

ど、抑うつ状態があるほど、復職が不良であることを報告した。

あだち健康行動学研究所の足達淑子氏は「ライフスタイル—行動療法によるストレス対処—」と題して、生活習慣改善のための行動療法である「ライフスタイル療法」の実践をのべるとともに、同法がストレス対処に有効であることを示した。

その他に一般演題も発表された。以上述べてきたように、本学術総会は、それぞれの分野における最新の情報が発表され、特にストレスに対する対処の面では、質問票の開発をは

じめとして大きく進歩してきていることが同われ

た。全体的にストレス科学は順調に発展していると考えられ、今回の学術総会は21世紀最初の学会として実りのあるものであった。

なお第18回日本ストレス学会学術総会は、平成14年11月21日(木)、22日(金)に、東京医科大学精神医学教室 飯森 眞喜雄教授を会長として、京王プラザホテルで開催予定である。

(たなか まさとし・久留米大学薬学部薬理学教室)

## 国際学会ニュース

### 人造鉱物繊維の発がん性について —国際がん研究機関 (IARC) の報告—

森本泰夫

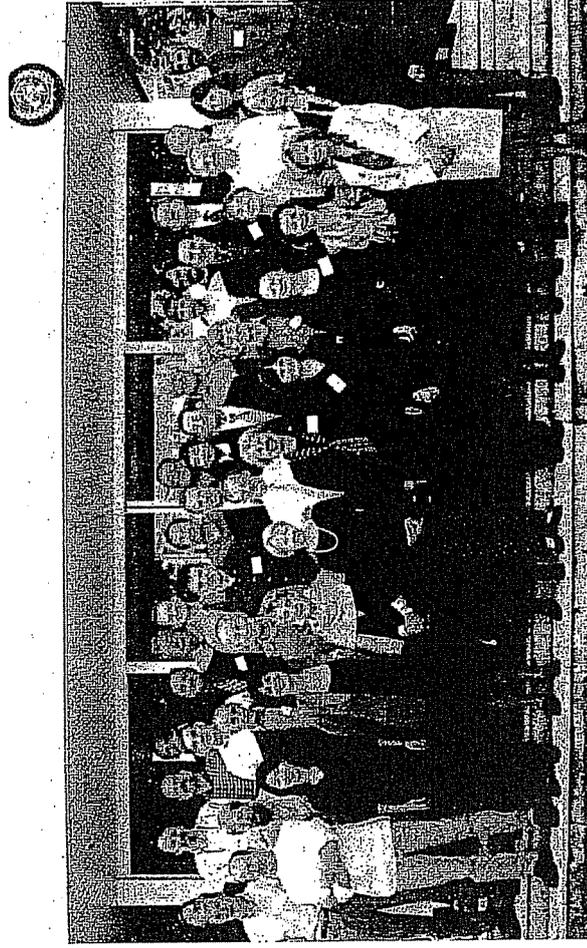


写真1 IARCのワーキンググループメンバー

2001年、10月8日から16日にかけてフランスのリヨン市にて、国際がん研究機関 (IARC) により召集された専門家からなるワーキンググループは、人造鉱物繊維の発がん性のリスク評価を行った。主な対象繊維は、グラスウール、ロック・スラグウール、セラミックファイバーであった。筆者も専門家の一員として会議に参加したので、どのような経緯で人造鉱物繊維の発がん性を評価に至ったかを報告する。

国際がん研究機関 International agency for research on cancer (IARC) は、1965年 WHO 傘下に設立され、1971年より環境化学物質のト発がん性の国際評定会議を開催しており、その結果をIARCモノグラフとして発行している。ここでの検討は、多くの国ないしは民間団体が発がん性を評価する上で、参考データとして汎用されている。主な吸入曝露物質では、1977年、1982年に石棉、1996年に結晶質シリカがGroup 1 (発

