

労災疾病臨床研究事業費補助金

遅発性健康障害の予防に資する  
健康モニタリングの方法に関する  
調査研究（220101）

令和4年度研究報告書

研究代表者 山本 健也

令和5（2023）年3月

# 目次

別添 2

## I. 総括研究報告書

- 遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングの方法に関する調査研究・・・ 1  
研究分担者 山本 健也 労働安全衛生総合研究所  
化学物質情報管理研究センター  
化学物質情報管理部 部長

## II. 分担研究報告書

1. パラージメチルアミノアゾベンゼンの毒性に関する文献調査・・・ 8  
研究分担者 上野 晋 産業医科大学  
産業生態科学研究所 教授
2. 3,3' ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタンの有害性に関する文献調査・・・ 17  
研究分担者 王 瑞生 労働安全衛生総合研究所  
化学物質情報管理研究センター  
有害性評価研究部 部長
3. ジクロロベンジジンの有害性に関する文献調査・・・ 45  
研究分担者 小川 真規 自治医科大学保健センター  
教授
4. 4-アミノジフェニルと 4-ニトロジフェニルの有害性に関する文献調査・・・ 55  
研究分担者 立道 昌幸 東海大学医学部基盤診療学系  
衛生学公衆衛生学 教授
5. オルト-トルイジンの有害性に関する文献調査・・・ 72  
研究分担者 中野 真規子 慶應義塾大学医学部  
衛生学公衆衛生学 専任講師
6. カドミウムの有害性に関する文献調査・・・ 84  
研究分担者 能川 和浩 千葉大学大学院医学研究院  
環境労働衛生学 講師
7. ベリリウムの有害性に関する文献調査・・・ 101  
研究分担者 松岡 雅人 東京女子医科大学医学部  
衛生学公衆衛生学 教授
8. 特殊健康診断の実施状況にかかる実態調査・・・ 142  
研究分担者 山本 健也 労働安全衛生総合研究所  
化学物質情報管理研究センター  
化学物質情報管理部 部長

# I . 総括研究報告書

令和4年度 労災疾病研究費  
特別管理物質による健康影響に関する疫学の調査研究（220101）  
遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングの方法に関する調査研究

総括研究報告

遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングの方法に関する調査研究

研究代表者 山本 健也 労働安全衛生総合研究所  
化学物質情報管理研究センター  
化学物質情報管理部 部長

研究要旨：本研究の主目的は、職域で使用されている化学物質のうち、省令による特別規則で定められている「発がん性を含む遅発性健康障害の発生の恐れがある物質（遅発性健康障害起因物質）」について、その曝露による健康影響にかかる疫学的知見、動物実験結果および毒性学的知見等の最新の情報を整理し、遅発性健康障害の発生の予防に有用な健康モニタリングにかかる手法を検討することである。令和4年度は、対象となる化学物質のうち、近年特に注目の集まっている膀胱がん関連物質6物質その他2物質を対象に文献調査をおこない、遅発性健康障害の早期健康影響指標に対する医学的検査等の方法を検討した。併せて、遅発性健康影響のスクリーニングを目的に実施されている現行の特殊健康診断について、その実施の実態を明らかにし、遅発性健康影響の早期発見および今後のリスクアセスメント対象物健康診断における遅発性疾病のスクリーニングの検討に必要な、健康影響モニタリングのあり方の検討に資する情報構築のため、化学物質を取扱う事業者および特殊健康診断実施実績のある労働衛生機関へのヒアリング調査を企画し、初年度の対象に対する調査を実施した。

文献調査の結果、3,3'-ジクロロベンジジンをはじめとする複数の物質に新たな遅発性疾病の可能性が示された。また、ベリリウムをはじめとする複数の物質では、早期健康影響に有用な新たな検査項目が提案された。また、オルトトルイジンを始めとする複数の物質で、ばく露指標としての生物学的モニタリングの可能性に資する知見が示された。これらについて、今後化学物質の自律的な管理における、リスクに基づくリスクアセスメント対象物健康診断を社会実装するにあたり、ばく露の程度等を考慮のうえ適切にその採否を判断するための検討が更に必要と考えられた。

実態調査の結果から、現行法令の特殊健康診断が職業由来の影響を判別およびスクリーニングする仕組みが十分に機能していない可能性が示唆され、物質ごとのスクリーニング項目の妥当性の検証と合わせて、有所見とばく露指標を加味した評価と、現場へのフィードバックが適切に実施される仕組みが必要と考えられた。また、化学物質の自律的な管理に伴うリスクアセスメント対象物健康診断が導入されることを背景に、健康診断をデザインする医師又は歯科医師、および労働衛生機関への支援体制が必要と考えられた。

## 分担研究者

上野 晋

産業医科大学  
産業生態科学研究所 教授

王 瑞生

労働安全衛生総合研究所  
化学物質情報管理研究センター  
有害性評価研究部 部長

小川 真規

自治医科大学保健センター教授

鷹屋 光俊

労働安全衛生総合研究所  
化学物質情報管理研究センター  
ばく露評価研究部 部長

立道 昌幸

東海大学医学部基盤診療学系  
衛生学公衆衛生学 教授

中野 真規子

慶應義塾大学医学部  
衛生学公衆衛生学 専任講師

能川 和浩

千葉大学大学院医学研究院  
環境労働衛生学 講師

松岡 雅人

東京女子医科大学医学部  
衛生学公衆衛生学 教授

山本 健也

労働安全衛生総合研究所  
化学物質情報管理研究センター  
化学物質情報管理部 部長

## A: 研究目的

本研究の主目的は、職域で使用されている化学物質のうち、省令による特別規則で定められている物質のうち「発がん性を含む遅発性健康障害の発生の恐れがある物質（遅発性健康障害起因物質）」について、その曝露による健康影響にかかる疫学的知見、動物実験結果および毒性学的知見等の最新の情報を整理し、遅発性健康障害の発生の予防に有用な健康モニタリングにかかる手法を提案することである。

令和4年度は、対象となる化学物質のうち、近年特に注目の集まっている膀胱がん関連物質6物質その他2物質を対象に文献調査をおこない、遅発性健康障害の早期健康影響指標に対する医学的検査等の方法を検討した。

併せて、遅発性健康影響のスクリーニングを目的に実施されている現行の特殊健康診断について、その実施の実態を明らかにし、遅発性健康影響の早期発見および今後のリスクアセスメント対象物健康診断における遅発性疾病のスクリーニングの検討に必要な、健康影響モニタリングのあり方の検討に資する情報構築のため、化学物質を取扱う事業者および特殊健康診断実施実績のある労働衛生機関へのヒアリング調査を企画し、初年度の対象に対する調査を実施した。

## B: 研究方法

化学物質の文献調査は、膀胱がん関連物質のうち、近年国内発症例等により注目度の高い物質および特殊健康診断の実施実績等を加味した6物質（パラジメチルアミノアゾベンゼン、3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタン、ジクロロベンジジン、4-アミノジフェニル、4-ニトロジフェニル、オルト-トルイジン）について、また近年の知見等により有害性の注目度が高い遅発性疾患としてカドミウムおよびベリリウムを調査対象とした。

また、特殊健康診断の実態調査として、令和4年度は、産業中毒分類により化学物質の取扱いがあると考えられる業種のうち、従業員数（50人未満、500人未満、999人未満）で層化した中小規模事業場から無作為に抽出した各群300（計900）事業場に対してウェブ調査を実施した。また、特殊健康診断にかかる精度管理事業を実施している全国労働衛生団体連合会の傘下にある労働衛生機関のうち、令和4年度は4

機関を対象にヒアリング調査を実施した。

## C: 研究結果及び考察

### (1) 物質に対する文献調査

8物質を対象とした文献調査の結果、現時点において、以下のような知見が得られている。

#### ①パラジメチルアミノアゾベンゼン (DAB)

調査した範囲内ではヒトにおける新たなばく露知見に関する報告が見当たらなかったが、その一方で、遺伝毒性を示唆する報告が新たに判明したことから、DABは遺伝毒性のある発がん物質である可能性が考えられた。

#### ②3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタン (MBOCA)

2002年以降、MBOCAばく露者の発がんについて限られた数の疑い例が報告されたが、ばく露と健康障害やその発生メカニズム、さらに健康障害関連の検出項目などに関する新たな報告がないため、現時点で新しい知見の追加はない。なお、MBOCAの曝露評価法としては、経気道曝露だけではなく経皮吸収があるので、尿中代謝物やヘモグロビン付加物を用いたバイオロジカルモニタリングによる曝露評価が適している。

なお、NMP22(nuclear matrix protein-22)の感度は腫瘍径に依存し、10 mm未満、10-30 mm、30 mm以上における陽性率は42.3、59.1、および85.0%であった(赤座英之1997)。また、その特異性は78%と比較的高く(Glas 2003)、その検査法が簡便であることと既に米国FDAにより膀胱癌の再発の検査法として臨床応用が認可されていることからその有用性が望まれる。さらに、BTA statは感受性70%、特異性75%と比

較的バランスが良くスクリーニングのマーカーとなり得ると思われた。

#### ③3,3'-ジクロロベンジジン

今回の文献調査では遅発性健康影響および早期健康影響指標の可能性について、ともに有用な新たな情報は得られなかったが、3,3'-ジクロロベンジジンのヒトの曝露報告で、リンパ造血系の発がんが見られていることから、血液像を含めた、血算検査の導入も今後検討に値すると思われる。

#### ④4-アミノジフェニルおよび4-ニトロジフェニル

発がん性に関しては、ヒトでは膀胱癌を引き起こしことが疫学的に実証されている。また、4-nitrodiphenylは、代謝過程で、4-aminodiphenylと同じpathwayをとることから、中間代謝物やヘモグロビンや蛋白への付加体が曝露指標としてバイオマーカーの開発が試みられている。4-アミノジフェニル等では曝露指標としては代謝産物として、4-biphenylnitrenium ion (BPN)、グロビンのS-(4-amino-3-biphenyl) cysteine (ABPC)などや、ヘモグロビン付加体として4-ABP-Hb付加体、2,6-DMAのヘモグロビン付加体と膀胱がんとの関連を検討した報告がされていたが、膀胱がんとの明確な関係については報告で結果が分かっている。

#### ⑤オルト-トルイジン

健康診断方法や項目(の見直し)の提案は、曝露評価項目の尿中OTおよびOT代謝物(4-アミノ-m-クレゾール、N-アセチル-4-アミノ-m-クレゾール)の非侵襲性で、吸入と経皮吸収の総曝露指標となる生物学的モニタリングの1次健康診断項目への採用が望まれる。膀胱がんの早期発見に対しては、現在の健康診断一次健

診項目で膀胱がんの早期診断はできると考える。しかし、検査目的に、尿路系腫瘍の早期把握に加え、膀胱炎、(肉眼的)血尿を追加し、急性影響や膀胱がんの発症前に影響しうる可能性のある尿路炎症性変化を早期健康影響としてとらえ、膀胱がん発症までの潜伏期間に、(肉眼的)血尿の所見や膀胱炎罹患がある毎に、事業者と労働者は現曝露状況の確認、衛生管理対策の確認をおこない健診と曝露状況の確認をより連携させることが重要と考える。

#### ⑥カドミウム

近年では、イタイイタイ病に代表される腎機能障害や骨粗鬆症・骨軟化症といった病態だけでなく、がんの発症や循環器疾患の発症についても注目を集めている。がんについては、肺がん、腎臓がん、前立腺がん、肝臓がん、膵臓がん、非ホジキンリンパ腫、膀胱がん、乳がん、子宮体がんなど全身の様々ながん発症や死亡リスク上昇との関連が示唆されており、循環器疾患においても生命予後に関わる重要な課題となっている。カドミウムは生物学的半減期が極めて長く、多くの臓器に蓄積するという特徴をもっている。

早期健康影響指標としては、血中のカドミウムの量は現在の曝露を反映していると考えられる。一方、尿中のカドミウムの量は過去から現在まで腎臓皮質に蓄積されたCd量に相関するため、過去の曝露も反映する。早期の腎障害を把握する指標として、尿中の $\beta$ 2-ミクログロブリンの量、尿中の $\alpha$ 1-ミクログロブリンの量、NAGの量といった尿中低分子タンパク尿の定量は有用であると考えられ、2020年7月1日より、特定化学物質障害予防規則の一部改正施行を踏まえ、健康診断方法や項目については、

現時点ではこのままでよいと考えられる。

#### ⑦ベリリウム

急性ベリリウム症は1940年代当時に問題となり、 $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を超えるような高濃度ベリリウムばく露で発症したが、現在、ヒトにおけるベリリウムばく露による健康影響で留意すべきは、より低濃度の慢性ばく露による慢性ベリリウム症であり、特に、慢性ベリリウム症はベリリウムに対する遅延型過敏反応であり、特定のHLAに起因する宿主側の要因によりごく微量のベリリウムに対しても感作されることから、ベリリウム感作を早期に検出することが健康診断の見直しを検討するうえで重要となる。これらの健康影響の早期発見のためには、現行の健康診断項目には含まれていないベリリウムリンパ球幼若化(増殖)試験(BeLPT)、血清KL-6値測定、胸部CT撮影が有用であると考えられる。

#### (2) 特殊健康診断にかかる実態調査

事業場調査の結果、特別規則により実施されている特殊健康診断は、必ずしもその法規に記載のある方法での実施が定着しているとは限らず、またばく露との因果関係にかかる検討および現場へのフィードバックは、特に、中小零細規模事業場では検証がされているとは言えない可能性が示された。このことは、本邦における化学物質による業務上疾病の把握に少なからず影響をもたらしている可能性があることが示唆された。

また、中小零細規模事業場での特殊健康診断の実施に際しては、労働衛生機関の関与による支援が実施されてる事案が認められ、労働衛生機関の役割は今後も重要になると考えられた。令和6年度より施行される化学物質管理の自律的な管理にける

リスクアセスメント対象物健康診断の実施に際しては、その対象は広く中小零細規模事業場を包含していることから、検査項目の設定および結果へ意見提示等に際して、産業医および地域産業保健センターの役割が重要であり、その支援体制の強化が求められると考えられた。

#### D：結論

膀胱がん関連物質については、当該物質の新たな標的健康影響として、3,3'-ジクロロベンジジンによる造血系腫瘍の可能性、膀胱がんのスクリーニングにおける実用的なバイオマーカーとして、NMP22 および BTAsta の可能性が示された。

また、カドミウムによる多臓器にわたる影響の可能性が示唆され、また尿中カドミウムによる累積ばく露評価の有用性が示唆された。

ベリリウムでは慢性ベリリウム肺の病態背景にある感作性の早期発見に向けたベリリウムリンパ球幼若化（増殖）試験（BeLPT）の測定の有用性が提案された。

ばく露指標としてオルト-トルイジンの尿中代謝物の有用性が示された。また、4-アミノジフェニルでもばく露指標としての

4-biphenylnitreniumion (BPN) やヘモグロビン付加体について、今後の研究動向をウォッチする必要がある。特にばく露指標については、今後化学物質の自律的な管理における、リスクに基づくリスクアセスメント対象物健康診断を社会実装するにあたり、ばく露の程度等を考慮のうえ適切に

その採否を判断するための検討が必要と考えられた。

また、現行法令の特殊健康診断は、その実施実態から職業由来の健康影響を判別およびスクリーニングする仕組みが十分に機能していない可能性が示唆されたことから、物質ごとのスクリーニング項目の妥当性の検証と合わせて、有所見とばく露指標を加味した評価と、現場へのフィードバックが適切に実施される仕組みが必要と考えられた。また、化学物質の自律的な管理に伴うリスクアセスメント対象物健康診断が導入されることを背景に、健康診断をデザインする医師又は歯科医師、および労働衛生機関への支援体制が必要と考えられた。

#### E. 健康危険情報

なし

#### F. 研究発表

なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし



## Ⅱ. 分担研究報告書

令和4年度 労災疾病研究費  
特別管理物質による健康影響に関する疫学の調査研究 (220101)  
遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングの方法に関する調査研究

分担研究報告

1. パラージメチルアミノアゾベンゼンの毒性に関する文献調査

研究分担者 上野 晋 産業医科大学産業生態科学研究所 教授

研究要旨：パラージメチルアミノアゾベンゼン (DAB) は染料や染料中間体として用いられる橙色の粉末である。特定化学物質障害予防規則において、特定化学物質第2類物質の特定第2類物質、かつ特別管理物質に指定されている。本研究ではDABの健康診断項目に資する新たな知見の有無について文献調査を行った。

調査した範囲内ではヒトにおける新たなばく露知見に関する報告が見当たらなかった。一方で、遺伝毒性を示唆する報告が新たに判明したことから、DABは遺伝毒性のある発がん物質である可能性が考えられた。DABについては、現行の特殊健康診断もさることながら、基準となる数値に頼らず、どのようなばく露形態で生体に侵入する可能性が高いかを考察し、作業環境管理と作業管理によってばく露を最小限度にすることが今後進められる化学物質の自律管理で必要であると考えられる。

A:研究目的

パラージメチルアミノアゾベンゼン (DAB) は染料や染料中間体として用いられる橙色の粉末である。現在、特定化学物質障害予防規則において、特定化学物質第2類物質の特定第2類物質、かつ特別管理物質に指定されている物質である。本研究では先行調査結果[1]を踏まえて、DABに関する新たな知見の整理を行った。

B:研究方法

PubMedを用いて系統的文献検索を行った。まず基本検索式として；

検索式1：

60-11-7[rn] AND (epidemiology OR toxicology OR carcinogen) NOT

(measurement method OR determination method OR synthesis OR GC OR GC-MS OR food)

検索式2：

("p-Dimethylaminoazobenzene/administration and dosage"[Mesh] OR "p-Dimethylaminoazobenzene/adverse effects"[Mesh] OR "p-Dimethylaminoazobenzene/analogs and derivatives"[Mesh] OR "p-Dimethylaminoazobenzene/etiology"[Mesh] OR "p-Dimethylaminoazobenzene/metabolism"[Mesh] OR "p-Dimethylaminoazobenzene/toxicity"[Mesh] )

検索式 3 :

A49L8E13FD[rn]/administration and dosage\* OR A49L8E13FD[rn]/adverse effects\* OR A49L8E13FD[rn]/analogs and derivatives\* OR A49L8E13FD[rn]/etiology\* OR A49L8E13FD[rn]/metabolism\* OR A49L8E13FD[rn]/toxicity\*

を用い、さらに先行調査が実施された起点、すなわち 2002 年以降に発表されたものに絞り込み、特に健診項目への採用が望まれる健康影響（新たな有害性や新たなスクリーニングなど）やヒトの研究でばく露の情報等が含まれているものに関する文献の有無および内容について検討した。

### C. 研究結果

#### 1. 対象物質名称

パラージメチルアミノアゾベンゼン  
CASRN: 60-11-7

#### 2. 物理化学的性質

物理的状态

形状： 固体 (20°C、1 気圧)

色： 黄色～橙黄色結晶

臭い： 僅かな臭い

臭いのしきい (閾) 値：  
情報なし

pH： 5～7 (10 g/L、20°C)

融点・凝固点： 114～117°C

沸点、初留点及び沸騰範囲：  
沸点以下で分解する

引火点： 情報なし

蒸発速度 (酢酸ブチル = 1)：  
情報なし

燃焼性 (固体、気体)：  
0.0244 mmHg (25°C EST)

燃焼又は爆発範囲： 情報なし

蒸気圧：  $7.00 \times 10^{-8}$  mmHg

蒸気密度： 情報なし

比重 (相対密度)： 情報なし

溶解度：

水への溶解性； 溶けない  
アルコール、ベンゼン、クロ  
ロホルム、エーテル、石油エ  
ーテル、ミネラルオイル、ピ  
リジンに可溶

n-オクタノール/水分配係数：  
4.58

自然発火温度： 情報なし

分解温度： 111°C

粘度 (粘性率)： 情報なし

#### 3. GHS 政府分類 (有害性)

急性毒性 (経口)： 分類できない

急性毒性 (経皮)： 分類できない

急性毒性 (吸入：ガス)：

区分に該当しない

急性毒性 (吸入：蒸気)：

区分に該当しない

急性毒性 (吸入：粉塵、ミスト)：  
分類できない

皮膚腐食性/刺激性： 区分 2  
眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性

： 分類できない

呼吸器感作性： 分類できない

皮膚感作性： 分類できない

生殖細胞変異原性： 区分 2

発がん性： 区分 2

生殖毒性 分類できない

特定標的臓器毒性 (単回暴露)：

分類できない

特定標的臓器毒性 (反復暴露)：

分類できない

誤えん有害性： 分類できない

#### 4. 用途・取扱量

pH 指示薬等、製造輸入量実績不明

#### 5. 生体内分布・代謝等

ヒトの代謝に関する報告は見当たらないが、動物においては、順番に (1)

アゾ基の還元と開裂、(2) 脱メチル、(3) 芳香環の水酸化、(4) N-水酸化、(5) N-アセチル化と O-抱合、が起こる[2]。

## 6. 生体影響

6-1 ヒトでの影響（急性、慢性、発がん性等遅発性影響）

急性・亜急性影響についてはヒトにおける報告は見当たらない。

工場労働者に接触皮膚炎が発生した報告例がある[2]。また、感作性接触皮膚炎の疑いまたはアトピー性皮膚炎の2歳から12歳の1098名の子供たち（6.5 ± 2.4歳）にパッチテストをした結果、51名が少なくとも1種の衣料用分散性の染料に感作性を示し、そのうち4名がDABに感作性を示している[3]。発がん性についてはヒトにおける報告は見当たらない。

6-2 動物での影響（急性、慢性、発がん性等遅発性影響）

雄マーモセットに56 mg/kg/dayのDABを15日間経口投与した実験[4]では、体重が連続的に減り、投与10日目に2匹が死亡した。赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値は減少し、平均赤血球容積及び白血球数は増加した。尿酸と糖は増加し、アルカリフォスファターゼとロイシンアミノペプチターゼは減少した。アルドラーゼ、GOTおよびGPTは10日目まで上昇し、その後減少した。肝、腎及び脾の相対重量は増加していた。組織学的には、甲状腺のC-細胞過形成と肝臓の軽微な変化が起っていた。

DABは、Ames試験およびin vitro染色体異常試験で明らかに陽性であったが、ラット骨髄小核試験では毒性用量で弱い陽性であった。また、DABはin vivo遺伝毒性試験（コメットアッセイおよ

び幼若ラットを用いた肝小核試験）において陽性であった[5, 6, 7]。

マウスでは肺がん、肝がん、ラットでは肝がん、皮膚がん、イヌでは膀胱がんの発生が見られているが、ハムスターでは42週間、モルモットでは18ヶ月までの投与でがんは発生しておらず、発がんには種差があると考えられている[2]。

マウスに150 ppm DAB含有飼料を4ヶ月投与した場合、肺がんが6/22に見られた。C3H/He0s雄マウスに600 ppm DAB含有飼料を1週間、1ヶ月、または5ヶ月投与した場合、肝細胞がんが1/19、1/9または3/5に見られたが、C57BLマウスでは同じ飼料を5ヶ月投与したとき、肝細胞がんは2/15であった。

ラットに1, 3, 10, 20, 30 mg/DAB/日を一生経口投与した実験では全ての投与群に肝腫瘍が発生したが、発生するまでの時間が投与濃度と反比例しており、総投与量が1000 mgで発がんした。0.1と0.3 mg/DAB/日群では発がんは見られなかった。

ハムスターにコーン油に溶解した5-10 mg DABを週3回42週間胃内投与し、生涯検察をした実験では、コントロールに比べ発がんの増加は見られなかった。

モルモットに600-800 ppm DAB含有飼料を18か月投与した実験では腫瘍の発生は見られなかった。

イヌに30 mg/DAB/kg体重/日を経口投与した時、10匹中8匹が16か月以内に死亡し、残りの2匹は浸潤性の膀胱パピローマを発症した。5 mg/DAB/kg体重/日を投与された9匹のイヌには、63か月以内に膀胱腫瘍の発生は見られなかった。

スイスアルビノ雌性マウスにDAB

(0.06%)を6ヶ月間食餌曝露し、胆嚢における発がん性を検討したところ、悪液質、黄疸、貧血に関連する症状が認められ、胆嚢において結石形成を伴わない腺腫と過形成が認められた[8]。

#### D. 考察

##### 1. ヒトにおけるばく露知見の整理

今回の調査では、ヒトにおける新たなばく露知見に関する報告は見当たらなかった。

##### 2. 健康診断項目に資する新たな知見の有無

今回の調査では、胆嚢における腺腫と過形成が認められたばく露動物実験による報告が見つかったものの、ヒトでも同様に胆嚢での腺腫・過形成、ひいては胆嚢がんが生じる可能性については証拠が十分でないことから、健康診断項目に資するような新たな遅発性の健康影響を示唆する報告はないと判断した。一方で、DABには遺伝毒性があることが示唆されており、作業環境管理と作業管理においてばく露を最小限度にする措置を取ることが、今後進められる化学物質の自律管理で必要であると考えられる。

#### E. 結論

現時点でDABに関する健康診断方法や項目に関する提案はない。

#### F. 健康危険情報

皮膚刺激性あり、遺伝性疾患のおそれの疑いあり、発がんのおそれの疑いあり。

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし

#### I. 参考文献

1. 中央労働災害防止協会労働衛生調査分析センター. 4-35 パラジメチルアミノアゾベンゼン. 「特殊健康診断に係る調査研究事業 個別物質の検討報告書」2005. 中央労働災害防止協会, 東京: 1036-1040.
2. IARC, para-Dimethylaminoazobenzene. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man, 1975. 8: 125-146.
3. Giusti, F., et al., Contact sensitization to disperse dyes in children. *Pediatr Dermatol*, 2003. 20: 393-397.
4. Matsumoto, K., et al., Short-term toxicity study of 4-dimethylaminoazobenzene in marmosets. *J Toxicol Sci*, 1986. 11: 293-301.
5. Sasaki, YF, et al. Detection of chemically induced DNA lesions in multiple mouse organs (liver, lung, spleen, kidney, and bone marrow) using the alkaline single cell gel electrophoresis (Comet) assay. *Mutat. Res.* 1997. 388: 33-44.
6. Suzuki, H., et al. Evaluation of liver and peripheral blood micronucleus assays with 9 chemicals using young rats. A study by the Collaborative Study Group for the Micronucleus Test (CSGMT)/Japanese Environmental Mutagen Society (JEMS)-Mammalian Mutagenicity Study Group (MMS). *Mutat. Res.* 2005. 583: 133-145.

7. Shimada, Y., et al. Evaluation of the repeated-dose liver micronucleus assay with p-dimethylaminoazobenzene. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen.* 2015. 780-781:56-59.
8. Mishra, V., et al. Edible oil adulterants, argemone oil and butter yellow, as aetiological factors for gall bladder cancer. *Eur J Cancer.* 2012. 8:2075-85.
9. 厚生労働省 職場のあんぜんサイト GHS 対応モデルラベル・モデル SDS 情報  
[https://anzeninfo.mhlw.go.jp/anzen\\_pg/GHS\\_MSD\\_FND.aspx](https://anzeninfo.mhlw.go.jp/anzen_pg/GHS_MSD_FND.aspx)
10. 独立行政法人製品評価技術基盤機構 (NITE) NITE 版 GHS 分類結果一覧  
[https://www.nite.go.jp/chem/ghs/ghs\\_nite\\_all\\_fy.html](https://www.nite.go.jp/chem/ghs/ghs_nite_all_fy.html)

様式 1

物質名	パラメチルアミンアゾベンゼン	CAS-RN	60-11-07
文献番号	6	Evaluation of liver and peripheral blood micronucleus assays with 9 chemicals using young rats. A study by the Collaborative Study Group for the Micronucleus Test (CSGMT)/Japanese Environmental Mutagen Society (JEMS)-Mammalian Mutagenicity Study Group (MMS).	
①疫学的知見の場合			
研究デザイン	前向きコホート、後ろ向きコホート、症例対象研究、症例報告、その他 ( )		
属性	人数	男性： 女性： 対照群の有無	対象集団属性
	ばく露経路	あり・なし	経気道 (粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト)、経口、経皮、その他
ばく露評価	混合曝露の有無	無・有 (具体的に)	ばく露期間
	気中ばく露濃度の評価	無・有 (具体的に)	
	累積ばく露の評価の有無	無・有 (具体的に)	
標的健康影響	対象疾患 1		対象疾患 2
	診断理由		診断理由
早期健康影響の可能性	オッズ比/SMR等の指標	無・有 (具体的に)	無・有 (具体的に)
	対象疾患 1		対象疾患 4
	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等
その他			
②実験・毒性的知見の場合			
研究デザイン	その他 ( 変異原性試験：肝臓小核試験、末梢血小核試験 )		
実験環境	GPL施設の有無	Yes・No・不明	動物種 ラット
	テストガイドライン	Yes (具体的に)・No・不明	個体数 異なる2施設で対照群4匹、ばく露群1濃度あたり12匹
動物実験	ばく露経路		対照群の有無 無
	ばく露濃度	5・10mg/体重あるいは71, 142mg/体重	ばく露濃度 ばく露濃度
	混合曝露の有無	無・有 (具体的に)	経口 (gavage)
	気中ばく露濃度の評価	無・有 (具体的に)	1回投与
	累積ばく露の評価の有無	無・有 (具体的に)	
標的健康影響	対象疾患 1	がん原性 (肝がん)	対象疾患 2
	診断理由	肝小核試験及び末梢血小核試験で陽性	診断理由
早期健康影響の可能性	対象疾患 1	対象疾患 2	対象疾患 3
	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等
その他			対象疾患 4
毒性的知見	DABを含む9種類の化学物質について幼若ラットを用いた肝小核試験及び末梢血小核試験を実施し、肝細胞における小核誘導と肝発がん性との間に相関関係があることを見出している。		
全体の概要	小核試験において肝がんの発がん性を評価する試験法について検討した報告である。		

物質名		パラ-ジメチルアミノアゾベンゼン		CAS-RN	60-11-07
文献番号	7	文献名		Evaluation of the repeated-dose liver micronucleus assay with p-dimethylaminoazobenzene.	
①疫学的知見の場合					
研究デザイン					
属性	人数	前向きコホート、後ろ向きコホート、症例対象研究、症例報告、その他 ( )	対象集団属性	( )	
	性別	男性： 女性： あり・なし	対象集団属性	( )	
	ばく露経路	経口道 (粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト)、経口、経皮、その他	ばく露期間	( )	
	ばく露濃度の有無	無・有 (具体的に)		( )	
	ばく露濃度の評価	無・有 (具体的に)		( )	
	気中ばく露濃度の評価	無・有 (具体的に)		( )	
	累積ばく露の評価の有無	無・有 (具体的に)		( )	
	対象疾患 1		対象疾患 2		
	診断理由		診断理由		
	オッズ比/SMR等の指標	無・有 (具体的に)	オッズ比/SMR等の指標	無・有 (具体的に)	
	対象疾患 1		対象疾患 3	対象疾患 4	
	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等	
	その他				
②実験・毒性学的知見の場合					
研究デザイン					
その他 ( 変異原性試験：肝臓小核試験、骨髄小核試験 )					
実験環境		動物種	動物種	6週齢ラット	
		個体数	個体数	無	
		対照群の有無	対照群の有無	有	
		ばく露濃度	ばく露濃度		
動物実験		経口 (gavage)	経口 (gavage)	14日間、28日間	
		ばく露濃度	ばく露濃度		
		25, 50, 100 mg/kg/day	ばく露期間		
		無・有 (具体的に)			
		無・有 (具体的に)			
		無・有 (具体的に)			
		がん原性 (肝臓)	対象疾患 2		
		肝臓小核試験、骨髄小核試験	診断理由		
		対象疾患 2	対象疾患 3	対象疾患 4	
		愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等	
		その他			
毒性学的知見	50mg/kg/日以上DABを14日間および28日間反復投与したところ、小核化肝細胞の出現頻度が用量依存的に有意に増加した。同様に、骨髄中の小核化した未熟赤血球の頻度は、100mg/kg/日のDABを14日間および28日間反復投与した後で増加した。肝臓における小核誘発のLOAELは骨髄よりも低いことから、ラットを用いた反復投与肝小核試験は、DABなどの肝臓がん物質による小核誘発の検出に適していると考えられる。				
全体のサマリ	被験物質の反復投与による肝臓小核試験を用いた肝臓がんの発がん性を評価した文献である。				



物質名		パラ-ジメチルアミノアゾベンゼン		CAS-RN	60-11-07
文献番号	8	文献名	Evaluation of liver and peripheral blood micronucleus assays with 9 chemicals using young rats. A study by the Collaborative Study Group for the Micronucleus Test (CSGMT)/Japanese Environmental Mutagen Society (JEMS)-Mammalian Mutagenicity Study Group (MMS).		
①疫学的知見の場合					
研究デザイン					
人数	前向きコホート、後ろ向きコホート、症例対照研究、症例報告、その他 ( )				
属性	性別	女性	あり・なし	対象集団属性	
ばく露の有無	ばく露経路	経気道 (粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト)、経口、経皮、その他			
ばく露評価	混合曝露の有無	無・有 (具体的に)			
	気中ばく露濃度の評価	無・有 (具体的に)			
	累積ばく露の評価の有無	無・有 (具体的に)			
標的的健康影響	対象疾患 1	対象疾患 2			
	診断理由	診断理由			
早期健康影響の可能性	オッズ比/SMR等の指標	無・有 (具体的に)			
	対象疾患 1	対象疾患 2			
	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等			
その他					
②実験・毒性学的知見の場合					
研究デザイン					
発がん性試験					
実験環境	GLP施設の有無	Yes	No	不明	動物種
	テストガイドライン	Yes (具体的に) ・ No ・ 不明			個体数
	ばく露経路				対照群の有無
	ばく露濃度	DABとして0.06%			ばく露濃度
	混合曝露の有無	無・有 (具体的に)			経口 (混餌)
	気中ばく露濃度の評価	無・有 (具体的に)			ばく露期間
	累積ばく露の評価の有無	無・有 (具体的に)			180日
動物実験	対象疾患 1	胆嚢腺腫と過形成			
	診断理由	胆嚢重量増加と胆嚢組織診断			
標的的健康影響	対象疾患 1	対象疾患 2			
	早期健康影響の可能性	対象疾患 2			
	愁訴・所見・検査等	赤血球数、ヘモグロビン量減少			
	対象疾患 1	対象疾患 3			
	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等			
	対象疾患 1	対象疾患 4			
	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等			
	その他				
毒性学的知見	雌マウスにDAB (0.06%) を6ヶ月間食餌曝露したところ、悪液質 (体重減少)、貧血が認められ、胆嚢においては結石形成を伴わない腺腫と過形成が認められた。発がん性に関連しているといわれる。COX-2およびFibB2も優位な発現量の増加を認めている。				
全体のサマリ	DABばく露による胆嚢がんの発症については可能性は否定できないものの現時点では証拠は不十分であると考えられる。				



令和4年度 労災疾病研究費  
特別管理物質による健康影響に関する疫学の調査研究 (220101)  
遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングの方法に関する調査研究

分担研究報告

2. 3, 3' ジクロロ-4, 4-ジアミノジフェニルメタンの有害性に関する  
文献調査

研究分担者：王 瑞生  
労働安全衛生総合研究所化学物質情報管理研究センター  
有害性評価研究部 部長

**研究要旨：**本研究の目的は、職域で使用されている化学物質のうち、省令による特別規則で定められてい「発がん性を含む遅発性健康障害の発生の恐れがある物質（以下、遅発性健康障害起因物質）」について、そのばく露による健康影響にかかる疫学的知見、動物実験結果および毒性学的知見等の最新の情報を整理し、遅発性健康障害の発生の予防に有用な健康モニタリングにかかる手法を提案することである。本分担研究では、3, 3' ジクロロ-4, 4-ジアミノジフェニルメタン (MBOCA) について文献的検討を行った。2002年以降、MBOCAばく露者の発がんについて限られた数の疑い例が報告されたが、ばく露と健康障害やその発生メカニズム、さらに健康障害関連の検出項目などに関する新たな報告がないため、現時点で新しい知見の追加はない。なお、MBOCAの曝露評価法としては、経気道曝露だけではなく経皮吸収があるので、尿中代謝物やヘモグロビン付加物を用いたバイオロジカルモニタリングによる曝露評価が適している。また、NMP22(nuclear matrix protein-22)の感度は腫瘍径に依存し、10 mm未満、10-30 mm、30 mm以上における陽性率は42.3、59.1、および85.0%であった(赤座英之 1997)。また、その特異性は78%と比較的高く(Glas 2003)、その検査法が簡便であることと既に米国FDAにより膀胱癌の再発の検査法として臨床応用が認可されていることからその有用性が望まれる。さらに、BTA statは感受性70%、特異性75%と比較的バランスが良くスクリーニングのマーカーとなり得ると思われた。

**A. 研究目的**

本研究の目的は、職域で使用されている化学物質のうち、省令による特別規則で定められてい「発がん性を含む遅発性健康障害の発生の恐れがある物質（以下、遅発性健康障害起因物質）」について、そのばく露による健康影響にかかる疫学的知見、動物実験結果お

よび毒性学的知見等の最新の情報を整理し、遅発性健康障害の発生の予防に有用な健康モニタリングにかかる手法を提案することである。本分担研究では、3, 3' ジクロロ-4, 4-ジアミノジフェニルメタン (MBOCA) について文献的検討を行った

## B. 方法

(1) 2002年以前の文献情報については、「中央労働災害防止協会 労働衛生調査分析センター 特殊健康診断に係る調査研究事業 個別物質の検討報告書(平成16年度報告書) . 別冊. 4-293, 3'-ジクロロ-4, 4'-ジアミノジフェニルメタン. P972-985, 平成17年3月.」を引用の上、その後の知見について加筆した。

(2) 2002年以降の文献情報については、下記の情報を第二次資料とし、第一次資料を選択、入手した。

• Some Aromatic Amines, Organic Dyes, and Related Exposures:  
4, 4'-METHYLENEBIS(2-CHLOROANILINE)  
IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans.  
P325-367, Volume 99. 2010.

• Chemical Agents and Related Occupations, A review of human carcinogens: 4, 4 - Methylenebis(2-chlorobenzeneamine). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. P73-82, Volume 100F, 2012.

• 4, 4 - Methylen-bis(2-chloranilin) (MOCA) [BAT Value Documentation in German language, 2013], The MAK Collection for Occupational Health and Safety: Annual Thresholds and Classifications for the Workplace.

(3) National Library of Medicine、PubMedで検索式「101-14-4[rn] AND (epidemiology OR toxicology OR carcinogen) NOT (measurement method OR determination method OR synthesis

OR GC OR GC-MS OR food)」、  
"Methylenebis(chloroaniline)" [Mesh]  
] AND  
("Methylenebis(chloroaniline)/administration and dosage" [Mesh] OR  
"Methylenebis(chloroaniline)/adverse effects" [Mesh] OR  
"Methylenebis(chloroaniline)/analogs and derivatives" [Mesh] OR  
"Methylenebis(chloroaniline)/toxicity" [Me]、  
「3L2W5VTT2A[rn]/administration and dosage\* OR 3L2W5VTT2A[rn]/adverse effects\* OR 3L2W5VTT2A[rn]/analogs and derivatives\* OR  
3L2W5VTT2A[rn]/etiology\* OR  
3L2W5VTT2A[rn]/metabolism\* OR  
3L2W5VTT2A[rn]/toxicity\*」を用いて、必要な論文(2002年以降)を選択して、入手した。

## C. 研究結果

### 1. 対象物質名称

3, 3'-ジクロロ-4, 4'-ジアミノジフェニルメタン

CASRN: 101-14-4

### 2. 物理化学的性質

物理的状态

物理状态: 固体 (20°C、1気圧)

色: 無色または淡褐色

臭い: かすかなアミン臭

融点/凝固点: 110°C

沸点、初留点及び沸騰範囲:

202°Cで分解する

可燃性: 可燃性

爆発下限界及び爆発上限界/可燃限界:

該当しない

引火点: 該当しない

自然発火点: 該当しない

分解温度 202°C (ICSC (2013))

pH: 弱アルカリ性  
 動粘性率 該当しない  
 溶解度 水: 14 mg/L (20°C)  
 ジメチルスルホキシド、  
 ジメチルホルムアミド  
 に可溶  
 n-オクタノール/水分配係数  
 log Kow = 3.91  
 蒸気圧: 3.9E-006 mmHg (25°C)  
 (est)  
 密度及び/又は相対密度:  
 1.44 g/cm<sup>3</sup>  
 相対ガス密度: 該当しない  
 粒子特性: データなし

### 3. GHS 政府分類

急性毒性 (経口):  
 区分に該当しない  
 急性毒性 (経皮):  
 区分に該当しない  
 急性毒性 (吸入: ガス):  
 区分に該当しない  
 急性毒性 (吸入: 蒸気):  
 分類できない  
 急性毒性 (吸入: 粉塵、ミスト):  
 分類できない  
 皮膚腐食性/刺激性:  
 区分に該当しない  
 眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性:  
 区分に該当しない  
 呼吸器感作性: 分類できない  
 皮膚感作性: 区分に該当しない  
 生殖細胞変異原性: 区分 2  
 発がん性: 区分 1B  
 生殖毒性: 分類できない  
 特定標的臓器毒性 (単回暴露):  
 区分 1 (血液)  
 特定標的臓器毒性 (反復暴露):  
 区分 2 (血液系、肝臓)  
 誤えん有害性: 分類できない

### 4. 用途・取扱量

硬化剂等、製造輸入量 1,728t

### 5 生体影響・代謝

#### ア) 生体影響

##### (1) 急性曝露

MBOCA の飛沫が顔にかかった作業  
 者においては、蛋白尿 (220 mg/L)、胃症  
 状が一過性に現われたと報告されてい  
 る (Hosein and Roosmalen 1978)。この  
 作業者の尿中 MBOCA 濃度は曝露 5 時間  
 後に最高濃度 1.4 mg/g creatinine を  
 示した後、急速に低下した。また、MBOCA  
 曝露により、軽度な頻尿と血尿が 6 名  
 中 2 名に認められたが 1 週間以内に消  
 失したという報告もある  
 (Mastromatteo 1965)。

約 11.4 L の溶解 MBOCA を上半身に浴  
 びた例では、局所が発赤を呈したが、  
 肝機能、腎機能とも異常は見られず、  
 メトヘモグロビン血症や蛋白尿も出現  
 していない (Osorio 1990)。この作業  
 者の尿中総 MBOCA 濃度は曝露後 2 週間観  
 察され、最高値の 3132 ppb は曝露 4 時  
 間後であった (Osorio 1990)。

動物では、LD<sub>50</sub> 値はラットの経口  
 投与で 2100 mg/kg、マウス経口投与で  
 880 mg/kg、マウス腹腔内投与で 64  
 mg/kg である。ラットに 200 mg/kg を  
 10 日間経口投与したとき、チアノーゼ、  
 成長抑制、血液および尿の異常が認め  
 られ、1000 mg/kg の投与では、チアノー  
 ゼ、衰弱、多尿が認められていること  
 から、亜急性曝露ではメトヘモグロ  
 ビン血症が起こるとされている (Linch  
 1971)。

2002 以降に新たな報告はなかった。

##### (2) 慢性曝露

個人曝露 濃度が 0.02 mg/m<sup>3</sup> 以下で  
 ある MBOCA 製造工場で 0.5-16 年間  
 MBOCA 曝露を受けた作業員 209 名にお  
 いて、チアノーゼや貧血は起こってお  
 らず、疾病、欠勤、病歴についての社

内記録からも、特に MBOCA 由来と考えられる異常は見られていない(Linch 1971)。ヒトでの慢性曝露により膀胱腫瘍の発生が報告されている(発癌性の項参照)。

4つの MBOCA 製造工場(反応、中和、洗浄を含む)で MBOCA に暴露された労働者 70 名(男性 87%)と非暴露の労働者 92 名(男性 73%)を膀胱がんのスクリーニングを行った(Chen HI et al. 2005)。尿潜血検査、尿細胞診、尿腫瘍マーカー核マトリックス蛋白の検査、腹部超音波検査を全例に実施した。膀胱がんの有無の確認には、静脈性尿道写真と膀胱鏡検査が用いられた。MBOCA の空气中濃度は、精製エリア(0.23~0.41 mg/m<sup>3</sup>)が最も高く、次いで洗浄エリア(0.02~0.08 mg/m<sup>3</sup>以下)、中和エリア(0.05~0.06 mg/m<sup>3</sup>以下)だった。尿細胞診で悪性細胞が疑われる労働者 1 名、肉眼的血尿を伴う異型細胞診の労働者 1 名が確認された。尿異常細胞および核マトリックスタンパク質 22(腫瘍マーカー)の陽性率は、MBOCA 曝露労働者全体と非曝露労働者の間で、あるいは性差でグループ化した場合、有意差はなかったが、潜血陽性有病率は、男性曝露労働者(18%)で男性非曝露労働者(7%)よりわずかに有意に高かった(P=0.055)。(別途の検査で、膀胱がん 1 例が確認された。発癌性の項参照)。

動物における慢性の経口投与では 100 ppm 含有飼料投与ラット及び 100 mg/day 投与のイヌで肝毒性が観察されている(Stula 1975)(Stula 1977)。ラット、マウス、イヌにおいて、腫瘍の形成が見られている(発癌性の項参照)。

2002 年以降、新たな発がん性動物実験の報告は無かった。

### (3) 発がん性

英国及び米国において膀胱がんの発生が報告されている(Cartwright 1983)(Ward, E. 1988)(Ward, E. 1990)。イギリスの MBOCA 製造工場の従業員(人数不明)に、数年間で 13 名の膀胱がんの新患が発見されたと報告されているが、曝露濃度に関する情報はない

(Cartwright 1983)。Ward ら(Ward, E. 1990; Ward, E. 1988)は高濃度汚染職場における MBOCA 曝露者のコホート調査によって 3 例の膀胱がんを発見している。彼らの中には尿中濃度 50 mg/L という作業員もいた。

52 歳の男性が非喫煙者で、14 年間 MBOCA 精製工程に従事していた。工作中、個人用保護具を着用していなかった。精製工程エリアの大気中の MBOCA 濃度(0.23-0.41 mg/m<sup>3</sup>)は、米国労働安全衛生局の許容ばく露レベル(0.22 mg/m<sup>3</sup>)を超えた。発作性血尿で入院し、尿路造影検査、膀胱鏡検査及び生検の結果、浸潤性移行細胞癌と診断された(Liu, CS et al 2005)。他の潜在的な膀胱発がん物質への曝露がなかったため、この労働者は、精製エリアでの吸入または経皮吸収による MBOCA への高曝露により職業性膀胱がんが発症したと強く疑われた。

Dost らは英国の 7 つの MBOCA 生産工場に勤務する 308 人の男性従業員に対しコホート調査を行った。全従業員の雇用期間は 12 カ月以上で、1973 年から 2000 年の間に初めて雇用された。1979 年から 2007 年までの死亡率およびがん発生率のデータを、全国データと比較した(Dost A et al. 2009)。全がん死亡率は、期待値(観察値(Obs) 5 は、標準化死亡率(SMR) 68)を下回った。膀胱がんによる死亡は 1 例であった

(SMR 560)。全がん発生率も予想を下回った。本調査は比較的早い時期の追

跡調査であり、例数も少ないため、結果は慎重に扱う必要がある。MBOCA 曝露による姉妹染色体交換(SCE)頻度の増加が報告されている(Edwards and Priestly 1992)。尿中未変化 MBOCA 濃度の中央値が  $9.33 \mu\text{mol/mol creatinine}$  ( $22.0 \mu\text{g/g creatinine}$ )である MBOCA 加工作業者 4 名のリンパ球の姉妹染色体交換(SCE)頻度は非曝露者 10 名に比べ有意ではないが増加していた ( $\text{mean} \pm \text{s.e.m}, 0.172 \pm 0.020$  v. s.  $0.114 \pm 0.006$  SCE/cromosome; one way ANOVA,  $p > 0.05$ )。Wang らは MBOCA 曝露と小核 (MN) 頻度の関係およびこれに対するチトクローム P450 酵素 (CYP3A4) の遺伝子多型の影響について報告した。研究対象者を曝露群 (尿中総 MBOCA  $20 \mu\text{g/g}$  クレアチニン以上 44 人) と対照群 (尿中総 MBOCA  $20 \mu\text{g/g}$  クレアチニン未満 47 人) に分けた。ばく露群と対照群におけるリンパ球 MN 頻度 (MNF) および小核細胞頻度 (MNC) 解析したの結果、ばく露群のリンパ球 MN 頻度および小核細胞頻度は、対照群のそれより有意に高かった。CYP3A4 A/A+A/G 遺伝子型のうち、MBOCA 曝露労働者の MNF と MNC は対照群より有意に高いことがわかった。しかし、G/G 遺伝子型を持つ CYP3A4 多型では、曝露群と対照群の調整済み MNF および MNC の差は有意ではなかった (Wang et al. 2017)。リンパ球 MN 頻度および小核細胞頻度は、MBOCA の遺伝毒性を評価するための良い指標であると結論された。また、CYP3A4 多型 A/A および A/G 遺伝子型を持つ個体は、MBOCA の遺伝毒性に対してより感受性が高いと思われる。動物実験では、ラット、マウス、イヌで MBOCA による発癌が見られており、その標的臓器は肺、肝、乳房、膀胱で

