

(5日/週) 強制経口投与した結果、一般状態や行動、体重に影響はなかった。10 mg/kg/day群の雄及び30 mg/kg/day群の雌で肝臓重量、30 mg/kg/day群の雌雄で脾臓重量の有意な増加、30 mg/kg/day群の雌雄で胸腺重量の有意な減少を認めたが、血液中のクレアチン濃度には有意な変化はなかった。組織検査では、30 mg/kg/day群の雌雄の前胃で軽微な基底細胞の過形成、雄の胸腺で軽微な萎縮の発生率に有意な増加を認めただけであった。なお、屠殺前に5-ブロモデオキシウリジン (BrdU) を腹腔内投与して前胃上皮へのBrdUの取り込み量を測定したところ、10 mg/kg/day以上の群の雌雄で用量に依存した有意な増加がみられ、細胞増殖性の亢進が確認された。

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2年間 (5日/週) 強制経口投与した結果、雄では30 mg/kg/day群で10週頃から体重増加の抑制がみられるようになり、25週頃からはほとんど体重増加がみられなくなったが、雌では体重への影響は顕著でなかった。3 mg/kg/day以上の群で用量に依存した生存率の低下がみられ、30 mg/kg/day群の雌雄では約70週で生存率は0%となったが、これは主に肝腫瘍による状態悪化のために安楽死させた結果であった。投与に関連した非腫瘍性の病変の発生率増加は雌雄の前胃、雄の膀胱で認め、前胃基底細胞の過形成は各群の雄の1/52、8/51、13/51、2/52、雌の2/50、8/52、8/52、0/52、膀胱の尿路上皮過形成は雄の1/52、3/52、4/52、8/49にみられた。

2.2.1.3 生殖発生毒性

表8に生殖発生毒性に関する主要な知見を示した。

表8 生殖発生毒性に関する概要

ヒトに関するデータ

Pereraら (1998) は1992年1～3月にポーランドの工業都市で70人、その南東約70kmにある農業地域で90人の新生児について、臍帯血のPAH-DNA付加体と新生児の体格について調査した。大気中の吸入性粒子の濃度は工業都市の方が2～5倍高かったが、石炭ストーブの使用は農村地域の方が2倍多かった。PAH-DNA付加体レベルから高低の2群に分け、母親の身長、年齢、学歴、低体重児出産歴、飲酒、在胎齢、血漿コチニン、児の性で調整して比較すると、付加体レベルの高い群の工業都市の新生児で出生時の身長及び頭囲、農業地域の新生児で出生時の頭囲が有意に低く、新生児全体で見ると、高付加体レベル群で出生時の体重、身長、頭囲は有意に低かった。非喫煙者とその子供に限定して分析を行っても結果は変わらなかった。付加体レベルと出生時の体重、身長、頭囲とは負の相関にあったが、そのうち、頭囲のみが有意であった。コチニンでは出生時の体重、身長と有意な負の関連があった。

【従来から記載のあった知見：The antiserum recognizes multiple, structurally related PAH diol-epoxide-DNA adducts. Values are expressed as the amount of B(a)P diol-epoxide-DNA that would cause similar inhibition in the assay. とされている。】

Srámら (1996) はチェコでの大気汚染による影響を研究するために地域比較研究 (汚染対象地域として北西部北ボヘミアのTeplice、対照地域として南西部南ボヘミアのPrachatice) を実施し、子供の呼吸機能への影響評価、神経行動学的評価、妊娠・出産への影響評価、精子への影響評価を行った。子供の呼吸機能への影響については、1992年に8年生 (平均14歳) を対象とした調査が行われた。TepliceとPrachaticeのそれぞれの対象者数は、220人と234人であった。閉塞障害を示す1秒量

(FEV1)、1秒率 (FEV1/FVC) (FVC=努力肺活量)、最大呼気中流量 (FEF25-75) の測定値は Tepllice で低く、地域による差は有意であった。FVC も Tepllice で低かったが、有意差はなかった。性と季節を補正した後の両地域での差は FEV1 で 3%、FEV1/FVC で 1.4%、FEF25-75 で 6% であった。また、1992 年秋から 1993 年冬に実施した 2、5、8 年生を対象とした横断調査では、Tepllice における 痙攣性気管支炎の有病率が Prachatice の 2 倍以上 ($p < 0.001$) であった。ただし、喘息と枯草熱の有病率には差がなかった。咳・痰・喘鳴などの呼吸器症状は学年が低いほど高率であり、またどの学年においても Tepllice で高率であった。妊娠・出産への影響については、15 ヶ月のコホート追跡の結果、Prachatice と比較して Tepllice では 2,500 g 未満の出生が多く、かつ 37 週未満の出生が多かった。母親の喫煙を考慮してもこの差は認められた。精子等への影響については、1992~1994 年に身体測定と面接を受けた 18 歳の少年 325 名 (参加率 69%) から精子の提供を受けた (Tepllice 190 名、Prachatice 135 名)。停留率、移動性率、尿道下裂の頻度には両地域間に差がなく、また精液の量、精子の数にも両地域間で差がなかった。なお、個人曝露モニタリングで捕集した呼吸性粒子 (PM_{2.5}) と BaP には有意で高い関連がみられ、PAHs との間にも有意で比較的高い関連がみられた。

Perera ら (2003) はニューヨーク市に居住する妊娠第 3 期の非喫煙者のアフリカ系アメリカ人女性 (263 人) 及びドミニカ人女性 (146 人) を対象に、BaP を含む 8 種類の PAH の曝露を個人サンプラーで測定し、タバコの煙や農薬の曝露の指標として臍帯血中のコチニン及びクロルピリホスを測定して出産結果 (birth outcomes) との関連を検討した。その結果、アフリカ系アメリカ人の群では、肥満度、出産歴、新生児の性、妊娠期間で調整した新生児の体重、頭囲は PAH の曝露濃度と有意に関連し、それらは曝露濃度の増加に伴って低下した。クロルピリホスは新生児の体重、体長の低下と有意に関連していたが、PAH でみられた関連はクロルピリホスで調整しても本質的に変化しなかった。また、Perera ら (2004) は臍帯血中の BaP-DNA 付加体を測定し、周囲の喫煙状況や肉類の摂取状況、住環境等のデータが得られた 214 人 (アフリカ系アメリカ人女性 84 人、ドミニカ人女性 130 人) について検討した。その結果、人種、肥満度、食事からの PAH 摂取、妊娠期間、新生児の性で調整し、受動喫煙、コチニン、BaP-DNA 付加体と新生児の体重、体長、頭囲の関連を検討したところ、受動喫煙は頭囲の低下、コチニンは体長の低下と有意に関連していたが、BaP-DNA 付加体では有意な関連はみられなかった。しかし、BaP-DNA 付加体と受動喫煙の相互作用は新生児の体重、頭囲の低下と有意に関連しており、受動喫煙があり、BaP-DNA 付加体レベルが高い群の新生児では受動喫煙がなく BaP-DNA 付加体レベルが低い群に比べ、体重は 233 g (6.8%)、頭囲は 1 cm (2.9%) 低かった。

Perera ら (2005) は、米国ニューヨーク市において、2001 年 9 月 11 日の世界貿易センタービル (WTC) 倒壊後の火災由来の環境大気中 PAH が単独、あるいは環境中たばこ煙 (ETS) との複合の曝露によって出生アウトカムに悪影響を及ぼすか否かを明らかにするために、コホート研究を行った。18~39 歳、妊娠期間中非喫煙で 1 年以内の糖尿病・高血圧・HIV 感染・AIDS・違法薬物使用のない、2001 年 9 月 11 日に妊娠中であつたと推定される、マンハッタン中心部の 3 病院で出産の女性 369 人を 2001 年 12 月 12 日~2002 年 6 月 26 日に登録し、出産時に 203 人から臍帯血、出産後 1 日以内に 170 人から母体血を採取した。また、人口動態指標、出産歴、2001 年 9 月 11 日から 4 週間各週の住居及び職場の住所、環境たばこ煙 (ETS) 曝露、食事由来の PAH 曝露について出産後に母親に聞き取り調査を行い、妊娠、出産の状況や出生アウトカムについては母子の医療記録から情報を取得した。

採取した血液から分離された白血球中の BaP-DNA 付加体を PAH の代理曝露指標とし、高性能液体クロマトグラフ・蛍光法で分析した。2001 年 9 月 11 日から 4 週間の期間中に WTC から 1 マイル以内に住居のあつた居住群、職場のあつた雇用群、住居も職場も無かつた参照群で BaP-DNA 付加体レベルを比較したところ、母体血、臍帯血とも居住群が最も高く、それぞれ 108 ヌクレオチド当たり 0.30 ±

0.16、0.28 ± 0.08、続いて雇用群で0.25 ± 0.11、0.24 ± 0.12、参照群が最も低く0.22 ± 0.10、0.23 ± 0.10となり、付加体検出率でも同様の傾向が見られた。また、既報におけるマンハッタン島北部・南ブロンクスの新生児コホートでは、臍帯血サンプルの大部分が2001年9月11日より前に採取されており、本コホートとBaP-DNA付加体レベルを比較したところ、本コホートが有意に高かった。ETSについては家庭内喫煙者の存否を指標としたところ、ETS曝露があるのは17.7%であった。

早産や2001年9月11日が妊娠期間外であったケースを除外した186人について、新生児の出生時の体重、身長、頭囲、在胎期間、胎内発育遅延とBaP-DNA付加体、ETSとの関連を、母親の年齢、妊娠前体重、身長、民族、医療保険状況(貧困指標)、糖尿病・高血圧・子癇前症既往、2001年9月11日時点で妊娠前期かそれ以外か、出産歴、妊娠期間、帝王切開(頭囲のみ)、新生児性別を交絡因子として多変量回帰によって解析した。BaP-DNA付加体、ETSは単独では出生アウトカムと関連しなかったが、付加体レベルを連続変数とした解析では付加体レベルとETSの相互作用が出生時体重及び頭囲において有意に認められた。またBaP-DNA付加体を付加体検出/不検出のカテゴリ変数とした解析では付加体とETSの相互作用が出生時体重において有意に認められ、頭囲においては有意に近かった。以上の結果から、WTC倒壊によってPAHレベルが上昇したことが臍帯血中PAH-DNA付加体によって示され、このPAHレベル上昇が倒壊時に妊娠中であった女性の胎児の発育遅延に影響した可能性があることが示唆された。

Pereraら(2012b)は、米国ニューヨーク市においてPAH (benz[a]pyrene, benz[a]anthracene, chrysene, benzo[b]fluoranthene, benzo[k]fluoranthene, indeno[1,2,3-cd]pyrene, dibenz[a,h]anthracene, benzo[g,h,i]perylene)への出生前曝露による6~7歳時点での行動障害への影響を評価するために、コホート研究を行った。18~35歳のアフリカ系アメリカ人及びドミニカ人で登録時に喫煙やその他のたばこ製品・違法薬物の使用、糖尿病・高血圧・HIVの既往がない、妊娠20週までに妊娠管理を開始した女性を1998年~2003年に登録し、その子供を6~7歳まで追跡し、必要なデータが得られた253人について解析を行った。

曝露の指標として母親の個人曝露について妊娠後期に48時間、蒸気、PM2.5をフィルターに収集し分析した結果である出生前PAH曝露を用いた。平均濃度±SDは3.23±2.76 ng/m³で、中央値2.27 ng/m³以上を高曝露群、2.27 ng/m³未満を低曝露群とした。また、PAH曝露の代理指標として出産後1日以内に採取した母体血液及び出生時に採取した臍帯血を高性能液体クロマトグラフ・蛍光法で分析して得られるBaP-DNA付加体を用い、検出群と不検出群とした。行動障害についてはChild Behavior Check List(CBCL)で評価し、PAH曝露指標による不安/抑うつ及び注意障害のCBCLスコア変化をポアソン回帰で、CBCLスコアを標準化したTスコアによる不安/抑うつ及び注意障害のOR及びDSM-IV(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed.)不安障害、注意欠陥多動障害のORをロジスティック回帰で解析した。

共変数調整なしのポアソン回帰では、PAH出生前曝露高曝露群の子供は6~7歳時点でのCBCLスコアが有意に高く、出生前曝露低曝露群の子供に比べて、不安/抑うつ症状及び注意障害がより多く見られた。交絡因子として性別、在胎期間、母親の民族、IQ、教育レベル、妊娠中の士気喪失、行動評価時の子供の年齢、3歳時の家庭育児環境、季節を調整後のポアソン回帰では、PAH出生前曝露は不安/抑うつ症状スコア、注意障害症状スコアと有意に関連していたことが示され、高曝露群のスコアは低曝露群に比べてそれぞれ1.45倍(95%CI:1.22, 1.72; p<0.00001)、1.28倍(95%CI:1.10, 1.48; p=0.001)であった。症候群スケールTスコアのロジスティック回帰においても、PAH出生前曝露と不安/抑うつ及び注意障害との関連が見られたが、低曝露群において不安/抑うつの子供は5人未満であったため、評価の信頼性がやや低い。DSM-IV不安障害のオッズは出生前PAH低曝露群と比較し高

曝露群が有意に高かった(OR=4.59; 95%CI:1.46, 14.27;p=0.009)。ポアソンモデルで、母体及び臍帯血中のBaP-DNA付加体が検出された子供は、不安/抑うつ症状、注意障害症状のCBCLスコアが不検出の子供よりも有意に高かった(不安/抑うつ:母体血1.23倍; 95% CI: 1.04, 1.46; p = 0.019、臍帯血1.46倍; 95% CI: 1.19, 1.78; p < 0.001。注意障害:母体血1.25倍; 95% CI: 1.08, 1.45; p = 0.003、臍帯血1.32倍; 95% CI: 1.11, 1.58; p = 0.002)。母体血、臍帯血中のBaP-DNA付加体とDSM-IV不安障害、注意欠陥多動障害との有意な関連は認められなかった。

以上の結果から、ニューヨーク市内の大気環境中PAHレベルで子供の行動への悪影響が生じうることを示す更なる知見が得られた。

Gaspariら (2003) は2001年の1~5月に精子の形態異常で不妊科外来を受診した男性182人について精液のPAH-DNA付加体を測定した。その結果、PAH-DNA付加体は精子の生理型【physiologic formだから正常な精子?】、頸部異常の精子の割合と有意な負の関連にあり、精子頭部の異常と有意な正の関連にあった。また、PAHの職業曝露はPAH-DNA付加体の高いレベルと有意に関連し、アルコール摂取量と精子中のPAH-DNA付加体には有意な負の関連があり、不妊男性のPAH-DNA付加体レベルは正常な男性に比べて有意に高かった。

Tangら (2006) は2002年3~6月に中国重慶市銅梁区で非喫煙女性から生まれた新生児150人を対象に、分娩時の母体及び臍帯血のBaP-DNA付加体を測定して高低の2群に分け、新生児のデータとともに検討した。その結果、臍帯血の高い付加体レベルは受動喫煙や性、母親の身長、体重で調整した出生時の頭囲低下、18、24、30月齢の体重低下と有意に関連しており、出生前曝露期間の長期化は出生時、18、24、30月齢の身長の低下と有意に関連していた。また、臍帯血の付加体レベルは石炭火力発電所からの距離と負の関連(ただし、有意でない)にあり、発電所から遠いほど出生時の身長は有意に高くなったが、その他のパラメータには距離との一貫した関連はみられなかった。

また、Tangら (2008) は同じデータに基づき、交絡因子を環境中たばこ煙曝露、性別、在胎期間、母親の教育レベルとして、多変量回帰分析によって発達指数変化勾配(β)、ロジスティック回帰によって発達遅延のオッズ比を評価した。その結果、多変量回帰分析ではBaP-DNA付加体レベルと運動領域のDQ(108ヌクレオチドあたりの $\beta = -16.01$; 95% CI: -31.30, -0.72; p = 0.043)、言語領域DQ($\beta = -16.63$; 95% CI: -33.73, 0.46; p = 0.059)、平均DQ($\beta = -14.57$; 95% CI: -28.77, -0.38; p = 0.047)との間には負の有意な関連が見られ、ロジスティック回帰分析では、BaP-DNA付加体0.1ユニット(108ヌクレオチドあたり0.1付加体)あたりの発達遅延オッズ比OR=1.91(95% CI:1.22, 2.97; p=0.004)となり、有意な関連が見られた。なお、臍帯血白血球中のBaP-DNA付加体を高性能液体クロマトグラフ・蛍光法で分析し、曝露指標とした結果、曝露レベルは、BaP-DNA付加体は108ヌクレオチドあたり 0.32 ± 0.14 (0.125~0.812)であった。

銅梁区でPAHsの主要な排出源であった石炭火力発電所は2004年5月に閉鎖されたことから、Pereraら (2008) は2005年3~5月に誕生した107人について出生前のPAH曝露を臍帯血のBaP-DNA付加体で評価し、Tangら (2006) の2002年コホートの110人とともに2歳時にゲゼル発達診断スケジュールによって小児発達を評価した。その結果、臍帯の鉛、性、在胎年齢、母親の学歴、鉛の曝露及び受動喫煙で調整して比較すると、2002年コホートの小児では臍帯血の高い付加体レベルと運動発達指数の低下、平均発達指数の低下にそれぞれ有意な関連がみられたが、2005年コホートでは有意な関連はなかった。また、オッズ比でも2002年コホートの運動発達遅延のみが有意(p=0.004)であった。【方法ではBaP-DNA付加体を測定したとあるが、結果のところではPAH-DNA付加体となっていた。】

Pereraら (2012a) は、中国重慶市銅梁において主に石炭火力発電所由来のPAH及び環境中たば

こ煙 (ETS) による5歳児のIQへの影響を評価するために、出生コホート研究を行った。当該発電所から2.5km範囲内に居住し、妊娠期間に発電所稼働期間が含まれ2002年3月4日から2002年6月19日の期間中に出生した20歳以上の非喫煙者の母親の子供149人を対象として、出生後、臍帯血採取及び母親への人口動態指標や社会経済的指標、住居歴、喫煙・受動喫煙歴、妊娠中の職業曝露や食事などの聞き取り調査を実施し、子供が5歳時点で言語・行動・総合のIQを調べたところ、100人についてデータが得られた。

PAHについては出生時臍帯血白血球中のBaP-DNA付加体を高性能液体クロマトグラフ・蛍光法で分析し、曝露指標としたところ、検出限界は108ヌクレオチド当たり0.25、曝露レベルは108ヌクレオチド当たり0.32 ±0.14、検出群中央値は108ヌクレオチド当たり0.356であった。付加体レベルの対数変換値、検出群/不検出群、検出群中央値以上の高曝露群/中央値未満の低曝露群の3種類を評価に用いた。ETSについては1日あたりのETS曝露時間、あるいは母親の妊娠期間中の職場または住居における喫煙者の存否を曝露指標とした。曝露時間は0.32±0.61時間/日であった。

交絡因子を臍帯血中鉛、性別、在胎期間、母親の教育レベル・年齢とし、多変量線形回帰分析によってIQ変化勾配を評価した結果、DNA付加体(対数変換値、検出群/不検出群)、ETS(曝露時間/日)によるIQ低下が概ね認められたものの有意ではなかった。対数変換した臍帯血中DNA付加体とETS出生前曝露時間との間にはIQスコアへの有意な相互作用が認められた。対数変換された付加体による総合IQ勾配は、ETS曝露の1時間/日 増加あたり-10.10 (95%CI:-18.90, -1.29; p=0.025)、言語IQ勾配は-10.35 (95%CI:-19.61, -1.10; p=0.029) の変化で有意であったが、行動IQ勾配の変化は有意ではなかった。ETS曝露が増えるほどDNA付加体とIQとの負の関連は強くなった。DNA付加体検出群/不検出群によるPAH曝露と出生前ETS曝露(時間/日)との間に有意な相互作用が認められた。出生前ETS曝露の1時間/日の増加により、DNA付加体検出群における総合IQの変化は平均で-10.07 (95%CI:-17.29, -2.85; p=0.007)、言語IQは-8.81 (95%CI:-16.43, -1.19;p=0.024)、行動IQは-9.79 (95%CI:-18.19, -1.39; p=0.023)であったが、不検出群では有意な変化は見られなかった。妊娠中、紙巻たばこの煙に曝露した母を持つ検出群の子供は、紙巻たばこ煙に曝露されていない不検出群の子供と比較し、IQスコアが平均未満である可能性が高くなっている。高曝露群/低曝露群によるPAH曝露と出生前ETS曝露(時間/日)の間には言語IQにおいて有意な相互作用が認められた。高曝露群では低曝露群と比較し、ETS曝露により総合IQが-11.83(95%CI:-20.69, -2.98; p=0.009)、言語IQが-10.39(95%CI:-19.73,-1.05;p=0.030)、行動IQが-10.90 (95%CI:-21.19,-0.61; p=0.038)の変化であった。妊娠中喫煙者存否によるETS曝露とDNA付加体とは概ね負の相互作用がみられるが、言語IQにおける高曝露群/低曝露群による付加体指標との相互作用で有意に近いのみであった。

以上の結果から、石炭火力発電所由来のPAHへの妊娠中の曝露は妊娠中のETS曝露との複合によって子供の5歳時点での認知機能に悪影響を及ぼす可能性があることが示唆される。

Wuら (2010) は中国天津市内の4病院で妊娠14週までに稽留流産した症例80人と人工妊娠中絶を希望した対照80人 (病院、年齢、妊娠回数、在胎月齢でマッチ) について、流産組織及び母体血のBaP-DNA付加体の測定と聞き取り調査からPAHsの曝露を評価し、症例対照研究を実施した。その結果、母体血の付加体レベルで2群に分け、学歴及び収入で調整して求めた高付加体レベル群のオッズ比は4.27 (95%CI : 1.41~12.99) と有意に高かったが、同様にして流産組織で求めたオッズ比は0.76 (95%CI : 0.37~1.54) で有意ではなく、母体中と流産組織中の付加体レベルには余り関連はなかった (r=-0.12) 。また、交通渋滞する地区に居住、徒歩通勤、妊娠中も通常に調理していた女性で稽留流産リスクはより高かった。

Nealら (2008) は、カナダの女性におけるたばこ由来のベンゾピレン(BaP)及びその他のPAH (ア

セナフチレン、フェナントレン、ピレン、クリセン) への曝露を評価するため、2003年5月～2004年12月、ハミルトン保健科学生殖医療センターにおける体外受精プログラムの女性患者36人の血清中及び卵胞液中のPAH濃度を分析した。血液は体外受精刺激周期の卵胞期(第5日)に1回採取、卵胞液は卵子回収時に最初の吸引卵胞から採取し、ガスクロマトグラフ質量分析計によってPAHを分析した。喫煙者19人(26～37歳)をMS群、受動喫煙者7人(29～37歳)をSS群、非喫煙者10人(27～37歳)をNS群とし、Dunnett検定によって群間で濃度に有意差があるかを調べた結果、MS群の卵胞液中のBaP濃度はSS群及びNS群に比べて有意に高く、それぞれ 1.32 ± 0.68 、 0.05 ± 0.01 及び 0.03 ± 0.01 ng/mLであった。本人の喫煙本数と卵胞液中のBaP濃度には正の相関が認められた。血清中のBaP濃度、血清、卵胞液中のBaP以外のPAH濃度については群間で有意差は認められなかった。

体外受精で妊娠した女性、妊娠しなかった女性の卵胞液中BaP濃度はそれぞれ 0.08 ± 0.03 、 1.79 ± 0.86 ng/mLで、妊娠しなかった女性で有意に高かった。体外受精による妊娠率に群間で有意差があるか χ^2 検定で調べた結果、妊娠率はMS群及びSS群でNS群に比べて有意に低く、それぞれ10.5%、14.3%、40%であった。

以上の結果から、BaPが卵胞液に到達しており、喫煙女性の卵胞液中BaP濃度が有意に高いことが示され、たばこ煙による卵胞発達や受精率への悪影響においてBaPが鍵となる物質である可能性について更なる知見が得られた。

動物実験データ

吸入実験

Archibongら(2002)は妊娠8日目に開腹して着床数を確認したFischer 344ラット雌(10匹/群)の鼻部に0、0.025、0.075、0.1 mg/m³のBaPを曝露して妊娠11日目から20日目まで吸入(4時間/日)させた。その結果、0.025 mg/m³以上の群で用量に依存した出生率の有意な低下を認め、妊娠15、17日目の血液検査では、17日目の0.075 mg/m³群で血漿中の黄体ホルモン、エストラジオール、プロラクチン濃度は有意に低かった。

Wormleyら(2004)は妊娠8日目に開腹して着床数を確認したFischer 344ラット雌(10匹/群)の鼻部に0、0.1 mg/m³のBaPを曝露して妊娠11日目から21日目まで吸入(4時間/日)させた。その結果、0.1 mg/m³の出生率は有意に低く、約2/3の胚が吸収されていた。また、得られたF1を生後30日目に離乳させ、60～70日目に実施した電気生理学的研究では、0.1 mg/m³群で海馬における貫通線維-顆粒細胞シナプスでの長期増強(long term potentiation)の低下を認め、NMDA受容体サブユニット1(NR1)タンパクの発現抑制も海馬でみられた。このため、妊娠中にBaP曝露はF1世代の長期増強能力を弱めることが示唆された。

Inyangら(2003)はFischer 344ラット雄(10匹/群)の鼻部に0、0.025、0.075、0.1 mg/m³のBaPを曝露して10日間吸入(4時間/日)させた。その結果、睾丸重量、副睾丸の精子濃度に影響はなかったが、副睾丸尾部から採取した精子で前進性運動を示すものの割合は0.075 mg/m³以上の群で有意に低かった。また、0.075 mg/m³群の血漿テストステロン濃度は曝露終了直後から48時間後までは有意に低かったが、72時間後には一転して有意に高くなり、24～72時間後の血漿黄体形成ホルモン濃度も有意に高かった。

Archibongら(2008)及びRameshら(2008)はFischer 344ラット雄(10匹/群)の鼻部に0、0.075 mg/m³のBaPを曝露して60日間吸入(4時間/日)させた。その結果、0.075 mg/m³群で精巣の重量、精細管の容積、重量、全長、左右精巣間隙の容積、重量は有意に低かった。また、0.075 mg/m³群

で運動性精子数、精子密度、形態的に正常な精子の割合は有意に低く、頭部欠損精子の割合は有意に高く、精巣中のテストステロン濃度は有意に低かった。一方、BaPの代謝物であるBaP-7,8-ジオール及びBaP-3,6-ジオン、AHH(アリール炭化水素水酸化酵素)活性は0.075 mg/m³群で有意に高く、0.075 mg/m³群で曝露終了から0、24、48、72時間後の血漿テストステロン濃度は一貫して有意に低く、血漿黄体形成ホルモン(LH)濃度は高かったが、LHの有意差は0、72時間後であった。

Wuら(2003)は妊娠8日のFischer 344ラット雌を開腹して着床数を確認した後に、妊娠11日から21日まで0、0.025、0.075、0.1 mg/m³のBaPを鼻部に曝露して吸入(4時間/日)させた。その結果、出生率には曝露濃度に依存した有意な低下傾向がみられ、吸収胚の数は0.025 mg/m³群に比べて0.075、0.1 mg/m³群でより多く、有意差があった。F₁の大脳皮質抽出物には曝露濃度に依存したBaP代謝物の有意な増加傾向がみられ、アリール炭化水素受容体(AhR)及びチトクロームP-450 1A1(CYP1A1)に対する大脳皮質及び海馬のmRNA発現プロファイルの分析では、吸入されたBaPは生後1ヶ月の間にAhRの発現量を増加させることが分かった。生後60日の肝臓ではAhR及びCYP1A1の有意な発現量増加がみられており、胎児期の肝臓で上昇したCYP1A活性が中枢神経系への影響のトリガーと考えられた。

経口投与実験、その他投与経路

Legraverendら(1984)はB6AKF₁マウス(*Ah^b/Ah^d*)、AKマウス(*Ah^d/Ah^d*)を用い、雄のB6AKF₁マウスと交尾させた雌のAKマウス、雄のAKマウスと交尾させた雌のB6AKF₁マウスに妊娠2日目から10日目まで120 mg/kg/dayを混餌投与し、18日目に開腹して胎子を調べた。その結果、AKマウス(17匹)の胎子で遺伝子型は*Ah^b/Ah^d* 56匹に対し*Ah^d/Ah^d* 30匹であったが、B6AKF₁マウス(6匹)の胎子では24匹対19匹ではほぼ1:1の比率であった。このため、着床数や吸収胚等の確認は未実施だが、AKマウスの*Ah^d/Ah^d*胎子はより強く吸収胚等の影響を受けていたものと考えられ、体重も*Ah^d/Ah^d*胎子でのみ有意に低かった。また、内反足等の形態異常を除く先天異常はAKマウス(27匹)の胎子(160匹)で34匹(*Ah^d/Ah^d*で27匹)、B6AKF₁マウス(38匹)の胎子(270匹)で1匹であり、AKマウスの*Ah^d/Ah^d*胎子で先天異常の発生率は有意に高かった。³H標識体を妊娠8日目から14日目まで混餌投与した代謝実験では、投与1日後のAKマウスの卵巣や胚の放射活性はB6AKF₁マウスの10~20倍も高く、その後減少したものの、6日後もB6AKF₁マウスよりも約2倍高かった。*Ah^d/Ah^d*マウスでは腸や肝臓でのBaPの代謝能が低いために、胚で高濃度となって毒性が強く現れたものと考えられ、より有毒な代謝物(Bap-1,6-及びBap-3,6-キノン)も胚で多かった。なお、Shumら(1979)やHoshinoら(1981)は*Ah^d/Ah^d*マウスの腹腔内投与では*Ah^d/Ah^d*の胚よりも*Ah^b/Ah^d*の胚で吸収や奇形等の毒性が強く発現したと報告しており、これは投与経路(初回通過効果の有無)の差と考えられた(Legraverendら 1984)。

MacKenzieら(1981)はCD-1マウス雌(30~60匹/群)に0、10、40、160 mg/kg/dayのBaPを妊娠7日目から16日目まで強制経口投与した結果、160 mg/kg/day群の妊娠率及び出産率の有意な減少を認めた。同腹仔数に有意な差はなく、外見にも異常はなかったが、仔(F₁)の体重は生後20日目で40 mg/kg/day以上の群、42日目では10 mg/kg/day以上の群で有意に低かった。また、各投与群から得られたF₁雄20~45匹、F₁雌20~55匹を1群とし、それぞれ無処置の雌雄と繁殖試験(5~6回)を行った結果、10 mg/kg/day以上の群のペアで妊娠率の有意な低下を認め、F₁雌では40 mg/kg/day以上の群、F₁雄では160 mg/kg/day群が不妊であった。しかし、F₂の外見に異常はなく、生後4、20日目の体重

にも有意差はなかった。10 mg/kg/day以上の群のF₁では生殖腺は著しく小さく、10 mg/kg/day群の睾丸重量は対照群の58%、40 mg/kg/day群では18%しかなく、精細管は萎縮し、10 mg/kg/day群では一部に精子形成もみられたが、40 mg/kg/day群では無精液状態であった。また、F₁雌では多くの卵巣が欠損又は痕跡程度しかなく、10 mg/kg/day群では濾胞や黄体がわずかにみられたが、40 mg/kg/day群では濾胞形成の徴候もなかった。

Kristensenら（1995）はNMRIマウス雌（9匹/群）に0、10 mg/kg/dayのBaPを妊娠7日目から16日目まで強制経口投与した結果、一般状態や妊娠への影響はなかった。得られたF₁雌（9匹）を用いて6ヶ月間の繁殖試験を行った結果、10 mg/kg/day群のF₁で産仔数、出産回数、同腹仔数は有意に低く、出産間隔は有意に長かった。また、6ヶ月後のF₁で卵巣重量、卵胞数、黄体数は有意に低かった。

Brownら（2007）はLong-Evans Hoodedラット雌（10匹/群）に0、0.05、0.15 mg/kg/dayのBaPを妊娠14日から17日まで強制経口投与した。その結果、出生率に有意な差はなく、妊娠期及び妊娠前期の各種指標にも影響はなかった。痙攣や振戦、行動異常はいずれの群の親、児にもみられず、児の肝臓相対重量（体重に対する値）にも有意差はなかった。しかし、BaP曝露群の児の脳相対重量には有意差があり、対照群に対する脳相対重量の比は生後0日に1.0であったが、生後15日に1.25、生後30日に1.33と増加した。このような脳相対重量の増加はBaPによって誘発された子宮内での成長遅延による可能性が考えられた。【結果の文章に記載されているだけで、有意差のあった群が特定されていない。】

また、同じグループのMcCallisterら（2008）はLong-Evans Hoodedラット雌（5～6匹/群）に0、0.3 mg/kg/dayのBaPを妊娠14日から17日まで強制経口投与し、児は生後100～120日まで飼育した。その結果、Brownら（2007）の結果と同様に出生率や妊娠期及び妊娠前期の各種指標等に影響はなく、0.3 mg/kg/day群の児の脳相対重量も初期及び最後の値には影響なかったが、生後15日、30日にやや高く、対照群と比べるとかなり高かった。なお、離乳前の体重には有意な差はなかった。

Arafaら（2009）はSwiss albinoラット雄（12匹/群）に0、50 mg/kg/dayのBaPを10日間強制経口投与し、精巣への影響を検討した。その結果、BaP群で精子数、運動精子数、毎日の精子生産数の有意な減少を認めたが、柑橘類フラボノイドのヘスペリジン（HDN）200 mg/kg/dayを10日間強制投与した後に50 mg/kg/dayのBaPを10日間強制経口投与したところ、BaPのみの投与群に比べて精子数は約76%、運動精子数は約12%、毎日の精子生産数は82%増加し、精巣への影響が軽減された。これはHDNの抗酸化作用がBaPの毒性軽減要因の一つであることを示すものと考えられた。

Bouayedら（2009）は、10週齢で妊娠させた雌のSwiss albino (OF1)マウス15匹を対照群、低用量曝露群、高用量曝露群に分け、それぞれアボカドオイル（溶媒）、BaP 2 mg/kg、BaP 20 mg/kgを1回/日、新生仔出生当日（PND0）から14日目（PND14）まで経口投与し反復曝露を行った。各腹から雌雄各2匹を無作為抽出した各群20匹の新生仔はBaPに授乳曝露された。新生仔については、0、4、8、12、20、26、40日齢時点の体重、開眼日を調べると共に、神経系への慢性影響を評価するために定期的な神経運動成熟試験（Fox battery test）、若齢期授乳中の行動試験（立ち直り反射・背地走性・前肢つかまり強度の試験）、離乳後若齢期の行動試験（オープンフィールド試験(PND15)、WESPOC試験(PND20)、高架十字迷路不安行動評価(PND32)、Y字迷路自発行動変化(PND40))を行った。14日齢時に各腹の雌雄各1匹を安楽死させ、脳の重量及び受容体発現とそれに関与するcDNA・RNA発現（5HT 1A, MOR 1, GABA A, ADRA 1D）について観察した。母マウスについては、離乳までの体重・行動（巣作り行動、子の連れ戻し行動）について観察した。

ANOVA及びFisher post hoc検定で群間の比較を行った結果、新生仔において有意な曝露影響が見られた。PND12及びPND20の時点で有意な体重の増加が見られた。神経運動成熟試験では、立ち直

り反射において曝露群は四肢を体躯の下に位置するのにかかった時間が有意に長く、背地走性試験においてPND3、5時点の高用量曝露群は完全に起き上がる時間が有意に長かった。つかまり強度試験においてPND9、11時点の曝露群は停止時間が有意に長かった。WESPOC試験では高用量曝露群の雄で棒を探してつかむのにかかった時間及び落下せず棒から逃避してプラットフォームにたどり着くのにかかった時間が有意に長かった。高架十字迷路試験においては高用量曝露群で初回開放路侵入に要した時間が有意に短かった。また、曝露群は開放路滞在時間が有意に長く、開放路侵入頻度も有意に高かった。低用量曝露群は閉鎖路侵入頻度が低かった。Y字迷路試験において低用量曝露群は自発的交互性が有意に高かった。脳受容体については曝露群での5HT1A発現が有意に低下し、高用量曝露群でMOR1のmRNA発現が60%の低下を示し、有意であった。

以上の結果から、著者らは、BaPに授乳曝露した仔マウスの脳に認められた神経生物学的変化は、生後の成長期から若齢成獣期まで認められた様々な行動上の擾乱と密接に関連することが示唆されるとした。

Chenら (2011) は、28～30日齢の雄のSprague Dawleyラットを対照群、フタル酸ブチル(DBP)曝露群、BaP曝露群、混合曝露群各30匹に分け、それぞれコーンオイル (溶媒)、DBP(純度99%)250 mg/kg、BaP(純度96%) 5mg/kg、DBP 250 mg/kg + BaP 5mg/kgを1回/日、連続で4、8、12週間にわたってそれぞれ各群10匹に反復経口投与した。投与期間中の毒性影響、体重、食餌摂取量を調べると共に、生殖器への亜慢性影響を評価するために曝露終了後直ちにと殺し、精巣上体尾部の精子数、1000精子あたりの形態異常数、血清中テストステロン濃度、精巣組織変化、酸化ストレスによる精巣内SOD、GSH-Px、CAT、MDAのレベルについて観察した。

ANOVAによって曝露群間の比較を行った結果、精子数は4週間のDBP曝露群及び混合曝露群において有意に上昇したが、8週間及び12週間の曝露では対照群と同等まで回復した。12週間のBaP曝露群では、精子数の有意な低下、異常精子率の有意な上昇が見られた。血清中テストステロン濃度は12週間のDEP曝露群で有意な上昇が見られた。BaP曝露群では4週間及び8週間の曝露では急激な上昇が見られたが、12週間の曝露では対照群と同等まで低下した。混合曝露群ではDBP、BaPの単独曝露よりも低濃度であった。組織学的評価では、8週間以下の曝露で曲精細管に明らかな変化はなく、12週間DBP曝露群でセルトリ細胞の空胞化、12週間 BaP曝露群では生殖細胞の不規則で混乱した配列が認められた。輸精管への傷害はBaP単独曝露群に比べて混合曝露群の方が軽度であった。各酸化ストレス指標については、8週間の混合曝露群の精巣においてSOD及びGSH-Px活性の有意な低下が見られた。CAT活性は、8週間のDBP曝露群で有意に低下したが、12週間のBaP曝露群及び混合曝露群で有意な上昇が認められた。

以上の結果から、BaPおよびDBPへの曝露は単独、混合に関わらず、酸化ストレスと関連するメカニズムを介して雄ラットの生殖系に悪影響を及ぼす可能性があることが示唆されるが、混合曝露による相加的効果は認められなかった。

Chenら (2012) は、Sprague-Dawleyラット新生仔を雌雄各10匹/群で対照群、低用量曝露群、中用量曝露群、高用量曝露群に分け、それぞれピーナツオイル (溶媒)、BaP 0.02mg/kg/day、0.2 mg/kg/day、2 mg/kg/dayをPND (出生後日齢) 5～11の期間、反復経口曝露した。新生仔の成長 (開眼、切歯萌出、毛生え、精巣降下、膈開口) を毎日観察すると共に、神経系への亜慢性影響を評価するためにPND12からPND71まで新生時感覚・運動発達試験(表面立ち直り反射試験、背地走試験、崖忌避試験、前肢つかまり強度試験)、オープンフィールド試験、高架十字迷路、モリス水迷路試験を行った。

ANOVA またはKruskal-Wallisノンパラメトリック分析、及びpost hoc最小有意差(LSD)t検定で

群間の比較を行った結果、仔の成長については、高用量曝露群はPND36及び71において有意な低体重を示した。

神経影響については、立ち直り反射で四肢を体躯の下に位置するまでに要した時間はPND12時点では、中用量曝露群のみ、PND14時点では低用量、高用量曝露群、PND16時点では高用量曝露群のみにおいて有意に長くなったが、PND18時点ではいずれの群にも有意な影響は見られなかった。背地走性試験においては、PND12の時点で明らかに用量依存的な有意な影響が見られた。オープンフィールド試験における四角を横切った回数は、PND34時点では高用量曝露群のみ、PND69時点では中用量及び高用量両曝露群で有意な増加が認められた。立ち上がり行動については、PND69時点で高用量投与群は対照群と比較して自発活動性が有意に高いことが示された。高架十字迷路では、中用量及び高用量曝露群の雌雄ともにPND70時点で開放路への初回侵入までに要した時間が有意に短かった。また、開放路滞在時間については、中用量及び高用量曝露群の雄はPND70時点で有意に長く、雌ではPND35時点で高用量曝露群、PND70時点では全曝露群が有意に長くなった。開放路侵入頻度については、高用量曝露群の雌雄及び中用量曝露群の雌はPND70時点で対照群と比べて高かった。閉鎖路への侵入頻度については、PND70時点で、高用量曝露群の雌雄及び中用量曝露群の雌で有意に低かった。モリス水迷路では、若齢期には高用量曝露群で、成獣では中用量及び高用量曝露群でプラットフォームを探すのにより長い時間を要した。また、最初のプラットフォームを横切った回数はPND40時点では高用量曝露群の雄、PND75時点では中用量曝露群の雌及び高用量曝露群の雌雄で有意に減少した。また、標的四分円での滞在時間はPND40時点で高用量曝露群の雌雄、PND75時点で中用量及び高用量曝露群の雌雄で有意な減少を示した。

以上の結果から、生後のBaP曝露による行動障害は幼獣時には明確ではない可能性があるが若齢時には存在し、また、長期的に持続する可能性がある。

Chungら（2011）は、BaPへの慢性曝露が雄性生殖器においてステロイド産生タンパク質への影響を通してライディッヒ細胞のテストステロン産生能を擾乱するとの仮説を確認するため、8週齢のSprague-Dawleyラットの雄を対照群25匹、低、中、高用量の曝露群各20～25匹に分け、それぞれ0.5% DMSO（溶媒）、BaP 0.001 mg/kg、0.01 mg/kg、0.1 mg/kgで90日間、1回/日の反復曝露経口露を行った。曝露後直ちに（90日目）屠殺し、体重、精巣重量、精巣の組織学的変化、血清中及び間質液中テストステロン濃度を調べた。また、培養ライディッヒ細胞でのテストステロン産生能、ライディッヒ細胞のテストステロン産生にP450_{scc}・StAR(steroidogenic acute regulatory protein)・3β-HSD(hydroxysteroid dehydrogenase)が必須であることが知られていることから、これらの発現・タンパク濃度、精巣上体内の精子数、テストステロンが無くなると精子の細胞死が引き起こされることから細胞死の指標であるTUNEL陽性精子細胞数、精子運動性、受精プロセスと関連することからADAM3 (disintegrin and metalloproteinase domain 3)発現についても調べた。さらに血清中の黄体形成ホルモン(LH)濃度、脳下垂体LH発現について観察を行った。

Duncan's post hoc検定により群間の相違を比較した結果、血清及び間質液テストステロン濃度は高用量曝露群で有意な低下が見られた。TUNEL陽性精子細胞数は有意で用量依存的な増加が認められ、活性化カスパーゼ3タンパクも同様に有意な発現増加が見られた。精巣上体内精子の自発運動性は曝露群で有意に低下し、ADAM3発現量も有意に低下していた。精巣から分離、培養したライディッヒ細胞におけるテストステロン産生能は高用量曝露群で有意に低下した。hCG(human chorionic gonadotropin) 及び dbc-AMP(dibutyl cyclic adenosine monophosphate hydroxysteroid dehydrogenase)添加培養条件下では無添加と比較しテストステロン産生促進が見られるものの、BaP中用量及び高用量曝露群では対照群と比較し有意に低かった。これらへの影響を調べたところ

StAR及び3β-HSD mRNA及びタンパクの発現は中用量及び高用量曝露で有意に低下したが、P450scc mRNA及びタンパクの発現は曝露群で有意に増加した。また、転写レベルでのCYP17A1発現の有意な低下が曝露群で認められた。テストステロン濃度の低下がLH濃度低下によるものか検討したが、血清中LH濃度、脳下垂体中LH発現は曝露群で有意に上昇した。

以上の結果から、BaP曝露はテストステロンレベルを擾乱することで精子の質を低下させ得ること、StARがBaPの主要標的となるステロイド産生タンパク質である可能性があることが示された。

Gaoら（2011）は、雌のICRマウスを対照群、溶媒投与群、低用量曝露群、中用量曝露群、高用量曝露群に分け、それぞれセサミオイル（溶媒）、純度98%のBaP 2.5mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kgを2回/週、14週間にわたり腹腔内投与または経口投与によって反復曝露した。各群26匹、計260匹についてバイオマーカーとしてLPO(Lipid peroxidation)濃度、GST(Glutathione-S-transferase)活性、CYP1A1（EROD(7-ethoxyresorufin-O-deethylase)活性）、CK(creatine kinase)活性、AST(aspartate aminotransferase)活性、IL-6濃度、MDA濃度を調べ、各群10匹、計100匹について子宮頸部組織、体重、一般状態の観察を曝露終了後直ちに行い、雌性生殖器への慢性影響を評価した。Dunnet's post-hoc検定により群間の比較を行った。

曝露期間中、曝露群において死亡したマウスがあり、死亡率は低、中、高用量曝露群それぞれ経口曝露では0%、3.85%、7.69%、腹腔内投与では3.85%、11.54%、15.38%であり、中用量及び高用量曝露群で有意な変化であった。体重あたりの相対子宮頸部組織重量は腹腔内投与による中用量及び高用量曝露群で有意に低下した。EROD活性及びMDAレベルは曝露群において有意で用量依存性の増加、GST活性は有意で用量依存性の低下が認められた。CK及びAST活性はERODと同様に曝露群において有意で用量依存性の増加が認められた。病理組織学的評価では、BaP曝露により子宮頸部における病態発生が有意に誘導されたことが示されたが、低用量では見られなかった。IL-6発現は曝露群において有意に高く、間質部分の線維化や炎症反応をおこすマウスの増加が曝露群でみられた。

以上の結果から、BaPが子宮頸部組織に毒性影響をもたらすことが示唆された。

Julesら（2012）は、妊娠中のLong Evans Hooded (LEH)ラット54匹を対照群と、150 µg/kg曝露群、300 µg/kg曝露群、600 µg/kg曝露群、1200 µg/kg曝露群に分け、妊娠第14～17日の4日間、対照群にはピーナツオイル（溶媒）、曝露群にはBaP総量150 µg/kg、300 µg/kg、600 µg/kg、1200 µg/kgを経口曝露した。胎仔は10～12/腹でBaPに経胎盤曝露（子宮内曝露）している。E（胚日齢）14は変態胚期、E17は第一胎児期にあたる。母ラットについては、胎仔数、曝露期間中および授乳期間中の毒性影響指標を観察した。胚期の心血管系への急性影響を評価するために仔ラットについて、出生日(P0)～P13（生後13日）に心臓及び大動脈の組織から抽出された血漿中の生体利用可能なBaP代謝産物、P0～15、P53に心臓組織中のeNOSタンパク発現、P0、53に代謝産物タンパク濃度及びmRNA(血圧調節に参与するAngII、nNOS、eNOS、及び(BH4/BH2)酸化還元酵素(Spr))、RNAを用いたマイクロアレイによる遺伝子群の発現プロファイル、血圧、心拍数を観察した。ANOVA及びBonferroni post検定またはStudent-Newman-Keuls検定で群間の比較を行った結果、母ラットでは曝露による影響はみられなかった。仔ラットでは授乳期間中の心臓組織及び血漿中の代謝産物量は用量依存的に特に600/1200µg曝露群で有意に高かったが、その傾向は日数の経過に応じて消褪した。曝露群はP53時点で調べた収縮期血圧及び心拍数に用量依存性の有意な増加が見られた。収縮期血圧上昇がrenin-angiotensine系の変化と関連するか調べるため心臓組織タンパクを調べたところ、eNOSタンパクの発現は出生後最初の週には曝露群が有意に低い、その後、対照群では減少し低レベルになるのに対し、600/1200µg曝露群では上昇して対照群よりも有意に高くなり、その変化には用量依存性がみられた。BH4/BH2酸化還元酵素及びeNOSのmRNAは有意な上方制御を受けていた。

renin- angiotensine系経路であるKEGG経路濃縮分析において、P53時点の1200 µg曝露群は特に関与する遺伝子CYP2a2、CYP7a1、CYP2b12を発現させ、濃縮度が有意に上昇していることが明らかになった。

以上の結果からBaPへの子宮内曝露により心血管系の発達において機能的欠陥が生じやすくなり、その後の心血管機能障害に寄与する可能性があることが示唆される。

McCallisterら（2008）は、妊娠中のLong Evansラットに対し、妊娠第14～17日に5匹にはピーナツオイル（溶媒）、6匹には300 µg/kgのBaPを経口曝露し、生まれた仔ラット各群15匹を対象に、体性感覚を司る大脳皮質機能への影響を評価した。母ラットについては出産仔数やその他の生殖関連毒性及び一般毒性の指標を調べたが、対照群と曝露群の相違はみられなかった。仔ラットについては一般毒性の指標、体重、肝臓・脳の重量(対体重比)には生後70日時点で対照群と曝露群との間に相違はみられなかった。授乳期間中の血漿及び脳組織におけるBaP代謝産物の生物利用レベルを調べた結果、曝露群において代謝総産物濃度は経時的に減少し、血中に比べて脳で有意に高かった。また、脳及び血中において生後3日までは解毒代謝産物 3(OH)よりも毒性代謝産物7,8-diolが有意に高かったが経時減少していき、生後10～20日にかけては3(OH)が有意に高くなり、これも経時的に減少した。生後90～120日の雄について体性感覚に関与する電気生理的機能、生後100～120日における大脳皮質におけるグルタミン酸作動性NMDA(N-methyl-D-aspartate)受容体サブユニット（NR2B）mRNA発現を調べた結果、曝露群のNR2B mRNA発現量は、対照群と比較し50%の低下で有意であった。ひげの刺激に誘起される体性感覚に関与する大脳皮質におけるNMDA受容体依存性神経活性は有意に減少し、特に刺激後5～20 msのより短い潜在時間において皮質神経応答の低下が最大であった。

