

**1,2-ジクロロプロパン**  
 $\text{ClCH}_2\text{CHClCH}_3$   
**[CAS No.78-87-5]**  
 許容濃度 **1 ppm (4.6 mg/m<sup>3</sup>)**  
 発がん分類 **第 2 群 A**  
 感作性物質 (皮膚第 2 群)

**1. 別名**

プロピレンジクロライド, 2 塩化プロピレン, 塩化プロピレン, 1,2-DCP

**2. 物理・化学的性質**

1,2-ジクロロプロパンは, 常温でクロロホルム臭のある無色透明の液体である<sup>1)</sup>. 分子量 112.99, 沸点 95-6℃, 融点 -100℃, 比重 1.159 (25℃), 蒸気圧 66.2 hPa (25℃), わずかに水に溶け, 多くの有機溶剤に混和する<sup>2, 3)</sup>.

**3. 用途**

テトラクロロエチレン, トリクロロエチレン, 四塩化炭素の原料, 金属の洗浄溶剤, 印刷インキの除去, 石油精製用触媒の活性剤, 等として使われている他, 土壌熏蒸剤の D-D 剤の一成分であることが知られている. 本邦の製造数量及び輸入数量を合計すると 2009 年度で 1,929 トン<sup>4)</sup> だった.

**4. 吸収・代謝・排泄**

1,2-ジクロロプロパンは, 消化管及び肺から速やかにほとんど完全に吸収される<sup>5)</sup>. <sup>14</sup>C でラベルされた 1,2-ジクロロプロパンを経口投与された雌雄ラットでは, 投与後 1 日, 4 日後までに尿中に雄で 48.5, 51.1%, 雌で 51.9, 54.4% 排泄され, 糞中にはそれぞれ雄で 0.7, 6.9%, 雌で 0.7, 4.9% 排泄した. 4 日迄に尿・糞中に排泄したものと 4 日目の消化管, 皮膚, その他の臓器中に残留していたものを合わせると, 雄 64.3%, 雌 64.4% だった. 雌では, 呼気中に二酸化炭素として 19.3%, 何らかの揮発物として 23.1% が排泄された<sup>6)</sup>. 同様に <sup>14</sup>C でラベルされた 1,2-ジクロロプロパン 5, 50, 100 ppm をラットに 6 時間経気道曝露した結果, 曝露後 48 時間以内に排泄されたのは, 尿中に 54.5 ~ 64.8%, 呼気中に 16.4 ~ 23.1%, 糞中に 7.0 ~ 7.5%, 皮膚その他の臓器に 7.9 ~ 10.0% だった<sup>5)</sup>. 1,2-ジクロロプロパンを 55, 110 mg/kg, ウィスターラットに経口投与し, 血中の半減期を評価したところ, それぞれ 3.1, 5.0 時間だった. 220, 440 mg/kg 投与では, 半減期は 4.3, 13.6 時間, 最高血中濃度に達したのは投与後 1 ~ 2 時間だった<sup>7)</sup>. 1,2-ジクロロプロパンは酸化及びグルタチオン抱合を受けて

代謝され, *N*-acetyl-S- (2-hydroxypropyl) -L-cystein, *N*-acetyl-S- (2-oxopropyl) -L-cystein, *N*-acetyl-S- (1-carboxyethyl) -L-cystein として尿中に排泄されるが<sup>8)</sup>, それらの割合はそれぞれ 10.2, 14.5, 1.8% だった<sup>5)</sup>.

**5. 動物実験**

## 1) 急性毒性

LD<sub>50</sub> はラットで 1.9 ml/kg だった<sup>9)</sup>. LC<sub>50</sub> はマウスの 10 時間曝露で 720 ppm<sup>10)</sup>, 4 時間曝露で 1,500 ppm<sup>11)</sup>, ラットは 8 時間曝露で 3,000 ppm だった<sup>12)</sup>. 単回経皮曝露による LD<sub>50</sub> はウサギで 8.75 ml/kg だった<sup>9)</sup>. ラットに 5 日間, 0, 10, 25, 50, 100, 250, 500 mg/kg 経口曝露し, 肝臓における病理組織学的変化を検証したところ, 10 mg/kg 以上の群で異型核分裂と結節を伴う過形成が 5/5, 壊死が 1/5 ~ 3/5, 100 mg/kg 以上の群で脂肪変性が 3/5 ~ 5/5 認められた<sup>13)</sup>. また, 1,2-ジクロロプロパンを 1 回投与した直後, 肝臓の GSH が, 50, 100, 250 mg/kg で, 42, 57, 67% 低かった. しかし曝露 12 時間後にはベースライン値と変わりなく, 5 日後も同様だった.

