

- among ethylene oxide workers. *J Occup Med* 23, 767-770.
- Mori, K., Kaido, M., Fujishiro, K., Inoue, N., Koide, O., Hori, H., and Tanaka, I. (1991). Dose dependent effects of inhaled ethylene oxide on spermatogenesis in rats. *Br J Ind Med* 48, 270-274.
- Muller, M., Kramer, A., Angerer, J., and Hallier, E. (1998). Ethylene oxide-protein adduct formation in humans: influence of glutathione-S-transferase polymorphisms. *Int Arch Occup Environ Health* 71, 499-502.
- 内藤裕史, 横手規子監訳(1999). 化学物質毒性ハンドブック I, 7章 エポキシ化合物. 東京: 丸善, pp. I-142-188. (Clayton, G.D. and Clayton, F.E. (1993) eds. *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*. 4th ed. Volume II Part A. John Wiley & Sons. New York.)
- National Toxicology, P. (1987). NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Ethylene Oxide (CAS No. 75-21-8) in B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser* 326, 1-114.
- 日本産業衛生学会 (2010). 許容濃度等の勧告 (2010年度). *産衛誌* 52, 221-248.
- Norman, S. A., Berlin, J. A., Soper, K. A., Middendorf, B. F., and Stolley, P. D. (1995). Cancer incidence in a group of workers potentially exposed to ethylene oxide. *Int J Epidemiol* 24, 276-284.
- Olsen, G., Lucas, L., and Teta, J. (1997b). Ethylene oxide exposure and risk of spontaneous abortion, preterm birth, and postterm birth. *Epidemiology* 8, 465-466.
- Olsen, G. W., Lacy, S. E., Bodner, K. M., Chau, M., Arceneaux, T. G., Cartmill, J. B., Ramlow, J. M., and Boswell, J. M. (1997a). Mortality from pancreatic and lymphopietic cancer among workers in ethylene and propylene chlorohydrin production. *Occup Environ Med* 54, 592-598.
- Ong, T., Bi, H. K., Xing, S., Stewart, J., and Moorman, W. (1993). Induction of sister chromatid exchange in spleen and bone marrow cells of rats exposed by inhalation to different dose rates of ethylene oxide. *Environ Mol Mutagen* 22, 147-151.
- Osterman-Golkar, S., Farmer, P. B., Segerback, D., Bailey, E., Calleman, C. J., Svensson, K., and Ehrenberg, L. (1983). Dosimetry of ethylene oxide in the rat by quantitation of alkylated histidine in hemoglobin. *Teratog Carcinog Mutagen* 3, 395-405.
- Parsons, B. L., Manjanatha, M. G., Myers, M. B., McKim, K. L., Shelton, S. D., Wang, Y., Gollapudi, B. B., Moore, N. P., Haber, L. T., and Moore, M. M. (2013). Temporal changes in K-ras mutant fraction in lung tissue of big blue B6C3F(1) mice exposed to ethylene oxide. *Toxicol Sci* 136, 26-38.
- Pemble, S., Schroeder, K. R., Spencer, S. R., Meyer, D. J., Hallier, E., Bolt, H. M., Ketterer, B., and Taylor, J. B. (1994). Human glutathione S-transferase theta (GSTT1): cDNA cloning and the characterization of a genetic polymorphism. *Biochem J* 300 (Pt 1), 271-276.
- Pero, R. W., Widgren, B., Hogstedt, B., and Mitelman, F. (1981). In vivo and in vitro ethylene oxide exposure of human lymphocytes assessed by chemical stimulation of unscheduled DNA synthesis. *Mutat Res* 83, 271-289.
- Picut, C. A., Aoyama, H., Holder, J. W., Gold, L. S., Maronpot, R. R., and Dixon, D. (2003). Bromoethane, chloroethane and ethylene oxide induced uterine neoplasms in B6C3F1 mice from 2-year NTP inhalation bioassays: pathology and incidence data revisited. *Exp Toxicol Pathol* 55, 1-9.
- Popp, D. M., Popp, R. A., Lock, S., Mann, R. C., and Hand, R. E., Jr. (1986). Use of multiparameter analysis to quantitate hematological damage from exposure to a chemical (ethylene oxide). *J Toxicol Environ Health* 18, 543-565.
- Popp, W., Vahrenholz, C., Przygoda, H., Brauksiepe, A., Goch, S., Muller, G., Schell, C., and Norpoth, K. (1994). DNA-protein cross-links and sister chromatid exchange frequencies in lymphocytes and hydroxyethyl mercapturic acid in urine of ethylene oxide-exposed

- hospital workers. *Int Arch Occup Environ Health* 66, 325-332.
- Recio, L., Donner, M., Abernethy, D., Pluta, L., Steen, A. M., Wong, B. A., James, A., and Preston, R. J. (2004). In vivo mutagenicity and mutation spectrum in the bone marrow and testes of B6C3F1 lacI transgenic mice following inhalation exposure to ethylene oxide. *Mutagenesis* 19, 215-222.
- Reitz, R. H., Mendrala, A. L., and Guengerich, F. P. (1989). In vitro metabolism of methylene chloride in human and animal tissues: use in physiologically based pharmacokinetic models. *Toxicol Appl Pharmacol* 97, 230-246.
- Ribeiro, L. R., Rabello-Gay, M. N., Salvadori, D. M., Pereira, C. A., and Becak, W. (1987). Cytogenetic effects of inhaled ethylene oxide in somatic and germ cells of mice. *Arch Toxicol* 59, 332-335.
- Ribeiro, L. R., Salvadori, D. M., Rios, A. C., Costa, S. L., Tates, A. D., Tornqvist, M., and Natarajan, A. T. (1994). Biological monitoring of workers occupationally exposed to ethylene oxide. *Mutat Res* 313, 81-87.
- Richmond, G. W., Abrahams, R. H., Nemenzo, J. H., and Hine, C. H. (1985). An evaluation of possible effects on health following exposure to ethylene oxide. *Arch Environ Health* 40, 20-25.
- Rowland, A. S., Baird, D. D., Shore, D. L., Darden, B., and Wilcox, A. J. (1996). Ethylene oxide exposure may increase the risk of spontaneous abortion, preterm birth, and postterm birth. *Epidemiology* 7, 363-368.
- Rutledge, J. C., and Generoso, W. M. (1989). Fetal pathology produced by ethylene oxide treatment of the murine zygote. *Teratology* 39, 563-572.
- Rutledge, J. C., Generoso, W. M., Shourbaji, A., Cain, K. T., Gans, M., and Oliva, J. (1992). Developmental anomalies derived from exposure of zygotes and first-cleavage embryos to mutagens. *Mutat Res* 296, 167-177.
- Saillenfait, A. M., Gallissot, F., Bonnet, P., and Protois, J. C. (1996). Developmental toxicity of inhaled ethylene oxide in rats following short-duration exposure. *Fundam Appl Toxicol* 34, 223-227.
- Salinas, E., Sasich, L., Hall, D. H., Kennedy, R. M., and Morriss, H. (1981). Acute ethylene oxide intoxication. *Drug Intell Clin Pharm* 15, 384-386.
- Sarto, F., Cominato, I., Pinton, A. M., Brovedani, P. G., Faccioli, C. M., Bianchi, V., and Levis, A. G. (1984a). Workers exposed to ethylene oxide have increased incidence of sister chromatid exchange. In *Monitoring Human Exposure to Carcinogenic and Mutagenic Agents* (IARC Scientific Publications No. 59), A. Berlin, M. Draper, K. Hemminki, and H. Vainio, eds. (Lyon: IARC), pp. 413-419.
- Sarto, F., Cominato, I., Pinton, A. M., Brovedani, P. G., Faccioli, C. M., Bianchi, V., and Levis, A. G. (1984b). Cytogenetic damage in workers exposed to ethylene oxide. *Mutat Res* 138, 185-195.
- Sarto, F., Tomanin, R., Giacomelli, L., Iannini, G., and Cupiraggi, A. R. (1990). The micronucleus assay in human exfoliated cells of the nose and mouth: application to occupational exposures to chromic acid and ethylene oxide. *Mutat Res* 244, 345-351.
- Sarto, F., Tornqvist, M. A., Tomanin, R., Bartolucci, G. B., Osterman-Golkar, S. M., and Ehrenberg, L. (1991). Studies of biological and chemical monitoring of low-level exposure to ethylene oxide. *Scand J Work Environ Health* 17, 60-64.
- Scheick, C., Spittler, G., and Dasenbrock, C. (1997). Thiodiacetic acid--a metabolite of Ethylene oxide. *Z Naturforsch C J Biosci* 52, 70-76.
- Schroder, J. M., Hoheneck, M., Weis, J., and Deist, H. (1985). Ethylene oxide polyneuropathy: clinical follow-up study with morphometric and electron microscopic findings in a sural nerve biopsy. *J Neurol* 232, 83-90.

- Schulte, P. A., Boeniger, M., Walker, J. T., Schober, S. E., Pereira, M. A., Gulati, D. K., Wojciechowski, J. P., Garza, A., Froelich, R., Strauss, G., and et al. (1992). Biologic markers in hospital workers exposed to low levels of ethylene oxide. *Mutat Res* 278, 237-251.
- Schulte, P. A., Walker, J. T., Boeniger, M. F., Tsuchiya, Y., and Halperin, W. E. (1995). Molecular, cytogenetic, and hematologic effects of ethylene oxide on female hospital workers. *J Occup Environ Med* 37, 313-320.
- Segerback, D. (1990). Reaction products in hemoglobin and DNA after in vitro treatment with ethylene oxide and N-(2-hydroxyethyl)-N-nitrosourea. *Carcinogenesis* 11, 307-312.
- Sexton, R. J., and Henson, E. V. (1949). Dermatological injuries by ethylene oxide. *J Ind Hyg Toxicol* 31, 297-300.
- Shore, R. E., Gardner, M. J., and Pannett, B. (1993). Ethylene oxide: an assessment of the epidemiological evidence on carcinogenicity. *Br J Ind Med* 50, 971-997.
- Smyth, H. F., Seaton, J., and Fisher, L. (1941). The single dose toxicity of some glycols and derivatives. *J Ind Hyg Toxicol* 23, 259-268.
- Snellings, W.M., Zelenak, J.P., Weil, C.S. (1982). Effects on Reproduction in Fischer 344 Rats Exposed to Ethylene Oxide by Inhalation for One Generation. *Toxicol Appl Pharmacol.* 63(3), 382-388.
- Snellings, W. M., Weil, C. S., and Maronpot, R. R. (1984a). A two-year inhalation study of the carcinogenic potential of ethylene oxide in Fischer 344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 75, 105-117.
- Snellings, W. M., Weil, C. S., and Maronpot, R. R. (1984b). A subchronic inhalation study on the toxicologic potential of ethylene oxide in B6C3F1 mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 76, 510-518.
- Snellings, W. M., Zelenak, J. P., and Weil, C. S. (1982). Effects on reproduction in Fischer 344 rats exposed to ethylene oxide by inhalation for one generation. *Toxicol Appl Pharmacol* 63, 382-388.
- Stayner, L., Steenland, K., Greife, A., Hornung, R., Hayes, R. B., Nowlin, S., Morawetz, J., Ringenburt, V., Elliot, L., and Halperin, W. (1993). Exposure-response analysis of cancer mortality in a cohort of workers exposed to ethylene oxide. *Am J Epidemiol* 138, 787-798.
- Steenland, K., Stayner, L., and Deddens, J. (2004). Mortality analyses in a cohort of 18 235 ethylene oxide exposed workers: follow up extended from 1987 to 1998. *Occup Environ Med* 61, 2-7.
- Steenland, K., Stayner, L., Greife, A., Halperin, W., Hayes, R., Hornung, R., and Nowlin, S. (1991). Mortality among workers exposed to ethylene oxide. *N Engl J Med* 324, 1402-1407.
- Steenland, K., Whelan, E., Deddens, J., Stayner, L., and Ward, E. (2003). Ethylene oxide and breast cancer incidence in a cohort study of 7576 women (United States). *Cancer Causes Control* 14, 531-539.
- Stolley, P. D., Soper, K. A., Galloway, S. M., Nichols, W. W., Norman, S. A., and Wolman, S. R. (1984). Sister-chromatid exchanges in association with occupational exposure to ethylene oxide. *Mutat Res* 129, 89-102.
- Strekalova, E. Y. (1971). Mutagenic action of ethylene oxide on mammals. *Toksikol nov Promo khim Veshchestv* 12, 72-78.
- Strekalova, E. Y., Chirkova, Y. M., and Golubovich, Y. Y. (1975). Mutagenic action of ethylene oxide on the reproductive and somatic cells of male white rats. *Toksikol nov Promo khim Veshchestv* 14, 11-16.
- 末吉敦, 斉藤昌彦, 中藤正樹, 田中俊樹, 濱口幸三, 濱口賢子, 大西修, 伊藤恒, 門脇崇, 中村燈喜, et

- al. (1996). 当院で発生したエチレンオキシドガス中毒事故. 日救急医学会誌 7, 555.
- Swaen, G. M., Burns, C., Teta, J. M., Bodner, K., Keenan, D., and Bodnar, C. M. (2009). Mortality study update of ethylene oxide workers in chemical manufacturing: a 15 year update. *J Occup Environ Med* 51, 714-723.
- Swaen, G. M., Slangen, J. M., Ott, M. G., Kusters, E., Van Den Langenbergh, G., Arends, J. W., and Zober, A. (1996). Investigation of a cluster of ten cases of Hodgkin's disease in an occupational setting. *Int Arch Occup Environ Health* 68, 224-228.
- Swenberg, J. A., Fedtke, N., Fennell, T. R., and Walker, V. E. (1990). Relationships between carcinogen exposure, DNA adducts and carcinogenesis. In *Progress in Predictive Toxicology*, D.B. Clayson, I.C. Munro, P. Shubik, and J.A. Swenberg, eds. (Amsterdam: Elsevier Scientific Publications), pp. 161-184.
- Tardif, R., Goyal, R., Brodeur, J., and Gerin, M. (1987). Species differences in the urinary disposition of some metabolites of ethylene oxide. *Fundam Appl Toxicol* 9, 448-453.
- Tates, A. D., Boogaard, P. J., Darroudi, F., Natarajan, A. T., Caubo, M. E., and van Sittert, N. J. (1995). Biological effect monitoring in industrial workers following incidental exposure to high concentrations of ethylene oxide. *Mutat Res* 329, 63-77.
- Tates, A. D., Grummt, T., Tornqvist, M., Farmer, P. B., van Dam, F. J., van Mossel, H., Schoemaker, H. M., Osterman-Golkar, S., Uebel, C., Tang, Y. S., and et al. (1991). Biological and chemical monitoring of occupational exposure to ethylene oxide. *Mutat Res* 250, 483-497.
- Tates, A. D., van Dam, F. J., Natarajan, A. T., van Teylingen, C. M., de Zwart, F. A., Zwinderman, A. H., van Sittert, N. J., Nilsen, A., Nilsen, O. G., Zahlens, K., et al. (1999). Measurement of HPRT mutations in splenic lymphocytes and haemoglobin adducts in erythrocytes of Lewis rats exposed to ethylene oxide. *Mutat Res* 431, 397-415.
- Teta, M. J., Benson, L. O., and Vitale, J. N. (1993). Mortality study of ethylene oxide workers in chemical manufacturing: a 10 year update. *Br J Ind Med* 50, 704-709.
- Teta, M. J., Sielken, R. L., Jr., and Valdez-Flores, C. (1999). Ethylene oxide cancer risk assessment based on epidemiological data: application of revised regulatory guidelines. *Risk Anal* 19, 1135-1155.
- Thier, R., Balkenhol, H., Lewalter, J., Selinski, S., Dommermuth, A., and Bolt, H. M. (2001). Influence of polymorphisms of the human glutathione transferases and cytochrome P450 2E1 enzyme on the metabolism and toxicity of ethylene oxide and acrylonitrile. *Mutat Res* 482, 41-46.
- Thiess, A. M., Frenzel-Beyme, R., Link, R., and Stocker, W. G. (1981). Mortality study on employees exposed to alkylene oxides (ethylene oxide/propylene oxide) and their derivatives. In *Prevention of Occupational Cancer. International Symposium (Occupational Safety and Health Series. 46)*, (Geneva: International Labour Office), pp. 249-259.
- Tompkins, E. M., McLuckie, K. I., Jones, D. J., Farmer, P. B., and Brown, K. (2009). Mutagenicity of DNA adducts derived from ethylene oxide exposure in the pSP189 shuttle vector replicated in human Ad293 cells. *Mutat Res* 678, 129-137.
- Tyler, T. R., and McKelvey, J. A. (1983). Dose-dependent disposition of ¹⁴C-labeled ethylene oxide in rats. Intramural report 45-190. . In, (Export, PA: Carnegie-Mellon Institute of Research, Bushy Run Research Center).
- USEPA (1985). Health Assessment Document for Ethylene Oxide. Final Report. EPA/600/8-84/009F. In.
- USEPA (2016). Evaluation of the Inhalation Carcinogenicity of Ethylene Oxide (CASRN 75-21-8). In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). EPA/635/R-16/350Fa. In.

- Valdez-Flores, C., Sielken, R. L., Jr., and Teta, M. J. (2010). Quantitative cancer risk assessment based on NIOSH and UCC epidemiological data for workers exposed to ethylene oxide. *Regul Toxicol Pharmacol* 56, 312-320.
- Van Duuren, B. L., Orris, L., and Nelson, N. (1965). Carcinogenicity of epoxides, lactones, and peroxy compounds. II. *J Natl Cancer Inst* 35, 707-717.
- van Sittert, N. J., Boogaard, P. J., Natarajan, A. T., Tates, A. D., Ehrenberg, L. G., and Tornqvist, M. A. (2000). Formation of DNA adducts and induction of mutagenic effects in rats following 4 weeks inhalation exposure to ethylene oxide as a basis for cancer risk assessment. *Mutat Res* 447, 27-48.
- Vergnes, J. S., and Pritts, I. M. (1994). Effects of ethylene on micronucleus formation in the bone marrow of rats and mice following four weeks of inhalation exposure. *Mutat Res* 324, 87-91.
- Verraes, S., and Michel, O. (1995). Occupational asthma induced by ethylene oxide. *Lancet* 346, 1434-1435.
- von Stedingk, H., Vikstrom, A. C., Rydberg, P., Pedersen, M., Nielsen, J. K., Segerback, D., Knudsen, L. E., and Tornqvist, M. (2011). Analysis of hemoglobin adducts from acrylamide, glycidamide, and ethylene oxide in paired mother/cord blood samples from Denmark. *Chem Res Toxicol* 24, 1957-1965.
- Walker, V. E., Fennell, T. R., Upton, P. B., Skopek, T. R., Prevost, V., Shuker, D. E., and Swenberg, J. A. (1992). Molecular dosimetry of ethylene oxide: formation and persistence of 7-(2-hydroxyethyl)guanine in DNA following repeated exposures of rats and mice. *Cancer Res* 52, 4328-4334.
- Walker, V. E., Meng, Q., and Clement, N. L. (1997b). Spectra of mutations in hprt exon 3 of T-cells from F344 rats and lacI transgenic and nontransgenic B6C3F1 mice exposed by inhalation to ethylene oxide. *Environ mol Mutag* 29, 54.
- Walker, V. E., Sisk, S. C., Upton, P. B., Wong, B. A., and Recio, L. (1997a). In vivo mutagenicity of ethylene oxide at the hprt locus in T-lymphocytes of B6C3F1 lacI transgenic mice following inhalation exposure. *Mutat Res* 392, 211-222.
- Walker, V. E., and Skopek, T. R. (1993). A mouse model for the study of in vivo mutational spectra: sequence specificity of ethylene oxide at the hprt locus. *Mutat Res* 288, 151-162.
- Wong, O., and Trent, L. S. (1993). An epidemiological study of workers potentially exposed to ethylene oxide. *Br J Ind Med* 50, 308-316.
- Woodard, G., and Woodard, M. (1971). Toxicity of residuals from ethylene oxide gas sterilization. In *Proceedings of the 1971 HIA Technical Symposium*, (Washington DC: Health Industries Association).
- Wu, K. Y., Ranasinghe, A., Upton, P. B., Walker, V. E., and Swenberg, J. A. (1999a). Molecular dosimetry of endogenous and ethylene oxide-induced N7-(2-hydroxyethyl) guanine formation in tissues of rodents. *Carcinogenesis* 20, 1787-1792.
- Wu, K. Y., Scheller, N., Ranasinghe, A., Yen, T. Y., Sangaiah, R., Giese, R., and Swenberg, J. A. (1999b). A gas chromatography/electron capture/negative chemical ionization high-resolution mass spectrometry method for analysis of endogenous and exogenous N7-(2-hydroxyethyl)guanine in rodents and its potential for human biological monitoring. *Chem Res Toxicol* 12, 722-729.
- Yager, J. W. (1987). Effect of concentration-time parameters on sister-chromatid exchanges induced in rabbit lymphocytes by ethylene oxide inhalation. *Mutat Res* 182, 343-352.
- Yager, J. W., and Benz, R. D. (1982). Sister chromatid exchanges induced in rabbit lymphocytes by ethylene oxide after inhalation exposure. *Environ Mutagen* 4, 121-134.
- Yager, J. W., Hines, C. J., and Spear, R. C. (1983). Exposure to ethylene oxide at work increases sister chromatid exchanges in human peripheral lymphocytes. *Science* 219, 1221-1223.

Yong, L. C., Schulte, P. A., Wiencke, J. K., Boeniger, M. F., Connally, L. B., Walker, J. T., Whelan, E. A., and Ward, E. M. (2001). Hemoglobin adducts and sister chromatid exchanges in hospital workers exposed to ethylene oxide: effects of glutathione S-transferase T1 and M1 genotypes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 10, 539-550.

3-6 トルエンに係る健康リスク評価について（案）

1. 物質に関する基本的事項

1.1 トルエンの物理化学的性質

トルエンは、別名、メチルベンゼン、トルオール、フェニルメタンと呼ばれ、常温で無色透明な液体で、高い揮発性を有している。トルエンの主な物理化学的性質は表1のとおりである。

表1 トルエンの物理化学的性質

分子量	: 92.14
比重	: 0.87
融点	: -95.1 °C
沸点	: 110.8 °C
蒸気圧	: 2.9 kPa (20°C)
引火点	: 4.0°C
発火点	: 480°C
分配係数	: $\log Pow = 2.75$ (実測値)
換算係数	: $1 \text{ ppm} = 3.83 \text{ mg/m}^3 (20^\circ\text{C})$ 、 $1 \text{ mg/m}^3 = 0.26 \text{ ppm} (20^\circ\text{C})$ $1 \text{ ppm} = 3.75 \text{ mg/m}^3 (25^\circ\text{C})$ 、 $1 \text{ mg/m}^3 = 0.27 \text{ ppm} (25^\circ\text{C})$

1.2 トルエンの用途・使用実態

トルエンは主に合成原料、添加剤、溶剤として使用され、その使用割合はそれぞれ55%、25%、20%である。合成原料としての用途では、ベンゼン及びキシレン（脱アルキル・不均一化）・トルエンジイソシアネート・合成クレゾール・フェノールの合成に使用される他、TDI原料、染料・顔料・香料・火薬原料としても使用されている。添加剤としては、ガソリン、灯油、軽油に使用される。溶剤としては、各種樹脂の溶解・希釈溶剤、各種塗料・インクへの配合及び生産過程の洗浄溶剤の一部・各種塗料用希釈溶剤（シンナー）・接着剤溶剤などとしての使用があげられる。

日本における年間生産量は2009年で約140万トン/年と報告されている（化学工業日報社 2011）。

1.3 代謝及び体内動態

トルエンを3時間吸入曝露させた実験より、吸入した約50%が吸収されることが報告されている（CarlsonとLindqvist 1977; NomiyamaとNomiyama 1974）。ラットに20 ppmのトルエンを10分間吸入させたところ、1、2、12時間後に脂肪組織で高濃度のトルエンが検出された（Pyykkö 1977）。他の実験で吸入曝露10秒後に上腕動脈血中から検出され（Astrand 1972）、10~15分後には肺胞空気、動脈血及び静脈血中のトルエン濃度が急激に上昇したとの報告がある（Carlson 1982）。ボランティアによる実験では、運動負荷や体脂肪に比例してトルエン吸収が増強されることが報告されている（Carlson 1982; VeulemansとMasschelein 1978）。吸収されたトルエンの76%は馬尿酸として尿

中から検出されるが、18%はトルエンのまま呼吸器を経由して排泄される (Smith ら 1954)。マウスにトルエン (^{14}C ラベリング) を単回吸入曝露したところ、血中、腎臓、脂肪細胞、肝臓の順で多く検出され、24 時間後には体内から消失した (Bergman 1979; 1983)。ヒトでは、60 mL のトルエンを摂取させ 30 分後に死亡した知見では、摂取後には肝臓で最も濃度が高くなり、次いで脾臓、脳、心臓、血液、脂肪組織の順となった (Ameno ら 1989)。また妊娠 10 日から 14 日の CFY ラットにトルエンを $1,375\sim 2,700 \text{ mg/m}^3$ 曝露したところ、2 時間後に胎仔の血中から母ラット血中濃度の約 74% を検出し、胎盤を通過が報告され (ungvary, 1984) ている。トルエンは、ヒト及び実験動物で肝臓のミクロソーム mixed-function oxidase 系によりベンジルアルコールに迅速に転換し、安息香酸、繰り新又はグルク論酸と抱合して、馬尿酸または、グルクロン酸ベンゾイルとして尿中に排泄され、少量が、 σ クレゾール及び p クレゾールに代謝される。吸入されたトルエンの一部は変化せずに排泄されており (ATSDR 2000; Van der Heijden 1988)、ヒトではトルエンの 15~20% は、肺から排泄され (Cohr, 1979)、腎臓から馬尿酸として、60~70% が排泄されると報告されている (Veulemans と Masschelein 1979)。またラット、ウサギで吸収されたトルエンは 20% が未変化で排出されるが、80% は P-450 により代謝されると報告されている (EU 2003)。代謝経路を図 1 に示した。

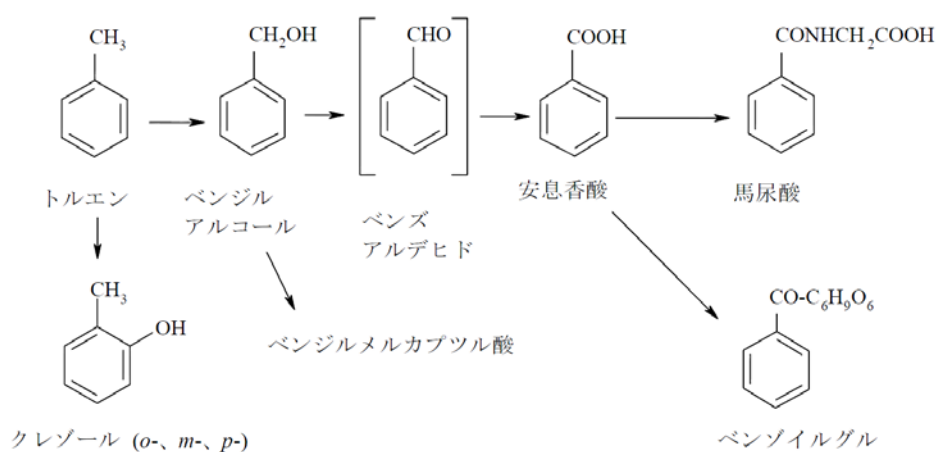


図 1 トルエンの代謝 (IARC, 1999 を改変)

1.4 種間差・種内差について

U.S.EPA (2005) は種内差に係る不確実係数の検討において、成人と子供の組織と血液中の揮発性有機化合物の濃度の違いを薬動学的モデルの推定結果 (Pelekis ら 2001) を考慮に入れている。薬動学的モデル (Pelekis ら 2001) に基づくと、種内差に係る不確実係数は 0.03~3 の範囲にあるとされた。U.S.EPA (2005) は、ヒトの感受性について、成人の集団のなかでもライフステージ (例えば老年期など)、遺伝子多型、疾病による腎臓クリアランスの低下等によっても、差が生ずる可能性があるとしている。

2. 健康影響評価

2.1 発がん性及び遺伝子障害性（変異原性）

2.1.1 定性評価

2.1.1.1 発がん性

<発がんに関する疫学研究>

ヒトの発がん性に関して信頼性の高い疫学知見は得られなかった。U.S.EPA(1994)は、ヒトへの発がん性物質かどうか判断できずグループDに分類し、IARC(1999)では、ヒトに対する発がん性について分類できないとしている。ATSDR(2000)は、職業曝露において発がん性を認めた研究では、他の化学物質への曝露やコホートのサイズが小さいことに起因するバイアスが原因である可能性が高いため、信頼性が低いとしている。

<発がんに関する動物実験>

発がんに関する動物実験の概要は表 2 のとおりである。

Maltoni ら(1983、1985、1997)は、ラットにトルエンを経口投与した研究から、胸腺腫瘍、リンパ腫、白血病の発生を報告しているが、ATSDR (1997) は、これらの研究に関して、実験動物施設のガイドラインの不備や用量依存性がないため、信頼性が低いとしている。Gibson と Hardisty (1983) は吸入曝露による発がん試験を行ったが、発がん影響は確認されていない。NTP (1990) は、トルエン吸入曝露による白血球の減少を観察したが、発がん影響はみられていない。経皮曝露試験では、対照群や塗布していない部位での腫瘍の発生のため、十分な証拠が得られていない。

表 2 発がん動物実験に関する概要

経口投与実験

Maltoni ら (1983、1985) は、雌雄 SD ラット 40～50 匹を 1 群として、0、500 mg/kg のトルエンを 1 回/日、4～5 日/週で 104 週間強制経口投与し、胸腺腫瘍、造血器の腫瘍の増加を報告している。一方、ECB (2003) と IARC (1989) では、当該研究はガイドライン要求を満たしておらず、リスク評価には用いられないとしている。
Maltoni ら (1997) は、雌雄 SD ラット各 40～50 匹を 1 群として、0、500、800 mg/kg のトルエンを 4 日/週で 104 週間、強制経口投与し、雄の 800 mg/kg 投与群で頭部に腫瘍、500 mg/kg 以上の群の雄と 800 mg/kg 群の雌でリンパ腫、白血病がみられたことを報告している。

吸入実験

Gibson と Hardisty (1983) は、雌雄 F344 ラット (7 週齢) 各 120 匹を 1 群として、トルエン(純度 99.98%以上) を 0、30、100、300 ppm (0、113、377、1,131 mg/m ³) で 24 ヶ月間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入曝露させたが、トルエン曝露に起因する腫瘍はみられなかったと報告している。
U.S. NTP (1990) は、雌雄 B6C3F1 マウス (9～10 週齢) 各 60 匹を 1 群として、トルエン (純度 99%以上) を 0、120、600、1,200 ppm (0、450、2,260、4,520 mg/m ³) で 104 週間 (6.5 時間/

日、5日/週) 吸入曝露させたが、トルエン曝露に起因する腫瘍発生はみられなかったと報告している。また、雌雄 F344 ラット (6~7 週齢) 各 60 匹を 1 群として、トルエン (純度 99%以上) を 0、600、1,200 ppm (0、2,260、4,520 mg/m³) で 103 週間 (6.5 時間/日、5 日/週) 吸入曝露させたが、トルエン曝露に起因する腫瘍発生はみられなかったと報告している。

経皮投与実験・皮下投与実験

<p>Lijinsky と Garcia (1972) は、マウス (30 匹) の皮膚に 16~20 μL のトルエンを 2 回/週で、72 週間経皮曝露させたところ、皮膚乳頭腫 (1/30 匹)、皮膚がん (2/30 匹) がみられたが、これらはトルエンに起因した皮膚腫瘍ではなかった。</p>
<p>Frei と Kingsley (1968) は、Swiss マウス 35 匹に、発がんイニシエーターとしてジメチルベンズアントラセン (DMBA) を経皮投与した上でトルエンを適用させたところ、皮膚乳頭腫 (5/35 匹) がみられた。トルエンのみの曝露では、皮膚腫瘍 (1/14 匹) がみられたが、これはトルエンに起因する影響ではなかった。</p>
<p>Blackburn ら (1986) は、雄 C3H マウス (6~8 週齢) 350 匹に、トルエン (50 mg) を 2 回/週、73~120 週間で経皮投与したところ、皮膚腫瘍 (3/350 匹) がみられた。</p>
<p>McKee と Lewis (1987) は、雄 C3H マウス (6~10 週齢) 50 匹に、トルエン (21.7 mg) を 3 回/週、83 週間で経皮投与したところ、皮膚腫瘍はみられなかった。しかし、同濃度で 77 週間、経皮投与したところ、皮膚乳頭腫 (1 例) みられた。</p>
<p>Broddle ら (1996) は、雄 C3H/HeJ マウスにトルエン 50 μL を 2 回/週で、2 年間、塗布したところ、適用部位に線維肉腫 (1/50 匹)、扁平上皮がん (3/50 匹) がみられたが、非適用部位にも線維腫 (2/50 匹) の皮膚腫瘍の発生が増加しており、トルエン塗布による皮膚発がんは統計学的に有意ではなかった。</p>

2.1.1.2 遺伝子障害性 (変異原性)

遺伝子障害性に関する主な知見を表 3 にまとめた。in vivo 試験において、ヒトの知見に関しては職業曝露によるものが主であり、遺伝子障害性は陰性とする報告が多い。また、哺乳動物を用いる試験においても陰性の結果が多く報告されている。in vitro 試験では、ヒト由来の細胞を用いた試験の多くが陰性であったが、哺乳動物由来の細胞を用いた試験では、一部に変異原性がみられている。ショウジョウバエを用いた試験では、陰性の結果が報告されており、細菌を用いた試験でも、代謝活性化系の添加・無添加の有無に係らず陰性の結果であった。

表 3 遺伝子障害性に関する概要

in vivo 試験

ヒト

<p>Maki-Paakkanen ら (1980) は、フィンランドのグラビア印刷工場、ベンゼン (0.05%未満) を含むトルエンに 7~112 ppm で 3~35 年間曝露された 32 名の労働者 (21~50 歳) について、末梢血リンパ球の染色体異常および姉妹染色分体交換異常の有無を調査したが、いずれも異常はみられなかったと</p>

報告している。
Karacicら (1995)は、クロアチアで靴工場に勤務する女性工員について末梢血リンパ球における染色体異常、姉妹染色分体交換を調査した。その結果、トルエンに13.88～308.63 mg/m ³ で平均13.4年(2～31年間)曝露した38人、もしくは42.38～184.88 mg/m ³ で平均17.7年(1～33年間)曝露した45人で影響はみられなかった。
Hammerら (1998) は、ドイツの印刷工場に平均18.9年間、勤務する印刷工42名(22～60歳、トルエン(純度99.8%以上)曝露濃度38～87 ppm)の末梢血リンパ球に対する遺伝子障害性を調査した結果、トルエン曝露濃度依存的な姉妹染色分体交換(SCE)頻度の増加がみられた。当該SCE頻度の増加は、喫煙及びアルコール摂取の交絡因子による影響と明確に区別された。また、喫煙とトルエン曝露の間に顕著な相乗効果があることが示されたが、インク由来の影響の可能性を排除できなかったとしている。
Pitarqueら (1999) は、平均12年間、トルエンに職業曝露(28～121 ppm)したブルガリアの靴職人の女性34名(平均年齢38歳)の末梢血リンパ球の遺伝子障害性をコメットアッセイで調査した結果、DNA鎖切断の生成はみられなかったと報告している。

哺乳動物

Dobrokhotov (1972) は、5匹の雄ラットに800 mg/kg/dayのトルエンを12日間、皮下投与して骨髄細胞における染色体異常試験を行ったところ、投与群の染色体異常の出現率は13%で、対照群は4.16%であった。なお、本研究に関して、IARC (1999) は、トルエン純度が不明であり評価が困難としている。
Lyapkalo (1973) は、6匹のラットに1,000 mg/kg/dayのトルエンを12日間、皮下投与して骨髄細胞における染色体異常試験を行った。染色体異常は、曝露群で11.5%、対照群で3.87%であった。ただし、本研究に用いられたトルエンは純度が不明である。
DobrokhotovとEnikeev (1976) は、ラットに610 mg/m ³ のトルエン(ベンゼン含)を4時間/日、5日/週、16週間、吸入曝露させ、骨髄細胞の染色体異常を観察したところ、染色体異常率は、曝露群で21.6%、対照群で4.02%であった。
Litton Bionetics Inc. (1978) は、ラット5匹を一群として、トルエン(純品)を22、71、214 mg/kg/dayで5日間、腹腔内投与した。最終投与6時間後に、骨髄細胞における染色体異常を観察したが、染色体異常の増加はみられなかった。
Kirkhart (1980) は、雄Swissマウス各8匹を一群として、トルエンを50、500、1,000 mg/kgで24時間内に2回腹腔内投与し、30、48、72時間後に骨髄細胞を観察したが、小核の誘発はみられなかった。
Aristovら (1981) は、雄ラットにトルエンを5.4、50.7 mg/m ³ で16週間(4時間/日、5日/週)で吸入曝露させたが、骨髄細胞に染色体異常はみられなかった。
BrusickとMazursky (1981)、Litton Bionetics Inc. (1981) は、雄ICRマウス12匹を1群として、トルエンを100、400 ppm(375、1,500 mg/m ³)で8週間(6時間/日、5日/週)吸入曝露させたが、優性致死はみられなかった。
Donnerら (1981)は、雄Wistarラットに、トルエンを300 ppm(1,125 mg/m ³)で、15週間(6時間/日、5日/週)吸入曝露させたところ、骨髄細胞で曝露後11～13週間目に姉妹染色分体交換頻度の増加がみられたが、曝露後15週間目には、骨髄細胞の染色体異常はみられなかった。

<p>Ticeら（1981）は、雄DBAマウスにトルエンを1,700、3,000 mg/kgで腹腔内投与したが、姉妹染色分体交換頻度の増加はみられなかった。</p>
<p>Gad-El-Karimら（1984）は、雌雄ICRマウス各5匹を1群として、トルエン（純度99%）を860、1,720 mg/kgで24時間以内に2回強制経口投与した。いずれの曝露群にも、骨髄細胞の染色体異常及び小核形成はみられなかった。</p>
<p>Mohtashamipurら（1985）は、雄NMRIマウス各5匹、および、雄B6C3F1マウス各5匹にトルエン（純度99%）を104～435 mg/kgで24時間間隔で2回、経口投与または腹腔内投与した。いずれの研究においても、骨髄での小核出現頻度がわずかに増加した。なお、EU（2003）は、本研究結果について、小核増加は対照群でもみられており、生物学的に意味があるとは考えにくいと評価している。</p>
<p>Mohtashamipurら（1987）は、雄NMRIマウスを代謝酵素誘導剤（フェノバルビタール、Aroclor 1254、3-メチルコラントレン）で前処理した後、トルエンを曝露させたところ、小核出現頻度が増加することを報告している。一方、代謝酵素阻害剤（メチラポン、α-ナフトフラボン）とトルエンを同時投与した試験では、小核出現頻度が減少したと報告している。</p>
<p>Rohら（1987）は、雄SDラット各5匹に、トルエン（純粋）を108.75、220、440 mg/kgで2回腹腔内投与したところ、220 mg/kg群で骨髄細胞に小核出現頻度の有意な増加が認められた。なお、本研究について、EU（2003）は、軽微な増加であり生物学的に意味がないと評価している。</p>
<p>Plappert（1994）は、雄BDF1マウスにトルエンを500 ppm（1,900 mg/m³）で8週間（6時間/日、5日/週）吸入曝露させたが、リンパ球、骨髄細胞、肝臓細胞のコメットアッセイにおいてDNA鎖切断は検出されなかった。</p>

in vitro 試験

ヒト由来細胞

<p>Gerner-SmidtとFriedrich（1978）は、ヒトリンパ球にトルエン（S9無添加条件）を作用したが、染色体異常を誘発しなかったことを報告している。</p>
<p>Gerner-SmidtとFriedrich（1978）、Richerら（1993）は、ヒトリンパ球にトルエン（S9無添加条件）を作用したが、姉妹染色分体交換を誘発しなかったことを報告している。</p>
<p>Dohertyら（1996）は、ヒト由来リンパ球細胞AHH-1、MCL-5、h2E1にトルエン（S9無添加条件）を作用し染色体異常試験および小核試験に供したところ、いずれも陽性であったと報告している。</p>
<p>Zaraniら（1999）は、ヒトリンパ球にS9添加条件でトルエンを作用したが、小核形成を誘発しなかったことを報告している。</p>

哺乳動物細胞

<p>McGregorら（1988）は、マウスL5178Y細胞を用いたtk遺伝子座の遺伝子突然変異試験で、S9の添加の有無にかかわらず遺伝子突然変異を誘発したと報告している。ただし、EU（2003）では、トルエンは細胞毒性が強く、高用量では70%以上が増殖抑制を示し、低用量では突然変異コロニー数は対照群の1.5倍にすぎず、このような突然変異頻度の低い増加は生物学的な意味はなく、試験結果は陰性と考えている。</p>
<p>Huff（1990）は、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を用いた染色体異常試験および姉妹染色分体交換試験で、トルエンは、S9の添加の有無にかかわらず、結果は陰性であったことを報告している。</p>

Casto (1981) は、シリアンハムスター由来のSA7細胞を用いて、S9を無添加で、1,000 μ g/mLのトルエンで処理したところ、アデノウイルスによる形質転換を促進しなかったと報告した。

ショウジョウバエ

Rodriguez-ArnaizとVillalobos-Pietrini (1985) は、ショウジョウバエに1,300 ppmのトルエンを含有する飼料を与えたが、伴性劣性致死の誘発はみられなかったと報告している。

微生物

Bos ら (1981)、Haworth ら (1983)、Nestmann ら (1980)、Spanggord ら (1982)は、ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 を用いた復帰突然変異試験 (エームズ試験) において、トルエンは S9 添加の有無にかかわらず、結果は陰性であったことを報告している。

U.S.EPA (1980) は、大腸菌 WP2 を用いた復帰突然変異試験および酵母 D7 株を用いた遺伝子突然変異試験において、トルエンは S9 添加の有無にかかわらず、結果は両試験とも陰性であったことを報告している。

Haworth ら (1983) は、ネズミチフス菌の標準株を用いた揮発性物質を考慮したプレインキュベーション法による試験で、S9 添加の有無にかかわらず復帰突然変異を誘発しなかったと報告している。

Connor ら (1985) は、ネズミチフス菌 TA98、TA100、UTH8413、UTH8414 を用いた突然復帰試験において、トルエン (純度 99%) は、S9 添加の有無にかかわらず、結果は陰性であったことを報告している。

2.1.2 定量評価

国際機関等による発がんリスクに係る定量評価の実施例はみられなかった。

トルエンは、IARC (1999) において、3 (ヒトに対する発がん性について分類できない) に分類されている。

2.2 発がん性以外の有害性

2.2.1 定性評価

2.2.1.1 急性毒性

急性中毒に関する報告を表4にまとめた。

ヒトに関しては、事故やシンナー吸引によってトルエンに曝露された時の急性毒性として、化学火傷および急性腎障害による死亡、血尿、腎臓尿細管性アシドーシス、腹痛、吐き気などの症状、リンパ球数の異常が報告されている。また、職業曝露による影響として、腹痛、吐き気、めまい、刺激性などの自覚症状、腎障害、血圧の低下が報告されている。加えて、ボランティアによる曝露実験では、中枢神経系症状、記憶力の低下、めまいなどの自覚症状、眼の反射障害等が報告されている。

実験動物による曝露実験では、トルエン曝露による粘膜刺激性、落ち着きの欠如、呼吸増加、運動失調、認知機能障害、平衡機能の乱れ、応答頻度変化、神経伝達物質の変化、肝臓酵素の増加等が報告されている。併せて、ラット、ウサギ、マウスに対するLD₅₀もしくはLC₅₀の推定値の報告されている。

表4 急性毒性に関する概要

ヒトに関するデータ

Massengaleら（1963）は、でトルエンを含む接着剤を18ヶ月～4年間使用したことにより、トルエンを吸入した米国人男児（11歳と15歳）に血尿がみられたと報告している。
Matsushitaら（1975）は、トルエンを含む有機溶媒を使用して靴の革付作業を行っていた女性38名を曝露群として、同じ工場に勤務する有機溶剤非曝露の対照群16名と各種血液パラメーターについて比較した。曝露群は15～100 ppmのトルエンを平均3年間曝露されていた。血液密度、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数に違いはみられなかったが、曝露群では、末梢血中の好中球のモムゼン中毒性顆粒の出現頻度が増加した。
Reisinら（1975）は、イスラエルの塗装工場において、作業員（49歳）がトルエン（100%）容器破裂事故によりトルエンを全身に浴び、体表の10%に化学火傷を負い意識不明になったことを報告している。加えて、急性腎障害として、アシドーシス、ミオグロビン尿などの症状がみられた。
Winnekeら（1976）は、ボランティア20名に98 ppm(368 mg/m ³)のトルエンを4時間吸入曝露させ、精神運動試験、指叩き試験、反応時間、追跡回転試験などの検査を行ったが、異常はみられなかったことを報告している。
FischermanとOster（1979）は、少なくとも5年以上、トルエン(100%)を吸入した21歳の女性に、体重減少、無気力、虚弱、可逆性の腎臓尿細管性アシドーシスがみられたと報告している。
BennettとForman（1980）は、トルエン（99%）を含んだシンナーを9年間吸入した22歳の米国人男性において、腹痛、吐き気、嘔吐、熱、反応性の低下、可逆性の代謝性アシドーシス、尿素窒素及びクレアチニン量の増加がみられたと報告している。
Streicherら（1981）は、トルエンを含む塗料を吸入した25名の米国人（成人）において、虚弱、腹痛、めまい、昏睡、頭痛、四肢不全麻痺、歩行障害、低カルシウム血症、低リン酸塩血症、アシドーシスなどの症状がみられたことを報告している。
Russら（1981）は、トルエン16.5%を含む溶剤に9ヶ月間（1～2回/週）に吸入した20歳の男性に、

<p>倦怠感、嗜眠、嘔吐、吐き気、貧尿がみられたことを報告している。また、生検では、腎臓尿細管変性および炎症がみられたことを併せて報告している。</p>
<p>Bauchingerら（1982）、Funes-Cravionoら（1977）、Niseら（1991）、Pelclovaら（1990）、Schmidら（1985）は、職業曝露を受けた労働者の末梢血リンパ球に、染色体異常、姉妹染色分体交換頻度の増加がみられたことを報告している。</p> <p>ただし、EU（2003）では、これらの報告はグラビア印刷工場の労働者に関するもので、インク及び他の溶媒との複合曝露影響や喫煙影響についての可能性が排除できないとしている。</p>
<p>Waldronら（1982）は、1年間以上トルエンに職業曝露された男性59名（1～5年：22人、6～10年：18人、10年以上：19人）の血液パラメーターを調査したが、血清AST量、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）活性に変化がみられなかったことを報告している。</p>
<p>Morataら（1997）は、トルエン（0.14～919 mg/m³）、エタノール（0.25～1,240 mg/m³）、酢酸エチル（1.1～2,635 mg/m³）に71～93dBの騒音下で曝露された124名の男性印刷工（勤務年数が1年間以上）に聴力検査を行った結果、印刷工の49%が難聴であったが、トルエンの曝露濃度との相関性はみられていない。</p>
<p>Andersenら（1983）は、ボランティア16名にトルエンを0、10、40、100 ppm（0、37.5、150、375 mg/m³）で6時間吸入曝露させ、パフォーマンステストを実施した。テスト結果自体に異常はみられなかったが、100 ppm群では、頭痛、めまいがみられ、特に中枢神経症状が有意に増加した。この結果より、ATSDR(2000)では急性曝露の最小リスクレベル（MRL）として、中枢神経症状をエンドポイントにNOAEL 150 mg/m³としている。</p>
<p>Cherryら（1983）は、大学院生8名（男性）にトルエンを80 ppm(300 mg/m³)で4時間、吸入曝露させた。曝露後に、選択反応時間、選択過誤回数、単純反応時間、視覚探索行動、ビジュアルアナログについて、作業試験を行ったが異常はみられなかった。</p>
<p>Fornazzariら（1983）は、カナダで、トルエン中毒の24名（1年間、毎日吸入していた者）を調査したところ、13/24名に血清アルカリホスファターゼ（ALP）活性の上昇、7/24名に血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）活性の上昇がみられた。また振戦、運動障害、記憶障害、味覚の低下などの神経系の障害、8/24名にリンパ球数の異常（5/8名がリンパ球減少、3/8がリンパ球増加）、3/24名（うち女性2/3名）が正球性・正色素性貧血がみられた。なお、トルエン吸入をやめたところ、酵素活性は2週間後に正常値となった。</p>
<p>Hydenら（1983）は、ボランティア15名に、トルエンを126～157 ppm（472～588 mg/m³）で1時間、吸入曝露させたところ、眼振反射の視覚系障害がみられた。</p>
<p>Baelumら（1985）は、エタノール、エチルアセテート、エトキシアルコール、トルエン（少量）を含んだ溶剤に9～25年の間、職業曝露されたことがある印刷工（曝露経験群）と、これまでに当該溶剤に曝露されていない曝露非経験群の両群に、100 ppm（375 mg/m³）のトルエンを6.5時間吸入曝露させた後、10種の作業試験を行った。両群共にトルエン曝露により、不快感、悪臭感、不安感、眠気を含む中毒症状のほか、目、鼻腔、喉への刺激性がみられ、作業試験（器用さ、色の識別、視覚認知など）の成績も両群で低下したが、これらトルエンに対する感受性に関して、曝露経験群と曝露非経験群の間で統計学的な有意差は認められなかった。</p>
<p>Morckら（1985）は、20年の間、平均100 ppm（375 mg/m³）のトルエンに曝露された印刷工325名に、曝露濃度に相関して軽度の収縮期血圧の上昇がみられることを報告している。また、6週間作業（曝露）を中止したところ、印刷工133/325名で収縮期血圧の低下がみられた。</p>

