

《解説》

繊維状ゼオライトの発癌性について

労働省産業医学総合研究所 神山宣彦
大阪成人病センター 森永謙二

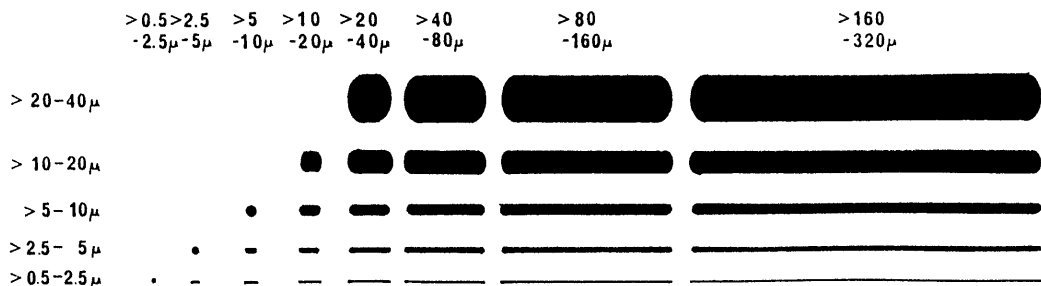
1. はじめに

今、ある種の繊維状ゼオライトが人に対して発癌性を持つということをどの位の人が信じるだろうか。ほんの20年前頃までは天然産の鉱物が人に発癌性を持つこと自身誰も予測していなかったが、1970年代初めに、アスベストという繊維状鉱物の発癌性が明らかにされた。その後しばらくはアスベスト以外の繊維状鉱物の人に対する発癌性は分からなかったが、1970年代末トルコのある村で大量の中皮腫(胸膜や腹膜の悪性腫瘍)による死亡例が発見され、それが繊維状ゼオライトのエリオナイトを吸入した結果であると結論されて以来、今や天然でも人工でも人が吸入するサイズの繊維状鉱物は、まずその発癌性を疑ってみるべきであるという考えが定着しつつある。この小論では、この様な重要な意味を持つ繊維状ゼオライト・エリオナイトの発癌性の発見の様子と、さらに繊維状ゼオライトの生体影響についての現在までの知見を振り返ってみたい。

2. アスベストの発癌性に関する Stanton と Pott の研究

アスベストの発癌性が臨床的にも疫学的にもはっきりしてきたものの、その病因論ははまだ確立されていない。そうした1970年代初頭、米国国立がん研究所の病理学者 Stanton 博士は、アスベストの発

癌因子としてその繊維状形態が重要であるという仮説を立て、種々の長さ太さに調整したアスベストやアスベスト以外の繊維状物質を準備し、それらをラットやマウスの胸腔や腹腔に直接注入する方法で胸膜や腹膜の病変、主に悪性中皮腫の発現状況を調べた(Stanton, et al., 1973)¹⁾。図1はその際用いたクロシドライト、クリソタイル、ガラス繊維、および酸化アルミウイスキーといった繊維状物質のサイズ分類の様子である。そして、発癌性は、繊維の種類などの物理化学的性質には関係なく主に繊維状形態に依存し、特に直径2.5 μ m以下で長さ10-80 μ mの繊維の発癌性が強いと報告した。その後、この研究は1980年頃まで精力的に続けられ、方法も進歩し被検物質の種類も増えた。また、同じころ西ドイツの Pott も同様な研究を進めていた。図2は、Stanton の死後彼の弟子達が彼らのグループの研究成果をまとめて報告したもので、縦軸に腫瘍発生率、横軸に1 μ gの試料中に存在する長さ8 μ m以上で幅0.25 μ m以下のサイズの繊維数をlog 係数でプロットしたものである(Stanton, et al., 1981)²⁾。クロシドライト(C)、ドーソナイト(D)、ガラス繊維(G)、酸化アルミウイスキー(L)、炭化珪素(S)などいずれも繊維の種類に関係なく右上がりの傾向、すなわち上記のサイズの繊維の占める割合が高いほど発癌性も高くなることを示している。Pott ら(1980)も



Graphic illustration of the categories of size used to classify particles in the test samples. Illustrated particles represent mean dimensions ($\mu = \mu$ m).

