの長期間のばく露により発症し得るとの結論に達した。

### (1) 発がんのメカニズム

体内に取り込まれたオルト・トライジンは、肝臓内の CYP により代謝生成物を形成する。オルト・トライジン及びその代謝生成物は、血液によって腎臓に運ばれた後、ろ過され膀胱の尿中に蓄積する。尿中のオルト・トライジンとその代謝生成物は、それぞれ膀胱内の PHS による活性化、NAT1 による O-アセチル化を経る活性化により DNA 付加体を形成し、これが DNA を損傷し、膀胱がんを発症させるものと考えられる。また、活性酸素は DNA を損傷し、膀胱がんの発症を助長するものと考えられる。

### (2) オルト・トライジンのばく露と膀胱がんの発症リスク

後ろ向きコホート研究によると、オルト・トライジンにばく露した労働者において、膀胱がんの発症が有意に増加していることから、オルト・トライジンのばく露は膀胱がんの発症の有力な原因の一つと認められる。オルト・トライジンのばく露期間別に膀胱がんの発症リスクをみると、10 年以上のばく露では有意差が認められた。5 年以上 10 年未満のばく露では、統計的に有意に至っていないが、膀胱がんの発症に関与していることが示唆された。5 年未満のばく露での膀胱がん症例も報告されているが、症例数も少なく、研究対象も偏っていることから、発症リスクを増加させることを示唆する研究報告は認められなかつた。

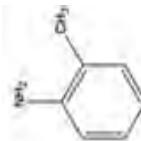
潜伏期間をみると、オルト・トライジンのばく露開始から膀胱がんの発症までの潜伏期間については、20 年以上で有意に増加するとの報告が多いが、ばく露開始後 10 年以上 20 年未満の発症例の報告も認められた。少なくともオルト・トライジンのばく露開始から 10 年以上経過した後、膀胱がんは発症するものと考えられる。

これらのことから、オルト・トライジンのばく露業務に 10 年以上従事した労働者で、ばく露開始後 10 年以上経過して発症した膀胱がんについては、業務が相対的に有力な原因となつて発症した蓋然性が高いと考えられる。また、オルト・トライジンのばく露業務への従事期間又は膀胱がん発症までの

潜伏期間が10年に満たない場合は、作業内容、ばく露状況、発症時の年齢、既往歴の有無などを総合的に勘案して、業務と膀胱がんとの関連性を検討する必要がある。

本件事業場で取り扱われていた芳香族アミンの発がん性評価等

### 1. オ-トルイジン (o-Toluidine)

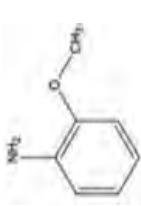


- ・CAS番号 95-53-4  
無色の液体で空気や光にばく露すると帯赤茶色になる。
- ・外観 200°C
- ・沸点
- ・用途 染料・顔料の中間体原料、エポキシ樹脂硬化剤原料
- ・有害性情報

IARC（国際がん研究機関） グループ1（ヒトに対して発がん性がある）  
日本産業衛生学会 発がん分類1<sup>(※)</sup>（ヒトに対して発がん性があると判断できる）  
(※) 2016改訂提案

ACGIH（米国産業衛生専門家会議） 発がん性区分A3（動物に対して発がん性がある）  
(S)

### 2. オ-アニシジン (o-Anisidine)

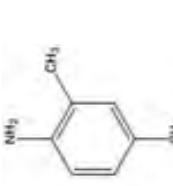


- ・CAS番号 90-04-0  
赤色～黄色の液体
- ・外観 213°C
- ・沸点
- ・用途 染料中間体
- ・有害性情報

IARC（国際がん研究機関） グループ2B（ヒトに対する発がん性が疑われる）  
日本産業衛生学会 発がん分類2B（ヒトに対しておそらく発がん性があると判断できる（証拠が比較的十分でない））  
(皮)

ACGIH（米国産業衛生専門家会議） 発がん性区分A3（動物に対して発がん性がある）  
(S)

### 3. 2,4-キシリジン (2,4-Xylylidine)



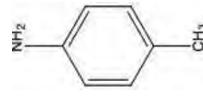
- ・CAS番号 95-68-1  
澄明で淡黄色の液体
- ・外観 214°C
- ・沸点
- ・用途 染料・顔料中間体
- ・有害性情報

IARC（国際がん研究機関） グループ3（分類できない）  
ACGIH（米国産業衛生専門家会議）<sup>(※)</sup> 発がん性区分A3（動物に対して発がん性がある）  
(S)

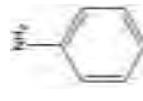
(※) Xylylidine（異性体混合物）について

## 引用文献

4. パラ-トルイジン (p-Toluidine)
- CAS 番号 106-49-0
  - 外観 無色の薄片
  - 融点 44-45°C
  - 沸点 200°C
  - 用途 領料中間体・農薬合成原料
  - 有害性情報
- IARC (国際がん研究機関) 発がん性区分 A3 (動物に対して発がん性がある)  
 ACGIH (米国産業衛生専門家会議) 評価なし  
 (S)



6. オ-クロロアニリン (o-Chloroaniline)
- CAS 番号 95-51-2
  - 外観 無色～黄色の液体
  - 沸点 208°C
  - 用途 医薬・農薬の中間原料、樹脂架橋剤
  - 有害性情報
- IARC (国際がん研究機関) 評価なし  
 ACGIH (米国産業衛生専門家会議) 評価なし  
 (S)



- 国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター、がんの冊子膀胱がん、第3版、2016。
- 日本泌尿器科学会編、膀胱癌診療ガイドライン 2015年版、医学図書出版、2015。
- 独立行政法人労働者健康安全機構労働安全衛生総合研究所、災害調査報告書福井県内の化学工場で発生した膀胱がんに関する災害調査、2016。
- IARC. ortho-toluidine.IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans.2012 Vol.100F.p.93-100.
- Böhm F, Schmid D, Denzinger S, Wieland WF, Richter E. DNA adducts of ortho-toluidine in human bladder. Biomarkers. 2011 Mar;16(2),p.120-128.
- Cheever KL, Richards DE, Plotnick HB. Metabolism of ortho-, meta-, and para-toluidine in the adult male rat. Toxicol Appl Pharmacol. 1980 Dec;56(3),p.361-369.
- Terry V, Zenser, Vijaya M, Lakshmi, Pong Fu Hsu, Bernard B, Davis. Metabolism of N-acetylbenzidine and initiation of bladder cancer. Mutation Research 2002, 506-507, p.29-40.
- English JC, Bhat VS, Ball GL, McLellan CJ. Establishing a total allowable concentration of o-toluidine in drinking water incorporating early life stage exposure and susceptibility. Regul Toxicol Pharmacol. 2012 Nov;64(2),p.269-284.
- Ward E, Carpenter A, Markowitz S, Roberts D, Halperin W. Excess number of bladder cancers in workers exposed to ortho-toluidine and aniline. J Natl Cancer Inst. 1991 Apr 3;83(7),p.501-506.
- Carreón T, Hein MJ, Hanley KW, Viet SM, Ruder AM. Bladder cancer incidence among workers exposed to o-toluidine, aniline and nitrobenzene at a rubber chemical manufacturing plant. Occup Environ Med. 2014 Mar;71(3),p.175-182.
- Markowitz SB, Levin K. Continued epidemic of bladder cancer in workers exposed to ortho-toluidine in a chemical factory. J Occup Environ Med. 2004 Feb;46(2),p.154-160.
- Rubino GF, Scansetti G, Piolatto G, Pira E. The carcinogenic effect of aromatic amines: an epidemiological study on the role of o-toluidine and 4,4'-methylene bis(2-methylaniline) in inducing bladder cancer in man. Environmental Research. 1982 Apr;27(2),p.241-254.
- Sorahan T, Hamilton L, Jackson JR. A further cohort study of workers employed at a factory manufacturing chemicals for the rubber industry, with special reference to the chemicals 2-mercaptopbenzothiazole (MBT), aniline,

phenyl]-beta-naphthylamine and o-toluidine. Occup Environ Med. 2000 Feb;57(2),p.106-115.

J Occup Environ Med. 2004;46:154-160. J Occup Environ Med. 2005 Sep;47(9),p.875-877.

11. Robbiano L, Carrozzino R, Bacigalupo M, Corbu C, Brambilla G. Correlation between induction of DNA fragmentation in urinary bladder cells from rats and humans and tissue-specific carcinogenic activity. Toxicology. 2002 Sep 30;179(1-2),p.115-128.
12. Dybing E, Sanner T, Roelfzema H, Kroese D, Tennant RW. T25: a simplified carcinogenic potency index: description of the system and study of correlations between carcinogenic potency and species/site specificity and mutagenicity. Pharmacol Toxicol. 1997 Jun;80(6),p.272-279.
13. Stephens ER. Re:Monitoring of aromatic amine exposures in workers at a chemical plant with a known bladder cancer excess. J Natl Cancer Inst. 1997 May 21;89(10),p.734-735; author reply,p.735-736.
14. Boal WL, Friedland J, Schulte PA. Workers' response to risk notification. American Journal of Industrial Medicine. 1995 Apr;27(4),p.471-483.
15. Freudenthal RI, Anderson DP. A reexamination of recent publications suggesting o-toluidine may be a human bladder carcinogen. Regul Toxicol Pharmacol. 1995 Feb;21(1),p.199-202.
16. Freudenthal RI, Anderson DP. A re-examination of the cause of excess bladder cancers in chemical plant workers. J Natl Cancer Inst. 1994 Jan 5;86(1),p.59-62.
17. Teass AW, DeBord DG, Brown KK, Cheever KL, Stettler LE, Savage RE, Weigel WW, Dankovic D, Ward E. Biological monitoring for occupational exposures to o-toluidine and aniline. Int Arch Occup Environ Health. 1993;65(1 Suppl):S115-118.
18. Sellers C, Markowitz S. Reevaluating the carcinogenicity of ortho-toluidine: a new conclusion and its implications. Regul Toxicol Pharmacol. 1992 Dec;16(3),p.301-317.
19. Sinks T, Lushniak B, Haussler BJ, Sniezek J, Deng JF, Roper P, Dill P, Coates R. Renal cell cancer among paperboard printing workers. Epidemiology. 1992 Nov;3(6),p.483-489.
20. Popp W, Schmieding W, Speck M, Vahrholz C, Norpoth K. Incidence of bladder cancer in a cohort of workers exposed to 4-chloro-o-toluidine while synthesising chlordimeform. British Journal of Industrial Medicine. 1992 Aug;49(8),p.529-531.
21. Acquavella JF, Wilson JD, Conner P, Bannister R. An alternative hypothesis for bladder cancer among workers exposed to ortho-toluidine and aniline. J Natl Cancer Inst. 1991 Nov 20;83(22),p.1686-1687.

#### その他参考文献

1. Richter E. Biomonitoring of human exposure to arylamines. Front Biosci Elite Ed. 2015 Jan 1,7,p.2222-238.
2. Hanley KW, Viet SM, Hein MJ, Carréon T, Ruder AM. Exposure to o-toluidine, aniline, and nitrobenzene in a rubber chemical manufacturing plant: a retrospective exposure assessment update. J Occup Environ Hyg. 2012;9(8),p.478-490.
3. Schettgen T, Heinrich K, Kraus T, Gube M. Determination of 2,5-toluylenediamine (2,5-TDA) and aromatic amines in urine after personal application of hair dyes: kinetics and doses. Arch Toxicol. 2011 Feb;85(2),p.127-133.
4. Carréon T, Hein MJ, Viet SM, Hanley KW, Ruder AM, Ward EM. Increased bladder cancer risk among workers exposed to o-toluidine and aniline: a reanalysis. Occup Environ Med. 2010 May;67(5),p.348-350.
5. Küttig B, Göen T, Schwegler U, Fromme H, Utter W, Angerer J, Drexler H. Monoarylamines in the general population--a cross-sectional population-based study including 1004 Bavarian subjects. Int J Hyg Environ Health. 2009 May;212(3),p.298-309.
6. Sorahan T. Bladder cancer risks in workers manufacturing chemicals for the rubber industry. Occup Med (Lond). 2008 Oct;58(7),p.496-501.
7. Gaber K, Harréus UA, Matthias C, Kleinsasser NH, Richter E. Hemoglobin adducts of the human bladder carcinogen o-toluidine after treatment with the local anaesthetic prilocaine. Toxicology. 2007 Jan 5;229(1-2),p.157-164.
8. Zhang N, Liu L, Liu F, Wagner CR, Hanna PE, Walters KJ. NMR-based model reveals the structural determinants of mammalian arylamine N-acetyltransferase substrate specificity. J Mol Biol. 2006 Oct 13;363(1),p.188-200.
9. Riedel K, Scherer G, Engl J, Hagedorn HW, Tricker AR. Determination of three carcinogenic aromatic amines in urine of smokers and nonsmokers. J Anal Toxicol. 2006 Apr;30(3),p.187-195.
10. Markowitz SB. Corrections to: Markowitz SB, Levin K. Continued epidemic of bladder cancer in workers exposed to ortho-toluidine in a chemical factory.

22. Tannenbaum SR. Bladder cancer in workers exposed to aniline. *J Natl Cancer Inst.* 1991 Oct 16;83(20):p.1507-1508.
23. Popp W, Norpoth K. Kanzerogene Wirkung von Chlordimeform und 4-Chlor-o-toluidin. *Dtsch Med Wochenschr.* 1991;116(38):p.1454.
24. Stasik MJ. Harnblasenkrebs durch 4-Chlor-o-toluidin. *Dtsch Med Wochenschr.* 1991;116(38):p.1444-1447.
25. Centers for Disease Control (CDC). Notices to readers NIOSH alert: request for assistance in preventing bladder cancer from exposure to o-toluidine and aniline. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1991 May 31;40(21):p.353-354.
26. [No authors listed] Preventing bladder cancer from exposure to o-toluidine and aniline. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1991 May;52(5):A260-A262.
27. Stasik MJ. Carcinomas of the urinary bladder in a 4-chloro-o-toluidine cohort. *Int Arch Occup Environ Health.* 1988;60(1):p.21-24.
28. Bryant MS, Vineis P, Skipper PL, Tannenbaum SR. Haemoglobin adducts of aromatic amines in people exposed to cigarette smoke. *IARC Sci Publ.* 1988;(89):p.133-136.
29. el-Bayoumy K, Donahue JM, Hecht SS, Hoffmann D. Identification and quantitative determination of aniline and toluidines in human urine. *Cancer Research.* 1986 Dec;46(12 Pt 1):p.6064-6067.
30. Ott MG, Langner RR. A mortality survey of men engaged in the manufacture of organic dyes. *J Occup Med.* 1983 Oct;25(10):p.763-768.
31. Hecht SS, El-Bayoumy K, Rivenson A, Fiala ES. Bioassay for carcinogenicity of 3,2'-dimethyl-4-nitrosobiphenyl, O-nitrosotoluene, nitrosobenzene and the corresponding amines in Syrian golden hamsters. *Cancer Lett.* 1983 Oct;20(3):p.349-354.
32. Hecht SS, El-Bayoumy K, Rivenson A, Fiala E. Comparative carcinogenicity of o-toluidine hydrochloride and o-nitrosotoluene in F-344 rats. *Cancer Lett.* 1982 May-Jun;16(1):p.103-108.
33. National Toxicology Program. Bioassay of o-toluidine hydrochloride for possible carcinogenicity. *Natl Cancer Inst Carcinog Tech Rep Ser.* 1979;153:p.1-147.
34. National Toxicology Program. Bioassay of 5-Chloro-o-toluidine for Possible Carcinogenicity (CAS No. 95-79-4). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser.* 1979;187:p.1-107.
35. Khlebnikova MI, Gladkova EV, Kurenko LT, Pshehntsyn AV, Shalin BM. Industrial hygiene and status of health of workers engaged in the production of O-toluidine. *Gig Tr Prof Zabol.* 1970 Aug;14(8):p.7-10. Russian.
36. Ward EM, Sabbioni G, DeBord DG, Teass AW, Brown KK, Talaska GG,
- Roberts DR, Ruder AM, Streicher RP. Monitoring of aromatic amine exposures in workers at a chemical plant with a known bladder cancer excess. *J Natl Cancer Inst.* 1996 Aug 7;88(15):p.1046-1052.
37. Korinth G, Weiss T, Penkert S, Schaller KH, Angerer J, Drexlter H. Percutaneous absorption of aromatic amines in rubber industry workers: impact of impaired skin and skin barrier creams. *Occup Environ Med.* 2007 Jun;64(6):p.366-372.
38. Kaoru Sekihashi, Ayumu Yamamoto, Yukie Matsumura, Shunji Ueno, Mie Watanabe Akanuma, Fekadu Kassied, Siegfried Knasmüller, Shuji Tsuda, Yu F. Sasaki. Comparative investigation of multiple organs of mice and rats in the comet assay. *Mutation Research* 2002;517:p.53-74.
39. Natalie Danford. The genetic toxicology of ortho-toluidine. *Mutation Research* 1991;258:p.207-236.
40. 松島正浩、桑原孝. 我が国における職業性膀胱癌の歴史と現状. 日泌尿会誌 2013;104(4):p.569-578.

## 用語解説

※見出し語は、欧文ではじまるものはアルファベット順、和文は五十音順で配列している。

### 1 ACGIH（米国産業衛生専門家会議：American Conference of Governmental Industrial Hygienists）

米国の産業衛生の専門家の組織で、職業上及び環境上の健康について管理及び技術的な分野を扱っている。毎年、化学物質や物理的作用及びバイオモニタリングについて、職業上の許容濃度の勧告値（TLV：Threshold Limit Value）や化学物質の発がん性のランクを公表している。<sup>3)</sup>

### 2 IARC（国際がん研究機関：International Agency for Research on Cancer）

WHO（世界保健機関）総会の議決に基づいて1965年に設立された国際機関。化学物質等のヒトに対する発がん性の評価や、がん疫学に関する研究、研究者の教育訓練などを行っている。<sup>1)</sup>

### 3 N-アセチル転移酵素（NAT）

アセチルCoAを補酵素として利用し、芳香族第一級アミンやヒドラジン類、スルホンアミドをN-アセチル体へ変換する反応を触媒する。また、この酵素はN-アセチル化だけでなく、アリルヒドロキサム酸のN,O-アセチル転位反応ならびにN-ヒドロキシルアミンのO-アセチル反応も触媒する。ヒトや実験動物のNATには、NAT1とNAT2とよばれる二つの分子種が存在し、両酵素は基質特異性が異なる。<sup>2)</sup>

### 4 OSHA（米国労働安全衛生庁：Occupational Safety and Health Administration）

米国労働安全衛生法に基づき1970年に設置された米国労働省の下部機関。安全で健康な職場を保証するため、安全衛生基準の設定や教育訓練・援助等を行っている。

### 5 PEL（許容ばく露濃度：permissible exposure limit）

OSHAによる許容濃度。1日8時間、週40時間の繰り返し労働において作業者に対し有害な影響を及ぼさない時間加重平均濃度。

### 6 P値

集団間に差がないとする仮説（帰無仮説：得られた集団間の差は、条件の違いによる差ではなく、個体差による偶然の差しかないとする仮説）が正しい確率。P値が小さいほど、集団間に差がある確率が高くなり、P<0.05であれば、比較したデータに関して集団間に有意な差があると解釈する。

### 7 RR(リスク比：relative risk)

ばく露群と非ばく露群との間の疾病頻度（罹患率や死亡率）の比。非ばく露群に比べてばく露群の疾病頻度が何倍になるかをあらわす。

リスク比＝ばく露群の疾病頻度／非ばく露群の疾病頻度で計算される。<sup>3)</sup>

### 8 SIR（標準化罹患比：standardized incidence ratio）

SMR（標準化死亡比：standardized mortality ratio）  
人口構成や曆年の違いを調整して罹患率・死亡率を比較するための指標。SIR（標準化罹患比）は、ある集団で実際に観察された罹患数が、もしその集団の罹患率が基準となる集団の罹患率と同じだった場合に予想される罹患数（期待患者数）の何倍であるかを示す。また、同様の方法で死亡数についての比を求めたものをSMR（標準化死亡比）という。<sup>4)</sup>

### 9 TLV-TWA（threshold limit value – time-weighted average）

ACGHHによって設定された時間加重平均の許容濃度。1日8時間、週40時間の繰り返し労働において、作業者に対し有害な影響を及ぼさない時間加重平均濃度。

### 10 アセチル化

アミノ基-NH<sub>2</sub>やヒドロキシ基-OHの水素原子をアセチル基-CH<sub>3</sub>CO-で置換する反応。第一アミンR-NH<sub>2</sub>および第二アミンRR'-NHの窒素原子と結合している水素原子をアセチル基で置換する反応をN-アセチル化とよび、アルコールR-OHおよびエノールAr-OH（Arは芳香族基）の酸素原子と結合している水素原子をアセチル基で置換する反応をO-アセチル化とよぶ。

### 11 イニシエーション

がん遺伝子やがん抑制遺伝子のDNAに変異が生じる過程。

### 12 がん原性

化学的要因、物理的要因などが、動物にがんを発生させる能力。<sup>1)</sup>

### 13 顔料

着色料で、一般的には水に難溶という点で染料と区別されている。染料に比較すると不透明で隠蔽力が大きく、塗料、印刷インキ、プラスチック、ゴムなどの着色剤として用いられる。

- 14 経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TURBT)  
全身麻酔あるいは腰椎麻酔を行って、専用の内視鏡を用いてがんを電気メスで切除する方法。膀胱がんの確定診断を兼ねて実施される。筋層非浸潤性がんの場合、病態によってはTURBTでがんを完全に切除できることもある。<sup>5)</sup>
- 15 コホート研究  
一定の特徴（ばく露要因）を共有する集団について疾病や死亡の発生を追跡する調査。例えば、何らかの要因を有する集団（喫煙者）と有しない集団（非喫煙者）を追跡して、発生する肺がんなどの疾病を観察・記録する。その発生率を両群で比べることにより、要因ばく露と疾病との因果関係を解明する。<sup>3)</sup>
- 16 酶  
生物の細胞内で合成され、消化・呼吸など、生体内で行われるほとんどすべての化学反応の触媒（自身とは別の物質の化学反応を促進したり抑制したりする物質）となる高分子化合物の総称。蛋白質だけまたは蛋白質と低分子化合物から成る。
- 17 シトクロムP450 (CYP)  
還元型で一酸化炭素と結合し吸収スペクトル上450nm付近に吸収極大をもつヘム蛋白の総称。NADPH-シトロームP-450還元酵素から電子を受け取り、薬剤など外因性物質や種々の内因性物質を酸化的に代謝する酵素。主に肝に存在するほか、各種臓器にも少量ながら分布する。薬物代謝やコレステロール代謝などに重要な働きをしている。<sup>7)</sup>
- CYPは基質特異性（特定の酵素が特定の物質に対して高い反応特異性を示すこと）の異なる複数の分子種からなる超遺伝子群を形成しており、ヒトでは50種類程度の分子種が報告されている。<sup>8)</sup>
- 18 浸潤  
がんが周囲に染み出るよう広がっていくこと。<sup>4)</sup>
- 19 脳がん  
体を構成する組織のうち、脳組織とよばれる上皮組織から発生するがん。胃、腸、子宮体部、肺、乳房、卵巣、前立腺、肝臓、胆のうなどに発生する。

- 20 染料  
色をもつ有機化合物で、水や有機溶媒に溶かして、繊維製品や皮革・紙などを染色する物質。天然染料と合成染料に分けられる。
- 21 代謝  
生体内にある物質が分解・合成されること。多くの化学反応の連続によって起こり、反応の一つ一つに別々の酵素が働く。代謝経路とは、物質が体内で順次どのような化学反応を受けるかをいい、変化によって生成する物質は図で示される。
- 22 中間体  
化学反応の過程において、出発物質から最終的な生成物質に至る間、途中で生成する物質。中間生成物。
- 23 扁平上皮がん  
体を構成する組織のうち、扁平上皮とよばれ体の表面や食道などの内部が空洞になっている臓器の内側の粘膜組織から発生するがん。口の中、舌、喉、食道、気管、肺、肛門、外陰部、腎、子宮頸部などに発生する。
- 24 溶媒  
溶剤。一つの溶液において、その溶液をつくるにあたって溶かされた成分を溶質といい、溶質を溶かすのに用いた成分を溶媒という。溶質、溶媒の区別がつきにくい場合は多量に存在するほうを通常は溶媒と考える。
- 25 リスク (risk)  
本報告書では「疾病に罹患する確率または疾病で死亡する確率」をいう。
- 26 抱合  
体内に取り込まれた水に溶けにくく物質を体外へ排出する場合に別の化合物と結合させて水溶性にする生体内の処理法。グルクロロン酸との抱合をグルクロン酸抱合という。
- 27 付加体  
化学物質の生体分子への付加生成物。DNA付加体はDNAと化学物質との付加体のことと、変異原の多くはDNAと付加体を作る。<sup>9)</sup>

