

アクリロニトリル、塩化ビニルモノマー、水銀、ニッケル化合物に係る健康リスク評価について（案）

1. 検討経緯

(1) 優先取組物質として全国的なモニタリングが実施されている有害大気汚染物質のうち、環境基準が設定されていない15物質（注）については、環境目標値の設定が急務となっている。このため、環境省において、これらの物質の健康影響に関する科学的知見の充実が図られてきたところである。

（注）アクリロニトリル、アセトアルデヒド、塩化ビニルモノマー、クロロホルム、酸化エチレン、1,2-ジクロロエタン、水銀及びその化合物、ニッケル化合物、ヒ素及びその化合物、1,3-ブタジエン、ヘリウム及びその化合物、ベンゾ[a]ピレン、ホルムアルデヒド、マンガン及びその化合物、六価クロム化合物

具体的には、有害大気汚染物質の環境目標値設定に向け、準備段階(知見の収集・整理)では、環境省委託調査により、文献レビュー及び評価作業が計画的に進められてきている。評価作業が終了していない物質について、ヒトに関する研究(疫学的研究等)、動物を用いた実験的研究、その他のメカニズムに関する研究、曝露に関する調査研究について科学的知見の収集・整理を行う一方、これまでに評価作業を実施してきた物質についても、必要に応じ、科学的知見のアップデート化が図られてきている。

これらの知見の収集・整理を踏まえ、今回の検討においては、既に上記作業が終了し、その後、新たな科学的知見の有無のチェックを行ってきたアクリロニトリル、塩化ビニルモノマー、水銀、ニッケル化合物の4物質を対象することとした。

(2) 本専門委員会では、環境中の有害大気汚染物質による健康リスクの評価に関する専門の事項を調査するに当たり、これまで整理されてきた知見及びこれらの物質に関する専門家の議論の成果を最大限活用することとした。

すなわち、アクリロニトリル、塩化ビニルモノマー及び水銀の3物質については、平成7年度環境庁委託調査により取りまとめられた報告（注1）のほか、平成9年～12年にかけて行われた環境基準専門委員会又はこの下に設置された作業分科会において環境基準を設定することについて議論が行われてきたことから、この専門委員会等において使用された文献レビューや評価に係る事項を改めて検討するとともに、その後に発表されている科学的知見に重要なものがないか改めて検討した。

また、ニッケル化合物については、平成11年度の環境庁委託調査により取り

まとめられた報告（注2）による文献レビューを基本として、その後に発表されている科学的知見のうち、重要なものがないかを改めて検討した。

今回の各曝露評価及び有害性評価に当たっては、以下の委員を担当として検討を進めた。

[担当委員]

曝露評価	中杉修身	(独)国立環境研究所化学物質環境リスク研究センター長
無機化合物	佐藤 洋	東北大学大学院医学系研究科環境保健医学教授
	常俊義三	宮崎医科大学名誉教授
	村田勝敬	秋田大学医学部社会環境医学講座環境保健学分野教授
有機化合物	大前和幸	慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教授
	中館俊夫	昭和大学医学部衛生学教室教授

(注1) これらの報告の公表は次の通り。

アクリロニトリル：健康影響評価検討会有機塩素化合物・炭化水素類評価作業小委員会報告 大気環境学会誌第30巻第6号(1995)

塩化ビニルモノマー：健康影響評価検討会有機塩素化合物・炭化水素類評価作業小委員会報告 大気環境学会誌第31巻第3号(1996)

水銀：健康影響評価検討会重金属評価作業小委員会報告 大気環境学会誌第31巻第1号(1996)

(注2) この報告の公表は次の通り。

健康影響評価検討会重金属評価作業小委員会報告 大気環境学会誌第35巻第2号(2000)

2. 環境中の有害大気汚染物質による健康リスクの低減を図るための指針となる数値(以下「指針値」という)の概要について

アクリロニトリル、塩化ビニルモノマー、水銀、ニッケル化合物の4物質について、検討を行った。概要は次の通りである。

(詳細については別添を参照)

2.1 アクリロニトリル

(1) 主な知見

O'berg(1980)など、アクリロニトリルがヒトに対して発がん性を有する可能性を示唆する限定的な疫学データがある一方で、Collins et al(1989)、Swaen et al(1992)のように、それを否定する疫学的証拠及びレビューが多数報告されている。