図1 サイズ分けした動物実験用繊維状鉱物試料の様子(Stanton, 1976)

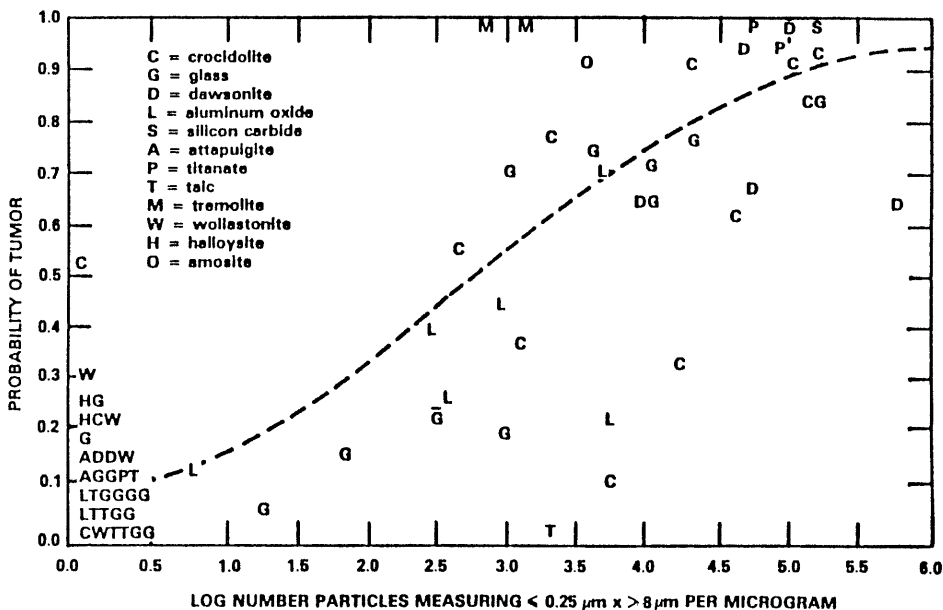


図2 繊維状鉱物の発癌性に関するスタントンの動物実験結果(Stanton, et al., 1981)

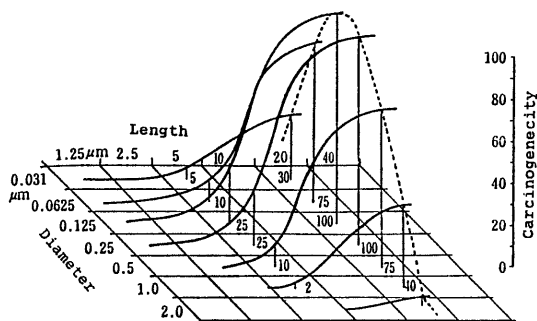


図3 繊維状鉱物の発癌性に関するポットの動物実験結果(Pott, 1980)

多数の繊維状物質について実験し Stanton とほぼ同様な結果を得た(図3)⁸⁾。これらの研究から、生体内で安定な細くて長い繊維状物質であれば化学組成や結晶構造に関係なく中皮腫を発生させ、特に直径 $0.25 \mu\text{m}$ 以下で長さ $8 \mu\text{m}$ 以上のサイズの繊維が最も高い中皮腫発生率を示すこと、および $5 \mu\text{m}$ 以下の短繊維でも大量に投与すると中皮腫の発生が見られることなどが明らかになった。