以上の結果から、シナプスが最初に形成され、感覚経路の活性によって強度が調整される時期のBaPへの子宮内曝露は仔の脳機能に強い悪影響を生じさせることが予測される。

Xuら（2010）は、6週齢のSprague- Dawley (SD)ラットの雌を対照群、BaP低用量及び高用量曝露群、フタル酸ジエチルヘキシル(DEHP)低用量及び高用量曝露群、混合低用量及び高用量曝露群の7群、6匹/群に分け、それぞれコーンオイル（溶媒）、純度96%以上のBaP 5、10 mg/kg、純度97%以上のDEHP 300、600 mg/kg、BaP 5 mg/kg +DEHP 300 mg/kg、BaP10 mg/kg +DEHP 600 mg/kgを1日おきに60日間経口曝露した。曝露期間中の死亡や異常の発生、摂餌量、体重の変化を調べると共に、卵巣への亜慢性影響を評価するため、曝露終了後に絶対、相対卵巣重量、発情サイクル、血清中17βエストラジオール濃度、卵巣内卵胞密度及びステージ分類、顆粒膜細胞死、P450Arom、PPAR-α、PPAR-γ、β-アクチンの遺伝子及びタンパクの発現について観察を行った。その結果、すべての曝露群で卵巣の絶対重量は有意に減少し、相対重量もBaP低用量曝露群を除いて有意な減少が見られた。また混合高用量曝露群はBaP高用量曝露群に比べて有意な減少が見られた。発情サイクルについては、BaP高用量曝露群、全DEHP曝露群、及び全混合曝露群においてサイクルと非発情期の延長、混合高用量曝露群及びDEHP高用量曝露群における発情期の有意な短縮が見られた。混合高用量曝露群における発情サイクル及び非発情期は混合低用量曝露群及びBaP高用量曝露群よりも有意に長く、混合曝露による用量依存性の延長が認められた。17βエストラジオールレベルについては、BaP高用量曝露群、全DEHP曝露群、全混合曝露群において有意に低下した。混合曝露では低用量曝露群と比べて高用量曝露群は有意に低下し、また、BaP曝露群と比べ有意な低下が見られた。卵胞については、卵巣における原始卵胞はBaP高用量曝露群と混合高用量曝露群でのみ有意な減少が見られ、混合高用量曝露群ではDEHP高用量曝露群に対して有意な減少が見られた。成長中の卵胞数は混合高用量曝露群とDEHP高用量曝露群で有意に減少し、閉鎖卵胞は、混合曝露群及びDEHP高用量曝露群で有

意な増加が見られ、DEHP高用量曝露群に対して混合高用量曝露群で有意な増加が見られた。黄体については、DEHP曝露群及び混合高用量曝露群において有意な減少が見られた。顆粒膜細胞死については、全曝露群で対照群に対して有意に増加し、BaP低用量曝露群で最大の増加であったが、曝露濃度増加により減少傾向を示し、またDEHP低用量曝露群及び混合曝露群に比べても有意に高い値を示した。さらに混合曝露群間において有意な差が認められた。P450Arom mRNA発現は曝露群において有意に減少し、BaP曝露群と混合曝露群の間に発現量の有意な差が見られた。BaP低用量曝露群を除く曝露群でPPAR- α の、全曝露群でPPAR- γ のmRNA発現が有意に増加した。さらに両mRNAについて、混合曝露群はBaP曝露群に対して有意な発現増加が見られ、混合曝露群間でも有意な差が見られた。P450Aromタンパクの発現についてもmRNAと同様に、曝露群で有意な減少が見られ、混合曝露群ではBaP曝露群に対して有意な減少を示した。PPAR- γ タンパクについては、曝露群で卵巣における有意な増加が見られ、混合高用量曝露群において発現量は最大となり、混合低用量曝露群との有意な差が見られた。BaPとDEHPとの相互作用は、卵巣相対重量や発情サイクル、17 β エストラジオールレベル、卵胞及び黄体嚢胞密度、mRNA発現に関しては示されておらず、顆粒膜細胞死及びP450Arom、PPAR- γ タンパク発現に関しては認められた。

以上の結果から、著者らは、BaP及びDEHPへの単独曝露及び複合曝露は卵巣への毒性を有するが、両物質の相互作用的な影響については無いと考えられるものの、更なる研究が求められるとしている。

Zhengら（2010）は、6週齢の雄のSprague-Dawleyラットを対照群、フタル酸ジブチル(DBP)低用量曝露群及び高用量曝露群、BaP低用量曝露群及び高用量曝露群、BaPとDBP混合の低用量曝露群及び高用量曝露群に分け（各群16匹）、それぞれコーンオイル（溶媒）、純度99%のDBP 50、250 mg/kg/day、純度99%のBaP 1、5 mg/kg/day、DBP 50 mg/kg/day + BaP 1 mg/kg/day、DBP 250 mg/kg/day + BaP 5 mg/kg/day を1回/1日、30または90日間経口曝露した。曝露終了後、精巣マクロファージのマーカーED1（単球/マクロファージ系細胞及び樹状細胞）及びED2（常在マクロファージ）、IL-1 β mRNA及びタンパク、テストステロン産生について観察を行った結果、IL-1 β のmRNAレベルは、30日曝露後には混合高用量曝露群において対照群よりも有意に上昇した。90日曝露後は、混合曝露群及びDBP曝露群全てにおいて対照群よりも有意に上昇し、混合曝露群は単独曝露群と比べて有意に高い値を示しており相加的効果がみられたが、高用量曝露群は低用量曝露群よりも有意に低く用量依存性はみられなかった。IL-1 β タンパクレベルについては、30日曝露後は混合曝露群において単独曝露群に対して有意な増加が見られ、90日曝露後は混合高用量曝露群において単独曝露群及び混合低用量曝露群に対して有意な増加が見られており、混合曝露による相加的かつ用量依存的影響が示された。

ED1レベルについては、30日及び90日曝露後、DBP高用量曝露群、全BaP曝露群、全混合曝露群において対照群及びDBP低用量曝露群に対して有意な上昇が見られた。ED2レベルについては、30日曝露後、対照群と比較しDBP低用量曝露群が有意な増加、BaP高用量曝露群、全混合曝露群が有意な低下を示した。混合曝露では高用量曝露群は低用量曝露群に対して有意な低下を示し、さらに対応するDBP、BaPの単独曝露と比べて有意な低下を示した。しかし、90日曝露後は高用量混合曝露群でのみ有意な低下が見られた。テストステロン産生レベルについては、30日曝露後、DBP高用量曝露群、全混合曝露群は対照群に対し有意な低下を示し、混合曝露群は単独曝露群に対して有意な低下が見られ、90日曝露後にも同様であり、DBPとBaPの相加的かつ用量依存的な抑制効果が認められた。

以上の結果から、著者らは、DBPとBaPの混合曝露は、単独曝露と比較しテストステロン産生を抑制すること、精巣のマクロファージサブセットのバランスが変化し、常住精巣マクロファージのIL-1 β

<p>分泌能力が向上したことが示唆されたとし、これによってステロイド産生抑制効果を持つIL-β産生が増加しており、DBP及びBaPがステロイド産生を抑制する重要なメカニズムを表している可能性があるとしている。</p>
<p>Cervelloら（1992）はSprague-Dawleyラット雌（11匹/群）に0、50 mg/kgのBaPを妊娠7、9、11、13、15日に皮下投与し、妊娠16日に麻酔下で子宮内の胎児を調べた。その結果、BaP群で胎仔数及び生存胎仔数は有意に少なく、吸収胚数は有意に多かった。また、BaP群の胎仔の体重、子宮の重量は有意に低かったが、BaP群の妊娠子宮重量は有意に高かった。胎盤及び胎児の組織でグルタチオン（GSH）濃度に有意差はなかったが、グルタチオンS-トランスフェラーゼ（GST）活性はBaP群の胎盤、胎児の組織で有意に高かった。</p>
<p>Takizawaら（1984）はB6、D2、B6D2F1マウスの卵巣内にBaP、代謝物のBap-7,8-エポキシド、BaP-7,8-ジオール、Bap-7,8-ジオール-9,10-エポキシド（BPDE）を投与し、14日後に卵母細胞への影響を調べた。その結果、Bap-7,8-エポキシドでは最高濃度（10 μg/ovary）でも影響なかったが、他では用量に依存した卵母細胞への破壊を認め、ED50はBaP\approxBaP-7,8-ジオール\ggBPDEの順で、BPDEの毒性が最も強かった。</p>
<p>Barbieriら（1986）はSwissマウスの妊娠10日の各胎児に4 μmol、12日の各胎児に8 μmol、14日の各胎児に16 μmolをそれぞれ単回注入し、対照群には溶媒（アセトンとトリオクタノイン 1:1）を注入し、妊娠18日に屠殺して胎児を調べた。その結果、妊娠10、12、14日に注入した胎児の生存率は77、83、72%であったが、BaP注入群では44、54、62%であり、妊娠10、12日に注入した群で生存率は有意に低かった。一方、生存胎児における奇形の発生率は対照群の21、7、7%に対し、BaP注入群では33、14、14%であり、対照群に比べてやや高かったものの、有意な差はなかった。また、妊娠10、12、14日の各胎児に47.5 μmol/kgのBaPを経胎盤的に投与して妊娠18日に調べた結果、生存率は83~96%、奇形の発生率は6~8%であった。なお、BaPの代謝物であるBaP-4,5-オキサイドを同様に胎児に注入した場合には奇形の発生率は32、19、10%で有意差はなかったが、7β、8α-ジヒドロキシ-9α、10α-エポキシ-7,8,9,10-テトラヒドロBaPのラセミ体混合物（BPDE）では100、61、27%、6-メチルBaP（BP6M）では50、46、31%であり、代謝物であるBPDEやBP6Mの奇形発生率は有意に高く、脳ヘルニア、胸裂、胃壁裂、アザラシ状奇形、水腫などの奇形がみられた。</p>
<p>Swartzら（1985）はC57BL/6Nマウス雌（5匹/群）に0、1、5、10、50、100、500 mg/kgのBaPを単回腹腔内投与し、1、2、3、4週後の卵巣を検査した。その結果、黄体数は1週後に5 mg/kg以上の群、2週後に50 mg/kg以上の群、3、4週後に100 mg/kg以上の群で有意に少なかった。黄体数の回復は5 mg/kg群で2週後、10、50 mg/kg群でも4週後にみられたが、100 mg/kg群では4週後も対照群の約1/3、500 mg/kg群では4週後もゼロのままであった。</p>
<p>Millerら（1992）はC57BL/6Nマウス雌（20匹/群）に0~500 mg/kgのBaPを単回腹腔内投与し、1、2、3、4週後の卵巣を検査した。その結果、5 mg/kg以上の群で卵巣容積、総黄体容積、黄体数は用量に依存して有意に減少した。また、これらの影響は時間に依存した回復状況を示し、4週間後には100、500 mg/kg群でのみ認められる程度となった。BaP投与群では回復期間内に個々の黄体容積が増加しており、代償性肥大が生じていた可能性が考えられた。</p>

2.2.2 定量評価

発がん性以外の有害性に関する国際機関等による定量的リスク評価の結果を表9にまとめた。

表9 国際機関等の定量的リスク評価の概要

U.S.EPA (2016) は、Archiborgら (2002) のラットを用いた吸入曝露による発生毒性試験の結果から、胚または胎仔の生存率の低下をエンドポイントとしたLOAELを25 µg/m³とし、これを断続曝露から連続曝露の濃度に換算 (×4時間/24時間) して4.2 µg/m³とし、さらにRDDR_{ER} (regional deposited dose ratio for extrapulmonary effects) で調整し、ヒト等価濃度として4.6 µg/m³を算出した。これに不確実係数として、種間差 (ヒトとラットのトキシコダイナミクスの違い) 3、種内差 (個人の感受性の違い) 10、LOAELからNOAELへの外挿10、毒性データベースの不足 (複数世代に亘る毒性試験の不足、亜慢性・慢性毒性試験における多様なエンドポイントの不足) 10の計3,000を適用した2×10⁻⁶ µg/m³をRfCとしている。

なお、RDDR_{ER}の計算式は次のとおりである。

$$RDDR_{ER} = BW_H / BW_A \times (VE)_A / (VE)_H \times (F_{TOT})_A / (F_{TOT})_H$$

	ヒト (H)	ラット (A)
BW : 体重 (kg)	70	0.25
VE : 換気率(L/minute)	13.8	0.18
FTOT : 部位別沈着量の合計 (total fractional deposition)	0.621	0.181

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 大気中のベンゾ[a]ピレンの起源

3.2 大気モニタリング

3.3 発生源周辺

3.4 ベンゾ[a]ピレンの曝露評価

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】

- Abe S, Nemoto N and Sasaki M (1983): Comparison of aryl hydrocarbon hydroxylase activity and inducibility of sister-chromatid exchanges by polycyclic aromatic hydrocarbons in mammalian cell lines. *Mutation Research*, 122: 47-51.
- Amacher DE and Paillet SC (1982): Hamster hepatocyte-mediated activation of procarcinogens to mutagens in the L5178Y/TK mutation assay. *Mutation Research*, 106: 305-316.
- Anderson, K.E., Kadlubar, F.F., Kulldorff, M., Harnack, L., Gross, M., Lang, N.P., Barber, C., Rothman, N. and Sinha, R. (2005): Dietary intake of heterocyclic amines and benzo(a)pyrene: Associations with pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 14, 2261-2265.
- Arafa HM, Aly HA, Abd-Ellah MF, El-Refaey HM. (2009): Hesperidin attenuates benzo[alpha]pyrene-induced testicular toxicity in rats via regulation of oxidant/antioxidant balance. *Toxicol. Ind. Health*. 25: 417-427.
- Archibong, A.E., F. Inyang, A. Ramesh, M. Greenwood, T. Nayyar, P. Kopsombut, D.B. Hood and A.M. Nyanda (2002): Alteration of pregnancy related hormones and fetal survival in F-344 rats exposed by inhalation to benzo(a)pyrene. *Reprod. Toxicol*. 16: 801-808.
- Archibong AE, A. Ramesh, M.S. Niaz, C.M. Brooks, S.I. Roberson and D.D. Lunstra (2008): Effects of benzo(a)pyrene on intra-testicular function in F-344 rats. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 5: 32-40.
- Armstrong BG and Gibbs G. (2009): Exposure-response relationship between lung cancer and polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs). *Occup. Environ. Med*. 66: 740-746.
- Armstrong, B., Hutchinson, E. and Fletcher, T. (2003): Cancer risk following exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs): a meta-analysis (Rep. No. 068), Sudbury, Health and Safety Executive.
- Armstrong, B., Hutchinson, E. Unwin J. and Fletcher T. (2004): Lung cancer risk after exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons: a review and meta-analysis. *Environ. Health. Perspect*. 112: 970-978.
- Armstrong, B., C. Tremblay, D. Baris and G. Theriault (1994): Lung cancer mortality and polynuclear aromatic hydrocarbons: a case-cohort study of aluminium production workers in Arvida, Quebec, Canada. *Am. J. Epi*. 139: 250-262.
- Armstrong, B.G., C.G.Tremblay, D. Cyr and G.P. Thériault (1986): Estimating the relationship between exposure to tar volatiles and the incidence of bladder cancer in aluminum smelter workers. *Scand. J. Work Environ. Health*, 12, 486-493.
- Arnould, J.P., P. Verhoest, V. Bach, J.P. Libert and J. Belegaud (1997): Detection of benzo[a]pyrene-DNA adducts in human placenta and umbilical cord blood. *Hum. Exp. Toxicol*. 16: 716-721.
- Awogi, T. and T. Sato (1989): Micronucleus test with benzo [a]pyrene using a single peroral administration and intraperitoneal injection in males of the MS/Ae and CDI-1 mouse

strains. *Mutat Res.* 223: 353-356.

- Barbieri O, Ognio E, Rossi O, Astigiano S, Rossi L. (1986): Embryotoxicity of benzo(a)pyrene and some of its synthetic derivatives in Swiss mice. *Cancer Res.* 46: 94-98.
- Binkova B, Vesely D, Vesela D, Jelinek R, and Sram RJ (1999): Genotoxicity and embryotoxicity of urban air particulate matter collected during winter and summer period in two different districts of the Czech Republic. *Mutation Research*, 440: 45-58.
- Bouayed, J., F. Desor, H. Rammal, A.K. Kiemer, E. Tybl, H. Schroeder, G. Rychen and R. Soulimani (2009): Effects of lactational exposure to benzo[alpha]pyrene (B[alpha]P) on postnatal neurodevelopment, neuronal receptor gene expression and behaviour in mice. *Toxicology.* 259(3):97-106.
- Brown LA, Khousbouei H, Goodwin JS, Irvin-Wilson CV, Ramesh A, Sheng L, McCallister MM, Jiang GC, Aschner M, Hood DB. (2007): Down-regulation of early ionotropic glutamate receptor subunit developmental expression as a mechanism for observed plasticity deficits following gestational exposure to benzo(a)pyrene. *Neurotoxicology.* 28: 965-978.
- Brune, H., R.P.Deutsch-Wenzel, M. Habs, S. Ivankovic and D. Schmähl (1981): Investigation of the tumorigenic response to benzo[a]pyrene in aqueous caffeine solution applied orally to Sprague-Dawley rats. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 102: 153-157.
- Brüske-Hohlfeld, I., Mohner, M., Pohlabeln, H., Ahrens, W., Bolm-Audorff, U., Kreienbrock, L., Kreuzer, M., Jahn, I., Wichmann, H.E. and Jockel, K.H. (2000): Occupational lung cancer risk for men in Germany: Results from a pooled case-control study. *Am. J. Epidemiol.*, 151, 384-395.
- Butler, L.M., Sinha, R., Millikan, R.C., Martin, C.F., Newman, B., Gammon, M.D., Ammerman, A.S. and Sandler, R.S. (2003): Heterocyclic amines, meat intake, and association with colon cancer in a population-based study. *Am. J. Epidemiol.*, 157, 434-445.
- Bulay, O.M. and L.W. Wattenberg (1971): Carcinogenic effects of polycyclic hydrocarbon carcinogen administration to mice during pregnancy on the progeny. *J. Natl. Cancer Inst.* 46: 397-402.
- Cervello I, Lafuente A, Giralt M, Mallol J. (1992): Enhanced glutathione S-transferase (GST) activity in pregnant rats treated with benzo(a)pyrene. *Placenta.* 13: 273-280.
- Chang, L.H. (1943): The fecal excretion of polycyclic hydrocarbons following their administration to the rat. *J. Biol. Chem.* 151: 93-99.
- Chen, C., Y. Tang, X. Jiang, Y. Qi, S. Cheng, C. Qiu, B. Peng and B. Tu (2012): Early postnatal benzo(a)pyrene exposure in Sprague-Dawley rats causes persistent neurobehavioral impairments that emerge postnatally and continue into adolescence and adulthood. *Toxicol Sci.* 125(1):248-261.
- Chen, X., H. An, L. Ao, L. Sun, W. Liu, Z. Zhou, Y. Wang and J. Cao (2011): The combined toxicity of dibutyl phthalate and benzo(a)pyrene on the reproductive system of male Sprague Dawley rats in vivo. *J Hazard Mater.* 186(1):835-841.
- Chung, J.Y., Y.J. Kim, J.Y. Kim, S.G. Lee, J.E. Park, W.R. Kim, Y.D. Yoon, K.S. Yoo, Y.H. Yoo and

- J.M. Kim (2011): Benzo[a]pyrene reduces testosterone production in rat Leydig cells via a direct disturbance of testicular steroidogenic machinery. *Environ Health Perspect.* 119: 1569-1574.
- Costantino, J.P., C.K. Redmond and A. Bearden (1995): Occupationally related cancer risk among coke oven workers: 30 years of follow-up. *J. Occup. Environ. Med.* 37: 597-604.
- Cross A.J, Ferrucci LM, Risch A, Graubard BI, Ward MH, Park Y, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Sinha R. (2010): A large prospective study of meat consumption and colorectal cancer risk: an investigation of potential mechanisms underlying this association. *Cancer Res.* 70:2406-2414.
- Cross, A.J., Peters, U., Kirsh, V.A., Andriole, G.L., Reding, D., Hayes, R.B. and Sinha, R. (2005): A prospective study of meat and meat mutagens and prostate cancer risk. *Cancer Res.*, 65, 11779–11784.
- Cross, A.J., Ward, M.H., Schenk, M., Kulldorff, M., Cozen, W., Davis, S., Colt, J.S., Hartge, P., Cerhan, J.R. and Sinha, R. (2006): Meat and meat-mutagen intake and risk of non-Hodgkin lymphoma: Results from a NCI-SEER case-control study. *Carcinogenesis*, 27, 293–297.
- Culp, S.J., D.W. Gaylor, W.G. Sheldon, L.S. Goldstein and F.A. Beland (1988): A comparison of the tumors induced by coal tar and benzo[a]pyrene in a 2-year bioassay. *Carcinogenesis*. 19: 117-124.
- De Jong, W.H., E.D. Kroese, J.G. Vos and H. Van Loveren (1999): Detection of immunotoxicity of benzo[a]pyrene in a subacute toxicity study after oral exposure in rats. *Toxicol. Sci.* 50: 214-220.
- Denissenko, M.F., A. Pao, M.-S. Tang and G.P. Pfeifer (1996): Preferential Formation of Benzo[a]pyrene Adducts at Lung Cancer Mutational Hotspots in P53. *Science*. 274: 430-432.
- Deutsch-Wenzel, R. P., Brune, H., Grimmer, G., Dettbarn, G. and Misfeld, J. (1983): Experimental studies in rat lungs on the carcinogenicity and dose-response relationships of eight frequently occurring environmental polycyclic aromatic hydrocarbons. *J. natl Cancer Inst.*, 71, 539–544.
- EU (2005): Directive 2004/107/EC of the European parliament and of the council of 15 December 2004 relating to arsenic, cadmium, mercury, nickel and polycyclic aromatic hydrocarbons in ambient air. *Official Journal of the European Union*. L23. 26.1.2005.
- Feron, V.J. (1972): Respiratory tract tumors in hamsters after intratracheal instillations of benzo(a)pyrene alone and with furfural. *Cancer Res.*, 32, 28–36.
- Feron, V.J., de Jong, D. and Emmelot, P. (1973): Dose-response correlation for the induction of respiratory-tract tumours in Syrian golden hamsters by intratracheal instillation of benzo(a)pyrene. *Eur. J. Cancer*, 9, 387–390.
- Feron, V.J., van den Heuvel, P.D., Koëter, H.B.W.M. and Beems, R.B. (1980): Significance of particle size of benzo(a)pyrene for the induction of respiratory tract tumours in hamsters.

Int. J. Cancer, 25, 301–307.

- Friesen MC, PA Demers, JJ Spinelli, EA Eisen, MF Lorenzi, ND Le (2010): Chronic and acute effects of coal tar pitch exposure and cardiopulmonary mortality among aluminum smelter workers. *Am. J. Epidemiol.* 172: 790-799.
- Frolich A and Wurgler (1990): Drosophila wing-spot test improved detectability of genotoxicity of polycyclic aromatic hydrocarbons. *Mutation Research*, 234: 71-80 GP-8311.
- Gao M., Y Li, Y Sun, W Shah, S Yang, Y Wang and J Long (2011): Benzo[a]pyrene exposure increases toxic biomarkers and morphological disorders in mouse cervix. *Basic and Clinical Pharm. & Tox.* 109: 398-406.
- Gaspari L, SS Chang, RM Santella, S Garte, P Pedotti, F Taioli (2003): Polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts in human sperm as a marker of DNA damage and infertility. *Mutat. Res.* 535: 155-160.
- Gaylor, D.W., S.J. Culp, L.S. Goldstein and F.A. Beland (2000): Cancer risk estimation for mixtures of coal tars and benzo(a)pyrene. *Risk Anal.* 20: 81-85.
- Gerde P, BA Muggenburg, M Lundborg and AR Dahl (2001b): The rapid alveolar absorption of diesel soot-adsorbed benzo[a]pyrene: bioavailability, metabolism and dosimetry of an inhaled particle-borne carcinogen. *Carcinogenesis.* 22: 741-749.
- Gerde P., B.A. Muggenburg, M. Lundborg, Y. Tesfaigzi and A.R. Dahl (2001a): Respiratory epithelial penetration and clearance of particle-borne benzo[a]pyrene. *Research Report of Health Effects Institute.* No. 101.
- Gerde P, BA Muggenburg, JR Thornton-Manning, JL Lewis, KH Pyon and AR Dahl (1997): Benzo[a]pyrene at an environmentally relevant dose is slowly absorbed by, and extensively metabolized in, tracheal epithelium. *Carcinogenesis.* 18: 1825-1832.
- Gibbs GW (1985): Mortality of aluminum reduction plant workers, 1950 through 1977. *J. Occup. Med.* 27: 761-770.
- Gibbs GW, B Armstrong and M Sevigny (2007a): Mortality and cancer experience of Quebec aluminum reduction plant workers. Part 2: mortality of three cohorts hired on or before January 1, 1951. *J. Occup. Environ. Med.* 49: 1105-1123.
- Gibbs GW and M Sevigny (2007b): Mortality and cancer experience of Quebec aluminum reduction plant workers. Part 3: monitoring the mortality of workers first employed after January 1, 1950. *J. Occup. Environ. Med.* 49: 1269-1287.
- Gibbs GW, Sevigny M. (2007c): Mortality and cancer experience of Quebec aluminum reduction plant workers, part 4: cancer incidence. *J. Occup. Environ. Med.* 49: 1351-1366.
- Godleski JJ, Melnicoff, M.J., Sadri, S. and Garbeil, P. (1984): Effects of inhaled ammonium sulfate on benzo[a]pyrene carcinogenesis. *J. Toxicol. environ. Health*, 14, 225–238.
- Gupta P, DK Banerjee, SK Bhargava, R Kaul and VR Shankar (1993): Prevalence of impaired lung function in rubber manufacturing factory workers exposed to benzo(a)pyrene and respirable particulate matter. *Indoor Environ.* 2: 26-31.
- Gunter MJ, Probst-Hensch, NM, Cortessis, VK, Kulldorff M, Haile, RW and Sinha R (2005):

- Meat intake, cooking-related mutagens and risk of colorectal adenoma in a sigmoidoscopy-based case-control study. *Carcinogenesis*, 26, 637-642.
- Guo N, Faller DV, Vaziri C (2000): A Novel DNA damage checkpoint involving post-transcriptional Regulation of cyclin a expression. *The Journal of biological chemistry*, 275 (3): 1715-1722.
- Gustavsson, P., Bellander, T., Johansson, L. and Salmonsson, S. (1995): Surveillance of mortality and cancer incidence among Swedish graphite electrode workers. *Environ. Res.*, 70, 7-10.
- Gustavsson, P., Jakobsson, R., Nyberg, F., Pershagen, G., Järup, L. and Schéele, P. (2000): Occupational exposure and lung cancer risk: A population-based case-referent study in Sweden. *Am. J. Epidemiol.*, 152, 32-40.
- Hatch MC, D. Warburton and RM Santella (1990): Polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts in spontaneously aborted fetal tissue. *Carcinogenesis*. 11: 1673-1675.
- 橋本正史、山岸豊 (2004) : 多環芳香族炭化水素 (PAH) の健康 (発がん) リスク評価手法、大気環境学会誌、39、119-136
- Heinrich U (1989) Exhaust-specific carcinogenic effects of polycyclic aromatic hydrocarbons and their significance for the estimation of the exhaust exposure-related lung cancer risk. In: Mohr, U., Bates D.V., Dungworth, D.L., Lee, P.N., McClellan, R.O. and Roe, F.J.C., eds. *Assessment of Inhalation Hazards: Integration and Extrapolation Using Diverse Data*. Berlin, Springer-Verlag, pp. 301-313.
- Heinrich U, DL Dungworth, F Pott, C Dasenbrock, K Levsen, W Koch, O Creutzenberg and A Schulte (1994b) The carcinogenic effects of carbon black particulates and tar-pitch condensation aerosol after inhalation exposure of rats. *Ann. occup. Hyg.*, 38 (Suppl. 1), 351-356.
- Heinrich U., F Pott, R Mohr, R Fuhst and J König (1986): Lung tumours in rats and mice after inhalation of PAH-rich emissions. *Exp. Pathol.*, 29, 29-34.
- Heinrich U., M Rollerb and F Pottb (1994a): Estimation of a lifetime unit lung cancer risk for benzo(a)pyrene based on tumour rates in rats exposed to coal tar/pitch condensation aerosol. *Toxicol. Lett.* 72: 155-161.
- Henry MC, CD Port, RR Bates and DG Kaufman (1973): Respiratory tract tumors in hamsters induced by benzo(a)pyrene. *Cancer Res.*, 33, 1585-1592.
- Heussen G, Berg JH, Meulen HC, Alink GM (1996): Carcinogenicity study of outdoor airborne particulate matter in newborn male NMRI mice. *Toxicology Letters*, 88: 23-28. 【PAH 曝露 (IARC、EHC202 で引用されず)】
- Horikawa K, Sera N, Otofujii T, Murakami K, Tokiwa H, Iwagawa M, Izumi K and Otsuka H. (1991): Pulmonary carcinogenicity of 3,0- and 3,7-dinitrofluoranthene, 3-nitrofluoranthene and benzo[a]pyrene in F344 rats. *Carcinogenesis*, 12, 1003-1007.
- Hoshino K, Y Hayashi, Y Takehira and Y Kameyama (1981): Influences of genetic factors on the teratogenicity of environmental pollutants: Teratogenic susceptibility to benzo [a]pyrene and *Ah* locus in mice. *Congenital Anomalies*, 21: 97-103.

- Hussain SP, P Amstad, K Raja, M Sawyer, L Hofseth, PG Shields, A Hewer, DH Phillips, D Ryberg, A Haugen and CC Harris (2001): Mutability of p53 hotspot codons to benzo(a)pyrene diol epoxide (BPDE) and the frequency of p53 mutations in nontumorous human lung. *Cancer Res.* 61: 6350-6355.
- Ide F, N Lida, Y Nakatsuru, H Oda, K Tanaka and T Ishikawa (2000): Mice deficient in the nucleotide excision repair gene XPA have elevated sensitivity to benzo[a]pyrene induction of lung tumors. *Carcinogenesis*, 21, 1263–1265.
- 市場正良 (2003): 多環芳香族炭化水素 ベンゾ(a)ピレン. 産衛誌. 45: 134-135.
- 市場正良 (2003): ベンゾ[a]ピレン. : 荻野景規, 小栗一太 監修; 環境化学物質の代謝とその周辺, 財団法人日本公衆衛生学会.
- Inyang F., A. Ramesh, P. Kopsombut, M.S. Niaz, D.B. Hood, A.M. Nyanda and A.E. Archibong (2003): Disruption of testicular steroidogenesis and epididymal function by inhaled benzo(a)pyrene. *Reprod. Toxicol.* 17: 527-537.
- Iwagawa M, T Maeda, K Izumi, H Otsuka, K Nishifuji, Y Onishi and S Aoki (1989): Comparative dose–response studies on pulmonary carcinogenicity of 1,6-dinitropyrene and benzo[a]pyrene in F344 rats. *Carcinogenesis*, 10, 1285–1290.
- Jules GE, S Pratap, A Ramesh and DB Hood (2012): In utero exposure to benzo(a)pyrene predisposes offspring to cardiovascular dysfunction in later-life. *Toxicol.* 295(1-3):56-67.
- Kabat GC, AJ Cross, Y Park, A Schatzkin, AR Hollenbeck, TE Rohan and R Sinha (2009): Meat intake and meat preparation in relation to risk of postmenopausal breast cancer in the NIH-AARP diet and health study. *Int. J. Cancer.* 124: 2430-2435.
- Kaden DA, Hites RA, and Thilly WG (1979): Mutagenicity of soot and associated polycyclic aromatic hydrocarbons to *Salmonella typhimurium*. *Cancer Research*, 39: 4152-4159, GP-8106.
- カリフォルニア州 EPA (1994): Benzo[a]pyrene as toxic air contaminant. Part B. Health effects of benzo(a)pyrene.
- カリフォルニア州 EPA (2009): Air Toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines. Part II. Technical Support Document for Describing Available Cancer Potency Factors. Benzo[a]pyrene. B77-B97.
- カナダ環境省及び厚生労働省 (1994): Priority Substances List Assessment Report. PolycyclicAromatic Hydrocarbons.
- Kawamura Y, E Kamata Y. Ogawa, T Kaneko, S Uchiyama and Y Saito (1988): The effect of various foods on the intestinal absorption of benzo(a)pyrene in rats. *J. Food Hyg. Soc. Jpn.* 29: 21-25.
- Khalili H, FJ Zhang, RG Harvey and A Dipple (2000): Mutagenicity of benzo[a]pyrene-deoxyadenosine adducts in a sequence context derived from the *p53* gene. *Mutation Research*, 465, 39-44.
- Knuckles ME, F Inyang and A Ramesh (2001): Acute and subchronic oral toxicities of benzo[a]pyrene in F-344 rats. *Toxicol. Sci.* 61: 382-388.

- Kobayashi N (1975): Production of respiratory tract tumors in hamsters by benzo[a]pyrene. *Gann*, 66, 311–315.
- Kristensen P, E Eilertsen, E Einarsdóttir, A. Haugen, V Skaug and S Ovrebo (1995): Fertility in Mice after Prenatal Exposure to Benzo[a]pyrene and Inorganic Lead. *Environ. Health Perspect.* 103: 588-590.
- Kroese ED, JJA Muller, GR Mohn, PM. Dortant and PW Wester (2001): Tumorigenic effects in Wistar rats orally administered benzo[a] pyrene for two years (gavage studies). Implications for human cancer risks associated with oral exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. RIVM Rapport 658603010.
- Koutros S, Cross AJ, Sandler DP, Hoppin JA, Ma X, Zheng T, Alavanja MC, Sinha R. (2008): Meat and meat mutagens and risk of prostate cancer in the Agricultural Health Study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 17: 80-87.
- Kruyssen A. and Feron VJ (1976): Repeated exposure to cyclopentenone vapour: Long-term study in Syrian golden hamsters. *Zbl. Bakt. Hyg. Abt. Orig. B*, 163, 448–457.
- Legraverend C, TM Guenther and DW Nebert (1984): Importance of the route of administration for genetic differences in benzo[a]pyrene-induced in utero toxicity and teratogenicity. *Teratology.* 29: 35-47.
- Lindstedt G. and J Sollenberg (1982): Polycyclic aromatic hydrocarbons in the occupational environment, with special reference to benzo[a]pyrene measurements in Swedish industry. *Scand. J. Work. Environ. Health.* 8: 1-19.
- Lu LJ, LM Anderson, AB Jones, TJ Moskal, JJ Salazar, JA Hokanson and JM Rice (1993): Persistence, gestation stage-dependent formation and interrelationship of benzo[a]pyrene-induced DNA adducts in mothers, placentae and fetuses of *Erythrocebus patas* monkeys. *Carcinogenesis.* 14: 1805-1813.
- Luthe C, Uloth V, Karidio I (1996): Characterization polycyclic aromatic hydrocarbons emission from hog fuel boilers- Canadian pulp and paper producers are not major PAH emitters-. *Pulp and Paper Canada III*, 99: 12, 118-124, GP-35.
- Mitchell, C.E. (1982): Distribution and retention of benzo(A)pyrene in rats after inhalation. *Toxicol. Lett.* 11: 35-42.
- Madhavan, N.D. and K.A. Naidu (1995): Polycyclic aromatic hydrocarbons in placenta, maternal blood, umbilical cord blood and milk of Indian women. *Hum. Exp. Toxicol.* 14: 503-506.
- Manchester DK, Weston A, Choi JS, Trivers GE, Fennessey PV, Quintana E, Farmer PB, Mann DL, Harris CC. (1988): Detection of benzo[a]pyrene diol epoxide-DNA adducts in human placenta. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 85: 9243-9247.
- Mazumdar, S., C. Redmond, W. Sollecito and N. Sussman (1975): An epidemiological study of exposure to coal tar pitch volatiles among coke oven workers. *J. Air Pollut. Control Assoc.* 25: 382-389.
- Mori I (2002): Cancer mortality among man-made graphite electrode manufacturing workers: results of a 38 year follow up. *Occup. Environ. Med.* 59: 473-480.

- MacKenzie KM and DM Angevine (1981): Infertility in mice exposed in utero to benzo(a)pyrene. Biol. Reprod. 24: 183-191.
- McCallister MM, Maguire M, Ramesh A, Aimin Q, Liu S, Khoshbouei H, Aschner M, Ebner FF, Hood DB. (2008): Prenatal exposure to benzo(a)pyrene impairs later-life cortical neuronal function. Neurotoxicology. 29: 846-854.
- Miller MM, Plowchalk DR, Weitzman GA, London SN, Mattison DR. (1992): The effect of benzo(a)pyrene on murine ovarian and corpora lutea volumes. Am. J. Obstet Gynecol. 166: 1535-1541.
- Miller KP and KS Ramos (2001): Impact of cellular metabolism on the biological effects of benzo[a]pyrene and related hydrocarbons. Drug. Metab. Rev. 33: 1-35.
- Miller K.P. and K.S. Ramos (2001): Impact of cellular metabolism on the biological effects of benzo[a]pyrene and related hydrocarbons. Drug. Metab. Rev. 33: 1-35.
- Moody, R.P., B. Nadeau and I. Chu (1995): *In vivo* and *in vitro* dermal absorption of benzo[a]pyrene in rat, guinea pig, human and tissue-cultured skin. J. Dermatol. Sci. 9: 48-58.
- Moolgavkar SH, EG. Luebeck and EL Anderson (1998): Estimation of Unit Risk for Coke Oven Emissions. Risk Analysis. 18: 813-825.
- Mamber SW, Brison V, Katz SE (1983): The Escherichia coil WP2/WP100 rec assay for detection of potential chemical carcinogens. Mutation Research, 119: 135-144, GP-8201.
- McCallister, M.M., M. Maguire, A. Ramesh, Q. Aimin, S. Liu, H. Khoshbouei, M. Aschner, F.F. Ebner and D.B. Hood (2008): Prenatal exposure to benzo(a)pyrene impairs later-life cortical neuronal function. Neurotoxicol. 29(5):846-854.
- Nadon L, Siemiatycki J, Dewar R, Krewski D and Gérin M (1995): Cancer risk due to occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. Am. J. Ind Med., 28, 303-324.
- Neal J and RH Rigdon (1967): Gastric tumors in mice fed benzo(a)pyrene: A quantitative study. Tex. Rep. Biol. Med. 25: 553-557.
- Neal MS, J Zhu and WG Foster (2008): Quantification of benzo[a]pyrene and other PAHs in the serum and follicular fluid of smokers versus non-smokers. Reprod Toxicol. 25: 100-106.
- Nesnow S, MJ Mass, JA Ross, AJ Galati, GR Lambert, C Gennings, H Carter, GDW Stoner (1998): Lung tumorigenic interactions in strain A/J mice of five environmental polycyclic aromatic hydrocarbons. Environmental Health Perspectives, 106: 1337-1346.
- Neubert D and S Tapken (1988): Transfer of benzo(a)pyrene into mouse embryos and fetuses. Arch. Toxicol. 62: 236-239.
- Nikonova TV (1977): Transplacental action of benzo(a)pyrene and pyrene. Bull. Exp. Biol. Med, 84: 1025-1027.
- Nisbet ICT and PK LaGoy (1992): Toxic equivalency factors (TEFs) for polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs). Regulatory Toxicology and Pharmacology, 16: 290-300, GP-81.
- 大木道則ら (1989): 化学大辞典 東京化学同人 : 2187-2188.
- 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

- Pauluhn J, Thyssen J, Althoff J, Kimmerle G, Mohr U. (1985): Long-term inhalation study with benzo(a)pyrene and SO₂ in Syrian golden hamsters. *Exp. Pathol.* 28: 31.
- Parent ME., J Siemiatycki and L Fritschi (2000) Workplace exposures and oesophageal cancer. *Occup. environ. Med.*, 57, 325–334.
- Perera F, TY Li, C. Lin and D. Tang (2012): Effects of prenatal polycyclic aromatic hydrocarbon exposure and environmental tobacco smoke on child IQ in a Chinese cohort. *Environ Res.*114: 40-46.
- Perera F, TY Li, ZJ Zhou, T Yuan, YH Chen, L Qu, VA Rauh, Y Zhang and D Tang (2008): Benefits of reducing prenatal exposure to coal-burning pollutants to children's neurodevelopment in China. *Environ. Health Perspect.* 116:1396-1400.
- Perera FP, V Rauh, WY Tsai, P Kinney, D Camann, D Barr, T Bernert, R Garfinkel, YH Tu, D Diaz, J Dietrich and RM Whyatt (2003): Effects of transplacental exposure to environmental pollutants on birth outcomes in a multiethnic population. *Environ. Health Perspect.* 111: 201-205.
- Perera FP, V. Rauh, R.M. Whyatt, D. Tang, W.Y. Tsai, J.T. Bernert, Y.H. Tu, H. Andrews, D.B. Barr, DE. Camann, D Diaz, J Dietrich, A Reyes and PL Kinney (2005): A summary of recent findings on birth outcomes and developmental effects of prenatal ETS, PAH, and pesticide exposures. *Neurotoxicology.* 26(4):573-587.
- Perera FP, V Rauh, RM Whyatt, WY Tsai, JT Bernert, YH Tu, H Andrews, J Ramirez, L Qu and D Tang (2004): Molecular evidence of an interaction between prenatal environmental exposures and birth outcomes in a multiethnic population. *Environ. Health Perspect.* 112: 626-630.
- Perera FP, D Tang, S Wang, J Vishnevetsky, B Zhang, D Diaz, D Camann and V Rauh (2012): Prenatal polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH) exposure and child behavior at age 6-7 years. *Environ Health Perspect.* 120(6):921-926.
- Perera FD, D Tang, R Whyatt, SA Lederman and W Jedrychowski (2005): DNA damage from polycyclic aromatic hydrocarbons measured by benzo[a]pyrene-DNA adducts in mothers and newborns from Northern Manhattan, the World Trade Center Area, Poland, and China. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 14: 709-714.
- Perera FP, RM Whyatt, W Jedrychowski, V Rauh, D Manchester, RM Santella and R Ottman (1998): Recent developments in molecular epidemiology: A study of the effects of environmental polycyclic aromatic hydrocarbons on birth outcomes in Poland. *Am. J. Epidemiol.* 147: 309-314.
- Petry T, P Schmid and C Schlatter (1996): The use of toxic equivalency factors in assessing occupational and environmental health risk associated with exposure to airborne mixtures of polycyclic aromatic hydrocarbons PAHs. *Chemosphere*, 32(4): 639-648, GP-80.
- Popescu NC, Turnbull D and Dipaolo JA (1977): Sister Chromatid Exchange and Chromosome Aberration Analysis with the Use of Several Carcinogens and Noncarcinogens. *Brief Communication J Cancer Inst*, 59: 289-293.

- Pott F (1985): Pyrolyseabgase, profile von polyzyklischen aromatischen kohlenwasserstoffen und lungenkrebsrisiko daten und bewertung. *Staub-Reinhalt. Luft.* 45: 369-379.
- Pott F, U Ziem, F-J Reiffer, F Huth, H Ernst and U Mohr (1987): Carcinogenicity studies on fibres, metal compounds, and some other dusts in rats. *Exp. Pathol.*, 32, 129–152.
- Rahman A, JA Barrowman and A Rahimtula (1986): The influence of bile on the bioavailability of polynuclear aromatic hydrocarbons from the rat intestine. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 64: 1214-1218.
- Ramesh A, M Greenwood, F Inyang and DB Hood (2001a): Toxicokinetics of inhaled benzo[a]pyrene: plasma and lung bioavailability. *Inhal. Toxicol.* 13: 533-555.
- Ramesh A, F Inyang, DB Hood, AE Archibong, ME Knuckles and AM Nyanda (2001b): Metabolism, bioavailability, and toxicokinetics of benzo(alpha)pyrene in F-344 rats following oral administration. *Exp. Toxicol. Pathol.* 53: 275-290.
- Ramesh A, F Inyang, DD Lunstra, MS Niaz, P Kopsombut, KM Jones, DB Hood, ER Hills and AE Archibong (2008): Alteration of fertility endpoints in adult male F-344 rats by subchronic exposure to inhaled benzo(a)pyrene. *Exp. Toxicol. Pathol.* 60: 269-280.
- Redmond CK., A Ciocco, JW Lloyd and HW Rush (1972): Long-term mortality study of steelworkers. VI. Mortality from malignant neoplasms among coke oven workers. *J. Occup. Med.* 14: 621-629.
- Robinson JR, JS Felton, R.C. Levitt, SS Thorgeirsson and DW Nebert (1975): Relationship between "aromatic hydrocarbon responsiveness" and the survival times in mice treated with various drugs and environmental compounds. *Mol. Pharmacol.* 11: 850-865.
- Rodin SN and AS Rodin (2000): Human lung cancer and p53: the interplay between mutagenesis and selection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 97: 12244-12249.
- Sandmeyer EE (1981): Aromatic Hydrocarbons. In: Clayton, G.D. and F.E. Clayton ed. *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*. 3rd Ed. Volume IIA, John Wiley and Sons Inc, New York. pp3362-3365.
- Saunders CR, DC Shockley and ME Knuckles (2001): Behavioral effects induced by acute exposure to benzo(a)pyrene in F-344 rats. *Neurotox. Res.* 3: 557-579.
- Schulte A, H Ernst, L Peters and U Heinrich (1994): Induction of squamous cell carcinomas in the mouse lung after long-term inhalation of polycyclic aromatic hydrocarbon-rich exhausts. *Exp. Toxicol. Pathol.* 45: 415-421.
- Seemayer NH and C Hornberg (1998): Malignant transformation of Syrian hamster kidney cells in vitro by interaction of airborne particulates and simian virus (SV-) 40. *Toxicology Letters*, 96-97: 231-238, GP-31.
- Sellakumar A, F Stenbäck and J Rowland (1976): Effects of different dusts on respiratory carcinogenesis in hamsters induced by benzo(a)pyrene and diethylnitrosamine. *Eur. J. Cancer*, 12, 313–319.
- Shendrikova, I.A. and V.A. Aleksandrov (1974): Comparative penetration of polycyclic hydrocarbons through the rat placenta into the fetus. *Bull. Exp. Biol. Med.* 77: 169-171.

- Shum S, NM Jensen and DW Nebert (1979): The murine Ah locus: in utero toxicity and teratogenesis associated with genetic differences in benzo[a]pyrene metabolism. *Teratology*. 20: 365-376.
- Simmon VF (1979): In vitro mutagenicity assays of chemical carcinogens and related compounds with *Salmonella typhimurium*. *J. Natl. Cancer Inst*, 62: 893-899, GP-8111.
- Sinha R, M Kulldorff, MJ Gunter, P Strickland and N Rothman (2005a): Dietary benzo[a]pyrene intake and risk of colorectal adenoma. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 14, 2030–2034.
- Sinha R, U Peters, AJ Cross, M Kulldorff, JL Weissfeld, PF Pinsky, N Rothman and RB Hayes (2005b): Meat, meat cooking methods and preservation, and risk for colorectal adenoma. *Cancer Res.*, 65, 8034–8041.
- Skopek TR and Thilly WG (1983): Rate of induced forward mutation at 3 genetic loci in *salmonella typhimurium*. *Mutation Research*, 108: 45-56, GP-8125.
- Skopek TR and Thilly WG (1988): Production of oxidative DNA damage during the metabolic activation of benzo[a]pyrene in human mammary epithelial cells correlates with cell killing. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 85: 4365-4368, GP-8213.
- Spinelli JJ, PR Band, LM Svirchev and RP Gallagher (1991): Mortality and cancer incidence in aluminium reduction plant workers. *J. Occup. Med.* 33: 1150-1155.
- Spinelli JJ, PA Demers, ND Le, MD Friesen, MF Lorenzi, R Fang and RP Gallagher (2006): Cancer risk in aluminum reduction plant workers (Canada). *Cancer Causes Control*. 17: 939-948.
- Srám RJ, I Benes, B Binková, J Dejmek, D Horstman, F Kotěšovec, D Otto, SD Perreault, J Rubes, SG Selevan, I Skalík, RK Stevens and J Lewtas (1996): Teplice Program: The impact of air pollution on human health. *Environ. Health Perspect.* 104 (Suppl 4): 699-714.
- Steinhoff D, U Mohr and S Hahnemann (1991): Carcinogenesis studies with iron oxides. *Exp. Pathol.*, 43, 189–194.
- Stenbäck F and J Rowland (1978): Role of particle size in the formation of respiratory tract tumors induced by benzo(a)pyrene. *Eur. J. Cancer*, 14, 321–326.
- Stepniowski M, U Cieszkowskaa, E Kolarzyka, D Targosza, J Pacha and M Kitlinski (1996): Fetal hemoglobin as a possible marker of susceptibility to working conditions for certain men exposed to industrial pollutants. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2: 189-191.
- Stolzenberg-Solomon RZ, AJ Cross, DT Silverman, C Schairer, Thompson FE, Kipnis V, Subar AF, Hollenbeck A, Schatzkin A, Sinha R. (2007): Meat and meat-mutagen intake and pancreatic cancer risk in the NIH-AARP cohort. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 16: 2664-2675.
- Sun JD, RK Wolff and GM Kanapilly (1982): Deposition, retention, and biological fate of inhaled benzo(a)pyrene adsorbed onto ultrafine particles and as a pure aerosol. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 65: 231-244.

