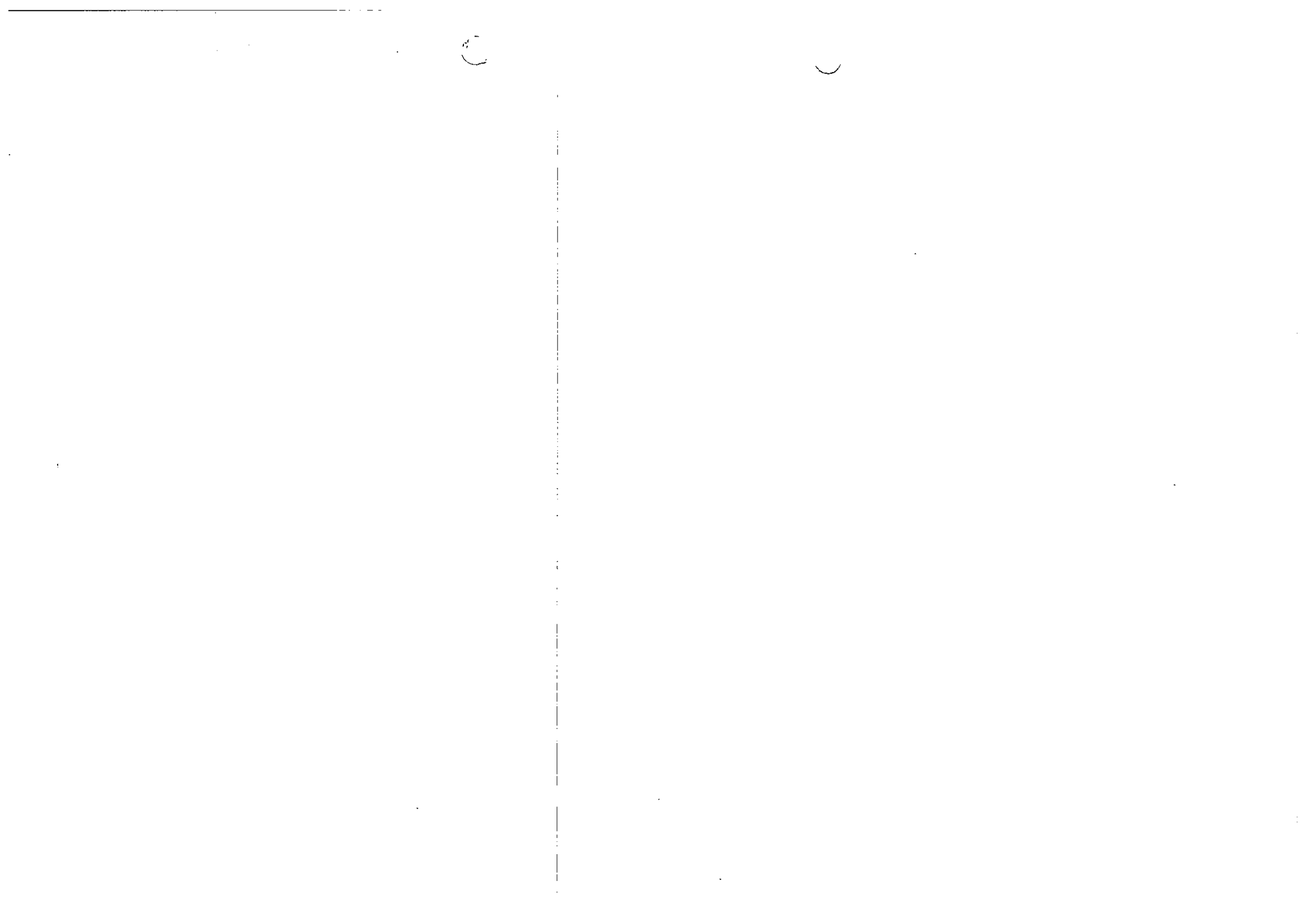


塩化ビニルモノマー（VCM）による健康障害  
に関する検討結果中間報告書

昭和51年6月

塩化ビニル障害に関する専門家会議



昭和51年 月 日

労働省労働基準局長殿

塩化ビニル障害に関する専門家会議

座長	坂部弘之
	池田正之
	楠垣孝雄
	牛尾耕一
	奥平雅彦
	兼高達式
	久保田重孝
	倉恒匡徳
	鈴木勝巳
	高浜素秀
	土屋健三郎
	藤沢 洵

塩化ビニルによる健康障害に  
関する検討結果中間報告書

本専門家会議は、貴職からの委嘱により塩化ビニルによる健康障害について昭和50年11月以降検討を行ってきたが、これまでに得られた結果の概要について次のとおり中間報告を行います。

②

③

# 目 次

	ページ
I 産業の場におけるVCMへのばく露 .....	1
1. VCMの物性 .....	1
2. VCMおよびVCPの工業的生産 .....	2
3. VCMへのばく露 .....	3
II VCMの吸収、排出、分布および代謝 .....	5
1. 吸収と排出 .....	5
2. 分 布 .....	7
3. 代 謝 .....	7
III 中毒並びに発がんに関する実験的研究 .....	9
1. 中毒に関する実験的研究 .....	9
2. 発がんに関する実験的研究 .....	11
IV 健康障害の臨床 .....	21
1. 中毒の臨床所見 .....	21
(1) 急性ばく露 .....	21
(2) 慢性ばく露 .....	22
2. レイノー様現象並びに皮膚障害 .....	27
3. 指端骨溶解 .....	29
4. 肝脾症候群及び肝血管肉腫 .....	30
(1) 病 因 .....	31
(2) 臨床症状 .....	31
5. そ の 他 .....	37

V	病 理	37
1.	急性ばく露による障害	37
2.	慢性ばく露による障害	38
(1)	強皮症様皮膚病変	38
(2)	指端骨溶解	39
(3)	肝脾腫	39
(4)	肝脾の組織学的変化	40
(5)	肝血管肉腫	43
VI	VCMによる職業性腫瘍の疫学	46
1.	VCMばく露労働者における腫瘍	46
2.	腫瘍の疫学的研究	47
3.	肝血管肉腫の発生状況	52
4.	IARCの評価	53
5.	要 約	53
VII	健康障害の量-反応(影響)関係	53
1.	死 亡	54
2.	自他覚所見および臨床検査成績	55
3.	病理所見	58
VIII	VCM肝障害の臨床診断	59
IX	環境管理	65

(本報告では、「がん」は悪性の上皮性新生物に限らず悪性新生物のすべてを包含する用語として用い、「癌」は悪性の上皮性新生物のみに限定して使用することとした。)

## I 産業の場におけるVCMへのばく露

### 1. VCMの物性

#### (1) 同意語

塩化ビニル、塩化ビニルモノマー、塩ビ、塩ビモノマー、chloroethene, chlorethylene, chlorethene, chloroethylene, monochloroethene, monochloroethylene, vinyl chloride, vinyl chloride monomer (VCM)

本報告では、塩化ビニルモノマー(塩化ビニル単量体)をVCMと記載し、塩化ビニルポリマー(塩化ビニル重合体)をVCPとし、両者をまとめて表現するときはVCと記載する。

#### (2) 化学式および分子量

$H_2C=CHCl$ 、 $C_2H_3Cl$ ; 分子量 62.5

#### (3) 純品の物理的・化学的性質

性状：常温常圧下で無色の可燃性ガス(一般には加圧下で液体として取扱われる。)。無臭、ただし2,000 ppm以上空気中にあると芳香を感じる。

融点： $-159.7^{\circ}C$

沸点： $-13.9^{\circ}C$

密度： $d_4^{20}$  0.984

屈折率： $n_D^{20}$  1.4066

溶解性：水に難溶(25°Cで<0.1%W/W)；エタノールに可溶；エーテル、四塩化炭素およびベンゼンに易溶。

揮発性：蒸気圧は25°Cで2.660 mmHg

化学反応性：VCMの反応性は低く、光または触媒の存在下で重合

する。燃焼すると塩化水素、一酸化炭素、二酸化炭素および痕跡程度のホスゲンに分解する。高温、強アルカリの存在下で処理するとHClを放出する。

発火点：-78℃

## 2. VCMおよびVCPの工業的生産

### (1) 製法と生産量

VCMがはじめて合成されたのは、1835年フランスのRegnaultによってであり、1920年代に欧米で工業的関心をよぶようになり、1930年代に工業的に生産されるようになった。

日本におけるVCMおよびVCPの生産は1949年に開始された。

1975年11月現在におけるVCM、VCP製造工場は27社42工場、VCMのみの製造工場は7社7工場、VCPのみの製造工場は16社22工場、VCMおよびVCPの製造工場は12社13工場である（過去に製造したことのある工場は上記工場の他に10社11工場）。

VCMの製造は、従来はアセチレン（カーバイドアセチレンまたはペトロアセチレン）に塩化水素を添加して合成するものが主であったが、現在はそのほとんどがエチレンを用いるものである。エチレンからVCMを製造する代表的な工程は石油分解エチレンを塩素化して生じたEDC（ethylene dichloride）を熱分解によって脱塩酸して合成するもの（エチレン法）であるが実際の製法は次の2種類である。

1つは、ナフサ分解によって得たアセチレンとエチレンに塩化水素と塩素を反応させてVCMとEDCを合成するもの（エチレン・アセチレン併用法）であり、今1つは上記エチレン法によるEDC合成、E



DC分解と oxy-chlorination 工程（エチレン、塩化水素および酸素または空気を Cu を主成分とした触媒を用いて反応させる方法）を組合せたもの（オキシクロリネーション法）である。

わが国における 1973 年度の生産量は VCM 1,537,000 トンで VCP 1,318,000 トンであった。現在、日本の生産高は米国について世界第 2 位である。1974 年度における VCP の生産高は 1,450,000 トンで、このうち 60,000 トンが copolymer でその他は homopolymer であり、その他 30,000 トンの塩化ビニリデン樹脂を生産している。

## (2) 従事労働者数

1975 年 11 月現在労働省への報告によれば VCM 製造作業従事労働者は 943 名（うち下請 64 名）、VCP 製造作業従事労働者は 2,321 名（うち下請 425 名）、その他（試験研究等）は 1,451 名（うち下請 205 名）で、配転者は 2,228 名（うち下請 100 名）退職者は 3,095 名（うち下請 672 名）である。

## 3. VCM へのばく露

### (1) VCM ばく露作業

労働者が高い濃度の VCM にばく露するおそれのある工程は、VCP の製造工程である。VCM の製造は屋外のパイプラインシステムの中で行われ、製品は VCM タンクに貯蔵される。VCP 製造は、貯蔵された VCM の計量、多くの場合重合槽でスラリー化、脱水、乾燥の工程を経たのち製品としてサイロに貯蔵し、袋詰めする。

これらの工程中労働者が VCM にばく露するおそれの最も大きいものは重合槽内作業である。また、かつては脱水は密閉化されていない

遠心分離器を用いて行われていたが、これもVCMばく露のおそれ  
大きい作業である。

VCMの重合の代表的な工程は、水、重合開始剤および懸濁助剤等  
を入れた重合槽に液化VCMを加え、これを加圧重合するものである。  
80～90パーセント重合したところで停止し、未反応VCMの回収、  
窒素置換、開槽、ポリマー抜取り、空気置換、高圧水洗浄、空気置換、  
槽内作業（スケール落し）の順で重合槽作業が進行して行くが、昭和  
44年以降は高圧水洗浄方法が普及し、槽内作業の回数および作業時  
間は著しく減少し作業者のVCMばく露の程度は低下している。

## (2) ばく露濃度

往時のVCP重合工程で作業者がどの程度VCMにばく露したかにつ  
づいては確実なことは不明であるが、ACGIH (American Confer-  
ence of Governmental Industrial Hygienists) のVCMのTLV  
(Threshold Limit Value, 許容濃度) は1947年以来500 ppm  
で1971年～1974年の間は200 ppmであった。Cookら (  
1971) は重合槽の中のVCM濃度は換気前で約3,000 ppm、ス  
ケールかき落し作業中で50～100 ppm、全作業中手の近くでは  
100～600 ppm であるとし、Langeら (1974) によると重  
合槽内のVCM濃度は600～1,000 ppm であつたと報告されて  
いる。また、1940年代および1950年代において米国のVC工  
場におけるVCM濃度は、米国労働省の報告によれば極めて高く、し  
ばしば1,000 ppm を超えたという。また、Holmbergら (1974)  
によれば重合槽内のVCM濃度は換気前には3,000 ppmに達してい  
たと推定されている。

さらに、計器監視室、倉庫、休憩室等にもかなりの濃度のVCMが見出されたことがあつたし、VCMを輸送するパイプラインからの漏洩または他の作業部署で排出されたVCMの工場内流動、拡散等により意外な場所で労働者がVCMにばく露されたことが少なくない。

わが国労働省は米国のVCM重合工程で働く労働者に肝血管肉腫が3例発生したという報告に基づき、1974年6月VCMによる職業がんを予防するための緊急措置を通達し、環気中のVCM濃度を50 ppmを大幅に下回るように維持することを指示したほか、さらに検討を加えて、1975年6月には環気中のVCM濃度を幾可平均濃度で2 ppm以下かつ幾可標準偏差で0.4に、重合槽への入缶時の濃度を5 ppm以下とし、VCMへのばく露の減少を図っている。

以上はVCMおよびVCPの製造工場におけるVCMへのばく露であるが、さらにVCPの成型、加工を行う多数の中小企業におけるVCP中の残留VCMへのばく露の問題が存在する。この問題については、主としてVCP中の残留VCM濃度に依存する。

## II VCMの吸収、排出、分布および代謝

### 1. 吸収と排出

1960年代においてはIrish(1960)の記述に代表されるように肺から容易に吸収され、かつ呼気中に速かに排出されるものと考えられていた。その後Barettaら(1969)は工場労働者における職業的ばく露(25~250 ppm:8時間)および実験志願者に対する実験的ばく露(50~500 ppm:7.5時間)に際しての体外排出ことと呼気への排出について検討を行い、ばく露中に吸入されたVCM濃度とばく