3. 繊維状粒子の肺内への吸入と沈着の様子

アスベストは主に肺内に吸入されてアスベスト肺や肺癌など様々な健康障害をもたらすが、それでは人が本来持っている鼻毛や気管支繊毛などによる異

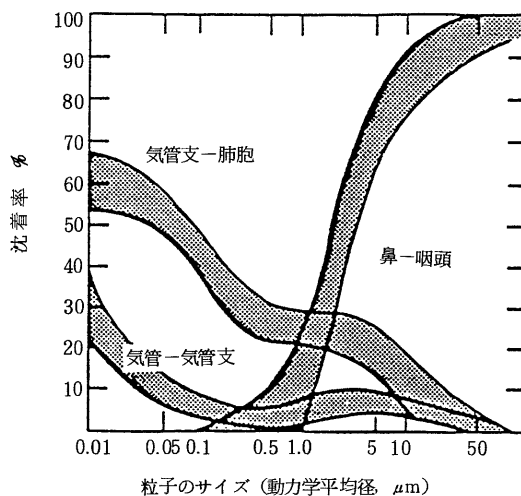


図4 球状粒子の呼吸気道系沈着モデル図(Morrow, et al., 1965)

呼吸量 1450 ml , 呼吸数 15 回/分 , 粒子密度の幾何標準偏差 $1.2 - 4.5$ で計算されている。

物侵入に対する防御機能はどのように作動しているのだろうか。アスベストなど繊維状鉱物の肺内への吸入と沈着および排泄の解明は重要な研究課題であるが実際の様子は依然不明な点も多い。しかし、一般の球状粒子については肺内への沈着モデルが図4の様に提示されている(Morrow, et al., 1965)⁹⁾。

そのモデルによると直径 $10\mu\text{m}$ 以上の粒子は主に鼻や咽頭部に沈着し、肺胞へ到達して沈着する粒子は主に $1\mu\text{m}$ 以下の微粒子となっている。このモデルは球状粒子について考えられたものであるが、Timbrell (1965)⁶⁾は繊維状粒子についての空気力学的研究からアスペクト比(長さとの直径の比)3以上の繊維状粒子の沈降速度は長さには依存せず主に直径に関係することを明らかにした。このことを肺内での繊維状粒子の挙動に敷衍して考えると、例えば $1\mu\text{m}$ 以下の直径であれば長さ $100\mu\text{m}$ 以上の繊維でも肺胞に到達し得ることを意味している。これは、実際の観察結果とよく符合する。要するに繊維状粒子には人の持つ防御機構が効率良く作動せずに、例えば直径 $1\mu\text{m}$ 以下といった細い繊維であれば、数 $10\mu\text{m}$ の長い繊維でも、肺胞まで到達し沈着する可能性が高いのである。

4. 動物実験における吸入実験と注入実験をめぐって

このように、人が持つ異物の肺内侵入に対する防御機能を考えると、肺などに種々の悪影響を発生させる物質の生体影響評価法としてラットやマウスなどの動物を用いた吸入実験が最も優れていると考えられる。しかし、この方法でも、明らかに発癌性の強いクロソライトで必ずしも陽性の結果(肺癌や中皮腫の発生)が出ないことがあり、発癌性不明の繊維状物質の検査法としては危険(発癌性のあるものが無しと出た場合、結果として人に対して危険となること(false negative))もあり、必ずしもベストの方法とは言えない面がある。また、吸入実験となると大掛かりな装置と施設が必要であり莫大な費用がかかる。一方、肺外の胸腔や腹腔に直接注入する方法は、人が繊維を吸入した後の肺内沈着および体内移動などの実際のプロセスを省略しているため繊維状物質の発癌性評価法としては問題があると指摘されることもあるが、この方法は、極めて感度が良く、肺内での発癌性とも定性的に良い一致を示し、かつ吸入実験ほど大掛かりな設備は要さないため、異なる種類の繊維の発癌性評価法として現在高い信頼を得て広く行われている。

