原 著

クロム化合物の呼吸器への影響

第5報 C57BL マウスへのクロムメッキミスト吸入 暴露実験および総括

安 達 修 一*

EFFECTS OF CHROMIUM COMPOUNDS ON THE RESPIRATORY SYSTEM

Part 5. Long Term Inhalation of Chromic Acid Mist in Electroplating by C57BL Female Mice and Recapitulation on Our Experimental Studies

Shuichi ADACHI*

A: Long term inhalation of CrO_3 mist by C57BL mice

The effects of the chromic acid mist used in electroplating on the respiratory system of C57BL mice (♀; $n=43$) were examined histopathologically after exposure for 12 months to the mist (1.81 mgCr/m³·120 min, twice a week).

Among the 23 mice sacrificed at 12 months after the first exposure, three cases of perforation in the nasal septa, a case of proliferative change of the tracheal epithelium, nine cases of emphysema and four of adenomatous metaplasia of the lungs were observed on autopsy. Among the 20 mice which were sacrificed six months after the last exposure, the same changes as the 12-month exposure group were also observed in the nasal septum, trachea and lungs, but papillomas observed in the nasal epithelia of six mice and adenoma in the lung of a mouse were new findings not seen in the 12-month exposure group.

These results suggest that, in view of the low incidence of spontaneous lung tumor in C57BL mice, inhalation of chromic acid mist in electroplating might be a risk factor of lung cancer. Additionally, the occurrence of papillomas in the nasal epithelium demonstrates the need of directing attention to the possible development of cancer of the upper respiratory tract in chromium electroplating workers.

B: Recapitulation on our experimental studies

Upon completion of our five reports on the effects of chromium compounds on the respiratory system, a recapitulation of our experimental studies was made and compared with the findings of a number of reports on chromium. It was experimentally and epidemiologically confirmed that hexavalent chromium compounds act as carcinogens and cause specific biological effects on the respiratory system. These characteristics of hexavalent compounds might be attributable to the strong oxidizing potency and/or high permeability through the cell membrane. Furthermore, hexavalent compounds might be entirely different in biological action from trivalent compounds which are chemically most stable.

Key words: chromium; chromic acid; electroplating; C57BL mice; lung tumor; perforation in nasal septum; papilloma

* 埼玉医科大学公衆衛生学教室
昭和61年6月12日受付

* Department of Public Health, Saitama Medical School
Received for publication, June 12, 1986

A. C57BL マウスへのクロムメッキミスト

吸入暴露実験

I. はじめに

前報¹⁾において、クロムメッキ作業時に発生するクロム酸ミストの呼吸器に対する影響を知るため、ICR マウスへの長期吸入暴露実験を行ない報告した。その結果、クロムメッキ槽から発生するクロム酸ミストの吸入暴露により、鼻中隔穿孔、さらに肺の腺腫から組織学的に悪性の腺がん発生を認めた。これは、クロムメッキ作業者の鼻中隔穿孔発生を実験的に証明し、また、クロム酸ミストへの暴露が肺がん発生とも関係の深いことを示唆する結果と考えられた。

そこで本報では、前報と条件を変えて、吸入箱内クロム濃度を低くしたうえで、長時間の暴露を試みた。また、被検動物も肺腫瘍発生の C57BL マウスを用い、クロム酸ミストの呼吸器に対する影響を検討した。

II. 実験方法

1. 実験動物

被検動物は、C57BL/6N(Jcl) 雌性マウス 4 週齢を使用し、実験群は暴露群 43 匹、対照群 20 匹とし、6 週齢より実験を開始した。

飼育は日本クレア製固形飼料 CE-2 と水道水とともに自由摂取とし、飼育室内は気温 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 、湿度 $50 \pm 5\%$ 、さらに Barrier System に準じた環境を保った。

2. 暴露装置

第 1 報²⁾と同様の装置であるが、メッキ槽内へのエアレーションによりメッキ液の温度を一定化した。

3. 暴露条件および暴露期間

吸入箱内クロム濃度、ミスト粒径等の条件を Table 1 に示した。暴露は 5 A 通電で 2 時間を 1 回とし、週 2 回、1 年間継続、その後 6 か月間は暴露を行わず放置飼育し、暴露開始から 18 か月で実験を終了した。今回の条件は濃度と時間から 3.6 mgCr hr/m^3 となり、前回の ICR マウスへの 1.9 mgCr hr/m^3 にくらべ、約 2 倍の強い条件である。

4. 病理組織学的検査

暴露開始 12 か月に 20 匹を、18 か月に生存した全例をペントバルビタール麻酔下に、下大静脈の切断により放血死せしめた。剖検後、肺へ 10% 中性ホルマリンを $15 \text{ cmH}_2\text{O}$ にて注入、他の臓器は浸漬して固定。パラフィン包埋、ヘマトキシリン-エオジン、エラスチカワンギーソン、PAS およびアルシアンブルー各染色を施し検鏡した。鼻腔内病変検索のため、頭部は迅速脱灰後、鼻腔に沿って切断（矢状断面）し観察した。

Table 1. Specification of electroplating and chromic acid mist inhalation.

Bath components	; CrO_3 200 g/l, H_2SO_4 1.3 g/l
Volume	; 8.0 l
Temperature	; 40°C
Electrolytic current	; 5.0 A
Cr concentration	; 1.81 mgCr/m^3
Mist size	; $\sim 5 \mu\text{m}$ —85%

III. 結果

呼吸器系の病理組織学的検索の結果を Table 2 にまとめ示した。

1. 鼻腔

暴露開始後 12 か月までの解剖 23 例（3 例の途中死亡を含む）のうち 3 例に鼻中隔穿孔がみられた。穿孔の大きさはピンホール大から 0.5 mm 径の円形で、鼻中隔の鼻孔に近い位置に各例 1 つずつ発生した (Fig. 1, 1')。

18 か月までの 20 例（3 例の途中死亡を含む）でも 3 例に穿孔がみられ、うち 2 例は位置、大きさともに 12 か月例と同様のものであった。しかし、1 例は位置が鼻孔から 7 mm と奥深い位置で、 $1.5 \times 1.0 \text{ mm}$ の長円形と他の例にくらべ大きな穿孔であった (Fig. 2)。

2. 鼻腔の乳頭腫

暴露開始 12 か月までの動物では全くみられなかった乳頭腫の発生が、18 か月例のうち 6 例に 1 例あたり数個から 10 個以上鼻腔内に認められ、大きさは最大のもので約 1 mm であった (Fig. 2~5)。正常な鼻腔粘膜上皮は、1 層の円柱上皮と粘膜分泌腺からなるが、クロム暴露群 (18 か月例) では、リンパ球主体の慢性炎症と血管の拡張、充血がほぼ全例にみられた。その中には、多層化した扁平上皮化生を示す例もみられ、さらに乳頭状に内腔へ腫瘍状に発育し、重層化した粘膜上皮増殖と基質の血管拡張を伴う慢性炎症が存在した。しかし、深部への浸潤を示す悪性化は認められなかった (Fig. 5', 5")。

3. 咽頭・気管

喉頭および気管の上皮増殖は、対照群にはみられなかったが、12 か月例のうち 1 例に気管粘膜の軽度の化生増殖がみられた (Fig. 6)。18 か月例では、2 例の喉頭部と 2 例の気管に軽度から中等度の上皮増殖が認められた。しかし、腫瘍性増殖にまで至る例はない。

4. 肺

暴露群全例とも、肉眼的に粉じん沈着を認めるものはなかった。組織学的にも、暴露群の多くで気管支から肺胞に至る広範な、しかし軽度の炎症像がみられ、肺肺炎

Fig. 1. Nasal septum; A perforation, 0.5 mm ϕ (12 months).
 Fig. 1'. Micrograph of the perforation, $\times 40$.
 Fig. 2. Nasal septum; A perforation (1.5 $\times$ 1.0 mm) and a papilloma, (18 months).
 Fig. 3. Nasal cavity (right side); Papillomas on nasoturbinates, (18 months).
 Fig. 4. Nasal cavity (right side); A papilloma on nasoturbinate, (18 months).
 Fig. 5. Nasal septum; Papillomas (18 months).
 Fig. 5'. Micrograph of the papilloma, $\times 40$.
 Fig. 5''. Higher magnification of the region, $\times 200$.
 Fig. 6. Epithelium of trachea; Proliferative change, $\times 100$ (12 months).

Fig. 7. Lung; Centrilobular emphysema, $\times 40$ (12 months).

