

system of rats after in vivo exposure to chemical carcinogens: correlation with the induction of brain tumors. *Teratog Carcinog Mutagen* 1987; 7: 175-181.

- 8) Torous DK, Dertinger SD, Hall NE, Tometsko CR. Enumeration of micronucleated reticulocytes in rat peripheral blood: a flow cytometric study. *Mutat Res* 2000; 465: 91-99.
- 9) Hemminki K. Sites of reaction of propane sultone with guanine and DNA. *Carcinogenesis* 1983; 4: 901-904.

塩化ビニル
CH₂=CHCl
[CAS No. 75-01-4]

過剰発がん生涯リスクレベル	評価値
10 ⁻³	1.5 ppm
10 ⁻⁴	0.15 ppm

評価方法 平均相対リスクモデル

1. 物理化学的性質ならびに用途

塩化ビニル単量体 (vinyl chloride monomer: 以下 VCM) は常温では無色の気体。融点 -153.8°C¹⁾, 沸点 -14°C¹⁾, 対水溶解度 8.723 g/l¹⁾, log P_{ow}=0.6¹⁾.

ポリ塩化ビニル (PVC), 塩化ビニル-酢酸ビニル共重合体, 塩化ビニル-塩化ビニリデン共重合体の合成原料²⁾.

2. 吸収, 代謝, 分布, 蓄積, 排泄

VCM は経気道的³⁾にも経口的⁴⁾にも吸収される。サルの全身 (頭部を除く) 曝露実験⁵⁾の結果によれば経皮吸収はきわめて少ないと思われるが, 被毛の違いなどから結果を直ちに人に外挿はできない。雄ラット (系統未詳, SD 系と思われる) を¹⁴C でラベルした VCM 10, 1,000 ppm に 6 時間曝露し曝露後 72 時間追跡した実験³⁾では呼気中に排出された VCM と尿中に排泄された (酸化しない) VCM 代謝物の割合は 10 ppm 曝露では 2% 対 68%, 1,000 ppm 曝露では 12% 対 56% であった。雄 SD ラットに VCM を 0.05, 1, 100 mg/kg 経口投与⁴⁾した実験では 0.05~1 mg/kg 群では呼気中 対 尿中排出の比は 9~13% 対 59~68% であったが, 100 mg 群では 67% 対 10% であった。従って高濃度曝露で得られた結果を直ちに低濃度曝露の解析に外挿することは出来ない⁶⁾。反復曝露によって VCM 代謝は誘導されない⁷⁾。

生体内では肝臓で CYP2E1 によりエポキシ化 (クロロエチレンオキシド生成) されそのグルタチオン抱合体, 2-クロロアセトアルデヒド, 2-クロロ酢酸, そのグルタチオン抱合体, 2-クロロエタノールなどに代謝され⁸⁾, メルカプツール酸およびチオジグリコール酸として尿中に排泄される⁹⁾。エポキシ体の一部は DNA との付加体を形成する^{8,9)}。

3. ヒトに対する影響

3.1 過去の曝露濃度の推定

Cook et al.¹⁰⁾の肢端骨溶解症例関連での記述によれば障害例は重合釜清掃作業者に多発しているが, 釜内の VCM 濃度は 3,000 ppm, 通風した後に清掃作業を開始するときの濃度は 100 ppm 以下 (通常は 50 ppm 程度), 作業 (用手スケール落し) の手許では 600~1,000 ppm で 1 工程は 15~20 分程度で終了するとされている。

Jones et al.¹¹⁾によればイギリスの工場における従業員 VCM 曝露濃度は重合釜作業員の場合 1940~55 年; 1956~74 年では 500~800 ppm; 150~500 ppm, 袋詰・乾燥作業員 400 ppm; 40 ppm, craftman (上級作業員?) 240~440 ppm; 50~300 ppm, その他の作業員 100 ppm; 100 ppm であったと記述されている。

