

ベリリウム及びその化合物によるがん

1. 物質の物理化学的性質と用途

(1) 物理化学的性質

ベリリウムは灰色（銀白色）の金属である。第 2 族元素の中で最も硬いものの、粉碎によって粉末にできるような脆さを示す。また、高温で展延性が増す。空気中では表面に酸化被膜が生成され安定に存在できる。酸にもアルカリにも溶解性を示す。

産業上有用な誘導体としては、銅に 0.5~3%のベリリウムを加えた合金であるベリリウム銅がある。他に、酸化ベリリウム、フッ化ベリリウム、過酸化ベリリウム、硫酸ベリリウム、硝酸ベリリウム、炭酸ベリリウム、塩化ベリリウム、水酸化ベリリウムなどがある。

ベリリウムの物理化学的性質を表 1 に示す。

表 1 ベリリウム及びその化合物の物理化学的性質

物質名	CAS No.	分子量	比重	融点	沸点	溶解性
ベリリウム	7440-41-7	9.0	1.85 g/cm ³	1,287°C	2,500°C	
フッ化ベリリウム	7787-49-7	47.0	1.99 g/cm ³	555°C	1,036°C	水に溶けやすい アルコールにはやや溶けにくい
過酸化ベリリウム	13327-32-7	43.0	1.92 g/cm ³	NA	NA	水及び希アルカリに非常に溶けやすい
酸化ベリリウム	1304-56-9	25.0	3.01 g/cm ³	2,530°C	NA	水、酸や塩基に非常に溶けにくい

(2) 主な用途

ベリリウムは主に合金の硬化剤として利用され、その代表的なものにベリリウム銅合金がある。熱的安定性および熱伝導率の高さ、金属としては比較的低い密度などの物性を利用して、航空機やミサイル、宇宙船、通信衛星などの軍事産業や航空宇宙産業において構造部材として用いられる。また、ベリリウムは低密度かつ原子量が小さいため、X線やその他電離放射線に対して透過性を示す。その特性を利用して、X線装置や粒子物理学の試験におけるX線透過窓として用いられる。ベリリウムは緑柱石などの鉱物から産出され、これらの鉱物はアクアマリンやエメラルドなどの宝石にも用いられる。

ベリリウムの国内用途の多くがベリリウム銅合金と考えられている。2009年のベリリウムの国内市場規模は、36 t程度と考えられている(JOGMEC, 2010)。

表 2 ベリリウムの輸出入 (2009 年)

ベリリウムの輸出入 (2009 年)	
輸入 (42 Be t)	金属ベリリウム (11kg)
	水酸化ベリリウム (200t*)
	酸化ベリリウム (634kg)
	ベリリウムくず (1.4t)
	ベリリウム銅母合金 (不詳)
	ベリリウム製品 (573kg)
輸出 (6 Be t)	金属ベリリウム (180kg)
	ベリリウム製品 (6.3t)

*水酸化ベリリウムの輸入量は推定値 (純ベリリウム分は約 42t)

出典：JOGMEC 鉱物資源マテリアルフロー2010

表 3 ベリリウムの用途

ベリリウムの主応用製品とリサイクル	
金属ベリリウム	X線窓 (医療・計測・分析)
	原子炉：中性子減速材、制御棒他
	航空・宇宙・軍需等の構造部品
	音響スピーカー (高音域)
ベリリウム銅合金	電子機器：コネクタ、ソケット、スイッチ、リレー、マイクロモーター他
	高速レーザースキャナー
	医療機器：ペースメーカー他
	防爆安全工具
	プラスチック、ガラス、金属金型
	海底光ケーブル中継器構造材
ベリリウムアルミニウム合金	航空・宇宙 (衛星) 部品
酸化ベリリウム	放熱板 (Cu-W 等) 添加剤
	電子レンジ、極超短波通信機器
	高密度電子回路基板

出典：JOGMEC 鉱物資源マテリアルフロー2010

(3) ばく露され得る例

ベリリウムばく露は、主に大気中の粒子を吸入することによって起こり、その疾患としては、鼻咽頭炎・気管支炎・劇症といった化学物質誘発性の肺炎を生じさせる急性ベリリウム疾患と、数週間から 20 年以上の潜伏期を有し、長期間にわたり進行して重篤化する慢性ベリリウム疾患 (Chronic Beryllium Disease; CBD) がある。業務起因性のベリリウムばく露は、主としてベリリウム鉱石類・金属ベリリウム・ベリリウム含有合金類・ベリリウム酸化物の処理工程において発生する (WHO, 1990)。

ベリリウム工業において適切な管理が実施されていれば、一般集団がばく露され得る例は、化石燃料の燃焼に起因する低レベルの大気中ベリリウムの吸入に限られる。この場合においては、ヒトへの健康影響が少ないと考えられるが、ベリリウム含有量が異常に高い石炭が燃焼されるといった例外的な事例が発生した場合については、ヒトへの健康影響が

生じる可能性がある (WHO, 1990)。

(4) 疾病の代表例

ベリリウムの職業性ばく露で影響が大きいのが、ベリリウム感作 (Beryllium Sensitization; BS) 及び慢性ベリリウム疾患である。これらの疾病は一部の集団でのみ発症するものの、その具体的な機序はまだ解明されていない (NIOSH, 2011)。