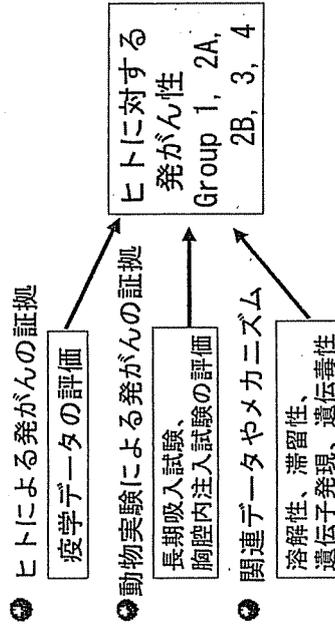
の分類を元に、ヒト発がん性を決定する。表4は1987年、前回のIARCのワーキンググループで決定された人工造動物繊維の発がん性評価とヒト、動物実験における発がん性の証拠を示す。

会議  
 専門家は、事前に、担当分野のDraftを作成する。会議では、4つのサブグループ、つまり、Subgroup 1 (曝露に関するデータ)、Subgroup 2 (ヒトの発がんに関する研究)、Subgroup 3 (動物の発がん性に関する研究)、Subgroup 4 (関連データやメカニズムに関する研究) に別れ、グループ別に討議 (4日間) を行った。後に、全体会議 (2日間) を経て、最終評価 (1日間) を行った。サブグループの専門家のメンバーは、1から3が3名、4が10名であった。私は、Subgroup 4をわりあてられ、遺伝子発現を担当した。対象となつた人工造動物繊維は、グラスファイラメント、グラスウール、マイクログラスウール、ロックウール、

ヒト発がん性の最終評価  
 表1 ヒト発がん性に対するヒトに対するがん原性である。第1群- ヒトに対してがん原性である。第2群- ヒトに対してがん原性でない。第3群- ヒトに対してがん原性である。第4群- ヒトに対してがん原性でない。

ヒト発がん性の最終評価  
 表1 ヒト発がん性に対するヒトに対するがん原性である。第1群- ヒトに対してがん原性である。第2群- ヒトに対してがん原性でない。第3群- ヒトに対してがん原性である。第4群- ヒトに対してがん原性でない。

表2 発がん性の評価法



がん物質) と決定された。本会議では、アスベストの代替繊維である人工造動物繊維のヒト発がん性評価を行った。この繊維に関しては、1987年に、第1回の評価が行われており、今回はその再評価となった。会議のメンバー (写真1) は、19名の専門家、8名のオブザーバー、16名の秘書 (IARCスタッフ) により構成された。

ヒト発がん性の評価方法  
 ヒトの発がん性の最終評価は、表1に示すようにGroup1から4に分類される。これらの評価決定は、3項目のカテゴリ、すなわち、ヒトの発がんに関する研究、動物における発がん性に関する研究、関連データやメカニズムに関する研究の評価に基づいている (表2)。まず、この3項目ともデータを収集 (充分 (Sufficient)、制限付き (Limited)、不十分 (inadequate)、なし (Lack)) する。3つの発がん性の証拠の結果をもとに、表3

ヒト発がん性の最終評価  
 表1 ヒト発がん性に対するヒトに対するがん原性である。第1群- ヒトに対してがん原性である。第2群- ヒトに対してがん原性でない。第3群- ヒトに対してがん原性である。第4群- ヒトに対してがん原性でない。

ヒト発がん性の最終評価  
 表1 ヒト発がん性に対するヒトに対するがん原性である。第1群- ヒトに対してがん原性である。第2群- ヒトに対してがん原性でない。第3群- ヒトに対してがん原性である。第4群- ヒトに対してがん原性でない。

