

ベンゼンに係る環境基準専門委員会報告

中央環境審議会大気部会
環境基準専門委員会

ベンゼンに係る環境基準専門委員会報告

目 次

はじめに	41
1. ベンゼンの物理化学的性質	41
2. ベンゼンの用途・使用実態	41
3. ベンゼンの健康影響評価	42
3-1 代謝と体内動態	42
3-2 発がん性と遺伝子障害性	42
(1)発がん性に関する疫学研究	42
(2)発がん性に関する動物実験	43
(3)遺伝子障害性(変異原性)	43
3-3 発がん性以外の毒性(一般毒性及び発がん性以外の特殊毒性)	43
(1)急性毒性	43
(2)慢性毒性	43
(3)胎児への影響(催奇形性を含む)	43
(4)免疫毒性	43
3-4 発がん性に関するリスクアセスメント	43
(1)量-反応関係に関する研究	43
(2)低濃度への外挿	46
(3)曝露アセスメント	53
おわりに	54
参考文献	55
資料	
1 ベンゼンの有害性評価と法規制の現状について	58
2 ベンゼンの大気環境濃度について	59
参考資料	
1 高濃度から低濃度への数理(外挿)モデル	61

はじめに

近年、我が国の大気中から、低濃度ではあっても長期間にわたる曝露により発がん等の健康影響をきたす懸念のある物質が検出されている。このような状況にかんがみ、平成7年9月20日に「今後の有害大気汚染物質対策のあり方について」が中央環境審議会に諮問され、平成8年1月30日に有害大気汚染物質対策に係る制度の基本的枠組みについて中間答申が出された。これを受けて、同年5月大気汚染防止法が改正され、新たに有害大気汚染物質対策に関する各種の規定が盛り込まれるとともに、同年6月には改正法の円滑な施行のために必要な事項について審議するため、中央環境審議会大気部会に本専門委員会を含む5つの専門委員会が新たに設置されたところである。

本専門委員会においては、有害大気汚染物質に係る環境基準の設定に関する専門的事項を調査審議することとされており、有害大気汚染物質のうち、当該物質の有害性の程度、我が国の大気環境中の濃度等にかんがみ、健康リスクが高いと評価されるものについて、個々の物質の健康影響に関し医学及び公衆衛生の立場から、現時点で利用可能な内外の知見に基づき当該物質に関する判定条件について具体的な数値も含めて審議を重ねてきたところである。

このうち、ベンゼンに関するヒトの健康影響に係る判定条件と指針について、以下のとおり検討結果を取りまとめたので報告する。

1 ベンゼンの物理化学的性質

ベンゼンは、常温・常圧で無色透明な液体で、特異な芳香臭を持つ可燃性物質である。分子量は 78.11、融点は 5.5℃、沸点は 80.1℃、比重は 0.87865 (20℃) である。主な物理化学的性質は表1のとおりである。

(表1) ベンゼンの物理化学的性質

分子量：	78.11
比 重：	0.87865 (20℃)
融 点：	5.5℃
沸 点：	80.1℃
蒸気圧：	100 (20℃) (気中飽和濃度(25℃) : 120,000 ppm)
溶解度：	水にわずかに溶ける (25℃で1.8 g/L)、油に易溶
換算係数：	1 ppm = 3.2 mg/m ³ (20℃) 1 mg/m ³ = 0.31 ppm (25℃)

2 ベンゼンの用途・使用実態

ベンゼンは、化学工業製品の合成原料、溶剤、抽出剂等広範な用途がある。また、ガソリン中にも含まれる。わが国においては、ベンゼンががん原性物質として報告されていること等により労働安全衛生法(安衛法)の特定化学物質等障害防止規則(特化則)の特定第2類物質等に指定されて使用等が規制されており、有機溶剤としての使用はほとんどなくなった。なお、特化則ではベンゼンを1%(重量比)を超えて含有するものをベンゼンと定義しており、また、安衛法施行令によりベンゼンを含むゴムのりで、その含有するベンゼンの容量が

当該ゴムのりの溶剤（希釈剤を含む）の5%を超えるものは製造が禁止されている。

国内の生産量は、3,620,241 トン（純ベンゼン）、529,988 トン（粗製ベンゼン）であり、輸出は 172,090 トン、輸入は 54,668 トンである（平成6年）。

3 ベンゼンの健康影響評価

3-1 代謝と体内動態

ベンゼンの骨髄毒性は、ベンゼンそのものではなくその代謝物が原因であり、現在の知見によれば毒性発現物質としてカテコール、ベンゾキノン、ヒドロキノン等が重要視されている (Morimoto ら 1983¹⁾、Erexson ら 1985²⁾、Irons 1985³⁾、Kalf ら 1985⁴⁾、Schwartz ら 1985⁵⁾、Pellack-Walker ら 1985⁶⁾)。

ベンゼンの代謝は主として肝臓で行われるのに対し、毒性は骨髄に発現するため、代謝と毒性の関係は複雑であるが、現在では肝臓における代謝で生成されたフェノール、カテコール、ヒドロキノン等の中間代謝物が骨髄に運ばれ、最終的に毒性を発揮する物質に代謝されるという考えが支持されている (Snyder ら 1982⁷⁾、Sawahata と Neal 1982⁸⁾)。骨髄におけるこれらの代謝物の活性化がベンゼンの骨髄毒性と発がん性に重要な役割を演じているものと考えられるが、最終的に毒性を発揮する活性代謝物はまだ同定されていない。ベンゼンの骨髄毒性の発揮にはヒドロキノンからベンゾキノンへの代謝に係わるという説が有力とされており、また、これらの複数の代謝物が共存することにより毒性を引き起こしているとする意見がある。また、近年の研究ではベンゼン曝露濃度が代謝経路に与える影響について、濃度により代謝経路及び毒性の発現傾向が変わるという報告がなされている (Sabourin ら 1989⁹⁾、Henderson ら 1989¹⁰⁾、Medinsky ら 1989¹¹⁾)。

3-2 発がん性と遺伝子障害性

(1) 発がんに関する疫学研究

ベンゼンと白血病の関係についての疫学研究として、

①トルコにおける製靴工の白血病研究 (Aksoy 1980¹²⁾ ; 1985¹³⁾)

②ミシガン州の Dow 工場における疫学研究 (Ott ら 1978¹⁴⁾、Bond ら 1986¹⁵⁾)

③オハイオ州の Pliofilm *製造工場における疫学研究 (Rinsky ら 1981¹⁶⁾ ; 1987¹⁷⁾、

Crump と Allen 1984¹⁸⁾、Crump 1994¹⁹⁾、Paustenbach ら 1992²⁰⁾ ; 1993²¹⁾、Paxton ら 1994²²⁾、1994²³⁾ 他)

④ Wong (1987)²⁴⁾ の化学工場における疫学研究

等が報告されている。これらの研究から、ベンゼンがヒトに白血病を起こすことに関して十分な疫学的根拠があると考えられる。また、IARC においても同様に「ベンゼン曝露が急性骨髄性白血病を引き起こすことに関して疫学的証拠は十分である (IARC 1982)²⁵⁾」と判断している。

また、ベンゼンのヒトに対する発がん性は急性骨髄性白血病（急性の非リンパ球性白血病）として現れるが、最近の疫学研究では急性骨髄性白血病だけでなく、多発性骨髄腫、リンパ腫、リンパ性白血病等、リンパ組織の腫瘍発生との関連性が報告されている。

※ Pliofilm : 包装用透明防水シートの商品名

(2) 発がんに関する動物実験

一方、動物を用いた発がん実験においては、腫瘍の発生は造血器以外の多彩な器官の組織に見られているが、骨髄性白血病の発生を示唆する知見は少ない。実験動物に対するベンゼンの発がんの標的臓器はヒトに対する標的臓器（造血器）とは異なると考えられる。