Nicholson et al.¹²⁾はアメリカ合衆国および西欧の塩ビ合成工場における曝露は過去に高濃度であったことを指摘し 1970~1974 年時点での濃度 (40~60 ppm あるいは 150~300 ppm) を 1 とすると過去に遡って 1965~1969 年, 1960~1964 年, 1955~1959 年, 1950~1954 年, 1950 年以前 (1,000 ppm) の濃度を 1.5, 2, 3, 5, 5 と要約するとともに平均雇用期間を 12 年と推定した。

久保田¹³⁾は 1950 年代当時のわが国での「許容濃度」(=許容濃度) が 500 ppm であったことを記している。Sakabe¹⁴⁾によれば 1970 および 1975 年のわが国での許容濃度は 500 および 200 ppm であった。

3-1 肝血管肉腫

Creech and Johnson¹⁵⁾が PVC の生産に従事する作業員に肝血管肉腫が多発していることを報告して以降, ことに VCM から PVC への重合反応の後の重合釜の清掃作業 (スケールの用手除去) に従事する作業員に肝血管肉腫の多発を見ることが多くの国・地域から報告されている。

VCM 曝露に伴う悪性腫瘍の発生臓器^{16,17)}について中枢神経系, 肺, 造血系のがんによる死亡率上昇を報告した事例があり, 副腎血管肉腫発生例の報告¹⁸⁾もあるが, 肝血管肉腫のみが確定的とされている¹⁹⁻²¹⁾。

肝血管肉腫の発生については我が国の 25 工場 4524 従業員中の確定例 2 例・推定例 2 例^{22,23)}を含めてアメリカ^{24,27)}, イギリス¹¹⁾, イタリア²⁸⁾, カナダ²⁹⁾, クロアチア^{30,31)}, スウェーデン³²⁾, 台湾³³⁾, ドイツ³⁴⁾, ノルウェー³⁵⁾, フランス³⁶⁻³⁸⁾など多くの国・地域から症例あるいは疫学調査結果が報告されている。例えば Nicholson et al.²⁶⁾は 1 工場での死亡例 44 例のうち 5 例が肝血管肉腫, 他の 1 工場では死亡例 36 例のうち 4 例が肝血管肉腫によるもので, これら 2 工場の全死因についての SMR が 98 であったのに対して肝疾患を死因とする SMR は 2381 と異常に高値であったことを報告している。多くの論文では肝血管肉腫発生自体に重点が置かれていて曝露濃度の記述は Jones et al.¹¹⁾の要約記載 (前述) 以外は欠如している。曝露濃度関連で詳細な記述があるのは下記の Simonato et al.²⁰⁾の論文以外には見当たらない。

Simonato et al.²⁰⁾の報告は国際がん研究機構 (IARC) が組織し, イギリス・イタリア・スウェーデン・ノルウェーに所在する 19 工場に勤務した 12706 名の男子について解析を行った調査研究である。各労働者について工場の

industrial hygienists の協力により過去を含めた曝露濃度の推定し, 勤務の記録と照合して累積曝露指標 (ppm-年) を算出した (原則 1955~1986 年)。肝がんの相対リスクは累積曝露指標 (<500 乃至 >10,000) が大きいほど上昇していた [>10,000 群では 17.1 (95% CI 3.1~27.4)]。重合釜作業経験者 肝がん 11 例) の標準化死亡比 (SMR) =896 (95% CI=447~1603) は非経験者 (肝がん 13 例) (SMR=181, 95%CI=97~130) に比して高値を示した。肝がん 24 例中 16 例は肝血管肉腫であった。

