

労災疾病臨床研究事業費補助金

遅発性健康障害の予防に資する
健康モニタリングの方法に関する
調査研究（220101）

令和 6 年度総括・分担研究報告書

研究代表者 山本 健也

令和 7（2024）年 3 月

目次

別添 2

I. 総括研究報告書

遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングの方法に関する調査研究

・・・ 1

研究代表者 山本 健也 労働安全衛生総合研究所
化学物質情報管理研究センター
化学物質情報管理部 部長

II. 分担研究報告書

1. 令和 6 年度 個別化学物質の遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングに関する文献調査

- 1) アルファーナフチルアミン及びその塩
山本 健也 労働安全衛生総合研究所 ・・・ 39
- 2) オルトトリジン及びその塩 ・・・ 44
能川 和浩 千葉大学大学院医学研究院環境労働衛生学
山本 健也 労働安全衛生総合研究所
- 3) ジアニシジン及びその塩
山本 健也 労働安全衛生総合研究所 ・・・ 58
- 4) ベンゾトリクロリド
山本 健也 労働安全衛生総合研究所 ・・・ 63
- 5) エチルベンゼン
山本 健也 労働安全衛生総合研究所 ・・・ 69
- 6) エチレンイミン
立道 昌幸 東海大学医学部基盤診療学系 衛生学公衆衛生学
山本 健也 労働安全衛生総合研究所 ・・・ 76
- 7) 塩化ビニル
山本 健也 労働安全衛生総合研究所 ・・・ 83
- 8) オーラミン
山本 健也 労働安全衛生総合研究所 ・・・ 98
- 9) クロム及びその化合物
山本 健也 労働安全衛生総合研究所 ・・・ 100
- 10) クロロホルム
山本 健也 労働安全衛生総合研究所 ・・・ 119
- 11) クロロメチルメチルエーテル
山本 健也 労働安全衛生総合研究所 ・・・ 136
- 12) コバルト及びその無機化合物

	山本 健也	労働安全衛生総合研究所	・・・150
13)	コールタール		
	山本 健也	労働安全衛生総合研究所	・・・177
14)	酸化プロピレン		
	上野 晋	産業医科大学産業生態科学研究所職業性中毒学研究室	
	山本 健也	労働安全衛生総合研究所	・・・187
15)	三酸化二アンチモン		
	山本 健也	労働安全衛生総合研究所	・・・196
16)	四塩化炭素		
	山本 健也	労働安全衛生総合研究所	・・・208
17)	1,4-ジオキサン		
	能川 和浩	千葉大学大学院医学研究院環境労働衛生学	
	山本 健也	労働安全衛生総合研究所	・・・229
18)	1,2-ジクロロエタン		
	立道 昌幸	東海大学医学部基盤診療学系衛生学公衆衛生学	
	山本 健也	労働安全衛生総合研究所	・・・240
19)	1,2-ジクロロプロパン		
	山本 健也	労働安全衛生総合研究所	・・・255
20)	ジクロロメタン		
	山本 健也	労働安全衛生総合研究所	・・・271
21)	ジメチル-2,2-ジクロロビニルホスフェイト (DDVP)		
	小川 真規	自治医科大学保健センター	
	山本 健也	労働安全衛生総合研究所	・・・285
22)	1,1-ジメチルヒドラジン		
	小川 真規	自治医科大学保健センター	
	山本 健也	労働安全衛生総合研究所	・・・300
23)	スチレン		
	王 瑞生	労働安全衛生総合研究所	
	山本 健也	労働安全衛生総合研究所	・・・307
24)	1,1,2,2-テトラクロロエタン		
	山本 健也	労働安全衛生総合研究所	・・・328
25)	テトラクロロエチレン		
	山本 健也	労働安全衛生総合研究所	・・・342
26)	トリクロロエチレン		
	山本 健也	労働安全衛生総合研究所	・・・363
27)	ナフタレン		
	山本 健也	労働安全衛生総合研究所	・・・386
28)	ニッケル及びその無機化合物		
	山本 健也	労働安全衛生総合研究所	・・・396

29)	ニッケルカルボニル		
	山本 健也	労働安全衛生総合研究所	・・・406
30)	砒素及びその無機化合物		
	山本 健也	労働安全衛生総合研究所	・・・413
31)	ベータープロピオラクトン		
	山本 健也	労働安全衛生総合研究所	・・・428
32)	ベンゼン		
	山本 健也	労働安全衛生総合研究所	・・・432
33)	マゼンタ		
	山本 健也	労働安全衛生総合研究所	・・・480
34)	メチルイソブチルケトン		
	上野 晋	産業医科大学産業生態科学研究所職業性中毒学研究室	
	山本 健也	労働安全衛生総合研究所	・・・485
35)	リフラクトリーセラミックファイバー		
	山本 健也	労働安全衛生総合研究所	・・・496

2. 健康影響モニタリング項目に係る横断的検討

研究分担者 山本 健也

(労働安全衛生総合研究所) ・・・513

3. 事業所と健診実施機関の双方へヒアリング調査

研究分担者 中野 真規子

(労働安全衛生総合研究所) ・・・520

4. 新たな化学物質管理における健康影響モニタリングの実態に係る事業場産業医調査

研究分担者 山本 健也

労働安全衛生総合研究所 ・・・527

I. 総括研究報告書

別添 3

令和 6 年度 労災疾病臨床研究補助金事業
遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングの方法に関する調査研究（220101）

総括研究報告

遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングの方法に関する調査研究

研究代表者 山本 健也

労働安全衛生総合研究所

化学物質情報管理研究センター

化学物質情報管理部 部長

研究要旨

令和 5 年度より継続している特別有機溶剤と併せ、令和 6 年度は特化則の特別管理物質を加え、計 35 物質についての文献調査を行い、遅発性疾病の新たな知見の有無の評価と併せて、当該遅発性疾病にかかるばく露状況に対して、その予防に資する標的健康影響（早期健康影響）についての検討を行った。遅発性疾病に比してより低濃度でばく露による影響を把握できる物質が多数ある一方で、発がん以外の標的健康影響が明確ではないものや、「遅発性疾病以外」の標的健康影響よりも低濃度ばく露により遅発性疾病が発症する恐れのある物質が認められた。近年新設または更新された特別規則健康診断では、一次健康診断において近年の臨界臓器等を考慮した健診項目の検討がされているが、法令制定当初に設定された際の経緯は不明であり、あるいは臨界影響の時代的変遷により早期健康影響の把握としては現在の項目では不十分な物質がある可能性が示唆された。これらについては、個人ばく露濃度測定等によりばく露の評価をより厳密に行う必要があるほか、生物学的モニタリングの積極的な導入が望ましいと考えられる。なお、アルファーナフチルアミン等、現在の健康診断における標的健康影響に資する有害性情報が乏しい物質があり、これらについては今後当該項目の削除等も念頭に置いた対応が必要と考えられるが、更なる知見の集積が必要である。

現場調査では、事業所と実際に健診を実施した健診機関の双方へ直接ヒアリング調査を行い、遅発性健康障害の予防に資する健診への課題をあげることを目的とした。その結果、遅発性健康障害の予防に資する健診への課題として 6 課題が抽出された。

実態調査では、特殊健康診断を実施している事業場における緩和措置の実施率は 25%であり、約半数の事業場では緩和措置が実施されていなかった。この背景としては、緩和措置にかかる条件を満たしていない可能性がある一方で、緩和措置を実施しない理由として 70%が「職場のばく露は少なくとも、健康影響の早期発見が必要と考えたため」との回答であり、今後、リスクベースの判断にかかる解釈の普及啓発のほか、緩和を可能とする条件についての、より適切な尺度等の開発等を介して、健康影響モニタリングの質の向上が必要であることが示唆された。

【分担研究者】

上野 晋
産業医科大学
産業生態科学研究所
職業性中毒学研究室 教授

中野 真規子
労働安全衛生総合研究所
化学物質情報管理研究センター
疫学研究部 部長

小川 真規
自治医科大学保健センター教授

王 瑞生
労働安全衛生総合研究所
化学物質情報管理研究センター
有害性評価研究部 特任研究員

立道 昌幸
東海大学医学部基盤診療学系
衛生学公衆衛生学 教授

能川 和浩
千葉大学大学院医学研究院
環境労働衛生学 准教授

山本 健也
労働安全衛生総合研究所
化学物質情報管理研究センター
化学物質情報管理部 部長

【研究協力者】

深井 航太
東海大学医学部基盤診療学系
衛生学公衆衛生学 講師

緒方 裕子（ゆうこ）
労働安全衛生総合研究所
化学物質情報管理研究センター
化学物質情報管理部 研究員

A:研究目的

本研究の主目的は、職域で使用されている化学物質のうち、省令による特別規則で定められている物質のうち「発がん性を含む遅発性健康障害の発生の恐れがある物質（遅発性健康障害起因物質）」について、その曝露による健康影響にかかる疫学的知見、動物実験結果および毒

性学的知見等の最新の情報を整理し、遅発性健康障害の発生の予防に有用な健康モニタリングにかかる手法を提案することである。

またそれと併せて、新たな職場の化学物質管理に係る法令改正を踏まえ、特別規則で定められている物質以外の遅発性健康障害関連物質について、その健康影響モニタリングの実施体制の整備に係る検討を行うことである。

B：研究方法

1）文献調査

令和6年度は、令和5年度に引き続き、対象となる35物質を対象に調査をおこなった。また、昨年度までの検討物質の結果を基に、遅発性健康障害物質の早期健康影響指標に係る検討を行った。

2）実態調査

化学物質の健康影響モニタリングの実態把握として、事業所と健診実施機関の双方へヒアリング調査を実施した。また、事業場での化学物質の健康影響モニタリングにかかるキーパーソンとなる産業医を対象に、法令改正に伴う健康影響モニタリングに係る施策についての実態を調査した。

C:結果

1. 文献調査

1) アルファーナフチルアミン及びその塩

現行法でのアルファーナフチルアミンの標的健康影響は「尿路系腫瘍」が労働規則別表第一の二第七項で、また特化則別表では「眼刺激性」「メトヘモグロビン血」が示されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表3に定められている（業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く）。また基発0329第32号（令和5年3月29日付）では「前眼部障害、皮膚障害、血液系障害、泌尿器系障害、尿路系腫瘍」

と整理されている。

＜別表 3＞

三 アルファーナフチルアミン及びその塩による頭痛、悪心、めまい、昏迷、倦けん怠感、呼吸器の刺激症状、眼の刺激症状、顔面蒼そう白、チアノーゼ、運動失調、尿の着色、血尿、頻尿、排尿痛等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査

四 頭痛、悪心、めまい、昏迷、倦けん怠感、呼吸器の刺激症状、眼の刺激症状、顔面蒼そう白、チアノーゼ、運動失調、尿の着色、血尿、頻尿、排尿痛等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査

五 皮膚炎等の皮膚所見の有無の検査（当該業務に常時従事する労働者に対して行う健康診断におけるものに限る。）

六 尿中の潜血検査

七 医師が必要と認める場合は、尿沈渣さ検鏡の検査又は尿沈渣さのパパニコラ法による細胞診の検査

＜別表 4＞

二 医師が必要と認める場合は、膀胱ぼうこう鏡検査、腹部の超音波による検査、尿路造影検査等の画像検査又は赤血球数、網状赤血球数、メトヘモグロビンの量等の赤血球系の血液検査（赤血球数、網状赤血球数、メトヘモグロビンの量等の赤血球系の血液検査にあつては、当該業務に常時従事する労働者に対して行う健康診断におけるものに限る。）

今回の文献調査において、ヒトおよび動物における新たな標的健康影響に係る知見は得られなかった。

本物質で想定されている遅発性疾病は膀胱がんであるが、また、従来の知見に

においてもヒトおよび動物における膀胱がんの発症には疑義の報告が多い。

早期健康影響指標について、本物質での毒性影響としてメトヘモグロビン血に係る記載が書籍に見られるが、この知見の根拠文献は参照できなかった。

以上のことより、本物質については明確な標的健康影響の根拠が不十分であり、現行の健康診断項目の廃止も含め再検討が望ましく、更なる知見の集積が必要である。

2) オルトートリジン及びその塩

現行法でのオルトートリジンの標的健康影響は「尿路系腫瘍」が、特化則別表では「眼刺激性」「皮膚刺激症状」が示されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表 3 に定められている（業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く）。また基発 0329 第 32 号（令和 5 年 3 月 29 日付）では「肝障害、腎障害、血液系障害、発がんのおそれ」と整理されている。

＜別表 3＞

三 オルトートリジン及びその塩による眼の刺激症状、血尿、頻尿、排尿痛等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査

四 眼の刺激症状、血尿、頻尿、排尿痛等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査

五 尿中の潜血検査

六 医師が必要と認める場合は、尿沈渣さ検鏡の検査又は尿沈渣さのパパニコラ法による細胞診の検査

＜別表 4＞

二 医師が必要と認める場合は、膀胱ぼうこう鏡検査又は腹部の超音波による検査、尿路造影検査等の画像検査

今回の文献調査において、ヒトおよび

動物における新たな標的健康影響に係る知見は得られなかった。

本物質で想定されている遅発性疾病は膀胱がんである。ヒトを対象とした研究は、オルト-トリジンの単独曝露による報告がないため不明である。ただし、オルト-トリジン、ジクロロベンジジン及びオルト-ジアニシジンの混合曝露では、作業履歴から推定した曝露レベルが高いほど標準化罹患比が高かったと報告されており、これらの物質群の混合曝露量と発がんの間に関係があることが推定される。早期健康影響指標については、本物質での毒性影響として報告されているのはメトヘモグロビン血であるが、この知見はアニリンとの物性の類似性に基づくものであり、本物質としての根拠は明確ではない。また、刺激症状は GHS での区分の設定が無く、ヒトにおける刺激性の知見も明確ではない。

以上のことより、本物質についてはがん以外の標的健康影響が明確ではないことから、がんのスクリーニング検査が特に重要であることから、尿潜血検査等泌尿器がんのスクリーニング項目を引き続き一次健康診断で実施することが望ましい。また、一次健康診断において検査項目の設定が可能な早期健康影響指標の知見に乏しいことから、個人ばく露濃度測定などによるばく露の評価を合わせて実施することが推奨される。

3) ジアニシジン及びその塩

現行法でのジアニシジン及びその塩の標的健康影響は「尿路系腫瘍」が、特化則では「眼刺激性」「皮膚刺激症状」が想定されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表 3 に定められている（業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く）。また基発 0329 第 32 号（令和 5 年 3 月 29 日付）では「皮膚障害、呼吸器系障害、

肝障害、血液系障害、泌尿器系障害、泌尿器系腫瘍」と整理されている。

<別表 3>

- 三 ジアニシジン及びその塩による皮膚の刺激症状、粘膜刺激症状、血尿、頻尿、排尿痛等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査
- 四 皮膚の刺激症状、粘膜刺激症状、血尿、頻尿、排尿痛等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査
- 五 皮膚炎等の皮膚所見の有無の検査（当該業務に常時従事する労働者に対して行う健康診断におけるものに限る。）
- 六 尿中の潜血検査
- 七 医師が必要と認める場合は、尿沈渣さ検鏡の検査又は尿沈渣さのパパニコラ法による細胞診の検査

<別表 4>

- 二 医師が必要と認める場合は、膀胱ぼうこう鏡検査又は腹部の超音波による検査、尿路造影検査等の画像検査

今回の文献調査において、ヒトおよび動物における新たな標的健康影響に係る知見は得られなかった。複数の動物試験の評価の結果、本物質二水和物の高用量ばく露群での化学誘発性心房血栓に係る報告がある。

本物質で想定されている遅発性疾病は、膀胱がんである。複数の芳香族アミン類にばく露した労働者の知見が報告されているが、ジアニシジンの単独曝露による報告には乏しく、またナフチルアミンとジアニシジンの混合物曝露者からは腫瘍発生は報告されていない。早期健康影響指標については、本物質での毒性影響として報告されているのは動物の肝障害である。刺激症状は GHS での区分の設定が無く、ヒトにおける刺激性の知見も明

確ではない。

以上のことより、本物質についてはがんのスクリーニング検査を引き続き一次健康診断で実施することが望ましい。また、ばく露が疑われる際には肝機能異常のスクリーニング検査が望ましいが、膀胱がんの予防に資する早期影響指標となるかは現時点では明確ではなく、一次健康診断において検査項目の設定が可能な非発がん性の早期健康影響指標の知見に乏しいことから、個人ばく露濃度測定等のばく露の評価を合わせて実施することが推奨される。

4) ベンゾトリクロリド

現行法でのベンゾトリクロリド及びその塩の標的健康影響は「肺がん」が労規則別表第一の二第七項で、「皮膚障害」「気道障害」が労規則別表第一の二第四項で示されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表3に定められている（業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く）。また基発 0329 第 32 号（令和 5 年 3 月 29 日付）では「前眼部障害、皮膚障害、中枢神経障害、気道障害、副鼻腔炎、肝障害、腎障害、血液系障害、肺がん、内分泌系障害（甲状腺）、生殖毒性のおそれの疑い」と整理されている。

<別表 3>

三 ベンゾトリクロリドによるせき、たん、胸痛、鼻汁、鼻出血、嗅覚脱失、副鼻腔くう炎、鼻ポリープ等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査

四 せき、たん、胸痛、鼻汁、鼻出血、嗅覚脱失、副鼻腔くう炎、鼻ポリープ、頸部等のリンパ節の肥大等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査

五 ゆうぜい、色素沈着等の皮膚所見の有無の検査

六 令第二十三条第九号の業務に三年以上従事した経験を有する場合は、胸部のエックス線直接撮影による検査

<別表 4>

二 医師が必要と認める場合は、特殊なエックス線撮影による検査、喀痰かくたんの細胞診、気管支鏡検査、頭部のエックス線撮影等による検査、血液検査（血液像を含む。）、リンパ節の病理組織学的検査又は皮膚の病理組織学的検査

今回の文献調査において、ヒトのコホート研究で呼吸器がんと長期の作業歴との関連、および推定累積曝露とがん死亡（ただし消化器系がんや呼吸器系がんは個別には含まない）との間に統計的に有意な関連性が報告されている。本物質で想定されている遅発性疾患は、肺がんである。ヒトの知見の多くは混合ばく露によるものであり、本物質のばく露濃度との関連は明確ではない。動物試験では 6.8ppm、1 回 30 分、週 2 回、5 か月間の吸入ばく露で気道上皮細胞の増殖性変化を認めている。早期健康影響指標については、本物質での毒性影響として報告されている臓器は多岐にわたるが、急性中毒の症状は皮膚や粘膜に対する強い刺激作用による咳嗽、たん、胸痛、鼻汁、鼻出血、流涙等の報告がある。なお GHS 分類での眼および皮膚刺激性は区分 2 の範囲で設定されている。

以上のことより、本物質については動物試験での粘膜上皮増殖性変化等が比較的低濃度で発生をしていることから、遅発性疾患の予防においては、がんに係るスクリーニング項目を医師が必要と認めた場合などにおいて一次健康診断で実施することが望ましい。また、自他覚症状が肺がんの予防に資する早期影響指標となるかは現時点では明確ではないことから、個人ばく露濃度測定等のばく露の評

価を合わせて実施することが推奨される。なお、肺がんに係る一次健診項目としてばく露期間が設定されているが、この条件に係る検討も累積ばく露との関連を踏まえて今後必要と考えられる。

5) エチルベンゼン

現行法でのエチルベンゼンの標的健康影響は「発がんのおそれ」「中枢神経の抑制」「肝機能障害」「腎機能障害」「眼や上気道の刺激」が想定されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表3に定められている（業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く）。また基発0329第32号（令和5年3月29日付）では「前眼部障害、中枢神経障害、末梢神経障害、聴力障害、気道障害、肝障害、腎障害、発がんのおそれの疑い、生殖毒性のおそれ」と整理されている。

<別表3>

三 エチルベンゼンによる目の痛み、発赤、せき、咽頭痛、鼻腔くう刺激症状、頭痛、倦けん怠感等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査

四 目の痛み、発赤、せき、咽頭痛、鼻腔くう刺激症状、頭痛、倦けん怠感等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査

五 尿中のマンデル酸の量の測定（当該業務に常時従事する労働者に対して行う健康診断におけるものに限る。）

<別表4>

二 医師が必要と認める場合は、神経学的検査、肝機能検査又は腎機能検査

本研究では先行調査結果を踏まえて、エチルベンゼンに関する新たな知見を整理した。今回の文献調査において、ヒトの疫学研究による聴覚障害（高周波聴力

障害）の報告に係る知見が複数更新された。この聴力障害とその時点とのばく露との間には関連が見られず、時間関係性の観点では遅発性の影響と考えられ、また離職後の生活への影響を考慮すると適切に予防をする必要がある。本物質で想定されている遅発性疾病について、がんについては動物で知見はあるもその標的臓器は明確ではなく、寧ろ前述した神経毒性の遅発性の予防を考慮する必要がある。

早期健康影響指標について、エチルベンゼンの感受性の高い臓器は急性期では神経毒性（ラットの聴神経障害にかかるLAOEL500ppm）または腎障害（ラットの慢性ばく露のLOAEL75ppm）であるが、上記のヒトの長期ばく露によるばく露濃度で30ppmが示されている。なお、GHS政府分類における眼刺激性は区分2の範囲で設定されている。

以上のことより、ヒトにおいての発がんの知見は十分ではないが、聴力障害の知見が多く報告されており、遅発性疾病と同等に予防をする必要があることから、一次健康診断において聴力のスクリーニング検査を実施することが必要である。

また、本物質は非遅発性の標的健康影響の評価のみでは遅発性疾病の予防に資することは困難と考えられることから、一次健康診断において生物学的モニタリングを含む個人ばく露の正確な評価を引き続き実施することが推奨される。

6) エチレンイミン

現行法でのエチレンイミンの標的健康影響は「皮膚障害」「前眼部障害」「気道・肺障害」が労規則別表第一の二第四項で、「呼吸器系の障害」「中枢神経系の障害」「皮膚及び粘膜の障害（特に眼、上気道）」が特化則では想定されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表3に定められている（業務の経歴の調査、

作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く)。また基発0329第32号(令和5年3月29日付)では「前眼部障害、皮膚障害、中枢神経障害、気道障害、肝障害、腎障害、発がんのおそれの疑い、生殖毒性のおそれの疑い」と整理されている。

<別表3>

三 エチレンイミンによる頭痛、せき、たん、胸痛、嘔おう吐、粘膜刺激症状等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査

四 頭痛、せき、たん、胸痛、嘔おう吐、粘膜刺激症状等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査

五 皮膚炎等の皮膚所見の有無の検査

<別表4>

二 骨髄性細胞の算定

三 医師が必要と認める場合は、胸部のエックス線直接撮影若しくは特殊なエックス線撮影による検査、喀痰かくたんの細胞診、気管支鏡検査又は腎機能検査

今回の文献調査において、新たな標的健康影響及びそのばく露濃度に係る知見は得られていない。本物質で想定されている遅発性疾病は動物試験に基づく肺がんまたは肝臓がんであり、13ppm18か月投与で高頻度で発生している。しかしヒトでの知見は無い。なお、二次健康診断項目として設定されている骨髄性細胞算定については、骨髄増殖性又は抑制疾患を想定したものと思われるが、有害性情報としてヒトおよび動物での当該臓器毒性に関する知見は見当たらない。

早期健康影響指標については、本物質では皮膚および眼刺激性でGHS区分1の範囲である。なお、濃度は未定であるがヒトへの刺激性にかかる知見が報告されている。

以上のことより、刺激症状を早期健康

影響指標として引き続き一次健康診断項目として実施することが望ましい。なお、動物で比較的低濃度ばく露での肝および腎障害が見られていることから、二次健康診断での肝・腎臓のスクリーニング項目を、または一次健康診断の医師が必要と認める場合の項目として追加をすることは検討が望ましい。なお、二次健康診断における骨髄性細胞の検査は、現時点でその根拠が明確ではないことから、削除を検討することが望ましいが、更なる知見の集積が必要である。

7) 塩化ビニル

現行法での塩化ビニルの標的健康影響は「中枢神経抑制」「皮膚障害」「レイノー現象」「指端骨溶解」「門脈圧亢進」が労規則別表第一の二第四項で、「肝血管肉腫又は肝細胞がん」が労規則別表第一の二第七項で示され、また「呼吸器系の障害」「中枢神経系の障害」「肝臓の障害」「指端骨溶解」が特化則では想定されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表3に定められている(業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く)。また基発0329第32号(令和5年3月29日付)では「皮膚障害、中枢神経障害、呼吸器障害、肝障害(門脈圧亢進症)、肝血管肉腫、肝細胞がん、循環器系障害(レイノー現象等)、精巣障害、血液系障害、指端骨溶解症、生殖毒性のおそれの疑い」と整理されている。

<別表3>

三 塩化ビニルによる全身倦怠感、易疲労感、食欲不振、不定の上腹部症状、黄疸、黒色便、手指の蒼そう白、疼とう痛又は知覚異常等の他覚症状又は自覚症状の既往歴及び肝疾患の既往歴の有無の検査

四 頭痛、めまい、耳鳴り、全身

倦けん怠感、易疲労感、不定の上腹部症状、黄疸、黒色便、手指の疼とう痛又は知覚異常等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査

五 肝又は脾の腫大の有無の検査

六 血清ビリルビン、血清グルタミツクオキサロアセチクトランスアミナーゼ（GOT）、血清グルタミツクピルビクトランスアミナーゼ（GPT）、アルカリホスファターゼ等の肝機能検査

七 当該業務に十年以上従事した経験を有する場合は、胸部のエックス線直接撮影による検査

＜別表4＞

二 肝又は脾の腫大を認める場合は、血小板数、ガンマーグルタミルトランスペプチダーゼ（ γ -GTP）及びクンケル反応（ZTT）の検査

三 医師が必要と認める場合は、ジアノグリーン法（ICG）の検査、血清乳酸脱水素酵素（LDH）の検査、血清脂質等の検査、特殊なエックス線撮影による検査、肝若しくは脾のシンチグラムによる検査又は中枢神経系の神経学的検査

本研究では先行調査結果を踏まえて、塩化ビニルに関する新たな知見の整理を行った。今回の文献調査において、肝細胞がんおよび肝血管肉腫、およびレイノー症状との関連が指摘されている微小血管循環障害にかかる疫学情報が補完された。また新たにヒトの疫学知見として肺がん、軟部組織腫瘍および血液造血器腫瘍に係る知見の報告が確認された。このうち肺がんおよび血液造血器腫瘍については、他の大規模コホート研究では必ずしもその関連が見られていないことから、今後の知見の集積を待つ必要がある。また、動物試験で生殖毒性に係る知見が認

められており、今後の情報収集の継続が必要である。本物質で想定されている遅発性疾患は、ヒトの知見に基づく肝血管肉腫をはじめとする肝臓の腫瘍、およびレイノー症状などの微小血管循環障害が挙げられる。

早期健康影響としての肝障害については、ヒトの知見における気中ばく露濃度にかかる知見はほとんど見られない。生殖毒性試験期間ばく露における母体毒性としての肝障害がNOAEL10ppmで得られているが、動物の発がん試験で肝血管肉腫等でのLOAEL50ppmが報告されている。なおGHS政府分類では眼刺激性・皮膚刺激性の区分は設定されていない。

以上のことより本物質では非発がん性の標的影響の評価のみでは遅発性疾患の予防に資することは困難と考えられることから、肝臓がんに係るスクリーニング項目を引き続き一次健康診断で実施することが望ましい。

なお、一次健康診断において検査項目の設定が可能な非発がん性の早期健康影響指標の知見に乏しいことから、個人ばく露濃度測定等のばく露の評価を合わせて実施することが推奨される。

なお、一次健康診断の胸部エックス線検査については、動物試験等での知見が見られるもののヒトの知見が明確ではないことから、現在のばく露期間の条件を付した実施の継続、または過剰なばく露が疑われた場合の二次健康診断等での実施について今後検討が望ましい。

8) オーラミン

現行法でのオーラミンの標的的健康影響は「尿路系腫瘍」が労規則別表第一の二第七項で示され、また「泌尿器系の障害」「肝臓の障害」が特化則では想定されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表3に定められている（業務の経歴

の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く)。また基発 0329 第 32 号 (令和 5 年 3 月 29 日付) では「肝障害、泌尿器系障害、尿路系腫瘍」と整理されている。

<別表 3>

- 三 オーラミンによる血尿、頻尿、排尿痛等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査
- 四 血尿、頻尿、排尿痛等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査
- 五 尿中の潜血検査
- 六 医師が必要と認める場合は、尿沈渣さ検鏡の検査又は尿沈渣さのパパニコラ法による細胞診の検査

今回の文献調査において、動物およびヒトの知見を補完したが、新たな標的健康影響及びそのばく露濃度に係る知見は得られていない。本物質で想定されている遅発性疾病はヒトの知見および動物試験に基づく膀胱がんであるが、ヒトでの膀胱がんの知見は混合ばく露によるものであり、単独での健康影響の知見はない。動物試験については 1 用量試験での肝臓腫瘍の増加の報告があるが、3 用量の経口投与試験では腫瘍の発生は見られるが量反応関係の評価が困難である。早期健康影響指標については、本物質では眼刺激性で GHS 区分 2 の範囲である。

以上のことより、本物質単独での有害性情報が得られるまでは、混合ばく露の知見を基にした膀胱がんのスクリーニング検査を一次健康診断で実施することが当面望ましいが、今後その実施の継続については再検討が必要であり、更なる知見の集積が必要である。

9) クロム酸及びその塩

現行法でのクロム酸及びその塩の標的健康影響は「皮膚障害」「気道・肺障害」

「鼻中隔穿孔」「嗅覚障害」が労規則別表第一の二第四項で、「肺がんまたは上気道のがん」が労規則別表第一の二第七項で示され、また「呼吸器系の障害」「鼻腔の障害」「皮膚の障害」が特化則では想定されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表 3 に定められている(業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く)。また基発 0329 第 32 号 (令和 5 年 3 月 29 日付) では「前眼部障害、皮膚障害(潰瘍等)、皮膚感作性、気道障害、肺障害、呼吸器感作性、呼吸器系腫瘍(肺がんまたは上気道のがん)、鼻腔の異常(鼻中隔穿孔)、嗅覚障害、肝障害、腎障害、循環器系障害、血液系障害、生殖毒性のおそれ」と整理されている。

<別表 3>

- 三 クロム酸若しくは重クロム酸又はこれらの塩によるせき、たん、胸痛、鼻腔の異常、皮膚症状等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査
- 四 せき、たん、胸痛等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査
- 五 鼻粘膜の異常、鼻中隔穿せん孔等の鼻腔の所見の有無の検査
- 六 皮膚炎、潰瘍等の皮膚所見の有無の検査
- 七 令第二十三条第四号の業務に四年以上従事した経験を有する場合は、胸部のエックス線直接撮影による検査

<別表 4>

- 二 医師が必要と認める場合は、エックス線直接撮影若しくは特殊なエックス線撮影による検査、喀痰かくたんの細胞診、気管支鏡検査又は皮膚の病理学的検査

今回の文献調査において、新たにヒトの疫学知見として肺がんにかかるコホートおよびシステマティックレビューの情

報が補完された。また、低濃度ばく露での慢性的な鼻腔粘膜刺激の知見が収集された。

本物質で想定されている遅発性疾患は、肺がんであり、ヒトでの多くの知見が収集されている。

また、皮膚症状は接触皮膚炎としてのクロム潰瘍のほか、比較的低濃度ばく露手の粘膜刺激症状の報告がある。

以上のことより、ヒトにおいての肺がんの知見があり、また粘膜刺激症状が比較的低濃度で自覚できることから、刺激性にかかる自覚症状、および過剰なばく露が疑われる場合においては肺がんに係るスクリーニング項目を引き続き一次健康診断で実施することが望ましい。

なお、一次健康診断において検査項目の設定が可能な非発がん性の早期健康影響指標が多くはないことから、生物学的モニタリングを含む個人ばく露の正確な評価をすることが推奨される。

10) クロロホルム

現行法でのクロロホルムの塩の標的健康影響は「中枢神経抑制」「肝障害」が労規則別表第一の二第四項で示されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表3に定められている（業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く）。また基発0329第32号（令和5年3月29日付）では「前眼部障害、皮膚障害、中枢神経障害、気道障害、肝障害、腎障害、循環器系障害、発がんのおそれの疑い、生殖毒性のおそれの疑い」と整理されている。

<別表3>

三 クロロホルムによる頭重、頭痛、めまい、食欲不振、悪心、嘔おう吐、知覚異常、眼の刺激症状、上気道刺激症状、皮膚又は粘膜の異常等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査

四 頭重、頭痛、めまい、食欲不振、悪心、嘔おう吐、知覚異常、眼の刺激症状、上気道刺激症状、皮膚又は粘膜の異常等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査

五 血清グルタミツクオキサロアセチツクトランスアミナーゼ（GOT）、血清グルタミツクピルビツクトランスアミナーゼ（GPT）及び血清ガンマーグルタミルトランスぺプチダーゼ（ γ -GTP）の検査

<別表4>

二 医師が必要と認める場合は、神経学的検査、肝機能検査（血清グルタミツクオキサロアセチツクトランスアミナーゼ（GOT）、血清グルタミツクピルビツクトランスアミナーゼ（GPT）及び血清ガンマーグルタミルトランスぺプチダーゼ（ γ -GTP）の検査を除く。）又は腎機能検査

今回の文献調査において、動物試験において腎臓に対する吸入・経口の併用曝露の発がん性の可能性が示唆されたが、単独ばく露での過剰発がんは見られなかった。環境ばく露と職域ばく露との同時ばく露モデルによる影響の可能性として、今後注視をすることが望まれる。また、近年有機溶剤とリンパ系疾患との関連が指摘されており、クロロホルムにおいても免疫機能におけるプラーク形成細胞（PFC）増加およびIFN- γ の放出レベルの増加見られたが、必ずしも用量依存的ではなく、今後引き続き情報の収集が必要である。以上より、今回の文献調査において新たな標的健康影響に資する知見は見られなかった。

本物質で想定されている遅発性疾患は、動物の発がん試験における肝臓腫瘍であるが、ヒトの知見に乏しい、また、動物試験では腎細胞がんの過剰発生の報告も

あるがまだ不確実な評価であり、ヒトの知見を含め今後引き続き情報の収集が必要である。

非遅発性疾病による影響は呼吸器系、肝臓、腎臓であり神経系へと多岐にわたるが、感受性の高い臓器は呼吸器について肝臓であり、急性影響における NOAEL は 2ppm（粘膜固有層における結合組織の増殖、鼻腔内の骨膜細胞の増殖、肝細胞壊死）および慢性影響における NOAEL は 5ppm（嗅上皮の萎縮と呼吸上皮異形成）とされている。なお GHS 政府分類では眼刺激性および皮膚刺激性がそれぞれ GHS 区分 1 および区分 2 の範囲で設定されている。

以上のことより呼吸器所見を早期影響として把握することが望ましいが、専門医およびその評価基準等、一次健康診断項目としての実用性に課題がある。非発がん性の肝機能障害が比較的低い濃度で発生していることから、遅発性疾病の予防においては、肝機能検査および刺激性にかかる自他覚症状を早期健康影響指標として引き続き実施することが望ましい。

なお、がんについてはヒトにおけるがんの知見に乏しいことから、動物試験での過剰発がんの確からしさがある肝臓がんについて、過剰なばく露の疑いがあるがアイにおいて、二次健康項目として検討することが望ましい。

1 1) クロロメチルメチルエーテル

現行法でのクロロメチルメチルエーテルの塩の標的健康影響は「呼吸器系の障害（腫瘍等）」が想定されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表 3 に定められている（業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く）。また基発 0329 第 32 号（令和 5 年 3 月 29 日付）では「前眼部障害、皮膚障害、気道・肺障害、呼吸器系腫瘍」と整理されている。

<別表 3>

三 クロロメチルメチルエーテルによるせき、たん、胸痛、体重減少等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査

四 せき、たん、胸痛、体重減少等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査

五 胸部のエックス線直接撮影による検査

<別表 4>

二 医師が必要と認める場合は、胸部の特殊なエックス線撮影による検査、喀痰かくたんの細胞診又は気管支鏡検査

今回の文献調査において、IARC-monograph のアップデートがされたが、このアップデートは主に BCME によるものあり、CMME についてはヒト・動物ともに新たな知見は得られなかった。本物質で想定されている遅発性疾病は肺がんである。ヒトの疫学知見では BCME との混合ばく露の知見が多く、BCME の関与を除外できない。動物試験において 1-2ppm の亜慢性ばく露で呼吸器腫瘍の過剰発生が認められている。早期健康影響指標については、眼刺激・皮膚刺激性の GHS 分類が共に区分 1 の範囲で設定されており、早期健康影響指標として有用と考えられる一方、他の標的臓器が明確ではない。

以上のことより、本物質については刺激性に係る自他覚症状が早期健康影響指標として有用と考えられる一方、本物質を含む混合ばく露でのヒトの肺がんの知見、および動物試験において低濃度ばく露による発がんの知見があることから、引き続き肺がんに係るスクリーニング項目を一次健康診断で実施することが望ましい。なお、一次健康診断において検査項目の設定が可能な非発がん性の早期健康影響指標の知見に乏しいことから、個

人ばく露濃度測定等のばく露の評価を合わせて実施することが望ましい。

1 2) コバルト及びその無機化合物

現行法でのコバルト及びその無機化合物の標的健康影響は「皮膚障害」「気道・肺障害」が労規則別表第一の二第四項で示されているほか、「発がんのおそれ」「呼吸器系の障害」「皮膚症状」が想定されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表3に定められている（業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く）。また基発0329第32号（令和5年3月29日付）では「前眼部障害、皮膚障害、皮膚感作性、気道障害、肺障害、呼吸器感作性、循環器系障害、内分泌系障害（甲状腺）、血液系障害、生殖器障害（男性）、発がんのおそれの疑い、生殖毒性のおそれ」と整理されている。

<別表3>

三 コバルト又はその無機化合物によるせき、息苦しさ、息切れ、喘ぜん鳴、皮膚炎等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査

四 せき、息苦しさ、息切れ、喘ぜん鳴、皮膚炎等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査

<別表4>

二 尿中のコバルトの量の測定

三 医師が必要と認める場合は、胸部のエックス線直接撮影若しくは特殊なエックス線撮影による検査、肺機能検査、心電図検査又は皮膚貼布試験

今回の文献調査において、ヒトの低濃度の金属コバルトを含む粉じんばく露による呼吸器刺激症状および気道閉塞性障害の知見が、また動物試験では水溶性である硫酸コバルト化合物の低濃度ばく露による扁平上皮化生に係る情報が補完された。なお、新たな標的健康影響に係る

知見は得られなかった。

本物質で想定されている遅発性疾患は、呼吸器がんであるが、ヒトの知見においてコバルト単独ばく露による過剰発がんの情報とは十分ではない。眼刺激性および皮膚刺激性はそれぞれ GHS 区分2の範囲または分類できないとされている。

E. 結論

以上のことより、ヒトにおいての発がんの知見は十分ではないが、本物質は非発がん性の標的健康影響の評価のみでは遅発性疾患の予防に資することは困難と考えられることから、過剰なばく露が疑われる場合においては肺がんに係るスクリーニング項目を引き続き二次健康診断で実施することが望ましい。また、本物質は呼吸器・皮膚共に感作性を示すことから、自覚症状による把握のほか気道狭窄所見のスクリーニング検査等の実施が検討される。

なお、一次健康診断において検査項目の設定が可能な非発がん性の早期健康影響指標の知見に乏しいことから、生物学的モニタリングを含む個人ばく露の正確な評価をすることが推奨される。

1 3) コールタール

現行法でのコールタールの標的健康影響は「呼吸器系の障害（腫瘍等）」「消化器系の障害」「眼の障害」「皮膚の障害」が想定されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表3に定められている（業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く）。また基発0329第32号（令和5年3月29日付）では「前眼部障害、皮膚障害、皮膚感作性、消化器系障害、血液系障害、気道障害、肺障害、発がんのおそれ」と整理されている。

<別表3>

三 コールタールによる胃腸症状、呼吸器症状、皮膚症状等の既往歴

の有無の検査

四 食欲不振、せき、たん、眼の痛み等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査

五 露出部分の皮膚炎、にきび様変化、黒皮症、いぼ、潰瘍、ガス斑等の皮膚所見の有無の検査

六 令第二十三条第六号の業務に五年以上従事した経験を有する場合は、胸部のエックス線直接撮影による検査

<別表4>

二 医師が必要と認める場合は、胸部のエックス線直接撮影若しくは特殊なエックス線撮影による検査、喀痰かくたんの細胞診、気管支鏡検査又は皮膚の病理学的検査

本研究では先行調査結果を踏まえて、コールタールに関する新たな知見の整理を行った。今回の文献調査において、呼吸器腫瘍にかかる知見が補完された。なお、新たにヒトの疫学知見として虚血性心疾患の障害死亡率との関連に係る報告が見られ、今後知見の集積が必要と考えられる。なお、生殖毒性について、動物試験での石炭タール由来製品および石炭タールクレオソートとの関連は明確ではないが、ECHA では含有ベンゾ[a]ピレン濃度に基づく GHS 生殖毒性分類を実施しており、本邦の GHS 政府分類もそれに準じた判断がされている。本物質で想定されている遅発性疾患は、ヒトの疫学知見および動物試験に基づく呼吸器系がんである。非遅発性疾患についてはヒトの知見は十分ではないが、動物試験で最も感受性が高いのは呼吸器であり、急性ばく露の NOAEL は 4.7ppm である。しかし、動物試験での肺の扁平上皮がんは 1.1ppm ばく露群から認められている。

なお GHS 政府分類では眼刺激性が区分2の範囲で設定されている。

以上のことより本物質非発がん性の標

的影響の評価のみでは遅発性疾患の予防に資することは困難と考えられることから、一次健康診断において肺がんのスクリーニング項目を引き続き実施することが望ましい。

なお、一次健康診断において検査項目の設定が可能な非発がん性の早期健康影響指標の知見に乏しいことから、生物学的モニタリングを含む個人ばく露の正確な評価をすることが推奨される。

14) 酸化プロピレン

現行法での酸化プロピレンの標的健康影響は「眼・上気道の刺激」「皮膚の刺激」「上気道上皮の細胞変性」が想定されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表3に定められている（業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く）。また基発0329 第32号（令和5年3月29日付）では「前眼部障害、皮膚障害、皮膚感作性、中枢神経障害、気道障害、肺障害、発がんのおそれの疑い、生殖毒性のおそれの疑い」と整理されている。

<別表3>

三 酸化プロピレンによる眼の痛み、せき、咽頭痛、皮膚の刺激等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査

四 眼の痛み、せき、咽頭痛等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査

五 皮膚炎等の皮膚所見の有無の検査

<別表4>

二 医師が必要と認める場合には、上気道の病理学的検査又は耳鼻科学的検査

今回の文献調査において、動物試験およびヒトの職業ばく露の疫学において新たな知見は得られなかった。なお PubMed 検索において 2010 年以降の検

索結果ヒットした 37 件のうち、ばく露による健康影響に係る知見は、子供の尿中 2-HPMA と学習障害にかかる横断研究 1 件であるが、本知見から職業ばく露での関連を検討することは困難であり、職域における化学物質の健康影響モニタリングに係る新たな標的健康影響に資する知見は見られなかった。

本物質で想定されている遅発性疾患は、動物の発がん試験における気道上皮の過形成等変性所見である。これらについて、ヒトにおける健康影響の知見は限定的であるが、眼刺激性および皮膚刺激性がそれぞれ GHS 区分 1 および区分 2 の範囲で設定されている。また、GHS では皮膚感作性が区分 1 とされていることから、自他覚症状において眼および皮膚の所見の確認をすることは、早期健康影響の把握をするうえで重要と考えられる。特定標的臓器毒性、発がん性および生殖毒性ではヒトの知見は得られておらず、動物試験で影響の見られる結果は上記の刺激性に比して高濃度のばく露によるものであると評価できる。

以上より、現行法規の標的健康影響のうち、遅発性疾患の予防に資する標的健康影響としての早期健康影響は「眼・上気道の刺激」「皮膚の刺激」にかかる自他覚症状であり、これらを引き続き健康診断項目を一次健診項目として設定することが望ましい。また動物試験に基づく発がん等について、比較的高濃度ばく露によると考えられることから自他覚症状のモニタリングに基づくばく露防止対策が奏功すると考えられる一方、本物質による遺伝毒性発がん性の可能性を否定できないことから、引き続き過剰なばく露が見られた際の二次健康診断項目として設定することが望ましい。

1 5) 三酸化二アンチモン

現行法での三酸化二アンチモンの標的

健康影響は「皮膚障害」「前眼部障害」「心筋障害」「胃腸障害」が労規則別表第一の二第四項で示されており（皮膚障害にはアンチモン皮疹を含む）、また基発 0329 第 32 号（令和 5 年 3 月 29 日付）では「前眼部障害、皮膚障害（アンチモン皮疹等）、気道障害、肺障害、心筋障害、消化器系障害、発がんのおそれ」と整理され、それに基づく健康診断項目が特化則別表 3 に定められている（業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く）。また基発 0329 第 32 号（令和 5 年 3 月 29 日付）では「前眼部障害、皮膚障害（アンチモン皮疹等）、気道障害、肺障害、心筋障害、消化器系障害、発がんのおそれ」と整理されている。

<別表 3>

三 三酸化二アンチモンによるせき、たん、頭痛、嘔おう吐、腹痛、下痢、アンチモン皮疹しん等の皮膚症状等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査（頭痛、嘔おう吐、腹痛、下痢、アンチモン皮疹しん等の皮膚症状等の急性の疾患に係る症状にあつては、当該業務に常時従事する労働者に対して行う健康診断におけるものに限る。）

四 せき、たん、頭痛、嘔おう吐、腹痛、下痢、アンチモン皮疹しん等の皮膚症状等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査（頭痛、嘔おう吐、腹痛、下痢、アンチモン皮疹しん等の皮膚症状等の急性の疾患に係る症状にあつては、当該業務に常時従事する労働者に対して行う健康診断におけるものに限る。）

五 医師が必要と認める場合は、尿中のアンチモンの量の測定又は心電図検査（尿中のアンチモンの

量の測定にあつては、当該業務に常時従事する労働者に対して行う健康診断におけるものに限る。）

＜別表 4＞

二 医師が必要と認める場合は、胸部のエックス線直接撮影若しくは特殊なエックス線撮影による検査、喀痰かくたんの細胞診又は気管支鏡検査

今回の文献調査において、ヒトの疫学に係る知見が新たに 2 件収集され、アンチモン三酸化物による DNA 損傷の、酸化ストレスに起因しない遺伝毒性影響を有する可能性が示唆された。また、アンチモンの吸入ばく露と免疫異常との関連が示唆されたが、この知見はまだ限定的である。

また、2 年間の吸入ばく露試験による動物試験結果が新たに得られており、最小投与量 (3mg/m³) でのマウス・ラット共に呼吸器非腫瘍性疾患の高頻度の発生率が、また 3mg/m³ ばく露群のマウスおよび 10mg/m³ ばく露群のラットで呼吸器及び副腎褐色細胞腫の増加が用量依存的に認められた。なお、発がん性にかかるヒトの疫学について新たな知見は得られていない。

本物質で想定されている遅発性疾患は、ヒト疫学および動物試験での知見がある呼吸器系がん、および動物試験における褐色細胞腫（良性／悪性）が想定される。

早期健康影響としては、アンチモンの眼刺激性・皮膚刺激性にかかる知見は明確ではないが、作業員におけるアンチモン皮疹の知見があり、八時間時間加重平均値 0.39 mgSb/m³ の職場におけるアンチモン皮疹の知見の報告がある。また、空气中アンチモン濃度は 0.081～138 mgSb/m³ の職場の労働者 27 人のうち 13 人に胸部エックス線上の小陰影を認めているが、個人ばく露濃度は不明である。ヒトの呼吸器がんの疫学知見における個人

ばく露濃度および作業環境気中濃度は不明であるが、動物での長期吸入ばく露試験において比較的低下用量での毒性影響（非腫瘍性呼吸器所見：LOAEL3mg/m³ (1.3 mg-sb/m³)：0.25ppm)、腫瘍性呼吸器所見：LOAEL10 mg/m³ (4.2 mg-sb/m³)：0.83ppm)) が見られている。なお、アンチモンによる発がんには遺伝毒性の関与を否定できない。

以上のことから、アンチモン皮疹は比較的鋭敏な早期影響の一つとも考えられるが、自覚症状のモニタリングのみで遅発性疾患を予防することはやや困難と考えられ、各種動物試験結果においても当該遅発性疾患にかかる投与量とそれ以外の各臓器毒性の最小毒性量との間には大きな差が見られず、非発がん性の標的の影響の評価のみでは遅発性疾患の予防に資することは困難と考えられることから、過剰なばく露が疑われる場合においては肺がんに係るスクリーニング項目を一次健康診断で実施することが望ましい。また、現在一次健康診断の「医師が必要と認める項目」と位置付けられている「尿中アンチモンの量の測定」を含む個人ばく露濃度測定等のばく露の評価を、引き続き実施することが望ましい。なお褐色細胞腫（良性／悪性）については、今後引き続き知見の収集・蓄積が必要である。

1 6) 四塩化炭素

現行法での四塩化炭素の標的健康影響は「中枢神経抑制」「肝障害」が労規則別表第一の二第四項で示されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表 3 に定められている（業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く）。また基発 0329 第 32 号（令和 5 年 3 月 29 日付）では「前眼部障害、皮膚障害、皮膚感作性、中枢神経障害、肝障害、腎障害、消化器系障害、発がんのおそれ、生殖毒性のおそれ」と整理さ

れている。

<別表3>

三 四塩化炭素による頭重、頭痛、めまい、食欲不振、悪心、嘔おう吐、眼の刺激症状、皮膚の刺激症状、皮膚又は粘膜の異常等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査

四 頭重、頭痛、めまい、食欲不振、悪心、嘔おう吐、眼の刺激症状、皮膚の刺激症状、皮膚又は粘膜の異常等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査

五 皮膚炎等の皮膚所見の有無の検査

六 血清グルタミツクオキサロアセチクトランスアミナーゼ（GOT）、血清グルタミツクピルビクトランスアミナーゼ（GPT）及び血清ガンマーグルタミルトランスペプチダーゼ（ γ -GTP）の検査

<別表4>

二 医師が必要と認める場合は、腹部の超音波による検査等の画像検査、CA19-9等の血液中の腫瘍マーカーの検査、神経学的検査、肝機能検査（血清グルタミツクオキサロアセチクトランスアミナーゼ（GOT）、血清グルタミツクピルビクトランスアミナーゼ（GPT）及び血清ガンマーグルタミルトランスペプチダーゼ（ γ -GTP）の検査を除く。）又は腎機能検査

今回の文献調査において、新たにヒトの疫学知見として本物質の業務での取扱いとグリオーマまたはメニンギオーマのリスク増加との間に関連性は認めないという negative-study が見られた一方で、女性を対象とした調査でばく露歴の有無と非ホジキンリンパ腫との関連が報告さ

れている。しかしばく露濃度は評価されていないこと等から、今後引き続き情報収集を図る必要がある。本物質で想定されている遅発性疾患は、動物試験での肝臓がんであり、ヒトでの知見は明らかではないが、ヒト・動物ともに肝臓が最も鋭敏な臓器と考えられている。肝臓がんはラット吸入ばく露での LOAEL は 125ppm と報告されている。なお、四塩化炭素誘発性肝がん発症の作用機序として、細胞毒性・増殖障害性と遺伝毒性作用が示唆されている。

以上のことより、また、早期健康影響指標について、本物質の刺激性や中枢神経毒性は動物試験では比較的高濃度ばく露で認められており、当該愁訴の閾値以下のばく露による肝障害が最も早期影響であると考えられることから、引き続き肝機能検査を一次健康診断項目で実施することが望ましい。また、ヒトにおいての発がんの知見は十分ではないことから、過剰なばく露が疑われる場合においては加増がんに係る検査を二次健康診断で実施することが望ましい。

17) 1,4-ジオキサン

現行法での 1,4-ジオキサンの標的健康影響は「中枢神経抑制」「前眼部障害」「気道・肺障害」が労規則別表第一の二第四項で示されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表3に定められている（業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く）。また基発0329第32号（令和5年3月29日付）では「前眼部障害、皮膚障害、中枢神経障害、気道障害、肺障害、肝障害、腎障害、発がんのおそれ」と整理されている。

<別表3>

三 一・四—ジオキサンによる頭重、頭痛、めまい、悪心、嘔おう吐、けいれん、眼の刺激症状、皮

膚又は粘膜の異常等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査
四 頭重、頭痛、めまい、悪心、嘔おう吐、けいれん、眼の刺激症状、皮膚又は粘膜の異常等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査

五 血清グルタミツクオキサロアセチクトランスアミナーゼ（GOT）、血清グルタミツクピルビクトランスアミナーゼ（GPT）及び血清ガンマーグルタミルトランスペプチダーゼ（ γ -GTP）の検査

<別表4>

二 医師が必要と認める場合は、神経学的検査、肝機能検査（血清グルタミツクオキサロアセチクトランスアミナーゼ（GOT）、血清グルタミツクピルビクトランスアミナーゼ（GPT）及び血清ガンマーグルタミルトランスペプチダーゼ（ γ -GTP）の検査を除く。）又は腎機能検査

今回の文献調査において、ヒトの疫学知見としての新たな知見は得られなかった。動物試験では新たにラットの長期ばく露試験の結果から、腫瘍性病変（腹膜の中皮腫）をエンドポイントとしたLOAELが250ppm、また鼻腔の扁平上皮がんや肝細胞腺腫が最高用量の1250ppmで報告されている。

本物質で想定されている遅発性疾患は、動物試験での肝臓がんであり、ヒトでの知見は明らかではない。また、早期健康影響指標について、1,4-ジオキサンのばく露による尤も鋭敏なのは鼻腔上皮と考えられ、50ppmばく露で高頻度に鼻腔上皮に病変（呼吸上皮の核の大型化、嗅上皮の核の大型化、嗅上皮の萎縮、嗅上皮の呼吸上皮化生（を認めている。本物質の眼刺激性や皮膚刺激性はGHS政府分類にて区分2の範囲であり、ヒトの知見に

においても20ppmのばく露でVASおよび炎症性マーカー等の異常値を認めていない。

以上のことより嗅上皮の変性を早期影響として把握することが望ましいが、専門医およびその評価基準等、一次健康診断項目としての実用性に課題がある。非発がん性の肝機能障害のLOAELは発がん性試験のLOAELと同じ250ppmであることから、遅発性疾患の予防においては、肝臓がんに係るスクリーニング項目を一次健康診断で実施することが望ましい。また、一次健康診断において検査項目の設定が可能な早期健康影響指標の知見に乏しいことから、生物学的モニタリングを含む個人ばく露の正確な評価をすることが推奨される。

1.8) 1,2-ジクロロエタン

現行法での1,2-ジクロロエタンの標的健康影響は「中枢神経抑制」「前眼部障害」「気道・肺障害」「肝障害」が労規則別表第一の二第四項で示されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表3に定められている（業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く）。また基発0329第32号（令和5年3月29日付）では「前眼部障害、皮膚障害、中枢神経障害、末梢神経障害、気道障害、肺障害、肝障害、腎障害、循環器系障害、血液系障害、消化器系障害、内分泌系障害（甲状腺）、発がんのおそれ」と整理されている。

<別表3>

三 一・二-ジクロロエタンによる頭重、頭痛、めまい、悪心、嘔おう吐、傾眠、眼の刺激症状、上気道刺激症状、皮膚又は粘膜の異常等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査

四 頭重、頭痛、めまい、悪心、嘔おう吐、傾眠、眼の刺激症状、

上気道刺激症状、皮膚又は粘膜の異常等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査

五 皮膚炎等の皮膚所見の有無の検査

六 血清グルタミツクオキサロアセチツクトランスアミナーゼ（GOT）、血清グルタミツクピルビツクトランスアミナーゼ（GPT）及び血清ガンマーグルタミルトランスぺプチダーゼ（ γ -GTP）の検査

<別表4>

二 医師が必要と認める場合は、腹部の超音波による検査等の画像検査、CA19-9等の血液中の腫瘍マーカーの検査、神経学的検査、肝機能検査（血清グルタミツクオキサロアセチツクトランスアミナーゼ（GOT）、血清グルタミツクピルビツクトランスアミナーゼ（GPT）及び血清ガンマーグルタミルトランスぺプチダーゼ（ γ -GTP）の検査を除く。）

又は腎機能検査

今回の文献調査において、ヒトの疫学知見としての新たな知見は得られなかった。動物試験では新たにラットの長期ばく露試験の結果から、腫瘍性病変として雄ラットにおいて皮下線維腫、乳腺線維腺腫、腹膜中皮腫が、雌ラットでは皮下線維腫、乳腺腺腫、線維腺腫、腺がん；雌マウスでは気管支肺胞腺腫、腺がん、子宮内膜間質ポリープ、乳腺腺がん、肝細胞腺腫が用量依存的に観察され、LOAELは雄ラットの皮下組織線維腫、雌ラットの乳腺腺腫、雄マウスの肝血管肉腫の増加が見られた10ppmであった。また、マウスの試験では25ppm相当のばく露での生殖毒性の知見が報告されている。なお、ヒトの疫学に係る発がんの知見は十分とは言えない。本物質で想定

される遅発性疾病は、動物試験での乳腺・腹膜中脾腫・呼吸器系がん、肝細胞腺腫等であり、ヒトでの知見は明らかではない。早期健康影響指標について1,2-ジクロロエタンの刺激性は比較的弱く、また非発がん性の影響の多くは50～100ppm以上で発生している。

以上のことより、ヒトにおいての発がんの知見は十分ではないが、本物質は非発がん性の標的影響の評価のみでは遅発性疾病的予防に資することは困難と考えられることから、過剰なばく露が疑われる場合においては肝臓がんに係るスクリーニング項目を一次健康診断で実施することが望ましい。なお、一次健康診断において検査項目の設定が可能な非発がん性の早期健康影響指標の知見に乏しいことから、生物学的モニタリングを含む個人ばく露の正確な評価をすることが推奨される。

19) 1,2-ジクロロプロパン

現行法での1,2-ジクロロプロパンの標的健康影響は「胆管がん」が労規則別表第一の二第七項で示されており、また特別規則では「発がんのおそれ」「肝機能障害」「皮膚粘膜の刺激症状」「血液系の障害（溶血性貧血）」が想定されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表3に定められている（業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く）。また基発0329第32号（令和5年3月29日付）では「前眼部障害、皮膚障害、皮膚感作性、中枢神経障害、気道障害、肝障害、胆管がん、腎障害、血液系障害（溶血性貧血）、生殖毒性のおそれの疑い」と整理されている。

<別表3>

三 一・二-ジクロロプロパンによる眼の痛み、発赤、せき、咽頭痛、鼻腔くう刺激症状、皮膚炎、悪心、嘔おう吐、黄疸、体重減少、

上腹部痛等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査（眼の痛み、発赤、せき等の急性の疾患に係る症状にあつては、当該業務に常時従事する労働者に対して行う健康診断におけるものに限る。）

四 眼の痛み、発赤、せき、咽頭痛、鼻腔くう刺激症状、皮膚炎、悪心、嘔おう吐、黄疸、体重減少、上腹部痛等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査（眼の痛み、発赤、せき等の急性の疾患に係る症状にあつては、当該業務に常時従事する労働者に対して行う健康診断におけるものに限る。）

