

2005;205:247-61.

- 50) Alfvén T, Elinder CG, Carlsson MD, et al. Low-level cadmium exposure and osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2000;15:1579-86.
- 51) Alfvén T, Elinder CG, Hellström L, Lagarde F, Jarup L. Cadmium exposure and distal forearm fractures. *J Bone Miner Res* 2004;19:900-5.
- 52) Davison AG, Fayers PM, Taylor AJ, et al. Cadmium fume inhalation and emphysema. *Lancet* 1988;1:663-7.
- 53) Cortona G, Apostoli P, Toffoletto F, et al. Occupational exposure to cadmium and lung function. *IARC Sci Publ* 1992;205-10.

発がん性分類の提案暫定物質 (2021) の提案理由

2021年 5月18日
日本産業衛生学会
許容濃度等に関する委員会

溶接ヒューム 発がん分類 第1群

日本産業衛生学会では、溶接ヒュームに対する発がん分類は行っていない。1989年にて IARC が、ヒトにおける限定的な発がんの証拠、動物実験における不十分な発がん性の証拠から Group 2B に分類された¹⁾が、2017年3月の IARC の再評価にて Group 1 に分類された²⁾。

1. IARC の発がん分類変更理由

IARC モノグラフ118¹⁾では、溶接ヒュームの発がん性に関してはヒトにおける疫学的調査にて、多くの症例対照研究とコホート研究は、溶接ヒューム曝露された労働者の肺がんのリスクが増加したことを認め、十分な証拠があるとした。動物からの知見では、咽頭吸引試験と吸入曝露試験の結果、アーク溶接ヒュームは既知発がん物質による発がん性増強効果を認め、限定的な証拠とした。以上の結果から、溶接ヒュームのヒトへの発がん性は Group 1 とした。

2. ヒト発がんに関する知見

溶接ヒュームと肺がんに関する疫学研究は、症例対照研究もコホート研究が行われており、いずれも溶接曝露による肺がんのリスクの増加を認めた。

症例対照研究に関しては、症例対照研究のプール解析や多施設症例対照研究を含む20以上の研究が報告されており、ほとんどの研究で、溶接工またはヒュームに曝露された労働者における肺がんのリスクの増加を認めた。

大規模症例対照研究のプール解析である SYNERGY pooling study (症例: 15,483人中568名は溶接作業, 対照: 18,388人中427名は溶接作業³⁾)では、ヨーロッパ, カナダ, 中国, ニュージーランドで1985年から2010年まで調査を行い、曝露評価は、職業歴や喫煙歴は質問票を用いて81%は直接面談を行い、溶接作業の定義としては、1年以上の作業歴とした。年齢, 喫煙, 石綿に関連する職業で調整後、溶接に関わるすべての作業による肺がん死亡リスクが1.44 (1.25-1.67)、職業曝露が最も長期化した場合では、1.50 (1.20-1.88) と有意な増加を認めた。職業別では、肉体労働者の肺がんリスクは1.33 (1.15-1.54)、船舶の製造や・修理の肺がんリスクは1.53 (1.06-2.21)、建設業の肺がんリスクは1.47 (1.22-1.78)、機器製造の肺がんリスクは1.40 (1.17-1.68)、輸送機器の修復

の肺がんリスクは1.51 (1.12–2.03) と有意な増加を示した。すべての溶接作業における就業期間とがんのリスクとの関係は、非溶接作業と比較して就業期間が1年以上3年未満では1.14 (0.80–1.61), 3年以上10年未満では1.46 (1.26–1.91), 10年以上25年以下では1.38 (1.06–1.79), 25年以上では1.77 (1.31–2.39) と就業期間とともにリスクが増加した。

t Mannelje ら⁴⁾は、イギリス、ルーマニア、ハンガリー、ポーランド、ロシア、チェコ、スロバキアなどを含む多施設症例対照研究(症例:75歳未満で肺がんを発症した2,197名, 対照:2,295名)では、曝露評価を、面談や電話インタビュー、70化学物質の取り扱いなど専門家の評価を介して1998年から2001年にかけて実施した。溶接・溶断作業による肺がんのリスクは、年齢、教育、喫煙による調整後には1.36 (1.00–1.86)が増加した。ガス溶接とアーク溶接の肺がんリスクは1.13 (0.90–1.43)であったが、就業期間と肺がんリスクとの関係において、就業期間が1–8年間では1.08 (0.72–1.61), 9–25年間では0.92 (0.65–1.30), 25年間以上では1.38 (1.00–1.91)と増加した。クロム曝露を伴う溶接の肺がんのリスクは、年齢、教育、ヒ素、シリカ、クロム、喫煙の調整後、1.34 (1.04–1.71)であった。さらに、就業期間と肺がんリスクとの関係において、就業期間が1–8年間では1.02 (0.79–1.31), 9–25年間では1.00 (0.77–1.30), 25年間以上では1.29 (1.00–1.67)と増加した。