<p>Weinsteinら (1985)は、トルエンを含む溶剤を吸入した31歳の米国人の男性が、協調運動能低下、疲労感、可逆性の腎臓尿細管性アシドーシスの症状を呈することを報告している。Kroegerら (1980)とTaherら (1974)もまた、同様のトルエン曝露によって、腎臓尿細管性アシドーシスが生じることを報告している。</p>
<p>Iregrenら (1986)は、ボランティア12名にトルエンを80 ppm (300 mg/m³) で4.5時間吸入曝露させ、曝露終了2時間～3.5時間後に作業試験を行わせた。トルエン曝露により、頭痛、刺激の訴え、軽度の脈拍数の減少がみられたものの、作業試験では、曝露した場合と、曝露しなかった場合に違いはみられなかった。</p>
<p>Echeverriaら (1989) は、大学生42名にトルエンを0、75、150 ppm (0、281、562 mg/m³) で、3日間 (7時間/日) 吸入曝露させた。曝露前と曝露3時間と7時間後に比較したところ、曝露群で数字記憶、図形記憶、図形認識、図形-数字関連付け検査、ワンホール試験 (器用さを判定) で作業に異常値が観察された。身体的影響として、頭痛、鼻腔への刺激が、トルエン曝露濃度依存的な増加がみられた。他に睡眠時間について、対照群が7%、75ppm群が14%、150 ppm群が22%と曝露濃度依存的な睡眠時間増加がみられた。これらの結果から、ECB (2003) は、頭痛、めまいを含む中毒症状、呼吸器への刺激、眠気や作業試験の成績低下をエンドポイントに急性曝露のLOAELを281 mg/m³ (75 ppm)、NOAEL を150 mg/m³ (40 ppm) と報告している。</p>
<p>Baelumら (1990) は、男性32名、女性39名を適切に分け、トルエンを一定量曝露する群 (100 ppm、7時間)、トルエン濃度を変化させて曝露する群 (30分間隔で合計7時間。ただし、各30分曝露の内、最初の5分間は300 ppm、濃度を下げていき50 ppmで約15 分間)、対照群を設定し、曝露終了後の作業試験における曝露影響を検討した。トルエンを曝露した2群では曝露パターンに関わらず、咽喉、呼吸器系への刺激、頭痛、めまいがみられたが、作業試験自体には曝露影響がみられなかった。</p>
<p>Shibataら (1994) は、自宅の浴室壁面で65%のトルエン含む塗料を使用していた22歳の日本人男性が、化学火傷 (体表の約71%) に引き続き、急性の腎臓障害 (酸性尿、尿中ミオグロビンの増加、クレアチンクリアランスの低下、血清クレアチニンレベルの上昇) 起こし、死亡したことを報告している。</p>
<p>Vrcaら (1996) は、クロアチアで印刷工場に勤務する49名 (平均42.3 歳、平均曝露期間21.4年、平均曝露濃度40～60 ppm) を曝露群とし、対照群の59名と脳幹視覚誘発電位について比較した結果、曝露群では、脳波潜時成分の有意な延長、および脳波振幅が有意な減少がみられ、聴覚伝導路の髄外部、髄部に曝露影響があることが示唆された。</p>
<p>Kamijoら (1998) は、67%のトルエンを含むシンナーを吸入した19歳の日本人女性に、四肢不全麻痺、腎臓尿細管性アシドーシス、副腎出血がみられ、死亡したと報告している。</p>

実験動物に関するデータ

経口投与

<p>Wolfら (1956) は、ラットのLD₅₀を7,000 mg/kgと報告している。</p>
<p>Smythら (1969) は、ラットのLD₅₀を7,530 mg/kgと報告している。</p>

吸入投与

<p>Cameronら (1938) は、マウスに対する7時間の吸入曝露試験において、LC₅₀を5,320 ppm (19,950 mg/m³) と報告している。</p>

Svirbelyら(1943)は、ラットに対する6.5時間の吸入曝露試験において、LC₅₀を12,200 ppm (45,750 mg/m³)と報告している。

経皮投与

Smythら(1969)は、ウサギに対する経皮曝露試験において、LD₅₀を14,100 mg/kgと報告している。

腹腔内投与

KostasとHotchin(1981)は、マウスにトルエンを14.4 mg/kgまたは72 mg/kgで単回腹腔内投与したが、トルエンに起因する行動異常は認められなかった。

2.2.1.2 慢性毒性

慢性毒性に関する主要な知見を表5にまとめた。

●職業曝露影響：

職業曝露における疫学研究では中枢神経系への影響に関するものが主であり、大きく主観的な自覚症状、自覚症状がない神経生理学的影響、神経行動学的影響にわけられる。具体的には、手湿疹や皮膚の荒れ、頭痛、疲れやすいなど自覚症状、聴覚への影響、肝臓への影響、腎臓への影響、脳障害、記憶テストや運動テスト成績への悪影響等が報告されている。

●実験動物に対する吸入曝露影響：

実験動物に対する吸入曝露による慢性影響としては、中枢神経系への影響、血液への影響、体重増加の抑制、肝臓・脾臓・腎臓重量増加、聴覚への影響、脳への影響、運動への影響、鼻腔への影響等が報告されている。

●実験動物に対する経口投与影響：

実験動物に対する経口投与による慢性影響としては、神経毒性、視床下部への影響、肝臓・腎臓重量増加、聴覚への影響等が報告されている。

表 5 慢性毒性に関する概要

ヒトに関するデータ

Chiaら(1987)は、シンガポールのポリエチレンバッグ印刷工場における印刷工54名(中国人47名、インド人4名、マレー人3名)と対照群54名に対するトルエン曝露による神経系への影響について調査した。印刷工のトルエン曝露状況は、8名がACGIHの勧告値(375 mg/m³)を超えており、平均値は約68 ppm(260 mg/m³)であった。印刷工らに神経行動試験、肝臓機能テストの値には影響がみられなかったが、手湿疹が対照群と比して有意に増加していた($p < 0.001$)。

Hanninenら(1987)は、フィンランドのグラビア印刷工場に勤務する男性43名(曝露群：平均年齢41.4歳、トルエン曝露平均濃度117 ppm、平均曝露期間21.7年)について、オフセット工場に勤務

<p>する31名（平均年齢41.5歳）を対処群としてトルエン曝露による神経行動影響を調査した。曝露群では、視覚認識知能テスト成績が対照群に比べて有意に悪く（$p < 0.01$）、記憶力、手動作制御能力試験で若干の影響がみられた（$p < 0.1$）。一方、アルコール摂取量が多い者では、高濃度のトルエンに曝露されたにも関わらず、神経行動影響がみられなかったことより、アルコール摂取はトルエン代謝を促進する可能性が示唆された。なお、同一サンプル群を使用したJuntunenら（1985）の自覚症状調査では、記憶障害（$p < 0.01$）、神経系障害のスコア低下（$p < 0.05$）に有意差がみられている。</p>
<p>Yinら（1987）は、中国で靴製造、印刷、オーディオ機器製造でトルエンに職業曝露されている労働者94名（平均32.6歳、男38名、女56名）を曝露群とし、非曝露の対照群とトルエン曝露による自覚症状について比較検討した。職業曝露群における平均個人曝露濃度は、42.8 ppm（161 mg/m³）で、最高濃度は123 ppm（461 mg/m³）であった。職業曝露群では、対照群と比して、当てはまる自覚症状項目が10倍以上であった（$p < 0.01$）。</p>
<p>LarsenとLeira（1988）は、ノルウェーのグラビア印刷工場勤務する男性22名（平均44.7歳、12年以上勤務）を曝露群、同工場に勤務する有機溶剤に曝露されていない19名を対照群として、インタビューによる認識能力調査を行った。グラビア印刷工場のトルエン濃度は50～80 ppm（186～300 mg/m³）であった。曝露群では対照群に比べ、軽度慢性中枢神経機能障害（倦怠感、不安、憂鬱感、易刺激性）および器質脳症候群（疲労、記憶障害）の兆候を示す者が有意に多かった（$p < 0.05$）。</p>
<p>Leeら（1988）は、靴製造業に従事しておりトルエンに職業曝露されている韓国人女性193名（16～44歳、喫煙および飲酒習慣なし）を曝露群とし、対照群65名との自覚症状の比較調査を実施した。曝露群では、自覚症状に当てはまる項目数が（33/55項目）、対照群（10/12項目）と比して有意に多かった（$p < 0.05$）。また曝露群をトルエン濃度1～100 ppmの低濃度曝露群、101 ppm以上の高濃度曝露群にわけたところ、酔った感じ、胸がしまる感じ、手足がだるい、体重が減少した、目がかすむ、皮膚が荒れるなどの項目に曝露濃度依存性がみられた。</p>
<p>OrbeakとNise（1989）は、スウェーデンの2つのグラビア印刷工場に4～43年間勤務し、トルエンに曝露された30名（平均50歳）を曝露群とし、対照群72名との神経行動および自覚症状の比較調査をした。それぞれの工場内でのトルエンの曝露濃度（TWA）は、個人サンプラーで測定した結果、43 mg/m³（11 ppm）と157 mg/m³（41 ppm）であった。神経行動学的テストのうち、言語、空間記憶、知覚テストで、曝露群のスコアは対照群と比較して有意に低かった。</p>
<p>Fooら（1990）は、シンガポールの電子機器組立工場にトルエンを含有する接着剤を使用していた女性30名（平均25.6、平均曝露期間5.7年）と同様の年代の低曝露群（30名）を対照群として、神経系への影響を調査した。曝露群におけるTWAは88 ppm（330 mg/m³）、血中平均トルエン濃度は1.25 mg/Lであった。対照群では、TWAが13 ppm（49 mg/m³）、血中の平均トルエン濃度は0.16 mg/Lであった。曝露群は対照群に比して、視覚テスト、軌道作成テスト、溝つき釘差し盤テスト、数字記憶テスト、数字符号置き換えテストの成績が有意に低下した。</p>
<p>UrbanとLukas（1990）は、旧チェコスロバキアのグラビア工場に働いていた男性54名（平均年齢38歳、曝露平均期間10年）を曝露群とし、対照群46名（男女ともに23名）との図形反転刺激による視覚誘発電位（VEP）の比較調査を実施した。なお、曝露群におけるトルエン曝露濃度は1997～1987年の10年間に平均2,000 mg/m³、尿中の馬尿酸濃度が1,020 g/L、血中のトルエン濃度は2.0～26.0 mg/Lであった。曝露群では、対照群に比べ、波形の波型潜時および振幅が減少した（$p < 0.01$）。またアルコール摂取量が多いほど、異常なVEP検査結果となった（$p < 0.01$）。これらの結果はトルエンの中枢神経系への影響の中の、非自覚的な兆候と解釈できる。</p>

<p>Breysensら（1992）は、グラビア印刷工場の男性労働者13名（平均34歳、平均曝露期間169ヶ月）を高濃度曝露群、塗料製造工場の男性労働者11名（平均35歳、平均曝露期間165ヶ月）を低濃度曝露群、彼らと年齢をマッチングさせた健康な男性を対照群として、平衡機能計による重心動揺の速度、距離、面積を比較した。なお、各曝露群における尿中馬尿酸濃度は、高濃度曝露群で平均4.09 g/L（大気中濃度116 ppm = 435 mg/m³）、低濃度曝露群で平均1.68 g/L（大気中濃度43 ppm = 161 mg/m³）であった。高濃度曝露群では、対照群と比して重心動揺速度および面積（開眼時、閉眼時）が有意に大きかった。一方、低濃度曝露群ではいずれの値も対照群と有意差がみられなかった。これらの結果より、著者らは気中のトルエン濃度が平均100 ppm（375 mg/m³）を超えると平衡機能障害が起こるとした。ただし、重心動揺の速度、距離は作業月数とは相関がみられなかったことから、障害は急性であると判断された。</p>
<p>Abbateら（1993）は、イタリアのグラビア印刷工場に勤務する30～40代の男性300名と、トルエンに曝露されていないことを尿中馬尿酸濃度により確認されている対照群（300名）を比較し、神経系への影響を観察したところ、脳幹反応聴力検査のBEAP I、III、V波の潜時が有意に長くなっていることを報告している。なお、印刷工場内の12～14年間に計測されたトルエン平均濃度は、97 ppm（364 mg/m³）で、曝露された労働者の尿中馬尿酸平均濃度は、2.7 g/L（対照群：<1.6 g/L）であった。</p>
<p>Murataら（1993）は、埼玉県グラビア印刷工場に勤務する男性10名（平均39歳、平均年数11年）を曝露群として、トルエン曝露による自律神経機能への影響を対照群と比較した。曝露群の推定曝露濃度は馬尿酸濃度より、83 ppm（311 mg/m³）であった。曝露群では、心電計の変動係数と副交感神経活動が有意に低下していた（$p < 0.05$）。また、曝露群においては、7名に疲労、3名にいらつきと頭痛、2名にめまい、十二指腸障害、手足のしびれ、1名に食欲減退の自覚症状が報告されている。</p>
<p>Ukaiら（1993）は、中国の4都市の印刷、塗料、表面塗装、靴製造工場働く452名（男206名；平均年齢31.4歳、女246名；平均年齢32.1歳）を曝露群として、トルエン曝露による自覚症状について、非曝露対照群の517名と、アンケートによる比較調査を実施した。曝露群におけるトルエン曝露濃度は24.7 ppm（93 mg/m³）であった。曝露群では、対照群と比して、めまい、頭部浮遊感（$p < 0.01$）、頭が重い（$p < 0.05$）といった症状が多くみられた。なお、労働中の閾値濃度は100 ppm（375 mg/m³）、労働時間外で50～100 ppm（188～375 mg/m³）であった。</p>
<p>Vrcaら（1995; 1996）は、クロアチアの印刷工場働く女性3名を含む49名（平均42.3歳、平均曝露期間21.4年）をトルエン曝露群、非曝露者59名を対照群として、視覚（Vrcaら1995）、聴覚（Vrcaら1996）への影響を比較した。曝露群における抹消血中トルエン濃度は、対照群と比して30倍以上高く（$p < 0.0001$）、尿中馬尿酸濃度も有意に高かった（$p < 0.001$）。視覚検査（視覚誘発電位による）では、曝露群において、視覚伝導路部位の有意な伝導性低下がみられた。また聴覚検査（聴覚誘発電位による）の結果から、トルエン長期曝露によるコルチ器や聴覚神経、髄様部分に影響が示唆されている。</p>
<p>Boeyら（1997）は、シンガポールの電子組立工場に勤務する29名の労働者（平均年齢が25.6歳、平均曝露期間が4.9年）と非曝露群を比較し、トルエン曝露による神経系への影響を観察した。本研究における曝露群の平均血中トルエン濃度（終業後）は、0.16 μg/mL、個人曝露平均濃度は12.2 ppm（8時間TWA; 46 mg/m³）であった。曝露群では対照群と比して、数字記憶テスト（逆順記憶）（$p < 0.01$）、軌道作成テスト（$p < 0.05$）、記号数字感覚様相テスト（$p < 0.05$）、溝付き釘刺し板テスト（$p < 0.01$）の成績が統計学的に有意に低下していた。なお、本研究ではサンプル数が少ないため用量反応関係については判断できないとしている。</p>

<p>Greenberg(1997)は、神経系への影響について調査し、痴呆、注意力の欠如、無意識、記憶障害、視覚空間認識障害がみられ、神経障害のゆっくりとした回復が観察されたと報告した。【レビュー文献】</p>
<p>Morataら (1997) は、ブラジルサンパウロのグラビア印刷工場に少なくとも1年以上勤務した男性124名 (平均33.8歳、平均曝露7.7年) に聴覚検査を行った。当該工場における各種有機溶剤の空气中濃度は、トルエン0.14~919 mg/m³、エタノール0.25~1,240 mg/m³、酢酸エチル1.1~2,635 mg/m³ (騒音状況71~93 dB) であった。労働者の49%に難聴が認められたが、トルエン曝露濃度との間に相関性はみられなかった。</p>
<p>Guzelianら (1988) は、アメリカの印刷工場で主にトルエンに職業曝露された289名の労働者の肝機能について生化学的検査を実施した。当該施設におけるトルエン曝露濃度は200 ppm (750 mg/m³) 以下であったとされる。労働者289名中8名に血清トランスアミラーゼ値、血清アルカリホスファターゼ値の異常がみられた。なお、異常値が観察された8名は肥満や糖尿病歴がなく、アルコール摂取や薬物投与の前歴がなかった。また、この8名中の6名には脂肪組織浸潤による肝臓の肥大がみられた。</p>
<p>Stengelら (1998) は、フランスのグラビア印刷工場に1991年~1993年まで勤務した男性166名 (92名が曝露群、74名が対照群) について免疫機能および腎臓への影響を調査した。なお、対照群74名のうち、43名を同じ工場に勤務する内部対照群とし、31名を別工場に勤務する外部対照群とした。50 ppm (188 mg/m³) のトルエン濃度では腎臓の機能不全を示す証拠はなかった。一方で、血液中IgE量がトルエン曝露濃度依存的に増加していた。</p>
<p>Zavalicら (1998a) は、クロアチアの靴底接着工場およびグラビア印刷工場において、トルエンに16年間曝露された労働者それぞれ、41名 (平均32 ppm (121 mg/m³)、範囲11.3~49.3 ppm)、および32名 (平均132 ppm (495 mg/m³)、範囲66~250 ppm) を曝露群とし、トルエン非曝露の対照群83名とトルエン曝露による色覚への影響について検討し、トルエン曝露は色覚異常を誘発しうることを示した。また、年齢とアルコール消費量は、トルエン曝露された労働者の色覚異常誘発に無視できない要因となることを示唆している。</p>
<p>Zavalicら (1998b) は、クロアチアの印刷工45名を曝露群、非曝露の53名を対照群として色覚への影響を比較した。トルエン曝露は平均119.96 ppm (450 mg/m³) で、100 ppm (375 mg/m³) を超える曝露を受けていた者は37名であった。大気中及び血中トルエン、尿中馬尿酸濃度と年齢・アルコール摂取調整色彩認識スコアに有意に差がみられたが、尿中σクレゾールと年齢・アルコール摂取調整色彩認識スコアには有意な差はみられなかった。</p>
<p>Ellerら (1999)は、デンマークのグラビア印刷工場に勤務する男性労働者98名のトルエン曝露による神経系への影響を調査した。調査した労働者を、グループ1 (19名) : 溶剤非曝露群、グループ2 (30名) : 20 ppm以下のトルエンに13年未満曝露された群、グループ3 (49名) : 20 ppm以上のトルエンに12年間以上曝露された群 (37%は100 ppm以上、10年間以上) に分けたところ、グループ1と2で差はみられなかったが、グループ3の長期間の曝露を受けた労働者群で、集中力及び記憶力の低下、疲労、視覚性の空間認知機能、学習能及び言語認識力 ($p < 0.1$)、左手のタッピングテスト ($p < 0.05$) が有意な減少がみられた。</p>
<p>多田 (1999) は、日本で有機溶剤を使用する職場8社に勤務する56名 (21~59歳、男:43名、女:13名)のうちトルエン1日曝露量が100 ppm未満の労働者に対して、平衡機能検査 (ロンベルグ検査、マン検査、単脚直立検査、足踏検査)、重心動揺検査を実施した結果、総軌道長、外周面積、ロンベルグ率などについて、40~50歳代ではトルエン曝露濃度との間に有意な相関がみられたが、20~30歳代で</p>

<p>はみられなかった。</p>
<p>Cavalleriら (2000)は、イタリアのゴム製造工場に勤務しトルエンに職業曝露されている労働者33名 (平均36.7歳、平均曝露期間9.8年) と、その他の工場に勤務しトルエン曝露を受けていない16名 (平均33.5歳) について、色覚検査 (Lanthony D-15 test)を実施したところ、曝露群では対照群と比べ、色彩混合インデックス (CCI) と総合混合インデックス (TOTCI) への影響が強くみられた。なお、曝露群の尿中トルエン濃度 (終業時) は$63 \mu\text{g/L}$ (大気中相当量で$42 \text{ ppm}; 158 \text{ mg/m}^3$) であった。</p>
<p>Campagnaら (2001) は、フランスのグラビア印刷工場に1991年～1993年まで勤務した男性125名を対象として、神経系への影響について調査を行った。調査対象とした125名のうち、72名をトルエン曝露群 (平均40歳、曝露期間18年)、34名 (平均43歳、曝露期間19年) を間接的にトルエンに曝露されていた間接曝露群、19名 (平均37歳、曝露期間8年) を対照群とした。色彩混合インデックスの異常人数と色覚異常人数が対照群と比して、曝露群と間接曝露群で大きくなったが、他のインデックスへの影響はなかった。著者らはACGIHのTLV-TWAである50 ppm以下でも色覚異常が生じる可能性があるとしている。</p>
<p>Deschampsら(2001)は、フランスの印刷工場等に勤務する72名の労働者 (男性42名、女性30名、平均曝露期間19.9年、平均43.8歳) を曝露群、曝露されていない61名を対照群として、トルエン曝露による神経系への影響を調査するために認知機能テスト実施した。トルエンに最後に曝露から48時間以上経過後に測定したところ (トルエンが体外に排出された後に残る健康影響を調べるため)、曝露群で語彙テストの成績が統計学的に向上した ($p < 0.05$)。著者らは、血中のトルエン除去後も認知機能への影響はほとんどないとしている。</p>
<p>Gerickeら (2001) は、ドイツのグラビア印刷の12工場に勤務する768名 (印刷工) 高濃度曝露群 (中央値：91 mg/m^3)、309名 (非印刷工) を低濃度曝露群 (中央値：91 mg/m^3)、製紙工場に勤務する109名 (中央値：0.5 mg/m^3) を対照群として、疫学調査を行ったが、有意差のある影響は見出せなかった。</p>
<p>Chouaniereら(2002)は、フランスの2つの印刷工場に勤務する128名 (男性114名、女性14名、平均38.5歳) を曝露群として、神経系への影響について、調査した。工場内のトルエン濃度は、オフセット印刷工場 (A工場) で$0 \sim 18 \text{ ppm}$ ($0 \sim 68 \text{ mg/m}^3$)、グラビア印刷工場 (B工場) で$2 \sim 27 \text{ ppm}$ ($8 \sim 101 \text{ mg/m}^3$) であった。累積曝露指標と神経系への影響については関連性はみられなかったが、気中のトルエン濃度と数字順方向復唱テスト ($p=0.04$) および、数字逆方向復唱テスト ($p=0.01$) に有意な相関性が観察され、低濃度曝露 ($50 \text{ ppm}=188 \text{ mg/m}^3$) でも、短期記憶力に悪影響がみられた。</p>
<p>Zupanicら (2002) は、ドイツの14のグラビア印刷工場に勤務する男性278名 (平均39.8歳、平均勤続期間14.9年) を曝露群、非曝露の124名を対照群として、精神運動パフォーマンスと自覚症状について調査した。トルエンの生涯加重平均曝露濃度は曝露群で45.1 ppm (169 mg/m^3)、非曝露群で9.3 ppm (35 mg/m^3) であった。精神運動パフォーマンスおよび自覚症状ともに、曝露群と非曝露群の間で有意差がみられなかった。この結果より、著者らは50 ppm (188 mg/m^3) 以下の曝露では精神運動パフォーマンス影響はなく、自覚症状もないとしている。なお、ドイツのトルエンに対する職業曝露許容濃度 (TLV) は、50 ppm (188 mg/m^3) である。</p>
<p>Schaperら (2003) は、ドイツの14のグラビア印刷工場に勤務する男性333名の聴力障害について5年間追跡調査した。印刷工のうち、高濃度曝露群におけるトルエン曝露濃度は、$45 \pm 17 \text{ ppm}$ ($169 \pm 64 \text{ mg/m}^3$) (騒音状況：$81 \pm 4 \text{ dB(A)}$) であり、低濃度曝露群では$3 \pm 3 \text{ ppm}$ ($11 \pm 11 \text{ mg/m}^3$) (騒音状況：$82 \pm 4 \text{ dB(A)}$) であった。それぞれのグループを更に在職歴で分けて調査したが、トルエン</p>

曝露に起因する聴力への影響はみられなかった。この結果より、著者らは、トルエンの聴覚影響に対する閾値は50 ppm (188 mg/m³) 以上となるとしている。また、同じ工場勤務する162名の希望者のうち、印刷部門を高濃度曝露群 (26±21 ppm(98±79 mg/m³)) ;生涯重み付け平均曝露濃度は42.66±15.71 ppm(160±59 mg/m³)、最終加工部門を低濃度曝露群 (3±4 ppm(11±15 mg/m³)) ;生涯重み付け平均曝露濃度は9.16±7.90 ppm(34±30 mg/m³)とし、短期曝露 (7±2年) と長期曝露 (23±6年) で色覚の調査を行ったが、影響はみられなかった。

実験動物に関するデータ

Gibson と Hardisty (1983) は、雌雄 F344 ラット 120 匹を 1 群として、0、30、100、300 ppm (0、113、375、1,125 mg/m³) のトルエンを 6.5 時間/日、5 日/週で 2 年間吸入曝露させた。100 ppm 以上の群の雌では、ヘマトクリット値が有意に減少した。300 ppm 群では雌雄ともに平均赤血球ヘモグロビン濃度が有意に増加した。一方で、病理組織学的には影響がなく、発がん性もみられなかった。ECB (2003) はこれらの結果より、雌雄 F344 ラットに対する NOAEC を 300 ppm としている。

NTP (1990) は、雌雄 F344 ラット 60 匹を 1 群として、トルエンを 0、600、1,200 ppm (0、2,250、4,500 mg/m³) で 2 年間 (6.5 時間/日、5 日/週) 吸入曝露させた (曝露 15 ヶ月後に各曝露群 10 匹ずつ屠殺し影響を観察している)。曝露開始から 15 ヶ月には、雌で慢性炎症がみられた。1,200 ppm 群で肺胞及び細気管支上皮で過形成がみられたが、発がん性は認められなかった。2 年間の観察では、1,200 ppm 群で体重増加抑制、鼻腔嗅上皮びらん、呼吸上皮変性、雌で鼻粘膜炎症、嗅上皮変性が曝露群で有意に増加した。これらの結果より、ECB (2003) はラットに対する LOAEL を 600 ppm としている。

同様に、雌雄 B6C23F1 マウス各 10 匹を 1 群として、トルエンを 0、100、625、1,250、2,500、3,000 ppm (0、375、2,344、4,688、9,375、11,250 mg/m³) で 14 週間 (6.5 時間/日、5 日/週)、吸入曝露させた結果、3,000 ppm 群の雄 5/10、雌の全数が 2 週目に死亡し、実験終了時には、625 ppm 群で雌 1/10、1,250 ppm で雌雄 1 匹、2,500 ppm 群で 7/10 匹、3,000 ppm 群で雄 1 匹が死亡した。100 ppm 以上の群の雌で肺の相対重量の有意な増加、625 ppm 以上の群で肝重量の増加、1,250 ppm 以上の群の雌で腎臓の相対重量の有意な増加、2,500 ppm 以上の群で呼吸困難の症状、雄で小葉中心肝細胞肥大がみられた。生殖への毒性影響はみられなかった。さらに、雌雄 B6C23F1 マウス各 60 匹を 1 群としてトルエンを 0、120、600、1,200 ppm (0、450、2,250、4,500 mg/m³) で 2 年間 (6.5 時間/日、5 日/週)、吸入曝露させた結果 (曝露 15 ヶ月後に各曝露群 10 匹ずつ屠殺し影響を観察している)、15 ヶ月目には 1,200 ppm 群の雌で生存率の大幅な低下がみられた。一方で泌尿生殖器系の非発がん性はみられなかった。

また発がん性予備試験では、雌雄 F344/N ラット各 10 匹を 1 群としてトルエンを 0、100、625、1,250、2,500、3,000 ppm (0、375、2,344、4,688、9,375、11,250 mg/m³) で 15 週間 (6.5 時間/日、5 日/週) 吸入曝露させたところ、3,000 ppm 群では、曝露 2 週間で 8/10 匹が死亡した。1,250 ppm 以上の群の雌で白血球数が 12~18%減少した。2,500 ppm 以上の群では体重増加の抑制、運動失調、雄で、雌で心臓、肝臓、腎臓の相対重量の増加がみられた。この結果から ECP(2003)は、ラットに対する NOAEL を 625 ppm としている。

Bio/dynamics Inc. (1980) は、雌雄SDラットに0、100、1,500 ppm (0、375、5,625 mg/m³)のトルエンを6時間/日、5日/週で、8週間(雌雄各3匹を1群)、17週間(雌雄各5匹を1群)、26週間(雌

<p>雄各4匹を1群)で26週間、吸入曝露させた。26週間曝露した群については2週間の回復期を経て屠殺した。曝露期間中、1,500 ppm群で、乾性ラ音の増加、肛門生殖器周囲の被毛の汚れがみられ、雄では体重増加がみられた。100 ppm群の雌で、曝露後13週目にヘモグロビン量とヘマトクリット値の有意な上昇、26週目に血液凝固時間の有意な短縮、血清中グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(ALT)値の上昇がみられた。軽度のタンパク尿が全曝露群の曝露後13週目及び26週目にみられ、1500 ppm群の雄で最も顕著であった。神経系の組織学的変化はみられなかった。</p>
<p>Ungvaryら(1980)は、雌雄ラットにトルエンを0、267 ppm (0、1,000 mg/m³)で、6ヶ月間(6時間/日、5日/週)吸入曝露させる実験、雄ラットに0、400、800、1,600 ppm (0、1,500、3,000、6,000 mg/m³)を4週間(8時間/日)吸入曝露させる実験、雄ラットに933 ppm (3,500 mg/m³)を6ヶ月間(6時間/日、7日/週)吸入曝露させる実験を行った。3,000 mg/m³群で、肝臓の相対重量増加、全群で小葉中心部位における滑面小胞体の増加、粗面小胞体の膨化、高濃度暴露群で肝細胞の小葉中心性肥大がみられた。</p>
<p>Pryorら(1983)は、雄F344ラット(28匹/群)にトルエンを0、1,400→1,200 ppm (0、4,500→5,250 mg/m³)で、5週間(14時間/日、7日/週)吸入曝露させた。1,400 ppm群では最初の5日間に半数が死亡したため、曝露濃度が1200 ppmに下げられた。最終曝露の2.5ヶ月後、条件回避反応試験(4、8、12、16、20 kHz)において、聴力は4kHzで正常、8 kHzでわずかに障害があり、12 kHz以上で明らかな障害がみられた。また、Rebertら(1983)は、最終曝露の2.5ヶ月後、8、12、16kHzのクリック音に対する脳幹聴覚誘発反応(BAER)を用いて聴覚閾値を調べた結果、成分IIIと成分Vについて、周波数により13dBから27dB程度上昇した。潜時-強度関数は成分Iでもっともはっきり出ており、強度が高いところ(例えば95 dB)では対照群と同程度であったが、85 dB以下では潜時が有意に長くなった。</p>
<p>Pryorら(1984)は、雄のF344ラットに種々の曝露条件でトルエンを曝露したところ、4,000 ppmで4時間、もしくは2,000 ppmで8時間曝露した条件では、聴覚に影響なかったが、1,500 ppmで3日間(14時間/日)、または2,000 ppmで3日間(8時間/日)曝露した場合、聴覚障害がみられた。また、1,000 ppmで2週間曝露(14時間/日)したところ、同様に聴力障害がみられた。一方、400 ppmと700 ppmでは、16週間曝露しても聴覚に影響はなかった。</p>
<p>Johnsonら(1988)は、雄SDラット(21日齢)8~12匹を1群として、トルエンを1,000 ppm (3,750 mg/m³)で、2週間(12時間/日、5日間/週)吸入曝露させた後、騒音に4週間(10時間/日、7日間/週)曝した。曝露直後(63日齢)、3ヶ月齢、6ヶ月齢において、トルエンと騒音を複合的に曝露されたラットの聴力低下は、単独の因子による低下よりも大きかった。</p>
<p>NTP(1990)は、雌雄F344/Nラット各10匹を1群として、トルエンを0、73、455、911、1,823、2,187 mg/m³で、15週間(6.5時間/日、5日/週)吸入曝露させた。雄では1,823 mg/m³以上の群で、雌では2,187 mg/m³群で体重増加抑制を認めた。また、雄では911 mg/m³以上の群で、雌では1,823 mg/m³以上の群で肝臓相対重量の増加を認めた。</p>
<p>Huff(1990)は、雌雄B6C3F1マウス各10匹を1群として、トルエンを0、100、625、1,250、2,500、3,000 ppm(0、375、2,344、4,688、9,375 mg/m³)で、14週間(6.5時間/日、5日/週)吸入曝露させた。3,000 ppm群の雄5匹と雌全数が2週目に死亡した。さらに、試験終了までに、625 ppmの雌1匹、1,250 ppmの雌雄各1匹、2,500 ppmの雌7匹、3,000 ppmの雄1匹が死亡した。100 ppm以上の雌で肺の相対重量増加、625 ppm以上の雌雄で、肝臓重量増加がみられた。また、1,250 ppm以上の雌で腎臓相対重量の増加がみられた。2,500 ppmと3,000 ppm群で呼吸困難、小葉中心性肝細胞肥大がみら</p>

<p>れた。EU (2003) は、100 ppmで肺の相対重量増加がみられているが、病理組織学的検査が行われていないこと、2年間の試験では、1,200 ppmまでに影響がみられていないことから、本知見の結果に疑問が残ると評価している。</p>
<p>Huff (1990) は、雌雄B6C3F1マウス各60匹を1群として、トルエンを0、120、600、1,200 ppm (0、450、2,250、4,500 mg/m³) で、2年間 (6.5時間/日、5日/週) 吸入曝露させた。1,200 ppmの雌では、体重増加抑制がみられたが、雄の対照群と曝露群の両方に泌尿生殖器系の感染症が原因と思われる生存率の低下がみられた。</p>
<p>Huff (1990) は、雌雄F344/Nラット各10匹を1群として、トルエンを0、100、625、1,250、2,500、3,000 ppm (0、375、2,344、4,688、9,375 mg/m³) で、15週間 (6.5時間/日、5日/週) 吸入曝露させた。3,000 ppm群の雄8匹が2週目に死亡した。1,250 ppm以上の群の雌雄に腎臓の相対重量増加、雌で白血球数の減少がみられた。また1,250 ppm以上の群雄と2,500 ppm以上の群の雌に肝臓の相対重量増加がみられた。2,500 ppm以上の群で体重増加抑制、運動失調、脳・心臓・肺の相対重量増加、雄で精巣の相対重量増加がみられた。血漿のコリンエステラーゼ活性は、トルエン曝露用量に依存して低下した。</p>
<p>Slomiankaら (1990) 、生後すぐの雄Wistarラット7匹を1群として、トルエンを0、100、500 ppm (0、375、1,875 mg/m³) で、28日間 (12 時間/日) 吸入曝露させた。100 ppm以上の群で海馬の顆粒層の厚みが減少、500 ppm群で顆粒細胞層に銀親和性細胞がみられた。しかし、Slomiankaら (1992) の別の実験で、上記は一過性の影響であるとされている。</p>
<p>Ladefogedら (1991a) は、ラット36匹を1群として、トルエンを0、500、1,500 ppm (0、1,875、5,625 mg/m³) で、6ヶ月間 (6時間/日、5日/週) 吸入曝露させた。曝露終了後、2ヶ月間期間をあけて、神経行動学検査、脳形態学的検査、脳生化学検査を実施した。トルエン曝露による神経行動異常は観察されなかったが、形態学および生化学検査において、500 ppm以上の群で脳中のノルアドレナリン、ドーパミン、5-ヒドロキシトリプタミンの量に変化し、核周囲部と核容積の増加がみられた。また、1,500 ppm群では海馬重量の減少が認められた。</p>
<p>Ladefogedら (1991b) は、雄Wistarラット36匹を1群として、トルエンを0、500、1,500 ppm (0、1,875、5,625 mg/m³) で6ヶ月間 (6時間/日、5日/週) 吸入曝露させたところ、500 ppm以上の群で、脾臓、脳の相対重量増加、1,500 ppm群で腎臓の相対重量増加がみられ。500 ppm以上の群で、ノルアドレナリン、ドーパミン、セロトニンの脳内での局在が変化した。</p>
<p>Slomiankaら (1992) は、生後すぐのWistarラットにトルエンを0、500 ppm (0、1,875 mg/m³) で120日間 (12時間/日、28日間) 吸入曝露させた。500 ppm群で、海馬 (歯状回) の容積は曝露群と対照群で有意差はみられなかった。</p>
<p>von Eulerら (1993; 1994) は、雄SDラット14匹を1群として、トルエンを0、80 ppm (0、300 mg/m³) で、4週間 (6時間/日、5日間/週) 吸入曝露させた。曝露の終了後、3日目よりモルス水迷路を使った脱出実験を実施した。3~4日目までは、脱出時間や水泳距離に有意な増加がみられた。17日後に自発運動の検査を行ったところ、曝露群で自発運動の増加がみられた。著者らは、トルエン曝露により、空間学習能、記憶能、神経化学物質の伝達メカニズムに回復困難の影響がみられたとしている。</p>
<p>McWilliamsら (2000) は、モルモット (60日齢) 32匹を1群として、トルエンを0、250、500、1,000 ppm (0、938、1,875、3,750 mg/m³) で5日間 (8時間/日) 吸入曝露させた。曝露直後に、曝露群は耳音響放射検査 (DPOAE) における音響放射出力レベルの有意な減少がみられたが、3日間後には回復した。500 ppm群の蝸牛を取り出してコハク酸脱水素酵素染色により中間振動数領域の酵素活性が</p>

大きく低下したことがわかった。

動物実験データ

経口投与

Huff (1990) は、雌雄 B6C3F1 マウス各 10 匹を 1 群として、トルエンを 0、312、625、1,250、2,500、5,000 mg/kg/day で 13 週間、強制経口投与した。5,000 mg/kg/day 群では、全数が投与開始後 1 週以内に死亡した。1,250 mg/kg/day 群の雌で 1 匹、2,500 mg/kg 群で雌雄各 4 匹が試験終了までに死亡した。肝臓の絶対重量・相対重量の増加が、312 mg/kg/day 群の雌、625 mg/kg/day 以上の群で雌、1,250 と 2,500 mg/kg/day 群の雄でみられた。2,500 mg/kg 群で、呼吸緩徐、体温低下、自発運動低下、握り反射障害、運動失調、けいれん、虚脱がみられ、雄では最終体重が減少した。5,000 mg/kg/day 群の雄では、脳および精巢の相対重量、腎臓の絶対重量の増加、心筋の変性がみられた。

この結果について、EU (2003) は 312 mg/kg/day 群の雌でみられた肝臓重量の増加は組織学的変化がないため、代謝活性化酵素の増加に伴うものと解釈している。さらに、625 mg/kg/day 群の肝臓相対重量増加は雌のみであるが、1,250 mg/kg/day 群では雌雄で死亡や肝臓の相対重量の増加がみられることから、NOAEL を 625 mg/kg と評価している。NEDO (2005) は 312 mg/kg/day 群の雌で肝臓の絶対及び相対重量の増加がみられることから、LOAEL を 312 mg/kg としている。

Hsieh ら (1990) は、雄 CD1 マウス 5 匹を 1 群として、トルエンを 0、20、100、500 mg/L (0、5、22、105 mg/kg/day) で 28 日間の飲水により経口投与を行った。マウスの脳を視床下部、延髄、小脳、線条体、大脳皮質、中脳の 6 部位において、各部のノルエピネフリン (NE)、ドーパミン (DA)、セロトニン (5-HT) レベル、および、それぞれの代謝物である、バニルマンデリン酸 (VMA)、ホモバニリン酸 (HVA)、5-ヒドロキシインドール酢酸 (5-HIAA) の量を調べた。視床下部においては、いずれの曝露群でも NE、DA、5-HT レベルが有意に増加した。また、代謝物のレベルも同様の傾向が認められた。20 mg/L 群で、中脳の NE、5-HT の増加、100 mg/L 群で、線条体の DA、5-HT、VMA、延髄の 5-HT、中脳の VMA レベルに有意な増加がみられた。しかしながら、発育、死亡率、体重、他の臨床症状に影響はみられなかった。

NTP (1990) は、雌雄 B6C3F1 マウス 10 匹を 1 群として、トルエンを 0、312、625、1,250、2,500、5,000 mg/kg/day で、13 週間 (5 日/週) 強制経口投与を行った。312 mg/kg 以上の群の雌と 1,250 mg/kg 以上の群の雄で体重増加抑制がみられ、2,500 mg/kg 群の雄では、体重が対照群に比較して 16% 減少した。2,500 mg/kg 群では、神経毒性を示す一般状態の変化 (痙攣反射、衰弱、把握反射、徐呼吸、低体温、機能低下、運動失調の臨床徴候) がみられたが、病理組織学的な変化はなかった。5,000 mg/kg 群で、数匹に心筋変性がみられた。

NTP (1990) は、雌雄 F344/N ラット 10 匹を 1 群として、トルエンを 0、223、446、892、1,784、3,568 mg/kg/day を 13 週間 (5 日/週) 強制経口投与した。446 mg/kg/day 以上の群の雄で、肝臓と腎臓の重量増加、892 mg/kg 以上の群の雌で肝臓、腎臓、心臓の重量増加を認めた。環境省 (2002) は、NOAEL を雄では 223 mg/kg/day が、雌では 446 mg/kg/day と評価している。

WHO (2003) は、雄の SD ラットに 1.0 mL/kg (876 mg/kg 相当量) のトルエンをコーンオイルに溶解させて、8 週間の強制経口投与を行った。曝露群で、聴器毒性、外耳の有毛細胞の減少が認められた。

2.2.1.3 生殖発生毒性

表6に生殖発生毒性の概要を示した。

ヒトでは、生殖毒性として、自然流産の増加、テストステロンの減少の報告があるが、一方で影響がみられなかったとの報告もある。また、長期的にトルエンを吸入した妊婦では早産、胎児において顔面症状、成長阻害、小頭症等の胎児性溶剤症候群（胎児性トルエン症候群）が観察され、その後、聴覚障害や口蓋裂、多動性障害がみられたと報告がある。

実験動物では、トルエンを吸入させて母ラットでの体重増加の抑制、出生仔の増加の抑制が報告されている。またOnoら（1995）が報告した2,000 ppmのトルエンを吸入させた母ラットの体重増加の抑制と胎仔死亡率の増加、発達遅延をエンドポイントとしたNOAELが600 ppmと考えられている。500 mg/m³を吸入させた母ウサギで流産が報告され、1,000 mg/m³を吸入させた場合に母ラットの死亡、ラット胎仔への催奇形性が報告されている。胎児死亡率の増加は、マウスの3,000 mg/m³（Shigetaら1982）、ラットの6,000 mg/m³（Hudakら1977）で報告されたが、2,000 ppmを吸入させたラットには催奇形性がみられず、マウスに400 mg/L、1,800～2,350 mg/kg/dayのトルエンを経口投与では催奇形性は認められなかった。出生仔については100 mg/m³を吸入させたところ、学習障害がみられた。

表 6 生殖発生毒性に関する概要

ヒトへの影響

<p>Ngら（1992a）は、シンガポールのオーディオスピーカ製造業の女性 55 名（既婚、平均 30.7 歳、平均曝露 10.0 年、合計で 105 回妊娠）を曝露群、別部門の女性 31 名を内部対照群、出産前後に健康診断を受けた 190 名を外部対照群として、自然流産の影響を調査した。トルエン曝露濃度は、平均 88 ppm（330 mg/m³）で、内部対照群は 0～25 ppm（0～94 mg/m³）であった。自然流産の回数は、曝露群が 12.4/100 回で、内部対照群が 2.9/100 回、外部対照群が 4.5/100 回であり、曝露群が有意に高かった。また曝露群では、雇用前が 2.9/100 回であるのに対して、雇用後が 12.6/100 回となった。自然流産リスクとトルエンは相関関係があることが示唆された。</p>
<p>Ngら（1992b）は、シンガポールのオーディオスピーカ製造業の女性 231 名（既婚、平均 25.6 歳、平均曝露 6 年）を曝露群、別部門の女性 58 名を内部対照群、187 名を外部対照群として、生理不順への影響を調査した。トルエン曝露濃度は、平均 88 ppm（330 mg/m³）で、内部対照群は 0～25 ppm（0～94 mg/m³）であった。不正子宮出血の頻度には違いがなく、月経困難症は外部対照群と比較して曝露群で高かったが、トルエン曝露との関係については不明であった。</p>
<p>Svenssonら（1992a）は、スウェーデンの 2 つのグラビア印刷工場に勤務する 47 名（平均 44.4 歳）を曝露群、トルエン非曝露の金属産業及び病院スタッフ 46 名を対照群として、内分泌への影響について調査した。なお、グラビア印刷工場におけるトルエン曝露濃度（TWA として）は、80 ppm（300 mg/m³）以下であった。曝露群では、血漿中の黄体形成ホルモンとテストステロンが対照群と比して、有意に減少していた。しかし、累積曝露量との間には相関が見られなかった。この結果より、低濃度のトルエン曝露は視床下部一下垂体軸に影響を与え、二次的にテストステロンの分泌が減少するものと示唆された。</p>
<p>Filleyら（2004）は、トルエンを長期吸引した影響として、白質脳症、痴呆、小脳性運動失調、皮質脊髓路機能不全、脳幹症候、脳神経障害を報告している。また、Donaldら（1991）；Wilkins-Haug（1997）</p>

は、妊婦が長期的にトルエンを吸入することにより、胎児に顔面症状、成長阻害、小頭症等の胎児性溶剤症候群がみられ、その後の聴覚障害や口蓋裂、多動性を指摘している。

動物実験データ

吸入実験

Hudakら (1977) は、妊娠した雌CFYラットにトルエンを6,000 mg/m³ (24時間/日) で、それぞれ妊娠1日から8日まで、9日から14日まで、9日から21日まで吸入曝露させた。9日から14日まで曝露した群で、胚・胎児死亡率の増加、9日から21日まで曝露した群では、胎児数及び胎盤の重量減少、骨化遅延がみられた。一方で、催奇形性はみられていない。

HudakとUngvary (1978)は、妊娠した雌CFYラット9～19匹を1群として、トルエン (純品) を0、1,000、1,500 mg/m³で、それぞれ妊娠1日から8日まで、9日から14日まで、1日から21日まで、吸入曝露 (8～24時間/日) させた。1,000 mg/m³群で胎児の骨化遅延の増加、1,500 mg/m³群で母動物の死亡 (妊娠1～8日、9～14日に曝露)、胎児 (妊娠9～14日に曝露) で、無尾、胸骨癒合、過剰肋骨、体重増加の抑制がみられた。

Tatraiら (1980) は、妊娠した雌CFYラット20～22匹を1群として、妊娠7日から14日にトルエンを0、1,000 mg/m³ (24時間/日) で吸入曝露させたところ、胎仔で過剰肋骨がみられたが、母ラットに毒性はみられなかった。

KostasとHotchin (1981) は、Nyaマウス12匹を1群として、トルエンを0、16、80、400 mg/Lで、妊娠期と授乳期、出生仔の離乳から試験終了日 (離乳55日後) まで、飲水で経口投与した。出生仔の発育、飲水量、成長、生存率、発達指標の出現率に変化はみられなかった。400 mg/L群でオープンフィールド試験における馴化減少が認められたが、同濃度を供した単回腹腔内投与では認められなかった。生後45～55日に行った回転棒試験では持続時間は全投与群で低下したが、用量依存性は認められなかった。

Shigetaら (1982) は、妊娠した雌ICRマウスにトルエンを0、375、3,750 mg/m³で、妊娠1日から17日まで吸入曝露 (6時間/日) させたところ、3,750 mg/m³群の胎仔に死亡が生じ、過剰肋骨の発生率がわずかに増加した。

UngvaryとTatrai (1985) は、妊娠した雌NZWウサギ8～60匹を1群として、トルエンを0、500、1,000 mg/m³で、妊娠7日から20日まで吸入曝露 (24 時間/日) させたところ、500 mg/m³群の母ウサギで流産、1,000 mg/m³群で死亡が生じたが、胎児毒性、催奇形性はみられなかった。

Shigetaら (1986) は、妊娠した雌ラットにトルエンを0、100、500 ppm (0、377、1,885 mg/m³) で、妊娠13日から出生後48日まで吸入曝露 (7時間/日) させ、曝露終了10日後に、シドマン型電撃回避試験により仔ラットの学習能力を調査した。100 ppm以上の群で、雄の仔ラットで回避学習に一過性の学習障害がみられた。なお、500 ppm群の母ラットで体重増加の抑制がみられた。

Hardinら (1987) は、妊娠した雌ICRマウス (46～50 匹/群) にトルエンを0、2,350 mg/kg/日あるいは0、3,000 mg/kg/日で、妊娠6日から13日まで、強制経口投与した結果、母動物に死亡 (2,350 mg/kg/日群 : 1/50 匹、3,000mg/kg/日群 : 3/49 匹) がみられたが、胎児毒性、催奇形性はみられなかった (Hardinら1987)。

SeidenbergとBecker (1987) 、Seidenbergら (1986) は、妊娠した雌ICR/SIMマウス30匹を1群として、トルエンを0、1,800 mg/kg/日で、妊娠8日から12日まで強制経口投与させたが、胎児毒性、催奇形性はみられなかった。