表3 発がんの証拠によるGroup分類

Group1	ヒトのデータで充分な発がん性がある。例外的にヒトのデータが充分でなくとも、動物のデータが充分な発がん性を示し、関連データが発がん性に強い証拠を示す場合
Group2A	ヒトのデータで制限のある発がん性で、動物のデータで充分な発がん性を示す場合。
Group2B	ヒトのデータが不十分で、動物のデータが充分な発がん性を示す場合。ヒトのデータが発がん性に強い証拠を示す場合。
Group3	ヒトのデータで不十分で、動物のデータが充分な発がん性を示す場合。ヒトのデータが発がん性をサポートする場合。
Group4	ヒトのデータと動物のデータで発がん性を示さない場合。ヒトのデータが不十分で、動物のデータで発がん性を示す場合。

表4 前回の人工造動物繊維の発がん性評価

人工造動物繊維	発がんに関する証拠		ヒトに対する発がん性
	ヒト	動物	
グラスウール	Inadequate	Sufficient	2B
グラスファイラメント	Inadequate	Inadequate	3
ロックウール	Limited	Limited	2B
スラグウール	Inadequate	Inadequate	2B
セラミックファイバー	Inadequate	Sufficient	2B

スラグウール、セラミックウール、ニューファイバーである。繊維の分類・定義は表5に示す。断熱材、充填材、防音材など一般用途として主に用いられるのは、グラスウール、ロック・スラグウール、セラミックファイバー、ニューファイバーであり、フィルターなど特殊用途としては、マイクログラスウールが用いられている。前回の会議では5種類の繊維を検討していたが、会議初日に

提案があり、グラスウールからマイクログラスウール、ロックウールやセラミックファイバーからニューファイバーが別の繊維とみなされ、新たに分類された。しかし、すべてのSubgroupで、この新分類に対応できたわけではなく、以下、グループ別に対応した繊維を提示し、討議の結果を示した。

表5 人造鉱物繊維の分類と代表的繊維

繊維	定義	in vitro, in vivo 試験に用いられた代表的繊維
グラスウール	ガラス(生地、珪砂、長石、等)繊維:主に耐熱材として使用	MMVF10, MMVF11, MMVF35
マイクログラスウール	主にフィルターに用いられる細いガラス繊維	MMVF32 (475 glass wool) E-glass
ロックウール	岩石から製造された繊維	MMVF21
スラグウール	鉱滓残渣から製造された繊維	MMVF22
セラミックファイバー	アルミナ、シリケート、ジルコニアなどからなる繊維の総称	RCF1~4, RF1
ニューファイバー	溶解性のセラミックやロックウールを主とした繊維の総称	MMVF34, X607

1. 曝露に関するデータ

人造鉱物繊維の分類・定義、製造、生産量、用途、職業性・非職業性曝露、曝露強度測定、規制など詳細に報告された。但し、繊維の分類に關して、さらに細分化が必要とする提案もあったが、検討が複雑化し、困難になることも考えられ、この提案は却下された。場合によっては、分類に苦慮する人造鉱物繊維もあることが伺われた。

2. ヒト発がんに関する研究

疫学的報告の対象となった繊維は、グラスウール、グラスファイバメント、ロック、スラグウール、セラミックファイバーであった。疫学研究は、アメリカとヨーロッパの大規模コホート、及びコホート内症例対照研究を中心に検討された。因果関係についても、蓄積曝露量や曝露時間、初回曝露からの期間などとの相関の有無が検討された。対象繊維の評価結果を表6に示す。

1) グラスウール

アメリカの大規模コホートで1945年から1978年までの32110名を対象とした。呼吸器がん(原発性、気管、気管支、肺)のSMR(標準死亡率比:この場合、曝露作業者が一般人より何倍、呼吸器がんで死亡するかを比べて示したもの)は1.06で有意な上昇を認めた。しかし、5年以上の作業者では1.03で有意差を認めなかった。コホート内症例対照研究で、喫煙者、複合曝露などの交絡因子を調整、曝露時間、吸