Fig. 8. Lung; Centrilobular emphysema, $\times 40$ (18 months).

Fig. 9. Lung; Adenomatous metaplasia, $\times 40$ (12 months).

Fig. 9'. Higher magnification of the region, $\times 200$.

Fig. 10. Lung; Adenomatous metaplasia, $\times 100$ (18 months).

Fig. 11. Lung; An adenoma (18 months).

Fig. 11'. Micograph of the adenoma, $\times 100$.

Fig. 11''. Higher magnification of the region, $\times 400$.

Table 2. Histopathological findings of the respiratory system of C57BL mice exposed to chromic acid mist in electroplating.

Group (Period)	No.	Nasal cavity		Larynx/Trachea Hyperplastic change	Lung		
		Perforation	Papilloma		Emphysema	Metaplasia	Adenoma
8-12	23	3	0	1	9	4	0
12-18	20	3	6	4	11	5	1
Control (18 months)	20	0	0	0	2	1	0

が暴露中止後も継続してみられた。気腫性変化は 12 か月例で 9 例、18 か月例で 11 例に軽度から中等度のものが観察され、これらはいずれも、小葉中心性と判定される像を呈している (Fig. 7, 8)。

上皮性の病変としては、対照群に 1 例、12 か月例に 4 例、18 か月例に 5 例の腺様化生増殖が認められた (Fig. 9, 10)。また、腫瘍性病変は、18 か月例の 1 例のみに、異型性、多型性が低く、核は濃染し、分裂像の乏しい、浸潤を示さない良性腺腫が発生した (Fig. 11-11")。

IV. 考 察

今回の暴露条件では、1 回暴露直後の肺内クロム濃度を原子吸光法により分析した結果 C57BL; 5.93 $\mu\text{g/g}$ dry wt, ICR; 3.13 $\mu\text{g/g}$ dry wt と暴露条件の違いを反映している。しかし、呼吸器の病変は、ICR マウスでの変化にくらべ強いとはいえない。鼻中隔穿孔では、ICR マウスでの 34 例中 6 例に対して、C57BL マウスでは 43 例中 6 例と低い発生率になっており、気管、気管支の上皮増殖も ICR のほうが C57BL にくらべ強い変化を示している。また、肺での腺腫発生は ICR が 48 例中 5 例、さらに 2 例の腺がん発生をみたのに対して、C57BL では 43 例中 1 例の腺腫発生のみで、C57BL での肺病変は弱い。ただし、肺気腫については、数的あるいは質的な比較は難しいものの、C57BL マウスでの強い変化が目立った。これら呼吸器病変の差の原因の 1 つとして、系統差が考えられる。とくに腫瘍性病変は、ICR マウスが自然発生肺腫瘍のやや好発系³⁾、C57BL マウスが嫌発系⁴⁾といわれており、これが両系統での差の原因となっていると思われる。したがって、本実験において肺腫瘍嫌発系といわれる C57BL マウスに肺腺腫の発生をみたことも、前報と同様、クロムメッキ槽から放出されるクロム酸ミストの長期吸入が、肺がんと密接な関係のあることを示唆する結果と考えられた。

一方、鼻腔内乳頭腫は、12 か月間の吸入暴露からさらに 6 か月間経過した群にのみ発生しており、潜伏期間を経て病変が生じる点に注目される。そして、この結果

は、従来からクロム酸塩製造業者についての症例⁵⁻⁷⁾で知られている鼻腔、副鼻腔など上気道がんが、クロム酸ミストの吸入暴露によっても生じる可能性のあることを実験的に示唆していると考えられた。

B. 総括 (クロム化合物の呼吸器への影響)

I. はじめに

クロムは、現代の鉄鋼、機械、化学各工業において非常に重要な存在であり、その消費量は、毎年 130 万トンを超え、鉄鋼用 85.4%、化学用 7.1%、耐化物用 5.7% が利用されている⁸⁾。Gafafer⁹⁾によれば、これら各基盤産業から末端の諸産業まででクロム暴露の可能性のある職種は、105 業種に上るとしている。さらに、これら各産業から直接あるいは移動発生源 (自動車等) を介しての大気、土壌、水系など一般環境へのクロム暴露源となっている。例えば大気について、都市部における浮遊粉じんおよび降下ばいじんのクロム濃度は、対照地域となる離島、農村部にくらべ高い¹⁰⁾値が報告されている。また、竹本¹¹⁾の各都市における病理解剖例や川井¹²⁾の川崎市における野犬 500 例の肺内金属分析の結果も、非職業的な肺内クロムの蓄積が大都市圏生活者や野犬にみられると述べ、年齢のほかに肺内粉じん沈着の程度と関係が深く、クロムが大気汚染の指標の 1 つとして重要であると指摘している。したがって、クロムの生体影響の評価は労働衛生さらに公衆衛生上の重要な課題と考えられる。

著者らは、クロムメッキ作業の暴露物質である可溶性 6 価のクロム酸について、吸入後の体内動態^{2,13)}、病理組織学的影響¹⁾、また、3 価不溶性の酸化クロム暴露による呼吸器への影響¹⁴⁾などを実験的に検討し、5 報にわたって報告してきた。ここで、これらの成績をまとめるとともに、内外のクロムに関する報告と対比しながら、労働衛生さらに公衆衛生学的見地からクロムの呼吸器に対する影響を考察し、本報告の総括としたい。

Table 3. Reports on mutagenicity or carcinogenicity of chromium and chromium compounds.

Valency	Compound	[Solubility in water]	Mutagenicity		Carcinogenicity	
			Positive	Negative	Positive	Negative
0	Cr	[insol.]			Schinzel ⁴⁶⁾	Hueper ⁵⁹⁾ Sunderman ⁶⁰⁾
3+	Cr ₂ (SO ₄) ₃	[1, 200 g/l(25°C)]		Petrilli ³²⁾ , Kada ³⁷⁾ Ogawa ²⁶⁾ , Umeda ⁴⁵⁾ Tsuda ³¹⁾		Stoner ⁶⁴⁾
	CrCl ₃	[sol.]	Raffetto ²⁸⁾ , Levis ²⁹⁾	Tamaro ³⁹⁾ , Nishioka ³⁸⁾ Tsuda ³¹⁾ , Petrilli ³²⁾		
	Cr(NO ₃) ₃	[sol.]		Ogawa ²⁶⁾ , Nakamuro ²⁷⁾ Petrilli ³²⁾		
	CrK(SO ₄) ₂	[244 g/l(20°C)]		Kada ³⁷⁾ , Venitt ³⁴⁾ Levis ²⁹⁾ , Petrilli ³²⁾		
	Cr(CH ₃ COO) ₃ Cr ₂ O ₃	[slightly sol.] [insol.]	Ogawa ²⁶⁾ , Nakamuro ²⁷⁾	Newbold ⁴³⁾ , Levis ²⁹⁾ Ogawa ²⁶⁾ , Sasaki ³⁰⁾	Hueper ⁴⁷⁾ Dvzhkov ⁴⁸⁾	Hueper ^{47, 53)} Toda ⁶¹⁾ , Takemoto ⁶²⁾ Laskin ⁵¹⁾ , Adachi ¹⁴⁾
6+	CrO ₃	[1, 660 g/l(15°C)]	Ogawa ²⁶⁾ , Sasaki ³⁰⁾ Tsuda ³¹⁾ , Petrilli ³²⁾ Nestmann ³³⁾ et al.		Adachi ¹¹⁾ , Hueper ⁴⁹⁾	Laskin ⁵¹⁾ , Payne ⁵⁶⁾
	K ₂ CrO ₄	[629 g/l(20°C)]	Nishioka ³⁶⁾ , Kada ³⁷⁾ Green ³⁸⁾ , Tamaro ³⁹⁾ Venitt ³⁴⁾ et al.			Levy ⁵⁵⁾
	K ₂ Cr ₂ O ₇	[117 g/l(20°C)]	Nishioka ³⁶⁾ Ogawa ²⁶⁾ , Sasaki ³⁰⁾ Tsuda ³¹⁾ et al.			Levy ⁵⁵⁾
	Na ₂ CrO ₄	[500 g/l(0°C)]	Venitt ³⁴⁾ , Ogawa ²⁶⁾ Sasaki ³⁰⁾ , Levis ²⁹⁾			Levy ⁵⁵⁾
	Na ₂ Cr ₂ O ₇	[1, 800 g/l(20°C)]	Ogawa ²⁶⁾ , Petrilli ³²⁾ Sasaki ³⁰⁾ , DeFlora ⁴¹⁾ Levis ²⁹⁾ , Sarto ⁴²⁾		Hueper ⁵³⁾	Hueper ^{47, 53)}