露終了後呼気中に排出されるVCM濃度を測定した結果、いずれの場合についても排出曲線の示す生物学的半減期は rapid phase で約3時間 slow phase で約4.5～6.5時間、ばく露終了直後の呼気中濃度はばく露濃度の  $\frac{1}{2^0} \sim \frac{1}{2^5}$  になることを見出した。因みに同族体であるトリクロルエチレン、テトラクロルエチレンの生物学的半減期は呼気中排出による場合それぞれ2.5時間 (Stewartら、1970a) および6.5時間 (Stewartら、1970b)、尿中代謝物排出によればそれぞれ4.1時間および14.4時間 (IkedaとImamura、1973) であって、これら塩素系溶剤に比べればVCMの体外排出は早いと考えられる。

Hefnerら (1975a) によれば、ラットにVCM (実験開始時の濃度約50～1,000 ppm) を閉鎖循環式に吸入させる (鼻先のみをばく露したため経皮吸収は無視できる。) と気中VCM濃度は急速に低下する。この所見はVCMがラット体内に吸収されるが、しかし呼出されにくいことを示唆している。さらに  $^{14}\text{C}$  でラベルしたVCMを呼入させた場合 (50 ppm、6.5分) ばく露後7.5時間の時点では放射活性の6.7%が尿中に、3.8%が尿中に、1.4%が呼気中の $\text{CO}_2$ として回収されたが、呼気中のVCMは0.02%にすぎなかった。

Barettaら (1969) のVCM排出に関するデータよりヒトにおける吸入VCM量/呼出VCM量の比を計算すると大略1.00/2～3となり、この値はIrishの推定 (1962) とは相容れず、むしろHefnerら (1975a) の成績に近い。

ヒトにおけるVCM蒸気の経皮吸収を示す明確な成績はなお欠除しているが、VO労働者に見られる皮膚肥厚、手の指端骨溶解がしばしば利き腕側に強く認められることは局所における経皮吸収の可能性を示唆し

ている (Holmberg と Molina, 1974; Lange ら, 1974)。容積  
1.9 リットルのばく露箱中でサルの頸部以下を、 $^{14}\text{C}$ -VCM 7,000  
ppm に2時間あるいは8,000 ppm に2.5時間ばく露した場合 (Hef-  
ner ら, 1975b)、ばく露中に呼出された  $^{14}\text{C}$  およびばく露終了  
時に組織中に見出された  $^{14}\text{C}$  は気中  $^{14}\text{C}$  のそれぞれ 0.009 と 0.003  
および 0.014 と 0.028% 両者の合計は 0.02 - 0.03% で経皮吸収  
量は小さいが、この結果から被毛が異なり被服を着用するヒトの場合を  
直ちに類推することはできない。

尿中に排出される物質についてはSH基と結合していると推定され  
(Hefner ら, 1975a)、その後 Stockinger (1975) によって  
ダウケミカルの研究グループが vinyl N-acetylcysteine および  
divinyldithioglycollate を同定したことが紹介された。

## 2. 分 布

Hefner ら (1975a) によれば  $^{14}\text{C}$ -VCM 50 ppm をラットに  
65分吸入させた場合ばく露75分後の放射活性は肝臓、腎臓、皮膚そ  
の他の部位においてそれぞれ投与量の 1.6、0.2、3.6、7.6% であっ  
た。

長谷川ら (1976) がラットを 1,800 ppm の VCM に1日24  
時間、5日間連続ばく露した実験では血液、肝臓、脂肪組織中の VCM  
濃度はばく露終了後1~2時間以内に急速に低下した。すなわち、VCM  
の血液・組織内濃度はばく露終了後急速に低下するものと考えられる。

## 3. 代 謝

Hefner ら (1975a) は低濃度ばく露時の VCM 代謝には主とし  
てアルコール脱水素酵素が、また高濃度ばく露時にはさらにエポキシ化

も関与すると考えている。すなわち、ラットをVCMにばく露するとVCMがラットに吸収されるために気中VCM濃度が低下するが、その低下の程度はエタノール腹腔内投与(9.5%エタノール5ml/kg体重)によって抑制される(抑制率は50ppmばく露時には96%、100ppmでは83%、1,000ppmでは3.5~4.6%)。肝ミクロソーム局在性薬物代謝酵素の阻害剤であるSKF 525-Aの腹腔内投与(7.5mg/kg)では高濃度時にのみ抑制される(1,000ppmでは19%、65ppmでは効果なし)。因みにLilisら(1975b)はVCM工場労働者について過度飲酒者としからざる者の肝脾腫発現を比較してVCMばく露歴10年以上の場合では過度飲酒者に肝脾腫発現頻度が高いことを認め、またMarstellerら(1975)はVCM工場労働者の一部に就業後にアルコール性飲料に対する嫌悪ないし不耐性が生じたことを指摘しているが、これらの所見はVCM代謝とアルコール代謝とが関連している可能性およびVCM慢性ばく露による肝脾症候群の発症に過度飲酒が促進的に作用する可能性を示唆している。

細菌を用いて発がん性を変異原性によって指摘しようとする実験系(Amesら1973a、b)を用いてRannugら(1974)の行った実験によれば鼠チフス菌(*S. typhi murium*)のヒスチジン要求性変異株をVCM含有(1.1%、V/V)空気中で培養してもヒスチジン非要求株を生じないが、ラット肝9,000×g上清とNADPH生成系を共存させると非要求株を生じる。この成績は発がん物質がVCM自身でなくその代謝物であることを示し、Götheら(1974)はエポキシド(すなわちmonochloroethylene oxide)を想定している。鼠チフス菌の変異がVCMと肝9,000×g上清、NADPH生成系の共存によって引

き起こされることはラットのほかヒトおよびマウスの組織でも証明され (Bartsch ら、1975 a) かつ VCM を vinylidene chloride (気相濃度 2 ~ 20%) や 2-chlorobutadiene (気相濃度 0.5 ~ 8%) に置き換えても同様に変異がおこる (Bartsch ら、1975 b)。VCM の蛋白および DNA との結合は、ラット肝ミクロソームの存在によって触媒されることが明らかにされている (Kapous ら、1975)。また VCM ばく露 (5%、6 時間) によるラットの急性肝障害 (血清 GOT、sorbitol dehydrogenase 活性値の上昇および組織学的変化) は phenobarbital (Jaeger ら、1975; Reynolds ら、1975) および Aroclor 1254 (Reynolds ら、1975) 前処置によって増強される。以上の実験成績はいずれも発がんに関連して VCM のエポキシド化 (monochloroethylene oxide の形成) を想定する Van Duuren の考察 (1975) と基本的に一致している。

## Ⅷ 中毒並びに発がんに関する実験的研究

### 1. 中毒に関する実験的研究

高濃度 VCM は動物に麻酔作用をもたらす。麻酔状態が軽かったものでは臓器変化は不明瞭だが、死亡例では肺、肝、腎に充血、うっ血がみられている。

Patty ら (1930) はモルモットについての VCM ばく露実験で 1 回ばく露で死に至るまでの濃度・時間関係は、5 ~ 7% で 1 時間、2.5% では 8 時間であり、この実験で死亡した動物に肺浮腫、肝と腎のうっ血をみている。他方、重篤な障害を来たさない濃度・時間関係は、1.5% で 1 時間、0.5% では 8 時間としている。

Peoples と Leake ( 1933 ) や Oster ら ( 1947 ) は VCM の 麻酔薬としての用途を考えて動物実験を行ったが、心筋への悪影響から麻酔薬としては不適當と判断しているという。

Mastromatteo ら ( 1960 ) は、マウス、ラット、モルモットの 10、20、30、40% の VCM への 30 分間までのばく露実験で 20% 以上の濃度のもの一部に死亡をみ、また死亡例に肺の血管拡張、出血や浮腫、肝のうっ血や部分的脂肪変性、腎のうっ血や血液凝固障害などをみているが、生存動物には肺のうっ血のほかは著変なしとしている。

Torkelson ら ( 1961 ) はラット、モルモット、兎、犬を用い、500、200、100、50 ppm の VCM につき、1日7時間、1週5日間最長6カ月間のばく露実験を行い、当時の許容濃度 ( TLV ) 500 ppm は 50 ppm に切り下げられるべきだと提案している。実験では、500 ppm VCM 4、5 カ月ばく露のラットで肝の小葉中心性顆粒変性 ( granular degeneration ) や腎の間質および尿細管の異常をみたが、アルカリフォスファターゼ、BUN、GPT、GOT などの値は正常域に留まった。200 ppm、1日7時間、204日間に 138 ~ 144 回ばく露群では雌雄の兎の肝に小葉中心性顆粒変性や、時に空胞性変化を伴う壊死を、またラットでは肝重量の増加をみたが、組織学的な病変はラット、モルモット、犬にはみられなかった。100 ppm、1日7時間、204日間に 138 ~ 144 回ばく露群ではラットの肝重量増加のみがみられ、50 ppm、1日7時間、189日間ばく露群では何らの異常も発見されなかった。なお、許容濃度 500 ppm の労働環境で人の障害の報告例がそれまでないことについては、彼らは、①この濃度で惹起される病変が軽症であるためそれを自覚的他覚的に検出で



きない。②変化は明らかに可逆的である。③工場内で500 ppmもの高濃度に持続的にばく露される可能性は少ない、などの理由を考えている。

Lesterら(1963)は、ラットを用い、1日8時間、2%VCMで3カ月と5%VCMで19日間の2つの吸入実験の結果、両実験群に肝重量/体重比の増加を、2%VCM群に脾重量/体重比の増加を、また5%VCM群に赤血球増多をそれぞれみているが、いずれの動物にも実験に関連した病理組織学的異常を見出せなかった。

Lesterら(1963)はさらに3人の男性、5人の女性の実験志願者を用い、1回5分間、6時間間隔で1日2回、それぞれ0.4、0.8、1.2、1.6、2.0%のVCMの吸入実験では、0.8～1.2%の濃度の際に軽い自覚症状が一部の人に現われ、1.6%で軽い頭痛、悪心、視覚異常などの訴えがあったが、それは急速に回復した。2%では1人が30分間続く頭痛を訴えた、としている。これらの観察から、彼らは許容濃度50 ppmに切り下げることが提唱したTorkelsonらに反論している。しかし、このTorkelsonらに対するLesterらの反論はかなり高い濃度での短期間ばく露における影響に重点を置いているので、その評価には注意する必要がある。

## 2. 発がんに関する実験的研究

初のVCM発がん実験はViolaら(1971)により報告された。すなわちWistarラット(Ar/IRE)を用い、30%VCM、1日4時間、1週5日間、12カ月のばく露実験で傍耳根部の皮下の粘液類表皮癌2、類表皮癌14、乳頭腫1、肺の腺類癌(adenocanthoma)1、腺癌4、扁平上皮癌1、骨の骨軟骨腫5などをみている(使用動物数の記載なし)。その他の病変としては、小脳の顆粒細胞とPurkinje細胞の

消失、高度の慢性肝炎、間質性肺炎、腎実質の腫張などが記載されている。

Maltoni (1973、1974) および Maltoni ら (1974、1975) は 1971 年 6 月より表 1 にみるように種々の条件で大規模な実験を行い多くの報告をしている。これらの実験のうち VCM 吸入による発がんについての主要な成績を表 2 および表 3 に示す。表にみるようにラットでは 50 ppm の VCM 濃度でも 5.2 週間のばく露、1.3.5 週の観察期間では VCM による肝血管肉腫の発生がみられているが (59 匹中 1 匹)、マウスでは 50 ppm で、30 週間のばく露、41 週の観察期間では肝血管肉腫の発生はみられていない (57 匹中等)。VCM の高濃度ばく露実験では肝以外の臓器の血管性腫瘍およびその他の種類の腫瘍が発生している。なお、酢酸ビニルのばく露実験では腫瘍の発生は記されていない。

Keplinger ら (1975) はマウス、ラット、ハムスター (各種、雌雄各々 100 匹、総計 600 匹) を用い、2,500、2,000、50 ppm VCM、1 日 7 時間、毎週 5 日間、10 カ月間ばく露の実験で、8 カ月ばく露の時点での中間報告を行い、マウスのみには腫瘍発生をみ、50 ppm の低濃度でも肺腺腫 2、肝血管肉腫 2、乳腺の腺類癌 2、乳癌の肺転移 2 などを見ている。

表1 Maltoniらの動物実験計画(1974年5月5日迄)

(Maltoniら, 1975)

No	処 置		動 物								報告時までの 実験期間(週)
	投与方法	濃 度	期 間	種	系 統	週 令	♀	♂	総数	各 群 動物数	
BT-1	吸 入	10,000, 6,000, 2,500, 500, 250, 50ppm 無処置対照	1日4時間, 1週5時間, 52週	ラ ッ ト	Sxrague-Dawley	13	268	309	577	64-96	135(終了)
2	"	200, 150, 100ppm 無処置対照	1日4時間, 1週5時間, 52週	"	Sprague-Dawley	13	280	265	545	120-185	43
3	"	10,000, 6,000, 2,500, 500, 250, 50ppm 無処置対照	1日4時間, 1週5時間, 17週	"	Sprague-Dawley	21	262	288	550	60-190	68
4	"	10,000, 6,000, 2,500, 500, 250, 50ppm 無処置対照	1日4時間, 1週5時間, 30週	マ ウ ス	Swiss	11	250	260	510	60-150	43
5	経胎盤	10,000, 6,000ppm	1日4時間, 妊娠第12日~18日の7日間	ラ ッ ト	Sprague-Dawley	母獣 19 胎児 12日目	110	36	146	30-54	77
6	吸 入	30,000ppm	1日4時間, 1週5時間, 52週	"	Sprague-Dawley	17	30	30	60	60	43
7	"	10,000, 6,000, 2,500, 500, 250, 50ppm 無処置対照	1日4時間, 1週5時間, 52週	"	Wistar	11	-	220	220	30-40	43
8	"	10,000, 6,000, 2,500, 500, 250, 50ppm 無処置対照	1日4時間, 1週5時間, 30週	ハ ム ス タ ー	Golden	11	-	266	266	32-70	30
9	"	50ppm, 無処置対照	1日4時間, 1週5時間, 52週	ラ ッ ト	Sprague-Dawley	11	200	200	400	100(対照) 300(処置)	15
10	"	10,000, 6,000ppm, 無処置対照	1日4時間, 1週5時間, 5週; 1日4時間, 1週1時間25週; 1日1時間, 1週4時間, 25週	"	Sprague-Dawley	11	420	420	840	120	15
11	経 口	106, 332, 50mg/kg 体重 オリーブ油溶解, 対照: オリーブ油	1週5回, 52週	"	Sprague-Dawley	13	160	160	320	80	15
12	腹腔内	4.25mgを1.0ccのオリーブ油に溶解 対照: オリーブ油	2ヶ月の間4, 3, 2, 1回	"	Sprague-Dawley	13	150	150	300	60	15
13	皮 下	4.25mgを1.0ccのオリーブ油に溶解; オリーブ油	1回注射	"	Sprague-Dawley	21	80	70	150	75	15
14	吸 入	10,000, 6,000ppm	1日4時間, 1週5時間, 5週	"	Sprague-Dawley	1	45	44	89	43-46	10
15	"	25, 10, 5ppm 無処置対照	1日4時間, 1週5時間, 52週	"	Sprague-Dawley	13	240	240	480	120	実験開始