## 2) 亜急性毒性

Bruckner ら<sup>14)</sup> は, 6 ~ 8 匹の雄の Sprague-Dawley ラットを 1 群とし, 0, 100, 250, 500, 1,000 mg/kg を 10 日間連続経口投与し, 1, 5, 10 日に剖検を行った. 用量依存的に体重増加が抑制され, 1 日で 500, 1,000 mg/kg 投与群で中枢神経抑制が認められ, その後症状は遷延し, 500 mg/kg 以上の群では 5 日目から溶血性貧血がみられた. 肝臓の病理組織学的所見は, 1,000 mg/kg 投与群の 5 日, 10 日投与後に肝炎の所見, 中心小葉性の肝細胞壊死と炎症性細胞浸潤, 線維芽細胞の過形成が認められたが, 10 日目は 5 日目より軽度だった.

CD1 ラットにおける 1,2-ジクロロプロパン 1,000 ppm の単回経気道曝露では, GOT, Ornithine Carbamoyl Transferase (OCT) が曝露当日, 1, 2 日後, GPT が曝露後 1, 2 日後に対照群より上昇していた<sup>15)</sup>. モルモットにおける皮膚感作性試験では, 陽性だった<sup>16)</sup>. Trevison ら<sup>13)</sup> は, 1 日 1 回, 週 5 日, 4 週間, Wistar ラットに 0, 10, 25, 50, 100, 250, 500 mg/kg 強制経口曝露したところ, 病理組織学的に肝臓において 10 mg/kg 以上の群で異型核分裂と結節を伴う過形成が 5/5, 壊死が 1/5 ~ 2/5, 50 mg/kg 以上の群で脂肪変性が 1/5 ~ 5/5 認められた. 肝臓の GSH は, 50 mg/kg 以上の群で有意に上昇していた. GST 活性も 50 mg/kg 以上の群で GSH と平行して有意に上昇し, 250 mg/kg 以上の群でチトクローム P-450 活性が有意に減少した. 4 週間後の GSH, GST 活性の増加は, 早期の GSH の消耗による肝細胞の修復機構が働いた可能性があり, 肝細胞の過形成の進展を意味している, と著者等は結論づけてい

る。Brucknerら<sup>14)</sup>は、雄のSprague-Dawleyラットに0, 100, 250, 500, 750 mg/kgを週5日間, 13週間経口投与したところ, 500, 750 mg/kg群では, それぞれ13週, 10日までに半数が死亡した他, 水, 食餌摂取量の減少といった中枢神経抑制が認められた。体重増加抑制は100 mg/kg以上の群で認められた他, 100 mg/kg以上の群で溶血性貧血, 500 mg/kg以上の群で肝臓の門脈周囲の空胞化, 繊維増多を伴う肝炎が認められ, 更に脾臓にはヘモジデリン沈着, 副腎では髄質に空胞化, 皮質はリポドーシス, そして精子の減少, 変性した精原細胞の増加, 精巣の変性も認められた。脾臓における100 mg/kg以上の群での病理組織学的変化は軽度から重度で, 重症度は用量に依存していた。100 mg/kg以上の群で, 12週目の血清ビリルビン濃度が上昇し, 250 mg/kg以上の群でOCT活性が上昇した。また250 mg/kg以上の群で, 相対肝重量の増加が見られた。