ある (Mcqueen and Williams 1990)。ラットに 250, 500 または 1000 ppm の MBOCA 含有飼料を 18 箇月投与した実験 (Kommineni 1978) では、肺腺腫と腺癌、乳腺癌、ジンバル腺癌、肝細胞癌の発生増加が見られた。肺腫瘍および乳腺癌の発生には量-反応関係があり、肺が最も感受性が強い臓器であった。マウス 2000 ppm では血管腫及び血管肉腫の発生が見られ、ラットでは肺の腺腫の発生増加が見られた (Russfield 1975)。

イヌに 100 mg の MBOCA を経口投与した実験 (5-8 mg/kg/day) (23) では、投与後 8.3-9 年で、5 匹中 4 匹に膀胱の乳頭状移行上皮癌が見られた (Stula 1977)。

ラットに 125 または 250 mg/kg の MBOCA を 6 日間投与したとき、SCE 頻度は投与量に比例して有意に増加していた (Kruskal Wallis ANOVA,  $p < 0.05$ )。

#### (4) 変異原性・その他

Murray ら (Murray EB et al. 2005) は、ポリウレタン製造に従事する男性 12 名、アスファルト (瀝青) 道路舗装工 12 名、病院店舗スタッフ 18 名 (対照) に対し、リンパ球と尿路上皮細胞における小核 (MN) 率および小核細胞率を検討した。尿路上皮細胞中の MN 数と MN 陽性細胞数 (1000 細胞当たり) は、MBOCA 曝露者 ( $14.27 \pm 0.56$ ,  $9.69 \pm 0.32$ ) で、瀝青曝露者 ( $11.99 \pm 0.65$ ,  $8.66 \pm 0.46$ ) および対照者 ( $6.88 \pm 0.18$ ,  $5.17 \pm 0.11$ ) より多く見られた。リンパ球では、MBOCA 曝露者 ( $13.25 \pm 0.48$ ,  $8.54 \pm 0.14$ ) は、瀝青曝露者 ( $16.24 \pm 0.63$ ,  $10.65 \pm 0.24$ ) より少なかったが、対照者 ( $9.24 \pm 0.29$ ,  $5.93 \pm 0.13$ ) より多かった。

台湾の 4 つの MBOCA 製造工場を対象者 158 に対し調査した。労働者は、職種に

よって曝露群 (n=57) と非曝露群 (n=101) に分けた。さらに、尿中 MBOCA 濃度によって高尿中 MBOCA (>20 microg/g クレアチニン) 群 (n=45、男性 41 名、女性 4 名) と低尿中 MBOCA (n=108、男性 70 名、女性 38 名) に分類された。MBOCA 曝露労働者と高尿中 MBOCA 労働者のいずれも、血漿 8-OHdG 平均値の有意な上昇は見られなかった。年齢と性別は、血漿 8-OHdG 値と有意な正の相関があった。また、高尿酸血症患者の喫煙者は、高尿酸血症患者の非喫煙者に比べ、8-OHdG 値が有意に高値であった。MBOCA ばく露群において DNA 酸化損傷の上昇はなく、酸化的 DNA 損傷が MBOCA の発がんプロセスにおいて重要な役割を担っていないことを示している (Chen HI et al. 2007)。雄ラットの初代肺細胞において、MBOCA の最小毒性用量以下の濃度 (31.2-125  $\mu$ M) で、単細胞ゲル電気泳動法 (コメット法) で測定した DNA 一本鎖切断およびアルカリ標識部位が、用量依存的に有意に増加した (Robbiano L et al, 2006)。ヒト肺初代細胞でも同様の DNA 断片化が認められたが、ラットよりヒトではこの増加が大きかった。MBOCA はヒトドナーの肺細胞の初代培養においてラットで観察されたものと同様またはそれ以上の DNA 損傷作用をもたらすことを示した。

サルモネラ菌の TA98 および TA100、大腸菌、および枯草菌において変異原性がみられている。但し、S9(-) では変異原性は現われず、S9(+) の時のみ変異原性が現われている (Mcqueen and Williams 1990) (Niosh)。HeLa 細胞および肝細胞 (ラット、マウス、ハムスター、ウサギ) を用いた DNA 修復試験が陽性となっている (Mcqueen and Williams 1990; Niosh)。

マウスに 6.4 mg/kg の MBOCA を腹腔内投与したとき、骨髄の小核試験が陽性となっている (Mcqueen and Williams 1990; Niosh)。

## イ) 代謝

### (1) 吸収と排泄

呼吸器又は皮膚から吸収された MBOCA は、そのほとんどが体内で代謝され、尿または糞より排泄される。

ヒトでは MBOCA の経皮吸収が速やかであると報告されている (Chin 1983)。新生児の包皮 (結合織をはずしたもの) に皮膚 1 cm<sup>2</sup> 当り 2.24  $\mu$ g の [14C] MBOCA を接触させた場合、1 時間後にはその 50% が未変化のまま皮膚組織にみられ、4 時間後には 26% が皮膚を通過しており、角質層が吸収の障壁となる事は示されなかった。

動物実験では、投与された MBOCA の 24-46% が尿から排泄されている (Farmer 1981; Groth 1984; Manis 1984; Morton 1988)。ラットに経口投与した場合 (Farmer 1981; Morton 1988)、そのほとんどが体内で代謝され、投与 48 時間後にはほとんどが糞 (49-69%) および尿 (24-29%) 中に排泄されるが、ラットの皮膚に 25 mg の MBOCA を 24 時間塗った場合 (Groth 1984) は、塗布量の約 40% が吸収された。皮膚からの吸収及び排泄は経口投与に比べ遅く、24 時間以内に吸収量の 29% が糞から、12% が尿から排泄されるが、72 時間後でも 59% が体内に残存していた。しかしながら、ラットやイヌでは長期間にわたってゆっくりと皮膚から吸収されると報告されている (Groth 1984; Manis 1984)。10 mg の 14C-MBOCA をイヌに静脈注射 (i v) した場合と皮膚に塗布 (p c) した場合とでその吸収と排泄が比較されている (Manis 1984)。i v 投与実験では投与後 5-6 時間で血中から



MBOCA が検出されなくなり、速やかに代謝されることが示された。24 時間以内に尿から排泄されるのは投与量の 46% であるが未変化の MBOCA は 0.25% であった。投与 24 時間後においても胆嚢中には 32%、肝臓中には 3.1% が残存していた。一方、p.c. 投与実験では、24 時間後においても 90% が塗布部に残っており、尿から排泄されるのは 1.3% に過ぎなかった。但し、塗布部直下の脂肪や筋肉内に MBOCA が検出されていることから、経皮吸収の場合は、長期間にわたってゆっくりと吸収されることが示された。

## (2) 代謝経路

ヒトでは、N-グルクロン酸抱合が主な代謝経路と考えられている (Cocker 1990) が、N-アセチル化、N-水酸化、5-水酸化及びメチレン基の水酸化も観察されている (Butler 1989)。しかしながら、アセチル体 (N-acetyl-MBOCA, N,N'-diacetyl-MBOCA) の検出率は低く、かつその濃度も未変化の MBOCA の 1/10 以下である (Cocker 1988; Ducos 1985)。DNA 付加物の同定からは、メチレン基で切れたアミノクロロベンジルアルコールの生成が観察されている (Kaderlik 1993)。

MBOCA 投与ラットの尿中には 10 種類前後の MBOCA の代謝物が存在しているが、その大半は代謝物の硫酸あるいはグルクロン酸抱合体であった (Farmer 1981)。メチレン基で切れたアミノクロロフェノールの硫酸抱合体も検出されているが、未変化の MBOCA は投与量の 1% 以下であった (Farmer 1981))。ラット肝ミクロゾームを用いた *in vitro* 実験では、N-hydroxy-MBOCA, N-nitroso-MBOCA, 5-hydroxy MBOCA, 及びメチレン基の水酸化した代謝物が得られている (Morton 1988)。

投与されたイヌの尿中代謝物の 75% が 5-hydroxy-MBOCA-5-sulfate であった (Manis and Braselton 1984)。これ自身は不活性で、DNA や蛋白とも結合せず、変異原性をもたないが、硫酸抱合を切った場合は蛋白と結合することから、中間代謝物は反応性が高いと推定された。イヌ肝ミクロゾームを用いた *in vitro* 実験で、N-hydroxy-MBOCA, 5-hydroxy-MBOCA の生成が検出されている (Chen 1989)。代謝経路を図 1 に示した (Dfg 1996)。

芳香族アミンでは N-水酸化が発がんのキーステップであるといわれており (Miller 1978)、ヒト及びイヌの肝ミクロゾームの *in vitro* 実験で N-水酸化-MBOCA が生成されている (Butler 1989; Chen 1989)。この水酸化は P450 が関与し 3A4 が 3/4、2A6 が 1/4 を受け持つ (Yun 1992) が、22 名の肝細胞を用いて測定したところ、300-2700 pmol/min.mg protein と生成量の個人差が大きかった (Butler 1989)。アセチル化が進むにつれて MBOCA は変異原性が弱くなっていること (Hesbert 1985) および DNA 付加物は脱アセチルされていたこと (Silk 1989) から、MBOCA のアセチル化は解毒と考えられる。

## (3) 生物学的半減期等

ヒトにおける MBOCA の排泄は、尿についてのみ検討されており、約 11.4 L の MBOCA が噴出した事故で上半身に MBOCA を浴びた作業者の尿中 MBOCA 濃度を 1 ヶ月間測定した報告では、事故後 4 時間に未変化 MBOCA および総 MBOCA の最高値 1700 ppb および 3310 ppb を示した後、一相性に減少し、半減期はいずれも 23 時間と算出された (Osorio 1990)。また、曝露作業者の尿中濃度の推移を 1 週間観察したところ、作業前と作業後の尿中総 MBOCA 濃度に有意差

が見られず、蓄積が考えられる (Ichikawa 1990)。

#### (4) バイオロジカルモニタリング

ヒトの尿を加水分解した時の MBOCA 濃度は未変化の MBOCA 濃度の 2～5 倍であり (Gristwood 1984)、主な代謝物が N-グルクロン酸抱合体であること (Cocker 1990)、肝の代謝酵素活性の個人差が大きいこと (Butler 1989; Morton 1988)、動物実験でも MBOCA そのものとして排泄されるのは 2%以下と報告されている (Farmer 1981; Groth 1984; Manis 1984) ことから、尿中総 MBOCA を指標とするのが適切と考えられる。尿中 MBOCA 濃度の生物学的半減期が 23 時間と算出されている (Osorio 1990) こと、及び曝露作業者の尿中濃度の推移の観察から蓄積が考えられる (Ichikawa 1990) ことから、採尿時期は週の後半が望ましい。

Shih ら (2007) は、尿中の MBOCA とその代謝物である N-アセチル 4,4'-メチレンビス (2-クロロアニリン) (アセチル MBOCA) を同時に分析する固相抽出 (SPE) と液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析 (LC/MS/MS) 法を開発した。本法の定量限界は、MOCA が 1.0 ng/mL、アセチル MBOCA が 0.03 ng/mL であった。MBOCA 曝露作業者の尿中 MBOCA およびアセチル MBOCA 濃度を分析し、定量したところ、 $191.9 + 373.2$  (平均値+SD) および  $11.79 + 23.8$  ng/mL (N = 54)、中央値はそれぞれ 38.6 および 1.8 ng/mL であった。MBOCA 濃度は、尿中のアセチル MBOCA 濃度と有意に相関している ( $r=0.916$ ,  $p < 0.001$ )。これらの結果は、本法で MBOCA とアセチル-MBOCA を同時に分析し、MBOCA 曝露のバイオマーカーとしてハイスループットできる可能性を示した。

#### (5) DNA 付加物

DNA 付加物の生成が、曝露作業者の膀胱上皮細胞、投与されたラットの肝細胞およびイヌの膀胱上皮細胞と肝細胞において観察されており、そのメジャーな付加物はいずれの動物においても N-(deoxyadenosin-8-yl)-4-amino-3-chlorobenzyl alcohol であった。ラットにおいては、ヘモグロビン付加物の生成が投与量の増加と比例していた。

噴出事故により MBOCA を全身に浴びた例において、尿中の剥離細胞の DNA を用いて  $^{32}\text{P}$ -ポストラベル法により DNA 付加物の定量とその減衰が観察されている (Kaderlik 1993)。それによると N-(deoxyadenosin-8-yl)-4-amino-3-chlorobenzyl alcohol と推定される DNA 付加物が検出され、曝露 4 時間後では 108 塩基当り 516 個、16 時間後では 1/5 に減衰したが、96 時間後まで検出された。

ラットの経口投与実験においては、肝 DNA 付加物の半減期は 11.1 日、ヘモグロビン付加物の半減期は 14.3 日と算出されている (Cheever, Kl 1988)。また、経皮投与においても、より少ない量ではあるが肝 DNA 付加物は検出され、その半減期も経口投与とほぼ同じ 15.6 日であった (Cheever, K. L. 1990)。

ラットに腹腔内投与した実験では、肝 DNA から 3 種類の DNA 付加物が検出され、そのうちの 2 種は N-アセチル MBOCA 由来であるとされたが、最大ピークの残り 1 種はメチレン結合が切れた半分の MBOCA からなる N-deoxy-adenosin-8-yl)-4-amino-3-chlorobenzyl alcohol と同定された (Silk 1989)。

イヌに 8.0mg/kg/bw の MBICA を 1 回または 10 回経口投与した場合、肝臓及び膀胱上皮細胞における DNA 付加物生成が観察されている (Segeberback 1993)。DNA 付加物生成量は膀胱上皮よりも肝

臓の方が多く、1回投与においては1.5倍、10回投与においては2.8倍高かった。10回投与では1回投与の3-5倍であった。

ラットに3.74 - 44.94  $\mu\text{mol/kg bw}$  のMBOCAを腹腔内投与し、血液中のヘモグロビン付加物を観察した実験によると投与量の0.08%がヘモグロビンと付加物を作っており、投与量とヘモグロビン付加物量との間に量-反応関係が得られている(Bailey 1993)。

#### (6) 曝露濃度と尿中濃度との関係

個人曝露濃度が $<0.01 \sim 0.02 \text{ mg/m}^3$ である4名の作業者の尿中未変化MBOCA濃度は、70 - 1500  $\mu\text{g/L}$ であった(Linch 1971)。個人曝露濃度から算出した尿中濃度よりも実際の尿中濃度が高かったのは、経皮吸収によると想定されている。

7作業場29名の個人曝露濃度と尿中未変化MBOCA濃度とを調査した結果によると、曝露濃度、 $<1 - 7 \mu\text{g/m}^3$ の範囲で、各作業場の平均尿中濃度は0.05 - 51.8  $\mu\text{g/L}$ の範囲であった(Wan 1989)。

個人曝露濃度が $0.2 \sim 8.9 \mu\text{g/m}^3$ である5名の作業者の作業前と後の尿中未変化MBOCA濃度を1週間観察した結果によると、作業後の平均尿中濃度(2.4 - 96.6  $\mu\text{g/g creatinine}$ )は、作業前平均尿中濃度(3.1 - 81.5  $\mu\text{g/g creatinine}$ )よりも高いが有意な差ではなかった(Ichikawa 1990)。

#### ウ) 量影響関係・量反応関係及び標的臓器

##### (1) 急性曝露

ヒトでは、尿中未変化MBOCA濃度が最高値で1400  $\mu\text{g/g creatinine}$ を示した例において、一過性の蛋白尿(220  $\text{mg/L}$ )と胃症状が見られている(Hosein and Roosmalen 1978)が、1700 ppb (2169  $\mu\text{g/g creatinine}$ )で何ら異常が見ら

れていない例も報告(Osorio 1990)されている。

動物のLD50値はマウス経口投与で880  $\text{mg/kg}$ 、マウス腹腔内投与で64  $\text{mg/kg}$ と、腹腔内投与では経口投与の10倍以上低い濃度だったことから、投与経路による毒性発現量の違いが見られており、吸入曝露の場合は経口投与よりも毒性発現量は低いと推定される。

##### (2) 慢性曝露

個人曝露濃度が $0.02 \text{ mg/m}^3$ 以下で曝露期間が0.5-16年、平均尿中MBOCA濃度が620  $\mu\text{g/L}$ (最高値は4150  $\mu\text{g/L}$ )の作業者群では、芳香族アミンの一般毒性としてのメトヘモグロビン血症等の異常は見られていないと報告されているが、ラットにおいては200  $\text{mg/kg}$  10日間投与でチアノーゼや血尿などが観察されている。また、慢性投与においては、ラットとイヌにおいて肝臓への影響が見られている。

##### (3) 発がん性

Linchら(Linch 1971)は、個人曝露濃度が $0.02 \text{ mg/m}^3$ 以下である工場で働いている作業者31名、および1954-1969年の間に曝露を経験している作業者178名の計209名について、尿沈渣を用いたパパニコラ法による細胞診で異常は見い出していないと1971年に報告している。これら作業者の尿中MBOCA濃度は平均が620  $\mu\text{g/L}$ 、最高値は4150  $\mu\text{g/L}$ であった。彼らのうち同社に勤続している作業者についてはその後1981年まで尿検査および尿沈渣の細胞診を毎年実施したが、膀胱癌は発見されていない(Ward, E. 1987)。しかしながら、これらの報告は観察期間の平均が20年未満であるうえ、細胞診による判定だけなので発癌を否定できるデータとはいえない。

また、英国のCartwrightの報告

(Cartwright 1983)は、MBOCAの曝露濃度も不明で、MBOCA単独曝露と確定できないし、癌症例についての記述もなく、発癌の証拠とするには不十分な報告である。

Wardら(Ward, E 1990; Ward, E. 1988)はMBOCA曝露者のコホート調査によって3例の膀胱癌を発見している。それによると、1968-1979年にかけてMBOCAを製造していた工場の従業員552名(532名は1968-1979年において曝露経験あり、20名は1980-1981年に同工場に勤務、89.5%が男性、82.7%が最初の曝露時に30才未満、平均観察期間は11.5年、勤続年数の中央値は3.2ヶ月)のうち452名に電話による調査を行ない、その385名について尿潜血反応及び尿沈渣の細胞診を実施した。細胞診で異常の見られたもの、潜血陽性または血球が1視野に1-2以上出現したもの計77名、及び曝露歴調査から低濃度曝露職場に14年以上、または高濃度曝露職場に8ヶ月以上の者82名の計159名をハイリスクグループとして選び、その内65名が膀胱鏡検査を受けた。その結果、男子3名に膀胱癌(非浸潤型乳頭状移行上皮癌I~II度、乳頭状移行上皮癌I度、非浸潤型乳頭状移行上皮癌I度)が発見された。3名全てが細胞診は正常であったが、1名は1視野に7個の赤血球が検出されたことにより、2名は高濃度曝露を受けていたことによりスクリーニングされた。その工場の気中MBOCA濃度は測定されていないが、製造中止後数ヶ月経ったときの作業者の尿中MBOCA濃度が最高50 mg/Lと非常に高い値を示したこと及び近隣住宅の庭土中のMBOCA濃度が55 ppmと工場付近のMBOCA汚染が問題となったこと(Chin 1983)から、高度に汚染された職場だと考えられる。彼らが曝露し

たのはMBOCAの製造原料であるo-クロルアニリン、ホルマリンおよび製品のMBOCAのほか、4-クロル-o-トルイジン、o-トルイジンおよびメチレンジアニリンなど17の発癌可能性のある物質とされている(Hogan 1993)が、これらの物質のうち、動物実験で膀胱癌が発生しているのはo-トルイジン(許容濃度等に関する委員会, 1991)と

MBOCA(Mcqueen and Williams 1990)である。当該MBOCA製造工場作業者のo-トルイジン曝露量に関するデータは示されておらず(Hogan 1993; Ward, E 1990; Ward, E. 1988)、o-トルイジンがどの程度膀胱癌の発生に寄与したかは不明である。膀胱癌3例のMBOCA曝露歴は1年、9ヶ月または1.5ヶ月と短い。高濃度曝露職場にいたこと、2名については他に化学工場で働いたことがないこと、年齢が28才、29才、44才と若く、かつ喫煙歴がないまたは止めていることなどから、これら3名に見られた膀胱癌はMBOCA曝露によるものと推定できる。

芳香族アミンによる膀胱癌のモデル動物であるイヌにおいて膀胱癌の発生が見られており、ラットにおいては肺がんと肝がんが見られている。また、事故による曝露者の尿中剥離細胞にDNA付加物が検出され、*in vitro* 実験においてもヒトおよびイヌの膀胱上皮細胞、ラットの肝細胞でDNA付加物が生成されている。イヌとラットにおいては発がんの標的臓器においてである膀胱上皮細胞と肝細胞にDNA付加物の生成が見られている。

MBOCA加工作業者におけるリンパ球の姉妹染色体交換(SCE)頻度の増加に関する報告は、対象集団が4名と小さいことから統計的な検出力が低いので有意とはなっていないが、その曝露レ

ベルが最高値で 38  $\mu\text{mol/mol}$  creatinine と非常に高いとは言えないことおよびラットにおいても量-反応関係が見られていたことから、注目に値する。

#### エ) 影響の自然史

最も問題となる影響は発がん性であり、総曝露量が関係すると考えられるので、長期観察が必要である。通常ヒトの膀胱癌の潜伏期間は平均 20 年以上と言われている (Ward, E 1990) ので、曝露が終了しても観察が必要である。また、曝露中においては、メトヘモグロビン血症や肝機能異常の発生の可能性がある。

#### D. 考察

##### 1. ヒトにおけるばく露の知見の整理

2002 年以降、MBOCA ばく露者の発がんについて限られた数の疑い例が報告されたが、ばく露と健康障害やその発生メカニズム、さらに健康障害関連の検出項目などに関する新たな報告がないため、現時点で新しい知見の追加はない。

##### 2. 健康診断項目に資する新たな知見の有無

###### ア) 現行の特殊健診及びその項目の評価

###### (1) 現行の項目

特定化学物質予防規則第 9 条に基づき、事業者は雇い入れ又は当該業務への配置替えの際及びその後の 6 ヶ月以内ごとに 1 回、定期的に、以下の項目について医師による健康診断を行わなければならない。

###### 1. 業務の経歴の調査

2. MBOCA による上腹部の異常感、倦怠感、せき、たん、胸痛、血尿などの他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無

#### の検査

3. 上腹部の異常感、倦怠感、せき、たん、胸痛、血尿などの他覚症状又は自覚症状の有無の検査

#### 4. 肝機能検査

上記の健康診断の結果、他覚症状が認められる者、自覚症状を訴える者その他異常の疑いが認められる者で、医師が必要と認めるものについては以下の項目について医師による健康診断を行わなければならない。

##### 1. 作業条件の調査

2. 医師が必要と認める場合は、胸部の X 線直接撮影若しくは特殊な X 線撮影による検査、喀痰の細胞診、気管支鏡検査又は腎機能検査

#### (2) 評価

ヒトの報告及び動物実験結果によると、MBOCA による生体影響として問題になるのは発がん性と芳香族アミンに共通するメトヘモグロビン血症である。発がん性の評価としては、ヒトでの発がんが認められているが曝露による危険性評価が出来ないなど疫学的証拠が十分であるとは言い難いとの判断から、IARC、ACGIH、産衛学会のいずれも 2A に分類している。発がんの標的臓器としてはその化学構造から予想される膀胱癌の発生がヒト及び犬で見られていることから、これを最も重視すべきだと考えるが、現行の項目には入っていない。それ故、既往歴、自他覚症状の項目に「排尿異常等泌尿器に関する検査」が必要である。さらに膀胱がんのスクリーニング検査が一次健診項目として、膀胱がんの精密検査項目が二次健診項目として必要となる。

動物における発がん実験では、肺がんの発生が最も鋭敏で量-反応関係も見られていることから、肺がん検診も入れておく必要がある。肺がんの二次

健診としては、最近の知見(Bach 2003; 久道茂 1998)に基づき、胸部X線と喀痰検査の組み合わせを再考したほうが良いと考えられる。

また、ヒトでは肝障害や肝機能異常は見当たらないが、動物においては肝障害が報告されていることと、MBOCAが有機塩素化合物でもあるので、肝機能検査を入れておくのは妥当と考えられる。

さらに、MBOCAの曝露評価が必要と考えられるが現行の項目には見当たらない。

イ) 追加・変更が検討される健診項目とその評価

(1) 追加項目

a) 一次健診

2. 既往歴の調査として、「排尿異常等泌尿器に関する他覚症状又は自覚症状」を加える。

3. 他覚症状又は自覚症状の有無の検査に「排尿異常等泌尿器に関する検査」を加える。

5. バイオロジカルモニタリングとして尿中総 MBOCA 濃度の測定を加える。

6. 膀胱癌のスクリーニング検査を加える

尿沈渣 およびパパニコロ染色による細胞診

尿潜血

尿中 NMP22

尿中 BTA stat

b) 二次健診

2. 医師が必要と認める場合の検査として、「膀胱鏡検査」および「腎盂尿管造影検査」を加えるとともに、「胸部のX線直接撮影若しくは特殊なX線撮影による検査、喀痰の細胞診、」を「低線量CT又はヘリカルCT」への変更が望ましい。

(2) 評価

上記の5. バイオロジカルモニタリングについての検討

MBOCAの曝露評価法としては、経気道曝露だけではなく経皮吸収があるので、尿中代謝物やヘモグロビン付加物を用いたバイオロジカルモニタリングによる曝露評価が適している。代謝の項における検討から、尿中代謝物測定としては、尿中総 MBOCA の測定が適切と考えられ、その採尿時期としては、蓄積性が推定されることから、週末の作業終了時が適切と考えられる。なお、産衛学会は生物学的許容値として、尿中総 MBOCA 濃度 50 µg /g creatinine を勧告している(日本産業衛生学会許容濃度等に関する委員会 1994)。ヘモグロビン付加物によるモニタリングは、ラットにおいては曝露濃度と相関があったと報告されているが、作業における曝露濃度との関係が検討されていないので、今後の課題である。最近、MBOCA とその尿中代謝物である N-アセチル 4,4'-メチレンビス(2-クロロアニリン) (アセチル MOCA) の同時測定方法が報告されたが、その有用性についてさらに検討する必要がある。

上記6. 膀胱癌の早期診断のための癌マーカーを一次健診に加えることの検討  
現在膀胱癌のバイオマーカーあるいはスクリーニング検査としては、尿潜血、尿細胞診、さらには、補助診断としての尿中腫瘍マーカーの BFP (basic fetoprotein)、NMP-22 (nuclear matrix protein-22)、BTAtest (bladder tumor antigen test)、尿中 FDP、尿中剥離細胞テロメラーゼなどがある。

その評価には、膀胱癌診断における腫瘍マーカーと細胞診の感受性と特異性をレビューした最近の総説(Glas 2003)がよい判断材料となる。まず、膀胱癌の早期診断のためのスクリーニン

グ法の精度を比較した結果を表1に示す。特異度が最も高いのは細胞診で、94%であったが、その感受性は55%と低いのが難点である。また、細胞診について特異性が高いのが、剥離細胞中のテロメラーゼで86%であった。また、その感受性は75%と比較的高かった。しかしながら、テロメラーゼの検出には尿中剥離細胞のmRNAを用いてRT-PCRを行うので、採尿後速やかに剥離細胞を処理する必要がある、産業現場における健診時の採尿では対処が困難である。一方、NMP22(nuclear matrix protein-22)は細胞の分裂中期の筋紡錘形成に必須の核内蛋白が細胞死により可溶型となって体液中に分泌されたもので、2種類のモノクローナル抗体によって認識され、免疫学的検査法により測定する(Miller 1992)。NMP22の感度はテロメラーゼよりは若干低いものの、その感度は腫瘍径に依存し、10 mm未満、10-30 mm、30 mm以上における陽性率は42.3、59.1、および85.0%であった(赤座英之 1997)。また、その特異性は78%と比較的高く(Glas 2003)、その検査法が簡便であることと既に米国FDAにより膀胱癌の再発の検査法として臨床応用が認可されていることからその有用性が望まれる。さらに、BTA statは感受性70%、特異性75%と比較的バランスが良くスクリーニングのマーカーとなり得ると思われた。また、尿潜血は、特異性はさほど高くないが、感受性は高いとされてこれまで膀胱癌スクリーニングに用いられてきた。以上のことより、一次健診の追加項目として、尿沈渣およびパパニコロ染色による細胞診、尿潜血、NMP22およびBTA statを加えることが望ましいと考えられた。

膀胱癌の二次健診では確定診断に至

る膀胱鏡検査および腎盂尿管造影検査は必須である。この場合、医師の判断により二次健診を行うが、新たに付け加えたNMP22およびBTA statは比較的特異性も高いため、これらが陽性であれば、細胞診が陰性でも、二次健診に行くかどうかの判断材料となり得ると考えられた。

## E. 結論

### ア) 健康診断の見直しについて

#### a) 健康診断の実施について

ヒトでの膀胱発がんの可能性が推定されることから、退職後も健診を実施することが望まれる。

#### b) 健康診断項目について

新たに膀胱がんに関する検査を追加する。

膀胱癌のスクリーニング検査

尿沈渣 およびパパニコロ染色による細胞診

尿潜血

尿中 NMP22

尿中 BTA stat

膀胱癌の精密検項目

膀胱鏡検査

腎盂尿管造影検査

肺がんの二次検査としては、胸部X線と喀痰検査の組み合わせよりも、有効性が見込まれている低線量CTやヘリカルCTを実施することが望ましいと考える。

(2002年以降、MBOCAばく露者の発がんなどの健康障害やその発生メカニズム、検出項目などに関する新たな報告がないため、現時点では特殊健診の見直しに関する提言は、上記「中央労働災害防止協会 労働衛生調査分析センター 特殊健康診断に係る調査研究事業 個別物質の検討報告書(平成16年度報告書)」で記載された項目で良いと

思われる)。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 参考文献

I-1 今回、新たに追加した文献

1. Liu CS, Liou SH, Loh CH, Yu YC, Uang SN, Shih TS, Chen HI (2005)

Occupational bladder cancer in a 4, 4'-methylenebis(2-chloroaniline) (MBOCA)-exposed worker. *Environ Health Perspect.* 113:771-4.

2. Chen HI, Liou SH, Loh CH, Uang SN, Yu YC, Shih TS (2005) Bladder cancer screening and monitoring of 4, 4'-methylenebis(2-chloroaniline) exposure among workers in Taiwan. *Urology.* 66:305-10.

3. Chen HI, Liou SH, Ho SF, Wu KY, Sun CW, Chen MF, Cheng LC, Shih TS, Loh CH (2007) Oxidative DNA damage estimated by plasma 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG): influence of 4, 4'-methylenebis(2-chloroaniline) exposure and smoking. *J Occup Health.* 49:389-98.

4. Murray EB, Edwards JW (2005) Differential induction of micronuclei in peripheral lymphocytes and exfoliated urothelial cells of workers exposed

to

4, 4'-methylenebis-(2-chloroaniline) (MOCA) and bitumen fumes. *Rev Environ Health.* 20:163-76.

5. Dost A, Straughan JK, Sorahan T (2009) Cancer incidence and exposure to 4, 4'-methylene-bis-ortho-chloroaniline (MbOCA). *Occup Med (Lond).* 59:402-5.

6. Wang CC, Chen WL, Hsiung CN, Chiang ST, Wang YC, Loh CH, Lin IS, Chen HI, Liou SH (2017) Effect of CYP3A4 genetic polymorphisms on the genotoxicity of 4, 4'-methylene-bis(2-chloroaniline)-exposed workers. *Occup Environ Med.* 74:30-38.

7. Robbiano L, Baroni D, Novello L, Brambilla G (2006) Correlation between induction of DNA fragmentation in lung cells from rats and humans and carcinogenic activity. *Mutat Res.* 605:94-102.

8. Shih WC, Chen MF, Huang CC, Uang SN, Shih TS, Liou SH, Wu KY (2007) Simultaneous analysis of urinary 4, 4'-methylenebis(2-chloroaniline) and N-acetyl 4, 4'-methylenebis(2-chloroaniline) using solid-phase extraction and liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 21:4073-8.

I-2 中災防報告書 引用文献

Bach, P. B., D. E. Niewoehner and W.



- C. Black (2003). "Screening for lung cancer: the guidelines." *Chest* 123(1 Suppl): 83S-88S.
- Bailey, E., A. G. Brooks, P. B. Farmer and B. Street (1993). "Monitoring exposure to 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline) through the gas chromatography-mass spectrometry measurement of adducts to hemoglobin." *Environ Health Perspect* 99: 175-7.
- Butler, M., F. Guengerich and F. Kadlubar (1989). "Metabolic oxidation of the carcinogens 4-aminobiphenyl and 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) by human hepatic microsomes and by purified rat hepatic cytochrome P-450 monooxygenases." *Cancer Res* 49: 25-31.
- Cartwright, R. (1983). "Historical and modern epidemiological studies on populations exposed to N-substituted aryl compounds." *Environ Health Perspect* 49: 13-19.
- Cheever, K., D. Richard, W. Weigeli, K. Begley, R. Savage and F. Daniel (1988). "Macromolecular adduct formation by 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) in adult male rat." *Scand J Work Environ Health* 14(suppl): 57-59.
- Cheever, K. L., D. E. Richards, W. W. Weigel, K. B. Begley, D. G. DeBord, T. F. Swearingin and R. E. Savage, Jr. (1990). "4,4'-Methylene-bis(2-chloroaniline) (MOCA): comparison of macromolecular adduct formation after oral or dermal administration in the rat." *Fundam Appl Toxicol* 14(2): 273-83.
- Chen, T. H., B. I. Kuslikis and W. E. Braselton, Jr. (1989). "Hydroxylation of 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) by canine, guinea pig, and rat liver microsomes." *Drug Metab Dispos* 17(4): 406-13.
- Chin, B., M. C. Tobes and S. S. Han (1983). "Absorption of 4,4'-methylenebis [2-chloroaniline] by human skin." *Environ Res* 32(1): 167-78.
- Cocker, J., A. R. Boobis and D. S. Davies (1988). "Determination of the N-acetyl metabolites of 4,4'-methylene dianiline and 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline) in urine." *Biomed Environ Mass Spectrom* 17(3): 161-7.
- Cocker, J., A. R. Boobis, H. K. Wilson and D. Gompertz (1990). "Evidence that a beta-N-glucuronide of 4,4'-methylenebis (2-chloroaniline) (MbOCA) is a major urinary metabolite in man: implications for biological monitoring." *Br J Ind Med* 47(3): 154-61.
- DFG (1996). "4,4'-Methylenebis(2-chloroaniline

- ). "Occupational Toxicants 7: 193-218.
- Ducos, P., C. Marire and R. Gandin (1985). "Assessment of occupational exposure to 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) "MOCA" by a new sensitive method for biological monitoring." *Int Arch Occup Environ Health* 55: 159-167.
- Edwards, J. W. and B. G. Priestly (1992). "Biological and biological-effect monitoring of workers exposed to 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline)." *Hum Exp Toxicol* 11(3): 229-36.
- Farmer, P. B., J. Rickard and S. Robertson (1981). "The metabolism and distribution of 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline) (MBOCA) in rats." *J Appl Toxicol* 1(6): 317-22.
- Glas, A. S., D. Roos, M. Deutekom, A. H. Zwinderman, P. M. Bossuyt and K. H. Kurth (2003). "Tumor markers in the diagnosis of primary bladder cancer. A systematic review." *J Urol* 169(6): 1975-82.
- Gristwood, W., S. M. Robertson and H. K. Wilson (1984). "The determination of 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) in urine by electron capture gas chromatography." *J Anal Toxicol* 8(3): 101-5.
- Groth, D. H., W. W. Weigel, W. P. Tolos, D. E. Brewer, K. L. Cheever and J. R. Burg (1984). "4,4'-methylene-bis-ortho-chloro-aniline (MBOCA): absorption and excretion after skin application and gavage." *Environ Res* 34(1): 38-54.
- Hesbert, A., M. Bottin and J. DeCaurriz (1985). "Mutagenicity of 4,4'-methylene-bis-(2-chloroaniline)"MOCA" and its N-acetyl derivatives in *S. typhimurium*." *Int Arch Occup Environ Health* 55: 169-174.
- Hogan, T. J. (1993). "Case study "carcinogens:" the MBOCA TLV example." *Am Ind Hyg Assoc J* 54(8): 458-60; discussion 461-3.
- Hosein, H. and P. V. Roosmalen (1978). "Acute exposure to methylene bis2-chloroaniline (MOCA)." *Am Ind Hyg Assoc J* 39: 496-497.
- Ichikawa, Y., M. Yoshida, A. Okayama, I. Hara and K. Morimoto (1990). "Biological monitoring for workers exposed to 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline)." *Am Ind Hyg Assoc J* 51(1): 5-7.
- Kaderlik, K. R., G. Talaska, D. G. DeBord, A. M. Osorio and F. F. Kadlubar (1993). "4,4'-Methylene-bis(2-chloroaniline)-DNA adduct analysis in human exfoliated urothelial cells by 32P-postlabeling." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2(1): 63-9.

- Komminen, C., D. Groth, I. Frockt, R. Voelker and R. Stanovick (1978). "Determination of tumorigenic potential of methylene-bis-ortho-chloroaniline." *J Environ Pathol Toxicol* 2: 149-171.
- Linch, A., G. O'Connor, J. Barnes, A. Kilian and W. Neeld (1971). "Methylene-Bis-(o-chloroaniline) (MOCA): Evaluation of hazards and exposure control." *Am Ind Hyg Assoc J* 32: 802-819.
- Manis, M. O. and W. E. Braselton, Jr. (1984). "Structure elucidation and in vitro reactivity of the major metabolite of 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) (MBOCA) in canine urine." *Fundam Appl Toxicol* 4(6): 1000-8.
- Manis, M. O., D. E. Williams, K. M. McCormack, R. J. Schock, L. F. Lepper, Y. C. Ng and W. E. Braselton (1984). "Percutaneous absorption, disposition, and excretion of 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) in dogs." *Environ Res* 33(1): 234-45.
- Mastromatteo, E. (1965). "Recent occupational health experiences in Ontario." *J Occup Med* 7: 502.
- McQueen, C. and G. Williams (1990). "Review of genotoxicity and carcinogenicity of 4,4'-methylene-dianiline and 4,4'-methylene-bis-2-chloroaniline." *Mut Res* 239: 133-142.
- Miller, E. (1978). "Some current perspectives on chemical carcinogenesis in humans and experimental animals: Presidential address." *Cancer Res* 38: 1479-1496.
- Miller, T. E., L. A. Beausang, L. F. Winchell and G. P. Lidgard (1992). "Detection of nuclear matrix proteins in serum from cancer patients." *Cancer Res* 52(2): 422-7.
- Morton, K., M. Lee, P. Siedlik and R. Chapman (1988). "Metabolism of 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) (MOCA) by rats in vivo and formation of N-hydroxy MOCA by rat and human liver microsomes." *Carcinogenesis* 5: 731-739.
- NIOSH Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, CCOHS. 2004.
- Osorio, A. M., D. Clapp, E. Ward, H. K. Wilson and J. Cocker (1990). "Biological monitoring of a worker acutely exposed to MBOCA." *Am J Ind Med* 18(5): 577-89.
- Russfield, A., F. Homburger, E. Boger, C. V. Dongen, E. Weisburger and J. Weisburger (1975). "The carcinogenic effect of 4,4'-methylene-bis-(2-chloroaniline) in mice and rats." *Toxicol Appl Pharmacol* 31: 47-54.
- Segerback, D., K. R. Kaderlik, G. Talaska, K. L. Dooley and F. F. Kadlubar (1993). "32P-postlabelling

analysis of DNA adducts of 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) in target and nontarget tissues in the dog and their implications for human risk assessment." *Carcinogenesis* 14(10): 2143-7.

Silk, N., J. Lay and C. Martin (1989). "Covalent binding of 4,4'-methylenebis-(2-chloroaniline) to rat liver DNA in vivo and of its N-hydroxylated derivative to DNA in vitro." *Biochem Pharmacol* 38: 279-287.

Stula, E., J. Barnes, H. Sherman, C. Reinhardt and J. Z. Jr (1977). "Urinary bladder tumors in dogs from 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline) (MOCA)." *Environ Pathol Toxicol* 1: 31-50.

Stula, E., H. Sherman, J. J. Zapp and J. Clayton (1975). "Experimental neoplasia in rats from oral administration of 3,3'-dichlorobenzidine, 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline), and 4,4'-methylene-bis(2-methylaniline)." *Toxicol Appl Pharmacol* 31: 159-176.

Wan, K. C., B. R. Dare and N. R. Street (1989). "Biomedical surveillance of workers exposed to 4,4'-methylene-bis-(2-chloroaniline) (MBOCA) in Perth, Western Australia." *J R Soc Health* 109(5): 159-65.

Ward, E., W. Halperin, M. Thun, H. Grossman, B. Fink, L. Koss, A. Osorio and P. Schulte (1990). "Screening workers exposed to 4,4'-Methylenebis(2-chloroaniline) for bladder cancer by cystoscopy." *J Occup Med* 32: 865-868.

Ward, E., W. Halperin, M. Thun, H. B. Grossman, B. Fink, L. Koss, A. M. Osorio and P. Schulte (1988). "Bladder tumors in two young males occupationally exposed to MBOCA." *Am J Ind Med* 14(3): 267-72.

Ward, E., A. B. Smith and W. Halperin (1987). "4,4'-Methylenebis(2-chloroaniline): an unregulated carcinogen." *Am J Ind Med* 12(5): 537-49.

Yun, C., T. Shimada and F. Guengerich (1992). "Contributions of human liver cytochrome P450 enzymes to the N-oxidation of 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline)." *Carcinogenesis* 13: 217-222.

赤座英之, 宮永直人, 塚本泰司, 石川悟, 野口良輔, 大谷幹伸, 河辺香月, 窪田吉信, 藤田公生, 小幡浩司, 平尾佳彦, 古武敏彦, 大森弘之, 熊澤浄一 and 小磯謙吉 (1997) 尿路上皮癌における尿中NMP22(Nuclear Matrix Protein 22)の臨床的検討(第1報) 癌と化学療法 24: 829-836

久道茂 (1998). 厚生科学研究「がん検診の有効性評価に関する研究班」報告書. 東京, 公衆衛生協会.  
日本産業衛生学会許容濃度等に関する

委員会 (1991). "o-トルイジン" 産業  
医学 33: 317-318.

