

表 III-2. 過剰発がん生涯リスクレベルと対応する評価値

物質名	過剰発がん 生涯リスクレベル	評価値	評価方法	評価年度
塩化ビニル	$10^{-3}$ $10^{-4}$	1.5 ppm 0.15 ppm	平均相対リスクモデル	'17
石綿				
クリソタイルのみの時	$10^{-3}$ $10^{-4}$	0.15 繊維/ml 0.015 繊維/ml	平均相対リスクモデル	'00
クリソタイル以外の石綿繊維を含むとき	$10^{-3}$ $10^{-4}$	0.03 繊維/ml 0.003 繊維/ml		
ニッケル化合物（製錬粉塵）	$10^{-3}$ $10^{-4}$	$10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$	平均相対リスクモデル	'09
ヒ素および無機ヒ素化合物（As として）	$10^{-3}$ $10^{-4}$	$3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ $0.3 \mu\text{g}/\text{m}^3$	平均相対リスクモデル	'00
ベンゼン	$10^{-3}$ $10^{-4}$	1 ppm 0.1 ppm	平均相対リスクモデル	'97, ('19)

ベンゼン  
分子式  $C_6H_6$   
[CAS No. 71-43-2]

発がん物質の評価理由 1997(H. 9)年

1. 物理化学的性質<sup>1)</sup>

ベンゼンは、分子量 = 78.11, 比重 = 0.87865 (20°C), 融点 = 5.5°C, 沸点 = 80.1°C, 蒸気圧 = 100 hPa (20°C) (気中飽和濃度 (25°C) : 120,000 ppm), 水にわずかに溶ける (25°C で 1.8 g/l), 油に易溶の常温・常圧で無色透明な液体で、特異な芳香臭をもつ、可燃性物質である。

分配係数<sup>2)</sup>は、水/気 = 2.8, オリーブ油/気 = 492, 血液/気 = 7.8, オリーブ油/水 = 176 である。

換算係数 (20°C) : 1 ppm = 3.2 mg/m<sup>3</sup>, 1 μg/m<sup>3</sup> = 0.31 ppb.

2. 用途<sup>1)</sup>

純ベンゼンは、スチレン、シクロヘキサン、フェノール、アルキルベンゼン、無水マレイン酸、染料、合成ゴム、合成洗剤、有機顔料、有機ゴム製品、医薬品、香料、合成繊維 (ナイロン)、合成樹脂 (ポリスチレン、フェノール樹脂、ポリエステル)、食品 (コハク酸、ズルチン)、農薬 (2,4-D, クロロピクリン酸)、爆薬 (ピクリン酸)、防虫剤 (*p*-ジクロロベンゼン)、防腐剤 (PCP)、絶縁油 (PCD)、可塑剤、写真薬品、熱媒など広範囲な化学工業製品の合成原料として使用される。粗製ベンゼンは、溶剤、洗浄剤、抽出剤、石油精製、アルコール変性剤、燃料などに使用される。また、自動車ガソリン中にも存在している。

3. ベンゼンの代謝と毒性

1) 毒性に関わる代謝物

2) ベンゼンの骨髄毒性はベンゼンそのものによるのではなく、代謝物によって起こる。以前は毒性発現物質として benzene epoxide が疑われていたが、最近の知見では catechol, benzoquinone, hydroquinone などが重視されるようになった<sup>3-6)</sup>。Erexson ら<sup>4)</sup>によるとヒト末梢血由来の T-リンパ球における姉妹染色分体交換 (sister chromatid exchanges, SCE) の出現頻度は catechol > 1,4-benzoquinone > hydroquinone > 1,4-benzenetriol > phenol > benzene であった。

ベンゼンの代謝は主として肝で行われるのに、毒性は骨髄に発現するから、代謝と毒性との関係は複雑である。現在では、肝臓で産生された phenol, catechol, hydroquinone などの中間代謝物が骨髄に運ばれ、ここで究極の毒性発現物質に代謝されるという考えを支持する研究が多い<sup>9,10)</sup>。骨髄におけるこれら代謝物の第二活性化がベンゼンの骨髄毒性とがんで重要な役割を演じているものと考えられるが、最終的な活性代謝物はまだ同定されていない。最近注目を集めているのは *l*, *l*-muconaldehyde, catechol, 1,4-benzoquinone, hydroquinone であるが、就中 1,4-benzoquinone と hydroquinone に注目した報告が多い<sup>11,12)</sup>。

