

twenty-one environmental aromatic amines or derivatives for long-term toxicity or carcinogenicity. *J Environ Pathol Toxicol* 1978; 2: 325-356.

ベリリウムおよびその化合物

Be

[CAS No. 7440-41-7]

発がん性分類 第 1 群

日本産業衛生学会では、1963年に許容濃度を設定¹¹し、1986年には発がん分類第2群A¹²としてきたが、その後のコホート研究による発がん性に関する報告が増え、国際がん研究機関 (IARC) においても1993年発行のモノグラフ Vol. 58において発がん性について十分な証拠があるとして Group 1 に変更³していることから、発がん性分類について検討した。

1. IARC の発がん分類変更理由

IARC monograph では、Supplement 7 (1987)⁴¹以降、米国のベリリウム症例登録 (Beryllium Case Registry) を中心とするコホート研究の追跡期間が延長され、金属ベリリウムと合金を扱う労働環境が肺がんのリスク増加の原因になる、との結論を支持しているとした。その理由として、肺がん死亡リスク比が安定して増加している、複数の場所で同様に増加している、1950年以前の曝露量が大きいと考えられる期間の従事者でよりリスクが高い、曝露量が高いと考えられる急性ベリリウム肺炎患者でよりリスクが高い、などをあげ、ヒトにおける発がん性について十分な証拠があると判断して、Group 1 に変更している。

2. ヒト発がんに関する知見

疫学研究における発がん性に関する情報は、主として、米国のベリリウム症例登録の追跡調査⁵⁶と米国における7か所のベリリウム加工工場従業員のコホート研究⁷に基づいており、肺がん死亡リスク増加が示されている。7か所の中には、過去に報告された個別の工場のコホート研究^{9,10}のデータが含まれている。

ベリリウム症例登録では、689例の急性ベリリウム関連肺炎と慢性ベリリウム関連非腫瘍性疾患が登録された。ベリリウム曝露開始年と終了年の平均は、それぞれ1944年と1950年であった (平均ベリリウム曝露期間6年)。さらに死亡についても追跡され、1988年までに158例の死亡が観察された (平均観察期間20年)。このうち28例が肺がん死亡であり、標準化死亡比は2.00 (95%信頼区間: 1.33-2.89) であった。

7か所のベリリウム加工工場コホート研究では、1940年から1969年までの間に少なくとも2日間従事した

9,225人の従業員 (従事期間1年未満4,583人、1-5年2,156人、5-10年727人、10年以上1,759人) が1988年まで追跡され、280例の肺がん死亡が観察された (平均観察期間30年)。標準化死亡比は1.26 (95%信頼区間: 1.12-1.42) であった。また、標準化死亡比の値は工場別にみても大きなばらつきはなく、従事期間の長い従業員でリスクが高い傾向があった。ただし、これはベリリウム症例登録のデータとオーバーラップしている。

さらに、7か所のベリリウム加工工場コホート研究のうち、過去の曝露情報が利用可能な2か所において、コホート内症例対照研究が実施された^{11,12}。142例の肺がん死亡症例と各5例の対照とで検討したところ、10年の潜伏期間を仮定した場合の曝露と肺がん死亡との関連が最も強く観察され、喫煙を調整した場合でも関連は変わらなかった。

これらの結果から、ベリリウムおよびその化合物の発がん性は、疫学研究からの証拠が十分であると考えられた。

3. 動物発がんに関する知見

動物実験における発がん性に関する情報については、ベリリウム金属、硫酸ベリリウム四水和物、水酸化ベリリウム、酸化ベリリウムおよびベリリウム鉱石を吸入曝露あるいは気管内投与したラットに肺の悪性腫瘍が発生したことが報告されている。

