

発がん物質暫定物質 (2014) の提案理由

平成 26 年 5 月 22 日
日本産業衛生学会
許容濃度等に関する委員会

1,2-ジクロロプロパン $C_3H_6Cl_2$ [CAS No.78-87-5] 発がん分類 第 1 群

以下、発がん分類の変更に関する提案理由を記載する (2013 年度提案の許容濃度 1 ppm (4.6 mg/m³) 感作性物質 (皮膚第 2 群) は変更なし)。

ヒトにおける知見

1,2-ジクロロプロパンを含む洗浄剤曝露によって胆管がんの過剰発生リスクがあることは、日本の当該事業場の従業員を対象とした Kumagai らによるレトロスペクティブコホート研究¹⁾ がはじめてその可能性を示唆したが、本委員会による前回 (2013 年度) の暫定値提案以降に報告された Kubo らによるケースシリーズ研究²⁾ を含む複数の研究が、1,2-ジクロロプロパンと胆管がん発症・死亡との因果性を検討する上で有用な情報を提供している。

Kumagai ら¹⁾ の調査では、同一事業場のオフセット校正印刷部門に、1991 年から 2006 年までの間に 1 年以上勤務したと考えられる男性従業員 62 名を、同社の従業員名簿および元従業員らの情報から特定し、1991 年 1 月から 2011 年 12 月までの期間の肝内・肝外胆管がんの発症、死亡を診療録によって確認し、少なくとも 11 名の発症、うち 6 名の死亡を確認している。診断時年齢は 25 ~ 45 歳であり、1,2-ジクロロプロパンへの曝露期間は 7 ~ 17 年、初回曝露から診断までの期間は 7 ~ 20 年であった。このうち 10 名はジクロロメタンにも曝露し、曝露期間は 1 ~ 13 年であった。著者等は、生死不明の者については 2011 年まで生存していると仮定した上で国際疾病分類第 10 版 (ICD-10) の C22.1 (肝内胆管がん) と C24.0 (肝外胆管がん) を合わせた標準化死亡比を推定したところ 2,900 (95%信頼区間: 1,100-6,400) であったと報告している。また著者らは、曝露物質について、インタビュー可能であった作業員から詳細に聞き取った上で、成分情報を販売者から入手し、インクに含まれる顔料などが発がん性を持っている可能性を排除できないが、当該会社ではインクの使用量が少ないため、その可能性は低いと考察している。な

お、労働安全衛生総合研究所³⁾ が再現実験を実施して行った同工程での曝露濃度推定値に基づき、当時の洗浄剤の使用量を考慮して比例計算すると、曝露濃度は 1,2-ジクロロプロパン 100 ~ 670 ppm、ジクロロメタン 80 ~ 540 ppm と推定された。この研究での SMR の推定は、分母となる 1 年上勤務した従業員数の過小評価による選択バイアスの可能性は除外できないものの、若年齢で過剰発症・死亡がおこっていることによる SMR の著しい高値をこの過小評価のみで合理的に説明することは困難である。診断については、胆管がんの病理診断の困難性から、誤分類の可能性は否定できないものの、いずれも Kumagai による報告前に診断された情報を診療録を確認して用いていることから、観察によるバイアスが強く起こっている可能性は低い。

Kubo ら²⁾ は、Kumagai ら¹⁾ と同じ事業所で発症し、報告された 11 例を含む 17 例の肝内・肝外胆管がん患者において、1996 ~ 2012 年に 13 病院において胆管がんと診断された症例の血液生化学、画像を含む臨床検査所見等を調査した。診断時の年齢は 25 ~ 45 歳で、全員が 1,2-ジクロロプロパン、11 名がジクロロメタン、8 名が 1,1,1-トリクロロエタンに曝露していた。これらの塩素系有機溶剤への曝露期間は 6 年 1 ヶ月から 16 年 1 ヶ月だった。さらに、症例のうち胆管の手術検体が入手可能であった 8 例の病理像を検討している。すべての症例の切除検体のさまざまな場所で、胆管の硬化、胆管上皮細胞の損傷・増殖、巣状の胆管の消失といった慢性の胆管へのダメージが観察された。さらに、肝内胆管および胆道の前癌、前侵襲病変である biliary intraepithelial neoplasia (BillIN) の異型度 2, 3 (上皮内癌) と胆管内乳頭腫瘍 (IPNB) も、同様に全てで観察されたという。主要かつもっとも侵襲的な胆管がんの領域は、大胆管 (large bile duct) であった。なお本論文では、作業員の曝露した 1,2-ジクロロプロパン、ジクロロメタン、1,1,1-トリクロロエタンが 2006 年に使用されなくなり、また、他の不純物も含有していたことから、生じた胆管がんの進展への個別の物質の影響については結論付けていない。

