

昭和60年度 委託研究報告書

VCM (塩化ビニルモノマー) による
職業性肝障害の病理形態学的研究

昭和 61 年 3 月

主任研究者 奥 平 雅 彦

はじめに

塩化ビニルモノマー (VCM) は自然界には存在しない化学物質である。この物質をはじめて合成したのはフランスの Regnault (1835) であるとされており、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 および塩化ビニルポリマー (VCP) の生産は1949年に開始され、その生産高は米国について世界第2位とされている¹⁾。

1974年1月、米国ケンタッキー州、ルーイヴィルにあるグッドリッチ社の塩化ビニル工場の 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、これらの症例は1974年3月 Creech ら²⁾により報告された。この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こと、これらの症例が長期にわたり VCM の重合作業に従事していた点から、両者の病因上の因果関係の可能性が示唆された。すなわち、職業基因性が疑われた。他方、VCM の実験動物に対する発癌性は Viola ら (1971)³⁾、Maltoni ら (1973-1975)⁴⁾による広範な研究により確認されている。これらの経緯については塩化ビニル障害に関する専門家会議の中間報告書 (1976)¹⁾にくわしい。

VCM による健康障害は最もよく研究されている産業性疾患であり、産業性 (職業性) 肝疾患の典型であるとすら考えられている⁵⁾。

1. VCM による健康障害

VCM の急性ばく露による障害として、めまい、羞明、嘔気、見当識障害などの自覚症状を伴う中毒症状のほか、急性の高濃度ばく露による中毒症状として重症の不整脈、虚脱、意識障害、中毒性血管神経症および死亡例の報告がある¹⁾。急性ばく露による肝障害に関する報告はない。

比較的高濃度の VCM の長期反覆ばく露による障害として次のものが知られている¹⁾。

1. 肝血管肉腫
2. 次のものを伴う肝脾症候群
 - イ. 肝脾腫
 - ロ. 食道および胃の静脈瘤
 - ハ. 門脈圧亢進症
- ニ. 血小板減少症など

3. 指端骨溶解 (Raynaud 様現象を伴うことがある)

4. 強皮症様皮膚病変 (Raynaud 様現象を伴うことがある)

わが国にける VCM 中毒の症例については久保田 (1957)⁶⁾により Raynaud 様症状が報告され、1972年には指端骨溶解も報告され⁷⁾、剖検例では1976年に肝血管肉腫が報告された^{8、9)}。

2. VCM の吸収と代謝・排泄

VCM は肺から容易に吸収され、比較的多く尿中あるいは呼気中に排泄されると考えられている。VCM の代謝はラットにおいて広範にしらべられており、低濃度ばく露ではアルコール脱水素酵素、カタラーゼの作用により、クロルエタノール、クロール醋酸に変わり、尿中、呼気などから排泄される^{5,11)}。高濃度ばく露では cytochrome P₄₄₈ によるエポキシ化がおり、エポキシドが癌原性、変異原性を示すと考えられている¹¹⁾。そして、VCM による肝障害は低濃度ばく露ではおこりにくく、高濃度の場合に限られ、また、アルコール多飲者では肝障害が促進することが推察されている¹¹⁾。

3. 肝脾症候群について

VCM の長期大量ばく露により発生する肝脾症候群の臨床症状はいわゆるバンチ症候群に酷似している。現時点でバンチ症候群に含まれる疾患として知られているものは表1のごとくである。

表1. バンチ症候群^{12, 13)}に含まれる疾患群の一覧

肝外門脈閉塞症 Extrahepatic portal venous obstruction¹⁴⁾

脾動静脈瘻 Arterio-venous fistula¹⁵⁾

.....

日本住血吸虫症 Schistosomiasis japonica¹⁶⁾

先天性肝線維症 Congenital hepatic fibrosis¹⁷⁾

熱帯性脾腫 Tropical splenomegaly¹⁸⁾

Partial nodular transformation¹⁹⁾

結節性再生性過形成 Nodular regenerative hyperplasia²⁰⁾

.....

慢性骨髄増殖症候群 Chronic myelo-proliferative disorders²¹⁾

ホジキン病 Hodgkin's disease²¹⁾

サルコイドーシス Sarcoidosis²²⁾

.....

特発性門脈圧亢進症 Idiopathic portal hypertension²³⁾

.....

原発性胆汁性肝硬変 Primary biliary cirrhosis²⁴⁾

乙'型肝線維症 Hepatic fibrosis, type B'²⁵⁾

巨脾性肝硬変 Splenomegalic liver cirrhosis²⁶⁾

.....

肝静脈閉塞症 Veno-occlusive disease²⁷⁾

バッド・キアリ症候群 Budd-Chiari syndrome²⁸⁾

また、多少観点をかえて、非硬変性門脈圧亢進症に含まれる疾患群を成因別に分けて示したのが表2である²⁹⁾。

表2. 非硬変性門脈圧亢進症に含まれる疾患群の成因別一覧

成 因	疾 患 名
感 染	カラ・アザール 日本住血吸虫症
薬毒物など	慢性砒素中毒 慢性銅中毒 塩化ビニルモノマーによる肝障害 アルコール性脂肪肝・肝線維症 慢性ビタミンA過剰症
血 行 障 害	肝外門脈閉塞症 脾動静脈瘻 肝内動静脈瘻 肝静脈閉塞症 バッド・キアリ症候群
全 身 疾 患	慢性骨髄増殖症候群 Hodgkin 病 サルコイドーシス
成 因 不 明	特発性門脈圧亢進症 先天性肝線維症 結節性再生性過形成 partial nodular transformation

ここでは、先ず、肝脾症候群として異同が常に問題となる特発性門脈圧亢進症とバンチ病³⁰⁾との異同を示し(表3)、かつ、特発性門脈圧亢進症と肝硬変症との異同を示した上で(表4)、特発性門脈圧亢進症とVCMによる肝脾症候群との異同を明らかにしたい(表5)。

