

算して求め、得られた数値を丸めたものを評価値とする。
4-3. 評価値決定の前提条件

1) 生涯過剰死亡リスクについて

ある年齢から一定期間石綿に曝露された者が、現在の死亡状況が変化しないと仮定した場合に、平均寿命に到達するまでの間に石綿に起因する肺がんまたは中皮腫で死亡するリスクを、生涯過剰死亡リスクと呼ぶことにする。具体的には現在の死亡状況と平均寿命を決めるため、前者には確定人口が得られている最新の国勢調査年(1995年)における日本人男性の生命表を用い、後者には最新公表値(1997年)を四捨五入した値の77歳を用いることにした。なお、肺がんの過剰死亡数の算出には標準集団の5歳年齢階級別肺がん死亡率が必要となるが、これにも同じく日本人男性の1995年の結果を用いた。

厳密な過剰死亡リスクを得るためには、全く均一の集団を2分し、一方は石綿に曝露させ、他方は曝露させないで発がん数を観察してその差を見ることが必要である。石綿曝露による発がんには、集団の遺伝特性や喫煙率をはじめとする様々な要因の影響が考え得るので、理想的には過剰死亡リスクは評価値を適用する集団ごとにこのような疫学調査(介入研究)を行わなければ結果が得られない。しかし、たとえ同じ集団であれ時代とともに集団特性も変化している可能性があるとともに、集団特性の関与の有無や程度については不明である。また、現実には用いようとする疫学研究は多くなく、結果の安定性を高めるためには異なる地域の複数の集団から得られた結果をまとめることが必要になる。そこでこうして得られたリスクを生物学的にヒトに対する普遍的な率として、評価値を適用する集団の死亡構造に当てはめるしか実際に可能な方法はない。一方年齢別の生存者数は、この推計結果が適用される集団のものが入手できるのであれば、それを用いない理由はない。そこで生涯過剰死亡リスクを求めるのに、最新の日本人の人口データを用いる。

2) 曝露期間について

想定し得る最長の曝露期間を設定して評価値を求めることにした。最も早い就労開始年齢は義務教育年限が終了する時点である。一方、就労終了年齢については、関連会社からも含め最終的な離職の時期を考え65歳とした。

3) 潜伏期間について

石綿の初回曝露から発がんにいたるまでの潜伏期間の長さについては、必ずしも一致した見解が得られているわけではない。最短の期間を肺がん、中皮腫ともに10年程度¹⁹⁾とするものがあることから、今回も潜伏期間として10年を採用することにした。

4) 喫煙の影響について

喫煙と石綿は肺がんに対して相乗的に作用することが

知られている。しかし評価値検討に当たり用いようとする疫学研究では、喫煙影響の取り扱いが一定せず、喫煙で区分すると十分な量の情報が得られない。ただOSHAが肺がんについて示したモデルは、表2の式(1)に見るように相対リスクモデルである。従って石綿作業の方が全人口集団より喫煙率が高い場合、石綿のリスクを過大評価する可能性があるが、安全性も考慮し直接判断に加えないで推計する。一方、中皮腫死亡については喫煙の影響を認めた報告はない。

5) 性差について

ここでは男性についてのみ論ずる。喫煙と石綿の相乗作用が知られている以上、喫煙率の低い女性を男性と一緒に議論することは本来できない。しかし用いようとする疫学研究はほとんどが男性のものであり、女性についての十分な情報はない。また、喫煙は石綿のリスクを高める方向に働くので、男性の場合をもとに推計しておく方がより安全性に配慮した推計となる。

6) 石綿肺死亡について

今回の評価値の決定は悪性腫瘍に着目したものであり、また、通常、石綿肺死亡は高濃度曝露領域で生ずることが知られているため、石綿肺死亡は考慮外とした。

7) その他の悪性腫瘍について

肺がんと中皮腫以外の悪性腫瘍の死亡リスクが上昇することを認める報告もあるが、確立した見解が得られる段階には至っていないと思われる。従って、今回は考慮外とした。

4-4. 石綿の曝露と悪性腫瘍発生に関する疫学的研究の概要

石綿の曝露量とがんとの量的関連を明らかにするため、リスクの推計に用いた疫学論文及びそれ以外の繊維の種類、曝露量の記載が明確で一定の規模以上の集団を対象とした最近の疫学論文を中心に検討した。