2) ベンゼン代謝物の共同作用

単一のベンゼン代謝物 (phenol, catechol, hydroquinone, 1,4-benzoquinone, *l*, *l*-muconaldehyde など) はヒトリンパ球に小核や SCE を誘発するが、*in vivo* の系ではベンゼンで発生するような骨髄毒性は起こらない。しかし、phenol と hydroquinone を B6C3F<sub>1</sub> マウスに同時投与すると、それぞれの単独投与ではみられない骨髄機能の抑制が起こった<sup>13)</sup>。この現象は、phenol によって myeloperoxidase 依存性の hydroquinone の代謝 (1,4-benzoquinone の生成) が促進されるからであるという見解が有力である<sup>14,15)</sup>。

以上の報告を総合すると、hydroquinone-benzoquinone の代謝経路 (中間代謝物は semiquinone radical) がベンゼンの骨髄毒性に関係があるとする説が有力のように思われる。また、一種類のベンゼン代謝物ではなく、数種の代謝物が協同してベンゼンの骨髄毒性関与しているように考えられる。hydroquinone-benzoquinone 系が染色体異常を起こす機構ははっきりしていないが、活性酸素 (ラジカル) の生成<sup>16)</sup>、DNA との附加物の生成<sup>17)</sup>、DNA polymerase の阻害<sup>18)</sup>などが考えられる。

4. 健康影響

1) 発がん性

(1) ベンゼン-白血病の疫学的研究

ベンゼン-白血病に関しては4つの代表的な疫学研究、1) Aksoy のトルコにおける製靴工の白血病調査<sup>19,20)</sup>、2) Wong<sup>21)</sup> の化学工場における疫学調査、3) Dow 工場における疫学調査<sup>22,23)</sup>、および 4) Rinsky らの Pliofilm (rubber hydrochloride) 研究<sup>24,25)</sup>が報告されている。

これらの研究について Paustenbach ら<sup>26)</sup>はつぎのような評価を行っている。1) Aksoy の研究では主としてベンゼンに曝露されていた製靴工に 1967 ~ 1983 年の間に 51 例の白血病が発生し、その発生率は 10 万対 13 でトルコの白血病発生率 10 万対 2.5 ~ 3 に比べると有意に高いという。しかし、この研究ではベンゼンの曝露レベルに関する情報がないということが最大の欠点となっている。2) Wong の研究では、対照群の白血病死亡が 0 であるために相対危険度が算出できない。これに加えて、曝露群の白血病死亡にはベンゼンとの関連性が強いといわれている骨髄性白血病が 1 例もない。3) Ott らの研究は 594 名のベンゼン曝露者について 33 年間 (1940 ~ 1973) に発生した 3 例の白血病について検討したものであるが、症例数が少ない上にベンゼン曝露者は他の多くの化学物質に曝露していた。これらの研究に比して、Rinsky らの Pliofilm 研究は、ベンゼン曝露が良く把握されていること、対象者の他の化学物質への曝露が少ないことなどから考えて、リスクアセスメントを行うのに現時点で最良のコホート研究と考えられる。この研究に関してはリスクアセスメントの項で詳しく述べる。

Yin ら<sup>27,28)</sup>は中国で初めて行われたベンゼン-白血病に関する疫学研究を報告している。曝露群のコホートは 28,460 人 (1972 ~ 1981 年で 178,556 人-年)、対照群のコホートは 28,257 人 (199,201 人-年) からなっていた。

暴露群に30例(25例死亡, 5例生存), 対照群に4例(全員死亡)の白血病が発見された。ベンゼン暴露群に発生した白血病(骨髄性13, 単球性4, 骨髄-単球性2, リンパ球性3, 赤芽球性1)の大部分(76.6%)は急性白血病であった。白血病の発生した労働者が曝露していたベンゼン濃度の10~1,000 mg/m<sup>3</sup>(大部分は50~500 mg/m<sup>3</sup>)の範囲にあった。白血病の死亡率は暴露群が14/100,000で, 対照群の死亡率は2/100,000であり, 標準化死亡比(SMR)は5.74であった(Uテストでp<0.01)。白血病死亡25例のうち7例が白血病の前に慢性ベンゼン中毒に罹患していた。慢性中毒例の白血病死亡率は700/100,000人年で暴露群全体での14/100,000人年に比べると50倍であった。このことは, 慢性ベンゼン中毒の予防が白血病の予防に有効であることを示すと同時にベンゼンの慢性中毒が白血病に移行する可能性のあることを示唆している。

## (2) ベンゼン発がん性の動物実験

ヒトで見られるベンゼンによる悪性腫瘍は急性骨髄性白血病であるが, 動物を用いた発がん実験では後述するように悪性リンパ腫, 肺腺がん, Zymbal腺がん, Harderian腺がん, 包皮腺がんなど多彩な組織に腫瘍を発生する。ベンゼンによってラット, マウスなどの小動物に骨髄性白血病を生起しようとする試みは二つの研究<sup>29,30)</sup>を除いていずれも失敗に終わっている。

