

## 第 章 石綿に係る熱処理生成物の安全性

石綿繊維を加熱により変性させた物質(以下、「石綿熱処理生成物」という。)の健康影響について、1985～2004年に報告された研究の内容を検討し、現段階における石綿熱処理生成物曝露による健康影響のリスクについての判断に資する知見の整理を試みた。

### 1. 方法

データベースとしてMEDLINE<sup>®</sup>を用い、1985～2004年に発表された、石綿熱処理生成物の吸入曝露による健康影響に関する論文を抽出した。本検討では加熱によって生成するフォルステライト(forsterite)、エンスタタイト(enstatite)、ケイ酸マグネシウム(magnesium silicate)を対象物質とした。石綿熱処理生成物の吸入以外による影響に関する論文については、文献一覧を提示するにとどめた。研究の抽出にあたっては、我が国からの研究を追加し、海外からの報告についてはPeer Reviewがなされる一定レベルのジャーナルが英語での掲載を行っていることから、言語として英語により発表された論文のみを採用した。またケイ酸マグネシウムについては、1985～2004年に公表された国際がん研究機関(IARC: International Agency for Research on Cancer)による発がん性に関する疫学研究のレビューがあり、これも対象とした。

論文の着目疾患別内訳は、肺がんが4本(1,2,3,6)、胸膜疾患が2本(4,5)、肺がん・胸膜疾患以外の呼吸器疾患が3本(1,6,9,10)、その他の健康影響に関する2本(7,8)であった(重複あり)。

論文の研究手法別内訳は、後ろ向きコホート研究が2本(2,5)、動物実験が3本(3,6,7)、症例報告が1本(10)、レビューが4本(1,4,8,9)であった。

これらの論文については、著者、発表年、タイトル、着目疾患、研究方法について一覧にした(表.1)。また、掲載誌名・巻・号、研究目的、対象集団(対象論文)、石綿熱処理生成物の曝露評価、石綿熱処理生成物との関連性、研究結果、および研究に対する評価・判断についてまとめた(添付資料)。

### 2. 肺がんおよび胸膜疾患について

肺がんおよび胸膜疾患に関する論文は5本抽出した。その研究方法別内訳(文献番号)では、後ろ向きコホートが2本(2,5)、動物実験が1本(3)、レビューが2本(1,4)であった。なお、以下の文中の引用文献番号は表.1の記載に対応している。

#### 2.1. 肺がんについての研究

Lemen RA<sup>1)</sup>は、ブレーキ製造、整備工場における石綿ならびに熱変性物質による健康影響に関する82の文献を対象としてレビューを行った。ブレーキの製造・加工工程における石綿ならびに変性物質の曝露過程に検討を加え、その中でフォルステライトについて言及している。フォルステライトが混在している加熱処理した石綿やブレーキ粉じんの毒性については細胞障害性が認められているという記載があるが、その根拠となる研究についての分析は充分記載されていない。

Cherrie Jら<sup>2)</sup>は、欧州の工場における空気中に浮遊している鉱物繊維ならびに石綿、多環芳香族炭化水素、ポリ塩化ビフェニール、ホルムアルデヒドの混合曝露について後ろ向きコホート研究を行った。対象となった13の工場の中の1つ(番号04工場)では原料としてかんらん石を1941年から1967年にかけて使用していた。このかんらん石(フォルステライト)繊維がもつ化学組成はトレモラ

イト（透閃石）に類似しており、比較的低いアスペクト比（ $<10:1$ ）であった。Gylseth の測定法によると、製造前工程の繊維濃度平均値は約  $0.1f/ml$  となった。肺がんのリスクとなり得るのは、フォルステライト曝露および揮発性タールピッチへの曝露であった。工場の過去の設備や原料使用状況から曝露レベルを推定し、既存の文献のデータに基づいて発がん性を判断しているため、フォルステライトと肺がんとの因果関係が明確にされているとは言い難い。また、石綿、多環芳香族炭化水素、ポリ塩化ビフェニール、ホルムアルデヒドの影響を除外した評価を検討する必要がある。