(3) 遺伝子障害性（変異原性）

細菌や哺乳動物の細胞をベンゼンに直接曝露したテストでは陰性であるが、小動物をベンゼンに曝露した場合、骨髄あるいは末梢血の細胞に染色体異常を起こすことが知られている。

今までの動物実験及び *in vitro*（生体外における）の実験結果を総合すると、ベンゼンは比較的低濃度（曝露条件：1 ppm(ラット; Auら 1991²⁶⁾）、0.1 ppm(マウス; Wardら 1992²⁷⁾）の曝露で染色体に異常をもたらし、さらに曝露濃度と染色体異常の間に量-影響関係が認められている。ヒトに対してのこのような知見は集積されていないものの、比較的高濃度曝露で染色体異常が観察されている（400-1700 mg/m³; Forniら 1971²⁸⁾）ことから、現時点では、総合的に判断してベンゼンには遺伝子障害性があると評価できる。

3-3 発がん性以外の毒性（一般毒性及び発がん性以外の特殊毒性）

(1) 急性毒性

ベンゼンの急性毒性は、中枢神経系に対する作用（麻醉性）と、皮膚、粘膜に対する刺激作用である。

(2) 慢性毒性

高濃度ベンゼンの長期間曝露は骨髄毒性（造血器障害）を引き起こす。重症中毒例では、骨髄造血機能の著明な低下によりすべての血球成分の減少を示す。すなわちベンゼンの慢性中毒は、軽度の白血球減少あるいは貧血から再生不良性貧血にいたる連続的な毒性であり、その病態は曝露量（濃度×時間）と個体の感受性によって決まると考えられる。

(3) 胎児への影響（催奇形性を含む）

ベンゼンは高濃度で妊娠実験動物に曝露した場合、胚吸収、胎仔の発育不全等の毒性を示すとの報告がある。胎児へのベンゼンの影響に関する研究については未だ十分な知見を得ていない。

(4) 免疫毒性

ベンゼン曝露が免疫系に影響を与えて、感染（リステリア菌）や移植腫瘍細胞に対するマウスの抵抗力が低下することが知られている。また、免疫監視機構の抑制がベンゼンによる発がんに関して何らかの関係を有している可能性が考えられる。

3-4 発がん性に関するリスクアセスメント

(1) 量-反応関係に関する研究

ベンゼンの発がんの標的臓器は、ヒトでは造血器であることが明確であること、更に過去の労働環境において得られた白血病のデータが低濃度外挿への使用に耐え得ると判断できることから、発がんに関する量-反応アセスメントについてはヒトの疫学研究のデータを用いて行うことが適当と考える。

ベンゼンと白血病の量-反応関係を研究した報告としては、3-2 (1) で示した疫学研究

が挙げられる。① Aksoy の研究^{12) 13)} は、主としてベンゼンに曝露していた製靴工に 1967-1983年の間に 51 例の白血病が発生し、その発生率は 10 万対 13 で、トルコの白血病発生率 10 万対 2.5-3 に比べると有意に高かったと報告している。この研究には、量-反応関係の評価に必要なベンゼンの曝露量に関する情報がない。② Wong の研究²⁴⁾ では、曝露群の白血病死亡にはベンゼンとの関連性が強いといわれている骨髄性白血病が 1 例もない。③ Ott らの研究¹⁴⁾ は 594 名のベンゼン曝露者について 33 年間 (1940-1973) に発生した 3 例の白血病について検討したものであるが、症例数が少ないこととベンゼン曝露者が多種類の化学物質の曝露を受けていたことが指摘されている。これらの研究に比して、④ Pliofilm 製造工場の労働者を対象とした研究は、ベンゼンの曝露量が比較的良く把握されており、また、対象者の他の化学物質への曝露が少ないという特徴がある。

以上より、最も研究の条件が良好であったのは、Pliofilm 製造工場労働者に関する研究であると考えられる。Pliofilm 製造工場労働者に関する研究の中で代表的な Rinsky ら (1987)¹⁷⁾ によるものの概要を表 2 に示す。

(表 2) Rinsky らの研究 (1987)¹⁷⁾

概要

①方法

ベンゼンを溶剤として大量に使用していた米国オハイオ州の Pliofilm 製造工場労働者のうち、1940年1月1日から1965年12月31日までの間ベンゼンに曝露した男性 1,165 人についての追跡調査及びベンゼン曝露量の推定を行った。

②結果

1981年12月31日までの追跡調査の結果、330 人の死亡が観察されたが (期待値 331.6)、そのうち白血病による死亡は 9 人観察され、期待値 2.7 の 3.3倍であった。その他、多発性骨髄腫による死亡が 4人 (期待値 1.0) で 4.0倍、リンパ系・造血器系悪性腫瘍による死亡が 15人 (期待値 6.6) で 2.3倍、全悪性新生物による死亡では 69人 (期待値 66.8) で 1.0倍であった。労働者個人の曝露量については、会社の個人記録と工場のそれぞれの部署での濃度 (1年ごとに算出) から推定した。

Pliofilm 製造工場労働者に関する研究は、前述のような長所があることから、多くの研究者によって量-反応関係の研究・再評価が行われており、現時点では発がん性に関するリスクの評価に最も適している。

近年、Rinsky らの研究はベンゼンによる曝露を過小に見積もっていた可能性が高いとして、曝露の推定値の見直しがなされている。以前からの他の推定を含め、Pliofilm 製造工場労働者に関する研究のベンゼン曝露推定としては、以下の 3 種類が代表的である (表 3)。

(表3) Pliofilm 製造工場労働者に関する研究に係る種々のベンゼンの曝露推定
(Paxtonら 1994²²⁾ より改変)

工場	症例 番号	最初の 曝露	白血病の分類 (ICD コード)	累積曝露 (ppm-yr)			
				Rinsky ら*	Crump と Allen	Paustenbach ら	
Akron	5	1939☆	AML-C	204.3	474	937	1120
	6	1941☆	AGL	204.3	639	2149	1766
	7	1942☆	AML-C	204.3	98	306	668
	9	1942☆	AML-B	205	252	324	1126
	4	1944☆	AML-G	204.3	497	1493	1239
	3	1945☆	AML-C	204.3	259	251	1051
	17	1948	AML	205	1	15	596
	16	1950	CML	205.1	90	65	337
	St. Mary's	1	1940☆	Monocytic	204.2	50	379
18		1940	ALL	204.0	62	144	286
19		1945	Unspecified	208.9	7	50	11
2		1948☆	CML	204.1	0.1	3	3
20		1949	Unspecified	208.9	1	7	9
8		1950☆	Myelogenous	204.1	10	23	54

※男性の白血病全 14例； Rinsky ら (1987) の 9例の白血病は☆印。その後更新された研究により、5例の白血病が追加された。

AML:acute myelogenous leukemia, AML-C:AML-cystic, AML-B:AML-blastocytic, AML-G:AML-granulocytic, AGL:acute granulocytic leukemia(急性顆粒球性白血病), CML:chronic myelogenous leukemia(慢性骨髄性白血病), Monocytic(単球性白血病), ALL:acute lymphocytic leukemia(急性リンパ性白血病), Myelogenous(骨髄性白血病), Unspecified(分類不能), ICD:International Classification of Diseases Code (1987)

曝露の推定については、Rinsky らは、特別のことがない限りある職種の労働者は一定のベンゼンに曝露したと仮定(例えば、1945年のベンゼン曝露は1966年と同じである)している。これに対して Paustenbach ら (1992) は、1940年代には異常な長時間労働が行われていたこと、当時は測定機器が不備であったために曝露濃度を過小に評価していた可能性があること、皮膚吸収があったこと等を考慮して新たに曝露推定を行っている²¹⁾。

