

許容濃度の暫定値の提案理由 (2012 年度)

平成 24 年 5 月 30 日
日本産業衛生学会
許容濃度等に関する委員会

メタクリル酸 (2-メチルプロペン酸, α -メチルアクリル酸) $\text{CH}_2 = \text{C}(\text{CH}_3)\text{COOH}$ 許容濃度 2 ppm

1. 物理化学的性質

メタクリル酸は分子量 86.09, 融点 16°C, 沸点 163°C, 比重 1.02, 飽和蒸気圧 86 Pa (20°C), 刺激性の不快な臭いを持った腐食性の無色透明の液体または結晶である。

2. 用途

メタクリル酸は, その約 75% はメタクリル酸 2-エチルヘキシルとメタクリル酸 *n*-ブチルの合成原料として使用される。メタクリル酸 2-エチルヘキシルの用途には, 塗料, 被覆材料, 潤滑油添加剤, 繊維処理剤, 接着剤, 歯科材料, 分散剤等があり, メタクリル酸 *n*-ブチルの用途には繊維処理剤, 紙加工材, 紙コーティング剤, 潤滑油添加剤, 金属表面処理剤等がある。またネイルアートの際に, ネイルの表面に塗って, ジェルネイルの接着強度をアップさせるためのプライマーとして使用される。しかし, 日本国内でのプライマーの使用は, 人工ネイル (爪を長くする) 作成時のみのものである。

3. 吸収・代謝・排泄

Wistar ラットにメタクリル酸ナトリウム 2 ml (1 M, pH7.4) を強制経口投与した試験で, 高速液体クロマトグラフィー分析により, メタクリル酸が血清中に検出され, 最大濃度は投与 10 分後にあり, 60 分後にはメタクリル酸は検出されなかった¹⁾ (Bereznowski *et al.*, 1994)。Fischer344 雄ラット (4 匹) から外科的に取り出した上気道に, 133 ppm のメタクリル酸蒸気を 200 ml/分の割合で 60 分間通気し, 入口, 出口のメタクリル酸濃度測定から上気道への沈着率を測定した試験で, メタクリル酸の約 95% が上気道に沈着した。メタクリル酸の平均絶対沈着率は 86 $\mu\text{g}/\text{min}$ であった²⁾ (Morris and Frederick, 1995)。これらの結果は, ラットでは吸入したメタクリル酸の吸入試験 (1,300 ppm) における主影響が鼻腔・眼刺激であり, 接触部位の局

所的影響に限られている Gage らのデータと一致する³⁾ (Gage, 1970)。

メタクリル酸そのものの代謝にかかわる論文は検索した限りでは見当たらない。有用な知見は, メタクリル酸メチルやメタクリル酸エステルから得られたものである。メタクリル酸メチルは, 最初のステップとして, 血清中のカルボキシルエステラーゼによりメタクリル酸とメタノールに分解される。その後メタクリル酸は, コエンザイム A エステルとなり, 加水分解され, β -ヒドロキシイソ酪酸, メチルマロン酸 CoA, コハク酸 CoA となり, クエン酸回路で CO_2 となる⁴⁾。 (Crout *et al.*, 1982)。Wistar 雄ラットに, [^{14}C] でラベル化したメタクリル酸メチルのコーン油溶液に経口投与した実験で, 体内でメタクリル酸が生成され, パリン代謝経路を経て, 最終的に CO_2 と水に代謝されることが示された⁵⁾ (Bratt, 1977)。

4. 動物への影響

1) 急性毒性

Greim ら⁶⁾ (1995) は, ラットの吸入 LC_{50} (4 h) 2,016 ppm (7,100 mg/m^3), 経口 LD_{50} は, 1,320-2,260 mg/kg , ウサギの皮膚 LD_{50} は 500-1,000 mg/kg と報告している。Patty の Industrial Hygiene and Toxicology には, マウスの経口 LD_{50} は 1,600 mg/kg , ラットの経口 LD_{50} は 2,260 mg/kg , 9,400 mg/kg , モルモットの皮膚 LD_{50} は 1-5 ml/kg , ウサギの皮膚 LD_{50} は 500 mg/kg と記載されている⁷⁾ (Patty 5th, 2001)。また Mie ら⁸⁾ (1973) は, マウスの腹内投与による LD_{50} は 0.048 ml/kg と報告している。

Alderley Park SPF ラット (雌雄各 2 匹) に, 1,300 ppm を 5 時間/日, 5 日間吸入曝露した試験で, 鼻と眼への刺激が認められたが, 体重減少, 血液・尿試験, 解剖所見で臓器に異常所見は認められなかった³⁾ (Gage, 1970)。また Alderley Park SPF ラット (雌雄各 4 匹) に 0, 300 ppm を 6 時間/日, 20 日間液体噴霧装置を用いて曝露した試験で, 解剖学的所見として, 腎臓にわずかなうっ血がみられた以外に異常所見は認められなかった³⁾ (Gage, 1970)。

2) 皮膚刺激症状

モルモット (引数不明) の腹部に対し, 1 ml, 5 ml, 10 ml を 24 時間閉鎖密封したところ, 重篤な刺激症状が認められた⁷⁾ (Patty 5th, 2001)。モルモット (5 匹) にメタクリル酸を足趾注射後, 1 週間後に皮膚への局所刺激試験を行ったが陽性感作反応は認められなかった⁷⁾ (Patty 5th, 2001)。

3) 慢性毒性について

Greim らは, ラットとマウスの両種ともに (それぞれ系統・性別不明) に対し, 70.4-1,056 mg/m^3 の濃度で

13週間の吸入曝露試験（1日あたりの曝露時間記載なし）を実施し、上気道に局所刺激が観察されたことを報告している。そしてNOELは、ラットでは確立できなかったが、マウスでは100 ppm (352 mg/m³) と報告している⁶⁾ (Greimら, 1995)。

B6C3F₁ マウス（雌雄各10匹/群）に対し、メタクリル酸（純度99%以上）0, 20, 100, 300 ppm (0, 70.4, 352, 1,056 mg/m³) を6時間/日, 5日/週, 90日間吸入曝露した試験を行った。この試験は、FDA-Good Laboratory Practice Regulationで実施されたものである。90日間吸入曝露によって、300 ppm曝露群でも、血液・生化学試験、尿試験の異常値は認められなかったが、体重増加抑制、肝臓絶対重量減少がみられた。また20 ppm以上の群の雌雄ともに、鼻腔上皮の変性がみられ、300 ppm曝露群の一部には、鼻甲介部の粘膜に炎症・壊死がみられた⁹⁾ (CITT, 1983)。

F344/N ラット（雌雄各10匹/群）に対し、メタクリル酸（純度99%以上）0, 20, 100, 300 ppm (0, 70.4, 352, 1,056 mg/m³) を6時間/日, 5日/週, 90日間吸入曝露試験を行った。この試験は、FDA-Good Laboratory Practice Regulationで実施されたものである。90日間吸入曝露によって、300 ppmの曝露群でも、血液・生化学試験、尿試験の異常値は認められなかったが、雄の体重増加抑制、肝臓重量の減少、そして雌雄ともに下顎リンパ節のリンパ球過形成がみられた。また20 ppm以上の曝露群で雌雄ともに、鼻腔上皮の変性がみられた⁹⁾ (CITT, 1983)。

SD ラット（雌雄各10匹/群）に対し、メタクリル酸（純度99%以上）0, 20, 100, 300 ppm (0, 70.4, 352, 1,056 mg/m³) を6時間/日, 5日/週, 90日間吸入曝露した試験を行った。この試験は、FDA-Good Laboratory Practice Regulationで実施されたものである。90日間吸入曝露によって、300 ppmの曝露群でも、血液・生化学試験、尿試験の異常値は認められなかったが、雄の肝臓重量の減少、雌雄ともに下顎リンパ節のリンパ球過形成がみられた。また20 ppm以上の曝露群で雌雄ともに、鼻腔上皮の変性がみられた⁹⁾ (CITT, 1983)。

SD ラット（雌雄各5匹）にメタクリル酸 0, 5, 10 mg/kg/日 を10日間強制経口投与した試験で、摂餌量、体重増加、血液生化学検査、肉眼剖検所見に異常はみられなかった。病理組織学的検査では、5 mg/kg/日以上の投与群の肺に軽度の出血と脂肪肉芽腫がみられ、肝臓細胞質に顆粒が認められた。著者はこれらの障害を、メタクリル酸の腐食性によるものと推察している⁷⁾ (patty 5th, 2001)。

4) 生殖・発生毒性について

Rogerら¹⁰⁾ (1986) は、*in vitro* で、10日目ラット胚

を24から26時間、0 (n = 65), 103 μg/ml (n = 14), 129 μg/ml (n = 23), 155 μg/ml (n = 50), 181 μg/ml (n = 51) のメタクリル酸に曝露した。129 μg/ml, 155 μg/ml, 181 μg/ml のメタクリル酸曝露群において、対照群と比較し有意に奇形胚の割合が増加していた。メタクリル酸に曝露された胚では、神経管拡大、二分脊椎などの神経管形成の異常が観察された。いくつかの胚は、前脳の形成不全、転移心臓、拡張耳小胞が認められた。

Saillenfaitら¹¹⁾ (1999) は、雌SDラット（各群22-23匹）に50, 100, 200か300 ppmを6時間/日, 6日/週, 受精6日目から20日目まで吸入曝露試験を行った。着床数、生胎児数、胚吸収数に各群間に有意な差は認められなかった。また、胎児胚の外表・内臓・骨格変異の発生数にも、対照群と曝露群のあいだに有意な差は認められなかった。

またCIITによって行われた、B6C3F₁ マウス（雌雄各10匹/群）、F344/Nラット（雌雄各10匹/群）、SDラット（雌雄各10匹/群）にメタクリル酸（純度99%以上）0, 20, 100, 300 ppm (0, 70.4, 352, 1,056 mg/m³) を6時間/日, 5日/週, 90日間吸入曝露した試験では、すべての群において生殖器官への影響は認められなかった⁹⁾。

5) 変異原性・遺伝毒性について

メタクリル酸は、ネズミチフス菌 TA1535, TA1537, TA98, TA100 を用いた復帰突然変異試験 (33.0, 100.0, 333.0, 1,000.0, 3,333.0, 4,000 μg/plate) で陰性であった¹²⁾ (Haworth, 1983)。Greimら⁶⁾ (1995) は、*in vitro* のDNA binding screening test 陽性、エイムステスト陰性と報告している。

6) 発がん性について

文献検索した範囲では、メタクリル酸の発がん性に関する試験報告は得られていない。

5. ヒトへの影響

メタクリル酸エステルが主成分のシーリング材によるアレルギー性接触性皮膚炎を発症した20歳の患者に対しメタクリル酸で惹起したが、陽性反応を示さなかった¹³⁾ (Dempsey, 1982)。

アクリル酸化合物を取り扱う2人の機械工と4人の自動車組み立て工が、両手の第2指の皮膚所見を認めたためメタクリル酸のパッチテストを実施したが、6人とも陰性であった¹⁴⁾ (Conde-Salazae, 1988)。

Lindenら¹⁵⁾、メタクリル酸を経口摂取した3つのケースを報告している (Linden 1998)。第1例目は、21ヶ月の男児で、98%のメタクリル酸を3-5 ml (約3-5 mg) 経口摂取した。直後によだれをたらし、吐気があり、30分後に嘔吐があり、苦痛症状であった。口唇、

顎, 首の紅班, そして頬粘膜, 軟口蓋, 舌の灰白色への変色が観察された. 上部消化管の検査では, 食道のびまん性の灰色の変色があり, 食道括約筋, 胃に著しい発赤があり, 胃小彎部には深い潰瘍が認められた. 入院後, 両側性の肺炎を発症した. 28 日後に退院し, 通常の食事摂取が可能となった. 退院 1 ヶ月後の上部消化管のバリウム検査では, 食道に異常所見は認められなかった.

第 2 例目は, 2 歳半年の男児の事故事例で, 98.5% のメタクリル酸の 5-7 ml (約 5-7 mg) を, 顔, 右手, 胸にかぶった. すぐに悲鳴をあげ, 右手をふりふき取ったが, 20 分後, 顔, 胸, 右手, 脇腹に斑点状の紅班が観察された. 微温湯でリンスしたが, 胸部には水泡ができた. しかし, すべての傷は癒痕を残すことなく治癒した.

第 3 例目は, 27 歳女性で 2 種類の人工ネイル用の溶液を経口摂取した. 一つはメタクリル酸 (正確な用量不明) とメチルエチルケトン, そして二つ目はメタクリル酸エチルと n,n-ジメチル-p-トルイジンを含んだ修正液である. 検査では, 口腔咽頭部に紅班が認められた. 摂取 12 時間後に実施された上部消化管カメラでは, 口腔内, 下咽頭に粘膜脱落が観察され, 食道近位部には偽膜形成を伴った潰瘍と浮腫が認められた. 食道遠位部と胃は充血していた.

これまでにメタクリル酸単独による発がん性に関する疫学調査報告はない. ただしメタクリル酸メチルは, メタクリル酸とメタノールに分解される. そこでメタクリル酸メチルの発がん性に関する疫学調査の文献を検索したが, 発がん性を証明する報告はなかった¹⁶⁻¹⁹⁾.

6. 許容濃度提案

メタクリル酸の急性毒性に関する動物試験の主要症状は, 鼻と眼など接触部位の刺激症状のみである. ラットを用いた 1,300 ppm, 5 時間/日, 5 日間の吸入曝露試験でも, 鼻と眼への刺激以外に, 血液・尿試験, 解剖所見で臓器に異常所見は認められなかった. また, ラット, マウスを用いた慢性吸入曝露試験でも, 鼻腔上皮の変性所見が主体であった. これらの試験結果から, 最少毒性量 (LOAEL) は 20 ppm (70 mg/m³) と考えられた. 一方, ヒトに関する報告は事故事例のみである. いずれも経口曝露か経皮曝露であり, 口腔・消化管, 皮膚の接触部位の炎症所見が主体であった. 以上の点から, 許容濃度は動物試験の結果から設定せざるを得ず, 鼻・気道刺激症状を評価指標として閾値が求められれば設定できる. マウス, ラットの慢性吸入曝露試験から得られた LOAEL 20 ppm より, LOAEL を評価に用いることの不確実係数を 10 とする. 一方, 種差に関する不確実係数については, マウスなどの齧歯類は鼻粘膜刺激に対してはヒトよりも感受性が高く, 種差に関する不確実係数は 1 を採用することは妥当だと考えられる. 以上より,

20 ppm/10/1 = 2 ppm を提案する. ただし, 根拠として用いた試験結果からは, 詳細なデータを得ることができなかった限界点に注意が必要である.

また, これまでに得られた動物試験, ヒトに関する情報から, 感受性を検討した論文はない.

7. 諸機関における情報

ACGIH (2010) では, TLV-TWA 20 ppm としている. DFG (2010) では, MAK 値 5 ppm, Pregnancy risk group C (胎芽や胎児への有害影響なし) と分類している. 国際がん研究機関 IARC では, 評価は行われていない.

文 献

- 1) Bereznowski Z, Marlewski M, Smolenski RT. High performance liquid chromatographic determination of methacrylate in blood serum. *Biomed Chromatogr* 1994; 8: 42-4.
- 2) Morris JB, Frederick CB. Upper respiratory tract uptake of acrylate ester and acid vapors. *Inhal Toxicol* 1995; 7: 557-74.
- 3) Gage JC. The subacute inhalation toxicity of 109 industrial chemicals. *Brit J Industr Med* 1970; 27: 1-18.
- 4) Crout DHG, Lloyd EJ, Singh J. Metabolism of methyl methacrylate: evidence for metabolism by the valine pathway of catabolism in rat and in man. *Xenobiotica* 1982; 12: 821-9.
- 5) Bratt H, Hathway DE. Fate of methyl methacrylate in rats. *Br J Cancer* 1977; 36: 114-9.
- 6) Greim H, Ahlers J, Bias R, et al. Assessment of structurally related chemicals: toxicity and ecotoxicity of acrylic acid and acrylic acid alkyl esters (acrylates), methacrylic acid and methacrylic acid alkyl esters (methacrylates). *Chemosphere* 1995; 31: 2637-59.
- 7) Bingham E, Cofrancesco B, Powell CH, ed., Patty's Toxicology, 5th ed., Vol.5, pp.793, 804-8. Wiley, New York, 2001.
- 8) Mir GN, Lawrence WH, Autian J. Toxicological and pharmacological actions of methacrylate monomers I: Effects on isolated, perfused rabbit heart. *J Pharm Sci* 1973; 62: 778-82.
- 9) Chemical Industry Institute of Toxicology (CIIT). 90-day vapor inhalation toxicity study of methacrylic acid in B6C3F1mice, Sprague-Dawley rats and Fischer-344 rats: 'Toxicogenic' study No.420-1086. 1984.
- 10) Rogers JG, Greenaway JC, Mirkes PE, Shepard TH. Methacrylic acid as a teratogen in rat embryo culture. *Teratology* 1986; 33: 113-7.
- 11) Saillenfait A M, Bonnet P, Gallissot F, Peltier A, Fabriès JF. Developmental toxicities of methacrylic acid, ethyl methacrylate, n-butyl methacrylate, and allyl methacrylate in rats following inhalation exposure. *Toxicol Sci* 1999; 50: 136-45.

- 12) Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W, Zeiger E. Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environmental Mutagenesis* 1983; 5 Suppl 1: 1-142
- 13) Dempsey KJ. Hypersensitivity to Sta-Lok and Loctite anaerobic sealants. *J Am Acad Dermatol* 1982; 7: 779-84.
- 14) Condé-Salazar L, Guimaraens D, Romero LV. Occupational allergic contact dermatitis from anaerobic acrylic sealants. *Contact Dermatitis* 1988; 18: 129-32.
- 15) Linden CH, Scudder DW, Dowsett RP, Liebelt EL, Woolf AD. Corrosive injury from methacrylic acid in artificial nail primers: another hazard fingernail products. *Pediatrics* 1998; 102: 979-84.
- 16) Collins JJ, Page LC, Caporossi JC, Utidjian HM, Saipher JN. Mortality patterns among men exposed to methyl methacrylate. *J Occup Med* 1989; 31: 41-6.
- 17) Walker AM, Cohen AJ, Loughlin JE, Rothman KJ, DeFonso LR. Mortality from cancer of the colon or rectum among workers exposed to ethyl acrylate and methyl methacrylate. *Scand J Work Environ Health* 1991; 17: 7-19.
- 18) Tomenson JA, Bonner SM, Edwards JC, Pemberton MA, Cummings TF, Paddle GM. Study of two cohorts of workers exposed to methyl methacrylate in acrylic sheet production. *Occup Environ Med* 2000; 57: 810-7.
- 19) Tomenson JA, Carpenter AV, Pemberton MA. Critical review of the epidemiology literature on the potential cancer risks of methyl methacrylate. *Int Arch Occup Environ Health* 2005; 78: 603-12.

メタクリル酸メチル
(メチルメタクリレート, 2-メチルプロペン酸)



許容濃度 2 ppm,

感作性物質 皮膚：第2群, 気道：第2群

1. 物理化学的性質

メタクリル酸メチルは分子量 100.12, 融点 -48°C , 沸点 100.5°C , 比重 0.94 ($20^{\circ}\text{C}/4^{\circ}\text{C}$ の水), 飽和蒸気圧 3.7 kPa (20°C), 特徴的な臭気のある無色透明の液体である。水に対する溶解度は, 中等度 ($15.8\text{ g}/100\text{ ml}$). 蒸気は空気とよく混合し, 爆発性混合物を生成しやすい。

2. 用途

メタクリル酸メチルは, 吹き付けアクリル板, 押し型成形樹脂の製造で主として用いられている。メタクリル酸メチルの重合体(アクリル樹脂)および共重合体は, メタクリル酸樹脂とよばれ, 塗料用樹脂の原料, 樹脂改質剤, 塗料, 紙のコーティング剤, 繊維加工材, 歯科補填物, 外科用セメント, 合成指爪, 義肢器具などに使用されている。メタクリル樹脂は透明性, 耐候性, リサイクルが可能な環境対応性などの優れた特性を持ち, IT向け・自動車向けなどの用途が拡大している。

3. 吸収・代謝・排泄

SD系雄ラット(5匹)にメタクリル酸メチル 100 ppm を 1, 2, 3, 4時間吸入させる曝露試験を行った。血液中に $11.1 \pm 1.1\text{ mg}\%$, 脳に $25.2 \pm 2.0\text{ }\mu\text{g}/\text{g}$, 肺に約 $20.6 \pm 1.1\text{ }\mu\text{g}/\text{g}$ のメタクリル酸メチルが検出され, 曝露時間の違いによる有意な差は認められなかった¹⁾。Fischer344雄ラット(10匹以上)にメタクリル酸メチルを, 平均 $90\text{ mg}/\text{m}^3$ (23 ppm), $437\text{ mg}/\text{m}^3$ (109 ppm), $2,262\text{ mg}/\text{m}^3$ (566 ppm) を吸入(還流条件)させた曝露試験で, 外科的に切除した上気道へのメタクリル酸メチル沈着率は, それぞれ 18%, 20%, 16%であった²⁾。

Wistar雄ラット(3匹)に ^{14}C -メタクリル酸メチル $5\text{--}7\text{ mg}/\text{kg}$ を経口投与した試験で, ^{14}C 投与量の65%が2時間以内に, 88%が10日以内に呼気中に排泄された。未変化体の呼気中排泄は0.1%未満であった。尿中及び糞中排泄はそれぞれ4.7%および2.7%であった。屠体中の残留は投与量の4.1%であった³⁾。また, Wistar雄ラット(20匹)にメタクリル酸メチル $8\text{ mmol}/\text{kg}$ 体重を経口投与した試験では, 代謝物のメタクリル酸が投与5分後に血清中に現われ, 10-15分後に最高値となり, さらに60分後にはほとんど消失していた⁴⁾。イヌ(7匹)に

メタクリル酸メチル 47 mg/kg を 4 分間かけて静脈内投与した試験で、呼気中に排泄された未変化体は投与開始から 2-4 分後に最大となり、同 7 分後（実質 3 分後）にはほとんど検出できなかった。投与開始から 9 分後には血中にも検出されなかった⁵⁾。

メタクリル酸メチルは、血清中のカルボキシルエステラーゼによりメタクリル酸とメタノールに分解される。その後メタクリル酸は、コエンザイム A エステルとなり、加水分解され、 β -ヒドロキシイソ酪酸、メチルマロン酸 CoA、コハク酸 CoA となり、クエン酸回路で CO₂ となる⁶⁾。

メタクリル酸メチルを使用する 11 人の歯科技術者に協力を依頼して実施された研究で、メタクリル酸メチルは健全な皮膚から吸収されることが報告されている⁷⁾。

4. 動物への影響

1) 急性毒性

吸入曝露による LC₅₀ はマウス（系統不明）で 13,430 ppm（3 時間）、ラットで 7,093 ppm（4 時間）であった^{8,9)}。

Swiss マウス（性別記載なし、各群 20 匹）に、1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 11, 15, 20%メタクリル酸メチル含有オリブオイルの経口単回投与試験を行った。投与 72 時間後の病理組織学的変化として、メタクリル酸メチルの 5%投与群までは肝臓に変化は認められなかったが、6%投与では、投与群の 15%に肝臓の細胞膨化、細胞核変形と類洞にうっ血が認められた。メタクリル酸メチル 15-20%の投与では、投与群 70%に、肝臓の核の破壊及び変性を伴った脂肪浸潤がみられた¹⁰⁾。

2) 慢性毒性について

雌雄 B6C3F1 マウス（各 50 匹/群）にメタクリル酸メチルの 0, 500, 1,000 ppm (0, 2,080, 4,160 mg/m³) を、6 時間/日、5 日/週、102 週間吸入曝露した試験で、各曝露群の死亡率は対照群と有意差はなかった。ただ、500 ppm 以上の曝露群で雌雄とも体重増加抑制がみられた。また、鼻腔における急性および慢性の炎症、鼻腔上皮過形成、鼻腔上皮細胞の細胞質内封入体及び嗅上皮の変性が、いずれの曝露濃度群でも有意に増加していた¹¹⁾。

雄 SD ラット（19 匹/群）にメタクリル酸メチルの 0, 1,000 ppm (0, 4,160 mg/m³) を 8 時間/日、7 日間吸入曝露した試験で、血中のアルブミン、グルコース、血中尿素窒素 (BUN) 量、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 活性、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 活性が、対照群に比べ有意に低かった。病理組織学的検査では、肺の水腫、線維腫、気腫を疑わせる変化が対照群より多くみられた。電子顕微鏡による病理組織学的検査では、副鼻腔上皮に線毛の欠失が

みられた¹²⁾。

雄 F344 ラット（50 匹/群）にメタクリル酸メチルの 0, 500, 1,000 ppm (0, 2,080, 4,160 mg/m³) を、雌 F344 ラット（50 匹/群）に 0, 250, 500 ppm を、6 時間/日、5 日/週、102 週間吸入曝露した試験で、各曝露群の死亡率は対照群と有意差はなかった。鼻腔の重度の炎症と嗅上皮の変性がいずれの曝露濃度でも有意に増加していた¹¹⁾。

雌雄 F344 ラット（雌雄各 70 匹/群）にメタクリル酸メチルの 0, 25, 100, 400 ppm (0, 104, 416, 1,664 mg/m³) を 6 時間/日、5 日/週、24 ヶ月 (104-106 週間) 吸入曝露した試験で、各曝露群の死亡率は対照群と有意差はなかった。52 週以降に 400 ppm 曝露群の雌に体重増加抑制がみられた。血液学及び血清化学的検査、尿検査では、雌雄全ての曝露群において影響はみられなかった。104 週目における最終の病理組織学的検査では、100 ppm 以上で鼻甲介の粘膜上皮に変性、炎症、再生変化がみられた。しかし、100 ppm と 400 ppm 曝露量において、統計学的に用量依存性を示さなかった。これらの結果から、著者は、吸入曝露によるメタクリル酸メチルの標的器官は鼻腔であり、嗅上皮が主な標的組織と報告している¹³⁾。

雌雄 Wistar ラット（各 25 匹/群）に、メタクリル酸メチルを 0, 6, 60, 2,000 ppm 含む水を 4 ヶ月間、5 ヶ月日以降 0, 7, 70, 2,000 ppm に変更し、計 2 年間与えた飲水試験を行った。各投与群間での死亡率に有意差は認められなかった。2,000 ppm 投与群の雌雄ともに摂水量の低下がみられた。いずれの投与群においても、摂餌量、血液学的検査 (Hct, Hb, WBC, 白血球分画)、尿蛋白濃度は対照群と有意差はなかった。臓器の相対重量は、2,000 ppm 投与群の雌ラットの腎臓が増加した以外、投与に関連した影響はみられなかった。病理学的検査には、自然発生的な変化以外に病的な異常は認められなかった¹⁴⁾。

3) 生殖・発生毒性について

雌 SD ラット（雌 27 匹/群）にメタクリル酸メチル 0, 99, 304, 1,178, 2,028 ppm (0, 412, 1,285, 4,900, 8,436 mg/m³) を妊娠 6-15 日に 6 時間/日吸入曝露し、20 日目に帝王切開した試験で、胚毒性、胎児毒性は見られず、奇形の発生率の増加もなかった。しかし、全ての投与群の母体に体重及び摂餌量に影響がみられた。ただし低投与群 (99 および 304 ppm) でみられた体重増加抑制は一過性のものであり、その他の母体毒性は観察されなかった¹⁵⁾。この Solomon らの試験は、OECD および U.S.EPA の生殖・発生毒性試験法ガイドラインに準拠した試験である。

4) 変異原性・遺伝毒性について

メタクリル酸メチルはネズミチフス菌 TA1535、

TA1537, TA1538, TA98, TA100 を用いた復帰突然変異試験 (150-4,700 $\mu\text{g}/\text{plate}$) で陰性であった¹⁶⁾. マウスリンフォーマ細胞 (L5178Y) を用いた遺伝毒性試験において, 22 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度で染色体異常を誘発した¹⁷⁾. 姉妹染色分体交換試験は, ヒトリンパ球細胞を用いた試験 (10 $\mu\text{g}/\text{ml}$) では陰性であったが¹⁸⁾, チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いた試験では, S9 添加の有無にかかわらず, 16 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上で陽性であった¹⁹⁾. 経口投与による雄 ddy マウスの骨髓細胞小核試験では 4,520 mg/kg まで陰性であった¹⁶⁾. 以上, メタクリル酸メチルは, *in vitro* において, 微生物を用いた復帰突然変異試験は陰性であるが, 哺乳動物細胞を用いた染色体異常試験, 姉妹染色分体交換試験で陽性の結果がみられた.