<参考文献・URL>

1. 萌木峻ほか編. 環境科学辞典 第1版. 東京化學同人. 1985.
2. 加藤隆一ほか編. 薬物代謝学—医療薬学・医薬品開発の基礎として 第3版. 東京化學同人. 2010.
3. 鈴木庄亮ほか編. シンプル衛生公衆衛生学 2010年度版. 南江堂. 2010.
4. 国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター. がん情報サービスがんに関する用語集  
[http://ganjoho.ip/public/qa\\_links/dictionary/dic01/hyoinkashibohi.html](http://ganjoho.ip/public/qa_links/dictionary/dic01/hyoinkashibohi.html)
5. 国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター. がんの冊子膀胱がん 第3版. 2016.
6. 日本疫学会編. 疫学—基礎からまなぶために. 南江堂. 1996.
7. 最新医学大辞典 第3版. 医歯薬出版. 2005.
8. 公益社団法人日本薬学会. 薬学用語解説  
<http://www.pharm.or.jp/dictionary/wiki.cgi?CYP>
9. 日本環境変異学会. 関連用語解説  
<http://www.j-ems.org/info/glossary.html>

基管発 0217 第 2 号  
基補発 0217 第 1 号  
令和 3 年 2 月 17 日

都道府県労働局労働基準部長 殿

厚生労働省労働基準局  
労災管理課長  
補償課長

オルトートルイジンのばく露を受ける業務に従事したことにより発症した労働者の膀胱がんの時効について

オルトートルイジンのばく露を受ける業務と膀胱がんの間の因果関係については、平成 28 年 12 月 21 日に「芳香族アミン取扱事業場で発生した膀胱がんの業務上外に関する検討会」において、オルトートルイジンの一定期間のばく露は膀胱がんの発症につながるとする旨の報告書が取りまとめられ、公表されているところである。

報告書の公表に伴い、当該事案に係る時効は、下記のとおりとなっているので、事務処理に遺漏なきを期されたい。

記

労災保険の保険給付請求権の消滅時効は、労働者災害補償保険法（昭和 22 年法律第 50 号）第 42 条により「権利は、これらを行使することができる時」から進行するものである。

オルトートルイジンのばく露を受ける業務と膀胱がんの発症との関係は、報告書の公表によるまでは一般的に明らかでなかったことから、オルトートルイジンのばく露を受けたことにより膀胱がんを発症した労働者に関する労災保険の保険給付請求権の消滅時効については、報告書の公表日までは進行していないこと。

氏名	役職等	所属	学部	教員
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) 横井 治彦	公益財団法人産業医療振興財团	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	教員		
名古屋 傑士	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」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～

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	11日	第3回検討会
平成25年 1月 31日	31日	第4回検討会
平成25年 3月 14日	14日	第5回検討会

平成25年3月

**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方に該当する。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、労働者が從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らない。

このため、公衆衛生学・衛生物学、病理学、内科学、化学、労働衛生工学の専門家からなる本検討会において、労働者が從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ふ。

#### (1) 病理学的・組織学的特徴

腫瘍の発育形式は、①塊状の腫瘍を作つて発育するタイプ、②胆管の内腔から壁の外側に向かって浸潤し、ときに胆管壁に沿つて発育するタイプ、③胆管内腔に繩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がんが大半で、出血や壞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、脾・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が多く、平成23年の人口動態統計では死亡者全體に占める50歳以上の割合は99.1%で、49歳以下の死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囊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囊がんの罹患者数は、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・病理解剖

(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つた。

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つた。

③ 腫瘍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膜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、肝門部でこれら上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つた。

### 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、現在の社屋となつた平成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がないが、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など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はばく露したことなど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-ジクロロプロパンだけでなく、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いえず、また、灯油は洗净・拭拭に使用された後、印刷機の下部に備えられた廢油受けに集められ、廃棄されいたことからみても、灯油へのばく露は小さかつたと考えられるところから、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、GST1 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、二酸化炭素、無機塩素、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評議会）（1996）<sup>7)</sup>では、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列的増加は小さくなっていることから、CYP 経路は 250ppm を超える濃度で余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、細菌やはほ乳動物の細胞を用いて実施されており、その概要是、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 とケルタチオソ 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、いずれにしても 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つたとしている。また、マウスの肝細胞には、グルタチオン枯済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、グルタチオン枯済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つたとしている。

エ Graves と Green（1996）<sup>15)</sup>は、CHO 細胞（チャヤニーズズ・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。

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 濃度で依存した量の 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つたとしている。

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 という比率であつたとしている。

## （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 四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つたものの、対照群と高用量群との間に用量依存性はないかたと報告している。

### 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、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つたと報告している。

## 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)のアのとおり、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、遺伝子障害に關係すると考えられる DNA 一本鎖切断や DPX の產生には、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て、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つて、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 の產生は、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、いずれの產生量も多く（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)）。

### 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、ヒトではさらに低いとしている。

#### GSTT1-1 の分布の種差

(7) 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つたとしている。

(8) 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。

(9) 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、脾臓及び骨格筋では肝臓の 10%、心臓、肺、腎臓及び精巢では肝臓の 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) 疾学研究報告

胆管がんの有意な過剰発生が認められたとする唯一の疾学研究報告として、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、肝がんと胆管がんの SMR (標準化死亡比) は 5.75 (95%信頼区間 1.82～13.78) とされ、肝がんと胆管がんのリスクが高まつたことを示唆した。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、肝がんと胆管がんの 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

人のみの 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>19)</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 経路による代謝の開拓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)の疾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

Guengerichら（1991, 1992）<sup>30, 31</sup>は、1,2-ジクロロプロパンの酸化に関与するものであるが、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ノ抱合により代謝されると考えられている。

Guengerichら（1991, 1992）<sup>30, 31</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、グルタチオノ抱合される（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するグルタチオノ-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（(E)-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-L-システイン）-L-システイン及び(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、吸入口ばく露実験（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

発がんに関する遺伝毒性については、*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）

(イ) U.S.NTP<sup>32</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/日以上の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癌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）。

(ロ) また、U.S.NTP<sup>32</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ではなく、雌については、250mg/kg/日投与群で乳頭の腺がんの発生率がわずかに増加したもの、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センターの報告（2006）

日本バイオアッセイセンター<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、雄にハーダー腺腫瘍の発生増加、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-ジクロロモエタン等）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-ジクロモ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・疾患登録局) (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」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てると報告している（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-ジクロロモエタン及び1,2-ジクロロモ-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-ジクロモ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（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：μg/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：μg/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できる。

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リタチオン抱合体について、「S-(2-クロロプロピル)グルタチオン」(GSCH<sub>2</sub>CHClCH<sub>3</sub>)という物質が生じるものと推測される。

### エ エピスルフルオ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リ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 (注1)。

#### 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 (注2)。

- 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られたものであるため、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つた場合には、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) を通じて 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も、特定の作業場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 両物質の同時にによる相加的影響について

U.S.EPA (2011)<sup>10)</sup> は、ジクロロメタン及び1,2-ジクロロプロパン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にばく露した時期が認められ、両物質に同時に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、どの程度あつたのかを明らかにするまでは至らなかった。

また、ジクロロメタン及び1,2-ジクロロプロパンに同時にばく露した事例は、今後あると考えされることから、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 物質の中間代謝物によるDNA損傷と胆管がん発症について

### 第10 結論

- (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損傷を起こすと考えられるが、DNA損傷を起こすと考へ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、中間代謝物によつて胆管上皮細胞に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は修復されることが多い<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が生じると考えられる<sup>(47)</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>(48)</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織維工場の症例

Lanesら<sup>(49)</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。

### 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の列挙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つた結果、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の高濃度ばく露と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、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つては、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ころである。

### 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ふことは言い難く、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 BarrettsとTimchalk(1990)<sup>28)</sup>(別紙図3)は、1,2-ジクロロプロパンが酸化的代謝経路にて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( $\text{D}_2\text{-DGP}$ )を経口投与した実験を行つたところ、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はじめて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10mg/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、これによつても、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は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ルカプツール酸の生成は、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-オキソプロピル)-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いふとしている。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手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ァミドを投与した実験、で、肝内胆管がんの発症が、雌の49例中9例、雄の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、Maimwaring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、雄の精巢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-エボキシプロパン、β-クロラクトアルデヒド及び2,3-エボキシブロバン-1-オールが生じるとされている(I, 1,2-エボキシブロバン及び2,3-エボキシブロバン-1-オールについての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ボキシ基(エボキシド)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>59)</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。

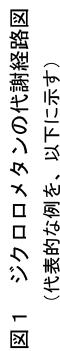
観察集団	校正印刷部門(70名)
期待罹患者総数	0.01306
観察罹患者総数	16
標準化罹患比(SIR)	1,225.4
95%信頼区間	700.2~1,989.6

(注)

1. 1991年1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)を適用した。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、数値を安定させたため、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年以後は2221及び2240)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年にかけては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。

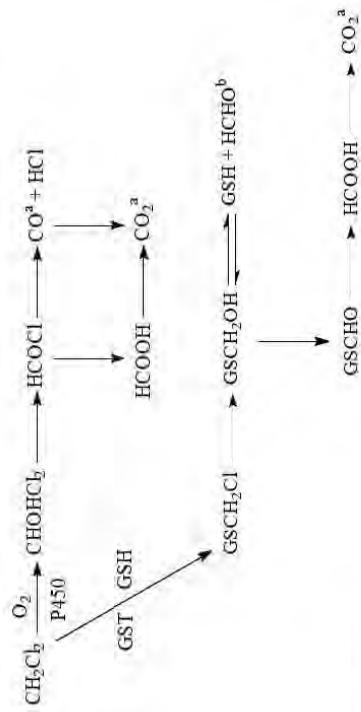
表2 ジクロロメタンの遺伝毒性試験結果

[*in vitro*]



卷之三

(1) IABC主 / 版元 71 (1999年) 33)

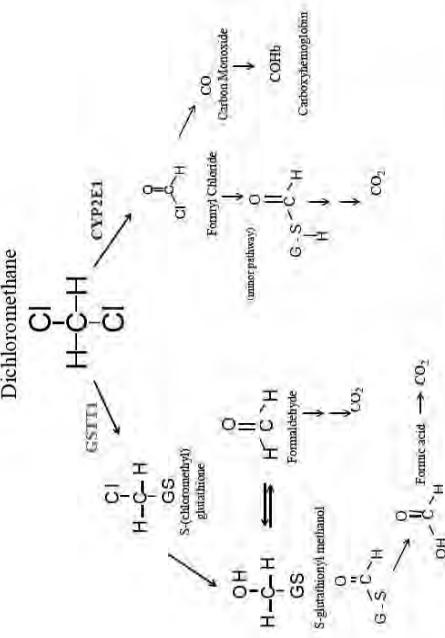


### a Metabolites identified *in vivo*

<sup>b</sup> Metabolite identified *in vitro*  
All other metabolites are postulated intermediates

GSH, glutathione; GST, glutathione S-transferase

(2) || \$ EPA (2011 年) 10)



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

試験	対象	結果	
		代謝活性有	代謝活性無
染色体異常試験	末梢リンパ球 マウスリンゴーマ細胞 L5178Y	+	+
	チャイニーズハムスター	+	+
不定期 DNA 合成試験	ヒト初代綿維芽細胞	Not tested	-
	チャイニーズハムスターV79	Not tested	-
姉妹染色分体交換試験	ヒト末梢リンパ球	-	-
	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	-	-

[in vivo] 試験	対象	結果
染色体異常試験	マウス（骨髓、肝細胞） ラット（骨髓細胞）	＋*
小核試験	マウス（末梢赤血球） マウス（骨髓細胞）	－
姉妹染色分体交換試験	マウス（骨髄リノバ球、脂肪細胞） マウス（末梢リノバ球、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、骨髓） 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	ショウジョウワバエ (+)	

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）

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

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

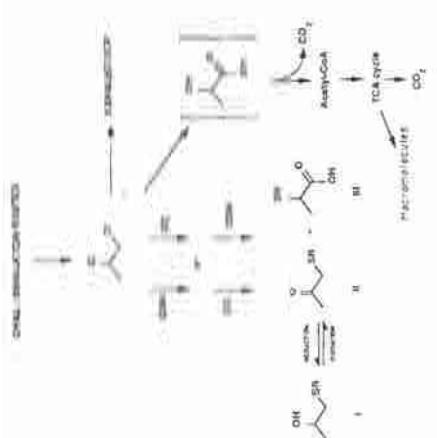


Fig. 3 Proposed metabolic scheme for 1,2-dichloropropane in the rat (R = N-acetylvaline).

(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
{玉乳動物 ( <i>in vitro</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>32)</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>30)</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。)

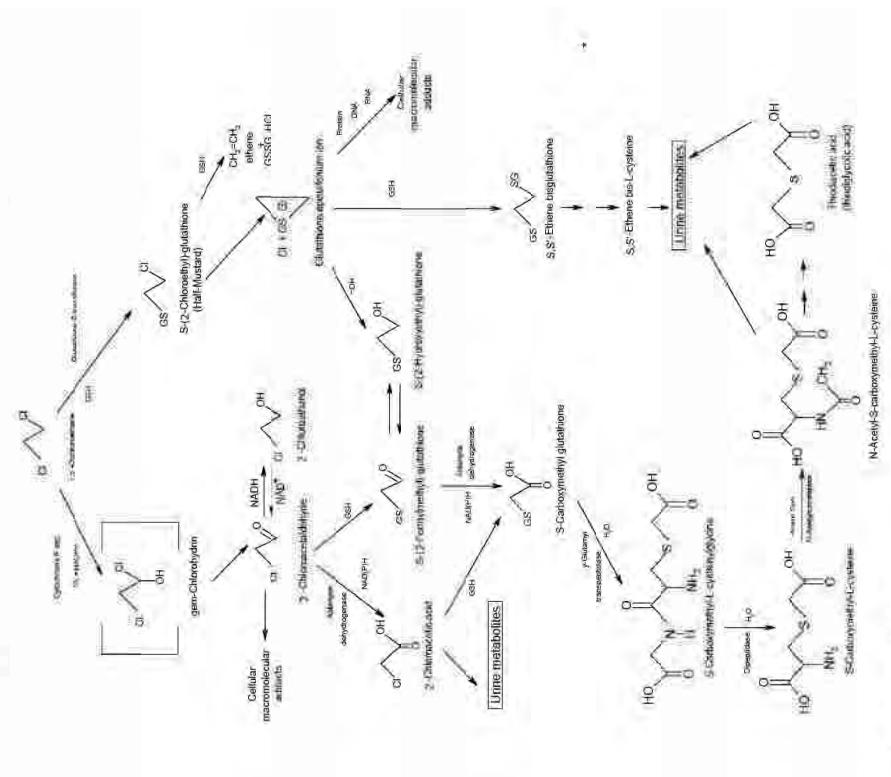
表6 U.S.NTPのラットによる実験結果(1,2-ジクロロプロパン)(1986年)<sup>30)</sup>

		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
	雌	37/50例	43/50例	16/50例
乳腺がん	雄	1例(3%)	2例(5%)	4例(25%)
	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。)

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

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>

○ 増殖の発生数		濃度				対象群				320ppm群				800ppm群				2000ppm群			
		雄(検査動物数)		(50)		(50)		(49)		(49)		(50)		(50)		(50)		(50)		(50)	
雄	ハーダー腫瘍	1	2	3	6																
雌	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つた。
- 腫瘍性病変
- 雄にハーダー腫の増殖の発生増加が認められた。
- 雄に細気管支-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>

○ 増殖の発生数		濃度				対象群				800ppm群				2000ppm群				5000ppm群			
		雄(検査動物数)		(50)		(50)		(50)		(50)		(50)		(50)		(50)		(50)		(50)	
雄	鼻腔-扁平上皮乳頭腫	0	0	2	14																
雌	肺	細気管支-肺胞上皮がん	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	鼻腔-扁平上皮乳頭腫	0	0	0	0																

- 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つた。
- 体重は、雄の投与群で軽度の低下傾向がみられ、雌の2000ppm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
- 雄雄とも、鼻腔の扁平上皮乳頭腫の発生増加が認められた。

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

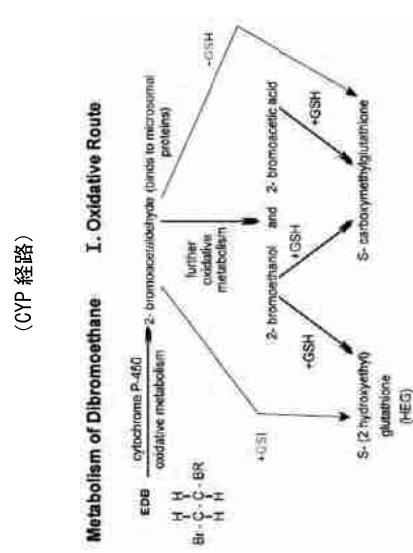


図 5 Zoetemelk ら (1986 年)<sup>44)</sup>が提唱した 1,2-ジブロモプロパンの代謝経路図

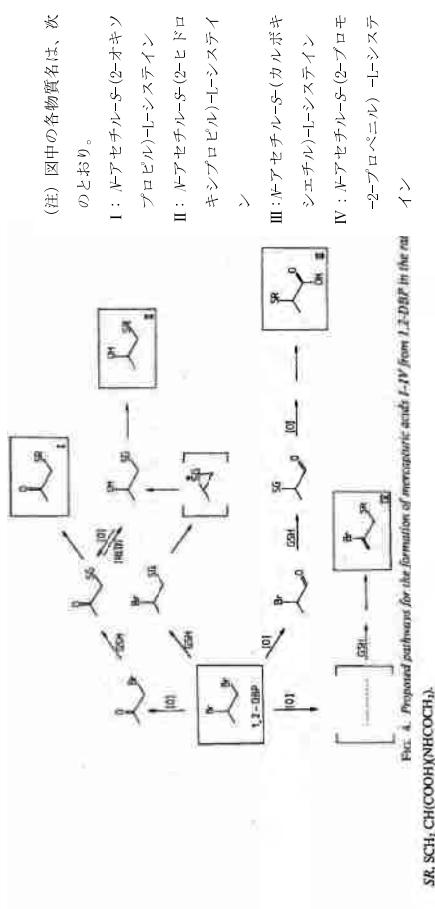


図 6 Lee ら (2005 年)<sup>45)</sup>が提唱した 1,2-ジブロモプロパンの代謝経路図 (図 7) をもとに作成されたもの

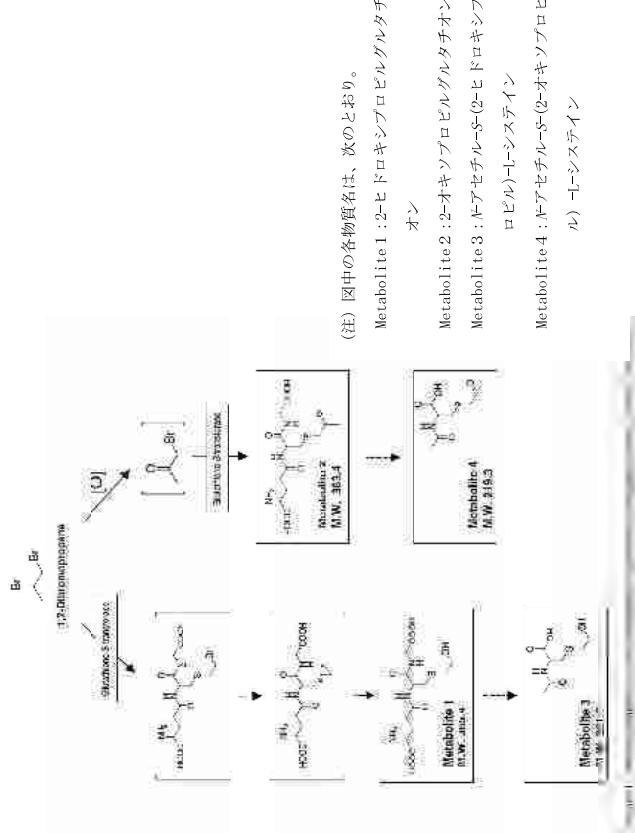
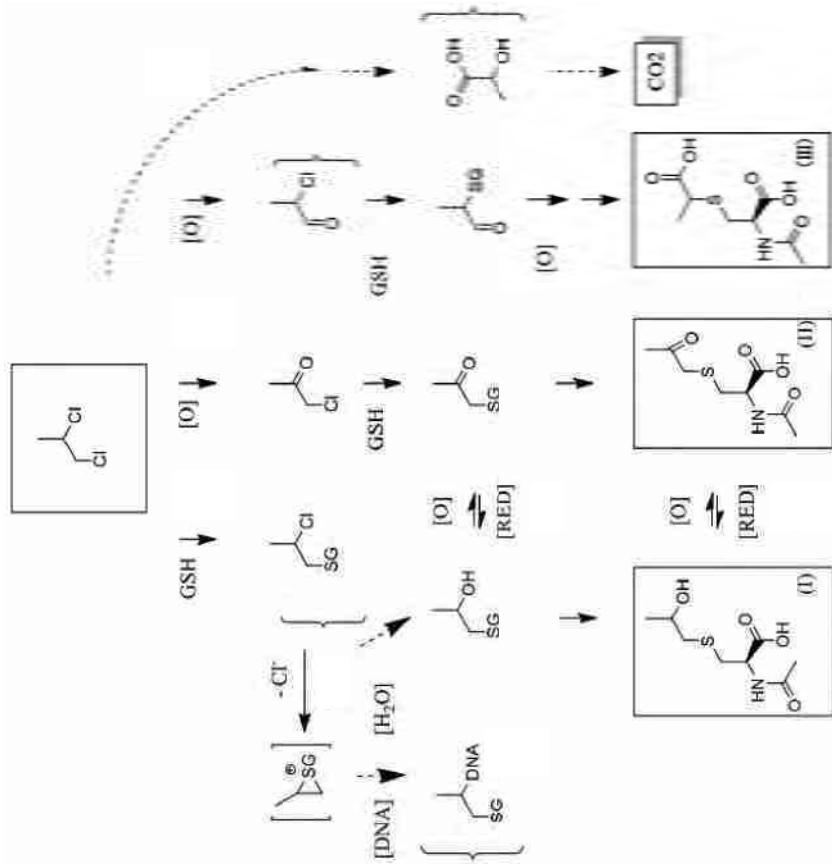


図7 1,2-ジクロロプロパンの推定される代謝経路図



引用文献

- Lazaridis, Konstantinos. N.; Gores, Gregory. J. "Cholangiocarcinoma". Zakkim and Boyer's Hepatology. Boyer, Thomas. D. et al, eds. 6th ed .Elsevier, 2011, p. 1032-1044.
- 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.
- Lipshutz, Gerald. S. et al. Thorotrast-induced liver neoplasia: a collective review. *J. Am. Coll. Surg.* 2002, **195**(5), p. 713-718.
- 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.
- 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.
- Meyer, David J. et al. Theta, a new class of glutathione transferases purified from rat and man. *Biochem. J.* 1991, **274**, p. 409-414.
- IPCS. Environmental health criteria 164, methylene chloride, second edition. 1996.
- OSHA. Occupational exposure to methylene chloride, final rule. *Federal register*, 1997, **62**(7), p. 1494-1619.
- SCOEL. Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for methylene chloride(dichloromethane) 2009, SCOEL/SUM/130.
- U.S. EPA. Toxicological review of dichloromethane(methylene chloride) (CAS No.75-09-2); In support of summary information on the Integrated Risk Information System (IRIS). 2011, EPA/635/R-10/003F.
- 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.
- Graves, R. J. et al. The role of formaldehyde and S-chloromethyl]glutathione in the bacterial mutagenicity of methylene chloride. *Mutat. Res.* 1994a, **320**(3), p. 235-243.
- 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.
- Graves, R. J. et al. Methylene Chloride-induced DNA damage: an interspecies comparison. *Carcinogenesis.* 1995, **16**(8), p. 1919-1926.
- 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.
- 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.
- 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.CTLR/124-6.
  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 dithalokanes 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-dichloropropene 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. Zoetewelle, 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. キヤザレッシュ&ドールトキシコロジー. 仮家公夫ほか訳. 第1版, サイエンティスト社, 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. Sherratt, 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.
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 tetrachlorothiuram 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-1-(N<sup>7</sup>-guanyl)ethylglutathione from ethylene dibromide: effects of modulation of glutathione and glutathione S-transferase levels and lack of a role for sulfation. Carcinogenesis. 1990, **11**(3),

### その他参考文献

- 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.
- Anttila, Ahti. et al. Cancer incidence among finnish workers exposed to halogenated hydrocarbons. J. Occup. Environ. Med. 1995, **37**(7), p.797-806.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Bond, Gregory. G. et al. Liver and biliary tract cancer among chemical workers. Am. J. Ind. Med. 1990, **18**(1), p. 19-24.
- 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.
- 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.
- Chiu, Wehsueh. A. et al. Issues in the pharmacokinetics of trichloroethylene and its metabolites. Environ. Health. Perspect. 2006, **114**(9), p. 1450-1456.
- Cooper, Glinda. S. et al. Insights from epidemiology into dichloromethane and cancer risk. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2011, **8**, p.3380-3398.
- Divincenzo, G. D.; Kaplan, C. J. Uptake, metabolism, and elimination of methylene chloride vapor by humans. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1981, **59**, p.130-140.

- 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. Lyng, Elsebeth. et al. Organic solvents and cancer. *Cancer Causes Control.* 1997, **8**(3), p. 406-419.
33. Mekenna, 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. Nonomura, 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 SIAMI17: 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. Shab, 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. Sherratt, 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. Sci.* 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. Watarabe, 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-ジクロロブロベン”. 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-ジクロロブロベン”. 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] ジクロロメタノン”. 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. 肿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.