Goldsteinら<sup>29)</sup>は小動物に発生したベンゼン曝露に起因すると思われる4例の骨髄増殖性の病変を報告している。40尾のCD-1マウスを300 ppmのベンゼンに6時間/日, 5日/週, 一生涯曝露したところ1例の骨髄性白血病, 1例の急性骨髄芽球性白血病, 1例の顆粒球性の骨髄過形成が認められたという。また40尾のSprague-Dawleyラットを100 ppmのベンゼンに一生涯曝露したところ1例の骨髄性白血病が発生した。Goldsteinらは, 対照動物に比べて統計学的に有意ではないが, 今までこれら2系統の動物に骨髄性白血病が発生したという報告は皆無なので, 上記の骨髄性の病変はベンゼン起因性のものと判断している。

Cronkiteら<sup>30)</sup>によると, CBA/Caマウスに300 ppm, 6時間/日, 16週間のベンゼン曝露を行い, その後生涯にわたって経過を観察したところ, 雄性マウスに骨髄性腫瘍(骨髄性白血病)が発生したという。しかし, Farrisら<sup>31)</sup>は, この雄性CBA/Caマウスにおけるベンゼンの発がん実験を追試してベンゼンによる骨髄性白血病の発生を否定している。Farrisらの発がん実験で重要なことは, ベンゼンによる顆粒球性白血病を報告したCronkiteら<sup>30)</sup>と同じプロトコールで実験を行ったにもかかわらず, 顆粒球性白血病が発生したCBA/Caマウスは1尾もいなかったということである。骨髄顆粒球の過形成はベンゼン曝露群に多くみられた(36%対8%)が, Farrisらは, この過形成は曝露群に多く発生した包皮腺がんとZymbal腺がんが化膿性の潰瘍を起こしやすいために生ずる反応性の変化で, ベンゼン曝露が直接の原因とは考えられないと述べている。

以上の知見をまとめると, ヒトで見られるベンゼンの

発がん性は主として急性骨髄性白血病(AML)として現われるが, 動物を用いた発がん実験では多彩な組織に腫瘍が発生する。なお, ベンゼンによってラット, マウスなどの小動物にAMLを生起しようとした試みは二つの研究<sup>29,30)</sup>を除いていずれも成功していない。しかも, これら二つの研究は実験結果の解釈に疑問を残している。

## 2) 遺伝子障害性(変異原性)

ベンゼンの変異原性は細菌, ショウジョウバエ, 哺乳動物の細胞を用いたテストでは陰性であるが, ベンゼン曝露が小動物の骨髄あるいは末梢血の細胞に染色体異常を起こすことが知られている。とくにベンゼンの低濃度曝露がSCEと小核の出現を高めることはよく知られている。今までの実験結果を総合すると, ベンゼンは比較的low濃度で染色体に異常をもたらす, しかも曝露濃度とその異常の間に量-影響関係が認められるという報告もある<sup>32-34)</sup>。そのほかにもベンゼンの単回曝露が小動物の染色体に傷害をもたらしたとする報告はあるが, 同じ濃度のベンゼンを曝露した実験で2時間曝露の方が6時間曝露よりも染色体異常の出現頻度が高かったり, 単一曝露で現われる異常が繰り返し曝露では現われないという一見矛盾した実験結果もある<sup>35)</sup>。したがって動物のベンゼン単一曝露で観察される染色体異常は注意深く評価する必要がある。

ベンゼン曝露がヒトの骨髄細胞あるいは末梢血のリンパ球の染色体におよぼす影響についても多数の調査が行われている。上述のように動物実験では比較的low濃度のベンゼン曝露によって染色体に異常が起こることが確かめられているが, ヒトlow濃度曝露における染色体異常は確認されていない<sup>36,37)</sup>。

## 3) 諸団体の発がん性に関する評価

・IARC(International Agency for Research on Cancer)<sup>38)</sup>: "There is *limited evidence* that benzene is carcinogenic in experimental animals, but there is *sufficient evidence* that benzene is carcinogenic to man." 発がん性分類, グループ1(Carcinogenic to Humans: sufficient evidence of carcinogenicity.)

・日本産業衛生学会<sup>39)</sup>: 第1群(人間に対して発がん性のある物質)

・ACGIH(American Conference of Governmental Industrial Hygienists)<sup>40)</sup>: 発がん性分類, グループA1(Confirmed Human Carcinogen: Agent is carcinogenic to humans based on epidemiologic studies of, or convincing clinical evidence in, exposed humans.)

