

## 硫黄酸化物のうち、亜硫酸による疾病

### 1. 物質の特徴と用途

#### (1) 特徴

亜硫酸は  $\text{H}_2\text{SO}_3$  の分子式で表わされる水と二酸化硫黄の化合物であるが、遊離酸は不安定なため単離できず、水溶液中では  $\text{H} + \text{HSO}_3^-$  の平衡状態で存在していると考えられている。

#### (2) 主な用途

亜硫酸は亜硫酸塩の形で、化粧品製造においては還元剤として、食品や飲料製造では保存剤及び抗酸化剤として使用されている。亜硫酸としては CHRIP<sup>1</sup>への登録はないが、亜硫酸塩としては登録されているため、おもな亜硫酸塩の年間製造・輸入量を図表 1 に示す。

図表 1 亜硫酸塩の製造・輸入量

物質名	CAS 番号	分子式	製造・輸入量	出典
亜硫酸二ナトリウム	7757-83-7	$\text{Na}_2\text{O}_3\text{S}$	$10^4 \sim 10^5$ t 未満	経産省実態調査 <sup>a</sup>
亜硫酸水素ナトリウム	7631-90-5	$\text{HNaO}_3\text{S}$	$10^4 \sim 10^5$ t 未満	経産省実態調査 <sup>a</sup>
二亜硫酸二ナトリウム	7681-57-4	$\text{Na}_2\text{O}_5\text{S}_2$	$10^4 \sim 10^5$ t 未満	経産省実態調査 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> 「化学物質の製造・輸入量に関する実態調査」(経済産業省、平成 19 年度)

※ 亜硫酸アンモニウム、亜硫酸カリウム等は製造・輸入量データが登録されていないため掲載していない

#### (3) ばく露され得る例

亜硫酸は化粧品や食品などから摂取する可能性がある。

#### (4) 事故や疾病の代表例

事故や疾病の代表例としては、非鉄鉱山精錬所において硫酸製造過程で発生した亜硫酸ガスを吸入ばく露したことによる亜硫酸ガス中毒(富田 1996)が、亜硫酸塩によるものとしては美容師の亜硫酸ナトリウム含有パーマ液に接触ばく露したことによるアレルギー性接触蕁麻疹(高田ら 1990)がある。

## 2. 疫学

### (1) 短期的ばく露による症例報告

亜硫酸については、国内での短期的ばく露による症例報告が多くなされている。多くが孤発の症例報告であるため、ばく露量データはない(図表 2)。

<sup>1</sup> 化学物質総合情報提供システム(Cheical Risk Information Platform, CHRIP)

図表 2 短期的ばく露による症例報告

対象物質	ばく露量	対象	症状	参考文献
亜硫酸ナトリウム	データなし	37歳女性（抗真菌剤塗布によりばく露）	接触皮膚炎	加賀谷ら 2007
亜硫酸ナトリウム	データなし	18歳女性（ケトコナゾールクリーム塗布によりばく露）	接触皮膚炎	梅林ら 2001
亜硫酸ナトリウム	データなし	点眼液	接触皮膚炎（眼）	Nagayama et al 1997
亜硫酸ガス	データなし	34歳男性（非鉄鉱山精錬所での硫酸の製造過程で吸入ばく露）	亜硫酸ガス中毒	富田 1996
亜硫酸ナトリウム	データなし	-	接触皮膚炎	池畑ら 1996
亜硫酸塩	データなし	17歳男性（悪性リンパ腫治療過程での亜硫酸塩含有薬剤によりばく露）	亜硫酸塩過敏症	松田ら 1992
亜硫酸ナトリウム	データなし	20歳女性（美容師、パーマ液によりばく露）	アレルギー性接触蕁麻疹	高田ら 1990

## （2）長期的ばく露による症例報告

国内または国外（GHS<sup>2</sup>、ICSC<sup>3</sup>）でも長期的ばく露に関する記載はなく、症例報告も見当たらなかった。また、発がん性については、IARC<sup>4</sup>では対象物質としてはリストされていない<sup>5</sup>。

