

学物質の一つである。

職業上のホルムアルデヒド被曝は、様々な職業、産業において起こり得るが、非常に幅広い暴露レベルが、レジンやプラスチック製品の生産においては観察されている。しかし、ホルムアルデヒドをほとんど放出しないレジンの開発や換気装置の改良により、最近の10年の間に、多くの産業環境で暴露レベルは減少している。

平成16年6月15日、国際がん研究機関(IARC)のPress releaseで、従来Group 2A(動物実験の証拠からヒトに対する発がん性があると推定される物質)に分類されていたホルムアルデヒドをGroup 1(ヒトに対する発がん性が既知である物質)に分類することが報告された。

この根拠となった知見は英米の疫学論文4報であるが、これらの新しい情報に基づき、10ヶ国26人の専門家作業部会は、「ホルムアルデヒドが、先進国では珍しいがんであるヒト鼻咽腔がんの原因とするに十分な科学的根拠がある」と結論づけた。

また、IARCはホルムアルデヒドのモノグラフも発行準備中である。

今年度の分担研究として、IARCのホルムアルデヒドのモノグラフに関する情報を入手し、モノグラフに用いられた文献の入手のための探索及び入手した文献中で特に重要と思われる文献について日

本語の翻訳を検討した。

B. 研究方法

IARSよりモノグラフに用いられている文献等の情報を入手した。

モノグラフは、Section 1 - Exposure data、Section 2 - Studies of cancer in humans、Section 3 - Studies of cancer in experimental animals、Section 4 - Other relevant dataに分類されていた。

C. 研究結果

Section 1～4について文献検索を行い、Section 1は52報、Section 2は66報、Section 3は22報及びSection 4は141報の文献を入手した。

なお、文献収集はモノグラフの内容面を考慮にいれ、Section 2及びSection 3に重点をおき、Section 2は70報中66報、Section 3は全ての文献を入手した。

入手した文献リストを表1～4に示した。

また、入手した論文の中で特に重要と思われる文献については、Abstractを日本語に翻訳した。Section 1に関して16報、Section 2は15報、Section 3は13報及びSection 4は14報について翻訳した。

日本語に翻訳した文献を表5～8に示した。

次に、IARCでGroup 1の分類への根拠となった疫学論文4報のタイトル及び

著者名を以下に示した。

1: Extended Follow-up of a Cohort of British Chemical Workers Exposed to Formaldehyde

(ホルムアルデヒドに暴露した英国化学工業従業員コホートでの長期追跡調査)

Coggon, D., Harris, E.C., Poole, J. & Palmer, K.T.

Journal of the National Cancer Institute, 95, 1608-1615 (2003)

2: Mortality from Solid Cancers among Workers in Formaldehyde Industries

(ホルムアルデヒド関連産業従業員における固形がんによる死亡率)

Hauptmann, M., Lubin, J.H., Stewart, P.A., Hayes, R.H. & Blair A.

American Journal of Epidemiology, 159, 1117-1130 (2004)

3: Morality From Lymphohematopoietic Malignancies among Workers in Formaldehyde Industries

(ホルムアルデヒド関連産業従業員のリンパ造血系の悪性腫瘍による死亡率)

Hauptmann, M., Lubin, J.H., Stewart, P.A. & Hayes, R.B.

Journal of the National Cancer Institute, 95, 1615-1623 (2003)

4: Morality among a cohort of garment workers exposed to formaldehyde: an update

(ホルムアルデヒド暴露の衣類製造工業従業員コホートでの死亡率調査：最新情

報)

Pinkerton, L.E., Hein, M.J. & Stayner, L.T.

Occupational and Environmental Medicine, 61, 193-200 (2004)

D. 考察

IARC の作業部会では、ホルムアルデヒド、2-ブトキシエタノール及び 1-t-ブトキシ-2-プロパノールの発がん性の評価が行われ、平成 16 年 6 月 15 日の Press release で Group 2A に分類されていたホルムアルデヒドを Group 1 に分類した。また、2 種のグリコールエーテル(2-ブトキシエタノール及び 1-t-ブトキシ-2-プロパノール)についても評価を行ったが、ヒトでの証拠が不十分であり、実験動物でも限られた証拠しか得られなかったことから、ヒトへの発がん性については分類できないとされたが、これら広く使用されている溶剤については、更なる研究が必要とされた。

ホルムアルデヒドにおける前回の評価では、その時点で可能だった少数の研究に基づき、ホルムアルデヒドは「おそらく」ヒトの発がん性物質であると結論されていたが、ヒトのホルムアルデヒド暴露研究から得られた新たな英米の疫学論文 4 報の情報は、証拠としての重みとしては十分であった。

また、ホルムアルデヒドはヒト鼻咽腔がんの外に、鼻腔と副鼻腔のがんに対す

る限られた証拠と、白血病に対する「強いが十分ではない証拠」も見出している。

今回、IARC のモノグラフに用いられている文献情報を入手し、出来る限りの文献を収集し、特に重要な文献については、各 Section について約 15 報の Abstract の日本語への翻訳をおこなった。

E. 結論

IARC モノグラフプログラムにより招集された作業部会は、ホルムアルデヒドがヒトの発がん性物質であると結論を下した。

ホルムアルデヒドのシックハウス関係の室内濃度指針値はヒト吸入暴露における鼻咽頭粘膜への刺激を毒性指標として、平成 9 年 6 月 13 日に $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.08 ppm) が規定されているが、今回入手した論文は、室内濃度指針値や家庭用品規制法におけるホルムアルデヒドの基準値や指針値の妥当性についての議論を進めるための資料となるであろう。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 1 Section 1(Exposure data)の入手文献

- 1) Akbar-Khanzadeh, F. & Mlynek, J.S. (1997) Changes in respiratory function after one and three hours of exposure to formaldehyde in non-smoking subjects. *Occup. Environ. Med.*, **54**, 296-300
- 2) Akbar-Khanzadeh, F., Vaquereno, M.U., Akbar-Khanzadeh, M. & Bisesi, M.S. (1994) Formaldehyde exposure, acute pulmonary response, and exposure control options in a gross anatomy laboratory. *Am. J. Ind. Med.*, **26**, 61-75
- 3) Alexandersson, R. & Hedenstierna, G. (1988) Respiratory hazards associated with exposure to formaldehyde and solvents in acid-curing paints. *Arch. Environ. Health*, **43**, 222-227
- 4) Ballarin, C., Sarto, F., Giacomelli, L., Battista Bartolucci, G. & Clonfero, E. (1992) Micronucleated cells in nasal mucosa of formaldehyde-exposed workers. *Mutat. Res.*, **280**, 1-7
- 5) Brickus, L.S.R., Cardoso, J.N. & De Aquino Neto, F.R. (1998) Distributions of indoor and outdoor air pollutants in Rio de Janeiro, Brazil: Implications to indoor air quality in bayside offices. *Environ. Sci. Technol.*, **22**, 3485-3490
- 6) Burgaz, S., Cakmak, G., Erdem, O., Yilmaz, M. & Karakaya, A.E. (2000) Micronuclei frequencies in exfoliated nasal mucosa cells from pathology and anatomy laboratory workers exposed to formaldehyde. *Neoplasma*, **48**, 144-147
- 7) Chung, K.Y., Cuthbert, R.J., Revell, G.S., Wassel, S.G. & Summers, N. (2000) A study on dust emission, particle size distribution and formaldehyde concentration during machining of medium density fibreboard. *Ann. Occup. Hyg.*, **44**, 455-46
- 8) Delfino, R.J., Gong, H., Jr, Linn, W.S., Pellizzari, E.D. & Yu, Y. (2003) Asthma symptoms in Hispanic children and daily ambient exposures to toxic and criteria air pollutants. *Environ. Health Perspect.*, **111**, 647-656
- 9) Dingle P., Tapsell, P. & Hu, S. (2000) Reducing formaldehyde exposure in office environments using plants. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **64**, 302-308
- 10) Dingle, P., Tapsell, P. & Hu, S. (2000) Reducing formaldehyde exposure in office environments using plants. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **64**, 302-308
- 11) Dufresne, A., Infante-Rivard, C., Malo, J.L. & Gaudin, D. (2002) Exposure to formaldehyde among animal health students. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **63**, 647-650
- 12) Echt, A. & Burr, G.A. (1997) Exposure to formaldehyde during garment manufacturing. *Appl. Occup. Environ. Hyg.*, **12**, 451-455
- 13) Erdei, E., Bobvos, J., Brozik, M., Paldy, A., Farkas, I., Vaskovi, E. & Rudnai, P. (2003) Indoor air pollutants and immune biomarkers among Hungarian asthmatic children. *Arch. Environ. Health*, **58**, 337-347
- 14) Ferrari, C.P., Kaluzny, P., Roche, A., Jacob, V. & Foster, P. (1998) Aromatic hydrocarbons and aldehydes in the atmosphere of Grenoble, France. *Chemosphere*, **37**, 1587-1601
- 15) Garcia-Alonso, S. & Perez-Pastor, R.M. (1998) Use of C₁₈ and silica-gel coated Sep-Pak cartridges for the determination of carbonyls in air by liquid chromatography. *Anal. Chim. Acta*, **367**, 93-99
- 16) Garrett, M.H., Hooper, M.A., Hooper, B.M., Rayment, P.R. & Abramson, M.J. (1999) Increased risk of allergy in children due to formaldehyde exposure in homes. *Allergy*, **54**, 330-337
- 17) Groah, W.J., Bradfield, J., Gramp, G., Rudzinski, R. & Heroux, G. (1991) Comparative response of reconstituted wood products to European and North American test methods for determining formaldehyde emissions. *Environ. Sci. Technol.*, **25**, 117-122
- 18) Grosjean, E., Grosjean, D., Fraser, M.P. & Cass, G.R. (1996) Air quality model evaluation data for organics. 2. C1-C14 carbonyls in Los Angeles air. *Environ. Sci. Technol.*, **30**, 2687-2703
- 19) Heck, H.d' A., Casanova-Schmitz, M., Dodd, P.B., Schachter, E.N., Witek T.J. & Tosun, T. (1985) Formaldehyde concentration in the blood of humans and Fischer-344 rats exposed to CH₂O under controlled conditions. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **46**, 1-3
- 20) Herbert, F.A., Hessel, P.A., Melenka, L.S., Yoshida, K. & Nakaza, M. (1995) Pulmonary effects of simultaneous exposures to MDI formaldehyde and wood dust on workers in an oriented strand board plant. *J. Occup. Environ. Med.*, **37**, 461-465
- 21) Hodgson, A.T., Beal, D. & McIlvane, J.E.R. (2002) Sources of formaldehyde, other aldehydes and terpenes in a new manufactured house. *Indoor Air*, **12**, 235-242
- 22) Kilburn, K.H., Seidman, B.C. & Warshaw, R. (1985) Neurobehavioral and respiratory symptoms of formaldehyde and xylene exposure in histology technicians. *Arch. Environ. Health*, **40**, 229-233
- 23) Kim, H., Kim, Y.-D. & Cho, S.-H. (1999) Formaldehyde exposure levels and serum antibodies to formaldehyde-human serum albumin of Korean medical students. *Arch. Environ. Health*, **54**, 115-118
- 24) Korky, J.K., Schwarz, S.R. & Lustigman, B.K. (1987) Formaldehyde concentrations in biology department teaching facilities. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **38**, 907-910
- 25) Lee, S. & Tadtke, T. (1998) Exposure to formaldehyde among fish hatchery workers. *Appl. Occup. Environ. Hyg.*, **13**, 3-6
- 26) Lowry, W.T., Juarex, L., Petty, C.S. & Roberts, B. (1985) Studies of toxic gas production during actual structural fires in the Dallas area. *J. Forensic Sci.*, **30**, 59-72
- 27) Maitre, A., Soulat, J.M., Masclet, P., Marques, M. & de Gaudemar, R. (2002) Exposure to carcinogenic air pollutants among policemen working close to traffic in an urban area. *Scand. J. Work Environ. Health*, **28**, 402-410
- 28) Malaka, T. & Kodama, A.M. (1990) Respiratory health of plywood workers occupationally exposed to formaldehyde. *Arch. Environ. Health*, **45**, 288-294
- 29) Miguel, A.H., De Aquino Neto, F.R., Cardoso, J.N., Vasconcellos, P.D.C., Pereira, A.S. & Marquez, K.S.G. (1995) Characterization of indoor air quality in the cities of Sao Paulo and Rio de Janeiro, Brazil. *Environ. Sci. Technol.*, **29**, 338-345
- 30) Milton, D.K., Walters, M.D., Hammond, K. & Evans, J.S. (1996) Workers exposure to endotoxin, phenolic compounds, and formaldehyde in a fiberglass insulation manufacturing plant. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **57**, 889-896
- 31) Montero, L., Vasconcellos, P.C., Souza, S.R., Pires, M.A., Sanchez-Ccoyllo, O.R., Andrade, M.F. & Carvalho, L.R. (2001) Measurements of atmospheric carboxylic acids and carbonyl compounds in Sao Paulo City, Brazil. *Environ. Sci. Technol.*, **35**, 3071-3081
- 32) Mueller, K. (1997) Determination of aldehydes and ketones in the atmosphere - A comparative long time study at an urban and a rural site in Eastern Germany. *Chemosphere*, **35**, 2093-2106
- 33) Pratt, G.C., Palmer, K., Wu, C.Y., Ollaei, F., Hollerbach, C. & Fenske, M.J. (2000) An assessment of air toxics in Minnesota. *Environ. Health Perspect.*, **108**, 815-825
- 34) Priha, E., Riipinen, H. & Korhonen, K. (1986) Exposure to formaldehyde and solvents in Finnish furniture factories in 1975-1984. *Ann. Occup. Hyg.*, **30**, 289-294
- 35) Ryan, T.J., Burroughs, G.E., Taylor, K. & Lovein, R.J. (2003) Video exposure assessment demonstrate excessive laboratory formaldehyde exposures. *Appl. Occup. Environ. Hyg.*, **18**, 450-457
- 36) Sass-Kortsak, A.M., Holness, D.L., Pilger, C.W. & Nethercott, J.R. (1986) Wood dust and formaldehyde exposures in the cabinet-making industry. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **47**, 747-753
- 37) Schifter, I., Vera, M., Diaz, L., Guzman, E., Ramos, F. & Lopez-Salinas, E. (2001) Environmental implications on the oxygenation of gasoline with ethanol in the metropolitan area of Mexico City. *Environ. Sci. Technol.*, **35**, 1893-1901
- 38) Sexton, K., Petreas, M.X. & Liu, K.-S. (1989) Formaldehyde exposures inside mobile homes. *Environ. Sci. Technol.*, **23**, 985-988
- 39) Shah, J.J. & Singh, H.B. (1988) Distribution of volatile chemicals in outdoor and indoor air. A national VOCs data base. *Environ. Sci. Technol.*, **22**, 1381-1388
- 40) Shaham, J., Bomstein, Y., Meltzer, A., Kaufman, Z., Palma, E. & Ribak, J. (1996) DNA-protein crosslinks, a biomarker of exposure to formaldehyde - *In vitro* and *in vivo* studies. *Carcinogenesis*, **17**, 121-125
- 41) Shaham, J., Gurvich, R. & Kaufman, Z. (2002) Sister chromatid exchange in pathology staff occupationally exposed to formaldehyde. *Mutat. Res.*, **514**, 115-123
- 42) Shields, P.G., Xu, G.X., Blot, W.J., Fraumeni, J.F., Jr, Trivers, G.E., Pellizzari, E.D., Qu, Y.H., Gao, Y.T. & Harris, C.C. (1995) Mutagens from heated Chinese and US cooking oils. *J. Natl. Cancer Inst.*, **87**, 836-841
- 43) Skisak, C.M. (1983) Formaldehyde vapor exposures in anatomy laboratories. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **44**, 948-950
- 44) Stewart, P.A., Cubit, D.A., Blair, A. & Spirtas, R. (1987a) Performance of two formaldehyde passive dosimeters. *Appl. Ind. Hyg.*, **2**, 61-65
- 45) Stewart, P.A., Cubit, D.A. & Blair, A. (1987b) Formaldehyde levels in seven industries. *Appl. Ind. Hyg.*, **2**, 231-236
- 46) Tan, Y.-M., DiBerardinis, L. & Smith, T. (1999) Exposure assessment of laboratory students. *Appl. Occup. Ind. Hyg.*, **14**, 530-538
- 47) Triebig, G., Schaller, K.-H., Berger, B., Müller, J. & Valentin, H. (1989) Formaldehyde exposure at various workplaces. *Sci. Total Environ.*, **79**,

- 48) Wantke, F., Focke, M., Hemmer, W., Bracun, R., Wolf-Abdolvahab, S., Gotz, M., Jarisch, R., Gotz, M., Tschabitscher, M., Gann, M. & Tappler, P. (2000) Exposure to formaldehyde and phenol during an anatomy dissecting course: Sensitizing potency of formaldehyde in medical students. *Allergy*, **55**, 84-87
- 49) Weila, R.L., Main, H.H., Arriaga, J.L., Martínez, G., V & Ramadan, A.B. (2001) Atmospheric volatile organic compound measurements during the 1996 Paso del Norte Ozone Study. *Sci. Total Environ.*, **276**, 153-169
- 50) Wu, P.C., Li, Y.Y., Lee, C.C., Chiang, C.M. & Su, H.J.J. (2003) Risk assessment of formaldehyde in typical office buildings in Taiwan. *Indoor Air*, **13**, 359-363
- 51) Ying, C.-J., Yan, W.-S., Zhao, M.-Y., Ye, X.-L., Xie, H., Yin, S.-Y. & Zhu, X.-S. (1997) Micronuclei in nasal mucosa, oral mucosa and lymphocytes in students exposed to formaldehyde vapor in anatomy class. *Biomed. Environ. Sci.*, **10**, 451-455
- 52) Ying, C.-J., Ye, X.-L., Xie, H., Yan, W.-S., Zhao, M.-Y., Xia, T. & Yin, S.-Y. (1999) Lymphocytes and sister-chromatid exchanges in the students exposed to formaldehyde vapor. *Biomed. Environ. Sci.*, **12**, 88-94
- 表 2 Section 2(Studies of cancer in humans)の入手文献
- 1) Acheson, E.D., Barnes, H.R., Gardner, M.J., Osmond, C., Pannett, B. & Taylor, C.P. (1984) Formaldehyde in the British chemical industry: An occupational cohort mortality study. *Lancet*, **i**, 611-616
- 2) Andersen, S.K., Jensen, O.M. & Oliva, D. (1982) Exposure to formaldehyde and lung cancer in Danish physicians. *Ugeskr. Laeg.*, **144**, 1571-1573 (in Danish)
- 3) Andjelkovich, D.A., Shy, C.M., Brown, M.H., Janszen, D.B., Levine, R.J. & Richardson, R.B. (1994) Mortality of iron foundry workers. III. Lung cancer case-control study. *J. Occup. Med.*, **36**, 1301-1309
- 4) Andjelkovich, D.A., Janszen, D.B., Brown, M.H., Richardson, R.B. & Miller, F.J. (1995) Mortality of iron foundry workers: IV. Analysis of a subcohort exposed to formaldehyde. *J. Occup. Environ. Med.*, **37**, 826-837
- 5) Armstrong, R.W., Imrey, P.B., Lye, M.S., Armstrong, M.J., Yu, M.C. & Sani, S. (2000) Nasopharyngeal carcinoma in Malaysian Chinese: Occupational exposures to particles, formaldehyde and heat. *Int. J. Epidemiol.*, **29**, 991-998
- 6) Berrino, F., Richiardi, L., Boffetta, P., Esteve, J., Belletti, I., Raymond, L., Troschel, L., Pisani, P., Zubiri, L., Ascunce, N., Guberan, E., Tuyns, A., Terracini, B. & Merletti, F. (2003) Occupation and larynx and hypopharynx cancer: A job-exposure matrix approach in an international case-control study in France, Italy, Spain and Switzerland. *Cancer Causes Control*, **14**, 213-223
- 7) Blair, A. & Kazerouni, N. (1997) Reactive chemicals and cancer. *Cancer Causes Control*, **8**, 473-490
- 8) Blair, A., Zheng, T., Linos, A., Stewart, P.A., Zhang, Y.W. & Cantor, K.P. (2001) Occupation and leukemia: A population-based case-control study in Iowa and Minnesota. *Am. J. Ind. Med.*, **40**, 3-14
- 9) Bond, G.G., Flores, G.H., Shellenberger, R.J., Cartmill, J.B., Fishbeck, W.A. & Cook, R.R. (1986) Nested case-control study of lung cancer among chemical workers. *Am. J. Epidemiol.*, **124**, 53-66
- 10) Brandwein, M., Pervez, N. & Biller, H. (1987) Nasal squamous carcinoma in an undertaker-Does formaldehyde play a role? *Rhinology*, **25**, 279-284
- 11) Brownson, R.C., Alavanja, M.C. & Chang, J.C. (1993) Occupational risk factors for lung cancer among nonsmoking women: A case-control study in Missouri (United States). *Cancer Causes Control*, **4**, 449-454
- 12) Cantor, K.P., Stewart, P.A., Brinton, L.A. & Dosemeci, M. (1995) Occupational exposures and female breast cancer mortality in the United States. *J. Occup. Environ. Med.*, **37**, 336-348
- 13) Chiaze, L., Jr, Watkins, D.K., Fryar, C. & Kozono, J. (1993) A case-control study of malignant and non-malignant respiratory disease among employees of a fiberglass manufacturing facility. II. Exposure assessment. *Br. J. Ind. Med.*, **50**, 717-725
- 14) Chiaze, L., Watkins, D.K. & Fryar, C. (1997) Historical cohort mortality study of a continuous filament fiberglass manufacturing plant. I. White men. *Occup. Environ. Med.*, **39**, 432-441
- 15) Coggon, D., Pannett, B. & Acheson, E.D. (1984) Use of job-exposure matrix in an occupational analysis of lung and bladder cancers on the basis of death certificates. *J. Natl Cancer Inst.*, **72**, 61-65
- 16) Coggon, D., Harris, E.C., Poole, J. & Palmer, K.T. (2003) Extended follow-up of a cohort of British chemical workers exposed to formaldehyde. *J. Natl Cancer Inst.*, **95**, 1608-1614
- 17) Collins, J.J., Acquavella, J.F. & Esmen, N.A. (1997) An updated meta-analysis of formaldehyde exposure and upper respiratory tract cancers. *J. Occup. Environ. Med.*, **39**, 639-651
- 18) Collins, J.J., Esmen, N.A. & Hall, T.A. (2001) A review and meta-analysis of formaldehyde exposure and pancreatic cancer. *Am. J. Ind. Med.*, **39**, 336-345
- 19) Collins, J.J. & Lineker, G.A. (2004) A review and meta-analysis of formaldehyde exposure and leukemia. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, **40**, 81-91
- 20) Dumas, S., Parent, M.E., Siemietycki, J. & Brisson, J. (2000). Rectal cancer and occupational risk factors: a hypothesis-generating, exposure-based case-control study. *Int. J. Cancer*, **87**, 874-879
- 21) Elci, O.C., Akpınar-Elci, M., Blair, A. & Dosemeci, M. (2003) Risk of laryngeal cancer by occupational chemical exposure in Turkey. *J. Occup. Environ. Med.*, **45**, 1100-1106
- 22) Fritschi, L. & Siemietycki, J. (1996) Lymphoma, myeloma and occupation: Results of a case-control study. *Int. J. Cancer*, **67**, 498-503
- 23) Gardner, M.J., Pannett, B., Winter, P.D. & Cruddas, A.M. (1993) A cohort study of workers exposed to formaldehyde in the British chemical industry: An update. *Br. J. Ind. Med.*, **50**, 827-834