また、ベリリウムばく露が原因とされるがんとして、肺癌が古くから報告されている。

2. 疫学

(1) 短期ばく露による研究報告

ベリリウムの急性疾患は過去に報告されたことがあるものの、近年ではほとんど報告されていない。ベリリウムの急性中毒は、肺炎や気管支炎の速やかな発症が特徴である。これらは、ベリリウム金属精製の際に用いられる可溶性のベリリウム塩にばく露することで発症する。ベリリウムの急性疾患は一般的に、ベリリウムを取り扱う仕事を中止することで数ヶ月以内に症状が治まるが、一部の重篤な患者については慢性化することもある (NIOSH, 2011)。

ベリリウムの短期ばく露によるがんの発症についての報告はない。

(2) 長期ばく露による研究報告

空气中ベリリウムにばく露した労働者に関する多くの疫学研究から、ベリリウムが気道腫瘍の原因となることが示唆されている。IARC は、動物実験及び疫学調査によってベリリウムばく露とがん死亡との間に関連性が示されていることから、1993 年にベリリウムをヒトにおける発がん性物質として Group1 に分類した。その後、2011 年に IARC の評価が再度発表されたが、ベリリウム及びその化合物は引き続き Group1 に分類されている (IARC, 2011)。

IARC で評価対象となった疫学調査の多くは、ベリリウム処理施設を対象とした後ろ向きコホート研究である。米国ペンシルベニア州及びオハイオ州の 7 つのベリリウム処理施設における研究においては、喫煙等の交絡因子の調整後で、ベリリウムの発がんリスクが示されている。ただし、これらを否定する研究報告もある。ベリリウムの長期ばく露とがん発症の関連性についての研究を表 4 に示す。

表 4 ベリリウムの長期ばく露とがん発症の関連性に関する研究報告

研究方法	対象	症例・発がんリスク	参考文献
コホート研究	1970 年後半にベリリウム症例登録 (BCR) された 689 名	肺癌の SMR は 2.00 (95% CI = 1.33-2.89) (喫煙因子の補正後も結果は変わらず)。その他、全ての原因を含めた死亡率も有意に上昇しており、	Steenland & Ward, 1991

研究方法	対象	症例・発がんリスク	参考文献
		SMR は 2.19 (原因は主に塵肺症 (ベリリウム疾患) の非常に高い死亡率 (SMR = 34.23; 158 死亡例)。	
後ろ向きコホート研究	米国ペンシルベニア州及びオハイオ州の7つのベリリウム処理施設の男性労働者 9,225 名 (1940 年 - 1969 年)	全コホートにおける肺がんの SMR は 1.26 (95% CI = 1.12-1.42)。	Ward, Okun, Ruder, Fingerhut, & Steenland, 1992
コホート研究	1987 年以降の二つの研究の対象者 (Steenland and Ward 1991)、(Ward, Okun, Ruder 1992)	肺がんの死亡件数の増加はベリリウムばく露が原因ではなく、喫煙である可能性が高い。	MacMahon, 1994
ケースコントロール研究 (過去のコホート対象をさらに追跡)	米国のベリリウム処理工場労働者を 1992 年まで追跡 (1940 年開始)。症例 142 名、対照 710 名。	ベリリウムによる発がんリスク増加が推定される。喫煙の影響についても検討されたが、交絡因子として認められなかった。	Sanderson, Ward, Steenland, & Petersen, 2001
過去のコホートの再分析	米国 1992 年の研究で使用された 9,225 名	ベリリウムばく露が呼吸器系のがんの発症リスクを高めているとは言いがたい。	Levy, Roth, Hwang, & Powers, 2002
肺がんによる死亡と累積内部線量の関係を見たコホート内症例対照研究 (ベリリウムの影響も確認している)	米国コロラド州の Rocky Flats Plant の作業員 (1951 年 - 1989 年)	ベリリウムによる発がんリスク増加は認められなかった。(ただし、ベリリウムのばく露量は記載されていない)	Brown et al., 2004
過去のケースコントロールの再分析	米国 1992 年の研究で使用されたデータから症例 142 名と対照 710 名。	ベリリウムばく露が呼吸器系のがんの発症リスクを高めているとは言いがたい。	Levy, Roth, & Deubner, 2007
過去のケースコントロールの再分析	米国 1992 年の研究で使用されたデータから症例 142 名とケースに年齢を対応させた対照 (1 症例あたり 5 名)	出生コホートを併せて、ベリリウムばく露量と肺がんリスクの関係について、再分析した結果、出生因子を補正すると、ベリリウムの平均ばく露量と肺がんリスクに有意な相関があった。	Schubauer-Berigan, Deddens, Steenland, Sanderson, & Petersen, 2008
過去のコホート研究の再分析 (Cox 比例ハザード単一多変量モデル)	米国 1992 年の研究で対象となった 9,225 名	交絡と SMR パターンを評価した結果、肺がんの増加はベリリウム起因というよりも、喫煙の交絡によるものが大きかった。	Levy, Roth, & Deubner, 2009
コホート研究	米国オハイオ州とペンシルベニア州の7つのベリ	肺がんと慢性閉塞性肺疾患、神経系のがん、尿道がんは、ベリリウムばく露によって	Mary K Schubauer-Berigan et al., 2011

