

- H, Ikeda M. Curvi-linear relation between acetone in breathing zone air and acetone in urine workers exposed to acetone vapor. *Toxicology Letters* 1992; 62: 85-91.
- 6) Fugino A, Satoh T, Takebayashi T, *et al.* Biological monitoring of workers exposed to acetone in acetate fiber plants. *British Journal of Industrial Medicine* 1992; 49: 645-657.
- 7) 河合俊夫, 水溶性溶剤に対する拡散型サンプラー. *労働衛生工学* 1992; 30: 1-5.
- 8) Mizunuma K, Yasugi T, Kawai T, Horiguchi S, Ikeda M. Exposure-excretion relationship of styrene and acetone in hydrophilic solvent. *Arch Environ Contam Toxicol* 1993; 25: 129-133.
- 9) Kumagai S, Matsunaga I. Physiologically based pharmacokinetic model for acetone. *Occup Environ Med* 1995; 52:344-352.
- 10) Kumagai S, Matsunaga I, Tabuchi T. Effect of variation in exposure to airborne acetone and difference in work load on acetone concentration in blood, urine, and exhaled air. *American Industrial Hygiene Association Journal* 1998; 59: 242-251.
- 11) 平島次郎, 河合俊夫, 堀口俊一. 尿中メタノール・アセトンの分析方法と正常値について. 第60回日本産業衛生学会 1887; S212.
- 12) Wang G, Maranelli G, Perellini L, Raineri E, Brugnone F. Blood acetone concentration in "normal people" and exposed workers 16h after the end of workshift. *Int Arch Occup Environ Health* 1994; 65: 285-289.
- 13) Kawai T, Yasugi T, Horiguchi S, *et al.* Biological monitoring of occupational exposure to isopropyl alcohol vapor by urinalysis for acetone. *Int Arch Occup Environ Health* 1990; 62: 409-413.
- 14) Kawai T, Okada Y, Odavhi T, *et al.* Diffusive sampling and Biological monitoring of 2-bromopropane. *Arch Environ Contam Toxicol* 1997; 33: 23-28.
- 15) Yoshikawa M, Arashidani K, Kodama Y. Analysis of acetone in urine by high-performance liquid chromatography. *Jpn J Ind Health* 1994; 36: 64-65.
- 16) ACGIH. TLVs and BEIs, Cincinnati: OH, 1999.
- 17) DEF. List of MAK and BAT values, Wiely-VCH, 1996.

発がん物質暫定物質 (2001) の提案理由

平成13年4月6日
日本産業衛生学会
許容濃度等に関する委員会

結晶質シリカ 発がん物質分類 第1群

1. IARCによる発がん分類評価の要約

International Agency for Research on Cancer (IARC) は, 従来, 結晶質シリカの発がん分類を Group 2A (おそらく発がん性がある probably carcinogenic to humans) としていた¹⁾ が, 1997年出版の monograph において Group 1 (発がん物質 carcinogenic to humans) へ評価を改訂した²⁾. すなわち, 発がん性評価において, 「石英またはクリストバライトとして結晶質シリカが職業曝露により吸入された場合, ヒトに対して発がん性がある (ただし非晶質シリカは Group 3 (発がん性が分類できない)」), と結論した. このうち, ヒトに関する知見として, 石英またはクリストバライトとして結晶質シリカが職業曝露により吸入された場合の発がん性について「十分な証拠 (sufficient evidence) がある」, と評価している.

IARCによる評価の方法は, シリカ曝露による発がん性評価のために検討した疫学研究について, 調査対象の特性別に5つのカテゴリー (うち4業種群, 1珪肺症群) に分類した上で, 各カテゴリーの中で個々の研究評価とカテゴリーとしての要約を行い, さらに, 疫学研究全体について総括的に評価する, というものである. 調査対象の特性に基づく5カテゴリーとは (1) 鉱石採掘 Ore mining, (2) 採石および花崗岩作業 Quarries and granite works, (3) セラミックス・陶器・耐火レンガ・珪藻土産業 Ceramics, pottery, refractory brick and diatomaceous earth industries, (4) 鋳物労働者 Foundry workers, および (5) 珪肺症者 Silicotics, である.

IARC ワーキンググループ (以下 WG) が採用したカテゴリー別の研究分類法は, これまでの研究実績を反映した合理的なものであり, 今後, 評価を蓄積していく上でも有用と考えられるため, 本提案理由でも従うこととする. この中で WG が最終的に妥当性の高い調査研究 (具体的には交絡因子が最も少ないことを指している) として重視した10の研究に対応する25編の論文 (以下「キー論文」)³⁻²⁷⁾ と主要知見を表にまとめた. さらに WG による各カテゴリー別の要約および総括を『』内

に示した後、各箇所得当該評価に対する許容濃度委員会としての判断を記述した。

(1) 鉱石採掘 Ore mining

『ほとんどの研究がシリカ曝露労働者で肺がんの死亡リスクの上昇を報告しているが、他の職業曝露に関する既知交絡要因を考慮したものは少ない。既知交絡要因を適切に考慮したものではシリカ-肺がん関係について証拠の一致は認められなかった。ネガティブ研究の中では米国サウスダコタでの2つの異なる研究³⁻⁵⁾、イタリア・サルディアの鉛鉱夫および亜鉛鉱夫の研究^{28,29)}、中国タングステン鉱夫の研究³⁰⁾が重視される。これ以外の研究については、ラドンや砒素、また時にはディーゼル排気、PAH、カドミウム等への同時曝露があるため、シリカの単独影響とは考えられない。さらに、いくつかの研究ではラドンや砒素への同時曝露を考慮すべきにも関わらず、それに関する情報はなかった。』²⁾

重視した論文は基本的に肺がん死亡リスクについてネガティブとする研究であり、SMRの軽度上昇(1.03~1.31程度)は統計学的に有意ではなかった。この中で、Steenland & Brown (1995)⁵⁾は、初回曝露が古いものでは肺がんSMRが1.27(1.02-1.55)、90例で有意上昇していたという知見がリスク上昇に関する唯一の知見である。WGが指摘しているように、本カテゴリーに入る論文の多くはラドンを初めとする交絡要因について適切な考慮をしておらず、その影響がないと考えられる研究においては肺がんSMRが有意に上昇していなかったため、総じて本カテゴリーで取り上げた論文がシリカの発がん性を支持する証拠を提示しているとはいえない。ただし、Steenland & Brown (1995)⁵⁾研究で、古い初回曝露があったもの(潜伏期間30年超)では有意上昇しているため、本知見を重視すればこの限りではない。しかしながら、同論文の主旨は累積曝露量別の量-反応関係がないことから肺がんリスクについて基本的にネガティブとするものであり、総じて本カテゴリーに属する知見はシリカの発がん性に関する証拠を提示していない。

(2) 採石および花崗岩作業 Quarries and granite works

『本カテゴリーに分類される作業環境にはラドン等の交絡要因が存在せず、すべての研究で肺がんリスクの上昇が報告されている。ただし、シリカ粉塵の曝露濃度に関する定量的情報を収集した研究はない。しかしながら、幾つかの研究ではドースの代替量(雇用期間、曝露区分)による量-反応関係が示唆されている。具体例としては、「米国バーモント州の花崗岩置き場と採石の労働者」研究⁷⁾で、花崗岩置き場で長期従事した労働者で肺がん死亡のリスクが約2倍、「デンマークの採石労働者」研究⁶⁾におけるコペンハーゲン地域の砂岩石切工 sandstone cutterの肺がん罹患リスクが約8倍[(3.2-16.6), 7例]、「米国採石労働者」研究⁸⁾において長期の曝露お

よび潜伏期間を有する花崗岩採石 crushed granite stone 労働者で肺がんSMRが約3.5倍を示した、というものである。「ドイツスレート採石労働者」研究(Mehnert, 1990)³¹⁾での知見は、珪肺症を有する労働者は珪肺症を有さない労働者に比べて、雇用期間と肺がん死亡リスクとの間に明らかな関係を認めたというものである。なお、胸写上の珪肺症の存在はシリカへの高濃度曝露のマーカーと考えてよい。』²⁾

