

日本産業衛生学会の提案理由書(ヒドラジン)

無水ヒドラジンおよびヒドラジン1水和物
 H_2N-NH_2 および $H_4N_2 \cdot H_2O$
 [CAS NO. 302-01-2, 7803-57-8]
 0.1 ppm (0.13 mg/m³, 0.21 mg/m³) (皮)
 発がん物質 第2群 B
 感 (皮) 第2群

1. 物理化学的性質, 用途および存在

無水ヒドラジンは無色, 油状の液体でほのかにアンモニア臭がある。物理化学的性状は以下の如くである

分子量: 32.05 比重: 1.0036
 融点: 2°C 沸点: 113.5°C

蒸気圧: 14.4 mmHg

発火点: 377.8°C

爆発限界: 4.7%以上 (空气中に占める容量)

溶解性: クロロフォルム, エーテル, 塩化炭化水素系溶剤に不溶。水, メチルアルコール, エチルアルコール, プロピルアルコール, イソブチルアルコールには混合する。

臭気或値: 3-4 ppm

水にとけ水和物となる。ヒドラジン1水和物の性状は, 以下の如くである。

分子量: 50.06 比重: 1.0045
 融点: -51.7°C 沸点: 113.5°C

蒸気圧: 5.2 mmHg

爆発限界: 30.9%以上

溶解度: 水, アルコールに易溶

液体状態では両物質は明らかに異なった物質であるが, 通常の室温 (5-65°C) では, ヒドラジン1水和物は液相と気相が平衡状態にあり, ヒドラジンと水に解離したものとヒドラジン1水和物が混合した状態で存在している¹⁾。また, 無水ヒドラジンは, 水に溶解すると水和物となる。

2. 主たる用途

無水ヒドラジンは, 日本国内ではロケット推進剤として

年間数トン程度生産されているにすぎない。一方ヒドラジン1水和物は, 国内での生産は, 約15,000トンであり, プラスチック発泡剤原料, 重合開始剤原料, 自動車安全装置のエアバッグなどガス発生剤原料, ボイラー給水の脱酸素剤, 冷却水処理剤, また他の薬品や農薬製造における中間材料として用いられている。

3. 吸収と代謝

無水ヒドラジンは多くの経路からの曝露で効率よく吸収される。イヌにおいては, 皮膚塗布後の経皮吸収は速やかであり, 塗布後30秒以内に大腿動脈で検知される²⁾。

ラットに 0.31 mmol/kg のヒドラジン硫酸塩を皮下に投与した。投与後48時間以内に尿中に投与量の約30%が排泄された。尿中代謝産物はヒドラジン, アセチルヒドラジン, ジアセチルヒドラジンであった。母物質, 代謝産物とも腎で高濃度に認められた³⁾。また, アセチルヒドラジンの投与によってもヒドラジンが代謝産物として形成されるためヒドラジン, およびその代謝産物はアセチル化と脱アセチル化の両方を受けるものと考えられる³⁾。

Koizumi 等⁴⁾は, ヒドラジン1水和物製造工場作業における *N*-acetyltransferase (NAT2) の遺伝子型を決定し, 代謝の多形性と尿中代謝産物量の関係を検討している。調査対象労働者の代謝形質は, 44.8%が Rapid Acetylator であり, 45.1%が Intermediate Acetylator であり, 10.1%が Slow Acetylator である。これら工場労働者の中から, 各々の代謝形質を4名ずつ選び, 1時間の作業に従事させ作業後の尿中代謝産物の排出速度を検討した。平均曝露濃度は, 0.07-0.12 ppm であった。作業者の尿中には, ヒドラジン, アセチルヒドラジンが認められた。これら作業者の総ヒドラジン化合物の生物学的半減期は, Rapid acetylator が 1.86 ± 0.67 時間, Intermediate acetylator が 2.25 ± 0.70 時間, Slow acetylator が 3.94 ± 1.70 時間であり, 3群間に有意な差がみとめられた。しかし, 曝露濃度で補正した24時間ヒドラジン1水和物の総排出量は3群間で差は認めなかった。これらのことから, 3群の代謝形質で代謝速度に有意な差はあるものの総代謝量は NAT2 の影響を受けないものと考えられた。ヒトにおける代謝経路も同様に *N*-アセチル化が主たる代謝経路と考えられる。

4. 動物における情報

1) 急性毒性⁵⁾

無水ヒドラジンの関する情報は以下の如くである。

ラット: LD₅₀ 60 mg/kg (経口)