1日7時間, 週5日間, ラット, モルモット, ウサギ, イヌに0, 1,000 ppm, 1,500 ppm, 2,200 ppmの1,2-ジクロロプロパンを, 計100回以上経気道曝露したところ, 1,000 ppm曝露では, ラットは7回, モルモットは22回, イヌは24回で死亡した動物が生じた。1,500 ppm曝露では, 曝露35回までは死亡する動物は無かった。2,200 ppm曝露では, 8回以下でラット, モルモット, ウサギは全て死亡した。また, 12回以下の1,000 ppm, 2,200 ppm曝露で死亡した動物の病理組織学的所見では, 肝臓, 腎臓, それらと数は少ないものの心臓の脂肪変性, 肝臓において壊死がみられた。12回より多く曝露を受けて死亡した動物でも, 頻度, 程度はより少なく, 低いものの, 同様の所見が見られた<sup>17)</sup>。また, 400 ppmの1,2-ジクロロプロパンにラット, モルモット(幼獣, 成獣), イヌを7時間/日, 5日/週, 計128~140回経気道曝露したところ, ラットでは対照群と比べて体重増加抑制が認められたが, モルモット, イヌでは認めなかった。また, 肝臓, 腎臓を始めとした臓器に病理組織学的変化は認められなかった<sup>18)</sup>。

NTP<sup>19)</sup>は, 雌雄のFisher344ラット, B6C3F1マウスに14日間0, 125, 250, 500, 1,000, 2,000 mg/kg経口投与したが, ラットでは, 雌雄共に2,000 mg/kg群は曝露期間中に全て死亡したが, 腎臓髄質が肉眼所見で赤かった。また1,000 mg/kg群では最終体重がコントロールと比べて14%少なかった。マウスでは雄が1,000 mg/kg以上の群で全て, 500 mg/kgで3/5が死亡, 雌では2,000 mg/kg群で全て, 1,000 mg/kg群で4/5が死亡した。2,000 mg/kg群では全例, 雄の500 mg/kg群の死亡例, 雌の1,000 mg/kg群の3/5の死亡例で腎臓髄質が肉眼所見で赤かった。また, 雌雄各10匹を1群として, Fisher344ラットに0, 60, 125, 250, 500, 1,000 mg/kg, B6C3F1マウスに0, 30, 60, 125, 250,

500 mg/kgの1,2-ジクロロプロパンを13週間経口投与した結果, ラットは雌雄共に1,000 mg/kg投与群で全て, 500 mg/kg群では雄のみ5/10死亡した。体重増加は対照群と比べて500 mg/kg群で, 雄16%, 雌8%増加が抑制されていた。肝臓の病理組織学的所見は, 1,000 mg/kg群で, 雄5/10, 雌2/10で中心小葉性にうっ血が認められ, 雌2/10で肝臓の脂肪変性と中心小葉性の壊死が認められた。マウスでは, 雄は60 mg/kg, 雌は500 mg/kgで1匹ずつ死亡したのみだった。体重増加は雄で30, 500 mg/kg群で4, 5%, 雌の250, 500 mg/kg群で3, 4%増加が抑制されていた。病理組織学的変化は見られなかった。

F344ラットに13週間125, 250, 500, 1,000, 2,000 ppmの1,2-ジクロロプロパンに経気道曝露した結果, 体重増加は1,000, 2,000 ppm群で雌雄とも抑制され, 食餌摂取は雌雄とも2,000 ppm群で抑制されていた。血液学的所見では, 1,000 ppm以上の群で赤血球, ヘモグロビン, ヘマトクリット値(雌2,000 ppm群のみ)の低下, 血小板(雌2,000 ppm群のみ), 網状赤血球の増加が認められた。また, 雌は1,000 ppm以上の群, 雄は2,000 ppm群で $\gamma$ -GTP, 総ビリルビン値の増加が認められた。病理組織学的所見として, 125 ppm以上の曝露群において, 雌雄共に鼻腔内の呼吸上皮の過形成, 嗅上皮の萎縮が認められ, 雄のみで1,000 ppm以上で呼吸上皮の炎症が認められた。2,000 ppm群では雌雄共に肝小葉中心性の腫脹が認められた。また, 脾臓においてヘモジデリン沈着, 髄外造血, 骨髄において造血亢進といった, 溶血の代償と考えられる病理変化が1,000 ppm以上の群で認められた<sup>20)</sup>。

### 3) 慢性毒性, 発がん性

NTP<sup>19)</sup>は, 雄のFisher344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, 非腫瘍性的変化では, 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)と比べて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)と比べて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)と比べて有意に増加した。