コホート研究に関して、20以上の職業性曝露によるコホート研究および人口ベースの6コホート研究において、溶接と肺がんの関連を認めた。

IARCコホート研究⁵⁾では、ヨーロッパ(デンマーク、イギリス、フィンランド、ドイツ、フランス、イタリア、ノルウェー、スコットランド、スウェーデン)135の企業で、11,092人の溶接作業者を追跡調査し、曝露評価は総溶接曝露レベル、クロムやニッケルの曝露を専門家の判断で行い、肺がんのリスクを評価した。溶接における肺がん発症のリスクは、年齢や暦年で調整した後、1.37 (1.11–1.68)と増加した。職業において船舶やステンレス鋼による溶接作業では認められなかったが、軟鋼による溶接作業では、肺がんリスクは1.78 (1.27–2.43)と増加し、初回曝露から肺がんの発症までの期間との関係において、潜伏期間が0–9年間では1.35 (0.37–3.45), 10–19年間では1.62 (0.81–2.90), 20–29年間では1.86 (0.93–3.33), 30年間以上では2.07 (1.13–3.48)と増加した。ステンレス鋼による溶接作業(軟鋼と比較してクロム(4価)、ニッケルの曝露の可能性が高い)においては、肺がんリスクは1.23 (0.75–1.90)であったが、初回曝露から肺がんの発症までの期間との関係において、潜伏期間が0–9年間では0.64 (0.08–2.32), 10–19年間では0.88 (0.29–2.06), 20–29年間では1.26 (0.51–2.60),

30年間以上では3.12 (1.15–6.79)と潜伏期間の長期化とともに肺がん発症リスクが増加した。

これらの結果から、溶接によるヒュームの発がん性は、疫学研究から十分な証拠があると判断した。

3. 動物発がんに関する知見

雄のA/Jマウスを対象とした1件の咽頭吸引試験と1件の吸入曝露試験において、いずれの試験も2段階発がんモデルであるが、ガスマタルアークステンレス鋼(6価のクロムとニッケルを含有する)溶接ヒュームが3-methylcholanthrene誘発肺腫瘍を促進した。

Zeidler-Erdelyi ら⁶⁾は、雄性マウスに発がんのイニシエーターである3-methylcholanthreneを10 µg/g腹腔内注入後に5週間おきにガスシールド金属アーク溶接用のステンレス鋼溶接ヒュームを340または680 µg/miceを咽頭吸引させ、最初の曝露から30週後に肺腫瘍の検討をした。ステンレス鋼溶接ヒュームの低用量も高用量も肺腫瘍発生は、イニシエーターのみよりも有意に増加した。

Falcone ら⁷⁾は、雄性マウスに発がんのイニシエーターである3-methylcholanthreneを10 µg/g腹腔内注入1週間後にガスシールド金属アーク溶接用のステンレス鋼溶接ヒュームを吸入曝露(40 mg/m³, 4時間/日, 4日/週, 9週間)させ、最初の曝露から30週後に肺腫瘍の検討をした。ステンレス鋼溶接ヒュームを吸入曝露した群の肉眼的に観察された肺結節数(16.11±1.18/マウス, 病理学的に肺胞上皮細胞の過形成と腺腫)は、イニシエーターのみの群(7.93±0.82/マウス)よりも有意に増加した。

発がん性2段階試験として3-methylcholanthreneをイニシエーターとしてガスシールド金属アーク溶接用のステンレス鋼溶接ヒュームのプロモーター作用を雄性A/Jマウスにて検討した。咽頭吸引試験および吸入曝露試験のどちらの試験においても、肺腫瘍の発生率の増加を認めたので、ガスシールド金属アーク溶接用のステンレス鋼溶接は肺腫瘍形成のプロモーター作用を有することを示した。

これらの結果から、溶接ヒュームの発がん性は、動物実験から限定的な証拠があると判断した。

4. 発がんメカニズムについて

ヒトへの発がん性に関連する要因として、溶接ヒューム曝露による慢性炎症、免疫抑制作用、酸化ストレスの誘発、細胞増殖、細胞死、血管新生などの栄養補給路、受容体を介在した効果の修飾などを検討した²⁾。

溶接ヒュームの慢性炎症性、免疫抑制性では強い証拠があると判断した。ヒトを対象としたアーク溶接ヒュームの短期曝露した20以上のパネル研究で、肺および全身性炎症のバイオマーカーの増加が報告されており、複数の報告で用量反応関係を認めた^{8,9)}。雄のラットとマウス