LC₅₀ 570 ppm × 4 hr

ウサギ: LD₅₀ 60 mg/kg (経口)

93 mg/kg (経皮)

モルモット: LD₅₀ 283 mg/kg (経口)

急性中毒での主な病理的变化は上気道の刺激性、肺、肝、腎の病変であった。

ヒドラジン1水和物の急性毒性は、以下の如くである⁶⁾。

ラット: LD₅₀ 129 mg/kg (経口)

マウス: LD₅₀ 83 mg/Kg (経口)

2) 亜急性毒性⁷⁾

6カ月にわたる無水ヒドラジンの経気道曝露実験がラット、マウス、イヌ、サルを用いて行なわれた。0.2と1 ppmの24時間の連続曝露が行なわれた。0.2 ppmでラットでは体重の減少、マウスでは肝の病理所見、イヌでは貧血、サルでは脂肪肝が認められた。この研究の曝露条件は連続曝露であるため、8時間曝露での曝露濃度は求めることが不可能であるが、総体内負荷からは0.6 ppm相当と考えられる。

3) 慢性毒性

現在まで無水ヒドラジンを用いた以下の実験が規模、曝露の条件、動物種の多様性から最も信頼できるものと考えられる⁸⁾。

ラットを7週齢から0 (雄150匹、雌150匹)、0.05 (雄100匹、雌100匹)、0.25 (雄100匹、雌100匹)、1.0 (雄100匹、雌100匹)、5.0 ppm (雄100匹、雌100匹)、に1日6時間、週5日、1年間曝露し曝露終了後18カ月観察し屠殺した。その結果1 ppm以上の曝露群で上気道の炎症が両性のラットに認められ、雌では肝の細胞病変が認められた。また鼻腔上皮細胞の腫瘍性病変がやはり1 ppm以上で認められた。

ハムスター雄を7週齢から0 (200匹)、0.05 (200匹)、0.25 (200匹)、1.0 (200匹)、5.0 ppm (200匹)、に1日6時間、週5日、1年間曝露し曝露終了後12カ月観察し屠殺した。曝露最小濃度である0.25 ppmですでに全身のアミロイドシスが認められた。この所見はハムスターに特有の所見であった。また5 ppmの曝露群で鼻腔上皮に腫瘍性病変を認めた。

マウス(雌)を7週齢より0 (800匹)、0.05 (400匹)、0.25 (400匹)、1.00 ppm (400匹)で1年間ラット同様のプロトコールで曝露し曝露終了後15カ月観察の後屠殺した。その結果非腫瘍性病変、腫瘍性病変のいずれにおいても曝露に関連した変化は認められなかった。

イヌを6カ月齢より0 (雌雄4匹づつ)、0.25 (雌雄4匹づつ)、1.0 ppm (雌雄4匹づつ)に1年間ラット同様のプロトコールで曝露し曝露終了後38カ月で屠殺した。1匹の雄イヌが1 ppmで肝障害を認めたが、曝露関連を疑わせる所見は得られなかった。

SteinhoffとMohr⁹⁾は、Wistar系Ratを用い生涯にわたる慢性毒性試験を行っている。彼等は、飲水に0、2、10および50 ppmの濃度でヒドラジン1水和物を溶解し、4濃度×雌雄の各50匹、計400匹に投与した。平

均生存期間は群間で差はなく、全体の平均生存期間は915日であった。また、飲水量を考慮した曝露量は、0、0.1-0.2、0.6-0.8、3-3.8 mg/kg/day程度であった。その結果、最高濃度50/ppm群は体重の抑制が認められ、中毒作用を有する用量と判断された。腫瘍病変は最高濃度投与群で、雄4/50、雌7/50で有意に高い頻度の肝腫瘍が認められた。しかしそれ以下の濃度では有意な増加は認められなかった。

Steinhoff等¹⁰⁾はNMRI系マウスを用い、2年の飲水による慢性毒性試験を行っている。投与用量は、先のラットの同様、0、2、10および50 ppmの4群であり、雌雄、各群50匹の計400匹を用いている。飲水量を考慮した曝露量は、0、0.4-0.6、2.1-2.4、5-6 mg/kgであった。生存に各群差はなく、10 ppm群で体重の抑制が認められた。曝露に関連した腫瘍病変は認められなかった。