Bellmann B ら<sup>3)</sup>は特殊用途グラス微細繊維（E-グラスマイクロファイバー）、石綿繊維 MMVF21、そして新しい高温処理繊維（カルシウム-マグネシウム-シリケート繊維、CMS）の生物学的影響について、ウイスター系ラットを用いて吸入曝露実験を行った。曝露は1日6時間、週あたり5日間の曝露を3ヶ月間行い、エアロゾル化したE-グラス繊維、MMVF21 繊維を 15、50、150f/ml（繊維長  $20\mu m$  以上）の濃度で曝露した。CMS については 150f/ml の濃度のみで行った。最高曝露濃度群において、重量濃度はE-グラスが  $17.2mg/m^3$ 、MMVF21 が  $37mg/m^3$ 、CMS が  $49.5mg/m^3$  であった。曝露終了時点における、肺に残存した  $20\mu m$  以上の繊維の数はE-グラスが  $17 \times 10^6$  個、MMVF21 が  $5.7 \times 10^6$  個、CMS が  $0.88 \times 10^6$  個であった。3ヶ月間の回復期間を経ることで、残存繊維はそれぞれ 38.4%、63.9%、3.0%に減少していた。病理学的変化としては肺重量の増加、気管支肺胞洗浄液（BALF）中の生物化学的指標（LDH、グルクロニダーゼ、総蛋白）と多形核白血球の増加、終末気管支上皮の細胞増殖の上昇（プロモデオキシウリジン反応）、および間質性の線維化進行がみられた。対照群、E-グラス、MMVF21 の50f/ml 曝露中止後7週目の時点での肺重量はそれぞれ  $0.13g$ 、 $0.15g$  ( $p<0.01$ )、 $0.11g$ （有意差なし：NS）、BALF 中の LDH はそれぞれ  $30U/L$ 、 $84U/L$  ( $p<0.001$ )、 $51U/L$  ( $p<0.05$ )、グルクロニダーゼはそれぞれ  $0.2U/L$ 、 $0.4U/L$  ( $p<0.001$ )、 $0.3U/L$  (N.S.)、総蛋白はそれぞれ  $100mg/L$ 、 $200mg/L$  ( $p<0.001$ )、 $146mg/L$  ( $p<0.01$ )、胸膜細胞の細胞増殖スコアはそれぞれ  $27.0$ 、 $54.5$  ( $p<0.05$ )、 $29.8$  (N.S.) であり、いずれもこれらはMMVF21 よりもE-グラスの方が曝露による影響が大きいことを示唆している。生体可溶性のCMS であっても、曝露中止7週目の時点では対照群と比して統計学的有意差は認めないものの、14週目の時点でBALF 中のLDH は  $67U/L$ （対照群  $31U/L$ 、 $p<0.05$ ）、総蛋白  $159mg/L$ （同  $116mg/L$ 、 $p<0.01$ ）、間質線維化スコア  $2.00$ （同  $0.00$ 、 $p<0.001$ ）であり、発がん性を示唆する病理学的所見が観察された。しかしこの研究では対象とした繊維の種類毎に粒子状物質が混在しており、粒子径および短繊維の組成が異なるため、肺重量、BALF 中の生物学的指標、終末気管支上皮細胞増殖、間質性の線維化等の評価項目は繊維濃度に特異的に関連していなかった。したがって、この研究では繊維曝露に関連した明確な量-反応関係を明確にすることはできない。

Wilson T ら<sup>6)</sup>は6週齢のBalb/cBYJ 系統の変異遺伝子をもつマウスを用いてシリカとフォルステライトの吸入による影響の比較研究を行った。粉じんチャンバー内における曝露期間は150日、300日、570日（Balb/c マウスの寿命をほぼ網羅できる日数）とし、それぞれの平均濃度（ $\mu g/m^3$ ）はシリカが1475、1800、1950、フォルステライトが1425、2100、2000であった。組織学的な検索を含む詳細な剖検を、150日、300日間の粉じん曝露直後と、曝露中止後30日、150日の観察終了時点で行った。対照群、シリカ曝露群、かんらん石曝露群の肺腫瘍発生率はそれぞれ59匹中7匹（11.9%）、60匹中9匹（15%）、61匹中15匹（24.6%）であり、シリカ曝露群よりもフォルステライト曝露群のマウスにおいて高頻度に認められたが、統計学的に有意差はなかった。この研究においてはフォルステライトによる肺腫瘍の増加が認められたが、この研究以前のいくつかの報告ではフォルステライトによる毒性を否定している。但し、かんらん石自体の無害性を示した産業分野における疫学研究は見当たらない。疫学研究や動物による吸入実験によってデータを収集し、フォルステライトの安全性について評

