IPCS

UNEP//ILO//WHO

国際化学物質簡潔評価文書

Concise International Chemical Assessment Document

No.24　Crystalline Silica、Quartz (2000)

結晶質シリカ、石英

世界保健機関　国際化学物質安全性計画

国立医薬品食品衛生研究所　安全情報部

2006

目　次

序　言
1. 要　約 ---- 4
2. 物質の特定および物理的・化学的性質 ---- 7
3. 分析方法 ---- 8
4. ヒトおよび環境の暴露源 ---- 8
5. 環境中の移動・分布・変換 ---- 9
6. 環境中の濃度とヒトの暴露量 ---- 9
7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較 ---- 12
8. 実験哺乳類および *in vitro* 試験系への影響 ---- 13
8.1　単回暴露 ---- 14
8.2　短期暴露 ---- 14
8.3　長期暴露と発がん性 ---- 15
8.3.1 ほかの化合物との相互作用 ---- 20
8.4　遺伝毒性および関連エンドポイント ---- 20
8.5　生殖・発生毒性 ---- 25
8.6　免疫系および神経系への影響 ---- 25
9. ヒトへの影響 ---- 25
9.1 症例報告 ---- 25
9.2 疫学研究 ---- 26
9.2.1 珪肺 ---- 26
9.2.2 肺結核およびそのほかの感染症 ---- 31
9.2.3 肺がん ---- 33
9.2.4 自己免疫系の疾患 ---- 37
9.2.5　腎疾患 ---- 37
9.2.6　慢性閉塞性肺疾患 ---- 37
9.2.7　そのほかの健康への影響 ---- 37
10. 実験室および自然界の生物への影響 ---- 38
11. 影響評価 ---- 38
11.1　健康への影響評価 ---- 38
11.1.1　危険有害性の特定と用量反応の評価 ---- 38
11.1.2　耐容摂取量または指針値の設定基準 ---- 42
11.1.3　リスクの総合判定例 ---- 42
12. 国際機関によるこれまでの評価 ---- 43

参考文献 ----------44

添付資料１　原資料 ----------78
添付資料２　CICAD ピアレビュー ----------82
添付資料３　CICAD 最終検討委員会 ----------84
添付資料４　国際化学物質安全性カード　石英(ICSC0808) ----------86

国際化学物質簡潔評価文書(Concise International Chemical Assessment Document)

No.24　Crystalline silica, quartz
(結晶質シリカ、石英)

序　言

http://www.nihs.go.jp/hse/cicad/full/jogen.html を参照

1. 要　約

結晶質シリカ、石英に関する本 CICAD は、結晶質シリカの健康への影響についての次の 3 種のピアレビューされた包括的な文書に基づいて作成されたものである。すなわち(1)公開されたヒトの研究のレビューおよび石英への暴露による健康影響に関する報告 (NIOSH, 近刊予定)、(2)国際がん研究機関(IARC)による発がん性試験のレビュー(IARC, 1997)、および、(3)環境中の石英による発がん性以外の健康への影響に関するレビュー(US EPA, 1996)である。原資料にした文書は目的および重要視するところがそれぞれ異なっているが、本 CICAD では、これらの文書で明らかにされたすべての健康への影響を評価した。それぞれ異なった強調点があるに係わらず、全ての文書の最終的結論は極めて類似している。数種類のオンラインデータベースについても包括的な文献検索が行われた。1999 年の 3 月の時点で確認されたデータもこのレビューには含まれている。

本 CICAD では、最も一般的な結晶質シリカ(石英)を考察した。他の形の結晶質シリカ(クリストバライト[cristobalite]、トリジマイト[tridymite]、スティショバイト[stishovite]あるいはコーサイト[coesite]など)、石炭粉塵、珪藻土、あるいは非晶質系のシリカなどの影響に関する試験については考察していない。それらの *in vitro* 系における毒性は石英とは異なっているからである。初期のラットを用いた *in vivo* 系の試験において、石英、クリストバライト、およびトリジマイトによって起る線維化の誘発性に相違が認められた。しかしながら、ヒトが暴露する場合と全く同一の試料で系統立てて評価した実験研究は事実上ない。IARC 作業部会では、結晶質シリカの多形性によって、発がん性の強さに違いが出る可能性があると考えている。しかしながら、疫学研究のなかには、「混合環境」で働く作業員の肺がん発症について評価したものがある。石英は熱せられると(セラミックス・陶器・耐火煉瓦製造など)、程度に差はあるものの、クリストバライトあるいはトリジマイトに変化する可能性があるが、とくに石英あるいはクリストバライトに対する暴露についての詳細な記載はない。がんの発生リスクは、シリカの多形性による特異的なリスクが示唆される業種や工程によってばらつくという可能性が考えられるが、上記の作業部会では、石英お

よびクリストバライトに対して、単に１つの結論に達したに過ぎない。本 CICAD では、原資料の文書中の討議および結論を反映している。すなわち、石英の職業性暴露による発がん性を考察する場合には、石英に関する疫学研究とクリストバライトに関する研究とを区別していない。

本 CICAD のためのピアレビューは、石英に関する最新の議論や問題について知識をもつ各国の専門家グループによるレビューを含めるようにした。原資料のピアレビューの経過および入手方法に関する情報を添付資料 1 に示す。本 CICAD のピアレビューについての情報を添付資料 2 に示す。本 CICAD は、1999 年 11 月 21～24 日にオーストラリアのシドニーで開催された最終検討委員会で国際的評価として承認されたものである。最終検討委員会の出席者のリストを添付資料 3 に示す。国際化学物質安全性計画(International Program on Chemical Safety)によって作成された結晶質シリカ、石英に関する国際化学物質安全性カード(ICSC, 0808)を添付資料 4 に転載した(IPCS, 1993)。

石英(CAS No.14808-60-7)は、自然界の鉱物粉塵中から個体成分としてしばしば検出される。ヒトに対する暴露は、多くの場合、職業上の作業から起こるが、土砂の移動や、シリカを含む建造物の解体(石造物、コンクリート)、あるいはシリカを含む製品の取り扱いや加工の際にも起こる。環境大気中の石英粉塵への暴露は、自然界で、産業活動で、また、農作業でも起こる。呼吸性石英粉塵(respirable quartz dust)の粒子は、吸い込むと肺に沈着する。しかし、ヒトでの石英粒子のクリアランス動態について結論は得られていない。

石英粉塵は、細胞学的炎症を *in vivo* 系で誘発する。短期試験では、石英粒子をラット、マウスおよびハムスターの気管支内に注入すると、明らかな珪肺結節が形成されたという。エーロゾル型の石英粒子を吸入させると、肺胞マクロファージのクリアランス作用を減退させ、進行性の病変や肺炎を引き起こす。ラットでは、石英を気管支に注入、あるいは吸入させると、酸化ストレス(ヒドロキシラジカル、活性酸素種、あるいは活性窒素種の生成の増加など)が観察されている。*in vitro* 系の試験では、結晶質シリカの表面の性質が、線維化活性、および細胞毒性に関係するさまざまな特性に影響を及ぼすことが観察されている。それらの原因となり得る機序について文献上多くの記載があるが、石英粒子による細胞傷害は複雑であり、完全には解明されていない。

ラットおよびマウスを用いた長期吸入試験では、石英粒子は、細胞増殖、結節形成、免疫抑制および肺胞タンパク症を起こすことが認められている。ラットを用いた試験では、石英の吸入や気管支内注入の後に腺がんおよび扁平上皮がんが発生したという報告がある。ハムスターやマウスを用いた場合には、肺腫瘍は認められていない。妥当な用量反応データ(無有害作用量あるいは最小有害作用量など)については、ラットその他のげっ歯類では入

手できない。それは、多段階用量による発がん性試験がほとんどなされていないからである。石英は通常の細菌を用いる変異原性試験で陽性となるという報告はない。石英の遺伝毒性の結果は一定ではなく、直接的な遺伝毒性作用は確認されておらず、あり得ないとして除外されてもいない。

粒子に関する実験では、試料の粒子サイズ、用量　および試験に供した動物種によって、結果がまちまちである。石英粒子を用いる実験では、異なる産地の試料、さまざまな濃度、粒子サイズ、投与する動物種によって、実験の観察結果が変わってくる可能性がある。

石英の実験動物に対する生殖毒性および発生毒性に関する影響については報告がない。

石英の水生生物および陸生哺乳類に対する毒性影響については研究されていない。

呼吸性石英粒子に職業上暴露したコホートに関する疫学研究はかなり行われている。珪肺、肺がんおよび肺結核などは職業性の石英粉塵への暴露と関係がある。IARC は職業的原因によって吸入された場合、結晶質シリカ(石英あるいはクリストバライト)をグループ 1 の発がん性物質に分類している。ヒトおよび動物に対する発がん性の十分な証拠があるからである。“作業部会では、総合評価に際して、検査した全ての職場環境で、ヒトに発がん性が認められたというわけではない。発がん性は結晶質シリカに内在する特性あるいはその生物学的な活性や結晶構造の分布に影響する外的要因に左右される可能性もある”(IARC, 1997)。

気管支炎、肺気腫、慢性閉塞性肺疾患、自己免疫疾患(強皮症、関節リウマチ、全身性紅斑性狼瘡)および腎臓疾患による死亡や症例が統計的に有意に増加するとの報告がある。

珪肺は、危険有害性の特定と暴露反応関係の評価における重要影響である。この珪肺のリスクを定量的に測定するための十分な疫学的データが存在するが、上記のような他の種類の健康障害のリスクを正確に評価することはできない。(シリカと肺がんの疫学研究の総合的リスク評価は、現在 IARC で進められている。)

呼吸性石英粉塵を約 0.05 あるいは 0.10mg/m^3 の濃度で職業的に生涯にわたって暴露された場合の珪肺の有病率に関するリスク評価はかなりばらついている(2～90%)。一般的な環境における石英への暴露については、ベンチマークドース分析によれば、0.008 mg/m^3(米国大都市圏での結晶質シリカ濃度として高い推定値)に 70 年間継続して暴露した場合には、珪肺のリスクは、ほかの呼吸器系疾患あるいは病状もなく、環境要因もない健康な個人で、3%未満であると予測されている(US EPA, 1996)。呼吸器系の疾患をもち、環境中で石英に

暴露されたヒトについては、珪肺のリスクは評価されていない。

石英粉塵暴露に関連した疫学調査および健康影響のリスク評価にはまだ不確実性が残っている。その理由として、職業環境にあるヒトでの呼吸器疾患という調査に内在する多くの問題、過去における暴露の程度や性質のデータの限界、また、喫煙などの交絡因子に関するデータの不足、さらに、暴露の証拠としての肺のレントゲン所見の解釈が困難であることなど、をあげることができる。これに加えて、石英粉塵への職業性暴露には、そこで働くヒトが、石英のみではなく他の種々の鉱物も含まれている混合粉塵に暴露されているという複雑さもある。粉塵の性質(粒子のサイズ、表面の性質、結晶形など)は地域的にも異なっており、作業における工程によっても変わってくる可能性がある。このような変化は、吸入した粉塵の生物学的活性に影響を及ぼす可能性もある。IARC 作業部会では、結晶質シリカ(石英を含む)の発がん性を評価した際、交絡因子や選択の偏りなどによる影響が最小限であり、暴露反応関係を評価している疫学研究にとくに重点を置いた(IARC、1997)。

2. 物質の特定および物理的・化学的性質

“シリカ”、あるいは二酸化ケイ素(SiO_2)は、結晶質あるいは非晶質(アモルファス)の形で存在する。結晶質シリカは、四面体(すべての形の結晶質シリカの基本の 3 次元単位)の配向あるいは配位によって複数の形(多形)がある。シリカの天然の結晶形には、α-石英、β-石英、α-、β_1-、β_2-トリジマイト、α-、β-クリストバライト、コーサイト、スティショバイト、モガナイトがある(IARC, 1997)。本文書では、天然に存在するもっとも一般的な形である結晶質シリカの石英(CAS No. 14808-60-7)を取り上げる。クリストバライト(CAS No.14464-46-1)、トリジマイト(CAS No. 15468-32-3)も天然に存在するが、これらは、珪藻土の焼成、セラミックス製造、鋳造、炭化ケイ素製造などといった工業過程、そのほか石英を高温で処理するあらゆる過程で生成される(NIOSH, 1974; Altieri et al., 1984; Virta, 1993; Weill et al., 1994; IARC, 1997)。

石英は無色無臭の不燃性の固体で、多くの鉱物粉塵の構成成分である(NIOSH, 1997)。水に不溶である(NIOSH, 1997)。石英を切断、研磨、あるいは粉砕すると結晶が破砕され、Si および Si－O ラジカルが切断面に発生する(Castranova et al., 1996)。鉄やアルミニウムといった微量の金属不純物は、石英の切断面の反応性を変化させる可能性がある(Fubini et al., 1995; Fubini, 1997, 1998; IARC, 1997; Donaldson & Borm, 1998)。

セクション 8 に記載された実験の多くは、Min-U-Sil あるいは DQ 12 石英を用いて行われた。Min-U-Sil は商品名で、後についている数字(Min-U-Sil 5 など)は試料の粒子サイズ

を示している(Min-U-Sil 5 は粒径 ≤5μm)。純度は石英 99%である(IARC, 1997)。しかし、結晶の産地の地質は異なっており、そのため含まれる不純物にも相違がある。炭鉱粉塵中の石英定量のための Min-U-Sil および他のいくつかの標準品の粒子サイズ分布が調査されたが(Huggins et al., 1985)、Min-U-Sil の標準試料の分析特性やアリコートの再現性についての包括的な報告は公表されていない(Saffiotti et al., 1993)。 DQ 12 はケイ砂で、結晶質シリカを 87%含有しており、残りは非晶質シリカで、少量のカオリナイトが混入している。DQ 12 試料の産地はすべて同じであるが、その粒子サイズや組成の報告は最近なされていない(IARC, 1997)。なお、多くの実験的あるいは疫学的研究が、試験物質として使用した、あるいは職業環境で採取された石英の産地や特性を示していない(Mossman & Churg, 1998)。

石英のより詳しい物理的および化学的性質は本文書に転載(添付資料 4)した化学物質安全性カード(ICSC 0808)に記載されている。

3. 分析方法

石英粒子などの鉱物粉塵粒子は、直径の大きさ(幾何平均直径)および空気動力学的直径で通常表わされる。両方とも、粒子が呼吸性粉塵(respirable dust)(肺まで吸入される粉塵)(IARC, 1997)であるかどうかを決定するための重要な性質である。浮遊石英の分析は、X線回折あるいは赤外分光光度法をフィルター捕集法と組み合わせて用いる(IARC, 1997)。粉塵レベルはインピンジャー捕集粒子個数、あるいはフィルター上の捕集量をもとにする(IARC,1997)。現在は後者の方法が使用されることが多い。 米国、英国、ドイツ、日本、オーストラリアなど 多くの国では、試料を呼吸性分画のみに限定するよう要求している(IARC, 1997)。米国国立職業安全衛生研究所(NIOSH)の NIOSH メソッド 7500(粉末X線回折)を用いた石英の呼吸性粉塵の推定検出限界は 0.005mg である(NIOSH, 1994a)。同じく NIOSH メソッド 7602(赤外吸収分光光度法)を用いた検出限界も 0.005mg である(NIOSH, 1994b)。

4. ヒトおよび環境の暴露源

石英は、ほとんどの岩、砂、土壌中に豊富に存在する(IARC, 1997)。石英が広範囲に天然に存在し、石英を含む物質が多岐にわたり使用されることは、多くの工業や職業に携わる作業者の石英への職業性暴露の可能性と直接的に関係している。土壌の移動(採鉱、農耕、建設など)、石造物やコンクリートなどシリカを含有する製品の破壊、あるいは砂やシリカ

を含有する製品の使用(鋳造など)などを伴う工程は、ほとんどすべてが作業者を石英に暴露させる可能性を有する(IARC, 1997)。

5. 環境中の移動・分布・変換

環境中での石英への暴露は、環境中に存在する石英が、自然の営み、あるいは工業・農業活動で生み出される粒子状放出物の構成成分の一つとして大気中に放出されて生じる(US EPA,1996)。これには建設・解体、砕石、採鉱、舗装・非舗装道路からの粉塵、発電、耕作、森林火災、火山の噴火、風による浸食などの営みも含まれる(EPA, 1996; IARC, 1997)。

6. 環境中の濃度とヒトの暴露量

環境中に存在する石英は、放出される粒子の構成成分の一つとして大気中に放出される。非職業性環境(大気中)における石英濃度について入手できるデータは、米国の環境保護庁(EPA)が集めたデータ(US EPA, 1996)を含めても限られている。EPA の Inhalable Particulate(吸入性粒子) Network は、1980 年に米国の 25 都市で大気中のエーロゾルの大容量捕集または二段分級捕集によるサンプルから得た石英濃度のデータセットを提供している (Davis et al., 1984)。大気中の平均石英濃度は、内陸部でもっとも高く(かつ、大きなばらつきが)あった。10 都市で、総浮遊粒子の大容量捕集サンプルから得た大気中石英濃度は 0μg/m^3(オレゴン州ポートランド)から 15.8μg/m^3(オハイオ州アクロン)の範囲であった(Davis et al., 1984)。これらの測定結果はともに、それぞれの都市の 1 サンプルに基づくものである(US EPA, 1996)。

石英の非職業性吸入は、クレンザー、化粧品、粘土、釉薬、ペットのトイレ用砂、タルカムパウダー、コーキング剤、パテ、塗料、モルタルなど多くの市販製品の使用で生じる(US Department of the Interior, 1992)。市販製品の非職業性使用による呼吸性石英の定量的暴露量を表すデータはない。

石英粒子は水中に存在すると考えられるが、飲料水あるいはその他の形態の飲み水中の石英濃度についての定量的データは入手できない(IARC, 1997)。

石英粉塵への職業性暴露は、もっとも資料が多い作業環境暴露のひとつである。ほとんどすべての鉱床には石英が含まれている(Greskevitch et al., 1992)。そのため、ほとんどの石英暴露は混合粉塵への暴露であり、粉塵の採取と分析によってさまざまに異なる石英含

有量を測定する必要がある(Wagner, 1995)。米国職業安全衛生局(OSHA)のコンプライアンス担当官は、採鉱および農業を除いた査察対象の 255 産業で呼吸性石英を測定した。その48%で、平均総暴露量が許容暴露濃度 PEL(呼吸性粉塵 10mg/m^3／%シリカ＋2)を超えていた(Freeman & Grossman, 1995)。

世界中の多くの産業で 0.1mg/m^{3}を超える石英の呼吸性粉塵レベルが報告されており、金属および非金属産業、炭鉱および石炭産業、花崗岩の採石・加工、砕石および関連産業、鋳物工業、セラミックス製造、建設およびサンドブラスト作業などでもっとも頻繁に認められた(IARC, 1997)。IARC は、石英の定量的暴露量が文献に公表されていたり、主要な職業衛生研究が行われたりしているおもな産業のデータをまとめた(IARC, 1997)。IARC のレビューが CICAD で要約されており、レビュー記載のデータは産業界から公表されている。これらの産業の多くの工程では、発がん性をはじめとする健康への有害作用が知られているほかの物質への暴露の可能性がある。特定の産業での健康への危険有害性、産業によって異なる総粉塵サンプル中の石英の割合、規定濃度へ暴露される作業員の推定される割合などの情報についてはほかから入手できる(IARC, 1984, 1987, 1997; Burgess, 1995; Linch et al., 1998)。

米国における採鉱作業(地下採掘、露天掘り、フライス作業)による平均呼吸性石英レベルは、1988 年から 1992 年の検査によると、一般に 0.10mg/m^{3}未満であったが、かなり多くのサンプルが許容濃度 PEL(前述)を超えていた(Watts & Parker, 1995; IARC, 1997)。中国の 20 採掘坑(タングステン鉱 10、 鉄・銅鉱６、錫鉱４)における呼吸性結晶質シリカ(結晶質シリカの特定はされていない)の推定算術平均濃度は、1950-1959 年～1981-1987 年でほぼ 1/10 に低下した。50 年代および 80 年代の呼吸性シリカの推定算術平均濃度(mg/m^3)は、それぞれ地下採掘、4.89、0.39、露天掘り、1.75、0.27、選鉱、3.45、0.42、タングステン鉱、4.99、0.46、鉄・銅鉱、0.75、0.20、錫鉱、3.49、0.45 であった(Dosemeci et al., 1995; IARC, 1997)。南アフリカの金鉱地下粉塵中の呼吸性石英濃度は、1965-1967 年に行われた調査では 0.05～0.58 mg/m^{3}であった(Beadle & Bradley, 1970)。フィンランドの銅鉱の構内空気中の呼吸性石英濃度は、1965 年まで約 0.16mg/m^{3}であったが、1966～1975 年では 0.12mg/m^3、1981 年以降は 0.08mg/m^{3}である(Ahlman et al., 1991)。

呼吸性石英粉塵への暴露は、花崗岩の採石や加工、砕石その他の関連工業でも起こり得る。フィンランド、米国、および英国での花崗岩の採石や加工、砕石その他の関連工業でのさまざまな作業中の個人呼吸区域(PBZ)で採取した空気中石英濃度の幾何平均濃度、および空気中濃度はそれぞれ 0.03～1.5mg/m^3、および不検出～135mg/m^{3}であった(Donaldson et al., 1982; Eisen et al., 1984; Koskela et al., 1987; Davies et al., 1994; Kullman et al., 1995; IARC, 1997)。米国の花崗岩採石所および上屋では、1930 年代後半および 1940 年代

に講じた対策によって、従来の高い粉塵レベルの 1/10 から 1/100 に低下した(Davis et al., 1983; IARC, 1997)。

インドでは、天然岩からの石筆の生産時に、個人の呼吸性粉塵レベルは 0.06～1.12mg/m^3(平均 0.61mg/m^3、遊離シリカ含有量 15%、シリカの形態は不特定)であった。1977 年および 1982 年の調査で計測された平均個人粉塵濃度は、これより 10～100 倍高かった(Fulekar & Alam Kham, 1995; IARC, 1997)。

鋳造作業は、石英含有の砂や離型剤(シリカ粉末)への暴露を伴う。砂の石英含有量は 5%から 100%近くに達する(IARC, 1997)。石英(砂あるいはシリカ粉末)への暴露の可能性がとくに高い鋳造作業は、砂の準備・再生、鋳型からのたたき出し、砂の除去、型の清掃(鋳肌掃除、研磨、サンドブラスト作業など)、炉および取鍋用耐火煉瓦の巻き替えおよび修理である(IARC, 1997)。鉄、鋼鉄、アルミ、真鍮、およびほかのタイプの鋳造における個人平均呼吸性石英レベルは、フィンランドで 0.19～5.26mg/m^3(Siltanen et al., 1976; IARC, 1997)、スウェーデンで 0.13～0.63mg/m^3(Gerhardsson, 1976; IARC, 1997)、カナダの鉄および鋼鉄鋳造所で 0.086mg/m^3 (Oudyk, 1995; IARC, 1997) であった。

IARC は、中国(Dosemeci et al., 1995)、イタリア(Cavariani et al., 1995)、オランダ(Buringh et al., 1990)、南アフリカ(Myers et al., 1989; Rees et al., 1992)、英国(Bloor et al., 1971; Fox et al., 1975; Higgins et al., 1985)、および米国(Anderson et al., 1980; Salisbury & Melius, 1982; Cooper et al., 1993)のセラミックス、煉瓦、セメント、あるいはガラス工業での作業における呼吸性石英粉塵レベルを示し、混合、成形、釉薬吹きつけ、仕上げ加工などといった作業は、しばしば 0.1～0.3mg/m^3 の範囲の高い暴露レベルになることに注目している(IARC, 1997)。セラミックスや陶器製造施設では、おもに石英への暴露が生じるが、高い温度を用いる場合(炉など)はクリストバライトへの暴露の可能性もある(IARC, 1997)。耐火煉瓦や珪藻土の加工施設では、原料(非晶質あるいは結晶質シリカ)は 1000℃近くの温度で加工されるため、異なる度合いであるがクリストバライトに変換される(IARC, 1997)。

建設業では、コンクリート、モルタル、煉瓦、岩、そのほか石英含有物質や製品の掘削、サンドブラスティング、のこ引き、研磨、清掃をはじめとする多くの作業によって、微細な浮遊性粉塵が生じる可能性がある(Lofgren, 1993; Linch & Cocalis, 1994; NIOSH, 1996; IARC, 1997)。米国のコンクリート仕上げ工、石工(Lofgren, 1993)、香港のケーソン作業員(Ng et al., 1987a)、フィンランドの建設現場清掃員(Riala, 1988)は、呼吸性石英暴露レベルが少なくとも 0.10mg/m^3 で、その何倍も暴露したケースもあった。