4. 催奇形性毒性¹¹⁾

ラットを用いた催奇形性毒性の検討では、0、2.5、5、10 mg/kgの用量のヒドラジンを妊娠6-15日に経口的連日に投与し胎仔および母獣への影響を調べている。5-10 mg/kgで母・仔への影響が認められ無作用量は2.5 mg/kgであった。仔の発達遅延は認められたが催奇形性は認められなかった。

5. 遺伝子毒性

ヒドラジンはバクテリア、カビ、哺乳動物由来の培養細胞を用いた短期遺伝子毒性検出試験で遺伝子毒性が証明されている¹¹⁾。肝臓における代謝により変異原性は増加すると報告されている¹²⁾。遺伝子毒性の機序に関し、代謝過程で生じるフリーラジカルがDNA損傷をあたえるものと考えられている¹³⁻¹⁶⁾。またヒドラジンはグアニンのメチル化を増加させるものと報告されており、epigeneticな変化を与えることが報告されている¹⁷⁻¹⁹⁾。

6. ヒトでの毒性情報

船員、男性、年齢不詳、が飲酒時にヒドラジンを誤飲した症例が報告されている²⁰⁾。誤飲量は一口 (mouthful から cupful) 程度。その後直ちに意識喪失し失禁、嘔吐を繰り返す。胃洗浄を行ない摂取後12時間後に暴力を振るう。その後集中治療を受け救命しえた。回復後高度の中枢機能には異常は認めなかったが神経学的検査で失調と水平眼振、振動覚の喪失が認められた。また四肢の異常知覚、知覚鈍麻がみとめられた。脳波では異常は認められなかった。経過観察の過程で失調は改善した。

第2の症例²¹⁾は59歳男性で週1回ヒドラジンを過去6カ月に亘り使用し毎回の使用直後に結膜炎、手の振るえを認めていた。死の直前における使用後発熱、嘔吐、下痢をきたし、入院後3週間後に死亡。剖検で肺炎、尿細管壊死、腎炎、肝障害がみとめられた。死後職場において作業を再現し、ヒドラジンの作業環境濃度を測定したところ0.071 mg/m³ (0.055 ppm)であった。

第3の症例²²⁾は研究室での酵素アッセイの際にヒドラジン硫酸塩を使用し5カ月後より光線過敏症、関節痛、疲労感、顔面の紅斑、爪周囲の血管拡張が発症し抗核抗体も弱陽性となったが使用中止後よくなった。しかし他の同僚が同一研究室内で使用すると光線過敏症と関節痛が悪化した。本症例はSA型であった。

第4の症例²³⁾は38歳水処理技師、男性が報告されている。記憶障害、インポテンツを主訴として来院。勤務作業時に酸素除去のためヒドラジンを水に加える作業をしており職場では常にアンモニア様臭気がただよっていた。この作業者は皮膚のヒドラジンによる汚染もあり、咳、目と皮膚の刺激感、咽の痛みがあった。来院時の検査で言語知能は正常であったが行動知能の低下と、行動の異常がみとめられ、血液検査で血小板の減少が認められた。経過観察により血小板の減少は改善したが、神経行動的異常は続いた。曝露濃度は不明であるが、臭気が感じられたことより3-4 mg/m³はあったものと推定された。本症例では無水ヒドラジンおよびヒドラジン1水和物による経気道曝露と経皮吸収もあったと考えられる。

作業に関する疫学調査が報告されている²⁴⁾。1945年から1971年まで年間700トンの無水ヒドラジンを生産していた。この工場ではヒドラジンは開放系でたくわえられており、作業者もピペットを口で吸うなどヒドラジンが危険であるとの認識は薄かった。環境測定は行なわれていなかったが作業を模擬的に再現して環境測定を行なったところタンク近傍では100 ppm、生産工場では1-10 ppmの環境濃度と考えられた。427人の作業者を曝露濃度別使用期間別に分け1971年から1982年まで8351人年追跡調査したところ、曝露に由来すると思われる発癌率の上昇あるいは癌以外の死亡においても非曝露集団とのあいだに差はみとめられなかった。この研究は1-10 ppm程度の曝露では健康影響が認められない事を示唆している。さらにこの追跡調査は10年後にも行われ11664人年の追跡でも先の結論は確認されている²⁵⁾。

症例2, 3はヒドラジンによる感作を疑わせる。症例4では経皮吸収があったため中枢神経系の障害は経気道曝露だけでは説明されない。従ってこれらの症例は疫学報告による1-10 ppm程度の曝露では健康影響が認められないとの結論と矛盾するものではないと考えられ、疫学的検討からヒトにおける無作用量として1 ppmが考えられる。

