

5. 国際機関，諸外国等の発がん影響の定量的評価の概要

5.1. 世界保健機関（WHO）

5.1.1. 疫学データ

WHO の DE に関する環境保健クライテリア(1996) では非発がんおよび発がん性のいずれにおいても、疫学研究に基づくデータは定量的な評価には不十分であるとし、いくつかのラットの長期吸入試験のデータを用いてリスクの推定を行っている。発がんのユニットリスクを算出するために、線型化多段階モデルと生物学的モデルが用いられた。DEP についてユニットリスク $1.6 \sim 7.1 \times 10^{-5}/\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、幾何平均値として $3.4 \times 10^{-5}/\mu\text{g}/\text{m}^3$ (4 つのリスク推定値の幾何平均) が算出された。

一方、疫学データはユニットリスクの推定には用いることができないが、これらの実験研究によるデータに基づく推計の妥当性の評価には利用することができるとして、Garshick らの研究に基づくリスク推定の結果を参照している。動物実験データから推計されたユニットリスクは疫学データから推計されたリスクよりも小さく、その理由として人の反応の非直線性や過去の曝露量がより高濃度であった可能性などを挙げている。

5.1.2. 動物実験のデータ

5.1.2.1. 発がん影響

1996 年に発表された Environmental Health Criteria 171 「ディーゼル燃料および排出物」は、1995 年までに公表された学術報告に基づいて、実験動物からの発がんリスク定量評価を行った。DE の発がん性を検討した実験のうち、定量評価に用いるものとして、1980 年代前半から 90 年代前半までに日本、米国、ドイツの最も洗練された施設で実施されたラットに対する吸入曝露実験 7 件を挙げている (Brightwell ら (1986), Heinrich ら (1986b), Ishinishi ら (1986), Iwai ら (1986), Mauderly ら (1987), Nikula ら (1994), Heinrich ら (1995)) これら各実験ともに数百例の Wistar または F344 ラットを使用し、吸入実験としては最も規模の大きな実施例の一つである。

実験動物からの外挿に関して、ラットが適切な動物種であるかは疑問が残るものの、ハムスターやサルを用いた研究では陰性 (negative) の結果であり、安全性を重視する立場から最も適切なモデルであるとしている。

ヒトに対するリスクは、疫学調査に基づいて予測することが理想的であるが、バスおよび鉄道作業者を対象としたいくつかの疫学研究は、曝露条件についての信頼しうる情報を欠くため、リスクを評価するには不十分であるとしている。ヒトのデータが少ないのとは対照的に、ラットのディーゼル誘発の肺腫瘍についてプールされた豊富なデータを、生物学的試験からの情報と、生物学的メカニズムを参考にして定量的なアセスメントを実施している。

DE 曝露による肺腫瘍発生において、SOF や PAHs の影響は、大きくないことが指摘されている。しかし、DE 曝露のリスク評価のための数学的アプローチにおいては、粒子 (炭素核) および SOF の双方を考慮すべきであるとし、その理由として、以下の理由を挙げている。

- ・有機化合物は種々の PAHs および多環芳香族ニトロ化合物を含み、それらの大多数は発がん

性が知られている

- ・化学変化を起こさない(inert) 粒子やカーボンブラックについての研究結果は、DEP の炭素核が、肺がん誘発の主な要因であるとの仮説を強く支持している
- ・PAHs そのものは腫瘍発生の要因ではないようである
- ・高濃度曝露の動物における異様に高い腫瘍発生率は、DEP の累積的肺負荷の異常な増加に一致する。

高濃度曝露の動物での用量を大気濃度に曝露されたヒトへ外挿するために、Yu ら(1991)により開発された詳細な作用量計測モデルが用いられている。そのモデルでは、呼吸器換気の動物種間の差異、沈着効率、正常な粒子クリアランス速度、リンパ節への粒子の移動、肺表面積が考慮されている。さらに、肺の過負荷による粒子クリアランスの阻害も配慮されている。このモデルでは、作用量は肺表面積の単位あたり粒子濃度として表わされている。