- 用語解説**
- 見出し語は、欧文で始まるものはアルファベット順、和文は五十音順で配列。
- 1 **ATSDR (米国有害物質・疾病登録局: Agency for Toxic Substances and Disease Registry)**  
米国保健福祉省に属する機関であり、有害物質に関する評価や有害物質による健康影響の動向調査、疾病予防のため情報提供等を行っている。
  - 2 **DNA一本鎖切断 (DNA-single strand breaks)**  
DNAの二重らせん構造をなす二本のDNA主鎖のうち、一本が切断されること。
  - 3 **DNAタンパク複合体 (DNA-protein cross links : DPX)**  
DNAとタンパク質が共有結合により不可逆的に結合したもの。
  - 4 **DNA損傷試験**  
培養細胞を有害物質にばく露させ、電気泳動等によりDNA損傷を検出する試験。
  - 5 **IARC (国際がん研究機関: International Agency for Research on Cancer)**  
WHO(世界保健機関)総会の議決に基づいて1965年に設立された国際機関。化学生物質等のヒトに対する癌がん性の評価や、がん疫学に関する研究、研究者の教育訓練などを行っている<sup>1)</sup>。  
<IMRCの癌がん性分類>  
グループ 1: ヒトに対して癌がん性がある  
グループ 2A: ヒトに対しておそらく癌がん性がある  
グループ 2B: ヒトに対して癌がん性があるかもしけない  
グループ 3: ヒトに対する癌がん性については分類できない  
グループ 4: ヒトに対しておそらく癌がん性がない
  - 6 **in vitro**  
「試験管内で」、「生体外で」の意。生物個体の中で蓄まれている機能や反応を個体外に取り出して行わせること<sup>2)</sup>。たとえば、酵素を生体組織から精製し、試験管内でその酵素反応を行わせることはこれに相当する<sup>2)</sup>。
  - 7 **in vivo**  
「生体内」の意。生物個体の中で生体物質が機能している状態をいう<sup>2)</sup>。生体物質を生体外に取り出したときの状態 (in vitro) と対比される<sup>2)</sup>。

8 IPOS(国際化学物質安全性計画: International Program on Chemical Safety)<sup>1</sup>  
化学物質の安全性についての関心の高まりを背景として、1979年5月にWHO  
総会で決定された計画<sup>1)</sup>。環境保健クライティアの出版などの化学物質の有害性  
の評価、試験方法の改善、化学工場などの事故の際の国際協力をを行うことを主な  
目的としている<sup>1)</sup>。

9 mM(ミリモーラー)  
物質の濃度を示す単位。M(モーラー)は、通常、溶液中に溶けている溶質の  
モル数をいう。  
 $1\text{M}=1\text{mol/L}$ 、 $1\text{mM}=10^{-3}\text{mol/L}$

10 mRNA(メッセンジャーRNA)  
蛋白質の一次構造を規定する構造遺伝子の情報を伝え、蛋白質合成のための錆  
型となるRNA(リボ核酸:一本鎖のポリリボヌクレオチド)をいう<sup>2)</sup>。

11 OSHA(米国労働安全衛生法:Occupational Safety and Health Administration)  
米国労働安全衛生法に基づき1970年に設置された米国労働省の下部機関。安  
全で健康な職場環境を保証するために、安全衛生基準の設定や教育訓練・援助等を  
行っている。

12 RNA-HCHO付加体(RNA-formaldehyde adducts; RFA)  
RNAとGST経路の代謝産物であるホルムアルデヒドの付加物。

13 S-(クロロメチル)グルタチオン  
ジクロロメタンがGST経路でグルタチオン抱合された場合に生じる中間代謝  
物で、DNAとの反応性が高いとされている。化学式  $\text{GSCH}_2\text{Cl}$ 。さらに代謝され  
ると、ホルムアルデヒドとなる。

14 SCHEL(EU職業ばく露限界に関する委員会)  
化学物質等の職業累露限界の設定を行ったためにEUによって設立された委員  
会。化学、毒理学、疫学、産業医学、労働衛生の専門家21人で構成されている。

15 SMR(標準化死亡比)、SIR(標準化罹患比)  
人口構成や曆年の違いを調整して死亡率・罹患率を比較するための指標であり、  
SMR(標準化死亡比)は、ある集団で実際に観察された死亡に数が、もしその集団  
の死亡率が基準となる集団の死亡率と同じだった場合に予想される死亡数(期待

死亡数)の何倍であるかを示す<sup>3)</sup>。また、同様の方法で罹患数についての比を求  
めたものをSIR(標準化罹患比)という。

16 U.S.EPA(アメリカ環境保護庁: Environmental Protection Agency)  
米国内の環境汚染と公害防止に関する諸対策を統一し、環境対策を総合的に推  
進するため1970年に設置された政府機関<sup>1)</sup>。大気、水、騒音、廃棄物、有害物  
質、放射性物質の6つの分野に関して公害防止の任務を有し、法律により多様な  
権限が与えられている<sup>1)</sup>。

17 U.S.NTP(アメリカ国家毒性計画)  
連邦法に基づく計画であり、保健福祉省(OHHS)・国立環境衛生研究所(NIEHS)  
等の機関が評価対象化学物質の選択、発がん実験の実施と発がん性の分類を行っ  
ている。  
< NTP の発がん性分類 >  
K:ヒトに対して発がん性があることが知られている物質  
R:合理的にヒト発がん性があることが懸念される物質

18 アルカン  
炭素と水素から成り、一般式  $C_nH_{2n+2}$  をもつ化合物の一群をいう<sup>4)</sup>。なお、  
アルカンの水素原子をハログン原子に置換した化合物をハロアルカンといい、特  
に二つの水素原子を置換した化合物をジハロアルカンという。

19 遺伝毒性  
遺伝因子(DNA)や染色体に対する毒性。間接的にはDNA修復あるいは遺伝子  
突然変異や染色体異常を評価することができる<sup>5)</sup>。

20 後ろ向きコホート研究  
過去に記録されたばく露要因の情報に基づき調査集団を設定し、定められた期  
間内に発生した疾病・死亡を調査することにより、記録されたばく露要因と疾  
病・死亡との関係を明らかにしようとする研究<sup>6)</sup>。

21 エピスルフルオニウムイオン  
1,2-ジクロロエタンや1,2-ジブロモエタン等のジハロアルカンが、GST経路で  
グルタチオン抱合された場合に生じる中間代謝物。ハロゲン原子が結合していた  
2個の炭素原子とグルタチオノンの硫黄原子が結合して3角形の構造をなすイオン。  
反応性が高く、DNAと結合するとDNA付加体を形成する。チラニウム、チラ

ニウムイオンともいいう。

## 22 肝吸虫

アジアに分布する長さ1～2cmの吸虫で、肝吸虫に寄生された魚を食べることでヒトに感染する<sup>7)</sup>。成虫は胆管に寄生し、多数寄生すると胆管の流通障害により肝の限局性壊死、黄疸、肝細胞の変性、葉間結合組織の増殖、肝硬変に進展する<sup>7)</sup>。

## 23 がん原性

化学的原因、物理的原因、生物的原因などが、動物にがんを発生させる能力<sup>1)</sup>。発がん性と同義。

## 24 肝梗塞

線維増生と再生結節で特徴づけられる肝臓のびまん性疾患過去に何らかの原因で肝細胞に壊死が起り、その結果増生した線維が、結節性に再生した肝実質を取り囲んだ像をいう<sup>7)</sup>。

## 25 肝内結石(肝内胆管結石)

肝内胆管に結石が形成されるもので、外傷性の胆道狭窄、原発性硬化性胆管炎やCaroli病(肝内末梢胆管に分節型の囊胞状拡張をきたす先天性の疾患)などの慢性の胆道狭窄に基づく胆汁うつ滞と細菌感染が成因として重要な因子と考えられている<sup>7)</sup>。症状として発熱、黄疸が高率に発生する<sup>7)</sup>。

## 26 官能基

炭化水素基に対して、炭素原子が形成する骨格に結合した水素以外の原子、あるいは水素以外の元素を含む原子団。

## 27 肝門部

右肝管、左肝管の合流部。

## 28 クララ細胞

終末細気管支の上皮内にある線毛をもたない細胞<sup>2)</sup>。ラットやマウスでは気管まで広い範囲に分布する<sup>2)</sup>。

## 29 グルタチオン-S-転移酵素(GST)

還元型グルタチオン(グルタチオン：酸化還元反応の維持・解毒に重要な役割

を果たす、アミノ酸が重合した分子)とハロゲン化合物や脂溶性ニトロ化合物などを抱合させる酵素<sup>2)</sup>。広く動物組織に分布し、α、θなど基質特異性の異なる多くの酵素が存在する<sup>2)</sup>。解毒代謝、メルカプツール酸形成に重要な役割を果たす<sup>2)</sup>。

## 30 グルタチオン抱合

グルタチオン-S-転移酵素(GST)の働きにより、薬物や種々の親電子化合物にグルタチオンが結合される反応<sup>8)</sup>。

## 31 原発性硬化性胆管炎

胆管炎の特殊型で、胆管壁の炎症により高度の結合組織増殖が出現し、次第に胆管壁が硬化し、内腔が狭小化するまれな疾患<sup>7)</sup>。肝内外の胆管が侵される<sup>9)</sup>。

## 32 姉妹染色分体交換試験

複製している染色体の2本の姉妹染色分体間のDNAの相互交換を検出する試験法<sup>10)</sup>。

## 33 小核試験

ほ乳動物に化学物質を投与し、その骨髓細胞(赤血球)における小核形成を指標として化学物質の変異原性を調べ、その潜在的がん原性をスクリーニングする試験法<sup>10)</sup>。

## 34 浸潤

がんが周囲に染み出るよう広がっていくこと<sup>3)</sup>。

## 35 脾・胆管合流異常症

脾管と胆管の合流部が異常に高位にあるため両者の共通部分が長く、脾管が胆管にて容易に逆流し、またその逆も生じうる状態<sup>7)</sup>。合流異常に胆管癌が合併する頻度が高い<sup>7)</sup>。

## 36 脇がん

体を構成する組織のうち、脾組織とよばれる上皮組織から発生するがんで、胃、腸、子宮体部、肺、乳房、卵巣、前立腺、肝臓、脾のうなどに発生する<sup>4)</sup>。

### 37 染色体異常試験

培養細胞を有害因子にばく露させることにより、培養細胞の染色体を構成するDNAや蛋白が障害を受け、細胞の分裂中期に染色体の異常として発現するかを調べる試験法<sup>10)</sup>。

### 38 潜伏期間

有害因子にばく露してから身体に疾病などの影響が現れるまでの期間。

### 39 胆管周囲付属腺

胆管に付属する腺組織。肝内大型胆管の周囲に分布し、胆管壁内に局在する壁内腺と胆管壁周間に分布する壁外腺に分類される。

### 40 胆管周囲毛細血管叢

胆管周囲に存在する、毛細血管が網目状に集まつた構造。肝動脈枝に由来し、胆管の栄養血管として役割を担っている。

### 41 チトクロームP-450 (CYP)

還元型でO<sub>2</sub>と結合し吸収スペクトル上450nm付近に吸収極大をもつヘム蛋白の総称。NADH-チトクロームP-450置換酵素から電子を受け取り、薬剤など外因性物質や種々の内因性物質を酸化的に代謝する酵素。主に肝に存在するほか、各種臓器にも少量ながら分布する。薬物代謝やコレステロール代謝などに重要な働きをしている<sup>2)</sup>。

### 42 ハーダー腺

ハーダー腺（眼を潤滑する脂質を分泌する眼瞼腺。ヒトには存在しない）の上皮に由来する良性腫瘍。（腺腫：分泌活性を有する腺上皮由来の良性腫瘍）

### 43 ハロゲン原子

周期表第17族に属するフッ素(F)、塩素(Cl)、臭素(Br)、ヨウ素(I)、アスタチン(At)の5元素の総称。代表的な非金属元素。

### 44 鼻腔扁平上皮乳頭腫

鼻腔の扁平上皮に被覆された乳頭状の腫瘍。

### 45 復帰突然変異試験

バクテリアを用いた突然変異誘導試験法を指し、薬物の発がん性の有無をスクリーニングするのに利用される<sup>9)</sup>。通常、ネズミチフス菌のヒスチジン生合成能を欠く変異株を用い、これらのがんから自然に野生型に戻る復帰突然変異株の出現の度合いを被検薬の存在下で調べるものである<sup>7)</sup>。この突然変異の出現は、発がん性物質に用量依存性の関係がある<sup>7)</sup>。

### 46 分化度

分化（細胞分裂を繰り返し、さまざまな機能や形態を持つ細胞に変化すること）の進み具合を「分化度」といい、成熟の度合いに応じて、未分化、低分化、高分化などと表現される<sup>3)</sup>。分化度の低い（未分化・低分化）細胞は、活巣に増殖する傾向があり、がん細胞においては、病理検査・病理診断によって分化度を調べることで、悪性度の評価や抗がん剤に対する治療効果の予測などを行う<sup>3)</sup>。

### 47 ホルムアルデヒド

ジクロロメタンがGST経路で代謝される過程で生じる中間代謝物。化学式HCHO。非常に反応性の高い物質として知られ、吸入口露実験では、接触部位においてDNAタンパク複合体DNA-protein crosslinksを形成する等の報告がなされており、接触部位で吸収されたホルムアルデヒドとDNAタンパク質との複合体の形成が、ホルムアルデヒドによる毒性影響を発現する一因と考えられている。

### 48 メルカプツール酸

プロムベンゼン、ナフタレン、ハロゲン化合物などがグルタルチオン抱合され、システィン抱合体（システィン：アミノ酸の一種）に変換されたもの<sup>2)</sup>。メルカプツール酸の產生は解毒作用の一つで、尿中に排出される<sup>7)</sup>。

### 49 門脈

消化管、脾臓、胆嚢、肝臓からの静脈を集め肝臓に流入する静脈幹で、肝臓内で再び毛細血管となる（門脈循環）<sup>8)</sup>。消化管で吸収された栄養物を肝臓に運ぶ働きがある<sup>2)</sup>。

### 参考文献・URL

1 荒木峻(ほか編). 環境科学辞典. 第1版. 東京化学同人, 1985.

2 最新医学大辞典. 第3版. 医歯業出版, 2005.

3 独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター. “がんに関する用語集”. がん情報サービス.

- [http://ganjoho.jp/public/qa\\_links/dictionary/cancer.html](http://ganjoho.jp/public/qa_links/dictionary/cancer.html)
- 4 玉虫文一ほか編. 岩波理化学辞典. 第3版増補版. 岩波書店, 1981.
- 5 Curtis D. Klassen編. キヤサレット&ドールトキシコロジー. 仮家公夫ほか,  
訳. 第1版, サイエンティスト社, 2004.
- 6 日本疫学会編. 疫学—基礎から学ぶために. 南江堂, 1996.
- 7 南山堂医学大辞典. 第18版. 南山堂, 1998.
- 8 伊藤正男ほか編. 医学書院医学大辞典. 第1版. 医学書院, 2003.
- 9 Takikawa, H. et al. Analysis of 388 cases of primary sclerosing cholangitis  
in Japan; Presence of subgroup without pancreatic involvement in older  
patients. Hepatol. Res, 2004, **29** (3), p. 153-159.
- 10 日本ハイオアッセイ研究センター. 試験に関する豆知識.  
<http://www.jisha.or.jp/jbrc/studies/knowhow/index.html>

基労管発0314第1号  
基労補発0314第1号  
平成25年3月14日

都道府県労働局労働基準部長 殿

厚生労働省労働基準局労災補償部  
労災管理課長  
補償課長

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を受ける業務に従事したことにより発症した労働者の胆管がんに係る時効等について（通知）

化学物質のばく露を受ける業務と胆管がんの間の因果関係は一般的に明らかでなかったところであるが、本日、「印刷事業場で発生した胆管がんの業務上外に関する検討会」において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は胆管がんの発症につながるとする旨の報告書がとりまとめられ、公表されたところである。

報告書の公表に伴い、当該事案に係る時効等は、下記のとおりとなるので、事務処理に遺漏なきを期されたい。

### 記

#### 1 時効について

労災保険の保険給付請求権の消滅時効は、民法（明治29年法律第89号）第166条第1項により「権利を行使することができる時」から進行するものである。

ジクロロメタン又は1,2-ジクロロプロパンのばく露を受ける業務と胆管がんの発症との関係は、本日の報告書の公表によるまでは一般的に明らかでなかったことから、ジクロロメタン又は1,2-ジクロロプロパンのばく露を受けたことにより胆管がんを発症した労働者に関する労災保険の保険給付請求権の消滅時効については、本日までは進行していないこと。

#### 2 本件に関する周知について

本件に関する周知については、別添リーフレットを活用し、各局のHPへの掲示や労働局、労働基準監督署及び公共職業安定所の各窓口にリーフレットを備え付ける等により行うこと。

なお、別添リーフレットについては、本日、本省HPに掲示するとともに、周知方法に関する通達と併せて後日送付することを申し添える。

#### 3 1,2-ジクロロプロパン等のばく露防止対策について

1,2-ジクロロプロパン等のばく露防止対策については、別添のとおり、平成25年3月14日付け基発0314第1号「洗浄又は拭きの業務等における化学物質のばく露防止対策について」により都道府県労働局長あて通達されているので、了知されたい。

編注：別添（略）

基労補発 0416 第 1 号  
平成 25 年 4 月 16 日

都道府県労働局労働基準部  
労災補償課長 殿

厚生労働省労働基準局労災補償部補償課長

### 胆管がんに係る労災請求事案の調査に当たって留意すべき事項について

胆管がんに係る労災請求事案については、平成 25 年 2 月 26 日付け基労発 0226 第 1 号「労災補償業務の運営に当たって留意すべき事項について」の記の第 2 の 1 において、調査に当たっての当面の留意事項が示されているところであるが、平成 25 年 3 月 14 日に公表された「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」報告書を踏まえ、今後は下記により、的確な調査の実施に努められたい。

#### 記

##### 1 職歴、従事業務の種類及び作業態様の把握

###### (1) 職歴及び従事業務の種類

被災労働者の最終事業場に至るまでのすべての職歴を確認するとともに、各所属事業場において従事した具体的な業務内容を確認すること。

###### (2) 作業態様の把握

上記(1)の確認の結果、化学物質（ジクロロメタン及び 1,2-ジクロロプロパン以外の化学物質を含む。以下同じ。）にばく露する業務に従事していることが確認された場合は、以下の内容について作業態様を把握すること。

###### ア 作業工程及び作業内容

被災労働者が従事していた業務の作業工程のうち、化学物質にばく露する作業を特定するとともに、作業内容を確認すること。

###### イ 作業におけるばく露形態

作業内容や後記 3 の作業環境が同一であっても、作業姿勢（例えば、化学物質の発生源に顔を近づけて行う作業）によっては化学物質のばく露量が大きく変化することから、化学物質に直接ばく露する業務に従事する際のばく露形態を特定すること。

また、被災労働者が直接化学物質を取り扱ってばく露していないが、間接的にばく露した場合、すなわち被災労働者が従事していた作業場内で他の労働者

が化学物質を取り扱うことによりばく露していた場合においても、ばく露形態を特定すること。

#### ウ 作業時間

化学物質にばく露する作業ごとの1回当たりの所要時間及び1日における作業回数について把握すること。

また、当該業務に従事した全ての期間の1日における平均的な作業時間についても把握すること。

#### エ 作業頻度

化学物質にばく露する業務に従事していた作業頻度について、1週間及び1か月についても、上記ウと同期間にについて把握すること。

また、繁忙期や閑散期があり、作業時間が季節等により変わる場合には、その状況についても把握すること。

## 2 化学物質の使用状況に係る調査

### (1) 使用していた化学物質の把握

被災労働者が勤務していた事業場で化学物質の使用が確認された場合、当該化学物質を含む製品のSDS（安全データシート）等の情報を入手し、使用された化学物質を特定するとともに、物質ごとの含有量を把握すること。

当該製品について客観的資料が現存しない場合（使用されていた期間のうち、一部の期間について現存しない場合を含む。以下同じ。）は、聴取等から、色、臭い、揮発性等当該製品の特徴を確認すること。

なお、ジクロロメタン及び1,2-ジクロロプロパンについては、これまでの請求事案の調査において、都道府県労働局（以下「局」という。）で収集したSDSから得られた情報を整理した資料を別途送付するので、参考にすること。

### (2) 化学物質の使用量及び使用時期

化学物質の使用量及び使用時期については、仕入伝票や化学物質が含まれる製品のSDS等の客観的資料を基に以下の調査を行うこと。

なお、客観的資料が現存しない場合は、事業主、仕入担当者（経理担当者）、化学物質の管理担当者、同僚等の事業場関係者のほか、事業場の取引業者等からの聴取等により推定すること。

#### ア 使用量

仕入量から1日又は一定の期間（1週間、1か月等）における使用量を把握すること。

なお、聴取等により使用量を推定した場合は、当該化学物質を使用する作業内容や作業回数から想定される使用量と比較して妥当と認められる使用量を検討すること。

#### イ 使用時期

使用された製品ごとの使用時期を確認するとともに、当該製品の名称や製造

業者名を確認すること。

### 3 作業環境に係る調査

被災労働者が勤務していた事業場で化学物質の使用が確認された場合、作業環境を把握するため、以下の内容について調査を行うこと。

なお、事業場が現存せず、作業場所の見取り図等の関係書類が廃棄されている等の場合においては、事業場関係者からの聴取等により、作業環境を推定すること。

#### (1) 作業場の気積、換気状況等

##### ア 作業場の気積

作業場の気積は実測又は図面により確認すること。

##### イ 作業場の換気状況

###### (ア) 換気設備の設置状況

換気設備の種類及び台数を確認すること。

###### (イ) 換気設備の能力

上記(ア)で確認した換気設備について、換気設備ごとの排気能力 ( $m^3/min$  もしくは  $m^3/h$ ) を仕様書等から確認すること。

仕様書等が現存しない場合にはメーカーや設置業者に問い合わせる等により確認すること。

なお、排気能力が不明である場合であっても、換気扇であればその羽根径から推定が可能であることから、羽根径を確認すること。

###### (ウ) 換気設備の稼働状況

上記(ア)で確認した換気設備について、稼働状況（稼働開始・終了時間、作業中の稼働の有無など）を事業場関係者から具体的に聴取すること。

###### (エ) その他

a 化学物質にばく露する作業場所が狭隘である場合は、当該作業場所周辺の化学物質の濃度は、作業場全体の濃度よりも高くなる可能性があるため、事業場関係者からの聴取等において、狭隘な場所での作業の有無について確認すること。

b 作業場内に外気に通じる窓等が有る場合は、当該窓等の大きさ、開閉状況を事業場関係者から具体的に聴取すること。

##### ウ その他

作業時における被災労働者の保護具の着用状況を把握すること。

#### (2) 作業環境測定の結果

##### ア 事業場が作業環境測定を実施している場合

事業場から作業環境測定の結果入手すること。

なお、作業環境は過去の状況についても把握する必要があることから、直近の測定結果だけでなく、現存している過去の測定結果についても入手すること。

##### イ 事業場が作業環境測定を実施していない場合

監督・安全衛生担当部署に情報提供し、指導等に基づいて実施された作業環境測定の結果を入手すること。

なお、使用していた化学物質について、作業環境測定の実施が法令により義務付けられていない事業場については、本省にその取扱いを協議すること。

#### 4 臨床・病理所見に係る資料の収集

被災労働者の診断名、発症部位、臨床経過、既往歴、嗜好等を確認するため、医療機関から以下の資料を収集すること。

また、臨床経過の確認に当たっては、必要に応じて、事業主に定期健康診断及び有機溶剤業務に係る健康診断結果の提出を求めるここと。

##### (1) 診療録

##### (2) 次の各種検査等記録

ア CT、MRI、超音波、内視鏡検査等

イ 病理組織診断

ウ 生化学検査

肝胆領域における異常の有無に係る検査としては、総ビリルビン (T-BIL) 、AST (GOT) 、ALT (GPT) 、ALP及び $\gamma$ -GTPの各検査があること。

エ 腫瘍マーカー検査

肝胆領域における腫瘍マーカー検査としては、CEA及びCA19-9の各検査があること。

オ 感染症検査

B型及びC型肝炎の既往感染の有無に係る検査としては、HBs抗原、HBs抗体及びHCV抗体の各検査があること。

##### (3) 標本

被災労働者が診療を受けた医療機関に対して、手術、生検により採取された組織の標本の有無を確認し、標本が有る場合には、当該標本の借用を依頼すること。

なお、標本の借用依頼に当たっては、標本の利用目的について、原発性・転移性の区別、肝硬変等のリスク因子の有無等の確認のほか、大阪府の印刷事業場の症例でみられた所見との共通性の有無等を確認するものであり、業務上外の検討に当たって必要な資料となる旨を説明し、医療機関の理解を得ること。

また、当該標本の借用を依頼する時期については、本省へのりん伺に併せて送付できるよう依頼を行うこと。

##### (4) 医学意見書

主治医に提出を依頼する医学意見書については、確定診断名、発症時期、原発性・転移性の区別のほか、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・胆管合流異常症等の胆管がんのリスク因子の有無について記載を求めるここと。

## 5 本省への報告等

- (1) 労災請求のあった時点で本省に報告すること。
- (2) 前記1及び2の調査が終了した時点で本省に報告すること。
- (3) 本省においては、上記(2)の報告を基に、以後の調査の進め方等を指示することとするので、局においては当該指示を踏まえた調査を行った上で、本省にりん伺すること。

なお、調査過程において疑義が生じた場合には、適宜本省に相談すること。

## 6 その他

ジクロロメタン又は1,2-ジクロロプロパンにより胆管がん以外のがんを発症したとして労災請求があった場合についても、本省に報告すること。

## 多発性骨髄腫と放射線被ばくとの因果関係について

広島・長崎の原爆被爆者の線量は、上記の報告では1965年に策定されたT65Dが用いられていたが、1986年に改訂され、これ以降の報告ではDS86が用いられるようになった。