- Sun JD, RK Wolff, GM Kanapilly and RO McClellan (1984): Lung retention and metabolic fate of inhaled benzo(a)pyrene associated with diesel exhaust particles. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 73: 48-59.
- Swartz WJ and Mattison DR. (1985): Benzo(a)pyrene inhibits ovulation in C57BL/6N mice. *Anat. Rec.* 212: 268-276.
- Szczeklik A, J Szczeklik, Z Galuszka, J Musial, E Kolarzyk and D Targosz (1994): Humoral immunosuppression in men exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons and related carcinogens in polluted environments. *Environ. Health Perspect.* 102: 302-304.
- Takizawa K., H. Yagi, D.M. Jerina and D.R. Mattison (1984): Murine strain differences in ovotoxicity following intraovarian injection with benzo(a)pyrene, (+)-(7R,8S)-oxide, (-)-(7R,8R)-dihydrodiol, or (+)-(7R,8S)-diol-(9S,10R)-epoxide-2. *Cancer Res.* 44: 2571-2576.
- Tang D, TY Li, JJ Liu, YH Chen, L Qu and F Perera (2006): PAH-DNA adducts in cord blood and fetal and child development in a Chinese cohort. *Environ. Health Perspect.* 114: 1297-1300.
- Tang D, TY Li, JJ. Liu, ZJ Zhou, T Yuan, YH. Chen, VA Rauh, J Xie and F Perera (2008): Effects of prenatal exposure to coal-burning pollutants on children's development in China. *Environ Health Perspect.* 116(5):674-679.
- Thériault G, C Tremblay, S Cordier and S Gingras (1984): Bladder cancer in the aluminium industry. *Lancet*, 323, 947-950.
- Thyssen J, J Althoff, G Kimmerle and U Mohr (1980a): Investigation on the carcinogenic burden of air pollution in man. XIX. Effect of inhaled benzo(a)pyrene in Syrian golden hamsters: a pilot study. *Zentralbl. Bakteriolog. Mikrobiol. Hyg. B.* 171: 441-444.
- Thyssen J, J Althoff, G Kimmerle and U Mohr (1980b): I Inhalation studies with benzo[a]pyrene. *VDI. Berichte Nr. 358:* 329-333.
- Thyssen J, J Althoff, G Kimmerle and U Mohr (1981): Inhalation studies with benzo[a]pyrene in Syrian golden hamsters. *J. Natl. Cancer Inst.* 66: 575-577.
- Till M, Riebinger D, Schmitz HJ, Schrenk D (1999): Potency of various polycyclic aromatic hydrocarbons as inducers of CYP1A1 in rat hepatocyte cultures: *Chem.-Biol. Interact.*, 117:135-150.
- Tornquist S, L Wiklund and R Toftgard (1985): Investigation of absorption, metabolism kinetics and DNA-binding of intratracheally administered benzo[a]pyrene in the isolated, perfused rat lung: a comparative study between microcrystalline and particulate adsorbed benzo[a]pyrene. *Chem. Biol. Interact.* 54: 185-198.
- Tremblay C, B Armstrong, G Thériault and J Brodeur (1995): Estimation of risk of developing bladder cancer among workers exposed to coal tar pitch volatiles in the primary aluminum industry. *Am. J. Ind. Med.* 27: 335-348.
- Turusov VS, TV Nikonova and YuD Parfenov (1990): Increased multiplicity of lung adenomas in five generations of mice treated with benz(a)pyrene when pregnant. *Cancer Lett.* 55: 227-231.

- Uno S, TP Dalton, S Derkenne, CP Curran, ML Miller, HG Shertzer and DW Nebert (2004): Oral exposure to benzo[a]pyrene in the mouse: detoxication by inducible cytochrome P450 is more important than metabolic activation. *Mol. Pharmacol.* 65: 1225-1237.
- Uno S, TP Dalton, N Dragin, CP Curran, S Derkenne, ML Miller, HG Shertzer, FJ Gonzalez and DW Nebert (2006): Oral benzo[a]pyrene in Cyp1 knockout mouse lines: CYP1A1 important in detoxication, CYP1B1 metabolism required for immune damage independent of total-body burden and clearance rate. *Mol. Pharmacol.* 69: 1103-1114.
- United Kingdom Expert Panel on Air Quality Standards (UK EPAQS) (1999): Polycyclic aromatic hydrocarbons.
- US.EPA (1984): Carcinogen Assessment of Coke Oven Emissions. EPAREPORT No. EPA-600/6-82-003F, Washington, NTIS/PB84170182.
- US.EPA(2016): Integrated Risk Information System (IRIS) : Benzo[a]pyrene (BaP). (CASRN 50-32-8).
- US National Institute for Occupational Safety and Health Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- Vaziri C and DV Faller (1997): A benzo[a]pyrene-induced cell cycle checkpoint resulting in p53-independent G¹ arrest in 3T3 Fibroblasts. *The Journal of Biological Chemistry*, 272 (5): 2762-2769.
- Vyskocil A, C. Viau and M. Camus (2004): Risk assessment of lung cancer related to environmental PAH pollution sources. *Hum. Exp. Toxicol.* 23: 115-127.
- Wenzel-Hartung, R., Brune, H., Grimmer, G., Germann, P., Timm, J. and Wosniok, W. (1990): Evaluation of the carcinogenic potency of four environmental polycyclic aromatic compounds following intrapulmonary application in rats. *Exp. Pathol.*, 40, 221-227.
- Weyand EH and DR. Bevan (1986): Benzo(a)pyrene disposition and metabolism in rats following intratracheal instillation. *Cancer Res.* 46: 5655-5661.
- Weyand EH. and DR Bevan (1987): Species differences in disposition of benzo[a]pyrene. *Drug Metab. Dispos.* 15: 442-448.
- Winker, N., H. Tuschl, R. Kovac and E. Weber (1997): Immunological investigations in a group of workers exposed to various levels of polycyclic aromatic hydrocarbons. *J. Appl. Toxicol.* 17: 23-29.
- Wislocki PG, Bagan ES, Lu AY, Dooley KL, Fu PP, Han-Hsu H, Beland FA, Kadlubar FF. (1986): Tumorigenicity of nitrated derivatives of pyrene, benz[a]anthracene, chrysene and benzo[a]pyrene in the newborn mouse assay. *Carcinogenesis.* 7: 1317-1322.
- Withey JR, J Shedden, FC Law and S Abedini (1993): Distribution of benzo[a]pyrene in pregnant rats following inhalation exposure and a comparison with similar data obtained with pyrene. *J. Appl. Toxicol.* 13: 193-202.
- WHO (1998): Environmental Health Criteria 202, Selected non-heterocyclic polycyclic aromatic hydrocarbons. International Programme On Chemical Safety (IPCS), World Health Organization, Geneva.

- WHO Regional Office for Europe (1987): Air Quality Guidelines for Europe. 11. Polynuclear aromatic hydrocarbons (PAH).
- WHO Regional Office for Europe (2000): Polynuclear aromatic hydrocarbons (PAH); In: Air quality guidelines for Europe2, Copenhagen, 1-24.
- WHO Regional Office for Europe (2010): WHO guidelines for indoor air quality: selected pollutants.
- Wolff RK, JA Bond, JD Sun, RF Henderson, JR Harkema, WC Griffith, JL Mauderly and RO McClellan (1989): Effects of adsorption of benzo[a]pyrene onto carbon black particles on levels of DNA adducts in lungs of rats exposed by inhalation. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 97: 289-299.
- Wolff RK, WC Griffith, RF Henderson, FF Hahn, JR Harkema, AH Rebar, AF Eidson and RO McClellan (1989): Effects of repeated inhalation exposures to 1-nitropyrene, benzo[a]pyrene, Ga₂O₃ particles, and SO₂ alone and in combinations on particle clearance, bronchoalveolar lavage fluid composition, and histopathology. *J. Toxicol. Environ. Health.* 27: 123-138.
- Working Group On Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (2001): Ambient air pollution by Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAH). Position Paper. European Commission.
- Wormley DD, S Chirwa, T Nayyar, J Wu, S Johnson, LA Brown, E Harris and DB Hood (2004): Inhaled benzo(a)pyrene impairs long-term potentiation in the F₁ generation rat dentate gyrus. *Cell Mol. Biol.* 50: 715-721.
- Wu J, H Hou, B Ritz and Y Chen (2010): Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and missed abortion in early pregnancy in a Chinese population. *Sci. Total. Environ.* 408: 2312-2318.
- Wu J, A Ramesh, T Nayyar and DB Hood (2003): Assessment of metabolites and AhR and CYP1A1 mRNA expression subsequent to prenatal exposure to inhaled benzo(a)pyrene. *Int. J. Dev. Neurosci.* 21: 333-346.
- Xu C, JA Chen, Z Qiu, Q Zhao, J Luo, L Yang, H Zeng, Y Huang, L Zhang, J Cao and W Shu (2010): Ovotoxicity and PPAR-mediated aromatase downregulation in female Sprague-Dawley rats following combined oral exposure to benzo[a]pyrene and di-(2-ethylhexyl) phthalate. *Toxicol Lett.* 199(3):323-332.
- Xu Z, LM Brown, GW Pan, LM Liu, LM Brown, DX Guan, Q Xiu, JH Sheng, BJ Stone, M Dosemeci, JF Fraumeni Jr and WJ Blot (1996): Cancer risks among iron and steel workers in Anshan, China, Part II: Case-control studies of lung and stomach cancer. *Am J Ind Med.* 30: 7-15.
- Zenzes, M.T., L.A. Puy, R. Bielecki and T.E. Reed (1999a): Detection of benzo[a]pyrene diol epoxide-DNA adducts in embryos from smoking couples: evidence for transmission by spermatozoa. *Mol. Hum. Reprod.* 5: 125-131.
- Zenzes, M.T., R. Bielecki and T.E. Reed (1999b): Detection of benzo(a)pyrene diol epoxide-DNA adducts in sperm of men exposed to cigarette smoke. *Fertil. Steril.* 72: 330-335.

Zheng, S.J., H.J. Tian, J. Cao, Y.Q. Gao (2010): Exposure to di(n-butyl)phthalate and benzo(a)pyrene alters IL-1beta secretion and subset expression of testicular macrophages, resulting in decreased testosterone production in rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 248(1):28-37.

【別添 01】

1. ベンゾ[a]ピレンの大気中濃度のモニタリング調査結果の整理

環境省の有害大気汚染物質モニタリング調査結果 (http://www.env.go.jp/air/osen/monitoring/mon_h24/index.html) に基づき、1998年度～2012年度のベンゾ[a]ピレンの大気中濃度の測定結果を整理し、以下の図表に示した。

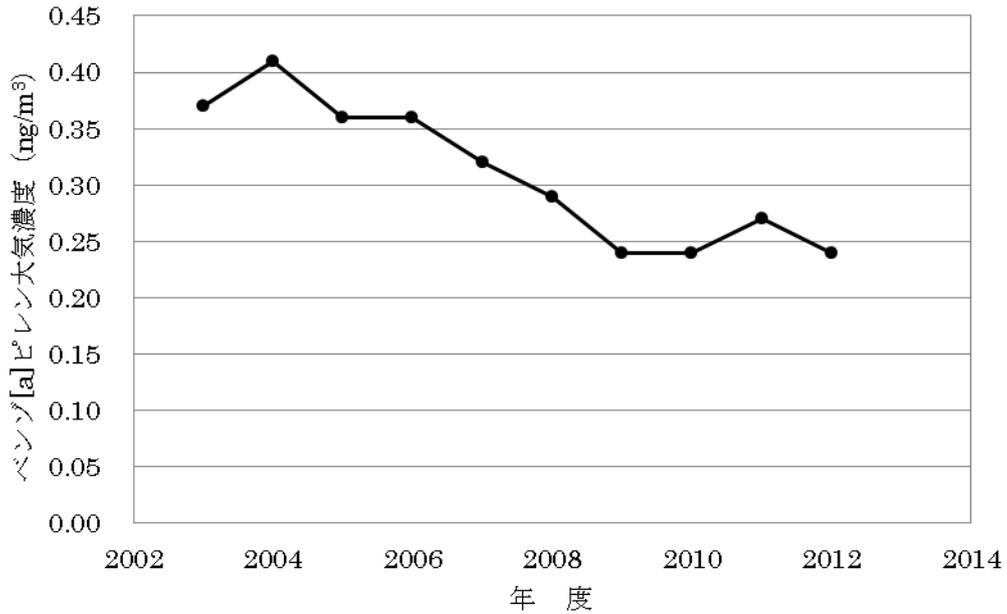
別表 1-1 ベンゾ[a]ピレンの有害大気汚染物質モニタリング調査結果の概要
(参考地点を除いたデータ)

(単位 ng/m³)

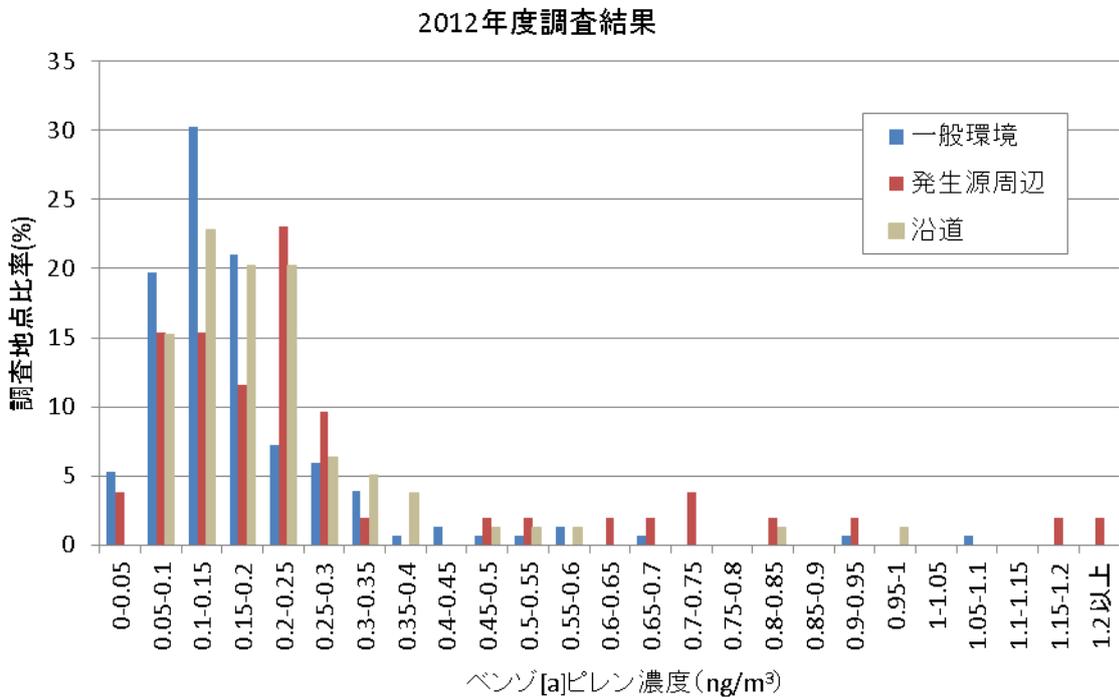
年度	地点数	検体数	平均	最小	最大
1998	130	1604	0.61	0.050	3.7
1999	223	2676	0.47	0.058	2.8
2000	237	2844	0.49	0.042	2.7
2001	249	2989	0.42	0.013	2.2
2002	276	3312	0.32	0.028	1.5
2003	277	3324	0.33	0.047	3.0
2004	278	3336	0.35	0.030	1.9
2005	325	3900	0.31	0.024	2.3
2006	323	3876	0.31	0.0096	1.8
2007	326	3912	0.24	0.00038	1.8
2008	318	3816	0.27	0.00061	2.8
2009	301	3612	0.22	0.014	1.4
2010	295	3540	0.21	0.020	1.7
2011	274	3288	0.23	0.025	1.4
2012	283	3396	0.21	0.0060	2.7

別表 1-2 ベンゾ[a]ピレンの継続測定地点における大気中濃度（年平均値）の推移
(単位 ng/m³)

年度	地点数	平均
2003	158	0.37
2004	158	0.41
2005	158	0.36
2006	158	0.36
2007	158	0.32
2008	158	0.29
2009	158	0.24
2010	158	0.24
2011	158	0.27
2012	158	0.24



別図 1-1 有害大気汚染物質モニタリング調査の継続調査地点 (158 点) におけるベンゾ[a]ピレンの年平均濃度の推移



別図 1-2 2012 年度のベンゾ[a]ピレンに係る有害大気汚染物質モニタリング調査結果の濃度分布

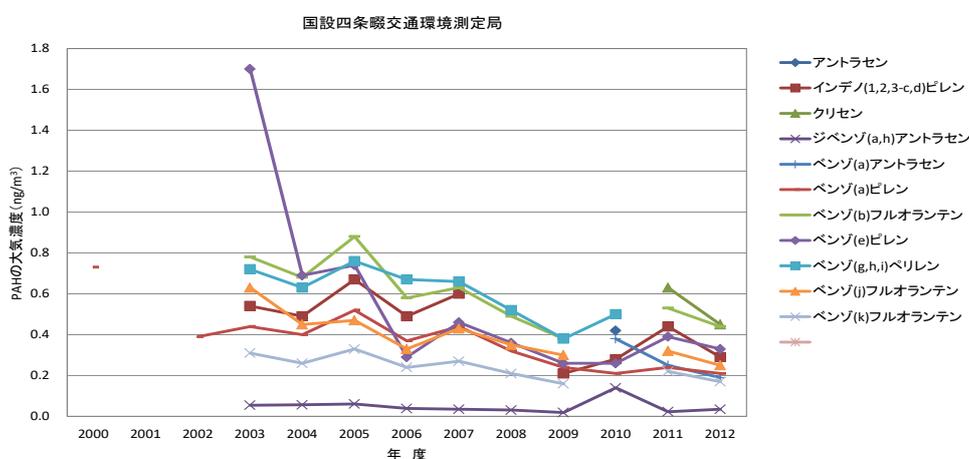
2. 多環芳香族炭化水素の大気中濃度の経年変化の整理

環境省の有害大気汚染物質モニタリング調査結果 (http://www.env.go.jp/air/osen/monitoring/mon_h24/index.html) に基づき、ベンゾ[a]ピレンを含む複数種類の多環芳香族炭化水素 (PAH) について 2000 年度～2012 年度の大気中濃度 (平均値) の推移を整理した。データ整理に際して、PAH の測定が継続してなされていた測定地点のうち、大阪府四條畷市 (国設四條畷交通環境測定局) 及び東京都大田区 (環七通り松原橋測定局) を参考として選んだ。整理結果は、以下の図表のとおりである。

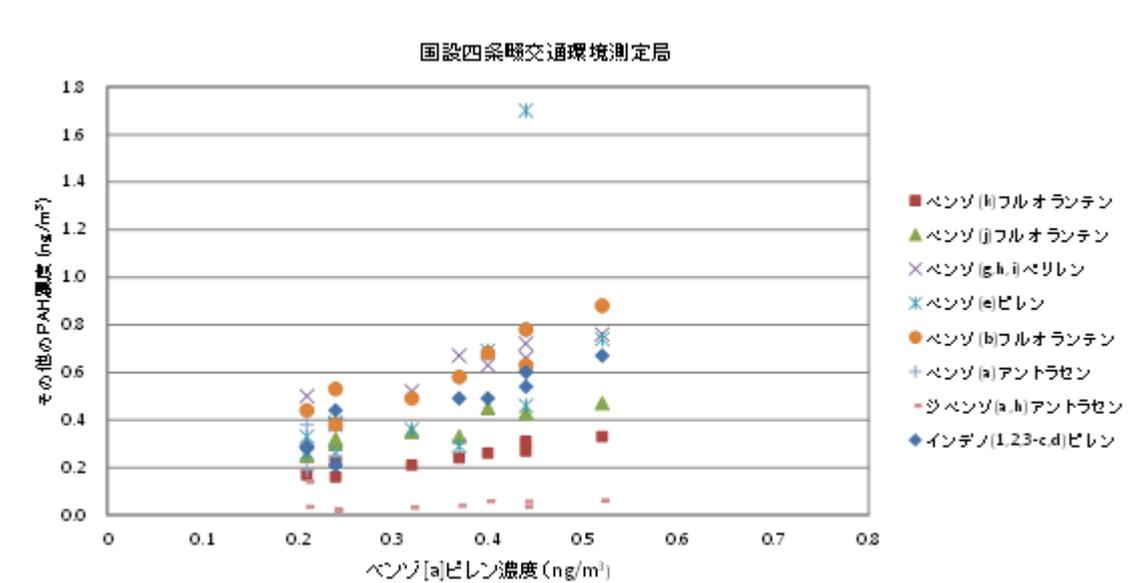
別表 1-3 国設四條畷交通環境測定局における PAH の大気中濃度 (年平均値) の推移

(単位 ng/m^3)

物質名	IARC 分類	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
アントラセン	3											0.42		
インデノ (1, 2, 3-c, d) ピレン	2B				0.54	0.49	0.67	0.49	0.6		0.21	0.28	0.44	0.29
クリセン	2B												0.63	0.45
ジベンゾ (a, h) アントラセン	2A				0.055	0.057	0.061	0.039	0.035	0.031	0.019	0.14	0.023	0.035
ピレン	3											1.9	2.2	2
フルオランテン	3												1.9	2.3
ベンゾ (a) アントラセン	2B											0.38	0.25	0.19
ベンゾ (a) ピレン	1	0.73		0.39	0.44	0.4	0.52	0.37	0.44	0.32	0.24	0.21	0.24	0.21
ベンゾ (b) フルオランテン	2B				0.78	0.68	0.88	0.58	0.63	0.49	0.38		0.53	0.44
ベンゾ (e) ピレン	3				1.7	0.69	0.74	0.29	0.46	0.36	0.26	0.26	0.39	0.33
ベンゾ (g, h, i) ベリレン	3				0.72	0.63	0.76	0.67	0.66	0.52	0.38	0.5		
ベンゾ (j) フルオランテン	2B				0.63	0.45	0.47	0.33	0.43	0.35	0.3		0.32	0.25
ベンゾ (k) フルオランテン	2B				0.31	0.26	0.33	0.24	0.27	0.21	0.16		0.22	0.17



別図 1-3 国設四條畷交通環境測定局における PAH の大気中濃度 (年平均値) の推移 (フルオランテン、ピレンを除く)

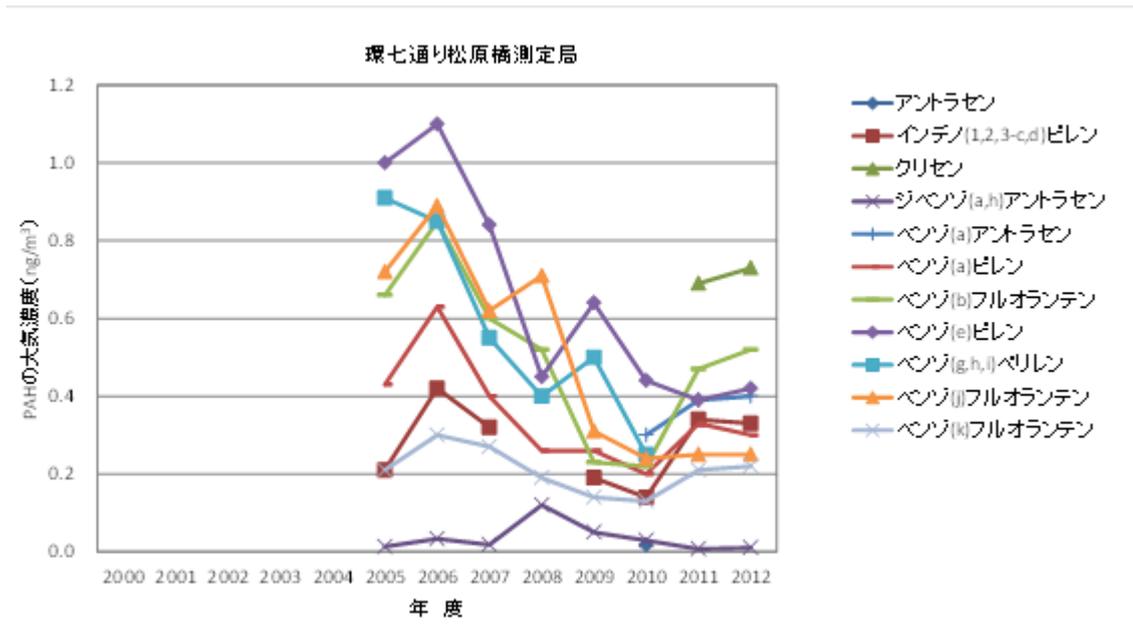


別図 1-4 国設四條驛交通環境測定局におけるベンゾ[a]ピレン濃度と他の PAH 濃度との関係
(2000~2012 年度の大気中濃度に基づく)

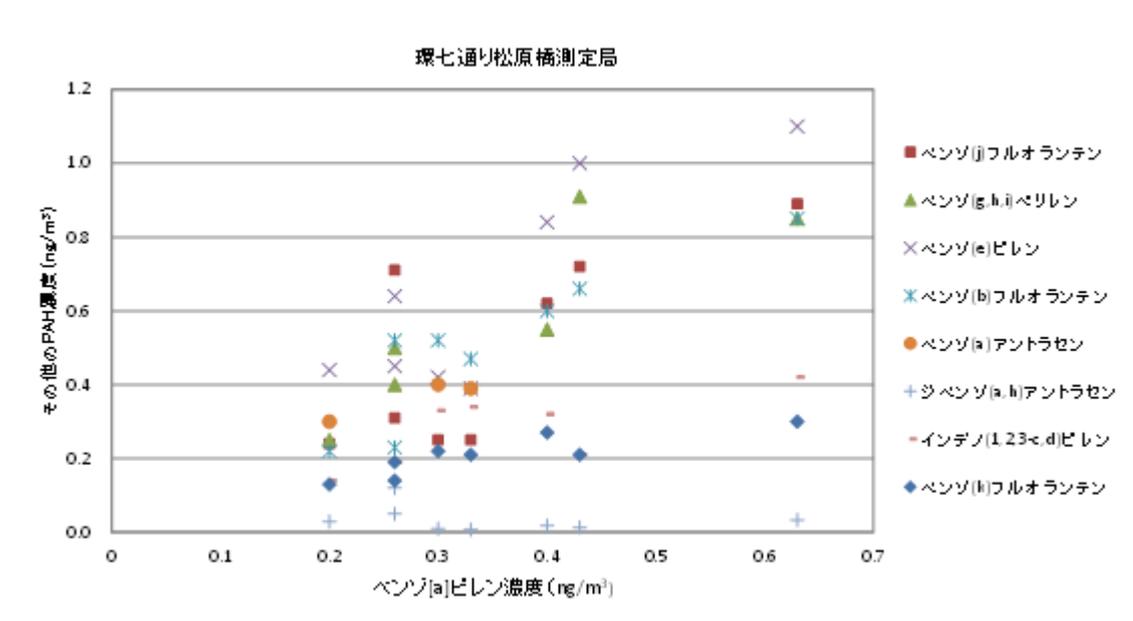
別表 1-4 環七通り松原橋測定局における PAH の大気中濃度（年平均値）の推移

(単位 ng/m³)

物質名	IARC 分類	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
アントラセン	3											0.017		
インデノ (1, 2, 3-c, d)ピレン	2B						0.21	0.42	0.32		0.19	0.14	0.34	0.33
クリセン	2B												0.69	0.73
ジベンゾ(a, h)アン トラセン	2A						0.013	0.033	0.018	0.12	0.05	0.029	0.007	0.01
ピレン	3											0.54	3.4	3.7
フルオランテン	3												4.3	4.5
ベンゾ(a)アン トラセン	2B											0.3	0.39	0.4
ベンゾ(a)ピ レン	1						0.43	0.63	0.4	0.26	0.26	0.2	0.33	0.3
ベンゾ(b)フル オラン テン	2B						0.66	0.85	0.6	0.52	0.23	0.22	0.47	0.52
ベンゾ(e)ピ レン	3						1	1.1	0.84	0.45	0.64	0.44	0.39	0.42
ベンゾ(g, h, i)ベ リ レン	3						0.91	0.85	0.55	0.4	0.5	0.25		
ベンゾ(j)フル オラ ン テ ン	2B						0.72	0.89	0.62	0.71	0.31	0.24	0.25	0.25
ベンゾ(k)フル オラ ン テ ン	2B						0.21	0.3	0.27	0.19	0.14	0.13	0.21	0.22



別図 1-5 環七通り松原橋測定局における PAH の大気中濃度（年平均値）の推移（フルオランテン、ピレンを除く）



別図 1-6 環七通り松原橋測定局におけるベンゾ[a]ピレン濃度と他の PAH 濃度との関係（2000～2012 年度の大気中濃度に基づく）

【別添 02】

ベンゾ [a] ピレン及び主要な PAH の環境中濃度について

1. 固定発生源周辺、沿道、一般環境中のベンゾ [a] ピレン、主要な PAH の濃度

環境省 有害大気汚染物質モニタリング調査結果の提供を受け、固定発生源周辺、沿道、一般環境の測定局におけるベンゾ [a] ピレン (BaP) 及び主要な PAH (IARC の発がん分類が 2B 以上の物質) の大気中濃度の年平均値 (ng/m³) 及び BaP の年平均値を 1 とした場合の主要な PAH の濃度の比を以下に示した。

【大気中濃度 (年平均)】

発生源周辺 北九州市 黒崎													(ng/m ³)	
物質名	発がん分類	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
		H12	H13	H14	H15	H16	H17	H18	H19	H20	H21	H22	H23	H24
ベンゾ(a)ピレン	1			0.49	0.12	0.43	0.56	0.32	0.10	0.31	0.13	0.26		
ベンゾ(a)アントラセン	2B													
ジベンゾ(a,h)アントラセン	2A				0.02		0.09							
ベンゾ(b)フルオランテン	2B				0.26		1.20							
ベンゾ(k)フルオランテン	2B				0.09		0.30							
インデノ(1,2,3-c,d)ピレン	2B			0.40	0.15		0.42							
クリセン	2B													
ベンゾ(j)フルオランテン	2B				0.33		0.29							
発生源周辺 千葉市福正寺													(ng/m ³)	
物質名	発がん分類	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
		H12	H13	H14	H15	H16	H17	H18	H19	H20	H21	H22	H23	H24
ベンゾ(a)ピレン	1	0.88			0.93	0.66	0.59	0.46	0.76					
ベンゾ(a)アントラセン	2B													
ジベンゾ(a,h)アントラセン	2A					0.07	0.12	0.1	0.14					
ベンゾ(b)フルオランテン	2B					1.20	0.89	0.72	1.10					
ベンゾ(k)フルオランテン	2B					0.43	0.34	0.30	0.48					
インデノ(1,2,3-c,d)ピレン	2B					0.65		0.42	0.77					
クリセン	2B													
ベンゾ(j)フルオランテン	2B					0.48	0.38	0.42	0.57					
発生源周辺 堺市浜寺局													(ng/m ³)	
物質名	発がん分類	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
		H12	H13	H14	H15	H16	H17	H18	H19	H20	H21	H22	H23	H24
ベンゾ(a)ピレン	1						0.31	0.34	0.25	0.23	0.25	0.16		
ベンゾ(a)アントラセン	2B													
ジベンゾ(a,h)アントラセン	2A					0.05	0.06	0.08	0.04					
ベンゾ(b)フルオランテン	2B					0.58	0.61	0.65	0.40					
ベンゾ(k)フルオランテン	2B					0.25	0.23	0.26	0.17					
インデノ(1,2,3-c,d)ピレン	2B					0.56	0.37	0.5	0.38					
クリセン	2B													
ベンゾ(j)フルオランテン	2B					0.09	0.26	0.35	0.22					

【大気中濃度（年平均）】

沿道 四条畷局														(ng/m ³)	
物質名	発がん分類	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	
		H12	H13	H14	H15	H16	H17	H18	H19	H20	H21	H22	H23	H24	
ベンゾ(a)ピレン	1	0.73		0.39	0.44	0.4	0.52	0.37	0.44	0.32	0.24	0.21	0.24	0.21	
ベンゾ(a)アントラセン	2B											0.38	0.25	0.19	
ジベンゾ(a,h)アントラセン	2A				0.06	0.06	0.06	0.04	0.04	0.03	0.02	0.14	0.02	0.04	
ベンゾ(b)フルオランテン	2B				0.78	0.68	0.88	0.58	0.63	0.49	0.38		0.53	0.44	
ベンゾ(k)フルオランテン	2B				0.31	0.26	0.33	0.24	0.27	0.21	0.16		0.22	0.17	
インデノ(1,2,3-c,d)ピレン	2B				0.54	0.49	0.67	0.49	0.6		0.21	0.28	0.44	0.29	
クリセン	2B												0.63	0.45	
ベンゾ(j)フルオランテン	2B				0.63	0.45	0.47	0.33	0.43	0.35	0.3		0.32	0.25	

沿道 環七通り松原橋自動車排ガス測定局														(ng/m ³)	
物質名	発がん分類	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	
		H12	H13	H14	H15	H16	H17	H18	H19	H20	H21	H22	H23	H24	
ベンゾ(a)ピレン	1						0.43	0.63	0.4	0.26	0.26	0.2	0.33	0.3	
ベンゾ(a)アントラセン	2B											0.3	0.39	0.4	
ジベンゾ(a,h)アントラセン	2A					0.01	0.03	0.02	0.12	0.05	0.03	0.01	0.01		
ベンゾ(b)フルオランテン	2B					0.66	0.85	0.6	0.52	0.23	0.22	0.47	0.52		
ベンゾ(k)フルオランテン	2B					0.21	0.3	0.27	0.19	0.14	0.13	0.21	0.22		
インデノ(1,2,3-c,d)ピレン	2B					0.21	0.42	0.32		0.19	0.14	0.34	0.33		
クリセン	2B											0.69	0.73		
ベンゾ(j)フルオランテン	2B					0.72	0.89	0.62	0.71	0.31	0.24	0.25	0.25		

一般 大阪府四条畷市 測定局:シルバー人材センター														(ng/m ³)	
物質名	発がん分類	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	
		H12	H13	H14	H15	H16	H17	H18	H19	H20	H21	H22	H23	H24	
ベンゾ(a)ピレン	1		0.97	0.35	0.38	0.34	0.3	0.3	0.32	0.27	0.19	0.14	0.19	0.16	
ベンゾ(a)アントラセン	2B											0.31	0.21	0.24	
ジベンゾ(a,h)アントラセン	2A				0.05	0.06	0.06	0.03	0.03	0.03	0.02	0.11	0.01	0.02	
ベンゾ(b)フルオランテン	2B				0.67	0.55	0.66	0.47	0.52	0.42	0.30		0.51	0.40	
ベンゾ(k)フルオランテン	2B				0.28	0.23	0.24	0.20	0.21	0.18	0.13		0.21	0.16	
インデノ(1,2,3-c,d)ピレン	2B				0.47	0.44	0.52	0.41	0.51	0.37	0.18	0.22	0.45	0.27	
クリセン	2B												0.61	0.45	
ベンゾ(j)フルオランテン	2B				0.55	0.38	0.37	0.28	0.34	0.30	0.26		0.29	0.23	

一般 大阪府 測定局:国設大阪														(ng/m ³)	
物質名	発がん分類	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	
		H12	H13	H14	H15	H16	H17	H18	H19	H20	H21	H22	H23	H24	
ベンゾ(a)ピレン	1		0.80	0.32	0.42	0.39	0.51	0.37	0.38	0.36	0.20	0.18	0.21	0.19	
ベンゾ(a)アントラセン	2B											0.41	0.25	0.18	
ジベンゾ(a,h)アントラセン	2A				0.07	0.06	0.07	0.04	0.04	0.04	0.02	0.17	0.03	0.14	
ベンゾ(b)フルオランテン	2B				0.68	0.62	0.94	0.5	0.59	0.56	0.35		0.63	0.48	
ベンゾ(k)フルオランテン	2B				0.31	0.25	0.34	0.23	0.24	0.24	0.15		0.25	0.19	
インデノ(1,2,3-c,d)ピレン	2B				0.44	0.5	0.71	0.48	0.53	0.5	0.2	0.28	0.47	0.29	
クリセン	2B												0.73	0.55	
ベンゾ(j)フルオランテン	2B				0.56	0.4	0.49	0.3	0.37	0.35	0.23		0.35	0.27	

【大気中濃度（年平均）】

一般 東京都荒川区 測定局:南千住													(ng/m ³)	
物質名	発がん分類	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
		H12	H13	H14	H15	H16	H17	H18	H19	H20	H21	H22	H23	H24
ベンゾ(a)ピレン	1						0.40	0.48	0.27	0.21	0.20	0.23	0.22	
ベンゾ(a)アントラセン	2B											0.14		
ジベンゾ(a,h)アントラセン	2A						0.03	0.05	0.03		0.08	0.08		
ベンゾ(b)フルオランテン	2B						0.68	0.79	0.43		0.24	0.27		
ベンゾ(k)フルオランテン	2B						0.23	0.29	0.16		0.13	0.15		
インデノ(1,2,3-c,d)ピレン	2B						0.41	0.50	0.30		0.23	0.25		
クリセン	2B													
ベンゾ(j)フルオランテン	2B						0.71	0.76	0.40		0.21	0.21		

【大気中濃度（年平均）における BaP 濃度（=1）に対する比】

発生源周辺 北九州市 黒崎														
物質名	発がん分類	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
		H12	H13	H14	H15	H16	H17	H18	H19	H20	H21	H22	H23	H24
ベンゾ(a)ピレン	1			1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000		
ベンゾ(a)アントラセン	2B													
ジベンゾ(a,h)アントラセン	2A				0.163		0.152							
ベンゾ(b)フルオランテン	2B				2.167		2.143							
ベンゾ(k)フルオランテン	2B				0.742		0.536							
インデノ(1,2,3-c,d)ピレン	2B			0.816	1.250		0.750							
クリセン	2B													
ベンゾ(j)フルオランテン	2B				2.708		0.518							

発生源周辺 千葉市福正寺														
物質名	発がん分類	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
		H12	H13	H14	H15	H16	H17	H18	H19	H20	H21	H22	H23	H24
ベンゾ(a)ピレン	1	1.000			1.000	1.000	1.000	1.000	1.000					
ベンゾ(a)アントラセン	2B													
ジベンゾ(a,h)アントラセン	2A					0.111	0.203	0.217	0.184					
ベンゾ(b)フルオランテン	2B					1.818	1.508	1.565	1.447					
ベンゾ(k)フルオランテン	2B					0.652	0.576	0.652	0.632					
インデノ(1,2,3-c,d)ピレン	2B					0.985	0.000	0.913	1.013					
クリセン	2B					0.000	0.000	0.000	0.000					
ベンゾ(j)フルオランテン	2B					0.727	0.644	0.913	0.750					

発生源周辺 堺市浜寺局														
物質名	発がん分類	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
		H12	H13	H14	H15	H16	H17	H18	H19	H20	H21	H22	H23	H24
ベンゾ(a)ピレン	1						1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000		
ベンゾ(a)アントラセン	2B													
ジベンゾ(a,h)アントラセン	2A						0.181	0.226	0.160					
ベンゾ(b)フルオランテン	2B						1.968	1.912	1.600					
ベンゾ(k)フルオランテン	2B						0.742	0.765	0.680					
インデノ(1,2,3-c,d)ピレン	2B						1.194	1.471	1.520					
クリセン	2B													
ベンゾ(j)フルオランテン	2B						0.839	1.029	0.880					

【大気中濃度（年平均）におけるBaP濃度（=1）に対する比】

沿道 四条驛局														
物質名	発がん分類	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
		H12	H13	H14	H15	H16	H17	H18	H19	H20	H21	H22	H23	H24
ベンゾ(a)ピレン	1	1.000		1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
ベンゾ(a)アントラセン	2B											1.810	1.042	0.905
ジベンゾ(a,h)アントラセン	2A				0.125	0.143	0.117	0.105	0.080	0.097	0.079	0.667	0.096	0.167
ベンゾ(b)フルオランテン	2B				1.773	1.700	1.692	1.568	1.432	1.531	1.583		2.208	2.095
ベンゾ(k)フルオランテン	2B				0.705	0.650	0.635	0.649	0.614	0.656	0.667		0.917	0.810
インデノ(1,2,3-c,d)ピレン	2B				1.227	1.225	1.288	1.324	1.364	0.000	0.875	1.333	1.833	1.381
クリセン	2B												2.625	2.143
ベンゾ(j)フルオランテン	2B				1.432	1.125	0.904	0.892	0.977	1.094	1.250		1.333	1.190

沿道 環七通り松原橋自動車排ガス測定局														
物質名	発がん分類	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
		H12	H13	H14	H15	H16	H17	H18	H19	H20	H21	H22	H23	H24
ベンゾ(a)ピレン	1						1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
ベンゾ(a)アントラセン	2B											1.500	1.182	1.333
ジベンゾ(a,h)アントラセン	2A						0.030	0.052	0.045	0.462	0.192	0.145	0.021	0.033
ベンゾ(b)フルオランテン	2B						1.535	1.349	1.500	2.000	0.885	1.100	1.424	1.733
ベンゾ(k)フルオランテン	2B						0.488	0.476	0.675	0.731	0.538	0.650	0.636	0.733
インデノ(1,2,3-c,d)ピレン	2B						0.488	0.667	0.800		0.731	0.700	1.030	1.100
クリセン	2B												2.091	2.433
ベンゾ(j)フルオランテン	2B						1.674	1.413	1.550	2.731	1.192	1.200	0.758	0.833

一般 大阪府四条驛市 測定局:シルバー人材センター														
物質名	発がん分類	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
		H12	H13	H14	H15	H16	H17	H18	H19	H20	H21	H22	H23	H24
ベンゾ(a)ピレン	1		1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
ベンゾ(a)アントラセン	2B											2.214	1.105	1.500
ジベンゾ(a,h)アントラセン	2A				0.142	0.168	0.187	0.113	0.100	0.107	0.089	0.786	0.068	0.150
ベンゾ(b)フルオランテン	2B				1.763	1.618	2.200	1.567	1.625	1.556	1.579		2.684	2.500
ベンゾ(k)フルオランテン	2B				0.737	0.676	0.800	0.667	0.656	0.667	0.684		1.105	1.000
インデノ(1,2,3-c,d)ピレン	2B				1.237	1.294	1.733	1.367	1.594	1.370	0.947	1.571	2.368	1.688
クリセン	2B												3.211	2.813
ベンゾ(j)フルオランテン	2B				1.447	1.118	1.233	0.933	1.063	1.111	1.368		1.526	1.438

一般 大阪府 測定局:国設大阪														
物質名	発がん分類	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
		H12	H13	H14	H15	H16	H17	H18	H19	H20	H21	H22	H23	H24
ベンゾ(a)ピレン	1		1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
ベンゾ(a)アントラセン	2B											2.278	1.190	0.947
ジベンゾ(a,h)アントラセン	2A				0.155	0.141	0.135	0.105	0.092	0.108	0.095	0.944	0.124	0.737
ベンゾ(b)フルオランテン	2B				1.619	1.590	1.843	1.351	1.553	1.556	1.750	0.000	3.000	2.526
ベンゾ(k)フルオランテン	2B				0.738	0.641	0.667	0.622	0.632	0.667	0.750	0.000	1.190	1.000
インデノ(1,2,3-c,d)ピレン	2B				1.048	1.282	1.392	1.297	1.395	1.389	1.000	1.556	2.238	1.526
クリセン	2B												3.476	2.895
ベンゾ(j)フルオランテン	2B				1.333	1.026	0.961	0.811	0.974	0.972	1.150		1.667	1.421

一般 東京都荒川区 測定局:南千住														
物質名	発がん分類	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
		H12	H13	H14	H15	H16	H17	H18	H19	H20	H21	H22	H23	H24
ベンゾ(a)ピレン	1						1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	
ベンゾ(a)アントラセン	2B											0.609		
ジベンゾ(a,h)アントラセン	2A						0.080	0.106	0.104		0.400	0.352		
ベンゾ(b)フルオランテン	2B						1.700	1.646	1.593		1.200	1.174		
ベンゾ(k)フルオランテン	2B						0.575	0.604	0.593		0.650	0.652		
インデノ(1,2,3-c,d)ピレン	2B						1.025	1.042	1.111		1.150	1.087		
クリセン	2B													
ベンゾ(j)フルオランテン	2B						1.775	1.583	1.481		1.050	0.913		

2. PAH全体の発がんリスクに対するBaPの寄与率（試算結果）

BaPに対する各PAHの濃度比（Relative Concentration; RC）、TEF（Toxic equivalency factor）を用いて試算した。

TEFは以下の文書に基づく。

Health Canada. 2007. Health Canada. Federal Contaminated Site Risk Assessment in Canada, Part I. Guidance on Human Health Preliminary Quantitative Risk Assessment (PQRA). June 2007. Draft document.