バンチ病は巨脾とその組織学的特徴と病因(脾性中毒)によって定義されている³⁰⁾。これに対し、特発性門脈圧亢進症は機能的病態(門脈圧亢進症)によって定義されている。従って、多くの症例が両者の名で診断されることは可能であるが、根本的には両者は同じ次元で比較することはできない。Banti³⁰⁾は巨脾の出現を第一の症状としており、脾よりの中毒性因子による肝病変の発生と、その肝硬変までの進展を信じていた。特発性門脈圧亢進症はその病因を不明としており、肝硬変に移行することはない。したがって、肝硬変が存在する場合には特発性門脈圧亢進症の診断を下さない。バンチ病ではオリジナルの定義にしたがうと、少なくともある種の巨脾性肝硬変症をバンチ病の終末(典型)像とせざるを得ない。このことは肝硬変に移行することのない特発性門脈圧亢進症とバンチ病との最も明白な相違点である(表3)。

表3. 特発性門脈圧亢進症と Banti 病との異同

	特発性門脈圧亢進症	Banti 病
定義	機能、病態的 (門脈圧亢進)	形態的 (巨脾、脾組織像)
病因	不明	脾原性と断じている
巨脾性肝硬変との関係	除外	第3期の典型例
巨脾と肝病変の関係	因果関係不明	脾原性毒素による肝病変の 発現と進展
巨脾の成因	不明	不明、ただし、肝病変によ る2次的変化ではない
脾性貧血との関係	門脈圧亢進のないものは非 典型 (不全または初期例)	第一期症例に典型的に出現
非硬変性門脈圧亢進症 例	典型例	非定型、亜型例 (この種の 疾患を包含するためには概 念の拡大解釈が必要)
脾機能亢進	汎血球減少症	左に同じ
通常の肝硬変との違い	肝硬変と区別、別疾患とす る	左に同じ思想をもつ

また、特発性門脈圧亢進症と肝硬変症との相違点については、上記したごとく、特発性門脈圧亢進症では門脈域の円形線維化を特徴とし、肝硬変には移行しないことが最も重要な点である（表4）。

表4. 特発性門脈圧亢進症と肝硬変症との相違点

	特発性門脈圧亢進症	肝硬変症
病 因	不明	肝炎ウイルス、アルコールなど
頻 度	多くはない	多い
年 令、性	中年の女性に多い	中年の男性に多い
経 過	数年の単位では殆んど不変	数年の単位で多くは進行性
病 理 所 見	門脈域の円形線維化を特徴とする。 肝硬変にはならない	肝全体に偽小葉結節を形成する。
肝細胞癌の合併	殆んどない	多い

特発性門脈圧亢進症と VCM による肝脾症候群とは臨床的に類似するところが少なくない
とされているが、VCM ばく露歴の有無とともに組織学的には類洞壁細胞の増殖性変化の
有無が両者の最も顕著な相違点である (表 5) ¹⁰⁾。

表 5. VCM による肝脾症候群と特発性門脈圧亢進症との異同

	VCM による 肝脾症候群	特発性門脈圧亢進症
職業性ばく露歴	あり	なし
肝機能障害	軽度	軽度
門脈圧亢進症状	あり	高度
門脈主幹の硬化	+	++
門脈血栓	-	あることが多い
グリソン鞘の線維化	++	++
門脈末梢枝の狭小化、潰れ	++	++
類洞壁細胞の増殖	+~++	-
類洞の拡張	+~++	+
肝細胞の限局性増殖	+	±
中心静脈の閉塞性変化	±	±
肝静脈枝の閉塞性変化	++	++
肝血管肉腫の継発	あり	なし

註) - : なし, ± : 軽微, + : 軽度, ++ : 中等度~顕著

表 6. 特発性門脈圧亢進症診断の手引 (厚生省特定疾患調査研究班)³¹⁾

I. 概 念

脾腫、貧血、門脈圧亢進を示し、しかも原因となるべき肝硬変、肝外門脈・肝静脈閉塞、血液疾患、寄生虫症、肉芽腫性肝疾患、先天性肝線維症などを証明し得ない疾患をいう。

II. 主要症状

1. 脾腫
2. 門脈圧亢進症状としての副血行路形成 (腹壁皮下静脈怒張、吐血など)
3. 貧血

III. 診断上参考になる検査所見

1. 肝機能検査：正常ないし軽度異常。
2. X線検査、内視鏡検査：しばしば上部消化管の静脈瘤を認める。
3. 血液検査：1つ以上の有形成分の減少。(骨髓像で幼若細胞の相対的増加を伴うことが多い)。
4. 肝シンチグラム、腹部 CT：肝の萎縮は目立たないことが多い。脾腫大あり。骨髓描写はまれ。
5. 肝静脈カテーテル法：肝静脈閉塞なし。閉塞肝静脈圧は正常または軽度の上昇。
6. 腹腔鏡、術中肝表面観察：肝硬変所見なし。大きな隆起と陥凹を示し、全般に波うち状を呈する例が多い。
7. 肝生検、剖検：肝硬変所見なし。種々の程度の肝線維化を認める。うっ血、寄生虫症などの所見なし。
8. 門脈造影 (動脈造影静脈相を含む)：肝内末梢域門脈枝の造影不良なことがある。肝外門脈に閉塞なし。しばしば副血行路を認める。
9. 肝静脈造影：しばしば肝静脈枝相互間吻合とされ柳様所見を認める。
10. 門脈圧測定：圧亢進を認める。

【診断の基準】

疑い例： IIの2つ以上があり、IIIの1、3～5、9の検査のいずれかにより肝硬変症の疑いが少なく、かつ血液疾患を除外し得た場合。

確診例： 前記疑診の所見に加えてIIIの2、8、10のいずれかにより門脈圧亢進所見を認め、IIIの5、6、7、8、9の中のいくつかの検査によりIにあげた疾患を除外し得たもの。