広島・長崎の約120,000人の原爆被爆者(DS86による線量評価が行われている被爆者:75,991人)について、1950年から1985年までの追跡調査(Y. Shimizuら, 1990、Y. Shimizuら, 1991)<sup>3)</sup>の結果では、多発性骨髄腫(死亡例:36例)に関して、統計的に有意な線量反応関係(p=0.002)があり、遮蔽カーメーでRR(at 1Gy)は2.86(90% CI: 1.55-5.41)であり、寄与リスクは32.5%(90% CI: 11.3-59.5%、0.01Gy以上)、臓器吸収線量でRR(at 1Gy)は3.29(90% CI: 1.67-6.31)であり、寄与リスクは31.8%(90% CI: 11.0-57.6%、0.01Gy以上)であると報告されている。

1950年から1987年までの追跡調査(D.L. Prestonら, 1994)<sup>5)</sup>の結果では、従来のコードとして放射線(radiation)、多発性骨髄腫(multiple myeloma)、疫学(epidemiology)を用いて検索した。

文献は、主として、米国国立衛生研究所(the National Institutes of Health(NIH))の一部門である国立医学図書館(the National Library of Medicine(NLM))にある文献検索システム(National Center for Biotechnology Information(NCBI))を用い、キーワードとして放射線(radiation)、多発性骨髄腫(multiple myeloma)、疫学(epidemiology)を用いて検索した。

文献は、主として、米国国立衛生研究所(the National Institutes of Health(NIH))の一部門である国立医学図書館(the National Library of Medicine(NLM))にある文献検索システム(National Center for Biotechnology Information(NCBI))を用い、キーワードとして放射線(radiation)、多発性骨髄腫(multiple myeloma)、疫学(epidemiology)を用いて検索した。

① 広島・長崎の原爆被爆者を対象にした疫学調査  
② 原子力施設の作業者を対象にした疫学調査  
③ 核実験に参加した作業者(ペテラン)を対象にした疫学調査  
④ 放射線障害を受けた患者を対象にした疫学調査  
⑤ 原子力施設等の周辺住民を対象にした疫学調査

上記の疫学調査の結果の概要を以下に示す。なお、多発性骨髄腫に関する文献と各文献の概要を表1に示す。

上記の疫学調査の結果の概要を以下に示す。なお、多発性骨髄腫に関する文献と各文献の概要を表1に示す。

### 1 広島・長崎の原爆被爆者を対象にした疫学調査

広島・長崎の原爆被爆者(LSSコホート、広島:73,313人、長崎:24,231人)を対象にした1950年から1976年までの追跡調査(Ichimuraら, 1982)<sup>1)</sup>の結果では、29例(内7例はNIC ATB(not in either city at time of bombings))の多発性骨髄腫による死亡が確認されている。被ばく線量(T65D)が1-19rad群の0(E(observed/expected)は10/11.2に対して、50rad以上群の0(Eは5/1.8で、RR(relative risk)はそれぞれ1.0、3.2で有意な線量反応関係(線量の増加とともに、死亡率が増加する傾向)が認められる(0.05

0.1)、直線性を仮定した場合の過剰リスクは、0.48/10<sup>6</sup>PY(人年)/radである)としている。被ばく時年齢が高くなるにしたがって、多発性骨髄腫の死亡例が増加し、特に、被ばく時年齢が40-59歳の被ばく群が高い。多発性骨髄腫の発症年齢は、60-69歳が48.3%、70歳以上が27.6%と60歳以上の占める割合が高いとしている。

さらに追跡期間を1982年まで延長した追跡調査(D.L. Prestonら, 1987)<sup>2)</sup>の結果では、47例(内12例はNIC ATB)の多発性骨髄腫による死亡が確認されており、線量反応関係(線量はT65D)は統計的に有意(p=0.02)で、過剰リスクは0.06/10<sup>6</sup>PY(人年)/Gy(90% CI: 0.01-0.16)であり、寄与リスクは15.9%(90% CI: 0.7-38.3)であるとしている。

D.L. Prestonら(1994)の分析結果が、以前のM. Ichimaruらの分析結果(多発性骨髄腫と線量の間に有意な関係が認められる)と異なる点は、診断が疑わしい事例が含まれていた(特に高い線量群)こと、死亡診断書のsecond primariesが含まれていたこと、線量評価の不確実性が高い高線量被ばくの事例も含めて解析されていたことなどなどが大きく関係している。

2 原子力施設の作業者を対象にした疫学調査

アメリカ、イギリス、カナダ、日本などで原子力施設の作業者を対象にして放射線とがんの因果関係を明らかにするための疫学調査が継続して実施されている。さらに、個々の施設ごとの疫学調査では、多発性骨髄腫をはじめとしたがんの発生数が少なく、統計的な検出力が低いので、検出力を高めるために複数の施設の調査結果をまとめて解析(combined study)したものも報告されている。

(1) アメリカ原子力施設等の作業者を対象にした疫学調査  
アメリカのHanford施設は1944年から稼働した施設であり、この施設の作業者を対象にした疫学調査の結果が、経時的に報告されている。

① 15,992人の白人作業者を対象に、1945年から1979年までの追跡調査(H.D. Tolleyら, 1983)<sup>6)</sup>の結果では、7例の多発性骨髄腫が確認されており、被ばく線量と死亡率との傾向分析の結果、有意な線量反応関係が認められたとしている(p<0.01)。

② 1945年から1981年までの追跡調査(E.S. Gilbertら, 1989)<sup>7)</sup>の結果では、全死

亡数 7,249 例、悪性新生物による死亡数 1,603 例が確認されており、それぞれの SMR (standardized mortality ratio) は、0.79、0.85 であり、healthy worker effects が認められており、多発性骨髄腫に係る SMR は 0.87 であった。多発性骨髄腫による死亡例 16 例について被ばく線量に着目して傾向分析 (trend test statistics) を行った結果は、潜伏期間を 10 年 (1955 年から 1981 年の死亡例を解析) と仮定すると trend statistics は 4.40 ( $p=0.002$ )、潜伏期間を 2 年 (1947 年から 1981 年までの死亡例を解析) と仮定すると 3.50 でそれぞれ統計的に有意な傾向が認められた。RR (0-19. 9mSv に対する比として表す) は、50mSv-150mSv で 8.52、150mSv 以上では 14.2 となり統計的に有意である。しかし、それぞれの症例数は、2 人と 1 人である。10mSv 当たりの ERR (excess relative risk) は 55% であり、広島・長崎の 51% (I.L. Preston ら, 1987) に比べて高い。

③ 1945 年から 1986 年までの追跡調査 (E.S. Gilbert ら, 1993)<sup>8)</sup> の結果では、全死亡数 9,452、悪性新生物による死亡数 2,195 で、それぞれの SMR は、0.82、0.86 であり、healthy worker effects が認められている。32 例の多発性骨髄腫による死亡が確認されており、SMR は 0.91 である。被ばく線量と多発性骨髄腫の死亡との傾向分析の結果は、潜伏期間を 10 年と仮定すると trend statistics は 1.54 ( $p=0.10$ ) で統計的に有意ではないが、潜伏期間を 2 年と仮定すると 2.23 ( $p=0.03$ ) で統計的に有意である。さらに、1987 年から 1989 年までに多発性骨髄腫で死亡した 2 例を加えると、この 2 例が高い集積線量 (100mSv 以上) であったために、傾向分析の結果は、潜伏期間を 10 年と仮定すると 2.50 ( $p=0.03$ )、潜伏期間を 2 年と仮定すると 2.95 ( $p=0.007$ ) であり、両者ともに統計的に有意である。

④ アメリカの 4 つの原子力施設 (Hanford, Los Alamos, ORNL 及び Savannah River site) の作業者 (115, 143 人) を対象にした追跡調査 (S. Wing ら, 2000)<sup>9)</sup> の結果では、98 例の多発性骨髄腫による死亡が確認されており、同一集団から性、年齢などをマッチングさせた对照群 (多発性骨髄腫でない者) 391 例を選択し分析した結果、10mSv 当たりの多発性骨髄腫の増加率は、潜伏期間を 5 年と仮定すると 1.13% (標準誤差 : 1.65%)、潜伏期間を 10 年と仮定するとは 0.66% (標準誤差 : 1.83%)、潜伏期間を 15 年と仮定すると 0.03% (標準誤差 : 2.35%) で、それぞれゼロに近く集積線量と多発性骨髄腫との間に有意な関係は認められなかった。しかし、高年齢での被ばく線量と多発性骨髄腫による死亡との間に有意な関係が認められる。45 歳以上の集積線量に着目したオッズ比は、10mSv 未満で 1.0、10-50mSv で 0.77、50-100mSv で 3.55、100mSv 以上で 5.15 であり、集積線量と多発性骨髄腫との間に有意な関係が認められる。ただし、50-100mSv は 3 例、100mSv 以上は 7 例であり、全てが Hanford の作業者である。

45 歳以上の被ばく線量 10mSv 当たりの多発性骨髄腫の増加率は 6.90% (標準誤差 : 2.90%) である。

⑤ アメリカの Hanford, ORNL, Rocky Flats の 3 施設の作業者 (23, 704 人、6, 332

人、5, 897 人) を対象にした追跡調査 (E.S. Gilbert ら, 1989)<sup>10)</sup> の結果では、多発性骨髄腫の SMR はそれぞれ 0.90 (95% CI: 0.5-1.5)、0.41 (95% CI: 0.0-2.3)、0.00 (95% CI: 0.0-2.2) であった。3 施設の疫学調査をまとめて解析した結果、被ばく線量 (各施設における作業者の被ばく線量の平均は、それぞれ、32.3mSv、20.9mSv、40.8mSv) と多発性骨髄腫による死亡との trend test statistics の結果は、4.32 で、統計的に有意な関係が認められた。これは、Hanford 作業者の 12 例、特に 50mSv 以上の作業者群に発生した 3 例が大きく寄与している。

(2) イギリスのセラフィールド (BNFL) の作業者を対象にした疫学調査

セラフィールドの原子力施設は 1947 年から稼働した施設である。この施設で働く作業者を対象にした疫学調査結果が経年的に報告されている。

① 14, 327 人の作業者を対象に 1983 年までの追跡調査 (P.G. Smith ら, 1986)<sup>11)</sup> の結果では、7 例の多発性骨髄腫による死亡が確認されており、放射線操作者の多発性骨髄腫に関する SMR は 165 (7/4.23) で統計的に有意ではない。internal analysis すなわち、外部被ばくの集積線量と多発性骨髄腫の線量反応関係について検討した結果、潜伏期間を 15 年と仮定すると trend score が 2.66 で統計的に有意である ( $p=0.0115$ )。ただし、潜伏期間を 0 年、2 年と仮定するとそれぞれ 0.89、1.05 で統計的に有意な関係は認められない。症例数が 7 例で少ないと、うち 2 例の集積線量は、565.1mSv、865.7mSv であることに注意する必要がある。

② 14, 282 人の作業者を対象に 1988 年までの追跡調査 (A.J. Douglas ら, 1991)<sup>12)</sup> の結果では、7 例の多発性骨髄腫による死亡が確認されており、SMR は、104 で統計的に有意な増加は認められない。集積線量と多発性骨髄腫による死亡との関係は、潜伏期間を 10 年と仮定すると  $p=0.058$  で、線量反応関係は統計的に有意ではない。

1971 年から 1986 年の癌登録による分析結果では、3 例の多発性骨髄腫の発生があり、この SRR (standardized registration ratio) は、53 である。

③ 14, 319 人の作業者を対象に 1992 年までの追跡調査 (R.Z. Omar ら, 1999)<sup>13)</sup> の結果では、8 例の多発性骨髄腫による死亡事例があり、SMR は 87 でイングランド・ウェールズ (コントロール) の死亡率と有意な差は認められない。外部被ばくの集積線量と死亡との関係は、潜伏期間を 20 年と仮定すると  $p=0.02$  で有意な線量反応関係が認められる。外部被ばく線量 50-99mSv の O/E は 3.1.2、400mSv 以上の O/E は 2/1.0 である。フルニウムを取り扱っていた作業者の多発性骨髄腫の SRR は 94 でイングランド・ウェールズ (コントロール) の発生率と有意な差は認められない。

④ イギリスの原子力施設の作業者をまとめた解析も報告されている。

1992 年の第 1 回目の分析 (G.M. Kendall ら, 1992)<sup>14)</sup> では、95, 217 人の作業者 (平均線量 : 33.6mSv) を解析した結果、external analysis では、多発性骨髄腫の SMR は 71 (17 人、潜伏期間 0 年)、65 (12 人、潜伏期間 10 年) で、healthy worker effect が認められる。internal analysis では、score statistic が、1.63 で  $p=0.06$  で統計的に有意である。ERR/Sv は 6.9 (-0.03-46) である。

1999年の第2回目の分析(C. R. Muirhead ら, 1999)<sup>15)</sup>では、124,743人の作業者(平均線量: 30.5mSv)を解析した結果、external analysisでは、多発性骨髄腫のSMRは74(95% CI: 53-101, 40人、潜伏期間0年)、76(95% CI: 53-106, 35人、潜伏期間: 10年)で、healthy worker effectが認められる。internal analysisでは、多発性骨髄腫の傾向分析の結果は、1Sv当たりのERRは、4.11(90% CI: 0.032-14.8)であり、第1回の分析結果とほぼ同様の結果である。

(3) 3か国の原子力発電施設等の作業者を対象とした疫学調査  
統計的な検出力を高めるために、アメリカ(Hanford, ORNL, Rocky Flats nuclear weapon plant)、イギリス(BNF, Atomic Energy Authority, Atomic Weapons Establishment)、カナダ(AECL)の3か国7か所の原子力施設で働く作業者95,673人(平均集積線量は40.2mSv)を対象にした疫学調査をまとめて分析した結果(E. Cardis ら, 1995)<sup>16)</sup>が報告されている。この結果では、2,124,526PY(人年)、15,825例の死亡、3,976例のがん死亡がカバーされている。全死因及び全がん死亡と放射線との間に明らかな関係は認められない。31種類のがん別に解析した結果では、多発性骨髄腫(44例)のみが、集積線量と死亡との間に有意な関係(trend statistics 1.87, p=0.037)が認められた。また、多発性骨髄腫の1Sv当たりのERRを求めると、4.2(90% CI: 0.3-14.4)となり、白血病(2.18, 90% CI: 0.1-5.7)、白血病を除く全がん(-0.07, 90% CI: -0.4-0.3)のそれに比べて高い値である。

(4) 日本の原子力発電施設等の作業者を対象とした疫学調査

日本の原子力施設の作業者を対象にした疫学調査が1990年から開始された。176,000人の作業者を対象に1986年から1997年の間で平均7.9年の追跡調査(T. Iwasaki ら, 2003)<sup>17)</sup>が行われ、5,527例の死亡が確認されており、全がんのSMRは、0.94(2, 185例、95% CI: 0.90-0.98)で、多発性骨髄腫のSMRは、1.12(20例、95% CI: 0.69-1.74、p=0.685)であった。120,000人の作業者に対して前向き調査が実施されしており、1991-1997年の全がんのSMRは、0.98(1,215例、95% CI: 0.92-1.04、p=0.465)で、多発性骨髄腫のSMRは、0.79(8例、95% CI: 0.34-1.57、p=0.662)であった。多発性骨髄腫に対する傾向分析の結果、潜伏期間を考慮しない場合は、p=0.047(0/E: <10mSv; 1.00、10-20mSv; 0.00、20-50mSv; 0.00、50-100mSv; 3.63、100mSv<4.22)で線量と多発性骨髄腫の発生との間に有意な関係が認められる。しかし、潜伏期間を10年と仮定するとp=0.070(0/E: <10mSv; 1.10、10-20mSv; 0.00、20-50mSv; 0.00、50-100mSv; 0.00、100mSv<15.8)で統計的に有意な関係は認められない。いずれにしても、多発性骨髄腫の事例は8例で、6例が集積線量10mSv以下で、50-100mSv、100mSv以上でそれぞれ1例である。

(5) その他の作業者  
医療従事者、ヴァン鉱山鉱夫を対象にした疫学調査(J. X. Wang ら, 1988, L. Tomaszek ら, 1993)<sup>18)</sup>が実施されている。中国の放射線医、放射線技師27,011人の中から多発性骨髄腫は発生していない。ボヘミアのヴァン鉱山鉱夫4,320人を対象にした疫

学調査の結果では、3例の多発性骨髄腫による死亡例があり、集積線量(WLM(Working Level Month))と死亡率との間に統計的に有意な傾向(p=0.03)を認めているが、症例が少なく330WLM以上の2例がこの傾向に大きく寄与している。0/Eは、1.08(95% CI: 0.02-3.13)でp>0.10で有意ではない。

### 3 核実験の開拓に從事した作業者(ベラン)を対象にした疫学調査

(1) イギリスの大気圧実験に参加した作業者(約20,000人以上)を対象にした疫学調査の結果では以下のようないくつかの結論が出されている。

1982年末までの追跡調査(V. Beral ら, 1988)<sup>20)</sup>の結果では、多発性骨髄腫の死亡は9例(うち線量評価されている作業者は2例)で、SMRは87で統計的に有意な増加は認められない。internal analysisの結果でも、線量反応関係には統計的に有意な結果は認められない(2例ほどともに10mSv以下)。

1984年までの追跡調査(S. C. Darby, 1988)<sup>21)</sup>の結果では、22,347人の核実験参加者の中から6例の多発性骨髄腫による死亡が確認されており、統計的には有意でない(p=0.83)が、SMRは111である。一方、22,326人の对照群からは多発性骨髄腫が発生していない(SMR=0, p=0.006)。RR(無限大)は、統計的に有意(p=0.009)である。

1990年までの追跡調査(S. C. Darby ら, 1993, C. R. Muirhead ら, 2003)<sup>22)23)</sup>の結果でも、核実験に参加した作業者のSMRは93に対して、对照群のSMRは92で、RRは1.14(90% CI: 0.74-1.74)で有意な増加は認められない。また1991年から1998年までの7年間の結果でも、RRは0.79(90% CI: 0.45-1.38)で、多発性骨髄腫の有意な増加は認められない。

(2) ニュージーランドで行われた大気圏の核実験に從事した作業者(528人)を対象にした疫学調査(N. Pearce, 1990)<sup>24)</sup>では、1957年から1987年までの追跡期間中に多発性骨髄腫の事例は発生していない。

### 4 放射線治療を受けた患者を対象にした疫学調査

(1) 1986年から1989年の間に多発性骨髄腫と診断された30歳から79歳までの540人に対してインタビューより放射線診断に関する情報を入手した報告(J. L. Hatcher ら, 2001)<sup>25)</sup>では、性、年齢、人種、居住地をマッチングさせた对照群として1,998人にインタビューを行った。

エックス線診断の回数別(-5-10, 10-20, 20-)のOR(odds ratio)は、それぞれ1.0、0.9、1.0、0.9でエックス線診断と多発性骨髄腫との関係は認められなかつた。患者の被ばく線量により放射線診断を3つのカテゴリーに分けてORを求めたが全て1.0以下であった。

(2) 婦人科領域の良性疾患患者12,955人(放射線治療(平均の赤色骨髄線量: 119cGy)を受けた9,770人と放射線治療以外の手術、ホルモン療法等を受けた3,185人)を対象にした平均25年間の追跡調査(P. D. Inskip, 1993)<sup>26)</sup>の結果では、多発性骨髄腫に係るSMRは放射線治療群では1.1(0/E=14/12.44)、放射線治療以外の群では

1.8 (0/E=7/3, 98) で、RR は 0.6 (90% CI: 0.3–1.4) であり、放射線治療の寄与は認められなかつた。ちなみに、白血病の RR は 2.5 (1.4–5.2) であった。

(3) 子宮不正出血に対して放射線治療を受けた患者 2,067 人の追跡調査 (S. C. Darby ら, 1994)<sup>27)</sup> の結果では、多発性骨髄腫による死亡は 9 例で、SIR は 2.59 (1.19–4.92) で、統計的に有意 ( $p<0.05$ ) であることが報告されている。骨髄線量は 1.3Gy (1.0–1.6Gy) である。

(4) 強直性脊椎炎患者に対する治療を受けていた患者を対象とした追跡調査 (S. C. Darby, 1987)<sup>28)</sup> の結果では、多発性骨髄腫のリスクが増加する最初の治療からの年数が経過するにしたがって、多発性骨髄腫のリスクが増加することが報告されている。

(5) 子宮頸がん患者

子宮頸がんに対して放射線治療とそれ以外の治療を受けた患者を対象にした調査 (J. D. Boice Jr., 1985)<sup>29)</sup> が行われており、8 か国のデータをまとめて解析した結果では、治療後 10 年未満では統計的に有意な増加は認められないが、15 年以上経過した後に放射線治療患者における多発性骨髄腫のリスクが統計的に有意に増加するところが報告されている。

(6) トロトラスト投与患者

デンマークで脳血管造影のためにトロトラストを投与された患者の追跡調査 (M. Andersson ら, 1992)<sup>30)</sup> の結果では、多発性骨髄腫 (99 人から 4 例) の SIR (standardized incidence ratio) は 4.6 (95% CI: 1.2–12) で、発生率は統計的に有意であるとされている。

## 5 原子力施設周辺の住民を対象にした疫学調査

イギリスのセラフィールド、フランスのラーグ、ウラン鉱山の周辺の住民を対象にした調査 (G. Lopez-Abente ら, 1999)<sup>31)</sup> の結果、1 原子力発電所周辺住民 (30km 以内) の多発性骨髄腫の死亡率が 50–100km の住民に比べて高い (0–15km の RR=5, 653, 0–30km の RR=4, 354) ことが認められ、原子力施設の距離別の RR (50–100km) との比較で求められたのは距離が遠くなるにしたがって有意に減少する ( $p=0.0164$ ) ことが認められている。

スペインの原子力発電所 (7 か所) 及び核燃料施設 (5 か所) の周辺の住民を対象にした調査 (G. Lopez-Abente ら, 1999)<sup>31)</sup> の結果、1 原子力発電所周辺住民 (30km 以内) の多発性骨髄腫の死亡率が 50–100km の住民に比べて高い (0–15km の RR=5, 653, 0–30km の RR=4, 354) ことが認められ、原子力施設の距離別の RR (50–100km) との比較で求められたのは距離が遠くなるにしたがって有意に減少する ( $p=0.0164$ ) ことが認められている。

II. 疫学調査のまとめ  
疫学調査手法としては、コホート調査、ケースコントロール調査が使われており、対象者数、追跡期間等は各調査研究によって異なり、観察指標 (SMR, RR, オッズ比など)、統計的な検出力も異なる。

各疫学調査の結果は一致しておらず、放射線被ばくとの関係を認めているものと、有

意な関係が認められないものとがある。これは、多発性骨髄腫が、稀ながんであり、比較的大きな集団を長期間にわたって追跡している調査研究でさえも、死亡数、発生数が少ないので関係している。

同じコホート調査 (広島・長崎の原爆被爆者、ベテランの疫学調査など) でも、結果が報告された時期によって結論が違っている。  
多くの疫学調査では、external analysis (例えば、国全体の死亡率や発生率と比較する) の結果からは、統計的に有意な死亡率 (又は発生率) の増加は認められないが、internal analysis の結果では、有意な線量反応関係を認めているものが多く、高線量群に発生した少數の症例がこの傾向を生み出している場合が多い。  
放射線被ばくと、多発性骨髄腫の因果関係を明らかにするためには、線量反応関係が確認できなければならぬ。

多くの疫学調査の中で、対象者の線量が比較的正確に評価されているものは、広島・長崎の原爆被爆者、核実験に参加した作業者及び原子力施設の作業者を対象にした疫学調査である。

広島・長崎の原爆被爆者の最新の疫学調査 (1987 年までの追跡) では、統計的に有意な線量反応関係を認めない。イギリスの核実験に参加した作業者を対象にした疫学調査でも、多発性骨髄腫と放射線被ばくとの間には有意な関係を認めない。しかし、原子力施設の作業者を対象にした疫学調査では、アメリカ、イギリス、日本の調査ともに、線量との傾向分析の結果 (internal analysis) では、症例数は多くはないが、線量の増加に伴い多発性骨髄腫の死亡が統計的に有意に増加し、有意な線量反応関係を認めている。統計的な検出力を高めるために、複数の調査をまとめて解析した結果でも、同一の傾向を認めている。

線量反応関係について記載されている疫学調査 (それぞれの疫学調査の中で最新のものの結果を表 2 に示す。統計的に有意な線量反応関係を認めている疫学調査の結果では、潜伏期間を 10 年とした場合、被ばく線量が 50mSv 以上の群において、0/E が 1.00 を超えている報告が多い。

III. 結論  
現在までに報告されている疫学調査の結果から、多発性骨髄腫と放射線被ばくとの間には以下の関係があると考えることが妥当である。  
① 原子力施設の作業者を対象にした疫学調査では、internal analysis において、有意な線量反応関係が認められており、50mSv 以上の被ばく群での死亡がこの関係に特に寄与している。  
② 40–45 歳以上の年齢における放射線被ばくが多発性骨髄腫の発生により大きく寄与している。  
③ 多発性骨髄腫の発症年齢は被ばく年齢が高齢になるにしたがつて高くなる。

