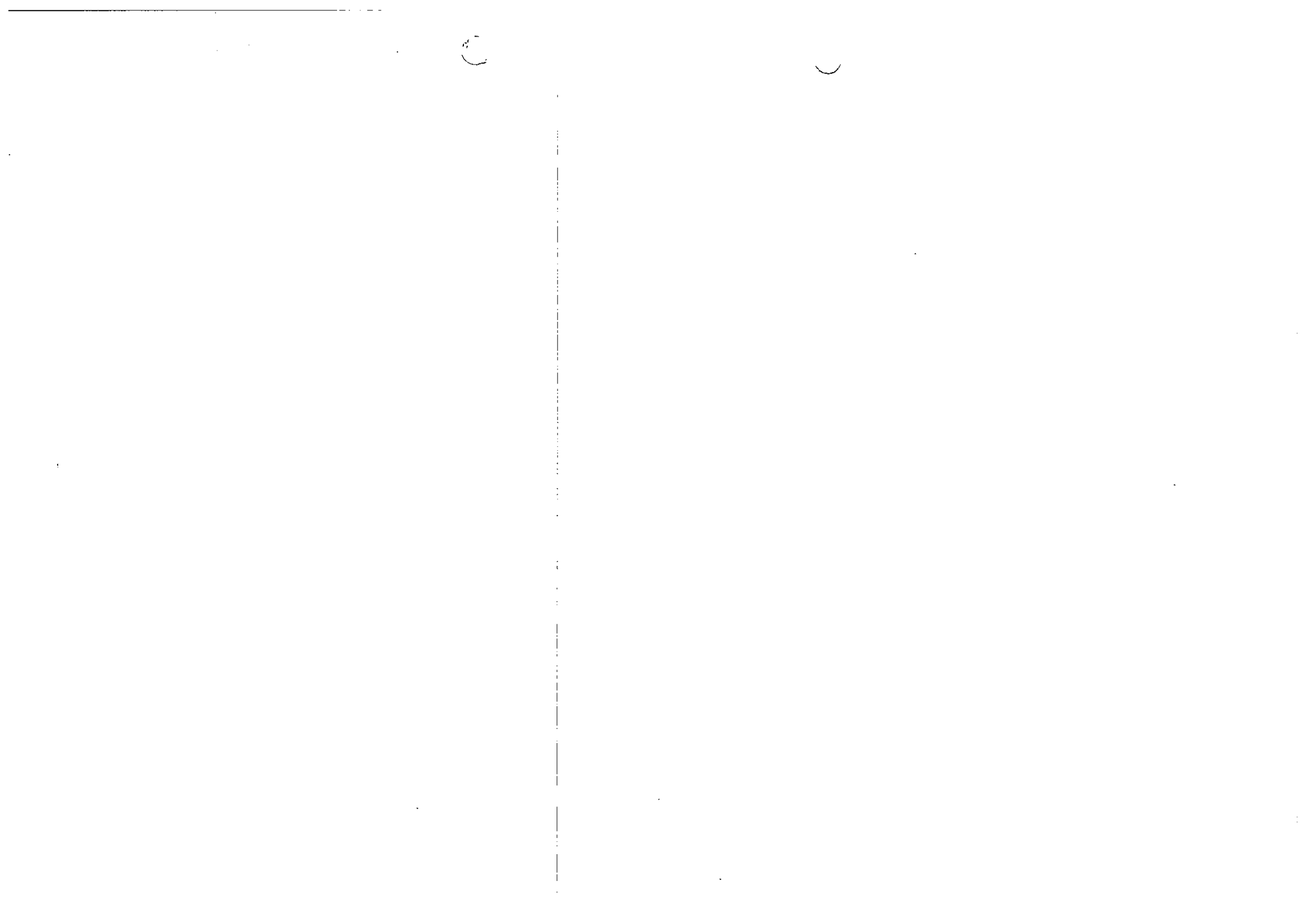


塩化ビニルモノマー（VCM）による健康障害
に関する検討結果中間報告書

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 | 已 |
| | 高 | 浜 | 素 | 秀 |
| | 土 | 屋 | 健 | 三郎 |
| | 藤 | 沢 | | 冽 |

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, chloroethylene, chloroethene, 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

$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCl}$ 、 $\text{C}_2\text{H}_3\text{Cl}$ ；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°C

沸点： -13.9°C

密度： d_4^{20} 0.984

屈折率： n_D^{10} 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-
rence 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 であったと報告されて
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}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 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}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}C およびばく露終了
時に組織中に見出された ^{14}C は気中 ^{14}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}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。

Ⅱ 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、4.1 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 0)。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、200、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 などをみている。

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 | - | 268 | 268 | 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 | 43-48 | 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 | | | | | | | | | 腫 瘍 | | | | | 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 経 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

(ブ): Zymbal 腺の腺腫 1, 乳癌 1, 脳室上衣腫 2

(セ): 乳癌 1, リンパ腫 2, 肺の線維肉腫 1

(エ): Zymbal 腺の腺腫 1, 乳癌 1, リンパ腫 1

(ケ): 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(ク) | | | 15 |
| VI : VO 50ppm | 30 | 30 | 60 | 27 | 30 | 57 | 11 | 18 | 29 | | | | 7 | 12 | 35 | | 4(ク) | | | 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^{*}」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)(ケ)……(ク)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
 (キ) : 肝の血管腫1
 (ク) : 腎の血管肉腫1
 (ケ) : 皮下の血管腫1
 (コ) : 肝の血管腫1
 (ク) : 皮下の血管腫2, 肝の線維血管腫2
 (カ) : 皮膚の扁平上皮癌1, 皮膚の有棘細胞癌1
 (キ) : 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
 (ク) : 皮膚の扁平上皮癌1, 皮膚の有棘細胞癌1
 (カ) : 皮膚の有棘細胞癌1
 (ク) : 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、記憶力障害等の中樞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 |