5) 発がん性について

B6C3F1 マウス (雌雄各 50 匹/群) にメタクリル酸メチル 0, 500, 1,000 ppm (0, 2,080, 4,160 mg/m^3) を, 6 時間/日, 5 日間/週, 102 週間吸入曝露した試験で, メタクリル酸メチルの曝露による前がん病変及び腫瘍の発生増加はみられなかった¹¹⁾.

雄 F344 ラット (50 匹/群) にメタクリル酸メチル 0, 500, 1,000 ppm (0, 2,080, 4,160 mg/m^3) を, 雌 F344 ラット (50 匹/群) にメタクリル酸メチルの 0, 250, 500 ppm (0, 1,040, 2,080 mg/m^3) を 6 時間/日, 5 日間/週, 102 週間吸入曝露した試験を行った. 雌の 500 ppm 曝露群に単核細胞白血病の増加 (対照: 11/50, 250 ppm: 13/50, 500 ppm: 20/50) がみられたが, 生命表解析では有意差はなかった. 雄ラットの下垂体腫瘍 (腺腫+がん腫) と包皮腺腫瘍 (腺腫+がん腫) は曝露濃度と負の用量依存性を示した¹¹⁾.

F344 ラット (雌雄各 70 匹/群) にメタクリル酸メチルの 0, 25, 100, 400 ppm (0, 104, 416, 1,664 mg/m^3) を 6 時間/日, 5 日間/週, 104 週間吸入曝露した試験で, 各曝露群の死亡率は対照群と有意差はなかった. 曝露に関連する腫瘍の発生増加は認められなかった¹³⁾.

Lakeview Golden ハムスター (雄 53-56 匹/群, 雌 56-59 匹/群) にメタクリル酸メチルの 0, 25, 100, 400 ppm (0, 104, 416, 1,664 mg/m^3) を 6 時間/日, 5 日間/週, 78 週間吸入曝露した試験で, 曝露に関連する腫瘍の発生増加は認められなかった¹³⁾.

6) 神経毒性について

雄 Wistar ラット (30 匹/群) にメタクリル酸メチル (オリーブオイル溶液) の 500 mg/kg を 21 日間経口投与した試験で, 投与期間中に 3 匹死亡がみられた. 投与後の剖検では体重および脳重量に有意差は認められなかった. 投与直後は歩行のふらつき, 後肢機能の低下がみられたが, これは 10 分以内に完全に回復した. 行動試験では, 自発的運動量, 学習能力 (条件回避反応) が

低下し, 攻撃的行動が亢進した. 最終投与 24 時間後の脳中のノルアドレナリン, ドーパミン, 5-ヒドロキシトリプタミンの分析では, 脳橋髄, 海馬においては 3 物質とも対照群に比べ高値を示した. 大脳皮質では, ノルアドレナリンレベルが高く, 線条体においては, ノルアドレナリンレベルが高く, ドーパミンレベルが低かった. 視床下部, 中脳では 5-ヒドロキシトリプタミンが高かった. 著者らは生体内アミンの変化が, 行動試験における変化に影響を及ぼしている可能性を示唆している²⁰⁾.

Wistar ラット (雄 20 匹) にメタクリル酸メチルの 200 mg/kg (コーンオイル) を 21 日間経口投与した試験で, 最終投与の 24 時間後, 全脳の脂質組成の変化はなかったが, 坐骨神経においては, コレステロール, トリグリセライドが増加し, リン脂質がわずかに減少した. 脳ミエリン脂質の組成に変化はみられなかったが, 坐骨神経では, ミエリンの全コレステロール量が増えていた. 著者らはこれらの結果からメタクリル酸メチルは末梢神経に毒性を示すとしている²¹⁾.

5. ヒトへの影響

1) 急性・慢性影響について (表参照)

メタクリル酸メチルに曝露された (幾何平均濃度 6.1 ppm, 範囲 0.4-112.3 ppm) 男性労働者 32 人の血液, 尿を 1 日 (8 時間) の作業終了時に採取し, ガスクロマトグラフィーで尿中, 血液中, 血清中の代謝物であるメタノール濃度を測定した. メタノール濃度はいずれもメタクリル酸メチルの時間加重平均濃度と用量依存性 (相関係数 0.8-0.9) を示し, 尿中排泄量はメタクリル酸メチル吸入量の 1.5% に相当した. 高濃度曝露作業者にのどの刺激, 咳や痰の増加があったが, それ以外の臨床症状の変化, 血液生化学的変化はなかった²²⁾.

メタクリル酸メチル (算術平均濃度 1.40 ppm, 幾何平均濃度 0.91 ppm, 範囲 0.16-4.38 ppm) に曝露された男性歯科技工士 19 人の尿を 1 日の作業終了時に採取した. 尿中の代謝物であるメタノール濃度は平均 4.79 mg/l (2.86-10.13 mg/l) であり, 咳の回数の増加と肺機能の (% FVC/HT (身長), % FEV1.0/HT (身長)) の統計学的に有意な低下がみられた. しかし, メタクリル酸メチル以外の粉じん, 金属曝露がある点を考慮する必要性が指摘されている. また, 右側の感覚神経伝導速度の低下がみられたが, 作業に使用する研磨機械の振動の影響を除外することはできなかった²³⁾.

スチレンとメタクリル酸メチル曝露作業 454 名と対照者 683 名を対象者として, 呼吸器症状と呼吸機能を指標とした疫学調査が実施された²⁴⁾. メタクリル酸メチルの算術平均濃度は 2.7 ppm, 範囲は 0.05 ppm-93.4 ppm, スチレンの算術平均濃度は 0.6 ppm, 範囲は 0.01 ppm-7.6 ppm であった. 慢性呼吸器症状の有病率

に差はなかったが、1秒当たりの努力性肺活量 (FEV1) / 期待FEV1の分布には統計学的に有意な差が認められ、曝露群では閉塞性肺疾患のリスクの存在が示唆された。ただしスチレン曝露には、閉塞性障害の報告がある²⁵⁾。本研究では慢性呼吸器症状に有意差は認められないことから、閉塞性障害の要因としてスチレンの影響が否定できない。

アクリル酸化合物とメタクリル酸化合物曝露作業者731名を対象とし、嗅覚機能に関する断面調査が行われた。測定されたアクリル酸エチルとアクリル酸の工場内の曝露レベルは、0.01 から 56 ppm であった。嗅覚機能への有意な影響は認められなかった²⁶⁾。ただし、Nested case-control study (77名) を試みたところ、曝露量との可逆的な臭覚機能への影響が認められた。

メタクリル酸メチル曝露作業者108名と対照者105名を対象者として、呼吸器症状と呼吸機能に関する疫学調査が行われた。5年以下の作業歴、炭鉱等での作業経験者を対象者から除き、最終的に曝露作業者40名 (32名は10年以上、8名は5年から10年の曝露歴)、対照群は45名について比較解析した。曝露作業者が働く二つ工場での算術平均濃度はそれぞれ18.5 ppm (9-32 ppm)、21.6 ppm (11.9-38.5 ppm) であった。両群間で、平均年齢、身長、体重、喫煙歴に有意な差は認められていない。慢性の咳が、対照群では1%に対し、曝露群では20%認められた。また、メタクリル酸メチルに曝露される勤務時間中に末梢気道抵抗 (MEV50, MEV50/MEF) の有意な増加が認められた。しかし、気道閉塞は軽度であり、努力性肺活量 (FVC)、1秒量 (FEV1) の減少は認められなかった²⁷⁾。

2) 発がん性について

Collins ら²⁸⁾ は、1951-1983年の期間にメタクリル酸メチルを製造または他の製品の製造で使用した2ヶ所の工場で、メタクリル酸メチルに曝露された作業員1,561名に関するコホート研究の結果を報告した。平均曝露濃度は0.13-1 ppmであり、近年に近いほど曝露濃度は低かった。調査されたどのようなタイプのがんに対しても超過死亡率は見られなかった。

Walker ら²⁹⁾ は、2つのアメリカのアクリルシート製造工場の男性労働者を対象とし、結腸がんと直腸がんを評価指標とした後ろ向きコホート調査を行った。この調査における2種のコホートは、ブリストルの工場での1933-1982年の期間に雇用された労働者とノックスビルの工場での1943-1982年の期間に雇用された労働者3,381人で構成されていた。ブリストルの工場の労働者集団は、さらに初期コホート (1933-1945年の間の時期に雇用された人) および後期コホート (1946-1982年の間の時期に雇用された人) に分けられた。ブリストルの工場の初期コホート労働者は、アクリル酸エチル / メタクリル酸

メチル重合工程の各種の揮発性副産物ばかりでなく、単体のアクリル酸エチルおよびメタクリル酸メチルの気相に対し高濃度曝露されたと考えられる作業者である。ブリストルの初期コホートでは、大腸がんによる超過死亡が見られた。しかし、ブリストルの後期コホートとノックスビルのコホートでは、大腸または直腸がんによる超過死亡率は見られなかった。呼吸器系のがんに対しては、ノックスビルのコホートには有意に高い標準化死亡比 (144) が認められたが、ブリストルの場合は初期・後期のいずれのコホートでも標準化死亡比は高くなかった。

Tomenson ら^{30, 31)} は、二つのイギリスのアクリルシート製造工場 (ダーウェン工場、ウルトン工場) の男性労働者4,324名を対象者とし、後ろ向きコホート調査を行った。ダーウェン工場の労働者1,526人の曝露評価を行ったところ、平均曝露期間7.6年、13.2 ppm (8時間加重平均) であったが、そのうちある作業グループは100 ppmの曝露があった。ダーウェンコホートで622名、ウルトンコホートで700名の死亡があった。ダーウェンコホートにおいて、すべての死亡に関する標準化死亡比は94であり、結腸・直腸がんの標準化死亡比は92、すべてのがん死亡に関する標準化死亡比は104と軽度の上昇が認められた。ウルトンコホートでは、すべての死亡に関する標準化死亡比89と有意な減少を示したが、結腸・直腸がんの標準化死亡比は124、すべてのがん死亡に関する標準化死亡比103と上昇が認められた。著者らは、メタクリル酸メチルは曝露作業者の死亡率に悪影響はないと結論している。

3) 感作性について

気道感作性について報告した文献がいくつかある。メタクリル酸メチルの職業曝露により喘息を発症した看護師の症例報告があり、provocation testでもメタクリル酸メチルの関与が確かめられている³²⁾。また、メタクリル酸メチルによる職業曝露が原因と思われる喘息様症状を呈した歯科助手に対して、曝露離脱時に monomer と polymer の混合物による provocation test を行ったところ、喘息様症状 (ピークフロー (peak expiratory flow, PEF) の低下) が生じたという報告もある³³⁾。皮膚感作性についてもいくつかの報告がある。例えば Kassis らは³⁴⁾、メタクリル酸メチルの職業曝露 (看護師) によると思われる接触性皮膚炎の症例を報告しており、patch test によってもメタクリル酸メチルの感作性を確認している。その他、動物実験 (Local Lymph Node Assay) によってメタクリル酸メチルの感作性を報告している論文もあり、stimulation index 値が、濃度依存性であり、3を超えることが示されている³⁵⁾。

6. 許容濃度の提案

許容濃度については、気道刺激症状、肺機能障害を評価指標として閾値が求められれば設定できる。Nisiwakiらの研究²³⁾からは、1.4 ppmが影響の認められる最低影響濃度となるが、サンプル数が少ないことや、メタクリル酸メチル以外の粉じん、金属の同時曝露がある点を考慮する必要がある。最も対象者数の多いJedrychowskiの報告は²⁴⁾、呼吸器症状は認められていないが、1秒量の低下を有害影響として評価する必要があり、2.7 ppmが最低影響濃度となる。ただしこの論文も、メタクリル酸メチル単独曝露ではなく、スチレン曝露の影響を考慮する必要がある。二つの論文からは、肺機能と呼吸器症状を影響指標として1.4 ppm-2.7 ppmがLOAELとなるが、断面調査であること、メタクリル酸メチルの影響を過大評価している可能性が否定できない。

メタクリル酸メチル単独曝露による研究は、肺機能と呼吸器症状を影響指標としたMarez²⁷⁾らの論文である。この報告では、二つの工場での算術平均濃度がそれぞれ18.5 ppm (9-32 ppm)、21.6 ppm (11.9-38.5 ppm)までは、慢性の咳数の増加といった軽度な影響しか認められていない。そこで本提案理由書では、このMarezらの論文を根拠論文として用いることとし、18.5 ppmと21.6 ppmの平均である20 ppmを影響のみられる最低濃度と考え、不確実性として10を考慮し、許容濃度として2 ppmを提案する。ラットを用いた吸入曝露試験結果からも、NOAELは25 ppmと考えられ、種差の不確実性10を考慮した結果として、提案値2 ppmは妥当な濃度と考えられる。

またメタクリル酸メチルの感作性に関しては、[感作性物質分類]皮膚：第2群、気道：第2群と記載する³⁶⁾。

7. 諸機関における情報

ACGIH (2010) では、TLV-TWA, 50 ppm (205 mg/m³), TLV-STEL, 100 ppm (410 mg/m³), SEN ; A4, A4 (ヒト発がん性に分類されない物質) と分類している。DFG (2010) では、MAK 値 50 pm, Sensitization Sh, Pregnancy risk group C (胎芽や胎児への有害影響なし) と分類している。国際がん研究機関 IARC は、メタクリル酸メチルをグループ 3 (ヒトに対する発がん性については分類できない物質) に分類している。

文 献

- 1) Raje RR, Ahmad S, Weisbroth SH. Methylmethacrylate: Tissue distribution and pulmonary damage in rats following acute inhalation. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1985; 50: 151-4.
- 2) Morris JB, Frederick CB. Upper respiratory tract uptake of acrylate ester and acid vapors. *Inhal Toxicol* 1995; 7: 557-74.
- 3) Bratt H, Hathway DE. Fate of methyl methacrylate in rats. *Br J Cancer* 1977; 36: 114-9.
- 4) Bereznowski Z. In vivo assessment of Methyl Methacrylate metabolism and toxicity. *Int J Biochem Cell Biol* 1995; 27: 1311-6.
- 5) Derks CM, D'Hollander AA. Some aspects of pulmonary excretion of methylmethacrylate monomer (MMM) in dogs. *J Surg Res* 1977; 22: 9-15.
- 6) Crout DHG, Lloyd EJ, Singh J. Metabolism of methyl methacrylate: evidence for metabolism by the valine pathway of catabolism in rat and in man. *Xenobiotica* 1982; 12: 821-9.
- 7) Rajaniemi R, Pfaffli P, Savolainen H. Percutaneous absorption of methyl methacrylate by dental technicians. *Br J Ind Med* 1989; 46: 356-7.
- 8) Spealman CR, Main RJ, Haag HB, Larson PS. Monomeric Methyl Methacrylate. *Ind Med* 1945; 14: 292-3.
- 9) Tansy MF, Landin WE, Kendall FM. LC50 value for rats acutely exposed to methyl methacrylate monomer vapor. *J Dent Res* 1980; 59: 1074.
- 10) Mallory TH, Stone WA, St Pierre RL. Potential hepatotoxic effects of methylmethacrylate monomer. *Clin Ortho Relat Res* 1973; 93: 366-8.
- 11) Chan PC, Eustis SL, Huff JE, Haseman JK, Ragan H. Two-year inhalation carcinogenesis studies of methyl methacrylate in rats and mice: inflammation and degeneration of nasal epithelium. *Toxicology* 1988; 52: 237-52.
- 12) Tansy MF, Hohenleitner FJ, White DK, Oberly R, Landin WE, Kendall FM. Chronic biological effects of Methyl methacrylate vapor. *Environ Res* 1980; 21: 117-25.
- 13) Lomax LG, Krivanek ND, Frame SR. Chronic inhalation toxicity and oncogenicity of methyl methacrylate in rats and hamsters. *Food Chem Toxicol* 1997; 35: 393-407.
- 14) Borzelleca JF, Larson PS, Hennigar GR, Huf EG, Crawford EM, Smith RB. Studies on the chronic oral toxicity of monomeric ethyl acrylate and methyl methacrylate. *Toxicol Appl Pharmacol* 1964; 6: 29-36.
- 15) Solomon HM, McLaughlin JE, Swenson RE, et al. Methyl methacrylate: Inhalation developmental toxicity study in rats. *Teratology* 1993; 48: 115-25.
- 16) 蜂谷紀之, 竹谷明美, 滝澤行雄. 生活環境物質の変異原性に関する研究. *日本公衛誌* 1982; 5: 236-9.
- 17) Moore MM, Amtower A, Doerr CL, Brock KH, Dearfield KL. Genotoxicity of acrylic acid, methyl acrylate, ethyl acrylate, methyl methacrylate, and ethyl methacrylate in L5178Y mouse lymphoma cells. *Environ Mol Mutagen* 1988; 11: 49-63.
- 18) Cannas M, Bigatti P, Rossi E, Rossi P. In vitro research on the possibility of chromosomal damage

表. メタクリル酸メチル慢性障害に関する疫学論文

対象集団 (文献)	メタクリル酸メチル曝露作業者男 32 名, 非曝露作業者男 16 名 (22) -Mizunuma, 日本-	メタクリル酸メチル曝露歯科技工士男 19 名, 非曝露者男 9 名 (23) -Nishiwaki, 日本-	スチレンとメタクリル酸化合物曝露産業者男 454 名, 非曝露者男 683 名 (24) -Jedrychowski, ポーランド-	アクリル酸化合物とメタクリル酸化合物曝露産業者男 618 名, 女 113 名 (26) -Schwartz, USA-	メタクリル酸メチル曝露作業者 108 名, 非曝露群 105 名 (性別記載なし) (27) -Marez, フランス-
曝露濃度	幾何平均濃度 6.1 ppm	算術平均濃度 1.40 ppm, 幾何平均濃度 0.91 ppm	算術平均濃度 2.7 ppm (スチレンとの混合曝露)	参考値: アクリル酸エチルとアクリル酸濃度 0.01-56 ppm	算術平均濃度 18.5 ppm (9-32 ppm) と 21.6 ppm (11.9-38.5 ppm) の 2 つの作業場
曝露期間	-	-	7.4 年	Nested case-control study (n=77): case 15.5 年, Control 14.6 年	
肺機能					
努力性肺活量	-	%FVC/HT: 有意差あり (低下)	-	-	NS
1 秒量	-	%FEV1.0/HT: 有意差あり (低下)	%FEV1.0 < 80%: 有意差あり (低下)	-	NS
末梢気道抵抗	-	%V50/HT: NS	-	-	最大呼気流量 (MEF): 有意差あり (増加)
喫煙の影響	-	喫煙の影響が少ない年齢層が対象	考慮あり	考慮あり	考慮あり
呼吸器症状					
咳の回数	一部の高濃度曝露作業者群 (中央値 18 ppm) のみ有意差あり (増加)	有意差あり (増加)	NS	-	慢性の咳: 有意差あり (増加)
咽頭刺激症状	一部の高濃度曝露作業者群 (中央値 18 ppm) のみ有意差あり (増加)	-	-	-	-
臭覚機能	-	-	-	全体では NS, Nested case-control study (n=77) では, 有意差あり	-
血液学的所見	NS	-	-	-	-
生化学的所見	NS	-	-	-	-

*NS: not significant. *%V50: 肺活量の 50% の気量位における気速.

- caused by polymethyl methacrylate in orthopaedics. Ital J Orthop Traumatol 1987; 13: 387-91.
- 19) Anderson BE, Zeiger E, Shelby MD, et al. Chromosome aberration and sister chromatid exchange test results with 42 chemicals. Environ Mol Mutagen 1990; 18: 55-137.
 - 20) Husain R, Srivastava SP, Seth PK. Methyl methacrylate induced behavioural and neurochemical changes in rats. Arch Toxicol 1985; 58: 33-6.
 - 21) Husain R, Khan S, Husain I, Seth PK, Pandya KP. Effect of methyl methacrylate on selected lipids in rat brain and sciatic nerve. Ind Health 1989; 27: 121-4
 - 22) Mizunuma K, Kawai T, Yasugi T, et al. Biological monitoring and possible health effects in workers occupationally exposed to methyl methacrylate. Int Arch Occup Environ Health 1993; 65: 227-32.
 - 23) Nishiwaki Y, Saitoh T, Takebayashi T, et al. Cross-sectional study of health effects of methyl methacrylate monomer among dental laboratory technicians. J Occup Health 2001; 43: 375-8.
 - 24) Jedrychowski W. Styrene and methyl methacrylate in the industrial environment as a risk factor of chronic obstructive lung disease. Int Arch Occup Environ Health 1982; 51: 151-7.
 - 25) Lorimer WV, Lillis R, Nicholson WJ, et al. Clinical studies of styrene workers: initial findings. Environ Health Perspect 1976; 17: 171-81.
 - 26) Schwartz BS, Doty RL, Monroe C, Frye R, Barker S. Olfactory function in chemical workers exposed to acrylate and methacrylate vapors. Am J Public Health 1989; 79: 613-8.
 - 27) Marez T, Edme JL, Boulenguez C, Shirali P, Haguenoer JM. Bronchial symptoms and respiratory function in workers exposed to methyl methacrylate. Br J Ind Med 1993; 50: 894-7.
 - 28) Collins JJ, Page LC, Caporossi JC, Utidjian HM, Saipher JN. Mortality patterns among men exposed to methyl methacrylate. J Occup Med 1989; 31: 41-6.
 - 29) Walker AM, Cohen AJ, Loughlin JE, Rothman KJ, DeFonso LR. Mortality from cancer of the colon or rectum among workers exposed to ethyl acrylate and methyl methacrylate. Scand J Work Environ Health

- 1991; 17: 7-19.
- 30) Tomenson JA, Bonner SM, Edwards JC, Pemberton MA, Cummings TF, Paddle GM. Study of two cohorts of workers exposed to methyl methacrylate in acrylic sheet production. *Occup Environ Med* 2000; 57: 810-7.
- 31) Tomenson JA, Carpenter AV, Pemberton MA. Critical review of the epidemiology literature on the potential cancer risks of methyl methacrylate. *Int Arch Occup Environ Health* 2005; 78: 603-12.
- 32) Pickering CA, Bainbridge D, Birtwistle IH, Griffiths DL. Occupational asthma due to methyl methacrylate in an orthopaedic theatre sister. *Br Med J* 1986; 292: 1362-3.
- 33) Lozewicz S, Davison AG, Hopkirk A, et al. Occupational asthma due to methyl methacrylate and cyanoacrylates. *Thorax* 1985; 40: 836-9.
- 34) Kassis V, Vedel P, Darre E. Contact dermatitis to methyl methacrylate. *Contact Dermatitis* 1984; 11: 26-8.
- 35) Betts CJ, Dearman RJ, Heylings JR, Kimber I, Basketter DA. Skin sensitization potency of methyl methacrylate in the local lymph node assay: comparisons with guinea-pig data and human experience. *Contact Dermatitis* 2006; 55: 140-7.
- 36) 感作性物質. 産衛誌 2011; 53: 186-8.

1- ブロモプロパン
(ノルマルプロピルブロマイド
n- プロピルブロマイド 1- ブロムプロパン
臭化プロピル)
CH₃CH₂CH₂Br
CAS No. 106-94-5
許容濃度 0.5 ppm

1. 物理化学的性質

比重 (25/25℃) 1.320-1.350, 沸点 70.0℃, 常温で無色透明な臭いのある液体. 通常 0.1 から 0.2% 程度の 2-ブロモプロパンを不純物として含む¹⁾. 改良された製造法では含まれる 2-ブロモプロパンは 0.05% 以下に抑えられている¹⁾.

2. 用途

脂質, ワックス, レジンの溶剤, 薬剤, 殺虫剤, 香料合成の中間体, 接着剤の噴射剤, 金属, 電子部品の洗浄剤, ドライクリーニング, 冷却剤に用いられている.

3. 吸収, 代謝, 排泄

1-ブロモプロパン曝露労働者の尿中に 1-ブロモプロパンの代謝物 N-acetyl-S-propyl cysteine^{2, 3)} およびブロムイオン^{4, 5)} が検出された. ヒト尿中には 1-ブロモプロパンそのものも排泄される^{4, 6)}. ヒト赤血球中グロビン蛋白に付加物 S-プロピルシステインを形成する²⁾.

ラットおよびマウスに [1-¹⁴C] 1-BrP を静脈注射した実験 (7) で, [1-¹⁴C] 1-BrP の 40-72% は未変化体として, 10-30% は, ¹⁴CO₂ として吐き出される. 吸収された 1-ブロモプロパンの一部はグルタチオン抱合を受け N-acetyl-S-propylcysteine, N-acetyl-3- (propylsulfanyl) alanine となる. 1-ブロモプロパンの一部は酸化を受けて 1-bromo-2-propanol となり, その一部はさらにグルクロン酸抱合により 1-bromo-2-hydroxypropane-O-glucuronide となる. 1-bromo-2-propanol および, その酸化物 bromoacetone は, その後グルタチオン抱合を受け, N-acetyl-S- (2-hydroxypropyl) cysteine, N-acetyl-S- (2-oxopropyl) cysteine となるとともに, 一部はさらに酸化を受け N-acetyl-3- [(2-oxopropyl) sulfanyl] alanine となり尿中に排泄される.

4. ヒトへの影響

米国ニュージャージー州で 1-ブロモプロパンを洗浄剤として用いた労働者が, 2ヶ月の 1-ブロモプロパン曝露の後, 近位下肢と右手の無感覚, 進行性の筋力低下, 起立困難, 一過性嚥下困難, 排尿困難を示した. ガドリニウム造影を用いた脳および脊髄の核磁気共鳴像

表 1. 1-プロモプロパン製造工場における労働者の健康影響

暴露濃度 中央値	対照群	1 BP 濃度 (ppm)		
		0.07-3.35 1.28	3.39-14.13 6.60	15.28-106.4 22.58
N	60	20	20	20
振動覚 (sec)	2.9 ± 3.9	5.6 ± 4.4*	6.5 ± 3.7*	6.4 ± 3.4*
遠位潜時 (msec)	6.7 ± 1.7	7.1 ± 1.7*	8.4 ± 2.0*	7.6 ± 1.9*
N	57	19	19	19
FSH (IU/l)	7.8 ± 7.6	23 ± 28*	21 ± 25*	18 ± 24*
N	59	20	19	20
RBC (10 ⁶ /μl)	4.3 ± 0.4	3.8 ± 0.4*	4.0 ± 0.4*	3.8 ± 0.3*

*Significance level $p < 0.05$.Li W *et al.* Dose-dependent neurologic abnormalities in workers exposed to 1-bromopropane. *J Occup Environ Med* 2010; 52: 769-77.