CaCrO ₄	[163 g/l/(20°C)]	Ogawa ²⁶⁾ , Venitt ³⁴⁾ Levis ²⁹⁾ , Petrilli ³²⁾ Fradkin ³⁵⁾ Newbold ⁴³⁾ , Koshi ⁴⁴⁾ Petrilli ³²⁾ , Koshi ⁴⁴⁾ Nestmann ³³⁾	Nettesheim ⁵⁰⁾ Laskin ⁵¹⁾ , Roe ⁵²⁾ Payne ⁵⁶⁾ Steffee ⁵⁴⁾ , Hueper ⁴⁷⁾ Levy ⁵⁵⁾ Furst ⁵³⁾ , Maltoni ³⁷⁾ Hueper ⁴⁷⁾ Hueper ⁴⁷⁾ Hueper ⁴⁷⁾ Maltoni ³⁷⁾ Hueper ⁴⁷⁾ , ⁴⁸⁾
ZnCrO ₄	[slightly sol.]		
KZn ₂ (CrO ₄)OH	[slightly sol.]		
PbCrO ₄	[580 μg/l/(20°C)]		
BaCrO ₄	[4.4 mg/l/(28°C)]		
SrCrO ₄	[1.2 g/l]		
PbO PbCrO ₄	[insol.]		

II. 吸入クロムの体内動態

クロム化合物の呼吸器への影響を明らかにするために、まず吸入後の体内動態に関して、価数あるいは溶解度による相違、吸入形態すなわち粉じんとミストでの差、さらに、長期暴露による蓄積とその沈着形態といった点の解明がまず必要と考えられる。

その解明の第1段階として、第1報においてラットへの小型クロムメッキ装置より発生するクロム酸 (CrO₃) ミストの短時間および長期間欠吸入暴露実験を行ない、6価可溶性クロム化合物をミストとして吸入した際の体内動態を検討し報告した。その結果、短時間 (30 分間) 暴露された6価クロムは4週間で、肺、肝および腎内濃度がほぼ正常値にまで復帰するのに対し、長期間欠 (6 か月間) 暴露の場合には、暴露終了から6か月経過してもなお、高濃度のクロムを肺、肝および腎に沈着していた。したがって、

- (1) 長期間の6価クロム吸入により体内各組織へのクロム沈着がみられることから、6価クロムと生体成分との反応による難溶性物質の生成など、吸入後の化学形態の変化が予想される。

次いで、従来より注目されている6価クロムと3価クロムの相違を検討するため、クロム酸と塩化クロム (CrCl₃) を例にとり、ラットへのミスト吸入と静脈内投与を行ない、血中クロム濃度の経時変化と生理食塩水による還流組織中クロム濃度を第2報で報告した。その結果、

- (2) 6価クロムは吸入後、速やかに肺から血流中へ吸収されるのに対し、3価クロムは血流中への吸収がきわめて低い。

この結果は、Baetjer ら¹⁵⁾、Takeuchi¹⁶⁾、Weber ら¹⁷⁾とも一致し、Suzuki ら¹⁸⁾も確認している。さらに、

- (3) 6価クロム吸入後、血流中へ吸収されたクロムの大部分は3価への還元などの形態変化などが起きないままに、肝、腎、脾などの組織内へ拡散する、

といった点が明らかになった。従来の報告では、クロム投与後の組織内クロム分析の際に還流は行なわれておらず、6価と3価での組織中クロム濃度の相違は、血中クロム濃度の影響を受けるために不明瞭であった。しかし、第2報で示したように、6価クロムは肝、腎、脾などの組織中へ拡散するが、3価クロムは、ほぼ血中のみ分布し、組織内への拡散はきわめて少ない。(2)、(3)の3価クロムと6価クロムの相違は、3価クロムの血清タンパクなどとの結合性の高さ^{19,20)}、6価クロムの細胞膜透過性の高さ^{21,22)}が原因と考えられる。

第1報と第2報の結果は、いずれも可溶性のクロム化

合物について示したものであるが、実際の職業性暴露では、難溶性、不溶性クロム化合物あるいは焼成クロム鉱のような可溶性クロム酸塩と混合した形態の粉じんの暴露も多い。宮井らの報告^{23,24)}では、その点に着目した一連の実験が行なわれている。彼らの結果のうち、可溶性の6価と3価のクロム体内動態については、我々やBaetjerら、Takeuchi, Weberらと一致している。そして、彼らの難溶性クロム酸バリウム (BaCrO_4) 粉じん吸入の結果では、肺から血中および体内各部位への移行が可溶性クロム酸ナトリウム (Na_2CrO_4) にくらべて量的に低いものの、両者とも同様の体内分布の傾向を示している。さらに、Langardら²⁵⁾による難溶性クロム酸亜鉛 (ZnCrO_4) 粉じんの吸入実験でも宮井らと同様の、肺から血中および各組織への分布が観察されている。したがって、

(4) 難溶性6価クロム粉じんは吸入後、肺内で徐々に溶解し、その後は可溶性6価クロムと同様の体内動態を示す、と考えられた。

また、3価の酸化クロム (Cr_2O_3 ; クロムグリーン) は第3報での結果および宮井らの報告から、生体内での可溶化はほとんど起きないと推察された。

III. 発がんに関する実験的研究

クロム取扱作業者に発生する肺がんが、症例や疫学的研究の報告を通じて注目されるようになって以来、その発がん性化合物検索のために数多くの動物発がん実験が行なわれている。また、近年は、発がん性スクリーニングのための変異原性試験が可溶性クロム化合物を中心に行なわれ、報告されている。

一般的に、動物発がん実験は人への外挿を目指すうえで、より直接的な評価を得られるものの、投与経路、投与量、動物種などさまざまな制約や困難さを抱えており、同一化合物についての実験結果であっても必ずしも一致しない。そこで、クロム化合物に関する動物発がん実験の成績と変異原性試験の成績を対比させ、発がん性の有無ないし強弱を検討した。

クロムは、溶解度および価数から、金属クロム、3価および6価のそれぞれ、可溶性、難溶性、不溶性化合物に大別されるが、これをもとに、動物発がん実験と変異原性試験の報告をTable 3にまとめた。動物発がん実験の成績は、原則として投与部位での腫瘍発生を認めた報告を陽性結果とした。

変異原性は、3価化合物で非常に弱く、6価化合物で強い陽性がみられ、ほとんどの報告で一致した成績を示した。難溶性6価化合物は溶解度が低いために、高濃度

下での変異原性試験を試みるのが困難であるものの、陽性結果の報告があり、6価可溶性化合物と同様の変異原性を発揮することが示唆され、さらに生体内での可溶化促進も指摘されている⁴⁴⁾。

動物発がん実験の成績も変異原性試験と同様の傾向がみられ、3価化合物で腫瘍発生をみたとする報告は少ない。しかし、不溶性の酸化クロムでのDvizhkov⁴⁸⁾の結果は、投与部位での腫瘍発生のみならず、腹腔内投与による肺での肉腫発生を認めているが、著者¹⁴⁾をはじめ、戸田⁶¹⁾、竹本⁶²⁾、Laskin⁵¹⁾の陰性結果と異なり、投与物質の成分などに疑問もたれた。

6価化合物については、可溶性のもので発がん実験の成功した例は多くなく、とくにクロム酸カルシウム (CaCrO_4) 以外での陽性報告は少ない。

Laskinらは、可溶性6価化合物の発がん実験においては、投与部位への長期貯留を促すために、コレステロールなどへ混合したベレットを気管部などへ埋め込み、いわゆる徐放発がんを目指したが、クロム酸カルシウム以外の6価可溶性化合物での発がんはみなかったと報告している。

一方、難溶性の6価クロムは、筋肉内、胸腔内、皮下への投与により、それら投与部位の肉腫発生などが多く報告されている。

以上のような、クロムの発がん性に関する実験の成績をまとめると、6価クロム化合物は3価のものに比べ、高い発がん性をもつと考えられる。さらに、6価化合物では溶解度と発がん性の間には、統計学的な判定は難しいものの、逆相関関係を推察させる結果が多い。したがって、クロムによる発がんには6価化合物が高濃度で長期貯留することが必要であると考えられている。しかし、現在までに知られている動物発がん実験の多くは、筋肉内などを標的にしたものであったが、人への外挿を目指すためには、吸入暴露実験を各種クロム化合物、さらに種々の動物を用いて検討することが必要であろう。

また、著者らは、比較的高濃度の間欠吸入暴露実験によって、職業的暴露による呼吸器系障害への外挿を試みた。しかし、非職業的暴露者も含めた外挿を目指すためには、装置、設備などの困難さはあるが、より低濃度の連続吸入暴露実験を行なう必要がある。例えば、Takenakaら⁶³⁾の塩化カドミウムについての実験では、極めて低濃度 ($12.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$) で、それまで知られていなかった肺発がん性が証明されるに至っている。そして、その際の肺内カドミウム濃度は、 $5.6 \pm 1.0 \mu\text{g}/\text{g wet wt}$ と、高濃度の沈着をみていない。この報告は今後の吸入

Table 4. Cell types and origin of lung cancer in chrome workers.

