

許容濃度の暫定値 (2006 年度) の提案理由

平成 18 年 5 月 9 日
日本産業衛生学会
許容濃度等に関する委員会

吸入性結晶質シリカ 許容濃度 **0.03 mg/m³** 発がん分類 **第 1 群**

1. 緒言

現在, 日本産業衛生学会が採用している粉塵の許容濃度は「許容濃度の勧告 (2005 年度)」に表 I-3 として示されている¹⁾. 同勧告の基になった提案理由は 1981 (昭和 56) 年に出されたもの²⁾であり, 以来, 今日に至るまで 24 年が経過している. この間, 次に述べるような相互に関連する重要な動きが起きている.

まず, 1997 年に国際がん研究機関 (以下 IARC) が結晶質シリカ (以下, シリカと略記することもある) についてそれまでの発がん分類 2A [おそらく発がん性]³⁾ から 1 [発がん物質] へ改訂を行った⁴⁾. 日本産業衛生学会においても許容濃度委員会の検討を経て, 2001 年 4 月に IARC 評価を支持する提案を行い⁵⁾, 1 年の周知期間の後, 2002 年 4 月にシリカを発がん物質分類 1 群 (発がん物質) に分類した⁶⁾. 両者の判断ともに, 関連の 200 前後の広義の疫学研究を鉱石採掘・採石・セラミックス・鋳物・珪肺症者のカテゴリーに分類し, カテゴリー別に評価した結果と総合判断に基づいている^{5,7)}. しかし, IARC 自身も「発がん性がすべての産業で認められた訳ではない」と注釈をつけたこと等から, シリカ自体の発がん性に関する議論は続いている⁸⁾.

厚生労働省は IARC 見解および 2001 年 4 月の日本産業衛生学会による IARC 支持の提案を受け, 同年 7 月に「肺がんを併発するじん肺の健康管理等に関する検討会」を立ち上げ, 2002 年 8 月に至る 1 年間に, 既存の疫学研究を 3 つのカテゴリーに分類した上でメタ・アナリシスを実施するなどして, 以下の結論を導いた.

『じん肺病変を介さない結晶質シリカそのものの発がん性を明らかに肯定する知見は得られなかったものの, じん肺有所見者では原発性肺がんリスクの有意な上昇が認められるとの結論が出されたことから, 平成 14 年 11 月 8 日の労働政策審議会安全衛生分科会じん肺部会における審議を経て, じん肺症の合併症として, 「原発性肺がん」を追加し, じん肺健康診断の際に, じん肺有所見者 (じん肺管理区分が管理 2 又は管理 3 の者) に対し, 肺がんに関する検査として胸部らせん CT 検査および喀

痰細胞診を併せて行うよう, じん肺法施行規則を改正し』た⁹⁾.

管理濃度については, 平成 17 年 3 月末日までは許容濃度と同じ式が採用されていたが, 厚生労働省管理濃度検討会の審議を経て, 平成 17 年 4 月 1 日以降, 新たに $3.0 \text{ mg/m}^3 / (0.59Q + 1)$ が適用されるに至った. 本式に基づけば, silica 含有量 $Q = 100\%$ で 0.05 mg/m^3 , $Q = 10\%$ で 0.43 mg/m^3 , [$Q = 0\%$ (非シリカ粉塵)] で 3.0 mg/m^3 となる. これは ACGIH の混合物に対する曝露限界の考え方を踏まえたものとされている.

以上の経緯を踏まえ, 本提案では遊離珪酸含有 10% 以上の粉塵 (吸入性) (吸入性結晶質シリカ (Respirable Crystalline Silica-RCS)) の許容濃度の提案を行うこととする.

なお, 「吸入性」粉塵の定義については, 粉塵の許容濃度を定めた現行表において, P : 透過率, D : 粉塵の相対沈降径 (μm), D_0 : $7.07 \mu\text{m}$ として $P = 1 - D^2/D_0^2$ ($D \leq D_0$), $P = 0$ ($D > D_0$) の特性を有する分粒装置を通過した粒子として定義されている. この分粒装置は, 粉塵の相対沈降径が $5 \mu\text{m}$ のときに透過率が 50% となる (いわゆる $5 \mu\text{m}$ 50% カット) 特性を有するものである. しかしながら, 1995 年に ISO において規格化された分粒装置は, 相対沈降径が $4 \mu\text{m}$ のときに透過率が 50% となる (いわゆる $4 \mu\text{m}$ 50% カット) 特性を有するものであり, 現行の作業環境測定基準では後者の規格が採用され, 同特性を有する分粒装置を通過した粒子として定義されるに至った. 本提案の「吸入性」粉塵の定義はこれに従うものとする.