3-2 肢端骨溶解, Raynaud 症候群, 強皮症, 肝脾腫

これらの症状はいずれも過去の高濃度曝露が見られた頃の所見と考えられている²⁶⁾。

Laplanche et al.^{37,38)}は VCM 曝露に伴う Raynaud 症候群発生を報告した。Dinman et al.³⁹⁾は全米の VCM-PVC 男子作業員 51,011 例の調査で肢端骨溶解症例 25 例, 疑似例 16 例を見出すとともに Raynaud 症候群が先行あるいは併発することを指摘した。Dodson et al.⁴⁰⁾は Dinman et al.³⁹⁾の調査で得られた 4 例中 2 例に手指に加えて骨盤領域の骨端溶解も発生した症例を見出している。また Freudiger et al.⁴¹⁾は肢端骨溶解と Raynaud 症候群を併発した 1 症例を報告している。これらの症例の VCM 曝露濃度は明らかでない。

我が国での知見によれば, 久保田¹³⁾は 1954 年頃に東北地方の VCM 製造工場の従業員十数名のうちの数名に Raynaud 症候群を認めたことを記している。竹内と馬淵⁴²⁾は肢端骨溶解と Raynaud 症候群が併発した 1 症例を報告した。また Sakabe¹⁴⁾は国内の VCM 製造従業員 24 名に肢端骨溶解を認めたことを報告している。これらの事例でも曝露濃度は明らかでない。

Raynaud 症候群は職場から退職して 10~15 年を経てもなお残留することが報告されている^{38,43,44)}。

強皮症と VCM 曝露との関連についても記載がある^{46,47)}。Bretza and Goldman⁴⁷⁾が記載した症例は PVC を取り扱っていた事例で, 顔面・手指・前腕に強皮症が, さらにことに左手に肢端骨溶解が認められた。

3-3 変異原性

VCM 曝露作業員の解析により染色体異常, 姉妹染色分体交換, 小核試験で陽性が確認されている^{48,49)}。

3-4 生殖毒性

男子 VCM 曝露作業員に生殖毒性が観察されたとする報告が散見されるが因果関係についてなお確定的ではない⁴⁸⁾。

4. 実験生物に対する影響

4-1 発がん性

Viola⁵⁰⁾は雄 Wistar 系ラット 26 匹を 30,000 ppm の極めて高濃度の VCM に 4 時間/日, 5 日/週, 12 ヶ月反復曝露し, 皮膚がん (16 例), 肺がん (6 例) および骨軟骨

腫 (5 例) の発生を認めた。

Maltoni et al.⁵¹⁾は各種の曝露条件下に極めて大規模な曝露実験をおこなった。許容濃度設定に関連すると思われる低濃度長期間曝露実験については, Sprague-Dawley 系ラットを 4 時間/日, 5 日/週, 52 週反復曝露 (134 週屠殺) して 10 ppm では 1/119 (0.8%) に肝血管肉腫を認めしたが, 1 ppm では発生を認めなかった。1 ppm でも Zymbal 腺がんが発生 (1/119=0.8%) したが, Zymbal 腺がんの発生は非曝露群でも (2/120=1.7%) に観察された。また Wistar 系ラットを同様の条件で 1 ppm に曝露した場合には肝血管肉腫の発生は検出されなかったが肝血管腫 (1/99=1.0%), 肝外血管肉腫 (3/99=3.0%), 肝外血管腫 (5/99=5.0%), ヘパトーマ (1/99=1.0%) と Zymbal 腺がん (2/99=2.0%) が発生した。非曝露群では Zymbal 腺がん (3/94=3.2%) と前胃の乳頭腫と acanthoma (棘細胞腫 1/94=1.1%) が発生したと報告されている。

4.2 肢端骨溶解

Viola⁵²⁾は雄 Wistar 系ラットを 30,000 ppm の VCM に 4 時間/日, 5 日/週, 12 ヶ月反復曝露し, 骨にヒトの肢端骨溶解と同じ所見を観察した。