- 24) Gérin, M., Siemiatycki, J., Nadon, L., Dewar, R. & Krewski, D. (1989) Cancer risks due to occupational exposure to formaldehyde: Results of a multi-site case-control study in Montreal. *Int. J. Cancer*, **44**, 53-58
- 25) Goldoft, M., Weiss, N., Vaughan, T. & Lee, J. (1993) Nasal melanoma. *Br. J. Ind. Med.*, **50**, 767-768
- 26) Gustavsson, P., Jakobsson, R., Johansson, H., Lewin, F., Norell, S. & Rutkvist, L.E. (1998) Occupational exposures and squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx, larynx, and oesophagus: a case-control study in Sweden. *Occup. Environ. Med.*, **55**, 393-400
- 27) Halperin, W.E., Goodman, M., Stayner, L., Elliott, L.J., Keenlyside, R.A. & Landrigan, P.J. (1983) Nasal cancer in a worker exposed to formaldehyde. *J. Am. Med. Assoc.*, **249**, 510-512
- 28) Hansen, J. & Olsen, J.H. (1995) Formaldehyde and cancer morbidity among male employees in Denmark. *Cancer Causes Control*, **6**, 354-360
- 29) Hansen, J. & Olsen, J.H. (1996) [Occupational exposure to formaldehyde and risk of cancer.] *Ugeskr. Laeger.*, **158**, 4191-4194 (in Danish)
- 30) Hauptmann et al (2003) Mortality from lymphohematopoietic malignancies among workers in formaldehyde industries. *J Natl Cancer Inst.*, **95**, 1615-1623
- 31) Hauptmann et al (2004) Mortality from solid cancers among workers in formaldehyde industries. *Am J Epidemiol.*, **159**, 1117-1130
- 32) Hernberg, S., Westerholm, P., Schultz-Larsen, K., Degerth, R., Kuosma, E., Englund, A., Engzell, U., Hansen, H.S. & Mutanen, P. (1983a) Nasal and sinonasal cancer. Connection with occupational exposures in Denmark, Finland and Sweden. *Scand. J. Work Environ. Health*, **9**, 315-326
- 33) Hernberg, S., Collan, Y., Degerth, R., Englund, A., Engzell, U., Kuosma, E., Mutanen, P., Nordlinder, H., Hansen, H.S., Schultz-Larsen, K., et al. (1983b) Nasal cancer and occupational exposures. Preliminary report of a joint Nordic case-referent study. *Scand. J. Work Environ. Health*, **9**, 208-213
- 34) Hildesheim, A., Dosemeci, M., Chan, C.C., Chen, C.J., Cheng, Y.J., Hsu, M.M., Chen, I.H., Mittl, B.F., Sun, B., Levine, P.H., Chen, J.Y., Brinton, L.A. & Yang, C.S. (2001) Occupational exposure to wood, formaldehyde, and solvents and risk of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, **10**, 1145-1153
- 35) Holly, E.A., Aston, D.A., Ahn, D.K. & Smith, A.H. (1996) Intraocular melanoma linked to occupations and chemical exposures. *Epidemiology*, **7**, 55-61
- 36) Holmström, M. & Lund, V.J. (1991) Malignant melanomas of the nasal cavity after occupational exposure to formaldehyde. *Br. J. Ind. Med.*, **48**, 9-11
- 37) Kauppinen, T. & Partanen, T. (1988) Use of plant- and period-specific job-exposure matrices in studies on occupational cancer. *Scand. J. Work Environ. Health*, **14**, 161-167
- 38) Kerner, G.J., Ji, B.T., Dosemeci, M., Silverman, D.T., Balbus, J. & Zahm, S.H. (1999) Occupational risk factors for pancreatic cancer: a case-control study based on death certificates from 24 US states. *Am. J. Ind. Med.*, **36**, 260-270
- 39) Laforest, L., Luce, D., Goldberg, P., Begin, D., Gerin, M., Demers, P.A., Brugere, J. & Leclerc, A. (2000) Laryngeal and hypopharyngeal cancers and occupational exposure to formaldehyde and various dusts: A case-control study in France. *Occup. Environ. Med.*, **57**, 767-773
- 40) Luce, D., Leclerc, A., Begin, D., Demers, P.A., Gerin, M., Orlowski, E., Kogevinas, M., Belli, S., Bugel, I., Bolm-Audorff, U., Brinton, L.A., Comba, P., Hardell, L., Hayes, R.B., Magnani, C., 41) Merler, E., Preston-Martin, S., Vaughan, T.L., Zheng, W. & Boffetta, P. (2002) Sinonasal cancer and occupational exposures: A pooled analysis of 12 case-control studies. *Cancer Causes Control*, **13**, 147-157
- 42) Malker, H.S.R., McLaughlin, J.K., Weiner, J.A., Silverman, D.T., Blot, W.J., Ericsson, J.L.E. & Fraumeni, J.F., Jr (1990) Occupational risk factors for nasopharyngeal cancer in Sweden. *Br. J. Ind. Med.*, **47**, 213-214
- 43) Marsh, G.M., Youk, A.O., Buchanich, J.M., Cassidy, L.D., Lucas, L.J., Esmen, N.A. & Gathuru, I.M. (2002) Pharyngeal cancer mortality among chemical plant workers exposed to formaldehyde. *Toxicol. Ind. Health*, **18**, 257-268
- 44) Merletti, F., Boffetta, P., Ferro, G., Pisani, P. & Terracini, B. (1991) Occupation and cancer of the oral cavity or oropharynx in Turin, Italy. *Scand. J. Work Environ. Health*, **17**, 248-254
- 45) Nisse, C., Haguenoer, J.M., Grandbastien, B., Preudhomme, C., Fontaine, B., Brillet, J.M., Lejeune, R. & Fenaux, P. (2001) Occupational and environmental risk factors of the myelodysplastic syndromes in the North of France. *Br. J. Haematol.*, **112**, 927-935
- 46) Ojajarvi, I.A., Partanen, T.J., Ahlbom, A., Boffetta, P., Hakulinen, T., Jourenkova, N., Kauppinen, T.P., Kogevinas, M., Porta, M., Vainio, H.U., Weiderpass, E. & Wesseling, C.H. (2000) Occupational exposures and pancreatic cancer: A meta-analysis. *Occup. Environ. Med.*, **57**, 316-324
- 47) Ott, M.G., Teta, J.T. & Greenberg, H.L. (1989) Lymphatic and hematopoietic tissue cancer in a chemical manufacturing environment. *Am. J. Ind. Med.*, **16**, 631-643
- 48) Partanen, T., Kauppinen, T., Nurminen, M., Nickels, J., Hernberg, S., Hakulinen, T., Pukkala, E. & Savonen, E. (1985) Formaldehyde exposure and respiratory and related cancers. A case-referent study among Finnish woodworkers. *Scand. J. Work Environ. Health*, **11**, 409-415
- 49) Partanen, T., Kauppinen, T., Hernberg, S., Nickels, J., Luukkonen, R., Hakulinen, T. & Pukkala, E. (1990) Formaldehyde exposure and respiratory cancer among woodworkers—An update. *Scand. J. Work Environ. Health*, **16**, 394-400
- 50) Partanen, T., Kauppinen, T., Luukkonen, R., Hakulinen, T., Pukkala, E. (1993) Malignant lymphomas and leukemias, and exposures in the wood industry: An industry-based case-referent study. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **64**, 593-596
- 51) Pinkerton, L., Hein, M. & Stayner, L. (2004) Mortality among a cohort of garment workers exposed to formaldehyde: An update. *Occup. Environ. Med.*, **61**, 193-200
- 52) Siemiatycki, J., Dewar, R., Nadon, L. & Gerin, M. (1994) Occupational risk factors for bladder cancer: Results from a case-control study in Montreal, Quebec, Canada. *Am. J. Epidemiol.*, **140**, 1061-1080
- 53) Stayner, L., Smith, A.B., Reeve, G., Blade, L., Elliott, L., Keenlyside, R. & Halperin, W. (1985) Proportionate mortality study of workers in the garment industry exposed to formaldehyde. *Am. J. Ind. Med.*, **7**, 229-240
- 54) Stayner, L.T., Elliott, L., Blade, L., Keenlyside, R. & Halperin, W. (1988) A retrospective cohort mortality study of workers exposed to formaldehyde in the garment industry. *Am. J. Ind. Med.*, **13**, 667-681
- 55) Steenland, K., Nowlin, S., Ryan, B., et al. (1992) Use of multiple-cause mortality data in epidemiologic analyses: US rate and proportion files developed by the National Institute for Occupational Safety and Health and the National Cancer Institute. *Am. J. Epidemiol.*, **136**, 855-862
- 56) Stellman, S.D., Demers, P.A., Colin, D. & Boffetta, P. (1998) Cancer mortality and wood dust exposure among participants in the American Cancer Society cancer prevention study-II (CPS-II). *Am. J. Ind. Med.*, **34**, 229-237
- 57) Stone, R.A., Youk, A.O., Marsh, G.M., Buchanich, J.M., McHenry, M.B. & Smith, T.J. (2001) Historical cohort study of US man-made vitreous fiber production workers: IV. Quantitative exposure-response analysis of the nested case-control study of respiratory system cancer. *J. Occup. Environ. Med.*, **43**, 779-792
- 58) 't Mannetje, A., Kogevinas, M., Luce, D., Demers, P.A., Begin, D., Bolm-Audorff, U., Comba, P., Gerin, M., Hardell, L., Hayes, R.B., Leclerc, A., Magnani, C., Merler, E., Tobias, A. & Boffetta, P. (1999) Sinonasal cancer, occupation, and tobacco smoking in European women and men. *Am. J. Ind. Med.*, **36**, 101-107
- 59) Tatham, L., Tolbert, P. & Kjeldsberg, C. (1997) Occupational risk factors for subgroups of non-Hodgkin's lymphoma. *Epidemiology*, **8**, 551-558
- 60) Vaughan, T.L., Strader, C., Davis, S. & Daling, J.R. (1986a) Formaldehyde and cancers of the pharynx, sinus and nasal cavity: I. Occupational exposures. *Int. J. Cancer*, **38**, 677-683
- 61) Vaughan, T.L., Strader, C., Davis, S. & Daling, J.R. (1986b) Formaldehyde and cancers of the pharynx, sinus and nasal cavity: II. Residential exposures. *Int. J. Cancer*, **38**, 685-688
- 62) Vaughan, T.L., Stewart, P.A., Teschke, K., Lynch, C.F., Swanson, G.M., Lyon, J.L. & Berwick, M. (2000) Occupational exposure to formaldehyde and wood dust and nasopharyngeal carcinoma. *Occup. Environ. Med.*, **57**, 376-384
- 63) Vecchio, D., Sasco, A.J. & Cann, C.I. (2003) Occupational risk in health care and research. *Am. J. Ind. Med.*, **43**, 369-397
- 64) West, R.R., Stafford, D.A., Farrow, A. & Jacobs, A. (1995) Occupational and environmental exposures and myelodysplasia - A case-control study. *Leuk. Res.*, **19**, 127-139
- 65) Wortley, P., Vaughan, T.L., Davis, S., Morgan, M.S. & Thomas, D.B. (1992) A case-control study of occupational risk factors for laryngeal cancer. *Br. J. Ind. Med.*, **49**, 837-844
- 66) Youk, A.O., Marsh, G.M., Stone, R.A., Buchanich, J.M. & Smith, T.J. (2001) Historical cohort study of US man-made vitreous fiber production workers: III. Analysis of exposure-weighted measures of respirable fibers and formaldehyde in the nested case-control study of respiratory system cancer. *J. Occup. Environ. Med.*, **43**, 767-778

表 3 Section 3(Studies of cancer in experimental animals)の入手文献

- 1) Albert, R.E., Sellakumar, A.R., Laskin, S., Kuschner, M., Nelson, N. & Snyder, C.A. (1982) Gaseous formaldehyde and hydrogen chloride induction of nasal cancer in the rat. *J. Natl Cancer Inst.*, **68**, 597-603
- 2) Dalbey, W.E. (1982) Formaldehyde and tumors in hamster respiratory tract. *Toxicology*, **24**, 9-14
- 3) Feron, V.J., Til, H.P. & Woutersen, R.A. (1990) Letter to the Editor. *Toxicol. Ind. Health*, **6**, 637-639
- 4) Gibson, J.E. (1984) Coordinated toxicology: an example study with formaldehyde. *Concepts Toxicol.*, **1**, 276-282
- 5) Holmström, M., Wilhelmsson, B. & Hellquist, H. (1989) Histological changes in the nasal mucosa in rats after long-term exposure to formaldehyde and wood dust. *Acta Otolaryngol.*, **108**, 274-283
- 6) Horton, A.W., Tye, R. & Stemmer, K.L. (1963) Experimental carcinogenesis of the lung. Inhalation of gaseous formaldehyde or an aerosol of coal tar by C3H mice. *J. Natl Cancer Inst.*, **30**, 31-43
- 7) Iversen, O.H. (1986) Formaldehyde and skin carcinogenesis. *Environ. Int.*, **12**, 541-544
- 8) Kamata, E., Nakadate, E., Uchida, O., Ogawa, Y., Suzuki, S., Kaneko, T., Saito, M. & Kurokawa, Y. (1997) Results of a 28-month chronic inhalation toxicity study of formaldehyde in male Fisher-344 rats. *J. Toxicol. Sci.*, **22**, 239-254
- 9) Kerns, W.D., Pavkov, K.L., Donofrio, D.J., Gralla, E.J. & Swenberg, J.A. (1983a) Carcinogenicity of formaldehyde in rats and mice after long-term inhalation exposure. *Cancer Res.*, **43**, 4382-4392
- 10) Kerns, W.D., Donofrio, D.J. & Pavkov, K.L. (1983b) The chronic effects of formaldehyde inhalation in rats and mice: a preliminary report. In: Gibson, J.E., ed., *Formaldehyde Toxicity*, Washington DC, Hemisphere, pp. 111-131
- 11) Litvinov, N.N., Voronin, V.M. & Kazachkov, V.I. (1984) Concerning the modifying effect of aniline, lead nitrate, carbon tetrachloride and formaldehyde on chemical blastogenesis. *Vopr. Onkol.*, **30**, 56-60 (in Russian)
- 12) Monticello, T.M., Swenberg, J.A., Gross, E.A., Leiniger, J.R., Kimbell, J.S., Seilkop, S., Starr, T.B., Gibson, J.E. & Morgan, K.T. (1996) Correlation of regional and nonlinear formaldehyde-induced nasal cancer with proliferating populations of cells. *Cancer Res.*, **56**, 1012-1022
- 13) Morgan, K.T., Jiang, X.-Z., Starr, T.B. & Kerns, W.D. (1986) More precise localization of nasal tumors associated with chronic exposure of F-344 rats to formaldehyde gas. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **82**, 264-271
- 14) Sellakumar, A.R., Snyder, C.A., Solomon, J.J. & Albert, R.E. (1985) Carcinogenicity of formaldehyde and hydrogen chloride in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **81**, 401-406
- 15) Soffritti, M., Maltoni, C., Maffei, F. & Biagi, R. (1989) Formaldehyde: an experimental multipotential carcinogen. *Toxicol. Ind. Health*, **5**, 699-730
- 16) Soffritti, M., Belpoggi, F., Lambertini, L., Lauriola, M., Padovani, M. & Maltoni, C. (2002) Results of long-term experimental studies on the carcinogenicity of formaldehyde and acetaldehyde in rats. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **982**, 87-105
- 17) Swenberg, J.A., Kerns, W.D., Mitchell, R.I., Gralla, E.J. & Pavkov, K.L. (1980) Induction of squamous cell carcinomas of the rat nasal cavity by inhalation exposure to formaldehyde vapor. *Cancer Res.*, **40**, 3398-3402
- 18) Takahashi, M., Hasegawa, R., Furukawa, F., Toyoda, K., Sato, H. & Hayashi, Y. (1986) Effects of ethanol, potassium metabisulfite, formaldehyde and hydrogen peroxide on gastric carcinogenesis in rats after initiation with *N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine. *Jpn. J. Cancer Res.*, **77**, 118-124
- 19) Til, H.P., Woutersen, R.A., Feron, V.J., Hollanders, V.H.M. & Falke, H.E. (1989) Two-year drinking-water study of formaldehyde in rats. *Food. Chem. Toxicol.*, **27**, 77-87
- 20) Tobe, M., Naito, K. & Kurokawa, Y. (1989) Chronic toxicity study on formaldehyde administered orally to rats. *Toxicology*, **56**, 79-86
- 21) Woutersen, R.A., van Garderen-Hoetmer, A., Bruijntjes, J.P., Zwart, A. & Feron, V.J. (1989) Nasal tumours in rats after severe injury to the nasal mucosa and prolonged exposure to 10 ppm formaldehyde. *J. Appl. Toxicol.*, **9**, 39-46
- 22) Yanysheva, N.A., Balenko, N.V., Chernichenko, I.A., Litvichenko, O.N., Sovetkova, L.S. & Babij, V.F. (1998) Characteristics of modifying effects of formaldehyde on carcinogenesis. *Gig. Sanit.*, **8**, 51-54 (in Russian)