Nomiyama等^{26,27)}は、日本人のヒドラジン1水和物製造工場における疫学的検討を報告している。ヒドラジン1水和物およびヒドラジン1水和物の誘導体を生産する日本国内の5工場で172名のヒドラジン1水和物取扱作業員(平均年齢39歳、曝露歴0.5年-34年)とヒドラジン1水和物に曝露歴のない作業員125名(平均年齢41歳)をその対象に時間断面調査を実施した。肝炎ウイ

ルス抗原・抗体陽性者、糖尿病治療中のものを除外した曝露群140名(年齢39.6±12.8歳、平均曝露期間13.4年)、対照群109名(年齢40.9±11.1歳)を対象に解析した。本研究では、作業員においては、個人曝露レベル、尿中代謝産物を測定するとともに、参加作業員全員のN-acetyltransferaseの遺伝子型、通常の職場健診項目のほか肝機能および腎機能、健康保険による診療報酬を用いた既往歴・現病歴、自覚症状などの情報を用い曝露群と非曝露群で健康影響を評価している。取扱作業員の呼気帯での時間加重平均濃度は検出下限から0.2 ppmまで分布しており作業員の平均は0.0109 ppmであった。尿中には、ヒドラジン1水和物およびそのアセチル体として平均で30.2 μg/g・Crの量が検出された。年間総曝露レベル(曝露レベル/曝露時間×曝露時間)は、2.8 ppmとなった。ヒドラジン1水和物の曝露に関わる健康障害は、検査結果、3年に遡る有病率調査からも示唆されず、NAT2の多型性による影響も認められなかった。90の自覚症状のうち、夜間の“悪夢”だけがが多いとの自覚症状が、作業員に有意に多く認められた。以上のことから、日本国内のヒドラジン1水和物曝露レベル、2.8 ppm・年では健康影響は認められないと結論された。

7. 許容濃度の提案

無水ヒドラジンとヒドラジン1水和物は、物理化学的に共存する場合が多く、毒性情報においてもどちらに帰すべきものか分離し難い。さらに、ヒドラジン1水和物を生産あるいは取り扱う工場においても、作業員が曝露されるのはヒドラジン1水和物とヒドラジンの混合物である。さらに、曝露濃度の測定は無水ヒドラジンを測定対象とするため、管理の指標となるのは無水ヒドラジンである。以上から、両者をまとめて許容濃度を提案するのが妥当と考える。

許容濃度の提案に当たり考慮すべき諸点は(1) IARCが2B(A possibly carcinogenic to humans)に分類している²⁾、(2) 動物実験で1 ppmでラット鼻腔粘膜に腫瘍を生じ、0.25 ppmでは催腫瘍性は証明されず、許容濃度はこの値以下に設定されるべきである(3) SA型の存在、の3点である。0.25 ppmでは催腫瘍性は証明されず、許容濃度はこの値以下に設定されるべきである。