(MRI) では、T2 強調画像において脳室周囲白質、胸髄、腰髄レベルの根神経節近傍の神経領域に高信号領域が認められた⁸⁾。米国ノースカロライナ州では、家具製造において接着剤の噴射剤として用いられた 1-プロモプロパンに曝露された労働者 3 人に歩行障害、下肢を中心とした感覚障害、下痢、頭痛、睡眠障害、記憶障害、曝露中の不安定な感情、曝露後の抑うつ症状が認められた⁹⁾。3 人のうち 2 人の労働者には尿失禁、一過性の不規則な月経周期も観察された⁹⁾。同州では別の工場でも 1-プロモプロパンの入った接着剤を使用した 4 人の労働者の中毒が発生し、抑うつ、頭痛、睡眠障害、腱反射亢進、失調歩行が報告されている¹⁰⁾。米国ユタ症例⁵⁾では 1-プロモプロパンの入った接着剤を噴霧していた 6 人の中毒症例が報告され、失調歩行、下肢を中心とした感覚障害、腱反射の亢進、頭痛、記憶障害、抑うつが認められている。日本では 1-プロモプロパンを洗浄剤として用いていた労働者が小脳失調と末梢神経障害を示した例が報告されている¹¹⁾。ノースカロライナでは、換気状態改善後の曝露濃度 (時間荷重平均) 133 ± 67 ppm (N = 11, 最小 60 ppm, 最大 261 ppm)⁹⁾、ユタでは 7 時間の時間荷重平均値 108 ppm (最小 92, 最大 127 ppm) と報告されている⁵⁾。

1-プロモプロパン製造工場における 60 人の女性労働者を、20 人ずつの低濃度曝露群 (0.07-3.35 ppm, Median 1.28 ppm)、中濃度曝露群 (3.39-14.13 ppm, Median 6.60 ppm)、高濃度曝露群 (15.28-106.4 ppm, Median 22.58 ppm) に分け、さらに同数の年齢、地域をマッチングした 60 人の非曝露対照群を基にした解析で、振動覚低下 (非曝露群 (n = 60) 2.9 ± 3.9, 低濃度曝露群 (n = 20) 5.6 ± 4.4*, 中濃度曝露群 (n = 20) 6.5 ± 3.7*, 高濃度曝露群 (n = 20) 6.4 ± 3.4* sec)、遠位潜時延長 (非曝露群 (n = 60) 6.7 ± 1.7, 低濃度曝露群 (n = 20) 7.1 ± 1.7, 中濃度曝露群 (n = 20) 8.4 ± 2.0*, 高濃度曝露群 (n = 20) 7.6 ± 1.9* msec)、FSH 上昇 (非

曝露群 (n = 57) 7.8 ± 7.6, 低濃度曝露群 (n = 19) 23 ± 28*, 中濃度曝露群 (n = 19) 21 ± 25*, 高濃度曝露群 (n = 19) 18 ± 24* mIU/ml)、RBC 減少 (非曝露群 (n = 59) 4.3 ± 0.4, 低濃度曝露群 (n = 20) 3.8 ± 0.4*, 中濃度曝露群 (n = 19) 4.0 ± 0.4*, 高濃度曝露群 (n = 20) 3.8 ± 0.3* × 10⁶/μl) が量依存的であり、かつ低濃度群で対照群に対して有意に観察された (* 有意水準 0.05)¹²⁾。本研究では低濃度曝露群で振動覚、運動神経遠位潜時など神経障害を示唆する重要なパラメーターにおいて悪影響が見られる。しかし、多くの健康指標において一様な量反応関係の傾向が欠如し¹³⁾、三つの曝露濃度群への分類の根拠が明確でないことから、曝露労働者全体の曝露濃度の中央値 6.60 ppm を悪影響と関連する最低曝露濃度とみなす。

5. 動物実験

36 匹の雄 WistarST (SLC) ラットを 9 匹ずつの 4 群に分け、1-プロモプロパン 0, 200, 400, 800 ppm, 一日 8 時間, 週 7 日, 12 週間吸入曝露実験では、200 ppm 以上で精囊重量の量依存的低下が見られた (0 ppm 群 1.88 ± 0.27, 200 ppm 群 1.38 ± 0.26*, 400 ppm 群 1.27 ± 0.25*, 800 ppm 群 1.00 ± 0.36* g, ダネット多重比較による 0 ppm 群との比較, 有意水準 $p = 0.01$)¹⁴⁾。

36 匹の雄 WistarST (SLC) ラットを 9 匹ずつの 4 群に分け、1-プロモプロパン 0, 200, 400, 800 ppm, 一日 8 時間, 週 7 日, 12 週間吸入曝露実験では、800 ppm で尾運動神経伝道速度の有意な低下、遠位潜時の有意な延長、前脚筋力の有意な低下が、400 ppm 以上での後脚筋力の有意な低下が観察された (ダネット多重比較による 0 ppm 群との比較, 有意水準 $p = 0.05$)¹⁵⁾。病理組織学的には、800 ppm 群で末梢神経ミエリン変性、筋繊維変性、延髄薄束核における軸索前末端の変性が見られた。4 週間吸入曝露実験では前頭皮質 (800 ppm と 1,000 ppm で有意)、扁桃核におけるノルアドレナリン

表 2. マウス 肝臓ネクロシス面積 (%) (4 週間吸入暴露)

マウス系統	1 BP 濃度 (ppm)			
	0	50	110	250
DBA/2J	0	0.15 ± 0.02*	0.23 ± 0.09*	0.46 ± 0.27*
C57BL/6J	0	0.28 ± 0.11*	0.49 ± 0.25*	0.88 ± 0.24*
BALB/cA	0	0.55 ± 0.21*	1.69 ± 0.53*	3.80 ± 2.19*

*Significance level $p < 0.05$.

NTP Technical Report on the Toxicology and carcinogenesis studies of 1-bromopropane (CAS No. 106-94-5) in F344N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies) National Toxicology Program P.O. Box 12233 Research Triangle Park, NC 27709, August 2011.

表 3. マウス 全肝小葉中の変性小葉 (%) (4 週間吸入暴露)

マウス系統	1 BP 濃度 (ppm)			
	0	50	110	250
DBA/2J	0	15.44 ± 9.45*	14.32 ± 13.18*	52.60 ± 21.88*
C57BL/6J	0	24.27 ± 11.12*	35.78 ± 22.00*	73.03 ± 21.07*
BALB/cA	0	43.76 ± 15.16*	62.30 ± 8.18*	91.42 ± 9.93*

*Significance level $p < 0.05$.

NTP Technical Report on the Toxicology and carcinogenesis studies of 1-bromopropane (CAS No. 106-94-5) in F344N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies) National Toxicology Program P.O. Box 12233 Research Triangle Park, NC 27709, August 2011.

神経線維の量依存的減少 (1,000 ppm で有意) が観察された¹⁶⁾. 1,000 ppm 5-7 週間¹⁷⁾ あるいは 1,500 ppm 4 週間¹⁸⁾ の 1-プロモプロパンに曝露したラットでは小脳ブルキンエ細胞の変性が確認されている。

雌 SLCWistar ラットを 0, 200, 400, 800 ppm の 1-プロモプロパンに, 一日 8 時間, 週 7 日, 12 週間 (800 ppm 群は 7 週) 曝露した実験では, 200 ppm 以上で卵巣ろ胞卵胞の減少 (0 ppm 群 (n = 8) 30 ± 22, 200 ppm 群 (n = 9) 12.6 ± 4.8*, 400 ppm 群 (n = 9) 7.4 ± 6.5*, 800 ppm 群 (n = 9) 3.8 ± 3.9 個), 腎臓重量 (0 ppm 群 (n = 8) 1.473 ± 0.076, 200 ppm 群 (n = 9) 1.646 ± 0.081*, 400 ppm 群 (n = 9) 1.609 ± 0.077*, 800 ppm 群 (n = 9) 1.569 ± 0.091 g, * $p < 0.05$), 肝臓重量 (0 ppm 群 (n = 8) 7.04 ± 0.47, 200 ppm 群 (n = 9) 8.27 ± 0.46*, 400 ppm 群 (n = 9) 9.20 ± 0.41*, 800 ppm 群 (n = 9) 7.92 ± 1.01 g, * $p < 0.05$) の増加が見られた¹⁹⁾ (800 ppm 群は解剖時の週齢が違うため, 統計処理からはずしてある)。

雄 F344/N ラットでは, 105 週吸入曝露実験にて鼻腔の腺過形成 (0 ppm 群 5/50, 125 ppm 群 14/48*, 250 ppm 群 14/48*, 500 ppm 群 15/50*), 雌 F344/N ラットでは鼻腔慢性活動性炎症 (0 ppm 群 24/50, 125 ppm 群 37/50*, 250 ppm 群 37/49*, 500 ppm 群 36/50*), 腺過形成 (0 ppm 群 6/50, 125 ppm 群 23/50*, 250 ppm 群 28/49*, 500 ppm 群 30/50*) で,

125 ppm 以上で有意な増加が見られた²⁰⁾。

3 系統の近交系マウス, C57BL/6J, DBA/2J, BALB/cA を 0, 50, 110, 250 ppm の 1-プロモプロパンに 1 日 8 時間, 週 7 日, 4 週間曝露し毒性を比較した実験²¹⁾ では, 最低濃度の 50 ppm において, C57BL/6J, BALB/cA の肝臓組織中の壊死面積の率 (表 2), 変性肝小葉率 (表 3) と頭部形態異常精子率 (表 4) が各系統 0 ppm 群に対して有意に増加した。同様に 50 ppm において全 3 系統の精巢上体精子数, DBA/2J, BALB/cA の精子運動率が対照群に比し有意に低下した²¹⁾ (表 4)。

雄 B6C3F1 マウスでは 105 週吸入曝露実験にて肺 細気管支肺胞細胞質空胞化, 細気管支再生, 鼻腔呼吸上皮細胞質空胞化, 喉頭細胞質空胞化, 気管細胞質空胞化の発生率が, 62.5 ppm 以上の全ての曝露群で対照群に比した有意な増加を示した²⁰⁾ (表 5)。

雌 B6C3F1 マウスでは 105 週吸入曝露実験にて細気管支再生, 鼻吸上皮過形成の発生率が 62.5 ppm 以上で有意に増加した²⁰⁾ (表 5)。

6. 遺伝毒性与発がん性

Salmonella typhimurium strain TA97, TA98, TA100, TA1535 を含む細菌種および大腸菌 WP2 uvrA/pKM101 を用いた実験で, 代謝活性化の有無に関わらず, 変異原性は陰性であった²⁰⁾. 62.5 から

表 4. マウス 精巣上体精子指標 (4 週間吸入暴露)

マウス系統	1 BP 濃度 (ppm)			
	0	50	110	250
精子数 ($\times 10^7/g$) DBA/2J	43.17 \pm 19.9	22.26 \pm 14.95*	16.83 \pm 8.12*	21.62 \pm 14.30*
C57BL/6J	73.18 \pm 42.4	45.84 \pm 30.15*	25.24 \pm 18.56*	17.21 \pm 9.11*
BALB/cA	58.57 \pm 26.03	36.63 \pm 10.89*	23.54 \pm 3.35*	12.85 \pm 4.66*
運動精子 (%) DBA/2J	88.1 \pm 5.15	71.0 \pm 12.03*	62.4 \pm 16.20*	58.4 \pm 8.91*
C57BL/6J	85.5 \pm 3.06	72.4 \pm 13.02	68.8 \pm 11.13*	56.0 \pm 13.3*
BALB/cA	86.9 \pm 1.86	62.8 \pm 9.26*	56.9 \pm 8.14*	47.6 \pm 9.97*
異常精子 (%) DBA/2J	7.58 \pm 2.06	21.15 \pm 10.4	22.98 \pm 7.84*	31.35 \pm 19.73*
C57BL/6J	10.92 \pm 0.88	28.83 \pm 6.23*	50.57 \pm 4.6*	60.88 \pm 7.63*
BALB/cA	20.22 \pm 6.93	36.77 \pm 7.08*	42.7 \pm 6.34*	53.96 \pm 9.91*

*Significance level $p < 0.05$.

NTP Technical Report on the Toxicology and carcinogenesis studies of 1-bromopropane (CAS No. 106-94-5) in F344N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies) National Toxicology Program P.O. Box 12233 Research Triangle Park, NC 27709, August 2011.

表 5. マウス 呼吸器 非新生物病変 (2 年間吸入暴露試験)

	1 BP 濃度 (ppm)			
	0	62.5	125	250
雄				
肺				
細気管支, 細胞質空砲化	0/50	18/50**	19/50**	17/50**
細気管支, 再生	1/50	44/50**	38/50**	47/50**
鼻部				
呼吸上皮, 細胞質空砲化	0/50	12/50**	19/50**	20/50**
呼吸上皮, 過形成	0/50	29/50**	23/50	26/50*
臭, 呼吸上皮, 異形成	0/50	7/50	6/50	3/50
喉頭				
細胞質空砲化	0/48	5/50*	10/48**	11/50**
気管				
細胞質空砲化	0/49	15/50**	24/47**	24/50**
雌				
肺				
細気管支, 再生	0/50	45/50**	43/50**	49/50**
鼻部				
呼吸上皮, 細胞質空砲化	0/50	3/50	5/50*	8/50**
呼吸上皮, 過形成	11/50	25/50**	28/50**	27/50**
臭, 呼吸上皮, 異形成	0/50	4/50	5/50*	14/50**
臭上皮, 萎縮	0/50	0/50	0/50	6/50*
気管				
細胞質空砲化	0/50	8/49**	7/50**	4/50

*Significance level $p < 0.05$.

NTP Technical Report on the Toxicology and carcinogenesis studies of 1-bromopropane (CAS No. 106-94-5) in F344N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies) National Toxicology Program P.O. Box 12233 Research Triangle Park, NC 27709, August 2011.

500 ppm の 1-プロモプロパンに 3 ヶ月間吸入暴露された雌雄の B6C3F1 マウスの末梢血において, 小核正染性赤血球の増加は見られなかった²⁰⁾. 網状赤血球 (多染性赤血球) の率も変化がなかった²⁰⁾.

米国 National Toxicology Program の 2 年間吸入暴露実験²⁰⁾: ラットに対しては各群 50 匹に 0, 125, 250,

500 ppm, マウスに対しては各群 50 匹に 0, 62.5, 125, 250 ppm, 一日 6 時間, 週 5 日, 105 週の暴露を行った. 雄 F344/N ラットでは, 皮膚の角化棘細胞腫, 角化棘細胞腫または扁平上皮癌, および角化棘細胞腫, 基底細胞腫, 基底細胞癌, または扁平上皮癌の合計 (表 6) の発生率が量依存的に増加し, 最低濃度の 125 ppm 以上

表 6. ラット 皮膚腫瘍 (2年間吸入暴露試験)

	1 BP 濃度 (ppm)			
	0	125	250	500
雌				
角化棘細胞腫				
全体率	0/50	3/50	6/50	6/50
補正率	0.0%	7.4%	15.4%	16.2%
最終率	0/23	3/26	2/18	2/13
Poly-3 テスト	$p = 0.008$	$p = 0.115$	$p = 0.012$	$p = 0.010$
角化棘細胞腫または扁平上皮癌				
全体率	1/50	4/50	6/50	8/50
補正率	2.4%	17.0%	22.6%	26.7%
最終率	0/23	5/26	2/18	4/13
Poly-3 テスト	$p = 0.003$	$p = 0.028$	$p = 0.006$	$p = 0.002$
角化棘細胞腫, 基底細胞腫, 基底細胞癌, または扁平上皮癌				
全体率	1/50	7/50	9/50	10/50
補正率	2.4%	17.0%	22.6%	26.7%
最終率	0/23	5/26	2/18	4/13
Poly-3 テスト	$p = 0.003$	$p = 0.028$	$p = 0.006$	$p = 0.002$

NTP Technical Report on the Toxicology and carcinogenesis studies of 1-bromopropane (CAS No. 106-94-5) in F344N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies) National Toxicology Program P.O. Box 12233 Research Triangle Park, NC 27709, August 2011.

表 7. ラット 大腸腺腫 (2年間吸入暴露試験)

	1 BP 濃度 (ppm)			
	0	125	250	500
雌				
大腸または直腸 腺腫				
全体率	0/50	1/50	2/50	5/50
補正率	0.0%	2.3%	4.7%	13.3%
最終率	0/34	1/33	1/30	4/24
Poly-3 テスト	$p = 0.004$	$p = 0.493$	$p = 0.225$	$p = 0.018$

NTP Technical Report on the Toxicology and carcinogenesis studies of 1-bromopropane (CAS No. 106-94-5) in F344N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies) National Toxicology Program P.O. Box 12233 Research Triangle Park, NC 27709, August 2011.

で対照群に比して有意な増加した。雌 F344/N ラットでは大腸または直腸の腺腫 (表 7) が量依存的に増加し、500 ppm で対照群に比して有意な増加を示した。雄 B6C3F1 マウスでは、量依存的に増加した癌は観察されなかった。

雌 B6C3F1 マウスは、肺胞/細気管支腺腫、肺胞/細気管支腺腫または癌が量依存的に増加し、最低濃度の 62.5 ppm で対照群に比して増加したのは細気管支腺腫または癌であった (表 8)。

NTP 報告の結論は次の通りである。

1) 2年間の吸入暴露試験において、雄 F344/N ラットでは癌原性活性を示す一定の証拠 (大腸の稀な腺腫の発生と、皮膚新生物の増加) が認められた。中皮腫、すい臓島部腺腫と癌の合計の増加も 1-プロモプロパン曝露

と関係があるかもしれない。

2) 雌 F344/N ラットでは、癌原性活性を示す明白な証拠 (大腸腺腫の増加) が認められた。

皮膚新生物の増加も 1-プロモプロパン曝露と関係があるかもしれない。

3) 雄 B6C3F1 マウスでは、62.5, 125, 250 ppm において癌原性活性を示す証拠が認められなかった。

4) 雌 B6C3F1 マウスでは癌原性活性を示す明白な証拠 (肺胞/気管支新生物の増加) が認められた。

7. 許容濃度の提案

疫学研究では 6.60 ppm が下肢振動覚、運動神経遠位潜時への悪影響と関連する最低曝露濃度とみなすことができる¹²⁾。ここから許容濃度を、係数 10 を用いて導き

表 8. マウス 呼吸器 新生物病変 (2年間吸入暴露試験)

	1 BP 濃度 (ppm)			
	0	62.5	125	250
雌				
肺				
肺胞 / 細気管支腺腫				
全体率	1/50	6/50	4/50	7/50
補正率	2.2%	12.8%	8.9%	20.8%
最終率	1/36	6/40	4/37	7/41
Poly-3 テスト	$p = 0.007$	$p = 0.064$	$p = 0.181$	$p = 0.006$
肺胞 / 細気管支癌				
全体率	0/50	7/50	5/50	4/50
補正率	0.0%	14.9%	11.1%	8.5%
最終率	0/36	6/40	5/37	4/41
Poly-3 テスト	$p = 0.277$	$p = 0.009$	$p = 0.031$	$p = 0.068$
肺胞 / 細気管支腺腫または癌				
全体率	1/50	9/50	8/50	14/50
補正率	2.2%	19.2%	17.8%	29.2%
最終率	1/36	8/40	8/37	11/41
Poly-3 テスト	$p < 0.001$	$p = 0.010$	$p = 0.016$	$p < 0.001$

NTP Technical Report on the Toxicology and carcinogenesis studies of 1-bromopropane (CAS No. 106-94-5) in F344N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies) National Toxicology Program P.O. Box 12233 Research Triangle Park, NC 27709, August 2011.

だと 0.66 ppm となる。

動物実験では、NTP 報告が 1-プロモプロパンの 2 年間吸入暴露によるラットおよびマウスで発癌性を明らかにしているが、遺伝毒性は検出されず、発癌性のリスク評価において閾値ありのモデルを採用することができる²⁰⁾。NTP 報告においてラットにおける発癌性の LOAEL は 125 ppm、マウスにおける LOAEL は 62.5 ppm であった²⁰⁾。一方、肝臓毒性、雄性生殖毒性を評価したマウス曝露実験では LOAEL は 50 ppm である²¹⁾。疫学研究^{12, 22)}において肝臓障害が認められておらず、肝臓障害のメカニズムは十分に解明されていない。しかし、疫学研究では 1-プロモプロパンに曝露された女性労働者に FSH の上昇が認められている²²⁾。米国ノースカロライナ州の症例でも月経周期の一過性の攪乱が認められていることを併せて考慮すると⁹⁾、ヒトでの生殖毒性が懸念される。したがって、マウス雄性生殖毒性における LOAEL50 ppm を許容濃度推定に用いることができる。LOAEL50 ppm を 10 の不確定性係数で除し、NOAEL を 5 ppm と推定する。NOAEL5 ppm を種差の不確定性係数 10 で除すると、許容濃度を 0.5 ppm と推定可能である。

以上、疫学研究と生殖毒性の動物実験データから総合的に判断し、1-プロモプロパン許容濃度を 0.5 ppm と提案する。

参考：ACGIH は、1-プロモプロパンの TLV として 2004 年に 10 ppm を提案し、2011 年の改定案では 0.1 ppm を提案している。

文 献

- 1) NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of 1-Bromopropane (1-BP). Ntp Cerhr Mon 2003: i-III11.
- 2) Valentine H, Amarnath K, Amarnath V, et al. Globin s-propyl cysteine and urinary N-acetyl-S-propylcysteine as internal biomarkers of 1-bromopropane exposure. Toxicol Sci 2007; 98: 427-35.
- 3) Hanley KW, Petersen MR, Cheever KL, Luo L. N-Acetyl-S-(n-Propyl)-L-Cysteine in Urine from Workers Exposed to 1-Bromopropane in Foam Cushion Spray Adhesives. Ann Occup Hyg 2009; 53: 759-69.
- 4) Kawai T, Takeuchi A, Miyama Y, et al. Biological monitoring of occupational exposure to 1-bromopropane by means of urinalysis for 1-bromopropane and bromide ion. Biomarkers 2001; 6: 303-12.
- 5) Majersik JJ, Caravati EM, Steffens JD. Severe neurotoxicity associated with exposure to the solvent 1-bromopropane (n-propyl bromide). Clin Toxicol (Phila) 2007; 45: 270-6.
- 6) Ichihara G, Li W, Ding X, et al. A survey on exposure level, health status, and biomarkers in workers exposed to 1-bromopropane. Am J Ind Med 2004; 45: 63-75.
- 7) Garner CE, Sumner SC, Davis JG, et al. Metabolism

and disposition of 1-bromopropane in rats and mice following inhalation or intravenous administration. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006; 215: 23-36.

- 8) Sclar G. Encephalomyeloneuropathy following exposure to an industrial solvent. *Clin Neurol Neurosurg* 1999; 101: 199-202.
- 9) Ichihara G, Miller J, Ziolkowska A, Itohara S, Takeuchi Y. Neurological disorders in three workers exposed to 1-bromopropane. *J Occup Health* 2002; 44: 1-7.
- 10) Raymond LW, Ford MD. Severe illness in furniture makers using a new glue: 1-bromopropane toxicity confounded by arsenic. *J Occup Environ Med* 2007; 49: 1009-19.
- 11) 渡邊幸弘, 中山英己, 杉本昌宏, 酒井直樹. 小脳失調と末梢神経障害を来した1-プロモプロパン中毒の1例. *産衛誌* 2006; 48: 83-4.
- 12) Li W, Shibata E, Zhou Z, et al. Dose-dependent neurologic abnormalities in workers exposed to 1-bromopropane. *J Occup Environ Med* 2010; 52: 769-77.
- 13) Smith CJ, Johnson GT, Harbison RD, et al. Dose-dependent neurologic abnormalities in workers exposed to 1-bromopropane. *J Occup Environ Med* 2011; 53: 707-8.
- 14) Ichihara G, Yu X, Kitoh J, et al. Reproductive toxicity of 1-bromopropane, a newly introduced alternative to ozone layer depleting solvents, in male rats. *Toxicol Sci* 2000; 54: 416-23.
- 15) Ichihara G, Kitoh J, Yu X, et al. 1-Bromopropane, an alternative to ozone layer depleting solvents, is dose-dependently neurotoxic to rats in long-term inhalation exposure. *Toxicol Sci* 2000; 55: 116-23.
- 16) Mohideen SS, Ichihara G, Ichihara S, Nakamura S. Exposure to 1-bromopropane causes degeneration of noradrenergic axons in the rat brain. *Toxicology* 2011; 285: 67-71.
- 17) Yu X, Ichihara G, Kitoh J, et al. Preliminary report on the neurotoxicity of 1-bromopropane, an alternative solvent for chlorofluorocarbons. *J Occup Health* 1998; 40: 234-5.
- 18) Ohnishi A, Ishidao T, Kasai T, Arashidani K, Hori H. [Neurotoxicity of 1-bromopropane in rats]. *J Uoeh* 1999; 21: 23-8.
- 19) Yamada T, Ichihara G, Wang H, Yu X, Maeda K, Tsukamura H, et al. Exposure to 1-bromopropane causes ovarian dysfunction in rats. *Toxicol Sci* 2003; 71: 96-103.
- 20) NTP technical report on toxicology and carcinogenesis studies of 1-bromopropane (CAS NO.106-94-5) in F344/N rats and B6C3F1 mice (Inhalation Studies). 2009. Report No.: NTP TR 564.
- 21) Liu F, Ichihara S, Mohideen SS, Sai U, Kitoh J, Ichihara G. Comparative study on susceptibility to 1-bromopropane in three mice strains. *Toxicol Sci* 2009; 112: 100-10.
- 22) Ichihara G, Li W, Shibata E, et al. Neurologic abnormalities in workers of a 1-bromopropane factory. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 1319-25.

3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタン



[CAS No. 104-14-4]

発がん分類：第2群A（変更なし）

発がん物質分類変更の提案理由

1993年に公表した3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタン(MBOCA)の提案理由書¹⁾においては、「動物では、ラット、マウス、イヌによる発癌報告は十分な証拠であるが、ヒトにおける疫学証拠が乏しいので、発がん物質と断定するには十分であるとは考えられないが、発がん危険性が大きい」として発がん第2群A物質に分類し、許容濃度として0.005 mg/m³を勧告した。

その後、膀胱がんに関する疫学及び症例報告や多種の遺伝毒性に関する報告が公表されており、IARC²⁾は2010年にGroup 1に変更しているため、発がん分類について検討を加えた。

表1にMBOCA曝露による膀胱腫瘍の発生事例をまとめた³⁻⁶⁾。新たに加わったのは、台湾の事例である⁶⁾。台湾における浸潤性移行上皮癌を発症したMBOCA製造作業員は非喫煙者で14年間MBOCAに曝露していた。測定された気中濃度は0.23-0.41 mg/m³、尿中濃度は267.9-1507.1 μg/g creatinineといずれも許容濃度を大幅に超えていた⁶⁾。また、MBOCA製造4工場における作業環境測定と膀胱がんのスクリーニングテストによると、精製作業工程では0.23-0.41 mg/m³と高濃度であったが、それ以外の作業工程では0.05 mg/m³未満であり、曝露作業員70名における尿中異型細胞と尿中核マトリックスプロテイン22の出現率は非曝露作業員92名におけるそれらと差がなかったが潜血の陽性率は男性曝露作業員で18%に対し男性非曝露作業員では7%で、 $p = 0.055$ とボーダーラインの有意性であった。但し、先の移行上皮癌に加え、1名に細胞診で悪性細胞が検出され、もう1名は異型細胞と血尿を示していた⁷⁾。更に、英国の疫学調査⁸⁾では、1973-2000年にポリウレタンエラストマー製造工場に就業し12ヶ月以上曝露した7工場308名を1979-2007年まで追跡した結果、全癌の死亡率(SMR: 68, 95% CI: 19, 174)および発症率(SRR: 77, 95% CI: 35, 147)は低かったが、1名の膀胱がん死(SMR: 560, 95% CI: 14, 3122)と2名の膀胱がんの発生(SRR: 328, 95% CI: 40, 1184)が検出された。死亡例は10年間曝露し、就業後23年で診断されたが喫煙歴は不明であった。発症2例は、6年間の曝露で発症した元喫煙者と国の発症統計がない膀胱上皮内癌であった。これらの追跡が短期間である事と小集団であったため、統計学的には有意な増加ではなかった⁸⁾。なお、この論文は2010年のIARCには、引用されていない。これら

表 1. MBOCA 曝露による膀胱腫瘍の発生事例

性	年齢	腫瘍のタイプ	職業	気中濃度	尿中濃度	曝露歴	喫煙歴	著者 (年)
13名	不明	膀胱がん	MBOCA 製造	不明	不明	不明	不明	Cartwright (1983)
男性	28	非侵襲型乳頭状移行上皮癌 I-II 度	MBOCA 製造の保守係	-	< 50,000 $\mu\text{g/l}$	1 年	非喫煙者	Ward (1988)
男性	29	乳頭状移行上皮癌 I 度	MBOCA 製造の高濃度曝露者	-	< 50,000 $\mu\text{g/l}$	9 ヶ月	非喫煙者	Ward (1988)
男性	44	非侵襲型乳頭状移行上皮癌 I 度	MBOCA 製造で直接接	-	< 50,000 $\mu\text{g/l}$	1.5 ヶ月	禁煙者	Ward (1990)
男性	52	侵襲型移行上皮癌 III 度	MBOCA 製造の精製作業	0.23-0.41	267.9-15,701.1 $\mu\text{g/g cre}$	14 年間	非喫煙者	Liu (2005)

表 2. MBOCA 曝露を対象にした疫学調査

曝露	対照	曝露年数		気中濃度 (mg/m^3)		尿中濃度 ($\mu\text{g/l}$)		検査			著者 (年)	備考
		中央値	範囲	範囲	平均	範囲	細胞診	潜血 (赤血球)	MNP22			
31	-	-	0.5-16	< 0.02	620	< 4150	ND	ND	-	Linch (1971)		
178	-	-	< 26	< 0.02	-	-	ND	ND	-	Linch (1971) ACGIH (2001)		
552 (385)*	-	MED : 3.2(月)	< 12	-	-	< 50,000	21	16 (50)**	-	Ward (1990)	電話調査	
70	92	-	-	< 0.02-0.41	5,544	267.9-15,701.1 $\mu\text{g/g cre}$	4.3 : 5.4	17 : 18 (18 : 7)***	7 : 5	Chen (2005)	検査は曝露者 : 対照者, %	
308	-	-	1-34	-	6.6 $\mu\text{mol/mol cre}$ (15.7 $\mu\text{g/g cre}$)	0.5-25 $\mu\text{mol/mol cre}$ (7.9-392.5 $\mu\text{g/g cre}$)	膀胱がん死亡 1, 膀胱がん発症 2			Dost (2009)	追跡調査, 1977 年 : -50 $\mu\text{mol/l}$	

ND : 非検出. * : 括弧内は尿検査受診者数. ** : 括弧内は赤血球陽性者 (> 1-2/HPF). *** : 括弧内は男性曝露者における %.