また、以前より使用されていた曝露推定として、Crump と Allen(1984)による報告¹⁸⁾がある。そこでは個々の労働者について累積曝露とピーク曝露濃度を推定しているが、データの得られた期間の TWA (time-weighted average 時間荷重平均) の TWA-TLV (time-weighted average - threshold limit value 時間荷重平均許容濃度) に対する比が、他の期間にも当てはまるものと仮定して、データがない期間の曝露をその当時の TWA-TLV に基づいて推定している。従って、初期の曝露推定(当時の TLV = 100 ppm)は Rinsky らの値よりも高くなっている。Paustenbach ら (1992) の曝露推定値がすべての例で Rinsky ら (1987)

の値を上回るのに対して、Crump と Allen(1984) の値には、Rinsky らの値を下回るものも存在している。

これら 3種類の曝露推定のうち Rinsky らによる曝露推定は、全体的に調査対象者の曝露を過小評価していた可能性があり、現段階では、Paustenbachら (1992) による曝露推定が最も妥当であると考えられる。

(2) 低濃度への外挿

ベンゼンには、遺伝子障害性があり、染色体異常を引き起こす可能性があることから、発がん性に関する定量的評価において、閾値のない発がん性物質として取り扱うことが妥当である。閾値のない発がん性物質については、曝露データを数理モデル等を用いて高濃度域から低濃度域へ外挿し、ユニットリスクを算出した上で、定量的な評価が行われている。

ベンゼンに関する疫学データを概観すると、曝露を受けた工場労働者について、対象者数、発症者数、曝露濃度、曝露期間、発症までの期間及び発生した腫瘍の病理診断等が示されており、対象者の曝露推定を行うために必要とする項目及び数値が揃っている。このようなベンゼンに関する疫学データは、現にヒトの曝露データであるということから、個々のデータについてその精度に一定の不確かさを認めざるを得ないものの、ヒトに対する健康影響を考える場合、実証的なデータとも言えるものであり、動物実験に比して決定的に有用なデータと言える。ちなみに、実験動物にベンゼンを投与し白血病を発生させる試みについては、定量的な評価に耐え得る実験が未だに報告されていない。

次に、疫学データを用いて低濃度へ外挿する際、対象者の曝露濃度や曝露期間が就業している部署、時期によりそれぞれ異なっており、個人別の濃度がはっきり解らない場合は、平均曝露を用いることが可能なモデルが望ましい。

以上のようなデータの質に適したモデルとしては WHO 欧州地域事務局²⁹⁾ が採用している 平均相対リスクモデル (average relative risk model、表 4) が挙げられる。このモデルは、人口統計から算出した発がん生涯リスクのバックグラウンド値と、曝露集団中から観察された発がん数と期待値の比から求められた相対リスク及び平均推定曝露濃度に基づいてユニットリスクを算出する。

この他に、低濃度への外挿のための数理モデルとして、linearized multistage model (線型多段階モデル)³⁴⁾をはじめ各種のモデルが使用されており、さらに最近では MVK モデル等が検討されている (参考資料)。このうちから最善のモデルを特定する事は困難であるが、平均相対リスクモデルは、ヒトの疫学研究のデータを用いるのに適していること、直線外挿であり多くの場合安全サイドに寄った外挿結果を与えること、また使用するパラメータが少なく計算が簡単であるためにモデルの性格が理解されやすいことといった特徴を有していることから、本報告では平均相対リスクモデルを用いてユニットリスクを求めることを試みた。

(表4) 平均相対リスクモデルを用いた定量的評価の手法²⁹⁾

$$UR = \frac{P_0 (R - 1)}{X}$$

- UR : ユニットリスク (unit life risk)。発がん性を有する物質が大気中に $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 含まれる場合、そのような大気を生涯を通じて吸入したヒトのがんの発生確率の増加分を意味するもの。
- P_0 : 生涯リスクのバックグラウンド値。人口統計、または対照集団の原因別死亡率から生命表法 (life table methodology) を用いて得られる。
- R : 相対リスク。曝露集団中の観察された発がん数と期待値の比。標準化死亡比 (SMR) で表されることもある。
- X : 生涯平均曝露。生涯にわたり継続的に曝露されたとしたときの曝露集団の標準生涯曝露。
($\mu\text{g}/\text{m}^3$)

ベンゼンのユニットリスクを平均相対リスクモデルで計算した例を表5-1、5-2に示す。曝露推定については、現時点で最も評価が適切とされる Paustenbach らの推定を見ると14例の白血病全体では曝露期間が0.1年から21年、平均9.3年で(急性骨髄性白血病を主とした場合2年から21年、平均11.7年)、ベンゼン累積曝露は3 ppm・年から1766 ppm・年までであり、一年あたりの曝露にして平均TWA 54.2 ppm ($173.4\text{mg}/\text{m}^3$)であった。白血病非発症者の労働者の曝露推定については、同じく Paustenbach らの曝露推定で、表3に示した Akron 工場における平均が190.6 ppm・年であり、これに対して白血病発症者では987.8 ppm・年であった。St. Mary 工場においては、同じく白血病非発症者の平均が112.6 ppm・年、白血病発症者で81.5 ppm・年であった。

以上の曝露データを基にユニットリスクの算出をする際に曝露期間を10年、生涯リスクのバックグラウンド値を0.007 (White ら³²⁾ 1982)、白血病の相対リスクを3.60、ベンゼン曝露量に白血病発症者の曝露量から換算した生涯平均曝露である $173 \text{ mg}/\text{m}^3$ を用いた場合、ユニットリスクは 3.4×10^{-6} (曝露推定の平均値の95%信頼限界下限値では 4.7×10^{-6}) と算出される。また、従来より急性骨髄性白血病とベンゼンとの関連が強いと考えられていることから、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病及び組織型の特特定できない白血病を除いた9例の急性骨髄性白血病を主な対象とした場合、ユニットリスクは 2.6×10^{-6} (曝露推定の平均値の95%信頼限界下限値では 3.3×10^{-6}) と算出される。

上記の計算では、白血病発症者と非発症者の間に曝露量の違いがあるにもかかわらず、白血病発症者の曝露量のみを用いていることから、両者の曝露量の違いを補正する目的で、白血病発症者と非発症者の曝露量を同程度に揃えて検討することとした。男性発症者14例 (Paxton 1994²²⁾ より) について、Rinsky ら、Crump と Allen 及び Paustenbach らの曝露推定を用い、労働者の累積曝露を0-5、5超-50、50超-500、500超 (ppm・年) の4群に区分して、最新(1987年末まで)の観察対象集団における期待死亡数と観察死亡数から標準化死亡比(SMR)及びその95%信頼区間を算出した。この表から、Rinsky ら、Crump と Allen、Paustenbach らのいずれの曝露推定においても、曝露が大きくなるにつれSMRが大きくなることから、ベンゼンと白血病に関する量-反応関係が確認できる。