での溶接ヒューム（軟鋼溶接ヒューム）への短期および亜慢性曝露は、肺への炎症細胞浸潤、気管支肺胞洗浄液における炎症性サイトカインの増加を認めた¹⁰⁾。免疫抑制の研究は少なかったが、溶接ヒューム（ステンレス及び軟鋼溶接ヒューム）の亜慢性曝露を雄ラットまたは雌マウスを行った試験では、肺感染の遅延化など全身および局所免疫抑制が認められた¹¹⁾。

遺伝毒性については中程度の証拠と判断した。ヒトの遺伝毒性に関する研究の結果は一貫性がなく、特にリンパ球の染色体異常と姉妹染色分体交換率について、陽性¹²⁻¹⁴⁾と陰性¹⁵⁻¹⁷⁾の両方の結果が得られた。

溶接ヒュームの酸化ストレス、細胞増殖、細胞死の誘発に関しては、いずれも中程度の証拠と判断した。酸化ストレスでは溶接作業者の尿、血清中、呼気中の酸化ストレスマーカーの上昇^{18,19)}、*in vivo* study^{20,21)}、*in vitro* study^{22,23)}にて細胞増殖や細胞死が報告されている。

5. 発がん性分類の提案

溶接のヒュームにおいて、症例対照研究のプール解析や多施設症例対照研究、コホート研究の結果から、溶接ヒュームが肺がんを誘発する十分な発がん性の証拠があると判断した。以上より溶接ヒュームの発がん性分類を第1群とすることを提案する。

6. 許容濃度について

許容濃度の設定なし

7. 勧告の履歴

なし

文 献

- IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: Chromium, nickel and welding. 49:1-648. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. (1990)
- IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: Welding, Molybdenum trioxide, and indium tin oxide. 118. 1-320. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. (2017)
- Kendzia B, Behrens T, Jockel KH, Siemiatycki J, Kromhout H, Vermeulen R, et al. Welding and lung cancer in a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol* 178(10):1513-23. (2013)
- ’t Mannetje A, Brennan P, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, Lissowska J, et al. Welding and lung cancer in Central and Eastern Europe and the United Kingdom. *Am J Epidemiol* 175(7):706-14. (2012)
- Simonato L, Fletcher AC, Andersen A, Andersen K, Becker N, Chang-Claude J, et al. A historical prospective study of European stainless steel, mild steel, and shipyard welders. *Br J Ind Med*. 48(3):145-54. (1991)
- Zeidler-Erdely PC, Meighan TG, Erdely A, Battelli LA, Kashon ML, Keane M, et al. Lung tumor promotion by chromium-containing welding particulate matter in a mouse model. *Part Fibre Toxicol* 10(1):45. (2013)
- Falcone LM, Erdely A, Meighan TG, Battelli LA, Salmen R, McKinney W, et al. Inhalation of gas metal arc-stainless steel welding fume promotes lung tumorigenesis in A/J mice. *Arch Toxicol* 91(8):2953-62. (2017)
- Kim JY, Chen JC, Boyce PD, Christiani DC. Exposure to welding fumes is associated with acute systematic inflammatory response. *Occup Environ Med*. 62(3):157-63. (2005)
- Neurnberg AM, Boyce PD, Cavallari JM, Fang SC, Eisen EA, Christiani DC. Urinary 8-isoprostane and 8-OHdG concentrations in boilermakers with welding exposure. *J Occup Environ Med*. 50(2):182-9. (2008)
- Zeidler-Erdely PC, Erdely A, Antonini JM. Immunotoxicity of arc welding fume: worker and experimental animal studies. *J Immunotoxicol* 9(4):411-25. (2012)
- Antonini JM, Roberts JR. Chromium in stainless steel welding fume suppresses lung defense responses against bacterial infection in rats. *J Immunotoxicol* 4(2):117-27. (2007)
- Elias Z, Mur JM, Pierre F, Gilgenkrantz S, Schneider O, Baruthio F, et al. Chromosome aberrations in peripheral blood lymphocytes of welders and characterization of their exposure by biological samples analysis. *J Occup Med*, 31(5):477-83. (1989)
- Knudsen LE, Boisen T, Christensen JM, Jelnes JE, Jensen GE, Jensen JC, et al. Biomonitoring of genotoxic exposure among stainless steel welders. *Mutat Res*, 279(2):129-43. (1992)
- Myślak M, Kośmider K. Frequency of sister chromatid exchanges (SCE) in peripheral blood lymphocytes from stainless steel welders. *Med Pr*, 48(4):399-406. (1997)
- Jelmert O, Hansteen IL, Langård S. Cytogenetic studies of stainless steel welders using the tungsten inert gas and metal inert gas methods for welding. *Mutat Res*, 342(1-2):77-85. (1995)
- Jelmert O, Hansteen IL, Langård S. Chromosome damage in lymphocytes of stainless steel welders related to past and current exposure to manual metal arc welding fumes. *Mutat Res*, 320(3):223-33. (1994)
- Dominici L, Villarini M, Fatigoni C, Monarca S, Moretti M. Genotoxic hazard evaluation in welders occupationally exposed to extremely low-frequency magnetic fields (ELF-MF). *Int J Hyg Environ Health*, 215(1):68-75. (2011)
- Graczyk H, Lewinski N, Zhao J, Sauvain JJ, Suarez G, Wild P, et al. Increase in oxidative stress levels following welding fume inhalation: a controlled human exposure study. *Part Fibre Toxicol*, 13(1):31. (2016)
- Gube M, Ebel J, Brand P, Göen T, Holzinger K, Reisinger U, et al. Biological effect markers in exhaled breath condensate and biomonitoring in welders: impact of smoking and protection equipment. *Int Arch Occup Environ Health*, 83(7):803-11.