表 4 Section 4(Other relevant data)の入手文献

- 1) Alderson, T. (1967) Induction of genetically recombinant chromosomes in the absence of induced mutation. *Nature*, **215**, 1281-1283
- 2) Andersson, M., Agurell, E., Vaghef, H., Bolcsfoldi, G. & Hellman, B. (2003) Extended-term cultures of human T-lymphocytes and the comet assay: A useful combination when testing for genotoxicity in vitro? *Mutat. Res.*, **540**, 43-55
- 3) Auerbach, C., Moutschen-Dahmen, M. & Moutschen, J. (1977) Genetic and cytogenetical effects of formaldehyde and related compounds. *Mutat. Res.*, **39**, 317-361
- 4) Ballarin, C., Sarto, F., Giacomelli, L., Battista Bartolucci, G. & Clonfero, E. (1992) Micronucleated cells in nasal mucosa of formaldehyde-exposed workers. *Mutat. Res.*, **280**, 1-7
- 5) Barber, R.D. & Donohue, T.J. (1998) Pathways for transcriptional activation of a glutathione-dependent formaldehyde dehydrogenase gene. *J. Mol. Biol.*, **280**, 775-784
- 6) Basler, A., van der Hude, H. & Scheutwinkel-Reich, M. (1985) Formaldehyde-induced sister chromatid exchanges *in vitro* and the influence of the exogenous metabolizing systems S9 mix and primary hepatocytes. *Arch. Toxicol.*, **58**, 10-13
- 7) Batalha, J.R., Guimaraes, E.T., Lobo, D.J.A., Lichtenfels, J.F.C., Deur, T., Carvalho, H.A., Alves, E.S., Domingos, M., Rodrigues, G.S. & Saldiva, P.H.N. (1999) Exploring the clastogenic effects of air pollutants in Sao Paulo (Brazil) using the Tradescantia micronuclei assay. *Mutat. Res.*, **426**, 229-232
- 8) Bauchinger, M. & Schmid, E. (1985) Cytogenetic effects in lymphocytes of formaldehyde workers of a paper factory. *Mutat. Res.*, **158**, 195-199
- 9) Bender, J. (2002) The use of noncancer endpoints as a basis for establishing a reference concentration for formaldehyde. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, **35**, 23-31
- 10) Blasiak, J., Treziac, A., Malecka-Panas, E., Drzewoski, J. & Wojewodzka, M. (2000) In vitro genotoxicity of ethanol and acetaldehyde in human lymphocytes and the gastrointestinal tract mucosa cells. *Toxicol. In Vitro*, **14**, 287-295
- 11) Boj, J.R., Cortes, O. & Canalda, C. (2003) The acute nephrotoxicity of systemically administered formaldehyde in rats. *Eur. J. Paediat. Dent.*, **4**, 16-20
- 12) Bolt, H.M. (2003) Genotoxicity - Threshold or not? Introduction of cases of industrial chemicals. *Toxic. Lett.*, **140-141**, 43-51
- 13) Burge, P.S., Harries, M.G., Lam, W.K., O'Brien, I.M. & Patchett, P. (1985) Occupational asthma due to formaldehyde. *Thorax*, **40**, 255-260
- 14) Casanova, M., Heck, H.d' A. & Janszen, D. (1996) Comments on 'DNA-crosslinks, a biomarker of exposure to formaldehyde-in vitro and in vivo studies' by Shaham et al. *Carcinogenesis*, **17**, 2097-2098
- 15) Cassee, F.R., Arts, J.H.E., Groten, J.P. & Feron, V.J. (1996) Sensory irritation to mixtures of formaldehyde, acrolein and acetaldehyde. *Arch. Toxicol.*, **70**, 329-337
- 16) Cassidy, S.L., Dix, K.M. & Jenkins, T. (1983) Evaluation of a testicular sperm head counting technique using rats exposed to dimethoxyethyl phthalate (DMEP), glycerol α -monochlorohydrin (GMCH), epichlorohydrin (ECH), formaldehyde (FA), or methyl methanesulphonate (MMS). *Arch. Toxicol.*, **53**, 71-78
- 17) Chanet, R., Izard, C. & Moustacchi, E. (1975) Genetic effects of formaldehyde in yeast. I. Influence of the growth stages on killing and recombination. *Mutat. Res.*, **33**, 179-186
- 18) Chang, H.L., Kuo, M.L. & Lin J.M. (1997) Mutagenic activity of incense smoke in comparison to formaldehyde and acetaldehyde in *Salmonella typhimurium* TA102. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **58**, 394-401
- 19) Collins, J.J., Ness, R., Tyl, R.W., Krivanek, N., Esn, N.A. & Hall, T.A. (2001) A review of adverse pregnancy outcomes and formaldehyde exposure in human and animal studies. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, **34**, 17-34
- 20) Connor, T.H., Barrie, M.D., Theiss, J.C., Matney, T.S. & Ward, J.B., Jr (1983) Mutagenicity of formalin in the Ames assay. *Mutat. Res.*, **119**, 145-149
- 21) Conolly, R.B. (2002) The use of biologically based modeling in risk assessment. *Toxicology*, **181-182**, 275-279
- 22) Craft, T.R., Bermudez, E. & Skopek, T.R. (1987) Formaldehyde mutagenesis and formation of DNA-protein crosslinks in human lymphoblasts *in vitro*. *Mutat. Res.*, **176**, 147-155
- 23) Dallas, C.E., Scott, M.J., Ward, J.B., Jr & Theiss, J.C. (1992) Cytogenetic analysis of pulmonary lavage and bone marrow cells of rats after repeated formaldehyde inhalation. *J. Appl. Toxicol.*, **12**, 199-203

- 24) Deltour, L., Foglio, M.H. & Duester, G. (1999) Metabolic deficiencies in alcohol dehydrogenase *Adh1*, *Adh3*, and *Adh4* null mutant mice. Overlapping roles of *Adh1* and *Adh4* in ethanol clearance and metabolism of retinol to retinoic acid. *J. Biol. Chem.*, **274**, 16796-16801
- 25) Demkowicz-Dobrzanski, K. & Castonguay, A. (1992) Modulation by glutathione of DNA strand breaks induced by 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone and its aldehyde metabolites in rat hepatocytes. *Carcinogenesis*, **13**, 1447-1454
- 26) Diaz, M., Achkor, H., Titarenko, E. & Martinez, M.C. (2003) The gene encoding glutathione-dependent formaldehyde dehydrogenase/GSNO reductase is responsive to wounding, jasmonic acid and salicylic acid. *FEBS Lett.*, **543**, 136-139
- 27) Dicker, E. & Cederbaum, A.I. (1986) Inhibition of the low-Km mitochondrial aldehyde dehydrogenase by diethyl maleate and phorone in vivo and in vitro. Implications for formaldehyde metabolism. *Biochem. J.*, **240**, 821-827
- 28) Douglas, M. & Rogers, S.O. (1998) DNA damage caused by common cytological fixatives. *Mutat. Res.*, **401**, 77-88
- 29) Dresch, J. & Bauehinger, M. (1988) Direct analysis of the clastogenic effect of formaldehyde in unstimulated human lymphocytes by means of the premature chromosome condensation technique. *Mutat. Res.*, **204**, 349-352
- 30) Duester, G., Farres, J., Felder, M.R., Holmes, R.S., Hoog, J.O., Pares, X., Plapp, B.V., Yin, S.J. & Jornvall, H. (1999) Recommended nomenclature for the vertebrate alcohol dehydrogenase gene family. *Biochem. Pharmacol.*, **58**, 389-395
- 31) Epstein, S.S. & Shafner, H. (1968) Chemical mutagens in the human environment. *Nature*, **219**, 385-387
- 32) Estonius, M., Höög, J.-O., Danielsson, O. & Jörnvall, H. (1994) Residues specific for class III alcohol dehydrogenase. Site-directed mutagenesis of the human enzyme. *Biochemistry*, **33**, 15080-15085
- 33) Estonius, M., Svensson, S. & Höög, J.O. (1996) Alcohol dehydrogenase in human tissues: localisation of transcripts coding for five classes of the enzyme. *FEBS Lett.*, **397**, 338-342
- 34) Fernández, M.R., Biosca, J.A., Norin, A., Jornvall, H. & Pares, X. (1995) Class III alcohol dehydrogenase from *Saccharomyces cerevisiae*: Structural and enzymatic features differ toward the human/mammalian forms in a manner consistent with functional needs in formaldehyde detoxication. *FEBS Lett.*, **370**, 23-26
- 35) Feron, V.J., Til, H.P., de Vrijer, F., Woutersen, R.A., Cassee, F.R. & van Bladeren, P.J. (1991) Aldehydes: Occurrence, carcinogenic potential, mechanism of action and risk assessment. *Mutat. Res.*, **259**, 363-385
- 36) Fleig, I., Petri, N., Stocker, W.G. & Thiess, A.M. (1982) Cytogenetic analyses of blood lymphocytes of workers exposed to formaldehyde in formaldehyde manufacturing and processing. *J. Occup. Med.*, **24**, 1009-1012
- 37) Fontignie-Houbrechts, N. (1981) Genetic effects of formaldehyde in the mouse. *Mutat. Res.*, **88**, 109-114
- 38) Giri, P.R., Krug, J.F., Kozak, C., Moretti, T., O'Brien, S.J., Seunanez, H.N. & Goldman, D. (1989) Cloning and comparative mapping of a human class III (chi) alcohol dehydrogenase cDNA. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **164**, 453-460
- 39) Gocke, E., King, M.-T., Eckhardt, K. & Wild, D. (1981) Mutagenicity of cosmetics ingredients licensed by the European Communities. *Mutat. Res.*, **90**, 91-109
- 40) Goldmacher, V.S. & Thilly, W.G. (1983) Formaldehyde is mutagenic for cultured human cells. *Mutat. Res.*, **116**, 417-422
- 41) Gottschling, L.M., Beaulieu, H.J. & Melvin, W.W. (1984) Monitoring of formic acid in urine of humans exposed to low levels of formaldehyde. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **45**, 19-23
- 42) Grafström, R.C. (1990) In vitro studies of aldehyde effects related to human respiratory carcinogenesis. *Mutat. Res.*, **238**, 175-184
- 43) Grafström, R.C., Fornace, A., Jr & Harris, C.C. (1984) Repair of DNA damage caused by formaldehyde in human cells. *Cancer Res.*, **44**, 4323-4327
- 44) Grafström, R.C., Curren, R.D., Yang, L.L. & Harris, C.C. (1985) Genotoxicity of formaldehyde in cultured human bronchial fibroblasts. *Science*, **228**, 89-91
- 45) Graves, R.J., Callander, R.D. & Green, T. (1994) The role of formaldehyde and S-chloromethylglutathione in the bacterial mutagenicity of methylene chloride. *Mutat. Res.*, **320**, 235-243
- 46) Gutheil, W.G., Holmquist, B. & Vallee, B.L. (1992) Purification, characterization, and partial sequence of the glutathione-dependent formaldehyde dehydrogenase from *Escherichia coli*: a class III alcohol dehydrogenase. *Biochemistry*, **31**, 475-481
- 47) Heck, H.d' A., Casanova-Schmitz, M., Dodd, P.B., Schachter, E.N., Witek, T.J. & Tosun, T. (1985) Formaldehyde (CH₂O) concentrations in the blood of humans and Fischer-344 rats exposed to CH₂O under controlled conditions. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **46**, 1-3
- 48) Hedberg, J.J., Strömberg, P. & Höög, J.O. (1998) An attempt to transform class characteristics within the alcohol dehydrogenase family. *FEBS Lett.*, **436**, 67-70
- 49) Hedberg, J.J., Höög, J.O., Nilsson, J.A., Xi, Z., Elfving, A. & Grafstrom, R.C. (2000) Expression of alcohol dehydrogenase 3 in tissue and cultured cells from human oral mucosa. *Am. J. Pathol.*, **157**, 1745-1755
- 50) Hedberg, J.J., Griffiths, W.J., Nilsson, S.J. & Höög, J.O. (2003) Reduction of S-nitrosoglutathione by human alcohol dehydrogenase 3 is an irreversible reaction as analysed by electrospray mass spectrometry. *Eur. J. Biochem.*, **270**, 1249-1256
- 51) Hendrick, D.J., Rando, R.J., Lane, D.J. & Morris, M.J. (1982) Formaldehyde asthma; challenge exposure levels and fate after five years. *J. Occup. Med.*, **24**, 893-897
- 52) Hester, S.D., Benavides, G.B., Yoon, L., Morgan, K.T., Zou, F., Barry, W. & Wolf, D.C. (2003) Formaldehyde-induced gene expression in F344 rat nasal respiratory epithelium. *Toxicology*, **187**, 13-24
- 53) Holmquist, B. & Vallee, B.L. (1991) Human liver class III alcohol and glutathione dependent formaldehyde dehydrogenase are the same enzyme. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **178**, 1371-1377
- 54) Holmquist, B., Moulis, J.-M., Engeland, K. & Vallee, B.L. (1993) Role of arginine 115 in fatty acid activation and formaldehyde dehydrogenase activity of human class III alcohol dehydrogenase. *Biochemistry*, **32**, 5139-5144
- 55) Inoue, K., Nishimukai, H. & Yamasawa, K. (1979) Purification and partial characterization of aldehyde dehydrogenase from human erythrocytes. *Biochim. Biophys. Acta*, **569**, 117-123
- 56) Jensen, N.J. & Cohr, K.-H. (1983) Testing of formaldehyde in the mammalian spot test by inhalation (Abstract No. 73). *Mutat. Res.*, **113**, 266
- 57) Jensen, D.E., Belka, G.K. & Du Bois, G.C. (1998) S-Nitrosoglutathione is a substrate for rat alcohol dehydrogenase class III isoenzyme. *Biochem. J.*, **331**, 659-668
- 58) Johnsen, R.C. & Baillie, D.L. (1988) Formaldehyde mutagenesis of the *cT1* balanced region in *Caenorhabditis elegans*: dose-response curve and the analysis of mutation events. *Mutat. Res.*, **201**, 137-147
- 59) Jones, D.P., Thor, H., Andersson, B. & Orrenius, S. (1978) Detoxification reactions in isolated hepatocytes. Role of glutathione peroxidase, catalase, and formaldehyde dehydrogenase in reactions relating to N-demethylation by the cytochrome P-450 system. *J. Biol. Chem.*, **253**, 6031-6037
- 60) Jörnvall, H., Höög, J.O. & Persson, B. (1999) SDR and MDR: Completed genome sequences show these protein families to be large, of old origin, and of complex nature. *FEBS Lett.*, **445**, 261-264
- 61) Kimbell, J.S., Gross, E.A., Richardson, R.B., Conolly, R.B. & Morgan, K.T. (1997) Correlation of regional formaldehyde flux predictions with the distribution of formaldehyde-induced squamous metaplasia in F344 rat nasal passages. *Mutat. Res.*, **380**, 143-154
- 62) Koivusalo, M., Baumann, M. & Uotila, L. (1989) Evidence for the identity of glutathione-dependent formaldehyde dehydrogenase and class III alcohol dehydrogenase. *FEBS Lett.*, **257**, 105-109
- 63) Krakowiak, A., Gorski, P., Pazdrak, K. & Ruta, U. (1998) Airway response to formaldehyde inhalation in asthmatic subjects with suspected respiratory formaldehyde sensitization. *Am. J. Ind. Med.*, **33**, 274-281
- 64) Kreiger, R.A. & Garry, V.F. (1983) Formaldehyde-induced cytotoxicity and sister-chromatid exchanges in human lymphocyte cultures. *Mutat. Res.*, **120**, 51-55
- 65) Kriebel, D., Sama, S.R. & Cocanour, B. (1993) Reversible pulmonary responses to formaldehyde. A study of clinical anatomy students. *Am. Rev. Respir. Dis.*, **148**, 1509-1515
- 66) Kuykendall, J.R. & Bogdanffy, M.S. (1992) Efficiency of DNA-histone crosslinking induced by saturated and unsaturated aldehydes *in vitro*. *Mutat. Res.*, **283**, 131-136
- 67) Lam, C.-W., Casanova, M. & Heck, H.d' A. (1985) Depletion of nasal mucosal glutathione by acrolein and enhancement of formaldehyde-induced DNA-protein cross-linking by simultaneous exposure to acrolein. *Arch. Toxicol.*, **58**, 67-71
- 68) Le Curieux, F., Marzin, D. & Erb, F. (1993) Comparison of three short-term assays: Results on seven chemicals. Potential contribution to the control of water genotoxicity. *Mutat. Res.*, **319**, 223-236
- 69) Levy, S., Nocentini, S. & Billardon, C. (1983) Induction of cytogenetic effects in human fibroblast cultures after exposure to formaldehyde or

- X-rays. *Mutat. Res.*, **119**, 309-317
- 70) Liber, H.L., Benforado, K., Crosby, R.M., Simpson, D. & Skopek, T.R. (1989) Formaldehyde-induced and spontaneous alterations in human *hprt* DNA sequence and mRNA expression. *Mutat. Res.*, **226**, 31-37
- 71) Liu, L., Hausladen, A., Zeng, M., Que, L., Heitman, J. & Stamler, J.S. (2001) A metabolic enzyme for S-nitrosothiol conserved from bacteria to humans. *Nature*, **410**, 490-494
- 72) Ma, T.-H. & Harris, M.M. (1988) Review of the genotoxicity of formaldehyde. *Mutat. Res.*, **196**, 37-59
- 73) Magaña-Schwencke, N. & Ekert, B. (1978) Biochemical analysis of damage induced in yeast by formaldehyde. II. Induction of cross-links between DNA and protein. *Mutat. Res.*, **51**, 11-19
- 74) Magaña-Schwencke, N. & Moustacchi, E. (1980) Biochemical analysis of damage induced in yeast by formaldehyde. III. Repair of induced cross-links between DNA and proteins in the wild-type and in excision-deficient strains. *Mutat. Res.*, **70**, 29-35
- 75) Magaña-Schwencke, N., Ekert, B. & Moustacchi, E. (1978) Biochemical analysis of damage induced in yeast by formaldehyde. I. Induction of single-strand breaks in DNA and their repair. *Mutat. Res.*, **50**, 181-193
- 76) Marnett, L.J., Hurd, H.K., Hollstein, M.C., Levin, D.E., Esterbauer, H. & Ames, B.N. (1985) Naturally occurring carbonyl compounds are mutagens in *Salmonella* tester strain TA104. *Mutat. Res.*, **148**, 25-34
- 77) Mathison, B.H., Harman, A.E. & Bogdanffy, M.S. (1997) DNA damage in the nasal passageway: A literature review. *Mutat. Res.*, **380**, 77-96
- 78) Migliore, L., Ventura, L., Barale, R., Loprieno, N., Castellino, S. & Pulci, R. (1989) Micronuclei and nuclear anomalies induced in the gastro-intestinal epithelium of rats treated with formaldehyde. *Mutagenesis*, **4**, 327-334
- 79) Monticello, T.M. & Morgan, K.T. (1997) Chemically-induced nasal carcinogenesis and epithelial cell proliferation: a brief review. *Mutat. Res.*, **380**, 33-41.
- 80) Monticello, T.M., Morgan, K.T., Everitt, J.I. & Popp, J.A. (1989) Effects of formaldehyde gas on the respiratory tract of rhesus monkeys. Pathology and cell proliferation. *Am. J. Pathol.*, **134**, 515-527
- 81) Monticello, T.M., Swenberg, J.A., Gross, E.A., Leininger, J.R., Kimbell, J.S., Seilkop, S., Starr, T.B., Gibson, J.E. & Morgan, K.T. (1996) Correlation of regional and nonlinear formaldehyde-induced nasal cancer with proliferating populations of cells. *Cancer Res.*, **56**, 1012-1022
- 82) Mukerjee, N. & Pietruszko, R. (1992) Human mitochondrial aldehyde dehydrogenase substrate specificity: Comparison of esterase with dehydrogenase reaction. *Arch. Biochem. Biophys.*, **299**, 23-29
- 83) Nakao, H., Umebayashi, C., Nakata, M., Nishizaki, Y., Noda, K., Okano, Y. & Oyama, Y. (2003) Formaldehyde-induced shrinkage of rat thymocytes. *J. Pharmacol. Sci.*, **91**, 83-86.
- 84) Natarajan, A.T., Darroudi, F., Bussman, C.J.M. & van Kesteren-van Leeuwen, A.C. (1983) Evaluation of the mutagenicity of formaldehyde in mammalian cytogenetic assays *in vivo* and *in vitro*. *Mutat. Res.*, **122**, 355-360
- 85) Naylor, S., Mason, R.P., Sanders, J.K., Williams, D.H. & Moneti, G. (1988) Formaldehyde adducts of glutathione. Structure elucidation by two-dimensional n.m.r. spectroscopy and fast-atom-bombardment tandem mass spectrometry. *Biochem. J.*, **249**, 573-579
- 86) Odeigah, P.G.C. (1997) Sperm head abnormalities and dominant lethal effects of formaldehyde in albino rats. *Mutat. Res.*, **389**, 141-148
- 87) O'Donovan, M.R. & Mee, C.D. (1993) Formaldehyde is a bacterial mutagen in a range of *Salmonella* and *Escherichia* indicator strains. *Mutagenesis*, **8**, 577-581
- 88) Ohta, T., Watanabe-Akanuma, M., Tokishita, S. & Yamagata, H. (1999) Mutation spectra of chemical mutagens determined by Lac⁺ reversion with *Escherichia coli* WP3101P-WP3106P tester strains. *Mutat. Res.*, **440**, 59-74
- 89) Pazdrak, K., Gorski, P., Krakowiak, A. & Ruta, U. (1993) Changes in nasal lavage fluid due to formaldehyde inhalation. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **64**, 515-519
- 90) Piltten, F.A., Kramer, A., Herrmann, K., Bremer, J. & Koch, S. (2000) Formaldehyde neurotoxicity in animal experiments. *Pathol. Res. Pract.*, **196**, 193-198
- 91) Pluskota-Karwatka, D., Curieux, F.L., Munter, T., Sjöholm, R. & Kronberg, L. (2002) Identification of conjugate adducts formed in the reaction of malonaldehyde-acetaldehyde and malonaldehyde-formaldehyde with cytidine. *Chem. Res. Toxicol.*, **15**, 110-117
- 92) Porter, J.A.H. (1975) Acute respiratory disease following formalin inhalation. *Lancet*, **ii**, 603-604
- 93) Poverenny, A.M., Siomin, Y.A., Saenko, A.S. & Sinzini, B.I. (1975) Possible mechanisms of lethal and mutagenic action of formaldehyde. *Mutat. Res.*, **27**, 123-126
- 94) Quievryn, G. & Zhitkovich, A. (2000) Loss of DNA-protein crosslinks from formaldehyde-exposed cells occurs through spontaneous hydrolysis and active repair process linked to proteosome function. *Carcinogenesis*, **21**, 1573-1580
- 95) Recio, L. (1997) Oncogene and tumor suppressor gene alterations in nasal tumors. *Mutat. Res.*, **380**, 27-31
- 96) Recio, L., Sisk, S., Pluta, L., Bermudez, E., Gross, E.A., Chen, Z., Morgan, K. & Walker, C. (1992) *p53* Mutations in formaldehyde-induced nasal squamous cell carcinomas in rats. *Cancer Res.*, **52**, 6113-6116
- 97) Ross, W.E. & Shipley, N. (1980) Relationship between DNA damage and survival in formaldehyde-treated mouse cells. *Mutat. Res.*, **79**, 277-283
- 98) Ross, W.E., McMillan, D.R. & Ross, C.F. (1981) Comparison of DNA damage by methylmelamines and formaldehyde. *J. Natl Cancer Inst.*, **67**, 217-221
- 99) Sadakane, K., Takano, H., Ichinose, T., Yanagisawa, R. & Shibamoto, T. (2002) Formaldehyde enhances mite allergen-induced eosinophilic inflammation in the murine airway. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.*, **21**, 267-276
- 100) Saladino, A.J., Willey, J.C., Lechner, J.F., Grafström, R.C., LaVeck, M. & Harris, C.C. (1985) Effects of formaldehyde, acetaldehyde, benzoyl peroxide, and hydrogen peroxide on cultured normal human bronchial epithelial cells. *Cancer Res.*, **45**, 2522-2526
- 101) Sander, J.E., Wilson, J.L., Rowland, G.N. & Middendorf, P.J. (1995) Formaldehyde vaporization in the hatcher and the effect on tracheal epithelium of the chick. *Avian Dis.*, **39**, 152-157
- 102) Sanghani, P.C., Stone, C.L., Ray, B.D., Pindel, E.V., Hurley, T.D. & Bosron, W.F. (2000) Kinetic mechanism of human glutathione-dependent formaldehyde dehydrogenase. *Biochemistry*, **39**, 10720-10729
- 103) Schachter, E.N., Witek, T.J., Brody, D.J., Tosun, T., Beck, G.J. & Leaderer, B.P. (1987) A study of respiratory effects from exposure to 2 ppm formaldehyde in occupationally exposed workers. *Environ. Res.*, **44**, 188-205
- 104) Schlink, K., Janben, K., Nitzsche, S., Gebhard, S., Hengstler, J.G., Klein, S. & Oesch, F. (1999) Activity of O⁶-alkylguanine DNA methyltransferase in mononuclear blood cells of formaldehyde-exposed medical students. *Arch. Toxicol.*, **73**, 15-21
- 105) Schlosser, P.M. (1999) Relative roles of convection and chemical reaction for the disposition of formaldehyde and ozone in nasal mucus. *Inhal. Toxicol.*, **11**, 967-980
- 106) Schmid, E., Göggelmann, W. & Bauchinger, M. (1986) Formaldehyde-induced cytotoxic, genotoxic and mutagenic response in human lymphocytes and *Salmonella typhimurium*. *Mutagenesis*, **1**, 427-431
- 107) Schwartz, S.M., Doody, D.R., Fitzgibbons, E.D., Ricks, S., Porter, P.L. & Chen, C. (2001) Oral squamous cell cancer risk in relation to alcohol consumption and alcohol dehydrogenase-3 genotypes. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, **10**, 1137-1144
- 108) de Serres, F.J. & Brockman, H.E. (1999) Comparison of the spectra of genetic damage in formaldehyde-induced *ad-3* mutations between DNA repair-proficient and deficient heterokaryons of *Neurospora crassa*. *Mutat. Res.*, **437**, 151-163
- 109) de Serres, F.J., Brockman, H.E. & Hung, C.Y. (1988) Effect of the homokaryotic state of the *uvr-2* allele in *Neurospora crassa* on formaldehyde-induced killing and *ad-3* mutation. *Mutat. Res.*, **199**, 235-242
- 110) Shafqat, J., Hjelmqvist, L. & Jörnvall, H. (1996) Liver class-I alcohol dehydrogenase isozyme relationships and constant patterns in a variable basic structure. Distinctions from characterization of an ethanol dehydrogenase in cobra, *Naja naja*. *Eur. J. Biochem.*, **236**, 571-581
- 111) Shaham, J., Bomstein, Y., Meltzer, A. & Ribak, J. (1996b) Response. *Carcinogenesis*, **17**, 2098-2101
- 112) Sharma, C.P., Fox, E.A., Holmquist, B., Jörnvall, H. & Vallee, B.L. (1989) cDNA sequence of human class III alcohol dehydrogenase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **164**, 631-637
- 113) Siboulet, R., Grinfeld, S., Deparis, P. & Jaylet, A. (1984) Micronuclei in red blood cells of the newt *Pleurodeles waltl* Michah: induction with X-rays and chemicals. *Mutat. Res.*, **125**, 275-281
- 114) Snyder, R.D. & Van Houten, B. (1986) Genotoxicity of formaldehyde and an evaluation of its effects on the DNA repair process in human diploid fibroblasts. *Mutat. Res.*, **165**, 21-30
- 115) Sobels, F.H. & van Steenis, H. (1957) Chemical induction of crossing-over in *Drosophila* males. *Nature*, **179**, 29-31
- 116) Soffritti, M., Belpoggi, F., Lambertini, L., Lauriola, M., Padovani, M. & Maltoni, C. (2002) Results of long-term experimental studies on the