表 3. MBOCA 曝露作業者を対象にした遺伝毒性調査

曝露者数	対照者数	曝露者の年齢		尿中濃度 ($\mu\text{g/l}$)		遺伝毒性			著者 (年)	備考
		平均	範囲	中央値	範囲	SCE	小核試験	Adduct		
11	10	42/35	32-53/-	9.33 $\mu\text{mol/mol cre}$ (22.2 $\mu\text{g/g cre}$)	< 38 $\mu\text{mol/mol cre}$ (89.7 $\mu\text{g/g cre}$)	↑			Edwards (1992)	リンパ球, 投与ラットでも SCE 増加
12	18	42.4/39.3	25-63/22-59	6.5 $\mu\text{mol/mol cre}$ (15.5 $\mu\text{g/g cre}$)	0.4-48.6 $\mu\text{mol/mol cre}$ (1.0-115.6 $\mu\text{g/g cre}$)	↑ / ↑			Murray (1999)	リンパ球 / 剥離上皮細胞
1*	-	30			1,700 ppb			516 adducts/10 ⁸ nucleotides	Kaderlik (1993)	剥離上皮細胞の DNA adduct
5	-				4.5-2,390 nmol/l (1.2-638.1 $\mu\text{g/l}$)			0.73-43.3 pmol MBOCA/g Hb	Vaughan (1996)	Hb adduct

* : 急性曝露事例.

の報告を加えた調査結果を表 2 にまとめた^{5, 7-10)}.

また, 曝露作業における数種の遺伝毒性, MBOCA-ヘモグロビン付加物¹¹⁾ と尿中剥離上皮中の MBOCA-DNA 付加物の検出¹²⁾, および SCE 頻度の上昇¹³⁾ と小核試験陽性^{13, 14)} が報告されている. これらを表 3 にまとめた.

IARC は, 1993 年において動物については十分であるがヒトの証拠が十分ではないとして Group 2A に分類していた¹⁵⁾ が, 2010 年に Group 1 に変更している²⁾. その根拠として, ヒトにおける疫学的証拠は不十分 (inadequate evidence) であるが, 芳香族アミンの典型的な性質を多く有し, 遺伝毒性があること, 動物の標的臓器に検出された MBOCA-DNA 付加物が曝露作業者の尿管上皮細胞にも見られたこと, 曝露作業者の尿路上皮

細胞とリンパ球における姉妹染色分体交換 (SCE) と小核の出現が増加したことを挙げている.

前回の提案において, 動物実験では, ラット, マウス, イヌにおいて MBOCA による発癌報告で十分な証拠があるとしており¹⁾, IARC も十分な証拠があるとしている^{15, 16)}. その後, 遺伝毒性に関連する報告が多く発表されているので, それらを表 4 にまとめた¹⁶⁻²³⁾.

以上をまとめると, 追跡調査では SMR と SRR の上昇が報告されているがともに有意ではなく, 新たな侵襲型移行上皮癌の発生が見られているが 1 例のみである. この作業者は非喫煙者で他の発がん性芳香族アミンの曝露がなく, 曝露期間及び気中濃度の測定も実施されているが, 彼を含めた 4 工場の曝露作業における疫学調査では, 膀胱がんの検査結果は潜血陽性率以外コントロー

表 4. 動物実験における付加物の生成に関する報告

動物種	投与方法	投与濃度	臓器	DNA adduct	Hb adduct	著者 (年)	備考
ラット	単回, 経口, 経皮	281 μ mole/kg	肝, 膀胱, 血液	肝, 膀胱, リンパ球	+	Cheever (1990)	[¹⁴ C] MOCA, BHT
ラット	2 回腹腔内	0.75 mmol/kg	肝	肝		Endo (1991)	³² P- ポストラベル法
ラット, (モルモット)	単回, 腹腔内, 筋注	0.5-50 mg/kg, 5-500 mg/kg (4-100 mg/kg)	ヘモグロビン		<i>in vitro</i> , <i>in vivo</i>	Chen (1991)	GC-MS
ラット	単回, 経口,	95 μ mole/kg	肝, 肺, 腎	肝, 肺, 腎		Segerback (1992)	[¹⁴ C] MOCA, HPLC, FAB-MS
ラット	単回, 腹腔内	3.74 μ mole/kg	ヘモグロビン		0.08%	Bailey (1993)	[¹⁴ C] MOCA, GC-MS
イス	単回, 10 回, 経口,	8.0 mg/kg	肝, 膀胱	肝, 膀胱上皮細胞		Segerback (1993)	³² P- ポストラベル法
ヒト尿路上皮細胞 株, ノードマウス	単回, 筋注	2.5, 5, 10 μ M	膀胱	未分化型膀胱がん: 2/14 (10 μ M)		Swaminathan (1996)	N-OH-MOCA, ³² P- ポストラベル法
ヒト尿路上皮細胞 株/ラット	単回, 経口, 腹腔内	2.5, 5, 10 μ M/7.5, 75, 5,000 mg/kg	肝	肝		DeBord (1996)	³² P- ポストラベル法

ル群と差がなかった。遺伝毒性調査では、動物の発がん標的臓器において DNA 付加物の生成が検出されており、しかも、発がん性代謝物である N 水酸化-MBOCA-DNA 付加物がメジャーであったが、曝露作業者のリンパ球や膀胱剥離上皮細胞における、SCE や小核試験陽性頻度の上昇と DNA 付加物の検出は少数例であった。以上の事から、ヒトでの報告は増えたとはいえども、1 群にするには証拠が不十分である事から MBOCA を第 2 群 A に据え置く事は妥当と判断される。

文 献

- 産業衛生学会. 3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタン. 産業医学 1993; 35: 353-8.
- IARC. Some aromatic amines, organic dyes, and related exposures. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2010; 99: 1-658.
- Cartwright R. Historical and modern epidemiological studies on populations exposed to N-substituted aryl compounds. Environ Health Perspect 1983; 49: 13-9.
- Ward E, Halperin W, Thun M, et al. Bladder tumors in two young males occupationally exposed to MBOCA. Am J Ind Med 1988; 14: 267-72.
- Ward E, Halperin W, Thun M, et al. Screening workers exposed to 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) for bladder cancer by cystoscopy. J Occup Med 1990; 32: 865-8.
- Liu CS, Liou SH, Loh CH, et al. Occupational bladder cancer in a 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) (MBOCA)-exposed worker. Environ Health Perspect 2005; 113: 771-4.
- Chen HI, Liou SH, Loh CH, Uang SN, Yu YC, Shih TS. Bladder cancer screening and monitoring of 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) exposure among workers in Taiwan. Urology 2005; 66: 305-10.
- Dost A, Straughan JK, Sorahan T. Cancer incidence and exposure to 4,4'-methylenebis-ortho-chloroaniline (MbOCA). Occup Med (Lond) 2009; 59: 402-5.
- Linch AL, O'Connor GB, Barnes JR, Killian AS, Jr., Neeld WE, Jr. Methylenebis-ortho-chloroaniline (MOCA): evaluation of hazards and exposure control. Am Ind Hyg Assoc J 1971; 32: 802-19.
- ACGIH. 4,4'-Methylenebis(2-chloroaniline). In: ACGIH, ed. TLVs and BEIs with 7th Edition Documentation CD-ROM. Cincinnati: ACGIH; 2001.
- Vaughan GT, Kenyon RS. Monitoring for occupational exposure to 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) by gas chromatographic-mass spectrometric analysis of haemoglobin adducts, blood, plasma and urine. J Chromatogr B Biomed Appl 1996; 678: 197-204.
- Kaderlik KR, Talaska G, DeBord DG, Osorio AM, Kadlubar FF. 4,4'-Methylenebis(2-chloroaniline)-DNA adduct analysis in human exfoliated urothelial cells by ³²P-postlabeling. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1993; 2: 63-9.
- Edwards JW, Priestly BG. Biological and biological-effect monitoring of workers exposed to 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline). Hum Exp Toxicol 1992; 11: 229-36.
- Murray EB, Edwards JW. Micronuclei in peripheral lymphocytes and exfoliated urothelial cells of workers exposed to 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) (MOCA). Mutat Res 1999; 446: 175-80.
- IARC. 4,4'-Methylenebis(2-chloroaniline) (MOCA). IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1993; 57: 271-303.
- Segerback D, Kaderlik KR, Talaska G, Dooley KL, Kadlubar FF. 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 1993; 14: 2143-7.
- Cheever KL, Richards DE, Weigel WW, et al. 4,4'-Methylenebis(2-chloroaniline) (MOCA): comparison of macromolecular adduct formation after oral or dermal

- administration in the rat. *Fundam Appl Toxicol* 1990; 14: 273-83.
- 18) Endo Y, Hara I. [DNA-adduct detection in rats administered with 4,4'-methylenedianiline or 4,4'-methylenebis (2-chloroaniline)]. *Sangyo Igaku* 1991; 33: 430-1.
 - 19) Chen TH, Kuslikis BI, Braselton WE, Jr. Unlabeled hemoglobin adducts of 4,4'-methylenebis (2-chloroaniline) in rats and guinea pigs. *Arch Toxicol* 1991; 65: 177-85.
 - 20) Segerback D, Kadlubar FF. Characterization of 4,4'-methylenebis (2-chloroaniline)-DNA adducts formed in vivo and in vitro. *Carcinogenesis* 1992; 13: 1587-92.
 - 21) Bailey E, Brooks AG, Farmer PB, Street B. Monitoring exposure to 4,4'-methylene-bis (2-chloroaniline) through the gas chromatography-mass spectrometry measurement of adducts to hemoglobin. *Environ Health Perspect* 1993; 99: 175-7.
 - 22) Swaminathan S, Frederickson SM, Hatcher JF, et al. Neoplastic transformation and DNA-binding of 4,4'-methylenebis (2-chloroaniline) in SV40-immortalized human uroepithelial cell lines. *Carcinogenesis* 1996; 17: 857-64.
 - 23) DeBord DG, Cheever KL, Werren DM, Reid TM, Swearingin TF, Savage RE, Jr. Determination of 4,4'-methylene-bis (2-chloroaniline)-DNA adduct formation in rat liver and human uroepithelial cells by the 32P postlabeling assay. *Fundam Appl Toxicol* 1996; 30: 138-44.

電離放射線の過剰がん死亡生涯リスクと 対応する線量レベルの評価値（暫定）の 提案理由（2012年度）

平成 24 年 5 月 30 日

日本産業衛生学会
許容濃度等に関する委員会

A. はじめに

1. リスク評価値

日本産業衛生学会は、ヒトに対して発がん性があると判断できる物質（疫学研究から十分な証拠があるもの）のうち、過剰がん死亡生涯リスクに対応する濃度レベルの評価を設定できる十分な情報がある物質については、濃度レベルの評価値を示している。この評価値をリスク評価値とし、曝露がなかった場合に比べ生涯がん死亡が千人にひとり増加する濃度と1万人にひとり増加する濃度を併記して示している。電離放射線（以下放射線）に関する本勧告では濃度に代えて年間の放射線曝露線量で表現する。放射線は単回曝露と反復（慢性）曝露の場合でその総線量に対する影響が異なる。また曝露時の年齢によっても大きな差がある。そこで単回と慢性曝露のそれぞれにつき開始年齢ごとに示す必要がある。

2. リスク評価にあたって

放射線は、その通り道に沿って細胞に与えるエネルギーの程度により、低LET放射線と高LET放射線に区別され、低LET放射線は放射線軌跡ごとの破壊力が弱いと考えられている。低LET放射線にはX線やγ線（ガンマ線）がある。この報告書では主に低LET放射線の健康影響、特にがんを取り扱う。日本の原爆被爆者についての研究で、がん以外の疾患として心臓疾患、脳卒中、消化器疾患、および呼吸器疾患について線量との関連が検討されているが、これらの死亡が閾値無しもしくは約0.5 Svに閾値有りのどちらにも矛盾せず、100 mSv未満の曝露による健康影響の推定には非がん疾患は考慮されていない。今回のまとめにおいては内部曝露についても触れるが、詳細には論じないこととする。従ってα線の影響が考えられる場合に本勧告は適用されるものではない。

なお日本産業衛生学会の許容濃度等の勧告は職業性の曝露を前提としており、小児や高齢者、病人も含む一般住民を対象とするものではないが、放射線のリスク評価に当たり広島・長崎の被爆住民についての疫学研究はもっとも詳細正確な情報を提供するので、その内容を重視し、はじめに検討する（C項）。同じ観点から低線量

曝露の影響を問題とする際に常に取り上げられる高バックグラウンド放射線 (high background radiation: 以下, HBR) 地域での調査も取り上げる (E 項)。

またリスク評価値は, 到達年齢, 性別によって異なるので, その比較に際しては注意が必要である。なお, リスクマネジメントについては別途他分野の専門家を加えての検討が必要であり, ここではアセスメントに限定して記述する¹⁾。

3. リスク解析とリスクの指標

リスク解析には, 通常, グループデータのポアソン回帰による生存分析が用いられ, 線量当たりの過剰相対リスク (以下, ERR), 過剰絶対リスク (以下, EAR) が推定される。なお, 曝露群と対照群の比較であれば, ERR は曝露群と対照群のリスクの比, すなわち, 相対リスクから 1 を引いたものであり, EAR は曝露群と対照群の罹患率の差である。

ERR は放射線疫学で良く用いられるパラメーターである。固形がんの場合, リスクは線量に比例すると考えられているが, 相対リスクの場合, 曝露群の被ばく露量が対照群と同じでゼロでも, その大きさは 1 となり, 比例関係にならない。そこで, 相対リスクから 1 を引いて得られる ERR を用いる。線量がゼロの時に ERR はゼロとなり, 比例関係を表すことができる。

B. 放射線・放射能に関する概説

1. 放射線とは

一般に放射線という場合, 電離放射線をさし, この中には電磁波の一種である X 線, γ 線と, 粒子線である電子線, β 線, 陽子線, α 線, 中性子線, 重粒子線などがある。また放射能とは, 放射性物質がこれらの放射線を出して壊変する性質をいう。また, 量的なものとして放射線の強さを表すとき使われることもある。

放射線が組織に照射されるとエネルギーを与えるが, 単位質量の組織に吸収されるエネルギーを「吸収線量」といい, グレイ (Gy) で現わされる。一方, 吸収線量は同じでも, 放射線の種類とエネルギーによって生物学効果は異なる。たとえば 1 Gy の X 線, γ 線の影響に比べ, 1 Gy の中性子線や α 線の影響は大きくなる。そこで, すべての放射線の影響を同じ尺度で評価する指標として放射線の線質に応じた放射線加重係数 (ICRP 103¹⁾) を吸収線量に乗じて「等価線量」を計算しシーベルト (Sv) という単位で現わす。この係数は, X 線, γ 線, 電子線は 1 であり, エネルギーにもよるが中性子線なら 10, α 線なら 20 などとなる。

全身が一様に被ばくする場合と, 一部臓器だけが被ばくする場合では, がん死亡リスクは異なる。また, 臓器・器官の種類によってもがん死亡リスクは異なる。そ

こで, ICRP は放射線のリスクに関連した線量概念として「実効線量」を定義した。これは各臓器の等価線量にその臓器の組織加重係数 (ICRP103) を乗じて, すべての臓器について合計して求める。単位としてはシーベルト (Sv) が用いられる。この実効線量を用いれば, 放射線の種類や曝露部位に依存せず, がん死亡などのリスクを評価することができる。我が国でも, 放射線防護において実効線量を用いて線量管理を行っている。

2. 非職業性放射線曝露

日ごろ身近な生活の中でも, 我々は種々の放射線源によりわずかながら曝露している。これらを自然放射線と呼び, UNSCEAR (2008) は, 各国のデータをまとめている²⁾。自然放射線は 1) 大地放射線 (地球の大地に含まれる放射性物質からの放射線), 2) 宇宙線, 3) 体内に存在する放射性同位元素 (主に ⁴⁰K), 4) ラドンおよびその娘核種による内部曝露などに分類される。自然放射線のレベルには地域差があり, 年間の日本全国の平均は 1) から 3) の合計が約 1.14 mSv/年, そのほか 4) のラドン分が約 0.4 mSv/年と世界の平均よりかなり低いといえる。地球規模でみた場合ブラジル, インド, 中国などの一部の地域では日本の 10 倍以上の値を示し 1 年に 10 mSv 程度の所もある。一方, 人工放射線源からの曝露は 1) 医療被曝 (医療における患者, ボランティア等の曝露), 2) 過去の核実験に伴う放射性降下物, 3) 原子力発電に伴う放射線などに分類され, 平均曝露線量としては医療被曝が大半をしめる。世界各国での一人当たり一年間の平均は医療水準により大きく異なり 0.5-2.0 mSv 程度であるが, わが国の医療被曝は比較的高く 2.2 mSv 前後になると推定されている²⁾。

3. 曝露の形式と曝露線量推定

外部曝露: 放射線源が体の外の離れたところに有り曝露する状態を外部曝露と呼ぶ。その場合の曝露線量は滞在場所の単位時間あたりの線量, すなわち線量率 (μ Sv/時等) に滞在時間を掛け合わせ, 滞在場所ごとの線量の総和をとることで算出される。場合によって, 遮蔽の影響を考慮する必要がある。また, 臓器曝露線量の推定では, 放射線ソースのエネルギースペクトラム, 空間線量率の測定, 曝露の向き, 臓器の吸収係数などが必要となる。空間線量はサーベイメータなどを用いて測定される。また個人の外部曝露線量は, 上記算出による推定のほか, フィルムバッジ, ガラス線量計, 熱蛍光線量計 (TLD), 半導体検出器などの個人線量計を用いることで装着期間中の累積曝露線量を定量評価できる。これらの線量計は, 装着終了後読み取り操作を実施するまで線量が分からないが, 半導体検出器ではリアルタイムに線量が評価可能であり, 高線量率下の作業ではアラーム機

能を装備した半導体検出器が利用される。

内部曝露：放射性物質が体表面および衣服等に付着した状態を汚染という。これら体表面汚染した放射性物質および空気・飲食物等を通じて経口、経気道、経皮的に放射性物質を体内に取り込んだ状態を内部曝露と呼ぶ。内部曝露の評価は、尿や血液など生体試料を採取し、その試料中の放射性物質量を分析する生物学的モニタリングおよび NaI シンチレーションサーベイメータによる甲状腺線量測定や、ホールボディーカウンタによる評価等が実施される。

4. 放射線の生物影響

放射線による人体への影響は、曝露した本人に影響が認められる場合と、生殖腺への曝露によりその子孫に影響が現れる場合がある。前者はその発生時期から早期影響と晩発影響に分けられ、妊娠中の胚・胎児の曝露による影響も含まれる。

またこれらに含まれるそれぞれの影響については、ICRP では、1) 確定的影響と、2) 確率的影響の二つにわけて考えている³⁾。確定的影響は、線量・反応関係において閾値を持ち、それぞれの症状においてある一定レベルの線量までは影響の発生はないが、閾値線量を越えると発生確率が増加し、重篤度も高くなる。従って防護の目的としては放射線利用にあたって線量を閾値以下に抑え発生を防止することである。最近白内障についても確率的影響である可能性が議論されている。

確率的影響はがんと遺伝的影響が含まれるが、閾値は無いとみなし、線量に依存して発生頻度が増加すると仮定している。これらの影響は主に広島・長崎の被爆者を対象とした疫学的研究によって検討されてきており⁴⁾、がん死亡に関しては中・高線量の被爆による発生率の増加からいろいろなモデルを用いて低線量域へ外挿することでリスクが評価されている。遺伝的影響に関しては、動物実験等では検出されているが、ヒトでは明確な疫学的エビデンスはない。

5. 動物実験等に基づく放射線の生物影響メカニズムについての知見

放射線曝露の生物学的効果を検討する上で動物を扱う利点として、人で行うことのできない曝露条件を設定できることが挙げられる。一方、種々の疫学調査において人に対する放射線の線量・反応関係は詳細に調べられていることから、動物実験においては線量などの数値はあくまで参考程度に留め、下記事象における定性的な議論の方が重要であると考えられた。

- 1) 低線量領域においても直線閾値なし（以下、LNT）モデルが成立するか。
- 2) 高線量率単回曝露と、低線量率慢性あるいは分割曝

露の効果の比較。

3) ホルミシスの有無。

これらの項目について、染色体異常および遺伝子変異、外部曝露および内部曝露によるがん死亡、寿命、遺伝的影響の側面から、過去の動物実験の文献を精査した。なお、バイスタンダー効果（照射された隣接細胞から受ける信号により引き起こされる、照射を受けていない細胞の反応）や、適応応答（低線量の放射線の事前照射が次の放射線照射の効果の質・量に影響を与える現象）が知られているが^{51, 52)}、そのような効果の存在は疫学的には証明されておらず、ここでは取り上げない。

(1) 染色体異常および遺伝子変異

染色体異常はすでにヒトの生物学的曝露評価にも使われており、また、その一部はがん死亡として顕在化するために実用性の観点から重要な指標である。Tanaka ら⁵⁾ は ¹³⁷Cs によりマウスを曝露した後、ギムザ染色と Fluorescence *in situ* hybridization (FISH) を行い、様々な線量、線量率について染色体異常の頻度を調べた。累積線量と染色体異常は、890 mGy/分の高線量率で曝露した群では直線-二次線量反応を示し、1-400 mGy/日の低いし中線量率で曝露した群では直線関係を示した。どの線量率の曝露群においても、累積線量 100-250 mGy で明確な閾値は認められなかった。線量率については、890 mGy/分、200, 20, 1 mGy/日の間で、同じ累積線量でも低線量率曝露の方が生物学的効果が小さくなる線量率効果が認められた。この研究では線量・線量率効果係数（以下、DDREF）も求められているが、その値は線量により大きく異なることが示されている。ヒトのリンパ球に照射した実験では、10-20 mGy の低線量 γ 線照射により染色体異常の増加が報告されている^{6, 7)}。疫学研究では、原爆被爆者の曝露後 25 年以上を経た 1970 年代の調査で、転座などの安定型染色体異常が被爆線量とともに増加していた⁸⁾。また、HBR 地域住民の調査では、不安定型の染色体異常の頻度の上昇が示されている。中国南部広東省の HBR 地域住民 22 名（8 家族；年平均曝露線量 3.11 mSv）、対照地域住民 17 名（5 家族；同 0.71 mSv）の各 3 世代健常者について、末梢リンパ球不安定型染色体異常（二動原体染色体と環状染色体）を調査した研究では、HBR 地域住民における染色体異常頻度は年齢および累積線量との間に正の相関がみられ、成人における年齢調整後の染色体異常頻度は HBR 地域住民で有意に増加していた^{9, 10)}。インド・ケララ州の HBR 地域住民 180 家系 730 名（推定年平均曝露線量 10-12 mSv）と対照地域住民 68 家系 258 名を対象にミトコンドリア DNA の塩基配列分析を行ったところ、HBR 地域住民の母親とその子孫との間に点突然変異の有意な増加が認められた¹¹⁾。

(2) 外部曝露による発がん

動物実験では、放射線の外部曝露による影響について、 γ 線¹²⁻²¹⁾、 β 線^{22, 23)}、X線²⁴⁻²⁷⁾、中性子線^{17, 24-26, 28)}の Maus への曝露によりリンパ腫、骨髄性白血病、卵巣腫瘍、乳腺腫瘍、肺腫瘍、ハーダー腺腫瘍などが誘発されることが報告されている。曝露線量と腫瘍の発生率の間の線量・反応関係は、直線や直線・二次となることを示すもの、また、閾値の存在を示すもの等、複数ある。しかし、低線量領域における放射線曝露による影響を LNT 仮説にもとづいて評価することを否定する証拠となる報告はなかった。

累積線量と線量率の関係については、累積線量が同じ場合、急性の高線量率曝露に比較して慢性の低線量率曝露は腫瘍の誘発性が低いことが γ 線^{12, 13, 16, 19)}と β 線²³⁾の曝露実験から示されている。また、単回曝露に比較して分割して曝露した方が腫瘍の誘発性が低いことが報告されている^{18, 19)}。従って、高線量率単回曝露に比較して、低線量率の慢性あるいは分割曝露はがん死亡リスクが低減すると考えられる。

一方、低線量曝露による腫瘍の発生抑制については、ホルミシス様の現象がみられたとする動物実験の報告がある^{29, 30)}。しかし、現在のところ、放射線の低線量曝露によるヒトの健康への有用性が同線量での有害性を超えるという証拠はない。

(3) 内部曝露による発がん

粒子状の放射性物質の吸入による内部曝露については、 α 粒子を放出するプルトニウム ($^{239}\text{PuO}_2$)³¹⁻³³⁾やキュリウム ($^{244}\text{CmO}_3$)³⁴⁾、 β 粒子を放出するセシウム ($^{144}\text{CeO}_2$)³⁵⁾のラットへの単回吸入曝露によって肺腫瘍が誘発されることが報告されている。例えば、プルトニウムでは肺への沈着量が 97 Bq/匹で肺がんの発生が増加することが報告されている³³⁾。その他、 α 線被曝によるがんリスクの研究として、ラドン、プルトニウム、トロトラストに関する研究があるが、ここでは省略する。 γ 線、 β 線による内部被曝としては、チェルノブイリの小児において、 ^{131}I に曝露して生じた甲状腺がんが有名である³⁶⁾。Techa 川流域住民では、プルトニウム製造・再処理工場から排出されたストロンチウムによる赤色骨髄の曝露で白血病が増加した。セシウムによる内部曝露もあったが、がんリスクとの関連は明確でない³⁷⁾。

(4) 寿命

寿命は様々な生体影響の総体として現れる複雑な生物学的指標である。1955年に Lorenz ら³⁸⁾が Maus において 0.11 R/日の低線量曝露により寿命が延びることを報告して以来、寿命が延びると報告と、不変もしくは縮むという報告とがある。Tanaka ら³⁹⁾は 1 群 500 匹の雌雄 Maus に 0, 0.05, 1.1, 21 mGy/日の¹³⁷Cs

曝露を約 400 日行い (総線量はそれぞれ 0, 20, 400, 8,000 mGy に相当する)、高線量群 (21 mGy/日) の雌雄 Maus で 100.7-119.6 日の、中線量群 (1.1 mGy/日) の雌 Maus で 20.7 日の寿命の短縮を報告した。それ以外の群では統計学的に有意な寿命の短縮は認められなかった。寿命が変わらない群が存在することは寿命の短縮について閾値があるようにも見えるが、使用する Maus の数を増やすと異なる検定結果が得られる可能性もあり、現時点で本実験の結果が LNT 仮説と矛盾すると判断することはできない。近年はこの 4,000 匹の Maus を使った大規模研究が示すように、寿命は延びないとする報告が大勢を占める。寿命に対する影響は動物の飼育条件に大きく依存し、例えば、コンベンショナルな環境で動物を飼育した研究⁴⁰⁾が寿命の延長を示したのに対し、同じ研究グループの特定の病原微生物がない動物で実験を行った研究⁴¹⁾では寿命は不変であった。この場合、コンベンショナルな環境で飼育した動物では、低線量曝露により感染症に対する耐性が生じたと考えられることからホルミシス効果が示唆される。ホルミシスに関してはこの他にも、リンパ腫好発系の Maus における寿命延長の報告がある⁴²⁾。

