IPCS

UNEP//ILO//WHO

国際化学物質簡潔評価文書

Concise International Chemical Assessment Document

No.32　Beryllium and Beryllium Compounds(2001)

ベリリウムおよびベリリウム化合物

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

2007

目次

序言
1. 要 約 …… 5
2. 物質の特定および物理的･化学的性質 …… 9
3. 分析方法 …… 12
4. ヒトおよび環境の暴露源 …… 13
5. 環境中の移動・分布・変換 …… 14
6. 環境中の濃度とヒトの暴露量 …… 16
6.1 環境中の濃度 …… 16
6.2 ヒトの暴露 …… 17
7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較 …… 19
7.1 吸 収 …… 19
7.1.1 吸 入 …… 19
7.1.2 経 口 …… 20
7.1.3 経 皮 …… 20
7.2 代 謝 …… 20
7.3 分 布 …… 21
7.4 排 出 …… 21
8. 実験哺乳類および *in vitro* 試験系への影響 …… 22
8.1 単回暴露 …… 22
8.1.1 吸入と気管内注入 …… 22
8.1.2 その他の経路 …… 23
8.2 刺激と感作 …… 24
8.3 短期暴露 …… 25
8.3.1 吸 入 …… 25
8.3.2 経 口 …… 26
8.3.3 経 皮 …… 26
8.4 中期暴露 …… 26
8.4.1 吸 入 …… 26
8.4.2 経 口 …… 27
8.5 長期暴露と発がん性 …… 27
8.5.1 吸入暴露 …… 28
8.5.2 経口暴露 …… 29
8.5.3 その他の経路 …… 32

8.6　遺伝毒性および関連エンドポイント …… 32
8.7　生殖毒性 …… 33
8.8　免疫系および神経系への影響 …… 34
9.　ヒトへの影響 …… 35
9.1　急性ベリリウム疾患 …… 35
9.2　慢性ベリリウム疾患 …… 35
9.3　刺 激 …… 38
9.4　慢性ベリリウム疾患に関する疫学研究 …… 38
9.5　肺がんに関する疫学研究 …… 41
9.6　生殖毒性 …… 53
10.　実験室および自然界の生物への影響 …… 53
10.1　水生環境 …… 53
10.2　陸生環境 …… 56
10.3　微生物 …… 56
11.　影響評価 …… 56
11.1　健康への影響評価 …… 56
11.1.1　危険有害性の特定と用量反応の評価 …… 56
11.1.1.1　非がん性 - 経 口 …… 56
11.1.1.2　非がん性 - 吸 入 …… 58
11.1.1.3　がんの証拠の重み …… 60
11.1.2　耐容摂取量・濃度または指針値の設定基準 …… 61
11.1.2.1　非がん性 - 経 口 …… 61
11.1.2.2　非がん性 - 吸 入 …… 61
11.1.2.3　が ん …… 62
11.1.3　リスクの総合判定例 …… 63
11.1.4　ヒトの健康リスク判定における不確実性および信頼度 …… 65
11.2　環境への影響評価 …… 65
12.　国際機関によるこれまでの評価 …… 67

参考文献 …… 68

添付資料 1　原資料 …… 93
添付資料 2　CICAD ピアレビュー …… 97
添付資料 3　CICAD 最終検討委員会 …… 99
添付資料 4　経口耐用摂取量のベンチマークドーズ分析 …… 102

国際化学物質安全性カード

ベリリウム(ICSC 0226) 105
酸化ベリリウム(ICSC 1325) 106
硫酸ベリリウム(ICSC 1351) 107
硝酸ベリリウム(ICSC 1352) 108
炭酸ベリリウム(ICSC 1353) 109
塩化ベリリウム(ICSC 1354) 110
フッ化ベリリウム(ICSC 1355) 111

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

No.32　Beryllium and Beryllium Compounds
(ベリリウムおよびベリリウム化合物)

序言

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

1. 要約

ベリリウムおよびベリリウム化合物に関する本 CICAD は、主としてベリリウムおよびベリリウム化合物の発がん性・非発がん性のヒト健康リスクを評価するために作成されたレビュー(US EPA, 1998)に基づき、米国環境保護庁(EPA)によって作成されたものである。その他の資料には、健康への有害影響と一般住民の暴露に関する情報を記述するために米国毒物疾病登録庁 Agency for Toxic Substances and Disease Registry が作成したベリリウムに関する 1993 年のレビュー(ATSDR, 1993)、英国健康安全管理庁 Health and Safety Executive of the United Kingdom が作成したベリリウムおよびベリリウム化合物に関す毒性レビュー(Delic, 1992; HSE, 1994)、およびヒトの健康と環境に対するベリリウムの影響を評価するために IPCS が作成したレビュー(IPCS, 1990)が含まれている。US EPA(1998)のレビューには、1997 年までの入手可能なデータが検討されている。ATSDR (1993)と英国健康安全管理庁(Delic, 1992; HSE, 1994)の毒性レビューは 1992 年以前の入手可能なデータに基づいており、また IPCS(1990)レビューは 1989 年以前の入手可能なデータに基づいている。生態毒性に関する情報の文献検索を 1988～1999 年(2 月)について行ったが、US EPA レビュー(1998)も、ATSDR レビュー(1993)も環境への影響に関する情報がなかったからである。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、本 CICAD のピアレビューに関する情報を添付資料 2 に示す。本 CICAD は、2000 年 6 月 26～29 日に、フィンランドのヘルシンキで開催された最終検討委員会で、国際評価として承認された。最終検討委員会の会議参加者を添付資料 3 に示す。IPCS が作成した国際化学物質安全性カード(IPCS, 1999a.g)の、ベリリウム(ICSC 0226)、酸化ベリリウム (ICSC 1325)、硫酸ベリリウム(ICSC 1351)、硝酸ベリリウム(ICSC 1352)、炭酸ベリリウム (ICSC 1353) 、塩化ベリリウム(ICSC 1354)、およびフッ化ベリリウム(ICSC 1355)も本 CICAD に転載する。

ベリリウム(Be; CAS 番号 : 7440-41-7)は地殻中におよそ 2.8～5.0 mg/kg の濃度で見出さ

れる。ベリリウムを含有する鉱石は、宇宙、原子力、兵器、エレクトロニクス産業で使用するため、ベリリウム金属、ベリリウム合金、酸化ベリリウムに加工されている。ベリリウムの生産加工とベリリウムを含有する化石燃料(とくに石炭)の燃焼が、大気、表層水、土壌へのベリリウムの排出をもたらしている。大気中のベリリウムは乾性並びに湿性沈着によって水圏や土壌へ移動する。大概の天然水中では、大部分のベリリウムは溶解するというよりも、むしろ浮遊物質あるいは底質に吸着されていると考えられる。ベリリウムは大部分の種類の土壌微粒子に固く吸着されると推定されている。

ベリリウムは水生生物種によって水からあまり生物濃縮はされない。また、海底摂食性軟体動物によっても、生物濃縮はされていないようである。大部分の植物は土壌からベリリウムを少量取り込むが、2 ～3 の植物種はベリリウム蓄積性植物の機能を果たしている。一般住民は主として食物と飲料水中のベリリウムに暴露され、小規模だが大気からの暴露と粉塵の偶発的摂取による暴露もある。しかしながら、あとの 2 経路による摂取は、暴露源付近では重要になる可能性があり、工場周辺環境では作業員に対する暴露の大部分を占めることもある。

ベリリウムまたはベリリウム化合物の体内毒性動態に取り組んだヒトでの研究はない。しかし、非職業性暴露を受けた人の肺と尿にベリリウムが検出されている。ベリリウムおよびベリリウム化合物は代謝されない。吸入されたベリリウム粒子(不溶性)は肺からゆっくりと除去されることが動物実験によって示されていることから、ベリリウムは暴露後数年間も肺に残留する可能性がある。吸入や気管内注入によって摂取された可溶性および低溶解性ベリリウム化合物の、肺からのクリアランスは二相性のようである。すなわち、2～3 日から 2～3 週間の速やかな第一相と遅い第二相(可溶性化合物では 2～3 週間から 2～3 ヵ月、低溶解性化合物では数週間から数年間)がある。吸入または気管内注入後、可溶性ベリリウム化合物は酸化ベリリウムなどの低溶解性化合物よりもはるかに多く吸収される(初期の肺負荷の最大 20%まで)。吸収程度は、酸化ベリリウム粒子の大きさと溶解性に影響する焼成温度によっても変わる。摂取されたベリリウムの消化管からの吸収は少ない(<1%)。吸収されたベリリウムは主として骨に分布・蓄積される。排泄は非常に遅く、おもに尿に排出される。吸入や気管内注入による暴露後間もなく、吸収されないベリリウムは糞便を介して排泄される。しかし、暴露後時間が経つと、吸収されたベリリウムの身体からの除去には、尿への排泄のほうが(とくに溶けやすいベリリウム化合物の場合)重要になる。

ヒトに対するベリリウムの経口毒性に関しては、信頼できるデータはない。LD_{50} データに基づくと、可溶性ベリリウム化合物の単回投与による急性経口暴露の毒性は中等度である。しかし、低溶解性ベリリウム化合物の場合、経口単回投与試験の結果は入手できない。

動物での短期、中期、および長期の試験によって、消化器系と骨格系が経口暴露後のベリリウムの標的器官であることが報告された。可溶性硫酸ベリリウムの混餌に長期暴露されたイヌは胃腸障害と骨髄低形成を発症した。低溶解性炭酸ベリリウムを 3～4 週間混餌投与したラットでくる病が認められたが、これは腸内における不溶性のリン酸ベリリウム形成の結果生じた、消化管によるリン吸収率の低下が原因と考えられる。硫酸ベリリウム四水和物に長期暴露したイヌにおける小腸障害の 10%発生率に対する 95%信頼限界下限値で計算した投与量(10%影響量－ベンチマークドーズ 10：BMD_{10})は、0.46mg/kg 体重/日である。経口耐容摂取量の 0.002mg/kg 体重/日が、不確定係数の 300 を用いて BMD_{10} から推定された。

肺は動物およびヒトにおけるベリリウム吸入暴露の主要な標的である。動物の場合、可溶性および低溶解性ベリリウム化合物の LC_{50} 値は両方とも入手できなかった。反復あるいは持続暴露に関し、可溶性および低溶解性ベリリウム化合物に暴露した種々の動物種の肺で最も顕著な影響(肺炎、線維化、増殖性病変、化生、過形成)が観察されている。ヒトの場合、単回吸入暴露後のベリリウムまたはベリリウム化合物の毒作用に関する情報はほとんどないが、単回大量暴露後に化学性肺臓炎(急性ベリリウム症[ABD])が認められている。ベリリウムまたはベリリウム化合物にヒトが短期間または反復暴露すると、暴露濃度に依存して急性型または慢性型の肺疾患を起こすことがある。ABD は一般にベリリウム 100μg/m^3 以上の暴露レベルで発生しており、この暴露レベルが症例の 10%で致命的と考えられる。急性の化学性肺臓炎とは対照的に、より低濃度の暴露でも暴露した人の 1～5%に本疾患の慢性型が発生する。慢性ベリリウム症(CBD)の特徴は、肺でのベリリウム粒子に対する免疫反応に起因する肉芽腫の形成である。ベリリウム吸入暴露の敏感な影響として、ベリリウム感作および CBD を立証する証拠が多量にある。ベリリウムの非発がん性の健康影響に対する耐容濃度は 0.02μg/m^3 であり、この値は総不確実係数 10(不顕性エンドポイントであるベリリウム感作の感受性に基づき、無毒性量[NOAEL]ではなく最小毒性量[LOAEL]の使用に 3、そして主試験の暴露モニタリングの質的不良に 3)を用いて、暴露作業員における CBD に対する期間で調整した LOAEL から推定された。

ベリリウム加工作業員についてのコホート死亡率調査、およびベリリウム症例登録制度(BCR)への登録例についての調査で、肺がん死亡率の上昇が認められた。これらの調査は吸入暴露したヒトにおけるベリリウム発がん性の証拠を提供すると考えられているが、比較的小規模な肺がんリスクの増大、明白性を欠くベリリウム暴露の推測、不完全な喫煙データ、および他の発がん物質への暴露に対する対照の欠如などから、その証拠は限定的である。疫学的調査の欠点にかかわらず、同じコホートについての全追跡死亡率調査および BCR コホート調査の結果は、ベリリウム暴露と肺がんリスク増大との因果関係を示唆している。

この結論は次のような事実によって裏付けられる。すなわち、ABD を有する作業員(これらの作業員はきわめて高い濃度のベリリウムに暴露していたと考えられる)で肺がん発生数が多いこと、暴露濃度がきわめて高いときに初めて雇用された作業員のほうが肺がん発生率は高いこと、7 ヵ所のベリリウム加工工場のうち 6 ヵ所で肺がん過剰の所見が一致していること、さらに非悪性呼吸器疾患のリスクが最も高い工場で最高の肺がんリスクが認められることなどである。暴露作業員の肺がんリスクに基づき、ベリリウムに対する吸入ユニットリスク値として $2.4\times10^{-3}\mu g/m^3$ が得られた。

動物試験では、ベリリウムへの吸入暴露によってラットとサルで肺がんが有意に増加した。また、ベリリウムは気管内注入によってラットに肺がんを発生させ、静脈内注射と骨髄腔内注射によってウサギ(おそらくマウスも)に骨肉腫を発生させることが明らかにされている。

ベリリウムまたはベリリウム化合物への暴露による皮膚や眼の刺激に関して、動物データは入手できない。しかし、ベリリウムの可溶性および低溶解性化合物は、いずれも種々の動物種に対しさまざまな投与経路を介した皮膚感作物質であることが示されている。可溶性ベリリウム化合物への暴露による眼や皮膚についてのヒトのデータは入手できる。ヒトにおけるベリリウムおよびベリリウム化合物への皮膚暴露は、遅延型(細胞介在性)皮膚過敏反応を引き起こすことがある。

動物での生殖および発生毒性データは限られている。入手可能な少数の試験が非経口の暴露経路を利用しているため、環境中や作業環境で暴露したヒトへの関連性が限られてくる。ビーグル犬に硫酸ベリリウム四水和物を暴露する長期経口試験が行われた。生存していた最初の同腹仔の透明・染色標本(もはや入手できない)についての検査では、肉眼的異常も骨格奇形も報告されなかった。吸入によるベリリウムの生殖毒性または発生毒性に関する動物実験は見当たらない。

ヒトにおけるベリリウムの免疫学的影響は肺でのベリリウム特異的細胞性免疫反応が関与している。ベリリウムのリンパ球幼若化試験で行ったベリリウム特異的細胞増殖の観察は、CBD と深く関係がある感作の存在を明らかにしている。しかし、感作は CBD で用いられている判定基準のうちの一つにしか過ぎない。

ベリリウムまたはベリリウム化合物への吸入、経口、経皮暴露によるヒトへの神経学的影響に関する試験は見当たらなかった。職業性暴露によるヒトへの神経学的影響の証拠はなく、消化管からの吸収がきわめて少ない(<1%)ことと皮膚からの吸収がないことに基づけば、

作業環境であっても吸気による神経学的影響は考えられない。その上、数種の動物の経口暴露でも、暴露と通常は関連のある神経学的病変は認められない。

ベリリウムは水生動物に毒性を示す。試験種および試験条件によって(試験水の硬度がもっとも影響し、軟水では毒性が強くなる)、96-時間 LC_{50} 値はベリリウム 0.14～32.0 mg/L の範囲となっている。オオミジンコ(*Daphnia magna*)に対するベリリウムの慢性毒性値 0.05～1.10mg/L が、中等度の水硬度(炭酸カルシウム 100～300 mg/L)で報告されている。ベリリウムは陸生植物に毒性を示し、低い pH と中性 pH の培養液中で濃度 0.5～5mg/L では、生長を抑制して収穫を減少させる。砂地では、濃度 10mg/kg で春蒔大麦の収穫が 26%減少した。pH が高いと、ベリリウムは植物毒性が弱まるが、植物にとって利用不能のリン酸塩として析出することが理由の一つである。ほとんどの植物はベリリウムを少量取り込むが、植物内部でのベリリウムの移動はほとんどない。陸生動物に対するベリリウムの影響について入手できるデータはない。食物連鎖中でベリリウムの生物濃縮が生じるという証拠はない。

2. 物質の特定および物理的･化学的性質

ベリリウム(Be; CAS No. 7440-41-7; グルシニウム)は、周期表の IIA グループに属し、原子番号 4、原子量 9.01 の鉄灰色のもろい金属である。遊離ベリリウムは天然には存在しない(ATSDR, 1993)。ベリリウムは＋2 の酸化状態にある。さまざまなタイプのイオン結合を形成する上、共有結合を形成する傾向が強い(たとえば、 $(CH_3)_2Be$ などの有機金属化合物やその他多くの錯体を形成する) (ATSDR, 1993; Greene et al., 1998)。しかし、文献にはそのような有機ベリリウム化合物の毒性試験は見当たらない。

ベリリウムといくつかのベリリウム化合物の代表的な物理的･化学的性質を表 1 に記す。この金属は pH が中性の水には不溶である。ベリリウム塩では、塩化物($BeCl_2$)、フッ化物(BeF_2)、硝酸塩($Be(NO_3)_2$)、リン酸塩($Be_3(PO_4)_2$)、および硫酸塩(四水和物)($BeSO_4 \cdot 4H_2O$)は全て水に溶けるが、酸化物(BeO)、水酸化物($Be(OH)_2$)、炭酸塩($Be_2CO_3(OH)_2$)、および無水硫酸塩($BeSO_4$)は、溶けないか溶けてもわずかである。水溶性ベリリウム塩の水溶液は、四水和物 $Be(OH_2)_4^{2+}$形成の結果酸性を示すが、この物質は pH 5～8 で反応し、不溶性水酸化物または水和錯体を形成する(US EPA, 1998)。

図 1 は、水酸化ベリリウム、Be^{2+}、および $HBeO_2^-$の化学種別略図で、pH 7.5 ではごくわずかなベリリウムが可溶性の形態をしていることが分かる。水酸化ベリリウムは、酸、

表1　ベリリウムおよびおもなベリリウム化合物の物理的･化学的性質[a,b]

性質	ベリリウム	フッ化ベリリウム	塩化ベリリウム	酸化ベリリウム	水酸化ベリリウム	硫酸ベリリウム（無水）	硫酸ベリリウム（四水和物）	硝酸ベリリウム	炭酸ベリリウム	リン酸ベリリウム
CAS No.	7440-41-7	7787-49-7	7787-47-5	1304-56-9	13327-32-7	13510-49-1	77787-56-6	13597-99-4	13106-47-3	35089-00-0
分子式	Be	BeF_2	$BeCl_2$	BeO	$Be(OH)_2$	$BeSO_4$	$BeSO_4 \cdot 4H_2O$	$Be(NO_3)_2$	$BeCO_3$ + $Be(OH)_2$	$Be_3(PO_4)_2$
分子量	9.012	47.01	79.93	25.01	43.03	105.07	177.14	187.07	112.05	271.03
密度 (g/cm^3)	1.846 (20℃)	1.986 (25℃)	1.899 (25℃)	3.01 (20℃)	1.92 (20℃)	2.443 (20℃)	1.713 (10.5℃)	1.557	ND	ND
融点(°C)	1287	555	405	2530	加熱すると分解する	550–600 分解する	100 $2H_2O$を失う	60	ND	ND
沸点(°C)	2970	1175	520	3787	ND	ND	400 $4H_2O$を失う	142	ND	ND
水溶性 (mg/L)	溶けない	非常に良く溶ける	良く溶ける	ごくわずかに溶ける (0.2)	わずかに溶ける	冷水には溶けない、温水中では四水和物に変換する	非常に良く溶ける (3.91 × 105)	良く溶ける	冷水には溶けない、温水中では分解する	溶ける

[a] 出典： IPCS(1990)、ATSDR(1993)、US EPA (1998)。

[b] ND = データなし

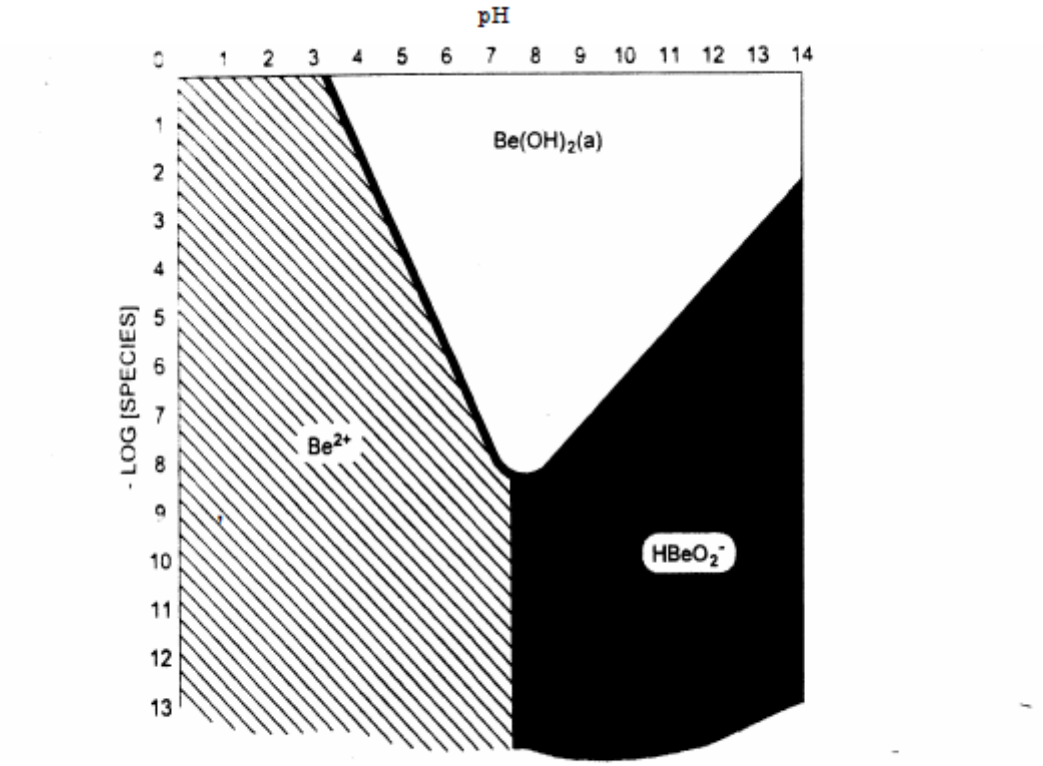


図1　Be(OH)2、Be2+、およびHBeO2–の種別pH-log図　(Cotton & Wilkinson, 1972)

塩基両方の性質をもつ(アルミニウムのように、塩基が存在すると水酸化ベリリウムは酸として働き、逆の場合も同様である)(Cartledge, 1928; Basolo, 1956)。この性質から、酸化ベリリウムは希酸および希アルカリに溶け、pH 5 未満の希酸では陽イオンを、pH 8 を超えるとベリラート[$(BeO_2)^{2-}$]と呼ばれる陰イオンを生成する(Drury et al., 1978)。一般的生理学的範囲内の pH 5～8 では、ベリリウムは不溶性の水酸化物や水和錯体を生成する傾向がある。可溶性陽イオン化合物は、水に溶けると加水分解され、等浸透性硫酸ベリリウムについては酸性(pH2.7)になる(Delic, 1992; HSE, 1994)。

ベリリウムは大気中や水中の酸素に高い親和性を示し、金属表面に酸化ベリリウムの薄い膜を生成する。酸化ベリリウムは多くの毒性試験に用いられるため、焼成温度や結晶の大きさの違いに関連する物理的・化学的性質には注目する必要がある。低溶解性のベリリウム化合物の 1 つである酸化ベリリウムは、500～1750 °C での焼成により生成される。低温で焼成された酸化ベリリウムは、主としてより溶けやすく反応しやすい低結晶性の小粒子で構成されるが、高温で焼成すると結晶が大きくなるため反応しにくくなる。低温で生

成した結晶の溶解度は高温焼成の場合の 10 倍であるが、低温焼成の酸化ベリリウムでもわずかに溶けるのみであることに留意する必要がある(Delic, 1992; HSE, 1994)。

ベリリウム(ICSC 0226)、酸化ベリリウム(ICSC 1325)、硫酸ベリリウム(ICSC 1351)、硝酸ベリリウム(ICSC 1352)、炭酸ベリリウム(ICSC 1353)、塩化ベリリウム(ICSC 1354)、およびフッ化ベリリウム(ICSC 1355)に関する更なる物理的・化学的性質は国際化学物質安全性カードに記載されており、それを本文書に転載する。

3. 分析方法

ほとんどの環境試料にはごく少量のベリリウムしか含まれていないので、分析に先立ち試料の正しい採取と取り扱いが不可欠である(IPCS, 1990; ATSDR, 1993)。空気中のベリリウム粒子は、低灰分セルロース繊維、セルロースエステル、あるいはファイバーグラスフィルターを用いた高容量サンプラーによって採取する。水および尿試料は、ホウケイ酸ガラスまたはプラスチック容器に採取し、容器壁への収着による損失を防ぐため pH 5 以下に調節する。水中の粒子状物質は漉し出され、別々に分析される。試料を硝酸、硫酸などの酸により湿式酸分解してエアフィルターを含む有機物質を処理し、含有ベリリウムを遊離させる。別の手法に乾式灰化があり、骨や組織サンプルからベリリウムを遊離させるのに用いることがある(Drury et al., 1978)。他の元素からベリリウムを分離させるには、沈殿(これにはかなりの損失が考えられるので、少量の不純物から多量のベリリウムを分離させる

場合のみに用いる)またはキレート化、および有機溶剤による抽出(微量のベリリウムに適している)を用いる(IPCS, 1990; ATSDR, 1993)。妨害物質を除去するには、イオン交換法や陰極に水銀を用いる電解法も用いることができる。

検出と測定には多くの方法がある(IPCS, 1990; Delic, 1992; ATSDR, 1993; HSE, 1994)。1992 年当時は、直接的検出および測定に適した器具類がなかった。しかし、大気中のベリリウム測定用の採取および分析法が英国と米国で開発されていた(Delic, 1992; HSE, 1994)。分光光度法はベリリウムの検出限界が 100ng で、非特異的な錯化剤を用いるため限度がある(Fishbein, 1984)。蛍光染料に基づく蛍光分析法は、検出限界が非常に低い(0.02ng)が、時間がかかり面倒である。発光分光法は特異性と感度の両方の観点から適切であり、検出限界は 0.5～5.0ng である(Drury et al., 1978; Fishbein, 1984)。フレームレス原子吸光分析は迅速で便利なベリリウム分析法で、検出限界は糞便・毛髪・指の爪 1ng/g、尿 0.01ng/mL、

免疫電気泳動による血液画分 0.01ng/g、および大気試料 0.5～10.0μg/m^3 と報告されている(Hurlbut, 1978; Stiefel et al., 1980; NIOSH, 1984)。あらゆる方法のうちもっとも高い感度が得られるのは、ガスクロマトグラフィー(電子捕捉型検出器を用いるか質量分析法と組み合わせる)を用いる場合である。この分析への準備のため、トリフルオロアセチルアセトンでベリリウムをキレート化し、揮発性にする。検出限界はヒトの血液で 0.08pg、大気中で 0.49～0.6ng/m^3 と報告されている(Taylor & Arnold, 1971; Ross & Sievers, 1972; Wolf et al., 1972)。他に利用できる手法には、誘導結合プラズマ原子発光分光分析(Schramel & Li-Qiang, 1982; Wolnik et al., 1984; Awadallah et al., 1986; Caroli et al., 1988)、組織切片のためのレーザーイオン質量分析(Williams & Kelland, 1986)、および大気中の極微量のベリリウムをほぼリアルタイムでモニターするレーザースパーク分光分析(Cremers & Radziemski, 1985)がある。

4. ヒトおよび環境の暴露源

ベリリウムは地殻中におよそ 2.8～5.0mg/kg の濃度で見出される(ATSDR, 1993)。岩石や鉱物における濃度は 0.038～11.4mg/kg である(Drury et al., 1978)。経済的に重要なベリリウム鉱物は、最大 4%のベリリウムを含有するアルミノケイ酸塩である緑柱石と、ベリリウムを 1%未満しか含有しないが水酸化ベリリウムへと効果的に加工される、ケイ酸ベリリウム水和物であるベルトランダイトの 2 つである(IPCS, 1990)。採掘によって回収できる世界の総埋蔵量は、20 万トンと推定されている(Petzow & Aldinger, 1974)。世界中のベリリウム年間鉱業生産量は、1980～1984 年には平均約 400 トンであったが、1991 年には 300 トン未満まで落ち込んでおり、米国がほぼ 75%を占める(IPCS, 1990; IARC, 1993)。米国はベリリウム製品の主要な生産国ならびに消費国でもあり、ほかにベリリウム鉱石処理施設をもつ国はロシアと日本のみである(ICPC,1990)。ベリリウム金属、ベリリウム合金、および酸化ベリリウムが商業的に重要なベリリウムの最終製品であり、原鉱処理から得られる水酸化ベリリウム総使用量のそれぞれ 10%、75%、15%を占める(ATSDR, 1993)。ベリリウム金属はおもに航空宇宙産業、武器、および原子力産業に用いられる。ベリリウム合金はほとんどがベリリウム銅であるが、高い比熱や優れた寸法安定性(低密度だが非常に堅い)など特有の性質により、航空宇宙産業、電子機器、および機械工業に用いられる。原子力産業において試験炉、トカマク炉、核融合炉などさまざまな原子炉に用いられるのは、この物質が高い中性子倍増性、低吸収性、および高拡散性を併せもつからである(Rossman et al., 1991)。銅にたった 2%のベリリウムを加えるだけで、銅の 6 倍も強い合金を形成する(LLNL, 1997)。酸化ベリリウムは、おもに電子機器や超小型電子機器のセラミックスとして用いられる。

生産および加工による大気中へのベリリウム年間放出量は平均約 8.9 トンで、全ての発生源からの放出量の 4%のみに留まる(IPCS, 1990)。大気中への主要発生源で年間 187.1 トンを排出し、大気中ベリリウム総量の 93%を占めるのは化石燃料、とくに石炭の燃焼である(IPCS, 1990)。石炭には平均してベリリウム 1.8～2.2mg/kg 乾燥重量が含まれ、15mg/kg という高濃度も報告されている(Lovblad, 1977; US EPA, 1987)。燃料油は最大 100μg/L を含有する(Drury et al., 1978)。風に吹きとばされた塵埃や火山性粒子など、自然発生源から大気中へのベリリウム放出量は、年間 5.2 トンと推定され、総放出量の 2.6%に相当する(IPCS, 1990)。

人為的処理によって生成するベリリウム粒子(原鉱破砕や石炭の燃焼、すなわち大気中に放出されるベリリウムの 99%以上が発電用の石油や石炭の燃焼の結果である)は、一般に酸化ベリリウムとして放出される(US EPA, 1987; ATSDR, 1993)。石炭の燃焼により煙突から放出される成分はベリリウム粒子で、その大半で航空動力学的直径の中央値が＜2.5μm である(Gladney & Owens, 1976)。大気中へのベリリウムの自然および人為的放出量を表 2 に示す(US EPA, 1987)。

ベリリウムは、鉄や鋼、および非鉄金属製造工業からの処理済排水を主とする、産業流出排水によって水中に放出される(ATSDR, 1993)。1988 年には監視下産業からの水中への放出は 155kg であったが、これにはベリリウム原鉱処理産業は含まれない(ATSDR, 1993)。表層水中のその他のベリリウム発生源には、大気中ベリリウムの沈殿とベリリウム含有の岩石や土壌の風化があるが、それらの定量的データは見当たらない。

土壌中ベリリウムの人為的発生源には、石炭灰の埋立て処分(ベリリウム約 100g/kg)(Griffitts et al., 1977)、都市廃棄物焼却灰、産業廃棄物の地下埋設(1988 年にはモニターした産業から 22.2 トン; ATSDR,1933)、およびベリリウムに富んだ下水汚泥の土地応用がある。大気中のベリリウムの沈積も土壌中ベリリウムの発生源である。これらの各発生源の量的重要性を比較したデータは見当たらない。

5. 環境中の移動・分布・変換

大気中のベリリウムは、乾式および湿式沈着により水中や土壌中に移動する(US EPA, 1987)。大気中の酸化ベリリウムがイオウ酸化物や窒素酸化物と反応し、硫酸ベリリウムや硝酸ベリリウムを生成するか否かは不明であるが、そのような水溶性化合物への変換がな

表2　大気中へのベリリウムの自然および人為的放出量[a]

放出源	米国総生産量 (10^6トン/年)	放出係数 (g/トン)	放出量 (トン/年)
自然			
風に吹き飛ばされる粉塵	8.2	0.6	5.0
火山性粒子	0.41	0.6	0.2
合計			5.2
人為的			
石炭燃焼	640	0.28	180
燃料油	148	0.048	7.1
ベリリウム鉱石加工	0.008	37.5[b]	0.3
合計			187.4

