

平成 23 年度厚生労働省委託事業

「職場における化学物質のリスク評価推進事業（有害性評価書作成等）」

化学物質の健康診断に関する専門委員会 報告書（抄）

平成 24 年 3 月

化学物質の健康診断に関する専門委員会委員

圓藤 吟史	大阪市立大学大学院医学研究科 教授
大前 和幸	慶應義塾大学医学部 教授
○櫻井 治彦	中央労働災害防止協会 労働衛生調査分析センター 技術顧問
佐藤 洋	独立行政法人国立環境研究所 理事
宮本 俊明	新日本製鐵株式会社君津製鐵所 主任医長 産業医
山田 誠二	パナソニック産業保健センター 所長

(五十音順、敬称略、○は委員長)

委員会開催状況

第1回委員会	平成23年 8月 4日 (木)
第2回委員会	平成23年12月 1日 (木)
第3回委員会	平成24年 1月17日 (火)

目 次

委員会委員名簿

委員会開催状況

1	目的	3
2	実施内容	
	(1) 対象物質及び健康診断項目の検討のための情報収集	3
	(2) 健康診断項目の案の検討	3
	(3) 健康診断項目の案の検討についての基本的な考え方	4
3	実施結果	
	(1) 対象物質及び健康診断項目の検討のための情報収集	6
	(2) 健康診断項目の案の検討	6
4	対象化学物質の健康診断項目検討結果	
	(1) 酸化チタン	6
	(2) 1,3-ジクロロプロペン	8
	(3) ジメチル-2,2-ジクロロビニルホスフェイト	10
	(4) パラ-ジクロロベンゼン	12
	(5) 4-ビニル-1-シクロヘキセン	13
【別 紙】	化学物質の健康診断項目検討取りまとめ資料	
	1. 酸化チタン (二酸化チタン)	15
	2. 1,3-ジクロロプロペン	20
	3. ジメチル-2,2-ジクロロビニルホスフェイト	25
	4. パラ-ジクロロベンゼン	33
	5. 4-ビニル-1-シクロヘキセン	37

1. 目的

労働安全衛生法における労働安全衛生規則第95条の6に基づく有害物ばく露作業報告の対象物質として厚生労働大臣が告示する物質について、ばく露実態調査を行った物質（平成22年度委託事業「職場における化学物質のリスク評価推進事業」においてばく露実態調査を実施した物質を含む。）のうち、委託者より指示のあった一部の物質について、特殊健康診断の対象となることを想定して、文献調査等により健康診断項目を検討するための情報収集を行う。あわせて、収集した文献の情報等をもとに、健康診断項目の案を作成する。

2. 実施内容

(1) 対象化学物質及び健康診断項目の検討のための情報収集

委託者より指示を受けた対象化学物質は次の5物質であった。

- ① 酸化チタン
- ② 1,3-ジクロロプロペン
- ③ ジメチル-2,2-ジクロロビニルホスフェイト
- ④ パラ-ジクロロベンゼン
- ⑤ 4-ビニル-1-シクロヘキセン

これらについて健康診断項目を検討するための基礎となる文献収集を行い、物質ごとに情報を整理した。その際、健康診断項目の検討のための文献として、「化学物質のリスク評価検討会報告書」（平成23年7月、厚生労働省）別冊の「初期リスク評価書」を基本とし、健康診断項目検討のために不十分と思われた場合等についてはさらに情報収集を行うものとした。なお、収集する文献は必ずしもすべて一次文献まで遡って収集する必要はないものとした。

(2) 健康診断項目の案の検討

上記(1)の5物質について収集した文献情報をもとに、健康診断項目の案の検討を行った。

検討に際しては、健康診断の必要性の有無についての検討を行い、必要性を認めた場合、健康診断項目を提案するものとした。健康診断項目の提案は、原則として現行の特定化学物質障害予防規則の別表第3及び別表第4に準ずるものとした。

(3) 健康診断項目の案の検討についての基本的な考え方

ア 健康診断の必要性の有無についての基本的考え方

今回検討した物質は、化学物質のリスク評価事業の一環である「ばく

露実態調査」により、取扱い事業場において一定のリスクがあることが示唆された物質である。詳細調査の結果によっては、対象化学物質による作業者の健康障害防止のため、作業環境管理、作業管理等に係る規制が必要となる場合があり、健康管理として特殊健康診断の実施が必要となる場合もある。