(5) 遺伝的影響

生殖系列への放射線の確率的影響は、Russell の 7 遺伝子座を用いた特定遺伝子座試験⁴³⁾や、変異頻度が高いミニサテライト⁴⁴⁻⁴⁶⁾を用いた研究が行われている。非照射、0.5, 1.0 Gy の低 LET 放射線でミニサテライトにおける変異頻度は線形を示し、倍加線量は 0.33 Gy と求められている⁴⁵⁾。線量率効果については複雑であり、累積線量 0.5 Gy において 0.5 Gy/分と 0.166 mGy/分の間で変異頻度に差がなかったという観察がある一方⁴⁶⁾、1-10 mGy/分の線量率で変異頻度が極小になるという報告もある⁴⁷⁻⁴⁹⁾。後者の機序として、この線量率で DNA 修復経路がもっともよく誘導されることが提案されている。ただ、動物実験の知見を人にどこまで外挿できるかは注意しなくてはならない⁵⁰⁾。

(6) まとめと結論

低線量の放射線曝露による健康影響は不明である。放射線防護に当たっては、高線量領域でのデータを低線量領域へ外挿し、低線量・低線量率では線量・用量反応の傾きを半分程度にすることが行われているが、このような LNT モデルはこれまでの疫学研究、動物実験、*in vitro* の実験などの結果と矛盾していない。さまざまな不確実性を考慮した過剰相対リスクの推定値の上限は、LNT 仮説に基づいて得られた ERR を大きく上回らないことが確率論的に示されている⁵⁰⁾。高線量率単回曝露と、低線量率慢性あるいは分割曝露の効果の比較については、累積線量が同じ場合、高線量率単回曝露に比較して、低線量率慢性あるいは分割曝露は放射線曝露による

がん死亡リスクが低減すると考えられる。原爆被爆者に関するデータや動物実験から DDREF が算出されている。ホルミシスの有無については、その存在を示唆する報告もあるが、今後の研究の課題と考えられる。

C. 広島・長崎被爆者のがん

1. 放射線影響研究所の原爆被爆生存者におけるがん死亡・罹患調査の概要

(1) 対象者

がんり患・死亡の調査の基盤となっているのは寿命調査 (LSS) 集団である。この集団は広島・長崎で被爆し、昭和 25 年 10 月 1 日の国勢調査付帯調査まで生存していた被爆生存者 284,000 人から選ばれた曝露群と、非爆の対照群からなり、ほぼ全ての年齢層の男女を網羅している。集団の大きさは、対照集団を解析に含めるか、追跡途中で拡大した集団を含めるかなどで異なるが、最新の報告書である固形がんり患論文では対象者は 105,427 人である¹⁾。

解析の主な対象は、白血病と固形がん（全がんから、白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫を除いたもの）である。固形がんの解析では、がんをさらに部位別に分けて解析することが多い。重要な部位のがんに関しては、特別のプロジェクトを策定して、症例の把握の完全性を図るとともに病理標本の再検などを行っている。

(2) 曝露線量推定

放射線の放出量、エネルギー分布に関する新たな情報を基にシミュレーションの手法を用いて得られた推定線量 (DS02) がリスク解析に用いられている。白血病では赤色骨髄、固形がんや白血病を除く全がんの解析では結腸の線量、部位別のがんの場合は、それぞれの部位の組織線量をリスク解析に用いる。

(3) 残留放射能など

広島と長崎では爆弾は地上で爆発したわけではなく、それぞれ地上より 600 m と 503 m の上空で爆発したので、爆弾から放出された中性子線による土壤の放射化は極めて限定的であったと考えられている。

(4) 追跡調査

死亡が確認された被爆者の死亡診断情報を入手して、がん・非がん疾患の死亡を同定している。対象者が広島・長崎以外に居住していても追跡が可能である。海外に移住した場合、追跡はできないが、その数は少ない。

放射線曝露と白血病の関連が強く疑われていたため、被爆直後から白血病症例の同定に努力が払われ、広島・長崎の白血病登録が設立された。登録には、寿命調査集団で有るかどうにかかわらず、広島市・長崎市とその周辺の住民で診断された白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫、その他の造血器疾患が登録されている。解析には 1945 年以降に診断された症例が用いられている。

広島市では、1958 年、長崎市では 1959 年に地域がん登録が設立され 1970 年代には、広島県で組織登録が設立されている。がん登録情報を用いて、がんり患率の把握が可能となった。ただし、がんり患調査では、広島市・長崎市とその周辺に居住しているものを調査対象としている。住民の移動は、郵便調査の結果や戸籍の附表を調べることで把握されている。

(5) 追跡期間

放影研のコホートは 1950 年代後半に確立されたが、死亡の追跡は後ろ向きに行うことが可能であるため、死亡率の解析期間は 1950 年からとなっている。したがって、死亡の追跡は、当初は後ろ向きに行われ、その後、前向きに行われたことになる。がんり患率の解析期間は広島では 1958 年から、長崎では 1959 年からとなっている。追跡期間は 1950 年から現在までである。

2. 調査結果の概要

(1) がんり患率

放射線影響研究所は、2007 年に原爆被爆者および爆心から 10 km 以遠にいた非被爆の対照者 (NIC 群) からなる LSS 集団の、1958-1998 年の固形がん（血液または造血器の悪性腫瘍以外のがん）罹患率の解析結果を公表した^{1,2)}。

① 固形がん全体

固形がん全体の線量反応は 0-2 Gy の範囲では線形の線量反応を示しているが、高線量域で平坦になっている。0.15 Gy 以下においても統計的に有意な線量反応が認められた。LNT モデルを用いて推定された線量当たりの ERR は、0.47 (90% CI : 0.40, 0.54) であった。ただし、これは被ばく時年齢を 30 歳、到達年齢 70 歳と仮定し、男女を 1:1 で平均した値である。固形がんの ERR は被爆時年齢が 1 歳増えると 0.17 (95% CI : -0.25, -0.07) 減少し、到達年齢の -1.65 乗に比例して減少した。男女のリスクを比較すると、ERR は女性が男性よりも高く、男性で 1 Gy 当たり約 0.35 (90% CI : 0.2, 0.43)、女性で約 0.58 (90% CI : 0.43, 0.69) であった¹⁾。なお、これも被爆時年齢を 30 歳、到達年齢 70 歳とした値である。

がんの病理組織型別にもリスク評価が行なわれているが、扁平上皮がん、腺がん、その他の上皮性がん、肉腫、その他の非上皮性がんの何れにおいてもリスクの増加が認められた。

② 部位別の検討

口腔、食道、胃、結腸、肝臓、肺、乳房、卵巣、膀胱、神経系、甲状腺など、ほとんどの部位のがんのリスクが、放射線と有意に関連していた。子宮体がんについては、20 歳以前で被爆した女性、特に小児期の被爆者ではリスクが高いことが示唆された。黒色腫以外の皮膚がんも

放射線と有意に関連していた。膵臓がん、前立腺がん、腎臓がんは統計的に有意な線量反応を示さなかったが、ERR 推定値は固形がん全体の推定値と同程度であった。直腸がん、胆嚢がん、子宮頸がんのリスクは線量と統計的に有意な関連を示さず、固形がん全体のリスクよりも低い可能が示唆された。

甲状腺がんの過剰相対リスクは、被爆時年齢とともに減少していたが、被爆時年齢1歳あたりの減少率は31% (95% CI: 59%, 4%) であり、有意であった。従来、乳がんリスクは被爆時年齢とともに ERR が有意に減少すると報告されてきたが、本報告では被爆時年齢1歳当たりの過剰相対リスクの減少率は0% (95% CI: -19%, 24%) と推定され、ERR の被爆時年齢依存性はないと報告された。Preston らは、原爆被爆者では出生年と被爆時年齢がリンクしているため、両者の効果を区別することが難しい場合があると指摘している。一方、肺がんの ERR は被爆時年齢が1歳増えると20% (95% CI: 7%, 54%) 増加すると推定された¹⁾。

③ 白血病

Preston らは LSS 集団 93,696 人の 1950-1987 年の白血病とリンパ腫罹患率を解析した³⁾。成人 T 細胞白血病を除く白血病が曝露線量と関連していた。急性骨髄性白血病 (AML) のリスクは非線形の線量・反応関係を示したが、他のサブタイプ、すなわち、急性リンパ性白血病 (ALL)、慢性骨髄性白血病 (CML) では線形の線量・反応関係を否定する証拠は得られなかった。ERR/Gy は 3.97 と推定されている³⁾。この値は、固形がんのそれ (0.467) より、ほぼ一桁大きい。

(2) がん死亡

広島・長崎の原爆被爆生存者のがん死亡率を解析した最新の論文では、寿命調査集団の中で DS02 による線量推定が行われている 86,611 人の 1950-2003 年におけるがん死亡率が解析された。NIC 群は解析から除かれた。LNT モデルを用いて推定された線量当たりの ERR は、0.42 (95% CI: 0.32, 0.53) であった。部位別の解析では、胃がん、肺がん、肝がん、結腸癌、乳がん、胆のうがん、食道がん、膀胱がん、卵巣がんなどで統計学的に有意な増加がみられた。しかし、直腸がん、膵がん、子宮がん、前立腺がん、腎実質がんなどでは、有意な増加は観察されなかった。

3. 関連の評価における注意点

(1) 喫煙などの交絡因子

成人健康調査の面接調査、寿命調査集団の郵便調査から喫煙を含む生活習慣の情報が得られている。しかし、定期的に公表される寿命調査報告書では喫煙等の影響は補正されていない。線量と生活習慣の間には殆ど相関がないと考えられているからである。ただし、爆心近くで

被爆した女性では喫煙率が高い傾向があるとの報告もある。

(2) 情報バイアス

診断のバイアスがどの程度あるかはよくわかっていない。

(3) 量・反応関係の評価における問題点

原爆被爆者のデータは放射線曝露によるリスク、特にがんリスクの線量・反応関係の評価で最も重要な役割を果たしている。線量・反応関係は、白血病では LQ モデルが、固形がんでは LNT モデルが当てはまり、固形がんでは線量・反応関係が直線的であることを否定する明確な結果は得られていない。しかし、これは、疫学データを用いたリスク評価の不確実性に由来するものかもしれない。色々なノイズがあれば、真の関係が隠され比較的複雑な関連を明確に示すことができないことは直感的にも明らかである。

4. 修飾因子

肺がんリスクに対する喫煙と放射線曝露の交互作用は、相乗作用と相加作用の中間と考えられてきた⁴⁾。しかし、最近の研究では、軽度喫煙者で放射線曝露のリスクが特に強くなり、一日25本以上の喫煙者では放射線曝露による相対リスクの増加が殆ど見られないと報告されている⁵⁾。

原爆被爆者コホート内で行われた乳がんの症例・対照研究では、初めての満期産の年齢、分娩回数、総授乳期間が放射線曝露線量と相乗作用を持つことが報告された⁶⁾。

Sharp らは放影研の寿命調査コホートで肝細胞がんのコホート内症例対照研究を行い、1954-1988年に剖検で診断された238例の病理学的に確認された肝細胞がん、肝細胞がん以外で死亡した894例の対照を検討した⁷⁾。HCV感染と放射線の肝細胞がんのリスクに与える影響は相乗作用から期待されるものより大きいことを示した。HBV感染との間には相乗作用は観察されなかった。その後、大石らは原爆被爆者コホート内で行われた肝細胞がんの症例・対照研究では、飲酒、診断10年前のBMI、喫煙習慣、肝炎ウイルス (HBV と HCV) 感染などを考慮した解析で得られた放射線曝露に関する相対リスクは1 Gy で1.82 (95% CI: 1.09, 3.34) であった。一方、肝炎ウイルス感染なしの者に限定した場合、相対リスクは2.74 (95% CI: 1.26, 7.04) であった。厳密な比較のためには、肝炎ウイルス感染有りと無しの場合それぞれで、放射線曝露に関する相対リスクを推定して比較する必要があるが、これらの結果が、Sharp らの結果を支持するか十分な検討がなされているとは言えない。原爆による放射線曝露と肝細胞がんリスクとの関連が、どのようにHBV・HCVなどの肝炎ウイルス感染に

よって修飾を受けるかは、今後の研究に待つ必要があるものと思われる。

D. 職業曝露者のがん死亡リスク

1. 核物質取扱い作業

原子力発電所、核燃料処理施設、原子力研究施設作業員等、放射線への職業曝露のある集団での疫学研究が報告されている。評価にあたっては、データ解析においてラグタイムを設定し、曝露に関連しないがんの発生を除外（追跡期間の初期をカウントしない）、あるいはがんの発生に関連しない線量を除外（累積線量の計算時に直近の曝露は含めない）することが一般的である。通常、固形がんでは10年、白血病では2年のラグタイムが用いられる。

(1) 日本の疫学研究

日本では、原子力発電所、核燃料処理施設、原子力研究施設作業員を対象とする文部科学省委託調査が実施されている。放射線従事者中央登録センターに1986年以降に登録された176,000名の男性作業員を1997年まで平均7.9年追跡した研究では、主に1990年以降に前向きに追跡された120,000名の平均4.5年間の解析結果を報告。総死亡、全がん死亡の標準化死亡比は、それぞれ0.94 (95% CI : 0.90, 0.97), 0.98 (95% CI : 0.93, 1.04)であった。白血病について、単位線量あたりの過剰相対危険度（過剰相対リスク）を求めたところ、2年のラグを取った場合0.01/Sv (95% CI : -10.0, 10.0)であった¹⁾。ただし喫煙を含め、交絡因子の調整がなく、後から報告された論文によると、曝露レベルが高くなるにしたがって喫煙率も高かった²⁾という。最新の調査結果（第Ⅲ期報告）では、放射線従事者中央登録センターに登録された200,583人（平均従事年数6.4年、平均曝露線量12.2 mSv）の1991年-2002年の死亡データを解析し、白血病死亡の過剰相対リスク/Svは-1.93 (95% CI : -6.12, 8.57)であった。一方、白血病を除く全がんは1.26 (95% CI : -0.27, 3.00)であったが、アルコール等の生活習慣要因による交絡の可能性が高く、白血病およびアルコール関連がんを除く全がん死亡の過剰相対リスク/Svは、0.20 (95% CI : -1.42, 2.09)であったという³⁾。

(2) 米国の疫学研究

米国では、国内の複数の原子力施設の作業員を追跡したコホート研究が複数実施されている。プルトニウム製造、核兵器製造などを行ってきたHanford施設の44,100人の作業員を1945-1981年の間追跡した結果、多発性骨髄腫による死亡が増加したことが報告されている⁴⁾。同じコホートの26,389人について1944-1994年の間追跡した報告では、肺癌死亡の増加 (ERR/Sv 1.31, 90% CI : 0.05, 3.11) が報告されているが、全癌、慢性

リンパ性白血病 (CLL) 以外の白血病については放射線曝露との関連は見られなかった (ERR 0.28/Sv, 90% CI : -0.30, 1.00, ERR -1.17/Sv, 90% CI : <0, -)⁵⁾。これらの研究では喫煙・内部曝露・他の発がん性物質については検討されていない。核兵器研究・製造などを行ってきたOak Ridge National Laboratory (ORNL) の作業員コホートからは、曝露による全死亡、全がん、肺癌のリスクが上昇したと報告されている⁶⁾。28,347人を1943-85年の間追跡し、ERRはそれぞれ0.31/Sv (90% CI : 0.16, 1.01), 1.45/Sv (90% CI : 0.15, 3.48), 1.68/Sv (90% CI : 0.03, 4.94)であった。喫煙の情報はなく、調整されていない。なお、全死亡や全がん死亡について、放射線曝露との関連があるとしている米国のコホートはORNL作業員のものひとつである。原子力燃料の製造・管理などを行っているRocketdyne/Atomics International Facilitiesにおける作業員コホート (5,801人の放射線作業従事者、41,169人の非放射線作業従事者) では、放射線曝露と癌死亡との関連は認められていない⁷⁾。原子力潜水艦関連作業を行うPortsmouth Naval Shipyard (PNS) の作業員コホートからは、白血病による死亡リスク上昇が、全身曝露線量10 mSv当たりのOR = 1.08 (95% CI : 1.01, 1.16)、骨髄曝露線量10 mSv当たりのOR = 1.11 (95% CI : 1.02, 1.22)と報告されている⁸⁾。このコホートではベンゼン、四塩化炭素の曝露についても定性的ながら検討が行われており、有機溶剤への曝露期間と白血病死亡の間にも関連が認められた。米国内の6つのコホートをまとめて実施されたコホート内症例対照研究では、やはりCLL以外の白血病について、非曝露群に対し、50-100 mSv未満曝露群でOR = 2.09 (95% CI : 1.00, 4.34)、100 mSv以上曝露群でOR = 2.54 (95% CI : 1.22, 5.26)とリスクの上昇を認めている⁹⁾。この研究では曝露の評価が骨髄への曝露に特化している。

米国の15原子力施設の52発電所で1979-1997年にかけて雇用されていて、1年以上曝露線量をモニターされていた53,698人を同期間追跡したコホート研究が報告されている¹⁰⁾。曝露の情報は、1979年以前のものも含めており、雇用施設の記録のほか、Nuclear Regulatory Commission (NRC)、エネルギー省 (DOE) の記録も確認しており、生涯曝露線量が従前と比較して正確に把握されているものと考えられる。平均追跡期間13年、平均モニタリング期間11.9年、累積線量の平均25.7 mSvであった。中性子線曝露割合の高い人と、内部曝露の確認されている人は解析から除外されており、他の発がん物質に関する検討はされていない。主要なアウトカムでは、CLLを除く白血病のERR/Svは5.67 (95% CI : -2.56, 30.4)、固形がんでは0.51 (95% CI : -2.01, 4.64)であった。

(3) カナダの疫学研究

カナダ原子力公社 (AECL) の 8,977 名を 1956 年-1985 年まで平均 17.5 年間追跡した研究では, 曝露が記録されている群の平均累積線量は 52.1 mSv であった. 全がん死亡 (白血病除く) の ERR/Sv, 0.049 (90% CI: -0.68, 1.7), CLL 除く白血病の ERR/Sv は, 19.0 (90% CI: 0.14, 113) であった¹¹⁾. Canadian National Dose Registry (NDR) を用いて, 平均曝露線量 13.5 mSv の原子力作業員 45,468 人を追跡 (607,979 人年) した報告では, 固形がん死亡の ERR/Sv は 2.80 (95% CI: -0.038, 7.13), CLL を除く白血病の ERR/Sv は 52.5 (95% CI: 0.205, 291) であった¹¹⁾ が, 後に実施されたカナダ原子力発電所作業員のがん死亡率に関する再解析プロジェクトにおいて, 不完全な線量データが 1965 年以前の AECL 従業員での固形がん死亡リスク上昇の原因となった可能性が高いことが示されている¹²⁾. NDR を用いた放射線作業員全体を対象とした研究 (放射線作業員や医療従事者を含む) でも, がん死亡の ERR の有意な増加が報告されているが, 同様の線量推定の偏りの問題が結果にどの程度影響しているか明確ではない^{13, 14)}.

(4) 英国の疫学研究

英国の原子力公社 (UKAEA), 英国核兵器施設 (AWE), 核燃料公社 (BNFL) Sellafield 施設の 75,006 人を平均 25 年追跡した研究が報告されている¹⁵⁾. 平均累積曝露線量は 56.5 mSv であり, ERR/Sv は, 白血病を除く全がん (ラグ 10 年) で -0.02 (95% CI: -0.5, 0.6), 白血病 (ラグ 2 年) で 4.18 (95% CI: 0.4, 13.4) であった. ただし白血病との関連は Sellafield に限定され, 著者らは放射線以外の燃料処理に独自なもの (化学物質など) による可能性もあるとしている.

英国放射線業務従事者登録 (NRRW) に登録された放射線作業員の第 3 回合同解析では, 174,541 名を追跡, 平均曝露線量 24.9 mSv であった¹⁶⁾. ERR/Sv は, 白血病を除くがん死亡で 0.275 (90% CI: 0.02, 0.56), がん罹患で 0.266 (90% CI: 0.04, 0.51), CLL 除く白血病死亡で 1.71 (90% CI: 0.06, 4.29), 同罹患 1.78 (90% CI: 0.17, 4.36) であった. ただし, 喫煙その他のライフスタイルに関する交絡の調整はない. この解析では, 一部の作業員で内部曝露がありその線量がモニターされていたが, 内部曝露線量データの有無で層別しても, 結果に差はなかったという.

(5) フランスの疫学研究

フランス電力公社 (EDF) に, 1961-1994 年の間に少なくとも 1 年以上勤務した作業員 22,393 名を 2003 年まで追跡 (追跡率 99.7%) した研究 (平均追跡年数 20 年) が報告されている¹⁷⁾. 線種は高エネルギー陽子線 (γ 線), 中性子 (陽子線累積線量の 10% を超えるときに

中性子曝露ありと定義), 平均累積曝露線量は 21.5 mSv (100 mSv 超 5% 未満, 43% が 5 mSv 未満) であった. 内部曝露は測定されていない. 論文で提示された相対危険度から換算した死亡に関する ERR/Sv は, CLL を除く白血病が -6.8 (90% CI: -9.9, 9.4), 白血病除く全がん -2.9 (90% CI: -5.6, 0.6) であった. フランス原子力庁 (CEA), フランス核燃料公社 (COGEMA, 現 AREVA) の 36,769 名を, 1968-2004 年まで平均 27.6 年追跡した研究では, 平均累積線量は 21.5 mSv, 最大 554.6 mSv で, 線種は X 線, γ 線, 中性子 (累積外部線量の 10% を超えるときに中性子曝露ありと定義) であった. 固形がんの ERR/Sv は 0.46 (90% CI: -0.48, 1.54) であった.

(6) ロシアの疫学研究

旧ソ連の核兵器製造施設であったロシアの Mayak 施設作業員で, 1948-1972 年までの間に雇用された 21,557 人を 1997 年まで追跡したコホート研究では, 平均累積線量は外部 0.81 Gy, 25% の作業員ではプルトニウム内部曝露がモニターされ, 平均 2.1 kBq であった. 内部曝露線量を調整した累積外部曝露線量による固形がんの ERR/Gy は 0.15 (90% CI: 0.09, 0.20) であった¹⁹⁾.

(7) 国際がん研究機関 (IARC) のプール解析

IARC による放射線作業従事者のプール解析が報告されている. 1995 年に報告された 3 カ国解析では, 米国 (Hanford, ORNL, Rocky Flats), カナダ (Atomic Energy of Canada Limited: 以下, AECL), 英国 (BNFL, UKAEA) の 7 施設 95,673 人を, 1944-1956 年から 1979-1988 年までの計 2,124,526 person·year (人年) 追跡した¹⁹⁾. 内部曝露の多い者は除外され, 全体の平均累積線量は 40.17 mSv であった. 性, 年齢, 暦年, SES, 施設を調整した ERR/Sv は, 全がん (白血病を除く) -0.07 (90% CI: -0.39, 0.35), 白血病 (CLL を除く) 2.18 (90% CI: 0.13, 5.7) であった. 曝露レベルを 11 カテゴリーに分類したトレンド検定では, 多発性骨髄腫, CLL を除く白血病で有意な結果であった. この研究では, 喫煙による交絡が未調整であり, 社会経済状態 (SES) の調整も施設により指標が異なることもあり, 充分でない. 特に白血病に関して, ベンゼンなど化学物質曝露の調整がなされていない.

2005 年の 15 カ国解析では, さらに国と施設を増やして, 154 施設の 407,391 人を, 1944-1984 年から 1984-2000 年までの 5,192,710 人年追跡した^{21, 22)}. 内部曝露の多い者は除外され, 全体の平均累積線量は 19.4 mSv であった. 性, 年齢, 暦年, SES, 施設, 雇用期間を調整した ERR/Sv は, 全がん (白血病を除く) 0.97 (95% CI: 0.14, 1.97), 固形がん 0.87 (95% CI: 0.03, 1.88), 白血病 (CLL 除く) 1.93 (95% CI: < 0, 8.47) であった. 肺がんの ERR/Sv は 1.86 (90% CI: 0.49,

3.63) であった。なお、全がん、固形がんの解析では、SESの情報が十分でないことを理由に、日本、カナダの Ontario Hydro, Idaho National Engineering and Environmental Laboratory の作業者を除外している。全がん（白血病除く）の ERR の国別解析では、カナダ（Ontario Hydro 除く）が 6.65 (90% CI: 2.56, 13.0) と著しく高く、カナダを除いた 14 カ国解析では、全がん（白血病を除く）の ERR/Sv は 0.58 (90% CI: - 0.10, 1.39) で統計学的には有意ではなくなるという。カナダのデータを巡っては、Ontario Hydro を含めた場合には、ERR/Sv 3.60 (90% CI: 1.03, 7.27) に低下することが示されている。これに対し、カナダ原子力発電所作業員のがん死亡率に関する再解析プロジェクトの結果が報告されている¹²⁾。これは、15 カ国解析の有意な全がん死亡リスク（白血病を除く）上昇の主たる原因がカナダのリスク増加であったことから実施されたもので、Hydro-Québec, New Brunswick Power Corporation, Ontario Hydro, AECL の作業員について解析を行っている。その結果、前 3 社と AECL の 1965 年以降に雇用された作業員 42,200 人ではリスクの上昇は観察されないのに対して、AECL の 1956-1964 年に雇用された作業員 3,088 人でのみ放射線曝露に関連した固形がん死亡リスクの上昇（非曝露群に比較してリスク推定値は 9 倍）が観察され、この結果が 15 カ国解析のカナダのリスク上昇に影響したとしている。さらに、この 1965 年以前の AECL 作業員については、曝露線量の報告が過小であった可能性が極めて高いことや、固形がん死亡リスクの上昇にも関わらず、Canadian Mortality Database を用いて比較すると、この集団の総死亡、がん死亡は同時期のカナダ一般国民と比較すると極めて低いことを指摘し、不完全な線量データが 1965 年以前の AECL 従業員での固形がん死亡リスク上昇の原因となった可能性が高いと結論している。

(8) 白血病リスクに関するメタ解析

米国 NIOSH のグループによる低 LET 放射線曝露と白血病リスクに関する報告では、2010 年 3 月までのコホート研究、コホート内症例対照研究合計 23 を対象に、メタ解析を行った。バイアスの観点や研究間の重複を除外し、IARC の 15 カ国プール解析を含む 10 研究に基づいて統合 ERR を推定したところ、出版バイアス調整後の ERR/100 mSv は 0.19 (95% CI: 0.07, 0.32) であった²³⁾。

(9) まとめ

原子力関連施設の放射線曝露作業従事者の疫学研究では、平均累積曝露線量は 100 mSv 以下であり、個人の線量が 100 mSv を超える割合は概ね 10% 未満であった。LNT モデルにより推定した白血病を除く全がん死亡の ERR は、規模が大きく、内部曝露の高いものを除外したり、内部曝露の有無が結果に影響していないと推測される研究では以下の通りであった。

米国の原子力発電所作業者のコホート研究（対象者数 53,698 人、平均累積線量 25.7 mSv）、英国放射線業務従事者登録コホートの合同解析（同 174,541 人、24.9 mSv）、国際がん研究機関の 3 カ国解析（95,673 人、40.17 mSv）で、それぞれ ERR/Sv は、0.51 (95% CI: - 2.01, 4.64), 0.275 (90% CI: 0.02, 0.56), - 0.07 (90% CI: - 0.39, 0.30) であった。また同じ 3 つの研究で、CLL を除く白血病死亡の ERR/Sv は、それぞれ、5.67 (95% CI: - 2.56, 30.4), 1.712 (90% CI: 0.06, 4.29), 2.18 (90% CI: 0.13, 5.7) であった。なお、IARC の 15 カ国解析の結果については、カナダ原子力発電所作業員のがん死亡率に関する再解析プロジェクトにより、カナダのコホート集団の一部に不完全な線量データが含まれていたことが明らかとなった。全がん（白血病を除く）の ERR/Sv は、カナダを含む全 15 カ国での解析では 0.97 (95% CI: 0.14, 1.97)、カナダを除く 14 カ国での解析では 0.58 (90% CI: - 0.10, 1.39) であるという。

表 1. 白血病を除く全がん死亡の過剰相対リスク (% ERR/10 mSv)