このうち標準化死亡比が有意に高かった4つの区分について、各区分における白血病発症

表5-1

白血病全14例について平均相対リスクモデルでユニットリスクを計算

症例番号	ICDコード	曝露期間(年)	曝露推定 (Paxtonら1994による)					
			Rinskyら		CrumpとAllen		Paustenbachら	
			ppm・年	TWA (ppm)	ppm・年	TWA (ppm)	ppm・年	TWA (ppm)
1	204.2	2	50	25.0	379	189.5	126	63.0
5	204.3	21	474	22.6	937	44.6	1120	53.3
6	204.3	20	639	32.0	2149	107.5	1766	88.3
7	204.2	6	98	16.3	306	51.0	668	111.3
9	205	18	252	14.0	324	18.0	1126	62.6
4	204.3	14	497	35.5	1493	106.6	1239	88.5
3	204.3	13	259	19.9	251	19.3	1051	80.8
17	205	10	1	0.1	15	1.5	596	59.6
8	204.1	2	10	5.0	23	11.5	54	27.0
2	204.1	0.1	0.1	1.0	3	30.0	3	30.0
16	205.1	7	90	12.9	65	9.3	337	48.1
18	204.0	16	62	3.9	144	9.0	286	17.9
19	208.9	1	7	7.0	50	50.0	11	11.0
20	208.9	0.5	1	2.0	7	14.0	9	18.0
TWA平均[幾何平均]			14.1 [7.2]		47.3 [25.6]		54.2 [44.6]	
95%信頼下限[幾何平均]			8.2 [1.5]		20.4 [7.4]		38.7 [22.2]	
UR($\times 10^{-6}$) [幾何平均] (95%信頼下限)			12.9 (22.2) [25.3 (122.0)]		3.9 (8.9) [7.1 (24.6)]		3.4 (4.7) [4.1 (8.2)]	

平均相対リスクモデル (average relative risk model) $UR = P_0 (R-1) / X$ ※平均就業年数を10年としてユニットリスクを計算している

UR: エピッド P₀: 生涯リスクのパックがカット値(0.007) R: 相対リスク(3.60) X: 生涯平均曝露 = (8時間TWA) × (8/24) × (240/365) × (従業年数/平均寿命(70))

表5-2

慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、組織型の特定できない白血病を除いた男性9例について平均相対リスクモデルでユニットリスクを計算

症例番号	ICDコード	曝露期間(年)	曝露推定 (Paxtonら1994による)					
			Rinskyら		CrumpとAllen		Paustenbachら	
			ppm・年	TWA (ppm)	ppm・年	TWA (ppm)	ppm・年	TWA (ppm)
1	204.2	2	50	25.0	379	189.5	126	63.0
5	204.3	21	474	22.6	937	44.6	1120	53.3
6	204.3	20	639	32.0	2149	107.5	1766	88.3
7	204.2	6	98	16.3	306	51.0	668	111.3
9	205	18	252	14.0	324	18.0	1126	62.6
4	204.3	14	497	35.5	1493	106.6	1239	88.5
3	204.3	13	259	19.9	251	19.3	1051	80.8
17	205	10	1	0.1	15	1.5	596	59.6
8	204.1	2	10	5.0	23	11.5	54	27.0
TWA平均[幾何平均]			18.9 [10.4]		61.1 [31.4]		70.5 [66.0]	
95%信頼下限[幾何平均]			11.8 [1.5]		22.9 [7.4]		55.3 [44.7]	
UR($\times 10^{-6}$) [幾何平均] (95%信頼下限)			9.6 (15.4) [17.5 (122.0)]		3.0 (7.9) [5.8 (24.6)]		2.6 (3.3) [2.8 (4.1)]	

平均相対リスクモデル (average relative risk model) $UR = P_0 (R-1) / X$ ※平均就業年数を10年としてユニットリスクを計算している

UR: エージェント P_0 : 生涯リスクのバックグラウンド値 (0.007) R: 相対リスク (3.60) X: 生涯平均曝露 = (8時間TWA) \times (8/24) \times (240/365) \times (従業年数/平均寿命 (70))

(表6) Pliofilm製造工場の労働者に関する研究における累積曝露別の白血病死の SMR

曝露推定	累積曝露 (ppm•years)	人・年	観察死亡数	期待死亡数	SMR ^a	95% 信頼 区間
Rinskyら	0-5	18,178	3	1.52	1.97	0.41-5.76
	>5-50	13,456	3	1.31	2.29	0.47-6.69
	>50-500	8,383	7	1.01	6.93**	2.78-14.28
	>500	328	1	0.05	20.00	0.51-111.4
Crumpと Allen	0-5	12,974	1	1.14	0.88	0.02-4.89
	>5-50	13,951	4	1.23	3.25	0.88-8.33
	>50-500	11,448	6	1.23	4.87*	1.79-10.63
	>500	1,972	3	0.29	10.34**	2.13-30.21
Paustenbach ら	0-5	9,645	1	0.75	1.33	0.03-7.43
	>5-50	12,882	2	1.12	1.79	0.22-6.45
	>50-500	14,095	4	1.43	2.80	0.76-7.16
	>500	3,723	7	0.59	11.86**	4.76-24.44

^a p two-sided ポワソン検定による値

* p<0.05; ** p<0.01

(表7)平均相対リスクモデルによって計算されたユニットリスク

曝露推定者	累積曝露 区分 (ppm・年)	推定平均 累積曝露 (ppm・年)	白血病 死亡者数	標準化 死亡比 (SMR)	ユニット リスク $\times 10^{-6}$
Rinskyら	>50-500	247	7	6.93	16.8
CrumpとAllen	>50-500	245	6	4.87	11.0
	>500	1526	3	10.34	4.3
Paustenbachら	>500	1081	7	11.86	7.0

者の推定平均累積曝露を示した上でユニットリスクを算出した(表7)。労働者の曝露を過小に評価していた可能性のある Rinsky らによる数値を用いた場合に最も高いユニットリスク (16.8×10^{-6}) が算出された。Crump と Allen の数値を用いるとユニットリスクが 4.3×10^{-6} (累積曝露区分、 >500) 及び 11.0×10^{-6} (同、 $>50 - 500$) と算出された。Paustenbach らの数値を用いた場合には、 7.0×10^{-6} (同、 >500) のユニットリスクが算出された。

ベンゼンの量-反応関係の評価については、白血病発症及び非発症の労働者に対する曝露のデータが限られていること等により、曝露の評価に推定の部分が含まれるといったデータの制約がある。このため、表5-1、5-2、7の結果から1つの数値として指針値を示すことには困難が多いと考えられる。

WHO 欧州地域事務局 (1987)²⁹⁾ においても、ベンゼンのユニットリスクの計算を試みている。ひとつは Pliofilm 製造工場労働者に関するもので、Rinsky ら (1981) の報告等からユニットリスクを 4×10^{-6} と算出しており、もうひとつは Dow Chemical 社における Ott ら (1978) や Bond ら (1986) の報告から同じく 3.8×10^{-6} と算出している (表8)。

また、米国環境保護庁 (1985)³¹⁾ では、Rinsky ら (1981) の報告を基に種々の検討結果からユニットリスクを 8.1×10^{-6} (1 ppm のベンゼン曝露による白血病に対する生涯発がんリスクとして、 2.6×10^{-2}) と算出した。

(表8) WHO 欧州地域事務局によるベンゼンの発がん性に関するユニットリスク

Plioilm 製造工場労働者に関する研究 (Rinsky ら (1981)¹⁶⁾、Infante ら (1984, 1985)^{32, 33)}、White ら (1982)³⁴⁾)

白血病発生リスクを SMR 5.6、白血病に関する生涯リスクのバックグラウンド値を 0.007 として、労働者の曝露期間を 8.5 年、ベンゼン曝露を 300mg/m^3 と推定した上でユニットリスクを 4×10^{-6} と算出した。

Dow Chemical 社化学工場労働者に関する研究 (Ott ら (1978)¹⁴⁾、Bond ら (1986)¹⁵⁾)

白血病発生リスクを SMR 4.4、白血病に関する生涯リスクのバックグラウンド値を 0.003 として、労働者の曝露期間を 8.5 年、ベンゼン曝露を 100mg/m^3 と推定した上でユニットリスクを 3.8×10^{-6} と算出した。