研究方法	対象	症例・発がんリスク	参考文献
	リウム処理施設の男性労働者（1940年から2005年追跡）9,119名	発症リスクが高まった。肺がん (SMR 1.17; 95% CI 1.08 - 1.28) 慢性閉塞性肺疾患 (SMR 1.23; 95% CI 1.13 - 1.32)	
コホート研究	米国オハイオ州とペンシルベニア州の7つのベリリウム処理施設の男性労働者5,436名（1970年以前）	平均、最大、累積のベリリウムばく露量と肺がんの発症に関連性有り。 リスク値として、一日平均ばく露量 0.033 mg/m ³ が計算された。	Mary K Schubauer-Berigan, Deddens, Couch, & Petersen, 2011

3. 疾病の発症機序

(1) 動物における発がん性

ベリリウム、ベリリウム及びその合金、また、その他さまざまなベリリウム化合物は、実験動物において肺の悪性腫瘍や骨肉腫を引き起こすことが示されている (Kuschner, 1981)。動物実験においてベリリウム化合物の発がん性を検討した研究を表 5 に示す。

表 5 ベリリウム化合物の発がん性を検討した動物実験

対象物質	実験動物	ばく露条件	結果	参考文献
ベルトラン ダイト、ベ リリウム鉍 石	ハムスター	0.21 mg Be/m ³	がん発症せず	Wagner, Groth, Holtz, Madden, & Stokinger, 1969
	ラット (Charles River CD)、 雄	(ベルトラン ダイト)、0.62 mg Be/m ³ (ベリ リウム鉍石)、 23ヶ月(6h/日、 5日/週)(吸入)	0.62 mg Be/m ³ のベリリ ウム鉍石をばく露した 個体(18/19)について、 気管支肺胞細胞腫瘍、 腺腫、腺がん、類上皮 腫のいずれかが発症し た	
金属ベリリ ウム	ラット (F344)、雌雄	410 - 980 mg Be/m ³ (8 - 48 分間)(1回の吸 入)	ばく露の14ヵ月後、 64%に肺腫瘍が発症(ば く露量や性差による報 告なし)	Nickell-Brady, Hahn, Finch, & Belinsky, 1994
硫酸ベリリ ウム四水和 物	ラット (Wistar & Sherman)、雌 雄	35.8 µg /m ³ 180 日間(5.5日/ 週)(吸入)	対照群と比較して、肺 がんの発症率が高かつ た	Schepers, Durkan, Delahant, & Creedon, 1957
硫酸ベリリ ウム四水和 物	ラット(SD CD rats)、雌 雄	34.25 µg /m ³ 72 週間(7h/日、5 日/週)(吸入)	ばく露後9ヶ月で腫瘍 が発生し、13ヶ月後 には全てのラットで肺腫 瘍(肺胞性腺がん)	Reeves, Deitch, & Vorwald, 1967
酸化ベリリ ウム	ラット	0.006 または 0.0545 mg Be/m ³	9ヶ月の潜伏期間の後、 細気管支の原発性肺が んが発症	A. Vorwald & Reeves, 1959

(2) 発症機序

ベリリウムによるがん発症の機序に着目した研究は少なく、その発症機序はまだ十分に解明されていない。突然変異や染色体異常の試験では、ベリリウム化合物について矛盾する結果が示されている。細菌による突然変異原性試験では大部分が陰性を示すものの、哺乳類試験系 (*in vitro*) では突然変異、染色体異常、細胞形質転換のエビデンスが示されている。また、ベリリウムの化学形態の違いにより、変異原性や発がん性の違いあることが示唆されている。その他、ベリリウムが DNA 合成の複製の忠実度を減少させることも示されている (Gordon & Bowser, 2003; Kuschner, 1981)。

4. 学会等の動向、勧告等

(1) 国外機関 (ILO, WHO (IARC), OECD, NIOSH, CDC, EU など)

ACGIH(2009)ではベリリウムの TLV-TWA¹ を 0.00005 mg/m³ と定めている。これは、ベリリウムの感作作用及び慢性ベリリウム疾患を考慮した値である。以前は、発がん性のみが考慮されており、現在の基準値よりも値が大きかった (TLV-TWA 0.002 mg/m³, TLV-STEL 0.01 mg/m³, 1997 年)。

表 6 ベリリウムの基準値

国際機関	基準	値	備考
ACGIH	TLV-TWA	0.00005 mg/m ³ ベリリウムとして 吸入粒子 状物質	皮膚感作性 A1 ヒトに対して発がん性がある
NIOSH	REL ²	0.0005 mg/m ³	
OSHA ³	PEL ⁴	TWA 0.002 mg/m ³ 0.005 mg/m ³ (30 minutes), with a maximum peak of 0.025 mg/m ³	

(2) 日本産業衛生学会

日本産業衛生学会ではベリリウムの許容濃度⁵を表 7 のとおり定めており、発がん性物質として Group2A (ヒトに対しておそらく発がん性がある) に分類している(日本産業衛生学

¹ Threshold Limit Value - Time Weighted Average : 時間荷重平均限界値

² Recommended Exposure Limits : 1日10時間、週40時間以上の労働に従事する作業員に対する推奨ばく露限界値

³ Occupational Safety and Health Administration

⁴ Permissible Exposure Limits : 1日8時間、週40時間の繰り返し労働において作業員に対し有害な影響を及ぼさない許容ばく露限界値

⁵ 労働者が1日8時間、1週間40時間程度、肉体的に激しくない労働強度で有害物質にばく露される場合に、当該有害物質の平均ばく露濃度がこの数値以下であれば、ほとんどすべての労働者に健康上の悪い影響が見られないと判断される濃度

