

- exposed to carbon disulfide. Arch Toxicol 1981; 47: 51-8.
- 27) Drexler H, Göen Th, Angerer J. Carbon disulphide II. Inverstgation on the uptake of CS₂ and and the excretion of its metabolite 2-thiothiazolidine-4-carboxylic acid after occupational exposure. Int Arch Occup Environ Health 1995; 67: 5-10.
- 28) Chou T-C, Shih T-S, Sheu H-M, Chang S-J, Huang C-C, Chang H-Y. The effect of personal factors on the relationship between carbon disulfide exposure and urinary 2-thiothiazolidine-4-carboxylic acid in rayon manufacturing workers. Sci Total Environ 2004; 322: 51-62.
- 29) American Conference of Governmental Industrial Hygienists. 2014 TLVs[®] and BEIs[®], ACGIH, Cincinnati OH, USA, 2014.
- 30) Deutsche Forschungsgemeinschaft. List of MAK and BAT Values 2014, Wiley-VCH, Mannheim, Germany, 2014.

発がん性分類暫定物質 (2015) の提案理由

平成 27 年 5 月 14 日
日本産業衛生学会
許容濃度等に関する委員会

オフセット印刷工程

発がん性分類を削除

オフセット印刷の発がん性分類は 2013 年度総会で第 1 群として提案され、その後、2014 年度総会で検討中とされた。その後の検討により、オフセット印刷工程で発生した胆管がんは、工程で使用された 1,2-ジクロロプロパン（発がん性分類 1）、ジクロロメタン（発がん性分類 2A）による可能性が高いと考えられることから、検討中としていたオフセット印刷工程を発がん分類表から削除する。

ジクロロメタン



[CAS No. 75-09-2]

発がん性分類 第 2 群 A

別名

メチレンクロライド, 塩化メチレン

1. 物理化学的性質, 用途

ジクロロメタンは、常温常圧でエタノール様臭のある無色透明の液体である。分子量 84.94, 融点 -96.8℃, 沸点 39.8℃, 蒸気圧 440 mmHg (25℃), 非引火性であ

る。塗料剥離用溶剤, 脱脂洗剤, フォーム製造発泡剤, フィルム現像溶剤, 香油等の抽出溶剤, エアロゾル成分等に使用される。平成 24 年の製造輸入量は 51,984 トン¹⁾であった。

2. 前回 (1999 年) 発がん性分類提案時の情報

(ア) ヒトへの影響

ヒトの疫学研究、特にコホート研究は、Lanes 等²⁾がセルロースアセテート繊維製造工程で 1954 年から 1977 年までに 3 か月以上働いた 1,271 名を 1986 年まで追跡した研究で、全 122 名の死亡のうち胆道・肝臓がんで 4 名が死亡し、標準化死亡比 (Standardized Mortality Ratio: SMR) は 5.75 (95% 信頼区間 (Confidence Interval: CI) : 1.82-13.78), うち胆道がん死亡者は 3 名で、SMR20 (95%CI: 5.2-56) といずれも有意に高かった。その後追跡期間を 1986 年末から 1990 年 12 月まで延長し、50 名の死亡を追加した結果、胆道・肝臓がん死亡は追加死亡 0 名で、SMR2.98 (95%CI: 0.81-7.63) となり、有意でなくなった³⁾。胆道がん死亡の SMR は論文中で触れられていなかった。一方で、Hearne 等⁴⁾は 1964 年から 1970 年まで 1 年以上セルロースアセテートフィルム製造工程でジクロロメタンに曝露した作業員 1,013 名の作業員の死亡を 1984 年まで追跡した結果、176 名が死亡 (うち 41 名が悪性腫瘍) したが、悪性腫瘍で有意な SMR, Proportional mortality ratio の上昇は見られず、このコホートの追跡期間を 1988 年まで 4 年間延長した⁵⁾が、64 名が加わった 238 名の死亡 (うち 55 名が悪性腫瘍) で、ジクロロメタンによる部位別がん死亡の増加は見られなかった。