[a] 出典： US EPA (1987).
[b] ベリリウム鉱石の生産量は緑柱石の重量で表す。放出係数 37.5 は仮説である。

されるのであれば、湿式沈着による大気からのベリリウムの除去が促進される。ほとんどの天然水中では、ベリリウムの大半は溶解するのではなく懸濁物質や底質に吸着する。たとえば米国の五大湖では、水中の濃度より底質中の濃度のほうが数桁も高い(Bowen, 1979;Lum & Gammon, 1985; Rossman & Barres, 1988)。底質中のベリリウムは、おもに粘土に吸着しているが、不溶性の錯体を形成して底質中に沈着する場合もある(ATSDR, 1993)。pH が中性だと、水中に溶解した可溶性ベリリウム塩は、加水分解して不溶性の水酸化ベリリウムになり(Callahan et al., 1979)、痕跡量のベリリウムのみが溶解したまま残る(Hem, 1970)。しかし pH が高いと水酸化物イオンとの水溶性錯体が生成することがあり、ベリリウムの溶解度と移動性が高まる。溶解度は pH が低くても上昇することがあり、酸性水で検出可能な濃度の溶解ベリリウムが認められた(US EPA, 1998)。

ベリリウムは水生生物により水中から著しく生物濃縮されることはない(Callahan et al., 1979; Kenaga, 1980; US EPA, 1980)。また、海底生物により生物蓄積されないのも明らかであり、米国ルイジアナ州ポンチャトレーン湖のクラムやカキのベリリウム濃度は底質表層部の濃度と類似していた(Byrne & DeLeon, 1986)。ほとんどの植物は土壌中のベリリウムを少量取り込むが、ヒッコリー、カバノキ、カラマツなど少数はベリリウム蓄積性植物としての役割を果たす(Nikonova, 1967; Griffitts et al., 1977)。ベリリウムの植物／土壌移動係数は 0.01～0.1 で、植物種や土壌の性質に左右される(Kloke et al., 1984)。根から取り込まれたベリリウムのうちごく少量が他の部位に移行する(Romney & Childress, 1965)が、植物の地上部位は大気経由の沈着によっても汚染される可能性がある。食物連鎖の中でベリリウムが高い生物濃縮を示す証拠はない(Callahan et al., 1979; Fishbein, 1981)。

6. 環境中の濃度とヒトの暴露量

6.1 環境中の濃度

米国の農村部における大気中ベリリウム濃度は 0.03～0.06ng/m^3 である(Ross et al., 1977)。このバックグラウンドレベルはおそらく化石燃料の燃焼を反映するもので、それほど工業化していない国々ではこれより低いと考えられる。Ross ら(1977)の報告によれば、米国オハイオ州デイトン郊外の濃度は 0.04～0.07ng/m^3、都市部の工業化地域では 0.1～0.2ng/m^3 であった。1981～1986 年の米国全体の都市部観測拠点における年平均濃度は、<0.1～6.7ng/m^3 の範囲であった(US EPA, 1987)。日本の都市のベリリウム濃度調査では、平均値 0.042ng/m^3 と最大値 0.222ng/m^3 が報告された(Ikebe et al., 1986)。ドイツの都市部の場合は 0.06～0.33ng/m^3 であった(Mueller, 1979; Freise & Israel, 1987)。

ベリリウム加工工場付近ではさらに高い濃度が報告されており、米国ペンシルバニア州の工場近くで平均 15.5ng/m^3、最大 82.7ng/m^3(Sussman et al., 1959)、1000m 離れると 10～100ng/m^3 まで低減させる放出制御装置を備えていない、旧ソ連のベリリウム抽出および加工工場から 400m の地点で平均 1μg/m^3(Izmerov, 1985)、旧チェコスロバキアの石炭火力発電所付近で平均 8.4ng/m^3(3.9～16.8ng/m^3)(Bencko et al., 1980)を示した。

McGavran ら(1999)は、米国コロラド州の核兵器工場ロッキー・フラッツからの放出による大気中ベリリウム濃度を、工場作動期間の 1958～1989 年に大気輸送モデルを用いて推定した。排気は、放出前に高性能粒子エアフィルターを通過させた。現場では、最高濃度 6.8 ×10^{-2}ng/m^3(95 パーセンタイル)が発生すると予測された。現場外の最高濃度予測地点における予測大気濃度中央値は、1986 年の 1.3 × 10^{-6}ng/m^3 から、放出量が最高の 1968 年の 7.3 × 10^{-4}ng/m^3 の範囲であった。これらの現場外の予測濃度はバックグラウンドを超えていない。

ベリリウムは土壌中に低濃度で広く分布している。全体の平均濃度は 2.8～5.0mg/kg と推定されているが、この数字は、ベリリウム鉱石が大量に堆積し、濃度が最大 300mg/kg、平均 60mg/kg を示す比較的稀な地域があるために歪曲されている(Shacklette et al., 1971)。日本では平均土壌中濃度は 1.31mg/kg であった(Asami & Fukazawa, 1985)。

表層水に含有されるベリリウムは、最大 1000ng/L と報告されている(Bowen, 1979)。米

国五大湖における濃度は<4～120ng/L (Rossman & Barres, 1988)、オーストラリアの河川水では<10～120ng/L(平均 10～30ng/L) (Meehan & Smythe, 1967)であった。1960～1988年の米国 EPA の STORET データベースに基づき、米国の表層水中の総ベリリウム量の幾何平均濃度は 70ng/L と推定された(Eckel & Jacob, 1988)。米国イリノイ州の湖の底質は、ベリリウム 1.4～7.4mg/kg を含有していた(Dreher et al., 1977)。ドイツの地下水には平均 8ng/L が含まれていた(Reichert, 1974)。報告によれば、海水中の濃度は淡水中の濃度より低く、0.04～2ng/L の範囲であった(Merril et al., 1960; Meehan & Smythe, 1967; Measures & Edmond, 1982)。日本の東京湾および相模湾の底質中濃度は平均 1.29mg/kg であった(Asami & Fukazawa, 1985)。水中および底質中のベリリウム濃度は点汚染源付近のほうが高く、工業排水で 30～170μg/L と報告されている(ATSDR, 1993)。

植物にみられる濃度は通常 1mg/kg 乾燥重量より低い(IPCS, 1990)が、土壌からベリリウムを濃縮する種類(ヒッコリー、カバノキ、カラマツ)では、最大 10mg/kg 乾燥重量と考えられる(Nikonova, 1967; Griffitts et al., 1977)。さまざまな魚類および他の海洋生物で、最大濃度 100μg/kg 生重量のベリリウムが報告されている(Meehan & Smythe, 1967; Byrne & DeLeon, 1986)。

6.2 ヒトの暴露

一般住民は、空気吸入、飲食、および気付かずに取り込んでしまう塵埃によりごく微量のベリリウムに暴露すると考えられる。米国 EPA(1987)の推定によれば、1 日あたりのベリリウム総摂取量は 423ng で、食物(ベリリウム 0.1ng/g 生重量含有食物の 1 日摂取量 1200g に基づき、120ng/日)および水(ベリリウム 0.2ng/g 含有する水の 1 日摂取量 1500g に基づき、300ng/日)からの摂取が大部分を占め、空気(0.08ng/m^3 含有する空気の 1 日吸入量 20 m^3 に基づき、1.6ng/日)や塵埃(60ng/g 含有する塵埃の 1 日取り込み量 0.02g/日に基づき、1.2ng/日)からも少量取り込まれる。食物中のベリリウムに用いられた濃度は、オーストラリアの調査において多様な食物で報告された一連の数値の中点である(Meehan & Smythe, 1967)。飲料水の場合は、全米 1577 の飲料水サンプルの調査に基づいたもので、ベリリウムは 5.4%のサンプルで検出され、平均および最大濃度はそれぞれ 190 および 1220ng/L であった(US EPA, 1980)。大気濃度は、居住地域の平均濃度と考えられるものとして上述したサンプリングの結果に基づいて決められた。家庭内の塵埃は、室内濃度 0.1 ng/m^3 および空気/塵埃比 600 と仮定して推定された。空気と塵埃からの取り込みはバックグラウンドの状況では少ないが、点源付近では重要な暴露経路となりうる。石炭火力発電所などの点源における空気および塵埃経由の取り込み量は、2～3 桁高い可能性がある(IPCS, 1990)。

タバコの煙は一般住民に対するもう 1 つのベリリウム暴露源の可能性がある。3 銘柄のタバコで 1 本あたり 0.47、0.68、および 0.74μg のベリリウムが認められた(Zorn & Diem, 1974)。喫煙時にはベリリウム量の 1.6～10%、または 1 本あたり 0.011～0.074μg が煙の中に移動すると報告されている。煙を完全に吸い込むと仮定すると、平均的喫煙者(20 本/日)は 1 日に約 1.5μg を取り込むことになる(他の経路の合計の 3 倍)。一般住民が他の消費者製品から暴露する可能性はわずかであるが、歯科のベリリウム-ニッケル合金からの漏出(Covington et al., 1985)、ガス燈のマントルからの放出(Griggs, 1973)などが考えられる。

ベリリウムへの職業性暴露は、鉱業からゴルフクラブの製造までさまざまな産業(§4 参照)で発生する。これらの産業では、ベリリウムはさまざまな処理法(融解、粉砕、溶接、掘削など)によって大気中に放出される。米国では、1981～1983 年に 13869 人がベリリウム金属に、4305 人が酸化ベリリウムに暴露した可能性があると推定されている(NIOSH, 1989)。米国とその他の国々で職業性暴露基準として 1～5μg/m^3(時間加重平均、TWA)が推奨されているが、必ずしも達成されていない。たとえば、1983 年にある米国の貴金属精製所作業員の個人別呼吸空間暴露量 TWA は 0.22～42.3μg/m^3(Cullen et al., 1987)であった。ドイツの金属加工工場でベリリウム含有合金を取り扱っていた作業員の呼吸空間の空気試料には、0.1～11.7μg/m^3 のベリリウムが含まれていた(Minkwitz et al., 1983)。しかし、一般的には暴露量は過去より現在のほうがはるかに少ない。ある金属の採取および製造工場の作業員の 1 日のベリリウム暴露量 TWA は、1960 年代半ばには 50μg/m^3 を超え、1970 年代半ばには 30μg/m^3 を超えていたが、1970 年代後期には職業性暴露基準に従い 2μg/m^3 未満に減少した(Kriebel et al., 1988a)。1950 年の排出規制の実施以前、米国では作業環境濃度が 1mg/m^3 を超えることも稀ではなく(Eisenbud & Lisson, 1983)、類似の状況が旧ソ連にもみられた(Izmerov, 1985)。

職業性暴露という条件下のベリリウム粒子の特性に関し、入手できるデータは少ない。しかし、Hoover ら(1990)によれば、ベリリウム金属を引き切る際に放出される粒子の 5.7%は空気力学的直径が 5μm～25μm、0.3%は 5μm 未満であった。ベリリウム金属粉砕時の空気力学的粒径は切削の深さに左右され、12～28%は 5～25μm、4～9%は 5μm 未満であった。ベリリウム合金を扱う作業では、発生する粒子の 99%以上が 25μm を超えていた。

酸化ベリリウムを焼成する温度は、その粒子サイズ(表面積)、可溶性、そして最終的には毒性に影響を与える。酸化ベリリウムを 500℃で焼成すると、1000℃の場合よりも有毒な酸化物を生成するが、これは 1000℃で焼成した場合に比較し、比表面積が大きいことに起因する(Finch et al., 1988; Haley et al., 1989)。

7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較

7.1 吸収

7.1.1 吸入

職業性暴露の場合、吸入が主要な摂取経路であるが、吸入されたベリリウムの沈着や吸収に関しては入手できるヒトのデータはない。ベリリウムの沈着およびクリアランスは、吸入された他の粒子と同様、用量、大きさ、および可溶性といった主要因子によって左右される。高温の結果として核生成(気体分子の一体化)や凝結(気体分子が既存の粒子へと凝結する)によって揮発性放出物から生成される粒子は、大きい粒子から力学的に生成される小さいが粗い粒子よりはるかに微細になる傾向がある。

大気中のベリリウムの形態は主として粒子状である。気道、とくに肺は、動物とヒトにおける吸入暴露のおもな標的である。吸入されたベリリウム粒子は気道に沈着し、やがて消失する。ベリリウムはクリアランス機構により可動化された後に吸収される。可溶性ベリリウム塩の吸入あるいは気管内注入後、初期の肺負荷量のほぼ 20%というかなりの量の吸収が認められているが、酸化ベリリウムのように低溶解性化合物の吸収はゆっくりで、量もそれほど多くない(Delic, 1992; HSE, 1994)。動物研究によれば、可溶性および低溶解性のベリリウム化合物のクリアランスは、吸入および気管内投与の両経路共に二相性を示し、気管気管支樹から消化管までの粒子の気道粘膜繊毛輸送による初期の急速期に続き、気管気管支リンパ節への移動、肺胞マクロファージによる取り込み、およびベリリウムの可溶化を経た長期にわたるゆっくりしたクリアランス期がみられた(Camner et al., 1977; Sanders et al., 1978; Delic, 1992; HSE, 1994)。ラットでは、急速期における半減期はおよそ 1～60 日であり、緩徐期では一般的に 0.6～2.3 年で、ベリリウム化合物の溶解度に左右され、可溶性の場合は数週間～数ヵ月、低溶性の場合は数ヵ月～数年であった(Reeves & Vorwald, 1967; Reeves et al., 1967; Zorn et al., 1977; Rhoads & Sanders, 1985)。肺からのゆっくりしたクリアランスは、暴露後ベリリウムがヒトの肺に何年も留まることを意味しており、このことは作業員で観察されている(Schepers, 1962、その他)。暴露後のある時点で肺に留まるベリリウムの量は、沈着量、および吸入したベリリウム粒子の量・サイズ・溶解度に左右されるクリアランス率によって決まる。モルモットおよびラットの研究では、吸入した可溶性ベリリウム粒子の 40～50%は気道に留まると報告されているが、低溶性の無機ベリリウム化合物やベリリウム金属に関しては、この暴露経路による類似のデータは見当たらないようである(Delic, 1992; HSE, 1994)。ラットとマウスに鼻部経路でベリリウ

ム金属のエーロゾルを急性暴露した。単回投与試験の比較により、ベリリウム金属への単回急性吸入暴露が粒子クリアランスを慢性的に遅らせ、肺損傷を誘発する可能性があることがラット(Haley et al., 1990)とマウス(Finch et al., 1998a)で示された。Finch ら(1994)は、ほかの単回鼻部吸入試験で、平均ベリリウム負荷量(および痕跡量の放射性 ^{85}Sr)が 1.8、10、および 100μg となるのに十分な濃度のベリリウム金属に雄 F344/N ラットを暴露させ、これら肺負荷量の異なる 3 群のラットのクリアランス半減期を 250～380 日と推定した。マウスの場合(Finch et al., 1998a)、ベリリウムの肺クリアランスは、クリアランス半減期が 91～150 日(肺負荷量 1.7 および 2.6μg 群)または 360～400 日(肺負荷量 12 および 34μg 群)という 2 つのはっきりしたグループに分かれた。しかし、もっとも影響を受けた 2 群に関しては、クリアランス半減期はラットとマウスで類似していた。概して溶解度の高いベリリウム化合物ほど速く消失する(Van Cleave & Kaylor, 1955; Hart et al., 1980; Finch et al., 1990)。

7.1.2 経口

消化管による吸収は、吸入および経口(食事、飲水)の両経路の暴露で起こる可能性がある。吸入の場合、吸入された物質の一部が粘膜エスカレーターによって、あるいは上気道に沈着した不溶物質の嚥下によって消化管に輸送される(Kjellstrom & Kennedy, 1984)。吸入では、摂取量のかなりの部分が骨格(最終的ベリリウム貯蔵部位、半減期 450 日)に取り込まれるが、経口投与では、吸収および貯蔵されるのは 1%未満である(US EPA によるレビュー、1991)。経口経路で取り込まれたベリリウムの大部分は、吸収されないまま消化管を通過し、糞便中に排泄される。

ベリリウムが消化管によって吸収されにくいのは、可溶性硫酸ベリリウムが pH の高い腸に入ると、ベリリウムが不溶性のリン酸塩として沈殿するため、吸収不可能になるからであると考えられる(Reeves, 1965)。

7.1.3 経皮

ベリリウムは皮膚からも吸収されにくいが、これはベリリウムが表皮成分(アルカリホスファターゼと核酸)に結合するか、生理学的 pH(図 1 参考)で不溶性のベリリウム化合物に変換されることによるものと考えられる。塩化ベリリウム水溶液に暴露したラットでは、尾部の皮膚からごく少量のベリリウムが吸収されただけであった(Petzow & Zorn, 1974)。

7.2 代謝

ベリリウムとその化合物は生物変換されないが、可溶性ベリリウム塩は肺で溶解度の低い形態に変換される(ATSDR, 1993)。不溶性のベリリウムは、活性化食細胞によって取り込まれると、ミエロペルオキシダーゼによってイオン化される可能性がある(Leonard & Lauwerys, 1987; Lansdown, 1995)。

7.3 分布

吸入暴露後に肺を通過したベリリウムは、気管気管支リンパ節と、最終的貯蔵部位である骨格に分布し(Stokinger et al., 1953; Clary et al., 1975; Sanders et al., 1975; Finch et al., 1990)、ごく微量が全身に分布する(Zorn et al., 1977)。ベリリウム塩を非経口投与すると、吸入されたベリリウムと同様骨格系に蓄積する(Crowley et al., 1949; Scott et al., 1950)。経口投与後のベリリウムは主として骨格に蓄積するが、胃、腸、肝臓、腎臓、脾臓、腸間膜リンパ節、および他の軟組織にもみられる(Furchner et al., 1973; Morgareidge et al., 1975; Watanabe et al., 1985; LeFevre & Joel, 1986)。溶解度の高い化合物の全身への分布量は、不溶性化合物の場合より多い(Stokinger et al., 1953)。静脈注射により投与されたラットとマウスで、胎盤を通したベリリウムの輸送が認められている(Bencko et al., 1979; Schulert et al., 1979)。

7.4 排出

吸収されたベリリウムは主として尿中に排泄される(Crowley et al., 1949; Scott et al., 1950; Furchner et al., 1973; Stiefel et al., 1980)が、吸収されないベリリウムは吸入または気管内投与後間もなく、気道からの粘膜クリアランスと嚥下されたベリリウムの摂取によって糞便経由で排泄される(Hart et al., 1980; Finch et al., 1990)。ラット、マウス、イヌ、およびサルに放射性標識した塩化ベリリウムを用いた動物摂取試験では、摂取量の大半が糞便中に排泄され、尿中に排泄された放射能はほとんどの試験で 1%未満であった(Crowley et al., 1949; Furchner et al., 1973; LeFevre & Joel, 1986)。吸収された物質の胆汁への排泄により、便への排泄が増大する可能性があるが、これはベリリウムの重要な経路ではない(Cikrt & Bencko, 1975)。無担体の ^{7}Be を用いた非経口試験では、糞便中よりも尿中に排泄された割合のほうがはるかに大きかった(Crowley et al., 1949; Scott et al., 1950; Furchner et al., 1973)。このことから、経口暴露後に糞便にみられるベリリウムは主として未吸収の物質であり、経口吸収量のもっとも確かな推定値は尿への排泄量に基づき 1%未満であることが分かる。

吸入の場合と同様に、^{7}Be としての可溶性硝酸ベリリウムの経皮取り込み後、90%以上のベリリウムが尿経由で排泄された(Zorn et al., 1977)。ベリリウム金属の平均1日排出量は、ヒヒで投与量(気管内注入)の 4.6×10^{-6} %、ラットで 3.1×10^{-6} %であった(Andre et al., 1987)。職業性暴露後のベリリウムの尿への排泄は、暴露の程度と質的に相関している(Klemperer et al., 1951)。塩化ベリリウムを静注されたマウス、ラット、サル、およびイヌにおける消失半減期は 890～1770 日(2.4～4.8 年)と算出された(Furchner et al., 1973)。ヒトの骨格におけるベリリウムの半減期は、450 日と推定されている(ICRP, 1960)。乳牛では、摂取された $^{7}BeCl_2$ としての放射性ベリリウムの 99%以上が糞便中に排泄され、0.002%が乳中に移動した(Mullen et al., 1972)。

8. 実験哺乳類および *in vitro* 試験系への影響

8.1 単回暴露

8.1.1 吸入と気管内注入

急性暴露により吸入したベリリウムは非常に毒性が高い。ラットの 4 時間 LC_{50} は、硫酸ベリリウムで 0.15mg/m^3、リン酸ベリリウムで 0.86 mg/m^3 と報告された(Venugopal & Luckey, 1977)。モルモットの場合の 4 時間 LC_{50} は、リン酸ベリリウムで 4.02mg /m^3 であった。硫酸ベリリウム 4.05mg/m^3(質量中央空気力学的粒径 1.9μm、幾何標準偏差[GSD]1.89)を、ラットに単回 1 時間鼻部暴露した結果、進行性の肺炎および胸膜プラークが発生した(Sendelbach et al., 1989)。硫酸への比較暴露では肺に重大な病理作用はみられなかったので、この影響は水に溶解した硫酸ベリリウムの低い pH(～2.7)または陰イオンによるものではないことが分かる。

酸化ベリリウムへのラットとイヌの吸入暴露試験では、肺炎、肉芽腫性病変、線維形成、および過形成が生じた。ビーグル犬では、500 または 1000℃で焼成した酸化ベリリウムに単回急性鼻部吸入暴露したところ、肉芽腫性肺炎および肺へのリンパ球浸潤がみられ、*in vitro* でベリリウム特有のリンパ球増殖反応がみられた。1000℃で焼成した酸化ベリリウムによる暴露のほうが変化は著しかった。

吸入によるがん予測用遺伝子組み換えヘテロ接合体 p53 ノックアウトマウスモデルの感受性試験で、雌雄のマウスに大気(コントロール)またはベリリウム金属(15 または 60μg)を鼻部吸入暴露した。発がん性の影響を受けやすかったのは、遺伝子組み換えヘテロ接合体

マウス(p53+/–)のみであった(Finch et al., 1998b)。

ラットに酸化ベリリウムまたは水酸化ベリリウムを気管内注入後、炎症性および肉芽腫性病変が認められ、ベリリウム金属に鼻部吸入(Haley et al., 1990, 1992; Finch et al., 1994)や、気管内注入(LaBelle & Cucci, 1947)によって短期間暴露されたラットにも同様の変化が認められた。

マウスの追跡試験では、ベリリウム金属のエーロゾルへの短期鼻部暴露もまた粒子クリアランスを遅延させ、肺損傷を誘発する可能性があることが示された(Finch et al., 1998a)。マウスに肺損傷を誘発するのに必要なベリリウム金属量は、ラットの場合と同程度であった。しかし、マウスではリンパ球の著しい蓄積がみられたが、ラットではみられなかった(Finch et al., 1994, 1996; Nikula et al., 1997)。

A/J (H-2^a haplotype)マウスに硫酸ベリリウムを気管内注入によって単回暴露した結果、肺に組織学的変化がみられたが、BALB/c または C57BL6/J マウスではみられなかった。酸化ベリリウムによっても、気管支肺胞洗浄液(BAL)の細胞数と相関する類似した組織学的変化が肺に生じたが、これらの変化はきわめて遅発性で、明らかな肉芽腫に進行することはなかった。前もって硫酸ベリリウム／血清で免疫し、硫酸ベリリウム／血清を暴露したマウスの BAL リンパ球のみが硫酸ベリリウムに応答し、*in vitro* で著しい増殖を示した(Huang et al., 1992)。

8.1.2 その他の経路

経口投与された可溶性ベリリウム化合物の毒性は中等度である。フッ化ベリリウム、塩化ベリリウム、硫酸ベリリウム、およびフッ化ベリリウムと酸化ベリリウムの混合物などのベリリウム化合物に関して報告された経口 LD_{50} は、ラットで混合物(フッ化ベリリウムと酸化ベリリウム)18.3mg/kg 体重～塩化ベリリウム 200mg/kg 体重、マウスでフッ化ベリリウム 18～20mg/kg 体重～硫酸ベリリウム 140mg/kg 体重の範囲であった(ATSDR, 1993)。低溶解性の酸化ベリリウムは、フッ化ベリリウムの LD_{50} にほとんどまたは全く影響を与えなかった。フッ化ベリリウム(フッ化物イオンも毒性に寄与する)をのぞき、他のベリリウム化合物の LD_{50} の相違は、消化管における溶解度および不溶性リン酸ベリリウム生成能によるものである(ATSDR, 1993)。

可溶性または低溶解性のベリリウム化合物に関する経皮単回投与試験は見当たらない(Delic, 1992; HSE, 1994)。

8.2 刺激と感作

実験動物におけるベリリウムの皮膚または眼刺激性に関するデータは見当たらない。可溶性および低溶解性のベリリウム化合物は、両方ともモルモット、ウサギ、マウス、およびブタに対する皮膚感作物質であることが分かっている。皮膚は、局所、皮内、吸入、および気管内経路による暴露で感作される。感作状態は細胞介在性に受動伝達されることが、モルモットおよびマウスで報告されている。ベリリウムに対するモルモットの皮膚過敏性反応が、レビュー(Delic, 1992; ATSDR, 1993; HSE, 1994)で確認されたいくつかの試験によって示されている(Alekseeva, 1966; Belman, 1969; Marx & Burrell, 1973; Zissu et al., 1996)。これらの試験において、モルモットは少量の可溶性ベリリウム塩の反復皮内注射または皮膚塗布によって感作された。Marx と Burrell(1973)による試験では、その後のパッチ検査による暴露の 6～8 時間後に皮膚反応が起こり、最長 3 週間継続した。暴露に使用された塩の溶解度が高いほど(フッ化ベリリウム＞硫酸ベリリウム＞酸化ベリリウム)、皮膚反応の重症度も高かった。Krivanek と Reeves(1972)によれば、同様の試験においてベリリウム(硫酸ベリリウム)で感作されたモルモットは、使用したベリリウム化合物によって異なる皮膚反応を発現させることが分かった。誘出反応に用いたベリリウムの形態は、硫酸塩、クエン酸水素塩、アルブミン酸塩、およびアウリントリカルボン酸塩である。アルブミン酸ベリリウムが最大の過敏性を誘発し、硫酸ベリリウムがそれに続いたが、ベリリウムは陰イオンと強力に結合し皮膚との相互作用に利用できないため、クエン酸水素ベリリウムとアウリントリカルボン酸ベリリウムの反応は基本的に陰性であった。Zissu ら(1996)によれば、硫酸ベリリウムで感作したモルモットの 30～60%が、ベリリウム - 銅およびベリリウム - アルミニウム合金の暴露に対し過敏反応を示した。Vacher (1972)の報告によれば、ベリリウムへの過敏反応の発現には皮膚接触が必要であり(非経口投与では免疫学的反応は発現しなかった)、皮膚の成分と複合体を形成できるベリリウムの形態のみが免疫原性を示した。

呼吸器感作試験で、イヌに酸化ベリリウムのエーロゾルを暴露したところ、処置したイヌのリンパ球を硫酸亜鉛および硫酸ニッケル、ならびに一連の一般的イヌの抗原で試験した場合の増殖反応の欠如と比較し、ベリリウムに特異的な感作を示した(肺と血液から得たリンパ球の免疫応答に基づく)(Haley et al., 1997)。

ヒトの吸入暴露とは関連がないと考えられるその他の免疫学的試験が行われている。ベリリウム金属または酸化ベリリウム(500℃で焼成)を気管支内投与したカニクイザルの場合、酸化ベリリウムに暴露(気管支内注入)した肺葉のリンパ球に関してはベリリウム特異性リ

ンパ球増殖が増大しなかったが、ベリリウム金属暴露の場合は増大した(Haley et al., 1997)。比較的高い肺負荷量のベリリウム金属を単回吸入暴露したマウス(A/J および C3H/HeJ)の場合、肺のリンパ球増殖が増大したが、末梢血、脾臓、または気管支リンパ節からのリンパ球を用いたベリリウムのリンパ球形質転換試験(BeLT)では、ベリリウム特異性リンパ球増殖はみられなかった。硫酸ベリリウムを単回気管内投与したマウス(Balb/c または C57B1)でも、BAL リンパ球を用いた BeL T においてベリリウム特異性リンパ球増殖はみられなかった(Huang et al., 1992)。後者の 2 試験では検査したベリリウム化合物が異なっており、どちらもベリリウム特異性の反応を示さなかったが、観察された肉芽腫には免疫成分が認められた。

8.3 短期暴露

8.3.1 吸入

酸化ベリリウムおよびリン酸水素ベリリウム($BeHPO_4$)を除き、低溶解性のベリリウム塩のうち吸入経路で試験されたものは少ない(Delic, 1992; ATSDR, 1993; HSE, 1994)。ベリリウムへの短期吸入暴露により、実験動物に急性化学肺臓炎が生じた。Schepers(1964)は、1 群 4 匹からなる数群のサルに硫酸ベリリウム、フッ化ベリリウム、またはリン酸ベリリウムのエーロゾル(粒子サイズ不明)を 7～30 日間暴露した。暴露した全てのサルに類似の影響がみられたが、7 日間のみ暴露したサルには回復が認められた。フッ化ベリリウムと対照的に、硫酸ベリリウムへの暴露後には肺以外の組織に著しい影響は認められなかった。観察された影響は、重度の体重減、呼吸困難、肺水腫、うっ血、および肝臓(肝細胞変性)・腎臓(糸球体変性)・その他の器官(副腎、膵臓、甲状腺、脾臓)の著しい変化などである。可溶性の塩は、低溶解性のリン酸塩(ベリリウム 1132μg/m^3)より低い濃度(フッ化物ではベリリウム 184μg/m^3、硫酸塩では 198μg/m^3)でこれらの影響を誘発した。硫酸ベリリウムに比較したフッ化ベリリウムの過剰毒性は、溶解度ではほとんど差がないため説明できないが、フッ化ベリリウムの LD_{50} に関する§8.1.2 で認められたように、フッ化物イオンによって示された毒性によるものと考えられる。

不溶性の酸化ベリリウム(400℃で低温焼成)もまた、ベリリウム 3.6mg/m^3 への 40 日間暴露後、ラットとイヌに肺臓炎を発現させた(Hall et al., 1950)。しかし、1150 または 1350℃で高温焼成したベリリウム酸化物は、ベリリウム 32mg/m^3 への 360 時間暴露後も肺損傷を引き起こさなかったが、高温焼成したベリリウム酸化物のほうが粒子サイズは大きく、凝集度が高かったためと考えられる。

8.3.2 経口

可溶性ベリリウムの短期毒性に関する報告はないようであり、低溶解性の化合物である炭酸ベリリウム($BeCO_3$)の毒性に関する報告が数件あるのみである。0.5～6%の炭酸ベリリウムを 14～168 日間混餌投与したラットで、骨および歯のくる病が発生したことを多くの実験が示している(Delic,1992;HSE,1994)。Guyatt ら(1933)および Kay と Skill(1934)は、最大 3%の炭酸ベリリウムを 20～28 日間混餌投与したラットのくる病を報告した。観察された骨の病変はベリリウムの直接的影響ではなく、腸にリン酸ベリリウムとして沈殿することによるリンの欠乏が原因であった。Matsumoto ら(1991)は、各群 10 匹の雄 Wistar ラットに 4 週間、0～3%の炭酸ベリリウムを混餌投与したところ、ベリリウム食を与えられたラットの体重が対照群のものより 18%も低く(統計的有意性の報告はない)、血清中のリン酸およびアルカリホスファターゼのレベルが有意に低下した。この研究にはくる病に関する骨の検査は行われなかったが、観察された変化は Guyatt ら(1933)および Kay と Skill(1934)が報告した影響と一致した。Jacobson(1933)は、成長期のラットにカルシウム欠乏食を与えて骨粗しょう症を、炭酸ベリリウム添加食を与えてくる病を発症させた。他の研究者らと同様、彼はくる病がリンの欠乏によって引き起こされると結論した。

8.3.3 経皮

経皮暴露に関しては、可溶性および低溶解性のベリリウム化合物の影響についての情報は見当たらなかった(Delic,1992;HSE,1994)。

8.4 中期暴露

8.4.1 吸入

ベリリウムでもっとも環境に関連した形態である酸化ベリリウムの、非腫瘍性影響に関する中期(または長期、§8.5 参照)試験は入手できなかった。他のベリリウム化合物については多数の亜慢性試験が実験動物で行われているが、最新の高品質毒性試験基準に沿って行われたものはない。その上、どの動物種がヒトのモデルとして適切であるかは不明である。ヒトの慢性ベリリウム疾患(CBD)の全ての症状を、完全に似せることができる実験動物モデルは作成できない。とくに動物モデルは、ベリリウム特異性免疫反応を伴った進行性肉芽腫性肺反応を示すことはできない。しかし、数種の実験動物(マウス、モルモット、イヌ、サル)はヒト CBD の特徴のいくつかを伴ってベリリウム暴露に反応しており、これらのうち 1 種以上がヒト CBD の妥当なモデルになると考えられる。