Kumagai⁴⁾ は、当初の 11 例の報告³⁷⁾ と異なる事業場の 2 例について、生存している胆管がん患者および親族にインタビュー調査した。1 例目は 48 歳の時に心窩部および背部の痛みの為受診し、胆管がんと診断され、50 歳で死亡した。48 歳まで 26 年間校正印刷部門に勤務した。ブランケット洗浄には 14 年間ホワイトガソリンが使われ、その後 11 年は 95-100% の 1,2-ジクロロプロパンが使われていた。保護手袋は装着していたが、呼吸保護具は着用していなかった。気積と使用量から、当時の曝露濃度は 72-5,200 ppm と推定された。2 例目は 11 年間印刷部門に勤務し、44 歳で胆管がんと診断された。

ケロセンとジクロロメタン 50%, 1,1,1-トリクロロエタン 50% 配合の溶剤をブランクシート洗浄に使用し, ジクロロメタンの推定曝露は 240-6,100 ppm, 1,1,1-トリクロロエタンもほぼ同様の曝露であったと推定されたという。

職場での曝露については, Yamada ら⁵⁾ は, Kumagai ら¹⁾ の報告した事業所と異なる 3 事業所それぞれから 2 例, 計 6 例の印刷業に従事した労働者の胆管がん症例について検討している。ただし, これらの 6 例のうち 1 例が Kumagai⁴⁾ の 1 例目を含んでいる。6 例全てが 1,2-ジクロロプロパンに曝露し, 曝露期間は 10-16 年, 印刷室の作業環境濃度は 17-180 ppm, インク洗浄中は 150-620 ppm, 時間加重平均は 75-240 ppm と推定された。6 例中 4 例はジクロロメタンにも曝露し, インク洗浄の 0-560 ppm を含む職場での曝露濃度は 0-98 ppm, 時間加重平均では 0-180 ppm と推定された。残りの 2 例もジクロロメタンを使用していたが, 使用量は少なく, 時間加重平均で 1 ppm 未満と推定された。その他, 塩素系有機溶剤 (1,1,1-トリクロロエタン, 1,1-ジクロロ-1-フルオロエタン) やガソリン, ミネラルスピリッツ, ケロセンなどに曝露されていた。全例で高濃度の 1,2-ジクロロプロパンに長期間曝露していたことから, 胆管がん発症に 1,2-ジクロロプロパンが重要な役割を果たしている, と著者等は結論している。

このほかに, 二つの職業分類を活用した追跡研究が報告されている。Okamoto ら⁶⁾ は, 全国健康保険協会 (協会けんぽ) の加入者 3,500 万人 (家族 1,500 万人を含む) のうち印刷業に関連した作業者約 20 万人 (その家族約 17 万人) とそれ以外の作業者をコントロールにして胆管がんの標準化有病率比 (Standardized Prevalence Rate Ratio, SPRR) を算出した。2009 年 4 月~2012 年 3 月において印刷業関連作業者に 107 名, 全体では 8,955 人の胆管がんが確認できた。30~49 歳男性では, 印刷作業者の胆管がんの有病率比は SPRR = 1.78 (95% CI: 0.63-5.00) と上昇していたが有意でなく, 肝内胆管がん, 肝外胆管がんに分けても同様に上昇は有意ではなく, 全国規模では大阪の 1 印刷事業場のような顕著なリスクの上昇は見いだせなかった, と結んでいる。

Vlaanderen ら⁷⁾ は, デンマークを除いたスウェーデン, ノルウェー, フィンランド, アイスランドにおける職業がんのコホート (NOCCA study: Nordic Occupational Cancer study) において, 印刷業の従事者 74,949 人 (1,372,940 人年) の肝がん (肝細胞がん, 肝内胆管がん), 肝外胆管がん, 肝外胆管がん, Vater 乳頭がん, 胆のう癌の罹患率を調べ, 国民のがん罹患率と比較, 標準化罹患比 (SIR: Standardized Incidence Ratio) を算出した。男性で, 肝がん (142 例) で SIR = 1.35 (95 信頼区間: 1.14-1.60), 特に肝内胆管が

