

塩化ビニルモノマーに係る健康リスク評価について

1. 物質に関する基本的事項

(1) 塩化ビニルモノマーの物理化学的性質

塩化ビニルモノマー(VC 又は VCM と表記する場合がある)は、水にはわずかに溶解し、高温強アルカリ下では HCl を失う。安定性としては、直射日光及び酸素のもとでは不安定であり、400℃以上でアセチレンと塩酸に分離する。塩化ビニルの主な物理化学的性質は表 1 のとおりである。

表 1 塩化ビニルモノマーの物理化学的性質

分子量	: 62.5
比重	: 0.912 ~ 0.983
融点	: -160 ~ -153.8
沸点	: -14 ~ -13.4
蒸気密度	: 2.150
蒸気圧	: 2,660mmHg(25℃), 2,530(20℃)
溶解度	: 水にわずかに溶解 [0.11g/100g (25℃)]
分配係数	: log Pow 1.58 (22℃)
換算計数	: 1ppm = 2.59mg/m ³ 、1mg/m ³ = 0.389ppm (20℃, 1,013hPa)

(2) 塩化ビニルモノマーの用途・使用実態

塩化ビニルモノマーの主用途は、ポリ塩化ビニル、塩化ビニル-酢酸ビニル共重合体、塩化ビニリデン-塩化ビニル共重合体の合成等である。平成 12 年の生産量は、3,031,692 t、輸出量は、574,595 t、輸入量は、11,028 t であった。

(3) 代謝及び体内動態

塩化ビニルモノマーは肺より急速に吸収され血流を介して全身に運ばれる。代謝物が高濃度に検出される部位は、肝臓、腎臓、脾臓である。代謝は肝ミクロソームの mixed-function oxidase 系を介して進むものと考えられ、chloroethyleneoxide から chloroacetaldehyde となり活性化した代謝物は、細胞のマクロ分子と結合するか、ヌクレオチドと結合する。解毒は肝臓中で酸化により極性化合物になる。これはグルタチオンやシステインと抱合され尿中に排泄される。生体内で塩化ビニルモノマーの蓄積は起らない。ラットでの塩化ビニルモノマー代謝実験によると、生物学的半減期は 20 分と推定されている。

2. 有害性評価

2-1 発がん性および遺伝子障害性(変異原性)

(1) 定性評価

a. 発がん性

主要論文の概要

<発がん性に関する疫学的研究>

塩化ビニルモノマーの発がん性についての疫学的研究については、塩化ビニル製造工場からの症例報告や疫学調査結果が多数報告されている。

Beaumont ら(1981)は、VCM の発がん性(肝がん、肺がん、脳腫瘍)を検討した 10 の疫学的研究の検出力を計算し、肝がん(5 研究)については検出力(76~98%)が大きく、疫学的証拠は十分であり、脳腫瘍(3 研究)については検出力 12,64,82%であり、疫学的証拠は不十分であるが存在し、肺がん(9 研究)については、検出力が 14~100%であり、検出力の大きい研究で結果が negative であることため疫学的証拠は不十分である、との結果を得た。

Belli ら(1987)は、イタリアの 9 工場の VC 製造従事者 5000 程度について調査を実施しており、このうちの 3 工場について検討した。3 工場は 437、181、638 人が対象とされた。期待値はイタリア人口で算定。有意な悪性腫瘍についての SMR は、全悪性腫瘍で、159 (C.I.90% 108-225)、肺及び気管での悪性腫瘍で、217 (C.I.90% 113-379)である。このほかに、肝等にも悪性腫瘍の事例がある。

Bertazzi ら (1979)は、イタリアの VC 会社従業員 4,777 人について検討した。悪性腫瘍は、62 例の死亡例中 30 例であり、内訳は、ヘパトーマ 4、肝血管肉腫 3、胆のう腺がん 1 であった。SMR は、肝・胆道系腫瘍で Obs.8、Exp.1.0、SMR800 ($p<0.001$)であり、15 年以上曝露者で 36 歳以上の者で肝肥大が有意 ($p<0.001$)に高かった。

Buffler ら (1979)は、1948 年 8 月-1975 年 9 月までの米国の化学会社に勤務歴のある白人男性 VC 曝露者 464 人について検討した。SMR は、全体で、全がん死亡で 154 (Obs.8、Exp.5.19)、呼吸器系がん 289 (Obs.5、Exp.1.73) ($p<0.032$ one-tailed test)、初期曝露から 5 年以上曝露者(314 人)で、全がん 138 (Obs.6、Exp.4.34)、呼吸器系がん 268 (Obs.4、Exp.1.49、 $p<0.06$ one-tailed test)となった。低濃度曝露群(50 ppm)と高濃度曝露群(200~500 ppm)で分けると、全がんは、低濃度曝露群で 84 (Obs.2、Exp.2.38)、高濃度群で 205 (Obs.4、Exp.1.95)、呼吸器系がんは、低濃度群で 122 (Obs.1、Exp.0.82)、高濃度群で 441 (Obs.3、Exp.0.68、 $p<0.032$ one-tailed test)となった。曝露濃度については、1950 年代~1960 年代初頭の TLV が 500 ppm、1961 年に TWA50 ppm (天井値 100 ppm)、1974 年 OSHA (米国労働安全衛生局)が 8 時間の TWA として 1 ppm とした背景を考慮して設定した。

Byren ら (1976)は、スウェーデンの VC-PVC 工場(1940 年代より操業)の労働者 750 人について検討した。SMR は、肝腫瘍で 413 (Obs.4、Exp.0.9、 $p<0.017$ one-tailed)、脳腫瘍で 612 (Obs. 2、Exp. 0.33、 $p<0.05$)。ただし、脳腫瘍の 1 例は雇用して 1 年以内の若者であるため VC との関係づけは難しい。また、肺では 168 (Obs. 3、Exp. 1.78、 $p<0.26$)であり、循環器系では 153 (Obs.28、Exp.18.2、 $p<0.02$)であった。

Creech と Johnson(1974 年)により、VC の職業的曝露を受けた作業者に、肝の血管肉腫(angiosarcoma)が期待値を上回る数で報告された。米国での肝血管肉腫は、年間で 25~30 例と極めて少ない疾患であ

り、当時は VC が生産されて 40 年経ったところであった。

Duck ら (1975) は、最高で 27 年間 VC に曝露した男性作業員 2,100 人の調査を行った。SMR は、全がんで 96 (Obs.35, Exp.36.44)、消化器系がんで 99 (Obs.11, Exp.11.09)、肝血管肉腫の発生はなかった。これに対して、Wagoner ら (1976) は同じデータを見直し、最初の曝露から 15 年以上経過した人について、SMR は全がんで 428 (Obs.8, Exp.1.87)、消化器系がんで 702 (Obs.4, Exp.0.57、有意) となった。これに対して、Duck (1976) は反論し、消化器系腫瘍は胃と大腸でありこれを再評価すると、SMR は 202 (Obs.4, Exp.1.98) だが、データ数が少なく、結論づけは困難であるとした。

Fox ら (1977) は、英国の 1940~74 年の PVC 製造男性作業員 7409 人の死因について検討した。SMR は、全死因 75.4、全がん 90.7、原発性肝がん 140.8 (Obs.1, Exp.0.71)、他の肝がん 322.6 (Obs.3, Exp.0.93) で、肝がん中 2 例が原発性肝血管肉腫と診断された。また、曝露レベル・頻度で分類・解析すると、曝露開始時期が早いと全死因の SMR が高く、追跡期間が長いと全死因 SMR が高い傾向にあった。Fox らの調査対象をベースとして、Jones ら (1988) が、英国の 1940~74 年の PVC 製造男子作業員 5498 人を対象に 1984 年 12 月まで追跡調査を行った。死亡例 780 例のうち、有意な過剰のがん死亡が認められたのは Autoclave operators の 7 例の肝臓の悪性腫瘍のみ (観察値 6、期待値 0.10、 $p < 0.05$) で、いずれも肝血管肉腫であった。

Helldas ら (1984) は、ノルウェーの PVC 製造作業員男性 454 人 (1970 年以前に就業、1 年以上曝露) について 27 年間の追跡調査を行った。SMR は、全死因 84、悪性メラノーマ以外の全がん 114、大腸がん 210、肺がん 180、悪性メラノーマ 510、甲状腺がん 1250 であった (統計的に有意であったかどうかの記載はない)。肝血管肉腫は一例のみ観察された。曝露レベルで分類・解析すると、高い曝露レベル、あるいは、高い累積曝露で SMR が高かった。共存曝露可能性物質は、殺虫剤、Mg、塩素。喫煙データは完全でないが、1980 年調査時に喫煙者が 53%。本調査結果から、VCM は multcarcinogen の可能性があると考えられた。

Infante (1976) は、VC 重合施設のある地域 (米国オハイオ州の 3 地域、それぞれ約 24,000、17,000、12,000 人) の 45 歳以上の住民について、がん死亡のリスクを調査した。3 地域をまとめると、男性の中樞神経系のがんによる死亡が高かった (Obs.38, Exp.24.07, SMR158, $p < 0.01$)。このうち、白血病や非白血病性白血病とリンパ腫による死亡は一般並であった。しかし、がんおよび奇形の原因と VC と直接結びつけることは困難であるとされた。

Masuda (1979) は 1949~1975 年間に 305 人の VC 曝露者 (少なくとも 1 年以上) と 273 人の対照者について検討した。この間 VC 作業員から 27 人、対照者に 42 人の死亡をみた。分析には 1956~1975 年まで VC 曝露者 4,777 人年と対照者 4,929 人年で行った。SMR については、全がんは、塩化ビニル曝露者で、138 (Obs.8, Exp.5.8)、対照者で、91 (Obs.9, Exp.9.9)、肝硬変は、塩化ビニル曝露者で、500 (Obs.5, Exp.1.0)、対照者で、429 (Obs.6, Exp.1.4) などであった。なお、報告では統計的解析に十分な大きさにはないとされている。

Monson ら (1975) の報告では、SMR が、肝・胆道系で 1,100 (Obs.8, Exp.0.7)、脳神経系で 420 (Obs.5, Exp.1.2)、肺で 160 (Obs.13, Exp.7.9) で有意な増加があった。

Nicholson ら (1975) は、米国ニューヨーク州の少なくとも 5 年以上 VC に曝露された工場従業員 255 名について検討した。悪性腫瘍は、全死亡 24 例のうち 9 例で、SMR は 230 (期待値 3.9) であった。この全死亡 24 例中、3 例は肝血管肉腫、1 例が肝硬変、1 例が脳腫瘍 (glioblastoma 神経膠芽細胞腫)、2 例が造血器系腫瘍で、いずれも VC 曝露と関係があると報告している。

Nicholsonら(1984)は、1936年および1946年より操業している2つのPVC工場に5年以上従事(平均曝露期間18年)した従業員491人(Niagara Falls 296人、死亡数44人、肝血管肉腫6例、West Virginia 195人、死亡数36人、肝血管肉腫4例)について検討し、SMRは、全がん142(観察値:28、期待値:19.7)、肝・胆道系がん2,380(観察値:10、期待値:0.42)であった。肝・胆道系がんのSMRは、Niagara Fallsで3,158(観察値:6、期待値:0.19、 $p<0.001$)、West Virginiaで1,739(観察値:4、期待値:0.23、 $p<0.0005$)であった。また、既存の研究から選定した12のコホートについて検討を行った。検討対象コホートサイズは255~9,677人で、最も早いコホートで1940年代から生産を開始している。また、12研究報告中3研究報告で死亡率が10%をこえており、1年以上の曝露者のある報告は5研究報告となっている。(この報告の概要は一部を除いてこの表に含まれている。)

Ottら(1975)は、1942~1960年の米国のVC会社従業員594人について検討した。低濃度(25 ppm)、中等度(25~200 ppm)、高濃度(200 ppm以上)の3群について、悪性新生物による死亡は、高濃度群Obs.9、Exp.5.1、中等度群Obs.2、Exp.2.9、低濃度群Obs.1、Exp.4.1、未測定群Obs.1、Exp.3.9、となった。高濃度群で $p<0.025$ で有意であった。このうち肝血管肉腫は1例もなかったが、肺がん5例、直腸1、大腸1、回腸1、胃1、脳1、白血病1、膵1がみられた。

Pirastuら(1990)は、イタリアの塩ビ関係8工場での253死亡例(観察期間記載なし)を解析し、肝血管肉腫7例(PVC加工作業者2例、PVC袋詰め作業員1例など)、肝細胞がん7例(重合釜運転担当者1例、重合釜清掃作業員1例など)を検出し、VCM曝露により肝血管肉腫以外に肝細胞がんの発生があり、肝血管肉腫の発生は相対的に低濃度曝露である重合作業以外でも発生すると結論した。

Reinlら(1977)は、西独のVC製造・重合に従事する男性労働者7,021人について検討した。調査対象者の死亡が全国民と比較し、肝、脳、肺、リンパ系4臓器で増加しており、しかも曝露期間の増加と相関していた。さらに、Reinlら(1979)は、VCMとPVC製造7,021人、PVCを原料として使用する工程4,007人、非曝露者4,910人について検討した。VCMとPVC製造では、SMRは全がん112(Obs.94、Exp.90.6)、肝腫瘍1,523(Obs.12、Exp.0.9、 $p<0.001$)となったが、PVC工程や非曝露群では有意な傾向はみられなかった。また、Weberら(1981)は、ドイツのVCM又はPVCを製造した全工場でのVCM曝露作業員7021名を対象とした1974年までのhistorical cohort study(観察年73734、追跡率93.2%、死亡数414(死因不明30))。全ドイツ人口を標準人口。SMRは、全死亡95、悪性新生物112、リンパ系及び造血器系悪性新生物214($p<0.01$)、肝悪性腫瘍1523($p<0.01$)、同曝露12ヶ月未満で0、13-16ヶ月874($p<0.05$)、61-120ヶ月1525($p<0.01$)、120ヶ月以上2528($p<0.05$)であった。

Rinsky(1988)らは、肝臓、リンパ系および造血器系腫瘍が有意に認められたと報告している。

Simonatoら(1991)は、肝がんとVCM曝露との量反応関係及び肝以外のがんの調査を目的としたIARCのコーディネイトした欧州の大規模コホート研究を実施した。イタリア、ノルウェー、スウェーデン、英国の4カ国のVCM製造等の19工場の従事者12,706名を対象とした。SMRは、肝がん286.95(Obs.24、Exp.8.4、95%CI186-425)。肝がんの過剰死亡は最初の曝露からの時間、雇用期間及び推定曝露量ランク及び推定曝露量と明らかな関連を示した。他の部位のがんについては、肺がんでは過剰死亡はなく、脳及びリンパ腺では曝露変数と明確な関連はなかった。

Smulevichら(1988)は、ソ連のPVC製造工場のVCM曝露作業員3232名(男2195、女1037、1939年から77年に雇用、一ヶ月以上曝露)について検討を行った。死亡288例、がん死亡63例(60%は組織学的診断)。有意なSMRは、白血病500、他のリンパ系・造血器系がん416.7であった。曝露レベルが高い場合、白血病/他のリンパ系・造血器系がん636.4であった。この他、観察数が3例以上のものでは、膵臓がん149.2、肺がん139.7、脳腫瘍153.8であり、肝血管肉腫は見られなかった。