## 3. 疾病の発症機序

### （1）病態

亜硫酸は亜硫酸塩として、化粧品製造においては還元剤として使用されている。これが経口、経皮などで体内に摂取されると、亜硫酸オキシダーゼによって硫酸塩に代謝される。動物実験の結果では、モルモットでの亜硫酸エアロゾルの急性LC<sub>50</sub>は>300 mg/m<sup>3</sup>であった。高用量の場合は胃粘膜への傷害が一般的な所見であった。しかし、化粧品では高用量で使用されることはなく、健康に影響はないとされている（Nair et al 2003）。

<sup>2</sup> Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals

<sup>3</sup> International Chemical Safety Cards

<sup>4</sup> International Agency for Research on Cancer

<sup>5</sup> IARC Monographs Database on Carcinogenic Risks to Human

## (2) 発症機序

好酸球のペルオキシダーゼ (EPO<sup>6</sup>) が、喘息、アレルギー性炎症性傷害、発がんに寄与する細胞毒性オキシダントの生成を触媒する。EPO が亜硫酸塩を酸化して最終的に硫酸アニオンラジカルを生成し、タンパク質にラジカルが付加することで、好酸球による炎症性傷害により組織損傷が促進されることが報告されている (Ranguelova et al 2010)。

## 4. 学会等の動向、勧告等

### (1) 国外機関 (ILO, WHO(IARC), OECD, NIOSH, CDC, EU など)

ACGIH<sup>7</sup>では TWA<sup>8</sup>が図表 3 の亜硫酸塩について定められているが、他の亜硫酸塩については定められていない。

図表 3 亜硫酸塩の TWA

物質名	CAS 番号	分子式	TWA
Sodium bisulfite	7631-90-5	HNaO <sub>3</sub> S	5 mg/m <sup>3</sup>
Sodium metabisulfite	7681-57-4	Na <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	5 mg/m <sup>3</sup>

### (2) 日本産業衛生学会

日本産業衛生学会では亜硫酸、亜硫酸塩の許容濃度は定められていない。二酸化硫黄は保留とされている (日本産業衛生学会、2010 年)。

## 5. 参考文献

- 池畑恭子、加藤順子、桑野敦子、抗真菌剤基剤中の亜硫酸ナトリウムによる接触皮膚炎の 2 例、1996 年 4 月、皮膚、38 巻 2 号 : 198-202
- 加賀谷早織、角田孝彦、抗真菌剤基剤中の亜硫酸ナトリウムによる接触皮膚炎の 1 例、2007 年 4 月、西日本皮膚科、69 巻 2 号 : 123-125
- 松田三千雄、昆みゆき、森元洋介、Sulfite(亜硫酸塩)過敏症 悪性リンパ腫に合併した 1 例、1992 年 3 月、日本皮膚科学会雑誌、102 巻 4 号 : 497-503
- Nagayama, H., Hatamochi, A., Shinkai, H., 点眼液内の亜硫酸水素ナトリウムによる接触皮膚炎例, The Journal of Dermatology, 1997, Oct., 24(10) : 675-677
- Nair, B., Elmore, A. R., Final report on the safety assessment of sodium sulfite, potassium sulfite, ammonium sulfite, sodium bisulfite, ammonium bisulfite, sodium metabisulfite and potassium metabisulfite, Int J Toxicol., 2003, 22

<sup>6</sup> Eosinophil Peroxidase

<sup>7</sup> American Conference of Governmental Industrial Hygienists

<sup>8</sup> Time Weighted Average

Suppl, 2: 63-88.

日本産業衛生学会、Recommendation of Occupational Exposure Limits, J Occup Health, 2010; 52: 308-324

Ranguelova, K., Chatterjee, S., Ehrenshaft, M., Ramirez, D. C., Summers, F. A., Kadiiska, M. B., Mason, R. P., Protein Radical Formation Resulting from Eosinophil Peroxidase-catalyzed Oxidation of Sulfite, J Biol Chem., 2010, 285(31): 24195-205.