Nitschkeら<sup>21)</sup>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<sup>20)</sup>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、 $\gamma$ -GTP等の肝機能指標のうち、 $\gamma$ -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 (BMCL<sub>10</sub>)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BMCL<sub>10</sub>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。

#### 4) 生殖発生毒性

Kirkら<sup>22)</sup>は、1,2-ジクロロプロパンの生殖発生毒性を評価するため、雌ラットの妊娠6～15日に0、10、30、125 mg/kgを、雌ウサギの妊娠7～19日に0、15、50、150 mg/kgを経口曝露した。その結果、母胎ではラット、ウサギで体重増加抑制がそれぞれ125、

150 mg/kg群でみられ、ウサギでは更に150 mg/kg群で、赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット値が減少、網状赤血球が増加し、溶血性の変化がみられた。一方胎児では催奇形性は見られなかったが、ラット、ウサギのそれぞれ125、150 mg/kg群で、胎児の頭骨の骨化の遅延の発生が有意に多かったが、これは母胎の体重抑制が影響しているものと著者達は結論づけている。NOELはラットで30 mg/kg、ウサギで50 mg/kgだった。

Sekiguchiら<sup>23)</sup>は、6～9匹のF344ラットに、0、50、100、200 ppmの1,2-ジクロロプロパンを21日間に18日(5日、6日、6日、1日)曝露の間1日ずつ、計3日非曝露)曝露した結果、母胎の体重は曝露濃度の増加により減少したが、対照群と比して有意でなかった。しかし100 ppm以上の群で、全発情回数に占める発情周期の遅延(6日以上)割合が有意に増加した。また200 ppm群で対照群と比して有意に排卵回数が減少した。

#### 5) 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<sup>24)</sup>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<sup>25)</sup>。

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<sup>26)</sup>。

Pristonら<sup>27)</sup>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(RL<sub>4</sub>)を用いて調べた結果、染色分体型ギャップ、染色分体型・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<sup>28)</sup>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<sup>29)</sup>。De Lorenzoら<sup>30)</sup>によるAmes試験の結果も陽性であった。

## 6. ヒトへの影響

### 1) 急性影響・慢性影響(発がん性を除く)

Larcanら<sup>31)</sup>は、1,2-ジクロロプロパンを含む洗剤を誤飲した46歳男性の症例を報告している。症例は誤飲後2時間以内に瞳孔散大、筋緊張性亢進を伴う深昏睡状態となったため、人工呼吸管理を行い、強制利尿を行った。その結果24時間後には意識が回復した。しかしその後振戦せん妄、心不全、肝不全を来とし、36時

間後に死亡した。病理組織学的に肝細胞壊死を確認し、また、ガスクロマトグラフィにて1,2-ジクロロプロパンを確認した。

Perbellini ら<sup>32)</sup> は1,2-ジクロロプロパンによる急性中毒で播種性血管内凝固症候群 (DIC) に陥った2症例を報告しているが、これらの症例は肝機能、腎機能に加え、中枢神経系への影響が認められた。

Pozzi ら<sup>33)</sup> は、1,2-ジクロロプロパンを含む染み抜き剤により、1980～1983年に発症したと考えられる3例の中毒事例を報告している。1例目は28歳の男性で、1980年4月に誤って染み抜き剤を飲んだ数時間後に入院した。入院時はヘモグロビン、ヘマトクリット、肝・腎機能、凝固系は正常だった。入院後2日で腎不全、肝機能障害、軽度のDICを来した。その後強制的に利尿し、4日後に腎不全、肝機能障害は改善したが、溶血性貧血となり、7日後に死亡した。2例目は20歳の女性で、1982年2月に嘔吐、腹痛、広範囲のうっ血、血尿、子宮出血により入院した。入院時に肝機能障害はあったが、その後症状は軽快し、1週間で退院した。1982年11月に再び嘔吐、腹痛、発熱、浮腫、乏尿性無尿、鼻出血、血尿、子宮出血、結膜の出血で入院した。重度の腎機能障害、肝機能障害、溶血性貧血、DICを併発していた。溶血性尿毒症候群であり、血液透析を行い、3週間後に腎臓、肝臓、凝固系の機能は回復した。当該患者は1982年1月から就寝前に1,2-ジクロロプロパンが98%、トリクロロエチレン、ジクロロメタン合わせて2%を含有する染み抜き剤を使用、吸入曝露していた。入院後は使用していなかったが、退院後11月から使用し始めていた。3例目は腹痛を訴え、入院した55歳の女性である。慢性膜性増殖性糸球体腎炎により1980年3月より週3回透析治療を受けている。入院時は重篤な肝不全を呈し、更に溶血性貧血、軽度のDICだった。輸血は行わず、血液透析を継続したところ、患者の症状は急速に回復し、入院1週間後には肝機能、DICは改善した。症例は当該入院3日前に1,2-ジクロロプロパンを60%、残りにアセトン、イソブチルアルコール、n-ブチルアセテートを含有する洗剤2Lで、6時間の床掃除を行っていたことから、筆者は1,2-ジクロロプロパンが原因である、と結論づけた。