動物の準長期暴露によるベリリウムの肺毒性が、研究者らによって解説されている。Stokinger ら(1950)は、ラット、イヌ、ネコ、ウサギ、モルモット、ハムスター、サル、およびヤギに、ベリリウム 40、430、および 2000μg/m^{3}を硫酸ベリリウム四水和物のエーロゾル(粒子サイズ 0.25～1.1μm、エーロゾルの質量中央粒径 1μm)として 1 日 6 時間、週に 5 日、それぞれ 100、95、51 日間吸入暴露させた。暴露した動物の毒性徴候として、体重減少および貧血が、高用量の 2 群では死亡例がみられた。組織病理学的損傷は肺に限られ、単球、多形核白血球、リンパ球、および形質細胞による間質および肺胞内浸潤がみられた。肺胞内には、細胞残屑を含有したマクロファージが観察された。各種の動物に組織病理学的損傷が観察された暴露濃度は不明である。ベリリウム 186μg/m^{3}を、フッ化ベリリウムとして 1 日 6 時間、週に 5 日、207 暦日間暴露したラット、ウサギ、イヌ、およびネコでも類似の所見が得られた(Stokinger et al., 1953)。

Vorwald と Reeves(1959)は、硫酸ベリリウムのエーロゾル(粒子サイズは不明)として、ベリリウム 6 または 54.7μg/m^{3}を 1 日 6 時間、週に 5 日の割合で 9 ヵ月間にわたり暴露したラットの肺の変化の様子を、経時的に追跡調査した。初期には、組織球、リンパ球、および形質細胞からなる炎症が肺実質全体に散在した。更なる暴露によって、主として組織球からなる局所性病変の増加が認められた。結果的に、多核巨細胞、肺胞壁の肥厚、および線維性変化も検出された。この暴露計画の 9 ヵ月後に殺処分した動物に、主として腺腫と扁平上皮がんからなる肺腫瘍が認められた。同様に、Schepers ら(1959)も、ベリリウム 28μg/m^{3}を硫酸ベリリウムとして 6 ヵ月間(8 時間/日、5.5 日/週)暴露したサルに肺の炎症を認め、暴露終了後数ヵ月して肉芽腫と腺腫の発生を認めた(試験は暴露 18 ヵ月後まで継続された)。

8.4.2　経口

雄ラット 8 匹(系は不明)に標準食に総用量 20mg(～0.14mg/kg 体重/日)の硝酸ベリリウムを加え、3 日に 1 回、2.5 ヵ月間(投与回数 40 回)経口投与したところ、標準食のみを与えた 4 匹の雄の対照群に比較し、肺に多数の組織学的変化が認められた(Goel et al., 1980)。方法は十分に記述されていないが、硝酸ベリリウムは粉末形態で食餌の上に置かれたようであるので、動物がベリリウムを多少吸入した可能性がある。組織学的変化は、呼吸細気管支におけるうっ血および繊毛上皮細胞の破裂、肺胞における上皮細胞の肥厚および壊死、ならびに細動脈内皮への損傷であった。

8.5　長期暴露と発がん性

8.5.1 吸入

ベリリウム鉱石の発がん性を調べる試験で、Wagner ら(1969)は雄のリスザル 12 匹、雄 CR-CD ラット 60 匹、雄の Greenacres Controlled Flora(GA)ラット 30 匹、および雄ゴールデン・ハムスター48 匹に、ベルランダイトまたは緑柱石鉱石 0 あるいは 15mg/m^3 を 1 日 6 時間、週に 5 日の割合で 17 ヵ月間(ラットとハムスター)、または 23 ヵ月間(サル)暴露した。ベルトランダイト鉱石($Be_4Si_2O_7(OH)_2$、ベリリウム 1.4％)および緑柱石原鉱($Be_3Al_2Si_6O_{18}$、ベリリウム 4.14%)から発生する試験大気は、それぞれベリリウム 210 および 620μg/m^3 を含み、粒子の幾何平均径は 0.27μm(GSD、2.4)および 0.64μm(GSD、2.5)であった。両鉱石にはきわめて高濃度(重量で 63.9%)の二酸化ケイ素(SiO_2)が含有されていた。暴露 6 ヵ月および 12 ヵ月終了に際し、サル、ラットおよびハムスターの暴露群および対照群を、ラットとハムスターは 17 ヵ月目に、サルは 23 ヵ月目に連続して殺処分した。対照群のラット 5 匹と、12 および 17 ヵ月暴露群のラット 5 匹を殺処分し、肺組織における遊離ケイ素量を測定した。ベルトランダイトおよび緑柱石への暴露終了時の肺新鮮組織のベリリウム濃度は、ラットで 18.0 および 83μg/g、ハムスターで 14.1 および 77.4μg/g、サルで 33 および 280μg/g であった。ベリリウム鉱石に暴露したラットの肺の遊離ケイ素(二酸化ケイ素)濃度は、対照群のものの 30～100 倍であった。

ベルランダイトまたは緑柱石のいずれかの鉱石に暴露したサル(11%)、ラット(13%)、およびハムスター(25%)で死亡率が上昇し、ベルトランダイト鉱石に暴露した動物の死亡率がもっとも高かった(詳細不明)(Wagner et al., 1969)。サルおよびハムスターでは、体重増の有意な変化はみられなかった。ラットでは、暴露 6 ヵ月目から体重増の低下が始まり、最終的体重は対照群より 15%低かった。緑柱石に暴露したラットでは、12 ヵ月暴露後に殺処分された 5/11 匹のラットの肺に、扁平上皮化生の小巣またはきわめて小さい類上皮腫が観察された。暴露終了時には、18/19 匹のラットに肺腫瘍が認められた(細気管支肺胞上皮腫 18、腺腫 17、腺がん 9、類上皮腫 4)。その他の肺の変化は、泡沫状マクロファージと細胞崩壊産物のびまん性集積、気管支周辺へのリンパ球浸潤、ほとんどの細気管支肺胞上皮腫にみられる多形核白血球とリンパ球の存在などであった。ベルトランダイトに 6、12、または 17 ヵ月暴露した全てのラットに、いくつかの大型・密集性の塵埃貪食マクロファージからなる肉芽腫性病変がみられた。腫瘍は認めなかった。対照群のラットに、腫瘍性または肉芽腫性肺病変は観察されなかった。緑柱石およびベルトランダイトに暴露したサルでは、組織学的変化は、呼吸細気管支や小血管近くの塵埃貪食マクロファージ、リンパ球、および形質細胞の集簇からなっていた。腫瘍は認められなかった。ベルトランダイトに暴露したハムスターでは、密集した塵埃貪食マクロファージからなる肉芽腫性病変が 6 ヵ月後に観察され、17 ヵ月後も数は増加しなかった。これらの変化は、緑柱石暴露群、または対照

群のハムスターにはみられなかった。サイズ以外は細気管支肺胞上皮腫と考えられる異型の増殖および病変が、緑柱石またはベルトランダイトへの暴露 12 ヵ月後にハムスターで観察された。暴露 17 ヵ月後、緑柱石に暴露したハムスターでこれらの病変が大型化し、腺腫様になった。多量の遊離ケイ素を含むベリリウム鉱石に暴露した動物のいずれにも、珪肺が観察されなかったことは注目に値する。ベリリウムに暴露したラット、ハムスター、またはサルの胸腺、脾臓、肝臓、または腎臓に、著しい肉眼的または組織学的変化は認められなかった。

硫酸ベリリウムのミストとしてベリリウム 35μg/m^3 に 7 年間にわたり 4070 時間暴露し、試験初期の 2 ヵ月を生き残った(4 匹が最初の 2 ヵ月間に急性化学性肺臓炎のため死亡)アカゲザル 8/12(試験開始時は 18 ヵ月齢)に、肺腫瘍が発生した(Vorwald, 1968)。他にもいくつかの研究で、硫酸ベリリウムのエーロゾルに暴露したラットの肺腫瘍(腺腫、腺がん、扁平上皮細胞がん)が報告されている(Schepers et al., 1959; Vorwald & Reeves, 1959; Reeves et al., 1967; Reeves & Deitch, 1969)。増殖性肺反応に加え、炎症性肺反応(組織球成分の蓄積、肺胞中隔の肥厚、肺重量増加)も一般的にみられた。これらの研究における暴露濃度は、6～54.7μg/m^3 であった。腫瘍を発生させた暴露期間は 3 ヵ月と短かったが、全般的には 9 ヵ月より前には発生しなかった。最初の増殖性反応は過形成で、早くも暴露開始 1 ヵ月後には観察された。腫瘍の発生には暴露期間より暴露開始時の年齢のほうが重要だと考えられる。Reeves と Deitch(1969)によれば、3 ヵ月間暴露した幼若ラットの肺腫瘍発病率(19/22, 86%)は、18 ヵ月間暴露した幼若ラットの場合(13/15, 86%)と変わらないが、3 ヵ月暴露した老齢ラットの場合(3～10/20～25, 15～40%)より高かった。Nickell-Brady ら(1994)は、高濃度ベリリウム金属のエーロゾル(ベリリウム 410～980mg/m^3)を単回急性暴露(8～48 分)し、ベリリウム 40～430μg の肺負荷量にすると、ラットの肺腫瘍発生を誘発するのに十分であることを示した。限界のある試験においてだが、酸化ベリリウムおよび塩化ベリリウムもまた吸入暴露後にげっ歯類に肺腫瘍を誘発した(IARC, 1993)。

8.5.2 経口

Morgareidge ら(1976)は、長期試験でビーグル犬の雄 5 匹、雌 5 匹のグループ(8～12 ヵ月齢)に、硫酸ベリリウム四水和物としてベリリウム 0、5、50、または 500ppm(mg/kg)を 172 週間混餌投与した。明らかな毒性徴候のため、500ppm 群は 33 週目に殺処分とした。この時点で雄 5 匹と雌 5 匹のグループが試験に加えられ、ベリリウム 1ppm を含有する食餌を 143 週間与えられた。推定 TWA 体重と報告された平均食物摂取量を用いると、濃度 1、5、50、および 500ppm は雄で 1 日あたりベリリウム 0.023、0.12、1.1、12.2mg/kg 体重、雌で 0.029、0.15、1.3、および 17.4mg/kg 体重に相当する。次のパラメータを用いて毒性

を評価した：毎日の外観および行動観察、食物摂取量、体重、血液所見、一連の血清生化学検査、一連の尿検査、臓器重量、および広範な病理組織検査。

500ppm 群の瀕死の動物 2 匹を 26 週目に、残りを 33 週目に殺処分した(Morgareidge et al., 1976)。500ppm 群で観察された明らかな毒性徴候は、無気力、体重減、無食欲、および明白な血便で、最大耐量(MTD)が 500ppm 未満であることを示している。他に 4 匹は試験中に死亡したか瀕死の状態で殺処分され、2 匹は分娩中に死亡(用量群不明)、50ppm 群でも雌雄それぞれ 1 匹が死亡した。他の用量群の動物の外観、行動、食物摂取、および体重増は対照群のものと変わらなかった。1、5 または 50ppm 群では、ベリリウムに関連した血液所見、血清化学、または尿検査の数値の変化はみられなかった。500ppm 群では、雄より雌のほうに明らかな軽い貧血(赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリットのわずかな減少；統計分析不明)が、暴露 3 および 6 か月で観察されたが、骨髄の変化はなく、重大な影響を受けた動物もみられなかった。貧血は血液系へのベリリウムの直接的影響ではなく、消化管の出血(下記参照)に関連した可能性があることを、著者らは示唆している。臓器重量の変化はみられなかった。500ppm 群の全動物の消化管に、かなり広範なびらん性(潰瘍性)および炎症性病変が認められた。これらは主として小腸に、程度は低いが胃と大腸にも認められ、著者らにより暴露関連とみなされた。50ppm 群で死亡した雌イヌ(暴露 70 週後)に、500ppm 群と同一部位に発生し同じタイプと見受けられる消化管病変が認められたが、重症度は低かった。著者らによれば、この動物の死因はベリリウム投与に関係があると考えられる。同じ 50ppm 群で死亡した雄には消化管病変の報告はない。同じグループのその他の動物は試験終了時まで生存し、肉眼的にも顕微鏡的にも顕著な所見はみられなかった。1 または 5ppm 群のイヌには暴露関連の影響は報告されていない。雌雄をあわせた消化管病変の罹患率は、0、1、5、50、および 500ppm 群でそれぞれ 0/10、0/10、0/10、1/10、および 9/10 であった。暴露したイヌに腫瘍は認められなかった。生殖系のエンドポイントについては§8.7 で述べる。消化管病変は暴露に関連しているという著者らの結論は、試験報告のあるレビューによって支持されている[1]。このレビューは、高用量群が暴露に関連した骨髄の中等度～著しい赤芽球低形成を示しているとも結論している。雄 CBA マウスに 2.3 および 1.4g/kg 体重を単回強制経口投与した試験でも、赤血球生成低下に関し、ベリリウムを介した骨髄毒性を示唆する類似の所見が得られた(Ashby et al., 1990)。

Morgareidge ら(1975, 1977)もまた、長期試験を行い、硫酸ベリリウム四水和物としてベリリウム 5、50、または 500ppm(mg/kg)を Wistar ラットのグループに混餌投与した。推定 TWA 体重、および体重から食物摂取量を推定する US EPA(1988)の相対成長式を用い、5、50、および 500ppm 群における 1 日あたりのベリリウム投与量を、雄で 0.36、3.6、37mg/kg

[1] D.G.Goodman から P.M.McGinnis, Syracuse Research Corporation への書簡、Integrated Risk Information System(IRIS)ベリリウムのピアレビュー、1997 年 9 月 25 日

体重、雌で 0.42、4.2、43mg/kg 体重と計算した。ラットは、4 週齢時から成熟、交尾、妊娠、授乳を通して、ベリリウム含有食餌を与えられた。次世代の雌雄 50 匹ずつに親ラットと同じ食餌計画で 104 週間ベリリウムを混餌投与した。臨床所見、体重、食物摂取量、臓器重量、肉眼的剖検所見、ならびにほとんどの組織および臓器(検査組織 25～26)の病理組織検査結果を用いて、次世代におけるベリリウムの毒性および発がん性を評価したが、P_0 ラットに関しては調べなかったようである。500ppm 群および対照群の雌雄のラットそれぞれ 20 匹の組織を顕微鏡検査し、肉眼的異常のある全組織(全群)および、死亡動物または瀕死状態で殺処分された動物(全群)の組織(骨髄、眼、皮膚を除く)も調べた。

明らかな毒性徴候は観察されず、死亡率は対照群と暴露群で類似していた(Morgareidge et al., 1975, 1977)。さまざまなグループにおける 104 週後の生存数は 19～33 匹であった。試験前半の 40～50 週では、ベリリウムへの暴露が成長に影響を与える様子はなかった。試験後半に、500ppm 群の雌雄に成長のわずかな低下がみられたが、変化は統計的に有意ではなく、体重増の低下は対照群の値の 10%以内に留まった。臓器重量の変化が散見されたが、暴露に関連したものとは考えられなかった。主要な臓器および組織の組織学的検査では、ベリリウムに関連した非腫瘍性変化は認められなかった。これらのデータから、最大耐量(MTD)には達しなかったことが示唆される。暴露に関連した腫瘍発生数の有意な増加はみられなかった。

Schroeder と Mitchener(1975a)は、雌雄 52 匹ずつの Long-Evans ラットに離乳から自然死まで、低金属食および硫酸ベリリウム(四水和物と考えられる)としてベリリウム 0 または 5mg/L 含有の飲料水を与えた。推定 TWA 体重、および体重から摂水量を推定する US EPA(1988)の相対成長式を用い、1 日あたりのベリリウム用量は雄で 0.63mg/kg 体重、雌で 0.71mg/kg 体重と計算された。毒性評価のために次のパラメータが用いられた：体重、血糖値、コレステロールと尿酸値(18 時間の絶食後、雌雄各 12 匹のラットから血液試料を採取した)、尿のタンパク・pH・糖、心臓重量、肉眼的病理検査、心臓・肺・腎臓・肝臓・脾臓・腫瘍の病理組織検査。ベリリウム群の雄 12 匹と雌 8 匹が、20 ヵ月齢時に肺炎で死亡し、対照群でも同様の数のラットが肺炎で死亡した。

試験中期には、雄ラットの体重が有意に減少した(Schroeder & Mitchener, 1975a)。体重減少は全体的に 10%未満で持続しなかったので、これらのデータから雄の用量が MTD に近かったが、到達してはいなかったことが示される(US EPA, 1986)。死亡率や寿命に有意な変化は認められなかった。ベリリウムに暴露したラットで、尿、血清グルコース値、ならびに血清コレステロール値の変化が観察されたが、変化は臓器の機能障害を示すほどではなく、有害作用とは考えられなかった。肉眼的あるいは悪性の腫瘍(腫瘍は、同一の動物

に複数みられれば悪性と考えられる)の発生率は、暴露群と対照群の間に有意差はなかった。組織学的検査の結果は報告されていない。

Schroeder と Mitchener(1975b)は、マウスで長期試験も行った。雄 54 匹および雌 54 匹の Swiss マウス群に、離乳から自然死まで、低金属食および硫酸ベリリウムとしてベリリウム 0 または 5mg/L を含む飲料水を与えた。推定 TWA 体重および摂水量と体重を関係づける US EPA(1988)の相対成長式を用いると、雌雄のマウスに対し濃度 5mg/L は、1 日あたりベリリウム 1.2mg/kg 体重と推定される。暴露群では、体重の統計的に有意な変化が認められたが、全体的に体重減は 10%未満で、MTD には至らなかったことを示している。ベリリウムに暴露したマウスに、死亡率や生存率の有意な変化は認められなかった。腫瘍発生率にも有意な変化はみられなかった。

8.5.3 その他の経路

ベリリウム金属、不動態化ベリリウム金属(ベリリウム 99%、クロム酸塩としてクロミウム 0.26%)、ベリリウム - アルミニウム合金、水酸化ベリリウム、ならびに低温および高温焼成酸化ベリリウムは、気管内注入によってラットに肺がんを発生させることが報告されている。ベリリウム金属、ケイ酸ベリリウム亜鉛、ケイ酸ベリリウム、酸化ベリリウム、およびリン酸ベリリウムは、静注によりウサギに骨肉腫を発生させ、酸化ベリリウム、ケイ酸ベリリウム亜鉛、および炭酸ベリリウムは、骨髄腔に注入後にウサギに骨肉腫を発生させた(US EPA, 1987; IARC, 1993)。

8.6 遺伝毒性および関連エンドポイント

ベリリウムの遺伝毒性試験から出された結果は一致していない。ほとんどの研究で、塩化ベリリウム、硝酸ベリリウム、硫酸ベリリウム、および酸化ベリリウムは、細菌検定で代謝活性化の有無にかかわらず遺伝子突然変異を誘発しなかった。硫酸ベリリウムの場合、枯草菌 *Bacillus subtilis* レックアッセイ(Kada et al., 1980; Kanematsu et al., 1980)および大腸菌 *Escherichia coli* レックアッセイ(Dylevoi, 1990)で報告された結果を除くと、全ての変異原性試験(Ames *Salmonella typhimurium* [Simmon, 1979; Dunkel et al., 1984; Arlauskas et al., 1985; Ashby et al., 1990]; *E. coli* pol A [Rosenkranz & Poirer, 1979]; *E. coli* WP2 uvr A [Dunkel et al., 1984]; および *Saccharomyces cerevisiae* [Simmon, 1979])において陰性であった。

硝酸ベリリウムはエームス試験(Tso & Fung, 1981; Kuroda et al., 1991)で陰性を示した

が、枯草菌レックアッセイ (Kuroda et al., 1991)では陽性であった。塩化ベリリウムはさまざまな試験(エームス[Ogawa et al., 1987; Kuroda et al., 1991]; *E. coli* WP2 uvr A [Rossman & Molina, 1986]; および *B. subtilis* rec assay [Nishioka, 1975])で陰性を示した。さらに、塩化ベリリウムは大腸菌で SOS[2]修復を誘発しなかった(Rossman et al., 1984)。しかし、胞子を用いた枯草菌レックアッセイ(Kuroda et al., 1991)、大腸菌 KMBL 3835、lac I 遺伝子(Zakour & Glickman, 1984)、およびチャイニーズハムスター肺 V79 細胞の hprt 座では陽性の結果が報告された。酸化ベリリウムはエームス試験および枯草菌レックアッセイで陰性であった(Kuroda et al., 1991)。

塩化ベリリウムで培養した哺乳類細胞で、遺伝子突然変異が観察され(Hsie et al., 1979a,b; Miyaki et al., 1979)、塩化ベリリウム(Vegni-Talluri & Guiggiani, 1967)、硫酸ベリリウム(Larramendy et al., 1981; Brooks et al., 1989)、または硝酸ベリリウムで哺乳類細胞を培養すると、染色体異常誘発性に変化がみられた。硫酸ベリリウムは初代ラットの肝細胞に不定期 DNA 合成を誘発しなかった(Williams et al., 1982)が、培養哺乳類細胞に形態変換を誘発した。ベリリウムの *in vivo* 遺伝毒性に関するデータは、2 つの研究に限定される。胃管投与された硫酸ベリリウム(1.4 および 2.3g/kg 体重、50%致死量の 50%および 80%)は、CBA マウスの骨髄に微小核を誘発しなかったが、投与 24 時間後に骨髄毒性を示唆する赤血球生成の著しい低下が明らかになった。ベリリウム金属に単回鼻部暴露した F344/N ラットの肺がん(暴露 14 ヵ月後に腫瘍が判明し、はぼ全群を合わせたラットの生涯にわたる発生率は 64%であった)において、p53 または c-raf-1 では突然変異の増加はみられず、K-ras で突然変異の小規模な増加が検出されたのみであった(Nickell-Brady et al., 1994)。

イオン化ベリリウムは核酸に結合でき(Leonard & Lauwerys, 1987; Lansdown, 1995)、硫酸ベリリウムおよび塩化ベリリウムは、DNA 合成に必要な酵素に影響を与えることが報告されている(Leonard & Lauwerys, 1987)。

8.7 生殖毒性

ヒトに関連のある暴露経路での、動物におけるベリリウムの生殖発生毒性に関し、入手できるデータは限定的である。Morgareidge ら(1976)が行ったイヌの長期経口暴露試験(§ 8.5.2 参照)では、硫酸ベリリウム 1、5、または 50ppm(mg/kg)を混餌投与した雌雄(雄で 1

[2] 国際遭難信号の SOS 記号は、DNA 損傷が、細胞やファージの生存を助成すると考えられるさまざまな機能を同時に低下させる調節シグナルを誘発することを意味する(Witkin, 1976)。

日あたりベリリウム 0.023、0.12、1.1mg/kg 体重、雌で 0.029、0.15、1.3mg/kg 体重)を、投与開始後 2 回目の発情期に同じケージに入れて交尾させ、仔を 6 週齢で離乳させた後、群飼育用フロアペンに戻した(5 日齢で殺処分した最初の同腹仔以外)。濃度 0、1、5、および 50ppm に暴露した妊娠動物数は、それぞれ 3、2、5、および 3 匹であった。暴露した雌の出産回数は 1～3 回、対照群は 1～4 回であり、全て同一の雄親による出産であった。生後 5 日まで生存した最初の同腹仔を殺処分し、軟組織を肉眼的に検査して染色し、骨格奇形を評価した。その後の同腹仔は離乳時に肉眼により検査した。ベリリウムに暴露したイヌは、生殖または発生のエンドポイント(妊娠数、出産仔数、生産仔数、仔の体重)に対する有害影響を受けていないようであった。出生後(7 日後または離乳期)の生存数には、ベリリウム関連の減少はみられなかった。著者らは、殺処分まで生存していた最初の同腹仔の肉眼的異常、または骨格奇形を報告していないが、データの提示はなく、死産仔や出生後数日以内に食い殺された仔については検査していない。

吸入されたベリリウムの生殖・発生毒性に関する動物実験報告は入手できない。

ベリリウムの生殖・発生毒性に関しては、非経口投与による試験結果はさまざまである。Selivanova と Savinova(1986)は、妊娠 3、5、8、および 20 日目に、塩化ベリリウムまたは酸化ベリリウムとしてベリリウム 50mg/kg 体重を気管内注入したラットにおける胎仔死亡数の増加、胎仔の体重減少、および内部異常のある仔ラットの割合増加を報告した。Mathur ら(1987)は、交尾した Sprague-Dawley ラット(1 群 5～8 匹)に対し、交尾後 1、11、12、13、15、または 17 日目に、硝酸ベリリウムとしてベリリウム 0.021mg/kg 体重を静注した。妊娠 10 および 20 日目にラットを開腹し、仔を取り出した。交尾後 1 日目に静脈内経路で同量の蒸留水を投与し、交尾後 20 日目に開腹した対照群と、全試験群とを対比させた。全ての仔ラットが出生後 2～3 日で死亡し、交尾の 11 日後に静注したグループの仔は全て子宮内で死亡したが、これらの影響は外科処置を繰り返したためと考えられる。Clary ら(1975)は、最初の交尾に先立ち 960℃または 500℃で焼成した酸化ベリリウム(ベリリウム 200μg)を単回気管内投与した雌雄の Sprague-Dawley ラットを用い、継続した繁殖試験を行ったところ、平均妊娠数、出産 1 回あたりの生産仔や死産仔の数、授乳指数、または胎仔体重に何の影響も認めなかった。これら 3 件の非経口試験を検討したが、母体毒性に関する情報は得られなかった。

8.8 免疫系および神経系への影響

慢性ベリリウム疾患(CBD)に関する数種の動物モデル、すなわちマウス(Huang et al., 1992)、モルモット(Barna et al., 1981, 1984)、イヌ(Haley et al., 1989)、およびサル(Haley

et al., 1994)においては、免疫成分も明らかにされた(ラットの除外に注目)。たとえばモルモットでは、Barna ら(1981, 1984)は、酸化ベリリウムの気管内注入が T-リンパ球成分を含む免疫性肉芽腫(immune granuloma)と、ベリリウム特異性免疫反応を誘発する可能性があることを示した。マウスとモルモットの試験では、免疫反応が認められた系と認められない系があることから、これらの種における免疫反応は遺伝子によってコントロールされていることが明らかになった。モルモットの場合、系 2 では免疫反応がみられたが、1 ヵ所の遺伝子座(MHC Ia)が系 2 とは異なる系 13 ではみられなかった(Barna et al., 1984)。実験動物の皮膚過敏性試験に関しては、§8.2 に述べてある。上述した試験に加え、他のさまざなベリリウム化合物(硫酸ベリリウム、水酸化ベリリウム、酸化ベリリウム)への非経口暴露経路によるほかの免疫学的試験に関しては、Delic(1992)と HSE(1994)が言及している。

1 日あたり硫酸ベリリウム四水和物としてベリリウム≥31mg/kg 体重に 2 年間経口暴露したラットでは、脳および脊髄への神経毒性に関連すると考えられる病変はみられなかった。

9. ヒトへの影響

ヒトでは、ベリリウムへの吸入暴露のおもな標的は肺である。ヒトの吸入暴露によるベリリウムの亜慢性毒性に関する情報は入手できないが、吸入による急性および慢性暴露に関する情報、とくに長期データは豊富である。ベリリウムまたはその化合物へのヒトの短期または繰り返し暴露では、暴露濃度によって急性(化学性肺臓炎)または慢性(ベリリウム疾患)の肺疾患が発症する可能性がある。急性ベリリウム疾患(ABD)も慢性ベリリウム疾患(CBD)も、可溶性および不溶性ベリリウムへの暴露の結果生じるものである(ATSDR, 1993)。

9.1 急性ベリリウム疾患

ABD は、継続期間 1 年未満のベリリウム由来の肺疾患と定義されており(Hamilton & Hardy, 1974; Sprince & Kazemi, 1980)、CBD の免疫機構とは異なり、直接的毒性によると考えられる。事実上の化学性肺臓炎である ABD は、症例の 10%が致命的なものである。ABD の重症度は、受けた暴露の規模に直接左右されるようである。Eisenbud ら(1948)による初期の調査研究では、化学性肺臓炎はベリリウム 1000μg/m^3 以上に暴露した作業員のほぼ全員に起こり、100μg/m^3 未満への暴露ではみられずに、濃度 1000μg/m^3 未満では改善するようであることが分かった(Delic, 1992; HSE, 1994)。

9.2 慢性ベリリウム疾患

かつては“ベリリウム症”または“慢性ベリリウム症”として知られていたCBDは、可溶性および不溶性のベリリウムへの吸入暴露の結果生じる炎症性肺疾患である。ベリリウムに暴露したヒトのCBDには、肺におけるベリリウムへの細胞性免疫反応の関与がある。本疾患はさまざまな程度の間質の線維化を伴う肉芽腫形成(病的免疫細胞群)を特徴とし、ベリリウム特異性免疫反応がかかわっている。この慢性疾患の機序に関する最新の知識によれば、最初の反応はベリリウム誘発性食作用による炎症反応で、続いてリソソーム酵素が放出される。このような酵素の放出が、肺構造にみられる損傷の原因と考えられている。アルファ石英など他の粒子と異なり、ベリリウムが細胞性免疫反応をも開始することは稀である。ベリリウムイオンそれ自体が抗原性をもつには小さすぎるので、ハプテンとして機能し、大きい担体分子(タンパク質など)に結合して抗原を形成すると考えられる。ベリリウムに対する細胞性免疫反応の存在に関しては十分な証拠がある(Kriebel et al., 1988b)。マクロファージによってひとたび抗原がつくられると、それがT細胞に提示され、そのT細胞は感作T細胞となる。感作T細胞群が形成されると、これらの細胞は変換して活発にリンフォカインを分泌する。このリフォカインがその後の事象を活発に調整し、一般に“肉芽腫”として知られるマクロファージ群を形成する。

CBDの診断でとくに重要な部分は、原因不明の肉芽腫性肺疾患であるサルコイドーシスからの鑑別である。ベリリウム症例登録制度(The Beryllium Case Registry)(BCR)は、CBD診断のため以下の基準をあげている。

(1) 適切な疫学的背景に基づく重大なベリリウム暴露の確立
(2) 下気道疾患の客観的証拠と、ベリリウム疾患と一致する臨床経過
(3) 間質の線維結節性疾患の放射線学的証拠のある胸部X線写真
(4) 肺機能の生理学的研究による、一酸化炭素拡散能低下を伴う拘束性または閉塞性の障害の証拠
(5a) 肺組織検査に基づくベリリウム疾患と一致する病理学的変化
(5b) 肺組織または胸部リンパ節におけるベリリウムの存在

本基準の最低3項目に合致すれば、症例は登録された(Hasan & Kazemi, 1974)。

より進歩した診断技術が利用できるようになるにつれ、CBDの診断基準も進化している。異なる研究の結果を比較する際、これら多様な定義を考慮する必要がある。最近の基準は特異性と感受性が過去の方法より高く、潜在性の影響を明らかにしている。最近の研究が一般的に用いる基準は以下の通りである。

(1) ベリリウムへの暴露歴
(2) 非乾酪性肉芽腫または感染のない単核細胞浸潤の組織病理学的証拠
(3) 血液または気管支肺胞洗浄液のリンパ球幼弱試験陽性(Newman et al., 1989)

肺の経気管支生検が利用できると、ほぼ全ての症例で組織病理学的確認が可能になり、第 2 の基準の評価が容易になる。

CBD 確認の主要な側面は、LTT、BeLPT としても知られる BeLT(ベリリウム・リンパ球増殖検査)におけるベリリウム感作の実証である(Newman, 1996)。この検査では、BAL 液または末梢血から得たリンパ球を *in vitro* で培養し、次に可溶性の硫酸ベリリウムに暴露してリンパ球増殖を促す。ベリリウム特異性の増殖がみられればベリリウム感作が実証される。初期のこの検査には非常なばらつきがあったが、増殖性細胞の確認にトリチウム化チミジンを使用することで信頼度が上昇した(Rossman et al., 1988; Mroz et al., 1991)。最近では末梢血検査にも BAL 検査と同様の感度があることが判明したが、概して BAL 検査のほうが大規模な異常反応を観察できる(Kreiss et al., 1993; Pappas & Newman, 1993)。洗浄液中の肺胞マクロファージが著しく過剰な喫煙者では、BAL BeLT の結果が偽陽性となる可能性がある(Kreiss et al., 1993)。動物試験では BeLT を用いてベリリウム特異性免疫反応を示す種を確認することもある(§ 8.8 参照)。下記のように BeLT はベリリウム感作を検出でき、CBD のスクリーニングにおいては、臨床検査、肺活量測定、または胸部 X 線撮影より診断価値が高い。

職業性暴露試験では、ベリリウムの毒性に化合物特異性の相違がみられるが、ベリリウム金属と酸化ベリリウムのどちらがより毒性が強いかはっきりしないのは、おそらく粒子サイズや溶解度がさまざまに異なるためと考えられる。Eisenbud と Lisson(1983)は、酸化ベリリウムよりベリリウム金属のほうが関連する作業員の CBD 罹患率が高いことを認め、Sterner と Eisenbud(1951)は、他のベリリウム化合物の場合より酸化ベリリウム関連の作業員のほうに高い CBD 罹患率を認めた。対照的に Cullen ら(1987)は、ベリリウム金属に比較し酸化ベリリウムフュームに暴露したと思われる作業員の CBD 罹患率が高いことを認めたが、本研究ではベリリウム金属粉塵に比較し、フュームの粒子サイズが小さいことが酸化ベリリウムの高い毒性の一因となったと考えられる。ベリリウムの職業性暴露濃度が著しく低下したため、米国の職業基準を超える偶発的暴露例を除くと、急性化学性肺臓炎はいまやきわめて稀である(Eisenbud et al., 1949)。