尚、参考までに特発性門脈圧亢進症診断の手引を表6に示した³¹⁾。

さて、VCMによる肝脾症候群では肝に線維化がみられる。この肝線維化は肝被膜下領域、グリソン鞘および類洞周囲にみられる。肝被膜下領域の線維化はグリソン鞘相互間の線維性結合にもとづくもので、偽小葉形成傾向がみられるが、肝硬変への移行例は経験されていない。グリソン鞘の線維化は一般に円形の線維性拡大を示し、門脈の末梢枝はその内腔の著明な狭小化を示す。また、グリソン鞘に接して類洞腔の不規則な拡張をみる。これらの所見は特発性門脈圧亢進症の肝所見に類似してはいるが、表5のような相違点があり、両者は異質の疾患と考えるべきであろう¹⁰⁾。

VCM肝障害では類洞の拡張および類洞壁細胞の増殖（数の増加）、核質の増量を示す細胞、さらに大型の異型的な細胞の出現をみ、場所によっては、類洞壁周囲性の線維増生もみられる。また、肝細胞の限局性の結節性過形成もみられる。そして、これらの肝細胞の限局性増生性変化と類洞壁細胞の増生はVCM肝障害、肝血管肉腫の早期変化として強調して報告されている^{32)、33)}。

4. 肝血管肉腫

肝血管肉腫は肉眼的には多発性の出血性腫瘍としてみられることが多いが、灰白色腫瘍や海綿状血管様腫瘍としてみられることもある³⁴⁾。多くは多中心性発生で両葉をおかし、肝硬変を伴うことはない。9例の剖検例では肝重量は1860～7300gで平均4236gであったという³⁵⁾。

Thomasら³⁵⁾はVCM労働者に発生した肝血管肉腫13例を検討し、その組織分類を表7のごとくまとめている。

表7 肝血管肉腫13例の組織型

(Thomas and Popper²¹⁾による)

浸潤性腫瘍	
類洞型	11
乳頭型	7
海綿型	5
結節性腫瘍	
毛細血管型	8
未分化型	3

表中、浸潤性腫瘍のうち、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) は腫瘍細胞の重量性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である。結節性腫瘍は未分化のもので、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。これらの像は同一例の腫瘍において混在してみられるのが一般的である。腫瘍細胞には鉄食能は殆んどみられず、第Ⅷ因子が証明されることから Kupffer 細胞由来ではなく、血管内皮由来であると主張されている³⁶⁾。

なお、環境性化学物質の肝毒性判定規準として次の5項目があげられている³⁷⁾。(イ) 肝傷害の存在、(ロ) ウイルスおよび他の非化学物質性原因がないこと、(ハ) 化学物質へのばく露歴があること、(ニ) 呼気、血液、尿、腸管内容または組織内に毒性化学物質またはその代謝産物を証明すること、および (ホ) 実験動物で化学物質の肝毒性を証明すること、である。VCM はこれらの規準をすべて満している。

5. 日本病理剖検輯報による肝血管肉腫の調査

わが国における肝血管肉腫の発生状態を明らかにする目的で日本病理剖検輯報³⁸⁾第18輯(1974年度)から第27輯(1983年度)について、東京大学医学部病理学教室 浦野順文教授の協力を得て、最近10年間の病理解剖例にみられた肝血管肉腫の調査集計を行った。

1) 年次別剖検数および肝血管肉腫症例数

年次別、男女別剖検数および肝血管肉腫の症例数は表8のごとくである。すなわち、1974～1983の10年間に日本病理剖検輯報に記載されている剖検数は310,795例であり、その期間に経験された肝血管肉腫は66例(0.021%)であった。各年度ごとに3例～12例経験されているが、最近になって特に増加しているという傾向はみられない。

2) 肝血管肉腫の年齢・性別頻度

表9のごとく60才代に最も多く、50才以上の症例が51例(77.2%)を占めている。9才以下の小児の8例は何れも胎児性あるいは乳児性肝血管内皮腫の範疇に入るものである。

性別でみると、男性41例、女性25例であるが母集団における剖検例の性別例数(表6参照)からみると男性では0.22%、女性では0.21%となり、性差は殆んどないといえよう。

表8. 日本病理剖検輯報による年次別剖検数および肝血管肉腫症例数(1974～1983)

年度	剖検総数	男性	女性	性別不明	肝血管肉腫例数 (剖検総数に対する%)
1974	23,484	13,899	9,454	131	6(0.025)
1975	22,976	13,774	9,061	141	7(0.030)
1976	22,768	13,481	9,137	150	4(0.017)
1977	25,840	15,533	10,112	195	3(0.012)
1978	29,872	17,928	11,725	219	9(0.030)
1979	32,693	19,749	12,708	236	6(0.018)
1980	35,970	21,736	13,985	249	5(0.017)
1981	38,851	23,652	14,866	322	11(0.028)
1982	38,758	23,536	14,933	289	12(0.031)
1983	39,583	24,046	15,307	230	3(0.008)
計	310,795	187,334	121,288	2,162	66(0.021)

表9. 日本病理剖検輯報による肝血管肉腫の年齢、性別頻度 (1974~1983)

年 齢	男 性	女 性	計
0 ~ 9	3	5	8
10 ~ 19			
20 ~ 29		1	1
30 ~ 39	2	1	3
40 ~ 49	2	1	3
50 ~ 59	7	1	8
60 ~ 69	15	9	24
70 ~ 79	9	5	14
80 ~ 89	2	2	4
90 ~	1		1
合 計	41	25	66

3) 肝血管肉腫症例の内訳

日本病理剖検輯報に記載されている66例の肝血管肉腫症例についての記録を一覧表として表10に示した。

表10. 日本病理剖検報に掲載された肝血管肉腫症例一覧 (1974~1983)