会, 2010)。ベリリウム及びベリリウム化合物 4 種の GHS⁶分類結果は表 8 のとおりである (NITE, 2006)。

表 7 日本産業衛生学会によるベリリウムの許容濃度

対象物質	許容濃度 OEL ⁷ (ppm)	許容濃度 OEL (mg/m ³)	発がん性	感作		採用 年度
				気道	気道	
ベリリウム及び化合物	—	0.002	2A	1	1	'63

表 8 GHS 分類結果 (健康に対する有害性)

危険・有害性項目			分類結果				
			ベリリウム	酸化ベリリウム	フッ化ベリリウム	硫酸ベリリウム・四水和物	水酸化ベリリウム
1	急性 毒性	経口	×	×	区分 3	区分 3	×
		経皮	×	×	×	×	×
		吸入：ガス	—	—	—	—	—
		吸入：蒸気	×	×	×	×	×
		吸入：粉塵、ミスト	×	×	×	区分 1	×
2		皮膚腐食性／刺激性	×	区分 2	区分 2	×	×
3		眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性	×	区分 2A	区分 2A	×	×
4		呼吸器感作性又は皮膚感作性	呼吸器：区分 1 皮膚：区分 1	呼吸器感作性：× 皮膚感作性：×	呼吸器感作性：× 皮膚感作性：区分 1	呼吸器感作性：× 皮膚感作性：区分 1	呼吸器感作性：× 皮膚感作性：×
5		生殖細胞変異原性	×	×	×	—	×
6		発がん性	区分 1A	区分 1A	区分 1A	区分 1A	区分 1A
7		生殖毒性	×	区分 2	×	区分 2	×
8		標的臓器／全身毒性 (単回ばく露)	区分 1 (呼吸器)	区分 1 (呼吸器)	区分 3 (気道刺激性)	区分 1 (呼吸器)	×
9		標的臓器／全身毒性 (反復ばく露)	区分 1 (呼吸器)	区分 1 (呼吸器、血液系)	区分 1 (呼吸器、腎臓、副腎、肝臓)	区分 1 (呼吸器、腎臓、血液系)	区分 1 (呼吸器)
10		吸引性呼吸器有害性	×	区分 2	区分 2	×	×

(×：分類できない、—：分類対象外または区分外)

⁶ Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals

⁷ Occupational Exposure Limits

5. 参考文献

- Brown, S. C., Schonbeck, M. F., McClure, D., Barón, A. E., Navidi, W. C., Byers, T., & Ruttenber, a J. (2004). Lung cancer and internal lung doses among plutonium workers at the Rocky Flats Plant: a case-control study. *American journal of epidemiology*, *160*(2), 163-72.
- Gordon, T., & Bowser, D. (2003). Beryllium: genotoxicity and carcinogenicity. *Mutation Research*, *533*(1-2), 99-105.
- IARC. (2011). Beryllium and beryllium compounds. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans VOLUME 100* (Vol. 12, pp. 95-120). LYON, FRANCE.
- JOGMEC. (2010). 25 ベリリウム (Be). 鉱物資源マテリアルフロー2010. Retrieved from http://www.jogmec.go.jp/mric_web/jouhou/material/2010/mineral_resource.pdf
- Kuschner, M. (1981). The carcinogenicity of beryllium. *Environmental health perspectives*, *40*, 101-105.
- Levy, P. S., Roth, H. D., & Deubner, D. C. (2007). Exposure to beryllium and occurrence of lung cancer: a reexamination of findings from a nested case-control study. *Journal of occupational and environmental medicine*, *49*(1), 96-101.
- Levy, P. S., Roth, H. D., & Deubner, D. C. (2009). Exposure to beryllium and occurrence of lung cancer: findings from a cox proportional hazards analysis of data from a retrospective cohort mortality study. *Journal of occupational and environmental medicine*, *51*(4), 480-486.
- Levy, P. S., Roth, H. D., Hwang, P. M. T., & Powers, T. E. (2002). BERYLLIUM AND LUNG CANCER : A REANALYSIS OF A NIOSH COHORT MORTALITY STUDY. *Inhalation Toxicology*, *14*(April), 1003-1015.
- MacMahon, B. (1994). The Epidemiological Evidence on the Carcinogenicity of Beryllium in Humans. *Journal of Medicine*, *36*, 15-24.