Fiaccadori ら<sup>34)</sup> は、46歳男性で、1,2-ジクロロプロパンの経皮曝露が主原因であると考えられる症例を報告している。症例は乏尿、嘔気、黄疸が出現した為に来院、高カリウム血症、乳酸アシドーシス、乏尿性の急性腎不全となった。血液透析を続けたところ20時間で乏尿を脱し、48時間で凝固系は正常となり、7日後に退院、14日後に腎機能、肝機能は完全に改善した。症例は1,2-ジクロロプロパン (35～40%)、トルエン (33～38%) を含有する塗料を塗っていたが、屋外で換気の良い場所

であり、初期に呼吸器系の刺激症状等が無かったことから、著者等は、今回の中毒は、経気道曝露によるものより、経皮曝露によるのではないかとし、症状はトルエンによるものと考えにくく、1,2-ジクロロプロパンが主原因である、と考察している。

Grzywa と Rudzki<sup>35)</sup> は、2例の皮膚炎の報告をしている。1例目は、47歳の女性で、アレルギー性疾患の家族歴は無く、6年間、ポリプロピレン、ポリスチレン等を使ったプラスチック製造工場に働いていた。3剤のエアロゾルに曝露していたが1,2-ジクロロプロパンはそれぞれ7.4、11.0、12.7%、メチルシリコンオイルは8.5、5.4、3.6%含まれており、使用後数ヶ月が経過して右手に皮膚炎を発症した。症状は直ぐに消失したが、数年間で発症を繰り返した。1980年2月に使用を止めたが、症状は改善せず、左手、右足にも新たに皮膚炎を発症した。パッチテストでは1,2-ジクロロプロパンに強陽性であった。しかし他の作業員21名には同様の症状は認められなかった。2例目は、55歳の女性で、1967年からベークライトの自動車部品を製造する工場に働き始めた。1,2-ジクロロプロパンが7.4%、メチルシリコンオイル8.5%含まれるエアロゾルを4ヶ月に渡り1日200～600g使用した。1971年に足背部に皮膚炎を発症し、その後報告に至るまで継続、夏期に症状が悪化した。時々頸部に皮膚炎を発症し、1度だけ腕時計をした部位に発症したが、期間を通じて手には殆ど発症していなかった。1980年5月になって手にも皮膚炎が発症したが、配置転換後皮膚炎は消失した。1,2-ジクロロプロパンのパッチテストの結果、軽度であるが陽性であった。同じ工場に働いていた他の39名に同様の症状を発症した者はいなかった。

Baruffini ら<sup>36)</sup> は、生産工場に働く塗装工あるいは金属工10例の皮膚炎を報告している。どの作業員も1,2-ジクロロプロパンを10～40%含有した混合溶剤を使用しており、手の甲、指に痒みを伴う紅斑、浮腫、小疱の症状を来した。全員パッチテストは陽性だった。溶剤を混和した後の手洗い習慣、保護衣の着用、が間欠的、不十分であることが皮膚炎を引き起こした、と著者は結論づけている。