Reporter	No. of cases	Occupation	Site of origin		Cell types			
			Bronchogenic	Peripheral	Squamous ca.	Small cell ca.	Adenoca.	Anaplastic ca. ?
Abe ⁷¹⁾ , Mikami ⁷²⁾ Tsuyuguchi ⁷³⁾ Takemoto ⁶⁹⁾ Nishiyama ⁷⁴⁾ Sano ⁷⁵⁾ Kudo ⁷⁶⁾	21	chromate	21	1	13	5	1	2
Nakagawa ⁷⁷⁾ Mizukami ⁷⁸⁾ Baetjer ⁷⁹⁾	22	chromate	20	2	17	3	1	1
Imprescia ⁸⁰⁾	17	chromate			5	6		4 (anap. epiderm. ca. ; 4)
Fisher ⁸¹⁾ Hueper ⁷¹⁾ Bidstrup ⁸⁰⁾ Zobar ⁸²⁾	5 40 123 11 10	chromate chromate chromate chromate				1 8		1 (trans. ca. ; 1) 6 (round anap. ca. ; 66)
Total	249				122 (49%)	24 (10%)	16 (6%)	(sq. ca. + sm. ca. ; 1, sq. ca. + la. ca. ; 1) 12 (5%)
Langard ⁸³⁾ Takemoto ⁸⁴⁾ Kin ⁸⁵⁾ Sano ⁸⁶⁾	6 6 6 261	pigment (ZnCrO ₄) plating			3 4 129 (49%)	2 2 28 (11%)	1 17 (7%)	1 12 (5%)

Table 5. Epidemiological studies on respiratory cancer in chrome workers.

Reporter	Occupation	Method	Study population	No. of cases	Relative risk	Comparison population
Machle ⁵⁾	chromates	case-control	USA (193 deaths)	32	25	US workers
Baetjer ⁸⁷⁾		case-control	USA (293 lung cancer cases)	11	*	random sample of hospital
Mancuso ⁸⁸⁾		cohort	USA (33 deaths)	6	15*	same county
Gafafer ⁸⁹⁾		cohort	USA	white; 10 black; 16	14.3* 80.0*	US males
Bidstrup ⁹⁰⁾		cohort	UK (723)	12	3.6*	UK
Taylor ⁹¹⁾		cohort	USA (1212)	71	8.5*	US males
Enterline ⁹²⁾		cohort	same as above	69	9.4*	US males
Mancuso ⁹³⁾		cohort	USA (332)	41	369.7/10 ⁵ (crude Hoyer rate)	
Hayes ⁹⁴⁾		case-control	USA (2101)	59	2*	Baltimore city
Zislin ⁹⁵⁾		case-control	USSR	?	8.5*	same city
Watabe ⁹⁶⁾		cohort	Japan (136)	5	15.15*	Japan males
Hukuchi ⁹⁷⁾		cohort	Japan (26 deaths)	12	21.36*	Japan males
Langard ⁸³⁾	pigment (Zn)	cohort	Norway (24)	3	38*	Norway
D.C.M.A. ¹²¹⁾	(Pb)	cohort	USA (390)	4	2.7	same state
"	(Zn + Pb)	cohort	USA (158)	6	2.4	same state
Davies ^{98,99)}	(Zn + Pb)	cohort	UK (175)	18	2.2*	England and Wales
"	(Pb)	cohort	UK	2	0.7 N.S.	England and Wales
Langard ¹⁰⁰⁾	(Zn)	cohort	Norway (133)	8	44*	Norway
Sheffet ¹⁰¹⁾	(Zn + Pb)	cohort	USA (1946)	21	1.9-2.1*	USA
Haguenoer ¹⁰²⁾	(Zn + Pb)	cohort	France (251)	11	*	same prefecture
Davies ¹⁰⁶⁾	(Zn + Pb)	cohort	UK (301)	28	3.59*	UK
"	(Pb)	cohort	UK (130)	4	0.91 N.S.	UK
Waterhouse ¹⁰³⁾	plating	case-control	UK	49	1.4*	?
Royle ¹⁰⁴⁾		case-control	UK (1236)	17	1.8 N.S.	non-exposed workers (1284)
" ¹⁰⁵⁾		cohort	(33 deaths)	7		
Okubo ¹⁰⁷⁾		cohort	Japan (952)	0	<1 N.S.	4236 non-exposed workers
Uemura ¹⁰⁸⁾		cohort	Japan (345)	0	N.S.	Japan
Franchini ¹¹²⁾		cohort	Italy (116)	3	*	Italy

* Significant, N.S. : not significant

Table 6. Chromium concentrations in the lungs of men with or without occupational exposure.

Reporter	Occupation	Cr concentration	No. of cases	Analytical method
Baetjer ⁽¹⁰⁾	—	0-33 $\mu\text{g}/100\text{ g wet wt}$		spectrography
Schroeder ⁽¹¹⁾	—	Ave. 0.13 $\mu\text{g}/\text{g wet wt}$	145	AAS
Tipton ⁽¹³⁾	—	Ave. 0.2 $\mu\text{g}/\text{g wet wt}$	102	emission spectrography
Sumino ⁽¹⁴⁾	—	0.26 $\pm$ 0.21 $\mu\text{g}/\text{g wet wt}$	30	Zeeman AAS
Kishi ⁽¹⁵⁾	—	5.136 $\mu\text{g}/\text{g dry wt}$	1	flameless AAS
Hyodo ⁽¹⁶⁾	—	0.051 $\sim$ 0.810 $\mu\text{g}/\text{g wet wt}$		flameless AAS
Takemoto ⁽¹⁾	—	non-contaminated Ave. 0.47 $\mu\text{g}/\text{g dry wt}$	11 (age ; 11.4)	AAS
		slightly " Ave. 0.57 $\mu\text{g}/\text{g dry wt}$	19 (" ; 45.6)	
		moderately " Ave. 0.96 $\mu\text{g}/\text{g dry wt}$	35 (" ; 62.2)	
		highly " Ave. 1.98 $\mu\text{g}/\text{g dry wt}$	20 (" ; 69.4)	
Mizoguchi ⁽¹⁷⁾	—	0.980, 3.720 $\mu\text{g}/\text{g wet wt}$	2	AAS
Baetjer ⁽¹⁰⁾	chromates	130 $\sim$ 988.7 $\mu\text{g}/100\text{ g wet wt}$		spectrography
Kishi ⁽¹⁵⁾	chromates	49.95 $\sim$ 397.69 $\mu\text{g}/\text{g dry wt}$	6	flameless AAS
Hyodo ⁽¹⁶⁾	chromates	0.616 $\sim$ 7.100 $\mu\text{g}/\text{g wet wt}$	1	flameless AAS
Mizoguchi ⁽¹⁷⁾	chromates	23.65 $\sim$ 53.13 $\mu\text{g}/\text{g wet wt}$		AAS
Takemoto ⁽¹⁸⁾	chromates	55.82 $\sim$ 2368.4 $\mu\text{g}/\text{g dry wt}$	5	AAS
Tsuneta ⁽¹⁹⁾	chromates	0.50 $\sim$ 132.20 $\mu\text{g}/\text{g wet wt}$	8	
Nishiyama ⁽⁷⁾	chromates	13.90 $\sim$ 2368.4 $\mu\text{g}/\text{g dry wt}$	7	AAS
Kobayashi ⁽²⁰⁾	plating	1400 $\mu\text{g}/\text{g dry wt}$	1	
Takemoto ⁽⁸⁾	plating	77.81 $\sim$ 731.00 $\mu\text{g}/\text{g dry wt}$	4	AAS
Kin ⁽⁸⁾	plating	2.60 $\sim$ 36.67 $\mu\text{g}/\text{g wet wt}$	1	