ん (21 例) で SIR = 2.34 (1.45-3.57) だった。塩素系有機溶剤を始めとする化学物質への曝露が多いと考えられる印刷工 (printer) では肝がん, 肝内胆管がん, リトグラフ工 (著者は石版工 (lithographer) と表現) では肝がんの SIR は更に高かった (printer 肝がん 2.22 (1.44-3.28)・肝内胆管がん 3.54 (1.30-7.70); lithographer 肝がん 2.38 (1.03-4.70))。本邦のような高いリスク上昇でないものの, 印刷業において胆管がん, 特に肝内胆管がんのリスクが高いことが示唆されている。

慢性毒性, 発がん性

NTP⁸⁾ では, 雄の Fischer 344 ラットに 0, 62, 125 mg/kg, 雌に 0, 125, 250 mg/kg を 5 日/週で 103 週間強制経口投与した結果, 雄ラットでは投与量に関連した変化は見られなかった。雌ラットでは, 250 mg/kg 投与群で 36/50 が死亡し, 病理組織学的に肝細胞の明細胞変化及び壊死やヘモジデリン沈着を認めた。また, 雌雄の B6C3F1 マウスに 0, 125, 250 mg/kg を 5 日/週で 103 週間経口投与したが, 非腫瘍性の変化では, 雄マウスで病理組織学的に巨大肝細胞の出現が, 対照群 (3/50) と比して 125 (5/49), 250 mg/kg 群 (15/50) で増加し, 限局性の壊死の所見は, 対照群 (2/50) と比して 125 (5/49), 250 mg/kg 群 (10/50) で増加したが, 雌マウスでは同様の所見は無かった。腫瘍性病変では, 肝細胞腺腫と肝細胞がんを合わせた腫瘍は, 雄マウスで 250 mg/kg 群 (33/50), 雌マウスで 125 (8/50), 250 mg/kg 群 (9/50) で対照群 (2/50) と比して有意に増加した。

Nitschke ら⁹⁾ は, 雌雄の B6C3F1 マウス, F344 ラットに, 6 時間/日, 5 日/週, 13 週間, 0, 15, 50, 150 ppm の 1,2-ジクロロプロパンを経気道曝露した結果, マウスでは, 最高濃度でも血液学, 生化学, 病理学的所見は認められなかった。ラットでは, 体重増加が 50 ppm 以上の群で抑制され, 病理組織学的に鼻腔の嗅上皮の障害が 50 ppm 以上の群で認められた。同研究においては, ウサギにも 0, 150, 500, 1,000 ppm の 1,2-ジクロロプロパンを同じプロトコルの期間曝露した結果, 溶血性の変化を雄で 150 ppm 群でわずかに認め, それ以上の群では雌雄共に認めた。病理学的には鼻腔の微細な所見が雄のみ 1,000 ppm 群で認められた。以上から, 著者等は本研究における no-observed-effect level (NOEL) は 15 ppm であるとした。

Umeda ら¹⁰⁾ は, 雌雄の F344 ラット 1 群 50 匹に 0, 80, 200, 500 ppm の 1,2-ジクロロプロパンを 6 時間/日, 5 日/週, 104 週間経気道曝露させた結果, 体重増加は用量に依存して抑制された。血液学的所見では, 500 ppm 群の雌ラットで赤血球数が若干減少した。生

化学的所見では AST, ALT, γ -GTP 等の肝機能指標のうち, γ -GTP が有意に増加したが, 肝臓の病理組織学的所見の増加は伴わなかった. 500 ppm 群で雌雄共に鼻腔の乳頭腫の発症が増加した. 雄では鼻腔神経上皮腫が 3 例に見られた. 乳頭腫, 鼻腔神経上皮腫を合わせた鼻腔内腫瘍は用量依存的に増加していた. また, 鼻腔では, 移行上皮の過形成, 扁平上皮の過形成といった前腫瘍性病変, 扁平上皮化性, 呼吸上皮の炎症, 嗅上皮の萎縮性変化といった非腫瘍性病変, が雌雄とも 80 ppm 以上の群で増加し, 用量依存的に増加した. 今回の研究から LOAEL は 80 ppm だった. 以上の研究成果から, 著者等は benchmark concentration lower confidence limit associated with 10% risk over background (BMCL₁₀) の算出を行った結果, 腫瘍病変では 234 ppm, 前腫瘍病変では 11.5 ppm だった. 著者等は, 腫瘍性病変, 前腫瘍性病変の BMCL₁₀ を用いて, 曝露時間による補正, 実験動物の被験物質摂取量をヒト相当摂取量 (human equivalent dose: HED) に換算, すなわち鼻腔表面積及び呼吸量についてラットとヒトでの比 (Regional gas dose ratio for the thoracic region: RGDR (ET)) による補正, を行い, 腫瘍性病変では生涯過剰発生率 10^{-3} に相当する値に変換し, 前腫瘍性病変では不確実係数 5 で除し, それぞれ 0.35 ppm, 0.34 ppm を職業性曝露限界値として算出, 提案している.