米国の鋼鉄加工作業場のサンドブラスト作業員は平均 4.8mg/m^3 の呼吸性遊離シリカ(シリカのタイプは特定されていない)に暴露していた。サンプルは作業員の保護用フードの内部および外部の呼吸空間から捕集された。ほかの作業場の作業員の呼吸性遊離シリカへの暴露は平均 0.06～0.7mg/m^3 の範囲であった(Samimi et al., 1974)。

米国の稲作作業での平均個人呼吸性石英暴露量は 0.02～0.07mg/m^3(Lawson et al., 1995)、果実収穫作業での平均浮遊石英レベルは 0.007～0.11mg/m^3(Popendorf et al., 1982; Stopford & Stopford, 1995)の範囲である。

呼吸性石英への暴露は“種々雑多な”作業で確認されている(IARC, 1997)。米国の廃棄物焼却作業員(Bresnitz et al., 1992)、原野での消防士(Kelly, 1992; Materna et al., 1992)、およびカナダの炭化ケイ素製造工場の作業員(Dufresne et al., 1987)の調査では、呼吸性石英レベルが全般的に 0.1mg/m^3 未満と報告している。香港の宝石加工従事者(Ng et al., 1987b)、米国のごみ焼却・運搬・埋め立て作業員(Mozzon et al., 1987)、米国鉄道保線(線路および切り替えポイントの清掃およびバラスト調整など)作業員(Tucker et al., 1995)の呼吸性石英暴露は 0.10mg/m^3 を超えている。

7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較

石英は粒子として体内に侵入する。粒子は、多くの場合吸入され肺に沈着する。石英などの固体粒子はサイズで表されることが多い。“粗い”粒子は通常直径が 2μm を超えるものをいう。“細かい”粒子は直径 0.1～2.0μm の範囲で、“微細な”粒子は 0.1μm 未満である。吸入研究では、粒子サイズを粒径の幾何平均で表すことが多いが、粒子の空気動力学的性質も重要である。ヒトでは、鉱質粉塵粒子への暴露によって肺胞まで到達可能な粒子を“呼吸性”粒子(respirable particle)という。呼吸性粒子は一般に空気動力学的直径が<3～4μm であると考えられており、一方直径 >5μm の粒子は、大部分が気管気管支気道に沈着し肺胞まで到達しないと考えられている(IARC, 1997)。呼吸細気管支および近位肺胞に沈着した粒子はクリアランスが遅く、肺を傷つける可能性が高い。

ヒトの肺における石英粉塵の負荷についてのデータはほとんどなく、人体における石英粒子のクリアランス動態について結論はまだ出ていない(IARC, 1997)。動物は、種によって吸入された石英およびそのほかの粒子の沈着とクリアランスが異なることが観察されている(IARC, 1997; Oberdörster, 1997)。ラットの短期(<10 日)吸入暴露試験では、呼吸性石英粒子は肺に沈着し、上皮細胞さらに間質に移動、最終的にリンパ節に蓄積する可能性があることが示された(IARC, 1997)。実験動物、とくに Fischer 344 ラットの粒子吸入実験

では、極めて高い暴露に肺の防御が圧倒される“粒子過負荷(particle overload)”として知られる現象が示されており(Donaldson & Borm, 1998)、線形の暴露反応関係を低濃度暴露に外挿する場合の正確度を低下させる可能性がある(US EPA, 1996)。粒子過負荷が、ヒトなど非げっ歯類へどのように関係するかは不明であるが、ラットでは肺胞マクロファージによる粒子移動が抑制され、間質の粉塵取り込みおよび炎症反応の持続といった事象が同時に起こることが特徴である(Morrow, 1988, 1992)。

8. 実験哺乳類および *in vitro* 試験系への影響

石英粒子への生物学的反応は、さまざまな要因によって異なる。生体分子および細胞の表面が石英粒子の表面と接触するため、生物学的影響を決定するもっとも重要な要素は石英粒子の表面であると現在では考えられている(Fubini et al., 1995; Fubini, 1997; Donaldson & Borm, 1998)。多くの *in vitro* 実験が、石英をはじめとする結晶質シリカ粒子の表面の性質、および線維形成活性への影響を調査研究し、多くの特性が細胞毒性に関係していることを認めた(Fubini et al., 1995; Bolsaitis & Wallace, 1996; Castranova et al., 1996; Fubini, 1997, 1998; Donaldson & Borm, 1998; Erdogdu & Hasirci, 1998)。そのうちいくつかは、石英粒子そのものによるもの(粒子のサイズ･微構造・外面の傷・試料の産地・熱処理・研磨・ボールミリング粉砕・エッチング加工など)で、ほかに外部的要因(石英以外の物質との接触・関係・汚染・コーティングなど)がある(Iler, 1979; Fubini, 1998)。石英と炭素あるいは金属との密接な接触は表面部分の性質を変化させると示唆されており(Fubini, 1998)、そのため石英への生物学的反応に影響が生じる可能性がある。新たに粉砕された表面は、古いものより活性が高い(IARC, 1997)。職業性暴露の状況および健康への影響と表面の性質との関係、たとえばあらたに粉砕されたシリカの表面と接触するような作業(Vallyathan et al., 1995; Bolsaitis & Wallace, 1996)、あるいは石英に鉄などの元素が微量混入している可能性がある場合(Castranova et al., 1997)についてはさらなる研究が必要である(Donaldson & Borm, 1998; NIOSH, 近刊予定)。さらに、実験研究においては、実験に使用される製品の石英の産地および性質について十分に説明する必要がある(Mossman & Churg, 1998)。

クリストバライト、トリジマイト、スティショバイト、コーサイトなどといったほかの結晶質シリカ、および炭塵、珪藻土、非晶質シリカは、*in vitro* での毒性が石英とは異なるため、これらの影響についての実験研究は取り上げない(Parkes, 1982; Wiessner et al., 1988; Driscoll, 1995; Fubini et al., 1995; Donaldson & Borm, 1998; Hart & Hesterberg, 1998)。石英、クリストバライト、およびトリジマイトの線維形成誘発における相違については早期のラットによる *in vivo* 試験に示されている(King et al., 1953)。

8.1 単回暴露

実験動物における石英の致死量について役に立つデータは見当たらない。

8.2 短期暴露

雄ラットへの石英(Min-U-Sil、粒径 <5μm)50mg の単回気管内注入後 28 日以内に、肺の細胞増殖および肺内の水分、たんぱく質、およびリン脂質含有量の 3 倍以上の増加が観察された(Dethloff et al., 1986a,b; Hook & Viviano, 1996)。ラットへの石英(Min-U-Sil、粒径 <5μm)12mg の単回気管内注入後 21～30 日にはっきりしたシリカ肉芽腫が雌雄のラットで観察された(Saffiotti et al., 1996)。同じ研究チームが石英(Min-U-Sil、粒径 <5μm)10mg を雄マウスに単回気管内注入したところ、30 日後にラットほどの顕著な組織病理学的変化はみられなかったが、珪肺結節や多少の線維化がみられた(Saffiotti et al., 1996)。同施設でハムスターに石英(Min-U-Sil、粒径 <5μm)20mg を単回気管内注入したところ、30 日後にシリカ肉芽腫が認められたが、線維化や上皮の反応はなかった(Saffiotti et al., 1996)。

石英エアゾール(Berkeley Min-U-Sil®、空気動力学的中央粒子径[Mass Median Aerodynamic Diameter: MMAD] 3.7μm、粒径範囲の記録なし)の肺毒性に関するラットの短期吸入試験では、短時間の暴露で持続性の肺炎症反応および肺胞マクロファージクリアランス機能の障害が生じた(Warheit & Hartsky, 1997)。石英エアゾール 100mg/m^3 の 1 日 6 時間、3 日間の暴露では、1 ヵ月以内に進行性の病変が観察された。暴露 2 ヵ月後には、病変は多発性肉芽腫性肺炎に進行した。カルボニル鉄(carbonyl iron)粒子 100mg/m^3 を 1 日 6 時間、3 日間暴露したラット(陰性コントロール群)では、細胞性・細胞毒性性・膜透過性の変化は暴露後のどの時点においても観察されなかった(Warheit & Hartsky, 1997)。

シリカ誘発性のアポトーシス(プログラムされた細胞死)は、3 件の *in vivo* 実験で観察された。雄 Wister ラット 60 匹(Leigh et al., 1998a)あるいは 20 匹(Leigh et al., 1997; Wang et al, 1997a)を同数のグループに 2 分し、コントロールとして食塩水 0.5mL、あるいは 2.5～22.5mg の石英 Min-U-Sil 5 を食塩水 0.5mL に懸濁したものを気管内注入した。注入後 1 日～56 日とさまざまな時点で、アポトーシスを起こした細胞が洗浄細胞(肺胞および肉芽性とも)で観察された。アポトーシスした細胞の比率は石英投与量の増加にしたがって高くなり(Leigh et al., 1997)、アポトーシスおよびそれに続くマクロファージによるアポトーシス細胞の呑食は、シリカに誘発される急性および慢性の炎症反応に関与している可能性が提示された(Leigh et al., 1997; Wang et al., 1997a)。

8.3 長期暴露と発がん性

動物における石英の線維形成の可能性を測定するためにいくつかのエンドポイントが選択された。肺毒性、肺重量、線維性組織の発生、コラーゲン含有量、細胞毒性、肺の生化学的変性である(US EPA, 1996; Gift & Faust, 1997)。表 1 は、ラットおよびマウスの準長期および長期石英吸入試験でみられた非がん性重要影響を示す(US EPA, 1996; Gift & Faust, 1997)。全試験で、肺の線維形成・コラーゲンの増加・エラスチン量の増加、あるいは肺胞マクロファージの食作用活性の低下のいずれかの所見があった（表 1 には、§ 11.1.1 で考察する環境性暴露の推定ヒト相当濃度[HEC]も記載)。

異なる経路での暴露による石英の発がん性についても研究されている。粒子サイズが呼吸性範囲である異なる石英試料(Min-U-Sil 5、ノバキュライト[Novaculite]、 DQ 12、 フッ化水素エッチングした Min-U-Sil 5、 Min-U-Sil とポリビニルピリジン-*N*-オキシド(polyvinylpyridine-*N*-oxide)、DQ 12 とポリビニルピリジン-*N*-オキシド、Sikron F-300)が 5 件のラットの吸入実験 (Holland et al., 1983, 1986; Dagle et al., 1986; Muhle et al., 1989, 1991, 1995; Reuzel et al., 1991; Spiethoff et al., 1992)、および 4 件のラットの気管内注入実験(Holland et al., 1983; Groth et al., 1986; Saffiotti, 1990, 1992; Pott et al., 1994; Saffiotti et al., 1996)に用いられた。これらの実験の結果は、そのほかの実験結果とともに表 2～4 にまとめてある。9 件の実験中 8 件で、肺の腺がんおよび扁平上皮がんの発症率が有意に上昇した。反応には著しく密な肺線維症も含まれている(IARC, 1997)。(IARC の作業委員会は気道の腫瘍 1 件のみを観察した Reuzel et al.[1991]の実験は、実験期間が短く生存ラットについての情報が欠けており、さらに石英粒子のほんの一部しかラットが吸入できなかったとしている)。(注：吸入させたラットの腫瘍発生率をコントロールと比較した統計的有意性のレベルを報告したのは Groth et al.[1986]のみである。著者らの Min-U-Sil およびノバキュライトを用いた実験の *P* 値は 0.001 未満であった。)

ハムスターに石英粉塵を気管内反復注入した 3 件の実験では、肺の肉芽腫性炎症および軽度から中等度の肺胞中隔の線維形成が観察されたが、肺腫瘍は認められなかった (Holland et al., 1983; Renne et al., 1985; Niemeier et al., 1986)。

マウスによる実験では、雄 A/J マウス(Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME, USA)による石英 1 試料を用いた肺腺腫試験(McNeill et al., 1990)、あるいは雌 BALB/cBYJ マウスによる同じく石英 1 試料を用いた限定的吸入試験(Wilson et al., 1986)では肺腫瘍発生率の統計的に有意な上昇はみられなかった。線維形成も観察されなかったが、石英に暴露したマウスの肺にシリカ肉芽腫が認められ、気道周囲にはリンパ球浸潤(lymphoid cuffing)が観察された(IARC, 1997)。

表1：実験動物による準長期(3ヵ月以下）および長期石英吸入試験で報告された環境性暴露および非がんならびに非腫瘍LOAELaのヒト相当量(HEC)b

動物種、系、数、性別	試料、用量、暴露期間	LOAEL (mg/m^3)	$LOAEL_{HEC}$[c] (mg/m^3)	臨界影響	参考文献
ラット、Fischer 344 50/雌雄	DQ12、1mg/m^3 6時/日、5日/週 24ヵ月	1	0.18	胸膜下および気管支周囲の線維化、限局性リポタンパク沈着、cholesterol cleft、腫大リンパ節、大気管支壁に肉芽腫性病変、肺コラーゲン量の倍増（これらの影響の定量的データは報告されず）	Muhle et al., 1989
マウス、BALB/c 雌	Min-U-Sil、2mg/m^3 8時/日、5日/週 150、300、570日	2	0.36	150、300、570日に大腸菌エーロゾルへの反応抑制(脾臓内プラーク形成細胞の生成)、570日に肺胞マクロファージの黄色ブドウ球菌呑食作用の減退、185日に同種異系腫瘍細胞のTリンパ球媒介性細胞融解の減退	Scheuchenzuber et al., 1985
マウス、BALB/c 雌	Min-U-Sil 5、 4932.4±235.4μg/m^3 6時/日、5日/週 3、9、15、27、33、39週	5	0.90	15、27、33、39週に大腸菌エーロゾルへの反応抑制(脾臓内プラーク形成細胞の生成）、15、21、27週に脾臓/体重比率の増大、39週に肺線維症(コラーゲンの線維性結節、線維芽細胞、リンパ球、シリカで充満されたマクロファージ)	Burns et al., 1980
ラット、Fischer 344 雌雄	Min-U-Sil 5、 0、2、10、20mg/m^3 6時/日、5日/週 6ヵ月	2	0.36	肺内コラーゲンおよびエラスチン量の増加；気道末端内腔の蓄積マクロファージの泡沫状細胞質に複屈折性結晶；肺胞内2型細胞の過形成、ラットの一部の細気管支周囲のリンパ内小肉芽腫；対照群に比較した各用量群の石英依存性増加は、コラーゲン(ヒドロキシプロリンとして）で110、111、116%、エラスチンで102、109、109%(US EPA 1996)	Drew & Kutzman, 1984b
ラット、Fischer 344 雌雄	Min-U-Sil 5、 0、2、10、20mg/m^3 6時/日、5日/週 6ヵ月、培養6ヵ月	2	0.36	体重、肺(とくに10、20mg/m3の高用量群）のコラーゲン、エラスチン、デオキシリボ核酸、タンパク質の量の増加、培養中の組織増殖および線維化の持続を示唆；シリカ粒子数の増加、気道末端部の炎症、限局性線維症、リンパ内小肉芽腫、全般的重傷度および病変頻度の増悪；20mg/m3で肺胞タンパク沈着症；対照群と比較した各用量群の石英依存性増加は、コラーゲン(ヒドロキシプロリンとして）で116、128、136%、エラスチンで107、119、	Drew & Kutzman, 1984a

a LOAEL = 最小毒性量。無有害作用量(NOAEL)は報告されていない
b 出典： Gift & Faust(1997)
c HECはUS EPA(1994)に記載された方法で算出。§11.1.1にまとめ。

表2： 石英によるラットの肺腫瘍誘発データのまとめ[a]

投与試料	暴露条件	ラット種	性別	肺腫瘍発生率[b] 投与群	コントロール群	参考文献
石英 (Min-U-Sil 5)	気管内注入(生理食塩水0.2mLに懸濁)、7mg/週、10週	Sprague-Dawley	記載なし	6/36[c]	0/58	Holland et al., 1983
	吸入(経鼻)、12±5mg/m^3、最長2年	Fischer 344	F	20/60[d]	0/54	Holland et al., 1986
	吸入、51.6mg/m^3、24ヵ月に殺処分	Fischer 344	F	10/53[e]	0/47	Dagle et al., 1986
			M	1/47[f]	0/42	
	気管内注入(懸濁量記載なし)、左肺に20mg、12、18、22ヵ月に殺処分、あるいは死亡	Fischer 344	M	30/67[g]	1/75[h]	Groth et al.,
ノバキュライト (微晶質石灰)	気管内注入(懸濁量記載なし)、左肺に20mg、12、18、22ヵ月に殺処分、あるいは死亡	Fischer 344	M	21/72[i]	1/75[h]	Groth et al., 1986
石英 (DQ 12)	吸入、1mg/m^3、24ヵ月	Fischer 344	F	12/50[j]	3/100[k](F,M)	Muhle et al., 1989
			M	6/50[l]		
	吸入(経鼻)、6mg/m^3、 29日、生涯追跡観察	Wistar	F	62/82[m]	0/85	Spiethoff et al., 1992
	吸入(経鼻)、30mg/m^3、29日、生涯追跡観察	Wistar	F	69/82[n]	0/85	Spiethoff et al., 1992
石英[o] (Sikron F300 from Quartz Werke, Frechen, Germany)	吸入、58.5±0.7mg/m^3、6時/日、5日/週、13週	Wistar	F	1/70[p]	0/70	Reuzel et al., 1991
			M	0/70	0/70	

a Saffiotti et al.(1996); IARC(1997)
b 肺腫瘍数/観察ラット数
c 腺腫1、がん5
d 腺腫6、腺がん11、類上皮がん3
e すべて類上皮がん
f 類上皮がん1
g すべて腺がん
h 腺がん1
i 腺がん20、類上皮がん1
j 角化嚢胞性扁平上皮腫瘍2、腺腫2、腺がん8
k 腺腫2、腺がん1
l 角化嚢胞性扁平上皮腫瘍2、腺がん2、腺扁平上皮がん1、類上皮がん1
m 腺腫8、細気管支肺胞がん17、扁平上皮がん37
n 腺腫3、細気管支肺胞がん26、扁平上皮がん30
o IARC作業委員会は粒子のほんの一部しかラットが吸入できないと指摘
p 暴露終了後1年で扁平上皮がん 1

表3：石英気管内単回注入によるFischer 344ラットの肺腫瘍[a]

投与試料	投与量[b]	性別	観察期間	肺腫瘍発生率[c]	総肺腫瘍数[d]	組織型
無投与	0	M	17ヵ月後に死亡	0/32	0	
	0	F	17ヵ月後に死亡	1/20(5%)	1	腺腫1
石英(Min-U-Sil 5)	12mg	M	11ヵ月後に殺処分	3/18(17%)		
			17ヵ月後に殺処分	6/19(32%)	37	腺腫6、腺がん25、未分化がん1、混合がん2、類上皮がん3
			17ヵ月後に死亡	12/14(85%)		
	12mg	F	11ヵ月後に殺処分	8/19(42%)		
			17ヵ月後に殺処分	10/17(59%)	59	腺腫2、腺がん46、未分化がん3、混合がん5、類上皮がん3
			17ヵ月後に死亡	8/9(89%)		
	20mg	F	17ヵ月後に死亡	6/8(75%)	13	腺腫1、腺がん10、混合がん1、類上皮がん1
石英(フッ化水素エッチングしたMin-U-Sil 5)	12mg	M	11ヵ月後に殺処分	2/18(11%)		
			17ヵ月後に殺処分	7/19(37%)	20	腺腫5、腺がん14、混合がん1
			17ヵ月後に死亡	7/9(78%)		
	12mg	F	11ヵ月後に殺処分	7/18(39%)		
			17ヵ月後に殺処分	13/16(81%)	45	腺腫1、腺がん36、混合がん３、類上皮がん5
			17ヵ月後に死亡	8/8(100%)		

a Saffiotti et al.(1993, 1996)

b 生理食塩水0.3mLに懸濁

c 観察ラット数に対する肺腫瘍を発症したラット数

d 全観察期間

表4： 石英気管内注入による雌wistarラットの肺腫瘍発生率[a]

試料	表面積 (m2/g)	注入回数 (×mg)[c]	試験ラット数	原発上皮性肺腫瘍数および発生率[b]					他のがん[e]
				腺腫	腺がん	良性CKSCT[d]	扁平上皮がん	合計(%)	
石英(DQ12)	9.4	15×3	37	0	1^{z}	11	$1+1^{y}$	38	1
石英(DQ12)＋PVNO[f]	9.4	15×3	38	0	$1+3^{z}$	$8+1^{x}$	$4+1^{x}+3^{y}+1^{z}$	58	2
石英(DQ12)	9.4	1×45	40	0	1	7	1	23	2
石英(Min-U-Sil)		15×3	39	1	$4+4^{z}$	6	$1+2^{y}+2^{z}+1^{yz}$	54	3
石英(Min-U-Sil)+PVNO		15×3	35	1	$2+1^{x}$	8	$5+1^{x}+1^{y}+1^{z}$	57	3
石英Sykron(F600)	3.7	15×3	40	0	3	5	$3+1^{z}$	30	1
塩化ナトリウム0.9%	–	15	39	0	0	0	0	0	5

a Pott et al.(1994); IARC(1997)

b 1匹のラットに複数の原発上皮性肺腫瘍が生じた場合、^{x}腺腫、^{y}腺がん、^{z}良性CKSCTで示す

c 石英粉塵は塩化ナトリウム0.9%液に懸濁し、1～5分間超音波処理

d CKSCT：角化嚢胞性扁平上皮細胞腫瘍

e 肺の他のタイプの腫瘍：線維肉腫、リンパ肉腫、中皮腫、あるいは他部位の腫瘍の肺への転移

f PVNO、ポリビニルピリジン-*N*-オキシド：PVNO2%を生理食塩水に溶かした2mLを皮下に7回 注入。PVNOのコントロール群はない

ラットを用いた数種の石英懸濁液の胸腔内あるいは腹腔内単回注入試験数件で、主として組織球性の悪性リンパ腫が胸部および腹部に認められた(Wagner & Berry, 1969; J. C. Wagner, 1970; Wagner & Wagner, 1972; M. M. F. Wagner, 1976; Wagner et al., 1980; Jaurand et al., 1987; IARC, 1997)。

石英粒子への反応としての腫瘍では、観察された種差に注目することが重要である。ラットでは石英は明らかに発がん性があるが、マウスやハムスターでは悪性腫瘍の発生は少ないか全くない(Donaldson & Borm, 1998)。粒子に誘発された腫瘍は、ラットでは確認されているが、マウスやハムスターでは確認には至っていない(IARC, 1997)。石英の毒性発現機序については、ラットの肺の反応を含めて現在のところ限られた理解しかない(IARC, 1997)。ラットにおける石英の発がん性について、炎症に基づく仮説を含めていくつかの機序が提案されている(図 1; IARC, 1997)。ラットのモデルは、いくつかのヒトでの研究で観察された発がん性反応を示しているため、石英の影響を研究するには現在利用できる最良のモデルである(Donaldson & Borm, 1998)。

8.3.1 ほかの化合物との相互作用

石英と既知の発がん物質の混合物を用いた発がん性試験が行われている。ラットに、石英エアゾール(Dörentrup DQ 12)を 29 日間吸入させ、吸入期間終了時にトロトラスト([Thorotrast] α-放射性物質)を単回静脈内注入すると、肺(細気管支肺胞腺がん、細気管支肺胞がん、扁平上皮がん)、肝臓、脾臓への腫瘍の発生をはじめとするトロトラストと石英(DQ 12)との著しい相互作用が生じた(Spiethoff et al., 1992; IARC, 1997)。ハムスターによる実験では、ベンゾ[a]ピレンと石英、酸化鉄と石英が気管内注入で投与された。石英と酸化鉄の混合物(1:1)を投与したハムスターに肺腫瘍は観察されなかった(Niemeier et al, 1986)。しかし、石英 Min-U-Sil、あるいは Sil-Co-Sil とベンゾ[*a*]ピレンを投与したハムスターでは、生理食塩水とベンゾ[*a*]ピレンを与えたハムスターより気道腫瘍数が有意(P <0.01) に多かった(Niemeier et al., 1986)。