Jakubowski et al. (1987)の報告では、ヒト志願者(男性6人)に対

して 2.3 および 4.6 ppm のアクリロニトリルを 8 時間吸入させて尿中への代謝物排泄を調べたが、その際志願者は従来アクリロニトリル曝露によって起こることが知られていた頭痛、吐き気、脱力などの自覚症状を一切訴えなかった。

Sakurai et al (1978) は 1975 年から 1976 年にかけて、当時日本に存在した 7 つのアクリル繊維製造会社が所有する 8 つの工場のうち、最も小さな 2 つを除いた 6 工場で、アクリロニトリルの健康影響に関する断面疫学調査を実施し、この研究結果から 4 ppm 程度以下の曝露では、肝機能異常を含め通常の臨床化学検査によって検出されるような健康障害は起こらないことがわかった。

Kaneko and Omae(1992)が報告した自覚症状検査は、対象工場のほぼ全アクリロニトリル作業員に対して行われ、当時客観的な諸検査では変化がなかったが自覚症状の有意の増加があったことが明らかになっている。

Muto et al (1992) が1988年に日本のアクリル繊維製造 7 工場で、アクリロニトリル作業員157人と対照作業員537人を対象に行った肝機能及び自覚症状調査では、アクリロニトリルによると考えられる影響を見出すことはできなかった。この調査時のアクリロニトリル曝露濃度は0.53 ppm (= 1.15mg/m³、N=113, 0.01 ~ 2.80 ppm) であった。

(2)指針値算出の考え方

アクリロニトリルの慢性影響に関するデータを中心に、種々のデータから総合的に判断すると、労働者についておそらく健康への悪影響が見られないと期待できるレベルとして 1 mg/m³とする。

不確実係数については、一般的な不確実係数の考え方を基本に、さらにヒトの労働環境におけるデータを用いて、一般環境における数値に換算するための係数を含めることとし、

- ・ 一般環境には労働環境と違い、乳幼児、高齢者などの高感受性者が存在すること
- ・ 労働環境（一般に1日8時間、週40時間の断続曝露）と一般環境では曝露時間及び曝露の状況が異なること
- ・ 労働者におそらく健康への悪影響がみられないと期待できる濃度を使用し、また可能性は小さいもののヒトの発がん性を完全に除外することはできないこと

等の点を考慮し、総合的な係数として500を用いることが適当と考える。

(3)指針値

以上より、アクリロニトリルの指針値は $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （年平均値）とする。

2.2 塩化ビニルモノマー

(1)主な知見

Nicholsonら(1984)は、米国の2つのポリ塩化ビニル工場に5年以上従事(平均曝露期間18年)した従業員491人(Niagara Falls 296人、死亡数44人、肝血管肉腫6例、West Virginia 195人、死亡数36人、肝血管肉腫4例)について検討し、SMRは、全がん142(観察値(Obs.):28、期待値(Exp.):19.7)、肝・胆道系がん2,380(Obs.:10、Exp.:0.42)であった。これに対し、WHO(1987)は、平均塩化ビニルモノマー曝露量を $2,050\text{mg}/\text{m}^3$ と見積もり、塩化ビニルモノマー曝露による肝・胆道系がん死亡のユニットリスクを $3.6 \times 10^{-7}/\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、全がん死亡のユニットリスクを $4.5 \times 10^{-7}/\mu\text{g}/\text{m}^3$ と推定した。また、WHO(1987)は、Nicholson(1984)が報告を行っている12のコホートから、肝・胆道系がん死亡についてユニットリスクを $7.2 \times 10^{-7}/\mu\text{g}/\text{m}^3$ と算定した。

US Equitable Environmental Health Study (USEEHS)は、米国の37の塩化ビニルおよびポリ塩化ビニル工場に1年以上従事した10,173人についての調査(1973年以前の従業年数は平均8.7年)である。WHO(1987)は、Barnes(1976)のデータを用いて、荷重曝露量を650ppm($1,665\mu\text{g}/\text{m}^3$)と見積もり、USEEHSの平均9年間曝露のデータからユニットリスクを $0.75 \times 10^{-8}/\mu\text{g}/\text{m}^3$ と推定した。これに、直線的量-反応関係を用いると、肝血管肉腫のユニットリスクは $4.7 \times 10^{-7}/\mu\text{g}/\text{m}^3$ と算出される。