## 5. 発がん性に関する量-反応アセスメント

1976年, US NIOSHがベンゼンは発がん性物質として規制されるべきだという勧告を行い, US OSHAは1978年にベンゼンの作業環境基準を従来の8時間の時間加重平均濃度10 ppmから1 ppmに変更する提案を行った。産業界の反対にあい, この提案は結局1980年, 連邦最高裁で最終的に却下された。しかし, Rinskyら<sup>24)</sup>, Whiteら<sup>41)</sup>, さらにはIARC<sup>38)</sup>から, 10 ppmのベンゼン曝露で白血病の過剰死亡が起こる確率が高いと

いう研究成果が発表され、US OSHA<sup>42)</sup>は1985年再びベンゼンの許容濃度 (TWA) を1 ppmに引き下げる提案を行っている (US OSHA 1987)。

ACGIH<sup>40)</sup>は1990年5月にベンゼンの発がん性分類をA2 (Suspected Human Carcinogen) からA1 (Confirmed Human Carcinogen)に変更するとともにその許容濃度 (TLV-TWA) を従来の10 ppm (3.2 mg/m<sup>3</sup>) から0.1 ppm (0.3 mg/m<sup>3</sup>)に引き下げる提案を行なった。その主たる根拠はRinskyら<sup>25)</sup>のベンゼン-白血病に関するリスクアセスメントに基づいている。この提案は2年間の猶予の後に正規に勧告されることになっていたが、1994～1995のThreshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices (ACGIH)によると、ベンゼンのTLV-TWAは0.3 ppmに変更されており、結論はさらに先に持ち越されることになった。1996年にはさらにこの数値を0.5 ppmに変更され、1997年1月、ACGIHはベンゼンのTLVとして0.5 ppmを正式に採用した。(ACGIH Today! Vol. 5, No. 1, January 1997, Cincinnati, OH.)

ACGIH<sup>40)</sup>のベンゼンTLV改訂の根拠となったRinskyら<sup>25)</sup>の研究はベンゼンと白血病の関連を定量的に評価するためにベンゼンに曝露しているコホートの死亡率を調査したものである。コホート各個人の累積曝露を過去の環境測定の結果と個人の作業記録から推定した。全コホートでの白血病の標準化死亡比 (SMR) は3.37 (95%の信頼区間1.54～6.41)、多発性骨髄腫のSMRは4.09 (95%の信頼区間1.10～10.47)であった。累積曝露量 (ppm-年) に応じてSMRを計算すると、40 ppm-年以下で1.09、40～199 ppm-年で3.22、200～399 ppm-年で11.86、400 ppm-年以上で66.37となった。累積曝露量400 ppm-年は10 ppm×40年間の曝露に相当する。ロジスティック回帰分析 (logistic regression analysis) を用いて量-反応関係を検討したところ、許容濃度を下げれば指数関数的にベンゼン曝露に起因する白血病の危険が低下するという結果が得られた。Rinskyらの研究結果によると、10 ppmのベンゼンに40年間曝露すると白血病で死亡する危険度 (オッズ比) は154.5 (95%の信頼区間3.1～7,785)、1 ppmで1.7 (1.1～2.5)、0.1 ppmでほとんどバックグラウンドの危険度と等しくなる (オッズ比1.05, 信頼区間1.01～1.09)。この論文<sup>25)</sup>の内容からすると1 ppmの職業性ベンゼン曝露は白血病を起こす危険性があるということになる。

このRinskyら<sup>25)</sup>のベンゼン-白血病のリスクアセスメントは個人の曝露量を過去の環境測定の結果から推定することによって従来の研究につきまとっていた量-反応関係の曖昧さを取り除いたものとして評価された。ベンゼンの白血病リスクを過大評価しているという批判はあるものの、この研究は1 ppmのベンゼンの曝露で白血病が起こる可能性があることを示したという点で画期的であった。その後、Lammら<sup>43)</sup>、ByrdとBarfield<sup>44)</sup>、Yardley-Jonesら<sup>45)</sup>、Paustenbachら<sup>46)</sup>が、Rinskyらの研究の問題点について再評価を行っている。

Pliofilm コホートにおけるベンゼンの曝露推定についてまとめると、Rinskyら<sup>25)</sup>は特別のことがないかぎりある職種の労働者は同じ濃度のベンゼンに曝露したと仮定した。すなわち、1945年のベンゼン曝露は1966年と同じであるという仮定のもとにリスクを計算している。これに対して、CrumpとAllen<sup>47)</sup>は個々の労働者について累積曝露とピーク曝露濃度を推定している。データの得られた期間のTWAのTWA-TLVに対する比が他の期間にもあてはまるものと仮定して、データがない期間の曝露をその当時のTWA-TLVに基づいて推定している。したがって、初期の曝露推定値 (当時のTLV=100 ppm) はRinskyらの値よりも高くなっている。一方、Paustenbachら<sup>46)</sup>は、1940年代には異常な長時間労働が行われていたこと、測定器機が不備であったために当時の曝露濃度を過小に評価していた可能性があること、皮膚吸収がかなりあったこと、などを考慮して曝露推定を行っている。Paustenbachらの曝露推定に比べると、Rinskyらの曝露推定はほとんどすべての労働者のベンゼン曝露を過小評価しており、CrumpとAllenの曝露推定はある職種では過大評価し、ある職種では過小評価していることになる。