発生源周辺 北九州市 黒崎														(ng/m ³)					
物質名	発がん分類	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	平均	RC	TEF	RC×TEF	PAHに対するBaPの比率
		H12	H13	H14	H15	H16	H17	H18	H19	H20	H21	H22	H23	H24	H15,H17				
ベンゾ(a)ピレン	1			0.49	0.12	0.43	0.56	0.32	0.10	0.31	0.13	0.26			0.340	1	1	1	0.69
ベンゾ(a)アントラセン	2B														-	-	0.1	-	-
ジベンゾ(a,h)アントラセン	2A				0.02		0.09								0.052	0.15	1	0.15	-
ベンゾ(b)フルオランテン	2B				0.26		1.20								0.730	2.15	0.1	0.21	-
ベンゾ(k)フルオランテン	2B				0.09		0.30								0.195	0.57	0.03	0.02	-
インデノ(1,2,3-c,d)ピレン	2B			0.40	0.15		0.42								0.285	0.84	0.08	0.07	-
クリセン	2B														-	-	0.01	-	-
																	計	1.45	
発生源周辺 千葉市福正寺														(ng/m ³)					
物質名	発がん分類	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	平均	RC	TEF	RC×TEF	PAHに対するBaPの比率
		H12	H13	H14	H15	H16	H17	H18	H19	H20	H21	H22	H23	H24	H16,H18,H19				
ベンゾ(a)ピレン	1	0.88			0.93	0.66	0.59	0.46	0.76						0.627	1	1	1	0.70
ベンゾ(a)アントラセン	2B														-	-	0.1	-	-
ジベンゾ(a,h)アントラセン	2A					0.07	0.12	0.1	0.14						0.104	0.17	1	0.17	-
ベンゾ(b)フルオランテン	2B					1.20	0.89	0.72	1.10						1.007	1.61	0.1	0.16	-
ベンゾ(k)フルオランテン	2B					0.43	0.34	0.30	0.48						0.403	0.64	0.03	0.02	-
インデノ(1,2,3-c,d)ピレン	2B					0.65		0.42	0.77						0.613	0.98	0.08	0.08	-
クリセン	2B														-	-	0.01	-	-
																	計	1.42	
発生源周辺 堺市浜寺局														(ng/m ³)					
物質名	発がん分類	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	平均	RC	TEF	RC×TEF	PAHに対するBaPの比率
		H12	H13	H14	H15	H16	H17	H18	H19	H20	H21	H22	H23	H24	H17,H18,H19				
ベンゾ(a)ピレン	1						0.31	0.34	0.25	0.23	0.25	0.16			0.300	1	1	1	0.66
ベンゾ(a)アントラセン	2B														-	-	0.1	-	-
ジベンゾ(a,h)アントラセン	2A					0.05	0.06	0.08	0.04						0.058	0.19	1	0.19	-
ベンゾ(b)フルオランテン	2B					0.58	0.61	0.65	0.40						0.553	1.84	0.1	0.18	-
ベンゾ(k)フルオランテン	2B					0.25	0.23	0.26	0.17						0.220	0.73	0.03	0.02	-
インデノ(1,2,3-c,d)ピレン	2B					0.56	0.37	0.5	0.38						0.417	1.39	0.08	0.11	-
クリセン	2B														-	-	0.01	-	-
																	計	1.51	
沿道 四条驛局														(ng/m ³)					
物質名	発がん分類	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	平均	RC	TEF	RC×TEF	PAHに対するBaPの比率
		H12	H13	H14	H15	H16	H17	H18	H19	H20	H21	H22	H23	H24	H23,H24				
ベンゾ(a)ピレン	1	0.73		0.39	0.44	0.4	0.52	0.37	0.44	0.32	0.24	0.21	0.24	0.21	0.225	1	1	1	0.62
ベンゾ(a)アントラセン	2B											0.38	0.25	0.19	0.220	0.98	0.1	0.10	-
ジベンゾ(a,h)アントラセン	2A				0.06	0.06	0.06	0.04	0.04	0.03	0.02	0.14	0.02	0.04	0.029	0.13	1	0.13	-
ベンゾ(b)フルオランテン	2B				0.78	0.68	0.88	0.58	0.63	0.49	0.38		0.53	0.44	0.485	2.16	0.1	0.22	-
ベンゾ(k)フルオランテン	2B				0.31	0.26	0.33	0.24	0.27	0.21	0.16		0.22	0.17	0.195	0.87	0.03	0.03	-
インデノ(1,2,3-c,d)ピレン	2B				0.54	0.49	0.67	0.49	0.6		0.21	0.28	0.44	0.29	0.365	1.62	0.08	0.13	-
クリセン	2B											0.63	0.45		0.540	2.40	0.01	0.02	-
																	計	1.62	
沿道 環七通り松原橋自動車排ガス														(ng/m ³)					
物質名	発がん分類	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	平均	RC	TEF	RC×TEF	PAHに対するBaPの比率
		H12	H13	H14	H15	H16	H17	H18	H19	H20	H21	H22	H23	H24	H23,H24				
ベンゾ(a)ピレン	1						0.43	0.63	0.4	0.26	0.26	0.20	0.33	0.3	0.315	1	1	1	0.70
ベンゾ(a)アントラセン	2B											0.30	0.39	0.4	0.395	1.25	0.1	0.13	-
ジベンゾ(a,h)アントラセン	2A						0.01	0.03	0.02	0.12	0.05	0.03	0.01	0.01	0.009	0.03	1	0.03	-
ベンゾ(b)フルオランテン	2B						0.66	0.85	0.60	0.52	0.23	0.22	0.47	0.52	0.495	1.57	0.1	0.16	-
ベンゾ(k)フルオランテン	2B						0.21	0.30	0.27	0.19	0.14	0.13	0.21	0.22	0.215	0.68	0.03	0.02	-
インデノ(1,2,3-c,d)ピレン	2B						0.21	0.42	0.32		0.19	0.14	0.34	0.33	0.335	1.06	0.08	0.09	-
クリセン	2B											0.69	0.73		0.710	2.25	0.01	0.02	-
																	計	1.44	

一般 大阪府四條畷市 測定局:シルバー人材センター														(ng/m ³)					
物質名	発がん 分類	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	平均	RC	TEF	RC×TEF	PAHに対する BaPの比率
		H12	H13	H14	H15	H16	H17	H18	H19	H20	H21	H22	H23	H24	H23.H24				
ベンゾ(a)ピレン	1		0.97	0.35	0.38	0.34	0.3	0.3	0.32	0.27	0.19	0.14	0.19	0.16	0.175	1	1	1	0.58
ベンゾ(a)アントラセン	2B											0.31	0.21	0.24	0.225	1.29	0.1	0.13	
ジベンゾ(a,h)アントラセン	2A				0.05	0.06	0.06	0.03	0.03	0.03	0.02	0.11	0.01	0.02	0.019	0.11	1	0.11	
ベンゾ(b)フルオランテン	2B				0.67	0.55	0.66	0.47	0.52	0.42	0.30		0.51	0.40	0.455	2.60	0.10	0.26	
ベンゾ(k)フルオランテン	2B				0.28	0.23	0.24	0.20	0.21	0.18	0.13		0.21	0.16	0.185	1.06	0.03	0.03	
インデノ(1,2,3-c,d)ピレン	2B				0.47	0.44	0.52	0.41	0.51	0.37	0.18	0.22	0.45	0.27	0.360	2.06	0.08	0.16	
クリセン	2B												0.61	0.45	0.530	3.03	0.01	0.03	
																計		1.72	
一般 大阪府 測定局:国設大阪														(ng/m ³)					
物質名	発がん 分類	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	平均	RC	TEF	RC×TEF	PAHに対する BaPの比率
		H12	H13	H14	H15	H16	H17	H18	H19	H20	H21	H22	H23	H24	H23.H24				
ベンゾ(a)ピレン	1		0.80	0.32	0.42	0.39	0.51	0.37	0.38	0.36	0.20	0.18	0.21	0.19	0.200	1	1	1	0.50
ベンゾ(a)アントラセン	2B											0.41	0.25	0.18	0.215	1.08	0.1	0.11	
ジベンゾ(a,h)アントラセン	2A				0.07	0.06	0.07	0.04	0.04	0.04	0.02	0.17	0.03	0.14	0.083	0.42	1	0.42	
ベンゾ(b)フルオランテン	2B				0.68	0.62	0.94	0.5	0.59	0.56	0.35		0.63	0.48	0.555	2.78	0.1	0.28	
ベンゾ(k)フルオランテン	2B				0.31	0.25	0.34	0.23	0.24	0.24	0.15		0.25	0.19	0.220	1.10	0.03	0.03	
インデノ(1,2,3-c,d)ピレン	2B				0.44	0.5	0.71	0.48	0.53	0.5	0.2	0.28	0.47	0.29	0.380	1.90	0.08	0.15	
クリセン	2B												0.73	0.55	0.640	3.20	0.01	0.03	
																計		2.02	
一般 東京都荒川区 測定局:南千住														(ng/m ³)					
物質名	発がん 分類	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	平均	RC	TEF	RC×TEF	PAHに対する BaPの比率
		H12	H13	H14	H15	H16	H17	H18	H19	H20	H21	H22	H23	H24	H22				
ベンゾ(a)ピレン	1						0.40	0.48	0.27	0.21	0.20	0.23	0.22		0.230	1	1	1	0.61
ベンゾ(a)アントラセン	2B											0.14			0.140	0.61	0.1	0.06	
ジベンゾ(a,h)アントラセン	2A						0.03	0.05	0.03		0.08	0.08			0.081	0.35	1	0.35	
ベンゾ(b)フルオランテン	2B						0.68	0.79	0.43		0.24	0.27			0.270	1.17	0.1	0.12	
ベンゾ(k)フルオランテン	2B						0.23	0.29	0.16		0.13	0.15			0.150	0.65	0.03	0.02	
インデノ(1,2,3-c,d)ピレン	2B						0.41	0.50	0.30		0.23	0.25			0.250	1.09	0.08	0.09	
クリセン	2B														-	-	0.01	-	
																計		1.64	

3-9 ホルムアルデヒド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 ホルムアルデヒドの物理化学的性質

ホルムアルデヒドは、常温で無色、可燃性の刺激性気体であり、反応性が高く、容易に重合する。空気とよく混合し、爆発性混合物を生成し易い。水、アルコール類、その他の極性溶媒に速やかに溶解する。また、還元性が強く、様々な物質を共重合させる。

ホルムアルデヒドの主な物理化学的性質は表 1 のとおりである。

表 1 ホルムアルデヒドの物理化学的性質

分子量	: 30.03
比重	: 0.815 (20°C/4°C)
蒸気密度	: 1.08
融点	: -92°C
沸点	: -21~ -19.5°C
引火点	: 85°C (37%水溶液)、 50 °C (15%メタノール含有ホルマリン)
発火点	: 300°C
蒸気圧	: 516kPa (25°C) 1.2 mmHg (200°C)
溶解性	: メタノール、エタノール、エチルエーテルに可溶
水への溶解度	: 550,000 ppm (55% w/v)
ヘンリー定数	: Distribution water/air 0.02Pa. m ³ /mol
分配係数	: log Pow = 0.35
換算係数	: 1 ppm = 1.23 mg/m ³ , 1 mg/m ³ = 0.83 ppm

1.2 ホルムアルデヒドの用途・使用実態

ホルムアルデヒドの国内生産量は2007年において1,144,914t（ホルマリンとして）、輸出量は648,013 kgである。

石炭酸（フェノール）系・尿素系・メラミン系合成樹脂原料、ポリアセタール樹脂原料、界面活性剤、ヘキサメチレンテトラミン、ペンタエリスリトール原料、農薬、消毒剤、その他 一般防腐剤、有機合成原料、ビニロン、パラホルムアルデヒド等に用いられる。ホルマリン樹脂の用途として建材、合板等に接着剤として使用されている。

1.3 代謝及び体内動態

HCHOは正常のヒト代謝産物の一つであり、C-1 pool生合成経路を介して、一部のアミノ酸（メチオニン、セリンなど）の生合成に関与する内因性物質でもある。HCHOはメチル化生体異物（例えば、ニトロソジメチルアミン、メタノール、カフェインなど）が小胞体中に存在する酸化酵素系により代謝される際に生成する。

外来性HCHOの人体への取り込みは、主として経気道、食品からの経口或いは接触による経皮吸収により起こる。吸収されたHCHOは速やかにHCHO脱水素酵素等により蟻酸(HCOOH)に変換される。その際、NDAとGSHが利用され、中間体としてS-formylglutathionが産生する。このS-formylglutathionが更に蟻酸へと変換される。産生した蟻酸はNa塩の形で尿中排泄されるか、或いは代謝的にC-1 poolに取り込まれ生合成に利用される。蟻酸は更に酸化され、CO₂となり呼気中に排泄される。HCHO脱水素酵素によるHCHOの蟻酸への変換は赤血球や肝臓で起こるが、HCHOの生物学的半減期は短く約1.5分である (McMartin et al., 1979)。ラットではこの代謝経路は、気中濃度4.92 mg/m³ (4 ppm) 前後で飽和する (Swenberg, 1989)。

ラット及びマウスの実験において、ミルクから調製したチーズにH¹⁴CHOを添加して経口投与した場合には、32時間以内にその放射活性の約65%が尿及び糞中に、約26%が呼気中に排泄され、血中消失半減期は約27時間であった (Galli et al., 1983)。一方、ラットにH¹⁴CHOを腹腔内投与した場合は、48時間以内に呼気中に放射活性の約80%がCO₂として、約14%が尿中にチアゾリジン-4-カルボン酸 (チオプロリン)、N-ホルミルシステイン、N-ヒドロキシメチル尿素、N,N'-ビス (ヒドロキシメチル) 尿素として排泄された (Neely, 1964; Manshford & Jones, 1982)。H¹⁴CHOを妊娠マウスに静脈内注射すると、唾液腺、腎臓、肝臓、腸内壁、脊椎骨に分布し、また、胎盤を通過して胎児に移行した。肝細胞に取り込まれた放射活性は母体肝細胞では20%が、胎児肝細胞では50%がDNA画分に認められ、24時間後でも変わらなかった (Katakura et al., 1993)。

図1にHCHOの主たる代謝経路および体内動態を示した。吸収されたHCHOは速やかにHCHO脱水素酵素 (EC1.2.1.1) 等により蟻酸(HCOOH)に変換される。その際、NDAとGSHが利用され、中間体としてS-formylglutathionが産生する。このS-formylglutathionが次いで蟻酸へと変換される。このHCHOとGSHとの反応は最も重要な代謝経路である。GSHはHCHO脱水素酵素のコファクターである。この酵素の真の基質はS-ヒドロキシメチルGSH付加物であり、フォルミルGSHへと酸化され、更に蟻酸となる。HCHOの代謝と細胞毒性は細胞内GSHの濃度に依存している。例えば、ジエチルマレート前処理でGSH欠乏状態にある細胞では、HCHOの消失は遅延し、その結果HCHOの毒性は増強される。HCHOの毒性は細胞内のGSHプールの欠乏により引き起こされるフリーラジカルによるものと考えられている (Bolt, 1987)。

一方、HCHOはアミノ基やSH基と非酵素的に容易に反応する。例えば、システインと反応してthiazolidine-4-carboxylic acid (thioprolin) を生成する。thioprolinは体内でニトロソ化されN-nitrosothioprolinとなり、定量的に尿中排泄されることが明らかにされている (Ohshimaら 1984; Tsudaら 1988)。また、尿素と反応してヒドロキシメチル付加物を生成する。この尿素付加物はHCHOに曝露された動物の尿中に検出されている (Manshford & Jones, 1982)。タンパク質とは、先ず、可逆的付加物を形成した後、他のタンパク分子や核酸分子と架橋分子を形成する。この架橋分子形成がHCHOの遺伝子障害性と密接に係わっている。

1.4 種間差・種内差について

ホルムアルデヒドの種間差・種内差に関する主な知見には、以下のようなものがある。前述とも関連するが、そのほとんどが代謝及び体内動態に関するものである。

Heck et al. (1985) はHCHOに吸入曝露されたラット及びヒトの血中HCHOの濃度を測定している。

ラット (n=8) を $17.7 \pm 2.9 \text{ mg/m}^3$ ($14.4 \pm 2.4 \text{ ppm}$) のHCHOに2時間曝露させる前及び曝露終了直後の血中HCHOは、それぞれ 2.24 ± 0.22 (標準誤差) $\mu\text{g/g}$ 血液および $2.25 \pm 0.07 \mu\text{g/g}$ 血液であった。また、6人 (男性4、女性2) の志願者を 2.34 mg/m^3 (1.9 ppm) のHCHOが充満した室内で40分間、居留させ、その前後の血中HCHO濃度を測定した結果、曝露前が $2.61 \pm 0.14 \mu\text{g/g}$ 血液であったのに対して曝露直後のそれは $2.77 \pm 0.28 \mu\text{g/g}$ と曝露前後で血中濃度に差が見られなかったが、ヒトでは個人差が大きかったとしている。

HCHOに吸入曝露されたアカゲザルの血中濃度をGC-MS法で調べた。3頭のアカゲザルにHCHOを 7.38 mg/m^3 (6 ppm)、6時間/日、5日/週、4週間の条件で吸入曝露させた。最終曝露終了7分後に採血して、HCHOの血中濃度を測定した結果、HCHO濃度は $1.84 \pm 0.15 \mu\text{g/g}$ 血液であった。この濃度は、さらに曝露終了45時間後の血中濃度 ($2.04 \pm 0.40 \mu\text{g/g}$ 血液)とは有意差がなかった。曝露されたサルの平均血中濃度は非曝露対照群サル(3頭)の濃度と有意差がなかった。しかし個体間では、その血中濃度に有意差が認められた。本曝露条件における霊長類のHCHOへの亜慢性曝露はその血中濃度に有意の影響を及ぼさないことが示された。アカゲザルの血中HCHO濃度はヒトの血中濃度 ($2.70 \pm 0.33 \mu\text{g/g}$, mean $\pm 95\%$ 信頼区間、Heck et al., 1985)と差がなかった (Casanova et al., 1988)。

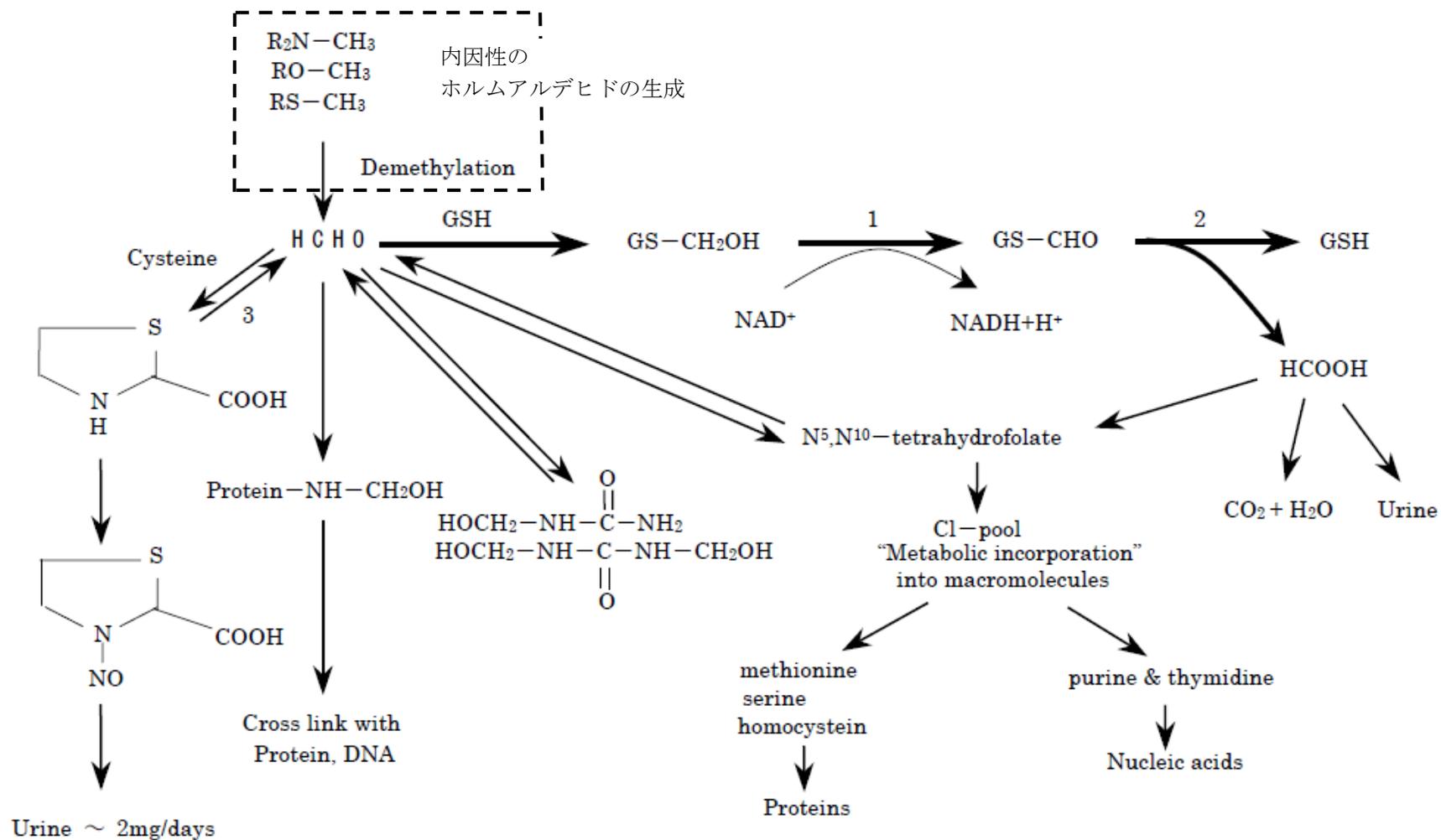
種々の濃度レベルのHCHOで保存された乳漿 (チーズ製造後に分離される水溶液) を摂取した乳牛及び仔牛の乳汁、血液及び組織中の残留HCHOレベルをジニトロフェニルヒドラジン誘導体としてECD検出器付ガスクロマトグラフィにより測定した。0.05 (500 ppm)、0.1 (1000 ppm)、及び0.15% (1500 ppm) のHCHOを含有した乳漿を摂取した3頭の乳牛の朝の乳汁中HCHOレベルの平均値 (3回の測定データ)は、それぞれ0.034、0.095及び0.208 mg/kgであった。HCHO無添加処理した乳漿を摂取した乳牛の生理的HCHOレベルは検出限界 (0.026 mg/kg) 以下であった (Buckley et al., 1988)。

血中HCHO濃度については、0.15% HCHO処理した乳漿を33日間摂取した乳牛の血中HCHOレベルは対照群に比して有意 ($p < 0.01$) に高値を示した ($0.831 \pm 0.132 \text{ mg/kg}$ vs. $0.615 \pm 0.110 \text{ mg/kg}$)。しかし、9日間処理との比較では有意差が見られなかった ($0.825 \pm 0.06 \text{ mg/kg}$ vs. $0.766 \pm 0.045 \text{ mg/kg}$, $p > 0.05$)。

牛の筋肉中のHCHOレベルについては、HCHO無添加、0.05% 及び0.1% HCHOを含む乳漿をそれぞれ81、88、95日間摂取後の新鮮筋肉中のHCHOレベルはそれぞれ0.178、0.206 ($p > 0.05$) 及び0.256 ($p < 0.05$) mg/kgであった。

仔牛の心臓、肝臓及び腎臓中のHCHOレベル (HCHO無添加乳漿摂取対照群、 $\mu\text{g/g}$ tissue、frozen) については、心臓では0.550、肝臓では1.373、腎臓では3.623であった。HCHO添加(0.05% & 0.10%) 乳漿摂取 (約90日間) 群でも、これらの臓器組織中HCHOレベルに影響はなかった (Buckley et al., 1988)。

神津ら(1984) は、ホルマリンを飲み中毒死したヒトの血中のHCHOとその代謝物であるメタノール及び蟻酸を測定した結果、それぞれ0.773 mg/mL、0.574 mg/mL及び78 $\mu\text{g/mL}$ であった。同時に測定した正常なヒトの血液からはHCHOとメタノールは検出されず、また、蟻酸は2 $\mu\text{g/mL}$ であったと報告している。



1. Formaldehyde dehydrogenase, mitochondrial and cytosolic (alcoholic dehydrogenase class III)
2. S-formylglutathionase
3. Proline dehydrogenase

図 1 ホルムアルデヒドの代謝経路と体内運命

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>

発がん性に関する主要な疫学研究を部位別の腫瘍ごとに表2-1～5にまとめた。

HCHO曝露とヒトでのがん発生に関する疫学調査報告は多々あるが、これまでの報告はいずれも曝露量が不明、他の共存物質の曝露評価が定量的でないため、量-反応関係を論ずることができない。コントロールの選定に問題がある。また、観察期間が短くサンプル量が十分でない。喫煙共存物質等の交絡因子の影響を除去して評価する必要がある等々、多くの未解決な問題を含んでいた。

このような状況の下でIARCは発がん物質としてのHCHOをグループ2A（ヒトに対して、おそらく発がん性がある）に分類したが、2004年になって、HCHOをグループ1に属する発がん物質と再評価した。その根拠となった最近の報告の概要を表3に記述した。

<疫学研究例（鼻咽頭がん）>

鼻咽頭がんに関する主要な疫学研究例を表2-1に示す。

症例対照研究では、デンマーク、中国、米国西部地域、米国コネチカット州、フィリピン、米国全体の各地でのがん死亡者を対象にした6種類の研究報告がある。

鼻咽頭がんとHCHO曝露の関連については、鼻咽頭がんとHCHO曝露、特に曝露期間について有意な関係が認められている。Roushら（1987）、Westら（1993）、Vaughanら（2000）は、HCHOの曝露期間又は累積曝露量が鼻咽頭がんの発生と有意な関係があることを見出している。また、Vaughanら（1986b）は職業性曝露以外にトレーラーハウスの居住歴の有無が鼻咽頭がんに関与することを見出している。さらにVaughanら（2000）は扁平上皮がんと特異的な関連性があることを示唆している。一方、Olsenら（1984）、Armstrongら（2000）は鼻咽頭がんとHCHOの曝露（曝露濃度あるいは曝露の有無）について有意な関係はないとしている。

職業性ばく露のコホート研究では、Hauptmannら（2004）による米国の10の工場の作業員（25,619名、NCIコホート）を対象にしたものと、Coggonら（2003）による英国の6つの工場作業員（14,014名）を対象にしたものの2研究例が報告されている（いずれも喫煙の補正は行われていない）。

Hauptmannら（2004）は、曝露群の鼻咽頭がんのSMRが非曝露群に比べて有意に高いこと、平均曝露強度（ppm）、ピーク曝露、累積曝露のそれぞれで、曝露強度が大きいほど相対リスクが高くなる、と職業性曝露による鼻咽頭がんの増加を報告している。このHauptmannら（2004）の報告に対して、Marshら（2005、2007a、2007b）は一連の再検討により、死亡事例の多い1つの工場の影響が強いこと、その1つの工場についても金属加工業に従事していたもののORが有意に高く、HCHO以外の要因の可能性も示唆されること、さらには回帰分析の問題等があることを指

摘している。一方で IARC の WG (monograph 100F) は、Marsh らの一連の報告については、交絡要因やバイアスが観察された関係を説明できないだろうと指摘している。Coggon ら (2003) は、鼻咽頭がんの増加は認められなかったと報告している。さらに、職業集団 (病理・解剖学者、死体防腐処理者など) のコホート研究では、Hayes ら (1990) による米国の死体防腐処理者と葬儀業者 (白人男性 3,649 名、白人以外の男性 397 名) に関する研究の 1 例があり、鼻咽頭がんは有意に高くはないとした結果が得られている。

メタアナリシスでは 5 つの報告があり、3 つの報告 (Blair ら (1990 b)、Partanen ら (1993)、Collins ら (1997)) で HCHO の曝露と鼻咽頭がんの発生に有意な関係があるとしている。一方で、Bosetti ら (2008) は統合相対リスクで評価した結果、HCHO 曝露と鼻咽頭がんには関係は有意ではないとしている。また、Bachand ら (2010) は喫煙の調整の有無によって相対リスクが変化し、喫煙の調整を施したもので解析した結果では、HCHO の曝露と鼻咽頭がんとは有意な関係はなかったとしている。

以上のことから、HCHO の曝露と鼻咽頭がんの発生の関係については、相反する結果となっている。しかし、症例対照研究で Roush ら (1987)、West ら (1993)、Vaughan ら (2000) が共通して示した長期的な曝露の関与は否定できる材料はなく、Vaughan ら (2000) が示した扁平上皮がんとの関与も考慮すれば、その可能性は十分に理解できるものである。また、3 種類のメタアナリシスで鼻咽頭がんの有意な発生に有意な関係が報告されていることも考慮すれば、HCHO の曝露は鼻咽頭がんの原因となる可能性があるかと判断される。

表 2-1 疫学研究 (鼻咽頭がん) に関する概要

職業性曝露のコホート研究・コホート内症例対照研究

Blair ら (1987) は、HCHO と粒子状物質の共存による影響を検討し、共存した群で鼻咽頭がんが増加することを認めた。ただし、この傾向は統計学的には有意ではなかった。なお、粒子状物質に曝露していない群では HCHO の曝露量の増加による鼻咽頭がんの増加は認められなかった。

Hauptmann ら (2004) は、2003 年に白血病について検討した集団と同一の集団 (HCHO 曝露がある米国の 10 の工場作業員、25,619 名) を対象に、鼻咽頭がんの影響について検討した。鼻咽頭がんの SMR は、非曝露群 (2 名死亡) で 1.56 (95%CI ; 0.39-6.23) であったのに対して、曝露群 (7 名死亡) では、2.10 (95%CI ; 1.05-4.21) であった。平均曝露強度 (ppm) に対する相対リスク (Relative Risk) は、0.5-1.0ppm 未満 (1 名死亡) で 0.38 であったのに対して、1ppm 以上 (6 名死亡) では 1.67 (p for trend 0.066) であった。ピーク曝露群別で見た相対リスクは、4ppm 以上で 1.83 (p < 0.001) となった。累積曝露の相対リスクは、1.5-5.5ppm・年未満で 1.19 (1 名死亡)、5.5ppm・年以上で 4.14 (3 名死亡) (p for trend 0.025) であった。さらに、曝露期間 (年) の相対リスクは、0-5 年 (4 名死亡) で 1.00、5-15 年 (1 名死亡) で 0.83、15 年以上 (2 名死亡) で 4.18 (p for trend 0.147) となった。この HCHO 産業従業員のコホート研究では鼻咽頭がん死亡率において HCHO 曝露一反応の相関関係の幾分の証拠が見られたと結論している。なお、喫煙による補正は行われていなかった。

Marsh と Youk (2005) は、Hauptmann ら (2004) が鼻咽頭がん (NPC) と HCHO 曝露の関係を示唆した NCI コホート (米国 10 工場、25,619 名) の 10 工場について、HCHO 曝露群の分類の見直

しを含めた再評価を行った。その理由は、上記の10工場のうち1つの工場（工場1：コネチカット州ウォリントンフォードのプラスチック製造工場）でNPCによる死亡数が最も多く報告されており、この工場の影響を強く受けている可能性が考えられたためである。HCHO曝露群の分類は、NCIではがん死亡者の曝露範囲の60および80パーセンタイルを採用しており、全死亡者10名のうち9名までが含まれている。本研究では、この他にNPC死亡者の曝露範囲から近似したパーセンタイルを用いたピッツバーグ大学の分類法も用いたが、その分類では全10名の死亡者が含まれている。NPC全死亡数10名のうち6名が工場1であり、その他の4名は、残りの9工場のうちの4工場であった。工場1におけるNPCのSMRは、HCHOに曝露した労働者で10.32（95% CI；3.79- 22.47）であったが、工場2から工場10を合わせたSMRは0.65（95% CI；0.08- 2.33）であった。HCHO曝露群毎におけるSMRは、10工場全体では、高濃度（4ppm以上）のピーク曝露群で5.53（95% CI；2.39- 10.9）と有意であった。しかし、工場1のみでは17.04（95% CI；6.25- 37.08）と有意であったが、工場2から10までを合わせたSMRは1.83（95% CI；0.22- 6.6）と有意ではなかった。HCHO曝露群毎における相対危険度では、NCI及びピッツバーグ大学法のいずれの分類法でも、非曝露群に対するHCHO曝露群での有意なリスクの上昇は、ピーク曝露強度、平均曝露強度、累積曝露強度のいずれにおいても認められなかった。以上のことから、Hauptmann ら（2004）によるHCHOとNPCの関係を示唆する結果は工場1の影響を強く受けているものと考えられた。

Marsh ら（2007）は、Hauptmann ら（2004）が鼻咽頭がん（NPC）とHCHO曝露の関係を示唆した研究で用いたNCIコホート（米国10工場、25,619名）の10工場について、そのうちの1つの工場（コネチカット州ウォリントンフォードのプラスチック製造工場）に1941年から1984年の間に作業していた7,345人の労働者を調査対象とした調査を実施した。この理由は、Hauptmann ら（2004）の結論はこの1工場の影響を強く受けている可能性があるためである（Marsh とYouk（2005））。なお、ウォリントンフォードは、19世紀から20世紀にかけて銀や真鍮の加工業が盛んであった地域である。また、金属ヒュームやダストは、NPCのリスク要因として知られている。調査では、鼻咽頭がん（NPC）やNPCを除く他の全ての咽頭がん（AOPC）とHCHO曝露の関係が評価されたが、その際にはプラスチック製造工場外での作業や喫煙などの交絡要因の影響を考慮した。NPCのSMRは4.43（95% CI；1.78-9.13, 7名死亡）であった。NPCの死亡者7名のうち5名は、銀の鍛造作業（真鍮のメッキや他の加工作業を含む）や他の金属加工業（製鋼や溶接）に従事していた。NPCについては、銀の鍛造作業歴を有する者でOR14.41（95% CI；1.30- 757.8）、他の銀の鍛造や他の金属加工作業歴を有する者でOR7.31（95% CI；1.08- 82.1）であった。一方、NPCとHCHO曝露の関係については、曝露の有無、曝露期間、平均曝露量、累積曝露量において有意な関係は認められなかった。また、HCHO曝露のみでは、NPCのリスクは上昇しなかった。これらの結果から、ウォリントンフォードのコホートにおけるNPCの死亡原因は、HCHO曝露ではなく、他の金属や非金属加工作業による影響であることが示唆された。

Marsh ら（2007b）は、HCHOのピーク曝露強度と鼻咽頭がん（NPC）の関係を示唆したHauptmann ら（2004）によるNCIコホート（米国10工場、25,619名）の研究結果に対して、以下の2種類の点で妥当性の再評価を実施した。(1) Hauptmann らが用いたモデルの妥当性の検証（相互作用の評価）、(2)ピーク曝露強度に基づくNPCリスクの推定に関する感度分析。その結果、Hauptmann ら（2004）が使用した回帰分析が不適切で、誤ったリスク推定を行っていること、工場群と曝露変数間の重要な相互作用構造が説明できておらず、特に工場1（コネチカット州ウォリントンフォードのプラスチック製造工場）に関連した不安定な問題（工場1の影響を大きく受ける）を有することなどを指摘した。著

者らは、工場1におけるNPCリスクの上昇は、工場外での要因によるものではないかと指摘している。
(参考: Marsh ら (2005,2007a,2007b) について、IARCのWGは、交絡要因やバイアスが観察された関係を説明できないであろうと指摘している (ref. IARC monograph 100F) 。)

Coggon ら (2003) は、英国におけるHCHO製造または使用化学会社6社について1941-2000年間に曝露した14,014名のコホート調査を行った。HCHO濃度の測定結果がある1971年以降では、6社全体で5,153名が死亡していたが(喫煙の補正は行っていない)、鼻咽頭がんの増加は見られなかった。

職業集団(病理・解剖学者、死体防腐処理者など)のコホート研究

Hayes ら (1990) は、1975年から1985年の間に死亡した米国の死体防腐処理者と葬儀業者の白人男性3,649名、白人以外の男性397名について死因を調査した。鼻咽頭がんのPMR(×100)は、白人では189(95%CI; 39-548)、白人以外で400(95%CI; 10-2,229)であった。

症例対照研究

Vaughanら(1986 b)は、Vaughanら(1986 a)と同じ集団(アメリカワシントン州西部の13地域において、79年から83年に副鼻腔がん、咽頭がんと診断されてがん登録された20~74歳の者285名)を対象にした集団症例対照研究を実施した。研究条件に適合したものは285名を対象として、住宅環境におけるHCHO曝露と副鼻腔がん、鼻咽頭がん、口腔咽頭がん・下咽頭がんとの関連について調査を行った。鼻咽頭がんとトレーラーハウス居住歴との間に強い関連が見られた。また、鼻咽頭がんとHCHOの曝露源との関連については、HCHO曝露源が無い者に比し、職業性曝露のみある者、トレーラーハウスにおける曝露のみある者、両方の曝露がある者、の各々のORは1.7(95%CI; 0.5-5.7)、2.8(95%CI; 1.0-7.9)、6.7(95%CI; 1.2-38.9)であった。以上のことから、HCHOの室内曝露は鼻咽頭がんに関連性があるものと考えられる。

Roush ら (1987) は、米国コネチカット州のがん登録所で過去41年間に副鼻腔がん(198名)又は鼻咽頭がん(173名)の診断を受けたものについて、コネチカット州で死亡証明のある605名を対照とした症例対照研究を実施した。対象者の職歴等の情報は市の記録等から得た。HCHO高濃度曝露群でのORは、鼻咽頭がん(NPC)で2.3(95%CI; 0.9-6.0)で有意差はないが、68才以上の死亡に限定するとNPCのORは4.0(95%CI; 1.3-12.0)となり、年齢とHCHO曝露との間に相互作用が認められたとしている。

West ら (1993) は、フィリピンにおいて、鼻咽頭がん(NPC)とHCHO曝露についての症例対照研究を実施した。対象は104例のNPCで、対照症例は病院と地域から抽出した205例である。対照症例の抽出にあたっては、性、年齢、地域をマッチさせた。個人の情報は面談により得た。HCHO等の曝露の可能性については、職業の種類によってランク分けした。NPCとHCHO曝露については関連が確認され、HCHOの曝露期間及びHCHOへの初回曝露年齢がリスクと最も強く関連が見られた。HCHOへの曝露期間が初回曝露から25年未満の者は、曝露が無い者と比べてNPC発症リスクについてのOR(粉じんやヒューム、その他の危険因子と調整後)は1.2(95%CI; 0.41-3.6、12曝露症例)、HCHOへの曝露期間が初回曝露から25年以上の者は、曝露が無い者と比べてNPC発症リスクについてのOR(粉じんやヒューム、その他の危険因子と調整後)は4.0(95%CI; 1.3-12.3、14曝露症例)であった。

Armstrong ら (2000) は、1990年~1992年にかけて282名(男性195名、女性87名)の中国人の

鼻咽頭がん患者を対象に症例対照研究を行った。対照は性と年齢をマッチさせた282名の中国系マレーシア人を選出した。HCHOの職業性の曝露の有無は、構造化面接により聴取した。鼻咽頭がんの発症について、職業性のHCHO曝露が無い者と比べ、曝露の有る者の粗ORは1.24 (95%CI ; 0.67-2.32)、摂取食品と喫煙歴を調整したORは0.71 (95%CI ; 0.34-1.43)であった。このことから、鼻咽頭がんとHCHO曝露との間に関連はみられなかった。

Vaughan ら (2000) は、米国の一般集団を対象に、HCHO ならびに木くずの職業性曝露と鼻咽頭がんとの関連について症例対照研究を行った。症例は、87年から93年にかけて新たに鼻咽頭がんと診断された男女196名(性別人数未記載)で、対照は同期間に無作為に電話をかけ、年齢、性、がん登録をマッチさせた244名とした。がんの組織型は、がん登録機関の記録により収集した。HCHOと木くずの職業性曝露の情報は、構造化した電話インタビューにより収集した。喫煙歴、人種等の要因は調整した。HCHOと扁平上皮がんと非特異的な上皮がんのリスクは、曝露期間と累積曝露量(ppm year)が増すほど有意に高くなる傾向がみられたが、最大曝露濃度(ppm)とは関連がみられなかった。具体的には、全ての上皮性の鼻咽頭がんについて、職業性曝露群の調整後(年齢、性、人種、がん登録、喫煙歴、近親者の地位や教育歴)のORは、非職業性曝露群と比べて1.3(95%CI ; 0.8 - 2.1)であった。曝露期間が増加するほどリスクが高まる傾向(p for trend 0.07)が見られ、非職業性曝露群と比べて、少なくとも18年以上職業性曝露したとみなされる群のORは、2.1(95%CI ; 1.0 - 4.5)であった。がんの組織型に関して、未分化で非角化の新生物(NOS)を除き、分化した扁平上皮及び上皮のNOSのみでさらに解析を行うと、HCHO曝露群は、非曝露群に比べて調整後のORは1.6(95%CI:1.0 - 2.8)、曝露期間が18年以上の群では2.7(95%CI;1.2 - 6.0)、p for trend 0.014であった。累積曝露量(ppm year)においても同様の傾向が見られ、累積曝露量が1.10 ppm year以上の群においては、3.0(95%CI ; 1.3 - 6.6)、p for trend 0.033であった。

これらの結果は、HCHOの職業性曝露は鼻咽頭がんのリスクを高めるという仮説を支持し、さらに中でも扁平上皮がんと特異的な関連があると思われる。今後、扁平上皮がんとの関連についての調査研究は、がんの組織型を考慮する必要がある。

メタアナリシス

Blair ら (1990b) は、HCHOへの職業性曝露とがん死亡との関係を評価するために、1990年までに報告された35のコホート及び症例対照研究を用いてメタアナリシスを行った。その結果、鼻部及び肺ではがんの相対リスクの上昇はなかったが、高濃度曝露または長期間の曝露を受けた集団では、鼻咽頭がんの相対リスクが2.1(95%CI ; 1.1-3.5)となって、リスクが上昇することを認めた。

Partanen (1993) は、Blair ら (1990b) の疫学研究のうち2研究を更新し、さらに2研究を追加(Brinton ら (1984)、Merletti ら (1991))して、HCHOへの職業性曝露とがん死亡との関係を評価するためにメタアナリシスを行った。その結果、鼻咽頭がんのリスク比(risk ratio)は、曝露レベルや曝露期間が低い場合(low)、中程度の場合(midium)のそれぞれで、1.59(95%CI;0.95-2.65)、2.74(95%CI ; 1.36-5.55)であった。

Collins ら (1997) は、1975-1995年の期間に報告された12例のコホート及び症例対照研究データを用いてメタアナリシスを行い、鼻咽頭がんの相対リスクを検討した結果、有意な増加を認めた(mRR = 1.3 (95% CI ; 1.2 -1.5, 455 deaths))。

Bosetti ら (2008) らは、HCHOの職業性曝露と鼻咽頭がん等との関係を評価するために、2007年2月までに公表された30のコホート研究を用いてメタアナリシスを行った。産業労働者によるコホートと専門職労働者(病理学者、解剖学者、死体防腐処理者、葬儀屋)によるコホートにおけるが

ん死亡者の全数は5,651人であった。統合相対リスク (Relative Risk) は、産業労働者の全がんで0.95 (95% CI ; 0.86-1.07) 、専門職労働者の全がんで0.87 (95% CI ; 0.70-1.07) であった。鼻咽頭がんの相対リスクは1.33 (95% CI ; 0.69-2.56) であったが、米国の1工場 (NCIコホートの1つ) の死亡者数を除くと0.49に減少した。

Bachand ら (2010) は、HCHO曝露と鼻咽頭がんとの関係性を評価するために、2009年5月までに公表された鼻咽頭がんに関する18の研究を用いてメタアナリシスを行った。米国の1工場 (NCIコホート) を除いて計算した鼻咽頭がんの相対リスク (Relative Risk) は0.72 (95% CI ; 0.40-1.29) であった。症例対照研究における鼻咽頭がんのORは、全体で1.22 (95% CI ; 1.00-1.50) であった。しかし、喫煙で調整されていない研究では1.32 (95% CI ; 1.01-1.71) であったが、喫煙で調整された研究では1.10 (95% CI ; 0.80-1.50) であった。Bachand ら (2010) らは、喫煙の影響や特異な工場の影響を考慮した結果、HCHO曝露と鼻咽頭がんとの関係性はほとんど示唆されなかったと述べている。

<疫学研究例 (副鼻腔・鼻腔がん) >

副鼻腔・鼻腔がんに関する主要な疫学研究例を表 2-2 に示す。

職業性ばく露のコホート研究・コホート内研究では、4種類の報告がある (他の1つは分析上問題があるとの指摘により削除)。

Coggon ら (2003) は HCHO 製造又は使用化学会社従業員を対象に、また Bertazzi ら (1986) は HCHO 樹脂製造工場従業員を対象にした研究で、鼻腔がんと HCHO ばく露の関係はないと報告している。一方、Stern ら (1987) は製革工場従業員を対象に、また Hansen & Olsen (1996) は家具製造・大工等の従事者を対象にした調査を行い、鼻腔・副鼻腔がんの発生が有意に大きいと報告している。ただし、後2者については、研磨時のダストや木材ダストとの関係も示唆されている。

職業集団 (病理・解剖学者、死体防腐処理者など) のコホート研究では、Hayes ら (1990) による1報告のみであるが、副鼻腔がんによる死亡者がゼロのため PMR の算出には至っていない。

症例対照研究では、9種類の報告例があるが、うち8例は HCHO の曝露 (濃度、曝露期間等で重み付け) と鼻腔・副鼻腔がんとの関係はないと報告している。唯一、関係があるとされた Olsen ら (1984) の報告については、木くずの影響を調整した追加的研究 (Olsen & Asnaes (1986)) では有意な関係がないとされている。なお、Luce ら (1993) はフランスでの症例対照研究結果から、HCHO と木くずの双方の曝露が木くずのみの曝露群に対して鼻腔の腺がんの発生リスクを高めることを示唆している。

メタアナリシスでは、4種類の報告があり、2種類の報告は有意な関係がないとしているが、Partnen (1993) は高濃度曝露群でリスク比が 1.68 (95%CI ; 1.00-2.82) とわずかに有意な関係を見出している。また、Collins ら (1997) は mRR 1.8 (95%CI ; 1.4-2.3) の有意な関係を認めているが、地域別に見た場合にはヨーロッパで明らかに強い関係が認められ、その原因を木くずへの曝露の影響があることが示唆されている。

以上のことから、鼻腔・副鼻腔がんの発生については、一部に HCHO の曝露との有意な関係を認めた報告例があるものの、木くずによる影響が強く示唆されており、Olsen & Asnaes (1986) のように木くずの影響を調整した場合には関係が有意ではなくなるといった報告も考慮すれば、

HCHOの曝露による鼻腔・副鼻腔がんの発生を示唆する明確な報告はないものと判断される。

表 2-2 疫学研究（副鼻腔・鼻腔がん）に関する概要

職業性曝露のコホート研究・コホート内症例対照研究

<p>Stern ら（1987）は、米国における2つの製革工場で1940年から1982年の間に雇用された9,365名の労働者からなるコホートを調査した結果、1名で鼻腔における扁平上皮細胞がんを確認した。この労働者は革製品の仕上げ工程で18年以上作業をしており、作業工程ではHCHOが防腐剤や革のつや出し剤として使用されていた。その他、研磨作業において皮のダストが発生する。職業性の鼻腔がんは、これらの物質の長期間の曝露との関連性があるものと考えられた。</p>
<p>Acheson ら（1984）は、HCHO使用6工場従業員7,680名を対象にした調査結果から、鼻腔がんは1例もなく、他のがんの過剰死亡もないが、特定1工場で肺がん死亡が有意に高いと報告した。 なお、この報告には分析上問題のあることが、多くの研究者より指摘されている。</p>
<p>Coggon ら（2003）は、英国におけるHCHO製造または使用化学会社6社について1941-2000年間に曝露した14,014名のコホート調査を行った。HCHO濃度の測定結果がある1971年以降では、6社全体で5,153名が死亡していたが（喫煙の補正は行っていない）、鼻腔がんの増加は見られなかった。</p>
<p>Bertazzi ら（1986）は、HCHO樹脂製造工場の操業開始時（1959年）～1980年の間に30日以上雇用された男性労働者1,332名を対象とした死亡率の調査を行った。労働者は作業歴に基づいて、HCHO曝露群、HCHO以外の物質への曝露群、曝露について不明な群に分類された。個人の曝露量は不明であったが、1974～1979年までの特定域の平均濃度は0.2-3.8 mg/m³（0.2-3.1 ppm）であった。年齢、暦年、国または地域の死亡率で調整したSMRを用いて評価した結果、HCHO曝露群では鼻腔がんは記録されなかった。</p>
<p>Hansen とOlsen（1996）は、デンマークで1970～1984年にかん登録された男女の患者を対象として、HCHOへの職業曝露（家具製造、大工など）と発がんリスクとの関連を調べた。がん登録患者のうち、HCHOの使用実績のある265企業での雇用歴が1964年以降において最も長く、かつがんと診断される10年以上前にこれらの企業に雇用されていた患者について、性別、年齢、暦年に係る因子で調整したがん死亡のStandardized proportionate incidence of cancer ratios（SPICR）（アブストラクトでは、RRとしている）を推定した結果、HCHO及び木材のダストに曝露した労働者では、鼻腔及び副鼻腔がんのSPICRは男性で2.3（95%CI；1.3-4.0）、女性で2.4（95%CI；1.3-4.0）であった。</p>

職業集団（病理・解剖学者、死体防腐処理者など）のコホート研究

<p>Hayesら（1990）は、1975年から1985年にかけて死亡した米国の死体防腐処理者と葬儀業者の白人男性3,649名、白人以外の男性397名について死因を調査したが、副鼻腔がんについては死亡者がゼロであったため、PMRの算出には至らなかった。</p>
--

症例対照研究

<p>Hernberg ら（1983）は、デンマーク、フィンランド、スウェーデンにおいて、原発性の鼻腔・副鼻腔がん職業性の曝露について1977年～1980年に診断を受けた患者について症例対照研究を行った。フィンランドとスウェーデンのがん登録者及びデンマークの病院から抽出したがん患者で生存している患者のうち電話インタビューに同意した167名を症例とし、大腸がん、直腸がん患者で</p>
--

<p>国、年齢、性をマッチさせた者を対照とした。症例群とHCHO曝露が考えられる労働者との間には関連は見られなかった。18症例と6対照は、塗装、漆塗り、つや出し作業に従事しHCHO曝露を必然的に伴っている者であった。</p>
<p>Brinton ら (1984) は、アメリカの4つの病院において1970年から80年の間に鼻腔、副鼻腔原発がんの診断を受けた193名の患者を対象にした症例対照研究を実施した。対照は病院、入院年、年齢、性、人種、行政区画をマッチさせた。患者またはその近親者への電話インタビューによる聞き取り調査を実施し、160症例 (83%) と290対照 (78%) のインタビューが実施できた (患者に直接インタビューできたのは症例の33%、対照の39%)。HCHOに曝露したもので鼻腔がんであったものは、男女各々1名の合計2名であり、RRは0.35 (95%CI ; 0.1-1.8) であった。</p>
<p>Olsenら (1984) は、デンマークにおいて1970年から82年までの間、鼻腔のがんの診断を受け、がん登録された839名 (男性560名、女性279名) について、同時期に大腸がん、直腸がん、前立腺がん、乳がんと診断を受けたもので、性、年齢、診断年をマッチさせた2,465名を対照に、症例対照研究を実施した。HCHOの曝露歴のほか、木くず他10種類の物質の曝露については、インダストリアルハイジニストとしての筆者らが1964年から82年の個人曝露状況を基にして分類した。対照群におけるHCHO曝露者は、男性の4.2%、女性の0.1%であった。副鼻腔がんについては、HCHO曝露が無い群に比し、HCHO曝露群での調整前のRRは男性で2.8 (95%CI ; 1.8-4.3) 、女性で2.8 (95%CI ; 0.5-14.3) であった。また、鼻腔・副鼻腔がんについては、曝露者全体 (男性) のRRは2.8 (95%CI ; 1.8-4.3) で、10年以上前から曝露していたもののRRは3.1 (95%CI ; 1.8-5.3) であった。</p>
<p>OlsenとAsnaes (1986) は、Olsenら (1984) のデータのうち、HCHO曝露と男性の鼻腔の扁平上皮がん及び腺がんの発がんリスクについて再解析した。木くずへの曝露の調整後の扁平上皮がんの相対リスクは2.3 (95%CI ; 0.9-5.8) 、腺がんの相対リスクは2.2 (95%CI ; 0.7-7.2) であり、統計学的に有意なリスクの増加はみられなかった。10年間の潜伏期間を考慮した場合についても、リスク推定値は変わらなかった。</p>
<p>Hayes ら (1986a) は、1978-1981年にオランダで鼻腔がん及び副鼻腔がんと診断された男性の症例対照研究を行い、HCHOの曝露の影響を検討した。116の症例と259の対照に対し、インタビュー調査が完了したのはそれぞれ91症例と195対照であった。HCHOの曝露推計は作業の種類や期間等を考慮した10段階で評価したが、評価は2名の衛生学者が実施した (Assessment A、Bの2種類)。年齢を調整後の相対リスクは、A、B2種類の曝露評価でそれぞれ2.5 (90%CL ; 1.5-4.3) 、1.9 (90%CL ; 1.2-3.0) であった。リスクは扁平上皮がんと強い関係がみられ、年齢、喫煙習慣、木塵ばく露の相違とは相関がなかった。なお、統計手法の関係上HCHOの発がん性に関して確たる証拠にはならないと考える。</p>
<p>Vaughanら (1986 a) は、アメリカワシントン州西部の13地域において、集団症例対照研究を実施した。症例は、79年から83年に副鼻腔がん、咽頭がんと診断されてがん登録された20~74歳の者とした。研究条件に適合した285名 (53名の副鼻腔がん、27名の鼻咽頭がん、205名の口腔咽頭がん・下咽頭がん) を症例とした。対照は、性と年齢を一致させたものを無作為に電話によって抽出した。HCHO曝露については、仕事における曝露状態によって分類した。副鼻腔がんについて、性、年齢、喫煙、飲酒について調整したHCHOの各曝露群のオッズ比は、バックグランド群に比べて、低曝露群で0.8 (95%CI, 0.4-1.7) 、中等度曝露と高濃度曝露群で0.3 (95%CI, 0.0-1.3) であった。また、曝露期間又は曝露期間と曝露レベルを考慮した累積曝露の評価指標についての副鼻腔がんのオッズ比は、各々バックグランド群と比し、1~9年群で0.7 (95%CI, 0.3-1.4) 、10年以上群で0.4 (95%</p>