- carcinogenicity of formaldehyde and acetaldehyde in rats. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **982**, 87-105
- 117) Speit, G., Schutz, P. & Merk, O. (2000) Induction and repair of formaldehyde-induced DNA-protein crosslinks in repair-deficient human cell lines. *Mutagenesis*, **15**, 85-90
- 118) Speit, G. & Merk, O. (2002) Evaluation of mutagenic effects of formaldehyde in vitro: Detection of crosslinks and mutations in mouse lymphoma. *Mutagenesis*, **17**, 183-187
- 119) Suruda, A., Schulte, P., Boeniger, M., Hayes, R.B., Livingston, G.K., Steenland, K., Stewart, P., Herrick, R., Douthit, D. & Fingerhut, M.A. (1993) Cytogenetic effects of formaldehyde exposure in students of mortuary science. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, **2**, 453-460
- 120) Svensson, S., Some, M., Lundsjö, A., Helander, A., Cronholm, T. & Höög, J.O. (1999) Activities of human alcohol dehydrogenases in the metabolic pathways of ethanol and serotonin. *Eur. J. Biochem.*, **262**, 324-329
- 121) Takahashi, K., Morita, T. & Kawazoe, Y. (1985) Mutagenic characteristics of formaldehyde on bacterial systems. *Mutat. Res.*, **156**, 153-161
- 122) Temcharoen, P. & Thilly, W.G. (1983) Toxic and mutagenic effects of formaldehyde in *Salmonella typhimurium*. *Mutat. Res.*, **119**, 89-93
- 123) Thomson, E.J., Shackleton, S. & Harrington, J.M. (1984) Chromosome aberrations and sister-chromatid exchange frequencies in pathology staff occupationally exposed to formaldehyde. *Mutat. Res.*, **141**, 89-93
- 124) Thornton-Manning, J.R. & Dahl, A.R. (1997) Metabolic capacity of nasal tissue interspecies comparisons of xenobiotic-metabolizing enzymes. *Mutat. Res.*, **380**, 43-59
- 125) Thrasher, J.D. & Kilburn, K.H. (2001) Embryo toxicity and teratogenicity of formaldehyde. *Arch. Environ. Health*, **56**, 300-311
- 126) Titenko-Holland, N., Levine, A.J., Smith, M.T., Quintana, P.J., Boeniger, M., Hayes, R., Suruda, A. & Schulte, P. (1996) Quantification of epithelial cell micronuclei by fluorescence in situ hybridization (FISH) in mortuary science students exposed to formaldehyde. *Mutat. Res.*, **371**, 237-248
- 127) Tyihak, E.E., Bocsi, J., Timart, F., Racz, G. & Szende, B. (2001) Formaldehyde promotes and inhibits proliferation of cultured tumour and endothelial cells. *Cell Prolif.*, **34**, 135-141
- 128) Uotila, L. & Koivusalo, M. (1974) Formaldehyde dehydrogenase from human liver. Purification, properties, and evidence for the formation of glutathione thiol esters by the enzyme. *J. Biol. Chem.*, **249**, 7653-7663
- 129) Vock, E.H., Lutz, W. K., Ilinskaya, O. & Vamvakas, S. (1999) Discrimination between genotoxicity and cytotoxicity for the induction of DNA double-strand breaks in cell treated with aldehydes and diepoxides. *Mutat. Res.*, **441**, 85-93
- 130) Wagner, F.W., Pares, X., Holmquist, B. & Vallee, B.L. (1984) Physical and enzymatic properties of a class III isozyme of human liver alcohol dehydrogenase: Chi-ADH. *Biochemistry*, **23**, 2193-2199
- 131) Wang, R.S., Nakajima, T., Kawamoto, T. & Honma, T. (2002) Effects of aldehyde dehydrogenase-2 genetic polymorphisms on metabolism of structurally different aldehydes in human liver. *Drug Metab. Dispos.*, **30**, 69-73
- 132) Wantke, F., Demmer, C.M., Tappler, P., Gotz, M. & Jarisch, R. (1996) Exposure to gaseous formaldehyde induces IgE-mediated sensitization to formaldehyde in school-children. *Clin. Exp. Allergy*, **26**, 276-280
- 133) Ward, J.B., Jr, Hokanson, J.A., Smith, E.R., Chang, L.W., Pereira, M.A., Whorton, E.B., Jr & Legator, M.S. (1984) Sperm count, morphology and fluorescent body frequency in autopsy service workers exposed to formaldehyde. *Mutat. Res.*, **130**, 417-424
- 134) Wilkins, R.J., & MacLeod, H.D. (1976) Formaldehyde induced DNA-protein crosslinks in *Escherichia coli*. *Mutat. Res.*, **36**, 11-16
- 135) Yager, J.W., Cohn, K.L., Spear, R.C., Fisher, J.M. & Morse, L.M. (1986) Sister-chromatid exchanges in lymphocytes of anatomy students exposed to formaldehyde-embalming solution. *Mutat. Res.*, **174**, 135-139
- 136) Yang, Z.N., Bosron, W.F. & Hurley, T.D. (1997) Structure of human chi alcohol dehydrogenase: A glutathione-dependent formaldehyde dehydrogenase. *J. Mol. Biol.*, **265**, 330-343
- 137) Yokoyama, A., Kato, H., Yokoyama, T., Tsujinaka, T., Muto, M., Omori, T., Haneda, T., Kumagai, Y., Igaki, H., Yokoyama, M., Watanabe, H., Fukuda, H. & Yoshimizu, H. (2002) Genetic polymorphisms of alcohol and aldehyde dehydrogenases and glutathione S-transferase M1 and drinking, smoking, and diet in Japanese men with esophageal squamous cell carcinoma. *Carcinogenesis*, **23**, 1851-1959
- 138) Zhitkovich, A. & Costa, M. (1992) A simple, sensitive assay to detect DNA-protein crosslinks in intact cells and in vivo. *Carcinogenesis*, **13**, 1485-1489
- 139) Zijlstra, J.A. (1989) Liquid holding increases mutation induction by formaldehyde and some other cross-linking agents in *Escherichia coli* K12. *Mutat. Res.*, **210**, 255-261
- 140) Zimmermann, F.K. & Mohr, A. (1992) Formaldehyde, glyoxal, urethane, methyl carbamate, 2,3-butenedione, 2,3-hexanedione, ethyl acrylate, dibromoacetonitrile and 2-hydroxypropionitrile induce chromosome loss in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat. Res.*, **270**, 151-166
- 141) Zito, R. (1999) Cancer risk assessment of direct acting carcinogens. *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, **18**, 273-278

表 5 Section 1(Exposure data)の日本語訳

1) 非喫煙被験者のホルムアルデヒドの1時間及び3時間暴露後の呼吸機能の変化

(Changes in respiratory function after one and three hours of exposure to formaldehyde in non-smoking subjects)

Akbar-Khanzadeh, F. & Mlynek, J.S.
Occup. Environ. Med., 54, 296-300 (1997)

目的 ホルムアルデヒドの1時間及び3時間以内の暴露による呼吸機能の変化を確かめることやホルムアルデヒド暴露と呼吸機能の急激な変化との間の関連性について調査した。

方法 分析検査研究室においてホルムアルデヒドに暴露した50人の非喫煙医学生の呼吸機能は、36人の非暴露者、非喫煙の物理療法の学生と比較した。ホルムアルデヒド濃度は、各自の暴露被験者の呼吸地域と一般の労働環境とで測定した。

結果 暴露した被験者の呼吸地域におけるホルムアルデヒド濃度は、一般の勧告基準を超えていた。平均的に、暴露者とコントロール被験者の双方の呼吸機能の変化は、暴露1時間以内及び暴露後1時間から3時間で顕著に増加した。暴露した被験者の呼吸機能の増加は、コントロール被験者のそれとは顕著に下まわっていた。これらは呼吸地域のホルムアルデヒド濃度と暴露被験者の呼吸機能の変化との間に意味のある相関はなかった。

結論 被験者の呼吸機能の増加は、通常の日ごとの変動に起因しているかもしれないが、コントロール群よりも暴露群の呼吸機能の著しい増加は、多分にホルムアルデヒドの暴露に起因している。この研究の結果ではないけれども、用量反応との関連が支持されている。

2) 肉眼解剖学研究室におけるホルムアルデヒド暴露、肺に対する急性反応およびアルデヒド暴露を管理するための方法

(Formaldehyde Exposure, Acute Pulmonary Response, and Exposure Control Options in a Gross Anatomy Laboratory)

Akbar-Khanzadeh, F., Vaquerrano, M.U., Akbar-Khanzadeh, M. & Bisesi, M.S.
Am. J. Ind. Med., 26, 61-75 (1994)

ホルムアルデヒド暴露、肺に対する急性反応および暴露管理方法を、肉眼解剖学研究室の作業員34人について評価した。ホルムアルデヒド暴露に対する時間加重平均値(TWA)は解剖中0.07~2.94 ppmであった。作業員の94%以上が、米国産業衛生専門家会議(ACGIH)が勧告した天井値0.3 ppmを上回るホルムアルデヒドに暴露されていた。また、8時間一時間加重平均値(TWA)では、作業員の31.7%が、米国職業安全衛生局(OSHA)が設けた指導値0.5 ppmを越えるホルムアルデヒドに暴露されていた。暴露を受けた作業員は、目(88%)、鼻(74%)、喉(29%)、気道(21%)に刺激感を訴えた。暴露を受けている間、努力性肺活量(FVC)と3秒間努力呼気容量(FEV₃)は減少し、1秒間努力呼気容量(FEV₁) / 努力性肺活量(FVC)は増大した。3秒間努力呼気容量(FEV₃)の変化は、対照群でみられたそれと統計学的に異なっていた。調査結果は、簡便性・経済性の面から、既存の解剖作業台を使い、そこに後付で特別な局所排気装置を設置する設計を行い、テストする必要性を強く支持した。

3) 酸硬化性塗料に含まれるホルムアルデヒド等の溶剤暴露に関連する呼吸器に対する危険有害性

(Respiratory Hazards Associated with Exposure to Formaldehyde and Solvents in Acid-Curing Paints)

Alexandersson, R. & Hedenstierna, G.
Arch. Environ. Health, 43, 222-227 (1988)

酸硬化性ラッカーを扱っていてホルムアルデヒド暴露を受けた作業員38人と、同じ会社に勤務する非暴露作業員(対照群)18人を対象に、肺機能(肺活量測定、窒素の洗い出し)、血中の総免疫グロブリン濃度および作業に関連する症状について調査を行った。一日8時間労働で受けるホルムアルデヒドによる平均暴露濃度は0.40 mg/m³で、最大暴露濃度の平均値は0.70 mg/m³だった。その他の溶剤の平均暴露濃度は、衛生に影響をきたす値の約1/10と低かった。目、鼻および咽喉頭に対する刺激は、対照群に比べ暴露群により多くみられた。休日での暴露を2日受けなかった後の月曜日の朝の努力性肺活量(FVC)は0.24 L、1秒間努力呼気容量(FEV₁)は0.21 Lで、正常値に比べ低下していた。各作業員の免疫グロブリンG(IgG)濃度と、努力性肺活量・1秒間努力呼気容量の低下との間には、弱い相関がみられた。その他の肺機能に関しては勤務開始前には有意な変化はみられず、肺機能変化は勤務時間内を通じて認められなかった。努力性肺活量や1秒間努力呼気容量の偏差は、最大暴露濃度、平均暴露濃度および勤務時間の何れとも相関を示さなかった。

4) ホルムアルデヒドによる暴露を受けた作業員の鼻粘膜の小核細胞

(Micronucleated cells in nasal mucosa of formaldehyde-exposed workers)

Ballarin, C., Sarto, F., Giacomelli, L., Battista Bartolucci, G. & Clonfero, E.
Mutat. Res., 280, 1-7 (1992)

合板工場に勤務するホルムアルデヒドに暴露された非喫煙作業員15人に対し、呼吸鼻粘膜細胞の小核の頻度・細胞診を評価した。対照群は年齢・性別対照群とした。ホルムアルデヒドの平均暴露濃度は、大型製材のこを扱う場所や剪断・プレス加工を行う場所で約0.1 mg/m³、倉庫で約0.23 mg/m³であった。併せて、木材粉じんによる低濃度暴露が認められた(気道傷害性粒子は、倉庫内で0.23 mg/m³、剪断作業場で0.73 mg/m³)。

耳鼻咽喉科医が、子宮頸管細胞診用ブラシで、内鼻甲介付近の鼻呼吸細胞を採取した。染色後(小核の分析にFeulgen plus Fast Green法を、細胞診にPapanicolaou法を用いた)、約6000細胞について、小核のスクリーニングを実施し、同時に組織病理学的スケールに従った細胞診をスコアした。小核細胞の頻度は、対照群よりも暴露群の方が高かった(暴露群:0.90±0.47、対照群0.25±0.22、Mann-Whitney U test: P<0.01)。細胞学的試験は、合板工場作業員の鼻粘膜に慢性的炎症が起こり、高い頻度で扁平上皮化生細胞を伴って起ることを示した(平均スコア;暴露群:対照群=2.3±0.5:1.6±0.5、Mann-Whitney U test: P<0.01)。

5) ホルムアルデヒドに暴露された病理学・解剖学研究室作業員の剥脱性鼻粘膜細胞における小核の頻度

(Micronuclei frequencies in exfoliated nasal mucosa cells from pathology and anatomy laboratory workers exposed to formaldehyde)

Burgaz, S., Cakmak, G., Erdem, O., Yilmaz, M. & Karakaya, A.E.
Neoplasma, 48, 144-147 (2001)

ホルムアルデヒドは汎用産業用化学物質で、動物に対し発がん物質であることが十分な証拠によって示されている。ヒトにおいては、鼻咽喉・鼻腔癌が、ホルムアルデヒドによって引き起こされる可能性が高いようだと考えられている。ホルムアルデヒドによる暴露を受けた病理学・解剖学研究室の作業員計23人に対し、鼻粘膜細胞における小核の頻度を評価した。対照群は、大学および病院から選抜した健康被験者25人。研究室作業員の呼吸空間におけるホルムアルデヒドの空气中濃度は、2~4 ppmであった。鼻粘膜の小核頻度(%) [平均値±標準偏差] 値は、暴露群で1.0±0.62、対照群で0.61±0.27であった(P<0.01)。分析した遺伝毒性パラメータに対し、喫煙、年齢、性別および暴露期間が影響を及ぼすかについても評価した。本研究で得られたデータは、低濃度のホルムアルデヒド暴露は鼻上皮細胞の細胞遺伝学的変異と関連しており、また、呼吸により暴露を受けた鼻粘膜細胞は、ホルムアルデヒドが引き起こす遺伝毒性作用の有力な標的であることを示唆する。

6) 動物衛生の学生におけるホルムアルデヒド暴露

(Exposure to Formaldehyde Among Animal Health Students)

Dufresne, A., Infante-Rivard, C., Mako, J.L. & Gautrin, D.
Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 63, 647-650 (2002)

本研究は、2つの異なるトレーニングセンター(TC)で動物衛生を学んでいる学生、各18人から成るグループ(TC1, TC2)を対象に、毎週行われる3時間の生物学実習中に受けるホルムアルデヒド暴露を評価する目的で行われた。実習中に行ったサンプリングは、ホルムアルデヒド用の浸透式試料採取バブラー(passive bubbler)を用いた。ホルムアルデヒドの測定は、米国国立職業安全衛生研究所法3500(NIOSH法3500)に従い可視吸光スペクトル法を用いた。TC 1の学生が3時間の生物学実習中に受けたホルムアルデヒド暴露は0.11未満~0.76 mg/m³で平均暴露濃度は0.25 mg/m³だった。一方、TC 2の学生の暴露濃度は0.26未満~1.2 mg/m³、平均暴露濃度は0.632 mg/m³と、TC 1に比べより高濃度のホルムアルデヒド暴露を受けていた。調査結果は、いずれのトレーニングセンターも、ホルムアルデヒド暴露は許容濃度(TLV)を超え著しく高いことを示した。

7) 家庭でのホルムアルデヒド被曝による小児のアレルギーリスクの高まり

(Increased risk of allergy in children due to formaldehyde exposure in homes)

Garrett, M.H., Hooper, M.A., Hooper, B.M., Rayment, P.R. & Abramson, M.J.
Allergy, 54, 330-337 (1999)

背景: オーストラリアのビクトリア州、Latrobe Valleyに居住する80軒の家庭を対象に、室内のホルムアルデヒド濃度を測定した。動物実験において、ホルムアルデヒド暴露と、一般的な空気アレルギーに対する

感作との間には関連があると示唆されている。しかし、この仮説を精査する疫学研究はこれまで行われてこなかった。

方法：7～14歳の小児148人(うち53人は喘息患者)を対象に調査を行った。ホルムアルデヒドの濃度測定は、1994年3月から1995年2月までの間に4期、浸透式試料採取器を用いて行った。また、呼吸に関するアンケート調査並びに皮膚刺激試験も実施した。

結果：室内のホルムアルデヒド濃度の中央値は15.8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (12.6 ppb)、最高値は139 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (111 ppb)だった。ホルムアルデヒド暴露とアトピーとの間に関連が認められ、寝室のホルムアルデヒド濃度が10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ に上昇した際の標準化オッズ比は1.40 (0.98～2.00, 95%, CI)であった。さらに、ホルムアルデヒド濃度が高くなると、アレルギー感作もさらに重篤化することが認められた。その一方、喘息・呼吸器症状の標準化リスクは、ホルムアルデヒド暴露に伴って有意に上昇することはなかった。しかし、呼吸器症状を持っている小児の間では、ホルムアルデヒド濃度が高くなるほど症状の発症頻度が高くなった。