入繊維の蓄積曝露量、平均曝露量、初回曝露からの期間と呼吸器がんのリスクと相関は認めなかった。ヨーロッパでは、デンマーク、フィンランド、ノルウェー、スウェーデン、イギリス、ドイツ、イタリアの対象8335作業者(201015人・年間)の悪性腫瘍のSMRが1.11(95%CI, 1.01-1.22)、肺がんでは1.27(95%CI, 1.13-1.46)と有意な上昇を示した。しかし、初回曝露からの期間、曝露期間などとの相関なく、因果関係を認めなかった。また、喫煙や複合曝露の情報もなかった。

2) グラスファイバメント

アメリカのコホートでは、グラスファイバメントのみを製造する2工場を対象とし、全作業者、長期作業者ともすべての発がんに関するリスクがなかった。呼吸器がんに関しては、全作業者でSMRが1.04(95%CI, 0.87-1.22)、長期作業者では0.96であった。喫煙因子を調整しても、SMRは、ほとんど変わらなかった。ウールとファイバメントの製造工場では、呼吸器がんのSMRは1.02(95%CI, 0.91-1.12)であった。コホート内症例対照研究では2工場で喫煙者の調整を行い、呼吸器がんのオッズ比は1.06(95%CI, 0.95-2.69)と0.54(95%CI, 0.86-1.6)であった。ヨーロッパのコホートでは、評価できるデータがほとんどなかったが、デンマーク、フィンランド、ノルウェー、スウェーデン、イギリス、ドイツ、イタリアの1年以上の作業者です

表6 疫学的データのまとめ

	発がんに関する証拠
グラスウール	Inadequate (不充足)
グラスファイバメント	Inadequate (不充足)
ロック/グラスウール	Inadequate (不充足)
セラミックファイバー	Inadequate (信頼できるデータがない)

すべての悪性腫瘍のSMRは1.11(95%CI, 0.76-1.39)、肺がんのSMRは1.27(95%CI, 0.61-1.86)であった。小規模コホートとしては、アメリカNIOSHの報告より1年以上の白人男性作業者2933名で、すべての悪性腫瘍のSMRは、0.96(0.78-1.2)(非有意)、肺がんでは、1.2(0.86-1.6)(非有意)であった。コホート内症例対照研究でも肺がんのオッズ比が、0.91(0.36-2.25)であった。カナダの小規模コホートでは1465名のファイバメント作業者において、肺がんのSMRは1.4(95%CI, 0.68-2.4)(非有意)であった。さらに、肺がんのリスクは繊維の蓄積曝露量と相関しなかった(喫煙情報なし)。

3) ロック・スラグウール

アメリカもヨーロッパの大規模コホートでは、両繊維を、区別して行なわれた。また、この繊維の前面議での発がん性の証拠は、limited evidenceであった。アメリカにおいて、6工場、1年以上作業経験のある1946人を対象としたコホート研究では、呼吸器がんのSMRが有意に高かった。しかし、初回曝露からの期間とも相関が認められなかった。また、その後有意な増加も認められなかった。また、その後の報告で、対象6工場のうち、1工場で石綿使用が認められ、5工場を対象としたコホートでは、呼吸器がんのSMRは1.29(national), 1.22(country)と有意な増加を認めなかった。石綿を使用した1工場ではSMRが1.95(national), 1.53(country)で有意に上昇した。5工場に関

しては、呼吸器がんのSMRと曝露期間、初回曝露からの期間との相関はなかった。コホート内症例対照研究で石綿、ホルムアルデヒド、芳香族炭化水素、シリカ、喫煙者の交絡因子の調整したところ、呼吸器がんと吸入繊維の蓄積曝露量と相関なかった。

ヨーロッパのコホートでは、呼吸器がんのSMRは上昇し、初回曝露からの期間とともにリスクの増加も認められた。また、長期作業者及びオイルバインダーの導入やパッチ製造される以前の初期の技術期の作業者のSMRが最も高かった。しかし、この症例対照研究では、喫煙習慣や職業上の交絡因子を調整により、ロック・スラグウール曝露増加に伴う肺がんのリスクの増加はなかった。以上より、inadequateな証拠となった。