価する必要がある。

## 2.2. 胸膜疾患についての研究

Janssen JP <sup>4)</sup>は構造にケイ酸マグネシウム水和物を含む鉱物である滑石の性質、滑石の吸入による影響、石綿の混入状況、胸部外科手術とくに滑石を使用した胸膜癒着術などに関する 33 の論文をレビューした。胸膜癒着術における滑石使用の安全性は文献でしばしば議論されている。呼吸器障害と他臓器への障害の波及は 10 μm 未満の滑石粒子径に関係している。胸膜癒着術における呼吸器障害発生の確実な予防策としては、同時に両側を処置しない、滑石胸膜癒着術を行う際に肺生検を行わない、5 グラム以上の滑石使用を避けること、を挙げている。粒子径が合併症に影響を及ぼすという仮説がヒトによる研究で確認されない限り、平均粒子径の大きい滑石の使用を推奨している。動物実験による結果では滑石の粒子径による副作用、他臓器への伝播による影響を示唆しているが、ヒトによる臨床試験では立証されていない。近年、ヨーロッパにおいて、滑石使用による自然気胸と悪性胸水のリスクに関する対施設共同研究が開始されており、その結果が待たれる。

Yeung P ら <sup>5)</sup>は、オーストラリアの自動車産業における石綿ならびに類縁物質の曝露評価、管理技術、そして業務上の使用状況に関する調査を行った。クリソタイル含有原料を摩擦させる工程における空中浮遊繊維をモニタリングし、粉じん対策ごと（エアロゾルスプレー噴射、散水および圧縮空気乾燥、保護マスク、対策なし）に評価した。採取した空中浮遊繊維の大きさを透過型電子顕微鏡で確認した。また、粉じん対策の方法、個人保護具の使用状況などを標準化した質問票によって調査した。この研究は、“オーストラリア化学工業製品の通知および評価計画（NICNAS）”による、石綿関連疾患（中皮腫など）アセスメントの一環として計画されたものであるが、この工場の従業員の疾病発生状況に関する情報については触れられていない。対象となったバス修理工場で採取された空中浮遊繊維の 84%はフォステライトであったことから、フォステライトのみの影響を検討する上で有用であると考えられるが、曝露状況については個人差が大きいと考えられることから、個人曝露評価を組み込んだコホート研究がフォステライトの生体影響を検討する上で必要と思われる。

## 3. 肺がん・胸膜疾患以外の健康影響について

肺がん・胸膜疾患以外の健康影響に関する論文は 5 本抽出した。その研究方法別内訳（文献番号）では、動物実験が 2 本(6,7)、症例報告が 1 本(10)、レビューが 2 本(8,9)であった。なお、以下の文中の引用文献番号は表 1 の記載に対応している。

### 3.1. 呼吸器障害についての研究

Wilson T ら <sup>6)</sup>は 6 週齢の Balb/cBYJ 系統の変異遺伝子をもつマウスを用いてシリカとかんらん石（フォステライト）の吸入による影響の比較研究を行った。粉じんチャンバー内における曝露期間は 150 日、300 日、570 日（Balb/c マウスの寿命をほぼ網羅できる日数）とし、組織学的な検索を含む詳細な剖検を、150 日、300 日間の粉じん曝露直後と、曝露中止後 30 日、150 日の観察終了時点で行った。両物質の吸入曝露により、肺および縦隔リンパ節に多大な組織損傷を生じさせ、肉芽腫形成が生じるという結果が得られた。

Hollinger MA <sup>9)</sup>は、滑石（ケイ酸マグネシウム水和物）による疾病と考えられる症例報告と、滑石による影響を調べた動物実験研究からなる 49 の文献をレビューした。滑石は錠剤の不活性充填物やベビーパウダーの乾燥成分などに広く利用されているが、不適当な使用によって重篤な呼吸器毒性反

応を引き起こす恐れがある。種々の程度の肉芽腫形成、呼吸機能低下が引き起こされ、死に至ることもある。ベビーパウダーの使いすぎが重篤な呼吸器合併症を引き起こすのは、乳幼児がパウダーを吸入した場合である。根拠となるデータは相対的に乏しいが、一定数の報告がこの領域の慢性的な問題の存在を支持している。症例報告を重点的にとりあげたレビューであり、疫学研究に対する考察が殆どなされていないため、曝露の程度による影響の差などについて、さらに他の文献の結果と併せて論じる必要がある。

Egan AJ<sup>10)</sup>は、自分で吸入性の肺滑石症を引き起こした、もともと喘息と診断されていた患者の症例を報告した。35歳、女性の呼吸機能検査技師で、重度の喘息に陥り、ステロイドとメトトレキサートに抵抗性であった。開胸肺生検の所見は膜様細気管支および呼吸細気管支における屈折性黄色水晶の散布凝集像であった。その粒子は30-100 $\mu$ mで、偏光で観察すると複屈折を示した。病院にあるベビーパウダーを定期的に大量に吸入していたと推察された。肺生検の検体と病院のベビーパウダーの試料をX線エネルギー分散によって解析した結果、同一の分光器ピークを示し、これはケイ酸マグネシウムのピークを含んでいた。自分で病気を引き起こす多くの患者はミュンヒハウゼン症候群に特徴的な特異な症候が欠落している。こうした捉えどころのない、様々な表現形式に気付くことが、早期に発見することの一助となるとしている。