本カテゴリーに属する研究論文はほぼ単一曝露と言ってよい労働者集団であることから、他の職業性曝露による交絡バイアスの問題はないと言える。そのような条件を満たす複数の異なる論文で、シリカ曝露と肺がんリスク(罹患および死亡)の関連を認めるという一致した結果が得られている。定量化されたリスクの大きさも2~8倍と高く、因果関係が強く疑われる水準にある。WGが指摘するように、シリカ粉塵の曝露濃度に関する情報がないのは共通する欠点と言えるが、職業疫学研究一般に通底する問題であり、これらの研究において雇用期間などのドース代替量によって示された量-反応関係は因果関係の根拠として採用して差し支えない。

ただし、WGが本カテゴリーで「胸写上の珪肺症の存在をシリカへの高濃度曝露のマーカーと考えてよい(The WG regarded radiographic evidence of silicosis as a marker of high exposure to silica)」と記述している²⁾点については、一般にシリカ粉塵曝露と珪肺症の発症および進行に関するものとしては妥当と考えられるが、シリカ粉塵曝露と肺がんリスクとの関係を評価する上では一般化できない。理由として、シリカ曝露による発がんと珪肺症を介した発がんで異なる機序を想定する考え方があり、決着していないこと、および、WGとして珪肺症群の肺がんリスクに関する論文を別カテゴリーとして評価していることが挙げられる。同部の記述がシリカ粉塵曝露と肺がんリスクとの関係を示唆しているとすれば、論理の一貫性を欠く(本来的には同カテゴリーでの論文レビューの評価範囲に属する)面がある。

(3) セラミックス・陶器・耐火レンガ・珪藻土産業 Ceramics, pottery, refractory brick and diatomaceous earth industries

『曝露に関する一般的知見として、耐火煉瓦および珪藻土産業ともに、原料の非晶質または結晶質シリカが約1,000℃で処理され、様々な程度でクリストバライトに変化することが知られている。中国¹¹⁾およびイタリアでの耐火煉瓦労働者に関する二つの研究^{12,13)}および「米国珪藻土産業労働者」研究^{9,10)}の計3つのコホート研究は、肺がんリスクの上昇について結果の一致性を示し、相対危険度はおよそ1.5程度と要約できる。「中国の耐火煉瓦労働者」研究¹¹⁾では、胸写陰影カテゴリーの程度に応じた肺がん死亡リスクに関する緩やかな量-

反応関係を認めた。「イタリア耐火煉瓦労働者」研究^{12,13)}では長期就労労働者で2倍近い肺がん死亡リスクを認めた。「米国の珪藻土産業労働者」研究^{9,10)}では肺がん死亡に関する量-反応関係を認めた。

セラミックスおよび陶器産業の曝露に関する一般的知見として、主要な曝露物質は石英であるが、炉の高温環境ではクリストバライトへの同時曝露も起こり得る。「英国陶器製造の労働者」研究¹⁴⁻¹⁹⁾では、肺がん死亡の軽度上昇を認めた。同コホート内症例-対照研究では曝露期間による量-反応関係は認めなかったが、焼成(firing)および焼成後(post-firing)工程において平均およびピーク曝露濃度と肺がん死亡の間に関連を認めた(Cherry, 1997)¹⁸⁾。イタリアの陶器製造労働者を含む珪肺症と肺がんに関する症例-対照研究(Forastiere, 1986³²⁾; Lagorio, 1990³³⁾)では、登録された珪肺症者で約4倍の肺がんの有意増加を認めたが、珪肺症のない者では1.4倍で非有意であった。オランダ微細セラミックス産業でのシリカ曝露と肺がんに関する症例-対照研究(Meijers, 1990)³⁴⁾では、セラミックス産業と肺がんリスクとの間に明確な関連はないものの、累積曝露量と肺がんリスクの間に関連があることが示唆された。』²⁾

WGは本カテゴリーに属する研究知見を1)耐火煉瓦および珪藻土産業および2)セラミックスおよび陶器産業に分けて要約している。

1)耐火煉瓦および珪藻土産業労働者：評価対象論文はキー論文としての①「米国珪藻土産業労働者」^{9,10)}②「中国耐火煉瓦労働者」¹¹⁾③「イタリア耐火煉瓦労働者」に関する2編^{12,13)}の計4編に限定される。Puntoni, 1988¹³⁾を除き、異なる国のフィールドで、いずれも妥当な研究デザインによって調査された方法に基づき耐火煉瓦労働者の肺がんリスクが約1.5倍という一様レベルの上昇が示されている。ここでPuntoni, 1988¹³⁾は本質的にMerlo, 1991¹²⁾と同一フィールドでの研究で肺がんリスクの上昇を認めたものの非有意という結果を示しているため、①~③の知見を否定するものではない。「中国耐火煉瓦労働者」研究¹¹⁾ではほとんどの対象者に対して胸写区分が付与され、解析も珪肺症の有無および症度別に実施されているが、曝露に基づいて同定された集団であり、珪肺症群という選択バイアスはない。よって本サブカテゴリーの疫学的知見は総じて肺がんリスクの上昇を示している、と要約できる。

2)セラミックスおよび陶器産業：キー論文では「英国陶磁器労働者」に関する一連の論文¹⁴⁻¹⁹⁾でMcDonald, 1995¹⁵⁾を除き肺がんリスクに関する有意の軽度上昇および曝露ピーク濃度最高区分で肺がんリスクが2.16倍の有意上昇を認めた(Cherry, 1997¹⁸⁾; 原文非入手)。一方、「中国陶器製造労働者」に関する2編の論文^{20,21)}は肺がんリスクを認めないとするネガティブ研

究である。その他の重視された論文では「イタリア陶器製造労働者の珪肺症と肺がん」^{32,33)}は珪肺症に対するオッズ比を求めることを中心としているため、同知見は珪肺症群のカテゴリーに分類されるべきであろう。「オランダ微細セラミックス産業でのシリカ曝露と肺がん」³⁴⁾は、累積曝露指標と肺がんORとの軽度の量-反応関係を基にリスクについて确实とは言えないまでも有意傾向を示唆している。このほか評価対象に含まれているものの重視されたとは言えない研究では、基本的にネガティブ研究だが調査方法に問題が指摘できるため、「英国陶磁器労働者」に関する一連の研究¹⁴⁻¹⁹⁾を重視し、総じて本サブカテゴリーの疫学的知見は肺がんリスクの上昇を示している、と考えられる。

(4) 鋳物労働者 Foundry workers

『鋳物労働者での曝露は複合的であり、シリカ以外にPAH, 芳香族アミン, 金属を含む既知の発がん物質への曝露がある。ほとんどの疫学研究においてシリカ曝露を分けた評価は行われていない。このためシリカ粉塵とがんリスクの関連を評価した研究のみが評価対象とされ、その結果、キー論文としてではないが重視される研究として3つの大規模コホート研究(Sherson, 1991³⁵⁾; Andjelkovich, 1990³⁶⁾, 1992³⁷⁾, 1994³⁸⁾; Xu, 1996³⁹⁾)について評価された。』²⁾

WGが要約で指摘しているように「米国ミシガン grey iron 鋳物工 (Andjelkovich, 1990³⁶⁾, 1992³⁷⁾, 1994³⁸⁾)」と「中国製鉄所労働者 (Xu, 1996³⁹⁾)」において肺がんリスクとシリカ粉塵累積曝露指標の関係が相反している(前者「なし」、後者「あり」)点を除けば、鋳物労働者を主体とするこれらコホート研究での肺がんリスク自体はいずれも上昇を示している。

ただし、複合曝露のあることが知られている鋳物労働者でシリカ曝露単独の影響を分けて評価することはできない。したがって、本カテゴリーの労働者で認められた肺がんリスクの上昇は、シリカ粉塵曝露が直接の起因物質であるという証拠と見なすことはできない。最も慎重な解釈は、その他の既知または未知の発がん要因による交絡バイアスが生じている可能性、または、他要因と相まって肺がん発生に協働的に作用している可能性を考慮することであろう。しかしながら、鋳物労働者に属し、併存する曝露要因の実態が異なる3集団において肺がんリスクの上昇が認められることから、共通曝露要因としてのシリカ粉塵が肺がん発生に寄与している可能性がある、と考えられる。

(5) 珪肺症者(群) Silicotics

『診断または補償が確定した珪肺症者の登録制度から対象を同定した研究を評価した。珪肺症者のがんを評価した研究の多くは、(a)珪肺症の存在をシリカ曝露の代替指標として用いるために生じるバイアスを抱えてい