Tabershaw ら (1974) は、米国の VC 関連 33 工場の VCM 曝露作業従事者 8384 名 (1972 年末までに少なくとも 1 年以上従事) について生存状況を確認できた 7128 名について解析を行った。全死亡例 352。曝露濃度は、聞き取りの形で評価し、曝露積算量を曝露のあった全体の期間で割った曝露指標 (EI) を用いた。米国全体の男性の死亡と比較。その結果、特に SMR の高い死因はなく、EI で分類した場合に一部で有意でないが高い SMR (口腔及び咽頭の悪性新生物) が観察された。以上の結果から、多くの報告で認められている肝血管肉腫以外のがんが増加しているとはいえないものの、高い SMR を示す死因には注意を要するとしている。また、追跡率がそれほど高くないことが問題点として挙げられている。

Cooper (1981) は、Tabershaw らの対象としたコホートについて 1973 ~ 1976 年に調査を行い、米国化学工業協会加盟 17 社 37 工場の全 VCM 曝露者男性 10173 名 (1942 年以降 1973 年 1 月以前に少なくとも 1 年 VCM に曝露) について検討を行った。全死亡例は、707 例。SMR は、中枢神経腫瘍 12 例の悪性腫瘍で 203 (Obs. 12, Exp. 5.9, $P < 0.05$) であったが、これら腫瘍と VC 曝露との因果関係について必ずしも十分な情報は得られていない。Wong ら (1991) は、Cooper (1981) の対象としたコホートについて 1972 ~ 1982 年までの期間についてアップデートを行った。全死亡例 1536。全米死亡率を標準とし、年齢、人種、暦年について調整。SMR は、全死亡 90.1 ($p < 0.01$)、肝胆管がん 641.2 ($p < 0.01$) (肝血管肉腫 15/37、肝血管肉腫以外でも有意と考えられる)、脳及び中枢神経がん 180.2 ($p < 0.05$)、肺気腫 179.8 ($p < 0.05$) であった。

Theriault ら (1981) は、カナダケベック州の VC 工場が 1948 ~ 1972 年までの VC 曝露者 585 人、対照者 870 人について調査した。SMR は、全がん 122.17 (Obs. 20, Exp. 16.37)、肝がん 1,600 (Obs. 8, Exp. 0.5, $p < 0.001$) で、肝がんは全て肝血管肉腫であった。

Waxweiler ら (1976) は、米国の VC-PVC 生産 4 工場に直接曝露する仕事を 5 年あるいはそれ以上、および初曝露から 10 年になる 1,294 人 (全人年 12,720) のがん死亡率の調査を行った。SMR は、全悪性腫瘍は 149 (Obs. 35, Exp. 23.5, $p < 0.05$)、胆肝腫瘍は 1,155 (Obs. 7, Exp. 0.6, $p < 0.001$) であり、両者とも有意であった。曝露から 10 年および 15 年以上の 2 つの曝露群について、SMR は、全悪性腫瘍で 10 年以上では 149 ($p < 0.05$) に対して、15 年以上では 184 ($p < 0.01$)、脳神経系では 10 年で 329、15 年で 498 (Obs. 3, Exp. 0.5, $p < 0.05$)、呼吸器系は 15 年で 194 (Obs. 11, Exp. 5.7, $p < 0.05$)、肝・胆道系で 10 年は 1,155 (Obs. 7, Exp. 0.6, $p < 0.01$)、15 年は 1,606 (Obs. 7, Exp. 0.4, $p < 0.01$) であった。病理学的には、脳神経系腫瘍を生じた 10 例中 9 例が多形性神経膠芽細胞腫、肝 (胆管系) の 14 例中 11 例 (4 例は 1975 年 3 月現在生存していた) が肝血管肉腫であった。

Wu ら (1989) による、米国の大規模塩ビ重合工場の VCM 曝露作業従事者 4835 名 (1942 年 ~ 1973 年までに雇用) を対象とした 1986 年末までのコホート研究のアップデートである。SMR は、肝がん 333 (90%CI, 202-521)、肺がん 115 (90%CI, 96-141)、脳悪性腫瘍 145 (90%CI, 78-249) であった。曝露レベルを 6 段階に分けた nested case-control study も実施しており、肝血管肉腫で量反応関係が認められた。ただし、他の多種の発がん物質の疑いのある物質の混合曝露があることを考慮する必要がある。

Ward ら (2001) は、前述の Simonato らによって報告された欧州の大規模コホートを 1997 年まで追跡を延長し、SMR、標準化罹患率比 (SIR) について報告した。平均 29 年、324701 人年の観察の結果は、基本的に Simonato らの報告を追認するもので、肝臓がんでは SMR が 240 と有意な増加が見られたが、他の部位では有意な増加は観察されず、全がんでも SMR が 99、SIR が 85 で増加は認められなかった。肝臓がんの過半数は肝血管肉腫であった。

また Langard ら (2000) はこの欧州コホートのサブコホートであるノルウェーの作業者のデータを解析した結果、悪性黒色腫による有意な過剰死亡 (Obs 7, EXP 2.07) が認められたことを報告している。

まとめ

がんの有意の過剰死亡が認められた報告は、全がん (Belli ら(1987)、Ott et al. (1975)、Waxweiler et al. (1976)) 肝・胆道系がん (Bertazzi ら(1979)、Byren ら(1976)、Jones et al. (1988)、Monson et al. (1975)、Reinl et al. (1977)、(Rinsky (1988)) Wong et al. (1991)、Therriault et al. (1981)、Waxweiler et al. (1976)、Wu et al. (1989)) 脳神経系がん((Byren ら(1976)) Infante (1976)、Monson et al. (1975)、Cooper (1981)、Wong et al. (1991)、Waxweiler et al. (1976)、Wu et al. (1989)) 造血器系がん (Reinl et al. (1977)、(Rinsky (1988)) Smulevich et al. (1988)) 呼吸器系がん (Buffler ら(1979)、Monson et al. (1975)、Wong et al. (1991)、Waxweiler et al. (1976)、Wu et al. (1989)) 循環器系がん (Byren ら(1976)) などがあ。また、有意差は認められないもののがんの死亡や発生の増加を報告しているものも多数ある (Creech and Johnson (1974)、Duck et al. (1975)、Heldaas et al. (1984)、Masuda (1979)、Nicholson et al. (1975, 1984)、Pirastu et al. (1990)など)。また、多くの研究で肝・胆道系がんの中でも、肝血管肉腫の発生増加が報告されている (Bertazzi ら(1979)、Fox et al. (1977)、Jones et al. (1988)、Heldaas et al. (1984)、Ott et al. (1975)、Reinl et al. (1977)、Smulevich et al. (1988)、(Tabershaw et al. (1974)) Waxweiler et al. (1976)、Wu et al. (1989))。がんの過剰死亡については、曝露濃度と曝露期間も関係し、濃度が高いほど、あるいは、曝露期間が長いほど有意な発症や死亡の増加傾向が見られることが報告されている (Buffler ら(1979)、7、Heldaas et al. (1984)、Ott et al. (1975)、Reinl et al. (1977)、(Tabershaw et al. (1974)) Waxweiler et al. (1976)、Wu et al. (1989))。なお、IARC における評価では、塩化ビニルモノマーはヒトに対して発がんを示すものとして Group1 に分類されている。

以上より、塩化ビニルモノマーはヒトに対して発がん性があると評価できる。

表2 塩化ビニルモノマー曝露者の有意な過剰死亡の報告例

全がん	Belli et al.(1987)、Ott et al. (1975)、Waxweiler et al. (1976)
肝・胆道系がん	Bertazzi ら(1979)、Byren ら(1976)、Jones et al. (1988)、Monson et al. (1975)、Reinl et al. (1979)、Rinsky (1988)、Simonato et al. (1991)、Wong et al. (1991)、Therriault et al. (1981)、Waxweiler et al. (1976)、Ward et al(2001)
脳神経系がん	Infante (1976)、Monson et al. (1975)、Cooper (1981)、Wong et al. (1991)、Waxweiler et al. (1976)、Wu et al. (1989)
造血器系がん	Rinsky (1988)、Smulevich et al. (1988)、Weber et al.(1981)
呼吸器系がん	Belli ら(1987)、Buffler ら(1979)、Monson et al. (1975)、Waxweiler et al. (1976)
循環器系がん	Byren ら(1976)
悪性黒色腫	Langard et al.(2001)

表3 肝・胆道系がんのうちで肝血管肉腫が観察された報告例

Bertazzi ら(1979)、Creech and Johnson (1974)、Fox et al. (1977)、Jones et al. (1988)、Heldaas et al. (1984)、Nicholson et al. (1984)、Pirastu et al. (1990)、Tabershaw et al. (1974) Therriault et al. (1981)、Waxweiler et al. (1976)、Wong et al.(1991)、Wu et al. (1989)
--

表4 量 - 反応関係に関する報告例

Bufflerら(1979)、Fox et al. (1977)、Heldaas et al. (1984)、Ott et al. (1975)、Reinl et al. (1977)、Simonato et al. (1991)、Smulevich et al. (1988)、Waxweiler et al. (1976)、Weber et al.(1981)、Wu et al. (1989)

表2～4 注) 上述した報告のうち、Foxら(1977)とJonesら(1988)、Reinlら(1977)とWeberら(1981)、Tabershawら(1974)とCooperら(1981)及びWongら(1991)、Nicholsonら(1975)とNicholson et al. (1984)は、それぞれ、Foxら、Reinlら、Tabershawら、Nicholsonらの報告したコホートと基本的に同じコホートを対象とした報告である。

< 発がん性に関する動物実験 >

塩化ビニルモノマーの発がん性についての動物実験の報告は多数なされており、経口投与実験として、Feronら(1981)、Tilら(1983)、Maltoniら(1981)、吸入実験では、Maltoniら(1981、1988)、Hongら(1981)、Leeら(1978)、Violaら(1971)、Feronら(1979)、Biら(1985)、Drew(1983)、Adkins(1986)などがある。また、これまでに報告された動物種別発がん実験結果について USDHHS(1993)がまとめている。また、これまでに報告された発がん実験結果について USDHHS(1993)が動物種別に整理している。

1) 経口投与実験

Feronら (1981)は、塩化ビニルモノマーを高濃度を含むP塩化ビニルを粉末飼料としてWistarラットに投与する実験を2年間行った。塩化ビニルの揮発性が高いことから、飼料は1日4時間のみ与えた。5.6mg/kg/日投与群雄と17mg/kg/日投与群雌に、肝血管肉腫が統計的に有意に発生した。1.8mg/kg/日雌と5.6mg/kg/日雄では、肝の悪性化した結節が有意に増加した。また、Zymbal腺腫瘍の増加も認めたが、統計的に有意ではなかった。

Tilら (1983)は、1日に1.7mg/kgをWistarラットに149週間経口投与し、雄に肝細胞がん (hepatocellular carcinoma)を、雌に肝の悪性化した結節を有意に認めた。

Maltoniら (1981)は、SDラットに塩化ビニルを52週間経口投与し、16.65mg/kg/dayの雌と、50mg/kg/dayの雄に肝血管肉腫の発生を有意に認めた。また、Zymbal腺の腫瘍は有意でなく、さらに0.3mg/kg/dayでの肝血管肉腫と1mg/kg/dayのZymbal腺の腫瘍も有意ではなかった。

2) 吸入実験

吸入実験については、以下に示すとおり多くの研究がなされている。また、実験条件の違いから厳密な比較はできないものの、Lee et al. (1978)、Hong et al. (1981)、Drew et al. (1983)、Bi et al. (1985)、Adkins et al. (1986)、Maltoni et al. (1981)、Maltoni et al. (1988)、USDHHS (1993)等から量 - 反応関係について傾向を知ることができる。

Maltoniら (1981)は、SDラット、Wistarラット、Swissマウス、Goldenハムスターに吸入 (1-10,000 ppmまでの14段階の吸入濃度)試験を行っている (4h/d、5d/w、52週)。また1週間に5回、52週間の経口投与 (6段階)、腹腔内投与、皮下投与実験を行い報告している。その結果、統計的

に有意なものは表5に示したものである ($p < 0.05$)。また、統計的には有意ではないものの、塩化ビニルの曝露と関係ありと考えられるが統計的に有意でないものを表6に示した。なお、肝血管肉腫は、ラット、マウス、ハムスタ - に認められたが、乳がんはラットとマウスでのみ、Zymbal腺腫瘍、神経芽細胞腫、および腎芽細胞腫はラットでのみ認められた。メラノ - マ、上皮細胞腫、リンパ腫、白血病はハムスタ - でのみ認められた。

表5 動物実験による有意($p < 0.05$)な腫瘍発生濃度と投与方法

肝血管肉腫	(雄 吸入)30,000、2,500、200ppm (雌 吸入)30,000、6,000、2,500、500、200、150、50ppm (雄 経口)50mg/kg (雌 経口)50、16.65mg/kg
乳がん	(雌 吸入)150、50、25、10、5ppm
Zymbal 腺腫瘍	(雄 吸入)30,000、10,000ppm (雌 吸入)30,000、10,000ppm
神経芽細胞腫	(雌 吸入)10,000ppm
腎芽細胞腫	(雄 吸入)2,500、200、150、100ppm (雌 吸入)500、250ppm
前胃パピロ - マ	(雄 吸入)30,000ppm (雌 吸入)30,000ppm

(Maltoni, 1981)

表6 動物実験による腫瘍増加傾向を示した発生濃度と投与方法

25ppm(吸入)(120匹)での肝血管肉腫(5例)、Zymbal腺がん(4)、腎芽細胞腫(1)。
10ppm(吸入)(120匹)での肝血管肉腫(1)、肝以外の血管肉腫(2)、Zymbal腺がん(2)。
1mg/kg(経口)(150匹以上)では肝血管肉腫(3)、肝以外の血管肉腫(1)、ヘパトーマ(1)、Zymbal腺がん(5)。
0.3mg/kg(経口)(150匹以上)では肝血管肉腫(1)、ヘパトーマ(1)

(Maltoni, 1981)

Leeら (1978)は AlbinoCD-1マウス (2か月齢)に0、50、250、1,000 ppmの塩化ビニルを12か月間曝露し対照群が0%に対して、肝血管肉腫が雄の50 ppm曝露群で10.3% (3/29)、250 ppmで24.1% (7/29) ($p < 0.05$)、1,000 ppmで39.4% (13/33) ($p < 0.05$)と量 - 反応関係を示した。雌では50 ppm (0%)、250 ppm (47.1%) ($p < 0.05$)、1,000 ppm (50%)と同様の傾向がみられた。しかし50 ppmでは雌雄ともに有意差はなかった。また、細気管支肺胞線腫は雌雄ともに濃度の上昇とともに腫瘍の増加がみられ、乳腺腫も増加するがいずれも有意な差はなかった。CDラットを用いた同様の実験では、肝血管肉腫が雌の250 ppmと1,000 ppmで有意 ($p < 0.05$)に増加している。

Hongら (1981)は、雌雄のCD-1マウスに6h/d、5d/w、1,3,6か月の間、各々50、250、1,000 ppmの塩化ビニルを曝露した後12か月の回復期を置いてから解剖を行った。肝血管肉腫は、累積で0.8% (0 ppm)、2.5% (50 ppm)、15% (250 ppm)、24% (1,000 ppm)となり、2.5%以上で有意な量 - 反応関係を認めた。雌雄別にみると雌の方の感受性が少し高い。また、CDラットをマウスと同一条件で曝露し観察すると、肝血管肉腫は、累積で0% (0 ppm)、0% (50 ppm)、7% (250 ppm)、19% (1,000 ppm)となり、7%以上で有意の増加となっている。肝細胞がんが、同様に1.3% (0 ppm)、0% (50 ppm)、3% (250 ppm)、10% (1,000 ppm)となり、10%以上で有意の増加を示しマウスと若干異なる反応を示している。さらに肝での腫瘍性結節が250 ppmで15%、1,000 ppmで3%認められた。