### 3.2. その他の健康影響についての研究

Scheuchenzuber WJ<sup>7)</sup>は、Balb/cBYJ系統の変異遺伝子をもつマウスを使用して、エアロゾル状の大腸菌に応答して産生される脾臓中の特異的溶血斑形成細胞(PFC)の形成数の抑制、種々のリンパ球活性因子によるリンパ球増殖応答、肺胞マクロファージによる黄色ブドウ球菌貪食能の抑制、脾臓リンパ球による同種異系腫瘍細胞の溶解の程度をシリカ、フォルステライト、対照群それぞれで調べ、比較することにより、曝露による影響を検討した。570日間の粉じん曝露試験後の対照群、シリカ曝露群、かんらん石曝露群の肺胞マクロファージの貪食係数(%、平均値 $\pm$ 標準誤差で表記)はそれぞれ75.0 $\pm$ 7.1、36.6 $\pm$ 5.5( $p<0.01$ )、52.0 $\pm$ 4.2( $p<0.01$ )であり、対照群と比して有意に貪食能抑制がみられた。かんらん石粉じん吸入による影響はシリカよりも小さいが、両者の間で有意差はなかった。570日間の粉じん曝露試験後のマウスにおいては、脾臓リンパ球による同種異系腫瘍細胞の試験管内(in vitro)での溶解細胞数は、対照群が4.87 $\pm$ 2.79、シリカ曝露群が9.07 $\pm$ 4.17(N.S.)、かんらん石曝露群が11.29 $\pm$ 4.39( $p<0.05$ )であり、溶解能はシリカよりもかんらん石によって強く障害された。一方、脾臓リンパ球による抗体依存性細胞性細胞障害やミトジェン(有糸分裂や形質転換を生じさせる)反応はいずれの粉じん吸入によっても変化しなかった。以上より、フォルステライト曝露はシリカと同様に免疫学的変化を生じさせるが、その変化の程度はシリカと比較して著しくはないという結果であった。この結果はより短期曝露による研究報告の結果と類似している。曝露期間の長さの影響、および曝露後の回復期間の影響に關与する交絡因子として、曝露後の生存期間という年齢に關連した免疫変化があると述べられているが、今回の研究結果に關しては十分な補正が試みられていない。

Elmore AR(化粧品成分評価専門委員会)<sup>8)</sup>は、化粧品に用いられているケイ酸アルミニウム、ケイ酸カルシウム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸マグネシウム、三ケイ酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウム塩、ケイ酸ジルコニウム、アタパルジャイト、ベントナイト、フラー土、ヘクトライト、カオリン、ケイ酸マグネシウムリチウム、ケイ酸塩マグネシウムリチウム、モンモリロナイト、パイロフィライト、ゼオライトの安全性についての論文をレビューした。上記17物質に関する、化

学構造、用途（化粧品および化粧品以外）薬物動態（吸収、分布、代謝、排泄）試験管内分析、動物による曝露実験（経口、経腸、吸入、皮膚刺激、眼・粘膜刺激）生殖毒性、発育毒性、遺伝子毒性、発がん性）臨床的安全性評価（皮膚刺激、吸入）などについての論文及び症例報告を対象とした。ケイ酸マグネシウムならびにその類縁物質に関するレビューによると、ケイ酸マグネシウム塩はウサギを用いた研究で皮膚刺激症状を示さず、モルモットを用いた研究においても同様であった。ケイ酸アルミニウムマグネシウムおよびケイ酸マグネシウム塩は Draize の眼刺激試験によって微細な刺激症状しか示さなかった。化粧品成分評価専門委員会は、ヒトにおける広汎な呼吸器障害は職業性の粉じん直接吸入の結果生じた肺を標的臓器とした影響であり、動物実験でみられる病変に影響を与えるのは粒子径、繊維長、そして濃度であるという結論を得た。化粧品の原料としての利用については安全であると結論づけている。さらに、この報告では 223 の論文をもとに、これら 17 物質の化学的性質、用途、生体動態、動物実験（急性、亜急性、亜慢性、慢性）、症例報告などについて詳細に論じているが、滑石（talc）については、その結晶構造が水和ケイ酸マグネシウムであり、今回のレビューで扱った他の物質の構造と異なるため、除外している。