表2 Maltoniらの実験BT-1 135週後の結果(終了)

(Maltoniら, 1975)

処 置	動物 Sprague- Dawley ラット		腫 瘍									癌					総 数	
			Zymbal 腺の癌			腎 芽 細胞 腫			血 管 肉 腫			皮 下 血 管 腫	皮 膚 癌	肝 細 胞 癌	脳 の 神 經 芽 細 胞 腫	そ の 他 の 腫 瘍		
			動物数	%	平 均 潜 伏 期 (週)	動物数	%	平 均 潜 伏 期 (週)	肝		他 部 位							
									動物数	%		平 均 潜 伏 期 (週)						
I: VA 2500ppm	96	49																
II: VC 10000ppm	69	61	16	26	50	5	8	59	9	15	64	3(イ)	4	3	1	7	7(ロ)	38
III: VC 6000ppm	72	60	7	12	62	4	7	65	13	22	70	3(ロ)	3	1	1	3	8(イ)	31
IV: VC 2500ppm	74	59	2	3	33	6	10	74	13	22	78	3(イ)	3	1	2	5	4(リ)	32
V: VC 500ppm	67	59	4	7	79	4	7	83	7	12	81	2(ニ)	1	1	3		4(イ)	22
VI: VC 250ppm	67	59				6	10	80	4	7	79	2(イ)		4			3(イ)	16
VII: VC 50ppm	64	59				11	2	135	1	2	135	1(ニ)	1	1			9(イ)	10
VIII: 無 処 置	68	58															10(イ)	6
総 数	577	464	29			26			47			14	12	11	7	15	45	155

注 1) 「処置」欄Iの「VA」はvinyl acetate

2) 「動物」欄の「修正数」は最初の腫瘍(Zymbal 腺の癌)が発生した26週以後生存した動物数

3) 「腫瘍」欄の「肝血管肉腫、他部位」および「その他の腫瘍」欄の(イ)、(ロ)、(ハ)……(ワ)の記号は以下の意

(イ): 口唇1, 鼻1, 腹腔内1

(ロ): 皮下血管腫の腫瘍内1, 傍耳部(化骨性)1

(イ): 腹腔内 2, 頸部 (化骨性) 1

(ロ): 肺 1, 子宮 1

(ハ): 腹腔内 1, 胸腔内 (化骨性) 1

(ニ): 腹腔内 (びまん性) 1

(ヒ): Zymbal 腺の腺腫 2, 乳癌 3, 神経鞘腫 1, 卵巣絨毛膜腫 1

(フ): Zymbal 腺の腺腫 4, 唾液腺の腺腫 1, 肝の血管腫 2, 腹腔血管腫 1

(ク): Zymbal 腺の腺腫 1, 乳癌 1, 脳室上衣腫 2

(ケ): 乳癌 1, リンパ腫 2, 肺の線維肉腫 1

(コ): Zymbal 腺の腺腫 1, 乳癌 1, リンパ腫 1

(ク): Zymbal 腺の腺腫 3, 乳癌 2, 皮下の血管外被細胞腫 1

(コ): Zymbal 腺の有棘細胞癌 1, 皮下の線維肉腫 1, 腸繫帯血管腫 2, 子宮の腺癌 2 (うち 1 例は肉腫性の性状をもつ), 子宮の平滑筋肉腫 1, 卵巣の線維肉腫 1, 肺の横紋筋肉腫 1, リンパ腫 1

表 3 Maltoni らの実験 B T - 4 4 1 週後の結果 (Maltoni 5, 1975)

処 置	動 物 ( Swiss Mice )									腫 瘍										
	統 数			補 正 数 率			生 存 数			腫 瘍 数			乳 癌			肝血管 肉 腫	その他 の血管 性腫瘍	皮膚の 上皮性 腫瘍	その他 の腫瘍	総 数
	♂	♀	♂♀	♂	♀	♂♀	♂	♀	♂♀	動物数	率	平均潜 伏期(月)	動物数	率	平均潜 伏期(月)					
I : VO 10,000ppm	30	30	60	22	28	50	1	7	8	27	54	34	9	18	28	4	7(カ)	2(キ)		28
II : VO 6,000ppm	30	30	60	26	28	54	4	12	16	22	40	33	8	14	33	2	1(コ)	3(ク)	1(ク)	27
III : VO 2,500ppm	30	30	60	23	30	53	9	15	24	12	22	35	4	7	32	4	1(ケ)	2(ク)		13
IV : VO 500ppm	30	30	60	29	29	58	7	21	28	16	27	34	2	3	33	4	1(ケ)	1(ク)		17
V : VO 250ppm	30	30	60	29	29	58	19	14	33	11	19	34	6	10	30	3	1(ケ)			15
VI : VO 50ppm	30	30	60	27	30	57	11	18	29				7	12	35		4(ツ)			8
VII : 無 処 置	80	70	150	74	67	141	51	57	108	1	0.7	39								1
総 数	260	250	510	230	241	471	102	144	246	89			36			17	15	8	1	109

- 注 1) 「動物」欄の「補正数<sup>\*</sup>」は最初の腫瘍(乳癌)が発生した16週以後生存した動物数  
 2) 「腫瘍」欄の「その他の血管性腫瘍」、「皮膚の上皮性腫瘍」および「その他の腫瘍」欄の(カ)或(ク)……(ツ)の記号は以下の意  
 (カ): 皮下の血管腫3, 肝の線維血管腫2, 心の線維血管腫1, 肝門静脈の化骨性血管腫1  
 (ク): 肝の血管腫1  
 (ケ): 腎の血管肉腫1  
 (コ): 皮下の血管腫1  
 (カ): 肝の血管腫1  
 (キ): 皮下の血管腫2, 肝の線維血管腫2  
 (ク): 皮膚の扁平上皮癌1, 皮膚の有棘細胞癌1  
 (ケ): 皮膚の扁平上皮癌1, 皮膚の有棘細胞癌1, 鼻の扁平上皮癌1  
 (コ): 皮膚の扁平上皮癌1, 皮膚の有棘細胞癌1  
 (ク): 皮膚の有棘細胞癌1  
 (ツ): リンパ腫1

#### IV 健康障害の臨床

##### 1. 中毒の臨床所見

###### (1) 急性ばく露

VCMの急性毒性としては古くから麻酔作用が注目され、Schauman (1943)はこの物質を吸入麻酔に試みたが、限界濃度は7~10%で12%をこえると危険であるとしている。

産業の場における急性の高濃度ばく露による中毒症状としては、重症の不整脈 (Schauman, 1934; Carrら, 1949)、虚脱 (Chief Inspector of Factories, 1953)、中毒性血管神経症 (Filatovaら, 1958)あるいは死亡例 (Danziger, 1960)が報告されている。

中枢神経系に対するVCMの急性ばく露の濃度-影響関係は表4のごとく要約され (HolmbergとMolina, 1974)、VCMとの直接接触による火傷 (burn第2度)も報告されている (Harris, 1953)。

表4 VCMの急性毒性 (HolmbergとMolina, 1974)

影 響	濃 度 (ppm)
臭気感知限界	300~4000
自覚症状の出現	6000
めまい・羞明・吐気	12000~16000
めまい・見当識障害・手掌	25000
足趾の灼熱感	70000
意識喪失	70000

(2) 慢性ばく露

比較的高濃度の慢性ばく露の危険にさらされている重合槽の清掃作業従事労働者に皮膚の硬化性病変、レイノー様現象、指端骨溶解、血小板減少、肝脾腫など多様な臨床症状が認められることが知られている。

また、Suciuら(1963)はVCMへの長期反覆ばく露労働者に表5のごとく高頻度にめまい、頭痛、記憶力障害等の中枢神経症状のみられることを報告している。

表5 1962年および1966年における神経症状の頻度比較

(Suciuら, 1975)

症 状	1962年, 168例 (%)	1966年, 168例 (%)	入院患者 72例 (%)
多 幸 症	11.0	1.2	11.2
め ま い	47.0	10.2	49.0
傾 眠	45.0	16.6	
不 眠	3.0	4.0	2.8
頭 痛	36.6	6.9	68.6
神 経 質	9.0	0.6	
記 憶 力 障 害	13.0	8.0	35.0
全 身 無 力	7.0	9.0	58.8
脱 力			14.0
四 肢 の 知 覚 鈍 麻	4.7		39.2
体 重 減 少	28.4		46.2
意 識 消 失	6.0		1.4
体 力 低 下			40.6



Veltmanら(1975)は西ドイツの某V C製造工場において異常所見の見出された70名について精査し、初期症状の出現頻度と臨床検査成績の異常頻度を検討している。これらの患者は平均7.7年( $\frac{1}{2}$ ~ $21\frac{3}{4}$ 年)間重合槽の清掃その他の作業に従事していた。表6に示すごとく、初期症状では上腹部愁訴が最も多く、易疲労感、めまい、指趾の知覚異常(しびれ、うずき)がこれに続く。

また、種々の臨床検査成績の異常頻度をみると、表7のごとく血小板減少、BSP停滞、脾腫、網状赤血球増多の頻度が高い。

表6 患者70名にみられた初期症状の出現頻度(Veltmanら、1975)

症 状	患 者 数	頻 度 (%)
上 腹 部 愁 訴	42	60.0
易 疲 労 感	27	38.6
め ま い	26	37.1
指趾の知覚異常 (しびれ、うずき)	22	31.4
異 常 発 汗	19	27.1
手 指 の 冷 感	18	25.7
関 節 痛	17	24.3
性 交 能 力 低 下	13	18.6
頭 痛	9	12.9
脘 腹 筋 痛	9	12.9

表7 患者70名にみられた臨床検査の異常頻度 (Veltmanら、1975)

被検患者数	検査所見	患者数	頻度(%)
70	血小板減少(1.7万~14.3万)	57	81.0
67	BSP停滞(45分値5.1~25.6)	45	67.2
68	脾腫(シンチグラム)	39	57.4
58	網状赤血球増多(1.6~3.7%)	24	41.0
70	血清酵素(GOT, GPT, AP, SP)活性上昇	10	14.3
70	強皮症様皮膚変化	8	11.4
70	食道・胃底部の静脈瘤	8	11.4
70	指端骨溶解	6	8.6
70	レイノー様現象	6	8.6
70	白血球減少	5	7.1

VCM重合作業に従事した労働者における指端骨溶解は、しばしばレイノー様現象と相関し(Cordierら、1966)、一般に右手の第3指節に多く(Langeら、1974)、VCMが健康な皮膚から侵入する可能性を示している(HolmbergとMolinaら、1974)。しかし、VCP粉末を扱う労働者にはほとんど認められない(MarstellerとLelbach, 1975; Cordierら、1966; Wilsonら、1967)。

MarstellerとLelbach(1975)はVCM重合工程従事者44名(重合槽清掃作業従事者39名を含む)および重合以後の作業への従事者6名のVO工場労働者50名(ばく露期間は、前者44名については9カ月~2.1年9カ月、うち15名は9年以上であり、後者6名については2~13年であった。)について、自覚症状、理学的所見、血液生化学的検査、胸部および上部消化管X線検査、胆嚢造影、

心電図、腹腔鏡検査、肝脾のシンチグラフィなど幅広い臨床検査成績の分析を試みた。

15名が軽度の上部不快感を訴え、24名は一過性の中樞神経症状（めまい、軽度の見当識障害、視力障害）と軽度の頭痛を経験し、しかも悪心と軽度の腹部不快感を伴っていた。8名にレイノー様現象を、4名に食道静脈瘤からの出血を経験した。

触診で肝腫を31名に認め、脾腫は16名に認めたがうち4名には肝腫を認めなかった。黄疸、手掌紅斑、クモ状血管腫および腹水は認められず、表9のごとく血清ビリルビン、血清トランスアミナーゼ（GOT、GPT）、アルカリフォスファターゼ（ALP）に明らかな異常を示したものは20～30%であったが、76%にBSP停滞が認められた。血小板減少は42名にみられた。

Lilisら（1975a）はVGM重合工程における労働者1,177名（ほかに対照286名）を対象とした一連の調査においてGOT、GPT、乳酸脱水素酵素（LDH）、血清ビリルビン、血清たんぱく分画などの検査成績では異常値を示すものの割合はきわめて小さい率にとどまったのに対し、ALPとガンマーグルタミル・トランスペプチダーゼ（ $\gamma$ -GTP）の異常頻度は有意に高く、これらの活性値上昇が若い線維芽細胞の増殖や毛細管の増殖との関連を裏付ける成績として評価されるべきであると指摘している。

表 8 . VC労働者の肝機能検査成績 (Marsteller と Leibach, 1975)

	BSP 45 分 値 (5.0%)	血清ビリルビン (1.0mgdl)	アルカリフォ スファターゼ (48mU/ml)	GOT	GPT
正常域	12	38	40	完全に正常 4 正常限界値 31	11 22
異常	38	12	10	15	17
計	50	50	50	50	50

表 9 腹腔鏡検査 (47名) と開腹時 (2名) の観察による肝表面像  
(Marsteller と Leibach, 1975)

肝 表 面 像	例 数
表面のレリーフ	
平 滑	24 / 49
わずかに不規則、凹凸	7 / 49
顆粒状または細結節状	13 / 49
粗大結節状	5 / 49
	25 / 49
被膜線維症 (不規則な分布)	
な し	6 / 46
コマ状または星状	3 / 46
細～粗な網状	20 / 46
小癭痕様斑点～広い凹面の壊死後性癭痕	14 / 46
限局性の強い被膜肥厚	3 / 46
	40 / 46
被膜血管	
正 常	23 / 46
わずかに増加	18 / 46
明らかに増加	5 / 46
	23 / 46