特殊健康診断の有用性については、対象となる化学物質の健康リスク情報の質や量を踏まえ、現在の科学的知見に基づき健康障害の早期発見のために有効な健康診断項目を特別に設定することが可能な場合などにおいて特殊健康診断が必要と考える。

作業環境管理等により、労働者の健康リスクの低減が十分になされているか否かについては更なる詳細な実態調査が別途行われていることから、健康診断項目の設定の可否については、以下の点を考慮して検討した。

- (ア)文献情報等から、対象化学物質の標的臓器及び中毒症状に関する情報が得られ、健康障害の早期発見のための健康診断項目を設定できるか。
- (イ)労働者のリスク低減に有効な健康診断項目を特別に設定できるか。

上記の検討により特殊健康診断を想定した健康診断項目を提案できなかった物質については、「作業条件の簡易な調査」を含む作業者のばく露に関する情報を収集する必要性を否定するものではないものとしている。

イ 健康診断項目の設定についての基本的考え方

平成19年度「特殊健康診断の健診項目に関する調査研究委員会」において、労働安全衛生法の省令である有機溶剤中毒予防規則、特定化学物質障害予防規則、鉛中毒予防規則、四アルキル鉛中毒予防規則により定められている物質の特殊健康診断項目について、項目の追加、削除または変更の検討が行われ、その結果が報告されている。この中で「健診項目の追加又は変更の考え方」として、「生物学的モニタリング」、「健康障害を早期に発見するための健診項目」について考え方が示されている。あわせて「作業条件の簡易な調査」を「必ず実施する健康診断項目とする。」ことも報告されている。

さらに、平成20年11月26日付基発第1126001号「労働安全衛生法施行令等の一部を改正する政令及び労働安全衛生規則等の一部を改正する省令の施行について」では、ニッケル化合物等及び砒素等に係る特殊健康診断の項目に、「作業条件の簡易な調査」が一次健康診断項目として加わり、ガイドラインも示された。

本委員会ではこれらの考え方を踏襲するものとし、特殊健康診断を想定した健康診断の必要性を認めた場合、先の委員会の報告と整合性を持つことに配慮し、以下の事項を踏まえて健康診断項目を検討するものとした。

(ア) 一次健康診断の必須項目

「業務の経歴の調査」、「作業条件の簡易な調査」、「当該化学物質による自覚症状又は他覚症状の既往歴の有無の検査」、「自覚症状又は他覚症状の有無の検査」を一次健康診断項目の必須項目とした。

「業務の経歴の調査」は雇入れの際またはその健康診断の対象物質に係る作業に配置替えする際に、過去のばく露状況を把握する上で重要な情報となること、また、「作業条件の簡易な調査」は現状における対象物質へのばく露状況の概要を把握するための重要な項目であることから、必須項目とした。

さらに、「当該化学物質による他覚症状及び自覚症状の既往歴の有無の検査」及び「他覚症状及び自覚症状の有無の検査」は、それぞれ当該化学物質による健康障害の既往歴の確認及び早期発見のための重要な項目であることから、必須項目とした。

(イ) 健康障害を早期に発見するための項目

健康診断項目を採用するか否かを判断する場合、事業者に一定の費用負担を負わせることなどに鑑み、以下の条件を満たすものとした。

- ①医学的に確立した検査法である。
- ②目的とする障害を検出する感度（Sensitivity）及び特異度（Specificity）が妥当なレベルにあること。
- ③受診者に大きな負担をかけない。
- ④全国どこでも検査が行える。
- ⑤予想される健康障害予防の成果に比較して、手間や費用が大き過ぎない。

これらの条件のすべては満たさないが、健康障害の早期発見に有効と考えられる項目は医師が必要と認める場合に実施する項目として採用することを検討するものとした。

(ウ) 生物学的モニタリング

生物学的モニタリングは、作業員個人のばく露レベルの指標として高い精度を持っているので、以下の条件の①、②、③を満たすものについては健康診断項目として採用するものとした。ただし、必ず実施する健康診断項目として採用するにはすべての条件を満たすことを原