Violaら(1971)は、Ar/IRE Wistar (3か月)雄ラットに3%の塩化ビニル (30,000 ppm)を4h/d、5d/w、12か月間吸入曝露させたところ、皮膚の類表皮がん、肺腺がん、骨軟骨腫の発生を有意に認めた。

Feronら(1979)が、5,000 ppmを 52週間ラットに塩化ビニルを吸入曝露したところ、脳、肺、Zymbal腺、鼻腔に腫瘍が発生したが、統計的に有意ではなかった。

Biら (1985)は、Wistarラット雄に0、10、100、3,000 ppmの塩化ビニルを3、6、12、18か月間曝露した。腫瘍発生率 (肝、肺、鼻、皮膚、その他)は5.2% (control)、5% (10 ppm)、57.9% (100 ppm) ($p<0.01$)、95% (3,000 ppm) ($p<0.01$)となった。このうち肝血管肉腫は10 ppmで0% (0/19匹)、100 ppmで36.8% (7/19)、3,000 ppmでは85% (17/20)であった。睾丸の異常 (細精管異常)は、controlで18.9%、10 ppmで29.7%、100 ppmで36.5% ($p<0.05$)、3,000 ppmで56.0% ($p<0.001$)と出現した。

Drewら (1983)は、B6C3F1マウス (雌)、SwissCD-1マウス (雌)に50 ppm、Fisher-344ラット (雌)に100 ppm、GoldenSyrian ハムスター (雌)に200 ppm、いずれも6h/d、5d/wで6、12、18か月曝露を行った。Swiss CD-1マウスでは、生後0-6、6-12、12-18か月のそれぞれの6か月間曝露のうち肝血管肉腫の発生率が最も高かったのは生後0-6か月曝露であった (43.3%) ($p<0.01$)。塩化ビニル曝露開始時期が遅くなると腫瘍の発生も低下する傾向があるが、B6C3F1とSwissCD-1マウスの間では反応が異なっている。すなわちB6C3F1マウスでは、生後から6か月曝露で68.7% ($p<0.01$)、6か月後から6か月間の曝露で64.3% ($P<0.01$)、さらに12か月後から6か月間曝露で58.8% ($P<0.01$)となり、曝露開始時月齢と腫瘍発生率との間にあまり関係がなかった。乳がんについては、6、12、18か月間曝露それぞれの腫瘍発生率の間の関連はなく、種差もなかった。ラットでは、肝血管肉腫は塩化ビニル曝露期間が長いほど発生率も高くなる。すなわち6か月 (5.3%)、12か月 (20%)、18か月 (23.6%)、24か月 (34.7%) (すべて $P<0.01$)である。また、曝露開始時期が早い方が発生率も高くなる。すなわち、0-6か月 (5.3%) ($p<0.01$)、6-12か月 (3.8%)、12-18か月 (0%)、18-24か月 (0%)となる。ハムスターでは、肝血管肉腫は6か月間曝露で最も高い値 (14.8%) ($p<0.01$)を示したが、乳がんはむしろ12か月曝露で最高値 (46.1%) ($P<0.01$)を示した。また、曝露時期が遅くなるほど乳がん発生率は低くなった。これらの結果は、若い時期の曝露の方がリスクは大きいことを示唆しており、これは一般的に若い動物ほど発がん性化学物質に対する感受性が高いと言われることと一致するとしている。

Adkinsら (1986)は、6~8週齢のA/Jマウスに6h/d、5d/w、6か月間塩化ビニルを暴露し肺の腫瘍が対照群雄34%、雌38%に対して、塩化ビニル50 ppmで雄88%、雌74%、500 ppmで雄100%、雌100%発生し、有意に増加したと報告している。

USDHHS (1993)は、これまでに報告された動物種別発がん実験結果と腫瘍発生最低濃度 (cancer effect level: ppm)と投与期間・方法・標的臓器について整理している。表7には吸入 (表7-1)と経口投与 (表7-2)実験について、曝露期間 (週または月)、1週間の曝露日数 (day/week)、1日の曝露時間 (hr/day)、標的臓器、曝露濃度および報告者・年が示されている。ここに示されたものは、発がん実験結果であり、必ずしも当該濃度で有意な発がんを示すとは限らない。

表7 - 1 動物種別発がん実験結果と腫瘍発生最低濃度と投与期間・方法・標的臓器 (吸入)

	Mon	day/week	hr/day	Target	ppm	Ref.	
〔吸入による〕							
マウス	4(週)	5	6	肺	100	Suzuki 1982	
	1,3,6	5	6	乳腺	50	Hong et al. 1981	
	6	5	6	腹膜	50	Drew et al. 1983	
	6	5	6	肺	50	Adkins et al. 1986	
	6	5	6	腹膜	50	Drew et al. 1983	
	7~9	5	6	肝	50	Lee et al. 1978	
	12	5	6	肺	50	Lee et al. 1978	
	12,18	5	6	肝, 肺	50	Drew et al. 1983	
	6	5	6	肝	100	Drew et al. 1983	
	10	5	6	肝	250	Hong et al. 1981	
ラット	12	6	6	肝	100	Bi et al. 1985	
	12	5	6	肝	250	Lee et al. 1978	
	52(週)	5	4	乳腺	5	Maltoni et al. 1981	
	12,18,24	5	6	肝	100	Drew et al. 1983	
	52(週)	5	4	肝	1	Maltoni et al. 1981	
	ハムスター	6	5	6	肝	200	Drew et al. 1983
		30(週)	5	4	肝	500	Maltoni et al. 1981
12,18,24		5	6	肝	200	Drew et al. 1983	

(USDHHS,1993)

表7 - 2 動物種別発がん実験結果と腫瘍発生最低濃度と投与期間・方法・標的臓器 (経口)

	Mon	day/week	hr/day	Target	mg/kg/d	Ref.
〔経口投与による〕						
ラット	52	5		肝	0.3	Maltoni et al. 1981
	52	5		肝	16.65	Maltoni et al. 1981

3) 母獣および胎仔について

Maltoni ら(1981)が、妊娠 12 日から 18 日の間に塩化ビニルに吸入曝露 (10,000 または 6,000mg/m³、4h/d)したラット (SD 及び Wister ラット) では、母獣より経胎盤的に曝露した新生仔で、乳がん、Zymbal 腺がん、腎芽細胞腫、前胃上皮腫の発生率に増加傾向が見られた (有意差はなし)。

Maltoni ら (1988)は、SDラットの雌雄に2,500 ppmの塩化ビニルを曝露した。このうち、13週齢および妊娠12日からの曝露群 (妊娠12日から曝露を開始し、出産後76週まで母親と新生児に塩化ビニルを持続的に曝露した群) を用い、出生後の影響を観察した。成獣 (雌)では腫瘍の発生率は対照群15%に対して96.3%となった。このうち、肝血管肉腫50.5%、ヘパトーマ9.2%であった。一

方、胎仔の曝露群 (4h/d, 5d/w, 7週間、7h/d, 5d/w, 69週間)では腫瘍発生は成獣同様増加したが、肝血管肉腫64.6%、ヘパトーマ51.2%となった。また曝露条件を若干変えた方法 (7週間のあと69週のかわりに8週間曝露)とした場合も腫瘍発生率は上昇した。

まとめ

経口投与では、肝血管肉腫、肝細胞がん、肝の新生結節については有意な発生が見られた。また、Zymbal 腺腫瘍の発生が認められたが、統計的に有意ではなかった。

吸入実験による結果では、肝臓、乳腺、Zymbal 腺、腎臓、神経系、前胃等に特有の腫瘍の発生が観察されたこと、また、高濃度(10,000 または 6,000mg/m³)ではあるが、経胎盤的に発がんを起こすこと等が報告されている。また、一般的に曝露濃度が高いほど、曝露期間が長いほど、がんの発生率は高く、量 - 反応関係が認められ、幼若期から曝露すると肝血管肉腫の発生率が高くなったことが報告されている。なお、肝腫瘍、特に、肝血管肉腫は、マウス、ラット、ハムスターで吸入曝露による有意な発生が認められ、30ppm (Maltoni) では肝血管肉腫の有意な増加が報告されており、また、乳腺腫はマウス、ラット、ハムスターで発生が認められ、一部の動物では有意な増加が報告されているなど統計学的に動物における発がんについて因果関係を強く示唆する結果が得られている。

以上より、塩化ビニルモノマーを動物に経気道的に曝露した場合、発がん性を示すと評価できる。

b 遺伝子障害性

遺伝子障害性については、多くの研究が報告されている。

in vivo実験では、マウス、ラットを用いた優性致死試験で陰性 (Purchaseら 1975, Andersonら 1976, Shortら 1977)を示したが、染色体異常についてはラット、ヒトリンパ球を用いた実験で陽性であったとする多くの報告がある (Andersonら 1981, Hansteenら 1978, Kucerovaら 1979, Hrivnakら 1990)。姉妹染色分体交換 (SCE)では、陰性と陽性の報告がある (Hansteenら 1978, Kucerovaら 1979)。また、職業的曝露を受けた労働者の血液を調べたところ、染色体異常が認められた。染色体異常の型は、多くはフラグメント (断片化)、二動原体と環状染色体、切断及びギャップであった (Ducatmanら 1975, Heathら 1977, Purchaseら 1975, Leonardら 1977, Funes-Craviotoら 1975, Hansteenら 1976)。

in vitro実験では、Salmonella typhimuriumに対する変異原性は、塩基置換型菌株で、代謝活性化系を加えた場合に陽性を示した (Andrewsら 1976, Bartschら 1976, de Meesterら 1980, Rannungら 1974)。試験濃度は、0.275% (Shahin 1976)から20% (Simmonら 1977, Victorinら 1988)まで行われたが、5%以上で陽性を示した。E.coliでも陽性を示した (Jacobsenら 1989)。Saccharomyces cerevisiae (麦酒酵母菌)では、0.275%と0.55%で陰性となった。

VCがS. typhimuriumで陽性を示すのはVCが酸化され、2-chloroethylene oxide (2CHO)から2-chloroacetaldehyde (2CA)に代謝されることによる (Jacobsenら 1989)。2CHOは2CAより酵母菌やChinese ハムスター ovary細胞で遺伝子毒性が低い (Hubermanら 1975, Loprienoら 1977)。しかし、2CAは1本鎖DNAと直接反応する (Jacobsenら 1989)といったことが報告されている。

遺伝子レベルの検討については、p53がん抑制遺伝子機能の消失や発がん過程のマーカーとして捉えられるp21蛋白の変異の検出、DNAアダクトの形成などの報告がある。

Hollsteinら (1994)は、VCの曝露により発症した4人の肝血管肉腫と1人の肝細胞がん患者の腫瘍のp53 (がん抑制遺伝子) について検討し、double min-2 がん遺伝子 (protooncogene)の増幅はみられなかったが、肝血管肉腫患者の2例でAT (アデニン-チミン)とTAのナンセンス変異が起きていることを発見した。VC曝露に伴い遺伝子レベルでの変異を生じたことは、発がん性物質への曝露とDNA損傷との間に重要な関係があることを示唆している。なお、p53がん抑制遺伝子機能の消失機序は、対立遺伝子の点突然変異によるものと他方の消失によるもので、ヒトのがんの多くでみられ、ヒトの骨や軟部組織肉腫では、症例の30%かそれ以上でp53がん抑制遺伝子機能の消失が起こると説明されてきた。実際、Marionら(1999)は、塩化ビニルモノマー曝露によるヒトとラットの肝血管肉腫の細胞で、p53遺伝子の点突然変異を検索し、塩基配列変化を認めている。さらに、Smithら(1998)は、p53遺伝子の変異を産生蛋白をマーカーにして分子疫学的に研究し、塩化ビニルモノマー曝露作業員で変異型蛋白の出現率が曝露に対して量反応的に増加することを報告している。

一方、De Vivoら (1994)は、血清中の変異したp21蛋白を検出することが分析疫学的生物マーカーとなりうるのではないかと述べている。すなわち、p21蛋白は13番目にある正常のglycineの部位にaspartic acid(Asp13 p21)を含んでおり、これはモノクロナール抗体により検出できるので、VC曝露者血清中Asp13 p21がヒトの化学物質による発がん過程の研究の上でマーカーとなる。そこで、5例の肝血管肉腫 (平均年齢59.6歳、平均VC曝露歴25.4年間) (ASL)、1例の肝細胞がん (51歳、2年間曝露) (HCC)、9例の血管腫 (平均55.3歳、曝露歴19.8年間) (AG)、45例のVC曝露者 (平均57.3歳、曝露歴19.4年間) (Exp)、28例の対照者 (平均66.1歳) (Con)について血清中Asp13 c-Ki-ras-p21 (c-Ki-ras-2がん遺伝子上にあるAsp13p21)の変異を検討したところ、ASLで80%、HCCで0%、AGで89%、Expで49%、Conで0%となった。また、曝露年数と陽性率とをみると10~29年曝露者が高かった。すなわち、VCとDNAがadductを形成し、c-Ki-ras-2がん遺伝子の13番目のコドンの2番目のヌクレチオドでGCからATのtransitionを起こしたことによると思われる肝血管肉腫(平均年齢59.6歳、VC曝露期間平均25.4年の5例中4例)がVC曝露者に認められた。

DNAアダクト等の形成については、VCはDNAやRNAとadductを形成する2CHOに代謝されるが、これは3, N4-ethenocytidine, 1, N6-ethenoadenosine (A), 7-N- (2-oxoethyl)-guanosineのようなアルキル化産物を形成する。したがって、VCの究極の遺伝子毒性物質は酸化物である。2CAIは核酸塩基と反応し、4つの既知のcyclic adduct、すなわち、 A, 3, N4-ethenocytosine (C), N2,3-ethenoguanine (N2,3- G)および1, N2-ethenoguanine (1, N2- G)となる。また、Dosanjhら (1994)は、4つのcyclic etheno付加物の4つの遊離について検討した。その結果、heterocyclic adductのglycosyl結合の開裂は酵素的反応では通常起こらないため、DNAとのetheno adductsを除去する修復機能を持っていれば、発がん物質などの変異作用を防御できることになることを報告している。Basuら (1993)も同様に、 A, Cおよび4-amino-5- (imidazo-2-yl) imidazole ()の変異原性と遺伝毒性についてE. coliを用いて検討した結果、 Aと CはVCにより形成されたDNA adductであり、 Aは Aのピリミジン環の開裂で形成されることを報告した。

代謝経路の検討としては、Rashadら (1993)は、グルタチオン (GSH)が発がん物質を含む多くの化合物の解毒に重要な役割を持っていて、しかも、GSH還元酵素は細胞内GSHレベルの調節に貢献していること、G6PD (glucose- 6- phosphate dehydrogenase)は、hexose- monophosphate

の短絡に重要であること、 α -naphthyl acetate esterase (α -NAE)はribonucleaseと脂肪分解に関与し、腫瘍マーカーとして重要であることから、VC曝露者の酵素活性を5年間調査した。その結果、高濃度曝露者でも低濃度曝露者でも非曝露者に比較して、GSH、acid ribonuclease、alkaline ribonucleaseは有意に上昇し、G6PD、 α -NAEは有意に減少した。このことから、VC曝露が代謝経路を阻害していると考えられる。