5. エリオナイト吸入による人の中皮腫の発生

このような、StantonやPottによる動物実験結果から、アスベスト以外の繊維状鉱物に曝露した人に実際に肺癌や中皮腫が発生していないかということ

に大きな関心が持たれていた1970年代末、トルコの臨床医Barisら(1978⁶⁾, 1979⁷⁾, 1981⁸⁾)によって中央トルコのNevsehir (Cappadocia) 地方に胸膜中皮腫が多発していることが報告された。同地方の人口約600人のKarain村を中心とする地域で1970-1974年の5年間に34人が悪性疾患で死亡しそのうち24人の胸膜中皮腫による死亡例が発見された。発見のきっかけは、1971年にKarain村の564人の住民を対象に行った間接胸部レントゲン検査で21人のびまん性肺繊維症、胸膜腫瘍7例、肺癌4例と2人の胸膜石灰化が発見されたことで、1975年と1976年に環境調査と住民の胸部レントゲン検査が行われた。環境調査でCappadocia地方にはアスベスト鉱山やアスベストを含む岩石は存在せず、他地域からアスベストを運んでアスベスト製品をつくる工場もなく、300m以上の厚さの火山性凝灰岩が広範囲に地表を覆っていることが分かった。Pooley (1979)⁹⁾は、中皮腫が大量に発見されている地域と全く発見されていない地域の岩石試料を分析電子顕微鏡で調べ、前者の地域の凝灰岩から角閃石系アスベストによく似た鉱物繊維を大量に発見し、これらの繊維は繊維状のゼオライトであるエリオナイトであると示した。ほとんどが直径 $0.25\mu\text{m}$ 以下の細い繊維であったが、後者の中皮腫が発見されていない地域の岩石からはこのような繊維が見つからなかったとしている。

一方、Sebastienら(1981)¹⁰⁾は、Karain村およびTuzkoy村の住民の肺組織および喀痰中に含鉄小体(ferruginous body)とエリオナイト繊維を認め、含鉄小体の核(core)がエリオナイトであることを明らかにし、これらの村に発生する中皮腫の原因は繊維状ゼオライトのエリオナイトであると述べている。

この地域のその後の状態は、Artvinli and Baris (1985)¹¹⁾によって調査された。Karain村では1975-1980年(5年間)に15才以上の58人の死亡のうち47人が悪性腫瘍でありそのうち38人が胸膜中皮腫、2人が肺癌、7人がその他の癌であった。Karain村から50km離れたTuzkoy村では、1978-1980年(2年間)に15才以上の67人が死亡しそのうち41人が悪性腫瘍でそのうち15人が胸膜中皮腫、12人が腹膜中皮腫、8人が肺癌、6人がその他の癌であった。また、近くのSarihidir村では1978-1979年(1年間)に胸膜中皮腫3人、腹膜中皮腫2人、肺癌1人、消化器癌2人が発見された。これらの3村を

含むNevsehir 地方ではどの村からもアスベストは発見されず、その岩石や土壌試料からエリオナイトが発見されており、かつこれらの村の患者の組織からもエリオナイトが検出され、その繊維がStantonとPottによる発癌性を持つサイズであった。一方、対照として調査された地域からは悪性腫瘍による死亡はなかつエリオナイトも検出されなかった。この極めて悲劇的ですがまじい結果は、環境中のエリオナイトを吸入したことが原因と結論され、対策としては、これらすべての村がエリオナイトの無い地域に移住することしかないと述べている。

ここで余談になる。同じくトルコ中央部のCappadociaの洞窟修道院群の廃墟を調査中、そこで出逢った村人達との心豊かな交流を書いた「カッパドキアの夏」(柳宗玄著、中公文庫)という本に、「魔性の岩」という章がある。Cappadocia 一帯の荒涼とした岩石地帯と中世の修道士が作った洞窟の修道院の様子とともに、その岩で女が女を打ち殺す事件や子供が崖の上から岩を落下させるいたずらで調査隊が危険にさらされる経験から、著者はその岩石に魔性が秘められているように感じると述べている。上記のCappadocia 地方の中皮腫大量発生地帯の自然の様子を知ることができるばかりでなく、その辺りの岩はエリオナイトという発癌物質を含んでいるという魔性も秘めていたわけで、あらためて著者柳氏の直感に驚く。

6. 動物実験によるゼオライトの生体影響評価

トルコでのエリオナイトによる中皮腫の発生が明らかになるにつれ、動物実験によってゼオライトの生体影響、特に発癌の有無を調べる研究が活発化した。動物実験による生体影響評価法として上記のラットやマウスを用いた吸入や注入実験とともに、そうした動物や人の細胞やマクロファージを用いてガラス容器内で培養を行い細胞毒性や変異原性を見るいわゆる *in vitro* 実験も広く行われている。