Gibbs 等⁶⁾はセルロースアセテート繊維製造工程で 1970 年から 1981 年までに 3 か月以上雇用された 3,211 名 (男性 2,187 名, 女性 1,024 名) を 1989 年 12 月まで追跡、734 名 (男性 602 名, 女性 132 名) が死亡したが、曝露別 (低濃度 50-100 ppm, 高濃度 350-700 ppm), 男女別で、有意な過剰死亡を示す死因は同定されなかった。しかし、20 年以上の曝露群に限ると、高濃度曝露群の前立腺がんで SMR208.4 ($p < 0.05$), 低濃度曝露群の子宮がんで SMR802.2 ($p < 0.01$) を示した。

Tomenson 等⁷⁾は、1946 年から 1988 年にかけてセルロースアセテートフィルムを製造していた工場に働いていた 1,473 名の死亡を 1994 年 12 月まで追跡した結果、ジクロロメタンに関連したがんの SMR の上昇は見られなかった。

(イ) 動物実験

a) 長期発がん実験

NTP⁸⁾は、動物実験で、8~9 週齢の雌・雄性

B6C3F1 マウス, 7~8 週齢の F344/F ラットに, 0, 1,000 (ラットのみ), 2,000, 4,000 ppm のジクロロメタンを 6 時間/日, 5 日間/週, 102 週間, 1 群 50 匹に経気道曝露した結果, 肺胞・気管支の腺腫・がんが, 雄で 2, 10, 28 匹, 雌で 1, 13, 29 匹, 肝細胞腺腫・がんが, 雄で 22, 24, 33 匹, 雌で 3, 16, 40 匹と, 量反的に発症が増えたが, ラットでは同様の腫瘍の発生はみられなかった。

一方, 8~9 週齢の雌性 B6C3F1 マウスの 0, 2,000 ppm, 6 時間/日, 5 日間/週, 104 週間, 1 群 50 匹に経気道曝露した実験⁹⁾で, コントロール群と比して曝露群で肺・肝臓の腺腫・がんの発症率が有意に高かった。

b) 遺伝子障害性

ジクロロメタンの遺伝子障害性は, *in vitro* 試験では, ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験¹⁰⁾, マウス, ハムスターの細胞を用いた染色体異常試験^{11,12)}で, *in vivo* 試験では, マウスで染色体異常試験, 姉妹染色分体交換試験, 小核試験, DNA 損傷試験¹³⁾で, 陽性の所見が得られた。

(ウ) 発がんのメカニズム

動物実験とヒト疫学研究における発がんの根拠の差は, ジクロロメタンの代謝経路として考えられる GST-T1 によるグルタチオン抱合¹⁴⁾と CYP2E1 による酸化¹⁵⁾のうち, 前者が有意である場合に発がんを生じ, マウスは GST-T1 活性が高く, 通常グルタチオン抱合による代謝を経るが, ヒトでは CYP2E1 による酸化が主で, 高濃度にならない限り CYP2E1 は飽和せず, GST-T1 によるグルタチオン抱合が行われないうと説明された。

(エ) 前回の発がん分類の提案理由

日本産業衛生学会¹⁶⁾は, 動物実験から十分な発がんの十分な証拠があると認め, ヒト疫学研究からの証拠はないとする知見から, 発がん性分類 2B を提案した。

3. 前回 (1999 年) 発がん性分類提案以降の情報

(ア) ヒトへの影響

その後 Radican 等¹⁷⁾, Tomenson 等¹⁸⁾の cohort 研究, Miligi 等¹⁹⁾, Wang 等²⁰⁾, Barry 等²¹⁾の症例対照研究, Kumagai 等²²⁾, Kubo 等²³⁾, Yamada 等²⁴⁾による発がん症例の報告が蓄積された。

cohort 研究では, Radican 等¹⁷⁾は, 1952 年から 1956 年の 5 年間のうち 1 年以上働いた, トリクロロエチレンと他の有機溶剤に曝露していた 14,455 名の作業者を, これらの化学物質と発がんとの関連をみる目的で, 1990 年から 2000 年まで追跡した調査で, 男性の非ホジキンリンパ腫および多発性骨髄腫, 女性

