

平成 28 年 6 月 20 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(B) (海外学術調査)

研究期間：2012～2015

課題番号：24406019

研究課題名(和文)トリクロロエチレンによる重症薬疹様皮膚・肝障害の発症リスク評価バッテリーの開発

研究課題名(英文) A study for developing a risk assessment battery for occupational trichloroethylene hypersensitivity syndrome

研究代表者

上島 通浩 (Kamijima, Michihiro)

名古屋市立大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：80281070

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：トリクロロエチレンは、金属部品やプリント基板その他工業製品の脱脂洗浄剤等として、世界的に大量に使用されている有機溶剤である。これを原因物質とする重症薬疹に酷似する全身性皮膚・肝障害が、中国で1990年代末以降多発している。本研究は、この疾患の発症・重症化リスクを明らかにする目的で実施した。曝露量、個人の感受性要因に加え、潜伏感染しているヒトヘルペスウイルス6型の再活性化のバイオマーカーを検討した。従来職場衛生基準では発症の完全予防は困難であり、新たな基準を提言した。

研究成果の概要(英文)：Trichloroethylene is a solvent used worldwide to degrease industrial products such as metal parts and circuit boards. Generalized hypersensitivity dermatitis accompanying hepatitis, which is internationally called as occupational trichloroethylene hypersensitivity syndrome, has occurred in China since late 1990's. This project aimed at clarifying risk factors for occurring and developing this disease. Exposure dose, individual susceptible factors, and biomarkers for reactivation of latent human herpesvirus 6 were investigated. Finally, an occupational exposure standard to prevent this disease was proposed.

研究分野：産業保健

キーワード：トリクロロエチレン 重症薬疹 過敏性症候群 ヒトヘルペスウイルス6型 有機溶剤

1. 研究開始当初の背景

トリクロロエチレン(TRI)は、金属部品やプリント基板その他工業製品の脱脂洗浄剤等として、世界的に大量に使用されている有機溶剤である。わが国では化学物質排出把握管理促進法に基づく排出移動届出量が年間約7千トンに達する。このTRI曝露を原因とする、重症薬疹に酷似し生命に危険が及ぶ全身性皮膚・肝障害が、中国で1990年代末以降多発している。

この問題はわが国でも今世紀に入って認識されるようになり、我々は病態や職場での曝露実態についての研究を重ねてきた。その結果、患者では重症薬疹において予後を左右するとされるヒトヘルペスウイルス6型(HHV6)が再活性化し(Huang et al. 2006)、本疾患の病態は重症薬疹の一種である過敏症候群(HS)そのものであること、また、患者ではHHV6が再活性化するとともに血中で炎症性サイトカイン濃度が上昇する(伊藤ら2008)ことが明らかになった。また、別の研究チームからは、ハンセン病やマラリア等の治療薬として用いられたダブソンによるHSのリスク遺伝子であるHLA-B*13:01が、TRIによるHSにおいてもリスク遺伝子であることが報告された(Li et al. 2007)。一方、患者および非発症曝露作業者の初期の調査からは、尿中のTRI代謝物であるトリクロロ酢酸(TCA)が蓄積し、曝露量が相当に多いことが示されていたが(Kamijima et al. 2008)。その後、TCA量が日本産業衛生学会の気中許容濃度25 ppmに相当する生物学的許容値50 mg/L以下の患者が発見されるようになった(上島ら, 2011)。すなわち、従来の労働衛生対策では発症の完全予防は困難で、個人の発症・重症化リスクをより正確に評価することが求められていた。

2. 研究の目的

したがって、本研究では、TRIによるHS患者(TRI-HS患者)におけるTRI曝露量、感受性遺伝子多型の有無、予後を左右するHHV6再活性化の有無とサイトカインとの関係、TRI感作の有無、予防対策の根拠となる職場許容基準設定のための基礎データの提供を目指した。

3. 研究の方法

(1)対象

本研究の対象者は以下のとおりである。A. 海外共同研究者が所属する中国広東省の病院に入院した職業性TRI-HS患者。B. 患者発生地域の工場で働き、TRIに概ね3か月以上曝露しても発症しない曝露対照者。C. 患者発生地域の火力発電所で働く非曝露対照者。これらを対象に、血液、尿を採取した。

(2)曝露評価法

曝露対照者については、活性炭を用いた拡散型サンプラーにより、気中濃度の測定とと

もに、尿中のトリクロロ酢酸(TCA)濃度の測定を行った。非曝露対照者については、尿中TCAの測定を行った。患者からの採尿は入院後になるため、曝露作業終了時の尿は得られない。したがって、最終曝露後採尿時までの経過時間から生物学的半減期57.6時間(Ikeda and Imamura 1973)を用いて推定した。