則とするが、検討において必然性を生じる場合はその限りではないものとした。

- ①作業に起因する生体内への取込み量に定量的に対応する測定値が得られる。
- ②分析試料の採取、運搬などに特別の問題がない。
- ③生物学的モニタリングを追加することにより、健康障害の予防を確実にできる。
- ④健康リスクの有無、又は程度を判断できる基準値がある。
- ⑤予想される健康障害予防の成果に比較して、手間や費用が大き過ぎない。

3. 実施結果

(1) 対象物質及び健康診断項目の検討のための情報収集

対象物質の健康診断項目の検討に必要な文献を別途収集した。(詳細については、「【別紙】「化学物質の健康診断項目検討取りまとめ資料」の各化学物質の「参考文献」を参照)

(2) 健康診断項目の案の検討

収集した文献情報をもとに、健康診断の必要性の有無及び健康診断項目の案を検討するため、委員により「化学物質の健康診断項目検討資料」を作成した。この資料を基に対象物質について検討を行った。

検討の結果、特殊健康診断を想定した健康診断の必要性の有無及び健康診断項目の案を次項のとおりとした。

なお、検討で用いた「化学物質の健康診断項目検討資料」は検討の段階において修正等が行われ、それを取りまとめた資料を「化学物質の健康診断項目検討取りまとめ資料」として別紙に掲げた。

4. 対象化学物質の健康診断項目検討結果

(1) - (2) (略)

(3) ジメチル-2,2-ジクロロビニルホスフェイト (物質名が長文のため、以後「ジクロロボス」と称する。)

ア 健康診断の必要性の検討

実験動物およびヒトにおいて、短期ばく露および中長期的ばく露の双方について、コリン作動性の自覚症状に先行して、血漿中コリンエステラーゼの低下が認められる。

短期ばく露では有機リン剤の中毒症状を呈し、重篤な場合は①縮瞳、②分泌の亢進、③筋線維束れん縮などがあり、少なくとも短期大量ばく露があった場合は有機リン剤中毒の急性期対応と医学的フォローアップが必要であると考えた。

中長期的ばく露の場合の人への影響は、血漿中コリンエステラーゼ活性の軽度低下以外は、まだはっきりとは確認されていない。しかし感作性による皮膚障害の際のばく露有無確認や、コリンエステラーゼ活性を指標としたモニタリングが可能であることから、定期的に健康診断を実施することで、早期の段階において当該化学物質による健康障害の防止が図られると考え、健康診断の必要性は高いものとした。

イ 健康診断項目の提案

ジクロロボスのばく露による自覚症状に先行してコリンエステラーゼ活性の低下が認められることから、当該項目を生物学的ばく露指標項目として用いる必要があり、なおかつコリンエステラーゼ活性の低下自体が健康リスクであることから一次健康診断項目とした。また、皮膚障害やコリン作動性の自覚症状の有無を確認することは、高濃度ばく露の有無の確認に反映されるため、これも一次健康診断項目とした。

なお、コリンエステラーゼ活性の低下を報告している文献の多くは「血漿」を用いて報告していること、現行法のアクリロニトリルの二次健康診断項目においても「血漿コリンエステラーゼ活性値の測定」としているが、現在の検査機関等の自動分析装置による検査を踏まえ、かつ一般健康診断と同時にジクロロボスを対象とした特殊健康診断でコリンエステラーゼ活性値の測定を実施するということを想定すると、一般健康診断の生化学検査（血清を用いている）と同時にオーダーすると思われるので、当該検査も「血清コリンエステラーゼ活性値の測定」とした方が自然的ではないかという意見が合った。今回の提案としては検査機関等の検査手技も踏まえ「血清コリンエステラーゼ活性値の測定」を基本とし、血漿を用いても本項目の検査値にほぼ変動はないことから、血清、血漿どちらを用いても構わないものとした。

コリンエステラーゼ活性の検査に関し、血漿（血清）Ch-E 活性は肝機能障害によっても低下すること、文献情報では赤血球コリンエステラーゼ活性の低下を指摘していることから、当該化学物質による健康障害を鑑別するものとして、血清コリンエステラーゼ活性、赤血球コリンエステラーゼ活性両者の情報を得ることが妥当とし、二次健康診断項目に「赤血球コリンエステラーゼ活性値の測定」を採用するものとした。し