セラミックファイバー

前回と同様に信頼できる報告がアメリカ、ヨーロッパ、その他の国において認められなかったことよりinadequateな証拠であった。

3. 動物実験

長期吸入試験、気管内注入試験、腹腔内注入試験を行い、腫瘍の発生率を検討する。腫瘍の定義には、は肺がんや悪性中皮腫のような悪性腫瘍だけでなく、腺腫のような良性腫瘍も含める。対象繊維の発がん性を決定に關しては報告の一部を以下に示す。結論から先に言えば、発がん性の有無の証拠は、腹腔内注入試験で発がん性が

認められれば、limited, さらに吸入試験においても発がん性が認められた場合は、sufficientとした。両方が発がん性が認められなければ、lackとした。ここで討議されたことは、腹腔内注入試験の評価である。一般的に気管内注入試験の投与量は1.2mgに対し、腹腔内注入試験では、40-50mgである。投与経路が非生理的かつ過剰投与であるため、データの信頼性が疑問視された。討論の末、結局いかなる状況にあるうとがんを誘発させる物質は、発がんの潜在能力があると考へ、発がん物質の証拠として採用することとなった。すべての繊維の動物試験の結果、及び発がん性の証拠は、表7に示す。

各繊維の評価の対象となった主なデータを以下に示す。

- 1) 断熱材グラスウール  
長期吸入試験では、Saint Gobainグラスファイバー-5mg/m<sup>3</sup>をラットに吸入曝露し、45匹中1匹に肺腫瘍(2%)が認められた。また、ハムスターを用いた吸入試験でも、MMVF10a, MMVF33の腫瘍発生率が0% (0/81), 1.2% (1/83)であり、いずれの試験においても有意な発がん性は認められなかった。腹腔内注入試験では、Pottらは、ドイツのグラスウール25mg注入により、腫瘍発生率が72% (23/32)であり、同量のクリンタイルでも、81% (25/32) 認めた。Mullerらは、グラスウール

144mg注入にて59% (13/22)に肺腫瘍が発生し、アモサイト8.3mg曝露では88% (21/24)であった。以上より、腹腔内注入試験では、アスベストと同様な腫瘍発生率を認め、発がん性がありとした。

2) グラスファイバメント  
長期吸入試験はなく、腹腔内注入試験のみであった。3種類のグラスファイバメント, ES3 50mg, ES 5 40mg, ES 7 40mgを注入し、各々6% (3/48), 11% (5/46) 2% (1/47)の肺腫瘍発生率でコントロールと差を認めず、発がん性なしとした。

3) マイクログラスファイバー  
長期吸入試験においてJM104E 1000f/cc曝露で28% (12/43)の肺腫瘍を認めた。ハムスターに粉碎したグラスファイバー-700fiber/ccを吸入曝露すると、29%に肺腫瘍を認めた。腹腔内注入試験ではJM475 50mg注入により71% (55/77), 2mgで26% (8/31)の腫瘍を認めた。よって吸入及び腹腔内注入試験においても、発がん性ありとした。

4) ロックウール  
30mg/m<sup>3</sup>の平均重量曝露濃度で吸入曝露を行い、肺がん、腺腫などを含め、腫瘍発生率は4.4% (5/114)であった。気管内注入試験では、肺がんを認めなかった。腹腔内注入試験にて、スウェーデンロックウールを75mg注入し

表7 動物実験による発がん性に関するデータ

人造繊維	長期吸入試験		慢性胸腔内注入試験(10 <sup>9</sup> )		動物実験における評価
	肺がん	悪性中皮腫	悪性中皮腫	悪性中皮腫または肉腫	
断熱材グラスウール	-	-	+	+	Limited
マイクログラスウール	+	+	+	+	Sufficient
グラスファイバメント	-	-	-	-	Inadequate
ロックウール	-	-	+	+	Limited
スラグウール	-	-	+	+	Limited
セラミックファイバー	+	+	+	+	Sufficient
ニューファイバー	-	-	-	-	Lack
溶解性繊維	-	-	+	+	Limited