### 3.3. 吸入曝露以外の研究

ケイ酸マグネシウムに関して、吸入曝露による呼吸器への影響以外の研究としては、下痢・炎症性腸疾患への効能についての研究(11,12)、炎症を惹起させるための薬物として利用している研究(13-19)、くも膜下腔・髄内投与による影響を調べている研究(20,21)が見受けられた。今回の研究の趣旨とは異なるため、文献を列挙するにとどめる。

- 11) アタパルジャイトの急性下痢への処方による効果 : Zaid MR, *et al: J Diarrhoeal Dis Res.* 1995 Mar; 13(1): 44-46.
- 12) 微小腸炎、小児における慢性下痢の新たな原因 : Mashako MN, *et al: J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1990 Jan; 10(1): 21-26.
- 13) 卵巣摘出マウスにおける炎症惹起性骨量損失に対する、オリーブオイルとその主要なフェノール性微量栄養素であるオレウロペインの防御作用 : Puel C, *et al: Br J Nutr.* 2004 Jul; 92(1): 119-127.
- 14) 骨形成抑制と骨芽細胞アポトーシスによる炎症惹起性骨粗鬆症には一酸化窒素合成経路の賦活化が関与する : Armour KJ, *et al: Arthritis Rheum.* 2001 Dec; 44(12): 2790-2796.
- 15) 滑石（タルク）起因性肉芽腫をもつラットの炎症急性期反応相における1,25-ジヒドロキシビタミンD3の役割 : Marusic A, *et al: Experientia.* 1993 Aug 15; 49(8): 693-698.
- 16) 滑石（タルク）肉芽腫のラットの急性鉛欠乏症と海綿質の骨減少 : Marusic A, *et al: Biol Trace Elem Res.* 1991 May; 29(2): 165-173.
- 17) ケイ酸マグネシウムによる骨減少症をきたしたラットにおけるインスリン分泌 : Orbai P, *et al: Endocrinologie.* 1991; 29(1-2): 43-46.
- 18) ラットにおける滑石（タルク）による肉芽腫、急性期反応における骨への影響の合併 : Marusic A, *et al: Inflammation.* 1990 Apr; 14(2): 205-216.
- 19) ラットの急性炎症期の炎症介在性骨減少症は一過性の骨形成抑制に依存する : Pfeilschifter J, *et al: Calcif Tissue Int.* 1987 Dec; 41(6): 321-325.

20) 滑石(タルク)起因性脳血管攣縮の機序におけるフリーラジカルの関与: Mori T, *et al*: *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1995 Oct; 21(5): 378-385.

21) イヌを用いた滑石(タルク)注入による実験的脳血管攣縮モデルにおける脳底動脈狭窄の続発性の形態学的変化: Mori T, *et al*: *J Vet Med Sci*. 1994 Jun; 56(3): 535-540.

#### 4. まとめ

今回、レビューした文献の報告内容は、石綿熱処理生成物による健康影響があるとする論文と、否定的な論文の双方があった。IARCより、5 $\mu$ m以上の繊維に関してはヒトに対する発がん性との関連性について可能性が示されたものの、5 $\mu$ m以下の繊維や、大部分の種類のアbestosによる健康影響については明確な証拠があるとは示されず、また健康影響はないとする確証も乏しいという現状である。

また、ヒトを対象とし、曝露評価、疾病発症の追跡まで行ったコホート研究は見当たらず、動物を用いた曝露実験や症例報告にとどまっている。個々の繊維の特性(不溶性、繊維長径など)に依存することが示唆されるが、概ね石綿に比べて強い生体影響をもつものはなく、また石綿代替繊維と比してもこれと同様程度で特に強いとするものではない。職域における一定の規模の疫学調査による結果は有用と考えられるが、現時点では知見に乏しい。

#### 参考. IARCによる報告のまとめ

IARCでは1997年にシリカによる発がん性についての見解をモノグラフとして公表した<sup>22)</sup>。このモノグラフに記載されているもののうち、パリゴスカイト(palygorski te)とセピオライト(sepiolite)はそれぞれケイ酸アルミニウム-マグネシウム水和物、ケイ酸マグネシウム水和物によって構成されているので、ここで取り上げることとした。IARCのモノグラフではパリゴスカイトとセピオライトは章を分けて別々に記載されているが、この2つの内容は類似しているため、本報告では1つに合わせ、て要約した。