4.3 生殖毒性

John et al.⁵³⁾は CF-1 系マウス, Sprague-Dawley 系ラット, ニュージーランド白色ウサギを妊娠 6~15, 6~15, 6~18 日に VCM 500 ppm に 7 時間/日 連日曝露し, 18~21, 18~21, 29 日に屠殺・検索する実験を行った。マウスでは 500 ppm で死亡例が発生し母体毒性が観察されたがラット・ウサギでは母体毒性は明らかではなかった。この実験および追加して行われたマウス 50 ppm 曝露実験では胎児毒性・催奇形性はいずれの動物種でも検出されなかった。

Thornton et al.⁵⁴⁾は Sprague-Dawley 系ラットを用いて胎児発育毒性試験と US EPA の TSCA protocol に従った 2 世代生殖毒性試験を行った。前者では妊娠 6~19 日に 0, 10, 100, 1,100 ppm の VCM に 6 時間/日の反復曝露を行った。また後者では F₀ および F₁ を所定の期間に 0, 10, 100, 1,100 ppm の VCM に 6 時間/日 反復曝露した。両試験とも生殖毒性を示す所見は得られなかった。

Quan et al.⁵⁵⁾は妊娠 6.5 日の Kunming 系マウスに VCM 200, 400, 600 mg/kg 腹腔内注射し, 4 日後に検索したところ, 投与量に対応して胎児に神経管欠損の頻度が高まったと報告した。

4.4 変異原性

Ames 試験では S₉-mix 添加・非添加で何れも陽性⁴⁹⁾。VCM の代謝物であるクロロエチレンオキシドおよび 2-クロロアセトアルデヒドは VCM 自体よりもさらに強い変異原性を示す⁴⁹⁾。

5. 評価値の提案

日本産業衛生学会では 1997 年にヒト発がん性物質であるベンゼンについて過剰発がん生涯レベル 10⁻³ 及び 10⁻⁴ のリスクに相当する曝露濃度レベルを評価値として提示している。これに倣って塩化ビニルについての評価値を提示する。

WHO-Europe⁵⁸⁾は Nicholson et al.²⁶⁾の研究結果を下記のように要約している。すなわち 18 年間の VCM 平均曝露が 788.46 ppm であった塩ビ重合 2 工場で 5 年以上勤務していた労働者 491 名の肝がんの SMR は 23.81 (1 を基準) であった。

この値と前述の日本人肝がん死亡データ⁵⁷⁾とに基づきベンゼンに倣って WHO の平均相対リスクモデルを用いて計算すると 10⁻³, 10⁻⁴ のリスクに対応する濃度としてそれぞれ 1.49 ppm, 0.149 ppm が得られた。この結果に従って過剰発がん生涯リスクを 10⁻³ 以下に抑えるための評価値として 1.5 ppm, 10⁻⁴ 以下に抑えるための評価値として 0.15 ppm を示す。これらの値はいずれも肝がん死亡に基づいていることを付記する。

因みに Simonato et al.²⁰⁾の解析によれば肝がん死亡した 24 例中 累積曝露指標の計算が可能でかつ肝血管肉腫の発生が確認された症例のなかでの累積曝露指標の最小値は 288 ppm・年であった (症例 12, 10 年間勤務 45 歳)。45 年間 (18~63 歳) 曝露を受けると仮定した場合にはこの値は 6.4 ppm に対応する。288 に次ぐ累積曝露指標値は 404 ppm・年 (45 年で 9.0 ppm), 636 ppm・年 (45 年で 14.1 ppm) であった。

また Sprague-Dawley 系ラットを用いた 1 ppm 反復曝露実験では肝血管肉腫の発生を認めなかった⁵¹⁾。しかし, Wistar 系ラットを用いた 1 ppm 曝露実験では肝血管肉腫の発生は認められなかったが肝外血管肉腫・肝血管腫が発生した⁵¹⁾と報告されている。

Quan et al.⁵⁵⁾の生殖毒性に関する研究は VCM を腹腔内に投与しており, 投与方法が非生理的であるので考察からは除外した。

6. 他機関の提案値

ACGIH 1 ppm⁵⁹⁾

DFG 人に対して発がん性があるため提案していない⁶⁰⁾

IARC 第一群に分類している⁶¹⁾。

7. 勧告の履歴

2017 年度 (改定案)

過剰発がん生涯リスクレベル	評価値
10 ⁻³	1.5 ppm
10 ⁻⁴	0.15 ppm

2016 年度

検討中

1975 年度 (新設)

許容濃度 2.5 ppm (6.5 mg/m³)

暫定的に 2.5 ppm とするが, できる限り検出可能
限界以下に保つよう努めるべきこと.