CBD は免疫疾患であり、感受性がある人の割合はほんのわずか(1–5%)と思われるので、

ベリリウムへの暴露反応関係の評価は困難になっている。しかしながら、暴露反応関係は明らかに存在する。いくつかの研究は、全般的にベリリウム許容濃度の 2μg/m^3 を順守している近代的工場で、長期にわたり暴露した人々における CBD 発症例を観察している。

9.3 刺激

吸入および経口経路の暴露とは対照的に、ベリリウム化合物にヒトが全身暴露すると、皮膚と眼の刺激を引き起こすことが報告されている(Van Orstrand et al., 1945; De Nardi et al., 1953; Nishimura, 1966; Epstein, 1990)。可溶性ベリリウム化合物への直接的皮膚接触は、感受性のある人々に皮膚損傷(暴露した体表面の、発赤、隆起、あるいは水疱化)を引き起こす可能性があるが、水酸化ベリリウムやベリリウム金属の場合はその可能性はない(McCord, 1951)。この損傷は 1～2 週間の潜伏期の後に現れており、遅延型アレルギー反応が示唆される。Curtis(1951)はパッチ試験を行い、可溶性ベリリウム化合物がアレルギー性接触皮膚炎を引き起こすことを示した。感作された人では、この皮膚反応はより急激に、より少量のベリリウムに反応して起こった(Van Orstrand et al., 1945)。作業時の擦り傷や切り傷により可溶性または不溶性ベリリウム化合物が皮膚の内部や下部に入ると、肉芽腫形成を伴った慢性潰瘍を生じる可能性がある(Van Orstrand et al., 1945; Lederer & Savage, 1954)。

9.4 慢性ベリリウム疾患に関する疫学研究

Kreiss ら(1996)は、酸化ベリリウム粉末からベリリアセラミックスを製造する工場のベリリウム作業員 139 人中 136 人の断面調査研究を行った。他の仕事でベリリウムに暴露していたその他の作業員 15 人は、それ以前の暴露量が不明であったため暴露計算から除外された。工場は 1980 年に営業開始したので、ほぼ全体の暴露期間に関し質の高い産業衛生測定値が入手できた。1981 年以後の各職種についての測定値を検討し、各作業エリアのサンプル、各作業工程の呼吸空間サンプル、および各個人のラペルサンプル(最終年のみ)を含めた。各個人のベリリウムへの累積暴露量(四半期の日数加重平均[DWA])は、各職種に対する四半期 DWA を加算し、その職種における四半期の雇用日数を加重して評価した。しかし、機械加工に関する領域全般および呼吸空間のサンプルは、1982 年以来限定量ながら機械加工が行われていたにもかかわらず、工場に機械生産が移転された直後の 1985 年の最終四半期まで記録されなかった。総ベリリウム暴露量は、暴露した作業員のほとんどに関してはほぼ完全に解明されたが、ベリリウム感作の機械工 7 人のうち 2 人は、系統だった環境モニタリング開始以前に機械生産を開始しており、暴露濃度が経時的に低下したこともあり、暴露量が過小評価された可能性がある。ベリリウムの呼吸空間測定値の中間値は、機械加

工で 0.6μg/m³、その他の工程で 0.3μg/m³ であった。暴露レベルが急激に上昇する頻度も経時的に減少し、機械加工呼吸空間測定値が 5μg/m³ を超える割合が、初期数年間の 7.7%から後期数年間の 2.1%まで低下した。

被雇用者 136 人から採取した血液サンプルに関し、2 つの研究所が BeLT(ベリリウム・リンパ球増殖検査)を行った(Kreiss et al., 1996)。一方または両方の研究所からの陽性結果が、その後の血液サンプルの分析によって確認された。被験者 136 人中 5 人が一貫して血液 BeLT 所見で異常を示し、肺生検サンプルで肉芽腫が確認されたため CBD と診断された。その他の 2 被験者にも一方の研究所から異常な血液所見が示されたが、肺生検サンプルに肉芽腫は認められなかった。両被験者とも、2 年以内にもう一方の研究所の臨床検査で異常な血液所見を示し、そのうちの 1 人には CBD の症状もみられた。残る 1 人は臨床追跡調査を拒絶した。研究中、1991 年に雇用された 1 人の作業員に更なる CBD の症例が認められ、ベリリウムに汚染された皮膚創傷に対する非治癒性肉芽腫性反応がみられた。この作業員には血液検査異常が確認されており、数ヵ月後には肺の肉芽腫が発生した。胸部 X 線検査異常(小陰影数 1/0 以上)が認められたのは 1 作業員のみであった。さらに過去の被雇用者 11 人にも CBD が認められ、総罹患率は 19/709(2.7%)となった。ベリリウムで感作された症例は非感作の症例と年齢、民族的背景、および喫煙状態などに関しては類似していたが、それまでの総喫煙パック数-年は有意に少なかった。偶発的な事故によるベリリウムの粉塵またはミストへの暴露割合、または大気中濃度が高いとされるエリアの暴露割合にも有意差はなかった。感作された 8 人の作業員のうち 7 人はある時点で機械加工作業に従事していたが、1 人は生産業務の経験がなかった。ベリリウム感作率は機械工で 14.3%、その他の全従業員で 1.2%であった。現従業員のうち CBD の 6 例および感作の 2 例における個々の平均ベリリウム暴露量は 0.2～1.1μg/m³、累積暴露量は 92.6～1945μg/m³ であった。感作例の推定平均暴露量の中央値は約 0.55μg/m³ であった。疾患の無い感作例の暴露量は CBD 例より低くはなかった。機械工が他のグループより影響を受けやすかったのは、総暴露量が高かったため、あるいは機械加工中に生成される粒子がその他の暴露の粒子と比較し、大半が吸入可能な大きさであったためと考えられる。粒子の形態や表面の性質、または機械加工液のアジュバントなど、機械作業暴露のほかの特徴もまた感作に影響を与えたと考えられる。著者らは、呼吸空間濃度の中央値がこれらの濃度から得た DWA よりも低い傾向があるのは、1 日の大半が高暴露作業に費やされるからであると述べている。この研究では、職業性暴露(5 日/7 日)で調整した最小毒性量(LOAEL)を 0.55μg/m³、期間で調整した LOAEL (LOAEL[調整])を 0.20μg/m³(職業性暴露の 5 日/7 日、8 時間職業性暴露日につき 10m³/24 時間連続暴露につき 20m³ で調整；US EPA, 1994)と確認した。

他のベリリウム作業員グループでも類似の結果が認められた。Cullen ら(1987)は、貴金

属精錬所の作業員に CBD の可能性のある症例 5 例を確認した。5 人中 4 人が主として加熱炉エリアで作業しており、研究期間中の 2 週間の個人別大気サンプルに基づくと、暴露はベリリウム濃度 0.52 ± 0.44μg/m³(最大測定値 1.7μg/m³)の酸化ベリリウムのフュームに対するものであった。残る 1 人は粉砕作業に携わっており、ベリリウム 2.7 ± 7.2μg/m³ のベリリウム金属粉塵に暴露していた。この研究では、暴露した作業員の CBD に対する LOAEL はベリリウム 0.52μg/m³(LOAEL[調整]=0.19μg/m³)と確認された。Stange ら(1996)は、Rocky Flats Environmental Technology における現在と過去の従業員のベリリウム感作(BeLT 所見陽性)および CBD 発症の総数は 107/4397(2.43%)と報告している。個人別大気モニター装置を用いて 1984～1987 年に同じ場所で測定した作業員暴露濃度は、平均ベリリウム 1.04μg/m³(95% 信頼区間[CI] = 0.79～1.29μg /m³)であった。したがって、本研究ではベリリウム感作と CBD の LOAEL は 1.04μg/m³、LOAEL[調整]は 0.37μg/m³ と確認された。

Kreiss ら(1997)の報告によれば、ベリリウム金属・合金および酸化ベリリウム生産工場における CBD 罹患率は 4.6%(29/632)で、全従業員の平均ベリリウム暴露量の中央値は 1.0 μg/m³、1984 年採用の CBD 例 5 人の場合は 1.3μg/m³(LOAEL[調整]=0.46μg/m³)であった。Cotes ら(1983)は、ベリリウム製造工場の作業員 130 人中、明らかな CBD の 2 症例と、おそらく CBD と考えられる症例をさらに数例確認した。明らかな 2 症例の場合、ベリリウム平均推定濃度 0.1μg/m³ に 6 年間にわたって暴露していた。LOAEL の 0.1μg/m³ は LOAEL[調整]の 0.036μg/m³ に相当する。ベリリウム - 銅合金製造過程における作業環境ベリリウム濃度と作業員の BeLT 値との関係を解明するため、日本のベリリウム - 銅合金工場で 4 年の調査が行われた。調査では、作業環境におけるベリリウム暴露量と暴露した作業員の BeLT 値に正の相関関係が認められた。調査の結果からは、0.01μg/m³ を超える濃度のベリリウムに継続して暴露した作業員の T 細胞は活性化し、作業員の細胞介在型反応は促進されることが示唆される。一方、0.01μg/m³ 未満のベリリウムに暴露した作業員の BeLT 値は影響を受けないことがわかった。このようなデータから、感作とその結果の細胞介在型反応の促進には、ベリリウム閾値濃度が存在することが示唆される(Yoshida et al., 1997)。

地域社会における CBD 症例のもっとも完全な調査は Eisenbud ら(1949)によって行われ、11 の CBD 症例に関連した暴露が評価された。居住者 10000 人の X 線スクリーニングが行われ、疑わしい症例は臨床評価を受けた。CBD は、X 線および臨床所見と専門家の合意に基づいて診断された。1 例は作業員の衣服に付着したベリリウム粉塵への暴露であるので、以後は検討しない。その他の症例のうち 5 人はベリリウム生産工場から 0.4km 以内に、全員が 1.2km 以内に住んでいた。工場から 0.4km 以内に住むほぼ 500 人の CBD 罹患率は 5/500 すなわち 1%であった。1.2km 以内の地域における発生率は、この地域の人口データが無いため推定できなかった。追跡研究では工場から 1.2km 以内で追加の 3 症例が報告さ

れたが、1.2km 以上離れた地域には CBD の追加症例はなかった(Sterner & Eisenbud, 1951)。工場から 0.4～1.2 km 風下に置かれた移動式サンプラーからの少数の測定値、工場から最大 0.23km に設置された固定観測所での 10 週間の継続モニタリング、および排気データ・煙突の高さ・風データからモデル化した暴露濃度に基づき、Eisenbud ら(1949)は、暴露モニタリング期間における工場から 1.2km 地点の平均暴露濃度は 0.004～0.02μg/m^{3}であったと推定した。これらの数値の平均 0.01μg/m^3、ならびに工場の生産および排気量が以前は現在の約 10 倍であったという認識から、著者らは 1.2km 地点でのベリリウム濃度を 0.01～0.1μg/m^3 と推定した。0.4km を超えると、ベリリウムがかなり多量に生産され始めた 1940 年から、研究時に至る期間の暴露推定値は非常に不確かなものになる。はるかに高濃度(最大 100μg/m^3)に暴露した作業員と類似した CBD 罹患率が地域社会でみられるのは、工場内部のベリリウム粒子と比較し外気中に排出されるベリリウム粒子が小さかったからとされた(1983 年、Eisenbud と Lisson も検討)。したがって本研究では、大気中ベリリウムに暴露した集団における CBD 発症の無有害作用量(NOAEL)[調整]を 0.01～0.1μg/m^3 と設定した。

9.5 肺がんに関する疫学研究

米国の 7 工場のベリリウム加工作業員に対するベリリウムの発がん性が、数々のコホート死亡率研究で調査されている。1971、1979、および 1980 年に発表されたいくつかの研究が、US EPA(1987)により批判的に検討された。ここではこれらの研究の概要ならびに主たる批評を取り上げる。さらに、US EPA が以前検討しなかった最近の 2 研究(Steenland & Ward, 1991; Ward et al., 1992)に関しても論議する。Beryllium Industry Scientific Advisory Committee から委託された報告書で、MacMahon(1994)は、職業性ベリリウム暴露を肺がんと結びつけた初期(1987 年以前)疫学研究の方法論における重大な欠陥に触れ、その後国際がん研究機関(IARC,1993)が検討した、より確かな根拠に基づく疫学研究(Steenland & Ward, 1991; Ward et al., 1992)の解釈にも疑問を呈している。

米国オハイオ州およびペンシルバニア州の 7 つのベリリウム生産工場についての Ward らの研究(1992)は、基本的には初期の後ろ向きコホート研究(Bayliss et al., 1971; Mancuso, 1979, 1980; Wagoner et al., 1980)の改定版である。これらの研究は追跡研究であり互いに独立したものではないので、初期の研究から年代に従って検討する。

Bayliss らは 1971 年、オハイオ州およびペンシルバニア州のベリリウム加工産業における過去および現在の作業員 7000 人(10365 人中)について研究した。肺がんのリスクは高かった(観察数 36 対期待数 34.06)が、統計的に有意ではなかった。報告では MacMahon(1994)

と同様に工場を特定していないが、ベリリウム加工工場の全てが含まれていたようである。不完全なデータによる 2000 人を超える作業員の除外、雇用時以来の期間に対応するデータの分析不足、およびいくつかの工場からの集団を 1 コホートに組み入れたことなどにこの研究の限界がある(US EPA, 1987)。Mancuso(1979, 1980)および Wagoner ら(1980)が行った追跡研究は、1 ないし 2 工場からのコホートに絞られている。

ペンシルバニア州 Reading のベリリウム抽出・処理・加工工場で、1942～1967 年に雇用された白人男性 3055 人のコホート死亡率研究が Wagoner ら(1980)[3]によって行われた。コホートは 1975 年まで追跡調査された。全死亡数(875)と、米国の一般白人男性集団に関し年齢と暦時間に基づき予測した死亡数に有意差はなかった(1965～1967 年の人口動態統計データは、1968～1975 年にも適合すると考えられた)。気管、気管支、および肺の悪性腫瘍(観察死亡数 47 対期待死亡数 34.29、標準化死亡比[SMR]＝1.37)、心疾患(SMR＝1.13)、および非腫瘍性呼吸器疾患(インフルエンザと肺炎は除く)(SMR = 1.65)による死亡数は、コホートで有意に($P < 0.05$)多かった。肺がんによる死亡数を潜伏期間(雇用開始以来の期間)および雇用期間によって分けると、死亡数は、潜伏期間>25 年で雇用期間<5 年の作業員(観察数 17 対期待数 9.07、SMR＝1.87)、および全ての雇用期間の作業員(観察数 20 対期待数 10.79、SMR＝1.87)で有意に多かった(コホートの 83%で雇用期間が<5 年であることに注意)。肺がん死亡数を雇用開始日に基づいて区分すると、1950 年以前に雇用された作業員で肺がん死亡数が有意に多く(SMR = 1.35; $P < 0.05$)、1950 年以後に雇用された作業員でも死亡数は多いが、統計的に有意ではなかった(SMR = 1.52)。(1950 年以前には、ベリリウム暴露量は抑制されておらず、作業員は高濃度のベリリウムに暴露した可能性がある)非腫瘍性呼吸器疾患による死亡を分けた場合も、類似の所見が報告されている。すなわち、潜伏期間>25 年で雇用期間<5 年の作業員で、有意に高い死亡率が認められた(SMR＝2.13)。1950 年より前に雇用された作業員では、非腫瘍性呼吸器疾患による死亡率が有意に高かった(SMR = 1.85)。このことは、雇用開始日が 1950 年より後の作業員では認められなかった(観察死亡数 0 対期待数 2.03)。Wagoner ら(1980)は、肺がん率は、大半の作業員が暮らしていた Berks County の住民(10 万人あたり 31.8 人)のほうが米国全体(10 万人あたり 38.0 人)より低いため、County の死亡データではなく米国全体のデータを用いると、期待肺がん死亡数が 19%過大評価され、コホートの肺がんリスクはそれに対応して過小評価されると述べている。しかし、Reading に居住するベリリウム作業員の割合は、County 全体の居住者の場合より高く、肺がんの比率は農村部の居住者より都市部の居住者のほうが高い。US EPA(1987)の推定によれば、コホートの肺がん死亡率を、全国的割合より 12%高い Reading に重点を置いた County の割合と比較すると、期待死亡数は多くなると考えられる。一般に

[3] Reading コホートで詳細に暴露を評価した症例対照研究は終了し(Sanderson,1997)、近い将来発表される予定である。

郡のデータ使用のほうが好ましいが、都市部居住の問題があり、コホートに都市居住者のほうが多ければ、全国データを用いる必要がある。

Wagoner ら(1980)は、1968 年の医療調査による喫煙習慣情報と、1964～1965 年に行われた公衆衛生局の調査からの白人男性の喫煙データを用い、コホートの喫煙歴を米国全国民のものと比較した。喫煙者はコホートの半数以下であった(喫煙歴が無い者または過去の喫煙者のコホートにおける割合 49.6%対全国的割合 45.2%)が、1 日 1 箱以上の喫煙者の割合は高かった(21.4%対 15.3%)。研究者らの推測によると、肺がん発生率データを喫煙習慣で調整しないと、肺がんのリスクが 14%過大評価される。

この研究には次のような重大な限界がある。

(1) 1968～1975 年には米国の肺がん死亡率が上昇していたにもかかわらず、期待肺がん死亡数が過小評価された 1941～1967 年の全国白人男性死亡率データを使用。期待肺がん死亡数は 10～11%多かったはずである(Saracci, 1985; US EPA, 1987)。

(2) 雇用前健康診断を受診した未雇用者一人の肺がん死亡も含まれている(US EPA, 1987)。

(3) Reading の工場で、コホートの作業員と同様の仕事に従事した白人男性約 300 人が除外される(US EPA, 1987)。

(4) 他に考えられる肺の発がん物質からの交絡作用についての検討が不十分である(US EPA, 1987)。

ベリリウムに暴露した可能性のあるこの作業員集団の肺がんリスクは、上記の限界によって誇張される傾向がある(US EPA, 1987; MacMahon, 1994)。

これらの問題を考慮すべく、US EPA (1987)は、標準化死亡比(SMR)を Wagoner ら(1980)の研究の肺がんで調整した。古い人口動態統計の使用により発生した過小評価を考慮して 11%、コホートと米国全体との喫煙習慣の違いを考慮して 4.1～9.8%、期待肺がん死亡数を増加させ、不適当な肺がん死亡例 1 を観察死亡数から除外した。潜伏期間 25 年の SMR はこの調整後も高値のままであったが(雇用期間<5 年の SMR = 1.42 、全雇用期間では 1.36)、統計的には有意ではなかった(表 3)。

表3　ベリリウム加工工場作業員の肺がんによる観察および期待死亡数[a]

雇用開始以来の期間	雇用期間[b,c,d]								
	<5 年			≥ 5 年			合計		
	O	E	SMR	O	E	SMR	O	E	SMR
<15年	7	8.88	0.79	1	1.76	0.57	8	10.64	0.75
15–24年	15	13.44	1.12	3	3.15	0.95	18	16.59	1.08
≥ 25 年	17	12	1.42	3	2.67	1.12	20	14.67	1.36
合計	39	34.32	1.14	7	7.58	0.92	46	41.9	1.1

[a] US EPAによるWagoner ら(1980)の改変

[b] 1942～1967年に雇用され1975年まで追跡調査された作業員

[c] 統計的に有意($P < 0.05$)な比較はない

[d] O = 観察死亡数、E = 期待死亡数、SMR =標準化死亡比

Ward ら(1992)は、ペンシルバニア州 Reading(1980 年の Wagoner らの研究と同一の工場)および Hazelton、オハイオ州 Lorain、Cleveland (Perkins と St. Clair 工場の総合データ)、Lucky、および Elmore にある 7 つのベリリウム処理工場のいずれか 1 つに、1940 年 1 月 1 日から 1969 年 12 月 31 の間に最低 2 日雇用され、1988 年 12 月 31 日まで追跡調査された 9225 人の男性(生存 5681、死亡 3240)に関し、後ろ向きコホート死亡率研究を行った。基本的にこの研究は、以前の後ろ向きコホート研究 7 件(Bayliss et al., 1971; Mancuso et al., 1979, 1980; Wagoner et al., 1980)を更新したものである。コホートの成員については、社会保障庁(Social Security Administration)から四半期に得られる報告書によって確認し、人事ファイルと比較した。四半期報告書で確認されたが人事ファイルの無い作業員は、四半期報告書で最低 2 回確認された場合のみコホートに含めた。2 ヵ所以上の工場で働いた作業員は、“複数工場”と称される 7 つ目のカテゴリーに分類された。作業員の人口動態統計は、社会保障庁、国税庁、追跡できた最後の住所に送付されたハガキ、復員軍人援護局(Veterans administration)、Health Care Financing Administration、および National Death Index から得た。304 人(3.3%)に関する人口動態統計は突き止められず、死亡が判明している 46 人(0.4%)の死亡証明書は得られなかった。

ベリリウム加工工場の作業員は、緑柱石原鉱からの水酸化ベリリウム抽出、酸化ベリリウム・純粋なベリリウム金属・ベリリウム - 銅合金の生産、およびベリリウム含有製品の機械加工に関わっていた。作業員が暴露した可能性のあるベリリウム化合物は、硫酸ベリリウムのミストとフューム、酸化ベリリウム粉塵、フッ化アンモニウムベリリウムとフッ化ベリリウムの粉塵、ベリリウム金属、およびベリリウム - 銅合金の粉塵とフュームである。ベリリウムへの暴露に加え、作業員は鉱石粉塵、二酸化ケイ素フューム、硫化鉛、硫化銅、三酸化イオウ、酸フッ化物ミスト、フッ化水素、およびフッ化アンモニウムにも暴露していた可能性がある。Beryllium Industry Scientific Advisary Committee (BISAC)(1997)によると、Lorain 工場ではさらに硫酸のミストとフュームへの暴露も発生した。コード化された雇用開始日および終了日以外は職業歴データが無く、個人のモニタリングデータが利用できなかったため、この研究ではベリリウムへの暴露程度やベリリウム化合物の型と肺がんリスクとの関連性に取り組むことはできなかった。Ward ら(1992)は、規制が義務化されていなかった 1949 年以前には、ベリリウムの大気中濃度は非常に高く、1000μg/m^3 を超えることも多かったと述べている。

コホート全体の全ての原因による死亡率を米国全体の死亡率と比較すると、コホートで有意に($P < 0.05$)高いリスクが認められた(SMR=1.05、95%CI=1.01～1.08)。気管、気管支、および肺の悪性腫瘍に関しては、超過死亡も観察された(SMR=1.26、95%CI=1.12～1.42)。各工場の死亡原因を調べると、最も古い工場である Lorain と Reading の施設でのみ肺がん

の有意な超過死亡が認められ、全 SMR はそれぞれ 1.69 および 1.24 であった。加えて、Cleveland と Hazelton の施設では肺がんの有意な超過はみられなかった(全 SMR >1)。全コホートおよび各工場の肺がん死亡数に関するデータを表 4 に示す。長期の雇用期間と高い肺がん SMR とは関連がなく、肺がん死亡数を雇用期間によって層化すると、肺がん SMR が有意に高かったのは雇用期間 1 年未満の作業員のみであった。しかし、潜伏期間の延長に伴い肺がん SMR も上昇する傾向があり、SMR が統計的に有意に高かったのは、全雇用期間(SMR=1.46)および雇用期間 1 年未満の作業員(SMR=1.52)で潜伏期間>30 年の場合、および雇用期間 1 年未満で潜伏期間 25～30 年の作業員の場合であった。加えて雇用された年代が肺がん死亡率に影響を与えている。1950 年以前に雇用された作業員の SMR(1.42)は統計的に高いが、これは 1948 年に閉鎖した Lorain 工場の死亡率の影響をおもに受けたものである。1950 年以前に操業していたほかの 2 施設(Reading と Cleveland)のうち、Reading の施設で高い肺がん死亡率が認められた(1950 年以前に雇用された作業員の SMR=1.26)。1950 年以前の雇用例(全 SMR=1.42)を除き、雇用時期を 10 年単位で区切って作業員をグループ分けすると、その他の有意に多い肺がん死亡数は認められなかった。1950 年代では、Reading(SMR=1.42)、Cleveland(SMR =1.32)、Elmore(SMR=1.42)、および Hazelton(SMR=1.86)の施設で有意ではないが高い死亡率がみられた。回帰分析(年齢、人種、およびリスクの暦時間で調整)により、10 年単位で区切った雇用時期は潜伏期間(最初の雇用以来の期間)とは関係ないことが分かった。地理的相違が肺がん死亡率に及ぼす影響が評価され、ベリリウムコホートの肺がん死亡率と作業員の大半が居住する郡の肺がん率が比較された。Lorain(SMR＝1.60、95%CI＝1.21～2.08)および Reading(SMR=1.42、95% CI=1.18～1.69)の作業員の肺がん死亡率が、それぞれ Lorain 郡と Berks 郡の住民のものと比較すると有意に高かった。研究者らは、Loain および Reading の工場における都市部居住作業員の割合は、都市部に居住する郡住民の割合のほぼ 3 倍であるため、郡住民は対照集団として米国民全体より好ましくない可能性があると述べている。Lorain 工場では、塵肺その他の呼吸器疾患の有意な過剰も認められた(SMR=1.94)。

ベリリウムコホート全体の喫煙習慣データは入手できなかった(Ward et al., 1992)。Reading、Hazelton、Elmore、および St. Clair の施設(コホートの 15.9%が含まれる)で 1968 年に行われた公衆衛生局による調査から、若干の情報が得られた。これらのデータが、1965 年(国立健康統計センター[National Center for Health Statistics])および 1970 年(Office of Health research, Statistics, and Technology)に行われた平均喫煙調査から得た米国民の喫煙習慣と比較された。郡および全国の死亡率を用いた、気管、気管支、および肺の悪性腫瘍に対する SMR の比較を表 5 に示す。ベリリウムコホートと全国民の肺がん推定相対リスク比が、非喫煙者の推定リスク 1、1 日 1 箱の喫煙者 6.5、1 日>1 箱の喫煙者 13.8、過去の喫煙者 6.2 を用いて計算された。相対リスク比または喫煙調整係数は 1.1323 であり、この

表4　1940年～1969年に雇用され1988まで追跡調査された男性ベリリウム作業員の工場別および潜伏期別肺がん死亡数[a,b]

工場	潜伏期<15 年			潜伏期15–30 年			潜伏期>30 年			合計		
	O	E	SMR	O	E	SMR	O	E	SMR	O	E	SMR
Loraine	1	2.6	0.38	21	10	2.09[c]	35	21.1	1.66[d]	57	33.8	1.69[d]
Reading	9	12	0.78	44	37.5	1.17	67	47.9	1.40[d]	120	96.9	1.24[d]
Lucky	1	1	0.96	4	4.7	0.85	4	5.3	0.76	9	11	0.82
Cleveland	9	6.9	1.3	20	22	0.91	15	11.8	1.27	44	40.7	1.08
Elmore	2	3.9	0.51	12	10.5	1.14	1	0.8	1.31	15	15.2	0.99
Hazelton	4	2.1	1.91	9	7.1	1.26	0	0.2	–	13	9.4	1.39
複数の工場	0	0.7	–	4	3.2	1.23	9	3.8	2.38	13	7.6	1.67
不明	1	1.6	0.64	5	3.9	1.28	3	1.3	2.3	9	6.8	1.33
Total	27	30	0.89	119	99.1	1.20[d]	134	92.1	1.46[c]	280	222	1.26[c]

[a]出典：Ward et al.(1992)

[b]O=観察死亡数、E=期待死亡数、SMR=標準化死亡比。SMRは暴露コホートと米国民全体の喫煙習慣で調整されていない。

[c]両側検定$P < 0.01$

[d]両側検定$P < 0.01$

表5　1940～1969年に雇用され1988年12月31日まで追跡調査された米国男性ベリリウム作業員の気管・気管支・肺の悪性腫瘍のSMR、比較に群の死亡率(1950～1983)使用[a]

工場所在地					
都市	群	観察数	群の比率に基づくSMR	95% CI	米国全体の比率に基づくSMR
1. Lorain	Lorain, OH	57	1.60[b]	1.21–2.08	1.69[b]
2. Reading	Berks, PA	120	1.42[b]	1.18–1.69	1.24[c]
3. Lucky	Ottawa, OH	9	0.84	0.38–1.59	0.82
	Sandusky, OH				
	Wood, OH				
4. Cleveland[d]	Cuyahoga, OH	44	1.05	0.76–1.41	1.08
5. Elmore	Ottawa, OH	15	1.06	0.59–1.75	0.99
	Sandusky, OH				
	Wood, OH				
6. Hazelton	Carbon, PA	13	1.5	0.80–2.57	1.39
6箇所の合計		258	1.32[c,e]	1.19–1.46	1.26[b,e]

[a]出典：Ward et al.(1992)

[b]両側検定　$P < 0.01$

[c]両側検定　$P < 0.05$

[d]St. ClairとPerkinsの合計

[e]総被験者数(n=9225、肺がん280)、6箇所の被験者数(n=8672、肺がん258)

表6　暴露コホートと米国全体の喫煙習慣の相違による調整前後の観察および期待肺がん症例数、ならびに標準化死亡比と95%信頼区間[a]

ベリリウム工場　観察肺がん症例数		喫煙による調整前			喫煙による調整後		
		期待症例数	SMR (CI)	*P*-値	期待症例数	SMR (CI)	*P*-値
Lorain	57	33.8	1.69 (1.28–2.19)	0	38.2	1.49 (1.13–1.93)	0.005
Reading	120	96.9	1.24 (1.03–1.48)	0.026	109.8	1.09 (0.91–1.31)	0.353
その他の工場	103	90.8	1.13 (0.93–1.38)	0.222	102.8	1.00 (0.82–1.22)	0.99
合計	280	221.5	1.26 (1.12–1.42)	0	250.8	1.12 (0.99–1.26)	0.074

[a]出典： BISAC (1997)、 Wardら(1992)のデータによる

ことは喫煙だけで SMR1.13 に相当する可能性があることを示す。喫煙調整係数を用い、コホート全体ならびに Lorain および Reading 工場の喫煙調整 SMR がそれぞれ 1.12、1.49、および 1.09 と計算された(表 6)。BISAC(1997)が喫煙で調整後過剰がん(SMR 1.49)の原因であるとした一工程での暴露は、硫酸からのミストや蒸気、および関連した酸化イオウガスへの暴露であり、このことは Ward ら(1992)も簡単に言及している。BISAC(1997)によれば、Lorain 工場ではこれらの暴露の濃度が非常に高く、この工場がわずかな換気で硫酸に依存した工程を採用している唯一の工場であった(Kjellgren, 1946)。1968 年の調査データがベリリウムコホートの喫煙習慣に関し入手できる唯一の情報であるため、1960 年代後半にみられるコホートと米国全体との喫煙習慣の差は、1940 年代および 1950 年代でも同様であったと想定された。他の研究者は、肺がんその他の喫煙関連疾患の 1.3 を超える SMR が、多量の喫煙によって説明できるとは考えにくいとしている(Siemiatycki et al., 1988)。Ward ら(1992)は、高い肺がん率のもっとも妥当な説明は、ベリリウムへの職業性暴露であると結論した。この研究結果では、ベリリウムへの職業性暴露による肺がん死亡率上昇の可能性が示唆されるが、暴露データがなく、喫煙データに乏しいことからこの研究の解釈には限界がある。

ベリリウムへの暴露集団の長期にわたる死亡パターン、とくに発がんリスクを評価すべく、BCR 登録者の公式の疫学研究が行われた。最初の研究には、BCR 登録時に生存していた全白人男性が含まれ、1975 年まで追跡調査した(Infante et al., 1980)。この研究では、ベリリウム疾患と診断され、1952 年 7 月と 1975 年 12 月の間に BCR に登録された白人男性 421 人の、コホート死亡率研究におけるベリリウム暴露と肺がんとの関連性が調べられた。しかしこの研究は、“慢性ベリリウム疾患”定義のため以前引用した 5 つの診断基準(Hasan & Kazemi, 1974)のうち 3 基準を排除したため、正式な基準から逸脱してしまった(US EPA, 1987)。自主制約によって、BCR 登録時に死亡していた被験者および非白人や女性の被験者全員が、“統計的感度”がないという理由から、コホートから除外された。報告書には職業に関する情報はないが、IARC(1993)は本研究のレビューで、BCR 登録者の大半がベリリウム抽出および溶錬、金属生産、ならびに蛍光灯生産に携わっており、少数は職業的に暴露していないが、工場近くに住んでいたと述べている。比較には、1965～1967 年の米国民人口動態統計からの原因別死亡率データ(人種、性別、年齢、暦時間でマッチさせた)が用いられた。がんによる死亡数が有意に($P < 0.05$)多かった(SMR＝1.53)が、コホートにおける肺がん(気管、気管支、および肺のがん)死亡数(観察数 7 対期待数 3.3、SMR＝2.11)は全国統計と比較して有意に多くはなかった。悪性ではない呼吸器疾患(インフルエンザと肺炎以外)による死亡率が有意に高かった(SMR = 32.1)。がん死亡数を、急性ベリリウム関連呼吸器疾患と診断された作業員(n = 223)のものと、慢性ベリリウム関連疾患と診断された作業員(n = 198)のものに分けて考えた。急性ベリリウム疾患は、登録時の診断が化学性気管支