##### 1) 曝露<sup>23),24)</sup>

パリゴスカイトはケイ酸アルミニウム-マグネシウム水和物、セピオライトはケイ酸マグネシウム水和物であり、繊維鎖構造をした鉱物として産出される。パリゴスカイトは米国、セピオライトはスペインが主要な産出国である。繊維の性質は非常に多様であるが、量産された鉱物中の繊維長は殆どが5 $\mu$ m以下である。パリゴスカイトは1930年代、セピオライトは1940年代から採掘され、吸収剤、特にペットの糞、オイル、グリスの吸着に用いられているほか、掘削泥水や肥料としても利用されている。職業性の曝露が採掘、掘削、生産そして使用に際して生じている<sup>23),24)</sup>。

##### 2) ヒトにおける発がん性<sup>25)</sup>

パリゴスカイトに関しては、坑夫を対象としたコホート研究があり、対象者のうち白人の肺がんによる死亡率が上昇(標準化死亡比193.90%、CI 121-293)した<sup>25)</sup>が、いずれのがんでも曝露-反応関係はみられなかった。セピオライトについては、労働者を対象とした研究報告は存在しない。

##### 3) 動物における発がん性<sup>26) 28)</sup>

動物実験のデータによると、発がん性は鉱物の繊維長に依存することがわかっている。

ラットを用いた実験では、繊維長が 6 $\mu\text{m}$  以上の試料を吸入曝露させることによって気管支肺胞異形成、良性及び悪性肺腫瘍、そして中皮腫が観察された。生食水（対照）、パリゴスカイト、セピオライトの胸腔内注入による中皮腫の発生率はそれぞれ 40 匹中 1 匹（2.5%）、40 匹中 14 匹（35%）、40 匹中 1 匹（48.7%）であり、パリゴスカイトの胸腔内注入については上昇がみられた<sup>26)</sup>。またパリゴスカイト、セピオライトの腹腔内注入による腹腔内悪性腫瘍発生率はそれぞれ 32 匹中 27 匹（対照群 32 匹中 0 匹）、21 匹中 2 匹（対照群 50 匹中 2 匹）であり、上昇がみられた。いずれも、繊維長が 5 $\mu\text{m}$  未満の実験においては、発生率は上昇するものの、統計学的有意差は認められなかった<sup>27),28)</sup>。

#### 4) その他の健康影響<sup>29) 34)</sup>

パリゴスカイトは、ヒツジやラットを用いた気管内注入実験によって気管支肺胞洗浄液（BALF）中の炎症性変化が確認されている。BALF 中のマクロファージ、好中球、リンパ球、好酸球の個数から総合的に検討した結果、炎症を惹起する強さは、ケイ酸カルシウム << パリゴスカイト < 短繊維長クリソタイル 4T30 < ケイ酸アルミニウム < UICC クリソタイル B の順であった<sup>29)</sup>。試験管内（in vitro）試験では肺胞マクロファージに対する毒性が示された<sup>30)</sup>。

セピオライトの粉砕作業場で乾燥粉じんによく曝露される群と曝露の少ない群の呼吸機能を比較した研究によれば、努力性肺活量の 1 年間の変化量（単位：l、平均値 $\pm$ 標準誤差）はそれぞれ  $-0.047 \pm 0.005$ 、 $-0.009 \pm 0.008$ （ $p < 0.001$ ）、1 秒量の 1 年間の変化量はそれぞれ  $-0.046 \pm 0.004$ 、 $-0.026 \pm 0.007$ （ $p < 0.001$ ）であり、臨床的に呼吸機能低下が認められた<sup>31)</sup>。試験管内（in vitro）試験においては、ハムスターならびにラットの肺胞マクロファージ由来のフリーラジカル（活性酸素）を誘導することが示された<sup>32)</sup>。強い溶血毒性を示した研究もある<sup>33)</sup>。培養ハムスター肺細胞を用いた実験では、染色体倍数性誘発を示したが、異常染色体誘発性は示さなかった<sup>34)</sup>。

#### 5) 評価

パリゴスカイトおよびセピオライトのヒトにおける発がん性については根拠が十分示されていない。

5 $\mu\text{m}$  以上のパリゴスカイトの動物実験による発がん性については、十分な根拠が示されている。セピオライトのそれについては、限定された根拠が示されている。