る。その他のバイアス源としては以下の点が挙げられる。(b) 他の発がん物質への同時曝露 (多様な職種, したがって曝露が関係することと同義) (c) 診断および補償方法の不統一性 (異なる国や時期ではさらに比較困難となる)。例えば国によっては混合粉塵によるじん肺が珪肺症として分類されることもあるし, 補償申請 (賠償請求) は社会階層と関係が強く, 交絡要因になり得る。(d) 自発的に健診を受診することは, 早期肺がんを含む喫煙関連疾患が見つかりやすいという検出バイアスの問題を引き起こす。(e) 病院患者を対象とする研究は, 珪肺症と肺がんを共に有する患者を珪肺症のみの患者よりも対象として選択しやすい。(f) 珪肺症または珪肺結核症などシリカ粉塵曝露が関連する疾患は肺がんと競合し, 肺がんのリスク評価値を歪めることがある。この問題は, PMR 研究でその他死因に含めた場合および症例-対照研究で対照群に含めた場合に生じる。これらバイアスの問題に関する存在の有無や程度は, これまで珪肺症者の肺がんに関する研究でほとんど評価されることがなかった。しかしながら, 最近の研究では適切な対応がされるようになってきている。

登録された珪肺症群に関するほとんどすべての研究が肺がんの超過リスクを報告しており, 相対危険度は 1.5~6.0 の範囲であった。これらの超過リスクは異なる国, 産業, 時期で認められている。いくつかの研究において異なる曝露指標により量-反応関係が示されている。特に米国ノースカロライナとフィンランドの登録珪肺症者と肺がんリスク²²⁻²⁷⁾については, 交絡要因の影響がなく, 合理的根拠が示されている。』²⁾

珪肺症者に関する研究において WG が指摘する特徴的なバイアス (前記 (a)~(f) のうち, (b)~(f) は珪肺症と肺がんの関連を評価する際に問題となるバイアス (内的妥当性の問題) であり, (a) は珪肺症患者を対象としてシリカ粉塵曝露と肺がんの関連を評価する際に問題となるバイアス (外的妥当性の問題) である。WG が特に重視したキー論文は, 「米国ノースカロライナ州の珪肺症者」に関する, いずれも Amandus らによる 3 編の論文²²⁻²⁴⁾ と「フィンランドの珪肺症者」に関する異なる著者による 3 編の論文²⁵⁻²⁷⁾ である。これ以外の 18 の研究については評価対象としているが, 特に重視されているわけではない。両者を隔てる判断基準は前記バイアス (内的妥当性の問題) への対応の是非に基づくと考えられる。すなわち概略的には, キー論文はその他の論文に比較して内的妥当性が高い, と判断されている。

具体的に Amandus らによる 3 編の論文²²⁻²⁴⁾ についてみると, 対象者の特性および研究デザインの問題でバイアスの (e) [病院患者バイアス] および (f) [競合による PMR/症例-対照研究バイアス] は問題とならない。また, 自発的健診受診者は区別して解析している ((d)

[検出バイアス] に対応)。研究目的で一定のプロトコールに基づき ILO じん肺基準に従い胸写診断を実施しているため (c) [診断等の不統一バイアス] の問題もない。さらに, 他の発がん物質への曝露がないサブグループについての解析を加え, (b) [他発がん物質バイアス] の問題を考慮している。これらのことから, 通常珪肺症者における肺がんの研究で見られるバイアスは回避または適切に対応されており, 妥当性の高い研究であると評価できる。フィンランドの登録珪肺症者コホートに関する研究²⁵⁻²⁷⁾ においては, 上記バイアス (特に b, c) が影響している可能性は残るものの, 補償の有無を問わず一国の珪肺症者全数が把握される職業病登録制度と包含率が極めて高いと考えられるがん登録をリンケージしている点で信頼性の高い研究であると言える。

評価対象に含まれるが特に重視されているとはいえない研究に分類される研究例として, Infante-Rivard, 1989⁴⁰⁾ に対する WG コメントは, 補償を受けた珪肺症者の特殊性として, 補償を受けた直後は①既に重症または肺がんリスクが高まっているかもしれないという選択バイアス, さらに, ②「より濃密な」検査を受けることで detection (発見) バイアスが働くという可能性を指摘している。そのようなバイアスの存在は肺がんリスクを過大評価する要因となるが, 同研究では肺がんリスクの上昇が時間をおいて持続していることから, バイアスによるものではない, と WG は判断している。このように, 珪肺症者に関する研究に特有なバイアスは各々の研究で認められるが, そうした問題について適切に考慮した解析がなされているか, かつ/または考察に妥当性があるかが重視されるべきである。したがって, 特に重視されなかった論文のグループでは, 個別のバイアス (その結果としての内的妥当性) の問題を抱えるが, その限度において総合的評価の根拠とみなして差し支えない。

以上の観点で珪肺症者の肺がんリスクに関する研究知見を総括すれば, 妥当性および信頼性の高いキー論文²²⁻²⁷⁾ での知見を特に重視し, その他の論文知見を参考とすることによって, 珪肺症者での肺がんリスクが上昇 (1.5~6 倍の範囲) していることは確実である。

ただし, 珪肺症者に関する成績のみをもってシリカ粉塵曝露による肺がんリスクの上昇の根拠とすることができないことは論をまたない。慎重に解釈して, 珪肺症の有無を問わずシリカ粉塵曝露集団での発がんリスクの成績と合わせて総合的に判断すべきである。

WG はカテゴリー別の知見を次のように総括している。

『最も交絡の少ない 10 の研究がすべてがんの超過リ

スクを示したわけではない。しかしながら、数多くの疫学研究が行われた点やこれらの研究での対象集団や曝露状況の多様性を考慮すれば、ある程度結果がばらつくことは予測される。一部の研究では、ドースの代替量を用いて量-反応関係を認めている。代替量は多くの場合、累積曝露指標、曝露期間、胸写上の珪肺症の存在であるが、ある研究ではピーク曝露量と量-反応関係を示した。これらの理由に基づき、疫学的知見は総体として、職業性曝露による結晶質シリカ（石英およびクリストバライト）の吸入が肺がんリスクを高めることを支持している、と結論づけられる。これらの関連は交絡や他のバイアスにより説明することができなかった。²⁾

以上のように、IARCは結晶質シリカの発がん分類をGroup 1と評価したが、当該評価の妥当性について許容濃度委員会は次のように判断する。

職業性曝露による結晶質シリカの発がんに関する疫学研究において、調査対象となる労働者に関わる産業や業務内容は広範に渡り、曝露形態も多様である。多くの業種では混合粉塵という形で曝露が起きるほか、鉱石採掘、鋳物等の業種では、既知発がんおよび発がん可能性のある物質（ラドン、PAH、重金属等）への同時曝露が起きる。単体としての結晶質シリカについてみても、大きさや破砕形状（断面）、高温下でのクリストバライトへの化学的変化等の点で、一様な曝露物質として扱うことはできない。さらに、珪肺症がシリカ粉塵曝露に起因することは明らかだが、珪肺症者での肺がんリスクが高まっているか、高まっているとすればそれが珪肺症によるものか、シリカ曝露によるものか、後述する喫煙との関係を含め、学問上未解決の問題である。これらの点を考慮した上で、WGが実施した文献レビューを、その論理構成に沿ってIARCが下した判断の妥当性について検討した。

業種群別の検討において、初めに「鉱石採掘」に関する疫学研究ではラドンをはじめとする複合曝露の交絡について適切に考慮されていないか、その影響がないと考えられる研究ではシリカの発がん性は否定的である。次に「採石および花崗岩作業」に関する疫学研究で、複数の独立した研究が比較的高い2~8倍の肺がんリスクの上昇を示している。このことは「採石および花崗岩作業」がシリカ粉塵の単一曝露に近い集団であることから重視すべき知見である。「セラミックス・陶器・耐火煉瓦・珪藻土産業」に関する疫学的研究は、一部の研究で否定的結果が示されているが、信頼性の高い複数の研究を含む総体としては、肺がんリスクの上昇が支持されている。「鋳物労働者」に関する疫学的研究においては、複合曝露による交絡バイアスが特に問題となり、適切な対応も