以上の Plioilm 製造工場労働者におけるすべての白血病発症者及び、その内の急性骨髄性白血病発症者のみを対象にした場合の低濃度への外挿の結果、さらに累積曝露を詳細に区分して同様に検討した結果を基に、Plioilm 製造工場以外の Dow Chemical 社化学工場等の曝露評価を行った WHO 欧州地域事務局等の評価結果についても参考として、総合的に判断すると、 $1 \mu \text{g/m}^3$ の環境濃度で生涯曝露した場合の過剰発がんリスク、すなわちユニットリスクは、ベンゼンの発がん性について $3 \times 10^{-6} \sim 7 \times 10^{-6}$ の範囲にあると推定される。

(3) 曝露アセスメント

環境庁及び地方公共団体等が実施した1980年以降の調査結果を収集・解析したところでは、一般環境中におけるベンゼン濃度は、幾何平均値で $5.3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、算術平均値 $7.3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、最大値 $34.4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (109地点： $<0.64 \sim 34.4 \mu\text{g}/\text{m}^3$) であった。さらに、一般環境における平均的な曝露水準を把握するため、一般環境のデータを人口の大きさにより測定点を分類した上で整理を行った(表9)。また、ベンゼンを取り扱う工場・事業場の周辺環境では、幾何平均値で $9.8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、算術平均値 $11.4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (18地点： $4.0 \sim 23.0 \mu\text{g}/\text{m}^3$) であった。

(表9) 大気中のベンゼン濃度

人口 クラス	データ 数	市町 村数*	環境濃度 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)		
			平均値**	最小値	最大値
100万～	19	8	7.3 (9.0)	2.5	24.1
30～100万	16	10	6.3 (8.3)	2.1	34.4
10～30万	24	11	6.3 (8.3)	1.3	25.3
3～10万	36	29	4.6 (6.8)	<0.64	21.8
～3万	14	14	2.8 (3.3)	1.5	6.5
全体	109	72	5.3 (7.3)	<0.64	34.4
10～100万	40	21	6.3 (8.3)	1.3	34.4

*：東京特別区は23区全体で1自治体とした。 **：幾何平均値。括弧内は算術平均値。

一般人が体内に取り込むベンゼンは³⁵⁾、喫煙の他ガソリンや自動車排気ガス等の大気汚染由来のものが多く、このほかに塗料、接着剤、ゴム製品等が微量のベンゼンを含有している。わが国におけるベンゼンの環境への侵入量は見積もられていないが、アメリカにおける1978年、1982年における見積もりによれば、最も大きな汚染源は内燃機関によるガソリンの燃焼によるものである。大気中のベンゼン濃度に対する各汚染源のうち、アメリカのシリコンバレーにおける推定結果では自動車走行によるものが約56%と最も多い。またカリフォルニアにおける測定では、居住住民のベンゼン曝露の80%が自動車が原因したと報告されている。なお、わが国の都市部の道路沿道のベンゼン測定事例によると、算術平均値 $14.8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、最小値 $4.2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、最大値 $34.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、自動車由来のベンゼンの影響が示唆されている。

おわりに

近年の大気環境中のベンゼン等の有機塩素化合物の測定及び健康影響に関する研究の進歩は著しく、多くの知見が収集されているが、なお不明確な点があり、今後の解明を待つべき課題が少なくない。ここでは、現在までに得られた上述の健康影響に係る知見から本専門委員会で行った評価と提案を述べる。

(1) 発がん性について

ベンゼンには、急性毒性、慢性毒性に加えて発がん性がある。発がん性については、ヒトにおいて急性骨髄性白血病に関する十分な疫学的証拠がある。その他、多発性骨髄腫、悪性リンパ腫等を起こす可能性がある。

(2) 閾値の有無について

動物実験及び *in vitro* (生体外における) の実験等より総合的に判断すると、ベンゼンには遺伝子障害性があり、染色体異常を引き起こす可能性がある。このため、発がん性に関する定量的評価にあたっては微量であってもがんを発生させる可能性が否定できず、閾値がないと考えることが適当な物質(閾値のない物質)として取り扱うことが妥当である。

(3) 量-反応関係について

ベンゼンの発がん性について、量-反応関係を明らかにした疫学研究の代表的なものとして、Pliofilm 製造工場労働者に関する研究が挙げられる。この研究対象者の曝露量の推定には確定的なものがなく、種々の評価が試みられている(Crump と Allen 1984¹⁸⁾、Rinsky ら 1987¹⁷⁾、Paustenbach ら 1992²⁰⁾)。いずれも一定の評価を得て妥当なものであるが、Rinsky らによる曝露推定は、全体的に調査対象者の曝露を過小評価していた可能性がある。

(4) 数理モデルについて

ベンゼンに関する疫学データは、過去のヒトにおける曝露データであることから、個々の曝露の形態は様々で、たとえ累積曝露が同じ程度であっても曝露濃度や曝露期間が異なっている。動物実験におけるデータの精度・均一性と異なるこのようなデータの性質を考えると、低濃度への外挿にあたっては平均曝露量と相対リスクを用いる数理モデルを使用することが望ましい。従って、ここでは複雑な関数を用いるモデルによる評価は必ずしも妥当ではなく、仮定の少ない単純なモデルで、WHO 欧州地域事務局でも採用されている平均相対リスクモデル(average relative risk model)の使用が適切である。

(5) 指針の提案について

ベンゼンの発がん性についての量-反応関係及び数理モデルの評価結果から、リスク評価に用いたデータ等の不確実性を考慮した上で、生涯曝露に関するユニットリスクとして $3 \times 10^{-6} \sim 7 \times 10^{-6}$ の範囲で提案する。

本専門委員会では、現時点で収集可能な知見を総合的に判断し、以上の提案を行った。しかし、今後の研究の進歩によって新しい知見が加わることを当然期待しなければならない。

従って、この判定条件等についても新しい知見をこれに反映させるべく、一定期間ごとに改めて評価、点検されることを希望しておきたい。

参考文献

- 1)Morimoto K, Wolff S, and Koizumi A(1983). Induction of sister–chromatid exchanges in human lymphocytes by microsomal activation of benzene metabolites. *Mutation Res* 119: 355–360
- 2)Erexson GL, Wilmer JL, Kligerman AD,(1985). Sister chromatid exchange induction in human lymphocytes exposed to benzene and its metabolites *in vitro*. *Cancer Res* 45: 2471–2477
- 3)Irons RD(1985). Quinons as toxic metabolites of benzene. *J Toxicol Environ Health* 16: 673–678
- 4)Kalf GF, Snyder R, Rushmore TH(1985). Inhibition of RNA synthesis by benzene metabolite and their covalent binding to DNA in rabbit bone marrow mitochondria *in vitro*. *Am J Ind Med* 7: 485–492.
- 5)Schwartz CS, Snyder R, Kalf GF(1985). The inhibition of mitochondrial DNA replication *in vitro* by the metabolites of benzene, hydroquinone and p–benzoquinone. *Chem–Biol Interact* 53: 327–350.
- 6)Pellack–Walker P, Walker JK, Evans HH, Blumer JL(1985). Relationship between the oxidation potential of benzene metabolites and their inhibitory effect on DNA synthesis in L5178YS cells. *Mol Pharmacol* 28: 560–566
- 7)Snyder R, Sammett D, Witmer C, Kocsis JJ(1982). An overview of the problem of benzene toxicity and some recent data on the relationship of benzene metabolism to benzene toxicity. *Environ Sci Res* 25: 225–240
- 8)Sawahata T, Neal RA(1982). Horseradish peroxidase–mediated oxidation of phenol. *Biochem Biophys Res Commun* 109: 988–994.
- 9)Sabourin PJ, Bechtold WE, Griffith WC, Birnbaum LS, Lucier G, Henderson RF(1989). Effect of exposure concentration, exposure rate, and route of administration on metabolism of benzene by F344 rats and B6C3F1 mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 99: 421–444.
- 10)Henderson RF, Sabourin PJ, Bechtold WE, Griffith WC, Medinsky MA, Birnbaum LS, Lucier GW(1989). The effect of dose, dose rate, route of administration and species on tissue and blood levels of benzene metabolites. *Environ Health Perspect* 82:9–17.
- 11)Medinsky MA, Sabourin PJ, Henderson RF, Lucier GW(1989). A toxicokinetic model for simulation on benzene metabolism. *Exp Pathol* 1989;37: 150–154.
- 12)Aksoy M (1980). Different types of malignancies due to occupational exposure to benzene: a review of recent observations in Turkey. *Environ Res* 23: 181–190.
- 13)Aksoy M (1985). Malignancies due to occupational exposure to benzene. *Am J Ind Med* 7: 395–402.
- 14)Ott MG, Townsend JC, Fishbeck WA, Langner RA (1978). Mortality among individuals