五 血清総ビリルビン、血清グルタミツクオキサロアセチツクトランスアミナーゼ（GOT）、血清グルタミツクピルビツクトランスアミナーゼ（GPT）、ガンマーグルタミルトランスぺプチダーゼ（ γ -GTP）及びアルカリホスファターゼの検査

<別表4>

二 医師が必要と認める場合は、腹部の超音波による検査等の画像検査、CA19-9等の血液中の腫瘍マーカーの検査、赤血球数等の赤血球系の血液検査又は血清間接ビリルビンの検査（赤血球系の血液検査及び血清間接ビリルビンの検査にあつては、当該業務に常時従事する労働者に対して行う健康診断におけるものに限る。）

今回の文献調査において得られたヒトの疫学の知見は国内発生事案の続報であり、高濃度ばく露群（ $\geq 1,500$ ppm-yr）での集積発生を報告している。動物試験では2年間ばく露試験の結果として上気道病変のLOAELとして最も低いばく露濃度15 ppmが報告された。なおATSDRは雄雌ラットの鼻呼吸上皮過形成の発生

率増加に対するBMCL10値2.38 ppmをMRLとして提案している。本物質で想定されている遅発性疾患は、ヒトにおける胆管がんおよび動物試験での呼吸上皮化生、肝細胞がんなどである。このうち胆管がんの発症要因とされている1,2-ジクロロメタンCYP経路飽和にかかるばく露濃度はヒトでは150-250 ppmとされている。早期健康影響指標については、本物質の刺激性は比較的弱く、また非発がん性の影響の多くは50 ppm以上のばく露で発生している。

以上のことより、本物質非発がん性の標的影響の評価のみでは遅発性疾患の予防に資することは困難と考えられることから、過剰なばく露が疑われる場合においては肝臓がんに係るスクリーニング項目を一次健康診断で実施することが望ましい。なお、一次健康診断において検査項目の設定が可能な非発がん性の早期健康影響指標の知見に乏しいことから、生物学的モニタリングを含む個人ばく露の正確な評価をすることが推奨される。

20) ジクロロメタン

現行法でのジクロロメタンの標的健康影響は「中枢神経系抑制」「前眼部障害」「気道・肺障害」が労規則別表第一の二第四項で示されており、また特別規則では「発がんのおそれ」「肝機能障害」「中枢神経症状」が想定されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表3に定められている（業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く）。また基発0329第32号（令和5年3月29日付）では「前眼部障害、皮膚障害、中枢神経障害、気道障害、肺障害、肝障害、胆管がん、生殖器障害（男性）、生殖毒性のおそれの疑い」と整理されている。

<別表3>

三 ジクロロメタンによる集中力

の低下、頭重、頭痛、めまい、易疲労感、倦けん怠感、悪心、嘔おう吐、黄疸、体重減少、上腹部痛等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査（集中力の低下、頭重、頭痛等の急性の疾患に係る症状にあつては、当該業務に常時従事する労働者に対して行う健康診断におけるものに限る。）

四 集中力の低下、頭重、頭痛、めまい、易疲労感、倦けん怠感、悪心、嘔おう吐、黄疸、体重減少、上腹部痛等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査（集中力の低下、頭重、頭痛等の急性の疾患に係る症状にあつては、当該業務に常時従事する労働者に対して行う健康診断におけるものに限る。）

五 血清総ビリルビン、血清グルタミツクオキサロアセチツクトランスアミナーゼ（GOT）、血清グルタミツクピルビツクトランスアミナーゼ（GPT）、血清ガンマーグルタミルトランスペプチダーゼ（ γ -GTP）及びアルカリホスファターゼの検査

<別表4>

二 医師が必要と認める場合は、腹部の超音波による検査等の画像検査、CA19-9等の血液中の腫瘍マーカーの検査、血液中のカルボキシヘモグロビンの量の測定又は呼気中の一酸化炭素の量の測定（血液中のカルボキシヘモグロビンの量の測定及び呼気中の一酸化炭素の量の測定にあつては、当該業務に常時従事する労働者に対して行う健康診断におけるものに限る。）

今回の文献調査において、ヒトの胆管がんにかかる知見の報告があり、発がんの際して動物およびヒトの知見が集積さ

れた。また、非ホジキンリンパ腫にかかるヒトの疫学知見の報告がある。胆管がんについては信頼性の高い情報と考えられるが、非ホジキンリンパ腫についてはばく露濃度等の情報が十分ではないため、今後引き続き情報収集が必要である。

ジクロロメタンの非遅発性の標的影響のうち感受性が高いのは急性ばく露では神経毒性（ヒトのLOAEL：300ppm）、慢性毒性では肝障害（ラットのLOAEL 50ppm）である。なお胆管がんの発症要因とされているジクロロメタンのCYP経路飽和にかかるばく露濃度は、げっ歯類ではおよそ500ppm、ヒトでは400～500ppmとされており、急性ばく露におけるヒトのLOAELと大きな違いはない。また、GHS政府分類では眼刺激性および皮膚刺激性がそれぞれGHS区分2の範囲で設定されており、代謝物であるCOHbも100ppm中程度の労働の負荷では5%を越えないとされていることから、自他覚症状やCoHb測定による早期影響評価はやや困難と考えられる。なお、慢性ばく露の肝障害のラットのLOAELが50ppmとされていることから、肝機能障害を早期健康影響とすることは可能と考えられる。

以上のことより肝機能障害を早期健康影響として、そのスクリーニング検査を引き続き一次健康診断で実施することが望ましい。また、胆管がんについてはヒトの疫学知見があることから、一次健康診断においてそのスクリーニング検査を、過剰なばく露が疑われる場合は二次健康診断においてその詳細な調査を引き続き実施することが望ましい。

2 1) ジメチル-2,2-ジクロロビニルホスフェイト（DDVP）

現行法でのDDVPの標的健康影響は、特別規則では「発がんのおそれ」「有機リン中毒」「皮膚障害」が想定されてお

り、それに基づく健康診断項目が特化則別表3に定められている（業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く）。また基発0329第32号（令和5年3月29日付）では「前眼部障害、皮膚障害、皮膚感作性、中枢神経障害、末梢神経障害、有機リン中毒、肝障害、発がんのおそれ」と整理されている。

<別表3>

三 ジメチルー二・ニージクロロビニルホスフェイトによる皮膚炎、縮腫、流涙、唾液分泌過多、めまい、筋線維束れん縮、悪心、下痢等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査（皮膚炎、縮腫、流涙等の急性の疾患に係る症状にあつては、当該業務に常時従事する労働者に対して行う健康診断におけるものに限る。）

四 皮膚炎、縮腫、流涙、唾液分泌過多、めまい、筋線維束れん縮、悪心、下痢等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査（皮膚炎、縮腫、流涙等の急性の疾患に係る症状にあつては、当該業務に常時従事する労働者に対して行う健康診断におけるものに限る。）

五 血清コリンエステラーゼ活性値の測定（当該業務に常時従事する労働者に対して行う健康診断におけるものに限る。）

<別表4>

二 赤血球コリンエステラーゼ活性値の測定（当該業務に常時従事する労働者に対して行う健康診断におけるものに限る。）

三 肝機能検査（当該業務に常時従事する労働者に対して行う健康診断におけるものに限る。）

四 白血球数及び白血球分画の検査

五 神経学的検査（当該業務に常時従事する労働者に対して行う健康診断におけるものに限る。）

今回の文献調査において、ヒトの内耳機能への影響を示唆する知見が収集された。また、動物試験に関する知見として、亜急性ばく露による聴覚異常の知見、および亜慢性ばく露による精子運動障害が報告されている。前者については神経毒性としては初めての知見であり、また後者についてはコリンエステラーゼ活性に著しい抑制を引き起こす高用量で発生した精子運動性であることから、今後引き続きより低濃度による知見の蓄積に係る情報の収集が望まれる。本物質で想定されている遅発性疾患は、ヒト（労働者）に係る疫学では白血病の知見の報告があり、また動物試験ではラットにおける単核球性白血病の増加（強制経口投与4 mg/kg以上投与群）の知見がある。前者については他の農薬との混合ばく露の可能性の指摘があり、また後者については雄ラットに限定され且つ用量依存性はないことなどから、白血病を標的健康影響とすることの根拠は十分ではない。また、動物実験で見られたマウスの知見は前胃へのコーンオイル等の影響を除外できず、げっ歯類研究によるDDVPの発がん性の根拠に疑義が残る。以上のことから、DDVPのヒトの発がん性については慎重になる必要があるかもしれない。なお、遺伝毒性発がん性については懐疑的な結果である。

早期健康影響としては、ヒトの症例報告および動物試験において認められる眼刺激性・皮膚刺激性が、GHS区分2の範囲で認められる。血漿または赤血球コリンエステラーゼ活性の低下は鋭敏な指標であり、ヒトの知見で0.1ppm7.5~8.5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、また平均0.7mg/m³（0.08ppm）、最高3 mg/m³

(0.32ppm)に8ヶ月間ばく露した労働者では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、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%低下したとされている。

以上のことから、DDVPでは刺激症状による自他覚症状および血清（または赤血球）コリンエステラーゼ活性を早期健康影響として、これらを引き続き健康診断項目を一次健診項目として設定することが望ましい。発がんのスクリーニングとしては過剰なばく露のおそれがある場合に二次健康診断において実施することが望ましい。

2 2) 1,1-ジメチルヒドラジン

現行法での1,1-ジメチルヒドラジンの標的健康影響は、特別規則では「眼・上気道の刺激」「肝機能障害」が想定されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表3に定められている（業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く）。また基発 0329 第32号（令和5年3月29日付）では「前眼部障害、皮膚障害、皮膚感作性、中枢神経障害、気道障害、肺障害、肝障害、血液系障害、発がんのおそれの疑い」と整理されている。

<別表3>

三 一・一—ジメチルヒドラジンによる眼の痛み、せき、咽頭痛等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査

四 眼の痛み、せき、咽頭痛等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査

<別表4>

二 肝機能検査

今回の文献調査において、ヒトの疫学に係る新たな知見は収集されなかった。動物試験に関する知見として新たに得ら

れたのは、げっ歯類の腫瘍誘発作用に対して最も感受性の高い組織が鼻腔呼吸上皮であるとの知見であり、18か月間ばく露によるラットのLOEL（軽微な鼻腔腫瘍の発生）が0.05 ppmであることが示唆されている。

本物質で想定されている遅発性疾病は動物試験結果に基づく肺腺腫、扁平上皮がん、睪島細胞がん、鼻腔腫瘍などその標的臓器は広範囲にわたり、その最小ばく露濃度は0.05 ppm～1ppmと比較的低い濃度での発生が報告されている。早期健康影響としては、眼刺激症状および皮膚刺激症状がGHS区分2の範囲で認められている。また軽度ではあるが呼吸器症状および肝障害が0.05ppm・6か月吸入ばく露試験で認められている。

以上のことから、1,1-ジメチルヒドラジンでは刺激症状による自他覚症状の把握はと併せて、肝障害を重要な早期健康影響として、一次健康診断において肝障害のスクリーニング検査を実施することの検討が必要である。なお、動物試験の発がんが低濃度のばく露で見られているが、発がんにかかるヒトの疫学知見が十分ではないことを踏まえ、過剰なばく露のおそれがある場合に二次健康診断において、げっ歯類で特に感受性が高いと考えられる鼻腔等耳鼻科的領域に係る検査を実施することが検討される。

2 3) 重クロム酸およびその塩 ※クロムに順ずる

2 4) スチレン

現行法でのスチレンの標的健康影響は、「皮膚障害」「前眼部障害」「視覚障害」「気道障害」「末梢神経障害」が労規則別表第一の二第四項で示されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表3に定められている（業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の

調査は除く)。また基発0329第32号(令和5年3月29日付)では「皮膚障害、前眼部障害、中枢神経障害、末梢神経障害、視覚障害、聴覚障害、肝障害、気道障害、発がんのおそれ、生殖毒性のおそれ」と整理されている。

＜別表3＞

- 三 スチレンによる頭重、頭痛、めまい、悪心、嘔おう吐、眼の刺激症状、皮膚又は粘膜の異常、頸部等のリンパ節の腫大の有無等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査
- 四 頭重、頭痛、めまい、悪心、嘔おう吐、眼の刺激症状、皮膚又は粘膜の異常、頸部等のリンパ節の腫大の有無等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査
- 五 尿中のマンデル酸及びフェニルグリオキシル酸の総量の測定
- 六 白血球数及び白血球分画の検査
- 七 血清グルタミツクオキサロアセチツクトランスアミナーゼ(GOT)、血清グルタミツクピルビツクトランスアミナーゼ(GPT)及び血清ガンマーグルタミルトランスぺプチダーゼ(γ -GTP)の検査

＜別表4＞

- 二 医師が必要と認める場合は、血液像その他の血液に関する精密検査、聴力低下の検査等の耳鼻科学的検査、色覚検査等の眼科学的検査、神経学的検査、肝機能検査(血清グルタミツクオキサロアセチツクトランスアミナーゼ(GOT)、血清グルタミツクピルビツクトランスアミナーゼ(GPT)及び血清ガンマーグルタミルトランスぺプチダーゼ(γ -GTP)の検査を除く。)、特殊なエックス

線撮影による検査又は核磁気共鳴画像診断装置による画像検査

今回の文献調査において、ヒトの発がんおよび末梢神経障害(色覚異常、振動覚障害)の知見、および動物試験での生殖毒性に係る知見が追加された。ヒトの発がんについては、0.05 ppmのスチレンへの生涯曝露による白血病による死亡リスクが過剰発がんリスク 10^{-4} に相当し、スチレンの累積曝露と血液系がんとの間に曝露反応相関がある可能性が示されている。なお肺がんとの因果関連は結論が出ておらず、引き続き情報の収集が必要と考えられた。本物質で想定されている遅発性疾患は、ヒトの疫学研究での血液系腫瘍であり、比較的低濃度のばく露での過剰発がんリスクにかかる知見が報告されている。

また、早期健康影響指標についてはGHS分類で皮膚刺激性・眼刺激性共に区分2および特定標的臓器毒性(単回)での区分3(気道刺激性)の範囲とされている。これらのヒトにおける自他覚症状の閾値は急性ばく露で100ppm、慢性ばく露でも50ppm前後であることから、自他覚症状以外の早期健康影響指標が必要である。色覚・聴覚等の末梢神経障害を含む、非発がん臓器毒性もその最小毒性量は10ppmを超えるものが多い。なお、肝障害については100ppm以上のばく露での知見は散見され、ヒトについては知見に乏しい。

以上のことから、非発がん性の標的影響の評価のみでは遅発性疾患の予防に資することは困難と考えられることから、遅発性疾患の予防においては、血液がんに係るスクリーニング項目を医師が必要と認めた場合などにおいて一次健康診断で実施することが望ましい。また、一次健康診断において検査項目の設定が可能な非発がん性の早期健康影響指標の知見に乏しいことから、ばく露の早期把握の

観点から現在の尿中代謝物測定による生物学的ばく露モニタリングを引き続き一次健康診断で実施することが望ましい。なお、肝機能障害の検査の一次健康診断での実施の要否については、今後二次健診での対応とするなどの検討が必要である。

25) 1,1,2,2-テトラクロロエタン

現行法での 1,1,2,2-テトラクロロエタンの標的健康影響は、「中枢神経抑制」「肝障害」が労規則別表第一の二第四項で示されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表 3 に定められている（業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く）。また基発 0329 第 32 号（令和 5 年 3 月 29 日付）では「前眼部障害、皮膚障害、中枢神経障害、気道障害、肝障害、腎障害、発がんのおそれ」と整理されている。

<別表 3>

三 一・一・二・二-テトラクロロエタンによる頭重、頭痛、めまい、悪心、嘔おう吐、上気道刺激症状、皮膚又は粘膜の異常等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査

四 頭重、頭痛、めまい、悪心、嘔おう吐、上気道刺激症状、皮膚又は粘膜の異常等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査

五 皮膚炎等の皮膚所見の有無の検査

六 血清グルタミツクオキサロアセチクトランスアミナーゼ（GOT）、血清グルタミツクピルビクトランスアミナーゼ（GPT）及び血清ガンマーグルタミルトランスぺプチダーゼ（ γ -GTP）の検査

<別表 4>

二 医師が必要と認める場合は、

白血球数及び白血球分画の検査、神経学的検査、赤血球数等の赤血球系の血液検査又は肝機能検査（血清グルタミツクオキサロアセチクトランスアミナーゼ（GOT）、血清グルタミツクピルビクトランスアミナーゼ（GPT）及び血清ガンマーグルタミルトランスぺプチダーゼ（ γ -GTP）の検査を除く。）

今回の文献調査において、ヒトの疫学知見として本物質の業務での取扱いと乳がんの発症との関連に係る報告がある。乳腺腫瘍については動物試験等での知見が得られておらず、またばく露濃度が不明であること等から、今後引き続く情報の収集が必要である。また、動物の亜慢性ばく露試験においてみられた肝細胞障害の NOAEL は 20 mg/kg 体重/日であり、従来の毒性影響の最小毒性量よりも低い値が示されている。

本物質で想定されている遅発性疾病は、動物試験での肝臓がんであるが、高濃度ばく露群における知見であり、またヒトでの知見は得られていない。早期健康影響指標については GHS 分類で皮膚刺激性・眼刺激性共に区分 2 の範囲とされており、ヒトの知見では嗅覚閾値が 3 ppm、13 ppm×10 分が耐容量、145 ppm×30 分をまたは 334 ppm×10 分で粘膜刺激症状・頭重感・眩暈・倦怠感とされている。全身影響である肝障害や神経障害は亜急性の吸入ばく露では比較的高濃度ばく露であるが、経口投与試験では今回 NOAEL 20 mg/kg 体重/日（100%呼吸器吸収とした場合の吸入換算：14.3ppm）が得られている。

以上のことより肝障害のスクリーニング検査を引き続き一次健康診断項目として設定をすることは、肝臓がんのスクリーニングと併せて早期健康影響指標として遅発性疾病の予防に資することが期待

できる。

26) テトラクロロエチレン

現行法でのテトラクロロエチレンの標的健康影響は、「中枢神経抑制」「気道・肺障害」「肝障害」が労規則別表第一の二第四項で示されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表3に定められている（業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く）。また基発 0329 第 32 号（令和 5 年 3 月 29 日付）では「前眼部障害、気道障害、中枢神経障害、末梢神経障害、肝障害、腎障害、発がんのおそれ、生殖毒性のおそれの疑い」と整理されている。

<別表 3>

三 テトラクロロエチレンによる
頭重、頭痛、めまい、悪心、嘔おう吐、傾眠、振顫せん、知覚異常、
眼の刺激症状、上気道刺激症状、
皮膚又は粘膜の異常等の他覚症状
又は自覚症状の既往歴の有無の検査

四 頭重、頭痛、めまい、悪心、
嘔おう吐、傾眠、振顫せん、知覚
異常、眼の刺激症状、上気道刺激
症状、皮膚又は粘膜の異常等の他
覚症状又は自覚症状の有無の検査

五 皮膚炎等の皮膚所見の有無の
検査

六 尿中のトリクロロ酢酸又は総
三塩化物の量の測定

七 血清グルタミツクオキサロア
セチツクトランスアミナーゼ（G
O T）、血清グルタミツクピルビ
ツクトランスアミナーゼ（G P T）
及び血清ガンマーグルタミルトラ
ンスペプチダーゼ（ γ -G T P）
の検査

八 尿中の潜血検査

<別表 4>

二 医師が必要と認める場合は、

尿沈渣さ検鏡の検査、尿沈渣さの
パパニコラ法による細胞診の検査、
膀胱ぼうこう鏡検査、腹部の超音
波による検査、尿路造影検査等の
画像検査、神経学的検査、肝機能
検査（血清グルタミツクオキサロ
アセチツクトランスアミナーゼ
（G O T）、血清グルタミツクピ
ルビツクトランスアミナーゼ（G
P T）及び血清ガンマーグルタミ
ルトランスペプチダーゼ（ γ -G
T P）の検査を除く。）又は腎機
能検査

今回の文献調査において、膀胱がんに係るメタアナリシスの知見が得られており、膀胱がんのリスクが認められたが労働者への曝露量は不明であり、また他の未知の溶剤曝露による膀胱がんのリスクの影響も否定できないため、ヒトでの発がん性の証拠は限定的であると考えられると報告している。また、後ろ向きコホート研究で乳がんリスクとの関連性が示されているが、この研究でもばく露量は不明であることや、職場等における他の乳がんリスクの交絡を必ずしも除去できていないと考えられる。

本物質で想定されている遅発性疾病は、ヒトの知見に基づく膀胱がんおよび動物実験での肝細胞がん、単核球性胞白血病である。このうち、肝細胞がんについては低用量群から高頻度の発症が報告されている。早期健康影響指標については、本物質では皮膚および眼刺激性で GHS 区分 2 の範囲であり、またヒトへの反復ばく露において 10~15ppm での腎障害（尿細管障害）が報告されている。

以上のことより、腎尿細管障害に係る検査項目を一次健診に追加することについて検討が望ましい。また、腎障害および皮膚刺激症状による自他覚症状ともに早期健康影響とした一次健康診断項目を引き続き実施することが望ましいが、

動物試験において比較的低濃度のばく露による発がんが認められており、非発がん性の標的影響の評価のみでは遅発性疾患の予防に資することは困難と考えられることから、尿中代謝物による生物学的モニタリングを引き続き一次健康診断項目として実施することが望ましい。

27) トリクロロエチレン

現行法でのトリクロロエチレンの標的健康影響は、「中枢神経抑制」「前眼部障害」「気道・肺障害」「視神経障害」「三叉神経障害」「肝障害」が労規則別表第一の二第四項で示されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表3に定められている（業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く）。また基発 0329 第 32 号（令和 5 年 3 月 29 日付）では「前眼部障害、皮膚障害、皮膚感作性、中枢神経障害、末梢神経障害（視神経障害・三叉神経障害等）、気道障害、肺障害、肝障害、腎障害、腎臓がん、肝胆道系がん、造血器がん、生殖毒性のおそれの疑い」と整理されている。

<別表3>

三 トリクロロエチレンによる頭重、頭痛、めまい、悪心、嘔おう吐、傾眠、振顫せん、知覚異常、皮膚又は粘膜の異常、頸部等のリンパ節の腫大の有無等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査

四 頭重、頭痛、めまい、悪心、嘔おう吐、傾眠、振顫せん、知覚異常、皮膚又は粘膜の異常、頸部等のリンパ節の腫大の有無等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査

五 皮膚炎等の皮膚所見の有無の検査

六 尿中のトリクロロ酢酸又は総三塩化物の量の測定

七 血清グルタミツクオキサロアセチツクトランスアミナーゼ（GOT）、血清グルタミツクピルビツクトランスアミナーゼ（GPT）及び血清ガンマーグルタミルトランスぺプチダーゼ（ γ -GTP）の検査

八 医師が必要と認める場合は、尿中の潜血検査又は腹部の超音波による検査、尿路造影検査等の画像検査

<別表4>

二 医師が必要と認める場合は、白血球数及び白血球分画の検査、血液像その他の血液に関する精密検査、CA19-9等の血液中の腫瘍マーカーの検査、神経学的検査、肝機能検査（血清グルタミツクオキサロアセチツクトランスアミナーゼ（GOT）、血清グルタミツクピルビツクトランスアミナーゼ（GPT）及び血清ガンマーグルタミルトランスぺプチダーゼ（ γ -GTP）の検査を除く。）、腎機能検査、特殊なエックス線撮影による検査又は核磁気共鳴画像診断装置による画像検査

今回の文献調査において、腎臓がん、悪性リンパ腫、肝臓がんにかかるメタアナリシスの知見得られ、本物質と腎臓がんの強固な関連が報告されている。非ホジキンリンパ腫については腎臓がんに対してその関連の強固性は不確実ではあるが、要約相対リスクが有意な結果を示している。また、本物質による過敏症候群（TRI-HS）に係る知見が新たに得られており、TRI のヒト神経系への影響に関する LOAEL25 ~ 50ppm（135 ~ 270mg/m³）に対して、TRI-HS 罹患者の尿中代謝物濃度の平均値 50 mg/l からの推定されるばく露量が 25ppm と推算されている。また、尿中代謝物（TCA）

>15 mg/l 群では OR が 30 近くになることが報告されている。本物質で想定されている遅発性疾患は、ヒトの知見に基づく腎臓がん、および非ホジキンリンパ腫、肝細胞がんである。

早期健康影響指標については、本物質では皮膚および眼刺激性で GHS 区分 2 の範囲であり、またヒトへの単回ばく露において 50ppm で軽度の刺激症状および軽度の中樞神経症状・神経行動異常が発生している。

以上のことより、ヒトの発がん（腎臓がん）の知見が明確であることから、腎臓がんに係るスクリーニング項目を一次健康診断で実施することが望ましい。また、過剰なばく露が疑われる場合においては非ホジキンリンパ腫、肝細胞がんに係るスクリーニング項目を二次健康診断で実施することが望ましい。なお、皮膚の自覚症状が比較的低濃度のばく露で発症する可能性が報告されていることから、皮膚の所見を早期健康影響とした一次健康診断項目を引き続き実施することが望ましいが、遺伝子型等ヒト側の要因の関与の可能性もあることから、生物学的モニタリングを含む個人ばく露濃度測定等のばく露の評価を合わせて実施することが推奨される。

2.8) ナフタレン

現行法でのナフタレンの標的健康影響は、特別則で「発がんのおそれ」「中枢神経系の障害」「消化器症状」「眼の刺激」「呼吸器の刺激」「眼毒性（白内障、網膜変性等）」「血液系の障害（溶血性貧血）」が想定されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表 3 に定められている（業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く）。また基発 0329 第 32 号（令和 5 年 3 月 29 日付）では「前眼部障害、皮膚障害、皮膚感作性、中枢神経障害、眼毒性

（白内障・網膜異常）、気道障害、消化器系障害、血液系障害（溶血性貧血）、発がんのおそれの疑い」と整理されている。

<別表 3>

三 ナフタレンによる眼の痛み、流涙、眼のかすみ、羞明、視力低下、せき、たん、咽頭痛、頭痛、食欲不振、悪心、嘔おう吐、皮膚の刺激等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査（眼の痛み、流涙、せき、たん、咽頭痛、頭痛、食欲不振、悪心、嘔おう吐、皮膚の刺激等の急性の疾患に係る症状にあつては、当該業務に常時従事する労働者に対して行う健康診断におけるものに限る。）

四 眼の痛み、流涙、眼のかすみ、羞明、視力低下、せき、たん、咽頭痛、頭痛、食欲不振、悪心、嘔おう吐等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査（眼の痛み、流涙、せき、たん、咽頭痛、頭痛、食欲不振、悪心、嘔おう吐等の急性の疾患に係る症状にあつては、当該業務に常時従事する労働者に対して行う健康診断におけるものに限る。）

五 皮膚炎等の皮膚所見の有無の検査（当該業務に常時従事する労働者に対して行う健康診断におけるものに限る。）

六 尿中の潜血検査（当該業務に常時従事する労働者に対して行う健康診断におけるものに限る。）

<別表 4>

二 医師が必要と認める場合は、尿中のヘモグロビンの有無の検査、尿中の一ナフトール及び二ナフトールの量の測定、視力検査等の眼科検査、赤血球数等の赤血球系の血液検査又は血清間接ビリル

ビンの検査（尿中のヘモグロビンの有無の検査、尿中の一ーナフトール及び二ーナフトールの量の測定、赤血球数等の赤血球系の血液検査並びに血清間接ビリルビンの検査にあつては、当該業務に常時従事する労働者に対して行う健康診断におけるものに限る。）

今回の文献調査において、動物試験およびヒトの職業ばく露の疫学において新たな知見は得られなかった。検索結果ヒットした 12 件のうちナフタレンの有害性にかかる知見はレビュー論文が 1 件あり、ばく露による健康影響に係る知見は、子供の尿中 2-HPMA と学習障害にかかる横断研究 1 件あり、急性毒性に係る知見を提示しているが、ばく露濃度が不明であり、また新たな健康影響指標は見られていない。本物質で想定されている遅発性疾患は、動物の発がん試験における上気道上皮の腫瘍性病変、水晶体混濁・白内障である。これらについて、ヒトにおけるばく露量と健康影響との関連に係る知見は十分ではない。なお、ヒトで溶血及びメトヘモグロビン血症の報告があるが、ばく露濃度との関連は明確ではない。GHS 政府分類では眼刺激性が GHS 区分 2、皮膚感作性が区分 1 の範囲で設定されている。

今回の文献調査において、健康診断に資する新たな標的健康影響の知見は得られなかった。現行法規の標的健康影響のうち、遅発性疾患の予防に資する標的健康影響としての早期健康影響は「眼・上気道の刺激」およびメトヘモグロビン血症にかかる自覚症状であり、これらを引き続き健康診断項目を一次健診項目として設定することが望ましい。また、発がんについてはヒトの知見は十分ではないが、過剰なばく露のおそれがある場合において、二次健康診断において耳鼻科的検査の実施を、白内障においては視力

検査と併せて細隙灯等による角膜の眼科的検査を実施することが望ましい。

2 9) ニッケル化合物

現行法でのニッケル化合物の標的健康影響は、「皮膚障害」が労規則別表第一の二第四項で示されており、また特別則で「呼吸器の障害（肺がん）」「耳鼻科的疾患（鼻腔がん、鼻腔炎、鼻腔粘膜異形成等）」「感作性（アレルギー性皮膚炎、喘息）」「腎毒性」が想定されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表 3 に定められている（業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く）。また基発 0329 第 32 号（令和 5 年 3 月 29 日付）では「皮膚障害、皮膚感作性、気道障害、呼吸器感作性、腎障害、呼吸器系腫瘍（肺がん又は上気道のがん）、鼻腔の異常（鼻炎、副鼻腔炎、鼻中隔穿孔等）」と整理されている。

<別表 3>

三 ニッケル化合物による皮膚、気道等に係る他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査

四 皮膚、気道等に係る他覚症状又は自覚症状の有無の検査

五 皮膚炎等の皮膚所見の有無の検査

<別表 4>

二 医師が必要と認める場合は、尿中のニッケルの量の測定、胸部のエックス線直接撮影若しくは特殊なエックス線撮影による検査、喀痰かくたんの細胞診、皮膚貼布試験、皮膚の病理学的検査、血液免疫学的検査、腎尿細管機能検査又は鼻腔の耳鼻科学的検査

今回の文献調査において、新たにヒトの疫学知見として肺がんにかかるコホートおよびシステマティックレビュー、また動物試験による DNA 損傷にかかる情報が補完された。金属ニッケルばく露に

よる肺がんとの関連は懐疑的である一方、ニッケル化合物ばく露との関連はより強化されたと考えられる。本物質で想定されている遅発性疾患は、肺がんであり、ヒトでの多くの知見が収集されている。また、ニッケルおよびその化合物はGHS 政府分類における皮膚・呼吸器の感作性が区分1であるが、眼および皮膚刺激は区分2の範囲で設定されている。

以上のことより、ヒトにおいての肺がんの知見があることから過剰なばく露が疑われる場合においては肺がんに係るスクリーニング項目を引き続き一次健康診断で実施することが望ましい。なお、一次健康診断において検査項目の設定が可能な非発がん性の早期健康影響指標が多くはないことから、生物学的モニタリングを含む個人ばく露の正確な評価をすることが推奨される。

30) ニッケルカルボニル

現行法でのニッケルカルボニルの標的健康影響は、「気道・肺障害」が労規則別表第一の二第四項で示されており、また特別則で「中枢神経系の障害」「呼吸器の障害」が想定されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表3に定められている（業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く）。また基発 0329 第 32 号（令和 5 年 3 月 29 日付）では「皮膚障害、皮膚感作性、中枢神経障害、気道障害、肺障害、呼吸器感作性、肝障害、腎障害、消化器系障害、発がんのおそれ、生殖毒性のおそれ」と整理されている。

<別表3>

三 ニッケルカルボニルによる頭痛、めまい、悪心、嘔おう吐、せき、胸痛、呼吸困難、皮膚搔痒さうよう感、鼻粘膜の異常等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査

四 頭痛、めまい、悪心、嘔おう吐、せき、胸痛、呼吸困難、皮膚搔痒さうよう感、鼻粘膜の異常等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査

<別表4>

二 肺換気機能検査

三 胸部理学的検査

四 医師が必要と認める場合は、尿中又は血液中のニッケルの量の測定

今回の文献調査において、ニッケルカルボニルとして新たに収集された知見は急性中毒による知見のみであり、そのばく露濃度は不明である。ニッケル化合物としての呼吸器がんの過剰発生の長期コホート研究の報告では、統計学的には有意ではないが肺がんの過剰発生が報告されている。なお、鼻腔がんについてはこの報告を含めヒトにおける発生は結論が得られたとは言えない。

本物質で想定されている遅発性疾患は、ヒトの知見に基づく呼吸器の拘束性・閉塞性障害とされている。発がん性についてはニッケルカルボニル固有の影響による知見は十分ではないが、動物実験では比較的低濃度で呼吸上皮の異形成を認めている。早期健康影響指標としては脂溶性に伴う急性ニッケル中毒の影響が想定される。なお、GHS 政府分類では眼刺激性および皮膚刺激性にかかる区分の設定はない。

以上のことより、本物質はヒトの発がんについては明確ではないが、動物試験で比較的低濃度での呼吸上皮異形成をしめしていることや、ニッケル化合物としての発がん性を考慮し、過剰なばく露が疑われる場合においては呼吸器がんに係るスクリーニング項目を二次健康診断で実施することが望ましい。

なお、非発がん性の標的健康影響の評価のみで遅発性疾患の予防に資することは困

難と考えられることから、生物学的モニタリングを含む個人ばく露の正確な評価をすることが推奨される。

3 1) 砒素及びその化合物

現行法での砒素及びその化合物の標的健康影響は「皮膚障害」「気道障害」「鼻中隔穿孔」「末梢神経障害」「肝障害」が労規則別表第一の二第四項で示されており、「肺がん又は皮膚がん」が労規則別表第一の二第七項で示されている。また特別則で「呼吸器の障害（腫瘍等）」「消化器系の障害」「血液系の障害」「皮膚及び粘膜の障害」が想定されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表3に定められている（業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く）。また基発 0329 第 32 号（令和5年3月29日付）では「前眼部障害、皮膚障害（黒皮症、角化症等）、末梢神経障害（下肢神経炎等）、気道障害、肺がん、皮膚がん、鼻中隔穿孔、肝障害、腎障害、消化器系障害、血液系障害、生殖毒性のおそれの疑い」と整理されている。

<別表3>

- 三 砒素又はその化合物による鼻粘膜の異常、呼吸器症状、口内炎、下痢、便秘、体重減少、知覚異常等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査
- 四 せき、たん、食欲不振、体重減少、知覚異常等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査
- 五 鼻粘膜の異常、鼻中隔穿せん孔等の鼻腔の所見の有無の検査
- 六 皮膚炎、色素沈着、色素脱失、角化等の皮膚所見の有無の検査
- 七 令第二十三条第五号の業務に五年以上従事した経験を有する場合は、胸部のエックス線直接撮影による検査

<別表4>

- 二 医師が必要と認める場合は、胸部のエックス線直接撮影若しくは特殊なエックス線撮影による検査、尿中の砒素化合物（砒酸、亜砒酸及びメチルアルソン酸に限る。）の量の測定、肝機能検査、赤血球系の血液検査、喀痰かくたんの細胞診、気管支鏡検査又は皮膚の病理学的検査

本研究では先行調査結果を踏まえて、砒素及びその無機化合物に関する新たな知見の整理を行った。今回の文献調査において、ヒトの疫学知見として呼吸器がん、皮膚がんおよび膀胱がんに係る知見が補完されたほか、新たに消化器がんおよび次世代影響に係る知見が収集された。なお、近年一般住民を対象としたばく露調査が多数報告されており、上記以外の複数の臓器での発がんの可能性を示す報告もあり、引き続き情報の収集が必要である。

本物質で想定されている遅発性疾患は、肺がんであり、ヒトでの多くの知見が収集されている。

また、ニッケルおよびその化合物はGHS 政府分類における皮膚・呼吸器の感作性が区分1であるが、眼および皮膚刺激は区分2の範囲で設定されている。

以上のことより、ヒトにおいての肺がんおよび皮膚がんの知見があり、また非発がん性にかかる早期健康影響指標に乏しいことから、過剰なばく露が疑われる場合においては肺がんに係るスクリーニング項目を引き続き一次健康診断で実施することが望ましい。また、膀胱がんについてはヒトでの飲水試験の結果等からの知見が集積されつつあることから、膀胱がんについても一次健康診断または二次健康診断での検査の実施が望ましい。

なお、一次健康診断において検査項目の設定が可能な非発がん性の早期健康影

響指標が多くはないことから、生物学的モニタリングを含む個人ばく露の正確な評価をすることが推奨される。

3 2) ベータープロピオラクトン

現行法でのベータープロピオラクトンの標的健康影響は、特別則で「呼吸器の障害」「皮膚の障害」が想定されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表3に定められている（業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く）。また基発0329第32号（令和5年3月29日付）では「前眼部障害、皮膚障害、気道障害、発がんのおそれの疑い」と整理されている。

<別表3>

三 ベータープロピオラクトンによるせき、たん、胸痛、体重減少等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査

四 せき、たん、胸痛、体重減少等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査

五 露出部分の皮膚炎等の皮膚所見の有無の検査

六 胸部のエックス線直接撮影による検査

<別表4>

二 医師が必要と認める場合は、胸部の特殊なエックス線撮影による検査、喀痰かくたんの細胞診、気管支鏡検査又は皮膚の病理学的検査

今回の文献調査において、動物試験およびヒトの職業ばく露の疫学において新たな知見は得られなかった。本物質で想定されている遅発性疾病は下気道のがんであるが、上記の文献検索において、動物の吸入ばく露による上気道のがん（鼻腔がん）、および皮下投与または強制経口投与により皮下肉腫又は前胃での扁平上皮がんの発生が見られているが、下気

道がんの知見に乏しい。なお眼刺激性において GHS 区分1の範囲で設定されている。以上のことより、標的健康影響としての早期健康影響は「眼・上気道の刺激」にかかる自他覚症状であり、これらを引き続き健康診断項目を一次健診項目として設定することが望ましい。

発がんについて、過剰なばく露が疑われる場合には耳鼻科的検査の実施を二次健康診断で実施することが望ましい。なお、現在の下気道のスクリーニングにかかる検査項目については、その根拠が十分とは言えないことから、再検討が必要と考えられ、更なる知見の集積が必要である。

3 3) ベンゼン

現行法でのベンゼンの標的健康影響は、「中枢神経抑制」「再生不良性貧血などの造血器障害」が労規則別表第一の二第四項で示されており、また特別則で「中枢及び末梢神経系の障害」「造血系の障害」が想定されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表3に定められている（業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く）。また基発0329第32号（令和5年3月29日付）では「前眼部障害、皮膚障害、中枢神経障害、末梢神経障害、気道障害、循環器系障害、免疫系障害、血液系障害（再生不良性貧血等の造血器障害）、生殖毒性のおそれの疑い、発がん性のおそれ（白血病）」と整理されている。

<別表3>

三 ベンゼンによる頭重、頭痛、めまい、心悸亢きこう進、倦けん怠感、四肢のしびれ、食欲不振、出血傾向等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査

四 頭重、頭痛、めまい、心悸亢きこう進、倦けん怠感、四肢のしびれ、食欲不振等の他覚症状又は

自覚症状の有無の検査

五 赤血球数等の赤血球系の血液検査

六 白血球数の検査

<別表4>

二 血液像その他の血液に関する精密検査

三 神経学的検査

今回の文献調査において、新たにヒトの疫学知見として肺がんの知見および血液系腫瘍にかかるメタアナリシスおよびコホート研究の情報が補完された。累積ばく露量は従来の知見と概ね同等と判断できる。なお、末梢白血球数の減少をエンドポイントとしたヒトの慢性ばく露のLOAELは0.57ppmとの報告がある。また、大腸がんとの関連にかかる知見が新たに報告され、引き続く情報の収集が必要である。

本物質で想定されている遅発性疾患は、肺がんおよび血液系がんであり、ヒトでの多くの知見が収集されている。感受性の高い影響は血液系および免疫系であり、動物試験での急性ばく露では末梢リンパ球の変化およびリンパ芽球の発生がLOAEL 10.2ppmで見られている。なおGHS政府分類では皮膚および眼の刺激性は区分2の範囲で設定されている。

以上のことより、ヒトにおいての肺がんの知見が集積されたことより、肺がんに係る健康診断の実施について検討が必要と考えられる。また、ヒトの血液系腫瘍の知見があることから、引き続き血液がんのスクリーニング検査を一次健康診断において実施することが望ましい。

なお、一次健康診断において検査項目の設定が可能な非発がん性の早期健康影響指標が多くはないことから、生物学的モニタリングを含む個人ばく露の正確な評価をすることが推奨される。

3 4) マゼンタ

現行法でのマゼンタの標的健康影響は、「尿路系腫瘍」が労規則別表第一の二第七項で示されており、また特別則で「泌尿器系の障害（炎症、腫瘍）」が想定されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表3に定められている（業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く）。また基発0329第32号（令和5年3月29日付）では「泌尿器系障害、泌尿器系腫瘍」と整理されている。

<別表3>

三 マゼンタによる血尿、頻尿、排尿痛等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査

四 血尿、頻尿、排尿痛等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査

五 尿中の潜血検査

六 医師が必要と認める場合は、尿沈渣さ検鏡の検査又は尿沈渣さのパパニコラ法による細胞診の検査

今回の文献調査において、ヒトの知見を補完したが、新たな標的健康影響及びそのばく露濃度に係る知見は得られていない。動物試験についてはゼブラフィッシュを用いた有害性知見の報告があり、今後ヒトへの外挿の可能性等について検討が必要である。

本物質で想定されている遅発性疾患はヒトの知見および動物試験に基づく膀胱がんであるが、ヒトでの膀胱がんの知見は混合ばく露によるものであり、単独での健康影響の知見はない。2 用量の経口投与試験では腫瘍の用量依存的な増加が見られているが、2000ppmという高濃度ばく露群での発症が多くみられている。早期健康影響指標については、本物質では眼刺激性でGHS区分2の範囲である。

以上のことより、本物質単独での有害性情報が得られるまでは、混合ばく露の知見を基にした膀胱がんのスクリーニン

グ検査を一次健康診断で実施することが当面望ましいが、今後その実施の継続については再検討が必要であり、更なる知見の集積が必要である。

3 5) メチルイソブチルケトン

現行法でのメチルイソブチルケトンの標的健康影響は、特別則で「中枢神経障害」「眼刺激性」が想定されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表3に定められている（業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く）。また基発0329第32号（令和5年3月29日付）では「前眼部障害、中枢神経障害、気道障害、発がんのおそれ」と整理されている。

<別表3>

三 メチルイソブチルケトンによる頭重、頭痛、めまい、悪心、嘔おう吐、眼の刺激症状、上気道刺激症状、皮膚又は粘膜の異常等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査

四 頭重、頭痛、めまい、悪心、嘔おう吐、眼の刺激症状、上気道刺激症状、皮膚又は粘膜の異常等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査

五 医師が必要と認める場合は、尿中のメチルイソブチルケトンの量の測定

<別表4>

二 医師が必要と認める場合は、神経学的検査又は腎機能検査

本研究では先行調査結果を踏まえて、メチルイソブチルケトンに関する新たな知見の整今回の文献調査において得られたヒトの発がんに係る疫学知見は得られていない。動物の長期吸入ばく露試験による発がんの知見からは3 用量試験の最高ばく露濃度でのラットの副腎過形成・褐色細胞腫やマウス

の肝細胞腫瘍が認められている。本物質で想定されている遅発性疾患は、動物試験での副腎腫瘍や肝細胞腫瘍であるが、ヒトの知見は殆ど無い。なお本物質では遺伝毒性は否定的である。早期健康影響指標については、本物質では眼刺激性で GHS 区分2の範囲であり、またヒトへの単回ばく露において50ppm で軽度の刺激症状および軽度の中枢神経症状・神経行動異常を呈している。

以上のことより、軽度ではあるが刺激症状・神経症状による自他覚症状を早期健康影響とした一次健康診断項目を引き続き実施することが望ましい。また、発がんについてはヒトの知見は明確ではなく且つ動物試験での高用量ばく露による結果であることから、現時点では動物試験での結果を健康診断の標的臓器とするのは時期尚早と考えられ、引き続き今後の知見の収集をすることが望ましい。

3 6) リフラクトリーセラミックファイバー

現行法でのリフラクトリーセラミックファイバーの標的健康影響は、特別則で「発がん性のおそれ」「眼の損傷」「皮膚炎等の刺激症状」が想定されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表3に定められている（業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く）。また基発0329第32号（令和5年3月29日付）では「前眼部障害、皮膚障害、気道障害、肺障害、発がんのおそれ」と整理されている。

<別表3>

三 喫煙歴及び喫煙習慣の状況に係る調査

四 リフラクトリーセラミックファイバーによるせき、たん、息切れ、呼吸困難、胸痛、呼吸音の異

常、眼の痛み、皮膚の刺激等についての他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査（眼の痛み、皮膚の刺激等の急性の疾患に係る症状にあつては、当該業務に常時従事する労働者に対して行う健康診断におけるものに限る。）

五 せき、たん、息切れ、呼吸困難、胸痛、呼吸音の異常、眼の痛み等についての他覚症状又は自覚症状の有無の検査（眼の痛み等の急性の疾患に係る症状にあつては、当該業務に常時従事する労働者に対して行う健康診断におけるものに限る。）

六 皮膚炎等の皮膚所見の有無の検査（当該業務に常時従事する労働者に対して行う健康診断におけるものに限る。）

七 胸部のエックス線直接撮影による検査

<別表4>

二 医師が必要と認める場合は、特殊なエックス線撮影による検査、肺機能検査、血清シアル化糖鎖抗原KL-6の量の測定若しくは血清サーファクタントプロテインD（血清SP-D）の検査等の血液生化学検査、喀痰かくたんの細胞診又は気管支鏡検査

本研究では先行調査結果を踏まえて、リフラクトリーセラミックファイバーに関する新たな知見を整理した。今回の文献調査において、ヒトの疫学研究による知見が収集されたが、いずれにおいても呼吸器悪性腫瘍および呼吸器間質性変化にかかる標的影響としての知見は得られなかった。なお、呼吸器損傷に関連する2つのバイオマーカーのレベルとの関連が報告されていることや、 ≥ 45 繊維・月/ccのばく露による尿路系の悪性腫瘍との関連にかか

る知見が報告されており、今後引き続き情報収集が必要である。

本物質で想定されている遅発性疾患はじん肺および間質性肺炎等の呼吸器疾患である。これらはRCFの石綿との形態的類似性に基づき設定がされているものであるが、これまでの知見においてヒトの塵肺や間質性肺炎等の確かな証拠は認められていない。肺がんや中皮腫といった石綿関連疾患についても各疫学調査からはやや否定的な報告が多い。

早期健康影響指標について、ヒトのばく露により眼刺激や気道・皮膚の刺激の報告がある。GHS政府分類における眼刺激性は区分2の範囲で設定されている。

以上のことより、ヒトにおいての発がんの知見は十分ではなく、また呼吸器疾患についても現時点では十分な情報がないが、呼吸器の損傷によると思われるバイオマーカーの知見があることから、現在一次健康診断で必須とされている胸部エックス線検査について、その実施頻度や他の検査方法の変更等についての検討が望ましいと考えられる。

また、本物質は非遅発性の標的影響の評価のみでは遅発性疾患の予防に資することは困難と考えられることから、個人ばく露測定等によるばく露の正確な評価を合わせて実施することが推奨される。

2. 健康影響モニタリング項目に係る横断的検討

本研究の対象物質で44物質について、経気道ばく露による標的臓器影響に係る知見の整理を行った。また、そのうち遅発性疾患および非遅発性疾患双方の「ばく露濃度と影響」にかかる知見がある24物質について、遅発性

疾病の予防に資する早期健康影響指標の目安の設定について比較検討を行った。

24 物質のうち金属との粉じんによるばく露が想定される物質では、早期健康影響にかかる最小毒性量よりも発がんに係る最小ばく露量の方が小さいことから、早期健康影響よりもばく露の程度を厳密に評価することの必要性が高いことが示唆された。蒸気等によるばく露がある物質については、遅発性疾病以外の標的臓器による早期健康影響の把握の可能性が示唆されたが、その運用に際しては両指標の乖離をどの程度まで許容するかについて、引き続きの検討が必要と考えられた。

3. 事業所と健診実施機関の双方へヒアリング調査

本年度は、個別事業所と実際に健診を実施した健診機関の双方へ直接ヒアリング調査をおこない、遅発性健康障害の予防に資する健診への課題をあげてことを目的とした。研究方法は、インジウム取り扱い小規模事業所（n=12）に、疫学調査用健康調査票を配布し、自記式調査を実施した。また、全国労働衛生団体連合会の精度管理事業に参加している健診機関（以下、実施健診機関）で特殊健康診断（二次健康診断の要否の判定まで）を実施した。健診機関用問診票と疫学調査用自記式健康調査票との記載内容を、実施健診機関からの健康診断個人結果票（以下、結果票）も参照し、一次健診項目の確認方法とその結果について比較した。その結果、特定化学物質による業務関連疾患の既往歴の回答は一致せず、業務の経歴からの過去曝露者数は一致し、業務名の記載内容は一致しなかった。今回の調査において、遅発性健康障害の予防に資する健診への課題が6つ上

がった。①特別有機溶剤含む特化則の健診項目の設定のための、特別有機溶剤、混合物の有機溶剤の含有量から、特化則の健康診断の内容が簡易に把握できるフローの必要性、②有所見の判定方法の課題、③結果は時系列管理が望ましい（経年変化の把握が必要）、④健康影響（健診結果）から作業管理へのフィードバックのための、事後措置に対応できる人材確保、支援施設の重要性、⑤経年的な曝露（業務歴）と健診結果を繋ぐシステム、⑥ターゲットとする遅発性疾病の問診票への記載、遅発性疾病の集計、二次健診受診時の業務歴・作業環境の情報提供、継続した衛生3管理をする人材の確保、支援施設が必要である。

4. 新たな化学物質管理における健康影響モニタリングの実態に係る事業場産業医調査

特別規則の特殊健康診断の緩和は、リスクベースの化学物質管理を推進するうえで、特に既存のハザードベースからリスクベースの健康管理というパラダイムシフトを象徴する背策であり、適切な解釈に基づく産業保健職の意思決定は、当該バジェットをリスク低減対策等の画の必要な資源とする目的からも、職場の化学物質管理の質の向上にもつながることが期待されている。今回の調査結果から、特殊健康診断を実施している事業場における緩和措置の実施率は25%であり、約半数の事業場では緩和措置が実施されていなかった。この背景としては、緩和措置にかかる条件を満たしていない可能性がある一方で、緩和措置を実施しない理由として「職場のばく露が少なくはないため」と回答したのは13%であり、また「職場のばく露は少なくても、健康影響の早期発見が必要と考えたため」

との回答が 70%を超えていた。この結果からは、事業場ではリスクベースでの対応にまだ不慣れであることや、健康診断を取りやめることに伴うデメリット（例えば、当該疾病が発生した場合の対応の煩雑さや、労働者側の既得権の損失など）への不安等がその背景にはあると考えられる。今後、リスクベースの判断にかかる解釈の普及啓発のほか、緩和を可能とする条件についての、より適切な尺度等の開発等を介して、健康影響モニタリングの質の向上が必要であることが示唆された。

なお、事業場規模と緩和率には相関は見られなかったため、100-499 人規模の事業場での緩和率が低い結果については、引き続きその要因分析を進める必要があると考えられた。

F. 引用・参考文献

記載事項なし

G. 学会・論文発表

記載事項なし

Ⅱ. 分担研究報告書

別添 4

令和6年度 労災疾病臨床研究補助金事業
遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングの方法に関する調査研究
(220101)

1. 個別化学物質の遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングに関する文献調査

1) アルファーナフチルアミン及びその塩

分担研究者

山本 健也 労働安全衛生総合研究所
化学物質情報管理研究センター

今回の文献調査において、ヒトおよび動物における新たな標的健康影響に係る知見は得られなかった。本物質で想定されている遅発性疾病は膀胱がんであるが、従来の知見においてもヒトおよび動物における膀胱がんの発症には疑義の報告が多い。

早期健康影響指標について、本物質での毒性影響としてメトヘモグロビン血に係る記載が書籍に見られるが、この知見の根拠文献は参照できなかった。

以上のことより、本物質については明確な標的健康影響の根拠が不十分であり、現行の健康診断項目の廃止も含め再検討が望ましく、更なる知見の集積が必要である。

A:研究目的

アルファ-ナフチルアミン及びその塩はアゾ染料・媒染剤・ゴム薬・殺虫剤の製造、ナフトール・ナフチルアミンスルホン酸類の製造として用いられる。本研究では先行調査結果（B-（1））を踏まえてアルファ-ナフチルアミン及びその塩に関する新たな知見の整理を行った。

B:研究方法

- （1）2002 年以前の文献情報については、「中央労働災害防止協会 労働衛生調査分析センター 特殊健康診断に係る調査研究事業 個別物質の検討報告書（平成16 年度報告書）. 別冊.4-08 アルファ-ナフチルアミン及びその塩. 平成 17 年 3 月.」を引用の上、その後の知見について加筆した。
- （2）2002 年以降の文献情報については、第二次資料は検索にヒットしなかった。
・
- （3）National Library of Medicine、PubMed で検索式「134-32-7 [rn] AND (epidemiology OR toxicology OR carcinogen) NOT (measurement method OR determination method OR synthesis OR GC OR GC-MS OR food)」を用いて、先行調査が実施された 2010 年以降に発表されたものに絞り込み、特に健診項目への採用が望まれる健康影響（新たな有害性や新たなスクリーニングなど）やヒトの研究でばく露の情報等が含まれているものに関する文献の有無および内容について検討した。

C. 研究結果

1. 対象物質名称

名称：アルファ-ナフチルアミン

別名： α -Naphthylamine α -A naphthylamine 1-アミノナフタレン α -ナフチルアミン

化学式： $C_{10}H_7NH_2$

分子量：143.2

CAS 番号：134-32-7

2. 物理化学的性質

性状 赤灰色または暗赤紫色フレーク状または塊状固体、不快臭、昇華性

沸点(°C) 301

融点(°C) 50

比重（水=1） 1.1

密度（g/cm³）

水への溶解度（g/100mℓ）（温度条件°C）

蒸気圧（kPa）（°C）

相対蒸気密度（空気=1）

20°Cでの蒸気/空気混合気体の相対密度（空気=1）

引火点(°C C.C.) 157

発火温度（°C）

爆発限界（vol%空気中）

LogPow(オクタノール/水分配係数)

3. GHS 政府分類

急性毒性（経口） 区分 4

急性毒性（経皮） 区分 3

急性毒性（吸入：ガス）

区分に該当しない（分類対象外）

急性毒性（吸入：蒸気）

分類できない

急性毒性（吸入：粉塵、ミスト）

分類できない

皮膚腐食性/刺激性 区分に該当しない

眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性

区分 2B

呼吸器感作性 分類できない

皮膚感作性 分類できない

生殖細胞変異原性 区分に該当しない

発がん性 区分に該当しない

生殖毒性 分類できない

特定標的臓器毒性（単回暴露）

区分 2（血液）

特定標的臓器毒性（反復暴露）

分類できない

誤えん有害性

分類できない

4. 用途

アゾ染料・媒染剤・ゴム薬・殺虫剤の製造、ナフトール・ナフチルアミンスルホン酸類の製造

5 生体影響・代謝

ア) 生体影響

急性・亜急性影響

皮膚・粘膜に刺激性をもち、気道、皮膚から吸収される。曝露作業による急性中毒は発生していない¹⁾。

PATTY (4th, 1994) にイヌで 200mg/kg 強制経口投与によりメトヘモグロビンを生成するとの記述があるが、詳細は記述されていない。

慢性影響

1-ナフチルアミンの粉塵や蒸気に長い年月曝露していると、膀胱、尿管、腎盂などに腫瘍の発生をみることがある。しかし、純粋な 1-ナフチルアミンの毒性は低く、その曝露による発がんの原因は、不純物として 4-10% 含まれている 2-ナフチルアミンによるといわれている²⁾。

発がん性

最近報告された日本の染料工場の疫学調査結果によると、1-ナフチルアミン曝露者に全がん死亡の増加は見られず、尿路系のがんの発生もなかった³⁾。

動物においては、肝、肺、リンパ腺などの腫瘍を認めた実験成績がある、しかし、膀胱腫瘍は観察されていない²⁾。

生殖毒性

ヒト及び動物における報告は見あたらない。

イ) 代謝

a) 影響の発現に関連する代謝に関する知見
2-ナフチルアミンは、体内で発がん性の代謝物質を生ずるが、1-ナフチルアミンは、このような代謝物質を殆ど生じないので純粋の 1-ナフチルアミンの発がんの危険性は少ないとされている。

b) 生物学的モニタリングに関連する代謝に関する知見

250 mg の 1-ナフチルアミンをヒトに投与したとき、尿中に N-hydroxy-1-naphthylacetamide が遊離またはグルクロ

ン抱合した形で排泄された²⁾。

ラットに経口投与したときは、グルクロニドとエーテル硫酸の尿中排泄が増加する¹⁾。

ウ) 量影響関係・量反応関係及び標的臓器
急性・亜急性影響

マウスの腹腔内投与による LD50 は 96 mg/kg、皮下投与による LD01 は 300 mg/kg である⁴⁾。

慢性影響

発がんに関する報告以外は見当たらない。

発がん性

日本の染料工場で 1935-1988 年に働き、ベンジジン、1-ナフチルアミン、2-ナフチルアミン、またはジアニシジンに曝露していた従業員 442 名を 1992 年 12 月まで 3 ヶ月ごとの尿細胞診で追跡した疫学調査結果によると、1-ナフチルアミンのみに曝露していた 57 名(1822 人年)においては、全死亡の SMR 0.5 (95%CI 0.2-1.1)、全がんの SMR 0.3 (95%CI 0.01-1.7)で、尿路系のがんの発生はなかった³⁾。

イタリアの染料工場における疫学調査によると曝露終了後 20 年以上経過しても、膀胱ガン死亡の相対危険度は 14.8 と有意に高く、ナフチルアミン及びベンジジン製造が最もリスクが高かったとなっているが、1-ナフチルアミンのみに関するデータは示されていない⁵⁾。

Case 6) のイギリスの染料工場における疫学調査で、1-ナフチルアミンを取扱った労働者に膀胱がん発生の危険度が、一般人口の約 16 倍高いことが報告され注目をひいた。しかし、この当時の 1-ナフチルアミンには 5-10% の 2-ナフチルアミンが不純物として含有されていたので、これらの膀胱がん発生の原因は後者によるものと今日考えられている。

マウスを用いた動物実験で、1-ナフチルアミンによって、肝、肺、リンパ腺などの腫瘍を認めた実験成績があるが、膀胱腫瘍は観察されていない。

Clayson 7) は、飲料水中に 0.01% の濃

度に純度の高いアルファ-ナフチルアミン塩酸塩を溶かし、84週にわたって、マウスにあたえ、雄の18頭中4頭(22%)にヘパトーマが発生したが、対照群 24 頭中 4 頭(17%)にもヘパトーマが発生した。しかし、雌の場合は実験群では43匹中5匹(11%)の発生で、対照群 36 匹中発生例はなかったという。

また、Radomski ら8)は、生後第1日、第3日、第5日の雌雄マウスにアルファ-ナフチルアミンを 100 μ g 皮下注射して、12ヶ月後に剖検し、雄マウス 35 匹中 5 匹に腫瘍を認め、その3例が肺腫瘍、1例がヘパトーマ、1例がリンパ肉腫で、対照群は、リンパ肉腫1例のみであったという。

Saffiatti ら9)は、ハムスターの雌、雄各群 30 匹の2群に、一方は、0.1%のアルファ-ナフチルアミンを含む食餌を生涯投与、他の群には1%を含む食餌を70週間投与したが、何れも発がんをみなかったという。

エ) 影響の自然史

特に報告は見当たらない。

オ) 発生事例:

慢性中毒の症例について、報告された確かな症例や疫学的観察はない。

発がんについての疫学的証拠として、尿路系腫瘍及びその他のがんもネガティブであるという日本の報告3)がある。

D. 考察

現行法でのアルファ-ナフチルアミンの標的健康影響は「尿路系腫瘍」が労規則別表第一の二第七項で、また特化則別表では「眼刺激性」「メトヘモグロビン血」が示されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表3に定められている(業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く)。また基発 0329 第 32 号(令和5年3月29日付)では「前眼部障害、皮膚障害、血液系障害、泌尿器系障害、尿路系腫瘍」と整理されている。

<別表3>

三 アルファ-ナフチルアミン及びその塩による頭痛、悪心、めまい、昏迷、倦けん怠感、呼吸器の刺激症状、眼の刺激症状、顔面蒼そう白、チアノーゼ、運動失調、尿の着色、血尿、頻尿、排尿痛等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査

四 頭痛、悪心、めまい、昏迷、倦けん怠感、呼吸器の刺激症状、眼の刺激症状、顔面蒼そう白、チアノーゼ、運動失調、尿の着色、血尿、頻尿、排尿痛等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査

五 皮膚炎等の皮膚所見の有無の検査(当該業務に常時従事する労働者に対して行う健康診断におけるものに限る。)

六 尿中の潜血検査

七 医師が必要と認める場合は、尿沈渣さ検鏡の検査又は尿沈渣さのパパニコラ法による細胞診の検査

<別表4>

二 医師が必要と認める場合は、膀胱ぼうこう鏡検査、腹部の超音波による検査、尿路造影検査等の画像検査又は赤血球数、網状赤血球数、メトヘモグロビンの量等の赤血球系の血液検査(赤血球数、網状赤血球数、メトヘモグロビンの量等の赤血球系の血液検査にあつては、当該業務に常時従事する労働者に対して行う健康診断におけるものに限る。)

ア. 新たな標的健康影響の知見の検討

今回の文献調査において、ヒトおよび動物における新たな標的健康影響に係る知見は得られなかった。

イ. 遅発性・早期健康影響に係る検討
本物質で想定されている遅発性・早期健康影響

は、膀胱がんであるが、従来の知見においてもヒトおよび動物における膀胱がんの発症には疑義の報告が多い。

早期健康影響指標について、本物質での毒性影響としてメトヘモグロビン血に係る記載が書籍に見られるが、この知見の根拠文献は参照できなかった。

E. 結論

以上のことより、本物質については明確な標的健康影響の根拠が不十分であり、現行の健康診断項目の廃止も含め再検討が望ましく、更なる知見の集積が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 引用文献一覧

- 1) 清水英祐：アルファ・ナフチルアミン、「化学物質取り扱い業務の健康管理」産業医学振興財団、東京、pp29-31、1993
- 2) IARC: 1-Naphthylamine., IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man 4:87-96, 1974
- 3) Naito S, Tanaka K, Koga H, Kotoh S, Hirohata T, Kumazawa J: Cancer

occurrence among dyestuff workers exposed to aromatic amines. A long term follow-up study., Cancer 75(8): 1445-1452, 1995.