炎、肺臓炎、その他の急性呼吸器疾患の場合と定義し、慢性ベリリウム疾患は、登録時の診断が肺線維症または何らかの認められた慢性肺疾患の場合と定義した。明確な診断のない被験者に関しては、暴露開始時と呼吸器症状発現時との間隔に基づいて分類した(最初の暴露から 1 年以内の症状発現を急性と考えた)。急性ベリリウム疾患群で肺がんによる死亡率が有意に高く(SMR = 3.14)、これらの死亡の大半は、潜伏期が 15 年を超える作業員のものであった(SMR = 3.21)。慢性呼吸器疾患群では肺がん死亡率は高くなかった(SMR = 0.72)。これは、慢性ベリリウム疾患の作業員では非腫瘍性呼吸器疾患の致死率が高いからであろうと著者らは述べている。非腫瘍性呼吸器疾患による有意に多い死亡数は、急性ベリリウム疾患群(SMR = 10.3)および慢性ベリリウム疾患群(SMR = 64.6)で認められた。コホートの喫煙習慣の情報が得られなかったため、肺がん死亡率の喫煙での調整は行われなかった。研究者らは、急性ベリリウム疾患のある作業員に、同群で観察された過剰肺がんリスクの主要原因とするほどの喫煙習慣があるとは考えにくいとしている。Wagoner ら(1980)および Mancuso(1980)の研究では 1967 年までの期間の米国全体の死亡率が用いられたため、期待肺がん死亡数の過小評価を招いたと考えられる。このひずみは Wagoner ら(1980)の研究でみられたもの(11%)と類似している可能性がある。一方で、Steenland と Ward(1991)が行った BCR(下記参照)からのコホートに関する 1965 年の喫煙習慣の情報分析によって、コホートと米国全体の喫煙習慣の差で補正しない場合は、期待死亡数の過大評価を招くことが示唆された。

Steenland と Ward(1991)は BCR 登録者に関する以前のこの研究を拡大し、女性も被験者に含め、13 年の追跡調査を追加した。BCR に登録された男女 689 人からなるコホート(男性 66%、生存 261、死亡 428)で、がん死亡率の調査が行われた。この高い死亡率は、CBD を主とする塵肺によるものであった(SMR=34.23、95%CI=29.1～40.0、死亡数 158)。BCR 死亡数の以前の分析でも、非腫瘍性呼吸器疾患で同様の所見(SMR=16.40、P<0.05、死亡数 52 対期待数 3.17)が認められた(Infante et al., 1980)。登録時には被験者全員が生存しており、その後、死亡時または 1988 年まで追跡調査が行われた。コホートでは、急性疾患より CBD(64%; 男性 50%、女性 91%)のほうが多くみられた。被験者の内訳は、蛍光管産業作業員(34%)、基幹製造業作業員(36%)、高濃度のベリリウムに暴露している地域住民(6%)、産業／暴露シナリオの情報が記録にない人々(10%)であった。コホートの死亡率を米国全体のものと比較した(年齢、人種、性別、および暦時間で層化)。肺がん死亡数の SMR は、コホート全体 2.00(95%CI=1.33～2.89)、男性 1.76(95%CI=1.02～2.67)、女性 4.04(95%CI=1.47～8.81)と高かった。ベリリウムへの暴露期間(≤4 年、>4 年)および最初の暴露からの期間(≤20 年、>20 年)に基づきコホートをグループ分けしたところ、肺がん率の有意な傾向は認められなかった。しかし、本登録における暴露期間の情報には不正確な点が若干ありうることを、著者らは認めている。高い SMR は塵肺や他の呼吸器疾患でも認められており

(34.23、95%CI=29.1～40.0)、ベリリウム暴露期間が>4 年のグループの SMR(45.78、95% CI= 36.6～56.5)は、≤4 年のグループ(26.30、95%CI=20.6～33.1)より有意に高かった(*P* <0.001)。急性ベリリウム疾患(ABD)または慢性ベリリウム疾患(CBD)の診断に基づきコホートを分けると、肺がん SMR は、慢性疾患群(SMR=1.57、95%CI=0.75～2.89)より、高濃度のベリリウムに暴露したと考えられる急性疾患群のほうが高かった(SMR=2.32、95% CI=1.35～3.72)。塵肺および他の呼吸器疾患の SMR は、急性疾患群(6.55、95%CI=3.74～10.6)より慢性疾患群(68.64、95%CI=57.8～81.0)のほうが高かった。コホートのうち 32%の喫煙習慣については、直接の面接、近親者の面接、または登録の記録から得られた。コホートと米国全体との 1965 年の喫煙習慣を比較した。1965 年を選んだのは、“1960 年代の喫煙習慣が 1980 年代の肺がん死亡率ともっとも関連があると考えられるからである”、と著者らは述べている。米国全体よりコホートのほうが現在の喫煙者は少なく過去の喫煙者が多いのは、おそらくコホートにおける呼吸器疾患の存在が喫煙を阻止したからであろう。米国全体と比較したコホートの多様な喫煙習慣に関する既知の相対リスクを考慮すると、喫煙のみに基づくコホートの SMR は、男性 0.98、女性 0.86 となった。研究者らは、喫煙習慣データのある 32%がコホート全体の喫煙習慣を代表するのであれば、“喫煙が観察された肺がん過剰の原因とは考えにくいであろう”と結論した。他の研究(Wagoner et al., 1980; Ward et al., 1992)では、暴露したコホートと比較集団との間の喫煙関連肺がん死亡数の相違で補正しないと、期待死亡数を過小評価することになり、Steenland と Ward(1991)の結論とは異なることが分かった。

Ward ら(1992)は、BCR 死亡研究ファイルを調査し、コホートのうち何人が登録されたか、すなわちベリリウム疾患歴があるかを確認した。登録者の割合は Lorain 工場で 8.2%(作業員 1192 人中 98 人)ともっとも高く、そのうち 93%はきわめて高い暴露と関連のある(Eisenbud & Lisson, 1983)ABD の病歴を有するとされていた。BCR に登録された Lorain 作業員の肺がん SMR は 3.33(95%CI=1.66～5.95)で、その他の Lorain 作業員では 1.51(95% CI=1.11～2.02)であった。Ward ら(1992)は、観察された高い肺がん率に対する説明としては、ベリリウムへの職業性暴露が妥当であると結論した。本研究の結果では、ベリリウムへの職業性暴露が肺がん死亡率の上昇につながることが示唆されるが、以下の因子によって本研究の解釈には限界がある：

(1) ベリリウムへの暴露水準、特定のベリリウム化合物への暴露、あるいは他の化学物質への同時暴露を、コホートのメンバーと関連づけるデータ(職歴データなど)は入手できなかった。

(2) 職歴データの欠如により、コホートには事務職などベリリウムに暴露していないと

思われる他の非生産部門担当者が含まれている可能性がある。

(3) 上述したように、喫煙習慣データの限界により、喫煙の肺がん率への影響が過大あるいは過小評価された可能性がある。

(4) ベリリウム産業で働いた期間が 5 年未満の作業員の割合が大きい(73.1%)。これはとくに Lorain 工場に当てはまり、作業員の 84.6%が 1 年未満の雇用である。US EPA(1987)は、作業員はベリリウム作業の前後に従事した仕事で他の発がん物質に暴露した可能性があると指摘しており、最高の発がん率を示す 2 工場(lorain および Reading)は、高度工業化地域内またはその近辺に位置している。

9.6 生殖毒性

Savitz ら(1989)は、National Natality and National Fetal Mortality Survey data を用いた症例対照研究で、ベリリウムへの父親の職業性暴露と、死産、早産、または子宮内発育不全児のリスクには関係がないことを明らかにした。死産の母親 2096 人と父親 3170 人、早産児の母親 363 人と父親 552 人、子宮内発育不全児の母親 218 人と父親 371 人に関する分析を行った。ベリリウムへの暴露人口が少ないことを考慮すると、生殖毒性に対する症例対照研究の感受性には限界がある。

10. 実験室および自然界の生物への影響

ベリリウムに関する環境保健クライテリア文書の公表以来、新規に入手可能な情報はごくわずかである(IPCS, 1990)。

10.1 水生環境

淡水魚へのベリリウム(可溶性塩)の急性毒性に関するデータを表 7 にまとめる。96 時間 LC_{50} は試験種および試験条件、とりわけ検査に用いた水の硬度によって左右され、ベリリウム 0.15～32.0mg /L であった。グッピー(*Poecilia reticulata*)の LC_{50} は、硬水(硬度＝炭酸カルシウム[$CaCO_3$]450mg/L)での 19.0～32.0mg/L に対し、軟水(硬度＝炭酸カルシウム 22mg/L)では 0.16mg/L とほぼ 2 桁低い(Slonim & Slonim, 1973)。軟水と硬水の両方で検査したファットヘッドミノウ(*Pimephales promelas*)およびブルーギル(*Lepomis macrochirus*)でも、同様の結果が報告されている(Tarzwell & Henderson, 1960)。

魚類への毒性は、硬度が非常に低い(カルシウム 2mg/L)酸性水では更に高かった(Jagoe et al., 1993)。pH 5.5 では、ヨーロッパパーチ(*Perca fluviatilis*)の幼生の死亡率はベリリウム(硫酸ベリリウム)≥ 100µg/L で 80%、ローチ(*Rutilis rutilis*)の稚魚ではベリリウム 150µg/L で 90%と有意に高かった。pH 4.5 の場合、パーチの死亡率はベリリウム≥10µg/L で 75%と有意に高く、ローチではベリリウム 150µg/L でのみ 60%と有意に高かった。ベリリウム 10µg/L(pH 5.5)といった低濃度に暴露したパーチで、鰓の異常が認められた。

サラマンダー(*Ambystoma* spp.)の幼生は、ベリリウムに対し魚類が示したものと類似の感受性を示し、96 時間 LC_{50} は硬水中で(硫酸ベリリウムとして)ベリリウム 18～31mg/L、軟水中で 3.2～8.3mg/L であった(Slonim & Ray, 1975)。急性毒性に関しては、オオミジンコ(*Daphnia magna*)は脊椎動物種に匹敵し、硫酸ベリリウムおよび塩化ベリリウムに対する 48 時間 EC_{50} は、研究および水の硬度によってベリリウム 1.19～7.9mg/L の幅があった(US EPA, 1978, 1980; Buikema, 1986; Khangarot & Ray, 1989)。他の無脊椎動物種の 96 時間 LC_{50} は、自由生活性線虫(*Caenorhabditis elegans*)でベリリウム(硫酸ベリリウムとして)0.14mg/L(Williams & Dusenberry, 1990)、淡水イトミミズ(*Tubifex tubifex*)で 10.25 mg/L であった(Khangarot, 1991)。

US EPA(1980)の報告によれば、水の硬度が炭酸カルシウム 220mg/L の場合、オオミジンコに対する硫酸ベリリウムの慢性毒性濃度はベリリウム 5.3µg/L(28 日最大許容毒物濃度[maximum allowable toxicant concentration]、MATC[4])であった(21 日間生活環検査、重要エンドポイントの報告なし)。同じ検査水における急性毒性濃度(48 時間 EC_{50})はベリリウム 2.5mg/L であり、この試験に基づくとベリリウムの急性／慢性毒性濃度比は 472 と算定される。しかし、Buikema(1986)の報告によれば、オオミジンコに対する硫酸ベリリウムの慢性および急性毒性濃度の相違ははるかに少なかった。この研究(21 日間生活環検査)では、慢性毒性濃度は硬度 100mg/L でベリリウム 0.051mg/L、200mg/L で 0.288mg/L、300mg/L で 1.10mg/L であり、したがって急性／慢性毒性濃度比は硬度 100mg/L での 23.33 から硬度 300mg/L での 5.75 まで低下した。生存、体長、および生殖は、硬度 100 または 200mg/L では同程度に影響を受けたが、300mg/L の場合の重要影響は体長であった。水生脊椎動物の慢性毒性データは見つからなかった。仔稚魚(early life stage)試験では、コイ(*Cyprinus carpio*)の卵の孵化成功率はベリリウム 0.2mg/L で 0%まで低下し、0.08mg/L(硬

---

[4] MATC は、成長または生殖に有意な影響を与えない試験濃度の最高値と、成長または生殖に有意な影響を与える試験濃度の最低値との幾何平均に等しい。

表7　淡水魚に対するベリリウムの急性毒性

試験種	試験方法	被験物質	硬度（$CaCO_3$としてmg/L）	96時間LC_{50}（mg/L）	参考文献
ブルーギル（*Lepomis macrochirus*）	止水式	硫酸ベリリウム	20 400	1.3 12	Tarzwell & Henderson, 1960
ファットヘッドミノウ（*Pimephales promelas*）	止水式	硫酸ベリリウム	20 400	0.15–0.2 11–20	Tarzwell & Henderson, 1960
ファットヘッドミノウ（*Pimephales promelas*）	流水式	硫酸ベリリウム	140	3.25	Cardwell et al., 1976
アメリカンフラグフィッ（*Jordanella floridae*）	流水式	硫酸ベリリウム	140	3.5–4.4	Cardwell et al., 1976
キンギョ（*Carassius auratus*）	流水式	硫酸ベリリウム		4.8	Cardwell et al., 1976
アメリカナマズ（*Ictalurus punctatus*）	止水式	硫酸ベリリウム	140	5	Cardwell et al., 1976
カワマス（*Salvelinus fontinalis*）	止水式	硫酸ベリリウム	140	5	Cardwell et al., 1976
グッピー（*Poecilia reticulata*）	止水式	硫酸ベリリウム	22 150 275 400 450	0.16 6.1 13.7 20 19.0–32.0	Slonim, 1973; Slonim & Slonim, 1973

度、炭酸カルシウム 50mg/L)では影響はみられず(Hildebrand & Cushman, 1978)、硝酸ベリリウムでは、ベリリウム 0.9～4.5mg/L でカエル(種の特定なし)の卵の成長に対し、0.09～0.2mg/L でオタマジャクシの成長に対し、それぞれ影響はみられなかった(Dilling & Healey, 1926)。

水生微細藻類は水生動物よりベリリウムに対する感受性が低い。緑藻(*Chlorella vannieli*)の生長は、ベリリウム濃度 100mg/L の塩化ベリリウムによって抑制された(Karlander & Krauss, 1972)。硫酸ベリリウムは、ベリリウム濃度 1.8～2.7mg/L で緑藻(*Chlorella pyrenoidosa*)の生長をわずかに(5.6%)抑制しただけであった(Hoagland, 1952)。

10.2 陸生環境

陸生野生生物種に対するベリリウムの毒性に関するデータは見つからなかった。実験哺乳類での試験(§8 参照)では、吸入されたベリリウムは、0.15mg/m^3 という低濃度で急性毒性を示す可能性があり、6μg/m^3 という低濃度でも長期に暴露すると肺への影響 (増殖および炎症性変化)を引き起こす可能性があることが示された。摂取されたベリリウムは 18mg/kg 体重といった低濃度で急性毒性を示した。イヌにおける長期摂取の NOAEL は、小腸の病変に基づき 0.1mg/kg 体重/日と確認された。

ベリリウムは陸生植物に対し毒性があり、pH が低い場合と中性の場合に mg/L 単位で生長を抑制し、収穫を減少させる。栄養培養液(pH 5.3)中で生長したツルナシインゲンの収穫量は、ベリリウム 0.5mg/L の添加で 33%、5mg/L の添加で 88%減少した(Romney et al., 1962)。収穫に対する類似の影響が、ケールでは硫酸ベリリウム(Williams & Le Riche, 1968)、キャベツでは硝酸ベリリウム(Hara et al., 1977)を加えた栄養培養液試験で認められた。キャベツの収穫量を 50%低減させる重要濃度は、根でベリリウム 3000mg/kg、葉で 6mg/kg 乾燥重量に相当した(根から取り込まれたベリリウムで上部まで移行するのは非常に少ない)。春大麦の葉における重要濃度は、0.6mg/kg 乾燥重量と報告されている(Davis et al., 1978)。土壌における陽イオン交換容量の 4%に相当する濃度の土壌培養で、ベリリウムに暴露したマメ、小麦、およびクローバーでも、収穫量減少(根と葉の発育阻害、葉のクロロシスや斑点形成はない)がみられた(Romney & Childress, 1965)。この調査では、ベリリウムはベントナイトなどさまざまな土壌に収着する(バリウム、カルシウム、マグネシウム、ストロンチウムと置換する)が、カオリナイトには収着しないことが分かった。ベリリウム(塩化ベリリウムとして)濃度 10mg/kg の砂質土で生育した春小麦の収穫量は 26%減少した(Kick et al., 1980)。pH が高いと、ベリリウムはリン酸塩として沈殿し、植物にとって利用不可能になることもあり、植物毒性は低い(Williams & Le Riche, 1968)。pH が高いと、ベ

リリウムは植物が必要とするマグネシウム量を一定範囲まで低減させる可能性もあり、マグネシウム不足の媒質で栽培した植物(および藻)の生長を高める(Hoagland, 1952)。

Wilke(1987)によって土壌中の微生物への硫酸ベリリウムの影響が調査され、ベリリウム30mg/kg の土壌ではバイオマスが 40%、窒素の無機化が 43%減少することが分かった。濃度 80mg/kg の土壌では、デヒドロゲナーゼ、サッカラーゼ、およびプロテアーゼも阻害された。ミミズなど土壌中の生物へのベリリウムの毒性に関するデータはない。

10.3 微生物

硝酸ベリリウム四水和物($Be(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$)の毒性閾値は、鞭毛虫類 *Entosiphon sulcatum* (Stein)0.004mg/kg、繊毛虫類 *Uronema parduczi* (Chatton-Lwoff)0.017mg/kg、鞭毛虫類 *Chilomonas paramaecium* (Ehrenberg)0.51mg/kg であった(Bringmann et al., 1980)。ベリリウム濃度 30mg/kg の土壌で肥料にリン酸ベリリウムを添加すると、バイオマスはコントロールの 60%、窒素の無機化は 57%にまで減少した(Wilke, 1987)。

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

11.1.1.1 非がん性 - 経口

ベリリウムのヒトにおける経口毒性に関し、信頼できるデータはない。

硫酸ベリリウム四水和物としてベリリウム 500ppm(mg/kg)(雄でベリリウム 12.2、雌で17.4mg/kg 体重/日)を摂取したイヌに、消化器病変が発生した。ベリリウム 50 ppm(1.3mg/kg 体重/日)を与えた雌 1 匹にも、類似しているが重症度の低い消化器病変がみられ、70 週目に死亡した。同じ投与量の残りの動物の消化管には、この処置に関連した組織病理学的変化はみられなかった。本試験からは、NOAEL としてベリリウム約 0.1mg/kg 体重/日と、瀕死のイヌの消化器病変、食欲不振、体重減少に対する明白な作用量[5](frank

[5] 回復不能な機能障害や死亡など、明白で疑う余地のない有害影響を引き起こす暴露濃度

effect level)としてベリリウム 12mg/kg が得られた。所見が動物 1 匹に限定されているので、LOAEL は確定的ではない。個々の動物の所見への依存度を低減させるため、ベンチマークドーズ(BMD)法を用いて BMD_{10} を求めた。小腸の病変に対する雌雄の平均投与量と雌雄合わせた罹患率を、指数多項式、THRESH、および Weibull モデルによってモデル化し、10%の変化(過剰リスク)を表す BMD_{10} がベリリウム 0.46 mg/kg/体重/日と計算された(US EPA, 1998; Appendix 4)。

食餌中の硫酸ベリリウムに暴露したラットやマウスでは、消化器への影響は観察されておらず(Morgareidge et al., 1975, 1977; Schroeder & Mitchener, 1975a,b)、炭酸ベリリウム試験では消化管は検査されなかった。

炭酸ベリリウム 0.125～3.0%含有(食物係数 0.05[US EPA, 1986]と、本試験に使用した炭酸ベリリウムはベリリウムを 20%含有するという著者の推定を用いると、13～300mg/kg 体重/日)の混餌飼料を与えた幼若ラットで、“ベリリウムくる病”が観察された(Guyatt et al., 1933; Kay & Skill, 1934)。炭酸ベリリウム以外で経口毒性データが入手できる唯一のベリリウム化合物である硫酸ベリリウムの試験では、骨格系の検査や血清リン酸濃度の測定は行われなかったので、炭酸ベリリウム以外のベリリウム化合物への暴露でくる病が生じるか否かは不明である。Schroeder と Mitchener(1975a)は、彼らがベリリウムに暴露させたラットにはくる病を認めなかったと述べているが、くる病誘発性の評価に用いた基準は報告されていない。Morgareidge ら(1976)は、毎日観察し、骨の組織学的検査をしたイヌで、くる病の発生には触れていない。

ベリリウムの生殖・発生毒性に関しては十分に評価されていない。生殖や発生のエンドポイントを調べた唯一のイヌの経口暴露試験では、生殖能力や仔の生存・体重・骨格形成に影響を与えなかった(Morgareidge et al., 1976)。しかし、評価した動物数は少なく、仔の内臓検査や瀕死の仔の検査は行われず、出生後の発育も評価されなかった。

動物の経口暴露試験では、免疫反応や免疫不全の測定値は評価されていない。

11.1.1.2 非がん性 - 吸入

で、適切な対照群に比較し、暴露集団における発生率や重症度が統計的および生物学的に有意に高い場合。

ヒトにおけるベリリウム吸入暴露の主要な標的は肺である。ベリリウムへの暴露によって肉芽腫形成を特徴とする慢性ベリリウム症(CBD)が発生する可能性がある(Cotes et al., 1983; Cullen et al., 1987; Kreiss et al., 1996)。これらの肉芽腫は主として細胞性免疫に基づく免疫反応の結果生ずる。CBD に罹患しやすい遺伝的要素が確認されている(Sterner & Eisenbud, 1951; Richeldi et al., 1993; Stubbs et al., 1996; US EPA, 1998)。ベリリウム化合物の毒性は、水への溶解度の上昇に伴って増大する(Finch et al., 1988; Haley et al., 1989)。500℃で焼成した酸化ベリリウムは、1000℃で焼成したものより溶けやすく、毒性が高く、表面積が大きい。吸入されたベリリウム金属エーロゾルの毒性が、500℃で焼成した酸化ベリリウムのものと類似しているようにみえるのは、ベリリウム金属粒子上に薄い酸化物の層があるからである(Hoover et al., 1989)。

ヒト CBD の動物モデルは、免疫性肉芽腫の発生、ベリリウム特異性免疫反応、およびヒトの疾患と類似した疾患の進行を示すものに限定される。これら単回暴露試験の基準に基づくと、ビーグル犬が CBD のいくつかの特徴のモデルになるようである(Haley et al., 1989)。詳細に研究されてはいないが、サル(Haley et al., 1994)、マウス(Huang et al., 1992)、およびモルモット(Barna et al., 1984)にも免疫性肉芽腫が発生するようである。ラットはベリリウム化合物の吸入後に肉芽腫を発生させるが、この肉芽腫に免疫成分はなく、ラットにはベリリウム特異性免疫反応がみられない(Hart et al., 1984; Haley et al., 1990; Finch et al., 1994)。マウスやモルモットを使用すると、実験に多数の動物を使えるという利点がある。しかし、ベリリウム特異性免疫反応は、これら 2 種のうちモルモットのみに認められる(マウスの免疫反応がベリリウム特異性の感作に関わるとの報告はない)。CBD の適切なモデルとなる種を用いた暴露反応試験で発表されたものはなく、適切なモデルを用いた試験は全て急性暴露でのみ行われている。

ベリリウム感作および CBD を、ベリリウム吸入暴露でもっとも感度の高い作用として立証した証拠が豊富にある。LOAEL[調整]をベリリウム 0.20μg/m^{3}とした Kreiss らの職業性暴露研究(1996)、および NOAEL[調整]をベリリウム 0.01～0.1μg/m^{3}とした Eisenbud らの地域モニタリング研究(1949)を共に主試験として選択した。Eisenbud らの研究(1949)における CBD 確認方法は、現在の方法より比較的感度は低いが、この試験には作業員集団ではなく一般集団を用いて行われたという利点がある。その上、CBD 発生が工場からの距離が異なる地点(異なる推定暴露濃度)で評価されたので、これが CBD の NOAEL を確認できる唯一の研究である。NOAEL[調整]の範囲は暴露濃度の予測値に付随する不確実性を反映している。

Cullen ら(1987)および Cotes ら(1983)の職業性暴露研究では、CBD の低い LOAEL[調整]

が確認された。ベリリウム症例登録(BCR)の CBD の定義を用い、Cullen ら(1987)は LOAEL[調整]をベリリウム 0.19μg/m³ と確認した。この試験で確認された LOAEL[調整]は、Kreiss ら (1996)のものと類似しているが、前者には歴史的暴露モニタリングデータがない上、作業員暴露濃度は少数の最近のモニタリングデータのみを用いて推定された。Cotes ら(1983)は LOAEL[調整]をベリリウム 0.036μg/m³ と報告しているが、この試験に用いられた CBD の定義は十分ではなく、2 症例のみが確認された上、暴露濃度は個人呼吸空間サンプラーではなく作業エリアのサンプラーを用いて推定されている。

11.1.1.3　がんの証拠の重み

摂取されたベリリウムのヒトへの発がん性に関する研究は見当たらない。ベリリウム加工作業員のコホート死亡率研究(Mancuso, 1979, 1980; Wagoner et al., 1980; Ward et al., 1992)およびベリリウム症例登録(BCR)登録者の研究(Infante et al., 1980; Steenland & Ward, 1991)で、肺がん死亡率の上昇が認められた。他のタイプのがんの死亡数増加はみられなかったが、非悪性呼吸器疾患による死亡数の増加は認められた。これらの研究は、吸入暴露したヒトにおける発がん性の証拠を示すものと考えられているが、肺がんリスクの比較的小規模な増大、明白性を欠くベリリウム暴露の推測、不完全な喫煙データ、およびベリリウム産業に雇用されている期間に硫酸やフッ化水素酸のミストへの同時暴露など、他の発がん物質への暴露に対する対照の欠如などから、この証拠には限界がある。ベリリウム暴露の疫学研究に欠点はあるが、同じコホートでの追跡死亡率調査全体や BCR コホート研究の結果から、ベリリウム暴露と肺がんリスク上昇との因果関係が示唆される。この結論は以下の事実によって裏付けられる。すなわち、急性ベリリウム症(ABD)の作業員で肺がん発生数が多いこと(これらの作業員は非常に高い濃度のベリリウムに暴露していたと考えられる)、暴露濃度がきわめて高い時に初雇用された作業員のほうが肺がん発生数は多いこと、ベリリウム加工工場 7 ヵ所のうち 6 ヵ所で肺がん過剰の所見が一致していること、さらに、非悪性呼吸器疾患のリスクがもっとも高い工場で肺がんリスクがもっとも高いこと。

動物のベリリウム発がん性試験は、吸入、気管内、経口、および非経口暴露によるものが入手できる。ベリリウム(金属、鉱石、および硫酸化合物)への吸入暴露では、ラットおよびサルに肺がんの有意な増加がみられた(Reeves et al., 1967; Vorwald, 1968; Reeves & Deitch, 1969; Wagner et al., 1969; Nickell-Brady et al., 1994)。これらの観察によって職業研究で認められた因果関係の可能性が裏付けられる。ベリリウム(金属、合金、および化合物)は、気管内点滴でラットに肺がんを、静注および髄内注入でウサギに骨肉腫を引き起こすことも示されている(US EPA, 1987)。ラット(Morgareidge et al., 1975, 1977;

Schroeder & Mitchener, 1975a)とマウス(Schroeder & Mitchener, 1975b)に硫酸四水和物を用いた経口暴露試験では、腫瘍発生率の有意な上昇は認められなかったが、最大耐量(MTD)を下回る用量を使用したため、発がん性評価が不適切であった。全体としては、動物データは動物におけるベリリウム発がん性の十分な証拠を提供すると考えられている。

ベリリウムの遺伝毒性データは複雑である(US EPA, 1998)。ベリリウムは、代謝活性化の有無にかかわらずほとんどの細菌検定で遺伝子突然変異を誘発しなかった。しかし、塩化ベリリウムで培養した哺乳類細胞で遺伝子突然変異が観察され、塩化ベリリウム、硫酸ベリリウム、および硝酸ベリリウムで培養した哺乳類細胞では染色体異常が誘発された。

11.1.2 耐容摂取量・濃度または指針値の設定基準

11.1.2.1 非がん性 - 経口

ベンチマーク法と不確実係数 300 を用いて、ベリリウム硫酸四水和物に慢性的に暴露したイヌの BMD_{10}(0.46mg/kg/体重/日、小腸病変の 10%発生率[反応]に対する 95%信頼限界下限値で計算した投与量、NOAEL に等しいと想定)から、経口耐用摂取量 0.002mg/kg/体重/日が推定された。不確実係数 300 は、種内および種間の相違に対する係数各 10、およびデータベースの欠陥(発生毒性に関する研究がなく、作用機序のデータでこれを問題視したものはない)に対する係数 3 からなる。長期経口動物試験はいくつかあるが、経口ルートによるヒトの毒性データはなく、生殖発生エンドポイントは適切に評価されておらず、吸入ではもっとも感度の高いエンドポイントである免疫学的エンドポイントを検査する経口試験が欠如している。主試験は長期的なものであり、ベンチマークドーズが用いられたので、期間や NOAEL/LOAEL の外挿に対する不確実係数はない。

11.1.2.2 非がん性 - 吸入

ヒトのベリリウム吸入暴露でもっとも感度の高い影響として、ベリリウム感作と CBD を立証する多くの証拠がある。感度の低いスクリーニング法を用い、Lorain のベリリウム工場近く(1.2km)における一般住民のベリリウム吸入暴露に基づいて、ベリリウム 0.01～0.1μg/m^3 の NOAEL[調整]が認められた(Eisenbud et al., 1949)。より感度の高いスクリーニング法を用いた Kreiss らによる職業研究(1996)では、LOAEL はベリリウム 0.55μg/m^3(LOAEL[調整]が 0.20μg/m^3)であった。

ベリリウムの非がん性健康影響に対する吸入耐容濃度は、総不確実係数 10 を用い、暴露

した作業員の CBD に対する期間で調整した LOAEL(0.20μg/m³)から、0.02μg/m³ と推定された。この値が Eisenbud ら(1949)の NOAEL ではなく Kreiss ら(1996) の LOAEL から求められたのは、Kreiss らの研究には感度のより高いスクリーニング法が使用されたからである。不確実係数の 10(四捨五入、US EPA, 1994)には、LOAEL 使用に対する係数 3(無症候性のエンドポイント[ベリリウム感作]は感度が高いため、係数 10 は用いられなかった)、暴露した作業員や地域住民のベリリウム感作と CBD の発生を評価した、主試験および他の疫学研究における暴露モニタリングの質の低さに対するデータベースの不確実係数 3、CBD の発生は暴露期間と関連しないようであるという証拠に基づいた Kreiss ら(1996)の研究の、暴露期間が長期に満たないことに対する調整係数 1、さらにベリリウム感作と CBD を発症する人々(暴露集団の 1～5%)はもっとも感受性が高いため、ヒトの多様性に対する係数 1 が含まれる。

発生試験や 2 世代生殖試験はないが、ベリリウムは気管内投与により生殖・発生への有害作用を引き起こさないことが、限界はあるが継続的繁殖試験で認められた(Clary et al., 1975)。また、ベリリウムの全身への分布は 1%未満であるが(US EPA, 1987)、CBD が認められるごく低い濃度をはるかに越える暴露濃度では、いかなる全身影響が生じても不思議ではない。

11.1.2.3 がん

経口発がん性データベースは、摂取したベリリウムの発がん性評価には不適切と考えられている。ヒトのデータは見当たらず、動物試験(Morgareidge et al., 1975, 1976, 1977; Schroeder & Mitchener, 1975a,b)は陰性の結果のみを示しているうえ、MTD が得られなかったため限界もある。したがって、経口暴露に対する量的がんリスク値の推定は除外する。

吸入発がん性データベースには、動物試験および暴露したヒトの疫学研究が含まれる。おそらく Wagner ら(1969)の研究を除くと、動物の発がん性試験は結果の報告が不十分であり、量的がんリスク推定値の基盤として用いるには適した質を備えていない。Wagner ら(1969)は、ベリリウム濃度が比較的低く、二酸化ケイ素濃度が高い鉱石にラットを暴露させたので、この試験は一般大衆のベリリウム暴露に対するリスク推定の基盤としては不適切と考えられる。

Wagoner ら(1980)の疫学研究を用い、NIOSH(1972)が推定した暴露濃度中央値の下限および上限、すなわち 100 および 1000μg/m³ に基づき、ベリリウム暴露による生涯がんリスクを推定した。1 日(8/24 時間)および 1 年(240/365 日)の暴露期間(US EPA, 1987)、ならび

にリスク期間に対する暴露期間の割合、すなわちリスクのある L 年間(雇用開始から追跡調査終了まで)のうちの f 年間に関し各 NIOSH(1972)暴露推定値を調整し、“有効”量を決定した。計算には 2 つの f/L 値、すなわち f/L＝1 と f/L＝0.25 を用いた。“有効”量を d、相対リスクを R とすると、ユニットリスク B は公式 $B=(R-1)\times(0.036/d)$ で計算される。この場合、0.036 は米国における肺がん死亡のバックグラウンドの生涯確率である。この計算に用いた相対リスク値は、Wagoner ら(1980)の研究から得た相対リスク推定値 1.36(P>0.05)および 1.44(P>0.05)の 95%信頼上限で、それぞれ 1.98 および 2.09 であった。これらの相対リスク推定値は統計的に有意ではなかったが(§9.5 で述べた喫煙と死亡に関する調整後)、データは肺がんリスクの上限の計算には適切と考えられた。