8.4 遺伝毒性および関連エンドポイント

標準的細菌変異原性試験において、シリカ(形態は不特定)は陽性を示さなかったが(IARC, 1987, 1997; Rabovsky, 1997)、DNA 損傷などの染色体変化が *in vitro* および *in vivo* 実験系で観察されている(表 5 に実験結果を示す)。石英は、いくつかの試験(Daniel et al., 1993, 1995; Saffiotti et al., 1993; Shi et al., 1994)において、無細胞系で分離 DNA に損傷(鎖切断)を起こさせたが、IARC 作業委員会(IARC, 1997)は、これらの *in vitro* 試験における遺伝子に及ぼす石英の影響の妥当性は“疑わしい”としている。疑わしいとする理由は、試験の

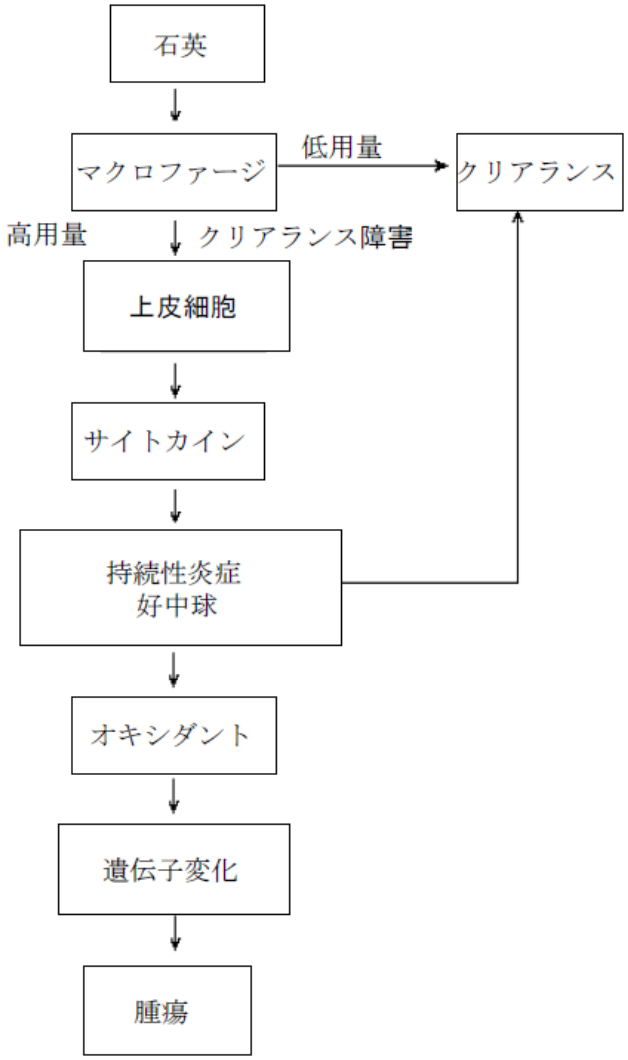

図1：ラットにおける石英の発がん性について炎症に基づく仮説。
この仮説には、ラットの*in vitro*および *in vivo*試験による裏づけがある。
石英表面に生じるオキシダントの役割や直接的な遺伝毒性の影響といった他の経路が除外されるわけではないが、現在ではこれらの経路について納得できる証拠はない(IARC, 1997, 1999)。

非生理学的な条件が、細胞内シリカ暴露に当てはまらないこと、および DNA 切断試験にきわめて大用量のシリカが使用されたことである(IARC, 1997)。しかし、IARC のレビューに含まれていないが、アルカリ単細胞ゲル電気泳動法/コメットアッセイ(SCG 法)を用いて行った最近の研究では、結晶質シリカ(Min-U-Sil 5)は、濃度 17.2～103.4μg/cm² で、チャイニーズハムスターの培養線維芽細胞(V79 細胞)、およびヒト胚子肺線維芽細胞(Hel 299 細胞)に DNA 損傷(DNA 移動)を誘発した(Zhong et al., 1997)。IARC によるレビュー後、Liu ら

(1996, 1998)は、肺胞表面に沈着直後の粒子の状態を、シミュレート(すなわち、チャイニーズハムスターの肺線維芽細胞をリン脂質界面活性剤で前処理した粉塵で暴露)して実験した。未処理の Min-U-Sil 5 および Min-U-Sil 10 は小核形成を用量依存的に誘導するが、界面活性剤で前処理した場合は、その活性が低下するという実験結果を得た(Liu et al., 1996)。さらなる実験では、界面活性剤処理は、洗浄したラット肺マクロファージにおける石英誘導性の DNA 損傷を抑制するが、細胞間消化によってリン脂質界面活性剤が除去されるにつれて DNA 損傷活性が復活することがわかった(Liu et al., 1998)。

in vitro の細胞形質転換系は、*in vivo* の発がん過程をモデル化したものである(Gu & Ong, 1996; Gao et al., 1997)。石英の用量依存的な *in vitro* 細胞形質転換誘導活性は、シリアンハムスターの胚細胞(Hesterberg & Barrett, 1984)、およびマウス胚 BALB/c-3T3 細胞(Saffiotti & Ahmed, 1995)を用いた実験で実証された。Gu & Ong(1996)は、マウス胚 BALB/c-3T3 細胞の変換巣の発生率は、石英 Min-U-Sil 5 による処理後有意に上昇することも報告している。これらの研究は、石英が哺乳動物の細胞を形態的に変換する可能性を示している。しかし、石英の形質転換活性が石英の発がん性に関係するかどうかを決定するにはさらなる研究が必要である。

石英が、哺乳類の培養細胞中で、小核誘導活性があることを示した研究がいくつかあり(Oshimura et al., 1984; Hesterberg et al., 1986; Nagalakshmi et al., 1995)、IARC がレビューした(表 5)。しかし、ほかの *in vitro* 実験では染色体異常(Oshimura et al., 1984; Nagalakshmi et al., 1995)、*hprt*(ヒポキサンチン-グアニン-ホスフォリボシル-トランスフェラーゼ[hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase])遺伝子突然変異(Driscoll et al., 1997)、あるいは異数性や 4 倍体細胞(Price-Jones et al., 1980; Oshimura et al., 1984; Hesterberg et al., 1986)は観察されていない。

Pairon ら(1990)は、石英粒子(Min-U-Sil 5)が、培養ヒトリンパ球と単球、あるいは培養ヒト精製リンパ球で有意に多くの姉妹染色分体交換を誘導する能力を有するかどうかについて実験した。しかし、実験した 3 用量(0.5, 5.0, 50μg/cm^2 のどれからも“疑いの余地のない”結果は得られなかった(Pairon et al., 1990)(表 5)。

ラットに石英を投与した *in vivo* 実験では、肺胞上皮細胞に突然変異を誘発した(Driscoll et al., 1995, 1997)(表 5)。Nehls ら(1997)は、IARC(1997)でレビューされなかった石英による DNA 修飾の実験結果を報告している。石英(2.5mg の DQ12 を生理食塩水 0.5mL に懸濁)、あるいは非発がん性粒子であるコランダム(2.5mg)を Wistar ラット(各投与・期間群 10 匹)の肺に気管内注入で投与した。コントロールは生理食塩水投与あるいは無処理とした。投与後 7 日、21 日、あるいは 90 日目に解剖し、肺組織切片を免疫細胞学的に検査し、

表5： シリカの遺伝への影響および関連する影響[a]

試験系	結果[b]	用量 (LED/HID)[c]	参考文献
ＤＮＡ鎖切断、*Hind*lllに消化されたλDNA	+	30000[d]	Daniel et al., 1993
DNA鎖切断、ニシン精子ゲノムＤＮＡ	+	10000[d]	Daniel et al., 1993
DNA鎖切断、*Hind*lllに消化されたλDNA	+	9500[d]	Daniel et al., 1995
DNA鎖切断、PM2 DNA スーパーコイル	+	9500[d]	Daniel et al., 1995
GIA、遺伝子突然変異、hprt遺伝子座、ラットRLE-6TN肺胞上皮細胞、*in vitro*	-	NG	Driscoll et al., 1997
SIC、姉妹染色分体交換、チャイニーズハムスターV79-4細胞、*in vitro*	-	15[e]	Price-Jones et al., 1980
SHL、姉妹染色分体交換、ヒトリンパ球、*in vitro*	-	100[d]	Pairon et al., 1990
SIH、姉妹染色分体交換、ヒトリンパ球および単球、*in vitro*	-	100[d]	Pairon et al., 1990
MIA、小核試験、シリアンハムスター胚細胞、*in vitro*	-	18.75[f]	Oshimura et al., 1984
MIA、小核試験、シリアンハムスター胚細胞、*in vitro*	+	70[e]	Hesterberg et al., 1986
MIA、小核試験、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞(V79)、*in vitro*	+	200[g]	Nagalakshmi et al., 1995
CIC、染色体異常、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞(V79)、*in vitro*	-	1600[g]	Nagalakshmi et al., 1995
CIC、染色体異常、シリアンハムスター胚細胞、*in vitro*	-	18.75[f]	Oshimura et al., 1984
AIA、異数性、チャイニーズハムスター肺細胞(V79-4)、*in vitro*	-	15[e]	Price-Jones et al., 1980
AIA、異数性、シリアンハムスター胚細胞、*in vitro*	-	18.75[f]	Oshimura et al., 1984
AIA、四倍性、シリアンハムスター胚細胞、*in vitro*	-	70[e]	Hesterberg et al., 1986
TBM、細胞形質転換、BALB/3T3/31-1-1マウス細胞、*in vitro*	+	30[d,h,i]	Saffiotti & Ahmed. 1995
TBM、細胞形質転換、BALB/3T3/31-1-1マウス細胞、*in vitro*	+	60[jk]	Saffiotti & Ahmed. 1995
TCS、細胞形質転換、シリアンハムスター胚細胞、*in vitro*	+	18[e]	Hesterberg & Barrett., 1984
TCS、細胞形質転換、シリアンハムスター胚細胞、*in vitro*	+	70[f]	Hesterberg & Barrett., 1984
TCL、細胞形質転換、ラット胎児肺上皮細胞、*in vitro*	(+)	NG[d]	Williams et al., 1996

表5　続き

MIH、小核試験、ヒト胚肺細胞(Hel 299)、*in vitro*	+	800[g]	Nagalakshmi et al., 1995
CIH、染色体異常、ヒト胚肺細胞(Hel 299)、*in vitro*	-	1600[g]	Nagalakshmi et al., 1995
DVA、8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシンDNA抽出物、雄Wistarラット肺組織	+	50×1it[d]	Yamano et al., 1995
DVA、8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシンDNA抽出物、雄Wistarラット末梢血白血球	-	50×1it[d]	Yamano et al., 1995
GVA、遺伝子突然変異、hprt遺伝子座、ラット肺胞上皮細胞、*in vivo*	+	100×1it	Driscoll et al., 1995
GVA、遺伝子突然変異、hprt遺伝子座、ラット肺胞上皮細胞、*in vivo*	+	5×2 it	Driscoll et al., 1997
MVM、小核試験、アルビノマウス、*in vivo*	-	500 ip	Vanchugova et al., 1985
SLH、姉妹染色分体交換、ヒトリンパ球、*in vivo*	+	NG	Sobti & Bhardwaj, 1991
CLH、染色体異常、ヒトリンパ球、*in vivo*	+	NG	Sobti & Bhardwaj, 1991
BID、仔ウシ胸腺DNA結合、*in vitro*	+	200[l]	Mao et al., 1994
ICR、代謝協力、8-アザグアニン耐性細胞、チャイニーズハムスター肺細胞(V79-4)、*in vitro*	-	50	Chamberlain, 1983

a　IARC(1997)、IARC(1997)の添付資料1(試験系コードの略語定義）を参照

b　外部代謝系なしの結果：+陽性、(+)弱陽性、-陰性

c　LED：最小有効量、HID：最大無作用量、*in vitro*試験：μg/mL、*in vivo*試験：mg/kg体重/日、NG：不記載、it：気管内、ip：腹腔内

d　Min-U-Sil 5

e　Min-U-Sil不特定

f　α-石英

g　Min-U-Sil 5 および　Min-U-Sil 10

h　Min-U-Sil 、フッ化水素エッチング

i　中国の標準石英試料

j　DQ12、ドイツの標準石英試料

k　F600 石英

l　Min-U-Sil、あるいは中国の標準石英試料

DNA抽出物中の8-ヒドロキシデオキシグアノシン(8-hydroxy-deoxyguanosine)濃度を測定した。反応性酸素類は、8-ヒドロキシデオキシグアノシンおよびその他の変異原性DNA酸化生成物を誘導し、それらは増殖性細胞において突然変異体に変換される可能性がある(Nehls et al., 1997)。石英への暴露は、無投与あるいはコランダムおよび生理食塩水投与ラットに比較し、どの時点においても肺胞細胞DNAの有意に高い濃度の8-ヒドロキシデオキシグアノシン(*P*値の報告なし)を誘発した。気管支肺胞洗浄液中の総細胞数は、石英投与群が、コランダム投与群や生理食塩水投与のコントロールより、いかなる時点においても 3、4倍多かった。

IARC(1997)がレビューしていない他の *in vivo* 研究では、雄Wistarラットの肺胞マクロファージの小核を、時間依存的(Leigh et al., 1998b)、あるいは用量依存的(Wang et al., 1997b)に誘発した。

要約すると、石英の遺伝毒性研究の結果は一致せず、石英の直接的な遺伝毒性は立証されないが、あり得ないとして除外もされない。

8.5 生殖・発生毒性

石英の実験動物に対する生殖・発生毒性に関するデータは見当たらない(IARC, 1997)。

8.6 免疫系および神経系への影響

石英の神経系への影響に関するデータは確認されなかった。*in vitro* の実験では、石英はマクロファージおよび上皮細胞からのサイトカインや成長因子の放出を誘導することが示されており、これらの事象は *in vivo* でも生じ、疾病の一因になると考えられる証拠がある(IARC, 1997)。石英への実験動物の免疫反応は複雑で、ヒトへの関連も不確かであるが、詳細なレビューがほかに存在する(Davis, 1991, 1996; Haslam, 1994; Heppleston, 1994; Weill et al., 1994; Driscoll, 1996; Gu & Ong, 1996; Hook & Viviano, 1996; Iyer & Holian, 1996; Kane, 1996; Sweeney & Brain, 1996; Weissman et al., 1996; Mossman & Churg, 1998)。

9. ヒトへの影響

9.1 症例報告

石英への職業性暴露によるヒトの健康への有害影響については、多数の症例報告が発表されている。これらの健康への影響には、珪肺(急性および慢性)と肺がんが含まれるが、これらの疾患については疫学研究の項(§9. 2)で詳しくレビューされているため、ここでは取り上げない。

石英粉塵などの結晶質シリカに職業性暴露した作業員や患者の自己免疫系の障害の症例報告は多数発表されている(NIOSH, 近刊予定)。これらのなかでもっとも頻繁に報告されている自己免疫疾患は、強皮症、全身性紅斑性狼瘡、関節リウマチ、自己免疫性溶血性貧血(Muramatsu et al., 1989)、皮膚(多発)筋炎(Robbins, 1974; Koeger et al., 1991)である。症例報告には、珪肺患者で観察される免疫系の異常、たとえば慢性腎疾患(Saita & Zavaglia, 1951; Giles et al., 1978; Hauglustaine et al., 1980; Bolton et al., 1981; Banks et al., 1983; Slavin et al., 1985; Bonnin et al., 1987; Osorio et al., 1987; Arnalich et al., 1989; Sherson & Jorgensen, 1989; Dracon et al., 1990; Pouthier et al., 1991; Rispal et al., 1991; Neyer et al., 1994; Wilke et al., 1996)、失調性知覚神経障害(Tokumaru et al., 1990)、慢性甲状腺炎(Masuda, 1981)、甲状腺機能亢進症(グレーブス病)(Koeger et al., 1996)、単クローン性免疫グロブリン血症(Fukata et al., 1983, 1987; Aoki et al., 1988)、結節性多発性動脈炎(Arnalich et al., 1989)に関すると考えられる影響を記載したものもある。

9.2 疫学研究

9.2.1 珪肺

石英粉塵への暴露に関する疫学研究数百件のすべてではないものの大部分が、職業集団における研究である。大多数が珪肺の罹患率および死亡率を調査している。これらの研究は、石英粉塵の職業性暴露と珪肺に関連があると断定している。珪肺(結節性肺線維症)は線維性の肺疾患で、時には無症状であるが、呼吸性結晶質シリカ粒子(粒径<10μm)の吸入および沈着によって生じる(Ziskind et al., 1976; IARC, 1987)。

労働者が罹患する珪肺は、呼吸性結晶質シリカの空気中濃度によって、3 つのタイプに分かれる。(1)比較的低濃度に 10 年以上暴露して生じる慢性、(2)最初の暴露後 5～10 年を経て生じる進行性、(3)高濃度の呼吸性結晶質シリカに暴露後、数週間以内あるいは 4、5 年で症状が生じる急性、の 3 タイプである(Ziskind et al., 1976; Peters, 1986; NIOSH, 1992a,b, 1996)。急性珪肺は、サンドブラスティング、岩石粉砕、石英ミリング、あるいはその他の石英を高濃度に含む空気中粉塵を発生させる作業過程で高濃度暴露を受けた経験のある労働者にとってのリスクである(Davis, 1996)。

珪肺患者のパラフィン包埋肺組織 67 切片による最近の研究では、金鉱労働者の肺の石英濃度と珪肺の重症度には有意な直線関係(P<0.001)があることがわかった。肺には数種の鉱物粒子が存在したが、石英のみが珪肺の重症度の指標であった。珪肺のみの患者は 39 名、珪肺と肺がんを併発した患者は 28 名であった。すべてがカナダの金鉱労働者であった(Dufresne et al., 1998a,b)。

珪肺の疫学研究では、塵肺症の胸部 X 線分類のために ILO によって開発され、訓練を受けた読影者によって使用される標準システム(ILO, 1980)にしたがって、肺の小陰影数を明らかにする。X線読影者は、陰影数を 12 段階の重症度尺度に従って分類評価する。分類 0/−および 0/0 は尺度上の第 1 および第 2 段階で、正常な胸部 X 線写真を表す。第 3 段階の分類 0/1 は正常と異常の境界線を示し、1/0 は第 4 段階で確定的だが軽度の異常を示す(Love et al., 1994)。陰影の形状(粒状あるいは不整形)および大きさも読影者が査定する。

進行性疾患である慢性珪肺の重要な研究は、職業疫学研究で、これによって(1)定量的石英暴露データが入手できリスク分析に用いられる、(2)暴露反応関係が詳しく調べられる、(3)詳細な健康への影響の基準と共に暴露反応関係が詳しく記録される、(4)それには、石英への累積暴露に従って上昇する濃度で珪肺有病率を予測する数理モデルへのデータの適用(これらの研究で報告された予測有病率については§11.1.3 で考察する)が含まれる。広範囲の職業から作業員を選択した研究や、“粉塵の多い業態”の作業員の研究など、さまざまな鉱物に異なる組み合わせで暴露される多くの作業員を選択した研究(Rice et al., 1986)は、石英と珪肺のリスク評価の検討対象から除外された。ほかの暴露データ(慢性珪肺と暴露期間との明白な相関関係)に基づいたシリカと珪肺の暴露反応関係の証拠を提供する疫学研究はほかでレビューされている(WHO, 1986; Goldsmith, 1994; Hughes, 1995; Rice & Stayner, 1995; Seaton, 1995; Steenland & Brown, 1995a; Davis, 1996; US EPA, 1996)。

重要な横断的研究 2 件(Kreiss & Zhen, 1996; Rosenman et al., 1996、表 6)で、X 線像によって診断された X 線的珪肺(ILO 分類、≥1/0 あるいは ≥1/1)は用量依存性であるという知見を得た。すなわち、X 線的珪肺有病率は、平均シリカ粉塵暴露量、石英累積暴露量、雇用期間、あるいはこれらすべての指標にしたがって上昇するということである。実際の有病率は研究によって大きく異なっており、下記の 2 件の作業者集団の有病率の“直接的”分析から石英粉塵濃度が珪肺を誘発するかしないかの結論を引き出すことはできない。

・Kreiss と Zhen(1996)は、米国コロラド州の硬岩鉱(モリブデン、鉛、亜鉛、金)の町で、地域ベースの無作為抽出調査を 40 歳以上の男性 134 人について行った。134 人中、100 人がシリカに暴露する硬岩鉱の鉱山労働者(うち 32 人が珪肺患者)で、34 人は職業性粉塵暴露がない地域コントロール群である。粉塵暴露者のほとんど全員(97%)が初回暴

表6：累積暴露モデルに基づく呼吸性石英粉塵への暴露後の予測珪肺(ILO分類 ≥1/1)有病率
生涯就労45年間にわたる平均濃度0.05あるいは0.10mg/m³

横断的研究およびコホート	呼吸性石英粉塵平均濃度 (mg/m3)	珪肺(ILO分類 ≥1/1) 予測有病率(100人あたり)	最初の石英暴露からの 平均期間(年)	最初の石英暴露からの 最長期間(年)
Kreiss & Zhen, 1996	0.05	～30[a]	珪肺労働者：41.6	珪肺労働者：66
米国の硬岩鉱労働者100人と地域コントロール34人	0.10	～90[a]	非珪肺労働者：33.5	非珪肺労働者：68
Rosenman et al., 1996	0.05	2[b,c]	28	>30
米国のねずみ鋳鉄所作業員1072人	0.1	3[b,c]		

a 就労終了後10年の追跡調査をした累積シリカ暴露モデルに基づく
b ILO分類 ≥1/0
c 生涯就労40年間、タバコ喫煙パック数一年・人種・本研究の鋳造所以外でのシリカ暴露を調整

露から 20 年を経ている。総粉塵中の結晶質シリカ推定含有量(型は不特定)は 12.3%であった。暴露は、職業歴、1974 年～1982 年の重量測定粉塵暴露データ、累積シリカ暴露指数を用いて査定した。1974 年以前の暴露推定は、1974 年以後に集められた職種特異的重量測定データに基づいて推定された。暴露データがない採掘鉱についても暴露推定がなされた(追跡人年の 17.1%)。粉塵暴露者 100 人の 32%が珪肺患者(X 線投影の小陰影数が ILO 分類で、≥1/0 と定義)であった。珪肺の有病率は平均シリカ粉塵暴露量と関連していた。累積および平均粉塵暴露量のデータがある 94 人中の珪肺有病率は、平均シリカ暴露が<0.05mg/m³ では 10%、>0.05～0.10mg/m³ では 22.5%、>0.10mg/m³ では 48.6%(P=0.01)であった(珪肺を X 線投影の陰影が ILO 分類で ≥1/1 と定義した場合の予測有病率については表 6 参照)。住民 134 人の少ないサンプルがすべての鉱山労働者の代表であるかどうか、また暴露データが入手不可能な鉱山についての暴露推定値(追跡人年の 17.1%)が代表的であるかどうかは不明である。

・Rosenman ら(1996)は、米国の自動車用エンジンブロックを製造するねずみ鋳鉄所(gray iron foundry)の現在の作業者 549 人、退職者 497 人、以前の作業者で現在サラリーマン 26 人、総計 1072 人について断面調査研究を 1991 年に行った。粒状陰影が ILO 分類 ≥1/0 と定義した珪肺については、胸部 X 線 952 件を検査し、3 人の“B”読影者のうち、少なくとも 2 人が 28 人(2.9%)の珪肺患者を確認した。患者の半数以上(18/28)が退職者であった。珪肺有病率は平均シリカ(石英)暴露と正の相関関係(P <0.0001)にあった。平均石英暴露量が 0.05mg/m³ 未満の鋳鉄所作業者では、珪肺患者は 0.8%であったのに対し、0.45mg/m³ を超えると 6.3%であった。さらに鋳鉄所での雇用年数・累積暴露の増大、鋳鉄所内の作業場所、喫煙(喫煙対非喫煙)によって珪肺有病率は上昇した。暴露推定値は、インピンジャーによって集められた“早期シリカ暴露データ”の変換によって得た。総粉塵中の石英量は報告されていない。インピンジャーデータの加重総粉塵暴露量から、質量単位(mg/m³)のシリカ暴露推定値へは、石英バルクサンプルの平均パーセンテージを乗じて変換された。