困難なため、他業種群に関する研究に比較して証拠能力は弱い。この点は「鉱石採掘」と同様であるが、このことを付帯条件として「鋳物労働者」での肺がんリスク上昇にシリカ粉塵曝露が寄与している可能性が示されている。このように、職業性シリカ曝露を有する4業種群に関する疫学的知見としては、「鉱石採掘」を除くすべての業種群で肺がんリスクの上昇が支持されている。

次に、珪肺症者を対象者とする疫学調査においては、珪肺症者または珪肺患者固有の選択バイアスが入り込みやすいが、妥当性および信頼性の高い数編の論文および一定の証拠限界を有するその他論文について検討すると、珪肺症群に関する疫学的知見は肺がんリスクの上昇を支持している、と要約できる。珪肺症がシリカ→肺がんの介在因子として必須ではない機序が想定される以上、珪肺症者に関する疫学的知見単独ではシリカ曝露を肺がんのリスク要因と断定はできない。しかしながら、上述のようにその他の疫学的知見は概略的に珪肺症の有無に関わらずシリカ→肺がんの機序を支持している。したがって、珪肺症群において観察される肺がんリスクの上昇は（珪肺症を前提としない）シリカ曝露の影響である可能性が考えられる。

ここで、喫煙による影響の問題については、IARCが評価対象とした研究で個人単位に喫煙の影響を考慮し調整したものが少ないのは確かである。しかしながら、長期コホート、中でも回顧的コホート研究では完全な喫煙歴を入手できることは稀で、喫煙の影響について間接的に対処せざるを得ないという研究遂行上の制約がある。さらに、過去のシリカ曝露集団の中で非喫煙者の割合が少ないという事実も喫煙影響の評価を困難にしている。これらの点でいくつかの研究においては一部の対象者についての喫煙歴を利用したり、リスクの内部比較（喫煙歴に差がないと想定される）を行ったり、地域の喫煙率を外挿するなどの対処法によって、肺がんリスクの上昇に与える喫煙影響を考察している。こうした問題は職業疫学研究が一般に直面する限界であって、シリカ曝露と肺がんリスクの関連を評価する本課題においても、喫煙歴の欠落あるいは不十分をもってただちに結論を無効とすべきではなく、喫煙影響への対処法と推論の妥当性が重視されるべきである。喫煙歴が不十分な場合でも妥当な研究とされることがあるのはこのためである。

以上の知見を総括すれば、「鉱石採掘」に関する研究で発がん性に関して否定的証拠が、「採石および花崗岩作業」、「セラミックス・陶器・耐火煉瓦・珪藻土産業」、「鋳物労働者」ほか「珪肺症者」に関しては肯定的証拠がそれぞれ提示されている。これら対立する疫学的証拠について、個別研究、対象カテゴリー、および総体としての科学的証拠の質および量を考慮することにより、後者の肯定的証拠が優位であると斟酌できる。さらに、上

述したような本課題における曝露評価の困難性や因果関係の立証に対して疫学研究が提示可能な証拠限界を加味することにより, シリカの発がん性に関する疫学的知見について十分な証拠があるとしたIARCの判断は妥当である, と結論する。

2. IARC評価以降に公表された主な研究成果の要約

- 1) Oksa *et al.* (1997)⁴¹⁾: フィンランドでがん登録を利用し珪肺症患者を含むコホートを1967-1994年の期間中追跡した。対国で珪肺症患者の肺がん SIR=2.7 (1.5-4.5) と計算され, SMRと近似していた。このことから珪肺症患者の肺がんリスクは上昇していると結論した。
- 2) Steenland and Stayner (1997)⁴²⁾: シリカ曝露に関して良く考慮され, 交絡影響の少ない16の文献についてメタアナリシスを実施。相対危険度は1.3 (1.2-1.4) と要約される。珪肺症者ではシリカ曝露量が最も多いが, 肺がんリスクは最も高く, かつ一様である (RR=2.3 (2.2-2.4); 19研究)。
- 3) Goldsmith (1997)⁴³⁾: シリカの発がんリスクに関する文献的考察。動物実験でのリスクに比べヒトでの知見は10の2乗のオーダーで低く, 疫学的知見に依存せざるを得ないことを主張。
- 4) Brown *et al.* (1997)⁴⁴⁾: スウェーデンおよびデンマークの全国珪肺症入院患者についてがん登録とリンケージ。スウェーデンおよびデンマークの珪肺症入院患者における原発性肺がんの SIR は各々 3.1 (2.1-4.2), 2.9 (1.5-5.2), スウェーデンの珪肺症入院患者における原発性肺がんの SMR は 2.9 (2.1-3.9) であった。ゆえに, 珪肺症患者の肺がんリスクが上昇しているとする報告は裏付けられる, とした。
- 5) Tsuda *et al.* (1997)⁴⁵⁾: 珪肺症/じん肺症者の肺がんリスクに関するメタアナリシス研究。1980-94年出版の32研究をプールし2.74 (2.60-2.90) の要約リスクを算出した。
- 6) Finkelstein (1998)⁴⁶⁾: 1979年以降珪肺症のサーベイランス対象となった労働者コホートに基づきコホート内症例-対照研究を実施。4名1組 (quartet) で計41組, 各 quartet の構成は, 珪肺症 (+) が1名 (quartet 内の肺がん症例よりも以前に診断を受けている), 珪肺症 (-) が3名, かつ4名中1名は肺がんの診断あり。珪肺症 (+) 対珪肺症 (-) の肺がん OR=3.27 (1.32-8.2)。累積のラドン曝露を調整すると, 珪肺症と肺がんリスクの関連は増加した。喫煙習慣の違いによって肺がんリスクの上昇を説明し得るが, 喫煙習慣の違いは存在しなかったと考えられる。レントゲン上の珪肺症は肺がんリスク上昇の指標であると結論した。
- 7) Cherry *et al.* (1998)⁴⁷⁾: 英国 (Stoke-on-Trent) 陶器・耐火煉瓦・砂岩産業男子労働者5,115名をコホートとして医療記録に基づいて詳細な職歴・喫煙歴・定期胸写上の肺実質小陰影を調査。粉塵曝露評価は個人または定点測定による曝露連関表に基づき, 最低10年就労した1,080名のサブコホートに適用し, 小陰影の存在について検証した。対地域で肺がん SMR=1.28 (0.99-1.62)。肺がんリスクは52例の肺がん症例と197例の対照に関するコホート内症例-対照研究において, シリカの平均曝露濃度に応じた量-反応関係を示し, 喫煙補正後に肺がん OR=1.66 (1.14-2.41) を示したが, 曝露期間や累積曝露量と無関係であった。ゆえに SMR の解析結果は症例-対照研究により支持され, 結晶質シリカの発がん性が示唆される。
- 8) de Klerk and Musk (1998)⁴⁸⁾: 西オーストラリアの2,297名の金鉱夫コホートについてシリカ-珪肺症-肺がんの間の量-反応関係を調査。1961, 1974, 1975年時点での調査から1993年まで追跡。追跡期間中に1,386名が死亡, うち肺がんは138名で631名は珪肺症による補償を受けた。喫煙は肺がん死亡リスクに強い影響を, 珪肺症の補償に弱い影響を与えた。肺がん死亡リスクは珪肺症の補償を受けた後に増加した。シリカ曝露の指標のうち, 累積曝露量の対数変換値のみが肺がん罹患に有意に関連を示したが, この関連は珪肺症の罹患を考慮すると消失した。このことから, 珪肺症罹患は肺がんリスクを増加させるが, 珪肺症が存在しなければシリカ曝露が肺がんを起こす証拠は得られなかった。
- 9) Finkelstein (1999)⁴⁹⁾: 文献レビューによりシリカ, 粉塵濃度の規制値に対比して珪肺症, 肺がんの量-反応関係を要約することを目的とした。現行 OSHA 基準の 0.1 mg/m^3 で生涯曝露を受けた場合, 珪肺症およびリスクは最低5-10%, 肺がん増加リスクは30%以上。珪肺症に対する量-反応関係は非線形のため粉塵濃度の軽減は線形関係を上回るリスク軽減が期待できる。曝露を NIOSH 勧奨値の 0.05 mg/m^3 に下げることが重要。
- 10) Amre *et al.* (1999)⁵⁰⁾: 砂糖きびと砂糖精製労働者の肺がんリスクを評価するためインド某県の砂糖地帯6病院で症例-対照研究を実施。砂糖きび工場就労経験 (+) で肺がん OR=1.92 (1.08-3.40), 耕作や収穫後の焼き払い等の作業でリスク上昇を認めた。機序として土中から吸い上げられ砂糖きびの葉に沈着した生物由来非晶性シリカ biogenic amorphous silica (BAS) または BAS からクリストバライトに変化した結晶質シリカが原因である可能性を推測した。
- 11) Checkoway *et al.* (1999)⁵¹⁾: カリフォルニア州珪藻土産業白人労働者1,809名の胸写につき, “B”