Pliofilm 作業者におけるベンゼン-白血病のリスクアセスメントに大きな影響を与えるもう一つの要因は、量-反応関係を低濃度方向に外挿するのに用いるモデルの選定である。外挿モデルとして1980年代の初めにUS EPAとUS OSHAがlinear modelを採用した。CrumpとAllen<sup>47)</sup>およびその後のUS EPA<sup>48)</sup>はlinearized multistage modelを採用している。Thorslundら<sup>49)</sup>はその修正法であるlinear quadratic modelを、またRinskyら<sup>25)</sup>はconditional log-logistic modelを用いてリスクを計算した。今のところいずれの方法が優れているかは確定できない。

EPAのリスクアセスメントが公表されてから、コホートデータの修正がRinskyら<sup>25)</sup>、Paustenbachら<sup>46)</sup>、Thorslundら<sup>49)</sup>、Crump<sup>50)</sup>、Paxtonら<sup>51, 52)</sup>によってなされている。

Brettら<sup>53)</sup>は、Rinskyら<sup>25)</sup>のデータとCrumpとAllen<sup>47)</sup>の曝露レベルに関するデータを組み合わせてリスクを計算すると、Rinskyら<sup>25)</sup>のリスク計算は3～24倍ベンゼンの発がん性を過大評価しているという結果を報告している。この計算によると、10 ppmのベンゼンに45年間曝露すると1,000人の労働者に7.9人の過剰死亡が起こり、1 ppmの曝露では1,000人に対して0.5人の過剰死亡が起こるといふ。

Crump<sup>50)</sup>も、USEPA<sup>48)</sup>、CrumpとAllen<sup>47)</sup>、Rinskyら<sup>25)</sup>、Thorslundら<sup>49)</sup>、およびBrettら<sup>53)</sup>のリスクアセスメントを比較・論評し、Paustenbachら<sup>50)</sup>の新しい曝露推定を導入することによってより正確なリスクアセスメントができるだろうと述べている。

Paxtonら<sup>51, 52)</sup>はPliofilmの労働者に発生した15例の白血病 (男14, 女1) と、工場、性、年齢、作業開始年をマッチさせた650名の対照者からなる集団にproportional hazards dose-response modelを用いて

表 1. Pliofilm コホートにおけるベンゼンの曝露推定

白血病	曝露期間 (yr)	Rinsky ら <sup>25)</sup>		Crump と Allen <sup>47)</sup>		Paustenbach ら <sup>46)</sup>	
		ppm-yr	TWA(ppm)	ppm-yr	TWA(ppm)	ppm-yr	TWA(ppm)
AML-C	21	474	22.6	937	44.6	1,120	53.3
AGL	20	639	32.0	2,149	107.5	1,766	88.3
AML-C	6	98	16.3	306	51.0	668	111.3
AML-B	18	252	14.0	324	18.0	1,126	62.6
AML-G	14	497	35.5	1,493	106.6	1,239	88.5
AML-C	13	259	19.9	251	19.3	1,051	80.8
AML	10	1	0.1	15	1.5	596	59.6
Monocytic	2	50	25.0	379	189.5	126	63.0
Myelogenous	2	10	5.0	23	11.5	54	27.0
平均	11.8	253	18.9	653	61.1	860	70.5

AML: 急性骨髄性白血病 (AML-C, 葉胞性; AML-B, 芽球性; AML-G, 顆粒球性);  
AGL, 急性顆粒球性白血病; Monocytic, 単球性白血病; Myelogenous, 骨髄性白血病.

ベンゼンのリスクを推定している。曝露量は、Rinsky ら<sup>25)</sup>、Paustenbach ら<sup>46)</sup>、Crump と Allen<sup>47)</sup> の推定値を用いている。Rinsky ら<sup>25)</sup> は、conditional logistic model を用いて 45 ppm-年の曝露での過剰死亡を  $5.1 \times 10^{-3}$  と推定していた。これに比べると Paxton らの proportional hazards model による数値はほぼ 1/4 の  $1.3 \times 10^{-3}$  である。さらに、Crump と Allen および Paustenbach らの曝露推定値を用いると 45 ppm-年での過剰死亡はそれぞれ  $0.26 \times 10^{-3}$  と  $0.49 \times 10^{-3}$  となり、Rinsky らの推定リスクの 1/10 以下になる。Paxton らは、Crump と Allen および Paustenbach らの曝露推定を高く評価するとともに proportional hazards model によるリスク推定の利点を強調している。Paxton らの報告によると、45 ppm-年の職業性ベンゼン曝露による白血病の過剰死亡は 1,000 人対 0.3 ~ 0.5 で、その 95% 信頼限界は 0 ~ 0.8 ということになる。