の乳がんについて, ジクロロメタンとの関連を調べた結果, それぞれオッズ比が 2.02 (95%CI: 0.76-5.42), 2.58 (95%CI: 0.86-7.72), 2.35 (95%CI: 0.98-5.65) だった。

Tomenson 等¹⁸⁾は, Tomenson 等⁷⁾の対象 cohort, 1946 年から 1988 年にかけてセルロースアセテートフィルムを製造していた工場に働いていた 1,473 名の死亡, の追跡期間を 2006 年 12 月まで延長して追跡したが, ジクロロメタンに関連したがんの SMR の上昇は見られなかった。

Miligi 等¹⁹⁾は, イタリアの 8 地域で, 1991 年から 1993 年に新規に悪性リンパ腫と診断された 20~74 歳の男女 1,732 名 (非ホジキンリンパ腫 1,428 名, ホジキンリンパ腫 304 名)と, 対照群 (1,530 名)を比較し, ジクロロメタンや他の有機溶剤曝露との関連を検討したところ, 非ホジキンリンパ腫ではジクロロメタンのオッズ比は曝露が中・高濃度帯 (13 名)で 1.7 (95%CI: 0.7-4.3) だったが, 小リンパ球性非ホジキンリンパ腫 (6 名発症)ではジクロロメタン曝露のオッズ比は 3.2 (95%CI: 1.0-10.1) と有意に高かった。

Wang 等²⁰⁾は, 1996 年から 2000 年に非ホジキンリンパ腫患者と診断された 601 名と 717 名の対照群による女性のみ, 21~84 歳の参加者による症例対照研究を行い, ジクロロメタンや他の有機溶剤との関連を検討したところ, ジクロロメタン曝露のオッズ比は 1.5 (95%CI: 1.0-2.3) と有意に高かった。

Barry 等²¹⁾は, Wang 等²⁰⁾と同一の対象を用い, 代謝に関連した遺伝子型別にジクロロメタン曝露と非ホジキンリンパ腫との関連を調べた。遺伝子型を調べた非ホジキンリンパ腫患者 518 名, 対照群 597 名を対象とした症例対照研究で, ジクロロメタンのオッズ比は非ホジキンリンパ腫全体では 1.69 (95%CI: 1.06-2.69), びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma: DLBCL) で 2.10 (95%CI: 1.15-3.85), 辺縁帯リンパ腫 (marginal zone lymphoma: MZL) で 5.52 (95%CI: 2.26-13.50) と有意に高かった。CYP2E1 の一塩基多型 (スニップ) rs2070673 の野生型 (TT) ではジクロロメタンのオッズ比は非ホジキンリンパ腫で 4.42 (95%CI: 2.03-9.62), DLBCL で 4.71 (95%CI: 1.85-11.99), MZL で 17.17 (95%CI: 5.10-57.88) と有意に高かった。

一方, 本邦大阪の 1 オフセット印刷会社から発生した肝内・肝外胆管がんの事案では, Kumagai 等²²⁾は報告した 11 例中 10 例でジクロロメタン曝露, 全例で 1,2-ジクロロプロパン曝露があり, SMR は 2,900 (95%CI: 1,100-6,400), ジクロロメタンの曝露濃度は推定で 80-540 ppm と報告している。また, Kubo 等²³⁾は Kumagai 等²²⁾で報告のあった 11 例を含む

17 例の肝内・肝外胆管がんが同じ事業場で発症した、と報告している。全例が 1,2-ジクロロプロパン曝露があるものの、11 例はジクロロメタンに混合曝露していた。