ユニットリスクの推定には、2種類のアプローチが用いられており、それらは、「直線化多段階低用量外挿モデル(粒子準拠モデル)」(the linearized, multistage, low-dose extrapolation model)と「生物学準拠モデル」(a model based on the biological mechanism)である。直線化多段階モデルにおいては、肺表面積あたりの炭素核の肺負荷が作用量パラメーターとして用いられている。粒子準拠のアセスメントが合理的であるとする理由として、

- ・ガス状成分(除粒子)曝露では、ラットに検出し得る腫瘍の誘発は生じなかった
- ・DE の炭素核と類似した組成で、無視しうる程度の有機化合物を含むカーボンブラックへの曝露は、肺がん誘発の作用においては、DEとほぼ同等であった

ことを挙げている。

もう一方のモデルでは、DEP に含まれる発がん性化合物は低濃度であるものの、粒子と協力して発がん作用を誘発するとの仮説に基づいている。

粒子準拠モデルでは、腫瘍発生率に対する直線化多段階アプローチから推定されたユニットリスクは、4件のバイオアッセイからの推定値が、 $1.6 \sim 7.1 \times 10^{-5}/\mu\text{g}/\text{m}^3$ の範囲で、幾何平均値は $3.4 \times 10^{-5}/\mu\text{g}/\text{m}^3$ が示された。肺の単位表面積あたりの粒子沈着量は、例えば、Mauderly ら(1987)のデータでは $1.7 \times 10^{-2}/\mu\text{g}/\text{cm}^2$ で、作用量計測モデルにより、粒子状物質の $1\mu\text{g}/\text{m}^3$ の空气中濃度は、ヒト肺の炭素粒子 $1,230\mu\text{g}$ に対応し、肺胞部位および気道を含む肺上皮表面積は $627,000\text{cm}^2$ と推定されるため、 $1.7 \times 10^{-2}/\mu\text{g}/\text{cm}^2 \times 1,230\mu\text{g}/627,000\text{cm}^2$ からユニットリスクの $3.4 \times 10^{-5}/\mu\text{g}/\text{m}^3$ が算出されている。

生物学準拠モデルでは、Mauderly ら(1987)のデータにより推定されたユニットリスクは $1.65 \times 10^{-5}/\mu\text{g}/\text{m}^3$ である。この代替モデルにより予測されたユニットリスクは、低用量において、粒子が細胞イニシエーションあるいは増殖(または、その双方)への影響を及ぼし続けるとの仮定の下で推定されている。低用量での粒子の影響については大きな不確定性が存在し、イニシエーションあるいは増殖を誘発することはないとの報告や、マクロファージの蓄積についても、粒子の分布は均一でないので、低用量においても過負荷となる部分が存在するといったことが考えられる。生物学準拠モデルでは、もし、低用量においてイニシエーションや増殖が起こらないとすれば、そのリスクは、よりずっ

よりずっと小さいことも考えうることを述べている。

動物実験に基づいて得られたリスク推定値 ($1.6 \times 10^{-5} \sim 7.1 \times 10^{-5} / \mu\text{g}/\text{m}^3$, 幾何平均値 $3.4 \times 10^{-5} / \mu\text{g}/\text{m}^3$) について, いくつかの疫学データによるリスクとを比較し検証している。ロンドンの運輸作業者の研究結果から (Harris (1983)), 推定されるユニットリスクは $2 \times 10^3 / \mu\text{g}/\text{m}^3$ で, これは動物からの推定値の約 60 倍である。McClellan ら (1989) によるリスクの推定では動物に基づく結果よりも, おおむね一桁高い。Garshick ら (1988) の鉄道作業者についての検討結果には, 種々の不確定な要素があるものの, 動物で得られたユニットリスクを適用して求められる職業環境での曝露濃度は妥当なものであると述べている。

WHO は, DE 曝露による発がんリスクを肺を標的臓器として, 動物実験のデータに基づいて見積もったが, それには制約や限界があることをまとめ以下のように示した。