Foxら(1976)は、英国のポリ塩化ビニル製造男性作業員7,409人の死因について検討し、SMRを全死因75.4、全がん90.7、原発性肝がん140.8(Obs.1、Exp.0.71)、他の肝がん322.6(Obs.3、Exp.0.93)とした。これに対して、Clement Associates(1987)は曝露量によるグループ分けを行って曝露量等の検討を行い、高濃度曝露群について、累積曝露量として2,244ppm-yearsと推定した。なお、高濃度曝露群のSMRは1,538(Obs.2、Exp.0.13)であった。以上の見積もりをもとに、肝がん(肝血管肉腫)のユニットリスクは $1.1 \times 10^{-6}/\mu\text{g}/\text{m}^3$ と算定される。

Simonatoら(1991)は、肝がんおよび塩化ビニルモノマー曝露との量反応関係及び肝以外のがんの調査を目的としたIARCのコーディネートした欧州の大規模コホート研究を実施し、SMRを肝がん286.95(Obs.24、Exp.8.4、95%CI 186-425)とした。肝がんの過剰死亡は最初の曝露からの時間、雇用期間及び推定曝露量ランク及び推定曝露量と明らかな関連を示した。他の部位のがんについては、肺がんでは過剰死亡はなく、脳及びリンパ腺では曝露変数と明確な関連はなかった。この報告では肝がんについて累積曝露量で分類し、対応する相対リスクが算定されている。累積曝

露量を250、1,250、4,000、8,000、12,000 ppm-yearsと仮定すると、それに対応する肝がんの相対リスク（15years of latency）が1、1.2、4.6、12.2、17.1であることから、肝がんのユニットリスクは、順に、 6.2×10^{-8} 、 3.5×10^{-7} 、 5.4×10^{-7} 、 $5.2 \times 10^{-7} / \mu\text{g}/\text{m}^3$ と算定される。

(2) 指針値算出の考え方

上述の報告を考慮して算定結果を採用すると、ユニットリスクは $3.6 \times 10^{-7} \sim 1.1 \times 10^{-6} / \mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、概ねオーダーが一致している。肝血管肉腫を中心とする肝・胆道系がんに着目してリスクを総合的に判断すると、曝露評価における不確実性を考慮して、ユニットリスクとして得られたレンジの最大値にほぼ一致する、 1.0×10^{-6} 程度が妥当なレベルと考えられる。

(3) 指針値

以上より、塩化ビニルモノマーの指針値は、生涯リスクレベル 10^{-5} に相当する値として $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （年平均値）とする。

2.3 水銀

(1)主な知見

Fawerら(1983)は、各種の水銀作業従事者26名の手の振戦を加速度計で測定し、対照群25名と比較したところ、最も加速度の大きい周波数が有意に高周波側にシフトしていた。曝露濃度は 0.026 mg/m^3 (TWA)で平均15.3年、尿中水銀濃度は作業員で $20 \mu\text{g/gCre}$ (Creatinine)、対照は $6.0 \mu\text{g/gCre}$ であった。

Ngimら(1992)は、歯科医98名と対照者54名とを対象に神経行動学的検査を行ない、finger tapping、視覚-運動機能、短期記憶など多くの項目に有意差を見出した。ほとんどの対象者では、歯科医としての就業期間(平均5.5年、最大24年)を通じて曝露濃度に大きな変化はなかったと推測している。気中水銀濃度は 0.014 mg/m^3 (TWA)と報告されているが、尿中水銀についての記載はない。

Langworthら(1997)は、スウェーデンの歯科医及び歯科看護婦22名ずつを調査した。パーソナルサンプラーで測定した水銀曝露量は $1.8 \mu\text{g/m}^3$ (歯科医)、 $2.1 \mu\text{g/m}^3$ (歯科看護婦)であった。全血水銀濃度は 18 nmol/L (平均、以下同じ。換算すると 3.6 ng/ml)、血漿水銀濃度は 5.1 nmol/L (1 ng/ml)、尿中水銀濃度は $3.0 \text{ nmol/mmol Cre}$ ($5.3 \mu\text{g/gCre}$)であった。3つのアンケート調査、Q16、Eysenck Personality Inventory (EPI)、Profile of Mood Scales (POMS)の内 Q16では訴えのある症状数が性・年齢を揃えた対照群に比べて多かった。しかし、水銀の曝露指標との関連は弱く、著者らは他の仕事と関連する要因(例えばストレス)の反映か、もしくは偶然であろうとしている。なお、尿中アルブミンやN-acetyl- β -glucosaminidase (NAG)の濃度は対照と差がなかった。