5 $\mu\text{m}$  未満のパリゴスカイト、セピオライトの動物実験による発がん性については、根拠が十分示されていない。

#### 6) 総合評価

繊維長 5 $\mu\text{m}$  以上のパリゴスカイトへの曝露は、発がん性があるかもしれない（グループ 2B）。

繊維長 5 $\mu\text{m}$  未満のパリゴスカイトへの曝露は、ヒトに対する発がん性については分類できない（グループ 3）。

セピオライトへの曝露は、ヒトに対する発がん性については分類できない（グループ 3）。

## 参考文献

- 1) Lemen RA: Asbestos in brakes: exposure and risk of disease. *Am J Ind Med.* 2004; 45: 229-237.
- 2) Cherrie J, Dodgson J: Past exposures to airborne fibers and other potential risk factors in the European man-made mineral fiber production industry. *Scand J Work Environ Health.* 1986; 12 Suppl 1: 26-33.
- 3) Bellmann B, *et al*: Calibration Study on Subchronic Inhalation Toxicity of Man-Made Vitreous Fibers in Rats. *Inhal Toxicol.* 2003 Oct; 15(12): 1147-1177.
- 4) Janssen JP: Is thoracoscopic talc pleurodesis really safe? *Monaldi Arch Chest Dis.* 2004 Jan-Mar; 61(1): 35-38.
- 5) Yeung P, *et al*: An Australian Study to Evaluate Worker Exposure to Chrysotile in the Automotive Service Industry. *Appl Occup Environ Hyg.* 1999; 14(7): 449-458
- 6) Wilson T, *et al*: Comparative pathological aspects of chronic olivine and silica inhalation in mice. *Environ Res.* 1986; 39(2): 331-344.
- 7) Scheuchzuber WJ, *et al*: Effects of prolonged inhalation of silica and olivine dusts on immune functions in the mouse. *Environ Res.* 1985; 38(2): 389-399.
- 8) Elmore AR; Cosmetic Ingredient Review Expert Panel: Final report on the safety assessment of aluminum silicate, calcium silicate, magnesium aluminum silicate, magnesium silicate, magnesium trisilicate, sodium magnesium silicate, zirconium silicate, attapulgite, bentonite, Fuller's earth, hectorite, kaolin, lithium magnesium silicate, lithium magnesium sodium silicate, montmorillonite, pyrophyllite, and zeolite. *Int J Toxicol.* 2003; 22 Suppl 1: 37-102.
- 9) Hollinger MA: Pulmonary toxicity of inhaled and intravenous talc. *Toxicol Lett.* 1990 Jul; 52(2): 121-127 discussion 117-119.
- 10) Egan AJ, *et al*: Munchausen syndrome presenting as pulmonary talcosis. *Arch Pathol Lab Med.* 1999 Aug; 123(8): 736-738.
- 11) Zaid MR, *et al*: Attapulgite in the treatment of acute diarrhoea: a double-blind placebo-controlled study. *J Diarrhoeal Dis Res.* 1995 Mar; 13(1): 44-46.
- 12) Mashako MN, *et al*: Microscopic colitis: a new cause of chronic diarrhea in children? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1990 Jan; 10(1): 21-26.
- 13) Puel C, *et al*: Olive oil and its main phenolic micronutrient (oleuropein) prevent inflammation-induced bone loss in the ovariectomized rat. *Br J Nutr.* 2004 Jul; 92(1): 119-127.
- 14) Armour KJ, *et al*: Activation of the inducible nitric oxide synthase pathway contributes to inflammation-induced osteoporosis by suppressing bone formation and causing osteoblast apoptosis. *Arthritis Rheum.* 2001 Dec; 44(12): 2790-2796.
- 15) Marusic A, *et al*: Role of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the generation of the acute phase response in rats with talc-induced granulomatosis. *Experientia.* 1993 Aug 15; 49(8): 693-698.
- 16) Marusic A, *et al*: Acute zinc deficiency and trabecular bone loss in rats with talc granulomatosis. *Biol Trace Elem Res.* 1991 May; 29(2): 165-173.