71% (45/63), MMVF21 60mgでは97% (37/38)に肺腫瘍を認めた。以上より、腹腔内注入試験のみ、発がん性ありとした。

5) スラグウール  
MMVF22をラットに吸入, 3.16, 30mg/m<sup>3</sup>の曝露濃度で、0-2.6%の肺腫瘍発生率を認めた。クロシドライトでは、13.2%であった。腹腔内注入試験では、MMVF22 20, 50mg注入にて各々10, 20%の中皮腫を認めた。他の報告では、40mg注入で、6.2%の肺腫瘍発生率を認めた。これも、腹腔内注入試験のみ、発がん性ありとした。

6) セラミックファイバー  
長期吸入試験では、ラットにRCF1-4 30mg/m<sup>3</sup>吸入曝露で、RCF1で14.6% (18/140)の肺腫瘍発生を認め、以下RCF2 9.9% (12/140), RCF3 12.4% (21/140), RCF4 4.2% (5/140)であった(コントロール群, 1.5%)。また、ハムスターにRCF1 30mg/m<sup>3</sup>を吸入曝露し、41% (42/102)の腫瘍を認め、ほとんどが中皮腫であった。以上より、セラミックファイバー特にRCF1で腫瘍発生率が高く、吸入曝露試験では発がん性ありとした。腹腔内注入試験では、Pottらの報告で、fiber fax 45mg注入して68% (32/47), MillerらはRCF1 110mg 88% (21/24), RCF2 188mg 72% (13/18)と高い腫瘍発生率を認め、これも、発がん性ありとした。

7) ニューファイバー  
x607 fiber 30mg/m<sup>3</sup>にて長期吸入試験が行われ、腫瘍発生率が1.6% (クリンタイル18.8%, コントロール1.5%)であり、線維化も認められなかった。MMVF34の曝露でも30mg/m<sup>3</sup>で吸入試験を行い、腫瘍発生率が4.7% (胸腫5, コントロール3.7%)であり、いずれの試験においても発がん性を認めなかった。腹腔内注入試験において溶解性の繊維であるHT fiberでは腫瘍発生率は0%であったが、一方、難溶性の繊維であるfiber Fは55mg注入にて17.65%の腫瘍の発生が認められた。腹腔内注入試験では、難溶性繊維は発がん性あり、溶解性繊維では発がん性なしとなった。

4. 関連データやメカニズムに関する研究  
グラスウール, ロック, スラグウール, セラミックファイバーを対象とし、繊維の肺内滞留性、動物、ヒトにおける肺障害、がん化・線維化に関する遺伝子発現、遺伝毒性と多岐にわたる内容を検討した。

主な検討項目を要約すると以下のとおりである。

- 1) 繊維の肺内滞留性と溶解性  
いったん、肺内に沈着した繊維が排泄される時は、長さや溶解性に依存する。繊維の長さが長く、難溶性の繊維は肺内滞留性があり、肺病変を形成しやすい。表8は、短期吸入試験に

表8 繊維のクリアランス, 溶解性と肺病変について

繊維	20µm以上の繊維の肺内滞留性(%)	溶解性 pH7.4	肺病変(長期吸入試験)	
			線維化	腫瘍
アモサイト	418	<1	+	+
クロシドライト	817	<1	+	+
MMVF32	79	9	+	+
RCF-1a	55	3	+	+
MMVF33	49	12	+	+/-
MMVF21	91	20	+	-
MMVF10	37	300	-	-
X607	9.8	990	-	-
MMVF11	9	100	-	-
MMVF22	9	400	-	-
MMVF34	6	59(1010)	-	-

おける長さ20μm以上の繊維の半減期, in vitroの溶解性, 長期吸入試験における肺病変を比較している。この表より, 20μm以上の繊維の半減期が長い繊維は, 溶解性が低く, 線維化やがんを引き起こしやすいことが認められる。ここで, 特記すべきことは, がん病変は線維化を伴っていることである。