## 2) 発がん性

Kumagai ら<sup>37)</sup> は、オフセット校正印刷会社で1,2-ジクロロプロパンの他、ジクロロメタンなどを含む洗浄剤に曝露された従業員 (元従業員を含む) に発生した胆管がんについて報告している。著者らは、同社の従業員名簿および元従業員らの情報を基に、1991年から2006年までの間に大阪の校正部門に1年間以上勤務したと考えられる男性62人を特定して1991年1月から2011年12月まで観察し、少なくとも11人の肝内・肝外胆管がん患者の発症を確認し、その内6人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。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, 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算出し 2900 (95%信頼区間: 1,100-6,400) を示している。また, 労働安全衛生総合研究所<sup>38)</sup> が実施した再現実験の結果を基に, 1,2-ジクロロプロパン曝露濃度を 100～670 ppm, ジクロロメタン曝露濃度を 80～540 ppm と推定している。著者らは, 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, その可能性は低いだろうと考察し, 原因として 1,2-ジクロロプロパンおよびジクロロメタンが疑われると述べている。

## 7. 許容濃度の提案

Umeda らの報告<sup>20)</sup> による前腫瘍性病変, 非腫瘍性病変における LOAEL80 ppm から, NOAEL への変換の為 1/10, 種差を勘案して 1/10 として安全を見込むと 0.8 ppm となる。以上より許容濃度として 1 ppm を提案する。

また, Umeda らの報告<sup>20)</sup> による吸入曝露による鼻腔内において腫瘍の発生と, NTP<sup>19)</sup> による経口曝露による肝臓への腫瘍の発生, 1,2-ジクロロプロパンの他, ジクロロメタン等も含む洗浄剤に曝露されたヒトでの胆管がんの報告があることから, 発がん性を考慮する必要があると考えられる。遺伝毒性・細胞毒性に関しても, 研究報告には陰性の報告もあるが, Ames 試験, SCE 試験に陽性の結果も見られ, 陽性と判断が可能であると考えられる。2つの動物実験は曝露経路, 発がん部位, 動物種が異なること, ヒトで十分でないものの, 発がんの可能性を示唆する報告であることから, 発がん分類第 2 群 A を提案する。

動物実験, ヒトの症例報告で, 皮膚への感作性が示唆されることから, 皮膚感作性物質第 2 群を提案する。

## 8. 他主要機関の設定した規制値

1) 米国産業衛生専門家会議 (ACGIH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists)<sup>2)</sup>

TLV-TWA として 10 ppm を勧告している。この勧告値は, ラットにおける 13 週間の経気道曝露実験<sup>21)</sup> において, NOEL が 15 ppm であったことに依っている。また, マウス, ウサギでは 150 ppm 以下で有意な所見を認めなかったこともそれを支持する理由としてあげている。発がん性は, NTP<sup>19)</sup> の行った 103 週間の曝露による F344 ラットと B6C3F1 マウスの実験結果から, 動

物実験における限られたエビデンスである, として A4 (ヒトに対し発がん性物質として分類できない物質) としている。モルモットにおける皮膚感作性試験陽性の報告<sup>16)</sup> やヒトの皮膚感作性があるとする報告<sup>35, 36)</sup> から, SEN マークを付することが妥当であるとしている。

2) IARC<sup>39, 40)</sup>

NTP (US NTP 1986) の B6C3F1 マウスにおける肝細胞腫瘍の発生は用量依存的であるとしている一方, ラットのデータからは発がん性を示唆する結論を得られなかった (inconclusive)。このことから, グループ 3 (ヒトに対する発がん性については分類できない物質) に分類している。

3) ドイツ DFG<sup>41)</sup>

NTP<sup>19)</sup> の成果から, 発がん性が明白であると結論づけられないと判断し, 発がん性を IIIB, ヒトの発がん性物質として証拠は不十分であり, 現行の許容濃度との関係も不明な物質, とした。Skin notation は十分な根拠がないとして付していない。