表7：累積暴露モデルに基づく呼吸性石英粉塵への暴露後の予測珪肺(ILO分類 ≥1/1)数
生涯就労45年間にわたる平均濃度0.05あるいは0.10mg/m³

横断的研究およびコホート	呼吸性石英粉塵 平均濃度(mg/m3)	珪肺(ILO分類 ≥1/1)数 (100人あたり)	最初の石英暴露からの 平均期間(年)	最初の石英暴露からの 最長期間(年)
Hnizdo & Sluis-Cremer, 1993 南アフリカの金鉱労働者2235人	0.05 0.10	13[a] ～70	珪肺労働者：36	珪肺労働者：50
Muir et al., 1989a,b; Muir, 1991 カナダの金鉱およびウラニウム鉱労働者2109人	0.05	0.09～0.62[a,b]	18	珪肺労働者：38
Steenland & Brown, 1995[a] 米国の金鉱労働者3330人	0.05 0.09	10[c] 47[c]	37	73[d]

a　予測推定値はRice & Stayner(1995)の報告
b　就労終了後の追跡および退職労働者は含まれていない
c　珪肺予測値に年齢あるいは暦時間による調整は加味していない(K. Steenland, 私信, 1997)
d　K.Steenland, 私信, 1998

南アフリカ、カナダ、米国における金鉱労働者のコホート研究結果(表 7)は、X 線投影による珪肺との暴露反応関係を示している(US EPA, 1996)。

・南アフリカの地下金鉱で、1968 年～1971 年の健康診断時に 45～54 歳であり、就労が 1938 年以後で 10 年以上働いた 2235 人の白人のコホートを 1991 年まで追跡調査した(Hnizdo & Sluis-Cremer, 1993)。2235 人中の 300 人以上(n=313)を X 線で徴候が現れるまで、658 人を死に至るまで、1264 人をもっとも最近の X 線撮影まで追跡した。X 線像は独立した 2 人の読影者が、患者の情報を伏せられて機械的に読み取った。珪肺は、ILO 分類 ≥1/1 の粒状陰影が存在するものと定義した。X 線像は先ず 2 人が機械的に読み取った後、剖検データとよりよくマッチした読影者が選ばれた。9 金鉱の作業環境について、加熱および酸処理後の平均吸入性粉塵濃度は、作業の 1 シフトあたりの mg/m³ で算定された。濃度は、南アフリカの金鉱 20 ヵ所の無作為サンプルの呼吸性粉塵の表面積および立方メートルあたりの吸入性粒子数(不燃性および酸不溶性粉塵粒子)を測定した作業 1 シフト分の粉塵暴露量の研究に基づいた(Beadle, 1965, 1971)。南アフリカの金鉱呼吸性粉塵は、加熱および酸処理後で、石英を約 30%含有していることがわかった(Beadle & Bradley, 1970)。採鉱作業者の蓄積粉塵暴露量は、9 種の作業の平均呼吸性粉塵濃度のデータ、地下作業の平均時間、および粉塵をあびる 8 時間シフト数を用いて mg/m³ - 年で算定された。

Hnizdo と Sluis-Cremer(1993)が調査した 2235 人中、313 人が追跡期間中(1968-1971～1991)に X 線で診断された珪肺(ILO 分類 ≥1/1 の粒状陰影)を発症した。珪肺発症は就労正味平均 27 年後、平均 56 歳であった。その半数以上(n=178、57%)は、金鉱就労後平均 7.4 年(標準偏差 5.5、範囲 0.1～25 年)の発症で、平均 59 歳(範囲 44～74 歳)であった。残り(n=135、43%)では、まだ金鉱で雇用されているうちに珪肺が 51 歳(範囲 39～61 歳)で発症した。これらの結果は、鉱山労働者の大半が退職後に、

少なくとも 50 歳で発症したことを示している(Hnizdo & Sluis-Cremer, 1993)。

・Muir らは、オンタリオ州の 21 の金鉱およびウラニウム鉱で、1940～1959 年に就労して 5 年以上作業した鉱山作業者 2109 人を、1982 年まで、あるいはそれまでに粉塵暴露が終了した場合は終了時まで追跡調査した(Muir et al., 1989a,b; Muir, 1991)。ウラニウム鉱で働き、2 週間以上暴露した労働者も加えられた(Muir et al., 1989a)。金鉱の呼吸性粉塵の石英含有量は 6.0%、ウラニウム鉱の粉塵では 8.4%であった。退職あるいは以前の労働者は研究から除外した。この研究のデータ源は、すべての労働者の 1927 年以降に毎年撮影したフルサイズの胸部 X 線写真と、断続的(1959 年以前)および半年ごとの塵埃計(コニメーター[単位空気あたりの粒子数を測定する瞬時粉塵試料採取器、Verma et al., 1989])による坑内粉塵測定値である。コニメーターによる 1940～1952 年の粉塵測定値は、空気 1 立方センチメートルの粒子数で表される(ppcc)。Verma ら(1989)は、コニメーターによる測定試料と重量測定(mg/m^3)による試料を並べて大規模な比較を行い、シリカの粒子数／重量変換曲線を導き出した。金鉱およびウラニウム鉱の現在の実際の条件、および乾式ドリリングによって過去に存在した高粉塵状態を実験的にシミュレートした条件で 2 年間、総計 2360 のフィルター試料(ナイロン・サイクロンフィルターを一定流量ポンプに設置)、および 90000 コニメーター試料を採取した(Verma et al., 1989)。その結果、変換関係は非直線的であり、高粉塵(高粒子数)濃度の測定にはコニメーターに限界があり、低濃度では重量測定に限界がある可能性が示された。金鉱とウラニウム鉱では、変換関係が異なり、母岩のシリカ含有量が異なるためと考えられる。各鉱山労働者の各年、各鉱山、各作業の呼吸性シリカ暴露量に基づく累積呼吸性シリカ暴露量を求めるために、過去のコニメーター測定値の重量測定による呼吸性シリカ等量への変換が用いられた(Verma et al., 1989)。

Muir らの研究では、硬岩鉱労働者 2109 人中 32 人が、5 人の読影者の少なくとも 1 人に珪肺(ILO 分類 ≥1/1 の粒状小陰影)と認められた。しかし、5 人の読影者の結果は異なり、“分析が困難であった”。読影者 5 人中 1 人は 7 例の珪肺しか認めなかった。読影結果は個々の読影者および全員の合意で提示されたが、珪肺認定において 5 人すべてが合意したのは 6 例のみにとどまった(Muir et al., 1989b)。これら症例における平均呼吸性石英暴露量は報告されていない。

・サウスダコタ州の地下金鉱で、1940 年～1965 年に少なくとも 1 年間働いた白人男性 3330 人のコホートを 1990 年まで追跡した研究では、珪肺 170 例(128 例は死亡証明書で確認、29 例は 1960 年および 1976 年に行われた X 線検査で発見、13 例は X 線および死亡証明書で確認)が認められた。症例は、(1)珪肺、珪肺結核、肺結核、塵肺が内在あるいは寄与する死、および／あるいは(2) 1976 年の X 線検査で ILO 分類 ≥1/1

の珪肺と認められた、あるいは 1960 年の X 線検査によって“小陰影”または“大陰影”が認められたものと定義された(Steenland & Brown, 1995a)。金鉱労働者は、平均濃度 0.05mg/m^3(1930 年以前では 0.15mg/m^3)の石英に暴露していた。追跡調査の平均期間は 37 年、地下作業の平均雇用期間は 9 年であった。石英暴露は、総粉塵中の石英含有率を 13%と推定し、粉塵粒子数を重量測定値(mg/m^3)に換算し推定した。作業−暴露マトリクスを作成して、個別の作業の経時的粉塵暴露を推定し、次に作業種別の平均粉塵暴露を 1937～1975 年の実測値を用いて算定した。推定 1 日粉塵暴露量(年間一定)は、1 日に地下で過ごす時間で補正した。推定経時的 1 日粉塵暴露レベルの総和によって、累積石英暴露の推定値が得られる(Steenland & Brown, 1995a)。金鉱労働者の珪肺リスクは、累積暴露が 0.5mg/m^3 - 年未満では 1%未満であった。累積暴露が最高(4mg/m^3 - 年)の場合では、リスクは 68～84%に上昇した(Steenland & Brown, 1995a)。珪肺リスクの推定に影響を与えた可能性が考えられるのは、(1)横断的調査による珪肺症例を珪肺による死亡に合わせて処理したこと、(2)初期の粉塵の石英含有量が異なること、および(3)1937 年以前の粉塵測定値がなかったことなどである。

上記の金鉱労働者の亜集団の研究では、死亡診断書に死亡の根底にある原因として報告された珪肺の症例を分析した。少なくとも 21 年間雇用され 1973 年まで追跡された 1321 人の労働者から、珪肺 40 例、および結核 49 例が確認された。シリカ暴露 0.1mg/m^3 に対して 2.4%のリスクという直線的関係の傾向がみられた。しかし、本研究は、累積石英暴露によるリスクが算定されなかったため、重要な研究のカテゴリーの基準はみたしていない(McDonald & Oakes, 1984)。

上記の 5 件の重要な研究では、確認された症例数は、珪肺の定義(X 線像による分類、および不整形陰影が加えられたかどうか)、X 線像評価の質(読影者の数および訓練)、粉塵暴露の期間、暴露終了後の追跡期間によって左右されている。これらの各要因が、各研究間で異なっている。さらに、これらの研究の暴露評価には、変換方程式(粒子数から暴露濃度への変換、ある企業から別の企業への変換方程式の適用)の使用、粉塵の石英含有量の推定などといった不確実性がついてまわる。労働環境で採取される金属粉塵の産地や性質の特定がなされていないといったことが、疫学研究では珍しいことではない(Mossman & Churg, 1998)。しかし、これらの重要な研究によって呼吸性石英粉塵に対する暴露反応関係が判明しており、そのモデルが作成されれば、種々の企業で規制レベルに近い暴露での珪肺の発症率を予測できる。

9.2.2 肺結核およびそのほかの感染症

肺結核と珪肺の関係は、20 世紀に行われた疫学研究の結果によって確立された(Balmes,

1990)。珪肺患者の最近の諸研究、米国の 1979～1991 年の珪肺患者の結核による死亡の調査(Althouse et al., 1995)、カリフォルニア州で珪肺症であると主張していた 590 人の死亡率調査(Goldsmith et al., 1995a)、南アフリカのフリーゴールド鉱山の労働者の珪肺症の後ろ向き研究(Kleinschmidt & Churchyard, 1997)など、の結果によってこの関係はさらに裏付けられた。

珪肺症ではない鉱山労働者の研究では、石英粉塵への長期暴露あるいは累積暴露は結核のリスクを増大させるという限られた証拠がみられた。2 件の疫学研究が、デンマークの鋳造所に 25 年以上雇用され、シリカに暴露しているが珪肺ではない 5424 人の労働者(Sherson & Lander, 1990)、および南アフリカの金鉱の平均 26 年の地下就労経験があるが珪肺ではない 335 人の黒人労働者(Cowie, 1994)で、肺結核の発生率が通常の 3 倍以上になることを報告している。Westerholm ら(1986)は、スウェーデンの鉄鋼労働者で珪肺症の 428 人中 13 例、同じ鉄鋼労働者で胸部 X 線像が正常な比較対照群 476 人中 1 例の結核を報告している(統計的有意性のレベルの報告なし)。両群とも少なくとも 5 年以上シリカに暴露していた。

南アフリカの白人金鉱労働者の結核患者 2255 人の研究では、1296 人の解剖が行われていた。死後解剖で珪肺結節がない労働者(n=577)の喫煙を調整した肺結核の相対リスクは、累積粉塵暴露は四分位ごとにわずかな上昇がみられた(最高四分位の相対リスク[RR]＝1.38；95%信頼区間[CI]=0.33～5.62)。X 線検査で珪肺と診断されていない労働者(n=1934)の喫煙調整相対リスクは、累積粉塵暴露の最高四分位で上昇し 4.01(95%CI=2.04～7.88)であった(Hnizdo & Murray, 1998, 1999)。X 線像による珪肺は、ILO 分類 ≥1/1 と定義され、ILO ポイントによる詳細な等級分類はなされていない(Hnizdo & Murray, 1998, 1999)。肺結核の診断は、粉塵暴露終了後平均 7.6 年で、X 線像によって診断された珪肺発症後 6.8 年であり、シリカ粉塵への暴露終了後の労働者の医学的監視の必要性を支持する結果である(Hnizdo & Murray, 1998)。(地下雇用 10 年未満で結核を発症した労働者は、診断後も続けて地下鉱で働くことが禁止されていたため、研究対象から除外された) (Hnizdo & Murray, 1998)。“粉塵”暴露が石英暴露を意味するか、あるいは金鉱の粉塵への暴露を意味するかは明らかでない。

Chen ら(1997)は、年齢、性別、人種、社会経済的ステータス、活動性結核への暴露の可能性、珪肺そのほかの塵肺症の有無などの交絡因子を調整した米国職業死亡率調査(Us National Occupational Mortality Surveillance)の 1983～1992 年のデータを用いて症例対照研究(8740 症例、83338 コントロール)を行った。シリカ暴露の可能性は、National Occupational Exposure Survey(Seta et al., 1988)、および National Occupational Health Survey of Mining(Greskevitch et al, 1996)に基づき、“高度”“中等度”“低度あるいはなし”に分類した。研究によると、シリカへの高度暴露の可能性があり、死亡証明書に珪肺の記

録がない死者は、上記の交絡因子をロジスティック回帰分析で調整後のシリカ暴露の可能性がない死者より、肺結核による死亡率が 30%高いことが判明した(オッズ比[OR]=1.3; 95%CI=1.14～1.48)。さらに研究結果から、珪肺がない場合、シリカ暴露と肺結核による死亡に暴露反応関係が存在することも示唆された(Chen et al., 1997)。

概括すると、シリカに暴露して X 線によって確認された珪肺を発症していない労働者の石英暴露と結核との関係は、入手可能な疫学的研究では、明確に定義され定量的に説明されていない。

最近の南アフリカの金鉱労働者を対象にした結核と非結核性抗酸菌(NTM)による肺疾患の症例対照研究では、X 線による珪肺、X 線による瘢痕巣、およびヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症は、NTM 疾患および結核の有意な危険因子であることが判明した(Corbett et al., 1999)。過去の結核治療の病歴(OR=15.1; 95%CI=7.64～29.93)、および現在の金鉱での“粉塵の多い作業”(OR=2.5; 95%CI=1.46～4.44)は、NTM の有意な危険因子である。本研究は、南アフリカの病院に入院した HIV ステータスがわかっている NTM 患者 206 人と結核患者 381 人、および対照となる同時期に同病院に入院した HIV 検査をした外科あるいは外傷患者 180 人が対象であった。NTM および結核のオッズ比は、雇用期間が長くなるに従って上昇した(OR の範囲：NTM では 1.0～9.4、結核では 1.0～4.1)。

9.2.3 肺がん

肺がんは吸入石英への職業性暴露と関連性がある(IARC, 1997)。

IARC(1997)は、公表されている多くの疫学研究を包括的にレビューし、以下の疫学研究が、職業性結晶質シリカ暴露と肺がんのリスクとの関連性について、最も交絡因子の少ない調査を提供しているとした：

・米国の金鉱労働者(Steenland & Brown, 1995b)
・デンマークの石材工業作業者(Guenel et al., 1989)
・米国の花崗岩採掘労働者(Costello & Graham, 1988)
・米国の砕石工業労働者(Costello et al., 1995)
・米国の珪藻土工業労働者(Checkoway et al., 1993, 1996)
・中国の耐火煉瓦工業労働者(Dong et al., 1995)
・イタリアの耐火煉瓦工業労働者(Puntoni et al., 1988; Merlo et al., 1991)
・英国の陶器製造作業者(Cherry et al., 1995, 1997; McDonald et al., 1995, 1997; Burgess et al., 1997)

・中国の陶器製造作業者(McLaughlin et al., 1992)
・ノース・カロライナ州(Amandus et al., 1991, 1992)およびフィンランド(Kurppa et al., 1986; Partanen et al., 1994)[1]の登録珪肺患者コホート

これらの研究のうち、少数は職業性結晶質シリカ暴露と肺がんのリスクに統計的に有意な相関関係を認めていないが、大部分の研究では相関関係を認めた。多くの疫学研究がレビューされ、さまざまな母集団や作業環境が調査される場合、結果に不均一性が現れることは珍しいことではない(IARC, 1997)。さらに、IARC は石英(あるいはクリストバライト)の発がん性は“結晶質シリカに内在する性質、あるいはその生理学的活性や多形性の分布に影響を及ぼす外的要因に左右されるのかもしれない”としている((IARC, 1997)。(これら上記の研究の詳細な論評は Soutar et al., 1997 参照のこと)

もっとも交絡因子が少ないいくつかの研究では、肺がんのリスクは以下に伴って上昇するとしている：

・呼吸性シリカへの累積暴露(Checkoway et al., 1993, 1996)
・暴露期間(Costello & Graham, 1988; Merlo et al., 1991; Partenen et al., 1994; Costello et al., 1995; Dong et al., 1995)
・ピーク暴露の強さ(Burgess et al., 1997; Cherry et al., 1997; McDonald et al., 1997)
・X 線で確認された珪肺の存在(Amandus et al., 1992; Dong et al., 1995)
・珪肺診断時からの追跡期間の長さ(Partenen et al., 1994)

上記に観察された暴露反応関係を含む関連性は、交絡因子そのほかの偏りでは説明がつきにくい。したがって、疫学研究は、総じて呼吸性結晶質シリカ(すなわち石英およびクリストバライト)の吸入という職業性暴露による肺がんのリスク上昇を支持している(IARC, 1997)。

IARC のレビュー後に発表された 3 件の研究が、肺がんと石英への職業性暴露について暴露反応関係を調査している。

Cherry ら(1998)は、陶器製造作業者 5115 人のコホート中の肺がんによる死亡 52 例の枝分かれ症例対照研究(Burgess et al., 1997; Cherry et al., 1997; McDonald et al., 1997)の予

---

[1] このリストには、最初のシリカ暴露が、石英ではなく、クリストバライトであったと考えられる珪藻土工業、およびセラミックス・耐火煉瓦・陶器製造業の作業者の研究が含まれている。大部分の研究では、その想定を支持する石英、クリストバライト、あるいはトリジマイトへの暴露データは得られなかった。

備的結果の最終報告を発表した。喫煙を調整し、20、10、0 年経過を含めた後の、平均シリカ濃度(すなわち、推定 1 日 8 時間加重大気中濃度 μg/m^3、多形型不特定)と肺がんとに相関関係が認められた(20 年、10 年、0 年経過に対し、それぞれ OR=1.60、95%CI=1.11～2.31; OR=1.66、 95%CI=1.14～2.41 ; OR=1.67、 95%CI=1.13～2.47 ; 各経過期間に関し P <0.008)。しかしながら、時間の経過には関係なく、暴露期間および累積シリカ粉塵暴露量は、肺がん死亡率と有意に相関していなかった(Cherry et al., 1998)。X 線による肺実質の小陰影(ILO 分類 ≥1/0、形の記述なし)の存在は、喫煙の調整前(P =0.78)あるいは後(P =0.68)のどちらとも肺がんの死亡率に相関しなかった。著者らは、研究結果は、“結晶質シリカはたぶんヒトの発がん物質であろう”ことを示しているとしている(Cherry et al., 1998)。本研究は、石英暴露とクリストバライト暴露の区別をしていない。

de Klerk と Musk(1998)は、オーストラリア西部の露天・地下金鉱で働く 2297 人を対象に、呼吸器症状、喫煙習慣、肺機能調査を 1961 年、1974 年、1975 年に行いコホート研究をした。コホートの 89%は 1993 年まで追跡し、気管、気管支、肺がん死亡率、および損害補償された(すなわち、塵肺医療委員会[Pneumoconiosis Medical Board]より補償金を得た)珪肺の発症率を調査した。肺がん死 138 例の枝分かれ症例対照分析では、肺がん死亡率は、喫煙(紙巻タバコ、パイプ、葉巻)、および調査時の気管支炎の有無を調整後、対数総累積シリカ粉塵暴露に相関 (RR=1.31; 95%CI=1.01～1.70) していることが判明した。しかし、肺がん死亡率への総累積シリカ粉塵暴露の影響は、喫煙、気管支炎、補償された珪肺で調整後では有意ではなかった(RR=1.20; 95%CI=0.92～1.56)。肺がん死亡率は、喫煙および気管支炎を調整後のほかのシリカ暴露変数(地下あるいは露天雇用期間、地下および露天における暴露の強さ)には有意に相関していなかった(P >0.15)。タバコの喫煙(1 日 25 本以上 : RR=32.5; 95％CI=4.4～241.2)、肺がん診断後に珪肺で補償を得た率(RR=1.59; 95％CI=1.10～2.28)、および調査時の気管支炎の存在(RR=1.60; 95%CI=1.09～2.33)は肺がん死亡率と有意に相関していた(de Klerk & Musk, 1998)。本研究の結果は、珪肺が存在しない場合の肺がん(肺がん診断後の珪肺補償)とシリカ暴露との相関関係を支持するものではない。

Hnizdo ら(1997)は、南アフリカの地下金鉱で働く白人 2260 人のコホートの肺がん死について枝分かれ症例対照研究を行った(肺がん死亡率のコホート研究はすでに行われていた[Hnizdo & Sluis-Cremer, 1991])。金鉱の岩石に含有されている鉱物は、石英(70～90%)、ケイ酸塩(10～30%)、黄鉄鉱(1～4%)、金粒子を含む重鉱物およびウラニウムを含む鉱物(2～4%)などである。1970～1986 年の肺がん死 78 例(78 人中 69 人剖検)と同じコホートのコントロール 386 人を、生年でマッチさせた(Hnizdo et al., 1997)。肺がんで死亡するリスクと、紙巻タバコの喫煙(パック数 - 年)、累積“粉塵”暴露量(mg/m^3 - 年)、地下採掘年数、X 線的珪肺発症率(ILO 分類 ≥1/1、マッチされた症例の死亡前 3 年以内に診断されたもの)、

および金鉱のウラニウム生産高あるいは原鉱のウラニウムのグレードとの関連性を条件付ロジスティック回帰モデルで分析した。金鉱のラドン娘核種測定値は入手できない。

肺がん死亡率は、紙巻タバコ喫煙、累積粉塵暴露量(死亡まで 20 年の時間差)、地下採鉱期間(死亡まで 20 年の時間差)、および珪肺と相関する。最適合モデルは、喫煙パック数 - 年、<6.5、6.5～20、21～30、>30 の相対リスク(RR)を、それぞれ 1.0、3.5(95%CI=0.7～16.8)、5.7(95%CI=1.3～25.8)、13.2(95%CI=3.1～56.2)、珪肺では 2.45(95%CI=1.2～5.2)と予測した。著者らは、ウラニウム採掘を示す変数は肺がん死亡率と有意に相関していないとしている(これらの変数のモデルによる結果は発表されていない)(Hnizdo et al., 1997)。著者らは、これらの結果に 3 つの説明を提案している：
(1)珪肺を発症した高粉塵暴露の労働者は肺がんのリスクが高くなる、(2)高シリカ粉塵暴露濃度は、肺がんの病因として重要な可能性があり、珪肺は同時進行的である、(3)シリカ粉塵の高レベル暴露は、ラドン娘核種暴露の代替的測定値かもしれない(Hnizdo et al., 1997)。

シリカ暴露と肺がんの疫学研究のメタ分析では、シリカ暴露の労働者の要約リスクを中等度の1.3(Steenland & Stayner, 1997)、珪肺症の労働者の要約相対リスクをより高い2.2～2.3(Smith et al., 1995; Steenland & Stayner, 1997)と報告している。Tsudaら(1997)は、1980～1994年に発表された塵肺あるいは珪肺(石綿症を除く)による死亡についての32の研究を集めた。推定率比は、すべての研究で2.74(95%CI=2.60～2.90)、コホート研究(32研究中25)で2.77(95%CI=2.61～2.94)、症例対照研究(32研究中5)で2.84(95%CI=2.25～3.59)で、SteenlandとStayner(1997)およびSmithら(1995)が報告した推定値とほとんど同じであった。

肺がんのリスクが珪肺症患者で高くなる理由は明らかでない。同様に、線維症がヒトの肺がん発症の前兆であるかどうかは未解明である。さまざまな仮説的機構経路が、ラットの肺腫瘍およびヒトの肺がんの発生を説明するために提示されているが、提示された経路で説得力がある証拠はない(IARC, 1997)。