遺伝毒性・変異原性

Aspergillus nidulans を用いた体細胞分離誘導に関する 1,2-ジクロロプロパンの影響に関する研究¹¹⁾ では, 半数化の誘導, 有糸分裂不分離, 有糸分裂乗換は認められなかった. 胚細胞への注入と *Drosophila melanogaster* への気中曝露による伴性劣性致死試験を行った結果, 結果は陰性であった¹²⁾. Sprague-Dawley ラットへの 1,2-ジクロロプロパン含有飲料水の 14 週間の曝露による再生/優性致死試験の結果, 突然変異誘発性は認められなかった¹³⁾.

Piston ら¹⁴⁾ は 1,2-ジクロロプロパンの染色体障害性をラットの肝細胞 (RL₄) を用いて調べた結果, 染色体型ギャップ, 染色体型・染色体型異常の頻度がわずかに上昇したが, それは細胞毒性がある場合のみであった. 一方で, チャイニーズハムスターの卵巣細胞を用いた実験¹⁵⁾ で, 染色体異常試験, 姉妹染色分体交換 (SCE) といった試験は陽性だった. また, チャイニーズハムスター V79 細胞を用いた SCE 試験では, SCE 頻度は用量依存的に上昇した¹⁶⁾. De Lorenzo ら¹⁷⁾ による Ames 試験の結果も陽性であった.

Suzuki ら¹⁸⁾ は, 1,2-ジクロロプロパンとジクロロメタンの遺伝子毒性を雌性 B6C3F1, gpt DeltaC57BL/6J マウスを用いて評価した. 末梢血を用いた *Pig-a* 遺伝子

への影響は両物質で認められず, 骨髄における遺伝子毒性を示唆しなかった. 一方, 肝臓の DNA 障害の頻度は, 1,2-ジクロロプロパンで認められ, ジクロロメタンでは認められなかったが, 両者の混合曝露では 1,2-ジクロロプロパン単独曝露と比して有意に高かった. *gpt* 変異頻度の増加は, 1,2-ジクロロプロパン単独では認められなかったが, ジクロロメタンと混合曝露で認められた. これらのことから, 1,2-ジクロロプロパンの肝臓における遺伝子毒性が認められ, ジクロロメタンとの混合曝露はその遺伝子毒性を強める, と結論付けている.

発がん分類の提案

疫学研究による知見は, 比較的高濃度の 1,2-ジクロロプロパンに曝露されていた作業員において, 相対的に若年で胆管がんが発生し, バイアスでは説明できない著しく高い SMR が観察されていることを示している. 動物実験では, 吸入曝露による鼻腔内において腫瘍の発生, 経口曝露による肝腫瘍の発生が報告され, 発がんの可能性を示唆している. 遺伝毒性・細胞毒性に関しても, 陰性の報告もあるものの, マウス吸入ばく露において肝臓の DNA 損傷が曝露濃度に比例し, Ames 試験, SCE 試験に陽性の結果も見られることから陽性と判断できる. 以上を総合的に判断し, 1,2-ジクロロプロパンによる発がん性に十分な証拠を提供していると判断されることから, 発がん分類第 1 群を提案する.

ただし, 疫学研究においては, ジクロロメタン等, 1,2-ジクロロプロパン以外の塩素系有機溶剤への混合曝露があるとする症例も含まれていることから, 他の塩素系有機溶剤の発がん性分類については, 別途, 検討する必要がある.

なお, 疫学研究において, 胆管癌症例の曝露濃度は, 本学会による 1,2-ジクロロプロパンの許容濃度値と比べて高濃度であると推定されていることから, 現行の許容濃度値 1 ppm はそのまま用いることとする.