(2010)

- 20) Falcone LM, Erdely A, Meighan TG, Battelli LA, Salmen R, McKinney W, et al. Inhalation of gas metal arc-stainless steel welding fume promotes lung tumorigenesis in A/J mice. *Arch Toxicol*, 91(8):2953–62. (2017)
- 21) Zeidler-Erdely PC, Meighan TG, Erdely A, Battelli LA, Kashon ML, Keane M, et al. Lung tumor promotion by chromium-containing welding particulate matter in a mouse model. *Part Fibre Toxicol*, 10(1):45. (2013)
- 22) Pasanen JT, Gustafsson TE, Kalliomäki PL, Tossavainen A, Jarvisalo JO. Cytotoxic effects of four types of welding fumes on macrophages in vitro: a comparative study. *J Toxicol Environ Health*, 18(1):143–52. (1986)
- 23) Antonini JM, Krishna Murthy GG, Brain JD. Responses to welding fumes: lung injury, inflammation, and the release of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta. *Exp Lung Res*, 23(3):205–27. (1997)

溶接に伴う紫外放射 発がん分類 第1群

日本産業衛生学会では、溶接作業に伴う紫外放射の発がん分類は行っていない。2017年3月のIARCにて溶接ヒュームだけでなく溶接作業で発生する紫外放射も発がん分類が行われ、Group 1に分類された¹⁾。これを受けて、日本産業衛生学会許容濃度委員会でも検討することとなった。

1. IARCの発がん分類変更理由

IARC モノグラフ118¹⁾では、症例対照研究を中心とした疫学的調査で、溶接に伴う紫外放射は眼内黒色腫のリスクを増加したことを認め、ヒト発がんに関して十分な証拠があるとした。以上の結果から、溶接時に発生する紫外放射の発がん性を Group 1とした。

2. ヒト発がんに関する知見

溶接に伴う紫外放射による眼内黒色腫の発症リスクに関する疫学的調査では、症例対照研究の8報告と国勢調査に基づくコホート研究の2報告の結果を中心に評価した。

2つのコホート研究では眼内黒色腫発症リスクの有意な増加は認めなかったものの、ほとんどの症例対照研究は、眼内黒色腫の発症リスクが2倍から10倍増加すること、このうち、3研究中2研究では、溶接工としての雇用期間と眼内黒色腫の死亡リスクに正の傾向を示した。これらの雇用期間と眼内黒色腫の関連を示した2研究では、眼内黒色腫リスクは、紫外放射の生体指標である眼熱傷とともに増加し、1研究では溶接を含む紫外放射の累積曝露が、眼内黒色腫の死亡リスクを増加させ、日光や日光浴の調整後も認められた。

個別研究の詳細を以下に示す。

コホート研究の2報告では、眼黒色腫の相対リスク(RR)の有意な増加は認められなかった。Pukkalaら⁵⁾のデンマーク、フィンランド、アイスランド、ノルウェー、スウェーデンなど北欧のコホート研究では、眼内黒色腫のリスクが男性1.07倍 95% CI (0.75–1.48)、女性1.25倍 95% CI (0.03–6.99)であり、MacLeodら⁶⁾のカナダのコホート研究では、すべての溶接作業員で、1.55倍 95% CI (0.64–3.76)、肉体労働者では、1.66倍 95% CI (0.68–4.09)であり、いずれも有意なリスクの増加ではなかった。ただし、これらのコホート研究では、職業情報が一時点の自己申告であること、喫煙や他の生活習慣等での調整を行っていないこと等の限界があった。

1974年から1979年にかけて米国にて大規模症例対照研究(症例497名、対照501名)²⁾が行われ、曝露評価は、既往歴、家族歴、環境因子や日光曝露、医療記録から眼科