補償された珪肺患者の肺がんについての疫学研究では、選択の偏りがつねに批判される。自分の疾患に補償を求めた労働者は、珪肺患者全体のグループとは、症状、X 線像の変化、社会的・心理的因子、および業種が異なるという理由からである(McDonald, 1995; Weill & McDonald, 1996)。しかし、Goldsmith(1998)はこの問題を検討し、補償を受けた珪肺患者の研究結果を、そのほかの臨床情報源(病院あるいは登録データ)から確認された珪肺患者の研究結果と比較したところ、肺がんのリスク推定値は補償を受けた珪肺患者のほうが高いということはないとの結論を得た。

9.2.4　自己免疫系の疾患

ヒトでは、呼吸性石英への職業性暴露による免疫活性化が、強皮症、関節リウマチ、多発性関節炎、混合結合組織疾患、全身性紅斑性狼瘡、シェーグレン症候群、多発筋炎、結合組織炎などと関係している可能性がある(Haustein et al., 1990; Ziegler & Haustein, 1992; Otsuki et al., 1998)。石英粉塵暴露から自己免疫疾患へ導く細胞の機序はまだ解明されていない(Otsuki et al., 1998; NIOSH, 近刊予定)。一つの説は、呼吸性シリカ粒子がマクロファージに封入されると、線維形成性タンパクと成長因子が生成され、最終的に免疫系が活性化されるというものである(Haustein et al., 1992; Ziegler & Haustein, 1992; Haustein & Anderegg, 1998)。

いくつかの疫学研究が、シリカに暴露した労働者の強皮症(Sluis-Cremer et al., 1985; Steenland & Brown, 1995b)、関節リウマチ(Sluis-Cremer et al., 1986; Klockars et al., 1987)、全身性紅斑性狼瘡(Steenland & Brown, 1995b)などの自己免疫関連疾患による統計的に有意な過剰死数あるいは症例数を報告している。

9.2.5　腎疾患

最近の疫学研究は、結晶質シリカ粉塵への職業性暴露と腎疾患および無症状性の腎変性とに統計的に有意な関係があることを確認している(Steenland et al., 1992; Ng et al., 1993; Boujemaa et al., 1994; Hotz et al., 1995; Nuyts et al., 1995; Steenland & Brown, 1995b; Steenland & Goldsmith, 1995; Calvert et al., 1997)。

9.2.6　慢性閉塞性肺疾患

呼吸性結晶質シリカ粉塵への職業性暴露は、気管支炎、肺気腫などの慢性閉塞性肺疾患と関係がある。これらの健康への影響は、紙巻タバコの喫煙とも関係しているが、非喫煙者にも石英への職業性暴露によってかなりの罹患者が存在することをいくつかの疫学研究が示している(Wiles & Faure, 1977; Becklake et al., 1987; Holman et al., 1987; Kreiss et al., 1989; Cowie & Mabena, 1991)。

9.2.7　そのほかの健康への影響

肺性心(肺の構造的あるいは機能的異常による心臓の右心室の腫大)は、珪肺(Green & Vallyathan, 1996)、およびその他の塵肺(Kusiak et al., 1993)の合併症として起きることがある。これには肺動脈高血圧症が先行することが多い。南アフリカの 732 人の剖検された

白人金鉱労働者の疫学症例対照研究は、肺性心と“重症の”珪肺および“軽度な”珪肺に統計的に有意な相関関係(P<0.05)を報告している(Murray et al., 1993)。

その他の健康への有害な影響あるいは珪肺の合併症については、石英粉塵に暴露した可能性がある労働者の疫学研究で調査あるいは確認されたが、石英暴露と関係があるとする証拠が決定的ではない。有害な影響として挙げられているのは、歯の磨耗(Peterson & Henmar, 1988)、鼻咽腔あるいは咽頭がん(Carta et al., 1991; Chen et al., 1992)、唾液腺がん(Zheng et al., 1996)、肝臓がん(Chen et al., 1992; Hua et al., 1992)、骨肉腫(Steenland & Beaumont, 1986; Forastiere et al., 1989)、膵臓がん(Kauppinen et al., 1995)、皮膚がん(Partanen et al., 1994)、食道がん(Belli et al., 1989; Xu et al., 1996; Pan et al., 1999)、胃がん(Parent et al., 1998)、消化器系のがん(Decoufle & Wood, 1979)、腸あるいは腹膜がん(Amandus et al., 1991; Costello et al., 1995. Goldsmith et al., 1995a)、リンパ球生成細胞がんあるいは造血細胞がん(Silverstein et al., 1986; Steenland & Brown, 1995b)、膀胱がん(Bravo et al., 1987)などである。

10. 実験室および自然界の生物への影響

陸上の哺乳類(ウマ、ラクダなど)や鳥類は、自然界で、とくに砂漠や沿岸地帯で石英に暴露しており、ヒトの珪肺にみられるのと同様の、時には“珪肺”と表現されるような病変がみられる(Schwartz et al., 1981; Evans et al., 1988; Hansen et al., 1989; Berry et al., 1991; Xu et al., 1993; Green & Vallyathan, 1996)。実験条件下で石英に暴露させたラット、ハムスター、モルモット、サル、マウスには、肺の症状や小結節などヒトでみられるのと同様の症状が生じた(Green & Vallyathan によるレビュー, 1996)。

11. 影響評価

11.1 健康への影響評価

11.1.1 危険有害性の特定と用量反応の評価

哺乳類の細胞に対する石英の影響を評価した *in vitro* および *in vivo* の広範な調査をここにまとめた(IARC, 1997; NIOSH, 近刊予定)。肺に石英が沈着すると、上皮とマクロファージが傷害され、活性化し、間質および所属リンパ節に移行する。炎症細胞の動員は、用量依存的に生じる。ラットへの石英暴露では、酸化的ストレス(ヒドロキシラジカルを含む活

性酸素種、あるいは活性窒素種の産生の増大)が気道内注入後(Blackford et al., 1994; Schapira et al., 1995)、あるいは吸入後(Vallyathan et al., 1995)観察されている。いくつかの機序が、石英粒子による細胞の傷害の原因を説明するとして提示されている(Lapp & Castranova, 1993) : (1)石英の直接的細胞毒性、(2)石英の肺胞マクロファージの刺激による細胞傷害性酵素あるいはオキシダントの放出、(3)肺胞マクロファージの刺激による炎症性因子(インターロイキン-8、ロイコトリエン B_4、血小板活性化因子、腫瘍壊死因子、血小板由来成長因子など)の放出、およびその結果動員された多形核白血球によると思われる細胞毒の放出、(4)肺胞マクロファージ刺激による線維芽細胞生成およびコラーゲン合成を起こす諸因子(インターロイキン-1、腫瘍壊死因子、血小板由来成長因子、フィブロネクチン、肺胞マクロファージ由来成長因子)の放出、さらに最近では、(5)石英誘導によるアポトーシスと、それに続く炎症および線維化への進展のマクロファージ呑食による調整(Leigh et al., 1997)などである。

珪肺は、議論の余地なく職業性石英暴露が原因として関係しており、健康に対する石英の有害影響の用量反応評価は、珪肺症の職業性コホートの疫学研究に基づいて行われている。現在まで、石英粉塵の非職業性暴露が健康に対する有害影響として関連付けられたことはない。珪肺は、二つの理由から、危険有害性および用量反応関係評価では重要影響である。第一に、IARC が職業性の吸入性石英をグループ 1 発がん物質と分類したとはいえ、石英暴露による肺がんリスクについて、定量的に諸レベルの用量反応評価を行ったリスク評価(毒性あるいは疫学的)で発表されたものは極めて少ない。石英暴露と肺がんの定量的データが揃った疫学研究から集めた暴露反応関係の評価が現在 IARC で行われている。

第二に、石英暴露の労働者についての疫学研究は、腎疾患あるいは無症状の腎変性(Steenland et al., 1992; Ng et al., 1993; Boujemaa et al., 1994; Hotz et al., 1995; Nuyts et al., 1995; Steenland & Brown, 1995b; Calvert et al., 1997)、抗酸菌感染症(結核性および非結核性)あるいは真菌感染症(Ziskind et al., 1976; Parkes, 1982; Parker, 1994; Althouse et al., 1995; Goldsmith et al., 1995a; NIOSH, 1996; American Thoracic Society, 1997; Kleinschmidt & Churchyard, 1997; Hnizdo & Murray, 1998; Corbett et al., 1999)、免疫障害と自己免疫疾患(強皮症)(Sluis-Cremer et al., 1985; Cowie, 1987; Steenland & Brown, 1995b)、関節リウマチ(Sluis-Cremer et al., 1986; Klockars et al., 1987)、および全身性紅斑性狼瘡(Steenland & Brown, 1995b)の統計的に有意な過剰死亡あるいは症例を報告しているが、健康へのこれらの影響について暴露反応関係の定量的評価をするには、現在のところ、疫学的あるいは毒性学的データが十分ではない。

米国環境保護庁は、実験用ラットおよびマウスに石英 20mg/m^3 未満を投与した準長期、および長期吸入試験(表 1)で報告された非がん性の影響から、最小毒性量(LOAEL)のヒト相

当濃度(HEC)を算出した。結果は、ラットの試験に基づく 0.18mg/m^3 からマウスの試験に基づく 0.90mg/m^3 と大きく異なっていた。これらの相違の一部は、用量、実験種、石英試料の相違によるものと考えられる。HEC を算出する方法は、一連の経験式(US EPA, 1994)に基づくもので、以下に要約した。これは HEC を求める計算の一例であり、この方法が世界中で用いられているとは限らない。式は、比較的不溶な粒子の部分沈着を推定し、体重や対表面積といった標準化因子を組み入れて異なる種間の用量差を調整する(US EPA,1994)。まとめれば：

$NOAEL_{[HEC]}(mg/m^3)=NOAEL_{[ADJ]}(mg/m^3)\times RDDRr$

・$NOAEL_{[HEC]}$＝無有害作用量(NOAEL)のヒト相当濃度、用量調整後
・$NOAEL_{[ADJ]}$＝暴露期間を調整した NOAEL：
　　E(mg/m^3)×D(h/24h)×W(days/7days)、E=実験暴露レベル
・RDDRr＝気道部位(r)の粒子沈着率
・$RDDR=(RDD_{TH}/\text{正常化係数})_A/(RDD_{TH}/\text{正常化係数})_H$
　　動物(A)の胸部(TH)における沈着量(RDDr)とヒト(H)の胸部における沈着量の比率(US EPA, 1994)
・r＝暴露物質が沈着する部位、この場合胸部
・$RDDr=10^{-6}\times Ci\times V_E\times Fr$、
　　Ci=濃度(mg/m^3)、V_E=分時拍出量(mL/min)、Fr=部位(r)における沈着率

本文献には、肺がんと石英に関するさらにいくつかのリスク評価が含まれており、これらはすべてラットの吸入試験結果に基づくものである(Collins & Marty, 1995, 1997; Goldsmith et al., 1995b)。しかし、動物からヒトへの外挿よりヒトのデータのほうが不確実性は低い(Goldsmith et al., 1995b; Goldsmith & Hertz-Picciotto, 1997)。石英に関する不確実性は、(1)ヒトが暴露するのと全く同じ物質を体系的に評価した実験研究(IARC, 1997)、(2)ラットの肺腫瘍の誘発機序の理解(IARC, 1997)、(3)線維形成反応における種間の相違の理解(Gift & Faust, 1997)、および(4)既知の職業性暴露に対応する濃度による実験研究(US EPA, 1996)、が不十分であることが原因の一端である。職業性および非職業性コホートにおける珪肺症や肺がんの用量反応関係の特性についての情報源として、現在もっとも信頼できるのは累積暴露推定値を用いた疫学研究である。

累積暴露データに基づく暴露反応モデルは、ある期間の特定のシリカ粉塵暴露による珪肺のリスク予測を提供することができる。表 6 は、§9. 2 で述べた横断的疫学研究からのデータのロジスティック回帰モデルによる結果である。モデルは、呼吸性石英への累積暴露による X 線的珪肺症(ILO 分類 ≥1/1 または ≥1/0)の有病率を予測している。すべてのモ

デルが、呼吸性石英粉塵 0.05 あるいは 0.10mg/m^3 への生涯就労 45 年間の累積暴露によって 100 人の労働者中少なくとも 1 例の X 線的珪肺症が生じると予測した。石英の暴露レベルの変化は、ロジスティック回帰分析によれば、加算性からのずれを予測している直線モデルに比べて、リスク(予測有病率)に倍数的に影響を与えると推定している(Kleinbaum et al., 1982)。

表 7 は、鉱山労働者の珪肺症について、長期間追跡あるいは過去に遡って調査した 3 件の研究結果である。これらの研究では、珪肺症の労働者は、X 線によって診断される 18～37 年(平均)前に最初の石英暴露があった。これらの研究で集められたデータによるモデルは、シリカ粉塵の累積暴露量が増加するにつれ、慢性珪肺のリスクは飛躍的に増大すると予測した(US EPA, 1996)。南アフリカの金鉱(Hnizdo & Sluis-Cremer, 1993)、およびカナダの金およびウラニウム鉱の労働者の研究データを、どの程度であってもシリカに暴露するとなんらかのリスクがあると推定するモデルを用いて分析した。米国の金鉱労働者の研究(Steenland & Brown, 1995a)は、年齢および暦時間を 5 年ごとに階層化し、累積暴露を 7 段階に分類して、珪肺率(リスクを受けた人 - 年あたりの症例数)を推定した。ポアソン回帰分析を用い年齢および暦時間に対する粗率を調整した。年齢および暦時間は暴露と高度に相関していたが、それが暴露反応分析を交絡する可能性は低い。なぜなら珪肺には、暴露していない集団の年齢や暦時間によって変化するバックグラウンド率がないからである(US EPA, 1996)。

結論として、職業性環境において、呼吸性石英粉塵 0.05 あるいは 0.10mg/m^3 への生涯就労期間の累積暴露によって生じる珪肺症有病率のリスク予測には、大幅な相違がある(2%～90%)。疫学研究では、珪肺の定義、X 線診断の解釈法、コホートの追跡期間、統計方法などがさまざまである。リスク推定値のばらつきは、追跡期間の相違だけに起因するとすることはできない。しかし、慢性珪肺症は進行性の疾患であることを認めなければならない。それゆえ、疫学研究には、労働者が退職してから長期間の潜伏期を経て珪肺を発症することを考慮に入れねばならない。南アフリカの金鉱労働者を剖検した研究結果によれば、X 線像による診断の感受性はきわめて悪い(Hnizdo et al., 1993)。たとえば、X 線所見による円形陰影(ILO 分類 ≥1/1)を病理学的所見と比較すると、X 線検査と病理学的検査の間が平均 2.7 年の 326 人の珪肺では、剖検で軽度から重度の珪肺とされた少なくとも 61%が X 線所見では珪肺という診断がなされていなかった。偽陰性の確率は、鉱内就労が長くなり、呼吸性粉塵の平均濃度が高くなるほど増大した(Hnizdo et al., 1993)。ラットによる実験研究でも、シリカ粉塵暴露の組織病理学的指標と X 線読影が一致しないと報告されている(Drew & Kutzman, 1984a,b)。

労働者のシリカ暴露データのばらつきや欠陥の原因とされる暴露評価法とデータ分析が

改善されると、リスク推定値もより信頼できるようになるであろう(Agius et al., 1992; Checkoway, 1995)。累積暴露推定値を用いた疫学研究は、職業コホートの用量反応関係の特性の現在入手できるもっとも信頼性が高い情報であるが、ピーク暴露のほうが累積暴露よりも珪肺症のリスクをよりよく予測すると思われる(Checkoway & Rice, 1992)が、データの入手がほとんど不可能である。

11.1.2 耐容摂取量または指針値の設定基準

石英の遺伝毒性試験の結果、およびそのほかの *in vitro* および *in vivo* の証拠は、持続性の炎症や上皮増殖が、ラットにおいて腫瘍性反応に関係することを示唆している。そのほかの、たとえば直接的な遺伝毒性作用などの腫瘍誘発経路も除外されてはいない。経路が確認されていないため、また疫学研究の結果からは、珪肺症が肺がんの前兆であるか否かも明確ではないため、石英への暴露が珪肺あるいは肺がんを生じさせない閾値(耐容濃度、TC)があると推定することもできない。さらに、現在入手可能なデータは、職業性石英暴露が、とくに珪肺を発症した作業者では、結核の発症に関係することを示唆している。しかし結核、あるいはそのほかの石英関連の疾患との関係は定量化されていない。それゆえ、呼吸性石英粉塵への職業性暴露は可能な限り低減すべきである。

11.1.3 リスクの総合判定例

環境あるいは職業上接する物質がヒトの健康に与えるリスクを評価する方法は数多くあることが知られている。ここに挙げた例は、米国内で大気を呼吸し、呼吸性疾患にかかっていない健康な個人に当てはまるものである。表 7(§11．1．1)で示した 3 件の坑内労働者のコホート研究の結果を基にしている。米国の大都市地域の空気動力学的中央粒子径(MMAD)が 10μm 以下の粒子状物質(PM_{10})の結晶質シリカ含有量が 10%と高く推定すると、粒子状物質に対する年次全米環境大気質基準(national ambient air quality standard: NAAQS)である 50μg/m^3 以下でのヒトの継続的な生涯暴露から想定される結晶質シリカ累積暴露量は、1mg/m^3 - 年以下である(US EPA, 1996)。

米国環境庁は、数理モデル(ベンチマークドース[BMD]分析)を用いて、あらかじめ設定した作用レベル(珪肺リスク、1%、5%、10%)に関係する濃度および信頼下限値を決定した(US EPA, 1996)。横断的・長期的・遡及的コホート、および症例対照疫学研究考察後、前述の南アフリカの金鉱労働者 2235 人のコホートにおける X 線的珪肺調査のデータを BMD 分析した(Hnizdo & Sluis-Cremer, 1993)。本研究を選択した理由は：(1)珪肺の継続的かつ長期間の調査、(2)鉱山労働者が X 線検査を複数回受けていること、(3)感受性に欠ける X 線像の

結果をより正確に説明できる剖検データがあること、などである(US EPA, 1996)[2]。

米国環境庁の方法(1996)を用いた BMD 分析は、0.008mg/m³(米国大都市圏の結晶質シリカ濃度の高い推定値)の継続的 70 年の生涯暴露による珪肺リスクは、ほかの呼吸器疾患やまわりの環境によって危険にさらされていない健康な個人で 3%未満と予測している(US EPA, 1996)。(呼吸器疾患があるなどといった他の集団についてのリスクは算定されていない。) 環境中石英暴露のリスク推定値は保守的であるかもしれない。職業環境における石英粒子は、より細かく、あるいは“粉砕直後”であるため、発症の可能性はより高いと考えられるからである。

12. 国際機関によるこれまでの評価

国際がん研究機関は、職業性の吸入性結晶質シリカ(石英あるいはクリストバライト)を、ヒトおよび実験動物への発がん性の十分な証拠に基づきグループ 1 の発がん物質と分類した。さらに、“総合評価の際、作業グループは、ヒトへの発がん性がすべての業種で検出されたわけではなく、発がん性は、結晶質シリカに内在する特性、あるいはその生物学的活性や結晶構造の分布に影響する外的要因に左右されるかもしれないと指摘した”(IARC, 1997)。

国際労働機関は、1991 年に珪肺をはじめとする職業性肺疾患の予防および管理方法についての文書(ILO, 1991)を公表し、世界保健機関(WHO)の労働衛生局(Office of Occupational Health) が 1993 年に鉱物粉塵に暴露する労働者の珪肺や石綿症などの塵肺を予防するための医学的監視体制を向上させるよう要求した(WHO, 1993)。WHO は、呼吸性結晶質シリカへの職業性暴露を含む肺結核のリスク因子に関する情報を最近公表した(WHO, 1996)。

WHO の研究グループは、1986 年に呼吸性結晶質シリカ粉塵への職業性暴露の許容濃度を 40μg/m³(8 時間シフト作業の時間加重平均値)と勧告した(WHO, 1986)。

---

[2] 表 6、§9. 2. 1、および§11. 1. 1で述べた横断的研究は、環境庁の評価時には入手できなかった。これらの研究は、硬岩採掘者 (Kreiss & Zhen, 1996)、およびねずみ鋳鉄作業者(Rosenman et al., 1996) の累積石英暴露をモデルとして、生涯就労期間 45 年と退職後の追跡期間 10 年で、珪肺(ILO 分類 ≥1/1)の有病率を 30%(Kreiss & Zhen, 1996)、あるいは紙巻タバコ喫煙パック数 - 年、人種、調査鋳鉄所以外でのシリカ暴露を調整後の生涯就労 40 年間の珪肺(ILO 分類 ≥1/0)有病率を 2%(Rosenman et al., 1996)と予測した。両者は、平均石英粉塵濃度を 0.05mg/m³ としての予測である。

参考文献

Agius RM, Love RG, Davies LST, Hutchison PA, Cherrie JW, Robertson A, Cowie HA, Hurley JF, Seaton A, Soutar CA (1992) *Epidemiological studies of respiratory health and dust exposure in hard rock quarry workers and ex-workers.* Edinburgh, Institute of Occupational Medicine (HSE Contract No. 1/LMD/126/146/88; Report No. TM/92/10).

Ahlman K, Koskela R-S, Kuikka P, Koponen M, Annanmäki M (1991) Mortality among sulfide ore miners. *American journal of industrial medicine,* 19:603-617.

Althouse RB, Bang KM, Castellan RM (1995) Tuberculosis comortality with silicosis -- United States, 1979-1991. *Applied occupational and environmental hygiene,* 10(12): 1037-1041.

Altieri A, Sperduto B, Verdel U, Porceli D (1984) Identification of cristobalite and quartz in the production of silicon carbide. *Rivista degli Infortuni e delle Malattie Professionali,* 71(1-2):131-135.

Amandus HE, Shy C, Wing S, Blair A, Heineman EF (1991) Silicosis and lung cancer in North Carolina dusty trades workers. *American journa of industrial medicine,* 20:57-70.

Amandus HE, Castellan RM, Shy C, Heineman EF, Blair A (1992) Reevaluation of silicosis and lung cancer in North Carolina dusty trades workers. *American journal of industrial medicine,* 22:147-153.

American Thoracic Society (1997) Adverse effects of crystalline silica exposure. *American journal of respiratory and critical care medicine,* 155:761-765.

Anderson LJ, Donaldson HM, Jones JH, Stringer WT, Wallingford KM(1980) *North Carolina Brick Industry Industrial Hygiene and Respiratory Disease Morbidity Survey, 1974-1975.* Cincinnati, OH, National Institute for Occupational Safety and Health (National Technical Information Service Report No. PB83-181735).

Aoki A, Sirai A, Sakamoto H, Igarashi T, Matsunaga K, Ishigatsubo Y, Tani K, Okubo T (1988) A case of silicosis associated with polymyositis and benign monoclonal gammopathy. *Ryumachi,* 28(5):373-378.

Arnalich F, Lahoz C, Picazo ML, Monereo A, Arribas JR, Martinez Ara J, Vazquez JJ (1989) Polyarteritis nodosa and necrotizing glomerulonephritis associated with long-standing silicosis. *Nephron,* 51(4):544-547.

Balmes J (1990) Silica exposure and tuberculosis: an old problem with some new twists [editorial]. *Journal of occupational medicine,* 32(2):114-115.

Banks DE, Milutinovic J, Desnick RJ, Grabowski GA, Lapp NL, Boehlecke BA (1983) Silicon nephropathy mimicking Fabry's disease. *American journal of nephrology,* 3(5):279-284.

Beadle DG (1965) An epidemiological study of the relationship between the amount of dust breathed and the incidence of silicosis in South African gold miners. In: Davies CN, ed. *Inhaled particles and vapours II.* Oxford, Pergamon Press, pp. 479-492.

Beadle DG (1971) The relationship between the amount of dust breathed and the development of radiological signs of silicosis: an epidemiological study in South African gold miners. In: Walton WH, ed. *Inhaled particles III: Proceedings of an international symposium organized by the British Occupational Hygiene Society, Vol. II.* Surrey, Unwin Brothers Limited, pp. 953-964.

Beadle DG, Bradley AA (1970) The composition of airborne dust in South African gold mines. In: Shapiro HA, ed. *Pneumoconiosis: Proceedings of the international conference, Johannesburg, 1969.* Oxford, Oxford University Press, pp. 462-466.

Becklake MR, Irwig L, Kielkowski D, Webster I, De Beer M, Landau S (1987) The predictors of emphysema in South African gold miners. *American review of respiratory disease,* 135:1234-1241.

Belli S, Comba P, Germani D, Grignoli M, Lagorio S, Paganoni R, Ronchin M (1989) [Mortality study among lead-zinc Italian (Val Seriana) miners.] *Medicina del Lavoro,* 80(6):467-478 (in Italian).