指趾のレ線検査で5名に骨端溶解を認め、上部消化管レ線検査、内視鏡検査で10名に食道静脈瘤を認めたが、48名中37名にシンチグラム上軽度から重度にわたる脾腫を認めた。

表9は腹腔鏡検査(47名)と開腹時(2名)の観察による肝表面の変化を示す。

肝表面のレリーフの異常と被膜血管の増殖がそれぞれ50%に認められ、被膜線維症(capsular fibrosis)は87%に認められる。このような肝の肉眼的変化に比べて肝生検による組織学的所見ははるかに乏しく、MarstellerとLeibach(1975)によれば小葉内の比較的限定された部位における肝細胞の水腫性腫脹と細胞形質の顆粒性の変化で特徴づけられる変性変化を認め、時に単細胞壊死を伴う。約半数の生検例で肝細胞の軽度の脂肪浸潤を認めている。しかし類洞内皮細胞の肥大増殖はかなり特異な所見で、核は容積を増してクロマチンに富む。約1/3の症例に隔壁性、門脈性、あるいは中間帯の線維化を認めたという。

## 2. レイノー様現象並びに皮膚障害

久保田(1957)はVCM重合作業に従事した労働者の数名にレイノー様現象を認めたが主要な症状は手指のしびれ、冷感、蒼白であったとしている。武内と馬淵(1973)はレイノー様現象および皮膚障害を主徴とするVCM重合作業者の1症例を報告している。また、外国ではSuciuら(1963)は手指にレイノー様現象を見出している。

Dodsonら(1971)、Jüheら(1973)、Lailisら(1975b)によれば、VCMばく露労働者では寒冷に対する過敏性を伴う手ゆびのしびれとふるきが最初にみられ、疼痛やチアノーゼを伴うことも多

いし、時には足ゆびにも同様のことが起こるとしている。Lilisら

(1975b)によれば、寒冷で急激に誘発される鋭く境界された皮膚の蒼白化すなわちレイノー様現象は、354人のVCMばく露労働者中5.6%にみられたという。さらに、このような変化はばく露期間の長さとともに増加し、20年以上のばく露群では10%にレイノー様現象がみられたとし、Alienテストの異常は354人中94人(26.6%)にみられ、本テスト異常のパーセントもばく露期間とともに増進、5年以上群で明らかに高かった。また、手指末節のコルベン状膨大もみられたとしている。

Suciuら(1975)、ThiessとFrentzel-Beyne(1975)によるとVCM労働者のレイノー様現象は1カ月から20年以上ばく露した労働者中2.9%~15.0%みられたとしている。さらに、Suciuら(1975)によれば1962年にレイノー様現象がVCMばく露労働者の6%にみられたが、環境改善等により1966年には2.9%に減少したという。

Langeら(1974)は1975年~1978年のばく露のあった13人について常温下での手の皮膚温測定を行い、この中6人で正常より10℃低い皮膚温を示し、また流水で手を15分間冷却し、その後の皮膚温の遅れを9人に認め、その中4人に蒼白化が起ったという。動脈撮影を行った5人で指の血行低下が認められ、指端骨溶解を示す指の中節、基節では高度の動脈の狭窄と閉塞がみられ、末節では血管網の増加がみられたが、指端骨溶解のない指では血管の異常は少なかった。レイノー様現象を示す4人の毛細管係蹄にはアンプル状拡大がみられたという。

Suciuら(1975)によれば、皮膚の障害については既往に一時的

な皮膚炎が認められた者はVCM労働者168人中80%であり、初発症状は皮膚搔痒感で4.8%にみられ、遅れて接触皮膚炎が4.4%に現われ、強皮症様変化は3.6%にみられ、皮膚炎は仕事を止めると消失したとされている。

Langeら(1974)、Lillisら(1975b)、Markowitzら(1972)によれば、手ゆびは少しはれ、皮膚は肥厚し、緊張して硬く、弾力もなくなり皸瘻が浅くなり、可動性が障害される。皮膚の肥厚が手から拡がり、ときに手や手関節部で腱周囲に結節を形成することがある。強皮症様変化は中手指関節付近、尺骨茎状突起背側、手背尺側、前腕下1/3掌側等に好発し、比較的境界鮮明な白色～象牙色で濼々な大きさの皮膚隆起として認められた。また、このような部分でも、脱毛や毛細血管拡張はみられなかったとしている。これらの皮膚変化はばく露を中止すると進行が停止する。

### 3. 指端骨溶解

指端骨溶解は古くから種々の疾患でみられてきた。例えば、家族性骨溶解症、進行性強皮症、Daktylolysis spontanea (Ainhum)、切断癩、脊髓空洞症、乾癬性破壊性関節炎、骨溶解症(Harnasch, 1950)等の種々の疾患で認められている。

Cordierら(1966)ははじめてVCM重合槽清掃労働者に指端骨溶解が発生することを見出した。わが国においては、竹内と馬淵(1973)により最初の指端骨溶解の症例報告がなされている。

Dodsonら(1971)、Jüheら(1973)、Langeら(1974)、Markowitzら(1972)、Steinら(1973)が指端骨溶解のX線所見としてあげているものは

- i) 手指末節骨の爪突起 ( Processus unguicularis ) の骨皮質の欠損
  - ii) 手指末節骨・幹と爪突起との間の半月状または帯状の骨消失
  - iii) 手の骨粗鬆
  - iv) 尺骨、橈骨、上腕骨、踵骨、膝蓋骨の囊腫状骨透明巣
  - v) 仙腸関節の骨侵蝕像および硬化像
- 等であるという。

Dodson ら ( 1971 )、Stein ら ( 1973 ) は、このような骨変化が手指レイノー様現象と同時に現われるとし、一方、Markowitz ( 1972 ) は、指端骨溶解はレイノー様現象がなくても起り得るとしている。

Lange ら ( 1974 ) によると、指端骨溶解はコルペン状指端を起しやすく、また骨変化は右手指に多かったとしている。

Stein ら ( 1973 ) によると、進行性強皮症における指端骨溶解は VCM によるそれとは異なり、手の骨粗鬆や骨溶解は手指末節骨の爪突起に始まり末節骨は尖状を呈するのが普通であり、VCM の指端骨溶解は可逆的变化であるとしている。しかし、Markowitz ( 1972 ) は VCM の骨溶解がばく露を中止してもある期間は続くとして述べている。

Jühe ら ( 1973 ) は、VCM による指端骨溶解は骨栄養血管 ( Vasculis nutriticia ) の障害による骨溶解であろうとし、また Markowitz ( 1972 ) は末節骨の結合組織の変化が原因であろうとしている。

#### 4. 肝脾症候群および肝血管肉腫

VCM による肝障害は門脈圧亢進に基づく脾腫を伴う肝病変であるが、一般に実質障害に乏しく、類洞内皮細胞の持続的な刺激状態から一部のものでは肝血管肉腫へと進展する。



## (1) 病 因

1949年 Tribukh らによっではじめてVCMによる肝障害が指摘されて以来、1972年にいたるまでVCMの肝障害性について詳しい検討がなされなかった理由の一つは肝の機能的障害がほとんど認められない特異な肝病変のためであろう。

Popper と Thomas (1975) は病因並びに病像を次の如く考えている。VCMあるいはその代謝産物が類洞内皮細胞を持続的に刺激して類洞の限局性拡張と周囲線維症をきたす。被膜下あるいは門脈域の線維化は門脈枝の狭小化を促進して、肝内の微小循環を障害し、門脈圧亢進をもたらす。同時に脾のリンパ様細胞や網内系細胞の刺激によって、脾細胞は増大し、赤色髄の増殖を伴って脾腫をきたす。また類洞内皮細胞の異型化は肝血管肉腫の前駆病変をなすものと考えている。

## (2) 臨床症状

### イ 自覚症状

VCMによる肝脾症候群には、他の成因による肝脾症候群と鑑別できるような特異な自覚症状がない。従来報告 (Marsteller と Leibach, 1975; Veltman ら 1975; Lilis ら、1975b; Suci ら、1975; Lange ら、1975) によれば表10のごとく、食欲不振、上腹部不快感、心窩部痛などがみられるが、これらはいずれも非特異的なものである。ただし、表10の各症状の発現頻度については、対象労働者の選択が各報告で一様でないことに注意する必要がある。

### ロ 理学的所見

表10に掲げた成績はそれぞれその背景を異にしているので、一

様に並べて比較はできないが、15～62%において肝腫がみられ  
3～78%において脾腫が認められる。Lilisら(1975b)に  
よると、表11のごとく肝腫の出現頻度はVCMに対するばく露期  
間の長さ按比例して増加するので、VCMとの関係は密接であろう  
としている。また門脈圧亢進の結果と思われる食道静脈瘤、消化性  
潰瘍およびこれらからの出血が報告されている(表10)。しかし、  
これらはいずれも門脈圧亢進を伴う肝線維症、日本住血吸虫症、肝  
硬変症などでもみられる所見であり、特異なものとはいえない。

表10 V C労働者における上腹部愁訴、自覚症状並びに理学的所見

症 状	発現頻度	対 象 労働者数	報 告 者
食 欲 不 振	23.0%	168人	Suciu ら (1975)
上 腹 部 不 快 感	6.0	70	Veltman ら (1975)
	7.2	50	Marsteller と Lelbach (1975)
心 窩 部 痛	16.0	168	Suciu ら (1975)
右 季 肋 部 痛	7.0	168	"
左 " "	5.0	168	"
胃 炎※	13.3	354	Lilis ら (1975b)
胃または十二指腸潰瘍※	8.8	354	"
上部消化管出血および潰瘍※	5.9	354	"
消 化 管 出 血	8.0	50	Marsteller と Lelbach (1975)
肝 腫	3.0	168	Suciu ら (1975)
	15.0	354	Lilis ら (1975b)
	6.2	50	Marsteller と Lelbach (1975)
脾 腫	3.4	354	Lilis ら (1975b)
	6.7	15	Lange ら (1975)
	7.8	50	Marsteller と Lelbach (1975)
食道・胃底部静脈瘤	11.4	70	Veltman ら (1975)
食 道 静 脈 瘤	2.0	50	Marsteller と Lelbach (1975)

(注、※印は既往歴)

表11 354名のVCM労働者の肝脾腫の出現頻度とVCMばく露期間との相関(Lilisら、1975b)

ばく露期間(年)	被検者数	肝腫	脾腫
0~2	61	4(6.5%)	1(1.6%)
2.1~5	75	5(6.7%)	2(2.7%)
5.1~10	62	7(11.3%)	2(3.2%)
10.1~20	104	20(19.0%)	3(2.9%)
20~	52	17(32.7%)	4(7.7%)
計	354	53(15.0%)	12(3.4%)

#### ハ 肝機能検査成績

VCMによる肝脾症候群では肝実質の障害像に乏しく、肝機能検査で異常を認める頻度も低い。血清ビリルビン、トランスアミナーゼ、アルカリフォスファターゼに明らかな異常を認める頻度は低い(Veltmanら、1975によって調べられた結果は14~20%となっている。)。しかし、BSPやICGのごとき色素排泄試験で異常停滞を示す頻度は前者に比して高い(上記Veltmanら、1975によれば表7にみるようにBSP停滞の異常頻度は6.7%)。

Wyattら(1975)はVCMばく露労働者および非ばく露労働者について図1のごとく血清ビリルビン、アルカリフォスファターゼ、クレアチニンフォスホキナーゼ(OPK)、乳酸脱水素酵素(LDH)、トランスアミナーゼ(GOT)さらに血漿総たんぱく量など各種の肝機能成績を比較しているが、両群の間に有意差は認められていない。

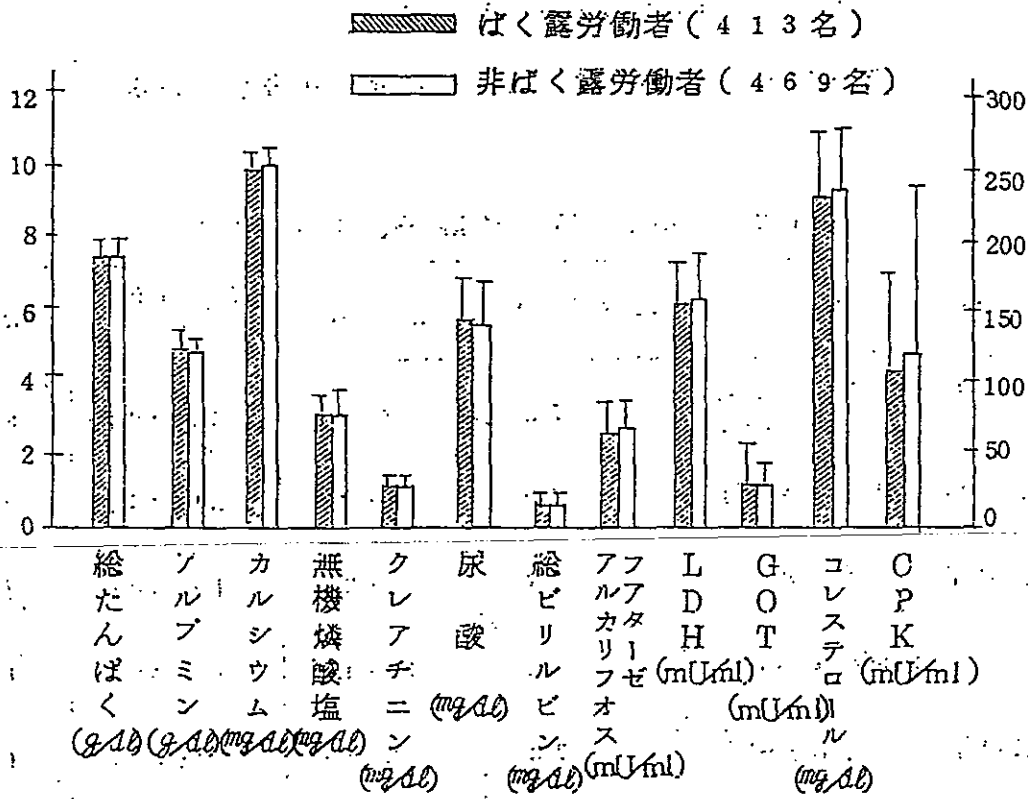
Makkら(1974)は、1,183名の重合槽作業従事労働者に

かかる12因子あるいは18因子のスクリーニングテストによる第一次検索で2因子以上の異常を示すかもしくは1因子でも異常値が持続したものの7.5例(6.3%)に関し、さらに肝機能検査7項目について検索し、表1.2のような成績を報告している。