結論：小児が室内でホルムアルデヒドに低濃度被曝すると、一般的な空気アレルギーに対するアレルギー感作リスクは上昇するようである。

8) 管理条件下でホルムアルデヒド暴露した際の、ヒトおよび Fischer-344ラットの血中ホルムアルデヒド濃度 (Formaldehyde(CH₂O) Concentrations in the Blood of Humans and Fischer-344 Rats Exposed to CH₂O Under Controlled Conditions) Heck, H.A., Casanova-Schmitz, M., Dodd, P.B., Schachter, E.N., Witek, T.J. & Tosun, T. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 46, 1-3 (1985)

ホルムアルデヒド暴露が血中ホルムアルデヒド濃度に与える影響について評価した。Fischer-344ラット8匹を1.44±2.4 ppmのホルムアルデヒドに2時間暴露し、その後速やかに採血した。血中ホルムアルデヒド濃度($\mu\text{g}/\text{血液}1\text{g}$)は、ガスクロマトグラフィー/マススペクトル法で測定した。非暴露ラット8匹についても同様の測定を行った。結果(平均±標準偏差)は、対照群で2.24±0.07 $\mu\text{g}/\text{血液}1\text{g}$ 、暴露群で2.25±0.07 $\mu\text{g}/\text{血液}1\text{g}$ であった。ヒトに関しては、自発的被験者6人(男性4人、女性2人)に1.9±0.1 ppmのホルムアルデヒドを40分間暴露した。暴露の前と後にそれぞれ静脈血を採取、測定したところ、ヒト血中ホルムアルデヒド濃度の平均値は、暴露前で2.61±0.14 $\text{mg}/\text{血液}1\text{g}$ 、暴露後は2.77±0.28 $\text{mg}/\text{血液}1\text{g}$ であった。マウス、ヒト、いずれの実験においても、ホルムアルデヒド暴露は、血中ホルムアルデヒド濃度の平均値に対し統計学的に有意な影響は与えていなかった。しかしながら、ヒトの血中ホルムアルデヒド濃度に関しては、有意な差が認められた。数人の被験者に、暴露前と暴露後で有意差(増えた人もいれば減った人もいる)が認められ、血中ホルムアルデヒド濃度が時間経過とともに変化することが示唆された。

9) 韓国の医学生が受けているホルムアルデヒドの被曝濃度およびホルムアルデヒド-ヒト血清アルブミン結合体に対する血清抗体 (Formaldehyde Exposure Levels and Serum Antibodies to Formaldehyde-Human Serum Albumin of Korean Medical Students) Kim, H., Kim, Y.-D. & Cho, S.-H. *Arch. Environ. Health*, 54, 115-118 (1999)

本研究で著者らは、韓国の医学生が人体解剖実習時に受けているホルムアルデヒド暴露の濃度を評価した。さらに、ホルムアルデヒド-特異的免疫グロブリンE・免疫グロブリンG抗体による有病率を調査し、その結果と学生がホルムアルデヒドに暴露されて発症した症状を比較した。被験者は韓国の医学生167人で、年齢は23.8±2.5歳(平均±標準偏差)、対照群は医学部進学過程の学生67人で、年齢は20.1±2.8歳(平均±標準偏差)であった。人体解剖実習室内のホルムアルデヒド濃度は0.194～11.245 mg/m^3 (3.736±3.478 mg/m^3 [平均±標準偏差])だった。学生らが自己記入したアンケートによると、実習中に学生らが起こした最も一般的な症状は、目の痛み(92.8%)と流涙(74.9%)であった。医学生167人のうち1人(0.6%)は、解剖実習中に喘鳴を起こしたことがあった。14人(8.4%)は特異的免疫グロブリンG抗体を持っていたが、特異的免疫グロブリンE抗体を持つ者はいなかった。以上の結果から、以下のことが示唆された。(a) 韓国の医学生は、解剖実習中に比較的高濃度のホルムアルデヒドに被曝している。(b) 特異的免疫グロブリンGは、目や呼吸器の有害症状には関係していない。(c) ホルムアルデヒド暴露によって、特異的免疫グロブリンEが誘発されることはほとんどない。

10) ホルムアルデヒドに職業性被曝している合板工場作業員の呼吸器の健康状態 (Respiratory Health of Plywood Workers Occupationally Exposed to Formaldehyde) Malaka, T. & Kodama, A.M. *Arch. Environ. Health*, 45, 288-294 (1990)

本研究の目的は、作業環境並びに社会環境におけるホルムアルデヒド暴露の、健康に対する有害作用について知見をより深めることにある。男性の合板工場作業員186人を対象に、肺活量試験、呼吸器に関するアンケート調査および胸部X線撮影を行い、呼吸器の健康状態について評価した。労働環境におけるホルムアルデヒド濃度は0.22～3.48 ppm。作業員のホルムアルデヒド被曝濃度は平均で1.13 ppm。ホルムアルデヒド暴露は基準肺活量、すなわち1秒間の努力呼吸容量(FEV_{1.0})、努力呼吸容量(FEV)/努力性肺活量(FVC)およびFEF_{25%-75%}の低下と関連があり、咳、痰、喘息、慢性気管支炎および咳の出る風邪を含むいくつかの呼吸器症状、呼吸器疾患とも関連があった。本研究の結果は、ホルムアルデヒドの長期暴露が閉塞性肺疾患の症状および徴候を誘発するという仮説を支持するものである。

11) 1975～1984年におけるフィンランドの家具工場におけるホルムアルデヒド等の溶剤による暴露 (EXPOSURE TO FORMALDEHYDE AND SOLVENTS IN FINNISH FURNITURE FACTORIES IN 1975-1984) Priha, E., Riipinen, H. & Korhonen, K. *Ann. Occup. Hyg.*, 30, 289-294 (1986)

最近10年間に渡って、フィンランドの家具工場における大気モニタリングデータを採取した。調査は、家具工場の表面仕上げ(ラッカー塗布)部門を対象に、ホルムアルデヒド並びにその他の溶剤について行った。ホルムアルデヒドは酸硬化性ラッカー・塗料の結合剤から主に生じるが、このホルムアルデヒドによる暴露は、現在の暴露限界と比較すると、その他の溶剤暴露に比べてより重大であることが分かった。ホルムアルデヒドの平均暴露濃度は1.16 ppm (0.1未満～6.1 ppm)だった。年を経るごとにホルムアルデヒドの暴露濃度は低下を示したが、その他の溶剤ではその傾向はみられなかった。

12) 家具製作業における木材粉じんおよびホルムアルデヒド暴露 (Wood Dust and Formaldehyde Exposures in the Cabinet-Making Industry) Sass-Kortsak, A.M., Holness, D.L., Pilger, C.W. & Nethercott, J.R. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 47, 747-753 (1986)

家具製作業の4工場に勤める48人の作業員を対象に、個々の作業員が受けている粉じん暴露の時間加重平均値(TWA)を、総粉じんと吸入性粉じんそれぞれについて重量測定から求めた。3M 3750式浸透式試料採取モニターを用いて、各作業員が受けたホルムアルデヒド暴露の時間加重平均値(TWA)についても調査した。ホルムアルデヒドの区域選択サンプリングは2つの方法で行った。浸透式試料採取法で得られた値と、標準的なクロマトロブ酸インピンジャー(塵埃計)法で得られた値を比較した。粉じん暴露についてはかなりの変動が認められた。素材(針葉樹材)に暴露されている家具製作者の平均暴露量は、最新版の米国産業衛生専門家会議(ACGIH)の時間加重平均値-許容濃度(TWA-TLV)の約1.5倍で、堅材(広葉樹材)暴露の場合は同専門家会議の時間加重平均値(TWA)-許容濃度(TLV)の2倍であった。粉じん暴露が最もひどかった作業工程は、作業員が木材に紙やすりを掛け滑らかにする研磨作業を行っているときで、総粉じんの平均値は2.91 mg/m^3 (標準偏差: 0.70)、吸入性粉じんの平均値は0.63 mg/m^3 (標準偏差: 0.20)であった。また、吸入性粉じんの発生割合も、その他の木工作業(6～14%)よりも研磨作業(22%)の方が高かった。組立部門の作業員も高濃度の粉じん暴露を受けていた。このことは、移動のきかない木材作業機械向けの従来型集塵装置は、手持ち式の道具や手作業による研磨には適さないことを表していると思われる。吸入性粉じんを測定することの重要性について考察した。総粉じん量と吸入性粉じん量との間にはあまり相関がなかった。この結果は、粉じん量の測定はいずれか一方でなく両方を行うべきであることを示唆している。しかし、10 mmのナイロン集じん器を用いた吸入性木材粉じんのサンプリングには、いくつか潜在的な制約があることに注意すること。作業環境の粉じん濃度は、個人が受ける暴露よりも有意に低かったことから、個人のサンプリングデータが重要であることを強調している。ホルムアルデヒドの蒸気暴露は、平均で0.06 ppm (S.E. 0.11)と非常に少なかった。

13) 移動住宅内で受けるホルムアルデヒド暴露 (Formaldehydes Exposure inside Mobile Homes) Sexton, K., Petreas, M.X. & Liu, Kai-Shen *Environ. Sci. Technol.*, 23, 985-988 (1989)

カリフォルニアにある50万戸以上の移動住宅から、470戸を年齢階層別無作為抽出し、室内のホルムアルデヒド濃度を測定した。測定は連続1週間行い、夏(1984年7～8月)と冬(1985年2～3月)の2回実施した。結果は以下の通りである。(1) 移動住宅内のホルムアルデヒド濃度は、1

週間で十分に均一になっていた。(2)ホルムアルデヒド濃度の季節変動は比較的少なかった。(3)1週間のホルムアルデヒド濃度の平均値は0.07~0.09 ppmだった。(4)1980年頃を境に、それ以降に生産された移動住宅の室内ホルムアルデヒド濃度は減少していた。これはおそらく、ホルムアルデヒドの放出が少ない資材の使用が増えたためと考えられる。本研究結果から、移動住宅470戸のうち31%が、米国暖房・冷却・空調技師協会[American Society of Heating, Refrigerating, and Air-Conditioning Engineers (ASHRAE)]、米国産業衛生協会(AIHA)および米国環境保護庁(EPA)が勧告しているホルムアルデヒドにおける最大濃度(maximum concentration)0.1 ppmを超えていた。

14) ホルムアルデヒドに職業性被曝した病理学職員の姉妹染色分体交換

(Sister chromatid exchange in pathology staff occupationally exposed to formaldehyde)

Shaham, J., Gurvich, R. & Kaufman, Z.
Mutat. Res., 514, 115-123 (2002)

イスラエルの14病院の病理部門に勤務しホルムアルデヒドに職業性被曝した職員90人、および同じ病院の管理部門に勤務しホルムアルデヒドに被曝していない職員52人の末梢リンパ球における姉妹染色分体交換(SCE)を測定した。ホルムアルデヒドに対する平均被曝期間は15.4年(被曝期間:1~39年の間)であった。姉妹染色分体交換の結果を2つの変数、すなわち(a)染色体あたりの姉妹染色分体交換の平均値、(b)姉妹染色分体交換の頻度が高い細胞(姉妹染色分体交換が8個以上の細胞)の割合で表した。これら2つの変数の間には強い相関が認められた。姉妹染色分体交換に関する2変数の標準化平均値は、非被曝群よりも被曝群の方がより有意に高かった($P < 0.01$)。調整は年齢、性別、喫煙習慣、教育を受けた年数および出身地に関して行った。被曝年数が、姉妹染色分体交換の頻度に与える影響について評価した。すると、上記2変数は、ホルムアルデヒドに対する被曝歴が15年未満の職員群よりも、15年以上の職員群でより高い値を示し、被曝歴15年以上の職員群の方が影響をより大きく受けていることが分かった。被曝濃度(高濃度被曝群と低濃度被曝群)で姉妹染色分体交換に関する2変数をみた場合は、被曝濃度に関係なく同じであった。しかし喫煙者に関しては、2変数ともに、低濃度被曝群よりも高濃度被曝群の方で値が高かった。著者らが得た、病理部門の職員に、末梢リンパ球における姉妹染色分体交換の頻度が有意に上昇しているという知見は、ホルムアルデヒド暴露が、細胞遺伝に対する危険有害性を有する可能性を示唆している。著者らのデータは、ホルムアルデヒドがヒトに対して変異原性を有することを示す。

15) 7つの産業におけるホルムアルデヒド濃度 (Formaldehyde levels in seven industries)

Stewart, P.A., Cubit, D. & Blair, A.
Appl. Ind. Hyg., 2, 231-236 (1987b)

異なる10の工場でホルムアルデヒドに被曝した作業員を対象に行った。最近の後ろ向きコホート死亡率研究において、ホルムアルデヒド暴露に関する史的な推定を行った。歴史的な情報を補正するため、作業員の空気モニタリングを、いずれの工場も同一のDupont社製Pro-Tek[®]パッチを用いて行った。交替勤務時間内に、夏と冬に各3回サンプルを採取した。報告された濃度のうちいくつかは予想外に高かった。しかしこれはことによると、ホルムアルデヒドを含む粉じんからホルムアルデヒドが揮発放出された結果かもしれない、実際の空気中濃度を反映していないかもしれない。ホルムアルデヒド製造業の2工場におけるホルムアルデヒドのサンプリング結果は、幾何平均で夏は0.03~1.88 ppm、冬は0.49~1.06 ppmであった。ホルムアルデヒドを用いて樹脂を製造している工場におけるホルムアルデヒドの幾何平均濃度(夏・冬)は、0.11~30.45 ppmであった。ホルムアルデヒド成形材料を製造している工場の作業員は、樹脂を製造している作業員に比べて一般に、高濃度のホルムアルデヒドに暴露されていた(0.04~60.77 ppm)。プラスチック成形部品を製造している2工場の夏と冬の幾何平均暴露濃度は、未検出~26.49 ppmであった。一方、装飾用ラミネートを製造している工場の夏と冬の幾何平均濃度は一般に0.60 ppm未満であり、ホルムアルデヒドの幾何平均暴露がこのレベルを超えていたのは、2種の作業のみであった。合板パネルを製造している工場では、幾何平均暴露は1作業を除くその他すべてで0.40 ppm未満であった。写真用フィルムを製造している2工場では、大部分の作業において、幾何平均暴露濃度は0.50 ppm未満であった。本研究で挙げたサンプリング結果は、実際の空気濃度を反映していないかもしれないが、しかし、樹脂や成型材料の粉じんが、ホルムアルデヒド暴露の暴露源として有意である可能性を示唆しているかもしれない。

16) ホルムアルデヒド蒸気に暴露された学生におけるリンパ球サブセットおよび姉妹染色分体交換

(Lymphocyte Subsets and Sister-chromatid Exchanges in the Students Exposed to Formaldehyde Vapor)
Ying, C.-J., Ye, X.-L., Xie, H., Yan, W.-S., Zhao, M., -Y., Xia, T & Yin, S.-Y.
Biomed. Environ. Sci., 12, 88-94 (1999)

ホルムアルデヒド暴露が末梢リンパ球に与える影響を、遺伝学的・免疫学的パラメータを用いて評価した。被験者は非喫煙学生23人で、3時間の解剖実習を週に3回、8週間(計24回)に渡って受けている間に、 $0.508 \pm 0.299 \text{ mg/m}^3$ のホルムアルデヒドに吸入被曝した。ホルムアルデヒドに被曝した後のリンパ球サブセットの割合は、 CD_{19} (B細胞)の割合に有意な増加が認められた一方、 CD_3 (全T細胞)、 CD_4 (ヘルパー誘導T細胞)および CD_8 (細胞傷害サプレッサT細胞)については有意な減少が認められた($P < 0.01$)。また被曝後に、細胞傷害サプレッサT細胞に対するヘルパー誘導T細胞の比率(T_H/T_S)において統計的に有意な上昇が認められた($P < 0.001$)。一方、上記暴露濃度・暴露期間では、リンパ球の増殖比率と姉妹染色分体交換(SCE)との間に有意差は認められなかった($P > 0.05$)。単一の免疫学的エンドポイントは病態生理学的解釈とはほとんど関連がないが、リンパ球サブセットはホルムアルデヒドの影響を最も受けやすいのかもしれないことが示唆された。

表 6 Section 2 (Studies of cancer in humans) の日本語訳

1) 鋳鉄製造工場従業員の死亡率: IV. ホルムアルデヒドに暴露したサブコホートの分析
(Mortality of Iron Foundry Workers: IV. Analysis of a Subcohort Exposed to Formaldehyde)

Andjelkovich, D.A., Janszen, D.B., Brown, M.H., Richardson, R.B. & Miller, F.J.
J. Occup. Environ. Med., 37, 826-837 (1995)

自動車用鋳鉄工場従業員の死亡率調査の最終段階において、8147人の男性オリジナルコホートのうち1960年1月から1987年5月にホルムアルデヒドに暴露した集団(N=3929)について分析した。外部の米国集団に加えて、同時期に同じ工場で働きホルムアルデヒドに暴露しなかった男性から成る内部の集団(N=2032)も対照として用い、1989年12月31日まで観察を継続した。喫煙歴情報のある者は暴露コホートで65.4%、非暴露コホートで55.1%であった。詳細な労働歴や産業衛生士による職業上の暴露評価によって、ホルムアルデヒドやシリカの累積暴露が分類できた。暴露コホートの死亡率と、健康な労働者への影響を考慮して米国集団および職業上の対照集団を比較するため標準化死亡比を使用した。人種、ホルムアルデヒド暴露状態、喫煙状態、およびシリカ暴露レベルの相対リスクは、口腔や咽頭がん、肺がん、呼吸器系疾患、および肺気腫の死亡4原因についてポアソン帰帰モデルを用いて評価した。ホルムアルデヒド暴露と呼吸器系の悪性/非悪性疾患による死に関連は見出されなかった。喫煙とシリカ暴露は、肺がんおよび呼吸器系疾患による死に有意な関連があることが分かった。

2) マレーシア系中国人における鼻咽頭がん: 粒子、ホルムアルデヒド、および熱への職業上の暴露
(Nasopharyngeal carcinoma in Malaysian Chinese: occupational exposures to particles, formaldehyde and heat)

Armstrong, R.W., Imrey, P.B., Lye, M.S., Armstrong, M.J., Yu, M.C. & Sani, S.
Int. J. Epidemiol., 29, 991-998 (2000)

背景 1990年から1992年に、組織学的に鼻咽頭がん(NPC)と確認されたマレーシアのセランゴールおよび連邦特別区の282人の中国人居住者と面談し、職業歴、食生活、アルコール摂取量、および喫煙について調査した。年齢と性をペアマッチさせた同数のマレーシア系中国人住民をコントロールとした。

方法 職場の20種類の物質、太陽および産業の熱、たばこの煙への暴露を、一変量や多変量法により分析した。

結果 鼻咽頭がんは、建造物、金属、および木材の粉塵; 車の燃料およびオイル; 塗料およびニス; ある種のその他の化学物質; 産業の熱; 戸外で働くことによる太陽の熱; ある種の煙; 喫煙などの職業上の暴露; および親の喫煙への幼児期の暴露に関連していた。食生活とたばこの煙からのリスクを補正した後、木材の粉塵(OR(オッズ比)=2.36; 95%CI(信頼区間): 1.33- 4.19)と産業の熱(OR=2.21; 95%CI: 1.12-4.33)が明らかに関連しているとして残った。木材の粉塵は、社会階層でさらに補正した後も統計的に有意に残った。鼻咽頭がんとホルムアルデヒドの間には、補正前あるいは補正後も有意な関連はみられなかった(OR=0.71; 95%信頼区間: 0.34-1.43)。

結論 この研究は、職業上吸入したいくつかの物質が鼻咽頭がんのリスクファクターとなるという以前の調査結果を支持している。木材の粉塵による影響は、食生活、たばこの煙や社会階層で調整した後でも統計的に有意であった。産業の強い熱は、食生活やたばこの煙で補正された後でさえ、これまでは報告されていない、統計的に有意なリスクファクターとして浮上した。鼻咽頭がんとホルムアルデヒドの関連は見いだされなかった。

3) ホルムアルデヒドに暴露した英国化学工業従業員コホートでの長期追跡調査
(Extended Follow-Up of a Cohort of British Chemical Workers Exposed to Formaldehyde)

Coggon, D., Harris, E.C., Poole, J. & Palmer, K.T.
J. Natl. Cancer Inst., 95, 1608- 1614 (2003)

背景 ホルムアルデヒドは変異原性を有し、ラットに高濃度を吸入させると発がん性を示す。ホルムアルデヒドの職業上の暴露と鼻腔、鼻咽頭、および肺のがんを関連づけている疫学研究もあるが、ヒトに対する発がん性の証拠については、一貫性がなく、説明が不可欠である。

方法 ホルムアルデヒドを生産および使用する英国の6工場において1937年より後に雇用された14014人の従業員の追跡調査を11年間継続した。被験者は、雇用記録簿から特定され、従事した仕事の種類やホルムアルデヒド暴露の可能性の視点から分類された。標準化死亡比(SMR)

は、人年法を用いて算出され、全国民での期待死亡値と比較した。

結果 2000年12月31日までの追跡調査で5185人の死亡が記録され、2人の鼻腔がん(期待値は、2.3人)、1人の鼻咽頭がん(期待値は、2.0人)が含まれていた。全国民と比較して、肺がんによる死亡は、とくに男性のホルムアルデヒド高暴露4群(>2ppm)において増加した(SMR=1.58, 95%信頼区間=1.40-1.78)。この増加は、死亡率の地域特性を調整した後も残った(SMR=1.28, 95%信頼区間=1.13-1.44)。しかし、統計的に有意ではないが、高暴露の期間に伴う肺がんによる死亡リスクの減少がみられた($P_{trend}=0.18$)。そしてこのリスクには初めて高暴露してからの期間による傾向はみられなかった($P_{trend}=0.99$)。