- NIOSH. (2011). Preventing Sensitization and Disease from Beryllium Exposure. *DHHS (NIOSH) Publication Number 2011-107*. Retrieved from <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2011-107/pdfs/2011-107.pdf>
- NITE. (2006). GHS 分類結果 (関係省庁連絡会議 平成 18 年度事業) . *GHS 分類結果 (関係省庁連絡会議 平成 18 年度事業)* . Retrieved from <http://www.safe.nite.go.jp/ghs/list.html>
- Nickell-Brady, C., Hahn, F., Finch, G., & Belinsky, S. (1994). No Title. *Analysis of K-ras, p53 and c-raf-1 mutations in beryllium-induced rat lung tumors.*, 15(2), 257-262.
- Reeves, A. L., Deitch, D., & Vorwal, A. J. (1967). I. Inhalation exposure of rats to beryllium sulfate aerosol. *Cancer Research*, 27(3), 439-445.
- Sanderson, Wayne T, Ward, E. M., Steenland, K., & Petersen, M. R. (2001). Lung cancer case-control study of beryllium workers. *American journal of industrial medicine*, 39(2), 133-144.
- Schepers, G., Durkan, T., Delahant, A., & Creedon, F. (1957). The biological action of inhaled beryllium sulfate; a preliminary chronic toxicity study on rats. *A. M. A. Archives of Industrial Health*, 15(1), 32-58.
- Schubauer-Berigan, M K, Deddens, J. A., Steenland, K., Sanderson, W. T., & Petersen, M. R. (2008). Adjustment for temporal confounders in a reanalysis of a case-control study of beryllium and lung cancer. *Occupational and environmental medicine*, 65(6), 379-383.
- Schubauer-Berigan, Mary K, Couch, J. R., Petersen, M. R., Carreón, T., Jin, Y., & Deddens, J. a. (2011). Cohort mortality study of workers at seven beryllium processing plants: update and associations with cumulative and maximum exposure. *Occupational and environmental medicine*, 68(5), 345-353.
- Schubauer-Berigan, Mary K, Deddens, J. a, Couch, J. R., & Petersen, M. R. (2011). Risk of lung cancer associated with quantitative beryllium exposure metrics within an occupational cohort. *Occupational and environmental medicine*, 68(5), 354-360.

- Steenland, Kyle, & Ward, E. (1991). Lung cancer incidence among patients with beryllium disease: a cohort mortality study. *Journal of the National Cancer Institute*, 83(19), 1380-1385.
- Vorwald, A., & Reeves, A. (1959). Pathologic changes induced by beryllium compounds: experimental studies. *A.M.A. Archives of Industrial Health*, 19(2), 190-199.
- WHO. (1990). Beryllium. *Environmental Health Criteria 106*. Retrieved from <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc106.htm>
- Wagner, W. D., Groth, D. H., Holtz, J. L., Madden, G. E., & Stokinger, H. E. (1969). Comparative Bertrandite Chronic Inhalation Toxicity and Beryl, with Production Tumors by Beryl of Beryllium Ores, of Pulmonary. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 15, 10-29.
- Ward, E., Okun, A., Ruder, A., Fingerhut, M., & Steenland, K. (1992). A mortality study of workers at seven beryllium processing plants. *American journal of industrial medicine*, 22(6), 885-904. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1463033>
- 日本産業衛生学会. (2010). Recommendation of occupational exposure limits (2010-2011). *Journal of occupational health*, 52, 308-324.

【タイトル】

The carcinogenicity of beryllium.

【著者】

Kuschner M

【出典】

Environ Health Perspect. 1981 Aug;40:101-5.

【URL】

【抄録】

ベリリウム及びその合金、また、その他さまざまなベリリウム化合物は、実験動物において肺の悪性腫瘍や骨肉腫を引き起こすことが報告されている。特に、サル、ウサギ、ラットの3種の動物については、影響を受け易いことが示されている。

ベリリウムは、哺乳類細胞において、形態変換を誘導し、ウイルス形質転換を活性化させる。また、DNA合成の複製忠実度も減少させることも確認された。

いくつかの個体で、ベリリウム化合物へのばく露により、肺に慢性の肉芽腫性疾患を引き起こすことが確認されている。本総説発表時直近の一連のヒト疫学研究により、ベリリウムに職業ばく露した労働者において肺がんの発生が増加していることが分かった。動物実験や *in vitro* の研究と共に、このような疫学調査は、ベリリウムの職業上ばく露にさらされるヒトにおける発がんの危険性について強い可能性を示している。

【タイトル】

Exposure to beryllium and occurrence of lung cancer: a reexamination of findings from a nested case-control study.

【著者】

Levy PS, Roth HD and Deubner DC

【出典】

J Occup Environ Med. 2007 Jan;49(1):96-101.

【URL】

【抄録】

目的：ベリリウムと肺がんのネステッドケースコントロール研究 (nested case-control study) の再分析を行うこと。その背景として、オッズ比算出に関連する分析及び研究デザインの課題が確認されたことがあげられる。

方法：過去の研究において対数変換されたばく露指標について、変換せずにそのままの値を用いて再分析した。対照の選定方法に起因する症例と対照の不均衡がもたらすオッズ比への影響を調べた。

結果：いずれのばく露量変数においても、オッズ比の上昇が確認されなかった。

結論：過去の文献において、ベリリウムと肺がんの間に相関があると理由付ける主張とは異なり、相関がみられたのは対照の選び方に問題があると確認された。

臨床的意義：今回の研究はこれまでのベリリウム-肺がんの関係を示唆する結論に相對するものとなった。職業病を専門とする医師は、肺がんを懸念しているベリリウムばく露した労働者に対して助言する際に今回の研究からの知見を盛り込みたいと思うかもしれない。

【タイトル】

Exposure to beryllium and occurrence of lung cancer: findings from a cox proportional hazards analysis of data from a retrospective cohort mortality study.

【著者】

Levy PS, Roth HD and Deubner DC

【出典】

J Occup Environ Med. 2009 Apr;51(4):480-6.