以上をまとめると、Paustenbach ら<sup>46)</sup> の曝露推定は、Crump と Allen<sup>47)</sup> の推定よりも詳細な観察に基づいて行われており、Pliofilm のベンゼン曝露をより適切に推定していると思われる。しかし、Paustenbach らの曝露推定にもごく初期の曝露については不確実なところがあるらしい。Paxton ら<sup>51, 52)</sup> によると、Paustenbach らのこの時期の曝露は Crum と Allen に比べると 2 倍ほど高く、Rinsky ら<sup>25)</sup> の数値のほぼ 4 倍である。また、Crump<sup>50)</sup> によると、Paustenbach らの曝露推定を用いるとベンゼン-白血病の量-反応関係は nonlinear である。この関係がはたして linear であるか、nonlinear であるかは重要な問題で、同じ曝露推定値を用いても linear model と nonlinear model で計算されたリスクの間に 80 ~ 90 倍の違いがあるということに留意しなければならない。今後、Pliofilm のコホートをさらに追跡することによってベンゼン-白血病の真の量-反応関係が明らかになると考えられるが、現在入手可能なデータから量-反応関係の nonlinearity の程度を厳密に決めることには多くの困難がある。

## 6. 評価値

日本産業衛生学会は、ヒト発がん性物質に対して過剰発がん生涯リスクレベルに対応する濃度レベルを許容濃

度として勧告することは妥当ではないと判断した。この判断に基づいて、40 年間のベンゼン曝露による過剰死亡のリスク  $10^{-3}$  および  $10^{-4}$  に相当する曝露濃度を評価値として提示することとした。また、リスクの推定には Pliofilm のコホート研究<sup>25)</sup> を、曝露推定には Paustenbach ら<sup>46)</sup> の推定値を用い、外捜モデルとして WHO の平均相対リスクモデルを採用することとした (表 1)。その結果、1 ppm のベンゼンに 40 年間曝露したときの白血病による過剰死亡リスクは  $0.762 \times 10^{-3}$  (95% 信頼区間  $0.621 \times 10^{-3} \sim 0.987 \times 10^{-3}$ ) であった。したがって、過剰死亡リスク  $10^{-3}$  に相当するベンゼン濃度は 1.31 ppm (1.01 ~ 1.61 ppm)、 $10^{-4}$  に相当するベンゼン濃度は 0.13 ppm (0.10 ~ 0.16 ppm) となる。日本産業衛生学会は、この計算結果に基づいて、40 年間のベンゼン曝露による白血病の過剰死亡リスクを  $10^{-3}$  以下に抑えるための評価値として 1 ppm、 $10^{-4}$  以下に抑えるための評価値として 0.1 ppm を提示する。因みに、Pliofilm コホート (表 1) において白血病が発生した最低濃度は 27 ppm である。このことから、ベンゼンによる白血病の発生には閾値が 20 ppm 近辺にあると考えられないこともない。平均相対リスクモデルは閾値がないことを前提としているから、1 ppm =  $10^{-3}$  のリスクあるいは 0.1 ppm =  $10^{-4}$  リスクという設定は、安全面をかなり大きく配慮していると考えられる。

## 文 献

- 1) 産業中毒便覧。増補版。医師薬出版、1981。
- 2) Sato A, Nakajima T. Partition coefficients of some aromatic hydrocarbons and ketones in water, blood and oil. Br J Ind Med 1979; 36: 231 - 234.
- 3) Morimoto K, Wolff S, Koizumi A. Induction of sister-chromatid exchanges in human lymphocytes by microsomal activation of benzene metabolites. Mut Res 1983; 119: 355 - 360.
- 4) Erexson GL, Wilmer JL, Kligerman AD. Sister chromatid exchange induction in human lymphocytes exposed to benzene and its metabolites in vitro. Cancer Res 1985; 45: 2471 - 2477.
- 5) Irons RD. Quinons as toxic metabolites of benzene. J Toxicol Environ Health 1985; 16: 673 - 678.