表 1 多発性骨髄腫に関する疫学調査の概要

報告者	報告年	対象	調査方法	対象	調査方法	対象者等	結果	
原子力施設等の作業者に対する調査								
M. Ichimaru ら	1982	広島・長崎原爆被曝者(LSS)	対象とした後調査	対象者等				
B.L. Preston ら	1987	広島・長崎	cohort	91,231 人 (1950-1976 年)	多発性骨髄腫 29 例 (うち 7 例は NIC ATB) RR : control 1.4/16.0, 1.49rad/1.0/11.2, 2.0rad/5.1/1.8 RR : control<1.0, 1-19rad<1.0, 30rad<3.4 多発性骨髄腫と線量との間に有意な関係がある (0.05<p<0.1) 29 例中 21 例が被ばく時年齢 10 歳以上、多発性骨髄腫の発症年齢は 60-69 歳が 直線生生存を示した場合のリスク : 0.48 (10PY/rad)			
Y. Shimizu ら	1990	広島・長崎	cohort	91,231 人 (1950-1982 年)	多発性骨髄腫 17 例 (うち 12 例は NIC ATB) RR : 1.51 (90% CI : 1.02-2.52) リスク : 0.06 (10PY Gy) 線量 (USR) : 體器別累積量	76,991 人 (1950-1985 年)	多発性骨髄腫 36 例 RR (at 10y) = 3.29 (90% CI : 1.67-6.31) 多発性骨髄腫の発症の有無に応じての有意な增加が認められる 管切りリスク : 31.8% (90% CI : 11.0-57.6%)	
Y. Shimizu ら	1991	広島・長崎	cohort	75,991 人 (1950-1985 年)	線量 (USR) : 過駆カーメ 多発性骨髄腫 36 例 RR (at 16y) = 2.86 (90% CI : 1.55-4.1) 多発性骨髄腫の発症の増加が認められる 線量反応関係 p=0.002 管切りリスク : 32.6% (90% CI : 11.3-59.5%)	75,991 人 (1950-1985 年)	多発性骨髄腫 72 例 (うち 1.086% が 50 Gy 未満) 多発性骨髄腫においては有意な線量反応関係は認められない。	
D.L. Preston ら	1994	広島・長崎	cohort	93,696 人 (1950-1987 年)	多発性骨髄腫 0.016y 0.016y 0.01-40y 0.01-40y 0.01-40y 0.01-40y	BNF	cohort (~1983 年)	14,322 人 (~1983 年)

報告者	報告年	対象	調査方法	結果
核実験に参加した人々を対象にした疫学調査				
V. Beral E.	1988	UK Veterans	cohort (~1982年)	平均曝量：7.3mSv SIR=57(9,10,3) モニタリング作業者 SIR=56(2,3,55) 線量依存性、 $\chi^2$ 分析 veternan SIR(6周) = 111 (p<0.001, 95% CI: 0.0-0.009) veternan SIR(0-例) = 109 (p<0.006) 発生率(10 年)の RR も増加(p=0.0007; control 0
S. C. Darby E.	1988	UK Veterans	cohort (~1984年)	veteran 22, 347人 control 22, 326人 veternan SIR(6周) = 111 (p<0.001, 95% CI: 0.0-0.009) veternan SIR(0-例) = 109 (p<0.006) 統計的に有意ではない。
S. C. Darby E.	1993	UK Veterans	cohort (~1990年)	veteran 21, 358人 control 22, 323人 veternan SIR(6周) = 111 (p<0.001, 95% CI: 0.0-0.009) veternan SIR(0-例) = 109 (p<0.006) 統計的に有意ではない。
C. R. Muirthe ad E.	2003	UK Veterans	cohort (~1998年)	veteran 21, 357人 control 22, 333人 RR=1.14 (incidence) 統計的に有意ではない、 統計的有意ではない、
N. Pearce E.	1990	New Zealand	cohort	veteran 528人 control 1,501人 RR=0.69 (95% CI: 0.00-0.9)
放射線診断・治療患者を対象にした疫学調査				
J.L. Hatche r E.	2001	放射線診断	case/contr ol	540人 診断照射期間に検討 OKR=1.0 (negative impact) 非ホモジン性で放射線治療を受けた患者 被ばくに関する情報はインタビューや入手手 多発性骨髄腫 14 例
P.D. Inskip E.	1993	放射線治療	cohort	9,770人 放射線治療群 SIR=1.1 放射線治療群以外 SIR=1.8
S. C. Darby E.	1994	放射線治療	cohort (1940-1960年)	2,067人 (9例) 子宮癌に対するための X 線治療 赤色細胞の平均線量=1.3Gy

報告者	報告年	対象	調査方法	対象者等	結果
J. J. Dougla <sub>s</sub> et al.	1994	BNF	cohort	14,282 人 死因: ~1988 年 発生: ~1986 年	SIR=104 SIR<53(3 例) SIR>53(4 例) 潜伏期間 10 年
R. Z. Omar <sub>s</sub>	1999	BNF	cohort	14,319 人 死因: ~1992 年 発生: ~1986 年	SIR=87(8 例) SIR>87(8 例) 潜伏期間 20 年
M. M. Kendall <sub>s</sub> et al.	1992	イギリス (NBBW)	combined	95,271 人	死因: ~1992 年 発生: ~1986 年 (平均年齢: 33.6 歳) SIR=61(12 例) 潜伏期間 10 年 internal analysis score statistics 1.63(p=0.06)
J. R. Muirte <sub>s</sub> et al.	1999	イギリス (NBBW)	combined	124,743 人	死因: ~1992 年 発生: ~1986 年 (平均年齢: 30.5 歳) SIR=64(5% CI: 53~106) 35 例 潜伏期間 10 年 internal analysis score statistics 1.67(p=0.059) ERR=1.1 SV(90% CI: 0.031~14.8)
E. Cardis <sub>s</sub>	1996	combined (3 が医)	cohort	95,673 人 (2,124,520P)	多発性骨髄腫 41 例 発生: ~1980 年 死因: ~1992 年 SIR=1.87(n=37) ERR=SV=2.90% CI: 0.3~14.47
J. Iwasaki <sub>s</sub> et al.	2003	日本	cohort	120,000 人 (1991~1997 年)	多発性骨髄腫による死因と発病年齢の関係 潜伏期間 (-) (10 年) 潜伏期間 (10 年) 潜伏期間 (10 年) SIR=0.73(p=0.47) 潜伏期間 (10 年) 潜伏期間 (10 年) 潜伏期間 (10 年) 多発性骨髄腫: 発生なし X 線診断に従事している業種者を対象
X. Wang <sub>s</sub> et al.	1988	中国	cohort retrospective survey	27,011 人 / 25,782 人 (1950~1980 年)	多発性骨髄腫: 発生なし X 線診断に従事している業種者を対象
L. Tomasek <sub>s</sub>	1993	ポーランド (Vラシキ)	cohort	4,320 人	集積強度(SV) と死因との 密接な関係 (p<0.05) が認められるが 3 例で関係は弱い、 SIR=3.2, 7.6 (n=1) 10.95% CI: 0.1~23.13 (p>0.10)

報告者	報告年	対象	調査方法	対象者等	結果	結果
S. C. Darby ら	1987	放射線治療	cohort	14,106人、 多発性骨腫瘍症例8例(0.08%)	強度治療条約の治療用患者 治療後年齢が経過するにしたがって多発性骨腫瘍が増加 5年>0.03%、5-25年 4.2%、25年 4.2%、0.3	(a) Hegre のある区域の多発性骨腫瘍の割合 0/E Male: 1.0/0.58 (p=0.40) Female: 2.0/0.54 (p=0.11)
J. D. Boice ら	1985	放射線治療	cohort	82,616人 / 14,173人	放射線治療以外の治療群 0.13%-1.0 放射線治療の経年率数が長いくなるにしたがって発生が高くなる(傾向分析: p=0.01)、治療後 10 年未満 RR=0.95% CI: 0.3-1.0、15 年以上 RR=2.0/95% CI: 1.1-3.2で有意に増加	12,455/ 43,516人 (1950-2001年) 全てのがん, RR=1.0
M. Andersson ら	1992	放射線診断	cohort	999人	多発性骨腫瘍: 4 例(女性) 脳血管疾患のためのトロント投与患者	7原子力発電所、5核燃料施設 施設周辺の30km以内(122例) control: 施設周辺 50-100km(100例) Zorita 原子力発電所周辺のみ有り SMR(control: 0.308, 原子力発電所: 1.744, 0-30 km: 1.343) RR(0-15km: 5.653, 0-30km: 4.355) 施設からの距離と RR は有意な傾向(p=0.016)
P. Vineis ら	1990	放射線診断	cohort	1,033人(2例)	多発性骨腫瘍 2 例 赤色骨腫瘍: 1/02, 1/75yr 放射線治療群: OR=1.10 (P<0.6)、放射線診断: OR=0.90, 9.0-1.4	特に 13-4-18, 9km の RR=8-120 が影響している
P. Boffetta ら	1989	caserconcr ol.	caserconcr ol.	282人/770人	職業被ばく: OR=1.40 (5-3)、多発性骨腫瘍の発生と放射線との関係は negative (強直性脊椎炎) 平均骨髓線量: 335rad RR=1.78 (3 例) 両者を combined すると (100rad 以上) 平均骨髓線量: 125rad RR=1.40 (4 例)	case/contr ol
S. C. Darby ら	1985	放射線治療			イングランド及びウェールズの核施設周辺住民の多発性骨腫瘍の ある Wintrit, Selafine の施設周辺の強度が沂いほど多発性骨腫瘍の SMR は 増加するが統計的に有意ではない(p=0.223, 0.640)	case/contr ol
D. Forman ら	1987	施設周辺住民				

報告者	報告年	対象	調査方法	対象者等	結果
S. C. Darby ら	1993	放射線診断	cohort	1,033人(2例)	多発性骨腫瘍 2 例 赤色骨腫瘍: 1/02, 1/75yr 放射線治療群: OR=1.10 (P<0.6)、放射線診断: OR=0.90, 9.0-1.4
P. Boffetta ら	1989	caserconcr ol.	caserconcr ol.	282人/770人	職業被ばく: OR=1.40 (5-3)、多発性骨腫瘍の発生と放射線との関係は negative (強直性脊椎炎) 平均骨髓線量: 335rad RR=1.78 (3 例) 両者を combined すると (100rad 以上) 平均骨髓線量: 125rad RR=1.40 (4 例)
S. C. Darby ら	1985	原爆被爆者			イングランド及びウェールズの核施設周辺住民の多発性骨腫瘍の ある Wintrit, Selafine の施設周辺の強度が沂いほど多発性骨腫瘍の SMR は 増加するが統計的に有意ではない(p=0.223, 0.640)
D. Forman ら	1987	施設周辺住民			

多発性骨髓腫に関する疫学調査の文献一覧

1. M. Ichimaru et al. : Multiple myeloma among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki, 1950–76. : Relationship to radiation dose absorbed by marrow. JNCI 69, 323–328 (1982)
2. D. L. Preston et al. : Studies of the mortality of A-Bomb Survivors., 8. Cancer Mortality, 1950–1982. Radiat Res 111, 151–178 (1987)
3. Y. Shimizu et al. : Studies of the mortality of A-bomb survivors. 9. Mortality, 1950–1985 : Part 2. Cancer mortality based on the recently revised doses (ISS86). Radiat Res 121, 120–141 (1990)
4. Y. Shimizu et al. : Mortality among Atomic Bomb Survivors. J Radiat Res 32 (Suppl) 212–230 (1991)
5. D. L. Preston et al. : Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part 3. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950–1987. Radiat Res 137 (2 Suppl) : S88–S97 (1994)
6. H. D. Tolley et al. : A further update of the analysis of mortality of workers in a nuclear facility. Radiat Res 95, 211–213 (1983)
7. E. S. Gilbert et al. : Mortality of workers at Hanford site : 1945–1981, Health Phys 56, 11–25 (1989)
8. E. S. Gilbert et al. : Mortality of workers at the Hanford site: 1945–1986. Health Phys 64, 577–590 (1993)
 

(表中: Observed/Expected)
9. S. Wing et al. : A case control study of multiple myeloma at four nuclear facilities. Ann Epidemiol 10, 144–153 (2000)
10. E. S. Gilbert et al. : Analyses of combined mortality data on workers at the Hanford Site, Oak Ridge National Laboratory, and Rocky Flats Nuclear Weapons Plants. Radiat Res 120, 19–35 (1989)
11. P. G. Smith et al. : Mortality of workers at the Sellafield plant of British Nuclear Fuels. BMJ 293, 845–854 (1986)

表2 多発性骨髓腫による死亡の線量反応関係

疫学調査		0-		10-		20-		50-		100-		200<		time lag		trend test	subject size等
Hanford	17/17.0 (1993)	2/4.9		2/0.9		1/0.6		2/0.6		10#		1.99	1945–1989年 (p=0.011)	32,613人(65.2mSv)			
USA 4 facilities (2900) (1995)	0.77 (5/31)	3.55 (3/7)		5.15 (7/12)													
3 countries (日本) 原子力施設 (2003)	28/26.6 (6)	3.5.2 (0)	1/4.7 (0)	5/2.7 (1)	3/2.1 (1)	200< 4.22 (1)	100< 2/1.9 (1)	200< 2/1.9 (1)	100< 2/0.8 (1)	10#		1.87 (p=0.037)	1991–1997年 (平均追跡 期間4.5年, 15.3mSv)				
BNF (1999)	0/1.3	0/0.8	2/1.5	3/1.2	1/1.1	0/1.1	2/1.0	200<	400<	10#		1.44 (p=0.047)	1947–1992年 (平均4.5年, 15.3mSv)				
UK 原子力施設 (1999)	20/20.14 <0.01(Gy)	4/4.85 29/30.43	3/6.66 0.01–1(Gy)	8/3.46 30/28.57	0/2.39 (fitness excess = 0.00)	3/1.70 0.01–1(Gy)	2/0.79 86.293人(7.8mSv)	200<	400<	400<		1.67 (p=0.059)	124,743人(30.8mSv)				
UK Veterans (1988)	1.14	0	0	0	0	0	0	100<	100<	10#		0.12 (p=0.17)	1951–1982年 22,583人(7.8mSv)				

12. A. J. Douglas et al. : Cancer mortality and morbidity among workers at the Sellafield plant of British Nuclear Fuels. *Br J Cancer* 70, 1232-1243 (1994)
13. R. Z. Ohar et al. : Cancer mortality and morbidity among plutonium workers at the Sellafield plant of British Nuclear Fuels. *Br J Cancer* 79, 1288-1301 (1999)
14. G. M. Kendall et al. : Mortality and occupational exposure to radiation : first analysis of the National Registry for Radiation Workers. *BMJ* 304, 220-225 (1992)
15. C. R. Muirhead et al. : Occupational radiation exposure and mortality: second analysis of the National Registry for Radiation Workers. *J Radiol Prot* 19, 3-26 (1999)
16. E. Cardis et al. : Effects of low doses and low dose rates of external ionizing radiation: cancer mortality among nuclear industry workers in three countries. *Radiat Res* 142, 117-132 (1995)
17. T. Iwasaki et al. : Second analysis of mortality of nuclear industry workers in Japan, 1986-1997. *Radiat Res* 159, 228-238 (2003)
18. J. X. Wang et al. : Cancer among medical diagnostic x-ray workers in China. *JNCI* 80, 344-350 (1988)
19. L. Tomasek et al. : Radon exposure and cancers other than lung cancer among uranium miners in west Bohemia. *Lancet* 341, 919-923 (1993)
20. V. Beral et al. : Mortality of employees of the Atomic Weapons Establishment, 1951-82. *BMJ* 297, 757-770 (1988)
21. S. C. Darby et al. : A summary of mortality and incidence of cancer in men from the United Kingdom who participated in the United Kingdom's atmospheric nuclear weapon tests and experimental programmes. *BMJ* 296, 332-338 (1988)
22. S. C. Darby et al. : Further follow up of mortality and incidence of cancer in men from the United Kingdom who participated in the United Kingdom's atmospheric nuclear weapon tests and experimental programmes. *BMJ* 307, 1530-1535 (1993)
23. C. R. Muirhead et al. : Follow up of mortality and incidence of cancer 1952-98 in men from the UK who participated in the UK's atmospheric nuclear weapon tests and experimental programmes. *Occup Environ Med* 60, 165-172 (2003)
24. N. Pearce et al. : Follow up of New Zealand participants in British atmospheric nuclear weapons tests in the Pacific. *BMJ* 300, 1161-1166 (1990)
25. J. L. Hatcher et al. : Diagnostic radiation and the risk of multiple myeloma (United States). *Cancer Causes Control* 12, 755-761 (2001)
26. P. D. Inskip et al. : Leukemia, lymphoma, and multiple myeloma after pelvic radiotherapy for benign disease. *Radiat Res* 135, 108-124 (1993)
27. S. C. Darby et al. : Mortality in a cohort of women given X-ray therapy for metropathia haemorrhagica. *Int J Cancer* 56, 793-801 (1994)
28. S. C. Darby et al. : Long term mortality after a single treatment course with x-rays in patients treated for ankylosing spondylitis. *Br J Cancer* 55, 179-190 (1987)
29. J. D. Boice Jr. et al. : Second cancer following radiation treatment for cervical cancer: An international collaboration among cancer registries. *JNCI* 74, 955-975 (1985)
30. M. Andersson et al. : Cancer incidence among Danish Thorotrast-exposed patients. *JNCI* 84, 1318-1325 (1992)
31. D. Forman et al. : Cancer near nuclear installations. *Nature* 329, 499-505 (1987)
32. M. Dousset : Cancer mortality around La Hague nuclear facilities. *Health Phys* 56, 875-884 (1989)
33. J. D. Boice Jr. et al. : Cancer mortality in a Texas county with prior uranium mining and milling activities, 1950-2001. *J Radiol Prot* 23, 247-262 (2003)
34. G. Lopez-Abente et al. : Leukemia, lymphomas, and myeloma mortality in the vicinity of nuclear power plants and nuclear fuel facilities in Spain. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 8, 925-934 (1999)

35. M Andersson et al. : Leukemia and other related hematological disorders among Danish patients exposed to Thorotrast. Radiat Res 134, 224-233 (1993)
36. P.Boffetta et al. : A case - control study of multiple myeloma nested in the American Cancer Society prospective study. Int J Cancer 43, 554-559 (1989)
37. S.C.Darby et al. : A parallel analysis of cancer mortality among atomic bomb survivors and patients with ankylosing spondylitis given X-ray therapy. JNCI 75, 1-21 (1985)
38. P.Vineis et al. : Italian Multicentre Case-Control Study of Hematolymphopoietic Malignancies. Med Lav 81, 506-512 (1990)
39. R.J.Black et al. : Cancer incidence in a population potentially exposed to radium-226 at dalgety Bay, Scotland. Br J Cancer 69, 140-143 (1994)

Classification of Tumours, Volume 3 (IARC WHO Classification of Tumours, No 3) 2001年 Jaffe, E.S., Harris, N.L., Stein, H., Vardiman, J.W 編集、IARC Press, Lyon CEDEX, France.) が用いられている(表3)。これは、1994年に提唱されたREAL (revised European-American classification of lymphoid neoplasms) 分類を改訂したものであり、古典的な病理組織学的所見に基づいた病型分類に加えて、近年著しく進歩を遂げた免疫学的手法、染色体検査、遺伝子解析技術等が取り入れられている。

日本では、2006年1月から、WHOより勧告された内容に基づき2003年までの情報を集積し改善を加えたICD-10 (2003年版) 準規が適用されている。  
なお、ICDの改正は、ほぼ10年間隔で行われてきているが、ICD-11の勧告は、2015年に行われる予定である。

(2) 悪性リンパ腫の罹患率等  
ア 悪性リンパ腫の日本及びアメリカの罹患率(morbidity)及び死亡率(mortality)

を下表に示す。

悪性リンパ腫の罹患率及び死亡率						
	罹患率*					
	合計	男性	女性	合計	男性	女性
悪性リンパ腫	日本 2001**			6.4	7.6	5.2
	アメリカ (13 地域) 1998~2002			1998~2002***		
悪性リンパ腫	21.8	26.3	18.2	8.6	10.8	7
ホジキンリンパ腫	2.7	3	2.4	0.5	0.6	0.4
非ホジキンリンパ腫	19.1	23.2	15.8	8.1	10.2	6.6

\*:100,000人当たり  
\*\*:国民衛生の動向 2003年  
\*\*\*: D. Rodriguez-Abreu et al.: Epidemiology of hematological malignancies. Annals of Oncology 18 Supplement 1, 13-18, 2007

下表に日本における悪性リンパ腫の年齢別の死亡率を示す。

年齢	悪性リンパ腫の年齢別死亡率 (人口10万人対)						
	男	20~24	25~29	30~34	35~39	40~44	45~49
死亡率	男	0.5	0.4	0.7	0.8	1.5	2.7
	女	0.3	0.3	0.3	0.5	0.9	1.3

厚生省指標 2006年

悪性リンパ腫、特に非ホジキンリンパ腫と放射線被ばくとの因果関係について

放射線被ばくと悪性リンパ腫との因果関係については、これまで種々の疫学調査が実施されているところである。そこで、最新の医学的知見について、文献を系統的に検索し、検索された文献を基にして悪性リンパ腫、特に非ホジキンリンパ腫と放射線被ばくとの因果関係を判断することとした。

文献は、主として米国国立衛生研究所(the National Institutes of Health (NIH))の一部門である国立医学図書館 (the National Library of Medicine (NLM))にある文献検索システム(National Center for Biotechnology Information (NCBI))を用い、キーワードとして放射線(radiation)、リンパ腫(lymphoma)、疫学(epidemiology)を用いて検索した。

放射線被ばくに伴う悪性リンパ腫に関する疫学調査は、

- ① 職業被ばくを対象にした疫学調査
- ② 広島・長崎の原爆被爆者を対象にした疫学調査
- ③ 放射線治療を受けた患者を対象にした疫学調査
- ④ 原子力施設、核実験等の周辺住民を対象にした疫学調査

上記の疫学調査の結果の概要を以下に示す。なお、悪性リンパ腫に関する文献と各文献の概要を表1に示す。

1 悪性リンパ腫 (Malignant Lymphoma) の疫学  
(1) 悪性リンパ腫の疾病分類  
異なる国や地域から、異なる時点で集計された死亡や疾患のデータに対して体系的な記録、分析、比較などをを行うために、疾病の分類に当たっては、国際疾病分類：ICD; International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) が用いられている。疾病分類(ICD)は、医学の進歩等により、時代とともに大きな変遷をしている。したがって、悪性リンパ腫の分類についても、疫学調査が実施された時期(報告書の公表された時期等)によって疾病分類が異なっているので、この点に注意する必要がある。

現在は、WHOが1990年に勧告したICD-10が用いられている。リンパ組織から発生する悪性腫瘍のICD-10分類を表2に示す。

WHOは、1990年にICD-10が勧告された後、新しい疾患概念、急速な臨床医学的知識の蓄積や、医学用語の変化、分類表の一層の明確化等に対応するために、1997年以来、ICD-10に改善を加えたものを適用することを勧告している。  
悪性リンパ腫の病型分類は、現在、WHOにより2001年に提案された新WHO分類(WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, WHO

男女ともに、年齢の増加に伴い悪性リンパ腫による死亡率は増加し、特に男女ともに50歳以降急増する(特に非ホジキンリンパ腫)。悪性リンパ腫の死亡率は、いずれの年齢層においても、女性に比べ男性が高い。

#### イ ホジキンリンパ腫

歐米諸国でのホジキンリンパ腫の罹患率は人口10万人当たり3人程度であり、日本でのホジキンリンパ腫の罹患率は、悪性リンパ腫の5%程度で、大部分が非ホジキンリンパ腫である。

ホジキンリンパ腫の年齢別の罹患率では、25～30歳及び55歳以上の2つのピークがあるとされている。

#### ウ 非ホジキンリンパ腫

1970年代から1990年代にかけて世界的に非ホジキンリンパ腫の発生率が急増してきた。過去25年間の他のがんの発生率の増加は25%以下であるのに対して、非ホジキンリンパ腫の増加は80%以上である。65歳以上の年齢層では3倍に増加した。この増加の原因として診断技術の向上やエイズ患者の増加などがあげられている。

非ホジキンリンパ腫の発生率は男性で若干高い。

非ホジキンリンパ腫の組織型では、日本人の場合B細胞性リンパ腫が、70%を占めるといわれている。HTLV-1のキャリアの多い九州地区を除くと75%がB細胞性リンパ腫である。中でも、ひまん性大B細胞リンパ腫の頻度が最も高く、非ホジキンリンパ腫の約30～45%を占めるといわれれる。

### (3) 悪性リンパ腫の発生要因について

#### ア ホジキンリンパ腫の発生要因

主なリスク要因として、家族歴と、EBV(Epstein-Barr Virus)の感染があげられる。EBVの感染者のホジキンリンパ腫のリスクは4倍以上高いとされている。わが国のホジキンリンパ腫全体におけるEBV検出率は50%であるといわれている。

#### イ 非ホジキンリンパ腫

有機溶剤、除草剤、木材粉じんなどの種々の職業因子がホジキンリンパ腫のリスクを増加させる可能性が検討されているが、現在までのところ疫学的なエビデンスは限られており、議論の余地がある。