日本産業衛生学会許容濃度等に関する  
委員会 (1994). "生物学的許容値  
3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェ  
ニルメタン." 産業医学 36: 282-28

厚生労働省 職場のあんぜんサイト  
GHS 対応モデルラベル・モデル SDS 情報  
[https://anzeninfo.mhlw.go.jp/anzen  
\\_pg/GHS\\_MSD\\_FND.aspx](https://anzeninfo.mhlw.go.jp/anzen_pg/GHS_MSD_FND.aspx)

独立行政法人製品評価技術基盤機構  
(NITE) NITE 版 GHS 分類結果一覧  
[https://www.nite.go.jp/chem/ghs/gh  
s\\_nite\\_all\\_fy.html](https://www.nite.go.jp/chem/ghs/ghs_nite_all_fy.html)

様式 1

物質名	4,4'-Methylen bis(2-chloroaniline) (MOCA) Liu CS, Liou SH, Loh CH, Yu YC, Uang SW, Smin IS, Chen HI. Occupational bladder cancer in a 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) (MBOCA)-exposed worker. Environ Health Perspect. 2005 Jun;113(6):771-4. doi: 10.1289/ehp.7666. PMID: 15929884. PMCID: PMC1257605.		CAS-RN 101-14-4
文献番号	1 文献名		
①疫学的知見の場合			
研究デザイン	症例報告 )		
属性	人数 対照群の有無	男性: 1 女性: なし	対象集団属性 14年間MOCA精製工程に従事していた労働者 1 名
ばく露評価	ばく露経路 混合曝露の有無	不明	直接測定ではなかったが、職歴からの考察で経気道、経皮ばく露があった。 (ばく露期間 14年)
	気中ばく露濃度の評価	有 (具体的に 0.23-0.41 mg/m3 )	
	累積ばく露の評価の有無	無	
標的健康影響	対象疾患1 診断理由	膀胱の浸潤性移行細胞癌 尿路造影検査、膀胱鏡検査及び生検	対象疾患2 診断理由
早期健康影響の可能性	オッズ比/SMR等の指標 対象疾患1	無	オッズ比/SMR等の指標 対象疾患3
その他	愁訴・所見・検査等 52歳の男性が呼吸器で、14年間MOCA精製工程に従事していた。工作中、個人用保護具を着用していなかった。精製工程エリアの空気中のMOCA濃度 (0.23-0.41 mg/m3) は、米国労働安全衛生局の許容ばく露レベルを超えた。発作性血尿で入院し、尿路造影検査、膀胱鏡検査及び生検の結果、浸潤性移行細胞癌と診断された。他の膀胱発癌物質への曝露歴はわからない。	愁訴・所見・検査等 愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等 愁訴・所見・検査等
②実験・毒性的知見の場合			
研究デザイン	急性・亜急性ばく露、亜慢性・慢性ばく露、発がん性試験、その他 ( )		
実験環境	GPL施設の是非	Yes ・ No ・ 不明	動物種 個体数
	テストガイドライン	Yes (具体的に ) ・ No ・ 不明	対照群の有無 ばく露濃度
動物実験	ばく露経路	吸入 (粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト)、経口 (混餌、飲水、gavage)、経皮、その他	時間/日、日/週、*日間
	ばく露濃度	無 ・ 有 (具体的に )	
	混合曝露の有無	無 ・ 有 (具体的に )	
	気中ばく露濃度の評価	無 ・ 有 (具体的に )	
	累積ばく露の評価の有無	無 ・ 有 (具体的に )	
標的健康影響	対象疾患1 診断理由		対象疾患2 診断理由
早期健康影響の可能性	対象疾患1 愁訴・所見・検査等	対象疾患2 愁訴・所見・検査等	対象疾患3 愁訴・所見・検査等
その他			対象疾患4 愁訴・所見・検査等
毒性的知見	検討中		
全体のサマリ	1 例であるが、他の発がん性物質へのばく露の可能性が低い。職場でのMOCAばく露による膀胱がん事例として強く疑われる。		

物質名	4,4'-Methylen bis(2-chloroaniline) (MOCA) Chen HJ, Liou SH, Loh CH, Uang SW, Yu YC, Shin IS. Bladder cancer screening and monitoring of 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) exposure among workers in Taiwan. Urology. 2005 Aug;66(2):305-10. doi: 10.1016/j.urology.2005.02.031. PMID: 16098360		CAS-RN	101-14-4
文献番号	2			
①疫学的知見の場合				
研究デザイン	前向きコホート、後ろ向きコホート、症例対照研究、症例報告、その他 ( )			
属性	人数	男性: 61	女性: 9	あり
対照群の有無	4つのMOCA製造工場に暴露された労働者70名 (男性87%) と非暴露の労働者92名 (男性73%) を膀胱がんのスクリーニングを行った。			
ばく露経路	直接測定ではなかったが、作業からの推測で経気道、経皮ばく露があった。			
混合曝露の有無	不明			
ばく露濃度の評価	気中ばく露濃度の評価	有 (精製エリフ (0.23~0.41 mg/m3)、洗浄エリフ (0.02~0.08 mg/m3以下)、中和エリフ (0.05~0.06 mg/m3以下))	ばく露期間	ばく露群在職期間平均: (7+61年)
累積ばく露の評価の有無	無			
対象疾患 1	悪性細胞力疑われる労働者1名、血尿を伴う異型細胞労働者1名			
診断理由	尿細胞診			
オッズ比/SMR等の指標	無・有 (具体的に)	無・有 (具体的に)		
対象疾患 1	対象疾患 2	対象疾患 4		
愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等		
尿異常細胞および核マトリックスタンパク質22 (腫瘍マーカー) は、MBOCA曝露労働者全体と非曝露労働者間で有意差はなかったが、尿潜血陽性率は、男性曝露労働者 (18%) で男性非曝露労働者 (7%) よりわずかに有意に高かった (P = 0.055)。				
②実験・毒性的知見の場合				
研究デザイン	急性・亜急性ばく露、亜慢性・慢性ばく露、発がん性試験、その他 ( )			
実験環境	GPL施設の是非	Yes・No・不明	動物種	動物種
	テストガイドライン	Yes (具体的に)・No・不明	個体数	個体数
	ばく露経路	吸入 (粉じん・エアロゾル、蒸気、ミスト)	対照群の有無	無・有
	ばく露濃度	吸入 (粉じん・エアロゾル、蒸気、ミスト)	ばく露濃度	ばく露濃度
	混合曝露の有無	無・有 (具体的に)	経口 (混餌、飲水、gavage)	経口、その他
	気中ばく露濃度の評価	無・有 (具体的に)	ばく露期間	時間/日、日/週、*日間
	累積ばく露の評価の有無	無・有 (具体的に)		
標的健康影響	対象疾患 1	対象疾患 2		
	診断理由	診断理由		
早期健康影響の可能性	対象疾患 1	対象疾患 2	対象疾患 3	対象疾患 4
	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等
その他				
毒性的知見	検討中			
全体の概要	膀胱がん症例が少なかったが、MOCAがヒトに対して発がん性を有する可能性があるという他の研究の結論を支持するものである			

物質名	4,4'-Methylen bis(2-chloroaniline) (MOCA) Chen HJ, Liou SH, Ho SF, Wu KY, Sun CW, Chen MF, Cheng LC, Shin TS, Loh CH. Oxidative DNA damage estimated by plasma 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG): influence of 4, 4'-methylenebis (2-chloroaniline) exposure and smoking. J Occup Health. 2007 Sep;49(5):389-98. doi: 10.1539/joh.49.389. PMID: 17951971.		CAS-RN 101-14-4
文献番号	3		
①疫学的知見の場合			
研究デザイン その他 ( 分子疫学 )			
属性	人数 男性: 41名 女性: 4	対象集団属性 あり	台湾の4つのMOCA製造工場を対象者158に対し調査した。労働者は、職種によって曝露群 (n=57) と非曝露群 (n=101) に分けた。さらに、尿中MBOCA濃度によつて不明
ばく露評価	ばく露経路 混合曝露の有無 気中ばく露濃度の評価 累積ばく露の評価の有無	不明	ばく露期間 不明 (雇用期間は<4年~>10年)
標的健康影響	対象疾患 1 診断理由 オックス比/SMR等の指標	尿細胞診 無・有 ( 具体的に )	対象疾患 2 診断理由 オックス比/SMR等の指標 無・有 ( 具体的に )
早期健康影響の可能性	対象疾患 1 愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等	対象疾患 3 愁訴・所見・検査等
その他	MBOCA曝露労働者と高尿中MBOCA労働者のいずれも、血漿8-OHdG平均値の有意な上昇は見られなかった。年齢と性別は、血漿8-OHdG値と有意な正の相関があった。また、高尿酸血症患者の喫煙者は、高尿酸血症患者の非喫煙者に比べ、8-OHdG値が有意に高値であった。		
②実験・毒性的知見の場合			
研究デザイン	急性・亜急性ばく露、亜慢性・慢性ばく露、発がん性試験、その他 ( )		
実験環境	GPL施設の是非 テストガイドライン	Yes・No・不明 )・No・不明	動物種 個体数 対照群の有無 ばく露濃度 無・有
動物実験	ばく露経路 ばく露濃度 混合曝露の有無 気中ばく露濃度の評価 累積ばく露の評価の有無	吸入 (粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト)、経口 (混餌、飲水、gababage)、経皮、その他 ばく露期間 時間/日、日/週、*日間	
標的健康影響	対象疾患 1 診断理由		対象疾患 2 診断理由
早期健康影響の可能性	対象疾患 1 愁訴・所見・検査等	対象疾患 2 愁訴・所見・検査等	対象疾患 3 愁訴・所見・検査等
その他	対象疾患 4 愁訴・所見・検査等		
毒性的知見	検討中		
全体のサマリー	MOCAばく露群においてDNA酸化損傷の上昇はなく、酸化的DNA損傷がMOCAの発がんプロセスにおいて重要な役割を担っていないことを示している。		



様式 1

物質名	4,4'-Methylen bis(2-chloroaniline) (MOCA)	CAS-RN	101-14-4
文献番号	4	文献名	Murray EB, Edwards JW: Differential induction of micronuclei in peripheral lymphocytes and exfoliated urothelial cells of workers exposed to 4,4'-methylenebis-(2-chloroaniline) (MOCA) and bitumen fumes. Rev Environ Health. 2005 Jul-Sep;20(3):163-76. doi: 10.1515/reveh.2005.20.3.163. PMID: 16335575.
①疫学的知見の場合			
研究デザイン			
属性	人数 対照群の有無 ばく露経路	男性：男性ポリウレタン製造 (MOCA使用) あり 対象集団属性	ポリウレタン製造 (MOCA使用) に従事する男性12名、アスファルト道路舗装工12名、病院店舗スタッフ18名 (対照)
ばく露評価	混合曝露の有無 気中ばく露濃度の評価 累積ばく露の評価の有無	不明	不明
標的健康影響	対象疾患 1 診断理由	尿細胞診	
早期健康影響の可能性	オッズ比/SMR等の指標 対象疾患 1 愁訴・所見・検査等	無 対象疾患 2 愁訴・所見・検査等	無・有 (具体的に) 対象疾患 4 愁訴・所見・検査等
その他	尿路上皮細胞中のJY核 (MIN) 数は、MOCA曝露者 (14,27 ± 0.56 MN/1000、9.69 ± 0.32 MN細胞/1000) は、シチエーメン曝露者 (11.99 ± 0.65 MN/1000、8.66 ± 0.46 MN細胞/1000) および対照者 (6.88 ± 0.18 MN/1000、5.17 ± 0.11 MN細胞/1000) より有意に多かった。リンパ球では、MOCA曝露者 (13.25 ± 0.48 MN/1000、8.54 ± 0.14 MN細胞/1000) は、ピチエーメン曝露者 (16.24 ± 0.63 MN/1000、10.65 ± 0.24 MN細胞/1000) より有意に多かったが、対照者 (9.24 ± 0.29 MN/1000) とは有意差がなかった。		
②実験・毒性学的知見の場合			
研究デザイン	急性・亜急性ばく露、亜慢性・慢性ばく露、発がん性試験、その他		
実験環境	GPL施設の是非 テストガイドライン	Yes・No・不明 Yes (具体的に)	動物種 個体数 対照群の有無 ばく露濃度
ばく露評価	ばく露経路 混合曝露の有無 気中ばく露濃度の評価	吸入 (粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト)、経口 (混餌、飲水、gabage)、経皮、その他	時間/日、日/週、*日間
標的健康影響	累積ばく露の評価の有無 対象疾患 1 診断理由	無・有 (具体的に) 無・有 (具体的に)	対象疾患 2 診断理由
早期健康影響の可能性	対象疾患 1 愁訴・所見・検査等	対象疾患 2 愁訴・所見・検査等	対象疾患 4 愁訴・所見・検査等
その他			
毒性学的知見	検討中		
全体の概要	小核形成率は組織によって異なる可能性があることが示唆された。		

様式 1

文献番号	5	文献名	4,4'-Methylen bis(2-chloroaniline) (MOCA)		CAS-RN	101-14-4
①疫学的知見の場合						
研究デザイン						
後ろ向きコホート						
属性	人数	男性：308人	女性：あり	対象集団属性	英国7つの工場でMOCAを用いたポリレンタンエラストマー製造に従事した308人の男性。	
ばく露評価	ばく露経路	不明				
	混合曝露の有無	ばく露期間 12カ月以上の職業				
ばく露評価	気中ばく露濃度の評価	不明				
	累積ばく露の評価の有無	不明				
標的健康影響	対象疾患 1	対象疾患 2				
	診断理由	診断理由				
早期健康影響の可能性	オッズ比/SMR等の指標	有 ・ 有 ( 具体的に )				
	対象疾患 1	対象疾患 2	対象疾患 3	対象疾患 4	愁訴・所見・検査等	
その他	1979年から2007年までの死亡率およびがん発生率のデータをを用いた。全がん死亡率は、期待値 (観察値 (Obs) 5で、標準化死亡率 (SMR) 68) を下回った。膀胱がんによる死亡は1例であった。(SMR 560)。					
②実験・毒性学的知見の場合						
研究デザイン	急性・亜急性ばく露、亜慢性・慢性ばく露、発がん性試験、その他 ( )					
実験環境	GLP施設の是非	Yes	No	不明	動物種	
	テストガイドライン	Yes (具体的に) ・ No ・ 不明			個体数	
動物実験	ばく露経路	吸入 (粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト)、経口 (混餌、飲水、gavage)、経皮、その他				時間/日、日/週、*日間
	ばく露濃度	ばく露期間				
	混合曝露の有無	無 ・ 有 ( 具体的に )				
	気中ばく露濃度の評価	無 ・ 有 ( 具体的に )				
標的健康影響	累積ばく露の評価の有無	無 ・ 有 ( 具体的に )				
	対象疾患 1	対象疾患 2				
早期健康影響の可能性	診断理由	診断理由				
	対象疾患 1	対象疾患 2	対象疾患 3	対象疾患 4	愁訴・所見・検査等	
その他	愁訴・所見・検査等					
毒性学的知見	検討中					
全体のサマ	本調査は比較的時間早い時期の追跡調査であり、例数も少ないため、結果は慎重に扱う必要がある。					

様式1

物質名	4,4'-Methylen bis(2-chloroaniline) (MOCA)		CAS-RN	101-14-4
文献番号	Wang CC, Chen WL, Hsiung CW, Chiang S J, Wang YC, Loh CH, Lin JS, Chen HI, Liou SH. Effect of CYP3A4 genetic polymorphisms on the genotoxicity of 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline)-exposed workers. Occup Environ Med. 2017 Jan;74(1):30-38. doi: 10.1136/oemed-2016-103816. Epub 2016 Sep 27. PMID: 27679675.			
①疫学的知見の場合				
研究デザイン				
属性	人数	男性: 40名 女性: 4	対象集団属性	曝露群 (尿中総MBOCA20µg/gクレアチニン以上44人、男性40人、女性4人) と 対照群 (尿中総MBOCA20µg/gクレアチニン未満47人、男性44人、女性3人)
ばく露評価	対照群の有無	あり	ばく露期間	不明 (雇用期間: 平均6.4±5.9年)
	ばく露経路	不明		
	混合曝露の有無	無		
	気中ばく露濃度の評価	無		
	累積ばく露の評価の有無	無		
標的健康影響	対象疾患 1			
	診断理由			
早期健康影響の可能性	オッズ比/SMR等の指標	無・有 (具体的に)		
	対象疾患 1	対象疾患 2		
	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等		
その他	ばく露群と対照群におけるリンパ球MN頻度 (MNF) および小核細胞頻度 (MNC) 、また、チトクロームP450酵素 (CYP3A4) の遺伝子多型の関係について検討した。その結果、ばく露群のリンパ球MN頻度および小核細胞頻度は、対照群のそれより有意に高かった。CYP3A4 A/A+A/G遺伝子型のうち、MOCA曝露労働者のMNFとMNCは対照群より有意に高いことがわかった。しかし、G/G遺伝子型を持つCYP3A4多型では、曝露群と対照群の調整済みMNFおよびMNCの差は有意ではなかった。			
②実験・毒性学的知見の場合				
研究デザイン	急性・亜急性ばく露、亜慢性・慢性ばく露、発がん性試験、その他 ( )			
実験環境	動物種			
	個体数	Yes ・ No ・ 不明		
	対照群の有無			無 ・ 有
	テストガイドライン	Yes (具体的に) ・ No ・ 不明		
	ばく露経路	吸入 (粉じん・エアロゾル、蒸気、ミスト)、経口 (混餌、飲水、gbabage) 、経皮、その他		
	ばく露濃度			時間/日、日/週、* 日間
ばく露評価	混合曝露の有無	無 ・ 有 (具体的に)		
	気中ばく露濃度の評価	無 ・ 有 (具体的に)		
	累積ばく露の評価の有無	無 ・ 有 (具体的に)		
標的健康影響	対象疾患 1			
	診断理由			
早期健康影響の可能性	対象疾患 2	対象疾患 3		
	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等		
その他				
毒性的知見				
検討中				
全体のサマリー	リンパ球MN頻度および小核細胞頻度は、MOCAの遺伝毒性を評価するための良い指標であると結論された。また、CYP3A4多型A/AおよびA/G遺伝子型を持つ個体は、MBOCAの遺伝毒性に対してより感 応性が高いと思われる。			

様式1

物質名	4,4'-Methylen bis(2-chloroaniline) (MOCA)		CAS-RN	101-14-4
文献番号	7		Robbiano L, Baroni D, Novello L, Brambilla G. Correlation between induction of DNA fragmentation in lung cells from rats and humans and carcinogenic activity. Mutat Res. 2006 Jun 16;605(1-2):94-102. doi: 10.1016/j.mrgentox.2006.03.001. Epub 2006 May 11. PMID: 16690349.	
①疫学的知見の場合				
研究デザイン	前向きコホート、後ろ向きコホート、症例対症研究、症例報告、その他(分子疫学)			
属性	人数	性別	対象集団属性	
	対照群の有無	男性	あり・なし	
	ばく露経路	女性	経気道(粉じん、ヒューム、蒸気、ミスト)、経口、経皮、その他:不明	
ばく露評価	混合曝露の有無	無・有(具体的に)		
	気中ばく露濃度の評価	無・有(具体的に)		
	累積ばく露の評価の有無	無・有(具体的に)		
標的健康影響	対象疾患1		対象疾患2	
	診断理由		診断理由	
	オッズ比(SMR等の指標)	無・有(具体的に)	オッズ比/SMR等の指標	無・有(具体的に)
早期健康影響の可能性	対象疾患1		対象疾患3	対象疾患4
	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等
その他				
②実験・毒性的知見の場合				
研究デザイン	急性・亜急性ばく露			
実験環境	GLP施設の是非	不明	動物種	ラットとヒト由来の肺初代培養細胞、ラット
	テストガイドライン	Yes(具体的に)・No・不明	個体数	ヒトは3名トナー
	ばく露経路		対照群の有無	有(MOCA非処理)
	ばく露濃度		ばく露濃度	
	混合曝露の有無		経口	
ばく露評価	気中ばく露濃度の評価		培養細胞: MOCA 31.2-125 µM, ラット経口投与: 1/2 LD50	ラット: 1回投与
	累積ばく露の評価の有無	無		
標的健康影響	対象疾患1		対象疾患2	
	診断理由		診断理由	
早期健康影響の可能性	対象疾患1		対象疾患3	対象疾患4
	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等
その他				
毒性的知見	雄ラットの初代肺細胞において、MOCAの最小毒性用量以下の濃度(31.2-125 µM)で、単細胞ガール電気泳動法(コメット法)で測定したDNA一本鎖切断およびアルカリ標識部位が、用量依存的に有意に増加しました。ヒト肺初代細胞でも同様のDNA断片化が認められたが、ラットよりヒトでは大きかった。単回経口投与(1/2LD50)したラットの肺で、DNA切断の平均頻度に統計的に有意な増加が得られた。			
全体のサマリ	これらの結果は、ラットの肺細胞を標的細胞としてDNA断片化/コメットアッセイを用いることにより、遺伝毒性を有する肺がん物質が同等できる可能性を示すものであり、MOCAは、ヒトドナーの肺細胞の初代培養においてラットで観察されたものと同様またはそれ以上のDNA損傷作用をもたらすことを示した。			

様式 1

物質名	4,4'-Methylen bis(2-chloroaniline) (MOCA)		CAS-RN	101-14-4
文献番号	8		Shin WC, Chen MF, Huang CC, Uang SN, Shin TS, Liou SH, Wu KY. Simultaneous analysis of urinary 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) and N-acetyl 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) using solid-phase extraction and liquid chromatography/tandem mass spectrometry. Rapid Commun Mass Spectrom. 2007;21(24):4073-8. doi: 10.1002/rcm.3314. PMID: 18008389.	
①疫学的知見の場合				
研究デザイン				
属性	人数	男性： 女性： あり	対象集団属性	
ばく露経路	対照群の有無		不明	
ばく露濃度の評価	混合曝露の有無	不明	ばく露期間	不明
	気中ばく露濃度の評価	無		
	累積ばく露の評価の有無	無		
標的的健康影響	対象疾患 1		対象疾患 2	
	診断理由		診断理由	
早期健康影響の可能性	オッズ比/SMR等の指標	無・有 (具体的に)	オッズ比/SMR等の指標	無・有 (具体的に)
その他	対象疾患 1	愁訴・所見・検査等	対象疾患 3	対象疾患 4
	MOCA曝露のバイオマーカーとして尿中のMOCAとその代謝物であるN-アセチル4,4'-メチレンビス(2-クロロアニリン) (アセチルMOCA) を同時に分析する回収抽出 (SPE) を液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析 (LC/MS/MS) 法を開発した。本法の定量限界は、MOCAが1.0 ng/mL、アセチルMOCAが0.03 ng/mLであった。MOCA曝露作業者の尿中MOCAおよびアセチルMOCA濃度を分析し、定量した。191.9 ± 373.2 (mean ± SD) および1179 ± 233.8 ng/mL (N = 54)。中位値はそれぞれ 38.6 および1.8 ng/mL であった。			
②実験・毒性的知見の場合				
研究デザイン	急性・亜急性ばく露、亜慢性・慢性ばく露、発がん性試験、その他 ( )			
実験環境	GLP施設の有無	Yes・No・不明	動物種	ラットヒト由来の肺初代培養細胞、ラット
	テストガイドライン	Yes (具体的に)・No・不明	個体数	ヒトは3名ドナー
	ばく露経路		対照群の有無	無・有
	ばく露濃度		ばく露濃度	
ばく露評価	混合曝露の有無	無・有 (具体的に)	経口	
	気中ばく露濃度の評価	無・有 (具体的に)	培養細胞：MOCA 31.2-125 µM、ラット：1/2 LD50	ラット：1回投与
	累積ばく露の評価の有無	無・有 (具体的に)		
標的的健康影響	対象疾患 1		対象疾患 2	
	診断理由		診断理由	
早期健康影響の可能性	対象疾患 1	愁訴・所見・検査等	対象疾患 3	対象疾患 4
その他	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等
毒性的知見				
全体のサマリ	MOCA曝露のバイオマーカーとして尿中のMOCAとその代謝物であるN-アセチル4,4'-メチレンビス(2-クロロアニリン) (アセチルMOCA) を同時に分析する方法を確立した。MOCA曝露評価への応用が可能である。			



令和4年度 労災疾病研究費  
特別管理物質による健康影響に関する疫学の調査研究（220101）  
遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングの方法に関する調査研究

分担研究報告

3. ジクロロベンジジンの有害性に関する文献調査

研究分担者 小川 真規 自治医科大学保健センター 教授

研究要旨

本研究の主目的は、3,3'-ジクロロベンジジンの遅発性健康障害の種類及びその発生にかかるリスク要因について文献調査を基に、整理し、併せて当該物質のばく露に伴う「早期健康影響」との量反応関係等にかかる知見を収集した。

3,3'-ジクロロベンジジンの急性曝露で、胃腸障害、上気道炎、咽頭痛、火傷、頭痛、アレルギー性皮膚炎などが見られる。慢性曝露では、皮膚炎、上気道炎およびのどの痛みが見られている。発がんについては、ベンジジンの曝露で報告が多い膀胱がんについて、報告が少ないが、リンパ造血系の発がんが有意に増加したとの報告がある。国際分類では、「ヒトへの発がんが推定される」との分類であるが、がん種との関連はないとの報告がある。

現行の健康診断では3,3'-ジクロロベンジジンと構造が類似している、クロロベンジジンの一次健診項目として① 業務の経歴の調査、② 作業条件の簡易な調査、③ ベンジジン及びその塩による血尿、頻尿、排尿痛等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査、④ 血尿、頻尿、排尿痛等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査、⑤ 皮膚炎等の皮膚所見の有無の検査、⑥ 尿中の潜血検査が行われており、さらに、医師が必要と認める場合には、⑦ 尿沈渣検鏡の検査、⑧ 尿沈渣のパパニコラ法による細胞診の検査が示されており、皮膚への影響や尿路系腫瘍を念頭においた項目となっている。今回の文献調査では遅発性健康影響および早期健康影響指標の可能性について、ともに有用な新たな情報は得られなかったが、3,3'-ジクロロベンジジンのヒトの曝露報告で、リンパ造血系の発がんが見られていることから、血液像を含めた、血算検査の導入も今後検討に値すると思われる。

A. 目的

3,3'-ジクロロベンジジンの遅発性健康障害の種類及びその発生にかかるリスク要因について文献調査を基に、整理し、併せて当該物質のばく露に伴う「早期健康影響」との量反応関係等にかかる知見を収集する。

B. 方法

(1) 2002年以前の文献情報については、「中央労働災害防止協会 労働衛生調査分析センター 特殊健康診断に係る調査研究事業 個別物質の検討報告書（平成16年度報告書）. 別冊. 4-

07 ジクロロベンジジンおよびその塩. p738-746, 平成17年3月.]を引用のうえ、その後の知見について加筆した。

(2) 2002年以降の文献情報については、「化学物質の環境リスク評価 第6巻(平成20年5月)[7] 3,3'-ジクロロベンジジン」、Toxicological Profile for 3,3'-Dichlorobenzidine.

(Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry (US); 2022)を第二次資料とし、第一次資料を選択、入手した。

(3) National Library of Medicine、PubMedで検索式「91-94-1[rn] AND (epidemiology OR toxicology OR carcinogen) NOT (measurement method OR determination method OR synthesis OR GC OR GC-MS OR food)」、

「3,3'-Dichlorobenzidine/administration and dosage」[Mesh] OR  
「3,3'-Dichlorobenzidine/adverse effects」[Mesh] OR  
「3,3'-Dichlorobenzidine/analogues and derivatives」[Mesh] OR  
「3,3'-Dichlorobenzidine/metabolism」[Mesh] OR  
「3,3'-Dichlorobenzidine/toxicity」[Mesh]を用いて、必要な論文(2002年以降)を選択して、入手した。

### C. 研究結果

#### 1. 対象物質名称

3,3'-ジクロロベンジジン  
CASRN: 91-94-1

#### 2. 物理化学的性質

物理的状态、形状、色など：  
灰色～紫色の結晶、褐色針状結晶  
臭い： データなし  
pH： 弱アルカリ性  
融点・凝固点： 132.4℃

沸点、初留点及び沸騰範囲： 368℃

引火点： データなし

爆発範囲： データなし

蒸気圧：  $6 \times 10^{-7}$  Pa (20℃)

蒸気密度(空気 = 1)： データなし

比重(密度)： データなし

溶解度： 3.10 mg/L 水(25℃)

エタノール、ベンゼンに易溶。アルコール、ベンゼン、氷酢酸に易溶。

オクタノール/水分配係数：

log Pow = 3.51 (25℃)

自然発火温度： 350℃

分解温度： データなし

臭いのしきい(閾)値： データなし

蒸発速度(酢酸ブチル = 1)：

データなし

燃焼性(固体、ガス)： 燃焼する

粘度： データなし

### 3. GHS 政府分類

急性毒性(経口)：

区分に該当しない

急性毒性(経皮)：

区分に該当しない

急性毒性(吸入：ガス)：

区分に該当しない

急性毒性(吸入：蒸気)：

分類できない

急性毒性(吸入：粉塵、ミスト)：

分類できない

皮膚腐食性/刺激性： 分類できない

眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性：

区分に該当しない

呼吸器感作性： 分類できない

皮膚感作性： 分類できない

生殖細胞変異原性： 区分2

発がん性： 区分2

生殖毒性： 分類できない

特定標的臓器毒性(単回暴露)：

区分3(気道刺激性)

特定標的臓器毒性(反復暴露)：

分類できない



誤えん有害性：分類できない

#### 4. 用途・取扱量

顔料の原料等、製造輸入量不明

#### 5. 生体内分布・代謝等

3,3'-ジクロロベンジジンは、経口、吸入、経皮から吸収される。

ラットに<sup>14</sup>Cで標識した3,3'-ジクロロベンジジン1gを経皮投与した実験では、投与24時間後に50%が生体内から検出されている。また、本物質の標識化合物をラットに40mg/匹で投与した実験では、血漿への吸収半減期は1.59時間であり、最高血中濃度は8時間後にみられている(BUA 1989)。

ラットに330-500mg/kgを腹腔内投与した実験では、2時間後に腹腔内、肝臓、小腸、腹腔内脂肪組織に最高濃度がみられている(BUA 1989)。

ラットに40mgを単回経口投与した実験では、24-96時間後に肝臓、腎臓、肺、脾臓に最高濃度が認められている。また、ラットに1mg/kgを経皮投与した実験では小腸、肝臓、血液、肺、胃に高濃度が認められている(BUA 1989)。イヌに本物質1gを腹腔内投与した実験で、未変化体の排泄は糞中に2%以下、尿中に0.2%以下であったことから、本物質は生体内で速やかに代謝されると考えられる(IARC 1982)。

ラットに40mgを単回投与した実験では、尿中に抱合していない代謝物5種類が主としてみられている。胆汁中では抱合代謝物がみられている(BUA 1989)。

ラット、イヌ、アカゲザルでは糞中への排泄が主で、投与量の30-85%が投与7日後までに糞中に排泄され、10-40%が尿中に排泄されている(IARC 1982)。尿中排泄は投与3-5時間後からみられ、ほとんどは代謝産物としてである。

サル尿中から得られた代謝物の一つはモノアセチルベンジジンで、これはベンジジンを投与した場合でもみられている。未変化体は投与数時間後に尿中に少量みられているが、大部分は投与14時間後に胆汁、腸、肝臓でみられ、本物質の胆汁排泄の重要性を示している(IARC 1982)。

本物質、あるいはその代謝物がDNAと結合することが示されている(BUA 1989)。本物質とDNAをインキュベートすると、DNA、特にポリグアニンと結合し、それはS9 mix存在下で8-15倍に増加する(BUA 1989)。

ラットに本物質の標識化合物を投与後、肝臓、腎臓、肺のDNAを8、24、168時間後に分離した実験では、8時間後には差はみられず、肝臓のDNAでは投与8-24時間で、DNAと結合した本物質40%が消失しているが、約50%の放射活性が7日後にもみられている。腎臓でも同様に投与7日後に約40%がみられたが、肺のDNAでは7日後にはみられていない(BUA 1989)。

以上のことから、3,3'-ジクロロベンジジン及びその塩の標的臓器は、膀胱、肝臓、肺、皮膚および消化器系であると思われる。

メスSprague-Dawleyラットを用い、20mg/kgを2週間経口投与し、尿中3,3'-ジクロロベンジジンおよびその代謝物を測定した実験で、N-acetyl-ジクロロベンジジン、N,N'-ジアセチル-ジクロロベンジジンが代謝物として検出され、3,3'-ジクロロベンジジンは、2週間0.11-0.18mg/Lでほぼ一定であったが、尿中N-acetyl-ジクロロベンジジンは、初日1.30mg/Lの後、2週間継続して上昇し、14日目に4.15mg/Lを示した。また、N,N'-ジアセチル-ジクロロベンジジンは、1日目2.13mg/L、

8日目から急上昇し、14日目に  
11.00mg/Lを示した (Lee et al, 2003)。

## 6. 生体影響

- ・ヒトの影響（急性、慢性、発がん性等遅発性影響）

### a) 急性影響

ヒトへの急性影響(BUA 1989)としては、色素製造工場で3,3'-ジクロロベンジジン 25mg/m<sup>3</sup> に曝露された作業場で、尿中の芳香族アミン濃度の増加がみられていることから、本物質は、経皮または吸入として吸収されることがわかる。また、本物質の取り扱い作業場では、22人の作業者のうち15人の尿から3,3'-ジクロロベンジジンが最高で296μg/L検出されており、主に皮膚接触によって吸収されたと報告している。これらの作業者は、前腕における皮膚表面の3,3'-ジクロロベンジジン濃度も測定されており、その濃度は0.008-2.88μg/cm<sup>2</sup>であり、防護服を来ていた作業場でも0.54μg/cm<sup>2</sup>検出されている。

また、3,3'-ジクロロベンジジンに曝露されたヒトで、胃腸障害、上気道炎、咽頭痛、火傷、頭痛、アレルギー性皮膚炎の頻度が高いと報告されている。国内では、1965年、化学工場でジクロロベンジジンペースの粉末を容器に入れる作業をしていた者が、顔面、頸部、両上肢に皮膚炎を起こしたという報告がある(労働衛生のしおり 1966)。

### b) 慢性影響

ヒトへの影響としては、染料製造工場作業場に、3,3'-ジクロロベンジジンによるものとみられる皮膚炎が報告されている(IARC 1982)。また、3,3'-ジクロロベンジジンおよびその塩の取り扱い作業場において、これらを吸入

したことによると思われる上気道炎および咽頭痛が観察されている (Gerarde and Gerarde 1974)。

### c) 発がんへの影響

3,3'-ジクロロベンジジンの類似物質であるベンジジンの職業的曝露による膀胱腫瘍は、数多く報告されている。そしてその場合は、同時に3,3'-ジクロロベンジジンにも曝露されていることが多い。しかし、3,3'-ジクロロベンジジンにのみ曝露されていたという場合では、腫瘍発生の報告はない (BUA Report 1989)。

ヒトにおける生体影響としては、3,3'-ジクロロベンジジンおよびその塩の取り扱い作業場において、これらを吸入したことによると思われる上気道炎およびのどの痛みが観察されている (Gerarde and Gerarde 1974)。また、3,3'-ジクロロベンジジンとこれに関連した芳香族アミンの Review では、3,3'-ジクロロベンジジンやオルトトリジンまたはジアニシジンに曝露されている作業場では、癌を引き起こすという可能性の根拠を見つけるはできなかったと結論を下している (Rye et al. 1970)。

米国で、3,3'-ジクロロベンジジンにのみ曝露された白人労働者202名を、最長27年追跡した調査で、リンパ造血系の発がんにおいて、標準化死亡比が6.62 (95%信頼区間 1.37-19.36) と有意な上昇を見た。一方、膀胱がんは1例の発症のみで、死亡例はなかった。また、1960-1977年にベンジジンとジクロロベンジジンの混合曝露のあった労働者538名において、2001年における生存、2002年における発がん状況を調べたところ、白人男性における死亡例で、全がん 30人 (標準化死亡比:1.54、

95%CI (1.04-2.19)、膀胱がん 3 人 (標準化死亡比:8.34、95%CI (1.72-24.38)、リンパ球系がん 6 人 (標準化死亡比:2.84、95%CI (1.04-6.18)、うち白血病 4 人 (標準化死亡比:5.06、95%CI (1.38-12.94) であった。膀胱がんの標準化り患比は、6.85 (4.30-10.4) であった (Rosenman and Reilly, 2004)。なお、この報告について、労働年数のみであり、量的曝露データが不足していることが指摘されている。また、この研究のフォローアップで、3,3'-ジクロロベンジジンといかなるがん種との関連はなかったとしている (Millerick-May et al. 2021)。国際がん研究機関 (IARC) は、3,3'-ジクロロベンジジンを動物では、十分なエビデンスがあるが、人間では不十分なため、「ヒトに対する発がんの可能性がある」(Group 2B) に分類している (IARC 1987) が、米国毒性プログラム (NTP) は、「合理的にヒト発がん性因子であることが予測される」に分類し (NTP, 2016)、米国環境保護庁 (EPA) は、「おそらくヒト発がん性因子」(B2) に分類している (IRIS, 2006)。

#### d) その他

フランスの化学工場に勤める男性 47 名を対象とした調査で、3,3'-ジクロロベンジジン非曝露後、曝露後の検体で、少なくとも 1 つの Ames 試験が陽性であった。また、尿中 3,3'-ジクロロベンジジン濃度は、曝露後の検体から 1.6-7.3ppm 検出、非曝露後の検体からも検出 (最大 8.9ppb) された。非曝露後と曝露後間で、有意差はなかったが、5 人に、職業性曝露と関連した尿中変異原性が検出されている (Guerbet et al. 2007)。

3,3'-ジクロロベンジジンを扱うド

イツの化学工場勤務 78 名を対象とした研究で、尿中 3,3'-ジクロロベンジジン濃度、3,3'-ジクロロベンジジンヘモグロビン付加体を測定し、尿中濃度とヘモグロビン付加体に相関関係を認めた。ヘモグロビン付加体が検出された場合、非検出と比べ、曝露の頻度が多く、尿中濃度がより高かったが、ヘモグロビン付加体は、曝露期間とは相関しなかった。よって、ヘモグロビン付加体は、高濃度曝露の検出に信頼性があり、尿中濃度は短期間曝露の評価の簡便で鋭敏な手法になりうる、としている。また、検出感度の尿中 3,3'-ジクロロベンジジン濃度が、2 μg/L urine、3,3'-ジクロロベンジジンヘモグロビン付加体が 1ng/L blood が、指針値として使える可能性を示唆している (Knoell et al. 2012)。

・動物の影響 (急性、慢性、発がん性等遅発性影響)

動物では、ラット、ハムスター、マウス、イヌ等を用いた実験において、ジンバル腺、皮膚、乳腺、肝臓、回腸、膀胱、造血器、唾液腺、甲状腺などに腫瘍の発生がみられており、強い発癌性があることを示している。

#### a) 急性影響

ラットに経口投与した場合の 3,3'-ジクロロベンジジンの LD50 値は、7070mg/kg であり、また、3,3'-ジクロロベンジジンの二塩酸塩の LD50 値は、3820mg/kg であった。経皮吸収の LD50 値は、ラットで 8000mg/kg 以上であった (HSDB 1998 ; IARC 1982)。またラットに 1 時間の吸入曝露をした結果、肺にうっ血が認められた (BUA 1989)。ラットに 100mg/kg を皮下投与した実験

では、血中モノアミンオキシダーゼおよびヒスタミナーゼ活性の増加がみられている (HSDB 1998)。

刺激性に関しては、ウサギの眼に 100mg 適用した実験や、ラットに 700mg/kg を皮内投与した実験では、刺激性はみられていない。また、3,3'-ジクロロベンジジンの二塩酸塩でも、ウサギの皮膚に対する刺激性は示さない (BUA 1989)。

#### b) 慢性影響

雌ビーグル犬に、3,3'-ジクロロベンジジンを 9.1-12.8 mg/kg/回相当量 (100 mg/匹/回) を初めの 6 週間は 3 回/週、残りの期間は 5 回/週×7.1 年間強制経口投与した実験で、血清中の ALT が増加し、肝臓障害が示唆されている (IARC 1974)。また、ラットに 3,3'-ジクロロベンジジン 355 mg に 15L のチャンバー内 (23,700 mg/m<sup>3</sup>) で 2 時間/日×7 日間曝露した実験では、異常はみられていない (BUA 1989)。雌マウスに 2 mg/day を妊娠期間中皮下投与し、妊娠 19 日目または 20 日目に胎児を摘出して腎臓を器官培養した実験では、形態学的異常がみられている (BUA 1989)。

#### c) 発がんへの影響

動物を用いての発癌性実験結果について示す。

まず、経口投与実験 (HSDB 1998; BUA 1989; IARC 1982; IRIS 1998) であるが、雄 ICR マウスに 0.1% の 3,3'-ジクロロベンジジンを 6 または 12 か月間混餌投与した実験で、いずれの投与期間においても肝臓の肝細胞癌の発生率の増加がみられている。また、雌雄 Rappalovo ラットに 10-20 mg/匹/日を 6 日/週×12 か月間、総量 4.5 g/匹を

経口投与した実験では、ジンバル腺、皮膚、乳腺、回腸、膀胱、造血器、唾液腺、甲状腺に腫瘍の発生がみられている。雌雄 ShR-CD ラットに 50 mg/kg/day 相当量 (0.1%) を 349-353 日間混餌投与した実験で、雄で骨髄性白血病、乳腺の腺癌、ジンバル腺の癌腫、雌で乳腺の腺癌の誘発または発生率の増加がみられている。シリアンハムスターに 0.1% (3,3'-ジクロロベンジジン 60%、二塩酸塩 40%) を生涯混餌投与した実験では、腫瘍の誘発はみられていないが、0.3% の投与による同様の実験で、膀胱の移行上皮癌、肝臓の肝細胞及び胆管の腫瘍の発生がみられている。雌ビーグル犬に本物質 9.1-12.8 mg/kg/回相当量 (100 mg/匹/回) を初めの 6 週間は 3 回/週、残りの期間は 5 回/週×7.1 年間強制経口投与した実験で、膀胱の移行上皮癌、肝臓の肝細胞癌の誘発がみられている。

また、最小中毒量の経口投与実験としては、ラットに 17g/kg×50 週間連続投与で、造血器および皮膚の腫瘍がみられ、マウスでは、5100mg/kg×43 週間間歇投与で肝臓に、イヌでは、17g/kg×7 年間間歇投与で腎臓、尿管、膀胱に、ハムスターでは、176g/kg×70 週間連続投与で、腎臓、尿管、膀胱に腫瘍の発生を認めている (RTECS 2003)。

皮下投与実験 (HSDB 1998; BUA 1989; IARC 1982) では、雌雄ラットに初めの 6 か月間は 120 mg/匹、後の 5-6 か月間は 20 mg/匹を週 1 回投与した実験で、投与部位皮下、ジンバル腺、皮膚、乳腺、造血器、唾液腺の腫瘍の発生がみられている。また、最小中毒量の皮下投与実験としては、ラットでは 3600mg/kg×61 週間間歇投与で、皮膚と乳腺に、マウスでは、5200mg/kg×47 週間間歇投与で肝臓に腫瘍の発生を認

めている (RTECS 2003)。

経胎盤投与実験 (HSDB 1998; BUA 1989; IARC 1982) では、妊娠最終週の BALB/c マウスに 2 mg/匹/回×5 回投与した実験で、出生児に 12-20 か月齢でリンパ性白血病の誘発がみられている。

#### d) その他

メス Sprague-Dawley ラットを用い、3 週間 20, 30, 40mg/kg/day 経口投与し、ヘモグロビン付加体を測定し、2 種のヘモグロビン付加体 (ジクロロベンジジン付加体、N-acetyl ジクロロベンジジン付加体、前者が優位) を GC/MS-SIM で検出した。付加体の量は、2 週目まで増加し、以後漸減した。また、投与量依存性に増加した。GC/MS-SIM は、ジクロロベンジジンおよびその代謝物を感度よく選択的に測定できるため、曝露のモニタリングに適しているとしている (Lee and Shin, 2002)。

#### ・細胞への影響

ヒト細胞を使って実験では、ヒトリンパ球にて、活性酸素種を介した、DNA 障害の報告がある (Chen et al. 2003)。

細菌 (*Salmonella typhimurium* TA102) と人細胞 (Jurkat T 細胞) を用いた実験で、

3,3'-ジクロロベンジジンのみでは、*Salmonella typhimurium* TA102 に変異原性を引き起こさず、Jurkat T 細胞にも DNA 障害を引き起こさなかった。光照射を行うと、いずれも誘導され、細胞毒性も増強が見られた (Makena and Chung, 2005)。

*Salmonella typhimurium* TA102 に対し、直接変異原性を示し、S9 分画があると、より変異原性が強く、これはチトクローム P-450 やペルオキシダーゼを介する生理活性化が DNA 損傷を引き

起こすことを示している (Wang et al. 2007)。

用量、時間依存性に HePG2 細胞の DNA 損傷が生じ、HePG2 細胞の Bax・Bcl-2 経路を介したミトコンドリア依存性アポトーシスが見られた (Chen et al, 2014)。

#### D. 考察

##### 1. ヒトにおけるばく露の知見の整理

急性曝露で、胃腸障害、上気道炎、咽頭痛、火傷、頭痛、アレルギー性皮膚炎などが見られる。慢性曝露では、皮膚炎、上気道炎およびのどの痛みが見られている。発がんについては、ベンジジンの曝露で報告が多い膀胱がんについて、報告が少ないが、リンパ造血系の発がんが有意に増加したとの報告がある。国際分類では、「ヒトへの発がんが推定される」との分類であるが、がん種との関連はないとの報告がある。

##### 2. 健康診断項目に資する新たな知見の有無

- ・遅発性健康影響について
  - ・早期健康影響指標の可能性について
- ともに今回の文献調査では、有用な新たな情報は得られなかった。

#### E. 結論

##### ・健康診断方法や項目 (の見直し) の提案

3,3'-ジクロロベンジジンと構造が類似している、クロロベンジジンの一次健診項目として① 業務の経歴の調査、② 作業条件の簡易な調査、③ ベンジジン及びその塩による血尿、頻尿、排尿痛等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査、④ 血尿、頻尿、排尿痛等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査、⑤ 皮膚炎等の皮膚所見の有無

の検査、⑥ 尿中の潜血検査が行われており、さらに、医師が必要と認める場合には、⑦ 尿沈渣検鏡の検査、⑧ 尿沈渣のパパニコラ法による細胞診の検査が示されており、皮膚への影響や尿路系腫瘍を念頭においた項目となっている。

3,3'-ジクロロベンジジンのヒトの曝露報告で、リンパ造血系の発がんが見られていることから、血液像を含めた、血算検査の導入も検討に値すると思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 参考文献

化学物質の環境リスク評価 第6巻  
(平成20年5月) [7] 3,3'-ジクロロベンジジン

Toxicological Profile for  
3,3'-Dichlorobenzidine  
Atlanta (GA): Agency for Toxic  
Substances and Disease Registry  
(US); 2022 Jun.

Jin-Heon Lee 1, Ho-Sang Shin,  
Dong-Gyun Jung, Yong-Shin Lee.  
Urinary monitoring method of  
3,3'-dichlorobenzidine (DCB) and its  
metabolites, N-acetyl-DCB and  
N,N'-diacetyl-DCB. *Ind Health* 41:  
242-8. 2003

Kenneth D Rosenman, Mary Jo Reilly.

Cancer Mortality and Incidence Among  
a Cohort of Benzidine and  
Dichlorobenzidine Dye Manufacturing  
Workers. *Am J Ind Med.* 46: 505-12.  
2004

Melissa L Millerick-May, Ling Wang,  
Carol Rice, Kenneth D Rosenman.  
Ongoing risk of bladder cancer among  
former workers at the last benzidine  
manufacturing facility in the USA.  
*Occup Environ Med.* 78: 625-631, 2021

NTP. 2016. Report on carcinogens.  
Fourteenth edition. Research  
Triangle Park, NC: National  
Toxicology Program.

IRIS. 2006.  
3,3'-Dichlorobenzidine; CASRN  
91-94-1. Integrated Risk Information  
System. Chemical assessment summary.  
U.S. Environmental Protection  
Agency.

Michel Guerbet, Emilie Brisorgueuil,  
Boris Jolibois, Jean-François  
Caillard, Jean-François Gehanno.  
Evaluation of urinary mutagenicity  
in azo dye manufacture workers. *Int  
J Occup Med Environ Health.* 20:  
137-45, 2007

Kristian F Knoell, Norbert Will,  
Gabriele Leng, Silvia Selinski, Jan  
G Hengstler, Klaus Golka, Hermann M  
Bolt. Development of a strategy for  
biological monitoring in a chemical  
plant producing  
3,3'-dichlorobenzidine  
dihydrochloride. *J Toxicol Environ*

Health A. 8-10: 551-6, 2012

Jin Heon Lee, Ho-Sang Shin.