暴露推定には高い不確実性が伴うため、計算にはさまざまな不確実性を反映する 4 つの“有効”量を 2 つの相対リスク推定値と共に用いた(表 8 参照)。その結果、ベリリウム μg/m^3 あたり 1.6×10^{-4}～7.2×10^{-3} の範囲の 8 つのユニットリスク推定値が算出され、8 推定値の幾何平均はベリリウム μg/m^3 あたり 2.4×10^{-3} であった。外挿には低用量線形が想定され、算定には 95%信頼上限が用いられるので、この“ユニットリスク”推定値はがんリスクの推定値上限と考えてよいであろう。

11.1.3　リスクの総合判定例

ベリリウムの吸入耐容濃度 0.02μg/m^3 は、生涯にわたり有害な非がん性影響のリスクがそれ程ないと考えられるヒト集団(敏感な集団を含む)の、1 日の吸入暴露推定値である。したがってベリリウムに関しては、0.02μg/m^3(20ng/m^3)への平均生涯暴露は、有害影響のリスクがそれ程ないと考えられる。一般住民は耐容濃度よりはるかに低い濃度のベリリウムに暴露している。Ross らの報告(1977)によれば、米国におけるベリリウム濃度は、田園地区(バックグラウンド)0.03～0.06ng/m^3、郊外 0.04～0.07ng/m^3、都市工業地区 0.1～0.2ng/m^3 であった。1981 年から 1986 年まで、都市部のモニタリング拠点で記録された年平均ベリリウム濃度の最高値は 6.7ng/m^3 であった(US EPA, 1987)。石炭発電所などの点汚染源近くにすむ人々、あるいはベリリウム暴露を伴う産業で働く人々は、はるかに高い濃度に暴露していると考えられる。

大気濃度データ(≤4μg/m^3; US EPA, 1987)と共にベリリウム μg/m^3 あたり 2.4×10^{-3} のがんユニットリスクを用いて、暴露集団のがんリスクの推定値を得ることができる(平均してこの濃度に生涯暴露すると仮定)。たとえば、0.045ng/m^3 を田園地区のベリリウム大気濃度とすると、がんリスクは 1.1×10^{-7} と算定される。大気濃度 0.15ng/m^3 の都市部のリスクは 3.6×10^{-7} である。点汚染源近くに住む人々や職業的に暴露している人々のリスクは、はる

表8　NIOSH(1972)の暴露推定値およびWagonerら(1980)の相対リスク推定値に基づくベリリウムのユニットリスク推定値a

作業場のベリリウム濃度 (μg/m3)	暴露年数とリスク年数の比率 (f/L)	有効量 (μg/m3)	相対リスクの95%上限推定値	μg/m^{3}あたりのユニットリスク
100	1	21.92	1.98	0.00161
			2.09	0.00179
	0.25	5.48	1.98	0.00644
			2.09	0.00716
1000	1	219.18	1.98	0.000161
			2.09	0.000179
	0.25	54.79	1.98	0.000644
			2.09	0.000716

[a] 計算の解説は本文参照

かに高い可能性がある。週間労働時間 40 時間 TWA としての職業性暴露限界 1μg/m³ から得られる生涯平均暴露濃度は、ベリリウム 1μg/m³ をはるかに下回るが、入手できるデータからは、生涯平均暴露濃度が 1μg/m³ 以上となるようなレベルで暴露している作業員もいることが示唆される。

リスク推定値の全体的な不確実性は、1 桁と考えられる。

11.1.4　ヒトの健康リスク判定における不確実性および信頼度

ベリリウム化合物に関し実験動物の準長期試験が多数行われているが、現在の高品質毒性研究の基準に準拠して行われたものはない。

ベリリウム暴露に反応し、ヒトの CBD の特徴をいくつか示す数種の実験動物がいるが、ヒト CBD の全ての特徴を完全に再現することができる実験動物モデルはない。とりわけ動物モデルには、ベリリウム特異性免疫反応を伴った進行性肉芽腫性肺疾患が生じることはない。

イヌでは消化器への影響が認められているが、げっ歯類では試験数も少なく、認められていない。これらの影響のヒトへの関連性は不明である。消化器毒性の LOAEL に関しては重大な不確実性があるが、ベンチマーク法の使用でこの不確実性が減少した。炭酸ベリリウムによってラットにくる病が誘発されたが、明らかにその機序が間接的なものであるこの影響が、ヒトに関連があるか否かは不明である。

CBD および呼吸器のがんに関するヒトの研究からのリスク判定の不確実性は、主として暴露評価から発生する。暴露定量の不確実性に加え、ヒトが暴露している物質の正確な化学種もはっきりせず、ベリリウム化合物が異なると、CBD の発症機序である免疫反応の誘発力もさまざまに異なる可能性がある。

CBD 誘発におけるベリリウムの作用機序は完全には解明されていないが、明らかに個人の感受性が関与している。この疾患の有病率は暴露濃度が大幅に異なる集団でもかなり類似しており、約 1%である。

11.2　環境への影響評価

ベリリウムは水生動物に対し毒性がある。急性毒性値(96 時間 LC_{50})は、試験種および試

験条件、とくに検査水の硬度によってベリリウム 0.14mg/L(自由生活線虫)から 32.0mg/L(グッピー)の範囲である(Tarzwell & Henderson, 1960; Slonim, 1973; Slonim & Slonim, 1973; Cardwell et al., 1976; US EPA, 1978, 1980; Buikema, 1986; Khangarot & Ray, 1989; Williams & Dusenberry, 1990; Khangarot, 1991)。硬度のごく低い酸性水では、ベリリウムは≥ 10µg/L でパーチに有意な急性致死率(75%死亡)を示した(Jagoe et al., 1993)。中等度の硬度の水中(炭酸カルシウム 220mg/L)では、オオミジンコに対する最小慢性毒性値がベリリウム 5µg/L と報告された(US EPA, 1980)。入手できるデータから、一般的には表層水中ベリリウム濃度はそれよりはるかに低いことが示唆される。ベリリウム濃度は米国五大湖で<4～120ng/L(Rossman & Barres, 1988)、オーストラリアの河川水で<10～120 ng/L(平均 10～30ng/L) (Meehan & Smythe, 1967)であった。1960～1988 年の米国 EPA の STORET データベースによると、米国表層水中の総ベリリウム幾何平均濃度は 70ng/L (Eckel & Jacob, 1988)と推定されたが、1µg/L という高い表層水中濃度も報告されている(Bowen, 1979)。しかし、点汚染源近くの水中ベリリウム濃度のほうが高いと考えられる。産業排水中では、濃度 30～170µg/L が報告されている(ATSDR, 1993)。点汚染源付近の濃度では、水生動物に害を与える可能性がある。水生動物に対するベリリウムの最大の毒性は、酸性湖や水の軟水度が非常に高い川でみられる(Jagoe et al., 1993)。水生微細藻類はベリリウムに対する感受性が水生動物よりかなり低い(Hoagland, 1952; Karlander & Krauss, 1972)ため、藻類への有害影響は、点汚染源付近であっても環境濃度では考えられないであろう。

実験哺乳類による試験(上述)では、摂取したベリリウムは 18mg/kg 体重といった低用量で急性毒性を示し、イヌの長期摂取に対する NOAEL が小腸の病変に基づきベリリウム 0.1 mg/kg 体重/日と確認された。飲料水中濃度を表層水で報告された最高濃度の 1µg/L(Bowen, 1979)、食物濃度を陸生植物種(樹木)で報告された最高濃度の 10mg/kg 乾燥重量(Nikonova, 1967; Griffitts et al., 1977)と仮定すると、体重で標準化した 0.19kg/kg 体重/日の水と、0.22 kg/kg 体重/日の食物を摂取する指標動物のシロアシネズミ(US EPA, 1993)は、ベリリウム 2.2mg/kg 体重/日を摂取することになり、イヌの長期 NOAEL0.1mg/kg 体重/日より高いが、ラットの長期 NOAEL37 mg/kg 体重/日よりはるかに低い。このシナリオからは、イヌのようにベリリウム毒性にとくに感受性が高く、長期にわたり高濃度のベリリウム含有食物を摂取する野生生物に対しては、かなりのリスクがありうることが示唆される。しかし、ベリリウムは樹木の地表面の根ではなく上部に集中しており、地表面の食物を食べる小動物にはリスクはなさそうだが、高位置にある葉などを食べる大型哺乳類にとってはリスクがあると考えられる。

ベリリウムは陸生植物に対し植物毒性があり、生長を阻害し、pH が低～中性の栄養培養

液中では濃度 0.5～5mg/L で収穫高が減少する。pH が高いと、リン酸塩として沈殿し、植物にとって利用不能になることにも起因し、植物毒性は低くなる(Williams & Le Riche, 1968)。また、pH が高いと、ベリリウムは植物のマグネシウム必要量を一定量まで減少させるので、マグネシウム欠乏媒体で培養された植物および藻類の生長を高めることもできる(Hoagland, 1952)。Kick らは(1980)、砂地における春大麦の生産高減少に関する土壌中有害影響量を、ベリリウム 10mg/kg と報告した。その他の土壌では、ベリリウムの収着量が多く生物学的利用能が低いため、有害影響を引き起こすにはさらに高い濃度が必要と考えられる。一般的に土壌中の濃度は、Kick ら(1980)による植物毒性作用量 10mg/kg より低い。米国の農耕土にはベリリウム<1～7mg/kg が含まれ、平均 0.6mg/kg である(Shacklette et al., 1971)。日本では、平均土壌濃度は 1.31mg/kg であった(Asami & Fukazawa, 1985)。これらのデータから、陸生植物に対して危険有害性を示すには、通常よりほぼ 10 倍の環境中ベリリウムが必要であることが示唆される。大抵の植物が少量のベリリウムを取り込むが、植物内部での移行量は少ない(Romney & Childress, 1965; Kloke et al., 1984)。入手できる少ないデータには、ベリリウムが食物連鎖で生物濃縮するという証拠はない(Callahan et al., 1979; Kenaga, 1980; US EPA, 1980; Fishbein, 1981; Byrne & DeLeon, 1986)。したがって、食物連鎖による野生生物へのベリリウム移行のリスクは低い。

12. 国際機関によるこれまでの評価

国際がん研究機関(IARC, 1993)はベリリウムの発がん性を評価し、ベリリウムとその化合物をヒトに対し発がん性を有するとしてグループ 1 に指定した。この評価は、ヒトと動物における発がん性に関しての十分な証拠に基づいたものである。

適切な経口毒性データがないため、ベリリウムに関する飲料水の質のガイドラインは設定できなかった(WHO, 1996)。

参考文献

Alekseeva OG (1966) Ability of beryllium compounds to cause allergy of the delayed type. *Federation proceedings*, 25:843–846.

Andre SM, Metivier H, Lantenois G, Boyer M, Nolibe D, Masse R (1987) Beryllium metal solubility in the lung: comparison of metal hot-pressed forms by in-vivo and in-vitro dissolution bioassays. *Human toxicology*, 6(3):233–240.

Arlauskas A, Baker RS, Bonin AM, Tandon RK, Crisp PT, Elllis J (1985) Mutagenicity of metal ions in bacteria. *Environmental research*, 36:379–388.

Asami T, Fukazawa F (1985) Beryllium contents of uncontaminated soil and sediments in Japan. *Soil science and plant nutrition*, 31:43–54.

Ashby J, Ishidate M Jr, Stoner GD, Morgan MA, Ratpan F, Callander RD (1990) Studies on the genotoxicity of beryllium sulphate *in vitro* and *in vivo. Mutation research*, 240:217–225.

ATSDR (1993) *Toxicological profile for beryllium. Update.* Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR/TP-92/08; NTIS Accession No. PB93-182434).

Awadallah RM, Sherif MK, Amrallah AH, Grass F (1986) Determination of trace elements of some Egyptian crops by instrumental neutron activation, inductively coupled plasma–atomic emission spectrometric and flameless atomic absorption spectrophotometric analysis. *Journal of radioanalysts and nuclear chemists*, 98(2):235–246.

Barna BP, Chiang T, Pillarisetti SG, Deodhar SD (1981) Immunologic studies of experimental beryllium lung disease in the guinea pig. *Clinical immunology and immunopathology*, 20:402–411.

Barna BP, Deodhar SD, Chiang T, Gautam S, Edinger M (1984) Experimental beryllium-induced lung disease. I. Differences in immunologic responses to beryllium compounds in strains 2 and 13 guinea pigs. *International archives of allergy and applied immunology*, 73(1):42–48.

Basolo F (1956) Theories of acids, bases, amphoteric hydroxides and basic salts as applied to the chemistry of complex compounds. In: Bailar JC Jr, ed. *The chemistry of the coordination compounds.* New York, NY, Reinhold Publishing Corp., p. 834.

Bayliss DL, Lainhart WS, Crally LJ, Ligo R, Ayer H, Hunter F (1971) Mortality pattern in a group of former beryllium workers. In: *Transactions of the 33rd Annual Meeting of the American Conference of Governmental Industrial Hygienists*, Toronto, Ontario, 24–28 May 1971. Cincinnati, OH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists, pp. 94–107.

Belman S (1969) Beryllium binding of epidermal constituents. *Journal of occupational medicine*, 11:175–183.

Bencko V, Brezina M, Benes B, Cikrt M (1979) Penetration of beryllium through the placenta and its distribution in the mouse. *Journal of hygiene, epidemiology, microbiology and immunology*, 23:361–367.

Bencko V, Vasileva EV, Symon K (1980) Immunological aspects of exposure to emissions from burning coal of high beryllium content. *Environmental research*, 22:439–449.

BISAC (Beryllium Industry Scientific Advisory Committee) (1997) Is beryllium carcinogenic in humans? *Journal of occupational and environmental medicine*, 39:25–208.

Bowen HJM (1979) *Environmental chemistry of the elements*. New York, NY, Academic Press.

Bringmann G, Kühn R, Winter A (1980) [Determination of biological damage from water pollutants to protozoa. III. Saprozoic flagellates.] *Zeitschrift für Wasser und Abwasser Forschung*, 13(5):170–173 (in German, with English abstract).

Brooks AL, Griffith WC, Johnson NF, Finch GL, Cuddihy RG (1989) The induction of chromosome damage in CHO cells by beryllium and radiation given alone and in combination. *Radiation research*, 120:494–507.

Buikema A (1986) *Toxicity of beryllium to the cladoceran,* Daphnia magna*, as a function of water hardness.* Blacksburg, VA, Virginia Polytechnic Institute and State University, Department of Biology, 24 pp.

Byrne CJ, DeLeon LR (1986) Trace metal residues in biota and sediments from Lake Pontchartrain, Louisiana. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*, 37(1):151–158.

Callahan MA, Slimak MW, Gabel NW, May IP, Fowler CF, Freed JR, Jennings P, Durfee RL, Whitmore FC, Maestri B, Mabey WR, Holt BR, Gould C (1979) *Water-related environmental fate of 129 priority pollutants.* Washington, DC, US Environmental Protection Agency (EPA-440/4-79-029a).

Camner P, Hellstrom PA, Lundborg M, Philipson K (1977) Lung clearance of 4µm particles coated with silver, carbon or beryllium. *Archives of environmental health*, 32:58–62.

Cardwell RD, Foreman DG, Payne TR, Wilbur DJ (1976) *Acute toxicity of selected toxicants to six species of fish.* Duluth, MN, US Environmental Protection Agency (Report No. 600/3-76-008).

Caroli S, Coni E, Alimonti A, Beccaloni E, Sabbioni E, Pietra R (1988) Determination of trace elements in human lungs by ICP-AES and NAA. *Analysis*, 16:656–661.

Cartledge GH (1928) Studies on the periodic system: II. The ionic potential and related properties. *Journal of the American Chemical Society*, 50:2863–2872.

Cikrt M, Bencko V (1975) Biliary excretion of ^{7}Be and its distribution after intravenous administration of $^{7}BeCl_2$ in rats. *Archives of toxicology*, 34:53–60.

Clary JJ, Bland LS, Stokinger HF (1975) The effect of reproduction and lactation on the onset of latent chronic beryllium disease. *Toxicology and applied pharmacology*, 33(2):214–211.

Cotes JE, Gilson JC, McKerrow CB, Oldham PD (1983) A long-term follow up of workers exposed to beryllium. *British journal of industrial medicine*, 40(1):13–21.

Cotton FA, Wilkinson G (1972) *Advanced inorganic chemistry; a comprehensive text.* New York, NY, Interscience Publishers [cited in Callahan et al., 1979].

Covington JS, McBride MA, Slagle WF, Disney AL (1985) Beryllium localization in base metal dental casting alloys. *Journal of biomedical materials research*, 19(7):747–750.

Cremers DA, Radziemski LJ (1985) Direct detection of beryllium on filters using the laser spark. *Applied spectroscopy*, 39(1):57–63.

Crowley JF, Hamilton JG, Scott KG (1949) The metabolism of carrier-free radioberyllium in the rat. *Journal of biological chemistry*, 177:975–984.

Cullen MR, Kominsky JR, Rossman MD, Cherniack MG, Rankin JA, Balmes JR, Kern JA, Daniele RP, Palmer L, Naegel GP, McMagnus K, Cruz R (1987) Chronic beryllium disease in a precious metal refinery. Clinical epidemiologic and immunologic evidence for continuing risk from exposure to low level beryllium fume. *American reviews of respiratory diseases*, 135(1):201–208.

Curtis GH (1951) Cutaneous hypersensitivity due to beryllium. *Archives of dermatology and syphilology,* 64:470–482.

Davis RD, Beckett PHT, Wollan E (1978) Critical levels of twenty potentially toxic elements in young spring barley. *Plant and soil*, 49:395–408.

Delic J (1992) *Toxicity Review 27 (Part 2): Beryllium and beryllium compounds*. London, Her Majesty's Stationery Office (ISBN 0 11 886343 6).

De Nardi JM, Van Orstrand HS, Curtis GH, Zielinski J (1953) Berylliosis: Summary and survey of all clinical types observed in a twelve-year period. *American Medical Association archives of industrial hygiene and occupational medicine*, 8:1–24.

Dilling WJ, Healey CW (1926) Influence of lead and the metallic ions of copper, zinc, thorium, beryllium, and thallium on the germination of frogs' spawn and on the growth of tadpoles. *Annals of applied biology*, 13:177–188.

Dreher GB, Muchmore CB, Stover DW (1977) *Major, minor, and trace elements of bottom sediments in lake Du Quoin, Johnston City Lake, and Little Grassy Lake in*

Southern Illinois. Urbana, IL, Illinois State Geological Survey, 38 pp. (Environmental Geology Notes No. 82).

Drury JS, Shriner CR, Lewis EB, Towill LE, Hammons AS (1978) *Reviews of the environmental effects of pollutants: VI. Beryllium.* Prepared under IAG-D5-0403 by Oak Ridge National Laboratory, Union Carbide Corp., Oak Ridge, TN (EPA 600/1-78-028; NTIS PB-290966).

Dunkel VC, Zeiger E, Brusick D, McCoy E, McGregor D, Mortelmans K, Rosenkranz HS, Simmon VF (1984) Reproducibility of microbial mutagenicity assays: I. Tests with *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli* using a standardized protocol. *Environmental mutagenesis*, 6(Suppl. 2):1–254.

Dylevoi MV (1990) [Evaluation of the DNA-damaging action of the carcinogenic metal beryllium by means of bacterial repair test.] *Mikrobiologicheskii Zhurnal (Kiev)*, 52:34–38 (in Russian).

Eckel WP, Jacob TA (1988) Ambient levels of 24 dissolved metals in USA surface and ground waters. *American Chemical Society Division of Environmental Chemistry 196th Meeting Preprints*, 28:371–372.

Eisenbud M, Lisson J (1983) Epidemiological aspects of beryllium-induced non-malignant lung disease: A 30-year update. *Journal of occupational medicine*, 25:196–202.

Eisenbud M, Berghout CF, Steadman LT (1948) Environmental studies in plants and laboratories using beryllium: The acute disease. *Journal of industrial hygiene and toxicology*, 30:281–285.

Eisenbud M, Wanta RC, Dastan C, Steadman LT, Harris WB, Wolfe BS (1949) Non-occupational berylliosis. *Journal of industrial hygiene and toxicology*, 31:282–294.

Epstein WL (1990) Cutaneous effects of beryllium. In: Rossman MD, Preuss OP, Powers MB, eds. *Beryllium: Biomedical and environmental aspects*. Baltimore, MD, Williams and Wilkins, pp. 113–117.

Finch GL, Brooks AL, Hoover MD, Cuddihy RG (1988) Influence of physicochemical properties of beryllium particles on toxicity to cultured cells. *In vitro toxicology*, 2:287–297.

Finch GL, Mewhinney JA, Hoover MD, Eidson AF, Haley PJ, Bice DE (1990) Clearance, translocation, and excretion of beryllium following acute inhalation of beryllium oxide by beagle dogs. *Fundamental and applied toxicology*, 15:231–241.

Finch GL, Haley PJ, Hoover MD, Snipes MD, Cuddihy RG (1994) Responses of rat lungs to low lung burdens of inhaled beryllium metal. *Inhalation toxicology*, 6(3):205–224.

Finch GL, Hoover MD, Hahn FF, Nikula KJ, Belinsky SA, Haley PJ, Griffith WC (1996) Animal models of beryllium-induced lung disease. *Environmental health perspectives*, 104(Suppl. 5):973–979.

Finch GL, Nikula KJ, Hoover MD (1998a) Dose–response relationships between inhaled beryllium metal and lung toxicity in C3H mice. *Toxicological sciences*, 42:36–48.

Finch GL, March TH, Hahn FF, Barr EB, Belinsky SA, Hoover MD, Lechner JF, Nikula KJ, Hobbs CH (1998b) Carcinogenic responses of transgenic heterozygous p53 knockout mice to inhaled $^{239}PuO_2$ or metallic beryllium. *Toxicologic pathology*, 26:484–491.

Fishbein L (1981) Sources, transport and alterations of metal compounds: an overview. 1. Arsenic, beryllium, cadmium, chromium, and nickel. *Environmental health perspectives*, 40:43–64.

Fishbein L (1984) Overview of analysis of carcinogenic and/or mutagenic metals in biological and environmental samples. I. Arsenic, beryllium, cadmium, chromium and selenium. *International journal of environmental and analytical chemistry*, 17:113–170.

Freise R, Israel GW (1987) [*Investigations into the suspended dust load in Berlin (West).*] Berlin (West), Technische Universität Berlin, Institut für Technischen Umweltschutz (in German).

Furchner JE, Richmond CR, London JE (1973) Comparative metabolism of radionuclides in mammals. Part 8: Retention of beryllium in the mouse, rat, monkey and dog. *Health physics*, 24(3):293–300.

Gladney ES, Owens JW (1976) Beryllium emissions from a coal-fired power plant. *Journal of environmental science and health*, 11:297–311 [cited in ATSDR, 1993].

Goel KA, Agrawal VP, Garg V (1980) Pulmonary toxicity of beryllium in albino rats. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*, 24:59–64.

Greene TM, Lanzisera DV, Andrews L, Downs AJ (1998) Matrix-isolation and density functional theory study of the reactions of laser-abated beryllium, magnesium, and calcium atoms with methane. *Journal of the American Chemical Society,* 120(24):6097–6104.

Griffitts WR, Allaway WH, Groth DH (1977) Beryllium. In: *Geochemistry and the environment. Vol. II. The relation of other selected trace elements to health and disease.* Washington, DC, National Academy of Sciences, US National Committee for Geochemistry, pp. 7–10.

Griggs K (1973) Toxic metal fumes from mantle-type camp lanterns. *Science*, 181(4102):842–843.

Guyatt BL, Kay HD, Branion HD (1933) Beryllium "rickets." *Journal of nutrition*, 6:313–324.

Haley PJ, Finch GL, Mewhinney JA, Harmsen AG, Hahn FF, Hoover MD, Muggenburg BA, Bice DE (1989) A canine model of beryllium-induced granulomatous lung disease. *Laboratory investigation*, 61(2):219–227.

Haley PJ, Finch GL, Hoover MD, Cuddihy RG (1990) The acute toxicity of inhaled beryllium metal in rats. *Fundamental and applied toxicology*, 15:767–778.

Haley PJ, Finch GL, Hoover MD, Mewhinney JA, Bice DE, Muggenburg BA (1992) Beryllium-induced lung disease in the dog following two exposures to BeO. *Environmental research*, 59(2):400–415.

Haley PJ, Pavia KF, Swafford DS, Davila DR, Hoover MD, Finch GL (1994) Comparative pulmonary toxicity of beryllium metal and beryllium-oxide in cynomolgus monkeys. *Immunopharmacology and immunotoxicology*, 16(4):627–644.

Haley PJ, Swafford DS, Finch GL, Hoover MD, Muggenburg BA, Johnson NF (1997) Immunologic specificity of lymphocyte cell lines from dogs exposed to beryllium oxide. *Immunopharmacology and immunotoxicology*, 19(4):459–471.

Hall RH, Scott JK, Laskin S, Stroud CA, Stokinger HE (1950) Acute toxicity of inhaled beryllium. III. Observations correlating toxicity with the physicochemical properties of beryllium oxide dust. *Archives of industrial hygiene and occupational medicine*, 2:25–33.

Hamilton A, Hardy H (1974) *Industrial toxicology*, 3rd ed. Acton, MA, Publishing Sciences Group.

Hara T, Sonoda Y, Iwai I (1977) Growth response of cabbage plants to beryllium and strontium under water culture conditions. *Soil science and plant nutrition*, 23:373–380.

Hart BA, Bickford PC, Whatlen MC, Hemanway D (1980) Distribution and retention of beryllium in guinea pigs after administration of a beryllium chloride aerosol. *US Department of Energy symposium series (pulmonary toxicology of respirable particulates)*, 53:87–102.

Hart BA, Harmsen AG, Low RB, Emerson R (1984) Biochemical, cytological, and histological alterations in rat lung following acute beryllium aerosol exposure. *Toxicology and applied pharmacology*, 75(3):454–465.

Hasan FM, Kazemi H (1974) Chronic beryllium disease: a continuing epidemiologic hazard. *Chest*, 65:289–293.

Hem JD (1970) *Study and interpretation of the chemical characteristics of natural water.* Washington, DC, US Geological Survey (Geological Survey Water Paper 1473).

Hildebrand SG, Cushman RM (1978) Toxicity of gallium and beryllium to developing carp eggs (*Cyprinus carpio*) utilizing copper as a reference. *Toxicology letters*, 2(2):91–95.

Hoagland MB (1952) Beryllium and growth II. The effect of beryllium on plant growth. *Archives of biochemistry and biophysics*, 35:249–258.

Hoover MD, Castorina BT, Finch GL, Rothenberg SJ (1989) Determination of the oxide layer thickness on beryllium metal particles. *American industrial hygiene association journal*, 50(10):550–553.

Hoover MD, Finch GL, Mewhinney JA, Eidson AF (1990) Release of aerosols during sawing and milling of beryllium metal and beryllium alloys. *Applied occupational and environmental hygiene*, 5(11):787–791.

Howe RB (1995) *THRESH: A computer program to compute a reference dose from quantal animal toxicity data using the benchmark dose method.* Ruston, LA, ICF Kaiser Engineers, Inc.

HSE (1994) *EH64 summary criteria for occupational exposure standards: Beryllium and beryllium compounds*. Sudbury, Suffolk, Health and Safety Executive Books (ISBN 0 7176 1800 5).

Hsie AW, Johnson NP, Couch DB, San Sabastian JR, O'Neill JP, Hoeschele JD, Rahn RO, Forbes NL (1979a) Quantitative mammalian cell mutagenesis and a preliminary study of the mutagenic potential of metallic compounds. In: Kharasch N, ed. *Trace metals in health and disease.* New York, NY, Raven Press, pp. 55–69.

Hsie AW, O'Neill JP, San Sebastian JR, Couch DB, Brimer PA, Sun WNC, Fuscoe JC, Forbes NL, Machanoff R, Riddle JC, Hsie MH (1979b) Quantitative mammalian cell genetic toxicology: study of the cytotoxicity and mutagenicity of seventy individual environmental agents related to energy technologies and three subfractions of crude synthetic oil in the CHO/HGPRT system. *Environmental science and research*, 15:291–315.

Huang H, Meyer KC, Kubai L, Auerbach R (1992) An immune model of beryllium-induced pulmonary granulomata in mice. Histopathology, immune reactivity, and flow-cytometric analysis of bronchoalveolar lavage-derived cells. *Laboratory investigation*, 67(1):138–146.

Hurlbut JA (1978) Determination of beryllium in biological tissues and fluids by flameless atomic absorption spectroscopy. *Atomic absorption newsletter,* 17:121–124.

IARC (1993) *Beryllium, cadmium, mercury, and exposures in the glass manufacturing industry*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 41–118 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 58).

ICRP (1960) Report of ICRP Committee II on Permissible Dose for Internal Radiation. *Health physics*, 3:154–155.

Ikebe K, Tanaka R, Kuzuhara Y, Suenaga S, Takabatake E (1986) Studies on the behavior of beryllium in environment. Behavior of beryllium and strontium in atmospheric air. *Eisei Kagaku*, 32:159–166.

Infante PF, Wagoner JK, Sprince NL (1980) Mortality patterns from lung cancer and nonneoplastic respiratory disease among white males in the beryllium case registry. *Environmental research*, 21:35–43.

IPCS (1990) *Beryllium.* Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 106).

IPCS (1999a) *International Chemical Safety Card — Beryllium.* Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 0226).

IPCS (1999b) *International Chemical Safety Card — Beryllium oxide.* Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 1325).

IPCS (1999c) *International Chemical Safety Card — Beryllium sulfate.* Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 1351).

IPCS (1999d) *International Chemical Safety Card — Beryllium nitrate.* Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 1352).

IPCS (1999e) *International Chemical Safety Card — Beryllium carbonate.* Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 1353).

IPCS (1999f) *International Chemical Safety Card — Beryllium chloride.* Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 1354).

IPCS (1999g) *International Chemical Safety Card — Beryllium fluoride.* Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 1355).

Izmerov NF, ed. (1985) *Beryllium.* Geneva, International Register of Potentially Toxic Chemicals; Moscow, Centre of International Projects (Scientific Reviews of Soviet Literature on Toxicity and Hazards of Chemicals Series).

Jacobson SA (1933) Bone lesions in rats produced by the substitution of beryllium for calcium in the diet. *Archives of pathology*, 15:18–26.

Jagoe CH, Matey VE, Haines TA, Komov VT (1993) Effect of beryllium on fish in acid water is analogous to aluminum toxicity. *Aquatic toxicology*, 24:241–256.

Kada T, Hirano K, Shirasu Y (1980) Screening of environmental chemical mutagens by the rec-assay system with *Bacillus subtilis.* In: deSerres FJ, Hollander A, eds. *Chemical mutagens. Principles and methods for their detection. Vol. 6.* New York, NY, Plenum Press, pp. 149–173.

Kanematsu N, Hara M, Kada T (1980) REC assay and mutagenicity study on metal compounds. *Mutation research*, 77:109–116.

Karlander EP, Krauss RW (1972) Absorption and toxicity of beryllium and lithium in *Chlorella vannielii* Shihira and Krauss. *Chesapeake science*, 13:245–253.

Kay HD, Skill DL (1934) Prevention and cure of beryllium rickets. *Biochemistry journal*, 28:1222–1229.

Kenaga E (1980) Predicted bioconcentration factors and soil sorption coefficients of pesticides and other chemicals. *Ecotoxicology and environmental safety*, 4:26–38.

Khangarot BS (1991) Toxicity of metals to a freshwater tubificid worm, *Tubifex tubifex* (Muller). *Bulletin of environmental contamination and toxicology*, 46:906–912.

Khangarot BS, Ray PK (1989) Investigation of correlation between physiochemical properties of metals and their toxicity to the water flea *Daphnia magna* Straus. *Ecotoxicology and environmental safety*, 18:109–120.

Kick H, Burger H, Sommer K (1980) [Plant experiments on the uptake of beryllium and thallium by barley and rape.] *Landwirtschaftliche Forschung*, 37:186–190 (in German).

Kjellgren BRF (1946) The production of beryllium oxide and beryllium copper. *Transactions of the Electrochemists Society*, 89:247–261.

Kjellstrom T, Kennedy P (1984) *Criteria document for Swedish occupational standards: Beryllium*. Solna, Arbetarsdyddsstyrelsen, Publikationsservice, 60 pp.

Klemperer FW, Martin AP, Van Riper J (1951) Beryllium excretion in humans. *Archives of industrial hygiene and occupational medicine*, 4:251–256.

Kloke A, Sauerbeck DR, Vetter H (1984) The contamination of plants and soils with heavy metals and the transport of metals in terrestrial food chains. In: Nriagu JO, ed. *Changing metal cycles and human health.* Report of the Dahlem Workshop, Berlin (FRG), 20–25 March 1983. Berlin, Springer-Verlag, pp. 113–141.