まとめ

in vivo 系ではマウス、ラットを用いた優性致死試験では陰性を示した報告があるが、ラット、ヒトリンパ球を用いた実験では染色体異常については陽性であったとする多くの報告がある。しかし、姉妹染色分体交換(SCE)では陽性と陰性の報告があって、実験条件により差がみられるが、塩化ビニルモノマーに職業的曝露を受けた労働者の血液では染色体異常が明らかに認められている。一方、in vitro 系の実験では代謝された酸化物が突然変異作用を持つ事が明らかとなっている。また、遺伝子レベルの検討では、塩化ビニルモノマーの曝露により発症した患者からの肝血管肉腫細胞中の p53 がん抑制遺伝子の変異を検出した事例、塩化ビニルモノマー曝露者(肝血管肉腫患者等を含む)等の血清中の p21 蛋白の変異(発がん過程のマーカーとして捉えられたもの)を検出した事例、塩化ビニルモノマーの代謝産物による DNA adducts の形成の事例、塩化ビニルモノマー曝露によると考えられるヒトとラットの肝がん細胞で、ras 及び p53 遺伝子の変異を認めたとする報告、また塩化ビニルモノマー曝露作業者の疫学研究で、変異型 p53 蛋白の出現率と曝露量に量反応関係が見られるという報告などがあり、塩化ビニルモノマー曝露と DNA 損傷との間に重要な関係があることが示唆される。この他、塩化ビニルモノマーにより代謝経路が阻害されたとの報告がある。

以上の報告の結果から、塩化ビニルモノマーは遺伝子障害性を持つと評価できる。

(2) 定量評価

疫学的研究では曝露量の推定が困難なものが多いが、WHO(1987)が塩化ビニルモノマー評価の際に採用している Nicholson ら(1984)の報告及び US Equitable Environmental Health Study (USEEHS) や、Clement Associates (1987)において曝露評価等の対象としている Fox ら(1976)、Ott ら(1975)、Buffler ら(1979)、Heldaas ら(1984)の報告、また、この他、Smulevich ら(1988)、Simonato(1991)の報告についてはその精度に開きはあるものの、曝露量等の推定が可能であると考えられるため、以下にそれぞれについての量 - 反応関係の評価を行うこととする。

量 - 反応アセスメントに用いた疫学的研究の概要

Buffler ら(1979)は、1948年8月～1975年9月までの米国の化学会社に勤務歴のある白人男性VC曝露者464人について検討した。SMRは、全体で、全がん死亡で154(観察値.8、期待値.5.19)、呼吸器系がんで289(観察値.5、期待値.1.73)($p < 0.032$ one-tailed test)、初期曝露から5年以上曝露者(314人)で、全がん138(観察値.6、期待値.4.34)、呼吸器系がん268(観察値.4、期待値.1.49、 $p < 0.06$ one-tailed test)となった。低濃度曝露群(50 ppm)と高濃度曝露群(200～500 ppm)で分けると、全がんは、低濃度曝露群で84(観察値.2、期待値.2.38)、高濃度群で205(観察値.4、期待値.1.95)、呼吸器系がんは、低濃度群で122(観察値.1、期待値.0.82)、高濃度群で441(観察値.3、

期待値.0.68、 $p < 0.032$ one-tailed test)となった。曝露濃度については、1950年代～1960年代初頭のTLVが500 ppm、1961年にTWA50 ppm(天井値100 ppm)、1974年OSHA(米国労働安全衛生局)が8時間のTWAとして1 ppmとした背景を考慮して設定した。

Foxら(1977)は、英国の1940～74年のPVC製造男性作業員7409人の死因について検討した。SMRは、全死因75.4、全がん90.7、原発性肝がん140.8(観察値.1、期待値.0.71)、他の肝がん322.6(観察値.3、期待値.0.93)で、肝がん注2例が原発性肝血管肉腫と診断された。また、曝露レベル・頻度で分類・解析すると、曝露開始時期が早いと全死因のSMRが高く、追跡期間が長いと全死因SMRが高い傾向にあった。Foxらの調査対象をベースとして、Jonesら(1988)が、英国の1940～74年のPVC製造男子作業員5498人を対象に1984年12月まで追跡調査を行った。死亡例780例のうち、有意な過剰のがん死亡が認められたのはAutoclave operatorsの7例の肝臓の悪性腫瘍のみ(観察値6、期待値0.10、 $p < 0.05$)で、いずれも肝血管肉腫であった。

Heldaasら(1984)は、ノルウェーのPVC製造作業員男性454人(1970年以前に就業、1年以上曝露)について27年間の追跡調査を行った。SMRは、全死因84、悪性メラノーマ以外の全がん114、大腸がん210、肺がん180、悪性メラノーマ510、甲状腺がん1250であった(統計的に有意であったかどうかの記載はない)。肝血管肉腫は一例のみ観察された。曝露レベルで分類・解析すると、高い曝露レベル、あるいは、高い累積曝露でSMRが高かった。共存曝露可能性物質は、殺虫剤、Mg、塩素。喫煙データは完全でないが、1980年調査時に喫煙者が53%。本調査結果から、VCMはmulticarcinogenの可能性があるとされた。

Nicholsonら(1984)は、1936年および1946年より操業している2つのPVC工場に5年以上従事(平均曝露期間18年)した従業員491人(Niagara Falls 296人、死亡数44人、肝血管肉腫6例、West Virginia 195人、死亡数36人、肝血管肉腫4例)について検討し、SMRは、全がん142(観察値:28、期待値:19.7)、肝・胆道系がん2,380(観察値:10、期待値:0.42)であった。肝・胆道系がんのSMRは、Niagara Fallsで3,158(観察値:6、期待値:0.19、 $p < 0.001$)、West Virginiaで1,739(観察値:4、期待値:0.23、 $p < 0.0005$)であった。また、既存の研究から選定した12のコホートについて検討を行った。検討対象コホートサイズは255～9,677人で、最も早いコホートで1940年代から生産を開始している。また、12研究報告中3研究報告で死亡率が10%をこえており、1年以上の曝露のある報告は5研究報告となっている。(この報告の概要は一部を除いてこの表に含まれている。)

Simonatoら(1991)は、肝がんとVCM曝露との量反応関係及び肝以外のがんの調査を目的としたIARCのコーディネートした欧州の大規模コホート研究を実施した。イタリア、ノルウェー、スウェーデン、英国の4カ国のVCM製造等の19工場の従事者12,706名を対象とした。SMRは、肝がんで286.95(観察値.24、期待値.8.4、95%CI186-425)。肝がんの過剰死亡は最初の曝露からの時間、雇用期間及び推定曝露量ランク及び推定曝露量と明らかな関連を示した。他の部位のがんについては、肺がんでは過剰死亡はなく、脳及びリンパ腺では曝露変数と明確な関連はなかった。

Smulevichら(1988)は、ソ連のPVC製造工場のVCM曝露作業員3232名(男2195、女1037、1939年から77年に雇用、一ヶ月以上曝露)について検討を行った。死亡288例、がん死亡63例(60%は組織学的診断)。有意なSMRは、白血病500、他のリンパ系・造血器系がん416.7であった。曝露レベルが高い場合、白血病/他のリンパ系・造血器系がんが636.4であった。この他、観察

数が3例以上のものでは、膵臓がん 149.2、肺がん 139.7、脳腫瘍 153.8 であり、肝血管肉腫は見られなかった。

US Equitable Environmental Health Study (USEEHS, 1978)は、米国の37の塩化ビニルおよびポリ塩化ビニル工場で1年以上従事した10,173人についての調査(1973年以前の従業年数は平均8.7年)である。SMRは、全がんで、104(観察値139、期待値141.39)、肝がんでは1950年~1969年の訂正死亡率を用いると、224(観察値10、期待値4.5、 $p<0.05$)であった(Nicholson (1984))。

Nicholson ら(1984)は、米国の2つのポリ塩化ビニル工場に5年以上従事(平均曝露期間18年)した従業員491人(Niagara Falls 296人、死亡数44人、肝血管肉腫6例、West Virginia 195人、死亡数36人、肝血管肉腫4例)について検討し、SMRは、全がん142(観察値(Obs.):28、期待値(Exp.):19.7)、肝・胆道系がん2,380(Obs.:10、Exp.:0.42)であった。これに対し、WHO(1987)は、平均塩化ビニルモノマー曝露量を $2,050\text{mg}/\text{m}^3$ と見積もり、塩化ビニルモノマー曝露による肝・胆道系がん死亡のユニットリスクを $3.6 \times 10^{-7}/\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、全がん死亡のユニットリスクを $4.5 \times 10^{-7}/\mu\text{g}/\text{m}^3$ と推定した。また、WHO(1987)は、Nicholson(1984)が報告を行っている12のコホート(表8)から、肝・胆道系がん死亡についてユニットリスクを $7.2 \times 10^{-7}/\mu\text{g}/\text{m}^3$ と算定した。

表8 VC曝露死亡者の12コホート研究における観察値(Obs.)、期待値(Exp.)及びSMR

報告者	(年)	全がん死亡者			肝・胆管系がん死亡者			
		Obs.	Exp.	SMR	Obs.	Exp.	SMR	肝血管肉腫
Bertazzi ら	(1979)	30	30.9	97	8	(1.0)	(800)***	3
Buffler ら	(1979)	8	5.19	154	0	(1.17)		0
Byren ら	(1976)				4	(0.97)	413*	2
Duck ら	(1975)	35	36.44	96				0
Equitable	(1978)	139	141.39	104	10	(4.5)	(224)*	5
Fox ら	(1976)	115	126.77	91	4	0.71	563**	2
Masuda	(1979)	8	5.8	138	1	0.6	167	0
Nicholson	(1975)	9	3.9	230	3	(0.12)	(2,500)***	3
Ott ら	(1975)	13	16.0	81	0	(0.5)		0
Reinl ら	(1979)	94	90.6	112	12	0.9	1,523***	4
Theriault ら	(1981)	20	16.37	122	8	(0.5)	(1,600)***	8
Waxweiler ら	(1976)	35	23.5	149*	7	0.6	1,155***	6

* $p<0.05$ ()1950~1969のUS訂正死亡率利用 (Nicholson 1984)

** $p<0.01$

*** $p<0.001$

US Equitable Environmental Health Study (USEEHS)は、米国の37の塩化ビニルおよびポリ塩化ビニル工場で1年以上従事した10,173人についての調査(1973年以前の従業年数は平均8.7年)である。WHO(1987)は、Barnes(1976)のデータを用いて、荷重曝露量を650ppm($1,665\mu\text{g}/\text{m}^3$)と見

積もり、USEEHS の平均 9 年間曝露のデータからユニットリスクを $0.75 \times 10^{-8} / \mu\text{g} / \text{m}^3$ と推定した。これに、直線的量 - 反応関係を用いると、**肝血管肉腫のユニットリスクは $4.7 \times 10^{-7} / \mu\text{g} / \text{m}^3$ と算出される。**(参考: WHO(1987)は、さらに、他の部位のがんの死亡数が肝血管肉腫と同等と仮定することで、ユニットリスクとしておよそ 1×10^{-6} を想定した。このリスク推定値は 2000 年度の改訂(WHO, 2000)においてもそのまま採用されている。)

Fox ら (1976) は、英国のポリ塩化ビニル製造男性作業員 7,409 人の死因について検討し、SMR は、全死因 75.4、全がん 90.7、原発性肝がん 140.8 (Obs.1, Exp.0.71)、他の肝がん 322.6 (Obs.3, Exp.0.93) であった。これに対して、Clement Associates (1987)は曝露量によるグループ分けを行って曝露量等の検討を行い、高濃度曝露群について、累積曝露量として 2,244ppm-years と推定した。なお、高濃度曝露群の SMR は 1,538 (Obs.2, Exp.0.13) であり、観察された 2 例はいずれも肝血管肉腫であった。以上の見積もりをもとに、**肝がん (肝血管肉腫) のユニットリスクは $1.1 \times 10^{-6} / \mu\text{g} / \text{m}^3$ と算定される。**

Ott ら (1975) は、米国の VC 会社従業員 594 人について検討し、低濃度 (25 ppm)、中濃度 (25 ~ 200 ppm)、高濃度 (200 ppm 以上)の 3 群について、悪性新生物による死亡は、高濃度群 Obs.9, Exp.5.1、中濃度群 Obs.2, Exp.2.9、低濃度群 Obs.1, Exp.4.1、未測定群 Obs.1, Exp.3.9、となった。高濃度群で $p < 0.025$ で有意であった。Clement Associates (1987)は、曝露群の分類のうちの高濃度曝露群について、累積曝露量として 2,495ppm-years と推定した。以上の見積もりを基に、**全悪性新生物のユニットリスクは $4.5 \times 10^{-6} / \mu\text{g} / \text{m}^3$ と算定される。**

Buffler ら (1979) は、米国の化学会社に勤務歴のある白人男性塩化ビニル曝露者 464 人について検討し、SMR は、全体で、全がん死亡で 154 (Obs.8, Exp.5.19)、呼吸器系がんで 289 (Obs.5, Exp.1.73) ($p < 0.032$ one-tailed test)、初期曝露から 5 年以上曝露者 (314 人) で、全がん 138 (Obs.6, Exp.4.34)、呼吸器系がんで 268 (Obs.4, Exp.1.49, $p < 0.06$ one-tailed test)となった。低濃度曝露群 (50 ppm)と高濃度曝露群 (200 ~ 500 ppm)で分けると、全がんは、低濃度曝露群で 84 (Obs.2, Exp.2.38)、高濃度群で 205 (Obs.4, Exp.1.95)、呼吸器系がんは、低濃度群で 122 (Obs.1, Exp.0.82)、高濃度群で 441 (Obs.3, Exp.0.68, $p < 0.032$ one-tailed test)となった。Clement Associates (1987)は累積曝露量で 4 つのグループに分類し、全悪性新生物で期待値より観察値が超過している 3 グループについてみると、累積曝露量を順に 106、204、859ppm-years と推定した。以上の見積もりを基に、**全悪性新生物のユニットリスクは、順に、 $4.3 \times 10^{-5} / \mu\text{g} / \text{m}^3$ 、 $1.3 \times 10^{-4} / \mu\text{g} / \text{m}^3$ 、 $3.0 \times 10^{-5} / \mu\text{g} / \text{m}^3$ と算定される。**

Heldaas ら (1984) は、ノルウェーのポリ塩化ビニル製造作業員男性 454 人 (1970 年以前に就業、1 年以上曝露) について 27 年間の追跡調査を行った。SMR は、全死因 84、悪性メラノーマ以外の全がん 114、大腸がん 210、肺がん 180、悪性メラノーマ 510、甲状腺がん 1,250 であった。曝露レベルで分類・解析すると、高い曝露レベル、あるいは、高い累積曝露で SMR が高かった。Clement Associates (1987)は累積曝露量で 3 つのグループに分類し、全悪性新生物で期待値より観察値が超過している 1 グループについてみると、累積曝露量を 3,750ppm-years と推定した。以上の見積もりを基に、**全悪性新生物のユニットリスクは、 $9.4 \times 10^{-6} / \mu\text{g} / \text{m}^3$ と算定される。**

Smulevich ら (1988) は、ソ連のポリ塩化ビニル製造工場の塩化ビニルモノマー曝露作業員 3,232 名 (男 2,195、女 1,037、1939 から 77 年に雇用、一ヶ月以上曝露) について検討を行った。死亡 288 例、がん死亡 63 例 (60% は組織学的診断)、有意な SMR は、白血病 500、他のリンパ系・造血器系がん 416.7 であった。このうち、高濃度曝露群で曝露期間 15-19 年のグループについて、平均曝露濃度 500ppm、17 年間曝露と仮定

すると、**全がんのユニットリスクは、男性** $2.5 \times 10^{-8} \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、**女性** $6.2 \times 10^{-6} \mu\text{g}/\text{m}^3$ と算定される。