Berry CR, O'Brien TR, Madigan JE, Hager DA (1991) Thoracic radiographic features of silicosis in 19 horses. *Journal of veterinary internal medicine,* 5(4):248-256.

Blackford JA, Antonini JM, Castranova V, Dey RD (1994) Intratracheal instillation of silica up-regulates inducible nitric oxide synthase gene expression and increases nitric oxide production in alveolar macrophages and neutrophils. *American journal of respiratory cell and molecular biology,* 11(4):426-431.

Bloor WA, Eardley RE, Dinsdale A (1971) Environmental conditions in sanitary whiteware casting shops. *Annals of occupational hygiene,* 14(4):321-327.

Bolsaitis PP, Wallace WE (1996) The structure of silica surfaces in relation to cytotoxicity. In: Castranova V, Vallyathan V, Wallace WE, eds. *Silica and silica-induced lung diseases.* Boca Raton, FL, CRC Press, pp. 79-89.

Bolton WK, Suratt PM, Sturgill BC (1981) Rapidly progressive silicon nephropathy. *American journal of medicine,* 71:823-828.

Bonnin A, Mousson C, Justrabo E, Tanter Y, Chalopin JM, Rifle G (1987) Silicosis associated with crescentic IgA mesangial nephropathy [letter]. *Nephron,* 47(3): 229-230.

Boujemaa W, Lauwerys R, Bernard A (1994) Early indicators of renal dysfunction in silicotic workers. *Scandinavian journal of work, environment and health,* 20(3): 180-183.

Bravo MP, Del Rey Calero J, Conde M (1987) Silice y cancer de vejiga en varones. *Archivos Espanoles de Urologia,* 40(9):635-637.

Bresnitz EA, Roseman J, Becker D, Gracely E (1992) Morbidity among municipal waste incinerator workers . *American journal of industrial medicine,* 22:363-378.

Burgess GL, Turner S, McDonald JC, Cherry NM (1997) Cohort mortality study of Staffordshire pottery workers: (I) Radiographic validation of an exposure matrix for respirable crystalline silica. *Annals of occupational hygiene,* 41 (Suppl. 1):403-407.

Burgess WA (1995) *Recognition of health hazards in industry: a review of materials and processes,* 2nd ed. New York, NY, John Wiley & Sons, pp. 106-139, 411-422, 423-434, 475-482.

Buringh E, van de Belt R, van der Wal JF (1990) Dust control measures in Dutch brickworks. *Annals of occupational hygiene,* 34:483-497.

Burns CA, Zarkower A, Ferguson FG (1980) Murine immunological and histological changes in response to chronic silica exposure. *Environmental research,* 21(2):298-307.

Calvert GM, Steenland K, Palu S (1997) End-stage renal disease among silica-exposed gold miners. *Journal of the American Medical Association,* 277(15):1219-1223.

Carta P, Cocco PL, Casula D (1991) Mortality from lung cancer among Sardinian patients with silicosis. *British journal of industrial medicine,* 48(2):122-129

Castranova V, Dalal NS, Vallyathan V (1996) Role of surface free radicals in the pathogenicity of silica. In: Castranova V, Vallyathan V, Wallace WE, eds. *Silica and silica-induced lung diseases.* Boca Raton, FL, CRC Press, pp. 91-105.

Castranova V, Vallyathan V, Ramsey DM, McLaurin JL, Pack D, Leonard S, Barger MW, Ma JYC, Dalal NS, Teass A (1997) Augmentation of pulmonary reactions to quartz inhalation by trace amounts of iron-containing particles. *Environmental health perspectives,* 105 (Suppl. 5):1319-1324.

Cavariani F, Di Pietro A, Miceli M, Forastiere F, Biggeri A, Scavalli P, Petti A, Borgia P (1995) Incidence of silicosis among ceramic workers in central Italy. *Scandinavian journal of work, environment and health,* 21 (Suppl. 2):58-62.

Chamberlain M (1983) Effect of mineral dusts on metabolic cooperation between Chinese hamster V79 cells *in vitro*. *Environmental health perspectives,* 51:5-9.

Checkoway H (1995) Methodological considerations relevant to epidemiology studies of silica and lung cancer. *Applied occupational and environmental hygiene,* 10(12): 1049-1055.

Checkoway H, Rice CH (1992) Time-weighted averages, peaks, and other indices of exposure in occupational epidemiology. *American journal of industrial medicine,* 21:25-33.

Checkoway H, Heyer NJ, Demers PA, Breslow NE (1993) Mortality among workers in the diatomaceous earth industry. *British journal of industrial medicine,* 50:586-597.

Checkoway H, Heyer NJ, Demers PA, Gibbs GW (1996) Reanalysis of mortality from lung cancer among diatomaceous earth industry workers, with consideration of potential confounding by asbestos exposure. *Occupational and environmental medicine,* 53:645-647.

Chen GX, Burnett CA, Cameron LL, Alterman T, Lalich NR, Tanaka S, Althouse RB (1997) Tuberculosis mortality and silica exposure: a case-control study based on a national mortality database for the years 1983-1992. *International journal of occupational and environmental health,* 3:163-170.

Chen J, McLaughlin JK, Zhang JY, Stone BJ, Luo J, Chen RA, Dosemeci M, Rexing SH, Wu Z, Hearl FJ, McCawley MA, Blot WJ (1992) Mortality among dust-exposed Chinese mine and pottery workers. *Journal of occupational medicine,* 34(3):311-316.

Cherry N, Burgess G, McNamee R, Turner S, McDonald C (1995) Initial findings from a cohort mortality study of British pottery workers. *Applied occupational and environmental hygiene,* 10(12):1042-1045.

Cherry NM, Burgess GL, Turner S, McDonald JC (1997) Cohort study of Staffordshire pottery workers: (II) Nested case referent analysis of lung cancer. *Annals of occupational hygiene,* 41 (Suppl. 1):408-411.

Cherry NM, Burgess GL, Turner S, McDonald JC (1998) Crystalline silica and risk of lung cancer in the potteries. *Occupational and environmental medicine,* 55:779-785.

Collins JF, Marty MA (1995) Cancer risk assessment for crystalline silica to implement California's *Hot Spots Act. Scandinavian journal of work, environment and health,* 21 (Suppl. 2):99-103.

Collins JF, Marty MA (1997) Cancer risk assessment for crystalline silica. *Journal of exposure analysis and environmental epidemiology,* 7(3):359-365.

Cooper TC, Gressel MG, Froelich PA, Caplan PE, Mickelsen RL, Valiante D, Bost P (1993) Successful reduction of silica exposures at a sanitary ware pottery. *American Industrial Hygiene Association Journal,* 54(10):600-606.

Corbett EL, Churchyard GJ, Clayton T, Herselman P, Williams B, Hayes R, Mulder D, De Cock KM (1999) Risk factors for pulmonary mycobacterial disease in South African gold miners. *American journal of respiratory and critical care medicine,* 159:94-99.

Costello J, Graham WGB (1988) Vermont granite workers' mortality study. *American journal of industrial medicine,* 13:483-497.

Costello J, Castellan RM, Swecker GS, Kullman GJ (1995) Mortality of a cohort of U.S. workers employed in the crushed stone industry, 1940-1980. *American journal of industrial medicine,* 27:625-640.

Cowie RL (1987) Silica-dust-exposed mine workers with scleroderma (systemic sclerosis). *Chest,* 92(2): 260-262.

Cowie RL (1994) The epidemiology of tuberculosis in gold miners with silicosis. *American journal of respiratory and critical care medicine,* 150:1460-1462.

Cowie RL, Mabena SK (1991) Silicosis, chronic airflow limitation, and chronic bronchitis in South African gold miners. *American review of respiratory disease,* 143:80-84.

Dagle GE, Wehner AP, Clark ML, Buschbom RL (1986) Chronic inhalation exposure of rats to quartz. In: Goldsmith DF, Winn DM, Shy CM, eds. *Silica, silicosis, and cancer: Controversy in occupational medicine.* New York, NY, Praeger Publishers, pp. 255-266 (Cancer Research Monographs, Vol. 2).

Daniel LN, Mao Y, Saffiotti U (1993) Oxidative DNA damage by crystalline silica. *Free radical biology and medicine,* 14:463-472.

Daniel LN, Mao Y, Wang T-CL, Markey CJ, Markey SP, Shi X, Saffiotti U (1995) DNA strand breakage, thymine glycol production, and hydroxyl radical generation induced by different samples of crystalline silica *in vitro.* *Environmental research,* 71:60-73.

Davies LST, Robertson A, Agius RM, Cowie HA, Cherrie JW, Hutchison P (1994) The use of compliance monitoring for assessing quarry workers' exposures to respirable dust and quartz. *Annals of occupational hygiene,* 38 (Suppl. 1):559-570.

Davis BL, Johnson LR, Stevens RK, Courtney WJ, Safriet DW (1984) The quartz content and elemental composition of aerosols from selected sites of the EPA inhalable particulate network. *Atmospheric environment,* 18(4):771-782.

Davis GS (1991) Immunologic aspects of pneumoconioses in asbestosis and silicosis. In: Lynch JP, DeRemee RA, eds. *Immunologically mediated pulmonary diseases.* Philadelphia, PA, J.B. Lippincott Company, pp. 111-155.

Davis GS (1996) Silica. In: Harber P, Schenker MB, Balmes JR, eds. *Occupational and environmental respiratory disease,* 1st ed. St. Louis, MO, Mosby, pp. 373-399.

Davis LK, Wegman DH, Monson RR, Froines J (1983) Mortality experience of Vermont granite workers. *American journal of industrial medicine,* 4:705-723.

Decoufle P, Wood DJ (1979) Mortality patterns among workers in a gray iron foundry. *American journal of epidemiology,* 109(6):667-675.

de Klerk NH, Musk AW (1998) Silica, compensated silicosis, and lung cancer in Western Australian goldminers. *Occupational and environmental medicine,* 55:243-248.

Dethloff LA, Gilmore LB, Gladen BC, George G, Chhabra RS, Hook GER (1986a) Effects of silica on the composition of the pulmonary extracellular lining. *Toxicology and applied pharmacology,* 84(1):66-83.

Dethloff LA, Gilmore LB, Brody AR, Hook GER (1986b) Induction of intracellular and extracellular phospholipids in the lungs of rats exposed to silica. *Biochemical journal,* 233(1):111-118.

Donaldson HM, Wallingford K, Jones JH (1982) *Environmental surveys in the Barre, Vermont and Elberton, Georgia granite industries.* Cincinnati, OH, National Institute for Occupational Safety and Health (National Technical Information Service Publication No. PB83-179911).

Donaldson K, Borm PJA (1998) The quartz hazard: a variable entity. *Annals of occupational hygiene,* 42(5):287-294.

Dong D, Xu G, Sun Y, Hu P (1995) Lung cancer among workers exposed to silica dust in Chinese refractory plants. *Scandinavian journal of work, environment and health,* 21 (Suppl. 2):69-72.

Dosemeci M, McLaughlin JK, Chen J-Q, Hearl F, Chen R-G, McCawley M, Wu Z, Peng K-L, Chen A-L, Rexing SH, Blot WJ (1995) Historical total and respirable silica dust exposure levels in mines and pottery factories in China. *Scandinavian journal of work, environment and health,* 21 (Suppl. 2):39-43.

Dracon M, Noel C, Wallaert P, Dequiedt P, Lelievre G, Tacquet A (1990) Rapidly progressive glomerulonephritis in silicotic coal miners. *Nephrologie,* 11:61-65.

Drew RT, Kutzman RS (1984a) *Final report on a study of Fischer 344 rats exposed to silica dust for six months at concentrations of 0, 2, 10 or 20 mg/m^3, then maintained for six months prior to assessment.* Upton, NY, Brookhaven National Laboratory (Report No. BNL 35735; submitted to the National Toxicology Program under Interagency Agreement No. 222-Y01-ES-9-0043, November 1984).

Drew RT, Kutzman RS (1984b) *Final report on a study of Fischer 344 rats exposed to silica dust for six months at concentrations of 0, 2, 10 or 20 mg/m^3.* Upton, NY, Brookhaven National Laboratory (Report No. BNL 34617; submitted to the National Toxicology Program under Interagency Agreement No. 222-Y01-ES-9-0043, February 1984).

Driscoll KE (1995) The toxicology of crystalline silica studied *in vitro.* *Applied occupational and environmental hygiene,* 10(12):1118-1125.

Driscoll KE (1996) The role of interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha in the lung's response to silica. In: Castranova V, Vallyathan V, Wallace WE, eds. *Silica and silica-induced lung diseases.* Boca Raton, FL, CRC Press, pp. 163-184.

Driscoll KE, Deyo LC, Howard BW, Poynter J, Carter JM (1995) Characterizing mutagenesis in the *hprt* gene of rat alveolar epithelial cells. *Experimental lung research,* 21:941-956.

Driscoll KE, Deyo LC, Carter JM, Howard BW, Hassenbein DG, Bertram TA(1997) Effects of particle exposure and particle-elicited inflammatory cells on mutation in rat alveolar epithelial cells. *Carcinogenesis,* 18(2):423-430.

Dufresne A, Lesage J, Perrault G (1987) Evaluation of occupational exposure to mixed dusts and polycyclic aromatic hydrocarbons in silicon carbide plants. *American Industrial Hygiene Association Journal,* 48(2):160-166.

Dufresne A, Loosereewanich P, Bégin R, Dion C, Ecobichon D, Muir DCF, Ritchie AC, Perrault G (1998a) Tentative explanatory variable of lung dust concentration in gold miners exposed to crystalline silica. *Journal of exposure analysis and environmental epidemiology,* 8(3):375-398.

Dufresne A, Bégin R, Dion C, Jagirdar J, Rom WN, Loosereewanich P, Muir DCF, Ritchie AC, Perrault G (1998b) Angular and fibrous particles in lung in relation to silica-induced diseases. *International archives of occupational and environmental health,* 71:263-269.

Eisen EA, Smith TJ, Wegman DH, Louis TA, Froines J (1984) Estimation of long term dust exposures in the Vermont granite sheds. *American Industrial Hygiene Association Journal,* 45(2):89-94.

Erdogdu G, Hasirci V (1998) An overview of the role of mineral solubility in silicosis and asbestosis. *Environmental research,* 78:38-42.

Evans MG, Slocombe RF, Schwartz LD (1988) Pulmonary silicosis in captive ring-necked pheasants: definitive diagnosis by electron probe X-ray microanalysis. *Veterinary pathology,* 25(3):239-241.

Forastiere F, Lagorio S, Michelozzi P, Perucci CA, Axelson O (1989) Mortality pattern of silicotic subjects in the Latium region, Italy. *British journal of industrial medicine,* 46(12):877-880.

Fox AJ, Greenberg M, Ritchie GL (1975) *A survey of respiratory disease in the pottery industry.* London, Her Majesty's Stationery Office.

Freeman CS, Grossman EA (1995) Silica exposures in the United States between 1980 and 1992. *Scandinavian journal of work, environment and health,* 21 (Suppl. 2):47-49.

Fubini B (1997) Surface reactivity in the pathogenic response to particulates. *Environmental health perspectives,* 105 (Suppl.5):1013-1020.

Fubini B (1998) Surface chemistry and quartz hazard. *Annals of occupational hygiene,* 42(8):521-530.

Fubini B, Bolis V, Cavenago A, Volante M (1995) Physicochemical properties of crystalline silica dusts and their possible implication in various biological responses. *Scandinavian journal of work, environment and health,* 21 (Suppl. 2):9-14.

Fukata S, Matsubayashi S, Nagato H, Sakai K, Ohishi S, Yasuda M, Tamai H, Nakagawa T (1983) Monoclonal gammopathies associated with silicosis. *Rinsho Ketsueki,* 24(1):9-17.

Fukata S, Tamai H, Nagai K, Matsubayashi S, Nagato H, Tashiro T, Yasuda M, Kumagai LF (1987) A patient with hereditary spherocytosis and silicosis who developed an IgA(lambda) monoclonal gammopathy. *Japanese journal of medicine,* 26(1):81-83.

Fulekar MH, Alam Khan MM (1995) Occupational exposure to dust in slate pencil manufacture. *Annals of occupational hygiene,* 39(1):107-114.

Gao H, Brick J, Ong S, Miller M, Whong W-Z, Ong T (1997) Selective hyperexpression of *c-jun* oncoprotein by glass fiber- and silica-transformed BALB/c-3T3 cells. *Cancer letters,* 112:65-69.

Gerhardsson G (1976) Dust prevention in Swedish foundries. *Staub-Reinhaltung der Luft,* 36:433-439.

Gift JS, Faust RA (1997) Noncancer inhalation toxicology of crystalline silica: exposure-response assessment. *Journal of exposure analysis and environmental epidemiology,* 7(3): 345-358.

Giles RD, Sturgill BC, Suratt PM, Bolton WK (1978) Massive proteinuria and acute renal failure in a patient with acute silicoproteinosis. *American journal of medicine,* 64:336-342.

Goldsmith DF (1994) Health effects of silica dust exposure. In: Heaney PJ, Prewitt CT, Gibbs GV, eds. *Silica: physical behavior, geochemistry, and materials applications.* Washington, DC, Mineralogical Society of America. *Reviews in mineralogy,* 29:545-606.

Goldsmith DF (1998) Uses of workers' compensation data in epidemiology research. *Occupational medicine state of the art reviews,* 13(2):389-415.

Goldsmith DF, Hertz-Picciotto I (1997) Criteria for conducting quantitative risk assessments for silica. *Journal of exposure analysis and environmental epidemiology,* 7(3):367-375.

Goldsmith DF, Beaumont JJ, Morrin LA, Schenker MB (1995a) Respiratory cancer and other chronic disease mortality among silicotics in California. *American journal of industrial medicine,* 28(4):459-467.

Goldsmith DF, Ruble RP, Klein CA (1995b) Comparative cancer potency for silica from extrapolations of human and animal findings. *Scandinavian journal of work, environment and health,* 21 (Suppl.2):104-107.

Green FHY, Vallyathan V (1996) Pathologic responses to inhaled silica. In: Castranova V, Vallyathan V, Wallace WE, eds. *Silica and silica-induced lung diseases.* Boca Raton, FL, CRC Press, pp. 39-59.

Greskevitch MF, Turk AR, Dieffenbach AL, Roman JM, Groce DW, Hearl FJ (1992) Quartz analyses of the bulk dust samples collected by the National Occupational Health Survey of Mining. *Applied occupational and environmental hygiene,* 7(8):527-531.

Greskevitch MF, Bajpayee SS, Hale JM, Groce DW, Hearl FJ, eds. (1996) *NIOSH technical report: results from the National Occupational Health Survey of Mining (NOHSM).* Cincinnati, OH, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, Division of Respiratory Disease Studies (DHHS (NIOSH) Publication No.96-136).

Groth DH, Stettler LE, Platek SF, Lal JB, Burg JR (1986) Lung tumors in rats treated with quartz by intratracheal instillation. In:Goldsmith DF, Winn DM, Shy CM, eds. *Silica, silicosis, and cancer: Controversy in occupational medicine.* New York, NY, Praeger Publishers, pp. 243-253 (Cancer Research Monographs, Vol. 2).

Gu Z-W, Ong TO (1996) Potential mechanisms of silica-induced cancer. In: Castranova V, Vallyathan V, Wallace WE, eds. *Silica and silica-induced lung diseases.* Boca Raton, FL, CRC Press, pp. 397-406.

Guenel P, Hojberg G, Lynge E (1989) Cancer incidence among Danish stone workers. *Scandinavian journal of work, environment and health,* 15:265-270.

Hansen HJ, Jama FM, Nilsson C, Norrgren L, Abdurahman OS (1989) Silicate pneumoconiosis in camels *(Camelus dromedarius* L.). *Zentralblatt für Veterinarmedizin (A),* 36(10):789-796.

Hart GA, Hesterberg TW (1998) *In vitro* toxicity of respirable-size particles of diatomaceous earth and crystalline silica compared with asbestos and titanium dioxide. *Journal of occupational and environmental medicine,* 40(1):29-42.

Haslam PL (1994) Basic immunology and immunopathology. In: Parkes WR, ed. *Occupational lung disorders,* 3rd ed. London, Butterworth-Heinemann, pp. 50-99.

Hauglustaine D, Van Damme B, Daenens P, Michielsen P (1980) Silicon nephropathy: a possible occupational hazard. *Nephron,* 26:219-224.

Haustein UF, Anderegg U (1998) Silica induced scleroderma -- clinical and experimental aspects. *Journal of rheumatology,* 25(10):1917-1926.

Haustein UF, Ziegler V, Herrmann K, Mehlhorn J, Schmidt C (1990) Silica-induced scleroderma. *Journal of the American Academy of Dermatology,* 22(3):444-448.

Haustein UF, Ziegler V, Herrmann K (1992) Chemically induced scleroderma. *Der Hautarzt,* 43:464-474.

Heppleston AG (1994) Pathogenesis of mineral pneumoconioses. In: Parkes WR, ed. *Occupational lung disorders,* 3rd ed. London, Butterworth-Heinemann, pp. 100-134.

Hesterberg TW, Barrett JC (1984) Dependence of asbestos- and mineral dust-induced transformation of mammalian cells in culture on fiber dimension. *Cancer research,* 44:2170-2180.

Hesterberg TW, Oshimura M, Brody AR, Barrett JC (1986) Asbestos and silica induce morphological transformation of mammalian cells in culture: a possible mechanism. In: Goldsmith DF, Winn DM, Shy CM, eds. *Silica, silicosis, and cancer. Controversy in occupational medicine.* New York, NY, Praeger Publishers, pp. 177-190 (Cancer Research Monographs, Vol. 2).

Higgins RI, Deere MR, Cinkotai FF (1985) Fettlers' exposure to pottery dust in a factory making sanitary whiteware. *Annals of occupational hygiene,* 29(3):365-375.

Hnizdo E, Murray J (1998) Risk of pulmonary tuberculosis relative to silicosis and exposure to silica dust in South African gold miners. *Occupational and environmental medicine,* 55:496-502.

Hnizdo E, Murray J (1999) Correction: Risk of pulmonary tuberculosis relative to silicosis and exposure to silica dust in South African gold miners. *Occupational and environmental medicine,* 56:215-216.

Hnizdo E, Sluis-Cremer GK (1991) Silica exposure, silicosis, and lung cancer: a mortality study of South African gold miners. *British journal of industrial medicine,* 48:53-60.

Hnizdo E, Sluis-Cremer GK (1993) Risk of silicosis in a cohort of white South African gold miners. *American journal of industrial medicine,* 24:447-457.

Hnizdo E, Murray J, Sluis-Cremer GK, Thomas RG (1993) Correlation between radiological and pathological diagnosis of silicosis: an autopsy population based study. *American journal of industrial medicine,* 24:427-445.

Hnizdo E, Murray J, Klempman S (1997) Lung cancer in relation to exposure to silica dust, silicosis and uranium production in South African gold miners. *Thorax,* 52:271-275.

Holland LM, Gonzales M, Wilson JS, Tillery MI (1983) Pulmonary effects of shale dusts in experimental animals. In: Wagner WL, Rom WN, Merchant JA, eds. *Health issues related to metal and nonmetallic mining*. Boston, MA, Butterworth, pp. 485-496.

Holland LM, Wilson JS, Tillery MI, Smith DM (1986) Lung cancer in rats exposed to fibrogenic dusts. In: Goldsmith DF, Winn DM, Shy CM, eds. *Silica, silicosis, and cancer: Controversy in occupational medicine.* New York, NY, Praeger Publishers, pp. 267-279 (Cancer Research Monographs, Vol. 2).

Holman CDJ, Psaila-Savona P, Roberts M, McNulty JC (1987) Determinants of chronic bronchitis and lung dysfunction in Western Australian gold miners. *British journal of industrial medicine,* 44:810-818.

Hook GER, Viviano CJ (1996) Acute silicosis and the activation of alveolar type II cells. In: Castranova V, Vallyathan V, Wallace WE, eds. *Silica and silica-induced lung diseases.* Boca Raton, FL, CRC Press, pp. 229-242.

Hotz P, Gonzalez-Lorenzo J, Siles E, Trujillano G, Lauwerys R, Bernard A (1995) Subclinical signs of kidney dysfunction following short exposure to silica in the absence of silicosis. *Nephron,* 70:438-442.

Hua F, Xipeng J, Shunzhang Y, Xueqi G, Kaiguo W, JianY, Shenghua Q (1992) Quantitative risk assessment for lung cancer from exposure to metal ore dust. *Biomedical and environmental sciences,* 5:221-228.