【URL】

【抄録】

目的：ベリリウム労働者コホートの肺がんの SMR 分析においてよく起こる交絡パターンについて評価すること。

方法：Cox 比例ハザード単一多変量モデルを用いて、交絡と SMR パターンを評価。

結果：肺がんとう労働時間に関係が無いことが確認された。過去の研究で発表されていた、古いプラントと肺がんリスク、1950 年代に比べて 1940 年に雇用された労働者において肺がんリスクが高くなるといった発見は今回確認されなかった。潜伏期間が長くなると肺がんリスクも高くなるという傾向は、共変量がモデルに加えられると弱くなっていた。1960 年代の労働者の低い SMR とハザード比が低いベリリウムばく露に関係しているということを除外できなかった。

結論：観察されたパターンは、肺がんにおけるベリリウムの職業因子の関与をあまりサポートしない結果となった。このことは、過去の研究で、喫煙因子の補正をすると肺がんの有意な増加がなかったことに起因すると考えられる。

【タイトル】

Beryllium and lung cancer: a reanalysis of a NIOSH cohort mortality study.

【著者】

Levy PS, Roth HD, Hwang PM and Powers TE

【出典】

Inhal Toxicol. 2002 Oct;14(10):1003-15.

【URL】

【抄録】

この分析の背景として、本文献発表時直近のベリリウムの発がん性についてのレビュー（IARC：国際がん研究機関、USEPA：アメリカ環境保護庁、ACGIH：米国産業衛生専門家会議、などから）や、ベリリウムの発ガン性についての分類における国家毒性プログラム（NTP）による再検討があげられる。そこでは、アメリカの7つのベリリウム加工施設で働いていた労働者を対象としたNIOSH（国立労働安全衛生研究所）によって行われたコホート死亡率研究のデータ（Ward et al., 1992）を再分析している。その論文では、対象となった労働者において肺がんリスクの増加が確認され、職業的ベリリウム化合物ばく露がその原因として最も可能性が高いと結論付けてある。本文献では、以下の手法で同対象を最分析した。(1) 喫煙と肺がんによる死亡率の関係のより密接な見積もりに基づいた喫煙因子の調整、(2) 代替比較集団に基づいた期待される肺がん確立のコンピュータ計算、(3) メタ分析に基づいた個々のプラントからの発見の総合推定値。本文献での分析から、低く、たいして統計的有意でない SMR が示され、それは偶然の関係である（意図的な手法の問題なくベリリウムと肺がんには有意な相関がある）という解釈には適合しないものであると確認された。

【タイトル】

The epidemiological evidence on the carcinogenicity of beryllium in humans.

【著者】

MacMahon B

【出典】

J Occup Med. 1994 Jan;36(1):15-24; discussion 25-6.

【URL】

【抄録】

ベリリウム化合物への職業ばく露が果たして呼吸器系がんのリスクを高めるのかという疑問に対する権威あるレビューが 1987 年に発表され、当時までに得られたエビデンスの質に対して批判的な意見が示された。そこでは、ヒトへのベリリウム発がん性に関して、それまでのエビデンスからは何の明確な結論も導き出せないと示されている。本文献では、当該レビューで参照されている初期の研究報告に加え、1987 年以降に発表された研究成果についてもレビューしている。筆者は、1987 年以降の 2 つの研究で見られた 1 つあるいは 2 つのプラントにおける労働者の肺がんによる死亡件数の増加について、ベリリウムの職業ばく露が要因ではなく、その他の因子による影響が大きいと主張している。特に、喫煙に関する情報が乏しく、わずかな死亡件数の上昇が、一般人口で見られる喫煙パターンによる残差交絡の結果である可能性を除外できるデータが存在しないとしている。事実、この同じコホートでの肺気腫と虚血性心疾患による死亡数超過は、喫煙による交絡が、ベリリウム化合物への職業ばく露よりも、肺がんの増大に対してよりもっともらしい説明であることを示唆している。

【タイトル】

Lung cancer case-control study of beryllium workers.

【著者】

Sanderson WT, Ward EM, Steenland K and Petersen MR

【出典】

Am J Ind Med. 2001 Feb;39(2):133-44.

【URL】

【抄録】

背景：コホート死亡率研究によってベリリウムばく露した労働者の間で肺がんによる死亡率が高まることが確認されている。一方で、ベリリウムばく露レベルと肺がんリスクの関係は評価されていないため、本文献では、ベリリウム処理工場の肺がんについてのネステイドケースコントロール研究についてまとめられている。

方法：1992年のベリリウム合金製造所の男性労働者を対象とするコホートについて死亡状況を追跡確認することで肺がんの症例群を特定した。142名の肺がん症例のそれぞれに対し、年齢、人種に基づき5名の対照が設定された。暦齢特異的なベリリウムばく露推定はプラント内の全ての業務について算出され、労働者の累積、平均、最大ばく露を推定するために使われた。喫煙の交絡の可能性もあるため、その点も評価された。

結果：肺がん患者は、対照群と比較して寿命が短く、生涯累積ベリリウムばく露量も低かったが、平均ばく露量及び最大ばく露量は高かった。10年や20年のラグ（時間差）を補えば、患者でのほうが、ばく露指標は高くなった。20年のラグの分析において、オッズ比は、高ばく露でのほうが低ばく露グループよりも有意に高くなった。ばく露計量を対数にとったものについて正の相関が見られた。喫煙はばく露-反応分析の交絡因子となっていないようであった。

結論：高いラグのベリリウムばく露した労働者のあいだで上昇する肺がん率と、喫煙による交絡があるという証拠の欠如とが、ベリリウムがヒト肺がんの発がん物質であるという証拠となっている。

【タイトル】

Adjustment for temporal confounders in a reanalysis of a case-control study of beryllium and lung cancer.