マウスへの注入実験：Suzuki (1982)¹²⁾、Suzuki and Kohyama (1984)¹³⁾ の報告がある。後者の報告は、マウス腹腔内にアスベスト (UICCクリソタイルとUICCアモサイトをさらに少し磨砕したもの) とゼオライト (コロラド州とネヴァダ州産のエリオナイト2種、繊維状と塊状粒子の混合したモルデナイト、正立方体の合成ゼオライト4A) を各1回注入して7ヶ月までと7-23ヶ月を比較して腫瘍の発生、線維化出現について検討した。透過型電子顕微鏡で調べた繊維サイズは、クリソタイルとアモサイトがその93%が長さ7および3 μ m以下、平均径0.05 μ mと0.33 μ m、2種のエリオナイトはその90と95%が長さ8 μ m以下、平均径0.82 μ mと0.49 μ m、モルデナイトはその94%が長さ3 μ m以下、平均径0.51 μ mであった。結果は表1に示すように、7ヶ月まではどの試料も腫瘍の出現は見られなかったが、それ以降23ヶ月までの間にエリオナイトは2mgの注入投与で54.5%、0.5mgでも33.3%とアモサイトの2mgで40.5%以上の高い腫瘍発生率を示した。一方、モルデナイトと正立方体の粒子形をした合成ゼオライトは10mgを投与しても50匹すべてに腫瘍は見られなかった。腫瘍のほとんど(83/93)は中皮腫であった。また、アスベストとエリオナイトは腹膜に線維化も出現させたが、モルデナイトによる

表1 腹腔内注入による腹膜腫瘍の出現率(Suzuki and Kohyama, 1984)

| 注入試料 | 匹数 | 7ヶ月まで# | 7-23ヶ月# | (%) |
|--|-----|--------|---------|------|
| 1. Amosite 20mg | 58 | 0/43 | 4/15 | 26.7 |
| 2. Amosite 10mg | 28 | 0/11 | 4/17 | 23.5 |
| 3. Amosite 2mg | 41 | 0/4 | 15/37 | 40.5 |
| 4. Chrysotile 20mg | 55 | 0/23 | 6/32 | 18.2 |
| 5. Chrysotile 2mg | 23 | 0/1 | 0/22 | 0 |
| 6. Chrysotile* 2mg | 21 | 0/5 | 4/16 | 25.0 |
| 7. Amosite + Chrysotile (2mg) (2mg) | 10 | 0/0 | 6/10 | 60.0 |
| 8. Int. abd. amosite 10mg | 55 | 0/12 | 0/43 | 0 |
| 9. Erionite I 10mg | 50 | 0/8 | 21/42 | 50.0 |
| 10. Erionite II 10mg | 75 | 0/67 | 3/8 | 37.5 |
| 11. Erionite II 2mg | 50 | 0/6 | 24/44 | 54.5 |
| 12. Erionite II 0.5mg | 20 | 0/2 | 6/18 | 33.3 |
| 13. Mordenite 10mg | 50 | 0/6 | 0/44 | 0 |
| 14. Syn. zeolite 4A 10mg | 50 | 0/4 | 0/46 | 0 |
| 15. Saline control | 129 | 0/16 | 0/118 | 0 |
| 16. Untreated control | 53 | 0/16 | 0/37 | 0 |

総注入匹数：586、対照匹数：182、総匹数：768。

X / Y : 腫瘍発生マウス数 / 死亡または解剖マウス総数

* : Calidria chrysotile, Int. abd. : intraabdominal wall injection,

線維化はアスベストやエリオナイトより軽かった。これらの実験により、エリオナイトの発癌性の強さはアモサイトと同じかそれ以上と見られるが、モルデナイトおよび合成ゼオライト 4A などの非繊維状ゼオライトには発癌性が見られないことを推測させている。