Huggins CW, Johnson SN, Segreti JM, Snyder JG (1985) *Bureau of Mines Report of Investigations 8975: Determination of alpha quartz particle distribution in respirable coal mine dust samples and reference standards.* Avondale, MD, US Department of the Interior, Bureau of Mines, 7 pp. (National Technical Information Service Publication No. PB86-136660).

Hughes JM (1995) Radiographic evidence of silicosis in relation to silica exposure. *Applied occupational and environmental hygiene,* 10(12):1064-1069.

IARC (1984) *Polynuclear aromatic compounds. Part 3. Industrial exposures in aluminium production, coal gasification, coke production and iron and steel founding.* Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 133-190 (IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 34).

IARC (1987) *Silica and some silicates.* Lyon, France, International Agency for Research on Cancer, pp. 33-143 (IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 42).

IARC (1997) *Silica, some silicates, coal dust and* para *-aramid fibrils.* Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp.1-242 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 68).

Iler RK (1979) *The chemistry of silica: solubility, polymerization, colloid and surface properties, and biochemistry.* New York, NY, Wiley-Interscience Publishers.

ILO (1980) *Guidelines for the use of ILO international classification of radiographs of pneumoconioses,* rev. ed. Geneva, International Labour Organisation, 48 pp. (Occupational Safety and Health Series No.22).

ILO (1991) *Occupational lung diseases: prevention and control.* Geneva, International Labour Organisation, 85 pp. (Occupational Safety and Health Series No. 67).

IPCS (1993) *International Chemical Safety Card -- Quartz.* Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 0808).

Iyer R, Holian A (1996) Immunological aspects of silicosis. In: Castranova V, Vallyathan V, Wallace WE, eds. *Silica and silica-induced lung diseases.* Boca Raton, FL, CRC Press, pp. 253-267.

Jaurand MC, Fleury J, Monchaux G, Nebut M, Bignon J (1987) Pleural carcinogenic potency of mineral fibers (asbestos, attapulgite) and their cytotoxicity on cultured cells. *Journal of the National Cancer Institute,* 79(4):797-804.

Kane AB (1996) Questions and controversies about the pathogenesis of silicosis. In: Castranova V, Vallyathan V, Wallace WE, eds. *Silica and silica-induced lung diseases.* Boca Raton, FL, CRC Press, pp. 121-136.

Kauppinen T, Partanen T, Degerth R, Ojajarvi A (1995) Pancreatic cancer and occupational exposures. *Epidemiology,* 6(5):498-502.

Kelly J (1992) *U.S. Department of the Interior, National Park Service, New River Gorge National River, West Virginia.* Cincinnati, OH, National Institute for Occupational Safety and Health (HHE Report No. HETA 92-045-2260),

King EJ, Mohanty GP, Harrison CV, Nagelschmidt G (1953) The action of different forms of pure silica on the lungs of rats. *British journal of industrial medicine,* 10:9-17.

Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H (1982) *Epidemiologic research: principles and quantitative methods.* New York, NY, Van Nostrand Reinhold, p. 428.

Kleinschmidt I, Churchyard G (1997) Variation in incidences of tuberculosis in subgroups of South African gold miners. *Occupational and environmental medicine,* 54:636-641.

Klockars M, Koskela RS, Järvinen E, Kolari PJ, Rossi A (1987) Silica exposure and rheumatoid arthritis: a follow up study of granite workers 1940-81. *British medical journal,* 294:997-1000.

Koeger AC, Alcaix D, Rozenberg S, Bourgeois P (1991) Occupational exposure to silica and dermatopolymyositis: three cases. *Annales de medecine interne (Paris),* 142(6):409-413.

Koeger AC, Alcaix D, Rozenberg S, Bourgeois P (1996) Graves' disease after silica dust exposure. *Journal of rheumatology,* 68(11):202.

Koskela R-S, Klockars M, Järvinen E, Kolari PJ, Rossi A (1987) Mortality and disability among granite workers. *Scandinavian journal of work, environment and health,* 13:18-25.

Kreiss K, Zhen B (1996) Risk of silicosis in a Colorado mining community. *American journal of industrial medicine,* 30:529-539.

Kreiss K, Greenberg LM, Kogut SJH, Lezotte DC, Irvin CG, Cherniack RM (1989) Hard-rock mining exposures affect smokers and nonsmokers differently: results of a community prevalence study. *American review of respiratory disease,* 139:1487-1493.

Kullman GJ, Greife AL, Costello J, Hearl FJ (1995) Occupational exposures to fibers and quartz at 19 crushed stone mining and milling operations. *American journal of industrial medicine,* 27:641-660.

Kurppa K, Gudbergsson H, Hannunkari I, Koskinen H, Hernberg S, Koskela R-S, Ahlman K (1986) Lung cancer among silicotics in Finland. In: Goldsmith DF, Winn DM, Shy CM, eds. *Silica, silicosis, and cancer: Controversy in occupational medicine.* New York, NY, Praeger Publishers, pp. 311-319 (Cancer Research Monographs, Vol. 2).

Kusiak R, Liss GM, Gailitis MM (1993) Cor pulmonale and pneumoconiotic lung disease: an investigation using hospital discharge data. *American journal of industrial medicine,* 24:161-173.

Lapp NL, Castranova V (1993) How silicosis and coal workers' pneumoconiosis develops -- a cellular assessment. *Occupational medicine state of the art reviews,* 8(1):35-56.

Lawson RJ, Schenker MB, McCurdy SA, Jenkins B, Lischak LA, John W, Scales D (1995) Exposure to amorphous silica fibers and other particulate matter during rice farming operations. *Applied occupational and environmental hygiene,* 10(8):677-684.

Leigh J, Wang H, Bonin A, Peters M, Ruan X (1997) Silica-induced apoptosis in alveolar and granulomatous cells *in vivo. Environmental health perspectives,* 105 (Suppl. 5): 1241-1245.

Leigh J, Wang H, Bonin A, Peters M (1998a) Persistence of silica-induced inflammation is related to delayed occurrence of apoptosis in alveolar leukocytes. In: Chiyotani K, Hosoda Y, Aizawa Y, eds. *Advances in the prevention of occupational respiratory diseases* Amsterdam, Elsevier Science, pp. 890-895 (Excerpta Medica Supplement 53).

Leigh J, Wang H, Bonin A, Peters M (1998b) *In vivo* genotoxicity of silica evidenced by progressive development of micronuclei in alveolar macrophages. In: Chiyotani K, Hosoda Y, Aizawa Y, eds. *Advances in the prevention of occupational respiratory diseases.* Amsterdam, Elsevier Science, pp. 520-525 (Excerpta Medica Supplement 53).

Linch KD, Cocalis JC (1994) An emerging issue: Silicosis prevention in construction. *Applied occupational and environmental hygiene,* 9(8):539-542.

Linch KD, Miller WE, Althouse RB, Groce DW, Hale JM (1998) Surveillance of respirable crystalline silica dust using OSHA compliance data (1979-1995). *American journal of industrial medicine,* 34(6):547-558.

Liu X, Keane MJ, Zhong B-Z, Ong T, Wallace WE (1996) Micronucleus formation in V79 cells treated with respirable silica dispersed in medium and in simulated pulmonary surfactant. *Mutation research,* 361:89-94.

Liu X, Keane MJ, Harrison JC, Cilento EV, Ong T, Wallace WE (1998) Phospholipid surfactant adsorption by respirable quartz and *in vitro* expression of cytotoxicity and DNA damage. *Toxicology letters,* 96, 97:77-84.

Lofgren DJ (1993) Case studies: silica exposure for concrete workers and masons. *Applied occupational and environmental hygiene,* 8(10):832-836.

Love RG, Waclawski ER, Maclaren WM, Porteous RH, Groat SK, Wetherill GZ, Hutchison PA, Kidd MW, Soutar CA (1994) *Cross-sectional study of risks of respiratory disease in relation to exposures of airborne quartz in the heavy clay industry.* Edinburgh, Institute of Occupational Medicine (IOM Report No. TM/94/07).

Mao Y, Daniel LN, Whittaker N, Saffiotti U (1994) DNA binding to crystalline silica characterized by Fourier-transform infrared spectroscopy. *Environmental health perspectives,* 102 (Suppl. 10):165-171.

Masuda K (1981) Chronic thyroiditis observed in patients with silicosis as an adjuvant disease of man. *Shikoku Acta Medica,* 37(1):119-129.

Materna BL, Jones JR, Sutton PM, Rothman N, Harrison RJ (1992) Occupational exposures in California wildland fire fighting. *American Industrial Hygiene Association journal,* 53(1):69-76.

McDonald C (1995) Silica, silicosis, and lung cancer: an epidemiological update. *Applied occupational and environmental hygiene,* 10(12):1056-1063.

McDonald JC, Oakes D (1984) Exposure-response in miners exposed to silica. In: *Sixth International Pneumoconiosis Conference: 1983, Bochum, Germany. Vol 1.* Geneva, International Labour Organisation, pp. 114-123.

McDonald JC, Cherry N, McNamee R, Burgess G, Turner S (1995) Preliminary analysis of proportional mortality in a cohort of British pottery workers exposed to crystalline silica. *Scandinavian journal of work, environment and health,* 21 (Suppl. 2):63-65.

McDonald JC, Burgess GL, Turner S, Cherry NM (1997) Cohort study of Staffordshire pottery workers: (III) Lung cancer, radiographic changes, silica exposure and smoking habit. *Annals of occupational hygiene,* 41 (Suppl. 1):412-414.

McLaughlin JK, Jing-Qiong C, Dosemeci M, Rong-An C, Rexing SH, Zhien W, Hearl FJ, McCawley MA, Blot WJ (1992) A nested case-control study of lung cancer among silica exposed workers in China. *British journal of industrial medicine,* 49:167-171.

McNeill DA, Chrisp CE, Fisher GL (1990) Pulmonary adenomas in A/J mice treated with silica. *Drug and chemical toxicology,* 13(1):87-92.

Merlo F, Costantini M, Reggiardo G, Ceppi M, Puntoni R (1991) Lung cancer risk among refractory brick workers exposed to crystalline silica: a retrospective cohort study. *Epidemiology,* 2(4):299-305.

Morrow PE (1988) Issues: Possible mechanisms to explain dust overloading of the lungs. *Fundamental and applied toxicology,* 10:369-384.

Morrow PE (1992) Contemporary issues in toxicology -- dust overloading of the lungs: update and appraisal. *Toxicology and applied pharmacology,* 113:1-12.

Mossman BT, Churg A (1998) State of the art: Mechanisms in the pathogenesis of asbestosis and silicosis. *American journal of respiratory and critical care medicine,* 157:1666-1680.

Mozzon D, Brown DA, Smith JW (1987) Occupational exposure to airborne dust, respirable quartz and metals arising from refuse handling, burning and landfilling. *American Industrial Hygiene Association journal,* 48(2):111-116.

Muhle H, Takenaka S, Mohr U, Dasenbrock C, Mermelstein R (1989) Lung tumor induction upon long term low level inhalation of crystalline silica. *American journal of industrial medicine,* 15(3):343-346.

Muhle H, Bellmann B, Creutzenberg O, Dasenbrock C, Ernst H, Kilpper R, Mackenzie JC, Morrow P, Mohr U, Takenaka S, Mermelstein R (1991) Pulmonary response to toner upon chronic inhalation exposure in rats. *Fundamental and applied toxicology,* 17: 280-299.

Muhle H, Kittel B, Ernst H, Mohr U, Mermelstein R (1995) Neoplastic lung lesions in rat after chronic exposure to crystalline silica. *Scandinavian journal of work, environment and health,* 21 (Suppl. 2):27-29.

Muir DCF (1991) Correction in cumulative risk in silicosis exposure assessment. *American journal of industrial medicine,* 19:555. Muir DCF, Shannon HS, Julian JA,

Verma DK, Sebestyen A, Bernholz CD (1989a) Silica exposure and silicosis among Ontario hardrock miners: I. Methodology. *American journal of industrial medicine,* 16:5-11.

Muir DCF, Shannon HS, Julian JA, Verma DK, Sebestyen A, Bernholz CD (1989b) Silica exposure and silicosis among Ontario hardrock miners: III. Analysis and risk estimates. *American journal of industrial medicine,* 16:29-43.

Muramatsu K, Yamamoto T, Hasegawa A et al. (1989) [A case of autoimmune hemolytic anemia associated with silicosis.] *Japanese journal of chest diseases,* 48(1):45-50 (in Japanese).

Murray J, Reid G, Kielkowski D, de Beer M (1993) Cor pulmonale and silicosis: a necropsy based case-control study. *British journal of industrial medicine,* 50:544-548.

Myers JE, Lewis P, Hofmeyr W (1989) Respiratory health of brickworkers in Cape Town, South Africa: background, aims and dust exposure determinations. *Scandinavian journal of work, environment and health,* 15(3):180-187.

Nagalakshmi R, Nath J, Ong T, Whong W-Z (1995) Silica-induced micronuclei and chromosomal aberrations in Chinese hamster lung (V79) and human lung (Hel 299) cells. *Mutation research,* 335:27-33.

Nehls P, Seiler F, Rehn B, Greferath R, Bruch J (1997) Formation and persistence of 8-oxoguanine in rat lung cells as an important determinant for tumor formation following particle exposure. *Environmental health perspectives,* 105 (Suppl. 5): 1291-1296.

Neyer U, Woss E, Neuweiler J (1994) Case report: Wegener's granulomatosis associated with silicosis. *Nephrology dialysis transplantation,* 9(5):559-561.

Ng TP, Yeung KH, O'Kelly FJ (1987a) Silica hazard of caisson construction in Hong Kong. *Journal of the Society of Occupational Medicine,* 37:62-65.

Ng TP, Tsin TW, O'Kelly FJ, Chan SL (1987b) A survey of the respiratory health of silica-exposed gemstone workers in Hong Kong. *American review of respiratory disease,* 135:1249-1254.

Ng TP, Lee HS, Phoon WH (1993) Further evidence of human silica nephrotoxicity in occupationally exposed workers. *British journal of industrial medicine,* 50:907-912.

Niemeier RW, Mulligan LT, Rowland J (1986) Cocarcinogenicity of foundry silica sand in hamsters. In: Goldsmith DF, Winn DM, Shy CM, eds. *Silica, silicosis, and cancer: Controversy in occupational medicine.* New York, NY, Praeger Publishers, pp. 215-227 (Cancer Research Monographs, Vol. 2).

NIOSH (1974) *Criteria for a recommended standard: occupational exposure to crystalline silica.* Cincinnati, OH, US Department of Health, Education, and Welfare, Health Services and Mental Health Administration, National Institute for Occupational Safety and Health (DHEW (NIOSH) Publication No. 75-120).

NIOSH (1992a) *NIOSH Alert: Request for assistance in preventing silicosis and deaths from sandblasting.* Cincinnati, OH, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, National Institute for Occupational Safety and Health (DHHS (NIOSH) Publication No. 92-102).

NIOSH (1992b) *NIOSH Alert: Request for assistance in preventing silicosis and deaths in rock drillers.* Cincinnati, OH, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, National Institute for Occupational Safety and Health (DHHS (NIOSH) Publication No. 92-107).

NIOSH (1994a) Silica, crystalline, respirable by XRD: Method 7500, Issue 2 (dated 8/15/94). In: Cassinelli ME, O'Connor PF, eds. *NIOSH manual of analytical methods,* 4th ed. Cincinnati, OH, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health (DHHS (NIOSH) Publication No. 94-113).

NIOSH (1994b) Silica, crystalline, respirable by IR: Method 7602, Issue 2 (dated 8/15/94). In: Cassinelli ME, O'Connor PF, eds. *NIOSH manual of analytical methods,* 4th ed. Cincinnati, OH, US Department of Health and Human Services, Public Health

Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health (DHHS (NIOSH) Publication No. 94-113).

NIOSH (1996) *NIOSH Alert: Request for assistance in preventing silicosis and deaths in construction workers.* Cincinnati, OH, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health (DHHS (NIOSH) Publication No. 96-112).

NIOSH (1997) *Pocket guide to chemical hazards.* Cincinnati, OH, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health (DHHS (NIOSH) Publication No. 97-140).

NIOSH (forthcoming) *NIOSH special hazard review: Health effects of occupational exposure to respirable crystalline silica.* Cincinnati, OH, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health (DHHS (NIOSH) Publication).

Nuyts GD, Van Vlem E, De Vos A, Daelemans RA, Rorive G, Elseviers MM, Schurgers M, Segaert M, D'Haese PC, De Broe ME (1995) Wegener granulomatosis is associated to exposure to silicon compounds: a case-control study. *Nephrology dialysis transplantation,* 10:1162-1165.

Oberdörster G (1997) Pulmonary carcinogenicity of inhaled particles and the maximum tolerated dose. *Environmental health perspectives,* 195 (Suppl. 5):1347-1355.

Oshimura M, Hesterberg TW, Tsutsui T, Barrett JC (1984) Correlation of asbestos-induced cytogenetic effects with cell transformation of Syrian hamster embryo cells in culture. *Cancer research,* 44:5017-5022.

Osorio AM, Thun MJ, Novak RF, Van Cura J, Avner ED (1987) Silica and glomerulonephritis: case report and review of the literature. *American journal of kidney diseases,* 9(3):224-230.

Otsuki T, Sakaguchi H, Tomokuni A, Aikoh T, Matsuki T, Kawakami Y, Kusaka M, Ueki H, Kita S, Ueki A (1998) Soluble Fas mRNA is dominantly expressed in cases with silicosis. *Immunology,* 94:258-262.

Oudyk JD (1995) Review of an extensive ferrous foundry silica sampling program. *Applied occupational and environmental hygiene,* 10:331-340.

Pairon JC, Jaurand MC, Kheuang L, Janson X, Brochard P, Bignon J (1990) Sister chromatid exhanges in human lymphocytes treated with silica. *British journal of industrial medicine,* 47:110-115.

Pan G, Takahashi K, Feng Y, Liu L, Liu T, Zhang S, Liu N, Okubo T, Goldsmith DF (1999) Nested case-control study of esophageal cancer in relation to occupational exposure to silica and other dusts. *American journal of industrial medicine,* 35:272-280.

Parent ME, Siemiatycki J, Fritschi L (1998) Occupational exposures and gastric cancer. *Epidemiology,* 9(1):48-55.

Parker JE (1994) Silicosis. In: Rakel RE, ed. *Conn's current therapy.* Philadelphia, PA, W.B. Saunders, pp. 207-210.

Parkes WR, ed. (1982) *Occupational lung disorders,* 2nd ed. London, Butterworths, pp. 134-174.

Partanen T, Pukkala E, Vainio H, Kurppa K, Koskinen H (1994) Increased incidence of lung and skin cancer in Finnish silicotic patients. *Journal of occupational medicine,* 36(6):616-622.

Peters JM (1986) Silicosis. In: Merchant JA, Boehlecke BA, Taylor G, Pickett-Harner M, eds. *Occupational respiratory diseases.* Cincinnati, OH, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, National Institute for Occupational Safety and Health, pp. 219-237 (DHHS (NIOSH) Publication No. 86-102).

Petersen PE, Henmar P (1988) Oral conditions among workers in the Danish granite industry. *Scandinavian journal of work, environment and health,* 14:328-331.

Popendorf WJ, Pryor A, Wenk HR (1982) Mineral dust in manual harvest operations. *Annals of the American Conference of Governmental Industrial Hygienists,* 2:101-115.

Pott F, Dungworth DL, Heinrich U, Muhle H, Kamino K, Germann P-G, Roller M, Rippe RM, Mohr U (1994) Lung tumours in rats after intratracheal instillation of dusts. *Annals of occupational hygiene,* 38 (Suppl. 1):357-363.

Pouthier D, Duhoux P, Van Damme B (1991) Pulmonary silicosis and glomerular nephropathy: Apropos of 1 case. *Nephrologie,* 12(1):8-11.

Price-Jones MJ, Gubbings G,Chamberlain M (1980) The genetic effects of crocidolite asbestos; comparison of chromosome abnormalities and sister-chromatid exchanges. *Mutation research,* 79:331-336.

Puntoni R, Goldsmith DG, Valerio F, Vercelli M, Bonassi S, Di Giorgio F, Ceppi M, Stagnaro E, Filiberti R, Santi L, Merlo F (1988) A cohort study of workers employed in a refractory brick plant. *Tumori,* 74:27-33.

Rabovsky J (1997) Laboratory studies on silica induced toxicity and relationship to carcinogenicity. *Journal of exposure analysis and environmental epidemiology,* 7(3):267-278.

Rees D, Cronje R, du Toit RSJ (1992) Dust exposure and pneumoconiosis in a South African pottery. 1. Study objectives and dust exposure. *British journal of industrial medicine,* 49:459-464.

Renne RA, Eldridge SR, Lewis TR, Stevens DL (1985) Fibrogenic potential of intratracheally instilled quartz, ferric oxide, fibrous glass, and hydrated alumina in hamsters. *Toxicologic pathology,* 13(4):306-314.

Reuzel PGJ, Bruijntjes JP, Feron VJ, Woutersen RA (1991) Subchronic inhalation toxicity of amorphous silicas and quartz dust in rats. *Food and chemical toxicology,* 29(5):341-354.

Riala R (1988) Dust and quartz exposure of Finnish construction cleaners. *Annals of occupational hygiene,* 32(2):215-220.

Rice CH, Harris RL, Checkoway H, Symons MJ (1986) Dose-response relationships for silicosis from a case-control study of North Carolina dusty trades workers. In: Goldsmith DF, Winn DM, Shy CM, eds. *Silica, silicosis, and cancer: Controversy in occupational medicine.* New York, NY, Praeger Publishers, pp. 77-86 (Cancer Research Monographs, Vol. 2).

Rice FL, Stayner LT (1995) Assessment of silicosis risk for occupational exposure to crystalline silica. *Scandinavian journal of work, environment and health,* 21 (Suppl. 2):87-90.

Rispal P, Wen L, De Precigout V, Aparicio M (1991) Nephropathy with silica in a dental technician. *La presse medicale,* 20(4):176.

Robbins SL (1974) *Pathologic basis of disease.* Philadelphia, PA, W.B. Saunders Co., pp. 239-240.

Rosenman KD, Reilly MJ, Rice C, Hertzberg V, Tseng C-Y, Anderson HA (1996) Silicosis among foundry workers: implication for the need to revise the OSHA standard. *American journal of epidemiology,* 144(9):890-900.

Saffiotti U (1990) Lung cancer induction by silica in rats, but not in mice and hamsters: species differences in epithelial and granulomatous reactions. In: Seemayer NH, Hadnagy W, eds. *Environmental hygiene II.* New York, NY, Springer-Verlag, pp. 235-238.

Saffiotti U (1992) Lung cancer induction by crystalline silica. In: D'Amato RD, Slaga TJ, Farland WH, Henry C, eds. *Relevance of animal studies to the evaluation of human cancer risk.* New York, NY, Wiley-Liss, pp. 51-69.

Saffiotti U, Ahmed N (1995) Neoplastic transformation by quartz in the BALB/3T3/A31-1-1 cell line and the effects of associated minerals. *Teratogenesis, carcinogenesis, and mutagenesis,* 15(6):339-356.

Saffiotti U, Daniel LN, Mao Y, Williams AO, Kaighn ME, Ahmed N, Knapton AD (1993) Biological studies on the carcinogenic mechanisms of quartz. In: Guthrie GD, Mossman BT, eds. *Health effects of mineral dusts.* Washington, DC, Mineralogical Society of America. *Reviews in* mineralogy, 28:523-544.

Saffiotti U, Williams O, Lambert N, Daniel N, Kaighn ME, Mao Y, Shi X (1996) Carcinogenesis by crystalline silica: animal, cellular, and molecular studies. In: Castranova V, Vallyathan V, Wallace WE, eds. *Silica and silica-induced lung diseases.* Boca Raton, FL, CRC Press, pp. 345-381.

Saita G, Zavaglia O (1951) Kidney function in silicotics. *Medicina del Lavoro,* 42(2):41-48.

Salisbury S, Melius J (1982) *Harbison-Walker Refractories, Fairfield, Alabama, Bessemer, Alabama.* Cincinnati, OH, National Institute for Occupational Safety and Health (HHE Report No. HETA-80-086-1191).

Samimi B, Weill H, Ziskind M (1974) Respirable silica dust exposure of sandblasters and associated workers in steel fabrication yards. *Archives of environmental health,* 29:61-66.