Kreiss K, Wasserman S, Mroz MM, Newman LS (1993) Beryllium disease screening in the ceramics industry: blood lymphocyte test performance and exposure–disease relations. *Journal of occupational medicine*, 35:267–274.

Kreiss K, Mroz MM, Newman LS, Martyny J, Zhen B (1996) Machining risk of beryllium disease and sensitization with median exposures below 2 μg/m^3. *American journal of industrial medicine*, 30(1):16–25.

Kreiss K, Mroz MM, Zhen BG, Wiedemann H, Barna B (1997) Risks of beryllium disease related to work processes at a metal, alloy, and oxide production plant. *Occupational and environmental medicine*, 54:605–612.

Kriebel D, Sprince NL, Eisen EA, Greaves IA, Feldman HA, Greene RE (1988a) Beryllium exposure and pulmonary function: a cross sectional study of beryllium workers. *British journal of industrial medicine*, 45:167–173.

Kriebel D, Sprince NL, Eisen EA, Greaves IA (1988b) Pulmonary function in beryllium workers: Assessment of exposure. *British journal of industrial medicine*, 45(2):83–92.

Krivanek ND, Reeves AL (1972) The effect of chemical forms of beryllium on the production of the immunologic response. *American industrial hygiene association journal*, 33:45–52.

Kuroda K, Endo G, Okamoto A, Yoo YS, Horiguchi S (1991) Genotoxicity of beryllium, gallium, and antimony in short-term assays. *Mutation research*, 264:163–170.

LaBelle CW, Cucci MR (1947) *Preliminary studies in the toxicology of beryllium: The effect of intratracheal injection of beryllium in experimental animals.* Washington, DC, US Atomic Energy Commission (Report MDDC-1232) [cited in Delic, 1992].

Lansdown ABG (1995) Physiological and toxicological changes in the skin resulting from the action and interaction of metal ions. *Critical reviews in toxicology*, 25(5):397–462.

Larramendy ML, Popescu NC, DiPaolo JA (1981) Induction by inorganic metal salts of sister chromatid exchanges and chromosome aberrations in human and Syrian hamster cell strains. *Environmental mutagenesis*, 3:597–606.

Lederer H, Savage J (1954) Beryllium granuloma of the skin. *British journal of industrial medicine*, 11:45–51.

LeFevre ME, Joel DD (1986) Distribution of label after intragastric administration of ^{7}Be-labeled carbon to weanling and aged mice. *Proceedings of the Society of Experimental Biological Medicine*, 182:112–119.

Leonard A, Lauwerys R (1987) Mutagenicity, carcinogenicity and teratogenicity of beryllium. *Mutation research*, 186:35–42.

LLNL (1997) Livermore, CA, Lawrence Livermore National Laboratory. www.llnl.gov/.

Lovblad G (1977) *Trace elements concentrations in some coal samples and possible emissions from coal combustion in Sweden.* Gothenburg, Swedish Water and Air Pollution Research Laboratory, 20 pp.

Lum KR, Gammon KL (1985) Geochemical availability of some trace and major elements in surficial sediments of the Detroit River and western Lake Erie. *Journal of Great Lakes research*, 11:328–338.

MacMahon B (1994) The epidemiological evidence on the carcinogenicity of beryllium in humans. *Journal of occupational medicine*, 36:15–24.

Mancuso TF (1979) Occupational lung cancer among beryllium workers. In: Lemen R, Dement J, eds. *Conference on occupational exposures to fibrous and particle dust and their extension into the environment.* Washington, DC, Society for Occupational and Environmental Health, pp. 463–482.

Mancuso TF (1980) Mortality study of beryllium industry workers' occupational lung cancer. *Environmental research*, 21:48–55.

Marx JJ, Burrell R (1973) Delayed hypersensitivity to beryllium compounds. *Journal of immunology*, 111:590–598.

Mathur R, Sharma S, Mathur S, Prakash AO (1987) Effect of beryllium nitrate on early and late pregnancy in rats. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*, 38(1):73–77.

Matsumoto A, Hisada Y, Yoshimura Y (1991) Calcium and phosphate concentrations, and alkaline and acid phosphatase activities in serum of the rat fed with low calcium and beryllium diets. *Oral therapeutics and pharmacology*, 10:253–259.

McCord CP (1951) Beryllium as a sensitizing agent. *Industrial medicine and surgery*, 20:336.

McGavran PD, Rood AS, Till JE (1999) Chronic beryllium disease and cancer risk estimates with uncertainty for beryllium released to the air from the Rocky Flats plant. *Environmental health perspectives*, 107(9):73–144.

Measures CI, Edmond JM (1982) Beryllium in the water column of the central North Pacific. *Nature*, 297:51–53.

Meehan WR, Smythe LE (1967) Occurrence of beryllium as a trace element in environmental materials. *Environmental science and technology*, 1:839–844.

Merril JR, Lyden EFX, Honda M, Arnold JR (1960) Sedimentary geochemistry of the beryllium isotopes. *Geochimica Cosmochimica Acta*, 18:108–129.

Minkwitz R, Fohlich N, Lehmann E (1983) [*Examination of charges of harmful substances at work places during the production and processing of metals: beryllium,*

cobalt and their alloys.] Dortmund, Bundesanstalt für Arbeitsschutz, 107 pp. (Forschungsbericht No. 367) (in German) [cited by IPCS, 1990].

Miyaki M, Akamatsu N, Ono T, Koyama H (1979) Mutagenicity of metal cations in cultured cells from Chinese hamster. *Mutation research*, 68:259–263.

Morgareidge K, Cox GE, Bailey DE (1975) *Chronic feeding studies with beryllium sulfate in rats: evaluation of carcinogenic potential.* Submitted to Alcan Research and Development, Ltd. by Food and Drug Research Laboratories, Inc.

Morgareidge K, Cox GE, Gallo MA (1976) *Chronic feeding studies with beryllium in dogs.* Submitted to the Aluminum Company of America, Alcan Research & Development, Ltd., Kawecki-Berylco Industries, Inc., and Brush-Wellman, Inc. by Food and Drug Research Laboratories, Inc.

Morgareidge K, Cox GE, Bailey DE, Gallo M (1977) Chronic oral toxicity of beryllium in the rat. *Toxicology and applied pharmacology*, 41(1):204–205.

Mroz MM, Kreiss K, Lezotte DC, Campbell PA, Newman LS (1991) Re-examination of the blood lymphocyte transformation test in the diagnosis of chronic beryllium disease. *Journal of allergy and clinical immunology*, 88:54–60.

Mueller J (1979) Beryllium, cobalt, chromium and nickel in particulate matter of ambient air. In: *Proceedings of the international conference on heavy metals in the environment*, London, September 1979. Edinburgh, CEP Consultants Ltd., pp. 300–303.

Mullen AL, Stanley RE, Lloyd SR, Moghissi AA (1972) Radioberyllium metabolism by the dairy cow. *Health physics*, 22:17–22.

Newman LS (1996) Immunology, genetics, and epidemiology of beryllium disease. *Chest*, 109(Suppl. 3):40S–43S.

Newman LS, Kreiss K, King TE Jr, Seay S, Campbell PA (1989) Pathologic and immunologic alterations in early stages of beryllium disease. *American review of respiratory disease*, 139:1479–1486.

Nickell-Brady C, Hahn FF, Finch GL, Belinsky SA (1994) Analysis of K-ras, p53 and c-raf-1 mutations in beryllium-induced rat lung tumors. *Carcinogenesis*, 15:257–262.

Nikonova NN (1967) [On the accumulation of beryllium, molybdenum, zirconium, yttrium, and other rare elements in plants of South Ural.] *Izvestiya Sibirskogo Akademii Nauk SSSR, Seriya Biologicheskikh Nauk*, 3:25–29 (in Russian).

Nikula KJ, Swafford DS, Hoover MD, Tohulka MD, Finch GL (1997) Chronic granulomatous pneumonia and lymphocytic responses induced by inhaled beryllium metal in A/J and C3H/HeJ mice. *Toxicologic pathology*, 25(1):2–12.

NIOSH (1972) *Criteria document: Recommendations for an occupational exposure standard for beryllium.* Rockville, MD, National Institute for Occupational Safety and Health, 128 pp. (NIOSH Report No. TR00372: HSM 7210268).

NIOSH (1984) *Manual of analytical methods, Vol. 1*, 3rd ed. Cincinnati, OH, National Institute for Occupational Safety and Health, pp. 71021–71023.

NIOSH (1989) *National Occupational Exposure Survey (NOES).* Cincinnati, OH, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, National Institute for Occupational Safety and Health, 29 March 1989.

Nishimura M (1966) Clinical and experimental studies on acute beryllium disease. *Nagoya journal of medical sciences*, 28:17–44.

Nishioka H (1975) Mutagenic activities of metal compounds in bacteria. *Mutation research*, 31:185–189.

Ogawa HI, Tsuruta S, Niyitani Y, Mino H, Sakata K, Kato Y (1987) Mutagenicity of metal salts in combination with 9-aminoacridine in *Salmonella typhimurium. Japanese journal of genetics*, 62:159–162.

Pappas GP, Newman LS (1993) Early pulmonary physiologic abnormalities in beryllium disease. *American review of respiratory disease*, 148:661–666.

Petzow G, Aldinger F (1974) [Beryllium and beryllium compounds.] In: Bartholomé E, Bickert E, Hellmann H, Ley H, eds. [*Ullmann's encyclopedia of technical chemistry*.] Weinheim, Verlag Chemie, pp. 442–458 (in German).

Petzow G, Zorn H (1974) [Toxicology of beryllium containing materials.] *Chemiker-Zeitung*, 98:236–241 (in German).

Reeves AL (1965) The absorption of beryllium from the gastrointestinal tract. *Archives of environmental health*, 11:209–214.

Reeves AL, Deitch D (1969) Influence of age on the carcinogenic response to beryllium inhalation. In: Harishima S, ed. *Proceedings of the 16th international congress on occupational health.* Tokyo, Japan Industrial Safety Association, pp. 651–652 [cited by US EPA, 1987].

Reeves AL, Vorwald AJ (1967) Beryllium carcinogenesis. II. Pulmonary deposition and clearance of inhaled beryllium sulfate in the rat. *Cancer research*, 27:446–451.

Reeves AL, Deitch D, Vorwald AJ (1967) Beryllium carcinogenesis. I. Inhalation exposure of rats to beryllium sulfate aerosol. *Cancer research*, 27:439–445.

Reichert JK (1974) [Beryllium: A toxic element in the human environment with special regard to its occurrence in water.] *Vom Wasser*, 41:209–216 (in German).

Rhoads K, Sanders CL (1985) Lung clearance, translocation, and acute toxicity of arsenic, beryllium, cadmium, cobalt, lead, selenium, vanadium, and ytterbium oxides following deposition in rat lung. *Environmental research*, 36(2):359–378.

Richeldi L, Sorrentino R, Saltini C (1993) HLA-DPB1 glutamate 69: a genetic marker of beryllium disease. *Science*, 262:242–244.

Romney EM, Childress JD (1965) Effects of beryllium in plants and soils. *Soil science*, 100:210–217.

Romney EM, Childress JD, Alexander GV (1962) Beryllium and the growth of bush beans. *Science*, 135:786–787.

Rosenkranz HS, Poirer LA (1979) Evaluation of the mutagenicity and DNA-modifying activity of carcinogens and noncarcinogens in microbial systems. *Journal of the National Cancer Institute*, 62:873–892.

Ross WD, Sievers RE (1972) Environmental air analysis for ultratrace concentrations of beryllium by gas chromatography. *Environmental science and technology*, 6:155–160.

Ross WD, Pyle JL, Sievers RE (1977) Analysis for beryllium in ambient air particulates by gas chromatography. *Environmental science and technology*, 11:467–471.

Rossman MD, Kern JA, Elias JA, Cullen MR, Epstein PE, Preuss OP, Markham TN, Daniele RP (1988) Proliferative response of bronchoalveolar lymphocytes to beryllium: a test for chronic beryllium disease. *Annals of internal medicine*, 108(5):687–693.

Rossman MD, Preuss OP, Powers MB (1991) *Beryllium: Biomedical and environmental aspects*. Baltimore, MD, Williams and Wilkins.

Rossman R, Barres J (1988) Trace element concentration in near-surface waters of the Great Lakes and methods of collection storage and analysis. *Journal of Great Lakes research*, 14:188–204.

Rossman TG, Molina M (1986) The genetic toxicology of metal compounds: II. Enhancement by ultraviolet light-induced mutagenesis in *Escherichia coli* WP2. *Environmental mutagenesis*, 8:263–271.

Rossman TG, Molina M, Meyer LW (1984) The genetic toxicology of metal compounds: I. Induction of lambda prophage in *Escherichia coli* WP2s(lambda). *Environmental mutagenesis*, 6:59–69.

Sanders CL, Cannon WC, Powers GJ, Adu RR, Meier DM (1975) Toxicology of high-fired beryllium oxide inhaled by rodents. I. Metabolism and early effects. *Archives of environmental health*, 30:546–551.

Sanders CL, Cannon WC, Powers GJ (1978) Lung carcinogenesis induced by inhaled high-fired oxides of beryllium and plutonium. *Health physics*, 35:193–199.

Sanderson WT (1997) *Lung cancer case–control study of beryllium workers.* Unpublished Ph.D. dissertation submitted to the faculty of the University of North Carolina, Chapel Hill, NC.

Saracci R (1985) Beryllium: epidemiological evidence. In: Wald NJ, Doll R, eds. *Interpretation of negative epidemiological evidence for carcinogenicity.* Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 203–219 (IARC Science Publication No. 65).

Savitz DA, Whelan EA, Kleckner RC (1989) Effects of parents' occupational exposures on risk of stillbirth, preterm delivery, and small-for-gestational age infants. *Archives of industrial health*, 129:1201–1218.

Schepers GWH (1962) The mineral content of the lung in chronic berylliosis. *Diseases of the chest*, 42:600–607.

Schepers GWH (1964) Biological action of beryllium: reaction of the monkey to inhaled aerosols. *Industrial medicine and surgery*, 33:1–16.

Schepers GWH, Durkan TM, Delahunt AB, Creedon FT (1959) The biological action of inhaled beryllium sulfate: a preliminary chronic toxicity study on rats. *Archives of industrial health*, 15:32–58.

Schramel P, Li-Qiang X (1982) Determination of beryllium in the parts-per-billion range in three standard reference materials by inductively coupled plasma atomic emission spectrometry. *Analytical chemistry*, 54:1333–1336.

Schroeder HA, Mitchener M (1975a) Life-term studies in rats: effects of aluminum, barium, beryllium, and tungsten. *Journal of nutrition*, 105:421–427.

Schroeder HA, Mitchener M (1975b) Life-term effects of mercury, methyl mercury, and nine other trace metals on mice. *Journal of nutrition*, 105:452–458.

Schulert AR, Glasser SR, Stant EG Jr, Brill AB, Koshakji RP (1969) *Development of placental discrimination among homologous elements*. Washington, DC, US Atomic Energy Commission, pp. 145–152 (Symposium Series 17; US Government Research and Development Report 70(7), 1970 52 JPRS-49653, 1970).

Scott JK, Neumann WF, Allen R (1950) The effect of added carrier on the distribution and excretion of soluble beryllium. *Journal of biological chemistry*, 182:291–298.

Selivanova LN, Savinova TB (1986) [Effects of beryllium chloride and oxide on the sexual function of female rats and development of their progeny.] *Gigiena i sanitariya*, 8:44–46 (in Russian) [cited by ATSDR, 1993].

Sendelbach LE, Witschi HP (1987) Bronchoalveolar lavage in rats and mice following beryllium sulfate inhalation. *Toxicology and applied pharmacology*, 90:322–332.

Sendelbach LE, Tyrka AF, Witschi H (1989) Progressive lung injury over a one-year period after a single inhalation exposure to beryllium sulfate. *American review of respiratory disease*, 139:1003–1009.

Shacklette HT, Hamilton JG, Boerngen JG, Bowles JM (1971) *Elemental composition of surficial materials in the conterminous United States*. Washington, DC, US Geological Survey, US Government Printing Office, 71 pp. (Professional Paper 574-D).

Siemiatycki J, Wacholder S, Dewar R, Cardis E, Greenwood C, Richardson L (1988) Degree of confounding bias related to smoking, ethnic group, and socioeconomic status in estimates of the associations between occupation and cancer. *Journal of occupational medicine*, 30:617–625.

Simmon VF (1979) *In vitro* mutagenicity assays of chemical carcinogens and related compounds with *Salmonella typhimurium. Journal of the National Cancer Institute*, 63:893–899.

Slonim AR (1973) Acute toxicity of beryllium sulfate to the common guppy. *Journal of the Water Pollution Control Federation*, 45(10):2110–2122.

Slonim AR, Ray EE (1975) Acute toxicity of beryllium sulfate to salamander larvae (*Ambystoma* spp.). *Bulletin of environmental contamination and toxicology*, 13:307–312.

Slonim CB, Slonim AR (1973) Effect of water hardness on the tolerance of the guppy to beryllium sulfate. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*, 10:295–301.

Sprince NL, Kazemi H (1980) U.S. beryllium case registry through 1977. *Environmental research*, 21:44–47.

Stange AW, Hilmas DE, Furman FJ (1996) Possible health risks from low level exposure to beryllium. *Toxicology*, 111:213–224.

Steenland K, Ward E (1991) Lung cancer incidence among patients with beryllium disease: a cohort mortality study. *Journal of the National Cancer Institute*, 83:1380–1385.

Sterner JH, Eisenbud M (1951) Epidemiology of beryllium intoxication. *Archives of industrial hygiene and occupational medicine*, 4:123–151.

Stiefel T, Schulze K, Zorn H, Tolg G (1980) Toxicokinetics and toxicodynamic studies of beryllium. *Archives of toxicology*, 45:81–92.

Stokinger HE, Sprague GF, Hall RH, Ashenburg NJ, Scott JK, Steadman LT (1950) Acute inhalation toxicity of beryllium. I. Four definitive studies of beryllium sulfate at exposure concentrations of 100, 50, 10, 1 mg. per cubic meter. *Archives of industrial hygiene and occupational medicine*, 1:379–397.

Stokinger HE, Spiegl CJ, Root RE, Hall RH, Steadman LT, Stroud CA, Scott JK, Smith EA, Gardner DE (1953) Acute inhalation toxicity of beryllium. IV. Beryllium fluoride at exposure concentrations of one and ten milligrams per cubic meter. *Archives of industrial hygiene and occupational medicine*, 8:493–506.

Stubbs J, Argyris E, Lee CW, Monos D, Rossman MD (1996) Genetic markers in beryllium hypersensitivity. *Chest*, 109(Suppl. 3):45S.

Sussman VH, Lieben J, Cleland JG (1959) An air pollution study of a community surrounding a beryllium plant. *American Industrial Hygiene Association journal*, 20:504–508.

Tarzwell CM, Henderson C (1960) Toxicity of less common metals to fishes. *Industrial wastes*, 5:12.

Taylor ML, Arnold EL (1971) Ultratrace determination of metals in biological specimens: quantitative determination of beryllium by gas chromatography. *Analytical chemistry*, 43(10):1328–1331.

Tso WW, Fung WP (1981) Mutagenicity of metallic cations. *Toxicology letters*, 8:195–200.

US EPA (1978) *In-depth studies on health and environmental impacts of selected water pollutants.* Washington, DC, US Environmental Protection Agency (Contract No. 68-01-4646).

US EPA (1980) *Ambient water quality criteria for beryllium.* Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Division of Water Planning and Standards (EPA Report 440/580024).

US EPA (Environmental Protection Agency) (1986) Guidelines for carcinogen risk assessment. *Federal register,* 51:33992–34003.

US EPA (1987) *Health assessment document for beryllium.* Research Triangle Park, NC, US Environmental Protection Agency, Office of Health and Environmental Assessment, Environmental Criteria and Assessment Office (EPA/600/8-84/026F).

US EPA (1988) *Recommendations for and documentation of biological values for use in risk assessment.* Prepared by the US Environmental Protection Agency, Office of Health and Environmental Assessment, Environmental Criteria and Assessment Office, Cincinnati, OH, for the Office of Solid Waste and Emergency Response, Washington, DC (EPA/600/6-87/008; NTIS PB88-79874/AS).

US EPA (1991) *Drinking water criteria document for beryllium.* Prepared by the Office of Health and Environmental Assessment, Environmental Criteria and Assessment Office, Cincinnati, OH, for the Office of Drinking Water, Washington, DC (NTIS PB92-173301).

US EPA (1993) *Wildlife exposure factors handbook.* Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Research and Development (EPA/600/R-93/187a).

US EPA (1994) *Methods for derivation of inhalation reference concentrations and application of inhalation dosimetry.* Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Research and Development (EPA/600/8-90/066F).

US EPA (1998) *Toxicological review of beryllium and compounds (CAS No. 7440-41-7). In support of summary information on the Integrated Risk Information System (IRIS).* Washington, DC, US Environmental Protection Agency.

Vacher J (1972) Immunological responses of guinea pigs to beryllium salts. *Journal of medical microbiology*, 5(1):91–108.

Van Cleave CD, Kaylor CT (1955) Distribution, retention, and elimination of Be in the rat after intratracheal injection. *Archives of industrial health*, 11:375–392.

Van Orstrand HS, Hughes R, De Nardi JM, Carmody MG (1945) Beryllium poisoning. *Journal of the American Medical Association*, 129:1084–1090.

Vegni-Talluri M, Guiggiani V (1967) Action of beryllium ions on primary cultures of swine cells. *Caryologia*, 20:355–367.

Venugopal B, Luckey TD (1977) *Metal toxicity in mammals. 2. Chemical toxicity of metals and metalloids.* New York, NY, Plenum Press.

Vorwald AJ (1968) Biologic manifestations of toxic inhalants in monkeys. In: Vagtborg H, ed. *Use of nonhuman primates in drug evaluation.* Austin, TX, University of Texas Press, pp. 222–228.

Vorwald AJ, Reeves AL (1959) Pathologic changes induced by beryllium compounds: experimental studies. *Archives of industrial health*, 19:190–199.

Wagner WD, Groth DH, Holtz JL, Madden GE, Stokinger HE (1969) Comparative chronic inhalation toxicity of beryllium ores, bertrandite and beryl, with production of pulmonary tumors by beryl. *Toxicology and applied pharmacology*, 15:10–129.

Wagoner JK, Infante PF, Bayliss DL (1980) Beryllium: an etiologic agent in the induction of lung cancer, nonneoplastic respiratory disease, and heart disease among industrially exposed workers. *Environmental research*, 21:15–34.

Ward E, Okun A, Ruder A, Fingerhut M, Steenland K (1992) A mortality study of workers at seven beryllium processing plants. *American journal of industrial medicine*, 22:885–904.

Watanabe K, Shima S, Tachikawa S, Kato Y, Hidaka K, Taniwaki H, Ito T (1985) [Biotoxicity and beryllium distribution in organs by oral administration of beryllium compounds for long periods. II. Experimental study on oral administration of beryllium compounds.] *Rodo Kagaku*, 61:235–246 (in Japanese).

WHO (1996) *Guidelines for drinking-water quality*, 2nd ed. *Vol. 2. Health criteria and other supporting information.* Geneva, World Health Organization, 973 pp.

Wilke B-M (1987) [*Effects of inorganic pollutants on microbial processes*.] Berlin (West), Umweltbundesmt (Research Report No. 10701006) (in German) [cited by IPCS, 1990].

Williams GM, Laspia MF, Dunkel VC (1982) Reliability of the hepatocyte primary culture/DNA repair test in testing of coded carcinogens and noncarcinogens. *Mutagenesis*, 97:359–370.

Williams PL, Dusenberry DB (1990) Aquatic toxicity testing using the nematode, *Caenorhabditis elegans. Environmental toxicology and chemistry*, 9:1285–1290.

Williams RJB, Le Riche HH (1968) The effect of traces of beryllium on the growth of kale, grass and mustard. *Plant and soil*, 29:317–326.

Williams WJ, Kelland D (1986) New aid for diagnosing chronic beryllium disease (CBD): laser ion mass analysis (LIMA). *Journal of clinical pathology*, 39:900–901.

Witkin EM (1976) Ultraviolet mutagenesis and inducible DNA repair in *Escherichia coli. Bacteriological reviews*, 40:869–907.

Wolf WR, Taylor MI, Hughes BM, Tiernan TO, Sievers RE (1972) Determination of chromium and beryllium at the picogram level by gas chromatography/mass spectrometry. *Analytical chemistry*, 44:616–618.

Wolnik KA, Fricke FL, Gaston CM (1984) Quality assurance in the elemental analysis of foods by inductively coupled plasma spectroscopy. *Spectrochimica Acta, Part B*, 398:649–655.

Yoshida T, Shima S, Nagaoka K, Taniwaki H, Wada A, Kurita H, Morita K (1997) A study on the beryllium lymphocyte transformation test and the beryllium levels in the working environment. *Industrial health*, 35:374–379.

Zakour RA, Glickman BW (1984) Metal-induced mutagenesis in the *lacI* gene of *Escherichia coli. Mutation research*, 126:9–18.

Zissu D, Binet S, Cavelier C (1996) Patch testing with beryllium alloy samples in guinea pigs. *Contact dermatitis*, 34:196–200.

Zorn H, Diem H (1974) [Importance of beryllium and its compounds in occupational medicine.] *Zentralblatt für Arbeitsmedizin und Arbeitsschutz*, 24:38 (in German).

Zorn H, Stiefel T, Diem H (1977) [Importance of beryllium and its compounds in occupational medicine, 2nd report.] *Zentralblatt für Arbeitsmedizin*, 27:83–88 (in German).

添付資料１　原資料

米国環境保護庁(US EPA, 1998)

EPA のベリリウムとその化合物の毒性学的レビュー(*Toxicological review of beryllium and compounds*)(US EPA, 1998)のコピーは下記から入手できる。

US Environmental Protection Agency

National Center for Environmental Assessment

26 West Martin Luther King Drive

Cincinnati, Ohio 45268

USA

本レビュー文書は EPA の科学者および EPA 外の科学者によるピアレビューを受けた。外部のレビュアーは、Dr M. Dourson (Toxicology Excellence for Risk Assessment, USA), Dr G. Finch (Lovelace Inhalation Toxicology Research Institute, USA), Dr V. Hasselblad (Duke University, USA), Ms M. Mroz (National Jewish Medical Research Center, USA), Dr P. Mushak (PB Associates, USA), Dr J. Pounds (Wayne State University, USA), Dr R. Ratney (Mabbett & Associates, USA), Ms F. Rice (National Institute for Occupational Safety and Health, USA), および Mr W. Sanderson (National Institute for Occupational Safety and Health, USA)である。外部のピアレビューの後、その意見を取り入れ、本評価文書は EPA 全体のレビューを受け、統合的リスク情報システム(Integrated Risk Information System)(IRIS)のプログラム責任者によって、Office of Research and Development、Office of Air and Radiation、Office of Prevention, Pesticides, and Toxic Substances、Office of Solid Waste and Emergency Response、Office of Water; Office of Policy, Planning, and Evaluation、および各地域事務局(the Regional Offices)の合意による承認が得られた。

有害物質疾病登録局(ATSDR、1993)

ATSDR のベリリウムの毒性学的プロファイル(ATSDR、1993)の改訂版は以下で入手できる。

Agency for Toxic Substances and Disease Registry

Division of Toxicology/Toxicology Information Branch

1600 Clifton Road, NE, E-29

Atlanta, Georgia 30333

USA

本プロファイルは次の ATSDR 内部レビューを受けた：Green Border Review, Health Effects Review, Minimal Risk Level Review, および Quality Assurance Review。更に本文書のレビューのため次のメンバーからなる外部ピアレビュー委員会が招集された：Dr F. Cavender (Abilene Christian University, USA)、 Dr G. Finch (Lovelace Inhalation Toxicology Research Institute, USA)、 Dr J. Gallo (University of Georgia, USA)、Dr A. Hall (private consultant, USA)、Dr P. Lacouture (Purdue Frederick Co., USA)、 Dr A. Reeves (Wayne State University, USA)、および Dr M. Rossman (University of Pennsylvania, USA)。

国際化学物質安全性カード(IPCS、1990)

ベリリウムに関する環境保健クライテリア文書のコピーは以下で入手できる。

International Programme on Chemical Safety

World Health Organization

Geneva, Switzerland

本文書は、Dr V. Bencko (Institute of Tropical Health, Czechoslovakia)、Dr A. Choudhry (Kenya Medical Research Centre, Kenya)、 Dr R. Hertel (Fraunhofer Institute for Toxicology and Aerosol Research, Germany)、 Dr P. Infante (Occupational Safety and

Health Administration, USA)、 Prof. A. Massoud (Ain Shams University, Egypt)、 Dr L. Naumova (Institute of Industrial Hygiene and Occupational Diseases, Russia)、 Prof. A. Reeves (Wayne State University, USA),および Dr G. Rosner (Fraunhofer Institute for Toxicology and Aerosol Research, Germany)からなるベリリウムの環境保健クライテリアの WHO 作業部会によるレビューを受けた。

Health and Safety Executive of the United Kingdom (Delic, 1992; HSE, 1994)

英国衛生安全委員会(Health and Safety Executive)のベリリウムとベリリウム化合物に関する文書は 2 部で構成されている。一部は要約(HSE,1994)で、暴露とヒトへの健康影響に関するデータを提供し、設定された職業性暴露限界の根拠となる論理を示す。主文書(Delic,1992)はベリリウムとベリリウム化合物に関する毒性学的データのレビューである。

著者らによる要約部分の草案は、最初に約 10 名の衛生安全委員会の専門家集団(主として毒性学者だが、疫学や職業衛生学など他の関連分野の科学者も含む)によるレビューを受けた。修正された草案の毒性学部分は、英国保健省の毒性学者らによるレビューを受けた。続いてリスク評価文書全体が、英国保健安全委員会(United Kingdom Health and Safety Commission)の 3 者諮問委員会である毒性化学物質評価作業部会(WATCH)によるレビューを受けた。本委員会は、産業界、労働組合、および学界からの、毒性学および職業保健衛生の専門家で構成されている。

ピアレビュー時の WATCH のメンバーは以下の通りである。

Mr S. Bailey, National Hygiene Services Ltd.