表1.2 肝機能検査 (Makkら、1974)

検査項目	対象患者数	正常値	異常値者数 (%)	異常域
アルカリフォスファターゼ (mU/ml)	72	3-85	35(49.4)	87-135
$\gamma$ -GTP ( # )	70	6-28	31(44.3)	29-575
GPT ( # )	68	4-25	19(29.8)	27-559
ビリルビン (mg/100ml)	72	0.15-1.0	19(26.4)	1.1-2.6
GOT (mU/ml)	73	12-40	13(18.0)	48-150
イソクエン酸脱水素酵素 (mU/ml)	59	0-7	9(18.0)	8-88
LDH (mU/ml)	72	90-225	9(11.1)	237-475

図1 VCMばく露労働者および非ばく露労働者におけるスクリーニング検査値 (Wyattら、1975)



(注) 棒グラフ頭頂部の線は各々の検査値の標準偏差を示す。

## 二 特殊検査

Veltmanら(1975)およびMarstellerとLeibach(1975)がVCMによると考えられる何らかの健康障害を示す労働者群について調べた結果では脾腫はシンチグラム上で60~80%に認められ、上部消化管レ線検査または内視鏡的検索により食道静脈瘤は10~20%に確認された。

WarstellerとLeibach(1975)の腹腔鏡による検査成績によれば、肝表面のレリーフはわずかな不規則な凹凸から、顆粒状~

細結節状、さらに粗大結節状を呈し、被膜の線維化の進展にしたがって白色のコンマ状～星状、細～粗な網目状、小癍痕様斑点から不規則な乳白色の斑状被膜肥厚を呈し、被膜血管も軽度ないし著明な増殖を示す。また鎌状間膜、胃前壁～小腸にわたる腹膜静脈の拡張・蛇行・怒張も認めている。

#### 5. その他

VCMないしVCPへの長期ばく露により肺の線維性変化、または呼吸機能低下をきたすという報告が少なからずある(Langeら、1974; VertkinとMamontov、1970; Lillisら、1975b; Millerら、1975)が、これらについては、なお検討を要するものとする。

また、VCM長期ばく露労働者の高血圧症についての報告(Millerら、1975)もあるが、なお将来の検討をまちたい。

### V. 病 理

#### 1. 急性ばく露による障害

Danzinger(1960)はVCP重合槽内で死亡した2名の作業員の剖検結果を報告している。第1例は心肥大(心445g、体重60～65kg)と冠動脈の年齢相応以上の程度のアテローム硬化の存在、および事故時の槽内にも人工呼吸時の呼気にもVCMの嗅いがなかつた点から、心不全による死亡が疑われた。第2例の場合には救助に入った人が目まいなどのため逃げ出して救いを求めている点から高濃度VCM吸入による死亡が疑われた。後者の例では剖検の結果、血液の非凝固性(4時間観察)、肺の急性充血、気管・気管支の高度の充血、腎のうっ血などをみ、肝と脾のうっ血は軽かった、VCM特有の所見はなかつた、など

と述べている。

## 2. 慢性ばく露による障害

慢性中毒症は、長年月に亘りVCMにばく露したVC労働者に発生する異常状態で、病理学的に比較的明確には握されている病態は下記の5項目である。

- (1) 強皮症様皮膚病変
- (2) 指端骨溶解
- (3) 肝脾腫
- (4) 肝脾の組織学的変化
- (5) 肝血管肉腫

### (1) 強皮症様皮膚病変

Jühe と Veltman (1972) は、2名のVC労働者の指端骨溶解とレイノー様現象を伴った強皮症様皮膚病変を報告し、さらに Veltman ら (1975) はVC障害の疑われる受診患者70名中8名(11.4%)に同様の異常を報告している。彼等によると、この強皮症様皮膚病変は肉眼的には境界明瞭な白色～象牙色、微小結節状から斑状の多くは隆起性の皮膚病変であり、組織学的には過角化症、表皮肥厚、真皮浅層の毛細血管の増殖と拡張、その内皮細胞の腫大、リンパ球が主体の軽度の細胞浸潤、膠原線維の膨化あるいは均質化を伴った真皮層の肥厚、汗腺の浅在化、皮脂腺や毛嚢の萎縮などを、また、全身性强皮症と異なり弾性線維の高度の疎開 (rarefaction) と断裂 (fissuration and fragmentation) を示すとしている。

Misgeld ら (1973) は、類似の所見のほか、真皮動脈の内膜線維化および中膜肥厚、細動脈の動脈内膜炎や真皮神経の腫脹や軸索の空胞化などを観察している。

Veltman ら (1975) は、上記患者のうち7名について動脈造影の結果、指動脈の軽度の狭小化から中節-末節部動脈の充盈遅延、高



度の狭窄、不完全閉塞等の変化をみており、骨病変が高度で難治性のものにはこの動脈造影上の異常が強くみられ、治ゆ傾向のあるものには軽くみられたとしている。

## (2) 指端骨溶解

レ線、手または足の指端骨の横断性、半月状あるいは完全消失型の骨陰影消失をみるもので (Cordier ら、1966; Wilson ら、1967; Dadson ら、1971; Dinman ら、1971; Cook ら、1971)、同種の囊胞性あるいはびらん性の消失像が、上腕骨、前腕骨、骨盤骨などにもみられている。患骨の組織学的検索の報告はみつからないが、指端骨溶解は栄養動脈の狭窄による局所の虚血に基づく骨の吸収あるいは萎縮に起因するものと考えられる。

## (3) 肝脾腫

肝腫の頻度については、Suciu ら (1975) は許容濃度が切り下げられる以前の 1962 年の診療で VCM ばく露労働者 168 名の 3.02%、また規制後の 1969 年の前記労働者の追跡調査では、114 名の 1.14% という値を挙げている。Marsteller ら (1975) は VCM ばく露労働者の患者 50 名の診療で軽度 (季肋下 1~3 cm) から高度 (6~10 cm) までの肝腫を合わせて 31 名に認め、脾腫については  $^{197}\text{Hg}$ -BMHP (bromomercury hydroxypropane) シンチグラムおよび  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  シンチグラムで 37 名、および摘脾材料で 2 名、計 39 名にこれを認めている。

また、Lilis ら (1975b) は、354 名の VCM ばく露労働者についてばく露期間との関連でこれを調べ、期間の延長に伴ない肝脾腫の頻度が高くなることを挙げている (表 11)。

#### (4) 肝脾の組織学的変化

V C 障害肝の病理学的検索報告は世界でもまだ数少く、文献上、

Popper, Thomas, Gedigk らの記述以外は未だみるべきものがない。

彼等の記述を整理すると次のようになる。

##### i) 少数の例外を除いて特異的とみなしうる変化

① 肝血管肉腫

② 肝血管肉腫の前駆病変または関連病変と理解される類洞内皮細胞の異常増殖

##### ii) しばしば随伴する変化

① 肝細胞の退行性病変

② 肝細胞の巣状増殖

③ 肝線維化

④ 充血性脾腫

#### イ Popper と Thomas による検討

Popper と Thomas (1975) は、肝線維症 5 例、肝血管肉腫 6 例について以下のように検討を加えている。

##### i) 肝線維化

肝線維化は肝被膜下、門脈域 (Glisson 鞘：以下グ鞘という) および類洞周囲にみられた。グ鞘は、ほぼ正常に近いものから明らかに線維化による拡大を示すものまで多様であったが、一般に円形の線維性拡大を示し、肝実質内への放射状の線維の増殖は稀であった。小葉構造はよく保たれていた。通常、グ鞘の細胞浸潤は軽度であった。しばしば、肝被膜下に結節状の線維化がみられた。類洞内皮細胞が増殖し、Dissé 腔の不規則な拡張を伴う場

所においては、軽度の類洞周囲性線維化がみられた。

#### ii) 類洞内皮細胞増殖

類洞内皮細胞の増数がびまん性にみられるが、部分的に増強するところもあり、その傾向は軽度の類洞拡張がある部分にとくに顕著にみられた。類洞内皮細胞のあるものはPAS陽性の胞体内顆粒を有する。また、核は棒状あるいは長方形に腫大し、粗大なクロマチンをもち核小体はめだたない。びまん性のPAS陽性胞体はジアスターゼ消化抵抗性であり、賦活化線維芽細胞と説明している。特殊染色を行うと類洞周囲性の線維の軽度の増加が、とくに類洞内皮細胞の増殖の強い部分で証明された。組織切片上では肝内微小循環の障害があるという印象はうけなかった。

#### iii) 肝細胞の変化

細胞形質が増大し、濃染する大きな核をもった肝細胞が正常大ないし正常より小さな肝細胞と混在して、限局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。肝細胞はその他の形態学的傷害性変化を示さなかったし、肝細胞の巣状壊死は殆んど正常と思われる材料にみられるより多く認められるということはない。

#### iv) 胆汁うっ滞

2例に主として小葉中心性の胆汁うっ滞がみられたが、周囲肝細胞に著変はみられなかった。また、肝細胞内のリポフスチンの量は年齢相応であった。

#### v) 脾の変化

5症例の脾(肝線維症3例、肝血管肉腫2例)を検索した結果

では、脾重量は56.0～105.0gでマルビギニ小体(リンパ細胞)の増大、赤脾髄の均質肉様変化がみられた。組織学的には食作用を示す反応中心を有するリンパ細胞、時にリンパ細胞どうしの融合、筆状動脈やリンパ細胞の周囲の出血、Gamma-Gandy小体の出現、洞の拡張と洞内皮細胞の肥大(時に腺管状にみられる)などをみている。

#### vi) 結 び

これらの観察から Popper と Thomas (1975) 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および類洞内皮細胞の悪性転換との合併をあげ、門脈圧亢進の成因としてはグ翰の線維化による門脈枝の圧迫などが考えられるが、確証はないとしている。また、脾腫の成因としては、脾洞壁の線維化がみられず、リンパ細胞の腫大や赤色脾髄細胞の増殖をみるところから、門脈圧亢進の結果ではなくこれら細胞の一次的刺激によるものと推察している。

彼等は、VCMはく露により間葉系細胞および肝細胞が刺激され、肝線維化、脾腫および肝血管肉腫が招来されるとした。また肝硬変および肝細胞癌の発生に関しては現在のところ疑いの域を出ないとしている。

#### □ Gedigkらによる検討

Gedigkら(1975)は、Marstellerらの対象患者から得られた51例の主として生検肝組織(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)

ii) 肝細胞胞体のスリ硝子様変化と滑面小胞体の増加

iii) グ翰の線維化と類洞周囲性の網状線維化

iv) 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 ( polyploidy ) の印象をうける多形性

v) 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もたれる多形性、増殖した類洞内皮細胞の連珠状配列、このような所見を示す領域の類洞の拡張

#### (5) 肝血管肉腫

Thomas と Popper ( 1 9 7 5 ) は米国国立がん研究所 ( National Cancer Institute ) に集められた V C M 労働者に発生した肝血管肉腫 1 3 例を検討し、その組織分類を表 1 3 のようにまとめている。表中、浸潤性腫瘍 ( infiltrative tumor ) のうち類洞型 ( sinusoidal pattern ) は腫瘍細胞が肝細胞の表面を被う形で増殖し、正常の類洞を模倣している型、乳頭型 ( papillary pattern ) は腫瘍細胞の重畳と類洞内への突出を特徴とする型、海綿型 ( cavernous pattern ) は腫瘍細胞が海綿状腔を作ってくる型のものをそれぞれ示している。結節性腫瘍 ( nodular tumor ) はもっとも未分化のものでそのうち血管腔形成を認めるものが毛細血管型 ( capillary pattern )、それのないものが未分化型 ( anaplastic pattern ) である。いずれも腫瘍細胞の鉄食食能は殆どみられないとしている。

表 1 3 肝血管肉腫 1 3 例の組織型 ( Thomas と Popper, 1975 )

浸潤性腫瘍	
類洞型	1 1
乳頭型	7
海綿型	5
結節性腫瘍	
毛細血管型	8
未分化型	3

A F I P ( Armed Forces Institute of Pathology ) の McAllister と Ishak ( 1975 ) は一般人口にみられた肝血管肉腫 55 例を調べ、検討したが次の如く述べている。55 例中 85% が男子、年齢分布は 24-93 才 ( 最多年令層は 60-70 才台 ) であり、61.8% に黄疸、腹水、肝腫などが、14.5% に腹腔内出血が、9.1% に遠隔転移の症候が、5.5% に脾腫がそれぞれみられた。肝血管肉腫は多くが多中心性発生のもので両肝葉を犯し、75% の症例においては門脈枝または中心静脈を犯し、肝硬変の合併したものが 1 例あった。肝内他部位での類洞の内皮細胞の初期悪性変化像もみられた。また、病理学的検査には、36.4% に転移がみられ、その頻度は、高いものから脾、肺、リンパ節、骨、副腎の順であった。全経過は短かく約半数は 3 カ月以内のうちに死亡、残りは 12 カ月以内に死亡した。

肝血管肉腫 ( hamangiosarcoma of the liver ) とは肝原発の血管内皮細胞原性の悪性腫瘍で、この肉腫の同義語に悪性血管内皮腫

( malignant hemangioendothelioma )がある。用語の上でこれに対応する良性腫瘍は血管腫 ( hemangioma ) および良性血管内皮腫 ( benign hemangioendothelioma ) であり、後者とはほぼ同義の用語に血管芽細胞腫 ( hemangioblastoma ) がある。肝の細網内皮腫 ( reticuloendothelioma ) や Kupffer 細胞肉腫 ( Kupffer-cell sarcoma ) が血管肉腫の同義語であるか否かについては意見がわかれる。その他、夫々の見地から endotheliale Hämolympfangiosarkom, periendotheliales Angiosarkom などの名称もあり、これらは血管肉腫の同義語と解釈したい。肝の細網肉腫 ( reticulum cell sarcoma ) や悪性細網症 ( malignant reticulosis, malignant histiocytosis, malignant reticulohistiocytosis ) とは区別されるべきであり、また、組織診断技術上の問題だが、肝の血管肉腫と胆管癌 ( cholangioma, cholangiocellular carcinoma, Gallengangskrebs ) とは相互に誤診され易いので注意を要する。