ラットへの注入実験：Maltoniら(1982¹⁴), 1989¹⁵), Wagnerら(1985)¹⁶, Pottら(1987)¹⁷の報告がある。Maltoniら(1982)¹⁴はアスベスト、カオリン、タルク、ベントナイトなどとともに13種類の天然ゼオライト(エリオナイト、モルデナイト、クリノプチロライト、ヒューランダイト、フィリップサイト、チャバサイト、フェリエライト、メソライト、ナトロライト、スコレサイト、スチルバイト、トムソナイト)のラット腹腔内1回注入を開始したことを述べ、アスベストとエリオナイトの成績の一部を明らかにしている。Maltoniら(1989)¹⁵によれば、ラットの腹腔と胸腔内1回注入でクロソドライト、クリソタイル、エリオナイトによる腹膜中皮腫が各々97.5%, 80.0%, 50.0%, 胸膜中皮腫が45%, 65%, 87.5%出現したという結果を報告している。その他のゼオライトについてはまだ明らかにされていない。

Wagnerら(1985)¹⁶によるラット胸腔注入実験では、オレゴン州エリオナイトとトルコのカップドキア地方(Karain村)のエリオナイトは各々100%と95%の胸膜中皮腫出現を示したのに対して、クリソタイルは47.5%, 日本産非繊維状ゼオライト(産地、種類不明)は5%(2/40)であった。なお、対照群は食塩水注入で2.5%(1/40)の腫瘍出現であった。

Pottら(1987)¹⁷は、種々の天然と合成の繊維状鉱物および有機繊維のラット腹腔内への注入実験を行い、その中でトルコ産のエリオナイトは 2×10^8 - 5×10^9 本(長さ $5 \mu\text{m}$ 以上、直径 $2 \mu\text{m}$ 以下でアスペクト比が5/1以上の線維数)の注入で68-82%の腫瘍出現率を記録し、アスベストやセラミック繊維あるいは極細ガラス繊維などとほぼ同レベルの繊維数と腫瘍出現率との関係、いわゆる量-反応関係があることを明らかにした。

吸入曝露実験：Johnsonら(1984)¹⁸は、エリオナイトを 10 mg/m^3 の濃度で1日7時間、週5日、12ヶ月ラットに吸入させる実験を行い、エリオナイト吸入による中皮腫の発生を確認した。そして、エリオナイトはアスベストよりも短期間で中皮腫が発生すると述べている。Wagnerら(1985)¹⁶もJohnson

ら(1984)¹⁸と同様な曝露条件でアスベストとエリオナイトの吸入実験を行った。そして、28匹のラットのうち27匹に中皮腫の出現を見ている。これは、同時に行ったクロソドライトよりはるかに高い出現率であった。

in vitro 実験：Brownら(1980)¹⁹が、チャイニーズハムスターと人の肺由来の細胞およびマウス腹腔内マクロファージに対するオレゴン産とニュージーランド産エリオナイト、日本産非繊維状ゼオライト(産地、種類不明)の毒性をUICCクロソドライトと比較して報告した。吸入性(respirable)のサイズのエリオナイトは、UICCクロソドライトよりやや弱いものの、いずれも強い細胞毒性(コロニー形成阻害率)を示したが、日本産非繊維状ゼオライトは弱かった。一方、マウス腹腔内マクロファージに対しては、日本産非繊維状ゼオライトがエリオナイトやクロソドライトよりも強い乳酸脱水素酵素(LDH)放出をおこした。これらの結果から、オレゴン産とニュージーランド産のエリオナイトは腫瘍形成能を持つが、日本産非繊維状ゼオライトはマクロファージ毒性が強いことから、線維増殖能はあるが腫瘍形成能は弱いのではないかと推測している。その後、Brownら(1989)²⁰は、磨砕して細かくしたりシクロヘキサンで抽出したオレゴン産エリオナイトの細胞毒性や変異原性試験を行い、こうしたin vitro活性は磨砕によって減少するがシクロヘキサン抽出では変わらないことを明らかにした。

Korkinaら(1984)²¹はクリノプチロライトのラット腹腔内マクロファージと赤血球に対する影響を調べ、クリノプチロライトが強いマクロファージ毒性と溶血性のあることを報告している。