- 6) Kalf GF, Snyder R, Rushmore TH. Inhibition of RNA synthesis by benzene metabolites and their covalent binding to DNA in rabbit bone marrow mitochondria in vitro. *Am J Ind Med* 1985; 7 : 485 - 492.
- 7) Schwartz CS, Snyder R, Kalf GF. The inhibition of mitochondrial DNA replication in vitro by the metabolites of benzene, hydroquinone and p-benzoquinone. *Chem-Biol Interact* 1985; 53: 327 - 350.
- 8) Pellack-Walker P, Walker JK, Evans HH, Blumer JL. Relationship between the oxidation potential of benzene metabolites and their inhibitory effect on DNA synthesis in L 5178 YS cells. *Mol Pharmacol* 1985; 28: 560 - 566.
- 9) Snyder R, Sammett D, Witmer C, Kocsis JJ. An overview of the problem of benzene toxicity and some recent data on the relationship of benzene metabolism to benzene toxicity. *Environ Sci Res* 1982; 25: 225 - 240.
- 10) Sawahata T, Neal RA. Horseradish peroxidase-mediated oxidation of phenol. *Biochem Biophys Res Commun* 1982; 109: 988 - 994.
- 11) Yager JW, Eastmond DA, Robertson ML, Paradisin WM, Smith MT. Characterization of micronuclei induced in human lymphocytes by benzene metabolites. *Cancer Res* 1990; 50: 393 - 399.
- 12) Glatt H, Padykula R, Berchtold GA, et al. Multiple activation pathways of benzene leading to products with varying genotoxic characteristics. *Environ Health Perspect* 1989; 82: 81 - 89.
- 13) Eastmond DA, Smith MT, Irons RD. An interaction of benzene metabolites reproduces the myelotoxicity observed with benzene exposure. *Toxicol Appl Pharmacol* 1987; 91: 85 - 98.
- 14) Smith MT, Yager JW, Steinmetz KL, Eastmond DA. Peroxidase-dependent metabolism of benzene's phenolic metabolites and its potential role in benzene toxicity and carcinogenicity. *Environ Health Perspect* 1989; 82: 23 - 29.
- 15) Subrahmanyam VV, Doane-Setzer P, Steinmetz KL, Ross D, Smith MT. Phenol-induced stimulation of hydroquinone bioactivation in mouse bone marrow in vivo: possible implications in benzene myelotoxicity. *Toxicology* 1990; 62: 107 - 116.
- 16) Lewis JG, Stewart W, Adams DO. Role of oxygen radicals in induction of DNA damage by metabolites of benzene. *Cancer Res* 1988; 48:4762 - 4765.
- 17) Pellack-Walker P, Blumer JL (1986). DNA damage in L 5178 YS cells following exposure to benzene metabolites. *Mol Pharmacol* 1986; 30: 42 - 47.
- 18) Lee EW, Johnson JT, Garner CD. Inhibitory effect of benzene metabolites on nuclear DNA synthesis in bone marrow cells. *J Toxicol Environ Health* 1989; 26: 277 - 291.
- 19) Aksoy M. Different types of malignancies due to occupational exposure to benzene: a review of recent observations in Turkey. *Environ Res* 1980; 23: 181 - 190.
- 20) Aksoy M. Malignancies due to occupational exposure to benzene. *Am J Ind Med* 1985; 7 : 395 - 402.
- 21) Wong O. An industrywide mortality study of chemical workers occupationally exposed to benzene. II. Dose-response analyses. *Br J Ind Med* 1987; 44: 382 - 395.
- 22) Ott MG, Townsend JC, Fishbeck WA, Langner RA. Mortality among individuals occupationally exposed to benzene. *Arch Environ Health* 1978; 33: 3 - 10.
- 23) Bond CG, McLaren EA, Baldwin CL, Cook RR. An update of mortality among chemical workers exposed to benzene. *Br J Ind Med* 1986; 43: 685 - 691.
- 24) Rinsky RA, Young RJ, Smith AB. Leukemia in benzene workers. *Am J Ind Med* 1981; 2 : 217 - 245.
- 25) Rinsky RA, Smith AB, Hornung R, et al. Benzene and leukemia: An epidemiologic risk assesment. *N Engl J Med* 1987; 316: 1044 - 1050.
- 26) Paustenbach DJ, Bass RD, Price P. Benzene toxicity and risk assessment, 1972 - 1992 : Implications for future regulation. *Environ Health Perspect* 1993; 101: 177 - 200.
- 27) Yis S-N, Li G-L, Tain FD, et al. Leukemia in benzene workers: a retrospective cohort study. *Br J Ind Med* 1987; 44: 124 - 128.
- 28) Yin S-N, Li G-L, Tain FD, et al. A retrospective cohort study of leukemia and other cancers in benzene workers. *Environ Health Perspect* 1989; 82: 207 - 213.
- 29) Goldstein BD, Snyder CA, Laskin S, et al. Myelogenous leukemia in rodents inhaling benzene. *Toxicol Lett* 1982; 13: 169 - 173.
- 30) Cronkite EP, Drew RT, Inoue T, Hirabayashi Y, Bullis JE. Hematotoxicity and carcinogenicity of inhaled benzene. *Environ Health Perspect* 1989; 82: 97 - 108.
- 31) Farris GM, Everitt JI, Irons RD, Popp JA. Carcinogenicity of inhaled benzene in CBA mice. *Fundam Appl Toxicol* 1993; 20: 503 - 507.
- 32) Styles JA, Richardson CR. Cytogenetic effect of benzene: dosimetric studies on rats exposed to benzene vapour. *Mut Res* 1984; 135: 203 - 209.
- 33) Au WW, Ramanujam VMS, Ward JB Jr, Legator MS. Chromosome aberrations in lymphocytes of mice after sub-acute low-level inhalation exposure to benzene. *Mut Res* 1991; 160: 219 - 224.
- 34) Ward JB Jr, Ammenheuser MM, Ramanujam VMS, Morris DL, Whorton EB Jr, Legator MS. The mutagenic effects of low level sub-acute inhalation exposure to benzene in CD-1 mice. *Mut Res* 1992; 268: 49 - 57.
- 35) Dean BJ. Recent findings on the genetic toxicology of benzene, toluene, xylenes and phenols. *Mut Res* 1985; 154: 153 - 181.
- 36) Sarto F, Cominato I, Pinton AM, et al. A cytogenetic study on workers exposed to low concentrations of benzene. *Carcinogenesis* 1984; 5 : 827 - 832.
- 37) Clare MG, Yardley-Jones A, McLean AC, Dean AB. Chromosome analysis from peripheral blood lymphocytes of workers after an acute exposure to benzene. *Br J Ind Med* 1984; 41: 249 - 253.
- 38) IARC (International Agency for Research on Cancer). IARC monograph on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Some industrial chemicals and dye-stuffs. Lyon: IARC, 1982; 29: 93 - 148.
- 39) 日本産業衛生学会許容濃度等委員会. 許容濃度等の勧告 (1996). *産衛誌* 1996; 38 : 172 - 209.
- 40) ACGIH. Notice of intended changes for benzene. *Appl Occup Environ Hyg* 1991; 5 : 453 - 463.
- 41) White MC, Infante PF, Chu KC. A quantitative estimate of leukemia mortality associated with occupational exposure to benzene. *Risk Analysis* 1982; 2 : 195 - 204.