- occupationally exposed to benzene. *Arch Environ Health* 33: 3–10.
- 15) Bond GG, McLaren EA, Baldwin CL, Cook RR (1986). An update of mortality among chemical workers exposed to benzene. *Br J Ind Med* 43: 685–691.
 - 16) Rinsky RA, Young RJ, Smith AB (1981). Leukemia in benzene workers. *Am J Ind Med* 2: 217–245.
 - 17) Rinsky RA, Smith AB, Hornung R, Filloon RG, Young RJ, Okun HA, Landrigan PJ (1987). Benzene and leukemia: An epidemiologic risk assessment. *N Engl J Med* 316: 1044–1050.
 - 18) Crump KS, Allen BC (1984). Quantitative estimates of the risk of leukemia from occupational exposure to benzene. Prepared for the Occupational Safety and Health Administration, Washington, DC, May 1984.
 - 19) Crump KS (1994). Risk of benzene-induced leukemia: A sensitivity analysis of the Pliofilm cohort with additional follow-up and new exposure estimates. *J Toxicol Environ Health* 42: 219–242.
 - 20) Paustenbach DJ, Price PS, Ollison W, Jernigan JD, Bass RD, Blank C, Peterson HDA (1992). Reevaluation of benzene exposure for the Pliofilm (rubber worker) cohort (1936–1976). *J Toxicol Environ Health* 36: 177–231.
 - 21) Paustenbach DJ, Bass RD, Price P (1993). Benzene toxicity and risk assessment, 1972–1992: Implications for future regulation. *Environ Health Perspect* 101: 177–200.
 - 22) Paxton MB, Chinchilli VM, Brett SM, Rodricks JV (1994). Leukemia risk associated with benzene exposure in the Pliofilm cohort. I. Mortality update and exposure distribution. *Risk Anal* 14: 147–154.
 - 23) Paxton MB, Chinchilli VM, Brett SM, Rodricks JV (1994). Leukemia risk associated with benzene exposure in the Pliofilm cohort. II. Risk estimates. *Risk Anal* 14: 155–161.
 - 24) Wong O (1987). An industrywide mortality study of chemical workers occupationally exposed to benzene. II. Dose-response analyses. *Br J Ind Med* 44: 382–395.
 - 25) IARC (1982). IARC monograph on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Some industrial chemicals and dyestuffs. 1982, Vol 29: 93–148.
 - 26) Au WW, Ramanujam VMS, Ward JB Jr, Legator MS (1991). Chromosome aberrations in lymphocytes of mice after sub-acute low-level inhalation exposure to benzene. *Mutation Res* 160: 219–224.
 - 27) Ward JB Jr, Ammenheuser MM, Ramanujam VMS, Morris DL, Whorton EB Jr, Legator MS (1992). The mutagenic effects of low level sub-acute inhalation exposure to benzene in CD-1 mice. *Mutation Res* 268: 49–57.
 - 28) Forni AM et al (1971). Chromosome changes and their evolution in subjects with past exposure to benzene. *Arch Environ Health* 23: 385–391
 - 29) WHO Regional Office for Europe Copenhagen (1987). Air Quality Guidelines for Europe : 45–58.
 - 30) 世界の大气汚染基準とリスクアセスメント-諸外国における大气保全政策の動向に関する調査- 化学工業日報社 (1993) 73–108

- 31)US EPA(1985).Interim Quantitative Cancer Unit Risk Estimation Due to Inhalation of Benzen.
Prepared for the Office of Air Quality Planning and Standards by Carcinogen Assessment
Group.EP- 600/X- 85- 022,US Environmental Protection Agency,1985.
- 32)Infante PF (1984).Assessment of leukemia mortality associated with occupational exposure
to benzene. Risk Anal 4 : 9 - 13
- 33)Infante PF,White MC (1985).Protection of leukemia risk associated with occupational
exposure to benzene. Am J Ind Med, 7: 403-413
- 34)White MC, Infante PF, Chu KC (1982). A quantitative estimate of of leukemia mortality
associated with occupational exposure to benzene. Risk Anal 2: 195-204
- 35)内山巖雄、横山榮二 化学物質規制におけるコストベネフィット分析法の応用について
-ケーススタディ ガソリン中のベンゼン- 1991年度版日本リスク研究学会第4回
研究発表会論文集

(資料1) ベンゼンの有害性評価と法規制の現状について

(1) 発がん性に関する評価

IARC (国際がん研究機関)	グループ 1 (ヒトに対して発がん性を示すもの)
米国EPA (環境保護庁)	グループ A (十分な疫学的証拠を有するヒトへの発がん物質)
ACGIH (米国産業衛生専門家会議)	グループ A1 (ヒトに対して発がん性を有することが確認されているもの)
日本産業衛生学会	第1群 (人間に対して発がん性のある物質)

(2) 大気に関する基準

WHO欧州地域事務局ガイドライン	ユニットリスク: 4×10^{-6} ($1 \mu\text{g}/\text{m}^3$)
米国 EPA	ユニットリスク: 8.1×10^{-6} ($1 \mu\text{g}/\text{m}^3$)
オランダの基準	target value $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ limit value $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (guide value $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$)

(3) 職業曝露に関する基準

日本産業衛生学会許容濃度	10 ppm ($32 \text{ mg}/\text{m}^3$) (改定作業中)
ACGIH TLV-TWA	0.3 ppm ($0.96 \text{ mg}/\text{m}^3$) (提案中)

(4) その他法令による指定

大気汚染防止法	特定物質
水質汚濁防止法	ヒトの健康に係る被害を生じるおそれのある物質
海洋汚染防止法	C物質等
高圧ガス取締法	毒性ガス、可燃性ガス
消防法	危険物第4種
労働安全衛生法	表示対象物質、特化則特定第2類物質等