結論 ホルムアルデヒドのヒトに対する発がん性の証拠は、説得力に欠けたままである。鼻腔内や鼻咽頭がんへの小さな影響は除外できないものの、肺がんリスクの可能性の上昇が大きな関心事である。

4) ホルムアルデヒド暴露と膵臓がんに関する調査とメタ分析
(A Review and Meta-Analysis of Formaldehyde Exposure and Pancreatic Cancer)

Collins, J.J., Esmen, N.A. & Hall, T.A.
Am. J. Ind. Med., 39, 336-345 (2001)

背景 ホルムアルデヒドの発がん性に関する大部分の概説は、気道のがんに焦点が当てられている。最近の2つの研究は、ホルムアルデヒドの暴露が膵臓がんのリスクを増加させることがあると示唆している。

方法 ホルムアルデヒドに暴露した従業員の、膵臓がんの発生率について報告された14の疫学研究を調査し、調査結果をまとめるためにメタ分析の手法を用いた。また、これらの研究における製造工場についてホルムアルデヒド暴露の順位付けも行った。

結果 全研究で膵臓がんリスクのわずかな増加を見いだした(メタ相対リスク(mRR) 1.1, 95%信頼区間 1.0-1.3)、しかし、このリスク増加は、遺体整備師(mRR 1.3, 95%信頼区間 1.0-1.6)、病理学者や解剖学者(mRR 1.3, 95%信頼区間 1.0-1.7)に限られていた。平均してホルムアルデヒド高暴露である製造工業従業員にリスク増加はなかった(mRR 0.9, 95%信頼区間 0.8-1.1)。

結論 ホルムアルデヒド暴露による膵臓がんリスクのわずかな増加は、調査した研究からは無視できない。しかし、製造工業従業員に関する否定的な調査結果と生物学的妥当性の欠如により、ホルムアルデヒドを原因とすることには異論があるであろう。遺体整備師、病理学者、および解剖学者の膵臓がんリスクの増加は、診断上のバイアスや彼らの仕事上でのホルムアルデヒド以外の職業上の暴露に起因することも考えられる。

5) 英国化学工業でホルムアルデヒドに暴露した従業員のコホート研究: 最新情報
(A cohort study of workers exposed to formaldehyde in the British chemical industry: an update)

Gardner, M.J., Pannett, B., Winter, P.D. & Cruddas, A.M.
Br. J. Ind. Med., 50, 827-834 (1993)

英国の化学工業6工場のいずれにおいてもホルムアルデヒドに暴露した従業員のコホート研究を1984年の報告後も継続し、1989年末までさらに8年間追跡調査した。1965年より前に初めて雇用され既に報告した7660人の労働者を含み、1964年より後に初めて雇用された6357人の労働者についても同期日まで初めて追跡調査した。工場、MRC Environmental Epidemiology Unit, National Health Central Registerにおける記録などのデータベースの広範囲な調査を行った。鼻腔がんによる死は、追跡期間中のこの男性数における期待値は1.7であったが、最新の所見では1であった。このことは、ホルムアルデヒドは人間に鼻腔がんを引き起こすかもしれないとの動物実験データに基づいたもとの仮説を支持するものではない。鼻咽頭がんの症例については、推定期待値は1.3であったが、コホート中にはみられなかった。このことは、米国における同様にデザインされた試験でのホルムアルデヒド暴露による鼻咽頭がんが期待値を上回るとの調査結果を支持するものではない。肺がんについては約359の期待値に比べ402と、わずかに約12%上回った。これは米国における試験での結果と類似していたが、手順のチェックや追跡期間の延長前の報告よりも高かった。さらに分析しても肺がんが期待値を上回ることがホルムアルデヒド暴露と明白に関連があるという決定的な調査結果は得られない。また、肺がんの増加は、一般的に喫煙により起こり得る交絡作用と一致すると考えられる範囲内である(しかしながらこの点についての入手可能なデータはない)。

6) デンマークの男性従業員におけるホルムアルデヒドとがん罹患率
(Formaldehyde and cancer morbidity among male employees in Denmark)

Hansen, J. & Olsen, J.H.
Cancer Causes and Control, 6, 354-360 (1995)

遺伝毒性や動物において強力な発がん性を有するホルムアルデヒドは、住宅と同様に職場環境中でも広範囲に及んでいる。1970年から1984年のデンマークにおけるがん罹患リスクが、ホルムアルデヒド暴露がわかった265の企業で最も長期間で1964年以来、診断の少なくとも10年より前から勤務していた男性における標準化罹患比(SPIR)から推定された。この結果は、ホルムアルデヒドが肺がんに関連があるとの仮説を支持するものではない(SPIR=1.0, 410例)。リスクの有意な上昇は、結腸(SPIR=1.2, 166例)、腎臓(SPIR=1.3, 60例)、および鼻腔(SPIR=2.3, 13例)のがんで見出された。鼻腔のがんについて、おもな交絡因子である木材粉塵への暴露の可能性のないブルーカラー従業員で相対リスクが3.0(95% 信頼区間=1.4-5.7)であることが分かった。この研究によって、ホルムアルデヒドの職業上の暴露が鼻腔がんに対するリスクを増加させる追加証拠が示された。

7) ホルムアルデヒド関連産業従業員のリンパ造血系の悪性腫瘍による死亡率
(Mortality From Lymphohematopoietic Malignancies Among Workers in Formaldehyde Industries)

Hauptmann, M., Lubin, J.H., Stewart, P.A., Hayes, R.B. & Blair A.J. *Natl. Cancer Inst.*, 159, 1615-1623 (2003)

背景 多くの米国の工場従業員はホルムアルデヒドに暴露されている。白血病リスクの増加が、ホルムアルデヒドに暴露する医療従事者やその他の専門職従事者に見られたが、高濃度の暴露を受けると考えられる関連産業の従業員を対象とした研究ではその関連は一貫したものでなかった。ホルムアルデヒド暴露とリンパ造血系のがんの関連を評価するために、ある関連工場従業員コホートの追跡調査を行った。

方法 コホートは1966年1月1日より前に雇用され、1994年12月31日まで米国の10工場のいずれかに雇用されていた25619人の労働者(865708人年)から成る。ポアソン回帰に基づく95%信頼区間、標準化死亡比、相対リスクを用いてホルムアルデヒド暴露(最大暴露値、平均暴露値、累積暴露値、および暴露期間)とリンパ造血系の悪性腫瘍による死の関係を解析した。統計的な検定は両側とした。

結果 コホートのうち、リンパ造血系の悪性腫瘍による死亡は178人であった。白血病(69人死亡)、とくに骨髄性白血病(30人死亡)の相対リスクはホルムアルデヒド暴露に伴い増加した。暴露最大値の低い(0.1-1.9 ppm)従業員と比較して、2.0-3.9 ppmおよび4.0 ppm以上のレベルの暴露従業員の相対リスクはそれぞれ2.43(95%信頼区間=0.81-7.25)および3.46(95%信頼区間=1.27-9.43)であった($P_{trend}=0.009$)。ホルムアルデヒドの平均暴露値が低い従業員(0.1-0.4 ppm)と比較して、0.5-0.9 ppmおよび1.0 ppm以上の暴露従業員の相対リスクはそれぞれ1.15(95%信頼区間=0.41-3.23)および2.49(95%信頼区間=1.03-6.03)であった($P_{trend}=0.088$)。白血病の相対リスクは累積暴露とは相関がなく、暴露期間と弱い相関性がみられた。ホジキン病の相対リスクもホルムアルデヒド暴露とともに増加した。

結論 ホルムアルデヒド暴露はヒトにおいて白血病、とくに骨髄性白血病を起すことがある。しかし、その他の研究からの結果は様々であり、決定的な結論を導き出すには慎重であることを勧める。

8) ホルムアルデヒド関連産業従業員における固形がんによる死亡率
(Mortality from Solid Cancers among Workers in Formaldehyde Industries)

Hauptmann, M., Lubin, J.H., Stewart, P.A., Hayes, R.B. & Blair A. *Am. J. Epidemiol.*, 159, 1117-1130 (2004)

ホルムアルデヒド関連産業従業員において、ホルムアルデヒド暴露は鼻腔、鼻咽頭、前立腺、肺、および膵臓のがんと関連付けられているが、これらの関連性には一貫性がなく、論争を残すものであった。ホルムアルデヒドに暴露した動物は、鼻腔がんの発生が多いことを示している。ホルムアルデヒドに暴露した従業員の大集団についての長期追跡調査において、1994年まで米国の10箇所のホルムアルデヒド生産および使用施設に雇用された25619人の従業員(865708人年)での固形がん(1921人死亡)による死亡率を評価した。暴露評価には、ホルムアルデヒド暴露量の推定値が含まれる。標準化死亡比や相対リスクは計算により求めた。固形がんによる死亡率は、米国全住民と比較して、ホルムアルデヒド暴露、非暴露の対象者で有意に期待値を下回っていた(それぞれ、標準化死亡比=0.91および0.78)。鼻咽頭がん(9人死亡)の相対リスクは、ホルムアルデヒドの平均暴露値、累積暴露値、最大暴露値、および暴露期間とともに増加した(それぞれ、 $p_{trend}=0.066, 0.025, <0.001, 0.147$)。ホルムアルデヒド暴露は、肺がん(74人死亡)、膵臓がん(93人死亡)、脳腫瘍(62人死亡)との関連はないように見える。前立腺がん(145人死亡)に対する相対リスクはある程度のホルムアルデヒド暴露では上昇したが、その傾向には一貫性は見られなかった。このホルムアルデヒド産業従業員コホートでは、鼻咽頭がんの死亡率において暴露-反応関係につ

いてある程度の証拠が見られたが(少数に基づく)、膵臓、脳、肺、前立腺がんについての関係は見出せなかった。

9) 木材、ホルムアルデヒド、および溶媒への職業上の暴露と鼻咽頭がんのリスク

(Occupational Exposure to Wood, Formaldehyde, and Solvents and Risk of Nasopharyngeal Carcinoma)

Hildesheim, A., Dosemeci, M., Chan, C.C., Chen, C.J., Cheng, Y.J., Hus, M.M., Chen, I.H., Mittl, B.F., Sun, B., Levine, P.H., Chen, J.Y., Brinton, L.A. & Yang, C.S. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 10, 1145-1153 (2001)

鼻咽頭がん(NPC)の発症と木材粉塵、ホルムアルデヒド、および溶媒への職業上の暴露の関連を評価した。台湾の台北でNPCであると新たに診断された375例と、性、年齢、および居住地をマッチさせた325人の地域社会のコントロール(それぞれ、99および87%応答率)においてケースコントロール研究を実施した。ほとんどの例(90%)はWHOのタイプ2および3(非角質化型および未分化型がん)と診断されたが、残りの例はWHOのタイプ1(扁平上皮細胞がん)と診断された。完全な職業歴は個人的な面談から得た。また、木材粉塵、ホルムアルデヒド、および溶媒への暴露の強さや確率は産業衛生士により盲検で評価した。社会人口統計的特性、喫煙、ニトロサミンの摂取量やその他交絡因子の可能性のある要因に関する情報は個人的な面談から得た。血液標本は、NPCに関連があると知られているヒト白血球抗原HLA型遺伝子型、チトクロームP450 2E1遺伝子型における多形性、および種々の抗EBV抗体について試験した。分析は、ロジスティック回帰で行い、相対リスク(RR)推定値および95%信頼区間(CI)を計算した。木材粉塵に暴露したヒトの補正RRは1.7(95%CI=1.0-3.0)であった。10年を超えて木材粉塵に暴露した場合、補正RRは2.4(95%CI=1.1-5.0; $P_{trend}=0.02$)であった。リスクは、最初の暴露が25歳より前の場合および血清EBV陽性者で最大となった。ホルムアルデヒドに暴露した場合、NPCのリスクの増加はさらにわずかであり、有意ではなかった($RR=1.4; 95\%CI=0.93-2.2$)。10年を超えてホルムアルデヒドに暴露した場合、補正RRは1.6(95%CI=0.91-2.9)であった。ホルムアルデヒドとNPCの関連性は、血清EBV陽性者に限った分析で強かった($RR=2.7; 95\%CI=1.2-5.9$)。しかしながら、量反応性は期間の延長や使用累積では観察されなかった。溶媒暴露とNPCの間に関連性は観察されなかった($RR=1.2; 95\%CI=0.86-1.7$)。木材粉塵への職業上の暴露はNPC発症に関与するようであるが、この調査結果は木材暴露と鼻咽頭がんの間の既知の関連と一致する。ホルムアルデヒドへの暴露とNPCの関連は明確ではないが、溶媒への暴露はNPC発症に関与しそうもない。

10) ホルムアルデヒドの職業上の暴露後の鼻咽腔の悪性腫瘍
(Malignant melanomas of the nasal cavity after occupational exposure to formaldehyde)

Holmstrom, M. & Lund, V.J. *Br. J. Ind. Med.*, 48, 9-11 (1991)

ホルムアルデヒドは、げっ歯類動物の鼻腔への発がん物質として良く知られているが、職業上暴露した関連従業員の鼻腔がんのリスクの増加を納得させる証拠はこれまでのところない。この研究では、ホルムアルデヒドに長期間職業上暴露したヒトの鼻粘膜の悪性腫瘍の3件のケースについて紹介した。既知の発がん物質へ顕著に暴露した患者においてまれにしか起こらない腫瘍が発生したことは、さらなる調査を必要とする。

11) 喉頭がんおよび下咽頭がんとホルムアルデヒドおよび種々の粉塵による職業上の暴露：フランスにおけるケースコントロール研究

(Laryngeal and hypopharyngeal cancers and occupational exposure to formaldehyde and various dusts: a case-control study in France)

Laforest, L., Luce, D., Goldberg, P., Begin, D., Gerin, M., Demers, P.A., Brugere, J. & Leclerc, A. *Occup. Environ. Med.*, 57, 767-773 (2000)

目的 フランスにおける喉頭や下咽頭の扁平上皮細胞がんと職業上の暴露との間に起こりうる関連性を評価するために、ケースコントロール研究を実施した。

方法 この研究は201人の下咽頭がん、296人の喉頭がん、および296人のコントロール(他の腫瘍部位の患者)を含む男性に限定した。喫煙、アルコール摂取量や生涯の職業歴の詳細な情報を収集した。7物質(ホルムアルデヒド、皮革の粉塵、木材粉塵、小麦粉、石炭の粉、シリカ粉塵、および繊維のちり)による職業暴露は職務-暴露マトリックス(JEM job-exposure matrix)で評価した。分析のために用いた暴露変数は、暴露の確率、期間、および累積レベルであった。95%信頼区間(95%CI)でのオッズ比(OR)は無条件ロジスティック回帰により算出した。また、おもな交絡因子(年齢、喫煙、アルコール、および他の職業暴露に関係する場合)で補正した。

結果 下咽頭がんは、石炭の粉への暴露に関連が見られ(OR 2.31,

95% CI 1.21-4.40)、暴露の確率($P < 0.005$ 傾向検定)およびレベル($P < 0.007$ 傾向検定)におけるリスクが有意に増加していた。石炭の粉への暴露は喉頭がんのリスク増加との関連も示したが(OR 1.67, 95% CI 0.92-3.02)、用量反応パターンは見られなかった。下咽頭がんに限った場合、ホルムアルデヒドへの暴露の確率に有意な関連が見られ($P < 0.005$ 傾向検定)、最大のカテゴリーでは4倍のリスク(OR 3.78, 95% CI 1.50-9.49)であった。ホルムアルデヒド暴露が低確率の場合を除外すると、暴露期間の延長($P < 0.04$)や累積レベル($P < 0.04$)に伴ってリスクも増加する。その他の物質では有意な関連は見られなかった。

結論 これらの結果は、ホルムアルデヒドおよび石炭の粉への暴露が下咽頭がんのリスクを増大させるかもしれないことを示している。

12) ホルムアルデヒドに暴露した化学工場従業員における咽頭がん死亡率

(Pharyngeal cancer mortality among chemical plant workers exposed to formaldehyde)

Marsh, G.M., Youk, A.O., Buchanich, J.M., Cassidy, L.D., Lucas, L.J., Esmen, N.A. & Gathuru, I.M.
Toxicol. Ind. Health, 18, 257-268 (2002)

目的 ホルムアルデヒド暴露と咽頭がん(PC)、とくに鼻咽頭がん(NPC)の死亡リスクの間にあり得る関連について評価した。

方法 対象者は1941年から1984年にプラスチック製造工場に雇用された7328人の従業員である。コホートの98%の生死状況および死者2872人の95%の死因について確認した。ホルムアルデヒド、微粒子および顔料に対する修正暴露値を、それぞれの暴露値の計算に用いた。標準化死亡率をそれぞれの人口統計的、職歴、およびホルムアルデヒドの暴露変数について計算した。コホート内ケースコントロール研究において、NPC7例および他のPC 15例はそのコホート集団からの4対照と人種、性、年齢および出生年についてマッチした。面談項目のうち生存中の喫煙歴については、回答者や代理人により1対照を除いたすべてについて確認した。

結果 PCおよびNPCは統計的に有意に、それぞれ2.23倍および5倍上回ることを認められた。NPCが5倍を上回ったのは、短期間(1年)および長期間の従業員の双方で観察され、1947年から1956年の間に雇用された従業員に集中していた。NPC 3例のみが1年よりも長期にホルムアルデヒドに暴露したが、おのおのホルムアルデヒドの平均暴露量は低かった(0.03-0.60 ppm)。ほんの数の暴露値のみが、全てのPCやNPCとの関係のある程度の証拠を明らかにした。全てのPCに関してまとめると、ケースコントロール研究における喫煙および雇用年による補正によりコホート研究の調査結果が一般的に裏付けられた。

結論 Wallingfordの全従業員でみられた多くの持続的なNPCおよび他のPCの超過はホルムアルデヒド暴露と関連はないことが示唆されるが、Wallingford工場外部の雇用に関連のある、非職業上および職業上のリスクファクターの影響を反映しているのかもしれない。

13) 木工労働者におけるホルムアルデヒド暴露と呼吸器系のがん - 最新情報

(Formaldehyde exposure and respiratory cancer among woodworkers - an update)

Partanen, T., Kauppinen, T., Hernberg, S., Nickels, J., Luukkonen, R., Hakulinen, T. & Pukkala, E.
Scand. J. Work Environ. Health, 16, 394-400 (1990)

木工労働者のコホートにおけるケース-レフェレント研究(136例、408対照)で、呼吸器系のがんとホルムアルデヒドの職業上暴露の関連について調査した。プラント・および時期・特異的職務-暴露マトリックス(job-exposure matrix)をホルムアルデヒド暴露に関して構成した。月あたり3 ppm以上のホルムアルデヒド暴露は、オッズ比1.4 [90%信頼区間(90% CI) 0.5-4.1] で関連があった。肺がんにおけるオッズ比は1に近接し、上気道へ過大なリスクが集中していた。ホルムアルデヒド・フェノールの混合暴露(全ての呼吸器系のがん)によるオッズ比は1.6(90% CI 0.6-4.4)であったが、ホルムアルデヒド単独では1.0であった。暴露-応答傾向は暴露のレベル、持続期間や累積量で一定の関係を示さなかった。肺よりはむしろ上気道にリスクが集中しているようであるため、ホルムアルデヒドがヒトの発がん物質であるとする仮説の議論するに足るサポートにかなうじてなるかどうかという結果である。

14) ホルムアルデヒド暴露の衣服製造工場従業員コホートでの死亡率調査: 最新情報

(Mortality among a cohort of garment workers exposed to formaldehyde: an update)

Pinkerton, L.E., Hein, M.J. & Stayner, L.T.
Occup. Environ. Med., 61, 193-200 (2004)

目的 3カ所の衣服製造工場で3ヶ月以上ホルムアルデヒドに暴露した労働者11039人の死亡率調査を評価した。1980年代前半にこれらの工場における時間加重平均ホルムアルデヒド暴露量は0.15 ppmであったが、これより前の期間の暴露量はかなり高いものであったと予想される。

方法 対象者の生死については1998年まで最新のものとし、生命表解析法で処理した。

結果 全例の死亡率(2206人死亡、標準化死亡比(SMR) 0.92, 95% CI 0.88-0.96)、また、全てのがんによる死亡率 (SMR 0.89, 95% CI 0.82-0.97)は、米国の死亡率からの期待値より低かった。骨髄性白血病による死亡率には有意ではないが増加が認められた(15人死亡、SMR 1.44, 95% CI 0.80-2.37)。骨髄性白血病による死亡率は、おそらく暴露値が高い最早期に暴露を受けたグループ、暴露期間が10年以上のグループ、および最初の暴露から20年以上経過したグループで最も高かった。鼻腔や鼻咽頭のがんは観察されていない。気管、気管支および肺のがんによる死亡率(147人死亡、SMR 0.98, 95% CI 0.82-1.15)は増加してはいなかった。暴露期間が10年以上かつ最初の暴露から20年以上経過の従業員において白血病の複合的な原因による死亡率は約2倍に増加した(15人死亡、SMR 1.92, 95% CI 1.08-3.17)。これらの従業員グループにおける骨髄性白血病の複合原因による死亡率は有意に増加した(8人死亡、SMR 2.25, 95% CI 1.10-5.03)。