reader 3名による珪肺症診断の中央値を指標とした。珪肺症の有無別に対米国内で肺がん SMR を算出した。①珪肺症 (+) の肺がん SMR=1.57 (0.43-4.03) > 珪肺症 (-) の肺がん SMR=1.19 (0.87-1.57) ; ②珪肺症 (-) 群で肺がんリスクは累積曝露指標と有意 ($p=0.02$) の量-反応関係を示し, 最大カテゴリの $\geq 5.0 \text{ mg/m}^3\text{-yr}$ で肺がん SMR=2.40 (1.24-4.20) を示した。珪肺症 (-) 群では最後に読影で珪肺症 (-) と診断されてからの追跡期間を 15 年で切っても, 同様の量-反応関係を示したことから, 珪肺症 (-) 群で認められた関係は珪肺症の見落としによるものとは考えられない, とした。ゆえに, 珪肺症はシリカ関連肺がんの必要条件ではないことが示唆される。しかしながら, 肺がん症例数が少なく, 退職後の胸写情報がないことから解釈には限界がある, と考察した。

- 12) Ulm *et al.* (1999)⁵² : 珪肺症の影響を除いた上でシリカ粉塵曝露と肺がんの関連を評価するため, 職域集団を母集団として結晶質シリカに曝露した非珪肺症者について症例-対照研究を実施。ドイツ石工, 石切, 陶器産業に従事した 247 名の症例と, 喫煙でマッチングした 795 名の対照。肺がんリスクは, ピーク (吸入性粉塵 $\geq 0.15 \text{ mg}\cdot\text{m}^3$ vs 同 < 0.15) 曝露で OR=0.85 (0.58-1.25), 時間加重平均曝露で OR=0.91 (0.57-1.46), 累積曝露で OR = 1.02 (0.67-1.55)。量-反応関係なし。これらのことから, 結晶質シリカと肺がんの関連なしと結論。珪肺症者の除外が検出力を低下させた可能性, または珪肺症のないシリカ曝露者での肺がんリスクはない, と考察した。
- 13) Baur *et al.* (2000)⁵³ : Ulm *et al.* (1999) に対するレター。シリカ曝露情報の質と網羅性, 除外または死亡した対象者の情報不足等の方法論的欠点を列挙し, 結論を疑問視した。
- 14) Soutar *et al.* (2000)⁵⁴ : IARC (1997) により妥当性が高いとされた論文に対する批判的レビュー。さらに同グループが 1997 年に実施した石炭鉱夫研究を総括した。記述的研究によってシリカ曝露労働者の肺がんリスクが示唆されるが, 量-反応関係評価を目的とした研究はいずれも石英が原因であると確認していない。クリストバライトに関する量-反応関係の評価した研究では正の関連を示唆する。全ての研究には弱点が認められ, 喫煙による交絡の影響を排除できない。珪肺症の登録者に関する研究は一致して肺がん超過を示すが, 珪肺症の二次的効果, 喫煙影響, 診断バイアスによる可能性は否定できない。全般に曝露評価を行う根拠が弱い。詳細かつ信頼できる曝露に基づいて独自に実施した石炭鉱夫研究で

はリスクの増加を認めなかった。

- 15) Chan *et al.* (2000)⁵⁵ : 香港で 1981 年以後珪肺症と診断された 1,502 名コホートを 1997 年末まで追跡し, その間の臨床記録を調査した。肺がん死亡数 33 名に基づき同 SMR=1.94 (1.35-2.70) と計算したが, 超過死亡の大部分が喫煙により説明され, 肺がん死亡とシリカ曝露期間や珪肺症の程度の間に関連を認めなかった。このことから肺がんが珪肺症と関連するという仮説を支持する知見は得られず, シリカ粉塵は肺がんリスクに寄与しない, と結論した。
- 16) Wong (2000)⁵⁶ : Chan *et al.* (2000) に対するレターで以下の点を批判した。①珪肺症登録者に基づくコホートはシリカ曝露者を代表しない, ②珪肺症の程度と肺がんの関連の欠如はシリカ粉塵と肺がんの関連を必ずしも否定しない, ③喫煙区分があいまいで喫煙による交絡を過大評価している可能性がある, ④肺がんリスクの異なる現喫煙者と前喫煙者を一つのカテゴリに合わせることは不適切, ⑤シリカ粉塵の肺がんリスクはあっても弱いいため, 曝露評価をより精緻化すべき。[Chan *et al.* の回答 : ①②は一般論。③④で一般人口の喫煙者率は現喫煙者と前喫煙者を合わせているため同じ方法によって比較した。⑤は同意し, そのような方向でより詳細な解析を進めている。]
- 17) Checkoway and Franzblau (2000)⁵⁷ : IARC (1997) 評価を受け, 肺がんリスクが珪肺症者に限定されるかどうかについて文献総説した結果, これまでの研究は, ①珪肺症の診断の不完全性・偏り, ②曝露評価の不適切, ③シリカ曝露と珪肺症の強い相関等の問題点があり, 結果があいまいである。したがって, 珪肺症と肺がんを分けた上で両者の因果関係を前提としない研究計画が必要である。

以上, 最新の研究結果を要約すると, 11) カテゴリ- (2) (一部 (3)) に関するネガティブ研究, 13) IARC 評価に対する批判的総説, 14) カテゴリ- (5) に関するネガティブ研究の 3 論文を除き, いずれもシリカ粉塵曝露かつ/または珪肺症者において肺がんリスクが上昇するという結果を得た論文である。さらに, 11), 14) については各研究の方法論的欠点を指摘したレターがその後掲載され, その批判は妥当と考えられる。なお 16) は今後, シリカ粉塵曝露→肺がんのリスクについて疫学的に評価するための研究計画の改善方法を提起した中立的提言である。以上より, 1997 年の IARC 評価以降に発表された主な研究成果においても, 結論は大筋で維持されている。

3. 最終結論

シリカの発がんに関する疫学研究では, シリカ以外物

表. IARC 総説において特に重視された「キー論文」(WG:ワーキンググループ)