Robertsら (2003) は、雌雄SDラットにトルエンを0、100、500、2,000 ppm (0、375、1,875、7,500

<p>mg/m³)で6時間/日、7日間/週で吸入曝露させた二世代繁殖毒性試験を行った。なお、2,000 ppm群は父母ラットへの曝露(曝露群)、曝露群の雄と非曝露群の雌との交配群(雄曝露群とする)、曝露群の雌と非曝露群の雄との交配群(雌曝露群)とした比較調査した。100と500 ppm群に異常はみられなかった。2,000 ppmの曝露群で、妊娠20日の母ラットを帝王切開して得たF1胎仔で、体重増加の抑制がみられた。曝露群、雌曝露群から得られたF1とF2出生仔にも体重増加の抑制がみられたが、雄曝露群から得られたF1とF2出生仔には異常はみられなかった。なお、全ての母ラットに影響はみられなかった。F1、F2世代の曝露群、雌曝露群のNOAELは500 ppmであった。</p>
<p>Huntingdon Research Centre (1991)は、標準ガイドラインの最高濃度である3,000 ppmまでのトルエンをラットに吸入させて、発生毒性試験を行った。母ラットに、0、250、750、1,500、3,000 ppmのトルエンを6時間/日で、妊娠6日から15日に吸入曝露させたところ、750 ppm以上の群の母ラットに眼瞼閉鎖がみられ、1,500 ppm以上の群では、胎仔に骨化遅延が認められた。また、3,000 ppm群では、胎仔の体重増加抑制が認められた。一方で、奇形の発生は増加していない。</p>
<p>Onoら(1995)は、妊娠した雌SDラットにトルエンを0、600、2,000 ppm (0、2,260、7,540 mg/m³)で妊娠7日から17日まで、吸入曝露(6時間/日)させた。2,000 ppm群では、母ラットの体重増加抑制、胎仔の死亡率の増加、胎仔の発育遅延、出生仔の体重増加抑制がみられた。一方で、胎仔の外表、内臓、骨格、出生仔の行動に異常はみられなかった。</p>
<p>ThielとChahoud (1997)は、妊娠した雌Wistarラット23~28匹を1群として、トルエンを0、300、600、1,000、1,200 ppm (0、1,125、2,250、3,750、4,500 mg/m³)で、妊娠9日から21日まで吸入曝露(6時間/日)させた。1,000 ppm以上の群の母ラットで体重増加抑制、1,000 ppm以上の群の出生仔に体重増加抑制および腔開口日齢の遅延、1,200 ppm群で死亡率の増加、一過性の切歯萌出の遅延がみられた。</p>
<p>Hougaardら(1999)は、OECD試験ガイドライン426に従って、妊娠した雌ラットにトルエンを1,800 ppm (6時間/日)で、妊娠7~20日の間、吸入曝露をさせ、出生仔の神経行動学的発達および学習能への有害影響を報告している。</p>
<p>ThielとChahoud (1997)は、妊娠した雌Wistarラット23~28匹を1群として、トルエンを妊娠9~21日に0、300、600、1,000、1,200 ppm (0、1,125、2,250、3,750、4,500 mg/m³) (6時間/日)で、吸入曝露させた。1,000 ppm以上の群の母ラットで体重増加抑制、1,000 ppm以上の群の出生仔で体重増加抑制、腔開口日齢遅延、1,200 ppm群で死亡率増加、一過性の切歯萌出遅延がみられた。</p>
<p>UngvaryとTatrai (1985)は、雌CFLPマウス15匹を1群として、トルエンを0、500、1,000、1,500 mg/m³で妊娠6~15日に連続(24時間/日)吸入曝露させた。1,500 mg/m³群で母マウスの全数が死亡し、1,000 mg/m³群では仔の体重増加と骨格の発達遅延を認めた。なお、500 mg/m³群では異常を認めなかった。</p>

経口投与実験

<p>NawroとStaples (1979)は、妊娠した雌ICRマウスにトルエンを0、260、430、870 mg/kg/dayで、妊娠6日から15日まで強制経口投与した実験および、870 mg/kg/dayで妊娠12日から15日まで強制経口投与した実験を行った。妊娠6日から15日まで投与した実験では、母マウスに異常はみられなかったが、260 mg/kg以上の群で胎仔死亡の増加、430 mg/kg以上の群で胎仔の体重増加抑制、870 mg/kg群で胎仔の口蓋裂の増加がみられた。妊娠12日から15日まで投与した実験では、870mg/kg群で、母マウスに体重増加抑制がみられたが、胎仔には異常がみられなかった。なお、本</p>

<p>実験は、要約のみで詳細は不明であった。</p>
<p>Gospeら（1994）は、妊娠した雌SDラットにトルエンを520 mg/kg/dayで、妊娠6日から19日まで、強制経口投与したところ、母ラットの体重増加抑制、器官重量減少がみられた。胎仔では、体重増加抑制がみられたが、奇形を含む他の異常はみられなかった。</p>
<p>GospeとZhou（2000）は、妊娠した雌ラットにトルエンを520、650 mg/kg/dayで、妊娠6日から19日まで強制経口投与させた。なお、本実験における650 mg/kg群はヒトの吸入曝露で4,168 ppmに相当し、トルエン中毒者の知見を考察できる値として設定した。520、650 mg/kg群で胎仔に有意な体重増加抑制、650 mg/kg群で骨化遅延、脳の絶対重量の減少が認められた。仔動物について、生後21日まで観察したところ、これらの影響の殆どは回復したが、前脳のミエリン化の減少が認められた。妊娠6～21日の18匹のSDラットに650 mg/kg/dayのトルエンを強制経口投与し、一腹あたり雌雄2匹ずつ出生仔について神経発達を観察し、出生後21日に病理組織学を調査したところ、子宮内曝露により出生仔の皮質ニューロンの数は有意に減少し、ニューロン生成遅延とニューロン移動の異常が認められた。この影響はトルエン作用による発育遅延で、神経膠や神経網の発育促進により回復する影響であると判断されている。</p>
<p>Burryら（2003）は、SDラットの新生仔にトルエンを250、500、750 mg/kg/dayで、出生後4日から10日まで腹腔内投与を行い、生後11日に脳を摘出、グリア細胞への影響を調査した。脳の絶対重量はトルエン投与量依存的に減少し、500 mg/kg以上の群で、対照群と比して有意性が認められた。また、750 mg/kg群の脳ではアストログリアのマーカータンパク質（GFAP: glial fibrillary acidic protein）が有意に減少していた。なお、著者らはin vitro の試験により、GFAPの減少は、トルエンがアストログリアの増殖を阻害するためであるとしている。</p>

2.2.1.4 刺激性・感作性

表7に刺激性、感作性について概要を示した。多くの知見で呼吸器や眼への刺激性が示されている。感作性については、モルモットを用いたアレルギー性試験で陰性であった。

表7 刺激性・感作性に関する概要

<p>Hazleton Lab（1962）、MB Research Labs（1975）、Wolfら（1956）、CarpenterとSmyth（1946）は、ウサギの眼には軽度の刺激があったとの報告があるが詳細は不明である。</p>
<p>Smythら（1969）は、眼への刺激性についてトルエン0.05mLにより中程度の刺激が生じることを報告している。</p>
<p>De Ceaurrizら（1981）、NielsenとAlarie（1982）は、雄のSwiss OF₁マウスと雄のSwiss-Websterマウスに10,000 mg/m³の高濃度トルエンを吸入させ、呼吸器系への刺激性が生じることを報告しているが、低濃度では刺激性がなかったとしている。</p>
<p>Guillotら（1982a）は、雄のNZWウサギ6匹の皮膚にトルエン0.5 mLを4時間曝露させた実験（Draize法）において、軽度～中等度の刺激性を報告している。また、Exxon（1988）は、NZWウサギ7匹を同じDraize法で0.5mLのトルエンを投与し、中程度の刺激が観察されたと報告している。</p>
<p>Guillotら（1982b）は、雄のウサギ6匹にトルエン0.1mLを点眼し、軽度の刺激性がみられたと報告している。なお、トルエン点眼後に4～30秒間洗浄した場合、刺激性はなかったとしている。</p>
<p>Sugaiら（1990）は、Japanese White ウサギの左眼結膜嚢にトルエン0.1 mLを投与し1時間観察し</p>

た実験で、中～重度の刺激性がみられたと報告している。
Exxon (1995) は、NZW ウサギ雄 4 匹、雌 2 匹にトルエン 0.1mL を点眼し、その刺激性を調査したところ、発赤、浮腫、分泌物を伴う経度の刺激性がみられたと報告している。
NOTOX (1996) は、雌の Himalayan モルモット (30 匹) の背部皮膚に 10%トルエンを塗布し、その 2 週間後に 25～50%トルエンにより惹起した皮膚アレルギー性試験 (EU ガイドライン B6) による皮内感作を観察したが、陰性だったと報告している。

2.2.2 定量評価

国際機関等による定量評価の概要を表 8 にまとめた。

表 8 国際機関等の定量評価の概要

<p>WHO欧州事務局大気質ガイドライン (2000) は、Fooら(1990)の労働者の長期曝露における神経行動機能への影響、およびNgら(1992)の労働者の長期曝露における自然流産率上昇に対する最小毒性量 (LOAEL) 332 mg/m³ (88 ppm) に基づき、当該値を断続曝露から連続曝露へ補正し (8時間/24時間×5日/7日)、不確実係数として、種内差のための10、LOAELの使用による10、付加的因子による3 (中枢神経系発達への潜在的影響) の計300を適用して、ガイドライン値を0.26 mg/m³と設定している。本指針値は週平均値として適用すべきだとしている。</p>
<p>U.S.EPA (2005) は、NTP (1990) のラットを用いた13週間強制経口投与試験において、雄ラットに認められた腎臓絶対重量の変化に基づくBMDL 238 mg/kg/dayからRfDを設定している。当該値に不確実係数として、種間差のための10、種内差のための10、亜慢性影響を慢性影響に外挿するための10、データベースの不完全性および免疫毒性に関する知見の不一致のための3の計3,000を適用し、RfDを0.08 mg/kg/dayと導出している。</p> <p>また、同省は、Fooら (1990) の労働者の長期曝露でみられた神経行動機能への影響に基づく、NOAEL 128 mg/m³ (34 ppm) からRfCを設定している。当該値を、呼吸量比率 ([日中8時間の労働中における1分間の既定呼吸量 : 10 m³] / [一日における1分間の既定呼吸量 : 20 m³] × 5日/7日) で調整し、不確実係数として、種内差のための10を適用し (計10)、RfCを5 mg/m³と導出している。</p> <p>一方、以前のU.S.EPA (1994) によるRfDおよびRfCの導出においては、根拠文献はそれぞれ同じであるが、RfD導出では、肝臓および腎臓重量の変化に基づくNOAEL 223 mg/kg/dayに不確実係数として、種間差のための10、種内差のための10、亜慢性影響を慢性影響に外挿するための10の計1,000を適用し、RfD 0.2 mg/kg/dayとしていた。また、RfC導出では、神経行動機能への影響に基づく、LOAEL 332 mg/m³を呼吸比率で調整し、不確実係数として、種内差のための10、LOAEL使用のための10、データベース不完全性 (動物における神経毒性および呼吸器刺激性の知見の不足を含む) のための3の計300を適用し、RfC 0.4 mg/m³としていた。</p>
<p>ATSDR (2000) は、Zavalicら(1998)の労働者の長期曝露でみられた色覚への影響に基づく、LOAEL 35 ppmからMRLを設定している。当該値を断続曝露から連続曝露へ補正し (8時間/24時間×5日/7日)、不確実係数として、種間差のための10、LOAELの使用による10の計100を適用して、MRLを0.08 ppm (0.3 mg /m³) と導出している。</p>
<p>ATSDR (2017) は、Toxicological Profile のドラフト (2015) において、短期曝露に関する最小リスクレベル(MRL)をLittleら(1999)に基づき2 ppm、長期曝露に関するMRLをSchäperら(2003)等の</p>

一連の研究に基づき1 ppmとした。

Littleら(1999)は、溶媒に曝露した経験があり臨床的にトルエンに対する感受性が高いとみなされた20人に15 ppmのトルエンを20分間曝露し、その前後に神経心理学的試験を実施した。トルエン曝露後の散文即時、遅延記憶試験、デジタル記号試験、文字抹消試験の成績は、曝露前よりも有意に低下し、反応時間は有意に近い増加を示したが、焦点距離、STROOP試験成績は反応前後で有意な差は認められなかった。この結果から、高感受性集団における神経学的影響のLOAELを15 ppmとし、LOAEL使用に対する不確実性係数を3、個人差に対する不確実性係数を3、総合して9を不確実性係数として適用し、MRLを2 ppmと算出している。

Schäperら(2003,2004, 2008)、Seeberら(2004, 2005)、Zupanicら(2002)の一連の研究は、平均勤務期間13.5年のドイツのグラビア印刷工場労働者を対象に、自覚的神経症状、精神運動課題成績、色覚、聴覚を評価し、トルエン高曝露の労働者(印刷従事者106-181人)とトルエン低曝露の労働者(最終加工従事者86-152人)との間で結果を比較した。印刷従事者、最終加工従事者それぞれの曝露濃度変遷及び個人の業務歴から個人別時間加重平均曝露濃度を算出した結果、印刷従事者は43~45 ppm、最終加工従事者は9~10 ppmであった。聴覚(Schäperら.2003, 2008)、色覚(Schäperら. 2004)、自覚的神経症状及び精神運動課題成績(Seeberら.2004, 2005; Zupanicら. 2002)のいずれにおいても印刷従事者と最終加工従事者との間に有意な相違は認められなかった。この結果から、神経学的影響のNOAELを45 ppmとし、曝露時間(8時間/日、5日/週)で補正した10.7 ppmに、個人差に対する不確実性係数10を適用し、MRLを1 ppmと算出している。

北欧閣僚会議(2000)は、Ngら(1992)の労働者の長期吸入曝露でみられた自然流産率上昇に対するLOAEL(平均値)を330 mg/m³(88 ppm)とし、Andersenら(1983)のボランティアへの6時間曝露試験でみられた眼刺激、頭痛、中毒症状に対するLOAELを100 ppm(375 mg/m³)、NOAELを40 ppm(150 mg/m³)としている。なお、これらの値を基にした参照値の導出は行われていない。

日本産業衛生学会(1994)は、Fooら(1988, 1990)、Iregrenら(1982)、Matsushitaら(1975)などの職場での慢性曝露を受けている労働者の調査結果において、50~80ppm以上の曝露濃度で、明らかな自覚症状の増加、神経心理学的テストによる中枢神経機能の変化が認められることから、許容濃度を100 ppm(376 mg/m³)から50 ppm(188 mg/m³)に改訂した。

カナダ(1992)は、NTP(1990)のマウスの14週間の吸入曝露実験でみられた体重増加抑制に基づくLOAEL 375 mg/m³からTDIを設定している。当該値を断続曝露から連続曝露へ補正し(6.5時間/24時間×5日/7日)、さらにマウスの1日あたりの呼吸量(0.043 m³)および、マウスの体重量(0.025 kg)を考慮したうえで、不確実係数として、種間差のための10、種内差のための10の計100を適用して、TDI 1.25 mg/kg/dを導出している。

また、TDCの設定に関して、Andersenら(1983)のボランティアの6時間吸入曝露試験から得られた神経機能低下、神経症状増加、呼吸器刺激性に対するNOEL 150 mg/m³を基にして、当該値を断続曝露から連続曝露へ補正し(6.5時間/24時間)、不確実係数として、種内差のための10を適用した3.75 mg/m³をした導出している。なお、TDCから成人男性の平均呼吸量(20 m³)および平均体重(70 kg)を考慮して導出したTDIは1.07 mg/kg/日である。

オランダ(1988)は、Andersenら(1983)のボランティアの6時間吸入曝露試験から得られた神経機能、神経症状、呼吸器刺激性に対するNOEL 150 mg/m³を基にして、当該値に安全係数50(不確実係数)を適用して長期連続曝露の制限値を3 mg/m³を導出した。なお、上記LOELに関して、Andersonら(1983)の結果では、長期曝露研究でのNOELよりも、短期曝露でのNOELが低かったため、当該値を使用している。

IPCS (1985) は、Von Oettingenら (1942) の週2回、8週間の吸入曝露実験より、375 mg/m³までの曝露 (数時間) では疲労感、眠気などの主観的症状があるが、反応時間と運動について観察可能な障害はみられないとし、750 mg/m³の8時間曝露で喉・眼への軽度刺激性、認知機能障害、頭痛、めまいの中毒症状があらわれ、1,500 mg/m³の曝露では、上記中毒症状に加えて、催涙、皮膚感覚異常、協調運動障害の兆候、精神錯乱が引き起こされるとしている。なお、これら曝露濃度を用いた参照値の導出はなされていない。

環境省 (2002) は、経口曝露の定量評価に関して、NTP (1990) のラットを用いた13週間強制経口投与試験においてみられた、雄ラットの肝臓および腎臓重量の増加に基づくNOAEL 223 mg/kg/dayを、試験期間が13週と短いことから、当該値を10で除した22 mg/kg/dayをNOAELと設定している。また、経口曝露についての予測最大量曝露量 (<0.0024 µg/kg/day) とNOAEL (22 mg/kg/day) から求めたMOE (Margin of Exposure) は920,000 を超えるため、経口曝露による健康リスクについては現時点では作業は必要ないとしている。

加えて、同省は、吸入曝露の定量評価に関して、Fooら (1990) の労働者の長期曝露における神経行動機能への影響に対する最小毒性量 (LOAEL) 332 mg/m³ (88 ppm) に基づき、当該値を断続曝露から連続曝露へ補正し (8時間/24時間×5日/7日)、不確実係数として、LOAELの使用による10を適用した7.9 mg/m³をNOAELとして導出している。また、同省では室内空気中の濃度に関して、NOAEL 7.9 mg/m³を室内空気濃度の予測最大量270 µg/m³で除したMOEが29となることから、室内空気の吸入曝露による健康リスクについては情報収集に努める必要があるとしている。一方、一般環境大気中の濃度についてみると、無毒性量等7.9 mg/m³を予測最大量49 µg/m³で除したMOEが160となるため、一般環境大気濃度の吸入曝露による健康リスクについては現時点では作業は必要ないとしている。

新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO、2006) は、吸入曝露の定量評価として、GibsonとHardisty (1983)によるF344ラットの2年間吸入曝露実験においてみられた肝臓の重量増加、嗅覚上皮の変性に基づくNOAEL 1,125 mg/m³を基礎としてMOEを設定している。当該値を断続曝露から連続曝露へ補正した上で (6.5時間/24時間×5日/7日)、ラットの呼吸量、体重、吸収率を考慮し、1日平均推定摂取量 (160 mg/kg/日) に換算し、さらにこの値をヒト体重1 kgあたりの1日推定吸入摂取 (110 µg/kg/日) で除することでMOE 1,500を導出した。

同機構は、経口曝露の定量評価として、Huff (1990) のマウスを用いた13週間強制経口投与試験においてみられた、雌マウスの肝臓絶対重量、相対重量の増加に基づくLOAEL 312 mg/kg/dayを基礎としてMOEを設定している。当該値を1日平均推定摂取量 (220 mg/kg/日) に補正した上で、さらに、ヒト体重1 kgあたりの1日推定経口摂取量 (8.8 µg/kg/日) で除することでMOE 25,000を導出した。

上記で導出された吸入および経口の各経路のMOE 1,500、25,000 は、いずれもヒト健康に対する評価に用いた毒性試験結果のそれぞれの不確実係数積100 (種間差10、種内差10)、5,000 (種間差10、種内差10、試験期間補正5、LOAEL使用10) より大きいと判断されている。現時点ではトルエンがヒト健康に悪影響を及ぼすことはない判断されている。

一方で、ヒトでは、急性影響として75 ppm (285 mg/m³) 以上で頭痛、めまいを含む中毒の自覚症状、呼吸器への刺激、眠気を引き起こし、神経生理学的な機能不全を引き起こすことが知られていることから、ヒトでの急性曝露状況でのNOAELを150 mg/m³ (40 ppm) とした。この知見の室内濃度の測定結果において、新築住宅では、高濃度のトルエンが検出され可能性があるため、急性または短期間の高濃度曝露によって、中毒リスクを生じる可能性があるため、注意が必要であるとしている。

3. 曝露評価【1、2章の内容が概ね決まった時点で記述】

3.1 大気中のトルエンの起源

3.2 大気モニタリング

3.3 発生源周辺

3.4 トルエンの曝露評価

4. 総合評価【WGでの検討を経て記述する】

4.1 代謝及び体内動態について

4.2 種差・個体差について

4.3 発がん性について

4.3.1 発がん性の有無について

4.3.2 閾値の有無について

4.4 がん性以外の有害性について

4.5 定量的データの科学的信頼性と用量－反応アセスメントについて

4.6 曝露評価について

文 献【今後、随時修正が必要】

- Abbate C, Giorgianni C, Munaò F, Brecciaroli R (1993) Neurotoxicity induced by exposure to toluene. An electrophysiologic study. *Int Arch Occup Environ Health* 64(6): 389-392.
- Ameno K, Fuke C, Ameno S, Kiri T, Sogo K, Ijiri I (1989) A fatal case of oral ingestion of toluene. *Forensic Sci Int* 41:255-260.
- Andersen I, Lundqvist GR, Mølhav L, Pedersen OF, Proctor DF, Væth M, Wyon DP (1983) Human response to controlled levels of toluene in six-hour exposures. *Scand J Work Environ Health* 9: 405-418.
- Aristov VN, Red'kin IuV, Bruskin ZZ, Ogleznev GA (1981) Experimental data on the mutagenic action of toluene, isopropanol and sulfur dioxide. *Gig Tr Prof Zabol* 7:33-36. in Russian
- Astrand I (1972) ST depression, heart rate, and blood pressure during arm and leg work. *Scand J Clin Lab Invest* 30(4):411-414.
- ATSDR: U.S. Department of Health & Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for toluene. Sep. 2000.
- ATSDR: U.S. Department of Health & Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for toluene. Draft. Sep. 2015. 【追加】
- Baelum J, Andersen I, Lundqvist GR, Mølhav L, Pedersen OF, Væth M, Wyon DP (1985) Response of solventexposed printers and unexposed controls to six-hour toluene exposure. *Scand J Work Environ Health* 11: 271-280.
- Baelum J, Lundqvist GR, Mølhav L, Andersen NT (1990) Human response to varying concentrations of toluene. *Int Arch Occup Environ Health* 62: 65-71.
- Bauchinger M, Schmid E, Dresch J, Kolin-gerresheim J, Hauf R, Suhr E (1982) Chromosome changes in lymphocytes after occupational exposure to toluene. *Mutat Res* 102: 439-445.
- Bennett RH, Forman HR (1980) Hypokalemic periodic paralysis in chronic toluene exposure. *Arch Neurol* 37: 673.
- Bergman K (1979) Whole-body autoradiography and allied tracer techniques in distribution and elimination studies of some organic solvents. *Scand J Work Environ Health* 5 Suppl:263pp.
- Bergman K (1983) Application and results of whole-body autoradiography in distribution studies of organic solvents. *Crit Rev Toxicol* 12(1):59-118.
- Bio/dynamics Inc. (1980) A 26 week inhalation toxicity study of toluene in the rat. Project No.78-7234. cited in EU (2003).
- Boey KW, Foo SC, Jeyaratnam J (1997) Effects of occupational exposure to toluene: a neuropsychological study on workers in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 26: 184-187 (abstract).
- Bos RP, Brouns RME, Van Doorn R, Theuws JLG, Henderson PT (1981) Non-mutagenicity of toluene, o-, m-, and p-xylene, o-methylbenzyl alcohol, and o-methylbenzyl sulfate in the Ames assay. *Mutat Res* 88:273-279. cited in ATSDR(2000).
- Breysens A, 横山和仁, 荒記俊一, 前田和子, 松永千秋, 諏訪要 (1992) トルエン暴露が平衡機能に及ぼす影響：高および低レベル暴露群における解析. *産業医学* 34: 809.

- Broddle WD, Dennis MW, Kitchen DN, Vernot EH: Chronic dermal studies of petroleum streams in mice. *Fund Appl Toxicol* 1996; 30: 47-54.
- Brusick DJ, Mazursky S (1981) Mutagenicity evaluation of toluene. Mouse dominant lethal assay. Litton Bionetics Inc.. Kensington, Maryland. cite in EU (2003).
- Burry M, Guizzetti M, Oberdoerster J, Costa LG (2003) Developmental neurotoxicity of toluene: in vivo and in vitro effects on astroglial cells. *Dev Neurosci* 25(1): 14-19.
- Cameron GR, Paterson JLH, De Saram GSW, Thomas JC (1938) The toxicity of some methyl derivatives of benzene with special reference to pseudocumene and heavy coal tar naphtha. *J Path Bact* 46: 95-107.
- Campagna D, Stengel B, Mergler D, Limasset JC, Diebold F, Michard D, Huel G (2001) Color vision and occupational toluene exposure. *Neurotoxicol Teratol* 23(5): 473-480.
- Carlsson A (1982) Exposure to toluene: uptake, distribution and elimination in man. *Scand J Work Environ Health* 8(1):43-55.
- Carlsson A, Lindqvist T (1997) Exposure of animals and man to toluene. *Scand J Work Environ Health* 3:135-143.
- Carpenter CP, Geary DL Jr, Myers RC, Nachreiner DJ, Sullivan LJ, King JM (1976) Petroleum hydrocarbon toxicity studies. XIII. Animal and human response to vapors of toluene concentrate. *Toxicol Appl Pharmacol* 36: 473-490.
- Casto BC (1981) Chemical-viral interactions: enhancement of viral transformation by chemical carcinogens. In: Stich, HF and San, RHC. eds *Short-term Tests for Chemical Carcinogens* Berlin Springer-Verlag 350-361. cited in IARC 71(1999).
- Cavalleri A, Nicali E, Flocchi V, Gobba F (2000) Dose-related color vision impairment in toluene-exposed workers. *Arch Environ Health* 55: 399-404.
- Cherry N, Johnston JD, Venables H, Waldron HA, Buck L, MacKay CJ (1983) The effects of toluene and alcohol on psychomotor performance. *Ergonomics* 26: 1081-1087.
- Chia SE, Tan KT, Kwok SK (1987): A study on the health hazard of toluene in the polythene printing industry in Singapore. *Ann Acad Med Singapore*. 16(2):294-299.
- Chouanière D, Wild P, Fontana JM, Héry M, Fournier M, Baudin V, Subra I, Rousselle D, Toamain JP, Saurin S, Ardiot MR (2002) Neurobehavioral disturbances arising from occupational toluene exposure. *Am J Ind Med* 41(2): 77-88.
- Cohr KH, Stokholm J (1979) Toluene: a toxicologic review. *Scand J Work Environ Health* 5:71-90.
- Connor TH, Theiss JC, Hanna HA, Monteith DK, Matney TS (1985) Genotoxicity of organic chemicals frequently found in the air of mobile homes. *Toxicol Lett* 25: 33-40. cited in ATSDR (2000).
- De Ceaurriz JC, Micillino JC, Bonnet P, Guenier JP (1981) Sensory irritation caused by various industrial airborne chemicals. *Toxicol Lett* 9: 137-143.
- Deschamps D, Géraud C, Dally S (2001) Cognitive functions in workers exposed to toluene: evaluation at least 48 hours after removal from exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 74(4): 285-288.
- Dobrokhotov VB (1972) Mutagenic effect of benzene and toluene under experimental conditions

Gig Sanit 37(10):36-39. in Russian

- Dobrokhotov, V.B. and Enikeev, M.I. (1976) Mutagenic effect of benzene, toluene, and a mixture of these hydrocarbons in a chronic experiment. *Gig I Sanit* 2: 32-34. in Russian cited in IPCS (1986).
- Doherty AT, Ellard S, Parry EM, Parry JM (1996) An investigation into the activation and deactivation of chlorinated hydrocarbons to genotoxins in metabolically competent human cells. *Mutagenesis* 11:247-274. cited in IARC 71, (1999).
- Donner M, Husgafve1-Pursiainen K, Maki-Paakkanen J, Sorsa M, Vainio H (1981) Genetic effects of in vivo exposure to toluene. *Mutat Res* 85: 293-294. cite in IUCLID (2003).
- Donald JM, Hooper K, Hopenhayn-Rich C (1991) Reproductive and developmental toxicity of toluene: A Review. *Environm Health Perspect* 94: 237-244.
- Echeverria D, Fine L, Langolf G, Schork A, Sampaio C (1989) Acute neurobehavioural effects of toluene. *Br J Ind Med* 46: 483-495.
- Eller N, Netterstrom B, Laursen P (1999) Risk of chronic effects on the central nervous system at low toluene exposure. *Occup Med* 49: 389-395.
- Exxon (1995) Ocular Irritation Study in the Rabbit without Eyewash with Toluene (compliant with OECD test guideline 405. Exxon Biomedical Sciences. Project Number 191813.
- Exxon (1988) Primary Dermal Irritation Study in the Rabbit. Exxon Biomedical Sciences. Project Number 225904.
- Fischman, CM and Oster, JR (1979) Toxic effects of toluene: A new cause of high anion gap metabolic acidosis. *J Am Med Ass* 241: 1713-1715.
- Filley CM, Halliday W, Kleinschmidt-DeMasters BK (2004) The effects of toluene on the central nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* 63(1):1-12.
- Foo SC, Jeyaratnam J, Koh D (1990) Chronic neurobehavioural effects of toluene. *British J Ind Med* 47: 480-484.
- Fornazzari L, Wilkinson DA, Kapur BM, Carlen PL (1983) Cerebellar, cortical and functional impairment in toluene abusers. *Acta Neurol Scand* 67: 319-329.
- Frei JV, Kingsley WF (1968) Observations on chemically induced regressing tumors of mouse epidermis. *J Natl Cancer Inst.* 41(6):1307-1313.
- Funes-Cravioto F, Zapata-Gayon C, Kolmodin-Hedman B, Lambert B, Lindsten J, Norberg E, Nordenskjöld M, Olin R, Swensson Å (1977) Chromosome aberrations and sister-chromatid exchange in workers in chemical laboratories and a rototyping factory and in children of women laboratory workers. *Lancet* 2: 322-325.
- Gad-El-Karim MM, Harper BL, Legator MS (1984) Modifications in the myeloclastogenic effect of benzene in mice with toluene, phenobarbital, 3-methylcholanthrene, Aroclor 1254. and SKF-525A. *Mutat Res* 135:225-243. cited in IPCS(1986).
- Gericke C, Hanke B, Beckmann G, Baltés MM, Kühl KP, Neubert D (2001) Multicenter field trial on possible health effects of toluene. III. Evaluation of effects after long-term exposure. *Toxicology* 168(2): 185-209.

- Gerner-Smidt. P, Friedrich U (1978) The mutagenic effect of benzene, toluene and xylene studied by the SCE technique. *Mutat Res* 55:313-316. cited in EU(2003).
- Gibson JE, Hardisty JF (1983) Chronic toxicity and oncogenicity bioassay of inhaled toluene in Fischer-344 rats. *Fundam Appl Toxicol* 3(4):315-319.
- Gospe SM, Saeed DB, Zhou SS, Zeman FJ (1994) The effects of high-dose toluene on embryonic development in the rat. *Pediatric Research* 36: 811-815.
- Gospe SM Jr, Zhou SS (2000) Prenatal exposure to toluene results in abnormal neurogenesis and migration in rat somatosensory cortex. *Pediatr Res* 47(3):362-368.
- Greenberg, MM (1997) The central nervous system and exposure to toluene: A risk characterization. *Environ Res* 72: 1-7.
- Guzelian P, Mills S, Fallon HJ (1988) Liver structure and function in print workers exposed to toluene. *J Occup Med* 30(10): 791-796.
- Guillot JP, Gonnet JF, Clement C, Caillard L, Truhaut R (1982a) Evaluation of the cutaneous-irritation potential of 56 compounds. *Fd Chem Toxic* 20: 563-72. cited in IUCLID (2003).
- Hammer KD, Mayer N, Pfeiffer EH (1998) Sister chromatid exchange in rotogravure printing plant workers. *Int Arch Occup Environ Health* 71: 138-142.
- Hänninen H, Antti-Poika M, Savolainen P (1987) Psychological performance, toluene exposure and alcohol consumption in rotogravure printers. *Int Arch Occup Environ Health* 59: 475-483.
- Hansch C, Leo A, Taft RW (1991) A Survey of Hammett Substituent Constants and Resonance and Field Parameters. *Chem Rev* 91, 165-195.
- Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W, Zeiger E (1983) Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ Mutagen* 5 suppl. 1: 3-142. cited in EU (2003).
- Hazleton Laboratories (1962) Acute eye application - albino rabbits. ESSO Research and Engineering Company. Falls Church VA. cite in ATSDR (2000).
- Hougaard KS, Lund SP, Hass U, Simonsen L (1999) Effects of prenatal exposure to toluene on postnatal development and behaviour in rats. *Neurotoxicol Teratol* 21: 241-250
- Hsieh GC, Sharma RP, Parker RD, Coulombe RA Jr (1990) Evaluation of toluene exposure via drinking water on levels of regional brain biogenic monoamines and their metabolites in CD-1 mice. *Ecotoxicol Environ Saf* 20: 175-184. cited in ATSDR (2000).
- Hudák A, Rodics K, Stuber I, Ungváry G (1977) Effects of Toluene Inhalation on Pregnant CFY Rats and their Offspring. *Munkavedelem* 23: 25-30. Cited from Barlow SM, Sullivan FM (1982) *Reproductive Hazards of Industrial Chemicals*. Academic Press, London.
- Hudák A, Ungváry G (1978) Embryotoxic effects of benzene and its methyl derivatives: toluene, xylene. *Toxicology* 11: 55-63.
- Huff J (1990) Toxicology and Carcinogenesis Studies of Toluene (CAS no. 108-88-3) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation studies). US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program, Technical Report Series No. 371.
- Huntingdon Research Centre Toluene- The effect on pregnancy of the rat (inhalation exposure).

HRC Report no. APT 1991 2/91279.

- Hydén D, Larsby B, Andersson H, Ödkvist LM, Liedgren SRC, Tham R (1983) Impairment of visuo-vestibular interaction in humans exposed to toluene. *ORL (Karger)*, 45: 262-269.
- Iregren A, Åkerstedt T, Olson BA, Gamberale F (1986) Experimental exposure to toluene in combination with ethanol intake. *Scand J Work Environ Health* 12: 128-136.
- Johnson AC, Juntunen L, Nylen P, Borg E, Hoglund G (1988) Effect of interaction between noise and toluene on auditory function in the rat. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 105: 56-63. cited in EU (2003).
- Juntunen J, Matikainen E, Antti-Poika M, Suoranta H, Valle M (1985) Nervous system effects of long-term occupational exposure to toluene. *Acta Neurol Scand* 72 :512-517.
- Kamijo Y, Soma K, Hasegawa I, Ohwada T (1998) Fatal bilateral adrenal hemorrhage following acute toluene poisoning: a case report. *J Toxicol Clin Toxicol* 36: 365-368.
- Karacic V, Skender L, Bosner-Cucancic B, Bogadi-Sare A (1995). Possible genotoxicity in low level benzene exposure. *Am J Ind Med* 27: 379-88.
- Kirkhart B (1980) Micronucleus test on toluene. Research Triangle Park, North Carolina. U.S. Environmental Protection Agency (Prepared by SRI International. Menlo Park, California. Contract No. 68-02-2947). cite in IPCS(1986).
- Kostas J, Hotchin J: Behavioral effects of low-level perinatal exposure to toluene in mice. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.* 1981; 3(4): 467-469
- Kroeger RM, Moore RJ, Lehman TH, Giesy JD, Skeeters CE (1980). Recurrent urinary calculi associated with toluene sniffing. *J Urol* 123: 89-91.
- 化学工業日報社 : 15107 の化学商品.
- Ladefoged O, Strange P, Møller A, Lam HR, Østergaard G, Larsen JJ, Arlien-Søborg P (1991) Irreversible effects in rats of toluene (inhalation) exposure for six months. *Pharmacol Toxicol* 68: 384-390.
- Larsen F, Leira HL (1988) Organic brain syndrome and long-term exposure to toluene: A clinical, psychiatric study of vocationally active printing workers. *J Occup Med* 30: 875-878.
- Lee BK, Lee SH, Lee KM, Cho KS, Ahn KD, Kim SB, Ukai H, Natatsuka H, Watanabe T, Ikeda M (1988) Dosedependent increase in subjective symptom prevalence among toluene-exposed workers. *Ind Health* 26: 11-23.
- Lijinsky W, Garcia H (1972) Skin carcinogenesis tests of hydrogenated derivatives of anthanthrene and other polynuclear hydrocarbons. *Z Krebsforsch Klin Onkol Cancer Res Clin Oncol* 77(3):226-230.
- Litton Bionetics Inc. (1978) Mutagenicity evaluation of toluene mouse dominant lethal assay final report. LBI Project No. 21141-05. cited in IPCS (1986).
- Litton Bionetics Inc. (1981) Mutagenicity evaluation of toluene. Mouse dominant lethal assay, Kensington, Maryland, Litton Bionetics. Inc., 15 pp. LBI Project No. 21141-05. cite in IPCS (1986).
- Lypkalo AA (1973) Genetic activity of benzene and toluene. *Gig Tr Prof Zabol* 17; 24-28 in

- Russian cited in IPCS (1986).
- McKee, R.H. and Lewis, S.C. (1987) Evaluation of the dermal carcinogenic potential of liquids produced from the Cold Lake heavy oil deposits of Northeast Alberta. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 65, 1793-1797.
- Maltoni C, Conti B, Cotti G (1983) Benzene: a multipotential carcinogen. Results of long-term bioassays performed at the Bologna Institute of Oncology. *Am J Ind Med* 4(5):589-630.
- Maltoni C, Conti B, Cotti G, Belpoggi F (1985) Experimental studies on benzene carcinogenicity at the Bologna Institute of Oncology: current results and ongoing research. *Am J Ind Med* 7(5-6):415-446.
- Maltoni C, Ciliberti A, Lefemine G, Soffritti M (1997) Results of a long-term experimental study on the carcinogenicity of vinyl acetate monomer in mice. *Ann N Y Acad Sci* 837:209-238.
- Matsushita T, Arimatsu Y, Ueda A, Satoh K, Nomura S (1975) Hematological and neuro-muscular response of workers exposed to low concentration of toluene vapor. *Ind Health* 13:115-121.
- Mäki-Paakkanen J, Husgafvel-Pursiainen K, Kalliomäki P-L, Tuominen J, Sorsa M (1980). Toluene-exposed workers and chromosome aberrations. *J Toxicol Environ Health* 6: 775-781.
- Massengale ON, Glaser HH, LeLievre RE, Dodds MJB, Klock ME (1963) Physical and psychologic factors in glue sniffing. *New Engl J Med* 269: 1340-1344.
- McWilliams ML, Chen GD, Fechter LD (2000). Low level toluene disrupts auditory function in guinea pigs. Submitted to *Toxicology and Applied Pharmacology*.
- MB Research Laboratories, Inc. (1975) Report on primary renal irritation in rabbits. Mobil, Project No. MB750-956. McCarrol NE, Keech BH, Piper CE (1981) A microsuspension adaptation of the *Bacillus subtilis* "rec" assay. *Environ. Mutagenesis* 3: 607-616. cite in IARC (1999).
- McKee RH, Stubblefield WA, Lewis SC, Scala RA, Simon GS, DePass LR (1986) Evaluation of the dermal carcinogenic potential of tar sands bitumen-derived liquids. *Fund Appl Toxicol* 7(2):228-235.
- McGregor DB, Braun A, Cattanach P, Edwards I, McBride D, Riach C, Caspary WJ (1988) Responses of the L5178Y tk+/tk- mouse lymphoma cell forward mutation assay: III. 72 coded chemicals. *Environ Mol Mutag* 12:85-154.cited in IUCLID (2003).
- Mohtashampur E, Norpoth K, Woelke U, Huber P (1985) Effects of ethylbenzene, toluene, and xylene on the induction of micronuclei in bone marrow polychromatic erythrocytes of mice. *Arch Toxicol* 58:106-109. in EU(2003).
- Morck, HI, Winkel, P, Gyntelberg, F (1985) Helbredseffekter of toluenudsaetelse. Arbejdsmiljøfondet Copenhagen: 54 pp. cited in EU(2003).
- Morata TC, Fiorini AC, Fischer FM, Colacioppo S, Wallingford KM, Krieg EF, Dunn DE, Gozzoli L, Padrão MA, Cesar CLG (1997) Toluene-induced hearing loss among rotogravure printing workers. *Scandinavian Journal Work Environmental Health* 23: 289-298.
- Morata TC, Fiorini AC, Fischer FM, Colacioppo S, Wallingford KM, Krieg EF, Dunn DE, Gozzoli L, Padrão MA, Cesar LG (1997) Toluene-induced hearing loss among rotogravure printing

- workers. *Scand J Work Environ Health* 23: 289-298.
- Murata K, Araki S, Yokoyama K, Tanigawa T, Yamashita K, Okajima F, Sakai T, Matsunaga C, Suwa K (1993) Cardiac autonomic dysfunction in rotogravure printers exposed to toluene in relation to peripheral nerve conduction. *Ind Health* 31(3):79-90.
- Nawrot PS, Staples RE (1979) Embryo-fetal toxicity and teratogenicity of benzene and toluene in the mouse. *Teratology* 19: 41A (abstract).
- Nestmann ER, Lee EGH, Matula TI, Douglas GR, Mueller JC (1980) Mutagenicity of constituents identified in pulp and paper mill effluents using the Salmonella/mammalian-microsome assay. *Mutat Res* 79:203-212. cited in ATSDR (2000).
- Ng TP, Foo SC, Yoong T (1992a) Risk of spontaneous abortion in workers exposed to toluene. *British J Ind Med* 49: 804-808.
- Ng TP, Foo SC, Yoong T (1992b) Menstrual function in workers exposed to toluene. *British J Ind Med* 49: 799-803.
- Nielsen GD, Alarie Y (1982) Sensory irritation, pulmonary irritation and respiratory stimulation by airborne benzene and alkylbenzenes: prediction of safe industrial exposure levels and correlation with their thermodynamic properties. *Toxicol Appl Pharmacol* 65: 459-477.
- Nise G, Högstedt B, Bratt I, Skerfving S (1991) Cytogenetic effects in rotogravure workers exposed to toluene (and benzene). *Mutat Res* 261: 217-223.
- Nomiyama K, Nomiyama H (1974) Respiratory elimination of organic solvents in man. Benzene, toluene, n-hexane, trichloroethylene, acetone, ethyl acetate and ethyl alcohol. *Int Arch Arbeitsmed* 32(1):85-91.
- NOTOX (1996) Assessment of contact hypersensitivity to toluene in the albino guinea pig (maximization-test). NOTOX BV, NOTOX Project 179911, s' Hertogenbosch, The Netherlands.
- NTP: National Toxicology Program (1990) Toxicology and carcinogenesis studies of toluene (CAS no. 108-88-3) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). US Department of Health and Human Services. 1990; (NTP Technical Report Series No. 371; NIH Publication No. 90-2826).
- Ono A, Sekita K, Ohno K, Hirose A, Ogawa Y, Saito M, Naito K, Kaneko T, Furuya T, Matsumoto K, Tanaka S, Kurokawa Y (1995) Reproductive and developmental toxicity of toluene I. Teratogenicity study of inhalation exposure in pregnant rats. *J Toxicol Sci* 20: 109-134.
- Orbaek, P, Nise G (1989) Neurasthenic complaints and psychometric function of toluene-exposed rotogravure printers. *Am J Ind Med* 16: 67-77.
- Pelclová D, Rössner P, Picková J (1990) Chromosome aberrations in rotogravure printing plant workers. *Mutat Res* 245: 299-303.
- Pelekis M, Gephardt LA and Lerman SE. (2001) Physiological-model-based derivation of the adult and child pharmacokinetic intraspecies uncertainty factors for volatile compounds. *Regul Toxicol Pharmacol* 33:12-20.
- Pellizzari ED, Hartwell TD, Harris BSH, Waddell RD, Whitaker DA, Erickson MD (1982)

- Purgeable organic compounds in mother's milk. *Bull environ Contam Toxicol* 28:322-328.
- Pitarque M, Vaglenov A, Nosko M, Hirvonen A, Norrpa H, Creus A, Marcos R (1999) Evaluation of DNA damage by the Comet assay in shoe workers exposed to toluene and other organic solvents. *Mutat Res* 441: 115-127.
- Plappert U, Barthel E, Seidel HJ (1994) Reduction of benzene toxicity by toluene. *Environ Mol Mutagen* 24(4):283-292.
- Pryor GT, Rebert CS, Dickinson J, Feeney EM (1984) Factors affecting toluene induced ototoxicity in rats. *Neurobehav Toxicol Teratol* 6: 223-238.
- Pryor GT, Dickinson J, Howd RA, Rebert CS (1983) Transient cognitive deficits and high-frequency hearing loss in weanling rats exposed to toluene. *Neurobehav Toxicol Teratol* 5: 53-57. cited in EU(2003).
- Rebert CS, Sorenson SS, Howd RA, Pryor GT (1983) Toluene-induced hearing loss in rats evidenced by the brainstem auditory-evoked response. *Neurobehav Toxicol Teratol* 5: 59-62.
- Reisin E, Teicher A, Jaffe R, Eliahou HE (1975) Myoglobinuria and renal failure in toluene poisoning. *Br J Ind Med* 32: 163-168.
- Richer CL, Chakrabarti S, Seneca1-Quevillon M., Duhr MA, Zhang XX, Tardif R (1993) Cytogenetic effects of low-level exposure to toluene, xylene and their mixture on human blood lymphocytes. *Int Arch Occup Environ Health* 64:581-585. cite in EU (2003).
- Roberts LG, Bevans AC, Schreiner CA (2003) Developmental and reproductive toxicity evaluation of toluene vapor in the rat. I. Reproductive toxicity. *Reproductive Toxicology* 17: 649-658.
- Rodríguez-Córdoba S, Arnaiz-Villena A. (1985) HLA-A and -B (but not -C, -Bw4, Bw6 or -DR antigens) are expressed on purified spermatozoa. *Tissue Antigens* 25(1):11-18.
- Roh J, Moon YH, Kim KY (1987) The cytogenetic effects of benzene and toluene on bone marrow cells in rats. *Yonsei Med J* 28(4):297-309.
- Russ G, Clarkson AR, Woodroffe AJ, Seymour AE, Cheng IKP (1981) Renal failure from glue sniffing. *Med J Aus.* 2: 121-123.
- Schmid E, Bauchinger M, Hauf R (1985) Chromosome changes with time in lymphocytes after occupational exposure to toluene. *Mutat Res* 142: 37-39.
- Schäper M, Demes P, Zupanic M, Blaszkewicz M, Seeber A. (2003) Occupational toluene exposure and auditory function: results from a follow-up study. *Ann Occup Hyg* 47(6): 493-502.
- Seidenberg, JM, Becker, RA (1987) A summary of the results of 55 chemicals screened for developmental toxicity in mice. *Teratog Carcinog Mutagenesis* 7: 17-28. cited in IARC(1989).
- Seidenberg JM, Anderson DG, Becker RA (1986) Validation of an in vivo developmental toxicity screen in the mouse. *Teratog Carcinog Mutagenesis* 6: 361-374. cited in IARC(1989).
- Shibata, K, Yoshita Y, Matsumoto, H (1994) Extensive chemical burns from toluene. *Am J Emerg Med* 12: 353-355.
- Shigeta S, Aikawa T, Misawa T (1982) Effects of maternal exposure to toluene during pregnancy on mouse embryos and fetuses. *Tokai J Exp Clin Med* 7: 265-270.

- Shigeta S, Aikawa H, Misawa T, Yoshida T, Momotani H, Suzuki K (1986) Learning impairment in rats following low-level toluene exposure during brain development - A comparative study of high avoidance rats and Wistar rats. *Ind Health* 24: 203-211.
- Slomianka L, Edelfors S, Ravn-Jonsen A, Rungby J, Danscher G, West MJ (1990) The effect of low-level toluene exposure on the developing hippocampal region of the rat: Histological evidence and volumetric findings. *Toxicology* 62: 189-202.
- Slomianka L, Rungby J, Edelfors S, Ravn-Jonsen A (1992) Late postnatal growth in the dentata area of the rat hippocampus compensates for volumetric changes caused by early postnatal toluene exposure. *Toxicology* 94: 203-208.
- Smith JN, Smithies RH, Williams RT (1954) *Studies in detoxication*. 55. The metabolism of alkylbenzenes. (a) Glucuronic acid excretion following the administration of alkylbenzenes. (b) Elimination of toluene in the expired air of rabbits. *Biochem J* 56, 317-320. cited in EU(2003)
- Smyth HF, Carpenter CP, Weil CS, Pozzani UC, Striegel JA, Nycum JS (1969) Range-finding toxicity data: List VII. *Am Ind Hyg Assoc J* 30: 470-476.
- Spanggord RJ, Mortelmans KE, Griffin AF, Simmon VF (1982) Mutagenicity in *Salmonella typhimurium* and structure-activity relationships of wastewater components emanating from the manufacture of trinitrotoluene. *Environ Mutagen* 4:163-179. cited in IARC (1999).
- Stengel B, C  n  e S, Limasset JC, Diebold F, Michard D, Druet P, H  mon D (1998) Immunologic and renal markers among photogravure printers exposed to toluene. *Scand J Work Environ Health* 24(4):276-284.
- Streicher HZ, Gabow PA, Moss AH, Kono D, Kaehny WD (1981) Syndromes of toluene sniffing in adults. *Ann Intern Med* 94: 758-762.
- Sugai S, Murata K, Kitagaki T, Tomita I (1990) Studies on the eye irritation caused by chemicals in rabbits - 1. A quantitative structure-activity relationships approach to primary eye irritation of chemicals in rabbits. *J Tox Sci* 15: 245-62.
- Svensson BG, Nise G, Erfurth EM, Olsson H (1992a) Neuroendocrine effects in printing workers exposed to toluene. *Br J Ind Med* 49: 402-08.
- Svirbely JL, Dunn RC, Von Oettingen WF (1943) The acute toxicity of vapors of certain solvents containing appreciable amounts of benzene and toluene. *J Ind Hyg Toxicol* 25: 366-373.
- Taher SM, Anderson RJ, McCartney R, Popovtzer MM, Schrier RW (1974) Renal tubular acidosis associated with toluene "sniffing". *New Engl J Med* 290: 765-768.
- Thiel R, Chahoud I (1997) Postnatal development and behaviour of Wistar rats after prenatal toluene exposure. *Arch Toxicol* 71: 258-265.
- T  trai E, Rodics K, Ungváry G (1980) Embryotoxic effects of simultaneously applied exposure of benzene and toluene. *Folia Morphologica* XXVIII: 286-289.
- Tice RR, Vogt TF, Costa DL (1981) *Env. Sci. Res.*, 25, 257-275. cited in IUCLID (2003).
- 多田千春 (1999) 職業性トルエン曝露の平衡機能に及ぼす影響 -重心動揺検査による検討-. *信州医誌*. 47: 139-153.

