感作性物質暫定物質（2016）の提案理由

平成 28 年 5 月 24 日
日本産業衛生学会
許容濃度等に関する委員会

トリクロロエチレン
$CHCl{=}CCl_2$
［CAS No. 79-01-6］
感作性分類　皮膚第 1 群

1．感作性分類の変更理由

近年，トリクロロエチレン（TCE）の非特異的な神経系への影響以外に，Stevens-Johnson 症候群を含む感作性皮膚障害がアジア諸国で多発し，全身性皮膚・肝障害（generalized dermatitis complicated with hepatitis）または TCE 過敏症症候群（hypersensitivity dermatitis あるいは hypersensitivity syndrome，HS）として知られている．この疾病は，抗生物質，カルバマゼピンやフェノバルビタール等の抗けいれん薬，アセチルサリチル酸やパラセタモール等の解熱鎮痛薬，アルベンダゾールやチニダゾール等の包虫駆除薬等の薬物やウイルス，マイコプラズマ，細菌感染によって引き起こされる．これらの医薬品以外の原因化学物質としては，TCE のみならず殺虫剤スプレー，9-ブロモフルオレン，ホルムアルデヒドなどが知られている[1)2)]．

国別発症を見ると，日本からの報告は多くないが，1960 年から 1980 年代にかけて，5 名の患者が発生した[2)]．加えて，2009 年に池岡ら[3)]により，2010 年には Watanabe ら[4)5)]により合計 2 名の症例が報告された．韓国では 1990 年代から 2000 年代にかけて 2 名報告され，さらに，2012 年に Jung ら[6)]により 1 例が報告されている．その他，フィリピンで 7 名，シンガポールで 8 名，タイで 3 名，アジア以外では，スペインで 1 名，米国で 5 名報告されている．報告数が圧倒的に多いのが中国であり，1990 年代から 2000 年代にかけて 200 名以上の患者が発生し，Huang et al[7)]の 30 症例等を合わせると，これまでに 300 名を超える症例が把握されている．治癒後職場に戻り TCE に再曝露して死亡した例もある[6)]．

HS 患者の皮膚病型は剥脱性皮膚炎が最も多く，全体の 50～70％である[7)]．次いで多形紅斑が 20～30％である．Stevens-Johnson 症候群と中毒性表皮壊死融解症は少なく，10％以下である．仕事の内容は，脱脂洗浄，成型，包装，研磨，製品検査，溶接等であった．脱脂洗浄作業に従事していた者が圧倒的に多く，この作業が HS に対するリスクが高いと解される．

HS は TCE 使用開始から平均約 1 ヶ月後に発症している．性差はなく，比較的若い年齢層に発生している．肝障害は全員に観察され，38℃以上の熱発，白血球，特に好酸球の増多，表在リンパ節の腫脹を伴うことが多い．7 割の患者で皮疹発症直前の薬物の使用は認められず，マイコプラズマ，単純ヘルペスウイルス，サイトメガロウイルス，風疹，肝炎ウイルスの急性感染は認めていない．患者 30 名中 2 名で麻疹の，また 28 名中 1 名で EB ウイルスの IgM 抗体が陽性であるが，対照群との有意差は認められない．一方，57 名中 14 名（25％）でヒトヘルペスウイルス 6 型（HHV6）の抗体価上昇を認め，乳児期の初感染後潜伏感染している同ウイルスの再活性化を認めた．HHV6 の再活性化は日本国内で発見された症例でも証明され，Watanabe ら[4)]が報告した症例では，HHV6 の再活性化に続き，サイトメガロウイルスの再活性化も見いだされている．これらの病態は，抗痙攣薬カルバマゼピン等により 5000 人に 1 人の頻度で発生する遅延型重症薬疹のサブタイプの 1 つ（drug-induced hypersensitivity syndrome（DIHS）または drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms（DRESS））と同一であり，DIHS/DRESS の中心的な特徴である HHV6 の再活性化は，この疾病の臨床経過に関係していると考えられている[5)8)]．

Phoon ら[9)]は 5% の TCE をオリーブ油に溶かして 1 名の患者にパッチテストを行ったが，結果は陰性であった．しかし，Nakayama ら[10)]は TCE，トリクロロエタノール（TCOH），トリクロロ酢酸（TCA）によるパッチテストを行った．10%，25% の TCE で弱陽性であったが，5% では陰性であった．0.005%-5% の TCOH では中程度の陽性であったが，5% の TCA は陰性であった．また，Watanabe ら[4)]は TCE とその代謝物（抱水クロラール（CH），TCOH，TCA）のパッチテストを行ったところ，全化学物質が陽性を示した．