文 献

- 1) Kumagai S, Kurumatani N, Arimoto A, Ichihara G. Cholangiocarcinoma among offset colour proof-printing workers exposed to 1,2-dichloropropane and/or dichloromethane. *Occup Environ Med* 2013; 70: 508-10.
- 2) Kubo S, Nakanuma Y, Takemura, S, et al. Case series of 17 patients with cholangiocarcinoma among young adult workers of a printing company in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* (in press)
- 3) 災害報告書 A-2012-02 大阪府の印刷工場における疾病災害 独立行政法人労働安全衛生総合研究所.
- 4) Kumagai S. Two offset printing workers with cholangiocarcinoma. *J Occup Health* 2014; 56: 164-8.
- 5) Yamada K, Kumagai S, Nagoya T, Endo G. Chemical exposure levels in printing workers with cholangiocar-

- cinoma. *J Occup Health* 2014; 56: 332-338.
- 6) Okamoto E, Kikuchi K, Endo G. Prevalence of bile duct cancer among printing industry workers in comparison with other industries. *J Occup Health* 2013; 55: 511-5.
 - 7) Vlaanderen J, Straif K, Martinsen JI, et al. Cholangiocarcinoma among workers in the printing industry: using the NOCCA database to elucidate the generalizability of a cluster report from Japan. *Occup Environ Med* 2013; 70: 828-30.
 - 8) U.S. National Toxicology Program: Toxicology and carcinogenesis studies of 1,2-dichloropropane (propylene dichloride) (CAS No. 78-87-5) in F344/N rats and B6C3F₁ mice (gavage studies). Technical Report Series No. 263. DHHS (NIH) Pub. No. 86-2519; NTIS Pub. No. PB-871-14443 U.S. National Technical Information Service, Springfield, VA 1986.
 - 9) Nitschke KD, Johnson KA, Wackerle DL, Phillips JE, Dittenber DA. Propylene dichloride: 13-week inhalation with rats, mice, and rabbits. Final report. Dow Chemical Company, Midland, MI; EPA Document No. FYI-OTS-0488-0399; Fische no. OTS0000399-1. U.S. Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances, Washington, DC. 1988.
 - 10) Umeda Y, Matsumoto M, Aiso S, et al. Inhalation carcinogenicity and toxicity of 1,2-dichloropropane in rats. *Inhal Toxicol* 2010; 22: 1116-26.
 - 11) Crebelli R, Conti G, Conti L, Carere A. Induction of somatic segregation by halogenated aliphatic hydrocarbons in *Aspergillus nidulans*. *Mutat Res* 1984; 138: 33-8.
 - 12) Woodruff RC, Mason JM, Valencia R, Zimmering S. Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. V. Results of 53 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environ Mutagen* 1985; 7: 677-702.
 - 13) Hanley TR, Kirk HD, Bond DM, Firchau HM, Johnson KA. Propylene dichloride: dominant lethality study in Sprague-Dawley rats. Unpublished, internal, proprietary report submitted to the World Health Organization by Dow Chemical Company, Midland, MI; EPA document 40-8967206; Fische no. OTS0527736. U.S. Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances, Washington, DC. 1989.
 - 14) Priston RAJ, Brooks TM, Hudson-Walker G, Wings DE. Genotoxicity studies with 1,2-dichloropropane. Submitted to WHO by Shell Research Ltd., Sittingbourne, UK 1983; as cited in International Programme on Chemical Safety (IPCS): 1,3-Dichloropropane, 1,2-dichloropropane (propylene dichloride), mixtures. Environmental health criteria: 146, World Health Organization, Geneva, 1993.
 - 15) Galloway SM, Armstrong MJ, Reuben C, et al. Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells. Evaluation of 108 chemicals. *Environ Mol Mutagen* 1987; 10 (Suppl): 1-175.
 - 16) von der Hude W, Scheutwinkel M, Gramlich U, Fissler B, Basler A. Genotoxicity of three carbon compounds evaluated in the SCE test *in vitro*. *Environ Mutagen* 1987; 203: 401-10.
 - 17) De Lorenzo F, Degl'Innocenti S, Ruocco A, Silengo L, Cortese R. Mutagenicity of pesticides containing 1,3-dichloropropane. *Cancer Res* 1977; 37: 1915-7.
 - 18) Suzuki T, Yanagiba Y, Suda M, Wang RS. Assessment of the genotoxicity of 1,2-dichloropropane and dichloromethane after individual and co-exposure by inhalation in mice. *J Occup Health* 2014; 56: 205-14.