	文献 番号	追跡	平均累積線量	過剰相対リスク	注
日本	3	6.4 yr	12.2 mSv	1.26 (95% CI: - 0.27, 3.00) 0.20 (95% CI: - 1.42, 2.09)	白血病除く 白血病およびアルコール 関連がん除く
米 Hanford	5	-1994	27.9 mSv	0.28 (90% CI: - 0.30, 1.00)	全がん
米 ORNL	6	-1985	記載なし	1.45 (90% CI: 0.15, 3.48)	全がん
米 PNS	8	-1996	19.95 mSv	- 0.07 (95% CI: - 0.22, 0.09)	全がん
米 Rocketdyne	7	-2008	13.5 mSv	- 0.2 (95% CI: - 1.8, 1.7)	
米 52 の原子力発電所	10	13 yr	25.7 mSv	0.51 (95% CI: - 2.01, 4.64)	
加 AECL	11	17.5 yr	52.1 mSv	0.049 (90% CI: - 0.68, 1.7)	
英 NRRW	16	-2001	24.9 mSv	0.275 (90% CI: 0.02, 0.56)	
仏 EDF	17	20 yr	21.5 mSv	- 2.9 (90% CI: - 5.6, 0.6)	
仏 COGEMA	18	27.6 yr	21.5 mSv	0.46 (90% CI: - 0.48, 1.54)	固形がん
露 Mayak	19	-1997	0.81 Gy	0.15 (90% CI: 0.09, 0.20)	固形がん
IARC 3 カ国	20		40.17 mSv	- 0.07 (90% CI: - 0.39, 0.30)	
IARC 15 カ国	21, 22		19.4 mSv	0.97 (95% CI: 0.14, 1.97)	

表 2. CLL 除く白血病死亡の過剰相対リスク (% ERR/10 mSv)

	文献 番号	追跡	平均累積線量	過剰相対リスク	
日本	3	6.4 yr	12.2 mSv	- 1.93 (95% CI : - 6.12, 8.57)	白血病
米 Hanford	5	-1994	27.9 mSv	- 1.17 (90% CI : < 0, -)	lag 10 yr
米 ORNL	6	-1985		0 (95% CI : < 0, 6.5)	白血病
米 PNS	8	-1996	19.95 mSv	10.97 (95% CI : - 0.96, 39.89)	
米 Rocketdyne	7	-2008	13.5 mSv	0.6 (95% CI : - 5.0, 12.3)	
米 6 コホート	9	-1996		2.0 (95% CI : - 1.03, 10.3)	コホート内 症例対照
米 52 原子力発電所	10	13 yr	25.7 mSv	5.67 (95% CI : - 2.56, 30.4)	
加 AECL	11	17.5 yr	15.00 mSv	19.0 (90% CI : 0.14, 113)	
英 NRRW	16	-2001	24.9 mSv	1.712 (90% CI : 0.06, 4.29)	
仏 EDF	17	20 yr	21.5 mSv	- 6.8 (90% CI : - 9.9, 9.4)	
IARC 3 カ国プール解析	20		40.17 mSv	2.18 (90% CI : 0.13, 5.7)	
IARC 15 カ国プール解析	21, 22		19.4 mSv	1.93 (95% CI : < 0, 8.47)	
NIOSH メタ解析	23			1.9 (95% CI : 0.7, 3.2)	10 研究, 出版バイアス調整

2. チェルノブイリ原子力発電所事故処理作業 (liquidator)

チェルノブイリ原子力発電所の事故処理では、およそ 60 万人が作業に従事し、そのうちの約 65% が 1986-1987 年に発電所 30 km 以内のエリアで作業に従事し、 γ 線と β 線に曝露し、曝露レベルは 1986 年の 170 mGy 程度をピークに年々下がり続けたとされている²⁴⁾。

1991 年以前に事故処理作業に従事しウクライナのチェルノブイリ州レジストリーに登録されていた 110,645 人 (ウクライナの全作業員の 46%) のコホートをを用いたコホート内症例対照研究が報告されている。症例群 (計 87) は、2000 年までの間に組織診によって診断された白血病で、地域と生年をマッチさせた対照群 536 がコホート内から無作為に選定された。作業記録の信頼性が高い症例 71 (CLL 以外の白血病 32, CLL39) と対応する対照 501 を用いた解析の結果、直線モデルに基づく過剰相対リスクは 3.44/Gy (95% CI : 0.47, 9.78)、曝露レベル別解析では、150.0 mSv-274.9 mSv 群の調整済み OR が 2.21 (95% CI : 0.87, 5.57)、275 mSv-3,220 mSv 群の調整済み OR が 2.89 (95% CI : 1.12, 7.46) であった。推定された骨髄線量は、平均 76.4 mGy であった²⁵⁾。

1986 年 4 月 26 日から 1987 年 12 月 31 日の間に事故処理作業に従事しチェルノブイリレジストリーに登録されたベラルーシ・ロシアの作業員 (ベラルーシ 66,000 人, ロシア 65,000 人) と、バルト事故処理作業員コホートのバルト諸国の作業員 (15,000 人) とを対象として実施されたコホート内症例対照研究が報告されている。症例群 (計 117 例) は、おおむね 1990-2000 年の間に組織

診または細胞診によって診断された白血病 (69 例)、非ホジキン病 (34 例)、骨髄異形成、骨髄増殖性疾患 (あわせて 14 例) で、年齢をマッチ (ロシアのみ事故時の居住地でもマッチ) させた対照群 481 人がコホート内から無作為に選定された。作業記録の信頼性が高い症例 (n = 70 : 白血病 40, 非ホジキン病 20, その他 10) と対応する対照 287 人をを用いた主解析の結果、LNT モデルに基づく ERR は 0.60/100 mGy (90% CI : - 0.02, 2.35)、曝露レベル別解析では、もっとも曝露レベルの高い 200 mGy 以上群の調整済み OR = 3.71 (90% CI : 1.20, 11.5) であった。大部分の作業員の曝露量は非常に低く、中央値は 13 mGy であったという²⁴⁾。

チェルノブイリ事故で曝露した者のレジストリーとして旧ソビエト連邦時代の 1986 年に構築された All-Union Distributed Registry (UDR) は、ソ連崩壊後、Russian National Medical and Dosimetric Registry (RNMDR) として継続されており、2005 年 1 月現在 614,887 人が登録され、そのうち 186,395 人が緊急時の作業員 (emergency worker) であった。この中の 5 つのコホート集団、6 つの地域に居住する男性を対象に、がん死亡・罹患と放射線曝露の関連が検討されている。5 つのコホートには重複があり、人数は 29,003-71,870 人、平均線量は 0.11-0.16 Sv であった。1991-1998 年のがん死亡の ERR/Gy は 2.11 (95% CI : 1.31, 2.92)、1991-2001 年の固形がん罹患の ERR/Gy は 0.34 (95% CI : - 0.39, 1.22)、1986-2003 年の CLL を除く白血病罹患の ERR/Gy は 1986-1996 年で 4.4 (95% CI : 0.0, 16.4)、1997-2003 年で -1 (95% CI : - 3.0, 3.6) であったと報告されている^{26, 27)}。

3. 航空機搭乗員

(1) 宇宙線曝露について

太陽系外から地球に到達する高エネルギー粒子（一次宇宙線：陽子， α 粒子，重粒子）のうち，地球磁場で弾かれず大気圏に突入した高エネルギー粒子が大気を構成する原子（窒素，酸素，アルゴン）の原子核とカスケード反応を起こし，二次宇宙線である陽子，中性子，電子，ミューオンを生成し地表に到達する．航空機の一般的な飛行高度における宇宙線曝露はこの二次宇宙線によるものであり，国際放射線防護委員会（ICRP）では宇宙線の線量率は高度 12,000 m では約 $5 \mu\text{Sv}/\text{時}$ ，高度 8,000 m では約 $3 \mu\text{Sv}/\text{時}$ としている．

(2) 搭乗員の曝露量

航空機搭乗員は世界で約 25 万人程度の小職域集団である．典型的な搭乗員の曝露量については，欧州では年間 1-2.5 mSv 程度²⁷⁾，他の報告では年間 2-5 mSv かつ累積線量は 80 mSv を超えていない²⁸⁾ とされており，米国の航空機搭乗員では累積線量は数十 mSv 程度²⁹⁾ といわれている．わが国の文部科学省・放射線審議会では，航空機搭乗員の管理目標値として年間 5 mSv を設定している．全体の 40-60% を占める中性子，その他光子，電子および陽子などの測定は難しく，個人の曝露量は殆ど実測されておらず，計算による推定値が文献では用いられていることが多い．

(3) 健康影響

黒色腫や皮膚がんについては，数多くの文献が航空機搭乗員の発症リスクの上昇を報告しているが³⁰⁾，日光浴等による紫外線の影響が除去できないとされ^{31, 32)}，明確な結論は得られていない．また，乳がんや白血病などの悪性腫瘍の罹患率や死亡率が一般集団と比較して高いことが報告されているが^{33, 34)}，サーカディアンリズム³⁵⁾ や日光浴³²⁾ あるいは健康労働者影響³⁶⁾ などの交絡因子の影響もある上，発症リスクは上昇しないとする文献もあり³⁷⁻³⁹⁾，乗務歴や曝露線量とそれらの疾患リスクとの間には明瞭な関連は認められないといえる．

白内障については，Rafnsson らが年齢調整後の 40 歳までの累積曝露線量を 4 群に分け核白内障との関連を調べた研究で，最高線量群である 22-48 mSv 曝露群のオッズ比が 4.19 (95% CI: 1.04, 16.86) となり，累積線量に応じた核白内障の上昇と 40 歳以下の累積線量 22-48 mSv における発症リスクの有意な上昇を報告している⁴⁰⁾．

宇宙飛行士のデータでは 8 mSv を境に白内障が有意に増加する⁴¹⁾ と報告されているが，航空機乗務員が受ける放射線種とは異なる．年間曝露線量が数 mSv である低線量の搭乗員では，疫学的なリスク検出には膨大な観察人年を要するため，健康影響評価の資料となる今後の研究成果が待たれる．

4. 医療従事者

医療従事者は放射線へ職業上，曝露した集団として最も古い集団の 1 つで，これまでいくつかの国で医療従事者における放射線曝露と健康影響に関する疫学研究が実施されてきた．しかしながらその多くは，がんリスクが放射線量との関連から定量的に評価されていない点が大きな限界である．

Anderson らは，デンマークの医療施設で放射線治療に従事していた約 4,100 人を対象にがん罹患と曝露線量との関連を解析した．放射線との関連が高いと考えられている乳がん，甲状腺がん，白血病についてはリスクの増加はなかった⁴³⁾．前立腺がんの有意な増加 (SIR = 6.02, 95% CI: 1.94, 14.06) が見られたが，5 例のみの観察数に基づいていた．この研究は，医療従事者だけを対象とした疫学研究としては，曝露線量の個人推定値が解析に取り入れられた唯一の研究であるが，平均累積線量が 18.4 mSv と低く，また対象者数も少ないことによる検出力不足が懸念される．

以上の疫学研究結果を全体的に見れば，放射線防護が十分でなかったと考えられる 20 世紀前半に従事していた作業員における乳がん，白血病などのリスク増加は放射線曝露による可能性が高いと思われる．しかしながら，これらの研究対象集団の多くは，曝露線量の測定および管理がなされていなかった時期に作業していたため，個人曝露線量の推定値が得られていない．したがって，研究対象集団のがん死亡率や罹患率を標準集団のそれらと比較を行った研究，あるいは作業開始年や作業年数を曝露線量の代替指標として用いた研究が大半である．全体的にみると，放射線による健康リスクを線量との関係から定量的に評価した研究は非常に限られており，閾値があるかどうかを含めて，線量・反応関係の形状を医療従事者の疫学データから判断することは困難である．

E. 高バックグラウンド放射線地域在住者

1. 高バックグラウンド放射線 (HBR) 地域

(1) HBR 地域とは

人体外部および内部から慢性的に曝露する環境での年実効線量が通常レベルを 2 倍以上超えている地域をいう．通常，自然放射線の平均放出レベルは，大気から 1.26 mSv (主にラドン)，大地 0.48 mSv，宇宙線 0.39 mSv，また食物に含まれるレベルは 0.29 mSv といわれている．UNSCEAR によると人類の曝露量平均は年間約 2.4 mSv (範囲 1-13; 日本は平均 1.5 mSv) であるとしている¹⁾．通常，HBR 地域は自然のバックグラウンド放射線レベルが高い地域を指すが，ここでは，人工的な原因でバックグラウンド放射線量が高くなった地域の住民に関する疫学調査も含めて検討する．

(2) 地域の概要

世界では、ブラジルのポソスカルダス・アラサ・ガバラリ地域、中国の広東州陽江地域、インドのケララ州、およびイランのラムサールが代表的な高自然放射線地域として知られている。そのうちラムサールでは、硫黄泉の噴出で堆積した ^{226}Ra や ^{222}Rn が主な原因とされ、そのほかの地域ではモナザイト鉱物に含まれる ^{232}Th とその崩壊物が主要因とされている。HBR 地域の年実効線量は、平均して 3-7 mSv 程度と報告されている。人工的な HBR 地域住民としては、Techa 川流域の住民、台湾の ^{60}Co で汚染された鋼材を用いたビル住民が重要である。

(3) 健康影響についての疫学研究

HBR 地域住民の疫学研究²⁻⁶⁾について、がん死亡率や平均寿命は対照群と有意な差異がないと報告されている。

中国陽江市の HBR 地域住民 100,000 人以上（年平均実効線量；6.4 mSv）のうち 1979-95 年に観察されたがん死亡者（ $n = 557$ ）には死亡率のリスク増加が認められず²⁾、同地域で 20 年間追跡したコホートを 3 つの低濃度曝露群（ < 1.98 , $1.98-2.24$, $> 2.24-3.1$ mSv/yr）に分けて量・反応関係を調べた研究においても、がん死亡率との間に関連性は見られなかった³⁾。インド・ケララ州の HBR 地域において 1990-2001 年に記録された 3,632 症例に基づくがん罹患率と平均外部放射線量との間に相関関係は認められなかった^{4,5)}。イラン HBR 地域住民約 10,000 人を対象にがんの標準化死亡比を調べた研究では、4 年間（1998-2001 年）のがん死亡者は男女あわせて 41 人であり、高放射能地域で女性のみ SMR が 1.3 と増加していたが、症例数が少なく統計学的に有意ではなかった⁶⁾。その他の既存文献に関して、曝露量の間接評価や死亡率の情報が不確か、対象者数や症例数が少ない、交絡因子が調整されていないなどが研究限界としてあげられ、評価に値する疫学研究は少ない。

Techa 川流域住民のコホート調査では、旧ソ連のチェリャビンスクを流れる Techa 川周辺に住んでいた約 3 万人が追跡されている。Techa 川およびその流域は、プルトニウムの生産や再処理などを行った Mayak 生産共同体が Techa 川に放出した大量の放射性廃棄物や爆発事故で放出された放射性核種によって 1950 年前後から長期間汚染され続けており、流域住民は主に ^{90}Sr と ^{137}Cs による内部曝露と外部曝露を複合的に受けてきた。Techa 川流域住民では白血病が増加している。しかし、内部曝露を含む線量の推定は必ずしも容易ではなく、線量当たりのリスク推定値の正確性には疑問の声もある。固形がんリスクに関しては更に不確実性が大きいものと思われるが、固形がんの ERR は 1.0/Gy と報告されている⁷⁾。この調査では全長 200 km 以上にも及ぶ流域の住

民を比較しており、白血病に比べて生活習慣の影響を受け易い固形がんに関しては、比較的線量の高い群と低い群の比較性に問題があるかもしれない。対照群のがん罹患・死亡は高線量群や中線量群より低いが、これは生活習慣などの交絡因子の影響である可能性を否定できないのではないと思われる。また高線量群は主に短期間の外部曝露と考えられている。高線量群は短期間の外部曝露であるとの指摘もある。なお、台湾のコバルト 60 で汚染された鋼材を用いたビル住民の調査では、約 6,000 人の追跡調査が行われ、慢性リンパ性白血病を除く白血病では 100 mSv での相対リスクは 1.19 (90% CI: 1.01, 1.31)、固形がんでは、ERR/Sv は 0.2 (90% CI: - 0.5, 0.8) という値が報告された⁸⁾。

2. チェルノブイリ事故に伴う一般公衆への影響

UNSCEAR は、2008 年の報告書で、チェルノブイリ事故の放射線の健康影響について文献をまとめている⁹⁾。(1) 急性放射線障害が 134 名の原子力発電所労働者や緊急作業従事者のみで観測され、うち 28 名が致死的であった。(2) 原子炉の閉じ込め作戦に従事し高い線量を曝露した群で白血病と白内障のリスクが増加していることが示唆されている。(3) ^{131}I による乳製品の汚染対応が適切でなかったため、6,000 名を超える甲状腺がんが発症し、2005 年時点で 15 名の死亡例が観測された。(4) 大部分の労働者と公衆の線量は、自然放射能と同様が高々その数倍であったので、放射線によるがん死亡リスクとしては限定的としている。

(1) 甲状腺がん

UNSCEAR により、これまでに網羅的なレビューが既に行われており、成人ではリスクが検出されていないことや、発症リスクが検出されている小児での性差は自然発生のそれと大きな違いがないことが示されている。その後の文献情報を中心に追加するが、労働衛生上、考慮すべき新知見は見つけられなかった。事故後の時間が経過しても内部曝露による甲状腺がん発症リスクが高いことが確認されている。

Brenner らは、ウクライナでの甲状腺がん発症は ^{131}I の線量に依存するか調べている¹⁰⁾。これは、モニタリングデータも踏まえた ^{131}I の摂取による甲状腺の線量を曝露指標にしたコホート研究で、甲状腺の吸収線量の算術平均：0.65 Gy、幾何平均：0.20 Gy の集団を対象とし、ERR/Gy は 1.91 (95% CI: 0.43, 6.34) の結果を得ている。20 年間の追跡でもリスク低下は見られていない。

Tronko らは、ウクライナでの甲状腺スクリーニング検査を用いた甲状腺疾患のコホート研究を行っている¹¹⁾。体外測定より ^{131}I 以外も考慮した線量を指標にした追跡調査で、甲状腺の線量は中央値で 0.26 Gy、

25-75% タイルで 0.01-0.73 Gy, 最大が 47.6 Gy の集団を対象とし, ERR/Gy は 5.25 (95% CI: 1.7, 27.5) の結果を得ている. ヨウ素欠乏 (経時的な変化があるかもしれないと述べられている) が何らかの影響を与えているかもしれない.

Zablotska らは, ベラルーシでの青少年でのチェルノブイリ事故後の甲状腺がんリスクを調べている¹²⁾. 甲状腺の組織吸収線量として, 算術平均 0.56 Gy, 中央値 0.23 Gy の集団を対象にしている. EOR/Gy は 2.15 (95% CI: 0.81, 5.47). 曝露後 10-15 年でも甲状腺がんのリスクの増加が認められている.

Jacob らは, ロシアとベラルーシでの甲状腺がんのリスクを一般住民を対象とした地域相関研究で調べている¹³⁾. EAR は $2.1/10^4$ 人年 Gy (95% CI: 1.0, 4.5), ERR/Gy は 23 (95% CI: 8.6, 82) との結果が得られている. モンテカルロシミュレーションで甲状腺スクリーニング検査の過剰診断の寄与を感度分析している.

(2) 乳がん

Pukkala らは, ベラルーシとウクライナでチェルノブイリ事故後に乳がん発症が増加したかについて研究している¹⁴⁾. がん登録を活用した生態学的研究で, ベラルーシ: 40 mSv 以上の地域では RR が 2.24 (95% CI: 1.51, 3.32), ウクライナ: 40 mSv 以上の地域では RR が 1.78 (95% CI: 1.08, 2.93) との結果が得られている. 従来の報告よりやや高い傾向にありそうだが, 不確かさが大きい. 生態学的研究の限界を超えられず, 少数例の症例であることが何らかのバイアスをもたらしているかもしれない. 生態学的研究で過剰相対リスクを算出するのは妥当性が乏しいと考えられる.

(3) 全がん

Tondel らは, チェルノブイリ事故によりスウェーデン北部で全がん発症は増加したかを研究している¹⁵⁾. 曝露指標を ^{137}Cs の地域降下量としたコホート研究で, 100 kBq/m^2 あたりの ERR が 0.11 (95% CI: 0.03, 0.20) との結果が得られている. 交絡因子調整が個人の情報によらず, 曝露量が間接的評価であり, 曝露が高い地域の人口が小さいために偶然変動の影響を受けていることが限界として考えられる.

(4) 白内障

チェルノブイリの小児を中心とした一般公衆の白内障リスクについては F 項で述べる.

F. 白内障のリスクの検討

1. 初めに

放射線曝露による白内障関連の疫学研究をみると, 急性曝露では広島, 長崎の原爆放射線曝露による白内障が認められた報告¹⁻³⁾ が代表的であり, 白内障発症の閾値は 2 Gy-3 Gy 程度とされてきた. NCRP と ICRP (ICRP

60) は, 2-10 Sv ($\text{Sv} = \text{Gy}$) としている^{4,5)}. しかし, 近年 2 Sv より低いところに閾値があるという報告があり, さらに白内障についても閾値がないとする考えもあるので, その観点からリスク評価に当たり白内障も検討に加える.

2. 閾値が存在するモデルの検討

原爆被爆者に関する報告では, 原爆被爆者 730 名において皮質白内障および後囊下混濁の閾値線量を推定したところ, それぞれ 0.6 Sv (90% CI: < 0, 1.2) および 0.7 Sv (90% CI: < 0, 2.8) であった⁶⁾ とするものや, 原爆被爆者 3,761 名において 0-1 Gy の範囲で検討したところ, 有意ではなかったが, 閾値が 0.1 Gy (95% CI: < 0, 0.8) と推定されたもの⁷⁾ などがある. 他には, 検出可能な水晶体混濁の誘導の閾値が 0.5 Gy とした報告⁸⁾ がある. また, 慢性曝露はロシアにおいて職業的に γ 線 (4 Gy) を浴びることで放射線誘発白内障が認められた報告⁹⁾ やチェルノブイリ原発事故の原子炉除染労働者 8,607 名において, 放射線曝露者に特徴的にみられる後囊下白内障または皮質白内障の罹患が確認され, その閾値は 0.7 Gy 以下, おそらく 0.5-0.6 Gy あたりとした報告^{10,11)} などがある. 以上より, 急性曝露, 慢性曝露共に同程度の閾値が示されており, 閾値があると仮定するモデルでは, 白内障発症の閾値は 0.5-0.6 Gy 程度と推定される.

動物実験で検討した研究はほとんどが急性曝露の実験であり, 白内障を引き起こす吸収線量はいずれも 2 Gy 以上であった¹²⁻¹⁶⁾. しかし, 野生型マウスには影響がみられない 0.5 Gy の X 線照射によって白内障グレード 1 の発症がみられる感受性の高い遺伝子を持った群が存在することを示唆する報告¹⁷⁾ や, 遺伝子のタイプの違いで白内障発症の γ 線閾値が異なる可能性を示唆する報告¹⁸⁾ があり, 個人差についても留意すべきと考える.

3. 閾値が存在しないモデルの検討

近年, 閾値なしのモデルを検討した報告が増えていく. アメリカの放射線技師 35,705 名 (年齢 24-44 歳) を 1983 年から 2004 年まで追跡したコホート研究によると, 眼のレンズへの放射線 (X 線) 平均曝露が 60.1 mGy の技師の場合, 平均曝露 5.1 mGy に対して白内障の補正ハザード比 1.18 (95% CI: 0.99, 1.40) としたが有意ではなく, ERR/Gy も 2.0 (95% CI: - 0.7, 4.7) と推定されたが有意ではなかった¹⁹⁾. 一方, 先に閾値を求めた報告の中に閾値なしのモデルを検討したものがある. 原爆被爆者 730 名に対して閾値なしの回帰分析を行ったところ, 皮質白内障の単位線量あたりの OR/Sv は 1.30 (95% CI: 1.10, 1.53; $p = 0.002$) であり, 後囊下混濁では OR/Sv は 1.44 (95% CI: 1.19, 1.73; $p < 0.001$)

であった⁶⁾。また、原爆被爆者 3,761 名において、外科手術で摘出したレンズの白内障の有病率は量反応的に有意に増加しており、OR/Gy は 1.39 (95% CI : 1.24, 1.55) と判断され、閾値なしのモデルとして統計学的には矛盾しないとした報告⁷⁾ などがある。原爆被爆者の疫学研究の他には、チェルノブイリ原発事故の原子炉除染労働者 8,607 名におけるステージ 1 白内障の発症で、OR/Gy は 1.49 (95% CI : 1.08, 2.06)、放射線曝露者に特徴的にみられる後囊下白内障の発症で、OR/Gy は 1.42 (95% CI : 1.01, 2.00) であった¹⁰⁾。どれも閾値が存在しない可能性を示唆する報告である。また、閾値が存在しないと仮定した信頼しうる報告として、原爆被爆者 913 名において、水晶体核の色調変化、核白内障、皮質白内障、後囊下白内障に分けて分析したものがあり、OR/Gy は、それぞれ 1.07 (95% CI : 0.90, 1.27)、1.12 (95% CI : 0.94, 1.30)、1.29 (95% CI : 1.12, 1.49)、1.41 (95% CI : 1.21, 1.64) であり、皮質白内障、後囊下白内障で有意な放射線影響が認められた²⁰⁾。以上より、閾値が存在しないとするモデルで OR/Gy (Sv) は 1.3-1.5 程度と考えられる。これは、線量が 1 Sv 増えるごとに OR が 1.3-1.5 倍に増加することを意味している。

4. 年齢因子

白内障は年齢因子を考慮する必要がある。29 mSv/3 年 (9-10mSv/year) を超える累積線量と推定されるチェルノブイリ原発周辺に住む小児 996 名において、3/4 の小児のレンズの皮質や核に何らかの異常が認められ、曝露群と非曝露群を比較すると曝露群で後囊下混濁の有意な上昇がみられた²¹⁾。また、OR/Sv は年齢によって異なり、5 歳 : OR/Sv = 1.66, 10 歳 : OR/Sv = 1.44, 20 歳 : OR/Sv = 1.08, 20 歳以上は有意ではなかったとした報告⁶⁾ もある。UV 治療や γ 線照射は年齢因子を考慮すべきと示唆された報告²²⁾、低線量の宇宙放射線曝露は、若い年齢の白内障発生に関与することを示唆する報告²³⁾ などもあった。

5. まとめ

閾値があると仮定するモデルにおける白内障発症の閾値は、0.5-0.6 Gy 程度と推定され、かなり高い値である。一方、閾値がないモデルに関する報告が近年増加しており、OR/Gy (Sv) は 1.3-1.5 程度と考えられる。低線量放射線曝露の白内障への影響に関する研究報告はまだ十分とは言えず、閾値の有無を含めさらに検討が必要と思われる。

G. リスク評価値の提案

がんリスクと電離放射線曝露の線量・反応関係に関する最も重要なデータは、原爆被爆者の追跡調査から

得られたものである。白血病に関する線量・反応関係は下に凸の曲線 (線量に伴って上昇を示すが、高線量域で直線から乖離してさらに上昇を示す) となるような LQ モデルで表現でき、線量当たりの ERR が低線量域より高線量域で大きい¹⁾。一方、固形がん (白血病、造血器のがんを除くがん) では、線量と比例するように線量当たりの ERR が増加する²⁾。しかし、原爆のように瞬時の曝露でなく、遷延性の曝露の場合や、低線量域 (< 100 mSv の線量域を指すことが多い)、特に遷延性の低線量曝露では、白血病、固形がんを問わず、過剰リスクの有無は明確でない。例えば、インドケララ州の HBR 地域では、累積で 500 mSv を超す曝露を受ける者も少なくなく、線量当たりのがん罹患率が原爆被爆者と同じであれば、統計学的に有意な過剰がんリスクが観察されると期待されるが、有意ながんリスクの増加は認められていない³⁾。また、中国の高自然放射線地域住民でも、有意な過剰リスクは観察されていない⁴⁾。低線量・低線量率の外部曝露によるがんリスクを検討した研究としては、このほかに IARC による 15 か国の原子力作業員のプール解析をはじめとする放射線作業従事者、Techa 側流域住民、⁶⁰Co で汚染された建材を使ったビルの住民などの調査が重要である。本委員会でも、これらの研究を含め検討したが、現時点で、低線量・低線量率の曝露によるがんリスクに関して明確な結論を得ることは難しいと判断した。しかし LNT モデルを否定する根拠はない。そこで、原爆被爆者のデータをもとに線量当たりのリスクを推定するのが、現時点では妥当と考え、本報告書では、UNSCEAR 報告書⁵⁾ に示された原爆被爆者のデータの解析から得られた統計モデルを用いて、白血病と固形がんの過剰がん死亡生涯リスクを計算した。固形がんに関しては、LNT モデルを用いた。次に、低線量・低線量率の曝露の場合に、線量当たりのがんリスクを低減すべきか、低減して考えるべきとして、どの程度に低減すべきかを検討したが、これまでに明確なエビデンスは得られていないと判断した。固形がんに関しては、低減しない場合と、ICRP にしたがって⁶⁾、低線量・低線量率の曝露の場合、固形がんの線量当たりのリスクが原爆被爆者のデータから得られた値の半分と仮定した場合の二通りで、生涯リスクを計算した。一方、白血病に関しては、線量・反応関係が直線・二次であり、低線量域の線量当たりのリスクがそれ以上の線量域より小さいので、低線量域での線量当たりのリスクの低減は不必要と考えた。