文 献

- 1) 製品評価技術基盤機構 CHRIP (Chemical Risk Information Platform). 東京: 2015.
- 2) 化学工業日報社. 2015 年版 16615 の化学商品 PDF. 東京: 2015.
- 3) Watanabe PG, McGowan GR, Madrid EO, Gehring PJ. Fate of [¹⁴C] vinyl chloride following inhalation exposure in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1976; 37: 48-59.
- 4) Watanabe PG, McGowan GR, Gehring PJ. Fate of [¹⁴C] vinyl chloride after single oral administration in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1976; 36: 339-352.
- 5) Heffner RE Jr, Watanabe PG, Gehring PJ. Percutaneous absorption of vinyl chloride. *Toxicol Appl Pharmacol* 1975; 34: 529-532.
- 6) Watanabe PG, Gehring PJ. Dose-dependent fate of vinyl chloride and its possible relationship to oncogenicity in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1976; 17: 145-152.
- 7) Watanabe PG, Zempel JA, Gehring PJ. Comparison of the fate of vinyl chloride following single and repeated exposure in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1978; 44: 391-399.
- 8) Whysner J, Conaway CC, Verna L, Williams GM. Vinyl chloride mechanistic data and risk assessment: DNA reactivity and cross-species quantitative risk extrapolation. *Pharmacol Ther* 1996; 71: 7-28.
- 9) Bolt HM. Vinyl chloride—a classical industrial toxicant of new interest. *Crit Rev Toxicol* 2005; 35: 307-323.
- 10) Cook WA, Giever PM, Dinman BD, Magnuson HJ. Occupational acroosteolysis II. An industrial hygiene study. *Arch Environ Health* 1971; 22: 74-82.
- 11) Jones R, Smith DM, Thomas PG. A mortality study of vinyl chloride monomer workers employed in the United Kingdom in 1940-1974. *Scand J Work Environ Health* 1988; 14: 153-160.
- 12) Nicholson WJ, Henneberger PK, Tarr D. Trends in cancer mortality among workers in synthetic polymers industry. *Prog Clin Biol Res (Ind Hazards Plastics Synthetic Elastomers)* 1984; 65-78.
- 13) 久保田重孝. 合成樹脂および合成繊維関係の職業病. *労働科学* 1957; 33: 1-22.
- 14) Sakabe H. Bone lesions among polyvinyl chloride production in workers in Japan. *Ann NY Acad Sci* 1975; 46: 78-79.
- 15) Creech IL, Johnson MN. *J Occup Health* 1974; 16: 150-151
- 16) Infante PF. Observations of site-specific carcinogenicity of vinyl chloride to humans. *Environ Health Perspect* 1981; 41: 89-94.
- 17) Boffetta P, Matisane L, Mundt KA, Dell LD. Meta-analysis of studies of occupational exposure to vinyl chloride in relation to cancer mortality. *Scand J Work Environ Health* 2003; 29: 220-229.
- 18) Criscuolo M, Valerio J, Gianicolo ME, Gianicolo EAL, Portaluri M. A vinyl chloride-exposed worker with an adrenal gland angiosarcoma. *Ind Health* 2014; 52: 66-70.
- 19) Doll R. Effects of exposure to vinyl chloride. *Scan J Work Environ Health* 1988; 61-78.
- 20) Simonato, Abbé K, Andersen A, et al. A collaborative study of cancer incidence and mortality among vinyl chloride workers. *Scan J Work Environ Health* 1991; 17: 159-69.