- いかなる動物種間の外挿においても, 評価対象物質への感受性の先天的な差異が存在するであろう
- 動物種間における感受性の同等量の推定は, 肺の単位表面積あたりの濃度に基づいており, 他の同等作用量を用いた推定は, 異なるリスク値の推定に導くであろうが, その推定値は 1 桁以上変動してはならない
- 直線化低用量外挿モデルが用いられているが, 粒子負荷がクリアランス障害をきたすレベルよりも低い場合に, 炎症細胞が肺胞上皮細胞にがんを誘発するメディエーターを分泌するかどうかについては, 依然, 不確定のままである。たとえ, マクロファージが低レベルの粒子負荷において活性化されるとしても, 極めて低濃度において上皮細胞の反応が直線性を示すか否かについては不確定である。しかし, バイオアッセイにおいては非直線性の発がん反応が観察されている
- ユニットリスク予測は, 代替モデルにおいて明確化されているが, 代替モデルにおけるその予測は, 粒子は細胞のイニシエーションおよび/または増殖を誘発し続けるとの仮定に基づいているため, 低用量における反応についての不確定性は残っている。もし, この仮定が有効でなければ, 実際のリスクはずっと低いと予想される

もし, 粒子が細胞のイニシエーションおよび増殖を誘発しなければ, 直線化多段階モデルによる低用量の推定リスクは過大なものである。しかし, 公衆の健康保護, データの制約といった理由により直線化多段階モデルが選定されており, この推定リスク値は仮定的なものを見なすべきであるとしている。

5.1.2.2. 非発がん影響

主に DE への長期曝露後の肺の形態学的所見, 組織病理学的知見, 生化学的検査結果, 細胞学的所見から用量依存性の影響があると推定している。毒性機構, 作用様式としては DE の粒子状およびガス状物質内に含まれる刺激物質が気道や肺胞の炎症性反応を誘発し, 上皮細胞の損傷を伴う気道炎症には NO_2 などの酸化性ガス状成分も関与する可能性を指摘している。また, 肺胞マクロファージの貪食作用の際に多くのメディエーター, サイトカイン類, 活性酸素種が放出されるが, そ

それらが上皮細胞の肥大や増殖など、その後の生体影響のなかで重要な役割を持つであろうとしている。また、肺泡マクロファージによるクリアランスは高濃度曝露により障害され、粒子の間質への進入の増加から線維症に移行するとしている。これらの見解をもとに炎症、増殖性損傷、肺クリアランスの変化を DE 曝露による非発がん影響の定量的評価の際の指標として用いることとした。

非発がん影響の定量的評価

非発がん影響の定量的評価は以下のようにして行っている。

1) 実際の曝露濃度と継続期間から継続曝露の同等量の算出

曝露濃度(mg/ m³) × (1 日の曝露時間/ 24) × (1 週間あたりの曝露日数/7)

2) ヒトへの継続曝露の同等量の算出

Yu & Yoon (1990) の粒子沈着-クリアランスモデルから算出

ヒトとラットの肺組織、気道内の気流空気力学的モデル、粒子沈着力学、ラットおよびヒトの粒子クリアランス等の情報をもとにモデルが組み立てられている粒子沈着がクリアランスを阻害する作用を考慮してある(ラットの DE 研究に基づいている)

これらから、動物実験における肺負荷を肺泡単位表面積あるいは肺の単位重量あたりの滞留粒子の質量として算出し、ヒトにおいて同量の肺負荷を生じさせる継続的曝露同等量、曝露濃度、曝露期間を推定する。同等の肺負荷であれば同様の影響を発生させるとの仮定に基づいている。

3) 定量的評価におけるいき値

NOAEL および benchmark dose が用いられている。動物種間の外挿における不確定性を減少させるためヒトへの継続曝露の同等量に変換する手法(作用量変換)がとられ、その結果を用いて動物種間の外挿における動物種間に対する不確定因子による係数を 10 から 10^{0.4} に減じ適用する方法と作用量変換を行わず動物種間に対する不確定因子による係数を 10 とする方法がとられている。