作業現場でのヒトでの疫学情報によれば、0.1 ppmでは曝露に関連した健康影響はacetyltransferaseの表現形によらず、証明されなかった。

以上から0.1 ppmを許容濃度として採用した場合、提案に際し考慮すべき(1)-(3)の条件を満たすものとする。

またヒト及び動物で経皮吸収が曝露経路として認められるため、(皮)を付けを付けること提案する。さらに皮

膚への感作性があることから、感（皮）第2類へ分類することを提案する。

文 献

- 1) Altman D, Adelman B. Measurements on the equilibrium between hydrazine and water in the vapor phase. *J. Am. Chem. Soc.* 1952; 74: 3742-3744.
- 2) IARC, Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to man: Some aromatic amines, hydrazine and related substances, N-nitroso compounds and miscellaneous alkylating agents. Vol. suppl 4, pp 127-130, WHO, Geneva, Switzerland, 1974.
- 3) Kaneo Y, Iguchi S, Kubo H, et al. Tissue distribution of hydrazine and its metabolites in rats. *J Pharm Dyn* 1984; 7: 556-562.
- 4) Koizumi A, Nomiya T, Tsukada M, et al. Evidence on N-acetyltransferase alle-associated metabolism of hydroazine in Japanese workers. *J Occup Environ Med* 1998; 40: 217-222.
- 5) Von Burg R, Stout T. Toxicology Update. *J Appl Toxicol* 1991; 11: 447-450.
- 6) <http://www.chem.utah.edu/MSDS 4/9/1998>
- 7) Huan CC, Kinkead ER. Chronic inhalation toxicity of hydrazine. In: Proceedings of the 4th Annual conference on Environmental Toxicology, pp351-363. Aerospace Medical Research Laboratory, Wright-Patterson Air Force Base, OH, 1973.
- 8) Vernot EH, MacEen JD, Bruner RH, et al. Long-term inhalation toxicity of hydrazine. *Fund Appl Toxicol* 1985; 5: 1050-1064.
- 9) Steinhoff D, Mohr U. The question of carcinogenic effects of hydrazine. *Exp Pathol* 1988 (rat); 33: 133-143.
- 10) Steinhoff D, Mohr U, Schmidt WM. On the question of the carcinogenic action of hydrazine-evaluation on the basis of new experimental results. *Exp Pathol* 1990; 39: 1-9.
- 11) Keller WC, Olson CT, Back KC. Evaluation of the embryotoxicity of hydroazine in rats. AFAMRL-TR-82-29 (AD/A 119706). Air force Aerospace medicine Research Laboratory, Wright-Paterson Air Force base, OH, 1980.
- 12) Noda A, Ishizawa M, Ohno K, et al. Relationship between oxidative metabolites of hydrazine and hydrazine-induced mutagenicity. *Toxicol Lett* 1986; 31: 131-137.
- 13) Thornalley PJ. The haemolytic reactions of 1-acetyl-2-phenylhydrazine and hydrazine: A spin trapping study. *Chem-Biol Inter* 1984; 50: 339-349.
- 14) Noda A, Noda H, Ohno K, et al. Spin trapping of a free radical intermediate formed during microsomal metabolism of hydrazine. *Biochem Biophys Res Commun* 1985; 133: 1086-1091.
- 15) Noda A, Noda H, Misaka A, et al. Hydrazine radical formation catalyzed by rat microsomal NADPH-cytochrome P-450 reductase. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 153: 256-260.
- 16) Yamamoto K, Kawanishi S. Site-specific DNA damage induced by hydrazine in the presence of manganese and copper ions. *J Biol Chem* 1991; 266: 1509-1515.
- 17) Quintero-Ruiz A, Paz-Neri LL, Villa Trevino S. Indirect alkylation of CBA mouse liver DNA and RNA by hydrazine in vivo. A possible mechanism of action as a carcinogen. *J. Natl. Cancer Inst* 1981; 67: 613-618.
- 18) Bosan WS, Lambert CE, Shank RC. The role of formaldehyde in hydrazine induced methylation of liver DNA guanine. *Carcinogenesis* 1986; 7: 413-418.
- 19) Lambert CE, Bosan WS, Shank RC. Tetraformyl-triazine and hydrazine-induced methylation of liver DNA guanine. *Carcinogenesis* 1986; 7: 419-422.
- 20) Reid FJ. Hydrazine poisoning. *Br Med J* 1965; 2: 1246.
- 21) Sotaneimi E, Hirvonen J, Isomaki H, et al. Hydrazine toxicity in the human report of fatal case. *Ann Clin Res* 1971; 3: 30-33.
- 22) Durant PJ, Harris RA. Hydrazine and lupus. *New Eng J Med* 1980; 303: 584-585.
- 23) Richter ED, Gal A, Bitchatchi E, et al. Residual neurobehavioral impairment in a water technician exposed to hydrazine-containing mixture. *Israel J Med Sci* 1992; 28: 598-602.
- 24) Wald N, Boreham J, Doll R, Bonsall J. Occupational exposure to hydrazine and subsequent risk of cancer. *Brit J Ind Med* 1984; 41: 31-34.
- 25) Morris J, Densem JW, Wald NJ, Doll R. Occupational exposure to hydrazine and subsequent risk of cancer. *Occup Environ Med* 1995; 52: 43-45.
- 26) Nomiya T, Omae K, Tanaka S, et al. A cross-sectional observation of the effects of hydrazine hydrate on worker's health. *J Occup Health* 1998; 40: 177-185.
- 27) Nomiya T, Omae K, Tanaka S, et al. A cross-sectional observation of the effects of hydrazine hydrate and differences of its metabolism by NAT2 polymorphism. *Int Arch Occup Environ Health*. In press.

(産業衛生学雑誌 1998年 40巻 174-177頁)