4) RETCS:アルファ・ナフチルアミン、CCINFO,2003-3

5) Piolatto G, Negri E, La Vecchia C, Pira E, Decarli A, Peto J: Bladder cancer mortality of workers exposed to aromatic amines: an updated analysis., Br J Cancer 63:457-459, 1991.

6) Cose,R.A.et al: Tumours of the urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediates in the British chemical industry. Brit. J. Ind. Med., 11, 75, 1954

7) Clayson, D.B. and Ashton M.J.: The metabolism of 1-naphthylamine and its bearing on the mode of carcinogenesis of the aromatic amines, Acta Un. Int, Cancer, 19,539, 1963

8) Radomski, J.L.et al: Carcinogenicity testing of N-hydroxy and other oxidation and decomposition products of 1 and 2-naphthylamine. Cancer, Res, 31, 1461, 1971

9) Saffiotti, U.et al: Induction of bladder cancer in hamsters fed aromatic amines. In, Deichmann W, (ed), Bladder Cancer, Aeculo-lapious, 129, 1967

令

令和6年度 労災疾病臨床研究補助金事業

遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングの方法に関する調査研究
(220101)

1. 個別化学物質の遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングに関する文献調査

2) オルトートリジン及びその塩

分担研究者

能川 和浩 千葉大学大学院
医学研究院環境労働衛生学
山本 健也 労働安全衛生総合研究所
化学物質情報管理研究センター

本研究では先行調査結果を踏まえて、オルトートリジン及びその塩に関する新たな知見を整理した。今回の文献調査において、ヒトおよび動物における新たな標的健康影響に係る知見は得られなかった。本物質で想定されている遅発性疾患は膀胱がんである。ヒトを対象とした研究は、オルト-トリジンの単独曝露による報告がないため不明である。ただし、オルト-トリジン、ジクロロベンジジン及びオルト-ジアニシジンの混合曝露では、作業履歴から推定した曝露レベルが高いほど標準化罹患比が高かったと報告しており、これらの物質群の混合曝露量と発がんの間に関係があることが推定される。早期健康影響指標については、本物質での毒性影響として報告されているのはメトヘモグロビン血であるが、この知見はアニリンとの物性の類似性に基づくものであり本物質としての根拠は明確ではない。また、刺激症状はGHSでの区分の設定が無く、ヒトにおける刺激性の知見も明確ではない。

以上のことより、本物質についてはがん以外の標的健康影響が明確ではないことから、がんのスクリーニング検査が特に重要であることから、尿潜血検査等泌尿器がんのスクリーニング項目を引き続き一次健康診断で実施することが望ましい。また、一次健康診断において検査項目の設定が可能な早期健康影響指標の知見に乏しいことから、個人ばく露濃度測定などによるばく露の評価を合わせて実施することが推奨される。

A:研究目的

オルト-トリジン及びその塩は 染料中間体として用いられる。本研究では先行調査結果 (B- (1)) を踏まえてオルト-トリジン及びその塩に関する新たな知見の整理を行った。

B:研究方法

- (1) 2002 年以前の文献情報については、「中央労働災害防止協会 労働衛生調査分析センター 特殊健康診断に係る調査研究事業 個別物質の検討報告書 (平成 16 年度報告書) . 別冊. 4-10 オルト-トリジン及びその塩.平成 17 年 3 月.」を引用の上、その後の知見について加筆した。
- (2) 2002 年以降の文献情報については、二次資料は検索にヒットしなかった。
- (3) National Library of Medicine、PubMed で検索式「119-93-7 [rn] AND (epidemiology OR toxicology OR carcinogen) NOT (measurement method OR determination method OR synthesis OR GC OR GC-MS OR food)」を用いて、必要な論文 (2002 年以降) を選択した結果 4 件がヒットしたが、いずれも US-NTP のダッシュボードの記載であり、新たな知見は得られなかった。

C. 研究結果

3. 対象物質名称

名称: オルト-トリジン

別名: 3,3'-Dimethyl-(1,1'-biphenyl)-4,4'-diamine Bianisidine 3,3'-Dimethylbenzidine 4,4'-Bi-o-toluidine

化学式: $C_{10}H_7NH_2$

分子量: 212.30

CAS 番号: 119 - 93 - 7

4. 物理化学的性質

性状 白色または黄帯色の葉状結晶または粉状

沸点(°C)

融点(°C) 131~132

比重 (水=1)

密度 (g/cm³) 1.234

水への溶解度 (g/100mℓ) 0.13

(温度条件 23~27°C)

蒸気圧 (kPa) (°C)

相対蒸気密度 (空気=1)

20°Cでの蒸気/空気混合気体の相対密度 (空気=1)

引火点(°C C.C.) 244.0

発火温度 (°C) 526

爆発限界 (vol%空气中)

LogPow(オクタノール/水分配係数) 2.34

3. GHS 政府分類

急性毒性 (経口) 区分 4

急性毒性 (経皮) 分類できない

急性毒性 (吸入: ガス)

区分に該当しない
(分類対象外)

急性毒性 (吸入: 蒸気)

区分に該当しない
(分類対象外)

急性毒性 (吸入: 粉塵、ミスト)

分類できない

皮膚腐食性/刺激性 区分に該当しない

眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性

分類できない

呼吸器感作性 分類できない

皮膚感作性 分類できない

生殖細胞変異原性 区分 2

発がん性 区分 1B

生殖毒性 分類できない

特定標的臓器毒性 (単回暴露)

分類できない

特定標的臓器毒性 (反復暴露)

区分 1 (肝臓、腎臓)、区分 2 (血液系)

誤えん有害性

分類できない

4. 用途

染料中間体

5 生体影響・代謝

ア) 生体影響

a) 急性毒性

ヒトの事例

眼や鼻に刺激性があると記載されている (NPG)。

動物実験

経口投与による致死量は、ラットの LD₅₀ 値が 405 mg/kg (化学物質安全性評価シート)、イヌの最小致死量が 600 mg/kg (RTECS、2003) と報告されている。また、腹腔内投与では、マウスの最小致死量が 125 mg/kg と報告されている (RTECS、2003)。

b) 亜急性及び亜慢性毒性

ヒトの事例

アニリンに類似した毒性、すなわち、メトヘモグロビンの形成とこれによる酸素欠乏、及び血尿が発生すると記載されているが (Clayton and Clayton 1981)、この情報の根拠については記述されていない。

動物実験

オルト-トリジン・二塩酸塩を飲水に混入し (600、1250、2500、5000 及び 7500 ppm)、ラット (F344/N 系、雌雄各 5 匹/群) に 14 日間投与した実験では、死亡が雄の 5000 ppm 以上の群と雌の 7500 ppm 群でみられ、また、肝臓、腎臓、骨髄、胸腺、脾臓、リンパ節、副腎、膵臓、精巣への影響が認められた。すなわち、肝細胞の壊死と類洞壁細胞への褐色色素の沈着が雄の 2500 ppm 以上の群と雌の 5000 ppm 以上の群、腎症の程度の増強と骨髄の細胞密度の減少が雌雄の 2500 ppm 以上の群でみられた。また、胸腺、脾臓及びリンパ節にリンパ球減少、副腎皮質細胞に壊死や空胞化、膵臓に腺房細胞の限局性変性、精巣と精巣上体に未成熟精子の増加がみられたと報告している (National Toxicology Program. 1991)。

オルト-トリジン・二塩酸塩を飲水に混入し (300、500、1000、2000 及び 4000 ppm)、ラット (F344/N 系、雌雄各 10 匹/群) に 13 週間投与した実験では、死亡が雌雄とも 2000 ppm 以上の群でみられ、

また、肝臓、腎臓、骨髄、胸腺、脾臓、リンパ節、膵臓、精巣への影響が認められた。すなわち、肝細胞の壊死と類洞壁細胞への褐色色素の沈着が雌雄の 300 ppm 以上の群、腎症の程度の増強が雄の 1000 ppm 以上の群と雌の 500 ppm 以上の群、尿細管上皮細胞の核の大型化が雌の 500 ppm 以上の群でみられた。また、骨髄の細胞密度の減少、ならびに胸腺、脾臓及びリンパ節のリンパ球減少が雌雄の 2000 ppm 以上の群にみられ、胸腺のリンパ球減少は雌の 1000 ppm 群でも認められた。さらに、膵臓の腺房細胞の限局性減形成が雌雄の 2000 ppm 以上の群、精巣と精巣上体の未成熟精子の増加が雄の 1000 ppm 以上の群にみられたと報告している (National Toxicology Program. 1991)。

c) 慢性毒性、発がん性

ヒトを対象とした発がん性に関する報告については、オルト-トリジン及びその塩の単独曝露による疫学研究や事例報告は得られなかった (IARC、1972、1987、ACGIH、2001、IRIS、2004、化学物質安全性評価シート)。オルト-トリジン及びその塩への労働曝露はほとんどがベンジジンを含む複数の色素との混合曝露であり、ベンジジンや・-ナフチルアミンが主な原因で膀胱腫瘍が発生するとされている (Tsuchiya et al. 1975)。ベンジジンの曝露のない労働者に関する疫学報告は、Ouellet-Hellstrom と Rench (1996) によるオルト-トリジンを含む色素製造プラントでの疫学報告があり、膀胱がんの発生増加があったと記載している。

動物実験による報告は、オルト-トリジンについては経口投与 (ラット 1 文献、ハムスター 2 文献) と皮下投与 (ラット 4 文献) の報告がある。経口投与では、ラットに乳腺の悪性腫瘍のわずかな発生増加がみられたが、ハムスターには腫瘍の発生増加は認められていない。皮下投与では、ラットにジンバル腺と乳腺に悪性腫瘍を含む腫瘍の発生増加があったと報告されている。オル

ト-トリジン・二塩酸塩については経口投与（ラット 1 文献、マウス 1 文献）の報告があり、ラットでは多くの臓器（皮膚、ジンバル腺、包皮腺、陰核腺、肝臓、口腔、小腸、大腸、乳腺、肺及び腹膜）に悪性腫瘍を含む腫瘍の発生増加がみられている。マウスでは肺腫瘍の発生増加があったとしているが、明確な証拠ではなかった。

ヒトの事例

Ouellet-Hellstrom と Rench (1996) は、オルト-トリジン、ジクロロベンジジン及びオルト-ジアニシジン等を製造する米国コネチカット州の化学プラントで、ベンジジンに曝露されていない労働者を対象としたコホート研究を行った。調査対象労働者は 1965 年 6 月から 1989 年 12 月に雇用を開始した 704 名（男性 585 名、女性 119 名）であり、その内の 698 名（男性 583 名、女性 115 名）について分析した。この化学プラントは、この期間より前にベンジジンの製造を止めており、調査対象労働者はベンジジンの曝露を受けていないとしている。その結果、7 名の男性に膀胱がんの発生があり、コネチカット州の発生率（期待値 0.9）と比較して統計学的に有意な膀胱がんの発生増加（標準化罹患比 8.3、95%信頼区間 3.3 から 17.1）があったとしている。また、作業履歴をもとにして、作業工程と曝露の程度から推定した累積曝露スコア（cumulative exposure score）によりグループ分けした場合の標準化罹患比は、非曝露群が 0.0、低曝露群が 5.5、高曝露群が 16.4 であり、曝露レベルが高いほど標準化罹患比が高かったとしている。また、これら 7 名の膀胱がん罹患者の発症年齢は平均 52 歳（31.2～63.4 歳）であり、コネチカット州での平均発症年齢 68 歳と比較して若齢であった。したがって、どの物質かは特定できないが、オルト-トリジン、ジクロロベンジジン及びオルト-ジアニシジンに曝露された労働者に膀胱がんの発生増加があったと結論している。曝露期間は 0.5～20.5 年、雇用開始からがんの発現までの期

間は 8.7～26.4 年であった。その他の臓器の腫瘍に関しては、精巣と乳腺の腫瘍の標準化罹患比が高い値を示したが、発生例数が少なく曝露との関連はないであろうと考察している。

動物実験

<経口投与>

ラット（Sprague Dawley 系、雌 20 匹、40 日齢）に、オルト-トリジン（計 500mg/匹）をゴマ油に混ぜ、3 日間隔で 10 回強制経口し、9 ヶ月間観察した実験では、解剖に供した 16 匹のラットのうち 3 匹に乳腺の病変（がん 4 個、過形成 1 個）が発生した。ゴマ油だけを投与した対照群での乳腺の病変の発生は 5 匹/132 匹であり、オルト-トリジンは乳腺にがんを発生させる弱い作用があると考察している（Griswold et al.1968）。

ハムスター（雌雄各 30 匹/群）に、オルト-トリジンを飼料に混ぜ（0.1%、1 年間の投与量は 3.0g/匹に相当する）、生涯にわたって投与した実験では、膀胱を含むいずれの臓器にも腫瘍の発生増加が認められていない。また、最大耐量である 0.3%でも腫瘍の増加はなかったと報告している（Saffiotti et al.1966、Sellakumar et al.1969）。

<皮下投与>

ラットに、オルト-トリジン（20mg/匹）をヒマワリ油に懸濁し、週 1 回、13 ヶ月間、皮下注射した実験の報告がある。雄は有効動物 25 匹のうち 17 匹に腫瘍が発生し、腫瘍の発生した臓器はジンバル腺（14 匹）が多かった。雌は有効動物 25 匹のうち 13 匹に腫瘍が発生し、腫瘍の発生した臓器はジンバル腺（6 匹）と乳腺（5 匹）が多かった。ジンバル腺の腫瘍の組織型は主に扁平上皮がん、乳腺の腫瘍は悪性腫瘍である乳頭状嚢胞腺がんと良性腫瘍である線維腺腫等であったと報告している。なお、投与部位に腫瘍の発生はなかった。この報告は、オルト-トリジン（20mg/匹）をグリセリンと混ぜペレットにして、ラットに週 1 回、

14ヶ月間、皮下に埋め込んだ実験も行なっている。その結果、雄は有効動物 16 匹のうち 6 匹にジンバル腺の腫瘍、雌は有効動物 20 匹のうち 5 匹にジンバル腺の腫瘍、7 匹に乳腺の腫瘍が発生した。これに加えて雄では肝臓の腫瘍が 3 匹、投与部位の皮下腫瘍が 1 匹に発生したと報告している。また、紫外線照射したオルト-トリジンをペレットにして同様に皮下に埋め込んだ実験でも、雄の有効動物 18 匹のうち 9 匹にジンバル腺の腫瘍、雌の有効動物 14 匹のうち 7 匹にジンバル腺の腫瘍、1 匹に乳腺の腫瘍が発生し、これに加えて雄では肝臓の腫瘍が 4 匹、投与部位の皮下腫瘍が 1 匹に発生したと報告している。これらの実験は対照群についての記載がないが、この施設での老齢雌ラットにける自然発生腫瘍の発生率は 2.5%（乳腺の線維腺腫）であったと述べている。なお、この実験では組織中のオルト-トリジン量の測定も行なっている。ヒマワリ油に懸濁し 1 回皮下投与し投与部の皮下組織中のオルト-トリジン量を測定すると、48 時間以降は痕跡未満に減少することから、投与部から急速に他の組織に吸収されるとしている。また、週 1 回、8 ヶ月間、皮下投与を続けた後、肝臓、腎臓、脾臓、腹膜及びジンバル腺のオルト-トリジン量を測定するとジンバル腺に最も多く蓄積していた。このことから、投与部から吸収されたオルト-トリジンが投与部位以外の組織に腫瘍を発生させたとしている（Pliss 1963, 1965、Pliss and Zabezhinsky 1970）。

ラット（Sherman 系、雌雄系 105 匹）に、オルト-トリジン（60mg/匹）をオリーブ油に懸濁し、週 1 回、生涯にわたって皮下注射した実験でも、ジンバル腺の腫瘍が 5 匹（4.3%）に発生したと報告している（対照群のジンバル腺腫瘍の発生率は 0 匹/50 匹）（Spitz et al.1950）。

オルト-トリジン・二塩酸塩
＜経口投与＞
オルト-トリジン・二塩酸塩を飲水に混入

し（30、70 及び 150 ppm）、ラット（F344/N 系、対照群：雌雄各 60 匹、30 ppm 群：雌雄各 45 匹、70 ppm 群：雌雄各 75 匹、150 ppm 群：雌雄各 60 匹）に 14 ヶ月投与した実験がある。飲水量から計算した 30、70 及び 150 ppm 群の 1 日当たりの投与量は、雄では約 1.8、4.0 及び 11.2mg/kg 体重、雌では約 3.0、6.9 及び 12.9mg/kg 体重に相当する。その結果、投与群は腫瘍の発生増加が皮膚、ジンバル腺、包皮腺、陰核腺、肝臓、口腔、小腸、大腸、乳腺、肺及び腹膜にみられ、これらの腫瘍が原因で多くの動物が死亡した。発生増加した腫瘍の種類は、雄では皮膚の基底細胞腺腫、基底細胞がん、皮脂腺腺腫、角化棘細胞腫、扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮がん、ジンバル腺の腺腫とがん、包皮腺の腺腫、肝臓の腫瘍性結節と肝細胞がん、口腔の扁平上皮乳頭腫と扁平上皮がん、小腸と大腸の腺がん、肺の細気管支-肺胞上皮腺腫、腹膜の中皮腫であった。雌では皮膚の基底細胞腺腫、基底細胞がん、扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮がん、ジンバル腺の腺腫とがん、陰核腺の腺腫とがん、肝臓の腫瘍性結節、口腔の扁平上皮乳頭腫と扁平上皮がん、小腸と大腸の腺がん、乳腺の腺がん、肺の細気管支-肺胞上皮腺腫であった。これらの腫瘍の発生増加は二塩酸塩の発がん性を示す明らかな証拠であると結論した。その他、わずかな発生増加が雌雄の脳の膠腫と髄膜腫、雌の単核球性白血病にみられ、投与により増加した可能性があるとしている。また、腫瘍以外の病変として、肝臓の嚢胞状変性と前腫瘍性過形成、腎臓の腎症の増悪、ジンバル腺、包皮腺、陰核腺及び肺胞上皮に多発性の過形成の発生があったと報告している（National Toxicology Program. 1991）。

オルト-トリジン・二塩酸塩を飲水に混入し（5、9、18、35、70 及び 140 ppm）、マウス（BALB/c 系、雌雄各 120 匹/群）に投与し、経時的に解剖した実験では、140 ppm 群は対照群に比較して肺腫瘍による死

亡が高くなったと報告している。しかし、定期的に解剖した動物での肺腫瘍の発生率は対照群と同程度であった (Schieferstein et al.1989)。

d) 遺伝子障害性 (変異原性)

オルト-トリジンの遺伝子障害性 (変異原性) に関しては、ネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*) を用いた変異原性試験 (8 文献)、染色体異常試験 (1 文献)、姉妹染色分体交換試験 (2 文献)、小核試験 (1 文献) 及び不定期 DNA 合成試験 (1 文献) の報告がある。ネズミチフス菌を用いた変異原性試験では、フレームシフト型突然変異の高感受性系である TA98 と TA1538 で、S9 mix を用いた場合にのみ陽性を示すことが多くの報告で示されている。また、染色体常試験、姉妹染色分体交換試験、小核試験及び不定期 DNA 合成試験とも、陽性の結果が示されている。なお、オルト-トリジンの代謝物である N-アセチル-オルトトリジン及び N,N'-ジアセチル-オルト-トリジンも、ネズミチフス菌を用いた変異原性試験で陽性を示すことが報告されている。

オルト-トリジン・二塩酸塩に関しては、ネズミチフス菌 (1 文献) とショウジョウバエを用いた変異原性試験 (1 文献) の報告がある。ネズミチフス菌を用いた変異原性試験では、TA98 で S9 mix を用いた場合に陽性を示すことが報告されている。また、ショウジョウバエを用いた変異原性試験でも陽性の結果が示されている。

< ネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*) を用いた変異原性試験 >

清水と竹下 (1976) は、TA98 と TA100 を用いた変異原性試験を行った。その結果、TA98 と TA100 とも、S9 mix (PCB で酵素誘導したラットの肝臓分画より調製) を用いた場合にのみ陽性となった。

Hartman ら (1978) は、TA98 と TA1538 を用いた変異原性試験を行った。その結果、両菌株とも S9 mix (Aroclor 1254 で酵素誘導したラットの肝臓分画より調製) を用い

た場合にのみ陽性となった。

Waalkens ら (1981) は、TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び TA1538 を用いた変異原性試験を行った。その結果、TA98 と TA1538 で S9 mix (Aroclor 1254 で酵素誘導したラットの肝臓分画より調製) を用いた場合にのみ陽性となった。

Martin と Kennelly (1981) は、TA98 と TA1538 を用い S9 mix (フェノバルビタールで酵素誘導したラットの肝臓分画より調製) を添加した変異原性試験を行った。その結果、好気性条件下と嫌気性条件下の両者で、TA98 と TA1538 とも陽性となった。Tanaka ら (1982) は、TA98 と TA100 を用いた変異原性試験を行った。その結果、TA98 で S9 mix (PCB で酵素誘導したラットの肝臓分画より調製) を用いた場合にのみ陽性となった。オルト-トリジンを経口投与したラットの尿抽出物の変異原性を同様の方法で調べると、TA98 と TA100 で S9 mix を用いた場合、S9 mix を用いない場合とも陽性になり、変異原性の強さもオルト-トリジン自体より強くなることを示した。また、尿中代謝物である N-アセチル-オルト-トリジン及び N,N'-ジアセチル-オルト-トリジンは TA98 と TA100 で S9 mix を用いた場合に陽性になり、変異原性の強さもオルト-トリジン自体より強かったと報告している。

Haworth ら (1983) は、TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 を用いた変異原性試験を行った。その結果、TA98 で S9 mix (Aroclor 1254 で酵素誘導したラットとハムスターの肝臓分画より調製) を用いた場合にのみ陽性となった。

Reid ら (1984) は、TA1538 を用いた変異原性試験を行った。その結果、S9 mix (Aroclor で酵素誘導したラットとハムスターの肝臓分画より調製) を用いた場合に陽性となった。

Kennelly ら (1984) は、TA98 と TA1538 について S9 mix (Aroclor1254 で酵素誘導したラットの肝臓分画より調製) を用いた

変異原性試験を行ない陽性の結果を得た。また、これに acetyl-coenzyme A を添加すると、変異原性がわずかではあるが有意に強くなることを示した。なお、オルト-トリジンのアセチル化代謝物である N-アセチル-オルト-トリジン及び N,N'-ジアセチル-オルト-トリジンについて TA98 (S9 mix 添加) を用いて変異原性試験を行なった結果、オルト-トリジンと比較して N-アセチル-オルト-トリジンはやや強い変異原性が示されたが、N,N'-アセチル-オルト-トリジンは変異原性が弱かったと報告している。

<染色体異常試験>

Galloway ら (1987) は、チャイニーズハムスターの卵巢由来の培養細胞 (CHO) を用いた染色体異常試験を行なった。その結果、S9 mix (Aroclor 1254 で酵素誘導したラットの肝臓分画より調製) を用いた場合、S9 mix を用いなかった場合とも、異常細胞の出現率が増加し、陽性と評価した。

<姉妹染色分体交換試験>

Waalkens ら (1981) は、ウサギのリンパ球を用いた in vitro での姉妹染色分体交換試験を行なった。その結果、S9 mix (Aroclor 1254 で酵素誘導したラットの肝臓分画より調製) を用いた場合は陰性であったが、S9 mix を用いなかった場合には弱い有意な陽性となった。

Galloway ら (1987) は、チャイニーズハムスターの卵巢由来の培養細胞 (CHO) を用いた姉妹染色分体交換試験を行なった。その結果、S9 mix (Aroclor 1254 で酵素誘導したラットの肝臓分画より調製) を用いた場合、S9 mix を用いなかった場合とも陽性となった。

<小核試験>

Cihak (1979) は、ラットにオルト-トリジンを検査前 30 時間及び 6 時間前に強制経口投与し (50、100 及び 200 mg/kg 体重)、骨髓の塗抹標本作製し、小核を持つ多染性赤血球を計数した。その結果、各用量とも小核を持つ多染性赤血球の比率が高くな

り、用量相関性が示されたことから、陽性と判定した。

<不定期 DNA 合成試験>

Martin ら (1978) は、HeLa 細胞を用い、S9 mix (フェノバルビタールで酵素誘導したラットの肝臓分画より調製) 添加による不定期 DNA 合成試験を行なった。その結果、DNA に対する傷害性を有することを示す不定期 DNA 合成の誘導の有意な増加があり、陽性と判定した。

オルト-トリジン・二塩酸塩

<ネズミチフス菌 (Salmonella typhimurium) を用いた変異原性試験>

Zeiger ら (1988) は、TA98、TA100 及び TA1535 を用いた変異原性試験を行った。その結果、TA98 で S9 mix (Aroclor 1254 で酵素誘導したラットとハムスターの肝臓分画より調製) を用いた場合にのみ陽性となった。

<ショウジョウバエを用いた変異原性試験>

Valencia ら (1985) は、ショウジョウバエに飼料に混合して投与した結果、伴性劣性致死が誘発されたと報告した。

e) その他の影響

神経、免疫、生殖・発生に対する影響に関する報告は得られなかった。

イ) 代謝

a) 影響の発現に関連する代謝に関する知見

経皮、経口及び吸入経路によって生体内に取り込まれる (IARC、1972、CIS、1998、ACGIH、2001、化学物質安全性評価シート、NPG)。特に、経皮による経路は重要な曝露経路である。オルト-トリジンは体内で代謝され、ヒトでは尿中にオルト-トリジンの未変化体のほか、アセチル化体やヒドロキシアミノ化合物として排泄される。ラットでも尿中にオルト-トリジンの未変化体、N-アセチル-オルト-トリジン及び N,N'-ジアセチル-オルト-トリジンとして排泄される。イヌではオルト-トリジンの未変化体と抱合体として排泄される。なお、

ヒトにおける N-acetyl transferase の活性には遺伝子多型がある。

また、オルト-トリジンを基にしたアゾ色素は、体内でアゾ還元されオルト-トリジンや N-アセチル-オルト-トリジン、N,N'-ジアセチル-オルト-トリジンとして排泄される。

Meigs ら (1951) は、化学プラントでオルト-トリジン、ベンジジン、ジクロロベンジジン及びジアニシジンに曝露されている労働者について、尿中へのベンジジン類の排泄をキノン化物の量として測定した。その結果、尿中にベンジジン類の排泄が示され、その量は吸入曝露から予測される摂取量を越えていた。下着や手袋の交換の頻度が少ないほど尿中への排泄量が多く、皮膚からの吸収が重要な曝露経路であると考察している。彼らは、実験的にヒト（ボランティア、2 名）の皮膚にオルト-トリジンの塩酸塩 130 mg をゴム手袋の下に入れて 8 時間接触させ、尿中への排泄量を測定した。その結果、尿中から 1 日目に 0.082 mg、2 日目に 0.020 mg 未満の量が回収されたことから、オルト-トリジンは皮膚から吸収され、尿中に排泄されると報告している。また、ヒト（ボランティア）とイヌに経口的に投与すると、投与した量の 10% 未満の未変化体が尿中に排泄されると記載している。その後、Meigs ら (1954) は、オルト-トリジンに曝露されている労働者の尿についてペーパークロマトグラフィーを用いて測定し、尿中にオルト-トリジンが検出されたことを報告している。

Dieteren (1966) は、オルト-トリジンを製造する化学プラントでオルト-トリジンに曝露されている労働者の尿を分析した結果、オルト-トリジン、ジアセチル-オルト-トリジン及びヒドロキシアミノ化合物（5-ヒドロキシ-オルト-トリジンと推定）を検出した。また、モノアセチル-オルト-トリジンが存在する可能性があるとしている。ラット（SD 系、雄）にオルト-トリジンを経口投与し（50 mg/kg）、24 時間以内に尿

中に排泄される代謝物を分析した実験によると、オルト-トリジンの未変化体が 0.016 mg、N-アセチル-オルト-トリジンが 0.33 mg、N,N'-ジアセチル-オルト-トリジンが 0.31 mg 回収された（Tanaka et al.1982）。

イヌ（雑種）にオルト-トリジンの塩酸塩を腹腔内投与し尿中に排泄される代謝物を分析した実験によると、投与量が 800 mg/匹の場合、投与量の 4% がオルト-トリジンの未変化体、40% が抱合体（主にオルト-トリジンの ethereal sulfate と推定）として回収された。また、投与量が 100 mg/匹の場合、投与量の 4% がオルト-トリジン、15% が抱合体として回収された（Sciarini and Meigs 1961）。

なお、ヒトにおける N-acetyl transferase の活性に関与する遺伝子は NAT1 と NAT2 と名づけられている。NAT2 には多型があり、コーカサス系の人種では 50% のヒトが N-acetyl transferase の活性が弱い、アセチル化の速度が遅い（Vecchia and Airolidi 1999）。従って、オルト-トリジンの代謝には遺伝子多型による個体差が存在する可能性がある。

オルト-トリジンを基にしたアゾ色素を摂取すると、アゾ還元され尿中にオルト-トリジンや N-アセチル-オルト-トリジンと N,N'-ジアセチル-オルト-トリジンが排泄されることが報告されている。例えば、オルト-トリジンを基にしたアゾ色素を取り扱った労働者 2 名の尿中からオルト-トリジンが検出されたという報告がある（Boeniger 1980）。また、エバンスブルーをラットに経口投与すると尿中に少量の N-アセチル-オルト-トリジンと N,N'-ジアセチル-オルト-トリジンが検出される（Tanaka et al.1982）。ダイレクトブルー 25 とアシッドレッド 114 をイヌとラットに経口投与すると尿中にオルト-トリジンが排泄され、ダイレクトブルー 25 を投与したイヌには N-アセチル-オルト-トリジンも検出されることが報告されている（Lynn et al.1980）。また、トリパンプルーは人の腸

内嫌気性細菌である *fusobacterium* の抽出物により、オルト-トリジンに変化することが報告されている (Hartman et al.1978)。アゾ色素の還元には、肝臓に存在するアゾ還元酵素や腸内細菌が関与している (Walker 1970)。

b) バイオロジカルモニタリングに関連する代謝に関する知見

オルト-トリジンは、尿中にオルト-トリジンの未変化体のほか、アセチル化体やヒドロキシアミノ化合物として排泄されることが報告されている (Dieteren 1966)。しかし、これらの尿中排泄物をバイオロジカルモニタリングに応用することの有効性に関する報告は得られなかった。

ウ) 影響関係・量反応関係および標的臓器
影響関係および標的臓器

・眼や鼻に刺激性があるとされている。

・アニリンに類似した毒性、すなわち、メトヘモグロビンの形成とこれによる酸素欠乏、及び血尿が発生するとされているが、情報の根拠は不明である。動物実験では、オルト-トリジン・二塩酸塩をラットに2週間または13週間経口投与すると、肝臓、腎臓、骨髄、胸腺、脾臓、リンパ節、副腎(2週間投与のみ)、膵臓及び精巣への影響がみられる。

・発がん性に関して、ヒトを対象とした研究による証拠は不十分である。しかし、動物実験と遺伝子障害性(変異原性)のデータは、オルト-トリジン及びその塩が発がん性を有する可能性を示している。

① ヒトを対象とした発がん性に関する報告については、オルト-トリジン及びその塩の単独曝露による報告は得られなかった。

② 動物実験による発がん性に関する報告については、オルト-トリジンは、皮下投与ではラットにジンバル腺と乳腺に悪性腫瘍を含む腫瘍の発生増加、経口投与ではラットに乳腺の悪性腫瘍のわずかな発生増加がみられたと報告され

ている。

オルト-トリジン・二塩酸塩については、経口投与によりラットでは多くの臓器(皮膚、ジンバル腺、包皮腺、陰核腺、肝臓、口腔、小腸、大腸、乳腺、肺及び腹膜)に悪性腫瘍を含む腫瘍の発生増加があったと報告されている。

③ 遺伝子障害性(変異原性)については、オルト-トリジンはネズミチフス菌を用いた変異原性試験、染色体異常試験、姉妹染色分体交換試験、小核試験及び不定期DNA合成試験とも、陽性の結果が示されている。オルト-トリジン・二塩酸塩もネズミチフス菌やショウジョウバエを用いた変異原性試験で陽性の結果が示されている。

④ ACGIHは、オルト-トリジンの発がん性について、疫学的データは不十分であるが、動物実験では発がん性を示す明らかな証拠があり、また、オルト-トリジンとベンジジンの構造と化学性状の類似性から、膀胱に対し発がん性が立証された物質(A3、動物実験で発がん性が立証されたが、ヒトとの関連性は明らかでない物質)としている(ACGIH、2001)。

⑤ 今回のレビューの結果でも、動物実験と遺伝子障害性(変異原性)のデータはオルト-トリジン及びその塩が発がん性を有する可能性を示している。

・発がんの起きる標的臓器は、ベンジジンと同様に膀胱とみなすのが妥当と考える

① ヒトを対象とした研究については、オルト-トリジン及びその塩の単独曝露による報告は得られなかった。しかし、ベンジジンとの構造や化学性状の類似性から、膀胱に対し発がん性がある化学物質と考えられている(ACGIH、2001)。

② 労働曝露はほとんどがベンジジンを含む複数の色素との混合曝露であり、ベンジジンやベータ-ナフチルアミンが主な原因で膀胱腫瘍が発生するとされて

いる。しかし、ベンジジンの曝露のない労働者に関する疫学報告（オルト-トリジンを含む色素製造プラント）で膀胱がんの発生増加があったことが示されており、複数物質への曝露であり原因物質は特定できていないが、オルト-トリジンと膀胱がん発生の因果関係を否定できない。

③ 動物実験では、ラットにジンバル腺、乳腺、皮膚、包皮腺、陰核腺、肝臓、口腔、小腸、大腸、肺及び腹膜に腫瘍の発生増加があったと報告されている。これに対し、膀胱に腫瘍が発生することを示すデータは得られなかった。芳香族アミノ化合物による発がん性は種差があり、ラットとマウスは芳香族アミノ化合物による膀胱がんの発生に関して感受性があるとは言えない（Wilborn et al. 1999）。ヒトに膀胱がんを発生させるベンジジンの場合でも、ラットでは肝臓、胆嚢、乳腺、ジンバル腺及び大腸、マウスでは肝臓に腫瘍を発生させるが膀胱には腫瘍の発生はみられない。従って、オルト-トリジンのヒトの発がんに関する標的臓器は、動物実験で腫瘍の発生増加を認めた臓器と一致するとは言えない。

④ 上記のことから、ヒトにおけるオルト-トリジン及びその塩による発がん性の標的臓器はベンジジンと同様に膀胱とみなすのが妥当と考える。

・その他の臓器への発がん性については、ヒトを対象としたデータでは膀胱以外の臓器に対する発がん性の可能性を示す証拠は得られていない。なお、オルト-トリジン、ジクロロベンジジン及びオルト-ジアニシジンに混合曝露した労働者の疫学調査では、精巣と乳腺の腫瘍の標準化罹患比が高い値であったが発生例数が少なく曝露との関連はないであろうと考察している（Ouellet-Hellstrom and Rench 1996）。

量反応関係

・ヒトを対象とした研究は、オルト-トリ

ジンの単独曝露による報告がないため不明である。ただし、オルト-トリジン、ジクロロベンジジン及びオルト-ジアニシジンの混合曝露では、作業履歴から推定した曝露レベルが高いほど標準化罹患比が高かったと報告しており、曝露量と発がんの間に関係があることが推定される（Ouellet-Hellstrom and Rench 1996）。しかし、原因物質が特定されておらず、また、曝露濃度を測定していないため、具体的な量反応関係は不明である。

・動物実験では、オルト-トリジン・二塩酸塩をラットに 14 ヶ月飲水投与（30、70 及び 150 ppm）した実験で、雌雄とも最低用量である 30 ppm 群まで腫瘍の発生増加（雄：皮膚腫瘍、雌：ジンバル腺と陰核腺腫瘍）が認められ、飲水量から計算した 1 日当たりのオルト-トリジン・二塩酸塩の摂取量は雄：約 1.8 mg/kg 体重、雌：約 3.0 mg/kg 体重であったと報告されている（National Toxicology Program 1991）。

・米国 EPA は、ヒトに対する発がん性リスクの量的評価について、経口摂取（Oral RfD assessment）、吸入曝露（Inhalation RfC assessment）とも定めていない（IRIS、2004）。

b) 各種曝露レベル・期間における標的臓器の推定

ヒトを対象とした研究では、曝露レベルや曝露期間による差について言及できる情報は得られなかった。

動物実験では、13 週間以内の実験（ラット）では毒性影響のみられる臓器は肝臓、腎臓、骨髄、胸腺、脾臓、リンパ節、副腎、睪臓及び精巣である。これに対し、長期投与で発がんの認められる臓器は皮膚、ジンバル腺、包皮腺、陰核腺、肝臓、口腔、小腸、大腸、乳腺、肺及び腹膜であり、短期間投与による標的臓器と異なっている。

エ) 影響の自然史

オルト-トリジン、ジクロロベンジジン及びオルト-ジアニシジンの混合曝露による労働者の疫学研究では、膀胱がん罹患

これらの物質への曝露期間は 0.5～20.5 年、雇用開始からがんの発現までの期間は 8.7～26.4 年、発症年齢は平均 52 歳（31.2～63.4 歳）であり、コネチカット州での平均発症年齢 68 歳と比較して若齢であったと報告している（Ouellet-Hellstrom and Rench 1996）。

D. 考察

現行法でのオルト-トリジンの標的健康影響は「尿路系腫瘍」が、特化則別表では「眼刺激性」「皮膚刺激症状」が示されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表 3 に定められている（業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く）。また基発 0329 第 32 号（令和 5 年 3 月 29 日付）では「肝障害、腎障害、血液系障害、発がんのおそれ」と整理されている。

<別表 3>

- 三 オルト-トリジン及びその塩による眼の刺激症状、血尿、頻尿、排尿痛等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査
- 四 眼の刺激症状、血尿、頻尿、排尿痛等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査
- 五 尿中の潜血検査
- 六 医師が必要と認める場合は、尿沈渣さ検鏡の検査又は尿沈渣さのパパニコラ法による細胞診の検査

<別表 4>

- 二 医師が必要と認める場合は、膀胱ぼうこう鏡検査又は腹部の超音波による検査、尿路造影検査等の画像検査

ア. 新たな標的健康影響の知見の検討

今回の文献調査において、ヒトおよび動物における新たな標的健康影響に係る知見は得られなかった。

イ. 遅発性疾病・早期健康影響に係る検討 本物質で想定されている遅発性疾

は、膀胱がんである。ヒトを対象とした研究は、オルト-トリジンの単独曝露による報告がないため不明である。ただし、オルト-トリジン、ジクロロベンジジン及びオルト-ジアニシジンの混合曝露では、作業履歴から推定した曝露レベルが高いほど標準化罹患比が高かったと報告しており、これらの物質群の混合曝露量と発がんの間に関係があることが推定される。

早期健康影響指標については、本物質での毒性影響として報告されているのはメトヘモグロビン血であるが、この知見はアニリンとの物性の類似性に基づくものであり本物質としての根拠は明確ではない。また、刺激症状は GHS での区分の設定が無く、ヒトにおける刺激性の知見も明確ではない。

E. 結論

以上のことより、本物質についてはがん以外の標的健康影響が明確ではないことから、がんのスクリーニング検査が特に重要であることから、尿潜血検査等泌尿器がんのスクリーニング項目を引き続き一次健康診断で実施することが望ましい。また、一次健康診断において検査項目の設定が可能な早期健康影響指標の知見に乏しいことから、個人ばく露濃度測定などによるばく露の評価を合わせて実施することが推奨される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 引用文献一覧

Boeniger M. 1980. National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH). 1980. Health hazard alert---benzidine, o-tolidine, and o-dianisidine-based dyes.

- DHHS(NIOSH) Publication No. 81-106. Am Ind Hyg Assoc J 42:A-36-A-60.
- Cihak R. 1979. Evaluation of benzidine by the micronucleus test. Mutation Research 67:383-384.
- Clayton GD, Clayton FE editors. 1981. o-Tolidine. In: Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, 3rd edition. New York: John Wiley & Sons, 2483-2484.
- Dieteren HML. 1966. The biotransformation of o-tolidine. A qualitative investigation. Arch Environmental Health 12:30-32.
- Galloway SM, Armstrong MJ, Reuben C, Colman S, Brown B, Cannon C, Bloom AD, Nakamura F, Ahmed M, Duk S, Rimpo J, Margolin BH, Resnick MA, Anderson B, Zeiger E. 1987. Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: Evaluation of 108 chemicals. Environmental and Molecular Mutagenesis 10, Supplement 10:1-175.
- Griswold DP Jr, Casey AE, Weisburger EK, Weisburger JH. 1968. The carcinogenicity of multiple intragastric doses of aromatic and heterocyclic nitro or amino derivatives in young female Sprague-Dawley rats. Cancer Research 28:924-933.
- Hartman CP, Fulk GE, Andrews AW. 1978. Azo reduction of trypan blue to known carcinogen by a cell-free extract of a human intestinal anaerobe. Mutation Research 58:125-132.
- Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W, Zeiger E. 1983. Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. Environmental Mutagenesis Supplement 1:3-142.
- Kennelly JC, Stanton CA, Martin CN. 1984. The effect of acetyl-CoA supplementation on the mutagenicity of benzidines in the Ames assay. Mutation Research 137:39-45.
- Lynn RK, Donielson DW, Ilias AM, Kennish JM, Wong K, Matthews HB. 1980. Metabolism of bisazobiphenyl dyes derived from benzidine, 3,3'-dimethylbenzidine or 3,3'-dimethoxybenzidine to carcinogenic aromatic amines in the dog and rat. Toxicology and Applied Pharmacology 56:248-258.
- Martin CN, McDermid AC, Garner RC. 1978. Testing of known carcinogens and noncarcinogens for their ability to induce unscheduled DNA synthesis in HeLa cells. Cancer Research 38:2621-2627.
- Martin CN, Kennelly JC. 1981. Rat liver microsomal azoreductase activity on four azo dyes derived from benzidine, 3,3'-dimethylbenzidine or 3,3'-dimethoxybenzidine. Carcinogenesis 2:307-312.
- Meigs JW, Brown RM, Sciarini LJ. 1951. A study of exposure to benzidine and substituted benzidines in a chemical plant. A preliminary report. Arch Industrial Hygiene and Occupational Medicine 4:533-540.
- Meigs JW, Sciarini LJ, Van Sandt WA. 1954. Skin penetration by diamines of the benzidine group. Arch Industrial Hygiene and Occupational Medicine 9:122-132.
- National Toxicology Program. 1991. NTP Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis Studies of 3,3'-Dimethylbenzidine Dihydrochloride (CAS No. 612-82-8) in F344/N Rats (drinking water studies). NIH Publication No.91-2845.
- Ouellet-Hellstrom R, Rench JD. 1996. Bladder cancer incidence in arylamine workers. J Occupational and Environmental Medicine 38:1239-1247.
- Partanen T, Vainio H, Boffetta P, Weiderpass E. 1998. 腎・泌尿器がん. ILO 産業安全保健エンサイクロペディア. 第 I 巻. 財団法人労働科学研究所監訳
- Pliss GB. 1963. On some regular

- relationship between carcinogenicity of aminodiphenyl derivatives and the structure of substance. *Acta Intl Union Contra Cancer* 19:499-501.
- Pliss GB. 1965. Carcinogenic properties of ortho-tolidine and dianisidine. *Gig Tr Prof Zabol* 9:18-22.
- Pliss GB, Zabezhinsky MA. 1970. Carcinogenic properties of orthotolidine (3,3'-dimethylbenzidine). *J Natl Cancer Inst* 45:283-289.
- Reid TM, Morton KC, Wang CY, King CM. 1984. Mutagenicity of azo dyes following metabolism by different reduction/oxidation systems. *Environmental Mutagenesis* 6:705-717.
- Saffiotti U, Cefis F, Montesano R, Sellakumar AR. 1966. Induction of bladder cancer in hamsters fed aromatic amines. *Industrial Medicine and Surgery* 35:564.
- Schieferstein GJ, Shinohara Y, Allen RR, Sheldon W, Greenman DL, Allaben WT. 1989. Carcinogenicity study of 3,3'-dimethylbenzidine dihydrochloride in BALB/c mice. *Fd Chem Toxic* 27:801-806.
- Sciarini LJ, Meigs JW. 1961. Biotransformation of the benzidines III. Studies on diorthotolidine, dianisidine, and dichlorobenzidine: 3,3' disubstituted congeners of benzidine (4,4' -diaminobiphenyl). *Arch Environmental Health* 2:584-588.
- Sellakumar AR, Montesano R, Saffiotti U. 1969. Aromatic amines carcinogenicity in hamsters. *Proceedings of the American Association for Cancer Research* 10:78.
- 清水栄佑、竹村望. 1976. 芳香族アミノおよびニトロ化合物の変異性と発がん性についての検討. *産業医学* 18 : 138-139.
- Spitz S, Mauguigan WH, Dobriner K. 1950. The carcinogenic action of benzidine. *Cancer* 3:789-804.
- Tanaka K, Mii T, Marui S, Matsubara I, Igaki H. 1982. Some aspects of metabolism and mutagenicity of o-tolidin and o-tolidine-based azo dye. *Industrial Health* 20:227-235.
- Tsuchiya K, Okubo T, Ishizu S. 1975. An epidemiological study of occupational bladder tumors in the dye industry of Japan. *British Journal of Industrial Medicine* 32:203-209.
- Valencia R, Mason JM, Woodruff RC, Zimmering S. 1985. Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. III. Results of 48 coded compounds tested for National Toxicology Program. *Environmental Mutagenesis* 7:325-348.
- Vecchia CL, Airoldi L. 1999. Human bladder cancer: epidemiological, pathological and mechanistic aspects. In: *Species Differences in Thyroid, Kidney and Urinary Bladder Carcinogenesis*. Eds. Capen CC, Dybing E, Rice JM, Wilbourn JD. IARC Scientific Publications No.147. International Agency for Research on Cancer, Lyon.
- Waalkens DH, Joosten HFP, Yih TD, Hoekstra A. 1981. Mutagenicity studies with o-tolidine and 4,4'-tetramethyldiaminodiphenylmethane. *Mutation Research* 89:197-202.
- Walker R. 1970. The metabolism of azo compounds: A review of the literature. *Fd Cosmet Toxicol* 8:659-676.
- Wilbourn JD, Partensky C, Rice JM. 1999. Appendix 1. Agents that induce epithelial neoplasms of the urinary bladder, renal cortex and thyroid follicular lining in experimental animals and humans: Summary of data from IARC Monographs Volumes 1-69. In: *Species Differences in Thyroid, Kidney and Urinary Bladder Carcinogenesis*. Eds. Capen CC, Dybing E, Rice JM, Wilbourn JD. IARC Scientific Publications No.147. International Agency

for Research on Cancer, Lyon.

Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K. 1988. Salmonella mutagenicity tests: IV. Results from the testing of 300 chemicals. Environmental and Molecular Mutagenesis 11, Supplement 12:1-158.

二次文献

American Conference of Industrial Hygienists (2001). Documentation of the Threshold Limit Values for Chemical Substances, 7th Ed. o-Tolidine. (ACGIH, 2001)

Canadian Center for Occupational Health and Safety (2003). Registry of Toxic Chemical Substances. MDL Information Systems, Inc. (RTECS, 2003)

International Agency for Research on Cancer (1972). 3,3'-Dimethylbenzidine (o-tolidine). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man, Vol. 1. pp 87-91. International Agency for Research on

Cancer, Lyon. (IARC, 1972)

International Agency for Research on Cancer (1987). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42, Supplement 7. pp 62. International Agency for Research on Cancer, Lyon. (IARC, 1987)

International Occupational Safety and Health Information Center (1993). Chloromethyl Methyl Ether. (CIS, 1998) 既存化学物質安全性（ハザード）評価シート、3,3'-ジメチルベンジジン、財団法人化学物質評価研究機構（化学物質安全性評価シート）

National Institute for Occupational Safety and Health. NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards. o-Tolidine. (NPG)

U.S. Environmental Protection Agency (2003). Integrated Risk Information System. 3,3-Dimethylbenzidine (CASRN 119-93-7). (IRIS, 2004)

令和6年度 労災疾病臨床研究補助金事業
遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングの方法に関する調査研究
(220101)

1. 個別化学物質の遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングに関する文献調査

3) ジアニシジン

分担研究者

山本 健也 労働安全衛生総合研究所
化学物質情報管理研究センター

本研究では先行調査結果を踏まえて、ジアニシジンに関する新たな知見を整理した。

今回の文献調査において、ヒトおよび動物における新たな標的健康影響に係る知見は得られなかった。複数の動物試験の評価の結果、本物質二水和物の高用量ばく露群での化学誘発性心房血栓に係る報告がある。本物質で想定されている遅発性疾患は、膀胱がんである。複数の芳香族アミン類にばく露した労働者の知見が報告されているが、ジアニシジンの単独曝露による報告には乏しく、またナフチルアミンとジアニシジンの混合物曝露者からは腫瘍発生は報告されていない。早期健康影響指標については、本物質での毒性影響として報告されているのは動物の肝障害である。刺激症状はGHSでの区分の設定が無く、ヒトにおける刺激性の知見も明確ではない。

以上のことより、本物質についてはがんのスクリーニング検査を引き続き一次健康診断で実施することが望ましい。また、ばく露が疑われる際には肝機能異常のスクリーニング検査が望ましいが、膀胱がんの予防に資する早期影響指標となるかは現時点では明確ではなく、一次健康診断において検査項目の設定が可能な非発がん性の早期健康影響指標の知見に乏しいことから、個人ばく露濃度測定等のばく露の評価を合わせて実施することが推奨される。

A:研究目的

ジアニシジンは医薬・染色（ファーストブルー B ベース）の中間物として用いられる。本研究では先行調査結果（B-（1））を踏まえてジアニシジンに関する新たな知見の整理を行った。

B:研究方法

- （1）2002 年以前の文献情報については、「中央労働災害防止協会 労働衛生調査分析センター 特殊健康診断に係る調査研究事業 個別物質の検討報告書（平成 16 年度報告書）. 別冊. 4-11 ジアニシジン. 平成 17 年 3 月.」を引用の上、その後の知見について加筆した。
- （2）2002 年以降の文献情報については、第二次資料は検索にヒットしなかった。
- （3）National Library of Medicine、PubMed で検索式「119-90-4 [rn] AND (epidemiology OR toxicology OR carcinogen) NOT (measurement method OR determination method OR synthesis OR GC OR GC-MS OR food)」を用い、先行調査が実施された 2002 年以降に発表されたものに絞り込み、特に健診項目への採用が望まれる健康影響（新たな有害性や新たなスクリーニングなど）やヒトの研究でばく露の情報等が含まれているものに関する文献の有無および内容について検討した。

C. 研究結果

2. 対象物質名称

名 称：ジアニシジン

別 名：Dianisidine 3,3,-ジメトキシベンジジン ジアニシジンベース 3,3,-ジメトキシ-4,4,-ジアミノビフェニル

化学式： $[C_6H_3(OCH_3)NH_2]_2$

分子 量：244.30

CAS 番号：119-90-4

3. 物理化学的性質

性状 白色葉状結晶

沸点(°C) 56～57

融点(°C) 137～138

比重（水=1）

密度（g/cm³）

水への溶解度

（g/100mℓ）熱水に可溶

（温度条件°C）

蒸気圧（kPa）（°C）

相対蒸気密度（空気=1）

20°Cでの蒸気／空気混合気体の相対密度（空気=1）

引火点(°C C.C.) 206.0

発火温度（°C）

爆発限界（vol%空气中）

LogPow(オクタノール/水分配係数)

3. GHS 政府分類

急性毒性（経口） 区分 4

急性毒性（経皮） 分類できない

急性毒性（吸入：ガス）

区分に該当しない
（分類対象外）

急性毒性（吸入：蒸気）

区分に該当しない
（分類対象外）

急性毒性（吸入：粉塵、ミスト）

分類できない

皮膚腐食性／刺激性 分類できない

眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性

分類できない

呼吸器感作性 分類できない

皮膚感作性 分類できない

生殖細胞変異原性 区分 2

発がん性 区分 1A

生殖毒性 分類できない

特定標的臓器毒性（単回暴露）

分類できない

特定標的臓器毒性（反復暴露）

区分 1（肝臓、血液系、呼吸器）

誤えん有害性

分類できない

4. 用途

医薬・染色（ファーストブルー B ベース）の中間物

生体影響・代謝

ア) 生体影響

動物における急性毒性データは以下のようである（労働省基発第 735 号、昭和 63 年 12 月 3 日に記載あり）。

経口 LD50：ラット 1920 mg/kg

経口 LDLO (lowest published lethal doses 最小致死量)：イヌ 300 mg/kg

経口 TDLO (toxic dose lowest 最小中毒量)：ラット 13 g/kg・52 週、ハムスター 560 g/kg・70 週

変異原性・遺伝毒性については、突然変異試験（ネズミチフス菌）で、代謝活性化なしで陰性、代謝活性化あり（S9, FMN, Cecal いずれも）で陽性（Morgan, 1994）。チャイニーズハムスターでの姉妹染色分体交換、人の細胞やラットの肝細胞での不定期 DNA 合成のデータはない（IARC Monograph, supplement 6, 1987）。

動物での発がん性試験結果は、以下のようである（NTP, 10th Report）。

経胃管曝露で、雄および雌ラットで、Zymbal 腺腫と、小腸（癌腫）、皮膚（癌腫）、膀胱（乳頭腫）での癌の発生がみられた。ラットに、食餌に加えて与えると、前胃癌（乳頭腫）の発生が増加した。ニ塩酸塩を飲料水に加えると、雄および雌ラットで、Zymbal 腺癌（腺腫、癌腫）、肝臓の新生物と癌（neoplastic nodules、肝細胞癌）、大腸癌（腺腫性ポリープ、腺癌）、皮膚癌（基底細胞腺腫、癌腫）、口腔癌（扁平上皮乳頭腫、癌腫）の発生の増加が観察された。さらに、雄ラットでは、包皮腺癌、小腸癌（腺癌）、中皮腫の発生の増加がみられ、雌ラットでは、陰核腺（腺腫、癌腫）、乳腺（腺癌）、子宮または子宮頸部（腺腫、癌腫）の癌の発生の増加がみられた。

ヒトでの急性毒性については、接触生皮膚炎を起すという報告がある。（労働省基発第 735 号、昭和 63 年 12 月 3 日に記載あり）。

ヒトでの生体影響で注目すべきは発がんである。しかし、曝露とがんとの関係に関

する十分な研究は行われていない。ジアニシジンのみに曝露された労働者に関する疫学研究はこれまでに報告されていない。曝露労働者のほとんどはベンジジンや他の関連するアミン類の曝露も同時に受けている（NTP, 10th Report）（IARC Monograph, supplement 7, 1987）。

わが国からの報告では、芳香族アミン類（硫酸ベンジジン、 α および β -ナフチルアミン、ジアニシジン）に曝露された 438 名の労働者から、1949 年から 1995 年の間に膀胱癌が 88 名新規発生したことが報告されている（Hamasaki, 1996）。1995 年の報告では、このうちジアニシジンのみを曝露した者は 3 名のみであった（Naito, 1995）。その 3 名からの腫瘍発生については記述がなかった。混合物の曝露では、ベンジジンとジアニシジンの混合曝露者からのみ腫瘍発生がみられ、ベンジジンとナフチルアミンの混合物曝露者、あるいはナフチルアミンとジアニシジンの混合物曝露者からは腫瘍発生は報告されていない（Hamasaki, 1996）。

US-NTP で実施された、げっ歯類で 2 年間の生物試験 500 種類を超える化学物質ばく露試験について、化学物質暴露による心房血栓症を評価した。対照群のフィッシャー-344 ラットと B6C3F1 マウスにおける心血管血栓症の自然発生率は、90 日間の試験ではラットとマウスともに 0%、2 年間の試験ではマウス両性で 0.7%、雄ラットで 4%、雌ラットで 1%であった。高用量群（13 化合物）において心房血栓症の発生率が上昇した（発生率:20~100%）:2-ブトキシエタノール、C.I. ダイレクトブルー15、ビス（2-クロロエトキシ）メタン、ジアゾアミノベンゼン、ジエタノールアミン、3,3'-ジメトキシベンジジン二水和物、ヘキサクロロエタン、イソブテン、メチルエウゲノール、オキサゼパム、C.I. ピグメントレッド 23、C.I. アシッドレッド 114、および 4,4'-チオビス（6-t-ブチル-m-クレゾール）。血栓の主な発生部位は左心房であっ

た。文献調査によると、化学誘発性心房血栓は、心筋損傷、内皮損傷、循環停滞、高凝固状態、および心房機械的機能障害（例えば心房細動）と密接に関連している可能性があり、これらは左心房付属腔内の血液停滞を引き起こし、左心房血栓の形成に寄与する可能性がある*1）。

ラットを用いた 21 ヶ月間飲水投与試験において、区分 1 のガイドンス値の範囲である 80 ppm（換算: 7.7 mg/kg/day）以上で死亡、肝臓の嚢胞性及び小葉中心性変性及び壊死、肝臓の造血細胞増殖、脾臓の造血細胞増殖、腸間膜リンパ節細胞過形成、心臓の心房に血栓症の発生率増加、肺の組織球性の細胞浸潤、骨髓中の骨髓系細胞過形成がみられている（NTP TR372（1990））*2）

D. 考察

現行法でのジアニシジン及びその塩の標的健康影響は「尿路系腫瘍」が、特化則では「眼刺激性」「皮膚刺激症状」が想定されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表 3 に定められている（業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く）。また基発 0329 第 32 号（令和 5 年 3 月 29 日付）では「皮膚障害、呼吸器系障害、肝障害、血液系障害、泌尿器系障害、泌尿器系腫瘍」と整理されている。

<別表 3>

三 ジアニシジン及びその塩による皮膚の刺激症状、粘膜刺激症状、血尿、頻尿、排尿痛等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査

四 皮膚の刺激症状、粘膜刺激症状、血尿、頻尿、排尿痛等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査

五 皮膚炎等の皮膚所見の有無の検査（当該業務に常時従事する労働者に対して行う健康診断におけるものに限る。）

六 尿中の潜血検査

七 医師が必要と認める場合は、尿沈渣さ検鏡の検査又は尿沈渣さのパパニコラ法による細胞診の検査
<別表 4>

二 医師が必要と認める場合は、膀胱ぼうこう鏡検査又は腹部の超音波による検査、尿路造影検査等の画像検査

ア. 新たな標的健康影響の知見の検討

今回の文献調査において、ヒトおよび動物における新たな標的健康影響に係る知見は得られなかった。複数の動物試験の評価の結果、本物質二水和物ばく露での高用量ばく露群での化学誘発性心房血栓に係る報告がある。

イ. 遅発性疾病・早期健康影響に係る検討

本物質で想定されている遅発性疾病は、膀胱がんである。複数の芳香族アミン類にばく露した労働者の知見が報告されているが、ジアニシジンの単独曝露による報告には乏しく、またナフチルアミンとジアニシジンの混合物曝露者からは腫瘍発生は報告されていない。

早期健康影響指標については、本物質での毒性影響として報告されているのは動物の肝障害である。刺激症状は GHS での区分の設定が無く、ヒトにおける刺激性の知見も明確ではない。

E. 結論

以上のことより、本物質についてはがんのスクリーニング検査を引き続き一次健康診断で実施することが望ましい。また、ばく露が疑われる際には肝機能異常のスクリーニング検査が望ましいが、膀胱がんの予防に資する早期影響指標となるかは現時点では明確ではなく、一次健康診断において検査項目の設定が可能な非発がん性の早期健康影響指標の知見に乏しいことから、個人ばく露濃度測定等のばく露の評価を合わせて実施することが推奨される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 参考文献一覧

IARC Monograph, 4, 41-47, 1974 (IARC Monograph, supplement 6, 262-263, 1987

IARC Monograph, supplement 7, 198 1987
Hamasaki T, Aramaki K, Hida T, Inatomi H, Fujimoto N, Okamura T, Ozu K, Sugita A. [Clinical study of occupational uroepithelial cancer] J UOEH. 1996;18:247-59.