結晶質シリカ健康影響については, 各国でシリカが様々な産業と密接に関連し曝露人口が多く, 長い潜伏期間を経てじん肺やがん等の問題を引き起こすため労働衛生分野で重要課題であり続けたことから, 膨大な疫学的知見が蓄積されている¹⁰⁾. ただし, 関連の疫学研究で実施されてきた曝露評価については厳密でない面がある. 許容濃度委員会はシリカについて発がん物質 (暫定) の提案理由を行った 2001 年に総説を行っており⁵⁾, さらに, 以下に述べるように各国諸機関がこれらの知見を基に詳細な検討を行っていることから, 本提案理由では二次文献を収集検討することとした.

2. 各国諸機関の動向

米国環境保護庁 EPA は, 一般環境大気中濃度に焦点を当て, 「現在の知見は, 呼吸器疾患を有さない健康人を想定し, 直径 10 ミクロン以下の粒子状物質 (以下, PM_{10}) 中の結晶質シリカ含有割合が 10% 未満であることが期待される一般大気環境に対して, 現行の PM_{10} に関する国家大気環境基準 (National Ambient Air Quality Standards; NAAQS または EPA-NAAQS と略すこともある) として $50 \mu\text{g/m}^3$ (0.05 mg/m^3) を維持

することは、一般大気中の結晶質シリカ曝露による珪肺症惹起効果を防ぐのに適切である」と結論づけている。なお、本EPA文書では結晶質シリカの発がん性の問題は取り上げていない¹¹⁾。

米国産業衛生専門家会議 ACGIH はシリカの発がん性について、線維化が肺がんの必要条件とした上で、A2-Suspected Human Carcinogen (ヒト発がん物質の疑いあり) に分類している。TLV-TWA は珪肺症の発生を防ぐ目的があることを明言した上で、respirable silica (吸入性シリカ) として 0.05 mg/m^3 を採用している。従来の 0.1 mg/m^3 から基準値を半減させた理由は、 0.1 mg/m^3 付近の曝露を有する労働者において、胸部単純レントゲン写真 (以下、胸写) 上では検出できず剖検で初めて認められる線維化 fibrosis があるとの疫学的知見¹²⁾ を根拠としている。この胸写上検出できない線維化および肺がんリスク要因としての線維化の役割に対する懸念があるため、ACGIH は基準値を 0.1 mg/m^3 から 0.05 mg/m^3 へ下げることがを勧告した、と述べている¹³⁾。

米国国立労働安全衛生研究所 NIOSH は結晶質シリカの発がん性について、ILO 1/1 以上の珪肺症が肺がん発生の前提条件であり、珪肺症発生を抑制すれば肺がん発生は抑制できるとの立場をとっている。同時に非喫煙者である珪肺症有所見者あるいは珪肺症所見のないシリカ曝露者における肺がんリスクに関する知見の不足を指摘している。NIOSH の recommended exposure limit (REL) は 1974 年に示された 0.05 mg/m^3 ($50 \mu\text{g/m}^3$) が現在も有効である。一方、複数の疫学的知見を基に、勤続 40～45 年間で TWA 0.025 mg/m^3 で 1% 以上の珪肺症発生 (100 労働者当たり 1～7 例) がある点も強調している¹⁴⁾。

米国労働安全衛生局 OSHA に関して、ウェブ上に掲載された OSHA Regulations (Standards-29CFR) 等を総括すると、OSHA-PEL は、結晶質シリカ石英 (吸入性) として、 $10 \text{ mg/m}^3/\% \text{ SiO}_2 + 2$ の計算式を採用している。これは 100% で 0.098 mg/m^3 、10% で 0.83 mg/m^3 に相当する。ただし、PEL を定めた具体的根拠は示されていない。一方、最近の研究に基づけば、現行 PEL での曝露が 45 年間続いた場合、珪肺症に罹患するリスクは 35～47% と計算されるため、見直しを進める必要があることも強調している。なお、OSHA の複数の公式文書で国際がん研究機関 IARC が 1996 年に結晶質シリカがヒトに対して発がん性を有するとして分類したことに言及している¹⁵⁾。