- Urban P, Lukás E (1990) Visual evoked potentials in rotogravure printers exposed to toluene. *Br J Ind Med* 47(12):819-823.
- Ungvary GY, Tatrai E, Szeberenyi SZ, Rodics K, Lorincz M, Barcza GY (1982) Effect of toluene exposure on the liver under different experimental conditions. *Exp mol Pathol* 36:347-360.
- U.S.EPA. (2005) Toxicological Review of Toluene (CAS No. 108-88-3). In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS)
- Ungváry G, Tátrai E (1985) On the embryotoxic effects of benzene and its alkyl derivatives in mice, rats and rabbits. *Arch Toxicol (suppl.)* 8: 425-430.
- Ungvary G, Manyai S, Tatrai E, Szeberenyi S, Cseh RJ, Molnar J, Folly G (1980) Effect of toluene inhalation on the liver of rats - dependence on sex, dose and exposure time. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 24: 242-252.
- Ukai H, Watanabe T, Nakatsuka H, Satoh T, Liu SJ, Qiao X, Yin H, Jin C, Li GL, Ikeda M (1993) Dose-dependent increase in subjective symptoms among toluene-exposed workers. *Environ Res* 60(2):274-289.
- von Oettingen WF, Neal PA, Donahue DD (1942) The toxicity and potential dangers of toluene: preliminary report. *J American Med Associ* 118(8): 579-584.
- von Euler G, Ögren SO, Li XM, Fuxe K, Gustafsson JÅ (1993) Persistent effects of subchronic toluene exposure on spatial learning and memory, dopamine-mediated locomotor activity and dopamine D₂ agonist binding in the rat. *Toxicology* 77: 223-232.
- von Euler G, Ögren S-O, Eneroth P, Fuxe K, Gustafsson S-Å (1994) Persistent effects of 80 ppm toluene on dopamine-regulated locomotor activity and prolactin secretion in the male rat. *Neurotoxicology* 15: 621-24.
- Vrca A, Bozicevic D, Karacic V, Fuchs R, Prpic-Majic D, Malinar M (1995) Visual evoked potentials in individuals exposed to long-term low concentrations of toluene. *Arch Toxicol* 69(5): 337-340.
- Vrca A, Karacic V, Bozicevic D, Bozikov V, Malinar M (1996) Brainstem auditory evoked potentials in individuals exposed to long-term low concentrations to toluene. *Am J Ind Med* 30: 52-66.
- Vrca A, Karacic V, Bozicevic D, Bozikov V, Malinar M (1996) Brainstem auditory evoked potentials in individuals exposed to long-term low concentrations to toluene. *Am J Ind Med* 30: 52-66.
- Van der Heijden C, Mulder H, De Vrijer Fl, Woutersen RA, Davis PB, Vink GJ, Heijna-Merkus E, Janssen PJCM, Canton JH, Van Gestel CAM (1988) Integrated criteria document toluene effects. Appendix. Bilthoven, Netherlands, National Institute of Public Health and Environmental Protection. (Report no.75847310).
- Veulemans H, Masschelein R (1979) Experimental human exposure to toluene. III. Urinary hippuric acid excretion as a measure of individual solvent up take. *Int Arch Occp Environ Health* 43: 53-62.
- Veulemans H, Masschelein R (1979) Experimental human exposure to toluene. III. Urinary

- hippuric acid excretion as a measure of individual solvent up take. *Int Arch Occp Environ Health* 43:53-62.
- Winneke G, Krämer U, Kastka J (1976) Zur Beeinflussung psychomotorischer Leistungen durch Alkohol und durch verschiedene Lösungsmitteldämpfe. cited in: Horváth M (ed) *Adverse effects of environmental chemical and psychotropic drugs*. Vol. 2. Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam.
- Wolf MA, Rowe VK, McCollister DD, Hollingsworth RL, Oyen F (1956) Toxicological studies of certain alkylated benzenes and benzene. *Arch Ind Health* 14: 387-398.
- Wilkins-Haug, L (1997) Teratogen update: Toluene. *Teratology* 55: 145-151.
- Waldron HA, Cherry N, Venables H (1982) Solvent exposure and liver function. *Lancet* 2: 1276.
- Weinstein S, Scottolini AG, Bhagavan NV (1985) Low neutrophil alkaline phosphatase in renal tubular acidosis with hypophosphatemia after toluene sniffing. *Clin Chem* 31: 330-331.
- Wolf MA, Rowe VK, McCollister DD, Hollingsworth RL, Oyen F (1956) Toxicological studies of certain alkylated benzenes and benzene. *Arch Ind Health* 14: 387-398.
- Yin SN, Li GL, Hu YT, Zhang XM, Jin C, Inoue O, Seiji K, Kasahara M, Nakatsuka H, Ikeda M (1987) Symptoms and signs of workers exposed to benzene, toluene or the combination. *Ind Health* 25(3):113-130.
- Zavalic M, Mandic Z, Turk R, Bogadi-Sare A, Plavec D (1998a) Quantitative assessment of color vision impairment in workers exposed to toluene. *Am J Ind Med* 33: 297-304. cite in ATSDR (2000).
- Zarani F, Papazafiri P, Kappas A (1999) Induction of micronuclei in human lymphocytes by organic solvents in vitro. *JEPTO* 18:21-28.cited in EU (2003).
- Zavalic M, Mandic Z, Turk R, Bogadi-Sare A, Plavec D, Gomzi M, Skender LJ (1998b) Assessment of colour vision impairment in male workers exposed to toluene generally above occupational exposure limits. *Occup Med* 48:175-180. cite in ATSDR (2000).
- Zupanic M, Demes P, Seeber A (2002) Psychomotor performance and subjective symptoms at low level toluene exposure. *Occup Environ Med* 59(4): 263-268.

3-7 ベリリウム及びその化合物に係る健康リスク評価について（案）

1. 物質に関する基本的事項

1.1 ベリリウムの物理化学的性質

金属ベリリウムの主な物理化学的性質は表 1のとおりである。また、ベリリウム化合物の特性の概要をまとめた。

表 1 金属ベリリウムの物理化学的性質

分子量	: 9.01
比重	: 1.85
融点	: 1,278±5 °C
沸点	: 2,970 °C (5 mmHg)

<金属ベリリウム>

銀白色の硬い金属で、比重が1.85、融点が1,278±5°C、沸点が2,970 °C (5 mmHg) である。酸と激しく反応して水素を発生し完全に溶ける。ただし、希硝酸が作用した場合は、酸化作用によって酸化ベリリウムの被膜が表面に形成され、反応は間もなく止まる。各種の成形体は軽量かつ強靱で、耐食性に優れ、比強度（強度／比重）、著しい硬度、良好な電気・熱伝導性や熱変動に対する高い抵抗性を有する。また、X線の吸収が少なく、 α 粒子に照射されると多量の中性子を放射する。

<ベリリウム-銅 (Be-Cu) 合金>

2%以下のベリリウムを含有する合金で、高強度、高導電性、高熱伝導性に加え、耐食性、非磁性等の特徴がある。

<その他のベリリウム合金>

ベリリウム-アルミニウム (Be-Al) 合金は軽量でかつ高強度であり、ベリリウム-ニッケル (Be-Ni) 合金は高温強度に優れているが、いずれも需要は極めて少ない。

<酸化ベリリウム (BeO) >

無定形の難溶性白色粉末で、分子量が25.02、比重が3.025、融点が2,570°Cである。炭素とともに電気炉で熱すれば炭化ベリリウム (Be₂C) を生ずる。酸化ベリリウムは最も安定した化合物で、絶縁性、高熱伝導性、低い熱膨張性、低い中性子吸収性をもっている。酸化ベリリウムには製法の違いによって、水酸化ベリリウムを焼成して製造する「普通純度 (99.5%)」の酸化ベリリウムと、水酸化ベリリウムを硫酸と反応させ、高純度の硫酸ベリリウムの結晶を作った後に焼成して製造する「高純度 (99.9%以上)」の酸化ベリリウムとがある。また、今日、工業生産されているほぼ全ての酸化ベリリウムは1,000°C以上で煅焼されており、“high-fired”と呼ばれている。1,000°C以下で煅焼された酸化ベリリウムは“low-fired”と呼ばれる。これは結晶化していない小さな粒子からなり、high-fired 酸化ベリリウムよりも希酸に溶け、反応性に富む (Finch et al.,1988)。

＜その他のベリリウム化合物＞

硫酸ベリリウム ($\text{BeSO}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) は白色の結晶で水に可溶である。塩化ベリリウム (BeCl_2) は白色ないし微黄色の結晶、水によく溶け潮解性が強い。水酸化ベリリウム ($\text{Be}(\text{OH})_2$) は非結晶粉末又は結晶であり、水にわずかに溶ける。フッ化ベリリウム (BeF_2) は、粉碎した緑柱石にケイフッ化ナトリウム (Na_2SiF_6) を混合し、水酸化ベリリウムを抽出する前段階で生成し、水によく溶ける。

1.2 ベリリウムの用途・使用実態

ベリリウムの用途はベリリウム合金用に約246t/年、金属ベリリウムに35t/年、ベリリア磁器に39t/年と推定される。また、国内で消費される各種製品に含まれるベリリウム量は約10t/年と推定されている。

＜金属ベリリウム＞

宇宙ロケットの構造体、航空機用制御部品、X線発生装置の管球窓、原子炉の中性子反射体などに用いられている。

＜ベリリウム-銅合金＞

展伸材（圧延材）と素形材に大別できる。展伸材は導電バネ材として電子部品の小型化、高信頼性が要求される各種コネクタ、ICソケット、スイッチ、リレー等に広く用いられている。素形材（鑄造・鍛造材）は防爆用安全工具、海底通信ケーブル中継器構造体、溶接用電極、金型素材、航空機部品等に使用されている。その他、家電部品、自動車部品などでも不可欠の合金とされている。

＜その他のベリリウム合金＞

ベリリウム-アルミニウム合金は、主に航空、宇宙分野の構造材に、ベリリウム-ニッケル合金はスプリングなどを使用しているが、いずれも需要は極めて少ない。

＜酸化ベリリウム (BeO) ＞

酸化ベリリウムを成形し焼成することによりできるベリリア磁器は、電気絶縁性があり、かつ熱伝導性も高いことから、セラミック材料として電子部品のパッケージ材料、ヒートシンク材等に使用されるが、需要は少ない。

＜その他のベリリウム化合物＞

ベリリウム蛍光物質は、1930年代から1940年代にかけて主に米国で蛍光灯の蛍光物質として亜鉛-ベリリウム-珪酸塩 (Zinc beryllium silicate) が使用され、これに酸化ベリリウムを含むベリリウム蛍光物質は1949年まで米国で蛍光管の蛍光物質として使用されていたが、ベリリウム障害の発生原因として注目され、その使用が全面的に中止された (Powers et al.,1991)。

1.3 代謝及び体内動態

ベリリウム及びその化合物は、生体内では変化しない。しかし、肺内で可溶性ベリリウム塩の一部は難溶性に変化する。吸入曝露されたベリリウム化合物の動態は、ベリリウム化合物の粒子径や溶解性などの物理化学的特性、あるいは肺胞マクロファージの活性により異なる。

ヒトに関する報告では、事故により大量のベリリウムに曝露された25人の労働者では、1日後の血清中平均Be濃度は3.5 µg/Lで、6日後には、2.5 µg/Lに減少した（Zornら 1986）。

ベリリウム曝露歴のない10人の平均Be濃度は、血液1 g中に1.0±0.4 ng、尿1g中に0.9±0.5 ngであった。これら非曝露者の、血液中のベリリウムの33.2%は細胞、7.3%は低分子化合物、8.0%はプレアルブミン、51.5%はγグロブリンとそれぞれ結合していた（Stiefel 1980）。

実験動物では、経口投与されたベリリウムは、主に肝臓、骨に分布し、さらに微量ではあるが腎臓、脾臓にも存在する。難溶性ベリリウム化合物である酸化ベリリウムの吸入曝露実験では、投与されたベリリウムは主として貪食細胞、あるいはリンパ管を介して、気管支及び肺胞系リンパ節内に取り込まれ、大部分はそこに長期間滞留することが知られている。また経静脈投与実験、腹腔内投与実験などでは、投与数～数十時間後には肝臓中Be量が高値となる（Reeves 1991）。

放射性⁷Beの腹腔内投与では、投与6時間後では、投与量の35%が骨に、ついで筋肉に5%、肝臓に4.4%、腎臓に3.5%、それぞれ分布した（Furchnerら 1973）。

硫酸ベリリウム塩のラット経気道投与では、投与されたベリリウム塩は、速やかに血流を介して肺から全身に分布し、約90%以上は糞中に排泄される（Hart et al 1984）。

ベリリウムによる毒性発現の機序としては、種々の酵素阻害作用が知られている。特にアルカリフォスファターゼの活性抑制が最も著しく、その他リン酸加水分解酵素、ATPase、ヘキソキナーゼ、乳酸脱水素酵素、マレイン酸脱水素酵素、コハク酸脱水素酵素など、主に糖質代謝系酵素への阻害作用がみられる（前田 1966）。

さらに、実験動物では歯牙に脱カルシウム現象がみられ、くる病様変化（Stockinger 1966）、骨硬化症（Scott 1950）などの発生をみる。

1.4 種間差・種間差について

慢性ベリリウム症（Chronic Beryllium Disease、CBD）患者に関して、これまでの報告ではMcConnochieら（1988）でCBDを発症した双子の兄弟例が報告され、CBDの発症には遺伝的要因がある可能性が示唆されている。この種間差は、HLA（ヒト白血球抗原）のDBP1座の遺伝子多型によるものであり、CBD発症例ではHLA-DP遺伝子配列の対立遺伝子の変異体が多いこと、また、ベリリウム感作はHLA-DRB1と関連するとされている。

2. 有害性評価

2.1 発がん性及び遺伝子障害性（変異原性）

2.1.1 定性評価

2.1.1.1 発がん性

<発がんに関する疫学研究>

ベリリウム及びその化合物のヒトへの発がん性に関する主要な疫学研究を表 2にまとめた。

発がん性の研究対象は、米国の主要なベリリウム工場であるオハイオ州Lorain及びペンシルバニア州Readingの工場等での労働者の調査と、Beryllium Case Registry (BCR、1952年にベリリウムに関連する疾患の疫学、診断学、臨床病態、予後や合併症のデータ収集のために設立) で蒐集された急性ベリリウム症及び慢性ベリリウム症の症例の2つである。ベリリウムの吸入曝露によるがんの標的臓器は肺であり、他の部位のがん死亡の増加は認められていない。また、経口摂取による健康影響の報告は見当たらない。

ベリリウム工場労働者のコホート研究は、Mancuso (1979) ら、Wagonerら (1980) 、Wardら (1992) などの報告があり、ベリリウム曝露と肺がんのSMR増加に関連性が認められている。

しかし、これらの疫学研究に関して、Beryllium Industry Scientific Advisory Committee (1997) は、Lorainの工場は換気の不十分な作業場でベリリウムを原鉱石から抽出する硫酸処理工程を持っており、作業場の気中硫酸塩濃度は1 mg/m³を超える濃度であったことを指摘した。Lorainの工場では1940～48年に急性気管支炎や急性肺炎が発生しており、これらの状況を裏付けている。なお、IARCは硫酸を含む強酸の発がん性を人に対して発がん性がある物質（グループ1）に分類している（IARC 1993；2009）。すなわち、高濃度の硫酸に曝露されていたLorainの工場労働者における肺がんのSMRは、硫酸処理を実施していないReadingの工場のSMRより低く、両工場の肺がんのSMRの差は硫酸曝露の有無で十分に説明できると述べている。また、Wardら (1992) はこれらの報告より1000 µg/m³を超えるような極めて高いベリリウム曝露があった1930年代と1940年代の肺がんのSMRと比べて、米国の作業場で厳密な規制が始まった1950年代、1960年代以降は肺がんのSMRは増加していないと述べている。

また、BCRで蒐集された慢性及び急性ベリリウム症と肺がん発症の関係では、ベリリウム曝露と肺がんのリスク増大との用量-反応関係（因果関係）を示唆している（Infanteら 1980；SteenlandとWard 1991）が、急性ベリリウム症患者の肺がん死亡はLorainの工場労働者に限られ、他の工場での肺がん過剰死亡は認められなかったとしている（MacMahon 1994）。すなわち、急性ベリリウム症の作業者は極めて高い濃度のベリリウム曝露があったと考えられ、肺がん発生数が多いことや曝露濃度が極めて高い時期に働いた作業の方が肺がん発生率が高いことが窺える。

IARCは、これらの報告から、疫学知見の限界事項として個人曝露量の情報の欠如、肺がん死亡の過剰リスクが比較的低いこと、肺がんを引き起こす他の物質の存在が不明であることなどを指摘した上で、ベリリウム及びその化合物は人に対して発がん性がある物質（グループ1）と結論している。

このような状況から、近年でもベリリウム曝露と肺がん過剰死亡の関連性について検証が行われたが（Sandersonら 2001a；2001b）、依然として曝露の過小評価や対照の選択方法などの問題が指摘され、

関連性は低いとする報告もある (Levyら 2002 ; Levyら 2007 ; Deubnerら 2007)。

以上のように、ベリリウム曝露濃度と肺がん発生数には関連性が認められること、ベリリウム加工工場7ヶ所のうち6ヶ所で肺がん過剰死亡の所見が一致していること、非悪性呼吸器疾患のリスクが最も高い工場で肺がん過剰死亡リスクが最も高いことから、ベリリウム曝露と肺がん死亡リスク上昇との用量-反応関係が示唆され、ベリリウム及びその化合物は人への発がん性がある物質として評価した。しかしながら、極めて高濃度のベリリウム曝露と肺がん過剰死亡の関連性は認められているが、コホートの曝露評価や交絡因子の調整などの疫学知見の限界から、用量-反応関係の証拠は限定的である。

表 2 ヒトの疫学に関する概要

<工場労働者に関する知見>

Mancuso (1979) は、米国の2つの主要なベリリウム工場 (オハイオ州Lorain及びペンシルバニア州Reading) に1942年から1948年までに雇用され、少なくとも3ヶ月間ベリリウムの抽出、製造、加工に従事していた労働者 (3,266人 : Lorain 1,222人、Reading 2,044人) について、1975年12月31日 (Lorainの工場は1974年12月31日) までの追跡調査を行った。期待死亡数の算出には、米国白人男性の死亡統計 (1965~67年) を用いたため、後に不適切な統計解析とされ、1968~75年の米国白人男性の死亡統計を用いて再解析された (Saracci 1985)。両方の工場において肺がんの過剰死亡が認められ、Lorainの工場の肺がんの標準化死亡比 (SMR)は、2.00 (Saracciによる再解析 : 1.8、95%信頼区間 (95%CI :) ; 1.2-2.7)、Readingの工場では1.37 (Saracciによる再解析 : 1.25、95%CI : 0.9-1.7) であった。また、2つの工場を合わせた肺がんのSMR (Saracciによる再解析) は、1.42 (95%CI : 1.1-1.8) であった。雇用からの期間によって区分した場合の肺がんのSMR (Saracciによる再解析) は、15年あるいはそれ以上の期間を経過した調査対象者で高く、Lorainの工場で2.0 (95%CI : 1.3-3.1)、Readingの工場では1.5 (95%CI : 1.0-2.1) であった。なお、NIOSH (1972) は、当時の労働者の曝露濃度中央値の下限を100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以上と推計し、また、当時のベリリウム工場内の環境濃度は1,000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を超えることがよくあった (EisenbudとLisson 1983)。1947年と1948年のLorainの工場の気中ベリリウムの実測濃度は590~43,300 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ と極めて高い値を示している (NIOSH 1972)。

Mancuso (1980) は、米国のLorainの工場とReadingの工場に1937年から1948年までに雇用された労働者 (3,685人) について、1976年12月31日までの追跡調査を行った。期待死亡数の算出には、あるビスコースレーヨン工場に1938年から1948年の間に雇用された労働者 (5,929人) の死亡統計を用いた。2つの工場を合わせた肺がんのSMRは、1.40 (P<0.01、80人死亡) であった。従事期間によって区分した場合の肺がんのSMRは、1年未満で1.38 (P<0.05、52人死亡)、1年以上4年以下で1.06 (4人死亡)、4年超で2.22 (P<0.01、14人死亡) であった。

Wagonerら (1980) は、Mancuso (1979、1980) と同じReadingの工場に1942年から1968年9月までに雇用された白人男性労働者 (3,055人) について、1975年12月31日までの追跡調査を行った。期待死亡数の算出には、米国白人男性の死亡統計 (1965~1967年) を用いた。Readingの工場の肺がんのSMRは1.25 (95%CI : 0.9-1.7、死亡47人) であった。雇用からの期間によって区分した場合の肺がんのSMRは、15年未満で0.87 (死亡9人)、15年以上25年未満で1.16 (死亡18人)、25年以上で1.68 (死亡20人) であった。なお、Berks郡 (ほとんどの工場の労働者が居住していた地域) の肺がん死亡率31.8 (人口10万対) は、米国白人男性の肺がん死亡率38.0 (人口10万対) を下回っていた。

Wardら (1992) は、米国オハイオ州及びペンシルバニア州の7つのベリリウム工場 (Reading、

Hazelton、Lorain、Perkins、St.Clair、Lucky、Elmore) に、1940～1969年に雇用され、少なくとも2日間労働に従事した男性労働者(9,225人、うち白人8,905人、非白人320人)について、1988年12月31日までの追跡調査を行った。期待死亡数の算出には、全米の死亡統計を用いた(死亡率の地域性や工場労働者の喫煙率についての検討も行った)。調査対象者は、全体で269,235人年となり、そのうち52%は雇用から15年以上経過していた(死亡3,240人)。調査対象者の全死因のSMRは1.05(95%CI: 1.01-1.08)、全がんのSMRは1.06(95%CI: 0.99-1.44)、悪性腫瘍以外の呼吸器障害のSMRは1.48(95%CI: 1.21-1.80)であった。肺がんのSMRは1.26(95%CI: 1.12-1.42、死亡280人)であり、喉頭がんや上部気道がんのSMRは1.00以下であった。呼吸器系がんのSMRを除外すると、その他のがんのSMRは1.00前後となった。工場別にみると(7つの工場のうちPerkinsとSt. Clairの工場のデータが分割されてないため、これらの2つの工場のデータは1つにまとめた。以下“Cleveland”)、LorainとReadingの工場の肺がんのSMRがそれぞれ1.69(P<0.01)と1.24(P<0.05)と高かった。工場ごとに、雇用からの期間(15年未満、15～30年、30年以上)によって区分した場合の肺がんのSMRは、6つの工場のうち3つの工場(Cleveland、Lucky、Hazelton)では、15年未満が、15～30年や30年以上に比して高かった。しかし、すべての工場を合わせると、肺がんのSMRは、雇用からの期間の長さと共に段階的に増加していた。工場別に雇用された時期(1950年以前、1950～1959年、1960～1969年)によって区分した場合の肺がんのSMRは、1950年以前に雇用された労働者のいる3つの工場(Lorain、Reading、Cleveland)のSMRが1.00より高かった。1950～1959年に雇用された労働者がいる5つの工場のうち4つの工場(Reading、Hazelton、Cleveland、Elmore)のSMRは1.00より高かったが、いずれも有意ではなかった。工場別に、それぞれの工場のある地域の死亡率を用いて算出したSMRの平均は1.32(95%CI: 1.19-1.46)であった。4つの工場(Reading、Hazelton、St.Clair、Elmore)の調査対象者(1,446人、全体の16%)に対して行われた喫煙調査(1968年)に基づき再解析すると、肺がんのSMRは1.26から1.12に低下した。また、最も大規模でかつ古い工場であるLorainの工場の肺がんのSMRは1.69から1.44に、Readingの工場では1.24から1.09に低下した。しかし、喫煙を考慮した肺がんのSMRを読み取る上での最も難しいことは、喫煙のデータが1960年代後半に集計されたものであるのに対して、大部分の肺がん(94%)は、1940～1950年代に雇用された労働者の間で発生したことでありと指摘している。

Sandersonら(2001a)は、米国ペンシルバニア州Readingのベリリウム工場で1940年1月1日～1969年12月31日まで働いた3,569名の男性労働者のうち、肺がんで死亡した242名を対象にコホート調査を行った。この検討から、肺がんの全SMRは、1.22(95%CI: 1.03-1.43)であった。

一方、最初の曝露から少なくとも20年以内の労働者の肺がんのオッズ比は2.18(P<0.05)、そのベリリウムの累積曝露は21～2,195 $\mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{日}$ であった。ベリリウムの平均曝露濃度が1.1～19.3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ では、オッズ比は1.92(P<0.05)であり、最大曝露濃度が1.1～23.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ではオッズ比は1.95(P<0.05)であった。

Levyら(2002)は、Wardら(1992)の報告をもとに再解析した。これは、LorainやReadingの工場の周辺は郊外であるが、ベリリウム工場の労働者は都市部に住んでおり、米国全体の住民よりもLorainやReadingの住民の方が喫煙による肺がんの発生率は高いためである。この再解析からは、Wardら(1982)よりもSMRが低くなり、Lorain及びReadingの工場のSMRはそれぞれ1.39、1.02とわずかにLorainの工場が有意に高くなったのみであった。

Levyら(2007)は、Sandersonら(2001a)が使用したNIOSHのデータを入手し、nested case-control study(Sandersonらはcase-control studyと表現している)による肺がんとのベリリウム曝露との関連について再解析を実施した。Sandersonら(2001a)が採用した方法は、①conditional logistic regression法では説明変数の正規近似の必要は無く、自然対数変換することで曝露を小さく見積もっていること、

および、②使用されている対照者の選択方法では、対照群の年齢・曝露開始年齢・曝露終了年齢が症例群より常に大きく見積もられ、そのために10年・20年の潜伏期を考慮した場合には対照群の曝露期間が短く見積もられる。①、②を考慮したconditional logistic regression法で曝露のオッズ比を計算すると、雇用期間、累積曝露濃度、平均曝露濃度、最大曝露濃度ともに有意ではなく、ベリリウム曝露との関連はなかった。従って、Sandersonら（2001a）の結果は方法論上のバイアスによるものであると結論した。

Deubnerら（2007）は、Levyら（2007）と同一データを使用し、肺癌患者かどうかに関係なくランダムに擬似症例を選択し、Sandersonら（2001a）が採用した対照選択法により擬似対照群を選択した結果、潜伏期間を考慮するシナリオでは擬似症例の曝露が擬似対照例より高くなることを示し、Levyら（2007）の結論を支持する結果となった。

<慢性ベリリウム症及び急性ベリリウム症患者に関する知見>

Infanteらは（1980）、慢性ベリリウム症あるいは急性ベリリウム症の診断のもと、1952年7月～1975年12月までにBCRに登録された白人男性（421人）について、1975年12月31日までの追跡調査を行った。期待死亡数の算出には米国の死因別死亡統計（1965～67年）を用いた（性別、年齢、人種、暦時間をマッチングした）。調査対象者の全がんのSMRは1.53（ $P<0.05$ ）で、肺癌のSMRは2.12（死亡7人）であった。登録時の診断によって区分した場合の肺癌のSMRは、急性ベリリウム肺炎で2.86（95%CI：1.0～6.2、死亡6人）、慢性ベリリウム症で0.66（95%CI：0.1～3.7、死亡1人）であった。

SteenlandとWard（1991）は、BCRに1952年から1980年末までに登録された者（689人、うち女性が34%）について、1988年12月31日までの追跡調査を行った。期待死亡数の算出は、米国の階層別（性別・年齢・人種・暦時間）の死亡統計を用いた。調査対象者の全がんのSMRは1.51（95%CI：1.17～1.91、死亡70人）、肺癌のSMRは2.00（95%CI：1.33～2.89、死亡28人）であった。また、悪性腫瘍以外の呼吸器疾患のSMRは34.23（95%CI：29.1～40.0、死亡158人）で、全死因のSMRは2.19（95%CI：1.17～1.91、死亡428人）であった。登録時の診断によって区分した場合の肺癌のSMRは、急性ベリリウム肺炎で2.32（95%CI：1.35～3.72、死亡17人）と、慢性ベリリウム症の1.57（95%CI：0.75～2.89、死亡10人）よりも高かった。悪性腫瘍以外の呼吸器疾患のSMRは、慢性障害（68.6）の方が急性障害（6.6）より10倍高かった。肺癌のSMRは、最初の曝露からの経過時間や曝露期間により多少変動し、最初の曝露からの期間により区分した場合の肺癌のSMRは、20年以内は1.95（95%CI：0.94～3.59）、20年以上2.03（95%CI：1.20～3.21）であった。なお、喫煙との関連については、1965年の米国の喫煙率（1日に1パック以下の喫煙者39%）よりも、調査対象者の喫煙率が低い（1日に1パック以下の喫煙者26%）ことを指摘している。

<発がんに関する動物実験>

ベリリウム及びその化合物ではラット、ハムスター、イヌ、サル、モルモット、ウサギなどを使用し、腺腫、腺がん、扁平上皮がん、未分化がん、リンパ腫、リンパ肉腫が発生したとする報告がある。主要な吸入曝露実験等を表3にまとめた。

Wagnerら（1969）は、緑柱石の吸入曝露において、4週齢以上の雄ラットにおいて扁平上皮化生あるいは類上皮腫瘍や肺腫瘍を認めたが、ベルトラングイト曝露群では肺腫瘍は認められなかった。

硫酸ベリリウムの吸入曝露について、Schepersら（1957）はラットに硫酸ベリリウムのエアロゾル吸

入曝露させた後18ヶ月目まで観察し、曝露群では肺腫瘍76、転移8を認めた。Reevesら(1967)は、ラットに硫酸ベリリウムを吸入曝露させ、曝露開始後13ヶ月以上生存した43匹のラットの全てに腫瘍を認めた。

Litvinovら(1984)は、ラット (albino rat : n=30~50) に酸化ベリリウムあるいは塩化ベリリウムを吸入曝露させ、全ての曝露群で悪性の上皮細胞腫瘍を認めた。

Dutraら(1951)は、ウサギに酸化ベリリウムを吸入曝露させ、6 mg Be/m³ (6匹) を延べ235日間にわたり曝露された1匹のウサギに内臓への広範囲な転移を伴った骨肉腫を認めた。

金属ベリリウムやベリリウム合金の気管内投与実験には、Grothら(1980)らのラットに対して金属ベリリウム、クロム処理ベリリウム、ベリリウム-アルミニウム合金、ベリリウム-銅母合金、ベリリウム-銅-コバルト合金、ベリリウム-ニッケル合金を気管内投与した報告がある。肺の新生物の出現率は生理食塩水のみを投与されたコントロールのラットに比べ、2.5 mgの合金ベリリウムあるいは0.5 mgと2.5 mgの不動態金属ベリリウムを投与した群で有意に増加した。

水酸化ベリリウムをラットに気管内投与したGrothら(1980)は、25匹中13匹に肺腫瘍(腺腫6、腺がん7)を認めた。

酸化ベリリウムでは、Ishinishiら(1980)らがラットに気管内投与し、2種類の悪性腫瘍(扁平上皮がんと腺がん)と4種類の良性肺腺腫(3つは悪性の疑いがあるが)を認めた。Litvinovら(1983)は、ラットに高温煅焼酸化ベリリウム(2,000℃)又は低温煅焼酸化ベリリウム(600℃)を気管内投与し、高温煅焼酸化ベリリウム曝露群では、3.6(77匹中2匹)及び18 mg/kg bw(103匹中2匹)曝露群で、上皮性肺腫瘍が認められた。また、低温煅焼酸化ベリリウム曝露群では全ての群で肺腫瘍を認めた。

これらベリリウム及びベリリウム化合物(金属、金属合金、酸化物、硫酸化合物・塩酸化合物・水酸化物)の吸入、気管内投与実験結果から、動物に対してベリリウム発がん性の十分な証拠があることは明らかである。

表 3 動物実験に関する概要

吸入実験：ベリリウム原鉱石(緑柱石・ベルトランダイト鉱石)

Wagnerら(1969)は、ベリリウム原鉱石(緑柱石・ベルトランダイト鉱石)の吸入曝露において、各動物に、緑柱石(平均粒径0.64 μm)あるいはベルトランダイト鉱石(平均粒径0.27 μm)の粉塵(15 mg/m³)を、6時間/日、5日/週、17ヶ月間(サルについては23ヶ月間)吸入曝露させた。なお、吸入箱中のベリリウム濃度は、緑柱石で620 μg/m³、ベルトランダイト鉱石で210 μg/m³であった。

4週齢以上の雄ラット(CR-CD rat : n=60、Greenacres Controlled Flora(GA) rat : n=33)に上記条件で吸入曝露させ、曝露期間6、12、17ヶ月について観察した。緑柱石曝露群のうち、12ヶ月間曝露群11匹中5匹に、扁平上皮化生あるいは類上皮腫瘍が認められた。また、17ヶ月間曝露群19匹中18匹に肺腫瘍が認められ、それらの腫瘍は細気管支肺胞上皮がん18、腺腫7、腺がん9、類皮腫4であった(転移がんはなかった)。ベルトランダイト曝露群では、肺内に肉芽腫様病変とatypical proliferation(非特異的細胞増殖)が認められたが、細気管支肺胞上皮がんや他の肺腫瘍は認められなかった。

4週齢以上の雄ハムスター(Syrian golden hamster : n=48)に上記条件で吸入曝露させ、曝露期間6、12、17ヶ月について観察した。両曝露群とも、12ヶ月間曝露群で、最初のatypical proliferationが認められ、続いて肺胞腫瘍と考えられる病変が認められた。緑柱石曝露群では、肺胞腫瘍はさらに大きな

り、17ヶ月間曝露後には腺腫様になった。

4週齢以上の雄サル (Squirrel monkey : n=12) に上記条件で吸入曝露させ、曝露期間6、12、23ヶ月について観察したが、両曝露群で腫瘍が認められなかった。

吸入実験：酸化ベリリウム、硫酸ベリリウム、塩化ベリリウム

Schepersら(1957)は、雌雄のラット (albino Wistar rat : n=27, Sherman rat : n=109) に、硫酸ベリリウムのエアロゾル1 $\mu\text{g}/\text{ft}^3$ (Beとして35.8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) を8時間/日、5.5日/週、180日間吸入曝露させた。生き残ったラット (52匹) は“normal air”に移され、さらに曝露開始から18ヶ月目まで観察された。曝露群では肺腫瘍76、転移8が認められ、それらの肺腫瘍は腺腫18、扁平上皮がん5、小胞状腺がん (acinous adenocarcinoma) 24、乳頭状腺がん11、肺胞上皮腺がん7であった。

Reevesら(1967)は、6週齢の雌雄ラット (Sprague-Dawley CD rat : n=75, 75) に硫酸ベリリウムのエアロゾル (平均濃度34.25±23.66 $\mu\text{gBe}/\text{m}^3$ 、平均粒径0.118 μm) を7時間/日、5日/週、72週間吸入曝露させた。曝露開始後9ヶ月目に最初の肺腫瘍が認められた。曝露開始後13ヶ月以上生存した43匹のラットの全てに腫瘍が認められ、すべてが肺胞腺がん (alveolar adenocarcinoma) であった。

Litvinovら(1984)は、雌ラット (albino rat : n=30-50) に酸化ベリリウムあるいは塩化ベリリウムを0.8、4、30、400 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の濃度で1時間/日、5日/週、4ヶ月間吸入曝露させたところ、全ての曝露群で悪性の上皮細胞腫瘍が認められた。

Dutraら(1951)は、ウサギに酸化ベリリウム (平均粒径0.285 μm 、レンジ0.11~1.25) を、1 mg Be/ m^3 (n=5)、6 mg Be/ m^3 (n=6)、30 mg Be/ m^3 (n=8) の濃度で5時間/日、5日/週、9~13ヶ月間吸入曝露させた。11ヶ月以上、延べ235日間にわたり6 mg Be/ m^3 に曝露された1匹のウサギに内臓への広範囲な転移を伴った骨肉腫を認めた。

吸入実験：ベリリウム金属

Nickell-Bradyら(1994)は、F344/Nラット (雌雄各30匹) にベリリウム金属のエアロゾルを500mg/ m^3 を8分間、410 mg/ m^3 を30分間、830 mg/ m^3 を48分間、980 mg/ m^3 を39分間各群に経鼻吸入させた。肺腫瘍は、曝露14ヶ月後から出現し、その発生率はすべての群で64%であった。また重複癌が多数認められたが、主要ながんは腺がんであり中には1cmを超えるものも認められた。これらのラットの肺内ベリリウム金属量は、各々40、110、360、430 μg であった。

気管内投与実験：ベリリウムとその合金

Grothら(1980)では、3ヶ月齢の雌ラット (Wistar rat : n=35) に、平均粒径1~2 μm の金属ベリリウム (100%Be)、クロムで表面処理したベリリウム (不動態金属ベリリウム (99%Be、0.26%Cr))、ベリリウム-アルミニウム合金 (62%Be、38%Al)、ベリリウム-銅母合金 (4%Be、96%Cu)、ベリリウム-銅-コバルト (Be-Cu-Co) 合金 (2.4%Be、0.4%Co、96%Cu) あるいはベリリウム-ニッケル合金 (2.2%Be、97.8%Ni) について、それぞれ0.5あるいは2.5 mg/匹を生理食塩水に懸濁したものを気管内投与した。瀕死のラット又は投与後18ヶ月時に屠殺し観察した。投与後8~10ヶ月で、最初の肺の新生物 (lung neoplasm) が認められ、その新生物は、おそらく腺がんと腺腫と考えられた。金属ベリリウム投与群では0.5 mg投与群21匹中2匹・2.5 mg投与群16匹中9匹に、クロムで表面処理したベリリウム投与群では0.5 mg投与群20匹中7匹・2.5 mg投与群26匹中9匹に、ベリリウム-アルミニウム合金投与群では0.5 mg投与群21匹中1匹・2.5 mg投与群24匹中4匹に肺の新生物が認められた。肺の新生物の出現

率は生理食塩水のみを投与されたコントロールのラットに比べ、2.5 mgの合金ベリリウムあるいは0.5 mgと2.5 mgの不動態金属ベリリウムを投与した群で有意に増加した。

気管内投与実験：水酸化ベリリウム、酸化ベリリウム

Grothら(1980)は、3ヶ月齢の雌ラット(Wistar-derived rat : n=35)に水酸化ベリリウム (Beとして 50 µg/匹、その10ヶ月後には25 µg/匹) を蒸留水に懸濁したものを気管内投与した。曝露群は19ヶ月齢目で屠殺し観察したところ、25匹中13匹に肺腫瘍(腺腫6、腺がん7)が認められ、うち1匹は表皮細胞がんと腺がんの両方が認められた。

Ishinishiら(1980)は、10週齢の雄ラット (Wistar rat : n=30) に酸化ベリリウム (低温煅焼900°C、Beとしては1 mg) を1回/週、15週間気管内投与した。曝露群で、2種類の悪性腫瘍(扁平上皮がんと腺がん)と4種類の良性肺腺腫(3つは悪性の疑いがあるが)が認められた。

Litvinovら(1983)は、ラット (inbred albino rat) に0.036、0.36、3.6及び18 mg/kg bwの濃度の高温煅焼酸化ベリリウム (2,000°C) 又は低温煅焼酸化ベリリウム (600°C) を気管内投与した。高温煅焼酸化ベリリウム曝露群では、3.6 (77匹中2匹) 及び18mg/kg bw(103匹中2匹)曝露群で、上皮性肺腫瘍が認められた。また、低温煅焼酸化ベリリウム曝露群では全ての群 (69匹中3匹、81匹中7匹、79匹中18匹及び26匹中8匹) で、上皮性肺腫瘍が認められた。

2.1.1.2 遺伝子障害性 (変異原性)

ベリリウム及びその化合物の遺伝子障害性に関する主な知見を表 4にまとめた。

Larramendyら(1981)によると、塩化ベリリウム、硝酸ベリリウム、硫酸ベリリウムではマウスマクロファージ、ラット肝細胞等の培養細胞で姉妹染色体交換 (SCE) を引き起こしたことが報告されているが、ヒトの遺伝子への影響について利用できる文献はない。

細菌等に対する変異原性の研究では枯草菌 *Bacillus subtilis*、大腸菌 *E. coli* を用いたrec assayなどがある。

また、RNAやDNAに対する影響について、ベリリウムは細胞核と細胞質RNAへの影響は認められていないが、DNAに対してベリリウムイオンが結合し、物理化学的変化を生じさせる。ベリリウムは特に核蛋白や非ヒストン蛋白と強く結合することが知られているが、これらについては2価のベリリウムイオンが直接DNAを損傷しているものではない (IARC 1993)。

ベリリウム及びその化合物の発がん性に関しては多くの動物実験がある。しかし、これらには1種の用量のみの実験や対照群のない実験、実験動物の種や実験動物の数、観察期間の明確でないものもある。

以上より、可溶性ベリリウム化合物は弱い遺伝毒性があるように考えられるが、これらの結果は、ベリリウム化合物の添加濃度や培養細胞の種類などによって異なっており (ATSDR 2005)、ベリリウムの遺伝毒性試験から出された結果は一致していない。

表 4 遺伝子障害に関する概要

細菌等に対する試験

<p>硝酸ベリリウムは、枯草菌 <i>Bacillus subtilis</i> rec assay(Kadaら 1980 ; Kanematsuら 1980)や大腸菌 <i>E. coli</i> rec assay (Dylevoi 1990) において陽性であった。</p>
<p>塩化ベリリウムは、枯草菌 <i>Bacillus subtilis</i> rec assay(Nishiokaら 1975 ; Kurodaら 1991)において陽性及び陰性の結果が得られた。</p>
<p>硫酸ベリリウムを用いたAmes試験 (<i>E. coli</i> pol A、<i>E. coli</i> WP2 uvr A、<i>Saccharomyces cerevisiae</i>、<i>Salmonella typhimurium</i>) では、いずれも陰性であった (Simmon 1979 ; Dunkelら 1984 ; Arlauskasら 1985 ; Ashbyら 1990) 。</p>

哺乳動物の *in vitro* 試験

<p>哺乳類細胞に塩化ベリリウムを添加して培養したところ、遺伝子突然変異が誘発された (Hsieら 1979a ; Hsieら 1979b ; Miyakiら 1979) 。</p>
<p>DiPaoloとCasto (1979)によれば、シリアンハムスターの胚芽細胞において、硫酸ベリリウム2.5及び5 µg/mLで、形態学的変化が認められた。毒性の指標として、対照に比べてクロソンの効率はそれぞれ63%及び46%減少した。</p>
<p>Larramendyら(1981)によると、塩化ベリリウム、硝酸ベリリウム、硫酸ベリリウムではマウスマクロファージ、ラット肝細胞等の培養細胞で姉妹染色体交換 (SCE) を引き起こしたが酸化ベリリウムでは惹起されなかった。</p>
<p>Ashbyら (1990) 、Brooks ら (1989) は、硫酸ベリリウムが洗練された哺乳類細胞の染色体異常が誘発されなかったと述べている。</p>
<p>Williamsら (1989) は、硫酸ベリリウムでは、哺乳類の細胞でDNA修復に影響を及ぼさなかったとしている。</p>
<p>Keshevaら(2001)によれば、BALB/c-3T3細胞において、硫酸ベリリウム 50~200 µg/mLで、濃度に依存してtransformationの頻度が9~41倍増加した。これらの変換細胞をヌードマウスの皮下に注入したところ、50日以内に腫瘍の発生とK-ras and cajun 遺伝子が認められた。しかし、遺伝子の発現の変化や蛋白量には変化はなかった。</p>

哺乳動物の *in vivo* 試験

<p>Ashbyら (1990) は、CBAマウスに硫酸ベリリウム71.2 、1 17 mg/kg bw(1.4 and 2.3 g/kg bw)を経口投与したところ、骨髄中の核小体は認めなかったが、24時間後に赤血球造成能が低下した。</p>
<p>Nickell-Bradyら(1994)は、ベリリウム金属に単回鼻部吸入したF344/N ラットの肺がん (曝露14ヶ月後に腫瘍が判明し、ほぼ全群を合わせたラットの生涯にわたる発生率は64%であった) において、p53 とc-raf-1では突然変異の増加はみられず、K-rasで突然変異の小規模な増加が検出されたのみであった。</p>

遺伝子への影響

<p>Lukeら(1975)によると、塩化ベリリウム (1~10mmol) については、イオン化した2価のベリリウムがDNAポリメラーゼに影響を与えることが報告されている。</p>
--

2.1.2 定量評価【今後、随時修正が必要】

ベリリウムの発がん性は人及び実験動物で明らかである。国際機関等の発がんリスクの定量評価の概要に関して表 5にまとめた。

発がん影響をエンドポイントとして健康リスクを定量評価しているのはUSEPAの評価のみであるが、この評価は世界保健機構（WHO 2001）、米国カリフォルニア州環境保護局（Cal/EPA 2002）でも採用されている。なお、U.S. EPAでは、2004年度以降、近年の知見（Sandersonら 2001a；Sandersonら 2001b；Levyら 2002；Levyら 2007など）を検討し、吸入曝露による発がんユニットリスクの再評価を行っていたが、2013年3月時点の状況では、2008年に公表されたExternal Review Draftがアーカイブとして据置かれ、吸入曝露による発がんユニットリスクも1998年の数値が存続している。

表 5 国際機関等の定量評価の概要

<p>U.S. EPA（1998）による発がんの評価は、U.S. NIOSHが推計した作業場のベリリウム濃度（100～1,000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$）を、曝露時間（8時間/日、240日/年）と曝露年数（f）と雇用から追跡終了までの期間（L）との比（f/L：1または0.25の2つの値のうちどちらかを仮定）によって調整し、有効曝露量を算出した。これらの有効曝露量とWagonerら（1980）の喫煙状況による調整済みのデータをもとに、肺がんの相対危険度の95%CI上限値を1.98から2.09と推計した。これらのデータ（4つの有効曝露量と2つの95%CI上限相対危険度）を用いて、空気1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$あたり8つのユニットリスク（範囲：$1.6 \times 10^{-4} \sim 7.2 \times 10^{-6}$、幾何平均：$2.4 \times 10^{-3}$）を推計した。$10^{-4}$から$10^{-6}$の生涯リスク評価値は（バックグラウンド値：米国の肺がん死亡率0.036）、$4 \times 10^{-5} \text{ mg}/\text{m}^3$（0.04 $\mu\text{g}/\text{m}^3$）から$4 \times 10^{-7} \text{ mg}/\text{m}^3$（0.0004 $\mu\text{g}/\text{m}^3$）であると推計した。</p>
--

表 6 ベリリウム曝露と肺がんに関する疫学研究のまとめ

<工場労働者>

文 献	工 場	雇用期間 (年)	観 察 終了年	対 照	SMR	95%CI
Mancuso (1979)	Lorain	1942-48	1974	米国白人	1.8*1	1.2-2.7
	Reading	1942-48	1975	米国白人	1.25*1	0.9-1.7
	合 計				1.42*1	1.1-1.8
Mancuso (1980)	Lorain + Reading	1937 -48	1976	ビ ^ス スコスレーヨン 労働者	1.4	1.1-1.7
Wagonerら (1980)	Reading	1942-67	1975	米国白人	1.25*1	0.9-1.7
Wardら (1992)	7ベリリウム製造工場	1940-69	1988	米国男性	1.26	1.12-1.42
Levyら (2007)	7ベリリウム製造工場 (Wardら(1992)の 再解析)	1940-69	1988	米国 退役軍人*2	1.04 *3	0.92-1.17
Sandersonら(2001a)	Reading (肺がん症例)	1940-69	1992	米国男性	1.22	1.03-1.43

*1：Saracci による再解析。

*2：米国 10 年センサスの特定年齢の集団で、オハイオ州 Lorain 及びペンシルバニア州 Reading のデータ。

*3：潜伏期間で分類した推定値は報告されていなかった。

<BCR 登録者>

文 献	登録年	観察終了年	疾病区分	SMR	95%CI
Infanteら (1980)	1952-75	1975	急性ベリリウム症	2.86* ¹	1.0-6.2
			慢性ベリリウム症	0.66* ¹	0.1-3.7
SteenlandとWard (1991)	1952-80	1988	急性ベリリウム症	2.32	1.35-3.72
			慢性ベリリウム症	1.57	0.75-2.89

*1 : Saracci による再解析。

出典 : IARC (1993) を改変。

2.2 発がん性以外の有害性

2.2.1 定性評価

2.2.1.1 急性毒性

急性毒性に関する主要な知見を表 7にまとめた。

ベリリウム及びその化合物による急性障害には、接触皮膚炎及び皮膚潰瘍、眼結膜炎、咽喉頭炎、気管支炎、急性肺炎等があり、うち急性肺炎は臨床的に最も重篤である。

接触皮膚炎は、可溶性ベリリウム化合物（硫酸ベリリウム、塩化ベリリウム、フッ化ベリリウム）に直接接触することによって発症する。顔面、皮膚露出部分に発赤を伴った粟粒大の水疱性丘疹が発生し、掻痒感が強く、重症例では全身に発赤、発疹、びらん、大水疱形成をみる。多くは1～2週間で完治するが、重症例では1ヶ月以上にわたるものがある。皮膚潰瘍は不溶性ベリリウム化合物（酸化ベリリウム、金属ベリリウム等）の皮膚迷入によって発生するが、健全な皮膚面には発生せず、創傷や火傷部位に合併しやすい。エンドウ大の魚の眼状の凹状潰瘍をつくり、圧迫すれば鈍痛がある。

急性呼吸器障害の多くは、ベリリウム化合物のガス、フューム、粉塵の吸入によって発症し、咽頭違和感、咽頭部痛、せき、たんが出現する。10～20 µg/m³の比較的低濃度曝露では、ベリリウムアレルギーによる感作性肺炎が発生する。また、高濃度（25～100 µg/m³）のベリリウム曝露では局所刺激性により肺炎が発生する。ベリリウムの低濃度曝露の場合は、曝露開始から3ヶ月以内に発症するものが多いが、高濃度曝露の場合の発症時期は不定である。初発症状は乾性のせき、労作時の軽い息切れではじまり、その他胸が重苦しい、咽頭違和感、全身倦怠感等を認め、いわゆる感冒様症状を訴えるものもある。発症から3～7日目には、これらの症状は次第に増強し、息切れ、呼吸困難感、食思不振、不眠、体重減少が目立つ。臨床的最盛期は15～20病日であり、その後30～40病日までにほとんどが軽快する。発見時期が早く、早期に治療した例では、7～10日でほとんどが完治する（島と吉田 1993）。