すなわち、ベリリウム金属およびバシベート処理 (不動態化処理) したベリリウムの粒子をラットに、0.5、2.5 mg の用量で1回気管内投与した試験において、肺腫瘍 (主に腺癌と腺腫) の発生が増加したことが報告されている¹³。また、ベリリウム金属をラットに1回吸入曝露 (410~980 mg/m³ の濃度で8~48分) した結果、肺腫瘍 (腺癌、腺扁平上皮癌、扁平上皮癌) が発生したと報告されている¹⁴。なお、ヘテロ接合体 p53 ノックアウトマウスにベリリウム金属を34 µg/L の濃度で112分間×3回吸入曝露した試験においても、肺腫瘍 (扁平上皮癌、腺癌) の発生増加が報告されている¹⁵。硫酸ベリリウム四水和物は、エアロゾルをラットに35.8 µg/m³ (ベリリウムとして) の濃度で180日間吸入曝露した試験において、肺腫瘍 (腺癌、腺腫、扁平上皮癌) の発生増加が報告されている¹⁶。また、ラットに硫酸ベリリウム四水和物のエアロゾルを34.25 µg/m³ (ベリリウムとして) の濃度で72週間吸入曝露した試験でも、肺腫瘍 (腺癌) の発生増加が報告されている¹⁷。水酸化ベリリウムは、ラットに50 µg (ベリリウムとして) の用量で1回気管内投与し、さらに10ヵ月後に25 µg を気管内投与した試験において、肺腫瘍 (腺癌、腺腫、類表皮癌) の発生増加が報告されている¹⁸。酸化ベリリウムは、ラットに1 mg (ベリリウムとして) の用量で1回/週、15週間、気管内投与

した試験において、肺腫瘍（腺癌、腺腫、扁平上皮癌）の発生が増加したことが報告されている¹⁸⁾。ベリリウム鉱石（ベリリウムとアルミニウムの珪酸塩）の粒子をラットに 15 mg/m³（ベリリウムとして 620 µg/m³）の濃度で 17 ヶ月吸入曝露した試験においても、肺腫瘍（細気管支肺胞上皮腺腫、細気管支肺胞上皮癌、類表皮腫瘍）の発生増加が報告されている¹⁹⁾。

これらの結果から、ベリリウムおよびその化合物の発がん性は、動物実験からの証拠が十分であると考えられる。

4. 発がんメカニズムについて

データが少ないためメカニズムは明らかではないが、遺伝毒性はないか、あっても弱いことが示唆されており²⁰⁾、慢性炎症に関連する複数のメカニズムが関与している可能性が指摘されている。

5. 発がん性分類の提案

日本産業衛生学会では、1963年に許容濃度を設定¹⁾しており、1986年に発がん分類第2群A²⁾としてきたが、その後の研究により、コホート研究による発がん性に関する報告が増え、肺がんについては有意なリスク増加が確認され、発がん性に関して十分な証拠があると判断した。また、動物実験においてもベリリウムおよびその化合物を経気道投与したラットにおいて悪性の肺腫瘍の発生増加を認める十分な証拠がある。またIARCは、1987年（Supplement 7）においてGroup 2A³⁾としていたが、1993年（vol. 58）において発がん性について十分な証拠があるとしてGroup 1³⁾に変更している。

以上より、ベリリウムおよびその化合物の発がん分類を第2群Aから第1群へ変更することを提案する。

6. 許容濃度について

許容濃度 0.002 mg/m³（1963年提案¹⁾は、ヒトへの気道感作性をエンドポイントとして設定されている。発がん性に関するほとんどの疫学論文で曝露濃度が示されていない。動物実験においては、硫酸ベリリウム四水和物エアロゾル亜慢性吸入曝露 35.8 µg/m³¹⁶⁾または慢性吸入曝露 34.25 µg/m³¹⁷⁾で肺腫瘍の発生増加が報告されており、ベリリウム鉱石粒子慢性曝露では 620 µg/m³で肺腫瘍の発生増加が報告されている¹⁹⁾。“これらの曝露濃度は、許容濃度よりも明らかに高値であるとまではいえないこと”および“動物実験では発がんの閾値が得られていないこと”により、表中に「ψ」のマークを付し、発がん以外の健康影響を指標として許容濃度が設定されている物質として、注意を喚起することとした。