また、Kumagai²⁴⁾ は、本邦で労災申請のあった 2 例の胆管がんを報告しているが、このうち 1 名は 44 歳で胆管がんと診断されたが、ケロセンとジクロロメタン、1,1,1-トリクロロエタンを 50% ずつ配合した溶液をブランケット洗浄に使用し、ジクロロメタンには 240-6,100 ppm 曝露されていると推定した。Kubo 等²⁵⁾ は、新たな 9 例の胆管がんを報告したが、そのうち 2 名 (41 歳, 49 歳) はジクロロメタンと 1,1,1-トリクロロエタンの混合曝露だった。Yamada 等²⁶⁾ が報告した 6 例の胆管がんのうち 4 名がジクロロメタンの推定加重平均曝露濃度が 0-180 ppm に曝露していたが、1,2-ジクロロプロパンやケロセン等との混合曝露だった。また Yamada 等 (in press)²⁷⁾ が報告した 7 例の胆管がん患者の全員が推定加重平均濃度で 15-440 ppm のジクロロメタンに曝露されており、うち 3 名は 1,2-ジクロロプロパンには曝露されていなかった。ただし、それらのものもガソリン、ケロセンあるいは 1,1,1-トリクロロエタンなどへの曝露もあった。

(イ) 動物実験による発がん性に関する情報

日本バイオアッセイ研究センターの研究²⁸⁾ では、6 週齢の雌雄 BDF1 マウス、F344 ラットを 0, 1,000, 2,000, 4,000 ppm, 6 時間/日, 5 日間/週, 104 週間, 1 群 50 匹に経気道曝露した。マウスでは、肝細胞腺腫、肝細胞がんは、雄のコントロール群 (共に 10) と比し、1,000 ppm 群 13, 9, 2,000 ppm 群 14, 14, 4,000 ppm 群 15, 20, 雌のコントロール群 (共に 1) と比し、1,000 ppm 群 7, 1, 2,000 ppm 群 4, 5, 4,000 ppm 群 16, 19 と、曝露濃度が増加すると共に発生が増加した。細気管支-肺胞上皮種、細気管支-肺胞上皮がんは、雄のコントロール群 (7, 1) と比し、1,000 ppm 群 3, 14, 2,000 ppm 群 4, 22, 4,000 ppm 群 14, 39, 雌のコントロール群 (2, 3) と比し、1,000 ppm 群 4, 1, 2,000 ppm 群 5, 8, 4,000 ppm 群 12, 20 と、曝露濃度が増加すると共に発生が増加した。ラットでは、雄では、皮下組織線維腫、乳腺線維腺腫、腹膜中皮腫は、コントロール群 (1, 1, 3) と比し、1,000 ppm 群 4, 2, 1, 2,000 ppm 群 7, 3, 0, 4,000 ppm 群 12, 8, 7, 雌では、乳腺線維腺腫は、コントロール群 (7) と比し、1,000 ppm 群 7, 2,000 ppm 群 9, 4,000 ppm 群 14 と、曝露濃度が増加すると共に発生が増加した。

(ウ) 発がんのメカニズム

ヒト、動物におけるジクロロメタンの代謝は、CYP, GST の両経路があり、それぞれ CYP2E1,

GST-T1 が関与するが、ジクロロメタンの発がん性は、GST による代謝で生じる中間代謝産物 S-(クロロメチル) グルタチオン、ホルムアルデヒドが関係していると考えられている^{10,29)}。一方、正常なヒトの胆管の核内、細胞質内において GST-T1 の発現が認められ³⁰⁻³²⁾、更に胆管がん以外 (胆嚢結石) のヒトの肝内・肝外胆管の胆管上皮細胞で GST-T1 の発現が確認された³³⁾。このことから、本邦でジクロロメタンを含む有機溶剤に曝露した作業者が発症した胆管がんの発症に、ジクロロメタンが寄与している可能性が示唆される。