年度	住 所	年齢・性 職 業	臨床診断 (出所)	剖検による主病変の診断名	治 療	備考(成因の明 らかなもの)
1974	4959 取手市	63才 ♂	肝癌 (3内)	肝悪性血管内皮腫 転移: 脾、脳 1. トロトラスト沈着症(肝、脾、腎、リンパ節、 肺、骨髄) 2. 肺出血		トロトラスト
	14476 滋賀県	54才 ♂ 不詳	肝腫瘍 (外科1)	悪性血管内皮腫(肝右葉) 転: 肝左葉、肺、副腎 1. トロトラスト沈着(肝、リ ンパ節、骨髄) 2. 黄疸 3. 出血傾向 4. 脱水症	手、輸血	トロトラスト
	318 四日市	1カ月 ♂	肝癌 (児)	胎児性血管内皮腫(肝全体) 1. 肺うっ血 2. 脾うっ血		
	1153 長崎市	2カ月 ♂	乳児肝血管内皮腫 (外)	乳児肝血管内皮腫(右葉摘出、左葉脂肪変性、210g) 1. 心肥大(40g) 2. 線維症 を伴う肝炎 3. 敗血症 4. 出血性肺硬塞(静脈血栓)	手、抗生	
	718 大分郡	67才 ♀ 農 業	肝癌の疑い (2内)	悪性血管内皮腫(肝、1700g) 転: 両側肺 1. 肝硬変症(胆管性) 2. 無気肺 3. うっ血(肝) 4. 血栓症(脾、両側肺、肝、両側腎)	皮ホ	
	4028 盛岡市	73才 ♀ 無 職	肝癌+肝硬変 (1内)	肝星細胞肉腫 転: 胆のう、脾、腹膜 リ) 傍脾	皮ホ	
1975	158(75)	59才 ♂	肝血管肉腫 (1外)	悪性血管内皮腫(肝原発) 転: 右腎被膜、腹壁、十二指腸+造袋術後状態 1. 両下 葉の気管支肺炎 2. 肝の高度の脂肪変性 3. 両側胸膜癒着	手、輸血	
	4900 島 館 区	62才 ♂ 運 転 手	転移性肝腫瘍 (東京日立・内)	原発性肝肉腫(右葉、血管肉腫) 転: 大網 1. 腹水(3000ml)		
	7882 東 海 市	53才 ♂ 工 員	肝腫瘍、肝血管肉腫 の疑い(3内)	肝血管肉腫(2300g) 転: 両肺、ダグラス窩 リ) なし 1. 腹腔内出血(4000ml) 2. うっ血性脾腫(385g) 3. 瘰癧丸及び甲状腺の萎縮	制癌・輸 血	VCM(名古屋大 学例)註1)
	1819	73才 ♀	肝癌、脳転移 (脳外)	肝の悪性血管内皮腫 転移: (リ) 胃周囲、傍大動脈 1. 空腸平滑筋腫 2. 多発 性出血性脳軟化症 3. 多発性腎硬塞		
	A-75-32 港 南 区	17日 ♀	神経芽細胞腫疑 (血液腫瘍科)	肝巨大血管腫(800g)+新生児 1. 動脈管閉存症 2. 肝、脾髄外造血	輸血	
	38 徳 島 市	49才 ♂	肝腫瘍 (内)	肝血管肉腫(1985g) 転: 大動脈、肺、胸膜、胃、肝、腎、脾、腸管、副腎、皮膚 リ) ソケイ 1. 心肥大(490g) 2. 過形成性骨髄	皮ホ、輸 血	
	A75-56 金 沢 市	75才 ♀ 無 職	肝癌 (陽風園)	肝星細胞肉腫 転: 肝門、肝鎌状筋帯、リ) なし 1. 真菌症 2. 腎硬化症 3. び嚙性大濾胞性甲状腺肥大		
1976	5695 札 幌 市	51才 ♂	肝癌破裂 (南札幌病)	肝血管肉腫 転: 左肺 リ) 肺門、後腹膜 1. 肝血管肉腫腹腔内破裂 2. 肝硬 変症(B型) 3. 腎、脾のうっ血 4. 肺の骨髄塞栓症	制癌、皮 ホ、輸血	
	4254 灘 区	65才 ♀ 主 婦	肝腫瘍 (放)	悪性血管内皮腫(肝原発、1780g) 転移: 左肺、右腎(リ) 脾周囲 1. 横隔膜下腫 瘍 2. 肺水腫 3. 子宮筋腫術後 4. 卵巣嚢腫	皮ホ	
	4267 大 阪 府	37才 ♂ 会 社 員	肝腫瘍 (2内)	肝血管内皮肉腫(結節性毛細血管型、3700g) 1. 鬱血性脾腫、720g 2. 静脈瘤(食 道、胃、直腸) 3. 黄疸ネフローシス 4. 出血傾向、腹水、他		VCM(神戸大学 例)註2)
	1199 昭 島 市	57才 ♀	肝原発腫瘍 (内)	三重腫瘍: 肝血管内皮腫、甲状腺乳頭腺癌、右大胸筋軟部腫瘍 1. 閉塞性黄疸 2. 門脈圧亢進 3. 胃粘膜病 4. 胃内容吸引窒息	細胞診	
1977	11624 福 生 市	62才 ♀ 看 護 婦	トロトラスト沈着 (ヨハネ会梅町)	トロトラスト沈着症及びその遅発障害としての肝原発性血管内皮腫 転) 脾、大腿 骨髄、脊椎骨(Th ₁₀ , L ₃) 1. 肝不全 2. 末期心不全	皮ホ、輸 血、抗生	トロトラスト