Pooleら(1983)²²はオレゴン産エリオナイトについてマウス胎児線維芽細胞由来のC3H10T1/2細胞の形態学的トランスフォーメーション試験でエリオナイトが陽性結果を示すことを報告している。また、Brownら(1989)²⁰は磨砕したオレゴン産エリオナイトについてPooleら(1983)²²と同様の試験を行い、磨砕によるサイズの減少とともにトランスフォーメーション活性も減少することを明らかにした。

以上述べてきたように、動物実験によるエリオナイトの発癌性試験では、胸腔あるいは腹腔への直接注入で中皮腫発生を調べたものと、吸入曝露でやはり中皮腫の発生を見たものだけで、吸入あるいは気管内注入で肺癌を発生させた実験が見当たらない。

一方、トルコで確認された実際の人体影響でも、圧倒的に中皮腫の発生が多く肺癌は少ない。今まで高濃度のアスベスト曝露を受けたグループの疫学調査で明らかにされている腫瘍発生率では、一般に肺癌が中皮腫より高い。トルコでのエリオナイトによる腫瘍発生で肺癌が極端に少ない原因はどこにあるのだろうか。一般に低濃度曝露になるほど肺癌より中皮腫の発生が増加すると言われていることから、トルコの住民のエリオナイト曝露が低濃度長期曝露であったことを意味しているのだろうか。あるいはエリオナイトそれ自身がアスベストと異なる性質を持っていて、より高い中皮腫発生をもたらしたのか。いずれにしても、現時点で見当たらないエリオナイトによる肺癌形成を目指した注入あるいは吸入実験の実施が望まれる。

7. おわりに

ゼオライトの人体への健康影響に関する報告は、現在のところトルコでのエリオナイト曝露による中皮腫、肺癌、および胸膜炎、胸膜肥厚、胸膜石灰化などの胸膜病変の発生だけである。動物実験でもエリオナイトの腫瘍形成能が極めて高いことが明らかにされているが、それ以外のゼオライトでは腫瘍の発生を全く見ていない。わが国で資源となる天然ゼオライトは、ほとんどすべてが新第三紀中新世のグリーンタフ地域から産出するクリノプチロライトとモルデナイトであるが、前者は非繊維状形態であり、後者は一般に極めて細い繊維状形態を呈している。ここで述べてきたように、クリノプチロライトの発癌性を調べた報告は見当たらない。また、モルデナイトについても、Suzukiら(1984)¹⁸⁾によるマウスの腹腔内注入実験があるが腫瘍の発生を見ていない。現在、クリノプチロライトやモルデナイトを含む種々の天然ゼオライトについて、Maltoniら(1989)¹⁶⁾のラットの腹腔内注入実験が進行中である。一方、わが国のクリノプチロライトとモルデナイトの職業曝露集団を対象にした疫学調査はまだ見当たらない。

ゼオライトで繊維状の結晶形態を呈するものは、ソーダ沸石群が別名繊維状沸石群と呼ばれるように、肉眼的あるいは光学顕微鏡下で繊維状に見えるものが多い。さらに、モルデン沸石群もモルデナイトをはじめダッキアルダイトなど繊維状を示す種類がある。このうち、吸入性(respirable)サイズの粒子が繊維状を呈し、かつ堆積岩や凝灰岩など広範囲に大量に産出するゼオライトは、エリオナイトとモル

デナイトの2種類のみと考えてよいであろう。Sheddら(1982)²⁰⁾は、米国産モルデナイト、エリオナイトなど6種について、そのサイズ分布(長さ、幅、アスペクト比)を調べ、モルデナイトとエリオナイトだけが繊維状を呈していたと述べている。さらに、モルデナイトとエリオナイトは角閃石アスベストに似た劈開を示し、様々なアスペクト比を呈していたと述べている。こうした事実は鉱物学では当然のことであるが、同一ゼオライト(例えばエリオナイト)でも産地や粉碎の仕方によって繊維状形態やサイズ分布が異なる。また、もともとは繊維状形態でないゼオライトでも粉碎や実際の使用中に繊維状に劈開する可能性もある。したがって、鉱物名だけで判断するのではなく、粒子形態に関するキャラクターゼーションも生体影響を考える上で重要であることを忘れてはならない²⁴⁾。