4. 発がん性分類の提案

本学会で過去に発がん性分類第 2 群 B が提案された後の疫学研究、動物実験による知見では、疫学研究のコホート研究で発がんの部位、得られた結果の有意性に一貫性は見られなかった。しかし、2 つの対象から解析された 3 つの症例対照研究では、対象者はジクロロメタン単体の曝露でなく、混合曝露の可能性はあるものの、一致して非ホジキンリンパ腫とジクロロメタンとの関連を示唆している。また、本邦の 1 事業場で報告された 17 例は、25 歳から 45 歳と若年であり、1,2-ジクロロプロパン、ジクロロメタンの曝露による発症を強く疑われる。また、ジクロロメタン単体の曝露でないものの他の発がんの可能性の低い物質との混合曝露により発症した胆管がんの症例報告もある。また、ジクロロメタン代謝により、胆管にも発現が確認された GST-T1 による発がんの可能性も示唆される。以上のことから疫学研究からの証拠は十分とは言えないものの限定的であり、更に前回提案時及びその後の動物実験から動物での発がんの証拠は十分であると判断されることから、発がん性分類第 2 群 A を提案する。

5. 他機関における情報

国際がん研究期間 (International Agency for Research on Cancer: IARC)³⁴⁾ の発がん分類では、最近の症例対照研究で一致して非ホジキンリンパ腫とジクロロメタン曝露との関連が認められ、更に本邦から報告のあった胆管がん発症にジクロロメタンとの関連が示唆されることから、過去に十分でない³⁴⁾、とした疫学研究による証拠を限定的とし、動物実験による過去の十分とした評価をそのままとして、グループ 2A (ヒトに対して多分発がん性がある物質) に分類している³⁵⁾。

ACGIH (American Conference on Governmental Industrial Hygienists)³⁶⁾ は発がん性分類を A3 (動物に対して発がん性のあることは確認されているが、人体に対する影響は不明) としているが、2001 年以降のデータに基づく発がん性分類の修正は行っていない。DFG

(2014)³⁷⁾ は, 2013 年に 3A (人体に対する発がん性のおそれがある) としていた発がん性分類を, 2014 年に 5 (発がん性があり, 遺伝子障害性があるが, MAK 値は設定できる) に変更した。