フィンランドの推計²⁰⁾では、累積曝露25繊維/ml・年で肺がんリスク(SMR)は概ね2倍となり K_L は0.04であった。悪性中皮腫は肺がん2に対し1としている。肺がんのSMRの増加に全死因中に占める肺がん発生率を掛け合わせ、生涯過剰死亡率の推定値とすると、許容生涯危険率0.001に対応する累積曝露量は0.25繊維/ml・年となり、これを50年の曝露年数で割ると、0.005繊維/mlという低値となる。

ケベックの鉱山作業者のコホートでの肺がんのリスクに関わる報告²¹⁾では、鉱山並びに精錬作業者の場合のモデルで、SMRが1.27となる曝露300 mppcfyを用いると $RR = 1 + 0.0009$ mppcf年($RR = 1 + 0.0003$ 繊維/ml・年)の式が導かれ、 K_L は0.0003であった。

McDonald JCらによる一連の研究²²⁻²⁴⁾で、鉱山労働者以外を対象とした報告からは、以下のような推計が出来る。肺がんのリスクでは、紡績工場の場合のモデル

で, Dement JMは $RR = 1 + 0.069 \times \text{mppcf年}$ ($RR = 1 + 0.023 \times \text{繊維/ml} \cdot \text{年}$), McDonald JCは $RR = 1 + 0.051 \times \text{mppcf年}$ ($RR = 1 + 0.017 \times \text{繊維/ml} \cdot \text{年}$)を出している。この値は、鉱山作業者の場合の概ね50倍の高いリスクである。肺癌SMRが概ね2倍観察された条件の職場での悪性中皮腫の生涯発生は500例に1例という発生率である。McDonald, Dementとも概ね一致したモデル式と考えられ、 K_L は0.02であった。

肺癌についての予測モデルについての検証例をあげる²⁵⁾。本論文はEPAの肺癌モデル式に対して、式作成の根拠となったクリソタイル石棉採掘地域の職業的並びに非職業的曝露を受けた集団の実測例から検証を試みたもので、具体的に低いレベルへの外挿の矛盾点を指摘している。ここでEPAの K_L 値の0.01は、概ね10倍の過大評価としている。

石棉セメント製造作業者を対象とした研究²⁶⁾でも、長期曝露者では曝露量の増加とともに、一定の危険比(HR: Hazard Ratio)の増加を認めている。この報告では全死亡及び呼吸器疾患によるものを計算している。雇用期間が最低5年以上のものでは、4繊維/ml・年未満で $HR = 1.00$, 4-9.9繊維/ml・年で1.06, 10繊維/ml・年以上で1.35, 呼吸器疾患では、4繊維/ml・年未満で $HR = 1.00$, 4-9.9繊維/ml・年で1.75, 10繊維/ml・年以上で1.81となっている。これを直接、肺癌及び中皮腫を対象疾患とした許容濃度設定に用いることは困難であるが、4-9.9繊維/ml・年の呼吸器疾患のHRをあえて用いると、EPAの K_L を下回るものと推定され、0.02繊維/ml未満となる。

石棉摩擦材製造作業者を対象とした4つのコホート研究をまとめたBerry²⁷⁾のレビューでも、長期曝露者では曝露量の増加とともに、呼吸器系がんのSMRの増加を認めている。また、本報告では低濃度曝露でも増加があることを示している。肺癌の観察例が主体で胸膜中皮腫はほとんどない。女性を除いて、男性の呼吸器がんによる累積曝露量とSMRの関係は、30繊維/ml・年で1.67, 30-60未満・繊維/ml・年で1.02, 60-120未満・繊維/ml・年で1.05, 120-240未満・繊維/ml・年で1.63となっている。著者らの推定 K_L は、0.0005繊維/ml・年(0.0016 mppcf年)である。

ケベック石棉採掘作業における悪性中皮腫発生状況についての最新の報告²⁸⁾は、肺癌と中皮腫の相対的発生状況を確認するために有用である。最近の死亡者の分析結果ほど、全死因からみた悪性中皮腫のPMR(proportional mortality ratio)は増加している。1985-1992年においては全死因の1%を占めており、この原因が全て石棉曝露によるものとすれば、肺癌過剰死亡2に対し悪性中皮腫1という関係は、主にクリソタイル石棉を主体とした場合においても、大きな隔たりは