かしながら、当該検査は現在大手検査機関でも実施していない検査であり、結果として実施できないのではないかという意見があった。

これについて、本検査を項目とする臨床的意義は有しており、現状の検査体制を考慮して削除することも可能であるが、あくまで健康診断項目を提案する委員会として考えるならば、やはり必要とする検査項目であり、今後法制化することになれば、受入れする機関等もあり得るとの見解から、「全国どこでもできる検査」ではないが、提案としてはこの項目を残すものとした。

また、上記健康診断項目の他に二次健康診断項目として、文献情報等から当該化学物質のばく露による健康影響として表出する肝機能異常、血液検査異常、神経症状の異常を必ず行う検査とした。

ウ 健康診断項目案

〈一次健康診断〉

- ①業務歴の調査
- ②作業条件の簡易な調査
- ③ジクロロボスによる皮膚炎、縮瞳、流涙、唾液分泌過多、眩暈、筋線維束れん縮、吐き気、下痢等の自覚症状又は他覚症状の既往歴の有無の検査
- ④ジクロロボスによる皮膚炎、縮瞳、流涙、唾液分泌過多、眩暈、筋線維束れん縮、吐き気、下痢等の自覚症状又は他覚症状の有無の検査
- ⑤血清（または血漿）コリンエステラーゼ活性値の測定

〈二次健康診断〉

- ①作業条件の調査
- ②赤血球コリンエステラーゼ活性値の測定
- ③肝機能検査
- ④白血球数および白血球分画
- ⑤神経学的検査

(4) - (5) (略)

【別紙】化学物質の健康診断項目検討取りまとめ資料
物質名：ジメチル-2,2-ジクロロビニルホスフェイト

【別名】

ジクロロボス、DDVP、りん酸ジメチル 2,2-ジクロロビニル

【物理化学的性質】

ジメチル-2,2-ジクロロビニルホスフェイト（以下「ジクロロボス」と記す）は無色から淡黄色の液体で、水やアルコールに溶けやすい特異な臭気をもっている油状の物質である。

【用途】

ジクロロボスは、有機リン剤であり、くん煙剤・くん蒸剤・乳剤として単独に使われる他に、様々な農薬や溶剤と混合して製剤化される。国内では、農薬（殺虫剤）、動物用医薬品、家庭用殺虫剤、自治体や防除業者による防疫用殺虫剤として使用されている¹⁾。神経伝達物質であるアセチルコリンを分解する酵素アセチルコリンエステラーゼの活性を阻害することにより、分解されずに過剰となったアセチルコリンが神経に作用し、殺虫効果を示す。

1. 健康診断の必要性の検討

1) 健康リスクの整理

a)短期ばく露による健康影響

(1)致死性

実験動物に対するジクロロボスの急性毒性試験結果を以下にまとめる^{2,3)}。

	マウス	ラット	ウサギ	イヌ
吸入、LC ₅₀ (mg/m ³)	13-310(4時間) ³⁾	83-455(1時間) ³⁾ 15(4時間) ²⁾	データなし	22-316(ppm) ³⁾
経口、LD ₅₀ (mg/kg体重)	61-275 ³⁾	17-110 ³⁾	10 ²⁾ 約13-23 ³⁾	100 ²⁾
経皮、LD ₅₀ (mg/kg体重)	206-395 ³⁾	75-900 ³⁾	107 ³⁾	データなし
腹腔内LD ₅₀ (mg/kg体重)	22-411 ³⁾	15-18 ³⁾	データなし	データなし