6. 報告の履歴

2015 年度 (改定案) 発がん性分類 第 2 群 A

1999 年度 (新規提案) 発がん性分類 第 2 群 B

文 献

- 1) 経済産業省. 優先評価化学物質の製造・輸入数量 (平成 24 年度実績). 2013.
- 2) Lanes SF, Cohen A, Rothman KJ, Dreyer NA, Soden KJ. Mortality of cellulose fiber production workers. *Scand J Work Environ Health* 1990; 16: 247-51.
- 3) Lanes SF, Rothman KJ, Dreyer NA, Soden KJ. Mortality update of cellulose fiber production workers. *Scand J Work Environ Health* 1993; 19: 426-8.
- 4) Hearne FT, Grose F, Pifer JW, Friendlander BR, Raleigh RL. Methylene chloride mortality study: Dose-response characterization and animal model comparison. *J Occup Med* 1987; 29: 217-28.
- 5) Hearne FT, Pifer JW, Grose F. Absence of adverse mortality effects in workers exposed to methylene chloride. *J Occup Med* 1990; 32: 234-40.
- 6) Gibbs GW, Amsel J, Soden K. A cohort mortality study of cellulose triacetate fiber workers exposed to methylene chloride. *J Occup Environ Med* 1996; 38: 693-7.
- 7) Tomenson JA, Bonner SM, Heijne CG, Farrar DG, Cummings TF. Mortality of workers exposed to methylene chloride employed at a plant producing cellulose triacetate film base. *Occup Environ Med* 1997; 54: 470-6.
- 8) National Toxicology Program (NTP). Toxicology and carcinogenesis studies of dichloromethane (Methylene Chloride) (CAS No. 75-09-2) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). Technical Report Series no. 306. Research Triangle Park, NC: National Toxicology Program. 1986: 208 pp.
- 9) Kari FW, Foley JF, Seilkop SK, Maronpot RR, Anderson MW. Effect of varying exposure regimens on methylene chloride-induced lung and liver tumors in female B6C3F1 mice. *Carcinogenesis* 1993; 14: 819-26.
- 10) Graves RJ, Callander RD, Green T. The role of formaldehyde and S-chloromethylglutathione in the bacterial mutagenicity of methylene chloride. *Mutat Res* 1994; 320: 235-43.
- 11) Graves RJ, Coutts C, Eyton-Jones H, Green T. Relationship between hepatic DNA damage and methylene chloride-induced hepatocarcinogenicity in B6C3F1 mice. *Carcinogenesis* 1994; 15: 991-6.
- 12) Graves RJ, Green T. Mouse liver glutathione S-transferase mediated metabolism of methylene chloride to a mutagen in the CHO/HPRT assay. *Mutat Res*. 1996; 367: 143-50.
- 13) Casanova M, Conolly RB, Heck HA. DNA-protein cross-links (DPX) and cell proliferation in B6C3F1 mice but not Syrian golden hamsters exposed to dichloromethane: pharmacokinetics and risk assessment with DPX as dosimeter. *Fund Appl Toxicol* 1996; 31: 103-16.
- 14) Meyer DJ, Coles B, Pemble SE, Gilmore KS, Fraser GM, Ketterer B. Theta, a new class of glutathione transferases purified from rat and man. *Biochem J* 1991; 274: 409-14.
- 15) Guengerich FP, Shimada T, Raney KD, Yun CH, Meyer DJ, Ketterer B, Harris TM, Groopman JD, Kadlubar FF. Elucidation of catalytic specificities of human cytochrome P450 and glutathione s-transferase enzymes and relevance to molecular epidemiology. *Environ Health Perspect* 1992; 98: 75-80.
- 16) 許容濃度の勧告 (1999). 日本産業衛生学会 産業医学 1999; 41: 124-9.
- 17) Radican L, Blair A, Stewart P, Wartenberg D. Mortality of aircraft maintenance workers exposed to trichloroethylene and other hydrocarbons and chemicals: extended follow up. *J Occup Environ Med* 2008; 50: 1306-19.
- 18) Tomenson JA. Update of a cohort mortality study of workers exposed to methylene chloride employed at a plant producing cellulose triacetate film base. *Int Arch Occup Environ Health* 2011; 84: 889-97.
- 19) Miligi L, Costantini AS, Benvenuti A, et al. Occupational exposure to solvents and the risk of lymphomas. *Epidemiology* 2006; 17: 552-61.
- 20) Wang R, Zhang Y, Lan Q, et al. Occupational exposure to solvents and risk of non-Hodgkin lymphoma in Connecticut women. *Am J Epidemiol* 2008; 169: 176-85.
- 21) Barry KH, Zhang Y, Lan Q, et al. Genetic variation in metabolic genes, occupational solvent exposure, and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Am J Epidemiol* 2011; 173: 404-13.
- 22) 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.
- 23) 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* 2014a; 21: 479-88.
- 24) Kumagai S. Two offset printing workers with cholangiocarcinoma. *J Occup Health* 2014; 56: 164-8.
- 25) Kubo S, Kinoshita M, Takemura S et al. Characteristics of printing company workers newly diagnosed with occupational cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014b; 21: 809-17.
- 26) Yamada K, Kumagai S, Nagoya T, Endo G. Chemical exposure levels in printing workers with