肝血管肉腫は一般には稀な腫瘍といわれている。Adamsら ( 1972 ) は 1945年—1969年の24年間に New York の Memorial Hospital for Cancer and Allied Diseases で取扱った肝の悪性腫瘍 160例中、肝血管肉腫は5例であったとして肝悪性腫瘍の約3%) Edmondson ( 1958 ) は Los Angeles County Hospital の 52,000体の剖検中に肝血管肉腫はわずか1例であったとしている。肝血管肉腫については上述の組織診断上の問題点があるので肝血管肉腫の疫学的調査に際しては十分留意する必要がある。しかし、V C 労働者に肝血管肉腫が高頻度に発生していることについて、また、動物実験の結果からも V C M が肝血管肉腫の発生に重要な因子であることについ

ては今や衆目の一致するところである。

肝血管肉腫の母地組織は類洞内皮と考えられるので、病理組織学的にはV-2-(4)-II)で述べたような変化、あるいは類洞内皮細胞の異型増殖は、慢性VCMばく露の肝の変化の特徴であると同時にまた肝血管肉腫の発生に深く係り合いを持つ病変とみなすことが出来よう。

Thomas (1975)、Popper (1975)やGedigkら(1975)は一致して類洞内皮細胞の異型増殖と肝血管肉腫との深い関連性を示唆したり、両者は一連の連続した病変であろうと云う意味のことを述べている。従って、VCM障害の疑われる肝組織の検索に際しては、類洞内皮細胞の形態とくにその核の濃染を伴った腫大や類洞内への突出、異常増殖やこれらと共存する類洞の拡張などには特別の注意が払われねばならない。

なお、VCMによる肝血管肉腫の病理形態学的特徴の抽出についてはさらに将来の検討に待つべき点が少なくないと考える。

## VI. VCMによる職業性腫瘍の疫学

### 1. VCMばく露労働者における腫瘍

1974年1月米国ケンタッキー州、ルーイヴィルのグッドリッチ社のVCI工場のVCM重合工程で働いていた3名の労働者が肝血管肉腫で死亡したことが関係当局に通報され、またこれらの症例は1974年3月CreechとJohnsonにより報告された。本腫瘍は、一般人口では極めて稀にしかみられない腫瘍であるため、その職業起因性が疑われた。

Heathら(1974)は、医学的記録を追跡し病理材料を検討し、また組織的医学的スクリーニングにより4つのVCM重合工場働いてい



た者の中から上記 Creech と Jhonson により報告された 3 例をも含めて 13 例を発見した。最初の症例は 1961 年に死亡した労働者である。Heath らは、米国々立がん研究所の行った第 3 次全国がん調査 (National Cancer Institute, Third National Cancer Survey (1967-1971)) のデータでは米国全人口でいずれの年も肝血管肉腫の発生期待数はわずかに 25-30 例であり、米国の過去および現在における VCM 労働者は総数約 20,000 と推定されるから、10 年間にこれらの者における肝血管肉腫発生の期待数は 0.03 となり、観察数の期待数に対する比 (相対リスク) は 400 倍にも達するとした。

## 2. 腫瘍の疫学的研究

Nicholson ら (1974) は、1946-1963 年の 17 年間に VCM 工場に雇用され、1946 年以降 5 年以上 VCM 重合工程において VCM に職業上のばく露をうけた 257 人の労働者でコーホートを編成して、疫学的調査を行ったが、その結果は表 14 に示すとおりである (うち 2 名については追跡不能)。

表 14 VCM ばく露労働者コーホートのばく露期間別がん死亡 (Nicholson ら、1974)

最初のばく露からの期間 (年)	10-14.9		15-19.9		20-24.9		25-29.9		総計	
	人年		人年		人年		人年		人年	
	(1165)		(784)		(374)		(69)		(2394)	
	期待数	観察数	期待数	観察数	期待数	観察数	期待数	観察数	期待数	観察数
死亡 (全原因)	6.1	10	6.6	7	5.0	7	1.3	0	19.0	24
死亡 (全がん)	1.2	3	1.4	3	1.1	3	0.3	0	3.9	9

次に特定の死因について調べた結果は表15のとおりである。

表1.5 VCMばく露労働者におけるコーホートの死亡例

(Nicholsonら、1974)

全がん	9
肝血管肉腫	3
リンパ・造血組織の新生物	2
神経膠芽腫	1
膵 臓	1
結 腸	1
骨	1
肝硬変(食道静脈瘤を伴う)	1
手術後出血(胆石症)	1
心臓血管系疾患	13
計	24

24例の死亡中肝血管肉腫は3例であった。

TabershawとGaffey(1974)は、1972年12月31日までにVCMにばく露する作業に1年以上従事した労働者について死亡調査を行い、追跡可能であった7,128名について1930-1971年の41年間の調査結果を以下のように報告している。

彼らは高濃度ばく露グループ、低濃度ばく露グループ、60カ月以上ばく露グループ、60カ月未満ばく露グループ等に細分して死因別死亡を、米国男子人口におけるそれらと比較した(表16)。この調査において示された悪性新生物による死亡原因のうち、消化器系、呼吸器、その他の部位および明記されない部位のがん並びにリンパ腫の標準化死亡

表 1.6 VCMばく露労働者における部位別悪性新生物による標準化死亡比

( Tabershaw と Gaffey, 1974 )

部 位	区 分		SMR (標準化) 死亡比)	低濃度ばく露労働者(標準化死亡比)		高濃度ばく露労働者(標準化死亡比)	
	観察数/期待数	SMR (標準化) 死亡比)		ばく露期間		ばく露期間	
				60カ月未満	60カ月以上	60カ月未満	60カ月以上
口腔および咽頭	5 /	2.82	1.89	1.036	8.8	0	0
消化器および腹膜	19 /	2.167	9.4	3.4	6.8	7.6	15.1
呼 吸 器	25 /	2.393	1.12	6.5	9.3	7.1	14.4
生 殖 器	3 /	3.35	9.1	0	12.7	0	7.3
泌 尿 器	1 /	3.60	3.0	0	6.7	0	0
その他の部位および明記されな い部位	17 /	1.175	1.55	1.20	1.87	1.07	2.04
白血病および非白血性白血病	3 /	3.77	8.5	0	7.3	2.88	9.0
リンパ腫	6 /	6.06	10.6	0	4.6	1.78	2.22
総 計	7.9 /	7.16	1.10	7.3	9.5	9.6	14.1

比が高濃度・長期間ばく露群において最も大であるが有意に大きい標準化死亡比は認められない。

Waxweilerら(1975)は、15年以上VCM重合作業を行っており、かなりの数の労働者を雇用している4つの工場について調査した。すなわちVCMに直接関連する作業部署(VCM重合工程、VCM生産、維持管理、混合)に5年以上勤務し、かつVCMばく露開始から10年以上のばく露作業従事歴のある労働者でコーホートを編成し、1,151名について退職時から1973年12月末まで(12,720人・年)の追跡調査を行った。全コーホート並びにVCMばく露開始から15年以上経過したサブコーホートにおける部位別がん死亡は表17のとおりである。

表17 コーホートおよびサブコーホート(VCMばく露開始後15年以上の労働者)のがんによる死亡  
(Waxweilerら、1975)

死 因	10年以上のコーホート			15年以上のサブコーホート		
	観察数	期待数	標準化死亡比	観察数	期待数	標準化死亡比
全悪性新生物	35	23.5	149*	31	16.9	184**
脳および中枢神経系のがん	3	0.9	326	3	0.6	498*
呼吸器系のがん	12	7.7	156	11	5.7	194*
胆道系および肝のがん	7	0.6	1155**	7	0.4	1606**
リンパ・造血組織のがん	4	2.5	159	3	1.7	176

\*.0.05で有意

\*\*0.01で有意

表にみるようにコーホートでは胆道系および肝のがんが米国白人における期待数を有意に上廻るが、15年以上のサブコーホートではその他に脳および中枢神経系のがん並びに呼吸器系のがんが有意に増加している。リンパ・造血組織のがんについては増加の傾向はみられるが有意差は認められない。コーホートにおける胆道系および肝のがん7例中5例は肝血管肉腫で、1例は胆嚢および総胆管の癌であり1例は肝癌であった。すなわち、VCPばく露労働者における胆道系および肝の悪性腫瘍の大部分は肝血管肉腫であったことに注目する必要がある。なお、死亡診断書で良性腫瘍とされた1名にも肝血管肉腫が見出されており、さらにこれらの工場にはもう5例の管血管肉腫が存在するがコーホートには含まれていない。

コーホートの中に3例の脳のがんが見出されているが、これらはすべて多形性神経膠芽腫である。ところが調査中、コーホートに属さない労働者の中にさらに7例の脳のがんが見出されており、その組織型は1例は星状神経膠腫、1例は不明でその他の5例は多形性神経膠芽腫である。性、年齢についての訂正が行われていないので直接比較はできないが、病理診断で確立した脳腫瘍9例中8例が多形性神経膠芽腫であるということは注目の要があるとしている(原発性頭蓋内新生物についてのYaleの剖検系列では多形性神経膠芽腫は33%)。なお、多形性神経膠芽腫の8例中6例はVCP製造区域で働いていた人達である。

次に、呼吸器系のがんについては、コーホート中では12例がコードされているが、他の原因でコードされていた2例のコーホートメンバーが肺がんで死亡していることが判明し、これら総数14例のうち病理学的検索の可能であった8例は未分化大細胞性の癌5例、腺癌3例であったとしている。

### 3. 肝血管肉腫の発生状況

1975年8月27日までに米国労働安全衛生研究所（NIOSH；National Institute for Occupational Safety and Health）の集めた情報は次のようである。

VCM重合作業従事労働者における肝血管肉腫の発生は、米国17例、カナダ10例、西独5例、フランス3例、英国2例、イタリア2例、チェコスロバキア2例、ユーゴスラビア2例、ノールウェイ1例、スウェーデン1例で計45例である。また、VCM重合工程以外でVCMにばく露した労働者からも6例の肝血管肉腫の発生が報告されている。

これらの報告例中VCMへのばく露状況の記録が判明している重合工程の34例について、ばく露開始から死亡までの期間およびVCMへのばく露期間をまとめると表18および表19のようになる。

表18 VCMへのばく露開始から死亡までの期間

期間（年）	例数
5 - 9	1
10 - 14	5
15 - 19	13
20 - 24	11
25 - 29	2
30 - 34	2

表 1.9 VCMへのばく露期間

期間(年)	例数
— 4	2 (2例とも4年)
5 — 9	1
10 — 14	10
15 — 19	13
20 — 24	5
25 — 29	1
30 — 34	2

#### 4. IARCの評価

IARC (国際がん研究機関、リヨン、1974) は、一般人口における肝血管肉腫が極めて稀であるという見解において重合工程でVCMにばく露した労働者から1.6例発生したことは、因果関係の存在する証拠であると評価している。

#### 5. 要 約

以上の検討並びに動物実験成績からVCMに職業的にばく露した労働者における肝血管肉腫の発生は、VCMばく露と因果関係があると考えられる。

なお、VCMに職業的にばく露した労働者における脳並びに肺の悪性新生物の発生については、さらに検討の要があると考ええる。

#### Ⅷ 健康障害の量—反応(影響)関係

ある要因へのばく露が、ある疾病の原因であるならば、1) その要因に

ばく露されている集団は、ばく露されていない集団に比べて、その疾病の罹患率、死亡率等が有意に大きいこと 2) 要因へのばく露が大になればなるほど、その疾病の罹患率、死亡率等が大きくなることが期待される。同様に、ある要因へのばく露がある疾病のある特定の症状、臨床検査所見、あるいは病変の原因であるならば、1) その要因にばく露されている集団は、ばく露されていない集団に比べて、そのような症状、臨床検査所見あるいは病変の程度および頻度が有意に高いこと、2) 要因へのばく露が大になればなるほど、このような疾病の程度および頻度が高くなることが期待される。もし、このような量——反応(影響)関係が全く認められないならば、当該要因とその疾病、あるいは症状、臨床検査所見、病変との間に因果関係があると考えことは一般的に困難である。したがって、量——反応(影響)関係を調べてみることは、因果関係を考える場合に極めて大切なことである。なお、一般に反応(影響)をひきおこしたばく露は過去のものであるため、ばく露量に関する正確な情報を得ることは困難な場合が多い。

VCMによる健康障害の量——反応(影響)関係を検討した研究には、次のようなものがある。

#### 1. 死 亡

Tabershaw と Gaffey (1974) は、少なくとも1年以上VCMにばく露する作業に従事した33工場の8,384人について、ばく露と死亡との関係を調べている。ばく露は労働者1人1人について調べられた。すなわち各作業にあらかじめ1(低度ばく露)、2(中等度ばく露)、3(高度ばく露)のいずれかのスコアにそれぞれの従事期間(月)が乗せられ積算されたものを、全従事期間で除したExposure Index (EI)



によってばく露の程度が分けられた。E I が 1.5 未満の労働者と 1.5 以上の労働者に分けて、標準化死亡比が多く、死因について算出されたが観測死亡数が期待死亡数を有意に上回る死因は、調べられた約 30 の死因の中には、E I 1.5 未満の群も 1.5 以上の群においても 1 つもなかった。また、E I 1.5 未満の群に比べて E I 1.5 以上の群の方が、標準化死亡比が大であり、しかもその標準化死亡比が 100 より大きい死因は、全悪性新生物（国際死因分類コード 140-205）、消化器および腹膜の悪性新生物（同 160-164）、他の部位および部位不明の悪性新生物（同 190-199）、白血病と非白血性白血病（同 204）、リンパ腫（同 200-203、205）、「他の」高血圧疾患（同 444-447）であるが、いずれも有意に高いとはいえなかった。さらに、ばく露程度を期間によって、60 カ月未満と 60 カ月以上の群に VCM ばく露労働者を分けてみても、上記のがんについては同じことが認められるが、いずれも標準化死亡比は有意に 100 より大であるとはいえなかった。

Waxweiler ら（1975）は、少なくとも 15 年間 VCM の重合を行った工場の中から 4 工場を選び、5 年以上雇用され、かつ VCM に直接関係のある部門に勤めてから少なくとも 10 年は経過している 1,294 人を研究対象とし、一般人口の死亡から期待される期待死亡数と観測死亡数を、各種の死因について比較した。その結果、全悪性新生物と肝および胆道系の悪性新生物については、おのおの有意に高い標準化死亡比 1.49、1.155 が認められた。しかし、ばく露とこれらの死因による死亡の量—反応（影響）関係は調べられていない。