番号 (カテゴリー)	研究名 (通称)	第一著者 (年, 誌)	論文タイトル (通し番号)	主要知見	WG 指摘長所	WG 指摘短所
1 (1)	米国サウスダコタ州の金鉱夫 South Dakota, US, gold miners	1. McDonald (1978, Am Rev Respir Dis)	1. Mortality after long exposure to cummingtonite-grunerite. ⁸	コホートは 1,321 名金鉱夫。呼吸器がん SMR1.03 で非有意。粉塵曝露のレベル別死亡リスクは呼吸器がんと関連なし。	指摘なし	指摘なし
		2. Brown (1986, In: Silica, Silicosis and Cancer. Controversy...)	2. Retrospective cohort mortality study of underground gold mine workers. ⁹			
		3. Steenland & Brown (1995, Am J Ind Med): Brown (1986) の更新研究	3. Mortality study of gold miners exposed to silica and non-asbestiform amphibole mineral: an update with 14 more years of follow-up. ⁹	コホートは 3,328 名白人金鉱夫。肺がん SMR は対全国で 1.13 [非有意] も、初回曝露が古いものでは 1.27 で有意。曝露程度が最高のもので 1.31 [非有意] も累積曝露量別の量-反応関係はなし。	指摘なし	指摘なし
2 (2)	デンマークの採石労働者 Danish stone industry workers	Guenel (1989b, Scand J Work Environ Health)	4. Cancer incidence among Danish stone workers. ⁶	コホートは 2,175 名の採石・石切労働者; 喫煙補正後肺がんの SIR は 2-8 で有意。	喫煙の地域差補正。	指摘なし
3 (2)	米国バーモント州の花崗岩置き場と採石の労働者 Vermont, US, granite shed and quarry workers	Costello & Graham (1988, Am J Ind Med)	5. Vermont granite worker's mortality study. ⁷	コホートは 5,414 名男性。SMR は全死因および全がんで低値を示すが、長期勤務および潜伏期のある者では肺がん 1.81 で有意。	指摘なし	量-反応関係の分析で粉塵曝露評価なし
4 (2)	米国の採石労働者 US crushed stone industry workers	Costello (1995, Am J Ind Med)	6. Mortality of a cohort of US workers employed in the crushed stone industry, 1940-1980 ⁹	コホートは 3,246 名男性で石材の破碎・選別・洗浄に従事。花崗岩作業者の肺がん SMR は 3.54 で有意。	白人・非白人に分けて解析。	中皮腫死亡に関する病理診断なし
5 (3)	米国の珪藻土産業の労働者 US diatomaceous earth industry workers	Checkoway (1993, Br J Ind Med; 1996, Occup Environ Med)	7. Mortality among workers in the diatomaceous earth industry. ⁸ ; 8. Re-analysis of lung cancer mortality... with consideration of potential confounding by asbestos exposure. ¹⁰	1. コホートは、2,570 名の珪藻土産業労働者 (白人男)。肺がんの SMR は 1.43 で有意。2. 石綿曝露の影響を補正後もリスクの有意上昇と量-反応関係は維持。	1. 累積曝露指標を用いて量-反応関係を示した。交絡因子の調整妥当。2. 石綿曝露の影響補正。	指摘なし
6 (3)	中国の耐火レンガの労働者 Chinese refractory brick workers	Dong (1995, Scand J Work Environ Health)	9. Lung cancer among workers exposed to silica dust in Chinese refractory plants. ¹¹	回顧的コホートは 6,266 名の男子労働者で珪肺症の診断がある者とならない者を含む。対照は珪肺症のない製鉄労働者 11,470 名。肺がんの SRR は全体で 1.49 (有意)、珪肺症ありで 2.10 (有意)。曝露期間と量-反応関係。	喫煙歴考慮。	指摘なし
7 (3)	イタリアの耐火レンガの労働者 Italian refractory brick workers	1. Merlo (1991, Epidem: Puntoni (1985, 1988) の更新研究	10. Lung cancer risk among refractory brick workers exposed to crystalline silica: a retrospective cohort study. ¹²	回顧的コホートは 1,022 名男子。初回曝露が高く曝露程度が高い者で肺がん SMR は 1.77 で有意。	喫煙歴のある者では一般人口の率にほぼ等しい。	結晶質シリカの曝露レベルや石英からクリストバライトへの変化程度に関する情報なし。
		2. Puntoni, 1988 (Tumori)	11. A cohort study of workers employed in a refractory brick plant. ¹³	対象は Merlo, 1991 と同じ Genoa, Italy の耐火煉瓦工場勤務労働者。そのうち珪肺症群および非珪肺症群を追跡。肺がん SMR は珪肺症群で 1.67 (0.61-3.64)、非珪肺症群で 2.08 (0.67-4.84)。珪肺症群のみで喉頭がん SMR = 6.82 (1.40-19.9) が有意増加。	指摘なし	指摘なし

番号 (カテゴリー)	研究名 (通称)	第一著者 (年, 誌)	論文タイトル (通し番号)	主要知見	WG 指摘長所	WG 指摘短所
8 (3)	英国の陶器製造の労働者 UK pottery workers	1. Winter (1990, IARC No.97)	12. A mortality follow-up study of pottery workers: preliminary findings on lung cancer. ¹⁴	コホートは 3,669 名男性. 肺がんの SMR は対国で 1.40 で有意, 対地域で 1.32 で有意. 軽度の量-反応関係.	喫煙補正.	他の有害物質曝露は非補正. 追跡と死亡情報の年齢によるバイアスの可能性.
		Staffordshire 研究 (以下 2,3,4,1,4-2,4,3)	[コホートは Staffordshire (S コホートと略す) の陶器男子作業員 7,020 名 (1916-45 生まれ; 一部 Winter のコホート構成員も)]			
		2. McDonald (1995, Scand J Work Environ Health): Staffordshire 研究の 1st phase	13. Preliminary analysis of proportional mortality in a cohort of British pottery workers exposed to crystalline silica. ¹⁵	S コホートの一部 1,016 名の陶器作業員. 対地域の肺がん PMR は 1.04 で非有意.	指摘なし	指摘なし
		3. Cherry (1995, Appl Occup Environ Hyg): Staffordshire 研究の 2nd phase	14. Initial findings from a cohort mortality study of British pottery workers. ¹⁶	鋳物・石綿・他粉塵曝露者を除く S コホートの一部 5,115 名. 肺がん SMR は対国 1.91 で有意, 対地域 1.28 で有意傾向.	指摘なし	指摘なし
		4. (4-1. ~ 4-3): Staffordshire 研究の 3rd phase				
4-1. Burgess (1997, In: Inhaled Particles VIII)	15. Cohort mortality study of Staffordshire pottery workers: radiographic validation of an exposure matrix for respirable crystalline silica (Abstract) ¹⁷	①全コホートおよびサブコホートで肺がんリスクは主として喫煙に依存し, 累積曝露量には依存せず. ②肺がんの OR は平均曝露濃度が 200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以上で 1.88 [有意], ピーク曝露濃度が 400 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以上で 2.16 [有意].	曝露のピーク濃度が肺がんリスクに影響することの証拠を提示した唯一の研究.	累積曝露量に基づく量-反応関係を支持するものではない.		
			4-2. Cherry (1997, In: Inhaled Particles VIII)	16. Cohort mortality study on Staffordshire pottery workers: nested case referent analysis on lung cancer. ¹⁸		
			4-3. McDonald (1997, In: Inhaled Particles VIII)	17. Cohort mortality study of Staffordshire pottery workers: Lung cancer, radiographic changes, silica exposure and smoking habit (Abstract) ¹⁹		
9 (3)	中国の陶器製造の労働者 Chinese pottery workers	1. Chen (1992, J Occup Med)	18. Mortality among dust-exposed Chinese mine and pottery workers. ²⁰	全コホートの約 20% に当る 13,719 名の陶器製造労働者 (平均総粉塵濃度は 11.4 mg/m^3). 肺がんの SMR は 0.58 で有意低下.	指摘なし	指摘なし
		2. McLaughlin (1992, Br J Ind Med)	19. A nested case-control study of lung cancer among silica exposed workers in China. ²¹	同上コホート内症例 (N=62) 対照研究での肺がん OR は非曝露 (1.0) に対し低中高曝露で 2.0, 1.7, 1.5.	OR は年齢および喫煙で調整.	指摘なし
10 (5)	米国ノースカロライナ州とフィンランドの登録珪肺症患者コホート Cohorts of registered silicotics from NC, US and Finland	1. Amandus (1991, Am J Ind Med)	20. Silicosis and lung cancer in North Carolina dusty trades workers. ²²	コホートは 714 名の男性珪肺症 (+) 群. 肺がん SMR (対全米) は白人で 2.6 (有意), 白人シリカ曝露のみ群で 2.3 (有意).	離職後に珪肺症確定または自発的検診による detection bias を最小化するためのサブグループでもほぼ同様.	指摘なし

番号 (カテゴリー)	研究名 (通称)	第一著者 (年, 誌)	論文タイトル (通し番号)	主要知見	WG 指摘長所	WG 指摘短所
10 (5)		2. Amandus (1995, Scand J Work Environ Health)	21. Silicosis and lung cancer among workers in North Carolina dusty trades. ²³			
		3. Amandus (1992, Am J Ind Med)	22. Reevaluation of silicosis and lung cancer in North Carolina dusty trades workers. ²⁴	Amandus, 1991 研究での読影者誤分類を訂正する目的で再読影 (ILO 分類). 肺がん SMR は珪肺症なしで 1.0, ありで 2.5 (有意).	指摘なし	指摘なし
		4. Gudbergsson (1984, In: Proceedings of VIth International Pneumoconiosis..)	23. An association between silicosis and lung cancer. ²⁵	全国職業病登録 (補償の有無を問わない) 名簿の検索により肺がん罹患および死亡の過剰リスクがあったことを報告.	指摘なし	指摘なし
		5. Kurppa (1986, In: Silica, Silicosis, and Cancer. Controversy..)	24. Lung cancer among silicotics in Finland. ²⁶			
		6. Partanen (1994, J Occup Med)	25. Increased incidence of lung and skin cancer in Finnish silicotic patients. ²⁷	上記を含む方法で同定した 811 名の珪肺症群. がん登録とリンケージ. 肺がん SIR は 2.89 で有意, 追跡期間が長期ほど SIR 上昇.	指摘なし	指摘なし