(2)実験動物への健康影響

実験動物に対するジクロロボスの急性毒性試験結果からは、ジクロロボスにより脳のコリンエステラーゼ活性が阻害されるため、吸入ばく露、経口投与、経皮ばく露のいずれにおいても神経毒性を示し、コリン作動性の神経症状が観察されている。流涎、流涙、嘔吐、協調運動失調、振戦、けいれん、努力性呼吸、昏睡などの症状が認められた。

i)吸入ばく露

- ・吸入ばく露の急性毒性症状として、流涎、流涙、眼球突出、振戦、けいれんが報告されている³⁾。

ii)経口投与

- ・経口投与の急性毒性症状として、自発運動の低下、流涎、脱糞、チアノーゼ、あえぎ呼吸、嘔吐、協調運動失調、後弓反張、振戦、けいれん、昏睡が報告されている³⁾。

iii)経皮ばく露

- ・サルにキシレンに溶解したジクロロボスを 50、75、100mg/kg の用量で単回経皮投与した試験で、投与終了後 15～20 分以内に神経毒性の症状がみられた³⁾。症状として、神経質、歯ざしり、協調運動失調、筋れん縮、流涎、努力性呼吸、縮瞳が認められた⁴⁾。

(3)ヒトへの健康影響

ジクロロボスによりコリンエステラーゼ活性が阻害される。経皮ばく露および経口投与により神経毒性がみられ、死亡することもある。

i)吸入ばく露

- ・28 人のボランティアに 0.9mg/m³ (0.1ppm) を 7.5～8.5 時間吸入させた結果、血漿中コリンエステラーゼ活性が 20～25%低下した⁵⁾。

ii)経口投与

- ・男性ボランティア 107 人にジクロロボスを 1～32mg/kg の用量で単回経口投与した試験でコリンエステラーゼ活性の低下は 1～3mg/kg 以上の用量では血漿中で、さらに約 4～12mg/kg 以上の用量では赤血球中でもみられた³⁾。
- ・患者 705 人にジクロロボス 6, 12mg/kg の用量を駆虫薬として単回服用させた例で、6mg/kg 以上に血漿及び赤血球中コリンエステラーゼ活性の低下が見られたが、臨床症状、血液学的検査並びに肝臓及び腎臓の機能に異常はみられなかった³⁾。
- ・高濃度のジクロロボスを駆虫薬として服用した患者 2 人で抗コリンエステラーゼ作用によると考えられる重度の中毒症状が生じ、回復後には遅発性の神経毒性として神経軸索の重度変性がみられた³⁾。

iii)経皮ばく露

- ・身体の一部に付着した濃縮されたジクロロボス溶液を速やかに洗い流さなかった労働者 2 人が死亡したが、洗い流した労働者は中毒症状が見られたが回復した³⁾。

(4)その他の健康影響

i)刺激性及び腐食性

- ・用途からみて、他の様々な農薬や溶剤と混合して製剤化されるため、どの成分が影響したのか不明な事例報告が多く、定かではない。

ii)感作性

- ・モルモットに 0.05、0.5% (溶媒は不明) のジクロロボスを適用したマキシマイゼーション法による皮膚感作性試験において、0.5%群の動物の 35%に紅斑がみられ、中等度の感作性と判定された^{3,6)}。
- ・花の栽培者を対象とした研究で、男性 59 人中 6 人、女性 48 人中 9 人でジクロロボスの皮膚貼付試験で陽性反応を示した。全体の陽性率は 14%であった。

triforine(1,4-bis(2,2,2-trichloro-1-formamidoethyl)piperazine)の皮膚貼付試験で陽性反応を示した 18 名のうち 12 名でジクロロボスにも陽性反応を示した⁴⁾。

b)中長期ばく露による健康影響

(1)実験動物への健康影響

i)反復投与毒性

- ・CFE ラット (5 週齢、雌雄各 50 匹/群) にジクロロボス (純度 97%以上) を 0、0.05、0.5、5mg/m³ の濃度 (実質濃度 0、0.05、0.48、4.7mg/m³) で 23 時間/日、7 日/週、104 週間吸入ばく露した試験で、0.48mg/m³ 以上の群で脳、血漿及び赤血球中コリンエステラーゼ活性の用量に依存した低下が見られた^{3,5,7)}。0.48mg/m³ 以上の群で脳中コリンエステラーゼ活性に有意な低下を認めた^{5,7)}、22)。4.7mg/m³ 群で体重減少、赤血球中コリンエステラーゼ活性に有意な低下を認めたが、剖検及び血液検査で異常は見られなかった^{3,5)}。この試験から IPCS および EPA は、脳中コリンエステラーゼ活性の低下を指標とした LOAEL は 0.48mg/m³、NOAEL は 0.05 mg/m³ と判断している^{3,7)}。
- ・ビーグル犬 (6~7 ヶ月齢、雌雄各 4 匹/群) にジクロロボスを 0、0.1、1.0、3.0mg/kg/日の用量で連続 52 週間経口投与した。0.1mg/kg/日群で投与後 12 日目に血漿中コリンエステラーゼ活性阻害が現れたため、22 日目から投与量を 0.05mg/kg/日に減量した。その結果、1.0mg/kg/日以上群で血漿及び赤血球中コリンエステラーゼ活性の有意な低下、1.0mg/kg/日群の雄および 3.0mg/kg/日群の雌雄で脳中コリンエステラーゼ活性の有意な低下を認めたが、0.05mg/kg/日群ではこれらの影響はみられなかった^{3,5)}。この結果から NOAEL は 0.05mg/kg/日であった^{3,5)}。