## 文 献

- 1) 化学大事典編集委員会 化学大事典 (縮刷版) 1963: p1070, 共立出版。
- 2) ACGIH (American Conference of Industrial Hygienists) 2006 TLVs and BEIs: Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices. Cincinnati: ACGIH, 2006.
- 3) OECD (Organization for Economic Co-operation and Development) SIDS. 1,2-DICHLOROPROPANE. UNEP PUBLICATIONS ID: 78-87-5. 2006.
- 4) 経済産業省 平成 22 年 10 月 28 日 監視化学物質の製造・輸入数量の公表 (平成 21 年度実績) [http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/release.html](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/release.html)
- 5) Timchalk C, Dryzga MD, Smith FA, Bartels MJ. Disposition and metabolism of [14C] - 1,2-dichloropropane following oral and inhalation exposure in Fischer 344 rats. Toxicology 1991; 68: 291-306.
- 6) Hutson DH, Moss JA, Pickering BA. The excretion and retention of components of the soil fumigant and their metabolites in the rat. Food Cosmet Toxicol 1971; 9: 677-80.
- 7) Di Nucci A, Imbriani M, Ghittori S, Gregotti C, Baldi C, Locatelli C, Manzo L, Capodaglio E. 1,2-Dichloropropane-induced liver toxicity: Clinical data and preliminary studies in rats. Arch Toxicol 1988; 12 (Suppl): 370-4.
- 8) Bartels MJ, Timchalk C. 1,2 Dichloropropane: investigation of the mechanisms of mercapturic acid formation in the rat. Xenobiotica 1990; 20: 1035-42.
- 9) Smyth Jr HF, Carpenter CP, Weil CS, Pozzani UC, Striegel JA, Nycum JS. Rang-finding toxicity data: List VII. Am Ind Hyg Assoc J 1969; 30: 470-6.
- 10) Carpenter CP, Smyth HF Jr, Pozzani UC. The assay

- of acute vapor toxicity, and the grading and interpretation of results on 96 chemical compounds. *J Ind Hyg Toxicol* 1949; 31: 343-6.
- 11) Torkelson TR, Rowe VK. Halogenated hydrocarbons. In: Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, 3rd Rev. ed., Vol.2B, Toxicology, p.3529-32. Clayton GD; Clayton FE (Eds). John Wiley & Sons, New York. 1981.
  - 12) Pozzani UC, Weil CS, Carpenter CP. The toxicological basis of threshold limit values: 5. The experimental inhalation of vapor mixtures by rats, with notes upon the relationship between single dose inhalation and single dose oral data. *Am Ind Hyg Assoc J* 1959; 20: 364-9.
  - 13) Trevisan A, Rizzi E, Scapinello A, Gioffre F, Chiesura P. Liver toxicity due to 1,2-dichloropropane in the rat. *Arch Toxicol* 1989; 63: 445-9.
  - 14) Bruckner JV, MacKenzie WF, Ramanathan R, et al. Oral toxicity of 1,2-dichloropropane: acute, short-term, and long-term studies in rats. *Fundam Appl Toxicol* 1989; 12: 713-30.
  - 15) Drew R, Patel J, Lin F. Changes in serum enzymes in rats after inhalation of organic solvents singly and in combination. *Toxicol Appl Pharmacol* 1978; 45: 809-19.
  - 16) Shell Research Limited. The acute oral and percutaneous toxicity, skin and oral and irritancy and skin sensitizing potential of 1,2-dichloropropane. Shell internal report. Shell Research Ltd., Sittingbourne, UK. 1982.
  - 17) Heppel LA, Highman B, Porterfield VT. Toxicology of 1,2-dichloropropane (propylene dichloride). I. Studies on effects of daily inhalation. *J Ind Hyg Toxicol* 1946; 28: 1-8.
  - 18) Heppel LA, Highman B, Peake EG. Toxicology of 1,2-dichloropropane (propylene dichloride). iv. Effects of repeated exposures to a low concentration of the vapor. *J Ind Hyg Toxicol* 1948; 30: 189-91.
  - 19) 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 B6C3F<sub>1</sub> 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.
  - 20) Umeda Y, Matsumoto M, Aiso S, Nishizawa T, Nagano K, Arito H, Fukushima S. Inhalation carcinogenicity and toxicity of 1,2-dichloropropane in rats. *Inhal Toxicol* 2010; 22: 1116-26.
  - 21) 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.
  - 22) Kirk HD, Berdasco NM, Breslin WJ, Hanley TR. Developmental toxicity of 1,2-dichloropropane (PDC) in rats and rabbits following oral gavage. *Fundam Appl Toxicol* 1995; 28: 18-26.
  - 23) Sekiguchi S, Suda M, Zhai Y.L, Honma T. Effect of 1-bromopropane, 2-bromopropane, and 1,2-dichloropropane on the estrous cycle and ovulation in F344 rats. *Toxicology Letters* 2002; 126: 41-9.
  - 24) 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.
  - 25) 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.
  - 26) 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.
  - 27) 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.
  - 28) 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.
  - 29) 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.
  - 30) 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.
  - 31) Larcen A, Lambert H, Laprevote MC, Gustin B. Acute poisoning induced by dichloropropane. *Acta Pharmacol Toxicol* 1977; 40 (Suppl): 330.
  - 32) Perbellini L, Zedda A, Schiavon R, Franchi GL. Two cases of disseminated intravascular coagulation syndrome (DIC) cause by exposure to 1,2-dichloropropane. *Med Lav* 1985; 76: 412-7.
  - 33) Pozzi C, Marai P, Ponti R, et al. Toxicity in man due to stain removers containing 1,2-dichloropropane. *Br J Ind Med* 1985; 42: 770-2.
  - 34) Fiaccadori E, Maggiore U, Rotelli C, et al. Acute renal hepatic failure due to accidental percutaneous absorption of 1,2-dichloropropane contained in commercial paint fixative. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 219-20.
  - 35) Grzywa Z, Rudzki E. Dermatitis from 1,2-dichloropro-