Simonato ら (1991) は、肝がん塩化ビニルモノマー曝露との量反応関係及び肝以外のがんの調査を目的とした IARC のコーディネートした欧州の大規模コホート研究を実施し、SMR は肝がんで 286.95 (Obs.24, Exp.8.4, 95%CI186-425) であった。肝がんの過剰死亡は最初の曝露からの時間、雇用期間及び推定暴露量ランク及び推定暴露量と明らかな関連を示した。他の部位のがんについては、肺がんでは過剰死亡はなく、脳及びリンパ腺では曝露変数と明確な関連はなかった。この報告では肝がんについて累積曝露量で分類し、対応する相対リスクが算定されている。累積曝露量を 250、1,250、4,000、8,000、12,000ppm-years と仮定すると、それに対応する肝がんの相対リスク (15years of latency) が 1、1.2、4.6、12.2、17.1 であることから、**肝がんのユニットリスクは、順に、** 6.2×10^{-8} 、 3.5×10^{-7} 、 5.4×10^{-7} 、 5.2×10^{-7} と算定される。

肝・胆道系がん、特に、肝血管肉腫は塩化ビニルモノマーにより特異的に発生すると考えられる。一方他臓器のがんについては、疫学的に一致した結果が得られておらず、最新のレビュー (McLaughlin ら(1999)) でも、悪性新生物の中で疫学的に塩化ビニルモノマーとの因果関係が認められるのは、肝血管肉腫のみであると評価されている。これらの知見に一致して、全がんとして塩化ビニルモノマー曝露との関連を評価した場合、リスク比は 1 を下回る疫学研究も少なくないことから、今回の検討では、肝血管肉腫を主とした肝・胆道系がんのデータからリスク評価を行うことが妥当であると考えられる。

上述の報告の中で、Nicholson ら (1984) Equitable(1978)、Fox ら (1976) 及び Simonato ら(1991) のうち有意差の大きい高曝露側のデータ (5.2×10^{-7} と 5.4×10^{-7}) を考慮して算定結果を採用すると、ユニットリスクは $3.6 \times 10^{-7} \sim 1.1 \times 10^{-6} \mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、概ねオーダーが一致している。これらの疫学研究は、曝露濃度の推定にかなりの仮定を導入しているため、一つ一つのデータについての判断には困難な点もあるが、多くの報告から導き出されたユニットリスクがきわめて近似した値を示していることが分かる。以上から、肝血管肉腫を中心とする肝・胆道系がんに着目してリスクを総合的に判断すると、曝露評価における不確実性を考慮して、ユニットリスクとして得られたレンジの最大値にほぼ一致する、 1.0×10^{-6} 程度が妥当なレベルと考えられる。

一方、動物実験データに基づいて、ヒトのリスク評価を行う手法が近年急速に進歩している。塩化ビニルモノマーの吸収、代謝、排泄と、毒性を発現する活性代謝物の生体内濃度に関連するヒトと動物の種々のパラメータを考慮した生理学的薬物動態モデル (PBPK model) を設定することによって、外部曝露量から内部曝露量を正確に予測し、それに基づいたより合理的な量反応関係から、種差を超えた精度の高いリスク推定が行われるようになりつつある。Clewell ら(2001)はこの手法を用いて既述の Maltoni のラットとマウスの吸入曝露実験のデータを解析し、ヒトに外挿したリスクの推定を行った。雌雄のラット、マウスそれぞれのデータに基づいて推定されたヒトの吸入曝露に対するユニットリスクはよく近似し、その幾何平均値として、 $1.1 \times 10^{-6} \mu\text{g}/\text{m}^3$ をヒトのユニットリスク推定値として記載している。米国 EPA は、疫学データは曝露評価が不十分であるとして、塩化ビニルモノマーの現行のリスク評価にこの手法を用いており、成人期の生涯吸入曝露ユニットリスク値として、 4.4×10^{-6} を提案している。EPA においても根拠となった動物実験データは先の Maltoni のラット、マウスの吸入実験データであり、Clewell らと値が異なるのは、EPA では、肝血管肉腫だけでなく、肝細胞がん、さらに悪性病変ではない血管腫、新生結節 (neoplastic nodule) まで対象に含めていること、またより保守的な判断を行うとして、雌雄ラット、マウスのデータのうち、最もハイリスクを示した雌ラットからの推定

値を採用したためである (U.S.EPA(2000))。

まとめ

以上の評価より、塩化ビニルモノマーの吸入による肝血管肉腫のリスクについては、疫学研究、動物実験を通じておおむねオーダーが一致していることがわかる。

2 - 2 発がん性以外の有害性

(1) 定性評価

主要論文の概要

a . 急性毒性

< ヒトでの急性毒性 >

開いたバルブから漏れた VC 蒸気に高濃度曝露し、労働者が死亡した例や、重合タンクの清掃で曝露し死亡した例がある (Danziger 1960)。いずれも VC の麻酔作用が大きく影響していた。ヒトの呼吸器系への影響としては、多くの症例で肺への障害を報告している。すなわち、肺気腫、呼吸量の低下、肺活量の低下、呼吸不全、酸素と炭酸ガス交換の低下、肺線維症、肺の異常エックス線像等 (Juhe ら 1974, Wong ら 1986, 他)である。ただし、これら整合性のない結果の因子として、喫煙者や PVC 樹脂粉塵等が呼吸障害の原因となっていることもあげられている。胃腸系への影響は、食欲不振、吐気、胸やけ、腹部膨満が報告された (Suciu ら 1963, 1975)。血液への影響では、高濃度 VC では血液凝固はおこらない (Danziger 1960)が、血小板減少症がみられた (Juhe ら, Micu ら 1985, 他)。

腎臓に対するヒトでの影響は報告されていないが、皮膚に対しては高濃度曝露で皮膚の肥厚がみられた。特に手関節や前腕にあざのような変化がみられた (Juhe ら 1974, 他)。これは、コラゲンの合成と沈着によるもので、Raynaud 現象に先行して出現した (Jayson ら 1976)。

< 動物実験での急性毒性 >

モルモット、ラット、マウスに 100,000 ~ 400,000 ppm の VC を曝露し、いずれも 30 ~ 60 分以内に死亡した。妊娠マウスでは、妊娠中 10 日間、500 ppm の曝露で死亡した (John ら 1977)。呼吸器系の障害は、肺のうっ血、浮腫、出血等がみられる (Lester ら 1963, Mastromatteo ら 1960)。犬では、麻酔作用と不整脈を (100,000 ppm ~ 900,000 ppm) 観察した。モルモットに 300,000 ppm を 30 分間曝露したところ、血液凝固はおこらなかったが、曝露中に死亡した。

骨格系への影響は特に報告されていないが、肝臓に対してモルモット、マウス、ラットに 300,000 ppm の VC を 30 分間曝露し、肝うっ血と重度の脂肪変性を生じた (Mastromatteo ら 1960)。

b . 慢性毒性

< ヒトでの慢性毒性 >

まずヒトの心血管系への影響として、Raynaud 現象 (指の蒼白と寒冷曝露による不快なしびれ感)が VC 曝露者に発生した (Juhe ら 1974 他)。これは、指の動脈壁の肥厚 (Harris ら 1967, Juhe ら 1974)や血管腔の狭小、動脈閉塞、屈曲、過剰血管 (Juhe ら 1974, Preston ら 1976)、細動脈の炎症性浸潤 (Magnavita ら 1986)、血管内皮沿いの免疫産生物の沈着 (Ward 1976)、血管神経

障害 (Suciu ら 1963)、毛細血管の循環障害 (Magnavita ら 1986)がおこった。門脈圧亢進による脾腫 (Juho ら 1974, Lee ら 1974)、高血圧 (Suciu ら 1975、Waxweiler ら 1977)などが VC 曝露作業者にみられた。また、心血管系や脳血管系疾患による死亡の増加が有意にみられた (Bryen ら 1976)。

血液への影響として、妊娠 (8~10 週)女性労働者が 0.2~130.7 ppm の VC に曝露し、血小板の減少を認めたが、VC 曝露から離れた妊娠末期 (34~38 週)にはもとの値にもどった (Bao ら 1988)。また、VC 曝露者に血小板減少が見られたという報告 (Juhe ら 1974、Marsteller ら 1975、Micu ら 1985 他)および見られなかったという報告 (Lilis ら 1975)がある。

筋骨格系への影響としては、指端骨溶解症が発症した (Dimman ら 1971、Sakabe 1975 他)。肝臓への影響として、VC 使用者の初期の頃は、肝機能の異常がみられただけであったが、1970 年代初期頃より VC 長期曝露の労働者に肝血管肉腫が出現し、多くの報告が今日までになされている (疫学的根拠の項参照)。バイオプシーによる組織病理学的検査で、洞壁のコラーゲン化が 80%、洞に沿った細胞増殖が 90%、線維化が 30%、肝細胞の変性等が多くの研究者によって観察された (USDHH 1993)。

まとめると、肝細胞の肥大と過形成、類洞毛細血管細胞の過形成と活性化、門脈管と隔壁の線維化、類洞の拡張、肝細胞の変性巣等がみられたが、これらは極めてまれな変化で、砒素による肝変化と類似していた。しかし、肝障害の程度を検査する通常の生化学的肝機能検査では、バイオプシー所見の割には VC に関連する肝臓への影響について有意な差は認められない。唯一、症状のない VC 曝露者の血清中の胆汁酸である chenodeoxycholic 酸の値が非曝露者に比較し上昇していた (Vihko ら 1984)。

職業性曝露により手の強皮症様の皮膚変化がみられた (Juhe ら 1974 他)。皮膚は厚みを増し、弾力性が低下し、浮腫が若干見られるし、Raynaud's 現象も見られた (Freudiger ら 1988 他)。皮膚のバイオプシーで皮下のコラーゲンが増加し (Harris ら 1967 他)、生化学的にもコラーゲンの合成が高まっていた (Jayson ら 1976)。

< 動物に対する影響等 >

マウスに 500 ppm の VC を 1 日 6 時間 (6h/d)、週 5 日 (5d/w)、6 か月間曝露し、死亡率の増加を示した (Adkins ら 1986)。マウスとラットに 6h/d、5d/w で 6 か月間曝露した後、12 か月間通常空気中で飼育すると 50 ppm の VC で寿命が短縮した (Hong ら 1981)。但し、統計的には有意でなかった。12 か月間 250 ppm の VC に曝露したマウスとラットでは死亡率の増加がみられた (Lee ら 1977, 1978)。

呼吸器系への影響として、2,500 ppm の VC を 5h/d、5d/w、5~6 か月間曝露したマウスで、細気管支上皮の増殖と肥大、肺胞上皮過形成、ムチン質の分泌過多、クララ細胞中の小胞体やフリ-リボゾ-ムの増加、肺胞マクロファ-ジの遊走が一部の動物でみられた (Suzuki 1978, 1980, 1981)。

ラットに 50,000 ppm の VC を 7h/d、5d/w、1 年間曝露したところ、心筋変性と動脈壁の肥厚が起こったが、統計的には有意でなかった (Feron ら 1979)。しかし、Viola (1970)は、30,000 ppm の VC を 4h/d、5d/w、1 年間ラットに曝露し、小動脈血管壁の肥厚を報告した。これは、血管内皮の増殖によるものであった。組織学的には、肝に対する VC の長期曝露で洞の圧縮による

肝細胞の変性や腫脹、水胞の拡張や増加、代謝活性の変化、網状球の増殖、肝・体重比の増加、等がみられた (Bi ら 1985, 他)。また、Wistar ラットに 100~5,000 ppm を 1 年間曝露し、尿細管性腎炎と比体重値の増加がみられた (Bi ら 1985, Feron ら 1979)。

NOAELs (6 か月曝露による)の値は、マウスやラットで 50 ppm、ウサギで 100 ppm、犬、モルモットで 200 ppm 以下と報告された (Torkelson ら 1961)。

c . 胎児への影響 (催奇形性を含む)

Infante (1976)は、VC 重合施設のある地域では奇形発生率、特に、中枢神経系、上部消化管、生殖器、湾曲足等の奇形が有意に高かったが、奇形の原因と VC とを直接結び付けることは困難であるとしている。補かにも VC 重合施設近傍の住民に先天奇形の有意な増加が報告されているが、両親の職業や施設からの距離について、十分な検討がなされていない (Edmonds ら 1978, 他)。現時点では、低濃度での VC 曝露が生殖機能へ悪影響を与えるかどうか明確でないが、一般環境において曝露した人々について生殖への影響の可能性を考慮することも重要である。

動物では、妊娠動物 (マウス、ラット、ウサギ)で妊娠初期 (1/3)に 50~2,500 ppm の濃度に曝露した時、マウス母獣で摂飼量の減少、体毛減少、死亡率増加等の毒性が発現するとともに、胎仔には 500 ppm で胎仔の大きさ、体重、化骨遅延等がみられ、特に 50 ppm で頭頂 - 臀部間の長さが有意に増加した。ラットでは母獣体重や胎児体重の減少がみられた (John ら 1977,1981)。

d . 免疫毒性

VC 作業員では免疫学的影響として、免疫グロブリンや免疫複合体が血中に増加した (Bogdanikowa ら 1984, Grainger ら 1980)。B 細胞の増加、高免疫グロブリン血症、補体活性の上昇等がみられた。VC 作業員では HLA-DR5 (ヒトリンパ球抗原対立形質)の存在で、VC への感受性が増加した (Black ら 1986)。VC 感受性の高い人では、環境中の低濃度 VC で免疫系の刺激は起こるであろうが、自己免疫反応としての閾値は不明である。

動物 (マウス)で低~中程度の数週間の VC 曝露で免疫反応がみられていた (Sharma ら 1979)。

e . その他

ボランティアに 4,000~20,000 ppm の VC を 5 分間曝露したところ、4,000 ppm では影響はなかったが、8,000 ppm の濃度で、6 人中 1 人に眩暈が出現し濃度の上昇に伴い増加し、20,000 ppm では嘔吐が見られた。しかし、いずれも曝露中止後症状は急速に消失したが、VC にはこのように中枢神経系への作用を持っている (Lester ら 1963)。また、末梢神経障害 (筋線維束れん縮、筋線維れん縮、指の知覚鈍麻等)もみられた (Magnavita ら 1986, 他)。高濃度 VC をマウスに慢性曝露し、神経障害が出現した (Viola 1970, 1971)。しかし、閾値は不明である。

Dickman ら (1993)は、ナイアガラ川の流域にある VC 工場から流出する VC 化合物とユスリカ幼虫の頭奇形頻度について調査した。それによると (1986~1989 年にかけての調査では)VC 工場近くでは 47%の高頻度で奇形が観察されたが、1991 年の調査では 25%となった。また、工場のすぐ近くではユスリカもみられなくなった。この調査では VC の濃度測定は行われていない。

f . 一般毒性に関する量 - 反応関係

ヒトの場合

Bertazzi ら (1979)は、1975 ~ 1977 年のイタリーでの VC 工場の作業者 5,441 人中 4,777 人 (4,713 人と 64 人の死亡者)を、低、中、高濃度曝露群の 3 段階に分けて調査した。低濃度は 50 ppm 以下、高濃度は 800 ppm 以上、50 ~ 800 ppm を中等度群とした。

指端溶解症は低濃度群 990 人中 0.4%、疑いを入れると 2.9%、中等度群 2,290 人中 0.5%、疑いを入れると 3.8%、高濃度群は 1,009 人中 1%、疑いを入れると 4.8% (全体 3.9%, p<0.05) となった。

光学血流測定方法で異常を示した者は、低、中、高、それぞれ 14.8% 17.7% 25.4% (全体 19.1% p<0.001)、血小板減少症はそれぞれ 4.7% 7.5% 9.1% (全体 7.3% p<0.001)と、いずれも濃度が高くなるにつれて増加傾向を認めた。