- ・雄 NMRI/Han マウス（14 匹/群）にジクロロボスを 40mg/kg の用量で単回強制経口投与した試験および 10mg/kg/日の用量で 18 日間強制経口投与した試験で、投与開始後 9、18、27、36、54、63 日に各群 2 匹の動物について精巣の病理組織学的検査を実施した。両試験のジクロロボス投与群に精細管およびセルトリ細胞の障害、精子形成の阻害、ライディッヒ細胞の数的増加および腫大がみられた³⁾。

ii) 生殖・発生毒性

- ・離乳後の雌雄 SD ラットにジクロロボス（純度 93%）を 0、0.1、1、10、100、500mg/kg 餌（0、0.0025、0.025、0.25、2.5、12.5mg/kg/日相当）の用量で 2 年間経口（混餌）投与した三世代繁殖試験で、各群の母動物の受胎率、産児数、体重及び生存率に異常は見られなかった。生後 7 日齢の F1 及び F2 児での剖検及び病理組織学的検査においても、各群に異常は見られなかった⁸⁾。

iii) 遺伝毒性

- ・ジクロロボスは、*in vitro* 試験の S9 無添加系で遺伝毒性を示すが、*in vivo* 試験では大部分が遺伝毒性を示さないと判断されている³⁾。

iv) 発がん性

- ・雌雄 CFE ラット（5 週齢、雌雄各 50 匹/群）に純度 97%以上の工業用ジクロロボスを 0、0.05、0.5、5mg/m³（実質濃度 0、0.05、0.48、4.7mg/m³）の濃度で 104 週間吸入ばく露した試験で、全ばく露群で体重増加の抑制がみられたが、有意な腫瘍頻度の増加はみられなかった^{3,9)}。
- ・B6C3F1 マウス（8 週齢、雌雄各 50 匹/群）にコーンオイルに溶解したジクロロボス（純度 99%）を雄に 0、10、20mg/kg/日、雌に 0、20、40mg/kg/日で 5 日/週、103 週間強制経口投与した試験で、前胃の乳頭腫が雄（対照群 1/50、10mg/kg/日群 1/50、20mg/kg/日群 5/50；*p*=0.032）及び雌（対照群 5/49、20mg/kg/日群 6/49、40mg/kg/日群 18/50；*p*=0.002）で統計学的に有意な用量に依存した増加傾向を示した。雌の 40mg/kg/日群では、前胃の乳頭腫の増加は対照群と比較して有意で（*p*=0.004）、50 匹のうち 2 匹に扁平上皮がんがみられた。生存率には影響はみられなかった^{3,9,10)}。
- ・F344 ラット（7 週齢、雌雄各 50 匹/群）にジクロロボス（純度 99%）を 0、4、8mg/kg/日、5 日/週、103 週間強制経口投与した試験で、雄では膵臓の腺房細胞腺腫の発生率（対照群 16/50、4mg/kg/日群 25/49、8mg/kg/日群 30/50；*p*<0.001）、及び単核球性白血病の発生率（対照群 11/50、4mg/kg/日群 20/50、8mg/kg/日群 21/50；*p*=0.011）がともに統計学的に有意に増加しており、用量に依存した増加傾向も示した。また雄 8mg/kg/日群で、肺胞/気管支の腺腫が 3/49 例みられたが（対