<p>CI ; 0.1-1.9) 、 5~19単位群で0.5 (95%CI ; 0.1-1.6) 、 20単位以上群で0.3 (95%CI ; 0.0-2.3) であった。</p>
<p>Vaughanら (1986 b) は、上記と同じ集団を対象として、住宅環境におけるHCHO曝露と副鼻腔がん、鼻咽頭がん、口腔咽頭がん・下咽頭がんとの関連について調査を行った。副鼻腔がんについては、トレーラーハウスの居住歴との関連はみられなかった。</p>
<p>Roush ら (1987) は、過去41年間にコネチカットがん登録所に登録された198名の副鼻腔がん (SNC) 患者と605名の対照者について症例対照研究を行った。HCHO曝露経験者、20年以上のHCHO曝露経験者、高濃度曝露経験者、20年以上の高濃度曝露経験者の4種類の群でのORは、0.8 (95%CI ; 0.5-1.3) 、 1.0 (95%CI ; 0.5-1.8) 、 1.08 (95%CI ; 0.5-2.2) 1.5 (95%CI ; 0.6-3.9) で有意差はなかった。</p>
<p>Luce ら (1993) は、フランスの27病院においてHCHOの職業性曝露と鼻腔のがんとの関連について症例対照研究を行った。症例は原発性の鼻腔がん、副鼻腔がん患者で207名、対照は同一か近所の病院の別の部位のがん患者と症例の紹介者の中から、性、年齢を調整して409名を選定した。HCHOと14物質の職業性曝露の情報については、インダストリアルハイジニストから得、社会経済状況、喫煙歴等の基礎情報は、個別の面接によって得た。HCHO曝露の可能性は男性のみであり、男性症例の36%、男性対照の55%がHCHO曝露の可能性が考えられた。HCHO曝露がある者のほとんどは木くずにも曝露しており、HCHOと木くずの双方に曝露している群 (71例) における腺がん発症のORは、双方に曝露していない群 (6例) と比し、OR692 (95%CI ; 91.9-5,210) であった。腺がんのわずかに4例だけがHCHO曝露があり、かつ木くずの曝露がなく、双方の曝露していた群 (4例) における腺がん発症のORは、双方に曝露していない群 (1例) と比し、OR 8.1 (95%CI ; 0.9-72.9) であった。扁平上皮がんについては、HCHO曝露との間に関連はみられなかった。上記のことから、HCHOと木くずの双方の曝露が、木くずのみの曝露群と比べて鼻腔の腺がん発症のリスクを高めることが示唆された。</p>

メタアナリシス

<p>Blair ら (1990b) は、HCHOへの職業性曝露とがん死亡との関係の評価するために、1990年までに報告された35のコホート及び症例対照研究を用いてメタアナリシスを行った。その結果、HCHO曝露による鼻咽頭がんでは有意な相対リスクを認めしたが、鼻部及び肺ではがんの相対リスクの上昇はなかった。</p>
<p>Partanen (1993) は、Blair ら (1990b) の用いた疫学研究のうち、2研究を更新し、さらに2研究を追加 (Brinton ら (1984) 、 Merletti ら (1991)) して、HCHOへの職業性曝露とがん死亡との関係の評価のためにメタアナリシスを行った。その結果、高度の曝露 (Substantial exposure) の場合の副鼻腔がんのリスク比 (risk ratio) は1.68 (95%CI ; 1.00-2.82) であった。</p>
<p>Collins ら (1997) は、1975-1995年の期間に報告された9種のコホート研究及び11種の症例対照研究データを用いてメタアナリシスを行い、副鼻腔を含む上部呼吸器におけるがんの相対リスクを検討した結果、コホート研究例ではHCHO曝露との間の副鼻腔がんのリスクの増加は認められなかったが、症例対照研究でのmRRは1.8 (95%CI ; 1.4-2.3) で有意な影響が認められた。また、地域別にみると米国の5例でのmRRは1.0 (95%CI ; 0.7-1.5) 、ヨーロッパの6例でのmRRは2.9 (95%CI ; 2.2-4.0) で、この差の原因として木塵の曝露が影響していることが示唆されている。</p>
<p>Bosetti ら (2008) らは、HCHOの職業性曝露と鼻咽頭がん等との関係の評価するために、2007年2月までに公表された30のコホート研究を用いてメタアナリシスを行った。産業労働者によるコ</p>

ホートと専門職労働者（病理学者、解剖学者、死体防腐処理者、葬儀屋）によるコホートにおけるがん死亡者の全数は5,651人であった。統合RRは、産業労働者の全がんで0.95 (95% CI ; 0.86-1.07)、専門職労働者の全がんで0.87 (95% CI ; 0.70-1.07) であり、副鼻腔がん、鼻腔がんにおいても明らかなRRの上昇はみられなかった。

Halperin ら (1983) は、低濃度HCHOに職業的曝露を受けた57才男性織物仕上げ職人の鼻腔の扁平上皮がんを報告した。

Infante (1984) は、鼻腔がんで死亡した産業労働者2名、病理学者2名を報告した。

Olsen ら (1986) は、デンマークのがん登録男性患者の調査（鼻腔、副鼻腔）では、オッズ比が扁平上皮がん2.3 (95%CI ; 0.9-5.8)、腺がん2.2 (95%CI ; 0.7-7.2) で陰性であったが、木の粉塵曝露群の相対危険度 (RR) は腺がんで16.3 (95%CI ; 5.2~50.9) と有意に高く、相乗効果も認められたと報告した。

<疫学研究例（頭部・頸部・その他呼吸器）>

頭部・頸部・その他呼吸器のがんに関する主要な疫学研究例を表 2-3 に示す。

職業性曝露のコホート研究・コホート内症例対照研究は、14種の報告があり、そのうち11例が肺がん又は呼吸器系のがんについて検討したものであった。

このうち、HCHO曝露と肺・呼吸器系のがんとの関係があるとしたものは、Acheson ら (1984)、Coggon ら (2003)、Marsh ら (2001) の3報告である。しかしながら、Acheson ら (1984) については分析上の問題が指摘されており、Coggon ら (2003) では喫煙の補正が実施されていないことから、HCHOが原因であると特定できないと考えられる。また、Marsh ら (2001) の報告はファイバーグラス製造工場の従業員に対する調査結果であるが、ファイバーグラスの影響については言及されておらず、これもHCHOが原因と特定できるものではない。

肺・呼吸器以外のがんでは、Hauptmann ら (2004) が脳のがんについて関係がないこと、Marsh ら (2007) が咽頭がんとの関係がないことを報告しているが、唯一、Stayner ら (1988) は繊維工場の労働者についての調査で、口腔がん及び結合組織のがんについてHCHOの曝露期間が長いほどSMRが有意に増加し、潜伏期間も長くなることを報告している。

職業集団（病理・解剖学者、死体防腐処理者など）のコホート研究では、6種の報告があり、うち3報告で脳腫瘍（脳のがんを含む）の増加が報告されている。調査の対象者は、Hall ら (1991) は4,512名の病理学者、Stroup ら (1986) は2,317名の解剖学者、Walrath & Fraumeni (1983) は1,132名の死体防腐処理者であり、いずれの場合も脳腫瘍が有意に多いとしている。

これに対し、Hauptmann ら (2009) は、216名のリンパ造血系悪性腫瘍および脳腫瘍で死亡した葬儀業者について、265名の同産業の対照群との比較で、脳腫瘍の有意な増加は認められなかったとしており、Hayes ら (1990) も、合計4,046名の死体処理従事者についての調査から、脳及びその他の中枢神経のがんについて有意な関係が認められなかったと報告している。

この他、Logue ら (1986) は合計5,585名の病理医と7,772名の放射線科医を対象にし、放射線科医よりも病理医で慢性肺疾患の死亡が多いことを報告しているが、解剖学者の脳腫瘍の増加を報告したStroup ら (1986) は、肺がんの増加は優位ではなかったとしており、Hayes ら (1990)

は、合計 4,046 名の死体処理従事者についての調査から、口腔・咽頭、呼吸器系、喉頭、気道・気管・肺、眼、甲状腺いずれのがんについても有意な関係が認められなかったと報告している。

症例対照研究では、Vaughan ら (1986a)、Vaughan ら (1986b) は 285 名の症例者に関する調査で、口腔咽頭がん・下咽頭がん HCHO 曝露 (喫煙、飲酒は調整済み) 又は住宅環境 (特にトレーラーハウス) による有意な増加はないとしており、Gustavsson ら (1998) も 545 症例に関する調査から咽頭のがんと HCHO ばく露の関係はないとした。

一方、Laforest ら (2000) は 296 名の症例者について HCHO 以外の石炭分や木の粉等の影響を調整したうえでの調査で、喉頭がんの増加は認められなかったものの、下咽頭がんの増加を認めている。

メタアナリシスでは、Collins ら (1997) は全体には HCHO 曝露によるがんのリスクの増加はないとしながら、個別に見た場合には肺がんの mRR がわずかに優位であるとしている。また、Bosseti ら (2008) は 5,651 のがん死亡者を含む 30 のコホートをを用いたメタアナリシスから、口腔がん、咽頭がんの RR の増加は認めなかったが、専門職労働者 (病理学者、解剖学者、死体防腐処理者、葬儀屋) の脳腫瘍の RR が有意に増加することを認めている。

以上のことから、頭部・頸部・その他呼吸器のがんについては、まず脳腫瘍との関係が疑われる。HCHO の曝露との関係を否定する複数の報告もある一方で、有意な関係を示す複数の報告があることから、HCHO 曝露が脳腫瘍の発生に関与している可能性は否定できないものと考えられる。

肺・呼吸器系のがんについては、可能性を示すいくつかの報告はあるが、重要な阻害要因である喫煙やファイバーグラスの影響を調整していない等の不備がある。一方、放射線科医よりも病理医で慢性肺疾患の死亡が多いとした報告もあり、現状では明確な判断は困難である。

その他、口腔・咽頭、呼吸器系、喉頭、気道・気管・肺、眼、甲状腺のがんについては報告例が乏しく、わずかに口腔がん、結合組織、下咽頭がんの可能性を示す報告があるが、現状では判断は困難である。

表 2-3 疫学研究 (頭部・頸部・その他呼吸器) に関する概要

職業性曝露のコホート研究・コホート内症例対照研究

Hauptmann ら (2004) は、2003年に白血病について検討した集団と同一の集団 (HCHO曝露がある米国の10の工場作業員、25,619名) を対象に、その他のがんについて同様の検討を実施したが (喫煙による補正なし)、肺、脳のがんでは相関関係は見られなかった。
Marsh ら (2007) は、Hauptmann ら (2004) が鼻咽頭がん (NPC) とHCHO曝露の関係を示唆した研究で用いたNCIコホート (米国10工場、25,619名) の10工場について、そのうちの1つの工場 (コネチカット州ウォリントンフォードのプラスチック製造工場) に1941年から1984年の間に作業していた7,345人の労働者を調査対象とした調査を実施した。この理由は、Hauptmann ら (2004) の結論はこの1工場の影響を強く受けている可能性があるためである (Marsh and Youk 2005)。なお、ウォリントンフォードは、19世紀から20世紀にかけて銀や真鍮の加工業が盛んであった地域である。また、金属ヒュームやダストは、NPCのリスク要因として知られている。調査では、鼻咽頭がん (NPC) やNPCを除く他の全ての咽頭がん (AOPC) とHCHO曝露の関係が評価されたが、その際にはプラスチック製造工場外での作業や喫煙などの交絡要因の影響を考慮した。AOPCのSMRは1.71 (95%CI ; 1.01-2.72、16名死亡) で、他の金属加工作業歴を有する者でORは

<p>1.40 (95% CI ; 0.31- 5.1) であった。また、HCHO曝露のみでは、AOPCのリスクは上昇しなかった。</p>
<p>Stayner ら (1988) は、米国ジョージア州、ペンシルベニア州における3つの繊維工場の11,030名 (188,025人年) の労働者を対象にした、後ろ向きコホートによる死亡率の調査を行った。解析に用いた平均HCHO曝露濃度は、81年から84年における3工場での測定による0.15ppmを用いた。HCHO曝露濃度は、それ以前はより高かったものと思われる。HCHOは1工場で1955年から、2工場で1959年から使用されていた。口腔がんのSMR (100をベースとしたもの) は343 (95%CI; 118-786)、結合組織の腫瘍のSMRは364 (95%CI ; 123 -825) であり、統計学的に有意なSMRであった。これらは、HCHOの曝露期間が長いほど発生が多く、また、潜伏期間も長かった。</p>
<p>Acheson ら (1984) は、HCHO使用6工場従業員7,680名を対象にした調査で、鼻腔がんは1例もなく、他のがんの過剰死亡もないが、特定1工場で肺がん死亡が有意に高いことを報告した。 なお、この報告には分析上問題のあることが、多くの研究者より指摘されている。</p>
<p>Coggon ら (2003) は、英国におけるHCHO製造または使用化学会社 6 社について1941-2000年間に曝露した14,014名のコホート調査を行った。HCHO濃度の測定結果がある1971年以降では、6社全体で5,153名が死亡しており、肺がんのSMRはHCHO高曝露群 (> 2 ppm) において増加した。即ち、HCHO濃度群別にみた肺がんのSMRは、0.1-0.5 ppm群で 1.10 (95%CI ; 0.92-1.3) 、0.6-2.0 ppm群で 1.12 (95%CI ; 0.83-1.46) 、2.0 ppm以上の群では1.58 (95%CI ; 1.40-1.78) (P trend < 0.001) となった。地域特性を調整しても同様の傾向が見られ、SMRは1.28 (95%IC ; 1.13-1.44, P trend= 0.19) であった。なお、喫煙の補正は行われていない。</p>
<p>Bond ら (1986) は、米国テキサス州の化学工場でコホート内症例対照研究 (nested caase-control study) を実施した。対象はダウケミカル社に1940年から1980年の間に少なくとも1年以上勤務した男性労働者19,608名のうち、肺がんで死亡した308名を症例とし、対照群は人種、誕生日、雇用期間をマッチさせた、肺がんでない死者と生存者とした。肺がんの発症には二酸化硫黄と暑熱の曝露が有意に関連していたが、HCHOの曝露については統計学的に有意な増加はみられなかった (曝露期間を考慮しない場合のORは 0.62 (95%CI ; 0.29-1.34) 、15年以上の曝露の場合のORは 0.31 (95%CI ; 0.11-0.86)) 。</p>
<p>Chiazze ら (1997) は、米国のファイバーグラス製造工場の労働者について、喫煙者 (肺がん症例45名、対照122名) を対象にした肺がんの発症に関する症例対照研究を実施した。HCHOの非曝露群に比べて、HCHO累積曝露日数が1000日以上群ではOR 2.07 (95%CI ; 0.17-25.5) と他の化学物質等の曝露群に比べても高いORを認めた。しかし、わずか1名の症例を基にした結果であることから、「意味のあるものとは言えない」としている。</p>
<p>Marsh ら (2001) は、1945年から1978年にかけて、10のファイバーグラス製造工場のいずれかにおいて1年以上の労働に従事した32,000人を対象にした、コホート調査を行った。この調査はEnterline ら (1987) の調査を拡張する形で行われた。新たな調査として、HCHOなどの曝露要因を加味した。HCHOの曝露は、人年法で計算するところの22%を占めた。HCHOの曝露濃度の中央値は0.066 ppm (0.03-0.13 ppm) であった。呼吸器系のがんによる死亡についてのSMRは、全米比較で1.17 (95%CI ; 1.09-1.25) 、地域との比較で1.07 (95%CI ; 1.00-1.14) であった。</p>
<p>Youk ら (2001) は、米国のファイバーグラス製造工場に1970年から1992年に呼吸器系のがん (Respiratory system cancer) で死亡した男性労働者について、吸入性の繊維 (Respirable fibers) とHCHOの影響についてコホート解析を実施した。対照群は同時期に類似の環境で作業して生存し</p>

ている男性作業者をランダムに選定した。曝露量は作業場所を考慮するとともに、曝露期間を種々に変化させた加重平均を算出した。

HCHOの累積曝露量や平均曝露強度（Average Intensity of Exposure）の相対リスクは、曝露量の推計方法（加重平均の有無、曝露期間の変更）によって変化したが、曝露量との関係はないとされた。なお、この点は加重平均を用いなかった過去の解析では明確にしえなかったものである。

Partanen ら（1985）は、HCHO曝露集団に発生した肺がん患者に対して、年齢をマッチさせた症例対照研究を実施したが、曝露量と肺がんのORに関連はなかった。

Andjelkovich ら（1995）は、1960-1987年の間に6ヶ月以上製鉄所に従事した労働者について、肺がん死亡者の症例対照研究及びコホート内症例対照研究を実施し、喫煙が肺がんの強い予測因子となっていることを認めたが、HCHOの曝露については関連が認められなかった（1症例に対して2対照、1症例に対して10対照のいずれの結果において統計学的に有意な結果はみられなかった）。

Bertazzi ら（1989）は、Bertazzi ら（1986）が実施したHCHO樹脂製造工場の操業開始時から30年間（1959～1980年）に30日以上雇用された男性労働者1,332名を対象とした死亡率の調査について、さらに追跡期間を1986年まで延長した調査を行った。労働者は作業歴に基づいて、HCHO曝露群、HCHO以外の物質への曝露群、曝露について不明な群に分類された。個人の曝露量は不明であったが、1974～1979年までの特定域の平均濃度は $0.2-3.8 \text{ mg/m}^3$ ($0.2-3.1 \text{ ppm}$) であった。年齢、暦年、国または地域の死亡率で調整したSMRを用いて評価した結果、HCHO曝露群では、肺がんによる死亡は発生数が6例、予測値で8.7例であった。

職業集団（病理・解剖学者、死体防腐処理者など）のコホート研究

Hall ら（1991）は、英国の病理学者の死亡率について調査した。1974年から1987年にかけて4,512名の病理学者を調査したところ、一般集団と比べて死亡率は低かったが、脳腫瘍は男性病理学者で有意に高かった（観察された死亡事例13, 記載値4.9, SMR 265 (95% CI ; 141-454)）。

Stroup ら（1986）は、2,317名の米国の解剖学者の脳腫瘍による死亡やその他の疾患による死亡について調査した。脳腫瘍のSMRは 6.0 (95%CI ; 2.3-15.6) であり、肺がんについては 0.5 (95% CI ; 0.2-1.1) であった。

Logueら（1986）は、1962年より前に専門職となった4,418名の放射線科医と2,855名の病理医、1962年から1972年の間に専門職となった3,354名の放射線科医と2,730名の病理医、以上の2種類の集団を対象にコホート調査を実施した。

病理医は、放射線科医よりも慢性肺疾患による死亡率が高く、これは放射線曝露以外の職業性の要因があるものと考えられた。

Walrath とFraumeni（1983）は、HCHOの慢性的な曝露者である死体防腐処理者を対象としたコホート調査を実施し、HCHO発がん性について調査する必要性を説いた。即ち、1,132名の米国の死体防腐処理者においては、脳のがん（その他に皮膚、腎臓のがん）による死亡率が有意に高く、HCHO曝露が少ないと考えられる葬儀業者にはそのような傾向は見られなかった。

Hayes ら（1990）は、1975年から1985年にかけて死亡した米国の死体防腐処理者と葬儀業者の白人男性3,649名、白人以外の男性397名について死因を調査した。白人及び非白人に区別したPMRは、口腔及び咽頭、呼吸器システム全体、喉頭がん、気道・気管・肺、脳及びその他の中枢神経がん、眼、甲状腺のがんのいずれもが、有意差がない（95%CL間に100が含まれる）又は計算できない（死亡例がゼロ）とされた。

Hauptmann ら (2009) は、1960年～1986年の間にリンパ造血系悪性腫瘍 (168名) 及び脳腫瘍 (48名) で死亡した葬儀産業の従業員を症例群とし、同産業の265名の対照群と比較してHCHO曝露との関係を解析した。HCHOの曝露評価は、HCHOを取り扱う作業歴 (死体防腐処理時における部屋の換気回数、HCHO溶液の濃度、防腐処置する死体の状態、HCHO溶液の漏洩状況) から推算し、曝露強度で表している。平均濃度を計算するモデルでは74%のばらつきが、また、ピーク濃度を計算するモデルでは44%のばらつきがあったが、実際の測定が困難なため、その妥当性については検証されていない。脳腫瘍では、死体防腐処理の作業年数の増加、HCHOのピーク曝露強度の増加、死体防腐処理数、累積曝露強度、死体防腐作業中の平均曝露強度、曝露強度の8時間加重平均値のいずれの項目においても有意な増加はみられなかった。

症例対照研究

Vaughanら (1986 a) は、アメリカワシントン州西部の13地域において、集団症例対照研究を実施した。症例は、79年から83年に副鼻腔がん、咽頭がんと診断されてがん登録された20～74歳の者とした。研究条件に適合した285名 (53名の副鼻腔がん、27名の鼻咽頭がん、205名の口腔咽頭がん・下咽頭がん) を症例とした。対照は、性と年齢を一致させたものを無作為に電話によって抽出した。HCHO曝露については、仕事における曝露状態によって、分類した。口腔咽頭がん・下咽頭がんについて、性、年齢、喫煙、飲酒について調整したHCHOの各曝露群のORは、バックグランド群に比べて、低曝露群で0.8 (95%CI ; 0.5-1.4) 、中等度曝露で0.8 (95%CI ; 0.4-1.7) 、高濃度曝露群で0.6 (95%CI ; 0.1-2.7) であった。また、曝露期間あるいは曝露期間と曝露レベルを考慮し、蓄積した曝露を評価した指標における口腔咽頭がん・下咽頭がんのORは、各々バックグランド群に比べて、1～9年群で0.6 (95%CI ; 0.3-1.0) 、10年以上群で1.3 (95%CI ; 0.7-2.5) 、5～19単位群で0.6 (95%CI ; 0.3-1.2) 、20単位以上群で1.5 (95%CI ; 0.7-3.0) であった。

Vaughanら (1986 b) は、Vaughanら (1986 a) と同じ集団 (アメリカワシントン州西部の13地域において、79年から83年に副鼻腔がん、咽頭がんと診断されてがん登録された20～74歳の者285名) を対象として、住宅環境におけるHCHO曝露と副鼻腔がん、鼻咽頭がん、口腔咽頭がん・下咽頭がんとの関連について調査を行った。トレーラーハウスの居住歴と口腔咽頭がん・下咽頭がんの間には関連はみられなかった。

Gustavssonら (1998) は、上部消化管のSquamous-cell carcinomaの病因を探ることを目的にスウェーデンの2地域に居住する40-79歳の男性を対象に1988年から90年にかけて、地域ベースの症例対照研究を行った。症例は545例、対照は641例であった。過去にHCHO曝露がある者について、曝露が無い者と比べると、咽頭のがんのRelative riskは 1.01 (95%CI ; 0.49-2.07、13症例) であった。

Laforestら (2000) は、1989～1991年の間にフランスの15病院で下咽頭がん (201名) 及び喉頭がん (296名) とされた男性患者と、他の部位に原発性がんを持ち年齢でマッチングさせた男性患者を対照群 (296名) とした症例対照研究を行った。対象者から職歴、喫煙量、アルコール消費量が聴取され、職歴からHCHO、石炭粉、二酸化ケイ素粉、木の粉等への曝露年数、曝露レベルが推定された。主な交絡因子 (HCHO以外の物質への曝露、喫煙量、アルコール消費量) は調整した後に検討に供した。HCHOに曝露した患者の下咽頭がんのORは1.35 (95%CI ; 0.86-2.14) であった。HCHOへの曝露確率の増加に依存して下咽頭がんのORは増加し、50%超の曝露確率でのORは3.78 (95%CI ; 1.50-9.49) であった。また、HCHOへの曝露確率が10%未満の対象者を除外すると、累積曝露レベル ($p < 0.14$)、曝露期間 ($p < 0.04$) に依存して下咽頭がんのORが増加する傾向にあった。喉頭

がんについては、HCHOへの曝露（曝露確率、曝露期間、累積曝露レベル）との関連性がみられなかった。

メタアナリシス

Collins ら（1997）は、1975-1995年の期間に報告されたコホート及び症例対照研究データを用いてメタアナリシスを行い、鼻部、鼻咽頭および肺がんの相対リスクを検討した結果、HCHO曝露との間のがんのリスクの増加は認められなかったと結論付けた。しかし、個別に見ると、コホート研究で労働者の肺がんについては、メタ相対危険度が1.1（95%CI；1.0-1.2）、病理学者では0.5（95%CI；0.4-0.6）、死体防腐処理者では1.0（95%CI；0.9-1.1）であった。

Bosetti ら（2008）は、HCHOの職業性曝露と鼻咽頭がん等との関係を評価するために、2007年2月までに公表された30のコホート研究を用いてメタアナリシスを行った。産業労働者によるコホートと専門職労働者（病理学者、解剖学者、死体防腐処理者、葬儀屋）によるコホートにおけるがん死亡者の全数は5,651人であった。統合RRは、産業労働者の全がんで0.95（95% CI；0.86-1.07）、専門職労働者の全がんで0.87（95% CI；0.70-1.07）であった。肺がんのRRは、産業労働者で1.06（95% CI；0.92-1.23）、専門職労働者で0.63（95% CI；0.47-0.84）であった。また、口腔がん、咽頭がんにおいても明らかなRRの上昇はみられなかった。脳腫瘍のRRは、産業労働者で0.92（95% CI；0.75-1.13）、専門職労働者で1.56（95% CI；1.24-1.96）で、専門職労働者で有意に増加したが、産業労働者では有意な増加はみられなかった。

Marsh（1982）は、化学工場従業員2,490名の Proportional mortality ratio（PMR，死因別死亡率）を分析し、呼吸器システムのがん等について、HCHO曝露群で重大な過剰死亡、量-反応関係、死亡パターンの変化は認められないと報告した。

Sterling ら（1988）は、国や州の一般集団中に健康作業効果者が介在することから、非曝露群と低曝露群（<0.1 ppm・年）をコントロール群とする分析を実施した結果、HCHO曝露群（≥0.1 ppm・年）で全がん、肺がんともリスク比が有意に上昇することを認めた。

<疫学研究例（リンパ・造血系がん）>

リンパ・造血系がんに関する主要な疫学研究例を表 2-4 に示す。

職業性曝露のコホート研究・コホート内症例対照研究では、HCHOを扱う工場作業員コホートによる8種の報告があり、Blair ら（1986）はホジキン病の有意な増加を認めている。また、Hauptmann ら（2003）はホジキン病及び骨髄性白血病で有意なRRの増加を認め、同一のコホートの追跡調査を行った Beane Freeman ら（2009）は、全リンパ造血系悪性腫瘍およびホジキンリンパ腫の有意な増加を認め、さらに、Pinkerton ら（2004）は白血病および骨髄性白血病が有意に増加することを報告している。

しかしながら、Hauptmann ら（2003）の報告に関しては、Marsh ら（2004）によるSMRによる再評価では（パーセンタイルの設定も変更）、全白血病及び骨髄性白血病について有意な関係が認められなかったとされており、Bertazzi ら（1989）はリンパ・造血系の腫瘍について、Richardson

ら (2008) は、非ホジキンリンパ腫 (高悪性、低悪性、慢性) との関係は有意ではないとしている。

職業集団 (病理・解剖学者、死体防腐処理者など) のコホート研究では、Hall ら (1991) が病理学者についてはリンパ系や造血系の腫瘍の増加は認められないとし、Stroup ら (1986) は解剖学者の白血病の SMR が有意に高くないと報告している。

一方、Hayes ら (1990) は、死体防腐処理者らについて白人、非白人とも有意なリンパ系・造血系がんを認めている。さらに Hauptmann ら (2009) は葬儀産業の従業員について、骨髄性白血病の OR と死体処理数や曝露強度 (ピーク濃度、累積強度等) が、明確な濃度依存性はないものの、有意な関係にあることを報告している。

メタアナリシスでは、6 種の報告があり、Bachand ら (2010) が合計 35 の報告例を用いたメタアナリシスで白血病と HCHO の曝露に有意な関係を認めなかった以外は、いずれも白血病 (Blair ら (1990b)、Collins & Linkers (2004)、Bosseti ら (2008)、Zhang ら (2009a))、リンパ・造血系がん (Bosseti ら (2008)、Zhang ら (2009a))、骨髄性白血病及び多発性骨髄腫 (Zhang ら (2009a)) の RR が有意に増加したと報告している (Zhang ら (2009a) では、ホジキンリンパ腫は有意な関係は見出されていない)。なお、Blair ら (1990b) は、白血病の増加はわずかで確たる証拠ではないとしているが、IARC の WG は、この報告に対して解析に用いていない研究例の存在及び対象者の重複を指摘している。

以上のことから、リンパ・造血性のがんについては、HCHO の曝露との関係を否定する報告もあるものの、有意な関係を示す報告が数多く、特に多数のメタアナリシスで有意な関係があるとしていることを重視すれば、白血病等のリンパ・造血系のがんと有意な関係があると判断される。

表 2-4 疫学研究 (リンパ・造血系がん) に関する概要

職業性曝露のコホート研究・コホート内症例対照研究

Blair ら (1986) は、HCHO使用の10工場26,000名の調査結果から、全がん死亡率とHCHO曝露に関連はないが、HCHO群にホジキン病が多い傾向を認めている。
Hauptmann ら (2003) は、米国における10の工場についての1966-1994の期間における25,619名(865,708名・年)からなるコホート研究で、リンパ造血系新生物による死亡を検討した。HCHO曝露によるリンパ造血系新生物による死亡数は178名(含非曝露者17名)、白血病65名(同4名)、骨髄性白血病30名であった。骨髄性白血病のRRについては、低度ピーク曝露(0.1-1.9 ppm)に対して、中等度ピーク曝露(2.0-3.9 ppm)では2.43(95%CI; 0.81-7.25)、高度ピーク曝露(4.0 ppm以上)では3.46(95%CI; 1.27-9.43)と、HCHOのピーク濃度の増加につれて上昇していた。また、平均曝露強度別にRRを見た場合、0.1-0.4ppm群に対して、0.5-0.9 ppm群では1.15(95%CI; 0.41-3.23)、1.0 ppm以上群では2.49(95%CI; 1.03-6.03)と、濃度依存的に上昇していた(P trend=0.088)。さらに、ホジキン病でも0.5-0.9 ppm群で4.70(95%CI; 1.61-13.77)とRRは増加(P trend=0.022)していた。しかし、白血病のRRは累積曝露の増加との相関は見られなかった。以上の結果より、HCHO曝露はヒトにおいて白血病、特に骨髄性白血病を起こすかもしれないとされている。ただし、コホート調査対象者の47%は、過去に抗酸化剤(22%)、染料・色素(16%)、石綿(14%)、ベンゼン(2%)等への曝露歴があり、特にベンゼンの曝露歴に対する配慮が必要であるという。
Beane Freeman ら (2009) は、Hauptmann ら (2003) が使用したNCIコホート(米国10工場、25,619名)を2004年12月まで追跡調査し、労働者のHCHO曝露とリンパ造血系悪性腫瘍による死亡

との関係を解析した。HCHOの曝露は、労働者の作業歴から推算され、曝露強度 (Exposure Intensity) として示されている。曝露量は、15分未満の短時間の曝露としてのピーク強度、8時間加重平均曝露強度、累積曝露強度の3種類を推算し、ピーク強度は、曝露なし、0-0.5ppm、0.5-2.0ppm、2.0-4.0ppm、4.0ppm以上の4群に、8時間加重平均曝露強度は、曝露なし、0-0.5ppm、0.5-1.0ppm、1.0ppm以上の4群に、累積曝露強度は、曝露なし、0-1.5ppm年、1.5-5.5ppm年、5.5ppm年以上の4群にそれぞれ分類した。解析の結果、SMRに関しては、リンパ造血系悪性腫瘍、非ホジキンリンパ腫、ホジキン病、多発性骨髄腫、全白血病、リンパ性白血病、骨髄性白血病において、非曝露群及び曝露群ともに有意な結果は認められなかった。ピーク強度が0-2ppmの曝露群に対して4ppm以上の曝露群では、全リンパ造血系悪性腫瘍 (RR 1.37 (95%CI ; 1.03-1.81) 、P trend=0.02) 及びホジキンリンパ腫 (RR 3.96 (95%CI ; 1.31-12.02) 、P trend=0.01) において相対危険度が有意に増加した。しかしその他の疾患では、有意な関係は観察されなかった。平均曝露強度と累積曝露強度では、いずれの疾患においても有意な関係は認められなかった。

Marsh ら (2004) は、Hauptmann ら (2003) らが「NCIコホート」を用いて実施した相対危険度 (RR) の評価について、米国全体や地方の死亡率を用いた標準化死亡比 (SMR) による再評価を実施した。また、曝露群の分類についても、Hauptmann ら (2003) ががん死亡者の曝露範囲の60および80パーセンタイルを用いたのに対して、Marsh ら (2004) らは白血病死亡者の曝露範囲から近似したパーセンタイルを用いた。評価の結果、非曝露群や低濃度ピーク曝露群 (0~1.9 ppm) のSMRは有意に小さかったことから、Hauptmann ら (2003) のRRは、非曝露群や低濃度曝露群の死亡数が相対的に少ないことによる影響を強く受けていることが示唆された。また、全白血病や骨髄性白血病のSMRは、Hauptmann ら (2003) の曝露分類における最も高濃度のピーク曝露群 (4 ppm 以上) においても有意な増加は認められなかった。さらに、平均曝露強度、累積曝露強度、曝露期間に関しても、全白血病や骨髄性白血病のSMRは有意な増加を示さなかった。また、新たに用いた曝露分類では、平均曝露強度のRRにおいて、HCHO曝露と全白血病や骨髄性白血病との間には有意な増加は認められず、Hauptmann ら (2003) とは異なる結果が得られた。

Pinkerton ら (2004) は、3社の繊維工場で3か月以上HCHOに曝露した11,039名 (339,241名・年) の従業員のコホートによる死亡率調査を行った。平均HCHO曝露濃度は1980年代前半では0.15 ppm、それ以前ではより高かったと想定される。調査は1工場では1955年から、2工場では1959年からで、終了は1998年である。

10年以上曝露群での多原因による白血病のSMRは、1.78 (95%CI ; 1.04-2.86) 、骨髄性白血病は2.24 (95%CI ; 1.02-4.25) で、最初の曝露から20年以上の作業者の骨髄性白血病のSMRは2.02 (95%CI ; 1.13-3.34) であった。曝露期間が10年以上で、かつ最初の曝露から20年以上の群の多原因による白血病のSMRは1.92 (95%CI ; 1.08-3.17) 、骨髄性白血病のSMRは2.55 (95%CI ; 1.10-5.03) であった。解析結果は、HCHO曝露と白血病との相関の可能性を支持しているとしている。

Bertazzi ら (1989) は、HCHO樹脂製造工場の操業開始時 (1959年) ~1980年の間に30日以上雇用された男性労働者1,332名を対象とした死亡率調査 (Bertazzi ら (1986)) について、追跡期間を1986年まで延長した調査を行った。労働者は作業歴に基づいて、HCHO曝露群、HCHO以外の物質への曝露群、曝露について不明な群に分類された。個人の曝露量は不明であったが、1974~1979年までの特定域の平均濃度は0.2-3.8 mg/m³ (0.2-3.1 ppm) であった。年齢、暦年、国または地域の死亡率で調整したSMRを用いて評価した結果、HCHO曝露群では、リンパ・造血系の腫瘍のSMRは1.73 (95%CI ; 0.36-5.06) であった。

Otto ら (1989) は、米国の2つの化学製造工場と1つの研究機関の男性労働者29,139名のコホー

ト調査について症例対照研究を行った。症例は、1940～1978年にかけて死亡した非ホジキンリンパ腫52例、多発性骨髄腫20例、非リンパ性白血病39例、リンパ性白血病18例であった。上記4疾患についてHCHO曝露のある者は各々2例、1例、2例、1例であり、HCHOの曝露の有無によるORは、各々2.0、1.0、2.6、2.6であった。（なお、IARCのWGは、信頼区間が提示されてなく、計算されていない理由は、HCHOに曝露した対照者数が提供されていないためとしている。）

Richardson ら（2008）らは、1986年～1998年の間に非ホジキンリンパ腫（NHL）と診断されたドイツの6つの地域に居住する15～75歳の男女（症例群858名、対照群1,821名）を対象に、高悪性度非ホジキンリンパ腫（高NHL）、低悪性度非ホジキンリンパ腫（低NHL）、慢性リンパ球性白血病（CLL）と職業性リスク要因との関係に関する症例対照研究を行った。50物質の曝露強度が職業歴に基づいて決定された。HCHOのORは、高悪性度非ホジキンリンパ腫（高NHL）1.52（95% CI；0.88-2.63）、低悪性度非ホジキンリンパ腫（低NHL）1.18（95% CI；0.79-1.75）、慢性リンパ球性白血病（CLL）1.16（95% CI；0.71-1.89）といずれも有意ではなかった。

職業集団（病理・解剖学者、死体防腐処理者など）のコホート研究

Hall ら（1991）は、1974年から1987年の間に死亡した英国の4,512名の病理学者の死亡率について調査した。リンパ系や造血系の腫瘍の死亡率は高かったが有意ではなかった。

Stroup ら（1986）は、解剖学者の脳腫瘍による死亡やその他の疾患による死亡について調査した。白血病のSMRは0.8（95%CI；0.2-2.9）であった。

Hayesら（1990）は、1975年から1985年の間に死亡した米国の死体防腐処理者と葬儀業者の白人男性3,649名、白人以外の男性397名について死因を調査した。リンパ系や造血系のがんのPMR（×100）は、白人では131（95%CI；106-159）、白人以外で241（95%CI；135-397）であった。

Hauptmann ら（2009）は、1960年～1986年の間にリンパ造血系悪性腫瘍（168名）及び脳腫瘍（48名）で死亡した葬儀産業の従業員を症例群とし、同産業の265名の対照群と比較してHCHO曝露との関係を解析している。HCHOの曝露評価は、HCHOを取り扱う作業歴（死体防腐処理時における部屋の換気回数、HCHO溶液の濃度、防腐処置する死体の状態、HCHO溶液の漏洩状況）から推算し、曝露強度で表した。平均濃度を計算するモデルでは、74%のばらつきがあった。また、ピーク濃度を計算するモデルでは、44%のばらつきがあったが、実際の測定が困難なため、その妥当性については検証されていない。骨髄性白血病のORは、死体防腐処理の作業年数の増加（0～20年、20～34年、34年超）に伴い5.0（95% CI；0.5-51.6）、12.9（95% CI；1.4-117.1）、13.6（95% CI；1.6-119.7）と有意に増加した（P=0.02）。また、HCHOのピーク曝露強度の増加（0～7.0ppm、7.0～9.3ppm、9.3ppm超）に伴い、15.2（95% CI；1.6-141.6）、8.0（95% CI；0.9-74.0）、13.0（95% CI；1.4-116.9）と有意に増加した（P=0.036）。ただし、明瞭な濃度依存性はみられなかった。また、死体防腐処理数、累積曝露強度、死体防腐作業中の平均曝露強度、曝露強度の8時間加重平均値（TWA8）では処理数や曝露強度に依存した有意な増加はみられなかった。ただし、骨髄性白血病のORでは、死体防腐処理数1422以下、1422～3068、3068超で、それぞれ7.6（95% CI；0.8-73.5）、12.7（95% CI；1.4-116.7）、12.7（95% CI；1.4-112.8）であった（P trend 0.314）。累積曝露強度4,058ppm-h以下、4,058～9,253ppm-h、9,253ppm-h超では、それぞれ10.2（95% CI；1.1-95.6）、9.4（95% CI；1.0-85.7）、13.2（95% CI；1.5-115.4）であった（P trend 0.192）。死体防腐作業中の平均曝露強度1.4ppm以下、1.4～1.9ppm、1.9ppm超では、それぞれ11.1（95% CI；1.2-106.3）、14.8（95% CI；1.6-136.9）、9.5（95% CI；1.1-86.0）であった（P trend 0.058）。曝露強度の8時間加重平均値（TWA8）0.1ppm以下、0.1～0.18ppm、0.18ppm超では、それぞれ8.4（95% CI；0.8-79.3）、13.6（95% CI；

1.5-125.8)、12.0 (95% CI ; 1.3-107.4) であった (P trend 0.396)。これらのORは曝露レベルによる差がほとんどなく、95%信頼区間も大幅に重なっていた。

次に、前述の解析では、死体防腐処理経験のない対照群では骨髄性白血病の症例がわずか1例であったため、対照群に通算死体防腐処理数500体未満の従業員を加えて対照群を5例に増やして同様の解析を行った。その結果、骨髄性白血病のORは、死体防腐処理の作業年数の増加 (0~20年、20~34年、34年超) に伴い0.5 (95% CI ; 0.1-2.9)、3.2 (95% CI ; 1.0-10.1)、3.9 (95% CI ; 1.2-12.5) と有意に増加した (P=0.02)。また、HCHOのピーク曝露強度の増加 (0~7.0ppm、7.0~9.3ppm、9.3ppm超) に伴い、2.9 (95% CI ; 0.9-9.8)、2.0 (95% CI ; 0.6-6.6)、2.9 (95% CI ; 0.9-9.5) と有意に増加した (P=0.036)。ただし、明瞭な濃度依存性は示さなかった。また、高濃度曝露群のORは対照群と比べて有意な上昇を示さなかった。また、死体防腐処理数、累積曝露強度、死体防腐作業中の平均曝露強度、曝露強度の8時間加重平均値 (TWA8) では処理数や曝露強度に依存した有意な増加はみられなかった。急性骨髄性白血病のORは、死体防腐処理の作業年数の増加 (0~20年、20~34年、34年超) に伴い0.4 (95% CI ; 0.04-4.9)、2.9 (95% CI ; 0.7-12.2)、3.1 (95% CI ; 0.7-13.7) と有意に増加した (P=0.063)。また、HCHOのピーク曝露強度の増加 (0~7.0ppm、7.0~9.3ppm、9.3ppm超) に伴い1.8 (95% CI ; 0.4-9.3)、2.1 (95% CI ; 0.5-9.2)、2.9 (95% CI ; 0.7-12.5) と曝露強度に依存して有意に増加した (P=0.035)。ただし、高濃度曝露群のORは対照群と比べて有意な上昇を示さなかった。また、死体防腐処理数、累積曝露強度、死体防腐作業中の平均曝露強度、曝露強度の8時間加重平均値 (TWA8) では処理数や曝露強度に依存した有意な増加はみられなかった。

メタアナリシス

Blair ら (1990b) は、HCHOへの職業性曝露とがん死亡との関係性を評価するために、1990年までに報告された35のコホート及び症例対照研究を用いてメタアナリシスを行った。その結果、専門職労働者 (病理学者、解剖学者、死体防腐処理者など) では、白血病のSMRが1.6 (95% CI:1.3-1.9) であり、リスクの上昇を認めた。

Collins と Lineker (2004) は、1975年から2004年に公表された18のHCHOに曝露した労働者に関する疫学調査研究 (12のコホート研究、4つの死亡率と発生率の研究、2つの症例対照研究) を元に白血病のmeta相対リスク(mRR)を計算した。18研究における白血病患者数は287名、mRRは1.1 (95% CI ; 1.0-1.2)、p-value for heterogeneityは0.07であった。死体防腐処理者、病理学者・解剖学者において、各々mRR=1.6 (95% ; CI 1.2-2.0)、mRR=1.4 (95% ; CI 1.0-1.9) とわずかながら白血病が増加することが示された。HCHO曝露が最も高いとされる工場の労働者はmRR=0.9 (95% ; CI 0.8-1.0) であった。これらのデータはHCHO曝露と白血病のリスクの関係について確固たる根拠を提供していない。

なお、IARCのWGは、このメタアナリシスについて、解析に用いていない調査研究が複数あること、対象者が重複している研究が含まれていること、をこの論文の欠点としている。また、白血病への影響についての評価は、internal comparisonよりも、external comparisonを重視している (IARC2006)。

Bosetti ら (2008) らは、HCHOの職業性曝露と鼻咽頭がん等との関係性を評価するために、2007年2月までに公表された30のコホート研究を用いてメタアナリシスを行った。産業労働者によるコホートと専門職労働者 (病理学者、解剖学者、死体防腐処理者、葬儀屋) によるコホートにおけるがん死亡者の全数は5,651人であった。統合RRは、産業労働者の全がんで0.95 (95% CI; 0.86-1.07)、専門職

労働者の全がんで0.87 (95% CI; 0.70-1.07) であった。リンパおよび造血系がんのRRは、産業労働者で0.85 (95% CI; 0.74-0.96)、専門職労働者で1.31 (95% CI; 1.16-1.48) であった。白血病のRRは、産業労働者で0.90 (95% CI; 0.75-1.07)、専門職労働者で1.39 (95% CI; 1.15-1.68) であった。以上より、リンパおよび造血系がん、白血病のRRは、専門職労働者で有意に増加したが、産業労働者では有意な増加はみられなかった。

Bachand ら (2010) らは、HCHO曝露と白血病及び鼻咽頭がんとの関係性を評価するために、2009年5月までに公表された白血病に関する17の研究と鼻咽頭がんに関する18の研究を用いてメタアナリシスを行った。その結果、コホート研究における白血病のRRは1.05 (95% CI ; 0.93-1.20)、症例対照研究における白血病のORは0.99 (95% CI ; 0.71-1.37) であった。また、白血病の種類、職種および地域による差はみられなかった。1995年以前に公表された研究で専門職労働者における白血病のRRを求めたところ1.37 (95% CI; 1.02-1.85) であったが、それ以降に公表された研究では0.96 (95% CI ; 0.54-1.71) であった。産業労働者では、いずれの時期においても有意な増加はみられなかった。産業労働者の方が専門職労働者よりも高濃度のHCHOに持続的に曝露している可能性があること、専門職労働者における診断バイアスや病原体への感染が関連している可能性があるが、これらの違いについては説明できないとされている。また、喫煙の影響や特異な工場の影響を考慮した結果、HCHO曝露と白血病との関係はほとんど示唆されなかったと述べている。

Zhang ら (2009a) は、HCHO曝露とリンパ造血系悪性腫瘍との関係性を評価するために、19の研究を用いてメタアナリシスを行った。Zhang ら (2009a) は、それぞれの研究における最も高濃度のHCHO曝露群に着目して分析を行っている。その結果、全リンパ造血系悪性腫瘍のRRが1.25 (95% CI ; 1.09-1.43)、全白血病のRRが1.54 (95% CI ; 1.18-2.00)、骨髄性白血病のRRが1.90 (95% CI ; 1.31-2.76)、ホジキンリンパ腫のRRが1.23 (95% CI ; 0.67-2.29)、非ホジキンリンパ腫のRRが1.08 (95% CI ; 0.86-1.35)、多発性骨髄腫のRRが1.31 (95% CI ; 1.02-1.67) であった。HCHOが染色体異常やDNA-蛋白質架橋形成を引き起こすことから、HCHOが白血病を引き起こすメカニズムについて、以下の3種類の仮説を提示している。①HCHOが血液を通じて骨髄へ移動し、造血幹細胞や前駆細胞のDNA損傷や染色体異常を直接引き起こして白血病幹細胞を形成する、②循環血液に存在する造血幹細胞や前駆細胞をHCHOが損傷し、損傷した細胞が骨髄に移動して白血病幹細胞を形成する、③鼻腔に存在する多能性幹細胞をHCHOが損傷し、損傷した細胞が骨髄に移動して白血病幹細胞を形成する。

Zhang ら (2010) は、HCHO曝露が造血機能に傷害を与え、白血病に関連する染色体の変化を引き起こす可能性について調査するために、中国の94名の労働者(43名の曝露群、51名の対照群)に対して、全血算、末梢血幹細胞および前駆細胞のコロニー形成を測定し、HCHOの造血障害能に関して評価を行った。また、これらの細胞の中期伸展体における白血病に特異的な染色体変化を定量化(7番染色体のモノソミーや8番染色体のトリソミー)するために、白血病誘発の標的となる骨髄前駆細胞を培養した。研究の対象となる労働者は、メラミン樹脂の製造工場と成型工場の2工場から選定された。HCHO以外には、ベンゼンやフェノールなどの白血病誘発物質や血液毒性を有する物質への曝露はなかった。HCHOの曝露濃度は、8時間加重平均値で曝露群1.28ppm(10パーセンタイル値0.63ppm~90パーセンタイル値2.51ppm)、対照群0.026ppm(10パーセンタイル値0.0085ppm~90パーセンタイル値0.026ppm)であった。ピーク曝露濃度は報告されていない。HCHO曝露群では、白血球数が対照群と比較して有意に低下した(低下率13.5%)。また、顆粒球、血小板、赤血球の数も有意に低下した。赤血球の平均体積は曝露群で有意に上昇し、リンパ球数は曝露群で有意に低下した。これらの末梢血球数の変化は、骨髄に対する毒性影響において観察されるも

のと同様であった。前駆細胞のコロニー形成が曝露群で 20%低下したが、有意ではなかった。しかし、骨髓前駆細胞を培養して HCHO に曝露したところ、HCHO 濃度の増加に伴い全タイプの前駆細胞のコロニー形成数が有意に低下した。さらに、より高濃度の HCHO 曝露群に注目し、HCHO の曝露濃度を、8 時間加重平均値で曝露群 2.14ppm (10 パーセンタイル値 1.38ppm~90 パーセンタイル値 4.14ppm)、対照群 0.026ppm (10 パーセンタイル値 0.015ppm~90 パーセンタイル値 0.026ppm) として試験した。骨髓前駆細胞を培養して 7 番染色体のモノソミーおよび 8 番染色体の異数性を測定したところ、HCHO 曝露群では、7 番染色体のモノソミーおよび 8 番染色体のトリソミーが有意に増加した。従って、HCHO 曝露は、骨髓前駆細胞における白血病に特異的な染色体変化に関連していることが示唆された。

Casanova ら (2004) は、HCHO の吸入曝露によるヒト血中 HCHO 濃度の増加が認められないことから、全身曝露の結果と考えられる骨髓性白血病との関連に、発生機序の観点から反論をだしている。