- pane. Contact Dermatitis 1981; 7: 151-2.
- 36) Baruffini A, Cirila AM, Pisati G, Ratti R, Zedda S. Allergic contact dermatitis from 1,2-dichloropropane. Contact Dermatitis 1989; 20: 379-80.
- 37) 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.
- 38) 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.
- 39) International Agency for Research on Cancer: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol.71, p.1393-940. IARC, Lyon (France) 1999.
- 40) International Agency for Research on Cancer: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Suppl. 7. Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42, p.62. IARC, Lyon (France) 1987.
- 41) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG). 1,2-dichloropropane. In Occupational Toxicants. Vol. 9. Critical data evaluation for MAK values and classification of carcinogens. p.21-39. 1998.

## オフセット印刷工程

### 発がん分類 第1群

大阪労働局管内の印刷事業場で校正印刷業務等に従事した労働者等から、使用した有機溶剤等の化学物質が原因で胆管がんが発症したとの労災請求がなされた。熊谷ら<sup>1)</sup>は第85回日本産業衛生学会で発表するとともに、その後の調査結果を報告した<sup>2)</sup>。圓藤ら<sup>3)</sup>は、厚生労働科学特別研究を実施し、また、厚生労働省では専門家が参集され検討がなされ、2013年3月に「胆管がんの労災認定に関する検討会(座長:櫻井治彦)」報告書<sup>4)</sup>が出された(以下「厚生労働省報告書」)。

Kumagaiら<sup>2)</sup>は、オフセット校正印刷会社で1,2-ジクロロプロパンの他、ジクロロメタンなどを含む洗浄剤に曝露された従業員(元従業員を含む)に発生した胆管がんについて報告している。著者らは、同社の従業員名簿および元従業員らの情報を基に、1991年から2006年までの間に大阪の校正印刷部門に1年間以上勤務したと考えられる男性62人を特定して、1991年1月から2011年12月まで観察し、少なくとも11人の肝内・肝外胆管がん患者の発症を確認し、その内6人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。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、国際疾病分類第10版(The International Classification of Diseases 10th revision: 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(SMR)を算出し2,900(95%信頼区間:1,100-6,400)を示している。また、労働安全衛生総合研究所が実施した再現実験の結果を基に、1,2-ジクロロプロパン曝露濃度を100～670 ppm、ジクロロメタン曝露濃度を80～540 ppmと推定している<sup>5)</sup>。著者らは、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があるが、当該会社ではインクの使用量が少ないため、その可能性は低いだろうと考察し、原因として1,2-ジクロロプロパンおよびジクロロメタンが疑われると述べている。

圓藤ら<sup>3)</sup>は、当該企業の創業以来の社員名簿を用いて、元従業員および現従業員の326人を観察集団としている。そのうち生年月日が不明な者(10人)、入社年月日と退職年月日のいずれかが不明な者(16人)、入社年月日が2012年9月以降の者(2人)、それぞれ重複ありの計22人を除外している。部門別では、大阪の校正印刷部門に所属するもの(他の部門に移った者、東京