ないことを示すものとなっている。同一集団の1976-1988の肺癌過剰死亡(2827全死亡例)は93, 1975-1992の中皮腫死亡例は32(3747全死亡例)で、概ね4対1となっている。

世界保健機構は肺癌については各種文献からの K_L 推定値を示している²⁹⁾。特に悪性中皮腫についての予測式には代入値を提示していない。悪性中皮腫リスクに対する繊維の種類による差は、基準設定においては考慮されておらず、閾値は存在しないという仮定についても変更はない。 K_L 推定値は、紡織で0.01-0.03, セメント製品で0.0003-0.0007, 摩擦材製造で0.0005-0.0006, クリソタイル鉱山で0.0006-0.0017としている。上記同様の条件で許容濃度対応値(許容累積曝露量)を推計すると、紡織で0.006-0.02繊維/ml(0.3-1繊維/ml・年), セメント製品で0.3-0.6繊維/ml(15-30繊維/ml・年), 摩擦材製造で0.3-0.4繊維/ml(15-20繊維/ml・年), クリソタイル鉱山で0.12-0.3繊維/ml(6-15繊維/ml・年)となる。ここでも、職種によるリスクの違いについて、その原因は明確ではないとしている。

4-5. 試算結果

1) 試算に用いた疫学論文

以上紹介した疫学論文のうち、OSHAモデル(表2の式(1))に基づき K_L 値が算出可能であった論文数は14報(表3)であった。このうち、対象集団がクリソタイルのみの単独曝露と考えられた論文数は4報であった^{23, 24, 38, 39)}。なお、以下では K_M は前述のごとく $K_L/10^6$ とする。

2) 試算結果

表3のうち4つのクリソタイル単独コホートの結果を用いると、 K_L の幾何平均値は 1.889×10^{-3} となった。

既に述べた理由から、初回曝露が16歳で、曝露期間を50年間、潜伏期間を10年、そして平均寿命を77歳、 K_M 値は前述のごとく K_L の 10^{-6} 倍とそれぞれ仮定した時、石棉繊維1繊維/mlあたりの肺癌の生涯過剰死亡リスクは千人あたり3.0人、中皮腫のそれは3.6人、合計6.5人となった(表4)。この関係をもとに千人あたり1人の石棉繊維濃度を逆算すると0.1527繊維/mlとなった。

同様にクリソタイル単独曝露以外の10のコホート^{20, 30, 32-37, 40)}の結果を用いると、 K_L の幾何平均値は 7.746×10^{-3} で、同一の仮定下では、合計過剰死亡数が1,000人あたり268人となり、これを1,000人に1人あたりの過剰死亡に相当する石棉繊維濃度に換算すると0.0373繊維/mlとなった(表4)。

