

日本报告 1, 2-二氯丙烷引起接触工人的胆管癌

吴雯婷, 周志俊

关键词: 1, 2-二氯丙烷; 胆管癌; 职业危害; 印刷

Report in Japan—1, 2-Dichloropropane Induced Human Cholangiocarcinoma WU Wen-ting, ZHOU Zhi-jun (School of Public Health/Key Lab of Public Health Safety of Ministry of Education/WHO Collaborating Center for Occupational Health, Fudan University, Shanghai 200332, China) · The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Key Words: 1,2-dichloropropane; cholangiocarcinoma; occupational hazard; printing

日本厚生劳动省在 2013 年 3 月发布了《印刷工厂所发生的胆管癌是否与工厂作业有关》报告书。该报告书指出, 印刷工厂所发生的胆管癌, 极有可能是因为长期暴露于高浓度 1, 2-二氯丙烷所导致的。现将有关信息介绍如下, 希望引起国内同行关注。

日本厚生劳动省因在 2012 年 3 月接收到大阪府某印刷工厂的胆管癌工伤赔偿的申请, 于当年 9 月组成专门调查委员会, 针对胆管癌的发生是否由此工厂所使用的化学物质所引起而进行调查。

该印刷工厂所发生的 16 例胆管癌患者均为男性, 其发病风险是日本男性平均发病风险的 1 200 倍, 发病特征为发病年龄低、死亡率高。16 名发病工人所属校正印刷部门以外的销售和事务部门均未发现任何同样病例。由于工人在校正印刷作业过程中主要大量使用的清洁剂为 1, 2-二氯甲烷和 1, 2-二氯丙烷, 在排除了其他化学物质的可能性之后, 委员会针对 1, 2-二氯甲烷和 1, 2-二氯丙烷与胆管癌发病的因果关系开展了研讨。

该印刷工厂在 1992 年至 1996 年间使用 1, 2-二氯甲烷作为清洁剂, 发病工人中的 11 名参与了这段时期的校正印刷工作。动物实验和流行病学调查均有报告 1, 2-二氯甲烷具有致癌性和遗传毒性, 其机制与其有毒中间代谢产物有关。低浓度的 1, 2-二氯甲烷经细胞色素 P450 (CYP) 通路代谢, 当浓度高于 400~500 mg/L 时, 由于 CYP 通路被饱和, 于是谷胱甘肽-S-转移酶 (GST) 代谢通路被激活, 产生的中间代谢产物 S-(氯甲基) 谷胱甘肽和甲醛则会引起 DNA 损伤, 这被认为是高浓度的 1, 2-二氯甲烷暴露的致癌机制。GSTT1-1 作为参与 GST 通路代谢的酶, 在肝内外胆管全部的胆管上皮细胞细胞核内大量存在, 与胆管周围毛细血管丛中的高浓度二氯甲烷反应, 成为胆管癌发生的关键。

1996 年后, 1, 2-二氯丙烷作为替代的清洁剂被引入校正印刷作业, 16 名发病工人均有 1, 2-二氯丙烷的暴露史。虽然有动物实验报告了 1, 2-二氯丙烷的遗传毒性, 然而并没有相关的流行病学资料, 并且现有的研究无法明确指出暴露于高浓度 1, 2-二氯丙烷会引起 GST 代谢通路的活化以及中间代谢物的产生。但是因为 1, 2-二氯丙烷和 1, 2-二氯乙烷、1, 2-二溴乙烷拥有相似的化学结构, 该调查委员会认为 1, 2-二氯丙烷与这两种物质有共通的致癌机制, 故作出了以下的推测: 当 1, 2-二氯丙烷的暴露浓度高于 150~250 mg/L 时, CYP 通路会饱和, 从而活化 GST 通路; GSTT1-1 与 1, 2-二氯丙烷反应, 产生名为 S-(2-氯丙基) 谷胱甘肽的中间代谢产物, 并转化为表硫鎓离子 (episulfonium ion), 与 DNA 形成 DNA 加合物, 引起 DNA 损伤。

为了确定该印刷工厂校正印刷作业过程中两物质的暴露浓度, 日本劳动安全卫生综合研究所实施了相关模拟实验。从实验结果推测所得, 1, 2-二氯甲烷的暴露浓度为 400 ppm (约 3 年), 1, 2-二氯丙烷的暴露浓度为 150 ppm (约 15 年)。由于 1, 2-二氯甲烷的使用年限短, 且与 1, 2-二氯丙烷之间的相互作用依旧不明, 无法作出 1, 2-二氯甲烷为胆管癌病因的结论。而工人长期暴露于高浓度的 1, 2-二氯丙烷, 基于其致癌机制的研讨结果, 该调查委员会作出了高浓度 1, 2-二氯丙烷的长期暴露作为胆管癌的病因有极高可能性的判断。

厚生劳动省在公布报告书的同时指出, 以现有的医学知识难以阐明 1, 2-二氯丙烷与胆管癌的关联, 厚生劳动科学特别研究事业部门现阶段正在进行印刷工人胆管癌发病的流行病学调查, 并将结合国内外医学研究新进展, 在此基础上进行劳动保险工伤赔偿的决定。另外, 厚生劳动省表示将尽快研讨修改特定化学物质的预防法案, 同时呼吁相关工厂改善作业方法, 加强工人的健康教育与管理, 确保防护用品的使用以及工作场所的空气流通, 做好必要的预防措施, 避免职业病的发生。

【作者简介】吴雯婷 (1987—), 女, 硕士生; 研究方向: 职业安全;
E-mail: wendyovri@gmail.com

【作者单位】复旦大学公共卫生学院/教育部公共卫生安全重点实验室/
WHO 职业卫生合作中心, 上海 200032

(收稿日期: 2013-06-04)

(英文编审: 汪源; 编辑: 丁瑾瑜; 校对: 王晓宇)