	77-A1-15 北高来郡	64才 ♀ なし	胃癌+肝転移 〔外〕	悪性血管内皮腫(肝) 転:なし 1. 悪性血管内皮腫破裂による血性腹水(2200ml) 2. 胃平滑筋芽細胞腫 3. 両側肺気腫	制癌、皮 ホ	
	77-363 川崎市	71才 ♂	胆嚢癌 〔川崎協同・内〕	肝 Kupffer 細胞肉腫(肝門部)+腹腔内出血(1200ml) 転:左肺、両副腎、甲状腺 1. 閉塞性黄疸 2. 胆石症 3. 肺、腎のうっ血		
1978	4695 北 区	25才 ♀	肝腫瘍 〔2外〕	肝血管肉腫(4430g) 転:心、心嚢、肺 リ)なし 1. 心外膜閉塞術後 2. 高 度黄疸 3. 脾うっ血 4. 腹水症(少量) 5. 気管支肺炎	手	
	334 川崎市	53才 ♂	筋強直性ジストロ フィー〔内〕	肝悪性血管内皮腫 転:認めず 1. 腹腔内出血 2. 筋強直性ジストロフィー+ 白内障+副腎、甲状腺、精巣萎縮 3. 肺うっ血水腫+胸水 4. 滲透圧腎症	抗生、輸 血	
	80(78) 北蒲原郡	75才 ♂	トロトラスト症+悪 性肝腫瘍〔放〕	トロトラスト肝悪性腫瘍(1)悪性血管内皮腫+2)胆管癌)+腹腔内出血 転:1)小 腸漿膜 2)後腹膜、肺) 1. 線維症(肝、脾) 2. 海綿状血管腫	輸血	トロトラスト
	3731 更 殖 市	66才 ♂ 会 社 員	トロトラストマ 〔2内〕	肝血管内皮腫(全葉) 転:右肺上葉+トロトラスト沈着症(肝、脾、左上腕) 1. 肝 線維症(970g) 2. 黄疸 3. 血性腹水(12,100ml)	制癌、輸 血	トロトラスト
	3861 松本市	61才 ♀ 主 婦	肝血管腫+骨転移 〔2内〕	悪性血管内皮腫(肝右葉、6140g) 転:脾、両副腎、直腸、肺、骨 リ)傍胃、後 腹膜 1. 点状出血(心外膜、肺、膀胱) 2. 子宮筋腫	放、制癌	
	8159 津 島 市	1ヶ月 ♂	肝腫瘍 〔小児〕	肝血管腫(血管内皮腫) 転:上腕皮下、リ)脾門 1. 顔面皮膚血管腫 2. 肺気 腫 3. 気管炎 4. 誤飲 5. 全身性うっ血	姑息	
	3277 西 成 区	70才 ♂ 電 気 店 主	悪性肝腫瘍 〔放射〕	トロトラスト沈着症(肝、脾、骨髄)+肝の悪性血管内皮腫 転:なし 1. 肝の胆 汁うっ滞、血鉄症(2,210g) 2. 脾萎縮(25g) 3. 気管支肺炎 4. 腹水(4ℓ)	輸血	トロトラスト
	75 福 岡 市	51才 ♂ 会 社 員	肝腫瘍及び肺転移 〔内〕	肝血管肉腫 転:両肺 1. 高度の黄疸 2. 両肺出血 3. 両腎腫大		
	63 熊 本 市	80才 ♀	肝臓癌 〔内〕	肝腫瘍(肝血管内皮肉腫) 転:胆嚢 リ)脾周囲 1. 糖尿病(脾線維症、糖尿病性 腎症) 2. 大動脈硬化症 3. 左前頭葉脳軟化		
1979	117-79 橋 本 県	2月 ♀	神経芽腫 〔小児外〕	肝血管内皮腫 転:右肺、胸腺 リ)なし ①嚥下性肺炎	制癌、放	
	8417 鳳 至 郡	68才 ♂ 農 業	トロトラスト症 〔1内〕	トロトラスト肝血管内皮肉腫(1730g) 転:なし 1. 肝線維症 2. 肝内胆管炎 3. 敗血症 4. 左心室肥大 5. 大動脈硬化症 6. 胃潰瘍癒痕	輸血、手	
	A79-92 河 北 郡	74才 ♂ 無 職	トロトラスト肝腫瘍 疑い〔内〕	肝悪性血管内皮腫の腫瘍破裂(右葉)+トロトラスト肝線維症(523g)+トロトラス ト脾線維症(20g) 転:なし 1. 腹水(4.8ℓ)	輸血	トロトラスト
	A153 愛 知 県	37才 ♂ 技 師	縦隔腫瘍 〔2外〕	肝血管肉腫(右葉、3480g) 転:左胸膜 1. 右側肺炎 2. 左胸膜血腫	手、放	
	7960 東 成 区	64才 ♂	肝癌 〔内〕	肝原発血管肉腫 転:なし 1. 両側腎囊胞、間質性腎炎 2. 脾線維化 3. 食 道静脈瘤 4. 真菌性胃潰瘍		
	5414 熊 本 県	62才 ♀ 元 看 護 婦	トロトラストによる 肝硬変症〔1内〕	肝血管肉腫 転:左胸膜、腹膜 リ)なし 1. トロトラストの網内系沈着 2. 肝線維症 3. 血性腹水(6,000ml)	姑息、抗 生、輸血	トロトラスト
1980	6499 津 市	40才 ♀ 用 務 員	肝硬変症、慢性 DIC 〔1内〕	肝線維症+肝血管内皮肉腫(びまん性、1050g) 転:なし ①腹腔内大出血(7ℓ) 2. 多発性出血性胃びらん 3. 脾摘術後23年		
	1189 三 厚 郡	71才 ♂ 会 社 社 長	肝腫瘍 〔2外〕	肝肉腫切術後(悪性血管内皮腫)(局) 1. 血性腹水(12,000ml) 2. 急性肝壊死 3. 胃腺腫 4. 急性胃潰瘍 5. 急性出血性脾炎	輸血、皮 ホ、手	
	7535 水 俣 市	62才 ♂ 元 会 社 員	肝硬変、肝癌 〔水俣市立病院〕	血管肉腫(肝左葉) 転:肺、横隔膜、腰椎、胸膜 リ)傍胆管、胃、脾、大動脈 1. 化膿性腹膜炎+腹水(2,900ml) 2. 左化膿性肺炎 3. 水俣病	制癌	