Morgan DL, Dunnick JK, Goehl T, Jokinen MP, Matthews HB, Zeiger E, Mennear JH. Summary of the National Toxicology Program benzidine dye initiative. Environ Health Perspect. 1994;102 Suppl 2:63-78.

Naito S, Tanaka K, Koga H, Kotoh S, Hirohata T, Kumazawa J. Cancer occurrence among dyestuff workers exposed to aromatic

amines. A long term follow-up study. Cancer. 1995;76:1445-52.

National Toxicology Program. NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of 3,3'-Dimethoxybenzidine Dihydrochloride (CAS No. 20325-40-0) in F344/N Rats (Drinking Water Studies). Natl Toxicol Program Tech Rep Ser. 1990;372:1-201.

National Toxicology Program. 10th Report on carcinogens.

*1) Yoshizawa K, Kissling GE, Johnson JA, Clayton NP, Flagler ND, Nyska A. Chemical-induced atrial thrombosis in NTP rodent studies. Toxicol Pathol. 2005;33(5):517-32. doi: 10.1080/01926230591034429. PMID: 16048847.

*2) National Toxicology Program TR-372 , Toxicology and Carcinogenesis Studies of 3,3'-Dimethoxybenzidine Dihydrochloride in F344/N Rats(Drinking Water Studies) 1990,

令和 6 年度 労災疾病臨床研究補助金事業
遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングの方法に関する調査研究
(220101)

1. 個別化学物質の遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングに関する文献調査

4) ベンゾトリクロリド

分担研究者

山本 健也 労働安全衛生総合研究所
化学物質情報管理研究センター

本研究では先行調査結果を踏まえて、ベンゾトリクロリドに関する新たな知見を整理した。今回の文献調査において、ヒトのコホート研究で呼吸器がんと長期の作業歴との関連、および推定累積曝露とがん死亡（ただし消化器系がんや呼吸器系がんは個別には含まない）との間に統計的に有意な関連性が報告されている。本物質で想定されている遅発性疾病は、肺がんである。ヒトの知見の多くは混合ばく露によるものであり、本物質のばく露濃度との関連は明確ではない。動物試験では 6.8ppm、1 回 30 分、週 2 回、5 か月間の吸入ばく露で気道上皮細胞の増殖性変化を認めている。早期健康影響指標については、本物質での毒性影響として報告されている臓器は多岐にわたるが、急性中毒の症状は皮膚や粘膜に対する強い刺激作用による咳嗽、たん、胸痛、鼻汁、鼻出血、流涙等の報告がある。なお GHS 分類での眼および皮膚刺激性は区分 2 の範囲で設定されている。

以上のことより、本物質については動物試験での粘膜上皮増殖性変化等が比較的低濃度で発生をしていることから、遅発性疾病の予防においては、がんに係るスクリーニング項目を医師が必要と認めた場合などにおいて一次健康診断で実施することが望ましい。また、自他覚症状が肺がんの予防に資する早期影響指標となるかは現時点では明確ではないことから、個人ばく露濃度測定等のばく露の評価を合わせて実施することが推奨される。

A:研究目的

ベンゾトリクロリドはベンゼニル基の導入試薬として有機合成の領域で使用され、医薬、紫外線吸収剤、農薬、染料、顔料や塩化ベンゾイルやベンゾイルパーオキサイドなど有機過酸化物の製造に用いられる。本研究では先行調査結果（B-（1））を踏まえてベンゾトリクロリドに関する新たな知見の整理を行った。

B:研究方法

- （1）2002 年以前の文献情報については、「中央労働災害防止協会 労働衛生調査分析センター 特殊健康診断に係る調査研究事業 個別物質の検討報告書（平成16年度報告書）. 別冊. 4-13 ベンゾトリクロリド. 平成 17 年 3 月」を引用の上、その後の知見について加筆した。
- （2）2002 年以降の文献情報については、以下の第二次資料を基に文献を検索した。

OECD-SIDS2004

- （3）National Library of Medicine、PubMed で検索式「98-07-7 [rn] AND (epidemiology OR toxicology OR carcinogen) NOT (measurement method OR determination method OR synthesis OR GC OR GC-MS OR food)」を用い、先行調査が実施された 2010 年以降に発表されたものに絞り込み、特に健診項目への採用が望まれる健康影響（新たな有害性や新たなスクリーニングなど）やヒトの研究でばく露の情報等が含まれているものに関する文献の有無および内容について検討した。C. 研究結果

4. 対象物質名称

名称：ベンゾトリクロリド
別名：Benzotrichloride α , α , α -Trichlorotoluene Phenylchloroform Trichlorophenylmethane
化学式： $C_6H_5-CCl_3$
分子量：195.5
CAS 番号：98-07-7

5. 物理化学的性質

性状 刺激臭のある、無色～黄茶色の、粘稠な発煙性液体
沸点(°C) 221
融点(°C) -5
比重（水=1） 1.38
密度（g/cm³）
水への溶解度
（g/100mℓ） 徐々に反応
（温度条件 20°C）
蒸気圧（kPa） 20(Pa) (20°C)
相対蒸気密度（空気=1） 6.77
20°Cでの蒸気／空気混合気体の相対密度（空気=1） 1.00
引火点(°C C.C.) 108
発火温度（°C） 211
爆発限界（vol%空气中） 2.1 ～ 6.5(160°C)(空气中)
LogPow(オクタノール/水分配係数) 2.92

3. GHS 政府分類

急性毒性（経口） 区分 4
急性毒性（経皮） 区分 5
急性毒性（吸入：ガス） 区分に該当しない（分類対象外）
急性毒性（吸入：蒸気） 区分 1
急性毒性（吸入：粉塵、ミスト） 分類できない
皮膚腐食性／刺激性 区分 2
眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性 区分 2A
呼吸器感作性 分類できない
皮膚感作性 分類できない
生殖細胞変異原性 区分 2
発がん性 区分 1B
生殖毒性 区分 2
特定標的臓器毒性（単回暴露） 区分 3（麻酔作用、気道刺激性）
特定標的臓器毒性（反復暴露）

区分 1 (肝臓、腎臓、
甲状腺、血液、呼吸
器)

誤えん有害性 区分 2

4. 用途

ベンゼン基の導入試薬として有機合成の領域で使用され、医薬、紫外線吸収剤、農薬、染料、顔料や塩化ベンゾイルやベンゾイルパーオキシドなど有機過酸化物の製造

生体影響・代謝

ア) 生体影響

【急性影響・亜急性影響】

ベンゾトリクロリドは皮膚や粘膜に対して強い刺激性があり、皮膚浸透性も高い。このため、この物質が皮膚につくと、通常数分後から痛みを強く感じ、この痛みは皮膚を洗剤等で洗ってもすぐには消失しない。マウスの皮膚にベンゾトリクロリドを比較的大量塗布すると、塗布数分後から狂騒状態を呈し、激しく運動し、このような状態は約 20~30 分間持続する (松下 1982)。急性中毒の症状は皮膚や粘膜に対する強い刺激作用による咳嗽、たん、胸痛、鼻汁、鼻出血、流涙等である。

【慢性影響】

ヒトでは、皮膚・粘膜刺激症状のほか、嗅覚脱失、副鼻腔炎、鼻ポリープ、頸部などのリンパ腺の肥大、さらに肺がん、悪性リンパ腫などを発生することがある。また、ベンゾトリクロリド取扱い作業者の皮膚露出部に色素沈着や疣贅などが認められる。慢性中毒で注目すべきは、発がん性である。マウスの皮膚の塗布実験によると、局所に発赤、硬結、角化をみて、皮膚ガンが形成され、さらに白血病、肺がん、胸腺腫等が認められ、また、経口摂取によると見られる食道・胃など上部消化管ガンの発生や、ベンゾ (a) ピレンの発がん性の促進が指摘されている (産業中毒便覧 1977、松下 1975)。

【中毒発生事例】

1954 年から 1972 年の間、塩化ベンゾイル

を製造していた工場で、1959 年から 1973 年の間で、肺ガン 3 例と鼻の悪性リンパ腫 1 例の発生があった。この工場の塩化ベンゾイル製造作業者は数は通常 20 名で、上記 4 名の作業従事期間は 6~16 年と短く、また、1974 年に当時死亡していた 3 名の死亡年齢は 46、47 及び 50 歳であり、当時生存していた 1 名の肺ガン罹患者は 45 歳であった。さらに 1953 年から 1973 年の間、当該工場の塩化ベンゾイル製造に従事した全作業者について肺ガン死亡期待値を求めると 0.06 であり、観察値は 2 となり、統計的に有意 ($p=0.0017$) で、職業起因性のガンであると考えられた (Sakabe1976)。その後、1977 年に別の塩化ベンゾイル等を製造している小さな工場から 2 例の肺ガンが発生した。死亡年齢は 49 歳と 36 歳であった (Sakabe1977)。

イギリスの工場で塩化トルエン製造に従事する 953 人の労働者を対象としたがん死亡率の研究が行われた。日本の工場と同様に、トルエン (原料)、 α , α , α -トリクロロトルエンおよびベンゾイルクロリド (主要な反応生成物) に加え、ベンジルクロリド、ベンザルクロリドその他の物質への曝露が確認された。被曝労働者のコホートは、1961 年から 1970 年の間に少なくとも 6 ヶ月間勤務した男性 163 名で構成された。このうち一部は 1923 年に雇用を開始していた。このグループで報告されたがんによる死亡 10 例 (総死亡数 25 例) のうち、消化器系がんが 5 例、呼吸器系がんが 5 例で、それぞれ期待値の 1.24 と 1.78 を上回っていた。各部位の標準化死亡比は、イングランドとウェールズの死亡率に基づいて、予想値よりも有意に高かった。年齢 (調査開始時) と雇用開始時期を調整した Cox 比例ハザードモデルを用いた生存分析も実施された。この分析では、1951 年以前に初めて雇用された人において、推定累積曝露とがん死亡 (ただし消化器系がんや呼吸器系がんは個別には含まない) との間に統計的に有意な関連性が示された。ただ

し、すべての参加コホートを合わせた場合、関連性は有意ではなかった (Sorahan et al., 1983)。

塩素化工場でベンジルクロリド、 α , α , α -トリクロロトルエン、ベンゾイルクロリドに曝露した 697 人の男性労働者の死亡率をエンドポイントした後向きコホート研究が実施された。工場での勤務期間は 1 年から 35 年超であった。呼吸器がんによる死亡例は 7 例 (肺がん 6 例、喉頭がん 1 例) が確認され、これは、米国男性死亡率に基づく予想死亡数 2.84 例を上回っていた。このうち 5 例は、15 年以上勤務したこのサブグループにおける予想死亡数 1.32 例を顕著に上回っていた。(Wong, 1988)。

イ) 代謝

ベンゾトリクロリドは、経気道的にも経皮的にも吸収される。本物質は、加水分解して塩化ベンゾイルを経て安息香酸となることが知られているが、これは尿中へは抱合して馬尿酸として排泄される。代謝の詳細は不明である (松下 1982、産業中毒便覧 1977)。

ウ) 量影響関係・量反応関係および標的臓器

【急性毒性】

ベンゾトリクロリドをラットに経口投与したときの LD50 は 6.0g/kg であり、これを大量に実験動物に与えると中枢神経抑制作用を示す (松下 1982)。また、ICR-SLC 系 7 週齢マウスの皮下投与による LD50 (4 日) は 2 g/kg、ラットに吸入させたときの最小致死量 LD₅₀ は 124ppm・4 時間である (産業中毒便覧 1977、福田 1975)。

【量影響、量反応関係】

雌マウスを 1 群 40 匹ずつ用い、各マウス当り、ベンゾトリクロリドを 2 μ l (A 群)、0.5 μ l (B 群)、0.125 μ l (C 群)、0.0315 μ l (D 群) を含むゴマ油 0.1ml を、週 2 回、25 週間、胃ゾンデで投与したのち、投与開始後約 18 ヶ月で剖検した実験で、胃ガンの初発時期は A 群で実験開始後約 5 ヶ月、B 群で約 9 ヶ月、C 群で約 18 ヶ月と高濃

度群ほど早く、発生率も高濃度群のほうが急激に増大した。この実験において発生した肺ガンの場合も同様で、明瞭な量-反応関係が認められる (福田 1977)。

雌マウスの肩甲間に、週 1 回ずつ、ベンゾトリクロリドを 1 回に 25 μ l 又は 12.5 μ l ずつ塗布し続けたところ、25 μ l 塗布群では実験開始後 70 日目に、12.5 μ l 塗布群では 153 日目に乳頭腫の発生が認められた。210~215 日に生存したマウス全数について病理組織学的検索を行った結果、25 μ l 塗布群では 22 匹中、皮膚ガン 12 例、乳頭腫 4 例、肺ガン 1 例、肺腺腫 6 例、白血病 5 例、胸腺腫 1 例が認められ、12.5 μ l 塗布群では 19 匹中、皮膚ガン 6 例、乳頭腫 5 例、肺ガン 2 例、白血病 1 例であり、高濃度塗布群より腫瘍発生率は低下した (福田 1975)。

また、若齢マウスに 5~10 μ l のベンゾトリクロリドを塗布した実験で高率な皮膚ガンの発生を認めた報告もある。塗布量を更に 2.3 μ l と少なくし、7 週齢マウスに週 2 回ずつ、50 週間塗布し続け、塗布開始後 13 ヶ月で屠殺した群では、有効匹数 19 匹中、皮膚ガン 13 例、乳頭腫 5 例、肺ガン 1 例、肺腺腫 9 例、食道や胃のガン 5 例を認めている (福田 1977)。

このほか、平均 6.8ppm のベンゾトリクロリド蒸気を 1 回 30 分間ずつ、週 2 回、5 ヶ月間曝露させ、気管、気管支の上皮増殖の発生、肺腺腫の多発と悪性化傾向などを認めたことが報告されている (竹本 1977)。ベンゾトリクロリドはサルモネラ菌 TA100 に対して変異原性を示すが (Yasuo 1978)、この変異原性は溶液状態の場合よりも、ガス曝露の場合のほうがはるかに強く、ガス曝露条件下では代謝活性化なしに変異原性を示すことなどが報告されている (松下 1981)。

D. 考察

現行法でのベンゾトリクロリド及びその塩の標的健康影響は「肺がん」が労規則別表第一の二第七項で、「皮膚障

害」「気道障害」が労規則別表第一の二第四項で示されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表3に定められている（業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く）。また基発0329第32号（令和5年3月29日付）では「前眼部障害、皮膚障害、中枢神経障害、気道障害、副鼻腔炎、肝障害、腎障害、血液系障害、肺がん、内分泌系障害（甲状腺）、生殖毒性のおそれの疑い」と整理されている。

＜別表3＞

- 三 ベンゾトリクロリドによるせき、たん、胸痛、鼻汁、鼻出血、嗅覚脱失、副鼻腔くう炎、鼻ポリープ等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査
- 四 せき、たん、胸痛、鼻汁、鼻出血、嗅覚脱失、副鼻腔くう炎、鼻ポリープ、頸けい部等のリンパ節の肥大等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査
- 五 ゆうぜい、色素沈着等の皮膚所見の有無の検査
- 六 令第二十三条第九号の業務に三年以上従事した経験を有する場合は、胸部のエックス線直接撮影による検査

＜別表4＞

- 二 医師が必要と認める場合は、特殊なエックス線撮影による検査、喀痰かくたんの細胞診、気管支鏡検査、頭部のエックス線撮影等による検査、血液検査（血液像を含む。）、リンパ節の病理組織学的検査又は皮膚の病理組織学的検査

ア. 新たな標的健康影響の知見の検討

今回の文献調査において、ヒトのコホート研究で呼吸器がんと長期の作業歴との関連、および推定累積曝露とがん死亡（ただし消化器系がんや呼吸器

系がんは個別には含まない）との間に統計的に有意な関連性が報告されている。

イ. 遅発性疾病・早期健康影響に係る検討

本物質で想定されている遅発性疾病は、肺がんである。ヒトの知見の多くは混合ばく露によるものであり、本物質のばく露濃度との関連は明確ではない。動物試験では6.8ppm、1回30分、週2回、5か月間の吸入ばく露で気道上皮細胞の増殖性変化を認めている。

早期健康影響指標については、本物質での毒性影響として報告されている臓器は多岐にわたるが、急性中毒の症状は皮膚や粘膜に対する強い刺激作用による咳嗽、たん、胸痛、鼻汁、鼻出血、流涙等の報告がある。なおGHS分類での眼および皮膚刺激性は区分2の範囲で設定されている。

E. 結論

以上のことより、本物質については動物試験での粘膜上皮増殖性変化等が比較的低濃度で発生をしていることから、遅発性疾病の予防においては、がんに係るスクリーニング項目を医師が必要と認めた場合などにおいて一次健康診断で実施することが望ましい。また、自他覚症状が肺がんの予防に資する早期影響指標となるかは現時点では明確ではないことから、個人ばく露濃度測定等のばく露の評価を合わせて実施することが推奨される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 参考文献一覧

- (I) 福田一男、他、塩化ベンゾイル製造関連物質の発癌性 (II). 皮膚塗布実験結果、第48回日本産業衛生学会講演集、254-255、1975

- (2) 福田一男、他、塩化ベンゾイル製造関連物質の発癌性 (III). 第 49 回日本産業衛生学会講演集、390-391、1976
- (3) 福田一男、他、ベンゾトリクロリドの経口発癌、第 50 回日本産業衛生学会講演集、516-517、1977
- (4) 服部正次、癌のスクリーニング-肺癌-。総合臨床、302 (2)、249-253、1981
- (5) 松下秀鶴、他、塩化ベンゾイル製造関連物質の発癌性 (I). 予備的検討、第 48 回日本産業衛生学会講演集、252-253、1975
- (6) 松下秀鶴、他、揮発性化合物の変異原性試験方法、第 54 回日本産業衛生学会講演集、280-281、1981
- (7) 松下秀鶴、ベンゾトリクロリド中毒と健康管理。化学物質取扱い業務と健康管理、24-30、産業医学振興財団、東京、1982
- (8) 労働省労働衛生課、改訂特定化学物質等障害予防規則の解説、392、中央労働災害防止協会、東京、1984
- (9) 産業中毒便覧、後藤、他編、657-658、医歯薬出版、東京、1977
- (10) Sakabe et al., Cancer among benzoyl chloride manufacturing workers. *Annals New York Acad*, 271, 67-70, 1976
- (11) Sakabe et al., An updating report on cancer among benzoyl chloride manufacturing workers. *Ind Health*, 15, 173-174, 1977
- (12) 沢村献児、他、肺癌集検における喀痰細胞診断の意義、日本胸部臨床、37、777、1978
- (13) 新版危険・有害物便覧、労働省安全衛生部監修、670-671、中央労働災害防止協会、東京、1986
- (14) 竹本和夫、他、ベンゾトリクロリドばく露による肺腫瘍発生実験、第 50 回日本産業衛生学会講演集、514-515、1977
- (15) Yasuo K, et al., Mutagenicity of benzo-trichloride and related compounds. *Mut Res*, 58, 143-150, 1978
- *1) Sorahan T, Waterhouse JAH, Cooke MA, Smith EMB, Jackson JR and Temkin L (1983). A mortality study of workers in a factory manufacturing chlorinated toluenes. *Ann. Occup. Hyg.* 27, 173 - 182.
- *2) Wong O (1988). A Cohort mortality study of employees exposed to chlorinated chemicals. *Am. J. Ind. Med.* 14, 417 - 431.

令和6年度 労災疾病臨床研究補助金事業
遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングの方法に関する調査研究
(220101)

1. 個別化学物質の遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングに関する文献調査

5) エチルベンゼン

分担研究者

山本 健也 労働安全衛生総合研究所
化学物質情報管理研究センター

本研究では先行調査結果を踏まえて、エチルベンゼンに関する新たな知見を整理した。今回の文献調査において、ヒトの疫学研究による聴覚障害（高周波聴力障害）の報告に係る知見が複数更新された。この聴力障害とその時点とのばく露との間には関連が見られず、時間関係性の観点では遅発性の影響と考えられ、また離職後の生活への影響を考慮すると適切に予防をする必要がある。本物質で想定されている遅発性疾病について、がんについては動物で知見はあるもその標的臓器は明確ではなく、寧ろ前述した神経毒性の遅発性の予防を考慮する必要がある。早期健康影響指標について、エチルベンゼンの感受性の高い臓器は急性期では神経毒性（ラットの聴神経障害にかかる LAOEL500ppm）または腎障害（ラットの慢性ばく露の LOAEL75ppm）であるが、上記のヒトの長期ばく露によるばく露濃度で 30ppm が示されている。なお、GHS 政府分類における眼刺激性は区分2の範囲で設定されている。

以上のことより、ヒトにおいての発がんの知見は十分ではないが、聴力障害の知見が多く報告されており、遅発性疾病と同等に予防をする必要があることから、一次健康診断において聴力のスクリーニング検査を実施することが必要である。

また、本物質は非遅発性の標的影響の評価のみでは遅発性疾病の予防に資することは困難と考えられることから、一次健康診断において生物学的モニタリングを含む個人ばく露の正確な評価を引き続き実施することが推奨される。

A:研究目的

エチルベンゼンはスチレン単量体の中間原料、有機合成、溶剤、希釈剤に用いられる。本研究では先行調査結果（B-（1））を踏まえてエチルベンゼンに関する新たな知見の整理を行った。

B:研究方法

（1）エチルベンゼン 2002 年以降に新たに特定化学物質に指定された物質であることから、厚生労働省の化学物質リスク評価事業におけるリスク評価書・有害性評価書（2011）踏まえ、新たな知見を加筆した。（2）2002 年以降の文献情報については、以下の第二次資料を基に文献を検索した。

- ・ ATSDR TOXICOLOGICAL PROFILE FORETHYLBENZENE (2010)
- ・ 日本産業衛生学会 許容濃度の提案理由書 (2020)
- ・ 日本産業衛生学会 生物学的許容値 (2021) の提案理由 (2021)

（3）National Library of Medicine、PubMed で検索式「100-41-4 [rn] AND (epidemiology OR toxicology OR carcinogen) NOT (measurement method OR determination method OR synthesis OR GC OR GC-MS OR food)」を用い、先行調査が実施された 2011 年以降に発表されたものに絞り込み、特に健診項目への採用が望まれる健康影響（新たな有害性や新たなスクリーニングなど）やヒトの研究でばく露の情報等が含まれているものに関する文献の有無および内容について検討した。

C. 研究結果

2. 対象物質名称

名称：エチルベンゼン

別名：フェニルエタン、エチルベンゾール

化学式：C₈H₁₀

分子量：106.2

CAS 番号：100-41-4

3. 物理化学的性質

外観：無色の液体

比重（水＝1）：0.9

沸点：136℃

融点：-95℃

蒸気圧：0.9 kPa(20℃)

蒸気密度（空気＝1）：3.7

発火点：432℃

引火点（CC）：18℃

爆発限界（容量％）：上限 6.7 下限 1.0 vol%

溶解性（水）：0.015 g/100ml(20℃)

オクタノール／水分配係数(log Pow):3.2

換算係数：1 ppm＝4.34 mg/m³(25℃)

1 mg/m³＝0.23ppm(25℃)

3. GHS 政府分類

急性毒性（経口） 区分に該当しない

急性毒性（経皮） 区分に該当しない

急性毒性（吸入：ガス）

区分に該当しない
(分類対象外)

急性毒性（吸入：蒸気） 区分 4

急性毒性（吸入：粉塵、ミスト）

区分に該当しない

皮膚腐食性／刺激性 分類できない

眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性

区分 2B

呼吸器感作性 分類できない

皮膚感作性 区分に該当しない

生殖細胞変異原性 区分に該当しない

発がん性 区分 2

生殖毒性 区分 1B

特定標的臓器毒性（単回暴露） 区分 3
(気道刺激性、麻酔作用)

特定標的臓器毒性（反復暴露） 区分 1
(聴覚器、神経系)

誤えん有害性 区分 1

(1) 健康影響

ア 急性毒性 致死性 下表参照

モルモットに対し、2,000 ppm、6 時間 30 分のばく露により、中枢神経系の急性機能低下をもたらした。14)

	ラット	マウス	ウサギ
経口 LD50	3,500-4728 mg/kg	—	—
吸入 LC50	4,000 ppm (4h) 13,367 ppm (2h)	—	—
経皮 LD50	—	—	15,415 mg/kg
腹腔内 LD50	—	2,624 µl/kg	—

イ 皮膚腐食性／刺激性

本物質の蒸気はヒトの眼、鼻粘膜、呼吸器系へ強い刺激性を示す。ウサギの皮膚に対して壊死を伴う中等度の刺激性を有する。

ウ 眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性

ウサギの眼に対して軽度の刺激性を示し、角膜では傷害を与えないとする報告がある一方でわずかな不可逆性傷害を引き起こすとの報告もみられる。

エ 呼吸器感作性または皮膚感作性

感作性についての報告はされていない。

オ 遺伝毒性 3) In vitro では、ヒトリンパ

球細胞における姉妹染色分体交換試験及びマウス L5178Y リンフォーマ細胞の突然変異試験でのみ陽性を示し、その他の試験では陰性を示している。CHO 細胞を用いる染色体異常試験、ネズミチフス菌を用いる復帰突然変異試験では代謝活性化の有無に関わらず陰性を示し、ラット肝細胞においても染色体異常は陰性を示すと報告されている。In vivo では、ショウジョウバエの劣性致死試験は陰性との報告がなされている。

カ 発がん性

(1) 吸入ばく露 雌雄 50 匹を 1 群とする F344/N ラットを 0、75、250、750ppm のエチルベンゼンに 6 時間/日、5 日/週、104 週間にわたり吸入ばく露をする発がん性試験が行われた。その結果、750ppm にばく露の雄ラットは対照に比して著しく生存数が少なかった。また、750ppm にばく露の雄ラットは尿細管腺腫、腺腫とがんの混成誘発、および尿細管

における過形成の発生が対照に比して有意に多かった。12)

(2) 経口投与 3) 雌雄の SD ラットに 500 mg/kg/day を 4-5 日/週×104 週間強制経口投与した実験では、悪性腫瘍総数の増加がみられているが、特定の腫瘍の増加はみられていない。

(3) 発がん性評価 IARC(1999 年) 2B：ヒトに対して発がん性があるかもしれない ACGIH(2011 年) A3：動物実験では発がん性が確認されたがヒトの発がんとの関連が未知の物質 日本産業衛生学会(2004 年) 2B：人間に対しておそらく発がん性があると考えられる物質で、証拠が比較的十分でない物質。

キ 生殖毒性

(1) 吸入ばく露 3) マウスを 115 ppm に全妊娠期間ばく露した実験で、母動物では毒性はみられず、出生児で泌尿器の奇形が発生している。ラットを 138、552 ppm に 24 時間/日で妊娠期間の 9 日間ばく露した実験で吸収胚の増加と骨化遅延がみられ、552 ppm ではさらに過剰肋骨の増加及び泌尿器の奇形がみられている。ラットを 600 ppm に 24 時間/日で妊娠 7-15 日の 9 日間ばく露した実験で、母動物では中等度の毒性がみられ、胎児において体重の減少、骨化遅延、過剰肋骨の増加、内臓の奇形の増加及び尾の異常が出現している。また、ラットを 1,000 ppm に交配前に 7 時間/日×5 日/週×3 週間、さらに妊娠 1-19 日の 19 日間に 6-7 時間/日ばく露した実験で過剰肋骨が増加して

いる。母動物では肝臓、腎臓及び脾臓の重量増加が報告されている。ウサギを 100、1,000 ppm に 6-7 時間/日で妊娠 1-24 日の 24 日間ばく露した実験で生存胎児数が減少している。また、雄ウサギに 600 ppm を 7 時間/日×5 日/週×186 日間ばく露した実験で精巣の精上皮の変性が認められている。雄アカゲザルを 600 ppm に 7-8 時間/日×5 日/週×6 ヶ月間ばく露した実験で精巣管上皮の変性がみられている。

- (2) 経口投与 3) 雌ラットに 500、1,000 mg/kg を単回投与した実験で末梢ホルモン(LH、プロジェステロン、エストラジオール 17-β)レベルが低下しているが、データとしての信頼性は低い

ク 特定臓器毒性／全身毒性（単回ばく露）

ヒトでは、200ppm を超える濃度の 8 時間吸入試験で、気道の炎症、結膜炎等がみられた。14) マウスでは 1,430 ppm に数分間の吸入ばく露で、呼吸率(数)が 50%に減少している。3) モルモットでは、2,000 ppm に 6 時間のばく露で運動失調と意識消失がみられている。また、モルモットでの死亡所見で肺の充血、水腫や肺の充血がみられている。1,000 ppm では鼻への刺激、流涙がみられ、2,000 ppm では眼及び鼻粘膜への刺激、運動失調が起こり、5,000 及び 14 10,000 ppm では結膜刺激、鼻粘膜への刺激、よろめき、意識消失、振戦、四肢の攣縮、呼吸の変化がみられている。5,000 ppm 以上の濃度では脳の充血、肺の充血、浮腫がみられている。3) ウサギへの吸入ばく露で白血球、赤血球、ヘモグロビン及び血小板の減少がみられている。3)

ケ 特定臓器毒性／全身毒性（反復ばく露）

(1) 吸入ばく露 3) マウスを 1,200 ppm に 6 時間/日×4 日間ばく露した実験で死亡がみられている。3) ラットを 2,400 ppm に 6 時間/日×4 日間ばく露した実験で死亡がみられている。また、ラットを 6 時間/日×5 日/週×4 週間ばく露した実験で、382 ppm で肝臓の相対重量の増加、782 ppm で白血球数の増加がみられている。ラットを 7-8 時間/日×5 日/週×6 ヶ月間ばく露した実験では、400 ppm で肝臓及び腎臓の重量増加、1,250 ppm で肝細胞及び尿細管上皮の混濁腫脹がみられている。3) ウサギを 1,610 ppm に 6 時間/日×5 日/週×4 週間ばく露した実験で体重増加の抑制がみられている。また、ウサギを 600 ppm に 7-8 時間/日×5 日/週×6 ヶ月間ばく露した実験で精細管上皮の変性がみられている。ウサギを 750 ppm に 12 時間/日×7 日間ばく露した実験で脳内ドーパミンの減少がみられている。3) ラットを 400 ppm に 8 時間/日×5 日間ばく露した実験で、聴力の低下がみられている。14) 雄ラットを 400 ppm に 6 時間/日×6 日/週×13 週間ばく露した実験でも、聴力の低下がみられている。14)

- (2) 経口投与 3) ラットに 408 mg/kg/day を 5 日/週×6 ヶ月間強制経口投与した実験で肝細胞及び尿細管上皮の混濁腫脹がみられている。

<ヒトの影響>

2 つの石油化学工場から、エチルベンゼンと騒音に曝露した作業員 246 名 (28.3±5.1ppm のエチルベンゼンと平均 82.7dB(A)の騒音)、および作業員 307 名 (31.0±5.7ppm のエチルベンゼンと平均 83.5dB(A)の騒音)、および騒音のみに曝露した発電所工場の作業員 290 名 (84.3dB(A)の騒音)、および対照群(67.3dB(A)の騒音)として事務職

員327名に対して聴力と神経行動機能の評価した結果、聴力障害の有病率は、石油化学工場群において発電所群および対照群よりも有意に高かった。対照群と比較して、石油化学工場労働者の神経行動機能（学習と記憶を反映するスコア）は低下しており（ $P < 0.05$ ）、アセチルコリンエステラーゼ活性も低下していた。神経行動機能とアセチルコリンエステラーゼ活性との間に負の相関が示された。この結果、エチルベンゼンの曝露は、聴力障害、神経行動機能の障害、および神経伝達物質のバランスの乱れと関連している可能性がある*1）。

中国南部の5石油化学工場で働く1,496名の作業員（569人、524人、156人、452人、177人）の個々の累積騒音曝露量（CNE）とBTEXS（ベンゼン、トルエン、エチルベンゼン、キシレン、スチレン）曝露量の評価した。平均CNEは 93.27 ± 4.92 dB (A)・年であり、BTEXSの濃度は中国の職業曝露基準値を大幅に下回っていた。ロジスティック回帰分析の結果、CNEは聴力障害（HL）および高周波数聴力障害（HFHL）と一貫して正の関連を示した。言語周波数聴力障害（SFHL）とは関連しなかった。CNEの最低四分位群と比較して、最高四分位群ではHFHLのオッズ比（OR）が5.229（95%信頼区間:3.179、8.598）であった。2汚染物質モデル分析では、TEXS曝露はHL（オッズ比1.679、95%信頼区間1.086、2.597）、SFHL（オッズ比2.440、95%信頼区間1.255、4.744）、およびHFHL（オッズ比1.475、95%信頼区間1.077、2.020）と正の関連を示した。ただし、CNEとTEXSの同時曝露と聴力障害との間には相互作用は観察されなかった*2）。

1999年から2004年の間に実施された米国の全国健康栄養調査（National

Health and Nutrition Examination Survey）と職業情報ネットワーク（O*NET）のデータを用いた二次データ分析した。対象は、1,085人から2,471人の研究参加者で、血液バイオマーカー（1,4-ジクロロベンゼン、ベンゼン、エチルベンゼン、スチレン、トルエン、o-キシレン、およびm-/p-キシレン）で測定された個々の有機溶剤曝露と、自己報告による聴力障害、聴力検査による聴力障害、および自己報告による耳鳴りの関連性を複数の多変量ロジスティック回帰モデルで評価した結果、有機溶剤曝露は、自己申告による耳鳴りと統計的に有意な関連は認められなかったが、ベンゼン（オッズ比1.43、95%信頼区間1.15-1.78）、エチルベンゼン（オッズ比1.24、95%信頼区間1.02-1.50）、およびトルエン（オッズ比1.27、95%信頼区間1.06-1.52）の濃度は、調整後オッズ比で高周波聴力障害の有病率との間に関連性が認められた*3）

代謝

5名の男性ボランティアに12.5または25ppmのエチルベンゼンを6時間吸入ばく露し、ばく露終了2時間後までの血中エチルベンゼン濃度、ばく露開始後24時間までの尿中マンデル酸を測定しPBPKモデルと比較した結果、マンデル酸の尿中排泄は血中エチルベンゼンの消失よりも遅く、またマンデル酸およびフェニルグリオキシル酸とを相加した値と一致した*4）

D. 考察

現行法でのエチルベンゼンの標的健康影響は「発がんのおそれ」「中枢神経の抑制」「肝機能障害」「腎機能障害」「眼や上気道の刺激」が想定されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表3に定められている（業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く）。また基発

0329 第 32 号（令和 5 年 3 月 29 日付）
では「前眼部障害、中枢神経障害、末梢神経障害、聴力障害、気道障害、肝障害、腎障害、発がんのおそれの疑い、生殖毒性のおそれ」と整理されている。

<別表 3>

三 エチルベンゼンによる眼の痛み、発赤、せき、咽頭痛、鼻腔くう刺激症状、頭痛、倦けん怠感等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査

四 眼の痛み、発赤、せき、咽頭痛、鼻腔くう刺激症状、頭痛、倦けん怠感等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査

五 尿中のマンデル酸の量の測定（当該業務に常時従事する労働者に対して行う健康診断におけるものに限る。）

<別表 4>

二 医師が必要と認める場合は、神経学的検査、肝機能検査又は腎機能検査

ア. 新たな標的健康影響の知見の検討

今回の文献調査において、ヒトの疫学研究による聴覚障害（高周波聴力障害）の報告に係る知見が複数更新された。この聴力障害とその時点とのばく露との間には関連が見られず、時間関係性の観点では遅発性の影響と考えられ、また離職後の生活への影響を考慮すると適切に予防をする必要がある。

イ. 遅発性・早期健康影響に係る検討

本物質で想定されている遅発性疾患について、がんについては動物で知見はあるもその標的臓器は明確ではなく、寧ろ前述した神経毒性の遅発性の予防を考慮する必要がある。

早期健康影響指標について、エチルベンゼンの感受性の高い臓器は急性期では神経毒性（ラットの聴超神経障害にかかる LAOEL500ppm）または腎障害（ラットの慢性ばく露の LOAEL75ppm）

であるが、上記のヒトの長期ばく露によるばく露濃度で 30ppm が示されている。なお、GHS 政府分類における眼刺激性は区分 2 の範囲で設定されている。

E. 結論

以上のことより、ヒトにおいての発がんの知見は十分ではないが、聴力障害の知見が多く報告されており、遅発性疾患と同等に予防をする必要があることから、一次健康診断において聴力のスクリーニング検査を実施することが必要である。

また、本物質は非遅発性の標的健康影響の評価のみでは遅発性疾患の予防に資することは困難と考えられることから、一次健康診断において生物学的モニタリングを含む個人ばく露の正確な評価を引き続き実施することが推奨される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 参考文献一覧

- 1) 化学工業日報社「15911 の化学商品（2011）」
- 2) 経産省製造・輸入量実態調査
- 3) 既存化学物質等安全性（ハザード）評価シート（1997）、化学物質評価研究機構（CERI）
- 4) 化学物質の環境リスク初期評価（2002）、環境省
- 5) Booklet of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices（2004）、ACGIH
- 6) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices（1991）、ACGIH
- 7) 許容濃度の勧告 日本産業衛生学雑誌 46 巻（2004）、日本産業衛生学会
- 8) 許容濃度提案理由書 日本産業衛生学雑誌 43 巻（2001）、日本産業衛生学会
- 9)

<http://monographs.iarc.fr/monoeval/crthall.html>, IARC

10) 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 ICSC 番号 0268 (1995)、IPCS

11) IARC Monograph Vol.77 (2000)

12) NTP TR-No.466 Toxicology and Carcinogenesis Studies of Ethylbenzene in F344/N Rats and B6C3F1 Mice(Inhalation Studies)(1999)

13) 環境省ホームページ

14) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices,7th Edition - 2011 Supplement.

*1) Zhang M, Wang Y, Wang Q, Yang D, Zhang J, Wang F, Gu Q. Ethylbenzene-induced hearing loss, neurobehavioral function, and neurotransmitter alterations in petrochemical workers. *J Occup Environ Med.* 2013 Sep;55(9):1001-6. doi: 10.1097/JOM.0b013e31829f3142. PMID: 23969497.

*2) Zhang Y, Liu Y, Li Z, Liu X, Chen Q, Qin J, Liao Q, Du R, Deng Q, Xiao Y, Xing X. Effects of coexposure to noise and mixture of toluene, ethylbenzene, xylene, and

styrene (TEXS) on hearing loss in petrochemical workers of southern China. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2023 Mar;30(11):31620-31630. doi:

10.1007/s11356-022-24414-6. Epub 2022 Nov 30. PMID: 36449247.

*3) Staudt AM, Whitworth KW, Chien LC, Whitehead LW, Gimeno Ruiz de Porras D. Association of organic solvents and occupational noise on hearing loss and tinnitus among adults in the U.S., 1999-2004. *Int Arch Occup Environ Health.* 2019 Apr;92(3):403-413. doi: 10.1007/s00420-019-01419-2. Epub 2019 Feb 26. PMID: 30806784; PMCID: PMC8849935.

*4) Marchand A, Aranda-Rodriguez R, Tardif R, Nong A, Haddad S. Human inhalation exposures to toluene, ethylbenzene, and m-xylene and physiologically based pharmacokinetic modeling of exposure biomarkers in exhaled air, blood, and urine. *Toxicol Sci.* 2015 Apr;144(2):414-24. doi: 10.1093/toxsci/kfv009. Epub 2015 Jan 19. PMID: 25601989.

令和6年度 労災疾病臨床研究補助金事業
遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングの方法に関する調査研究
(220101)

1. 個別化学物質の遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリング
に関する文献調査

6) エチレンイミン

分担研究者

立道 昌幸 東海大学医学部基盤診療学系
衛生学公衆衛生学
山本 健也 労働安全衛生総合研究所
化学物質情報管理研究センター

本研究では先行調査結果を踏まえて、エチレンイミン及びその塩に関する新たな知見の整理した。今回の文献調査において、新たな標的健康影響及びそのばく露濃度に係る知見は得られていない。本物質で想定されている遅発性疾患は動物試験に基づく肺がんまたは肝臓がんであり、13ppm18 か月投与で高頻度で発生している。しかしヒトでの知見は無い。なお、二次健康診断項目として設定されている骨髓性細胞算定については、骨髓増殖性又は抑制疾患を想定したものと思われるが、有害性情報としてヒトおよび動物での当該臓器毒性に関する知見は見当たらない。

早期健康影響指標については、本物質では皮膚および眼刺激性でGHS区分1の範囲である。なお、濃度は未定であるがヒトへの刺激性にかかる知見が報告されている。

以上のことより、刺激症状を早期健康影響指標として引き続き一次健康診断項目として実施することが望ましい。なお、動物で比較的低濃度ばく露での肝および腎障害が見られていることから、二次健康診断での肝・腎臓のスクリーニング項目を、または一次健康診断の医師が必要と認める場合の項目として追加をすることは検討が望ましい。なお、二次健康診断における骨髓性細胞の検査は、現時点でその根拠が明確ではないことから、削除を検討することが望ましく、更なる知見の集積が必要である。

A:研究目的

エチレンイミンは農薬、有機合成、各種高分子化合物（ポリエチレンイミンなど）として用いられる。本研究では先行調査結果（B-（1））を踏まえてエチレンイミンに関する新たな知見の整理を行った。

B:研究方法

（1）2002 年以前の文献情報については、「中央労働災害防止協会 労働衛生調査分析センター 特殊健康診断に係る調査研究事業 個別物質の検討報告書（平成 16 年度報告書）. 別冊. 4-17 エチレンイミン. 平成 17 年 3 月。」を引用の上、その後の知見について加筆した。

（2）2002 年以降の文献情報については、下記の情報を第二次資料とし、第一次資料を選択、入手した。

・日本産業衛生学会許容濃度提案理由書（2018）

（3）National Library of Medicine、PubMed で検索式「151-56-4 [rn] AND (epidemiology OR toxicology OR carcinogen) NOT (measurement method OR determination method OR synthesis OR GC OR GC-MS OR food)」を用いて、先行調査が実施された 2018 年以降に発表されたものに絞り込み、特に健診項目への採用が望まれる健康影響（新たな有害性や新たなスクリーニングなど）やヒトの研究でばく露の情報等が含まれているものに関する文献の有無および内容について検討した。

C. 研究結果

4. 対象物質名称

名称：エチレンイミン

別名：Aziridine Azacycloprane Ethyleneimine

化学式： V_2H_5N / CH_2NHCH_2

分子量：43.10

CAS 番号：151 - 56 - 4

5. 物理化学的性質

性状 刺激臭（強アンモニア臭）のある、無色の液体

沸点(°C) 56～57

融点(°C) -74

比重（水=1）0.8

密度（g/cm³）

水への溶解度（g/100mℓ） 混和する

（温度条件°C）

蒸気圧（kPa）21.3

（20°C）

相対蒸気密度（空気=1） 1.5

20°Cでの蒸気/空気混合気体の相対密度（空気=1） 1.1

引火点(°C C.C.) -11

発火温度（°C） 322

爆発限界（vol%空気中）3.6～46

LogPow(オクタノール/水分配係数)

3. GHS 政府分類

急性毒性（経口） 区分 2

急性毒性（経皮） 区分 1

急性毒性（吸入：ガス） 区分に該当しない

急性毒性（吸入：蒸気） 区分 1

急性毒性（吸入：粉塵、ミスト） 分類できない

皮膚腐食性/刺激性 区分 1

眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性 区分 1

呼吸器感作性 分類できない

皮膚感作性 分類できない

生殖細胞変異原性 区分 1B

発がん性 区分 2

生殖毒性 区分 2

特定標的臓器毒性（単回暴露） 区分 1（中枢神経系、呼吸器、腎臓）

特定標的臓器毒性（反復暴露） 区分 1（呼吸器、肝臓、腎臓）

誤えん有害性 分類できない

4. 用途

農薬、有機合成、各種高分子化合物（ポリエチレンイミンなど）

5. 生体影響・代謝

ア）生体影響

a) 急性影響

刺激性の強い物質で、粘膜や皮膚に触れると激しい薬傷を起こし、皮膚についた場合は潰瘍、眼に入った場合は失明、吸入した場合は肺炎や気道浮腫を起こし、死亡することもある。膠質反応が陽性を示した例から肝炎が、アルブミン尿を示した例から腎炎の発症が推定されている。

動物実験では、ラット、ウサギ、イヌにおいて腎尿細管や皮質の壊死など腎障害が見られている[1, 2] [3]。

b) 慢性影響

エチレンイミンを含有する架橋剤(PFA, polyfunctional aziridine)の使用職場において、喘息、アレルギー性皮膚炎、蕁麻疹が発症しており、死亡例も報告されている。

動物実験では、カタル性気管支炎、リンパ節のリンパ系細胞の減少、肝と腎の退行性変化が報告されている[4]。

c) 発がん性

ヒトにおける発がん性の報告は見当たらない。

動物実験では、経口投与により肺がんと肝がんの有意な発生増加がみられ、皮下注射の接種部位には肉腫が発生している。米国 NIH はエチレンイミンを発がんのポジティブコントロールとしている[5]。

エチレンイミンは全ての変異原の検出系、遺伝子変異（微生物、植物、ほ乳動物）、有糸分裂組み換え、染色体異常および優性致死で陽性である[6]。

d) 生殖毒性

ヒトにおける報告は見あたらない。

妊娠ラットへの20日間曝露では、母獣の体重増加の抑制、妊娠率の低下、および胎児に血腫の発生が見られた[7]。

雄ラットへの24時間曝露では、精巣、精巣上体、精管に障害が見られた[8]。

雄ラットに17週間曝露した後、受胎させた時、新生児の体重増加が著しく抑制され、遅発性の影響も見られた[8]。

妊娠6-14日のマウスにエチレンイミンを反復して皮下注射した場合、胎児の中樞

神経、眼、耳、頭蓋顔面の発育異常が見られ、胎児死亡も見られた[8]。

イ) 代謝

a) 影響の発現に関連する代謝に関する知見

14C -エチレンイミンをラットの腹腔内に投与した実験では、14C は肝、小腸、盲腸、脾など全身に広く分布した。呼気からはエチレンイミンとして1.6%、CO₂ として4.3%が24時間以内に排泄され、エタノールアミンと思しき物質も検出された。これら呼気から排泄される14Cの生物学的半減期は6時間と算出された。尿からは投与量の48%が24時間以内に排泄され、生物学的半減期は16時間と56日の2相性であった[9]。

b) バイオロジカルモニタリングに関連する代謝に関する知見

ラットにおいては、投与された14C-エチレンイミンの約半分は尿から排泄された。14C として測定されているので、どのような代謝物として排泄されているかは不明であるが、呼気中からエタノールアミンと推定される物質が検出されている[9]。

In vitro 実験では、エチレンイミンはDNAのメチル化、脱プリン、更にはグアニンの開環を起こす[10]。

ウ) 量影響関係・量反応関係及び標的臓器

a) 急性影響

5人の学生が立てこもった部屋（10×14フィート）に500 mlの家庭用アンモニアを投げ入れ、200 mlのイソペンタンをドアの下から注ぎ入れ、その1時間後に20 gのエチレンイミンを窓から、そして100 gのエチルエチレンイミンをドアの下から注ぎ入れたところ、学生達は1.5-2時間後に流涙と眼のうずきを訴え、部屋から出てきた。激しい嘔吐と咳により治療を必要とした。初発症状は5人全てが悪心と嘔吐、流涙と羞明および上気道炎であった。全員に血液濃縮と好酸球増多が見られた。また全員が入院10日目に膠質反応(CCF test) 強陽性を示し、肝炎が疑われた。アルブミン尿が

4名に、発熱は3名に見られた。肺活量の低下が4名に見られたが胸部X線の異常はなかった。全員が6ヶ月以内に症状の消失を見た[11]。部屋の高さを3mと仮定して20gのエチレンイミンが全て蒸気化したとすると推定濃度は158.7 mg/3, 90 ppmとなる。

エチレンイミンをコンテナに移す作業をする時にその蒸気に約30分間曝露された化学工場の従業員は、何回か嘔吐し、息苦しさを訴え、曝露後1時間以内に入院した。有毒マスクは装着していたがフィットしていなかったようである。入院時、眼の刺激と流涙、くしゃみと鼻づまりがひどく、会話と嚥下が困難であった。声門部の浮腫により気管切開及び人工呼吸器が必要となり、内視鏡によると咽頭、気管及び気管支の粘膜が破壊されていた。ステロイドと抗生物質が投与されて徐々に回復し、2ヶ月後に退院できた。その後、再感染により再入院し、急性気道閉塞で死亡した。剖検によると線維化が進んでいたにもかかわらず、ほとんどの気道粘膜が顆粒層に置き換わっており、広範囲に肺気腫と気管支肺炎が起っていた[12]。

動物における吸入毒性はラットでLC50として100 mg/m³/2h、マウスで400 mg/m³/2hと報告されている[8]。

動物実験では、ラット、ウサギ、イヌにおいて腎尿細管や皮質の壊死など腎障害が見られている[1, 2] [3]。イヌにエチレンイミンを1 µL/kg body weightで2回静脈注射した場合、最初に腎尿細管の壊死、続いて皮質の壊死が起った[3]。ラットでは、8週間まで観察した時、壊死は時間経過とともに重篤度が強くなり、その範囲も広がっていた[1]。壊死が軽い場合は尿中NAG(N-acetyl-glucosaminidase)の上昇が見られた[3]。

b) 慢性影響

近年、エチレンイミン含有架橋剤(PFA, polyfunctional aziridine)の使用職場においてアレルギー性の呼吸器障害や皮膚障害の

発生が多く報告されている。しかしながら、その曝露レベルについての情報はない。

1992年2月から11月までに織物工場で染料の吹き付け作業員5名(男1名、女4名、年齢18-52歳(平均35歳))が死亡し、22名が重症であった。この吹き付け用染料中にはPFA架橋剤が含まれていた。これは非常に気化しにくいので通常は吸入しないのだが、この作業場では噴霧していたのでエアロゾルの形で吸入した[13]。

PFA含有印刷インクを使用している印刷工場における調査では、51名の作業員のうち13名が手に接触皮膚炎を発症し、そのうち5名が顔にも皮膚炎を起こしていた[14]。エチレンイミン濃度が高かった場合は発生率が高く、希釈されていないエチレンイミンを取り扱っていた混合作業者では8名中6名、2-4%液を取り扱っていた印刷作業員では22名中7名、取扱いのない作業員31名には発生が見られなかった。また、発生までの期間も混合作業者は平均3.2ヶ月、印刷作業員は平均6.2ヶ月と濃度が高い程短時間で発症していた。

23歳の吹き付け塗装作業員はPFA架橋剤入りのペンキを使い始めて1ヶ月以内に発疹が手から前腕へと広がった。その1ヶ月後には発疹はひどくなり、気管支炎の治療も受けた。さらに1ヶ月後には絶えまない咳のため気管支拡張剤を吸入した。2週間の休暇中は気管支拡張剤の使用が減り、蕁麻疹および発疹も改善した。8ヶ月後にMSDSを持って産業医を訪ねた時にはほぼ全身に皮膚炎症状が見られ、アジリジン架橋剤による遅発性過敏性接触皮膚炎と診断された。肺機能検査では、FVC 4.7 L(97%), FEV1 3.74 L(87%)であった。9ヶ月後に離職してからは皮膚症状及び喘息も軽快した。離職1ヶ月後のメサコリン誘発試験では0.5 mg/mlでFEV1が20%低下した(PC20)。曝露から離れると症状の改善が見られたことから、職業起因性とみなされた[15]。

喘息と皮膚炎を起こした症例によると、患者と製品との距離は約1メートルで、曝

露中には、気道部位の症状はなく、鼻水、くしゃみ発作、呼吸困難のいずれも現れなかった。曝露時間は約 60 分であり、曝露終了約 6 時間後に絞扼感と呼吸困難、結膜炎、眼瞼浮腫及び顔面・頸部の蕁麻疹が現れた[16]。アセチルコリンによる誘発試験では全気道抵抗の上昇や乾性ラ音（ギー音）など非特異的な気道過敏性反応が認められた。

ラットに 10 mg/m³ (6 ppm) のエチレンイミンを 1 日 4 時間、1.5 ヶ月間曝露した実験では、カタル性気管支炎、リンパ節のリンパ系細胞の減少、肝と腎の退行性変化が報告されている[4]。

c) 発がん性

13 ppm のエチレンイミンを含有する飼料を 18 ヶ月投与されたマウスにおいては肝がんが雄で 15/18、雌で 11/18、肺がんは雌雄とも 15/18 に発生した。

ラットに週 2 回、67 回、総量 20 mg/kg のエチレンイミンを皮下注射した実験では、雄で 5/6、雌で 1/6 の注射部位に肉腫が発生した[17]。in vitro 実験の変異原性試験等は全て陽性である。

d) 生殖への影響

妊娠ラットに 10 mg/m³ (6 ppm) のエチレンイミンを 20 日間曝露した時、母獣の体重増加が顕著に抑制されて、妊娠率が下がり、胎児には血腫が見られた[7]。

雄ラットに 0.8 mg/m³ (0.5 ppm) のエチレンイミンを 24 時間曝露した時、精巣、精巣上体、精管に障害が見られた[8]。

雄ラットに 0.7 mg/m³ (0.5 ppm) のエチレンイミンを 17 週間曝露した後に受胎させた時、新生児の体重増加が著しく抑制され、遅発性の影響も見られた[8]。

妊娠 6 - 14 日のマウスに総量 41.76 mg/kg のエチレンイミンを皮下注射した場合、胎児の中樞神経、眼、耳、頭蓋顔面の発育異常が見られ、胎児死亡も見られた[8]。

エ) 影響の自然史

高濃度曝露による気道や腎臓の壊死は、時間経過と共に重篤度が増し、範囲も広がる。

D. 考察

現行法でのエチレンイミンの標的健康影響は「皮膚障害」「前眼部障害」「気道・肺障害」が労規則別表第一の二第四項で、「呼吸器系の障害」「中枢神経系の障害」「皮膚及び粘膜の障害（特に眼、上気道）」が特化則では想定されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表 3 に定められている（業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く）。また基発 0329 第 32 号（令和 5 年 3 月 29 日付）では「前眼部障害、皮膚障害、中枢神経障害、気道障害、肝障害、腎障害、発がんのおそれの疑い、生殖毒性のおそれの疑い」と整理されている。

<別表 3>

三 エチレンイミンによる頭痛、せき、たん、胸痛、嘔おう吐、粘膜刺激症状等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査

四 頭痛、せき、たん、胸痛、嘔おう吐、粘膜刺激症状等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査

五 皮膚炎等の皮膚所見の有無の検査

<別表 4>

二 骨髓性細胞の算定

三 医師が必要と認める場合は、胸部のエックス線直接撮影若しくは特殊なエックス線撮影による検査、喀痰かくたんの細胞診、気管支鏡検査又は腎機能検査

ア. 新たな標的健康影響の知見の検討

今回の文献調査において、新たな標的健康影響及びそのばく露濃度に係る知見は得られていない。

イ. 遅発性・早期健康影響に係る検討

本物質で想定されている遅発性・早期健康影響は動物試験に基づく肺がんまたは肝臓がんであり、13ppm18 か月投与で高頻度で発生している。しかしヒトでの知見は無い。なお、二次健康診断項目として設定

されている骨髓性細胞算定については、骨髓増殖性又は抑制疾患を想定したものであると思われるが、有害性情報としてヒトおよび動物での当該臓器毒性に関する知見は見当たらない。

早期健康影響指標については、本物質では皮膚および眼刺激性で GHS 区分 1 の範囲である。なお、濃度は未定であるがヒトへの刺激性にかかる知見が報告されている。

E. 結論

以上のことより、刺激症状を早期健康影響指標として引き続き一次健康診断項目として実施することが望ましい。なお、動物で比較的低濃度ばく露での肝および腎障害が見られていることから、二次健康診断での肝・腎臓のスクリーニング項目を、または一次健康診断の医師が必要と認める場合の項目として追加をすることは検討が望ましい。なお、二次健康診断における骨髓性細胞の検査は、現時点でその根拠が明確ではないことから、削除を検討することが望ましく、更なる知見の集積が必要で。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 引用文献

Whitbourn, R.J., M.A. Henry, and J.D. Tange, Pattern of renal cortical scarring after experimental papillary necrosis. *Pathology*, 1984. 16(3): p. 272-7.