7. 勧告の履歴

2016年度（改定案）	第1群
1986年度（新設）	第2群A

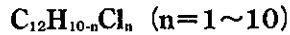
文献

- 1) 産業医学 1972; 14: 50.
- 2) 産業医学 1986; 28: 221.
- 3) IARC monograph Volume 58 (1993) Beryllium and beryllium compounds.
- 4) IARC Monograph Supplement 7 (1987) Beryllium and beryllium compounds.
- 5) Steenland K, Ward E. Lung cancer incidence among patients with beryllium disease: a cohort mortality study. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 1380-1385.
- 6) Infante PF, Wagoner JK, Sprince NL. Mortality patterns from lung cancer and nonneoplastic respiratory disease among white males in the beryllium case registry. *Environ Res* 1980; 21: 35-43.
- 7) Ward E, Okun A, Ruder A, et al. A mortality study of workers at seven beryllium processing plants. *Am J Ind Med* 1992; 22: 885-904.
- 8) Mancuso T, editor. 1979. Occupational lung cancer among beryllium workers: Dusts and Disease. Park Forest, IL: Pathotox Publishers 1979.
- 9) Mancuso TF. Mortality study of beryllium industry workers' occupational lung cancer. *Environ Res* 1980; 21: 48-55.
- 10) Wagoner JK, Infante PF, Bayliss DL. Beryllium: an etiologic agent in the induction of lung cancer, nonneoplastic respiratory disease, and heart disease among industrially exposed workers. *Environ Res* 1980; 21: 15-34.
- 11) Sanderson WT, Ward EM, Steenland K, Petersen MR. Lung cancer case-control study of beryllium workers. *Am J Ind Med* 2001; 39: 133-144.
- 12) Schubauer-Berigan MK, Deddens JA, Steenland K, et al. Adjustment for temporal confounders in a reanalysis of a case-control study of beryllium and lung cancer. *Occup Environ Med* 2008; 65: 379-383.
- 13) Groth DH, Kommineni C, Mackay GR. Carcinogenicity of beryllium hydroxide and alloys. *Environ Res* 1980; 21: 63-84.
- 14) Nickell-Brady C, Hahn FF, Finch GL, Belinsky SA. Analysis of K-ras, p53 and c-raf-1 mutations in beryllium-induced rat lung tumors. *Carcinogenesis* 1994; 15: 257-262.
- 15) Finch GL, March TH, Hahn FF, et al. Carcinogenic responses of transgenic heterozygous p53 knockout mice to inhaled ²³⁹PuO₂ or metallic beryllium. *Toxicol Pathol* 1998; 26: 484-491.
- 16) Schepers GW, Durkan TM, Delahant AB, Creedon FT. The biological action of inhaled beryllium sulfate: a preliminary chronic toxicity study on rats. *AMA Arch Ind Health* 1957; 15: 32-58.
- 17) Reeves AL, Deitch D, Vorwald AJ. Beryllium carcinogenesis. I. Inhalation exposure of rats to beryllium sulfate aerosol. *Cancer Res* 1967; 27: 439-445.
- 18) 石西 伸, 水ノ江元美, 稲益建夫, 久永 明. 気管内注入法による酸化ベリリウムと三酸化ヒ素のラット肺への発がん性について. *福岡医誌* 1980; 71: 19-26.
- 19) Wagner WD, Groth DH, Holtz JL, Madden GE, Stokinger HE. Comparative chronic inhalation toxicity of beryllium ores,

bertrandite and beryl, with production of pulmonary tumors by beryl. *Toxicol Appl Pharmacol* 1969; 15: 10-29.

20) IARC Monograph 100C (2012) Beryllium and beryllium compounds.

ポリ塩素化ビフェニル類 (PCB)



[CAS No. PCB類: 1336-36-3, 42% 塩素化ビフェニル: 53469-21-9, 54% 塩素化ビフェニル: 11097-69-1]

発がん性分類 第1群

日本産業衛生学会では、2006年にポリ塩化ビフェニル(以下、PCB)の許容濃度を設定¹⁾し、発がん分類については1986年に第2群B²⁾、1991年に第2群A³⁾とした。その後、コホート研究および症例対照研究による発がん性に関する報告が増え、また国際がん研究機関(IARC)では2015年発行のモノグラフ vol.107でヒトへの発がん性について十分な証拠があるとしてGroup 1に変更⁴⁾していることから、発がん性分類について検討した。

1. IARCの発がん分類変更理由

IARCは、1987年にPCBの発がん性評価をGroup 2Aと決定した⁵⁾。その後、コホート研究および症例対照研究が増えたため、2013年に再評価を行い、ヒトにおける知見として、悪性黒色腫を引き起こす十分な根拠があると判断した。またAryl hydrocarbon (Ah)受容体がメラニン形成を調整することから、メカニズム的にも関連性を説明できるとしている。一方、非ホジキンリンパ腫および乳がんのリスクが高まることにも言及している。ただし、これらはいずれも生物学的には生じうるが、疫学調査結果にばらつきがあり、証拠は限定的とみなされた。また、動物実験においても発がん性を示す十分な根拠があると判断した。これにより、発がん分類をGroup 1に変更している⁶⁾。