最後に、現在までの文献ではモルデナイトの発癌性を示すものは見当たらず、仮に発癌性があったとしても極めて低いと推測される。しかし、アスベストと同様ゼオライトもその繊維状形態が発癌の重要な因子で、吸入可能な体内で長期に滞留し得るサイズの繊維は発癌性を持つのではないかと懸念されることから、わが国においては少なくともモルデナイトについての疫学調査やさらに詳細な動物実験を行い、その安全性を確かめることが必要ではないかと考える。

参考文献

- 1) Stanton, M. F., In: Bogovski, P., et al., ed., *Biological Effects of Asbestos*. IARC Sci. Pub. No. 8, Lyon, 289-294 (1973)
- 2) Stanton, M. F., Layard, M., et al., *J. Natl. Cancer Inst.*, **67**, 965-975 (1981)
- 3) Pott, F., Huth, F. and Spurny, K., In: Wagner, J. C., ed., *Biological Effects of Mineral Fibres*, IARC Sci. Pub. No. 30, Vol. 1, 286-302 (1980)
- 4) Morrow, P. E., Pates, D. V., et al., *Health Phys.*, **12**, 173-207 (1966)
- 5) Timbrell, V., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **132**, 255-273 (1965)
- 6) Baris, Y. I., Sahin, A. A., et al., *Thorax*, **33**, 181-192 (1978)
- 7) Baris, Y. I., Artvinli, M., et al., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **330**, 423-432 (1979)
- 8) Baris, Y. I., Saracci, R., et al., *Lancet*, **1**, 984-987 (1981)
- 9) Pooley, F. D., In: Lemen, R. and Dement, J. H., ed., *Dust and Disease*, Pathotox Pub. Inc., Illinois, 41-44 (1979)
- 10) Sebastien, P., Gaudichet, A., et al., *Lab. Invest.*, **44**, 420-425 (1981)

- 11) Artvinli, M. and Baris, Y. I., In: Beck, E. G. and Bignon, J., eds., In Vitro effects of Mineral dusts, NATO ASI series, Vol. G3, Springer-Verlag, Berlin, 515-519 (1985)
- 12) Suzuki, Y., *Environ. Res.*, **27**, 433-445 (1982)
- 13) Suzuki, Y. and Kohyama, N., *Environ. Res.*, **35**, 277-292 (1984)
- 14) Maltoni, C., Minardi, F. and Morisi, L., *Environ. Res.*, **29**, 238-244 (1982)
- 15) Maltoni, C., et al., In: Bignon, J., et al., eds., Non-occupational Exposure to Mineral Fibres, IARC Sci. Pub. No. 90, Lyon, 46-53 (1989)
- 16) Wagner, J. C., Skidmore, J. W., et al., *Br. J. Cancer*, **51**, 727-730 (1985)
- 17) Pott, F., Ziem, U., et al., *Exp. Pathol. (Jena)*, **32**, 129-152 (1987)
- 18) Johnson, N. F., Edwards, R. E., et al., *Br. J. Exp. Pathol.*, **65**, 377-388 (1984)
- 19) Brown, R. C., Chamberlain, M. and Davies, R., *Toxicology*, **17**, 143-147 (1983)
- 20) Brown, R. C., Davies, R. and Rood, A. P., In: Bignon, J., et al., eds., Non-occupational Exposure to Mineral Fibres, IARC Sci. Pub. No. 90, Lyon, 74-80 (1989)
- 21) Korkina, L. G., Suslova, T. B., et al., *Toksikol.*, **47**, 63-67 (1984)
- 22) Poole, A., Brown, R. C., et al., *Br. J. Cancer*, **47**, 697-705 (1983)
- 23) Shedd, K. B., Uirta, R. L. and Wylie, A. G., Bureau of Mines Report of Invest. No. 8674, USA (1982)
- 24) 環境庁大気保全局企画課監修, 石綿・セオライトのすべて, (財)日本環境衛生センター, 川崎, 477-501 (1987)