2. Davies, D.J., The early changes produced in the rabbit renal medulla by ethyleneimine: electron-microscope and circulatory studies. *J Pathol*, 1970. 101(4): p. 329-32.

3. Ellis, B.G., R.G. Price, and J.C. Topham, The effect of papillary damage by ethyleneimine on kidney function and some

urinary enzymes in the dog. *Chem Biol Interact*, 1973. 7(3): p. 131-41.

4. IARC, Aziridine. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk to Man, 1975. 9: p. 37-46.

5. Innes, J.R.M., et al., Bioassay of pesticides and industrial chemicals for tumorigenicity in mice: A preliminary note. *J Nat Cancer Inst*, 1969. 42: p. 1101-1114.

6. Verschaeve, L. and M. Kirsch-Volders, Mutagenicity of ethyleneimine. *Mutat Res*, 1990. 238(1): p. 39-55.

7. ACGIH, ed. Ethyleneimine. 7th ed. Documentation of TLVs and BEIs, ed. ACGIH. 2001, ACGIH: Cincinnati.

8. RTECS, Ethyleneimine. 2002, NIOSH.

9. Wright, G.J. and V.K. Rowe, Ethyleneimine: Studies of the distribution and metabolism in the rat using carbon-14. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1967. 11: p. 575-584.

10. Vodicka, P. and K. Hemminki, The prospects of the development of the method for monitoring of occupational exposure to some alkylating agents. *Sci Total Environ*, 1991. 101(1-2): p. 121-30.

11. Weightman, J. and J.P. Hoyle, Accidental exposure to ethyleneimine and N-ethyleneimine vapors. *JAMA*, 1964. 189(7): p. 543-545.

12. Jones, R.M. and J.V. Farman, Ethyleneimine poisoning. A case report. *Eur J Intensive Care Med*, 1976. 2(4): p. 181-5.

13. Sanz, P. and A. Prat, Toxicity in textile air-brushing in Spain. *Lancet*, 1993. 342(8865): p. 240.

14. Garabrant, D.H., Dermatitis from aziridine hardener in printing ink. *Contact Dermatitis*, 1985. 12(4): p. 209-12.

15. Leffler, C.T. and D.K. Milton, Occupational asthma and contact dermatitis in a spray painter after introduction of an

- aziridine cross-linker. *Environ Health Perspect*, 1999. 107(7): p. 599-601.
16. Holzel, C., M.C. Dietz, and G. Triebig, [Occupational aziridine asthma in an engineer at a printing office]. *Pneumologie*, 2003. 57(3): p. 149-52.
 17. Chusaibou, Ethyleneimine. 1988, Chusaibou: Tokyo. p. 198-205.

令和 6 年度 労災疾病臨床研究補助金事業
遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングの方法に関する調査研究
(220101)

1. 個別化学物質の遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングに関する文献調査

7) 塩化ビニル

分担研究者

山本 健也 労働安全衛生総合研究所
化学物質情報管理研究センター

本研究では先行調査結果を踏まえて、塩化ビニルに関する新たな知見の整理を行った。今回の文献調査において、肝細胞がんおよび肝血管肉腫、およびレイノー症状との関連が指摘されている微小血管循環障害にかかる疫学情報が補完された。また新たにヒトの疫学知見として肺がん、軟部組織腫瘍および血液造血器腫瘍に係る知見の報告が確認された。このうち肺がんおよび血液造血器腫瘍については、他の大規模コホート研究では必ずしもその関連が見られていないことから、今後の知見の集積を待つ必要がある。また、動物試験で生殖毒性に係る知見が認められており、今後の情報収集の継続が必要である。本物質で想定されている遅発性疾病は、ヒトの知見に基づく肝血管肉腫をはじめとする肝臓の腫瘍、およびレイノー症状などの微小血管循環障害が挙げられる。

早期健康影響としての肝障害については、ヒトの知見における気中ばく露濃度にかかる知見はほとんど見られない。生殖毒性試験期間ばく露における母体毒性としての肝障害が NOAEL10ppm で得られているが、動物の発がん試験で肝血管肉腫等での LOAEL50ppm が報告されている。なお GHS 政府分類では眼刺激性・皮膚刺激性の区分は設定されていない。

以上のことより本物質では非発がん性の標的影響の評価のみでは遅発性疾病の予防に資することは困難と考えられることから、肝臓がんに係るスクリーニング項目を引き続き一次健康診断で実施することが望ましい。

なお、一次健康診断において検査項目の設定が可能な非発がん性の早期健康影響指標の知見に乏しいことから、個人ばく露濃度測定等のばく露の評価を合わせて実施することが推奨される。

なお、一次健康診断の胸部エックス線検査については、動物試験等での知見が見られるもののヒトの知見が明確ではないことから、現在のばく露期間の条件を付した実施の継続、または過剰なばく露が疑われた場合の二次健康診断等での実施について今後検討が望ましい。

A:研究目的

塩化ビニルはポリ塩化ビニル、塩化ビニル酢酸ビニル共重合体の合成、塩化ビニルデノー塩化ビニル共重合体の合成に用いられる。本研究では先行調査結果（B-（1））を踏まえて、塩化ビニルに関する新たな知見の整理を行った。

B:研究方法

（1）2002 年以前の文献情報については、「中央労働災害防止協会 労働衛生調査分析センター 特殊健康診断に係る調査研究事業 個別物質の検討報告書（平成16 年度報告書）. 別冊. 4-18 塩化ビニル. p782-789, 平成 17 年 3 月.」を引用の上、その後の知見について加筆した。

（2）2002 年以降の文献情報については、下記の情報を第二次資料とし、第一次資料を選択、入手した。

USEPA-IRIS(2007)

IARC-monograph97/100F(2012)

日本産業衛生学会許容濃度提案理由書(2017)

ATSDR(2024)

（3）National Library of Medicine、PubMed で検索式「75-01-4 [rn] AND (epidemiology OR toxicology OR carcinogen) NOT (measurement method OR determination method OR synthesis OR GC OR GC-MS OR food)」を用い、先行調査が実施された 2002 年以降に発表されたものに絞り込み、特に健診項目への採用が望まれる健康影響（新たな有害性や新たなスクリーニングなど）やヒトの研究でばく露の情報等が含まれているものに関する文献の有無および内容について検討した。

C. 研究結果

2. 対象物質名称

名称：塩化ビニル

別名：Vinyl chloride Chloroethene Chloroethylene 塩化ビニルモノマー VCM

化学式：C₂H₃Cl/ H₂C = CHCl

分子量：62.50

CAS 番号：75-01-4

3. 物理化学的性質

性状 特徴的な臭気のある、無色の圧縮液化ガス

沸点(°C) -13

融点(°C) -154

比重（水=1） 0.90

密度（g/cm³）

水への溶解度

（g/100mℓ） 溶けない

（温度条件°C）

蒸気圧（kPa）（°C）

相対蒸気密度（空気=1） 2.2

20°Cでの蒸気／空気混合気体の相対密度（空気=1）

引火点(°C C.C.) -78

発火温度（°C） 472

爆発限界（vol%空气中） 3.6 ～ 33

LogPow(オクタノール/水分配係数) 0.6

3. GHS 政府分類

急性毒性（経口） 区分に該当しない

急性毒性（経皮） 分類できない

急性毒性（吸入：ガス）

区分に該当しない

急性毒性（吸入：蒸気）

区分に該当しない
（分類対象外）

急性毒性（吸入：粉塵、ミスト）

区分に該当しない
（分類対象外）

皮膚腐食性／刺激性

分類できない

眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性

分類できない

呼吸器感作性 分類できない

皮膚感作性 分類できない

生殖細胞変異原性 区分 2

発がん性 区分 1A

生殖毒性 区分 2

特定標的臓器毒性（単回暴露）

区分 1（中枢神経

系)、区分 3 (麻醉作用)
特定標的臓器毒性 (反復暴露)
区分 1 (血管系、神経系、肝臓、生殖器 (男性)、骨)
誤えん有害性 区分に該当しない (分類対象外)

4. 用途

ポリ塩化ビニル、塩化ビニルー酢酸ビニル共重合体の合成、塩化ビニルデノー塩化ビニル共重合体の合成に用いられる。

5 生体影響・代謝

5-ア) 生体影響

5-ア) -1 急性毒性

塩化ビニルによる急性中毒の症状としては、めまい、嘔気、頭痛がみられる。高濃度ばく露においては、塩化ビニルは麻醉作用があり、かつては麻醉薬として使用可能と考えられていた (Patty et al., 1930; Peoples & Leake, 1933; Oster et al., 1947)。

塩化ビニル気中濃度 1% (26,000 mg/m³) では、意識障害と不整脈を引き起こす。2.5% の塩化ビニル濃度に 3 分間ばく露された 2 人の従業員が、めまい、見当識障害、足底の灼熱感を起こしたが、30 分後には若干の頭痛を除いて回復したという報告がある (Danziger, 1960)。

液状塩化ビニルを素手で触れた後では、紅斑、第 2 度熱傷を起こしたが、その後、後遺症無く回復した報告 (Harris, 1953) があり、塩化ビニルの接触による結膜外傷では、15 分間の生理食塩水での洗浄にて、48 時間後に回復した報告がある (McLaughlin, 1946)。

5-ア) -2 亜急性・慢性毒性

約 1000ppm (2590 mg/m³) の塩化ビニル気中濃度に 1 ヶ月から数年間、ばく露された作業者に、「vinyl chloride illness」と呼ばれる特異的な病理学的症候群が報告された。その症候群では、耳痛、頭痛、めまい、視覚障害、倦怠感、食欲不振、嘔気、睡眠障害、呼吸困難、胃痛、左右季肋部痛、四肢

の痛みとズキズキ感、四肢の冷感、性欲の減退、体重減少を呈する (Thiess & Versen, 1974)。臨床的には、続発的に先端骨変形を呈す骨変化を伴った硬化浮腫症様手指、レイノー病と同様の末梢循環障害、特異な組織学的現象を伴った肝腫大・脾腫、呼吸器症状が報告されている (Lange et al., 1974; Suci et al., 1975; Veltmann et al., 1975; Lelbach & Marsteller, 1981)。

5-ア) -2-1 皮膚・骨への影響

職業性先端骨変形は、ポリ塩化ビニル製造工程で高濃度ばく露を受けた作業者に多く見られる (Harris & Adams, 1967)。これは手指や足趾の末節骨に見られる脱石灰化を引き起こす、稀な骨疾患である。先端骨変形は、うづき、圧痛、しびれ、蒼白、四肢、特に手のチアノーゼ、動脈疾患であるレイノー現象がみられる。

硬化浮腫症様変化が、手や前腕の皮膚、四肢と仙腸関節や四肢に骨破壊としてみられる (Lange et al., 1974)。

5-ア) -2-2 肝臓への影響

塩化ビニルのばく露により、肝腫大に加え脾腫、または脾腫のみ、更に様々な肝臓の組織学的変化がみられた (Lange et al., 1974; Ho et al., 1991)。180 人のポリ塩化ビニル製造作業者のうち 17 人に肝硬変ではない組織学的細胞障害がみられた (Lelbach & Marsteller, 1981)。

局所的な肝細胞の過形成と局所的な静脈洞細胞と肝細胞の混合過形成が、塩化ビニルばく露によって引き起こされる (Tamburro et al., 1984)。

肝血管肉腫の前駆状態として、被膜下の線維化、進行性の門脈の線維化、小葉間結合組織の増殖がみられ、これらは局所の刺激効果と静脈洞細胞と肝細胞の増殖に関連したものである (Popper & Thomas, 1975; Gedigk et al., 1975)。

他の研究では、高濃度塩化ビニルばく露作業 21 人の死亡例にて、肝硬変ではない門脈線維化と門脈圧亢進症の後遺症が原因で死亡した例が 2 例報告されている

(Lelbach, 1996)。

5-ア) -2-3 心血管系への影響

1100 人の塩化ビニル作業者を対象とした 7 年間のコホート研究において、すでに報告のあったレイノー病以外の循環器疾患についても、発生率の上昇が報告された (Laplanche et al., 1992)。それら発生率上昇の主なものは高血圧とその他循環不全によるものであった。同様に、105 人の 4~1036 mg/m³ の塩化ビニルにばく露された、塩化ビニル取扱作業者とポリ塩化ビニル取扱作業者を対象とした 5 年間のコホート研究では、動脈性高血圧と冠状動脈性心疾患の発生率が、対照群と比較して、明らかに高かった (Kotseva, 1996)。

化学物質に曝露した退職者 761 名 (男性 97%) のうち inclusion criteria を満たした 21 人について、VCM のみに職業上曝露した 179 人のうちに対して、VCM への職業曝露から離脱後長期経過後の毛細血管鏡検査により残存する長期的な微小循環異常を評価した。曝露期間は 29.8±1.9 年、曝露後期間は 15.9±2.4 年であり、35 人の対照群と比較して毛細血管鏡所見に有意な差 (毛細血管の拡大 (19%対 0%、 $p<0.001$)、ジストロフィー (28.6%対 0%、 $p=0.0012$)、および毛細血管の長さの増加 (33%対 0%、 $p<0.001$)) が認められた。曝露期間は、毛細血管の拡大 ($R^2=0.63$)、萎縮 ($R^2=0.51$)、および毛細血管の長さ ($R^2=0.36$) と有意に関連していた ($p<0.001$)。また、レイノー症状の有病率 (19% vs 0%、 $p=0.007$) は高かったが、毛細血管鏡所見との関連性は認められなかった。VCM 曝露による微小循環への影響は、平均 15 年の退職後、時間依存性の曝露反応を伴い長期に残存することが明らかになった*1)。

5-ア) -2-4 呼吸器系への影響

有害な呼吸器系への影響としては、肺気腫の発生率が高くなる、肺活量の減少、線状肺線維化 (Suciu et al., 1975)、肺胞ガス交換能の低下 (Lloyd et al., 1984) という報告が

ある。しかし、これらは、喫煙とポリ塩化ビニルレジン (PVC) の粉塵へのばく露によるものであるという報告もある (Mastrangelo et al., 1979; Lilis, 1981)。

5-ア) -2-5 神経毒性

慢性の職業性ばく露を受けた患者において、知覚運動神経の多発神経疾患 (Perticoni et al., 1986; Podoll et al., 1990)、三叉神経感覚枝の神経疾患、錐体路症状、錐体外路症状、小脳症状がみられた (Langauer-Lewowicka et al., 1983)。精神障害としては、精神衰弱症、うつ症状 (Penin et al., 1975)、睡眠障害 (Gnesina et al., 1978; Gnesina & Pshenitsina, 1980; Langauer-Lewowicka et al., 1983; Gnesina & Teklina, 1984)、性機能障害 (Penin et al., 1975) が報告されている。

5-ア) -2-6 生殖機能への影響

塩化ビニルのばく露を受けた男性作業において、性行為能力の問題、射精の病理学的障害、アンドロゲン分泌の減少、定義不能な性行為障害等の性機能障害が報告されている (Suciu et al., 1975; Veltman et al., 1975; Walker, 1976; Sanotsky et al., 1980; Makarov, 1984)。女性については、塩化ビニルの長期ばく露において性機能障害が報告されている (Makarov et al., 1984)。

塩化ビニルモノマー (VCM) 胚奇形誘発作用、特に神経系早期発達への毒性効果とそのメカニズムを明らかにすることを目的に、妊娠 6.5 日 (E6.5) の妊娠マウスに異なる用量の VCM (200、400、600 mg/kg) を投与し、E10.5 で胚を回収し評価した結果、400 mg/kg 以上投与群では奇形胚の発生率が上昇し、特に神経管奇形 (NTDs) が顕著であった。高用量群では神経上皮における分裂像の数を減少させ、G0/G1 相の細胞割合を増加させるとともに、S 相の細胞割合を減少した。マウスに投与される VCM の量が増えるほど、神経上皮組織における PCNA 陽性細胞の数が減少するとともに、TUNEL 陽性細胞の数が増加した。さらに、NTD 胚においてカス

パーゼ-3 タンパク質のレベルが有意に増加した*2)。

5-ア) -3 発癌性

塩化ビニルは、肝腫瘍、脳腫瘍、肺腫瘍、血液リンパ系腫瘍、消化器腫瘍との関連が報告されている。特に多くの疫学研究にて、肝血管肉腫の原因として立証されている。

5-ア) -3-1 肝胆道系悪性腫瘍

1974 年に塩化ビニル作業者に発生した肝血管肉腫 3 例が報告された (Creech & Johnson, 1974)。肝臓腫瘍の 2% しかない腫瘍が、塩化ビニル作業者に発生したことから、塩化ビニルと肝血管肉腫との関係が疑われた。塩化ビニルに関連した肝血管肉腫の国際調査として、1985 年までに 118 例 (Forman et al., 1985)、1993 年までに 173 例 (Lee et al., 1996)、1999 年までに 197 例 (Association of Plastics Manufacturers in Europe, 1999) が報告されている。塩化ビニル作業による、肝血管肉腫の相対危険度は、400 という報告がある (Heath et al., 1974)。

肝癌全体としては、12700 人の男性の 8 年間にわたるコホート研究において、53 例の肝癌死亡例がみられ、SMR 2.40 (95% CI 1.80-3.14) と報告されている (Ward et al., 2001)。メタアナリシスによる肝血管肉腫以外の肝癌では、SMR 1.35 (95% CI 1.04-1.77) であった (Boffetta et al., 2003)。

塩化ビニルのばく露を受けた作業者は、統計学的に明らかに肝胆道系悪性腫瘍の相対危険度が高くなると報告されている (SMR 641, CI 450-884)。死亡率は、ばく露期間 (ばく露期間 10 年以下で SMR 182、ばく露 10 年から 20 年で SMR 1235、ばく露期間 20 年以上で SMR 1284)、及び潜伏期 (20 年以下で SMR 386、20 から 30 年で 590、30 年以上で 1218) との間で関連がみられた。また 1950 年以前に就業していた人は SMR 780、1950 から 1959 年で SMR 440、1960 年以降で 419 であった。またより若い年齢で就業を開始した作業者の危険度が高くなっていた (Wong et al.,

1991)。また、累積ばく露の増加に伴う (2000ppm-years 以下で SMR 348、2000～6000ppm-years で 400、6000～10000ppm-years で 1429、10000ppm-years 以上で 1667) SMR の上昇が報告されている (Simonato et al., 1991)。

多施設コホート研究 2 件と小規模研究 6 件を同定したメタアナリシスによる塩化ビニルへの職業曝露とがん死亡率の関係についての研究が実施された。SMR 値が 1.63 から 57.1 の範囲で、これらの比が算出可能な 6 つの研究すべてで肝がんのリスク増加が示唆された。これらのうち 4 つでは、肝血管肉腫 (ASL) の既知の症例を除外しても過剰なリスクが持続した。各 SMR は ASL を除く肝がん：1.35 (95% CI 1.04-1.77)、肺がん：0.90 (95% CI 0.77-1.00)、脳腫瘍：1.26 (95% CI 0.98-1.62)、軟部組織肉腫：2.52 (95% CI 1.56-4.07) であった。なお、リンパ系および造血系腫瘍の SMR (は 0.90 (95% CI 0.75-1.01) であったが、3 つの小規模研究では有意な増加が報告された。この結果より、既知の ASL を除き、塩化ビニルに曝露された労働者は肝細胞がんおよび軟部組織肉腫のリスクが増加する可能性がある と結論された*3)。

台湾の 6 つの PVC 工場の労働者を対象に、1980 年から 2007 年までの 15 年間追跡した後ろ向きコホート研究を実施した。3,336 人の男性 PVC 労働者を登録し、国立死亡登録データベースと国立世帯登録データベースとリンクさせた。研究期間 (1980-1997 年と 1998-2007 年) における 6 年移動平均での原因別死亡率は肝がん：1989-1994 年 (SMR 1.90、95% CI 1.01-3.25) / 1991-1996 年 (SMR 2.31、95% CI 1.39~3.61) / 1994-1999 年 (SMR 1.42、95% CI 0.80~2.34) であり、白血病：1984 年～1989 年 (SMR 6.06、95% CI 1.24~17.53)、1985 年～1990 年 (SMR 7.56、95% CI 2.06~19.35)、1991 年～1996 年 (SMR 3.24、95% CI 0.39~11.69) であった。また血液造血系がんの死亡率傾

向は、白血病の傾向と類似したパターンを示した。この結果、VCM は肝がんおよび白血病のリスクを増加させる可能性がある*4)。

1942 年から 1972 年の間に米国にある 35 の塩化ビニル (VC) またはポリ塩化ビニル工場で雇用された 9,951 人の男性を対象に、累積 VC 曝露と肝血管肉腫 (ASL)、原発性肝細胞がん (HCC) およびその他のがんの死亡リスクとの関連について 2013 年 12 月 31 日まで追跡して実施された。SMR は肝がん (SMR=2.87、95% CI 2.40~3.40)、結合組織および軟部組織がん (SMR=2.43、95% CI 1.48~3.75)、中皮腫 (SMR=2.29、95% CI 1.18~4.00) であり、ASL と HCC は累積 VC 曝露量 $\geq$ 865 ppm-年と強く関連していた (ASL : HR=36.3、95% CI 13.1~100.5 ; HCC : HR=5.3、95% CI 1.6~17.7)。メラノーマ、脳がん、肺がん、非ホジキンリンパ腫による死亡率は VC 曝露と関連していなかった。なお VC 曝露は HCC 死亡率とも関連しているが、早期 ASL の誤診が結果に影響を与えた可能性がある*5)。

VCM の製造および重合に従事した 1,658 名の労働者を対象に、VCM 曝露と肝疾患による死亡率との関連性を調査した。ASL (n = 9)、HCC (n = 31)、および肝硬変による死亡と肝がんによる死亡の組み合わせ (n = 63) の最高曝露群と最低曝露群の死亡率比 (RR) は ASL 91.1 (95%信頼区間 16.8-497)、HCC 5.52 (2.03-15.0)、肝硬変 2.60 (1.19-5.67)。であり、肝硬変および HCC による死亡リスクは、VCM 曝露量が増加するにつれて上昇した*6)。

5-ア) -3-2 脳神経系

塩化ビニル作業員において、脳腫瘍や他の中枢神経系腫瘍の相対危険度が上昇する事 (SMR 180.2, CI 114.1-270.6) が報告されている (Wong et al., 1991)。死亡率は長期ばく露と関連し、10 年以下のばく露で SMR 164.7、10 年から 20 年で 120.8、20 年以上で 385.9 であった潜伏期と作業していた年

代には関連がみられなかった。8 つの研究のメタアナリシスでは、脳腫瘍で SMR 1.26(95%CI 0.98-1.62)と報告されている (Boffetta et al., 2003)。

5-ア) -3-3 呼吸器系

塩化ビニルと肺癌の間に関連性が提唱されている (Monson et al., 1975)。アメリカでの研究では、肺癌による SMR 95.8(CI 77.8-115.5)(Wong et al., 1991)、ヨーロッパでは 97(CI 82-114)(Simonato et al 1991)であった。喉頭癌では、SMR 500(90%CI 174-1167)と報告されている (Pirastu et al., 1998)。

イタリアのベネチア近郊のポルト・マルゲラで VCM の製造と重合に従事した労働者集団を対象に、PVC 袋製造作業員としての曝露と肺がん死亡率の関係を 1973 年から 2017 年まで追跡した結果、肺がん死亡率は、全コホートにおいて地域基準値より低かった (肺がん SMR = 0.92 ; 95% CI 0.75-1.11)。PVC 袋詰め作業員は、地域基準値と比較して肺がん死亡率が 50%増加した (SMR = 1.48 ; 95% CI 0.82-2.68)。コホート解析では、喫煙と時間依存性共変量を調整後、PVC 袋詰め作業員の肺がん死亡リスクが 2 倍に増加した (MRR = 1.99、95% CI 1.04-3.81)。ポリマー化 PVC 工場での袋詰め作業による PVC 粉塵への曝露は肺がん死亡リスクの増加の関連が認められた*7)。

5-ア) -3-4 リンパ・血液系

リンパ・血液系の悪性腫瘍の危険度の上昇が報告されている (Monson et al., 1975; Waxweiler et al., 1976; Greiser et al., 1982; Smulevich et al., 1988)。アメリカでの研究では SMR 102(CI 71.6-140.7)、リンパ腫と細網肉腫では 102.0(CI 71.6-140.7)という報告がある (Wong et al., 1991)。なお前出の Hsieh (2011)*4)では白血病を含む血液造血器腫瘍の過剰発症を報告しているが、Boffetta (2003)*3) および Mundt KA, (2017) *5) らのコホート研究では血液造血器腫瘍との関連が認められてい

ない。

5-ア) -3-5 その他

悪性黒色腫では、SIR 184(CI 79-302)、膀胱癌 SMR 146(CI 91-224)、胃癌 SIR 150(CI 80-256)と報告されている(Simonato et al 1991)。腎細胞癌では、OR 2.0(95%CI 1.2-3.3)という報告がある(Hu et al., 2002)。軟部肉腫ではメタ SMR 2.52(95%CI 1.56-4.07)であった(Boffetta et al., 2003)。

5-イ) 代謝(ACGIH, IPSC)

塩化ビニルは、人と動物において、吸入や経口摂取により素早く吸収される。2.9 ppm から 23.5 ppm の塩化ビニル濃度に 6 時間ばく露された場合、30 分後では、濃度に関係なく吸入した塩化ビニルの 42%が残存した(Krajewski et al., 1980)。最大血中濃度は、7000ppm のばく露を受けたラットにおいて、30 分で出現した。経口摂取による吸収は、0.05~92 mg/kg の塩化ビニルの投与で、10~20 分で血中濃度が最大となった。液体塩化ビニルによる経皮吸収は明らかではない。7000ppm の塩化ビニルのばく露によって、0.023%しか経皮吸収されなかった。

吸収された塩化ビニルは、急速に広範囲に体内、特に肝臓、腎臓、母胎血と胎児血、羊水に分布し、代謝され、排泄される。塩化ビニルの毒性と発癌性は、吸入ばく露であっても経口ばく露であっても、混合機能オキシダーゼによって、2-chloroethylene エポキシ体の自然再配列産物である、2-chloroethylene のエポキシド中間と 2-chloroacetaldehyde に分解される事によると考えられている。

5-イ) -a)-1 経口摂取

オスのラットに 100mg/kg の塩化ビニルを経口摂取させると、糞から塩化ビニルとして排泄されるものは 0.5~2.4%だけであり、72 時間認められた(Watanabe & Gehring 1976, Watanabe et al., 1976)。同様に 0.25 または 450mg/kg の塩化ビニル経口投与により、0 から 72 時間の間に 4.6%、または

0.7% が糞として排泄され (Green & Hathway, 1975)、胃腸管から大部分が吸収される事が考えられた。ラットの胃腸管を用いた実験では、44 から 92mg/kg の投与により、急速な吸収を認め、最高血中濃度は投与後 10 分で認められた(Withey, 1976)。

5-イ) -a)-2 吸入ばく露

ラットを 1.2mg/m³ の濃度で 30 分ばく露すると、15 分間で外気と生体内の濃度が平衡に達し、塩化ビニルの急速な取り込みが認められた (Bolt et al., 1977)。また、18,200mg/m³ の濃度 (頭部のみ) にばく露した実験によると、30 分にて平衡血中濃度に達した (Withey, 1976)。

Bolt et al.(1976)によると、130mg/m³ の濃度にラットをばく露すると、約 40%の塩化ビニルの吸収が認められた。人へのばく露における塩化ビニルの平衡濃度は、約 42%であり、最高濃度は 46%でばく露開始後 15 分で認められた (Krajewski et al., 1980)。

5-イ) -a)-3 排泄

塩化ビニルは、ほとんどが尿中排泄である。尿中排泄は二相性であり、第一相で尿中排泄の 97%を占め、半減期は、10ppm のばく露で 4.6 時間、100ppm で 4.1 時間、1000ppm で 4.5 時間であった。尿代謝産物としては、N-アセチル-S-(2-ヒドロキシエチル)-システイン (N-Acetyl-S-(2-hydroxy ethyl)-cysteine)、S-カルボキシメチルシステイン (S-carboxymethyl cysteine)、チオジグリコール酸 (Thiodiglycolic acid) であるが、人においては主にチオジグリコール酸 (Thiodiglycolic acid) である。チオジグリコール酸 (Thiodiglycolic acid) は、0.36~18.2mg/m³ のばく露を受けた作業者の尿から認められた (Muller et al., 1978)。塩化ビニルの代謝経路は以下の通りである。

a) 塩化ビニルが混合機能オキシダーゼにより、2-クロロエチレンオキサイド (2-chloroethylene oxide) となる。

b) 2-クロロエチレンオキサイド (2-chloroethylene oxide) が再配列によって、2-クロロアセトアルデヒド (2-

chloroacetaldehyde)、エポキシ加水分解酵素によりグリコールアルデヒド(glycolaldehyde)。

c) 2-クロロエチレンオキサイド(2-chloroethylene oxide)と 2-クロロアセトアルデヒド(2-chloroacetaldehyde)がグルタチオン(glutathione)の接合により、S-ホルミルメチルグルタチオン(S-formylmethyl glutathione)となり、S-ホルミルメチルシステイン(S-formylmethyl cysteine)、S-(2-ヒドロキシエチル)-システイン(S-(2-hydroxyethyl)-cysteine)を経て、N-アセチル-S-(2-ヒドロキシエチル)-システイン(N-Acetyl-S-(2-hydroxyethyl)-cysteine)、S-カルボキシメチルシステイン(S-carboxymethyl cysteine)となる。

d) 2-クロロアセトアルデヒド(2-chloroacetaldehyde)がアルデヒド脱水素酵素により、2-クロロアセチル酸(2-chloroacetic acid)となり、S-カルボキシメチルグルタチオン(S-carboxymethyl glutathione)、S-カルボキシメチルシステイン(S-carboxymethyl cysteine)を経て、チオジグリコール酸(Thiodiglycolic acid)となる。

5-イ) -b)バイオロジカルモニタリング

呼吸中の塩化ビニルを測定する事は、身体内で半減期が短い事と飽和性代謝のため、適していない。塩化ビニルの代謝産物は、ガスクロマトグラフィ・質量分析にてラット(Muller et al., 1976; Green & Hathway, 1977)と人(Muller et al., 1979)において検出される事が確かめられた。人における塩化ビニルばく露とチオジグリコール酸の増加は、強い相関関係にある事が認められた(Muller et al. 1978)。しかし、チオジグリコール酸は、他の薬物や炭素化合物でも尿中代謝物としてみられ、塩化ビニルに特異的な物ではない(Muller et al. 1979)。特異的で感受性のある新しい塩化ビニル代謝産

物の定量方法としては、固体相の抽出と、同位体希釈法 HPLC-タンデム質量分析による、N-アセチル-S-(2-ヒドロキシエチル)-システイン(N-acetyl-S-(2-hydroxyethyl) cysteine)の測定である((Barr & Ashley, 1998)。しかし、N-アセチル-S-(2-ヒドロキシエチル)-システイン(N-acetyl-S-(2-hydroxyethyl) cysteine)は、エチレンオキサイド、エチレンジブロマイドの尿中代謝物としても確認されている(Calafat et al., 1999)。

5-ウ) 量影響関係・量反応関係および標的臓器

塩化ビニルの NOAEL を確立するためにいくつかの研究が行われた。肝細胞の多形性は、塩化ビニルの経口投与による非ガン性疾患発生の危険度を定量する為の指標として勧められる(Til et al., 1991)。肝臓病変の重症度と発生率は、統計学的に体重あたり 1 日 1.3mg/kg の投与にて、明らかに上昇がみられたが、体重あたり 1 日 0.13mg/kg の投与ではみられなかった。この結果より、NOAEL は 0.13mg/kg/day とされた。

塩化ビニルの LOAEL である 26mg/m³(10ppm)は、3~12 ヶ月の亜慢性吸入ばく露によって確立された(Bi et al., 1985)。その根拠として、肝臓質量の増加と軽度の睪丸変性とし、260mg/m³(100ppm)と

7770mg/m³(3000ppm)にて顕著に影響が認められた。26mg/m³と 260mg/m³と 2860mg/m³の濃度における塩化ビニルの吸入ばく露による第二世代繁殖試験でも、同様の LOAEL を認めた(Shah, 1998)。

人における発癌性における量影響関係は、ばく露の継続期間は調査されているが、量反応試験はあまり行われていない。ヨーロッパにおける肝臓についてのコホート調査によると、明らかに量反応関係が見られたものは、肝血管肉腫のみと、肝血管肉腫と肝臓との併発においてである(Simonato et al., 1991)。この調査では、用量増加で明らかに関係がみられ、影響は肝血管肉腫にお

いて明らかであり、全ての肝癌よりも 2.5 倍危険度が高い。更に、ヨーロッパの研究からは、蓄積量が肝血管肉腫に最も影響を及ぼす因子である事が示された (Simonato et al., 1991)。この結果によると、肝癌と累積ばく露 (ppm-years) の関係は、500ppm-years 以下と比較して、500～1999ppm-years で相対リスクは 1.2(95%CI 0.1-11.4)、2000～5999ppm-years で 4.6(95%CI 1.0-21.0)、6000～9999ppm-years で 12.2(95%CI 2.5-59.6)、10000ppm-years 以上で 17.1(95%CI 3.1-93.6)であった。肝血管肉腫と累積ばく露の関係では、2000ppm-years 以下と比較して、2000～5999ppm-years で 6.8(95%CI 1.1-41.7)、6000～9999ppm-years で 24.7(95%CI 4.1-150.1)、10000ppm-years 以上で 45.4(95%CI 7.3-281.1)であった。就業年数と肝血管肉腫との関係は、0～19 年と比較して、20～24 年で 4.7(95%CI 1.0-22.8)、25 年以上で 6.2(95%CI 1.4-29.0)であった。

ラットによる塩化ビニルの吸入ばく露 (4hr/day, 5days/week for 52week) と腫瘍発生率の研究では、5ppm 以下では腫瘍の発生がみられておらず、10ppm で 1/46 例、25ppm で 5/40 例、50ppm で 1/29 例、100ppm で 4/31 例、200ppm で 10/44 例、500ppm で 11/28 例、2500ppm で 10/24 例、6000ppm で 13/25 例と量と腫瘍発生率に関連が認められた (Maltoni et al., 1981, 1984)。

雌 S D ラットに、胚胎・胎児/発達毒性試験および生殖毒性試験で 0、10、100、および 1100 ppm の VC を吸入曝露した結果、2 世代にわたる胚胎・胎児発達または生殖能力に有害な影響は、1100 ppm までの VC 曝露では認められなかった。絶対的および相対的な平均肝重量は、F0 雄および 100-ppm と 1,100-ppm の F1 雄において、すべての曝露レベルで有意に増加した。軽度の中心小葉肥大は、1,100 ppm の雄および雌の F0 および F1 ラットの全個体、

100 ppm の雄および雌の F0 および F1 ラットの大多数、および 10 ppm の F0 および F1 雌ラットの 2/30 と 6/30 で認められた。胚胎・胎児/発育に対する NOAEL は 1100 ppm、生殖に対する NOAEL は 1100 ppm、F0 および F1 ラットの肝障害の NOAEL は 10ppm と設定された*8)。

雌のゴールデンシリヤハムスター、F-344 ラット、スイス CD-1 マウス、および B6C3F1 ハイブリッドマウスに 50ppm のビニルクロライド (VC) を 1 日 6 時間、週 5 日、6、12、18、または 24 ヶ月間曝露させた結果、ラットでは肝血管肉腫、肝細胞がんおよび乳腺がんが、ハムスターでは、VC 曝露により血管肉腫、乳腺がん、胃腺がん、および皮膚がんが発生した。最高発症率は最初のばく露から 12 ヶ月間で最も高かった。両系統のマウスではばく露後 6 ヶ月間の肝血管肉腫、乳腺がんの発症率が高かった。スイスマウスでは、6 ヶ月間の曝露後に肺がんが発生した*9)。

雄雌ラットおよびマウスに 0、50、250、または 1000 ppm の VC に、1 日 6 時間、週 5 日、6 ヶ月間曝露した結果、ラット・マウスともに曝露期間中および曝露後期間において、すべての用量レベルで死亡数と衰弱率が対照群に比べて増加した。雌マウスにおける乳腺腫瘍を除き、50 ppm 曝露では、曝露期間に関わらず、両種において累積腫瘍発生率の有意な増加は認められなかった*10)。

A/J 系統のマウスに 0、50、200、および 500 ppm の塩化ビニル(または他の物質)を 6 時間/日、週 5 日、6 ヶ月間それぞれ吸入曝露した結果、塩化ビニル曝露では 50ppm 以上ばく露群で対照群と比較して肺腺腫の形成に有意な増加が観察された*11)。

D. 考察

現行法での塩化ビニルの標的健康影響は「中枢神経抑制」「皮膚障害」「レイノー現象」「指端骨溶解」「門脈圧亢進」が労規則別表第一の二第四項で、「肝血管肉腫又は肝細胞がん」が労規則別表第一の二第七項

で示され、また「呼吸器系の障害」「中枢神経系の障害」「肝臓の障害」「指端骨溶解」が特化則では想定されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表3に定められている（業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く）。また基発 0329 第 32 号（令和 5 年 3 月 29 日付）では「皮膚障害、中枢神経障害、呼吸器障害、肝障害（門脈圧亢進症）、肝血管肉腫、肝細胞がん、循環器系障害（レイノー現象等）、精巣障害、血液系障害、指端骨溶解症、生殖毒性のおそれの疑い」と整理されている。

＜別表 3＞

三 塩化ビニルによる全身倦怠感、易疲労感、食欲不振、不定の上腹部症状、黄疸だん、黒色便、手指の蒼そう白、疼とう痛又は知覚異常等の他覚症状又は自覚症状の既往歴及び肝疾患の既往歴の有無の検査

四 頭痛、めまい、耳鳴り、全身倦怠感、易疲労感、不定の上腹部症状、黄疸だん、黒色便、手指の疼とう痛又は知覚異常等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査

五 肝又は脾ひの腫大の有無の検査

六 血清ビリルビン、血清グルタミンクオキサロアセチクトランスアミナーゼ（GOT）、血清グルタミンクピルビクトランスアミナーゼ（GPT）、アルカリホスファターゼ等の肝機能検査

七 当該業務に十年以上従事した経験を有する場合は、胸部のエックス線直接撮影による検査

＜別表 4＞

二 肝又は脾ひの腫大を認める場合は、血小板数、ガンマーグルタミントランスペプチダーゼ（ γ -GTP）及びクンケル反応（ZTT）の検査

三 医師が必要と認める場合は、ジ

アノグリーン法（ICG）の検査、血清乳酸脱水素酵素（LDH）の検査、血清脂質等の検査、特殊なエックス線撮影による検査、肝若しくは脾ひのシンチグラムによる検査又は中枢神経系の神経学的検査

ア. 新たな標的健康影響の知見の検討

今回の文献調査において、肝細胞がんおよび肝血管肉腫、およびレイノー症状との関連が指摘されている微小血管循環障害にかかる疫学情報が補完された。また新たにヒトの疫学知見として肺がん、軟部組織腫瘍および血液造血器腫瘍に係る知見の報告が確認された。このうち肺がんおよび血液造血器腫瘍については、他の大規模コホート研究では必ずしもその関連が見られていないことから、今後の知見の集積を待つ必要がある。また、動物試験で生殖毒性に係る知見が認められており、今後の情報収集の継続が必要である。

イ. 遅発性疾病・早期健康影響に係る検討
本物質で想定されている遅発性疾病は、ヒトの知見に基づく肝血管肉腫をはじめとする肝臓の腫瘍、およびレイノー症状などの微小血管循環障害が挙げられる。

早期健康影響としての肝障害については、ヒトの知見における気中ばく露濃度にかかる知見はほとんど見られない。生殖毒性試験期間ばく露における母体毒性としての肝障害が NOAEL10ppm で得られているが、動物の発がん試験で肝血管肉腫等での LOAEL50ppm が報告されている。なお GHS 政府分類では眼刺激性・皮膚刺激性の区分は設定されていない。

E. 結論

以上のことより本物質では非発がん性の標的健康影響の評価のみでは遅発性疾病の予防に資することは困難と考えられることから、肝臓がんに係るスクリー

ニング項目を引き続き一次健康診断で実施することが望ましい。

なお、一次健康診断において検査項目の設定が可能な非発がん性の早期健康影響指標の知見に乏しいことから、個人ばく露濃度測定等のばく露の評価を合わせて実施することが推奨される。

なお、一次健康診断の胸部エックス線検査については、動物試験等での知見が見られるもののヒトの知見が明確ではないことから、現在のばく露期間の条件を付した実施の継続、または過剰なばく露が疑われた場合の二次健康診断等での実施について今後検討が望ましい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 引用文献一覧

Association of Plastics Manufacturers in Europe (1999) Management report from the APME register of cases of angiosarcoma related to PVC production. Brussels, Association of Plastics Manufacturers in Europe, 33 pp (Unpublished report).

Barr DB & Ashley DL (1998) A rapid, sensitive method for the quantitation of N-acetyl-S-(2-hydroxyethyl)-L-cysteine in human urine using isotope-dilution HPLC-MS-MS. *J Anal Toxicol*, 22: 96-104.

Bi W, Wang Y, Huang M, & Meng D (1985) Effect of vinyl chloride on testis in rats. *Ecotoxicol Environ Saf*, 10: 281-289.

Boffetta P; Matisane L; Mundt KA; Dell LD (2003) Meta-analysis of studies of occupational exposure to vinyl chloride in relation to cancer mortality. *Scand J Work Environ Health* 2003 Jun; 220-9.

Bolt HM, Kappus H, Buchter A, & Bolt W

(1976) Disposition of [1,2-¹⁴C] vinyl chloride in the rat. *Arch Toxicol*, 35: 153-162.

Bolt HM, Laib RJ, Kappus H, & Buchter A (1977) Pharmacokinetics of vinyl chloride in the rat. *Toxicology*, 7: 17

Calafat AM; Barr DB; Pirkle JL; Ashley DL (1999) Reference range concentrations of N-acetyl-S-(2-hydroxyethyl)-L-cysteine, a common metabolite of several volatile organic compounds, in the urine of adults in the United States. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 1999 Jul-Aug; 9 (4), pp. 336-42.

Craig JR, et al (1988) Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts.: Atlas of Tumor Pathology, 2nd Series, Fascicle 26, Armed Forces Institute of Pathology, Washington.

Creech JL & Johnson MN (1974) Angiosarcoma of liver in the manufacture of polyvinyl chloride. *J Occup Med*, 16: 150-151.

Danziger H (1960) Accidental poisoning by vinyl chloride: Report of two cases. *Can Med Assoc J*, 82: 828-830.

Forman D, Bennett B, Stafford J, & Doll R (1985) Exposure to vinyl chloride and angiosarcoma of the liver: A report of the register of cases. *Br J Ind Med*, 42: 750-753.

Gedigk P, Müller R, & Bechtelsheimer H (1975) Morphology of liver damage among polyvinyl chloride production workers. A report on 51 cases. *Ann NY Acad Sci*, 246: 278-285

Gnesina EA & Pshenitsina AI (1980) [Time course of the heart rate and galvanic skin reflex during night sleep in patients with chronic occupational intoxication by vinyl chloride.] *Gig Tr Prof Zabol*, 5: 39-42 (in Russian).

Gnesina EA & Teklina LG (1984) [Characteristics of night sleep of patients

- with chronic occupational vinyl chloride.] *Gig Tr Prof Zabol*, 6: 34-36 (in Russian).
- Gnesina EA, Antonyuzhenko VA, Mashikhin EN, & Rostovtseva GG (1978) [On the nature and frequency of sleep disorders in persons exposed to the effect of vinylchloride during work.] *Gig Tr Prof Zabol*, 11: 16-19 (in Russian).
- Green T & Hathway DE (1975) The biological fate in rats of vinyl chloride in relation to its oncogenicity. *Chem-Biol Interact*, 11: 545-562.
- Green T & Hathway DE (1977) The chemistry and biogenesis of the S-containing metabolites of vinyl chloride in rats. *Chem-Biol Interact*, 17: 137-150.
- Greiser E, Reinl W, & Weber H (1982) [Vinyl chloride exposure and mortality of German chemical workers in comparison to comparison of non-exposed chemical workers and PVC workers.] *Zent.bl Arbeitsmed Arbeitsschutz Prophyl*, 32: 44-62 (in German).
- Harris DK (1953) Health problems in the manufacture and use of plastics. *Br J Ind Med*, 10: 255-268.
- Harris DK & Adams WGF (1967) Acro-osteolysis occurring in men engaged in the polymerization of vinyl chloride. *Br Med J*, 3: 712-714.
- Heath, C.W. , Jr, Falk, H. & Creech, J.L., Jr (1974) Characteristics of cases of angiosarcoma of the liver among vinyl chloride workers in the United States. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*
- Ho SF, Phoon WH, Gan SL, & Chan YK (1991) Persistent liver dysfunction among workers at a vinyl chloride monomer polymerization plant. *J Soc Occup Med*, 41: 10-16.
- Hu J; Mao Y; White K (2002) Renal cell carcinoma and occupational exposure to chemicals in Canada. *Occup Med* 2002 May; 52 (3), pp. 157-64.
- Kotseva K (1996) Five year follow-up study of the incidence of arterial hypertension and coronary heart disease in vinyl chloride monomer and polyvinyl chloride production workers. *Int Arch Occup Environ Health*, 68: 377-379.
- Krajewski J, Dobecki M & Gromiec J (1980) Retention of vinyl chloride in the human lung. *Br J Ind Med*, 37: 373-374.
- Langauer-Lewowicka H, Kurzbauer H, Byczkowska Z, & Wocka-Marek T (1983) Vinyl chloride disease -- neurological disturbances. *Int Arch Occup Environ Health*, 52: 151-157.
- Lange C-E, Jühe S, Stein G, & Veltman G (1974) [The so-called vinyl chloride disease: An occupationally caused systemic sclerosis.] *Int Arch Arbeitsmed*, 32: 1-32 (in German).
- Laplanche A, Clavel-Chapelon F, Contassot JC, & Lanouzière C (1992) Exposure to vinyl chloride monomer: Results of a cohort study after a seven year follow up. *Br J Ind Med*, 49: 134-137.
- Lee FI, Smith PM, Bennett B, & Williams DMJ (1996) Occupationally related angiosarcoma of the liver in the United Kingdom 1972-1994. *Gut*, 39: 312-318.
- Lelbach WK (1996) A 25-year follow-up study of heavily exposed vinyl chloride workers in Germany. *Am J Ind Med*, 29: 446-458.
- Lelbach WK & Marsteller HJ (1981) Vinyl chloride -- associated disease. *Adv Intern Med Pediatr*, 47: 1-110.
- Lilis R (1981) Review of pulmonary effects of poly(vinyl chloride) and vinyl chloride exposure. *Environ Health Perspect*, 40: 167-169.
- Lloyd MH, Gauld S, Copland L, & Soutar CA (1984) Epidemiological study of the lung function of workers at a factory

- manufacturing polyvinyl chloride. *Br J Ind Med*, 41: 328-333.
- Locker GY, Doroshow JH, Zwelling LA, et al (1979) The clinical features of hepatic angiosarcoma: A report of four cases and a review of the English literature. *Medicine (Baltimore)*, 58: 48-46.
- Maltoni C, Lefemine G, Ciliberti A, Cotti G, & Caretti D (1981) Carcinogenicity bioassays of vinyl chloride monomer: A model of risk assessment on an experimental basis. *Environ Health Perspect*, 41: 3-29.
- Maltoni C, Lefemine G, Ciliberti A, Cotti G, & Carretti D (1984) In : Maltoni C, Lefemine G, Ciliberti A, Cotti G, & Carretti D ed. *Experimental research on vinyl chloride carcinogenesis -- Volume II: Archives of research on industrial carcinogenesis*. Princeton, New Jersey, Princeton Scientific Publisher Inc., 533 pp.
- Makarov IA, Solovyeva MS, & Gnelitsky GI (1984) [On sexual disorders in women chronically exposed to methylmethacrylate and vinyl chloride.] *Gig Tr Prof Zabol*, 3: 22-27 (in Russian).
- Mastrangelo G, Manno M, Marcer G, Bartolucci GB, Gemignani C, Saladino G, Simonato L, & Saia B (1979) Polyvinyl chloride pneumoconiosis: Epidemiological study of exposed workers. *J Occup Med*, 21: 540-542.
- McLaughlin RS (1946) Chemical burns of the human cornea. *Am J Ophthalmol*, 29: 1355-1362.
- Monson RR, Peters JM, & Johnson MN (1975) Proportional mortality among vinyl chloride workers. *Environ Health Perspect*, 11:
- Müller G, Norpoth K, & Eckard R (1976) Identification of two urine metabolites of vinyl chloride by GC-MS-investigations. *Int Arch Occup Environ Health*, 38: 69-75.
- Müller G, Norpoth K, Kusters E, Herweg K, & Versin E (1978) Determination of thiodiglycolic acid in urine specimens of vinyl chloride exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health*, 41: 199-205.
- Müller G, Norpoth K, & Wicktramsinghe RH (1979) An analytical method using GC-MS for the quantitative determination of urinary thiodiglycolic acid. *Int Arch Occup Environ Health*, 44: 185-191.
- Patty FA, Yant WP, & Waite CP (1930) Acute response of Guinea pigs to vapors of some new commercial organic compounds: V. Vinyl chloride. *Public Health Rep*, 45: 1963-1971.
- Penin H, Sargar G, Lange C-E & Veltman G (1975) [Neurological, psychiatric and electroencephalographical findings in patients with vinyl chloride disease.] *Verh Dtsch Ges Arbeitsmed*, 15: 299-304 (in German).
- Peoples AS & Leake CD (1933) The anesthetic action of vinyl chloride. *J Pharmacol Exp Ther*, 48: 284-285.
- Perticoni GF, Abbritti G, Cantisani TA, Bondi L, & Mauro L (1986) Polineuropathy in workers with long exposure to vinyl chloride electrophysiological study. *Electromyogr Clin Neurophysiol*, 26: 41-47.
- Podoll K, Berg-Dammer E, & Noth J (1990) [Neurological and psychiatric disorders in vinyl chloride disease.] *Fortschr Neurol Psychiatr*, 58: 439-443 (in German).
- Popper H & Thomas LB (1975) Alterations of liver and spleen among workers exposed to vinyl chloride. *Ann NY Acad Sci*, 246: 172-194.
- Oster RH, Carr CJ, Krantz JC, & Sauerwald MJ (1947) Anesthesia: XXVII. Narcosis with vinyl chloride. *Anesthesiology*, 8: 359-361.
- Sanotsky IV, Davtian RM, & Glushchenko

- VJ (1980) [Study of the reproductive function in men exposed to chemicals.] *Gig Tr Prof Zabol*, 6: 28-32 (in Russian)
- Simonato L, L'Abbé KA, Andersen A, Belli S, Comba P, Engholm G, Ferro G, Hagmar L, Langard S, Lundberg I, Pirastu R, Thomas P, Winkelmann R, & Saracci R (1991) A collaborative study of cancer incidence and mortality among vinyl chloride workers. *Scand J Work Environ Health*, 17: 159-169.
- Smulevich VB, Fedotova IV, & Filatova VS (1988) Increasing evidence of the risk of cancer in workers exposed to vinyl chloride. *Br J Ind Med*, 45: 93-97.
- Suciu I, Prodan L, Ilea E, Paduraru A, & Pascu L (1975) Clinical manifestations in vinyl chloride poisoning. *Ann NY Acad Sci*, 246: 53-69.
- Tamburro CH, Makk L, & Popper H (1984) Early hepatic histologic alterations among chemical(vinyl monomer) workers. *Hepatology*, 4: 413-418.
- Thiess AM & Versen P (1974) [Occupational medical thoughts on the so-called 'vinyl chloride disease'.] *Arbeitsmed Sozialmed Präventivmed*, 7: 146-148 (in German).
- Veltman G, Lange CE, Jühe S, Stein G, & Bachner U (1975) Clinical manifestations and course of vinyl chloride disease. *Ann NY Acad Sci*, 246: 6-17.
- Ward E; Boffetta P; Andersen A; Colin D; Comba P; Deddens JA; De Santis M; Engholm G; Hagmar L; Langard S; Lundberg I; McElvenny D; Pirastu R; Sali D; Simonato L (2001) Update of the follow-up of mortality and cancer incidence among European workers employed in the vinyl chloride industry. *Epidemiology* 2001 Nov; 12 (6), pp. 710-8.
- Walker AE (1976) Clinical aspects of vinyl chloride disease: Skin. *Proc R Soc Med*, 69: 286-289.
- Watanabe PG & Gehring PJ (1976) Dose-dependent fate of vinyl chloride and its possible relationship to oncogenicity in rats. *Environ Health Perspect*, 17: 145-152.
- Watanabe PG, McGowan GR, & Gehring PJ (1976a) Fate of [14C]vinyl chloride after single oral administration in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 36: 339-352.
- Watanabe PG, McGowan RG, Madrid EO, & Gehring PJ (1976b) Fate of [14C]vinyl chloride following inhalation exposure in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 37: 49-59.
- Watanabe PG, Hefner RE, & Gehring PJ (1976c) Vinyl chloride-induced depression of hepatic non-protein sulfhydryl content and effects on bromosulphalein (BSP) clearance in rats. *Toxicology*, 6: 1-8.
- Waxweiler RJ, Stringer W, Wagoner JK, Jones J, Falk H, & Carter C (1976) Neoplastic risk among workers exposed to vinyl chloride. *Ann NY Acad Sci* 271: 40-48.
- Withey JR (1976) Pharmacodynamics and uptake of vinyl chloride monomer administered by various routes to rats. *J Toxicol Environ Health*, 1: 381-394.
- Wong O, Whorton MD, Foliart DE, & Ragland D (1991) An industry-wide epidemiologic study of vinyl chloride workers, 1942-1982. *Am J Ind Med*, 20: 317-334.
- *1)Lopez V, Chamoux, Tempier M, et al. The long-term effects of occupational exposure to vinyl chloride monomer on microcirculation; a cross-sectional study 15 years after retirement. *Br Med J* 2013; 3: e002785 doi: 10.1136/bmjopen-2013-002785.
- *2)Quan H, Ma T, Zhao B, Liu Y, Li H. Vinyl chloride monomer (VCM) induces

- high occurrence of neural tube defects in embryonic mouse brain during neurulation. *Cell Molec Neurobiol* 2014; 34: 619-630
- *3) Boffetta P, Matisane L, Mundt KA, Dell LD. Meta-analysis of studies of occupational exposure to vinyl chloride in relation to cancer mortality. *Scand J Work Environ Health* 2003; 29: 220-229.
- *4) Hsieh H-I, Chen P-C, Wong R-H, et al. Mortality from liver cancer and leukemia among polyvinyl chloride workers in Taiwan. *Occup Environ Med* 2011; 68: 120-125
- *5) Mundt KA, Dell LD, Crawford L, Gallagher AE. Quantitative estimated exposure to vinyl chloride and risk of angiosarcoma of the liver and hepatocellular cancer in the US industry-wide vinyl chloride cohort: mortality update through 2013. *Occup Environ Med*. 2017 Oct;74(10):709-716. doi: 10.1136/oemed-2016-104051. Epub 2017 May 10. PMID: 28490663; PMCID: PMC5629943.
- *6) Fedeli U, Girardi P, Gardiman G, Zara D, Scozzato L, Ballarin MN, Baccini M, Pirastu R, Comba P, Mastrangelo G. Mortality from liver angiosarcoma, hepatocellular carcinoma, and cirrhosis among vinyl chloride workers. *Am J Ind Med*. 2019 Jan;62(1):14-20. doi: 10.1002/ajim.22922. Epub 2018 Nov 25. PMID: 30474170.
- *7) Girardi P, Barbiero F, Baccini M, Comba P, Pirastu R, Mastrangelo G, Ballarin MN, Biggeri A, Fedeli U. Mortality for Lung Cancer among PVC Baggers Employed in the Vinyl Chloride Industry. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 May 20;19(10):6246. doi: 10.3390/ijerph19106246. PMID: 35627783; PMCID: PMC9141742.
- *8) Thornton SR, Schroeder RE, Robison RL, Rodwell DE, Penney DA, Nitschke KD, Sherman WK. Embryo-fetal developmental and reproductive toxicology of vinyl chloride in rats. *Toxicol Sci*. 2002 Jul;68(1):207-19. doi: 10.1093/toxsci/68.1.207. PMID: 12075123.
- *9) Drew RT, Boorman GA, Haseman JK, McConnell EE, Busey WM, Moore JA. The effect of age and exposure duration on cancer induction by a known carcinogen in rats, mice, and hamsters. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1983 Mar 30;68(1):120-30. doi: 10.1016/0041-008x(83)90361-7. PMID: 6682580.
- *10) Hong CB, Winston JM, Thornburg LP, Lee CC, WSoods JS. Follow-up study on the carcinogenicity of vinyl chloride and vinylidene chloride in rats and mice: tumor incidence and mortality subsequent to exposure. *J Toxicol Environ Health*. 1981 Jun;7(6):909-24. doi: 10.1080/15287398109530034. PMID: 7265317.
- *11) Adkins B, Van Stee EW, Simmons JE, et al. 1986. Oncogenic response of strain A/J mice to inhaled chemicals. *J Toxicol Environ Health* 17(2-3):311-322. <https://doi.org/10.1080/15287398609530825>.

令和6年度 労災疾病臨床研究補助金事業
遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングの方法に関する調査研究
(220101)

1. 個別化学物質の遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングに関する文献調査

8) オーラミン

分担研究者

山本 健也 労働安全衛生総合研究所
化学物質情報管理研究センター

研究要旨

本研究では先行調査結果を踏まえて、オーラミンに関する新たな知見の整理を行った。今回の文献調査において、動物およびヒトの知見を補完したが、新たな標的健康影響及びそのばく露濃度に係る知見は得られていない。本物質で想定されている遅発性疾病はヒトの知見および動物試験に基づく膀胱がんであるが、ヒトでの膀胱がんの知見は混合ばく露によるものであり、単独での健康影響の知見はない。動物試験については1用量試験での肝臓腫瘍の増加の報告があるが、3用量の経口投与試験では腫瘍の発生は見られるが量反応関係の評価が困難である。早期健康影響指標については、本物質では眼刺激性でGHS区分2の範囲である。

以上のことより、本物質単独での有害性情報が得られるまでは、混合ばく露の知見を基にした膀胱がんのスクリーニング検査を一次健康診断で実施することが当面望ましいが、今後その実施の継続については再検討が必要であり、更なる知見の集積が必要である。

A:研究目的

オーラミンは生体染色検出 (Pb) で利用されている物質である。本研究では以下 B-(1) の先行調査結果を踏まえて、オーラミンに関する新たな知見の整理を行った。

B:研究方法

- (1) 2002 年以前の文献情報については、「中央労働災害防止協会 労働衛生調査分析センター 特殊健康診断に係る調査研究事業 個別物質の検討報告書 (平成 16 年度報告書) . 別冊. 4 -20 オーラミン, 平成 17 年 3 月。」を引用の上、その後の知見について加筆した。
- (2) 文献情報については、2002 年以降のリスク評価書等の収集を行った。
IARC-monograph99 (2010) および 100F(2012)
- (3) PubMed を用いての系統的文献検索として、検索式「(492-80-8[rn] OR 2465-27-2 [rn]) AND (epidemiology OR toxicology OR carcinogen) NOT (measurement method OR determination method OR synthesis OR GC OR GC-MS OR food)」を用い、先行調査が実施された 2012 年以降に発表されたものに絞り込み、特に健診項目への採用が望まれる健康影響 (新たな有害性や新たなスクリーニングなど) やヒトの研究でばく露の情報等が含まれているものに関する文献の有無および内容について検討した。

C. 研究結果

2. 対象物質名称

名称：オーラミン

別名：Auramine ソルベントイエロー、
Michler's ketone.