	215 新潟市	62才 ♂ 教 師	血胸、消化管出血 〔内科〕	肝悪性血管内皮腫(多発) 転:肺、副腎、腎 1. 急性胃潰瘍 2. 両側血胸(2000ml : 1070ml) 3. 過形成性骨髄	輸血、皮 ホ	
	371 近江八幡 市	66才 ♂ 元会社員	腹膜炎術後 〔内〕	肝血管肉腫 転:腹膜、左肺、両副腎、肋骨、リ〕なし 1. 血性腹水(1,500ml) 2. 術後状態	手、輸血、 腹瀉	
1981	237(81) 西蒲原郡	64才 ♂ 無 職	麻痺性腸閉塞 (吉田・内)	トロトラストによる血管肉腫(肝、脾、両腎、骨髄) 転:両肺、左副腎、両側睾丸 1. 肝線維症 2. 両側無気肺 3. 両側副腎腫脹 4. 胸水		トロトラスト
	247 富山市	71才 ♂ 旧軍人	肝血管肉腫 (富山日赤・脳外)	肝悪性血管内皮腫(肝、脾のトロトラスト沈着と線維症、2,800g) 1. 腹腔内出血(140ml) 2. 急性穿通性十二指腸潰瘍+消化管内大量出血		トロトラスト
	331 婦負郡	81才 ♂ 農 業	肝細胞癌疑い+食道 静脈瘤〔3内〕	血管内皮肉腫(肝右葉) 転:脾、リ〕なし 1. 食道静脈瘤破裂 2. 胃潰瘍 3. 急性肺炎 4. 出血性素因 5. 血性腹水(4,000ml)	制癌	
	6052 南 区	71才 ♀ 主 婦	腹腔内出血、肝癌疑 〔2外〕	肝肉腫(右葉、血管内皮肉腫) 転:なし 1. 腹腔内出血(約5ℓ) 2. 線維素性心外膜炎 3. 左室肥大 4. 全身動脈硬化症 5. 腎混濁腫脹		
	19063 小郡市	68才 ♂ 事 務 員	肝血管肉腫 〔2内〕	肝血管肉腫+造影剤(トロトラスト)沈着症 転:腰椎 1. 胃腸管内血液貯留 2. 胃多発性出血性びらん 3. 全身黄疽 4. 胆血性腎症 5. 腔水症	抗生、輸 血	トロトラスト
	A-81-41 鹿児島市	65才 ♀ 農 業	急性肝不全、他 〔2内〕	肝癌(右葉、血管内皮肉腫) 転:両肺、両腎、右副腎、横隔膜 リ〕腸間膜 1. 腹水(1200ml) 2. 胸水(100ml:100ml) 3. 両側無気肺	輸血	
	3 鶴岡市	67才 ♀ 主 婦	横隔膜下膿瘍 〔外科〕	肝悪性血管内皮腫 転:横行結腸、両肺、左心室 リ〕傍脊、後腹膜 1. 肺浮腫(700g:670g) 2. 横行結腸穿孔 3. 腹膜炎 4. 感染脾	輸血	
	1077 豊島区	42才 ♂	肝血管肉腫+多発性 骨髄腫(感染)	多重癌 1)肝血管肉腫+2)多発性骨髄腫(IgG、K) 転:1)脾、椎体、腹膜 2)骨髄、肺、リ〕1)なし 2)傍大動脈、肝門、肺門、分枝部	放、制癌	
	3148 杉並区	82才 ♀	胆嚢癌 〔内〕	血管肉腫(肝、1,480g) 転:なし 1. 慢性胆嚢炎 2. 脾の虚脱 3. 肝の脂肪変性 4. 動脈硬化症 5. 肺の鬱血 6. 逆流性食道炎		
	2(81) 中頸城郡	79才 ♂ 農 業	肝癌 〔内〕	血管肉腫(肝右葉、1,530g) 転:横隔膜、胆嚢、腸間膜、腹膜、脾被膜、右肺 リ〕後腹膜 1. 気管支肺炎 2. 線維素性心内膜炎 3. 食道炎		塩ビ従事歴なし
	81-18 岩国市	60才 ♀ 食堂経営	肝癌 〔内〕	血管肉腫+肝硬変 転:リ〕腹腔 1. 腹水(10ℓ)		
1982	7113 練馬区	66才 ♂	早期胆嚢癌術後 〔1外〕	肝血管肉腫(1,780g) 転:肺、腎 1. 急性尿管壊死 2. 胆嚢癌術後(再発なし)		
	A82-70 兵庫県	75才 ♀ 主 婦	転移性骨腫瘍 〔整外〕	肝血管肉腫(肝右葉前下面、1,420g) 転:両肺、両腎、脾、両副腎、脾、肋骨、椎体骨、大腿骨髄 リ〕傍気管、傍大動脈 1. うっ血肺(550g:670g)		
	8430 津 市	66才 ♂ 仕立業	腹部腫瘍、DIC 永 井・内	肝血管肉腫(結節性多房性、1,160g) 転:なし 1. 肝腫瘍破裂、腹腔内出血(4ℓ)、出血性ショック 2. 肺血管内微小血栓、全身性出血斑		
	A-82-55 鹿児島市	22日 ♀	肝芽腫 〔小児科〕	肝血管肉腫(506g) 転:左副腎、皮下 1. 肺うっ血・水腫		
	82-95 旭川市	68才 ♂ 無 職	肝臓癌疑 〔内〕	肝臓癌(肝血管肉腫疑:右葉) 転:なし 1. 黄疽 2. 胆汁性ネフローゼ 3. 腹水(1600ml) 4. 肺のうっ血水腫 5. 出血傾向 6. 誤飲		
	71-82 秋田市	75才 ♂ 無 職	肝硬変の疑 〔内〕	肝内巨大血管周皮腫(2120g) 転:肝内 リ〕肝門	抗生・輸 血	