平成8年4月1日

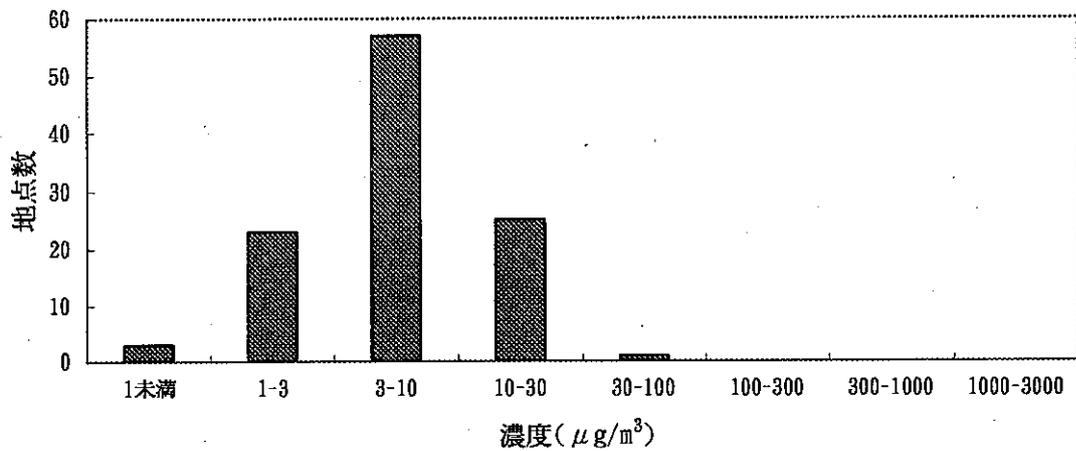
優先取組物質の大気環境濃度について

濃度： $\mu\text{g}/\text{m}^3$

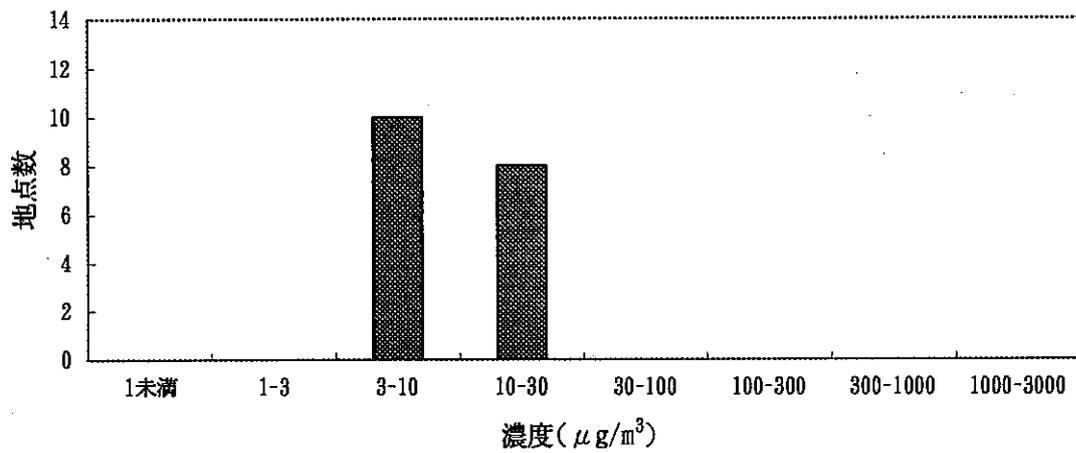
物質名	一般環境		環境		周辺環境		境		(参考) 数地境界	
	濃度範囲	地点数	濃度範囲	地点数	濃度範囲	地点数	濃度範囲	地点数	濃度範囲	地点数
アクリロニトリル	<0.01 ~ 0.71	37	<0.03 ~ 4.4	16	0.007 ~	620	51			
アセトアルデヒド	<0.42 ~ 10	18	4.9 ~ 15	6	5.2 ~	61	11			
塩化ビニルモノマー	<0.05 ~ 2.7	35	<0.1 ~ 66	10	0.17 ~	120	13			
クロロホルム	0.074 ~ 13	108	0.37 ~ 7.3	5	0.23 ~	570	33			
クロロメチルメチルエーテル	-	-	-	-	-	-	-			
酸化エチレン	-	-	-	-	-	-	-			
1,2-ジクロロエタン	<0.01 ~ 5.3	51	<0.02 ~ 7.8	22	0.044 ~	1,200	31			
ジクロロメタン	0.05 ~ 7.2	33	0.51 ~ 58	25	0.06 ~	9,500	91			
水銀及びその化合物	0.00016 ~ 0.039	139	-	-	-	-	-			
タルク (ガラス繊維を含むもの)	-	-	-	-	-	-	-			
ダイオキシン類	($<0.5 \sim 1.7$) $\times 10^{-6}$	24	-	-	-	-	-			
テトラクロロエチレン	0.013 ~ 10	169	<0.01 ~ 34,000	446	<0.03 ~	120,000	533			
トリクロロエチレン	<0.01 ~ 24	150	<0.01 ~ 4,800	252	<0.05 ~	80,000	492			
ニッケル及びその化合物	0.00064 ~ 0.04	136	0.003 ~ 0.035	5	0.002 ~	1.6	50			
砒素及びその化合物	0.0004 ~ 0.018	54	0.0014 ~ 0.0054	11	0.0025 ~	0.064	10			
1,3-ブタジエン	<0.1 ~ 3.4	24	0.2 ~ 3.2	12	-	-	-			
ベリリウム及びその化合物	0.000023 ~ 0.00048	24	-	-	-	-	-			
ベンゼン	<0.64 ~ 34	109	4.0 ~ 23.0	18	0.1 ~	1,000	87			
ベンゾ[a]ピレン	0.000015 ~ 0.011	118	0.00015 ~ 0.0025	33	0.00033 ~	0.00053	4			
ホルムアルデヒド	1.4 ~ 34	124	2.2 ~ 23	14	2.8 ~	35	19			
マンガン及びその化合物	0.0033 ~ 0.42	88	-	-	-	-	-			
六価クロム化合物	0.0011	1	-	-	-	-	-			

注) 「<」の付されたデータは、当該濃度未滿であったことを示す(当該濃度を検出限界とする測定方法により検出されなかったもの)。

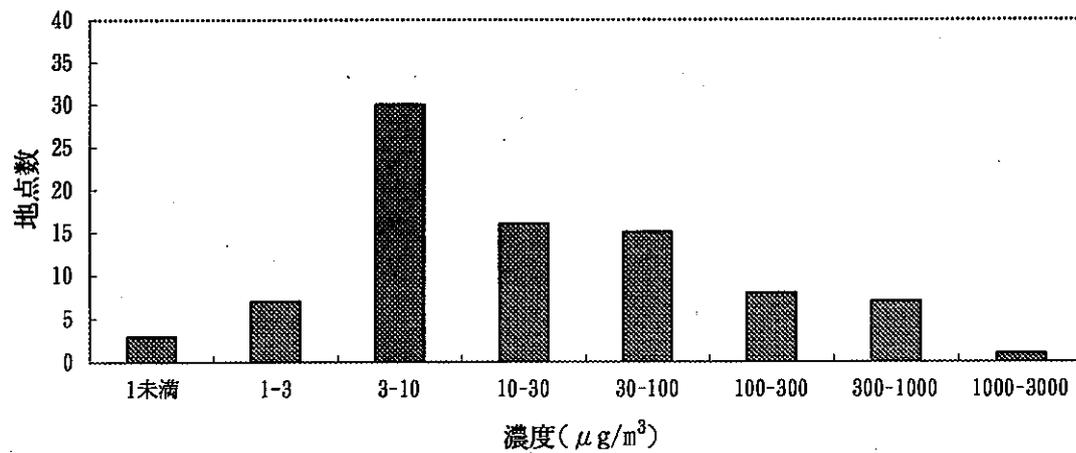
ベンゼン 一般環境測定結果



ベンゼン 工場・事業場周辺環境測定結果



ベンゼン 敷地境界測定結果 (参考)



(参考) 諸外国の指標 ; EPA : 1 μg/m³ (10⁻⁵リスクレベル)、WHO : 2.5 μg/m³ (10⁻⁵リスクレベル)
 リスク値 (limit value) : 10 μg/m³、ガイド値 (guide value) : 5 μg/m³、ターゲット値 (target value) : 1 μg/m³
 ACGIH : 3.2 mg/m³ (暫定)、日本産業衛生学会 : 3.2 mg/m³