実験の方向を示唆していると考えられた。

IV. 職業的暴露による呼吸器障害

1. 症例からみた肺がんなどの病理

クロム酸塩製造工程での職業的暴露により生じるといわれる呼吸器系の障害として、鼻中隔穿孔、上部気道から末梢の気管支、肺胞まで至る広範囲な慢性炎症、肺気腫、そして、上部気道および肺のがんがおもなもの⁶⁵⁻⁷⁰⁾である。これらの病変は、前報および本報でのクロム酸ミスト暴露でマウスに生じた病変と共通するか、あるいはそれと関連の深い病変である。鼻中隔穿孔は、6価クロムの強い酸化力や浸透性による刺激および腐蝕作用により鼻中隔粘膜の壊死、さらに粘膜下組織および軟骨が崩壊することにより生じている⁶⁵⁾。また、気道系の炎症も、同様の6価クロムの性質による、軽度には線毛の脱落、重度になると上皮の重層化、扁平上皮化生増殖へと至っている⁶⁶⁾。そして、肺胞域では、炎症と肺胞壁の破壊が生じ、小葉中心性から巣状に至る肺気腫が形成される。しかし、クロム酸塩製造作業も鉱物粉じんの暴露であるが、じん肺特有の線維増殖は必発ではなく、むしろ、肺気腫の形成による代償性の線維化反応として観察されたとの報告⁶⁷⁻⁷⁰⁾もある。

一方、肺がんについては、症例を解析して原因物質の同定や好発部位、好発組織型を特定することは、作業歴、喫煙歴などの評価の難しさと相まって、容易ではないとされている。現在までに報告されている症例について、Table 4にまとめて示した。日本では、クロム酸塩製造作業者の肺がん例について、Abeら⁷¹⁾、三上ら⁷²⁾、露口ら⁷³⁾、西山ら⁷⁴⁾、竹本ら⁶⁹⁾、佐野ら⁷⁵⁾、工藤ら⁷⁶⁾、中川ら⁷⁷⁾、水上ら⁷⁸⁾の計43例が知られており、それらをまとめると40例が肺門型あるいは主気管支からの発生であり、3例のみが肺野型であった。また、海外においてもBaetjer⁷⁹⁾は、クロム酸塩製造作業者の主気管支発生を主張している。そして、組織型については、先の日本の43例のうち、扁平上皮がん30例、小細胞がん8例、未分化がん3例、腺がん（低分化型）1例、腺がん1例、不明2例であったとしている。さらに、Hueper⁷⁾による123例をはじめ、Baetjer⁷⁹⁾、Imprescia⁸⁰⁾、Fisher⁸¹⁾、Bidstrup⁹⁰⁾、Zobarら⁸²⁾の肺がん組織型の報告による海外の206例を加えた249例のクロム酸塩製造作業者の肺がんについて、その組織型をみると49%が扁平上皮がんであり、小細胞がんや腺がんはそれぞれ10%以下である。

クロム酸塩製造以外のいわゆるクロム肺がんとしての報告例は少なく、Langard⁸³⁾がクロム色素製造作業者の6例、竹本ら⁸⁴⁾、金ら³⁵⁾、佐野ら⁸⁸⁾が日本のクロムメッ

キ作業者の6例を報告している。これらの業種でも肺がん組織型にクロム酸塩製造作業との大きな違いはなく、色素製造作業では、扁平上皮がん3例、小細胞がん2例、腺がん1例、メッキ作業では、扁平上皮がん4例、小細胞がん2例と半数あるいはそれ以上が扁平上皮がんであった。

このように、いわゆるクロム肺がんは肺門型の扁平上皮がんが好発であると推察できる。しかし、クロム作業者に肺がんが発生した際、その発生部位、組織型にもとづいて、その原因がクロムであるか否かという結論を下すことは非常に難しいといわざるを得ない。一方、Abeらは、同一クロム酸塩製造工場での多数の肺がん例の経験から、短期間、高濃度暴露と小細胞がん発生の関連が深いと推察している点が注目される。

2. 疫学的研究

クロム暴露による呼吸器障害に関する疫学的検討は、おもに肺がん注目して行なわれており、クロム酸塩製造、クロム色素製造、クロムメッキなどの業種別に多くの報告が知られている。それらをまとめTable 5に示した。これからも明らかなように、クロム酸塩製造作業について最も多くの検討が試みられており、いずれの報告でも呼吸器あるいは肺のがん発生率の増加を認めている。相対危険度は低いもので2、最高80にまで達している。また、クロム色素製造についても、呼吸器系のがん発生率が有意に高いことが、多くの報告で述べられている。しかし、クロムメッキ作業では、現在まで知られている5報告のうち、有意な呼吸器がん発生の増加をみたのはWaterhouse¹⁰³⁾およびFranchini¹¹²⁾による報告のみで、相対危険度もクロム酸塩製造や色素製造にくらべ低い値である。

一方、それらの報告には、暴露物質、暴露濃度および暴露年数などの因子についても解析が加えられているものがある。Mancuso⁹³⁾は、クロム酸塩製造作業の各工程（粉碎、混合、焙焼、浸出、乾燥）ごとに、作業員への暴露物質を可溶性、不溶性および総クロムとして暴露量を算出し、それら暴露物質による肺がん危険度の違いを比較しようと試みた。その結果、暴露指数と肺がん発生の量-反応関係を明らかにしたもの、可溶性クロムと不溶性クロムのどちらが、がん発生に大きく寄与したかは断定できないと述べている。また、Hayesら⁹⁴⁾は、その研究の中で、クロム酸塩製造工程の1つである重クロム酸塩製造作業員について肺がんのexcess riskをい

だしている。
クロム酸塩製造工程において、粉碎、混合ではクロム鉱（酸化クロム；Cr₂O₃）に、焙焼、浸出ではクロム酸ナ

トリウム (Na_2CrO_4) 等に暴露されると考えられる。化学的に、また発がん実験成績でも、この両者は3価不溶性および6価可溶性であり全く異なる。クロム酸塩製造作業員について、多くの疫学的報告で呼吸器系のがんの高い excess risk が示唆されているものの、暴露物質あるいは工程との因果関係が特定できない原因として、作業員の従事工程が替わること、作業環境が工程ごとに明確には別けられないことなどが考えられる。これは、粉碎、混合に従事したといわれる作業員にも鼻中隔穿孔などの6価クロム化合物に特異的な生体の反応が出現していることから推察できる⁶⁸⁾。

クロム色素製造における暴露物質は、クロム酸鉛 (PbCrO_4)、クロム酸亜鉛 (ZnCrO_4) および原料の重クロム酸カリウム ($\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$) あるいは重クロム酸ナトリウム ($\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$) などが挙げられている。前2者は、難溶性6価化合物であるが、重クロム酸塩は可溶性6価化合物である。Davies¹⁰⁸⁾ はクロム酸亜鉛とクロム酸鉛の両者あるいはクロム酸鉛のみを製造する3つの作業所の検討から、クロム酸亜鉛への暴露では肺がんの危険率が高まるものの、クロム酸鉛暴露者では肺がん死亡率の有意な増加はみられないとしている。

クロムメッキ作業についての疫学的検討は、工場が小規模で家内工業的に行なわれていることから、追跡調査が非常に難しく、日本の Okubo ら¹⁰⁷⁾、上村ら¹⁰⁸⁾ の2報告において肺がん例が全く見いだされなかったことも、その難しさを裏付けていると考えられる。また、クロムメッキ作業では、電極での発泡によりメッキ液がミストとして暴露されるといわれる。クロム液の組成は、目的に応じて多様であるが、基本的には6価のクロム酸 (CrO_3) および少量の酸 (硫酸など) の水溶液である。これがミストとして吸入暴露されることから、クロムとしての暴露濃度はクロム酸塩製造などにくらべて、かなり低い値であることが示されている¹⁰⁹⁾。したがって、このことも、疫学的な検討によりクロムメッキ作業員の呼吸器系のがんの excess risk を見いだすことがクロム酸塩製造作業員に比べて難しい原因の1つになっていると推察される。

3. 肺内クロム濃度

クロムの暴露を受けない人の肺内クロム濃度はきわめて低い値であり、職業的および非職業的なクロム暴露の指標として重要なデータを提供している。現在までに知られている肺内クロム濃度に関する報告を Table 6 にまとめた。これによると、職業的な暴露を受けない者の肺内クロム濃度は、高い例では $3.72 \mu\text{g/g wet wt}$ または $5.136 \mu\text{g/g dry wt}$ (wet wt. と dry wt は、肺の水分