【著者】

Schubauer-Berigan MK, Deddens JA, Steenland K, Sanderson WT and Petersen M

【出典】

Occup Environ Med. 2008 Jun;65(6):379-83. Epub 2007 Sep 21.

【URL】

【抄録】

目的：ベリリウム加工施設で働いていた労働者を対象とした過去のケースコントロール研究のデータを再分析し、ベリリウムと肺がんの関係における交絡因子を評価する。

方法：肺がんと平均・累積ベリリウムばく露量の関係について、142名の症例と各症例に対して年齢調整した5名の対照において、条件付きロジスティック回帰により再分析した。年齢調整はそれぞれ雇用年齢と出生年で行われた。0の対数を避けるため代替の調整が調査された。

結果：2つの強い関連因子である出生年または雇用年齢の調整により、累積ばく露と肺がんリスクの関係は弱められたが、10年の差を埋める調整後は肺がんリスクは有意に平均ばく露と相関していた。出生年コホートによる分析の成層化により、1900年以前に生まれた労働者を対象とするとそれ以降生まれた労働者においてよりも、累積ばく露と平均ばく露を原因とする肺がんリスクが高まることが分かった。ばく露量の対数をとる方法でも、肺がんと平均ばく露の相関の重要性は減少しなかった。

結論：今回の再分析で、累積では確認されなかったが、ベリリウム（平均）ばく露が出生コホートの調整後に肺がんと相関があることが確認された。出生コホートによる交絡は1900年以前生まれの労働者において喫煙パターンの違いに関係している可能性が示唆された。また、第二次世界大戦の時代に雇われた労働者が雇用時に年老いていた傾向にも関係していることも示唆された。

【タイトル】

Cohort mortality study of workers at seven beryllium processing plants: update and associations with cumulative and maximum exposure

【著者】

Mary K Schubauer-Berigan, James R Couch, Martin R Petersen, Tania Carro^ˆn, Yan Jin, James A Deddens

【出典】

Occup Environ Med. 2011 May;68(5):345-53. Epub 2010 Oct 15.

【URL】

【抄録】

目的：ベリリウムばく露と死亡リスクの関係を調べるために7つのベリリウム加工施設で労働者たちの追跡調査が行われた。

方法：9,199名の労働者を対象に1940年から2005年にかけて追跡調査が実施された。肺・神経系・尿路がん、COPD（慢性閉塞性肺疾患）慢性腎疾患、（CBD）慢性ベリリウム疾患を含むカテゴリー、肺気腫など、これらにおいてアメリカ国民をもとに比較してSMRが推定された。最大ばく露量と累積ばく露量についても計算された。

結果：アメリカ国民と比較して、肺がん（SMR：1.17；95% CI：1.08 to 1.28）、COPD（SMR：1.23；95% CI：1.13 to 1.32）、CBDを含むカテゴリー（SMR：7.80；95% CI：6.26 to 9.60）、肺気腫（SMR：1.17；95% CI：1.08 to 1.26）では死亡率が上昇した。ほぼすべての疾患で、雇用からの年月と共に死亡率が増加した。CBDを含むカテゴリーでは、死亡率はアメリカ国民と比較して全てのばく露グループで実質的に上昇がみられた。最大ばく露量が10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以上のヒトは、肺がん、尿路がん、COPD、肺気腫を含むカテゴリーで、ばく露量の低いグループに比べて高い確率であった。神経系がんにおいて累積ばく露量が示すp値は有意な0.0006であった。短期労働者を除いた場合、肺がんは0.01、尿路がんは0.003、COPDは0.0001以下という有意なp値を示した。

結論：これらの結果から肺がんとCBD、また可能性としてCOPDと神経系や尿路がんも、ベリリウムばく露と関係があることが再度確認された。喫煙やその他の発がん物質へのばく露ではこれらの上昇は説明できないようである。

【タイトル】

Risk of lung cancer associated with quantitative beryllium exposure metrics within an occupational cohort

【著者】

Mary K Schubauer-Berigan, James A Deddens, James R Couch, Martin R Petersen

【出典】

Occup Environ Med. 2011 May;68(5):354-60. Epub 2010 Nov 16.