<疫学研究例 (その他の腫瘍)>

その他の腫瘍に関する主要な疫学研究例を表 2-5 に示す。

職業性曝露のコホート研究・コホート内症例対照研究では、前立腺がんの増加の報告 (Blair ら (1986)) と、逆に前立腺がん、膵臓がんとは有意な関係がないとした報告 (Hauptmann ら (2004)) の両者がある。

職業集団 (病理・解剖学者、死体防腐処理者など) のコホート研究では、死体処理作業員の死亡率について、皮膚及び腎臓のがん (Walrath と Fraumeni (1983))、肝硬変及び慢性のリウマチ (Levine ら (1984))、結腸のがん (Hayes ら (1990)) が優位に高かったとする報告がある。一方、Hayes ら (1990) は、食道、胃、結腸 (白人のみ)、直腸、肝臓及び胆嚢、膵臓、骨、皮膚、乳房、前立腺、精巣、膀胱、腎臓の各部位でのがんは優位に増加していないと報告している。

メタアナリシスでは、膵臓がんとの関係を検討した 2 報告があり、Ojajärvi ら (2000) は分析に適合した 5 集団について mRR の有意な増加はないとし、Collins ら (2001a) は、14 研究例を用いた解析から死体防腐処理者や病理学者及び解剖学者でわずかに膵臓がんの mRR が高いことを認めたが、診断バイアスや他の物質への曝露の可能性を示唆している。

以上のことから、その他の腫瘍では、前立腺がん、皮膚がん、腎臓がん、肝硬変、慢性のリウマチ、結腸がん、膵臓がんについて、有意な関係を示す報告例がある。しかしながら、いずれも報告例が乏しく、また相対する報告もあり、現状では判断はできない。

表 2-5 疫学研究（その他の腫瘍）に関する概要

職業性曝露のコホート研究・コホート内症例対照研究

Blair ら（1986）はHCHO使用の10工場26,000名の調査に基づき、全がん死亡率とHCHO曝露に関連はないが、HCHO群で前立腺がんが多くなる傾向を認めた。

Hauptmann ら（2004）は、2003年に白血病について検討した集団と同一の集団（HCHO曝露がある米国の工場作業員）を対象に、他の部位のがんの影響について検討した。膵臓、前立腺のがんでは相関関係は見られなかった。なお、喫煙による補正は行われていない。

職業集団（病理・解剖学者、死体防腐処理者など）のコホート研究

Walrath とFraumeni（1983）は、HCHOの慢性的な曝露者である死体防腐処理者を対象としたコホート調査を実施し、HCHO発がん性について調査する必要性を説いた。即ち、死体防腐処理者においては、皮膚、腎臓のがんによる死亡率が有意に高く、HCHO曝露が少ないと考えられる葬儀業者にはそのような傾向は見られなかった。

Levine ら（1984）は、オンタリオ州で1928年から1957年の間に資格を取得した1,477名の男性葬儀業者を対象にしたコホート調査研究について、1977年までの追跡調査を実施した。期間中、319名が死亡（期待値322）したが、HCHO曝露によるがん死亡のリスクの増加は見られなかった。なお、肝硬変（観察値/期待値=18/7.6）、慢性のリウマチ性心疾患（観察値/期待値=8/4.0）による死亡は有意に増加していることが認められた。

Hayesら（1990）は、1975年から1985年にかけて死亡した米国の死体防腐処理者と葬儀業者の白人男性3,649名、白人以外の男性397名について死因を調査した。消化器官では、非白人の結腸のがんのPMRが231（CL；132-376）で有意に高かった以外は、白人及び非白人の食道、胃、結腸（白人のみ）、直腸、肝臓及び胆嚢、膵臓のいずれも有意な差は認められなかった（95%CL間に100が含まれる）。また、骨、皮膚、乳房、前立腺、精巣、膀胱、腎臓のいずれについても、白人及び非白人とも有意差がない（95%CL間に100が含まれる）又は計算できない（死亡例がゼロ）とされた。

メタアナリシス

Ojajarvi ら（2000）は、HCHOへの職業性曝露と膵臓がんとの関係性を評価するために、161の異なる曝露集団について報告された92の疫学研究を用いてメタアナリシスを行った。分析に適合した5集団のmeta-リスク比（mRR; meta-relative risk）は0.8（95%CI；0.5-1.0）であり、この他に、性、組織学的診断の有無、研究設計によって分けたデータから求められたmRRは0.5～1.0の範囲であった。

Collins ら（2001a）は、HCHOへの職業性曝露と膵臓がんとの関係性を評価するために、1983～1999年に公表された14研究（8コホート研究、4件のがん死亡の割合または発生率の研究、2症例対照研究）を用いてメタアナリシスを行った。データ全体のmeta-リスク比（mRR; meta-relative risk）は1.1（95%CI；1.0-1.2）であり、研究間の異質性【heterogeneity】はなかった（p=0.12）。職業別にmRRをみると、産業労働者（137例の膵臓がんを含む5研究）では、0.9（95%CI；0.8-1.1）、死体防腐処理者（88例の膵臓がんを含む4研究）では1.3（95%CI；1.0-1.6）、病理学者及び解剖学者（60例の膵臓がんを含む3研究）では1.3（95%CI；1.0-1.7）であった。なお、公表バイアスの徴候はなかった。多様な曝露レベルにおける膵臓がんのリスクを評価したBlair ら（1986）及びKernan

ら（1999）については、曝露レベルの上昇に伴うリスクの単調増加はみられなかった。

【著者の結論：死体防腐処理者、病理学者と解剖学者における膵臓がんのリスク増加は、診断バイアスの可能性、またはこれらの職業ではHCHO以外の職業性の曝露に起因する可能性がある。】

Marsh（1982）は、化学工場従業員2,490名の Proportional mortality ratio（PMR、死因別死亡率）を分析し、消化器官及び腹膜のがん、尿生殖路のがん、その他呼吸器又はリンパ以外の悪性腫瘍について、HCHO曝露群に重大な過剰死亡、量-反応関係、死亡パターンの変化は認められないと報告した。

<発がんに関する動物実験>

要 点：

●げっ歯類の吸入曝露の長期試験の結果によれば、ラット、マウスでは6 ppm（7.4 mg/m³）、14.3 ppm（17.6 mg/m³）、15 ppm（18.5 mg/m³）で鼻腔の腫瘍（扁平上皮がん等）の発生がみられている。これらの動物の鼻腔では、気道上皮の過形成、扁平上皮化生などの組織の変性もみられている。

● Artら（2006）のレビューによれば、鼻部の扁平上皮がんの発生率の増加は、9.9 ppm以上から観察され、同時にはっきりとした細胞毒性も観察される。ただし、低発生率ではあるが、2つの研究（Kerns et al. 1983, Monticello et al. 1996）において、6 ppmでも扁平上皮がんの発生が観察されている【Kerns et al. 1983については、6 ppmで有意な発生率増加ではない】。

●げっ歯類の経口曝露の長期試験結果によれば、50 mg/kg/day以上の投与で、主に胃（前胃）で過角化症、潰瘍、乳頭状過形成等の変性が認められているが、腫瘍の発生はなかった。二段階発がん試験では、0.5%濃度のホルムアルデヒド（300 mg/kg/day）で前胃の乳頭腫が認められた。

●Soffrirriら（1989、2002）によれば、ラットの2年間の経口投与試験では、50 ppm以上あるいは100 ppm以上の群で血液系の腫瘍の増加が認められたとしている。しかしながら、Soffrirriら（1989）では、媒体を投与した対照群の血液系の腫瘍の発生率と比較すると有意差がなかった。また、Soffrirriら（2002）では、血液系の腫瘍の発生率をプールして評価していること、対照群の血液系の腫瘍の発生率が報告されていないなどの情報の欠如があることが指摘されている。吸入曝露による長期試験（Kernsら1983）の再評価（Woutersenら（1989））において、雌のマウスではホルムアルデヒドへの曝露によってリンパ腫の発生する可能性が示唆された。

表 3 動物実験に関する概要

吸入実験

Hortonら（1963）は、C3Hマウスに、HCHOを0、50、100、200 mg/m³（0、42、83、167 ppm）で35週間（1時間/日、3日/週）吸入曝露させた結果、200 mg/m³群は重度の毒性影響のため、曝露11回で試験が中止された。50 mg/m³以上の群の気管気管支で、基底細胞過形成、扁平上皮化生、非定型的な化生を認めたが、肺腫瘍の発生はみられなかった。50 mg/m³群については、35週間の曝露期間後に、

150 mg/m³に濃度を上げて、さらに29週間曝露させたが、肺腫瘍の発生はなかった。なお、この試験では鼻腔組織は検査されていない。

Kernsら (1983) によれば、Fischer 344ラット及びB6C3F1マウスに、HCHOを0、2.0、5.6、14.3 ppm (0、2.5、6.9、17.6 mg/m³) で2年間 (6時間/日、5日/週) 吸入曝露させ、その後さらに6ヶ月間観察した結果、ラット雌雄では14.3 ppmで扁平上皮癌等の腫瘍の発生率の有意な増加を認めた。マウスでは、2.0 ppm以上の群の雌雄の鼻腔で扁平上皮過形成、扁平上皮化生や異形成などが発生し、14.3 ppm群では顕著な増加を認めたが、鼻腔の腫瘍の発生は、14.3 ppm群の2匹の雄でみられたのみであった。

HCHO及び塩素ガス(HCl)を混合してビス (クロロメチル) エーテルを作成し、その発癌性を調べるために、雄のSprague-Dawley ラットに、HCHOのみ (14.2 ppm)、HClのみ (10.2 ppm)、HCHO(14.3 ppm)とHCl (10.0 ppm) をガスの希釈前に混合、HCHO(14.1 ppm)とHCl (9.5 ppm) をチャンバーへの供給前に混合した場合について、6時間/日、5日/週で生涯曝露した試験の結果、鼻腔がん【cancers】の発生数は、HCHOのみの場合で10匹、HCHO(14.3 ppm)とHCl (10.0 ppm) をガスの希釈前に混合した場合で12匹、HCHO(14.1 ppm)とHCl (9.5 ppm) をチャンバーへの供給前に混合した場合で6匹であり、HClのみの曝露、対照群では発生しなかった。

HCHO及び塩素ガス(HCl)を混合してビス (クロロメチル) エーテルを作成し、その発癌性を調べるために、雄のSprague-Dawley ラットに、HCHOのみ (14.2 ppm)、HClのみ (10.2 ppm)、HCHO(14.3 ppm)とHCl (10.0 ppm) をガスの希釈前に混合、HCHO(14.1 ppm)とHCl (9.5 ppm) をチャンバーへの供給前に混合した場合について、6時間/日、5日/週で生涯曝露した試験の結果、鼻腔の扁平上皮癌の発生率は、HCHOのみの場合で38/100匹、HCHO(14.3 ppm)とHCl (10.0 ppm) をガスの希釈前に混合した場合で45/100匹、HCHO(14.1 ppm)とHCl (9.5 ppm) をチャンバーへの供給前に混合した場合で27/100匹であり、HClのみの曝露、対照群では発生しなかった。

Tobeら (1989) は、Wistarラットに0、0.02、0.10、0.50%の濃度で2年間飲水投与した結果、0.50%では、摂餌量、飲水量の有意な減少、体重増加の有意な抑制を認め、試験期間中に全数が死亡した。0.50%では、前胃及び腺胃で糜爛、潰瘍、前胃で扁平上皮過形成、基底細胞過形成、角質増殖等の発生率の著明な増加を認めたが、腫瘍の発生率の有意な増加は認められなかった。

Woutersenら (1989) は、雄のWistarラット720匹のうち480匹の鼻粘膜を電気凝固で傷つけた後、無傷のラットとともに、0、0.1、1.0、10 ppm (0、0.123、1.23、12.3 mg/m³) を28ヵ月間 (6時間/日、5日/週) 吸入曝露、または3ヶ月間 (6時間/日、5日/週) 吸入曝露させた後に25ヶ月間観察期間において、鼻部の病理組織学検査を実施した。

鼻粘膜が傷ついたラットでは、10 ppmに28ヵ月間曝露した群で鼻腔の腫瘍 (扁平上皮癌など) が17/58匹に発生したが、無傷のラットでは同じ曝露条件で鼻腔の腫瘍の発生は1/26匹であった。3ヶ月間の曝露では、鼻粘膜の傷の有無にかかわらず、鼻腔の腫瘍の発生率に有意な増加はみられなかった。

非腫瘍性の影響については、3ヶ月間の曝露で、無傷のラットでは10 ppm群で呼吸上皮の扁平化生、鼻炎、損傷のあるラットでは10 ppm群で気道上皮の扁平上皮化生、基底細胞過形成/偽上皮腫性増殖、嗅上皮のひ薄化/disarrangement、鼻炎を認めた。28ヵ月間の曝露では、無傷のラットの10 ppm群の呼吸上皮で、扁平上皮化生、基底細胞過形成/偽上皮腫性増殖、嗅上皮のひ薄化/disarrangement、鼻炎

損傷のあるラットの10ppm群で、呼吸上皮の扁平上皮化生、基底細胞過形成/偽上皮腫性増殖、嗅上皮のひ薄化/disarrangement、鼻炎を認めた。この結果から、著者らは、ラットの損傷を受けた鼻粘膜は、損傷を受けていない鼻粘膜よりホルムアルデヒドの細胞毒性作用に影響されやすかったとし、鼻粘膜の重度の損傷はホルムアルデヒドによる鼻腔の腫瘍の誘発に関与する可能性があるとした。

<p>Monticello ら (1996) は、雄F-344ラットにHCHOを0, 0.86, 2.4, 7.4, 12.3, 18.5 mg/m³ (0, 0.7、2、6、10、15 ppm)、1日6時間、週5日で24ヶ月間吸入曝露して、鼻部の病理組織学的検査を実施した。7.4mg/m³ (6 ppm) 以上の曝露群の鼻腔に、用量依存的な扁平上皮がんやポリープ状腺腫などの腫瘍の発生が観察された。腫瘍発生に対するNOAELは2.4mg/m³ (2 ppm)であった。</p>
<p>Kamataら(1997) は、各群32匹の雄F-344ラットにHCHOを0, 0.37, 2.46, 18.5mg/m³(0, 0.3、2、15ppm) の濃度で、28か月間 (1日6時間、週5日)吸入曝露した結果、曝露全群に鼻腔の過形成、扁平上皮化生が観察された。また、18.5mg/m³ (15 ppm) を曝露した動物では体重減少、血清トリグリセライドと肝臓重量の減少および鼻腔の扁平上皮乳頭腫と扁平上皮がん見られた。腫瘍発生に対するNOAELは2.46mg/m³ (2 ppm)であったが、0.37mg/m³ (0.3 ppm) から鼻腔の過形成、扁平上皮化生が見られていることから、一般毒性のNOAELは求まっていないが、ベンチマークドース法により求めたNOAELはそれぞれ0.31mg/m³ (0.25ppm) (扁平上皮化生)及び0.29mg/m³ (0.24 ppm) (上皮過形成)と報告している。</p>
<p>Dalbey (1982) は、雄のハムスターに0、10ppmを生生涯曝露 (5時間/日、5日/週) させて呼吸器官の組織学的検査を実施した。この結果、対照群及び10 ppm群の鼻腔、気道で腫瘍の発生はなかった。別の試験では、雄のハムスターに0、50 ppmを生生涯曝露 (5時間/週【←週に5時間です。】) させて呼吸器官の組織学的検査 (Wright染色) を実施し、その結果、対照群及び50 ppm群の鼻腔で腫瘍はなかった。</p>

経口投与実験

<p>Tilら(1989)は雌雄各70匹のWistarラットに、雄には1.2, 15, 82 mg/kg/dayを、雌には1.8, 21, 109 mg/kg/dayのHCHOを2年間飲水投与した。雌雄共に最高用量群にのみ、摂餌量、摂水量、体重増加量の減少、胃粘膜壁の不規則な肥厚が認められた。病理組織学的には、過角化症と限局性潰瘍を伴う前胃の乳頭状皮過形成、および潰瘍と腺胃の慢性萎縮性胃炎が認められた。さらに、腎相対重量の増加と腎乳頭壊死の発生増加が認められた。しかし、胃を含め、諸臓器に腫瘍発生は観察されなかった。</p>
<p>Tobe ら (1989) は、雌雄各群20匹のWistarラットに10, 50, 300 mg/kg/dayのHCHOを24か月間飲水投与し、中間の12, 18か月に各群6匹を解剖した。高用量群では雌雄共に体重増加抑制および死亡率の増加が著しく、18か月で約70%が死亡した。12か月の検査では、高用量群の雌雄に胃の糜爛、潰瘍、扁平上皮過形成、角化症が認められた。また、50 mg/kg/day群でも前胃の角化症が18か月の雄の6匹中1匹に、24か月の雌の8匹中に1匹観察された。しかしながら、腫瘍の発生率の増加は認められなかった。</p>
<p>Takahashi ら (1986) は、Wistarラット (雄) を用いた2段階胃発がん試験において、0.5%のHCHO (300mg/kg/day) を32週間飲水投与した群に、10匹中8匹に前胃の乳頭腫を認めた。</p>
<p>Soffritti ら (1989) は、雌雄各群50匹のSDラットに、10、50、100、500、1,000、1,500、2,500 mg/L (1-150 mg/kg/day) のHCHOを生生涯飲水投与した。無処置対照群に比べ、5 mg/kg/day以上の群で投与量に依存して白血病 (リンパ芽球性白血病、リンパ肉腫、免疫芽球性肉腫を合わせたもの) の増加がみられた。また、用量依存性はみられないが胃小腸腫瘍 (乳頭腫、棘細胞腫、腺腫、扁平上皮がん、腺がん、平滑筋肉腫を合わせたもの) の発生率が増加した。しかし、メタノール15 mg/Lを投与した群を対照とした場合は白血病の発生率に有意差はなかった。</p>
<p>Soffritti (2002)らは、ホルムアルデヒドの経口曝露による発がん影響を調査するために、飲料水中にホルムアルデヒドを10, 50, 100, 500, 1000, 1500 mg/L混入させて104週間 Sprague-Dawleyラットに投与した。対照群には水道水を投与している。血リンパ細網系腫瘍 (haemolymphoreticular tumors) の発生率は、雄で100 mg/L以上の群で、雌で1000 mg/L以上の群で有意に増加した。但しIARCのワー</p>

キンググループは、この研究ではリンパ腫と白血病 (haemolymphoreticular tumorsで表現されている) を区別しないでプールしたこと、非腫瘍性の病変に関する報告が欠けていること、対照群における血リンパ細網系腫瘍の発生率に関する情報が欠如していることなどの制限があると指摘している (IARC 2006)。

レビュー

Woutersen (2007)は、リンパ造血系悪性腫瘍の発生について、Kerns (1983)らの研究の再評価を行っている。Woutersen (2007)は、鼻部の腫瘍による早期の死亡がリンパ造血系悪性腫瘍の発見を制限する可能性があることから、死亡数で調整した傾向検定 (Peto Mortality-Prevalence test) を使用している。その結果、雌雄両方のラットにおいて、24ヶ月のホルムアルデヒド曝露と白血病との間には、有意な関係はみられなかった。また、雄のマウスでは、0, 2, 6, 15ppmのホルムアルデヒド濃度で24カ月曝露したところ、リンパ腫の発生率がそれぞれ1%, 1%, 1%, 0%であった。しかし、雌のマウスでは、それぞれ17%, 16%, 9%, 29%となり、傾向検定で有意となった。従って、雌のマウスでは、ホルムアルデヒド曝露によってリンパ腫が発生する可能性が示唆されている。

Arts (2006)らは、ホルムアルデヒドの吸入曝露による発がん影響について文献レビューを行っている。ホルムアルデヒドに対する長期間の曝露では、1ppmの曝露濃度では気道上皮の過形成や化生は生じないが、2~3ppmではわずかに生じる。6ppm以上になると、広範囲にわたる気道上皮の過形成や化生、壊死、重度の鼻炎が生じる。鼻部の扁平上皮がんの発生率の増加は、9.9ppm以上から観察され、同時にはっきりとした細胞毒性も観察される。ただし、低発生率ではあるが、2つの研究 (Kerns et al. 1983, Monticello et al. 1996) において、6ppmでも扁平上皮がんの発生が観察されている。

2.1.1.2 遺伝子障害性（変異原性）

ホルムアルデヒドの遺伝子障害性に関する主な知見を表4にまとめた。

ホルムアルデヒドの遺伝子障害性に関する検討はin vitro及びin vivoの広範な試験系または調査でなされている（IARC 1982、1987、1995、2006、NTP 2010）。原核および真核生物細胞を用いたin vitroの試験系の多くで陽性の結果が得られている。

*Salmonella typhimurium*を用いた復帰突然変異試験では、様々な菌株を用い、代謝活性化系の添加の有無によって検討されており、点突然変異を検出する菌株で陽性の結果が得られている。また、*Escherichia coli*では、代謝活性化系（S9）の添加のない条件下で、前進及び復帰突然変異、DNA鎖切断、DNA-タンパク質架橋形成、その他のDNA損傷やマイクロサテライト不安定性が誘発された（IARC 2006、NTP 2010）。真核生物細胞（*Saccharomyces cerevisiae*、*Neurospora crassa*）においても、遺伝子障害性の誘発が認められている。

哺乳動物培養細胞（ハムスター、マウス、ヒト）では、染色体異常、姉妹染色分体交換、遺伝子突然変異の誘発、マウスC3H10T1/2で体細胞変換、ラット、ハムスター、ヒトの培養細胞で不定期DNA合成、DNA修復阻害が報告されている（IARC 2006、NTP 2010）。

In vivo試験系においては、様々な試験系で陽性及び陰性の結果が得られている。ショウジョウバエでは遺伝子乗り換え、組換え、伴性劣性致死突然変異、優性致死突然変異、転座、遺伝子突然変異の誘発がみられた。マウスを用いた試験で、骨髄、末梢血などで小核形成や染色体異常はみられていないが、ラットでは、吸入曝露試験で骨髄細胞、肺洗浄液中の細胞で染色体異常（Kitaevaら 1990、Dallasら 1992）、経口投与試験で胃腸管の小核形成（Miglioreら 1989）が認められた報告もある。マウスの優性致死試験では陽性及び陰性の結果であったが、ラットでは陽性の結果が得られている（IARC 2006、NTP 2010）。また、疫学調査においても、ホルムアルデヒドの曝露を受けた労働者で、口腔の上皮細胞の染色体異常、姉妹染色分体交換の認められた調査例が複数得られており、高濃度曝露した労働者では、口腔及び鼻腔の上皮で小核形成がみられたとの報告もある（IARC 2006、NTP 2010）。

ホルムアルデヒドはタンパク質やDNAと容易に反応し、ヒトやげっ歯類の種々の培養細胞株ではDNA付加体、DNA-タンパク質架橋の形成やDNA鎖切断が認められている（IARC 2006、NTP 2010）。In vivo試験系では、DNA付加体を調べた研究報告は見当たらない。DNA-タンパク質架橋形成については、複数のラットの吸入試験で鼻粘膜にDNA-タンパク質架橋形成が認められている（IARC 2006、NTP 2010）。また、サルに吸入させた試験では、鼻腔での架橋形成率がラットと比べて低いことが示された（Casanovaら 1991）。妊娠したマウスに腹腔内投与した試験では、胎仔の細胞でDNA-タンパク質架橋形成、DNA鎖切断がみられており（WangとLiu 2006）、経胎盤の影響が示唆されている。ヒトの疫学調査においても、医療関係の労働者で、DNA-アルブミン付加体、DNA-タンパク質架橋形成、DNA鎖切断のレベルの高いことが認められている（Palaら2008、Shahamら2003）。

DNA-タンパク質架橋については、その後起きるDNA複製エラーを通して、他の遺伝子障害性に至る可能性があると考えられている（Casanovaら1989、LiteploとMeek 2003）。これらのDNA損傷は複雑な機序による修復が起こることも示されている（Grafstrom et al. 1984）。

表 4 遺伝子障害性に関する概要

in vitro の遺伝子障害性

<p><i>Salmonera typhimurium</i> TA102、TA104 及び TA7005 では、代謝活性化系 (S9) の添加の有無に係らず復帰突然変異 (点突然変異) を誘発し、TA100 でも多くの試験で復帰突然変異を誘発したが、T1535 では陰性の結果であった。また、フレームシフトを検出する系統 (TA97、TA98、TA1537、TA1538) を用いた場合には、陰性及び陽性の結果が得られている (IARC 2006、NTP 2010)。 <i>Escherichia coli</i> では、代謝活性化系 (S9) の添加のない条件下で、前進及び復帰突然変異、DNA 鎖切断、DNA-タンパク質架橋形成、その他の DNA 損傷やマイクロサテライト不安定性を誘発した (IARC 2006、NTP 2010)。</p>
<p><i>Saccharomyces cerevisiae</i> で遺伝子変換、DNA 鎖切断、DNA-タンパク質架橋形成、その他の DNA 損傷、ホモ接合、<i>Neurospora crassa</i> (アカパンカビ) で遺伝子突然変異がみられている。また、<i>Tradescantia pallida</i> (ツユクサ科) で小核形成がみられている (IARC 2006、NTP 2010)。</p>
<p>0.03~0.2 mM の濃度でチャイニーズハムスターの培養細胞 (CHO、V79)、ヒトの肺細胞 (A549)、リンパ球及び全血で姉妹染色分体交換、0.033~2mM の濃度でチャイニーズハムスターの培養細胞 (CHO、肺線維芽細胞)、シリアンハムスターの胚細胞、ヒト線維芽細胞で染色体異常、0.075~0.3mM の曝露でチャイニーズハムスターの培養細胞 (V79)、ヒト胎児の肺由来細胞 (MRC5CV) 及びヒトの全血で小核形成の誘発が認められている (IARC 2006、NTP 2010)。</p> <p>また、チャイニーズハムスターの培養細胞 (V79)、マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)、ヒトのリンパ芽球 (TK6)、気管支の線維芽細胞及び上皮細胞を用い、0.03~0.8 mM を曝露させた結果、遺伝子突然変異を誘発した (IARC 2006、NTP 2010)。</p>
<p>10⁻⁵~400 mM の濃度で、ラット肝細胞、シリアンハムスター胚細胞、ヒト HeLa 細胞で不定期 DNA 合成、0.125~10 mM の濃度でヒトの気管支上皮細胞及び線維芽細胞、皮膚線維芽細胞及びケラチン生成細胞、ヒト胎児の肺由来細胞 (MRC5CV) で DNA 修復阻害が誘発された (IARC 2006、NTP 2010)。また、マウス C3H10T1/2 細胞で体細胞変換が誘発された (IARC 2006、NTP 2010)。</p>
<p>0.33~200 mM の濃度で、仔ウシの胸腺 DNA、チャイニーズハムスター卵巣細胞、ヒト胎盤の DNA、ヒトの鼻腔上皮細胞で DNA 付加体が誘発された (IARC2006、NTP 2010)。また、グルタチオン (GSH) の付加体についても報告がある (Lu ら 2009)。</p> <p>ヒトの鼻腔の上皮細胞、胎盤から単離した DNA にホルムアルデヒド溶液 (0.33~3.34mM) を曝露させた試験では、付加体として N6-ヒドロキシ・メチル・デオキシアデノシン (N6-dA)、N2 ヒドロキシ・メチル・デオキシグアノシン (N2dG) 及び N4-ヒドロキシ・メチル・デオキシシチジン (N4-dC) が検出された (Zhong と Que Hee 2004a,b,2005)。</p>
<p>0.01~62.5mM の濃度で、ヒトの細胞 (リンパ腫細胞、線維芽細胞、リンパ球、胃粘膜細胞、肺や気管の上皮細胞、皮膚ケラチノサイト、Jurkat E6-1 細胞、HeLa 細胞、全血等) 及びげっ歯類の細胞 (チャイニーズハムスターの卵巣細胞、V79 細胞、マウスの肝細胞、マウスの白血病 L1210 細胞、ラットのリンパ肉腫細胞、気管上皮細胞、肝細胞) で DNA-タンパク質架橋形成の誘発がみられた (IARC2006、NTP 2010)。また、0.001~0.8mM の濃度で、ヒトの細胞 (線維芽細胞、リンパ球、肺や気管の上皮細胞、HeLa 細胞) 及びげっ歯類の細胞 (マウスの白血病 L1210 細胞、ラットのリンパ肉腫細胞、気管上皮細胞、肝細胞) で DNA 一本鎖切断を生じた (IARC2006、NTP 2010)。DNA-タンパク質架橋については、その後に起きる DNA 複製エラーを通して、他の遺伝子障害性に至る可能性があると考えられている (Casanova ら 1989、Liteplo と Meek 2003)。</p>

Neuss (2010)らは、鼻上皮細胞（吸入曝露における最初の接触部位）から、その近辺に存在するリンパ球にホルムアルデヒドが分配され、これらの細胞においてDNA傷害を引き起こすかどうか、ヒトの鼻上皮細胞（HNEC）と分離リンパ球を用いてin vitroでの共生培養実験を実施している。DNA蛋白質架橋（DPX）形成がホルムアルデヒド起因のDNA損傷として最も関係のあるタイプであるため、ホルムアルデヒド起因のDPXを測定して評価を行っている。HNECとリンパ球の共生培養がホルムアルデヒドに曝露した培養液で行われている時には、1時間のホルムアルデヒド曝露において、ホルムアルデヒド濃度の増加に伴いリンパ球におけるDPXの生成が増加した。また、曝露時間の増加に伴いDPXの生成が増加した。しかしながら、HNECをホルムアルデヒドに曝露した後、リンパ球が添加される前に曝露培養液を取り替えた時には、高濃度長時間のホルムアルデヒドにHNECを曝露させた時でさえも、DPXの生成はリンパ球では起こらなかった。また、HNECの細胞培養液中のホルムアルデヒドを測定したところ、高濃度に曝露した細胞であっても、細胞培養液中にホルムアルデヒドは放出されていない。従って、鼻の上皮細胞に入ったホルムアルデヒドは、そこから放出されず、上皮細胞の近辺に存在する他の細胞を損傷しないと考えられる。これらのことが生体内でも生じるのであれば、ホルムアルデヒドは、直接曝露する細胞（最初に接触する）に対してのみ遺伝毒性を示し、吸入されたホルムアルデヒドは他の細胞や遠方の部位には分配されないと考えられる。従って、本結果は、吸入されたホルムアルデヒドが鼻腔や循環血液において造血系の幹細胞や前駆細胞を損傷し、これらの細胞が骨髄に到達して白血病幹細胞を生じるというホルムアルデヒドに起因する白血病メカニズムの仮説を支持しない。

in vivo の遺伝子障害性 <ショウジョウバエ>

ショウジョウバエで遺伝子乗り換えや組換え、伴性劣性致死突然変異、優性致死突然変異、転座 (heritable translocation)、遺伝子突然変異がみられている (IARC 2006、NTP 2010)。

<げっ歯類>

マウスに30~200 mg/kgを投与（腹腔内、経口、静脈内）した試験では骨髄、末梢血、網状赤血球で小核形成はみられず、25~50 mg/kgを腹腔内投与した試験で骨髄細胞、脾臓、精母細胞で染色体異常はみられなかった (IARC 2006、NTP 2010)。なお、マウスに吸入曝露させた遺伝子障害性の知見は得られていない。

ラットの染色体異常等については、陽性及び陰性の結果が得られている。15 ppmを5日間（6時間/日）吸入させたラットのリンパ球 (Kligermanら 1984) や、15 ppmを4週間（6時間/日、5日/週）吸入したラットの末梢血 (Speitら 2009) では姉妹染色分体交換、染色体異常は誘発されなかったが (Kligermanら 1984)、0.4 ppmを4ヶ月間吸入（4時間/日）させたラットの骨髄細胞では染色体異常が誘発された (Kitaevaら 1990)。15 ppmを1~8週間（6時間/日）吸入させたラットでは、骨髄で染色体異常は誘発されなかったが、肺洗浄液中の細胞で染色体異常が誘発された (Dallasら 1992)。また、200 mg/kgをラットに経口投与した試験では、胃腸管で小核形成が誘発され (Miglioreら 1989)、15 ppmを4週間（6時間/日、5日/週）吸入したラットの末梢血では小核形成はみられなかった (Speitら 2009)。

20 mg/kgを腹腔内投与したマウスの優性致死試験では陰性の結果であったが、50 mg/kgを腹腔内投与したマウス及び1.2 ppmを4ヶ月間（4時間/日）吸入させたラットでは弱い陽性の結果、0.125 mg/kgを腹腔内投与したラットでは陽性の結果が得られている (IARC 2006、NTP 2010)。また、200 mg/m³

<p>を 2 時間吸入させたマウスで heritable mutation (経世代変異原性) が認められている (Liu ら 2009)。</p> <p>また、ラットの鼻腔から採取した扁平上皮癌の細胞から、p53 遺伝子の突然変異が検出された (Recio et al. 1992)。</p>
<p>ラットに 0.3~6 ppm のホルムアルデヒドを 3~6 時間吸入させた複数の試験 (鼻粘膜への影響を調査)、0.005%の濃度を気管内投与 (2 回/週の頻度で 2、4、8 週間投与) した試験で、DNA-タンパク質架橋形成がみられた (IARC 2006、NTP 2010、Coama ら 1988b)。また、ラットに 0~15 ppm を 6 時間吸入させた試験では、骨髄細胞や嗅粘膜で DNA-タンパク質架橋形成はみられなかった (Casanova-Schmitz ら 1984a)。</p>
<p>Casanova ら (1991) は、アカゲザルにホルムアルデヒド 0.86, 2.46 及び 7.38mg/m³ (0.7、2 及び 6 ppm) を 6 時間曝露した直後の呼吸気道に対して、DNA-タンパク質架橋形成量を測定している。極低レベルの架橋形成がサルの気管と竜骨部位に認められたが、上顎の湾曲部や肺組織では検出されなかった。サルの鼻腔における架橋形成率はラットの場合に比して、およそ十分の一であった。主として、それは分時喚気量と曝露組織量の種間差によると考えられた。これらの知見を基にした薬物動態モデルに基づいて、ヒトでの鼻腔粘膜における DNA-タンパク質架橋形成濃度はラットやサルにおける濃度より低いと想定されている。</p> <p>Monticello ら (1989) によると、サルの鼻腔における架橋形成濃度は中部鼻甲介>後部隔壁>鼻咽腔の順で低下した。この順序は 7.38mg/m³ (6 ppm) の HCHO に曝露されたサルにおける傷害の部位およびその程度と一致していた。</p>
<p>Wang と Liu (2006) によれば、母マウスに 0.2~20 mg/kg/day を妊娠 6 日から 19 日まで腹腔内投与し、母マウスと胎仔の肝細胞の DNA 損傷を調べた試験では、胎仔では 1 mg/kg/day 以上の群で DNA 鎖切断、2 mg/kg/day 以上の群で DNA-タンパク質架橋が増加した。母マウスでは、0.2 mg/kg/day 以上の群で DNA 鎖切断の増加を認めたが、DNA-タンパク質架橋形成の増加はみられなかった。</p>
<p>Im ら (2006) によれば、ラットに 0~10 ppm のホルムアルデヒドを 2 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させて、リンパ球と肝臓の遺伝子障害性を調べた結果、リンパ球及び肝臓の DNA 一本鎖切断は濃度に依存して増加し、5 ppm 以上で有意であった。</p>
<p>遺伝毒性と細胞毒性がホルムアルデヒドによるラットの鼻部での発がんにおいては重要であるが、白血病に関してはほとんどわかっていない。発がんのイニシエーションにおいては DNA 付加体の形成が重要である。ホルムアルデヒドは、DNA モノ付加体、DNA-DNA 架橋、DNA 蛋白質架橋を形成する。ホルムアルデヒドは吸入曝露における接触部位であるラットの鼻上皮の DNA において DNA 蛋白質架橋形成を迅速に引き起こすが、侵入門戸から遠く離れた部位における DNA 蛋白質架橋形成は見いだされていない。Lu (2010) らは、ホルムアルデヒドによる DNA 付加体及び DNA-DNA 架橋形成について、内因性ホルムアルデヒド、あるいは吸入由来の外因性ホルムアルデヒドのいずれに起因するものなのかを区別するために、高感度液体クロマトグラフィータンデム質量分析法での選択反応モニタリング法 (SRM) と [13CD₂]ホルムアルデヒドを用いて実験を行った。[13CD₂]ホルムアルデヒドを用いると、内因性及び外因性ホルムアルデヒド付加体を同時に測定でき、DNA-DNA 架橋も測定できる。バイオマーカーとしてのホルムアルデヒド付加体は、N₂-HOCH₂-dG と N₆-HOCH₂-dA の 2 つが使用された。</p> <p>その結果、ラットで吸入された外因性ホルムアルデヒドは、ラットの鼻粘膜では N₂-HOCH₂-dG モノ付加体及び DNA における dG-dG 架橋形成を引き起こしたが、侵入門戸から遠く離れた部位では、[13CD₂]付加体を形成しなかった。さらに、N₆-HO¹³CD₂-dA 付加体は鼻部の DNA では検出されな</p>

かった。

これとは対照的に、多量の内因性ホルムアルデヒドdG及びdAモノ付加体が試験された全ての組織に存在した。10ppmの[13CD2]ホルムアルデヒドに1日当たり6時間曝露したラットから得られた鼻のDNAサンプルにおける外因性N6-HO13CD2-dGの数は、1日で 1.28 ± 0.49 付加体/107 dG、5日で 2.43 ± 0.78 付加体/107 dGであった。一方、1日で 2.63 ± 0.73 N2-HOCH2-dG 付加体/107 dG、5日で 2.84 ± 1.13 N2-HOCH2-dG 付加体/107 dGが存在した。また、1日で 3.95 ± 0.26 N6-HOCH2-dA 内因性付加体/107 dA、5日で 3.61 ± 0.95 N6-HOCH2-dA 内因性付加体/107 dAが存在した。従って、鼻上皮におけるホルムアルデヒドの吸入曝露による発がんに関する遺伝毒性と細胞毒性の作用機序を支持する強い証拠を提供するが、白血病を引き起こす生物学的な可能性を支持する証拠は提供しない。

ホルムアルデヒドはDNA蛋白質架橋 (DPX) を誘発し、DPXがホルムアルデヒドの曝露指標として利用されているが、発がんや突然変異生成におけるDPXの重要性については不明な点が多い。そこでMerk (1988)らは、V79チャイニーズハムスターの細胞を用いてDPXの形成や他の遺伝的指標について実験を行っている。ホルムアルデヒドは、細胞毒性の誘発に伴い同程度の濃度範囲内でDPX、姉妹染色分体交換 (SCEs)、小核を有意に引き起こす。しかし、ホルムアルデヒドで処理したV79細胞は、遺伝子突然変異を起こさなかった。従って、ホルムアルデヒドによって生成されたDPXは、細胞毒性や染色体異常誘発能には関係しているが、哺乳類の細胞における腫瘍関連遺伝子の突然変異の原因とはならないであろうと報告している。

<ヒト>

ホルムアルデヒドの曝露を受けた医療関係の専門職の労働者のリンパ球を調べた調査では、高濃度曝露 ($\geq 26 \mu\text{g}$) を受けた労働者 (男性 5 名、女性 4 名、平均年齢 41.6 才) では低濃度曝露 ($< 26 \mu\text{g}$) の労働者 (男性 7 名、女性 20 名、平均年齢 39.7 才) と比較して、ホルムアルデヒド-アルブミン付加体のレベルが高かったとの報告(Pala et al. 2008)がある。

また、14 病院の職員 (医師、研究アシスタント、技術者等で男性 59 名、女性 127 名) では、ホルムアルデヒドへの平均曝露期間が 15.9 年 (1~51 年) であり、曝露を受けた職員では DNA-タンパク質架橋形成、DNA 鎖切断及び汎親和性 p53 タンパク質のレベルが、対照群と比べて高いとの報告 (Shaham et al. 2003)がある。なお、曝露濃度は低濃度で 0.04~0.1 ppm (研究アシスタントなど)、高濃度で 0.72~5.6 ppm (医師など) とされる。

さらに、喫煙者は非喫煙者と比較して DNA 付加体 (N6-ヒドロキシ・メチル・デオキシアデノシン [N6-HOMe-dAdo]) のレベルが高いとの調査結果 (Wang ら 2009)もあるが、この調査ではホルムアルデヒドの曝露源 (例えば、タバコに含まれるホルムアルデヒドか、タバコの特定の成分に由来する代謝物なのか等) が明らかではないとされている (NTP 2010)。

医療関係の専門職の労働者から採取したリンパ球や鼻腔、口腔の上皮細胞の染色体異常、姉妹染色分体交換の認められた調査例が多く得られている。

ホルムアルデヒドの曝露を受けた労働者の細胞遺伝学的な損傷 (cytogenetic damage) については、染色体異常 (レビュー研究 12 例中 7 例)、姉妹染色分体交換 (レビュー研究 12 例中 6 例)、小核形成 (レビュー研究 7 例中 5 例) の頻度が対照 (非曝露群、低曝露群、曝露前の数値) と比べて有意に増加した (NTP 2010)。

染色体異常については、Zhang ら (2010) の研究で、高濃度のホルムアルデヒドに曝露した労働者のリンパ球では、7 番染色体のモノソミー及び 8 番染色体のトリソミーの頻度が有意に増加したことが示されている。小核形成については、口腔及び鼻腔の上皮で確認されている。

2.1.2 定量評価

国際機関等による定量的リスク評価について、表5にまとめた。

表 5 国際機関等の定量評価の概要

<p>WHO (2002) 【CICAD】、カナダ環境省及び保健省 (2001) は、Fischer344ラットに24ヶ月間吸入曝露させたMonticelloら (1996) の知見に基づき、鼻腔の扁平上皮の腫瘍の発生率に多段階モデルを適用し、腫瘍の生涯過剰発生率が5%となるホルムアルデヒドの濃度 (TC₀₅) を9.5 mg/m³ (95%信頼区間下限値で7.9 mg/m³) と推定している。また、biologically motivated case-specific model (CIIT 1991) を用いた試算結果から、カナダにおける大気中のホルムアルデヒド濃度 (中央値、平均、95%タイル値) における上気道癌のリスクは非常に低い (<2.7×10⁻⁸) としている。</p>
<p>WHO欧州事務局 (2010) の室内空気質ガイドラインでは、がんを含む長期影響の検討において、ラットの実験結果から、鼻腔及び上気道の細胞増殖のNOAELを1.25 mg/m³とし、アセスメント係数として種間差3 (曝露部位の局所的な影響であること、ホルムアルデヒド自体の影響であるため)、種内差2 (高感受性集団を含めて感受性に差がみられないため) を適用し、0.21 mg/m³を算出している。また、短期的な影響の観点から、ヒトのボランティア実験 (Langら2008) より、眼の結膜の発赤や目の瞬きの増加 (感覚刺激) をエンドポイントとしたNOAEL 0.63 mg/m³にアセスメント係数5 (鼻刺激の感受性の個人差を考慮) を適用して0.12 mg/m³とし、数値を丸めて0.1 mg/m³ (30分間) とし、同値を室内空気質ガイドラインとして設定している。</p>
<p>U.S.EPA (1989) 【IRIS】 は、Fischer344ラットに24ヶ月間吸入曝露させたKernsら (1983) の知見に基づき、鼻腔の扁平上皮癌の発生率に線形多段階モデルを適用し、ユニットリスク 1.3×10⁻⁵(µg/m³)⁻¹を求めている。リスクレベル10⁻⁵に相当する濃度は0.8 µg/m³である。</p>
<p>カリフォルニア州EPA (2009) は、Kernsら (1983) から得られたラットの鼻腔の扁平上皮癌をエンドポイントとして、線形多段階モデルに分子レベルの薬物動態力学データを導入し、ユニットリスクとして6.0×10⁻⁶(µg/m³)⁻¹を求めている。</p>
<p>オーストラリアのNational Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (2006) では、biologically motivated case-specific model (CIIT 1991) を用いて、非喫煙者の一般住民が80年間連続曝露を受ける場合の上気道癌の生涯過剰発がんリスクを計算し、曝露濃度0.001~1.00 ppmで2.94×10⁻⁹~3.29×10⁻⁵と推定している。</p>
<p>ドイツ連邦リスク評価研究所 (BfR) はホルムアルデヒドによる鼻咽頭癌のリスク評価を行い、発がんに関連した最も感受性の高い作用は上皮の刺激と細胞傷害であるとし、これらの影響は、ヒトでは眼、鼻、喉の刺激 (感覚刺激) で代用できるとした。BfRは、感覚刺激の起きる最小濃度は細胞傷害性、細胞増殖を起こす濃度よりもはるかに低いと考えている。ヒトの知見から、0.1 ppm以下では上気道の感覚刺激が起こらないとして、同値を発がんに対する安全濃度 ("safe" level) として提案している。</p>
<p>厚生労働省 (1997) は、WHO大気質ガイドライン (WHO欧州地域事務局 2000) 、環境健康クライテリア (EHC) (WHO/IPCS 1989) を参考とし、ヒトの吸入曝露における鼻咽頭粘膜への刺激をエンドポイントとして、室内濃度に関する指針値を100 µg/m³ (0.08ppm) としている。</p>

日本産業衛生学会（2007）は、発がん性については量－反応関係が明確でなく、刺激性を認めないレベル以下では悪性腫瘍の増加を認めた報告はないとして、一般の中毒影響を持つ物質と同様に許容濃度を設定している。WilhelmssonとHolmstrom（1992）、Edlingら（1985、1988）などから、非発がん影響（鼻粘膜の変性など）に基づき、許容濃度 0.1 ppm (0.12 mg/m³)、最大許容濃度 0.2 ppm (0.24 mg/m³) としている。ただし、評価に用いた論文が1990年以前のものであること、曝露の測定精度が現在に比べて高いものではなく、低濃度域での誤差は大きいと考えられることに言及している。

新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）・産業技術総合研究所（2009）は、ホルムアルデヒドによる刺激が細胞毒性の発現濃度よりも低濃度で生じるとし、刺激感覚が発現しない濃度を維持した場合に有害影響は生じないと考え、これらを踏まえて、リスクの過大評価になるとしながらも、長期間のホルムアルデヒド吸入曝露に起因する鼻腔癌に対する参照値を100µg/m³としている。

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

ヒトへのHCHOの影響としては、上気道や眼の刺激を引き起こすが、曝露された濃度レベルにより種々異なる影響が報告されている。主なものを表6に記す（WHO欧州事務局 2000）。

表6 HCHOへの短期曝露による人への影響（WHO 欧州事務局（2000）より作成）

濃度範囲又は平均値 (mg/m ³)	曝露時間範囲又は平均値	一般人口集団における健康影響
0.03	反復曝露	臭気閾値（人口集団の10%）
0.18	反復曝露	臭気閾値（人口集団の50%）
0.6	反復曝露	臭気閾値（人口集団の90%）
0.1～3.1	単回及び反復曝露	咽喉及び鼻腔刺激閾値
0.6～1.2	単回及び反復曝露	眼刺激閾値
0.5～2.0	3～5時間	鼻腔粘膜の通過速度の減少
2.4	中等度の運動（十分間）を伴った 2日間40分曝露	曝露後24時間以内の頭痛
2.5～3.7	記載なし	眼や鼻の刺激性感覚
3.7	単回及び反復曝露	激しい運動後の肺機能低下
5～6.2	30分	流涙 耐えられる限界（30分間）
12～25	記載なし	強度流涙、1時間持続
37～60	記載なし	肺水腫、肺炎、生命の危険
60～125	記載なし	死

HCHOの発がん性以外の生体に対する影響は、皮膚や眼への直接的な接触を除けば、大部分は気道を介するものである。臭気の閾値は0.03～0.6 mg/m³(0.025～0.5ppm)にあり、0.01 mg/m³(0.083ppm)以下では知覚されない。但し、臭気には慣れの現象がある。また、他の低濃度の刺激性物質や臭気成分を含む混合気体（光化学スモッグ、自動車排気ガス、タバコの煙、室内汚染物質等）として共存するのが一般的である。眼に対する刺激の閾値0.6 mg/m³(0.5ppm)は呼吸気道に対する刺激の閾値は0.12 mg/m³(0.1ppm)、咽喉刺激では0.1～3.0 mg/m³(0.083～2.49ppm)であるが、3.0 mg/m³(2.49ppm)では全ての人が刺激を感じず。鼻腔粘膜繊毛体の障害が0.5 mg/m³(0.42ppm)以上で起こるが、これは二次的な呼吸器疾患の合併症につながる。職業的に、或いは子供がHCHOで汚染された空気に長期間曝露すると、慢性の呼吸器疾患の有病率が高くなる。0.45 mg/m³(0.37ppm)のHCHOに慢性的に曝露すると、喫煙習慣に関係なく気道抵抗の上昇（気管支狭窄）の原因となる。6 mg/m³(4.98ppm)以上の濃度では健常人や喘息傾向の人で下部気道や肺への影響がでる。呼吸器系への感作は職場や家庭での短時間曝露でも起こり、喘息様反応を起す。これは間欠的低濃度曝露でも生ずるため、曝露から遠ざかることが望ましい。家庭環境での曝露濃度（0.37mg/m³以下）で精神的異常や行動面での異常を起こすことはない。

耐えられる限界を越えると咳嗽、鼻汁過多、流涙、呼吸困難、息づまり感、頭痛、頻脈、体温変動、衰弱などがあらわれる。6.15mg/m³(5 ppm)以上では、呼吸器の傷害を生じ、気管支炎、咽喉炎、気管支肺炎などをおこす。眼瞼への傷害も生ずる。HCHO蒸気、水溶液のいずれでも皮膚炎の発生が起こりうる。低濃度でアレルギー性接触皮膚炎、湿疹様病変を生ずる。