英国安全衛生庁 Health and Safety Executive (HSE) が採用した考え方^{16,17)} は本提案理由と密接に関連しているため、次に詳しく述べる。

英国 HSE は、職業曝露限界 OEL として、1) 職業曝露基準 Occupational Exposure Standard (OES) と 2)

最大曝露限界 Maximum Exposure Limit (MEL) を採用している。なお、OES は職業的に毎日曝露しても安全なレベル、MEL はがんや喘息等を引き起こし安全レベルが決められないか、それが非現実的レベルになる物質について定める、としている。現行の結晶質シリカの MEL は 1997 年以降 0.4 mg/m^3 から 0.3 mg/m^3 (8-h TWA) へ改訂されたが、再改訂を予定している。ハザード評価文書¹⁶⁾ (Phase 1 文書) は同基準値に関連して、線維原性の幅をもたらす要因や珪肺症の発生に係る量-反応関係を評価することを目的としている。

珪肺症の量-反応関係について信頼できる知見を得るために、曝露データや珪肺症診断の信頼性の点で最も確度の高い研究を同定した上で、珪肺症の発生進行に関する曝露反応関係の根拠として、スコットランド炭鉱夫に関する研究¹⁸⁻²⁰⁾ が最も信頼性が高いとして採用した。その理由は、通常の炭鉱曝露と異なり、ほぼ純粋の石英からなる砂岩に曝露したことが既知で、石英の新鮮裁断表面を有する吸入性石英粉塵曝露が確実にあるとされたためである。読影誤差を考慮し、珪肺症の診断基準 (カットオフ値) を ILO 2/1 以上 (以下 2/1+) に設定した。

珪肺症を防止するための曝露評価値は次のように導くことができる。スコットランド炭鉱夫研究での曝露評価値と珪肺症 (2/1+) 発生の関係は表 1 のように定量化できる。同研究によると、8-h TWA 0.02 mg/m^3 の 15 年曝露 (累積曝露量 $0.3 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{年}$) での珪肺症 (2/1+) 発生リスクは 0.25% と計算される。同様に 0.04 mg/m^3 の 15 年曝露 (累積曝露量 $0.6 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{年}$) での珪肺症 (2/1+) 発生リスクは 0.5%、 0.1 mg/m^3 の 15 年曝露 (累積曝露量 $1.5 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{年}$) での珪肺症 (2/1+) 発生リスクは 2.5%、 0.3 mg/m^3 の 15 年曝露 (累積曝露量 $4.5 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{年}$) での珪肺症 (2/1+) 発生リスクは 20% である^{16, p.5, Table 1)}。

この間および両側に若干延長した曝露量に対する珪肺症 (2/1+) リスク (R1) との間の関係が量-反応関係を示した曲線となる^{16, p.45, Fig.1)}。一方、他の研究との比較を可能にするため、上記の量-反応関係に基づき、珪肺症 (1/0+) 発生に対するリスク (R2) も統計的に

表 1 スコットランド炭鉱夫研究に基づき珪肺症 ILO 2/1+ を発症するリスク

RCS · 8h-TWA mg/m^3	15 年間の 累積曝露量 $\text{mg/m}^3 \cdot \text{年}$	珪肺症 ILO 2/1+ を 発症するリスク R1 (%)
0.02	0.3	0.25
0.04	0.6	0.5
0.1	1.5	2.5
0.3	4.5	20.0

導くことが可能であり推定値が求められる(値は後述)。

HSEは、本研究の観察曝露期間から、例えば曝露期間40年に延長して結果を外挿するには問題があり、これに代わる方法が必要、としている¹⁶⁾。また、HSEはRCS曝露者に関する最近の10のコホート研究に関するメタアナリシスに基づき、肺がんの発がん防止を前提とした曝露評価値の算出法を例示¹⁷⁾(Phase 2文書, p.12, p.14)しているが、同時にこれらの研究における曝露評価値は十分ではないため評価値は不確実であると述べている。