質への複合曝露による交絡影響, 喫煙者割合の高さ, 珪肺症者を研究対象とする場合のバイアス, シリカ曝露と珪肺症の強い相関など固有の問題点を内包している. 個別の疫学研究では, こうした問題点が研究方法や結論の妥当性を低めている場合がある. しかしながら, IARC の総説により, 特に「採石および花崗岩作業」, 「セラミックス・陶器・耐火煉瓦・珪藻土産業」, 「鋳物労働者」ほか「珪肺症者」に関する妥当性の高い疫学研究の過半において, シリカ曝露による肺がんリスクの増加が支持されていることは明らかである. また, その後の研究によっても本結論は維持されている. また, これらの結果は動物実験や変異原性試験の結果と矛盾しない. 以上より結晶質シリカを発がん物質分類表の 1 に加えることを提案する.

参考文献

- 1) International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Volume 42, Silica and Some Silicates. Lyon; 1987.
- 2) International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 68, Silica, Some Silicates, Coal Dust and Para-aramid Fibrils. Lyon; 1997.
- 3) McDonald JC, Gibbs GW, Liddell FD, McDonald AD. Mortality after long exposure to cummingtonite-grunerite. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118 (2): 271-277.
- 4) Brown GM, Kapan SD, Zumwalde RD, Kaplowitz M, Archer VE. Retrospective cohort mortality study of underground gold mine workers. *Controversy in Occupational Medicine* 1986; Preager: 335-350.
- 5) Steenland K, Brown D. Mortality study of gold miners exposed to silica and non-asbestiform amphibole minerals: an update with 14 more years of follow-up. *Am J Ind Med* 1995; 27 (2): 217-229.
- 6) Guenel P, Hojberg G, Lynge E. Cancer incidence among Danish stone workers. *Scand J Work Environ Health* 1989; 15 (4): 265-270.
- 7) Costello J, Graham WG. Vermont granite workers' mortality study. *Am J Ind Med* 1988; 13 (4): 483-497.
- 8) Costello J, Castellan RM, Swecker GS, Kullman GJ. Mortality of a cohort of U.S. workers employed in the crushed stone industry, 1940-1980. *Am J Ind Med* 1995; 27 (5): 625-640.
- 9) Checkoway H, Heyer NJ, Demers PA, Breslow NE. Mortality among workers in the diatomaceous earth industry. *Br J Ind Med* 1993; 50 (7): 586-597.
- 10) Checkoway H, Heyer NJ, Demers PA, Gibbs GW. Reanalysis of mortality from lung cancer among diatomaceous earth industry workers, with consideration of potential confounding by asbestos exposure. *Occup Environ Med* 1996; 53 (9): 645-647.
- 11) Dong D, Xu G, Sun Y, Hu P. Lung cancer among workers exposed to silica dust in Chinese refractory plants. *Scand J Work Environ Health* 1995; 21 Suppl 2: 69-72.
- 12) Merlo F, Costantini M, Reggiardo G, Ceppi M, Puntoni R. Lung cancer risk among refractory brick workers exposed to crystalline silica: a retrospective cohort study. *Epidemiol* 1991; 2 (4): 299-305.
- 13) Puntoni R, Goldsmith DF, Valerio F, et al. A cohort study of workers employed in a refractory brick plant. *Tumori* 1988; 74: 27-33.

- 14) Winter PD, Gardner MJ, Fletcher AC, Jones RD. A mortality follow-up study of pottery workers: preliminary findings on lung cancer. *IARC Sci Publ* 1990; 97: 83-94.
- 15) McDonald JC, Cherry N, McNamee R, Burgess G, Yurner S. Preliminary analysis of proportional mortality in a cohort of British pottery workers exposed to crystalline silica. *Scand J Work Environ Health* 1995; 21 Suppl 2: 63-65.
- 16) Cherry N, Burgess G, Turner S, McDonald JC. Initial findings from a cohort mortality study of British pottery workers. *Appl Occup Environ Hyg* 1995; 10: 1042-1045.
- 17) Burgess G, Turner S, McDonald JC, Cherry NM. Cohort mortality study of Staffordshire pottery workers: radiographic validation of an exposure matrix for respirable crystalline silica (abstract). In: *Inhaled Particles VIII Occup Environ Impli Human Health* 1997; 26-30.
- 18) Cherry N, Burgess G, Turner S, McDonald JC. Cohort mortality study on Staffordshire pottery workers: nested case referent analysis on lung cancer. In: *Inhaled Particles VIII Occup Environ Impli Human Health* 1997; 26-30.
- 19) McDonald JC, Burgess G, Turner S, Cherry NM. Cohort mortality study of Staffordshire pottery workers: Lung cancer, radiographic changes, silica exposure and smoking habit (abstract). In: *Inhaled Particles VIII Occup Environ Impli Human Health* 1997; 26-30.
- 20) Chen J, McLaughlin JK, Zang JY, *et al.* Mortality among dust-exposed Chinese mine and pottery workers. *J Occup Med* 1992; 34: 311-316.
- 21) McLaughlin JK, Chen JQ, Dosemeci M, *et al.* A nested case-control study of lung cancer among silica exposed workers in China. *Br J Ind Med* 1992; 49: 167-171.
- 22) Amandus HE, Shy C, Wing S, Blair A, Heineman EF. Silicosis and lung cancer in North Carolina dusty trades workers. *Am J Ind Med* 1991; 20: 57-70.
- 23) Amandus HE, Shy C, Castellan RM, Blair A, Heineman EF. Silicosis and lung cancer among workers in North Carolina dusty trades. *Scand J Work Environ Health* 1995; 21 Suppl 2: 81-83.
- 24) Amandus HE, Castellan RM, Shy C, Heineman EF, Blair A. Reevaluation of silicosis and lung cancer in North Carolina dusty trades workers. *Am J Ind Med* 1992; 22: 147-153.
- 25) Gudbergsson H, Kurppa K, Koskinen H, Vasama M. An association between silicosis and lung cancer. In: *Proceedings of VIth International Pneumoconiosis Conference, Bochum 1983, 1984; Geneva: International Labour Office, 212-216.*
- 26) Kurppa K, Gudbergsson H, Hannunkari I, *et al.* Lung cancer among silicotics in Finland. In: Goldsmith DF, Winn DM, Shy CM, eds. *Silica, Silicosis, and Cancer. Controversy in Occupational Medicine.* New York: Praeger, 1986: 311-319.
- 27) Partnen T, Pukkala E, Bainio H, Kurppa K, Kpskinen H. Increased incidence of lung and skin cancer in Finnish silicotic patients. *J Occup Med* 1994; 36: 616-622.
- 28) Cocco PL, Carta P, Belli S, Picchiri GF, Flore MV. Mortality of Sardinian lead and zinc miners: 1960-88. *Occup Environ Med* 1994; 51: 674-682.
- 29) Carta P, Cocco PL, Picchiri G. Lung cancer mortality and airways obstruction among metal miners exposed to silica and low levels of radon daughters. *Am J Ind Med* 1994; 25: 489-506.
- 30) Chen J, McLaughlin JK, Zang JY, *et al.* Mortality among dust-exposed Chinese mine and pottery workers. *J Occup Med* 1992; 34: 311-316.
- 31) Mehnert WH, Staneczak W, Mohner M, *et al.* A mortality study of a cohort of slate quarry workers in the German Democratic Republic. In: Simonato L, Fletcher AC, Saracci R, Thomas TL, eds. *Occupational Exposure to Silica and Cancer Risk (IARC Scientific Publications No.97).* Lyon: IARC, 1990: 55-64.
- 32) Forastiere F, Lagorio S, Michelozzi P, *et al.* Silica, silicosis and lung cancer among ceramic workers: a case-referent study. *Am J Ind Med* 1986; 10: 363-370.
- 33) Lagorio S, Forastiere F, Michelozzi P, Cavariani F, Perucci CA, Axelson O. A case-referent study on lung cancer mortality among ceramic workers. In: Simonato L, Fletcher AC, Saracci R, Thomas TL, eds. *Occupational Exposure to Silica and Cancer Risk (IARC Scientific Publication No.97).* Lyon: IARC, 1990: 21-27.
- 34) Meijers JMM, Swaen GMH, Volovics A, Slangen JJM, Van Vliet K. Silica exposure and lung cancer in ceramic workers: a case-control study. *Int J Epidemiol* 1990; 19: 19-25.
- 35) Sherson D, Svane O, Lynge E. Cancer incidence among foundry workers in Denmark. *Arch Environ Health* 1991; 46: 75-81.
- 36) Andjelkovich DA, Mathew RM, Richardson RB, Levine RJ. Mortality of iron foundry workers: I. Overall findings. *J Occup Med* 1990; 32: 529-540.
- 37) Andjelkovich DA, Mathew RM, Yu RC, Richardson RB, Levine RJ. Mortality of iron foundry workers. II. Analysis by work area. *J Occup Med* 1992; 34: 391-401.
- 38) Andjelkovich DA, Shy CM, Brown MH, Janszen DB, Levine RJ, Richardson RB. Mortality of iron foundry workers. III. Lung cancer case-control study. *J Occup Med* 1994; 36: 1301-1309.
- 39) Xu Z, Brown LM, Pan GW, *et al.* Cancer risk among iron and steel workers in Anshan, China, Part II. Case-control studies of lung and stomach cancer. *Am J Ind Med* 1996; 30: 7-15.
- 40) Infante-Rivard C, Armstrong B, Petitclerk M, Cloutier LG, Theriault G. Lung cancer mortality and silicosis in Quebec, 1938-85. *Lancet*, 1989; ii: 1504-1507.
- 41) Oksa P, Pukkala E, Karjalainen A, Ojajarvi A, Huuskonen MS. Cancer incidence and mortality among Finnish asbestos sprayers and in asbestosis and silicosis patients. *Am J Ind Med* 1997; 31: 693-698.
- 42) Steenland K, Stayner L. Silica, asbestos, man-made mineral fibers, and cancer. *Cancer Causes Control* 1997; 8: 491-503.