#### イ 非ホジキンリンパ腫

非ホジキンリンパ腫の最近の急激な増加を説明することは難しいが、以下のようないくつかのリスク要因があげられている。

#### （7）免疫不全等

先天性の免疫不全及び後天性の免疫不全が関係している。

若年者のAtaxiatelangiectasiaや、Wiskott-Aldrich syndromeを持つ患者、X-linked lymphoproliferative disorderやsevere combined immunodeficiencyの患者の非ホジキンリンパ腫の発生率が高いとされている。

免疫不全を引き起こす薬剤の治療を受けた患者の非ホジキンリンパ腫のリスクも高い。

EBV感染による免疫コントロールの喪失が非ホジキンリンパ腫(特にバーキットリンパ腫、鼻NK/T細胞リンパ腫など)の発生に関連する可能性が示唆されている。

自己免疫疾患(rheumatoid arthritis, Sjogren syndrome, systemic lupus erythematosus, celiac sprue)を持つた患者の胃の非ホジキンリンパ腫の発生のリスクの増加が報告されている。

#### (4) 細菌感染

日本では、胃に原発する悪性リンパ腫(多くはMALTリンパ腫)が多く、*Helicobacter pylori*の感染による慢性炎症が原因と考えられている。

*Chlamydia psittaci*とocular adnexaのリンパ腫との関連が指摘されている。

#### (5) ウィルス感染

日本に多い成人T細胞白血病/リンパ腫の発症には、HTLV-Iウイルスの感染が関連している。HHV-6感染と原発性滲出液リンパ腫との関連性も指摘されている。

(6) 菜葉及びその他の化物質のばく露

除草剤、害虫駆除剤、肥料を職業的に扱っている作業者と非ホジキンリンパ腫の発生との関係が疫学的に明らかにされている。

また、有機溶剤を扱っている職業人のリスクの増加も指摘されている。有機塗素系殺虫剤、ポリ塩化ビニールなどが非ホジキンリンパ腫を増加させることも疫学的に検討されている。

#### (7) ダイエットや生活習慣

動物性のタンパク質や脂肪の摂取が非ホジキンリンパ腫のリスクと関連しているとされている。

アルコール摂取や喫煙に関しては一致した疫学調査結果は得られていない。

#### (8) 遺伝子異常

マントル細胞リンパ腫では、CD5, CD19, CD20が陽性で、t(11;14)(q13;q32)の染色体異常が認められ、*CYCLIN D1*遺伝子の過剰発現ががん化に関連していると考えられている。

B細胞由来の滤胞性リンパ腫では、表面マーカー上、約75%の症例でCD5陰性CD10陽性で、約90%の症例でt(14;18)(q32;q21)の染色体異常が検出される。

また、*BCL2*遺伝子の再構成、*BCL2*蛋白の過剰発現も認められ、これらががん化に関与していると考えられている。

アフリカに多く認められるバーキットリンパ腫では、約80%の症例で染色体異常t(8;14)(q24;q32)が認められ、がん遺伝子*MTC*の過剰発現ががん化に関連していると考えられている。

## 2 放射線被ばくと悪性リンパ腫、特に非ホジキンリンパ腫の誘発との関係

### (1) 職業被ばく

ア 原子力施設及び放射線施設における作業者を対象にした疫学調査  
アメリカ、イギリス、日本などで原子力施設の作業者を対象にして放射線との  
んの因果関係を明らかにするための疫学調査が継続して実施されている。さらに、  
個々の施設ごとの疫学調査では、悪性リンパ腫をはじめとしたがんの発生数が少  
なく、統計的な検出力が低いので、低線量被ばくした労働者死因調査報告  
をまとめて解説したものも報告されている。

#### (7) 米国の原子力施設等を対象にした疫学調査

① 米国の放射線科医と他科の医師放射線科医に比べて被ばく線量が低い)の  
死因に関する 1920-1969 年の 50 年間の調査報告 (Matanoski GM ら, 1975)<sup>10</sup>  
非ホジキンリンパ腫と他のリンパ腫を分けたデータが少なく、また線量に  
関しても記載がない。リンパ腫による放射線科医の死亡率は 1920-1929 年(全  
年齢)に比べると 1930-1939 年(74 歳まで)には 3.2 倍になっていた。また  
1930-1939 年と 1940-1949 年(64 歳まで)でのリンパ腫による死亡率は、  
1920-1929 年に比べて 10 倍であった。他方他科の医師では、有意差はなかっ  
た。放射線科医においては、リンパ肉腫・細網肉腫、ホジキン病、白血病・  
その類縁疾患を除くリンパ系もしくは造血組織の悪性新生物による死亡率は、  
米国人(1960 年)に比較して 1930-1939 年(74 歳まで)、1940-1949 年(64  
歳まで)とも  $p < 0.05$  で有意に高かった。非ホジキンリンパ腫としてのデータ  
はない。

② 1926 年から 1980 年の間に登録された米国の放射線技師 71,894 人(731,306  
人年、77.9% は女性)を対象とした造血器がん発生に関する疫学調査 (Line et  
MS ら, 2005)<sup>2)</sup>  
慢性リンパ性を除く白血病の RR(相対リスク、以下同じ) は、1950 年以前  
に 5 年間以上勤務した技師 (RR=6.6, 95%CI (信頼区間、以下同じ) 1.0~41.9)  
及び X 線検査のために 50 回以上患者を支持したことのある技師 (RR=2.6、  
95%CI 1.3~5.4) で有意に高い。多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫では有  
意の増加は認められない。

③ 米国ウラン鉱山の労働者のがんによる死亡率調査報告 (Archer VE  
ら, 1973)<sup>3)</sup>  
1950 年、1951 年、1953 年に 6 つのウラン鉱山で働いた 715 人の労働者の  
健康診断が行われた。1950 年から 1967 年の間に 104 人が死亡した。このうち  
白血病を除くリンパ系及び造血組織の悪性腫瘍による死亡は SMR(標準化  
死亡比、以下同じ)  $p < 0.05$  で有意に高かった。非ホジキンリンパ腫としての  
データはない。

④ 米国南カリフォルニアの原子力労働者の外部被ばく線量とがん死亡率との  
関係の報告 (Ritz B ら, 1999)<sup>4)</sup>  
対象は 4,563 人で、1950-1993 年に 875 人が死亡し 258 人が悪性腫瘍だつ

た。全体のがんによる死亡率は、対照白人に比べて低かったが、白血病によ  
る死亡率は高かった。非ホジキンリンパ腫のみの結果はないが、200 mSv を  
超える労働者では白血病を含む造血リンパ腫がんでの死亡率は有意に高か  
った ( $p=0.003$ )。非ホジキンリンパ腫としてのデータはない。

⑤ 米国の 15 か所の原子力発電所で、低線量被ばくした労働者死因調査報告  
(Howe GR ら, 2004)<sup>5)</sup>

1979 年から 1997 年までの 18 年間にわたり、15 の原子力発電所で働く労働  
者 (53,698 人) を調べた。非ホジキンリンパ腫の ERR(過剰相対リスク、以下  
同じ) は、61.3 (95% CI: -2.15, 313) であり、統計的な有意な増加は認め  
られなかった ( $p=0.076$ )。また trends test for categorical analysis の面  
側検定で  $p=0.22$  であった。慢性リンパ性白血病を除く白血病の ERR/Sv は、  
5.67 (95% CI: -2.56, 30.4) で、 $p=0.28$  で有意な増加は認められなかった。

⑥ 米国がーツマス海軍原子力艦造船所におけるがん死亡率の調査報告  
(Rinsky RA ら, 1981)<sup>6)</sup>  
1952-1977 年までに雇用され、放射線に被ばくした労働者 7,615 人(被ば  
く線量 0.00001-0.91414 Sv)、15,585 人の非放射線労働者、検出線量以下の  
1,345 人の労働者を比較した。白血病を含むすべてのリンパ造血組織由来の  
がんに差はなかった。線量—反応関係も認められなかった。

⑦ アイダホ国立工学環境研究所に 1949 年から 1991 年までに勤務経験のある  
63,561 人を対象とした死亡率ホート調査結果報告 (National Institute  
for Occupational Safety and Health, 2005)<sup>7)</sup>  
(ほとんどのがんは放射線との関係は認められなかつた)。電離放射線被ばく  
との関連性の証拠を多少示したがんの例として白血病(慢性リンパ性を除く)、  
非ホジキンリンパ腫、脳腫瘍などがあるが、統計的に有意ではなかつた。特  
定のがんによる死亡率は増加し、非ホジキンリンパ腫はコホート全体で死亡  
率の増加を示した (SMR=1.26, 95%CI: 1.05-1.50)。非ホジキンリンパ腫の  
10mSv 当たりの ERR は 0.0199 であった。

⑧ National Institute for Occupational Safety and Health, 2005 の疫学研  
究が完結した結果報告 (Schubauer-Berigan MK ら, 2005)<sup>8)</sup>  
非ホジキンリンパ腫による死亡率は、一般人口に比較し増加した (SMR =  
1.26, 95%CI : 1.05, 1.50)。死亡率は、1mSv 未満しか受けていない作業従事  
者に比較して、100mSv 以上の集積線量を有している作業従事者において高か  
った。10mSv 当たりの ERR は、非ホジキンリンパ腫に関して 0.020 (95%CI  
の上限 : 0.100)、慢性リンパ性を除く白血病の 10mSv 当たりの ERR は 0.054  
(95%CI : -0.0037, 0.34)、及び多発性骨髄腫の 10mSv 当たりの ERR は 0.064  
(95%CI : -0.02, 0.35) であった。

(1) オーストラリアの作業者を対象にした疫学調査  
オーストラリアの 694 人の職業被ばく(放射線、紫外線、通信用電波、低周  
波)における、非ホジキンリンパ腫の発生を、population-based case control

- studyにより検討した報告(Karipidis KK ら, 2007)<sup>9)</sup> 調査対象は2000年1月1日から2001年8月31日の間に初めて診断された非ホジキンリンパ腫症例は694例であった。オーストラリア国内の2つの地域から年齢、性、居住地域をマッチさせた住民694例を対照群として比較した。放射線と低周波被ばくでは、非ホジキンリンパ腫と有意な相関(OR、p for trend)が認められなかつた。紫外線とは弱い相間が観察された。
- (り) 日本の原子力施設がある自治体の住民を対象とした疫学調査
- ① 日本で原子力施設を持つ自治体20と持たない自治体80を選び住民のがん死亡率を比較検討した報告(Yoshimoto Y ら, 2004)<sup>10)</sup>
- 分析期間は1972-1997年であり、悪性リンパ腫で2,728人が死亡、原子力施設のある自治体は490人、そうでない自治体は2,238人だつた。総数、性別、死亡時の年齢による比較でも差はなかつた。全悪性リンパ腫や非ホジキンリンパ腫(原子力施設のある470人、そうでない自治体2,114人)に関してでもERRに差はなかつた。
- ② またYoshimoto Y ら, 2004の研究には、非常に多くの症例があり地理的にもマッチしていることから、その妥当性を支持する論説(Laurier D, 2004)<sup>11)</sup>がある。
- (エ) 英国の大規模な核燃料公社(BNFL)のスプリングフィールド事業所における労働者調査
- 1946年から1995年の間に、英国の核燃料公社(BNFL)のスプリングフィールド事業所で、かつて雇用された労働者のコホート調査(McGeoghegan D ら, 2000)<sup>12)</sup>で、ウラン工場における労働者ががん罹患率と死亡率を調査した。主な作業はウラン燃料組立及び六フッ化ウラン生産であった。対象者は19,454人の現在・元社員(うち13,960人は放射線労働者)である。フォローアップ期間の平均値は24.6年だつた。1995年の終わりまでは、4,832人が死亡したが、このうち3,476人が放射線労働者で、1,356人は非放射線労働者であった。全死亡のSMRは、放射線労働者及び非放射線労働者に対してそれぞれ84と98だつた。全がんについては、SMRはそれぞれ86と96だつた。ホジキン病の罹患率・死亡率と累積外部被ばく線量は有意であつた。非ホジキンリンパ腫については、罹患率とは強い相間関係があつたが( $p<0.0002$ )、死亡率についてはなかつた。
- (オ) 多国にまたがる労働者の調査
- ① 15か国の原子力施設労働者における低線量の放射線によるがんリスクを検証した調査報告(Cardis E ら, 2007)<sup>13)</sup>
- 外部被ばく線量をモニターした407,391人の原子力施設労働者、5.2百万人年を追跡した。全死亡と線量に統計的に有意差がある。全死亡(18,993人)のERRは $0.42/Sv$ 、90% CI 0.07, 0.79であった。これは主にがん死亡(5,233人の線量による増加が閑与(ERR/Sv 0.97, 90% CI 0.05~0.53)、妊娠したときにセラフィールドで雇用されていた父親の子供で $2.44(1.04\sim5.71)$ 、100mSv以上の放射線被ばくをした父親の子供で $6.42(1.57\sim26.3)$ であった。白血病の90% CI 0.49, 3.63; 1,457 死亡)。多発性骨髄腫は borderline significant ( $p=0.06$ 、ERR/Sv 6.15, 90% CI <0, 20.6; 83 死亡)であった。非ホジキンリ
- ンパ腫では有意な増加は認められなかつた(Trends test;  $p=0.26$ , ERR/Sv=0.44, RR/100mSv=1.04)。
- ② 米国、英国、カナダ3か国の原子力労働者における調査
- 米国、英国、カナダの原子力施設労働者におけるがんによる死亡率と低線量率外部被ばく線量に関するコホート調査報告(Cardis E ら, 1995)<sup>14)</sup>
- 対象は6か月以上雇用された95,673人(男 85.4%)で、2,124,526人年の追跡が行われた。15,825人が死亡し、そのうち3,976人ががんによるものであった。慢性リンパ性を除く白血病( $p=0.046$ )、多発性骨髄腫( $p=0.037$ )で有意な増加が認められた。非ホジキンリンパ腫に関して、有意な増加は認められなかつた(Trends: -0.25, 片側  $p=0.600$ )。
- イ 父親が施設労働者として被ばくした子供の調査例
- (イ) West Cumbria 地域で母親の妊娠以前に父親が職業被ばくをし、その両親から生まれた24歳以下の子供で、1968-1985年に白血病もしくは非ホジキンリンパ腫と診断された41例について、父親の被ばくと有意な相関関係があった(Wakeford R ら, 1996)<sup>15)</sup>。特に非ホジキンリンパ腫は、Seascale 地域の0-14歳で認められた。
- (ア) 英国の中核施設周辺の小児白血病と非ホジキンリンパ腫の発生率に関する総説(Kinlen LJ, 1993)<sup>16)</sup>
- 原子力施設周辺の子供の白血病と非ホジキンリンパ腫が、母親の妊娠以前に父親が放射線被ばくをしたこと(paternal preconceptional irradiation (PPI))と関係あるとする仮説を否定した。人工的な因子が関与している。
- (ウ) 英国セラフィールドの小児の白血病と非ホジキンリンパ腫に関するケースコントロール調査報告(Gardner MJ ら, 1990)<sup>17)</sup>
- 1950-1985年に診断された25歳以下の白血病52例、非ホジキンリンパ腫22例、ホジキン病23例と、性別と年齢がほぼ一致したコントロール対照群1,001例との比較調査で、分析方法の適切さを調べた。調査項目、妊娠中の母親の放射線診断や感染症の有無、生まれたときの施設からの地理的分布、施設から放出された放射性核種による被ばくを助長する趣向や海産物の摂取、親の職業や職業被ばく歴などはすべて適切であった。
- (エ) 上記(ウ)の論文の調査報告(Gardner MJ ら, 1990)<sup>18)</sup>
- 白血病と非ホジキンリンパ腫に関するRRは、セラフィールドの近郊で生まれた子供、そして父親が施設で雇われていた、特に妊娠以前に高い被ばく率がある父親の子供で高かった。対照群に対する相対危険度は、セラフィールドから5 km以上離れたところで生まれた子供で $0.17(95\%CI 0.05\sim0.53)$ 、妊娠したときにセラフィールドで雇用されていた父親の子供で $2.44(1.04\sim5.71)$ 、100mSv以上の放射線被ばくをした父親の子供で $6.42(1.57\sim26.3)$ であった。白血病の高い発生率、特に非ホジキンリンパ腫のセラフィールドの近くの子供のリスク

は、妊娠の前にプラントで職業上放射線に全身被ばくした父の外部線量に関係している、としている。

(オ) イギリスのWest BerkshireとNorth Hampshireで親が原子力施設で働く労働者の子供の白血病と非ホジキンリンパ腫に関するケースコントロール調査報告 (Roman E ら, 1993)<sup>19)</sup>

1972-1989年で、父親が原子力施設で働き、放射線被ばくをした労働者の子供では、5歳までに白血病を発症する可能性がある。

(カ) 英国 Dounreay 原子力施設の周囲の小児期白血病及び非ホジキンリンパ腫について、父親が原子力施設で働いていることとの関連を検討したケースコントロール調査報告 (Urquhart J D ら, 1991)<sup>20)</sup>

1970-1986年に診断された15歳未満の小児白血病及び非ホジキンリンパ腫の14例と、性別や年齢などが一致した55の対照を比較した。検討した因子は、出生前の腹部のX線検査、服用了薬及び妊娠中のウイルス感染、父親の職業、放射線被ばく線量、非電離放射線被ばく歴などであった。相対リスクは、出生前のレントゲン写真、親の社会階級、妊娠以前の被ばく線量等とは関連がなかった。父の職業あるいは外部被ばくは、白血病及び非ホジキンリンパ腫の発生率について説明ができなかつた。白血病及び非ホジキンリンパ腫の発生は、さまざまな要因が組み合わさって生じた可能性が示唆された。

## (2) 原爆被ばく

原爆被爆者の疫学調査結果によると、原爆放射線被ばくとホジキン病との間には有意な関係が認められない。

非ホジキンリンパ腫と放射線被ばくとの関係に関する疫学調査の結果は一致していない。

初期の疫学調査では、100rad(ラド)、1Gy以上の被爆者（長崎の被爆者はこれよりも高いとされている）では、悪性リンパ腫の増加が認められるという報告が多いが、DS86 (Dosimetry System 1986) を用いて評価された1950年～1985年を対象にしたLSS 調査（死亡率）(Shimizu Y ら, 1991)<sup>21)22)</sup>では、悪性リンパ腫の有意な増加は認められない。しかし、1950年～1987年を対象にしたLSS 調査（発生率）(Preston DL ら, 1994)<sup>23)</sup>では、男性の被爆者の非ホジキンリンパ腫の発生率の増加が認められている。

DS86 を用いたLSS の1950～1985年の結果及び1950～1987年の結果を下表にまとめて示す。

1950-1985	75,991人	死亡率	悪性リンパ腫 （110例）
			・線量との関係 p=0.81(有意な関係なし)
			・ERR : 0.95 (-, 1.40)
			・EAR : -0.02/10 <sup>4</sup> Py (-, 0.18)
			・AR : -1.75% (-, 13.6)

1950-1987	2,778,000 人年	発生率 • 0/E • 男性 • 女性	非ホジキンリンパ腫(男性: 82例、女性: 88例) • 0.01< 41/39.18 53/45.54 35/42.46
(オ)			• 線量との有意な関係は認められない (p=0.09; linear, p>0.21; quadratic)
(カ)			• 男性の過剰リスクは有意 (P=0.03) • ERR/Sv : 0.62 • EAR/10 <sup>4</sup> PYSv : 0.56 • AR/0.01 Gy : 14 %

注) linear……直線 quadratic……二次曲線

$$ERR/Sv = 1 \text{ シーベルト当たりの過剰相対リスク}$$

$$EAR/10^4PYSv = 10^4 \text{ 人年シーベルト当たりの過剰絶対リスク}$$

$$AR/0.01 Gy(\%) = 0.01 \text{ グレイ当たりの寄与リスク}$$

また、白血病については、ERR/Sv は 3.9、EAR/10<sup>4</sup>PYSv は 2.7、AR/0.01 Gy(%) は 50%であると報告されている。

## (3) 医療被ばく

医療被ばくと悪性リンパ腫との関連について検討した疫学調査としては以下のものがある。

放射線治療患者（原疾患）

- ・子宮頸部がん患者
- ・子宮内膜がん患者
- ・ホジキンリンパ腫患者
- ・強直性脊椎炎患者
- ・婦人科良性疾患者
- ・頭部白癌症患者

放射線（X線）診断

- ・頻回の透視を受けた結核患者（人工気胸術のため）
- ・一般患者
- ・出生前の放射線診断
- ・放射性物質による診断・治療
- ・トロトラスト注入患者
- ・I-131 投与患者

これらの疫学調査の中で、放射線被ばくによる非ホジキンリンパ腫の誘発の可能性を示唆している疫学調査は、①ホジキンリンパ腫に対して放射線治療が実施され

た患者、②強直性脊椎炎の治療患者、③トロトラスト注入患者、及び④子宮頸がんに対する放射線治療患者の4つの対象を追跡した結果である。

ア ホジキンリンパ腫に対して放射線治療が実施された患者(Lin HM ら, 2005)<sup>24)</sup> ホジキンリンパ腫にに対して放射線治療が実施された場合に、二次がんとしての非ホジキンリンパ腫のリスクが5~20倍増加することが示唆されている。しかしながら多くの症例では、放射線治療と化学療法とが併用して行われていることに留意する必要がある。

#### イ 強直性脊椎炎の治療患者(Darby SC ら, 1987)<sup>25)</sup>

X線治療が実施された強直性脊椎炎の患者(14,106人)を対象にした疫学調査の結果、ホジキンリンパ腫については、期特数3.80例に対して5例の観察数があり、0/Eは、1.32であるが統計的に有意な増加ではない。これに対してその他のリンパ腫(ICD-7 200, 202, 205)に関しては期特数7.14例に対して16人が観察されており、0/Eは、2.24で統計的に有意な増加(p<0.01)が認められている。

照射後25年以降の0/Eは、1.13に減少している。リンパ組織の線量評価は行われていないが、食道、骨の線量はそれぞれ5Gy、3Gy程度である。

ウ トロトラスト注入患者を対象にした疫学調査は、ドイツやデンマークで実施されている。ドイツの調査(2,326人)では、期特値4例に対して15例の非ホジキンリンパ腫の患者が観察されており、デンマークの調査(1,003人)では、期特値1.5例に対して4例の非ホジキンリンパ腫が観察されている。しかし、いずれの疫学調査も統計的に有意ではない。

#### エ 子宮頸がんに対する放射線治療(Boice JD Jr ら, 1985)<sup>27)</sup>

子宮頸がんの放射線治療患者のプールデータ(182,040人)の分析の結果、非ホジキンリンパ腫の期特数55例に対して、68例の症例が観察されており、放射線被ばくと非ホジキンリンパ腫との間に弱い関係があることが示唆されている。

いずれの疫学調査も、リンパ節等の線量評価は実施されていないが、トロトラスト注入患者を除き、治療のために放射線照射が行われているので、Gyオーダーの線量が照射されている。また、いずれの疫学調査も非ホジキンリンパ腫の症例数(プールデータを除く)が限られており、統計的な検出力が十分ではない。

ホジキンリンパ腫の治療後の患者に非ホジキンリンパ腫の増加がみられているが、併用された化学療法剤による免疫抑制、免疫機能の変化が増加に関係している可能性が高いことが指摘されている。強直性脊椎炎患者に対する放射線治療後の悪性リンパ腫の発生も免疫機能の抑制が増加に関係している可能性が指摘されている。

- (4) 原子力施設、核実験場周辺などの公衆被ばく  
原子力施設、核実験等の周辺住民を対象にした疫学調査

ア スペインの住民調査(López-Albente G ら, 1999)<sup>28)</sup>  
1975-1993年の間の7つの原子力発電所と5つの核燃料施設周辺の造血器腫瘍

による死亡を調査した。30 km以内の489の町と対照として50-100 kmの人口、地理的他収入など社会的な因子を考慮し477の町を選んだ。本文では非ホジキンリンパ腫の記載はないが、RR等差は認められなかつた。

イ チェルノブイリ事故後のベラルーシにおける造血器悪性腫瘍の調査(Ivanov E ら, 1996)<sup>29)</sup>  
1979-1985年と1986-1992年を比較したことろ、非ホジキンリンパ腫(189例)を含めて急性白血病、慢性骨髄性白血病、ホジキン病に、子供では有意な増加はみられなかつた。しかしながら大人では、1979-1985年(1,533例)と1986-1992年(2,444例)を比較すると後者の発症率が有意に(p<0.001)高かつた。ホジキン病以外はすべて高かつた。しかしながら CsI-137 の汚染量とは相關がなかつた。

ウ 1968-1991年の間、英国の Dounreay 原子力発電所から 25 km 以内的地域の子供(0-14 歳)と若者(15-24 歳)の白血病と非ホジキンリンパ腫の症例を、スコットランドの国民データと比較した報告(Black RJ ら, 1994)<sup>30)</sup>  
1968-1991年では、期待値が5.2例であるのに對し12例が発症し(p=0.007)、有意に高いことが示された。この12例に非ホジキンリンパ腫は2例しか含まれない。1985-1991年では4例が発症(非ホジキンリンパ腫は2例)したが、p=0.059と有意差はない。

エ 1963-1990年の英國セラフィールド施設周辺におけるがん発症率(incidence)、特に子供の急性リンパ性白血病と非ホジキンリンパ腫の調査報告(Drapier G ら, 1993)<sup>31)</sup>  
1984-1990年では、0-24歳の全がん発症率が平均より高く、特に4例のうち2例が非ホジキンリンパ腫によるものであった。1963-1983年でもリンパ性白血病と非ホジキンリンパ腫の発症率が高かつた。