結論 結果はホルムアルデヒド暴露と骨髄性白血病の死亡率に関連がある可能性を支持している。以前のホルムアルデヒド暴露と白血病死亡率の関連を支持する疫学研究は、主として専門家としてホルムアルデヒドに暴露したグループについてであり、ホルムアルデヒドに暴露する工場従業員についてではない。本研究の限界は鼻腔や鼻咽頭がんのようなめずらしいがんの過剰発生を検討し得ないことや、個別の暴露推定値がないことなどである。

15) ホルムアルデヒドと木材粉塵への職業上暴露および鼻咽頭がん (Occupational exposure to formaldehyde and wood dust and nasopharyngeal carcinoma)

Vaughan, T.L., Stewart, P.a., Teschke, K. & Lynch, C.F.
Occup. Environ. Med., 57, 367-384 (2000)

目的 鼻咽頭がん(NPC)リスクの増加へのホルムアルデヒドおよび木材粉塵への職業上の暴露について調査した。

方法 多施設、集団ベースのケースコントロール研究を国立がん研究所のSEERプログラムに参加している米国の5カ所のがん登録機関で行った。1987年から1993年に新たにNPCと診断された症例(n=196)、および同期間無作為に電話をかけ一般の住民から選別したコントロール(n=244)が、職業上および化学物質への暴露の生活歴など疾病発症の疑わしいリスクファクターについてスケジュールに基づいた電話面接に参加した。がんの組織学的形態は記録簿による診断記録により分別した。ホルムアルデヒドおよび木材粉塵への暴露の可能性は経験豊かな産業衛生士により仕事に基づいて評価された。彼らには症例かコントロール群かをブラインドとした。

結果 たばこの使用、人種、および他のリスク要因での補正後のホルムアルデヒドにおける扁平上皮がんや非特異的上皮がんのリスクの上昇傾向は期間の延長($P=0.014$)および累積暴露($P=0.033$)により増大するが、最大暴露濃度での増大は認められなかった。一年に1.10ppmを超えた暴露が累積された場合のオッズ比(OR)は非暴露と判断された場合と比較すると3.0であった(95%信頼区間(95% CI) 1.3-6.6)。暴露が確かだと判断された仕事に限っての分析では、これらの傾向はより強固であった。その関連は喫煙者で最も明白であった。対照的に、ホルムアルデヒドの暴露強度と未分化および非角質がんの間に関連はなかった。木材粉塵への暴露とNPCについて、補正前にあったわずかな関連がホルムアルデヒドへの暴露に対してコントロールすると原則的になくなることから、暴露とNPCのリスクを増大する証拠はほとんどなかった。

結論 これらの結果は、木材の粉塵ではなくホルムアルデヒドへの職業上の暴露がNPCのリスクを増加させるとの仮説を支持している。この関連は扁平上皮細胞がんの特異的である。ホルムアルデヒドおよび木材粉塵に暴露した従業員のこのコホートはNPCや他の呼吸器系のがんについて引き続き観察する必要がある。今後のNPCに関する研究は、環境および個体因子からのリスク評価において、組織学的タイプを考慮に入れるべきである。

表 7 Section 3(Studies of cancer in experimental animals)の日本語訳

1) ホルムアルデヒドガスおよび塩化水素ガスによるラットの鼻腔がんの誘発

(Gaseous Formaldehyde and Hydrogen Chloride Induction of Nasal Cancer in the Rat)
Albert, R.E., Sellakumar, A.R., Laskin, S., Kuschner, M., Nelson, N. & Snyder, C.A.
J. Natl. Cancer Inst., 68, 597-603 (1982)

雄の近交系SDラットを用いて、ホルムアルデヒド(HCHO)および塩化水素(HCl)の混合および個別暴露による発がん性の応答について調べた。二つの試験でラットを気体状のHCHO 14 ppmおよびHCl 10 ppmに暴露した。第一の試験では、発がん性のあるビス(クロロメチル)エーテル(BCME)の生成を最大にするため二気体を高濃度で予め混合し、その後暴露チャンパー内の空気で希釈した。第二の試験では、高濃度で予め混合したHClとHCHO、および予め混合しないHClとHCHO(BCME生成を最小にするため)を繰り返し暴露し、HCHOを単独およびHClを単独暴露した。第二の試験は中間段階において報告されている。HCHO単独においては鼻腔内に扁平上皮がんを誘発し、HCHOおよびHClの混合気体の暴露においても同様であった。HCl単独では発がん性の応答は観察されなかった。HCHOは、HCHO-HClの混合気体の発がん活性のすべてではないものの大部分であると考えられる。

2) ホルムアルデヒドとハムスターの気道の腫瘍 (FORMALDEHYDE AND TUMORS IN HAMSTER RESPIRATORY TRACT)

Dalbey, W.E.
Toxicology, 24, 9-14 (1982)

雄のSyrian golden ハムスターに10ppmのホルムアルデヒド(H₂CO)を一週間に5回、一生涯にわたり暴露した。暴露群の生存数は、非暴露のコントロール群と比較して減少していた。非暴露、暴露群双方の気道組織切片に腫瘍は観察されなかった。暴露群の鼻腔上皮においてのみ、増殖性および化生性組織のわずかな増加が観察された。しかしながら、H₂COはジエチルニトロサミン(DEN)によって誘発される気道腫瘍の発生の補因子として関与しているという証拠がある。一生涯にわたり一週間に一回30ppmのH₂CO(5時間/日)を暴露した。このレジメによる暴露では、H₂COのみのコントロール群では気道に腫瘍は観察されなかった。週一回、10週間DENを注射し、各週のDEN注射前2日間H₂COに暴露した群では、剖検においてDEN単独暴露群よりも気管腫瘍が多く観察された。

3) ホルムアルデヒドおよび材木粉塵への長期暴露後のラット鼻腔粘膜の組織学的変化

(Histological Changes in the Nasal Mucosa in Rats after Long-term Exposure to Formaldehyde and Wood Dust)
Holmstrom, M., Wilhelmsson, B. & Hellquist, H.
Acta Otolaryngol., 108, 274-283 (1989)

ホルムアルデヒドがラットの鼻腔発がん物質としてよく知られているように、ヒトにおいては木材粉塵が鼻腔発がん物質としてよく知られている。ある職業環境では、木材粉塵とホルムアルデヒドの複合暴露が一般的である。この複合暴露の影響についてはほとんど知られていない。Sprague-Dawleyラットの4群すなわち、第1は木材粉塵(25 mg/m³)暴露群、第2はホルムアルデヒド(12.4 ppm)暴露群、第3は木材粉塵とホルムアルデヒド両方への暴露群、第4はコントロール群で予備的研究を行った。104週暴露後、鼻腔および肺について組織学的に調査した。1例の分化型扁平上皮細胞がんが、ホルムアルデヒド暴露群で見出された。扁平上皮細胞の化生は、ホルムアルデヒド暴露群でしばしば見出された。形成異常を伴った扁平上皮細胞の化生が、ホルムアルデヒドと木材粉塵の両方に暴露した群で最も高頻度に観察された。また、木材粉塵に暴露した群では他の群よりも肺気腫ラットが有意に多く観察された。

4) ホルムアルデヒドと皮膚発がん (FORMALDEHYDE AND SKIN CARCINOGENESIS)

Lversen, O.H.
Environ. Int., 12, 541-544 (1986)

32匹のマウス(雄16匹/雌16匹)の背部皮膚に一週間に2回1%および10%ホルムアルデヒド溶液200μgを塗布した。他の2群には、試薬特級アセトン100μl中51.2μgのDMBAを塗布し、9日後そのうちの1群には一週間に2回、10%ホルムアルデヒド溶液200μlを塗布し、もう一群には一週間に2回アセトン100μl中17nmolのTPAを塗布した。マウス176匹の5番目の群は、アセトン中51.2μgのDMBAを一回塗布した後はさらなる塗布はしなかった。これらのマウス群に60週間塗布、観察した。DMBAのみ1回塗布群は80週間観察した。1および10%ホルムアルデヒド単独塗布群では、腫瘍の発生はなかった。DMBAのみ1回塗布群の176匹のマウスでは、85匹に225の皮膚腫瘍が発生した。それらの内の6匹は扁平上皮細胞がん、2匹はリンパ肉腫であった。DMBAとその後ホルムアルデヒドを塗布した群においては、3匹が

肺腺腫となり、11匹に皮膚腫瘍が発生した(3つの扁平上皮細胞がんと22の乳頭腫)。DMBAに続くホルムアルデヒド塗布により起こった最終の腫瘍率は、DMBA単独塗布の場合と有意な差はなかったが、最初の腫瘍の発生時期と平均的な潜伏期間には、有意あるいは非常に有意な減少がみられた。ホルムアルデヒドを用いた実験条件下では、ホルムアルデヒド自体には発がん能力はないものの、DMBA-誘発による発がんの潜伏期間を短縮させている。また、ホルムアルデヒドは急性毒性や刺激作用も有する。そのため、病理学研究室ではホルムアルデヒドへの暴露を低減する実用的な方法を導引する必要がある。

5) 雄Fisher-344ラットにおけるホルムアルデヒドの28ヶ月長期吸入毒性試験の結果 (RESULTS OF A 28-MONTH CHRONIC INHALATION TOXICITY STUDY OF FORMALDEHYDE IN MALE FISHER-344 RATS)

Kamata, E., Nakadate, M., Uchida, O., Ogawa, Y., Suzuki, S., Kaneko, T., Saito, M. & Kurokawa, Y.
J. Toxicol. Sci., 22, 239-254 (1997)

雄F-344ラットに、0.3、2、および15 ppmのホルムアルデヒドガスを28ヶ月間、1日あたり6時間、週5日間吸入暴露した。15 ppmグループで14ヶ月から鼻腔腫瘍が肉眼的に確認でき、24ヶ月では32匹中8匹が鼻腔腫瘍を生じていた。組織病理学的検査で、扁平上皮乳頭腫および扁平上皮がんの両方が明らかとなった。低暴露グループ(0.3および2 ppm群)では鼻腔腫瘍は観察されなかった。

高暴露群(15 ppm群)では、頻繁な洗顔行動、咳、あるいは、うずくまり姿勢、流涙、鼻汁、および被毛の黄変が観察された。食物摂取量および体重の有意な低下が認められ、24ヶ月までに20(88.3%)匹が死亡した。また食物摂取の低下に関連すると推定されるトリグリセライド量および肝重量の減少が見られた。全ての暴露群で、上皮細胞の過形成、角質増殖、および扁平上皮化生が現れた。炎症性細胞浸潤、びらんあるいは浮腫が、0 ppmおよび室内標準(RC群)を含む全ての群で明らかとなった。この研究においては、毒性学上の徴候が低暴露群でさえ明白であったために、ホルムアルデヒド蒸気における無影響量は得られなかった。扁平上皮化生および上皮過形成における基準用量は、それぞれ0.25および0.24 ppmであった。

6) 長期吸入暴露後のラットおよびマウスにおけるホルムアルデヒドの発がん性 (Carcinogenicity of Formaldehyde in Rats and Mice after Long-Term Inhalation Exposure)

Kerns, W.D., Pavkov, K.L., Donofrio, D.J., Gralla, E.J. & Swenberg, J.A.
Cancer Res., 43, 4382-4392 (1983)

約120匹の雄と120匹の雌のFischer 344ラットおよびC57BL/6 x C3HF₁マウスにホルムアルデヒドガス0、2.0、5.6、および14.3 ppmを1日に6時間、1週間に5日、24ヶ月間吸入暴露した。暴露終了後6ヶ月間非暴露を続けた。その間、6、12、18、24、27、および30ヶ月に屠殺を行った。有意なホルムアルデヒド-誘導病変は、鼻腔および気管基部に限られていた。これらの病変の分布および重症度は濃度依存性であった。ラットのすべての暴露群、マウスの中間および高暴露群において鼻炎、上皮異形成、および扁平上皮化生が起こっていた。27ヶ月(暴露後3ヶ月)の14.3および5.6 ppmのマウス群、2.0および5.6 ppmのラット群において、鼻炎、異形成、および化生の後退がみられた。扁平上皮細胞がんが、14.3 ppm暴露のラット103匹(雌52匹および雄51匹)、雄マウス2匹、および5.6 ppm暴露のラット2匹(雄1匹および雌1匹)の鼻腔で観察された。また、ホルムアルデヒドの吸入は雄ラットの鼻腔の線腫性ポリープの頻度の増加と弱い関連性があった。

7) 細胞増殖母集団を伴うホルムアルデヒド-誘発鼻腔がんの部位と非直線性の相関性 (Correlation of Regional and Nonlinear Formaldehyde-induced Nasal Cancer with Proliferating Populations of Cells)

Monticello, T.M., Swenberg, J.A., Gross, E.A., Leiniger, J.R., Kimbell, J.S., Seilkop, S., Starr, T.B., Gibson, J.E. & Morgan, K.T.
Cancer Res., 56, 1012-1022 (1996)

ホルムアルデヒドは、ラットの鼻腔上皮細胞増殖と扁平上皮細胞がん(SCC)の非直線性、濃度依存的な増加を誘発する。ホルムアルデヒドの発がん性について調べ、主な評価項目は細胞増殖指標のホルムアルデヒド-誘発SCC部位との相関関係とした。いくつかの部位において相関関係があまりないということが、おのおのの部位における細胞数を相関関係に組み入れる原因となった。ラットをホルムアルデヒド(0、0.7、2、6、10、15 ppm)に1日6時間、一週間5日、24日間暴露した。途中、3、6、12、18ヶ月に屠殺を行った。population-weighted ULLI(PWULLI)に加えて、unit length labeling index(ULLI; S-期細胞核/mm基底膜)を特定の鼻腔部位で定量した。PWULLIを局所ULLIの結果であり個々の部位での鼻腔上皮細胞の総数と定義した。SCCの出現部位をマッピングした。ホルムアルデヒドによるSCC誘発はきわめて非直線性であり、2 ppmでは観察されず、6 ppmでわずかに反応し、10および15 ppmで激増していた。腫瘍発生率は、それぞれ6、10、および15 ppmで1、22、および47%であった。ULLIは10およ

び15 ppmで有意($P < 0.05$)に増加したが、低濃度で増加しなかった。PWULLIと局所腫瘍発生の間は良い相関関係($R^2 = 0.88$)を示したが、SCC部位のULLIとの相関関係は比較的低かった($R^2 = 0.46$)。これらの部位への気流・誘導ホルムアルデヒド用量の差で定置し、DNAと結合するホルムアルデヒドの非直線型動力学と結び付けて考え、標的細胞母集団サイズおよびこれらの母集団での継続的な細胞増殖とともに、ラットのホルムアルデヒド誘発鼻癌SCCの非直線性や部位特異性を説明できると結論した。

8) ホルムアルデヒド：実験的に多能性を有する発がん物質
(FORMALDEHYDE: AN EXPERIMENTAL MULTIPOTENTIAL CARCINOGEN)

Soffritti, M., Maltoni, C., Maffei, F. & Biagi, R.
Toxicol. Ind. Health, 5, 699-730 (1989)

実験の開始時点で異なる年齢のSprague-Dawley系雄ラット(12日目の胚、および7、25週齢)に異なる用量(2500、1500、1000、500、100、50、10、0 ppm)の飲料水中のホルムアルデヒドを投与した。

白血病および胃腸腫瘍の発生の増加が、ホルムアルデヒド投与ラットで観察された。胃腸腫瘍は用いたコロニーのラットでは非常にまれである。

これらは、ホルムアルデヒドを吸入暴露したラットでの他の著者らにより得られた結果と一致しており、この化学物質が実験的に多能性を有する発がん物質であることを示している。

この報文で示した実験結果は、職業的に暴露した人々での白血病や胃腸がんの高い発生率に関する疫学情報に対して科学的な支持を与えている。

9) ラットのホルムアルデヒドおよびアセトアルデヒドによる発がん性の長期実験研究の結果
(Results of Long-Term Experimental Studies on the Carcinogenicity of Formaldehyde and Acetaldehyde in Rats)

Soffritti, M., Belpoggi, F., Lambertini, L., Lauriola, M., Padovani, M. & Maltoni, C.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 982, 87-105 (2002)

ホルムアルデヒドは、雄50匹、雌50匹のSprague-Dawley系ラットに7週齢より1500、1000、500、100、50、10、および0 mg/Lの濃度の飲料水として、104週間投与した。コントロール群(雄100匹、雌100匹)には水道水のみを与えた。アセトアルデヒドは、2500、1500、500、250、50、および0 mg/Lで雄50匹、雌50匹のSprague-Dawley系ラットに7週齢より投与した。自然死するまで観察を続けた。ホルムアルデヒドとアセトアルデヒドは投与群で総悪性腫瘍の増加が認められ、種々の器官や組織に対して明白な発がん性を示した。

10) ホルムアルデヒド蒸気吸入暴露によるラット鼻腔扁平上皮細胞がんの誘発

(Induction of Squamous Cell Carcinomas of the Rat Nasal Cavity by Inhalation Exposure to Formaldehyde Vapor)

Swenberg, J.A., Kerns, W.D., Mitchell, R.I., Gralla, E.J. & Pavkov, K.L.
Cancer Res., 40, 3398-3402 (1980)

120匹の雄および120匹の雌に、0、2、6、15 ppmのホルムアルデヒド蒸気を1日6時間、週5日間、24ヶ月の研究期間中18ヶ月間吸入暴露した。18ヶ月暴露後に得られたデータに基づいた暫定的な知見を報告する。扁平上皮細胞がんは15 ppmのホルムアルデヒド暴露で36匹のラットの鼻腔で生じた。その腫瘍は鼻介骨の小さな初期がんから前上顎骨の皮下組織にわたり大きく浸潤した骨溶解性新生物へ及んでいる。同様の腫瘍は、2あるいは6 ppmで18ヶ月暴露したラットや2、6、15 ppmで暴露したマウスでは認められなかった。鼻炎、上皮異形成、および扁平化生はすべての暴露濃度のラットに生じており、その重症度と病変の範囲は、用量依存性であった。対照的に、乳頭過形成と扁平上皮異型性は15 ppmに暴露した場合のみ発生した。

11) ラットにおけるホルムアルデヒドの2年間飲料水試験

(TWO-YEAR DRINKING-WATER STUDY OF FORMALDEHYDE IN RATS)

Til, H.P., Woutersen, R.A., Feron, V.J., Hollanders, V.H.M. & Falke, H.E.
Food Chem. Toxicol., 27, 77-87 (1989)

雌雄各70匹のWistarラットにホルムアルデヒドを飲料水に混ぜて最高24ヶ月間投与した。12ヶ月および18ヶ月後に、各群の雌雄とも生存例10匹を屠殺剖検した。ホルムアルデヒドの平均投与量は、雄で0、1.2、15、82 mg/kg体重/日、雌で0、1.8、21、109 mg/kg体重/日であった。一般状態、生存率、血液学、臨床検査の各パラメータには有害作用は認められなかった。高用量群では体重および摂餌量の低下がみられた。高用量群では対照群に比べて雌雄とも摂水量が40%まで減少した。尿比重にわずかな過性の増加がみられたが、高用量群では尿量の低下傾向がみられた。高用量群の雌で腎の相対重量の増加が認められた。剖検時の肉眼的検査において、最高用量群で前胃の境界隆線の隆起と肥厚が判明した。さらに、高用量群

のラット数匹では、前胃およびまたは腺胃に不規則な粘膜の肥厚が認められた。高用量群のほとんどのラットでは投与に起因する胃の組織病理学的変異が認められ、腺胃内の乳頭状の上皮過形成が含まれるが、これには前胃の角質増殖および局所性潰瘍形成、慢性萎縮性胃炎をしばしば伴っており、潰瘍形成およびまたは腺肥大を時々伴っていた。高用量群では、腎臓に乳頭状の壊死が高率およびまたは高度に発生していた。本試験の結果より、NOAEL (No Observed Adverse Effect Level, 無有害作用量)は、雄ラットで15 mg/kg体重/日、雌ラットで21 mg/kg体重/日であった。経口投与用量が82 mg/kg/日の雄および109 mg/kg/日の雌では、ホルムアルデヒドにより胃粘膜に重篤な障害を引き起こされたが、胃がんまたはその他の部位のがん発生には至らなかった。本試験では、経口投与によるホルムアルデヒドの発がん性の証拠は認められなかった。

12) ラットにおけるホルムアルデヒドの経口投与による慢性毒性試験
(CHRONIC TOXICITY STUDY ON FORMALDEHYDE ADMINISTRED ORALLY TO RATS)

Tobe, M., Naito, K. & Kurokawa, Y.
Toxicology, 56, 79-86 (1989)

雌雄各20匹のWistarラットに0.50、0.10、0.02、および0%のホルムアルデヒド水溶液を飲料水として24ヶ月投与した。0.50%群の雌雄ともに体重、摂餌量および摂水量に有意な減少が認められ、24ヶ月以内にこの群の全個体が死亡した。様々な非腫瘍性病変が認められ、とくに0.50%群で顕著であった。この群では、前胃と腺胃の両方にびらんおよびまたは潰瘍が発症していた。前胃には扁平上皮細胞の過形成が認められ、これには角質増殖および基底細胞の下方増殖を伴うものと伴わないものがあった。底部粘膜の腺肥大が境界隆線に沿って認められた。0.10%群では、上部消化管に同様の病変が数例認められた。0.02%群では、雌雄とも毒性学的な異常はみられなかった。腫瘍の発生率は雌雄間で有意差は認められなかった。これらの結果によれば、NOEL (No Observable Effect Level, 無影響量)は飲料水中0.02% (10 mg/kg body wt./day) であった。

13) 鼻粘膜への重度の損傷後10 ppmホルムアルデヒドへ長期暴露したラットの鼻腔腫瘍

(Nasal Tumours in Rats after Severe Injury to the Nasal Mucosa and Prolonged Exposure to 10 ppm Formaldehyde)