水溶液の経口摂取で、消化管上皮の急激な炎症、潰瘍、凝固壊死を生ずる。その後、間もなく、循環器系障害や腎障害がおり、虚脱あるいは死に到る。人の致死量は37%溶液（ホルマリン原液）で、1～2オンス（1オンスは28.4 ml. 英国、29 ml. 米国）と考えられている(Kochhar et al., 1986)。慢性糸球体間質性腎炎の末期患者が、2%ホルマリン自宅処理透析機で血液透析を受けた際、急性血管内溶血をおこした。これは残留ホルマリンで溶血が進み、メトヘモグロビンの増加によるものであった (Ng et al., 1993)。

動物での急性吸入毒性（環境庁、1983）について表7に示す。また、その他の投与経路によるLD₅₀の値を表8にまとめた。ただし、表10の値については、報告者により値に差がある。

表7 動物での急性吸入毒性（環境庁、1983）

ラット	813 ppm (1,000 mg/m ³)/30 分 (LC50) 眼、呼吸器系への刺激症状、6～24 時間で死亡。 剖検にて肺出血、肺水腫、肺充血、血管周囲水腫、壊死、腎病変。
ラット	482 ppm(593m ³)/4 時間 (LC50)
マウス	730 ppm (900 mg/m ³)/24 時間、広範な出血と水腫で全動物死亡。
マウス	414 ppm(509mg/m ³)/4 時間 (LC50)
マウス	15 ppm (19 mg/m ³)/10 時間 50 匹中 17 匹死亡 (曝露中 4 匹死亡、その後、3 週間以内に 13 匹死亡)。 剖検にて肺水腫、凝固、肺胞の変形・中隔断裂。
ウサギ	15 ppm (19mg/m ³)/10 時間、 5 匹中 3 匹死亡 (3 週間以内に死亡)
モルモット	15 ppm (19 mg/m ³)/10 時間 20 匹中 8 匹死亡 (曝露中 1 匹死亡、3 週間以内に 7 匹死亡) 剖検所見は他と同じ。
ハムスター	3 ppm(3.7mg/m ³)/4 時間、曝露中毒性の発現なし。 但し、電顕的に肺の空胞と繊毛上皮の脱落あり。
ネコ	211～667 ppm (260～820 mg/m ³)、4 時間かけて濃度を上昇させた。 2 匹とも生存。呼吸困難と眼症状がでたが、2 日後に回復。
ネコ	667 ppm (820 mg/m ³)/8 時間 2 匹とも死亡、剖検にて肺水腫、充血、出血、気管膿汁、腎毒性

表8 LD₅₀値 (環境庁,1983; WHO,1989)

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg)
ラット	経口	800
ラット	経口	600～700 (ウイスター系)
ラット	経口	100～200
ラット	皮下	300
ラット	皮下	420
ラット	静注	87
ラット	膀胱内	5% ホルマリン
マウス	腹腔内	160
モルモット	経口	260
ウサギ	皮下	240

表9 急性毒性に関する概要

ヒトに関するデータ（急性～短期曝露による気道への影響；感覚上の認知、呼吸器への影響）

<p>Langら(2008)は、21人の健康なボランティア21人（男性11人、女性10人、平均年齢26.3歳）に、異なる濃度や条件のホルムアルデヒドを曝露させて、結膜の発赤、眼の瞬きの頻度、鼻腔の流れと抵抗、肺機能、反応時間、視覚や聴覚の刺激、不快感を調べた。ホルムアルデヒドの濃度を0、0.15、0.3、0.5 ppmとしてマスク剤（酢酸エチル12～16 ppm）の曝露の有無を加えた条件（4回/2週）、ホルムアルデヒドの濃度を0.3、0.5 ppmとして、ピーク濃度として0.6、1 ppm（3回/2週）を加える条件を入れた10通りの曝露状況とし、曝露時間や頻度は4時間/日、5日/週で、2週間の曝露シーケンスとし、10通りの曝露状況が無作為に割り当てた。ホルムアルデヒドによる影響の測定は二重盲検方式とした。0.5 ppmの一定濃度の曝露に1.0 ppmのピーク濃度を加えた条件で、眼の瞬きの頻度の増加、結膜の軽微～中等度の発赤、鼻の刺激がみられた。鼻の刺激は、マスク剤（酢酸エチル）への曝露のある0.3 ppm及び0.5 ppm、マスク剤（酢酸エチル）のみの曝露でも生じた。0.3 ppmの曝露で眼と嗅覚に対する自覚症状があり、自分で「心配性」と評価したボランティアで、強く訴える傾向があった。負の感情を共変量とした場合、0.3ppmで眼刺激は認められなかったが、一定濃度（ベースライン）が0.5ppmで1.0ppmのピーク濃度を追加した条件で影響がみられた。著者らは、FAによる眼刺激のNOAELは、一定濃度であれば0.5 ppm、ピーク濃度を追加した条件では、一定濃度を0.3 ppmとして、0.6 ppmのピーク濃度を追加した条件の場合としている。なお、鼻腔の流れと抵抗性、肺機能、反応時間には影響はみられなかった。</p>
<p>Kulleら(1999)によれば、19人の健康な非喫煙者の被験者に、0.0、1.0、2.0 ppmを安静時に3時間曝露及び10人に0.5、3.0 ppmを安静時に3時間曝露させた実験の結果、0.5 ppm以上で軽度の臭気を感じる被験者がみられ、2.0 ppmで中等度の臭気、3.0 ppmで強い臭気を感じる被験者もみられた。0.5 ppmでは眼の刺激の訴えはなく、1.0 ppm以上で軽度及び中等度の眼の刺激がみられ、2.0 ppm以上で刺激の有訴率の有意な増加を認めた。鼻や喉の軽度の刺激は0.5 ppm以上でみられたが、0.0 1 ppmでも3/19に刺激の訴えがあり、有訴率の有意な増加は2.0 ppm（7/19）のみであった。</p>
<p>Pazdrakら（1993）は、ホルムアルデヒドの職業曝露を受けており、ホルムアルデヒドに対して皮膚の過敏症のグループ10人（男性7人、女性3人）及び健康な男性グループ11人（アレルギー性疾患の既往歴がなく、血清IgE値が正常、一般的なアレルギー物質に対する皮膚のテストで陰性）について、ホルムアルデヒドに曝露させて鼻、眼の刺激症状、鼻の分泌物の細胞構造を調べた。これらの対象者は非喫煙者である。ホルムアルデヒド0、0.5 mg/m³（0、0.4 ppm）に2時間曝露させ、曝露中及び曝露後4、18時間に刺激症状（くしゃみの回数、粘膜浮腫の程度、鼻漏、眼の痒み）を評価した結果、皮膚過敏症グループ、健康な男性グループの両方でプラセボ（0 mg/m³）では症状がなく、0.5 mg/m³の曝露ではプラセボ時に比べて症状の平均スコアが有意に増加した。曝露18時間後には影響はみられなかった。また、曝露の直前、直後、及び曝露後4、18時間後に鼻腔の洗浄を行い、洗浄液を分析した結果、両グループで0.5 mg/m³への曝露後（直後～18時間後）に好酸球数の増加、上皮細胞の割合の低下がみられた。好塩基球数に両グループで差がなく、肥満細胞の脱顆粒の証拠もみられなかった。なお、洗浄液の分析の結果、両グループ間で有意差はなかった。</p>
<p>Krakowiak et al. (1998) は、10人の健康なボランティア及び10人の気管支喘息患者（FAへの職業曝露鼻腔または呼吸器症状がみられた看護師、線維業及び製靴業の労働者）について、盲検で0または0.5 mg/m³（範囲0.2～0.7mg/m³）のFAに2時間、単回曝露させた。試験前及び曝露後0、0.5、4、24時間に</p>

鼻腔の洗浄液を採取した。被験者全員がホルムアルデヒドへの曝露の間、くしゃみ、そう痒、うっ血があり、大方の改善までに4時間かかった。ホルムアルデヒドに対する鼻腔の反応について、両者で有意差はなかった。健康なボランティアと患者ボランティア共に、ホルムアルデヒドへの曝露の直後に、両者で同程度の総白血球数、好酸球数の増加がみられ、4時間後に改善した。アルブミン：総タンパク比も同様の時間経過で増加し、これは鼻粘膜透過性の増大と解釈された。どちらの群においても、トリプターゼ、好酸球カチオンタンパクの有意な増加はなかった。さらに、気管支喘息患者10人を、0.41 ppmのホルムアルデヒドに2時間曝露させたが、FEV1に変化はなかった。これらの結果から、著者らは、0.5 mg/m³程度のホルムアルデヒドは上気道、下気道に特定のアレルギー反応を引き起こさないとしている。

Akbar-Khanzadeh and Mlynek (1994)によれば、解剖実験室でホルムアルデヒドに時間荷重平均(推定値)で1.24±0.61 ppm(範囲 0.07~2.94 ppm)に2~3時間曝露した学生34人及び対照群12人について肺機能のパラメータを調査した結果、ホルムアルデヒドに曝露した群では、曝露の間にFEV3が平均1.2%下がり、対照群では同じ時間帯の間にFEV3が1.3%上がった。

Akbar-Khanzadeh and Mlynek (1997)では、解剖実験室でホルムアルデヒドに3時間曝露した学生と、理学療法室に3時間いた学生(対照群)では、両者とも肺機能のパラメータ値が増加したが、曝露群ではFEV1、FEFR25-75の平均増加率が対照群の平均増加率よりも、有意に低かった。解剖実験室の呼吸域のホルムアルデヒド濃度は、平均1.88±0.96 ppm(範囲0.3~4.45 ppm)であった。また、どちらの研究においても、眼と鼻の刺激が曝露群の70%以上にみられた。

Cassetら(2006)は、塵とダニに気管支反応のある軽度の喘息患者19人(男性7人、女性12人、年齢19~35歳)を対象として、ホルムアルデヒド曝露後にダニ抗原に対する気管支のチャレンジテストを行い、影響を調べた。被験者は皮膚プリックテストが陽性で塵ダニへの特異的IgEがあった。実験は二重盲検で、100 μg/m³のホルムアルデヒドと空気への30分間の交差曝露は無作為割付され、それぞれの曝露の間に3週間のウォッシュアウト期間を設けた。ホルムアルデヒド100 μg/m³(実測で平均92.2 μg/m³)への曝露後、ダニ抗原(Der p1)のPD20は34.3 ngであり、プラセボ(0 mg/m³、バックグラウンドのホルムアルデヒド濃度が32.0 μg/m³)の吸入後のPD20 45.4 ngと比べて有意に低かった。また、ホルムアルデヒドへの曝露後にダニ抗原にチャレンジさせて、6時間後までFEV1を調べた結果、曝露前のFEV1と比較して15±1.6%の減少がみられ、プラセボを吸入させた場合の減少率 11±1.6%と比較して、有意に高かった。また、ホルムアルデヒド吸入後の末梢血の平均好酸球数はプラセボ曝露後よりも増加傾向にあり、痰中のECP(好酸球カチオン性タンパク質)値もホルムアルデヒド曝露後の方がプラセボ曝露後よりも高かった。

上記以外の主要な知見として、以下が挙げられる。

○臭気閾値

BerglundとNordin (1992) (0.03 mg/m³以上で臭気を検出)

Nagata (2003)

○感覚刺激

Ezrattyら (2007)

Kimら (1999)

Harvingら (1990)

Airaksinenら(2008)

Falkら (1994)
Kriebelら (2001)
AlexanderssonとHedenstierna (1989)
Hanrahanら (1984) (眼刺激と瞬き頻度上昇: IRISドラフト2010: RfC候補の研究)

○肺機能の低下

AlexanderssonとHedenstierna (1989) (製材業労働者)
Horvathら (1988) (労働者)
Nunnら (1990) (尿素系樹脂製造工場労働者)
HolnessとNethercott (1989) (葬儀社勤務者)

【今後、実験動物のLC50、LD50等の知見を記載予定】

2.2.1.2 慢性毒性

慢性毒性に関する主要な知見を表9に示した。

吸入曝露による亜急性ないし慢性毒性の多くは、呼吸器系に対する影響である。動物、濃度、曝露期間、毒性発現を表9に示す(環境庁,1983)。肺の病変は $1\text{mg}/\text{m}^3$ (0.83 ppm) 以上で認められるが、 $0.035\text{mg}/\text{m}^3$ (0.03ppm)でビタミンCの代謝変化を認めている(ラットはビタミンCを体内合成する)。また、1および $3\text{mg}/\text{m}^3$ (0.83 及び2.49ppm) の3か月間連続曝露でニューロン、その他の細胞の変化がみられたという(Bonashevskayaら 1973)。

表 10 慢性毒性に関する概要

ヒトに関するデータ

<職業性曝露の知見>

Edlingら(1987a, b)、Edlingら (1988) は、パーティクルボード製造工場の労働者37人、薄板製造工場の労働者38人、及び年齢と喫煙習慣でマッチングさせた対照群25人の鼻粘膜の生体検査を実施した。曝露群では、60%に鼻水、鼻腔の痂皮、75%に流涙がみられ、鼻粘膜で線毛(cilia)の消失、胚細胞の過形成、扁平上皮化生などを認め、組織学的スコア(組織の変性の程度に応じて点数を付与)を対照群と比較すると、有意に高かった。しかしながら、曝露群において、組織学的スコアと雇用期間の間に相関関係はみられなかった。著者らは、ホルムアルデヒド以外に木くずの曝露も受けたパーティクルボード製造工場の労働者と木くずの曝露を受けていない薄板製造工場の労働者との間で、組織学的スコアの平均値に違いがみられなかったことから、鼻腔上皮の傷害がホルムアルデヒドの作用によると考えた。なお、労働者の平均雇用年数は10.5年(範囲1~39年)であった。検査実施以前の8年間の工場内のホルムアルデヒド濃度はTWAで0.08~0.9 ppmであり、最高で4.07 ppmであった(平均濃度は報告されていない)。

Wilhelmsson and Holmström (1992) は、ホルムアルデヒド生産工場の労働者66名(男性59名、女性7名)及び対照群として事務職員36人(男性20人、女性16人)を対象として、ホルムアルデヒドへの曝露と呼吸器、眼、皮膚感作との関連を調査した。ホルムアルデヒド生産工場の労働者の平均年齢は38歳であり、喫煙者は24名【男女別の人数は記載なし】、対照群の平均年齢は39.9歳であり、10人が喫煙

者であった。ホルムアルデヒドへの曝露濃度は、労働者（個人サンプラーで採取）で平均0.26 mg/m³（範囲0.05～0.6 mg/m³）で平均曝露年数10年（1～36年）、対照群で平均0.09 mg/m³（1年間で数回測定）であった。労働者は、ホルムアルデヒド以外の工業用の溶剤や粉塵の曝露はほとんど受けていなかった。

質問票によると、労働者では鼻腔、下気道、眼、皮膚の違和感（discomfort）が対照群よりも有意に高かった。皮膚感作試験では、即時型感作反応については、陽性の比率が労働者と対照群で同じ3%であったが、遅延型感作反応では労働者が17%、対照群が3%であった。ホルムアルデヒドに対する血清中の特異IgEを分析した結果、労働者2名が特異IgE抗体陽性であり、鼻腔の症状を伴っていた。

なお、調査ではPhadiatop testによるアトピーの判別を実施し、アトピーとホルムアルデヒドへの曝露による鼻腔、下気道、眼、皮膚の症状の発生率との関連も検討したが、労働者のアトピーで鼻腔の症状ありが11%、症状なしが9%で差はみられなかった。

Holmströmら(1989a)は、ホルムアルデヒドの生産及びホルムアルデヒドを用いる製品製造する化学工場に勤務し、ホルムアルデヒドの曝露を受ける労働者70人（平均年齢36.9歳）、家具工場に勤務し、ホルムアルデヒド及び木屑の曝露を受ける労働者100人（平均年齢40.5歳）、及び対照群として地方官庁の事務職員36人（平均年齢39.8歳）について、ホルムアルデヒド、木屑への曝露と鼻腔の組織の変性との関連を調べた。平均曝露期間は、化学工場勤務の労働者（FAグループ）で10.4年（SD7.3年、範囲1～36年）、家具工場勤務の労働者（WD-FAグループ）で9年（SD6.3年、範囲1～30年）であった。対照群の勤務年数は平均で11.4年（SD5.4年、範囲4～18年）であった。FAグループのホルムアルデヒド曝露濃度は、0.05～0.5 mg/m³（中央値0.3 mg/m³）であり、1 mg/m³超の曝露も頻繁であった。うち、18人の最近1年間の平均曝露濃度は0.5 mg/m³、累積曝露量は0.2～18 mg/m³・年（中央値2.9mg/m³）であった。WD-FAグループでは木屑の平均曝露濃度は1～2 mg/m³、ホルムアルデヒドの平均曝露濃度は概ね0.2～0.3mg/m³であり、0.5mg/m³を超えることはほとんどなかった。対照群では、最近の夏季のホルムアルデヒドへの曝露濃度は0.09～0.17 mg/m³であり、年平均(4季節測定)で0.09 mg/m³であった。鼻腔の組織の変性を調べた結果、生検のスコアがFAグループでは2.16（対照群より有意に高い）、WD-FAグループでは2.07、対照群では1.56であり、FAグループは対照群と比べてスコアが有意に高かったが、WD-FAグループでは有意差は認められなかった。生検のスコアはFA、木屑の曝露期間や累積曝露濃度とは関連性がみられず、スコアと喫煙習慣との間にも関連はなかった。

スコア1：Stratified cuboidal epithelium with loss of ciliated epithelium

スコア2：Mixed stratified cuboidalstratified squamous epithelium

スコア3：Stratified squamous epithelium

Boysenら(1990)は、オスロ郊外のHCHO樹脂製造工場作業員37名について鼻粘膜のバイオプシー調査をした。29名は0.62～2.46 mg/m³（0.5～2 ppm）、8名は2.46 mg/m³（2 ppm）の曝露を受けていた。曝露濃度と組織学的変化をスコア化し、鼻鏡検査結果をも合わせて検討し、HCHO曝露群に3例（0.5～2 ppmに22年間曝露）の上皮異形成を認めた。さらに喫煙者でスコアが高く、粘膜過形成が認められたが有意差はなかった。しかし、鼻の有訴率が有意に高かった。

<非職業性曝露の知見>

Ritchie と Lehnen（1987）は、米国ミネソタ州で、1979～1981年の間に、トレーラーハウス 397件及び普通の住居 494件の住人約 2000人について、住宅内のホルムアルデヒド濃度の測定及び質問票による眼、鼻や喉の刺激症状、頭痛、皮膚の発疹について調査を行った。ロジスティック回帰分析の結果

果、眼、鼻や喉の刺激症状の発生率は0.1 ppm以上で高くなった。また、刺激症状等の発生率に対する喫煙習慣の有無の影響は小さいと考えられた。

Liuら(1991)は、米国カリフォルニア州で1984~1985年に実施されたトレーラーハウスの居住者におけるホルムアルデヒドへの曝露と刺激等の症状を調べた。1984年の夏季調査(7、8月)では、トレーラーハウス663件とその居住者1394人(男性645人、女性743人)、1985年の冬季調査(2、3月)では、トレーラーハウス523件とその居住者1096人(男性518人、女性575人)を対象とした。トレーラーハウス内のホルムアルデヒド濃度は検出限界値(0.01 ppm)未満から0.46 ppmの範囲にあり、夏季の平均は0.089 ppm、冬季の平均は0.088 ppmであった。トレーラーハウスにおける滞在時間の調査結果から、1週間で、夏季では0~5.4 ppm・hr、冬季では0~40.9 ppm・hrの曝露であった。性別、喫煙状態、慢性疾患やアレルギー疾患の有無などの交絡因子を考慮したロジスティック回帰分析の結果、夏季では眼の灼熱感や流涙、皮膚の刺激や灼熱感、疲労感、不眠症、冬季では眼の灼熱感や流涙、胸痛、めまい、不眠症、喉の痛みがホルムアルデヒドへの曝露と有意に関係した。また、ホルムアルデヒドへの曝露が単独で症状に関連する場合と慢性疾患と共に【相互作用】に関連する場合のあることが示された。眼の刺激症状については、夏季及び冬季それぞれの1週間の曝露量(0~7.0、7.0~12.0、>12.0 ppm・hr)の増加に伴い、発生率が増加した。

Krzyzanowskiら(1990)は、15歳以下の小児298人(平均年齢9.3歳、男性50.2%)及び15歳超の613人(平均年齢37.0歳、男性43.4%)を対象として、家庭内のホルムアルデヒド濃度と慢性呼吸器疾患及び肺機能との関連を調べた。対象者の家庭内のホルムアルデヒド濃度は1週間の期間で2回測定し、対象者の慢性の咳と痰、喘鳴、息切れの発作、慢性気管支炎、喘息の診断については質問票による調査を行い、肺機能については14日間連続で朝夕にPEFRを測定した。202家庭のホルムアルデヒド濃度の測定の結果、平均0.026 ppmであり、83%以上の家庭で0.04 ppm未満であった。家庭内のホルムアルデヒド濃度が0.06 ppm超の小児は、0.06 ppm未満の小児に比べて、気管支炎または喘息と診断される率が高かった。また、小児については、ホルムアルデヒド濃度の増加に伴ってPEFR値が低下し、ランダム効果モデルによれば、0.06 ppmの曝露では、PEFR値が曝露を受けていない小児の22%となると示された。15歳超については、0.04 ppm超で朝のPEFR値のみ減少がみられた。なお、対数線形モデルで分析したところ、小児ではホルムアルデヒド濃度、タバコの副流煙への曝露と慢性の咳との間に有意な関連【相互作用】がみられた。

動物実験データ

吸入曝露実験

Feronら(1988)は、雄のWistarラット45匹を1群として、0、10、20 ppmを4、8、13週間(6時間/日、5日/週)吸入させた。20 ppm群では、4、8、13週間の曝露期間中、体重の有意な低値を認めたが、曝露期間後のそれぞれ8、40、100週間後には正常値に戻った。10 ppm以上の群で生存率は対照群と有意さがなかった。20 ppm群では、軽微から重度の気道上皮の過形成、扁平上皮化生、中等度から重度の鼻炎、様々な重症度の嗅上皮の扁平上皮化生がみられた。

Woutersenら(1989)は、合計720匹の雄ラットを用い、半数に0、0.1、1、10 ppmを3ヶ月間吸入させて、その後25ヶ月間の回復期間をおき、残り半数は同様の濃度に28ヶ月間吸入させた。また、各曝露条件の実験では、鼻腔を損傷させたラット(60匹/群)及び鼻腔を損傷させていないラット(30匹/群)を用いた。鼻腔の損傷がなく、10 ppmを28ヶ月間吸入した群では、鼻腔の気道粘膜、嗅粘膜の変性、炎症、増殖性の変化の発生率が増加した。鼻腔を損傷したラットでは、損傷していないラットに比べてホ

<p>ホルムアルデヒドに起因する傷害の発生率が高かった。</p>
<p>Wilmer ら(1989)は、雄のWistarラット25匹を1群として、0、1、2 ppmを13週間（8時間/日、5日/週）吸入または、2、4 ppmを30分間×8回/日（30分間の非曝露時間をおいて）で13週間吸入させた。曝露群で体重への影響はなく、ホルムアルデヒドの吸入に関連した鼻腔への影響は4 ppm群にのみみられ、気道上皮の角質増殖の有無に係らず、disarrangement、増殖性の変性、扁平上皮化生の発生率の増加がみられた。</p>
<p>Ruschら(1983)は、シリアンゴールデンハムスター雌雄各10匹を1群として、0、0.19、0.98、2.95 ppmを26週間（22時間/日、7日/週）吸入させ、肺、鼻甲介、気管を調べた。0.19 ppm以上の群でラ音、鼻漏、流涙の発生率がわずかに増加したが、有意な毒性影響や死亡率の増加はなかった。</p>
<p>Russhら（1983）は、6匹を1群とした雄ザルに0、0.19、0.98、2.95 ppmを26週間（22時間/日、7日/週）吸入させた。その結果、2.95 ppm群で嘔声、鼻閉、鼻漏が増加し、特に試験期間の後半13週間に多くみられた。0.19、0.98 ppm群でも、鼻の症状がみられたが、一貫したものではなく、組織学的な影響はなかった。2.95 ppm群の鼻腔の上皮で、扁平上皮過形成、扁平上皮化生の発生率の有意な増加が認められ、鼻甲介の中央部に多くみられた。なお、0.19 ppm以上の群で体重への影響はなかった。</p>
<p>Appelmanら（1988）は、雄のWistarラットの半数について電気凝固によって鼻粘膜を損傷させ、その後20～26時間ホルムアルデヒドに曝露させた。鼻粘膜を損傷したラット及び損傷していないラットについて、10匹を1群として、0、0.1、1、10 ppmを52週間（6時間/日、5日/週）吸入させた。鼻粘膜の損傷の有無に係らず、10 ppm群では体重の有意な低値を認めた。鼻粘膜の損傷のないラットでは、曝露後13週及び52週の剖検で10 ppm群に気道上皮の扁平上皮化生、基底細胞の過形成の有意な増加、曝露後52週の剖検で10 ppm群に限局性の鼻炎の増加を認めた。鼻粘膜の損傷のないラットでは、曝露後13週の剖検で10 ppm群に嗅上皮のひ薄化またはdisarrangementの増加を認め、曝露後52週では0.1 ppm以上の群で気道上皮の扁平上皮化生、10 ppm群で嗅上皮のひ薄化またはdisarrangementの増加を認めた。</p>
<p>Kernsら（1983a）は、B6C3F1マウス雌雄119～121匹を1群として、0、2.0、5.6、14.3 ppmを2年間（6時間/日、5日/週）吸入させ、その後6ヶ月間観察された。20 ppm群の雌で、曝露後72週で体重の低値傾向がみられたが、曝露期間終了後に正常値に戻った。雄の体重について、影響はなかった。曝露を受けた群では、鼻腔に炎症、扁平上皮過形成、化生、異形成がみられ、これらの病変は14.3 ppm群の曝露後12ヶ月に初めてみられたが、曝露後24ヶ月までに同群の90%以上でみられた。これらの病変は、曝露濃度に依存した発生率と症状の増加がみられたと報告されているが、各病変の発生率は報告されていない。</p>
<p>Monticelloら(1996)は、雄のF344ラット90～147匹を1群とし、0、0.7、2、6、10、15 ppmを24ヶ月間（6時間/日、5日/週）吸入させた。15 ppm群では生存率が対照群よりも有意に低かった（P<0.001）が、0.7、2、6、10 ppm群では対照群と同程度か、わずかに高かった。鼻前庭の移行上皮、気道上皮で非腫瘍性の病変（上皮肥厚、過形成、扁平上皮化生、混合炎症細胞浸潤、鼻甲介癒合、嗅上皮変性など）が認められ、6 ppm以上の群で、重度の影響がみられた。</p>
<p>Kamataら(1997)は、各群32匹の雄F-344ラットにHCHOを0、0.37、2.46、18.5mg/m³(0.3、2、15ppm)の濃度で、28か月間(1日6時間、週5日)吸入曝露した結果、曝露全群に鼻腔の過形成、扁平上皮化生が観察された。また、18.5mg/m³(15 ppm)を曝露した動物では体重減少、血清トリグリセライドと肝臓重量の減少がみられた。腫瘍発生に対するNOAELは2.46mg/m³(2 ppm)であったが、0.37mg/m³(0.3 ppm)から鼻腔の過形成、扁平上皮化生が見られていることから、一般毒性のNOAELは求まっていな</p>

いが、ベンチマークドース法により求めたNOAELはそれぞれ0.31mg/m³ (0.25ppm) (扁平上皮化生)及び0.29mg/m³ (0.24 ppm) (上皮過形成)と報告している。

Holmström ら(1989a)は、雌のSprague-Dawleyラット16匹を1群として、0、12.4 ppmを104週間(6時間/日、5日/週)した。12.4 ppm群の鼻腔では、10/16匹に顕著な化生及び異形成がみられた。肺上皮の組織の所見については、12.4 ppm群と対照群との間に有意差はなかった。

Dalbey (1982)は、雄のシリアンゴールデンハムスター88匹を10 ppmに5時間/日、5日/週の頻度で、生涯吸入させた。対照群は132匹とした。実験の結果、10 ppm群の生存期間が対照群と比べて有意に短く、鼻腔上皮の増殖性及び化生の傷害の発生率は5%であり、これらの傷害は対照群ではみられなかった。鼻炎については、対照群及び10 ppm群で発生し、発生率は対照群の方が多かった。

体重増加についての報告はなされなかった。また、別の実験で、50匹の雄ハムスターに30 ppmを5時間/日、1日/週の頻度で生涯吸入させた結果、生存率に影響はなかった。

Monticello ら(1989)は、雄のアカゲザル9匹を3グループに分け、グループ1にろ過した空域を6週間(6時間/日、5日/週)吸入、グループ2にホルムアルデヒド6 ppmを1週間(6時間/日、5日/週)、グループ3にホルムアルデヒド6 ppmを6週間(6時間/日、5日/週)吸入させ、曝露期間終了後に[3H]チミジンを注射し、剖検時に組織オートラジオグラフィによって鼻腔、気管、肺等の細胞増殖率の測定を行った。ホルムアルデヒドに曝露したグループでは、眼刺激、流涙がみられた。ホルムアルデヒドの曝露に関連する影響は気道でのみみられ、鼻腔、気管、主要気管支の気道上皮で軽度の変性、扁平上皮化生がみられた。組織学的な変性の進行は1週間及び6週間の曝露で違いはみられなかったが、影響を受けた鼻腔の表面積は6週間の曝露の方が大きかった。また、鼻腔の前方域の細胞増殖率が高く、最大で対照群の18倍であった。

経口曝露実験

Til ら(1989)は、Wistar ラット雌雄各70匹を1群として、0、20、260、1,900 ppmのホルムアルデヒドを24ヶ月間飲水投与(雄で0、1.2、15、82 mg/kg/day、雌で0、1.8、21、109 mg/kg/day)した結果、1,900 ppm群の雌雄で、体重増加の抑制、摂餌量の減少、胃粘膜の重度の損傷を認め、前胃での上皮の過形成及び角質増殖、腺胃での過形成の発生率の有意な増加を認めた。

Tobe ら(1989)は、Wistar ラット雌雄各20匹を1群として、0、200、1,000、5,000 ppmの濃度で24ヶ月間飲水投与(0、10、50、300 mg/kg/day)した結果、5,000 ppm群の雌雄で、摂餌量及び飲水量の減少、体重の低値に有意差を認めた。5000 ppm群では投与後9日から死亡がみられ、24ヶ月までに全数が死亡した。主に5,000 ppm群でみられた病変は、前胃の糜爛、潰瘍、角質増殖、基底細胞及び扁平上皮細胞の過形成であった。腺胃でも、粘膜下炎症細胞浸潤及び腺の過形成を伴う糜爛、潰瘍を含む同様の病変がみられた。1,000 ppm群では胃腸管の病変はわずかであり、200 ppm群では影響はなかった。

表 動物別毒性発現

動物	匹数	濃度		曝露期間	毒性発現
		mg/m ³	ppm		
ラット	25	3	2.49	3 か月	肺胞壁リンパ球、組織球の増生
	25	1	0.83	3 か月	同上病変
	25	0.035	0.03	3 か月	ビタミン C 代謝軽度変動
	25	0.012	0.01	3 か月	特に著変なし
	32	18.5	15	12,18,24 か月	全ての週で肝臓絶対重量現象 18 週で相対重量現象、12 週で相対重量増加、全体で扁平 上皮化生を伴う上皮細胞過形成と 上皮細胞肥厚および扁平上皮癌
		2.46	2	12,18,24 か月	全体で扁平上皮化生を伴う上皮細胞過形成
	15	4.6-0.4		90 日間連続	1 匹死亡、間質性肺炎
モルモット	15	4.6-0.4		90 日間連続	3 匹死亡、間質性肺炎
ウサギ	3	4.6-0.4		90 日間連続	1 匹死亡、間質性肺炎
イヌ	3	4.6-0.4		90 日間連続	間質性肺炎
サル	3	4.6-0.4		90 日間連続	間質性肺炎
マウス		140	116	2 時間/日, 4 日間	眼粘膜刺激症状
		50	41.5	(1 時間/日、3 日/週, 35 週)	気管上皮過形成
		50	41.5	(1~34 週まで)	
		150	124.5	(35~68 週まで)	68 週までに全例死亡
				(1 時間/日、3 日/週)	気管・気管支上皮の過形成扁平上皮化生、腫瘍発生なし

2.2.1.3 生殖発生毒性

表 11 に生殖発生毒性に関する主要な知見を示した。

表 11 生殖発生毒性に関する概要

ヒトに関するデータ

<p>Shumilina(1975)は、HCHOの曝露を受ける織物仕立職130名と織物問屋検査者の316名について、200名の対照群をおいて調査している。仕立職群は1.5~4.5 mg/m³(1.25~3.74ppm)の濃度環境下、検査者群は0.3~0.7 mg/m³(0.25~0.58ppm)又は0.005~1.0 mg/m³(0.0042~0.83ppm)の濃度環境下であった。月経異常有訴者は47.5%(対照18.6%)、月経困難症(31~40才)では20.7%(対照 6.7%)、月経過少症は6~10年被曝者で47%、10年以上6.8%、5年以内1.2%であった。分娩、流産数に差はないが、妊娠中の貧血症は被曝群で対照の2倍の発生率を示し、胎内死亡も2倍、低出生体重児の発現率も高かった。HCHOが人間の生殖機能に何らかの影響をおよぼす可能性を示唆しているが、データに多くの不十分な点が指摘されており、確認の追加研究を要する。</p>
<p>Taskinen et al.(1994)は、フィンランドの検査室作業者の自然流産と先天性異常出産についての症例対照研究において、週3日以上HCHOに曝露する作業員での自然流産のオッズ比が3.5(95%CI: 1.1-11)に上昇することを観察した。しかしキシレンなどの有機溶媒にも同時曝露しているため、これらの影響も考慮の必要があるとしている。</p>
<p>Taskinenら(1999)は、1985~1995年に出産したフィンランドの女性製材労働者について後向き研究を実施した。各女性労働者の曝露濃度は質問票及び産業衛生上の測定記録から推定され、平均曝露濃度から、低(0.07 ppm)、中(0.14 ppm)、高(0.33 ppm)の曝露群に分類した。高濃度曝露群では、交絡因子で調整した対照群に対する受胎率(fecundability density ratio; FDR)によって、受胎の有意な遅れが示された。さらに、高濃度曝露群のうち、手袋を着用しなかった女性労働者では対照群と比較してFDRが有意に低かったが、手袋を着用した女性労働者ではFDRは低下したが、有意差は認められなかった。この結果から、著者らは、ホルムアルデヒドへの経皮曝露が受胎能に影響する可能性を示唆した。</p>
<p>Ward et al. (1984)は、HCHO時間加重平均濃度0.75~1.62mg/m³(0.61~1.32ppm)曝露病院剖検作業員11人とマッチさせた対照11人の精子数、精子の形態を調べた成績では、両者間に明らかな差は認められなかったと報告している。</p>

動物実験データ

吸入実験

<p>Gofmeklerら(1968)は、ラット雌に0, 0.012, 1.0 mg/m³(0, 0.01, 0.83ppm)のHCHOを妊娠前10~14日から妊娠期間中曝露し、また、雄も交尾前6~10日間曝露させたところ受精率、胎仔重量、臓器重量に影響があった。また、曝露群の妊娠期間が14~15%延長した。</p>
<p>Gofmeklerら(1969)は、1.0 mg/m³(0.83ppm)曝露群で心筋グリコーゲンの減少、胸腺リンパ濾胞の退縮をみている。</p>

経口投与実験、腹腔内投与実験、経皮投与実験

<p>Sheveleva(1971)は、妊娠ラットの1~19日に0.005, 0.0005, 0 mg/LのHCHOを4時間/日、20日間曝</p>
--

<p>露し催奇形性を調べた。その結果、0.005 mg/L群で筋神経刺激に対する反応、自発運動、Hb量、肛門内温度の低下がみられた。しかし、外表奇形は認められなかった。ラットで1 mg/m³(0.83 ppm)、24時間/日、妊娠10～15日に曝露したが、奇形など胎児毒性を認めないという。</p>
<p>Cassidy et al.(1983)によると、ラット (雄) に100～200 mg/kg単回経口投与し、11日後に検索すると、辜丸重量の変化はないが、200 mg/kgで異常精子の増加が認められた。</p>
<p>Majumder & Kumar(1995)によると、腹腔内投与では、ラットにHCHOを8および16 mg/kg/dayで10日間腹腔内注射すると、精巣の変性、精子形成の抑制、雄性生殖器の重量減少が生じた。また、ラットに10 mg/kg/dayの用量で30日間腹腔内注射した結果、精子の運動性や生存率が有意に低下すると共に、精巣、前立腺、精巣上体などでのDNA量やタンパク量が減少した。</p>
<p>Odeigah(1997)は、ラットに0, 0.125, 0.250, 0.500 mg/kgで5日間腹腔内投与した結果、0.125 mg/kgから精子頭部の形態異常が有意に増加した。</p>
<p>Marks (1980) は、妊娠マウスに1% HCHO水を妊娠6-15日に0, 74, 148, 185 mg/kg/日 で強制経口投与し18日目に屠殺し、仔を検索した。185 mg/kg群の34匹の妊娠動物のうち、22匹に毒性(死亡)が出現した。74 mg/kg群でも妊娠中の体重は有意に減少した。しかし、HCHO処置群で、奇形は認められないことから、HCHOは妊娠マウスに対して毒性を示す用量でも、催奇形性はないといえよう。</p>
<p>Hurni & Ohder(1973)によるイヌを用いた混餌投与実験では生殖、発生毒性は示さなかった。</p>
<p>Overman(1985)によると、37% HCHOを用いて、0.185 mg/ハムスターの腹腔内投与で胎児吸収の増加や奇形は認められない。また、妊娠ハムスターに塗布した実験では吸収胚数の増加は認められたが、骨格異常などの催奇形性は認められなかった。</p>

2.2.1.4 免疫毒性 (刺激性、感作性)

表 12 に免疫毒性に関する主要な知見を示した。表 12 に示した結果では、成人よりも小児の方がHCHO に対する特異 IgE 抗体の獲得が起こり易い可能性が危惧されている。

化粧品、織物産物(業、防しわ剤)、家具類、車内装用品産業、樹脂製品/産業、病理検査室、死体防腐処理室などで HCHO への職業的曝露がある。一般住民は新聞印刷用染料や写真フィルム、更に、紙といった日常生活用品より低レベルの HCHO に曝露されている。HCHO は水に良く溶けるためヒトのタンパクを容易にハプテン化する(Maibach, 1983)。また、皮膚感作は、2%以上の HCHO 溶液が直接皮膚に接触することでも起こる。感作された人では、皮膚貼布試験(パッチテスト)で0.05% (500 ppm)の HCHO に対しても反応する。鋳物工場で HCHO によるアレルギー性接触皮膚炎の報告があり、この時の気中濃度は0.37mg/m³(0.3 ppm)であったとしている。HCHO に対する感作誘導は血液透析を介しても起こりうる(Ng et al., 1993)。

表 12 免疫毒性に関する概要【小児の知見を追加】

<p>Marzulli & Maibach(1974)によれば、HCHO 感作のヒト予見テストで1～10% ホルマリン(ホルマリンは37% HCHO 水溶液)で感作誘導後、1%ホルマリンでチャレンジ(惹起)した場合、4.5～7.8%の感作率を示した。</p>
<p>日本薬学会(2000 a)によれば、繊維製品の防縮、防しわなどの目的で樹脂加工剤が使用されるが、これから発生する遊離の HCHO により皮膚障害を起こすことがある。そのため下着、寝衣、手袋などについては製品試料1g 当たり HCHO の検出量は75 μg 以下、特に生後2年以下の乳幼児用のおしめ、下着、靴下などの繊維製品については、乳幼児の特殊性を考慮して、検出してはならない規定が「有害物</p>

<p>質を含有する家庭用品の規制に関する法律」により定められている。</p>
<p>Thrasher ら (1990) は、28名の学生に週 13 時間、28 週間 HCHO を曝露(0.53mg/m³ 以下) させた群、モービルホーム居住者 19 名 (0.062~0.62 mg/m³と推定)、事務室作業員 21 名 (0.012~0.95 mg/m³と推定)、HCHO 曝露症状有訴者 21 名 (0.17~1.0 mg/m³)、および職業的曝露者 8 名の血液免疫学的調査を行った。その結果、HCHO に対するヒト血清アルブミン抗体価 (IgG, IgM, IgE) の陽性率 (%) が対照群に比較して 1.9~2.6 倍に有意に上昇していた (p<0.01)。また、リンパ球表面抗体である B cell, IL2+リセプター細胞も有意に増加していた。このことから、免疫活性は HCHO の長期吸入曝露と関係があるとした。</p>
<p>Grammer ら (1990) や Dykewicz ら (1991) は HCHO に対する特異的 IgG, IgE 抗体に対する 5 年間 55 例の調査で、HCHO に対する臨床的 IgE 由来アレルギーの可能性は存在しないか、あっても極めてまれであると結論づけている。</p>
<p>Hendrick et al.(1982)は、HCHO への職業的曝露は喘息発生と関連があるといわれているが、患者で HCHO に対する抗体を検出することは困難であるとしている。</p>
<p>馬場ら(2000)は慢性成人気管支喘息患者における HCHO 特異 IgE 抗体について報告している。著者らは管理中の慢性成人気管支喘息患者の中から無作為に抽出した 80 症例 (男性 40, 女性 40) について症状安定期に採血し、HCHO に対する特異 IgE 抗体を測定した結果、陽性患者は男性 1 名、女性 1 名であった。男性 (56 才) の方は 2.99Ua/mL と、採用した測定法による測定値としては極めて高値を示した。この患者は血清総 IgE 値も極めて高かった (8400IU/mL)。接着剤臭の強い職場環境従事者であった。一方、女性陽性患者 (33 才) は HCHO 特異 IgE 抗体が 0.81Ua/mL を示した。医療事務職に従事していたが、HCHO との接触歴は明らかで無かった。喘息の重症度では、女性患者の方が男性患者より重篤であったことから、HCHO への曝露濃度と特異 IgE 抗体価との相関は明確で無かった。喘息患者 80 例中 HCHO への特異 IgE 抗体陽性者は 2 例 (2.5%) と、高いものでは無かった。</p>
<p>小児喘息患者 122 例を対象として HCHO に対する特異 IgE 抗体を測定した場合でも、陽性患者は 2 例 (1.6%) のみであった (土井ら, 1998)。</p>
<p>Salkie et al.(1991)と Grammer et al.(1990)によれば、病理部門を始めとする医療関係の職場で勤務し、HCHO に濃厚接触し、しかも HCHO によると考えられる気道又は皮膚の刺激症状を訴える患者においても HCHO への特異 IgE 抗体陽性例は 1 例も無かったと報告されている。</p>
<p>Wantke et al.(1995)によれば、室内の HCHO 濃度が 0.053~0.092mg/m³ (0.043 ~0.075 ppm)と比較的高い教室で過ごす 8 才の児童において調査したところ、40%の児童に HCHO 特異 IgE 抗体が陽性であったと報告されている。</p>
<p>Rumchev ら (2002) によれば、小児のホルムルデヒドへの曝露と喘息との関係を調査するために、西オーストラリアで、病院の救急外来で喘息と診断された小児 88 人と年齢等でマッチさせた対照群 104 人 (6 ヶ月~3 歳) について、1997~1999 年まで研究が実施された。小児の年齢、性別、アレルギーや呼吸器疾患に係る事項、両親及び親族のアレルギーや呼吸器疾患、喫煙等についての質問票による調査と小児の皮膚プリックテスト (牛乳、卵白、ライ麦牧草、塵ダニ、糸状菌類など) が実施された。また、冬季及び夏季に小児の寝室、居間のホルムアルデヒド濃度、室温、湿度が測定された。喘息患者が平均 25 月齢、対照群が平均 20 月齢。全小児の 60%が皮膚プリックテストで 1 つ以上のアレルゲンに陽性反応があり、アトピーに分類された。喘息患者では対照群よりもアトピーの比率が有意に高かった。小児の寝室、居間のホルムアルデヒド濃度は平均でそれぞれ 30.2 μg/m³、27.5 μg/m³、最大で 224 μg/m³、189.7 μg/m³ であった。小児のホルムアルデヒドへの曝露レベルを 4 段階に分類 (10~29 μg/m³、</p>

30～49 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、50～59 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、60 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 超) し、喘息リスクの因子やその他の交絡因子を調整して、ホルムアルデヒド濃度と喘息のリスクとの関連を調べた結果、60 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 超のグループでは<10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の曝露濃度の小児よりも喘息の憎悪のリスクが 39%増加した。

Garrett ら (1999) は、オーストラリアの 80 家庭の断面研究を実施した。調査対象者には 7～14 歳の子供 148 人が含まれ、うち 53 人は喘息患者であった。1994 年 3 月～1995 年 2 月までの期間に 4 回、住居におけるホルムアルデヒド濃度の測定が行われ、中央値が 0.0126ppm、最大値が 0.111ppm であった。ホルムアルデヒド濃度とアトピーとの関連がみられたが、喘息または呼吸器疾患の調整されたリスクについては、ホルムアルデヒド濃度の増加に依存した有意な増加はなかった。著者らは、子供では、低レベルの屋内のホルムアルデヒドが一般的なアレルギー物質に対するアレルギー感作のリスクを増加させる可能性を示唆した。

発がんのメカニズム、リスク推定に係るモデルなどの知見

以下に、発がんのメカニズム、リスク推定に係るモデルなどの知見の概要をまとめた。

発がんのメカニズムに係る知見

Frank (2005)は、ホルムアルデヒドを吸入した際に、ヒトの鼻の組織において、ホルムアルデヒドがどれくらいの割合で血中に入るか、数学モデルを用いて予測を行った。鼻の粘膜におけるホルムアルデヒドの濃度分布と代謝活性に基づいて、1.9ppmの吸入濃度で計算した結果、鼻の粘液、上皮、血液におけるホルムアルデヒド濃度は、曝露数秒以内で定常状態に達することが明らかとなった。また、ホルムアルデヒド吸入時における血中ホルムアルデヒドの増加量 ($2.42 \times 10^{-7}\text{mg}/\text{l}$) は、体内のバックグラウンド濃度 (約 $2.74 \pm 0.14\text{mg}/\text{l}$) に比べて極めてわずかであった。また、ホルムアルデヒドは急速に鼻の組織で除去されることが示された。職業性曝露では、0.1～10ppm程度の気中濃度が想定される。血中濃度は気中濃度と直線関係となり、10ppmの曝露濃度でも血中に入るホルムアルデヒド濃度はバックグラウンド濃度と比べて極めて小さかった。従って、ホルムアルデヒドの吸入曝露では、気道で最初に接触した部位以外でホルムアルデヒドが毒性を示すことはほとんどあり得ないと考えられた。

ホルムアルデヒドによる鼻腔での腫瘍形成は、鼻腔上皮における重度の変性、過形成、化生性の変化を引き起こす濃度で観察されてきた。また、細胞傷害性を引き起こす濃度より低い濃度のホルムアルデヒドでは、プロモーション活性を持たないとても弱いイニシエーターであることから、ホルムアルデヒドの細胞傷害性は、ホルムアルデヒドの発がんポテンシャルにおいて重要であることが示唆されている。細胞傷害性を引き起こす濃度より低い濃度のホルムアルデヒドは、それだけでは発がんの原因とはならないかもしれないが、再生性過形成による鼻腔粘膜の傷害は、細胞傷害性を引き起こす濃度より低い濃度のホルムアルデヒドにおいても鼻腔上皮を脆弱にするかもしれない。鼻腔粘膜における細胞傷害性は、13週間の吸入曝露試験において、2.0ppm以下では観察されておらず、3～4ppmでわずかに観察され、10ppm以上で強い細胞傷害性が観察されている。そこで、Appelman (1988)らは、鼻腔粘膜に対するホルムアルデヒドの影響を調査するために、雄のWistarラットの鼻粘膜に0ppm、0.1ppm、1ppm、9.4ppmの濃度でホルムアルデヒドに対して、6時間/日、5日/週の条件で1年間曝露させた。9.4ppmの曝露群で鼻粘膜の組織病理学的変化(扁平上皮化生、基底細胞過形成、鼻腔粘膜の炎症)が有意に観察された。1ppmでは明確な影響は観察されなかった(NOAEは1ppm)。

吸入されたホルムアルデヒドがリンパ造血系悪性腫瘍(白血病、リンパ腫等)を引き起こす作用機序

について、米国環境保護庁(EPA)が最近仮説を提案している。Pyatt (2008)らは、文献レビューを行い、この仮説を検証している。EPAの仮説では、ホルムアルデヒドに曝露した際に、その「侵入門戸」に存在するB細胞や造血前駆細胞(HPC)が、ホルムアルデヒドによって持続的に変異を受け、そして変異を受けたこれらの細胞が、骨髄やリンパ組織へ移動した後に、リンパ造血性の病状を引き起こすというものである。この仮説では、「侵入門戸」における化学的な相互作用が必須条件となる。従って、吸入されたホルムアルデヒドが、局在しているリンパ球や末梢部位の造血前駆細胞に対して、発がん性への形質転換を引き起こすかどうか重要である。しかしながら、Pyatt (2008)らは、この仮説を支持する実証データが存在しないこと、また、これまでのデータによると、侵入門戸における末梢的な変異を支持するものはなかったと述べている。

