

1,3-プロパンスルトン
C₃H₆O₃S
[CAS No. 1120-71-4]
発がん性分類 第 2 群 A

1. 発がん性分類の提案

日本産業衛生学会では、1,3-プロパンスルトンの発がん性分類を 1991 年に 2B としていた¹⁾。IARC は 1999 年のモノグラフ vol.71²⁾で、動物実験の証拠が十分であるが疫学データがないことから Group 2B に分類したが、その後、1,3-プロパンスルトン製造工場の情報を含む新たな情報が得られたことから再評価した。その結果、IARC は 2016 年 (vol.110) にヒトでの証拠は不十分としたが、1,3-プロパンスルトンは強力なアルキル化剤であり DNA や蛋白と反応すること、また多くの in vivo と in vitro 試験で遺伝毒性を示すこと、動物実験の結果がこれらのメカニズム情報と一致することから、Group 2A に分類した³⁾。これらのことから、本学会の発がん性分類について検討した。

ヒトの発がんに関する情報としては、1950~1970 年代にかけて 1,3-プロパンスルトンを製造していたドイツの 1 つの企業の化学工場で、曝露された男性労働者 55 人について調査し、2010 年までに 20 人に計 24 の腫瘍が観察されたという報告がある⁴⁾。この報告では、観察された腫瘍の中で神経系臓器の膠芽細胞腫 2 例と悪性シュワン細胞腫 (末梢神経鞘腫瘍) 1 例、十二指腸癌 1 例はヒトに発生が稀な腫瘍であり、また動物実験で同様の腫瘍が誘発されていることから、特に曝露との関連が疑われると述べている。また、肺がん (6 例、そのうち気管支癌が 5 例) はこの調査症例内で最も発生が多い腫瘍であった。さらに、皮膚癌 2 例、造血系/リンパ系悪性腫瘍 3 例についても実験動物に発生した腫瘍と一致する傾向があるとしている。しかし、潜伏期間 (5 年から 51 年、平均 30.9 年) および曝露期間 (15 ヶ月から 17 年、不明としている症例もある) については記載されているものの、当該工場における母集団に関する記述、曝露濃度および他の物質への曝露等の交絡要因については評価されていない。

動物実験における発がん性については、3 系統 (CF1, C3H, CBah) のマウスに皮膚塗布した試験で 25% プロパンスルトン単回皮膚塗布により皮膚腫瘍 (悪性を含む)、2.5% の濃度で週 2 回×56 週間塗布により皮膚腫瘍 (悪性を含む)、リンパ網内系腫瘍、肺腫瘍、子宮又は乳腺腫瘍の発生、ICR マウスに皮下投与 (0.3 mg/匹/回、週 1 回、63 週間) した実験により投与部位に線維肉腫と上皮系腫瘍の発生、SD ラットに強制経口投与 (週 2 回、28 mg/kg 体重/回で 61 週間、又は 56 mg/kg/体重/回で 32 週間) した実験により脳の悪性膠細胞腫、乳腺腺癌、白血病、耳管の扁平上皮癌および小腸腺癌の発生が報告

されている^{3,5,6)}。

遺伝毒性については、細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒトのリンパ球やチャイニーズハムスター肺細胞を用いた染色体異常試験および姉妹染色分体交換試験、ヒト、マウス、ハムスターの培養細胞を用いた形質転換試験等のほぼすべての in vitro 試験において 1,3-プロパンスルトンは代謝活性系の非存在下で陽性である³⁾。in vivo 試験では、1,3-プロパンスルトンを単回静脈内投与したラットの脳組織を用いたアルカリ溶出試験で DNA 鎖切断が検出された結果⁷⁾や単回腹腔内投与により末梢血中の網状赤血球に小核の出現を示す報告⁸⁾がある。また、1,3-プロパンスルトンは強力なアルキル化剤であり、DNA やタンパク質と直接反応することが報告されている^{3,9)}。

1,3-プロパンスルトンは、動物実験では複数の動物種で多臓器に発がん性を示す結果が報告されており動物実験からの証拠は十分と考えられる。また、遺伝毒性についても、in vitro でのヒト細胞を用いた試験を含む様々な試験及び in vivo 試験において陽性であり、また 1,3-プロパンスルトンは DNA やタンパク質と直接反応することが報告されている。疫学研究では、曝露濃度や交絡要因等の評価されていない点はあるものの、ヒトにおいては稀な腫瘍である神経系腫瘍など動物実験と共通の腫瘍が観察されたという報告がある。以上を総合的に検討した結果、1,3-プロパンスルトンはヒトに対しておそらく発がん性があると判断されることから、日本産業衛生学会は 1,3-プロパンスルトンの発がん性分類を第 2 群 B から第 2 群 A に変更することを提案する。

2. 勧告の履歴

2017 年度 (改定案) 第 2 群 A

1991 年度 (新規提案) 第 2 群 B

文 献

- 1) 日本産業衛生学会. 許容濃度の勧告 (1991). 産業医学 1991; 33: 277-298.
- 2) IARC Monograph 71 1,3-Propane sultone. Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1999; 1: 315.
- 3) IARC Monograph 110 1,3-Propane sultone. Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2016; 110: 257-273.
- 4) Bolt HM, Golka K. 1,3-Propane sultone as an extremely potent human carcinogen: description of an exposed cohort in Germany. J Toxicol Environ Health A 2012; 75 (8-10): 544-550.
- 5) Doak SM, Simpson BJ, Hunt PF, Stevenson DE. The carcinogenic response in mice to the topical application of propane sultone to the skin. Toxicology 1976; 6: 139-154.
- 6) Weisburger EK, Ulland BM, Nam J, Gart JJ, Weisburger JH. Carcinogenicity tests of certain environmental and industrial chemicals. J Natl Cancer Inst 1981; 67: 75-88.
- 7) Robbiano L, Brambilla M. DNA damage in the central nervous

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。