【URL】

【抄録】

目的：

ベリリウムは、動物実験や疫学研究からヒトの発がん性物質とされている。直近の研究で、著者らは大規模な職業上コホートからベリリウムばく露と肺がんとの関係に新しい発見を報告した。本調査では、ばく露の形、つまり異なるばく露量の評価と肺がんの応答の関係を、人種、設備、就業状態、その他の発がん性物質のばく露などを考慮に入れて調査されている。

方法：

Cox proportional hazards 回帰分析を用いて肺がんと日々のばく露量の関係が調査された。対象は 5,436 人の労働者で、年齢基準のリスクセットが用いられた。異なるばく露量反応曲線はばく露指標に適応していた。

結果：

年齢、出生、設備の因子を調整したときに、肺がんと平均ばく露との間、また最大ばく露との間に、有意な相関が確認された。また、それらの因子とさらに短期の仕事状況とアスベストのばく露も調整したときに、累積のベリリウムばく露の間にも有意な相関が確認された。categorical または piecewise log-linear がばく露指標としてもっとも良く表現できる手法であった。0 から 10 mg/m³の間では、平均ばく露から最大ばく露と発がんリスクが関連した。0 and 200 mg/m³の間では、累積ばく露と発がんリスクが関連した。piecewise log-linear モデルによると 10⁻³のリスク超過は 0.033 mg/m³の一日ばく露平均になる。

結論：

この研究から、アメリカ政府の基準である一日ばく露平均が 2.0 mg/m³に近いレベルで肺が

んのリスクが高まることが分かった。

【タイトル】

Lung cancer incidence among patients with beryllium disease: a cohort mortality study.

【著者】

Steenland K and Ward E

【出典】

J Natl Cancer Inst. 1991 Oct 2;83(19):1380-5.

【URL】

【抄録】

症例登録されたベリリウム疾患患者のうち 689 名を対象としてコホート死亡率研究が行われた。同じく 421 人を対象とした初期の研究では対象が男性に限定されており、7 名という非常に少ない数の肺がん死亡のデータもとに、有意でない 2 倍の肺がんによる死亡率が示されている。著者らはこの初期の研究対象に、女性を加え、13 年の追跡調査をさらに実施した。689 名のベリリウム疾患患者と米国人口を比較し、28 名の肺がん死亡患者から、肺がんの標準化死亡比 2.00 (95% confidence interval = 1.33-2.89) の値を得た。喫煙因子の補正後もこれらの結果は変わらなかった。また、その他の全ての要因を含めた死亡率も有意に上昇しており、標準化死亡比は 2.19 であった。その原因は主に塵肺症（基本的にベリリウム疾患）の非常に高い死亡率であった (SMR = 34.23; 158 死亡例)。他の死因は有意な上昇が無かった。男女共に一貫して肺がんの超過が見られ、ベリリウムのばく露期間の増加や初めてばく露してからの経過期間の増加とは関係が無い可能性が示唆された。症例登録には化学性肺膵炎に似た急性ベリリウム疾患もあり、他の塵肺症に似た慢性ベリリウム疾患もいた。肺がんの超過は慢性疾患の患者 (SMR = 1.57) よりも、急性疾患の患者 (SMR = 2.32) でより多く見られた。

【タイトル】

A mortality study of workers at seven beryllium processing plants.

【著者】

Ward E, Okun A, Ruder A, Fingerhut M and Steenland K

【出典】

Am J Ind Med. 1992;22(6):885-904.

【URL】

【抄録】

国際がん研究機関（IARC）は、ベリリウムの発がん性の証拠は動物実験のデータにより十分と示していたが、ヒトのデータにおいては非常に限られていた。この分析は、9,225名の後ろ向きコホート死亡率研究に基づく。9,225名は、1940年1月1日から1969年12月31日の間で最低でも2日間、7つのベリリウム処理施設で雇用されていた男性労働者である。生存状況は1988年12月31日まで確認された。全コホートの肺がんにおける標準化死亡比（SMR）は1.26であった（95% CI = 1.12-1.42）。肺がんの有意なSMRはOhio州Lorainと、Pennsylvania州ReadingのプラントでそれぞれSMR = 1.69; 95% CI = 1.28-2.19、SMR = 1.24; 95% CI = 1.03-1.48であった。これらは最も古いプラントのひとつである。コホート全体でSMRに有意な上昇が見られたのは、全死亡数（SMR = 1.05; 95% CI = 1.01-1.08）、局所貧血心疾患（SMR = 1.08; 95% CI = 1.01-1.14）、塵肺症とその他呼吸器疾患（SMR = 1.48; 95% CI = 1.21-1.80）、慢性かつ詳細不明の腎炎、腎不全、腎硬化症（SMR = 1.49; 95% CI = 1.00-2.12）などである。肺がんのSMRは雇用期間の長さに比例しない、しかし、初めてばく露してから潜伏期間の長さとは比例していた。肺がん発症は、Lorainのプラントで働いていた、非常に高濃度のベリリウムばく露が関係している急性ベリリウム疾患の病歴をもつ労働者の間で特に上昇した（SMR = 3.33; 95% CI = 1.66-5.95）。肺がん超過は、ベリリウムばく露が並外れて高かったとされる1940年代に操業していたプラントにのみ限ったことではない。超過肺がんSMRはまた1950年代に操業していた5つのうちの4つのプラントでその10年間雇われていた労働者においても見られた。喫煙も地理的な場所もその肺がん発症の上昇の完全な理由にはならなかった。職業上のベリリウム化合物のばく露がこの調査で観察された肺がんリスクの増加の説明としてもっともらしい。このコホートの死亡率追跡を続けることで、新しいプラントでの、そして古いプラントで1950年代あるいはそれ以降に雇われていたコホートメンバーの間での、より決定的な肺がんリスク評価が得られるだろう。ヒトの肺がんを引き起こす特定のベリリウム化合物の潜在力やこれらプラントでの特定の処理過程での他のばく露の可能性を明確化するにはネステイドケースコ

ントロール研究が必要である。筆者らは、このような分析を支えるほかの産業衛生データがあるか査定中としている。