実験動物に対する急性曝露におけるベリリウムの毒性は非常に高い。ラットの4時間LC₅₀は、硫酸ベリリウムで、0.15 mg/m³、リン酸ベリリウムで0.86mg/m³と報告されている（Venugopal & Luckey,1977）。また、モルモットの4時間LC₅₀は、リン酸ベリリウムで4.02 mg/m³であった。

実験動物に関する刺激と感作については、ベリリウムの皮膚または眼刺激性に関するデータは見当たらない。可溶性及び低溶解性のベリリウム化合物は、実験動物（モルモット、ウサギ、マウス）に対する皮膚感作物質であることが分かっている。皮膚は、局所、皮内、吸入及び気管内投与による曝露で感

作され、モルモット及びマウスで感作が報告されている。

ヒトCBDの動物モデルは、免疫学的反応による類上皮細胞性肉芽腫の存在、ベリリウム特異的免疫反応の証明及びヒトの疾患（CBD）と同様な経過を示すことが必要である。これらに基づくビーグル犬（Haley et al.,1989）、サル（Haley et al.,1994）、マウス（Huang et al.,1992）及びモルモット（Barna et al.,1984）で免疫性肉芽腫の報告がある。CBDの適切なモデルとなる種を用いた曝露反応試験で発表されたものではなく、モデルを用いた試験は全て急性曝露でのみ行われている。

表 7 急性毒性に関する概要

ヒトに関するデータ

Gelman（1936）は、モスクワのベリリウム工場の労働者がフッ化ベリリウムの蒸気に曝露し、ベリリウム熱と気管支肺炎が発生したと報告した。
HardyとTabershaw（1946）は、蛍光灯製造工場において3年間で遅発性化学性肺炎が17例発生したことを報告した。
Eisenbudら（1948）は、1000 µg/m ³ 以上に曝露した作業者ではほぼ全員が化学性肺臓炎を発症することを報告した。

動物実験データ

吸入曝露実験

ラットに1000℃で焼成された酸化ベリリウム1～100 mg Be/m ³ （粒径1.10 µm）を経鼻曝露させたところ、30分から180分後には肺胞内の沈着を認め、その沈着量はベリリウムとして1～63 µgであった（Sandersら 1975）。
ラットに560℃で焼成された酸化ベリリウム0.447 mg Be/m ³ を1時間曝露させ、その後21日間観察した。肺胞領域では単球細胞の増加と肺胞隔壁が厚くなっており、肺胞洗浄液中では脂質、蛋白、酸性やアルカリフォスファターゼ、ライソゾーム、LDHが増加しており肺胞上皮のタイプIIの損傷が示唆された（Hartら 1984）。
イヌを500℃又は1000℃で焼成された酸化ベリリウム10 mg Be/m ³ に曝露させ、その後1年間観察したところ、肺胞隔壁の肥厚と肺胞上皮細胞の増殖を認めた。焼成温度500℃の酸化ベリリウムのほうが高い比率で病変が認められたが、それは溶解性がより高いためと考えられた（Haleyら 1989）。
雄Fischer344/Nラットに金属ベリリウム800 mg/m ³ （粒径1.4 µm）を経鼻曝露させ、その後171日間観察した。肺内で壊死化、出血肺炎及び肺胞内線維症が観察された。気管支肺胞洗浄液中では、ごく普通の好中球が観察され、リンパ球はほとんど観察されず、肉芽腫は認めなかった（Haleyら 1990）。
ラットに硫酸ベリリウム4.05 mg Be/m ³ （粒径1.9 µm）を1時間曝露させ、その後12ヶ月間観察した。進行性の巣状の間質性肺炎が観察されたが、肉芽腫は観察されなかった（Sendelbachら 1989）。
ラット及びマウスに硫酸ベリリウム13 mg Be/m ³ （粒径1.9 µm）を1時間曝露させ、その後21日間観察した。ラットの肺には肺胞上皮細胞、間質や血管内皮細胞に強い浸潤性の変化が認められた。マウスでは、浸潤性の変化は弱く、肺胞マクロファージや間質や内皮細胞の変化も限定的であった。（Sendelbachら 1986）。

経皮投与実験

実験データなし

2.2.1.2 慢性毒性

慢性毒性に関する主要な知見を表 8にまとめた。

ヒトにおけるベリリウム吸入曝露の主な標的は肺であり、ベリリウムへの曝露によって類上皮性肉芽腫の形成を特徴とする慢性ベリリウム症（Chronic Beryllium Disease、CBD）を発症する可能性がある（Cotes et al.,1983; Cullen et al., 1987; Kreiss et al., 1996）。CBDはHardyとTabershaw（1946）が第一例を報告した。CBDの主病変は、肺のびまん性間質性類上皮細胞性肉芽腫症である。これらの肉芽腫はIV型アレルギー反応に基づく細胞性免疫反応により発生する。CBDに罹患しやすい遺伝的因子が報告されている（Sterner & Eisenbud, 1951; Richeldi et al.,1993; Stubbs et al.;1996,. US EPA,1998）。また、ベリリウム化合物の毒性は、水への溶解度の上昇に伴い増大する（Finch et al.,1988; Haley et al.;1989）。吸入曝露による慢性影響は、CBD以外には特に報告されていない。

CBDのほとんどは北米で発生しており、Hardyにより始められたBeryllium Case Registryでは、1952年以來900例を超える症例が集積されてきている（Sprince and Kazemi 1980）。1950年以前の米国における症例の大部分は蛍光灯製造に従事し、酸化ベリリウムを含むベリリウム蛍光体に曝露された労働者に多発した。ベリリウム曝露の予防対策が漸く軌道に乗った1960年代以降では、この種の発生事例はほとんどなく、代わって一部のセラミック産業、原子力産業、航空機と宇宙開発産業などにおいて散発的な発生がみられている（Hardyら 1967）。また、ベリリウム-銅合金の表面に酸化ベリリウムや水酸化ベリリウムが形成されることが想定されており、ベリリウム-銅合金曝露によるCBDの発症に関与している可能性が指摘されている。

また、ベリリウム製造工場周辺住民の非職業性曝露によるCBDを発症した症例があり、1938年から実施された調査では、北米のベリリウム工場周辺の一般住民で発生した（Eisenbudら 1949）。ベリリウム製造工場からの汚染大気や、工場労働者がベリリウムに汚染された作業衣類などを一般家庭内へ持ち込んだことが曝露の原因と考えられた。

CBDの臨床診断は、これまで1) 明らかなベリリウム曝露歴、2) 生体試料からのベリリウムの検出、3) ベリリウム障害に関連した呼吸器症状、4) 胸部X線によるびまん性小結節性散布陰影、5) 拘束性障害や拡散能の低下、6) 肺間質性類上皮細胞性肉芽腫病変の6項目のうち、少なくとも4項目を満たすことが要求されてきた。しかし、2) の生体試料からのベリリウムの検出について、尿及び血液の測定は、曝露されたベリリウムの溶解性や曝露の量及び測定時期に大きく影響される。健常ベリリウム作業員やベリリウム障害者では、しばしば尿及び血液中にベリリウムを検出するが、検出濃度と健康状態又は疾病の重症度の間には、一定の関係は認めにくく、ベリリウム作業員及びベリリウム障害者の尿及び血液中にベリリウムを検出することは、過去あるいは現在にベリリウム曝露を受けたという事実を示すのみであり、こうしたベリリウムの検出をもって直ちにベリリウム障害の確定診断には結びつかない。

ヒトの肺組織等のベリリウム濃度を表 9に示した。米国のBeryllium Case Registryにおける、CBD患者の調査では肺の乾燥重量におけるBe濃度は肺組織1 g 中に0.004~45.7µgであり、82%の患者では20µgを超えた（Sprinceら 1976）。その他、健常ベリリウム曝露者及びCBD患者の肺組織中ベリリウム量にはかなりの幅がある。

現在のCBDの臨床診断は、①明らかなベリリウム曝露歴、②病理組織学的では肺の非壊死性類上皮細胞性肉芽腫症、③血液でのベリリウム特異的リンパ球刺激試験（Be-LT）の陽性、をもって行う。このうち、③Be-LTについては2.0以上を陽性と判定するが、この数値が陽性であることは何らかのベリリウム曝露があった可能性を示唆するのみであり、Be-LTの陽性所見のみからCBDと診断することはできない。

CBDの動物モデルについては、種々の試みがなされてきている。しかし、これらにおける肉芽腫はCBDで認められるアレルギー反応に基づく類上皮細胞性肉芽腫とは異なり、異物肉芽腫なども多数ある。これらの動物モデルではヒトCBDの特徴をとまなっているものもあり、ヒトCBDのモデルとなる可能性があるが、動物モデルを用いた試験は急性曝露でのみ行われている。

表 8 慢性毒性に関する概要

ヒトに関するデータ：慢性ベリリウム症（CBD）

<p>島と吉田(1993)によると、日本においては1964年以降、6事業所において合計24人（男性14人、女性10人）のCBDの発生がみられた。これら24症例のうち、22例は酸化ベリリウム曝露によるものであるが、1987年、ベリリウム-銅合金（Be含量0.25～2.05%）の切削加工に従事した女性労働者1人と、さらに1993年にはベリリウム-銅合金（Be含量2.1%以下）の細線加工に従事した男性労働者1人はともにベリリウム-銅合金作業でのCBDの発生であることが報告されている。</p>
<p>Cotesら（1983）は、130人のベリリウム製造工場の労働者の調査で4例のCBDの発症例を報告した。うち、CBDが明らかな2例のベリリウム曝露濃度は0.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$であった。これより、CBDのLOAELは0.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$、LOAEL [HEC]は0.036 $\mu\text{g}/\text{m}^3$と計算された。</p>
<p>Eisenbud（1949）は、ベリリウム製造工場から1マイル（約1,609 m）以内に居住する1万人の住民を対象とした調査を行い、11人のCBD患者を報告した（近隣症例）。このうちの1人は、蛍光管工場で作業している夫の作業着からの曝露によるものであり、これを除いた全ての患者は工場から0.75マイル（1,207 m）以内に住んでおり、ベリリウム曝露濃度は0.01～0.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$であると推定した。これより、一般大気からの曝露によるNOAEL[HEC]は0.01～0.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$とした。</p>
<p>Cullenら（1987）は、貴金属工場でサルコイドーシスと誤診されていた5人について、BALF（broncho-alveolar fluid）-Be-LT（Lung-Be-LT）と肺病変の組織学的診断によってCBDと診断した。このうちの4人は、酸化ベリリウムのフェームに曝露され、その曝露濃度は0.52±0.44 $\mu\text{g}/\text{m}^3$（最大で1.7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$）であったことを報告した。これより、CBDのLOAEL 0.52 $\mu\text{g}/\text{m}^3$は、LOAEL [HEC]は0.19 $\mu\text{g}/\text{m}^3$と計算された。また4人を除く1人はその20倍のベリリウム曝露環境下で常時作業していたと報告されている。</p>
<p>Kreissら（1996）は、酸化ベリリウムに曝露したベリリアセラミック工場の現役労働者136人の中から、ベリリウム感作及び無症状のCBD患者8人を発見した。</p> <p>これらの労働者のうちの5人は、継続してBe-LT結果の異常があり、肺肉芽腫も認められCBDと診断された。残りの2名は、Be-LTの検査結果は異常であるが、肺肉芽腫は認められなかった。しかし、その後これらの労働者のうちの1人はCBDの症状が出現した。7人目のCBD患者は、はじめはBe-LT結果が正常であったが、後にベリリウムによる皮膚肉芽腫とBe-LT陽性となった。8人のベリリウム感作の労働者のうちの7人は機械工であり、これら機械工におけるベリリウム感作割合は、全ての他の労働者（1.2%）に対して14.3%と高い値を示した。</p> <p>ベリリウムに感作された労働者のベリリウム曝露レベルは、0.2～1.1 $\mu\text{g Be}/\text{m}^3$であり、中央値の濃度</p>

<p>は0.55 $\mu\text{g Be}/\text{m}^3$であった。これより、U.S. EPA (1998) はCBDとベリリウム感作のLOAELを 0.55 $\mu\text{gBe}/\text{m}^3$と計算した。またLOAEL Human Equivalent Concentration (HEC) は、労働時間 (1日8時間、週40時間) 中の空気吸入量を10 m^3とすると、一般住民では週7日間の曝露となり、運動量・睡眠などを勘案して24時間での空気吸入量を20 m^3と仮定し (LOAEL\times5/7\times10/20=LOAEL[HEC])、0.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$と計算された。</p>
<p>Yoshidaら (1997) は、ベリリウム銅合金工場とベリリウム銅加工工場における作業環境Be濃度とBeLPT (beryllium lymphocyte proliferation test) との関連を検討しベリリウム銅合金工場のうち、ベリリウム銅合金製造部門の気中濃度の幾何平均は0.16~0.24 $\mu\text{g}/\text{m}^3$、ベリリウム感作は8名 (11%) であり、ベリリウム銅金型部門の気中濃度の幾何平均は0.01~0.02 $\mu\text{g}/\text{m}^3$、ベリリウム感作は7名 (8%) であった。一方、ベリリウム銅加工工場における圧延、引抜、熱処理工程における気中濃度の幾何平均は0.03~0.19 $\mu\text{g}/\text{m}^3$、ベリリウム感作は1名 (6%) であった。さらに、この工場のベリリウム銅の切断工程では、気中濃度の幾何平均は0.01 $\mu\text{g}/\text{m}^3$以下 (ベリリウム曝露がない) であり、ベリリウム感作は0名 (0%) であった。</p>
<p>Henneberger (2001) らは、ベリリウムセラミック工場の従業員に対して、1998年にBeLPT (beryllium lymphocyte proliferation test) を行い、ベリリウム感作とCBDの発生率について検討した。異常なBeLPT値については、臨床的評価を行った。作業者のうち167名の90% (151名) にBeLPTを実施し、151名中9.9% (15名) にBeLPTの異常を認めた。このうち、長期間従事者 (1992年以前の雇用者) は77名中8名が陽性、短期間従事者 (1992年以降の雇用者74名中7名が陽性であった。CBDは長期間従事者77名中7名 (9.1%) であり、短期間従事者では、74名中1名 (1.4%) であった。全体では151名中8名 (5.3%) にCBDの発生を認めた。なお、短期間従事者の平均暴露濃度は0.28 $\mu\text{g}/\text{m}^3$であり、長期間従事者での平均暴露濃度は0.39 $\mu\text{g}/\text{m}^3$であった。</p>
<p>Cumming(2008)らは、ベリリウムセラミック工場において、1993~98年に従事した作業者と2000~03年の間に従事した作業者についてBeLPTを行った。1993~98年では、6名 (8.7%) にBeLPTの異常が認められた。この間の職場の平均Be濃度は平均で0.20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$であった。また、2000~03年では、4名 (1%) にBeLPTの異常が認められた。この間の職場の平均Be濃度は平均で0.18 $\mu\text{g}/\text{m}^3$であった。</p>
<p>Kreissら (1997) は、ベリリウム製造工場の627人の労働者の調査で、ベリリウムに感作された43症例を発見した (6.9%)。CBDはベリリウム感作労働者のうちの24人において診断された (発生率4.6%)。CBDの発生率が最も高かったのは、酸化ベリリウムに曝露したセラミック労働者であった (発生率9.0%)。しかし、セラミック製品製造工程 (最も高い疾患発生率をもつ労働者) におけるこれらの労働者が曝露したと想定される1984年以前の環境データはなかった。</p>
<p>Stangeら (1996) は、米国ロッキー・フラッツ核兵器工場の現役及び退職した労働者4,397人について調査し、ベリリウムに感作していたのは、労働者のうちの78人 (1.8%) であることを報告した。現役労働者と退職労働者のベリリウム感作割合はそれぞれ1.2%と1.9%であり、これらの感作された労働者のうち29人がCBDと診断された (0.66%)。これらの労働者の工場のベリリウム濃度は、固定型のエアサンプラー (1970~88年の期間に測定)、また個人サンプラーで測定され (1984~87年)、その平均濃度はそれぞれ0.016及び1.04 $\mu\text{g Be}/\text{m}^3$であった。この1.04$\mu\text{g Be}/\text{m}^3$ (95%CI : 0.79-1.29) の値は呼吸領域で測定されていることから、LOAELと考えられる。これより、CBDとベリリウム感作のLOAELは1.04 $\mu\text{g}/\text{m}^3$、LOAEL [HEC]は0.37 $\mu\text{g}/\text{m}^3$とされた。</p>
<p>Stangeら(2001)は、米国ロッキー・フラッツ核兵器工場の5,173名の現役及び退職した労働者を調査し、98名 (3.33%) でBe-LTが陽性であった。最初の検査から3年後に2,891名のBe-LTを行ったところ</p>

<p>56名が異常であり、異常者の合計は4.54%となった。これらのうち、Be-LTの異常者あるいはじん肺分類で1/10以上の粒状影をもっている者について、ベリリウム曝露歴、肺生検、肺胞洗浄液中のBe-LTを行い、74名がCBDと診断された。ベリリウム感作者の健康者に対するオッズ比は2.867（95%CI：1.12-7.36）、ベリリウム機械工では3.044（95%CI：1.95-4.77）、建設取引業者では2.426（95%CI：1.48-3.97）、一般機械工では1.345（95%CI：1.00-1.82）であった。これらの作業者の作業場所の曝露レベルは0.5 µg/m³を下回っていた。</p>
<p>Vietら（2000）は、米国ロッキー・フラッツ地区で歴史的に異なるベリリウム曝露に関して症例対照研究を行った。74例のベリリウム感作者、50例のCBD患者を年齢、喫煙歴、性、種で同数の対照と一致させた。CBD患者の平均曝露レベルは対照に比べて高く平均曝露量（0.070対0.025 µg/m³）、累積曝露量は1.35対0.38 µg・year/m³であり、雇用期間は（19.1対14.4年）であった。ベリリウム感作者の平均曝露レベルは対照に比べて高く、平均曝露量（0.036対0.026 µg/m³）であったが、累積曝露量（0.54対0.40 µg・year/m³）や雇用期間（13.2対14.5年）では対照に比べて有意差はなかった。雇用開始時期では症例と対照に差はなかった。CBDとベリリウム感作者の間では、平均曝露レベルは（0.070対0.036 µg/m³）、累積曝露量（1.35対0.54 µg・year/m³）や雇用期間（19.1対13.2年）とベリリウム感作者に比べて有意に高かった。</p>
<p>Kelleherら（2001）は、1969年に開始された金属ベリリウム精密加工工場労働者のうち、CBDまたはベリリウム感作者20名について曝露量の推定を行った。推定曝露量は（作業別推定曝露濃度×作業別従事年数＝生涯時間加重個人曝露量、LTW）として求めた。その結果、20名中16名は0.1 µg/m³よりLTWは多かった。20名中12名では0.2 µg/m³よりLTWは多かった。20名中4名の推定曝露量は、0.02～0.1 µg/m³の間であった。LTWで0.02 µg/m³以下では、CBDやベリリウム感作は認められなかった。</p>
<p>Schulerら（2005）は、銅ベリリウム工場の185名の労働者のうち153名を対象にベリリウム曝露のリスクファクターを調査した。7%（10/153）でベリリウム感作が、4%（6/153）でCBDが認められた。CBDやベリリウム感作者の曝露レベルは、ともに0.2 µg/m³を超えていた。</p>
<p>Madlら（2007）は、Kelleherらが調査した同一の工場労働者についてさらに包括的に調査し、CBDまたはベリリウム感作者26名について曝露量の推定を行った。このうち2名では0.02～0.1 µg/m³の曝露があり、5名では0.1～0.2 µg/m³、7名では0.21～0.3 µg/m³、5名では0.3～1.0 µg/m³、残りの7名では2 µg/m³以上であった。</p>

ヒトに関するデータ：ベリリウム特異的リンパ球刺激試験（Be-LT）による診断

<p>Hanifinら（1970）により、Be-LTがベリリウムによる生体の細胞性免疫診断法として極めて有用であることが報告され、今日ではCBDの臨床診断に対しても不可欠な検査法として応用されている。Hanifinらは、CBD患者7人と健常者3人に、Be-LTを行った結果、患者の全例が陽性反応を示し、健常者に比べてBe-LTの反応性が極めて高いことを報告した。</p>
<p>Deodharら（1973）は、CBD患者35人、ベリリウム作業員30人、健常者22人、その他の肺疾患患者12人にBe-LTを実施し、CBD患者では25人（71.4%）、ベリリウム作業員は2人（6.7%）、健常者では3人（9.1%）、その他の肺疾患患者では1人（8.3%）のBe-LTが陽性であったとしている。そしてこれらの患者での検討では、他の臨床検査方法に比べてBe-LTの陽性反応がより強く出現する傾向があることを明らかにした。</p>
<p>Williams and Williams（1982）は、Be-LTによる実験方法を検討し、本法による診断的価値をより確実なものとした。</p>

Kriebelら(1988)により、免疫学的診断法が確立されるにつれて、前述した従来のCBDの臨床診断基準のみでは、ベリリウム障害の確定診断には不十分であることが指摘された。

Newmanら(1989)は、「Subclinical Beryllium Lung Disease」と「Beryllium Sensitization」の両者に関する診断基準を提案した。これは、1. ベリリウム曝露歴、2. ベリリウム特異的免疫反応としてBe-Blood-LT(血液中リンパ球によるBe-LT)並びにBe-BALF(Lung)-LT(肺胞洗浄液中リンパ球によるBe-LT)の陽性化、3. 肺生検試料のベリリウム疾患に一致した病理組織学的所見—非壊死性肉芽腫あるいは激しい単核球の浸潤、4. 以下のような臨床所見、即ち呼吸器症状や理学的所見①胸部X線やその他の画像診断による肺野網状陰影や小結節性陰影、②肺機能検査における拘束性障害や閉塞性障害、③混合性障害、④肺拡散能の低下、⑤呼吸不全あるいは運動負荷によるガス交換障害、に分類し、1.~4.の全てを満たすものを「Beryllium Disease」、1.~3.の3つを満たすものを「Subclinical Beryllium Disease」、1.と2.を満たすものを「Beryllium Sensitization」としている。そして彼はこの基準に基づき、前述の1.~3.を満たしている12人について、「Subclinical Beryllium Disease」と診断している。しかしうち5人には胸部X線所見に異常はなく、また8名のspirometryは正常であり、うち1人のみに肺拡散能の低下を認めたとしている。呼吸器症状については、7人に自覚症状はなく、4人では理学的所見を認めなかった。

Kreissら(1993)は、米国ロッキー・フラッツ核兵器工場の現役労働者895人をBe-LTにより17人の労働者(1.9%)が感作されていることを報告した。これらの労働者全員の胸部X線には異常がなかった。これら16人について、気管支肺胞洗浄液と経気管支肺生検により病理組織学的検討を行い、そのうち13名がCBDと診断された。また胸部X線に異常のあった42名のうち40名について気管支肺胞洗浄液と経気管支肺生検を実施し、1例がCBDと診断された。この1名は後にBe-LTが陽性になった。このように、この集団でのCBD発生率は、15/895(1.7%)であったと報告している。

PappasとNewman(1993)は、Newmanらのいう「Subclinical Beryllium Disease」21人と、従来からのCBD患者15人の肺機能成績を比較し、「Subclinical Beryllium Disease」の21人中1人に肺拡散能の低下を認めたが、CBD患者では93%に何らかの肺機能異常を認めたとしている。また、「Subclinical Beryllium Disease」群のBe-LT値は 39.8 ± 55.4 、Be-BALF-LT値は 32.6 ± 41.8 であり、一方、CBD患者群のBe-LT値は 37.0 ± 9.5 、Be-BALF-LT値は 64.7 ± 62.0 であったとしているが、これらの成績にはかなりのバラツキがあった。

ヒトに関するデータ：遺伝とベリリウム過敏症

McConnochieら(1988)は、CBDを発症した双子の兄弟例を報告し、CBDの発症には遺伝的要因がある可能性を示唆した。

Richeldiら(1993)は、CBD患者33人とベリリウム感作例(CBD未発症)44人について、HLA-DPB1(Glu69)にあるグルタミン酸エステルに対するHLA-DP遺伝子配列の対立遺伝子の変異体が多発することを報告した。これは、遺伝多型のHLA-DPB1のGlu69とLys69の表現型の違いのためであり、HLAの遺伝子多型を調べることにより、ベリリウム曝露労働者を限定すればCBDの発症を抑制することができる可能性のあることも言及している。

Wangら(1999)による追跡調査で、HLA-DPB1(Glu69)のマーカースのCBDの的中率は0.36と低いが、比較的まれなHLA-DP対立遺伝子(HLA-non *0201 DPB1 Glu69)の的中率は0.57であった。

Stubbsら(1996)は、ベリリウム感作と関連するのはHLA-DRB1(*0103 *09、*1302、*0403、*0302)であることを報告した。

Richeldiら(1997)は、CBDではMHCクラスIIのうちHLA-DPB1が多いことを報告した。

Fontenot(1998)は、CBDではT細胞受容体(TCR)のV/33部位の増加を認め、これがCDR3と関連すると報告した。

動物実験データ

吸入曝露実験

Stokingerら(1950)は、ラット、イヌ、ネコ、ウサギ、モルモット、ハムスター、サル及びヤギに、ベリリウム40、430、2000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を硫酸ベリリウム四水和物のエアロゾル(粒径0.25~1.1 μm)として6時間/日、5日/週、それぞれ100、95、51日間吸入曝露させた。430、2000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を曝露した群では、体重減少、貧血及び死亡例がみられた。組織病理学的な損傷は肺のみで認められ、単球、多形核白血球、リンパ球、及び形質細胞による間質及び肺胞内浸潤がみられた。肺胞内には、細胞残屑を含有したマクロファージが観察された。各種の動物に組織病理学的損傷が観察された曝露濃度は不明である。

ベリリウム186 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を、フッ化ベリリウムとして6時間/日、5日/週、207日間曝露したラット、ウサギ、イヌ、及びネコでも類似の所見が認められた(Stokingerら 1953)。

VorwaldとReeves(1959)は、ラットに硫酸ベリリウムのエアロゾル(粒径不明)として、ベリリウムを6、54.7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を6時間/日、5日/週、9ヶ月間吸入曝露させた。初期には、組織球、リンパ球、及び形質細胞からなる炎症が肺実質全体に散在した。更なる曝露によって、主として組織球からなる局所性病変の増加が認められた。結果的に、多核巨細胞、肺胞壁の肥厚、及び線維性変化も検出された。9ヶ月後では、主として腺腫と扁平上皮がんからなる肺腫瘍が認められた。

Schepersら(1959)は、サルに硫酸ベリリウムとして28 $\mu\text{g Be}/\text{m}^3$ を8時間/日、5.5日/週、6ヶ月間吸入曝露したところ、肺の炎症を認め、曝露終了数ヶ月後に肉芽腫と腺腫の発生を認めた。

気管内投与実験

Barnaら(1984a ; 1984b)は、実験動物においても酸化ベリリウムの気管内投与によって遅延型過敏性反応や肺内肉芽腫が生ずることを示している。しかし、系統差のあるモルモット(Strain2とStrain13)では過敏性反応や肉芽腫の生成に差があり、Strain2ではBALF中のTリンパ球の数や肺胞マクロファージのリステリア殺菌能が強く、ケミルミネッセンス(化学発光)の能力も持っていたことが指摘されている。

Barnaら(1981)は、雄Hartleyモルモットへの酸化ベリリウム10 mgの気管内点滴注入したところ、肺間質に巣状のリンパ球浸潤を引起し、やがて線維化を伴う肉芽腫症へと進行した。これらモルモットのリンパ球は、硫酸ベリリウム刺激によるリンパ球幼弱化試験や硫酸ベリリウムのパッチ試験で陽性となった。

硫酸ベリリウムで免疫した後、硫酸ベリリウム又は酸化ベリリウム(550°C、1,100°Cで焼成)の気管内投与したマウス(H-2^bhaplotype)では、投与後2、4及び8週(酸化物に対しては月)で気管支肺胞洗浄液中のリンパ球を増加させた。その細胞は主にCD4⁺Tリンパ球であった。約4週間で肉芽腫が肺に観察され、硫酸塩の場合では約8週間で肉芽腫病巣に発達した。そのような変化は、硫酸ベリリウムで免疫化されなかったマウスや投与されなかったマウスでは観察されなかった。また異なったH-2 haplotype[C57BL/6(H-2^b)とBALB/c(H-2^d)]をもったマウスでは観察されなかった(Huangら 1992)。

OvalvuminとFreundのアジュバントで免疫した後に、硫酸ベリリウムの気管内投与を行ったFischer344ラットでは、6週間以内に肉芽腫肺疾患を起し、肺組織内でのTとB両方のリンパ球の集積

を認めた(Vottoら 1987)。

表 9 ヒト肺組織中ベリリウム量 (島と吉田 1993)

	発表者	組織中ベリリウム量	例数	報告年度	
ベリリウム 曝露者	Van Ordstrand, H. S.	20~189 $\mu\text{g/g}$ (dry)	3	1945	ベリリウム作業 者
	Chesner, C.	ND~0.0093 $\mu\text{g/g}$	3	1950	ベリリウム工場周 辺住民
	Van Ordstrand, H. S.	1.53~1.82 $\mu\text{g/g}$	2	1951	急性ベリリウム肺 炎
	Van Ordstrand, H. S.	ND~0.004 $\mu\text{g/g}$	5	1954	CBD 患者
	Dattoli, J. A.	ND~18.17 $\mu\text{g/g}$	5	1964	ベリリウム作業 者
	Hasan, F. M.	ND~3.1 $\mu\text{g/g}$ (dry)	6	1974	CBD 患者
	Sprince, N. L.	0.004~45.7 $\mu\text{g/g}$ (dry)	66	1976	CBD 患者
	泉 孝英	ND~1.69 $\mu\text{g/g}$	7	1976	CBD 患者
非曝露者	Mark, G. J.	0.33 $\mu\text{g/g}$	1	1976	CBD 患者
	Cholak, J.	ND~0.015 $\mu\text{g/g}$	7	1959	
	Meehan, W. R.	0.05~0.34 $\mu\text{g/g}$ (灰化)	4	1967	
	Kazemie, H.	0.003~0.010 $\mu\text{g/g}$ (dry)	8	1975	
	Kazemie, H	0.002~0.019 $\mu\text{g/g}$ (dry)	5	1975	サルコイド症
	島 正吾	0.002~0.75 $\mu\text{g/g}$ (dry)	174	1985	一般剖検肺

2.2.1.3 生殖発生毒性

ベリリウムの生殖発生毒性に関する主要な知見を表 10にまとめた。

ベリリウムまたはその化合物を経口曝露した場合のヒトの生殖発生への影響に関するデータは得られなかった。

生殖発生に関するベリリウム影響について入手できる情報は限定されている。

以上のように、ヒトへの生殖毒性への影響は低いと考えられる。また実験動物における吸入曝露による実験研究はなかった。

表 10 生殖発生毒性に関する概要

ヒトに関するデータ

<p>Klineら (1951) は、1942年から1944年に蛍光チューブ (Zinc beryllium silicate) 工場働いていた25才の女性について、妊娠7ヶ月目 (1951年) にチアノーゼ及び呼吸困難を認めたため、副腎皮質刺激ホルモンとステロイドの投与を行った。この女性は、7週後に2,750gの児を出産した。生まれた新生児の生後2日と3日目の尿中からはそれぞれ0.4 μgと0.015 μgのベリリウムが検出され、また、出生後48時間目で著しい低血糖をきたしたと報告している。</p>
<p>Savitzら (1989) は、父親や母親のベリリウム曝露の有無と死産、早産及び低出生体重児との関連を調査した。父親の曝露によるオッズ比は、それぞれ1.0 (95%CI : 0.7-1.3) 、1.0 (95%CI : 0.5-2.0) 及び0.9 (95%CI : 0.5-1.7) であり、母親の曝露とこれらのエンドポイントとの関係は認められなかった。</p>

動物に関するデータ

Claryら(1975)は、雌雄ラットに酸化ベリリウム0.2 mg (960°C、500°Cで煅焼)を気管内投与し、1年後に同量の酸化ベリリウムを気管内投与して繁殖試験を行ったところ、出生後15ヶ月に渡る成長に対しての影響は無かった。
SelivanovaとSavinova (1986) は、妊娠ラットの3、5、8、及び20 日目に、塩化ベリリウムまたは酸化ベリリウムを体重当たりベリリウム50mg/kgを気管内投与したところ、胎仔死亡数の増加、胎仔の体重減少や内部異常のある仔ラットの割合が増加したことを報告した。
Mathurら(1987)は、妊娠1日目のSprague-Dawleyラットに0.316 mg/kg bwの硫酸ベリリウム (LD ₅₀ の1/10) を静脈内投与したところ、出生した仔は出生後2日から3日以内に死亡した。
Morgareidge ら(1976)では、長期間にわたるイヌの調査で、硫酸ベリリウム ≤ 1 mg Be/kg/dayの投与されたイヌでは、妊娠の数や子イヌの数や生きている子イヌの数には有意な変化はなかったと報告されている。
硫酸ベリリウムを含む食餌で2年間飼育されたラットは、0.3 及び 2.8 mg Be/kg/dayの投与では平均体重に対する精巣の重量比が非常に減少したが、31 mg Be/kg/dayでは認められなかった。また精巣、前立腺、精嚢、精巣上体の組織学検査でも、異常は認めなかった。卵巣重量の減少は、も同様に曝露された雌ラットで観察されなかった。また卵巣、子宮、輸卵管の組織学検査でも異常はなかった (Morgareidgeら 1975)。

2.2.2 定量評価

国際機関等の非発がん影響に関するリスク定量評価の概要を表 5にまとめた。また、USEPA (1998) が検討した慢性ベリリウム症及びベリリウム感作に対するLOAELに関する知見を表 11に、NOAELに関する知見を表 12に示した。

感作性物質の許容濃度に関して、日本産業衛生学会 (2001) では「感作性のある物質の許容濃度の勧告にあたっては、労働者の感作の予防、または感作成立後の感作反応の発生予防が必ずしも考慮されていないことに注意すること」としており、感作に対する許容濃度の設定の困難性を述べている。

CBDの発症と関連して、感作成立の定量評価の決定については、

1. 環境測定は、あくまで一定の時間の平均値を測定値としている。
2. 非定常作業時の曝露濃度までは想定していない。さらに、その場合その作業場で決められた防塵マスクを、作業者が常時着用していたのかが明確でない。
3. 感作成立が個体要因 (個体の感受性) に依存している可能性があり、用量-反応関係が不明確である。
4. 曝露、そして感作から発症にいたる期間が数年から数十年に渡るため、追跡調査を困難なものにしている。
5. 感作の成立の指標として、Williamsにより1982年にベリリウム特異的リンパ球刺激試験 (Be-LT) が実施されたが、実際に労働者を対象にした検討は1990年代から開始されたにすぎず、曝露量と感作に関してのデータが少ない。

など、問題が多い。

表 11の4者の報告のうち、Cotesら (1983) ではCBDやベリリウム感作の診断にパッチテストが使用

されていた。その他の3者ではCBDやベリリウム感作の診断にBe-LTが実施されており、LOAELとしては、Kreiss、Stangeらの知見が適当と考える。

なお、U.K.DEFRA (2008) は、環境大気中のベリリウム濃度のガイドラインの検討において、ベリリウム感作及びCBDのリスクは肺がんのリスクよりもはるかに低濃度で存在すると判断し、ベリリウム感作及びCBDをエンドポイントとして健康リスク評価を行った。Kelleherら (2001) のベリリウム感作及びCBDのNOAEL 0.02 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を用いて、0.2 ng/m^3 をガイドラインとして推奨した。

表 11 USEPA (1998) が検討した LOAEL

研究	対象者	LOAEL ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	LOAEL (一般環境曝露) * ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
Kreiss ら(1996)	CBD とベリリウム感作者	0.55	0.2
Cullen ら(1987)	CBD	0.52	0.19
Stange ら(1996)	CBD とベリリウム感作者	1.04	0.37
Cotes ら(1983)	CBD	0.1	0.036

*一般環境曝露：週 5 日/7 日、10 m^3 /8 時間労働日、20 m^3 /日

表 12 USEPA (1998) が検討した NOAEL

研究	対象者	NOAEL (一般環境曝露) * ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
Eisenbud(1949)	工場から 0.75 マイル以内に居住する住民の CBD	0.01~0.1

*一般環境曝露：週 5 日/7 日、10 m^3 /8 時間労働日、20 m^3 /日

表 13 国際機関等の定量評価の概要

USEPA (1998) は、表 11に挙げた4種のLOAELの中で、最も感度の高い方法 (Be-LT) でCBD患者及びベリリウム感作者を調査したKreissら (1996) のLOAEL (一般環境曝露) 0.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を用いて、調整係数を1、一般住民における曝露と感作、発症について十分なデータが無いことなどから不確実性係数を10とし、Reference concentration (RfC)を0.02 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ と算出した。なお、この評価はWHO (2001) でも採用されている。
CalEPA (2001) は、Inhalation reference exposure levelとしてKreissら (1996) のLOAEL[HEC] 0.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を用いて、LOAELの不確実性係数を10、亜慢性曝露に対する不確実性係数を1、種間差に対する不確実性係数を1、合計で不確実性係数30とし、Inhalation Chronic Reference Exposure Levelを0.007 $\mu\text{g Be}/\text{m}^3$ とした。
U.K.DEFRA (2008) は、環境大気中のベリリウム濃度のガイドラインの検討において、ベリリウム感作及びCBDのリスクは肺がんのリスクよりもはるかに低濃度で存在すると判断し、ベリリウム感作及びCBDをエンドポイントとして健康リスク評価を行った。Kelleherら (2001) のベリリウム感作及びCBDのNOAEL 0.02 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を用いて、労働環境曝露から一般環境曝露への変換に対して不確実性係数10、高感受性の人が存在することに対する不確実性係数10、合計係数100で除して、0.2 ng/m^3 (PM ₁₀ (年平均値) 中の総含有量として) をガイドラインとして推奨した。

3. 曝露評価【2009年時点の情報に基づく記述】

3.1 大気中のベリリウムの起源

ベリリウムを主要成分とする鉱物は40種類以上が知られている。自然起源の大気へのベリリウムの排出としては土壌粒子の巻き上げと火山活動が考えられるが、人為起源の排出がはるかに大きく、とくに化石燃料の燃焼が大気へのベリリウムの最も重要な排出源である（表12）。米国における推定では、土壌などの飛散に伴う大気中へのベリリウムの放出は年間約5t、火山の噴火によるものは年間0.2tと推計されている（US EPA 1987）。一方、ヒトの生産活動に伴う大気中への排出は、化石燃料の燃焼による放出が年間187トンと大部分を占め、ベリリウムの生産や加工に伴う排出をあわせて9tと見積もられている（US EPA 1987）。石炭のベリリウム含有量は1.8～2.2mg/kg乾重であり、石炭灰にも100mg/kg乾重含まれているのに対し（WHO,1990）、石油のベリリウム含有量は、0.1μg/L以下と推定されており（Drury et al.,1978）、化石燃料の燃焼に伴い排出されるベリリウムの大部分は石炭由来のものと推定される（US EPA 1987）。ただ、米国での見積もりは石炭中に含まれるベリリウムの10～30%が大気中に排出されると仮定した見積もりであり、排ガス処理が適切に行われれば、排出量ははるかに少ないものと思われる。

化学物質排出把握管理促進法（PRTR法）での報告・推計によれば、わが国では2006年度には総計で670kgの人為起源のベリリウムが大気へ放出されたと推定されている（経済産業省・環境省 2008）。非鉄金属製造業からは2005年度には10kgのベリリウムの大気への排出が届け出られていたが、2006年度には1kg未満となっており、残りの排出のほとんどは石炭火力発電所からの推計排出分である。しかし、排ガス処理が行われているため、排出量は米国での見積りに比べて小さいものとなっている。

石炭の燃焼によって大気中に放出されるベリリウムの主要な化学形態は酸化ベリリウムであり、主に1μm以下の粒子に吸着している（WHO,1990）。大気中のベリリウムは降雨や降塵によって除かれる（US EPA 1987）。ベリリウムが吸着するような1μm以下の粒子の大気中での滞留時間は約10日と推定されている（US EPA 1987）。

表 14 自然活動と生産活動による大気中へのベリリウム汚染（US EPA 1987）

	汚染源	全米での量 (10 ⁶ ton/年)	排出係数 (g/ton)	排出 (ton/年)
自然活動	風 塵	8.2	0.6	5.0
	火山灰	0.14	0.6	0.2
	合 計			5.2
生産活動	石炭の燃焼	640	0.28	180
	燃 料 油	148	0.048	7.1
	ベリリウム鉱石処理	0.008	37.5	0.3
	合 計			187.4

3.2 大気モニタリング

大気中のベリリウムについては、1997年度から改正大気汚染防止法に基づき、地方公共団体によって行われている有害大気汚染物質モニタリング調査の中で、毎年、214～329地点で、約1,300～約3,700近くの検体が調査されている（環境省水・大気環境局 2009）。各測定地点の年間平均濃度の全国平均

は、過去10年間0.028～0.17ng/m³の範囲にあり、過去に比べて全国平均は減少している（表 15）。継続調査地点のモニタリング結果を見ると、2000年度までは大幅に平均濃度が低下し、その後も徐々に低下し続けている（図 1）。

有害大気汚染物質モニタリング調査では、調査地点を一般環境、発生源周辺及び沿道の3つに分類している。2008年度の調査結果を見ると、一般環境では平均で0.026 ng/m³（207地点：0.0015～<0.20 ng/m³）、発生源周辺（注1）では0.032 ng/m³（58地点：0.0020～<0.20 ng/m³）、また沿道では平均で0.036 ng/m³（45地点：0.0069～<0.20 ng/m³）であった（表 16）。平均値は沿道でいくらか高いが、検出下限以下のデータが多く、検出下限も検体によりそれぞれ異なるため、明確な傾向があるとは言えない。発生源周辺、沿道及び一般環境のいずれの最大値も測定が不検出で、検出下限以下の場合に検出下限値の1/2を入れて算出した値であり、検出された測定地点の年平均濃度の最大値は発生源周辺の調査地点の0.12 ng/m³である。

（注1）測定対象物質のいずれかを製造・使用等している工場・事業場の周辺で行われたモニタリング結果である。必ずしも、ベリリウムを製造・使用等している工場・事業場の周辺とは限らない。

表 15 ベリリウムの有害大気汚染モニタリング調査結果の経年変化（ng/m³）

	地点数	検体数	年平均	最小	最大
1997	214	1,346	0.15	0.0060	0.70
1998	250	2,595	0.19	0.0055	0.57
1999	258	2,758	0.17	0.0059	2.0
2000	266	2,838	0.072	0.0030	0.70
2001	266	2,903	0.053	0.00039	0.66
2002	271	2,989	0.13	0.0020	5.0
2003	281	2,989	0.044	0.0026	0.61
2004	289	3,250	0.050	0.00098	2.3
2005	329	3,671	0.042	0.0018	1.0
2006	317	3,539	0.034	0.0024	0.52
2007	318	3,567	0.031	0.0010	0.34
2008	310	3,401	0.028	0.0015	0.20

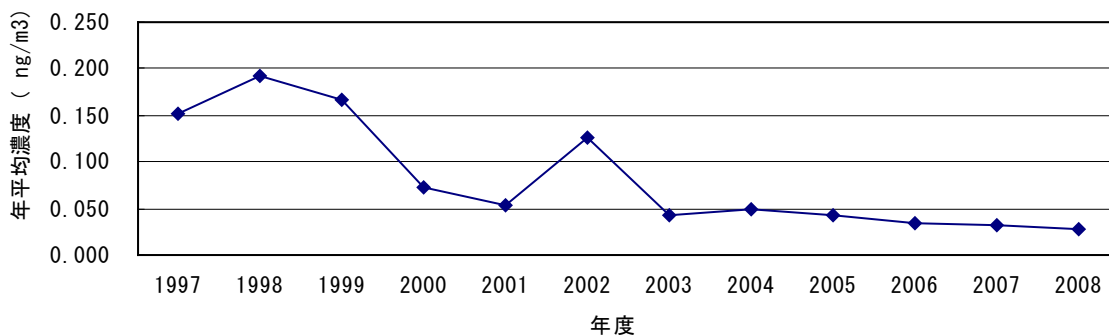


図 1 有害大気汚染物質モニタリング調査の継続測定地点におけるベリリウム年平均濃度の推移

表 16 地点類型別のベリリウムの有害大気汚染物質モニタリング調査結果：2008 年度 (ng/m³)

	地点数	年平均	最小	最大
全地区	310	0.028	<0.0015	<0.20 (0.12)
一般環境	207	0.026	<0.0015	<0.20 (0.11)
発生源周辺	58	0.032	<0.0020	<0.20 (0.12)
沿道	45	0.036	0.0069	<0.20 (0.079)

注：() 内の数値は、検出下限以下の地点を除いた場合の最大値である。

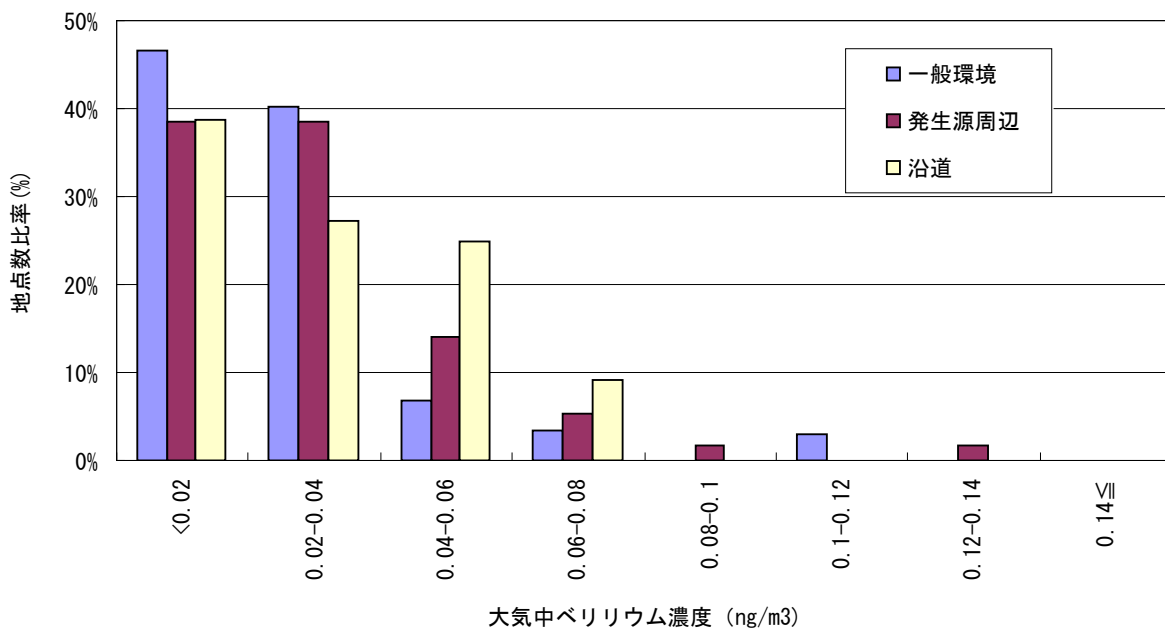


図 2 2008 年度のベリリウムに係る有害大気汚染モニタリング調査結果 (濃度分布)

3.3 発生源周辺

2008年度の有害大気汚染物質モニタリング調査結果（環境省水・大気環境局 2009）では、発生源周辺の測定地点の年平均濃度の最大値は0.12 ng/m³であった。この測定地点の近くの一般環境の測定地点でも0.24 ng/m³のベリリウムが検出されているが、2006年度にはこれら測定地点の近傍においてPRTR法に基づく大気中へのベリリウムの排出は届け出られていない。

なお、環境省及び地方公共団体が1993年度～2005年度に実施した調査結果を集計したところ、事業場敷地内（注2）の大気中濃度は、幾何平均で0.14ng/m³（3地点：<0.02～3.8ng/m³）であり、有害大気汚染物質モニタリング調査の発生源周辺とほぼ同じレベルにある。

（注2）ベリリウム及びその化合物を製造・使用等している工場・事業場敷地内の敷地境界付近で行われた測定結果であり、24時間平均濃度である。

3.4 ベリリウムの曝露評価【(1) ~ (3) の検討後に記述する】

4. 総合評価【WG での検討を経て記述する】

4.1 代謝及び体内動態について

4.2 種差・個体差について

4.3 発がん性について

4.3.1 発がん性の有無について

4.3.2 閾値の有無について

4.4 がん性以外の有害性について

4.5 定量的データの科学的信頼性と用量－反応アセスメントについて

4.6 曝露評価について

文 献【今後、随時修正が必要】

- American Public Health Association (1971): Standard methods for the examination of water and wastewater, 13th. Ed., Washington, DC, pp.66-67.
- Asami, T. & Fukazawa, F. (1985): Beryllium contents of uncontaminated soil and sediments in Japan. *Jap. Soil Sci. Plant Nutr.*, 31, 43-53.
- Barna, B.P., Deodhar, S.D., Chiang, T., Gautam, S. & Edinger, M. (1984a): Experimental beryllium-induced lung disease. I. Differences in immunologic responses to beryllium compounds in strains 2 and 13 guinea pigs. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 73, 42-48
- Barna, B.P., Deodhar, S.D., Gautam, S., Edinger, M., Chiang, T. & MaMahon, J.T. (1984b) Experimental beryllium-induced lung disease. II. Analyses of bronchial lavage cells in strains 2 and 13 guinea pigs. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 73, 49-55.
- Bencko, V., Brezina, M., Benes, B. & Cikrt, M. (1979): Penetration of beryllium through the placenta and its distribution in the mouse. *J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol.*, 23, 361-367.
- Beryllium Industry Scientific Advisory Committee (BISAC) (1997): Is beryllium carcinogenic in humans? *J Occup Environ Med* , 39, 205-208.
- Clary, J.J., Bland, L.S. & Stokinger, H.E. (1975): The effect of reproduction and lactation on the onset of latent chronic beryllium disease. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 33, 214-221.
- Cotes, J.E., Gilson, J.C., McKerrow, C.B. & Oldham, P.D. (1983): A long-term follow up of workers exposed to beryllium. *Br. J. Ind. Med.*, 40, 13-21.
- Cullen, M.R., Kominsky, J.A., Rossman, M.D., Cherniack, M.G., Rankin, J.A., Balmes, J.R., Kern, J.A., Daniele, R.P., Palmer, L., Naegel, G.P., McManus, K. & Cruz, R. (1987) Chronic beryllium disease in a precious metal refinery. Clinical epidemiologic and immunologic evidence for continuing risk from exposure to low level beryllium fume. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 135, 201-208.
- Deodhar, S.D., Barna, B. & Van Ordstrand, H.S. (1973) A study of the immunologic aspects of chronic berylliosis. *Chest*, 63, 309-313.
- Drury, J.S., Shriner, C.R., Lewis, E.G., Towill, L.E. & Hammons, A.S. (1978) Reviews of the Environmental Effects of Pollutants: VI. Beryllium (Technical Report No. EPA-600/1-78-028), U.S. Environmental Protection Agency, Cincinnati, OH.
- Dutra, F.R., Largent, E.J. & Roth, J.L. (1951) Osteogenic sarcoma after inhalation of beryllium oxide. *AMA. Arch. Pathol.*, 51, 473-479.
- Eisenbud M, Berghout CF and Steadman LT (1948) Environmental Studies in Plants and Laboratories using Beryllium; The Acute Disease. *J Ind Hyg Toxicol* 30: 281-285.
- Eisenbud, M., Wanta, R.C., Dustan, C., et al. (1949) Non-occupational berylliosis. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, 31, 282-294.
- Eisenbud, M. & Lisson, J. (1983) Epidemiological aspects of beryllium-induced nonmalignant lung disease: a 30-year update. *J. Occup. Med.*, 25, 196-202.
- EPA (1987) Health Effects Assessment for Beryllium and Compounds. U.S. Environmental

- Protection Agency, Washington DC.
- EPA (1998) Toxicological Review of Beryllium and Compounds. U.S. Environmental Protection Agency, Washington DC.
- Finch, G.L., Verburg, R.J., Mewhinney, J.A., Eidson, A.F. & Hoover, M.D. (1988) The effect of beryllium compound solubility on in vitro canine alveolar macrophage cytotoxicity. *Toxicol. Lett.*, 41, 97-105.
- Fontenot, A.P., Kotzin, B.L., Comment, C.E. & Newman, L.S. (1998) Expansions of T-cell subsets expressing particular T-cell receptor variable regions in chronic beryllium disease. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 18, 581-589.
- Furchner, J.E., Richmond, C.R. & London, J.E. (1973) Comparative metabolism of radionuclides in mammals. VIII. Retention of beryllium in the mouse, rat, monkey and dog. *Health Phys.*, 24, 293-300.
- Gelman I (1936) Poisoning by Vapor of Beryllium Oxyfluoride. *J Ind Hyg and Toxicol* 18: 371-379.
- Gosink, T. A. (1976) Gas Chromatographic Analysis of Beryllium in the Marine System. Interference, Efficiency, Apparent Biological Discrimination and Some Results, *Mar Sci Commun*, 2: 183-199.
- Groth, D.H., Kommineni, C. & MacKay, G.R. (1980) Carcinogenicity of beryllium hydroxide and alloys. *Environ. Res.*, 21, 63-84.
- Hamilton, E.I. & Minski, M.J. (1973) Abundance of the chemical elements in man's diet and possible relations with environmental factors. *Sci. Total Environ.*, 1, 375-394.
- Hanifin, J.M., Epstein, W.L. & Cline, M.J. (1970) In vitro studies of granulomatous hypersensitivity to beryllium. *J. Invest. Dermatol.*, 55, 284-288.
- Hardy, H.L. & Tabershaw, I.R. (1946) Delayed chemical pneumonitis occurring in workers exposed to beryllium compounds. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, 28, 197-211.
- Hardy, H.L., Rabe, E.W. & Lorch, S. (1967) United States, Beryllium Case Registry (1952-1966). Review of its methods and utility. *J. Occup. Med.*, 9, 271-276.
- Hart, B.A., Harmsen, A.G., Low, R.B. & Emerson, R. (1984) Biochemical, cytological, and histological alterations in rat lung following acute beryllium aerosol exposure. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 75(3), 454-465.
- Hasan, F.M. & Kazemi, H. (1974) Chronic beryllium disease: a continuing epidemiologic hazard. *Chest*, 65, 289-293.
- Ikebe K, Tanaka R, Kuzuhara Y, Suenaga S, Takabatake E. (1986) Studies on the behavior of beryllium in environment. Behavior of beryllium and strontium in atmospheric air (in Japanese). *Eisei Kagaku*. 32, 159-166.
- Infante, P.F., Wagoner, J.K. & Sprince, N.L. (1980) Mortality patterns from lung cancer and nonneoplastic respiratory disease among white males in the Beryllium Case Registry. *Environ. Res.*, 21, 35-43.
- International Agency for Research on Cancer (1993) IARC Monographs on the Evaluations of

Carcinogenic Risks to Humans, Vol.58, Beryllium, Cadmium, Mercury, and Exposures in the Glass Manufacturing Industry. Lyon, pp.41-118.