Huang らは TCE による HS 患者 19 名，12 週間以上 TCE に曝露されたが過敏症症候群を発症していない健康労働者 22 名，曝露期間が 12 週未満の健康労働者 20 名を対象として，TCE，代謝物の CH，TCOH および TCA のパッチテストを行った[11)]．患者において CH（5，10，15％）の陽性率は 100％であった．TCOH（0.05，0.5，5％）の陽性率は 52.6％から 89.5％で，用量依存的であった．TCE（5，10，25，50％）と TCA（0.5，5％）の陽性率は最高用量でそれぞれ 10.5％と 47.4％であった．22 名の健康労働者の陽性者は観察されず，20 名のトリクロロエチレン曝露 12 週間未満の労働者の CH の陽性率は 15％であった．

Tang ら[12)]は対照群 10 匹，TCE 群 50 匹の雌モルモット（FMMU 系）を用いて，Guinea Pig Maximization Test（GPMT）を行った．皮膚感作性が認められたのは 50 匹中 33 匹（66％）であった．感作した動物の肝/体重比は増大し，血清 AST と ALT の上昇が認められた．感

作した動物の皮膚の病理を観察したところ，皮下に炎症細胞の浸潤が認められた．肝臓にはHE染色により，肝細胞のバルーニングが観察された．Hibinoらは10匹の雌雄のモルモットを用いてTCE，TCAおよびTCOHのGPMTを行った[13]．TCEの場合雌の9匹，雄の7匹に，TCOHの場合，雌の5匹に感作性が観察された．TCAには雌雄のモルモットに感作性は観察されなかった．

以上の結果より，TCEの感作性は疫学的にも動物実験でも明らかであり，感作性分類を現行の皮膚第2群から皮膚第1群として提案する．

2. 許容濃度等

日本産業衛生学会：25 ppm[14]（1997年）
ACGIH：10 ppm[15]（2007年）

3. 勧告の履歴

2016年度（改定案）　皮膚第1群
2015年度（新設）　皮膚第2群

文　献

1）Nakajima T, Yamanoshita O, Kamijima M, Kishi R, Ichihara G. J Occup Health 2003; 45: 8-14.
2）Kamijima M, Hisanaga N, Wang H, Nakajima T. Occupational trichloroethylene exposure as a cause of idiosyncratic generalized skin disorders and accompanying hepatitis similar to drug hypersensitivities. Int Arch Occup Environ Health 2007; 80: 357-370.
3）池岡俊幸，斉藤雄之，保阪由美子，ほか．トリクロロエチレン暴露後に発症したDrug-induced hypersensitivity syndrome（DIHS）の1例．日本内科学会雑誌　2009; 98: 140-143.
4）Watanabe H, Tohyama M, Kamijima M, et al. Occupational trichloroethylene hypersensitivity syndrome with human herpesvirus-6 and cytomegalovirus reactivation. Dermatology 2010; 221: 17-22.
5）Watanabe H. Hypersensitivity syndrome due to trichloroethylene exposure: A severe generalized skin reaction resembling drug-induced hypersensitivity syndrome. J Dermatol 2011; 38: 229-235.
6）Jung HG, Kim HH, Song BG, Kim EJ. Trichloroethylene hypersensitivity syndrome: a case of fatal outcome. Yonsei Med J 2012; 53: 231-235.
7）Huang H, Kamijima M, Wang H, et al. Human herpervirus 6 reactivation in trichloroethylene-exposed workers suffering from generalized skin disorders accompanied by hepatic dysfunction. J Occup Health 2006; 48: 417-423.
8）Kamijma M, Wang H, Yamanoshita O, et al. Occupational trichloroethylene hypersensitivity syndrome: human herpesvirus 6 reactivation and rash phenotypes. J Dermatol Sci 2013; 72: 218-224.
9）Phoon WH, Chan MOY, Rayan VS, Tan KJ, Thirumoorthy T, Goh GL. Stevens-Johnson syndrome associated with occupational exposure to trichloroethylene. Contact Dermatitis 3981; 10: 270-276.
10）Nakayama H, Kobayashi M, Takahashi M, Ageishi Y, Takano T. Generalized eruption with severe liver dysfunction associated with occupational exposure to trichloroethylene. Contact Dermatitis 1988; 19: 45-51.
11）Huang Y, Xia L, Wu Q, et al. Trichloroethylene Hypersensitivity Syndrome Is Potentially Mediated through Its Metabolite Chloral Hydrate. PLoS One 2015; 28; 10: e0127101.
12）Tang X, Que B, Song X, et al. J Occup Health 2008; 50: 114-121.
13）Hibino Y, Wang H, Naito H, et al. Sex differences in metabolism of trichloroethylene and trichloroethanol in guinea pigs. J Occup Health 2013; 55: 443-449.
14）Japan Society for Occupational Health. Provisional recommendation of occupational exoposure limit for chemical substance (1997): Trichloroethylene. Sangyo Eiseigaku Zasshi 1997; 39: 150-154 (in Japanese).
15）American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). 2007 TLVs and BEIs. Cincinnati (OH): ACGIH, 2007.