照群 0/50)、有意差はみられなかった^{3,9,10)}。一方、雌では、乳腺の線維腫および線維腺腫の発生率が統計学的に有意な用量に依存した増加傾向を示した(対照群 9/50、4mg/kg/日群 19/50、8mg/kg/日群 17/50 ; p=0.028)⁹⁾。

(2) ヒトへの健康影響

i) 反復ばく露毒性

- ・ジクロロボス製品製造工場でジクロロボス(平均 0.7mg/m³、最高 3 mg/m³)に8ヶ月間ばく露された工場労働者(男性 11 人、女性 2 人)を対象にばく露を受けた期間およびばく露終了後4ヶ月間の血液、尿を調査した⁵⁾。ばく露開始後数日以内に血漿中コリンエステラーゼ活性の低下がみられたが、赤血球中コリンエステラーゼ活性の低下はより遅延してみられた³⁾。ばく露期間中に血漿中コリンエステラーゼ活性が60%、赤血球中コリンエステラーゼ活性は35%低下した⁵⁾。ばく露中止1ヶ月後に、血漿及び赤血球中コリンエステラーゼ活性は正常レベルに回復した^{3,5)}。他の血液学的検査を含む検診でジクロロボスばく露に起因する変化はみられなかった^{3,5)}。
- ・男性ボランティア6人を1群とし、本物質を綿実油に混ぜて食事前にカプセルで摂取する群、食事中にゼラチンに混ぜて摂取する群それぞれに2.7mg/人/日を21日間投与した結果、両群とも血漿中コリンエステラーゼ活性が低下し、ばく露開始前のレベルに回復するまでの半減期は約14日であった⁴⁾。一方、赤血球中コリンエステラーゼ活性の低下や神経毒性の臨床所見はみられなかった^{3,4,5)}。この結果から、NOAELは2.7mg/人/日であり、単位体重あたりの用量に換算すると0.033mg/kg/日となる⁵⁾。

ii) 発がん性

発がん性については、白血病との関連性が、ジクロロボスを含ませた害虫駆除片使用と小児の間や、殺虫剤として使用したジクロロボスと成人男性との間でみられるという症例対照研究が報告されている³⁾。

しかし、白血病のリスクは、同時にばく露された他の農薬使用との関連も認められており、ジクロロボスのみのばく露を評価することができなかった⁹⁾。

IARCは、ジクロロボスのヒトに対する発がん性の証拠は不十分であるが、実験動物に対する発がん性の証拠は十分であるとして、グループ2Bに分類している⁹⁾。

2) 健康診断を実施することの必要性について

実験動物およびヒトにおいて、短期ばく露および中長期的ばく露の双方につ

いて、コリン作動性の自他覚症状に先行して、血漿中コリンエステラーゼの低下が認められる。

短期ばく露は有機リン系化合物の中毒症状を呈し、重篤な場合は①縮瞳、②分泌の亢進、③筋線維束れん縮などがあり、少なくとも短期大量ばく露があった場合は有機リン剤中毒の急性期対応と医学的フォローアップが必要である。

中長期的ばく露の場合の人への影響は、血漿中コリンエステラーゼ活性の軽度低下以外は、まだはっきりとは確認されていない。しかし感作性による皮膚障害の際のばく露の有無確認や、未知の健康障害の未然防止のために、血漿中コリンエステラーゼを指標としたモニタリングが可能と考えられる。

3) 当該物質の健康診断に際して考慮すべき事項等について（諸外国での規制状況等）

a) 発がん性分類

IARC : 2B （ヒトに対して発がん性が疑われる）¹¹⁾

日本産業衛生学会 : 2B （おそらくヒト発がん性物質だが証拠不十分）¹²⁾

EU Annex I : EU Annex I : （発がん物質として分類していない）¹³⁾

NTP 11th : （報告なし）¹⁴⁾

ACGIH : A4 （ヒトに対する発がん物質として分類できない）¹⁵⁾

EPA IRIS : B2 （おそらくヒト発がん性物質）

b) 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA : 0.01ppm (0.1 mg/m³) (Inhalable Fraction & Vapor)、
Skin、Sen (Dichlorvos、1998)¹⁵⁾