(2)指針値算出の考え方

優先取組物質となっているのは水銀及びその化合物であることから、両方について知見を集積してきたところであるが、一般大気環境中の水銀は、その大部分が水銀蒸気として存在し、他の化学形態は極めて微量であること等から、大気からの曝露が問題となるのは水銀(水銀蒸気)のみである。以上から、指針値は水銀(水銀蒸気)について設定することとした。

考慮すべき影響は、慢性曝露による影響、特に中枢神経系における影響であると考えられる。これに関する報告をまとめると、職業曝露におけるLOAELに相当する気中濃度は $14 \sim 26 \mu\text{g/m}^3$ の範囲にあると考えられる。さらに、曝露濃度の測定精度・曝露期間や問題とされた症状等の重症度、加えて尿中の水銀レベルから気中濃度への推定を行っている報告が有るこ

とを考慮した上で総合的に判断すると、LOAELに相当する気中濃度は $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ と考えることが可能である。

不確実係数としては、労働環境におけるデータを用いて一般環境における指針値を算出すること、NOAELを明確に示すことは困難でありLOAELに相当する気中濃度を用いて算出すること、仔は成獣よりも水銀蒸気に対して敏感な可能性が示唆されており、一般環境には乳幼児や高齢者などの一般的な考え方でも高感受性者と考えられる者が存在することなどの点を総合的に考慮し、トータルで不確実係数として500を用いることが適当であると考える。

(3)指針値

以上より、水銀の指針値は $0.04 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （年平均値）とする。

2.4 ニッケル化合物

(1) 主な知見

WHO欧州大気質ガイドライン(Air Quality Guidelines for Europe; WHO 2000)では、ノルウェー、カナダ、英国の3つのニッケル精錬所の情報からユニットリスク(UR)を算定している。すなわち、

- Kristiansand精錬所のデータ (Magnusら 1982)によると、鼻と喉頭のがんの平均の相対危険度は3.7となる。初期の曝露濃度は、1970年代前半の測定値の0.1~0.8 mg/m³よりはるかに高く3 mg/m³以上であった可能性が高い。更に曝露期間が一生の4分の1とすると平均の1日当たり生涯曝露濃度は164 g/m³となる。そこでKristiansand精錬所のデータによるURは $5.9 \times 10^{-4} / \mu\text{g}/\text{m}^3$ である。
- Copper Cliff精錬所のデータ (Chovilら 1981)でも上と同じように計算できる。すなわち相対危険度は8.7で、平均曝露期間が6年で、時間加重平均で100 mg/m³程度の曝露を毎日8時間受けると、平均の1日当たり生涯曝露濃度は1.9 mg/m³となる。そこでURは $1.5 \times 10^{-4} / \mu\text{g}/\text{m}^3$ である。
- さらにClydach精錬所の疫学データ (Dollら 1977)では平均の曝露期間が10.5年、平均曝露濃度が10 mg Ni/m³以上とすると、平均の1日当たり生涯曝露濃度は329 g/m³となる。肺がんの相対危険度は6.2と推定されている(Dollら 1977)から、ニッケルによる肺がんによる死亡の増加URは $5.7 \times 10^{-4} / \mu\text{g}/\text{m}^3$ である。

以上から、3カ所の精錬所のデータから計算されたURの範囲は $1.5 \times 10^{-4} \sim 5.7 \times 10^{-4} / \mu\text{g}/\text{m}^3$ で比較的近い値であり、これらの幾何平均値を求め、ニッケル精錬粉塵の1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ に対して、生涯リスクを 3.8×10^{-4} としている(10^{-5} リスクは0.025 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)。

(2) 指針値算出の考え方

ニッケル精錬所以外ではヒトの発がんに関する報告がないこと、発がんに関連するニッケル化合物の化学形態が決定されていないことなど、いくつかの問題点はあるものの、3つのニッケル精錬所で働く労働者を対象とした研究より、WHO (2000) はニッケル化合物の発がんに対するユニットリスク値として $3.8 \times 10^{-4} / \mu\text{g}/\text{m}^3$ を算出しており、これを採用することが適当と考える。

(3) 指針値

以上よりニッケル化合物の指針値は、生涯リスクレベル 10^{-5} に相当する値として0.025 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (年平均値) とする。