保持量などによって異なるが、約6~10倍の差がある) が示されているものの、多くの例は、 $1 \mu\text{g/g wet or dry wt}$ 以下である。これら、いわゆる一般人に関する報告のなかで、竹本ら¹¹¹⁾ は、大気汚染と肺内の各種元素濃度の関係を追究している。それによると、肺の汚染度、すなわち炭粉等の沈着度と肺内クロム濃度に相関関係を見だし、肺内クロム濃度が大気汚染の指標として重要であることを示唆するとともに、一般人にも非職業的なクロムの暴露があることを証明している。

一方、職業的暴露を受けた人の肺内クロム濃度のデータは、クロム化合物の暴露を受けた肺がん例あるいは剖検例などから得られているが、一般人に比べて、はるかに高い値である。兵頭ら¹¹⁸⁾ の1例は、重クロム酸塩製造工場の結晶部に30年勤務した肺がん例であるが、平均 $3.6 \mu\text{g/g wet wt}$ と低い値であった。また、常田ら¹¹⁹⁾ の報告では、各肺葉ごとの濃度が示され、従事期間が短く(8年、ほかは22~32年)、発がん潜伏期間も長い(27.6年、他は平均2.2年)例で $0.50 \sim 2.57 \mu\text{g/g wet wt}$ が示されているほかは、いずれも $10 \mu\text{g/g wet wt}$ を上回っている。これらの低濃度の例を除けば、職業的クロム暴露者の肺内クロム濃度は、一般人の少なくとも10倍以上、多い例では 10^3 倍を超えて検出されると考えられる。

ここで示されているデータは肺がん剖検例などであり、しかも例数も少ないため、暴露濃度、従事期間、暴露物質などによって肺内クロム濃度の増加がどのように変化し、また、離職後のクロムの排出がどの程度の速さであるかなど、解明されていない点が残されている。実験的には、第1報において我々はこれらの点に注目して検討し、本報の吸入クロムの体内動態の項に総括した。しかし、どの化学形のクロム化合物が、どの程度の濃度で肺内に沈着した場合、肺がん発生の危険率をどの程度高めるものかという最大の課題は、いまなお十分な解明に至っていない。この解明には、肺がん例に限らず、より多くのクロム暴露者の肺内クロム濃度の分析、さらに、肺内クロムの化学形を明らかにできる分析方法の確立などが必要ではないかと考えられた。

V. まとめ

クロム化合物の呼吸器に対する影響を、体内動態および病理組織学的変化を中心に実験的に検討するとともに、内外の実験、症例、疫学的報告と比較、総括した。その結果、6価クロム化合物は、呼吸器に対して発がん性をはじめとする特異的な生体反応を引き起こす作用をもつことが実験的にも、疫学的にも示唆された。この6価クロム化合物の特異性は、その強い酸化力あるいは組

織浸透性に由来すると考えられ、化学的に安定な3価クロム化合物とは生物学的作用が全く異なっている。

また、クロムは一般環境中へも放出され、非職業的な暴露をもたらしている。その量は、職業的暴露にくらべてはるかに低いレベルであるが、他の環境因子とともに、どのように肺に作用するかという点は、そのクロムの化学形の分析とともに、今後の課題であろう。

稿を終えるにのぞみ、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜った、埼玉医科大学公衆衛生学教室竹本和夫教授に深甚なる謝意を表します。また、種々の御教示、御協力を賜った片山博雄助教授はじめ教室員の方々に深く感謝いたします。

なお、本研究の一部は、昭和56, 59, 60年度労働省災害科学研究助成金による。

文 献

- 1) 安達修一, 吉村博之, 片山博雄, 竹本和夫. クロム化合物の呼吸器への影響(第4報) ICR マウスへのクロムメッキ吸入暴露実験. 産業医学 1986; 28: 283-287.
- 2) 安達修一, 吉村博之, 宮山玲子, 片山博雄, 竹本和夫, 川井英雄. クロム化合物の呼吸器への影響(第1報) クロムメッキの吸入暴露実験. 産業医学 1981; 23: 294-299.
- 3) Homburger F, Russfield AB, Weisburger JH, et al. Aging changes in CD-1 HaM/ICR mice reared under standard laboratory conditions. *J Natl Cancer Inst* 1975; 55: 37-45.
- 4) Kawada K, Ojima A. Various epithelial and non-epithelial tumors spontaneously occurring in long-lived mice of Ast, CBA, C57BL/6 and their hybrid mice. *Acta Pathol Jpn* 1981; 23: 25-39.
- 5) Machle W, Gregorius F. Cancer of the respiratory system in the United States chromate-producing industry. *Publ Health Rep* 1948; 63: 1114-1127.
- 6) Vigliani EC, Zurlo N. Erfahrungen der Clinica del Lavoro mit einigen maximalen Arbeitsplatzkonzentrationen (MAK) von Industriegiften. *Arch Gewerbepathol Gewerbehyg* 1955; 13: 528-534.
- 7) Hueper WC. Occupational and environmental cancers of respiratory system. *Recent Results Cancer Res* 1966; 3: 56-85.
- 8) 資源エネルギー庁. 昭和56年度版鉱業便覧. 東京: 通商産業調査会, 1982.
- 9) Gafafer WM. Occupational diseases, a guide to their recognition. NIOSH, 1966. 近藤東郎訳: 職業病の手引. 東京: 中央労働災害防止協会, 1969.
- 10) 東京都公害研究所. 浮遊粒子状物質等測定データ集. 東京: 東京都公害研究所, 1984.
- 11) 竹本和夫. 環境と肺癌. 埼玉大誌 1979; 5: 319-330.
- 12) 川井英雄. 大気汚染の呼吸器に及ぼす影響, 川崎市における犬肺の病変と金属量. 大気汚染学会誌 1983; 18: 523-538.
- 13) 安達修一, 吉村博之, 宮山玲子ほか. クロム化合物の呼吸器に対する影響(第2報) 水溶性の6価化合物と3価化合物の相違について. 産業医学 1983; 25: 149-154.
- 14) 安達修一, 片山博雄, 竹本和夫. クロム化合物の呼吸器に対する影響(第3報) 酸化クロムの吸入暴露実験. 産業医学 1985; 27: 422-423.
- 15) Baetjer AM, Damron C, Budacz V. The distribution and retention of chromium in men and animals. *AMA Arch Ind Health* 1959; 20: 136-150.
- 16) Takeuchi T. A study on the industrial chromium poisoning, an experimental study with ^{51}Cr . *Osaka City Med J* 1960; 6: 159-176.
- 17) Weber H. Long-term study of the distribution of soluble chromate-51 in the rat after a single intratracheal administration. *J Toxicol Environ Health* 1983; 11: 749-764.
- 18) Suzuki Y, Homma K, Minami M et al. Distribution of chromium in rats exposed to hexavalent and trivalent chromium aerosols. *Ind Health* 1984; 22: 261-277.
- 19) Grogan CH, Oppenheimer H. Experimental studies in metal carcinogenesis V. *Arch Biochem Biophys* 1955; 56: 204-221.
- 20) Jett R, Pierce JO, Stemmer KL. Toxicity of alloys of ferrochromium. *Arch Environ Health* 1968; 17: 29-34.
- 21) Valee M. The sulfate transport system of *Chlorella pyrenoidosa* and its regulation. *Biochem Biophys Acta* 1969; 173: 486-500.
- 22) Lilien DL, Spivak JL, Goldman D. Chromate transport in human leukocytes. *J Clin Invest* 1970; 49: 1551-1557.
- 23) 宮井 亨. クロム化合物吸入動物におけるクロムの吸収と蓄積に関する研究(第1報) クロム酸化合物長期吸入ラットにおけるクロムの体内蓄積. 四国医誌 1980; 36: 193-209.
- 24) 宮井 亨, 藤井信男, 鈴木泰夫. クロム化合物吸入動物におけるクロムの吸収と蓄積に関する研究(第2報) 各種クロム化合物の比較. 四国医誌 1980; 36: 210-223.
- 25) Langard S, Gundersen N, Tsalev DL et al. Whole blood chromium level and chromium excretion in the rat after zinc chromate inhalation. *Acta Pharmacol Toxicol* 1978; 42: 142-149.
- 26) 小川益男, 久保倉洋子, 鈴木 高. 金属化合物の突然変異原性に関する研究. 都市生体系研究会報告 1977; 2: 13-38.
- 27) Nakamuro K, Yoshikawa K, Sayato Y et al. Comparative studies of chromosomal aberration and mutagenicity of trivalent and hexavalent chromium. *Mutat Res* 1978; 58: 175-181.
- 28) Raffetto G, Parodi S, De Ferrari M et al. Direct interaction with cellular targets as the mechanism for chromium carcinogenesis. *Tumori* 1977; 63: 503-512.
- 29) Levis AG, Majone F. Cytotoxic and clastogenic effects of soluble chromium compounds on mammalian cell cultures. *Br J Cancer* 1979; 40: 523-533.
- 30) 佐々木裕子, 遠藤立一, 小川益男ほか. 環境汚染物質の有害性検定のための突然変異試験法, 亜硝酸・硝酸, 界面活性剤金属化合物について. 東京都公害研究所年報 1977: 91-102.
- 31) Tsuda H, Kato K. Chromosomal aberrations and morphological transformation in hamster embryonic cells treated with potassium dichromate in