喀痰中異常細胞出現率は低、中、高濃度群それぞれ 34.1% 41.2% 44.0% (全体 40.4% p<0.01)となった。

肝機能のうちγ-GT は 15 年以上曝露者で 37.1% (p<0.001)、AP (アルカリフォスファターゼ)値は 15 年以上の者で 7.8% (p<0.02)の者が異常を示した。

肝肥大は 5 年以上曝露者 41.4%、6 ~ 15 年 48.2%、15 年以上 58.1% (p<0.001)全体 46.2% であった。しかし、飲酒量との関係からみると非飲酒者で 15 年以上の者でも 78.6% (p<0.001)、平均的飲酒者 55.4% (p<0.001)、大量飲酒者 63.6% (p<0.05)となっていた。

したがって VC 曝露と肝肥大は長期曝露者で関係があると思われる。

動物による場合

動物種、投与方法、経路、期間等で毒性発現は異なるが、報告されたデータにもとづく NOAEL (ppm) をまとめると、次のようになる。報告されたデータのすべてではなく低い値の方をとり上げた (USDHH 1993)。便宜的に 14 日以内の曝露を急性毒性、15 日 ~ 364 日の範囲の曝露を亜急性、亜慢性とし、さらに 365 日以上曝露群について分類した。曝露期間が長くなるほど NOAEL の値は低くなっている。(表 9)

表 9 毒性試験結果

		曝露時間・期間	Target	ppm	
[急性毒性](14 日以内)	系 統 的	ラット	肝	50,000	
		マウス	肝	200,000	
	神 経 系	モルモット	腎	100,000	
		ヒト	血液、肝	200,000	
		ラット		4,000	
		マウス		50,000	
	発 生	モルモット		5,000	
		マウス		10,000	
	生 殖		8 時間まで		10,000
			10 日、7 時間/日		50
		妊娠 6 ~ 15 日			
		5 日、6 時間/日		30,000	
[15 - 364 日間曝露]	系 統 的	ラット	心	10	
			腎、他	100	
			血液、肝、腎	200	
			呼吸	500	
			腎	50	
			筋、骨格	20,000	
	マウス	血液	1,000		
		呼吸、血液	50		
		肝	100		
	ウサギ		6M、5d/w、7h/d		
8w、5d/w、6h/d					
		20w、5d/w、1h/d			
		10M、5d/w、5h/d			

生殖	モルモット	6M、5d/w、7h/d	肝	200
	犬	6M、5d/w、7h/d	血液、肝、腎	200
	ラット	3、6M、6d/w、6h/d		10
		10M、5d/w、5h/d		50
[365日以上曝露]		11M、5d/w、6h/d		50
系統的生殖	ラット	12M、6d/w、6h/d	腎	10
	ラット	12M、6d/w、6h/d		10

(USDHH, 1993)

まとめ

a 急性毒性

ヒトでの急性毒性としては、職場での高濃度曝露による死亡事故がみられたが、これは麻酔作用による呼吸停止が大きくかかわっていると考えられる。また死亡に至らぬまでも高い濃度により呼吸器系、消化器系、血液、皮膚への影響について報告がある。

動物の場合、10万ppm以上の高濃度では動物種により異なるが、死亡や甚大な影響がみられた。

b 慢性毒性

ヒトでの慢性毒性としては、Raynaud 現象など血管神経系、門脈圧亢進等の影響が報告されているほか、指端骨溶解、肝機能異常、強皮症等がみられた。

動物でも多くの報告があるが、6か月曝露による最大無毒性量(non observed adverse effect level, NOAEL)として、マウス、ラットで50ppm、ウサギ100ppm、犬・モルモット200ppm以下の報告がある。

c 胎児への影響（催奇形性を含む）

胎児への影響については、塩化ビニル重合施設周辺で奇形発生率が有意に高かったとする報告（Infante(1976)、Edmonds et al. (1978)他）がなされているが、いずれの報告も奇形の原因と塩化ビニルモノマーとを直接結びつけることは困難であると考えられ、現時点では、低濃度での塩化ビニルモノマーの曝露が生殖機能へ悪影響を与えるかどうか明確でない。ただし、生殖への影響の可能性を配慮する必要はあると考えられる。

d その他

その他毒性については、免疫毒性についていくつかの研究が報告されており、中枢神経系、末梢神経系に対する作用も示唆されているものの、明確な影響は判定し難い。

3. 曝露評価

(1) 大気中の塩化ビニルモノマーの起源

塩化ビニルモノマーは製造・使用を主な起源とするが、人間活動に伴って排出された塩素化炭化水素から土壌・地下水中で生成することが知られている。

塩化ビニルモノマーは、塩化ビニルモノマーやポリ塩化ビニルモノマーなどの製造・加工において排ガス、排水や廃棄物とともに環境中に放出される。特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律（以下「PRTR法」という。）による全国の届出排出量・移動量の集計結果によれば、わが国での2001年度の大気への排出量は805tであり、公共用水域への排出量の50倍以上、廃棄物としての移動量の約30倍と、環境中に放出される塩化ビニルモノマーの大部分は大気に排出している（経済産業省と環境省2003）。塩化ビニルは届出対象外の排出はごくわずかであると思われている。数学モデルを用いた解析では、環境中では99.99%の塩化ビニルモノマーが大気に存在すると計算されている（Euro Chlor 1999）。業種別に見ると、化学工業が圧倒的に多く、ポリ塩化ビニルモノマーを扱うプラスチック製品製造業がこれに次いでいる。有害大気汚染物質の排出を計画的に削減している業界団体の報告では、塩化ビニルモノマーの大気への排出量は1995年度の2,135tから2001年度には764tにまで削減されている。

クロロアルケン類は微生物により嫌気条件下で還元的に脱塩素される（Parsonsら1984, VogelとMcCarty 1985, McCarty 1996, 1997）。土壌・地下水中に漏出したテトラクロロエチレンやトリクロロエチレンはジクロロエチレン類や塩化ビニルモノマーを経て最後は炭酸ガスまで分解される。

塩化ビニルモノマーは大気中ではほとんどがガス状で存在していると考えられる（Eisenreichら1981）。大気中での塩化ビニルモノマーの分解にはOHラジカル、NO₃ラジカル、塩素イオン、オゾン、一重項酸素などが関与しているが、主にOHラジカルとの反応が大気中の塩化ビニルモノマーの運命を支配している（WHO 1999）。対流圏大気中での半減期は1～2日あるいはそれ以上とされている。

（2）大気モニタリング

わが国の大気中の塩化ビニルモノマー濃度については、化学物質環境汚染実態調査の中で1979、1980、1997と1998年度の4回、調査が行われている（環境庁環境保健部1980, 1981, 1998, 1999）。1979年度と1980年度の調査では1/10程度の検体で検出されただけであるが、1997年度の調査では18地点の53検体中15地点の40検体から、1998年度の調査では13地点中12地点、36検体中31検体から塩化ビニルモノマーが検出された。検出濃度範囲はそれぞれ0.018～2.0μg/m³および0.016～1.3μg/m³であり、1979および1980年度の調査と大きな違いは見られなかった。

また、環境庁の未規制大気汚染物質モニタリング調査では1995及び1996年度に塩化ビニルモノマーが対象とされている（環境庁大気保全局1997, 1997）。1995年度には一般環境8地点、バックグラウンド1地点で、1996年度には一般環境10地点、バックグラウンド1地点で調査が行われた。1995年度の調査では、バックグラウンドは0.1μg/m³以下で不検出であったが、一般環境では2地点で検出され、濃度は0.59および0.22μg/m³であった。一方、1996年度の調査では、一般環境では7地点で検出され、とくに工業地帯に近い一般環境の2地点では3μg/m³を超える塩化ビニルモノマーが検出されている。

1997年度からは改正大気汚染防止法に基づき、地方公共団体による有害大気汚染物質の大気環境モニタリングが開始され、この中で塩化ビニルモノマーの大気濃度もモニタリングされている（環境省環境管理局2002）。毎年約280～360地点で約1,800～3,900の検体が調査されている。各測定地点の年間平均濃度の全国平均値はおよそ0.1～0.2μg/m³の範囲にあるが、2001年度には大幅に低下している

(表 10)。

有害大気汚染物質モニタリング調査では、調査地点を一般環境、発生源周辺及び沿道の3つに分類している。2001年度の調査結果を見ると、一般環境では、平均で $0.062 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、最大で $1.6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (234地点： $0.0025 \sim 1.6 \mu\text{g}/\text{m}^3$)であった。発生源周辺(注 1)では、平均で $0.33 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、最大で $0.33 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (72地点： $0.0025 \sim 7.0 \mu\text{g}/\text{m}^3$)であった。また、沿道においては、平均で $0.047 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、最大で $0.20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (56地点： $0.0061 \sim 0.20 \mu\text{g}/\text{m}^3$)であった。平均値は発生源周辺が一般環境や沿道よりも明らかに高い(表 11)。

(注 1) 一般住民が居住している地域又は居住が可能な地域であって、測定対象物質を製造、使用等している工場・事業場の周辺で行われた測定結果である。

表 10 塩化ビニルモノマーの有害大気汚染物質モニタリング調査結果の経年変化 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)

	地点数	検体数	平均	最小	最大
1997年度	287	1,815	0.19	0.0077	8.5
1998年度	324	3,422	0.22	0.0091	9.7
1999年度	330	3,575	0.17	0.0079	7.0
2000年度	336	3,686	0.16	0.0022	12
2001年度	360	3,869	0.11	0.0025	7.0

表 11 地域分類別の塩化ビニルモノマーの2001年度有害大気汚染物質モニタリング調査結果 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)

	地点数	平均	最小	最大
全地区	360	0.11	0.0025	7.0
一般環境	231	0.062	0.0025	1.6
沿道	56	0.047	0.0061	0.20
発生源周辺	72	0.33	0.0025	7.0

一般環境で最も高い $1.6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ の平均値を示した地点も、市町村内に塩化ビニルモノマーを排出する事業所を有している。PRTRで大気への排出を報告している事業所のない市町村での最大平均値は $0.56 \mu\text{g}/\text{m}^3$ である。

測定地点の濃度別の頻度分布を見ても、発生源周辺で高濃度の塩化ビニルモノマーが検出されている(図 1)。

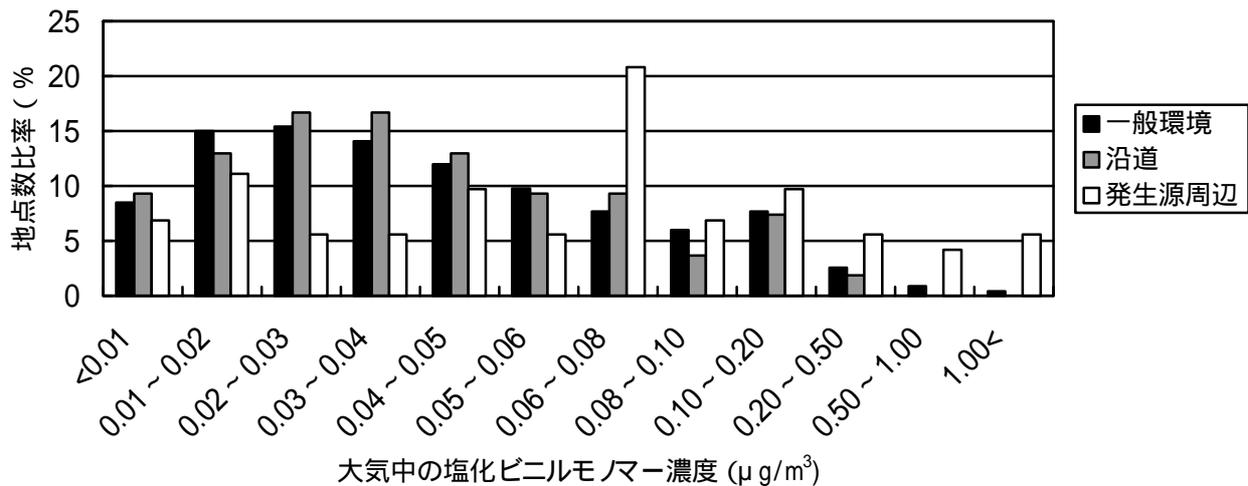


図1 塩化ビニルモノマーに係る有害大気汚染モニタリング調査結果（濃度分布）

（3）発生源周辺

地方公共団体による有害大気汚染物質モニタリング調査結果では、石油コンビナートに近い発生源周辺の調査地点が年間平均濃度の最大値 $7.0 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を示した（環境省環境管理局 2002）。2001年度の最大検出値はこの調査地点で記録された $22 \mu\text{g}/\text{m}^3$ である。2000年度にこれまでの最大の $12 \mu\text{g}/\text{m}^3$ の年平均濃度を示したのも石油コンビナートの発生源周辺の調査地点である。この地点では2000年度に最大で $80 \mu\text{g}/\text{m}^3$ の塩化ビニルモノマーが検出されている。

なお、環境省及び地方公共団体が実施した1993年以降、2001年までの調査結果を収集・解析したところでは、敷地境界（注2）においては、平均で $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （30地点： $<0.1 \sim 360 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ）であった。有害大気汚染物質モニタリング調査の発生源周辺で検出された最大値とほぼ同じレベルである。

（注2）測定対象物質を製造、使用等している工場・事業場の敷地境界で行われた測定結果であり（一般住民が居住できる地点の測定結果ではない。）、24時間平均濃度である。

（4）塩化ビニルモノマーの曝露評価

大気中の塩化ビニルモノマーのヒトへの曝露はほとんどが呼吸に伴って起こると考えられる。有害大気汚染物質モニタリング調査結果に基づいて、呼吸量を大人 15m^3 、子供 6m^3 として、呼吸に伴う吸入量を算定すると、一般環境での平均値に対して大人 $0.93 \mu\text{g}/\text{日}$ 、子供 $0.372 \mu\text{g}/\text{日}$ 、発生源周辺の最大値に対して大人 $105 \mu\text{g}/\text{日}$ 、子供 $42 \mu\text{g}/\text{日}$ と計算される。これを大人の体重 50kg 、子供の体重 10kg として、体重あたりに換算すると、平均値に対して大人 $0.0186 \mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{日}$ 、子供 $0.0372 \mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{日}$ 、発生源周辺を含めた最大値として大人 $2.1 \mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{日}$ 、子供 $4.2 \mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{日}$ となる（表12）。

表 12 大気からの肺への塩化ビニルモノマーの吸入量の算定 ($\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{日}$)

	大人		子供	
	平均値	最大値	平均値	最大値
一般環境	0.0186	0.48	0.372	0.96
発生源周辺	0.099	0.198	2.1	4.2

環境リスク初期評価の曝露評価のために行われた食事中の塩化ビニルモノマーの分析結果は、45 検体のいずれも $0.0005\mu\text{g}/\text{g}$ の検出下限で検出されなかった (日本食品分析センター 2000)。この結果から食事経由の塩化ビニルモノマーの曝露量は $1\mu\text{g}/\text{日}$ 未満と見積もられる。

一方、わが国の飲料水中の塩化ビニルモノマーの調査結果は今のところ見あたらない。表流水については環境庁が要調査項目調査として 1999 年度に淡水 130 地点、海水 17 地点で調査を行い、それぞれ 13 地点と 5 地点で塩化ビニルモノマーが検出されている (住化分析センター 2001)。最大値はそれぞれ 0.19 および $0.21\mu\text{g}/\text{L}$ である。仮に最大値の塩化ビニルモノマーを含む淡水をそのまま大人が 2L、子供が 1L 飲むとすると、塩化ビニルモノマーの曝露量は大人で $0.38\mu\text{g}/\text{日}$ 、子供で $0.19\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{日}$ となる。しかし、塩化ビニルモノマーは浄水処理によって少なくとも一部は除かれるものと考えられ、実際には水道水の飲用による曝露量はこれらの算定値よりも小さいと考えられる。