- 43) Goldsmith DF. Evidence for silica's neoplastic risk among workers and derivation of cancer risk assessment. *J Exp Anal Environ Epidem* 1997; 7: 291-301.
- 44) Brown LM, Gridley G, Olsen JH, Mellekjaer L, Linet MS, Fraumeni JF. Cancer risk and mortality patterns among silicotic men in Sweden and Denmark. *J Occup Environ Med* 1997; 39: 633-638.
- 45) Tsuda T, Babazono A, Yamamoto E, Mino Y, Matsuoka H. A meta-analysis on the relationship between pneumoconiosis and lung cancer. *J Occup Health* 1997; 39: 285-294.
- 46) Finkelstein MM. Radiographic silicosis and lung cancer risk among workers in Ontario. *Am J Ind Med* 1998; 34: 244-251.
- 47) Cherry NM, Burges GL, Turner S, McDonald JC. Crystalline silica and risk of lung cancer in the potteries. *Occup Environ Med* 1998; 55: 779-785.
- 48) de Klerk NH, Musk AW. Silica, compensated silicosis, and lung cancer in Western Australian goldminers. *Occup Environ Med* 1998; 55: 243-248.
- 49) Finkelstein MM. Radiographic silicosis and lung cancer risk among workers in Ontario. *Am J Ind Med* 1998; 34: 244-251.
- 50) Amre DK, Infante-Rivard C, Dufresne A, Durgawale PM, Ernst P. Case-control study of lung cancer among sugar cane farmers in India. *Occup Environ Med* 1999; 56: 548-552.
- 51) Checkoway H, Hughes JM, Weill H, Seixas NS, Demers PA. Crystalline silica exposure, radiological silicosis, and lung cancer mortality in diatomaceous earth industry workers. *Thorax* 1999; 54: 56-59.
- 52) Ulm K, Waschulzik B, Ehnes H, *et al.* Silica dust and lung cancer in the German stone, quarrying, and ceramics industries: results of a case-control study. *Thorax* 1999; 54: 347-351.
- 53) Baur X, Latza U, Jockel K-H. Silica dust and lung cancer (letter). *Thorax* 2000; 55: 172-173.
- 54) Soutar CA, Robertson A, Miller BG, Searl A, Bignon J. Epidemiological evidence on the carcinogenicity of silica: factors in scientific judgement. *Ann Occup Hyg* 2000; 44: 3-14.
- 55) Chan CK, Leung CC, Tam CM, Yu TS, Wong TW. Lung cancer mortality among a cohort of men in a silicotic register. *J Occup Environ Med* 2000; 42: 69-75.
- 56) Wong O. Lung cancer among workers compensated for silicosis in Hong Kong. *J Occup Environ Med* 2000; 42: 859-860.
- 57) Checkoway H, Franzblau A. Is silicosis required for silica-associated lung cancer? *Am J Ind Med* 2000; 37: 252-259.

1,3-ブタジエン



[CAS No. 106-99-0]

発がん物質分類 第1群

1. 別名：ビエチレン，ジビニル，ビニルエチレン
2. 外観：弱い芳香を有する無色の気体。分子量 54.09
3. 用途：各種合成ゴム〔スチレン-ブタジエンゴム (SBR)，ポリブタジエンゴム (BR)，スチレン-ブタジエンラテックス (SBR)，クロロプレンゴム (CR) など〕合成原料，アセトニトリル-ブタジエン-スチレン樹脂 (ABS樹脂)，ナイロン66の合成原料¹⁾
4. 実験動物における発がん性

B6C3F₁マウスを0, 625, 1,250 ppmの1,3-ブタジエンに6時間/日×5日/週×61週反復曝露した実験では，心血管肉腫〔雄；0/50, 16/49**，7/49**；**，p<0.01：雌；0/50, 11/48**，18/49**〕，悪性リンパ腫〔雄；0/50, 23/50**，29/50**：雌；1/50, 10/49**，10/49**〕，肺腫瘍（良性+悪性）〔雄；2/50, 14/19**，15/49**：雌；3/49, 12/48*，23/49**；*，p<0.05〕，前胃の腫瘍（良性+悪性）〔雄；0/49, 7/40**，1/44^{ns}；^{ns}，p>0.05：雌；0/49, 5/42*，10/49**〕と，雄の前胃の所見を除いて，濃度に対応して腫瘍発生率の上昇が認められた²⁾。

B6C3F₁マウスを0, 6.25, 20, 62.5, 200, 625 ppmの1,3-ブタジエンに6時間/日×5日/週×2年間反復曝露した実験でも，肺腫瘍（良性+悪性）が雄で21/50, 23/50, 19/50**，31/49**，35/50**，3/73 (**，p<0.01；*，p<0.05)，雌で4/50, 15/50, 19/50**，24/50**，25/50**，22/78*（ただし雄の625 ppm群および雌の200 ppm群および625 ppm群は2年以内に全例が死亡した）をはじめ，雄・雌とも悪性リンパ腫または組織球肉腫，心血管肉腫，雌の卵巣顆粒膜細胞腫（良性+悪性）および雌の乳腺腫瘍（良性+悪性）の発生率上昇が認められ，その多くに濃度依存性が認められた³⁾。

Sprague-Dawleyラット（雄・雌一群各110匹）を0, 1,000, 8,000ppmの1,3-ブタジエンに6時間/日×5日/週×105週（雄）または110週（雌）反復曝露した実験では，雄の精巣ライディッヒ細胞腫（0, 3, 8**；**，p<0.01），雌の乳腺腫瘍（良性+悪性）（50, 79**，81**）および甲状腺腫瘍（良性+悪性）（0, 4**，11**）が濃度に依存して増加した。さらにジンバル腺腫瘍（良性+悪性）（雄；1, 1, 2：雌；0, 0, 4），膵臓外分泌腺腫（良性）（雄；2, 1, 10）の発生に増加傾向が認められた（推計学的には有意でない；p>0.05⁴⁾。

5. 職業性がんの疫学

主要な疫学調査を表1に示す。これらの研究はブタジエン合成工場についてのDivine⁵⁾およびその更新であ