日本産業衛生学会 : 設定なし¹²⁾

DFG MAK : 1 mg/m³¹⁶⁾

4) 現行法における健康診断について

当該化学物質が有機リン剤であることから、現行法では指導勧奨健康診断として「有機りん剤を取扱う業務又はそのガス、蒸気若しくは粉じんを発散する場所における業務」（昭和31年5月18日基発第308号嗽）がこれに該当し、第一次健康診断として、①血清コリンエステラーゼ活性値の測定 ②多汗、縮瞳、眼瞼及び顔面の筋線維性れん縮を健康診断項目としている。

2. 健康診断項目の提案

1) 健康診断項目の提案理由

ジクロロボスのばく露による自他覚症状に先行してコリンエステラーゼ活性の低下が認められるため、当該項目を生物学的モニタリング項目として用いる必要がある。また、また皮膚障害やコリン作動性の自他覚症状の有無を確認することは、高濃度ばく露の有無の確認に反映されると考える。

なお、コリンエステラーゼ活性の低下を報告している文献の多くは「血漿」を用いて報告している。現行の特定化学物質障害予防規則中のアクリロニトリルの二次健康診断においても「血漿コリンエステラーゼ活性値の測定」としていているところであるが、現在の検査機関等の自動分析装置による検査を踏まえかつ、一般健康診断と同時にジクロロボスを対象とした特殊健康診断を実施するというを想定すると、血清を用いるほうが自然的であると考ええる。また、「血漿」を用いても本項目の検査値にほぼ変動はないことから、血清、血漿どちらを用いても構わないものと考ええる。

2) 健康診断項目案

〈一次健康診断〉

- ①業務歴の調査
- ②作業条件の簡易な調査
- ③ジクロロボスによる皮膚炎、縮瞳、流涙、唾液分泌過多、眩暈、筋線維束れん縮、吐き気、下痢等の自覚症状又は他覚症状の既往歴の有無の検査
- ④ジクロロボスによる皮膚炎、縮瞳、流涙、唾液分泌過多、眩暈、筋線維束れん縮、吐き気、下痢等の自覚症状又は他覚症状の有無の検査
- ⑤血清（または血漿）コリンエステラーゼ活性値の測定

〈二次健康診断〉

- ①作業条件の調査
- ②赤血球コリンエステラーゼ活性値の測定
- ③肝機能検査
- ④白血球数および白血球分画
- ⑤神経学的検査

【参考文献】

- 1) 環境省、リスクコミュニケーションのための化学物質ファクトシート2011年度版 457.りん酸ジメチル2,2-ジクロロビニル
- 2) NIOSH: RTECS (CD版(2009))
- 3) 化学物質評価研究機構: CERI有害性評価書ジメチル-2,2-ジクロロビニルホスフェイト、(2006)
- 4) ACGIH: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for Dichlorvos. (2002)
- 5) 環境省、化学物質の環境リスク初期評価 第4巻_ジクロロボス (2005)
- 6) International Programme on Chemical Safety, Environmental Health Criteria: 79, Dichlorvos (1989)
- 7) IRIS Cancer Unit Risk Values、US EPA

- 8) 厚生労働省, 化学物質のリスク評価検討会報告書、有害性総合評価書、ジメチル-2,2-ジクロロビニルホスフェイト (別名DDVP)、2011年7月
- 9) IARC: IARC Monograph Vol.53. Dichlorvos.(1999)
- 10) National Toxicology Program, TR-342. Toxicology and Carcinogenesis Studies of Dichlorvos (CAS NO. 62-73-7) in F344 Rats and B6C3F1 Mice (Gavage Studies). (1989)
- 11) IARC Overall Evaluations of Carcinogenicity to Humans. List of all agents evaluated to date (2009)
- 12) (社) 日本産業衛生学会 : 許容濃度の勧告、産業衛生学雑誌50巻5号 (2008)
- 13) (社) 日本化学物質安全・情報センター : EU危険な物質のリスト日本語版 第8版 (2009) (第31次的適応化委員会指令2009/2/EC対応)
- 14) National Institute of Health: Carcinogens Listed in NTP Eleventh Report
- 15) ACGIH : TLVs and BELs (Booklet 2009)
- 16) Deutsche Forschungsgemeinschaft : List of MAK and BAT values. (2008)