1. 過剰がん死亡生涯リスクレベルと対応する曝露線量の評価値 (リスク評価値) の算出

線量当たりの過剰がん死亡生涯リスクの計算は、固形がんと白血病に分け、それぞれ UNSCEAR 2006 報告書

に示された線量・反応関係モデルを用い、以下に示す仮定をおいて行った。

固形がん死亡率に関しては、ERR が曝露線量に比例する LNT モデルが用いられた。

$$h_0(a, e, c, s) \cdot [1 + \alpha \cdot D \cdot \exp[\kappa_1 \cdot s + \kappa_2 \cdot \ln[a \cdot e]] + \kappa_3 \cdot \ln[a]]$$

h_0 : ベースラインのハザード関数

D: 曝露線量

a: 到達年齢

e: 曝露時年齢

c: 都市 (広島/長崎)

s: 性別 (女性 = 1, 男性 = 0)

$\alpha = 601.02/Sv$

$\kappa_1 = 0.6035$

$\kappa_2 = 0.9903$

$\kappa_3 = -2.635$

白血病死亡率に関しては、ERR が線量の一次と二次の項からなる LQ モデルが用いられた。

$$h_0(a, e, c, s) \cdot [1 + (\alpha \cdot D + \beta \cdot D^2) \cdot \exp[\kappa_1 \cdot \ln[a]]]$$

D: 曝露線量

a: 到達年齢

e: 曝露時年齢

c: 都市 (広島/長崎)

s: 性別 (女性 = 1, 男性 = 0)

$\alpha = 864.552/Sv$

$\beta/\alpha = 1.18092/Sv$

$\kappa_1 = -1.647$

日本人の死亡データとして、完全生命表 (2005 年)。

年齢階級別がん死亡率 (2008 年)、さらに年齢各歳における死亡率 (DR) と死亡確率 (DP) の関係 $DP = DR / (1 + 0.5DR)$, $DR = DP / (1 - 0.5DP)$ を用い、日本人の年齢別死亡構造を、非がん、固形がん (全がん - 白血病)、白血病に分解して計算を行った。計算に際して、潜伏期は、固形がん 10 年、白血病 2 年とした。また、がんの ERR (相対リスク - 1) と曝露線量が比例関係で表されることを仮定したうえで、固形がんについては、DDREF = 1 と、ICRP にしたがって (ICRP 103) 半分であると仮定した場合 (DDREF = 2) の二通りで、ERR を計算した。白血病については、線量・反応関係が LQ であり、低線量域の線量当たりのリスクがそれ以上の線量域より小さいので、低線量域での線量当たりのリスクの低減は不必要と判断した。

職業曝露のシナリオは、年齢 18 歳における単回曝露と、18 歳から 67 歳までの 50 年間、毎年一定線量の曝露を考慮した場合、および 18, 28, 38, 48, 58 歳から 10 年間と 5 年間の計 4 通りを想定した。職業曝露の 4 通りのシナリオごとに、曝露時年齢からの REID の算出を以下のように行った。(1) 2005 年の完全生命表、年齢階級別がん死亡率に各歳がん過剰相対死亡率モデルを組み込み、曝露シナリオに沿った生命表を作成し、(2) その生命表のもと、各歳当初生存数に各歳がん過剰絶対死亡率を掛け合わせ、その年齢における期待過剰死亡数を求め、(3) 生涯を通じてこれらを積算し REID とした。その上で、過剰がん死亡生涯リスクレベルとして 10^{-1} , 5×10^{-2} , 10^{-2} , 10^{-3} , 10^{-4} を設定し、REID との関連から、リスクレベルに対応する線量を、逐次近似にて決定し、表 3a に DDREF を 1 とした場合の、表 3b に DDREF を 2 とした場合の、過剰がん死亡生涯リスクレベルと対応する評価値を示した。なお計算にあたっては、生涯を 100 歳とした。

表 3a. 電離放射線の過剰がん死亡生涯リスクレベルと対応する評価値 (固形がん、白血病の DDREF = 1)

①単回曝露の過剰がん死亡生涯リスクレベルと対応する線量の評価値 (mSv)

(a) 男性

過剰がん死亡生涯リスクレベル	曝露年齢	18 歳	28 歳	38 歳	48 歳	58 歳
10^{-1}	892.2	1,075.5	1,342.1	1,760.8	2,441.8	
5×10^{-2}	440.8	535.2	676.9	911.2	1,325.0	
10^{-2}	87.4	106.8	136.7	189.0	291.6	
10^{-3}	8.7	10.7	13.7	19.1	30.0	
10^{-4}	0.9	1.1	1.4	1.9	3.0	

(b) 女性

過剰がん死亡生涯リスクレベル	曝露年齢	18 歳	28 歳	38 歳	48 歳	58 歳
10^{-1}	762.9	939.2	1,204.2	1,628.9	2,320.5	
5×10^{-2}	374.1	462.3	597.7	821.7	1,207.9	
10^{-2}	73.7	91.4	119.0	166.0	251.9	
10^{-3}	7.3	9.1	11.9	16.6	25.5	
10^{-4}	0.70	0.90	1.20	1.70	2.60	

②連続曝露 (各歳 ~ 67 歳まで) の過剰がん死亡生涯リスクレベルと対応する線量の評価値 (mSv/年)

(a) 男性

過剰がん死亡生涯リスクレベル	曝露開始年齢	18 歳	28 歳	38 歳	48 歳	58 歳
10^{-1}	34.1	50.8	83.5	160.2	412.8	
5×10^{-2}	16.4	24.5	40.3	77.5	203.9	
10^{-2}	3.2	4.8	7.8	15.1	40.4	
10^{-3}	0.3	0.5	0.8	1.5	4.0	
10^{-4}	0.03	0.05	0.08	0.15	0.40	

(b) 女性

過剰がん死亡生涯リスクレベル	曝露開始年齢	18 歳	28 歳	38 歳	48 歳	58 歳
10^{-1}	28.6	42.7	70.1	133.0	342.4	
5×10^{-2}	13.8	20.7	33.9	64.5	167.5	
10^{-2}	2.7	4.0	6.6	12.6	33.0	
10^{-3}	0.3	0.4	0.7	1.3	3.3	
10^{-4}	0.03	0.04	0.07	0.13	0.33	

③連続曝露（各歳～10年間）の過剰がん死亡生涯リスクレベルと対応する線量の評価値（mSv/年）

(a) 男性

過剰がん死亡生涯 リスクレベル	曝露開始 年齢 18歳	28歳	38歳	48歳	58歳
10^{-1}	101.7	126.8	168.1	245.8	412.8
5×10^{-2}	49.2	61.4	81.4	119.6	203.9
10^{-2}	9.6	12.0	15.9	23.4	40.4
10^{-3}	1.0	1.2	1.6	2.3	4.0
10^{-4}	0.10	0.12	0.16	0.23	0.40

(b) 女性

過剰がん死亡生涯 リスクレベル	曝露開始 年齢 18歳	28歳	38歳	48歳	58歳
10^{-1}	85.5	108.2	145.3	211.0	342.4
5×10^{-2}	41.5	52.5	70.5	102.6	167.5
10^{-2}	8.1	10.3	13.8	20.1	33.0
10^{-3}	0.8	1.0	1.4	2.0	3.3
10^{-4}	0.08	0.10	0.14	0.20	0.33

④連続曝露（各歳～5年間）の過剰がん死亡生涯リスクレベルと対応する線量の評価値（mSv/年）

(a) 男性

過剰がん死亡生涯 リスクレベル	曝露開始 年齢 18歳	28歳	38歳	48歳	58歳
10^{-1}	192.5	236.8	306.4	430.4	673.3
5×10^{-2}	93.3	115.0	149.3	211.4	337.9
10^{-2}	18.2	22.5	29.3	41.7	68.0
10^{-3}	1.8	2.2	2.9	4.2	6.8
10^{-4}	0.18	0.22	0.29	0.42	0.68

(b) 女性

過剰がん死亡生涯 リスクレベル	曝露開始 年齢 18歳	28歳	38歳	48歳	58歳
10^{-1}	161.8	202.3	266.4	376.7	581.4
5×10^{-2}	78.6	98.3	129.7	184.1	287.1
10^{-2}	15.4	19.2	25.4	36.2	56.9
10^{-3}	1.5	1.9	2.5	3.6	5.7
10^{-4}	0.15	0.19	0.25	0.36	0.57

表 3b. 電離放射線の過剰がん死亡生涯リスクレベルと対応する評価値（固形がんの DDREF = 1, 白血病の DDREF = 2）

①単回曝露の過剰がん死亡生涯リスクレベルと対応する線量の評価値（mSv）

(a) 男性

過剰がん死亡生涯 リスクレベル	曝露年齢 18歳	28歳	38歳	48歳	58歳
10^{-1}	1,541.0	1,801.1	2,139.4	2,599.6	3,245.9
5×10^{-2}	797.0	946.9	1,153.4	1,455.7	1,911.2
10^{-2}	165.1	199.8	251.4	335.9	486.3
10^{-3}	16.7	20.3	25.8	25.8	53.3
10^{-4}	1.7	2.0	2.6	2.6	5.4

(b) 女性

過剰がん死亡生涯 リスクレベル	曝露年齢 18歳	28歳	38歳	48歳	58歳
10^{-1}	1,403.1	1,692.1	2,084.0	2,646.2	3,436.8
5×10^{-2}	707.5	862.9	1,085.7	1,425.2	1,940.6
10^{-2}	142.8	176.1	226.6	309.8	453.4
10^{-3}	14.3	17.7	22.9	31.7	47.7
10^{-4}	1.4	1.8	2.3	3.2	4.8

②連続曝露（各歳～67歳まで）の過剰がん死亡生涯リスクレベルと対応する線量の評価値（mSv）

(a) 男性

過剰がん死亡生涯 リスクレベル	曝露開始 年齢 18歳	28歳	38歳	48歳	58歳
10^{-1}	63.5	93.4	150.2	276.5	650.5
5×10^{-2}	30.7	45.3	73.2	136.8	337.3
10^{-2}	6.0	8.8	14.4	27.2	70.2
10^{-3}	0.6	0.9	1.4	2.7	7.1
10^{-4}	0.06	0.09	0.14	0.27	0.71

(b) 女性

過剰がん死亡生涯 リスクレベル	曝露開始 年齢 18歳	28歳	38歳	48歳	58歳
10^{-1}	54.9	81.4	131.9	244.7	596.9
5×10^{-2}	26.6	39.5	64.2	120.1	301.3
10^{-2}	5.2	7.7	12.6	23.7	60.9
10^{-3}	0.5	0.8	1.3	2.4	6.1
10^{-4}	0.05	0.08	0.13	0.24	0.61

③連続曝露（各歳～10年間）の過剰がん死亡生涯リスクレベルと対応する線量の評価値（mSv/年）

(a) 男性

過剰がん死亡生涯 リスクレベル	曝露開始 年齢 18歳	28歳	38歳	48歳	58歳
10^{-1}	191.2	235.3	304.2	424.7	650.5
5×10^{-2}	93.2	115.1	149.9	212.5	337.3
10^{-2}	18.3	22.6	29.7	42.6	70.2
10^{-3}	1.8	2.3	3.0	4.3	7.1
10^{-4}	0.18	0.23	0.30	0.43	0.71

(b) 女性

過剰がん死亡生涯 リスクレベル	曝露開始 年齢 18歳	28歳	38歳	48歳	58歳
10^{-1}	165.2	207.5	274.3	387.7	596.9
5×10^{-2}	80.5	101.2	134.4	191.7	301.3
10^{-2}	15.8	19.9	26.5	38.0	60.9
10^{-3}	1.6	2.0	2.6	3.8	6.1
10^{-4}	0.16	0.20	0.26	0.38	0.61

④連続曝露（各歳～5年間）の過剰がん死亡生涯リスクレベルと対応する線量の評価値（mSv/年）

(a) 男性

過剰がん死亡生涯 リスクレベル	曝露開始 年齢 18歳	28歳	38歳	48歳	58歳
10^{-1}	358.0	433.6	545.5	726.9	1,032.7
5×10^{-2}	176.0	214.5	272.8	371.6	550.8
10^{-2}	34.8	42.6	54.7	76.1	118.5
10^{-3}	3.5	4.3	5.5	7.7	12.1
10^{-4}	0.35	0.42	0.55	0.77	1.21

(b) 女性

過剰がん死亡生涯 リスクレベル	曝露開始 年齢 18歳	28歳	38歳	48歳	58歳
10^{-1}	310.9	385.1	497.8	681.2	989.7
5×10^{-2}	152.1	189.1	246.1	341.5	510.3
10^{-2}	29.9	37.3	48.8	68.6	105.3
10^{-3}	3.0	3.7	4.9	6.9	10.6
10^{-4}	0.30	0.37	0.49	0.69	1.06

H. 諸機関における情報

1. 国内外の放射線防護体系の概略

1895年のレントゲン博士のX線発見の報告後、その利用は瞬く間に世界中に広まり、それに伴い当初の適切でない利用もあったため、翌96年には手の皮膚炎、眼痛、脱毛症、など多くの放射線障害も既に報告された。あわせて、ベクレルによる放射能の発見や、1898年のキュリー夫妻によるラジウムの発見など輝かしい発見が続く中で、1902年にはX線による慢性潰瘍からの発がんも報告され、放射線利用における管理の対策も早い段階で系統的に試みられてきた。その成果は、1915年には英国で「X線技術者の防護に関する勧告」が出され、1925年には第1回国際放射線会議（ロンドン）の開催、1928年の国際X線ラジウム防護委員会の設立と、戦後の1956年の国際放射線防護委員会（ICRP）へと続いている。これらの動きは、化学物質などの管理より圧倒的に早くから、生物学的影響と曝露の定量的な評価を導入して実施されてきた。

2. 放射線防護に関する国際的枠組み

現在多くの国際機関が放射線の健康影響と防護に係わっている。まずUNSCEARが、加盟各国および各国国際機関の専門家が参加し、放射線の「線源と影響」に関する数多くの科学論文をレビューし、科学的知見の取りまとめを行っている。ICRPは防護の枠組を定め、各種勧告、ガイダンスを発行している。IAEAは、国際基本安全基準BSS（Basic Safety Standards）等を策定し、国際的な安全基準・指針の作成を行っており、各国国内法令の整備に貢献している。

放射線利用にあたって、その防護の最も基本となるものとしてICRPの各種勧告があり、各国はこの勧告をもとに自国の法令を制定し管理にあたっている。ICRPの示す放射線防護の原則（防護体系）は、1. 行為の正当化：放射線曝露を伴う行為は、それによる損失に比べて便益の方が大きい場合でなければ行ってはならない、2. 防護の最適化：経済的および社会的要因を考慮して合理的に達成できるかぎり曝露を抑える（as low as reasonably achievable：ALARAの原則）、を勧告しており、さらに3. 線量限度：職業曝露および公衆曝露における個人の線量の制限を設定し、個人が線量限度以上に曝露しないように管理すべきとしている¹⁾。

放射線防護に当たっては、確定的影響の発生は完全に防護し、確率的影響に関しては許容できる範囲に抑えるという考え方のもと、正当化と最適化が図られている。

ICRPは1990年勧告（ICRP 60）で職業曝露における線量限度として、いかなる1年間にも50 mSvを超えるべきではないという付加条件つきで、5年間の平

均値が年あたり20 mSv（5年間で100 mSv）という実効線量限度を勧告している（ICRP 60, 166項）。同時に、「線量限度は、経済的および社会的要因を考慮に加えた上、合理的に達成しうる限り低いレベル（as low as reasonably achievable, economic and social factors being taken into account）の線量の達成を目指す防護体系の一部を構成しているに過ぎず、目標と見てはならない。委員会の見解では、線量限度は、規則的な、長期に及ぶ、そして計画的な職業曝露が、ちょうどぎりぎり耐えうると合理的にみなすことのできる点（reasonably be regarded as only just tolerable）を表している」としている（169項）。ここでは、職業曝露における線量限度を「これを超えれば個人に対する影響は容認不可と広くみなされるであろうようなレベル」とし（149項）、曝露（あるいはリスク）の耐容性の程度を、容認不可（unacceptable；いかなる合理的な根拠に基づいても曝露は受け入れることができない）、耐容可（tolerable；歓迎されないが合理的に耐えられる）、容認可（acceptable；一層の改善なしに、すなわち防護が最適化されていた時に受け入れられる）に3分類し、容認不可と耐容可との境界値を勧告値として提示することを示している（150項）。その根拠を得るために勧告では、寄与死亡の確率（%）、非致死がんからの荷重された寄与（%）、遺伝的影響からの荷重された寄与（%）、総合損害（%）、寄与死亡が生じた時の損失期間（年）、18歳における平均寿命の平均損失（年）という複数の視点からの検討を行っている。この中で、40年間にわたって年実効線量50 mSvに曝露し続けた場合の寄与死亡確率8.6%、18歳における平均余命の平均損失1.1年は、明らかに高すぎるとしている（157項、161項）。その上で、「委員会は、毎年ほぼ均等に曝露したとして全就労期間中に受ける実効線量が約1 Svを超えないように、そしてそのようなレベルに線量限度を定めるべきであり、また放射線防護体系の適用によってこの値に近づくことは稀にしかないようにべきであるという判断に達した」と述べている（162項）。157項のデータでは、累積線量1 Sv、就労期間50年を仮定した年実効線量20 mSvは、寄与死亡確率3.6%、18歳における平均余命の平均損失0.5年に相当する。

その後の2007年勧告（ICRP103）では、基本的に1990年勧告を受け継いだ上で、防護の最適化により重点を置き、計画曝露、緊急時曝露、現存曝露という3つの放射線曝露の状況に応じたアプローチが提示されている。職業曝露に関しては、長期的な回復作業や、長期的な改善作業や影響を受けた場所での長期的な雇用によって生じる曝露は、緊急時曝露や現存曝露ではなく、計画職業曝露の一部として扱うべきとされている。回復作業を含む計画曝露状況における職業曝露の防護規準は、個人

線量限度が規定された5年間の平均が20 mSv/年(いかなる1年間にも50 mSvを超えるべきではないという付加条件つき)と、1990年勧告と同じである。なお、緊急時曝露状況下の職業曝露の防護規準としては、参考レベルが提示されている。情報を知らされた志願者による救命活動の場合は他の者への利益が救命者のリスクを上回る場合は線量制限なし、他の緊急救助活動の場合は1,000または500 mSv、他の救助活動の場合は100 mSv以下である。

NCRPは、1993年勧告で、年50 mSvかつ累積10 (mSv) × 年齢(年)を線量限度として勧告している(NCRP Report 116)。ここでは、放射線の健康影響に関する線量・反応関係はICRPと同じ評価を採用しているが、耐容性の議論の代わりに、平均しておよそ 10^{-4} レベルの政府機関やサービス業等における年間の致死的事故の発生確率との比較に基づき、累積10 (mSv) × 年齢(年)を、線量限度は、年間リスクレベル 10^{-4} – 10^{-3} に相当すること、平均的な作業員ではその1/4–1/6 (2×10^{-5} – 2×10^{-4})程度リスクになると見込まれることを根拠としている。NCRPでは、70歳まで働いた場合の累積線量限度は0.64 Svになる。なお、欧州放射線防護指令・第42条ではEU加盟国に対し、2000年までに、企業が搭乗員の曝露線量が1 mSv/年(高度8,000 m)を超えそうな宇宙線曝露について検証できる体制を整えるように求めた。この1 mSv/年の基準は、ICRPの基本勧告(1990)⁴²⁾の曝露線量限界の実効線量としての100 mSv/5年、50 mSv/年よりかなり厳しい数値であるが、EU諸国では受け入れられ、飛行高度による飛行時間規制も導入されている。

ACGIH(2012)はICRP(ICRP, 2007)とNCRP(NCRP, 1993)を採用して以下のガイドラインを勧告している。

曝露の種類	年間曝露量ガイドライン
実効線量	
a) 単年	50 mSv
b) 5年間の平均	20 mSv/年
年間等価線量	
a) 眼のレンズ	150 mSv
b) 皮膚、手、足	500 mSv
累積実効線量	10 mSv × 年齢(年)
胚/胎児の月当たり等価線量	0.5 mSv
ラドンとラドン崩壊生成物	4 Working Level Months

(脚注は略)

3. 国内の放射線、放射性同位元素等使用施設における安全管理について

「放射性同位元素等による放射線障害の防止に関する法律」(以下、障害防止法)、および労働安全衛生法(以

下、安衛法)に基づく「電離放射線障害防止規則」(以下、電離則)などの適用を受けている。加えて作業環境測定法に基づき作業環境の測定評価が実施されている。すなわち安衛法65条を受けて、電離則の第7章には作業環境測定について規定されており、第53条に作業環境測定を行うべき作業場、第54条に線量当量率等の測定等、第55条に放射性物質の濃度の測定について示されている。放射線に関する測定は、障害防止法第20条第1項においても規定されており、これを受けて、放射線障害防止法施行規則第4章測定等の義務、第20条においてその実施規定が示されているが、放射線の量および放射性同位元素による汚染の状況の測定は、計算によってこれらの値を算出することができる、となっている。

用語・略語解説

(「日本アイソトープ協会 国際放射線防護委員会の2007年勧告(ICRP Pub 103)」の用語集にあるものはそれを利用した)

・Biodosimetry (生物学的曝露指標)

個人が曝露した放射線量を生物材料を用いて測定する方法で、線量計などの物理計測データがない事故時や物理計測値について議論があるときなどには有用。今日染色体異常、小核試験、FISH試験、HPRT変異頻度などの方法が用いられている。

・DDREF (線量・線量率効果係数) [Dose and dose-rate effectiveness factor]

(単位線量当たり)の生物学的効果が低線量・低線量率の放射線曝露では高線量・高線量率における曝露と比較して通常低いことを一般化した、判断によって決められた係数。

・ERR (過剰相対リスク) [Excess relative risk]

曝露集団における疾患発生率を、曝露していない集団における対応する疾患の発症率で割り、1.0を差し引いたもの。これはしばしば直線閾値なしモデルから得られる1 Gy当たり、あるいは1 Sv当たりの過剰相対リスクとして表される。

・EOR (過剰オッズ比) [Excess odds ratio]

ERR (過剰相対リスク)をオッズ比で表現

・EAR (過剰絶対リスク) [Excess absolute risk]

曝露集団における疾患発生率から、曝露していない集団における対応する疾患の発症率を差し引いたもの。寄与危険度と同義。

・IAEA (国際原子力機関) [International Atomic Energy Agency]

・ICRP (国際放射線防護委員会) [International Commission on Radiological Protection]

・LET (線エネルギー付与) [Linear energy transfer]

媒体中の荷電粒子放射線の平均線エネルギー損失

率. すなわち, ある物質中を通過する経路の単位長さ当たり失う放射線エネルギー. すなわち dE を dl で割った商. ここで dE は物質中の距離 dl を移動中に, 電子との衝突により荷電粒子が喪失する平均エネルギーである.

$$L = dE/dl$$

L の単位は Jm^{-1} , または $\text{KeV}\mu\text{m}^{-1}$ で表されることが多い.

- ・LSS (寿命調査) [Life Span Study]
日本の広島及び長崎の原爆被爆者における健康影響の長期的なコホート調査.
- ・REID (曝露誘発死亡リスク) [Risk of exposure-induced death]
曝露集団にもたらされた追加的な死亡原因として, 特定の性及び曝露時における特定の年齢の, 曝露集団及び曝露していない集団における原因別死亡率の差.
- ・UNSCEAR (原子放射線の影響に関する国連科学委員会) [United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation]
- ・職業曝露 [Occupational exposure]
次の3項目を除く, 作業者がその作業の過程で受けるすべての曝露.
 - 1) 除外された曝露, 及び, 放射線を含む免除された活動による又は免除された線源による曝露
 - 2) すべての医療被曝
 - 3) 通常の地域の自然バックグラウンド放射線
- ・信頼区間 [confidence interval]
真の値が一定の確率で含まれる区間. 過剰相対リスクの95% (90%) 信頼区間がゼロをまたいでいなければ, $\alpha = 5\%$ の両側検定 (片側検定) で有意となる. 95% 信頼区間が用いられることが多いが, 放射線疫学では90% 信頼区間も少なくない. (例) 本提案では, 95% 信頼区間を以下の用例のとおり記載する. (例) 1.18 (95% CI : 0.99, 1.40)
- ・直線閾値なし (LNT) モデル [Linear-non-threshold model]
低線量領域でも, ゼロより大きい放射線量は, 単純比例で過剰がん及び/又は遺伝性疾患のリスクを増加させる, という仮説に基づく線量・反応モデル.
- ・直線-二次 (LQ) モデル [Linear-quadratic model]
1つは線量に比例する成分 (直線項), もう1つは線量の二乗に比例する成分 (二次項) という, 2つの成分の和として特定の影響 (疾病, 死亡又は異常など) のリスクを表す統計モデル.

* 「被ばく」記載方法の統一

本報告では, 1) 広島・長崎における原子爆弾をさす

場合を「被爆」2) その他の放射線への曝露を「曝露」と区別して記載し, 両者を含む場合は「被ばく」と表記する.

文 献

A

- 1) National Academy of Science (NAS). Risk Assessment in the Federal Government: Managing the Process National Reaserach Council; 1983*.