一方、1999 年度の要調査項目調査では全国の 23 地点で地下水も調査されている (住化分析センター 2001)。3 地点の地下水から塩化ビニルが検出され、最高濃度は $0.50\mu\text{g}/\text{L}$ であった。仮にこの地下水をそのまま飲用するとすると、大人で $1.0\mu\text{g}/\text{日}$ 、子供で $0.50\mu\text{g}/\text{日}$ の塩化ビニルモノマーを曝露されることになる。

塩化ビニルモノマーは、食事からの曝露はわずかである。また、一般には飲料水を通じての曝露も小さいと考えられる。塩化ビニルモノマーは主に大気から呼吸を通じて曝露され、発生源周辺では高濃度の塩化ビニルモノマーに曝露されるおそれがある。

4 . 総合評価

近年、大気環境中の有機化合物の測定および健康影響に関する研究の進歩は著しく、多くの知見が集積されているが、なお不明確なところもあり、今後の解明を待つべき課題が少なくない。環境基準専門委員会ではこのことを十分認識しつつ、現段階での塩化ビニルモノマーの健康影響に関する知見から次の様な評価を行った。

(1) 発がん性について

ヒトに対して発がん性を持っていることを示唆する疫学的データが相当数蓄積されており、塩化ビニルモノマーは人に対して発がん性があると評価できる。その標的臓器としては、肝・胆道系、脳神経系、呼吸器系、増血器系等が示唆され、特に、肝血管肉腫の高い発生率が報告されている。

動物を用いた実験では、ラット、マウス、ハムスターに対して、特に吸入曝露による腫瘍の発生が報告されており、種特異性がみられるが、全般的にみて、塩化ビニルモノマーを動物に経気道的に曝露した場合、発がん性を示すと評価できる。

(2) 発がん性以外の毒性について

ヒトの慢性影響としては、門脈圧亢進、Raynaud 現象、指端骨溶解症、強皮症様皮膚変化等が見られる。

また、塩化ビニルモノマー曝露によるヒトにおける奇形発生については、十分評価できるデータはなく、今後のデータの蓄積が期待される。

胎児への影響については、妊娠ラットに塩化ビニルモノマーを曝露した実験で、新生仔にヘパトーマが高率に発生したが、出産後も塩化ビニルモノマーに曝露しているため、胎仔への影響として評価するのは適当でなく、今後この面での研究が期待される。

(3) 閾値の有無について

遺伝子障害性を持つことは多くの報告から明らかであるため、塩化ビニルモノマーについては、閾値がないとするのが妥当である。

(4) 用量 - 反応アセスメント

塩化ビニルモノマーの毒性については、以下の事項を考慮して、動物実験データを参考にしつつ、疫学データを基本とし、閾値のない発がん性に関して量 - 反応アセスメントを行うことが適当である。

塩化ビニルモノマーが遺伝子障害性を持つことを示す多くの証拠があることから、閾値のない発がん性として取り扱うことが妥当であること

多くの疫学的研究報告がなされているが、疫学的研究における曝露量の評価の不確実性を考慮し、リスクアセスメントに際しては補足的に動物実験データを参照することが望ましいと考えられること

(5) 指針の提案について

総合的に検討した結果、塩化ビニルモノマーのユニットリスクとして、 $1.0 \times 10^{-6} / \mu\text{g}/\text{m}^3$ を、指針値として、生涯リスクレベル 10^{-5} に相当する値として年平均値 $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下を提案する。

当委員会では、現時点で収集可能な知見を総合的に判断し、以上の提案を行った。しかし、今後の研究の進歩によって新しい知見が加わることを当然期待しなければならない。特に、出生直後からの曝露によって影響の度合いが変化する可能性、また肝細胞がんに対する定量的評価についての知見の集積が必要である。

文 献

- ACGIH(1986a). Threshold limit values and biological exposure indices.5th ed. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati, Ohio. 623-626.
- Adkins B Jr, Van Stee EW, Simmons JE, et al (1986). Oncogenic response of strain A/J mice to inhaled chemicals. *J Toxicol Environ* 17: 311-322.
- Anderson D, Hodge MCE, Purchase IFH (1976). Vinyl chloride: Dominant lethal studies in male CD-1 mice. *Mutat Res* 40: 359-370.
- Anderson D, Richardson CR, Purchase IFH, Evans HJ, O'Riordan ML (1981). Chromosomal analysis in vinyl chloride exposed workers: Comparison of the standard technique with the sister-chromatid exchange technique. *Mutat Res* 83: 137-144.
- Andrews AW, Zawistowski ES, Valentine CR (1976). A comparison of the mutagenic properties of vinyl chloride and methyl chloride. *Mutat Res* 40: 273-275.
- Awara WM, El-Nabi SH, El-Gohary M. Assessment of vinyl chloride-induced DNA damage in lymphocytes of plastic industry workers using a single-cell gel electrophoresis technique. *Toxicology* 128(1):9-16.
- Bao Y-S Jiang H, Liu J(1979). The effects of vinyl chloride on pregnancy, parturition, and fetal development among female workers. *Chin J Prev Med* 22: 343-346.
- Bartsch H, Malaveille C, Barbin A, Bresil H, Tomatis L, Montesano R (1976). Mutagenicity and metabolism of vinyl chloride and related compounds. *Environ Health Perspect* 17: 193-198.
- Basu AK, Wood ML, Niedernhofer LJ, et al(1993). Mutagenic and genotoxic effects of three vinyl chloride-induced DNA lesions: 1,N⁶-Ethenoadenine, 3,N⁴-Ethenocytosine, and 4-Amino-5-(imidazol-2-yl)imidazole. *Biochem* 32: 12793-12801.
- Batazzi PA, Villa A, Foa V, Saia B, et al (1979). An epidemiological study of vinyl chloride exposed workers in Italy. *Arh Hig Rada Toksikol* 30 suppl. 379-397.
- Belli S, Bertazzi PA, Comba P, Foa V, Maltoni C, Masina A, Pirastu R, Reggiani A, Vigotti MA(1987). A cohort study on vinyl chloride manufacturers in Italy: study design and preliminary results. *Cancer Letter* 35: 253-261.
- Bi W, Wang Y, Huang M, et al (1985). Effect of vinyl chloride on testis in rats. *Ecotoxicol Environ Safety* 10:281-289.
- Black C, Pereira S, Mcwhirter A, et al(1986). Genetic susceptibility to scleroderma-like syndrome in symptomatic and asymptomatic workers exposed to vinyl chloride. *J Rheumatol* 13:1059-1062
- Bogdanikowa B, Zawilska J (1984). Immune complexes in the serum of patients occupationally exposed to vinyl chloride. *Przegląd Lekarski* 41: 253-257
- Buffler PA, Wood S, Eifler C et al(1979). Mortality experience of workers in a vinyl chloride monomer production plant. *J Occup Med.* 21: 195-203.
- Byren D, Engholm G, Englund A, Westerholm P(1976). Mortality and cancer morbidity in a group of SwedishVCM and PCV production workers. *Environ Health Perspectives* 17: 167-170.
- Clewell HJ, Gentry PR, Gearhart JM, et al(2001). Comparison of cancer risk estimates for vinyl chloride using animal and human data with a PBPK model. *Sci Total Environ* Jul 2;274(1-3):37-66.
- Cooper WC(1981). Epidemiologic study of vinyl chloride workers: Mortality through December 31,

- 1972 *Environ Health Perspectives* 41: 101-106.
- Creech JL, Johnson MN(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. *Canad M A J* 82:828-830.
- de Meester C, Duverger-van Bogaert M, Lambotte-Vandepaer M, et al(1980). Mutagenicity of vinyl chloride in the Ames test. Possible artifacts related to experimental conditions. *Mutat Res* 77:175-179.
- de Vivo I, Marion MJ, Smith SJ, et al(1994). Mutant c-Ki-ras p21 protein in chemical carcinogenesis in humans exposed to vinyl chloride. *Cancer Causes and Control* 5: 273-278.
- Dickman MD, Rygiel G(1993). Density, diversity and incidence of deformities of benthic invertebrates near a vinyl chloride discharge point source in the Niagara River watershed. *Environ Toxicol Risk Assessment* 12:663-680.
- Dinman BD, Cook WA, Whitehouse WM, et al(1971). Occupational acroosteolysis. I. An epidemiological study. *Arch Environ Health* 22: 61-73.
- Dosanjh MK, Chenna A, Kim E, et al(1994). All four known cyclic adducts formed in DNA by the vinyl chloride metabolite chloroacetaldehyde are released by a human DNA glycosylase. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 1024-1028.
- Dressman RC, Mcfarren EF(1978). Determination of vinyl chloride migration from polyvinyl chloride pipe into water. *Am Water Works Assoc. Trans* 70: 29.
- Drew RT, Boorman GA, Haseman JK, et al(1983). The effect of age and exposure duration on cancer induction by a known carcinogen in rats, mice, and hamsters. *Toxicol Appl Pharmacol* 68: 120-130.
- Du CL, Wang JD(1998). Increased morbidity odds ratio of primary liver cancer and cirrhosis of the liver among vinyl chloride monomer workers. *Occup Environ Med* 55(8):528-32.
- Ducatman A, Hirschhorn K, Selikoff IJ(1975). Vinyl chloride exposure and human chromosome aberrations. *Mutat Res* 31: 163-168.
- Duck BW, Carter JT, Coombes EJ(1975). Mortality study of working in a polyvinyl chloride production plant. *The Lancet* 1197-1199.
- Edmonds LD, Anderson CE, Flynt LW, James LM(1978). Congenital Central Nervous System Malformation and vinyl chloride monomer exposure. A Community Study. *Teratology* 17: 137-142.
- Eisenreich SJ, Looney BB, Thomson JD(1981) Airborne organic contaminants in the Great Lakes ecosystem. *Environ Sci Technol*, 15, 30-38
- el Chissassi F, Barbin A, Bartsch H(1998). Metabolic activation of vinyl chloride by rat liver microsomes: low-dose kinetics and involvement of cytochrome P450 2E1. *Biochem Pharmacol* May 1;55(9):1445-52.
- EPA (1975). National emission standards for hazardous air pollutants. U.S.Environmental

Protection Agency. Code of Federal Regulations 21 CFR 61.01.

- EPA (2000). Toxicological review of vinyl chloride. U.S.Environmental Protection Agency. EPA/635R-00/004.
- Euro Chlor.1999.Euro Chlor risk assessment for the marine environment. OSPARCOM Region-North Sea:Vinylchloride. Brussels, Euro Chlor, 1-25
- Feron VJ, Kroes R(1979). One-year time-sequence inhalation toxicity study of vinyl chloride in rats. .morphological changes in the respiratory tract, ceruminous glands, brain, kidneys, heart and spleen. *Toxicology* 13:134-141.
- Feron VJ, Hendriksen CFM, Speek AJ, Til HP, Spit BJ(1981). Lifespan oral toxicity study of vinyl chloride on rats. *Fd Cosmet Toxicol* 19: 317-333.
- Fox AJ, Collier PF(1976). Low motality rates in industrial cohort studies due to selection for work and survival in the industry. *Brit J Prev Soc Med* 30: 225-230.
- Freudiger H, Bounameaux H, Garcia J(1988). Acroosteolysis and Raynaud's phenomenon after vinyl chloride exposure. *Vasa* 17:216-218.
- Funes-Cravioto F, Lambert B, Lindsten J, Ehrenberg L, Natarajen AT, Osterman-Golker S(1975). Chromosomeaberrations in workers exposed to vinyl chloride. *Lancet* February 22: 459.
- Gainger RG, Walker AE, Ward AM(1980). Vinyl chloride monomer-induced disease: Clonical, radiological, and immunological aspects. In:Induced Disease, Drug Irradiation. Occupation. Preger L., ed. Grune and Stration, New York, 191-214.
- Giri AK(1995). Genetic toxicology of vinyl chloride -- a review. *Mutat Res Feb*;339(1):1-14.
- Hansteen I, Hillestad L, Thiis-Evensen E(1976). Chromosome studys in workers exposed to vinyl chloride(Abstract No.21). *Mutat Res* 38: 112.
- Hansteen I, Hillestad L, Thiis-Evensen E, Heldaas S(1978). Effects of vinyl chloride in man-A cytoge- netic follow-up study. *Mutat Res* 51: 271-278.
- Harris DK, Adams WGF(1967). Acroosteolysis occurring in men engaged on the polymerization of vinyl chloride. *Br Med* 3: 712.
- Heath CW.Jr, Dumont CR, Gamble J, Waxweiler RJ(1977). Chromosomal damage in men occupationally exposedto vinyl chloride monomer and other chemicals. *Environ Res* 14: 68-72.
- Heldaas et al(1984). Incidence of cancer among vinyl chloreide and polyvinyl chloride workers. *Brit J Indust Med* 41: 25-30
- Hill JIV, Kolling HP, Paris DF, et al(1976). Dynamic behaviour of vinyl chloride on aquatic ecosystems. EPA-600/3-76-00-1. (NTIS PB-249 302). Environmental Research Lab., Athens, GA.
- Hollstein M, Marion M-J, Lehman T, et al(1994). p53 mutations at A: T base pairs in angiosarcomas of vinyl chloride-exposed factory workers. *Carcinogenesis* 15:1-3.
- Hong CB, Winston JM, Thornburg LP, et al(1981). Follow-up study of the carcinogenicity of vinyl chloride and vinylidene chloride in rats and mice: Tumor incidence and mortality subsequent to exposure.*J Toxicol Environ Health* 7: 909-924.

- Hozo J, Miiric D, Bojic L, et al (2000). Liver angiosarcoma and hemangiopericytoma after occupational exposure to vinyl chloride monomer. *Environ Health Perspect* 108(8):793-5.
- Hrivnak L, Rozinova Z, Korony S, et al(1990). Cytogenetic analysis of peripheral blood lymphocytes in workers exposed to vinyl chloride. *Mutat Res* 240: 83-85.
- Huang CY, Huang KI, Cheng TI, et al(1997). The GSTT1 and CYP2E1 genotypes are possible factors causing vinyl chloride induced abnormal liver function. *Arch Toxicol* 71(8):482-8.
- Huberman E, Bartsch H, Sachs L(1975). Mutation induction in chinese hamster V79 cells by two vinyl chloride metabolites, chloroethylene oxide and 2-chloroacetaldehyde. *Int. J. Cancer* 16: 639-644.
- IARC(1979). Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals of humans. Vol.19 Vinyl chloride, polyvinyl chloride and vinyl chloride-vinyl acetate copolymers. Lyon,France:World Health Organization,International Agency for Reserch on Cancer. WHO,IARC 19: 377-401:419-438.
- Infante PF(1976). Oncogenic and mutagenic risks in communities with polyvinyl chloride production facilities. *Ann NY Acad Sci* 271: 49-57.
- Jacobsen JS, Perkins CP, Callahan JT, et al (1989). Mechanisms of mutagenesis by chloroacetaldehyde. *Genetics* 121:213-222.
- Jayson MIV, Bailey AJ, Black C, et al (1976). Clinical aspects of vinyl chloride disease: Collagen studies on acroosteolysis. *Proc R Soc Med* 69: 295-297.
- John JA, Smith FA, Schwetz BA (1981). Vinyl chloride: Inhalation teratology study in mice, rats, and rabbits. *Environ. Health Perspect* 41: 171-177.
- John JA, Smith FA, Leong BKJ, Schwetz BA (1977). The effects of maternally inhaled vinyl chloride on embryonal and fetal development in mice, rats and rabbits. *Toxicol Appl Pharmacol* 39:497-513.
- Juhe VC, Lange CE, Stein G, et al (1974). On so-called vinyl chloride disease (a new occupational disease). *Berufsdermatosen* 22: 4-22.(German)
- 化学工業日報社(2002) . 14102 の化学商品
- 環境省環境管理局 , 2002 . 平成 13 年度地方公共団体等における有害大気汚染物質モニタリング調査結果について .
- 環境庁環境保健部保健調査室 . 1980 . 昭和 55 年版 化学物質と環境 .
- 環境庁環境保健部保健調査室 . 1981 . 昭和 56 年版 化学物質と環境 .
- 環境庁環境保健部保健調査室 . 1998 . 平成 10 年版 化学物質と環境 .
- 環境庁環境保健部保健調査室 . 1999 . 平成 11 年版 化学物質と環境 .
- 環境庁大気保全局 . 1996 . 平成 7 年度未規制大気汚染物質モニタリング調査結果 .
- 環境庁大気保全局 . 1997 . 平成 8 年度有害大気汚染物質モニタリング調査結果 .
- Kontominas MG, Gupta C, Glibert SG (1985). Interaction of vinyl chloride with polyvinyl chloride in model food systems by HPLC chromatography: Migration aspects *Lebensm-Wissu-Technol* 18:353-356.