- Ishinishi, N., Mizunoe, M., Inamasu, T. & Hisanaga, A. (1980) Experimental study on carcinogenicity of beryllium oxide and arsenic trioxide to the lung of rats by an intratracheal instillation (in Japanese). *Fukuoka Igaku Zasshi*, 71, 19-26.
- Izmerov, N.F., ed. (1985) Beryllium (Scientific Reviews of Soviet Literature on Toxicity and Hazards of Chemicals Series), International Register of Potentially Toxic Chemicals, Moscow, Centre of International Projects
- Kline, E.M., Inkley, S.R. & Pritchard, W.H. (1951) Five cases from the fluorescent lamp industry; treatment of chronic beryllium poisoning with ACTH (adrenocorticotrophic hormone) and cortisone. *AMA. Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.*, 3, 549-564.
- Kreiss, K., Mroz, M.M., Newman, L.S. Martyny, J. & Zhen, B.(1996) Machining risk of beryllium disease and sensitization with median exposures below 2ug/m³. *Am. J. Ind. Med.*, 30(1), 16-25.
- Kreiss, K., Mroz, M.M., Zhen, B. Martyny, J.W & Newman, L.S.(1993) Epidemiology of beryllium sensitization and disease in nuclear workers. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 148, 985-991.
- Kriebel, D., Brain, J.D., Sprince, N.L. & Kazemi, H. (1988) The pulmonary toxicity of beryllium. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 137, 464-473.
- Kuroda K, Endo G, Okamoto A, Yoo YS, Horiguchi S. (1991) Genotoxicity of beryllium, gallium and antimony in short-term assays. *Mutat Res.* 264(4):163-70.
- Larramendy, M.L., Popescu, N.C. & DiPaolo, J.A. (1981) Induction by inorganic metal salts of sister chromatid exchanges and chromosome aberrations in human and Syrian hamster cell strains. *Environ. Mutagen.*, 3, 597-606.
- Levy PS, Roth HD & Deubner DC. (2007) Exposure to beryllium and occurrence of lung cancer: a reexamination of findings from a nested case-control study. *J Occup Environ Med.* 49(1):96-101.
- Litvinov, N.N., Kazenashev, V.F. & Bugryshev, P.F. (1983) Blastomogenic activities of various beryllium compounds(in Russian). *Eksp. Onkol.*, 5, 23-26.
- Litvinov, N.N., Popov, V.A. Vorozheikina, T.V. Kazenashev, V.F. & Bugryshev, P.F. (1984) Materials to specify MAC for beryllium in the work environment (in Russian). *Gig. Tr. Prof. Sanit. Zabol.*, 1, 34-37.
- Llobet, J.M., Granero, S., Schuhmacher, M., Corbella, J. & Domingo, J.L.(1998) Biological monitoring of environmental pollution and human exposure to metals in Tarragona, Spain IV Estimation of the dietary intake. *Trace Elem Electrolytes*, 15(3), 136-141.
- Luke, M.Z., Hamilton, L. & Hollocher, T.C. (1975) Beryllium-induced misincorporation by a DNA polymerase: a possible factor in beryllium toxicity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 62, 497-501.
- 前田聡 (1966) Beryllium の生体内作用機序に関する実験的研究, 名市大医誌, 16, 1153-1179.

- Mancuso, T.F.(1970) Relation of duration of employment and prior respiratory illness to respiratory cancer among beryllium workers. *Environ. Res.*, 3, 251-275.
- Mancuso, TF. (1979) Occupational lung cancer among beryllium workers. In: *Dusts and Disease*, Lemen, R. & Dement, J. eds., Pathotox. Park Forest, IL, pp.463-471.
- Mancuso, T.F. (1980) Mortality study of beryllium industry workers' occupational lung cancer. *Environ. Res.*, 21, 48-55.
- Manson, B. (1952) *Principles of Geochemistry*. Chichester, New York, John Wiley and Sons. 276.
- Mathur, R., Sharma, S., Mathur, S. & Prakash, A.O. (1987) Effect of beryllium nitrate on early and late pregnancy in rats. *Bull Environ. Contam. Toxicol.*, 38, 73-77.
- McConnochie, K., Williams, W.R., Kilpatrick, G.S., Williams, W.J. (1988) Chronic beryllium disease in identical twins. *Br. J. Dis. Chest*, 82, 431-435.
- Measures, C.I. & Edmond, J.M. (1982) Beryllium in the water column of the central North Pacific. *Nature*, 297, 51-53.
- Morgareidge, K., Cox, G.E. & Gallo, M.A. (1976) Chronic feeding studies with beryllium in dogs. Food and Drug Research Laboratories, Inc. Submitted to the Aluminum Company of America. Alcan Research and Development, Ltd., Kawecki-Berylco Industries Inc., and Brush-Wellman, Inc. [unpublished study to be peer reviewed]
- Muller, J. (1979) Beryllium, cobalt, chromium and nickel in particulate matter of ambient air. In: *Proceedings of the International Conference on Heavy Metals in the Environment*, London, September 1979, Edinburgh, CEP Consultants Ltd, pp.300-303.
- Muto, H., Abe, T., Takizawa, Y., et al. (1994) Simultaneous multielemental analysis of daily food samples by inductively coupled plasma mass spectrometry. *Sci. Total Environ.*, 144, 232-239.
- National Academy of Sciences, Safe Drinking Water Committee. (1977) *Drinking water and health*. Washington, D.C. 211, 231-232.
- Newman, L.S., Kreiss, K., King, T.E.Jr., Seay, S. & Campbell, P.A. (1989) Pathologic and immunologic alterations in early stages of beryllium disease. Re-examination of disease definition and natural history. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 139, 1479-1486.
- 日本産業衛生学会許容濃度等委員会 (2001) 許容濃度等の勧告、日本産業衛生学会誌,43,104-105
- Nishioka, H. (1975) Mutagenic activities of metal compounds in bacteria. *Mutat. Res.*, 31, 185-189.
- Ogawa, H.I., Tsuruta, S., Niyitani, Y., Mino, H., Sakata, K. & Kato, Y. (1987) Mutagenicity of metal salts in combination with 9-aminoacridine in *Salmonella typhimurium*. *Jpn. J. Genet.*, 62, 159-162.
- Pappas, G.P. & Newman, L.S. (1993) Early pulmonary physiologic abnormalities in beryllium disease. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 148(3), 661-666.
- Powers, M.B. (1991) History of beryllium. In: *Beryllium. Biomedical and Environmental Aspects*, Rossman, M.D., Preuss, O.P. & Powers, M.B., eds, Williams & Wilkins, Baltimore, pp. 9-24.

- Reeves, A.L. (1991) Toxicokinetics. In: Beryllium: Biomedical and Environmental Aspects. Rossman MD, Preuss O, and Powers M eds. 77-86.
- Reeves, A.L., Deitch, D. & Vorwald, A.J. (1967) Beryllium carcinogenesis. I. Inhalation exposure of rats to beryllium sulfate aerosol. *Cancer Res.*, 27, 439-445.
- Reeves, A.L. & Vorwald, A.J. (1967) Beryllium carcinogenesis II. Pulmonary deposition and clearance of inhaled beryllium sulfate in the rat. *Cancer Res.*, 27, 446-451.
- Reichert, J.K. (1974) [Beryllium: A toxic element in the human environment with special regard to its occurrence in water.] *Vom Wasser*, 41, 209-216. (in German)
- Richeldi, L., Sorrentino, R. & Saltini, C. (1993) HLA-DPB1 glutamate 69: a genetic marker of beryllium disease. *Science*, 262, 242-244.
- Richeldi, L., Kreiss, K., Mroz, M.M., et al. (1997) Interaction of genetic and exposure factors in the prevalence of berylliosis. *Am. J. Ind. Med.*, 32(4), 337-340.
- Sanderson WT, Ward EM, Steenland K & Petersen MR. (2001a) Lung cancer case-control study of beryllium workers. *Am J Ind Med.* 39(2):133-44.
- Saracci, R. (1985) Beryllium: epidemiological evidence. In: Interpretation of Negative Epidemiological Evidence for Carcinogenicity, Wald, N.J. & Doll, R., eds., (IARC Scientific Publications No.65). Lyon, IARC, pp.203-219.
- Sauer, C. & Lieser, K.H. (1986) Determination of trace elements in raw water and in drinking-water (in German). *Wasser*, 66, 277-284.
- Savitz, D.A., Whelan, E.A. & Kleckner, R.C. (1989) Effects of parents' occupational exposures on risk of stillbirth, preterm delivery, and small-for-gestational-age infants. *Am. J. Epidemiol.*, 129, 1201-1218.
- Schepers, G.W.H., Durkan, T.M., Delehant, A.B. & Creedon, F.T. (1957) The biological action of inhaled beryllium sulfate. A preliminary chronic toxicity study on rats. *AMA. Arch. ind. Health*, 15, 32-58.
- Scott, J.K. (1950) The Experimental Production of Tolerance and Osteosclerosis by Repeated intravenous Injection of Beryllium Sulfate. USAEC Report UR-127. Univ. of Rochester.
- Sendelbach LE, Tryka AF and Witschi H (1989) Progressive lung injury over a one-year period after a single inhalation exposure to beryllium sulfate. *Am Rev Respir Dis.* 139(4):1003-9.
- Shacklette, H.T., Hamilton, J.C., Boerngen, J.G. & Bowles, J.M. (1971) Elemental Composition of Surficial Materials in the Conterminous United States (US Geological Survey, Professional Paper 574-D), US Government Printing Office. Washington DC.
- 島 正吾、吉田 勉(1993)化学物質取扱業務の健康管理—ベリリウム取扱業務の健康管理 : pp54-74, 産業医学振興財団, 東京
- Simmon, V.F. (1979) In vitro mutagenicity assays of chemical carcinogens and related compounds with *Salmonella typhimurium*. *J. Natl Cancer Inst.*, 64, 893-899.
- Sprince, N.L. Kazemi, H. & Hardy, H.L. (1976) Current (1975) Problem of differentiating between beryllium disease and sarcoidosis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 278, 654-664.
- Sprince, N.L. & Kazemi, H. (1980) US Beryllium Case Registry through 1977. *Environ. Res.*, 21,

44-47.

- Stange, A.W., Hilmas, D.E. & Ftman, F.J. (1996) Possible health risks from low level exposure to beryllium. *Toxicology*, 111, 213-224.
- Steenland, K. & Ward, E. (1991) Lung cancer incidence among patients with beryllium disease: a cohort mortality study. *J. Natl Cancer Inst.*, 83, 1380-1385.
- Stiefel, T., Schulze, K., Zorn, H. & Tolg, G. (1980) Toxicokinetic and toxicodynamic studies of beryllium. *Arch. Toxicol.*, 45, 81-92.
- Stockinger, H.E. (1966) *Beryllium: its Industrial Hygiene Aspects*, Academic press., New York, pp.210-213.
- Stubbs, J., Argyris, E., Lee, C.W., Monos, D. & Rossman, M.D. (1996) Genetic markers in beryllium hypersensitivity. *Chest*, 109(3 Suppl), 45S.
- Sussman, V.H., Lieben, J. & Cleland, J.G. (1959) An air pollution study of a community surrounding a beryllium plant. *Ind. Hyg. J.*, 20, 504-508.
- U.S. National Institute for Occupational Safety and Health (1972) *Criteria Document: Recommendations for an Occupational Exposure Standard for Beryllium* (NIOSH Report NO.Tr-003-72; HSM72-10268), Rockville, MD
- USGS (1998) *Mineral industry surveys Annual review*.
- Vaessen, H. & Szteke, B. (2000) Beryllium in food and drinking water—a summary of available knowledge. *Food Additives and Contaminants*, 17(2), 149-159.
- Wagner, W.D., Groth, D.H., Holtz, J.L., Madden, G.E. & Stokinger, H.E. (1969) Comparative chronic inhalation toxicity of beryllium ores, bertrandite and beryl, with production of pulmonary tumors by beryl. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 15, 10-29.
- Wagoner, J.K., Infante, P.F. & Bayliss, D.L. (1980) Beryllium: an etiologic agent in the induction of lung cancer, nonneoplastic respiratory disease and heart disease among industrially exposed workers. *Environ. Res.*, 21, 15-34.
- Wang, Z., White, P.S., Petrovic, M., et al. (1999) Differential susceptibilities to chronic beryllium disease contributed by different Glu69 HLA-DPB1 and -DPA1 alleles. *J. Immunol.*, 163(3),1647-1653.
- Ward, E., Okun, A., Ruder, A., Fingerhut M. & Steenland, K. (1992) A mortality study of workers at seven beryllium processing plants. *Am. J. Ind. Med.*, 22, 885-904
- WHO (1990) *Beryllium* (Environmental Health Criteria 106), Geneva
- WHO (2001) *Concise International Chemical Assessment Document (CICAD) 32: Beryllium and Beryllium compounds*. World Health Organization. Geneva.
- Williams, W.R. & Williams, W.J. (1982) Development of beryllium lymphocyte transformation tests in chronic beryllium disease. *Int. Arch. Allergy. Appl. Immunol.*, 67, 175-180.
- Zorn, H. & Diem, H. (1974) Importance of beryllium and its compounds in occupational medicine. *Zbl. Arbeitsmed.*, 24, 3-8 (in German)
- Zorn, H., Stiefel, T. & Porcher, H. (1986) Clinical and analytical follow-up of 25 persons exposed accidentally to beryllium. *Toxicol. Environ. Chem.*, 12, 163-171.

環境省水・大気環境局(2007)平成 18 年度地方公共団体等における有害大気汚染物質モニタリング調査
結果について

経済産業省・環境省(2008)平成 18 年度 PRTR データの概要－化学物質の排出量・移動量の集計結果

Smith, C.J, Livingston, S.D. & Doolittle, D.J. (1997) An international literature survey of “IARC
Group I Carcinogens” reported in mainstream cigarette smoke.

U.S. Environmental Protection Agency (1987) Health Assessment Document for Beryllium.
(EPA/600/6-87/008; NTIS PB88-79874/AS), Washington, DC.

3-8 ベンゾ[a]ピレンに係る健康リスク評価について（案）

1. 物質に関する基本的事項

1.1 ベンゾ[a]ピレンの物理化学的性質

ベンゾ[a]ピレン（BaP）は淡黄色の板状あるいは針状結晶の物質であり（大木ら 1989）、主な物理化学的性質は表 1 のとおりである（WHO 1998）。

表 1 ベンゾピレンの物理化学的性質

分子量	: 252.32
比重	: 1.351
融点	: 178.1°C
沸点	: 496°C
発火点	:
蒸気圧	: 7.3×10^{-7} Pa (25°C)
水溶解度	: 3.8 µg/L (25°C)、 エタノール及びメタノールに溶解 ベンゼン、トルエン及びキシレンに易溶
ヘンリー定数	: 3.4×10^{-5} kPa (20°C)
分配係数	: log Kow = 6.50
換算係数	: 1ppm = 10.32mg/m ³ 1mg/m ³ = 0.097ppm (25°C、1 気圧)

1.2 用途・使用実態

BaPは非意図的な生成物である。

BaPなどの多環芳香族炭化水素（PAH）は主に有機物質の不完全燃焼や熱分解によって生成するため、大気中を含む様々な環境中に存在している。それらの濃度は燃料の種類、燃焼システム、燃焼効率、燃料消費量、燃料排ガス処理システムや排ガス量などに影響され、発生源に関連する産業構造やライフスタイルの違いや気象条件等によっても変化している。労働環境空気への排出源は、工場などで熱源として使用される石油、石炭、ガスの燃焼排ガスが主となっており、それらの燃焼レベルや排ガスの処理状況によって労働環境空気の汚染レベルは異なっている。また、一般環境空気への排出源は、ディーゼル車やガソリン車などの移動発生源、そして排ガスを放出している工場やバイオマスの燃焼などを行っている固定発生源となっているが、そのほか航空機、船舶や山火事などが排出源となっている場合がある。また、近年の気密性の高い室内の排出源もヒトの曝露を評価するうえでは考慮する必要があり、この室内汚染には喫煙、調理、ストーブ等による暖房などが主に影響している。

1.3 代謝及び体内動態

BaPの代謝関連では比較的多くの知見が得られており代謝経路がまとめられつつある（図-1）。市場（荻野景規、小澤一太：環境化学物質の代謝とその周辺、1、ベンゾ[a]ピレン）は代謝経路図をま

とめたBaPはまず肝臓シクロソームでシトクロームP4501A1により代謝を受け、BaP-7,8-エポキシイドなどのエポキシイドを形成する。BaPの主代謝物としては3-ヒドロキシBaPで他に各種のフェノール類に代謝される。エポキシイドは、エポキシイドヒドラーゼによりBaP-7,8-ジヒドロジオールなどのジヒドロジオールに代謝され、最終的にはグルタチオントランスフェラーゼにより抱合反応を受ける。

なお、ジヒドロジオールはさらに9,10-エポキシイド化し、BaP-7,8-ジヒドロジオール-9,10-エポキシイドの4つの異性体が生成し、これらのなかでは(+) anti-7,8-ジオール-9,10-エポキシイドが最もDNAへの結合が強いことが知られている。

BaPはミクロソームのシトクロームP450 (CYP) に1,2-、2,3-、4,5-、7,8-、9,10-位が酸化されてエポキシイド、6-位が水酸化されてフェノール (6-OH-BaP) となり、エポキシイドはフェノールに変換されたり、エポキシイドヒドラーゼによってジヒドロジオールに変換されたり、グルタチオントランスフェラーゼによる抱合反応を受けたりする。6-OH-BaPはキノン体に変換され、3-OH-BaPからもBaP-3,6-キノンが生成される。フェノール、キノン、ジヒドロジオールはグルクロン酸抱合や硫酸抱合を受け、ヒドロキノンはグルタチオン抱合も受ける。

BaPの究極発がん物質を生成する代謝経路は7-8部位の酸化から始まる。最初にCYPによりBaP-7,8-エポキシイド、続いてエポキシイドヒドラーゼによりBaP-7,8-ジヒドロジオール、さらに9,10-エポキシイド化し、BaP-7,8-ジヒドロジオール-9,10-エポキシイドが生成する。この湾領域 (3つのベンゼン環が角度を持って配列した湾型の構造) のジオールエポキシイドが最も反応性に富む。BaP-7,8-ジオール-9,10-エポキシイドには4つの異性体が存在し、(+)-anti-BaP-7,8-ジオール-9,10-エポキシイドが最もDNAへの結合が強い。これはDNAのグアニンのN2やN7、アデニン、シトシンとも結合する。これをDNA付加体と呼び、DNA付加体が存在することにより、DNA変異を起し将来の細胞のがん化に結び付く。

6部位の酸化経路では、BaPは一電子酸化経路によりC6部位に正電荷を持つラジカルカチオンが生成される。これはP450やプロスタグランジンHシンターゼ、ペルオキシダーゼ等の酵素系で生成される。この系はP450の発現が低くプロスタグランジンHシンターゼが高い肺や胃で重要かも知れない。BaPラジカルカチオンはグアニンやアデニンのN7の付加体を生成する。これはマウスの皮膚で検出された。6-OH-BaPは不安定であり、酸化され、1,6-、3,6-、6,12-キノンを生成する。キノンからジオールの過程で活性酸素を生成する。

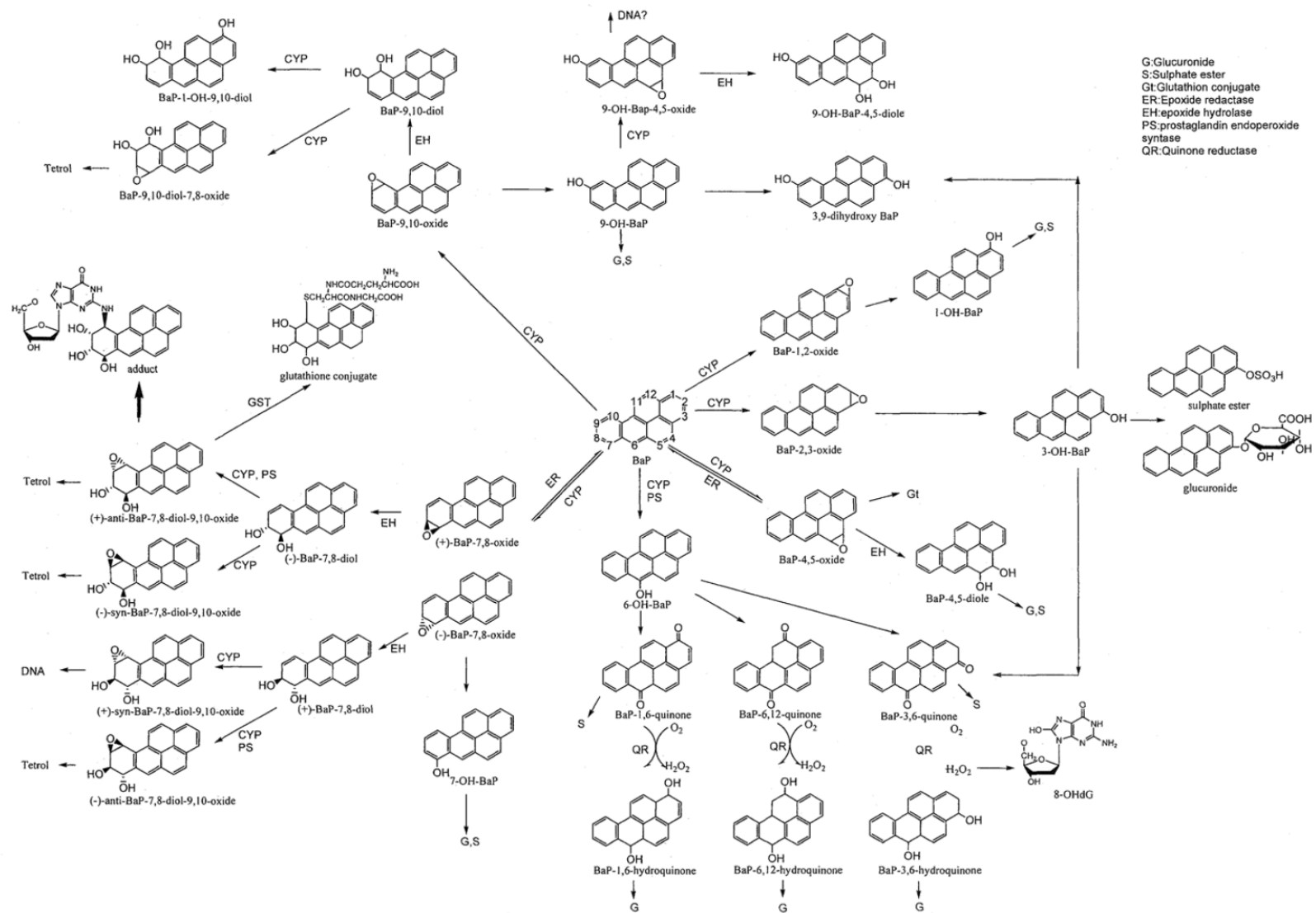


図 1 BaP の代謝経路 (荻野景規, 小栗一太監修 (1996): 環境化学物質の代謝とその周辺. 財団法人 日本公衆衛生協会)

表 2 代謝及び体内動態

Mitchell (1982) は³HでラベルしたBaPのエアロゾル(中央粒径1~2 μm) 500 mg/m³を雄のFischer 344ラットの鼻部に1時間曝露して吸入させた。その結果、曝露終了から30分後の気道の放射活性は気管>肺>鼻甲介>喉頭>気管気管支リンパ節の順に高く、これらの組織からの消失は2相性であり、第1相、第2相の半減期は肺及び気管で1.8~2.2時間、50~56時間、鼻甲介、喉頭、気管気管支リンパ節で2.2~2.8時間、25~30時間であった。30分後の肝臓では気管気管支リンパ節よりも高い放射活性がみられ、放射活性は約6時間で半分にまで減少したが、48時間後も少量の残留がみられた。腎臓の放射活性は約6時間後にピーク(喉頭と同程度)に達した後に比較的一定の割合で減少したが、48時間後の残留は肝臓よりも多かった。30分後の脾臓、脳、精巣の放射活性は低かったが、その後も大きな変化はなく、48時間後にはやや減少した程度であった。30分後の小腸、胃の放射活性は検査した組織の中で最も高かったが、その後急速に減少して3時間後には30分後の約16%になり、48時間後にはわずかとなった。盲腸、大腸では3~6時間後にピークに達し、その後はほぼ一定の割合で減少して48時間後にはわずかとなった。放射活性の排泄は糞及び尿を経由しており、曝露後の1日間で尿中に排泄された放射活性の約10倍が糞中に含まれていた。

Weyandら(1986)は雄のSprague-Dawleyラットに1 μg/kgの³HでラベルしたBaPを気管内投与し、6時間後までの動態を調べた。その結果、肺での放射活性の消失は2相性で、第1相、第2相の半減期は5分、116分であった。肝臓の放射活性は急速に増加して10分以内にピーク(投与量の21%)に達し、6時間後には投与量の4.6%にまで減少した。小腸、小腸内容物の放射活性は経時的に増加して6時間後には投与量の15%、45%に達し、胃には5.8%の放射活性があった。胆管カニューレ処置したラットでは6時間で投与量の74%を胆汁中に排泄したが、消化管を除く組織の放射活性にはカニューレ処置の有無による差はほとんどなかった。また、BaP代謝物の分析から、代謝物の腸肝循環が示された。

Weyandら(1987)は³Hでラベルした0.16 μgのBaPを胆管カニューレ処置した雄のSprague-Dawleyラット、Gunnラット、モルモット、ハムスターに気管内投与し、6時間後までの胆汁中への排泄を調べた結果、それぞれ、投与した放射活性の70%、59%、62%、55%を胆汁中に排泄した。また、350 μgを気管内投与した場合には、55%、31%、48%、53%の放射活性を胆汁中に排泄し、ハムスター以外の動物では投与量の増加に伴って胆汁中への排泄割合が減少したが、ハムスターではほとんど差がなかった。また、6時間後の肺に残留していた割合はハムスター以外の動物では投与量の増加に伴って増加したが、ハムスターではほとんど差がなかった。

Gerdeら(1997)は³Hでラベルし、生理食塩水/リン脂質溶液に溶解した0.012 μgのBaPをイヌに気管内投与して3時間後までの動態を調べた。その結果、気管の奇静脈では放射活性は徐々に増加し、40分頃までにピークに達した。3.2時間後の気管・気管支には投与量の23%(気管上皮に17%)の放射活性がみられ、そのうち13%が未変化のBaP、28%が有機相の代謝物、31%が水相の代謝物であり、肝臓には10%、胆汁には7%、筋肉には13%の放射活性がみられた。吸収による気管からの消失半減期は大きく見積もっても約73分であった。

Sunら(1982)は³HでラベルしたBaPのエアロゾル1.0 mg/m³(中央粒径0.10 μm)、不溶性の⁶⁷Ga₂O₃粒子に³HでラベルしたBaPを被覆した粒子4.1 mg/m³(BaPとして0.6 mg/m³、中央粒径0.11 μm)をFischer 344ラットの鼻部に30分間曝露して吸入させた。その結果、肺での放射活性の残留は不溶性粒子に吸着させた方が長く、曝露終了から30分後の肺沈着量の90%が除去されるまでに要した時間はエアロゾルの4時間に対して不溶性粒子の場合は約1日であり、気管の場合にもエアロゾルの1.5時間に対して不溶性粒子では約1日であった。この差は、エアロゾルではBaPの大部分が直接吸

収されて血液中に移行するのに対して、不溶性粒子の場合には相当量が粘液線毛クリアランスによって肺から除かれ、経口摂取されることによると考えられた。どちらの場合も排泄経路は糞尿中（85%以上が糞中）であったが、不溶性粒子の場合には経口摂取によるクリアランスがあるため、エアロゾルの場合に比べて、胃や肝臓、腎臓の放射活性はより高く、滞留時間も長かった。

Sunら（1984）は ^3H でラベルしたBaPをディーゼル排気粒子に吸着させ、 3.9 mg/m^3 （BaPとして $5.5 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ 、中央粒径 $0.14 \text{ }\mu\text{m}$ ）又は 6.4 mg/m^3 （BaPとして $2.4 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ 、中央粒径 $0.12 \text{ }\mu\text{m}$ ）の濃度で30分間、Fischer 344ラットの鼻部に曝露して吸入させた。その結果、肺からの放射活性の消失は2相性で、半減期は第1相が1時間未満、第2相が18日であり、BaPのエアロゾルを吸入させた場合と大きく異なっていた。尿中の放射活性は8日以降から不検出となったが、糞中からはその後も放射活性が検出され、26日間で糞尿中に排泄された放射活性の83%が糞中にあった。また、30分、1日、20日後の肺に残留していた放射活性の分析では65~76%が未変化のBaP、13~18%がBaPのフェノール体（3-ヒドロキシ-BaP及び9-ヒドロキシ-BaP）、5~18%がBaPのキノン体（BaP-1,6-キノン、BaP-3,6-キノン）であり、その他の代謝物は肺から検出されなかった。

Tornquistら（1985）は分離肺灌流させたSprague-Dawleyラットの気管にBaPを投与し、150分後までの灌流液中のBaP濃度を測定した。BaPは都市大気に吸着（35% $<1 \text{ }\mu\text{m}$ 、75% $<3 \text{ }\mu\text{m}$ ）又は微粉末（45% $<1 \text{ }\mu\text{m}$ 、90% $<3 \text{ }\mu\text{m}$ ）で用いた。100 μg のBaP投与では、どちらの場合も灌流液中BaP濃度のピークは約120分後にみられたが、BaPのピーク濃度は微粉末で投与した方が3倍高かった。また、1.5 μg のBaP投与では、どちらの場合もピーク濃度は約45分後にみられたが、BaPのピーク濃度は微粉末で投与した方が2.2倍高かった。

Wolffら（1989）は ^{14}C でラベルしたBaPのエアロゾル 2.3 mg/m^3 （中央粒径 $1.1 \text{ }\mu\text{m}$ ）又はBaPを吸着させたカーボンブラック（CB）粒子 97 mg/m^3 （BaPとして 2.0 mg/m^3 、中央粒径 $1.1 \text{ }\mu\text{m}$ ）をFischer 344ラットの鼻部に12週間（4時間/日、1日/週）曝露して吸入させ、曝露開始後2週から24週までの肺の放射化活性を測定した。その結果、曝露期間終了直後の肺の放射活性はCB粒子に吸着させた場合の方が100倍高く、肺からの放射活性の消失半減期はCB粒子に吸着させた場合で34週間、エアロゾルの場合で6週間であり、曝露終了から12週経過してもCB粒子に吸着させた場合の方が100倍高いままであった。肺のBaP-DNA付加体量には両群で有意な差はなかったが、付加体のパターンは両群で異なった。

Gerderaら（2001a, 2001b）は ^3H でラベルしたBaPをディーゼル排気粒子（中央粒径 $1.3 \text{ }\mu\text{m}$ ）に吸着させ、気管内チューブを介してイヌの肺胞領域に4~5秒間噴霧して上行大動脈、下大静脈の血液中放射活性を1時間測定した。その結果、血液中放射活性のピークは2.1分後にみられ、血液へ移行した総量から求めた生物学的利用可能分画の肺クリアランス半減期（第1相）は4.8分であり、肺に沈着したBaPの約30%が吸収されて血液中にあった。BaPの代謝を示す $^3\text{H}_2\text{O}$ についてみると、曝露後数分内に血液中に現れて急速に増加し、40分前後で横ばいになった。5.6ヶ月後の肺、気管支リンパ節から回収した粒子には当初吸着させた放射活性の63%、41%が残存しており、これらの組織では放射活性の99%、91%が遠心分離後の粒子分画にあったことから、ほとんどが粒子に吸着した状態で存在していたと考えられた。また、5.6ヶ月後の粒子に吸着していた放射活性の約30%は未変化のBaPであり、約50%が有機相抽出分、約20%が水相抽出分であった。これらの結果から、粒子に吸着したBaPのうち、生物学的に利用可能な分画のほとんどが肺や気管に沈着した後の数分で粒子から脱着して吸収され、残りは粒子と強固に結合し、安定しているものと考えられた。

Rameshら（2001a）は0.1、1、2.5 mg/m^3 のBaPをカーボンブラック粒子（中央粒径 $1.7 \text{ }\mu\text{m}$ ）に

吸着させてFischer 344ラットの鼻部に4時間曝露して吸入させ、曝露終了から0.5、1、2、4時間後の動態を調べた。その結果、血漿中BaP濃度は曝露濃度の増加に伴って増加したが、いずれの曝露群でも血漿中のBaP、代謝物のピーク濃度は1時間後にみられ、4時間後にはほとんどが血漿中から消失し、血漿中BaPの半減期は最大でも0.6時間であった。未変化のBaPは肺の組織にみられなかった。検出された代謝物の中では、BaP-4,5-ジヒドロジオール、BaP-7,8-ジヒドロジオール、BaP-9,10-ジヒドロジオール、3-ヒドロキシ-BaP、9-ヒドロキシ-BaPが主であった。

Chang (1943) は1%の濃度でBaPを混ぜた餌をラットに1日2回(朝、夕)投与し、少なくとも250 mgのBaPを摂取するまで継続した後に2日間通常食を投与した。その結果、この期間内の糞中に投与量の38~44%のBaPが未変化のまま排出されており、その後の糞中にはほとんど含まれていなかった。また、200 mgの強制経口投与では、投与後3日間の糞中に投与量の55~58%が未変化のまま排泄されており、その後の糞中からは検出されなかった。

Rameshら (2001b) はFischer 344ラットにBaPを100 mg/kgの用量で強制経口投与し、72時間後に屠殺して動態を調べた。その結果、血漿中ピーク濃度は未変化のBaP及び水相の代謝物で8時間後、有機相の代謝物で24時間後にみられ、24時間で投与量の45%が糞尿中に排泄された。生殖器官では24時間後からBaPが増加し、72時間後には投与量の10%となった。BaPの半減期は血漿で5.9時間、肝臓及び肺で12時間、前立腺で11時間、精巣で49時間であり、静脈内投与した場合との比較から経口投与したBaPの生物学的利用能は約40%であった。血液中には7,8-ジオール-BaP、肝臓及び生殖器官では9,10-ジオール-BaP及び4,5-ジオール-BaPの濃度が高く、糞尿中ではジオールに比べて水酸化代謝物の濃度が高かった。また、水相の代謝物の中では、グルタチオン抱合体や硫酸抱合体に比べて、グルクロン酸抱合体の濃度が高かった。

Rahmanら (1986) は胆管カニューレ処置したSprague-Dawleyラットに³Hでラベルした1 mgのBaPを十二指腸カテーテルで投与し、胆汁及び尿中への放射活性の排泄を24時間後まで測定した。その結果、定期的(1回/時間で8時間)に胆汁を十二指腸内に投与した場合には胆汁中の放射活性は3時間後にピークとなり、胆汁を非投与の場合にも3~3.5時間後にピークはみられたが、胆汁非投与時のピーク値は胆汁投与時の約1/8とわずかであった。また、24時間で胆汁及び尿中に排泄された放射活性は胆汁投与の場合で30.47%、胆汁非投与の場合で6.99%であり、胆汁が関与しない場合のBaPの吸収効率は22.94%と有意に低かった。

Kawamuraら (1988) は¹⁴Cでラベルした8.68 µgのBaPを200 mgの食品や食品成分に添加し、Wistarラットに投与して吸収率を比較した。その結果、トリオレインや大豆油との混餌投与はBaPの吸収を高め、セルロースやリグニン、パン、米粉、デンプン、ジャガイモ粉、ホウレンソウ、鰹節、卵アルブミンとの混餌投与はBaPの吸収を抑制した。

Moodyら (1995) は¹⁴CでラベルしたBaPをSprague-Dawleyラットの背部に6.1 µg/cm²、ヘアレスモルモットの背部に9.1 µg/cm²を24時間塗布した。その結果、尿中放射活性のピークは1日後、糞中放射活性のピークは2~3日後にみられ、その後急速に減少して尿中放射活性は5~7日、糞中放射活性は8~9日ではほぼバックグラウンド値になった。24時間でラットは塗布量の70%、モルモットは68%を吸収し、14日間でラットは尿中に8.2%、糞中に61.1%、モルモットは尿中に24.6%、糞中に43.1%の放射活性を排泄し、皮膚での残留は0.5~0.6%であった。また、同程度の用量で実施した*in vitro*試験(48時間)から求めた皮膚透過率はラット(背部皮膚)で95%、モルモット(背部皮膚)で51%、ヒト(腹部皮膚)で43%(50歳)及び23%(32歳)、ヒトの包皮(培養)で34%あった。

Shendrikovaら (1974) は妊娠21日のラットに200 mg/kgのBaPを強制経口投与した結果、BaPは

胎盤を移行し、胎児に蓄積 (2.77 µg/g) することを認めた。
Neubertら (1988) は ¹⁴ Cでラベルした12 mg/kgのBaPを妊娠11、12、13、18日のいずれかのHanマウスに単回強制経口投与した結果、胚/胎児へのBaPの移行を認めたが、放射活性のレベルは母体の臓器に比べて1~2桁低かった。
Witheyら (1993) は ³ HでラベルしたBaPのエアロゾルを205、347、499、660、797 mg/m ³ の濃度で妊娠17日のWistarラットの鼻部に95分間曝露して吸入させ、曝露終了直後及び6時間後に屠殺して体内分布を調べた。その結果、母体血液及び胎児組織のBaPはともに曝露濃度の増加に伴って有意な増加傾向を示し、205 mg/m ³ から797 mg/m ³ への濃度増加は約4倍であったが、曝露終了直後の胎児組織では約5倍、母体血液で約9倍、6時間後の胎児組織で約9倍、母体血液中で約13倍のBaP濃度の増加となっていた。また、母体血液及び胎児組織のBaP代謝物も同様の変化であった。
Luら (1993) は妊娠50、100、150日のバタスモンキーに5~50 mg/kgのBaPを単回経口投与し、1~50日後に帝王切開して胎児のBaP-DNA付加体を分析した。その結果、胎児の組織、胎盤、母体の肝臓で高レベルのBaP-DNA付加体が検出され、妊娠初期 (50日) 及び後期 (150日) の投与よりも、妊娠中期 (100日) に投与した場合の方が付加体レベルは高かった。また、投与量の増加に伴って胎児組織の付加体レベルは増加したが、胎盤や母体の肝臓に比べると非常に低かった。
Madhavanら (1995) は非喫煙でPAHの職業曝露歴のない女性24人から胎盤、臍帯血、血液 (静脈血)、母乳を採取し、BaPを含む4種類のPAHを分析した。その結果、BaPは7/24人の胎盤、5/24人の静脈血、9/24人の臍帯血、4/20人の母乳から検出され、その濃度は母乳>臍帯血>胎盤>静脈血の順であった。
Manchesterら (1988) は28人の胎盤についてBaP-DNA付加体を測定した結果、10人から検出されたが、喫煙歴との関連はなかった。
Arnouldら (1997) は喫煙者15人及び非喫煙者10人の胎盤及び臍帯血に含まれるBaP-DNA付加体を分析した結果、喫煙者の胎盤 (13サンプル)、臍帯血 (12サンプル) からDNA付加体が検出され、そのレベルは胎盤>臍帯血の関係にあった。
Hatchら (1990) は自然流産した胎児の肺、肝臓、胎盤についてBaP-DNA付加体を測定した結果、5/12人の肺、4/15人の肝臓、6/14人の胎盤から付加体が検出された。
Zenzesら (1999a) は17組の夫婦を喫煙状況から①夫婦ともに喫煙 (5組)、②夫のみ喫煙 (6組)、③夫婦ともに非喫煙 (6組) の3群に分け、BaP-DNA付加体に反応する抗体を用いた免疫染色法によって体外受精で得られた受精卵を評価した。その結果、陽性反応の出現率は①で82.5%、②で62.8%、③で31.0%であり、①と②で有意差はなかったが、③は①、②と比べて有意に低かった。また、反応の程度を得点化して平均スコアを算出した結果、①は1.34、②は1.48、③は0.38であり、①と②に有意差はなかったが、③が有意に低く、夫の喫煙本数と有意な関連がみられた。精子についても免疫染色法によって評価した結果、喫煙者の平均スコアは非喫煙者に比べて有意に高かった。これらの結果から、BaPは精子を介して受精卵に移行したことが示唆された。
Zenzesら (1999b) は精子に異常のない男性喫煙者11人、非喫煙者12人について精子を免疫染色法によって評価し、喫煙者の精子ではBaP-DNA付加体が増加することを認めた。
Pereraら (2005) は北部マンハッタン地区、世界貿易センタービル、ポーランド (クラクフ市)、中国 (銅梁県) の母親と子供を対象とした4つのコホートから、母親 (64~448人) の血液と臍帯血 (132~302人) を採取し、BaP-DNA付加体を測定した。その結果、BaP-DNA付加体の検出率は各コホートの母親で36.8%、57.5%、72.9%、73.4%、臍帯血で42.4%、60.6%、71.1%、79.5%であ

<p>り、臍帯血での検出頻度は母体と同等以上であった。</p>
<p>BaPの代謝はチトクロームP-450 (CYP1A1) を介して始まり、1,2-、2,3-、4,5-、7,8-、9,10-位が酸化されてエポキシ体、6-位が水酸化されてフェノール体となり、フェノール体はキノン体、ヒドロキノン体へと代謝されて活性酸素を放出し、さらにグルクロン酸抱合や硫酸抱合も受ける。エポキシ体はジオール体やジオールエポキシ体、フェノール体、トリオール体などに代謝され、ジオールエポキシ体はさらにテトラオール体に代謝され、ジオール体やフェノール体ではグルクロン酸抱合や硫酸抱合、エポキシ体やジオールエポキシ体ではグルタチオン抱合も受ける。このうち、ジオールエポキシ体のBPDEは最も反応性が高く、究極発がん物質とされている。</p>
<p>Denissenkoら (1996) はBPDEを曝露したHeLa細胞及び気管支上皮細胞におけるp53遺伝子のエクソン上のBPDE付加体の分布をヌクレオチド分解能でマッピングした。その結果、強固で、選択的な付加体形成がコドン157、248、273のグアニン部分で生じており、それらの位置はヒトの肺癌における主要な突然変異多発点であることから、表現型選択よりも標的付加体形成が肺癌のP53突然変異スペクトルを形づくるように思われ、ヒトの肺癌との直接的な因果関係を示す結果と考えられた。</p>
<p>Hussainら (2001) はBPDE (0.125~1 μM) を曝露したヒト気管支上皮細胞 (BEAS-2B細胞) におけるp53遺伝子のコドン157、248、249、250の変異性を測定した。その結果、DMSO曝露の対照群ではコドン157に変異はみられなかったが、BPDE群では曝露濃度に依存した突然変異頻度の増加がみられた。また、コドン248、249、250でもBPDE群の突然変異頻度は4~12倍高かった。 【Denissenkoらを支持する結果とIARCにはあったため、記載した。肺癌症例の結果もあったが、BPDEとの関係が記載されていないため、肺癌症例の結果は記載しなかった。】</p>
<p>Rodinら (2000) はIARCのp53データベース及びそれ以降の文献データを用いてp53突然変異を検討した。その結果、コドン157における変異パターンは肺癌に特有とは言えないこと、p53遺伝子のサイレント変異はBPDE付加体と関連しないことから、BPDEの直接的な作用を否定する説を提唱した。</p>

1.4 種間差・種内差について

ヒト組織での代謝物は、質的には動物実験で得られた結果と等しいことから、動物と酵素系は等しいだろうと考えられている。しかしながら、量的には組織間、個人間での大きなバラツキが見られており、動物種間の差や動物とヒトとの差があることは言うまでもない (市場 2003)。

アリアル炭化水素受容体 (Ahレセプター) はダイオキシンや多環芳香族炭化水素 (PAH) で活性化され、CYP1A1やCYP1A2、CYP1Bの誘導を調整しており、CYP2B、CYP2C、CYP3Aも代謝に関与していると考えられている。CYP1A1には4種類の多型が存在し、CYP1B1、CYP1A2、CYP2C9、CYP3Aにも多型が報告されている。また、グルタチオン抱合に関与するグルタチオントランスフェラーゼ、硫酸抱合酵素、エポキサイドヒドラーゼにも多型が報告されている。このような遺伝的な多型に加えて、喫煙等による他の化学物質による酵素誘導の違いもあり、種間差や種内差が生じる原因となっている (市場 2003)。