2. ヒト発がんに関する知見

市販されていたPCBは同属体の混合物である。わが国の産業現場で主に使用されてきたのはカネクロール300、400、500および600(商品名、略してKC300、KC400、KC500、KC600)であり、それぞれ三塩素化ビフェニル、四塩素化ビフェニル、五塩素化ビフェニル、六塩素化ビフェニルが主成分である⁷⁾。海外ではAroclor 1016、1242、1248、1254および1260(商品名)がよく使用されてきたが、それぞれKC300、KC300、KC400、KC500およびKC600に相当する⁸⁾。その他にClophen、Phenoclor、Pyralene、Fenclor、Delorなどの商品名がある⁹⁾。なお、油症(Yusho, Yu-Cheng)については、PCBが変性して生成されたポリ塩素化ジベンゾフラン

などの毒性の影響が大きく⁸⁾、通常使用されていたPCBの影響だけではないため、検討対象としなかった。

1) コホート研究

Princeら⁹⁾は、Aroclor1254、1242、1016を使用していた2つのコンデンサー製造工場の労働者の調査を行っている。この調査は、Princeら¹⁰⁾(Brownら¹¹⁾およびBrown¹²⁾の最新版)の調査対象者とKimbroughら^{13,14)}の調査対象者を合わせ、かつ対象範囲を拡張して実施したものである。対象者は、工場1で1946年から1977年、および工場2で1939年から1976年までに各々1週間以上勤務した者であり、男性6,497名および女性7,961名である。観察期間は1940年から1998年までである。全がんの過剰死亡は見られなかったが(SMR=1.00(95% CI: 0.94-1.06))、多発性骨髄腫および女性の大腸がん(直腸を除く、ICD-9: 152-153)のSMRがそれぞれ1.85(95% CI: 1.23-2.67)および1.31(95% CI: 1.02-1.66)と有意に高く、累積曝露(NIOSHのJob-exposure matrixに基づき、経気道および経皮取り込みを考慮して曝露推定している)の増加とともにリスクの上昇傾向が見られた。また、肝臓・胆管・胆嚢がん(ICD-9: 155-156)、男性の胃がんおよび前立腺がんについては、有意な過剰死亡は見られなかったが、累積曝露との間に正の関連が見られた。

Ruderら¹⁵⁾は、Aroclor 1242および1016を使用していたコンデンサー製造工場では1957年から1977年までに1日以上勤務した男性労働者2,717名および女性労働者852名の調査を行っている(Sinksら¹⁶⁾の調査の最新版)。観察期間は1957年から1998年までである。全がんの過剰死亡は見られなかったが(SMR=0.90(95% CI: 0.8-1.0))、悪性黒色腫および脳・神経系(ICD-9: 191-192)のがんのSMRがそれぞれ2.43(95% CI: 1.1-4.6)および1.91(95% CI: 1.0-3.3)と有意に上昇し、累積曝露との間には有意ではないが正の関連が見られた。

Ruderら¹⁷⁾は、上記2つの調査^{7,15)}の対象者を合わせ、追跡期間を延長したコホート研究を行っている。対象者は、3つの工場で1日以上勤務した者であり、男性11,788名および女性13,077名である。観察期間は1960年から2008年までである。全がんの有意な過剰死亡が見られ(SMR=1.06(95% CI: 1.02-1.10))、3ヶ月以上の長期間勤務者では、悪性黒色腫のSMRが1.41(95% CI: 1.01-1.91)と有意に高かった。ただし累積曝露との関連は見られなかった。また、胃がんおよび多発性骨髄腫については、有意な過剰死亡は見られなかったが、累積曝露の増加とともにリスクの有意な上昇が見られた。

Mallinら¹⁸⁾は、Aroclor 1242、1254および1016を使用していたコンデンサー製造工場では1944年から1977年までに1日以上勤務した男性1,178名および女性1,707名の調査を行っている。観察期間は1979年から2000年までである。全がんの有意な過剰死亡(男SMR=1.14(95%