Determination of hemoglobin adducts formed in rats exposed orally with 3,3'-dichlorobenzidine by GC/MS-SIM. Toxicol Ind Health. 18: 191-9, 2002

Ssu-Ching Chen, Chih-Ming Kao, Mei-Han Huang, Ming-Kuei Shih, Ya-Lei Chen, Shiao-Ping Huang, Tsan-Zon Liu. Assessment of genotoxicity of benzidine and its structural analogues to human lymphocytes using comet assay. Toxicol Sci. 72: 283-8, 2003

Lei Wang, Jian Yan, William Hardy, Charity Mosley, Shuguang Wang, Hongtao Yu. Light-induced

mutagenicity in Salmonella TA102 and genotoxicity/cytotoxicity in human T-cells by 3,3'-dichlorobenzidine: a chemical used in the manufacture of dyes and pigments and in tattoo inks. Toxicology. 28: 411-8, 2005

Patrudu Makena, King-Thom Chung. Evidence that 4-aminobiphenyl, benzidine, and benzidine congeners produce genotoxicity through reactive oxygen species. Environ Mol Mutagen. 48: 404-13, 2007





令和4年度 労災疾病研究費  
特別管理物質による健康影響に関する疫学の調査研究 (220101)  
遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングの方法に関する調査研究

分担研究報告

4. 4-aminodiphenyl と 4-nitrodiphenyl の有害性に関する文献調査

研究分担者：立道昌幸 東海大学医学部  
基盤診療学系衛生学公衆衛生学 教授  
研究協力者：深井航太 東海大学医学部  
基盤診療学系衛生学公衆衛生学 講師  
研究協力者：古屋佑子 東海大学医学部  
基盤診療学系衛生学公衆衛生学 助教

**研究要旨：**本研究の目的は、職域で使用されている化学物質のうち、省令による特別規則で定められてい「発がん性を含む遅発性健康障害の発生の恐れがある物質（以下、遅発性健康障害起因物質）」について、そのばく露による健康影響にかかる疫学的知見、動物実験結果および毒性学的知見等の最新の情報を整理し、遅発性健康障害の発生の予防に有用な健康モニタリングにかかる手法を提案することである。本分担研究では、4-aminodiphenyl と 4-nitrodiphenyl について文献的検討を行った。4-aminodiphenyl は、発がん性に関しては、ヒトでは膀胱癌を引き起こしことが疫学的に実証されている。また、4-nitrodiphenyl は、代謝過程で、4-aminodiphenyl と同じ pathway をとることから、中間代謝物やヘモグロビンや蛋白への付加体が曝露指標としてバイオマーカーの開発が試みられている。標的臓器と慢性の健康障害が膀胱がんであるので膀胱がんに関する検診が主たる項目である。

A. 研究目的

本研究の目的は、職域で使用されている化学物質のうち、省令による特別規則で定められてい「発がん性を含む遅発性健康障害の発生の恐れがある物質（以下、遅発性健康障害起因物質）」について、そのばく露による健康影響にかかる疫学的知見、動物実験結果および毒性学的知見等の最新の情報を整理し、遅発性健康障害の発生の予防に有用な健康モニタリングにかかる手法を提案することである。本分担研究では、4-aminodiphenyl と 4-nitrodiphenyl について特に、2010

年以降の文献的検討を行った

B. 研究方法

文献検索は、以下のキーワードで検索を行い、抽出された文献について検討した。

4-aminodiphenyl では、  
様式 1

92-67-1[rn] AND (epidemiology OR toxicology OR carcinogen) NOT (measurement method OR determination method OR synthesis OR GC OR GC-MS OR food) 19 論文

様式 2

(4-Aminobiphenyl/administration and dosage\* OR 4-Aminobiphenyl/adverse effects\* OR 4-Aminobiphenyl/analogs and derivatives\* OR 4-Aminobiphenyl/etiology\* OR 4-Aminobiphenyl/metabolism\* OR 4-Aminobiphenyl/toxicity\*)

256 論文

様式 3

16054949HJ[rn]/administration and dosage\* OR 16054949HJ[rn]/adverse effects\* OR 16054949HJ[rn]/analogs and derivatives\* OR 16054949HJ[rn]/etiology\* OR 16054949HJ[rn]/metabolism\* OR 16054949HJ[rn]/toxicity\*57 論文を対象とした。

4-nitrodiphenyl では、様式 1 92-93-3[rn] AND (epidemiology OR toxicology OR carcinogen) NOT (measurement method OR determination method OR synthesis OR GC OR GC-MS OR food) 0 論文

様式 2

(4 - Nitrobiphenyl/administration and dosage\* OR 4 - Nitrobiphenyl/adverse effects\* OR 4 - Nitrobiphenyl/analogs and derivatives\* OR 4 - Nitrobiphenyl/etiology\* OR 4 - Nitrobiphenyl/metabolism\* OR 4 - Nitrobiphenyl/toxicity\*) 10 論文

様式 3

QM80NUW6WZ[rn]/administration and dosage\* OR QM80NUW6WZ[rn]/adverse effects\* OR QM80NUW6WZ[rn]/analogs and derivatives\* OR QM80NUW6WZ[rn]/etiology\* OR QM80NUW6WZ[rn]/metabolism\* OR QM80NUW6WZ[rn]/toxicity\*

## C:結果

### 1 対象物質名称

4-aminodiphenyl (CASRN : 92-67-1)

4-nitrodiphenyl (CASRN : 92-93-3)

### 2. 物理化学的性質

<4- nitrodiphenyl>

物理的状态

形状 : 固体 (結晶)  
色 : 白色~黄色  
臭い : 特異臭  
p H : データなし  
融点・凝固点 114-114.5°C  
沸点、初留点及び沸騰範囲 : 340°C  
引火点 : 143.3°C  
自然発火温度 : データなし  
燃焼性 (固体、ガス) : データなし  
爆発範囲 : データなし  
蒸気圧 : 30hPa (25°C)  
蒸気密度 6.88  
蒸発速度 (酢酸ブチル = 1) : データなし  
比重 (密度) : 1.328g/cm3  
溶解度 : 1.23mg/L (at 25°C)  
オクタノール・水分配係数 : logPow=3.77  
分解温度 : データなし  
粘度 : データなし  
粉じん爆発下限濃度 : データなし  
最小発火エネルギー : データなし  
体積抵抗率 (導電率) : データなし  
その他 :  
換算係数 (25°C) :  
1ppm=8.14mg/m3  
1mg/m3=0.123ppm

### 3. GHS 政府分類

<4-aminodiphenyl>

急性毒性 (経口) : 区分 4  
急性毒性 (経皮) : 分類できない  
急性毒性 (吸入 : ガス) :

区分に該当しない  
 急性毒性（吸入：蒸気）：  
     区分に該当しない  
 急性毒性（吸入：粉塵、ミスト）：  
     分類できない  
 皮膚腐食性／刺激性：  
     分類できない  
 眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性：  
     分類できない  
 呼吸器感作性：    分類できない  
 皮膚感作性：    分類できない  
 生殖細胞変異原性：区分 2  
 発がん性：    区分 1A  
 生殖毒性：    分類できない  
 特定標的臓器毒性（単回暴露）：  
     分類できない  
 特定標的臓器毒性（反復暴露）：  
     分類できない  
 誤えん有害性：    分類できない  
 <4-nitrodiphenyl>  
 急性毒性（経口）：  
     区分に該当しない  
 急性毒性（経皮）：分類できない  
 急性毒性（吸入：ガス）：  
     区分に該当しない  
 急性毒性（吸入：蒸気）：  
     分類できない  
 急性毒性（吸入：粉塵、ミスト）：  
     分類できない  
 皮膚腐食性／刺激性：分類できない  
 眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性：  
     分類できない  
 呼吸器感作性：    分類できない  
 皮膚感作性：    分類できない  
 生殖細胞変異原性：分類できない  
 発がん性：    区分 1B  
 生殖毒性：    分類できない  
 特定標的臓器毒性（単回暴露）：  
     分類できない  
 特定標的臓器毒性（反復暴露）：  
     分類できない

誤えん有害性：    分類できない

#### 4. 用途・取扱量

製造輸入量不明（禁止物質）

#### 5. 生体内分布・代謝等

4-アミノジフェニルは、呼吸器および皮膚から容易に吸収され、その大部分は代謝され尿中に排泄される。イヌでは、代謝され、3-水酸化体の硫酸抱合体を尿中に排出すること、ウサギでは、4'-水酸化体が排泄されること、ラットやイヌにおいては、N-水酸化体を生じ、主に硫酸抱合体として尿中に排泄されることが報告されている（薬物代謝の生化学, 1970）。また、Boothらは、ウサギの肝ミクロゾーム中の酵素系がNADPH<sub>2</sub>と酸素の存在によって、N-水酸化され、生じたヒドロキシアミン体が、ラットやウサギの肝の上清分画中の酵素により異性化されて3-水酸化体を生じ、この3-水酸化体が強い癌原性を有すると言われている（Booth and Boyland 1964, Williams 1959）。また、N-アセチル化後のN-水酸化、アミノ基の直接N-水酸化体のいずれのアリルヒドロキシルアミン体も発癌性およびメトヘモグロビン血症作用を有すると言われている（薬物代謝学, 2003）。肝臓の薬物代謝酵素の第一層酵素であるチトクローム P4501A2 (CYP1A2) によってN-オキシデーションされ、N-ヒドロキシアミノジフェニル（直接作用変異原物質）となり、DNA付加体を形成する（Butler et al. 1989）。また、第二層酵素であるN-アセチルトランスフェラーゼ 2 (NAT2) によりN-アセチル化され、これら2つの酵素のバランスが発癌感受性に関与していると言われている（Wang et al. 1998）。

#### 6. 生体影響

・ヒトの影響（急性、慢性、発がん性等遅発性影響）

4-アミノジフェニルは試料、染料の中間物として使用されていたが、1950年に、ヒトにおいて膀胱癌への危険物質である最初の報告が成された。その後、職業的に4-アミノジフェニルに曝露されている作業員に対する疫学研究により、膀胱癌の発生率が高いことが報告され、尿路系悪性腫瘍発生のおそれがあるということで、日本では1972年、労働安全衛生法により製造等禁止物質となった(IARC 1972, 1987; IARC 1987)。

4-アミノジフェニルは、主に、呼吸器および皮膚より吸収される。短期曝露では眼を刺激したり、膀胱に影響を与え、血尿を生じる場合がある(ICSC 1997)とされているが、多くの障害は慢性障害であり、ベンジジン同様、尿路系上皮の発癌がその主たる障害作用である(産業中毒便覧 1981年)。

慢性影響としては、Melickらは、1935年から1955年の間に当該物質に1年3ヶ月から19年間曝露された171名の労働者に19例(11.1%)の膀胱腫瘍の発生を報告している。その後の観察で1970年までに315人の曝露者のなかから、53例の膀胱腫瘍患者が発生している(Melick et al. 1955, 1971)。

Melamedは、1955年に、これら化学薬品に曝露されている541名の労働者に対する調査を開始した。その結果、14年間に86名が、観察期間中に尿沈渣の細胞診が疑陽性または陽性であり、43名に組織学的に膀胱癌が確認されたと報告している(Melamed 1972; IARC 1987)。

Zackらは、種々の化学薬品を生産する化学プラントの労働者についての癌死亡に関する調査において、膀胱癌に

よるものが他と比較して10倍も高かったと報告している。うち9症例のすべては、1949年以前にプラントで仕事を始め、1941年から1952年まで4-アミノジフェニルを使用していたということである(Zacka and Gaffey 1983; IARC 1987)。

ヒトに対する発がんは、慢性影響の項でも述べたように、長期間4-アミノジフェニルを使用する工場に従事していた作業員に、約8~17%と高い確率で膀胱癌が発生している(Melick et al. 1955, 1971, Melamed 1972, Zacka and Gaffey 1983; IARC 1987)。

・動物の影響（急性、慢性、発がん性等遅発性影響）

4-アミノジフェニルのLD<sub>50</sub>値は、ラットに経口投与した場合は、500mg/kgであり、昏睡、呼吸困難、体重減少もしくは成長遅延をともなったことが報告されている(RTECS 2003)。マウスに経口投与した場合は、205mg/kgであったが、詳細な所見は示されていない

(Schieferstein et al. 1985; RTECS 2003)。ウサギに経口投与した場合は、690mg/kgであり、ラットと同様に、呼吸困難、体重減少もしくは成長遅延が見られたと報告されている(RTECS 2003)。

LDLo値は、マウスに腹腔内投与した場合は、250mg/kgであり、発作、運動失調、呼吸困難が見られたと報告されている(RTECS 2003)。

Claysonらは、雌雄のC57\*IFのハイブリッドマウスを用いて、膀胱および肝臓への発癌の影響を検討している。すなわち、4-アミノジフェニルをオイルに溶解し、1回0.5mg週3回50週間マーゲンチューブにて投与(トータル75mgの4-アミノジフェニル)した。投

与終了 20 週間後に解剖した結果、28 匹の雌マウスのうち、13 匹が肝臓癌および 4 匹がおそらく肝臓癌であることが確認 (61%) され、7 匹 (25%) に肝臓に良性腫瘍が見つかった。21 匹の雄マウスでは、4 匹が肝臓癌 (19%)、3 匹に肝臓に良性腫瘍 (14%) が見つかったと報告している。また、膀胱上皮の過形成が、雌雄のマウスで散見され、雄マウス 1 匹において Grade1 の乳頭状の膀胱癌が観察されている (Clayson et al. 1967)。

ラットへの腫瘍発生の研究では、4-アミノジフェニル 5mg/kg を 52 週間経口投与した実験で、皮膚と外肢に (Arcos and Simon 1962 ; RTECS 2003)、4560mg/kg を 44 週間皮下投与した実験で、肝臓、腎臓、尿管、膀胱に (Hendry et al. 1995; RTECS 2003)、216mg/kg を 3 日間皮下投与した実験で、肝臓に (Gorrod et al. 1968; RTECS 2003)、5000mg/kg を 1 週間皮下投与した実験で、胃腸と肝臓に腫瘍の形成が認められている (Walpole and Williams 1958; RTECS 2003)。

### 3) 変異原性その他への影響

サルモネラ菌、大腸菌および枯草菌を用いた実験において変異原性が認められている。また、ヒト体細胞や繊維芽細胞を用いた実験でも、変異原性が認められている。ヒト肝臓、ヒト繊維芽細胞、ラット肝臓、ウサギ肝臓で、予定外の DNA 合成 (不定期 DNA 合成) が観察されている (RTECS 2003)。また、ラット、マウスやハムスター胎児、マウス繊維芽細胞で形態学的形質転換を認めている (RTECS 2003)。また、マウスに、28mg/kg 腹腔内投与 24 時間、50mg/kg 経口投与 48 時間した場合、小核試験が陽性となっている (Clivet et al. 1989、Morita et al. 1997 ; RTECS

2003)。

イヌの膀胱上皮中の DNA 付加体形成、およびラットの血清アルブミン中のプロテイン付加体の形成が報告され、これらは、ヒト繊維芽細胞の変異を誘発し、DNA 断片を切断し、齧歯動物の培養細胞で予定外の DNA 合成を引き起こした。また、バクテリアやプロファージに対して突然変異を引き起こすことが示されている (IARC 1987)。

## D. 考察

既に 4-aminodiphenyl は製造に関しては厳密に禁止されていることから、2010 年以降の論文では、タバコ煙に含まれる 4-aminodiphenyl が主な研究課題となっている。

特に、曝露指標としては代謝産物として、4-biphenylnitrenium ion (BPN)、グロビンの S-(4-amino-3-biphenyl) cysteine (ABPC) などや、ヘモグロビン付加体として 4-ABP-Hb 付加体、2,6-DMA のヘモグロビン付加体と膀胱がんとの関連を検討した報告がされていたが、膀胱がんとの明確な関係については報告で結果が分かっている。

4-aminodiphenyl の対象臓器は、膀胱であり、膀胱がんが課題となる。従って、検診としては、膀胱がん検診がその候補となる。

膀胱がん検診については、Papavasiliou らが、Systematic Review and Meta-Analysis を直近に報告しており、(NMP-22, UroVysion, uCyt+ が候補としてあげられ、ROC における AUC は 0.605-0.707 であった。しかしながら、NMP-22 と UroVysion については、研究結果が報告で一致せず、さらなる検討が必要である。

また、直近にて、L-オクタノイルカルニチン、PGF2a エタノールアミド、

およびスレオニニル-アラニンの代謝物パネルが早期膀胱がん発見の指標になる可能性について報告があった。いずれもこれからの研究にて実用性が評価される段階である。

#### E. 結論

4-aminodiphenylと4-nitrodiphenylの曝露、影響マーカーとして代謝産物や蛋白アダクトの報告があるが、膀胱がんリスクとの関係は一致しない。膀胱がん検診については、NMP-22, UroVysion, uCyt+が候補としてあげられているが、結論は得ていない。

#### F. 研究発表（本研究に関わるもの）

##### 1. 学会発表

なし

##### 2. その他

なし

#### <抽出文献>

1. New Aminobiphenylcysteine Derivatives in Globin and Urine of Rats Dosed with 4-Aminobiphenyl, a Tobacco Smoke Carcinogen. *Chem Res Toxicol.* 2023 Mar 20;36(3):430-437
2. Dermal exposure and hair dye: Assessing potential bladder cancer risk from permanent hair dye. *Regul Toxicol Pharmacol* 2023 Feb;138:105331. doi: 10.1016/j.yrtph.2022.105331. Epub 2023 Jan 2.
3. Elevated 4-aminobiphenyl and 2,6-dimethylaniline hemoglobin adducts and increased risk of

bladder cancer among lifelong nonsmokers--The Shanghai Bladder Cancer Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013 May;22(5):937-45. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-1447

4. Urinary pH, cigarette smoking and bladder cancer risk. *Carcinogenesis* 2011 Jun;32(6):843-7. doi: 10.1093/carcin/bgr048
5. Analysis of 4-aminobiphenyl hemoglobin adducts in smokers and nonsmokers by pseudo capillary on-column gas chromatography-tandem mass spectrometry. *J Anal Toxicol.* 2010 Jul-Aug;34(6):304-11. doi: 10.1093/jat/34.6.304.
6. 4-Aminobiphenyl-hemoglobin adducts and risk of smoking-related disease in never smokers and former smokers in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005 Sep;14(9):2118-24. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0150
7. Serum metabolites as early detection markers of non-muscle invasive bladder cancer in Chinese patients. *Front Oncol* 2023 Mar 3;13:1061083. doi: 10.3389/fonc.2023.1061083. eCollection 2023
8. New Aminobiphenylcysteine Derivatives in Globin and Urine of Rats Dosed with 4-Aminobiphenyl, a Tobacco Smoke Carcinogen. *Chem Res Toxicol.*

2023 Mar 20;36(3):430-437

9. Recent technical and biological development in the analysis of biomarker N-deoxyguanosine-C8-4-aminobiphenyl. Journal of Chromatography B 1087- 1088 (2018) 49- 6
10. Diagnostic Performance of Biomarkers for Bladder Cancer Detection Suitable for Community and Primary Care Settings: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cancers 2023, 15, 709. <https://doi.org/10.3390/cancers15030709>

11. 厚生労働省 職場のあんぜんサイト GHS 対応モデルラベル・モデル SDS 情報  
[https://anzeninfo.mhlw.go.jp/anzen\\_pg/GHS\\_MSD\\_FND.aspx](https://anzeninfo.mhlw.go.jp/anzen_pg/GHS_MSD_FND.aspx)

12. 独立行政法人製品評価技術基盤機構 (NITE) NITE 版 GHS 分類結果一覧  
[https://www.nite.go.jp/chem/ghs/ghs\\_nite\\_all\\_fy.html](https://www.nite.go.jp/chem/ghs/ghs_nite_all_fy.html)

物質名	4-Aminobipheny		CAS-RN	92-67-1
文献番号	New Aminobiphenylcysteine Derivatives in Globin and Urine of Rats Dosed with 4-Aminobiphenyl, a Tobacco Smoke Carcinoge. Chem Res Toxicol. . 2023 Mar 20;36(3):430-437			
①疫学的知見の場合				
研究デザイン	前向きコホート、後ろ向きコホート、症例対象研究、症例報告、その他 ( )			
属性	人数	男性： 女性： あり・なし	対象集団属性	
	ばく露経路	経気道 (粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト)、経口、経皮、その他		
	ばく露評価	混合ばく露の有無	無・有 (具体的に)	ばく露期間
		気中ばく露濃度の評価	無・有 (具体的に)	
		累積ばく露の評価の有無	無・有 (具体的に)	
	対象疾患 1			
標的健康影響	診断理由	対象疾患 2		
	オッズ比/SMR等の指標	無・有 (具体的に)	オッズ比/SMR等の指標	無・有 (具体的に)
早期健康影響の可能性	対象疾患 1	愁訴・所見・検査等	対象疾患 3	対象疾患 4
	対象疾患 2	愁訴・所見・検査等	対象疾患 4	愁訴・所見・検査等
その他				
②実験・毒性的知見の場合				
研究デザイン	○急性・亜急性ばく露、亜慢性・慢性ばく露、発がん性試験、その他 ( )			
実験環境	GPL施設の是非	Yes ・ No ・ ○不明	動物種	
	テストガイドライン	Yes (具体的に) ・ No ・ 不明	個体数	
	ばく露経路	吸入 (粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト)、経口 (混餌、飲水、gavage)、経皮、その他	対象群の有無	無 ・ 有
	ばく露濃度	0.16mg (27mg/k g)	ばく露濃度	
動物実験	ばく露評価	気中ばく露濃度の評価	無・有 (具体的に)	ばく露期間
		混合ばく露の有無	無・有 (具体的に)	時間/日、日/週、*日間 1回
		気中ばく露濃度の評価	無・有 (具体的に)	
	対象疾患 1	対象疾患 2		
標的健康影響	診断理由	対象疾患 2		
早期健康影響の可能性	対象疾患 1	愁訴・所見・検査等	対象疾患 3	対象疾患 4
	対象疾患 2	愁訴・所見・検査等	対象疾患 4	愁訴・所見・検査等
その他	The 4-biphenylnitrenium ion (BPN) in globin and urine			
毒性的知見				
全体のサマリ	4-aminobiphenyl (4-ABP)の曝露マーカーとしての可能性			



様式 1

物質名	4-Aminobipheny		CAS-RN	92-67-1	
文献番号	Dermal exposure and hair dye: Assessing potential bladder cancer risk from permanent hair dye. Regul Toxicol Pharmacol . 2023 Feb;138:105331. doi: 10.1016/j.yrtph.2022.105331. Epub 2023 Jan 2.				
①疫学的知見の場合					
研究デザイン	前向きコホート、後ろ向きコホート、症例対象研究、症例報告、その他 ( 毛の染色剤に含まれる4-ABPの 皮膚吸収に関するリスク評価文献レビュー )				
毒性学的知見	属性	男性： 女性： 対象集団属性	あり・なし 経気道 (粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト)、 経口、経皮、その他 (ばく露期間)		
	対照群の有無	無・有 (具体的に)			
	ばく露経路	無・有 (具体的に)			
	混合曝露の有無	無・有 (具体的に)			
	気中ばく露濃度の評価	無・有 (具体的に)			
	累積ばく露の評価の有無	無・有 (具体的に)			
	対象疾患 1	対象疾患 2			
	診断理由	診断理由			
	オッズ比/SMR等の指標	無・有 (具体的に) 無・有 (具体的に)			
	早期健康影響の可能性	対象疾患 1	対象疾患 2	対象疾患 3	対象疾患 4
その他	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等	
②実験・毒性学的知見の場合					
研究デザイン	○急性・亜急性ばく露、亜慢性・慢性ばく露、発がん性試験、その他 ( )				
実験環境	GPL施設の有無	Yes	No	○不明	
	テストガイドライン	Yes (具体的に) ・ No ・ 不明			
動物実験	ばく露経路	吸入 (粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト)、 経口 (混餌、飲水、 gavage)、 経皮、 その他			
	ばく露濃度	ばく露期間			
	混合曝露の有無	無・有 (具体的に)			
	気中ばく露濃度の評価	無・有 (具体的に)			
	累積ばく露の評価の有無	無・有 (具体的に)			
対象疾患 1	対象疾患 2	対象疾患 3	対象疾患 4	対象疾患 4	
診断理由	診断理由				
早期健康影響の可能性	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等	
その他					
毒性学的知見	検討中				
全体のサマリ	毛の染料に含まれる4-ABPによる皮膚吸収では膀胱がんのリスクは上昇しない				

様式 1

物質名	4-Aminobiphenyl		CAS-RN	92-67-1
文献番号	Elevated 4-aminobiphenyl and 2,6-dimethylaniline hemoglobin adducts and increased risk of bladder cancer among lifelong nonsmokers--The Shanghai Bladder Cancer Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2013 May;22(5):937-45. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-1447			
①疫学的知見の場合				
研究デザイン	ト、後ろ向きコホート、〇症例対象研究、症例報告、その他 ( 膀胱がんの症例対照研究 : ヘモグロビンアグと膀胱がんとの関連			
属性	人数	男性: 385 女性: 99	対象集団属性	383/116
	対照群の有無	〇あり・なし		
ばく露経路	ばく露経路	無・有 ( 具体的に )	〇たばこの曝露、経気道 (粉じん・エアロゾル、蒸気、ミスト)、経口、経皮、その他	
ばく露評価	混合曝露の有無	無・有 ( 具体的に )	ばく露期間	
	気中ばく露濃度の評価	無・有 ( 具体的に )		
	累積ばく露の評価の有無	無・有 ( 具体的に )		
対象疾患 1	対象疾患 1	膀胱がん	対象疾患 2	
診断理由	診断理由		診断理由	
オッズ比/SMR等の指標	オッズ比/SMR等の指標	無・〇有 ( 具体的に )	オッズ比/SMR等の指標	無・有 ( 具体的に )
対象疾患 1	対象疾患 1	愁訴・所見・検査等	対象疾患 3	対象疾患 4
可能性	可能性	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等
その他	4-ABP および 2,6-DMA のヘモグロビン付加体は、膀胱がんのリスクと関連するが、喫煙との関連は認めなかった。			
②実験・毒性学的知見の場合				
研究デザイン	急性・亜急性ばく露、慢性・慢性ばく露、発がん性試験、その他 ( )			
実験環境	GLP施設の有無	Yes・No・不明	動物種	
	テストガイドライン	Yes ( 具体的に )・No・不明	個体数	
	ばく露経路	吸入 (粉じん・エアロゾル、蒸気、ミスト)、経口 (混餌、飲水、gavage)、経皮、その他	対照群の有無	無・有
	混合曝露の有無	無・有 ( 具体的に )	ばく露濃度	
ばく露評価	ばく露濃度の評価	無・有 ( 具体的に )	ばく露期間	時間/日、日/週、* 日間
	気中ばく露濃度の評価	無・有 ( 具体的に )		
	累積ばく露の評価の有無	無・有 ( 具体的に )		
対象疾患 1	対象疾患 1		対象疾患 2	
診断理由	診断理由		診断理由	
対象疾患 1	対象疾患 1	愁訴・所見・検査等	対象疾患 3	対象疾患 4
可能性	可能性	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等
その他				
毒性学的知見	検討中			
全体のサマリー	4-ABP および 2,6-DMA のヘモグロビン付加体は、上海の生涯非喫煙者の膀胱がんリスクの増加と有意かつ独立して関連していた			

様式 1

物質名		CAS-RN
文献番号	文献名	Urinary pH, cigarette smoking and bladder cancer risk. Carcinogenesis. 2011 Jun;32(6):843-7. doi: 10.1093/carcin/bgr048.
①疫学的知見の場合		
研究デザイン	前向きコホート、後ろ向きコホート、〇症例対症研究、症例報告、その他 (膀胱がん)	
属性	人数 対照群の有無 ばく露経路 混合曝露の有無	712 case, 611control 〇あり・なし 経気道 (粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト)、経口、経皮、その他 ばく露期間 スペイン人の膀胱がんの症例対照研究
ばく露評価	気中ばく露濃度の評価 累積ばく露の評価の有無	無・有 (具体的に) 無・有 (具体的に)
標的健康影響	対象疾患 1 診断理由	acidic urine pH ≤6.0 [odds ratio (OR) = 1.5, 95%(CI): 1.2-1.9] 対象疾患 2 診断理由
早期健康影響の可能性	オッズ比/SMR等の指標 対象疾患 1 愁訴・所見・検査等	無・有 (具体的に) 対象疾患 2 愁訴・所見・検査等
その他	対象疾患 4 愁訴・所見・検査等	無・有 (具体的に) 対象疾患 4 愁訴・所見・検査等
低PHは、膀胱がんのリスクを上げる		
②実験・毒性的知見の場合		
研究デザイン	〇急性・亜急性ばく露、亜慢性・慢性ばく露、発がん性試験、その他 ( )	
実験環境	GLP施設の是非 テストガイドライン	Yes・No・不明 Yes (具体的に)・No・不明
動物実験	ばく露経路 ばく露濃度 混合曝露の有無 気中ばく露濃度の評価 累積ばく露の評価の有無	吸入 (粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト)、経口 (混餌、飲水、gavage)、経皮、その他 ばく露期間 時間/日、日/週、*日間 ばく露濃度 ばく露期間
標的健康影響	対象疾患 1 診断理由	対象疾患 2 診断理由
早期健康影響の可能性	対象疾患 1 愁訴・所見・検査等	対象疾患 3 愁訴・所見・検査等
その他	対象疾患 2 愁訴・所見・検査等	対象疾患 4 愁訴・所見・検査等
毒性的知見		
全体のサマリ	尿の低PH (<6.0) は、膀胱がんのリスクが上昇する (OR1.5) さらに、喫煙者において、低PHのOR= 8.8と上昇する。低PHでは、代謝が亢進してDNA付加体を形成しやすくなる	

様式1

物質名	4-Aminobipheny		CAS-RN	92-67-1
文献番号	Analysis of 4-aminobiphenyl hemoglobin adducts in smokers and nonsmokers by pseudo capillary on-column gas chromatography- tandem mass spectrometry. J Anal Toxicol. 2010 Jul-Aug;34(6):304-11. doi: 10.1093/jat/34.6.304.			
①疫学的知見の場合				
研究デザイン	前向きコホート、後ろ向きコホート、症例対象研究、症例報告、その他 (喫煙者によるJbアダクトの研究)			
属性	人数	性別	対象集団属性	200名の健康人においてコチニンと4-アミノピフェニル Hb 付加体と相関を見た
	対照群の有無	男性: あり・なし	経気道 (粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト)、経口、経皮、その他	
	ばく露経路	無・有 (具体的に)	ばく露期間	
	混合曝露の有無	無・有 (具体的に)		
	気中ばく露濃度の評価	無・有 (具体的に)		
	累積ばく露の評価の有無	無・有 (具体的に)		
	対象疾患 1	膀胱がん	対象疾患 2	
標的健康影響	診断理由		診断理由	
	オッズ比/SMR等の指標	無・有 (具体的に)	オッズ比/SMR等の指標	無・有 (具体的に)
早期健康影響の可能性	対象疾患 1	愁訴・所見・検査等	対象疾患 3	対象疾患 4
	愁訴・所見・検査等		愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等
その他	3- and 4-aminobiphenyl hemoglobin adducts			
②実験・毒性学的知見の場合				
研究デザイン	○急性・亜急性ばく露、亜慢性・慢性ばく露、発がん性試験、その他 ( )			
実験環境	GPL施設の有無	Yes ・ No ・ ○不明	動物種	
	テストガイドライン	Yes (具体的に) ・ No ・ 不明	個体数	
	ばく露経路		対照群の有無	無 ・ 有
	ばく露濃度		ばく露濃度	
	混合曝露の有無	無・有 (具体的に)	ばく露期間	時間/日、日/週、*日間
ばく露評価	気中ばく露濃度の評価	無・有 (具体的に)		
	累積ばく露の評価の有無	無・有 (具体的に)		
標的健康影響	対象疾患 1		対象疾患 2	
	診断理由		診断理由	
早期健康影響の可能性	対象疾患 1	対象疾患 2	対象疾患 3	対象疾患 4
	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等
その他				
毒性学的知見	4-Aminobiphenyl hemoglobin adduct and serum cotinine concentrations were correlated (r = 0.496; p < 0.0001; n = 193).			
全体のサマリ	4-アミノピフェニル Hb 付加体が、タバコの煙からの芳香族アミンにさらされた人々を特定するためによいバイオマーカーである。			

様式1

物質名	4-Aminobipheny		CAS-RN	92-67-1
文献番号	4-Aminobiphenyl-hemoglobin adducts and risk of smoking-related disease in never smokers and former smokers in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition prospective study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005 Sep;14(9):2118-24. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0150			
①疫学的知見の場合				
研究デザイン	前向きコホート、後ろ向きコホート、〇症例対象研究、症例報告、その他 ( )			
属性	人数	男性： 女性： あり・なし	対象集団属性	タバコ関連癌とCOPDのnested case149 control 190
ばく露評価	ばく露経路	経気道 (粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト)、経口、経皮、その他		
	混合ばく露の有無	無・有 (具体的に )		
標的健康影響	累積ばく露の評価の有無	無・有 (具体的に )		
	対象疾患 1	肺癌29, 膀胱がん30, 白血病46, 口腔がん8, 咽頭がん5COPD20		
早期健康影響の可能性	診断理由	対象疾患 2		
	オッズ比/SMR等の指標	膀胱がん2.54 (0.56-11.6)		
その他	対象疾患 1	無・有 (具体的に )		
	対象疾患 2	対象疾患 3		
研究デザイン	診断理由	対象疾患 4		
	対象疾患 1	愁訴・所見・検査等		
実験環境	対象疾患 2	愁訴・所見・検査等		
	対象疾患 3	愁訴・所見・検査等		
動物実験	対象疾患 4	愁訴・所見・検査等		
	診断理由	愁訴・所見・検査等		
ばく露評価	対象疾患 1	愁訴・所見・検査等		
	対象疾患 2	愁訴・所見・検査等		
標的健康影響	対象疾患 3	愁訴・所見・検査等		
	対象疾患 4	愁訴・所見・検査等		
早期健康影響の可能性	対象疾患 1	愁訴・所見・検査等		
	対象疾患 2	愁訴・所見・検査等		
その他	対象疾患 3	愁訴・所見・検査等		
	対象疾患 4	愁訴・所見・検査等		
毒性的知見	The 4-biphenylnitrenium ion (BPN),			
全体のサマ	少なくとも女性では、4-ABP-Hb 付加体が、環境中のタバコの煙に関連する癌のリスクが高い被験者を特定するのに役立つ可能性がある			

様式 1

物質名		CAS-RN	
文献番号	文献名	Serum metabolites as early detection markers of non-muscle invasive bladder cancer in Chinese patients. Front Oncol. 2023 Mar 3;13:1061083. doi: 10.3389/fonc.2023.1061083. eCollection 2023	
①疫学的知見の場合			
研究デザイン	前向きコホート、後ろ向きコホート、症例対照研究、症例報告、その他 ( )		
属性	人数	男性： 女性： あり・なし	対象集団属性
	対照群の有無		215 膀胱がん cases と 109 control
	ばく露経路	経気道 (粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト)、経口、経皮、その他	
	混合曝露の有無	無・有 (具体的に )	ばく露期間
	気中ばく露濃度の評価	無・有 (具体的に )	
	累積ばく露の評価の有無	無・有 (具体的に )	
	対象疾患 1	膀胱がん, non-muscle invasive bladder cancer	対象疾患 2
	診断理由		診断理由
	オッズ比/SMR等の指標	無・有 (具体的に )	オッズ比/SMR等の指標
	対象疾患 1		対象疾患 3
	早期健康影響の可能性	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等
	その他	LC-HRMS to distinguish the NMIBC group from the control group	
②実験・毒性学的知見の場合			
研究デザイン	○急性・亜急性ばく露、亜慢性・慢性ばく露、発がん性試験、その他 ( )		
実験環境	GLP施設の有無	Yes ・ No ・ ○不明	動物種
	テストカイドライン	Yes (具体的に ) ・ No ・ 不明	個体数
	ばく露経路	吸入 (粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト)、経口 (混餌、飲水、gavage)、経皮、その他	対照群の有無
	ばく露濃度	ばく露期間	ばく露濃度
	混合曝露の有無	無・有 (具体的に )	時間/日、日/週、*日間
	気中ばく露濃度の評価	無・有 (具体的に )	
	累積ばく露の評価の有無	無・有 (具体的に )	
	対象疾患 1		対象疾患 2
	診断理由		診断理由
	対象疾患 1	対象疾患 2	対象疾患 3
	早期健康影響の可能性	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等
	その他	The 4-biphenylmagnesium ion (BPN),	
毒性学的知見			
全体のサマリー	L-オクタノイルカルニチン、PGF2a イタノールアラミド、およびスレオニルアラニンの代謝物(バナル)は良好な初期膀胱がんにおいて識別性能を示した		

物質名		4-Aminobipheny		CAS-RN	92-67-1
文献番号	文献名	New Aminobiphenylcysteine Derivatives in Globin and Urine of Rats Dosed with 4-Aminobiphenyl, a Tobacco Smoke Carcinoge. Chem Res Toxicol. 2023 Mar 20;36(3):430-437			
①疫学的知見の場合					
研究デザイン	前向きコホート、後ろ向きコホート、症例対象研究、症例報告、その他 ( )				
属性	人数	男性:	女性:	対象集団属性	( )
	対照群の有無	あり・なし			
	ばく露経路	経気道 (粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト)、経口、経皮、その他			
	混合曝露の有無	無・有 (具体的に )			
	ばく露濃度の評価	無・有 (具体的に )			
	気中ばく露濃度の評価	無・有 (具体的に )			
	累積ばく露の評価の有無	無・有 (具体的に )			
	対象疾患 1	対象疾患 2			
	診断理由	診断理由			
	オッズ比/SMR等の指標	オッズ比/SMR等の指標			
	早期健康影響の可能性	無・有 (具体的に )	無・有 (具体的に )	無・有 (具体的に )	無・有 (具体的に )
	対対象疾患 1	対対象疾患 2	対対象疾患 3	対対象疾患 4	対対象疾患 4
	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等
	その他				
②実験・毒性的知見の場合					
研究デザイン	○急性・亜急性ばく露、亜慢性・慢性ばく露、発がん性試験、その他 ( )				
実験環境	GLP施設の有無	Yes	No	○不明	動物種 ラットに腹腔内注射
	テストガイドライン	Yes (具体的に ) ・ No ・ 不明			個体数 対照群の有無 ばく露濃度 無 ・ 有
動物実験	ばく露経路	吸入 (粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト)、経口 (混餌、飲水、gavage)、経皮、その他			
	ばく露濃度	ばく露期間 時間/日、日/週、*日間			
	混合曝露の有無	無・有 (具体的に )			
	気中ばく露濃度の評価	無・有 (具体的に )			
	累積ばく露の評価の有無	無・有 (具体的に )			
	対象疾患 1	対象疾患 2			
	診断理由	診断理由			
	対対象疾患 1	対対象疾患 2	対対象疾患 3	対対象疾患 4	対対象疾患 4
	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等
	その他				
毒性的知見					
全体のサマ	グロブリンのS-(4-amino-3-biphenyl)cysteine (ABPC)は、4-ABPの中間代謝産物に対して毒性量を示すよいバイオマーカーになる可能性がある。				

物質名	4-Aminobiphenyl		CAS-RN	92-67-1
文献番号	Recent technical and biological development in the analysis of biomarker Ndeoxyguanosine-C8-4-aminobiphenyl. Journal of Chromatography B 1087-1088 (2018) 49-60			
①疫学的知見の場合				
研究デザイン	前向きコホート、後ろ向きコホート、症例対症研究、症例報告、その他 ( N-deoxyguanosine-C8-4-aminobiphenyl (dG-C8-4-ABP) に関するレビュー)			
属性	人数	男性： 女性： あり・なし	対象集団属性	
	対照群の有無 (ばく露経路)		経気道 (粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト)、経口、経皮、その他	
ばく露評価	混合曝露の有無	無・有 (具体的に)	ばく露期間	
	気中ばく露濃度の評価	無・有 (具体的に)		
	累積ばく露の評価の有無	無・有 (具体的に)		
標的健康影響	対象疾患 1		対象疾患 2	
	診断理由		診断理由	
早期健康影響の可能性	オッズ比/SMR等の指標	無・有 (具体的に)	オッズ比/SMR等の指標	無・有 (具体的に)
	対象疾患 1		対象疾患 3	対象疾患 4
	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等
その他				
②実験・毒性的知見の場合				
研究デザイン	急性・亜急性ばく露、亜慢性・慢性ばく露、発がん性試験、その他 ( )			
実験環境	GLP施設の有無	Yes・No・〇不明	動物種	ラットに腹腔内注射
	テストガイドライン	Yes (具体的に)・No・不明	個体数	
	ばく露経路		対照群の有無	無・有
	ばく露濃度		ばく露濃度	
ばく露評価	混合曝露の有無	無・有 (具体的に)	経口 (混餌、飲水、gavage)、経皮、その他	時間/日、日/週、*日間
	気中ばく露濃度の評価	無・有 (具体的に)		
	累積ばく露の評価の有無	無・有 (具体的に)		
標的健康影響	対象疾患 1		対象疾患 2	
	診断理由		診断理由	
早期健康影響の可能性	対象疾患 1	対象疾患 2	対象疾患 3	対象疾患 4
	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等
その他				
毒性的知見				
全体のサマ				





令和4年度 労災疾病研究費  
特別管理物質による健康影響に関する疫学の調査研究 (220101)  
遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングの方法に関する調査研究

分担研究報告

5. オルトートルイジンの有害性に関する文献調査

研究分担者 中野真規子 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学 専任講師  
研究協力者 永滝陽子 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室

研究要旨

本研究の主目的は、遅発性健康障害の早期健康影響指標に対する医学的検査方法の実現性の検討することであるが、ここでは個別の化学物質のオルトートルイジン（以下、OT）について検討した。方法は、がん診療ガイドライン等の評価文書と健診項目への採用が望まれる健康影響（新たな有害性や新たなスクリーニングなど）やヒトの研究でばく露の情報が含まれている文献の収集と整理し、早期健康影響指標のスクリーニングに資する臨床検査にかかる情報の収集と整理を試みた。健康診断方法や項目（の見直し）の提案は、曝露評価項目の尿中 OT および OT 代謝物（4-アミノ-m-クレゾール、N-アセチル-4-アミノ-m-クレゾール）の非侵襲的で、吸入と経皮吸収の総曝露指標となる生物学的モニタリングの1次健康診断項目への採用が望まれる。膀胱がんの早期発見に対しては、現在の健康診断一次健診項目で膀胱がんの早期診断はできると考える。しかし、検査目的に、尿路系腫瘍の早期把握に加え、膀胱炎、(肉眼的)血尿を追加し、急性影響や膀胱がんの発症前に影響しうる可能性のある尿路炎症性変化を早期健康影響としてとらえ、膀胱がん発症までの潜伏期間に、(肉眼的)血尿の所見や膀胱炎罹患がある毎に、事業者と労働者は現曝露状況の確認、衛生管理対策の確認をおこない健診と曝露状況の確認をより連携させることが重要と考える。

A. 研究目的

本研究の主目的は、職域で使用されている化学物質のうち、省令による特別規則で定められている「発がん性を含む遅発性健康障害の発生の恐れがある物質（遅発性健康障害起因物質）」について、その曝露による健康影響にかかる疫学的知見、動物実験結果および毒性学的知見等の最新の情報を整理し、遅発性健康障害の発生の予防に有用な健康モニタリングにかかる手法を提案することである。ここでは個別の化学

物質のオルトートルイジン（以下、OT）について文献調査をおこない、遅発性健康障害の早期健康影響指標に対する医学的検査等の方法を検討した。

B. 研究方法

文献調査方法は、がん診療ガイドライン等の評価文書、2002年以降の文献で、1) 新たな有害性や新たなスクリーニングなど健診項目への採用が望まれる健康影響を、pubmed を用いて検索式 1 : 95-53-4[rn] AND (epidemiology

OR toxicology OR carcinogen) NOT (measurement method OR determination method OR synthesis OR GC OR GC-MS OR food)で検索し、①ヒトの研究、②曝露の情報が含まれているものを抽出した。2) 健康診断としてのスクリーニングの可能性が考えられる知見として、pubmed を用いて検索式 2 :  
 B635MZ0ZLU[rn]/administration and dosage\* OR B635MZ0ZLU[rn]/adverse effects\* OR B635MZ0ZLU[rn]/analogs and derivatives\* OR B635MZ0ZLU[rn]/etiology\* OR B635MZ0ZLU[rn]/metabolism\* OR B635MZ0ZLU[rn]/toxicity\*で検索し、有用な情報が含まれているものを抽出した。1) 2) の結果から、早期健康影響指標のスクリーニングに資する臨床的所見、検査にかかる情報の収集と整理を試み、遅発性健康障害の早期健康影響指標に対する医学的検査等の方法を検討した。

### C. 研究結果

#### 1. 対象物質名称

オルトートルイジン

CASRN: 95-53-4

#### 2. 物理化学的性質

物理的状态

形状： 液体

色： 無色～黄色の液体

臭い： 情報なし

臭いのしきい (閾) 値：  
 情報なし

pH： 情報なし

融点・凝固点： -16°C

沸点、初留点及び沸騰範囲： 200°C

引火点： 85°C (CC)

蒸発速度 (酢酸ブチル = 1) :  
 情報なし

燃焼性 (固体、気体) : 情報なし

燃焼又は爆発範囲

Lower explosive limit :

1.5% by volume

Upper explosive limit:

7.5% by volume

蒸気圧： 0.26mmHg

蒸気密度： 3.9 (空気=1)

比重 (相対密度) : 0.9984g/cm<sup>3</sup> (20°C)

溶解度 水 : 16.6g/L (25°C) :  
 有機溶媒 : エタノール、  
 四塩化炭素、エチルエ  
 ーテルと混和

n-オクタノール / 水分配係数 :

logKow=1.32 (EXP)

自然発火温度： 482°C (900° F)

分解温度： 情報なし

粘度 (粘性率) : 3.823mPa·s (25°C)

#### 3. GHS 政府分類

急性毒性 (経口) : 区分 4

急性毒性 (経皮) :  
 区分に該当しない

急性毒性 (吸入 : ガス) :  
 区分に該当しない

急性毒性 (吸入 : 蒸気) :  
 分類できない

急性毒性 (吸入 : 粉塵、ミスト) :  
 区分 4

皮膚腐食性 / 刺激性 :  
 区分に該当しない

眼に対する重篤な損傷性 / 眼刺激性 :  
 区分 2A

呼吸器感作性 : 分類できない

皮膚感作性 : 分類できない

生殖細胞変異原性 : 区分 2

発がん性 : 区分 1A

生殖毒性 : 分類できない

特定標的臓器毒性 (単回暴露) :  
 区分 1 (中枢神経系、  
 血液系、膀胱)、区分 3  
 (麻酔作用)

特定標的臓器毒性 (反復暴露) :

#### 区分1 (血液系、膀胱)

誤えん有害性： 分類できない

#### 4. 用途・取扱量

染料、有機合成、溶剤、製造輸入量  
1,000t (トルイジン)

#### 5. 生体内分布・代謝等

アリルアミン類のヒトの生物学的モニタリングで、非侵襲な検体の尿においては、アリルアミン類とその代謝物である。それらは、アリルアミン類、アリルアミン類の代謝物、ヘモグロビン付加体 (アリルアミン類の代謝的に活性化された部分) と血清アルブミン付加体 (アリルアミン類の代謝的に活性化された部分) で、白血球中の DNA 付加体やターゲット組織中の DNA 付加体と同様である 1)。

雄の F344 ラットに放射線標識した OT を単回投与 (400 mg/kg 皮下) 後、24 時間尿から 56%、糞便から 2~3%、呼気から 1% 回収された。48 時間尿から 83%、糞便から 3.3%、呼気から 1.4% 回収された。エーテル抽出可能な尿中代謝物を高速液体クロマトグラフ法で分離した尿中代謝物は、OT (5.1%)、アゾキシトルエン (0.2%)；*o*-ニトロソトルエン ( $\leq 0.1\%$ )；*N*-アセチル-*o*-トルイジン (0.2%)；*N*-アセチル-*o*-アミノベンジル アルコール (0.3%)；4-アミノ-*m*-クレゾール (0.6%)；*N*-アセチル-4-アミノ-*m*-クレゾール (0.3%)；アントラニル酸 (0.3%) および *N*-アセチルアントラニル酸 (0.3%) と同定した。ペーパー電気泳動およびセファデックス LH-20 クロマトグラフィーで分離した酸抱合尿中代謝物 (投与量の 51%) は、4-アミノ-*m*-クレゾール (投与量の 27.8%)、*N*-アセチル-4-アミノ-*m*-クレゾール (8.5%)、2-アミノ-*m*-クレゾール (2.1%)、4-アミノ-*m*-クレゾール (2.6%)、*N*-アセチル-4-アミノ-*m*-クレ

ゾールのグルクロニド (2.1%)、および *N*-アセチル-*o*-アミノベンジル アルコールだった。4-アミノ-*m*-クレゾールの二重酸抱合体も認めた。これらから、OT の 4 位での *N*-アセチル化とヒドロキシル化がラットの主要な代謝経路であることを示した。マイナーな経路には、6 位のヒドロキシル化、メチル基の酸化、およびアミノ基の酸化が含まれる。硫酸抱合体、グルクロニドもある 2)。

膀胱がん罹患者が国内で集団発生した OT とアニリン等の複数の芳香族アミン類取り扱い工場における作業員尿の生物学的モニタリングでは、尿を酵素 ( $\beta$ -グルクロニダーゼ/アリルサルファターゼ) 脱抱合処理した後、OT、代謝物 6 種、OT 類似化学構造を持つ 7 物質の計 14 物質を液体クロマトグラフ-質量分析装置で分離定量すると、OT および代謝物 4-アミノ-*m*-クレゾール (ACR)、2'-メチル-4'-ヒドロキシアセトアニリド (NHM、Son らの文献 2) における *N*-アセチル-4-アミノ-*m*-クレゾールと同じ化合物) は検出頻度が高く、次いで 2-アミノ-*m*-クレゾール (2AC) が検出された。OT、ACR および NHM の合計は、OT およびその代謝物 6 物質の合計のおよそ 9 割を占めた。シフト前よりもシフト直後に増加が見られ、またシフト直後よりもシフト終了 24 時間後のほうが増加の程度が大きかった。希釈法では、NHM は濃度が低く、尿中では大半が抱合体として存在していた。尿を用いた OT の生物学的曝露モニタリングは、曝露指標として重要なのは OT、ACR および NHM で、OT の代謝と尿中排泄には時間がかかるため、モニタリング指標は、尿中 OT、ACR および NHM の 3 種の合計値が適し、採尿のタイミングは「連続シフトの最終日のシフト後」が望ま

しいと結論している 3)。

マウスに 4 週間 OT 混餌投与し、NOG - TKm30 マウス(対照)とヒト肝細胞移植により確立されたヒト化肝マウスを用いて、in vivo でマウスとヒト肝細胞における CYP 酵素と N - アセチルトランスフェラーゼの発現を比較し、マウスの尿中 OT 代謝産物および膀胱上皮に対する OT 投与の増殖作用を評価した。RNA および免疫組織化学分析で、肝臓における N - アセチルトランスフェラーゼ mRNA の発現が、P450 酵素の mRNA の発現より低い傾向があること、および OT 投与が N - アセチルトランスフェラーゼ mRNA 発現にほとんど影響しない。しかし、CYP3A4 の発現はヒト化肝臓マウスの肝臓で増加し、Cyp2c29(ヒト CYP2C9/19)の発現は対照マウスの肝臓肝マウスの膀胱尿路上皮における尿中および細胞増殖活性における OT 代謝産物は類似していた。しかし、対照マウスの尿中の OT 濃度は、ヒト化肝臓マウスの尿中よりも顕著に高かった。ヒトとマウスの肝細胞における OT によって誘導される肝代謝酵素発現の差異、およびその結果としてのヒトとマウスの肝細胞による OT の代謝の差異を示唆した 4)。

## 6. 生体影響

### ヒトの影響

#### 急性影響

OT 中毒の臨床徴候は、メトヘモグロビン血症 (MetHb 血症)、血尿、著しい腎臓と膀胱の炎症、生理的および心理的障害があり、OT は気道と皮膚から吸収される 5)。出血性膀胱炎は、OT の大量の曝露によって生じる可能性がある。これらの血尿は短期間であると思われ、膀胱がんの発生との関係は確立されていない 6)。 OT の空気中 40 ppm、1 時

間曝露で重症の中毒を生じた 7)。

#### 慢性影響、発がん性等遅発性影響

英国 8, 9)の疫学研究は、OT と他の芳香族アミン; アニリン、ベンジジン、 $\alpha$ -ナフチルアミン、 $\beta$ -ナフチルアミン、オーラミン、マゼンタの曝露で膀胱がんによる死亡の増加を示唆し、イタリア 10, 11)の疫学研究は、OT と他の芳香族アミンの曝露により膀胱がんの標準化死亡比 (SMR) が高いことを報告した。