オ 米国 TMI(スリーマイル島)事故(1979)以前と以後、1974年から1984年まで1,776例の骨髄検査から白血病、リンパ腫、骨髄腫の発生率を調べた報告(Berkheiher SW, 1986)<sup>32)</sup>  
近郊の病院(Polyclinic medical center, 非ホジキンリンパ腫は297例)と対照の病院(York hospital、非ホジキンリンパ腫は383例)が選ばれた。3つの疾患とも差はない。

カ イングランドランドとウェールズの原子力施設近郊の小児白血病と非ホジキンリンパ腫の分布を調べた報告(Bithell JF ら, 1994)<sup>33)</sup>  
23 km 以内の 23 施設からと、対照として 6 か所が選ばれた。また小兒は 15 歳未満で、1966-1987 年までとした。小兒白血病と非ホジキンリンパ腫とも近郊地域でのリスク(0/E)の増加を示すものはなかった。しかしながらセラフィールド(p=0.00002)と Burghfield(p=0.031)では有意であった。

キ 一方対照地域でも一か所は p=0.020 と有意であった。

キ 1959-1980年にイングランドとウェールズ原子力施設の近郊では、がんによる死亡率は増加していないかった。施設がある自治体での非ホジキンリンパ腫の

standardized relative risk は対照自治体に比べてむしろ低かった ( $p=0.034$ )

(Forman D ら, 1987)<sup>33)</sup>。

ク チェルノブイリ事故後の、ヨーロッパの小児白血病とリンパ腫の発生率を調べた報告(Parkin DM ら, 1992)<sup>35)</sup>

0-14 歳の小児の白血病の発生率が、1980-1988 の間、ヨーロッパ 20か国で検討された。

1987-1988 年(事故後 8-32 カ月)の白血病のリスク(0/E)を、30 の地域で受けた放射線の平均的な線量と比べた。発生率は被ばくとは関係なかった。

## II 疫学調査の結論

疫学調査結果をまとめると、非ホジキンリンパ腫と放射線被ばくとの関連は、以下のようになる。

1 放射線被ばくと非ホジキンリンパ腫との関連を示唆した論文としては、以下の一

原爆被曝者を対象にした疫学調査(LSS (Life Span Study))

放射線診療を受けた患者を対象にした疫学調査

放射線作業者を対象にした疫学調査

などがある。一方、原爆被ばく、医療被ばく、職業被ばくにに関する疫学調査結果においても放電線被ばくと非ホジキンリンパ腫の発生との有意な関連はないとする論文も存在し(Cardis E ら, 2007)<sup>33)</sup>、Cardis E ら, 1995<sup>41)</sup> (ほか)、疫学調査の結果は一致していない。

非ホジキンリンパ腫と放射線の関連を示唆した論文でも、放射線被ばくによる白血病のリスクに比べると非ホジキンリンパ腫のリスクは小さいとされている。

2 非ホジキンリンパ腫と放射線被ばくとの線量反応関係を明らかにした疫学調査は存在しない。

3 放射線治療患者の場合のように高線量の被ばくの場合で非ホジキンリンパ腫の誘発を示唆している論文も、放射線照射の対象になつた原疾患や放射線治療と併用して行われた化学療法等に伴う免疫系の機能抑制が非ホジキンリンパ腫の発生に関連している可能性があることを示唆している。

疫学調査の結果から、1 Gy 以下の放射線被ばくと、非ホジキンリンパ腫の発生との関係を肯定することも、否定することも難しい。しかし、仮に、両者の間に関係があるとしても、放射線被ばくとの関係が明らかであるとされている白血病(慢性リンパ性白血病を除く)に比べると、両者の関係性が弱いことは疫学調査の結果からは明らかである。

## III 慢性リンパ腫、特に非ホジキンリンパ腫と放射線被ばくとの因果関係

疫学調査の検討からは、上記のとおり結論づけられるものであるが、労災認定における因果関係の判断に当たっては、以下のとおりとすることが妥当である。

1 慢性リンパ腫、特に非ホジキンリンパ腫は、一般的にリンパ性白血病の類縁の疾患として取り扱われており、両者は類縁疾患とみなすことができる。このことを踏まえ

ると、慢性リンパ腫、特に非ホジキンリンパ腫については、認定基準(昭和 51 年 11 月 8 日付け基発第 810 号「電離放射線に係る疾病の業務上の認定基準について」)において白血病の認定の基準として定められている放射線被ばく線量を参考として、判断を行うことが適当と考えられる。

2 統計的有意性を認めている原爆被曝者を対象にした疫学調査(LSS)では、非ホジキンリンパ腫に関して直線性の線量反応関係を仮定した上で、全白血病と非ホジキンリ

ンパ腫の放射線のリスクは下表のとおりであるとされている。

	ERR/Sv	EAR/10 <sup>4</sup> PYSv	AR/0.01 Gy(%)
全白血病	3.9	2.7	50
非ホジキンリンパ腫	0.31(0.62)	0.22(0.56)	7.6(14)

(注) 1 ( ) は、男性のみの値である。

2 全白血病に関しては、被ばく時年齢や到達年齢がリスクに大きな影響を与えるが、時間平均値として表す。

3 資料出所 : Radiation Research 137, S68-S97, 1994

このリスク比率によると、①非ホジキンリンパ腫とリンパ性白血病は類縁疾患といふことができるが、放射線によるリスクは全白血病とは異なることが認められること、②非ホジキンリンパ腫では男性における過剰リスクについてのみ有意差が認められており、そのリスクは全白血病のリスクの 1/5 ~ 1/6 程度であることから、非ホジキンリンパ腫のリスクは、全白血病のおおむね 1/5 に相当するものと判断することが適当である。

なお、一定の因果関係を認めることができるとされるのは、非ホジキンリンパ腫であるので、悪性リンパ腫の労災認定に当たっては、病理診断等を総合的に、慎重に考慮した上で、判断する必要があることを付言する。

表 1 悪性リンパ腫に関する疫学調査の概要

報告者	報告年	原疾患	対象	調査方法	対象者数等	結果
<b>職業因子</b>						
Matanoski GM ♂	1975	アメリカ	コホート (1920-1929年, 1930-1939年, 1940-1949年)	アメリカ (アイダホ)	コホート (1949-1991年)	SMR: 1.36, 95%CI: 1.05-1.50, SRR: 1.00mSv を超えると高い (データを示していない)。
Linet MS ♂	2005	アメリカ	コホート (1920-1980年)	アメリカ (アイダホ)	コホート (1949-1991年)	非ホジキンリンパ腫に罹る死亡率は、一般人人口に比較し高い (SMR = 2.26, 95%CI : 1.05-1.50)。死亡率は、1mSv 未満の作業従事者に比較して、100mSv 以上の集積線量を有している作業従事者において上昇。10mSv 当たりの過剰の割合 (リスク) は、非ホジキンリンパ腫に関しては 0.029 (95%CI の上限 : 0.100)。
Archer VE ♂	1973	アメリカ	ケースコントロール (1950-1967年)	オーストラリア	ケースコントロール (2004年)	オーストラリア職業人、生涯被ばく線量 (0-0.08, 0.08-0.2, 0.2-0.5mSv) 有意差なし。
Ritz B ♂	1999	アメリカ (南カリフ オルニア)	コホート (1950-1993年)	日本	ケースコントロール (1972-1997年)	原子力施設地員治癒の住民の白血病と悪性リンパ腫、悪性リ ンバ腫の ERR に有意差なし。
Howe GR ♂	2004	アメリカ	コホート (1979-1997年)	日本	なし	Yoshimoto Y らの論文の支え。論説。
Rinsky RA ♂	1981	アメリカ	コホート (1952-1977年)	イギリス (スコット ランド)	3,476 人 (1946-1995年)	英國ケラン工場労働者。非ホジキンリンパ腫では罹患率には有意差あり ( $p < 0.0002$ )、死亡率には有意差がない。

報告者	報告年	原疾患	対象	調査方法	対象者数等	結果
Gardner MJ ♂	1990	原疾患	白血病52人、 非ホジキンリンパ腫22人、 ホジキン病23人 (1950-1985年)	イギリス (セラフィールド)	ケースコントロール	父親の放射線被ばくと白血病及び非ホジキンリンパ腫発生との関係あり。父親の被ばくが、100mSv以上。
Roman E ♂	1993	原疾患	白血病14人 + 非ホジキンリンパ腫55人 (1972-1989年)	イギリス	ケースコントロール	施設周辺の子供0-4歳。父親の被ばくと関係。有意差あり。
Urbahlart JD ♂	1991	原疾患	白血病14人 + 非ホジキンリンパ腫対象55人 (1972-1989年)	イギリス	ケースコントロール	施設周辺の子供0-4歳の白血病と非ホジキンリンパ腫。父親の被ばくと関係。有意差あり。
Shimizu Y ♂	1991	日本 (本島・長崎)	120,321人 (1950-1985年)			悪性リンパ腫に関しては有意な増加は認められない。 悪性リンパ腫のERR : 0.35 (-, 1.40)、ER : -0.02 (-, 0, 18)
Preston BL ♂	1994	日本 (本島・長崎)	2,778,000人年 0.56/100PSV (1950-1987年)			170人の非ホジキンリンパ腫を分析。男性に関しては有意な増加女性に関しては有意な増加は認められない。

報告者	報告年	原疾患	対象	調査方法	対象者数等	結果
Cardis E ♂	2007	15か国	コホート	248人	米国、英国、カナダの原子力施設労働者にがんによる死亡率と低線量率外部被ばく線量との関係。対象は95,673名(男85.4%)、6か月以上雇用された者 2,124,526人、15,825人が死亡し、そのうち 3,976人ががんによるもの。非ホジキンリンパ腫に関して、有意差なし。(Trends: <0.25, I-squared P: 0.600)。	
Cardis E ♂	1995	3か国 (アメリカ、イギリス、カナダ)	コホート	95,673人	米国、英国、カナダの原子力施設労働者にがんによる死亡率と低線量率外部被ばく線量との関係。対象は95,673名(男85.4%)、6か月以上雇用された者 2,124,526人、15,825人が死亡し、そのうち 3,976人ががんによるもの。非ホジキンリンパ腫に関して、有意差なし。(Trends: <0.25, I-squared P: 0.600)。	
Wakeford R ♂	1996	イギリス	ケースコントロール	(1968-1985年)	米国の父親が職業で被ばくした子供。有意差あり。	
Kinlen LJ	1993	イギリス	ケースコントロール	(1971-1991年)	英國。セラフィールドとDowneareyで父親の被ばくにより、頻度が高いという説に賛同。	
Gardner MJ ♂	1990	イギリス	ケースコントロール	白血病52人、 非ホジキンリンパ腫22人、 ホジキン病23人 (1950-1985年)	白血病52人、 非ホジキンリンパ腫22人、 ホジキン病23人 (1950-1985年)	父親の放射線被ばくと白血病及び非ホジキンリンパ腫発生との関係あり。父親の被ばくが、100mSv以上。

報告者	報告年	原疾患	対象	調査方法	対象者数等	結果	
						報告者	報告年
Black RL ら	1991	ホジキン病 非ホジキン病	放射線治療 コホート 文獻レビュー	イギリス ケースコントロール	1988-1991年, 1968-1984年	英國住民。白血病と非ホジキン病の相関。施設から25km以内の内の一歳児で、1968-1991年では有意に多いが、1968-1984年では差がない。	英國住民。白血病と非ホジキン病の相関。施設から25km以内の内の一歳児で、1968-1991年では有意に多いが、1968-1984年では差がない。
Draper GJ ら	1993	強直性脊椎炎	放射線治療 コホート	イギリス ケースコントロール	1963-1983年, 1984-1990年	アメリカ人。ホジキン病と非ホジキン病の相関。セラフィードで、期待より多い。有意差あり。	アメリカ人。ホジキン病と非ホジキン病の相関。セラフィードで、期待より多い。有意差あり。
Berkhiser SW	1986		放射線治療 コホート	アメリカ 総説	1,776人 (1974-1984年)	TMI（スリーマイル島）事故後白血病、リンパ腫、骨髄腫増加なし。	TMI（スリーマイル島）事故後白血病、リンパ腫、骨髄腫増加なし。
Bitbol JF ら	1994		放射線診断 コホート (トロト拉斯ト)	イギリス ケースコントロール	1966-1987年	イングランドとウェールズの原子力施設周辺の子供。白血病と非ホジキン病の相関。Seafield (p=0.00002) と Brightfield (p=0.03) の有意差あり。	イングランドとウェールズの原子力施設周辺の子供。白血病と非ホジキン病の相関。Seafield (p=0.00002) と Brightfield (p=0.03) の有意差あり。
Forman D ら	1987	子宮頸がん	放射線治療 グループ・スタディ	イギリス ヨーロッパ 34か国 (30地域)	1959-1980年	イングランドとウェールズでがん死率は年々差なし。	イングランドとウェールズでがん死率は年々差なし。
Parkin DM ら	1992			ヨーロッパ descriptive study	1987-1998年	0-14歳のヨーロッパの子供の白血病とリンパ腫を、チャルノブイル事故前(1980-1985年)と後(1987-1988年)で比較。総量と関係なし。	0-14歳のヨーロッパの子供の白血病とリンパ腫を、チャルノブイル事故前(1980-1985年)と後(1987-1988年)で比較。総量と関係なし。
<b>医療被ばく</b>							
Orezzibentie G	1999		スペイン	ケースコントロール	(1975-1993年)	スベインの原子力施設周辺住民。有意差なし。	CL : 信頼範囲 ERR : 過剰相対リスク SMR : 標準化死亡比
vanov E ら	1996			ペラルーシ	ケースコントロール (1974-1985年, 1986-1992年)	ペラルーシで非ホジキン病は、1980-1992年に有意に高い (p<0.001)。(S137のレポートによる)。差がなく、化学物質による汚染と放射線の相乗効果している。	RR : 相対リスク EP : 過剰リスク トルトラスト ドクターズの会が開発した血管造影剤の商品名、二酸化トリウムのコロイド製剤。

表2 ICDOによるリンパ組織の悪性新生物の分類（国際疾病分類第10回修正）

表3 悪性リンパ腫の新WHO分類(2001)\*

C81 ホジキン病	
C81.0 リンパ球優勢型	
C81.1 結節硬化型	
C81.2 混合細胞型	
C81.3 リンパ球減少型	
C81.7 その他のホジキン病、詳細不明	
C81.9 ホジキン病、詳細不明	
C82 濾泡性（結節性）非ホジキンリンパ腫	(1) B細胞腫瘍
C82.0 中細胞型、濾泡性	1) 前駆B細胞腫瘍 前駆Bリシンバ芽球白血病/リンパ球リンパ腫
C82.1 中細胞及び大細胞混合型、濾泡性	慢性リンパ性白血病/ホジキン病
C82.2 大細胞型、濾泡性	B細胞前リシンバ球白血病
C82.7 濾泡性非ホジキンリンパ腫のその他の型	リンパ形質細胞リンパ腫
C82.9 濾泡性非ホジキンリンパ腫、詳細不明	脾辺縁帯B細胞リンパ腫 ヘヤリー細胞白血病
C83 びまん性非ホジキンリンパ腫	形質細胞腫瘍
C83.0 小細胞型（びまん性）	骨孤立性形質細胞腫
C83.1 小切れ込み移細胞型（びまん性）	骨外性形質細胞腫
C83.2 小細胞及び大細胞混合型（びまん性）	MALT関連節外性辺縁帯B細胞性リンパ腫
C83.3 大細胞型（びまん性）	筋性辺縁帯B細胞リンパ腫
C83.4 免疫芽球型（びまん性）	漿胞性リンパ腫
C83.5 リンパ芽球型（びまん性）	マントル細胞リンパ腫
C83.6 未分化型（びまん性）	びまん性大B細胞リンパ腫
C83.7 バーキット腫瘍	綿隔（胸腺）大B細胞リンパ腫
C83.8 びまん性非ホジキンリンパ腫のその他の型	血管内大B細胞リンパ腫
C83.9 びまん性非ホジキンリンパ腫、詳細不明	原発性滲出液リンパ腫 ペーキッシュトリンパ腫/白血病
C84 末梢性及び皮膚T細胞リンパ腫	(2) T細胞およびNK細胞腫瘍
C84.0 腹状息肉症	1) 前駆T細胞腫瘍
C84.1 セザリース病	前駆Tリシンバ芽球白血病/リンパ腫
C84.2 Tシーナンリンパ腫	芽球NK細胞リンパ腫
C84.3 リンパ類上皮性リンパ腫	2) 成熟T細胞およびNK細胞腫瘍
C84.4 未梢性T細胞リンパ腫	T細胞前リシンバ球白血病
C84.5 その他及び詳細不明のT細胞リンパ腫	T細胞大顆粒リンパ球白血病 攻撃性NK細胞白血病
C85 非ホジキンリンパ腫のその他及び詳細不明の型	成人T細胞白血病/リンパ腫
C85.0 リンパ肉腫	
C85.1 B細胞リンパ腫、詳細不明	
C85.7 非ホジキンリンパ腫のその他の明示された型	
C85.9 非ホジキンリンパ腫、型不明	
C96 リンパ組織、造血組織及び関連組織のその他及び詳細不明の悪性新生物	
C96.0 レッテラー・ジー病	
C96.1 悪性組織球症	
C96.2 悪性肥満細胞腫	
C96.3 真性組織球性リンパ腫	
C96.7 リンパ組織、造血組織及び関連組織の悪性新生物、詳細不明	
C96.9 リンパ組織、造血組織及び関連組織の悪性新生物、詳細不明	

筋外性 NK/T 細胞リンパ腫/鼻型

腸症型 T 細胞リンパ腫

肝脾 T 細胞リンパ腫

皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫

菌状息肉腫  
セザリ一症候群

原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫  
未梢 T 細胞リンパ腫、非特異  
血管免疫球蛋白細胞リンパ腫  
未分化大細胞リンパ腫

(3) ホジキンリンパ腫

結節性リンパ球優勢ホジキンリンパ腫

古典型ホジキンリンパ腫

結節硬化型ホジキンリンパ腫

リンパ球豊富古典型ホジキンリンパ腫

混合細胞型ホジキンリンパ腫

リンパ球減少型ホジキンリンパ腫

悪性リンパ腫に関する疫学調査の文献一覧

1. Matanoski GM et al. : The current mortality rates of radiologists and other physician specialists: specific causes of death. Am J Epidemiol 101, 199-210 (1975)
2. Linet MS et al. : Incidence of hematopoietic malignancies in US radiologic technologists. Occup Environ Med 62, 861-867 (2005)
3. Archer VE et al. : Cancer mortality among uranium mill workers. J Occup Med 15, 11-14 (1973)
4. Rits B et al. : Effects of Exposure to External Ionizing Radiation on Cancer Mortality in Nuclear Workers Monitored for Radiation at Rockdyne/Atomics International. American Journal of Industrial Medicine, 21-31 (1999)
5. Howe GR et al. : Analysis of the Mortality Experience amongst U.S Nuclear Power Industry Workers after Chronic Low-Dose Exposure to Ionizing Radiation. Rad. Res 162, 515-526 (2004)
6. Rinsky RA et al. : Cancer mortality at a Naval Nuclear Shipyard. Lancet, 231-235 (1981)
7. National Institute for Occupational Safety and Health : An Epidemiologic Study of Mortality and Radiation-Related Risk of Cancer Among Workers at the Idaho National Engineering and Environmental Laboratory, a U.S. Department of Energy Facility. Occupational Energy Research Program Final Report, (2005)
8. Schubauer-Berigan MK et al. : Non-Hodgkin lymphoma and hematopoietic cancer mortality among Idaho National Engineering and Environmental Laboratory workers. Health Physics 89, S77-S78 (2005)

\*WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, WHO Classification of Tumours, Volume 3 (IARC WHO Classification of Tumours, No 3) 2001 年 Jaffe, E. S., Harris, N. L., Stein, H., Vardiman, J. W 编集, IARC Press, Lyon CEDEX , France.  
(疾患名の邦訳の一部は大島孝一:悪性リンパ腫の基礎 1. 分類. 日内会誌 97:1515-1523, 2008 によつた。)

9. Karipidis KK et al. : Occupational exposure to ionizing and non-ionizing radiation and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Int Arch Occup Environ Health* 80, 663–670 (2007)
10. Yoshimoto Y et al. : Research on potential radiation risks in areas with nuclear power plants in Japan : leukaemia and malignant lymphoma mortality between 1972 and 1997 in 100 selected municipalities. *J Radiol Prot* 24, 343–368 (2004)
11. Laurier D : Risk of leukaemia and malignant lymphoma in the vicinity of nuclear installations: the Japanese position. *J Radiol Prot* 24, 341–342 (2004)
12. McGeoghegan D et al. : The mortality and cancer morbidity experience of workers at Springfields uranium production facility , 1946–95. *J Radiol Prot* 20, 111–137 (2000)
13. Cardis E et al. : The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risk among Radiation Workers in the Nuclear Industry : Estimates of Radiation –Related Cancer Risk. *Radiation Res* 167, 396–416 (2007)
14. Cardis E et al. : Effects of Low Doses and Low Dose Rates of External Ionizing Radiation : Cancer Mortality among Nuclear Industry Workers in Three Countries. *Radiation Res* 142, 117–132 (1995)
15. Wakeford R et al. : Leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in young persons resident in small areas of West Cumbria in relation to paternal preconceptional irradiation. *Br J Cancer* 73, 672–679 (1996)
16. Kinlen LJ : Childhood leukaemia and non-Hodgkins Lymphoma in young people living close to nuclear reprocessing sites. *Biomed Pharmacother* 47, 429–434 (1993)
17. Gardner MJ et al. : Methods and basic data of case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria. *BMJ* 300, 423–429 (1990)
18. Gardner MJ et al. : Results of case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria. *BMJ* 300, 423–429 (1990)
19. Roman E et al. : Case-control study of leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma among children aged 0–4 years living in west Berkshire and north Hampshire health districts. *BMJ* 306, 615–621 (1993)
20. Urquhart JD et al. : Case-control study of leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in children in Caithness near the Dounreay nuclear installation. *BMJ* 302, 687–692 (1991)
21. Shimizu Y et al. : Risk of cancer among atomic bomb survivors. *J Radiat Res* 32 (Suppl 2), 54–63 (1991)
22. Shimizu Y et al. : Mortality among atomic bomb survivors. *J Radiat Res* 32 (Suppl 1), 212–230 (1991)
23. Preston DL et al. : Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950–1987. *Radiat Res* 137, S68–S97 (1994)
24. Lin HM et al. : Second malignancy after treatment of pediatric Hodgkin disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 27, 28–36 (2005)
25. Darby SC et al. : Long Term Mortality after a Single Treatment Course with X-rays in patients Treated for Ankylosing Spondylitis. *B. J. Cancer* 55, 179–190 (1987)
26. Visfeldt J et al. : Pathoanatomical aspects of malignant haematological disorders among Danish patients exposed to thorium dioxide. *APMIS* 103, 29–36 (1995)

27. Boice JD Jr et al. : Second cancers following radiation treatment for cervical cancer. An international collaboration among cancer registries. *J Natl Cancer Inst* 74, 955-975 (1985)
28. López-Abente G et al. : Leukemia, lymphomas, and myeloma mortality in the vicinity of nuclear power plants and nuclear fuel facilities in Spain. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 8, 925-934 (1999)
29. Ivanov E et al. : Hematological malignancies in the Republic of Belarus after the Chernobyl accident. *Bull Soc Sci Med*, 41-45 (1996)
30. Black RJ et al. : Leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma: incidence in children and young adults resident in the Dounreay area of Caithness, Scotland in 1968-91. *J Epidemiol Community Health* 48, 232-236 (1994)
31. Draper GJ et al. : Cancer in Cumbria and in the vicinity of the Sellafield nuclear installation, 1963-90. *BMJ* 306, 89-94 (1993)
32. Berkheiser SW : Review of leukaemia, lymphoma, and myeloma before and after the TMI accident. *Pennsylvania Med*, 50-52 (1986)
33. Bithell JF et al. : Distribution of childhood leukemias and non-Hodgkin's lymphomas near nuclear installations in England and Wales. *BMJ* 309, 501-505 (1994)
34. Forman D et al : Cancer near nuclear installations. *Nature* 329, 499-505 (1987)
35. Parkin DM et al : Childhood leukaemia following the Chernobyl accident: the European Childhood Leukaemia-Lymphoma Incidence Study (ECLIS). *Eur J Cancer* 29A, 87-95 (1993)

基労発0928第1号  
平成24年9月28日

各都道府県労働局長 殿

厚生労働省労働基準局労災補償部長  
( 公 印 省 略 )

「胃がん、食道がん及び結腸がんと放射線被ばくに関する医学的知見について」と  
これに基づいた労災補償の考え方について

標記について、静岡労働局長及び愛媛労働局長からりん伺があり先般回答したところであるが、当該事案の検討に当たり、疫学調査報告を分析・検討した結果、現時点の医学的知見が別添1、別添2及び別添3のとおり取りまとめられた。

今後、放射線業務従事者から標記疾病に係る労災請求があった場合、当面、これらの医学的知見に基づいた下記の考え方により、業務上外の検討を行うこととするのでご了知願いたい。

なお、標記疾病について、昭和51年11月8日付け基発第810号に基づき本省にりん伺することとする取扱いに変更はないので申し添える。

### 記

電離放射線業務に従事した労働者に発症した胃がん、食道がん及び結腸がんの業務上外については、当面、個別事案ごとに以下の3項目を総合的に検討する。

#### (1) 被ばく線量

胃がん・食道がん・結腸がんは、被ばく線量が100ミリシーベルト(mSv)以上から放射線被ばくとがん発症との関連がうかがわれ、被ばく線量の増加とともに、がん発症との関連が強まること。