- 42) US OSHA (Occupational Safety and Health Administration). Occupational exposure to benzene; final rule. Fed Reg 1987; 52: 34460 - 34578.
- 43) Lamm SH, Walters AS, Wilson R, Byrd DM, Grunwald H. Consistencies and inconsistencies underlying the quantitative assessment of leukemia risk from benzene exposure. Environ Health Perspect 1989; 82: 289 - 297.
- 44) Byrd DM, Barfield ET. Uncertainty in the estimation of benzene risks: application of an uncertainty taxonomy to risk assessments based on an epidemiology study of rubber hydrochloride workers. Environ Health Perspect 1989; 82: 283 - 287.
- 45) Yardley-Jones A, Anderson D, Parke DV. The toxicity of benzene and its metabolism and molecular pathology in human risk assessment. Br J Ind Med 1991; 48: 437 - 444.
- 46) Paustenbach DJ, Price PS, Ollison W, et al. Reevaluation of benzene exposure for the Pliofilm (rubber worker) cohort (1936-1976). J Toxicol Environ Health 1992; 36: 177 - 231.
- 47) Crump KS, Allen BC. Quantitative estimates of the risk of leukemia from occupational exposure to Benzene. Prepared for the Occupational Safety and Health Administration, Washington, DC, May 1984.
- 48) US EPA (Environmental Protection Agency). Interim quantitative cancer unit risk estimates due to inhalation of benzene. Prepared for the Office of Air Quality Planning and Standards by Carcinogen Assessment Group. EP-600/X-85-022, US Environmental Protection Agency, 1985.
- 49) Thorslund TW, Hegner RE, Anver MR, Voytek PR. Quantitative reevaluation of the human leukemia risk associated with inhalation exposure to benzene. Submitted to the American Petroleum Institute by Clement Associates, Fairfax, VA, 1988.
- 50) Crump KS. Risk of benzene-induced leukemia: A sensitivity analysis of the Pliofilm cohort with additional follow-up and new exposure estimates. J Toxicol Environ Health 1994; 42: 219 - 242.
- 51) Paxton MB, Chinchilli VM, Brett SM, Rodricks JV. Leukemia risk associated with benzene exposure in the Pliofilm cohort. I. Mortality update and exposure distribution. Risk Anal 1994; 14: 147 - 154.
- 52) Paxton MB, Chinchilli VM, Brett SM, Rodricks JV. Leukemia risk associated with benzene exposure in the Pliofilm cohort. II. Risk estimates. Risk Anal 1994; 14: 155 - 161.
- 53) Brett SM, Rodricks JV, Chinchilli VM. Review and update of leukemia risk potentially associated with occupational exposure to benzene. Environ Health Perspect 1989; 82: 267 - 281.

(産衛誌39巻162頁)