Schapira RM, Ghio AJ, Effros RM, Morrisey J, Almagro UA, Dawson CA, Hacker AD (1995) Hydroxyl radical production and lung injury in the rat following silica or titanium dioxide instillation *in vivo. American journal of respiratory cell and molecular biology,* 12(2):220-226.

Scheuchenzuber WJ, Eskew ML, Zarkower A (1985) Effects of prolonged inhalation of silica and olivine dusts on immune functions in the mouse. *Environmental research,* 38(2):389-399.

Schwartz LW, Knight HD, Whittig LD, Malloy RL, Abraham JL,Tyler NK (1981) Silicate pneumoconiosis and pulmonary fibrosis in horses from the Monterey-Carmel peninsula. *Chest,* 80 (Suppl. 1):82-85.

Seaton A (1995) Silicosis. In: Morgan WKC, Seaton A, eds. *Occupational lung diseases,* 3rd ed. Philadelphia, PA, W.B. Saunders Co., pp. 222-267.

Seta JA, Sundin DA, Pedersen DH, eds. (1988) *National occupational exposure survey field guidelines. Vol. 1.* Cincinnati, OH, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, National Institute for Occupational Safety and Health, Division of Surveillance, Hazard Evaluations, and Field Studies (DHHS (NIOSH) Publication No. 88-106).

Sherson D, Jorgensen F (1989) Rapidly progressive crescenteric glomerulonephritis in a sandblaster with silicosis. *British journal of industrial medicine,* 46:675-676.

Sherson D, Lander F (1990) Morbidity of pulmonary tuberculosis among silicotic and nonsilicotic foundry workers in Denmark. *Journal of occupational medicine,* 32(2):110-113.

Shi X, Mao Y, Daniel LN, Saffiotti U, Dalal NS, Vallyathan V (1994) Silica radical-induced DNA damage and lipid peroxidation. *Environmental health perspectives,* 102 (Suppl. 10):149-154.

Siltanen E, Koponen M, Kokko A, Engström B, Reponen J (1976) Dust exposure in Finnish foundries. *Scandinavian journal of work, environment and health,* 2 (Suppl. 1):19-31.

Silverstein M, Maizlish N, Park R, Silverstein B, Brodsky L, Mirer F (1986) Mortality among ferrous foundry workers. *American journal of industrial medicine,* 10(1):27-43.

Slavin RE, Swedo JL, Brandes D, Gonzalez-Vitale JC, Osornio-Vargas A (1985) Extrapulmonary silicosis: a clinical, morphologic, and ultrastructural study. *Human pathology,* 16(4):393-412.

Sluis-Cremer GK, Hessel PA, Hnizdo E, Churchill AR, Zeiss EA (1985) Silica, silicosis, and progressive systemic sclerosis. *British journal of industrial medicine,* 42:838-843.

Sluis-Cremer GK, Hessel PA, Hnizdo E, Churchill AR (1986) Relationship between silicosis and rheumatoid arthritis. *Thorax,* 41:596-601.

Smith AH, Lopipero PA, Barroga VR (1995) Meta-analysis of studies of lung cancer among silicotics. *Epidemiology,* 6(6):617-624.

Sobti RC, Bhardwaj DK (1991) Cytogenetic damage and occupational exposure: I. Exposure to stone dust. *Environmental research,* 56:25-30.

Soutar CA, Robertson A, Miller BG, Searl A (1997) *Epidemiological evidence on the carcinogenicity of silica: factors in scientific judgement.* Edinburgh, Institute of Occupational Medicine, 34 pp. (IOM Report TM/97/09).

Spiethoff A, Wesch H, Wegener K, Klimisch HJ (1992) The effects of Thorotrast and quartz on the induction of lung tumors in rats. *Health physics,* 63(1):101-110.

Steenland K, Beaumont J (1986) A proportionate mortality study of granite cutters. *American journal of industrial medicine,* 9:189-201.

Steenland K, Brown D (1995a) Silicosis among gold miners: exposure-response analyses and risk assessment. *American journal of public health,* 85(10):1372-1377.

Steenland K, Brown D (1995b) Mortality study of gold miners exposed to silica and nonasbestiform amphibole minerals: an update with 14 more years of follow-up. *American journal of industrial medicine,* 27:217-229.

Steenland K, Goldsmith DF (1995) Silica exposure and autoimmune diseases. *American journal of industrial medicine,* 28:603-608.

Steenland K, Stayner L (1997) Silica, asbestos, man-made mineral fibers, and cancer. *Cancer causes and control,* 8:491-503.

Steenland K, Nowlin S, Ryan B, Adams S (1992) Use of multiple-cause mortality data in epidemiologic analyses: US rate and proportion files developed by the National Institute for Occupational Safety and Health and the National Cancer Institute. *American journal of epidemiology,* 136(7):855-862.

Stopford CM, Stopford W (1995) Respirable quartz content of farm soils. *Applied occupational and environmental hygiene,* 10(3):196-199.

Sweeney TD, Brain JD (1996) Lavagable biomarkers of exposure to fibrogenic dusts. In: Castranova V, Vallyathan V, Wallace WE, eds. *Silica and silica-induced lung diseases.* Boca Raton, FL, CRC Press, pp. 197-207.

Tokumaru Y, Hirayama K, Kita K, Kawamura M, Katayama K (1990) Two cases of ataxic sensory neuropathy associated with silicosis. *Clinical neurology,* 30:933-938.

Tsuda T, Babazono A, Yamamoto E, Mino Y, Matsuoka H (1997) A meta-analysis on the relationship between pneumoconiosis and lung cancer. *Journal of occupational health,* 39:285-294.

Tucker DM, Reger RB, Morgan WKC (1995) Effects of silica exposure among railroad workers. *Applied occupational and environmental hygiene,* 10(12):1080-1085.

US Department of the Interior (1992) *Special publication: Crystalline silica primer.* Washington, DC, US Department of the Interior, Bureau of Mines.

US EPA (1994) *Methods for derivation of inhalation reference concentrations and application of inhalation dosimetry, Section 4.3.5 Dosimetric adjustments for particle exposures.* Research Triangle Park, NC, US Environmental Protection Agency, Office of Health and Environmental Assessment, Office of Research and Development (Publication No. EPA/600/8-90/066F).

US EPA (1996) *Ambient levels and noncancer health effects of inhaled crystalline and amorphous silica: health issue assessment.* Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Research and Development (Publication No. EPA/600/R-95/115; National Technical Information Service Publication No. PB97-188122).

Vallyathan V, Castranova V, Pack D, Leonard S, Shumaker J, Hubbs AF, Shoemaker DA, Ramsey DM, Pretty JR, McLaurin JL, Khan A, Teass A (1995) Freshly fractured quartz inhalation leads to enhanced lung injury and inflammation: Potential role of free radicals. *American journal of respiratory and critical care medicine,* 152(3):1003-1009.

Vanchugova NN, Frash VN, Kogan FM (1985) The use of a micronucleus test as a short-term method in detecting potential blastomogenicity of asbestos-containing and other mineral fibers. *Gigiena Truda i Professional'nye Zabolevaniya,* 6:45-48.

Verma DK, Sebestyen A, Julian JA, Muir DCF, Schmidt H, Bernholz CD, Shannon HS (1989) Silica exposure and silicosis among Ontario hardrock miners: II. Exposure estimates. *American journal of industrial medicine,* 16:13-28.

Virta RL (1993) Crystalline silica: what it is -- and isn't. *Minerals today,* October: 12-16.

Wagner GR (1995) The inexcusable persistence of silicosis [editorial]. *American journal of public health,* 85(10):1346-1347.

Wagner JC (1970) The pathogenesis of tumors following the intrapleural injection of asbestos and silica. In: Nettesheim P, Hanna MG Jr, Deatherage JW Jr, eds. *Morphology of experimental respiratory carcinogenesis.* Oak Ridge, TN, US Atomic Energy Commission, pp. 347-358.

Wagner JC, Berry G (1969) Mesotheliomas in rats following inoculation with asbestos. *British journal of cancer,* 23:567-581.

Wagner MMF (1976) Pathogenesis of malignant histiocytic lymphoma induced by silica in a colony of specific-pathogen-free Wistar rats. *Journal of the National Cancer Institute,* 57:509-518.

Wagner MMF, Wagner JC (1972) Lymphomas in the Wistar rat after intrapleural inoculation of silica. *Journal of the National Cancer Institute,* 49:81-91.

Wagner MMF, Wagner JC, Davies R, Griffiths DM (1980) Silica-induced malignant histiocytic lymphoma: incidence linked with strain of rat and type of silica. *British journal of cancer,* 41:908-917.

Wang H, Leigh J, Bonin A, Peters M (1997a) Silica-induced morphological change similar to apoptosis in bronchoalveolar lavage cells and granulomatous cells. *Annals of occupational hygiene,* 41 (Suppl. 1):459-464.

Wang H, Leigh J, Bonin A, Peters M (1997b) Silica induced micronuclei in pulmonary alveolar macrophages *in vivo.* *Annals of occupational hygiene,* 41 (Suppl. 1):434-439.

Warheit DB, Hartsky MA (1997) Initiating the risk assessment process for inhaled particulate materials: development of short term inhalation bioassays. *Journal of exposure analysis and environmental epidemiology,* 7(3): 313-325.

Watts WF, Parker DR (1995) Quartz exposure trends in metal and nonmetal mining. *Applied occupational and environmental hygiene,* 10(12):1009-1018.

Weill H, McDonald JC (1996) Exposure to crystalline silica and risk of lung cancer: the epidemiological evidence. *Thorax,* 51:97-102.

Weill H, Jones RN, Parkes WR (1994) Silicosis and related diseases. In: Parkes WR, ed. *Occupational lung disorders,* 3rd ed. London, Butterworth-Heinemann, pp. 285-339.

Weissman DN, Ma JKH, Rojanasakul Y, Hubbs AF (1996) Immune dysfunction in silicosis: a hypothesis. *Applied occupational and environmental hygiene,* 11(7):962-965.

Westerholm P, Ahlmark A, Maasing R, Segelberg I (1986) Silicosis and risk of lung cancer or lung tuberculosis: a cohort study. *Environmental research,* 41:339-350.

WHO (1986) *Recommended health-based limits in occupational exposure to selected mineral dusts (silica, coal): report of a WHO study* group. Geneva, World Health Organization, 80 pp. (WHO Technical Report Series 734).

WHO (1993) "WHO calls for medical surveillance of workers exposed to mineral dusts." Geneva, World Health Organization (Press Release WHO/73, 23 September 1993).

WHO (1996) *Groups at risk: WHO report on the tuberculosis epidemic 1996.* Geneva, World Health Organization.

Wiessner JH, Henderson JD Jr, Sohnle PG, Mandel NS, Mandel GS (1988) The effect of crystal structure on mouse lung inflammation and fibrosis. *American review of respiratory disease,* 138:445-450.

Wiles FJ, Faure MH (1977) Chronic obstructive lung disease in gold miners. In: Walton WH, ed. *Inhaled particles IV. Part 2.* Oxford, Pergamon Press, pp. 727-735.

Wilke RA, Salisbury S, Abdel-Rahman E, Brazy PC (1996) Lupus-like autoimmune disease associated with silicosis. *Nephrology dialysis and transplantation,* 11:1835-1838.

Williams AO, Knapton AD, Ifon ET, Saffiotti U (1996) Transforming growth factor beta expression and transformation of rat lung epithelial cells by crystalline silica (quartz). *International journal of cancer,* 65:639-649.

Wilson T, Scheuchenzuber WJ, Eskew ML, Zarkower A (1986) Comparative pathological aspects of chronic olivine and silica inhalation in mice. *Environmental research,* 39(2):331-344.

Xu XZ, Cia XG, Men XS, Yang PY, Yang JF, Jing SL, He JH, Si WY (1993) A study of siliceous pneumoconiosis in a desert area of Sunan county, Gansu province, China. *Biomedical and environmental sciences,* 6:217-222.

Xu Z, Pan G-W, Liu L-M, Brown LM, Gaun D-X, Xiu Q, Sheng J-H, Stone BJ, Dosemeci M, Fraumeni JF Jr, Blot WJ (1996) Cancer risks among iron and steel workers in Anshan, China, Part I: proportional mortality ratio analysis. *American journal of industrial medicine,* 30:1-6.

Yamano Y, Kagawa J, Hanaoka T, Takahashi T, Kasai H, Tsugane S, Watanabe S (1995) Oxidative DNA damage induced by silica *in vivo. Environmental research,* 69(2):102-107.

Zheng W, Shu XO, Ji BT, Gao YT (1996) Diet and other risk factors for cancer of the salivary glands: a population-based case-control study. *International journal of cancer,* 67:194-198.

Zhong B, Whong W, Ong T (1997) Detection of mineral-dust-induced DNA damage in two mammalian cell lines using the alkaline single cell gel/comet assay. *Mutation research,* 393:181-187.

Ziegler V, Haustein UF (1992) Systemic scleroderma -- a silica induced occupational disease? Epidemiological, clinical, immunological, mineralogical, animal and cell culture investigations. *Dermatologische Monatschrift,* 178:34-43.

Ziskind M, Jones RN, Weill H (1976) Silicosis. *American review of respiratory disease,* 113:643-665.

添付資料１　原資料

IARC(1997)

Silica, some silicates, coal dust and para-aramid fibris（ヒトに対する発がんリスク評価モノグラフ、Vol 68、IARC）は下記から入手できる：

International Agency for Research on Cancer
150 cours Albert Thomas
69372 Lyon Cedex 08
France

1996 年 2 月 15～22 日にリオンに参集して、シリカ(石英を含む)、ケイ酸塩、石炭粉塵、およびパラアラミド小繊維のヒトに対する発がんリスクを評価した作業部会のメンバーは下記のとおり：

M. D. Attfield, National Institute for Occupational Safety and Health, USA
P. J. Borm, University of Limburg, The Netherlands
H. Checkoway, University of Washington, USA
K. Donaldson, Napier University, United Kingdom
M. Dosemeci, National Cancer Institute, USA
V. J. Feron, TNO Nutrition and Food Research Institute, The Netherlands
B. J. Fubini, University of Torino, Italy
M. Gerin, Universite de Montreal, Canada
E. Hnizdo, National Centre for Occupational Health, South Africa
A. B. Kane, Brown University, USA
J. C. McDonald, Imperial College, United Kingdom
H. Muhle, Fraunhofer Institute for Toxicology and Aerosol Research, Germany
S. Olin, International Life Sciences Institute, USA
J. -C. Pairon, INSERM, France
T. Partanen, Institute of Occupational Health, Finland
C. Shy, University of North Carolina, USA
R. Tatrai, National Institute of Occupational Health, Hungary
D. B. Warheit, DuPont Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine, USA
V. Yermilov, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Russia

US EPA(1996)

米国環境庁の報告書、*Ambient levels and noncancer health effects of inhaled crystalline and amorphous silica: health issue assessment*(NTIS Publication PB97-188-122)は下記から入手できる：

National Technical Information Service
Springfield, VA 22161
USA

本文書は、US EPA の方針に従ってレビューされ公表が承認された。本文書のおもな筆者は下記のとおり：

Dr R. A. Faust, Oak Ridge National Laboratory, USA
Dr J. S. Gift, National Center for Environmental Assessment, USA
Dr D. F. Goldsmith, Western Consortium for Public Health, USA
Dr Ruble, Western Consortium for Public Health, USA

US EPA のレビュー者および助言者は下記のとおり：

Dr D. L. Costa, National Health and Environmental Effects Research Laboratory (MD-82), USA
Dr J.S. Dollarhide, National Center for Environmental Assessment
Dr J. A. Graham, National Center for Environmental Assessment
Dr A. Koppikar, National Center for Environmental Assessment
Dr W. E. Pepelko, National Center for Environmental Assessment
Dr C. Shoaf, National Center for Environmental Assessment
Mr E. G. Smith, Office of Air Quality Planning and Standards
Dr W. Victery, Region IX

本文書の外部からのピアレビュー者は下記のとおり：

Dr D. Gardner, Private Consultant, Raleigh, NC, USA
Ms S. Goodwin, University of Maryland, Baltimore, MD, USA
Dr M. Jacobsen, National Institute for Occupational Safety and Health, USA

Dr R. Kutzman, MITRE Corporation, McLean, VA, USA
Dr J. Rabovsky, California Environmental Protection Agency, USA
Ms F. Rice, National Institute for Occupational Safety and Health, USA
Dr J. M. Samet, The Johns Hopkins University, USA
Dr C. Shy, University of North Carolina, USA
Dr J. Vincent, University of Minnesota, USA
Dr J. Watson, Desert Research Institute, USA
Dr H. Weill, Tulane University, USA

NIOSH(近刊予定)

NIOSH special hazard review：Health effects of occupational exposure to respirable crystalline silica が刊行された場合の入手先：

National Institute for Occupational Safety and Health
Publications Dissemination
4676 Columbia Parkway
Cincinnati, OH 45226-1998
USA

本文書の原案は、NIOSH の方針に従って NIOSH の内部レビューを受けた。外部のピアレビュー者は下記のとおり：

W. Beckett, University of Rochester School of Medicine
H. Checkoway, University of Washington
G. S. Davis, University of Vermont College of Medicine
J. Gift, US EPA
D. Goldsmith, George Washington University
E. Hnizdo, National Centre for Occupational Health, South Africa
J. Hughes, Tulane School of Public Health and Tropical Medicine
C. Jones, Mine Safety and Health Administration, US Department of Labor
W. Kojola, American Federation of Labor and Congress of Industrial Organizations
A. G. Macneski, Environmental Safety and Health, Bechtel National, Inc.
M. Schaper, Mine Safety and Health Administration, US Department of Labor

L. Schuman, Occupational Safety and Health Administration, US Department of Labor

J. Sharpe, National Stone Association

D. M. Tucker, Norfolk Southern Corporation

J. A. Ulizio, US Silica Company

J.L. Weeks, George Washington University Medical Center

添付資料 2　CICAD ピアレビュー

結晶質シリカ、石英についての CICAD 文書草案は、検討のため、各国の IPCS 窓口機関や参加機関と連絡を取った上で IPCS が認定した機関・組織、および専門家に送られた。下記の関係各機関からコメントが寄せられた：

M. Baril, Institut de Recherche en Santé et Sécurité du Travail du Québec, Montreal, Quebec, Canada

R. Benson, Drinking Water Program, US Environmental Protection Agency, Denver, CO, USA

T. Berzins, National Chemicals Inspectorate (KEMI), Solna, Sweden

P. Borm, Medical Institute for Environmental Hygiene, Department of Fibre and Particle Toxicology, Düsseldorf University, Düsseldorf, Germany

R. Brown, Toxservices, Uppingham, United Kingdom

R.S. Chhabra, National Institute of Environmental Health Sciences/National Institute of Health, Research Triangle Park, NC, USA

S. Dobson, Institute of Terrestrial Ecology, Cambridgeshire, United Kingdom

K. Donaldson, Department of Biological Sciences, Napier University, Edinburgh, Scotland

J. Heuer, Federal Institute for Health Protection of Consumers and Veterinary Medicine, Berlin, Germany

J. Hurych, National Institute of Public Health, Prague, Czech Republic

J. Leigh, National Occupational Health and Safety Commission, Sydney, Australia

M. Moore, The Morgan Crucible Company, Windsor, United Kingdom

F. Morrall, British Ceramic Confederation, Stoke-on-Trent, United Kingdom

D. Muir, Occupational Health Program, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada

M. Wyart-Remy, Industrial Minerals Association - Europe, Brussels, Belgium

P. Yao, Institute of Occupational Medicine, Chinese Academy of Preventive Medicine, Beijing, People's Republic of China

J. Yoshida, Chemical Safety Management, Office of Environmental Chemical Safety, Environmental Health Bureau, Ministry of Health and Welfare, Tokyo, Japan

K. Ziegler-Skylakakis, Beratergremium für Umweltrelevante Altstoffe, Muenchen, Germany

添付資料 3　CICAD 最終検討委員会

オーストラリア、シドニー　1999 年 11 月 21～24 日

メンバー

Dr R. Benson, Drinking Water Program, US Environmental Protection Agency, Region VIII, Denver, CO, USA

Dr T. Berzins, National Chemicals Inspectorate (KEMI), Solna, Sweden

Dr R.M. Bruce, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Cincinnati, OH, USA

Mr R. Cary, Health and Safety Executive, Merseyside, United Kingdom

Dr R.S. Chhabra, National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health, Research Triangle Park, NC, USA

Dr S. Chou, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA, USA

Dr S. Dobson, Institute of Terrestrial Ecology, Monks Wood, Cambridgeshire, United Kingdom

Dr H. Gibb, National Center for Environmental Assessment,US Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

Dr R.F. Hertel, Federal Institute for Health Protection of Consumers and Veterinary Medicine, Berlin, Germany

Dr J. Kielhorn, Fraunhofer Institute for Toxicology and Aerosol Research, Hannover, Germany

Dr S. Kristensen, National Occupational Health and Safety Commission (Worksafe), Sydney, NSW, Australia

Mr C. Lee-Steere, Environment Australia, Canberra, ACT, Australia

Ms M. Meek, Environmental Health Directorate, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Ms F. Rice, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA

Dr J. Sekizawa, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Dr D. Willcocks, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS), Sydney, NSW, Australia(座長)

Professor P. Yao, Institute of Occupational Medicine, Chinese Academy of Preventive Medicine, Beijing, People's Republic of China

オブザーバー

Mr P. Howe, Institute of Terrestrial Ecology, Huntingdon, Cambridgeshire, United Kingdom

Dr K. Ziegler-Skylakakis, GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, GmbH, Oberschleissheim, Germany

事務局

Dr A. Aitio, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Ms M. Godden, Health and Safety Executive, Bootle, Merseyside, United Kingdom

Dr M. Younes, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

添付資料 4　国際化学物質安全性カード

国際化学物質安全性カード

石英　　ICSC番号:0808

石英
QUARTZ
Crystalline silica, quartz
Crystalline silicon dioxide, quartz
Silicic anhydride
SiO_2
分子量:60.1

CAS登録番号:14808-60-7
RTECS番号:VV7330000
ICSC番号:0808

災害／暴露のタイプ	一次災害／急性症状	予防	応急処置／消火薬剤
火災	不燃性。		周辺の火災時：適切な消火薬剤を用いる。
爆発			
身体への暴露		粉塵の拡散を防ぐ！	
吸入	咳。	局所排気または呼吸用保護具。	
皮膚			
眼		安全ゴーグル、または呼吸用保護具と眼用保護具の併用。	
経口摂取			

漏洩物処理	貯蔵	包装・表示
・こぼれた物質を容器内に掃き入れる。湿らせてもよい場合は、粉塵を避けるために湿らせてから掃き入れる。 ・残留分を多量の水で洗い流す。 ・個人用保護具：有毒粒子用P3フィルター付マスク。		

重要データは 次ページ参照

ICSC番号:0808　　Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety & the Commission of the European Communities © IPCS CEC 1993

国際化学物質安全性カード

石英　　ICSC番号:0808

重要データ

物理的状態; 外観:
無色、白色、あるいは黒色、紫色、緑色の変色結晶。

物理的危険性:

化学的危険性:
強力な酸化剤と反応し、火災や爆発の危険をもたらす。

許容濃度:
TLV：0.025 mg/m³ (呼吸性画分); A2 (人における発がん性が疑われる物質) (ACGIH 2006)。
(訳注：詳細は ACGIH の TLVs and BEIs 参照)

MAK (呼吸性画分)：発がん性力テゴリー：1 (DFG 2006)。
(訳注：詳細は DFG の List of MAK and BAT values を参照)

暴露の経路:
体内への吸収経路：吸入。

吸入の危険性:
20℃ではほとんど気化しない。しかし拡散すると、浮遊粒子が急速に有害濃度に達することがある。

短期暴露の影響:

長期または反復暴露の影響:
肺に影響を与え、線維症(珪肺症)を生じることがある。人で発がん性を示す。

物理的性質
・沸点：2230℃
・融点：1610℃
・比重(水=1)：2.6
・水への溶解性：溶けない

環境に関するデータ

注
・暴露の程度によっては、定期検診を勧める。
・CSQZ, DQ 12, Min-U-Sil, Sil-Co-Sil, Snowit, Sykron F300, Sykron F600 はいずれも商品名である。

付加情報

ICSC番号:0808
更新日：1997.10
石英

© IPCS, CEC, 1993

訳注：掲載の ICSC 日本語版は本 CICAD 日本語版作成時のものです。ICSC は更新されることがあります。http://www.nihs.go.jp/ICSC/　を参照してください。