これらの方法から推定された非発がん影響の NOAEL と benchmark concentration (BC) は以下のものであるとした。

非発がん影響の NOAEL と BC	(µg/ m ³)
ラットからヒトへの作用量変換による NOAEL	5.6
ラットからヒトへの作用量変換しない NOAEL	2.3
ラットからヒトへの作用量変換による BC	
肺胞の慢性炎症	2
肺クリアランスの障害	3
増殖性損傷	14
ラットからヒトへの作用量変換しない BC	
肺胞の慢性炎症	0.9

肺クリアランスの障害	1.2
増殖性損傷	6.3

上記推定値は長期曝露を予想したものでその濃度は生涯期間にわたる年平均値で表されている。

5.2. 米国カリフォルニア州環境保護局 (Cal/EPA)

5.2.1. 疫学データ

ヒトのリスクを予測するとき、ラットからヒトへの外挿による不確実性のため、ラットのデータよりヒトのデータを採用する方が信頼性が高くなるとして、米国カリフォルニア州環境保護局 (Cal/EPA) の環境健康有害性評価局 (Office of Environmental Health Hazard Assessment: OEHHA) は疫学データにのみ基づいてヒトのリスクを推定している。

米国の鉄道従事者について行われた、Garshick ら (1987 年) の症例 - 対照研究および Garshick ら (1988 年) のコホート研究が、DE による一般住民の肺がんリスクを推定するために用いられた。定量的リスクアセスメントのためにこれら 2 つの研究が選ばれたのは、研究の質が高いこと、発がん率と曝露期間との相関が明らかに認められること、他の研究において同様の鉄道作業員の間で、1980 年代初期からの DE の測定値が得られることによる。1987 年の症例 - 対照研究には、喫煙率に関する直接的な情報があるという利点、一方 1988 年のコホート研究には、リスク推定値の信頼限界の幅が小さいという利点がある。実際の作業員曝露における不確実性のため、OEHHA は可能性のある曝露を整理して種々の曝露シナリオを作成した。得られた発がんユニットリスク (95% UCL) の範囲は $1.3 \times 10^{-4} \sim 2.4 \times 10^{-3} / \mu\text{g}/\text{m}^3$ である。疫学データを用いる際の主な不確実性として、鉄道作業員はどの程度一般住民を代表しているかということや解析モデルの選択、鉄道作業員の曝露履歴がよく分からないこと (不明の交絡因子への曝露を含む) がある。しかし、今回のリスク推定における全体的な不確実性の程度はそれほど大きくないと結論している。

5.2.2. 動物のデータ

5.2.2.1. 発がん影響

1998 年の報告書において、実験動物からの発がんリスクの定量評価には、不確実性が伴うことを理由に検討されていないが、吸入実験の結果については、以下のような見解を下している。ラットに対する影響を検討した結果では、1980 年代初めには有意な腫瘍発生を観察しなかったが、その後の実験では、曝露期間も長くなり有意な呼吸器系腫瘍の増加を観察し、DE の発がん性を明らかにしている。主要な 7 つの研究すべてで $2,200 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (時間加重平均で $1,000 \mu\text{g}/\text{m}^3$) 以上の濃度で 2 年間曝露し、肺腫瘍の増加を見ているものの、 $350 \sim 2,200 \mu\text{g}/\text{m}^3$ での曝露実験では、有意な腫瘍増加を見ていない。これらのデータは定量リスクアセスメントに資するデータを供給している。炭粉等の不活性粒子によってもラットに肺腫瘍の発生することが確認されていることは、DE 曝露によるラットでの腫瘍発生における DEP の重要な役割を指摘するものである。マウスでは一致した結果は得られていない。

DE の発がん機構は不明であるが、3 つの仮説がある。

1. DEP 表面に存在する genotoxic compound の作用(いき値のない発がん)
2. DEP による DNA の酸化的傷害性
3. 粒子自体による作用

さらに、これらの作用が引き起こす二次的な作用として、炎症や DNA 修復の誤り(エラー)などが発生することも考えうる。このような機序では、量反応関係にいき値があると考えられる。