McGregor (2006)らは、ホルムアルデヒドの発がんに関する作用機序について文献レビューに基づいて概説している。

ホルムアルデヒドの長期間曝露では、ラットの鼻部における腫瘍発生率が強い非線形の量反応関係を示す多くの研究がある。腫瘍の発生率は、6ppm以上で発生し、10ppm以上で著しく上昇するが、2ppm以下では鼻部での悪性腫瘍の発生はみられない。また、2ppm以下での亜急性または慢性曝露試験では、細胞交替 (cell turnover) やDNA合成の増加がラットの鼻粘膜において観察されなかった。ホルムアルデヒドによって引き起こされるDNA蛋白質架橋 (DPX) の形成、上皮細胞増殖、鼻部の腫瘍はホルムアルデヒドの濃度に依存して非線形の量反応関係である。ラットの鼻組織におけるグルタチオンによるホルムアルデヒドの解毒作用は、4ppm以上の吸入曝露で飽和する。このような解毒作用の飽和についても、細胞増殖、DPX、腫瘍発生に関する非線形の量反応関係に寄与している可能性がある。

従って、ある濃度以上のホルムアルデヒドに長期間曝露すると、持続性の細胞毒性や細胞増殖を引き起こす。この増殖型の細胞集団での遺伝的障害の結果、腫瘍性組織が形成される。この遺伝的障害は、ホルムアルデヒドによって引き起こされる細胞毒性、化生、過形成の次に起こると考えられる。ホルムアルデヒドは遺伝毒性物質であり、DNA蛋白質架橋 (DPX) を形成する。DPXはホルムアルデヒド曝露の確立した指標であるが、腫瘍性組織を形成するために必要な突然変異によるDNA複製エラーを起こすかどうかは不明である。ラットにおいて多数のDPXが観察されているが、ホルムアルデヒドが生体内で哺乳類の細胞に対して変異原性があるという証拠はほとんどない。ここで提案している作用機序は、持続性の細胞増殖、DPX、腫瘍の3つの重要事象において非線形の量反応関係が観察されていること、また、鼻腔の領域のいたるところでこれらの影響が生じていることに基づいている。

以上より、ホルムアルデヒドは齧歯類の鼻上皮に対して毒性を有するが、ある濃度以上のホルムアルデヒドに吸入曝露すると、濃度に依存して鼻部の腫瘍が増加する。ホルムアルデヒドの発がんに関する作用機序は、ホルムアルデヒドによる持続的な細胞毒性および修復性細胞増殖の誘発に基づいている。濃度依存性と時間関係に関するデータは、この作用機序と一致している。遺伝毒性による作用機序は、明らかに遺伝毒性を有する化合物では決して無視できないが、提案された作用機序の基盤となる非遺伝毒性的な特性は、鼻部における腫瘍性の反応を説明できる。また、この特性は、リスクアセスメントにおいて、遺伝毒性よりも有用な情報を提示する可能性がある。

Appel (2006)らは、ドイツの連邦リスクアセスメント研究所の一員で、「ホルムアルデヒド濃度に安全なレベルがあるのか?」という題目で、ホルムアルデヒドの発がん影響に関する文献レビューを実施している。ホルムアルデヒドは、接触部位において広く反応し、そこで代謝されるため、生理的なホルムアルデヒドレベル (0.1mM) はあらゆる曝露経路後に増加しない。ホルムアルデヒドは、気道上皮などの曝露した部位で局所的な影響を発現する。ホルムアルデヒドは、濃度とDNA蛋白質架橋 (DPX) 形成の間に直線関係を示す2ppmまでの濃度範囲で遺伝毒性影響を及ぼす。一方、高濃度では、非線形

の量反応関係に基づいて、細胞毒性も出現し、DPX形成に対して重要な影響を示す。ラットを用いた慢性毒性試験では、6ppm以上の高濃度で腫瘍発生率が增加する。最近の疫学研究では、ホルムアルデヒドの吸入曝露によって鼻咽頭がんが生じている可能性が示唆されている。ホルムアルデヒドが腫瘍を誘発するには、遺伝毒性と細胞毒性が同時に起こる必要があるが、鼻咽頭の気道上皮における持続的な再生細胞増殖を細胞毒性が促進する曝露濃度や曝露状態が最も重要な役割を果たす。0.2- 0.3 ppmの濃度でわずかな感覚刺激反応が観察されるが、目や上気道の感覚刺激は0.1ppm以下ではあらわれない。従って、0.1ppmの濃度が安全レベルとして提案される。鼻粘膜で細胞毒性による細胞損傷が観察される閾値レベルは0.1ppmの10倍以上であるため、標的組織の中での形態学的な悪影響を引き起こすには、0.1ppm以下であれば十分低いと考えられる。従って、ホルムアルデヒドの発がん影響から国民を守るには、0.1ppm以下は適切な濃度であると考えられる。

鼻部の腫瘍に係る数理モデルによるメカニズムの検討、リスク推定など

Conolly (2003)らは、ホルムアルデヒドの吸入曝露による鼻部の扁平上皮がんや腫瘍発生前の傷害の発生は、部位に特異的な傾向を示すことから、F344ラットの経鼻道の三次元流体力学モデルを用いて吸入されたホルムアルデヒドの流れを予測し、鼻の組織中への流量を計算している。この研究では、1) 直接的な変異原性、2) 致死性再性細胞増殖 (CRCP) の2つの作用機序が検討されている。変異原性の機序においては、DNA蛋白質架橋形成 (DPX) に基づく低濃度域への直線外挿の量反応モデルを用いている。CRCPの機序では、J型の量反応モデル及び閾値モデル (ホッケースティック形状) が使用された。その結果、J型の量反応モデルが鼻部の扁平上皮がんのデータに対してよく適合したが、2ppmに閾値を設定した閾値モデルとの差はほとんどなかった。ただしJ型の量反応モデルでは、0~2ppmの領域において、コントロールレベルよりも腫瘍発生率が小さくなった。また、齧歯類の腫瘍形成は、直接的な変異原性とはほとんど関係なく、CRCPの作用機序に起因するものであることが示された。

Conolly (2004)らは、Conolly (2003)らが用いた扁平上皮細胞がんの量反応解析のための生物学的誘因による計算モデル (Biologically motivated computational model) をラットからヒトに適用して過剰発がんリスクを試算している。ヒトの鼻におけるホルムアルデヒド流量の3次元流体力学モデルおよび下気道でのシングルパス・モデリングを用いて、気道全体におけるホルムアルデヒドの分布状況を予測した。ヒトへのモデルを構築するにあたっては、構造的にはラットのモデルと同じものが使用された。ヒトにおけるDNA蛋白質架橋形成 (DPX) の量反応モデルは、ラットやアカゲザルに対して調整された流体力学モデルを拡張して使用している。致死性再性細胞増殖 (CRCP) の量反応モデルに関しては、ラットのモデルがそのまま使用されている。喫煙者、非喫煙者およびそれらが混在した集団に関してヒトでの二段階クローン性増殖モデルによる気道での過剰発がんリスクを計算した結果、J型の量反応モデルでは、いずれの集団に対しても約1ppmまでは過剰発がんリスクが負の値となっており、それ以上の濃度では、過剰発がんリスクが正の値へと上昇している。ホッケースティック形状モデルでは、全ての曝露濃度で正の値となっており、約1ppmから急激にリスクが上昇しているが、0.7ppmまでの低用量ではDPX形成の線形モデルに起因し、0.7ppm以上ではCRCPのモデルに起因している。ホッケースティック形状モデルによる80年間の環境曝露による過剰発がんリスクは、非喫煙者、混合集団、喫煙者のそれぞれに対して、0.1ppmでは 3.33×10^{-7} 、 3.52×10^{-6} 、 5.34×10^{-6} 、1ppmでは 3.29×10^{-5} 、 2.70×10^{-4} 、 4.65×10^{-4} となっている (非喫煙者では0.3ppmで 1.25×10^{-6} 、0.2ppmで 7.50×10^{-7})。一方、J型の量反応モデルでは、0.1ppmでは -9.67×10^{-7} 、 -9.08×10^{-4} 、 -1.55×10^{-3} 、1ppmでは -5.25×10^{-4} 、 -4.92×10^{-3} 、 -8.14×10^{-3} となっている。(参考: WHO CICAD (2002)では、CIIT (1999)を引用し、

同様のモデルを用いた場合の80年間継続曝露による非喫煙者の気道での過剰発がんリスクは、0.001～0.1 ppmで 2.3×10^{-10} ～ 2.7×10^{-8} であるとしている。))

Subramaniam (2007)らは、Conolly (2003)らが用いたラットの扁平上皮細胞がんの二段階クローン性増殖モデル (以下、CIITモデル) の感度解析を行った。その結果、CIITモデルでは、腫瘍が発生した曝露濃度以下の領域における量反応の予測値は、ラットの対照群のデータの選択の影響を受けることを明らかにしている。一方、DPX濃度の時間変化や日変化の影響は小さいと報告している。Conolly (2003)らは、1999年時点でのNTPの全てのバイオアッセイデータによる対照群のデータとともに、Kerns (1983)ら及びMonticello (1996)らの扁平上皮細胞がんのデータを用いている。Subramaniam (2007)らは、(1)NTPの対照群データを用いない場合 (量反応実験で用いた対照群のみ)、(2)(1)に全NTPデータ (7,684匹、その内扁平上皮細胞がん13匹) を加えた場合、(3)(1)にNTPデータのうち吸入曝露実験のものだけ (4,602匹、その内扁平上皮細胞がん1匹) を加えた場合の3ケースを用いている。6ppm以上の高濃度では、ラットの扁平上皮細胞がんのリスクにほとんど差はなかった。特に、扁平上皮細胞がんの発生率が最も高い15ppmでは発がんリスクの計算値はよく一致した。0.7ppmと2ppmでは、(2)及び(3)のNTPデータを加えた事例では、発がんリスクにほとんど差はなかった。(1)の量反応実験で用いた対照群のみの事例では、(2)及び(3)の事例と比べて2ppmで1000分の1、それ以下の濃度では発がんリスクがほぼゼロとなっている。

Subramaniam (2008)らは、Conolly (2004)らがラットの扁平上皮細胞がんの生物学的誘因による計算モデル (Biologically motivated computational model) (以下、CIITモデル) をヒトに適用した場合の研究に関する不確実性について述べている。CIITモデルをヒトに適用する場合における主要な問題は、DPXのレベルを計算するためのモデルにおける細胞の複製速度とホルムアルデヒドに起因する突然変異のパラメータ等にあり、CIITモデルの使用は時期早々であると指摘している。

Crump (2008)らは、Conolly (2004)らがラットの扁平上皮細胞がんの生物学的誘因による計算モデル (Biologically motivated computational model) (以下、CIITモデル) をヒトに適用した場合の研究について、感度解析を行っている。Subramaniam (2007)らが用いた(1)NTPの対照群データを用いない場合 (量反応実験で用いた対照群のみ)、(2)(1)に全NTPデータを加えた場合、(3)(1)にNTPデータのうち吸入曝露実験のものだけを加えた場合の3つの対照群データを用いている。その結果、(2)全NTPデータを加えた場合の事例に比べて、(3)NTPデータのうち吸入曝露実験のものだけの事例では、1ppm以下の曝露濃度におけるヒトの気道における過剰発がんリスクは50倍増加していた。また、(1)量反応実験で用いた対照群のみの事例では、過剰発がんリスクは限りなく大きな結果となった。

次に、Crump (2008)らは、イニシエートされた細胞の複製速度に関する感度解析を行っている。Conolly (2004)らは、正常細胞の複製速度をそのままイニシエートされた細胞の複製速度と仮定してモデルに使用していた。気道上皮における正常細胞とイニシエートされた細胞の分配率に関する利用可能な情報やデータがないため、これらのパラメータは、Monticello (1996)らのラットの腫瘍発生データに計算モデルを当てはめて導かれていた。Crump (2008)らは、低濃度域でのホルムアルデヒド流量を増加させた2つのモデルを定義し、(2)全NTPデータを加えた対照群のデータを用いて過剰発がんリスクを計算した。その結果、Conolly (2004)らの計算結果に対して負の値から10000倍の範囲まで広範囲に過剰発がんリスクが変化した。従って、Crump (2008)らは、Conolly (2004)らによるヒトの発がんリスクの計算モデルは、モデルの仮定の影響を極めて大きく受けると指摘している。

ホルムアルデヒド曝露によるDNA蛋白質架橋形成 (DPX) は、ヒストン-NH-CH₂-NH-DNAの結合構造が一般的である。DNAとヒストンの架橋形成は、ホルムアルデヒドによる腫瘍発生に強く関連して

いる。Quievryn (2000)らは、In vitro及びヒトの細胞を用いてホルムアルデヒド起因のDPXの安定性に関する実験を行っている。その結果、ヒトの細胞株（HF/SV線維芽細胞、腎臓Ad293、肺A549細胞）におけるDPXの半減期は平均12.5時間（11.6- 13.0時間）であった。また、末梢血リンパ球での半減期は18.1時間であった。

Firestonea (2008)らは、化学物質の吸入曝露によるリスク評価を行うにあたり、小児の発達段階における感受性の違いについて検討を行っている。ホルムアルデヒドに関しては、ラットの鼻のモデルをヒトに適合させる方法が検討されている。空気から骨までを約25層に区切り、計算流体力学（CFD）モデルを用いてホルムアルデヒドの拡散流量を計算し、生体への作用としてはDNA蛋白質架橋形成（DPX）が使用されている。用量決定の生理学的薬物動態（PBPK）モデルから得たホルムアルデヒドの組織内濃度の最大値（Cmax）、DPXの最大濃度（DPXmax）、DPXの濃度曲線下面積（AUCDPX）は、鼻のCmax（成人0.59 pM、小児0.37 pM）、鼻のDPXmax（成人1.49 pmol/mg DNA、小児0.68 pmol/mg DNA）、鼻のAUCDPX（成人2.78 pmol min/mg DNA、小児1.25 pmol min/mg DNA）であり、同じホルムアルデヒド濃度に曝露した場合のDPX形成は成人よりも小児の方が少なかった。

欧州連合の職業曝露限界に関する科学委員会（SCOEL）による発がん物質の実際的な閾値の概念に関するレビューである。ホルムアルデヒドは遺伝毒性を有するが、その作用は二次的で弱いため、実際のまたは明白な閾値が存在し、NOAELを設定する発がん物質であると分類している。

2.2.2 定量評価

国際機関等の定量評価の概要を表13にまとめた。

表 13 国際機関等の定量評価の概要

<p>WHO欧州大気質ガイドライン（WHO欧州地域事務局、2000）では、短期間曝露によりヒトの鼻及び咽喉に刺激が生じる最低濃度を0.1 mg/m³であるとし、30分間平均としての同値を一般集団の感覚刺激を予防するためのガイドラインとして提示している。WHO欧州地域事務局は、0.1 mg/m³が鼻粘膜の損傷を生じる閾値（推定値）よりも一桁以上低いため、鼻粘膜の損傷と関連するとされる上気道癌のリスクもごくわずかであるとしている。</p>
<p>WHO（2002）【CICAD】、カナダ環境省及び保健省（2001）は、Fischer344ラットに24ヶ月間吸入曝露させたMonticelloら（1996）の知見に基づき、鼻腔の扁平上皮の腫瘍の発生率に多段階モデルを適用し、腫瘍の生涯過剰発生率が5%となるホルムアルデヒドの濃度（TC₀₅）を9.5 mg/m³（95%信頼区間下限値で7.9 mg/m³）と推定している。また、biologically motivated case-specific model (CIIT 1991) を用いた試算結果から、カナダにおける大気中のホルムアルデヒド濃度（中央値、平均、95%タイル値）における上気道癌のリスクは非常に低い（< 2.7×10⁻⁸）としている。</p>
<p>WHO欧州事務局（2010）の室内空気質ガイドラインでは、がんを含む長期影響の検討において、ラットの実験結果から、鼻腔及び上気道の細胞増殖のNOAELを1.25 mg/m³とし、アセスメント係数として種間差3（曝露部位の局所的な影響であること、ホルムアルデヒド自体の影響であるため）、種内差2（高感受性集団を含めて感受性に差がみられないため）を適用し、長期影響を予防するためのガイドライン値として0.21 mg/m³を示している。また、短期的な影響のガイドライン値は、ヒトのボランティア実験（Langら2008）より、眼の結膜の発赤や目の瞬きの増加（感覚刺激）をエンドポイントとしたNOAEL 0.63 mg/m³にアセスメント係数5（鼻刺激の感受性の個人差を考慮）を適用して0.12</p>

<p>mg/m³とし、数値を丸めて0.1 mg/m³ (30分間) としており、同値をガイドラインとして設定している。</p>
<p>米国ATSDR (1999) は、ホルムアルデヒドの曝露を受けている化学工場及び家具工場労働者を対象とした疫学研究 (Holmstromら 1989) で認められた眼及び上気道の刺激、鼻粘膜の組織の変性をエンドポイントとしたLOAELを0.24 ppmとした。このLOAELに、不確実性係数として、LOAELを用いることによる3、個人差による10を適用し、慢性のMinimal Risk Level (MRL) を0.008 ppm (9.84 µg/m³) としている。</p>
<p>ACGIH (2001) は、化学物質による刺激が身体機能障害をイニシエート、プロモート、増進させる可能性があると考え、ホルムアルデヒドによる眼、上気道への刺激を最小にするための濃度として、職業曝露等の知見からTLV-STELとして0.3 ppm (0.37 mg/m³) を示している。しかしながら、既に感作を受けていたり、過敏である場合には、勧告値以下の濃度であっても悪影響から保護できる可能性はないことに言及している。</p>
<p>カリフォルニア州EPA (2008年) は、WilhelmssonとHolmstrom (1992) の疫学調査に基づき、労働者の鼻閉、不快感、下気道不快感、眼刺激をエンドポイントとしてNOAELを0.09 mg/m³とし、同値に不確実係数として、小児における喘息の増悪の可能性のための10を適用し、Reference exposure limitを9 µg/m³ (7 ppb) としている。</p>
<p>カナダ保健省 (2005) は、ホルムアルデヒドの室内空気指針として、短期及び長期のガイドライン値を設定している。短期のガイドライン値は、成人の健常者及び喘息患者を対象としたボランティア実験 (Kullら、1993) の結果に基づき、最も感受性の高い影響として眼刺激を採用し、LOAELが1230 µg/m³ (NOAEL 615 µg/m³) であったことから、それを1/10した濃度を短期ガイドライン値 (1時間平均) として設定している。また、長期のガイドライン値は疫学研究 (Rumchev et al. 2002) の結果から、小児 (6ヶ月～3歳) の喘息による入院の増加に基づき、50 µg/m³未満であれば影響がみられないとして、長期のガイドライン値を50 µg/m³ (40 ppb、8時間値) と設定した。なお、ホルムアルデヒドは恐らくヒトに対する発がん物質である (formaldehyde is probably carcinogenic to humans) が、この濃度に対応する生涯の発がんリスクはごくわずかであると推定されている。</p>
<p>ドイツ連邦リスク評価研究所 (BfR) はホルムアルデヒドによる鼻咽頭癌のリスク評価を行い、発がんに関連した最も感受性の高い作用は上皮の刺激と細胞傷害であるとし、これらの影響は、ヒトでは眼、鼻、喉の刺激 (感覚刺激) で代用できるとした。BfRは、感覚刺激の起きる最小濃度は細胞傷害性、細胞増殖を起こす濃度よりもはるかに低いと考えている。ヒトの知見から、0.1 ppm以下では上気道の感覚刺激が起こらないとして、同値を発がんに対する安全濃度 ("safe" level) として提案している。</p>
<p>厚生労働省 (1997) は、WHO大気質ガイドライン (WHO欧州地域事務局 2000) 、環境健康クライテリア (EHC) (WHO/IPCS 1989) を参考とし、ヒトの吸入曝露における鼻咽頭粘膜への刺激をエンドポイントとして、室内濃度に関する指針値を100 µg/m³ (0.08ppm) としている。</p>
<p>日本産業衛生学会 (2007) は、発がん性については量-反応関係が明確でなく、刺激性を認めないレベル以下では悪性腫瘍の増加を認めた報告はないとして、一般の中毒影響を持つ物質と同様に許容濃度を設定している。WilhelmssonとHolmstrom (1992) 、Edlingら (1985、1988) などから、非発がん影響 (鼻粘膜の変性など) に基づき、許容濃度 0.1 ppm (0.12 mg/m³) 、最大許容濃度 0.2 ppm (0.24 mg/m³) としている。ただし、評価に用いた論文が1990年以前のものであること、曝露の測定精度が現在に比べて高いものではなく、低濃度域での誤差は大きいと考えられることに言及してい</p>

る。

新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）・産業技術総合研究所（2009）は、ホルムアルデヒドによる刺激が細胞毒性の発現濃度よりも低濃度で生じるとし、刺激感覚が発現しない濃度を維持した場合に有害影響は生じないと考え、これらを踏まえて、リスクの過大評価になるとしながらも、長期間のホルムアルデヒド吸入曝露に起因する鼻腔癌に対する参照値を $100\mu\text{g}/\text{m}^3$ としている。

3. 曝露評価【2012年時点の情報に基づく記述】

3.1 大気中のホルムアルデヒドの起源

大気中のホルムアルデヒドには、自然起源及び人為起源の多様な起源が考えられる。対流圏大気中で様々な起源を持つ炭化水素のOHラジカルやオゾンによる酸化分解の中間生成物としてホルムアルデヒドが生成する（Zimmermannら1978；Calvert1980）。地球規模では工業生産量を上回るホルムアルデヒドがメタンの酸化によって生成すると推定されている（WHO1989）。また、量は少ないもののほとんどの生物が代謝産物としてホルムアルデヒドを放出している（WHO1989）。

ホルムアルデヒドの人為的起源には、燃料の燃焼、工業的な使用と建物や消費製品からの漏出がある（WHO2002）。化学物質排出把握管理法（化管法）による全国の届出排出・移動量の集計結果によれば、わが国では2009年度に210tのホルムアルデヒドの大気への排出が届け出られている（表14 経済産業省・環境省2011a）。多様な業種から1kg以上のホルムアルデヒドの大気への排出が届け出られているが、そのうち化学工業が約30%、窯業・土石製品製造業、電気機械器具製造業と木材・木製品製造業が10%を超えるホルムアルデヒドを排出している。

表14 化管法に基づくわが国の業種別の大気へのホルムアルデヒドの排出量（2009年度）

業種	大気への排出量（t/年）
繊維工業	10.885
衣服・その他繊維製品製造業	0.036
木材・木製品製造業	21.557
家具・装備品製造業	0.187
パルプ・紙・紙加工品製造業	13.500
出版・印刷・同関連産業	3.000
化学工業	61.866
プラスチック製品製造業	17.842
ゴム製品製造業	0.272
窯業・土石製品製造業	22.928
鉄鋼業	0.113
非鉄金属製造業	1.778
金属製品製造業	12.022
一般機械器具製造業	2.028
電気機械器具製造業	21.637
輸送機械器具製造業	17.999
精密機械器具製造業	0.100
その他の製造業	2.400
高等教育機関	0.044
合計	210.203

表 15 化管法に基づく届出外のホルムアルデヒドの排出量の見積もり (2009 年度) (t/年)

排出源	届出外排出源				届出排出量
	対象業種	非対象業種	家庭	移動体	
排出量	276.423	147.965	104.639	8348.780	243.058

一方、PRTR 届出外排出量推計結果によると、届出外の排出源から届出排出量を大きく上回るホルムアルデヒドが環境中に排出されたと見積もられている (表 15 経済産業省・環境省 2011b)。自動車など移動排出源から排出ガスに含まれて排出されたホルムアルデヒドが 8,349 t と最も多く、対象業種で取扱量や従業員規模が裾切り未満の事業所からも届出量を上回る 276 t が排出され、汎用エンジンや建設業など届出対象外の業種からの排出量が 148 t、主にたばこの煙に含まれる量から推計した家庭からの排出量が 104 t と続いている。届出対象外については排出先の媒体ごとの集計は行われていないが、大部分は大気に排出されていると考えられる。

化管法に基づくホルムアルデヒドの大気への届出排出量の推移を見ると、(表 16)。取扱量が少ない事業所に対する猶予期間が過ぎた 2003 年度以降はほぼ毎年排出量が減少しており、2009 年度には 2003 年度の 54% になっている。大気汚染防止法に基づく有害大気汚染物質の排出を計画的に削減している業界団体の報告では、1 期目には 1995 年度の 688 t に比べ 1999 年度には 295 t へと 57% 削減されており、2 期目には新たに確認された排出源も含め、1999 年度の 357 t から 2003 年度には 254 t へと 29% 削減されている (経済産業省 2005)。

表 16 化管法に基づくホルムアルデヒドの届出排出量の推移 (t/年)

年度	環境への届出排出量		
	大気	公共用水域	合計
2001	549.474	82.738	633.247
2002	342.043	68.944	412.290
2003	383.401	53.721	437.963
2004	350.748	51.689	402.438
2005	318.090	65.186	383.277
2006	319.585	69.692	389.278
2007	281.786	62.824	344.610
2008	235.042	51.151	286.193
2009	210.203	32.855	243.058

大気中ではホルムアルデヒドは OH ラジカルとの反応や直接光分解などによる分解、雨などによる湿性沈着などによる除去によって失われる。OH ラジカルとの反応による半減期は 7.1~71.3 時間 (Atkinson ら 1990)、1.2 日 (Atkinson 2000)、1.71 日 (Atkinson 1989)、1.9 日 (Prinn ら 1992) などの値が報告されている。汚染大気中での分解が速く、非汚染大気中での半減期は 19 時間で、汚染大気中ではその半分とする報告もある (Atkinson 及び Pitts 1978)。直接光分解の半減期は、4.1 時間 (Gardner ら 1984)、4 時間 (Atkinson 2000)、1.6 時間 (Calvert ら 1972) などの値が報告されている。一方、雨水中にホルムアルデヒドが高濃度で検出される例が報告されており、湿性沈着については、数時間以下で初期値の 37% にまで減少したとする推定 (EPA 1993) や半減期を 50 時間と

するモデルを用いた予測（Lowe ら 1980）などが報告されている。米国の都市における大気中のホルムアルデヒドの総括的な半減期は、冬季の夜間で雨が降っている状態の 0.3 時間から夏季の夜間の晴天時で 250 時間の範囲と見積もられている（EPA 1993）。

3.2 大気モニタリング

わが国の大気中のホルムアルデヒド濃度については、1997 年度から大気汚染防止法に基づき、地方公共団体等による有害大気汚染物質の大気環境モニタリングの中で継続的にモニタリングされている（環境省水・大気環境局 2011）。毎年、270～400 地点で約 1,700～4,500 の検体が調査されている。各測定地点の年間平均濃度の全国平均値は 1997 年度の $4.0\mu\text{g}/\text{m}^3$ から 2009 年度には $2.7\mu\text{g}/\text{m}^3$ まで低下している（表 17）。継続調査地点の大気中のホルムアルデヒド濃度のモニタリング結果を見ても、年平均濃度の全国平均値と同様な低下傾向が見て取れる（図 1）。

表 17 有害大気汚染物質モニタリング調査におけるホルムアルデヒド年平均濃度の経年変化

年 度	地点数	検体数	全国平均値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	最小値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	最大値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
1997	269	1,717	4.0	0.15	31
1998	296	2,964	3.6	0.58	23
1999	309	3,261	3.1	0.24	8.7
2000	319	3,415	3.5	0.37	14
2001	334	3,560	3.6	0.26	10
2002	344	3,772	3.4	0.26	10
2003	358	3,968	3.0	0.36	11
2004	350	3,955	3.2	0.28	11
2005	396	4,492	3.0	0.55	7.3
2006	399	4,485	3.1	0.53	8.8
2007	403	4,462	2.7	0.45	9.0
2008	386	4,280	2.8	0.49	9.3
2009	381	4,207	2.7	0.60	8.6

表 18 2009 年度有害大気汚染物質モニタリング調査における
地域分類別のホルムアルデヒド年平均濃度

地域分類	地点数	平均値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	最小値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	最大値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
全地区	381	2.7	0.60	8.6
一般環境	208	2.6	0.86	7.6
発生源周辺	66	2.6	0.60	6.2
沿道	107	2.9	1.1	8.6

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つの地域分類に分けている。2009年度の調査結果（表18）を見ると、一般環境では平均で $2.6\mu\text{g}/\text{m}^3$ （208地点： $0.86\sim 7.6\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）、発生源周辺（注1）では平均で $2.6\mu\text{g}/\text{m}^3$ （66地点： $0.60\sim 6.2\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）、沿道では平均で $2.9\mu\text{g}/\text{m}^3$ （107地点： $1.1\sim 8.6\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）であった。沿道の測定地点は、年平均濃度の平均値が高く、濃度別頻度分布（図2）を見ても高濃度側の地点の比率が高く、ホルムアルデヒドの大気への排出源の1つが自動車排出ガスであることと整合した結果を示している。一方、発生源周辺の濃度別頻度分布は一般環境と比べると、年平均濃度の全国平均値は差がないが、高濃度側の調査地点の比率がいくらか高く、固定発生源も大気中のホルムアルデヒド濃度に一定の寄与をしていると考えられる。

（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。必ずしもホルムアルデヒドを製造・使用等している工場・事業場の周辺とは限らない。

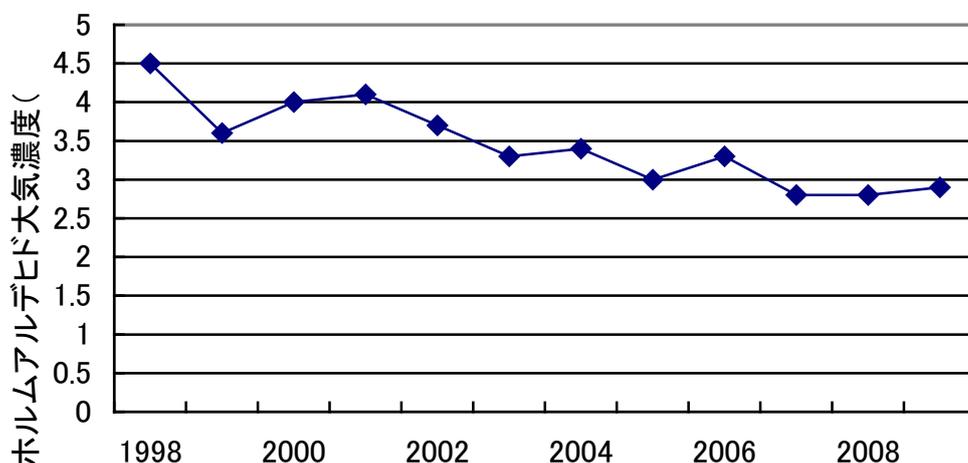


図1 有害大気汚染物質モニタリング調査の継続調査地点のホルムアルデヒドの年平均濃度の推移

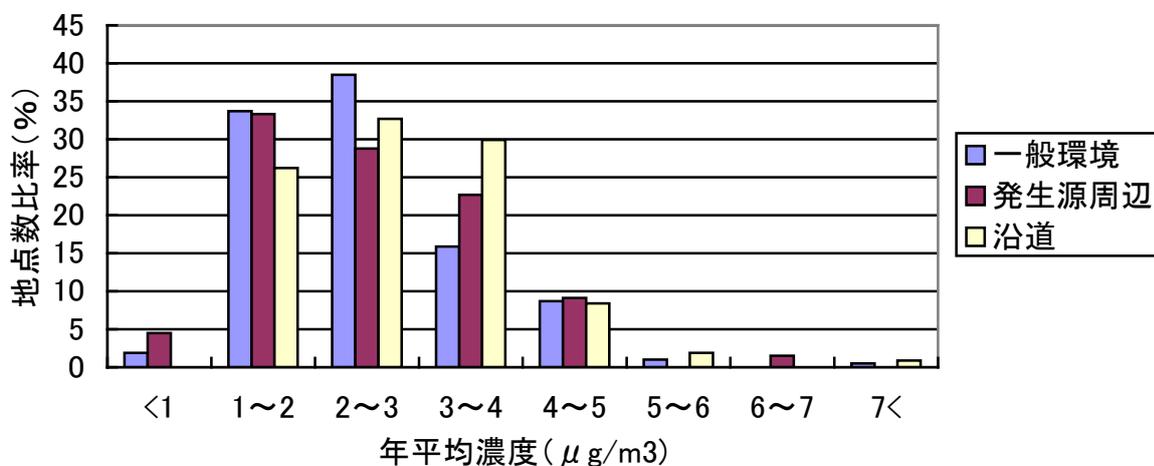


図2 2008年度有害大気汚染物質モニタリング調査におけるホルムアルデヒドの年平均濃度分布

3.3 発生源周辺

2009年度の有害大気汚染物質モニタリング調査結果では、発生源周辺の測定地点の年平均濃度の最大値は $8.6\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった（表17、環境省水・大気環境局 2011）。この地点は地方都市の道路沿道の調査地点である。化学物質排出把握管理促進法の推計では、事業所からの排出量を大きく上回るホルムアルデヒドが自動車排ガスの排出に伴って排出されており、また大気中での光化学反応によって生成するなど、発生源が多岐にわたっているため、発生源周辺がとくに高い傾向を示していない。

なお、環境省が2004～2008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）の大気濃度は、16地点の幾何平均で $2.1\mu\text{g}/\text{m}^3$ 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であった。最大値も $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ で、有害大気汚染物質モニタリング調査の最大値とほぼ同じレベルであった。

（注2）ホルムアルデヒドを製造・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る。年平均値ではなく、16地点で合計32回測定された24時間平均値の幾何平均値である。

3.4 ホルムアルデヒドの曝露評価【(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】

- Acheson ED, Barnes HR, Gardner MJ, et al. (1984): Formaldehyde in the British chemical industry. *Lancet*, i : 611-616.
- Auerbach C, Moutschen-Dahmen M, Moutschen J (1977): Genetic and cytogenetical effects of formaldehyde and related compounds. *Mutation Res*, 39 : 317-61.
- Anon (1980a): No excessive cancer levels found in mortician, chemical workers studies. *Occup. Safe. Health Rep*, 10 : 716-717.
- Anon (1980a): Folmaldehyde exposure at a mortuary science embalming laboratory. *Ohio. Morbid Mortal Wkly Rep*, 29 : 395-401.
- 馬場研二、八木健郎、丹羽さやか他 (2000) : 慢性成人気管支喘息患者におけるホルムアルデヒド特異 IgE 抗体について. *アレルギー*, 49 : 404-411.
- Bauchinger M and Schmid E (1985): Cytogenetic effects in lymphocytes of formaldehyde workers of a paper factory. *Mutation Res*, 158 : 195-199.
- Baugh J, Ray W, Black F, Snow R (1987): Motor vehicle emission under reduced ambient temperature idle operating conditions. *Atmos Environ*, 21: 2077-82.
- Benyajati C, Place AR and Sofer W (1983): Formaldehyde mutagenesis in *Drosophila* Molecular analysis of ADH-negative mutants. *Mutation Res*, 111 : 1-7.
- Bermudez E and Delahanty LL (1986): The effects of *in vitro* formaldehyde treatment on the cells of the rat nasal epithelium. *Environ Mutagen*, 8(suppl. 6) : 11.
- Bertazzi PA, Pesatori AC, Radice, L., et al.(1986): Exposure to formaldehyde and cancer mortality in a cohort of workers producing resins. *J Work Environ Health*, 12 : 461-468.
- Blair A, Stewart PA, O'Berg M, et al.(1986): Mortality among industrial workers exposed to formaldehyde. *J Natl Cancer Inst*, 76 : 1071-84.
- Blair A and Stewart PA (1987): Cancer of the nasopharynx and oropharynx and Formaldehyde Exposure. *J Natl Cancer Inst*, 78 : 191-192.
- Blair A, Stewart PA (1989):Comments on the reanalysis of the National Cancer Instirute study of workers exposed to formaldehyde. *J Occup Med*, 31 : 881-4.
- Blair A, Saracci R, Stewart PA, et al.(1990): Epidemiologic evidence on the relationship between formaldehyde exposure and cancer. *Scan J Work Environ Health*, 16 : 381-93.
- Bolt HM (1987): Experimental toxicology of formaldehyde. *J Cancer Res Clin Oncol*, 113 :305-309.
- Bonashevskaya TI(1973): Amygdaloid lesions after exposure to formaldehyde. *Arkhiv Anatomii Gistologii Embriologii*, 65 : 56-9.
- Boysen M, Zadig E, et al.(1990): Nasal mucosa in workers xposed to formaldehyde: a pilot study. *Br J Ind Med*, 47 : 116-21.
- Buckley KE, et al.(1988): Levels of formaldehyde in milk, blood and tissues of dairy cows and calves consuming formalin-treated whey. *J Agric Food Chem*, 36 : 1146-50.
- Cassidy SL, Dix KM and Jenkins T(1983): Evaluation of a testicular sperm head counting technique using rats exposed to demethoxyethyl phthalate(DMEP), glycerol

- alpha-mono-chlorohydrin (GMCH), epichlorohydrin(ECH), formaldehyde(FA),or methylmethansulphonate (MMS). Arch Toxicol, 53 : 71-8.
- Casanova M, Heck HD et al.(1988): Formaldehyde concentration in the blood of rhesus monkey after inhalation exposure. Fd Chem Toxicol, 26 : 715-6.
- Casanova-Schmitz M and Heck H.d' A(1983): Effects of formaldehyde exposure on the extractability of DNA from proteins in the rat nasal mucosa. Toxicol Appl Pharmacol, 70 : 121-132.
- Casanova-Schmitz M, et al.(1984): Differentiation between metabolic incorporation and covalent binding in the labeling of macromolecules in the rat nasal mucosa and bone marrow by inhaled ¹⁴C- and ³H-formaldehyde. Toxicol Appl Pharmacol, 76 : 26-44.
- Casanova-Schmitz M & Heck H.d' A(1987): Further studies of the metabolic incorporation and covalent binding in the labeling of inhaled ³H-and ¹⁴C- formaldehyde in Fischer-344 rats: effects of glutathione depletion. Toxicol Appl Pharmacol, 89 : 105-121.
- Casanova M, et al.(1989): Covalent binding of inhaled formaldehyde to DNA in the nasal Mucosa of Fischer 344 rats: analysis of formaldehyde and DNA by HPLC and provisional pharmacokinetic interpretation. Fundam Appl Toxicol, 12 : 397-417.
- Casanova M, Morgan KT, Steinhagen WH, Everitt JI, Popp JA and Heck HD(1991):Covalent binding of inhaled formaldehyde to DNA in the respiratory tract of rhesus monkeys: pharmacokinetics, rat-to-monkey interspecies scaring, and extrapolation to man. Fundam Appl Toxicol, 17 : 409-28.
- Casanova M, et al.(1994): DNA-protein cross-links and cell replication at specific sites in the nose of F344 rats exposed subchronically to formaldehyde. Fundam Appl Toxicol, 23 : 525-36.
- Casanova M, et al.(2004): Re: Mortality from lymphohematopoietic malignancies among workers in formaldehyde industries. J National Cancer Inst, 96 : 966-67.
- Coggon D, et al.(2003): Extended follow-up of a cohort of British chemical workers exposed to formaldehyde. J Natl Cancer Inst, 95 : 1608-15.
- Collins JJ, Caporossi JC, Utidjian HMD(1988):Formaldehyde exposure and nasopharyngeal cancer: re-examination of the National Cancer Institute study and an update of one Plant. J Natl Cancer Inst, 80 : 376-7.
- Collins JJ, Acquavella JF, Esmen NA(1997): An updated meta-analysis of formaldehyde exposure and upper respiratory tract cancers. JOEM, 39 : 639-51.
- Craft TR, Bermudez E and Shopek TR(1987): Formaldehyde mutagenesis and formation of DNA-protein cross-links in human lymphoblasts *in vitro*. Mutation Res, 176 : 147-155.
- Dallas CE, Scott MJ, Ward JB and Theiss JC (1992): Cytogenetic analysis of pulmonary lavage and bone marrow cells of rats after repeated formaldehyde inhalation. J Appl Toxicol, 12 : 199-203.
- 土井 悟、鈴木聖子、坂本龍雄、山田政功 他 (1998) : 小児気管支喘息患者におけるホルムアルデヒド 特異 IgE 抗体の保有率に関する検討. アレルギー, 48, 362.
- Dykewicz MS, Patterson R, et al.(1991): Serum IgE and IgG to formaldehyde-human serum

- albumin: lack of relation to gaseous formaldehyde exposure and symptoms. *J Allergy Clin Immunol*, 87 : 48-57.
- Edling C, Jarvholm B, et al.(1987a): Mortality and cancer incidence among workers in an abrasive manufacturing industry. *Br J Indust Med*, 44 : 57-59.
- Edling C, Hellquist H, Odkvist L(1987b): Occupational formaldehyde exposure and the nasal mucosa. *Rhinology*, 25 : 181-87.
- Feron VJ, Bruyntjes JP, et al.(1988): Nasal tumours in rats after short-term exposure to a cytotoxic concentration of formaldehyde. *Cancer Lett*, 39 : 101-111.
- Feron VJ, Til HP, et al.(1991): Aldehyde: Occurrence, carcinogenic potential, mechanism of action and risk assessment. *Mutation Res*, 259 : 363-385.
- Galli CL, Ragusa C, Resmini P and Marinovich M(1983): Toxicological evaluation in rats and mice of the ingestion of a cheese made from milk with added formaldehyde. *Food Chem Toxicol*, 21 : 313-317.
- Gofmekler VA, Pushkina NN, Klevtsova GN(1968): Some biochemical aspects of the Embryotropic effect of benzene and formaldehyde. *Hyg Sanit*, 33 : 112-16 (in Russian).
- Gofmekler VA and Bonashevskaya TI(1969): Experimental studies of teratogenic properties of formaldehyde, based on pathological investigations. *Hyg Sanit*, 34 : 266-68 (in Russian).
- Goldmacher VS & Thilly WG(1983): Formaldehyde is mutagenic for cultured human cells. *Mutation Res*, 116 : 417-22.
- Grafstrom RC, Fornace A and Harris CC: Repair of DNA damage caused by HCHO in human cells. *Cancer Res*, 44 : 4323-4327.
- Grammer LC, Harris KE, et al.(1990): Clinical and immunologic evaluation of 37 workers exposed to gaseous formaldehyde. *J Allergy Clin Immunol*, 86 : 177-81.
- Halperin WE, Goodman M, Stayner L, et al.(1983): Nasal cancer in a worker exposed to formaldehyde, *J Am Med Assoc*, 9 : 510-2.
- Hansen J and Olsen JH(1995): Formaldehyde and cancer morbidity among male employees in Denmark. *Cancer Causes Control*, 6 : 354-60.
- Hauptmann M, et al.(2004): Mortality from solid cancers among workers in formaldehyde industries. *Am J Epidemiol*, 159 : 1117-30.
- Hauptmann M, et al.(2003): Mortality from lymphohematopoietic malignancies among workers in formaldehyde industries. *J Natl Cancer Inst*. 95 : 1615-23.
- Hayashi T, Reece CA., Shibamoto T(1986): Gas chromatographic determination of formaldehyde in coffee via thiazolidine derivative. *J Assoc Anal Chem*, 69 : 101-5.
- Hayes RB, Raatgever JW, et al.(1986): Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses and formaldehyde exposure. *Int J Cancer*, 37 : 487-92.
- Heck H.d' A and Casanova M(1987): Isotope effects and their implications for the covalent Binding of inhaled ³H- and ¹⁴C- formaldehyde in the rat nasal mucosa. *Toxicol Appl Pharmacol*, 89 : 122-134.
- Heck H.d' A, Casanova-Schmitz M, et al.(1985): Formaldehyde(HCHO) concentrations in the

- blood of humans and Fischer-344 rats exposed to HCHO under controlled conditions, *Am Ind Hyg Assoc J*, 46 : 1-3.
- Hendrik DJ, Rand RJ, Lane DJ, Morris MJ(1982): Formaldehyde asthma: Challenge exposure levels and fate after five years. *J Occup Med* 24 : 893-897.
- 広瀬明彦、鎌田栄一ら(2001) : ホルムアルデヒドの経口及び吸入曝露による毒性と水道水における安全性の評価. *水環境学会誌*、24 : 308-316.
- Hurni H and Ohder H (1973):Reproduction study with formaldehyde and hexamethylenetetramine in beagle dogs. *Food Cosmet Toxicol*, 11 : 459-62.
- 平成 12 年度 諸外国における大気環境基準調査報告書 pp.129-131.
- IARC(1982): IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 29, Some Industrial Chemicals and Dyestuffs, Lyon, pp.345-89.
- IARC(1987): IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Suppl. 7, Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs Vol. 42, Lyon, pp. 106-116.
- IARC(1995): IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 62, Wood dust and formaldehyde, Lyon, pp.217-362.
- IARC(2004): IARC classifies formaldehyde as carcinogenic to humans, IARC Press Release No.153,
- Infante PF(1984): Documentation of excess nasal cancer among workers exposed to formaldehyde. US Department of Labor, Memo, January 1982, to T.G. Auchter, Occupational Safety and Health Administration, Woshington, D.C. In : Report on the Consensus Workshop on Formaldehyde, *Environ Health Perspectives* 58 : 323-381.
- 14504 の化学商品(2004): 化学工業日報社.
- Kamata E, et al.(1997): Results of a 28-month chronic inhalation toxicity study of formaldehyde in male Fisher-344 rats. *J Toxicol Sciences*, 22 : 239-54.
- 環境庁(1983) : 昭和 57 年度環境庁委託調査結果報告書 ホルムアルデヒドに関する文献レビュー
- Katakura Y, Kishi R, Okui T, Ikeda T and Miyake H(1993): Distribution of radioactivity from ¹⁴C-formaldehyde in pregnant mice and their fetases. *Br J Ind Med*, 50 : 176-182.
- Kerns WD, Pavkov KL, et al.(1983):Carcinogenicity of formaldehyde in rats and mice after long-term inhalation exposure. *Cancer Res*, 43 : 4382-92.
- Kitaeva LV, Kitaeva EM and Pimenova MN(1990): The cytopathic and cytogenetic effects of chronic inhaltion of formaldehyde on female germ cells in rats. *Tsitologia*, 32 : 1212-1216 (in Russian).
- Kochhar R, et al. (1986): Formaldehyde induced corrosive gastric cicatrization: case report. *Human Toxicol*, 5 : 381-382.
- 厚生省(1997):ホルムアルデヒドの室内濃度指針値、「快適で健康な住宅に関する検討会議の健康住宅関連基準策定専門委員会報告」平成 9 年 6 月.
- 神津 公、湯本弥助(1984) : 血中ホルムアルデヒド並びにその代謝物の定量. *衛生化学*, 30 : 154-8.
- Kramps JA, Peltenburg LTC, et al.(1989): Measurement of specific IgE antibodies in Individuals

- exposed to formaldehyde. *Clin Exp Allergy*, 19 : 509-14.
- Kreiger RA and Garry VF(1983): Formaldehyde-induced cytotoxicity and sister-chromatid exchanges in human lymphocyte cultures. *Mutation Res*, 120 : 51-55.
- Lawrence J F, Iyengar JR(1983): The determination of formaldehyde in beer and soft drinks by HPLC of the 2,4-dinitro-phenylhydrazone derivatives. *Int J Environ Anal Chem*, 15 : 47-52.
- Ma TH and Harris MM(1988) : Review of the genotoxicity of formaldehyde. *Mutation Res*, 196 : 37-59.
- Maibach H(1983): Formaldehyde: Effects on animal and human skin, in Gibson J(ed): *Formaldehyde Toxicity*. New York: Hemisphere Publishing, pp.166-74.
- Majumder PK and Kumar VL(1995): Inhibitory effects of formaldehyde on the reproductive system of male rats. *Indian J Physiol Pharmacol*, 39 : 80-2.
- Mansford PM and Jones AR(1982): Formaldehyde metabolism by the rat: a re-appraisal. *Xenobiotica*, 12 : 119-124.
- Marks TA, Worthy WC, Staples RE(1980): Influence of formaldehyde and Sonacide (potentiated acid glutaraldehyde) on embryo and fetal development in mice. *Teratology*, 22 : 51-8.
- Marnett LJ, Hurd HK, Hollstein MC, Levin DE, Esterbauer H and Ames BN(1985): Naturally occurring carbonyl compounds are mutagens in *Salmonella* tester strain TA104. *Mutation Res*, 148 : 25-34.
- Marsh GM(1982):Proportional mortality patterns among chemical plant workers exposed to formaldehyde. *Br J Ind Med*, 39 : 313-22.
- Marzulli FN, Maibach HI(1974): The use of graded concentrations in studying skin sensitizers: Experimental contact sensitization in man. *Food Cosmet Toxicol* 12 : 219-227.
- Matsumura T, Kametani K, Yoshihira K(1985):Studies on indoor air pollution (IV)-Personal exposure level of formaldehyde. *Jpn J Public Health*, 32 : 287-95 (in Japanese).
- 松村 年郎(2003) : アルデヒド分析における最近の話題 HPC ニュース 26 巻 2-15.
- McMartin KE, Martin-Amat G, Noker PE and Tephly TR(1979): Lack of a role for formaldehyde in methanol poisoning in the monkey. *Biochem Pharmacol*, 28 : 645-649.
- Mery S, Gross EA, Joyner DR, Godo M and Morgan KT(1994): Nasal diagrams: a tool for recording the distribution of nasal lesions in rats and mice. *Toxicol Pathol*, 22 : 353-372.
- Migliore L, Venttura L, et al.(1989): Micronuclei and nuclear anomalies induced in the gastro-intestinal epithelium of rats treated with formaldehyde. *Mutagenesis*, 4 : 327-334.
- Monticello TM, Morgan KT, Everitt JI and Popp JA(1989): Effects of formaldehyde gas on the respiratory tract of rhesus monkeys. Pathology and cell proliferation. *Am J Pathol*, 134 : 515-527.
- Monticello TM and Morgan KT(1990): Correlation of cell proliferation and inflammation with nasal tumors in F-344 rats following chronic formaldehyde exposure. *Proc Am Assoc Cancer Res*, 31 : 139.
- Monticello TM , Miller FJ and Morgan KT(1991): Regional increase in rat nasal respiratory