Woutersen, R.A., van Garderen-Hoetmer, A., Bruijntjes, J.P., Zwart, A. & Feron, V.J.
J. Appl. Toxicol., 9, 39-46 (1989)

ラットにおけるホルムアルデヒドによる鼻腔腫瘍を誘発する鼻粘膜の損傷の有意性を検証するため、長期吸入試験として、鼻を重度に損傷させた雄ラットと損傷させない雄ラットを週5日、1日6時間、0、0.1、1.0、10 ppmのホルムアルデヒド蒸気に28ヶ月間暴露する試験、または3ヶ月暴露し、引き続き25ヶ月観察する試験を実施した。電気凝固法により左右の鼻粘膜を損傷させた。ラットの総数は720匹であり、鼻を損傷させたものが480匹、未損傷のものが240匹であった。

10 ppmのホルムアルデヒドに暴露した未損傷のラットではホルムアルデヒドが関係する鼻の呼吸粘膜および嗅粘膜の変性、炎症性および過形成病変が常に認められたが、1.0または0.1 ppmに暴露した未損傷のラットではこれらが認められなかった。鼻電気凝固により、ホルムアルデヒドが誘発した鼻炎、呼吸上皮の過形成、異形成および嗅粘膜の変性、過形成、異形成の発生率が増加した。さらに、10 ppmのホルムアルデヒドに28ヶ月間暴露したことにより、鼻を損傷させたラットでは扁平上皮がんが発生した(15/58)、未損傷のラットでは扁平上皮がんの発生はみられなかった。10 ppmのホルムアルデヒドに3ヶ月暴露した群、0.1または1.0 ppmのホルムアルデヒドに28ヶ月暴露した群ではこのような影響はみられなかった。鼻粘膜の重度の損傷はホルムアルデヒドによる鼻腫瘍の誘発を引き起こすと推論した。

表 8 Section 4(Other relevant data)の日本語訳

1) 製紙工場のホルムアルデヒド労働者におけるリンパ球中の細胞遺伝学的影響
(Cytogenetic effects in lymphocytes of formaldehyde workers of a paper factory)

Bauchinger, M. & Schmid, E.
Mutat. Res., 158, 195-199 (1985)

2年から20年間ホルムアルデヒド(FA)に暴露された製紙工場の20人の男性についてリンパ球中の染色体について調査した。同じ工場でFAに暴露されない20人の男性をコントロールとして扱った。暴露群においては二重中心の発生の顕著な増加あるいは二重中心及び環状染色体が監督者として現在雇用されている11名の労働者で観察された。対照的に9名のオペレーターのFAの総平均暴露時間は2.5倍長かった。コントロールに相当する従業者と比較して喫煙及び非喫煙FA労働者では著しく高い娘染色体の変換値は見られなかった。

2) ラットにおけるホルムアルデヒドの組織内投与による急性腎臓毒性
(The acute nephrotoxicity of systemically administered formaldehyde in rats)
Boj, J.R., Marco, I., Cortes, O. & Canalda, C.
Eur. J. Paediat. Dent., 4, 16-20 (2003)

目的 この研究の目的は、ホルムクレゾールの毒性成分として信じられているホルムアルデヒドの急性腎臓毒性について評価した。

方法 この研究のために24匹のSprague-Dawleyラットを用い、おのおの8ラットで3群に分割した。以下の手順で行った。A群は、20断髄法と同等の投与量のホルムアルデヒドを個々のラットの尾の主静脈に注入した。B群は、100断髄法と同等の投与量のホルムアルデヒドを注入した。コントロール群のC群は生理食塩水を注入した。血液分析は、尿素及びクレアチニン量を評価するために24及び48時間後に行った。尿検体はLDHたんぱく質を分析するために24時間後に行った。ラットは48時間後に処分し、腎臓組織の組織標本はどんな病理学上の奇形についても検討した。

結果 腎臓組織の組織標本の評価で、いかなる炎症あるいは他の組織の病変は見出せなかった。ANOVAの試験手順を用いて、24及び48時間後のLDHたんぱく質あるいはクレアチニン量の変化について有意な違いは見出せなかった。有意な違いはコントロール群と他の試験群において48時間後の尿素とクレアチニン量で見出された。

結論 通常の臨床学的投与量や100断髄法と同等量のホルムアルデヒドを用いても腎臓組織への損傷は生じなかった。また、血液及び尿の因子分析でも使用した実験モデルで48時間後に有意な違いは見出せなかった。

3) ホルムアルデヒドによる職業上の喘息
(Occupational asthma due to formaldehyde)

Burge, P.S., Harries, M.G., Lam, W.K., O'Brien, I.M. & Patchett, P.A.
Thorax, 40, 255-260 (1985)

ホルムアルデヒドに暴露された15人の労働者について気管支への刺激に関する研究を記述した。ホルムアルデヒド暴露で示された結果は喘息作用を引き起こし、ある時は過敏症により、またある時は直接の刺激影響を示唆している。3人の労働者はホルムアルデヒド蒸気により職業上で喘息に分類されるが、ホルムアルデヒド暴露に付随して喘息性の作用の後に、おそらく過敏性になるであろう。速やかに喘息性の作用に発展した6人の労働者において、その作用が可溶性のアレルゲン暴露後に見られるよりも継続期間が短期間ヒスタミンの再活性と密接に関連したならば、おそらく直接刺激性への効力を示すであろう。これらの刺激作用(平均4.8 mg/m³)の誘発に必要なホルムアルデヒドの呼吸領域量では、最近建物内で尿素ホルムアルデヒド状態で分離出現されたものより高かったが、時々工場内で見出される濃度以下であった。

4) 吸入暴露後のアカゲザルの血液中のホルムアルデヒド量
(FORMALDEHYDE CONCENTRATION IN THE BLOOD OF RHESUS MONKEYS AFTER INHALATION EXPOSURE)

Casanova, M., Heck, H.d' A., Everitt, J.I., Harrington, W.W., Jr & Popp, J.A.
Food Chem. Toxicol., 26, 715-716 (1988)

3匹のアカゲザルの血液中のホルムアルデヒド(HCHO)量について、HCHO (6 ppm, 6時間/日, 5日/週, 4週間)の亜慢性暴露の影響について検討した。最終暴露後ただちにサルを鎮静させ、血液検体は暴露終了の7分後に採取した。血液中のHCHO量をガスクロマトグラフィーマススペクトロメトリーで測定したところ、血液1g中1.84±0.15 µgであったがHCHOの暴露なしに更に45時間後と比較して有意な違いはなかった(血液1g中2.04±0.40 µg)。暴露し

たサルの血液中の平均HCHO量は、3匹の非暴露対照と比較しても有意な違いはなかった(血液1g中2.42±0.09 µg)。しかしながら、個々のサルにより血液中のHCHO量の関係にはお互いに有意な違いがあった。これらの結果は、HCHOの非哺乳霊長目の亜慢性吸入暴露においては、血液中のHCHO量に有意な違いはなかった。また、サルの血液中の平均HCHO量はひと血液中の量と似ていた。

5) B6C3F1マウス及びF-344ラットの単回あるいは反復暴露後の鼻腔の石灰化、病理組織学的及び細胞増殖
(Nasal Cavity Deposition, Histopathology, and Cell Proliferation after Single or Repeated Formaldehyde Exposures in B6C3F1 Mice and F-344 Rats)
Chang, J.C.F., Gross, E.A., Swenberg, J.A. & Barrow, C.S.
Toxicol. Appl. Pharmacol., 68, 161-176 (1983)

14.3ppmのホルムアルデヒド(HCHO)の2年間の吸入暴露でF-344ラットの鼻腔の石灰化により50%の発生率で扁平上皮細胞がんが誘導されたが、B6C3F1マウスでは3.3%のみの発生率であった。鼻腔の石灰化への濃度及び種依存や種差への応答への“用量”については、異なったが、発生率について可能性のあるメカニズムを調査した。HCHO-再投与(6あるいは15 ppm, 6時間/日, 4日)及び以前実験に使われたことのない(再投与なし)マウス及びラットは、呼吸率によりHCHOを6時間暴露した。また、潮流量は鼻上皮組織へのHCHOの理論依存量(µg/min/cm²)を計算して記録した。“用量”で述べた種の違いは、放射能写真撮影法の比較、病理組織学的及び細胞変換研究によりさらに評価した。マウスは反復暴露の際に通気状態を短時間にするために便利であり、結果的に組織の損傷が少なく、また鼻上皮の細胞変換の割合がより低いため、ラットよりも場所的に少ないHCHOで有効であった。計算した“用量”と鼻毒性との関係は、鼻毒性での異なった種、鼻表面の放射線量の測定基準を明らかにし、鼻腫瘍の発生率を含めてより明解になるであろう。

6) 反復ホルムアルデヒド吸入後のラットの骨髄細胞及び肺洗浄の細胞遺伝学的解析
(Cytogenetic Analysis of Pulmonary Lavage and Bone Marrow Cells of Rats after Repeated Formaldehyde Inhalation)

Dallas, C.E., Scott, M.J., Ward, J.B., Jr & Theiss, J.C.
J. Appl. Toxicol., 12, 199-203 (1992)

細胞遺伝学的解析は、ホルムアルデヒドの反復吸入暴露を受けたラットから骨髄及び肺洗浄細胞で実施した。雄Sprague-Dawleyラットに1及び8週間、一週間に5日、1日5時間0, 0.5, 3及び15 ppmのホルムアルデヒドを暴露した。コントロールと比較してホルムアルデヒド暴露ラットの骨髄細胞中の異常染色体の有意な増加はなかった。15 ppmを吸入させたラットからの肺洗浄細胞中の変形染色体は統計的に有意に増加した。15 ppmのホルムアルデヒド暴露(それぞれ、3.5及び4.8%のコントロールレベル)では、計測された肺洗浄細胞の7.6及び9.2%が、それぞれ1及び8週間で変形していた。際だって見える損傷は染色体の分裂であった。十分とは言えない結論が示唆されるが、ラットのがん原性物質としては高濃度のみの反復ホルムアルデヒド暴露で起こっており、統計的に有意な染色体への影響は末梢の骨髄ではなかったが、局所的に肺胞マクロファージ中で検出された。ホルムアルデヒドがラットの肺のがん原性物質ではないと考えられて以来、この影響に対する生物学的な有意性は不確かである

7) ホルムアルデヒドの低濃度暴露によるひと尿中のギ酸のモニタリング
(Monitoring of Formic Acid in Urine of Humans Exposed to Low Levels of Formaldehyde)

Gottschling, L.M., Beaulieu, H.J. & Melvin W.W.
Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 45, 19-23 (1984)

この研究では、獣医学の学生群へのホルムアルデヒドの暴露を記録している。また、実行可能な暴露での生物学的測定も調査した。生物学的測定は、ホルムアルデヒドが生体内でギ酸へと代謝され、尿中に排泄されるという事実に基づいている。そのため、ホルムアルデヒドの暴露により、尿中のギ酸濃度への変換が理論的に引き起こされる。尿中におけるギ酸の正常基準値は、初期には個々の被験者で確立されていた。ほとんどの学生の基準は実に変化に富んでいた。“取り扱にくい変化”はこれらの基準で概ね説明することができる。次に、前後の暴露尿検体3組について行った。対になった検定のシリーズは“前”及び“後”の組で追跡した。この結果から、有意なギ酸変換は見られないことが示唆された。一部の検体は比重のために“中和”した。しかしながら、この調整はギ酸濃度との関連に影響を与えなかった。さらに、有意なギ酸変換は調整した群でも見られなかった。学生への暴露量は0.5 ppmのホルムアルデヒド以下であった。そのため、この研究における主な結論は、これらの低濃度に適した技術ではなかったが、ホルムアルデヒドの暴露における生物学的測定にある(ギ酸変換経由)。

8) ホルムアルデヒドによる喘息：暴露濃度での刺激と5年後の成り行き
(Formaldehyde Asthma: Challenge Exposure Levels and Fate After Five Years)

Hendrick, D.J., Rando, R.J., Lane, D.J. & Morris, M.J.
J. Occup. Med., 24, 893-897 (1982)

ホルムアルデヒドの健康影響への災いの可能性について現時点での問題のために、著者らは、1973年と1975年の吸入刺激試験によるホルムアルデヒドによる喘息を示した二人の腎臓透析者の個々の看護師について再調査した。最初の試験を再度行い、発生したホルムアルデヒド濃度(以前のは未知)を測定した。一人の看護師は1976年以降ホルムアルデヒドのない職場で働いており、その上症状はなかった。1981年の試験(6 ppmのホルムアルデヒドを15分間暴露)では喘息の反応は引き起こさなかった。もう一人の看護師は、非常に改善された状況で引き続きホルムアルデヒドの職場で働き、中程度であるが周期的に襲われる喘息が続いた。試験(3 ppmのホルムアルデヒドを5分間暴露)により1975年の観察とよく似た過去の喘息反応を引き起こした。著者らは、喘息反応が過去でも特異的に敏感であった対象者は、現時点で職業上安全及び健康投与標準量(3 ppm)のホルムアルデヒドの短時間の暴露により引き起こされるかもしれない。また、喘息の感受性は引き続き低濃度で周期的に暴露が持続することにより、暴露の完全な中断後においても失われることはないであろう。

9) 呼吸器でのホルムアルデヒド過敏性と推測された喘息患者の通風反応でのホルムアルデヒドの吸入

(Airway Response to Formaldehyde Inhalation in Asthmatic Subjects with Suspected Respiratory Formaldehyde Sensitization)

Krakowiak, A., Gorski, P., Pazdrak, K. & Ruta, U.
Am. J. Ind. Med., 33, 274-281 (1998)

研究の目的は、鼻へのホルムアルデヒド(FM)-誘発のメカニズムやFMによるアレルギーと推測された喘息患者の気管支への応答を特徴づけている。FMによる鼻炎や喘息を含む10人の患者と10人の健康者に、1立法メートルあたり0.5 mgの用量で2時間以上ホルムアルデヒドの暴露チェンバー内で吸入刺激を受けさせた。

休息時の肺活量及び気管支の刺激に伴ったヒスタミン(PC₂₀)は、FMの吸入の前後に記録した。さらに、FM-特異的血清IgE抗体を測定し、細胞、生化学的及び媒体の変化は、鼻洗浄前、すぐ後、刺激及び刺激4時間並びに24時間後に評価した。

FMによる刺激は、両群において一時的な鼻炎のきざしのみを引き起こした。どの患者も気管支刺激による臨床的なきざしから進行して職業上での喘息を示していなかった。FMによる特異的IgE抗体は、FMによる職業上の暴露の人々では認められなかった。

FMによる鼻への反応は、職業上のアレルギー-呼吸器疾患及び健康者で報告されている患者との間で違いは見出せなかった(P>0.05)。

結論として、1立法メートルあたり0.5 mgのような低濃度のホルムアルデヒド吸入は呼吸器管の一部低下あるいは上昇のいずれかの特異的なアレルギー応答は誘発されなかった。さらに、FMにより職業上で暴露された喘息患者及び健康者のFMによる鼻への応答に違いはなかった。

10) ホルムアルデヒドの吸入による鼻の洗浄流体物の変化
(Changes in nasal lavage fluid due to formaldehyde inhalation)

Pazdrak, K., Gorski, P., Krakowiak, A. & Ruta, U.
Int. Arch. Occup. Environ. Health, 64, 515-519 (1993)

研究の目的は、鼻の洗浄流体物の変化や鼻炎のきざしのあるホルムアルデヒド-誘発の鼻への応答への本質を特徴づけている。特異的な皮膚過敏性について11人の健康者と9人の患者に1立法メートルあたり0.5 mgの用量で2時間以上ホルムアルデヒドの毒性チェンバー内で誘発させた。鼻の洗浄は、前もって、刺激後直ちに、4及び18時間後に実施した。ホルムアルデヒドによる刺激は、一時的な鼻炎のきざしや鼻を長く洗う変化が起こった。これらは刺激後4及び18時間の鼻の洗浄流体物の総たんぱく質、高アルブミン、好酸球の割合や数が増加した。ホルムアルデヒドの鼻への応答は皮膚過敏性の患者と健康者に間に違いは見られなかった。これらのデータによりホルムアルデヒドには刺激影響が立証され、またホルムアルデヒドを低用量(0.5 mg/m³)吸入すると非特異的な前炎症性が示唆される。

11) 動物実験におけるホルムアルデヒドの神経毒
(Formaldehyde Neurotoxicity in Animal Experiments)

Pitten, F.A., Kramer, A., Herrmann, K., Bremer, J. & Koch, S.
Pathol. Res. Pract., 196, 193-198 (2000)

この研究の目的は、ホルムアルデヒドの吸入による神経毒性への影響

について調査した。

40匹のWistarラット(Lew.1/K)は、迷路を用い一定の時間内に飼料を見つけた訓練を行った。すべてのラットが同じレベルになった時、13匹のラットに2.6 ppm、また他の13匹のラットに4.6 ppmのホルムアルデヒドを1日10分間、週7日、90日間吸入させた。14匹で構成したコントロール群は同様の暴露条件により水蒸気を吸入させた。暴露終了までや持ち場での訓練の観察期間(30日)の間は、飼料を見つけるために要する時間や道を間違える数を記録した。

双方のパラメーターで統計的に有意な違いがホルムアルデヒドを暴露したラットとコントロール群との間で観察された(p<0.05)。迷路の通過はコントロール群のラットよりもホルムアルデヒドを暴露したラットでは多くの間違いやより多くの時間を必要とした。

この結果から、ホルムアルデヒド暴露による職業上あるいは住宅に関連した場合には警告に対し組織的に従う必然性が示された。また、ホルムアルデヒドが“神経毒の可能性”として分類されるということが認められるであろう。ホルムアルデヒドの準長期暴露の神経毒性への影響を評価するには、さらなる研究が不可欠である。

12) 職業上暴露労働者のホルムアルデヒド2.0 ppm暴露による呼吸影響への研究

(A Study of Respiratory Effects from Exposure to 2.0 ppm Formaldehyde in Occupationally Exposed Workers)

Schachter, E.N., Witek, T.J., Brody, D.J., Tosun, T., Beck, G.J. & Leaderer, B.P.
Environ. Res., 44, 188-205 (1987)

ホルムアルデヒド(FA)の暴露による喘息症状への誘発を示唆している。著者らは以前個々の健康者及び喘息患者での研究で、軽い運動の有無にかかわらず2.0 ppmのFAの制御暴露により肺機能は不変であることを見出していた。今回の研究では、FAに常時暴露されている病院の試験室労働者群においてこれらの観察を拡大した。15人の試験室の労働者に、それぞれ、温度23℃一定で50%の湿度に保った環境室において40分間0及び2 ppmのFAを任意系列の二重盲検により暴露した。これらの暴露者は、2つの理由により5分間部屋にいた後10分間運動の規制(450 kpm/min)を反復した。さらに、最大呼気流量率(PEFR)の測定及び毎日の症状は暴露後24時間記録した。すべての暴露4日に影響されずに残った肺機能、たとえば、群における平均FEV_{1.0}は、いかなる暴露日のいかなる試験時間においても3%以上の変化はなかった。また、PEFRによる測定記録でも障害による変化の遅れはなかった。症状は軽く、異常な嗅覚は一時的であり最も頻繁に起こる病気は限の刺激であった。著者らは、この健康な試験室労働者群ではいかなる急性の経験 あるいは、安静時や運動時にFAを2.0 ppm暴露による肺機能変化の遅れはなく、刺激性の症状は希であった。

13) 死体埋葬研究の学生におけるホルムアルデヒド暴露による細胞遺伝学的影響

(Cytogenetic Effects of Formaldehyde Exposure in Students of Mortuary Science)

Suruda, A., Schulte, P., Boeniger, M., Hayes, R.B., Livingston, G.K., Steenland, K., Stewart, P., Herrick, R., Douthit, D. & Fingerhut, M.A.
Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., 2, 453-460 (1993)

生物学的指標として、口、鼻及びリンパ球の低濃度のホルムアルデヒド暴露の影響について遺体整備を施す過程の29人の死体埋葬学生群で研究した。85日間の研究を通して、被験者は平均6.9体の遺体整備を行い、ホルムアルデヒド暴露の蓄積量は一時間あたり平均14.8 ppmであり、遺体整備の間の平均空気濃度は1.4 ppmであった。遺体整備に費やした平均時間は125分であり、ホルムアルデヒド暴露を平均8時間-重量と計算すると、遺体整備をした時の1日量の0.33 ppmは、許容されている職業上の安全及び健康投与量の0.75 ppmの暴露限界よりも低かった。口の舌下領域からの上皮細胞は、研究期間を通して小核の頻度は暴露以前の0.46±0.17/1000細胞から経過の最終時点(p<0.05)で0.60±1.27/1000細胞へと、12倍増大した。鼻上皮小核は、0.41±0.52/1000細胞から0.50±0.67/1000細胞へと、22%増大した(p=0.05)。血液細胞においては、小核リンパ球の頻度は4.95±1.72/1000細胞から6.36±2.03/1000細胞へと28%増大(p<0.05)したのに対して、姉妹染色分体の交換は7.5%減少した(p<0.05)。用量-反応関係は、ホルムアルデヒドにとる暴露の蓄積と7人の女性被験者を除いて22人の男性被験者に舌下小核の増大との間で観察された。著者らは、低濃度のホルムアルデヒドの暴露が口の上皮細胞と血液リンパ球の細胞遺伝学的変化を引き起こすと結論づけた。これらの細胞遺伝学的影響は、生物学的に影響を及ぼす用量の指標として役立つであろう。

14) ホルムアルデヒドの死体解剖奉仕労働者暴露による精子数、形態及び蛍光体頻度
(Sperm count, morphology and fluorescent body frequency in autopsy service)