## 2. 自他覚所見および臨床検査成績

Suciu ら（1975）は、VCM を 1962 年から製造しているルー

マニアの2工場を調査し、空气中VCM濃度が、28.6～229.8ppm/m<sup>3</sup>であった1962年から1964年にかけては、急性、亜急性中毒がかなり起っているが、その後100ppm/m<sup>3</sup>台に低下し、そのような急性中毒は全く消失したと述べている。また、168名の労働者について、1962年の高濃度ばく露時と、1966年の低濃度ばく露(約100ppm/m<sup>3</sup>)時における神経症状の出現頻度を比較し、頭痛、めまい、傾眠、神経質、多幸症については1966年に激減を認め、不眠、全身無力については差を認めていない。同様の比較を消化器系症状についても行い、食欲不振、上腹部痛、肝腫大の出現頻度は、ばく露の小さくなった1966年に明らかに減少しているが、左季肋部痛の出現頻度は全く変わりなく、右季肋部痛はむしろ、7.0%から23.0%に増加し、これは胆道ジスキネジーに起因すると述べている。さらに、高度ばく露の製造初期には、レイノー様現象は労働者の約6%に認められたが、ばく露が約22分の1に低下した後年には2.9%に認められた。血清コリンエステラーゼ値はVCM、VCP製造労働者は、管理部門の者よりも有意に低い。従事年数が長くなると低下するような傾向は全く認められなかった。

Lillisら(1975b)は、VCM重合工場においてVCMとVCPにばく露した現労働者と過去の労働者あわせて354人を臨床的に検査し、ばく露期間と臨床所見との関連を調べている。この場合、過去の作業環境のVCM濃度は不明であるが、14名は作業中意識不明におちいったことがあるのでかなり高濃度になることがあったと考えられる。調査の結果次のことがわかった。ばく露年数が長くなるに従って、末梢血管の循環異常によると考えられる指のしびれ感、いたみ、チアノーゼ、

レイノー様現象等の所見を有する者の割合が増加する。同様の関係は Allen test 異常値、指、手などの皮膚の異常（肥厚、浮腫、緊張および弾力減少等）、肝腫大、脾腫大、アルカリフォスファターゼ異常値の出現頻度についても認められた。また、肝脾腫の出現頻度は、10年未満のばく露者では、多飲酒者の方が有意に高くなり、飲酒の影響が認められた。なお、血圧、尿所見（蛋白、赤血球、円柱）、肝機能検査（例えばビリルビン値、GOT、GPT、LDH）、血液所見（血小板減少、白血球減少、ヘモグロビン濃度低下）等の臨床検査所見にはばく露年数との関係が認められなかった。

Kramer と Mutchler (1972) は、VCM と塩化ビニリデン (Vinylidene chloride) にばく露した Dow Chemical 社の労働者について、ばく露と健康診断結果との関係を観察している。作業環境には上記2物質が存在するが、比較的最近の測定ではVCMが平均10 ppm で、塩化ビニリデンは5 ppm を超えることはほとんどなく、それも多くの場合痕跡的濃度であった。比較は1965年、1966年に検査されたばく露者66名と、同時期に検査された同会社の非ばく露者・605名の間で、病歴、診断所見、臨床検査成績に関する95項目について行われた。その結果病歴のうちで喘息、腎結石、血尿の経験がVCMばく露群では有意に高頻度に回答されたが、臨床検査では、それを裏付けることができず、その他の項目についても両群に注目値するような差を認めることができなかった。また、最高25年間VCMと塩化ビニリデンにばく露していた98名の労働者の1人1人について、その作業歴から、全従事期間にばく露したVCMのTWA（時間加重平均濃度 timeweighted average concentration）を求めるとともにTWAに従事時間（time

on the job) を乗じた積算ばく露量 (Dose) を求め、それらが 21 種の臨床検査パラメーターとどのように関連するか調べている。その結果 TWA も Dose もともに、収縮期血圧、拡張期血圧、BSP、黄疸指数、 $\beta$ -globulin に有意に正に相関し、血色素量に負に相関するが、アルカリフォスファターゼ、GOT、チモール濁度、 $\beta$ -globulin 以外の血清蛋白成分、赤血球数、ヘマトクリット値、白血球数、プロトロンビン時間その他については相関を認めなかった。TWA および Dose と相関する 6 種のパラメーターについては、おのおの回帰モデルを導きだした。なお、これらの回帰モデルの実用性については、それらをさまざまの他の VC ばく露者に適用し、検討することが必要であると考えられる。

Dinman ら (1971) は、米国、カナダの VCM の重合を行っている 19 会社 32 工場の過去、現在の労働者で、VCM、VCP 製造に従事した 5,011 人と一般人 2,407 人の手の X 線検査を行い、ばく露の影響を調べた。X 線上種々の異常所見の出現頻度はいずれもばく露労働者の方が大であった。しかし、著者は用いた調査方法に由来するさけ難いバイアスを考慮して、これらが VCM ばく露によるかどうかについて断定することをひかえている。労働者の中から 2,5 例の指端骨溶解が発見されたが、実質上そのすべては重合反応槽の手による清掃作業に従事していた者であり、最も高度な VCM へのばく露に密接に関係していた。

Veltman ら (1975) は、西ドイツの VCP 製造作業従事労働者 128 人中に認められた 70 人の患者の臨床的病理的検査を行い、患者の 81% に血小板減少 ( $1.7,000-143,000/\mu l$ ) を認めた。そこで血小板減少とばく露期間との関係を調べたが、何らの相関関係をも認めることができなかった。

### 3. 病理所見

Gedigk ら ( 1 9 7 5 ) は、5 1 人 の V C M ばく露労働者の肝生検所見とばく露との関係を、ばく露期間を 3 年未満、3 - 1 0 年、1 0 年以上にわけて調べ、肝細胞変化、類洞壁線維化、隔壁性線維化、類洞内皮細胞の肥大増殖等の病変が、ばく露期間が長くなるにつれ高い頻度に認められると述べている ( 4 2 . 4 3 ページ参照 )

## Ⅷ V C M 肝障害の臨床診断

### イ 診断上の留意事項

V C M 肝障害の臨床診断にあたっては、次に述べる事項に留意して必要な検査を実施すべきと考える。

V C M 肝障害患者は特異な自覚症状を欠き、臓器内または体液中に V C M ないしは代謝中間体の蓄積を証明し得ない。しかし、肝機能検査成績では次の所見が V C M 肝障害に比較的特徴的といえよう。

- i) 血清ビリルビンの有意な増量が見られない
- ii) 血清トランスアミナーゼ ( G O T 、 G P T ) 、 乳酸脱水素酵素 ( L D H ) などのいわゆる血中逸脱酵素の活性上昇を示すことは少ない
- iii) 血清アルカリフォスファターゼ、 $\gamma$ -G T P 活性が上昇する頻度が高い
- iv) I C G 、 B S P のような色素の血中停滞頻度が高い
- v) 血小板減少を認める場合がある
- vi) 血清膠質反応や血漿たんぱく異常の頻度は少ない

したがって、肝機能検査上肝実質の変性・壊死を反映する所見に乏しく、肝脾の循環障害を裏付ける検査項目に異常を示す頻度は高いのであるが、類洞内皮細胞の賦活・増殖に関連して間葉系の作動を反映する所

見に乏しい。

慢性ウイルス性肝炎、アルコール性肝障害、肝硬変に伴う門脈圧亢進ないし肝脾症候群では血清膠質反応に異常を示す頻度が高いので、上述の諸検査成績 I) ~ VI) の傾向はある程度 VCM 肝障害に特異な所見といえよう。しかし、これらの血液検査成績のみから VCM 肝障害の特異性をは握することは容易でなく、ことに相当期間禁酒後のアルコール性肝障害、静止期の肝硬変あるいは線痕肝との鑑別は極めて困難である。

また、レ線的、内視鏡的な食道静脈瘤の証明、シンチグラム上の肝脾腫の確認などで門脈圧亢進症ないし脾症候群の存在を確認することはできるが、これらは VCM に特異な所見でなく、VCM に起因するものであるか否かについて確認する方法はない。しかし、腹腔鏡下肝生検で見られる類洞内皮細胞の賦活・増殖を認めた場合、本症との関連が強く疑われる。

さらに、肝血管肉腫の診断にあたっては、原発性肝細胞癌を含めて肝の腫瘍性病変をは握する際の肝血管造影の診断的意義は大きい。

以上より VCM 労働者の健康管理、肝脾症候群ないし肝血管肉腫の診断にあたっては次の諸検査を必要に応じて段階的に施行し、個々の症例について諸検査成績を総合して考察し、VCM ばく露との関連性を判断すべきであろう。

#### □ 血液化学検査

別表 1 に示す各項の検査は第 1 段階の検査としてすべて行われることが望ましいが、☆印は必須項目である。第 1 段階の検査で☆印の 1 項目でも異常を示した場合はできるだけ別表 1 の全項目について 1 カ月間隔で少なくとも 3 回くり返し検査を行い、これらの検査値から肝障害が疑

われた場合または医師が必要と認める場合には、別表2に示す第2段階の検査にすすむが、これらの検査は検査設備の整った基幹病院で行われることが望ましい。この段階の検査で異常を認められた場合には、臨床的にVCM肝障害が推定されるが、さらにVCM肝障害および肝血管肉腫の合併有無に関する精査については、本人の希望あるいは同意を得た上で第3段階の検査(別表3)へすすむ。

HBs抗原あるいはその抗体が検出された症例、過度の飲酒歴、肝疾患あるいは輸血の既往のあるものについては、B型ウイルス性肝炎やアルコール性肝障害の合併の有無、その病因的比重などを十分考慮して診定すべきである。

なお、VCM労働者に対する健康診断についても上記の検査項目を十分考慮して適正に実施することが望ましい。

別表1：第1段階の検査

肝機能検査項目	末梢血液検査項目
☆GOT	赤血球数
☆GPT	血色素量
☆ALP	ヘマトクリット
LAP	白血球数
☆γ-GTP	☆血小板数
LDH	網状赤血球数
☆血清総ビリルビン	(白血球像)
TTT (チモール混濁試験)	
ZTT (硫酸亜鉛試験)	
☆血清たんぱく	
☆たんぱく分画	
アルブミン	
γグロブリン	
血清コレステロール	
血清トリグリセリド	

(☆印は必須項目)



別表2 第2段階の検査

☆① ICG

- 1) R15 (15分停滞率)の測定のみでよい
- 2) 消失係数まで求めなくてよい

注意事項

- ① アレルギー体質の者には施行しない。
- ② 必ずテストをしてから注射する。
- ③ BSPでもよいが、アレルギーにはとくに嚴重な注意を払うこと。

☆② HBs-抗原、HBs-抗体

- 1) HBs-抗原はRIまたはIAHA法
- 2) HBs-抗体はPHA法
- ③  $\alpha$ -フェトプロテイン
  - 1) RI法が望ましいが、FPテスト(モチダ)でも可
  - 2) 異常値が得られたら経過を観察する
- ④ 上部消化管レントゲン検査
  - 1) 食道および胃静脈瘤検索のため
  - 2) 吐血直後はさける

☆⑤ 肝脾シンチグラム

- 1) スキャニングでもカメラでもよい
- 2) 正面、側面の2方向をとることが望ましい

(☆印は必須項目)

別表 3 第3段階の検査

① 腹腔鏡検査または試験開腹

② 肝生検

1) 血管肉腫を考慮して盲針生検はさけ、腹腔鏡下または試験開腹で行う

2) 光顕標本は少なくとも下記の染色を行うことが望ましい

H・E、鍍銀、マッソンまたはアザン、PAS(ジアスターゼ消化)、弾性線維

3) 電顕的検査も行うことが望ましい

③ 選択的動脈撮影(腹腔動脈)

## Ⅷ 環境管理

VCMの環境管理は、環気中塩ビ濃度の規制に関する職業がん専門委員会検討結果報告に基づく労働省労働基準局長通達「塩化ビニル障害の予防について」（昭和50年6月2日付け基発第348号）では管理濃度として幾何平均濃度2 ppm 以下、幾何標準偏差の上限が0.4を超えないこととしている。

なお、従来から使用されている許容濃度は、零から零以上のある濃度までは、その物質の悪影響が見られず、その濃度を超えると悪い影響が見られるようになる濃度で、生物学的な量-反応（影響）関係に基づいて設定された閾値概念であり、健康障害管理のための指針であり勧告である。

一方、管理濃度は、作業環境におけるがん原性物質の濃度を可能な限り最小限に止めるための現実的な環境管理レベルであり以下に述べる項目について検討の上設定される。

- i) 量-反応（影響）関係についての疫学的調査結果
- ii) 発がん実験における量-反応（影響）関係
- iii) 環境濃度減少のための工学技術可能性
- iv) 環境濃度測定の問題

通達に示されたような管理濃度がきびしく守られるならば、VCMによる健康障害はもちろん発がんの危険の確率も十分小さくなるであろう。

## 引 用 文 献

Ames, B.N., Lee, F.D., and Durston, W.E. (1973a)

An improved bacterial test system for the detection and classification of mutagens and carcinogens. Proc Natl. Acad. Sci. USA, 70:782-786.

Ames, B. N., Burston, W.E., Yamasaki, E. and Lee, F.D.(1973b).

Carcinogens are mutagens: homogenates for activation and bacteria for detection. Proc, Natl. Acad. Sci. USA, 70: 2281-2285.

Baretta, E.D., Stewart, R.D., and Mutchler, J.B. (1969).

Monitoring exposure to vinyl chloride vapor: Breath analysis and continuous air sampling. Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 30:537-544.

Bartsch, H., Malaveille, C., and Montesano, R. (1975a).

Human, rat and mouse liver-mediated mutagenicity of vinyl chloride in *S. typhimurium* strains. Int.J.Cancer, 15:429-437.

Bartsch, H., Malaveille, C., Montesano, R., and Tomatis, L.

(1975b). Tissue-mediated mutagenicity of vinyl chloride and 2-chlorobutadiene in *Salmonella typhimurium*. Nature, 255:641-643.

Garr, J., Burgison, R.M., Vitcha, J.F., and Krantz, S.C., Jr.