- 21) McLaughlin, Lipworth L. A critical review of the epidemiologic literature on health effects of occupational exposure to vinyl chloride. *J Epidemiol Biostat* 1999; 4: 253-275.
- 22) Nakamura K. A mortality study of vinyl chloride workers in Japan. *J Univ Occup Environ Health* 1982; 5 Suppl: 49-57.
- 23) 稲垣孝雄. 塩化ビニルモノマーと肝血管肉腫. *日本災害医学会誌* 1977; 25: 651-657.
- 24) Cooper WC. Epidemiologic study of vinyl chloride workers: Mortality through December 31, 1972. *Environ Health Perspect* 1981; 41: 101-106.
- 25) Falk H, Herbert J, Cowley S, et al. Epidemiology of hepatic angiosarcoma in the United States: 1964-1974. *Environ Health Perspect* 1981; 41: 107-113.
- 26) Nicholson WJ, Henneberger PK, Seidman H. Occupational hazards in the VC-PVC industry. *Prog Clin Biol Res* 1984; 141: 155-175.
- 27) Wong O, Whorton MD, Foliart DE, Ragand D. An industry-wide epidemiologic study of vinyl chloride workers, 1942-1982. *Am J Ind Med* 1991; 20: 317-333.
- 28) Belli S, Bertazzi PA, Comba P, et al. A cohort study on vinyl chloride manufacturer in Italy: Study design and preliminary results. *Cancer Lett* 1987; 35: 2530-3261.
- 29) Thériault G, Allard P. Cancer mortality of a group of Canadian workers exposed to vinyl chloride monomer. *J Occp Med* 1981; 23: 671-676.
- 30) Hozo I, Andelinovic, Iutic D, Bojic L, Miric D, Giunio L. Two new cases of liver angiosarcoma: History and perspectives of liver angiosarcoma among pastic industry workers. *Toxicol Ind Health* 1997; 13: 639-647.
- 31) Hozo I, Miric D, Bojic L, et al. Liver angiosarcoma and heman-giopericytoma after occupational exposure to vinyl chloride monomer. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 793-795
- 32) Bryén D, Engholm G, Englund A, Westerholm P. Mortality and cancer mortality in a group of Swedish VCM and PCV production workers. *Environ Health Perspect* 1976; 17: 167-170.
- 33) Hsieh H-I, Chen P-C, Wong R-H, et al. Mortality from liver cancer and leukemia among polyvinyl chloride workers in Taiwan. *Occup Environ Med* 2011; 68: 120-125.
- 34) Greiser E, Reinl W, Weber H. Vinylchlorid-Exposition und Mortalitaet deutscher Chemiarbeiter im Vergleich zur Mortalitaet nicht exponierter Chemiarbeiter und PVC-Verarbeiter. *Zbl Arbeitsmed* 1982; 32: 44-62. (in German) 採否保留
- 35) Heldaas SS, Sllangård SL, Andersen A. Incidence of cancer among vinyl chloride and polyvinyl chloride workers. *Br J Ind Med* 1994; 41: 25-30.
- 36) Pierre C, Tassignon JP, Oernin H, Spelkens J. Étude de la mortalité chez des travailleurs exposés au chlorure de vinyle. *Arch Mal Profess Med Trav Secur Soc* 1979; 40: 113-1145.
- 37) Laplanche A, Clavel F, Contassot J-C, Lanouziere C. Exposure to vinyl chloride monomer; report of a cohort study. *Br J Ind Med* 1987; 44: 711-715.
- 38) Laplanche A, Clavel-Chapelon E, Contassot J-C, Lanouzière C, and French VCM group. Exposure to vinyl chloride monomer; results of a cohort study after seven year follow up. *Br J Ind Med* 1992; 49: 134-137.
- 39) Dinman BD, Cook WA, Whitehouse WM, Magnuson HJ, Arbor