中皮腫の推定にはより情報が少ない中、肺癌の1/2とする推計もあるが、最終的な推計結果はほぼ同じになった。

表3. 評価値推定のために検討した疫学論文

文献 番号	報告者名	発表年	対象集団	職種	対象人数	アスベスト等の曝露			OSHA モデルに 基づく K _L 値	備 考
						Chr	Cro	Amo 其他		
20	Huuskonen MS	1995	フィンランド, 保険記録	職種全体	18,943人				0.0400	
22	McDonald JC	1998	レビュー	紡績工場	—					文献40と同じ
23	Dement JM, Brown DP, et al.	1994	米国, 人種・性混合, コホート	紡織	3,022人	○			0.0250	
24	McDonald AD, Fry JS, et al.	1984	米国, 男性, コホート	摩擦材	3,513人	○			0.0005	文献27でレビュー
25	Camus	1998	カナダ, ケベック住人女性	採掘地域	221,375人年	○				曝露資料無し
26	Albin	1996	スウェーデン, コホート	石綿セメント	866名					肺がん・中皮腫別のデータなし
28	McDonald AD	1997	カナダ, 男性, コホート	ケベック石綿採掘	11,000人					肺がん/中皮腫比を確認した論文
30	Newhouse and Sullivan KR	1989	英国, コホート	摩擦材	男性9,104人 女性4,346人	○	○		0.0006	文献27でレビュー
31	Weill H, Hughes JM, et al.	1979	米国, コホート	セメント	5,645人	○	○			文献37と同じ工場のコホート
32	Henderson VL and Enterline PE	1979	米国, 65歳以上の男性退職者	製品製造	1,348名	○	○	○	0.0047	
33	Peto J	1980	英国, 男性, コホート	紡織	1933-50:424人 51-78:252人	○	○		0.0076	
34	Selikoff IJ	1979	米国, 男性, コホート	断熱材取り扱い	17,800人	○		○	0.0200	
35	Seidman H	1979	米国, コホート	断熱材製造	820人			○	0.0450	
36	Finkelstein MM	1983	カナダ, 男性, コホート	セメント	328人	○	○	珪酸	0.0480	文献27でレビュー
37	Hughes JM Plant 1	1987	米国, コホート	セメント	2,565人	○	△	△	0.0003	下と同論文内 plant 1
38	Hughes JM Plant 2	1987	米国, コホート	セメント	4,151人	○	○	珪酸	0.0070	上と同論文内 plant 2
38	McDonald JC, Liddell FDK, et al.	1980	カナダ, コホート	鉱山	男性10,939人 女性440人	○			0.0006	
39	Nicholson WJ, Selikoff IJ, et al.	1979	カナダ, コホート	鉱山	544人	○			0.0017	
40	McDonald AD, Fry JS, et al.	1983	米国, 男性, コホート	紡織 Charleston	2,543人	○	○		0.0100	

表4. 肺がんと中皮腫による1/1000過剰死亡を引き起こす石綿繊維濃度の推計

	デー タ数	K _L 値	肺がんの推定 過剰死亡数 (対千人)	中皮腫の推定 過剰死亡数 (対千人)	合計推定 過剰死亡数 (対千人)	1/1000リスク 相当値 (繊維/ml)
クリンタイル単独 曝露コホート	4	0.001890	2.9584	3.5881	6.5465	0.1527
クリンタイル単独 のみを除外	10	0.007746	12.1269	14.7083	26.8352	0.0373
全データ	14	0.005176	8.1036	9.8286	17.9322	0.0558

5. 評価値の勧告

上記の計算結果に対して安全性を考慮して切り下げを行い、日本人の石綿曝露による肺がんと悪性中皮腫の合計生涯リスク評価値として、曝露がクリンタイルのみのとき、10⁻³ リスクを0.15繊維/ml (10⁻⁴ 0.015繊維/ml) とすることを勧告する。また曝露がクリンタイル以外の石綿繊維を含むときは、値の単純化も考慮して10⁻³ リスクを0.03繊維/ml (10⁻⁴ 0.003繊維/ml) を勧告する。

6. 諸外国における規制値または勧告値

米国

ACGIH: すべての種類の石綿 (長さ5 μm起, アスペクト比3:1以上) 0.1繊維/ml,
グループA1 (確立されたヒト発がん物質)

OSHA (29CFR1910.1001): すべての種類の石綿
0.1繊維/ml
30分平均 0.5繊維/ml
発がん物質

NIOSH (REL: Recommended Exposure Limit)
0.1繊維/ml
発がん物質

英国

(EH10): Chrysotile 4時間平均 0.5繊維/ml
10分間平均 1.5繊維/ml

Action level: 連続12週間における累積曝露
96繊維/ml × hr.

Chrysotile 以外または混合物
4時間平均 0.2繊維/ml
10分間平均 0.6繊維/ml

Action level: 連続12週間における累積曝露
48繊維/ml × hr.

フランス

Chrysotile とその他の石綿について 0.1繊維/ml

ドイツ

Chrysotile とその他の石綿について 0.15繊維/ml
MAK (1997) 石綿 なし
発がん物質 グループA1

オーストラリア (1990): Chrysotile 1繊維/ml.

その他の石綿 0.1繊維/ml
カテゴリ1; 確立されたヒト発がん物質,
アモサイト, クロシドライトー使用禁止勧告.