2) 遺伝子発現

石綿の肺がんに関連する遺伝子として, がん遺伝子の変異や活性化, がん抑制遺伝子の抑制, 炎症性サイトカインや成長因子をコントロールする転写因子がある。グラスファイバーとセラミックファイバーは, proto-oncogeneを活性化し, NF- $\kappa$ B, AP-1を活性化し, TNFを産生させるが, 石綿ほどではなかった。

3) 遺伝毒性

MMVFの遺伝毒性に関して, ヒト, ほ乳類, 細菌の細胞及び細胞フリーアッセイなど, 様々なシステムにより評価されていた。評価法としては, DNA傷害, 染色体異常, 核異常, 細胞形質変換など様々であった。97のテストシステムが提示されており, そのうち, JFM標準繊維(繊維状物質連絡協議会により作成された日本の標準繊維)を用いたものは11あった。

遺伝毒性による繊維病原性の評価は, かなり制限されるが, グラスウールでは長い繊維が短い繊維より細胞毒性が強かった。この検査法は, 繊維による直接的な遺伝子, 染色体, 核

の傷害評価を決定できる方法である。

4) 関連データやメカニズムに関する研究のまとめ

上記1) から3) を以下のように要約した。

長い繊維を不完全に貪食した肺胞マクロファージは, 炎症性サイトカイン, 活性酸素, 成長因子を産生し, 肺傷害につながる。また, 直接繊維と接触した細胞は, 染色体, DNA障害により, 細胞の形質転換や増殖異常をきたす。

これらの障害は, 繊維の高い滞留性により継続し, 持続性の炎症, 線維化, さらにがんへとつながる。よって, 線維化を引き起こした繊維は, がんをおこしうる潜在能力があると考

える。  
以上より, 線維化をきたす繊維は, サブグループ4では, 発がん性を持つ繊維と考えた。これに, 該当するのが, セラミックファイバーであった。

5. 最終評価

最終評価は表9に示す。  
疫学研究と動物試験の結果より5つの繊維は比較的スムーズにGroup分類が行われた。議論となつたのが, セラミックファイバーとニューファイバーである。

セラミックファイバーは, 疫学研究と動物試験の結果からでは, Group 2Bであるが, 関連データ

表9 今回の人造鉱物繊維の発がん性評価

人造鉱物繊維	発がんに関する証拠		ヒトに対する発がん性
	ヒト	動物	
断熱材グラスウール	Inadequate	Limited	3
グラスファイラメント	Inadequate	Inadequate	3
マイクログラスウール	Inadequate	Sufficient	2B
ロックウール	Inadequate	Limited	3
スラグウール	Inadequate	Limited	3
セラミックファイバー	Inadequate	Sufficient	2B
ニューファイバー			分類できない

として証拠を採用するならば, Group 2Aとなる。動物の線維化がどの程度ヒトの病変に外挿できるかが焦点となり, この論議が行われたが, 合意が得られず, 最終的には, 多数決を行い, Group 2Bとなった。

ニューファイバーに関しては, 溶解性繊維では, 吸入・腹腔内注入試験で線維化もがんも認めないことより, 動物実験と関連データをlack evidenceとして扱い, Group 4とする提案があった。しかし, 新規の繊維で, 研究データも充分とはいえないこと, 溶解性と難溶性の分類も明確ではなかったことより, 分類不能とした。

6. さいごに

今回のワーキンググループの再評価により, 関係者では, 一喜一憂されている方もいるかもしれない。しかし, これは評価の始まりに過ぎない。実際に, ヒトへの曝露をどの程度に抑えるか, いかに対策を行うかなどは, これからの課題である。重要なのは, 国, 企業がこれらの物質管理にいかに取り組むか, つまり, リスクアセスメントであり, リスクマネージメントである。非常に当たり前のことではあるが, この会議を通じて当たり前のことを実感したので, あえて強調したい。  
(もりもと やすお・産業医科大学呼吸病態学)