- Krost KJ, et al(1982). Collection and analysis of hazardous organic emissions. *Analytical chemistry* 54: 810-817.
- Kucerova M, Polovkova Z, Ba Tora J (1979). Comparative evaluation of the frequency of chromosomal aberrations and the SCE numbers in peripheral lymphocytes of workers occupationally exposed to vinylchloride monomer. *Mutat Res* 67: 97-100.
- 経済産業省・環境省 . 2003 . 平成 13 年度 PRTR データの概要 化学物質の排出量・移動量の集計結果
- Lahl U, Zeschmar-Lahl B, Jager J. 1991. Release of pollutants from municipal waste deponies. *Waaer Luft Boden*, 1, 64-66.
- Langard S, Rosenberg J, Andersen A, et al (2000). Incidence of cancer among workers exposed to vinyl chloride in polyvinyl chloride manufacture. *Occup Environ Med* 57(1):65-8.
- Lee FI, Harry DS (1974). Angiosarcoma of the liver in a vinyl chloride worker. *Lancet* 1:1316-1318.
- Lee CC, Bhandari JC, Winston JM, et al (1977a). Inhalation toxicity of vinyl chloride and vinylidene chloride. *Environ Health Perspect* 21: 25-32.
- Lee CC, Bhandari JC, Winston JM, House WB, Dixon RL, Woods JS(1978). Carcinogenicity of vinyl chloride and vinylidene chloride. *J Toxicol Environ Health* 4:15-30.
- Lee FI, Harry DS, Adams WG, et al (1977b). Screening for liver disease in vinyl chloride workers. *Br J Ind Med* 34:142-147.
- Leonard A, Decat G, Leonard ED, Lefevre MJ, Decuyper LJ, Nicaise C (1977). Cytogenetic investigation on lymphocytes from workers exposed to vinyl chloride. *J toxicol Environ Health* 2: 1135-1141.
- Lester D, Greenberg LA, Adams WR (1963). Effects of single and repeated exposures of humans and rats to vinyl chloride. *Am Ind Hyg Assoc.* 24: 265-275.
- Lilis R, Anderson H, Nicholson WJ, et al(1975). Prevalence of disease among vinyl chloride and poly- vinyl chloride workers. *Ann NY Acad Sci* 246 : 22-41.
- Loprieno N, Barale R, Baroncelli S, Bartsch H, Bronzetti G, Cammellini A, Corsi C, Frezza D, Nieri R, Leporini C, Rosellini D, Rossi AM(1977). Induction of gene mutations and gene conversions by vinyl chloride metabolites in Yeast. *Cancer Res* 36: 253-257.
- Magnavita N, Bergamaschi A, Garcovich A. et al (1986). Vasculitic purpura in vinyl chloride disease: A case report. *Angiology* 37: 382-388.
- Maltoni C, Cotti G (1988). Carcinogenicity of vinyl chloride in Sprague-Dawley rats after prenatal and postnatal exposure. *Ann NY Acad Sci* 534: 145-159.
- Maltoni C, Lefemine G, Ciliberti A, et al(1981). Carcinogenicity bioassays of vinyl chloride monomer: model of risk assessment on an experimental basis. *Environ Health Perspect* 41: 329.
- Marion Mj, Boivin-Angele S(1999). Vinyl chloride-specific mutations in humans and animals. *IARC Sci Publ* 150:315-24.
- Maroni M, Mocchi F, Visentin S, et al(2003). Periportal fibrosis and other liver ultrasonography

- findings in vinyl chloride workers. *Occup Environ Med* 60(1):60-5.
- Masuda Y (1979). Long-term mortality study of vinyl chloride and polyvinyl chloride workers in Japanese plant. *Arch Hig Rada Toksikol.* 30 suppl. 403-409.
- Mastromatteo E, Fisher AM, Christie H, et al (1960). Acute inhalation toxicity of vinyl chloride to laboratory animals. *Am Ind Hyg Assoc J* 394-398.
- McCarty PL. 1996. Biotic and abiotic transformations of chlorinated solvents in ground water. In: *Proceedings of the Symposium on Natural Attenuation of Chlorinated Organics in Ground Water*, Dallas, Texas, 11-13 Sep. 1996, 5-9.
- McCarty PL. 1997. Breathing with chlorinated solvents. *Science*, 276, 1521-1522.
- McLaughlin JK, Lipworth L (1999). A critical review of the epidemiologic literature on health effects of occupational exposure to vinyl chloride. *J Epidemiol Biostat* 4(4):253-75.
- Micu D, Mihailescu E, Vilau C, et al (1985). The value of cytoenzyme-chemical investigation of the leukocytes and platelets in estimating the effects of occupational exposure to benzene, vinyl chloride, and carbon disulfide. *Rev Roum Med-Med Int* 23: 115-120.
- Molson RP, Peters JM, Johnson MN (1975). Proportional mortality among vinyl chloride workers. *Environ. Health Perspect* 11: 75-77.
- Monson RR, Peters JM, Johnson MN (1974). Proportional mortality among vinyl chloride workers. *Lancet* ii:397-398.
- Nicholson WJ, Hammond EC, Seidman H, Selikoff IJ (1975). Mortality experience of a cohort of polyvinyl chloride worker. *Ann NY Acad Sci* 246: 225-230.
- Nicholson WJ, Henneberger PK, Tarr D (1984). Trends in cancer mortality among workers in the synthetic polymers industry, industrial hazards of plastic and synthetic elastomers. *Alan R Inc N Y* 65-78.
- Nicholson WJ, Henneberger PK, Seidman H (1984). Occupational hazards in the VC-PVC industry. *Alan R Inc N Y* 155-175.
- 日本環境衛生センター(1995) . 大気中の有害物質の現状と今後の対策 60
- 日本食品分析センター(2000) . 平成 11 年度食事からの化学物質暴露量に関する調査報告書 (環境庁請負業務)
- Ott MG, Langner RR, Holder BB (1975). Vinyl chloride exposure in a controlled industrial environment. *Arch Environ Health* 30: 333-339.
- Parsons F, Wood PR, DeMarco J. 1984. Transformations of tetrachloroethylene and trichloroethylene in microcosms and groundwater. *J. Am. Water Works Assoc.*, 76, 56-59.
- Publikariereeks Lucht No.34(Criteria document over vinylchloride)(1984). The Hague, Ministerie van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer.
- Purchase IFH, Richardson CR, Anderson D, (1975). Chromosomal and dominant lethal effects of vinyl chloride. *Lancet* 410-411.
- Rannug U, Johansson A, Ramel C, Wachtmeister CA (1974). The mutagenicity of vinyl chloride after metabolic activation. *Ambio* 3: 194-197.
- Rashad MM, El-Belbessy SF, Hussein NG, et al (1994). Effect on some enzyme activities of

- occupational exposure to vinyl chloride monomer for five consecutive years. *Med Sci Res* 22: 289-290.
- Reinl W, Weber H, Greiser E (1977). Epidemiological study on mortality of VC-exposed workers in the Federal Republic of Germany (Ger.). *Medichem* September:2-8.
- Reinl W, Weber H, Greiser E(1979). The mortality of German vinyl chloride (VC) and polyvinyl chloride (PVC) worker. 30 suppl. 399-402.
- Reitz RH, Gargas ML, Andersen ME, et al(1996). Predicting cancer risk from vinyl chloride exposure with a physiologically based pharmacokinetic model. *Toxicol Appl Pharmacol* Apr 1;137(2):2 53-67.
- Saad AA, el-Sewedy SW, ei al(2000). Biochemical effects of vinyl chloride monomer on the liver of occupationally exposed workers. *East Mediterr Health J* 6(5-6):979-86.
- Sakabe H(1975). Bone lesions among polyvinyl chloride production workers in Japan. *Ann NY Acad Sci* 246: 78.
- Salthammer T, Schriever E, Marutzky(1993). Emissions from wall coverings: teast procedures and preliminary results. *Toxicol Environ Chem* 40 : 121-131.
- Shahin MM. The nonmutagenicity and recombinogenicity of vinyl chloride in the absence of metabolic activation. *Mutat Res* (1976) 40: 269-272.
- Sharma RP, Gehring PJ. Immunologic effects of vinyl chloride in mice. *Ann NY Acad Sci* (1979) 31: 551-563.
- Short RD, Minor JL, Winston JM, Lee C.-C (1977). A dominant lethal atudy male rats after reperted exposures to vinyl cchloride or vinylidene chloride. *J Toxicol Environ Health* 3: 965-968.
- Simmon VF, Kauhanen K, Tardiff RG(1977). Mutagenic activity of chemicals identified in drinking water.Proc Second Int Conf Environ Mutagens, Edinburgh, July 11-15,1977. *Progress in Genetic Toxicology*. Amstertdam: Elsevier/North Holland Biomedical Press. 249-258.
- Simonato L, et al(1991). A collaborative study of cancer incidence and mortality among vinyl chloride workers. *Scand J Work Environ Health* 17:159-69.
- Smith SJ, Li Y, Whitley R, et al(1998). Molecular epidemiology of p53 protein mutations in workers exposed to vinyl chloride. *Am J Epidemiol* Feb 1;147(3):302-8.
- Smulevich VB, Fedotova LV, Filatova VS(1988). Increasing evidence of the rise of cancer in workers exposed to vinyl chloride. *Bri J Ind Med* 45: 93-97.
- 住化分析センター(2001) . 平成 12 年度水環境に係る要調査項目存在状況調査報告書(環境庁請負業務).
- Suzuki Y(1978). Pulmonary tumors induced in mice by vinyl chloride monomer. *Environ Res* 16:285- 301.
- Suzuki Y (1980). Nonneoplastic effect of vinyl chloride in mouse lung. *Environ Res*21:235-253.
- Suzuki Y(1981). Neoplastic and nonneoplastic effects of vinyl chloride in mouse lung. *Environ Health Perspect* 41: 31-52.

- Suzuki Y(1983). Neoplastic effect of vinyl chloride in mouse lung--lower doses and short term exposure. *Environ Res* 32: 91-103.
- Theriault G, Allard P(1981). Cancer mortality of a group of Canadian workers exposed to vinyl chloride monomer. *J Occup Med* 23: 671-676.
- Til HP, Immel HP (1983). Life-span oral carcinogenicity study of vinyl chloride in rats. TNO-CIVO report 83.285/291099.
- Torkelson TR, Oyen F. Rowe VK(1961). The toxicity of vinyl chloride as determined by repeated exposure of laboratory animals. *Am Ind Hyg Ass J* 22: 354-361.
- U.S.Department of health and human services(1993). Toxicological profile for vinyl chloride, public health service, agency for toxic substances and disease registry. USA.
- Victorin K, Stahlberg M(1988a). A method for studying the mutagenicity of some gaseous compounds in *Salmonella typhimurium*. *Environ Mol Mutagen* 11: 65-77.
- Vihko R, Vihko P, Maentausta O. et al (1984). Assessment of early hepatotoxicity: Biological monitoring and surveillance of workers exposed to chemicals. Aitio A, Riihimaki V, Vainio J, eds. Washington, DC: Hemisphere Publishing Co. 309-313.
- Vinyl Chloride(Chloroethene) BUA Report 35(March 1989). ed. by the Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance, Beratergremium für Umweltrelevante Altstoffe(BUA), Monson RR, Peters JM, Johnson MN; Proportional mortality among vinylchloride workers. *Lancet* ii, 1974; August:17.
- Viola PL (1970). Pathology of vinyl chloride. *Med Lavoro* 61:174-180.
- Viola PL, Bigotti A, Caputo A (1971). Oncogenic response of rats skin, lungs, and bones to vinyl chloride. *Cancer Res* 31: 516-522.
- Vogel TM, McCarty PL(1985). Biotransformation of tetrachloroethylene to trichloroethylene, dichloroethylene, vinyl chloride, and carbon dioxide under methanogenic conditions. *Appl. Environ. Microbiol.*, 49, 1080-1083.
- Wagoner JK, Ynfante PF(1976). Vinylchloride and mortality. *Lancet* ii 194-195.
- Ward E, Boffetta P, Andersen A, et al(2001). Update of the follow-up of mortality and cancer incidence among European workers employed in the vinyl chloride industry. *Epidemiology* 12(6):710-8.
- Waxweiler RJ, Stringer W, Wagoner JK, Jones J, Falk H, Carter C(1976). Neoplastic risk among workers exposed to vinyl chloride. *Ann NY Acad Sci* 271: 40-48.
- WHO(1987) Regional Publication, European Series No.23, Air Quality Guidelines for Europe. Vinyl Chloride pp 158-169.
- WHO(1999) Environmental Health Criteria 215 Vinyl Chloride. International Programme on Chemical Safety, Geneva
- Whysner J, Conaway CC, Verna L, et al(1996) . Vinyl chloride mechanistic data and risk assessment: DNA reactivity and cross-species quantitative risk extrapolation. *Pharmacol Ther* 71(1-2):7-28.
- Wong O, Whorton MD, Ragland D, et al (1986). An Update of an epidemiologic study of vinyl

chloride workers. 1942-1982. Prepared by Environmental Health Associates Inc for Chemical Manufacturers Association.

Wong RH, Chen PC, Du CL, et al(2003). An increased standardised mortality ratio for liver cancer among polyvinyl chloride workers in Taiwan. *Occup Environ Med* 59(6):405-9.

(資料)塩化ビニルモノマーの有害性評価・法規制等の現状について

(1) 発がん性に関する評価

IARC (国際がん研究機関)

グループ 1

米国 EPA

グループ A、ユニットリスク： 4.4×10^{-6} ($1\mu\text{g}/\text{m}^3$) (IRIS)

ACGIH (米国産業衛生専門家会議)

グループ A1

日本産業衛生学会

第 1 群

WHO 欧州事務局大気質ガイドライン

ユニットリスク： 1×10^{-6} ($1\mu\text{g}/\text{m}^3$)

(2) 大気に関する基準

オランダの基準

target value $1\mu\text{g}/\text{m}^3$

(3) 職業曝露に関する基準

日本産業衛生学会許容濃度

2.5ppm ($6.5\text{ mg}/\text{m}^3$) (暫定値)

ACGIH TLV-TWA

1ppm ($2.6\text{ mg}/\text{m}^3$)

(4) その他法令による指定

化学物質排出把握管理促進法

特定第 1 種指定化学物質

化審法

指定化学物質

高圧ガス保安法

可燃性ガス

労働安全衛生法

特定化学物質第 2 類、名称等を表示すべき有害物、名称等を通知すべき有害物