(3)血中サイトカインの測定

患者および対照者の血中でサイトカインを測定した。

(4)ヒト白血球抗原(HLA)遺伝子多型の解析

感受性遺伝子多型とされるHLA-B*13:01の有無を、全身性皮膚・肝障害患者と曝露対照者について分析した。

なお、本研究は名古屋市立大学大学院医学研究科および共同研究機関の倫理審査委員会の承認を得て実施した。

4. 研究成果

患者群、対照群ともに多型の有無別の代謝物トリクロロ酢酸の濃度の有意差はみとめられなかった。一方、非曝露対照者全員で尿中のTCA、トリクロロエタノール濃度は検出下限値以下であった。なお、ガスクロマトグラフ質量分析計による代謝物分析法を確立して、従来法であるヘッドスペースガスクロマトグラフ法と比較した結果、検量線の直線性の得られる濃度範囲が、従来法に比べて広いことが明らかになった。また、患者の皮疹分類について、わが国の重症薬疹専門家による再評価を行い、TRI-HS患者の皮疹と重症薬疹である薬剤性過敏症候群との比較可能性が担保された。

患者と性、年齢をマッチングした曝露作業者を1:3の比で割り付け、曝露と疾患との関連を検討した。TRI-HS患者でHLA-B*13:01多型保持者は65%、曝露対照者では22%で、オッズ比は5.7(95%信頼区間2.6-12.4)であった。発症者の曝露量との関連については、HLA-B*13:01多型非保持者で作業終了時の尿中トリクロロ酢酸(TCA)濃度が50mg/L未満を参照カテゴリーとした場合のオッズ比(OR)は、「多型あり」かつ「TCA50mg/L未満」、「多型なし」かつ「TCA50mg/L以上」、「多型あり」かつ「TCA50mg/L以上」の順に上昇した。

HHV6再活性化の有無と血中サイトカイン濃度との関係に関して、入院時にTNF- α が上昇しているとその後の臨床経過の中でHHV6が再活性化する予測因子である(オッズ比22.4 95%CI 2.2-227.1)ことが明らかになった(次頁表)。また、TRIに3か月以上曝露してもTRI-HSを発症しない作業者と、職場でTRIを使用しない非曝露作業

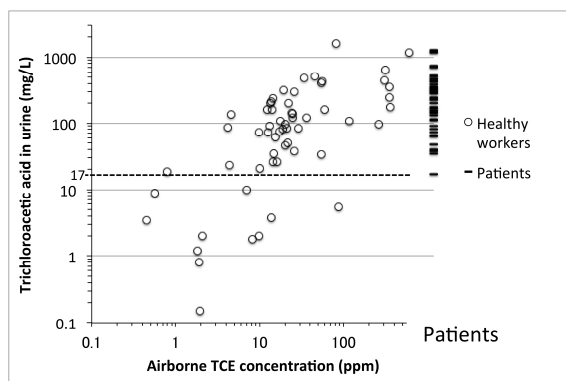
者でTNF- α およびIL-10を測定した。TNF- α については、曝露作業員で定量下限値を超える者はみられなかったが、非曝露作業員では10%が定量下限値を超え、定量下限値を超えた者が有意に多い結果であった。この理由は不明である。一方、IL-10濃度は曝露作業員2%で定量下限値を超え、非曝露作業員で定量下限値以上の者はみられなかった。群間で有意差はみとめられなかった。対照者では、ALTおよびAST値が100U/Lを超える者は見られなかった。

表・入院時の血中サイトカイン濃度上昇とその後のHHV6再活性化との関係

Cytokines (3 SDs above healthy workers' mean)	HHV6 DNA increase during hospitalization		Odds ratio (95% CI)
	Yes (n = 15) [GM, GSD]	No (n = 13) [GM, GSD]	
IL-5 (22.4 pg/mL)	27% (4) [9.1, 3.7]	23% (3) [7.4, 2.8]	1.2 (0.2-6.8)
IL-6 (9.4 pg/mL)	47% (7) [8.0, 5.1]	23% (3) [3.6, 3.8]	2.9 (0.6-15.1)
IL-10 (30.5 pg/mL)	73% (11) [90.3, 2.8]	62% (8) [31.3, 3.4]	1.7 (0.3-8.5)
TNF- α (15.6 pg/mL)	93% (14) [40.6, 2.2]	38% (5) [15.0, 2.5]	22.4 (2.2-227.1)
IFN- γ (15.6 pg/mL)	33% (5) [16.0, 3.2]	31% (4) [13.7, 2.9]	1.1 (0.2-5.5)

自己抗体の免疫沈降法による検出の検討を行った結果、患者血清中でチトクロムP450E1への抗体が検出された。

職場許容基準設定のための基礎データのひとつとして、尿中TCA濃度と気中TRI濃度について、患者と曝露対照者を対比させた(図)。作業終了時のTCA濃度として、患者の最低推定濃度は日本産業衛生学会の生物学的許容値50 mg/Lを下回っていることが示唆された。



本研究課題による成果の社会への還元として、日本産業衛生学会許容濃度委員会に対し、これまでの研究結果に基づきトリクロロエチレンが皮膚感作性物質としてリストされるよう提案を行った。その結果、平成27年に皮膚感作性第2群物質(暫定)に、また、平成28年には第1群物質(暫定)として分類された。また、現行の許容濃度25 ppmおよびこれに相当する作業終了時の尿中TCA濃度の生物学的許容値50 mg/Lでは、本疾患の発症を十分予防でき