2. 健康影響評価

2.1 発がん性の評価及び遺伝子障害性

2.1.1 定性評価

2.1.1.1 発がん性

<発がんに関する疫学的研究>

罹患・死亡をエンドポイントにした研究では、肺がん、胃がん、乳がん、前立腺がんのリスクとPAH曝露との関連が報告されている。

また、悪性腫瘍に関しての知見を表3にまとめた。

表 3 ヒトの疫学に関する概要

吸入曝露

肺がん

Brüske-Hohlfeldら（2000）はドイツで1988～1996年に実施された男性労働者を対象とした肺がんの2つの症例対照研究を統合し、症例4,498人と年齢、性、住居地域でマッチさせた対照3,541人について分析した。その結果、多環芳香族炭化水素（PAHs）の曝露は症例群の181人、対照群の94人にあり、肺がんのオッズ比は1.97と有意に高かった。喫煙で調整後のオッズ比は若干減少して1.66となったが、有意に高く、喫煙及びアスベスト曝露で調整した後のオッズ比も1.53（95%CI：1.14～2.04）と有意に高いままであった。PAHs曝露期間による検討では明瞭な傾向が見られなかったが、BaPの累積曝露は喫煙及びアスベスト曝露で調整後のオッズ比を増加させ、0～20 $\mu\text{g}/\text{m}^3\text{-year}$ 群で1.15（95%CI：0.77～1.71）、>20 $\mu\text{g}/\text{m}^3\text{-year}$ 群で2.09（95%CI：1.36～3.22）であった。また、リスクはコークス炉の労働者で最も高く、精錬工や製鉄工ではそれより低く、鋳物工や煙突掃除夫ではリスクの増加はなかった。

Gustavssonら（1995）は1968～1990年にスウェーデンで稼働していた黒鉛電極製造工場に1968～1988年に3ヶ月以上雇用された労働者901人（男性807人）について、1969～1989年のがん死亡、1969～1988年のがん罹患について調査した。がんによる死亡は42人であり、地域の人口統計をもとに年齢、性、年代で調整して求めたSMRは1.30（95%CI：0.62～1.90）、がんの罹患は14人でSIRは1.13（95%CI：0.62～1.90）であり、いずれも有意ではなかった。呼吸器系のがん罹患数は3例であり、肺がんの2例でSIRは1.80（95%CI：0.22～6.51）、喉頭がんの1例でSIRは10（95%CI：25～55.64）であった。なお、1990年の調査時における喫煙状況は同地域の一般集団に比べて若干軽度であった。

Gustavssonら（2000）は1985～1990年にスウェーデンのストックホルム県に居住し、同期間に肺がんと診断された40～75歳の男性1,042人と年齢をマッチさせた対照2,364人を対象とした症例対照研究を実施した。その結果、木材やコークス、石油、石炭などの燃焼生成物に曝露された労働者では、年齢、喫煙、住居のラドン濃度、環境中の二酸化窒素濃度で調整したオッズ比は5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以上のBaPに少なくとも1年以上の曝露された群で2.10（95%CI：1.25～3.53）と有意に高かった。BaPの累積曝露量が最も高い群（23.9 $\mu\text{g}/\text{m}^3\text{-year}$ 以上）のオッズ比は1.88（95%CI：1.31～2.70）であり、さらにディーゼル排ガス及びアスベスト曝露で調整しても1.60（95%CI：1.09～2.34）と有意に高かった。曝露期間についてみると、10～29年の群のオッズ比は1.37（95%CI：1.01～1.85）で有意に高

かったが、30年以上の群では1.37 (95%CI : 0.98~1.91) でわずかに有意ではなかった。

Nadonら (1995) はカナダのモントリオールでPAHsの職業曝露と14種類のがんとに関連について、男性がん患者3,730人と対照533人について症例対照研究を実施した。その結果、肺がん (症例857人、肺がん以外のがん患者1,523人を含む対照2,056人) について、年齢や人種、収入、喫煙、アスベストやシリカ、クロム、ニッケル、ヒ素の化合物の曝露で調整したオッズ比はPAHs及びBaPのいずれの曝露の場合にも有意な増加を示さなかった。しかし、喫煙状況で群分けし、非喫煙者及び軽喫煙者 (<800 cigarettes-years) のPAHs又はBaPの非曝露群を参照として検討したところ、非喫煙者及び軽喫煙者のPAHs高曝露群でオッズ比は1.8 (95%CI : 1.1~3.0) 、BaP高曝露群でオッズ比は2.4 (95%CI : 1.3~4.4) と有意に高かった。重喫煙者 (≥800 cigarettes-years) についてはPAHs又はBaPの非曝露群、低、高曝露群でオッズ比はいずれも有意に高く、ほぼ同程度の値であったことから、オッズ比の増加にPAHsやBaPは関連していないと思われた。この他には、食道、膵臓、前立腺で過剰リスクの存在が示唆され、今後の研究における注目すべき仮説と考えられた。

Parentら (2000) は職業曝露に関する大規模なカナダの症例対照研究の中で、1978~1985年にがん登録された男性食道がん患者99人 (年齢35~70歳) と年齢をマッチさせた対照群1,066人を対象とした症例対照研究を実施したが、PAHs曝露及びBaP曝露はともにオッズ比の有意な増加を示さなかった。

Gibbs (1985) はカナダ・ケベック州でアルミニウム還元を行う2工場で1950年に雇用されていた男性労働者5,406人について調査した結果、1977年末までに1,539人が死亡しており、そのうち、1,432人の死因データが得られた。タールに曝露された労働者では304人ががんで死亡しており、同州の男性人口から求めたSMRは全がんで1.23 (95%CI : 1.10~1.38) 、肺がんで1.43 (1.16~1.74) 、食道及び胃がんで1.52 (95%CI : 1.13~2.01) と有意に高く、膀胱がんのSMRも21年以上の曝露群で6.67 (95%CI : 2.45~14.51) と有意に高かった。また、これらのがんではSMRの有意な増加傾向が累積曝露量の増加に伴ってみられ、肺がんについては曝露年数の増加に伴ってもみられた。

Gibbsら (2007a) はカナダ・ケベック州でアルミニウム還元を行うA、B、C工場で1950年1月1日以前に雇用されたA工場の男性労働者5,285人、C工場の男性労働者163人、1951年1月1日以前に雇用されたB工場の男性労働者529人について調査した結果、1950~1999年にA工場で3,979人、C工場132人、1951~1999年にB工場366人が死亡しており、そのうち、4,414人の死因データが得られた。これら3工場のデータを統合し、同州の男性人口から求めた肺がんのSMRはBaPの累積曝露が20~40 µg/m³-yearの群で187.6 (95%CI : 138.8~248.0) 、40~80 µg/m³-yearの群で141.6 (95%CI : 103.6~188.8) 、80~160 µg/m³-yearの群で219.3 (95%CI : 177.6~267.8) 、160~320 µg/m³-yearの群で183.1 (95%CI : 149.6~221.8) 、320 µg/m³-year以上の群で270.2 (95%CI : 162.7~421.9) と有意に高かった。膀胱がんのSMRは80~160 µg/m³-yearの群で420.8 (95%CI : 235.5~694.0) 、160~320 µg/m³-yearの群で643.1 (95%CI : 433.9~2918.0) 、320 µg/m³-year以上の群で2,385.1 (95%CI : 1,232.5~4,166.4) と有意に高かった。肺がん、膀胱がんはともに有意な増加傾向にあった。また、直腸及び直腸S状結腸移行部のがんのSMRは320 µg/m³-year以上の群で489.9 (95%CI : 101.1~1,431.7) と有意に高かったが、増加傾向はわずかに有意でなかった (p=0.06) 。肺がん及び膀胱がんについては喫煙による影響を検討したが、喫煙調整による変化はほとんどなく、BaP曝露に伴うリスクの増加は喫煙の交絡を受けていないと考えられた。なお、ベンゼン可溶成分を指標とした検討でも類似の結果が得られ、BaPとの高い関連性を反映した結果と考えられた。

Gibbsら (2007b) はカナダ・ケベック州でアルミニウム還元を行うA、B、C工場で1950年以降に1年以上雇用されたA工場の労働者7,285人(男性6,697人)、C工場の労働者1,421人(男性1,379人)、1951年以降に1年以上雇用されたB工場の労働者1,138人(男性1,082人)について調査した結果、1999年末までにA工場で629人、B工場で66人、C工場で304人が死亡しており、そのうち、976人の死因データが得られた。これら3工場のデータを統合し、同州の人口からSMRを求めたところ、BaPの累積曝露($\mu\text{g}/\text{m}^3\text{-year}$)の増加に伴って膀胱がん、胃がんのSMRは有意に増加する傾向にあったが、SMRの値には有意差がなかった。なお、10年間隔で区分した雇用開始年をもとにサブコホートをつくり、1950年以前の労働者も含め、BaPへの最初の曝露から20年以上経過した男性労働者を対象にして検討したところ、全死因、全がん、肺がん、膀胱がんの死亡率は時代とともに有意な減少傾向にあった。

Gibbsら (2007c) はカナダ・ケベック州でアルミニウム還元を行うA、B、C工場で1950 (1951)年以前に雇用され男性労働者の各コホート(Gibbsら2007a)、1950 (1951)年以降に1年以上雇用されたA、B、C工場の労働者の各コホート(Gibbsら2007b)について1999年までのがんの罹患状況を調べ、同州の人口をもとにがんの標準化罹患率(SIR)を算出した。その結果、胃がんは1950年以前雇用のコホートA、C、膵臓がんは1950以降雇用のコホートC、肺及び気管支、気管のがんは1950 (1951)年以前雇用のコホートA、B、C、膀胱がんは1950 (1951)年以前雇用のコホートA、B、C及び1950以降雇用のコホートCでSIRが有意に高かった。膀胱がんの発生率はBaPやベンゼン可溶成分の曝露と強く関連しており、1950年以降に雇用された労働者で死亡率は減少していたが、1950 (1951)年以降雇用のコホートB、Cでは膀胱がんはまだ高い発生率にあった。また、1950年以前雇用のコホートA、Cで喉頭がん、1950年以前雇用のコホートAで直腸及び直腸S状結腸移行部のがん、1950年以降雇用のコホートAで口腔前庭がんの発生率にBaP曝露との関連が示唆された。

Armstrongら (2009) はカナダ・ケベック州にある4つのアルミニウム精錬所で1950~1989年に1年以上雇用された労働者16,431人(男性15,703人)について1999年末までの生存状況を確認した。その結果、677人が肺がんで死亡しており、同州の人口から求めたSMRは1.32 (95%CI: 1.22~1.42)であった。BaPの累積曝露量から労働者を7群に分けてSMRを求めた結果、SMRは80~160 $\mu\text{g}/\text{m}^3\text{-year}$ の群で1.93 (95%CI: 1.59~2.32)、160~320 $\mu\text{g}/\text{m}^3\text{-year}$ の群で1.79 (95%CI: 1.48~2.15)、320 $\mu\text{g}/\text{m}^3\text{-year}$ 以上の群で2.36 (95%CI: 1.49~3.54)と有意に高かった。また、内部対照とした非曝露群に対する相対リスク(RR)は低~高の曝露群でいずれも有意に高く(RR=1.75~3.77)、喫煙で調整してもほとんどRRの値に変化はなかった。なお、100 $\mu\text{g}/\text{m}^3\text{-year}$ におけるRRは直線モデルで1.35 (95%CI: 1.22~1.51)であった。【Power Curveモデルで100 $\mu\text{g}/\text{m}^3\text{-year}$ 当たりの相対リスクは2.68とした値もアブストラクトに記載があったが、95%CIが明記されておらず、What this paper addsとした欄にも直線モデルの値のみが記載されていた。】

Xuら (1996) は中国の大規模鉄鋼工場の男性労働者(退職者含む)についてコホート内症例対照研究を実施した。肺がん症例は1987~1993年に診断された610人(男性552人)、胃がん症例は1989~1993年に診断された293人(男性275人)であり、年齢は30~70歳の範囲にあり、雇用期間は10年以上であった。対照は工場に10年以上勤務した労働者の中から年齢、性でマッチさせた959人とした。肺がんについては、非職業性のリスク要因(喫煙、他の肺疾患、肺がんの家族歴、果実又はお茶の摂取)で調整してオッズ比を求めると、15年以上従事した労働者のオッズ比は精錬・圧延で1.5 (95%CI: 1.1~1.2)、耐火煉瓦工場で2.9 (95%CI: 1.4~5.9)、荷役作業で2.5 (95%CI: 1.0~6.1)、コークス炉で3.4 (95%CI: 1.4~8.5)と有意に高かった。胃がんについては、胃の既往疾患、胃がんの家族歴、漬け物、果実や野菜の摂取量、学歴で調整してオッズ比を求めると、15年以上従

事した労働者のオッズ比は鉱石焼結及び運搬で2.1 (95%CI : 1.0~4.4)、耐火煉瓦工場で2.5 (95%CI : 1.1~5.8)、荷役作業で3.2 (95%CI : 1.2~8.9)、ボイラー作業及び調理作業で2.6 (95%CI : 1.2~5.6)、コークス炉で5.4 (95%CI : 1.8~16.0) と有意に高かった。総粉じん、BaPの累積曝露は肺がん、胃がんのリスク増加と有意な関連があった。

Redmondら (1972) はアメリカ、カナダの10製鉄所のコークス炉で1951~1955年に30日以上雇用された男性労働者及びアメリカの2製鉄所で1953年にコークス炉で作業していた男性労働者の計4,661人 (うち白人1,979人) について、同じ工場の非コークス炉部門の男性労働者25,011人 (うち白人19,784人) を対照として1966年末の生存状況を調査した。その結果、コークス炉労働者の69人が肺がんで、8人が泌尿生殖器系のがん (主に腎臓、前立腺) で死亡しており、それらの相対リスク (RR) はそれぞれ2.85、7.49で有意に高かった。また、肺がん死亡のRRは5年以上従事した労働者で3.48であり、そのうち炉上部で常時作業していた労働者で6.87、時々炉の上部で作業していた労働者で3.22、炉の側面でのみ作業していた労働者で2.10であり、いずれも有意に高かったが、5年未満の労働者のRRは1.7で有意差がなく、雇用期間が長く、炉上部での作業時間が長いほど呼吸器系がんの死亡リスクが増加する傾向にあった。腎臓がんについては死亡数が少なく、十分な検討ができなかったが、従事期間が5年以上の労働者 (全体の36.6%) の5人、5年未満の労働者の3人であったことから、曝露期間との関連が示唆された。なお、コークス炉労働者の肺がんの発生率は白人、非白人で異なっていたが、これは作業場所の違いで説明できるものであった。

上記10製鉄所のコークス炉における気中濃度については、州政府によって1966年にコールタールピッチ揮発物として319ヶ所で測定されており、製鉄所間であまり差はなく、平均濃度は炉上部で3.15 mg/m³、炉側面の押出側で1.99 mg/m³、炉側面の他方で0.88 mg/m³であった。Mazumdarら (1975) は平均濃度に対応した労働者の作業内容と作業期間から、労働者ごとに累積曝露量を求め、 ≤ 199 、200~499、500~699、700 mg/m³-month \leq に区分して全がん、肺がんの死亡率を検討した。その結果、コークス炉の白人労働者は相対的に人数が少なく、高い累積曝露量の人数も少なかったことから明瞭な量-反応関係はみられなかったが、非白人労働者では明瞭な量-反応関係があり、累積曝露量区分に対応した肺がん死亡率はそれぞれ 4.0×10^{-3} 、 12.9×10^{-3} 、 24.9×10^{-3} 、 54.6×10^{-3} であり、199 mg/m³-month以下の労働者では非コークス炉労働者 (5.5×10^{-3}) と差がなかったが、200 mg/m³-month以上では2~10倍高く、55歳以上の労働者に限ってみると4~20倍も高かった。なお、肺がんに関係する喫煙データは得られていないが、同じ製鉄所内の労働者をコークス炉の作業歴の有無で分けた群の比較であることから、両群の比較性は良いものと考えられる。

Costantinoら (1995) は上記コホートをさらに1982年末まで観察した結果、コークス炉労働者で肺がん (死亡255人、SMR 1.95、95%CI : 1.59~2.33)、前立腺がん (死亡58人、SMR 1.57、95%CI : 1.09~2.30) の増加を認めたが、観察期間を1965年まで、1966~1975年、1976~1982年までに区分して検討したところ、肺がんリスクの低下がみられ、1970年代からの対策効果が現れたものと考えられた。前立腺がんについては、量-反応関係はみられなかった。

Moolgavkarら (1998) は8製鉄所の非白人労働者のデータをもとにコールタールピッチ揮発物のユニットリスクを算出すると 1.5×10^{-4} (95%CI : 1.2×10^{-4} ~ 1.8×10^{-4}) ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)⁻¹となった。

Thériaultら (1984) の調査では、カナダのケベック州で1970~1979年の間に488人の男性が膀胱がんと診断されており、このうち、96人が州内に5ヶ所あるアルミニウム精錬所の労働者であった。96人のうち11人の労働期間は12ヶ月未満であったため、11人を除外した85人と年齢、雇用開始年及び発症時の従業年数でマッチさせた対照255人を対象にした症例-対照研究の結果、膀胱がんの相対リスクRRは2.39 (95%CI : 1.34~4.28) と有意に高く、BaP曝露が20年以上の群ではRRは12.38に

上昇し、BaPを含む多環芳香族炭化水素が原因と考えられた。

さらにArmstrongら（1986）は労働者をBaPの累積曝露量で4群に分け、累積曝露量が100 $\mu\text{g}/\text{m}^3\cdot\text{year}$ 未満の群に対する相対リスクRRを求めた結果、100～200 $\mu\text{g}/\text{m}^3\cdot\text{year}$ 未満の群のRRは5.86（95%CI：2.4～14.3）、200～300 $\mu\text{g}/\text{m}^3\cdot\text{year}$ 未満の群のRRは3.78（95%CI：1.7～8.4）、300 $\mu\text{g}/\text{m}^3\cdot\text{year}$ 以上の群のRRは5.89（95%CI：2.2～15.9）であった。また、累積曝露量と相対リスクには有意な関連があり、相対リスクの傾き（ $\mu\text{g}/\text{m}^3\cdot\text{year}$ 当たりの相対リスク）は0.0182（95%CI：0.007～0.0042）であり、10年の潜伏期間を仮定すると0.023（95%CI：0.009～0.052）となった。なお、喫煙状況から、喫煙は膀胱がんとの関連に交絡していないと考えられた。

Armstrongら（1994）はカナダの大規模アルミニウム製造工場で1950～1979年に1年間以上現場作業に従事した男性労働者16,297人の中で1950～1988年に肺がんで死亡した338人、肺がん死亡者の年齢分布を考慮してランダム抽出した1,138人を対象としたケースコホート研究を実施した。その結果、BaPの累積曝露量が10 $\mu\text{g}/\text{m}^3\cdot\text{year}$ 未満の群に対し、喫煙調整後の肺がん死亡の相対リスク（RR）は10～99 $\mu\text{g}/\text{m}^3\cdot\text{year}$ 群で1.48（95%CI：1.09～2.00）、100～199 $\mu\text{g}/\text{m}^3\cdot\text{year}$ 群で2.23（同1.46～3.39）、200～299 $\mu\text{g}/\text{m}^3\cdot\text{year}$ 群で2.10（同1.40～3.15）、300 $\mu\text{g}/\text{m}^3\cdot\text{year}$ 以上の群で1.87（同1.05～3.33）と有意に高く、相対リスクと累積曝露量（X）の間には $RR = 1 + 0.0028X$ 又は $RR = 1 + 0.012X^{0.6}$ という量-反応関係が得られた。また、ベンゼン可溶成分として測定したコールタールピッチ揮発物はBaPと高い相関関係（ $p = 0.96$ ）にあり、BaPと同様に肺がん死亡の相対リスクの有意な上昇を示した。なお、量-反応モデルへの適合は指数型の方が、またベンゼン可溶成分を用いた方がわずかに良く、喫煙調整の有無は結果に大きな影響を与えなかった。

Tremblayら（1995）は上記カナダのアルミニウム製造工場の労働者集団で1970～1988年に膀胱がんと診断された138人、彼らと年齢、雇用開始年、作業年数をマッチさせた414人を対象としたコホート内症例対照研究を実施した。その結果、BaP、ベンゼン可溶成分の平均累積曝露量はともに対照群に比べて症例群で約2倍高かった。BaPの累積曝露量が9.9 $\mu\text{g}/\text{m}^3\cdot\text{year}$ 以下の群に対し、喫煙調整後の膀胱がん発症のオッズ比は10～99 $\mu\text{g}/\text{m}^3\cdot\text{year}$ 群で1.97（95%CI：1.10～3.51）、100～199.9 $\mu\text{g}/\text{m}^3\cdot\text{year}$ 群で6.24（同3.00～12.97）、200～299.9 $\mu\text{g}/\text{m}^3\cdot\text{year}$ 群で6.66（同3.42～12.99）、300 $\mu\text{g}/\text{m}^3\cdot\text{year}$ 以上の群で4.36（同2.10～9.17）と有意に高く、膀胱がん発症のオッズ比（OR）と累積曝露量（X）の間に $OR = 1 + 0.0153X$ という量-反応関係が得られた。また、ベンゼン可溶成分を指標として用いた場合にもオッズ比の有意な上昇がみられたが、量-反応モデルへの適合はBaPの方が良かった。なお、喫煙は膀胱がんのリスクファクターとして良く知られているが、喫煙調整の有無によるオッズ比の変化はわずかであった。

Spinelliら（1991）はカナダ・ブリティッシュコロンビア州のアルミニウム還元工場で1954～1985年に5年以上雇用された男性労働者4,213人について、1985年末の生存状況を調べた結果、95人ががんで死亡しており、州人口と比較した標準化死亡比（SMR）は0.92（90%CI：0.77～1.09）であり、有意差はなかった。しかし、部位別にみると、脳・中枢神経系のがんの死亡者は10人でSMRは2.17（同1.18～3.68）と有意に高かった。がんの発症（非黒色腫皮膚がんを除く）は158人で標準化罹患比（SIR）は0.95（同0.83～1.08）と有意差はなかったが、部位別にみると、膀胱がんは16人でSIRは1.69（同1.06～2.57）と有意に高かった。また、コールタールピッチ揮発物の累積曝露量とがん発症について検討したところ、膀胱がん及び非ホジキンリンパ腫ではSIRの有意な上昇傾向を認めしたが、肺がんでは喫煙調整や初回曝露からの経過年数を考慮しても有意な傾向はみられなかった。

Spinelliら（2006）はさらに追跡期間を延長し、1954～1997年に3年以上雇用された男性労働者6,423人について調査したところ、1957～1999年に1,079人が死亡しており、そのうち、がんによる

死亡は336人であったが、同州の人口から求めた全死亡や全がん、各部位のがんのSMRには有意な増加はなかった。がんの発症については1970～1999年の間に662人ががんと診断されており、同州の人口から求めた標準化罹患率（SIR）は胃がんで1.46（95%CI：1.01～2.04）、膀胱がんで1.80（95%CI：1.45～2.21）と有意に高く、肺がんのSMRは1.10（95%CI：0.93～1.30）でわずかに高い程度であった。また、労働者をBaPの累積曝露量から6群に分け、非曝露群に対するがん発症の相対リスク（RR）を求めると、最高曝露群（80 $\mu\text{g}/\text{m}^3\text{-year}$ 以上）のRRは肺がんで1.97（95%CI：1.16～3.34）、膀胱がんで1.92（95%CI：1.02～3.65）、非ホジキンリンパ腫で8.41（95%CI：1.77～39.90）と有意に高く、胃がん、肺がん、膀胱がん、腎臓がん、非ホジキンリンパ腫の発症率はBaP累積曝露量の増加に伴って有意に増加する傾向にあった。喫煙調整は結果に影響しなかった。なお、ベンゼン可溶性成分の累積曝露量で検討した結果も似たようなものであったが、最高曝露群（16 $\text{mg}/\text{m}^3\text{-year}$ 以上）におけるがん発症のRRは肺がん、腎臓がん、非ホジキンリンパ腫で有意であった。

Vyskocilら（2004）はカナダ・ケベック州でPAH排出源としてのアルミニウム精錬工場等が立地する地域で肺がんリスクと環境中のPAH濃度との関連を検討した。肺がんについては、男性での職業曝露による影響を除くため、15歳以上の女性を対象として同州の1989～1993年のデータを用いた。PAHの大気中濃度は10地域で発生源の風下や近傍で1989～1994年に測定された値を用い、BaP濃度と、BaPに対する各PAH成分の発がん強度比（BaP equivalent relative potency factor）を考慮して求めたPAHsのBaP等価濃度（BaP_{eq}）を指標とした。また、地域内の濃度は均一でないことから、拡散/希釈を考慮した調整の有無も検討した。その結果、10地域でみた場合には拡散/希釈の調整の有無にかかわらずBaP濃度、BaP_{eq}濃度とも肺がんリスクの間に有意な関連はなかったが、最も重要な単一点源としてアルミニウム精錬工場が立地していた5地域では拡散/希釈調整後のBaP濃度、BaP_{eq}濃度とも肺がんリスクと有意に関連しており、単位濃度当たりの発生率や相関はともにBaPを用いた方がやや高かった。

Mori（2004）は兵庫県の人造黒鉛電極製造工場で1951～1974年の間に5年以上、電極の製造や運搬、保守点検に従事した男性労働者332人を調査した。その結果、1988年末までに52人が死亡（SMR 0.68、95%CI：0.51～0.89）しており、がんによる死亡は22人で、国内男性人口と比較したSMRは1.01（95%CI：0.63～1.53）であったが、肺がん死亡の9人でSMRは2.62（95%CI：1.20～4.98）と有意に高く、同県男性人口と比べてもSMRは2.35（95%CI：1.07～4.46）と有意に高かった。また、造血器系腫瘍（急性白血病、多発性骨髄腫が各2人）のSMRは3.46（95%CI：0.94～8.86）と高く、多発性骨髄腫に限ってみるとSMRは13.37（95%CI：1.62～48.29）へと大きく増加した。作業内容で分類すると、保守点検部門の労働者の肺がん死亡3人のSMR 5.90（95%CI：1.22～17.26）のみが有意に高かったが、製造部門の労働者の肺がん死亡6人のSMR 2.14（95%CI：0.79～4.66）も有意ではなかったものの、高かった。肺がんのSMRと従事期間との比較では、正の関連はみられず、従事期間の短い集団で肺がんのSMRは高かった。なお、喫煙調整を行っても、肺がんのSMRに大きな変化は認められなかった¹⁵⁵⁾。

【造血器系腫瘍の95%CIの下限值が文中では0.64、表中では0.94となっていた。ここでは表中の数値を優先し、0.94とした。】

Armstrongら（2003, 2004）は1958年から2001年2月までに公表されたPAHの職業曝露と肺がんに関する疫学論文のうち、PAHが主因とは思われない産業の論文等を除いた34報（コホート数39）についてメタアナリシスを実施した。その結果、100 $\mu\text{g}/\text{m}^3\text{-year}$ のBaP曝露当たりのユニット相対リスク（URR）の平均値は1.20（95%CI：1.11～1.29）であり、研究デザインや喫煙調整等の違いによる影響はほとんどなかった。しかし、産業によってURRは大きく異なり、URRはコークス炉で1.17

(95%CI : 1.12~1.22) 、石炭ガス製造で1.15 (95%CI : 1.11~1.20) 、アルミニウム精錬で1.16 (95%CI : 1.05~1.28) であり、これらの産業では1.15~1.17の比較的狭い範囲内に収まったが、推定精度は劣るものの炭素電極製造では4.30 (95%CI : 0.81~22.79) 、アスファルト加工では17.5 (95%CI : 4.21~72.78) 、タール蒸留では12.28 (95%CI : 0.48~314.4) 、煙突清掃では16.24 (95%CI : 1.64~160.7) と高い値であった。

なお、Armstrongら (2002) は膀胱がんについてもメタアナリシスを実施したが、URRの有意な増加はアルミニウム産業の1.42 (95%CI : 1.23~1.65) でみられたただけであった。

経口曝露

結腸直腸がん

Butlerら (2003) はノースカロライナで1996~2000年に結腸の浸潤性腺がんと診断されたアフリカ系アメリカ人の症例274人と対照427人、白人の症例346人と対照611人について症例対照研究を実施した。その結果、食事からのBaP摂取量で5群に分け、年齢や性、エネルギー調整後の脂肪摂取量、エネルギー摂取量、食物繊維摂取量で調整した第1五分位群に対するオッズ比はアフリカ系アメリカ人の第5五分位群で2.0 (95%CI : 1.1~3.6) と有意に高かった。しかし、白人、白人及びアフリカ系アメリカ人の全体でみると、いずれの五分位群にも有意差はなかった。

Gunterら (2005) は南カリフォルニアで1991~1993年にS状結腸鏡検査を受診し、結腸直腸腺腫と診断された症例261人と検査で異常のなかった人達の中から性、年齢、検査時期、居住地でマッチさせた対照304人について症例対照研究を実施した。その結果、食事からのBaP摂取量で4群に分け、年齢、性、エネルギー摂取量、居住地、果実及び野菜摂取量、喫煙、肥満度で調整し、第1五分位群に対する相対リスクを求めたが、いずれの五分位群にも有意差はなかった。しかし、1 cmを超える腺腫についてみると、第5五分位のオッズ比は1.77 (95%CI : 0.76~4.12) に増加し、傾向検定結果は有意となって、10 ng/dayのBaP摂取量当たり腺腫 (1 cm超) のリスクが6%増加 (オッズ比1.06 (95%CI : 1.00~1.12)) した。

Sinhaら (2005a) はメリーランドで1994~1996年に大腸内視鏡検査を受け、結腸直腸腺腫と診断された症例146人とS状結腸鏡検査で異常のなかった人達の中から性、年齢、居住地でマッチさせた対照228人について症例対照研究 (主に白人で男性が約80%) を実施した。その結果、肉類からのBaP摂取は発がんリスクの増加に有意に関連しており、年齢、性、エネルギー摂取量、受診理由、身体活動量、喫煙、非ステロイド系抗炎症薬で調整して求めた第1五分位群に対するオッズ比は第2五分位群で1.19 (95%CI : 0.51~2.80) 、第3五分位群で1.71 (95%CI : 0.76~3.83) 、第4五分位群で2.16 (95%CI : 0.96~4.86) 、第5五分位群で2.82 (95%CI : 1.24~6.43) であった。また、食事からのBaP摂取でも有意な関連がみられ、第1五分位群に対するオッズ比は第2五分位群で2.61 (95%CI : 1.08~6.29) 、第3五分位群で4.21 (95%CI : 1.79~9.91) 、第4五分位群で2.45 (95%CI : 0.98~6.12) 、第5五分位群で5.60 (95%CI : 2.20~14.20) であった。さらにS状結腸鏡検査で結腸直腸腺腫と診断された症例116人で比較すると、肉類からのBaP摂取では第4五分位以上の群、食事からのBaP摂取では第2五分位以上の群でオッズ比は有意に高く、傾向検定結果もともに有意であった。なお、脂肪や果実、野菜、繊維、アルコールの摂取量、学歴、排便回数、結腸直腸がんの家族歴を加えて調整しても、得られた結果が実質的に変わることはなかった。

アメリカの10都市を対象とした前立腺・肺・結腸直腸・卵巣 (PLCO) のがん検診は75,000人以上の参加者からなるが、Sinhaら (2005b) は1993~2001年に55~74歳の男女を対象としたS状結腸鏡

検査で結腸直腸腫瘍と診断された症例3,696人と検査で異常のなかった対照34,817人についてコホート内断面調査を実施した。その結果、食事からのBaP摂取量で5群に分け、年齢や性、検査機関、エネルギー摂取量、人種、学歴、喫煙、飲酒、アスピリンやイブプロフェンの服用、身体活動、肥満度、葉酸塩やカルシウム、食物繊維の摂取量で調整し、第1五分位群に対して求めたオッズ比は第5五分位群で1.15 (95%CI: 1.02~1.29) と有意に高かった。進行性の有無に分けて比較すると、非進行性腫瘍の第5五分位群のオッズ比が1.18 (95%CI: 1.02~1.37) で有意に高かった。また、発症部位が厳密に分類できなかった534人を除外して比較すると、結腸腺腫 (2,474人) の第5五分位群のオッズ比は1.18 (95%CI: 1.02~1.35) と有意に高かったが、直腸腺腫 (688) ではオッズ比に有意差はなかった。なお、いずれの場合も傾向検定結果は有意でなかった。

Crossら (2010) はNIHとAARPの食と健康調査コホートを7年間追跡した結果、300,948人中の2,719人 (うち男性1,806人) が結腸直腸がんと診断され、そのうち1,995人が結腸がん、724人が直腸がんであった。食事からのBaP摂取量で5群に分け、結腸直腸がん、結腸がん、直腸がんについて性、学歴、肥満度、喫煙、総エネルギーや繊維、カルシウム摂取量で調整し、第1五分位群に対するハザード比を求めたが、いずれの五分位群にも有意差はなく、傾向検定結果も有意でなかった。

前立腺癌

アメリカの10都市で1993~2001年に募集された前立腺・肺・結腸直腸・卵巣のがん検診 (PLCO) コホートの男性29,361人では、追跡期間中に1,338人が前立腺がんと診断され、そのうち868人が追跡開始から1年以降に発症し、520人が進行性の前立腺がんであった。Crossら (2005) はこれらの前立腺がん患者、1年以降の発症患者、進行性がん患者について食事からのBaP摂取量で5群に分け、年齢や人種、甲状腺癌の家族歴、糖尿病などで調整し、第1五分位群に対する相対リスクを求めたが、いずれの五分位群にも有意差はなく、傾向検定結果も有意ではなかった。

1993~1997年にアイオワ及びノースカロライナで組織された農業健康調査コホートは57,311人からなるが、Koutrosら (2008) は肉類摂取のデータがない人、既になんかを発症していた人、女性を除外した23,080について2003年末まで追跡した。この間に668人が前立腺がんと診断され、そのうち613人が追跡開始から1年以降に発症し、140人が進行性の前立腺がんであった。前立腺がん患者、1年以降の発症患者、進行性がん患者について食事からのBaP摂取量で5群に分け、年齢や居住地、人種、甲状腺癌の家族歴、喫煙で調整し、第1五分位群に対する相対リスクを求めたが、いずれの五分位群にも有意差はなく、傾向検定結果も有意ではなかった。

膵臓がん

Andersonら (2005) はミネソタで1994~1998年に膵臓がんと診断された症例193人と年齢及び性でマッチさせた対照674人について症例対照研究を実施した。その結果、食事からのBaP摂取量で5群に分け、年齢や性、喫煙、学歴、人種、糖尿病で調整した第1五分位群に対するオッズ比は第4五分位群で2.0 (95%CI: 1.1~3.7)、第5五分位群で2.2 (95%CI: 1.2~4.0) と有意に高かった。【文中や対象者の表中では193人だが、オッズ比を示した表中の症例数の合計は192人であった。】

全米退職者協会 (AARP) の会員を対象とした米国国立衛生研究所 (NIH) とAARPの食と健康調査コホートは、1995~1996年に基本的な食物摂取調査が実施され、その6ヶ月後に332,913人を対象にした肉類の摂取調査が実施された。その後の5年間の追跡期間中に836人が膵臓がんと診断され、そのうち459人に肉類摂取データがあった。Stolzenberg-Solomonら (2007) は膵臓がん患者の男性291

人、女性168人についてそれぞれ、食事からのBaP摂取量で5群に分け、年齢で調整した第1五分位群に対するハザード比を求めたが、いずれの五分位群にも有意差はなく、傾向検定結果も有意でなかった。また、年齢や喫煙、学歴、人種、糖尿病、エネルギー調整後の飽和脂肪摂取量で調整しても同様の結果であり、BaPとの関連はみられなかった。

非ホジキンリンパ腫

Crossら（2006）はアメリカの4地域で1998～2000年に非ホジキンリンパ腫と診断された症例458人と年齢、居住地、性、人種でマッチさせた対照383人について症例対照研究を実施した。その結果、食事からのBaP摂取量で4群に分け、性や居住地、年齢、身体活動、週間代謝当量作業、総カロリー摂取量、アルコール摂取量、動物性タンパク質摂取量で調整した第1五分位群に対するオッズ比はいずれの五分位群にも有意な増加はなく、傾向検定結果も有意ではなかった。

乳がん

NIHとAARPの食と健康調査コホートについて、Kabatら（2009）は閉経後の女性120,755人について8年間追跡調査した結果、3,818人が乳がんとして診断された。食事からのBaP摂取量で5群に分け、年齢で調整し、第1五分位群に対するハザード比を求めたが、いずれの五分位群にも有意差はなく、傾向検定結果も有意でなかった。また、年齢や肥満度、初潮年齢、初産年齢、乳がんの家族歴、ホルモン補充療法、学歴、人種、エネルギーや飽和脂肪、アルコールの摂取量、身体活動、喫煙、閉経年齢、乳房生検の回数、身長で調整しても同様の結果であり、BaPとの関連はみられなかった。

<発がんに関する動物実験>

BaPは環境発がん物質として検出された史上初の物質であるため、発がん研究の初期から数多くの動物実験成果が報告されている（表4）。

IARC(1973)は当時までの動物発がん実験結果を総合評価し、BaPは9種類の実験動物（マウス、新生仔マウス、ラット、ハムスター、モルモット、家ウサギ、アヒル、イモリ、サル）すべて、種々の投与ルート（経口、皮膚塗布、皮下・筋肉・静脈注射、吸入曝露、気管内性入・埋め込み）で、がんを発生させるとしている。そしてIARC（1982）は、BaPは動物実験による発がん性並びに短期試験（short term assay）について、十分な根拠があるとしている。

表4 動物実験に関する概要

吸入実験

Thyssenら（1980a）はSyrian goldenハムスター雄（10匹/群）にBaPのエアロゾル（0.01%食塩溶液、粒径0.2～1.5 μm）を0、9.8、44.8 mg/m³の濃度で9.8 mg/m³群には16週間、44.8 mg/m³群には10週間吸入（4.5時間/日、5日/間）させ、生涯にわたって観察した。その結果、9.8 mg/m³群の1匹の気管で乳頭状ポリープがみられただけであった。

Thyssenら（1980b, 1981）はSyrian goldenハムスター雄（25～27匹/群）にBaPのエアロゾル（0.01%食塩溶液、粒径0.2～0.5 μm）を0、2.2、9.5、46.5 mg/m³の濃度で鼻部に曝露して吸入（4.5時間/日で10週間、その後は3時間/日で生涯曝露）させた結果、平均生存期間は0～9.5 mg/m³群の95～96週に

対し、46.5 mg/m³群では59.5週と有意に短かった。対照群及び2.2 mg/m³群の腫瘍発生率は同程度で、呼吸器系及び上部消化器系に腫瘍はなかった。9.5、46.5 mg/m³群では呼吸器系及び上部消化器系に腫瘍（乳頭腫、乳頭状ポリープ、扁平上皮がん）の発生増加がみられ、両群の腫瘍発生率は鼻腔で12、4%、喉頭で31、52%、気管で4、12%、咽頭で23、56%、食道で0、8%、前胃で4、4%であったが、肺や気管支で腫瘍の発生はなかった。この結果は、過去に気管内投与などの局所適用によって得られた結果とかなり異なり、高濃度の吸入でも長期間耐えられることが示された。また、これらの腫瘍の出現は比較的遅かったことから、呼吸上皮のクリアランス機能は長期間よく保たれていたと考えられ、大部分の腫瘍が咽頭、咽喉にあったのは、呼吸上皮のクリアランスによってこれらの部位に高濃度に蓄積された結果と思われた。【Summaryでは45.6 mg/m³となっていたが、本文や表では46.5 mg/m³であったため、46.5 mg/m³を採用した。】

Pauluhnら（1985）は前報（Thyssenら 1981）でBaPを吸入させたSyrian goldenハムスターの上気道で腫瘍の誘発を認めたことから、BaPで被覆した塩化ナトリウムの超微細粒子を2、10 mg/m³の濃度でSyrian goldenハムスター雄の鼻部に曝露する群、2、10 mg/m³のBaPと172 ppmのSO₂を断続的に曝露する群を設けて2年間の吸入試験を実施した。その結果、BaP曝露群の上気道で少数の腫瘍性の病変がみられたが、BaP+SO₂群ではより短期間でより多くの腫瘍が上気道にみられ、SO₂は気道における腫瘍の形成を増強すると考えられた。

Heinrichら（1986）は石炭オーブンの煙道ガスにタールピッチの揮発分を加えてPAHを増強し、BaPとして0.3 µg/m³にしたガスをWistarラット雌（108匹）に9ヶ月間（16時間/日、5日/週）吸入させ、その後1ヶ月間は希釈した煙道ガスを吸収させ、タールピッチの加熱方法を改善して90 µg/m³のBaPに増加して12ヶ月間吸入させた後に、清浄な空気ですらに8ヶ月間飼育した。その結果、12匹（11%）に肺腫瘍の発生を認めたが、対照群の肺で腫瘍の発生はなかった。

また、NMRIマウス雌（28～31匹/群）にBaPが0.3 µg/m³の石炭オープン煙道ガスを9ヶ月間、さらに60 µg/m³に増強して15ヶ月間（16時間/日、5日/週）吸入させた結果、79.0%に肺腫瘍の発生を認めたが、対照群での肺腫瘍の発生率は32.0%であった。同様にして雌（38～40匹/群）に50 µg/m³を12ヶ月間吸入させた試験での肺腫瘍の発生率は70.0%であり、対照群では12.5%であった。新生仔（26～29匹/群）に90 µg/m³を10ヶ月間吸入させた試験では肺腫瘍の発生率は85.7%であり、対照群では3.5%であった。Heinrichら（1989）はWistarラット雌（72匹/群）に50 µg/m³のBaPを含むPAHsのエアロゾルを43週間（18時間/日、5日/週）吸入させ、その後、清浄な空気を吸入させて57週間飼育した結果、31%に肺腫瘍の発生を認めたが、対照群で肺腫瘍の発生はなかった。また、20、90 µg/m³のBaPを含むエアロゾルを43週間吸入させ、清浄な空気ですらに57週間飼育した群では肺腫瘍の発生率は3、56%であった。

Heinrichら（1994a, 1994b）はWistarラット雌（72匹/群）にコールタールピッチ揮発物のエアロゾル0、1.1、2.6 mg/m³（BaP濃度は0、20、46 µg/m³）を17時間/日、5日/週の頻度で10ヶ月間曝露した後に清浄な空気を20ヶ月間吸入させた群、エアロゾルを20ヶ月間曝露した後に清浄な空気を10ヶ月間吸入させた群について実験を行った。その結果、BaPの累積曝露濃度は下から順に0、71、142、158、321 mg/m³・hrであり、各群の0、4.2、33.3、38.9、97.2%に肺腫瘍（主に角質化した扁平上皮細胞がん）の発生を認め、数匹には細気管支-肺胞移行部に腺腫及び腺がんもみられたが、肺以外の臓器には曝露に関連した腫瘍の発生はなかった。Heinrichら（1994a）はこの結果をU.S.EPAのマルチステージモデルに適用し、ユニットリスクを求めると、2×10⁻² (µgBaP/m³)⁻¹が得られたが、これはコークス炉労働者の疫学調査から推定されたユニットリスク（Pott 1985, WHO 1987）に比べると1/3～1/4の値であった。なお、2.6 mg/m³濃度のエアロゾルではベンゾフルオランテン、フルオランテン、

ピレン、クリセン、ベンゾ(a)アントラセン、フェナントレンがBaPの濃度以上 (50~93 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) で含まれていた。

Schulteら (1994) はNMRI/BRマウスの新生仔 (雌40匹/群) に0、50、90 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ のBaPを含む多環芳香族炭化水素に富む排気を44週間 (16時間/日、5日/週) 吸入させ、44~45週に屠殺した。その結果、対照群では5匹の肺に腺腫がみられただけであったが、50、90 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 群では全数の肺に腺腫がみられ、肺の腺がんは50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 群の10匹、90 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 群の33匹、扁平上皮がんは90 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 群の6匹にみられ、いずれも有意な発生率であった。この他、90 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 群の1匹の肺で腺扁平上皮がんがみられており、50、90 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 群で細気管支-肺胞移行部の過形成、90 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 群で肺の扁平上皮化生の発生率は有意に高かった。

肺内投与

Deutsch-Wenzelら (1983) はOsbone-Mendelラット雌 (35匹/群) の肺内に0、0.1、0.3、1 mgのBaPを投与し、生涯にわたって観察した結果、生存期間の中央値は118、111、77、54日であり、投与量の増加に伴って短縮した。対照群で肺腫瘍の発生はなかったが、0.1 mg群の4匹、0.3 mg群の21匹、1 mg群の33匹で肺に類表皮がんを認め、各群の6、2、0匹に多形性肉腫もみられた。

Iwagawaら (1989) はF344/NSIcラット雄 (13~30匹/群) の肺内に0、0.03、0.1、0.3、1 mgのBaPを投与し、104週まで観察した結果、生存期間の平均値は91.0、96.2、87.6、63.8、70.3週であり、0.3、1 mg群で生存期間は有意に短かった。対照群で肺腫瘍の発生はなかったが、0.03 mg群の3%、0.1 mg群の23%、0.3 mg群の76%、1 mg群の69%に肺腫瘍がみられ、それらのほとんどが扁平上皮がんであった。

Wenzel-Hartungら (1990) はOsbone-Mendelラット雌 (35匹/群) の肺内に0.03、0.1、0.3、mgのBaPを投与して観察した結果、平均生存期間は93、98、75週であり、対照群では100日 (vehicle群)、105日 (無処置群) であった。対照群では肺腫瘍の発生はなかったが、0.03 mg群の8.6%、0.1 mg群の31.4%、0.3 mg群の77.1%の肺で扁平上皮がんの発生を認め、明らかな用量-反応関係があった。

Horikawaら (1991) はF334/DuCrjラット雄 (9~10匹/群) の肺内に0、0.05、0.1、0.2 mgのBaPを投与し、100週まで観察した結果、死亡又は屠殺時の日齢は487、568、576、550日 (試験開始時は7週齢) であり、対照群及び0.05 mg群で肺腫瘍の発生はなかったが、0.1 mg群の30.0%、0.2 mg群の44.4%に肺腫瘍を認め、それらの大半は扁平上皮がんであった。

気管内投与

Heinrichら (1986) はNMRIマウス (50~58匹/群) を用いた2年間の試験で、0.05 mgのBaPを週1回の頻度で20週間気管内投与した結果、BaP投与群の56%、対照群の32%に肺腫瘍の発生を認めた。

Ideら (2000) はXPA^{-/-}、XPA^{+/-}、XPA^{+/+}の各トランスジェニックマウス雌 (30匹/群) に0.1 mgのBaPを週1回の頻度で4週間気管内投与したところ、3~10匹/群が投与時に窒息によって死亡し、20~27匹/群は試験終了時 (16ヶ月後) に屠殺した。その結果、肺腺腫の発生率はXPA^{-/-}マウスで71%、XPA^{+/-}マウスで41%、XPA^{+/+}マウスで35%であり、XPA^{-/-}マウスでの発生率はXPA^{+/+}マウスに比べて有意に高く、XPA^{-/-}マウスでは2匹の肺に腺がんの発生もみられた。

Pottら (1987) はWistarラット雌 (36匹/群) に1 mgのBaPを週1回の頻度で20週間気管内投与し、生涯にわたって観察した。その結果、19.4%に肺腫瘍を認め、そのほとんどが扁平上皮癌であったが、対照群 (40匹/群) での肺腫瘍の発生はなかった。

<p>Steinhoffら（1991）はSprague-Dawleyラット雌雄（20匹/群/性）にBaP 7 mg/kgを2週間に1回の頻度で22回気管内投与し、112週間観察した結果、雄の95%、雌の90%の肺で悪性腫瘍の発生を認め、雌の5%には良性腫瘍もあった。なお、131週間の観察した対照群の雌雄（20匹/群/性）で肺腫瘍の発生はなかった。</p>
<p>Feron（1972）はSyrian goldenハムスター雌雄（35匹/群/性）に1 mgのBaPを週1回の頻度で36週間気管内投与し、78週間観察した。その結果、雄の19/32匹、雌の22/30匹の気道で腫瘍の発生を認め、雌雄いずれかの1匹以上で喉頭、気管、気管支、肺の各部位に腫瘍があった。このうち、気管の扁平上皮がんは雄の17/32匹、雌の16/30匹にみられ、次いで肺の腺腫（5/32匹、8/30匹）が多かった。なお、対照群（雄35匹/群）では1/30匹の気管に乳頭腫がみられただけであった。</p>
<p>Feronら（1973）はSyrian goldenハムスター雄（30匹/群）に0、0.0625、0.125、0.25、0.5、1 mgのBaPを週1回の頻度で52週間気管内投与し、78週間観察した。その結果、各群の0、10、13、30、86、93%で気道の腫瘍を認め、投与量の増加に伴って明瞭に発生率は増加し、潜伏期間も短縮した。なお、腫瘍の発生部位は気管支よりも、気管、細気管支－肺胞移行部で多く、癌腫（carcinoma）の発生は0.5、1 mg群に限られた。</p>
<p>Henryら（1973）はSyrian goldenハムスター雌雄（50匹/群）に13.3～15.5 mgのBaPを週1回の頻度で52週間気管内投与（計111 mg）し、生涯にわたって観察した。その結果、26/65匹（40%）の気道で腫瘍の発生を認め、喉頭、気管、肺での腫瘍の発生率は同程度であったが、気管支では2匹に腺がんがみられただけであった。また、対照群では1/47匹の気管でポリープを認めただけであった。</p>
<p>Kobayashiら（1975）はSyrian goldenハムスター（雄32匹/群、雌28匹/群）に1 mgのBaPを週1回の頻度で30週間気管内投与し、60週間観察した。その結果、雄の11/26匹、雌の15/26匹の気道で腫瘍の発生を認め、肺の腺腫の発生が最も多く、次いで肺の腺がんが多かった。対照群の雌雄（20匹/群/性）で気道の腫瘍発生はなかった。【原著の表中には腫瘍のあった雌は14匹とあり、雌で腫瘍の発生率は57.7%とあったが、剖検数は26匹のため、$26匹 \times 0.577 = 15.002匹$の腫瘍発生。57.7%は複数箇所に記載があったため、15匹を採用。】</p>
<p>Kruysseら（1976）はSyrian goldenハムスター雌雄（20匹/群/性）に1 mgのBaPを2週間に1回の頻度で52週間気管内投与し、78週間観察した。その結果、雄の13/14匹、雌の7/12匹の気道で腫瘍の発生を認め、喉頭、気管支に比べて、気管、肺が多かった。対照群の雌雄（45匹/群/性）で気道の腫瘍発生はなかった。</p>
<p>Sellakumarら（1976）はSyrian goldenハムスター雄（48匹/群）に3 mgのBaPを週1回の頻度で10週間気管内投与し、生涯にわたって観察した。その結果、15%の気道で腫瘍（喉頭乳頭腫 2匹、気管乳頭腫 4匹、肺腺腫 1匹）を認めたが、対照群の雄（48匹/群）で気道の腫瘍発生はなかった。</p>
<p>Stenbäckら（1978）は粒子径が異なるBaPを作製し、3 mgのBaPを週1回の頻度でSyrian goldenハムスター（雌雄48匹/群）に18週間気管内投与し、生涯にわたって観察した。小さな粒子径のBaPは重量比で98%が10 μm未満の粒子からなり、5/46匹（11%）で気道の腫瘍を発生させ、それらは喉頭（乳頭腫 1匹、扁平上皮がん 1匹）、気管（乳頭腫4匹）にみられた。一方、大きな粒子径のBaPは64%以上が10 μm以上の粒子からなり、31/47匹（66%）の気道で腫瘍を発生させ、喉頭（乳頭腫 5匹）、気管（乳頭腫 12匹、扁平上皮がん 20匹、その他の腫瘍 2匹）、気管支及び肺（乳頭腫 2匹、扁平上皮がん 9匹、腺腫 3匹、未分化がん 2匹）にみられ、大きな粒子径のBaP投与で腫瘍の発生は著明に増強した。このため、これらのBaP粒子を単回気管内投与し、肺からのクリアランスを調べたところ、小さな粒子は肺から短時間で除去されたが、大きな粒子は長く肺に留まっており、滞留時間</p>