ギリシャ

Chrysotile 1.0繊維/ml
Chrysotile 以外の石綿 0.5繊維/ml

EU

Chrysotile 0.6繊維/ml
Chrysotile 以外の石綿 0.3繊維/ml
(EU指令 99/77/EEC=1999) 5年以内にクリンタイルを含め全面禁止

IARC

グループ1

文 献

- 1) WHO. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man, Asbestos. Lyon: IARC, 1977: 14.
- 2) NIOSH-OSHA Asbestos Work Group. Workplace Exposure to Asbestos: Review and Recommendations, DHHS (NIOSH) Pub. 1980: 81-103.
- 3) 環境庁大気保全局企画課監修. 石綿・ゼオライトのすべて. 川崎: (財) 日本環境衛生センター, 1987: 3-6.
- 4) 神山宣彦. 繊維状鉱物の人体影響—職業曝露から一般環境曝露まで—. 鉱物学雑誌 1987; 18: 191-209.
- 5) 神山宣彦, 森永謙二. アスベストの鉱物化学的特性と人体影響. 志賀・池永・森本編. 環境と健康. 東京: HBJ出版局, 1993: 303-319.
- 6) Vorwald AJ, Durban TM, Pratt PC. Experimental studies of asbestosis. AMA Arch Ind Hyg Occup Med 1951; 3: 1-43.
- 7) Wagner JC, Berry G, Skidmore JW, et al. The effects of the inhalation of asbestos in rats. Br J Cancer 1974; 29: 252-269.
- 8) International Programme on Chemical Safety: Chrysotile Asbestos. Environmental Health Criteria 203. Geneva, World Health Organization, 1998: 70-92.
- 9) Wagner JC, Berry G, Timbrell V. Mesotheliomata in rats after inoculation with asbestos and other materials. Br J Cancer 1973; 28: 173-185.
- 10) Stanton MF, Wrench C. Mechanisms of mesothelioma induction with asbestos and fibrous glass. J Natl Cancer