569 埼玉県	6ヶ月 ♀	肝血管腫 [外]	肝血管肉腫 転：縦隔、肺、下大動脈 リ)なし ①び慢性間質性肺炎	制癌・放	
82-100 静岡市	91才 ♂	腎不全 [内]	肝血管肉腫 転：なし リ)なし 1. 動脈硬化 2. 右腎嚢胞		
250 愛知県	65才 ♂ 無 職	トトロラスト肝障害 [内]	肝血管肉腫(540g) 転：脾、骨髓 1. 血性腹水及び胸水 2. 肝、脾、骨髓、トトロラスト沈着 3. 右気管支肺炎 4. 慢性萎縮性胃炎 5. 肋膜炎		トトロラスト
1535 呉市	74才 ♂ 酒 屋	肺結核+胃潰瘍 [内]	陳旧性肺結核(左全葉)+両側結核性胸膜炎+肝血管内皮肉腫(左葉、小指頭大) 転：なし 1. 胃多発性びらん+大量胃腸管出血(3,000ml) 2. 脂肪肝	抗生・輸血	
30245 江戸川区	35才 ♂ 無 職	胆管癌 [3内]	肝原発“intravascular bronchiolar alveolar tumor”(肝2,370g) 転：肺 1. 全身性黄疸 2. 黄疸性腎症 3. 胆石症 4. 肺水腫 5. 脾うっ血	制癌・皮ホ	
1983 玖珂郡	50才 ♂ 運 転 手	肝不全 [内]	肝血管肉腫(静脈洞原発) 転：肺 1. 腹水(3500ml) 2. 胆嚢炎 3. 睾丸萎縮 4. 脂肪肝		
A83-61 八幡西区	66才 ♂ 元 技 師	肝臓癌(トトロラスト) (三変化)	肝血管肉腫 1. トトロラスト沈着：肝、脾、骨髓、リンパ節 2. 右上腕銃創痕 3. 肺水腫	制癌	トトロラスト
53-83 福島県	82才 ♂ 元 軍 人	胃癌+肝硬変 [内]	重複腫瘍1)胃癌(幽門、中分化管状腺癌)+肝血管肉腫(トトロラストによる) 転：1)脾、甲状腺 リ)1)傍胃 1. 大腸管状腺腫 2. 血性腹水	制癌	トトロラスト
970 小倉南区	73才 ♀ な し	卵巣癌+肝癌疑い [婦人]	肝血管肉腫 転：腹膜、肺、横隔膜 リ)気管分岐部 1. 虫垂粘液嚢胞 2. 尿管管壊死 3. 腹水(4,300ml) 4. 脾萎縮 5. 臓器うっ血		

註1) 平林紀男、牛島宥、名倉宏、稲垣孝雄：塩化ビニール工場労働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。

本例が本邦におけるVCMによる肝血管肉腫の第1例である。(文献8)

註2) 白根博文、鎌尾恒幸、武田善樹、京極方久：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によるとこの症例は39才と記載されている。(文献39)

VCM によることが学会報告からみて明らかと思われる症例は1975年度、東海市に住んでいた53才男性^{8,9)}と、1976年度、大阪府に住んでいた37才男性³⁹⁾の2例のみであり、剖検報によればこれらの2例においてもVCMとの関連は記載されていない。

今回の調査例の中には血管肉腫の原因について全く記載されていないのが大部分であるが、トロトラストに基因するものが14例を数えている。トロトラストに基因するものは、肝にトロトラストの沈着を証明することによってその成因の推定は容易である。

しかしながら、VCMに基因する肝血管肉腫とトロトラスト以外の成因によるもの（成因不明例を含む）の肝血管肉腫との肉腫領域についての組織学的識別は、幼児型肝血管内皮腫およびintravascular bronchiolar alveolar tumorを除けば判定が困難であるが、VCMでは職業性ばく露歴とともに、肝血管肉腫以外の肝領域における類洞壁細胞の増生と特異な肝線維化がみられることが特色ある所見として判定に際して有力な指標となろう。この点については今後多数症例を集めて十分な検討が行なわれることが望ましい。

おわりに

わが国では昭和50年9月労働省労働基準局より塩化ビニルによる障害の防止が指示され、高濃度のVCMにばく露される作業環境はなくなった。したがって、今後、VCMによる肝障害例が多発することはまずないと考えてよかろう。なお、VCM肝障害が注目された当初は発生することがなかろうとされていた肝細胞癌の発生⁴⁰⁾も報告されるようになった。VCM高濃度長期ばく露歴のある労働者については今後も上述以外の病態を含めて十分な観察を続けていく必要がある。これに関連してVCMによる肝障害のスクリーニングにICGや胆汁酸の検査が有用であると報告されている^{32, 41)}。

本報告では、VCMによる肝脾症候群と臨床的に類似多が多いとされている特発性門脈圧亢進症とを対比検討し、両者は異質な疾患であると推定した。また、最近10年間にわが国で剖検された病理解剖例について肝血管肉腫の発生状況を調査し、310,795剖検例中から66例の肝血管肉腫例を抽出し、年次別、年齢別および性別頻度を示し、VCMによる肝血管肉腫は2例を数えるのみであったことを報告した。