- (1949). Anesthesia, XXIV. Chemical constitution of hydrocarbons and cardiac automaticity. *J.Pharmacol. Exp. Ther.*, 97:1
- Chief Inspector of Factories. (1953)  
Annual report for the year 1951. Cmd. 8772, H.M.S.O., London, England.
- Cook, W.A., Giever, P.M., Dinman, B.D., and Magnuson, H.J. (1971). Occupational acroosteolysis. II. An industrial hygiene study. *Arch. Environ. Health*, 22:74-82.
- Cordier, J.M., Fievez, C., Lefevre, M.J. and Sevrin, A. (1966) Acroosteolysis combined with skin lesions in 2 workers exposed in cleaning autoclaves. *Cah. Med. Travail*, 4:1-39.
- Creech, J.L., Jr., and Johnson, M.N. (1974). Angiosarcoma of liver in the manufacture of polyvinyl chloride. *J. Occup. Med.*, 16:150-151.
- Danziger, H. (1960). Accidental poisoning by vinyl chloride -- report of two cases. *Can. Med. Assoc. J.*, 82:828-830.
- Dinman, B.D., Cook, W.A., Whitehouse, W.M., Magnuson, H.J., and Ditchek, T. (1971). Occupational Acroosteolysis. I. An epidemiological study. *Arch. Environ. Health*, 22:61-73.
- Dodson, V.N., Dinman, B.D., Whitehouse, W.M., Nasr, A.N.M., and Magnuson, H.J. (1971). Occupational Acroosteolysis.

- Arch. Environ. Health, 22:83-91.
- Edmondson, H.A. (1958). Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. Atlas of Tumor Pathology. A.F.I.P, 139-145.
- Filatova, V.S., Balakhonova, I., and Gronsberg, E.S. (1958). Hygienic characteristics of vinyl chloride. Gig. Tr. Prof. Zabol, 2:6.
- Gedigk, P., Muller, R., and Bechtelsheimer, H. (1975). Morphology of liver damage among polyvinyl chloride production workers. A report on 51 cases. Ann. N.Y. Acad. Sci, 246:278-285
- Göthe, R., Calleman, C.J., Ehrenberg, L., and Wachtmeister, C.A. (1974). Trapping with 3, 4-dichlorobenzenethiol of reactive metabolites formed in vitro from the carcinogen vinyl chloride. Ambio. 3:234-236.
- Harnasch, H. (1950). Die Akroosteolysis, ein neues Krankheitshild, Fortschr. Geb. Roentgenstr. Nuklearmed., 72:353-359.
- Harris, D.K. (1953). Health problems in the manufacture and use of plastics. Br. J. Ind. Med., 10:255.
- 長谷川弘道、佐藤光男、小此木国明、島岡章 (1976)。  
生体内の塩ビモノマー分布について。第49回日本産業衛生学会講演集,  
52-53。

Heath, G.W., Falk, H., and Creech, J.L., Jr. (1974).

Characteristics of cases of angiosarcoma of the liver among vinyl chloride workers in the United States. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 246:231-236.

Hefner, R.E., Watanabe, P.G., and Gehring, P.J. (1975a).

Preliminary studies on the fate of inhaled vinyl chloride monomer in rats. *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, 246:135-148.

Hefner, R.E., Watanabe, P.G., and Gehring, P.J. (1975b).

Percutaneous absorption of vinyl chloride. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 34:529-532.

Holmberg, B., and Molina, G. (1974). The industrial toxicology of vinyl chloride: A review. *Work Environ. Health*, 11:138-144.

IARC Monographs (1974). Evaluation of carcinogenic risk.

WHO, 7:291-318.

Ikeda, M., and Imamura, T. (1973). Biological half-life of trichloroethylene and tetrachloroethylene in human subjects.

*Int. Arch. Arbeitsmed.*, 31:209-224.

Irish, D.D. (1962). Aliphatic halogenated hydrocarbons, vinyl chloride. In *Industrial Hygiene and Toxicology* (2nd ed.)ed.

by Patty, F.A., Vol. 2, 1303-1305, Interscience, New York.

Jaeger, R.J., Reynolds, E.S., Conolly, R.B., Moslen, M. T.,

Szabo, S., and Murphy, S.D. (1975). Acute hepatic injury

- by vinyl chloride in rat pretreated with phenobarbital.  
Nature, 252:724-726.
- Jühe, E., and Veltman, G. (1972). Zur Klinik der sog.  
Vinylchlorid-Krankheit (Sklerodermie-ähnliche Veränderungen  
bei Arbeitern der PVC-herstellenden Industrie). Internatl.  
Symposium der Wersärzte der Chemischen Industrie, 27:4.
- Jühe, S., Lange, C.E., Stein, G., and Veltman, G. (1973).  
Über die sogenannte Vinylchlorid-Krankheit, Dtsch. Med.  
Wochenschr, 98:2034-2037.
- Kappus, H., Bolt, H. M., Büchter, A., and Bolt, W. (1975).  
Rat liver microsomes catalyze covalent binding of  $^{14}\text{C}$  -  
vinyl chloride to macromolecules. Nature, 257:134-135.
- Keplinger, M.L., Goode, J.W., Gordon, D.E., and Calandra,  
J.C. (1975). Interim results of exposure of rats, hamsters,  
and mice to vinyl chloride. Ann. N.Y.Acad.Sci., 246:219-220.
- Kramer, C.G., and Mutchler, J.E. (1972). The correlation of  
clinical and environmental measurements for workers exposed  
to vinyl chloride. Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 33:19-30.
- 久保田重孝 (1957)。合成樹脂及び合成繊維関係の職業病。労働科学,  
33:1-22
- Lange, C.E., Jühe, S., Stein, G., and Veltman, G. (1974).  
Die sogenannte Vinylchlorid-Krankheit -- eine berufsbedingte



- Systemsklerose? Int. Arch. Arbeitsmed, 32:1-32.
- Lange, C.E., Juhe, S., Stein, G., and Veltman, G. (1975).  
Further results in polyvinyl chloride production workers.  
Ann. N.Y.Acad. Sci., 246:18-21.
- Lester, D., Greenberg, L.A., and Adams, W.R. (1963).  
Effects of single and repeated exposures of human and rats  
to vinyl chloride. Am.Ind.Hyg.Assoc. J., 24:265-275.
- Lilis, R., Anderson, H.A., Daum, S., and Selikoff, I.J. (1975a).  
Liver function among 1,177 vinyl chloride polymerization  
workers. Abstracts of 18th Int. Conf. Occup. Health, Brighton  
England, 398-399.
- Lilis, R., Anderson, H.A., Nicholson, W.J., Daum, S., Fischbein  
A.S., and Selikoff, I.J. (1973b). Prevalence of disease  
among vinyl chloride and polyvinyl chloride workers. Ann.  
N.Y.Acad.Sci., 246:22-41.
- Makk, L., Creech, J.L., Whelan, J.G., Jr., and Johnson, M.N.  
(1974).  
Liver damage and angiosarcoma in vinyl chloride workers:  
a systematic detection programme. J.A.M.A., 230:64-68.
- Maltoni, C. (1973). Occupational carcinogenesis. Proceed-  
ings of the Second International Symposium on Cancer Dete-  
ction and prevention, Bologna, 19-26.

- Maltoni, C. (1974). La cancerogenesi ambientale e professionale: nuove prospettive alla luce della cancerogenesi da cloruro di vinile. *Gli Ospedali della Vita*, 1:7-66.
- Maltoni, C., Lefemine, G., Chieco, P., and Carretti, D. (1974). Vinyl Chloride carcinogenesis: Current results and perspectives. *Med. Lav.*, 65:421-444.
- Maltoni, C. and Lefemine, G. (1975). Carcinogenicity bioassays of vinyl chloride: Current results. *Ann. N.Y.Acad.Sci.*, 246:195-218.
- Markowitz, S.S., McDonald, C.J., Fethiere, W., and Kerzner, M.S. (1972). Occupational Acroosteolysis. *Arch.Dermatol.*, 106:219-223.
- Marsteller, H.J., Leibach, W.K., Muller, R., and Gedigk, P. (1975). Unusual splenomegalic liver disease as evidenced by peritoneoscopy and guided liver biopsy among polyvinyl chloride production workers. *Ann. N.Y.Acad.Sci.*, 246:95-134.
- Mastromatteo, E., Fisher, A.M., Christie, H., and Danzinger, H. (1960). Acute inhalation toxicity of vinyl chloride to

- laboratory animals. Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 21:394-397.
- McAllister, H.A., Jr., and Ishak, K.G. (1975). Hepatic angiosarcoma. Amer. J. Clin. Path., 63:601.
- Misgeld, V., Stolpmann, H.-J., and Schulte, S. (1973). Zur Intoxikation durch Vinylchlorid - Polymerisate und/oder deren Begleitstoffe. Z. Hautkr., 48:425-436.
- National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). (1975). Reported cases of angiosarcoma of the liver among vinyl chloride polymerization workers. Aug. 29. 1975.
- Nicholson, W.J., Hammond, E.C., Seidman, H., and Selikoff, I.J. (1974). Mortality experience of a cohort of vinyl chloride -- polyvinyl chloride workers. Ann. N.Y. Acad. Sci., 246:225-230.
- Oster, R.H., Carr, C.J., Krantz, J.C., and Saverwald, M.J. (1947). Cited from Industrial Hygiene and toxicology. Vol. 2, Patty, F.A. (ed.) Interscience Publ., New York. London. Sydney. p.1304, 1963
- Patty, F.A., Yant, W.P. and Waite, C.P. (1930). Cited from Industrial Hygiene and Toxicology. Vol. 2, Patty F.A. (ed.) Interscience Publ., New York, London. Sydney. p. 1304, 1963.

- Peoples, S.A. and Leake, C.K. (1933). Cited from Industrial Hygiene and Toxicology. Vol. 2, Patty, F.A. (ed.) Interscience Publ. New York. London. Sydney. p. 1304, 1963.
- Popper, H., and Thomas, L.B. (1975). Alterations of liver and spleen among workers exposed to vinyl chloride. Ann. N.Y. Acad. Sci., 246:172-194.
- Rannug, U., Johanson, A., Ramel, C., and Wachtmeister, C.A. (1974). The mutagenicity of vinyl chloride after metabolic activations. Ambio, 3:194-197.
- Reynolds, E.S., Moslen, M.T., Szabo, S., Jaeger, R.J., and Murphy, S.D. (1975). Hepatotoxicity of vinyl chloride and 1,1-dichloroethylene. Am.J. Pathol., 81:219-236.
- Schauman, O. (1934). Über die Herzwirkung einiger Inhalationsnarcotika. Medizin und Chemie. Abhandlungen aus den medizinisch-chemischen Forschungstatten der I.G. Farbenindustrie A.G. Vol. II. Bayer-Meister Lucius. Leverkusen, West Germany.
- Schauman, O. (1943). Cited by Lehman, K.B., and Flury, F. Toxicology and Hygiene of Industrial Solvents. Baltimore, Williams and Wilkins, p.171.
- Stein, G., Jüehe, S., Lange C.E., and Veltman, G. (1973). Bandförmige Osteolysen in den Endphalangen des Handskeletts. Fortschr. Geb. Roentgenstr Nuklearmed. 118:60-63.
- Stewart, R.D., Dodd, C.H., Gay, H.H., and Erley, D.S. (1970a).

- Experimental human exposure to trichloroethylene. Arch. Environ. Health, 20:64-71.
- Stewart, R.D., Baretta, E.D., Dodd, H.C., and Torkelson, T.R. (1970b). Experimental human exposure to tetra-chloroethylene. Arch. Environ. Health, 20:224-229.
- Stockinger, H.E. (1975). Presentation at the TLV Subcommittee. The 18th Int. Conf. Occup. Health, Brighton, England.
- Suciu, I., Drejman, I., and Valaskai, M. (1963). Contribution to the study of vinyl chloride disease. Med. Interna (Bucur), 15:967.
- Suciu, I., Prodan, L., Ilea, E., Paduraru, A., and Pascu, L. (1975). Clinical manifestations in vinyl chloride poisoning. Ann. N.Y.Acad.Sci., 246:53-69.
- Tabershaw, I.R., and Gaffey, W.R. (1974). Mortality study of workers in the manufacture of vinyl chloride and its polymers. J. Occup. Med., 16:509-518.
- 竹内康治、馬淵千之 (1973)。  
塩化ビニール中毒による職業性四肢骨端溶解症と思われる1症例について。  
産業医学, 15:385-394。
- Thiess, A.M., and Frenzel-Beyme, R. (1975). Retrospective survey of the alleged diseases associated with vinyl

- chloride in the Federal Republic of Germany. *J. Occup. Med.*, 17:430-432.
- Torkelson, T.R., Oyen, F. and Kowe, V.K. (1961).  
The toxicity of vinyl chloride as determined by repeated exposure of laboratory animals. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 22:354-398.
- Tribukh, S.R., Tikhomirova, S.V.L., and Koslov, L.A. (1949).  
Working conditions and measures for their sanitation in the production and utilization of vinyl chloride plastics. *Gig. Sanit.*, 10:38.
- Van Duuren, B.L. (1975). On the possible mechanism of carcinogenic action of vinyl chloride. *Ann. N.Y.Acad.Sci.*, 246:258-267.
- Veltman, G., Lange, C.-E., Jühe, S., Stein, G., and Bachner, U. (1975). Clinical manifestations and course of vinyl chloride disease. *Ann. N.Y.Acad.Sci.*, 246:6-17.
- Vertkin, Ju. I., and Manontov, Ju. R. (1970). The state of the bronchopulmonary system in workers engaged in the manufacture of articles made of polyvinyl chloride. *Gig. Tr. Prof. Zabol.*, 14:29.
- Waxweiler, R.J., Stringer, W., Falk, H., Carter, C., Jones, J.,

and Wagoner, J.K. (1975). Neoplastic risk among vinyl chloride polymerization workers. Presented at New York Academy of Sciences, March 25, 1975.

Wilson, R.H., McCormick, W.E., Tatum, F.F., and Creech, J.L. (1967). Occupational acroosteolysis. Report of 31 cases. J.A.M.A., 201:577-581.

Wyatt, R. H., Kotchen, J.M., Hochstrasser, D.L., Buchaman, J.W.Jr., Campbell, D.R., Slaughter, J.C., and Doll, A.H. (1975). An epidemiologic study of blood screening tests and illness histories among chemical workers involved in the manufacture of polyvinyl chloride. Am. N.Y.Acad.Sci., 246:80-87.