米国のゴム薬品製造工場の疫学研究 12)のコホートを拡大し、さらに 18 年間の追跡調査を追加した研究では 13)、更新された作業履歴を使用して曝露のカテゴリとランクを作成し、OT、アニリン、ニトロベンゼン曝露者で、膀胱がんの標準化罹患比 (SIR) が高いこと、そして主たる曝露原因が OT であること、曝露期間が 10 年以上で、また潜伏期間 10 年未満と比して、20 年以上で有意に高いことを報告した。

膀胱がん罹患者が国内で集団発生した OT とパラ-トルイジン、アニリン、2,4-キシリジン、オルト-クロロアニリン、オルト-アニシジンの計 7 種類の芳香族アミンを取り扱う染料・顔料中間体製造工場での時間断面研究は、作業期間と作業工程からの OT 累積代理曝露指標と膀胱がん罹患との間に量反応関係を報告した。膀胱がん罹患者の平均芳香族アミン類曝露期間は 19.6 年 (標準偏差 7.9) で、ラグ 0~10 年の OT 累積代理曝露指標と膀胱がん罹患との間に量反応関係を認め、主たる曝露原因が OT であると報告した 14)。

疫学研究では、すべて複合曝露であるが、主たる原因として OT 曝露と膀胱がんとの関連を示唆している。

## ・動物の影響

### 急性影響

ラットの経口のLD50は900-940 mg/kg体重で、ウサギの経皮のLD50は3250 mg/kg体重(15)。OT 27 mg/kg体重、1回静脈内注射したネコはでメトヘモグロビン血症の最大平均は70.1%であった。OTの毒性作用は、アニリンの毒性作用と同様で、メトヘモグロビン血症、貧血、チアノーゼであった。ウサギの皮膚と眼にそれぞれ中等度から強い刺激効果があった(5)。

### 慢性影響

雌雄のB6C3F1マウスに3100~50,000 ppmのo-トルイジン塩酸塩を混餌投与した7週間の研究では、50,000 ppm投与群の脾臓に色素沈着が見られた(16)。

雌雄のFischer 344ラットに1000 ppm~50,000 ppm混餌投与した7週間の研究では、12,500 ppm投与の雄雌ラットで腎臓、肝臓と脾臓の色素沈着が見られた(16)。

### 発がん性等遅発性影響

雄雌各50匹のB6C3F1マウスに、102~103週間、1000または3000 ppmのOT塩酸塩を混餌投与した。コントロール群(雌雄各20匹)と比して、3000 ppm群の雄はすべての部位で血管肉腫が有意に増加し、雌は肝細胞癌および肝細胞腺腫が有意に増加した(16)。

雌雄各50匹のFischer 344ラットに、101~104週間、3000または6000 ppmのOT塩酸塩を混餌投与した。コントロール群(雌雄各20匹)と比して、雌雄で、用量依存的に死亡率があがり、高用量群の雄はすべて100週までに死亡した。雌雄の両群(3000 ppm群、6000 ppm群)で肉腫、線維肉腫、血管肉腫と骨

肉腫が複合発生した。雌の両群で、膀胱の移行上皮癌または乳頭腫が増加し、雌の6000 ppmで乳腺線維腺腫が増加した。雄の両群は、皮下組織の線維腫と複数の臓器の中皮腫が増加した(16)。

### D. 考察

1. ヒトにおけるばく露の知見の整理  
米国のゴム薬品製造工場の労働者1877人の疫学研究(曝露経路は吸入と経皮)では、曝露物質はOTとアニリン、ニトロベンゼンで、気中の曝露を過去のデータ(ゴム化学品部門のOT TWA GMは、1975年以前のデータなく、1976~1979年、1980~1994年、1995~2004年の期間で0.10、0.015、0.0028 ppm。1990年(NIOSH測定)全体0.020~0.37 ppm)を利用し、累積曝露評価はjob exposure-rank matrix(経皮リスク含む)で評価した。気中曝露測定値による曝露評価は、これらの総曝露量を反映しないと結論している(17)。  
前述と同じ米国のゴム薬品製造工場の労働者(1946-2006年に1日以上従事)1875人を1976~2007年まで追跡したコホート研究(曝露経路は吸入と経皮)では、曝露物質はOTとアニリン、ニトロベンゼンであった。気中の曝露評価は、2005年に同工場から得た過去の大気環境濃度を利用した。累積曝露評価はjob exposure-rank matrix(経皮リスク含む)を利用し、膀胱癌(上皮内癌含む)との関連を評価し、10年ラグのSIR 2.58(95%CI 1.91, 3.46)から、OT曝露による膀胱がんの生涯過剰リスク $1\sim 7\times 10^{-3}/\text{ppb}$ と示唆した(18)。

Wordら(12)やMarkowitzら(19)の罹患者を追加訂正した報告では、1998年に会社がおこなう膀胱癌スクリーニングプログラムを退職者へ拡大した結

果、曝露者（possiblyも含む）のうち新たに16例の膀胱癌が同定された。症例の背景は、潜伏期間21年以上で、曝露期間は5年未満が5例、6～10年が1例、11～20年が5例、21年以上が5例であった20）。

曝露についての考察は、量反応関係を検討するための累積曝露指標は経皮リスクを加味した job exposure-rank matrix で、大気環境濃度、尿中 OT 等によるものはなかった。また、疫学研究の曝露は複合曝露で、OT 単独の疫学研究はなかった。

時間断面の曝露指標は、非侵襲的で、主たる排泄経路である尿を利用し、同定率の高い尿中 OT および OT 代謝物（4-アミノ-m-クレゾール（ACR）、N-アセチル-4-アミノ-m-クレゾール（2'-メチル-4'-ヒドロキシアセトアニリド

（NHM）と同じ化合物）を測定することが有用である。また、生物学的モニタリングは、吸入と経皮曝露の総曝露量の指標であり、さらには曝露状況の把握、曝露量のアセスメントを行なうことができ、事業者と作業者に対して曝露への気づきを与えることができると考える。

曝露開始から数十年の潜伏期間があり、曝露と罹患の関連に気づきにくい。膀胱がん罹患へ至らない予防のためには、曝露評価できる検査項目が必要であり、尿中 OT および OT 代謝物（4-アミノ-m-クレゾール（ACR）、N-アセチル-4-アミノ-m-クレゾール（2'-メチル-4'-ヒドロキシアセトアニリド

（NHM）と同じ化合物）の1次健康診断項目への採用が望まれる。但し、タバコ、妊婦のモニタリングデータからも尿中 OT が認められていることから一般環境からの曝露21）によるバックグラ

ウンドがあることにも注意が必要である。

## 2. 健康診断項目に資する新たな知見の有無

### ・遅発性健康影響について

ヒトの遅発性健康影響は膀胱がんで、新たな知見はなかった。

・早期健康影響指標の可能性について膀胱の  $\gamma$ -H2AX の免疫組織化学的分析が膀胱発癌性化学物質の早期検出、特に遺伝毒性メカニズムに関連する有用なバイオマーカーである可能性を示唆している。高用量の OT 誘発性膀胱病変が経時的に発生し、急性毒性から尿路上皮の単純/結節性過形成への進行を示した。筋膜内出血は、労働者における急性毒性として報告されている血尿に相当する22）。

膀胱がん罹患者が国内で集団発生した OT とパラトルイジン、アニリン、2,4-キシリジン、オルトクロロアニリン、オルトアニシジンの計7種類の芳香族アミンを取り扱い製造工場での10例の膀胱がんの症例シリーズの既往歴は、膀胱炎（過敏性膀胱炎含む）が50%（5/10）、過去の肉眼的血尿が80%（8/10）に認めた23）。

同フィールドの時間断面研究では、芳香族アミン類非曝露群（非曝露群）、芳香族アミン類曝露の膀胱がん非罹患群（曝露非罹患群）と芳香族アミン類曝露の膀胱がん罹患者（曝露罹患群）の3群に分け、非曝露群を基準として、比較検討した結果（表1）は、曝露非罹患群と曝露罹患群で膀胱炎、曝露罹患群の尿路結石の既往歴の割合が高かった。また、過去の尿路系症状は、曝露非罹患群と曝露罹患群で肉眼的血尿、

排尿時痛の割合が高かった。

表 1 既往歴と過去泌尿器系症状

	非曝露群	曝露非罹患群	曝露罹患群
既往歴			
尿路感染症	0/79 (0.0)	1/34	(2.9) 0/9 (0.0)
膀胱炎	4/79 (5.1)	12/36	(33.3)** 4/9 (44.4)**
尿管結石	1/79 (1.3)	6/36	(16.7) 2/9 (22.2)**
MetHb 血症	0/78 (0.0)	0/36	(0.0) 0/9 (0.0)
過去の泌尿器系症状			
肉眼的血尿	2/79 (2.5)	13/36	(36.1)** 7/9 (77.8)**
排尿時痛	3/79 (3.8)	12/35	(34.3)** 4/9 (44.4)**
残尿感	10/79 (12.7)	12/36	(33.3)** 3/9 (33.3)
頻尿	15/79 (19.0)	14/36 (38.9)*	4/9 (44.4)

\*, \*\*:  $p < 0.05$ ,  $0.01$  非曝露群と比して  $\chi^2$  検定、Fisher の正確確率検定で比較 (Nakano et al. 2021 table 2 一部引用)

同フィールドでの健康調査 (のべ数: 140 名) で、NMP-22 高値 (正常値 12.0 未満 U/ml) は 5/140 で、その内訳は 膀胱がん既往者 2 名、膀胱がん既往歴のない者 3 名は 2 次健診で膀胱癌を否定された (24)。後の報告で、コホート研究 (平成 29 年 4 月から令和 2 年 1 月まで) で、特殊健康診断項目と NMP-22 の測定を行い、2 名の膀胱がん罹患者は、いずれも診断前の特殊健康診断で膀胱がん関連所見を繰り返し認め、膀胱がん診断の契機となった 1 次健診項目は、尿沈渣による尿細胞診 (パパニコラ法) class III であった。NMP-22 の測定は、新規膀胱がん罹患患者数が少

なく、明確な有効性は示せなかった (25)。Word ら 12) や Markowitz ら 19) の罹患者を追加訂正した報告では、1998 年に会社がおこなう膀胱癌スクリーニングプログラムを退職者へ拡大した結果、曝露者 (possibly も含む) のうち新たに 16 例の膀胱癌が同定され、1/3 以上にあたる 6 例は無症状で、うち 5 例は、企業の膀胱癌スクリーニングプログラムで診断され、1 例は本人が主治医に尿細胞診検査を依頼した後に診断された (20)。

早期健康影響指標の可能性についての考察は、国内の膀胱がん罹患群では、膀胱炎、尿路結石、肉眼的血尿、排尿時痛の割合が高かった。肉眼的血尿が高頻度に見られることは、これまでの知見と同様であった (26)。膀胱がん罹患の初期診断は、膀胱癌スクリーニングプログラムや尿細胞診検査で、腫瘍マーカー (NMP-22) 測定の有用性は示せていない。膀胱癌診療ガイドライン (26) で推奨されている初期診断の検査は、検尿や尿細胞診である。保険適応となっている 2 種類の尿中腫瘍マーカー (NMP22, BTA テスト) は診断の補助として用いられており、感度と特異度は NMP22 が 58~69%, 77~88%, BTA が 64~65%, 74~77% と報告されている。

## E. 結論

健康診断方法や項目 (の見直し) の提案は、時間断面的な曝露評価項目としての、尿中 OT および OT 代謝物 (4-アミノ-m-クレゾール、N-アセチル-4-アミノ-m-クレゾール (2'-メチル-4'-ヒドロキシアセトアニリドと同じ化合物) の非侵襲性で、吸入と経皮吸収の総曝露指標となる生物学的モニタリングの 1 次健康診断項目への採用が望まれ



る。生物学的モニタリングを行なうことにより、健診を契機に曝露状況の把握、曝露のアセスメントを行なうことができ、事業者と作業員へ現曝露対策の効果をフィードバックすることができる。

膀胱がんの早期発見に対しては、現在の健康診断一次健診項目の血尿、頻尿、排尿痛等の他覚症状又は自覚症状、尿試験紙法による尿潜血検査、医師が必要と認める場合に実施する検査の尿沈渣、尿沈渣のパパニコラ法による細胞診で膀胱がんの早期診断はできると考える。しかし、検査目的に、尿路系腫瘍の早期把握に加え、膀胱炎、(肉眼的)血尿を追加し、急性影響や膀胱がんの発症前に影響しうる可能性のある尿路炎症性変化を早期健康影響としてとらえることができるのではないかと。つまり、(肉眼的)血尿を、膀胱がん診断のための所見としてとらえるのではなく、早期健康影響としてとらえ、膀胱がん発症までの潜伏期間に、(肉眼的)血尿の所見、膀胱炎罹患のある毎に、事業者と労働者は現曝露状況の確認、衛生管理対策の確認をおこない健診と曝露状況の確認をより連携させることが重要と考える。

#### F. 健康危険情報

記載すべきことなし。

#### G. 研究発表

記載事項なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

記載事項なし

#### 文献)

1) Richter. Biomonitoring of human

exposure to arylamines. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2015;7(2):193-207.

2) Son, Everett, Fiala. Metabolism of o- [methyl-14C]toluidine in the F344 rat. *Xenobiotica*.

1980;10(7-8):457-68.

3) Eitaki, Nakano, Kawai, Omae, Takebayashi. Biological monitoring of o-toluidine in urine pretreated by an enzymatic deconjugation method. *J Occup Health*. 2019;61(5):349-357.

4) Yokota, Suzuki, Gi, Yanagiba, Yoneda, Fujioka, Kakehashi, Koda, Suemizu, Wanibuchi. o-Toluidine metabolism and effects in the urinary bladder of humanized-liver mice. *Toxicology*. 2023;488(4):153483.

5) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH): TLV and Documentation for o-toluidine. 2001

6) International Labour Office. Encyclopaedia of Occupational Health and Safety. Aromatic Amino Compounds. Aromatic Amino Compounds (casite-1158043.cloudaccess.net) . 閲覧日 2023年4月27日.

7) Goldblatt, M.W.: Research in Industrial Health in the Chemical Industry. *Br. J. Ind. Med*. 1955;12(1):1- 20.

8) Case, Hosker, McDonald, Pearson. Tumours of the Urinary Bladder in Workmen Engaged in the Manufacture and Use of Certain Dyestuff Intermediates in the British Chemical Industry. Part I. The Role of Aniline, Benzidine, alpha-Naphthylamine, and beta-Naphthylamine. *Br. J. Ind. Med*. 1954;11:75- 104.

- 9) Case, Pearson. Tumours of the Urinary Bladder in Workmen Engaged in the Manufacture and Use of Certain Dyestuff Intermediates in the British Chemical Industry. Part II. Further Consideration of the Role of Aniline, Benzidine, alpha-Naphthylamine, and beta-Naphthylamine. Br. J. Ind. Med. 1954;11:213- 216.
- 10) Rubino, Scansetti, Piollato, Pira. A Further Contribution to the Knowledge of Carcinogenic Effects of Aromatic Amines. Ark. Hig. Rada. Toksikol. 1979;30(Suppl.):627- 632.
- 11) Rubino, Scansetti, Piolatto, Pira. The Carcinogenic Effect of Aromatic Amines: An Epidemiological Study on the Role of o-Toluidine and 4,4'-Methylene-bis(2-methylaniline) in Inducing Bladder Cancer in Man. Environ. Res. 1982;27(2):241- 254.
- 12) Ward, Carpenter, Markowitz, et al. Excess number of bladder cancers in workers exposed to ortho-toluidine and aniline. J Natl Cancer Inst. 1991;83(7):501- 506.
- 13) Carreón T, Hein MJ, Hanley KW et al. Bladder cancer incidence among workers exposed to o-toluidine, aniline and nitrobenzene at a rubber chemical manufacturing plant. Occup Environ Med. 2014;71(3):175- 182.
- 14) Nakano, Shinagawa, Eitaki, Omae, Takeuchi, Iwasawa, Fukai, Yoshioka, Tanaka, Koda, Sobue, Takebayashi. Risk of bladder cancer in male Japanese workers exposed to ortho-toluidine and other aromatic amines. Int Arch Occup Environ Health. 2021;94(6):1427-1439.
- 15) 厚生労働省. 職場のあんぜんサイト. o-トルイジン.  
<https://anzeninfo.mhlw.go.jp/anzen/gmsds/95-53-4.html>. 閲覧日 2023年 4月 27日.
- 16) National Toxicology Program. Bioassay of o-toluidine hydrochloride for possible carcinogenicity. Natl Cancer Inst Carcinog Tech Rep Ser. 1979;153:1-147.
- 17) Hanley, Viet, Hein, Carreón, Ruder. Exposure to o-Toluidine, Aniline, and Nitrobenzene in a Rubber Chemical Manufacturing Plant: A Retrospective Exposure Assessment Update. J Occup Environ Hyg. 2012;9(8):478-90.
- 18) Park, Carreón, Hanley. Risk assessment for o-toluidine and bladder cancer incidence. Am J Ind Med. 2021;64(9):758-770.
- 19) Markowitz, Levin. Continued epidemic of bladder cancer in workers exposed to ortho-toluidine in a chemical factory. J Occup Environ Med. 2004;46(2):154-60.
- 20) Markowitz, Levin. Continued epidemic of bladder cancer in workers exposed to ortho-toluidine in a chemical factory. J Occup Environ Med. 2005;47(9):875-7.
- 21) Choi, Kuiper, Bennett, Barrett, Bastain, Breton, Chinthakindi, Dunlop, Farzan, Herbstman, Karagas, Marsit, Meeker, Morello-Frosch, O'Connor, Pellizzari, Romano, Sathyanarayana, Schantz, Schmidt, Watkins, Zhu, Kannan, Buckley, Woodruff. program collaborators for Environmental influences on Child

Health Outcomes. Exposure to melamine and its derivatives and aromatic amines among pregnant women in the United States: The ECHO Program. Chemosphere. 2022 Nov;307(Pt 2):135599.

22) Toyoda, Matsushita, Morikawa, Yamada, Miyoshi, Ogawa. Distinct differences in the mechanisms of mucosal damage and  $\gamma$ -H2AX formation in the rat urinary bladder treated with o-toluidine and o-anisidine. Arch Toxicol. 2019;93(3):753-762.

23) Nakano, Omae, Takebayashi, Tanaka, Koda. Epidemic of bladder cancer: ten cases of bladder cancer in male Japanese workers exposed to ortho-toluidine. J Occup Health. 2018;60(4):307-311.

24) 武林亨、中野真規子. 疫学アプローチによる原因物質絞込みと因果関係検証. 平成 29 年度厚生労働科学研究

費補助金(労働安全衛生総合研究事業) 総括・分担研究報告書.

25) 武林亨、中野真規子. 疫学アプローチによる原因物質絞込みと因果関係検証. 平成 30 年度厚生労働科学研究費補助金(労働安全衛生総合研究事業) 総括・分担研究報告書.

26) 日本泌尿器科学会. 膀胱癌診療ガイドライン 2019 年版. P16、122. 医学図書出版株式会社. 東京

26) 厚生労働省 職場のあんぜんサイト GHS 対応モデルラベル・モデル SDS 情報

[https://anzeninfo.mhlw.go.jp/anzen\\_pg/GHS\\_MSD\\_FND.aspx](https://anzeninfo.mhlw.go.jp/anzen_pg/GHS_MSD_FND.aspx)

27) 独立行政法人製品評価技術基盤機構 (NITE) NITE 版 GHS 分類結果一覧 [https://www.nite.go.jp/chem/ghs/ghs\\_nite\\_all\\_fy.html](https://www.nite.go.jp/chem/ghs/ghs_nite_all_fy.html)

様式 1

物質名		オルトトルイジン		CAS-RN	
①疫学的知見の場合					
文献番号	18)	Park RM, Carreón T, Hanley KW. Risk assessment for o-toluidine and bladder cancer incidence. Am J Ind Med. 2021;64(9):758-770. doi: 10.1002/ajim.23265. Epub 2021 Jun 10.			
研究デザイン	後ろ向きコホート				
属性	人数	1875人(男性: 女性: )	対象集団属性	米国、ゴム産業の化学薬品製造工場の労働者 (1946-2006年に1日以上従事)	
ばく露評価	ばく露経路	経気道(粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト)、経口、経皮、その他			
	混合曝露の有無	無・有(アニリン、ニトロベンゼン) (ばく露期間)			
	気中ばく露濃度の評価	無・有(具体的に 2005年に、同工場から得た過去の大気環境濃度)			
	累積ばく露の評価の有無	無・有(具体的に job exposure-rank matrix (経皮リスク含む))			
標的健康影響	対象疾患 1	膀胱癌(上皮内癌含む)		対象疾患 2	
	診断理由	ICD-O-3、6つの州のがん登録からの情報		診断理由	
	オッズ比/SMR等の指標	無・有(具体的に 10年ラゲの SIR 2.58, 95%CI 1.91, 3.46)		オッズ比/SMR等の指標	無・有(具体的に )
早期健康影響の可能性	対象疾患 1	対象疾患 2	対象疾患 3	対象疾患 4	
	愁訴・所見・検査等	なし	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等
その他	OT 曝露による膀胱がんの生涯過剰リスク 1~7×10 <sup>-3</sup> /ppb、追跡期間(1976~2007年)、				
文献番号	17)	Kevin W. Hanley, Susan M. Viet, Misty J. Hein, Tania Carreón & Avima M. Ruder. Exposure to o-Toluidine, Aniline, and Nitrobenzene in a Rubber Chemical Manufacturing Plant: A Retrospective Exposure Assessment Update. J Occup Environ Hyg. 2012;9(8):478-90.			
研究デザイン	後ろ向きコホートに利用する曝露評価の検討				
属性	人数	1877人(男性: 女性: )	対象集団属性	米国、ゴム産業の化学薬品製造工場の労働者	
ばく露評価	ばく露経路	経気道(粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト)、経口、経皮、その他			
	混合曝露の有無	無・有(アニリン、ニトロベンゼン) (ばく露期間)			
	気中ばく露濃度の評価	無・有(具体的に 10年ラゲの SIR 2.58, 95%CI 1.91, 3.46)			
	累積ばく露の評価の有無	無・有(具体的に job exposure-rank matrix (経皮リスク含む))			
標的健康影響	対象疾患 1	なし		対象疾患 2	
	診断理由			診断理由	
	オッズ比/SMR等の指標	無・有(具体的に )		オッズ比/SMR等の指標	無・有(具体的に )
早期健康影響の可能性	対象疾患 1	対象疾患 2	対象疾患 3	対象疾患 4	
	愁訴・所見・検査等	なし	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等
その他	曝露評価の論文。結論は気中曝露測定値は、これらの総曝露量を反映しない。				
文献番号	23)	Nakano M, Omae K, Takebayashi T et al (2018) An epidemic of bladder cancer: ten cases of bladder cancer in male Japanese workers exposed to ortho-toluidine. J Occup Health 60:307-311. https://doi.org/10.1539/joh.2017-0220-0a			
研究デザイン	症例研究(対象者なし)				
属性	人数	男性: 10 女性: )	対象集団属性	日本、染料・顔料中間体を製造工場	
ばく露評価	ばく露経路	経気道(粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト)、経口、経皮、その他			
	混合曝露の有無	有(アニリン、2,4-キシリジン、オルトアニジン、オルトクロロアニリン、パラトルイジン) (ばく露期間) 7-28年(平均 16.5年)			
	気中ばく露濃度の評価	無・有(具体的に )			
	累積ばく露の評価の有無	無・有(具体的に 累計代理曝露量(作業期間、作業工程))			
標的健康影響	対象疾患 1	膀胱癌(上皮内癌含む)		対象疾患 2	
	診断理由	病理診断		診断理由	
	オッズ比/SMR等の指標	無・有(具体的に )		オッズ比/SMR等の指標	無・有(具体的に )
早期健康影響の可能性	対象疾患 1	膀胱炎、肉眼的血尿、残尿感、排尿障害、尿路結石	対象疾患 2	対象疾患 3	対象疾患 4
	愁訴・所見・検査等	膀胱炎、肉眼的血尿、残尿感、排尿障害、尿路結石	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等
その他	膀胱がん罹患者の既往歴: 膀胱炎(過敏性膀胱炎含む) 5/10 (50%)。診断時の血尿の所見率: 企業主体のスクリーニング開始前 5/6 (83%)、開始後 2/4 (50%)				
文献番号	13)	Carreon T, Hein MJ, Hanley KW, et al (2014) Bladder cancer incidence among workers exposed to o-toluidine, aniline and nitrobenzene at a rubber chemical manufacturing plant. Occup Environ Med 71:175-182.			
研究デザイン	後ろ向きコホート				
属性	人数	1749人 男性: 女性: )	対象集団属性	米国、ゴム産業の化学薬品製造工場の労働者 (1946-1988年に1日以上従事)	
ばく露評価	ばく露経路	経気道(粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト)、経口、経皮、その他			
	混合曝露の有無	無・有(アニリン、ニトロベンゼン) (ばく露期間)			
	気中ばく露濃度の評価	無・有(具体的に )			
	累積ばく露の評価の有無	無・有(具体的に )			
標的健康影響	対象疾患 1	膀胱がん		対象疾患 2	膀胱がん死亡
	診断理由	ニューヨーク州のがん登録からの情報		診断理由	ニューヨーク州のがん登録からの情報
	オッズ比/SMR等の指標	有( SIR3.64, 95%CI 1.94-6.23 )		オッズ比/SMR等の指標	有( SMR1.98, 95%CI 0.05-11.05 )
早期健康影響の可能性	対象疾患 1	対象疾患 2	対象疾患 3	対象疾患 4	
	愁訴・所見・検査等	なし	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等	なし
その他	Wardら(1991)の修正曝露カテゴリを用いたupdate。膀胱がん発生率は1988年12月31日まで、死亡率は1994年12月31日まで追跡				
毒性学的知見	検討中				
全体のサマ	疫学研究においては、曝露指標は、大気環境濃度、尿中オルトトルイジン、オルトトルイジン-ヘモグロビン-Aアクトの時間断面的曝露指標、あるいは 経皮リスクを加味した job exposure-rank matrixによる累積曝露指標であった。健康影響は膀胱がんを評価し、膀胱がんの症例研究で膀胱炎、肉眼的血尿が有意に多く認められていた。膀胱炎、肉眼的血尿は、現健診項目で対応でき、新たに健診項目への採用が望まれる健診項目や新たなスクリーニングはなかった。しかし、膀胱がんの前段階として、膀胱炎、肉眼的血尿を早期健康影響の1つと考える。				



令和4年度 労災疾病研究費  
特別管理物質による健康影響に関する疫学の調査研究 (220101)  
遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングの方法に関する調査研究

分担研究報告

6. カドミウムの有害性に関する文献調査

研究分担者：能川 和浩 千葉大学大学院医学研究院環境労働衛生学 講師

**研究要旨：**本研究の目的は、職域で使用されている化学物質のうち、省令による特別規則で定められている「発がん性を含む遅発性健康障害の発生の恐れがある物質（以下、遅発性健康障害起因物質）」について、そのばく露による健康影響にかかる疫学的知見、動物実験結果および毒性学的知見等の最新の情報を整理し、遅発性健康障害の発生の予防に有用な健康モニタリングにかかる手法を提案することである。本分担研究では、カドミウムについて文献的検討を行った。近年では、イタイイタイ病に代表される腎機能障害や骨粗鬆症・骨軟化症といった病態だけでなく、がんの発症や循環器疾患の発症についても注目を集めている。がんについては、肺がん、腎臓がん、前立腺がん、肝臓がん、膵臓がん、非ホジキンリンパ腫、膀胱がん、乳がん、子宮体がんなど全身の様々ながん発症や死亡リスク上昇との関連が示唆されており、循環器疾患においても生命予後に関わる重要な課題となっている。カドミウムは生物学的半減期が極めて長く、多くの臓器に蓄積するという特徴をもっている。職場でのカドミウム曝露を低減し、さらに一般環境のカドミウム曝露を低減する対策について継続的に取り組む必要があると考えられる。

早期健康影響指標としては、血中のカドミウムの量は現在の曝露を反映していると考えられる。一方、尿中のカドミウムの量は過去から現在まで腎臓皮質に蓄積されたCd量に相関するため、過去の曝露も反映する。よって、早期の腎障害を把握する指標として、尿中の $\beta$ 2-ミクログロブリンの量、尿中の $\alpha$ 1-ミクログロブリンの量、NAGの量といった尿中低分子タンパク尿の定量は有用であると考えられ、2020年7月1日より、特定化学物質障害予防規則の一部改正施行を踏まえ、健康診断方法や項目については、現時点ではこのままでよいと考えられる。

**A. 研究目的**

本研究の目的は、職域で使用されている化学物質のうち、省令による特別規則で定められてい「発がん性を含む遅発性健康障害の発生の恐れがある物質（以下、遅発性健康障害起因物質）」について、そのばく露による健康影響

にかかる疫学的知見、動物実験結果および毒性学的知見等の最新の情報を整理し、遅発性健康障害の発生の予防に有用な健康モニタリングにかかる手法を提案することである。本分担研究では、カドミウムについて文献的検討を行った

## B. 研究方法

文献検索は、以下のキーワードで検索を行い、抽出された文献について検討した。

4-aminodiphenyl では、  
様式 1

7440-43-9 [rn] AND (epidemiology OR toxicology OR carcinogen) NOT (measurement method OR determination method OR synthesis OR GC OR GC-MS OR food)

## C:結果

### 1 対象物質名称

カドミウム

CASRN : 7440-43-9

### 2. 物理化学的性質

物理的状态

形状 : 銀白色で青味を帯びた光沢のある金属

色 : 情報なし

臭い : データなし

臭いのしきい (閾) 値 : データなし

pH 情報なし

融点・凝固点 : 321°C (融点) 20)

沸点、初留点及び沸騰範囲 : 765°C (沸点)

引火点 : 該当しない

蒸発速度 (酢酸ブチル = 1) : 該当しない

燃焼性 (固体、気体) : データなし

燃焼又は爆発範囲 : 該当しない

蒸気圧 :  $5.52 \times 10^{-7}$  Pa (25°C, 推定値)

蒸気密度 : データなし

比重 (相対密度) : 8.65 (25°C)

溶解度 : 水 : 不溶

n-オクタノール/水分配係数

$\log Pow = -0.07$  (推定値)

自然発火温度 :

250°C (カドミウム金属粉じん)

分解温度 : データなし

粘度 (粘性率) : データなし

### 3. GHS 政府分類

急性毒性 (経口) : 区分 4

急性毒性 (経皮) : 分類できない

急性毒性 (吸入 : ガス) : 区分に該当しない

急性毒性 (吸入 : 蒸気) : 分類できない

急性毒性 (吸入 : 粉塵、ミスト) : 区分 1

皮膚腐食性/刺激性 : 分類できない

眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性 : 分類できない

呼吸器感作性 : 分類できない

皮膚感作性 : 分類できない

生殖細胞変異原性 : 区分 2

発がん性 : 区分 1A

生殖毒性 : 区分 2

特定標的臓器毒性 (単回暴露) : 区分 1 (肺、呼吸器)

特定標的臓器毒性 (反復暴露) : 区分 1 (腎臓、肺、血液、骨、呼吸器)

誤えん有害性 : 分類できない

### 4. 用途・取扱量

顔料、電池、メッキ等 輸出約 1700t

### 5 生体内分布・代謝

・曝露形態および曝露経路

Cd曝露は、呼吸器および消化管からである。皮膚からの吸収はない。職場環境では、呼吸器特に肺からの曝露が主体であり、エアロゾル、粉塵、ヒュームの吸入が原因である。消化管からの曝露は、職場環境では起こらず、むしろ環境を由来する場合で、非職業性

の曝露である。急性Cd中毒では、金属CdやCd含有物が高温に加熱された時のフュームによる曝露後短時間で労働者の死亡例が報告されている。国内では銀ろう（Cd20%含有）を用いた溶接作業により間質性肺炎を起こして入院した症例報告がある。

#### ・吸収

吸収率は、呼吸器からの吸収率は、これまでの調査では、0.1%から50%までと幅が大きい。それは、吸入したCdを含む粉塵やヒュームの粒径や溶解度によって大きいためである。これまでの報告では、呼吸からの吸収率は消化管より高いと考えられる。

一方、消化管からの吸収率の研究は、放射性同位元素を用いる方法、バランス研究と、腸管内での取り込みを推定した研究の3つに分類することが出来る。放射性同位元素を用いた方法では、体内に留まっている元素量を示しており、真に吸収された量であるのか明らかでない。また、経口放射線の残留量測定が経口投与後数週間以上経て実施されているので、その期間中の尿中排泄や再吸収などを反映していないので、過小評価をしている可能性がある。結果は一般に2～8%の吸収率とされている。バランス研究では、摂取量と被験者の年齢に大きく影響されることが、Horiguchiら<sup>1)</sup>の包括的研究により明らかとなった。すなわち、若年者で高く高齢者で低いという結果である。特にCd汚染地域で、生体内負荷量が増えている状態では、徐々に胆汁から排泄される量が増加して、平衡状態になっていくと考えられる。20歳代で40%、加齢と共に見かけ上の吸収率は低下して高齢になればマイナスになっていく。バランス研究ではあくまで見かけ上の

吸収率であり、胆汁からの排泄や腸管からの再吸収など腸肝循環を評価しきれない。動物実験では幼弱マウスで10%、成熟マウスで1%という結果が放射性同位元素を用いた方法で示されている。また、摂取量が大きくなれば吸収率も高く出る研究結果もある。腸管での再吸収を推定した研究では、腸管内排泄を考慮した研究であるが、人では短期の腸肝循環の影響を分離して評価できない点が問題である。この方法では平均30-40%である。

## 6. 生体影響

### a) 呼吸器への影響

急性症例の主要症状には、肺炎や浮腫が引き起こし、呼吸困難となり、致命的な場合がある。急性中毒を生じた症例の作業環境の中では、Cd濃度は一般に非常に高い。1例では、加熱炉から酸化Cdフュームの致命的空気中濃度は、約1時間におよそ50 mg/m<sup>3</sup>である（1分当たり2900 mg/m<sup>3</sup>）。他の症例では、致死量は1分間当たり2600 mg /m<sup>3</sup>、つまり8.6 mg/m<sup>3</sup>を5時間曝露した。5 mg/m<sup>3</sup>Cdに8時間曝露されることはおそらく致命的であろう。

慢性的な曝露の例としては、Friberg<sup>2)3)4)</sup>はスウェーデンの乾電池工場の労働者労働者43名(勤続年数9-34年)を調査、呼吸機能の低下、労働耐用能の低下を報告している。喫煙の影響を考慮したLauwerysら<sup>5)6)</sup>の症例対照研究は、115人のCd曝露労働者と性、年齢、体格指標、喫煙状況および社会経済状況をマッチさせた対照者を同じ工場より選び、曝露歴が20年未満の90名と20年以上の25名との2群に分けて比較している。肺機能検査の結果では、いずれの群においても、肺活量、1秒量は対照群よりも低下しており、特に後者の



群の肺機能の低下は顕著であった。曝露群のうち、高濃度曝露と考えられた7名の労働者の吸気中のCd濃度は、0.1-8.4mg/m<sup>3</sup>であり、8時間平均は1mg/m<sup>3</sup>に及ぶ推定された。この7名の血中および尿中Cd濃度は2.08μg/dl、32.6μg/lと報告されている。肺機能検査結果を対照群と比較した結果、曝露群では肺活量、一秒量共に有意に低下していた。この研究では同時に高濃度曝露群での尿蛋白排泄量、β2-ミクログロブリン排泄の増加も報告されている。

#### b) 肝臓への影響

動物実験で高濃度急性または亜急性曝露の時は、肝機能障害が起こる。しかし、人の場合は肝機能障害が起こるような高濃度曝露の症例は報告されていない。

#### c) 腎臓への影響

腎臓に徐々に蓄積されたCdメタロチオネインはCdが遊離することにより近位尿細管障害を起こす。その段階では、尿中Cd濃度が上昇し、尿中メタロチオネイン、尿中β2-ミクログロブリン、尿中α1-ミクログロブリン、尿中レチノール結合蛋白が上昇する。さらに障害が進むと遠位尿細管、糸球体も侵され、尿毒症にまでなる。

#### d) 骨組織への影響

Cdの過大なばく露は、骨代謝に影響を及ぼし、腎機能障害と骨軟化症および骨粗鬆症が組み合わさったイタイイタイ病を発生させることが多くの研究により確立されてきた。イタイイタイ病は閉経後の女性に多発し、2022年末までに、201人（うち2名が存命）が公式にイタイイタイ病と認定を受けてい

る。

Engströmら<sup>7)</sup>はスウェーデン一般住民のマンモグラフィコホートにおける、女性2,688人を対象に、U-Cd (μg/g Cr)と全身の骨密度、1997年から2009年間の骨折発生との関連について評価した。U-Cd<0.50μg/g Crの女性と比較し、U-Cd≥0.75μg/g Crの女性では大腿骨頸部および腰椎の骨粗鬆症

(T-Score<2.5) のリスクはそれぞれ2.45倍(95%信頼区間(CI) 1.51-3.97)、1.97倍(95%CI 1.24-3.14)であった。非喫煙者群では、リスクは3.47倍(95%CI 1.46-8.23) および3.26倍(95%CI 1.44-7.38)であった。最初の骨折

(n=395)については、全対象者では有意差は見られなかったが、非喫煙者群では、U-Cd<0.50μg/g Crの女性と比較して、U-Cd≥0.50μg/g Crの群では、最初の骨折ではリスクが2.03倍(95%CI 1.33-3.09)、最初の骨粗鬆症関連部位(股関節、脊椎、前腕遠位部、上腕近位部、骨盤)の骨折では2.06倍(95%CI 1.28-3.32)、最初の前腕遠位部骨折では2.18倍(95%CI 1.20-3.94)、多発骨折で1.89倍(95%CI 1.25-2.85)と有意であった。したがって、一般住民においても、食物に由来するCdの長期低レベルばく露により、骨粗鬆症と骨折のリスクが高まることが明らかになった。

#### e) 生殖器、内分泌系への影響

ヒトの疫学調査では、Cdが生殖毒性と関連があるという結果は報告されていない。しかし、実験動物を用いた研究では、Cd曝露により精巣の出血性炎症、水腫、壊死、精子運動率の低下、セルトリ細胞障害、流産並びに胎仔奇形の増加などが報告されている。

#### f) 循環器疾患

カドミウム曝露と全死因死亡及び各種死因による死亡の関連性について、石川県のカドミウム汚染地において、長期縦断追跡調査による評価がなされている<sup>8)</sup>。対象者は、1981年から1982年にかけて石川県が実施した健康影響調査に参加した梯川流域住民3,119人(男性1,403人、女性1,716人)であった。早朝検体の尿中カドミウムとクレアチニン(Cr)濃度を測定し、2003年2月に生存状況を把握し、死亡者については、個々の死因を把握した。対象者はCr補正尿中カドミウム濃度によって、 $3.0\mu\text{g/g Cr}$ 未満、 $3.0\text{--}4.9\mu\text{g/g Cr}$ 、 $5.0\text{--}9.9\mu\text{g/g Cr}$ 、 $10.0\mu\text{g/g Cr}$ 以上の4群に分けられ、最小群に対する死亡のリスク比を、Coxの比例ハザードモデルにより算出した。全死因死亡のリスクは、年齢調整後で、男性の $5.0\text{--}9.9\mu\text{g/g Cr}$ 群で1.24(95%CI 1.01-1.51)、 $10.0\mu\text{g/g Cr}$ 以上群で1.48(95%CI 1.17-1.90)、女性の $5.0\text{--}9.9\mu\text{g/g Cr}$ 群で1.64(95%CI 1.17-2.28)、 $10.0\mu\text{g/g Cr}$ 以上群で1.78(95%CI 1.27-2.50)と、男女ともに有意に増加していた。心血管疾患の死亡リスクは、男女とも $10\mu\text{g/g}$ 以上群で、男性で1.79(95%CI 1.02-3.12)、女性で2.38(95%CI 1.11-5.07)と有意に増加していた。脳血管疾患の死亡リスクについても、女性の $5.0\text{--}9.9\mu\text{g/g Cr}$ 群で4.3(95%CI 1.4-14.0)、 $10.0\mu\text{g/g Cr}$ 以上群で3.6(95%CI 1.1-11.9)と有意に増加していた。

海外の調査では、スウェーデンのマルメで実施されているMalmö Diet and Cancer Studyに参加した46-67歳の一般住民4,819人を約20年追跡した調査において、対象者を血中カドミウム濃度の4分位数(0.17、0.26、 $0.5\mu\text{g/L}$ )で4群に分割し、急性冠動脈疾患の発症、そ

の他の主要な心疾患発症、脳卒中、心血管死亡のリスクを算出した<sup>9)</sup>。性別、喫煙などを補正した血中カドミウム濃度の最小群に対する最大群の発症リスクは、急性冠動脈疾患で1.8(95%CI 1.2-2.7)、急性心筋梗塞で1.7(95%CI 1.1-2.7)、脳卒中で1.9(95%CI 1.3-2.9)、脳梗塞で1.9(95%CI 1.2-3.1)、死亡リスクは全死因1.6(95%CI 1.2-2.0)、心血管疾患1.9(95%CI 1.1-3.2)と有意だった。非喫煙者のみでの評価でも、全死因死亡以外の項目は、共通して有意であった。

#### f) 発ガン性

国際がん研究機関(IARC)では、ヒトにおいて十分な証拠があり、発ガン性がある(グループ1)と評価している。がんの部位として、肺がん、腎がんと前立腺がんとの関連が観察されたとしている<sup>10)</sup>。

アメリカ人(男性7,455人、女性8,218人)におけるカドミウム曝露と全がん死亡率、各部位のがん死亡率の関連について評価した報告<sup>11)</sup>において、約14年にわたる長期縦断追跡調査により、クレアチニン補正したスポットの尿中カドミウム濃度の倍増に関し、全がん死亡リスクは男性で1.26倍(95%CI 1.07-1.48)、女性で1.21倍(95%CI 1.04-1.42)であった。また、男性で死亡リスクは肺がんで1.81倍(95%CI 1.49-2.21)、非ホジキンリンパ腫2.53倍(95%CI 1.72-3.71)、非喫煙男性で膵臓がん3.95倍(95%CI 1.94-8.04)と有意な関連が認められている。女性では、子宮体がんで1.48倍(95%CI 1.09-2.00)、非喫煙女性で肝臓がん1.37倍(95%CI 1.19-1.58)、子宮体がん1.63倍(95%CI 1.06-2.51)と有意であったが、他のがんについては有意ではなかった。

ベルギーの鉛製錬所3か所に近接する地域から無作為に抽出した高ばく露地居住群521人と、カドミウムへの曝露が少ない地域からの対照群(低ばく露地居住群)473人において、約20年にわたるコホート調査が行われている<sup>12)</sup>。本研究では調査開始時に24時間尿を採取し、尿中カドミウム排泄量を測定し、がんの発生率を追跡調査している。追跡期間(中央値17.2年)において、24時間尿中カドミウム排泄量の倍増は、全がんの発症リスクが1.31倍(95%CI 1.03-1.65)、肺がんの発症リスクが1.70倍(95%CI 1.13-2.57)と有意に関連していた。また、肺がんのリスクは、高ばく露地居住群で4.17倍(95%CI 1.21-14.4)、土壌中カドミウム濃度の倍増で1.57倍(95%CI 1.11-2.24)であった。

日本国内の3つの非汚染地域に居住する男性1,107人と女性1,697人を対象に19年間の縦断追跡調査を実施した報告がある<sup>13)</sup>。1,000人年当たりのがんおよびがん以外を含む全死因死亡率は、男性で29.8、女性で13.9であった。クレアチニン補正した尿中カドミウム濃度において $1\mu\text{g/g cre}$ 増加あたり、女性で全がんの死亡リスクが1.06倍(95%CI 1.02-1.11)、女性の膵臓がんで死亡リスクが1.13倍(95%CI 1.03-1.24)と有意に関連していた。

#### D. 考察

##### 1. ヒトにおけるばく露の知見の整理

近年では、イタイイタイ病に代表される腎機能障害や骨粗鬆症・骨軟化症といった病態だけでなく、がんの発症や循環器疾患の発症についても注目を集めている。がんについては、肺がん、腎臓がん、前立腺がん、肝臓がん、膵臓がん、非ホジキンリンパ腫、膀胱が

ん、乳がん、子宮体がんなど全身の様々ながん発症や死亡リスク上昇との関連が示唆されており、循環器疾患においても生命予後に関わる重要な課題となっている。

カドミウムは生物学的半減期が極めて長く、多くの臓器に蓄積するという特徴をもっている。職場でのカドミウム曝露を低減し、さらに一般環境のカドミウム曝露を低減する対策について継続的に取り組む必要があると考えられる。

##### 2. 健康診断項目に資する新たな知見の有無

2020年7月1日より、特定化学物質障害予防規則の一部改正施行がなされ、カドミウムまたはその化合物に対する健康診断項目が追加された。

一次健康診断では、作業条件の簡易な調査やカドミウム又はその化合物によるせき、たん、のどのいらいら、鼻粘膜の異常、息切れ、食欲不振、悪心、嘔吐、反復性の腹痛又は下痢、体重減少等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査に加え、血液中のカドミウムの量の測定、尿中の $\beta 2$ -ミクログロブリンの量の測定が追加された。

二次健康診断では、医師が必要と認める場合は、尿中のカドミウムの量の測定、尿中の $\alpha 1$ -ミクログロブリンの量、N-acetyl-beta-glucuronidase (NAG)の量の測定、腎機能検査、胸部エックス線直接撮影検査、特殊なエックス線撮影検査、喀痰の細胞診の項目が追加された。

早期健康影響指標としては、血中のカドミウムの量は現在の曝露を反映していると考えられる。一方、尿中のカドミウムの量は過去から現在まで腎臓皮質に蓄積されたCd量に相関するため、

過去の曝露も反映する。よって、早期の腎障害を把握する指標として、尿中の $\beta$ 2-ミクログロブリンの量、尿中の $\alpha$ 1-ミクログロブリンの量、NAGの量といった尿中低分子タンパク尿の定量は有用であると考えられる。

#### E. 結論

健康診断方法や項目については、現時点ではこのままでよいと考えられる。

#### F. 参考文献

1) Horiguchi H, Oguma E, Sasaki S, Miyamoto K, Ikeda Y, Machida M, and Kayama F.

Comprehensive study of the effects of age, iron deficiency, diabetes mellitus, and cadmium burden on dietary cadmium absorption in cadmium-exposed female Japanese farmers *Toxicol and Appl Pharmacol* 2004; 196: 114-123

2) Friberg L. Health hazards in the manufacture of alkaline accumulators with special reference to chronic cadmium poisoning. Doctorial thesis. *Acta Med Scand* 1950;138(s240):1-124.

3) Friberg L. Proteinuria and emphysema among workers exposed to cadmium and nickel dust in a storage battery plant. *Proc Int Congr Ind Med* 1948a; 9:641-4.

4) Friberg L. Proteinuria and kidney injury among workmen exposed to cadmium and nickel dust. *J Ind Hyg Toxicol* 1948b; 30:32-6.

5) Lauwerys RR, Buchet JP, Roels HA, Brouwers J, Stanescu D.

Epidemiological survey of workers exposed to cadmium. *Arch Environ Health*. 1974 Mar;28(3):145-8.

6) Lauwerys RR, Roels HA, Buchet JP, Bernard A, Stanescu D.

Investigations on the lung and kidney function in workers exposed to cadmium. *Environ Health Perspect*. 1979 Feb;28:137-45

7) Engström A, Michaëlsson K, Suwazono Y, Wolke A, Vahter M, Akesson A. Long-term cadmium exposure and the association with bone mineral density and fractures in a population-based study among women. *J Bone Miner Res*. 2011 Mar;26(3):486-95.

8) Li Q, Nishijo M, Nakagawa H, Morikawa Y, Sakurai M, Nakamura K, Kido T, Nogawa K, Dai M. Relationship between urinary cadmium and mortality in habitants of a cadmium-polluted area: a 22-year follow-up study in Japan. *Chin Med J (Engl)*. 2011 Nov;124(21):3504-9.

9) Barregard L, Sallsten G, Fagerberg B, Borné Y, Persson M, Hedblad B, Engström G. Blood Cadmium Levels and Incident Cardiovascular Events during Follow-up in a Population-Based Cohort of Swedish Adults: The Malmö Diet and Cancer Study. *Environ Health Perspect*. 2016 May;124(5):594-600.

10) IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Cadmium and cadmium compounds, Arsenic, Metals, Fibres and Dusts. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, International Agency for Research on Cancer*, 121-45(2012)

11) Adams SV, Passarelli MN, Newcomb PA. Cadmium exposure and cancer

mortality in the Third National Health and Nutrition Examination Survey cohort. *Occup Environ Med.* 2012 Feb;69(2):153-6.

12) Nawrot T, Plusquin M, Hogervorst J, Roels HA, Celis H, Thijs L, Vangronsveld J, Hecke EV, Staessen JA. Environmental exposure to cadmium and risk of cancer: a prospective population-based study. *Lancet Oncol.* 2006 Feb;7(2):119-26.

13) Watanabe Y, Nogawa K, Nishijo M, Sakurai M, Ishizaki M, Morikawa Y, Kido T, Nakagawa H, Suwazono Y. Relationship between cancer

mortality and environmental cadmium exposure in the general Japanese population in cadmium non-polluted areas.

*Int J Hyg Environ Health Actions.* 2020 Jan;223(1):65-70.

14) 厚生労働省 職場のあんぜんサイト GHS 対応モデルラベル・モデル SDS 情報

[https://anzeninfo.mhlw.go.jp/anzen\\_pg/GHS\\_MSD\\_FND.aspx](https://anzeninfo.mhlw.go.jp/anzen_pg/GHS_MSD_FND.aspx)

15) 独立行政法人製品評価技術基盤機構 (NITE) NITE 版 GHS 分類結果一覧

[https://www.nite.go.jp/chem/ghs/ghs\\_nite\\_all\\_fy.html](https://www.nite.go.jp/chem/ghs/ghs_nite_all_fy.html)

文献番号	文献名	物質名	カドミウム pubmed形式: Environ Health Perspect. 2016 May; 124(5):594-600. doi: 10.1289/ehp.1509735. Epub 2015 Oct 30. Blood Cadmium Levels and Incident Cardiovascular Events during Follow-up in a Population-Based Cohort of Swedish Adults: The Malmö Diet and Cancer Study Lars Barregard 1, Gerd Sallsten, Björn Fagerberg, Yan Borné, Margaretha Persson, Bo Hedblad, Gunnar Engström	CAS-RN 7440-43-9
①疫学的知見の場合				
研究デザイン	前向きコホート、後ろ向きコホート、症例対象研究、症例報告、その他 ( )			
属性	人数 4819人	対象集団属性 あり・なし		
ばく露評価	対照群の有無 ばく露経路 混合曝露の有無 気中ばく露濃度の評価 累積ばく露の評価の有無	無・有 ( 具体的に ) 無・有 ( 具体的に ) 無・有 ( 具体的に ) 無・有 ( 具体的に )	経気道 (粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト)、経口、経皮、その他 (ばく露期間)	
標的健康影響	対象疾患 1 診断理由 オッズ比/SMR等の指標	対象疾患 2 診断理由 オッズ比/SMR等の指標	対象疾患 2 診断理由 オッズ比/SMR等の指標	無・有 ( 具体的に ) 無・有 ( 具体的に ) 無・有 ( 具体的に )
早期健康影響の可能性	対象疾患 1 愁訴・所見・検査等	対象疾患 2 愁訴・所見・検査等	対象疾患 3 愁訴・所見・検査等	対象疾患 4 愁訴・所見・検査等
その他	血中カドミウム濃度の最小群に対する最大群の発症リスクは、急性冠動脈疾患で1.8(95%CI 1.2-2.7)、急性心筋梗塞で1.7(95%CI 1.1-2.7)、脳卒中で1.9(95%CI 1.3-2.9)、脳梗塞で1.9(95%CI 1.2- 3.1)、死亡リスクは全死因1.6(95%CI 1.2-2.0)、心血管疾患1.9 (95%CI 1.1-3.2)と有意だった			
②実験・毒性的知見の場合				
研究デザイン	急性・亜急性ばく露、亜慢性・慢性ばく露、発がん性試験、その他 ( )			
実験環境	GLP施設の是非	Yes ・ No ・ 不明	動物種 個体数	
	テストガイドライン	Yes ( 具体的に ) ・ No ・ 不明	対照群の有無 ばく露濃度	無 ・ 有
動物実験	ばく露経路 ばく露濃度 混合曝露の有無 気中ばく露濃度の評価 累積ばく露の評価の有無	吸入 (粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト)、 吸収 (湿阻、飲水、gbabage)、 経口 (湿阻、飲水、gbabage)、 経皮、その他 時間/日、日/週、*日間	ばく露期間	
	対照群の有無 気中ばく露濃度の評価 累積ばく露の評価の有無	無 ・ 有 ( 具体的に ) 無 ・ 有 ( 具体的に ) 無 ・ 有 ( 具体的に )	対象疾患 2 診断理由	
標的健康影響	対象疾患 1 診断理由	対象疾患 2 診断理由	対象疾患 3 愁訴・所見・検査等	対象疾患 4 愁訴・所見・検査等
早期健康影響の可能性	対象疾患 1 愁訴・所見・検査等	対象疾患 2 愁訴・所見・検査等	対象疾患 3 愁訴・所見・検査等	対象疾患 4 愁訴・所見・検査等
その他				
毒性的知見	検討中			
全体のサマリ				

物質名	カドミウム	CAS-RN	7440-43-9
文献番号	pubmed形式Chin Med J (Engl). 2011 Nov;124(21):3504-9. Relationship between urinary cadmium and mortality in inhabitants of a cadmium-polluted area : a 22-year follow-up study in Japan Qian Li 1 , Muneko Nishijo, Hideaki Nakagawa, Yuiko Morikawa, Masaru Sakurai, Koshi Nakamura, Teruhiko Kido, Koji Nogawa, Min Dai		
①疫学的知見の場合			
研究デザイン	前向きコホート、後ろ向きコホート、症例対象研究、症例報告、その他 ( )		
属性	人数 対照群の有無 ばく露経路 混合ばく露の有無 気中ばく露濃度の評価 累積ばく露の評価の有無 対象疾患 1	男性： 1403 女性：1716 あり・なし 経気道 (粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト)、経口、経皮、その他 ばく露期間 無・有 (具体的に) 無・有 (具体的に) 無・有 (具体的に) 無・有 (具体的に) 心血管死亡	対象疾患 2 診断理由 オッズ比/SMR等の指標 無・有 (具体的に) 対象疾患 3 愁訴・所見・検査等
標的的健康影響	オッズ比/SMR等の指標		
早期健康影響の可能性	10µg/q以上群で、男性で1.79(95%CI 1.02-3.12)、女性で2.38(95%CI 1.11-5.07)		
その他	対象疾患 2 愁訴・所見・検査等		
②実験・毒性学的知見の場合			
研究デザイン	急性・亜急性ばく露、亜慢性・慢性ばく露、発がん性試験、その他 ( )		
実験環境	GPL施設の是非 テストガイドライン ばく露経路 ばく露濃度 混合ばく露の有無 気中ばく露濃度の評価 累積ばく露の評価の有無 対象疾患 1 診断理由 対象疾患 1 早期健康影響の可能性 その他	Yes・No・不明 Yes (具体的に)・No・不明 吸入 (粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト)、経口 (清阻、飲水、gbabage)、経皮、その他 ばく露期間 時間/日、日/週、*日間 無・有 (具体的に) 無・有 (具体的に) 無・有 (具体的に)	動物種 個体数 対照群の有無 ばく露濃度 無・有 対象疾患 2 診断理由 対象疾患 3 愁訴・所見・検査等
動物実験	対象疾患 4 愁訴・所見・検査等		
毒性学的知見	検討中		
全体のサマ	マリ		

様式1

物質名	カドミウム	CAS-RN	7440-43-9
文献番号	文献名 pubmed形式] Bone Miner Res. 2011 Mar;26(3):486-95. doi: 10.1002/jbmr.224. Long-term cadmium exposure and the association with bone mineral density and fractures in a population-based study among women Annette Engström 1 , Karl Michaëlsson, Yasushi Suwazono, Alicja Wolk, Marie Vahter, Agneta Akesson		
①疫学的知見の場合			
研究デザイン	○前向きコホート、後ろ向きコホート、症例対症研究、症例報告、その他 ( )		
属性	人数 男性: 2688 女性: 2688 対照群の有無 あり・なし	対象集団属性	
ばく露評価	ばく露経路 混合曝露の有無 気中ばく露濃度の評価 累積ばく露の評価の有無 対象疾患 1	経気道 (粉じん、ヒューム、蒸気、ミスト)、経口、経皮、その他 ばく露期間	
標的健康影響	診断理由 U-Cd≥0.75µg/g creaの女性では大腿骨頸部および腰椎の骨粗鬆症 (T-Score<2.5) のリスクはそれぞれ2.45倍 (95%CI:1.51-3.97)、1.97倍 (95%CI:1.24-3.14)	対象疾患 2 診断理由 オックス比/SMR等の指標	無・有 ( 具体的に )
早期健康影響の可能性	対象疾患 1 愁訴・所見・検査等	対象疾患 3 愁訴・所見・検査等	対象疾患 4 愁訴・所見・検査等
その他			
②実験・毒性学的知見の場合			
研究デザイン	急性・亜急性ばく露、亜慢性・慢性ばく露、発がん性試験、その他 ( )		
実験環境	GPL施設の有無 テストガイドライン	Yes・No・不明 ( 具体的に )・No・不明	動物種 個体数 対照群の有無 ばく露濃度 無・有
動物実験	ばく露経路 ばく露濃度 混合曝露の有無 気中ばく露濃度の評価 累積ばく露の評価の有無 対象疾患 1	吸入 (粉じん、ヒューム、蒸気、ミスト)、経口 (混餌、飲水、gavage)、経皮、その他 ばく露期間 時間/日、日/週、*日間	
標的健康影響	診断理由 対象疾患 1	対象疾患 2 診断理由	対象疾患 4 愁訴・所見・検査等
早期健康影響の可能性	対象疾患 1 愁訴・所見・検査等	対象疾患 3 愁訴・所見・検査等	対象疾患 4 愁訴・所見・検査等
その他			
毒性学的知見	検討中		
全体のサマリ			



様式 1

物質名	カドミウム	CAS-RN	7440-43-9
文献番号	<p>pubmed形式Int J Hyg Environ Health                  . 2020 Jan;223(1):65-70. doi: 10.1016/j.ijheh.2019.10.005. Epub 2019 Oct 18.                  Relationship between cancer mortality and environmental cadmium exposure in the general Japanese population in cadmium non-polluted areas                  Yuuka Watanabe 1, Kazuhiro Nogawa 1, Muneko Nishijo 2, Masaru Sakurai 3, Masao Ishizaki 3, Yuko Morikawa 2, Teruhiko Kido 4, Hideaki Nakagawa 5, Yasushi Suwazono 6</p>		
①疫学的知見の場合			
研究デザイン	○前向きコホート、後ろ向きコホート、症列対象研究、症例報告、その他 ( )		
属性	人数 対照群の有無 ばく露経路	男性： 1107 女性： 1697 あり・なし	対象集団属性 カドミウム非汚染地域住民
ばく露評価	混合曝露の有無 気中ばく露濃度の評価 累積ばく露の評価の有無	無・有 (具体的に) 無・有 (具体的に) 無・有 (具体的に)	経気道 (粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト)、経口、経皮、その他 ばく露期間
標的健康影響	対象疾患 1 診断理由	全がん死亡	対象疾患 2
早期健康影響の可能性	対象疾患 1 診断理由 対象疾患 2 対象疾患 3 対象疾患 4	尿中Cd濃度1µg/g cre増加あたり、女性で全がんの死亡リスクが1.06倍(95%CI1.02-1.11) 無・有 (具体的に) 対象疾患 2 対象疾患 3 対象疾患 4	診断理由 無・有 (具体的に) 対象疾患 4 対象疾患 3 対象疾患 4
その他	女性の膀胱がんで死亡リスクが1.13倍(95%CI1.03-1.24)増加		
②実験・毒性的知見の場合			
研究デザイン	急性・亜急性ばく露、亜慢性・慢性ばく露、発がん性試験、その他 ( )		
実験環境	GPL施設の是非 テストガイドライン	Yes・No・不明 Yes (具体的に)・No・不明	動物種 個体数 対照群の有無 ばく露濃度 無・有
動物実験	ばく露経路 ばく露濃度 混合曝露の有無 気中ばく露濃度の評価 累積ばく露の評価の有無	吸入 (粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト)、経口 (湿潤、飲水、gabage)、経皮、その他 時間/日、日/週、*日間	ばく露期間
標的健康影響	対象疾患 1 診断理由	無・有 (具体的に) 無・有 (具体的に)	対象疾患 2 診断理由
早期健康影響の可能性	対象疾患 1 対象疾患 2 対象疾患 3 対象疾患 4	対象疾患 2 対象疾患 3 対象疾患 4	対象疾患 3 対象疾患 4 対象疾患 4
その他	対象疾患 2 対象疾患 3 対象疾患 4		
毒性的知見	検討中		
全体のサマリ			

物質名	カドミウム		CAS-RN	7440-43-9
文献番号	pubmed形式Br J Cancer . 2012 Aug 21;107(5):895-900. doi: 10.1038/bjc.2012.311. Epub 2012 Jul 31. Dietary cadmium exposure and prostate cancer incidence: a population-based prospective cohort study B Julin 1, A Wolk, J-E Johansson, S-O Andersson, O Andrén, A Akesson			
①疫学的知見の場合				
研究デザイン	○前向きコホート、後ろ向きコホート、症例対象研究、症例報告、その他 ( )			
属性	人数	男性: 41098	対象集団属性	( )
	対照群の有無	あり・なし		
	ばく露経路	無・有 (具体的に)	経気道 (粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト)、経口、経皮、その他	
	混合曝露の有無	無・有 (具体的に)	ばく露期間	
	気中ばく露濃度の評価	無・有 (具体的に)		
	累積ばく露の評価の有無	無・有 (具体的に)		
	対象疾患 1	全前立腺がん	対象疾患 2	
	診断理由		診断理由	
	標的健康影響			
	オッズ比/SMR等の指標	中摂取量群で1.11倍(95%信頼区間1.01-1.21)、高摂取量群で1.13倍(95%信頼区間1.03-1.24)	オッズ比/SMR等の指標	無・有 (具体的に)
	早期健康影響の可能性	対象疾患 2 愁訴・所見・検査等	対象疾患 3 愁訴・所見・検査等	対象疾患 4 愁訴・所見・検査等
	その他	1998年から2009年まで前向きに追跡、食物摂取頻度調査に基づくカドミウム摂取量と前立腺がん発生率(3,085例、うち現局型894例、進行型794例)および前立腺がん死亡率(326例)の関連について		
②実験・毒性学的知見の場合				
研究デザイン	急性・亜急性ばく露、亜慢性・慢性ばく露、発がん性試験、その他 ( )			
実験環境	GPL施設の是非	Yes・No・不明	動物種	
	テストガイドライン	Yes (具体的に)・No・不明	個体数	
	ばく露経路	吸入 (粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト)、経口 (混濁、飲水、gbabage)、経皮、その他	対照群の有無	無・有
	混合曝露の有無	無・有 (具体的に)	ばく露濃度	
	気中ばく露濃度の評価	無・有 (具体的に)	ばく露期間	時間/日、日/週、*日間
	累積ばく露の評価の有無	無・有 (具体的に)		
	対象疾患 1		対象疾患 2	
	診断理由		診断理由	
	早期健康影響の可能性	対象疾患 2 愁訴・所見・検査等	対象疾患 3 愁訴・所見・検査等	対象疾患 4 愁訴・所見・検査等
	その他			
毒性学的知見	検討中			
全体のサマリ				

物質名	カドミウム		CAS-RN	7440-43-9
文献番号	pubmed形式Cancer Res . 2012 Mar 15;72(6):1459-66. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-0735. Dietary cadmium exposure and risk of postmenopausal breast cancer: a population-based prospective cohort study			
①疫学的知見の場合				
研究デザイン	○前向きコホート、後ろ向きコホート、症例対象研究、症例報告、その他 ( )			
属性	人数	閉経後女性: 55987	対象集団属性	( )
	対照群の有無	あり・なし		
	ばく露経路	無・有 (具体的に)	経気道 (粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト)、経口、経皮、その他	
	ばく露評価	混合曝露の有無	(ばく露期間)	
		気中ばく露濃度の評価		
		累積ばく露の評価の有無		
		無・有 (具体的に)		
		対象疾患 1	乳がん	
		診断理由	対象疾患 2	
		オッズ比/SMR等の指標	高摂取量群で発症リスクは1.21倍(95%信頼区間1.07-1.36)	無・有 (具体的に)
		対象疾患 1	対象疾患 2	対象疾患 4
		早期健康影響の可能性	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等
		その他	食事由来のカドミウム摂取量とホルモン関連のがん発症についての報告、平均12.2年の追跡期間中に、2,112例の浸潤性乳がんの発生が確認された	
②実験・毒性的知見の場合				
研究デザイン	急性・亜急性ばく露、亜慢性・慢性ばく露、発がん性試験、その他 ( )			
実験環境	GLP施設の是非	Yes・No・不明	動物種	
			個体数	
	テストガイドライン	Yes (具体的に)・No・不明	対照群の有無	無・有
			ばく露濃度	
	ばく露経路	吸入 (粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト)、経口 (経阻、飲水、gabage)、	ばく露期間	時間/日、日/週、*日間
	ばく露濃度	無・有 (具体的に)		
	混合曝露の有無			
	気中ばく露濃度の評価	無・有 (具体的に)		
	累積ばく露の評価の有無	無・有 (具体的に)		
	対象疾患 1		対象疾患 2	
	診断理由		診断理由	
	早期健康影響の可能性	対象疾患 2	対象疾患 3	対象疾患 4
		愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等
	その他			
毒性的知見	検討中			
全体のサマリ				

様式 1

物質名	カドミウム	CAS-RN	7440-43-9
文献番号	文献名 pubmed形式Lancet Oncol . 2006 Feb;7(2):119-26. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70545-9. Environmental exposure to cadmium and risk of cancer: a prospective population-based study Tim Nawrot 1, Michelle Plusquin, Janneke Hogenvorst, Harry A Roels, Hilde Cells, Lutgarde Thijs, Jaco Vangronsveld, Etienne Van Hecke, Jan A Staessen		
①疫学的知見の場合			
研究デザイン	○前向きコホート、後ろ向きコホート、症例対象研究、症例報告、その他 ( )		
属性	人数 高曝露地域男性：255 女性：266、低曝露地域男性：216 女性：257	対象集団属性	ベルギーの鉛製錬所3か所に近接する地域の住民
(ばく露評価	対象群の有無 ばく露経路 混合曝露の有無 気中ばく露濃度の評価 累積ばく露の評価の有無	あり 無・有 (具体的に ) 無・有 (具体的に ) 無・有 (具体的に )	ばく露期間 経気道 (粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト)、経口、経皮、その他
標的健康影響	対象疾患1 診断理由	全がん	対象疾患2 診断理由 肺癌
早期健康影響の可能性	オッズ比/SMR等の指標	24時間尿中Cd排泄の2倍あたり：HR:1.31(95%信頼区間1.03-1.65)	高曝露地VS低曝露地 HR4.17倍(95%信頼区間1.21-14.4)
その他	対象疾患1 愁訴・所見・検査等	対象疾患2 愁訴・所見・検査等	対象疾患3 愁訴・所見・検査等 対象疾患4 愁訴・所見・検査等
②実験・毒性的知見の場合			
研究デザイン	急性・亜急性ばく露、亜慢性・慢性ばく露、発がん性試験、その他 ( )		
実験環境	GLP施設の有無 テストガイドライン	Yes・No・不明 )・No・不明	動物種 個体数 対照群の有無 ばく露濃度 無・有
動物実験	ばく露経路 ばく露濃度 混合曝露の有無 気中ばく露濃度の評価 累積ばく露の評価の有無	吸入 (粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト)、経口 (混餌、飲水、gavage)、経皮、その他 ばく露期間 時間/日、日/週、*日間 無・有 (具体的に ) 無・有 (具体的に ) 無・有 (具体的に )	
標的健康影響	対象疾患1 診断理由	対象疾患2 診断理由	対象疾患2 診断理由
早期健康影響の可能性	対象疾患1 愁訴・所見・検査等	対象疾患2 愁訴・所見・検査等	対象疾患3 愁訴・所見・検査等 対象疾患4 愁訴・所見・検査等
その他			
毒性的知見	検討中		
全体のサマリ			

様式1

物質名	カドミウム	CAS-RN	7440-43-9
文献番号	<p>pubmed形式Occup Environ Med                  . 2012 Feb;69(2):153-6. doi: 10.1136/oemed-2011-100111. Epub 2011 Nov 7.                  Cadmium exposure and cancer mortality in the Third National Health and Nutrition Examination Survey cohort                  Scott V Adams 1, Michael N Passarelli, Polly A Newcomb</p>		
①疫学的知見の場合			
研究デザイン	○前向きコホート、後ろ向きコホート、症例対症研究、症例報告、その他 ( )		
属性	人数	男性: 7455 女性: 8218	対象集団属性
	対照群の有無	あり・なし	一般アメリカ人集団
	ばく露経路	経気道 (粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト)、経口、経皮、その他	
	混合曝露の有無	無・有 (具体的に)	ばく露期間
	気中ばく露濃度の評価	無・有 (具体的に)	
	累積ばく露の評価の有無	無・有 (具体的に)	
	対象疾患 1	全がん	対象疾患 2
	診断理由		診断理由
	オッズ比/SMR等の指標	男性で1.26倍(95%信頼区間1.07-1.48)、女性で1.21倍(95%信頼区間1.04-1.42)	オッズ比/SMR等の指標
	早期健康影響の可能性	対象疾患 1 愁訴・所見・検査等	対象疾患 3 愁訴・所見・検査等
	その他	14年間の縦断調査、男性で死亡リスクは肺がんで1.81倍(95%信頼区間1.49-2.21)、非ホジキンリンパ腫2.53倍(95%信頼区間1.72-3.71)、非喫煙男性で膀胱がん3.95倍(95%信頼区間1.94-8.04)と有意な関連が認められた。女性では、子宮体がんが1.48倍(95%信頼区間1.09-2.00)、非喫煙女性で肝臓がん1.37倍(95%信頼区間1.19-1.58)、子宮体がん1.63倍(95%信頼区間1.06-2.51)と有意であった	無・有 (具体的に)
②実験・毒性的知見の場合			
研究デザイン	急性・亜急性ばく露、亜慢性・慢性ばく露、発がん性試験、その他 ( )		
実験環境	GPL施設の有無	Yes・No・不明	動物種
	テストガイドライン	Yes (具体的に)・No・不明	個体数
	ばく露経路	吸入 (粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト)、経口 (混濁、飲水、gababage)、経皮、その他	対照群の有無
	混合曝露の有無	無・有 (具体的に)	ばく露濃度
	気中ばく露濃度の評価	無・有 (具体的に)	ばく露期間
	累積ばく露の評価の有無	無・有 (具体的に)	時間/日、日/週、*日間
	対象疾患 1		対象疾患 2
	診断理由		診断理由
	対象疾患 1	対象疾患 2	対象疾患 3
	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等
	その他		対象疾患 4 愁訴・所見・検査等
毒性的知見	検討中		
全体のサマリ			



令和4年度 労災疾病研究費  
特別管理物質による健康影響に関する疫学の調査研究 (220101)  
遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングの方法に関する調査研究

分担研究報告

7. ベリリウムの有害性に関する文献調査

研究分担者 松岡雅人 東京女子医科大学医学部 衛生学公衆衛生学 教授

研究要旨

本研究の主目的は、遅発性健康障害の早期健康影響指標に対する医学的検査方法の実現性の検討であり、ベリリウムについて文献調査を実施した。急性ベリリウム症は1940年代当時に問題となり、 $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を超えるような高濃度ベリリウムばく露で発症したが、現在、ヒトにおけるベリリウムばく露による健康影響で留意すべきは、より低濃度の慢性ばく露による慢性ベリリウム症であり、特に、慢性ベリリウム症はベリリウムに対する遅延型過敏反応であり、特定のHLAに起因する宿主側の要因によりごく微量のベリリウムに対しても感作されることから、ベリリウム感作を早期に検出することが健康診断の見直しを検討するうえで重要となる。これらの健康影響の早期発見のためには、現行の健康診断項目には含まれていないベリリウムリンパ球幼若化(増殖)試験(BeLPT)、血清KL-6値測定、胸部CT撮影が有用であると考えられる。

研究目的

本研究の主目的は、職域で使用されている化学物質のうち、省令による特別規則で定められている「発がん性を含む遅発性健康障害の発生の恐れがある物質(遅発性健康障害起因物質)」について、その曝露による健康影響にかかる疫学的知見、動物実験結果および毒性学的知見等の最新の情報を整理し、遅発性健康障害の発生の予防に有用な健康モニタリングにかかる手法を提案することである。ここでは個別の化学物質のベリリウムについて文献調査をおこない、遅発性健康障害の早期健康影響指標に対する医学的検査等の方法を検討した。

B. 方法

(1) 2002年以前の文献情報については、「中央労働災害防止協会 労働衛生調査分析センター 特殊健康診断に係る調査研究事業 個別物質の検討報告書(平成16年度報告書) 別冊. 4-12 ベリリウムおよびその化合物.

p782-789, 平成17年3月。」を引用の上、その後の知見について加筆した。

(2) 2002年以降の文献情報については、下記の情報を第二次資料とし、第一次資料を選択、入手した。

・IARC (International Agency for Research on Cancer). Beryllium and beryllium compounds. In: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 100C, A review of human carcinogens.

Arsenic, metals, fibres, and dusts.  
 Lyon: International Agency for  
 Research on Cancer; 2012. p. 95- 120.  
 ・日本産業衛生学会 許容濃度等に関する委員会. 発がん性分類暫定物質  
 (2016) の提案理由, ベリリウムおよびその化合物. 産衛誌 58, 235-237,  
 2016.  
 ・豊岡達士, 甲田茂樹. ベリリウム及びその化合物による健康障害の防止対策と職場における労働衛生管理- 最近の動向と我が国の課題-. 産衛誌 63,  
 31-42, 2021.

(3) National Library of Medicine、PubMed で検索式「7440-41-7 [rn] AND (epidemiology OR toxicology OR carcinogen) NOT (measurement method OR determination method OR synthesis OR GC OR GC-MS OR food)」、  
 「Beryllium/administration and dosage [Mesh] OR Beryllium/adverse effects [Mesh] OR Beryllium/etiology [Mesh] OR Beryllium/metabolism [Mesh] OR Beryllium/analogs and derivatives [Mesh] OR Beryllium/toxicity [Mesh]」を用いて、必要な論文(2002 年以降)を選択して、入手した。

### C. 研究結果

#### 1. 対象物質名称

ベリリウム

CASRN: 7440-41-7

#### 2. 物理化学的性質

物理的状態、形状、色など:

灰色-白色の粉末

臭い: データなし

pH: データなし

融点・凝固点: 1287°C (融点)

沸点、初留点及び沸騰範囲:

>2500°C

引火点: データなし

爆発範囲: データなし

蒸気圧: 1333Pa(1860°C)

蒸気密度 (空気 = 1): データなし

比重 (密度): 1.85 (20°C)

溶解度: 不溶 (水)

冷水に不溶、温水に微溶

オクタノール/水分係数:

log Pow = 0.57(推定値)

自然発火温度: データなし

分解温度: データなし

臭いのしきい (閾) 値: データなし

蒸発速度 (酢酸ブチル = 1):

データなし

燃焼性 (固体、ガス): データなし

粘度: データなし

### 3. GHS 政府分類

急性毒性 (経口): 分類できない

急性毒性 (経皮): 分類できない

急性毒性 (吸入: ガス):

区分に該当しない

急性毒性 (吸入: 蒸気):

分類できない

急性毒性 (吸入: 粉塵、ミスト):

分類できない

皮膚腐食性/刺激性:

分類できない

眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性:

分類できない

呼吸器感作性: 区分 1

皮膚感作性: 区分 1

生殖細胞変異原性: 分類できない

発がん性: 区分 1A

生殖毒性: 分類できない

特定標的臓器毒性 (単回暴露):

区分 1 (呼吸器)

特定標的臓器毒性 (反復暴露):

区分 1 (呼吸器)

誤えん有害性: 分類できない

### 4. 用途・取扱量



製造輸入量不明

## 5. 生体内分布・代謝等

### (1) 影響の発現に関連する代謝

吸入ばく露によってベリリウムは肺から体内に吸収される (Zorn et al. 1986)、ベリリウム感作が呼吸器保護によって期待されるほどには低下しないことに関連してベリリウムの微細粒子に対する皮膚ばく露が関与している可能性が考えられている (Tinkle et al. 2003)。事故によりベリリウム粉塵に対するばく露 (濃度不明: 10-20 時間?) を受けた作業員 (おそらく男子) 25 名の観察によれば、ばく露翌日の血清中のベリリウム濃度は平均  $3.5 \mu\text{l}$  に上昇していた。血清ベリリウム濃度低下の半減期は 2~8 週と推定されている

(Zorn et al. 1986)。軽度のベリリウムばく露 (気中濃度不明) を受けた研究助手 (人数不明) の場合、尿中ベリリウム濃度の半減期は約 10 日であった (Stiefel et al. 1980)。モルモットを  $\text{Be}(\text{NO}_3)_2$  に吸入ばく露した実験では血清ベリリウムと尿ベリリウムの減衰曲線はほぼ平行していた (Stiefel et al. 1980)。

### (2) バイオロジカルモニタリングに関連する代謝

気中ベリリウム濃度  $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$  にばく露されている作業員の尿中および血清中ベリリウム濃度はそれぞれ  $7 \mu\text{g}/\text{l}$  および  $4 \mu\text{g}/\text{l}$  であった (Zorn et al. 1988)。

ベリリウムは非ばく露者の尿中からも検出される。最近の測定例では、全米 496 名 (男女混合、全年令層) では算術平均  $0.28 \mu\text{g}/\text{l}$ 、幾何平均  $0.14 \mu\text{g}/\text{l}$  と報告されている (Paschal et al. 1998)。尿中ベリリウム濃度は、喫煙によって上昇し、喫煙者の尿中ベリリウム濃度 (算術平均  $0.31 \mu\text{g}/\text{l}$ ) は非喫煙

者の濃度 (算術平均  $0.2 \mu\text{g}/\text{l}$ ) よりも高値であった (Apostolic et al. 1989)。

我が国での非ばく露者尿中ベリリウム濃度に関する知見はないが、現行 (2004 年) の許容濃度 (例えば、日本産業衛生学会および ACGIH はともに  $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) および上記の所見を比較すると、尿中ベリリウム濃度はベリリウムばく露のバイオロジカルモニタリングに活用可能と推定できる。ただし、ACGIH は TLV を  $0.2 \mu\text{g}/\text{m}^3$  に下げることが提案しており (ACGIH 2004)、このレベルでなおばく露モニタリングに活用可能かどうかは検討を要する。

## 6. 生体影響

### ・ヒトの影響 (急性、慢性、発がん性等遅発性影響)

ベリリウムおよびその化合物による生体影響は、急性ベリリウム症 (acute beryllium disease)、慢性ベリリウム症 (chronic beryllium disease またはベリリオーズ beryllosis)、肺がん に 3 大別出来る (IARC 1993; ACGIH 1999; Saltini et al. 2001)。呼吸器所見・皮膚所見を中心とする急性ベリリウム症は短期間であっても高濃度のばく露の結果発症する (Kriebel et al. 1988)。これに対して、慢性ベリリウム症も主な標的臓器は肺であるが、ベリリウム感作 (Beryllium Sensitization) を契機として発症するため、用量-作用関係は明らかでない。以下、急性ベリリウム症、ベリリウム感作、慢性ベリリウム症、肺がん に分類して記載する。

### (1) 急性ベリリウム症

急性ベリリウム症の最も軽症の場合には鼻腔・咽頭の疼痛、また鼻出血をみ

る。さらに呼吸器の深部に及ぶ炎症では乾性の咳、両肺野の呼吸雑音を生じる。より重症の場合、血痰を伴う咳、胸骨下の強い痛み、呼吸困難、顔面蒼白、異味、食欲不振、軽度の体重減少を訴え、疲労感が次第に増強する。肺の呼吸雑音は全肺野に広がり、肺活量は低下する。胸部 X 線像上には全肺野に広く陰影を認めるが、やがて種々の大きさの塊状陰影に収束される

(VanOrdstrand et al. 1945)。眼瞼周囲の浮腫をみることがある(Kriebel et al. 1988)。気中ベリリウム濃度が  $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$  を超える環境では短時間ばく露でも上記のような化学肺炎を生じ得る(Kriebel et al. 1988)。

ベリリウムとの接触によって接触性皮膚炎、皮膚の潰瘍、眼結膜炎を生じる。多くの症例ではベリリウムの接触があった 1 週間以内に発症した。皮膚炎は顔面・頸部・上肢に好発し、水泡、浮腫を伴い、搔痒が強く、時に火傷状となる。潰瘍は小外傷に伴って発生する。紅斑、水泡をもって初発し、のちに壊死に到る。症部に Be の小結晶が沈着しており、治療にはこの切除を要する(VanOrdstrand et al. 1945)。

急性ベリリウム症の呼吸器症状は作業職場からの離脱によって消退する(VanOrdstrand et al. 1945)。

## (2) ベリリウム感作

ベリリウム感作は、ごく微量のばく露によっても成立し、病理学的な異常はなく、臨床的に無症状である。ベリリウム感作が成立した後、引き続き、ベリリウムにばく露され続けることにより慢性ベリリウム症に進展する(豊岡と甲田 2021)。

ベリリウム感作成立の確認にはベリリウムリンパ球幼若化(増殖)試験

(BeLPT; beryllium lymphocyte-proliferation test; あるいは別称 BeLTT; beryllium lymphocyte-transformation test) が極めて有効で、慢性ベリリウム症と診断された症例の 46~100%が陽性を示した

(Infante and Newman 2004)。このテストの原法(Rossmann et al. 1988)では気管支肺胞洗浄液を検体とし、洗浄液中のリンパ球を収集して H3-チミジンおよびベリリウム(例えば  $100 \mu\text{M}$  BeSO<sub>4</sub>) の存在下に増養し、チミジンの取り込みを計測する。Rossmann ら(1988)の報告によれば 14 例の慢性ベリリウム症患者、16 例のサルコイドーシス患者および 6 例の健康な志願者に適用した場合、慢性ベリリウム症では 14 例とも陽性、他の 22 例では全例陰性であった。同じ検査を末梢血リンパ球を検体として行った場合には 14 例の慢性ベリリウム症例中 6 例が陽性、2 例がそれに近い値を示したに過ぎなかった(非ベリリウム症例での陽性率は未詳)。末梢血リンパ球を用いるテストの新法(Mroz et al. 1991; 末梢血 30-50 ml を用いる)が開発されており、この方法によれば 11 例の慢性ベリリウム症例では 9 例は陽性、他の 1 例は境界域の所見、残る 1 例は陰性であった。この方法が健康管理に有用であることは同一および他の研究者(Kreiss et al. 1993, 1996; Stange et al. 1996; Yoshida et al. 1997; Morz et al. 1998; Henneberger et al. 2001)によって追証されている。気管支肺胞洗浄液中のリンパ球を用いたベリリウムリンパ球幼若化(増殖)試験の偽陰性率は 20%であること、また、偽陽性率のデータはないことから、肺生検に比べるとその確定診断における有用性は限定的であるとされている(Heldt and Deubner 2015)。

作業環境中のベリリウム濃度抑制により慢性ベリリウム症の発生率は低下しても感作陽性率自体は低下しない可能性がある(Viet et al. 2000)。慢性ベリリウム症の発生には長期間の潜伏期間あるいはばく露期間を要するが、感作は短期間のばく露で成立するためと考えられている(Henneberger et al. 2001)。Yoshidaら(1997)は作業環境中のベリリウム濃度が $0.01 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 以上である環境で働く作業員ではBeLPTが陽性となる場合があるが、 $0.01 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下の場合には陰性にとどまると報告している。

ベリリウム取扱い労働者のベリリウム感作率は、業種、作業内容、作業従事年代によって幅があるが、金属ベリリウム、ベリリウム合金、酸化ベリリウム製造関連工場では2~15%の感作率が報告されている。また、ベリリウム感作率は、2000年以前では高く、2000年以降に雇用された労働者では低い(Balmes et al. 2014; 豊岡と甲田 2021)。

ベリリウムに対する感受性は、Human leukocyte antigen-DP beta 1 (HLA-DPB1) 遺伝子多型を有する労働者で高くなることが知られている(豊岡と甲田 2021; Crooks et al. 2022)。

### (3) 慢性ベリリウム症

慢性ベリリウム症はベリリウムに対する感作性の成立に伴って発生する(Saltini et al. 1989)。ベリリウム感作から慢性ベリリウム症に進展するのは一部であり、そのリスクは6~8%/年と推定されている(豊岡と甲田 2021)。最初のばく露から慢性ベリリウム症発症に到る潜伏期間は5年以上から40年(Eisenbud and Lisson 1983)、数ヶ月から25年(Kriebel et al. 1988)

あるいは23年(Cotes et al. 1983)と幅広く分布している。

慢性ベリリウム症の自覚症状としては胸痛、咳、軽い動作によっても生じる呼吸困難が挙げられる(Hardy and Tabershaw 1946)。慢性ベリリウム症は肉芽腫性炎症性病変を特徴とする全身性の疾患である(豊岡と甲田 2021)。肉芽腫(乾酪化を伴わない)は肺に多く見られるが、皮膚、肝臓、脾臓、リンパ節、心筋、骨格筋、腎臓、骨、唾液腺に発生することもある(Kriebel et al. 1988)。呼吸機能は低下し(閉塞性または拘束性)、動脈血中の酸素分圧の低下と二酸化炭素分圧の上昇が観察される(Sprinse et al. 1978)。これに対応して手指あるいは足趾のばち状変形をみることがある(Gohnson 1983)。胸部X線像上では両肺野のびまん性の浸潤と肺門部のリンパ節の腫大を認める(Kriesel et al. 1988)。肺生検により乾酪化を伴わない肉芽腫が見出される場合がある(Cullen et al. 1989)。

サルコイドーシスと診断された患者84名のうち34名(40%)が慢性ベリリウム症であったと報告されている(Müller-Quernheim et al. 2006)。従って、サルコイドーシスとの鑑別診断が重要で、マサチューセッツ総合病院では、1) 有意なベリリウムばく露があること、2) 肺、リンパ節または尿中にベリリウムが存在すること、3) 下部気道の疾病があつて経過がベリリウム症と一致すること、4) X線像上、線維結節性の間質性病変があること、5) 閉塞性または拘束性呼吸機能低下、または二酸化炭素拡散能の低下があること、6) 肺組織またはリンパ節にベリリウム症と一致した病理組織学的変化があること、の6項目のうち1) および2) を含む4項目を満たしていることを慢性

ベリリウム症の診断基準としている (Kriebel et al. 1988)。また、上記に加えて、末梢血または気管支肺胞洗浄液中のリンパ球を用いたベリリウムリンパ球幼若化 (増殖) 試験 (BeLPT) がサルコイドーシスとの鑑別において有用である。慢性ベリリウム症の診断には、肉芽腫の組織病理学的証拠が必要となる (豊岡と甲田 2021; Barna et al. 2003)。

慢性ベリリウム症の所見は気中ベリリウム濃度の強い抑制によって肺機能および X 線像を含めて可逆的な場合がある (Sprince et al. 1978)。

#### (4) 肺がん

ベリリウムばく露を受けた作業者の中から、がん、特に肺 (気管および気管支を含む) がんの発生が増加することが知られており、1993 年、国際がん研究機関 (International Agency for Research on Cancer, IARC) はベリリウムを発がん物質第 1 群 (ヒトに対して発がん性を示す物質) に分類し、2012 年の再評価においても第 1 群を維持している (IARC 1993; 2012)。また、米国国家毒性プログラム (NTP)、米国環境保護庁 (EPA)、米国産業衛生専門家会議 (ACGIH) の評価でも、ヒトに対する発がん性があることが示されている (豊岡と甲田 2021)。一方、日本産業衛生学会は、1986 年にベリリウムを発がん分類第 2 群 A としたが、発がん性に関して十分な証拠があると判断し、2016 年に発がん分類第 1 群へ変更した (日本産業衛生学会 許容濃度等に関する委員会 2016)。標的臓器は肺 (気管および気管支を含む) であって、コホート研究の結果を表 1 に要約する。いずれの研究でも SMR の 95%信頼区間の下限は 1 を上回るか、または 1 に極

めて近い。がん細胞の種類については記述されていない。

表 1. ベリリウム作業における肺がん発生を示すコホート研究

報告者	肺がん症例数	SMR	95%信頼区間
Mancuso 1979	65	1.42	1.1-1.8
Mancuso 1980	80	1.40	1.1-1.7
Wagoner et al. 1980	47	1.25	0.9-1.7
Infante et al. 1980	7	1.93	0.8-4.0
Steenland and Ward 1991		28	2.00 1.33-2.89
Ward et al. 1992	280	1.26	1.22-1.42

(IARC 1993 より引用)

表 1 のコホート研究に加えて、その後、ベリリウム加工工場でのコホート内症例対照研究 (nested case control study) が報告され (Sanderson et al. 2001a)、142 例の肺がん死亡症例と各 5 例の年齢と人種をマッチさせた対照との比較において (incidence-density sampling)、10 年と 20 年の潜伏期間を仮定した場合のばく露と肺がん死亡との関連が示されている。また、喫煙を調整しても関連は変わらなかった (日本産業衛生学会 許容濃度等に関する委員会 2016; Sanderson et al. 2001a)。この研究データは、生年と雇用年齢を調整して再度分析されたが、先行研究結果 (Sanderson et al. 2001a) と同様に 10 年の潜伏期間とした場合に平均ベリリウムばく露と肺がんとの間に強い関連が認められている (Schubauer-Berigan et al. 2008)。

Schubauer-Berigan ら (2011a) は、Ward ら (1992) のプールされた 7 工場コホートをを用い、9,199 名男性労働者の 1940 年から 2005 年の死亡を観察した。対米国民の標準化死亡比 (SMR) は、肺がん (SMR 1.17)、慢性閉塞性肺疾患 (SMR 1.23)、慢性ベリリウム症 (SMR 7.80)、肺性心 (SMR 1.17) で上昇した。ベリリウムへの最大ばく露が  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  を超える労働者は、肺がん、尿路系がん、慢性閉塞性肺疾患および肺性心が低ばく露労働者群に比べて増加した

(Schubauer-Berigan et al. 2011a)。

Schubauer-Berigan ら (2011b) は、Ward ら (1992) と Schubauer-Berigan ら (2011a) の研究と同じプールされたコホートにおいて、3 か所のベリリウム加工工場で最低 2 日勤務した 5,436 名男性労働者についてコックス比例ハザード回帰分析 (Cox proportional hazards regression analyses) を行い、肺がんリスクは平均ばく露濃度 (DWA: daily weighted average)  $4 \mu\text{g}/\text{m}^3$  で上昇すること、過剰発がん生涯リスクレベル (10<sup>-3</sup>) は  $0.033 \mu\text{g}/\text{m}^3$  であることを報告した (Schubauer-Berigan et al. 2011b)。【付記：我が国のベリリウムおよびその化合物の管理濃度 (ベリリウムとして) は  $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (2013 年改正)、日本産業衛生学会の許容濃度 (ベリリウムとして) は  $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (提案年度 1963 年) である。一方、米国労働安全管理局 (OSHA) の許容ばく露限界値は  $0.2 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (TWA) である。】

Mosquin と Rothman (2017) は、Schubauer-Berigan ら (2011a) の研究と同じプールされたコホート研究で 5,436 名についてポアソン回帰

(Poisson regression) で再分析を行い、在職期間に応じた肺がんリスクの増加を認めている。しかし、

regression-based point-wise confidence bands は低ばく露と高ばく露とでリスク差を認めなかった

(Mosquin and Rothman 2017)。

Schubauer-Berigan ら (2017) は、プールされた 2 工場コホート研究で 75 名の肺がん死亡症例についてコックス比例ハザード回帰分析 (Cox proportional hazards regression analyses) を行い、不溶性ベリリウム (ベリリウム金属、ベリリウム合金、酸化ベリリウム) を主とする低濃度ベリリウムばく露 ( $1.3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) においても、平均・累積ばく露量に応じた肺がんリスクの単調増加を認めた (Schubauer-Berigan et al. 2017)。

ベリリウムばく露と肺がんの関連性が強いのは、1950 年以前に高濃度ベリリウムばく露を受けた労働者である

(IARC 2012; 豊岡と甲田 2021)。これまでの疫学研究において、ベリリウム金属と他のベリリウム化合物とで影響に違いはない (IARC 2012)。

変異原性については Ames 試験では一般に陰性、染色体異常試験、姉妹染色分体変換試験、小核試験では種々の成績が報告されている (Gordon and Bowser 2003)。

・動物の影響 (急性、慢性、発がん性等遅発性影響)

急性影響：

次年度以降に検討予定。

慢性影響：

次年度以降に検討予定。

遅発性影響 (肺がん)：

これまでに、ベリリウム金属、硫酸ベリリウム四水和物、水酸化ベリリウム、酸化ベリリウム、ベリリウム鉱石

を吸入ばく露あるいは気管内投与したラットにおいて、肺の悪性腫瘍の発症が報告されている（日本産業衛生学会許容濃度等に関する委員会 2016）。

#### D. 考察

##### 1. ヒトにおけるばく露の知見の整理

急性ベリリウム症は1940年代当時問題となり、100  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  を超えるような高濃度ベリリウムばく露で発症した。また、ベリリウムばく露による肺がんは、1950年以前に高濃度ベリリウムばく露を受けた労働者で発症している（豊岡と甲田 2021）。従って、現在、ヒトにおけるベリリウムばく露による健康影響で留意すべきは、より低濃度の慢性ばく露による慢性ベリリウム症であることから、ベリリウム感作を早期に検出することが本研究の目的である健康診断の見直しを検討するうえで重要となる。

##### 2. 健康診断項目に資する新たな知見の有無

米国労働安全管理局（OSHA）が2017年1月にベリリウムばく露による慢性ベリリウム症および肺がんの発症予防のために、ベリリウム労働衛生管理を強化したこと、ならびに我が国におけるベリリウム労働衛生管理の課題が述べられている（豊岡と甲田 2021）。現在の我が国における「ベリリウム等を製造し、又は取り扱う業務」における健康診断項目は以下の通りである。

##### 1次健診項目

（1）業務の経歴の調査（当該業務に常時従事する労働者に対して行う健康診断におけるものに限る）

（2）作業条件の簡易な調査（当該業務に常時従事する労働者に対して行う健康診断におけるものに限る）

（3）ベリリウム又はその化合物による呼吸器症状、アレルギー症状等の既往歴の有無の検査

（4）乾性せき、たん、咽頭痛、喉のいらいら、胸痛、胸部不安感、息切れ、動悸き、息苦しさ、倦けん怠感、食欲不振、体重減少等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査

（5）皮膚炎等の皮膚所見の有無の検査

（6）肺活量の測定

（7）胸部のエックス線直接撮影による検査（1年ごとに1回）

##### 2次健診項目

（1）作業条件の調査（当該業務に常時従事する労働者に対して行う健康診断におけるものに限る）

（2）胸部理学的検査

（3）肺換気機能検査

（4）医師が必要と認める場合は、肺拡散機能検査、心電図検査、尿中若しくは血液中のベリリウムの量の測定、皮膚貼てん布試験又はヘマトクリット値の測定

昭和47年1月17日基発第17号：

「アレルギー症状等」の「等」には、皮膚症状があること。

「皮膚搔痒等」の「等」には、結膜炎があること。

「皮膚炎等」の「等」には、皮膚潰瘍があること。

昭和50年10月1日基発第573号：

別表第3上欄に掲げる業務により惹起されるおそれのある主要な障害は、それぞれ次のようなものがあること。ベ

リリウム等を製造し、又は取り扱う業務：呼吸器系の障害（ベリリウム肺とよばれる）、皮膚の障害。

-----  
-----

・遅発性健康影響について

ベリリウムによる遅発性健康影響として、慢性ベリリウム症と肺がんが挙げられる。特に、慢性ベリリウム症は、ベリリウムに対する遅延型過敏反応であり、特定の HLA に起因する宿主側の要因によりごく微量のベリリウムに対しても感作される（樋田ら 2015）。これらの健康影響の早期発見のためには、現行の健康診断項目には含まれていないベリリウムリンパ球幼若化（増殖）試験（BeLPT）、血清 KL-6 値測定、胸部 CT 撮影が有用であると考えられる。