- A, Ditchek T. Occupational acroosteolysis I. An epidemiological study. *Arch Environ Health* 1971; 22: 61-73.
- 40) Dodson VN, Dinman BD, Whitehouse WM, Nasr AMN, Magnuson HJ. Occupational acroosteolysis III. A clinical study. *Arch Environ Health* 1971; 22: 83-91.
- 41) Freudiger H, Bounameaux H, Garcia J. Acroosteolysis and Raynaud's phenomenon after vinyl chloride exposure. *Vasa* 1988; 17: 216-218.
- 42) 竹内康浩, 馬淵千之. 塩化ビニル中毒による職業性四肢骨端溶解症と思われる1症例について. *産業医学* 1973; 15: 385-394.
- 43) Fontana L, Marion M-J, Catilina P. Persistent Raynaud's phenomenon after exposure to vinyl chloride monomer: Assessment of endothelial damage. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 132.
- 44) Lopez V, Chamoux, Tempier M, et al. The long-term effects of occupational exposure to vinyl chloride monomer on microcirculation; a cross-sectional study 15 years after retirement. *Br Med J* 2013; 3: e002785 doi: 10.1136/bmjopen-2013-002785.
- 45) Steen VD. Occupational scleroderma. *Current Opinion in Rheumatol* 1999; 11: 490-494.
- 46) Nietert PJ, Silver RM. Systemic sclerosis; environmental and occupational risk factors. *Current Opinion in Rheumatol* 2000; 12: 520-526.
- 47) Bretza J, Goldman JA. Scleroderma simulating vinyl chloride disease. *J Occup Med* 1979; 21: 436-438.
- 48) Uzych L. Human male exposure to vinyl chloride and possible teratogenic and mutagenic risks; a review. *Hum Toxicol* 1988; 7: 517-527.
- 49) Giri AK. Genetic toxicology of vinyl chloride—a review. *Mut Res* 1995; 339: 1-14.
- 50) Viola PL, Bigotti A, Caput A. Oncogenic response of rat skin, lungs and bones to vinyl chloride. *Cancer Res* 1971; 31: 516-519.
- 51) Maltoni C, Lefemine G, Cotti G, Carretti D. Carcinogenicity bioassays of vinyl chloride monomer: A model of risk assessment on an experimental basis. *Environ Health Perspect* 1981; 41: 3-29.
- 52) Viola PL. Pathology of vinyl chloride. *Med Lavoro* 1970; 61: 174-180.
- 53) John JA, Smith FA, Schwetz BA. Vinyl chloride; inhalation teratology study in mice, rats and rabbits. *Environ Health Perspect* 1981; 41: 171-177.
- 54) Thornton SR, Schroeder RE, Robinson RL, et al. Embryo-fetal developmental and reproductive toxicity of vinyl chloride in rats. *Toxicol Sci* 2002; 68: 207-219.
- 55) Quan H, Ma T, Zhao B, Liu Y, Li H. Vinyl chloride monomer (VCM) induces high occurrence of neural tube defects in embryonic mouse brain during neurulation. *Cell Molec Neurobiol* 2014; 34: 619-630.
- 56) US EPA Vinyl chloride CASRN 75-01-4 Integrated Risk Information System (IRIS), 2000.
- 57) 厚生労働省 (編), 平成 26 年度人口動態統計, 東京: 厚生労働統計協会, 2016.
- 58) WHO Regional Office for Europe Air Quality Guidelines for Europe, Second Version. 5.16 Vinyl chloride. 2000: 118-9.
- 59) American Conference of Governmental Industrial Hygienists. 2014 TLVs[®] and BEIs[®], Cincinnati OH, USA: ACGIH, 2015.
- 60) Deutsche Forschungsgemeinschaft. List of MAK and BAT Values 2014, Mannheim, Germany: Wiley-VCH, 2014.
- 61) International Agency for Research on Cancer IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon: 2014.