- 17) Orbai P, *et al*: Insulin secretion in magnesium silicate-induced osteopenia in rats. *Endocrinologie*. 1991; 29(1-2): 43-46.
- 18) Marusic A, *et al*: Talc granulomatosis in the rat. Involvement of bone in the acute phase response. *Inflammation*. 1990 Apr; 14(2): 205-216.
- 19) Pfeilschifter J, *et al*: Inflammation-mediated osteopenia (IMO) during acute inflammation in rats is due to a transient inhibition of bone formation. *Calcif Tissue Int*. 1987 Dec; 41(6): 321-325.
- 20) Mori T, *et al*: Superoxide anions in the pathogenesis of talc-induced cerebral vasoconstriction. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1995 Oct; 21(5): 378-385.
- 21) Mori T, *et al*: Sequential morphological changes of the constrictive basilar artery in a canine model of experimental cerebral vasospasm by talc injection. *J Vet Med Sci*. 1994 Jun; 56(3): 535-540.
- 22) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 68; Silica
- 23) Clarke GM: Special clays. *Ind. Miner*. 1985 Sept: 25-51.
- 24) Clarke GM: Sepiolite: the Spanish mineral. *Ind. Clays. (Spec. Rev.)* 1989 June: 85.
- 25) Waxweiler RJ, *et al*: A retrospective cohort mortality study of males mining and milling attapulgite clay. *Am J Ind Med*. 1988; 13(3): 305-315.
- 26) Wagner JC, *et al*: Experimental studies with palygorskite dusts. *Br J Ind Med*. 1987 Nov; 44(11): 749-763.
- 27) Pott F, *et al*: Carcinogenicity studies on fibres, metal compounds, and some other dusts in rats. *Exp Pathol*. 1987; 32(3): 129-152.
- 28) Pott F, *et al*: Tumours by the intraperitoneal and intrapleural routes and their significance for the classification of mineral fibres. In: Brown RC, Hoskins JA & Johnson NF eds, *Mechanisms in Fibre Carcinogenesis*, New York, Plenum Press: 547-565.
- 29) Lemaire I, *et al*: Rat lung reactivity to natural and man-made fibrous silicates following short-term exposure. *Environ Res*. 1989 Apr; 48(2): 193-210.
- 30) Jaurand MC, *et al*: Pleural carcinogenic potency of mineral fibers (asbestos, attapulgite) and their cytotoxicity on cultured cells. *J Natl Cancer Inst*. 1987 Oct; 79(4): 797-804.
- 31) McConnochie K, *et al*: A study of Spanish sepiolite workers. *Thorax*. 1993 Apr; 48(4): 370-374.
- 32) Hansen K, *et al*: Generation of superoxide (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) from alveolar macrophages exposed to asbestiform and nonfibrous particles. *Cancer Res*. 1987 Mar 15; 47(6): 1681-1686.
- 33) Schnitzer RJ, *et al*: Asbestos hemolysis. *Environ Res*. 1970 Jan; 3(1): 1-13.
- 34) Governa M, *et al*: In vitro biological effects of clay minerals advised as substitutes for asbestos. *Cell Biol Toxicol*. 1995 Oct; 11(5): 237-249.

表 .1 検討対象とした論文概要

文献番号	著者	発表年	タイトル	着目疾患	研究方法
1	Lemen RA	2004	Asbestos in brakes: exposure and risk of disease.	肺がんおよび非腫瘍性の肺疾患	レビュー
2	Cherrie J, Dodgson J	1986	Past exposures to airborne fibers and other potential risk factors in the European man made mineral fiber production industry.	肺がん	後ろ向きコホート研究
3	Bellmann B, <i>et al</i>	2003	Calibration Study on Subchronic Inhalation Toxicity of Man Made Vitreous Fibers in Rats.	肺がん	動物実験
4	Janssen JP	2004	Is thoracoscopic talc pleurodesis really safe?	胸膜疾患、呼吸器障害全般	レビュー
5	Yeung P, <i>et al</i>	1999	An Australian Study to Evaluate Worker Exposure to Chrysotile in the Automotive Service Industry.	胸膜疾患（石綿関連疾患）	後ろ向きコホート研究
6	Wilson T, <i>et al</i>	1986	Comparative pathological aspects of chronic olivine and silica inhalation in mice.	リンパ節周囲炎、肺腫瘍、肺以外の部位の腫瘍、胸膜下肉芽腫、縦隔リンパ腺炎	動物実験
7	Scheuchenzuber WJ, <i>et al</i>	1985	Effects of prolonged inhalation of silica and olivine dusts on immune functions in the mouse.	-	動物実験
8	Elmore AR	2003	Cosmetic Ingredient Review Expert Panel: Final report on the safety assessment of aluminum silicate, calcium silicate, magnesium aluminum silicate, magnesium silicate, magnesium trisilicate, sodium magnesium silicate, zirconium silicate, attapulgite, bentonite, Fuller's earth, hectorite, kaolin, lithium magnesium silicate, lithium magnesium sodium silicate, montmorillonite, pyrophyllite, and zeolite.	全疾患	レビュー
9	Hollinger MA	1990	Pulmonary toxicity of inhaled and intravenous talc.	肺滑石症、じん肺様疾患、慢性気管支炎、間質性肺炎、肉芽腫	レビュー
10	Egan AJ, <i>et al</i>	1999	Munchausen syndrome presenting as pulmonary talcosis.	肺滑石症	症例報告