#### (2) 潜伏期間

放射線被ばくからがん発症までの期間が、少なくとも5年以上であること。

#### (3) リスクファクター

放射線被ばく以外の要因についても考慮する必要があること。

「電離放射線障害の業務上外に関する検討会」報告書

「電離放射線障害の業務上外に関する検討会」 参集者名簿

○：座長

氏名	所属・役職・専門
明石 真言 あかし まこと	独立行政法人放射線医学総合研究所 理事 放射線被ばく医療と生化学、血液学
草間 朋子 くさみ ともこ	東京医療保健大学 副学長 放射線防護学
祖父江 友幸 そぶえ ともゆき	大阪大学大学院医学系研究科 社会環境医学講座環境医学 教授 がん疫学
伴 信彦 ともひこ	東京医療保健大学 東が丘看護学部 教授 放射線影響・放射線防護
別所 正美 べっしょく まさみ	埼玉医科大学 学長 血液内科学
米原 義晴 べいはら よしひら	独立行政法人放射線医学総合研究所 理事長 放射線医学

○

平成24年9月

(五十音順)

## 胃がんと放射線被ばくに関する医学的知見について

### 第1 胃がんに関する文献レビュー結果

放射線被ばくによる胃がんについては、これまで種々の疫学調査が実施されておりから、「電離放射線障害の業務上外に関する検討会」は、医学文献のレビューを行った。

文献は、米国立医学図書館(the National Library of Medicine : NLM)が運営する文献検索システム PubMed を用い、キーワードとして放射線被ばく (radiation exposure)、胃がん (gastric cancer, cancer of the stomach, stomach cancer, gastric carcinoma)、疫学 (epidemiology) を用いて、平成 23 年 7 月時点で検索、抽出された 20 編及び平成 24 年 3 月に追加した 1 編の計 21 編をレビューした。

#### 放射線被ばくと胃がんに関する疫学調査

- ① 原爆被爆者を対象とした疫学調査
- ② 原子力施設等の放射線作業者を対象とした疫学調査
- ③ 放射線診療を受けた患者を対象とした疫学調査
- ④ 高バックグラウンド地域の住民等を対象とした疫学調査

上記の文献のうち、主な結果の概要を以下に示す。なお、今回レビューした胃がんに関する文献一覧を別添 1 に、各文献の概要を別添 2 に示す。

### 原爆被爆者を対象とした疫学調査

#### 文献 No.1 寿命調査 (Life Span Study:LSS) の最新の報告 (K.Ozasa ら、2012)

対象者は 86,611 人について 1950 年から 2003 年まで追跡した結果、胃がんの 1Gy 当たりの過剰相対リスク (ERR/Gy) は 0.28/Gy (95%CI: 0.14–0.42)、過剰絶対リスク (EAR) は 4.1/10<sup>4</sup>/人年 (95%CI: 2.1–6.7) であった。

なお、胃がんについて被ばく線量で区分したリスクの解析は行われていない。

### 原爆被爆者を対象とした疫学調査

#### 文献 No.2 寿命調査 (LSS:Life span study) 対象集団のうち 105,427 人を 1958 年から 1998 年まで追跡した解析 (D.L.Preston ら、2007)

LSS 集団を対象とした解析であり、30 歳で被ばくした者の 70 歳における胃がん発生の ERR は 0.34 Gy (90%CI: 0.22–0.47) で、EAR は 9.5/10,000 人年 Gy (90%CI: 6.1–14) であった。

ベースラインに顕著なコホート効果が見られ、ERR で見た場合、被ばく時年齢の影響はほとんどなかった。また、ERR に関して 0–2 Gy (DS02) の範囲で直線的な線量反応関係 ( $p < 0.001$ ) が認められた。

なお、被ばく線量で区分したリスクの解析は行われていない。

### 文献 No.3 LSS 対象集団のうち、0–20mSv (DS86) の者の 1950 年から 1990 年までの追跡データを解析した調査 (G.Dropkin、2007)

胃がんについては、非線形な二相性モデルがフィットし、ERR/10mSv は 0.46 (95%CI: 0.11–0.94) であった。

二相性モデルをフィットさせた場合、0–20mSv の範囲でも ERR は 0 より有意に大きくなり、二相性モデルによる最小潜伏期間の最良推定値は 11.89 年であった。

### 文献 No.4 広島大学原爆放射線科学研究所の対象集団 35,123 人を 1968 年から 1989 年まで追跡した疫学調査 (M.Matsuura ら、1997)

線量区分ごとのリスクを解析しており、被ばく線量が 2.0–2.99 Gy 群で胃がん死亡の相対リスク (RR) が 1 より有意に大きかった。

なお、観察期間内で RR に時間的変化は認められない。

### 文献 No.6 LSS 対象集団のうち長崎腫瘍登録の 17,936 人を 1959 年から 1978 年まで追跡した疫学調査 (T.Wakabayashi ら、1983)

線量区分ごとのリスクを解析しており、被ばく線量が 100rad 以上の群で、胃がん発生の RR が 1.45 (90%CI: 1.11–1.89) で有意な上昇がみられた。剖検なし外科的に確認された症例に限定した場合、RR は 1.30 (90%CI: 0.93–1.80) となり、統計的に有意でなくなった。

1975 年から 1978 年の期間に胃がん発生率が顕著に増加していた。

### 文献 No.7 LSS 対象集団のうち 79,586 人を 1950 年から 1977 年まで追跡した疫学調査 (H.Matsuura ら、1984)

線量区分ごとのリスクを解析しており、被ばく線量が 200rad 以上の群で胃がん発生の RR が 1.6 ( $p < 0.001$ ) であった。リスクの上昇は、被ばく時年齢 30 歳未満で顕著に認められた。

胃がんの平均潜伏期間は 20 年前後であった。

### 文献 No.8 LSS 対象集団のうち 1961 年から 1974 年までの間に剖検された 4,694 例を対象とした疫学調査 (T.Yamamoto ら、1978)

全剖検例に占める胃がんの割合は、高線量群ほど高い傾向がみられた。また、高線量群では浸潤・転移度が高い傾向が認められた。

長崎の被爆者において、全剖検例に占める胃がんの割合が被ばく線量 200rad 以上で有意に増加していた ( $p < 0.05$ )。tubular medullary type に関して、

浸潤・転移度の高いものの割合が被ばく線量 100rad 以上で有意に増加した。

文献 No. 9 LSS 対象団のうち 79,560 人を 1950 年から 1973 年まで追跡した疫学調査 (K. Nakamuraら、1977)

広島の被爆者において、200rad 以上で胃がんの標準化死亡比 (SMR) が統計的に有意に増加していたが、長崎では一貫した傾向は認められなかつた。広島の被爆者において、被ばく線量が 100–199rad の群で被ばく 10 年後、200rad 以上の群で被ばく 15 年後から胃がんの死亡率が増加する傾向が認められた。

## 2 放射線作業者を対象とした疫学調査

文献 No. 12 原子力発電所作業者の疫学研究に関する文献 11 編のメタアリシ

ス (E.S. Park ら、2010)

胃がんの SMR は 0.85 (95%CI: 0.78–0.92) で、有意な増加は認められなかつた。

文献 No. 13 カナダの原子力産業、工業、医療等における放射線作業者 191,333 人を 1965 年から 1988 年まで追跡した疫学調査 (W.N. Sont ら、2001) 胃がんの標準化罹患比 (SIR) は 0.73 (90%CI: 0.61–0.86) で有意な増加は認められなかつた。

なお、対象者の 99.4% は、被ばく線量が 200mSv 未満であった。

## 3 放射線診療を受けた患者を対象とした疫学調査

文献 No. 14 子宮頸がん患者 180,240 人を対象とした疫学調査 (J.D. Boice ら、1985)

放射線治療を受けた群の胃がんの O/E は 1.0 で、胃がんと放射線被ばくとの関係は認められなかつた。潜伏期間を 1 年未満、5 年ごとに分けて RR を求めた結果、一定の傾向は認められなかつた ( $p = 0.394$ )。

文献 No. 16 人工気胸の際に X 線透視を受けた患者 1,047 例を対象とした疫学調査 (J.D. Boice ら、1981)

胃がんによる死亡が 4 例観察され、対照群 (1 例) に比べて高かつたが、症例数が少なく、RR は 2.3 (95%CI: 0.3–6.7) で統計的に有意ではなかつた。対象者は平均 102 回の透視を受けた。また、胃壁の平均線量は 7rad であった。

文献 No. 17 強直性脊椎炎で放射線治療を受けた患者 14,554 例を対象とした

疫学調査 (W.M. Court Brown ら、1965)

1935 年から 1954 年に強直性脊椎炎で放射線治療を受けた患者 14,554 人を対象に 5 年から 25 年間追跡した。

照射野に入る又は強い散乱線を受ける臓器 (heavily irradiated sites) のがん死亡は 200 例で、期待値 127.27 に対して高く、O/E は 1.6 であった。

一方、照射野外の臓器 (lightly irradiated sites) のがんは期待値 52.42 に対して 60 例であり、O/E は 1.1 であった。

heavyly irradiated sites のがんの中で、胃がんに関しては 1960 年までの追跡結果で期待値 16.03 に対して 28 例、1963 年までの追跡結果では、期待値 23.62 に対して 38 例で、 $p < 0.025$  で有意に高かつた。

## 4 高バックグラウンド地域の住民を対象とした疫学調査

文献 No. 20 中国の Yangtze 地域の住民を対象とした疫学調査 (Z. Tad ら、2000)

対象者 159,254 人を 1979 年から 1995 年まで追跡し、被ばく線量により低、中、高の 3 グループに分けて分析した結果、胃がんの RR はそれぞれ 0.99、0.96、0.76 で、いずれのグループも 1.0 以下であった。

全グループでみた場合の胃がんの RR は 0.91 (95%CI: 0.60–1.38) であった。

平均被ばく線量は 6.4mSv/ 年であった。

## 第 2 文献レビュー結果のまとめ

### 1 被ばく線量に関するまとめ

(1) 今回レビューした文献について

① 胃がんの発症あるいは死亡が統計的に有意に增加する最小被ばく線量について直接的に触れているのは、文献 No. 4、No. 6、No. 7、No. 8、No. 9 であり、そのうち最小被ばく線量が最も低かったのは、文献 No. 6 で、100rad (1Sv に相当する線量) 以上の被ばく群で、胃がんのリスクの有意な増加が認められたとしている。

なお、これらの文献においては、1Gy より低い被ばく線量における胃がんのリスクは対照群と有意な差があるとは言えないとしているが、「統計的に有意な差がない」という結果は、差があつても偶然生じるばらつきに隠れて検出できない場合もありうるもので、必ずしも「全く差がない」ことを意味していない。

- ② LSS の解析 (文献 No. 2) では、ERR に関して 0–2Gy (DS02) の範囲で直線的な線量反応関係 ( $p < 0.001$ ) が認められているが、被ばく線量で区分したリスクの解析は行われておらず、また 0–20mSv の線量域で、胃がんに関

して非線形な二相性モデルがフィットし、0~20mSv の範囲でも ERR は 0 より有意に大きくなるとの研究（文献 No. 3）もあるが、低線量に限定した解析は交絡因子の影響を受けやすく、例えば遠距離被曝者をどこまで含めるかによって、結果が不安定になることが指摘されている（ICRP Publication. 99）。

③ 上記①、②で言及した以外の疫学調査では、胃がんの発症が統計的に有意に増加する最小被ばく線量の検討は行われていない。

② 以上のことから、より小さな影響を調べるために、胃がんに限定した解析の結果に加え、統計的検出力の高い全国形がんにに関する解析に着目して、リスクが有意に増加する被ばく線量を確認することに意義があると考えられる。

## 2 潜伏期間に関するまとめ

被ばく後胃がんの発症までの期間（潜伏期間）については、広島の被爆者において、被ばく線量が 100~199rad の群で 10 年後、200rad 以上の群で 15 年後から胃がんの死亡率の上昇が観察されている（文献 No. 9）。また、ISS 被爆者団の一部データの 1977 年までの追跡調査によれば、胃がんの平均潜伏期間は 20 年前後である（文献 No. 7）。

## 3 全国形がんに関する文献レビューの結果

放射線被ばくと全国形がんの関連については、原子放射線の影響に関する国連科学委員会（UNSCEAR）や、UNSGEAR 等の種々の知見に基づいて、放射線防護に関する勧告を行っている国際放射線防護委員会（ICRP）が系統的なレビューを行っている。UNSCEAR 及び ICRP は、これらの結果を踏まえ、数年ごとに報告書を取りまとめおり、その報告内容が全国形がんの情報として最も重要なである。

一方、国内では、食品安全委員会が行つた食品中に含まれる放射性物質に係る食品健康影響評価（平成 23 年 10 月。以下、「食品安全委員会の評価結果」という。）において、疫学調査の系統的なレビューが行われていることから、その結果も参考となると考えられる。

## 1 全国形がんの有意なリスク増加が認められる最小被ばく線量

UNSCEAR は、2006 年及び 2010 年に報告書を取りまとめており、2006 年報告

書を要約したものとして発表された 2010 年報告書では、国形がんについて「100 から 200mSv 以上において、統計的に有意なリスクの上昇が観察される。」と述べている。

100mSv 未満の被ばくによるがんのリスクの増加については、ICRP が、2007 年勧告で「がんリスクの推定に用いる疫学的研究方法は、およそ 100mSv までの線量範囲でのがんのリスクを直接明らかにする力を持たないという一般的な合意がある。」としている。

一方、食品安全委員会の評価結果では、多数の疫学調査を検討した上で、「食品安全委員会が検討した範囲においては、放射線による影響が見いだされているのは、通常の一般生活において受けける放射線量を除いた生涯における累積の実効線量として、およそ 100mSv 以上と判断した。」「100mSv 未満の線量における放射線の健康影響がみられたとの報告はあるが、信頼のおけるデータと判断することは困難であった。種々の要因により、低線量の放射線による健康影響を疫学調査で検証し得いない可能性を否定することもできず、追加の累積線量として 100mSv 未満の健康影響について言及することは現在得られている知見からは困難であった。」とされている。

## 2 放射線誘発がんの最小潜伏期間

ICRP の 1990 年勧告（Publication. 60）では、「ヒトでは放射線被ばくどがんの認知とのあいだの期間は多くの年にわたって続く。この期間は潜伏期と呼ばれる。潜伏期の中央値は誘発白血病の場合約 8 年、乳がんと肺がんのよう多くのがんの場合にはその 2 倍から 3 倍のようである。最小潜伏期は、被ばく後に特定の放射線誘発がんの発生がわかつているかまたは起こったと信じられる最短の期間である。この最小潜伏期は、急性骨髓性白血病については約 2 年であり、他のがんについては 5 から 10 年のオーダーである。」とされている。

## 第 4 胃がんのリスクファクター

がんの主な原因是生活習慣や慢性感染であり、年齢とともにリスクが高まるが、胃がんでは、ピロリ菌、喫煙及び高塩分食品がリスクファクターとして知られている（注）。

（注）参考文献

1 International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 1-100, 1987-2011. Lyon, France.

2 World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective.

## 別添1

### 胃がんに関する文献一覧

1. K. Ozasa et al. Studies of the mortality of Atomic Bomb Survivors, Report 14, 1950-2003: An Overview of Cancer and Noncancer Diseases. Radiat Res. 2012 Mar;177 (3) :229-43.
2. D. L. Preston et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. Radiat Res. 2007 Jul;168 (1) :1-64.
3. G. Dropkin. Low dose radiation and cancer in A-bomb survivors: latency and non-linear dose-response in the 1950-90 mortality cohort. Environ Health. 2007 Jan 18;6:1.
4. M. Matsura et al. Analysis of cancer mortality among atomic bomb survivors registered at Hiroshima University. Int J Radiat Biol. 1997 May;71 (5) :603-11.
5. D. L. Preston et al. Studies of the mortality of A-bomb survivors. 8. Cancer mortality, 1950-1982. Radiat Res. 1987 Jul;111(1) :151-78.
6. T. Wakabayashi et al. Studies of the mortality of A-bomb survivors, report 7. Part III. incidence of cancer in 1959-1978, based on the tumor registry, Nagasaki. Radiat Res. 1983 Jan;93 (1) :112-46.
7. H. Matsura et al. Pathological and epidemiologic study of gastric cancer in atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1959-77. J Radiat Res (Tokyo). 1984 Mar;25 (1) :111-29.
8. T. Yamamoto et al. Relation of radiation to gastric carcinoma observed in autopsy cases in a fixed population, Hiroshima and Nagasaki, 1961-74. J Radiat Res (Tokyo). 1978 Sep;19 (3) :213-27.
9. K. Nakamura. Stomach cancer in atomic-bomb survivors. Lancet. 1977 Oct 22;2 (8043) :866-7.
10. T. Yamamoto et al. Two major histological types of gastric carcinoma among the fixed population of Hiroshima and Nagasaki. Gann. 1971 Oct;62 (5) :381-7.

## 第5 結論

上記の文献レビュー等の結果によれば、胃がんと放射線被ばくに関する現時点の医学的知見について、以下のとおり取りまとめることができる。

### ① 被ばく線量について

胃がんに関する個別の文献のうち、発症あるいは死亡が統計的に有意に增加する最小被ばく線量について直接的にみられた文献の中で、最も低い最小被ばく線量を示した文献では、1Gy以上の被ばく群でリスクの有意な増加が認められたとしている。なお、この文献では、胃がんに関する被ばく線量が1Gy未満では統計的に有意な差があるとは言えないとしているが、統計的な検出力を考慮すると、このことは必ずしも「全く差がない」ことを意味するものではない。

一方、胃がんを含む全固形がんを対象とした文献レビューでは、被ばく線量が100から200mSv以上において統計的に有意なリスクの上昇は認められるものの、100mSv未満での健康影響について言及することは困難であるとされている。

### ② 潜伏期間について

胃がんに関する個別の文献では、被ばくから10年以降に死亡リスクの増加が認められている。  
統計的検出力の高い全固形がんを対象とした文献レビューでは、全固形がんの最小潜伏期間は5から10年程度であるとしている。

### ③ 放射線被ばく以外のリスクファクター

胃がんには、放射線被ばく以外にピロリ菌、喫煙及び高塩分食がリスクファクターとして知られている。

## 胃がんに関する疫学調査の概要

原爆被爆者を対象とした疫学調査							
番号	報告者	報告文参考	調査方法	結果の概要	調査に該する情報	備考	全国がんについて、全線量域でみた場合、ERRIにおいて直線的関係が適合する。全国がんについて、ERRIの統計的に有意な上昇が観察される最低線量域は、C-0.02Gy、E-0.04Gyである(すれも男女平均値は0.03Gy)。しかし、腫瘍量は、C-0.02Gy、E-0.04Gyである(すれも男女平均値は0.03Gy)。
1	K.Ozasa <sup>5</sup>	2012	原爆被爆者コホート	【対象者数】LSSがん死人86,611人 【調査期間】1950-1992年 【追跡期間】1950-1992年 【暴露量】0.02-6.7Gy 【年齢】67歳	胃がんのERRIは0.28(95%CI:0.14-0.42)、EARIは0.41(10 <sup>4</sup> 人年 Gy)(95%CI:0.21-0.67)であった(すれも男女平均値は0.35)。	なし	なし
12	E.S.Park et al.	Radiation exposure and cancer mortality among nuclear power plant workers: a meta-analysis. J Prev Med Public Health. 2010 Mar;43(2):185-92.					
13	W.N.Sont et al.	First analysis of cancer incidence and occupational radiation exposure based on the National Dose Registry of Canada. Am J Epidemiol. 2001 Feb 15;153(4):309-18.					
14	J.D.Boice et al.	Second cancers following radiation treatment for cervical cancer. An international collaboration among cancer registries. J Natl Cancer Inst. 1985 May;74(5):955-75.					
15	J.D.Boice	Cancer following medical irradiation. Cancer. 1981 Mar 1;47(5 Suppl):1081-90.					
16	J.D.Boice et al.	Cancer mortality in women after repeated fluoroscopic examinations of the chest. J Natl Cancer Inst. 1981 May;66(5):863-7.					
17	W.M.Court Brown et al.	Mortality from cancer and other causes after radiotherapy for ankylosing spondylitis. Br Med J. 1965;2:1327-1332.					
18	M.Peters et al.	Multiple myeloma and gastric carcinoma. Possible late effects of limited abdominal X-irradiation. Acta Med Scand. 1980;208(5):411-5.					
19	D.S.Ettinger et al.	Gastric carcinoma 16 years after gastric lymphoma irradiation. Am J Gastroenterol. 1977 Nov;68(5):485-8.					
20	Z.Tao et al.	Cancer mortality in the high background radiation areas of Yangjiang, China during the period between 1979 and 1995. J Radiat Res (Tokyo). 2000 Oct;41 Suppl 1:31-41.					
21	S.L.Simon et al.	Radiation doses and cancer risks in the Marshall Islands associated with exposure to radioactive fallout from Bikini and Enewetak nuclear weapons tests: summary. Health Phys. 2010 Aug;99(2):105-23.					

11. T.Yamamoto et al. Gastric carcinoma in a fixed population: Hiroshima and Nagasaki. Gann. 1970 Oct;61(5):473-83.

12. E.S.Park et al. Radiation exposure and cancer mortality among nuclear power plant workers: a meta-analysis. J Prev Med Public Health. 2010 Mar;43(2):185-92.

13. W.N.Sont et al. First analysis of cancer incidence and occupational radiation exposure based on the National Dose Registry of Canada. Am J Epidemiol. 2001 Feb 15;153(4):309-18.

14. J.D.Boice et al. Second cancers following radiation treatment for cervical cancer. An international collaboration among cancer registries. J Natl Cancer Inst. 1985 May;74(5):955-75.

15. J.D.Boice. Cancer following medical irradiation. Cancer. 1981 Mar 1;47(5 Suppl):1081-90.

16. J.D.Boice et al. Cancer mortality in women after repeated fluoroscopic examinations of the chest. J Natl Cancer Inst. 1981 May;66(5):863-7.

17. W.M.Court Brown et al. Mortality from cancer and other causes after radiotherapy for ankylosing spondylitis. Br Med J. 1965;2:1327-1332.

18. M.Peters et al. Multiple myeloma and gastric carcinoma. Possible late effects of limited abdominal X-irradiation. Acta Med Scand. 1980;208(5):411-5.

19. D.S.Ettinger et al. Gastric carcinoma 16 years after gastric lymphoma irradiation. Am J Gastroenterol. 1977 Nov;68(5):485-8.

20. Z.Tao et al. Cancer mortality in the high background radiation areas of Yangjiang, China during the period between 1979 and 1995. J Radiat Res (Tokyo). 2000 Oct;41 Suppl 1:31-41.

21. S.L.Simon et al. Radiation doses and cancer risks in the Marshall Islands associated with exposure to radioactive fallout from Bikini and Enewetak nuclear weapons tests: summary. Health Phys. 2010 Aug;99(2):105-23.

8	8	T.Yamamoto <sup>b</sup>	1978	原爆被爆者	[対象者数] LSL+コホート 割後4,694人 【追跡期間】 1961-1974年	コホート 全剖除例に占める胃がんの割合 は、全般平均より高い傾向。 胃癌群では浸潤癌・転移度が高い傾向。	長崎の被爆者において、長崎の被爆者において、胃がんの割合が、胃癌群では浸潤癌・転移度が高い傾向に増加。	長崎の被爆者において、胃がんの割合が、胃癌群では浸潤癌・転移度が高い傾向に増加。	なし
9	9	K.Nakamura	1977	原爆被爆者	[対象者数] コホート 1950-1973年	コホート 広島の被爆者において、200人以上で胃がんの割合は、10人以上で胃がんの割合は認められない。	広島の被爆者において、200人以上で胃がんの割合は、10人以上で胃がんの割合は認められない。	広島の被爆者において、200人以上で胃がんの割合は、10人以上で胃がんの割合は認められない。	なし
10	10	T.Yamamoto <sup>b</sup>	1971	原爆被爆者	[対象者数] 3,451コホート剖検 【追跡期間】 1961-1969年	コホート Laurenの組織学的分類に基づいて原爆被爆者の胃がんの発生率についても線量との関連は認められない。	Laurenの組織学的分類に基づいて原爆被爆者の胃がんの発生率についても線量との関連は認められない。	Laurenの組織学的分類に基づいて原爆被爆者の胃がんの発生率についても線量との関連は認められない。	なし
11	11	T.Yamamoto <sup>b</sup>	1970	原爆被爆者	[対象者数] LSL+コホート 【追跡期間】 1961-1968年	コホート 原爆被爆者の胃がん例について、解剖を行った結果、全体として癌群との関連は認められない。	原爆被爆者の胃がん例について、解剖を行った結果、全体として癌群との関連は認められない。	原爆被爆者の胃がん例について、解剖を行った結果、全体として癌群との関連は認められない。	なし

文書調査

放射線業務従事者を対象とした疫学調査					
報告者番号	報告者名	対象	調査方法	報告者番号	報告者名
12	E.S.Farberら	2010原発事故被曝労働者のタナリ登録専門家による論文編集	コホート研究	12	J.D.Briceら
13	W.N.Sontzら	2001カナダの放射線作業者(原業、医療等)	コホート研究	14	J.D.Briceら
		放射線診療を受けた患者を対象とした疫学調査	調査方法	15	J.D.Brice