B

- 1) International Commission on Radiological Protection, The 2007 Recommendations of the ICRP, ICRP Publication 103. Ann. ICRP 2007; 37 (2-4).
- 2) United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, UNSCEAR 1993 Report; Sources and Effects of Ionizing Radiation, 1993.
- 3) International Commission on Radiological Protection, 1990 Recommendations of the ICRP, ICRP Publication 60. Ann. ICRP 1991; 21 (1-3).
- 4) Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, Suyama A, Mabuchi K. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997. Radiat Res 2003; 160: 381-407.
- 5) Tanaka K, Kohda A, Satoh K, et al. Dose-rate effectiveness for unstable-type chromosome aberrations detected in mice after continuous irradiation with low-dose-rate gamma rays. Radiat Res 2009; 171: 290-301.
- 6) Lloyd DC, Edwards AA, Leonard A, et al. Chromosomal aberrations in human lymphocytes induced in vitro by very low doses of X-rays. Int J Radiat Biol. 1992; 61: 335-43.
- 7) Iwasaki T, Takashima Y, Suzuki T, Yoshida MA, Hayata I. The dose response of chromosome aberrations in human lymphocytes induced in vitro by very low-dose γ rays. Radiat Res 2011; 175: 208-13.
- 8) Kodama Y, Pawel D, Nakamura N, et al. Stable chromosome aberrations in atomic bomb survivors: results from 25 years of investigation. Radiat Res 2001; 156: 337-46.
- 9) Jiang T, Hayata I, Wang C, et al. Dose-effect relationship of dicentric and ring chromosomes in lymphocytes of individuals living in the high background radiation areas in China. J Radiat Res 2000; 41 Suppl: 63-8.
- 10) Hayata I, Wang C, Zhang W, et al. Effect of high-level natural radiation on chromosomes of residents in southern China. Cytogenet Genome Res 2004; 104: 237-9.
- 11) Forster L, Forster P, Lutz-Bonenge S, Willkomm H, Brinkmann B. Natural radioactivity and human mitochondrial DNA mutations. Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99: 13950-4.
- 12) Lesher S, Sacher GA, Grahn D, Hamilton K, Sallase A. Survival of mice under duration-of-life exposure to gamma rays. II. Pathological effects. Radiat Res 1965;

- 24: 239-77.
- 13) Upton AC, Randolph ML, Conklin JW. Late effects of fast neutrons and gamma-rays in mice as influences by the dose rate of irradiation: induction of neoplasia. *Radiat Res* 1970; 41: 467-91.
 - 14) Ullrich RL, Storer JB. Influence of γ irradiation on the development of neoplastic disease in mice. I. Reticular tissue tumors. *Radiat Res* 1979; 80: 303-16.
 - 15) Ullrich RL, Storer JB. Influence of γ irradiation on the development of neoplastic disease in mice. II. Solid tumors. *Radiat Res* 1979; 80: 317-24.
 - 16) Ullrich RL, Storer JB. Influence of γ irradiation on the development of neoplastic disease in mice. III. Dose-rate effects. *Radiat Res* 1979; 80: 325-42.
 - 17) Ullrich RL. Tumor induction in BALB/c female mice after fission neutron or γ irradiation. *Radiat Res* 1983; 93: 506-15.
 - 18) Maisin JR, Wambersie A, Gerber GB, Mattelin G, Lambiet-Collier M, Gueulette J. The effects of a fractionated gamma irradiation on life shortening and disease incidence in BALB/c mice. *Radiat Res* 1983; 94: 359-73.
 - 19) Ullrich RL, Preston RJ. Myeloid leukemia in male RFM mice following irradiation with fission spectrum neutrons or γ rays. *Radiat Res* 1987; 109: 165-70.
 - 20) Sasaki S, Fukuda N. Dose-response relationship for induction of solid tumors in female B6C3F₁ mice irradiated neonatally with a single dose of gamma rays. *J Radiat Res* 1999; 40: 229-41.
 - 21) Tanaka IB III, Tanaka S, Ichinohe K, et al. Cause of death and neoplasia in mice continuously exposed to very low dose rates of gamma rays. *Radiat Res* 2007; 167: 417-37.
 - 22) Ootsuyama A, Tanooka H. Threshold-like dose of local β irradiation repeated throughout the life span of mice for induction of skin and bone tumors. *Radiat Res* 1991; 125: 98-101.
 - 23) Tanooka H, Ootsuyama A. Radiation carcinogenesis in mouse skin and its threshold-like response. *J Radiat Res* 1991; Suppl. 2: 195-201.
 - 24) Covelli V, Coppola M, DiMajo V, Rebessi S, Bassani B. Tumor induction and life shortening in BC3F₁ female mice at low doses of fast neutrons and X-rays. *Radiat Res* 1988; 113: 362-74.
 - 25) Covelli V, DiMajo V, Coppola M, Rebessi S. The dose-response relationships for myeloid leukemia and malignant lymphoma in BC3F₁ mice. *Radiat Res* 1989; 119: 553-61.
 - 26) Coggle JE. Lung tumour induction in mice after X-rays and neutrons. *Int J Radiat Biol* 1988; 53: 585-98.
 - 27) Mole RH, Papworth DG, Corp MJ. The dose response for X-ray induction of myeloid leukaemia in male CBA/H mice. *Br J Cancer* 1983; 47: 285-91.
 - 28) Ullrich RL, Jernigan MC, Cosgrove GE, Satterfield LC, Bowles ND, Storer JB. The influence of dose and dose rate on the incidence of neoplastic disease in RFM mice after neutron irradiation. *Radiat Res* 1976; 68: 115-31.
 - 29) Ishii K, Hosoi Y, Yamada S, Ono T, Sakamoto K. Decreased incidence of thymic lymphoma in AKR mice as a result of chronic, fractionated low-dose total-body X irradiation. *Radiat Res* 1996; 146: 582-5.
 - 30) Ina Y, Tanooka H, Yamada T, Sakai K. Suppression of thymic lymphoma induction by life-long low-dose-rate irradiation accompanied by immune activation in C57BL/6 mice. *Radiat Res* 2005; 163: 153-8.
 - 31) Sanders CL, Lauhala KE, McDonald KE. Lifespan studies in rats exposed to ²³⁹PuO₂ aerosol. III. Survival and lung tumours. *Int J Radiat Biol* 1993; 64: 417-30.
 - 32) Sanders CL, Lundgren DL. Pulmonary carcinogenesis in the F344 and Wistar rat after inhalation of plutonium dioxide. *Radiat Res* 1995; 144: 206-14.
 - 33) Oghiso Y, Yamada Y, Iida H, Inaba J. Differential dose responses of pulmonary tumor types in the rat after inhalation of plutonium dioxide aerosols. *J Radiat Res* 1998; 39: 61-72.
 - 34) Lundgren DL, Hahn FF, Carlton WW, Griffith WC, Guilmette RA, Gillett NA. Dose responses from inhaled monodisperse aerosols of ²⁴⁴Cm₂O₃ in the lung, liver and skeleton of F344 rats and comparison with ²³⁹PuO₂. *Radiat Res* 1997; 147: 598-612.
 - 35) Lundgren DL, Hahn FF, Griffith WC, et al. Pulmonary carcinogenicity of relatively low doses of beta-particle radiation from inhaled ¹⁴⁴CeO₂ in rats. *Radiat Res* 1996; 146: 525-35.
 - 36) Cardis E, Kesminiene A, Ivanov V, et al. Risk of thyroid cancer after exposure to ¹³¹I in childhood. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 724-32.
 - 37) Krestinina LY, Davis F, Ostroumova E, et al. Solid cancer incidence and low-dose-rate radiation exposures in the Techa River cohort: 1956-2002. *Int J Epidemiol* 2007; 36: 1038-46.
 - 38) Lorenz E, Hollcroft JW, Miller E, Congdon CC, Schweisthal R. Long-term effects of acute and chronic irradiation in mice. I. Survival and tumor incidence following chronic irradiation of 0.11 R per day. *J Natl Cancer Inst* 1955; 15: 1049-58.
 - 39) Tanaka S, Tanaka IB 3rd, Sasagawa S, et al. No lengthening of life span in mice continuously exposed to gamma rays at very low dose rates. *Radiat Res* 2003; 160: 376-9.
 - 40) Caratero A, Courtade M, Bonnet L, Planel H, Caratero C. Effect of a continuous gamma irradiation at a very low dose on the life span of mice. *Gerontology* 1998; 44: 272-6.
 - 41) Courtade M, Billote C, Gasset G, et al. Life span, cancer and non-cancer diseases in mouse exposed to a continuous very low dose of gamma-irradiation. *Int J Radiat Biol* 2002; 78: 845-55.
 - 42) Shin SC, Kang YM, Kim HS. Life span and thymic lymphoma incidence in high- and low-dose-rate irradiated AKR/J mice and commonly expressed genes.

Radiat Res 2010; 174: 341-6.

- 43) Searle AG. Mutation induction in mice. In: Lett JT, Adler HI, Zelle M, eds. *Advances in Radiation Biology*. New York: Academic Press; 1974. p.131-207.
- 44) Dubrova YE, Jeffreys AJ, Malashenko AM. Mouse minisatellite mutations induced by ionizing radiation. *Nat Genet* 1993; 5: 92-4.
- 45) Dubrova YE, Plumb M, Brown J, et al. Stage specificity, dose response, and doubling dose for mouse minisatellite germ-line mutation induced by acute radiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 6251-5.
- 46) Dubrova YE, Plumb M, Brown J, Boulton E, Goodhead D, Jeffreys AJ. Induction of minisatellite mutations in the mouse germline by low-dose chronic exposure to gamma-radiation and fission neutrons. *Mutat Res* 2000; 453: 17-24.
- 47) Russell WL, Kelly EM. Mutation frequencies in male mice and the estimation of genetic hazards of radiation in men. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 542-4.
- 48) Lyon MF, Papworth DG, Phillips RJ. Dose-rate and mutation frequency after irradiation of mouse spermatogonia. *Nat New Biol* 1972; 238: 101-4.
- 49) Vilenchik MM, Knudson AG Jr. Inverse radiation dose-rate effects on somatic and germ-line mutations and DNA damage rates. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 5381-6.
- 50) Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation Fifty-seventh session (16-20 August 2010).

C

- 1) Preston DL, Ron E, Tokuoka S, et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. *Radiat Res* 2007; 168: 1-64.
- 2) Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, Suyama A, Mabuchi K. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997. *Radiat Res* 2003; 160: 381-407.
- 3) Preston DL, Kusumi S, Tomonaga M, et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. *Radiat Res*. 1994; 137 (2 Suppl): S68-97. Erratum in: *Radiat Res* 1994; 139: 129.
- 4) Pierce DA, Sharp GB, Mabuchi K. Joint effects of radiation and smoking on lung cancer risk among atomic bomb survivors. *Radiat. Res* 2003; 159: 511-20.
- 5) Furukawa K, Preston DL, Lönn S, et al. Radiation and smoking effects on lung cancer incidence among atomic bomb survivors. *Radiat Res* 2010; 174: 72-82.
- 6) Land CE, Hayakawa N, Machado SG, et al. A case-control interview study of breast cancer among Japanese A-bomb survivors. II. Interactions with radiation dose. *Cancer Causes Control* 1994; 5: 167-76.
- 7) Sharp GB, Mizuno T, Cologne JB, et al. Hepatocellular carcinoma among atomic bomb survivors: significant interaction of radiation with hepatitis C virus infec-

tions. *Int J Cancer* 2003; 103: 531-7.

D

- 1) Iwasaki T, Murata M, Ohshima S, et al. Second analysis of mortality of nuclear industry workers in Japan, 1986-1997. *Radiat Res* 2003; 159: 228-38.
- 2) Murata M, Miyake T, Inoue Y, et al. Life-style and other characteristics of radiation workers at nuclear facilities in Japan: base-line data of a questionnaire survey. *J Epidemiol* 2002; 12: 310-9.
- 3) Akiba S, Mizuno S. Third analysis of cancer mortality among Japanese nuclear workers, 1991-2002 — estimation of excess relative risk per radiation dose. *J Radiol Prot* 2012 ; 32: 73-83.
- 4) Gilbert ES, GR Petersen, Buchanan JA. Mortality of workers at the Hanford site: 1945-1981. *Health Phys* 1989; 56: 11-25.
- 5) Wing S, Richardson DB. Age at exposure to ionising radiation and cancer mortality among Hanford workers: follow up through 1994. *Occup Environ Med* 2005; 62: 465-72.
- 6) Frome EL, Cragle DL, Watkins JP, et al. A mortality study of employees of the nuclear industry in Oak Ridge, Tennessee. *Radiat Res* 1997; 148: 64-80.
- 7) Boice JJ, Cohen SS, Mumma MT, et al. Updated Mortality Analysis of Radiation Workers at Rocketdyne (Atomics International), 1948-2008. *Radiat Res* 2011; 176: 244-58.
- 8) Kubale TL, Daniels RD, Yiin JH, et al. A nested case-control study of leukemia mortality and ionizing radiation at the Portsmouth Naval Shipyard. *Radiat Res* 2005; 164: 810-9.
- 9) Schubauer-Berigan MK, Daniels RD, Fleming DA, et al. Chronic lymphocytic leukaemia and radiation: findings among workers at five US nuclear facilities and a review of the recent literature. *Br J Haematol* 2007; 139: 799-808.
- 10) Howe GR, Zablotska LB, Fix JJ, Egel J, Buchanan J. Analysis of the mortality experience amongst U.S. nuclear power industry workers after chronic low-dose exposure to ionizing radiation. *Radiat Res* 2004; 162: 517-26.
- 11) Gribbin MA, Weeks JL, Howe GR. Cancer mortality (1956-1985) among male employees of Atomic Energy of Canada Limited with respect to occupational exposure to external low-linear-energy-transfer ionizing radiation. *Radiat Res* 1993; 133: 375-80.
- 12) Canadian Nuclear Safety Commission (2011) Verifying Canadian nuclear energy worker radiation risk: a reanalysis of cancer mortality in Canadian nuclear energy workers (1957-1994) Summary Report (INFO-0811).
- 13) Ashmore JP, Krewski D, Zielinski JM, Jiang H, Semenciw R, Band PR. First analysis of mortality and occupational radiation exposure based on the National Dose Registry of Canada. *Am J Epidemiol* 1998; 148:

- 564-74.
- 14) Sont WN, Zielinski JM, Ashmore JP, et al. First analysis of cancer incidence and occupational radiation exposure based on the National Dose Registry of Canada. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 309-18.
 - 15) Carpenter L, Higgins C, Douglas A, Fraser P, Beral V, Smith P. Combined analysis of mortality in three United Kingdom nuclear industry workforces, 1946-1988. *Radiat Res* 1994; 138: 224-38.
 - 16) Muirhead CR, O'Hagan JA, Haylock RG, et al. Mortality and cancer incidence following occupational radiation exposure: third analysis of the National Registry for Radiation Workers. *Br J Cancer* 2009; 100: 206-12.
 - 17) Laurent O, Metz-Flamant C, Rogel A, et al. Relationship between occupational exposure to ionizing radiation and mortality at the French electricity company, period 1961-2003. *Int Arch Occup Environ Health* 2010; 83: 935-44.
 - 18) Metz-Flamant C, Samson E, Caër-Lorho S, Acker A, Laurier D. Solid cancer mortality associated with chronic external radiation exposure at the French atomic energy commission and nuclear fuel company. *Radiat Res* 2011; 176: 115-27.
 - 19) Shilnikova NS, Preston DL, Ron E, et al. Cancer mortality risk among workers at the Mayak nuclear complex. *Radiat Res* 2003; 159: 787-98.
 - 20) Cardis E, Gilbert ES, Carpenter L, et al. Effects of low doses and low dose rates of external ionizing radiation: cancer mortality among nuclear industry workers in three countries. *Radiat Res* 1995; 142: 117-32.
 - 21) Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, et al. Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 15 countries. *BMJ* 2005; 331: 77.
 - 22) Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, et al. The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risk among Radiation Workers in the Nuclear Industry: estimates of radiation-related cancer risks. *Radiat Res* 2007; 167: 396-416.
 - 23) Daniels RD, Schubauer-Berigan MK. A meta-analysis of leukaemia risk from protracted exposure to low-dose gamma radiation. *Occup Environ Med* 2011; 68: 457-64.
 - 24) Kesminiene A, Evrard AS, Ivanov VK, et al. Risk of hematological malignancies among Chernobyl liquidators. *Radiat Res* 2008; 170: 721-35.
 - 25) Romanenko A, Finch SC, Hatch M, et al. The Ukrainian-American study of leukemia and related disorders among Chernobyl cleanup workers from Ukraine: III. radiation risks. *Radiat Res* 2008; 170: 711-20.
 - 26) Ivanov VK. Late cancer and noncancer risks among Chernobyl emergency workers of Russia. *Health Physics* 2007; 93: 470-9.
 - 27) Ivanov V, Gorski AI, Maksioutov MA, Tsyb AF, Souchkevitch GN. Mortality among the Chernobyl emergency workers: estimation of radiation risks (preliminary analysis). *Health Physics* 2001; 81: 514-21.
 - 28) European Commission, Directorate-General for Energy and Transport: No 156 - Evaluation of the implementation of radiation protection measures for aircrew. [Online]. 2009; Available from: URL: http://ec.europa.eu/energy/nuclear/radiation_protection/doc/publication/156.pdf
 - 29) Langner I, Blettner M, Gundestrup M, et al. Cosmic radiation and cancer mortality among airline pilots: results from a European cohort study (ESCAPE). *Radiat Environ Biophys* 2004; 42: 247-56.
 - 30) Boice JD Jr, Blettner M, Auvinen A. Epidemiologic studies of pilots and aircrews. *Health Phys* 2000; 79: 576-84.
 - 31) Tokumaru O, Haruki K, Bacal K, Katagiri T, Yamamoto T, Sakurai Y. Incidence of cancer among female flight attendants: a meta-analysis. *J Travel Med* 2006; 13: 127-32.
 - 32) Hammar N, Linnarsjö A, Alfredsson L, Dammström BG, Johansson M, Eliasch H. Cancer incidence in airline and military pilots in Sweden 1961-1996. *Aviat Space Environ Med* 2002; 73: 2-7.
 - 33) Linnarsjö A, Hammar N, Dammström BG, Johansson M, Eliasch H. Cancer incidence in airline cabin crew: experience from Sweden. *Occup Environ Med* 2003; 60: 810-4.
 - 34) Pukkala E, Auvinen A, Wahlberg G. Incidence of cancer among Finnish airline cabin attendants, 1967-92. *BMJ* 1995; 311: 649-52.
 - 35) Rafnsson V, Sulem P, Tulinius N, Hrafnkelsson J. Breast cancer risk in airline cabin attendants: a nested case-control study in Iceland. *Occup Environ Med* 2003; 60: 807-9.
 - 36) Pukkala E, Aspholm R, Auvinen A, et al. Incidence of cancer among Nordic airline pilots over five decades: occupational cohort study. *Brit Med J* 2002; 325: 567-71.
 - 37) Irvine D, Davies DM. British Airways flightdeck mortality study, 1950-1992. *Aviat Space Environ Med* 1999; 70: 548-57.
 - 38) Blettner M, Zeeb H, Langner I, Hammer GP, Schafft T. Mortality from cancer and other causes among airline cabin attendants in Germany, 1960-1997. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 556-65.
 - 39) Zeeb H, Blettner M, Langner I, et al. Mortality from cancer and other causes among airline cabin attendants in Europe: a collaborative cohort study in eight countries. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 35-46.
 - 40) Zeeb H, Hammer GP, Langner I, Schafft T, Bennack S, Blettner M. Cancer mortality among German aircrew: second follow-up. *Radiat Environ Biophys* 2010; 49: 187-94.
 - 41) Rafnsson V, Olafsdottir E, Hrafnkelsson J, Sasaki H, Marsson A, Jonasson F. Cosmic radiation increases the risk of nuclear cataract in airline pilots: a population-based case-control study. *Arch Ophthalmol* 2005; 123:

1102-5.

- 42) Cucinotta FA, Manuel FK, Jones J, et al. Space radiation and cataracts in astronauts. *Radiat Res* 2001; 156: 460-6. Erratum in: *Radiat Res* 2001; 156: 811.
- 43) International Commission on Radiological Protection, ICRP Publication 60, 1990 Recommendation of the International Commission on Radiological Protection, 1991.
- 44) Andersson M, Engholm G, Ennow K, Jessen KA, Storm HH. Cancer risk among staff at two radiotherapy departments in Denmark. *Br J Radiol* 1991; 64: 455-60.

E

- 1) United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, Sources and effects of ionizing radiation UNSCEAR 2008 Report: Report to the General Assembly Scientific Annexes VOLUME II.
- 2) Tao Z, Zha Y, Akiba S, et al. Cancer mortality in the high background radiation areas of Yangjiang, China during the period between 1979 and 1995. *J Radiat Res* 2000; 41 (Suppl): 31-41.
- 3) Zhou J, Tao Z, Sun Q, Akiba S, Zha Y. Cancer and non-cancer epidemiological study in the high background radiation area of Yangjiang China. *High Levels of Natural Radiation and Radon Areas: Radiation Dose and Health Effects* ed. T Sugahara, Y Sasaki, H Morishima, I Hayata, M Sohrabi, S Akiba (Amsterdam: Elsevier) 2005; 97-101.
- 4) Nair MK, Nambi KS, Amma NS, et al. Population study in the high natural background radiation area in Kerala, India. *Radiat Res* 1999; 152: S145-8.
- 5) Jayalekshmi P, Gangadharan P, Binu VS, et al. What did we learn from epidemiological studies in high background radiation area in India *High Levels of Natural Radiation and Radon Areas: Radiation Dose and Health Effects* ed T Sugahara, H Morishima, M Sohrabi, Y Sasaki, I Hayata, S Akiba (Amsterdam: Elsevier) 2005; 101-5.
- 6) Mosavi-Jarrahi A, Mohagheghi M, Akiba S, Yazdizadeh B, Motamedi N, Monfared AS. Mortality and morbidity from cancer in the population living in high-level natural radiation area of Ramsar. *Iran Proc. Int. Conf. on High Levels of Natural Radiation (Ramsar, Iran)* ed. MSohrabi, J U Ahmed, S A Durrani (Vienna: IAEA) 1990; 106-9.
- 7) Hwang SL, Hwang JS, Yang YT, et al. Estimates of relative risks for cancers in a population after prolonged low-dose-rate radiation exposure: a follow-up assessment from 1983 to 2005. *Radiat Res* 2008; 170: 143-8.
- 8) Krestinina LY, Davis F, Ostroumova E, et al. Solid cancer incidence and low-dose-rate radiation exposures in the Techa River cohort: 1956-2002. *Int J Epidemiol* 2007; 36: 1038-46.
- 9) United Nations Scientific Committee on the Effects of

Atomic Radiation, UNSCEAR 2008 Report; Sources and Effects of Ionizing Radiation, 2010.

- 10) Brenner AV, Tronko MD, Hatch M, et al. I-131 dose response for incident thyroid cancers in Ukraine related to the Chernobyl accident. *Environ Health Perspect* 2011; 119: 933-9.
- 11) Tronko MD, Howe GR, Bogdanova TI, et al. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chornobyl accident: thyroid cancer in Ukraine detected during first screening. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 897-903.
- 12) Zablotska LB, Ron E, Rozhko AV, et al. Thyroid cancer risk in Belarus among children and adolescents exposed to radioiodine after the Chernobyl accident. *Br J Cancer* 2011; 104: 181-7.
- 13) Jacob P, Kenigsberg Y, Zvonova I, et al. Childhood exposure due to the Chernobyl accident and thyroid cancer risk in contaminated areas of Belarus and Russia. *Br J Cancer* 1999; 80: 1461-9.
- 14) Pukkala E, Kesminiene A, Poliakov S, et al. Breast cancer in Belarus and Ukraine after the Chernobyl accident. *Int J Cancer* 2006; 119: 651-8.
- 15) Tondel M, Hjalmarsson P, Hardell L, Carlsson G, Axelson O. Increase of regional total cancer incidence in north Sweden due to the Chernobyl accident? *J Epidemiol Community Health* 2004; 58: 1011-6.

F

- 1) Nefzger MD, Miller RJ, Fujino T. Eye findings in atomic bomb survivors of Hiroshima and Nagasaki: 1963-1964. *Am J Epidemiol* 1969; 89: 129-38.
- 2) Choshi K, Takaku I, Mishima H, et al. Ophthalmologic changes related to radiation exposure and age in adult health study sample, Hiroshima and Nagasaki. *Radiat Res* 1983; 96: 560-79.
- 3) Otake M, Schull WJ. Radiation-related posterior lenticular opacities in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors based on the DS86 dosimetry system. *Radiat Res* 1990; 121: 3-13.
- 4) NCRP, Guidance on radiation received in space activities. Report No.98, National Council on Radiation Protection and Measurements, Bethesda, MD, 1989.
- 5) ICRP, 1990 Recommendations of the international commission on radiological protection. Publication 60, *Annals of the ICRP*, 21, Pergamon, London, 1991.
- 6) Nakashima E, Neriishi K, Minamoto A. A reanalysis of atomic-bomb cataract data, 2000-2002: a threshold analysis. *Health Phys* 2006; 90: 154-60.
- 7) Neriishi K, Nakashima E, Minamoto A, et al. Postoperative cataract cases among atomic bomb survivors: radiation dose response and threshold. *Radiat Res* 2007; 168: 404-8.
- 8) ICRP, The 2007 recommendations of the international commission o radiological protection ICPR publication 103, 2007.
- 9) Okladnikova ND, Sumina MV, Pesternikova VS,

- Azizova TV, Kabasheva NIa. Long-term consequences of external gamma-radiation according to the results of the observation of the personnel of the first atomic power plant in the country. *Klin Med (Mosk)* 2007; 85: 21-6 (in Russian).
- 10) Worgul BV, Kundiyeu YI, Sergiyenko NM, et al. Cataracts among Chernobyl clean-up workers: implications regarding permissible eye exposures. *Radiat Res* 2007; 167: 233-43.
 - 11) Chumak VV, Worgul BV, Kundiyeu YI, et al. Dosimetry for a study of low-dose radiation cataracts among Chernobyl clean-up workers. *Radiat Res* 2007; 167: 606-14.
 - 12) Benedict WH. Development of X-ray-induced lamellar cataract in newborn mouse in relation to age at time of irradiation. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1962; 60: 373-407.
 - 13) Worgul BV, Merriam Jr. GR, Medvedovsky C. Accelerated heavy particles and the lens II. Cytopathological changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986; 27: 108-14.
 - 14) Merriam GR Jr, Worgul BV. Experimental radiation cataract — its clinical relevance. *Bull N Y Acad Med* 1983; 59: 372-92.
 - 15) Worgul BV, Brenner DJ, Medvedovsky C, Merriam GR Jr, Huang Y. Accelerated heavy particles and the lens VII: the cataractogenic potential of 450 MeV/amu iron ions. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34: 184-93.
 - 16) Conklin JW, Upton AC, Christenberry KW. Further observations on late somatic effects of radiomimetic chemicals and x-rays in mice. *Cancer Res* 1965; 25: 20-8.
 - 17) Worgul BV, Smilenov L, Brenner DJ, Junk A, Hall EJ. Atm heterozygous mice are more sensitive to radiation-induced cataracts than are their wild-type counterparts. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 9836-9.
 - 18) Hall EJ, Brenner DJ, Worgul B, Smilenov L. Genetic susceptibility to radiation. *Adv Space Res* 2005; 35: 249-53.
 - 19) Chodick G, Bekiroglu N, Hauptmann M, et al. Risk of cataract after exposure to low doses of ionizing radiation: a 20-year prospective cohort study among US radiologic technologists. *Am J Epidemiol* 2008; 168: 620-31.
 - 20) Minamoto A, Taniguchi H, Yoshitani N, et al. Cataract in atomic bomb survivors. *Int J Radiat Biol* 2004; 80: 339-45.
 - 21) Day R, Gorin MB, Eller AW. Prevalence of lens changes in Ukrainian children residing around Chernobyl. *Health Phys* 1995; 68: 632-42.
 - 22) Muranov KO, Polianskiĭ NB, Kurova VS, et al. Comparative study of aging, UV treatment, and radiation on cataract formation. *Radiats Biol Radioecol* 2010; 50: 276-85 (in Russian).
 - 23) Cucinotta FA, Manuel FK, Jones J, et al. Space radiation and cataracts in astronauts. *Radiat Res* 2001; 156: 460-6.
- G
- 1) Preston DL, Ron E, Tokuoka S, et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. *Radiat Res* 2007; 168: 1-64.
 - 2) Preston DL, Kusumi S, Tomonaga M, et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. *Radiat Res*. 1994 Feb;137 (2 Suppl): S68-97. Erratum in: *Radiat Res* 1994; 139: 129.
 - 3) Nair RR, Rajan B, Akiba S, et al. Background radiation and cancer incidence in Kerala, India-Karanagappally cohort study. *Health Phys* 2009; 96: 55-66.
 - 4) Tao Z, Akiba S, Zha Y, et al. Cancer and non-cancer mortality among Inhabitants in the high background radiation area of Yangjiang, China (1979-1998) *Health Phys* 2012; 102: 173-81.
 - 5) United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. UNSCEAR 2006 Report to the General Assembly, with scientific annexes Volume I: Report to the General Assembly, Scientific Annexes A and B.
 - 6) ICRP, The 2007 recommendations of the international commission o radiological protection ICRP publication 103, 2007.
- H
- 1) International Commission on Radiological Protection, Recommendations of the ICRP. ICRP Publication 26 Ann. ICRP 1977; 1 (3).
 - 2) International Commission on Radiological Protection, 1990 Recommendations of the ICRP, ICRP Publication 60. Ann. ICRP 1991; 21 (1-3).
 - 3) International Commission on Radiological Protection, The 2007 Recommendations of the ICRP, ICRP Publication 103. Ann. ICRP 2007; 37 (2-4).
 - 4) NCRP, Limitations of Exposure to Ionizing Radiation, NCRP Report No116. National Council on Radiation Protection and Measurements, Bethesda, MD, 1993.
 - 5) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). Threshold Limit Values. Ionizing Radiation 2012.