以上、各国諸機関の動向を要約すると、各国で吸入性結晶質シリカのOEL等の曝露限界値は低減の方向にあり、曝露限界を示すためにシリカ含有割合を変数にもつ数式として示している例は少なく、吸入性シリカの定量値として示す例が多い。その範囲は0.05mg/m³を最頻値とするが、上限は0.1~0.3mg/m³まで分布している。ただし、後者の比較的高値を採用している機関では、リスク抑制が不十分として、より低値への改訂を予定していることも述べている。

3. 許容濃度の導出

初めに、産衛許容濃度委員会における粉じん-じん肺の算定方式としては、過去に「粉塵曝露期間25年(勤続年数40年)、じん肺2型を5%以下に抑える」を条件とした経緯がある。

一方、前述のように、最近の疫学的知見に基づいて、肺がん発生を防止できるための曝露評価値を求めるには現段階において合理的根拠が十分に存在するとは言いがたい。そこで本提案理由では、胸写上の珪肺症を防止できる濃度を達成すれば肺がんの発生を実質的に防ぐことができるという立場をとり、珪肺症を防止するための曝露評価値を求めることとする。さらに本許容濃度委員会ではHSEによる文献的考察がこのような目的を達成する上で最も合理的な根拠を提示していると判断し、許容濃度を導出する根拠とした。

Grahamらは、1988年に報告された米バーモント州花崗岩(granite)の置き場(shed)と採石場(quarry)労働者5,414名に関する死亡調査²¹⁾を延長した^{22,23)}。

1940年以前の石切り場は平均気中濃度が石英として0.2mg/m³、圧搾空気のみpneumatic chiselを使った作業者は同0.6mg/m³に曝露した。この濃度は1940年以降低下し、1955年に石英として0.05~0.06mg/m³付近で安定した。ここでの砒素等他物質による交絡はないが、喫煙は一般的であった。1996年末でコホートの47%が死亡したが、1940年以降のみに曝露した者で珪肺症死亡者はいなかった。すなわち曝露濃度低下の効果を示した²⁰⁾。

本研究の観察結果(表1)についてHSEは「0.06mg/m³(8h TWA)の環境濃度に20~40年間曝露した労働者が珪肺症(2/1)を起こすリスクは低い(<1%)」ことが示されたとの解釈を採用している¹⁶⁾(p.5, p.39, Table 1)。

ここで、同研究結果を前述のスコットランド炭鉱夫研究に外挿することにより、以下の関係式を導出できる。変更条件として、①曝露期間25ないし50年間、②発症率5%、③珪肺症1/0+となる濃度を逆算する。③の条件を導出するために表2に示したリスク比を適用する。すなわち、本観察結果はILO 2/1に対するものであることからILO 1/0に変換するためには前述の表2におけるR1とR2のリスク比を適用する。また0.06mg/m³は表で0.04~0.1mg/m³の間に相当するから、2/1+→1/0+の変換に際して36倍~10倍の間の倍率を適用する。なお、一般に同じ数値であればILO分類のほうが日本のじん肺分類よりもじん肺症としての程度が強いことが知られていることを考慮する必要がある。

ここで0.06mg/m³に対応する期間(20~40年)の中央値をとって30年とし、曝露期間25年間(勤続年数40年)・5%・ILO 1/0+に変換するため、0.06×(30/25)年×(5/1)×(1/10~1/36)mg/m³=0.036~0.010mg/m³(8h TWA)を導くことができる。

この範囲を基に値を単純化する必要があるが、現行水準との比較および安全性を考慮して、0.03mg/m³が珪肺症を防止できる濃度であると判断する。

表2 スコットランド炭鉱夫研究に基づき珪肺症ILO 2/1+およびILO 1/0+を発症するリスク比 [珪肺症ILO 1/0+を発症するリスクの推定値(原文は文中のみに記載あり)R2およびR1に対するR2のリスク比(R2/R1)(原文にはない)を最右欄に追加]

RCS・8h-TWA mg/m ³	15年間の累積 曝露量 mg/m ³ ・年	珪肺症ILO 2/1+を 発症するリスク R1 (%)	珪肺症ILO 1/0+を 発症するリスク R2 (%)	リスク比 R2/R1 (倍)
0.02	0.3	0.25	16	64
0.04	0.6	0.5	18	36
0.1	1.5	2.5	25	10
0.3	4.5	20	54	2.7