5.2.2.2. 非発がん影響

ヒトのディーゼル曝露の研究から非発がんリスクの指針値を算出するのに十分なデータはないとしている。多くのヒトの疫学調査では DE と慢性呼吸疾患の発症との関連を示唆するものはない。しかし、ヒトでは呼吸器のアレルギーを増悪させることが報告されるようになってきた。そこで、OEHHA は動物の毒性データを用いて U.S.EPA が 1993 年 6 月に非発がんリスクの指針値を出したことは賛成であるとした。U.S.EPA はこのとき、Ishinishi らの Fisher ラットを用いた報告での病理組織学的な変化を取り上げ、NOAEL の $460\mu\text{g}/\text{m}^3$ を用いて計算しているが OEHHA は BC の計算の方が NOAEL よりも真のいき値に近い値を与えると考え BC を採用した。Heavy Duty のディーゼルエンジンからの排気を雌性ラットに曝露したときの肺の過形成の用量 - 反応関係から BC を計算している。U.S.EPA は UF として 30 を用いた(感受性の高い個人を保護する(個体差)ための UF として 10 を、また、種間差の UF として、通常は 10 が用いられるが、粒子の沈着と滞留のモデルを取り入れ 3 を用いた)、OEHHA はこの考え方を支持している。そこで Probit と Weibull のモデルを用いて RfC を計算し、 $2\sim 21\mu\text{g}/\text{m}^3$ の値を算出している。

$$\text{RfC} = \text{BC}_{\text{HEC}}/\text{UF}$$

OEHHA は DEP の RfC として $2\sim 21\mu\text{g}/\text{m}^3$ の値を算出しているが、すでにある $\text{PM}_{2.5}$ の米国国家大気質基準(National Ambient Air Quality Standard : NAAQS) の $5\mu\text{g}/\text{m}^3$ を超えるべきでないとし、U.S. EPA が 1993 年 6 月に出した $5\mu\text{g}/\text{m}^3$ を妥当であるとしている。

5.3. 米国環境保護庁 (U.S.EPA)

米国 EPA では 1990 年以降も数回にわたって DE の健康リスク評価書の草案が示されているが、未だ公式の報告書は出されていない。定量的評価については各草案間で異なる結論が提示されている。

5.4. 米国健康影響研究所 (HEI)

5.4.1. 疫学のデータ

HEI は疫学データによる定量的評価について詳細な検討を加えている。検討対象となったのは Garshick らの鉄道従事者を対象としたコホート研究と症例・対照研究、および Steenland らのトラック

運転手を対象とした症例・対照研究である。

鉄道従事者を対象とした研究については、DE の「有害性の確認」に関する多くの知見の一部を構成しているが、環境中レベルの DE への曝露による肺がんリスクの定量評価における有用性は非常に限られている。その理由は以下の通りである。

曝露データの範囲・質が限られている。コホート期間の定量的曝露データは得られていない。ダスト、ヒューム、アスベスト、喫煙などのような他の共存する曝露の影響が十分に検討されていない。得られている DE への曝露データは職種別の曝露分類には適しているが、定量的な量 - 反応関係の裏付けを与えるには不十分である。

DE への累積曝露と肺がんの正の関連性を示す証拠は職種分類間のリスクの大きさの違いによって完全に説明できる。しかし、同一職種内では肺がんリスクと従業年数の関係はネガティブである。

この肺がんリスクと従業年数のネガティブな関係を説明する要因はいくつかある。職種分類間および同一職種内の曝露の誤分類における系統的なバイアス、職種による肺がん死亡の診断の不完全さの相違、他の職業曝露や大気汚染に関する情報の不足、healthy worker effect、喫煙による交絡、絶対リスクではなく相対リスクによる解析。さらに、症例 - 対照研究では症例の死亡原因がディーゼル曝露と関連していれば、結果のバイアスがあり得ること。