化学式： $C_{17}H_{21}N_3/C_{17}H_{22}ClN_3 \cdot H_2O / C_{17}H_{22}N_2 / C_{17}H_{20}N_2O$

分子量：267.37 / 303.80 / 254.41 / 268.36

CAS 番号：492-80-8 / 2465-27-2 / 101-6-1 / 90-94-8

3. 物理化学的性質

性状 黄色の鱗片状結晶

沸点(°C)

融点(°C) 267

比重 (水=1)

密度 (g/cm³)

水への溶解度

(g/100mℓ) (温度条件°C)

蒸気圧 (kPa) (°C)

相対蒸気密度 (空気=1)

20°Cでの蒸気/空気混合気体の相対密度 (空気=1)

引火点(°C C.C.)

発火温度 (°C)

爆発限界 (vol%空气中)

LogPow(オクタノール/水分配係数)

4. GHS 政府分類

急性毒性 (経口) 区分 4

急性毒性 (経皮) 区分 3

急性毒性 (吸入：ガス) 区分に該当しない
(分類対象外)

急性毒性 (吸入：蒸気) 分類できない

急性毒性 (吸入：粉塵、ミスト) 分類できない

皮膚腐食性/刺激性 区分に該当しない
眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性 区分 2A

呼吸器感作性 分類できない

皮膚感作性 分類できない

生殖細胞変異原性 区分に該当しない

発がん性 区分 2

生殖毒性 分類できない

特定標的臓器毒性 (単回暴露) 区分に該当しない

特定標的臓器毒性 (反復暴露) 区分 2 (肝臓)

誤えん有害性 分類できない

4. 用途

生体染色検出

5 生態影響・代謝

ア) 生態影響

a) 動物での作用

(1) 急性毒性 (RTECS)

ラット経口投与で、LD50 は、3 gm/kg であった。行動：痙攣または捕獲閾値での作用。運動能の変化。脱力。

マウス腹腔内投与で、LD50 は、103 mg/kg。詳細な記載はない。

ラット経口投与での TDL_o は、12 gm/kg/40D-I であった。血液：メトヘモグロビン血症・CO ヘモグロビン、白血球数の変化。生化学：血液・組織の酵素（真性コリンエステラーゼ）の阻害・誘導・変化。

ラット経口投与で、TDL_o は、20 mg/kg/17W-I であった。血液：血清成分（総たんぱく質、ビリルビン、コレステロールなど）の変化。

(2) 慢性毒性

RTECS には、発癌性以外のデータはない。

(3) 発癌性 (RTECS)

ラット経口投与で、TDL_o は、37 gm/kg/87W-C であった。自然発症でない腫瘍。

ラット皮下投与で、TDL_o は、263 mg/kg/21W-C であった。付属器での腫瘍。

マウス経口投与で、TDL_o は、29 gm/kg/52W であった。肝、ホジキン病を含むリンパ腫。

マウス経口投与で、TD は、42 gm/kg/50W-C であった。肝腫瘍。

IARC (1987) では、イヌとウサギの実験は評価が不十分としている。

雄ラット 12 匹に 0.1% のオーラミンを 87 週間混餌投与（総投与量 10g/匹 注：換算値 40 mg/kg/d 相当）した結果、対照群に比して肝臓腫瘍が有意に増加した*1)。

雌雄 SD ラット 20 匹に 0, 50, 100, 200 ppm（注：換算値 0, 2.5, 5, 10 mg/kg/d 相当）のオーラミン（純度 87%）を 2 年間経口投与した結果、良性・悪性を含め

全臓器において腫瘍発生の有意差は認めなかった*2)が、この試験では雄雌ラットの対照群でそれぞれ 6/20、19/20 の腫瘍発生があり、試験の精度には疑問がある*2)。

b) ヒトでの生体作用

(1) 急性毒性：データなし

(2) 慢性毒性：データなし

(3) 発癌性

IARC(1987)では次のような記載がある。オーラミン製造(他の化学物質曝露を伴う)は、イギリスで 20 世紀前半の研究に基づいて、膀胱癌発症を増加させる原因となっていると判断された。後に、ドイツ連邦共和国でオーラミン製造に従事した1つの労働者群を対象とした2つの研究から、膀胱癌と前立腺癌の両方を増加させるリスクがあると判断された。しかしながら、これらの労働者は 2 ナフチルアミンを含む他の化学物質にも曝露されていた。美容師を対象とした死亡率と癌発生率の研究では、膀胱癌の過剰なリスクが観測され、男性で使用される頭髮用水油に含まれる着色剤曝露に関連していたという仮説が立てられた。オーラミンは、頭髮用水油として、少なくとも 1930 年代に最も一般的に使用された染料の 1 つである。しかしながら、2 ナフチルアミンのような不純物が含まれていたことを除外できない。オーラミン単独曝露としてのデータは評価するに不十分であると考えられた。

IARC (2010) において、ヒトの疫学に係る新たな情報の追加は無く、オーラミン製造に従事している男性の間で、英国およびウェールズの男性人口の死亡率と比較して、膀胱腫瘍が 13 倍の過剰で観察された*3) との報告があるが、1- or 2-naphthylamine やベンジジンなど他の膀胱がん起因物質の混合ばく露の影響を排除できておらず、「オーラミン製造作業」を発がん性グループ 1、オーラミンを同グループ 2B としている。

D. 考察

現行法でのオーラミンの標的健康影響は「尿路系腫瘍」が労規則別表第一の二第七項で示され、また「泌尿器系の障害」「肝臓の障害」が特化則では想定されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表3に定められている（業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く）。また基発 0329 第32号（令和5年3月29日付）では「肝障害、泌尿器系障害、尿路系腫瘍」と整理されている。

<別表3>

三 オーラミンによる血尿、頻尿、排尿痛等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査

四 血尿、頻尿、排尿痛等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査

五 尿中の潜血検査

六 医師が必要と認める場合は、尿沈渣さ検鏡の検査又は尿沈渣さのパニコラ法による細胞診の検査

ア. 新たな標的健康影響の知見の検討

今回の文献調査において、動物およびヒトの知見を保管したが、新たな標的健康影響及びそのばく露濃度に係る知見は得られていない。本物質で想定されている遅発性疾患はヒトの知見および動物試験に基づく膀胱がんであるが、ヒトでの膀胱がんの知見は混合ばく露によるものであり、単独での健康影響の知見はない。動物試験については1用量試験での肝臓腫瘍の増加の報告があるが、3用量の経口投与試験では腫瘍の発生は見られるが量反応関係の評価が困難である。

イ. 遅発性疾患・早期健康影響に係る検討

早期健康影響指標については、本物質では眼刺激性でGHS区分2の範囲である。

E. 結論

以上のことより、本物質単独での有害性情報が得られるまでは、混合ばく露の知見を基にした膀胱がんのスクリーニング検査を一次健康診断で実施することが

当面望ましいが、今後その実施の継続については再検討が必要であり、更なる知見の集積が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 参考文献

IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. 1,69,1972

IARC Monographs, Supplement. 7,118,1987
RTECS Last updated: 6 February 1998

Glas AS, Roos D, Deutekom M, Zwinderman AH, Bossuyt PM.and Kurth KH. Tumor markers in the diagnosis of primary bladder cancer. A systematic review. J Urol 2003;169 (6) :1975-82.

*1) Williams MH & Bonser GM (1962). Induction of hepatomas in rats and mice following the administration of auramine. Br J Cancer, 16: 87-91. PMID:14040274

*2) Kirsch P, Fleig I, Frentzel-Beyme R *et al.* (1978). [Auramine.Toxicology and occupational health] *Arbeitsmed Sozialmed Praventivmed*, 13: 1-28.

*3)Case RAM & Pearson JT (1954). Tumours of the urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediates in the British chemical industry. Part II. Further consideration of the role of aniline and of the manufacture of auramine and magenta (fuchsine) as possible causative agents. Br J Ind Med, 11: 213-216. PMID:13182161

令和 6 年度 労災疾病臨床研究補助金事業
遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングの方法に関する調査研究
(220101)

1. 個別化学物質の遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングに関する文献調査

9) クロム及びその化合物

分担研究者

山本 健也 労働安全衛生総合研究所
化学物質情報管理研究センター

本研究では先行調査結果を踏まえて、クロムに関する新たな知見の整理を行った。今回の文献調査において、新たにヒトの疫学知見として肺がんにかかるコホートおよびシステマティックレビューの情報が補完された。また、低濃度ばく露での慢性的な鼻腔粘膜刺激の知見が収集された。

本物質で想定されている遅発性疾病は、肺がんであり、ヒトでの多くの知見が収集されている。

また、皮膚症状は接触皮膚炎としてのクロム潰瘍のほか、比較的低濃度ばく露手の粘膜刺激症状の報告がある。

以上のことより、ヒトにおいての肺がんの知見があり、また粘膜刺激症状が比較的低濃度で自覚できることから、刺激性にかかる自他覚症状、および過剰なばく露が疑われる場合においては肺がんに係るスクリーニング項目を引き続き一次健康診断で実施することが望ましい。

なお、一次健康診断において検査項目の設定が可能な非発がん性の早期健康影響指標が多くはないことから、生物学的モニタリングを含む個人ばく露の正確な評価をすることが推奨される。

A:研究目的

クロムは合金、特殊鋼原料、防錆、メッキ用として用いられる。本研究では先行調査結果（B-（1））を踏まえて、クロムに関する新たな知見の整理を行った。

B:研究方法

（1）2002 年以前の文献情報については、

「中央労働災害防止協会 労働衛生調査分析センター 特殊健康診断に係る調査研究事業 個別物質の検討報告書（平成 16 年度報告書）. 別冊. 4-23 クロム酸およびその塩、重クロム酸およびその塩、平成 17 年 3 月。」を引用の上、その後の知見について加筆した。

（2）2002 年以降の文献情報については、下記の情報を第二次資料とし、第一次資料を選択、入手した。

・ IARC-monograph on the identification of carcinogenic hazards to humans.100C(2012):Chromium (VI) compounds
ATSDR Toxicological Profile for Cobalt (2012)

（3）National Library of Medicine、PubMed で検索式「7440-47-3 [rn] AND (epidemiology OR toxicology OR carcinogen) NOT (measurement method OR determination method OR synthesis OR GC OR GC-MS OR food)」を用い、先行調査が実施された 2012 年以降に発表されたものに絞り込み、特に健診項目への採用が望まれる健康影響（新たな有害性や新たなスクリーニングなど）やヒトの研究でばく露の情報等が含まれているものに関する文献の有無および内容について検討した。

C. 研究結果

1. 対象物質名称

名称：クロム

化学式：Cr

分子量：52.00

CAS 番号：7440-47-3

2. 物理化学的性質

性状 青鼠色の光沢のある金属

沸点(°C) 2642.0

融点(°C) 1900

比重（水=1） 7.14

密度（g/cm³）

水への溶解度（g/100mℓ） 溶けない

（温度条件°C）

蒸気圧（kPa）（°C）

相対蒸気密度（空気=1）

20°Cでの蒸気/空気混合気体の相対密度（空気=1）

引火点(°C C.C.)

発火温度（°C）

爆発限界（vol%空気中）

LogPow(オクタノール/水分配係数)

3. GHS 政府分類

末尾参照

4. 用途

合金、特殊鋼原料、防錆、メッキ用

5 生体影響・代謝

クロムおよびその化合物の毒性発現に、化学特性（酸化状態）および水溶性が大きく関わり、それらの理解は毒性の解釈に有用であるので表 1 に酸化状態(イオン価)ごとに水への溶解度をまとめた。クロムの生体影響等に関するドキュメントは比較的多く、本項においては、幾つかの最近の報告以外に特別に示さない限り、WHO の Environmental Health Criteria (EHC、1988)、IARC の Evaluation of Carcinogenic Risks to Human monograph (1990)、ACGIH の TLV Documentation (2001)を中心にまとめた。

職域でのクロム曝露は、主に空気中に存在するクロムおよびその化合物を含むヒューム、ミストおよび粉塵の吸入あるいは直接の接触によって起こる。特に呼吸器系からの吸入が主な曝露経路となる。職域クロム曝露が起こる職場は、クロム酸塩製造、溶接作業、クロム色素製造、クロムメッキ作業、クロム含有ペンキの噴き付け塗装、クロム鉱石採掘、クロム合金製造およびその

加工（溶接、切断、研磨）、革なめし作業などである。吸入曝露と経皮曝露の両経路の曝露に関わる各職域の気中クロム濃度の報告を以下にまとめる。

一般環境中の気中クロム濃度は、多くは $0.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下であり、クロム関連産業地域近郊において高い一方、天然界での最も低い値は $0.005\text{ng}/\text{m}^3$ (南極) の記録がある。

クロム鉱山内の気中クロム濃度は 1.3 から $16.9 \text{ mg}/\text{m}^3$ 、碎石、選鉱場で 6.1 から $148 \text{ mg}/\text{m}^3$ であり、それら粉塵中クロム含量は 3.6 から 48% であった。

1955 年から 1969 年にかけての、あるクロム鉄合金工場内の粉塵中の総クロム濃度は 14 から $38 \text{ mg}/\text{m}^3$ であり、そのうち三価クロム Cr(III) 含量は 16 から 42% であった。別のクロム鉄合金製造作業場の気中粉塵クロム濃度は 10 から $30 \text{ mg}/\text{m}^3$ であったが、その後の多くの作業環境改善および労働衛生対策の実施により六価クロム Cr(VI) 濃度は 0.03 から $0.06 \text{ mg}/\text{m}^3$ へと激減した。

クロム酸塩製造現場の気中クロムは、酸化状態、水溶性の度合い、浮遊物中の含量など工場ごとに異なる。米国ペンシルベニア、オハイオの両州にて 1943 年から 1971 年までに、クロム酸塩製造工場の気中クロム濃度が推定されており、1940 年代で $0.72 \text{ mg}/\text{m}^3$ 、1957 年から 1964 年には $0.27 \text{ mg}/\text{m}^3$ 、1965 年から 1972 年には $0.039 \text{ mg}/\text{m}^3$ と低減したとされており (Proctor et al., 2003)、それら工場での肺癌リスクの低減の裏づけとなっている。クロム鉱石の碎石場では非水溶性 Cr(III) 粉塵が多く、比重選鉱場では三価および六価の水溶性、非水溶性の粉塵ないしミストが混在し、乾燥場では水溶性の高い Cr(VI) の粉塵と非水溶性の残渣粉塵が多い。焙焼工程にカルシウムを用いる現場では、他の産物と混在して生じ再利用に供されるクロム酸カルシウムが発癌性に一部関与している事が、動物実験によって明らかにされている。

クロムメッキ工程では Cr(VI) ミストが気中に存在しうるが、1970 年代のその気中濃度

は 0.04 から $0.4 \text{ mg}/\text{m}^3$ 、 0.1 から $1.4 \text{ mg}/\text{m}^3$ などの報告がある。1985 年の報告では、それぞれ 20 から $46 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、 $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下へと激減している。

クロムとニッケルの電極を用いた電気溶接では高温となるためヒュームが発生する。溶接現場での Cr(VI) 濃度は 3.8 から $6.6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ との報告があるが、溶接工程には様々あり気中クロム濃度は一定ではない。

フィンランドにおける機械換気の無い小規模の靴の修理工場の作業環境が調査されており、非溶解性クロムおよび Cr(VI) の気中濃度がそれぞれ、 0.10 から $0.32 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、 0.01 から $0.08 \mu\text{g}/\text{m}^3$ と報告され、有機溶剤など他の要因の影響も考えられものの 9% の労働者に皮膚炎があるとされている (Uuksulainen et al. 2002)。

EHC によると、セメント製造工場の気中クロム濃度は 0.0047 から $0.008 \text{ mg}/\text{m}^3$ と報告されている。セメントにクロムが含まれる理由は、釜の内張りに用いられるクロム・マグネシウム煉瓦に 17 から 28% のクロムが含まれるためと説明されている。1970 年代の米国産セメント 42 銘柄中 18 にクロムが検出され、その総クロム含量は 5 から $124\text{g}/\text{kg}$ であり、うち Cr(VI) 量は 0.1 から $5.4\text{g}/\text{kg}$ である。同じく欧州 9 カ国の 59 銘柄の総クロム含量は 35 から $173 \text{ g}/\text{kg}$ 、うち Cr(VI) 量は 1 から $83\text{g}/\text{kg}$ である。

ア) 生体影響（曝露経路、曝露レベル、曝露期間、影響の種類別・程度・頻度）

Cr(III) はヒトおよび他の哺乳類に対し比較的低毒性であって、必須栄養素（糖代謝に関与）であるとされている。ヒトの飲食物からのクロム一日摂取量は 50 から $200 \mu\text{g}$ と推測されているが、欠乏症状が生ずる最低摂取量のデータは十分ではない。なお、一般人の吸入によるクロムの一日摂取量は $1 \mu\text{g}$ 以下と推定されている。

金属クロム、Cr(III) イオンと Cr(VI) イオンはその毒性の強さの違いから別個に扱われている。天然に存在するクロムは Cr(III)

であって、Cr(VI)は人為的に酸化を受ける事によって生成される。そのため、Cr(III)化合物形態として産出するクロム鉱石の粉塵は Cr(III)として、また、クロム精錬など鉱石を加熱する際に生ずるヒュームは酸化を受けるため Cr(VI)と同等の毒性として扱われる。Cr(III)と Cr(VI)の毒性の強さの差は細胞膜の透過性の差に起因しており、Cr(VI)は容易に細胞内に侵入するため毒性が強いのに対して、Cr(III)は透過し難いことにより低毒性であると説明されている。しかし、ひとたび細胞内に侵入した Cr(VI)イオンは細胞質内にて還元され Cr(III)イオンとなって作用し、遺伝子の酸化と複合体形成に関与することなどにより発癌に至る影響を及ぼす。

動物実験により、Cr(VI)特に低水溶性化合物が肺癌に関与すると考えられている。Cr(VI)は種々の発癌性試験にて陽性と判定され、遺伝毒性物質と理解されている。一方、Cr(III)は、直接に DNA に作用させた場合以外の発癌性試験では陰性である。実験的に Cr(III)も化合物の形態によっては細胞内に侵入するため発癌に関与するとの説もあるが、Cr(III)が肺癌のリスクを高めるとの疫学的調査報告はない。また、クロムが肺癌以外の悪性腫瘍を起こすとの証拠は不十分であるが、クロムメッキ作業者の末梢リンパ球娘染色体交換率が高いとの報告がある。

職業性の長期曝露による慢性影響は、皮膚及び上気道粘膜への刺激作用とアレルギー反応による皮膚炎および気管支・肺反応のほか、Cr(VI)ミストないしクロム化合物の粉塵の吸入あるいは損傷皮膚への接触により、クロムが体内へ取り込まれる事によって起こる全身症状としての肝、腎、消化管、循環器障害などがある。しかし腎、消化管、循環器の障害についてのデータは不十分である。また、奇形性は報告されていないが、重クロム酸カリウムに変異原性があることが示されていることから、可能性は否定できない。

職業性にクロムに曝露する者の検査所見として、白血球増多、白血球減少、単球増多、好酸球増多、低ヘモグロビン血症、出血時間延長が観察されているが、クロムによる慢性影響の診断のために有用との信頼に足るものではない。軽度の正色素性貧血がクロム化合物に曝露する 94 名のうち 68 名に見出されたとの報告がある。クロムが赤血球に特異的に集積することも示されている。事故等の症例からクロム酸塩の 5 から 25 mg/kg 体重の摂取により、赤血球中グルタチオン還元酵素の阻害が観察されているものの、5 mg/kg ですら重度の職業性曝露者のレベルをはるかに上回る量であるため、職業性クロム曝露による慢性毒性を評価するための特異的な感度の高い生化学的検査法は確立されていない。

a) 急性致死毒性

水溶性クロム酸塩の成人ヒト経口致死量は 50 から 70 mg/kg 体重であり、肝、腎および造血器障害が前面にたち、嘔吐、下痢、出血傾向、消化管出血とそれらに伴う循環性ショックが最も重要な臨床像である。急性期を脱した症例では肝壊死、腎近位尿細管壊死、造血器障害が見られる。約 1.5g の重クロム酸カリウムを経口摂取した症例は脳浮腫により死亡している。実験動物での経口 LD50 は、マウスで 80 から 127 mg/kg、ラットで 80 から 177 mg/kg であり、人よりも感受性が低い。クロムの急性毒性による死亡が起こる曝露量は職業性曝露では起こりえない量である。

b) 呼吸器障害

クロム化合物の気道粘膜表面付着部位からの消失（生体にとっては吸収）は、吸入粒子の物理的、化学的特性と肺胞マクロファージの機能とリンパ系の環流に依存する。すなわち、易水溶性の三酸化クロムなどの浮遊粒子は呼吸気道表面に吸着し迅速に溶解しリンパ液、血液などに拡散し体内の他組織に運び去られる。一方、低水溶性の浮遊粒子は、比較的大きな物は上部気道に捕捉され繊毛運動により咽頭に運ばれ消化管

へと排出され、粒径が小さく肺胞に到達した吸入粉塵は肺胞マクロファージに迅速に取り込まれる。動物の気管への注入実験によると、注入 10 分後の肺内の残留率は易水溶性のクロム酸塩 Cr(VI)が 15%であるのに対して、低水溶性の Cr(III)である塩化クロムは 70%であった。

i) 動物実験による呼吸器系への影響評価
IARC および ACGIH のレビューをもとに以下にまとめる。マウスに Cr(VI)である酸化クロムのミスト Cr 3.63 mg/kg、1 日 30 分、週に 2 日、12 から 18 ヶ月曝露した実験で、気管及び気管支の炎症、扁平上皮化生の発生、肺の腺腫及び腺癌の発生率の増加が観察されている。ラットに重クロム酸ナトリウムを 1 日 22-23 時間、毎日 18 ヶ月吸入曝露させた群で、曝露終了 12 ヶ月後の生存率には対照群と差が無かったものの Cr(VI)100mg/m³ 曝露群に肺腺腫と肺腺癌の発生が見られた。他、マウスへのクロム酸カルシウム粉塵曝露で肺腺腫の発生率 2-4 倍への増加、マウスへのクロム酸亜鉛懸濁液気管内注入による肺腺腫発生増加、重クロム酸ナトリウム、クロム酸カルシウムの気管内投与による肺腺腫および肺腺癌の発生増加、クロム酸ナトリウム、クロム酸カルシウム、クロム酸鉛、クロム酸亜鉛、クロム酸ストロンチウムの気管内投与による肺扁平上皮癌の発生など Cr(VI)に発癌性があるとする報告は多い。一方、Cr(III)である塩化クロムエアロゾル（粒径 $1.2 \pm 1.5 \mu\text{m}$ ）2.8、77 mg/m³ をゴールデンハムスターに 30 分曝露したところ、高濃度曝露群で 2 時間後、1 日、3 週間後に肺胞洗浄液中の酵素活性と肺組織に非特異的刺激によると考えられる軽微な変化が見られたものの、肺胞洗浄液の細胞組成には変化がなかった。ウサギに対して硝酸クロムエアロゾル 0.6 から 2.3 mg/m³ を、1 日 6 時間、週に 5 日、4 ヶ月曝露した群に、高濃度曝露群にクロムを含む電子密度の高い球状封入体と超微細構造の変化を示す異常肺胞マクロファージが充満した肺胞が観察され、低

濃度群でも軽度ながら同様の傾向が観察されたなどの報告があるが Cr(III)が発癌性を示すことを示唆するものはない。金属クロム曝露について様々な投与経路による報告があるもののデータが不十分であり、金属クロムによるヒトの発癌性の有無を結論付けることは出来ておらず、ACGIH の分類では 4 A、ヒトに発癌性なしとされている。

ii) 気管支障害

三酸化クロムのヒュームやクロム混合物粉塵は粘膜刺激性を持ち、曝露から 4-8 時間後に刺激性の咳が起こる。クロム含有電極を用いる溶接、ステンレス鋼のアーク溶接に数年従事した作業者は急性気管支炎などの呼吸器症状を来し易いとされている。クロムは感作の成立した個体に気管支攣縮による喘息発作を起こし、無治療の状態では 24-36 時間にわたり遷延する。喘息発作はその後の曝露によって低濃度においても繰り返し起こる。喘息症状を有するステンレス鋼溶接作業員に対して、クロモグリク酸およびベタメサゾンの投与が症状緩和に有効であったことが二重盲検法により確認されたことから、アレルギーの関与する喘息であることが証明されている。クロムメッキ作業員に呼吸機能検査を行ったところ閉塞性障害パターンを示すものが 13%あった。さらに、アセチルコリン吸入誘発試験により 23%の作業員に気管支攣縮が惹起されることも報告されている。

iii) 肺障害

合金製造に伴うヒュームには多くの金属が含まれることから特定の金属に肺障害の原因を求める事は難しい。しかし、近年の動物実験ではクロムやニッケルが主体となるステンレス合金ヒュームは、鉄主体の合金ヒュームよりも肺の傷害、炎症を起こしやすく、また肺での残留性が高いことが示されている。ステンレス合金中の水溶性、非水溶性クロムの双方が肺障害に関与する事が明らかとされている (Antonini et al., 2004)。ステンレス鋼製造工程で平均 23 年間に渡ってクロム鉱石粉塵、Cr(III)、Cr(VI)に曝露

した作業員に対して、1990年代に5年の間隔をあけて2回の自覚症状、呼吸機能、胸部レントゲン検査が行われ、クロムの形態ごとに生体影響が検討されている。Cr(VI)曝露群では2回の調査とも何らの呼吸器系への影響は見出されなかった。一方、Cr(III)曝露群では、初回に痰、息切れ、体動時呼吸困難が対照群に比して有意に多くみられたものの、呼吸機能検査、胸部レントゲン検査では2回の調査の間で増悪しなかった。また、初回の調査でクロム粉塵曝露群に体動時呼吸困難、肺機能の低下が見られ、その影響は喫煙者ほど顕著であったが、5年後の再調査では差は明らかでなかった。このフィンランドでの調査は従来の呼吸器障害の報告と異なる結果であるが、良好な労働環境による低濃度曝露のため異常が検出されるに至らなかったためと推測され、観察された障害は初期の曝露による影響であろうと考察されている (Huvinen et al., 2002)。

Cr(VI)に曝露するクロムメッキ作業員の呼吸機能検査により、努力肺活量 (FVC)、1秒量 (FEV1) および中間努力呼気流量 (FMEF) の低下が報告されている。この報告の作業場の気中クロム濃度の結果より、8時間平均曝露量 $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 以上で一過性肺機能低下が起こると推定された。また、別の研究ではクロムメッキ作業員に尿中クロム量と相関する閉塞性呼吸器障害を認め、その相関は喫煙による呼吸機能への影響よりも強かったとしている。Sobaszek 等は、ステンレス溶接工の一日の作業前(P)と後(A)にスパイロメーター検査を実施し FVC、FEV1、呼気ピーク流量 (PEF) 等の各値の前後での変化率 ((P-A)/A) をもとに、溶接ヒュームによる呼吸器への急性影響を観察した。ステンレス溶接工と鉄溶接工の (P-A)/A は、それぞれ、FEV1 で $-2.7 \pm 11.9\%$ 対 $2.0 \pm 7.7\%$ 、FVC で -1.5 ± 4.8 対 $0.2 \pm 4.5\%$ であった。また、溶接工としての従事年数 20 年のステンレス溶接工と鉄溶接工の (P-A)/A を比較すると、それぞれ、FEV1

で $-2.7 \pm 5.9\%$ 対 $0.7 \pm 4.2\%$ 、PEF で $-3.8 \pm 9.6\%$ 対 $2.3 \pm 6.5\%$ であった。ステンレス溶接工は対照群としての鉄溶接工に比較して、閉塞性肺機能障害を起こし易く、特に作業従事年数が長いほど影響が強く現れると結論づけている (Sobaszek et al., 2000)。

クロム鉱山作業員の塵肺事例の報告がある。また、溶接工の胸部レントゲンでは鉄粉塵の沈着と考えられる陰影が見られる事があり、こうした変化は喫煙者に顕著であるとされている。しかし、クロム酸塩製造作業員には塵肺の症例は見出されていない。また動物実験によりクロム粉塵は肺繊維化を起こす作用が弱いとされている。クロム鉄製造作業員の胸部レントゲン所見に粟粒結核様の所見が見られたとする報告がある。これらの作業員は溶解炉の近傍にて作業をし、粉塵の 90% が径 $2 \mu\text{m}$ 以下で、組成は珪酸 (SiO_2) 95% と重クロム酸 (Cr_2O_3) 2.4% であった。また、他の複数の粉塵およびヒュームが存在するクロム鉄、珪素鉄の製造現場で、気中クロム $0.27 \text{ mg}/\text{m}^3$ のクロム鉄合金に曝露する電気炉作業員の肺機能検査により、FVC の減少が見られ、閉塞性肺疾患の発病率の増高が観察されている。しかし当該職場では総粉塵量、特に非結晶性珪素粉塵による影響が大きいと考えられる。こうした所見や肺疾患の発生はクロムの単独曝露によるものとは考えられないものの、クロム鉄工業において肺線維症や塵肺等の肺疾患発生の可能性のあることを示唆するものである。

iv) 肺癌

米国におけるクロム酸塩取扱者の肺癌発生率の高値、クロム酸塩製造作業員に気管支原発性肺癌が非常に高率に発生するとのコホート研究が初期の時代、特に 1950 年以前に多く見られる。また、クロム色素製造作業員にも気管支原発性肺癌の発生が疫学的に証明されている。英国においてクロムメッキ製造者に肺癌やその他の悪性腫瘍の発生が見られるとの報告もある。以上の報告は Cr (VI) に曝露する作業員での発癌であ

る。しかし、クロムを扱う産業現場では、Cr(III)および Cr(VI)の様々な化合物が複合して存在するために、特異的に発癌を来す Cr 化合物は特定されにくい。クロム化合物の単独曝露による動物実験によって、緩徐に水に溶解する特性を持つ Cr(VI)化合物（表1）である、クロム酸カルシウム、クロム酸亜鉛、クロム酸クロム、クロム酸ストロンチウムが発癌性を示すことが示されている。一方、易水溶性の化合物による発癌があるとした研究は少ない。これは、長期間にわたって化合物が組織に留まり作用し続けた結果として発癌が起こるという理論に適ったものであると論じられている。また、疫学的に Cr(III)に曝露する産業従事者に発癌が観察されていない事、動物発癌実験により発癌が否定されている事、さらに Cr(III)の物質特性として、酸化作用および刺激性が無い事、細胞膜透過性が低い事などから、Cr(III)化合物には発癌性がないと考えられている。同様にクロム鉱石粉塵も非水溶性の Cr(III)であることから、発癌性は無いとされている。

クロム酸 Cr(VI)曝露による肺癌発生の報告につき、疫学調査により肺癌発生とクロム曝露の量的関係、曝露年限の関係が推定しうるものを中心に以下にまとめる。1938 年から 1947 年の米国保険会社の資料によれば、クロム酸塩工場従業員の全死亡に対する呼吸器系癌による死亡割合は 21.8%であり、対照群のそれは 1.4%であった。米国で 1945 年から 1974 年の間に雇用され 90 日間以上勤務した男性 2101 人に対して、1977 年に調査が行われた。当工場では 1950 年から 51 年にかけてと 1960 年に気中クロム濃度を低減する改善が行われている。1945 年から 1949 年までの間に雇用され 3 年以下の曝露を受けた者の SMR は 180 で、3 年以上の曝露を受けた者の SMR は 300 であった。一方、1960 年から 1974 年の間に新工場でのみ勤務した男性には 1977 年時点で呼吸器系癌の発生が見られていない。しかし、発癌には長い潜伏期があるのでさらに長期の

経過観察が必要であるとされている。また、改善前の当該工場環境の推測気中 Cr(VI) 濃度は 413mg/m³ であり、短期間、長期間の作業者の蓄積曝露量はそれぞれ 670、3,647 mg/m³ 年と推定されており、環境濃度よりも曝露期間が発癌に大きく関与するものと考えられている。また、日本のクロム酸塩産業従事者の疫学調査により、1918 年から 1975 年の間に従事した者 896 人の 1978 年時点までの呼吸器系癌死亡率の SMR は 923 であるとする報告があり、10 年以下の曝露であっても SMR が 423 であり、曝露年限の長いほど高くなる関連が見られている。

1956 年の英国でのクロム酸製造工場作業者の肺癌死亡率は 3.6 倍であった。1948 年から 1977 年までの調査での肺癌死亡数は期待値 48 に対して 116 (2.4 倍) であった。現在も稼働中の工場では、3 を越えていた肺癌の相対危険は作業環境改善策により約 1.8 まで低下した。ドイツの 2 つの集団で肺癌死亡の SMR を経年的に比較した研究があり、1948 年から 1952 年の間の SMR は 512 および 1905 であったのに対して、1978 年から 1979 年のそれは 98 および 150 であった。同じ集団での最新の調査によればリスクは非曝露集団の発生率と差がないほどに低下していた。こうした肺癌死亡率の低下傾向は、発癌性のある Cr(VI)化合物への曝露を軽減する産業衛生および産業技術の改善による対策の結果と考えられている。すなわち、クロムの危険性が認識される以前の作業場のクロム濃度は極めて高いものであったのに対して、現代の工場ではクロム濃度が著名に低下したために、労働者の発癌リスクが大幅に低下したと考えられる。クロム色素製造に携わる作業者に肺癌発生が多いとする疫学調査結果が、ドイツ、ノルウェー、米国から報告されている。日本のクロムメッキ作業従事者約 1200 名の約 16 年間のコホート研究でも、肺癌死亡リスクの高値傾向が認められている（伊藤等、1996）。

肺癌の発生が観察された職場の Cr 気中濃度

は、水溶性 Cr が 0.01 から 0.15 mg/m³、非水溶性 Cr が 0.1 から 0.58 mg/m³ と推定されている。ここで水溶性のクロム化合物は Cr(VI)、非水溶性のクロム化合物は Cr(III)として論じられているが、クロム酸塩職場は様々の Cr(III)、Cr(VI)化合物やその他の物質が混在する事から、発癌の原因となるクロム化合物を特定出来ないとされている。現在では、僅かに水溶性を示す Cr(VI)化合物が発癌性を持つと考えられ、低い許容濃度が設定されている。EHC、ATSDR(Agency for Toxic Substances and Disease Registry、1989)、HSE(Health and Safety Executive、1989)、IARC などのレビューでは、非水溶性クロム酸塩 Cr(VI)はヒトに対して発癌性ありと論じられているが、正確には難水溶性ないしは低水溶性を示す Cr(VI)の事を指すもと解釈して良からう。Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR、1989)のレビューでは、生涯平均曝露量 0.008 μg/m³ で肺癌の発生過剰リスクが 0.0001 (1万人あたり1人)と論じている。合金製造工場の近隣で気中クロム濃度 1 μg/m³の環境に在住する一般人には肺癌死亡率の増加は見られていないとされている。

Cr (VI) とニッケルの職業年地域特異的曝露レベルと肺がん罹患率との関連を評価するために、ヨーロッパとカナダから 14 件のケースコントロール研究を統合し、16,901 例の肺がん患者と 20,965 例の対照対象を分析した。結果、男性において、Cr (VI) の累積曝露量の上位四分位群における OR は、ニッケルに対して 1.32 (95% CI 1.19-1.47) と 1.29 (95% CI 1.15-1.45) であった。女性では同様の結果が得られ、それぞれ 1.04 (95% CI 0.48-2.24) と 1.29 (95% CI 0.60-2.86) であった*1)。

職業性クロム (VI) 曝露と肺がんとの曝露-リスク関係の評価するための、メリーランド州ボルティモアとオハイオ州ペインズビルのクロム製造作業員 2 つのコホートを対象とした 5 つの研究を対象としたシステマ

ティックレビューの結果、クロム (VI) 濃度 0.1 μg/m³ における過剰発がんリスクはドイツ危険物質委員会「AGS」の基準値である <4/10⁴ 人とされた*2)。

1980 年から 2016 年までの複数の職業分野における尿中クロム (U-Cr) のバイオモニタリングデータ (n > 42,000) に基づき、クロムめっきと溶接部門における生涯 (40 年間) の職業性肺がんリスクを推定した。全体で最も高い U-Cr P95 レベル (現実的な最悪ケースを表す) は、1980-1989 年の鑄造作業員、メンテナンス作業員、溶接作業員で 40-45 μg/L であり、2010-2016 年までにはすべての調査対象職種で U-Cr P95 が ≤9.5 μg/L まで低下した。1980 年から 2019 年までの生涯外部 Cr (VI) 曝露推定値は、鍍金作業員で 0.16-0.32 mg/m³・年、溶接作業員で 1.03 mg/m³・年であった。最悪ケースの生涯肺がん相対リスク (RR) 推定値は、板金工で 1.28~1.56、溶接工で 2.80、帰属リスク (AR) は、板金工で 22~36%、溶接工で 64%であった*3)。

2011 年 12 月までのペインズビルの労働者 714 名 (短期労働者 198 名を含む) の死亡データを基に、肺がんとの関連を評価した。追跡期間の平均は 34.4 年で、人年数は 24,535 人年であった。肺がんは、コホート全体 (標準化死亡率比 (SMR) =186 ; 95% 信頼区間 (CI) 145-228) であり、1959 年以前に雇用された者、勤続年数 30 年超の者、累積曝露量 1.41 mg/m³・年超または最高月間曝露量 0.26 mg/m³超の者において有意に増加した*4)

c) 鼻腔障害

鼻粘膜刺激は水溶性 Cr(VI)である、重クロム酸塩、クロム酸のミスト曝露によって起こるとされ、鼻炎から鼻粘膜潰瘍、鼻中隔穿孔にいたる鼻粘膜障害を来す。鼻粘膜病変は吸気が当たる鼻前庭部に始まるが、作業員自身の汚染された手指によって鼻中隔粘膜に Cr(VI)が直接付着されることによっても同様の鼻腔障害が起こり、吸入曝露の影響との区別は難しい。クロム酸塩製造

および使用工程、クロムメッキ作業に従事し、重クロム酸カリウムなど Cr(VI)化合物などの酸ミストを吸入曝露する作業者に鼻中隔穿孔が高頻度にかかる事が報告されている。常時クロム化合物に曝露される作業者の観察により、2年で潰瘍形成が、また3年以上の従事により鼻中隔穿孔と瘢痕性変化が見られている。しかし、鼻中隔の発癌の報告は無い。

慢性影響として、クロムメッキ作業職場で Cr(VI)0.06 から 2.8 mg/m³ に曝露される作業者に鼻粘膜刺激作用、また、0.42 から 1.2 mg/m³ の曝露で鼻粘膜刺激症状と潰瘍形成があり、同一職場の環境改善により 0.09 から 0.10 mg/m³ と軽減された後も刺激症状が継続したことが報告されている。PHS (USA) は、1953 年に鼻粘膜刺激を生ずる水溶性 Cr 濃度は Cr(VI)として 0.068 mg/m³ であるとしている。1988 年の EHC では、三酸化クロムは 0.06 mg/m³ 以下でも鼻粘膜刺激作用を示しうるとし、また、クロム酸濃度が 0.049 および 0.077 mg/m³ の環境中で作業する者のそれぞれ 54、62%に軽度の鼻粘膜障害が起こるとされている。クロム酸マグネシウムなどクロム含量 62%のクロム鉱石の露天掘りに従事する抗夫において、作業歴 5、11、15 年ごとの鼻中隔粘膜病変の有所見率はそれぞれ 2.3%、8.3%、11.2%であった。1950 年代の中国のクロムメッキ作業に従事する労働者の鼻中隔穿孔の発生率は 24%と高率であったが、作業環境管理対策の導入により 1982 年にはおよそ 0.5%に激減した。

その後の IARC のレビューによると、ピーク濃度が 20 から 46 μg/m³ 以上のクロム酸に曝露される労働者でも、鼻中隔粘膜の萎縮、潰瘍、穿孔が高率（14 人中 10 例）に観察されている。0.05 mg/m³ 未満の環境下でも 20 から 40%の作業者に穿孔が認められ、ピーク濃度 0.0091 mg/m³(平均濃度 0.0029 mg/m³)の環境であっても穿孔は起こさないものの 73%の労働者に鼻粘膜所見が見られたなどの報告がある。現在では、

慢性のクロム酸 (CrO₃) の曝露では、1 μg/m³ を越えると鼻刺激、鼻粘膜萎縮が見られ、20 μg/m³ を越えると 2/3 の作業者に鼻中隔穿孔が生ずると論じられている。

d) 皮膚障害

職業性の皮膚への接触曝露は経皮吸収され皮膚に有害な作用を起こすとともに、吸収量が多かった場合には全身障害の発生にも寄与する。クロム特にクロム酸塩は最も一般的な接触性アレルゲンであって職業性接触性皮膚炎の主要な原因である。2000 年代となっても職業性接触性皮膚炎のうちクロム酸カリウムによるものがおよそ半数を占め、1990 年代から減少していない。クロムによる皮膚炎は、建築労働者、塗装工、電気メッキ作業、機械削岩工、金属工、石版画家、製木材、化学、製皮、織物業の従事者に見られる。なかでも建築労働者でのセメントへの皮膚曝露が特に重要である。クロムによる皮膚障害は、接触性皮膚炎および腐食作用による潰瘍形成を来す一次刺激症状と、湿疹または非湿疹性のアレルギー性接触性皮膚炎とがある。染料工場の染色工程と乾燥工程従事者（重クロム酸カリウム）、青焼き作業従事者（重クロム酸ナトリウム）、クロムメッキ作業（Cr(VI)化合物の酸ミスト）、石版工、ディーゼル機関修理工、皮なめし工など Cr(VI)化合物に曝露する作業者に皮膚障害が高頻度で発生することが報告されている。セメント皮膚炎はセメント中の水溶性 Cr(VI)が原因とされているが、セメントのアルカリ性の影響も同時に存在する。また、Cr(III)化合物を取り扱う作業にも皮膚炎が報告されているが、Cr(VI)に比して高濃度の曝露がある場合に限られる。一方、いずれのタイプの皮膚障害においても皮膚癌の発生の報告は無い。

i) 一次性刺激による皮膚病変

クロムの一次刺激による皮膚病変は、Cr(VI)が主に関与し、Cr(III)は関与しないか、長期の曝露により生じたとしてもその程度は軽い。クロム酸カリウム (K₂CrO₄)、

重クロム酸カリウム($\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$)、クロム酸ナトリウム(Na_2CrO_4)、重クロム酸ナトリウム($\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$)などの水溶性化合物は皮膚刺激性を有し、充血、水泡性、丘疹性、発赤などの皮膚病変を呈する。皮膚の損傷部位にクロム潰瘍と呼ばれる皮膚潰瘍が生ずる。クロム酸、重クロム酸ナトリウム、重クロム酸カリウム、重クロム酸アンモニウムに高濃度で接触する作業員で生じやすい。クロム潰瘍は、擦過傷、ひっかき傷、刺傷、切傷などの皮膚損傷部位から皮内、皮下にクロム化合物の粉塵あるいは溶液が直接接触することによって生ずるとされ、好発部位は爪床、指関節の皮溝、指間、手背、前腕である。通常クロム潰瘍は軽度のものは3週間ほどで回復する。また、悪性腫瘍の発生につながらない。潰瘍形成はクロムによる感作を促進することはないと考えられている。

ii) アレルギー性接触性皮膚炎

クロムは皮膚感作を来す主要な物質であり、湿疹の全患者の8から15%がクロム皮膚テストに陽性を示すとの報告がある。クロムによるアレルギー性接触性皮膚炎は細胞性免疫がかかわるアレルギーであって、発症には遺伝的な素因が関与すると考えられている。感作成立には曝露継続6から9ヶ月かかるとされるが、3ヶ月以内の例もある。皮膚炎の病像は広範な紅斑性湿疹から重症例では滲出性湿疹の型をとる。感作成立に酸化状態が影響するかどうかは意見が分かれるが、動物実験では3価、6価の双方ともに感作性が認められており、Cr(VI)で優位に、しかしおそらくはCr(III)によっても起こると考えられている。皮膚に接触したCr(VI)はハプテンとして皮膚を通過し、還元されてCr(III)となり、キャリアー蛋白と結合して完全抗原となり感作を成立するとされている。クロムによる感作が成立した個体では刺激性を示さない低濃度(0.5%)の重クロム酸カリウムによるパッチテストおよび皮内テストに陽性を示し、他の金属、コバルト及びニッケルとの交差反応を示す

傾向がある。アレルギー性皮膚炎の治療を1ないし3年行い経過を観察した結果、半数は再発を繰り返し、4分の1は症状が持続し、回復したのは4分の1に過ぎない。また、クロム曝露作業を中止した者の皮膚病変の経過もクロム関連の作業を継続している者と変わらなかったという。

光線過敏症がクロム皮膚炎の患者に時に見られる。クロム皮膚炎の患者の48%に紅斑誘導紫外線量の4/5の照射量によって照射部位に、より強い反応が見られたとの報告がある。

クロム酸に曝露された男性85名と女性19名のクロムメッキ作業員と自動車整備士119名からなる対照群と比較した。クロム酸への曝露期間は0.1~36年、クロムの曝露カテゴリーは、高濃度(平均日濃度 $>0.002 \text{ mg クロム (VI) /m}^3$)、低濃度(平均日濃度 $<0.002 \text{ mg クロム (VI) /m}^3$)、および混合カテゴリー(クロム(VI)が $<0.002 \text{ mg クロム (VI) /m}^3$ で、他の酸や金属塩への曝露がある場合)に定義され、鼻の刺激症状および呼吸機能との相関が検討された結果、鼻の刺激($p<0.05$)、粘膜萎縮($p<0.05$)、潰瘍($p<0.01$)、およびスパイロメトリーパラメーター(強制肺活量、1秒強制呼気量、および強制呼気中間流量)の減少が、クロム酸としてクロム(VI) 0.002 mg/m^3 以上への職業曝露を受けた労働者において、曝露期間の中央値が2.5年の群で観察された。クロム酸の短期ピーク曝露は、8時間平均濃度よりも鼻中隔損傷との相関がより高かった*5)。

e) 腎障害

20世紀初頭にはクロム酸塩やクロム酸が皮膚病変の治療に用いられた事がある。その副作用症例、また自殺目的で重クロム酸カリウムを服用した例に腎障害の起こる事が報告され、死亡例もある。尿中にアルブミン、ヒアリン、顆粒円柱と赤血球が見られる急性腎炎所見を呈し、腎不全による乏尿、無尿、全身性浮腫が観察されている。腎組

組織所見では近位尿細管の壊死であって糸球体は障害されない。産業労働者においても、事故などにより Cr(VI)化合物が広範な皮膚損傷部位から吸収され腎障害が起こる例が報告されている。クロム産業従事者における腎疾患による死亡率の調査では、1工場のみで予測値を上回ったものの、多くは対照群と差が見られていない。

尿中クロム量を気中クロム量や生体負荷量を予測するバイオリジカルモニタリング指標として用いることが検討されている。Cr(VI)の腎に対する影響の量反応関係について、尿中 beta-グルクロニダーゼ、蛋白、ライソゾームが測定され検討されたが、作業歴 4.5 ± 3.2 年のステンレス鋼溶接作業員において異常は観察されなかった。また特殊電極を用いる外装鋼の溶接に 1 ± 0.4 年間従事した作業員の 22%に尿中 beta-グルクロニダーゼの増加、10%に尿中蛋白質の増加が観察されている。さらに、 8.9 ± 7.3 年間クロムメッキ作業に従事した者の 37%に尿中 beta-グルクロニダーゼの増加、17%に尿中蛋白質の増加、4%に尿中ライソゾームの増加が見られている。4工場の 24名の男性、平均年齢 36歳のクロムメッキ作業員について個人サンプラーにてクロム曝露量を測定しつつ尿中 beta2-ミクログロブリンのバイオリジカルモニタリング指標としての可能性が検討されている。作業員の 8時間平均 Cr(VI)曝露量は 2 から $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、平均 $6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、ほぼ全ての作業員が呼吸気道の刺激症状を感じ、2名に鼻中隔潰瘍、別の 2名に鼻中隔穿孔が見られている。これらの作業員の beta2-ミクログロブリン量は 0.04 から $1.24 \text{ mg}/\text{L}$ 、平均 $0.23 \pm 0.27 \text{ mg}/\text{L}$ であり、対象群(平均 38歳)の 0.06 から $0.19 \text{ mg}/\text{L}$ 、平均 $0.15 \pm 0.08 \text{ mg}/\text{L}$ よりも有意に高かった。クロム曝露と尿中 beta2-ミクログロブリン量が $0.3 \text{ mg}/\text{L}$ を越える範囲で相関性が認められた。2名の鼻中隔穿孔のある作業員は最も高い数値を示した。別に尿中クロムが 0.3 から $62 \mu\text{g}/\text{g cr.}$ (対照群は 0.1 から $2 \mu\text{g}/\text{g cr.}$) を示すクロ

ムメッキ作業員において腎機能検査が調査されているが有意に変動した指標はなかった。その作業員について同年齢層で従事期間が数年異なる群同士の尿中 beta2-ミクログロブリン量が比較されたが、両群間には差がなかった。この報告者は観察集団の平均年齢が 52歳を超えていることを考慮しなければならないと論じている。

f) 肝障害

自殺目的で 1.5 から 10g の重クロム酸カリウムを服用した例に、2から4日以内に肝障害が起こり、組織学的に肝の壊死、うっ血、肝組織構造の破壊が観察されている。

クロム関連産業での肝障害の発生率は他の産業でのそれと差が無い。クロム酸塩を扱う作業員に肝腫大が観察されているが、それらの症例において作業従事期間との関連は見られていない。日本においてもクロムを扱う作業員の肝硬変発症率は高くなく、肝機能検査も対照群と有意差がないとの疫学調査報告がある一方、クロムメッキ作業従事者約 1200名の約 16年間のコホート研究により、肝炎および肝硬変の死亡リスクの上昇が認められたとの報告もある(伊藤等、1996)。また、黄疸を伴う急性肝炎の症例報告や、電気メッキ作業員およびクロム化学工場従業員の肝機能および組織学的な症例研究があるが、報告例が少なく解釈が難しい。

g) その他の健康障害

i) 消化管障害

自殺目的で重クロム酸カリウムを服用した例に胃腸炎の発症が報告されている。

クロム酸塩製造の従事者に、胃液過酸症、ペプシンおよびペプシノーゲンの分泌過多、粘膜の浮腫、充血、糜爛、ポリープ症、蠕動運動障害、胃炎の発症例が報告されている。しかし、クロム酸塩取り扱い作業員において消化性潰瘍の発症率は期待値よりも低いとするもの、また、消化器系疾患による死亡率はクロム酸塩作業員において対照群よりも低いとする疫学調査もある。しかし報告例が少ないうえに、観察される消化

管障害が気道吸収による全身障害か、気管等に補足され咽頭から嚥下されて起こる消化管の直接障害か判別されておらず、クロム曝露による職業性健康障害として有意なものか結論づけにくい。

ii) 心血管障害

クロム酸カリウム産業従事者の心機能についての臨床研究があり、心電図ないし他の心機能検査によって肺疾患による二次的な影響と考えられる右心機能の低下が観察されたと報告されているが、詳細なデータは示されていない。一方、疫学的研究では心機能に対してクロムの影響は見られないとされている。

iii) 呼吸器系以外の発癌

呼吸器系以外の発癌について、クロムに職業性に曝露する作業者の疫学調査がいくつか行われている。各癌の相対危険は消化器系癌が、米国で 2.0、1.0、1.5、0.6、2.5 ドイツで 0.94、日本で 1.0、0.9、英国で 1.5、1.5、ノルウェーで 1.4 と報告によって異なる。口腔癌が米国のクロム酸工場従業員で 5.4、鼻腔癌が英国で 7.1、喉頭癌が米国で 3.3、イタリアで 2.9、胸膜悪性腫瘍がイタリアで 30、肝癌が英国で 6.7、食道癌が旧ソ連で 2.0 から 11.3、腎癌がノルウェーで 2.7、前立腺癌がスウェーデンで 1.2、ノルウェーで 1.5 と報告されているがそれぞれ発症例数が少なく信頼性は高くない。

iv) 催奇形性

クロム、特に Cr(VI)は母体から胎盤を通過して胎児へ、また母乳中にも移行するとされている。げっ歯類への三酸化クロム曝露により、胎児死亡率の増加、胎児発育遅延、骨格奇形や口蓋裂の発生率の増加が起こる。重クロム酸塩を使用する工場で働く女性において、妊娠出産に関わる病態の発生率が高いと報告されている。しかし、クロムに曝露した労働者からの出生児に奇形は報告されていない。また、飲料水中のクロム濃度と中枢神経系の奇形発生率についての一般人での調査の結果でも、何らの相関も見出されなかったとされている。

v) 変異原性

Cr(VI)がヒトに対して変異原性を示すとの研究報告がある。クロム化合物取扱者の末梢血リンパ球の染色体異常発現率は 3 から 8%と、非曝露対照群の 2%に対して高かった。クロム製造工業の従事者の喀痰中細胞のパパニコロウ染色検査では、腫瘍細胞は見出されなかった。しかし、30%の作業者に非典型腺腫性増殖、角化細胞、基底細胞異型性などの境界所見が見られている。また、職業性に酸化クロムに曝露するクロムメッキ作業者の末梢リンパ球の培養によって、娘染色体交換数が尿中クロム量および喫煙習慣と相関して高くなる事が見出されている。また、染色体異常や異数性出現頻度の増加も報告されている。

イ) 代謝（影響発現に関連する代謝、バイオロジカルモニタリングに関連する代謝）

水溶性の高い Cr(VI)は皮膚および粘膜表面の水分に溶解しやすく、表皮を通過しやすいために体内吸収されやすい。一方、水溶性の高低にかかわらず Cr(III)は表皮を通過しにくく、体内吸収されにくい。消化管特に胃では胃酸の影響を受け、また気管支・肺内表皮にてクロムは還元され Cr(III)に傾く平衡状態にある。Cr(VI)が表皮に接した場合に還元状態に置かれることによって Cr(III)となり体内への吸収量は減ずることとなる。しかし、一度体内に吸収されたクロム、なかでも Cr(VI)は体内各組織を構成する細胞の膜を通過しやすく細胞内にて還元され Cr(III)となる。細胞内において Cr(III)は Cr(VI)よりも毒性が強く、機能障害や遺伝子の酸化と複合体形成に関与することにより発癌に至る影響などを引き起こす。

ウ) 量影響関係・量反応関係および標的臓器

ここでは標的臓器を中心にまとめ、量影響関係・量反応関係については、ア) 生体影響の項でそれぞれの生体影響について触れ

たのでここでは省略する。クロム特に易水溶性のクロム酸塩などによる健康障害は曝露吸収経路である皮膚、呼吸器系粘膜が標的臓器となり、刺激作用による局所症状が発現する。鼻粘膜に急性刺激作用が現れる閾値は $25\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、慢性曝露では $1\mu\text{g}/\text{m}^3$ を越えると鼻刺激、鼻粘膜萎縮が見られるとされている。気管等の気道粘膜にも同等に刺激作用が見られる。

吸入性粉塵として肺胞に到達し体内吸収されたクロムは肺組織中に残留しやすい。特に金属クロム、水溶性の低いクロム化合物は残留しやすい。そのため、一般的に体内組織中クロム量は年齢とともに低下するが、肺組織中クロム濃度は年齢とともに上昇するとされている。金属クロムなど殆ど溶解しないものは別として、難水溶性 Cr(VI)は徐々に溶解し組織に長期間接触し続けるために肺癌などを来しやすいとされている。一方、水溶性の高いクロム化合物は体内吸収された後に全身に移行する。クロムの全身症状として腎を標的臓器とし近位尿細管壊死を起こす。生体影響として蛋白尿、早期には低分子蛋白である beta2-ミクログロブリンなどが尿中に検出されるとする報告があり、尿中 beta2-ミクログロブリン量の測定がバイオロジカルモニタリング・生体影響指標として用いられる可能性がある。

エ) 影響の自然史（曝露と症状発現の時期的関連、健診実施のタイミング）

クロムの吸入曝露による吸収量は、粉塵粒子ないしミストの大きさ、体液への溶解性、呼吸器粘膜での被還元作用などの反応性に依存する。亜クロム酸塩などの非水溶性の吸入性粉塵粒子は肺胞マクロファージによって喰食され徐々に排除され間質に移動する。水溶性 Cr(III)化合物などの肺組織構成成分と反応する水溶性クロム化合物も徐々に肺から除去される。一方、水溶性クロム酸塩（主に Cr(VI)化合物）は速やかに肺胞および細気管支上皮を通過し体循環系へと移行する。また、吸入性粉塵より粒径の大

きい粉塵（径 $5\mu\text{m}$ 以下）は、鼻腔、気管、気管支の粘膜面に付着し纖毛運動によって咽頭から消化管に嚥下される。

消化管での吸収は Cr(VI)が Cr(III)よりも 3 から 5 倍速やかであり、Cr(VI)の消化管吸収率は 3 から 6 % とされている。胃液は経口摂取された Cr(VI)を Cr(III)に還元し毒性を減弱させ、消化管吸収を妨げ便への排泄を促すように働く。

体内に吸収され血中に移行したクロムの一部、特に Cr(VI)は選択的に赤血球に取り込まれ、還元後に Cr(III)として主にヘモグロビンに結合し蓄積される。また、Cr(III)はトランスフェリンなどの血漿蛋白に結合する。クロムメッキ作業者の血清クロム濃度は 0.2 から $1.3\mu\text{g}/\text{L}$ との報告がある。クロムは体内および血流中において還元されるため腎から排泄されるクロムは Cr(III)である。体内吸収されたクロムの殆ど全ては尿中に排泄され、正常者の 1 日排泄量はおおよそ 0.5 から $1.5\mu\text{g}$ とされている。クロムの排泄は他の金属に比して比較的早く、ステンレス鋼溶接作業で検証された曝露吸収されたクロムの尿中への排泄は、7 時間で 40%、15 から 30 日で 50%、残りの 10% は 3 から 5 年とされている。1970 年以降、多くのクロムメッキ作業者の尿中クロム濃度について報告されており、分布は 0.3 から $98\mu\text{g}/\text{L}$ である。作業環境中クロム濃度（Cr(VI)）と尿中クロム量を比較した調査がいくつかある。スイス(1978)の硬質クロムメッキ作業で気中クロム濃度 1 から $330\text{mg}/\text{m}^3$ において尿中クロム濃度 $23\mu\text{g}/\text{L}$ 、同じく光沢クロムメッキ作業で 1 から $13\text{mg}/\text{m}^3$ において $5.6\mu\text{g}/\text{L}$ 、イタリア(1984)の硬質クロムメッキ作業で 4 から $146\text{mg}/\text{m}^3$ において $15.3\mu\text{g}/\text{g cr.}$ 、光沢クロムメッキ作業で 0 から $31\text{mg}/\text{m}^3$ において $5.8\mu\text{g}/\text{g cr.}$ である。気中クロム濃度と尿中クロム濃度は良く相関するので、尿中クロム濃度測定は曝露モニタリングとして用いることが出来ると考えられる。

D. 考察

現行法でのクロム酸及びその塩の標的健康影響は「皮膚障害」「気道・肺障害」「鼻中隔穿孔」「嗅覚障害」が労規則別表第一の二第四項で、「肺がんまたは上気道のがん」が労規則別表第一の二第七項で示され、また「呼吸器系の障害」「鼻腔の障害」「皮膚の障害」が特化則では想定されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表3に定められている（業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く）。また基発0329第32号（令和5年3月29日付）では「前眼部障害、皮膚障害（潰瘍等）、皮膚感作性、気道障害、肺障害、呼吸器感作性、呼吸器系腫瘍（肺がんまたは上気道のがん）、鼻腔の異常（鼻中隔穿孔）、嗅覚障害、肝障害、腎障害、循環器系障害、血液系障害、生殖毒性のおそれ」と整理されている。

<別表3>

三 クロム酸若しくは重クロム酸又はこれらの塩によるせき、たん、胸痛、鼻腔くうの異常、皮膚症状等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査

四 せき、たん、胸痛等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査

五 鼻粘膜の異常、鼻中隔穿せん孔等の鼻腔くうの所見の有無の検査

六 皮膚炎、潰瘍等の皮膚所見の有無の検査

七 令第二十三条第四号の業務に四年以上従事した経験を有する場合は、胸部のエックス線直接撮影による検査

<別表4>

二 医師が必要と認める場合は、エックス線直接撮影若しくは特殊なエックス線撮影による検査、喀痰かくたんの細胞診、気管支鏡検査又は皮膚の病理学的検査

今回の文献調査において、新たにヒト

の疫学知見として肺がんにかかるコホートおよびシステマティックレビューの情報が補完された。また、低濃度ばく露での慢性的な鼻腔粘膜刺激の知見が収集された。

イ. 遅発性疾病・早期健康影響に係る検討

本物質で想定されている遅発性疾病は、肺がんであり、ヒトでの多くの知見が収集されている。

また、皮膚症状は接触皮膚炎としてのクロム潰瘍のほか、比較的低濃度ばく露手の粘膜刺激症状の報告がある。

E. 結論

以上のことより、ヒトにおいての肺がんの知見があり、また粘膜刺激症状が比較的低濃度で自覚できることから、刺激性にかかる自他覚症状、および過剰なばく露が疑われる場合においては肺がんに係るスクリーニング項目を引き続き一次健康診断で実施することが望ましい。

なお、一次健康診断において検査項目の設定が可能な非発がん性の早期健康影響指標が多くはないことから、生物学的モニタリングを含む個人ばく露の正確な評価をすることが推奨される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 引用文献一覧

伊藤 敬, 高橋 謙, 大久保 利晃. 日本におけるクロムメッキ作業従事者の死因－16年間の追跡調査. 産業医科大学雑誌 18(1), 1996

Sobaszek A, Boulenguez C, Frimat P, Robin H, Haguenoer JM, Edme JL. Acute respiratory effects of exposure to stainless steel and mild steel welding fumes. J Occup Environ Med. 42:923-31. 2000

Huvinene M, Uitti J, Oksa P, Palmroos P, Laippala P. Respiratory health effects of

- long-term exposure to different chromium species in stainless steel production. *Occup. Med* 52:203-212, 2002
- Uuksulainen SO, Heikkilä PR, Olkinuora PS, Kiilunen M. Self-reported occupational health hazards and measurement exposure to airborne impurities and noise in shoe repair work. *Int. J. Occup. Environ. Health* 8:320-327, 2002.
- Proctor DM, Panko JP, Liebig EW, Scott PK, Mundt KA, Buczynski MA, Barnhart RJ, Harris MA, Morgan RJ, Paustenbach DJ., Workplace airborne hexavalent chromium concentrations for the Painesville, Ohio, chromate production plant (1943-1971). *Appl. Occup. Environ. Hyg.* 18:430-439, 2003.
- Antonini JM, Taylor MD, Zimmer AT, Roberts JR. Pulmonary responses to welding fumes: role of metal constituents. *J. Toxicol. Environ. Health.* 67(3):233-49. 2004
- ACGIH TLV document, Chromium and inorganic compounds, 2001
- IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Vol.49 Chromium, Nickel and Welding, WHO IARC, Lyon, France. 1990
- International Program on Chemical Safety: Chromium. Environmental Health Criteria (EHC) 61. WHO, 1988
- 化学物質に対する特殊健康診断の検査項目に関する調査研究委員会の報告、中央労働災害防止協会、1988 年
- 既存化学物質安全性(ハザード)評価シート 酸化クロム (VI) 1998 年
- 許容濃度提案理由書集 クロムおよびクロム化合物 (Cr として)、産業医学 31:280-283、1989
- *1) Behrens T, Ge C, Vermeulen R, Kendzia B, Olsson A, Schüz J, Kromhout H, Pesch B, Peters S, Portengen L, Gustavsson P, Mirabelli D, Guénel P, Luce D, Consonni D, Caporaso NE, Landi MT, Field JK, Karrasch S, Wichmann HE, Siemiatycki J, Parent ME, Richiardi L, Simonato L, Jöckel KH, Ahrens W, Pohlmann H, Fernández-Tardón G, Zaridze D, McLaughlin JR, Demers PA, Świątkowska B, Lissowska J, Pándics T, Fabianova E, Mates D, Bencko V, Foretova L, Janout V, Boffetta P, Bueno-de-Mesquita B, Forastiere F, Straif K, Brüning T. Occupational exposure to nickel and hexavalent chromium and the risk of lung cancer in a pooled analysis of case-control studies (SYNERGY). *Int J Cancer.* 2023 Feb 15;152(4):645-660. doi: 10.1002/ijc.34272. Epub 2022 Sep 23. PMID: 36054442.
- *2) Seidler A, Jähnichen S, Hegewald J, Fishta A, Krug O, Rüter L, Strik C, Hallier E, Straube S. Systematic review and quantification of respiratory cancer risk for occupational exposure to hexavalent chromium. *Int Arch Occup Environ Health.* 2013 Nov;86(8):943-55. doi: 10.1007/s00420-012-0822-0. Epub 2012 Oct 19. PMID: 23079792.
- *3) Verdonck J, Duca RC, Galea KS, Iavicoli I, Poels K, Töreyn ZN, Vanoirbeek J, Godderis L. Systematic review of biomonitoring data on occupational exposure to hexavalent chromium. *Int J Hyg Environ Health.* 2021 Jul;236:113799. doi: 10.1016/j.ijheh.2021.113799. Epub 2021 Jul 22. PMID: 34303131.
- *4) Mahiout S, Kiilunen M, Vermeire T, Viegas S, Woutersen M, Santonen T. Occupational exposure to Cr(VI) in Finland in 1980-2016 and related lung cancer risk assessment. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2022 Dec;136:105276. doi: 10.1016/j.yrtph.2022.105276. Epub 2022

Oct 12. PMID: 36240957.