4. 結 論

許容濃度委員会は、吸入性結晶質シリカ (RCS) について、じん肺症を防止できる許容濃度として 0.03 mg/m^3 を提案する。

文 献

- 1) 日本産業衛生学会許容濃度委員会. 許容濃度等の勧告 (2005年度), 平成 17 年 4 月 20 日, 表 I-3. 粉塵の許容濃度. 産衛誌 2005, 47: 156.
- 2) 日本産業衛生学会許容濃度委員会粉塵班. 粉塵. 産業医学 1981, 23(5): 579-582.
- 3) International Agency for Research on Cancer. IARC Mongographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 42 Silica and some silicates. Lyon, France, 1987.
- 4) International Agency for Research on Cancer. IARC Mongographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 68 Silica, some silicates, coal dust and para-aramid fibrils. Lyon, France, 1997.
- 5) 許容濃度等の勧告 (2001年度), 平成 13 年 4 月 6 日. 産衛誌 2001; 43: 133-144.
- 6) 許容濃度等の勧告 (2002年度), 平成 14 年 4 月 11 日. 産衛誌 2002; 44: 148-149. 表 III-1. 発がん物質.
- 7) 高橋 謙. シリカの発ガン性に関する疫学研究—IARC と日本産業衛生学会が重視した研究—. エアロゾル研究 2001; 16(4): 280-284.
- 8) Takahashi K. The silica carcinogenicity issue in Japan (letter). Occup Environ Med 2003; 60: 897-898.
- 9) 厚生労働省労働基準局編. 平成 17 年度労働衛生のしおり. 31.
- 10) 高橋 謙. シリカ・アスベスト曝露による職業がん—最近の研究から—. 岸 玲子監修. 職業・環境がんの疫学—低レベル曝露でのリスク評価. 東京: 篠原出版, 2004: 71-84.
- 11) EPA Ambient Levels and Noncancer Health Effects of Inhaled Crystalline and Amorphous Silica: Health Issue Assessment (EPA, 1996)
- 12) Hnizdo E, Sluis-Cremer Gk. Risk of silicosis in a cohort of white South African gold miners. Am J Ind Med 1993; 24(4): 447-457.
- 13) ACGIH. 2001 document. Silica, crystalline-Quartz. Cincinnati: ACGIH.
- 14) NIOSH. NIOSH Hazard Review—Health Effects of Occupational Exposure to Respirable Crystalline Silica. April 2002. DHHS (NIOSH) Publication No. 2002-129.
- 15) OSHA. <http://www.osha.gov>
- 16) Health and Safety Executive. Respirable Crystalline Silica—Phase 1. Variability in fibrogenic potency and exposure-response relationships for silicosis. Hazard assessment document EH75/4 (HSE-Phase 1 と記すこともある).
- 17) Health and Safety Executive. Respirable Crystalline Silica—Phase 2. Carcinogenicity. Hazard assessment document EH75/5 (HSE-Phase 2 と記すこともある).
- 18) Miller BG, Hagen S, Love RG, et al. A follow up study of coalminers exposed to unusual concentrations of quartz. Unpublished report. Technical Memorandum Series. IOM Report TM/95/03. Edinburgh: Institute of Occupational Medicine.
- 19) Miller BG, Hagen S, Love RG, et al. Risks of silicosis in coalworkers exposed to unusual concentrations of respirable quartz. Occup Environ Med 1998; 55: 52-58.
- 20) Buchanan D, Miller BG, Soutar CA. Quantitative relationships between exposure to respirable quartz and risk of silicosis at one Scottish colliery. Unpublished Research Report TM/01/03. Edinburgh: Institute of Occupational Medicine.
- 21) Costello J, Graham WGB. Vermont granite workers' mortality study. Am J Ind Med 1988, 13: 483-497.
- 22) Graham WGB, Vacek PM, Morgan WKC, Muir DCF, Sico-Cheng B. Radiographic abnormalities in long-tenure Vermont granite workers and the permissible exposure limit for crystalline silica. J Occup Med 2001, 43: 412-417.
- 23) Graham WGB, Ashikaga T, Hemenway D, Weaver S, O'Grady RV. Radiographic abnormalities in Vermont granite workers exposed to low levels of granite dust. Chest 1991, 100: 1507-1514.