高濃度から低濃度への数理（外挿）モデル

(1) 動物実験からの解析

生活環境等で人が受ける低濃度曝露レベルでの反応率は、動物実験でも疫学調査でも直接には観測することはできない。したがって、得られたデータをもとに低濃度領域まで外挿し、反応率を求める必要があり、このための手法として現在までに種々の数学モデルが提出されている。

① Probit(log-probit)モデル

Probit(log-probit)モデルは、発がん性のある物質に対する感受性が対数-正規分布を示すと仮定している。

$$P(d) = \Phi(a + b \log d)$$

$P(d)$: 用量 d で反応がおこる確率

Φ : $(a + b \log d)$ での標準累積正規分布関数

a : 切片 (バックグラウンドの発生率)

b : 対数-プロビット分布の傾斜

② Logit(log-logistic)モデル

Logit又はlog-logisticモデルは、①と同様 50%近傍で対称なシグモイドカーブを示すが端への接近がずっと緩やかである。

$$P(d) = [1 + \exp\{- (a + b \log d)\}]^{-1}$$

$a, b > 0$

$P(d)$: 用量 d で反応がおこる確率

a : 切片 (バックグラウンドの発生率)

b : 試験物質の毒性の強さの程度

③ Weibullモデル

Weibullは、下記の通り

$$P(d) = 1 - \exp[-(bd^k)]$$

$b, k > 0$

$P(d)$: 用量 d で反応がおこる確率

b : 試験物質の強さの尺度

k : 段階又は事象の数

④ One-hitモデル

One-hitは、単一の"hit" 或は相互作用が発がんを開始させると仮定している。低用量では、発がん頻度の増加は用量に直接比例する。しかし、このモデルはパラメーターが1つしかないため、実験データとはあまりよく合わない。

$$P(d) = 1 - \exp[-(a + bd)]$$

$a, b > 0$

$P(d)$: 用量 d で反応がおこる確率

a : 切片 (バックグラウンドの発生率)

b : 試験物質の強さの尺度

⑤ Muti-hit(gamma-multi-hit)モデル

Muti-hit(gamma-multi-hit)は、発がんの誘導に標的細胞が最低" k "の化学的hitを受け、この確率が用量に比例すると仮定している。このモデルでは、hitの数の取り方により安全用量が実際より高く或は低く見積もられる。

$$P(d) = \int_0^{bd} \frac{x^{k-1} \exp(-x)}{\Gamma(k)} dx$$

$P(d)$: 用量 d で反応がおこる確率

$\Gamma(k)$: $k > 1$ のとき, $(k-1)!$

b : 試験物質の毒性の強さの程度

k : 化学的"hit"の数

x : 予測される"hit"の数

⑥ Multistageモデル

Multistageモデルは、正常細胞が悪性細胞になるには一連の突然変異を経なくてはならないとする、現在主力の発がんのメカニズムに関する説に基づいている。このうち、Crumpらにより開発されたLinearized Multistage (線型多段階)モデルは、低用量では必ず直線となる。

$$P(d) = 1 - \exp\left(-\sum_{n=0}^{\infty} q_n d^n\right)$$

$P(d)$: 用量 d で反応が起こる確率 d : 用量 q_n : 係数

この式は低用量領域で以下の式に近似できる。

$$P(d) = q_1 d \quad d : \text{用量} \quad q_1 : \text{一次係数}$$

量-反応評価におけるモデルの選択は常に議論のあるところであり、使用するモデルが異なれば、異なる反応の予測を与えることとなる。

Linearized Multistageモデルは、いくつか提案されている発がんのメカニズムと矛盾しないもっともらしいリスクの上限値を与えることから、WHOやEPAでも汎用されている。

現在の所いかなるモデルを用いても不確実性は免れない。しかしながら、数学モデルの方法に伴う不確実性を減少させるため、発がんのメカニズム、体内動態及び標的臓器内濃度等の情報を取り入れることによりモデルの有用性を高くすることは可能であり、外挿方法を検討する際には物質ごとに慎重に検討することが重要である。

(2) 疫学研究からの解析

疫学のデータからも発がんのリスクの定量的な推定値を得ることができる。発がん物質がバックグラウンドでの発がんを増加させるような反応を引き起こすと考えられる場合は、発がんを相対危険度（相対リスク, relative risk）として示すことができる。相対危険度の尺度としては、標準化死亡比（standardized mortality ratio, SMR）及び標準化罹患比（standardized incidence ratio, SIR）が最も頻繁に使用される。

$$\text{SMR} = \text{観察された死亡数} / \text{予測される死亡数}$$

$$\text{SIR} = \text{観察された罹患数} / \text{予測される罹患数}$$

これを利用した定量的評価方法に、WHO欧州地域事務局が用いている平均相対的リスクモデル（Average Relative Risk Model）がある。

平均相対リスクモデル(average relative risk model)

$$\text{UR} = \frac{P_0 (R - 1)}{X}$$

UR : Unit Life Risk ($1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ に曝露されたときの生涯リスク)

P_0 : 生涯リスクのバックグラウンド値。人口統計または対照集団の原因別死亡率から生命表法(life table methodology)を用いて得られる。

R : 相対リスク。曝露集団中での発生率と非曝露集団での発生率の比。相対リスクは時により標準化死亡比 (SMR) で表わされる。

$$\text{SMR} = O/E$$

O : 観測された死亡数

E : 標準集団での発生率より計算される期待死亡数

X : 生涯平均曝露。生涯にわたり継続的に曝露されたとしたときの曝露集団の標準生涯曝露。

職業曝露での研究ではXは8時間、240日曝露と従業年数から下記により求められる。

$$X = (8\text{時間TWA}) \times (8/24) \times (240/365) \times (\text{従業年数} / \text{平均寿命})$$

TWA : Time-Weighted Average ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)

(3) 最近検討されているモデルについて

① MVKモデル

linearized multistage modelにかわるモデルとして、近年検討されている。linearized multistage modelの計算方法はdefaultを用いるなど比較的単純であるのに対して、MVKモデルでは、発がんの機構を遺伝子の突然変異とその細胞のトランスフォーメーションの2段階によると仮定し、数理モデルのパラメーターに突然変異の頻度のみならず細胞の生産率 (birth data)、死亡率を含めると行った手法をとり、複雑なものになっている。

MVKモデルは、リスクアセスメントに必要な条件、望ましい条件を満たしているという評価がなされているものの、複雑で多くの外挿に使われるデータが必要となる。

② 米国EPAの新ガイドライン (案) について

1996年、米国EPAは発がん物質リスクアセスメントガイドライン改定提案を行った。ここでは量-反応アセスメントの方法にも変更が加えられた。

低濃度への外挿に関して、十分なデータがある場合には生物学に基づき、あるいは事例毎のモデルを用いる。それ以外の場合は、作用機序に見合ったdefault法 (default procedures、仮の方法) を用いる。default法による外挿には、直線外挿、非直線外挿、両方の3つのアプローチがある。直線外挿法では、LED₁₀ (腫瘍または腫瘍の前段階を示す腫瘍以外の反応が10%増加する量の95%信頼限界下限値) から原点に直線を引く。非直線外挿の場合は低濃度での影響の確率を推定する代わりに、LED₁₀とヒトが曝露される濃度の比 (margin of exposure) の解析を行う (下図参照)。

直線外挿は従来法である線型マルチステージモデル、LMS) からの変更である。ただし、両者による推定値は大きくは異ならないとされている。非直線外挿は量-反応関係が非直線的である十分な証拠があるが、モデルを作成するのに十分な情報がない場合に用いる。腫瘍の部位により作用機序が異なるような場合は、直線外挿と非直線外挿の両方を用いる。