*5) Lindberg E, Hedenstierna G. 1983.
Chrome plating: Symptoms, findings in the

upper airways, and effects on lung function.
Arch Environ Health 38:367-374.

令和6年度 労災疾病臨床研究補助金事業
遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングの方法に関する調査研究
(220101)

1. 個別化学物質の遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングに関する文献調査

10) クロロホルム

分担研究者

山本 健也 労働安全衛生総合研究所
化学物質情報管理研究センター

研究要旨

本研究では先行調査結果を踏まえて、クロロホルムに関する新たな知見の整理を行った。今回の文献調査において、動物試験において腎臓に対する吸入・経口の併用曝露の発がん性の可能性が示唆されたが、単独ばく露での過剰発がんは見られなかった。環境ばく露と職域ばく露との同時ばく露モデルによる影響の可能性として、今後注視をすることが望まれる。また、近年有機溶剤とリンパ系疾患との関連が指摘されており、クロロホルムにおいても免疫機能におけるプラーク形成細胞（PFC）増加および IFN- γ の放出レベルの増加見られたが、必ずしも用量依存的ではなく、今後引き続き情報の収集が必要である。以上より、今回の文献調査において新たな標的健康影響に資する知見は見られなかった。

本物質で想定されている遅発性疾病は、動物の発がん試験における肝臓腫瘍であるが、ヒトの知見に乏しい、また、動物試験では腎細胞がんの過剰発生の報告もあるがまだ不確実な評価であり、ヒトの知見を含め今後引き続き情報の収集が必要である。

非遅発性疾病による影響は呼吸器系、肝臓、腎臓であり神経系へと多岐にわたるが、感受性の高い臓器は呼吸器について肝臓であり、急性影響における NOAEL は 2ppm（粘膜固有層における結合組織の増殖、鼻腔内の骨膜細胞の増殖、肝細胞壊死）および慢性影響における NOAEL は 5ppm（嗅上皮の萎縮と呼吸上皮異形成）とされている。なお GHS 政府分類では眼刺激性および皮膚刺激性がそれぞれ GHS 区分 1 および区分 2 の範囲で設定されている。

以上のことより呼吸器所見を早期影響として把握することが望ましいが、専門医およびその評価基準等、一次健康診断項目としての実用性に課題がある。非発がん性の肝機能障害が比較的低い濃度で発生していることから、遅発性疾病の予防においては、肝機能検査および刺激性にかかる自他覚症状を早期健康影響指標として引き続き実施することが望ましい。

なおがんについてはヒトにおけるがんの知見に乏しいことから、動物試験での過剰発がんの確からしさがある肝臓がんについて、過剰なばく露の疑いがあるがアイにおいて、二次健康項目として検討することが望ましい。

A:研究目的

クロロホルムはフッ素系冷媒 フッ素系樹脂の製造 溶剤（ゴム，グッタペルカ，鉱油，ロウ，アルカロイド，酢酸，メチルセルロース，ニトロセルロース）有機合成 アニリンの検出 血液防腐剤 医薬反応溶媒 農薬反応溶媒として利用される。現在、特定化学物質障害予防規則において、特定化学物質第2類物質の特定第2類物質、かつ特別管理物質に指定されている物質である。本研究では以下 B-（1）の先行調査結果を踏まえてクロロホルムに関する新たな知見の整理を行った。

B:研究方法

（1）2002 年以前の文献情報については、「中央労働災害防止協会 労働衛生調査分析センター 特殊健康診断に係る調査研究事業 個別物質の検討報告書（平成 16 年度報告書）. 別冊. 1-01 クロロホルムおよびその化合物. 平成 17 年 3 月.」を引用の上、その後の知見について加筆した。

（2）2002 年以降の文献情報については、下記の情報を第二次資料とし、第一次資料を選択、入手した。

- ・CICAD 58 (2004)
- ・日本産業衛生学会許容濃度の提案理由 (2005)
- ・EURAR (2007)
- ・NITE 有害性評価書 (2008)
- ・AEGL (2012)
- ・ECHA CL Inventory (Access on September 2015)
- ・ATSDR2024

（3）National Library of Medicine、PubMed で検索式「67-66-3 [rn] AND (epidemiology OR toxicology OR carcinogen) NOT (measurement method OR determination method OR synthesis OR GC OR GC-MS OR food)」を用い、先行調査が実施された 2002 年以降に発表されたものに絞り込み、特に健診項目への採用が望まれる健康影響（新たな有害性や新たなスクリーニングなど）やヒト

の研究でばく露の情報等が含まれているものに関する文献の有無および内容について検討した。

C. 研究結果

2. 対象物質名称

名称：クロロホルム

別名：Chloroform Tricloromethane Methane trichlororide Formyl chloride

化学式： CHCl_3

分子量：119.40

CAS 番号：67-66-3

3. 物理化学的性質

外観 微的な臭気のある、無色の揮発性の液体

沸点(°C) 62.0

融点(°C) -64

比重（水=1） 1.48

密度（g/cm³）

水への溶解度(g/100mℓ) 0.8
(温度条件 20°C)

蒸気圧（kPa） 21.2
(20°C)

相対蒸気密度（空気=1） 4.12

20°Cでの蒸気/空気混合気体の相対密度（空気=1） 1.7

引火点(°C C.C.)

発火温度 (°C)

爆発限界（vol%空気中）

LogPow(オクタノール/水分配係数) 1.97

4. GHS 政府分類

急性毒性（経口） 区分 4

急性毒性（経皮） 区分に該当しない

急性毒性（吸入：ガス） 区分に該当しない（分類対象外）

急性毒性（吸入：蒸気）

区分 3

急性毒性（吸入：粉塵、ミスト）

分類できない

皮膚腐食性/刺激性 区分 2

眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性

	区分 1
呼吸器感作性	分類できない
皮膚感作性	分類できない
生殖細胞変異原性	区分 2
発がん性	区分 2
生殖毒性	区分 2
特定標的臓器毒性 (単回暴露)	
	区分 1 (呼吸器、 心血管系、肝臓、 腎臓)、区分 3 (麻酔作用)
特定標的臓器毒性 (反復暴露)	
	区分 1 (中枢神 経系、呼吸器、 肝臓、腎臓)
誤えん有害性	分類できない

4. 用途

フッ素系冷媒 フッ素系樹脂の製造 溶剤 (ゴム, グッタペルカ, 鉱油, ロウ, アルカロイド, 酢酸, メチルセルロース, ニトロセルロース) 有機合成 アニリンの検出 血液防腐剤 医薬反応溶媒 農薬反応溶媒

5. 生体内分布・代謝等

代謝

ヒトや動物ではクロロホルムは酸化的及び還元的生体内変化を受け、シトクロム P450 に依存する経路で代謝される。クロロホルムの酸化はシトクロム P450 によって触媒され、トリクロロメタノールになる。トリクロロメタノール HOCCl_3 は反応中間体としてホスゲン CCl_2O を生成し、塩化水素を放出する (Mansuy et al., 1977)。ホスゲンは、また細胞の巨大分子、例えば酵素、たんぱく、りん脂質の極性基などと反応して共有付加物を形成する (Uehleke and Werner, 1975)。

還元もシトクロム P450 によって触媒され、その主な代謝物はジクロロメチルラジカル CHCl_2 である (Tomasi et al., 1985)。ジクロロメチルラジカルは、リン脂質の脂肪酸骨格と優先的に反応して

共有結合付加物になる可能性を示唆している (De Biasi et al., 1992)。

クロロホルムの生体内変換の酸化と還元は、酵素とクロロホルム濃度、動物種、系統、酵素誘導、代謝部位を含むいくつかの要素に依存し、酸化的代謝は低いクロロホルム濃度 (0.1mM) で促進された (Tetai et al., 1990, 1991)。その条件では、クロロホルムの酸化は、シトクロム P450IIE1 (CYP1IIE1) によって触媒される (Brady et al. 1989; Guengerich et al., 1991)、クロロホルム代謝物は B6C3F1 マウス、C57BL/6J マウスよりも、Osborne-Mendel ラット、SD ラットの肝臓ミクロソームを含む培養混合物のたん白や脂質に強く共有結合した (Testai et al., 1991)。CYP1IIE1 は齧歯類やヒトでは、クロロホルム代謝の主な酵素であり、このクロロホルムの酸化的経路は組織障害や細胞死に結びつく、高い組織反応性をもつホスゲン等を生産する (IARC, 1999)。

ラット、マウスでのクロロホルム生体内他社は主に肝臓で行われるが、他の組織でも代謝活性化が行われる。マウスへの ^{14}C -クロロホルムの経口投与後に、共有結合した放射活性の最大濃度が肝臓で 6 時間後、腎臓では 1 2 ~ 2 3 時間後にみられた (Ilett et al., 1973)。

グルタチオン (GSH) は、たん白と脂質へのクロロホルム代謝物の結合を制御する重要な因子である。フェノバルビタールで前処理した雄 SD ラットにクロロホルムを吸入曝露した結果、著しい肝細胞の小葉中心性壊死が肝臓のグルタチオン濃度の減少と共に生じた (Docks and Krishna, 1976)。

吸収

雄 Wistar ラットへ 75mg/kg/day のクロロホルムを水またはコーン油で強制経口投与後、血液濃度のピークは両物質とも約 6 分後に血液中に観察された。血液濃度はコーン油より水で高かった (Withey et al., 1983)。コーン油または水

で強制経口投与した場合の吸収率定数は、それぞれ 0.6/h または 5.0/h であり、水はコーン油の 8 倍であった(Corley et al., 1990)。

溶媒による影響はラットでは少ないが、マウスでは肝臓や腎臓での濃度はコーン油より水溶液のほうが高かった(Dix et al., 1997)。

クロロホルム原液または水溶液を雄 F344 ラットの皮膚に適用し、血中クロロホルム濃度を測定したところ、クロロホルム原液の場合、4～8 時間後の血中クロロホルム濃度は 51mg/L のピークに達し、適用期間中ほぼ一定に維持された。クロロホルム水溶液の場合、血中クロロホルム濃度は約 2 時間後にピークに達した(Morgan et al., 1991)。ヘアレスラットの背部皮膚からのクロロホルムの吸収は非常に早く、その量は適用時間に依存し、また、速やかに血液から排泄された(Islam et al., 1999)。

ラットとマウスでクロロホルムの吸入試験を行い、マウスはラットよりも迅速にクロロホルムを吸収した。これはマウスのクロロホルム代謝速度がはやいことによる(Corley et al., 1990)。

ヒトボランティアの前腕に 14C-クロロホルムの水溶液とエタノール水溶液を適用し、水溶媒からは 7.8%、エタノールでは 1.6%の吸収が認められた。吸収量の 95%が肺(CO₂ として 88%)から排泄され、投与 15 分後から 2 時間後にまでにその最大ピークがみられた(Dick et al., 1995)。

分布

雄マウスを 10 分間 14C-クロロホルムを吸入曝露し、全身ラジオオートグラフィでクロロホルムの分布を調べた報告がある(Cohen and Hood, 1969)。組織／血液分布比率は、肝臓 6.76、脂肪 7.18、血液・脳・筋肉・肺・腎臓は 0.6～1.53 であった。脂肪は 15 分後にピークに達するが、肝臓は 120 分後まで増加し続

ける。肝臓へのクロロホルム代謝物の蓄積を表している、と考えられた。

妊娠 C57BL マウスへのクロロホルム吸入後あるいは新生児への注射後に組織結合した(不揮発性)放射活性は、気道及び肝臓の小葉中心部で検出された。揮発性クロロホルムは、吸入後、短時間で妊娠マウスの胚と胎児に移行し、不揮発性のクロロホルム代謝物は、時間と共に胎盤と胎児に蓄積した。特に妊娠中期の羊水に蓄積した(Danielsson et al., 1986)。

妊娠 17 日目の SD ラットにクロロホルムを 5 時間曝露したところ、胎児組織／母動物血液濃度比率は、0.316 であった(Withey and Karpinski, 1985)。

雌雄の CF/LP、CBA、C57 Black マウスに 14C-クロロホルムの 60mg/kg/day を単回強制経口投与した時、腎皮質での活性は雌より雄ではるかに強く、中でも CBA 系統の雄が腎臓での活性が最も強かった。肝臓でも精査が見られ、雌の方が強かった(Taylor et al., 1974)。

クロロホルムの代謝はラットよりマウスで速い。14C-クロロホルム代謝物の肝臓たん白および腎臓たん白との *in vitro* での共有結合度は、Osborne-Mendel ラットより B6C3F1 マウスで高く、マウスでより速く代謝されることを報告した(Corley et al., 1990)。さらに、14C-クロロホルムが投与されたマウスの系統で、雌よりも雄の腎組織で活発な結合が生じた(Ilett et al., 1973; Taylor et al., 1974)。雄の DBA マウスは、雄の C57BL マウスより腎臓で 2 倍量の放射活性を蓄積する。この系統差は中間型または多因子の遺伝性であった(Hill et al., 1975)。

クロロホルムの腎臓毒性に感受性の高い系統の雄マウスでは、クロロホルムの代謝物は腎臓組織においてより広範囲に結合した(Taylor et al., 1974)。

排泄

マウス及びラットにクロロホルムの

10-366ppm 又は 93-1,041ppm をそれぞれ6時間吸入曝露し、48時間後まで呼気、尿、ふん等の[14C]の放射活性を測定した。マウス、ラット共に未変化のクロロホルムとして呼気された[14C]は、クロロホルム濃度の増加とともに増加し、二酸化炭素が呼気の主な代謝物であった(Corley et al., 1990)。雄 SD ラットにクロロホルムの 12,36mg/kg/day を強制経口投与後、24時間に投与量の 67-68% が二酸化炭素として呼気中に排泄され、5-12%が未変化体クロロホルムとして呼気中に排泄された(Reynolds et al., 1984)。

クロロホルムの排出には種差も認められた。60mg/kg/day の[14C]-クロロホルムを投与したとき、C57BL、CF/PL および CBA マウス、SD ラット及びリスザルのそれぞれで、85%、66%および18%が[14C]-CO₂ として排出された(Brown et al., 1974)。

曝露後の最初の1時間で、体全体の10%が胚から排泄されたという報告がある(Morgan et al., 1970)。

ヒトでは、オリーブ油にクロロホルム 0.5g を加えてカプセルに入れ、ボランティアに与えたとき、経口投与量の 50.6%は二酸化炭素に代謝された(Fry et al., 1972)。またボランティアに 500mg のクロロホルムを経口投与し、投与後8時間で CO₂ として投与量の 50%、未変化体クロロホルムとして 40%が排泄された。また、呼気クロロホルム量は、個人の肥満度に依存して、18%~66%の範囲であった。腎臓からはほとんど排泄されなかった(Fry et al., 1972)。

6. 生体影響

動物実験

ア) 生体影響

クロロホルムは、中枢神経系の抑制と肝毒性、腎毒性がある。液体クロロホルムが、目にはいると焼けるような痛みがあり、涙がでて、結膜が赤くなる。

急性影響

クロロホルムの急性毒性は、性、週齢、動物種、系統などによってことなる。IARC (1999) では、様々な条件の試験データが取り上げられているが、Kimura et al. (1971) によると、雄性ラット (SD) の急性経口投与による LD50 値は、1300 mg/kg bw (young adult)、1200 mg/kg bw (older adult)、440 mg/kg bw (14-day-old) であったという。Hill ら (1975) によると、マウスでは 120 mg/kg bw (雄 DBA/2J) から 490 mg/kg bw (雄 C57BL/6J) と、系統による差が認められたとしている。また、致死作用以外の急性影響では、麻酔作用、神経行動影響が重要で、神経系(マウス)に対する急性影響(運動失調、協調運動低下、麻酔作用)を調べた Balster と Borzelleca (1982) の研究では、480 mg/kg bw の用量で影響が出現(50%以上)したとされている。

IARC (1999) 以降に発表された研究でも、肝あるいは腎における細胞障害の発現が様々な指標を用いて調べられており、影響が認められる閾値 (LOAEL・NOAEL) について言及したものも多い。Keegan ら (1998) は、トリハロメタンの毒性評価がコーン油を溶媒とした経口投与による試験結果によってなされている点が問題であるとして、低用量のクロロホルムと BDCM を、水性溶媒を用いて単回投与し、肝毒性の LOAEL と NOAEL を推定するとともに、両者の毒性を比較している。90日齢の雄性 F344 ラットに、0.125, 0.1875, 0.25, 0.5, 0.75, 1.0, 1.5 mmol/kg の用量で、クロロホルム又は BDCM を強制経口投与(溶媒は 10% alkamuls el-620、5 ml/kg)し、24時間後に肝障害の臨床生化学的指標を検索したところ、血清中 ALT (alanine aminotransferase)、AST (aspartate aminotransferase) 及び SDH (sorbitol dehydrogenase) は 0.5, 1.0, 1.5 mmol/kg の投与で対照群より有意に上昇

し、クロロホルムと BDCM による用量依存的な肝毒性が示され、両トリハロメタンの肝毒性は同程度であり急性経口投与時の NOAEL は 0.25 mmol/kg (30 mg/kg)、LOAEL は 0.5 mmol/kg (41 mg/kg) となったという。

C57 雄マウスにおいて、300mg/kg クロロホルムの腹腔内投与によって、腎尿細管の壊死がおこった。445mg/kg の腹腔内投与により、肝臓と腎臓における壊死がみられた(Ilett, 1973)。フェノバルビタールで前処置を行うと、マウスで、雌雄にかかわらず、明らかな肝小葉中心壊死の感受性が増加した。この壊死は、クロロホルムの反応性代謝物と、肝臓と腎臓におけるタンパク質との共有結合と関連している(Ilett, 1973)。100ppm クロロホルムを4時間曝露すると、肝臓での脂肪浸潤物が産生し、高濃度では、壊死がおきる(Kylin, 1963)。

亜慢性毒性

ラットに、クロロホルムを反復投与した実験が2つあり(Torkelson, 1976; Schwartz, 1974)、同じ結論をだしている。6ヶ月間、週5日、1日7時間で、25-30ppm 曝露を行ったところ、臓器への傷害は見られなかった。肝臓、腎臓への傷害は、50ppm 曝露から見られはじめ、傷害の重症度は、濃度依存性であった。Torkelson(1976)らによるデータも、ラットは、他の種(マウス、ウサギ、モルモット、イヌ)よりもクロロホルムに敏感であることを示している。

慢性/発癌性

クロロホルム反復投与を受けた(4日間の間隔で胃管で 30 doses) U.S. National Cancer Institute (NCI) strain A mice では、肝細胞癌が生じた(Eschenbrenner, 1945)。調査によると、投与量が肝臓の壊死を産生させるのに十分な量(個々の投与量>300mg/kg)ならば、肝細胞癌や肝硬変が引き起こされる。

NCI(1976)による Osborn-Mendel

ラットにおける、クロロホルムの発癌性の生物学的定量は、コーンオイルに混ぜたクロロホルム 90-180mg/kg 体重の濃度で、111 日間投与された雄ラットで、腎臓の上皮細胞腫瘍が有意に増加した。同じ生物学的定量で(NCI, 1976)、肝細胞癌の有意な増加がマウスの雄と雌で、高率に見られた(雄: 63%、メス: 87%)。

Huntingdon Research Centre (England)で行われた、クロロホルムの発癌性を研究した、比較的大きな動物実験で、Roe(1979)らは、7.5才以降のビーグル犬、SD ラット、3-4種類の異なる種のマウスを用いて、発癌性を否認する結果を出した。ICI-Swiss で、腎細胞腫瘍が60mg/kg/dayで投与された雄でのみみられた。しかし、17mg 投与では、みられなかった。CBA 雄マウスにおいて、生存率は、コントロールより良かった。肝細胞癌の発生は、コントロールマウスより、曝露されたマウスで少なかった。毒性がみられなかったことは、これらの研究では、少量投与(イヌ: 15・30mg/kg/day、ラット: 60mg/kg/day)であったからである。NCIの研究でみられた肝細胞の変性と壊死と腹部膨満は、その数倍も高濃度で引き起こされた。

IARC (1979) には、クロロホルムの経口投与によってマウスで肝細胞腺腫及び癌が生じ、また雄のラットでは腎の悪性腫瘍が生じるとの知見が紹介されている。また、IARC (1999) は、さらに、以下に紹介するマウス経口投与実験3報、ラットの経口投与実験3報、イヌの経口投与実験1報をレビューしている。

Jorgenson ら (1985) は、雌 B6C3F1 マウスに 104 週間、200-1800 mg/L の濃度でクロロホルムの飲水投与を行なった。900 mg/L 及び 1800 mg/L の濃度では初期に 25%の死亡がみられたが、その後の生存率に有意差は無く、腫瘍発生の増加もみられなかった。

Klaunig ら (1986) は、雄 B6C3F1 マウスに 30 日齢から 52 週齢まで、600 mg/L 及び 1800 mg/L の濃度で飲水投与を行なったが、肝及び肺で腫瘍発生増加はみられなかった。Roe ら (1979) は、雌雄の ICI マウスに 1 日 17 mg/kg bw 及び 60 mg/kg bw の用量で、練り歯磨きを溶媒としてクロロホルムの 80 週間強制経口投与をした。雄 60 mg/kg 群では腎尿細管腫瘍の増加が認められた。同一条件の追試でも、腎尿細管腫瘍の増加が確認された。さらに、同一条件で雄マウスを用いて系統差 (ICI, C57BL, CBA, CF1) をみた実験 (ICI マウスでは溶媒として arachis oil も用いた) では、60 mg/kg 投与で ICI でのみ腎尿細管腫瘍の増加が認められ、arachis oil 溶媒群で最大の腫瘍発生率となった。

Palmer ら (1979) は雌雄 SD ラットを用いた実験を行なっている。練り歯磨きを溶媒としてクロロホルムを 1 日 15-165 mg/kg bw、週 6 日、1 年間強制経口投与したが、腫瘍発生率の増加は無かった。同様の方法で 1 日 60 mg/kg bw で 80 週間の投与 (投与後 15 週間観察) を行なった場合でも、腫瘍発生に増加はみられなかった。Tumasonis ら (1987) は、雌雄の Wistar ラットを用いて、クロロホルムの飲水投与を、72 週間は 2.9 g/L の濃度で、それ以降は 1.45 g/L の濃度で行なったところ、対照群では生存期間が約 145 週であったのに対して、実験群では約 185 週間と延長した。曝露群の雌 10 例 (25%) で肝で新生物結節が生じたが、対照群ではみられなかった。Jorgensen ら (1985) は、雄 Osborne-Mendel ラットを用いて、200, 400, 900, 1800 mg/L の濃度で 104 週間クロロホルムの飲水投与を行なった。投与終了時の生存率は、それぞれ 25, 29, 60, 66% (対照群 12%) であった。腎尿細管腫瘍の発生率は、それぞれ 6/313, 7/148, 3/48, 7/50 (対照群 5/301 及び水溶媒対照群 1/50) とな

り、最高用量群では有意な増加 ($p < 0.01$) となった。

Heywood ら (1979) は、雌雄のビーグル犬を用いた実験を報告している。1 日 15 mg/kg bw 及び 30 mg/kg bw の用量で、練り歯磨きを溶媒としてクロロホルムを強制経口投与した。週 7 日、7 年間以上にわたり継続されたが、腫瘍の増加はみられなかった。また、毒性や体重への影響を示す臨床症状は観察されなかったが、血清 ALT は、30 mg/kg/日の曝露を受けた雄と雌において、6 週目からおよびその後のすべての間隔で有意に増加し、26 週目から約 2 倍に増加した。15 mg/kg/日の投与群では、130 週目まで ALT 活性の上昇は認められなかった*1)。

Yamamoto ら (2002) は、雌雄の F344 ラット及び BDF1 マウスを用いてクロロホルムの長期吸入曝露を行い、慢性影響と発がん性について調べた結果を報告している。本報告の結果は、IARC (1999) では Nagano ら (1998) として参照され、雄マウスでは腎尿細管腫瘍の発生増を認め、雌マウスでは肝細胞癌がやや増加したものの腎腫瘍の発生増加はなく、また雌雄のラットでは腫瘍発生の増加はなかったとされているが、肝及び腎における非腫瘍性変化と腫瘍性変化をあわせて検討したもので、両者の関連を考える上からも重要な知見である。曝露濃度は、ラットでは 0, 10, 30, 90 ppm、マウスでは 0, 5, 30, 90 ppm で、曝露期間は 2 年間 (6 時間/日、5 日/週) であった。雄マウスでは腎細胞腺腫と癌の発生率に、雌マウスでは肝細胞腺腫と癌の発生率に、それぞれクロロホルム曝露による有意な増加が認められた。ラットでは、雌雄ともに肝及び腎の腫瘍発生率にクロロホルム曝露による増加は認められなかった。非腫瘍性の病変としては、雄マウスでは腎臓の嚢胞状過形成、核の大小不同化、好塩基性変化及び肝臓の脂肪変性の発生率増加が、また雌マウスで

は肝細胞腺腫と癌に関係すると考えられる変異小増殖巢の増加が見られた。また、雌雄のマウスで血清中 GOT・GPT・BUN 濃度の増加が認められた。腫瘍性及び非腫瘍性病変から NOAEL を検討した結果、腎臓組織病変をエンドポイントとしてマウスで 5 ppm、ラットで 10 ppm になるとしている。

雄の F344 ラット 50 匹に 0、25、50、または 100 ppm (v/v) のクロロホルム蒸気含有空気、1 日 6 時間、週 5 日、104 週間ばく露した。並行して対照群はクロロホルム配合飲用水 (1000 ppm w/w) および非含有水を自由摂取させた結果、腎細胞腺腫および腎細胞癌、ならびに非典型的な腎尿細管過形成は、吸入と経口曝露の併用群で増加したが、経口単独または吸入単独群では増加しなかった。腎臓における細胞質好塩基性変化と尿細管腔の拡張、および尿中グルコース陽性率の発生率は、単一経路曝露後と比較して、併用曝露群で著明に増加した。雄ラットの腎臓近位尿細管における発がん性と慢性毒性が、吸入と経口曝露の併用により著明に増強されたことが結論付けられ、吸入と経口曝露の単一経路曝露の効果を加算したものと仮定した場合よりも、腎臓に対する併用曝露の発がん性と毒性効果がより大きいことが示唆された*2)。

臓器毒性

IARC (1999) では、腎及び肝における細胞障害性が発がんにつながるの観点から、以下のように様々な報告をとりあげ検討している。

マウスにおける腎毒性に関しては、性差、系統差があり、雄の感受性が高いことが知られている。Deringer ら (1953) は、クロロホルムによる腎尿細管細胞の壊死は、マウスの週齢に応じて増加し、系統別にみると、C3H, C3Hf, A, HR は感受性が高いが、C57BL, C57L, C57BR/cd, ST では抵抗性が見られたとしている。Larson ら (1994a, b, 1996)

や Templin ら (1996a, 1998) 等多くの研究により、マウスにおける腎尿細管障害が B6C3F1, DBA, ICR, C57BL, BDF1 などの系統で観察されている。Raymond と Plaa (1997) によると、ラット (SD) を用いた研究で、経口投与による腎毒性は、溶媒 (10 ml/kg bw) として乳化剤 (EL 620 emulphor) を使用するよりもコーンオイルを使用した場合により強く発現したという。肝障害は、急性あるいは慢性クロロホルム曝露時の死亡原因となるとされるが、Scholler (1968) は、ラットの肝でクロロホルムによる粗面小胞体の拡大やリボゾームの遊離、中心小葉における顆粒状変性を観察している。肝の薬物代謝酵素に影響を与える処理により、クロロホルムの肝毒性は修飾されることから、肝細胞の壊死はクロロホルムの代謝物に起因すると推定される。Ilett ら (1973) によると、雄性マウス (C57BL/6) では肝と腎の蛋白質と代謝物との共有結合性反応が生じるが、腎の場合には雌で壊死作用に対する抵抗性がみられ、蛋白質との結合も少なかった。Vesell ら (1976) は、腎蛋白との結合量の差異が、腎障害に対する感受性の系統差と対応することを示した。Ilett ら (1973) や Smith と Hook (1983) は、腎尿細管の壊死は蛋白質と代謝物との共有結合と関連することをマウスで示した。また、Brown ら (1974)、Uehleke と Werner (1975)、Sipes ら (1977) によって、グルタチオンやチトクローム P450 の量と酸素分圧が共有結合性反応と肝中心小葉における障害に影響を与えることが示されている。

腎及び肝における細胞障害性の量—影響関係や、種差に関連する因子についても IARC (1999) は検討している。Ammann ら (1998) は、マウス (B6C3F1) 及びラット (Fischer344) 肝細胞に対するクロロホルムの量 (濃度)—影響関係を調べ、グルタチオンの枯渇

をもたらす閾値（1 mmol/l）以上の濃度で濃度依存的に細胞毒性が生じること、毒性発現には P450 による代謝とグルタチオンの枯渇が関与することを示した。Larson ら（1993, 1994a）によると、クロロホルムは、発がん性を示すのと同レベルの強制経口投与（コーンオイル溶媒）で、雌性 B6C3F1 マウスの肝において、持続的な細胞障害・再生増殖反応を生じさせたとしている。一方、総投与量が同程度でも、飲水投与では肝細胞障害・増殖、肝腫瘍発生を招かなかったとの報告がある（Jorgenson ら 1985; Larson ら 1994a）。Larson ら（1995a, b）によるラット（Fischer344）を用いた実験でも、60-1800 ppm の飲水投与（自由摂取、6-110 mg/kg bw/day に相当）に比べて、強制経口投与（コーンオイル溶媒、10-180 mg/kg bw/day, 5 days/week, 3 weeks）の場合の方が肝・腎毒性は強く、細胞障害・再生増殖反応が投与経路に依存することが示された。肝への影響については雌雄で感受性の差はなかったが、腎毒性については、増殖性変化を含め雌でより大きな影響が認められた。雄の Fischer344 ラットと Osborne-Mendel ラットを用いて系統差を調べた Templin ら（1996b）の報告では、腎障害に対する感受性に差は認められなかった。Larson ら（1996）は、マウス（B6C3F1）にクロロホルムを 4 日から 13 週間吸入曝露（0.3-90 ppm、6h/day, 5 days/week あるいは 7 days/week）し、細胞障害・再生増殖反応を調べた。曝露濃度及び曝露期間に応じた損傷・再生増殖反応が、雌雄の肝及び鼻腔に生じたが、腎の傷害は雄のみであった。90 ppm 曝露では、再生増殖反応の指標（S 期の細胞）の有意な増加が持続した。一方、10 ppm 曝露では有害作用は認められなかった。Templin ら（1996c）のラット（Fischer344）を用いた実験では、4 日から 13 週間の吸入曝露（2-300 ppm、6

h/day, 5 days/week あるいは 7 days/week）の結果、腎が主要な標的臓器となり、近位尿細管上皮細胞における細胞増殖指標の有意な上昇など、濃度依存的な（7 days/week では 30 ppm 以上で、5 days/week では 90 ppm 以上で）腎への影響が、雌雄ラットで認められた。肝細胞の変化は、90 ppm または 300 ppm の濃度で曝露された群で観察された。

IARC（1999）以降に発表された研究でも、肝あるいは腎における細胞障害の発現が様々な指標を用いて調べてされており、影響が認められる閾値（LOAEL・NOAEL）について言及したものも多い。Kasai ら（2002）は、雌雄の F344 ラット及び BDF1 マウスを用いたクロロホルムの 2 週間（急性）及び 13 週間（亜慢性）の吸入曝露実験を行い、肝臓、腎臓及び鼻腔における変化を報告している。曝露濃度は 2 週間曝露では 500-8000 ppm、13 週間曝露では 12-400 ppm に設定され、ともに 1 日 6 時間で 1 週 5 日の曝露が行なわれた。死亡例の病理組織学的検索により、急性及び亜慢性曝露ともに雄マウスでは腎毒性が、雌マウスでは肝毒性が死因と考えられた。ラットでは、雌雄ともに肝毒性及び腎毒性が見られたが、死因はマウスの場合ほど明確ではなかった。クロロホルムに対する感受性の性差・種差も認められ、マウスでは雄が雌より高く、種間比較ではマウスがラットよりも高くなったが、ラットでは性差はなかった。ラット・マウスともに、腎臓の尿細管壊死及び空胞変性、肝臓の空胞変性及び肝細胞の脱落が特徴的な変化であるとしており、高感受性を示すとされた雄マウスでは、腎臓で変性・壊死が認められ、壊死部では細胞再生及び増殖性変化を示す好塩基性変化が観察された。亜慢性（13 週）吸入曝露試験の肝臓・腎臓・鼻腔における病理学的観察から NOAEL（又は LOAEL）を求めると、雌マウス及び雌雄ラットでは 25

ppm が NOAEL になり、感受性の高い雄マウスでは尿細管の壊死・変性や好塩基性変化が認められた 12 ppm が LOAEL になるとしている。

生殖・発達毒性影響

クロロホルムは、それほど強い催奇形性はないが、胎芽毒性がある。妊娠 SD ラットが、妊娠 6 - 15 日に、1 日 7 時間、30,100,300ppm で吸入曝露された (Schwartz, 1974)。クロロホルム曝露群で、受胎率の明らかな減少と、胎児吸収が高率であったこと (300ppm) と、胎児発育遅延 (30,100,300ppm)、胎児体格指標の減少 (30,300ppm)、鎖肛をもつ無尾の胎児の発生率の低下 (100ppm) がみられた。Smith ら (1986) によると、ラット・マウス・ウサギに対するクロロホルムの生殖・発生毒性については、吸入曝露あるいは経口強制投与で、母動物への有害影響、胚毒性・胎児毒性 (胎児サイズ・体重の減少、骨格形成の遅れ) が認められ、また催奇形性は、マウス及びラットの吸入曝露実験で報告があるが、ラット及びウサギの経口投与試験では報告されていないという。IARC (1999) では、この総説とともに以下の報告をレビューしている。

Land ら (1981) は、クロロホルムの精子への影響を調べ、吸入曝露 (400-800 ppm, 4 h/day) を 5 日受けたマウスで、精子の形態異常を報告している。Schwartz ら (1974) は、妊娠ラット (SD) を用いた吸入曝露 (30-300 ppm, 7h/day, 妊娠 6-15 日) 実験の結果を報告している。妊娠 20 日の検査で、全ての濃度で母動物の体重増に低下が見られ、最高濃度では生育可能な胎児の割合は 3/20 であった。胎児体重、頭臀長の低下や骨格形成の遅れが認められた。100 ppm 群では、尾の短縮や欠損、鎖肛、皮下浮腫、胸骨や頭蓋の異常等の増加が見られた。催奇形性は強くないが、胚毒性が強いと結論された。Ruddick ら (1983)

は、妊娠ラット (SD) を用いた強制経口投与 (100-400 mg/kg bw, 妊娠 6-15 日) 実験を行なっている。全ての用量で母動物の体重増の低下が、また最大用量では 3 匹が死亡した。胎児での影響としては、最大用量で体重減少・成長阻害と胸骨・頭頂骨の奇形増加があり、胎児毒性によるものとされた。Burkhalter と Balster (1979) は、雌雄のマウスに、交配の 21 日前から授乳期の終了まで、クロロホルムを強制経口投与 (31 mg/kg bw/day) するとともに、仔動物にも生後 7 日から同様の投与を実験終了まで継続し、種々の神経行動発達試験を実施したが、体重・神経行動発達試験とも影響は認められなかった。Murray ら (1979) は、妊娠マウス (CF-1) を用いて、吸入曝露 (100 ppm, 7h/day, 妊娠 1-7 日、6-15 日、または 8-15 日) 後、妊娠 18 日に胎児への影響を調べている。妊娠 1-7 日及び 6-15 日に曝露を受けた群で妊娠維持率の低下が見られた。妊娠 1-7 日及び 8-15 日曝露では胎児体重・頭臀長の低下が、また 8-15 日曝露では口蓋裂の増加が見られた。Anon (1997) は、米国 National Toxicology Program として行われたクロロホルムの 2 世代生殖毒性試験について報告している。CD-1 マウスに 8, 20, 50 mg/kg bw/day の強制経口投与が行われた。親世代の一般健康状態及び生殖機能 (仔数・仔体重等) に対する影響はなにも報告されていない。F1 では、雌の肝重量の増加と雄の精巣上体重量の増加が投与群で生じた。雌では、投与を受けた全例で何らかの肝細胞変性が認められた。雄では、肝炎・肝細胞変性が観察される例があった。Brown-Woodman ら (1998) によるラット (SD) の培養胚 (妊娠 10.5 日、12-15 体節期) をクロロホルムに曝露 (0.53-3.7 μ mol/ml, 40 h) した実験では、27 μ mol/ml 以上の濃度で胚発生の遅滞が生じた。最高濃度では、曝露 4 時間以内に

卵黄囊の血管分布に遅延が生じ、16時間の培養では神経上皮細胞死が広汎に見られた。雌 BALB/c マウス各群 6 匹に 0,10,20,50ppm のクロロホルムを全身吸入ばく露して脾臓および局所（リンパ節）免疫応答への影響を同時に評価した結果、10 ppm および 20 ppm のクロロホルムは、脾臓および肺関連リンパ節の両方でプラーク形成細胞（PFC）の数に軽度の増加を引き起こし、50 ppm ばく露群では特に肺関連リンパ節で顕著だった。ただし、統計的に有意な増加は、10 ppm に曝露されたマウスのリンパ節のみで観察された。脾臓およびリンパ節細胞培養上清中の IFN- γ の放出レベルは、20 ppm 以上ばく露群のリンパ節で 276% 高かった*3)。

人への影響についての研究

臨床の麻酔では、10,000ppm のクロロホルム吸入が行われる。より高濃度のクロロホルムは、心血管系の抑制と関連している。クロロホルム過剰投与による死は、心室細動によるものである。クロロホルム麻酔で起こる遅い死（術後2日か、それ以降）は、肝臓の壊死と関連している。

クロロホルムによる職業性中毒の報告は、この溶媒を使用している産業が限られているため、とても少ない。Challen(1958)らは、80-240ppm クロロホルムに曝露された労働者で、深刻な自己覚症状（倦怠感、消化不良、感情鈍麻）を、報告しているが、20-70ppm に曝露された労働者では、そのような徴候はみられなかった。Canada の Montreal で職業性クロロホルム曝露とがん発生に関する患者—対照研究が行われている（Siemiatycki 1991）。患者群は、1979 年から 1985 年の間に病理組織学的にがんと診断された 35-70 歳のケースである。3,730 名の患者群と年齢で層別して選んだ一般人 533 名の対照群にインタビューして、それぞれ 82%と 72%の回答を得

た。患者群のがん部位は、食道 99 例、胃 251 例、結腸 497 例、直腸 257 例、膵 116 例、肺 857 例、前立腺 449 例、膀胱 484 例、腎 177 例、皮膚メラノーマ 103 例、非ホジキンリンパ腫 215 例であった。それぞれのがん部位について、対照群と他部位のがん患者からなる 2 群の対照群が設定された。インタビューは生涯職業歴と他の交絡因子について行われた。インダストリアル・ハイジニスト（IH）が 293 物質からなるチェックリストを用いて職業歴を曝露歴に変換した。クロロホルムはこれら多数の物質の一つである。約 0.7%の対象者がクロロホルムに曝露していた。クロロホルム曝露とされた職業の主なものは看護補助者、病院用務員、歯科技工士、検査技師であった。調査対象となったがんに関して過剰リスクは認められなかったが、前立腺がん患者の 6 例に曝露歴があるとされ、そのオッズ比は 4.0 (90%CI 1.4-12) であった。また、フランス系カナダ人の肺がん患者 6 例が曝露ありと判定され、オッズ比が 8.8 (1.2-65) であった（曝露レベルの推定が不十分なため統計学的に有意とされたこれらのオッズ比が生物学的に有意である可能性は高くない）。

D. 考察

現行法でのクロロホルムの標的健康影響は「中枢神経抑制」「肝障害」が労規則別表第一の二第四項で示されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表 3 に定められている（業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く）。また基発 0329 第 32 号（令和 5 年 3 月 29 日付）では「前眼部障害、皮膚障害、中枢神経障害、気道障害、肝障害、腎障害、循環器系障害、発がんのおそれの疑い、生殖毒性のおそれの疑い」と整理されている。

<別表 3>

三 クロロホルムによる頭重、頭痛、めまい、食欲不振、悪心、嘔おう吐、知覚異常、眼の刺激症状、上気道刺

激症状、皮膚又は粘膜の異常等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査

四 頭重、頭痛、めまい、食欲不振、悪心、嘔おう吐、知覚異常、眼の刺激症状、上気道刺激症状、皮膚又は粘膜の異常等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査

五 血清グルタミツクオキサロアセチクトランスアミナーゼ（GOT）、血清グルタミツクピルビクトランスアミナーゼ（GPT）及び血清ガンマーグルタミルトランスベプチダーゼ（ γ -GTP）の検査

<別表4>

二 医師が必要と認める場合は、神経学的検査、肝機能検査（血清グルタミツクオキサロアセチクトランスアミナーゼ（GOT）、血清グルタミツクピルビクトランスアミナーゼ（GPT）及び血清ガンマーグルタミルトランスベプチダーゼ（ γ -GTP）の検査を除く。）又は腎機能検査

ア. 新たな標的健康影響の知見の検討

今回の文献調査において、動物試験において腎臓に対する吸入・経口の併用曝露の発がん性の可能性が示唆されたが、単独ばく露での過剰発がんは見られなかった。環境ばく露と職域ばく露との同時ばく露モデルによる影響の可能性として、今後注視をすることが望まれる。また、近年有機溶剤とリンパ系疾患との関連が指摘されており、クロロホルムにおいても免疫機能におけるプラーク形成細胞（PFC）増加および IFN- γ の放出レベルの増加見られたが、必ずしも用量依存ではなく、今後引き続き情報の収集が必要である。

以上より、今回の文献調査において新たな標的健康影響に資する知見は見られなかった。

イ. 遅発性疾病・早期健康影響に係る検討

本物質で想定されている遅発性疾病は、動物の発がん試験における肝臓腫瘍であるが、ヒトの知見に乏しい、また、動物試験では腎細胞がんの過剰発生の報告もあるがまだ不確実な評価であり、ヒトの知見を含め今後引き続き情報の収集が必要である。

非遅発性疾病による影響は呼吸器系、肝臓、腎臓であり神経系へと多岐にわたるが、感受性の高い臓器は呼吸器について肝臓であり、急性影響における NOAEL は 2ppm（粘膜固有層における結合組織の増殖、鼻腔内の骨膜細胞の増殖、肝細胞壊死）および慢性影響における NOAEL は 5ppm（嗅上皮の萎縮と呼吸上皮異形成）とされている。なお GHS 政府分類では眼刺激性および皮膚刺激性がそれぞれ GHS 区分 1 および区分 2 の範囲で設定されている。

E. 結論

以上のことより呼吸器所見を早期影響として把握することが望ましいが、専門医およびその評価基準等、一次健康診断項目としての実用性に課題がある。非発がん性の肝機能障害が比較的低い濃度で発生していることから、遅発性疾病の予防においては、肝機能検査および刺激性にかかる自他覚症状を早期健康影響指標として引き続き実施することが望ましい。

なおがんについてはヒトにおけるがんの知見に乏しいことから、動物試験での過剰発がんの確からしさがある肝臓がんについて、過剰なばく露の疑いがあるがアイにおいて、二次健康項目として検討することが望ましい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

J. 参考文献

- Ammann P, Laethem CL, Kedderis GL. Chloroform-induced cytolethality in freshly isolated male B6C3F1 mouse and F-344 rat hepatocytes. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998;149:217-225.
- Anon. Chloroform. *Environ Health Perspect* 1997;105(Suppl I):285-286.
- Balster RL, Borzelleca JF. Behavioral toxicity of trihalomethane contaminants of drinking water in mice. *Environ Health Perspect* 1982;46:127-136.
- Brown-Woodman PD, Hayes LC, Huq F, Herlihy C, Picker K, Webster WS. In vitro assessment of the effect of halogenated hydrocarbons: chloroform, dichloromethane, and dibromoethane on embryonic development of the rat. *Teratology* 1998;57:321-333.
- Burkhalter JE, Balster RL. Behavioral teratology evaluation of trichloromethane in mice. *Neurobehav Toxicol* 1979;1:199-205.
- Brady JF, Li D, Ishizaki H, Lee M, Ning SM, Xiao F, Yang CS. Induction of cytochromes P450IIE1 and P450IIB1 by secondary ketones and the role of P450IIE1 in chloroform metabolism. *Toxicol Appl Pharmacol* 1989;100:342-349.
- Brown DM, Langley PF, Smith D, Taylor DC. Metabolism of chloroform. I. The role of [14C]-chloroform by different species. *Xenobiotica*, 1974;4:151-163.
- Challen PJ, Bedford J, Hickish DE. Chronic chloroform intoxication. *Br J Ind Med*. 1958;15:243-249.
- Cohen EN, Hood N. Application of low-temperature autoradiography to studies of the uptake and metabolism of volatile anesthetics in the mouse. I. Chloroform. *Anesthesiology*. 1969;30:306-314.
- Constan AA, Wong BA, Everitt JI, Butterworth BE. Chloroform inhalation exposure conditions necessary to initiate liver toxicity in female B6C3F1 mice. *Toxicol Sci* 2002;66:201-208.
- Corley RA, Mendrala AL, Smith FA, Staats DA, Gargas ML, Conolly RB, Andersen ME, Reitz RH. Development of a physiologically based pharmacokinetic model for chloroform. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1990;103:512-527.
- Danielsson BR, Ghantous H, Dencker L. Distribution of chloroform and methyl chloroform and their metabolites in pregnant mice. *Biol Res Pregnancy Perinatol*. 1986;7:77-83.
- De Biasi A, Sbraccia M, Keizer J, Testai E, Vitozzi L. The regioselective binding of CHCl₃ reactive intermediates to microsomal phospholipids. *Chem Biol Interact*. 1992 ;85:229-242.
- Delic JI, Lilly PD, MacDonald AJ, Loizou GD. The utility of PBPK in the safety assessment of chloroform and carbon tetrachloride. *Regul Toxicol Pharmacol* 2000;32:144-155.
- Deringer MK, Dunn TB, Heston WE. Results of exposure of strain C3H mice to chloroform. *Proc Soc Exp Biol NY*. 1953;83:474-478.
- Dick D, Ng KM, Sauder DN, Chu I. In vitro and in vivo percutaneous absorption of 14C-chloroform in humans. *Hum Exp Toxicol*. 1995;14:260-265.
- Dix KJ, Kedderis GL, Borghoff SJ. Vehicle-dependent oral absorption and target tissue dosimetry of chloroform in male rats and female mice. *Toxicol Lett*. 1997;16;91:197-209.
- Docks EL, Krishna G. The role of glutathione in chloroform-induced hepatotoxicity. *Exp Mol Pathol*. 1976;24:13-22.
- Eschenbrenner AB. Induction of hepatomas in mice by repeated oral administration of chloroform, with observations on sex differences. *J Natl Cancer Inst*. 1945;5:251-255.
- Fawell J. Risk assessment case study--

- chloroform and related substances. *Food Chem Toxicol* 2000;38:S91-S95.
- Fry BJ, Taylor T, Hathway DE. Pulmonary elimination of chloroform and its metabolite in man. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1972;196:98-111.
- Golden RJ, Holm SE, Robinson DE, Julkunen PH, Reese EA. Chloroform mode of action: implications for cancer risk assessment. *Regulatory Toxicol Pharmacol* 1997;26:142-155.
- Guengerich FP, Kim DH, Iwasaki M. Role of human cytochrome P-450 IIE1 in the oxidation of many low molecular weight cancer suspects. *Chem Res Toxicol.* 1991;4:168-179.
- Heywood R, Sortwell RJ, Noel PR, Street AE, Prentice DE, Roe FJ, Wadsworth PF, Worden AN, Van Abbe NJ. Safety evaluation of toothpaste containing chloroform. III. Long-term study in beagle dogs. *J Environ Pathol Toxicol.* 1979;2:835-851.
- Hill RN, Clemens TL, Liu DK, Vesell ES, Johnson WD. Genetic control of chloroform toxicity in mice. *Science.* 1975;190:159-161.
- IARC (1979) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. vol 20, Lyon, pp.401-427.
- IARC (1999) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol 73, Lyon, pp.131-182.
- Ilett KF, Reid WD, Sipes IG, Krishna G. Chloroform toxicity in mice: correlation of renal and hepatic necrosis with covalent binding of metabolites to tissue macromolecules. *Exp Mol Pathol.* 1973;19:215-229.
- Islam MS, Zhao L, Zhou J, Dong L, McDougal JN, Flynn GL. Systemic uptake and clearance of chloroform by hairless rats following dermal exposure: II. Abortion of the neat solvent. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1999;60:438-443.
- Jorgenson TA, Meierhenry EF, Rushbrook CJ, Bull RJ, Robinson M. Carcinogenicity of chloroform in drinking water to male Osborne-Mendel rats and female B6C3F1 mice. *Fund Appl Toxicol* 1985;5:760-769.
- Kaneko T, Wang P-Y, Sato A. Development of occupational exposure limits in Japan. *Int J Occup Med Environ Health* 1998;11:81-98.
- Kasai T, Nishizawa T, Arito H, Nagano K, Yamamoto S, Matsushima T, Kawamoto T. Acute and Subchronic inhalation toxicity of chloroform. *J Occup Health* 2002;44:193-202.
- Keegan TE, Simmons JE, Pegram RA. NOAEL and LOAEL determinations of acute hepatotoxicity for chloroform and bromodichloromethane delivered in an aqueous vehicle to F344 rats. *J Toxicol Environ Health A* 1998;55:65-75.
- Kimura ET, Ebert DM, Dodge PW. Acute toxicity and limits of solvent residue for sixteen organic solvents. *Toxicol Appl Pharmacol* 1971;19:699-704.
- Klaunig JE, Ruch RJ, Pereira MA. Carcinogenicity of chlorinated methane and ethane compounds administered in drinking water to mice. *Environ Health Perspect.* 1986;69:89-95.
- Kylin B, Reichard H, Suemegi I, Yllner S. Hepatotoxicity of inhaled trichloroethylene, tetrachloroethylene and chloroform. Single exposure. *Acta Pharmacol Toxicol* 1963;20:16-26.
- Land PC, Owen EL, Linde HW. Morphologic changes in mouse spermatozoa after exposure to inhalational anesthetics during early spermatogenesis. *Anesthesiology* 1981;54:53-56.
- Larson JL, Wolf DC, Butterworth BE. Acute hepatotoxic and nephrotoxic effects of chloroform in male Fischer 344 rats and female B6C3F1 mice. *Fundam Appl Toxicol* 1993;20:302-315.