- Inst 1972; 48: 797-821.
- 11) Stanton MF, Layard M, Tegeris A, et al. Carcinogenicity of fibrous glass: pleural response in the rat in relation to fiber dimension. *J Natl Cancer Inst* 1977; 58: 587-603.
 - 12) Stanton MF, Layard M, Tegeris A, et al. Relation of particle dimension to carcinogenicity in amphibole asbestoses and other fibrous minerals. *J Natl Cancer Inst* 1981; 67: 965-975.
 - 13) Mossman BT, Churg A. Mechanisms in the pathogenesis of asbestosis and silicosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1666-1680.
 - 14) 森永謙二. アスベストの健康障害. *日本医師会雑誌* 1992; 108: 1869-1874.
 - 15) 環境庁大気保全局企画課監修. 石綿・ゼオライトのすべて. 川崎: 日本環境衛生センター, 1987: 181-476.
 - 16) International Programme on Chemical Safety: Asbestos and Other Natural Mineral Fibres Environmental Health Criteria 53 Geneva, World Health Organization. 1986.
 - 17) 佐々木正道, 北川正信, 森永謙二. びまん型悪性中皮腫の病理—大阪中皮腫パネル 117 例の検討—. *病理と臨床* 1999; 17: 1111-1116.
 - 18) Occupational exposures to asbestos, tremolite, anthophyllite, and actinolite. Occupational Safety and Health Administration Federal Register 1986; 51: 22612-22790. (車谷典男訳編「アスベストの人体への影響」(中央洋書出版部, 1990))
 - 19) Consensus report 'Asbestos, asbestosis, and cancer: the Helsinki criteria for diagnosis and attribution' *Scand J Work Environ Health* 1997; 23: 311-316.
 - 20) Huuskonen MS, Koskinen K, Tossavainen A, et al. Finnish Institute of Occupational Health Asbestos Program 1987-1992. *Am J Ind Med* 1995; 28: 123-142.
 - 21) McDonald JC, Liddell FD, Dufresne A, et al. The 1891-1920 birth cohort of Quebec chrysotile miners and millers: mortality 1976-88. *Br J Ind Med* 1993; 50: 1073-1081.
 - 22) McDonald JC. Unfinished Business: the asbestos textile mystery. *Ann Occup Hyg* 1998; 42: 3-5.
 - 23) Dement JM, Brown DP, Okun A. Follow up study of chrysotile asbestos textile workers: cohort mortality and case-control analyses. *Am J Ind Med* 1994; 26: 431-447.
 - 24) McDonald AD, Fry JS, Woolley AJ, et al. Dust exposure and mortality in an American chrysotile textile plant. *Br J Ind Med* 1983; 40: 361-367.
 - 25) Camus M, Siemiatycki J, Meek B. Nonoccupational exposure to chrysotile asbestos and the risk of lung cancer. *New Eng J Med* 1998; 338: 1565-1571.
 - 26) Albin M, Horstmann V, Jakobsson K, et al. Survival in cohorts of asbestos cement workers and controls. *Occup Environ Med* 1996; 53: 87-93.
 - 27) Berry G. Mortality and cancer incidence of workers exposed to chrysotile asbestos in the friction-products industry. *Ann Occup Hyg* 1994; 38: 539-546.
 - 28) McDonald AD, Case BW, Churg A, et al. Mesothelioma in Quebec chrysotile miners and millers: epidemiology and aetiology. *Ann Occup Hyg* 1997; 41: 707-719.
 - 29) International Programme on Chemical Safety: Chrysotile Asbestos. Environmental Health Criteria 203. Geneva: WHO, 1998; 118-142.
 - 30) Newhouse ML, Sullivan KR. A mortality study of workers manufacturing friction materials: 1941-86. *Br J Ind Med* 1989; 46: 176-179.
 - 31) Weill H, Hughes J, Waggenspack C. Influence of dose and fiber type on respiratory malignancy risk in asbestos cement manufacturing. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120: 345-354.
 - 32) Henderson VL, Enterline PE. Asbestos exposure: factors associated with excess cancer and respiratory disease mortality. *Ann NY Acad Sci* 1979; 330: 117-126.
 - 33) Peto J. Lung cancer mortality in relation to measured dust levels in asbestos textile factory. In: Wagner JC ed. Biological Effects of Mineral Fibres. IARC Sci Publ No.30. 1980; 829-836.
 - 34) Selikoff IJ. Mortality experiences of insulation workers in the United States and Canada, 1943-1976. *Ann NY Acad Sci* 1979; 330: 91-116.
 - 35) Seidman H, Selikoff IJ, Hammond EC. Short-term asbestos work exposure and long-term observation. *Ann NY Acad Sci* 1979; 330: 61-89.
 - 36) Finkelstein MM. Mortality among long-term employees of an Ontario asbestos-cement factory. *Br J Ind Med* 1983; 40: 138-144.
 - 37) Hughes JM, Weill H, Hammad YY. Mortality of workers employed in two asbestos cement manufacturing plants. *Br J Ind Med* 1987; 44: 161-174.
 - 38) McDonald JC, Liddell FD, Gibbs GW, et al. Dust exposure and mortality in chrysotile mining, 1910-75. *Br J Ind Med* 1980; 37: 11-24.
 - 39) Nicholson WJ, Selikoff IJ, Seidman H, et al. Long-term mortality experience of chrysotile miners and millers in Thetford Mines, Quebec. *Ann NY Acad Sci* 1979; 330: 11-21.
 - 40) McDonald AD, Fry JS, Woolley AJ, et al. Dust exposure and mortality in an American chrysotile textile plant. *Br J Ind Med* 1983; 40: 361-367.

ヒ素およびヒ素化合物

1. 物理化学的性質

ヒ素	As	CAS No.	7440-38-2
アルシン	AsH ₃		7784-42-1
三塩化ヒ素	AsCl ₃		7784-34-1
五酸化二ヒ素	As ₂ O ₅		1303-28-2
ヒ酸	H ₃ AsO ₄		7778-39-4
ヒ酸水素二ナトリウム (酸性ヒ酸ナトリウム)	Na ₂ HAsO ₄		7778-43-0
ヒ酸カルシウム	As ₂ Ca ₃ O ₈		7778-44-1
酸性ヒ酸鉛	PbHAsO ₄		10031-13-7
三酸化ヒ酸 (亜ヒ酸: As(III))	As ₂ O ₃		1327-53-3