Mr R. Bibbings, Social Insurance and Industrial Welfare Department

Dr A. Hay, University of Leeds

Dr L. Levy, University of Birmingham

Dr M. Molyneux, Shell UK

Mr A. Moses, ICI plc

Dr R. Owen, Consultant to the Trades Union Congress

Mr J. Sanderson, Exxon Company International

Dr M. Sharratt, BP Group

Dr A. Smith, Ciba-Geigy plc

添付資料 2　CICAD ピアレビュー

ベリリウムとベリリウム化合物に関する CICAD 原案は、IPCS 窓口機関や参加機関と連絡を取った後、検討のため IPCS が認定した機関と組織、ならびに専門家に送られた。以下の各機関からコメントが寄せられた。

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

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

D. Bayliss, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, USA

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

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

R. Cary, Health and Safety Executive, United Kingdom

R.S. Chhabra, National Institute of Environmental Health, National Institutes of Health, USA

S. Dobson, Institute of Terrestrial Ecology, United Kingdom

P. Edwards, Department of Health, United Kingdom

R. Hertel, Federal Institute for Health Protection of Consumers and Veterinary Medicine (BgVV), Germany

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

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

H. Nagy, Centers for Disease Control and Prevention, USA

E. Ohanian, US Environmental Protection Agency, USA

W. Taylor, Brush Wellman Ltd., United Kingdom

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

K. Ziegler-Skylakakis, Beratergremium für Umweltrelevante Altstoffe (BUA), Germany

添付資料 3　CICAD 最終検討委員会

フィンランド、ヘルシンキ、2000 年 6 月 26～29 日

メンバー

Mr H. Ahlers, Education and Information Division, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA

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

Dr R.M. Bruce, Office of Research and Development, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Cincinnati, OH, USA

Mr R. Cary, Health and Safety Executive, Liverpool, United Kingdom（報告者）

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

Dr H. Choudhury, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Cincinnati, OH, USA

Dr S. Dobson, Centre for Ecology and Hydrology, Monks Wood, Abbots Ripton, United Kingdom（座長）

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

Ms K. Hughes, Priority Substances Section, Environmental Health Directorate, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Dr G. Koennecker, Chemical Risk Assessment, Fraunhofer Institute for Toxicology and Aerosol Research, Hannover, Germany

Ms M. Meek, Existing Substances Division, Environmental Health Directorate, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Dr A. Nishikawa, Division of Pathology, Biological Safety Research Centre, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Dr V. Riihimäki, Finnish Institute of Occupational Health, Helsinki, Finland

Dr J. Risher, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Division of Toxicology, US Department of Health and Human Services, Atlanta, GA, USA

Professor K. Savolainen, Finnish Institute of Occupational Health, Helsinki, Finland (副座長)

Dr J. Sekizawa, Division of Chem-Bio Informatics, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Dr S. Soliman, Department of Pesticide Chemistry, Faculty of Agriculture, Alexandria University, Alexandria, Egypt

Ms D. Willcocks, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme, Sydney, NSW, Australia

オブザーバー

Dr R.J. Lewis (representative of European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals), Epidemiology and Health Surveillance, ExxonMobil Biomedical Sciences, Inc., Annandale, NJ, USA

事務局

Dr A. Aitio, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland *(Secretary)*

Dr P.G. Jenkins, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

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

添付資料 4　経口耐容摂取量のベンチマークドーズ分析

計算モデル ― 雌雄のイヌの小腸病変の計数データ(quantal data) (Morgareidge et al., 1976)

最尤法でデータを適合させるため、polynomial mean response regression モデル (THRESH ; Howe, 1995)、指数多項式モデル、Weibull モデルが用いられた。以下に 3 つの式を示す。

THRESH

$P(d) = 1\text{-}\exp[q_1(d - d_0)^1 - \ldots - q_k(d - d_0)^k]$

指数多項式

$P(d) = 1 - \exp[-q_1 d^1 - \ldots - q_k d^k]$

Weibull

$P(d) = 1 - \exp[-\acute{a} - \hat{a}d^j]$

d = 用量

d_0 = 閾値

$P(d)$ = 用量 d での反応(健康影響)の確率

$P(0)$ = 暴露がない場合の反応の確率

$q_1 \ldots q_k$, d_0, $\acute{a}$, $\hat{a}$, k, j =推定パラメータ

THRESH および指数多項式モデルへのデータ入力には、多項式の次数 k=2 がデータの代表値として最良であり、反応タイプは過剰リスク $[P(d) - P(0)] / [1 - P(0)]$ であった。THRESH モデルでは、閾値が推定された。

Data

グループ	用量(mg/kg 体重/日)	反応数/動物数
1	0	36900
2	0.026	36900
3	0.135	36900
4	1.2	36900
5	14.8	37143

用量は雌雄の用量の平均。発生数は雌雄を合わせたもの。

モデル適合性

モデルの適合性は、モデルによる Chi² 適合度と関連した p - 値によって判断された。

結果

モデル	BMD_{10} (mg/kg 体重/日)	最尤推定値 (mg/kg 体重/日)	推定パラメータ	P-値	Chi^2 適合度	自由度
項式	0.46	1.4	q_1 = 6.9E-2 q_2 = 5.9E-3	0.94	0.13	2
THRESH	0.47	1.2	q_1 = 9.4E-2 q_2 = 4.3E-3 d_0 = 1.4E-1	1	8.7000000e-18	1
Weibull	0.46	1.3	$\acute{a}$ = 0 $\hat{a}$ = 7.3E-2	0.96	0.08	2

考察

BMD_{10} に対する 3 モデルは十分相関していた。更に吸入耐容濃度の定量化には、BMD_{10} の 0.46mg/kg 体重/日が用いられる。

ベリリウム

国際化学物質安全性カード

ICSC番号:0226

ベリリウム
BERYLLIUM
Glucinium
(粉末)
Be
原子量9.0

CAS登録番号:7440-41-7
RTECS番号:DS1750000
ICSC番号:0226
国連番号:1567
EC番号:004-001-00-7

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	可燃性。	**裸火禁止。**	特殊粉末消火薬剤、乾燥砂。 **他の物質は不可。**
爆発	空気中で粒子が細かく拡散して爆発性の混合気体を生じる。	粉塵の堆積を防ぐ。密閉系、粉塵防爆型電気および照明設備。	
身体への暴露		**粉塵の拡散を防ぐ！** **あらゆる接触を避ける！**	**いずれの場合も医師に相談！**
吸入	咳、息切れ、咽頭痛、脱力感。 症状は遅れて現われることがある(「注」参照)。	局所排気。呼吸用保護具。	新鮮な空気、安静。医療機関に連絡する。
皮膚	発赤。	保護手袋、保護衣。	汚染された衣服を脱がせる。多量の水かシャワーで皮膚を洗い流す。
眼	発赤、痛み。	顔面シールド、または粉末の場合には呼吸用保護具と眼用保護具の併用。	数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。
経口摂取		作業中は飲食、喫煙をしない。食事前に手を洗う。	口をすすぐ。**吐かせない。**医療機関に連絡する。

漏洩物処理	貯蔵	包装・表示
・危険区域から立ち退く! ・専門家に相談する! ・湿らせてもよい場合は湿らせてからこぼれた物質を注意深く容器内に集め、安全な場所に移す。 ・個人用保護具:自給式呼吸器付化学保護衣。 **・この物質を環境中に放出してはならない。**	・強酸、塩基、塩素化溶剤、食品や飼料から離しておく。	・破損しない包装。破損しやすい包装のものは密閉式の破損しない容器に入れる。 ・食品や飼料と一緒に輸送してはならない。 ・EU分類 記号:T+ R:49-25-26-36/37/38-43-48/23 S:53-45 Note:E ・国連危険物分類(UN Haz Class):6.1 ・国連の副次的危険性による分類(UN Subsidiary Risks):4.1 ・国連包装等級(UN Pack Group):II

重要データは 次ページ参照

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

ベリリウム

ICSC番号:0226

重要データ

物理的状態; 外観:
灰色～白色の粉末。

物理的危険性:
粉末や顆粒状で空気と混合すると、粉塵爆発の可能性がある。

化学的危険性:
強酸、強塩基と反応し、引火性/爆発性ガス(水素[ICSC番号 0001])を生成する。四塩化炭素、トリクロロエチレンなどの塩素化溶剤と、衝撃に敏感な混合物を生成する。

許容濃度:
TLV:0.002 mg/m³ (TWA);0.01 mg/m³ (STEL); A1 (人における発がん性が確認されている物質)。ただし、0.00005 mg/m³ (TWA) (吸入性画分); 0.0002 mg/m³ (STEL) (吸入性画分); (皮膚); SEN (感作物質); A1 (人における発がん性が確認されている物質) への変更を提案中である (ACGIH 2006)。
(訳注:詳細は ACGIH の TLVs and BEIs を参照)

MAK:気道および皮膚感作 (Sah); 発がん性カテゴリー: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:エーロゾルの吸入、経口摂取。

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:
この物質のエーロゾルは気道を刺激する。粉塵やフュームを吸入すると、化学性肺炎を引き起こすことがある。死に至ることがある。これらの影響は遅れて現われることがある。医学的な経過観察が必要である。

長期または反復暴露の影響:
反復または長期の接触により、皮膚感作を引き起こすことがある。反復または長期の粉塵粒子への暴露により、肺が冒され、慢性ベリリウム疾患(咳、体重減少、脱力感)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:2500℃以上
・融点:1287℃
・密度:1.9 g/cm³
・水への溶解性:溶けない

環境に関するデータ

・水生生物に対して毒性が非常に強い。

注

・暴露の程度によっては、定期検診が必要である。
・作業衣を家に持ち帰ってはならない。

Transport Emergency Card(輸送時応急処理カード):TEC(R)－61GTF3-II
NFPA(米国防火協会)コード:H(健康危険性)3;F(燃焼危険性)1;R(反応危険性)0

付加情報

ICSC番号:0226
更新日:1999.10

ベリリウム

© 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。

国際化学物質安全性カード

酸化ベリリウム

ICSC番号:1325

酸化ベリリウム
BERYLLIUM OXIDE
Beryllia
Beryllium monoxide
BeO
分子量:25.0

CAS登録番号:1304-56-9
RTECS番号:DS4025000
ICSC番号:1325
国連番号:1566
EC番号:004-003-00-8

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。火災時に刺激性もしくは有毒なフュームやガスを放出する。		周辺の火災時：適切な消火手段を用いる。
爆発			
身体への暴露		**粉塵の拡散を防ぐ！あらゆる接触を避ける！**	**いずれの場合も医師に相談！**
吸入	咳、息切れ、咽頭痛。症状は遅れて現われることがある(「注」参照)。	密閉系および換気。	新鮮な空気、安静。医療機関に連絡する。
皮膚	発赤。	保護手袋、保護衣。	汚染された衣服を脱がせる。多量の水かシャワーで皮膚を洗い流す。
眼	発赤、痛み。	顔面シールド、または粉末の場合には呼吸用保護具と眼用保護具の併用。	数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。
経口摂取		作業中は飲食、喫煙をしない。食事前に手を洗う。	口をすすぐ。医療機関に連絡する。

漏洩物処理	貯蔵	包装・表示
・こぼれた物質を密閉式の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。 ・残留分を注意深く集め、安全な場所に移す。 ・**この物質を環境中に放出してはならない。** ・自給式呼吸器付化学保護衣。	・食品や飼料から離しておく。 ・密封。	・破損しない包装；破損しやすい包装のものは密閉式の破損しない容器に入れる。 ・食品や飼料と一緒に輸送してはならない。 ・EU分類 記号：T+ R：9-25-26-36/37/38-43-48/23 S：53-45 Note：E ・国連危険物分類(UN Haz Class)：6.1 ・国連包装等級(UN Pack Group)：II

重要データは 次ページ参照

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

酸化ベリリウム

ICSC番号:1325

重要データ

物理的状態; 外観:
白色の結晶または粉末

物理的危険性:

化学的危険性:
加熱すると、有毒なフュームを生じる。

許容濃度:
TLV(Beとして):0.002 mg/m³(TWA);0.01 mg/m³(STEL) A1 ただし、Beとして0.0002 mg/m³(TWA)(inhalable fraction吸入性画分) A1 SEN への変更を提案中である(ACGIH 2004) (訳注:詳細は ACGIH の TLVs and BEIs 参照)
MAK:Sah; Carcinogen category:1 (DFG 2004)(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:エーロゾルの吸入、経口摂取。

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:
眼、皮膚、気道を刺激する。粉塵を吸入すると、化学性肺炎を起こすことがある。これらの影響は遅れて現われることがある。医学的な経過観察が必要である。死に至ることがある。

長期または反復暴露の影響:
反復または長期の接触により、皮膚が感作されることがある。反復または長期の暴露により、肺が冒され、慢性ベリリウム疾患(咳、体重減少、脱力感)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:3900℃
・融点:2530℃
・密度:3.0 g/cm³
・水への溶解度:溶けない(20℃)

環境に関するデータ

・水生生物に対して毒性が非常に強い。
・水生環境中で長期にわたる影響を及ぼすことがある。

注

・大量の短期暴露により生ずる急性肺炎の症状は3日経過するまで現われない。
・暴露の程度によっては、定期検診が必要である。
・**作業衣を家に持ち帰ってはならない。**

Transport Emergency Card(輸送時応急処理カード):TEC(R)－61GT5－II

付加情報

ICSC番号:1325
更新日:2000.04

酸化ベリリウム

© 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。

国際化学物質安全性カード

硫酸ベリリウム

ICSC番号:1351

硫酸ベリリウム
BERYLLIUM SULFATE
$BeSO_4$
分子量:105.1

CAS登録番号:13510-49-1
RTECS番号:DS480000
ICSC番号:1351
国連番号:1566
EC番号:004-002-00-2

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	火災時に刺激性もしくは有毒なフュームやガスを放出する。		周辺の火災時：適切な消火手段を用いる。
爆発			
身体への暴露		**粉塵の拡散を防ぐ！ あらゆる接触を避ける！**	**いずれの場合も医師に相談！**
吸入	咳、息切れ、咽頭痛。 症状は遅れて現われることがある(「注」参照)。	密閉系および換気。	新鮮な空気、安静。医療機関に連絡する。
皮膚	発赤。	保護手袋、保護衣。	汚染された衣服を脱がせる。洗い流してから水と石鹸で皮膚を洗浄する。
眼	発赤、痛み。	顔面シールド、または呼吸用保護具と眼用保護具の併用。	数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。
経口摂取		作業中は飲食、喫煙をしない。食事前に手を洗う。	口をすすぐ。医療機関に連絡する。

漏洩物処理	貯蔵	包装・表示
・こぼれた物質を密閉式 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。 ・残留分を注意深く集め、安全な場所に移す。 ・**この物質を環境中に放出してはならない。** ・自給式呼吸器付化学保護衣。	・食品や飼料から離しておく。 ・密封。	・破損しない包装；破損しやすい包装のものは密閉式の破損しない容器に入れる。 ・食品や飼料と一緒に輸送してはならない。 ・EU分類 記号：T+, N R：49-25-26-36/37/38-43-48/23-51/53 S：53-45-61 Note：A, E ・国連危険物分類(UN Haz Class)：6.1 ・国連包装等級(UN Pack Group)：II

重要データは 次ページ参照

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

硫酸ベリリウム

ICSC番号:1351

重要データ

物理的状態; 外観:
無色の結晶

物理的危険性:

化学的危険性:
加熱により550～600℃を超えると分解し、イオウ酸化物を生じる。

許容濃度:
TLV：(Beとして) 0.002 mg/m³(TWA)；0.01 mg/m³(STEL)；A1(人における発がん性が確認されている物質) (ACGIH 2004)
MAK：気道および皮膚感作(Sah)；Carcinogen category発がん性カテゴリー：1 (DFG 2004) (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：エーロゾルの吸入、経口摂取

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:
この物質のエーロゾルは、眼、皮膚、気道を刺激する。粉塵やフュームを吸入すると、化学肺炎を起こすことがある。これらの影響は遅れて現われることがある。医学的な経過観察が必要である。死に至ることがある。

長期または反復暴露の影響:
反復または長期の接触により、皮膚感作を引き起こすことがある。反復または長期の暴露により、肺が冒されることがある。慢性のベリリウム疾患(咳、体重減少、脱力感)を生じることがある。人で発がん性を示す。

物理的性質

・融点(分解)：550℃
・密度：2.44 g/cm³
・水への溶解性：「注」参照

環境に関するデータ

・水生生物に対して毒性が非常に強い。
・水生環境中で長期にわたる影響を及ぼすことがある。

注

・水中で可溶型に転換する。
・大量、短時間暴露による急性肺炎の症状は3日経過するまで現われない。
・暴露の程度によっては、定期検診が必要である。
・**作業衣を家に持ち帰ってはならない。**

Transport Emergency Card(輸送時応急処理カード)：TEC(R)－61GT5－II

付加情報

© 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。

国際化学物質安全性カード

硝酸ベリリウム

ICSC番号:1352

硝酸ベリリウム
BERYLLIUM NITRATE
BeN_2O_6 / $Be(NO_3)_2$
分子量:133.0

CAS登録番号:13597-99-4
RTECS番号:DS3675000
ICSC番号:1352
国連番号:2464
EC番号:004-002-00-2

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	不燃性だが、他の物質の燃焼を助長する。火災時に刺激性もしくは有毒なフュームやガスを放出する。		周辺の火災時：適切な消火手段を用いる。
爆発			
身体への暴露		**粉塵の拡散を防ぐ！ あらゆる接触を避ける！**	**いずれの場合も医師に相談！**
吸入	咳、息切れ、咽頭痛。 症状は遅れて現われることがある(「注」参照)。	密閉系および換気。	新鮮な空気、安静。医療機関に連絡する。
皮膚	発赤。	保護手袋、保護衣。	汚染された衣服を脱がせる。多量の水かシャワーで皮膚を洗い流す。医療機関に連絡する。
眼	発赤、痛み。	顔面シールド、または呼吸用保護具と眼用保護具の併用。	数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。
経口摂取		作業中は飲食、喫煙をしない。食事前に手を洗う。	口をすすぐ。医療機関に連絡する。

漏洩物処理	貯蔵	包装・表示
・こぼれた物質を密閉式 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。 ・残留分を注意深く集め、安全な場所に移す。 **・この物質を環境中に放出してはならない。** ・自給式呼吸器付化学保護衣。	・食品や飼料から離しておく。 ・密封。	・破損しない包装;破損しやすい包装のものは密閉式の破損しない容器に入れる。 ・食品や飼料と一緒に輸送してはならない。 ・EU分類 記号：T+, N R：49-25-26-36/37/38-43-48/23-51/53 S：53-45-61 Note：A, E ・国連危険物分類(UN Haz Class):5.1 ・国連の副次的危険性による分類(UN Subsidiary Risks):6.1 ・国連包装等級(UN Pack Group):II

重要データは 次ページ参照

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

硝酸ベリリウム

ICSC番号:1352

重要データ

物理的状態; 外観:
様々な形状の白～黄色の固体

物理的危険性:

化学的危険性:
水の存在下で、多くの金属を侵す。

許容濃度:
TLV:(Beとして) 0.002 mg/m³(TWA);0.01 mg/m³(STEL) ; A1(人における発がん性が確認されている物質) (ACGIH 2004)
MAK:気道および皮膚感作(Sah); Carcinogen category発がん性カテゴリー:1 (DFG 2004) (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:エーロゾルの吸入、経口摂取

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:
眼、皮膚、気道を刺激する。粉塵やフュームを吸入すると、化学肺炎を起こすことがある。死に至ることがある。これらの影響は遅れて現われることがある。医学的な経過観察が必要である。

長期または反復暴露の影響:
反復または長期の接触により、皮膚感作を引き起こすことがある。反復または長期の暴露により、肺が冒されることがある。慢性のベリリウム疾患(咳、体重減少、脱力感)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(分解):100℃
・融点:60℃
・密度:1.56 g/cm³
・水への溶解性:非常によく溶ける

環境に関するデータ
・水生生物に対して毒性が非常に強い。
・水生環境中で長期にわたる影響を及ぼすことがある。

注
・大量、短時間暴露による急性肺炎の症状は3日経過するまで現われない。
・暴露の程度によっては、定期検診が必要である。
・作業衣を家に持ち帰ってはならない。

Transport Emergency Card(輸送時応急処理カード):TEC(R)－51GOT2-I+II+III

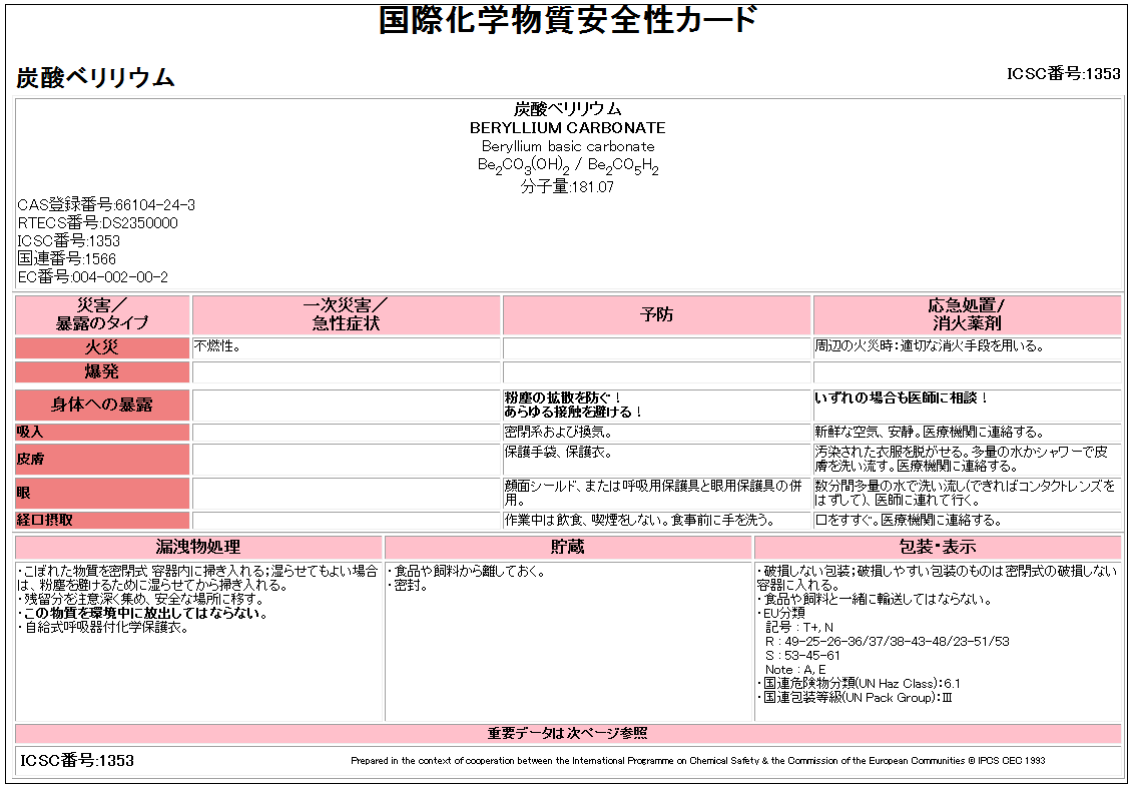
付加情報

ICSC番号:1352
作成日:2000.04

硝酸ベリリウム

© 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。



国際化学物質安全性カード

炭酸ベリリウム

ICSC番号:1353

炭酸ベリリウム
BERYLLIUM CARBONATE
Beryllium basic carbonate
$Be_2CO_3(OH)_2$ / $Be_2CO_5H_2$
分子量:181.07

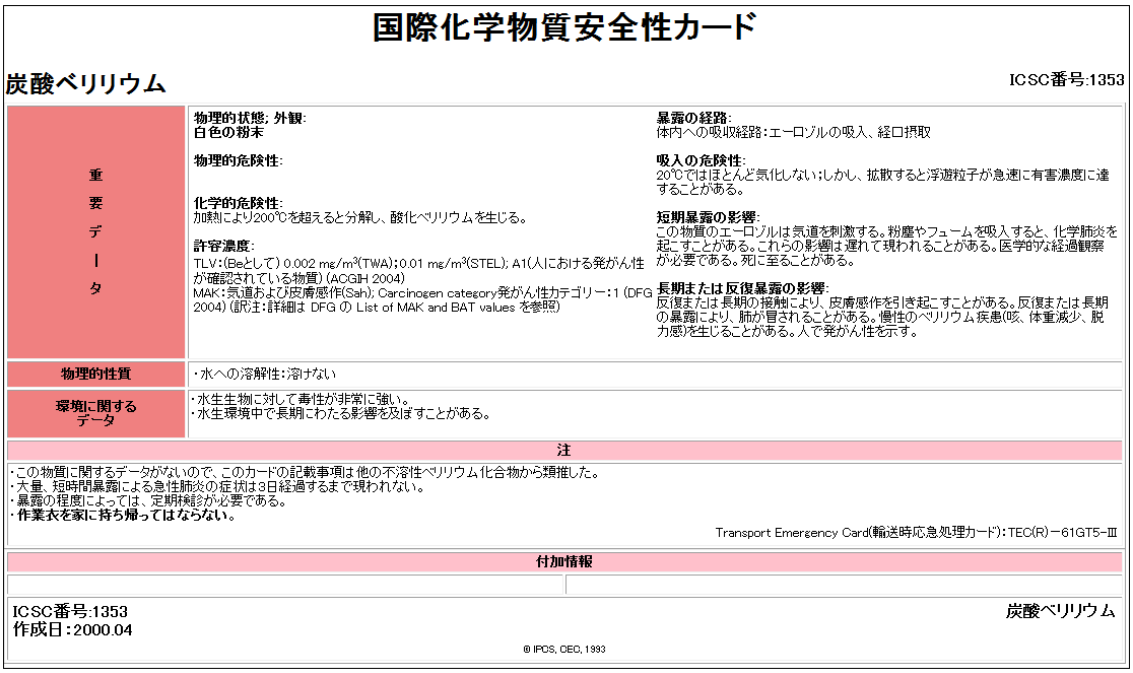
CAS登録番号:66104-24-3
RTECS番号:DS2350000
ICSC番号:1353
国連番号:1566
EC番号:004-002-00-2

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：適切な消火手段を用いる。
爆発			
身体への暴露		**粉塵の拡散を防ぐ！** **あらゆる接触を避ける！**	**いずれの場合も医師に相談！**
吸入		密閉系および換気。	新鮮な空気、安静。医療機関に連絡する。
皮膚		保護手袋、保護衣。	汚染された衣服を脱がせる。多量の水かシャワーで皮膚を洗い流す。医療機関に連絡する。
眼		顔面シールド、または呼吸用保護具と眼用保護具の併用。	数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。
経口摂取		作業中は飲食、喫煙をしない。食事前に手を洗う。	口をすすぐ。医療機関に連絡する。

漏洩物処理	貯蔵	包装・表示
・こぼれた物質を密閉式 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。 ・残留分を注意深く集め、安全な場所に移す。 **・この物質を環境中に放出してはならない。** ・自給式呼吸器付化学保護衣。	・食品や飼料から離しておく。 ・密封。	・破損しない包装；破損しやすい包装のものは密閉式の破損しない容器に入れる。 ・食品や飼料と一緒に輸送してはならない。 ・EU分類 記号：T+, N R：49-25-26-36/37/38-43-48/23-51/53 S：53-45-61 Note：A, E ・国連危険物分類(UN Haz Class)：6.1 ・国連包装等級(UN Pack Group)：Ⅲ

重要データは 次ページ参照

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

炭酸ベリリウム

ICSC番号:1353

重要データ

物理的状態; 外観:
白色の粉末

物理的危険性:

化学的危険性:
加熱により200℃を超えると分解し、酸化ベリリウムを生じる。

許容濃度:
TLV：(Beとして) 0.002 mg/m³(TWA)；0.01 mg/m³(STEL)；A1(人における発がん性が確認されている物質) (ACGIH 2004)
MAK：気道および皮膚感作(Sah)；Carcinogen category発がん性カテゴリー：1 (DFG 2004) (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：エーロゾルの吸入、経口摂取

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:
この物質のエーロゾルは気道を刺激する。粉塵やフュームを吸入すると、化学肺炎を起こすことがある。これらの影響は遅れて現われることがある。医学的な経過観察が必要である。死に至ることがある。

長期または反復暴露の影響:
反復または長期の接触により、皮膚感作を引き起こすことがある。反復または長期の暴露により、肺が冒されることがある。慢性のベリリウム疾患(咳、体重減少、脱力感)を生じることがある。人で発がん性を示す。

物理的性質	・水への溶解性：溶けない
環境に関するデータ	・水生生物に対して毒性が非常に強い。 ・水生環境中で長期にわたる影響を及ぼすことがある。

注

・この物質に関するデータがないので、このカードの記載事項は他の不溶性ベリリウム化合物から類推した。
・大量、短時間暴露による急性肺炎の症状は3日経過するまで現われない。
・暴露の程度によっては、定期検診が必要である。
・作業衣を家に持ち帰ってはならない。

Transport Emergency Card(輸送時応急処理カード)：TEC(R)－61GT5－Ⅲ

付加情報

© 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。

国際化学物質安全性カード

塩化ベリリウム

ICSC番号:1354

塩化ベリリウム
BERYLLIUM CHLORIDE
$BeCl_2$
分子量:79.9

CAS登録番号:7787-47-5
RTECS番号:DS2625000
ICSC番号:1354
国連番号:1566
EC番号:004-002-00-2

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	火災時に刺激性もしくは有毒なフュームやガスを放出する。	**水との接触禁止。**	周辺の火災時：**水は不可。**
爆発			
身体への暴露		**粉塵の拡散を防ぐ！ あらゆる接触を避ける！**	**いずれの場合も医師に相談！**
吸入	咳、咽頭痛、息切れ。 症状は遅れて現われることがある(「注」参照)。	密閉系および換気。	新鮮な空気、安静。半座位。医療機関に連絡する。
皮膚	発赤、痛み。	保護手袋、保護衣。	汚染された衣服を脱がせる。多量の水かシャワーで皮膚を洗い流す。医療機関に連絡する。
眼	発赤、痛み、かすみ眼。	顔面シールド、または呼吸用保護具と眼用保護具の併用。	数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。
経口摂取	吐き気、嘔吐、腹痛。	作業中は飲食、喫煙をしない。食事前に手を洗う。	口をすすぐ。医療機関に連絡する。

漏洩物処理	貯蔵	包装・表示
・こぼれた物質を密閉式 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。 ・残留分を注意深く集め、安全な場所に移す。 ・**この物質を環境中に放出してはならない。** ・自給式呼吸器付化学保護衣。	・食品や飼料から離しておく。 ・乾燥。 ・密封。	・破損しない包装;破損しやすい包装のものは密閉式の破損しない容器に入れる。 ・食品や飼料と一緒に輸送してはならない。 ・EU分類 記号：T+, N R：49-25-26-36/37/38-43-48/23-51/53 S：53-45-61 Note：A, E ・国連危険物分類(UN Haz Class):6.1 ・国連包装等級(UN Pack Group):II

重要データは 次ページ参照

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

塩化ベリリウム

ICSC番号:1354

重要データ

物理的状態; 外観:
無色～黄色の結晶

物理的危険性:

化学的危険性:
水と接触すると速やかに分解し、塩化水素[ICSC0163]を生じる。水の存在下で、多くの金属を侵す。

許容濃度:
TLV:(Beとして) 0.002 mg/m³(TWA);0.01 mg/m³(STEL); A1(人における発がん性が確認されている物質) (ACGIH 2004)
MAK:気道および皮膚感作(Sah); Carcinogen category発がん性カテゴリー:1; (DFG 2004) (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:エーロゾルの吸入、経口摂取

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:
眼、皮膚、気道を重度に刺激する。粉塵やフュームを吸入すると、化学肺炎を起こすことがある。これらの影響は遅れて現われることがある。医学的な経過観察が必要である。死に至ることがある。

長期または反復暴露の影響:
反復または長期の接触により、皮膚感作を引き起こすことがある。反復または長期の暴露により肺が冒され、慢性のベリリウム疾患(咳、体重減少、脱力感)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:520℃
・融点:399.2℃
・密度:1.9 g/cm³
・水への溶解度:15.1 g/100 ml(20℃)

環境に関するデータ

・水生生物に対して毒性が非常に強い。
・水生環境中で長期にわたる影響を及ぼすことがある。

注

・大量、短時間暴露による急性肺炎の症状は3日経過するまで現われない。
・暴露の程度によっては、定期検診が必要である。
・**作業衣を家に持ち帰ってはならない。**

Transport Emergency Card(輸送時応急処理カード):TEC(R)－61GT5－II

付加情報

© 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。

国際化学物質安全性カード

フッ化ベリリウム

ICSC番号:1355

フッ化ベリリウム
BERYLLIUM FLUORIDE
Beryllium difluoride
BeF_2
分子量:47.0

CAS登録番号:7787-49-7
RTECS番号:DS2800000
ICSC番号:1355
国連番号:1566
EC番号:004-002-00-2

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	火災時に刺激性もしくは有毒なフュームやガスを放出する。		周辺の火災時:適切な消火手段を用いる。
爆発			
身体への暴露		**粉塵の拡散を防ぐ！ あらゆる接触を避ける！**	**いずれの場合も医師に相談！**
吸入	咳、咽頭痛、息切れ。 症状は遅れて現われることがある(「注」参照)。	密閉系および換気。	新鮮な空気、安静。半座位。医療機関に連絡する。
皮膚	発赤、痛み。	保護手袋、保護衣。	汚染された衣服を脱がせる。多量の水かシャワーで皮膚を洗い流す。医療機関に連絡する。
眼	発赤、痛み、かすみ眼。	顔面シールド、または呼吸用保護具と眼用保護具の併用。	数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。
経口摂取	腹痛、下痢、吐き気、嘔吐。	作業中は飲食、喫煙をしない。食事前に手を洗う。	口をすすぐ。医療機関に連絡する。

漏洩物処理	貯蔵	包装・表示
・こぼれた物質を密閉式 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。 ・残留分を注意深く集め、安全な場所に移す。 ・**この物質を環境中に放出してはならない。** ・自給式呼吸器付化学保護衣。	・強酸、食品や飼料から離しておく。 ・密封。	・破損しない包装;破損しやすい包装のものは密閉式の破損しない容器に入れる。 ・食品や飼料と一緒に輸送してはならない。 ・EU分類 記号 : T+, N R : 49-25-26-36/37/38-43-48/23-51/53 S : 53-45-61 Note : A, E ・国連危険物分類(UN Haz Class):6.1 ・国連包装等級(UN Pack Group):Ⅱ

重要データは 次ページ参照

ICSC番号:1355
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

フッ化ベリリウム

ICSC番号:1355

重要データ

物理的状態; 外観:
無色の塊状物

物理的危険性:

化学的危険性:
強酸と反応する。

許容濃度:
TLV:(Beとして) 0.002 mg/m³(TWA);0.01 mg/m³(STEL); A1(人における発がん性が確認されている物質) (ACGIH 2004)
MAK:気道および皮膚感作(Sah); Carcinogen category発がん性カテゴリー:1; (DFG 2004) (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:エーロゾルの吸入、経口摂取

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:
眼、皮膚、気道を重度に刺激する。粉塵やフュームを吸入すると、化学肺炎を起こすことがある。これらの影響は遅れて現われることがある。医学的な経過観察が必要である。死に至ることがある。

長期または反復暴露の影響:
反復または長期の接触により、皮膚感作を引き起こすことがある。反復または長期の暴露により、肺が冒されることがある。慢性のベリリウム疾患(咳、体重減少、脱力感)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:1160℃
・融点:555℃
・密度:1.99 g/cm³
・水への溶解性:非常によく溶ける

環境に関するデータ
・水生生物に対して毒性が非常に強い。
・水生環境中で長期にわたる影響を及ぼすことがある。

注
・大量、短時間暴露による急性肺炎の症状は3日経過するまで現われない。
・暴露の程度によっては、定期検診が必要である。
・**作業衣を家に持ち帰ってはならない。**

Transport Emergency Card(輸送時応急処理カード):TEC(R)－61GT5－Ⅱ

付加情報

ICSC番号:1355
作成日:2000.04

フッ化ベリリウム

© 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。