・早期健康影響指標の可能性について  
(1) ベリリウムリンパ球幼若化（増殖）試験（BeLPT）

本試験が開発されたのは 1980 年代であり、リンパ球増殖の測定にはトリチウム（ $^3\text{H}$ ）チミジン法を用いる。豊岡ら（2019）は、放射性同位元素を使用しない代替法として、細胞の蛍光性色素代謝を指標に細胞数を評価するアラマブルー法を開発した。豊岡ら

（2019）は、ベリリウム取扱い経験者の末梢血リンパ球を用いて、アラマブルー法によるベリリウムリンパ球幼若化（増殖）試験（BeLPT）を実施したところ、89 名中 16 名（18.8%）を暫定陽性とし、翌年の同一集団 79 名中でも 13 名（16.5%）を暫定陽性として検出している（労災疾病臨床研究事業 職場における化学物質の感作性障害に対する防止措置と健康管理の有効性に関する研究班 総括報告書、ベリリウムリンパ

球幼若化試験におけるアラマブルー法の応用 —総括報告書—、平成 31 年 3 月）。

上述したように、ベリリウムばく露による健康影響の早期発見には、ベリリウムリンパ球幼若化（増殖）試験（BeLPT）を実施するのが最も効果的である（豊岡と甲田 2021; Hines et al. 2012）。ただし、本試験は判定が困難な場合があり（Smith et al. 2018）、測定方法の標準化、判定基準の設定、我が国におけるベリリウム取扱い作業における測定結果の集積など、健康診断における新たな測定項目とするにあたっては、今後、検討する課題が多く残されている。

測定試料として、末梢血リンパ球と気管支肺胞洗浄液リンパ球を用いた測定があるが、感度は病変局所から採取した気管支肺胞洗浄液リンパ球の方が優れている（Rossman et al. 1988; Barna et al. 2003）。しかしながら、健康診断対象者への侵襲を考えると、末梢血リンパ球を試料とすべきである。2 次健診項目で、医師が必要と認める場合に実施する検査項目として、気管支肺胞洗浄液リンパ球を用いたベリリウムリンパ球幼若化試験（BeLPT）を検討することが望ましい。

なお、2017 年の米国労働安全管理局（OSHA）の最終規則（Final Rule Federal Register Volume 82, No. 5）の健康診断では、ベリリウムリンパ球幼若化試験（BeLPT）が要求されている（豊岡と甲田 2021）。

(2) 血清 KL-6

慢性ベリリウム症では、肺胞 II 型上皮細胞が損傷され、シアル化糖蛋白である KL-6 が流出し、血清で検出されることが知られている（豊岡と甲田

2021)。樋田ら (2015) は、ベリリウム合金を使用したゴルフクラブの試作に従事した 37 歳男性の慢性ベリリウム症において、血清 KL-6 値が 5,192 IU/ml と著しく高値であったことを報告している。大槻と西村 (2019) は、ベリリウム取扱い工場勤務作業員 85 名における血清 KL-6 値がベリリウム感作を有する群で陰性群に比べて有意 ( $P < 0.0195$ ) に高値であることを認めている (労災疾病臨床研究事業 職場における化学物質の感作性障害に対する防止措置と健康管理の有効性に関する研究班 総括報告書、リンパ球の機能検査における 3 年間の総括、平成 31 年 3 月)。今後、血清 KL-6 値のベリリウム取扱い作業員の健康診断における早期のバイオマーカーとしての有効性に関する知見の集積が待たれる。

### (3) 胸部 CT

慢性ベリリウム症における頻度の高い胸部 CT 所見として、気管支血管束や小葉間隔壁に沿う粒状・結節、小葉間隔壁の肥厚、スリガラス影、気管支壁の肥厚、縦隔・両側肺門リンパ節腫大が挙げられる (労災疾病臨床研究事業 職場における化学物質の感作性障害に対する防止措置と健康管理の有効性に関する研究班 総括報告書、ベリリウム作業員での 3 年間にわたる胸部 CT 読影所見の総括、平成 31 年 3 月)。肺 CT 検査は、胸部単純 X 線撮影に比し、慢性ベリリウム症の肉芽腫所見を早期段階で検出するのに有用である (豊岡と甲田 2021; Sharma et al. 2010)。松尾ら (2019) は、ベリリウム取扱い作業員経験者の胸部 CT 撮影の胸部所見とベリリウム末梢血リンパ球幼若化試験 (アラマブルー法) 陽性および KL-6 値上昇との間に相関関係を認めている (労災

疾病臨床研究事業 職場における化学物質の感作性障害に対する防止措置と健康管理の有効性に関する研究班 総括報告書、ベリリウム作業員での 3 年間にわたる胸部 CT 読影所見の総括、平成 31 年 3 月)。原ら (2019) は、ベリリウム肺評価のための画像診断法として、低線量 CT の撮影条件の最適化を検討している (労災疾病臨床研究事業 職場における化学物質の感作性障害に対する防止措置と健康管理の有効性に関する研究班 総括報告書、低線量 CT 撮影および再構成条件の最適化 - 各年度の改善点 -、平成 31 年 3 月)。

なお、2017 年の米国労働安全管理局 (OSHA) の最終規則 (Final Rule Federal Register Volume 82, No. 5) の健康診断では、医師の判断で CT 検査を実施することとなっている (豊岡と甲田 2021)。

### E. 結論

・健康診断方法や項目 (の見直し) の提案

(1) 特殊健康診断対象者の見直し:

労働安全衛生法施行令別表第 3 の特定化学物質において、第 1 類物質に該当するのはベリリウム含有重量が 1% を超えるベリリウム化合物、あるいは 3% を超えるベリリウム合金のみであり、我が国で流通しているベリリウム銅合金はベリリウム含有率が 2% 以下であり、特殊健康診断の対象とはならないことが問題となる (豊岡と甲田 2021)。本邦において、3% 以下の低含量のベリリウム合金を取り扱う労働環境でも慢性ベリリウム症を発症した可能性が報告されている (樋田 2015)。今後、低含量のベリリウムを取り扱う作業員を特殊健康診断の対象に加えることについての検討が必要である。



(2) ベリリウムリンパ球幼若化試験 (BeLPT) の追加

1次健診項目に末梢血リンパ球を用いたベリリウムリンパ球幼若化試験 (BeLPT) を加える。2次健診項目で、医師が必要と認める場合に実施する検査項目に、気管支肺胞洗浄液リンパ球を用いたベリリウムリンパ球幼若化試験 (BeLPT) を加える。

(3) KL-6 測定 の追加

2次健診項目で、医師が必要と認める場合に実施する検査項目に、血清シアル化糖鎖抗原 KL-6 の量の測定を追加する。

(4) 胸部 CT 撮影 の追加

1次健診項目の「(7) 胸部のエックス線直接撮影による検査」を「胸部のエックス線直接撮影又は特殊なエックス線撮影による検査」とする。2次健診項目で、医師が必要と認める場合に実施する検査項目を、「胸部のエックス線直接撮影若しくは特殊なエックス線撮影による検査」とする。CT 検査として、健康診断対象者への被ばくを考慮した低線量 CT の導入も検討する。

昭和 47 年 1 月 17 日基発第 17 号に基づき、1次健診項目 (3) ~ (5) について下記 (5) ~ (7) に述べる語句の見直しを行う。

(5) 1次健診項目の「(3) ベリリウム又はその化合物による呼吸器症状、アレルギー症状等の既往歴の有無の検査」に「皮膚症状、結膜炎」を追加し、「(3) ベリリウム又はその化合物による呼吸器症状、アレルギー症状、皮膚症状、結膜炎等の既往歴の有無の検査」とする。

(6) 「(4) 乾性せき、たん、咽頭痛、喉のいらいら、胸痛、胸部不安感、息切れ、動悸き、息苦しさ、倦けん怠感、食欲不振、体重減少等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査」に「皮膚搔痒」を追加し、「(4) 乾性せき、たん、咽頭痛、喉のいらいら、皮膚搔痒、胸痛、胸部不安感、息切れ、動悸き、息苦しさ、倦けん怠感、食欲不振、体重減少等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査」とする。

(7) 1次健診項目の「(5) 皮膚炎等の皮膚所見の有無の検査」に「皮膚潰瘍」を追加し、「(5) 皮膚炎、皮膚潰瘍等の皮膚所見の有無の検査」とする。

(8) 2次健診項目の「(2) 胸部理学的検査、(3) 肺換気機能検査、(4) 医師が必要と認める場合は、肺拡散機能検査、心電図検査、尿中若しくは血液中のベリリウムの量の測定、皮膚貼てん布試験又はヘマトクリット値の測定」を「医師が必要と認める場合は、胸部のエックス線直接撮影若しくは特殊なエックス線撮影による検査、血清シアル化糖鎖抗原 KL-6 の量の測定、肺機能検査、心電図検査、気管支肺胞洗浄液リンパ球を用いたベリリウムリンパ球幼若化試験 (BeLPT)、尿中若しくは血液中のベリリウムの量の測定」とする。

(9) 2次健診項目の「皮膚貼てん布試験、ヘマトクリット値の測定」の削除  
ベリリウムパッチテストによりベリリウムに能動感作 (active sensitization) されることがある。Toledo ら (2011) は 1%塩化ベリリウム溶液による 12 例を、Yoshifuku ら (2012) は 1%硝酸ベリリウム溶液による 2 例のベリリウムによる能動感作を

報告している。ベリリウムへの感作の判定は、パッチテストではなく、リンパ球幼若化試験 (BeLPT) を用いるべきであるとされている (Bircher 2011)。ベリリウム感作や症状悪化の危険性を避けるため、2次健診項目 (医師が必要と認める場合に実施する検査項目) の皮膚貼てん布試験は削除する必要がある。

急性ベリリウム症および慢性ベリリウム症において、貧血は主たる所見ではないため、2次健診項目 (医師が必要と認める場合に実施する検査項目) のヘマトクリット値の測定は削除可能であると思われる。

(10) 今後、検討を要する検査項目

1) 気管支鏡検査および肺生検は、肺肉芽腫性病変の組織病理学的な確定やサルコイドーシスとの鑑別に有用であるが、ベリリウム取扱い作業員の健康診断項目への追加については、更なる検討が必要である。

2) 遺伝子多型検査

HLA-DPB1 E69 アリルは、ベリリウム感作の感受性に関連することが知られている。一方、慢性ベリリウム症の約1/4は、HLA-DPB1 non-E69 アリルであり、感受性のマーカーの一つではあるが、疾患特異的ではない (Maier et al. 2003)。従って、遺伝子多型という個人情報への取扱いに慎重であるべきことと考え合わせると、ベリリウム取扱い作業員の健康診断項目へ HLA-DPB1 E69 アリルを含む遺伝子多型検査を導入することは現実的ではないと思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 参考文献 (今回、新たに追加した文献)

1. Balmes JR, Abraham JL, Dweik RA, Fireman E, Fontenot AP, Maier LA, et al. An official American Thoracic Society Statement: diagnosis and management of beryllium sensitivity and chronic beryllium disease. *Am J Respir Crit Care Med* 190, e34-e59, 2014.

2. Barna BP, Culver DA, Yen-Lieberman B, Dweik RA, Thomassen MJ. Clinical application of beryllium lymphocyte proliferation testing. *Clin Diagn Lab Immunol* 10, 990-994, 2003.

3. Bircher AJ. Patch tests with beryllium salts. *Contact Dermatitis* 64, 363-364, 2011.

4. Crooks J, Mroz MM, VanDyke M, McGrath A, Schuler C, McCanlies EC, et al. HLA-DPB1 E69 genotype and exposure in beryllium sensitisation and disease. *Occup Environ Med* 79, 120-126, 2022.

5. Heldt GH, Deubner DC. The beryllium bronchoalveolar lavage lymphocyte proliferation test: indicator of beryllium sensitization, inflammation or both? *Inhal Toxicol* 27, 262-271, 2015.

6. Hines SE, Pacheco K, Maier LA. The role of lymphocyte proliferation tests in assessing occupational sensitization and disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 12, 102-110, 2012.
7. IARC (International Agency for Research on Cancer). Beryllium and beryllium compounds. In: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 100C, A review of human carcinogens. Arsenic, metals, fibres, and dusts. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2012. p. 95- 120. (第二次資料)
8. Maier LA, McGrath DS, Sato H, Lympny P, Welsh K, Du Bois R, et al. Influence of MHC class II in susceptibility to beryllium sensitization and chronic beryllium disease. *J Immunol* 171, 6910-6918, 2003.
9. Mosquin PL, Rothman KJ. Reanalysis of reported associations of beryllium and lung cancer in a large occupational cohort. *J Occup Environ Med* 59, 274-281, 2017.
10. Müller-Quernheim J, Gaede KI, Fireman E, Zissel G. Diagnoses of chronic beryllium disease within cohorts of sarcoidosis patients. *Eur Respir J* 27, 1190-1195, 2006.
11. Sanderson WT, Ward EM, Steenland K, Petersen MR. Lung cancer case-control study of beryllium workers. *Am J Ind Med* 39, 133-144, 2001a.
12. Schubauer-Berigan MK, Couch JR, Deddens JA. Is beryllium-induced lung cancer caused only by soluble forms and high exposure levels? *Occup Environ Med* 74, 601-603, 2017.
13. Schubauer-Berigan MK, Couch JR, Petersen MR, Carreón T, Jin Y, Deddens JA. Cohort mortality study of workers at seven beryllium processing plants: update and associations with cumulative and maximum exposure. *Occup Environ Med* 68, 345-353, 2011a.
14. Schubauer-Berigan MK, Deddens JA, Couch JR, Petersen MR. Risk of lung cancer associated with quantitative beryllium exposure metrics within an occupational cohort. *Occup Environ Med* 68, 354-360, 2011b.
15. Schubauer-Berigan MK, Deddens JA, Steenland K, Sanderson WT, Petersen MR. Adjustment for temporal confounders in a reanalysis of a case-control study of beryllium and lung cancer. *Occup Environ Med* 65, 379-383, 2008.
16. Sharma N, Patel J, Mohammed T-LH. Chronic beryllium disease: computed tomographic findings. *J Comput Assist Tomogr* 34, 945-948, 2010.

17. Smith DE, Golden AP, Stange AW, Barker E, Mroz M, Barón AE, et al. Clinical and laboratory factors contributing to uninterpretable beryllium lymphocyte proliferation tests (BeLPT). *Am J Ind Med* 61, 592-604, 2018.
18. Toledo F, Silvestre JF, Cuesta L, Latorre N, Monteagudo A. Contact allergy to beryllium chloride: report of 12 cases. *Contact Dermatitis* 64, 104-109, 2011.
19. Yoshifuku A, Kawai K, Saruwatari H, Higashi Y, Kanekura T. Active sensitization to beryllium by diagnostic patch tests. *J Dermatol* 39, 1084-1085, 2012.
20. 日本産業衛生学会 許容濃度等に関する委員会. 発がん性分類暫定物質 (2016) の提案理由. ベリリウムおよびその化合物. 産衛誌 58, 235-237, 2016. (第二次資料)
21. 樋田和弘, 渡邊一孝, 石原裕, 鈴木康仁, 谷野功典, 棟方充. ゴルフクラブ製造業者に発症した慢性ベリリウム症の1例. *日呼吸誌* 4, 253-256, 2015.
22. 豊岡達士, 甲田茂樹. ベリリウム及びその化合物による健康障害の防止対策と職場における労働衛生管理—最近の動向と我が国の課題—. 産衛誌 63, 31-42, 2021. (第二次資料)
23. 労災疾病臨床研究事業 職場における化学物質の感作性障害に対する防止措置と健康管理の有効性に関する研究班 総括報告書 (研究代表者 岸本卓己), 平成 31 年 3 月.
24. 厚生労働省 職場のあんぜんサイト GHS 対応モデルラベル・モデル SDS 情報  
[https://anzeninfo.mhlw.go.jp/anzen\\_pg/GHS\\_MSD\\_FND.aspx](https://anzeninfo.mhlw.go.jp/anzen_pg/GHS_MSD_FND.aspx)
25. 独立行政法人製品評価技術基盤機構 (NITE) NITE 版 GHS 分類結果一覧  
[https://www.nite.go.jp/chem/ghs/ghs\\_nite\\_all\\_fy.html](https://www.nite.go.jp/chem/ghs/ghs_nite_all_fy.html)
- 中災防報告書 引用文献  
ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) 2004 TLVs® and BEIs®. ACGIH, Cincinnati, OH, 2004.
- Apostoli et al. (1989) IARC(1993) より引用
- Beyersmann D. Effects of carcinogenic metals on gene expression. *Toxicol Lett* 127, 63-68, 2002.
- Chaudhary A, Sauer NN, Gupta G. Beryllium-specific immune response in primary cells from healthy individuals. *Toxicology* 201, 9-19, 2004.
- Cotes JE, Gilson JC, McKerrow, Oldham PD. A long-term follow-up of workers exposed to beryllium. *Br J Ind Med* 40, 13-21, 1983.
- Cullen MR, Kominsky JR, Rossman MD,

- Cherniack MG, Rankin JA, Balmes JR, Kern JA, Daniele RP, Palmer L, Naegel GP, McManus k, Cruz R. Chronic beryllium disease in a precious metal refinery. *Am Rev Respir Dis* 135, 201-208, 1987.
- Dauber, JH, Rossman MD, Daniele RP. Bronchoalveolar cell populations in acute sarcoidosis; observation in smoking and nonsmoking patients. *J Lab Clin Med* 94, 862-871, 1979.
- Deubner D, Kelsh M, Shum M, Maier L, Kent M, Lau E. Beryllium sensitization, chronic beryllium disease, and exposures at a beryllium mining and extraction facility. *Appl Occup Environ Hyg* 16, 579-592, 2001.
- DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft). List of MAK and BAT Values 2004. Wiley-VCH, Weinheim, 2004.
- Eisenbud M, Berghout CF, Steandman LT. Environmental studies in plants and laboratories using beryllium: The acute disease. *J Ind Hyg Toxicol* 30, 281-285, 1948.
- Eisenbud M, Lisson J. Epidemiological aspects of beryllium-induced nonmalignant lung disease: A 30-year update. *J Occup Med* 25, 196-202, 1983.
- Gordon T, Bowser D. Beryllium: Genotoxicity and carcinogenicity. *Mutat Res* 533, 99-105, 2003.
- Hardy HL, Tabershaw IR. Delayed chemical pneumonitis occurring in workers exposed to beryllium compounds. *J Ind Hyg Toxicol* 28, 197-211, 1946.
- Henneberger PK, Cumro D, Deubner DD, Kent MS, McCawley M, Kreiss K. Beryllium sensitization and disease among long-term and short-term workers in a beryllium ceramics plant. *Int Arch Occup Environ Health* 74, 167-176, 2001.
- IARC (International Agency for Research on Cancer). IARC Monogr Eval Carc Risk Hum 58, 41-117, 1993.
- Infante PF, Newman LS. Beryllium exposure and chronic beryllium disease. *Lancet* 363, 415-416, 2004.
- Infante PF, Wagoner JK, Sprince NL. Mortality patterns from lung cancer and nonneoplastic respiratory disease among white males in the beryllium case registry. *Environ Res* 21, 35-43, 1980.
- Johnson NR. Beryllium disease among workers in a spacecraft-manufacturing plant - California. *MMWR* 32, 419-425, 1983.
- Kreiss K, Mroz MM, Newman LS, Martyny J, Zhen B. Machining risk of beryllium disease and sensitization with median exposures below 2  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . *Am J Ind Med* 30, 16-25, 1996.
- Kreiss K, Mroz MM, Zhen B, Martyny JW,

- Newman LS. Epidemiology of beryllium sensitization and disease in nuclear workers. *Am J Respir Dis* 148, 985-991, 1993a.
- Kreiss K, Wasserman S, Hroz MM, Newman LS. Beryllium disease screening in ceramics industry; blood test performance and exposure-disease relations. *J Occup Med* 35, 267-274, 1993b.
- Kriebel D, Brain JD, Sprince NL, Kazemi H. The pulmonary toxicity of beryllium. *Am Rev Respir Dis* 137, 462-473, 1988.
- Mancuso TF. Relation of duration of employment and prior respiratory illness to respiratory cancer among beryllium workers. *Environ Res* 3, 251-275, 1970.
- Mancuso TF. Mortality study of beryllium industry workers' occupational lung cancer. *Environ Res* 21, 48-55, 1980.
- Mancuso TF, El-Attar AA. Epidemiological study of the beryllium industry. *J Occup Med* 11, 422-434, 1969.
- Mroz MM, Kreiss K, Lezotte DC, Campbell PA, Newman LS. Re-examination of the blood lymphocyte transformation test in the diagnosis of chronic beryllium disease. *J Allergy Clin Immunol* 88, 54-60, 1991.
- Mroz M, Daniloff E, Balkissoon R, Newman L. Efficacy of repeat blood screening as part of a beryllium surveillance program. *Am J Respir Crit Care Med* 157, 144A only, 1998.
- Paschal DC, Ting BG, Morrow JC, Pirkle JL, Jackson RJ, Sampson EJ, Miller DT, Caldwell KL. Trace metals in urine of United States residents: Reference range concentrations. *Environ Res A*, 76, 53-59, 1998.
- Rossmann MD, Kern JA, Elias JA, Cullen MR, Epstein PE, Preuss OP, Markham TN, Daniele RP. Proliferative response of bronchoalveolar lymphocytes to beryllium. *Ann Intern Med* 108, 687-673, 1988.
- Saltini C, Winestock K, Kirby M, Pinkston P, Crystal RG. Maintenance of alveolitis in patients with chronic beryllium disease by beryllium-specific helper T cells. *New Engl J Med* 320, 1103-1109, 1989.
- Saltini C, Amicosante M. Beryllium disease. *Am J Med Sci* 321, 89-98, 2001.
- Sanderson WY, Petersen MR, Ward EM. Estimating historical exposures of workers in a beryllium manufacturing plant. *Am J Ind Med* 39, 145-157, 2001b.
- Sprince NL, Kanarek DJ, Webr AL, Chamberlin RI, Kazemi H. Reversible respiratory disease in beryllium workers. *Am Rev Respir Dis* 117,

1011-1017, 1978.

Stange AW, Furman FJ, Hilmas DE. Rocky flats beryllium health surveillance. *Environ Health Perspect Suppl* 5, 981-986, 1996.

Stange AW, Hilmas DE, Furman FJ, Gatliffe TR. Beryllium sensitization and chronic beryllium disease at a former nuclear weapons facility. *Appl Occup Environ Hyg* 16, 405-417, 2001.

Steenland K, Ward E. Lung cancer incidence among patients with beryllium disease: A cohort mortality study. *J Natl Cancer Inst* 83, 1380-1385, 1991.

Stiefel T, Schulze K, Zorn H, Tölg G. Toxicokinetic and toxicodynamic studies of beryllium. *Arch Toxicol* 45, 81-92, 1980.

Tinkle SS, Antonini JM, Rick BA, Roberts JR, Salmen R, DePree K, Adkins EJ. Skin as a route of exposure and sensitization in chronic beryllium disease. *Environ Health Perspect* 111, 1202-1208, 2003.

VanOrdstrand HS, Hughes R, DeNardi JM, Carmody M. G. Beryllium poisoning. *J Am Med Ass* 129, 1084-1091, 1945.

Viet SM, Torma-Krajewski J, Rogers J. Chronic beryllium disease and beryllium sensitization at Rocky Flats: A case-control study. *AIHAJ* 61, 244-254, 2000.

Wagoner JK, Infante PF, Bayliss DL. Beryllium: An etiologic agent in the induction of lung cancer, nonneoplastic respiratory disease, and heart disease among industrially exposed workers. *Environ Res* 21, 15-34, 1980.

Ward E, Okun A, Ruder A, Fingerhut M, Steenland K. A mortality study of workers at severn beryllium processing plants. *Am J Ind Med* 22, 885-904, 1992.

Yoshida T, Shima S, Nagaoka K, Taniwaki H, Wada A, Kurita H, Morita K. A study on the beryllium lymphocyte transformation test and the beryllium levels in working environment. *Ind Health* 35, 374-379, 1997.

Zorn H, Stiefel T, Porcher H. Clinical and analytical follow-up of 25 persons exposed accidentally to beryllium. *Toxicol Environ Chem* 12, 163-171, 1986.

Zorn et al. (1988) IARC(1993) より引用

様式 1

物質名	ベリリウム	CAS-RN
文献番号	1	Baimes JK, Abraham JL, Dweik RA, Fireman E, Fontenot AP, Maier LA, et al. An official American Thoracic Society Statement: diagnosis and management of beryllium sensitivity and chronic beryllium disease. Am J Respir Crit Care Med 190, e34-e59, 2014.
①疫学的知見の場合		
研究デザイン その他 (総説論文)		
属性	人数 対象群の有無	男性： 女性： あり・なし
ばく露経路	ばく露経路	経気道 (粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト)、 経口、 経皮、 その他
ばく露評価	混合曝露の有無 気中ばく露濃度の評価	無・有 (具体的に) 無・有 (具体的に)
累積ばく露の評価の有無	累積ばく露の評価の有無	無・有 (具体的に)
対象疾患 1	対象疾患 1	対象疾患 2
診断理由	診断理由	診断理由
オッズ比/SMR等の指標	オッズ比/SMR等の指標	無・有 (具体的に)
対象疾患 1	対象疾患 1	対象疾患 3
愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等
その他	その他	愁訴・所見・検査等
②実験・毒性学的知見の場合		
研究デザイン	急性・亜急性ばく露、 亜慢性・慢性ばく露、 発がん性試験、 その他 ( )	
実験環境	動物種 個体数	動物種 個体数 無・有
テストガイドライン	Yes・No・不明 Yes (具体的に)	対照群の有無 ばく露濃度
ばく露経路	吸入 (粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト)、 経口 (湿餌、飲み水、gabage)、 経皮、 その他	ばく露期間 時間/日、 日/週、 * 日間
ばく露濃度	無・有 (具体的に)	
混合曝露の有無	無・有 (具体的に)	
気中ばく露濃度の評価	無・有 (具体的に)	
累積ばく露の評価の有無	無・有 (具体的に)	
対象疾患 1	対象疾患 1	対象疾患 2
診断理由	診断理由	診断理由
対象疾患 1	対象疾患 2	対象疾患 3
愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等
その他	その他	
毒性学的知見	検討中	
全体のサマリ	ベリリウム感作および慢性ベリリウム症に関する総説。報告書における引用内容： 業種、作業内容、作業従事年代により、ベリリウム取扱い労働者のベリリウム感作率は幅があるが、金属ベリリウム、ベリリウム合金、酸化ベリリウム製造関連工場では2~15%の感作率が報告されている。また、ベリリウム感作率は、2000年以前では高く、2000年以降に雇用された労働者では低い。	



様式 1

物質名		ヘリウム		CAS-RN	
文献番号	2	文献名	Bama BP, Culver DA, Yen-Lieberman B, Dweik RA, Thomassen MJ. Clinical application of beryllium lymphocyte proliferation testing. Clin Diagn Lab Immunol 10, 990-994, 2003.		
①疫学的知見の場合					
研究デザイン					
属性	人数	男性：	女性：	対象集団属性	
ばく露評価	対照群の有無	あり・なし			
	ばく露経路	経気道 (粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト)、経口、経皮、その他			
	混合曝露の有無	無・有 (具体的に)			
	気中ばく露濃度の評価	無・有 (具体的に)			
	累積ばく露の評価の有無	無・有 (具体的に)			
標的健康影響	対象疾患 1	対象疾患 2			
	診断理由				
早期健康影響の可能性	オッズ比/SMR等の指標	無・有 (具体的に)			
	対象疾患 1	対象疾患 2			
	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等			
その他					
②実験・毒性的知見の場合					
研究デザイン	急性・亜急性ばく露、亜慢性・慢性ばく露、発がん性試験、その他 ( )				
実験環境	GPL施設の是非	Yes	No	不明	動物種
	テストガイドライン	Yes (具体的に) ・ No ・ 不明			個体数
	ばく露経路	吸入 (粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト)、経口 (湿潤、飲水、gbabage)、経皮、その他			対照群の有無
動物実験	混合曝露の有無	無・有 (具体的に)			ばく露濃度
	気中ばく露濃度の評価	無・有 (具体的に)			時間/日、日/週、*日間
	累積ばく露の評価の有無	無・有 (具体的に)			
標的健康影響	対象疾患 1	対象疾患 2			
	診断理由				
早期健康影響の可能性	対象疾患 1	対象疾患 2			
	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等			
その他					
毒性的知見	検討中				
全体のサマリ	慢性ヘリウム症の診断に関する総説。報告書における引用内容は気管支肺胞洗浄液中のリンパ球を用いたベリリウムリンパ球幼若化試験 (BeLPT) がサリコイドーシスとの鑑別において有用である。感度は病変局所から採取した気管支肺胞洗浄液リンパ球の方が優れている。慢性ベリリウム症の診断には、肉芽腫の組織病理学的証拠が必要となる。				

様式1

物質名		ベリリウム		CAS-RN
文献番号	3	文献名 Bircher AJ. Patch tests with beryllium salts. Contact Dermatitis 64, 363-364, 2011.		
①疫学的知見の場合				
研究デザイン その他 (文献18に対する Letter to the Editor)				
属性	人数	男性： 対照群の有無	女性： あり、なし	対象集団属性
ばく露評価	ばく露経路	経気道 (粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト)、経口、経皮、その他		
	混合曝露の有無	無・有 (具体的に)		
	気中ばく露濃度の評価	無・有 (具体的に)		
標的・健康影響	累積ばく露の評価の有無	無・有 (具体的に)		
	対象疾患1	対象疾患2		
	診断理由	診断理由		
早期健康影響の可能性	オッズ比/SMR等の指標	無・有 (具体的に)		
	対象疾患1	対象疾患2	無・有 (具体的に)	
その他	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等		
	対象疾患4	愁訴・所見・検査等		
②実験・毒性学的知見の場合				
研究デザイン	急性・亜急性ばく露、亜慢性・慢性ばく露、発がん性試験、その他 ( )			
実験環境	GPL施設の是非	Yes	No	不明
	テストガイドライン	Yes (具体的に) ・ No ・ 不明		
動物実験	ばく露経路	吸入 (粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト)、経口 (混餌、飲水、gavage)、経皮、その他		
	ばく露濃度	時間/日、日/週、*日間		
	混合曝露の有無	ばく露期間		
	気中ばく露濃度の評価	ばく露濃度		
	累積ばく露の評価の有無	無・有 (具体的に)		
標的・健康影響	対象疾患1	対象疾患2		
	診断理由	診断理由		
早期健康影響の可能性	対象疾患1	対象疾患2	対象疾患3	対象疾患4
	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等		
毒性学的知見	検討中			
	動物種 個体数 対照群の有無 ばく露濃度 無・有			
全体のサマリー	文献18 (Toledo et al. 2011) に対する Letter to the Editor。報告書における引用内容：ベリリウムへの感作の判定は、パッチテストではなく、リンパ球幼若化試験 (BeLPT) を用いるべきである。			

様式 1

物質名	ベリリウム	CAS-RN
文献番号	4	Crooks J, Mroz MM, VanDyke M, McGrath A, Schuler C, McCanlies EC, et al. HLA-DPB1 E69 genotype and exposure in beryllium sensitisation and disease. Occup Environ Med 79, 120-126, 2022.
①疫学的知見の場合		
研究デザイン	後ろ向きホート内症例対照研究	
属性	人数	男性：1585名 女性：261名
	対照群の有無	あり
	ばく露経路	経気道（粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト）
	混合曝露の有無	無
	ばく露濃度の評価	無
	累積ばく露の評価の有無	有（累積ばく露中央値3.66 µg/m <sup>3</sup> -years. median highest process exposure 1.0 µg/m <sup>3</sup> . median lifetime-average exposure 0.3 µg/m <sup>3</sup> ）
	対象疾患 1	慢性ベリリウム症
標的健康影響	診断理由	対象疾患 2 ベリリウム感作
	オッズ比/SMR等の指標	有（オッズ比 5.9 2）
早期健康影響の可能性	対象疾患 1	対象疾患 2
	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等
その他	ばく露量増加に伴い、ベリリウム感作の発症リスクは低くなる。	
②実験・毒性学的知見の場合		
研究デザイン	急性・亜急性ばく露、亜慢性・慢性ばく露、発がん性試験、その他（ ）	
実験環境	GPL施設の有無	Yes ・ No ・ 不明
	動物種	動物種
	個体数	個体数
	対照群の有無	無 ・ 有
	ばく露濃度	ばく露濃度
動物実験	テストガイドライン	Yes（具体的に） ・ No ・ 不明
	ばく露経路	吸入（粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト）、経口（経餌、飲水、gbabage）、経皮、その他
	ばく露濃度	ばく露濃度
	混合曝露の有無	無 ・ 有（具体的に）
	ばく露濃度の評価	無 ・ 有（具体的に）
	累積ばく露の評価の有無	無 ・ 有（具体的に）
標的健康影響	対象疾患 1	対象疾患 2
	診断理由	診断理由
早期健康影響の可能性	対象疾患 1	対象疾患 2
	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等
その他	対象疾患 4 愁訴・所見・検査等	
毒性学的知見	検討中	
全体のサマリ	ベリリウム感受性およびベリリウム症の発症リスクは、Human leukocyte antigen-DP beta 1（HLA-DPB1）遺伝子E69アリルを有する労働者で高くなる。	

様式 1

文献番号	物質名	ベリリウム	CAS-RN
5	文献名	Heldt GH, Deubner DC. The beryllium bronchoalveolar lavage lymphocyte proliferation test: indicator of beryllium sensitization, inflammation or both? Inhal Toxicol 27, 262-271, 2015.	
①疫学的知見の場合			
研究デザイン	その他 (気管支鏡検査と肺胞洗浄液リンパ球幼若化試験の両方を実施されたベリリウム取扱い作業における検査陽性率の検討)		
属性	人数	男性: 241名 女性: 68名	気管支鏡検査と肺胞洗浄液リンパ球幼若化試験の両方を実施されたベリリウム取扱い作業者309名
ばく露評価	対照群の有無	なし	対象集団属性
	ばく露経路	経気道 (粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト)	
	混合曝露の有無	無	ばく露期間
	気中ばく露濃度の評価	無	気管支鏡検査前の雇用期間中央値10.4年 (1ヶ月-43年)
	累積ばく露の評価の有無	無	
標的健康影響	対象疾患1	ベリリウム感作	対象疾患2 慢性ベリリウム症
	診断理由	肺胞洗浄液リンパ球幼若化試験	気管支鏡検査
早期健康影響の可能性	オッズ比/SMR等の指標	無	無
	対象疾患1	ベリリウム感作	対象疾患2
	対象疾患2	肺胞洗浄液リンパ球幼若化試験	対象疾患3
	対象疾患3	肺胞洗浄液リンパ球幼若化試験	対象疾患4
	対象疾患4	肺胞洗浄液リンパ球幼若化試験	愁訴・所見・検査等
	その他		
②実験・毒性学的知見の場合			
研究デザイン	急性・亜急性ばく露、亜慢性・慢性ばく露、発がん性試験、その他 ( )		
実験環境	GPL施設の是非	Yes ・ No ・ 不明	動物種
	テストガイドライン	Yes (具体的に) ・ No ・ 不明	個体数
	ばく露経路	吸入 (粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト)、 経口 (混餌、飲水、gbabage)、 経皮、その他	対照群の有無
	混合曝露の有無	無 ・ 有 (具体的に)	ばく露濃度
	気中ばく露濃度の評価	無 ・ 有 (具体的に)	時間/日、日/週、* 日間
	累積ばく露の評価の有無	無 ・ 有 (具体的に)	ばく露期間
標的健康影響	対象疾患1	対象疾患2	対象疾患2
	診断理由	対象疾患2	診断理由
早期健康影響の可能性	対象疾患1	対象疾患2	対象疾患3
	対象疾患2	対象疾患3	対象疾患4
	対象疾患3	対象疾患4	愁訴・所見・検査等
	対象疾患4	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等
その他			
動物実験			
毒性学的知見	検討中		
全体のサマリー	肺胞洗浄液リンパ球幼若化試験は末梢血リンパ球幼若化試験や肺生検を実施されていない者でも陽性であり、ベリリウム感受性を示した。また、前者は後者の2つの結果と一致した。肺胞洗浄液リンパ球幼若化試験陽性と肉芽腫の両方が陽性となるのは4年の業務で増加した。肺胞洗浄液リンパ球幼若化試験の偽陽性率は20%であった。また、肺胞洗浄液リンパ球幼若化試験の偽陽性率のデータはないことから、肺生検に比べるとその確定診断における有用性は限定的である。		

様式 1

物質名		ベリウム		CAS-RN		
文献番号	6	文献名				Hines SE, Pacheco K, Maier LA. The role of lymphocyte proliferation tests in assessing occupational sensitization and disease. Curr Opin Allergy Clin Immunol 12, 102-110, 2012.
①疫学的知見の場合						
研究デザイン						
その他 (総説論文)						
属性	人数	男性:	女性:	対象集団属性		
	対照群の有無	あり・なし				
	ばく露経路	経気道 (粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト)、経口、経皮、その他				
ばく露評価	混合曝露の有無	無・有 (具体的に)				
	気中ばく露濃度の評価	無・有 (具体的に)				
	累積ばく露の評価の有無	無・有 (具体的に)				
	対象疾患 1	対象疾患 2				
標的健康影響	診断理由	診断理由				
	オッズ比/SMR等の指標	オッズ比/SMR等の指標				
早期健康影響の可能性	対象疾患 1	無・有 (具体的に)				
	対象疾患 2	対象疾患 3				
	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等				
	対象疾患 4	対象疾患 4				
	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等				
その他						
②実験・毒性的知見の場合						
研究デザイン						
急性・亜急性ばく露、亜慢性・慢性ばく露、発がん性試験、その他 ( )						
実験環境	GPL施設の是非	Yes・No・不明				
	動物種	動物種				
	個体数	無・有				
	対照群の有無	無・有				
	ばく露濃度	ばく露濃度				
動物実験	テストガイドライン	Yes (具体的に)・No・不明				
	ばく露経路	吸入 (粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト)、経口 (混餌、飲水、gavage)、経皮、その他				
	ばく露濃度	ばく露濃度				
	混合曝露の有無	無・有 (具体的に)				
	気中ばく露濃度の評価	無・有 (具体的に)				
	累積ばく露の評価の有無	無・有 (具体的に)				
	対象疾患 1	対象疾患 2				
標的健康影響	診断理由	診断理由				
早期健康影響の可能性	対象疾患 1	対象疾患 3				
	対象疾患 2	対象疾患 4				
	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等				
	対象疾患 3	対象疾患 4				
	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等				
	その他	時間/日、日/週、* 日間				
毒性的知見						
検討中						
全体のサマリ	ベリウムリンパ球幼若化 (増殖) 試験に関する総説。ベリウムばく露による健康影響 (感作、慢性ベリウム症)の早期発見には、ベリウムリンパ球幼若化 (増殖) 試験 (BelPT) を実施するのが最も効果的である。					

様式 1

物質名		ベリリウム		CAS-RN		
文献番号	7 (二次資料)	IARC (International Agency for Research on Cancer) . Beryllium and beryllium compounds. In: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 100C, A review of human carcinogens. Arsenic, metals, fibres, and dusts. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2012. p. 95-120.				
①疫学的知見の場合						
研究デザイン	前向きコホート、後向きコホート、症例対症研究、症例報告、その他 ( )					
属性	人数	男性： 女性： 対象集団属性				
	対照群の有無	あり・なし				
	ばく露経路	無・有 (具体的に)	経気道 (粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト)、経口、経皮、その他			
	ばく露曝露の有無	無・有 (具体的に)	(ばく露期間)			
	気中ばく露濃度の評価	無・有 (具体的に)				
	累積ばく露の評価の有無	無・有 (具体的に)				
	対象疾患 1		対象疾患 2			
	診断理由		診断理由			
	オッズ比/SMR等の指標	無・有 (具体的に)	オッズ比/SMR等の指標			無・有 (具体的に)
	早期健康影響の可能性	対象疾患 1	対象疾患 2			対象疾患 4
		愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等			愁訴・所見・検査等
	その他					
②実験・毒性学的知見の場合						
研究デザイン	急性・亜急性ばく露、亜慢性・慢性ばく露、発がん性試験、その他 ( )					
実験環境	GPL施設の有無	Yes ・ No ・ 不明	動物種			
	テストガイドライン	Yes (具体的に)	個体数			
			対照群の有無			無 ・ 有
			ばく露濃度			
	ばく露経路	吸入 (粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト)、経口 (清剤、飲水、gababage)、経皮、その他	ばく露期間			時間/日、日/週、* 日間
	ばく露濃度					
	混合曝露の有無	無・有 (具体的に)				
	気中ばく露濃度の評価	無・有 (具体的に)				
	累積ばく露の評価の有無	無・有 (具体的に)				
	対象疾患 1		対象疾患 2			対象疾患 2
	診断理由		診断理由			
	早期健康影響の可能性	対象疾患 1	対象疾患 2			対象疾患 4
		愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等			愁訴・所見・検査等
	その他					
動物実験						
毒性学的知見	検討中					
全体の概要						
二次資料						

様式 1

物質名	ベリリウム	CAS-RN
文献番号	8	Maier LA, McGrath DS, Sato H, Lympamy P, Welsh K, Du Bois R, et al. Influence of MHC class II in susceptibility to beryllium sensitization and chronic beryllium disease. J Immunol 171, 6910-6918, 2003.
①疫学的知見の場合		
研究デザイン	症例対象研究	
属性	人数 対照群の有無 ばく露経路	対象集団属性 男性：236名 女性：43名 あり 経気道（粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト）
ばく露評価	混合曝露の有無 気中ばく露濃度の評価 累積ばく露の評価の有無	ばく露期間 慢性ベリリウム症19.5年、感作18年、疾患なし14年 (中央値)
標的健康影響	対象疾患1 診断理由	対象疾患2 診断理由 ベリリウム感作 HLA-DPB1 E69アリル
早期健康影響の可能性	オッズ比/SMR等の指標 対象疾患1 愁訴・所見・検査等	有 (10.1 vs ベリリウムばく露あり疾患なし) 対象疾患2 愁訴・所見・検査等
その他	対象疾患3 愁訴・所見・検査等	有 (9.5 vs ベリリウムばく露あり疾患なし) 対象疾患4 愁訴・所見・検査等
②実験・毒性的知見の場合		
研究デザイン	急性・亜急性ばく露、亜慢性・慢性ばく露、発がん性試験、その他 ( )	
実験環境	GPL施設の有無 テストガイドライン	動物種 個体数 対照群の有無 ばく露濃度 無 ・ No ・ 不明 Yes (具体的に) ・ No ・ 不明
動物実験	ばく露評価 混合曝露の有無 気中ばく露濃度の評価 累積ばく露の評価の有無	経口（湿餌、飲水、gababage）、 時間/日、日/週、*日間 ばく露期間 吸入（粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト）
標的健康影響	対象疾患1 診断理由	対象疾患2 診断理由 対象疾患3 愁訴・所見・検査等
早期健康影響の可能性	対象疾患1 愁訴・所見・検査等	対象疾患2 愁訴・所見・検査等 対象疾患4 愁訴・所見・検査等
その他		
毒性的知見	検討中	
全体のサマリー	HLA-DPB1 E69アリルは、ベリリウム感作の感受性に関連することが知られているが、慢性ベリリウム症の約1/4は、HLA-DPB1 non-E69アリルであり、感受性のマーカーの一つではあるが、疾患特異的ではない	

様式 1

物質名	ベリリウム	CAS-RN
文献番号	9	Mosquin PL, Rothman KJ. Reanalysis of reported associations of beryllium and lung cancer in a large occupational cohort. J Occup Environ Med 59, 274-281, 2017.
①疫学的知見の場合		
研究デザイン 後ろ向きコホート ポアソン回帰分析		
属性	人数 対照群の有無 ばく露経路 混合曝露の有無 気中ばく露濃度の評価 累積ばく露の評価の有無 対象疾患 1	男性：5,436名 あり・なし 経気道（粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト） 無 有（最大ばく露濃度 < 10、10-25、25-70、> 70 µg/m3） 有（累積ばく露濃度 < 550、550-2500、2500-10300、> 10300 µg/m3-day） 肺がん
ばく露評価	診断理由 オッズ比/SMR等の指標 対象疾患 1 総訴・所見・検査等	ベリリウムばく露作業者（Schubauer-Berigan5（2011a）の研究と同じグループ） たコホート （ばく露期間） 診断理由 オッズ比/SMR等の指標 無・有（具体的に） 対象疾患 4 総訴・所見・検査等
標的健康影響	対象疾患 2	対象疾患 2
早期健康影響の可能性	対象疾患 2 総訴・所見・検査等	対象疾患 3 総訴・所見・検査等
その他		
②実験・毒性的知見の場合		
研究デザイン	急性・亜急性ばく露、亜慢性・慢性ばく露、発がん性試験、その他（	）
実験環境	Yes・No・不明	動物種 個体数 対照群の有無 ばく露濃度
動物実験	Yes（具体的に） ばく露経路 混合曝露の有無 気中ばく露濃度の評価 累積ばく露の評価の有無 対象疾患 1 診断理由 対象疾患 1 総訴・所見・検査等	無 ばく露濃度 吸入（粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト）、経口（混餌、飲水、gababage）、経皮、その他 時間/日、日/週、*日間 対象疾患 2 診断理由 対象疾患 3 総訴・所見・検査等
毒性的知見	検討中	対象疾患 4 総訴・所見・検査等
全体のサマリー	Schubauer-Berigan5（2011a）の研究と同じグループされたコホート研究で5,436名についてポアソン回帰（Poisson regression）で再分析を行い、在職期間に応じた肺がんリスクの増加を認めている。しかし、regression-based point-wise confidence bandsは低ばく露と高ばく露でリスク差を認めなかった。	



様式 1

物質名	ベリリウム	CAS-RN
文献番号	10	Müller-Quernheim J, Gaede KI, Fireman E, Zissel G. Diagnoses of chronic beryllium disease within cohorts of sarcoidosis patients. Eur Respir J 27, 1190-1195, 2006.
①疫学的知見の場合		
研究デザイン		
属性	人数 男性：60名 女性（研究全体では204名あり）	対象集団属性 サルコイドーシスと診断された患者84名
ばく露評価	ばく露経路 混合曝露の有無	経気道（粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト）
	気中ばく露濃度の評価	無
標的健康影響	累積ばく露の評価の有無	無
	対象疾患 1 慢性ベリリウム症	対象疾患 2 サルコイドーシス
早期健康影響の可能性	診断理由	診断理由
	オッズ比/SMR等の指標	オッズ比/SMR等の指標 無・有（具体的に）
その他	対象疾患 1	対象疾患 3
	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等
②実験・毒性学的知見の場合		
研究デザイン	急性・亜急性ばく露、亜慢性・慢性ばく露、発がん性試験、その他（ ）	
実験環境	GLP施設の是非	動物種 動物種
	テストガイドライン	対象群の有無 無・有
動物実験	ばく露経路	ばく露濃度
	ばく露濃度	ばく露期間
ばく露評価	混合曝露の有無	吸入（粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト）、経口（混餌、飲水、gababage）、経皮、その他
	気中ばく露濃度の評価	時間/日、日/週、*日間
標的健康影響	累積ばく露の評価の有無	無・有（具体的に）
	対象疾患 1	対象疾患 2
早期健康影響の可能性	診断理由	診断理由
	対象疾患 1	対象疾患 3
その他	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等
	その他	その他
毒性学的知見	検討中	
全体のサマリ	サルコイドーシスと診断された患者84名のうち34名（40%）が慢性ベリリウム症であったと報告されている。	