トラック運転手を対象とした研究で報告されている量 - 反応関係は定量的リスク評価に有用かもしれない。この関係は不確実性と前提条件に関するさらなる検討によってより解明されるであろう。この研究での曝露は鉄道従業員の場合に比べてより一般公衆の曝露に近いものである。しかし、定量的リスク評価のためにはさらに評価と研究成果を加える必要がある。Steenland らが曝露の指標に用いている EC は RSP に比べて感度・特異性が高いが、いくつか限界もある。研究終了後に実施された曝露研究は種々の職種の曝露を測定しているが、測定地点間変動、季節変動、共存物質、過去の大気中粒子濃度、個人内・個人間変動を考慮していない。研究対象者名の入手および対照選択方法の変更のどちらもできない。そのため、対照についての死因がディーゼル曝露と喫煙の同時分布を代表しているかどうかは確かめることができないとしている。

5.4.2. 動物のデータ

5.4.2.1. 発がん影響

1995 年の DE に関する特別報告書で、ディーゼルの発がんについての根拠が十分にあるものの、定量的アセスメントに利用しうるヒトでのデータは曝露指標に信頼性が低いことを指摘し、さらに、動物実験のデータを使った定量評価も可能だが、発がんのメカニズムから見て、相当に低濃度でのヒトでの発がん外挿に用いることができるのかどうかを見極める必要があると述べている。その上で、外挿モデルについて検討し、EPA による linearized multi-stage model には、

- ・低濃度でも量反応関係に直線性がある（たとえ、実験的に非直線関係が観察されても）
- ・発がんにはいき値がない

との前提条件があり、このモデルの conservative な特徴といき値がある場合にリスクを過大評価する可能性があることを指摘している。また、Moolgavkar と Knudson による two stage model は、National

Research Council's Committee on Risk Assessment of Hazardous Air Pollutant 等で支持されているものの、多くの前提条件とデータを必要とするために、実際には default option である linearized multi stage model を使っている。

一方、その報告書の Background Paper によると、ディーゼルの疫学と毒性データを解釈する上での主要な問題として、

- ・動物での曝露濃度と異なった条件でのヒトでの低濃度をどのように外挿するか
- ・動物での影響をヒトでの影響にどのように外挿するか
- ・急性毒性をどのように慢性に外挿するか
- ・*in vitro* のデータをどのように生体に外挿するか
- ・高濃度をどのように低濃度に外挿するか
- ・発症機構の外挿

が挙げられている。

また、発がん機構に関して、DEP に含まれる変異原は肺での発がんにも最も重要な因子ではないという報告があることや、酸化的な DNA 損傷と多環芳香族ニトロ化合物類との DNA 付加体が、どのような割合であるいはどのように関り合って発がんに至るのかが課題であると述べている。

5.4.2.2. 非発がん影響

約 50 件の報告をレビューし、DE に曝露された動物は、慢性炎症、上皮細胞の異形性、結合組織の変化、肺線維症、肺機能障害、肺泡クリアランスの低下を含む非発がん作用を発現するとし、これらの作用に対しラットが最も感受性が高いことに触れている。

0.5g/g 肺の負荷量以上の負荷量で慢性炎症、上皮細胞の増殖、肺泡クリアランスの低下が観察されるがそれ以下では観察されないとしている。

一方、動物種間で外挿をするとき、吸入粒子に対するクリアランスが大きく異なり、クリアランスは滞留に大きく影響することから、外挿の信頼性を疑問としている。また、用量 - 反応関係を検討するときの用量の指標として累積的な負荷量を用いるべきかについては、現時点では明確ではないとしている。さらに、ヒトの DE 曝露に対する反応の特性と感受性が実験動物との比較でどのような位置にあるかが、定量的な外挿のときの障害となっており、解明が求められている、としている。

5.5. 国際がん研究機関 (IARC)

1988 年に DE の発がん性に関して、ラットでの十分な根拠が得られ、ヒトでの限定的な根拠があることから、「人に対しておそらく発がん性がある物質」(group 2A)との結論を下している。ヒトに対する発がん性の定量リスク評価は行われなかった。