の違いが発がん状況に差がみられた原因と考えられた。対照群（雌雄48匹/群）で気道の腫瘍発生はなかった。

Feronら（1980）は粒子径が異なるBaPを作製し、0.5、1 mgのBaPを週1回の頻度でSyrian golden ハムスター雌雄（35匹/群）に52週間気管内投与し、105週間観察した。小さな粒子径のBaPは重量比で77%が5.2 μm未満の粒子からなり、気道の腫瘍は0.5 mg群の雄の21%、雌の6%、1 mg群の雄の19%、雌の16%にみられた。大きな粒子径のBaPは98%が48 μm超の粒子からなり、気道の腫瘍は0.5 mg群の雄の42%、雌の28%、1 mg群の雄の74%、雌の31%にみられた。また、特に粒径を調整しないBaPは広範囲な粒径（90% <50 μm、3% <5.0 μm）からなり、気道の腫瘍は1 mg/週を52週間投与した群の雄の68%、雌の34%にみられ、大きな粒子径の1 mg群と同程度の腫瘍発生率であった。単回気管内投与後の肺クリアランスは大きな粒子径の方が遅く、気道での腫瘍反応は大きな粒子径の方が強く誘導されたことから、BaPの気道発がん性には粒径が強く関与することが示された。気道内での腫瘍の発生部位には明らかな違いはなかった。なお、対照群（雌雄）では0～6%に気道の腫瘍がみられた。

Godleskiら（1984）はSyrian goldenハムスター雄（80匹/群）に5 mgのBaPを週1回の頻度で15週間気管内投与し、129週間観察した。その結果、5 mg群の31%で悪性腫瘍を認めたが、対照群での発生は5%であった。

経口投与

Nealら（1967）はCFWマウス雌雄（23～73匹/群、性比不明。対照は289匹/群）にBaPを0、0.0001、0.001、0.002、0.003、0.004、0.0045%の濃度で110日間、0.005%の濃度で107～197日間、0.01%の濃度で98～122日間、0.025%の濃度で70～165日間混餌投与し、胃の腫瘍の発生状況を調べた結果、前胃扁平上皮の乳頭腫及びがんが0、0.0001、0.001、0.002、0.003、0.004、0.0045、0.005、0.01、0.025%の各群でそれぞれ0/289、0/25、0/24、1/23、0/37、1/40、4/40、24/34、19/23、66/73に発生した。また、0.01、0.025、0.5%の濃度で投与期間を変えてBaPを混餌投与し、投与の77～113日後に調べた結果、胃の腫瘍は0.01%濃度の餌の7日間投与で0%、30日間投与で67%、0.025%濃度の1日投与で0%、2～4日間投与10%、5～7日間投与で30～44%、30日間投与で100%、0.5%濃度の1日投与で50%にみられた。

Bruneら（1981）はSprague-Dawleyラット雌雄（32匹/群/性）に1回の投与量が0.15 mg/kgとなるようにして、生涯にわたってBaPを添加したカフェイン1.5%水溶液6.6 mL/kgを5回/週、1回/3日、1回/9日の頻度で強制経口投与、あるいは5回/週、1回/9日の頻度で混餌投与した結果、年間投与量は強制経口投与の各群で39、18、6 mg/kg/year、混餌投与の各群で39、6 mg/kg/year、生存期間の中央値は87、113、112週と131、128週であった。強制投与の39、18、6 mg/kg/year群の胃で14、25、11匹に乳頭腫、0、1、1匹にがんがみられ、混餌投与の39、6 mg/kg/year群の胃でも9、1匹に乳頭腫がみられた。なお、100 mg/kgのカフェインを5回/週の頻度で強制経口投与（100 mg/kg/year）した対照群及び無処置の対照群で生存期間の中央値は102、129週、胃の乳頭腫は3、2匹にみられただけであった。

Culpら（1988）はB6C3F₁マウス雌（48匹/群）にBaPを0、0.0005、0.0025、0.01%の濃度で2年間混餌投与した結果、0.01%群では40週頃から生存率の低下、50週頃から体重の減少が始まり、80週までに全数が死亡又は瀕死となって屠殺した。0.0025%群でも80週頃から生存率の有意な低下がみられた。前胃、食道、舌、喉頭で腫瘍の発生に有意な増加傾向がみられ、0.0025%以上の群で前胃（主

に扁平上皮細胞がん)、0.01%群で食道、舌の腫瘍の発生率に有意な増加を認めた。一方、BaP (0.22~22 ppm) を含むコールトールの0.01~1%の混餌投与では、肝細胞腺腫及びがん、細気管支-肺胞移行部の腺腫及びがん、前胃の乳頭腫及びがん、小腸の腺がん、皮膚や腸管膜など多臓器の血管肉腫、組織球肉腫、肉腫の発生に有意な増加傾向がみられ、肉腫を除く腫瘍の発生率は0.3%以上の群で有意に増加し、肺腫瘍は0.1%群でも有意に増加した。これらの結果の比較から、餌中のBaPは前胃腫瘍の原因となるが、肺や肝臓の腫瘍についてはコールトールに含まれた他の遺伝子障害性のある物質によるものと考えられた。Gaylorら (2000) は前胃の腫瘍をエンドポイントにスロープファクターを求めると1.2 (mg/kg/day)⁻¹ となり、U.S.EPAの7.3 (mg/kg/day)⁻¹ に比べて1/6の値となった。

Kroeseら (2001) はWistarラット雌雄 (52匹/群/性) に0、3、10、30 mg/kg/dayのBaPを104週間 (5日/週) 強制経口投与した。その結果、前胃では雄の3、10、30 mg/kg/day群で7/52、18/52、17/52に扁平上皮乳頭腫、1/52、25/52、35/52に扁平上皮がん、雌の10、30 mg/kg/day群で20/51、25/52に扁平上皮乳頭腫、10/51、25/52に扁平上皮がんの発生を認めた。肝臓では雄の10、30 mg/kg/day群で15/52、4/52に肝細胞腺腫、23/52、45/52に肝細胞がん、雌の10、30 mg/kg/day群で7/52、1/52に肝細胞腺腫、32/52、50/52で肝細胞がんの発生を認めた。この他、30 mg/kg/day群の雄の19/33、雌の13/20の耳道でがんの発生を認めた。

腹腔内投与

Heussenら (1996) は新生児マウスに、大気浮遊粉じん (オランダ、工場地帯Wageningerの冬季試料: APM) の有機溶剤抽出物を腹腔内投与し、発がん性を調べた。陽性対照としてBaP (0.1mg) を同様に投与した。投与は生後1日、8日、15日で、APMの投与量3.9mgと1.95mgである。APM 3.9mgは捕集空気95m³に含まれ、70kg成人が70年間吸入する空気量の1.5倍に相当する。また、APM 1mg中に含有されるBaP量は22ngである。BaP投与群は52匹、APM3.9mg投与群は47匹、APM1.95mg投与群は49匹、対照群 (コーンオイル: 18匹プロピレングリコール: 52匹) であった。BaP投与群では、マウス一匹当たりの平均肺腫瘍数は対照群に比べ有意 (p=0.036) に増加した。また、APM投与群ではわずかな増加を示し統計学的な有意差が認められた。1つ以上の腫瘍を発生したマウスの数はBaP群では増加し、高濃度APM群では対照群に比べわずかに高くなった。従って、APM単独曝露ではヒトの発がんリスクの重要な要因をなさない。

Nesnowら (1998) は雄A/Jマウスを用い、5種類のPAH (BaP、benzo[b]fluoranthene (BbF)、dibenzanthracene (DBA)、5-methylcholanthrene (5MCA)、cyclopenta [cd] pyrene (CPP)) を腹腔に投与して発がん性を調べた。投与量はBaPで5~200 mg/kg、BbFで10~200 mg/kg、DBAで1.25~10mg/kg、5MCで10~100 mg/kg、CPPで10~200 mg/kgである。各群とも20匹とした。5種類のPAHs単独投与群とも、肺腺腫の発生は対照群に比べ有意に増加し、特にBaPでは50 mg/kg投与量以上で有意 (p<0.01) な発生が認められた。なお、5種類のPAHs混合物投与群での肺腺腫の発生に対してはpyreneに抑制作用があることが認められた。

経胎盤投与

Bulayら (1971) はゴマ油に溶解した0、2、4 mgのBaPを妊娠11、13、15日目に各1回腹腔内投与したICR/Haマウス (4匹/群) のF₁について52週齢に屠殺し、肺腫瘍の発生を調べた結果、2 mg群の41.9%、4 mg群の58.3%、ゴマ油のみ投与群の11.7%、無処置群の23.0%で肺腺腫がみられ、腺腫の数も用量に依存して増加した。また、0、4 mgのBaPを同様に投与し、帝王切開で得られたF₁を未処

置の雌に哺育させ、36週齢に屠殺して肺腫瘍の発生を調べた結果、4 mg群の71.4%、ゴマ油のみ投与群の13.0%、無処置群の6.6%で肺腺腫がみられた。さらに、0、4 mgのBaPを同様に投与した群のF₁に離乳後から週2回の頻度でプロモート作用のあるクロトン油（1%濃度）2滴を2回/週の頻度で46週齢まで背部に塗布した結果、皮膚乳頭腫の発生率に増加がみられた。

Nikonova（1977）は妊娠18～19日目に0、4、6 mgのBaPを単回皮下投与、12 mgのBaPを2日に分けて皮下投与（6 mg/day）したA系統マウス及びC57BLマウスのF₁について1年後に肺、乳腺、肝臓での腫瘍の発生状況を調べた。その結果、肺腫瘍の発生率は両系統の4 mg以上の群で有意に増加しており、その発生率はA系統マウスの方がC57BLマウスよりも高かった。乳腺腫瘍はA系統マウスで有意な増加はあったが、C57BLマウスでは6 mg以上の群で発生率は有意に増加した。肝腫瘍についてもC57BLマウスの4 mg以上の群で発生率に有意な増加がみられたが、主に雄での発生であった。【表中ではP < 0.01のみが記載され、P < 0.05の表記は文中に散見される程度。C57BLマウスの肝腫瘍は雄（雌雄平均）で対照群1.2%（-: 雌0%）、27.8%（19.6%）、22.6%（16.7%）、31.6%（23.3%）であり、23.3%はP < 0.01。このため、投与群すべてが有意と判断した。】

Turusovら（1990）はA系統マウスに0、150 mg/kg/dayのBaPを妊娠18、19日に皮下投与し、得られた児（F₁）を用いて継代繁殖させ、F₅世代までの肺腫瘍発生状況（67～132匹/群）を調べた。その結果、BaP投与群のF₁雌雄及びF₂雄で肺腫瘍の発生率に有意な増加を認めたと、F₂雌及びF₃～F₅の雌雄では肺腫瘍の発生率に有意な増加はなかった。しかし、1匹当たりの肺腫瘍数をみると、F₁～F₅の雌雄で有意に多かった。また、肝細胞がんは雄のF₁（9%）、F₂（2.6%）、F₄（1%）に低い頻度でみられたが、対照群での発生はなかった。乳腺腫瘍の発生率には影響はみられなかった。

Wislockiら（1986）はCD-1マウスの新生児（雄37匹/群、雌27匹/群）に全量で0、560 nmol（0.141 mg）のBaPを1/7、2/7、4/7に分割して生後0、8、15日に腹腔内投与し、1年後に腫瘍の発生状況を調べた。その結果、BaP群の雄の18/37匹に肝腫瘍、7/37匹に肝がんを認め、それらの発生率はいずれも有意であったが、雌での肝腫瘍の発生はなかった。BaP群の肺では雄13/37匹、雌13/27匹で腺腫がみられ、雌雄ともに有意な発生率であった。悪性リンパ腫はBaP群の雄2/37匹、雌4/27匹にみられたが、雌雄ともに有意な発生率ではなかった。

2.1.1.2 遺伝子障害性

BaPに代表されるPAH類の遺伝子障害性は微生物による変異原性試験や培養細胞による形質転換試験などを用いて広く調査され報告されてきた。IPCS (WHO) のレビューでは、これまでに33種類のPAHが試験され、その多くに変異原性が認められたことを報告している。特に、BaPは、バクテリアやショウジョウバエなどによる変異原性試験、培養細胞による形質転換試験などの他に実験動物を用いた染色体異常試験や精子形態異常試験などの多くの変異原性試験で特にチトクロームP450代謝活性などによるBaPのエポキサイド生成条件下において明確な陽性結果が得られている。また、BaPは遺伝子障害性に関係する各種安全性生試験の陽性対照物質として国内外問わず広く用いられており、以下に示す文献でも陽性を示す結果が極めて多くなっている（表5）。

バクテリアを用いる変異原性試験のうちAmes法（プレート法及びプレインキュベーション法）での報告は特に多い。

表5 遺伝子障害性及び細胞機能調節に関する概要

バクテリアを用いる試験

<p>Simmonら（1979）は、BaP含む101種類の化学物質の変異原性をAmes試験（復帰突然変異）で調べた。<i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1536, TA1537, TA1538, TA98及びTA100株で、アロクロール1254（PCB）で誘導したSD系ラットの肝で調製した代謝活性化システム（S9mix）の存在下及び非存在下で試験した結果、BaPの活性はS9mix添加系のTA1537で224 rev/5µg、TA1538で358 rev/5µg、TA98で435 rev/5µg、TA100株で1141 rev/5µgを示すことなどを報告した。</p>
<p>Kadenら（1979）は、8-アザグアニン耐性をマーカーとした前進突然変異試験で試験し、SD系ラットの肝臓からのS9と<i>S. typhimurium</i> TM677株を用いてBaPの変異原性を確認した。なお、この報告にはperylene, cyclopenta (cd)pyrene及びfluorantheneが等モル濃度のBaPよりも強い変異原性となったことも記されている。</p>
<p>前進突然変異試験結果はSkopek and Thilly（1983）も報告している。<i>S. typhimurium</i> TM677株で8-アザグアニン、5-フルオロウラシル及びゼチジンカルボン酸をマーカーとしてBaPを含む18種類の物質を調べ、BaPでは8-アザグアニンを用いた場合の方が若干感度が高くなることなどを示した。</p>
<p>Mamberら（1983）は、大腸菌WP2/WP100株によるrec-assayでBaPを含む46物質の遺伝子毒性を調べ、S9mix添加条件下でBaPは陽性となったが2-acethylaminofluoreneでは陰性となることを報告した。</p>
<p>遺伝子毒性試験であるSOS chromotestでは、Mersch-Sundermann,ら（1992）が<i>E.coli</i> PQ37株を用いて調べ、BaPの他6種のPAHが代謝活性化時に強い陽性を与えることや、それらは<i>S. typhimurium</i> TA97株を用いたAmes試験での変異原性の強さと類似していることなどを示した。</p>

ショウジョウバエ、宿主経路による試験

<p>BaP代謝酵素であるチトクロームP-450系を持っているショウジョウバエ（<i>Drosophila melanogaster</i>）を用いた体細胞突然変異と組換え試験で、Frolich and Wurgler（1990）は、ジエチルニトロサミンに対する検出能の増進やBaP、benz[a]anthracene（BaA）及び7,12-dimethyl</p>

benz[a]anthracene (DMBA)などが遺伝毒性を示すことなどを報告した。

宿主経由法 (Host-Mediated Assay)ではSimmonら (1979) の報告があり、79種の発がん性物質や非発がん性物質の変異原活性を、サルモネラ菌TA1530、TA1535、TA1538及び酵母菌 (*S. cerevisiae* D3) を用いる宿主経由法 (Host-Mediated Assay) 試験で調べた結果、発がん性を示すPAHでもその検出感度は低くBaPでは陰性を示したことや、サルモネラ菌では半数未満の被験物質に変異原性が認められたに過ぎないが酵母菌では更に10%未満と検出能が低下したことを報告した。

培養細胞などを用いる試験

Skopek and Thilly (1988) は、BaPに曝露したヒト乳房上皮培養細胞のDAN酸化障害産物チミングリコール量をimmuno assayで測定した。その量がBaP-DNA付加体量と良好な相関があること、またSODの存在下ではチミングリコール生成は阻害され細胞生存率が上昇すること、これらの酸化ダメージ総量では直接的なDNA付加体アダクト生成量を超えているのでBaPの毒性には間接的な活性酸素の生成が重要な役割をしていることなどを報告している。

Seemayer and Hornberg (1998) は、BaP又は空気浮遊粉じん抽出物をシリアンハムスターの腎臓細胞に作用させ、その後SV-40 (Strain Rh 911) を感染させ、4週間後、形質転換したコロニーの数を調べた。その結果、BaP又は空気浮遊粉じん処理した腎臓細胞では明らかに形質転換が起こり、強い濃度依存関係が認められた。また、0.5 m³程度の空気に含まれる少量の空気浮遊粉じん試料でも形質転換頻度の増加が認められたことから、人の呼吸量が一日12-14m³であることを考慮すると、SV-40との相互作用により非常に少量の空気浮遊粉じんでも形質転換頻度に影響が出たことが注目されるとした。

Amacher and Paillet (1982) は、BaPを含む8物質を、ハムスター肝細胞と共同培養したL5178Y/TKマウスリンパ細胞を用いる変異原性試験に供し、これらの物質がトリフルオロロチミジンの増加を与える変異原性を示すことを報告した。この試験では、培養したハムスター肝細胞がL5178/TK+/-細胞を用いる細胞媒介試験において、PAHを含むいろいろな化学発がん物質を代謝活性化していることを示している。

Popescuら (1977) は、チャイニーズハムスターV79-4 (肺線維芽細胞) を用いて、16種類の発がん性物質及び非発がん性物質に対する姉妹染色体分体交換 (SCE) 誘導能及び染色体異常誘発能 (構造異常) を調べた。その結果、直接作用型発がん性物質はSCE誘導能の大幅な増加を示すこと、BaPを含む発がん性PAHは代謝活性化をした場合のみSCE誘導能を示すこと、非発がん性PAHについてはその増加は認められなかったこと、被験物質のうちのいくつかは染色体の構造異常誘発率の増加が認められたが、SCE誘導能と染色体異常誘発率の間に相関は認められなかったことなどを報告した。

Abeら (1983) は、5種類の細胞 (ヒト肝がん細胞C-HC-4,C-HC-20,ラット腹水肝がん細胞AH66-B,ラット食道がん細胞R1,及びチャイニーズハムスター細胞Don-6) の1,2-benz[a]anthracene (BaA)で誘導されたAHH活性、及びそれらの細胞に対するBaP、7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA)、3-methylcholanthrene(MCA)のSCE誘導能を比較し、誘導をかけない状態のAHH活性は5種類の細胞でさほど大差なかったが、BaAで誘導したAHH活性は3種類のげっ歯類細胞では殆ど変化が見られなかったのに対し2種類のヒト肝がん細胞では酵素活性の劇的な上昇が認められたことを報告した。また、BaP、DMBA及びMCAのSCE誘導能は、2種類のヒト肝がん細胞ではPAH濃度に依存して陰性対照値の3~5倍まで増加するのに対して、3種類のげっ歯類細胞では2~3倍までしか増加しなかったことや、げっ歯類細胞ではヒト肝がん細胞よりも10~100倍のDMBA濃度を必要としたがBaPでは2.5倍、

MCAでは1.8倍程度であったことも報告した。

Binkovaら（1999）は、1993～1994の夏期及び冬期にチェコのボヘミア地方の汚染地域（Teplice）とコントロール地域（Prachatice）とで大気浮遊粒子を採集し、直接バイオマーカー分画手法を用いて評価した。即ち、子牛胸腺DNAを用いた³²Pポストラベル法によるDNAアダクト試験、及び鶏卵を用いた胚毒性試験を実施した。2つの試験で、最も高い活性を与えたのは中性画分であった。この中性画分のうち主にPAHs及びそのメチル誘導体を含む芳香族画分は、場所、季節共に最も高い活性を示した。S9代謝活性化条件でのDNAアダクト形成レベルと胚毒性の間には、高い相関（ $r = 0.773$, $p < 0.001$ ）が認められた。また、HPLCプロファイル及び芳香族画分の測定量等から2つの地域の主な発生源が類似していること、PAHsは2つの地域の都市大気浮遊粒子に含まれる遺伝毒性及び胚毒性の主な因子であることが示唆された。なお、各地域のBaP濃度は $7.42\text{--}0.7\text{ng/m}^3$ であった。

2.1.2 定量評価

国際機関等による定量的リスク評価の結果を表6にまとめた。

表6 国際機関等の定量的リスク評価の概要

U.S.EPA（1984）は、Mazumdarら（1975）が報告した非白人コークス炉労働者のデータから、コールタールピッチ揮発物の累積曝露量（ $\text{mg/m}^3\text{-month}$ ）を初回曝露からの潜伏期間で調整し、米国人人口をもとに肺がんの過剰死亡率を求めた。そして、累積曝露量と過剰死亡率の関係に多段階モデルを適用し、0、5、10、15年の潜伏期間を仮定して得られたリスクの95%信頼区間の上限値（それぞれ 3.14×10^{-4} 、 4.45×10^{-4} 、 8.22×10^{-4} 、 12.6×10^{-4} ）を幾何平均し、肺がんのユニットリスクとして $6.17 \times 10^{-4}/(\mu\text{g/m}^3)$ を算出した。

WHO欧州地事務局（1987）は、ディーゼル排ガスやタバコの煙にはPAH以外の発がん物質が明らかに含まれるが、コークス炉や加熱ピッチからの放出物ではほとんどがPAHであることからBaPを指標とした評価が可能であるとし、コークス炉放出物のベンゼン可溶成分に含まれるBaP濃度は0.71%としたLindstedtら（1982）の報告をもとに、U.S.EPA（1984）が算出したコークス炉放出物のユニットリスク（ $6.2 \times 10^{-4}/(\mu\text{g/m}^3)$ ）からBaPのユニットリスクを $8.7 \times 10^{-5}/(\text{ng/m}^3)$ 又は $8.7 \times 10^{-2}/(\mu\text{g/m}^3)$ と算出しており、2000年に改定された第2版（WHO欧州地事務局 2000）でもこの値がユニットリスクとして採用されている。なお、Lindstedtら（1982）によれば、ベンゼン可溶成分中のBaP濃度0.71%という値は最も古いスウェーデンの調査の中で測定された値とされている。

WHO（2010）は室内空気質ガイドラインにおいて、WHO欧州地事務局（2000）を根拠知見としてPAHの代表物質としてBaPを指標としている。また、コークス炉労働者の疫学研究からユニットリスクを $8.7 \times 10^{-5}/(\text{ng/m}^3)$ と設定している。

UK Expert Panel on Air Quality Standards（1999）は、BaPの累積曝露量 $10\text{--}99 \mu\text{g/m}^3\text{-year}$ で肺がんリスクは約50%増加するとしたアルミニウム製造工場の知見（Armstrongら 1994）から、40年の労働期間を仮定すると曝露濃度は $0.25\text{--}2.5 \mu\text{g/m}^3$ となるため、下限の $0.25 \mu\text{g/m}^3$ をLOAELとし、遺伝子障害性のある発がん物質とした上でLOAELからNOAELへの補正（10）、生涯曝露への補正（10）、発がん物質に対する感受性（10）を考慮した安全係数1,000で除した 0.25ng/m^3 を大気質基準として勧告した。

ECのWorking Group On Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (2001) はPAHsの指標としてのBaPに注目し、WHO欧州地事務局(1987, 2000) が算出したBaPのユニットリスク $8.7 \times 10^{-5}/(\text{ng}/\text{m}^3)$ から、現実的に達成可能なBaP濃度を $1 \text{ ng}/\text{m}^3$ 未満と勧告した。これを受けてEU (2005) はBaPの目標値(Target value) を $1 \text{ ng}/\text{m}^3$ (PM₁₀分画中の年平均値) とするEC指令 (Directive 2004/107/EC) を発行した。

Armstrongら (1994) はカナダの大規模アルミニウム製造工場の調査から、BaPの累積曝露量Xと相対リスクRRの関係を $RR = 1 + 0.0028X$ と報告しており、独自に参考として平均相対リスクモデルを用いてユニットリスクを試算すると $8.6 \times 10^{-5}/(\text{ng}/\text{m}^3)$ となり、WHOの値と同程度となった。また、最新のArmstrongら (2009) の報告では $100 \mu\text{g}/\text{m}^3\text{-year}$ におけるRRは直線モデルで1.35 (95%CI: 1.22~1.51) であったとされており、これから参考としてユニットリスクを算出すると $1.1 \times 10^{-4}/(\text{ng}/\text{m}^3)$ となった。【カナダで男性の肺がんバックグラウンド9.6%。 Villeneuve P.J. and Mao Y. (1994): Lifetime probability of developing lung cancer, by smoking status, Canada. Can. J. Pub. Health 85, 385-388. EC (2001) のAnnexesでは、Swedish EPAからの引用として、Armstrongら (1994) から連続曝露に補正して求めたユニットリスクを $9 \times 10^{-5}/(\text{ng}/\text{m}^3)$ としている。】

カリフォルニア州EPA (CalEPA 1994, 2009) はThyssenら (1981) が報告したSyrian goldenハムスターの実験結果(気道腫瘍発生率は $0 \text{ mg}/\text{m}^3$ 群で0/27、 $2.2 \text{ mg}/\text{m}^3$ 群で0/27、 $9.5 \text{ mg}/\text{m}^3$ 群で9/26、 $45.6 \text{ mg}/\text{m}^3$ 群で13/25) から、平均生存期間の短かった最高曝露群を除外して線形多段階モデルを適用し、ユニットリスクを $1.1 \times 10^{-3}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ と算出した。

カナダ環境省及び厚生省 (1994) はThyssenら (1981) が報告したSyrian goldenハムスターの実験結果に線形多段階モデルを適用し、気道の腫瘍発生率を5%増加させる濃度 (TC₀₅) として $1.57 \text{ mg}/\text{m}^3$ を算出している。なお、TC₀₅は95%信頼区間を考慮したものではない。

US.EPA (2016) はThyssenら (1981) が報告したSyrian goldenハムスターの実験における各曝露群の生涯の曝露濃度の加重平均、個々の動物の上気道、咽頭の腫瘍の発生データ及び生存データに、time-to-tumorモデル (multistage-Weibullモデル) を適用し、PODとしてBMCL₁₀ $0.16 \text{ mg}/\text{m}^3$ を得た。同値から直線外挿 ($0.1/\text{BMCL}_{10}$) によって算出されたユニットリスクは $6 \times 10^{-4}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ である。なお、US.EPA (2016) はThyssenら (1981) の実験の曝露に関する問題点として、エアロゾルのMMAD及びその幾何平均のSDが報告されていないこと、チャンバー内の気中濃度の週平均が、全体平均の2~5倍変動していること (OECD (2009) では変動は<20%とされる)、食塩のエアロゾルに刺激性があるかもしれないことや、炭素質の粒子に吸着したBaPとは異なる沈着の可能性があることを指摘した。しかしながら、これらの問題点は、BaPの吸入曝露後に起きるロバストな腫瘍反応を否定するものではないとしている。

厚生労働省 (2009) はWHOのユニットリスクの値から、過剰発がん生涯リスクレベルに対応する濃度を算出した。WHOでは過剰発がん生涯ばく露が呼吸量 $20 \text{ m}^3/\text{日}$ 、ばく露日数を365 日/年としているが、これを呼吸量 $10 \text{ m}^3/\text{日}$ 、ばく露日数240 日/年、就業年数/生涯年数=45/75とし、労働補正した過剰発がん生涯リスクレベルに対応する濃度を $5.5 \times 10^{-6} \text{ mg}/\text{m}^3$ と算出している。

環境中に多種類存在するPAH類の発がん性に関する毒性評価を行うために、BaPを基準として用い、暫定的な各PAHの毒性等価係数 (TEF) が以下に述べるような複数の研究者やU.S.EPA等の機関によって提案されている。皮膚塗布、腹腔内投与、皮下注射や肺内投与などの発がん試験結果などが用いられ、2段階モデルによる最大見積り量も各比較に用いられており、マウスの皮膚での発がん試

験結果の相対強度やこれまでに提案された各PAHの相対強度などが示されている。初期にはChuan and Chen (1984)、Clement Associates, Inc. (1986) 及びU.S.EPA (1984) でなされてきたが、幾つかのPAHについて検討されているだけであったため、Nisbet and LaGoy (1992) 以降の文献ではほぼ16種以上のPAHについてBaPの発がん性強度を基準 (1.00) として他のPAHのTEFを相対的に示している。これらの提案では、多数のPAHの発がん性評価に用いるデータが不足し試験法等が異なっているため、それぞれの提案ごとにTEF値は大きく異なっている。その後、主にマウスを用いた試験データが追加され、数値の変更が示されており、Larsen and Lasen (1998) は、21種のPAHにTEF値を与えている。一方、Ahレセプターを介した毒性メカニズムを加えた評価が必要との考え方も提案されてきている (Tillら 1999; 橋本ら 2004)。BaPなどのPAHはp53発がん抑制遺伝子などにDNA付加体を介してDNA変異を起こし、これが主な発がんのメカニズムと考えられている (Khaliliら 2000)。p53変異を介さないDNA合成阻害に基づくメカニズム (Vaziri and Faller 1997; Guoら 2000) やBaPのエポキシサイド体への代謝酵素であるチトクローム系酵素類や細胞増殖・分化などへの影響に関する知見も増えているため、これらの発がん性影響レベルを十分に考慮したうえで各TEFの妥当性に関する検討が更に必要であろう。

また、Petryら (1996) は、スイスのチューリッヒ近くの市街地と5つの作業場でハイポリウムエアサンプラーと個人サンプラーで捕集された環境空気中の17種PAHを分析し、各PAHの毒性等価濃度の合計値に占めるBaPの割合を調べた結果、作業環境では27~67%、市街地では60%及び53%となり、他のPAHに比べてTEFに対する寄与が高く、BaPが空気中PAH混合物の代表物質として重要であるとした。また、Lutheら (1996) は、カナダの製紙工場のHog fuel boiler排ガスをインピンジャーと吸着樹脂で採取したPAHをGC/MSで分析した。その結果から、排ガス中の総PAH濃度は0.65~151 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ となり、一日の発生量がTEQで1000mgを超えた工場ではBaPの寄与率が40%を超えていること、BaPが検出されている場合ではほぼ50%以上の寄与率となること、また、BaPとTEQ間では良い相関 ($r^2=0.97$) が認められたのに対し、総PAHとTEQ間ではあまり良い相関 ($r^2=0.58$) が認められなかったことなどを報告している。

2.2 発がん性以外の有害性

2.2.1 定性評価

2.2.1.1 急性毒性

ヒトの急性毒性症状については知見が得られなかったが、動物実験ではBaPの急性毒性は弱く、MS/Aeマウス及びCD-1マウスでは1,600 mg/kgの経口投与でも死亡がみられていないが、Fischer 344ラットの経口投与では25 mg/kg以上で自発活動量や神経運動機能の低下、100 mg/kg以上で肝臓相対重量や平均赤血球ヘモグロビン濃度の増加、白血球の減少などが報告されている。

下記は実験動物の致死量の概要である。

動物種	経路	致死量、中毒量等
マウス	経口	LD ₅₀ > 1,600mg/kg

ラット	経口	TDL。	100	mg/kg
ラット	経口	TDL。	25	mg/kg
ラット	経気道	TDL。	12	mg/kg

2.2.1.2 慢性毒性

慢性毒性に関する主要な知見を表 7に示した。

表 7 慢性毒性に関する概要

ヒトに関するデータ

Guptaら（1993）はインドのゴム製造工場の労働者667人を対象とした調査を1989～1990年に実施した。その結果、混合工程に148人、加硫工程に441人、梱包・積込工程に78人が従事しており、平均年齢は24～28歳、平均雇用期間2.1～2.6年で、それぞれ平均で155.4、147.4、77.3 mg/m³の浮遊粒子状物質（SPM）に曝露されており、SPMの粒径で区分した時の最高濃度は加硫工程の粒径0.5 μm未満の分画にみられ、SPMで66.0 μg/m³、BaPで10.9 ng/m³であり、SPMの粒径が大きくなるとBaP濃度は減少する傾向にあった。労働者の肺機能検査成績（努力肺活量、1秒量、1秒率）を雇用年数で整理するといずれの工程でも雇用年数の増加による低下傾向がみられ、努力肺活量及び1秒量とSPM、BaPの濃度との間には負の相関関係がみられ、SPMでは有意であった。梱包・積込工程の労働者では呼吸障害や胸部痛、加硫工程ではさらに血性吐物、咳、血性痰、混合工程ではこの他に胸部刺激、咽喉刺激の訴えがみられ、胸部X線像の異常（斑状陰影、気管支血管影の増強、胸水）は加硫工程の16%、混合工程の9%、梱包・積込工程の4%の労働者にみられた。【CalEPAの飲料水基準の設定文書では、吸入のLOAELの例として、本知見から0.0001 mg/m³（=100 ng/m³）とされていたが、分画後の最高濃度でさえ10.9 ng/m³であるため、LOAELを設定できるような知見でないと判断した。】

Szczeklikら（1994）はポーランドの製鉄所で働くコークス炉の男性労働者199人、冷間圧延機の男性労働者75人について液性免疫を評価した。コークス炉及び冷間圧延機の労働者では平均年齢は40、48歳、雇用年数は14、19年、喫煙率は71、79%であり、類似した集団であった。また、個人曝露モニタリング（54人）と定点モニタリングの結果は良く一致し、コークス炉労働者はBaPを含む高濃度のPAHsに曝露されており、BaPの曝露は炉上部の労働者で15～49 μg/m³、作業台や炉周辺の労働者で0.2～8 μg/m³であったが、冷間圧延機労働者のBaP曝露濃度は3～5桁低く、0.001～0.02 μg/m³であった。これら労働者の血清免疫グロブリン（IgG、IgA、IgM、IgE）を測定し、冷間圧延機労働者の結果と比較すると、コークス炉労働者のIgGとIgAは有意に低く、IgMも低下傾向にあったが、IgEは逆に増加傾向にあった。このような他の免疫グロブリンと相反するIgEの変化は虚血性障害の後にみられたとした報告があった。なお、コークス炉労働者ではSO₂（3.5～7.9 mg/m³）、CO（3～19.5 mg/m³）の曝露も高かったことから、これらの曝露がPAHの影響を増強したものと考えられた。

Winkerら（1997）はオーストラリアの新旧二つのコークス炉で働く男性労働者各12人、非曝露の対照30人について、液性免疫を評価した。その結果、BaPの平均濃度は新コークス炉で0.65 μg/m³、旧コークス炉で5.4 μg/m³であり、旧コークス炉の労働者でIgM、B細胞増殖反応、新コークス炉の労働者でB細胞増殖反応が有意に低く、軽度の免疫抑制影響がみられた。

Stepniwskiら（1996）はポーランドのコークス工場の男性労働者222人（平均年齢40歳、平均雇

用年数15年)、冷間圧延機工場の男性労働者87人(平均年齢49歳、平均雇用年数18年)の血液検査結果をもとに胎児性ヘモグロビン(HbF)濃度の検討を行った。その結果、タール、BaP、COの気中濃度はコークス工場で0.15~68.8 mg/m³、0.9~388.9 µg/m³、3.0~19.5 mg/m³、冷間圧延機工場では0.00~0.92 mg/m³、0.001~0.022 µg/m³であり、HbFの平均濃度は冷間圧延機労働者でわずかだが有意に高かった。両群の年齢、雇用年数には有意な差があったものの、それらとHbF濃度には関連はみられなかったが、HbF濃度分布は両群で大きく異なっていた。このため、健康な男性労働者でのHbFの95パーセンタイル値である0.57%を超える労働者についてみると、コークス炉労働者では19.4%(43/222人)であったのに対し、冷間圧延機労働者では2.3%(2/87人)であった。なお、その他の血液学的、生化学的検査項目には両群で差はなかった。

Gibbsら(2007a)はカナダ・ケベック州でアルミニウム還元を行う3工場で1951年1月1日以前に雇用されていた男性労働者5,977人について調査した結果、1950~1999年にA工場で5,285人中の3,979人、C工場で163人中の132人、1951~1999年にB工場で529人中の366人が死亡しており、そのうち、4,414人の死因データが得られた。これら3工場のデータを統合し、同州の男性人口からSMRを求めると、初老期の認知症を含むアルツハイマー病のSMRはBaPの累積曝露量が80~160 µg/m³-yearの群で283.3(95%CI:113.9~583.7)、160~320 µg/m³-yearの群で284.5(95%CI:136.4~523.1)と有意に高かったが、320 µg/m³-year以上の群では死亡数が0であり、傾向検定結果も有意ではなかった。脳血管疾患のSMRも80~160 µg/m³-yearの群で153.7(95%CI:111.2~207.0)、320 µg/m³-year以上の群で279.0(95%CI:133.8~513.1)と有意に高かったが、160~320 µg/m³-yearの群では91.1(95%CI:61.9~129.3)と有意ではなく、傾向検定結果も有意ではなかった。慢性閉塞性肺疾患のSMRは160~320 µg/m³-yearの群で210.3(95%CI:161.6~269.1)と有意に高く、傾向検定結果も有意であった。

Gibbsら(2007b)はカナダ・ケベック州でアルミニウム還元を行う3工場で1950年1月1日以降に1年以上雇用されたA工場の労働者7,285人(男性6,697人)、C工場の労働者1,421人(男性1,379人)、1951年1月1日以降に1年以上雇用されたB工場の労働者1,138人(男性1,082人)について調査した結果、1999年末までにA工場で629人、B工場で66人、C工場で305人が死亡しており、そのうち、976人の死因データが得られた。これら3工場のデータを統合し、Gibbsら(2007a)と同じBaP累積曝露量の区分ごとに同州の人口からSMRを求めたところ、有意なSMRの増加を示す死因はなかったが、初老期の認知症を含むアルツハイマー病では傾向検定結果が有意(p=0.02)であった。

Friesenら(2010)はカナダのブリティッシュコロンビア州のアルミニウム精錬所又はその火力発電所で1954~1997年の間に3年以上従事した男性労働者6,423人、女性労働者603人について、非腫瘍性の慢性疾患による死亡状況を調べた。その結果、年齢、性、時期で調整し、同州の人口から求めたSMRはいずれの慢性疾患も有意な増加はなく、全死亡も男性で0.87(95%CI:0.82~0.92)、女性で0.85(95%CI:0.63~1.11)であった。しかし、BaPの累積曝露量から男性労働者を5群に分け、喫煙、雇用時期、精錬所作業の有無、初雇用からの年数で調整して非曝露群に対するハザード比を求めると、最高曝露(66.7 µg/m³以上)群で虚血性心疾患死亡のハザード比は1.62(95%CI:1.06~2.46)と有意に高く、急性心筋梗塞による死亡にも増加傾向がみられたが、これには有意差はなかった。

動物実験データ
吸入実験

Wolffら（1989）はFischer 344ラット雌雄（40匹/群/性）に0、7.7 mg/m³のBaPを4週間（2時間/日、5日/週）吸入させたが、鼻腔、肺、腎臓で曝露に関連した病変はみられなかった。

Thyssenら（1980a）はSyrian goldenハムスター雄（10匹/群）にBaPのエアロゾル（0.01%食塩溶液、粒径0.2～1.5 μm）を0、9.8、44.8 mg/m³の濃度で9.8 mg/m³群には16週間、44.8 mg/m³群には10週間吸入（4.5時間/日、5日/間）させ、生涯にわたって観察した。その結果、44.8 mg/m³群では軽度の体重増加の抑制がみられ、9.8 mg/m³以上の群の喉頭や気管の上皮で過形成や化生、気管で線毛の消失などがやや多い傾向にあったが、主要臓器の組織に有意な影響はなかった。

Thyssenら（1980b, 1981）はSyrian goldenハムスター雄（25～27匹/群）にBaPのエアロゾル（0.01%食塩溶液、粒径0.2～0.5 μm）を0、2.2、9.5、46.5 mg/m³の濃度で鼻部に曝露して吸入（4.5時間/日で10週間、その後は3時間/日で生涯曝露）させた。その結果、46.5 mg/m³群で60週週以降から体重減少と生存率の低下を認めたが、行動や一般状態に差はなかった。なお、9.5 mg/m³以上の群で曝露濃度に依存した腫瘍の発生率増がみられたが、非腫瘍性病変に関する報告はなかった。

経口投与実験

Robinsonら（1975）はアリアル炭化水素水酸化酵素（AHH）の誘導能を有する遺伝子型（応答型とする）のマウス3系統（B6、C3H/HeN、BALB/cAnN）、誘導能を欠損した遺伝子型（非応答型とする）のマウス2系統（D2、AKR/N）、B6D2F₁×D2の戻し交配による応答型及び非応答型の各マウス（30匹/1群）に120 mg/kg/dayのBaPを180日間混餌投与した。その結果、死亡数は対照群の応答型（B6）で1匹、非応答型（D2）で3匹であり、120 mg/kg/day群の応答型で1～3匹、戻し交配の応答型で6匹であったが、120 mg/kg/day群の非応答型では全数（20日以内にほぼ全数）が死亡し、毒性発現には代謝能の違いによる大きな差がみられた。なお、非応答型のマウスでは体重は一貫して減少し、死亡の数日前からは状態の悪化がみられており、早期死亡の原因は骨髄抑制及び汎血球減少症と考えられた。

Unoら（2004）はC57BL/6JマウスのCYP1A1欠損型（*Cyp1a1*^{-/-}）及び野生型（*Cyp1a1*^{+/+}）の雌雄（3匹/群/性）に0、1.25、12.5、125 mg/kg/dayのBaPを30日間経口投与した。その結果、*Cyp1a1*^{-/-}マウスの125 mg/kg/day群では23日から死亡が始まり、30日までに全数死亡したが、野生型マウスの125 mg/kg/day群では死亡はなく、一般状態等への影響もなかった。*Cyp1a1*^{-/-}マウスでは投与18日に病的徴候がみられたことから、18日間投与の結果で比較すると、野生型マウスでは125 mg/kg/day群で脾臓及び胸腺の重量が有意に減少したのみであったが、*Cyp1a1*^{-/-}マウスでは1.25 mg/kg/day以上の群で体重増加の有意な抑制、12.5 mg/kg/day以上の群で脾臓及び胸腺重量の有意な減少がみられ、125 mg/kg/day群の脾臓及び胸腺重量は対照群の1/7～1/10しかなく、体重は減少した。また、125 mg/kg/day群の野生型マウスではGOT、総ヘモグロビン量、ヘマトクリット値の増加、メトヘモグロビンの減少に有意差があったが、*Cyp1a1*^{-/-}マウスではGOT及びGPTは著明に上昇し、メトヘモグロビン、好中球、骨髄系細胞【myeloid lineであり、前骨髄球、骨髄球、前巨核球、巨核球、好中球、好酸球など】、核過分葉【nuclear hypersegmentation】の増加、総ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、総リンパ球、赤血球に対する白血球比【white cell-to-red cell ratio】の減少に有意差がみられ、*Cyp1a1*^{-/-}マウスが死亡した原因は免疫毒性によるものと思われた。

なお、*Cyp1a1*^{-/-}マウス及び野生型マウス（3匹/群/性）に125 mg/kg/dayのBaPを反復腹腔内投与した結果、両群とも14日に死亡が始まり、*Cyp1a1*^{-/-}マウスは24日、野生型マウスは25日に全数が死亡

し、生存率の経時変化に有意差はなかった。125 mg/kg/dayの経口投与では野生型マウスは30日間投与でも死亡しなかったことから、BaPの腸管クリアランスは経口投与時のBaP致死性に対するCYP1A1を介在した防御において非常に重要であることが示唆された。

【125 mg/kg/dayの腹腔内投与とあり、図にはDays on BaPとあったので、反復投与と判断した。】

Unoら（2006）はCYP1A1やCYP1A2、CYP1B1の欠損型の*Cyp1a1^{-/-}*、*Cyp1a2^{-/-}*、*Cyp1b1^{-/-}*、*Cyp1a1/1b1^{-/-}*、*Cyp1a2/1b1^{-/-}*の各マウス及び野生型の*Cyp1^{+/+}*マウスに125 mg/kg/dayのBaPを経口投与して遺伝子多型による影響を検討した。その結果、*Cyp1a1^{-/-}*マウスで著明な体重減少を認め、*Cyp1a1/1b1^{-/-}*マウスでも体重減少がみられたが、*Cyp1a2^{-/-}*マウス及び*Cyp1a2/1b1^{-/-}*マウスでは野生型マウスに比べて体重は有意に増加した。また、野生型マウスに比べて*Cyp1a1^{-/-}*マウス及び*Cyp1a1/1b1^{-/-}*マウスの脾臓、胸腺重量は有意に減少し、肝臓重量は有意に増加したが、*Cyp1a2/1b1^{-/-}*マウスでは脾臓及び胸腺重量、*Cyp1a2^{-/-}*マウスでは胸腺重量が有意に増加した。さらに*Cyp1a1^{-/-}*マウスでは、骨髄の細胞充実性は有意に低く、末梢血のリンパ球は有意に減少し、好中球は有意に増加した。BaP-DNA付加体レベルは*Cyp1a1^{-/-}*マウスの小腸、脾臓で著明に高く、骨髄でも有意に高かったが、*Cyp1a2^{-/-}*マウス及び*Cyp1b1^{-/-}*では小腸のみで有意に高く、*Cyp1a1/1b1^{-/-}*マウスの小腸では有意に低かった。なお、12.5 mg/kg/dayの18日間経口投与では*Cyp1a1^{-/-}*マウス及び*Cyp1a1/1b1^{-/-}*マウスのBaP-DNA付加体レベルは脾臓、肝臓、骨髄で有意に高かった。

Knucklesら（2001）はFischer 344ラット雌雄（40匹/群/性）に0、5、50、100 mg/kg/dayのBaPを90日間混餌投与した。その結果、100 mg/kg/day群の雄で摂餌量の有意な減少と体重増加の有意な抑制を認めたが、100 mg/kg/day群の雌では体重増加の抑制は4～6%とわずかであった。また、100 mg/kg/day群の雄で肝臓相対重量の有意な増加を認めたが、雌の肝臓相対重量に有意な変化はなく、他の組織の重量にも有意な差はなかった。50 mg/kg/day以上の群の雄及び100 mg/kg/day群の雌で赤血球数、ヘマトクリット値、50 mg/kg/day以上の群の雌及び100 mg/kg/day群の雄でヘモグロビン濃度は有意に低く、血中尿素窒素は100 mg/kg/day群の雄でのみ有意に高かった。尿細管円柱を主体とした腎臓の異常は雄の対照群で約10%、5 mg/kg/day群で約40%、50 mg/kg/day群で約80%、100 mg/kg/day群で約100%にみられ、雌では50 mg/kg/day以上の群で各10%であったが、有意であった。これらの結果から、BaPの亜慢性毒性は相対的に低く、雌よりも雄に強く影響を及ぼすことが示された。

De Jongら（1999）はWistarラット雄（8匹/群）に0、3、10、30、90 mg/kg/dayのBaPを5週間（5日/週）強制経口投与した。その結果、10 mg/kg/day以上の群で胸腺重量、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、脾臓B細胞百分率の有意な減少を認めた。また、30 mg/kg/day以上の群で胸腺萎縮、腎臓重量の減少、前胃基底細胞の過形成、90 mg/kg/day群で体重増加の抑制、肝臓の重量増加、リンパ節（下顎、腸間膜、腋窩）の重量減少、白血球数、骨髄細胞、脾臓ナチュラルキラー細胞の減少、肝細胞増殖などの有意な影響がみられた。

Kroeseら（2001）はWistarラット雌雄（10匹/群/性）に0、1.5、5、15、50 mg/kg/dayのBaPを5週間（5日/週）強制経口投与した。その結果、一般状態や行動、体重に影響はなかったが、15 mg/kg/day群の雄及び50 mg/kg/day群の雌で胸腺重量の有意な減少、50 mg/kg/day群の雌雄で肝臓重量の有意な増加を認め、血液中のクレアチン濃度は雄の1.5 mg/kg/day以上の群でわずかだが、有意に高かった。組織検査では、15 mg/kg/day以上の群の雌の前胃で上皮の基底層に小さい増殖性変化がみられ、軽微ではあったが、有意差のある変化であった。

Kroeseら（2001）はWistarラット雌雄（10匹/群/性）に0、3、10、30 mg/kg/dayのBaPを90日間