高田一郎、西岡和恵、麻上千鳥、亜硫酸ナトリウムによるアレルギー性接触蕁麻疹、1990年8月)、皮膚、32巻 Suppl.9 : 243

富田國男、亜硫酸 gas (SO<sub>2</sub>) 中毒の1例、1996年5月、鉾山医学研究会会誌、33号 : 24-27  
梅林芳弘、ケトコナゾールクリームに含まれる亜硫酸ナトリウムによる接触皮膚炎、2001年8月、皮膚科の臨床、43巻8号 : 1024-1025

【タイトル】

Final report on the safety assessment of sodium sulfite, potassium sulfite, ammonium sulfite, sodium bisulfite, ammonium bisulfite, sodium metabisulfite and potassium metabisulfite.

【著者】

Nair, B., Elmore, A. R.; Cosmetic Ingredients Review Expert Panel.

【出典】

Int J Toxicol. 2003; 22 Suppl 2:63-88.

【URL】

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=PMID%3A%2014555420>

【抄録】

亜硫酸ナトリウム、亜硫酸アンモニウム、重亜硫酸ナトリウム、重亜硫酸カリウム、重亜硫酸アンモニウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸カリウムは化粧品製剤で還元剤として作用する無機塩である。メタ重亜硫酸ナトリウムを除く全てが、髪にウェーブをつけたりストレートにする薬剤としても作用する。さらに、亜硫酸ナトリウム、亜硫酸カリウム、重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウムは抗酸化剤としての作用も有する。亜硫酸アンモニウムは現在使用されていないが、他の物質はヘアケア製品に広く使用されている。摂取、吸入、注入などによって哺乳類の中に入った亜硫酸塩は、亜硫酸オキシダーゼによって硫酸塩に代謝される。経口投与動物毒性試験では、高用量の場合、胃粘膜の増殖性変化が最も一般的な所見だった。モルモットにおける亜硫酸アンモニウムエアロゾルの急性LC<sub>50</sub>は>300 mg/m<sup>3</sup>だった。低用量の亜硫酸ナトリウム微粒子エアロゾルに単回ばく露すると、モルモットの肺活量パラメータに用量関連性変化が認められた。亜硫酸ナトリウム微粒子エアロゾルにラットを3日間ばく露すると、軽度肺浮腫と気管上皮刺激が認められた。イヌをメタ重亜硫酸ナトリウム微粒子エアロゾル1 mg/m<sup>3</sup>に290日間ばく露すると、重度上皮変化が認められた。これら微粒子エアロゾルには化粧品エアロゾルやポンプスプレイでは認められない呼吸性微粒子サイズの微粒子が含まれていた。しかし、このような成分を使用する化粧品はエアロゾル化されていない。重亜硫酸ナトリウム(38%で試験)とメタ重亜硫酸ナトリウム(非希釈)をモルモットに閉塞性ばく露した場合には刺激性は認められなかった。ラットでは、高用量(最大3.3 g/kg)の亜硫酸ナトリウム七水和物は胎児毒性を示したが、催奇性は認められなかった。重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸カリウムは、160 mg/kg以下の用量では、マウス、ラット、ハムスター、ウサギに催奇性を示さなかった。一般に、亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸

ナトリウム、メタ重亜硫酸カリウムは変異原性試験で陰性を示した。重亜硫酸ナトリウムは陽性と陰性両方の結果を示した。臨床経口ばく露および眼ばく露試験では、有害事象は報告されていない。臨床試験では、亜硫酸ナトリウムは刺激性も感作性も示さなかった。しかし、これら成分は、パッチテストでは皮膚科患者に陽性反応を引き起こす可能性がある。重亜硫酸ナトリウムを用いて得られた陽性遺伝毒性データの評価では、亜硫酸、二酸化硫黄、重亜硫酸塩、亜硫酸塩、メタ重亜硫酸塩の平衡化学を考察した。しかし、その情報からは、ある成分が関与する遺伝毒性試験に別の幾つかの重亜硫酸塩が存在する可能性があり、逆もまた同様であることが示唆される。そのため、遺伝毒性データからは、明確な一貫性のある概念は得られなかった。しかし、化粧品では、重亜硫酸塩の形は、ヘアウェーブ製品を除くほとんどの製品では、非常に低用量（0.03 %～0.7 %）で使用されている。ヘアウェーブ製品は、pHは8～9で、亜硫酸塩の形が圧倒的に多いと思われる。このような粒子は高電荷であるため、皮膚透過率が低く、亜硫酸塩が透過したとしても、酵素 sulfate oxidase（硫酸オキシダーゼ）によって硫酸塩に変換されると考えられる。従って、化粧品に使用されていても、これら成分には遺伝毒性リスクはないと思われる。Cosmetic Ingredient Review Expert Panel（化粧品成分評価専門委員会）は、亜硫酸ナトリウム、亜硫酸カリウム、亜硫酸アンモニウム、重亜硫酸ナトリウム、重亜硫酸アンモニウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸カリウムは化粧品製剤に使用しても安全であると結論している。

【タイトル】

Protein Radical Formation Resulting from Eosinophil Peroxidase-catalyzed Oxidation of Sulfite.

【著者】

Ranguelova, K., Chatterjee, S., Ehrenshaft, M., Ramirez, D. C., Summers, F. A., Kadiiska, M. B., Mason, R. P.

【出典】

J Biol Chem. 2010 Jul 30; 285(31):24195-205. Epub 2010 May 25.

【URL】

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=PMID%3A%2020501663>

【抄録】

好酸球ペルオキシダーゼ (EPO<sup>9</sup>) は好酸球に存在する豊富なヘムタンパク質であり、喘息、アレルギー性炎症性障害、癌に関与する細胞毒性オキシダントの生成を触媒する。ペルオキシダーゼ活性を有する幾つかのタンパク質 (ホースラディッシュ・ペルオキシダーゼ、プロスタグランジン・ヒドロペルオキシダーゼ) は重亜硫酸塩 (水和二酸化硫黄) の酸化を触媒し、三酸化硫黄アニオンラジカル ((.)SO(3)(-)) を生成することができる。このフリーラジカルはさらに酸素と反応し、ペルオキシ-硫酸アニオンラジカル ((-)O(3)SOO(-)) と、オキシダントとしてヒドロキシル・ラジカルとほぼ等しい強さを示す非常に反応性が高い硫酸ラジカル (SO(4)(-)) を生成する。しかし、EPO が反応性硫黄ラジカルを生成する能力についてはまだ報告されていない。ここでは、好酸球ペルオキシダーゼ/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> は、最終的に硫酸アニオンラジカル (SO(4)(-)) を生成する重亜硫酸塩を酸化することができ、この反応性中間物質は標的タンパク質をタンパク質ラジカルに酸化し、それによってタンパク質の酸化が開始することを示した。免疫スピントラッピングと共焦点顕微鏡検査を行って、純粋な酵素系と、好酸球に成熟化したヒト前骨髄球性白血病 HL-60 クローン 15 細胞における、重亜硫酸塩存在下での EPO/ H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> によるタンパク質の酸化を試験した。スピントラップ剤 5,5-ジメチル-1-ピロリン N-オキシド (DMPO) に対するポリクローナル抗血清は、DMPO によるタンパク質フリーラジカルトラッピングの結果生じるタンパク質に共有結合している DMPO の存在を検出した。我々は、EPO/ H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> によって媒介される亜硫酸塩の酸化は、ラジカル由来 DMPO によって (またそれよりは程度が小さいが、DMPO-EPO によって) スピントラップされたヒト血清アルブミンの生成を誘発することを発見した。これら試験から、EPO 依存性酸化的損傷が、重亜硫酸塩によって憎悪する好酸球性炎症性障害における組織損

---

<sup>9</sup> Eosinophil Peroxidase

傷に関与していると考えられる。