様式 1

物質名		ベリリウム		CAS-RN	
文献番号	1.1	文献名	Sanderson WT, Ward EM, Steenland K, Petersen MR. Lung cancer case-control study of beryllium workers. Am J Ind Med 39, 133-144, 2001a.		
①疫学的知見の場合					
研究デザイン					
属性	人数	男性：142名 あり(710名)	対象集団属性	ベリリウムばく露作業者の肺がん死亡例	
ばく露評価	ばく露経路	無	経気道(粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト)	ばく露期間	平均雇用期間3.7年(中央値5か月)
	混合曝露の有無	有	(平均ばく露10年潜伏期：22.6 µg/m <sup>3</sup> 、20年潜伏期：10.2 µg/m <sup>3</sup> )		
標的健康影響	累積ばく露の評価の有無	有	(平均ばく露10年潜伏期：4057 µg/m <sup>3</sup> days、20年潜伏期：844 µg/m <sup>3</sup> days)	対象疾患 1	肺がん
	診断理由	有	(有意：10、20年潜伏期間を仮定した場合のベリリウムばく露量と肺オッズ比/SMR等の指標)	診断理由	無・有(具体的に)
早期健康影響の可能性	対象疾患 1	愁訴・所見・検査等	対象疾患 2	愁訴・所見・検査等	対象疾患 4
	その他				愁訴・所見・検査等
②実験・毒性学的知見の場合					
研究デザイン	急性・亜急性ばく露、亜慢性・慢性ばく露、発がん性試験、その他( )				
実験環境	GPL施設の是非	Yes・No・不明	動物種	( )	
	テストガイドライン	Yes(具体的に)	個体数	対象群の有無	無・有
動物実験	ばく露経路	吸入(粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト)、経口(混餌、飲水、gavage)、経皮、その他	ばく露濃度	ばく露濃度	時間/日、日/週、*日間
	混合曝露の有無	無・有(具体的に)	ばく露濃度の評価	ばく露期間	
	気中ばく露濃度の評価	無・有(具体的に)	累積ばく露の評価の有無	対象疾患 2	
	対健康影響	対象疾患 1	診断理由	対象疾患 3	愁訴・所見・検査等
早期健康影響の可能性	対象疾患 1	愁訴・所見・検査等	対象疾患 2	愁訴・所見・検査等	対象疾患 4
	その他				愁訴・所見・検査等
毒性学的知見	検討中				
全体のサマリー	ベリリウム加工工場でのコホート内症例対照研究(nested case control study)。142例の肺がん死亡症例と各5例の肺がん死亡症例と各5例の年齢と人種をマッチさせた対照との比較において(incidence-density sampling)、10年と20年の潜伏期間を仮定した場合のベリリウムばく露量と肺がん死亡との関連が示されている。また、喫煙は調整しても関連は変わらなかった。				

様式 1

物質名	ベリリウム	CAS-RN
文献番号	12	文献名 Schubauer-Berigan MK, Couch JR, Deddens JA. Is beryllium-induced lung cancer caused only by soluble forms and high exposure levels? Occup Environ Med 74, 601-603, 2017.
①疫学的知見の場合		
研究デザイン コックス比例ハザード回帰分析		
属性	人数 対照群の有無 ばく露経路 混合曝露の有無 気中ばく露濃度の評価 累積ばく露の評価の有無 対象疾患 1 診断理由 オッズ比/SMR等の指標 対象疾患 1 愁訴・所見・検査等	男性： なし 女性： 対象集団属性 経気道 (粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト) 無 有 (1.3 µg/m <sup>3</sup> -days) 有 (1953 µg/m <sup>3</sup> -days) 肺がん 無 対象疾患 2 愁訴・所見・検査等
ばく露評価		(ばく露期間)
標的健康影響		対象疾患 2 診断理由
早期健康影響の可能性		無 ・ 有 ( 具体的に ) 対象疾患 3 愁訴・所見・検査等
その他		愁訴・所見・検査等 不溶性ベリリウム (ベリリウム金属、酸化ベリリウム) を主とするベリリウムばく露においても、平均・累積ばく露量に応じた肺がんリスクの単調増加を認めた。
②実験・毒性学的知見の場合		
研究デザイン	急性・亜急性ばく露、慢性・慢性ばく露、発がん性試験、その他 ( )	
実験環境	動物種 個体数 対照群の有無 ばく露濃度	無 ・ 有
動物実験	ばく露経路 混合曝露の有無 気中ばく露濃度の評価 累積ばく露の評価の有無 対象疾患 1 診断理由 対象疾患 1 愁訴・所見・検査等	吸入 (粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト)、経口 (飼餌、飲水、gababage)、経皮、その他 ばく露期間 時間/日、日/週、*日間 対象疾患 2 診断理由 対象疾患 3 愁訴・所見・検査等
ばく露評価	無 ・ 有 ( 具体的に ) 無 ・ 有 ( 具体的に ) 無 ・ 有 ( 具体的に )	
標的健康影響	対象疾患 1	
早期健康影響の可能性	対象疾患 2 愁訴・所見・検査等	対象疾患 4 愁訴・所見・検査等
その他		
毒性学的知見	検討中	
全体のサマリ	ブールされた2工場コホート研究で75名の肺がん死亡症例についてコックス比例ハザード回帰分析 (Cox proportional hazards regression analyses) を行い、不溶性ベリリウム (ベリリウム金属、ベリリウム合金、酸化ベリリウム) を主とする低濃度ベリリウムばく露 (1.3 µg/m <sup>3</sup> ) においても、平均・累積ばく露量に応じた肺がんリスクの単調増加を認めた。	

様式1

物質名	ベリリウム		CAS-RN
文献番号	13	文献名	Schubauer-Bergan MK, Couch JR, Petersen MR, Carreon J, Jin Y, Deddens JA. Cohort mortality study of workers at seven beryllium processing plants: update and associations with cumulative and maximum exposure. Occup Environ Med 68, 345-353, 2011a.
①疫学的知見の場合			
研究デザイン			
属性	人数	男性：9199名 あり	ベリリウムばく露作業者
ばく露評価	対照群の有無	経気道（粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト）	
	ばく露経路	無	ばく露期間
	混合曝露の有無	有（最大ばく露が10 µg/m3以下、以上での分析）	
累積ばく露の評価の有無	無		
対象疾患1	対象疾患1	肺がん	慢性ベリリウム症
診断理由			
オッズ比/SMR等の指標	オッズ比/SMR等の指標	有（対米国民SMR 1.17）	有（対米国民SMR 7.80）
対象疾患1	対象疾患1	対象疾患2	対象疾患4
愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等
その他	ベリリウムへの最大ばく露が10 µg/m3を超える労働者は、肺がん、尿路系がん、慢性閉塞性肺疾患および肺がんが増加した。		
②実験・毒性的知見の場合			
研究デザイン	急性・亜急性ばく露、亜慢性・慢性ばく露、発がん性試験、その他（	）	
実験環境	GPL施設の是非	Yes ・ No ・ 不明	動物種
	テストガイドライン	Yes（具体的に） ・ No ・ 不明	個体数
動物実験	ばく露経路	吸入（粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト）、	対照群の有無
	ばく露濃度	経口（混餌、飲水、gabage）、	ばく露濃度
	混合曝露の有無	無 ・ 有（具体的に）	時間/日、日/週、*日間
	気中ばく露濃度の評価	無 ・ 有（具体的に）	
	累積ばく露の評価の有無	無 ・ 有（具体的に）	
対象疾患1	対象疾患1	対象疾患2	対象疾患2
診断理由			診断理由
対象疾患1	対象疾患1	対象疾患2	対象疾患3
愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等
その他			
毒性的知見	検討中		
全体のサマリ	Wardら（1992）のジュールされた7工場コホートをを用い、9,199名男性労働者の1940年から2005年の死亡を観察した。対米国民の標準化死亡比（SMR）は、肺がん（SMR 1.17）、慢性閉塞性肺疾患（SMR 1.23）、慢性ベリリウム症（SMR 7.80）、肺心性（SMR 1.17）で上昇した。ベリリウムへの最大ばく露が10 µg/m3を超える労働者は、肺がん、尿路系がん、慢性閉塞性肺疾患および肺心性が低ばく露労働者群に比べて増加した。		

様式 1

物質名	ベリリウム	CAS-RN
文献番号	14	Schubauer-Berigan MK, Daddens JA, Couch JR, Petersen MR. Risk of lung cancer associated with quantitative beryllium exposure metrics within an occupational cohort. Occup Environ Med 68, 354-360, 2011b.
①疫学的知見の場合		
研究デザイン 後ろ向きコホート		
属性	人数 男性：5436名 対照群の有無 あり（肺がんでない者5143名） ばく露経路 経気道（粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト） 混合曝露の有無 無	対象集団属性
ばく露評価	気中ばく露濃度の評価 有（平均ばく露濃度中央値 15.42 µg/m3、最大ばく露濃度中央値 25.00 µg/m3） 累積ばく露の評価の有無 有（累積ばく露中央値 2843 µg/m3-days） 対象疾患 1 肺がん	ばく露期間
標的健康影響	診断理由 対象疾患 2	対象疾患 2
早期健康影響の可能性	オッズ比/SMR等の指標 有（ハザード比 1.68 at 0.5 µg/m3 daily weighted average） 対象疾患 1 対象疾患 2 愁訴・所見・検査等 愁訴・所見・検査等	オッズ比/SMR等の指標 無・有（具体的に） 対象疾患 3 対象疾患 4 愁訴・所見・検査等 愁訴・所見・検査等
その他	過剰発がん生涯リスクレベル（10-3）は0.033 µg/m3	
②実験・毒性学的知見の場合		
研究デザイン	急性・亜急性ばく露、亜慢性・慢性ばく露、発がん性試験、その他（	動物種
実験環境	GPL施設の是非 Yes・No・不明 テストガイドライン Yes（具体的に）・No・不明	個体数 対照群の有無 無 ばく露濃度 有
動物実験	ばく露経路 吸入（粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト）、経口（温餌、飲水、gavage）、 ばく露濃度 無・有（具体的に） 混合曝露の有無 無・有（具体的に） 気中ばく露濃度の評価 無・有（具体的に） 累積ばく露の評価の有無 無・有（具体的に）	経口（温餌、飲水、gavage）、 ばく露期間 時間/日、日/週、*日間
標的健康影響	対象疾患 1	対象疾患 2
早期健康影響の可能性	診断理由 対象疾患 2 対象疾患 1 対象疾患 3 愁訴・所見・検査等 愁訴・所見・検査等	対象疾患 4 愁訴・所見・検査等
その他		
毒性学的知見	検討中	
全体のサマリー	Ward5 (1992) と Schubauer-Berigan5 (2011a) の研究と同じコホートにおいて、3か所のベリリウム加工工場（最低2日勤務した5,436名男性労働者）についてコックス比例ハザード回帰分析（Cox proportional hazards regression analyses）を行い、肺がんリスクは平均ばく露濃度（DWA: daily weighted average）4 µg/m3で上昇すること、過剰発がん生涯リスクレベル（10-3）は0.033 µg/m3であることを報告した。	

様式 1

物質名		ベリリウム		CAS-RN	
文献番号	15	文献名	Schubauer-Berigan MK, Deddens JA, Steenland K, Sanderson WT, Petersen MR. Adjustment for temporal confounders in a reanalysis of a case-control study of beryllium and lung cancer. Occup Environ Med 65, 379-383, 2008.		
①疫学的知見の場合					
研究デザイン (nested case control study)					
属性	人数	男性：142名 あり (710名)	対象集団属性	ベリリウムばく露作業者の肺がん死亡例	
	ばく露経路	経気道 (粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト)			
ばく露評価	混合曝露の有無	無		ばく露期間	
	気中ばく露濃度の評価	無			
標的健康影響	累積ばく露の評価の有無	無			
	対象疾患 1	肺がん	対象疾患 2	診断理由	
早期健康影響の可能性	オッズ比/SMR等の指標	有 (有意：10年の潜伏期間とした場合に平均ベリリウムばく露と肺がんとの強い関連)	オッズ比/SMR等の指標	無・有 (具体的に)	
	対象疾患 1	愁訴・所見・検査等	対象疾患 2	対象疾患 3	対象疾患 4
その他				愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等
②実験・毒性的知見の場合					
研究デザイン	急性・亜急性ばく露、亜慢性・慢性ばく露、発がん性試験、その他 ( )				
実験環境	GPL施設の是非	Yes・No・不明	動物種		
	テストガイドライン	Yes (具体的に)	個体数	対照群の有無	無・有
動物実験	ばく露経路	吸入 (粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト)	ばく露濃度	ばく露濃度	時間/日、日/週、*日間
	ばく露濃度	無・有 (具体的に)		ばく露期間	
	混合曝露の有無	無・有 (具体的に)			
	気中ばく露濃度の評価	無・有 (具体的に)			
標的健康影響	累積ばく露の評価の有無	無・有 (具体的に)			
	対象疾患 1	愁訴・所見・検査等	対象疾患 2	対象疾患 3	対象疾患 4
早期健康影響の可能性	対象疾患 1	愁訴・所見・検査等	対象疾患 2	対象疾患 3	対象疾患 4
その他				愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等
毒性的知見	検討中				
全体のサマリー	先行研究 (Sanderson et al. 2001a) の再解析。生年と雇用年齢を調整して再度分析されたが、先行研究と同様に10年の潜伏期間とした場合に平均ベリリウムばく露と肺がんとの強い関連が認められてい				

様式 1

物質名		ベリリウム		CAS-RN		
文献番号	16	文献名				Sharma N, Patel J, Mohammed T-LH. Chronic beryllium disease: computed tomographic findings. J Comput Assist Tomogr 34, 945-948, 2010.
①疫学的知見の場合						
研究デザイン						
症例報告3例						
属性	人数	男性：2名	女性：1名	対象集団属性	慢性ベリリウム症で胸部CT検査を実施した3例	
	対象群の有無	なし				
	ばく露経路	経気道（粉じん、ヒューム、蒸気、ミスト）				
	混合曝露の有無	無				
	気中ばく露濃度の評価	無				
	累積ばく露の評価の有無	無				
	対象疾患 1	慢性ベリリウム症				
標的健康影響	診断理由	胸部CT検査				
	オッズ比/SMR等の指標	無・有（具体的に）		無・有（具体的に）		
早期健康影響の可能性	対象疾患 1	対象疾患 2		対象疾患 3		
	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等		愁訴・所見・検査等		
その他						
②実験・毒性学的知見の場合						
研究デザイン	急性・亜急性ばく露、亜慢性・慢性ばく露、発がん性試験、その他（ ）					
実験環境	GPL施設の是非	Yes・No・不明		動物種	動物種	
	テストガイドライン	Yes（具体的に）・No・不明		個体数	無・有	
	ばく露経路	吸入（粉じん、ヒューム、蒸気、ミスト）、経口（混餌、飲水、gavage）、経皮、その他				
	ばく露濃度	時間/日、日/週、*日間				
	混合曝露の有無	無・有（具体的に）				
ばく露評価	気中ばく露濃度の評価	無・有（具体的に）				
	累積ばく露の評価の有無	無・有（具体的に）				
標的健康影響	対象疾患 1	対象疾患 2				
	診断理由	診断理由				
早期健康影響の可能性	対象疾患 1	対象疾患 2		対象疾患 3		
	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等		愁訴・所見・検査等		
その他						
毒性学的知見	検討中					
全体のサマリー	肺CT検査は、胸部単純X線撮影に比し、慢性ベリリウム症の肉芽腫所見を早期段階で検出するのに有用である。					

様式 1

物質名	ベリリウム	CAS-RN
文献番号	17	Smith DE, Golden AP, Stange AW, Barker E, Mroz M, Barón AE, et al. Clinical and laboratory factors contributing to uninterpretable beryllium lymphocyte proliferation tests (BeLPT). Am J Ind Med 61, 592-604, 2018.
①疫学的知見の場合		
研究デザイン	その他 (リンハ球幼若化試験結果の解析)	
属性	人数	男性: 12316名のうち、正常判定11937名、poor growth判定154名、over proliferation判定225名
ばく露評価	対照群の有無	あり
	ばく露経路	不明だが、経気道と推測
	混合曝露の有無	無
	気中ばく露濃度の評価	無
標的健康影響	累積ばく露の評価の有無	無
	対象疾患 1	ベリリウム感作
	診断理由	リンハ球幼若化試験
	オッズ比/SMR等の指標	無
早期健康影響の可能性	対象疾患 1	対象疾患 2
	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等
その他	poor growth判定の21%、over proliferation判定の16%がリンハ球増殖増地の血清ロットの要因による。	
②実験・毒性学的知見の場合		
研究デザイン	急性・亜急性ばく露、亜慢性・慢性ばく露、発がん性試験、その他 ( )	
実験環境	GPL施設の是非	Yes ・ No ・ 不明
	動物種	動物種
動物実験	テストガイドライン	個体数
	ばく露経路	対照群の有無
	ばく露濃度	ばく露濃度
	混合曝露の有無	無 ・ 有 ( 具体的に )
標的健康影響	気中ばく露濃度の評価	無 ・ 有 ( 具体的に )
	累積ばく露の評価の有無	無 ・ 有 ( 具体的に )
	対象疾患 1	対象疾患 2
	診断理由	対象疾患 3
早期健康影響の可能性	対象疾患 1	対象疾患 2
	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等
その他	対象疾患 4	
毒性学的知見	検討中	
全体のサマリ	リンハ球幼若化試験試験は判定が困難な場合があるが、血清ロットに起因する可能性がある。	



様式1

物質名	塩化ベリリウム (パッチテスト)	CAS-RN
文献番号	18	文献名 Toledo F, Silvestre JF, Cuesta L, Latorre N, Monteagudo A. Contact allergy to beryllium chloride: report of 12 cases. Contact Dermatitis 64, 104-109, 2011.
①疫学的知見の場合		
研究デザイン 後ろ向き観察研究		
属性	人数 男性：2名 女性：10名 対照群の有無 なし 対象集団属性 1%塩化ベリリウム溶液のベリリウムパッチテストを受けた患者	
ばく露評価	ばく露経路 経皮 (パッチテスト) 混合曝露の有無 無 (パッチテストで他の金属アレルギー物質の貼付あり) 気中ばく露濃度の評価 無 累積ばく露の評価の有無 無	ばく露期間 パッチテスト後10日目まで
標的健康影響	対象疾患1 能動感作 診断理由 皮膚所見 オッズ比/SNMR等の指標 無	対象疾患2 診断理由 オッズ比/SNMR等の指標 無・有 (具体的に)
早期健康影響の可能性	対象疾患1 愁訴・所見・検査等 無	対象疾患2 愁訴・所見・検査等 無
その他	パッチテスト実施10日後に皮膚紅斑出現	
②実験・毒性学的知見の場合		
研究デザイン	急性・亜急性ばく露、亜慢性・慢性ばく露、発がん性試験、その他 ( )	
実験環境	GPL施設の是非	Yes ・ No ・ 不明
	テストガイドライン	Yes (具体的に) ・ No ・ 不明
動物実験	ばく露経路	吸入 (粉じん・ヒューム・蒸気、ミスト)、経口 (混餌、飲水、gababage)、経皮、その他
	ばく露濃度	ばく露期間 時間/日、日/週、*日間
	ばく露評価	混合曝露の有無 無・有 (具体的に) 気中ばく露濃度の評価 無・有 (具体的に) 累積ばく露の評価の有無 無・有 (具体的に)
	標的健康影響	対象疾患1 診断理由 対象疾患2 愁訴・所見・検査等
早期健康影響の可能性	対象疾患1 愁訴・所見・検査等	対象疾患2 愁訴・所見・検査等
その他		
毒性学的知見	検討中	
全体のサマ	1%塩化ベリリウム溶液を使用したパッチテスト実施で、1799名中、12名に能動感作を認めた。パッチテストは健康診断項目から削除すべきである。	

様式1

物質名		硝酸ベリリウム (パッチテスト)		CAS-RN
文献番号	19	文献名	Yoshifuku A, Kawai K, Saruwatari H, Higashi Y, Kanekura T. Active sensitization to beryllium by diagnostic patch tests. J Dermatol 39, 1084-1085, 2012.	
①疫学的知見の場合				
症例報告				
研究デザイン	人数	男性: 女性: 2名	対象集団属性	1%硝酸ベリリウム溶液のベリリウムパッチテストを受けた患者
属性	対照群の有無	なし		
	ばく露経路	経皮 (パッチテスト)		
	混合曝露の有無	無 (パッチテストで他の金属アレルギー物質の貼付あり)	ばく露期間	パッチテスト後10日目
	気中ばく露濃度の評価	無		
	累積ばく露の評価の有無	無		
	対象疾患1	能動感作	対象疾患2	
標的健康影響	診断理由	皮膚所見	診断理由	
	オッズ比/SMR等の指標	無	オッズ比/SMR等の指標	無・有 (具体的に )
早期健康影響の可能性	対象疾患1	愁訴・所見・検査等	対象疾患3	対象疾患4
	愁訴・所見・検査等		愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等
その他	パッチテスト実施10日後に皮膚紅斑出現			
②実験・毒性学的知見の場合				
研究デザイン	急性・亜急性ばく露、亜慢性・慢性ばく露、発がん性試験、その他 ( )			
実験環境	GPL施設の是非	Yes・No・不明	動物種	動物種
	テストガイドライン	Yes (具体的に )・No・不明	個体数	個体数
	ばく露経路	吸入 (粉じん・エアロゾル、蒸気、ミスト)、経口 (混濁、飲水、gabage)、経皮、その他	対照群の有無	無・有
	混合曝露の有無	無・有 (具体的に )	ばく露濃度	ばく露濃度
ばく露評価	気中ばく露濃度の評価	無・有 (具体的に )	ばく露期間	時間/日、日/週、*日間
	累積ばく露の評価の有無	無・有 (具体的に )		
標的健康影響	対象疾患1		対象疾患2	
	診断理由		診断理由	
早期健康影響の可能性	対象疾患1	対象疾患2	対象疾患3	対象疾患4
	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等
その他				
毒性学的知見	検討中			
全体のサマリ	1%硝酸ベリリウム溶液を使用したパッチテスト実施の10日後に、ベリリウムによる能動感作を報告している。パッチテストは健康診断項目から削除すべきである。			

様式1

物質名		ベリリウム		CAS-RN	
文献番号	20 (二次資料)	文献名	日本産業衛生学会 許容濃度等に関する委員会. 発がん性分類暫定物質 (2016) の提案理由, ベリリウムおよびその化合物. 産衛誌 58, 235-237, 201		
①疫学的知見の場合					
研究デザイン	前向きコホート、後ろ向きコホート、症例対症研究、症例報告、その他 ( )				
属性	人数	男性:	女性:	対象集団属性	
	対照群の有無	あり・なし	あり・なし	経気道 (粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト)、経口、経皮、その他	
ばく露評価	ばく露経路	無・有 (具体的に)			
	混合曝露の有無	無・有 (具体的に)			
ばく露評価	気中ばく露濃度の評価	無・有 (具体的に)			
	累積ばく露の評価の有無	無・有 (具体的に)			
標的健康影響	対象疾患1	対象疾患2			
	診断理由	診断理由			
早期健康影響の可能性	オッズ比/SMR等の指標	無・有 (具体的に)	無・有 (具体的に)		
	対象疾患1	対象疾患2	対象疾患3	対象疾患4	対象疾患4
その他	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等
②実験・毒性学的知見の場合					
研究デザイン	急性・亜急性ばく露、慢性・慢性ばく露、発がん性試験、その他 ( )				
実験環境	GPL施設の是非	Yes	No	不明	動物種
	テストガイドライン	Yes (具体的に)			個体数
動物実験	ばく露経路	吸入 (粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト)、経口 (混濁、飲水、gavage)、経皮、その他			対照群の有無
	ばく露濃度	ばく露期間			ばく露濃度
ばく露評価	混合曝露の有無	無・有 (具体的に)			
	気中ばく露濃度の評価	無・有 (具体的に)			
標的健康影響	累積ばく露の評価の有無	無・有 (具体的に)			
	対象疾患1	対象疾患2			
早期健康影響の可能性	診断理由	診断理由			
	対象疾患1	対象疾患2	対象疾患3	対象疾患4	対象疾患4
その他	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等
毒性的知見	検討中				
全体のサマリ	二次資料				

様式1

物質名	ベリウム		CAS-RN
文献番号	21	文献名	植田和弘, 渡邊一孝, 石原裕, 鈴木康仁, 谷野功典, 榎方亮. ゴルフラグ製造業者に発症した慢性ベリウム症の1例. 日呼吸誌 4, 253-256, 2015.
①疫学的知見の場合			
症例報告			
研究デザイン	症例報告		
属性	人数	男性: 1名 女性: なし	対象集団属性
	対照群の有無	なし	ベリウム合金 (ベリウム含量不明) を使用したゴルフラグ製造
	ばく露経路	経気道 (粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト)	
	混合曝露の有無	無	ばく露期間
	気中ばく露濃度の評価	無	2から3ヶ月
	累積ばく露の評価の有無	無	
標的健康影響	対象疾患 1	慢性ベリウム症	対象疾患 2
	診断理由	薬剤リンパ球刺激試験、肺生検、胸部X線、胸部CT	診断理由
	オッズ比/SMR等の指標	無	オッズ比/SMR等の指標
早期健康影響の可能性	対象疾患 1	ベリウム感作	対象疾患 2
	愁訴・所見・検査等	リンパ球効若化試験	愁訴・所見・検査等
	対象疾患 3	愁訴・所見・検査等	対象疾患 4
	対象疾患 4	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等
その他	血清KL-6値が5,192 IU/mlと著しく高値		
②実験・毒性的知見の場合			
研究デザイン	急性・亜急性ばく露、亜慢性・慢性ばく露、発がん性試験、その他 ( )		
実験環境	GPL施設の是非	Yes ・ No ・ 不明	動物種
	テストガイドライン	Yes (具体的に) ・ No ・ 不明	個体数
	ばく露経路	吸入 (粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト)	対照群の有無
	ばく露濃度	無 ・ 有 (具体的に)	ばく露濃度
	混合曝露の有無	無 ・ 有 (具体的に)	ばく露期間
ばく露評価	気中ばく露濃度の評価	無 ・ 有 (具体的に)	時間/日、日/週、* 日間
	累積ばく露の評価の有無	無 ・ 有 (具体的に)	
標的健康影響	対象疾患 1	診断理由	対象疾患 2
早期健康影響の可能性	対象疾患 1	愁訴・所見・検査等	対象疾患 3
	対象疾患 2	愁訴・所見・検査等	対象疾患 4
	対象疾患 3	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等
その他			
毒性的知見	検討中		
全体のサマリ	<p>ゴルフラグ製造に約10年間従事したことのある37歳の男性、労作時の呼吸困難を主訴に受診。胸部X線およびCTでは縦隔リンパ節腫脹と両側肺の線維化を、呼吸機能検査では拘束性換気障害と拡散能の低下を認めた。肺生検にて非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を伴う間質の線維化を認めた。ベリウム合金を使用したゴルフラグの試作に短期間従事していたことが判明し、慢性ベリウム症が疑われた。硫酸ベリウムを被疑薬とした薬剤リンパ球刺激試験陽性となり、診断が確定。</p>		

様式 1

物質名		ペリリウム		CAS-RN	
文献番号	22 (二次資料)	文献名	豊岡達士, 甲田茂樹, ペリリウム及びその化合物による健康障害の防止対策と職場における労働衛生管理—最近の動向と我が国の課題—, 産衛誌 63, 31-42, 2021.		
①疫学的知見の場合					
研究デザイン	前向きコホート, 症例対症研究, 症例報告, その他 ( )				
属性	人数	男性:	女性:	対象集団属性	
	対照群の有無	あり・なし			
	ばく露経路	経気道 (粉じん・ヒューム, 蒸気, ミスト), 経口, 経皮, その他			
	混合曝露の有無	無・有 (具体的に)			
	気中ばく露濃度の評価	無・有 (具体的に)			
	累積ばく露の評価の有無	無・有 (具体的に)			
	対症疾患 1	対症疾患 2			
	診断理由	診断理由			
	オッズ比/SMR等の指標	無・有 (具体的に)			
	対症疾患 1	オッズ比/SMR等の指標			
	対症疾患 2	対症疾患 3			
	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等			
	対症疾患 4	無・有 (具体的に)			
	早期健康影響の可能性	愁訴・所見・検査等			
	その他				
②実験・毒性的知見の場合					
研究デザイン	急性・亜急性ばく露, 亜慢性・慢性ばく露, 発がん性試験, その他 ( )				
実験環境	GPL施設の是非	Yes	No	不明	動物種
	テストガイドライン	Yes (具体的に)			個体数
	ばく露経路	吸入 (粉じん・ヒューム, 蒸気, ミスト), 経口 (混餌, 飲水, gavage), 経皮, その他			対照群の有無
	ばく露濃度	無・有 (具体的に)			ばく露濃度
	混合曝露の有無	無・有 (具体的に)			時間/日, 日/週, *日間
	気中ばく露濃度の評価	無・有 (具体的に)			
	累積ばく露の評価の有無	無・有 (具体的に)			
	対症疾患 1	対症疾患 2			
	診断理由	診断理由			
	対症疾患 1	対症疾患 3			
	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等			
	その他				
毒性的知見	検討中				
全体のサマリ	二次資料				

様式1

物質名		ベリリウム		CAS-RN	
文献番号	3 (研究報告書)	文献名	労災疾病臨床研究事業 職場における化学物質の感作性障害に対する防止措置と健康管理の有効性に関する研究班 総括報告書 (研究代表者 岸本卓己), 平成31年3月。		
①疫学的知見の場合					
研究デザイン					
属性	人数	男性:	女性:	対象集団属性	
	対照群の有無		あり・なし	経気道 (粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト)、経口、経皮、その他	
	ばく露経路				
ばく露評価	混合曝露の有無	無・有 (具体的に)			
	気中ばく露濃度の評価	無・有 (具体的に)			
	累積ばく露の評価の有無	無・有 (具体的に)			
	対象疾患 1	対象疾患 2			
標的健康影響	診断理由	診断理由			
	オッズ比/SMR等の指標	無・有 (具体的に)			
早期健康影響の可能性	対象疾患 1	対象疾患 3			
	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等			
	対象疾患 2	愁訴・所見・検査等			
	対象疾患 3	愁訴・所見・検査等			
	対象疾患 4	愁訴・所見・検査等			
②実験・毒性的知見の場合					
研究デザイン					
	急性・亜急性ばく露、亜慢性・慢性ばく露、発がん性試験、その他 ( )				
実験環境	GPL施設の有無	Yes	No	不明	動物種
	テストガイドライン	Yes (具体的に)			個体数
	ばく露経路	吸入 (粉じん・ヒューム、蒸気、ミスト)、経口 (混餌、飲水、gababage)、経皮、その他			対照群の有無
	ばく露濃度	ばく露期間			ばく露濃度
ばく露評価	混合曝露の有無	無・有 (具体的に)			時間/日、日/週、*日間
	気中ばく露濃度の評価	無・有 (具体的に)			
	累積ばく露の評価の有無	無・有 (具体的に)			
	対象疾患 1	対象疾患 2			
標的健康影響	診断理由	診断理由			
早期健康影響の可能性	対象疾患 1	対象疾患 3			
	愁訴・所見・検査等	愁訴・所見・検査等			
	対象疾患 2	愁訴・所見・検査等			
	対象疾患 3	愁訴・所見・検査等			
	対象疾患 4	愁訴・所見・検査等			
毒性的知見					
検討中					
全体のサマリ	以下の研究の報告書。ベリリウムリンハ球幼若化試験におけるアーマブル法への応用、ベリリウム作業者での3年間にわたる胸部CT 読影所見の総括、低線量 CT 撮影および再構成条件の最適化—各年度の改善点—、リンハ球の機能検査における3年間の総括。				



令和4年度 労災疾病研究費  
特別管理物質による健康影響に関する疫学の調査研究（220101）  
遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングの方法に関する調査研究

分担研究報告

8. 特殊健康診断の実施状況にかかる実態調査

研究分担者	山本 健也	労働安全衛生総合研究所 化学物質情報管理研究センター 部長
研究分担者	上野 晋	産業医科大学産業生態科学研究所 職業性中毒学研究室 教授
研究分担者	中野真規子	慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学 専任講師
研究分担者	能川 和浩	千葉大学大学院医学研究院 環境労働衛生学 講師

研究要旨

本研究の主目的は、遅発性健康障害の早期発見の手法でもある特殊健康診断について、その実施状況を把握し課題を整理することである。

事業場を対象としたウェブ調査900件、および特殊健康診断の実績がある労働衛生機関へのヒアリング調査を実施した。事業場調査の結果、特別規則により実施されている特殊健康診断は、必ずしもその法規に記載のある方法での実施が定着しているとは限らず、またばく露との因果関係にかかる検討および現場へのフィードバックは、特に、中小零細規模事業場では検証がされているとは言えない可能性が示された。このことは、本邦における化学物質による業務上疾病の把握に少なからず影響をもたらしている可能性があることが示唆された。

また、中小零細規模事業場での特殊健康診断の実施に際しては、労働衛生機関の関与による支援が実施されてる事案が認められ、労働衛生機関の役割は今後も重要になると考えられた。令和6年度より施行される化学物質管理の自律的な管理にけるリスクアセスメント対象物健康診断の実施に際しては、その対象は広く中小零細規模事業場を包含していることから、検査項目の設定および結果に基づく医師の意見提示等に際して、産業医および地域産業保健センターの役割が重要であり、その支援体制の強化が求められる。

A. 目的

厚生労働省が公表する業務上疾病発生状況等調査において、特殊健康診断は年間で168,700事業場ののべ3,105,058人に対して実施されており、対象作業別に有所見率の算出がされているが、その

実施の詳細や、有所見の判断や医師の意見等にかかる情報は含まれていない。本調査では、特別規則に定められている特殊健康診断について、その実施の実態を検討するための基礎的な情報収集を、事業場および健康診断実施機関の双方に



対して行った。

## B. 方法

### (1) 事業場調査

日本産業分類のうち、化学物質の取扱いが無いと考えられる以下の業種を除いた事業場情報について、従業員数別に無作為に抽出した10,000件（～49人：3000件、50～449人：3000件、500～999人：3000件、1000人以上：1000件）を入手した。

＜対象から除外した業種＞

- ・大分類Bー漁業
- ・大分類Gー情報通信業
- ・大分類Iー卸売・小売業
- ・大分類Jー金融業・保険業
- ・大分類Kー不動産業、物品賃貸業
- ・大分類L／中分類72ー専門サービス業
- ・大分類L／中分類73ー広告業
- ・大分類Mー宿泊業、飲食サービス業
- ・大分類N／中分類80ー娯楽業
- ・大分類Oー教育、学習支援業
- ・大分類Qー複合サービス事業
- ・大分類R／中分類91ー職業紹介・労働者派遣業
- ・大分類R／中分類93ー政治・経済・文化団体
- ・大分類R／中分類94ー宗教
- ・大分類R／中分類95ーその他のサービス業
- ・大分類R／中分類96ー外国公務
- ・大分類Sー公務
- ・大分類Tー分類不能の産業

収集した事業所情報のうち従業員数1000人未満の3群に（50人未満、50人～500人未満、500人～1000人未満）ついて、各群内で無作為に抽出した各300件に対して、Webによる無記名でのオンライン調査を令和5年3月に実施した。調査内容は以下のとおりである。

#### ①化学物質の取扱状況

#### ②特殊健康診断の実施状況

- ・特別規則の特殊健康診断の実施種別（配転前、定期、配転後等）の実施状況
- ・特殊健診実施機関の種別
- ・特殊健診の判定及び意見をとする医師の種別

#### ③リスクアセスメントの実施状況およびその方法

- ・事業場でのリスクアセスメントの実施状況
- ・化学物質のリスクアセスメントの実施内容
- ・SDSの収集および利活用方法

### (2) 健康診断実施機関調査

特殊健康診断を広く実施している事業場外労働衛生機関のうち、全国労働衛生団体連合会の精度管理事業に参加をしている機関を対象としたヒアリング調査を、令和4年度は4機関に対して実施した。ヒアリング内容は以下のとおりである。

#### ①特殊健康診断の実施状況

- ・実施規模及び実施場所
- ・配転前および配転後健診の区別の有無

#### ②特殊健康診断項目の設定への関与

- ・設定に際しての事業場情報の収集方法
- ・「作業条件の簡易な調査」の実施の有無

#### ③特殊健康診断結果の判定

- ・判定をする医師
- ・有所見に関する業務との因果関係の推定の有無および事業場への報告方法

#### ④リスクアセスメント対象物健康診断への対応にかかる意見

## C. 研究結果

## (1) 事業場調査

回答事業場数は71件(7.1%)であった。その内訳を表1に示す。業種別には、建設業10件(4.9%)、製造業36件(11.5%)、医療福祉11件(7.4%)、その他7件(3.0%)であった(なお、従業員規模1000人以上と回答した7事業場は、対象事業場リスト作成時は1000人未満の事業場であったと考えられる)。

### ①化学物質の取扱い状況

回答事業者のうち化学物質の取扱いがあると回答したのは44事業場(62.0%)であった。

### ②特殊健康診断の実施状況

化学物質の取扱いがある事業場のうち、特殊健康診断を実施していると回答したのは30事業場(事業場規模～49人；8件、同50～499人；18件、500～999人；8件)であり、有機則健診26件、特化則健診24件(うち特別管理物質取扱いは18件)、鉛則健診10件、じん肺健診16件であった。過去3年間で配置前健診を実施していると回答したのはいずれの健診も2件のみであり、いずれも同一の事業場であった。特化則の特別管理物質における配置転換後健康診断を実施しているのは2件のみであった。

特殊健康診断実施機関は、労働衛生機関・健康診断機関の実施が19件(43.2%)と多く、次に病院等医療機関の健診センター(16件：36.4%)であった。特殊健診の判定および意見をする医師について表3および4に示す。産業医の選任義務のある従業員規模50人以上の事業場においては、意見をする医師として「事業場の産業医」が多くなる傾向にあるが、健診機関の医師が意見をすると回答

した事業場も少なくなかった。

### ③リスクアセスメントの実施状況およびその方法

化学物質の取扱いがあると回答した44事業場のうち、リスクアセスメントの実施状況を表5に示す。このうち化学物質の有害性にかかるリスクアセスメントを実施している27件について、その実施内容を表6に示す。化学物質の有害性にかかるリスクアセスメントとして「機械安全や作業安全と同じ方法」と回答した事業場が最も多く(48.1%)、ついで作業環境測定等の実測による方法

(44.4%)、コントロールバンディング法(25.9%)の順であった。

SDSの収集状況および利活用方法について表7及び8に示す。SDSの収集および更新は適宜実施されているが、緊急時の迅速な使用ができる状況にあるのは約半数であり、また書面や口頭による従業員へのリスクコミュニケーションとしての活用率は30%弱であった。

## (2) 健康診断実施機関調査

以下、4機関へのヒアリングによる収集事案を列挙する。

### ①特殊健康診断の実施状況

- ・各機関とも、特殊健康診断は巡回健診および施設来所型健診が設定されていた。
- ・巡回型健診では、小規模事業場への来訪は事業場ごとではなく、地区ごとに一括して会場への来所を促す方法が主に採用されていた。
- ・配転前健診および特別管理物質の配置転換後健診について、定期的特殊健診との区別については、必ずしも帳票上での分類はされ

ていなかった。なお、業務の経歴の調査の記載欄から推測することは可能であるが、事業者側への確認が都度実施されているとは限らなかった。

## ②特殊健康診断項目の設定への関与

- ・特殊健康診断の対象となる物質やそれに基づく健診項目について、原則的には事業者から依頼があることが前提であるが、中小零細規模事業場に対して、実施機関の担当者が訪問をした際に現場の状況を情報収集したうえで健診内容を提案する場面があることが、一部の機関で認められた。なお、それを実施する担当者は労働衛生コンサルタント等の資格を有する者が実施するほか、こうした専門職の指導の下でトレーニングをされた営業等担当者が情報収集をする事案も認められた。
- ・令和3年に特別規則該当健康診断に適用された「作業条件の簡易な調査」については、行政ガイドラインで例示された内容またはそれに準じた内容がすべての機関の間診票に反映されていた。しかし、その結果は必ずしも健康診断結果個人票等には反映されていなかった。
- ・法定外項目の設定については、事業場から直接の依頼を受けるケースは極めて稀であるとのことであった。

## ③特殊健康診断結果の判定

- ・特殊健康診断結果の判定は、各機関で有害業務の健康管理経験がある医師もしくはそのトレーニングをされた医師が対応して

いた。

- ・特殊健康診断で所見がある場合の判定に際して、問診や作業条件の簡易な調査等で得られた「ばく露の可能性」にかかる要因との因果関係について、必ずしもその検討がされているとは限らなかった。また、ばく露の可能性との因果関係が疑われた場合に、その結果が必ずしも事業場にフィードバックされる仕組みがあるとは限らなかった。

## ④リスクアセスメント対象物健康診断への対応にかかる意見

- ・リスクアセスメント対象物健康診断の意義については、否定的な意見は見られなかった。
- ・リスクアセスメント対象物健康診断を実施する場合において、リスクアセスメントの頻度が不定期である事、リスクアセスメントの結果により都度健康診断の対象者が変動すること、事業場の医師または歯科医師が提示する検査項目が統一されていない可能性が高いこと、等が事業化する際の課題であることが示された。
- ・現時点において、中小零細規模事業場では、対象となる健康診断の種類および検査項目について労働衛生機関に相談、打診をするケースが少なからず認められることから、リスクアセスメント対象物健康診断ではその対応が増加することを懸念する声が聞かれた。
- ・リスクアセスメント対象物の個々の物質へのフルオーダーメイドの健診項目の提案は困難であることから、当該物質による有害性の整理と、その有害性（標的

臓器および標的影響)にかかる類型化、システム化が必要である旨の意見が多く聞かれた。

#### D. 考察

事業場調査では、特別規則にかかる特殊健康診断について定期の健康診断の実施はされているが、配置前・配転後健診の実施頻度は多いとは言えないことが明らかとなった。特に、特別管理物質の配転後健診の実施については、健診実施機関調査においてもその区別が明確にされていないことから、事業者および健診機関の双方でその目的や結果の解釈に課題があり、遅発性疾病の発生を感知するシステムとして十分に機能をしていない可能性が示唆された。労働基準監督署に提出をする様式においても当該区別をする項目が無いため業務上疾病調査に反映が出来ていないことから、当該項目が適切に区別できるように、健診準備段階から労働基準監督署提出までの各種様式に、当該情報が適切に掲載されるようにする必要がある。

特殊健康診断は全国労働衛生団体連合会による精度管理事業に参画する労働衛生機関による実施がその主体と考えられているが、本調査からは病院等の健診センターで実施されている特殊健康診断も少なからずあることが明らかとなった。また、特殊健康診断の有所見とばく露との因果関係については、産業医の選任がある事業場では「産業医がそれに基づく意見を提示している」事業場が多くみられたが、産業医選任義務がある事業場でも「健診機関が実施している」との回答も見られた。また、産業医選任義務のない小規模事業場での、地域産業保健センターでの実施はほとんど見られなかった。この結果からは、特に、中小規模事業場では特殊健康診断結果

との関連およびそれに基づく医師意見の発出が十分に実施されていない可能性が考えられ、産業医のトレーニングを始め、産業医や地域産業保健センター医師の有害業務への対応にかかる支援策が必要であると考えられた。

事業所から健康診断実施機関への健康診断の依頼に際し、依頼内容に精通していない中小零細規模事業者に対して、労働衛生の有資格者が職場を簡易的に評価をする場面が、一部の労働衛生機関で認められた。今後リスクアセスメントに基づく化学物質管理およびその結果によるリスクアセスメント対象物健康診断の実施等が求められていく中で、中小零細規模事業場の実務担当者との人脈を有する労働衛生機関の担当者が、その支援の一貫を担える可能性があると考えられた。しかし、健診機関のヒアリングからは、リスクアセスメント対象物健康診断のデザインが複雑になる事の懸念が示されており、SDS等で示される標的臓器およびその有害性の区分の情報から、想定される健康影響(疾患)やそれに対するスクリーン項目の類型化および汎用的な利活用を促す仕組みが必要であることが示唆された。

なお、事業場調査は回収率が低いことから、本結果に基づく大規模な調査の実施が必要である。

#### E. 結論

特別規則により実施されている特殊健康診断は、必ずしもその法規に記載のある方法での実施が定着しているとは限らず、また健診結果とばく露との因果関係の検証およびその結果の現場へのフィードバックは、特に、中小零細規模事業場では実施がされているとは言えない可能性が示された。このことは、本邦における化学物質による業務上疾病

の把握にも少なからず影響をもたらしている可能性がある。

中小零細規模事業場での特殊健康診断の実施に際しては、労働衛生機関の関与による支援が実施されてる事案が認められ、労働衛生機関の役割は今後も重要になると考えられた。なお、健康診断結果の解釈とその意見については産業医の関与が今後より必要であり、特に令和6年度より施行される化学物質管理の自律的な管理にけるリスクアセスメント対象物健康診断の実施に際しては、その対象は広く中小零細規模事業場を包含していることから、検査項目の設定および結果へ意見提示等に際して、産業医および地域産業保健センターの役割が重要であり、その支援体制の強化が求められる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1：web 調査回答内訳

業種分類	～49人	50～499人	500～999人	1000人～
3. 建設業（総合工事業）	3	1	1	0
4. 建設業（職別工事業）	3	1	1	0
6. 製造業（食料品製造業）	0	4	1	0
7. 製造業（繊維工業）	1	1	0	0
11. 製造業（印刷・同関連業）	0	1	0	0
12. 製造業（化学工業）	0	1	0	0
14. 製造業（プラスチック製品製造業）	0	2	1	0
18. 製造業（鉄鋼業）	1	0	1	0
19. 製造業（非鉄金属製造業）	0	1	1	0
20. 製造業（金属製品製造業）	2	5	0	0
21. 製造業（各種機械器具製造業）	2	1	1	1
22. 製造業（電子部品・デバイス・電子回路製造）	0	2	1	0
23. 製造業（上記以外）	2	3	1	2
24. 電気・ガス・熱供給・水道業	1	0	0	0
25. 運輸業・郵便業	0	1	1	0
26. 学術研究、専門・技術サービス業	0	2	0	0
28. 医療・福祉	4	6	1	1
29. サービス業	2	0	0	1
30. その他	0	0	0	2
総計	21	32	11	7

表2 特殊健康診断を依頼している機関の種別（n=44）

実施機関の種別	件数
1. 労働衛生機関・健康診断機関	19
2. 病院等医療機関の健診センター	16
3. 開業医	3
4. その他	3
5. 不明	4

表3 特殊健康診断結果を判定する医師の種別（n=44）

特殊健康診断を判定する医師	～49人	50～499人	500人～999人
1. 事業場の産業医	0	3	6
2. 健診を実施する機関の医師	5	14	8
3. 地域産業保健センターの医師	0	1	0
計	5	17	13

表4 特殊健康診断結果に基づき意見ををする医師の種別（n=44）

特殊健康診断結果に基づき意見ををする医師	～49人	50～499人	500人～999人
1. 事業場の産業医	0	10	12
2. 健診を実施する機関の医師	4	9	4
3. 地域産業保健センターの医師	1	0	0
計	5	19	16

表5 リスクアセスメントの実施状況 (n=44)

リスクアセスメントの実施状況	件数
1. 機械安全や作業安全にかかるリスクアセスメントを実施している	31
2. 化学物質の危険性（爆発・火災等）のリスクアセスメントを実施している	20
3. 化学物質の有害性（健康への影響）のリスクアセスメントを実施している	27
4. リスクアセスメントは実施していない	6
5. その他	0

表6 化学物質のリスクアセスメントの方法 (n=27)

リスクアセスメントの方法	件数
1. 作業環境測定や個人ばく露測定などの実測による方法	12
2. コントロールバンディング法	7
3. CREATE -SIMPLEなどの数理モデル法	3
4. マトリクス法	2
5. 中災防(JISHA)方式のリスクアセスメント法	1
6. 機械安全や作業安全と同じ方法;	13
7. その他	1

表7 SDS の収集とその更新状況 (n=44)

SDSの収集状況	件数
1. 収集しており、定期的に更新している	12
2. 収集しており、都度（メーカーから打診があった場合などに）更新をしている	22
3. 収集しているが更新はしていない	7
4. 収集していない	3

表8 事業場での SDS の利活用 (n=44)

SDS利活用状況	件数
1. SDSの記載情報のうち要点をまとめて、従業員に口頭で啓発（伝達・通知）している	8
2. SDSの記載情報のうち要点をまとめて、従業員に書面で啓発（伝達・通知）している	13
3. SDSを製造現場等に置いて、従業員がいつでも見られるようにしている	24
4. 救急の場合などに備えて、SDSすぐに持ち出せる場所に設置している	18
5. SDSを総務や庶務などの管理部門で保管している	20
6. SDSを利用していない	3
7. その他	1





6. 研究成果の刊行に関する一覧表

なし

7. 研究成果による特許権等の知的財産権の出願・登録状況

なし

8. 健康危険情報

なし