ないと考えられたため、両者について引き下げの提案を行った(継続審議中)。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

(雑誌論文)(計3件)

1. Hibino Y, Wang H, Naito H, Zhao N, Wang D, Jia X, Li H, Song X, Liu L, Huang Y, Ito Y, Huang H, Kamijima M, Nakajima T. Sex differences in metabolism of trichloroethylene and trichloroethanol in guinea pigs. J Occup Health. 査読有. 55 (2013). 443-449.
DOI 10.1539/joh.13-0091-OA

2. Kamijima M, Wang H, Yamanoshita O, Ito Y, Xia L, Yanagiba Y, Chen C, Okamura A, Huang Z, Qiu X, Song X, Cai T, Liu L, Ge Y, Deng Y, Naito H, Yoshikawa T, Tohyama M, Li L, Huang H, Nakajima T. Occupational trichloroethylene hypersensitivity syndrome: human herpesvirus 6 reactivation and rash phenotypes. J Dermatol Sci. 査読有. 72. (2013). 218-224.
DOI 10.1016/j.jdermsci.2013.07.003.

3. 上島通浩, 王海蘭, 那須民江. 有機溶剤トリクロロエチレンによる職業性過敏症症候群. アレルギー・免疫. 査読無 19. (2012). 1254-1260.

(学会発表)(計6件)

1. 那須民江, 王棟, 王海蘭, 山ノ下理, 伊藤由起, 内藤久雄, 上島通浩. トリクロロエチレンによるHypersensitivity-患者の曝露濃度から許容濃度再考の必要性を考察する-第89回日本産業衛生学会. 2016/5/24-5/27 福島県文化センター(福島県・福島市)

2. 山ノ下理, 上島通浩, 王海蘭, 伊藤由起, 内藤久雄, 那須民江. トリクロロエチレン曝露量とHLA遺伝型に対する皮膚過敏症への影響. 平成27年度日本産業衛生学会東海地方会学会. 2015/11/14 名古屋大学(愛知県・名古屋市)

3. 那須民江, 王棟, 王海蘭, 山ノ下理, 伊藤由起, 内藤久雄, 上島通浩. トリクロロエチレンによるHypersensitivity-15年間の日中共同研究による患者の曝露濃度推移の考察. -平成27年度日本産業衛生学会東海地方会学会. 2015/11/14 名古屋大学(愛知県・名古屋市)

4. 山ノ下理, 王海蘭, 内藤久雄, 伊藤由起,

王棟、上島通浩、黄漢林、那須民江。トリクロロエチレンによる重症皮膚肝障害の個体感受性マーカーと尿中代謝物との関連性の解析。第 87 回日本産業衛生学会 2014/5/21-24 岡山コンベンションセンター（岡山県・岡山市）

5 . Naito H, Hibino Y, Zhao N, Li H, Song X, Liu L, Huang Y, Wang H, Ito Y, Kamijima M, Nakajima T. Not only trichloroethylene but also trichloroethanol may have sensitizing potential in Guinea Pig. XIII International Congress of Toxicology. 2013/6/30-7/4 COEX convention center, Seoul (Korea)

6 . Kamijima M, Yamanoshita O, Ito Y, Nakajima T et al. Human herpesvirus 6 reactivation in trichloroethylene-induced hypersensitivity dermatitis. 8th International Conference on HHV-6&7 2013/4/8-4/10 Paris (France)

〔図書〕(計 1 件)

1 . Kamijima M, Wang H, Yamanoshita O, Ito Y, Nakajima T. Chapter 3 Hypersensitivity Dermatitis and Hepatitis. In: Trichloroethylene : Toxicity and Health Risks. 2014. 37-52
ISBN:978-1-4471-6310-7

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

Japan Society for Occupational Health. Recommendation of Occupational Exposure Limits (2015-2016). J Occup Health. 査読無. 57.2015.406.
DOI 10.1539/joh.ROEL2015.

ホームページ等

名古屋市立大学大学院医学研究科環境労働衛生学分野ホームページ「研究内容」
<http://www.med.nagoya-cu.ac.jp/hygiene.dir/study.html>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

上島 通浩 (KAMIJIMA Michihiro)

名古屋市立大学 大学院医学研究科 教授
研究者番号 : 8 0 2 8 1 0 7 0

(2)研究分担者

那須 民江 (NASU Tamie)

中部大学・生命健康科学部・教授
研究者番号 : 1 0 0 2 0 7 9 4

内藤 久雄 (NAITO Hisao)

藤田保健衛生大学・医学部・講師

研究者番号 : 9 0 5 4 7 5 5 6

山ノ下 理 (YAMANOSHITA Osamu)

中部大学・生命健康科学部・講師

研究者番号 : 5 0 4 2 4 9 2 4

(3)連携研究者

伊藤 由起 (ITO Yuki)

名古屋市立大学 大学院医学研究科 講師

研究者番号 : 8 0 4 5 2 1 9 2

(4)海外共同研究者

王 海蘭 (Wang Hailan)

中国広東省職業病防治院 主任医師

黄 漢林 (Huang Hanlin)

中国広東省職業病防治院 院長 (当時)