- vitro. *Mutat Res* 1977; 46 : 87-94.
- 32) Petrilli FL, De Flora S. Oxidation of inactive trivalent chromium to the mutagenic hexavalent form. *Mutat Res* 1978; 58 : 167-173.
- 33) Nestmann ER, Matula TL, Douglas GR et al. Detection of the mutagenic activity of lead chromate using a battery of microbial tests. *Mutat Res* 1979; 66 : 357-365.
- 34) Venitt S, Levy LS. Mutagenicity of chromates in bacteria and its relevance to chromate carcinogenesis. *Nature* 1974; 250 : 493-495.
- 35) Fradkin A, Janoff A, Lane BP et al. *In vitro* transformation of BHK-21 cells grown in the presence of calcium chromate. *Cancer Res* 1975; 35 : 1058-1063.
- 36) Nishioka H. Mutagenic activities of metal compounds in bacteria. *Mutat Res* 1975; 31 : 185-189.
- 37) Kada T, Hirano K, Shirasu Y. Screening of environmental chemical mutagens by the rec-assay system with *Bacillus subtilis*. *Chem Mutagens* 1980; 6.
- 38) Green MHL, Muriel WJ, Bridges BA. Use of a simplified fluctuation test to detect low levels of mutagens. *Mutat Res* 1976; 38 : 33-42.
- 39) Tamaro M, Banfi E, Venturini S, Monti-Braganin C. Hexavalent chromium compounds are mutagenic for bacteria In : Proceedings of the 17th National Congress of the Italian Society for Microbiology, Padua 1975 : 411-415.
- 40) Tsuda H, Kato K. Potassium dichromate-induced chromosome aberrations and its control with sodium sulfite in hamster embryonic cells *in vitro*. *Gann* 1976; 67 : 469-470.
- 41) De Flora S, Boido V, Picciot A. Metabolism of mutagen in the gastric environment. *Mutat Res* 1980; 74 : 187-188.
- 42) Sarto F, Levis AG, Paulon C. Clastogenic activity of hexavalent and trivalent chromium in cultured human lymphocytes. *Caryologia* 1980; 33 : 239-250.
- 43) Newbold RF, Amos J, Connel JR. The cytotoxic, mutagenic and clastogenic effects of chromium-containing compounds on mammalian cells in culture. *Mutat Res* 1979; 67 : 55-63.
- 44) 興貴美子, 岩崎健二. クロム酸塩の溶解性と染色体異常誘起性について. *産業医学* 1981; 23 : 846-847.
- 45) Umeda M, Nishimura M. Inducibility of chromosomal aberrations by metal compounds in cultured mammalian cells. *Mutat Res* 1979; 67 : 221-229.
- 46) Schinz HR, Vehlinger E. Der Metallkrebs, Ein neues Pzizip der Krebszeugung. *Z Krebsforsch* 1942; 52 : 425-437.
- 47) Hueper WC. Environmental carcinogenesis and cancers. *Cancer Res* 1961; 21 : 842-857.
- 48) Dvishkov PP, Fedorova VI. On blastomogenic properties of chromic oxide. *Vop Onkol* 1967; 13 : 57-62.
- 49) Hueper WC, Payne WW. Experimental cancers in rats by chromium compounds and their significance to industry public health. *Am Ind Hyg Assoc J* 1959; 20 : 274-280.
- 50) Nettesheim P, Hanna MG Jr, Doherty DG et al. Effects of calcium chromate dust, influenza virus and 100 R whole-body X radiation on lung tumor incidence in mice. *J Natl Cancer Inst* 1971; 47 : 1129-1138.
- 51) Laskin S, Kuschner M, Drew RT. Studies in pulmonary carcinogenesis. In : Hanna MG Jr, Nettesheim P, Gilbert JR, eds. *Inhalation Carcinogenesis*. Springfield : US Atomic Energy Commission, Division of Technical Information Extension, 1970 : 321-351.
- 52) Roe FJC, Carter RL. Chromium carcinogenesis, Calcium chromate as a potent carcinogen for the subcutaneous tissue of the rat. *Br J Cancer* 1969; 23 : 172-176.
- 53) Hueper WC, Payne WW. Experimental studies in metal carcinogenesis, Chromium, nickel, iron, arsenic. *Arch Environ Health* 1962; 5 : 445-462.
- 54) Steffee CH, Baetjer AM. Histopathologic effects of chromate chemicals, Report of studies in rabbits, guinea pigs, rats and mice. *Arch Environ Health* 1965; 11 : 66-75.
- 55) Levy LS, Venitt S. Carcinogenic and mutagenic activity of chromium containing materials. *Br J Cancer* 1975; 32 : 254-255.
- 56) Furst A, Schlauder M, Sasmore DP. Tumorigenic activity of lead chromate. *Cancer Res* 1976; 36 : 1779-1783.
- 57) Maltoni C. Predictive value of carcinogenesis bioassays *Ann NY Acad Sci* 1976; 271 : 431-443.
- 58) Payne WW. Production of cancers in mice and rats by chromium compounds. *Arch Ind Health* 1960; 21 : 530-535.
- 59) Hueper WC. Experimental studies in metal carcinogenesis VII, Tissue reaction to parenterally introduced powdered metallic chromium and chromite ore. *J Natl Cancer Inst* 1955; 16 : 447-462.
- 60) Sundermann FW Jr, Lau TJ, Cralley LJ. Inhibitory effect of manganese upon muscle tumorigenesis by nickel subsulfide. *Cancer Res* 1974; 34 : 92-95.
- 61) 戸田雅彦. 職業癌の実験的研究. お茶の水医誌 1959; 7 : 3077-3094.
- 62) Takemoto K. Experimental studies of lung tumor in rat, given carcinogenic hydrocarbons in combination with several dust of materials. *Gann* 1960; 51 : 166-167.
- 63) Takenaka S, Oldiges H, Konig H et al. Carcinogenicity of cadmium chloride aerosols in W rats. *J Natl Cancer Inst* 1983; 70 : 367-373.
- 64) Stoner GD, Shimkin MB, Troxell MC et al. Test for carcinogenicity of metallic compounds by the pulmonary tumor response in strain A mice. *Cancer Res* 1975; 36 : 1744-1747.
- 65) 浅賀英世, 中島 仁, 馬淵春樹ほか. クロム酸塩作業従事者の鼻科学的所見. *日鼻咽喉学会誌* 1976; 15 : 118.
- 66) 阿部庄作, 大崎 饒, 常田育宏ほか. クロム酸塩従事者にみられた気道障害, その発症例率とクロム化合物との関係. *日胸疾会誌* 1975; 13 : 608-613.
- 67) Federal Security Agency. Health of workers in chromate producing industry, US Public Health