文 献

1. 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. 昭和51年6月.
2. Creech, J. L., Jr., and Johnson, M. N. : Angiosarcoma of liver in the manufacture of polyvinyl chloride. *J. Occup. Med.*, 16 : 150-151, 1974.
3. Viola, P. A., Bigotti, A., and Caputo, A. : Oncogenic response of rat skin, lungs and bones to vinyl chloride. *Cancer Res.*, 31 : 516-519, 1971.
4. Maltoni, C., and Lefemine, G. : Carcinogenicity bioassays of vinyl chloride : Current results. *Annals N. Y. Acad. Sci.*, 246 : 195-218, 1975.
5. Popper, H., Gerber, M., Schaffner, F., and Selikoff, I. J. : Environmental hepatic injury in man. In *Progress in Liver Diseases*, edited by Popper, H. and Schaffner, F., vol 6, p605-638, Grune & Stratton, N. Y., 1979.
6. 久保田重孝：合成樹脂及び合成繊維関係の職業病. *労働科学*, 33 : 1-22, 1957.
7. Sakabe, H. : Bone lesions among polyvinyl chloride production workers in Japan. *Annals of N. Y. Acad. Sci.*, 246 : 78-79, 1975
8. 平林純男、牛島 宥、名倉 宏、稲垣孝雄：塩化ビニール工場労働者にみられた肝血管肉腫の1剖検例. *日病会誌*, 65 : 237-238, 1976.
9. 稲垣孝雄、郷治広達、船山 瑛、日下部篤彦、原 建樹、山脇忠晴、黒川 晋、伊藤庄三、奥山澄彦、坂本信夫、平林紀男：塩化ビニール作業者にみられた肝血管肉腫の1例. In *示唆にとむ肝疾患53例*, 市田文弘、佐々木博編. p. 216-219, 中外医学社, 1977.
10. Okudaira, M. : Hepatic fibrosis and hemangiosarcoma induced by vinyl chloride monomer. *J. UOEH.*, 4 (Suppl) : 135-146, 1982.
11. 稲垣孝雄：塩化ビニールモノマーと肝血管肉腫. *日災医誌*, 25 : 651-657, 1977.
12. 脇坂行一：Banti 症候群. *現代内科学大系、血液造血器疾患 II b*, p. 203-224, 中山書店, 1962.
13. 市田文弘：Banti 症候群の考え方. *最新医学*, 16 : 2039-2051, 1961.
14. Webb, L. J, Sherlock, S. : The aetiology, presentation and natural history of extrahepatic portal venous obstruction. *Q. J. Med.*, 48 : 627, 1979.
15. Shaldon, C. : Pathophysiology of portal hypertension. *The Liver, Colston Papers, No. 19*, But-

- terworths, London. 1967.
16. 中島敏郎：日本住血吸虫性肝硬変症（I）—人体例について—。肝臓, 10：485～500, 1969.
 17. Kerr, D. N. S., Harrison, C. V., Sherlock, S., et al : Congenital hepatic fibrosis. Q. J. Med. , 30 : 91, 1961.
 18. Williams, R. , et al : Portal hypertension in idiopathic tropical splenomegaly. Lancet, I : 329, 1966.
 19. Sherlock, S. , Feldman, C. A. , Moran, B. , et al : Partial nodular transformation of the liver with portal hypertension. Am. J. Med. , 40 : 195, 1966.
 20. Steiner, P. E. : Nodular regenerative hyperplasia of the liver. Am. J. Pathol. , 35 : 943～953, 1959.
 21. Shaldon, S. , Sherlock, S. : Portal hypertension in the myeloproliferative syndrome and the reticuloses. Am. J. Med. , 32 : 758, 1962.
 22. Vilinskas, J. , Joyeuse, R. , Serlin, O. : Hepatic sarcoidosis with portal hypertension. Am. J. Surg. , 120 : 393, 1970.
 23. Boyer, J. L. , Sen Gupta, K. P. , Biswas, S. K. , et al : Idiopathic portal hypertension. Comparison with the portal hypertension of cirrhosis and extrahepatic vein obstruction. Ann. Int. Med. , 66 : 41～68, 1967.
 24. Ahrens, E. H. Jr. , Payne, M. A. , Kunkel, H. G. , et al : Primary biliary cirrhosis. Medicine (Baltimore) , 29 : 299, 1950.
 25. 三宅 仁：肝臓の病理—肝硬変症を中心として。日病会誌, 49 : 589～632, 1960.
 26. 上田英雄、ほか：脾腫を伴う特発性門脈高圧症（Banti 症候群）の病理及び臨床。日消病誌, 64 : 898, 1967.
 27. Bras, G. , et al : Veno-occlusive disease of liver with non-portal type of cirrhosis, occurring in Jamaica. Arch. Pathol. , 57 : 285～300, 1954.
 28. Clain, D. , Freston, J. , Kreel, L. , et al : Clinical diagnosis of the Budd-Chiari syndrome. Am. J. Med. , 43 : 544, 1967.
 29. 奥平雅彦、佐々木憲一、大部 誠、ほか：肝循環異常の病理。肝・胆・膵, 12 : 683-686, 1985.
 30. Banti, G. : Über Morbus Banti. Folia Haematol. , 10 : 33-74, 1910.
 31. 特発性門脈圧亢進症候群の手引：厚生省特定疾患・門脈血行異常症調査研究班、昭和

- 59年度研究報告書、p 318、昭和60年3月。
32. Tamburro, C. H. , Makk, L. and Popper, H. : Early hepatic alterations among chemical (vinyl monomer) workers. *Hepatology*, 4 : 413-418, 1984.
 33. Popper, H. , Maltoni, C. and Selikoff, I. J. : Vinyl chloride-induced hepatic lesions in man and rodents. A comparison. *Liver*, 1 : 7 -20, 1981.
 34. Edmondson, H. A. : Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. *Atlas of Tumor Pathology*, VII-25, AFIP, Washington, 1958.
 35. Thomas, L. B. and Popper, H. : Pathology of angiosarcoma of the liver among vinyl chloride-polyvinyl chloride workers. *Annals N. Y. Acad. Sci.* , 245 : 268-277, 1975.
 36. Fortwengler, H. P. , Jones, D. , Espinosa, E. and Tamburro, C. H. : Evidence for endothelial cell origin of vinyl chloride induced hepatic angiosarcoma. *Gastroenterology*, 80 : 1415-1419, 1981.
 37. Reynold, E. S. , and Moslen, M. T. : Liver and biliary tree. In *Environmental Pathology*, edited by Mottet, N. K. , p. 248-289, Oxford Univ. Press, N. Y. & Oxford, 1985.
 38. 日本病理学会編：日本病理剖検輯報、第18輯（1974年度剖検例集載）～第27輯（1983年度別剖検例集載）。
 39. 白根博文、鎌尾恒幸、武田善樹、京極方久：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。日病会誌，67：316-317，1978。
 40. Langbein, G. , Permanetter, W. and Dietz, A. : Hepatozelluläres Karzinom nach Vinylchloridexposition. *Dtsch. med. Wschr.* , 108 : 741-745, 1983.
 41. Liss, G. M. , Greenberg, R. A. , and Tamburro, C. H. : Use of serum bile acid in the identification of vinyl chloride hepatotoxicity. *Am. J. Med.* , 78 : 68-76, 1985.