- cholangiocarcinoma. *J Occup Health* 2014; 56: 332-8.
- 27) Yamada K, Kumagai S, Endo G. Chemical exposure levels in printing workers with cholangiocarcinoma (second report). *J Occup Health* (in press).
- 28) 中央労働災害防止協会日本バイオアッセイ研究センター. ジクロロメタンのがん原性試験報告書. 2000.
- 29) Graves RJ, Green T. Mouse liver glutathione S-transferase mediated metabolism of methylene chloride to a mutagen in the CHO/HPRT assay. *Mutat Res* 1996; 367: 143-50.
- 30) Mainwaring GW, Williams SM, Foster JR, Tugwood J, Green T. The distribution of theta-class glutathione S-transferases in the liver and lung of mouse, rat and human. *Biochem J* 1996; 318: 297-303.
- 31) Quondamatteo F, Schulz TG, Bunzel N, Hallier E, Herken R. Immunohistochemical localization of glutathione S-transferase-T1 in murine kidney, liver, and lung. *Histochem Cell Biol* 1998; 110: 417-23.
- 32) Sherratt PJ, Williams S, Foster J, Kernohan N, Green T, Hayes JD. Direct comparison of the nature of mouse and human GST T1-1 and the implications on dichloromethane carcinogenicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002; 179: 89-97.
- 33) Sato Y, Kubo S, Takemura S, et al. Different carcinogenic process in cholangiocarcinoma cases epidemically developing among workers of a printing company in Japan. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 4745-54.
- 34) International Agency for Research on Cancer (IARC). Dichloromethane. IARC monograph on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Volume 71, 1999.
- 35) Benbrahim-Tallaa L, Lauby-Secretan B, Loomis D et al. Carcinogenicity of perfluorooctanoic acid, tetrafluoroethylene, dichloromethane, 1,2-dichloropropane, and 1,3-propane sultone. *Lancet Oncol* 2014; 15: 924-5.
- 36) American Conference of Industrial Hygienists (ACGIH). TLVs and BELs with 7th Edition Documentation CD-ROM 2013.
- 37) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG). List of MAK and BAT Values 2014 Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Report No. 50 Wiley-VCH 2014.

トリクロロエチレン
 $\text{Cl}_2\text{C}=\text{CHCl}$
 [CAS No. 79-01-6]
 発がん性分類 第1群

日本産業衛生学会では、1997年にトリクロロエチレンの許容濃度を改定³⁾し、発がん性分類については第2群Bとしてきたが、その後の研究により、コホート研究およびケースコントロール研究による発がん性に関する報告が増え、国際がん研究機関 (IARC) においても2014年発行のモノグラム Vol.106において発がん性について十分な証拠があるとして Group 1 に変更²⁾していることから、発がん性分類について検討した。

1. IARC の発がん分類変更理由

IARC monograph²⁾では、Vol.63以降、コホート研究およびケースコントロール研究が増えて、ヒトにおける知見として、腎がんについては発がん性を示す十分な根拠があると判断し、また、非ホジキンリンパ腫と肝がんについても、正の相関が認められると判断した。また、動物実験においても発がん性を示す十分な根拠があると判断された。これにより、発がん性分類を Group 1 に変更している。

2. ヒト発がんに関する知見

前回 (1997年) の提案理由書³⁾にて参照された11編の研究論文に加えて、コホート研究については、ヨーロッパにおける金属加工業・脱脂処理作業員コホートが2編^{4,5)}、アメリカにおける電気・航空機産業での脱脂処理作業員コホートが8編⁶⁻¹³⁾、その後報告された。さらに、ケースコントロール研究が17編 (腎がん8編¹⁴⁻²¹⁾、非ホジキンリンパ腫9編²¹⁻²⁹⁾ (1編は腎がんを含む)、メタ解析研究5編³⁰⁻³⁴⁾が報告された。作業環境中のトリクロロエチレン平均濃度は、1947年から1989年にかけて、10年ごとに、329, 260, 53, 23 mg/m³ (それぞれ60.2, 47.9, 9.7, 4.2 ppm) と推移したと報告されている³⁵⁾。

腎がんについて、統計学的に有意なリスク増加を示した研究は、コホート研究10編中0編、ケースコントロール研究8編中6編^{14,15,17-20)}であり、ケースコントロールの結果を中心に関連を示す研究が多く報告されているが、コホート研究については対象者数の不足が指摘されている。US-EPAが行ったメタ解析³⁰⁾では、15のコホート研究とケースコントロール研究に基づく総相対リスクは1.27 (95%信頼区間1.13-1.43) と有意なリスク増加が示されたが、不均一性や出版バイアスは明らかではなかった。また、他のメタ解析³¹⁾では、トリクロロエチレン曝露の把握に特化した研究9編に限った相対リスク