- Service. US government printing office 1953; 192: 1-131.
- 68) 佐野辰雄. 日本のじん肺と粉じん公害, その予防と対策のために. 川崎: 労働科学研究所, 1977.
 - 69) 竹本和夫. 金属と肺がん, 特にクロム肺がんについて. 日本胸部臨床 1975; 35: 85-93.
 - 70) Bidstrup PL. Bronchi and lungs, industrial factors. In: Reven RW, Roe FJC. eds. *The Prevention of Cancer*. London: Butterworths, 1967: 193-203.
 - 71) Abe S, Ohsaki Y, Kimura K, et al. Chromate lung cancer with special reference to its celltype and relation to manufacturing process. *Cancer* 1982; 49: 783-787.
 - 72) 三上 洋, 常田育宏, 阿部庄作ほか. クロム工場従業員にみられた肺野型肺癌. 肺癌 1979; 19: 285-289.
 - 73) 露口 勝, 宇山幸久, 杉本友則ほか. クロム肺癌の2手術例の臨床 1978; 24: 836-840.
 - 74) 西山祥行, 矢野平一, 西脇 裕ほか. 某クロム酸塩製造工場の従業者における肺癌11例の検討. 肺癌 1986; 26: 125-135.
 - 75) 佐野辰雄, 海老原勇. クロム塩作業者の病理解剖学的所見と全身障害との関連. 産業医学 1977; 19: 385.
 - 76) 工藤英俊, 鷺崎 誠, 田村昌士ほか. 元クロム工場従業員にみられた多発性クロム肺癌の1例, 特に肺組織内クロム濃度およびクロムX線微小分析について. 肺癌 1979; 19: 385-391.
 - 77) 中川 健, 松原敏樹, 木下 巖ほか. 同一母集団から多発したクロム肺癌の経験. 肺癌 1981; 21: 267.
 - 78) 水上陽真, 福島保喜, 木村雄二. 6価クロム従事者にみられた肺癌2例. 肺癌 1980; 20: 323.
 - 79) Baetjer AM. Pulmonary carcinoma in chromate workers. *Arch Ind Hyg Occup Med* 1950; 2: 487-516.
 - 80) Imprescia S. Bronchogenic carcinoma and chromates. *Dis Chest* 1952; 22: 347-355.
 - 81) Fisher RS, Rickert PW. Lung cancer in chromate workers. *Am J Pathol* 1959; 35: 699.
 - 82) Zobar A. Zur Problematik der Begutachtung von Bronchialcarcinomen nach Exposition gegenüber Chromverbindungen. *Int Arch Occup Environ Health* 1979; 43: 107-121.
 - 83) Langard S, Norseth T. A cohort study of bronchial carcinoma in workers producing chromate pigments. *Br J Ind Med* 1975; 32: 62-65.
 - 84) 竹本和夫, 金 潤台, 川井英雄ほか. クロムメッキ工に発生した気道ガン2症例. 産業医学 1979; 21: 621.
 - 85) 金 守良, 岩井泰博, 藤野基博ほか. クロムによる肺癌が疑われる1剖検例. 日病理会誌 1980; 69: 309-310.
 - 86) 佐野辰雄, 海老原勇. クロム作業者の職業癌. 日本胸部臨床 1978; 37: 91-101.
 - 87) Baetjer AM. Pulmonary carcinoma in chromate workers, II Incidence on basis of hospital records. *Arch Ind Hyg Occup Med* 1950; 2: 505-516.
 - 88) Mancuso TF, Hueper WC. Occupational cancer and other health hazards in a chromate plant, a medical appraisal I Lung cancers in chromate workers. *Ind Med Surg* 1951; 20: 358-363.
 - 89) Gafafer WM. ed. *Health of workers in chromate producing industry, A study*, US Public Health Service, Division of Occupational Health Publication No. 192. Washington, DC: US Public Health Service, 1953.
 - 90) Bidstrup PL, Case RAM. Carcinoma of the lung in workmen in the bichromates-producing industry in Great Britain. *Br J Ind Med* 1956; 13: 260-264.
 - 91) Taylor FH. The relationship of mortality and duration of employment as reflected by a cohort of chromate workers. *Am J Publ Health* 1966; 56: 218-229.
 - 92) Enterline PE. Respiratory cancer among chromate workers *J Occup Med* 1974; 16: 523-526.
 - 93) Mancuso TF. Consideration of chromium as an industrial carcinogen. In: Hutchinson ed. *Proceedings of the international conference on heavy metals in the environment*. Toronto: Institute for Environmental Studies 1975: 343-356.
 - 94) Hayes RB, Lilienfeld AM, Snell LM. Mortality in chromium chemical production workers, a prospective study. *Int J Epidemiol* 1979; 8: 365-374.
 - 95) Zislin DM, Tiushniukova NV, Shabynina NK. Voprosu o professionalinom rake v proizvodstve xromovykh solei. *Gig T Prof Zabol* 1974: 18-23.
 - 96) 渡部真也, 福地保馬, 岸 玲子. 職業生クロム肺癌の疫学調査 (第1報). 産業医学 1974; 16: 382.
 - 97) 福地保馬, 渡部真也. クロム酸塩取扱工のがんの疫学. 産業医学 1978; 20: 593.
 - 98) Davies JM. Lung-cancer mortality of workers making chrome pigments, letters to the editor. *Lancet* 1978; i: 384.
 - 99) Davies JM. Lung cancer mortality in workers in chromate pigment manufacture, an epidemiological survey. *J Oil Color Chem Assoc* 1979; 62: 157-163.
 - 100) Langard S, Vigander T. Occurrence of lung cancer in workers producing chromium pigments. *Br J Ind Med* 1983; 40: 71-74.
 - 101) Sheffet A, Thind I, Miller AM et al. Cancer mortality in a pigment plant utilizing lead and zinc chromates. *Arch Environ Health* 1982; 37: 44-52.
 - 102) Haguenoer JM, Dubois G, Frimat P et al. Mortalite par cancer bronchopulmonaire dans une fabrique de pigments a base de chromates de plomb et de zinc. In: *Prevention of occupational cancer international symposium, occupational safety and health series No. 46*. ILO 1982: 168-176.
 - 103) Waterhouse JAH. Cancer among chromium platers. *Br J Cancer* 1975; 32: 262.
 - 104) Royle H. Toxicity of chromic acid in the chromium plating industry (1). *Environ Res* 1975; 10: 39-53.
 - 105) Royle H. Toxicity of chromic acid in the chromium electroplating industry (2). *Environ Res* 1975; 10: 141-163.
 - 106) Davies JM. Lung cancer mortality among workers making lead chromate and zinc chromate pigments at three English factories. *Br J Ind Med* 1984; 41: 158-169.
 - 107) Okubo T, Tsuchiya K. An epidemiological study on lung cancer among chromium plating workers. *Keio J Med* 1977; 26: 171-177.
 - 108) 上村 桂, 吉田 修. クロムメッキと肺がん. 産業医学

- 1978; 20: 179.
- 109) Guillemin MP, Berode M. A study of the difference in chromium exposure in workers in two types electroplating process. *Ann Occup Hyg* 1978; 21: 105-112.
- 110) Baetjer AM. Relation of chromium to health. In: Udy MJ ed. *Chromium* vol. 1. New York: Reinhold, 1956: 76-104.
- 111) Schroeder HA, Balassa JJ, Tipton IH. Abnormal trace metals in man, chromium. *J Chronic Dis* 1962; 15: 941-964.
- 112) Franchini I, Magnani F, Mutti A. Mortality experience among chromeplating workers. *Scand J Work Environ Health* 1983; 9: 247-252.
- 113) Tipton IH, Cook MJ. Trace elements in human tissue, part II Adult subjects from the United States. *Health Phys* 1963; 9: 103-145.
- 114) Sumino K, Hayakawa K, Shibata T et al. Heavy metals in normal Japanese tissues. *Environ Health* 1975; 30: 487-494.
- 115) 岸 玲子. クロムによると思われる職業生癌患者の臓器中クロム量. *医学のあゆみ* 1975; 92: 387-388.
- 116) Hyodo K, Suzuki S, Furuya N et al. An analysis of chromium, copper and zinc in organs of a chromate worker. *Int Arch Occup Environ Health* 1980; 46: 141-150.
- 117) 溝口 勲, 二島太一郎, 藤谷和正ほか. 松沢病院における症例の臓器中クロム含量について. 東京都精神医学総合研究所(編)六価クロム等による脳神経系への影響の調査研究 1976: 14.
- 118) 竹本和夫, 川井英雄, 吉村博之ほか. クロムと肺疾患, 肺癌の研究(Ⅲ)肺癌例のクロム含有量. *産業医学* 1978; 20: 593.
- 119) 常田育宏, 三上 洋, 木村清延ほか. クロムと肺癌発生に関する知見, 胸郭内各組織中クロム濃度について. *肺癌* 1978; 18: 341-348.
- 120) 小林 純, 寺岡久之. 人体臓器中に含まれる20余種類の金属元素量について. *日衛誌* 1978; 33: 341-348.
- 121) The Dry Color Manufacturers Association. An Epidemiological study of lead chromate plant, Final report. Berkeley: Equitable Environmental Health Inc, 1976.

著者への通信先：安達修一，〒350-04 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38 埼玉医科大学公衆衛生学教室 *Reprint requests to* S. Adachi, Department of Public Health, Saitama Medical School, Morohongo 38, Moroyama-machi, Iruma-gun, Saitama, 350-04 Japan