- Larson JL, Wolf DC, Butterworth BE. Induced cytotoxicity and cell proliferation in the hepatocarcinogenicity of chloroform in female B6C3F1 mice: comparison of administration by gavage in corn oil vs ad libitum in drinking water. *Fundam Appl Toxicol* 1994a;22:90-102.
- Larson JL, Wolf DC, Morgan KT, Mery S, Butterworth BE. The toxicity of 1-week exposures to inhaled chloroform in female B6C3F1 mice and male F-344 rats. *Fundam Appl Toxicol* 1994b;22:431-446.
- Larson JL, Wolf DC, Butterworth BE. Induced regenerative cell proliferation in livers and kidneys of male F-344 rats given chloroform in corn oil by gavage or ad libitum in drinking water. *Toxicology* 1995a;95:73-86.
- Larson JL, Wolf DC, Mery S, Morgan KT, Butterworth BE. Toxicity and cell proliferation in the liver, kidneys and nasal passages of female F-344 rats, induced by chloroform administered by gavage. *Food Chem Toxicol* 1995b;33:443-456.
- Larson JL, Templin MV, Wolf DC, Jamison KC, Leininger JR, Mery S, Morgan KT, Wong BA, Conolly RB, Butterworth BE. A 90-day chloroform inhalation study in female and male B6C3F1 mice: implications for cancer risk assessment. *Fundam Appl Toxicol* 1996;30:118-137.
- Mansuy D, Beaune P, Cresteil T, Lange M, Leroux JP. Evidence for phosgene formation during liver microsomal oxidation of chloroform. *Biochem Biophys Res Commun.* 1977;79:513-7.
- Morgan A, Black A, Belcher DR. The excretion in breath of some aliphatic halogenated hydrocarbons following administration by inhalation. *Ann Occup Hyg.* 1970;13:219-233.
- Morgan DL, Cooper SW, Carlock DL, Sykora JJ, Sutton B, Mattie DR, McDougal JN. Dermal absorption of neat and aqueous volatile organic chemicals in the Fischer 344 rat. *Environ Res.* 1991;55:51-63.
- Murray FJ, Schwetz BA, McBride JG, Staples RE. Toxicity of inhaled chloroform in pregnant mice and their offspring. *Toxicol Appl Pharmacol* 1979;50:515-522.
- Nagano K, Nishizawa T, Yamamoto S, Matsushima T. Inhalation carcinogenesis studies of six halogenated hydrocarbons in rats and mice. In: Chiyotani K., Hosoda, Y., Aizawa, Y., eds, *Advances in the Prevention of Occupational Respiratory Diseases*, Amsterdam, Elsevier, 1998 pp.741-746.
- Palmer AK, Street AE, Roe FJ, Worden AN, Van Abbe NJ. Safety evaluation of toothpaste containing chloroform. II. Long term studies in rats. *J Environ Pathol Toxicol.* 1979;2:821-833.
- Raymond P, Plaa GL. Effect of dosing vehicle on the hepatotoxicity of CCl₄ and nephrotoxicity of CHCl₃ in rats. *J Toxicol Environ Health* 1997;51:463-476.
- Reynolds ES, Treinen RJ, Farrish HH, Moslen MT. Metabolism of [14C]carbon tetrachloride to exhaled, excreted and bound metabolites. Dose-response, time-course and pharmacokinetics. *Biochem Pharmacol.* 1984;33:3363-3374.
- Roe FJ, Palmer AK, Worden AN, Van Abbe NJ. Safety evaluation of toothpaste containing chloroform. I. Long-term studies in mice. *J Environ Pathol Toxicol.* 1979;9:819.
- Ruddick JA, Villeneuve DC, Chu I, Valli VE. A teratological assessment of four trihalomethanes in the rat. *J Environ Sci Health B* 1983;18:333-349.
- Scholler KL. Electron-microscopic and autoradiographic studies on the effect of halothane and chloroform on liver cells. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1968;32:1-62.
- Schmidt CW. Chloroform: An EPA test case.

- Environ Health Perspect 1999;107:A358-A360.
- Schwetz BA, Leong BK, Gehring PJ. Embryo- and fetotoxicity of inhaled chloroform in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1974;28:442-451.
- Sipes IG, Krishna G, Gillette JR. Bioactivation of carbon tetrachloride, chloroform and bromotrichloromethane: Role of cytochrome P-450. *Life Sci*. 1977;20:1541-1548.
- Smith JH, Hook JB. Mechanism of chloroform nephrotoxicity. III. Renal and hepatic microsomal metabolism of chloroform in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984;73:511-524.
- Smith MK, Zenick H, George EL. Reproductive toxicology of disinfection by-products. *Environ Health Perspect* 1986;69:177-182.
- Taylor DC, Brown DM, Keeble R, Langley PF. Metabolism of chloroform. II. A sex difference in the metabolism of (14C) chloroform in mice. *Xenobiotica* 1974;4:165-174.
- Templin MV, Jamison KC, Sprankle CS, Wolf DC, Wong BA, Butterworth BE. Chloroform-induced cytotoxicity and regenerative cell proliferation in the kidneys and liver of BDF1 mice. *Cancer Lett* 1996a;108:225-231.
- Templin MV, Jamison KC, Wolf DC, Morgan KT, Butterworth BE. Comparison of chloroform-induced toxicity in the kidneys, liver, and nasal passages of male Osborne-Mendel and F-344 rats. *Cancer Lett* 1996b;104: 71-78.
- Templin MV, Larson JL, Butterworth BE, Jamison KC, Leininger JR, Mery S, Morgan KT, Wong BA, Wolf DC. A 90-day chloroform inhalation study in F-344 rats: profile of toxicity and relevance to cancer studies. *Fundam Appl Toxicol* 1996c;32:109-125.
- Templin MV, Constan AA, Wolf DC, Wang BA, Butterworth BE. Patterns of chloroform-induced regenerative cell proliferation in BDF1 mice correlate with organ specificity and dose-response of tumor formation. *Carcinogenesis* 1998;19:187-193.
- Tumasonis CF, McMartin DN, Bush B. Toxicity of chloroform and bromodichloromethane when administered over a lifetime in rats. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 1987;7:55-63.
- Testai E, Di Marzio S, Vittozzi L. Multiple activation of chloroform in hepatic microsomes from uninduced B6C3F1 mice. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1990;104:496-503.
- Testai E, Keizer J, Pacifici GM, Vittozzi L. Chloroform bioactivation by microsomes from colonic and ileal mucosa of rat and man. *Toxicol Lett*. 1991;57:19-27.
- Tomasi A, Albano E, Biasi F, Slater TF, Vannini V, Dianzani MU. Activation of chloroform and related trihalomethanes to free radical intermediates in isolated hepatocytes and in the rat in vivo as detected by the ESR-spin trapping technique. *Chem Biol Interact*. 1985;55:303-316.
- Torkelson TR, Oyen F, Rowe VK. The toxicity of chloroform as determined by single and repeated exposure of laboratory animals. *Am Ind Hyg Assoc J*. 1976;37:697-705.
- Uehleke H, Werner T. A comparative study on the irreversible binding of labeled halothane trichlorofluoromethane, chloroform, and carbon tetrachloride to hepatic protein and lipids in vitro and in vivo. *Arch Toxicol*. 1975;34:289-308.
- U.S. National Cancer Institute: Report on carcinogenesis bioassay of chloroform. NTIS pub. No. PB-264-018. U.S. National Technical Information Service, Springfield, VA (March 1, 1976).

Vesell ES, Lang CM, White WJ, Passananti GT, Hill RN, Clemens TL, Liu DK, Johnson WD. Environmental and genetic factors affecting the response of laboratory animals to drugs. *Fed Proc* 1976;35:1125-1132.

Withey JR, Collins BT, Collins PG. Effect of vehicle on the pharmacokinetics and uptake of four halogenated hydrocarbons from the gastrointestinal tract of the rat. *J Appl Toxicol*. 1983;3:249-253.

Withey JR, Karpinski K. The fetal distribution of some aliphatic chlorinated hydrocarbons in the rat after vapor phase exposure. *Biol Res Pregnancy Perinatol*. 1985;6:79-88. Wolf D.C., Butterworth B.E. Risk assessment of inhaled chloroform based on its mode of action. *Toxicol Pathol* 1997;25:49-52.

Yamamoto S, Kasai T, Matsumoto M, Nishizawa T, Arito H, Nagano K, Matsushima T. Carcinogenicity and chronic toxicity in rats and mice exposed to chloroform by inhalation. *J Occup Health*. 2002;44:283-293.

松本道治, 有藤平八郎, 長野嘉介, 山本清護, 松島泰次郎. ラット及びマウスの腫瘍性・非腫瘍性病変を用いたクロロホルムのリスクアセスメント. *産業衛生学雑誌* 2003;45 (臨時増刊号) : 557.

*1) Yamamoto S, Matsushima T, Kawamoto T. Acute and Subchronic inhalation toxicity of chloroform. *J Occup Health* 2002;44:193-202. (再掲)

*2) Nagano K, Kano H, Arito H, Yamamoto S, Matsushima T. Enhancement of renal carcinogenicity by combined inhalation and oral exposures to chloroform in male rats. *J Toxicol Environ Health A*. 2006 Oct;69(20):1827-42. doi:

10.1080/15287390600630146. PMID: 16952903.

*3) Ban M, Hettich D, Bonnet P. Effect of inhaled industrial chemicals on systemic and local immune response. *Toxicology*. 2003 Feb 14;184(1):41-50. doi: 10.1016/s0300-483x(02)00553-x. PMID: 12505375.

令和 6 年度 労災疾病臨床研究補助金事業
遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングの方法に関する調査研究
(220101)

1. 個別化学物質の遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングに関する文献調査

1 1) クロロメチルメチルエーテル

分担研究者

山本 健也 労働安全衛生総合研究所
化学物質情報管理研究センター

本研究では先行調査結果を踏まえて、クロロメチルメチルエーテル及びその塩に関する新たな知見を整理した。今回の文献調査において、IARC-monograph のアップデートがされたが、このアップデートは主に BCME によるものであり、CMME についてはヒト・動物ともに新たな知見は得られなかった。本物質で想定されている遅発性疾病は肺がんである。ヒトの疫学知見では BCME との混合ばく露の知見が多く、BCME の関与を除外できない。動物試験において 1-2ppm の亜慢性ばく露で呼吸器腫瘍の過剰発生が認められている。早期健康影響指標については、眼刺激・皮膚刺激性の GHS 分類が共に区分 1 の範囲で設定されており、早期健康影響指標として有用と考えられる一方、他の標的臓器が明確ではない。

以上のことより、本物質については刺激性に係る自他覚症状が早期健康影響指標として有用と考えられる一方、本物質を含む混合ばく露でのヒトの肺がんの知見、および動物試験において低濃度ばく露による発がんの知見があることから、引き続き肺がんに係るスクリーニング項目を一次健康診断で実施することが望ましい。なお、一次健康診断において検査項目の設定が可能な非発がん性の早期健康影響指標の知見に乏しいことから、個人ばく露濃度測定等のばく露の評価を合わせて実施することが望ましい。

A:研究目的

クロロメチルメチルエーテルは医薬・農薬中間体として用いられる。本研究では先行調査結果（B-（1））を踏まえてクロロメチルメチルエーテルに関する新たな知見の整理を行った。

B:研究方法

（1）2002 年以前の文献情報については、
「中央労働災害防止協会 労働衛生調査分析センター 特殊健康診断に係る調査研究事業 個別物質の検討報告書（平成 16 年度報告書）. 別冊. 4-24 クロロメチルメチルエーテル. p782-789, 平成 17 年 3 月.」を引用の上、その後の知見について加筆した。

（2）2002 年以降の文献情報については、下記の情報を第二次資料とし、第一次資料を選択、入手した。

- ・ EPA-IRIS2012
- ・ IARC vol.106(2014)

（3）National Library of Medicine、PubMed で検索式「107-30-2 [rn] AND (epidemiology OR toxicology OR carcinogen) NOT (measurement method OR determination method OR synthesis OR GC OR GC-MS OR food)」を用い、先行調査が実施された 2014 年以降に発表されたものに絞り込み、特に健診項目への採用が望まれる健康影響（新たな有害性や新たなスクリーニングなど）やヒトの研究でばく露の情報等が含まれているものに関する文献の有無および内容について検討した。

C. 研究結果

2. 対象物質名称

名称：クロロメチルメチルエーテル

別名：Chloromethyl methyl ether
Dimethylchloroether

Chloromethoxymethane メトキシメチル

クロライド 化学式： CH_3Cl / $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}_2$

分子量：165.80

CAS 番号：107 - 30 - 2

3. 物理化学的性質

性状 特徴的な臭気のある、無色の液体

沸点(°C) 59

融点(°C) -104

比重（水=1） 1.06

密度（g/cm³）

水への溶解度（g/100mℓ） 分解する

（温度条件°C）

蒸気圧（kPa） 25.3 （20°C）

相対蒸気密度（空気=1） 2.8

20°Cでの蒸気/空気混合気体の相対密度（空気=1） 1.4

引火点(°C C.C.) -17.8

発火温度（°C） 文献では不明

爆発限界（vol%空気中） 文献では不明

LogPow(オクタノール/水分配係数)

3. GHS 政府分類

急性毒性（経口）	区分 4
急性毒性（経皮）	分類できない
急性毒性（吸入：ガス）	区分に該当しない（分類対象外）
急性毒性（吸入：蒸気）	区分 1
急性毒性（吸入：粉塵、ミスト）	分類できない
皮膚腐食性/刺激性	区分 1
眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性	区分 1
呼吸器感作性	分類できない
皮膚感作性	分類できない
生殖細胞変異原性	区分 2
発がん性	区分 1A
生殖毒性	分類できない
特定標的臓器毒性（単回暴露）	区分 1（呼吸器）
特定標的臓器毒性（反復暴露）	分類できない
誤えん有害性	分類できない

4. 用途

医薬・農薬中間体

5 生体影響・代謝

ア) 生体影響

a) 急性毒性

ヒトの事例

眼、皮膚及び粘膜に刺激性を有する(NPG)。吸入により、灼熱感、咳、めまい、頭痛、息苦しさ、吐き気、咽頭痛が起こる。皮膚への接触により、発赤、皮膚熱傷、痛み、水疱が発生する。また、眼への接触により、発赤、痛み、かすみ眼、視力喪失、重度の熱傷が発生する。経口摂取では、胃痙攣や嘔吐が起こる (CIS、1993)。

動物実験

ラットとハムスターを用いた吸入曝露による動物実験では、7時間単回吸入曝露(14日間観察)によるLC50値はラットでは55 ppm、ハムスターでは65 ppmであり、ラット、ハムスターとも死亡および生存動物の肺にうっ血、水腫、出血および壊死性気管支肺炎が観察されたと報告されている(Drew et al.1975)。また、マウスを用いた実験では、2時間曝露によるLC50値が313 ppm (1030 mg/m³)と報告されている(RTECS、2003)。

経口投与では、ラットに対するLD50値が817 mg/kgと報告されている(EHC201、1998)。

局所への刺激作用が強く、ウサギにプロピレングリコールで1%に希釈した溶液を点眼すると強い炎症をきたす。また、原液を皮膚塗布すると、皮膚の壊死に至る極めて強い刺激を示す(化学物質安全性評価シート)。

b) 慢性毒性、発がん性

ヒトを対象とした報告では、12文献がCMMEを製造または取り扱う化学工場の労働者について肺がんによる死亡への影響について報告している。米国の化学工場の疫学調査が9文献(Figueroa et al.1973、Albert et al.1975、Weiss and Bucot 1975、DeFonso and Kelton 1976、Pasternack et al.1977、Weiss 1982、Collingwood et al.1987、Maher and DeFonso 1987、Weiss and Nash 1997)、英国(McCallum et al.1983)、中国(Wu 1988)及びフランス(Gowers et al.1993)の化学工場の疫学調

査が各1文献あり、いずれの報告もCMMEに曝露された労働者に呼吸器のがん(肺がん)による死亡が増加することが記載されている。ただし、工業グレードのCMMEへの曝露であり、不純物として含まれているビス(クロロメチル)エーテル(BCME)が関与している可能性が示唆されている。がん以外の慢性影響については、気管支炎、慢性の咳、喀痰がCMME曝露労働者に多く認められることが報告されている(Weiss and Bucot 1975)。呼吸器以外の臓器については、各文献とも影響を認めていない。また、軟部腫瘍に関する疫学調査の報告(1文献、Sobel et al.1987)でも、軟部腫瘍の発生とCMME曝露との間に関連は認められていない。

動物実験は、吸入曝露(2文献、Leong et al.1971、Laskin et al.1975)、皮下注射(4文献、Van Duuren et al.1968,1969,1971、Gargus et al.1969)、および皮膚塗布(2文献、Van Duuren et al.1968,1969)の報告がある。吸入曝露による実験では、ラットに鼻腔と肺の腫瘍、ハムスターに気管と肺の腫瘍が少数例ではあるが発生し、肺腫瘍好発系であるA系マウスに肺腫瘍の発生増加があったと報告されている。しかし、これらの動物実験に使用したCMMEは市販品や工業グレードであり、不純物として含有されているBCMEが腫瘍発生に関与した可能性が示唆されている。皮下注射による実験では、ラットとマウスの実験で投与部位に肉腫の発生がみられたという報告がある。皮膚塗布による実験はマウスを用いた皮膚二段階発がん試験であり、皮膚発がんに関しイニシエーション作用を有すると報告されている。これら皮下注射と皮膚塗布の実験に使用したCMMEは純度が高かった(市販品を蒸留、不純物は加水分解産物を含めて0.5%未満)としている。

ヒトの事例

Figueroaら(1973)は、米国の化学工場においてCMMEに曝露された労働者14名の肺がんを胸部エックス線検査による定期健

康診断によって発見した。この肺がんの発生は通常の発生率に比較して 8 倍高いことから、CMME 曝露が原因であることを示唆した。肺がんの組織型は病理組織学的診断を行なった 13 名の内、12 名が小細胞がん（燕麦細胞がん）、1 名が扁平上皮がんであった。CMME への曝露期間は 3～14 年、肺がんの診断された年齢は 33～55 歳、肺がんの診断から死亡までの期間は小細胞がん（燕麦細胞がん）では 4～20 ヶ月であったと報告している。

Weiss と Bucot (1975) は、米国の化学工場の労働者 125 名について肺がんの発生を 10 年間 (1962 年～1972 年) にわたり追跡調査した結果、肺がん（気管支がん）の発生が不純物として BCME（含有率は不明）を含有する CMME 曝露労働者に用量相関性をもって増加したと報告した。すなわち、各労働者の曝露の程度を作業歴から推測した曝露の強度と従事期間を掛け合わせた曝露指数 (exposure index) に基づきグループ分けすると、高度 CMME 曝露グループ 20 名のうち 6 名、中程度曝露グループ 29 名のうち 5 名に 10 年間の間に肺がんの発生がみられた。組織型は検査した全例が小細胞がんであり、11 名とも診断から 2 年以内に死亡した。発症年齢は高度曝露グループでは平均 45 歳、中程度曝露グループでは平均 50 歳であり、全例とも 55 歳以下であった。その他、高度曝露グループには気管支炎、慢性的な咳、喀痰が多く認められている。この 125 名について、さらに 1979 年まで 17 年間にわたり追跡調査した結果、非曝露グループの肺がんは 34 名のうち 2 名（共に喫煙者、扁平上皮がん 1 名、大細胞がん 1 名）であったのに対し、曝露グループでは 91 名のうち 14 名に肺がん（小細胞がん 13 名、大細胞がん 1 名）の発生があり、肺がんによる SMR 値がピークとなるのは曝露開始から 15～19 年であると報告している (Weiss 1982)。この報告では、曝露グループの 2 名に喉頭がんの発生があったことが記載されているが、喉頭がんと CMME 曝露との関連

については解析されていない (Weiss 1982)。この 125 名は 30 年間にわたり追跡調査されており、死亡者における肺がんの発生は非曝露グループでは 11 名の死亡者のうち 3 名 (27%) であったのに対し、中程度曝露グループでは 20 名の死亡者のうち 8 名 (40%)、高度曝露グループでは 23 名の死亡者のうち 12 名 (52%) であり、用量相関性をもって増加したと報告している。また、中程度および高度曝露グループでは、肺がんの組織型は 80% が小細胞がん（燕麦細胞がん）であり、曝露開始から死亡までの期間は 21 から 25 年 (平均 22.7 年) であるとしている (Weiss and Nash 1997)。

米国において CMME を製造または使用している主要な 7 化学工場のうち 6 つの工場について実施した疫学調査の結果を Albert ら (1975) と Pasternack ら (1977) が報告している。Albert ら (1975) は 1948 年から 1972 年の間に CMME に曝露された労働者約 1800 名と同工場の非曝露労働者約 8000 名について調査した結果から、CMME に曝露された労働者 22 名が呼吸器のがん（内 20 名が気管支、1 名が喉頭、1 名が縦隔）により死亡し、年齢補正した呼吸器がんによる死亡率は非曝露労働者の 2.5 倍であったと報告した。なお、他の原因による死亡に関しては差がなかったとしている。Pasternack ら (1977) は CMME 曝露労働者 1827 名と非曝露労働者約 8870 名について調査した結果から、6 工場のうち 1 工場で呼吸器がんによる死亡のリスクの増加が示されたと報告した。なお、がん以外の死亡率に関しては差がなかったとしている。

Collingwood ら (1987) は、Albert ら (1975) と Pasternack ら (1977) の調査を 1948 年から 1980 年、7 化学工場に広げ、CMME 曝露労働者 2460 名と非曝露労働者 3692 名について調査した。その結果、呼吸器がんによる死亡の有意な増加が Pasternack ら (1977) の報告で呼吸器がんによる死亡増加のあった 1 工場と新たに調査した 1 工場で認められ、これら 2 工場の

呼吸器がんによる死亡率は作業の種類、作業頻度と従事期間から計算した累積時間加重曝露 (cumulative time-weight exposure) との間に用量相関性があったと報告した。相対リスク (RR) は、肺がん死亡者の平均累積時間加重曝露に相当する CMME 曝露労働者では 2.79 と推定された。また、CMME 曝露労働者に発生した肺がんの組織型は小細胞がん (燕麦細胞がん) が最も多く 38% であったと報告している。

上記した米国の化学工場の一つでは工場自らが疫学調査を行っている。この工場では 1948 年から CMME の使用を開始し 1971 年に閉鎖系への改善が終了するまで作業者が CMME (不純物として BCME を 0.5%~4% 含有する) に曝露されている。1948 年から 1972 年まで実施した曝露労働者 669 名と非曝露労働者 1616 名の調査では曝露労働者に 19 名の肺がん死亡が観察されており、非曝露者と比較して肺がんによる死亡の相対リスク (RR) が有意に増加 (3.8 倍) したと報告している (DeFonso and Kelton 1976)。同工場について 1948 年から 1981 年までフォローアップした曝露労働者 737 名と非曝露労働者 2120 名の調査でも、曝露労働者に 32 名の呼吸器系のがんによる死亡が観察されており、気道のがんによる死亡率が有意な増加 (期待値の 2.79 倍) を示したと報告している。さらに、呼吸器系がんと累積曝露指数 (cumulative index of exposure、作業歴と従事期間を基にした指数) の間には明らかな用量相関性があった。また、潜伏期間は 10~20 年である例が最も多かったとしている (Maher and DeFonso 1987)。

英国における 2 つの CMME 製造工場の調査 (McCallum et al.1983) では、曝露の程度が高かったと評価された工場 (1948 年に製造開始) に肺がんによる死亡の増加が認められた。すなわち、1980 年までに調査対象である曝露労働者 276 名、非曝露労働者 295 名のうち、肺がんによる死亡が曝露労働者 10 名、非曝露労働者 1 名で観察され、相対リスク (RR) は 10.97 であり、また、

曝露の危険性が高い作業に従事した群では非曝露群と比較して SMR が 5.97 であったと報告している。他のがんによる死亡の増加は認められていない。なお、曝露の程度が低かったと評価された他の 1 工場では影響はなかった。

中国の CMME 製造工場の調査では、CMME に 1 年以上曝露された労働者 915 名を 1950 年代末から 1981 年にかけて追跡したところ 15 名の肺がんによる死亡が観察され、上海市の死亡統計と比較すると SMR が 15.46 であったと報告している。CMME の曝露濃度は 1977 年から 1978 年に測定した上海の工場では 1.2 から 59 ppm であり、1977 年以前はより高い曝露濃度であったと推察している。肺がんの組織型は、検査した 11 例のうち 8 例が未分化細胞がん (undifferentiated cell carcinoma)、3 例が扁平上皮がんであった。また、死亡年齢は平均 50 歳 (32~64 歳) であり、上海市の死亡統計に比較して 10 歳若かったとしている (Wu 1988)。

フランスにおける陰イオン交換樹脂製造工場でテクニカルグレードの CMME (不純物として BCME を含有する) に曝露した労働者の疫学調査では、1958 年から 1986 年にかけて曝露者 258 人を非曝露者 945 人と比較したところ肺がんの発生率比 (rate ratio) は 5.0、またこの工場がある地域とは異なる Bas-Rhin 地域の男性と比較すると 7.6 であったと報告している。BCME の曝露濃度は平均 1.7 ppb であった。肺がんと診断された年齢は平均 46.0 歳であり非曝露者と比較して 10.5 歳若く、また、曝露開始から肺がんと診断されまでの潜伏期間は中央値 10.5 年、平均 13 年 (95%CI、8.1-18.0 年) であった。曝露者の肺がん組織型は 11 例中 10 例が小細胞がんであった (Gowers et al.1993)。

その他、米国の化学工業における 37000 名を対象とした軟部腫瘍の発生に関する疫学調査では、軟部腫瘍の発生に CMME との関連は認められていない (Sobel et al.1987)。

動物実験

<吸入曝露>

ラット (Sprague Dawley、雄、74 匹) に 1ppm の濃度の CMME (市販品、純度や不純物についての記載なし) を 6 時間/日、5 日/週、生涯にわたり吸入曝露 (試験期間 852 日、曝露日数 565 日) をさせた実験では、投与群に肺の扁平上皮癌と鼻腔嗅上皮の鼻腔神経上皮腫がそれぞれ 1 例に発生し、また、気管の扁平上皮化生と気管支の過形成が対照群に比較して高率にみられたと報告している。また、ハムスター (Golden Syrian、雄、90 匹) に同様の条件で CMME を生涯曝露した実験では、投与群に肺の腺癌と気管の扁平上皮乳頭腫がそれぞれ 1 例に発生し、また、気管支肺胞部の化生と肺胞細胞の異型が対照群に比較して高率にみられたと報告されている。しかし、実験に使用した CMME は市販グレードであり、不純物として含有されている BCME によってこれらの腫瘍が発生したと推察している (Laskin et al.1975)。

肺腫瘍好発系である A/Heston 系雄マウス (雄、体重 20-25 g、50 匹/群) に 2 ppm (0.006 mg/l) の濃度の CMME (工業グレード) を 6 時間/日、5 日/週、21 週間 (計 101 日間) 曝露した実験では、CMME 投与群は肺に発生した腫瘍の個数が対照群に比較して 2 倍近く (陰性対照群: 0.87 個/匹、CMME 投与群: 1.53 個/匹) 高くなったと報告している。しかし、実験に使用した CMME は、不純物として BCME を実験開始時に 0.3%、実験終了時には 2.6% 含有しており、純粋な CMME の発がん性については追加実験が必要であるとしている (Leong et al.1971)。

<皮下投与>

ラット 20 匹 (Sprague-Dawley、雌、6 週齢、20 匹) に、CMME 3mg を精製した Nujol (市販のパラフィン油を精製したもの) 0.1 ml に混ぜ、1 回/週、300 日間、皮下注射し、515 日目まで観察した実験の報告がある。その結果、対照群の投与部位には腫

瘍の発生がみられなかったのに対し、CMME 投与群では 1 例の投与部位に線維肉腫が発生したと報告している。実験に使用した CMME は市販品を蒸留したもので、不純物 (3 種類、加水分解産物を含む) の含有率は 0.5% 未満であったと記載されている (Van Duuren et al.1968、,1969)。

マウス (ICR/Ha Swiss 系、雌、投与開始時 6 から 8 週齢、雌 30 匹) に CMME (市販品を蒸留、不純物 0.5% 未満) 0.3mg を精製した Nujol 0.1 ml に混ぜ 1 回/週、26 週間、皮下注射し生涯観察 (92 週間) した実験の報告がある。その結果、溶媒対照群 (Nujol、30 匹) と無処置対照群 (120 匹) では投与部位に腫瘍の発生がなかったのに対し、CMME 投与群では 10 例の投与部位に肉腫 (リンパ芽球性リンパ肉腫 5 例、紡錘細胞肉腫 5 例、初発日は 44 週匹) が発生した。しかし、投与部位以外には腫瘍の発生増加を認めなかった。この結果から、CMME をマウスに皮下注射すると投与部位に腫瘍が発生すると結論している (Van Duuren et al. 1971)。

マウスの新生仔児 (ICR Swiss 系、生後 24 - 72 時間、雄 51 匹、雌 48 匹) に CMME (工業グレード、BCME を実験開始時に 0.3%、実験終了時に 2.6% 含有) 125ml/kg 体重をピーナツ油に混ぜ単回皮下注射し、6 ヶ月間飼育した実験の報告がある。その結果、CMME 投与群は肺の腺腫が 17% (雄 17%、雌 16%) の動物に発生し、1 匹当りの平均腫瘍数は 0.21 (雄 0.23、雌 0.18) であった。しかし、溶媒対照群でも 14% (雄 7%、雌 25%) の動物に肺の腺腫が発生し、1 匹当りの平均腫瘍数は 0.14 (雄 0.07、雌 0.25) であり、CMME に発がん性があるとは言えないと報告している (Gargus et al.1969)。

<皮膚塗布>

マウスを用いた皮膚二段階発がん試験の報告がある。マウス (ICR/Ha Swiss 系、雌、8 週齢、各群 20 匹) に 0.10mg または 1.0mg の CMME (市販品を蒸留、不純物 0.5% 未

満)をベンゼン 0.1ml に混ぜたものを 1 回皮膚塗布した後、14 日目から 540 日目までホルボールエステル 0.025 mg をアセトン 0.1ml に混ぜ 3 回/週、皮膚塗布した。その結果、ホルボールエステルだけの塗布では 2 例に乳頭腫の発生があったのに対し、CMME 0.10mg 投与群は 7 例に乳頭腫 (内 4 例が扁平上皮癌)、1.0mg 投与群では 5 例に乳頭腫 (内 1 例が扁平上皮癌) が発生した。この結果から、CMME は皮膚発がんに関しイニシエーション作用を有するとしている (Van Duuren et al.1968,1969)。

c) 遺伝子障害性 (変異原性)

BCME と CMME に曝露された労働者に抹消血リンパ球の染色体異常の発生が増加することが報告されている (Zudova and Landa 1977、Sram et al.1985)。また、ヒトのリンパ球を用いた in-vitro 実験では DNA 損傷作用が示唆されている (Perocco and Prodi 1981、Perocco et al.1983)。サルモネラや大腸菌、チャイニーズハムスター培養細胞を用いた変異原性試験でも、陽性を示すと報告されている (Mukai and Hawryluk 1973、松島ら 1981、松下ら 1982、浅倉ら 1986、日本化学物質安全・情報センター 1996)。しかし、マウスを用いた末梢血の小核試験では、再現性のある結果が得られず、CMME が陽性であると結論できなかったと報告されている。

Zudova と Landa (1977) は、BCME と CMME の労働曝露による遺伝子への影響を調べるために、新規に開所した生産ラインの労働者について末梢血のリンパ球の細胞学的解析を行った。この生産ラインでは 6 ヶ月間の曝露で 11 名の労働者が労働疾病のため離職している。通常の医学的検査によって、免疫反応に明らかな変化のある 12 名の労働者を選び、末梢血のリンパ球 (200 個) の細胞学的解析を行った。その結果、曝露労働者では 6.7% の細胞に異常が認められ、5% 以上の異常細胞が検出された労働者が 9 名いた。これに対し、非曝露者の値は 2% であった。また、曝露労働者の内、10

名について、休日後に同様の検査をしたところ、異常細胞の検出率が 3.1% に低下していたと報告している。

Sram ら (1985) は BCME と CMME に曝露された労働者の抹消血リンパ球を検査し、染色体異常の出現率に対する曝露期間と曝露量の関係を検討した。その結果、曝露期間が 1 年では染色体異常の出現率が $5.0 \pm 0.87\%$ 、10 年では $5.49 \pm 0.73\%$ であり、曝露期間との関連は認められていない。曝露量との関係は、過去 3 ヶ月間の計算値から 3 グループに分けて比較したところ、BCME の曝露量が 0.4mg 以上のグループは 6.6%、0.004~0.39mg のグループは 4.5%、より曝露が少ないグループは 2.9% であったと報告した。

ヒトのリンパ球を用いて [3H]チミジンの取り込み量を測定した実験では、S-9 mix を添加した場合に不定期 DNA 合成が誘発され、この結果は CMME の DNA 損傷作用を示唆している (Perocco and Prodi 1981、Perocco et al.1983)。

サルモネラ (TA100、TA98、TA2637) および大腸菌 (WP2uvrA/pKM101) を用いたプレインキュベーション法による変異原性試験では、サルモネラについては TA100 の S-9 mix を用いた場合、また、大腸菌については S-9 mix を用いない場合および S-9 mix を用いた場合とも変異原性陽性と評価した。また、その最大比変異原性活性を大腸菌の S-9 mix を用いた場合から求めると、 $0.52 \text{ Revertants/nmol}$ ($6.5 \times 10^3 \text{ Revertants/mg}$) であったと報告している (松島ら 1981)。

CMME が加水分解されやすいことを考慮してガス曝露法により変異原性試験を行った結果では、サルモネラ (TA100) については変異原性が陰性であったが、大腸菌 (WP2uvrA/pKM101) では S-9 mix を用いない場合および S-9 mix を用いた場合とも変異原性陽性を示したと報告している (松下ら 1982)。

なお、Mukai and Hawryluk (1973) はサル

モネラと大腸菌を用いた遺伝子毒性試験で陽性を示したと報告している。しかしこの報告は講演抄録であり実験の詳細は不明である。

チャイニーズハムスター培養細胞（CHL/IU）を用いた染色体異常試験では、S-9 mix を用いない場合に倍数体数の増加や染色体構造異常細胞の出現率の増加、S-9 mix を用いた場合に染色体構造異常細胞の出現率の増加が認められ、CMME によって染色体異常が誘発されたと評価している（浅倉ら 1986、日本化学物質安全・情報センター 1996）。

マウスを用いた末梢血の小核試験では、再現性のある結果が得られず、CMME が陽性であると結論できなかったと報告されている（Morita et al.1997）。すなわち、CD-1 系マウスを使用した実験では CMME を 1 回腹腔内注射（25、50 および 100 mg/kg）し 24 時間後に検査したデータでは網赤血球の小核が用量に相関して増加したが、30 時間後の検査では増加が認められなかった。また、ICR 系マウスを使用した実験では陰性であった。

d) その他の影響

神経、免疫、生殖・発生に対する影響に関する報告は得られなかった。

e) 不純物として含まれているビス（クロロメチル）エーテル（BCME）の生体影響

BCME は発がん性を有し、BCME 曝露労働者に対する標的臓器は呼吸器、特に肺がんを発生させるとされている。すなわち、BCME に曝露された労働者に肺がんの発生増加が認められ、発生する肺がんの種類は小細胞がんが多数を占めると報告されている（Sakabe 1973、Lemen et al.1976、Reznik et al.1977、Roe 1985、西村ら 1990）。また、動物実験でも、吸入曝露によってマウス、ラットおよびハムスターの鼻腔や肺に悪性腫瘍を発生させることが報告されている（Leong et al.1971、Laskin et al.1971、Drew et al.1975、Kuschner et al.1975、Leong et al.1975,1981、Dulak and Snyder

1980）。

現在、日本で試薬として販売されている CMME は、BCME の含有量が 1%未満であるされている（東京化成工業㈱、品質表、2002 年）。しかし、製造過程、すなわち、ガス状の塩酸と加熱したメタノールとホルムアルデヒドから CMME を合成する際に副生成物として数%の BCME が生成する（EHC201、1998）。これに加えて、CMME は加水分解性がきわめて高く、水と反応するとメタノール、ホルムアルデヒド及び塩酸に加水分解性され、このホルムアルデヒドは塩酸と反応して BCME が生成される（Travenius 1982）。従って、工業グレードの CMME には不純物として 1～8%の BCME が含まれる可能性があり（EHC201、1998）、特別な予防策を講じない限り、CMME に曝露する労働者は同時に BCME にも曝露されると考えられる（ACGIH、2001）。

イ) 代謝

a) 影響の発現に関連する代謝に関する知見

CMME は生体組織の水分で急速に加水分解し、メタノール、ホルムアルデヒド及び塩酸に変化すると推察されているが、代謝（吸収、分布、代謝及び排泄）についての量的データは得られていない（EHC201、1998）。CMME の毒性発現のメカニズムに関する情報はない。

b) バイオロジカルモニタリングに関連する代謝に関する知見

CMME は水中で急速にメタノール、ホルムアルデヒド及び塩酸に加水分解されるため（EHC201、1998）、生体サンプル中の CMME を測定することは有効でないと考えられる。バイオロジカルモニタリングのためのこれら代謝産物の測定の有効性に関する報告はなかった。

ウ) 影響関係・量反応関係および標的臓器

影響関係および標的臓器

・急性吸入曝露により呼吸器への影響がみ

られる。また、眼、皮膚に刺激性を有する。
・下記の知見から、工業グレードの CMME は発がん性を有し、曝露労働者に対する標的臓器は呼吸器であり、肺がんを発生させると結論される。ただし、工業グレードの CMME は不純物として発癌物質である BCME を含有しており、BCME による影響を除外できないとされている。しかし、CMME 曝露労働者は同時に BCME にも曝露される可能性があり、CMME に曝露する労働者の健康影響を考える上では BCME による発がんの可能性のあることを前提にする必要がある。

1. ヒトを対象としたデータは、職業性曝露に関する報告があり、いずれの報告も工業グレードの CMME に曝露された労働者に呼吸器のがん（肺がん）による死亡の増加が認められ、工業グレードの CMME の曝露と肺がんの発生に密接な関連があると結論している。しかし、工業グレードの CMME は 1～8% の BCME を含有するため両者の影響を分離できないとされている。

2. 動物実験でも、吸入曝露によってラットに鼻腔と肺の腫瘍、ハムスターに気管と肺の腫瘍が少数例ではあるが発生し、肺腫瘍好発系である A 系マウスに肺腫瘍の発生増加があったと報告されている。しかし、これらの実験に使用した CMME は市販品や工業グレードであり、不純物として含有されている BCME が腫瘍発生に関与した可能性が示唆されている。ただし、純度の高い CMME（不純物 0.5% 未満）を使用した実験でも、皮下注射では投与部位に腫瘍の発生が認められたと報告されている。

3. 遺伝子障害性（変異原性）については、BCME と CMME に曝露された労働者で抹消血リンパ球の染色体異常の発生が増加したとする報告がある。また、ヒトのリンパ球を用いた in-vitro 実験では DNA 損傷作用が示唆されている。サルモネラ、大腸菌及びチャイニーズハムスター培養細胞を用いた変異原性試験で陽性を示すと報告されている。マウスを用いた皮膚二段階発がん試

験ではイニシエーション作用があると報告されている。

4. 工業グレードの CMME には不純物として 1～8% の BCME が含まれる可能性があり、CMME に曝露する労働者は特別な予防策を講じない限り同時に BCME にも曝露される可能性がある。

5. BCME は発がん性を有し、BCME 曝露労働者に対する標的臓器は呼吸器（肺がん）であり、肺がんの種類は小細胞がん（燕麦細胞がん）が多数を占める。

・CMME 曝露労働者に発生する肺がんの種類は小細胞がんが多数を占めるとする報告が多く、少数例が扁平上皮がん、大細胞がんと診断されている。発生部位について具体的に記載した報告は少ないが、Albert ら（1975）は気管支のがんが多数を占めると報告しており、また、Weiss と Bucot（1975）の報告では「気管支がん」という用語を使用していることから、気管支から発生する肺門部がんが多いと考えられる。肺以外の呼吸器については、喉頭がんの発生が記載されている報告があるが、曝露との関連については解析されていない。

・その他の臓器への発がん性については、ヒトを対象としたデータでは肺以外の臓器に対する発がん性を示す証拠は得られていない。また、動物実験のデータでも、投与局所を除くと、呼吸器以外の臓器には発がん性を示す証拠は得られていない。

・がん以外の慢性影響については、気管支炎、慢性の咳、喀痰が CMME に高度に曝露した曝露労働者に多く認められることが報告されている。

・他の生体影響については、神経、免疫、生殖・発生に対する影響を含め、CMME に関連した障害の報告は得られなかった。

量反応関係

・CMME の曝露濃度と肺がんの発生の関係について記載した報告はないが、中国の CMME 製造工場の調査では CMME の曝露濃度は 1977 年から 1978 年に測定した上海の工場では 1.2 から 59 ppm であり、1977

年以前はより高い曝露濃度であったと推察している。EHC201 (1998) は、過去における労働現場の CMME 濃度は 1~10 ppm の範囲にあったと推定している。

- ・肺がんが発生した労働者の CMME への曝露期間は、Figueroa ら (1973) の報告では 3~14 年である。

- ・動物実験によるデータでは、ラットとハムスターを 1ppm の濃度の CMME に 1 日 6 時間、週 5 日、計 565 日間、吸入曝露した実験で、ラットに肺と鼻腔の腫瘍、ハムスターに肺と気管の発生が認められている (Laskin et al.1975) が、対照群でも半数以上で hyperplasia が認められており、また気管の扁平上皮化生は対照群・ばく露群共にそれぞれ 13/34,13/40 であることから、試験条件の信頼性にやや疑問が残る。

- ・米国 EPA は、ヒトに対する発がん性リスクの量的評価について、経口摂取 (Oral RfD assessment)、吸入曝露 (Inhalation RfC assessment) とともに評価に使用できるデータが得られないとしている (IRIS、2004)。

b) 各種曝露レベル・期間における標的臓器の推定

吸入曝露による標的臓器は、ヒトを対象とした調査、動物実験の報告とも、主に呼吸器 (鼻腔、肺) であり、曝露レベルや曝露期間による差は認められていない。

エ) 影響の自然史

- ・CMME への曝露開始から肺がんと診断または死亡するまで期間 (潜伏期間) は、8~25 年の範囲にある。

Maher と DeFonso (1987) の報告では 10~20 年、Gowers ら (1993) の報告では 95%CI、8.1-18.0 年 (平均 13 年)、Weiss と Nash (1997) の報告では 21~25 年 (平均 22.7 年) と記載されている。

- ・CMME 曝露労働者が肺がんと診断された年齢または死亡した年齢は 55 歳未満が多く、非曝露者の肺がんと比較して約 10 歳若い年齢で発生する。

Figueroa ら (1973) の報告では肺がんと診断された年齢は 33~55 歳、Weiss と Bucot

(1975) の報告では発症年齢は高度曝露グループが平均 45 歳、中程度曝露グループが平均 50 歳で全例とも 55 歳未満としている。また、Wu (1988) の報告では死亡年齢は平均 50 歳 (32~64 歳) であり、上海市の死亡統計に比較して 10 歳若く、Gowers ら (1993) の報告でも肺がんと診断された年齢は平均 46.0 歳であり非曝露者と比較して 10.5 歳若いとしている。

- ・CMME の曝露による肺がんは予後が悪い。Figueroa ら (1973) により報告された 12 名の小細胞がんの症例は、診断から 4 ヶ月~20 ヶ月の間に全員が死亡している。また、Weiss と Bucot (1975) による報告の 11 名の肺がん症例 (小細胞がん) では、診断から 2 年以内に全員が死亡している。

D. 考察

現行法でのクロロメチルメチルエーテルの塩の標的健康影響は「呼吸器系の障害 (腫瘍等)」が想定されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表 3 に定められている (業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く)。また基発 0329 第 32 号 (令和 5 年 3 月 29 日付) では「前眼部障害、皮膚障害、気道・肺障害、呼吸器系腫瘍」と整理されている。

<別表 3>

三 クロロメチルメチルエーテルによるせき、たん、胸痛、体重減少等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査

四 せき、たん、胸痛、体重減少等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査

五 胸部のエックス線直接撮影による検査

<別表 4>

二 医師が必要と認める場合は、胸部の特殊なエックス線撮影による検査、喀痰かくたんの細胞診又は気管支鏡検査

ア. 新たな標的健康影響の知見の検討

今回の文献調査において、IARC-monograph のアップデートがされたが、

このアップデートは主に BCME によるものであり、CMME についてはヒト・動物ともに新たな知見は得られなかった。

イ. 遅発性疾病・早期健康影響に係る検討

本物質で想定されている遅発性疾病は肺がんである。ヒトの疫学知見では BCME との混合ばく露の知見が多く、BCME の関与を除外できない。動物試験において 1-2ppm の亜慢性ばく露で呼吸器腫瘍の過剰発生が認められている。早期健康影響指標については、眼刺激・皮膚刺激性の GHS 分類が共に区分 1 の範囲で設定されており、早期健康影響指標として有用と考えられる一方、他の標的臓器が明確ではない。

E. 結論

以上のことより、本物質については刺激性に係る自他覚症状が早期健康影響指標として有用と考えられる一方、本物質を含む混合ばく露でのヒトの肺がんの知見、および動物試験において低濃度ばく露による発がんの知見があることから、引き続き肺がんに係るスクリーニング項目を一次健康診断で実施することが望ましい。

なお、一次健康診断において検査項目の設定が可能な非発がん性の早期健康影響指標の知見に乏しいことから、個人ばく露濃度測定等のばく露の評価を合わせて実施することが望ましい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 引用文献一覧

Albert RE, Pasternack BS, Shore RE, Lippmann M, Nelson N, Ferris B. 1975. Mortality patterns among workers exposed to

chloromethyl ethers - A preliminary report. *Environ Health Pers* 11:209-214.

浅倉眞澄、鶴井淑江、山岸美紀. 1986. 既存の化学物質に係る生体外染色体異常試験に関する調査研究（昭和 61 年度災害科学に関する研究、中央労働災害防止協会、東京、2-3 頁、32-41 頁.

Collingwood KW, Pasternack BS, Shore RE. 1987. An industry-wide survey of respiratory cancer in chemical workers exposed to chloromethyl ethers. *J Natl Cancer Inst* 78:1127-1136.

DeFonso LR, Kelton SCJr. 1976. Lung cancer following exposure to chloromethyl methyl ether. An epidemiological study. *Arch Environ Health* 31:125-130.

Drew RT, Laskin S, Kuschner M, Nelson N. 1975. Inhalation carcinogenicity of alpha halo ethers. I. The acute inhalation toxicity of chloromethyl methyl ether and bis(chloromethyl)ether. *Archives of Environmental Health* 30:61-69.

Dulak NC, Snyder CA. 1980. The relationship between the chemical reactivity and the inhalation carcinogenic potency of direct-acting chemical agents (Abstract No. 426). *Proc. Am. Assoc. Cancer Research* 21: 106.

Figuroa WG, Raszkowski R, Weiss W. 1973. Lung cancer in chloromethyl methyl ether workers. *N Engl J Med* 288:1096-1097.

がん検診の適正化に関する調査研究事業、新たながん検診手法の有効性の評価、報告書. 2001. 財団法人 日本公衆衛生協会. (新たながん検診手法の有効性の評価報告書、2001)

Gargus JL, Reese WH, Rutter HA. 1969. Induction of lung adenomas in newborn mice by bis(chloromethyl)ether. *Toxicol Appl Pharmacol* 15:92-96.

Gowers DS, DeFonso LR, Schaffer P, Karli A, Monroe CB, Bernabeu L, Renshaw FM. 1993. Incidence of respiratory cancer among

- workers exposed to chloromethyl-ethers. *Am J Epidemiol* 137:31-42.
- Kuschner M, Laskin S, Drew RT, Capiello V, Nelson N. 1975. Inhalation carcinogenicity of alpha halo ethers. III. Lifetime and limited period inhalation studies with bis(chloromethyl)ether at 0.1 ppm. *Archives of Environmental Health* 30:73-77.
- Laskin S, Kuschner M, Drew RT, Capiello V, Nelson N. 1971. Tumors of the respiratory tract induced by inhalation of bis(chloromethyl)ether. *Archives of Environmental Health* 23:135-136.
- Laskin S, Drew RT, Capiello V, Kuschner M, Nelson N, 1975. Inhalation carcinogenicity of alpha halo ethers II. Chronic inhalation studies with chloromethyl ether. *Archiv. Environ. Health* 30:70-72.
- Lemen R, Johnson W, Wagoner J, Archer V, Saccomanno G. 1976. Cytological observations and incidence following BCME. *Ann NY Acad Sci* 271: 71-80.
- Leong BKJ, Macfarland HN, Reese WH Jr. 1971. Induction of lung adenomas by chronic inhalation of bis (chloromethyl) ether. *Archiv. Environ. Health* 22:663-666.
- Leong BKJ, Kociba RJ, Jersey GC, Gehring PJ. 1975. Effects from repeated inhalation of parts per billion bis(chloromethyl)ether in rats (Abstract No. 131). *Toxicol Appl Pharmacol* 33:175.
- Leong BKJ, Kociba RJ, Jersey GC. 1981. A lifetime study of rats and mice exposed to vapors of bis (chloromethyl) ether. *Toxicol Appl Pharmacol* 58:269-28.1
- Maher KV, DeFonso JR. 1987. Respiratory cancer among chloromethylether workers. *J Natl Cancer Inst* 78:839-843.
- 松島泰二郎、松下秀鶴、清水英佑、1981. 変異原性に着目したがん原性物質のスクリーニング技術開発に関する研究、昭56年度労働安全衛生に関する委託研究、5頁、147-151頁.
- 松下秀鶴、後藤純雄、植松勉、西村哲治. 1982. ガス暴露法による有機ハロゲン系化合物の変異原性. 日本産業衛生学会講演集、296-297.
- McCallum RI, Woolley V, Petrie A. 1983. Lung cancer associated with chloromethyl methyl ether manufacture: an investigation at two factories in the United Kingdom. *Brit J Ind Med* 40:384-389.
- Morita T, Asano N, Awogi T, Sasaki YF, Sato S, Shimada H et al. 1997. Evaluation of the rodent micronucleus assay in the screening of IARC carcinogens (Groups 1, 2A and 2B), The summary report of the 6th collaborative study by CSGMT/JEMS・MMS. *Mutation Research* 389:3-122.
- Mukai FH, Hawryluk I. 1973. The mutagenicity of some halo-ethers and halo-ketones. *Mutat Res* 21: 228.
- 日本肺癌学会編. 2003. 臨床・病理、肺癌取り扱い規約、改訂第6版.. 金原出版株式会社. (肺癌取り扱い規約2003)
- 西村弘、宮下和久、吉田義昭、黒田基嗣、松本政信、松本健治、真田真太郎、原一郎. 1990. Bis(chloromethyl) ether による職業性肺癌の疫学的検討. *Jpn J Ind Health* 32:448-453.
- Pasternack BS, Shore RE, Albert RE. 1977. Occupational exposure to ethers. *J Occup Med* 19:741-746.
- Perocco P, Prodi G 1981. DNA damage by haloalkanes in human lymphocytes cultured in vitro. *Cancer Lett* 13:213-218.
- Perocco P, Bolognesi S, Alberghini W. 1983. Toxic activity of seventeen industrial solvents and halogenated compounds on human lymphocytes cultured in vitro. *Toxicol Lett* 16:69-75.
- Reznick G, Wanger WW, Atay Z. 1977. Lung cancer following exposure to bis(chloromethyl) ether: a case report. *J Environ Pathol Toxicol* 1:105-111.
- Roe FJC. 1985. Chloromethylation: three

- lung cancer deaths in young men. *Lancet* 2: 268.
- Sakabe H. 1973. Lung cancer due to exposure to bis(chloromethyl)ether. *Ind Health* 11:145-148.
- Sobel W, Bond GG, Skowronski BJ, Brownson PJ, Cook RR. 1987. A soft tissue sarcoma case control study in a large multi-chemical manufacturing facility. *Chemosphere* 16:2095-2099.
- Sram RJ, Landa K, Roznickova I. 1985. The use of cytogenetic analysis of peripheral lymphocytes as a method for checking the level of MAC in Czechoslovakia. *Mutat Res* 147:322.
- Travenius SZ. 1982. Formation and occurrence of Bis(chloromethyl)ether and its prevention in the chemical industry. *Scand J Work Environ Health* 8(Suppl.3):1-36.
- Van Duuren BL, Goldschmidt BM, Katz C, Langseth L, Mercado G, Sivak A. 1968. Alpha-haloethers: A new type of alkylating carcinogen. *Archiv. Environ. Health* 16:472-476.
- Van Duuren BL, Sivak A, Goldschmidt BM, Katz C, Melchionne S. 1969. Carcinogenicity of halo-ethers. *J Natl Cancer Inst* 43:481-486.
- Van Duuren BL, Melchionne S, Blair R, Goldschmidt BM, Katz C. 1971. Carcinogenicity of isomers of epoxides and lactones: Aziridine ethanol, propane sulfone, and related compounds. *J Natl Cancer Inst* 46:143-149.
- Weiss W, Boucot KR. 1975. The respiratory effects of chloromethyl methyl ether. *JAMA* 234:1139-1142.
- Weiss W. 1982. Epidemic curve of respiratory cancer due to chloromethyl ethers. *J Natl Cancer Inst* 69:1265-1270.
- Weiss W, Nash D. 1982. An epidemic of lung cancer due to chloromethyl ethers, 30 years of observation. *J Occup Environ Med* 39:1003-1009.
- Wu W. 1988. Occupational cancer epidemiology in the People's Republic of China. *J Occup Med* 30:968-974.
- Yamaguchi K, Aoyagi K, Urakami K, Fukutani T, Maki N, Yamamoto S et al. 1995. Enzyme-linked immunosorbent assay of pro-gastrin-releasing peptide for small cell lung cancer patients in comparison with neuron-specific enolase measurement. *Jpn J Cancer Res* 86:698-705.
- Zudova Z, Landa K. 1977. Genetic risk of occupational exposures to haloethers. *Mutat Res* 46: 242-243.

二次文献

American Conference of Industrial Hygienists (2001). Documentation of the Threshold Limit Values for Chemical Substances, 7th Ed. Chloromethyl Methyl Ether. (ACGIH, 2001)

Canadian Center for Occupational Health and Safety (2003). Registry of Toxic Chemical Substances. MDL Information Systems, Inc. (RTECS, 2003)

International Agency for Research on Cancer (1974). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to man, Some aromatic amines, hydrazine, and related substances, N-nitroso compounds and miscellaneous alkylating agents, Vol 4. Bis(chloromethyl)ether. International Agency for Research on Cancer, Lyon. (IARC, 1974)

International Agency for Research on Cancer (1987). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to humans, Overall evaluations of carcinogenicity: An updating of IARC monographs volumes 1 to 42, Supplement 7. Bis(chloromethyl)ether and chloromethyl methyl ether (technical-grade). International Agency for Research on Cancer, Lyon. (IARC, 1987)

International Occupational Safety and

Health Information Center (1993).
Chloromethyl Methyl Ether. (CIS、1993)
既存化学物質安全性（ハザード）評価シート、クロロメチルメチルエーテル、財団法人化学物質評価研究機構（化学物質安全性評価シート）
National Institute for Occupational Safety and Health. NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards. Cchloromethyl Methyl Ether. (NPG)
National Institute for Occupational Safety and Health. Specific medical tests published in the literature for OSHA regulated substances. Cchloromethyl Methyl Ether.

(NIOSH)
日本産業衛生学会.許容濃度提案理由書集、クロロメチルメチルエーテル（工業用）。日本産業衛生学会編、中央労働災害防止協会（日本産業衛生学会）
United Nations Environmental Program, International Labour Organisation and World Health Organization (1998). International Program on Chemical Safety, Environmental Health Criteria 201. Selected chloromethyl ethers. (EHC201、1998)
U.S. Environmental Protection Agency (2004). Integrated Risk Information System. Cchloromethyl Methyl Ether. (IRIS、2004)

令和6年度 労災疾病臨床研究補助金事業
遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングの方法に関する調査研究
(220101)

1. 個別化学物質の遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングに関する文献調査

12) コバルト及びその化合物

分担研究者

山本 健也 労働安全衛生総合研究所
化学物質情報管理研究センター

研究要旨

本研究では先行調査結果を踏まえて、コバルト及びその化合物に関する新たな知見の整理を行った。今回の文献調査において、ヒトの低濃度の金属コバルトを含む粉じんばく露による呼吸器刺激症状および気道閉塞性障害の知見が、また動物試験では水溶性である硫酸コバルト化合物の低濃度ばく露による扁平上皮化生に係る情報が補完された。なお、新たな標的健康影響に係る知見は得られなかった。本物質で想定されている遅発性疾患は、呼吸器がんであるが、ヒトの知見においてコバルト単独ばく露による過剰発がんの情報は十分ではない。眼刺激性および皮膚刺激性はそれぞれ GHS 区分2の範囲または分類できないとされている。

以上のことより、ヒトにおける発がんの知見は十分ではないが、本物質は非発がん性の標的健康影響の評価のみでは遅発性疾患の予防に資することは困難と考えられることから、過剰なばく露が疑われる場合においては肺がんに係るスクリーニング項目を引き続き二次健康診断で実施することが望ましい。また、本物質は呼吸器・皮膚共に感作性を示すことから、自覚症状による把握のほか気道狭窄所見のスクリーニング検査等の実施が検討される。

なお、一次健康診断において検査項目の設定が可能な非発がん性の早期健康影響指標の知見に乏しいことから、生物学的モニタリングを含む個人ばく露の正確な評価をすることが推奨される。

A:研究目的

コバルト及びその化合物は磁性材料、特殊鋼、超硬工具、触媒（以上コバルト）、乾湿指示薬、陶磁器の着色剤、メッキ、触媒の製造、保健用医薬品、毒ガスの吸着剤、燻蒸剤（以上塩化コバルト）、コバルト塩の原料、蓄電池、メッキ用、ペイント・インキの乾燥剤、陶磁器の顔料、触媒（以上硫酸コバルト）として利用される。現在、特定化学物質障害予防規則において、特定化

(3)PubMed を用いての系統的文献検索として、検索式「(7440-48-4 [rn] OR 1307-96-6 [rn] OR 1308-04-9 [rn] OR 7646-79-9 [rn] OR 10124-43-3 [rn]) AND (epidemiology OR toxicology OR carcinogen) NOT (measurement method OR determination method OR synthesis OR GC OR GC-MS OR food)」を用い、先

(1) 物理的・化学的性状 ①-1～①-5

	コバルト ①-1	酸化コバルト (Ⅱ) ①-2	酸化コバルト (Ⅲ) ①-3	塩化コバルト ①-4	硫酸コバルト ①-5
CAS 番号	7440-48-4	1307-96-6	1308-04-9	7646-79-9	10124-43-3
分子量	58.93 (原子量)	74.93	165.86	129.84	155.00
外観	銀－灰色の粉末	黒－緑色の結晶 あるいは粉末	黒－灰色の結晶 性粉末	淡青色、吸湿性 の粉末。	薄紫～紺色の結 晶
密度 g/cm ³	8.9	5.7～6.7	5.2	3.4	3.71
沸点 ℃	2870			1049	
蒸気圧 kPa(℃)				5.33 (770℃)	
融点 ℃	1493	1935	895 (分解)	735	735 (分解)
水への溶解性 g/100ml (20℃)	溶けない	溶けない	溶けない	53	36.2
オクタノール/水分配係 数 log Pow				0.85	

学物質第2類物質の特定第2類物質、かつ特別管理物質に指定されている物質である。本研究では以下 B- (1) の先行調査結果を踏まえて、コバルト及びその化合物（（酸化コバルト (Ⅱ) /酸化コバルト (Ⅲ) /塩化コバルト/硫酸コバルト）に関する新たな知見の整理を行った。

B:研究方法

- (1)コバルト及びその化合物は 2002 年以降に新たに特定化学物質に指定された物質であることから、厚生労働省の化学物質リスク評価事業におけるリスク評価書・有害性評価書 (2011) 踏まえ、新たな知見を加筆した。
- (2)文献情報については、2010 年以降のリスク評価書等の収集を行った。
IARC-monograph on the identification of carcinogenic hazards to humans.131(2023)
ATSDR Toxicological Profile for Cobalt (2004)

行調査が実施された 2023 年以降に発表されたものに絞り込み、特に健診項目への採用が望まれる健康影響（新たな有害性や新たなスクリーニングなど）やヒトの研究でばく露の情報等が含まれているものに関する文献の有無および内容について検討した。

C. 研究結果

2.対象物質名称

名称：コバルト及びその化合物
（酸化コバルト (Ⅱ) /酸化コバルト (Ⅲ) /塩化コバルト/硫酸コバルト）

化学式：C3H6O

分子量：58.93 / 74.93 / 165.86 / 129.84/155.00

CAS 番号：7440-48-4 / 1307-96-6 / 1308-04-9/7646-79-9/10124-43-3

3. 物理的・化学的危険性の 1 例：硫酸コバルト ①-5)

ア 火災危険性：不燃性。火災時に刺激性もしくは有毒なフュームやガスを放出する。

イ 爆発危険性：情報なし

ウ 物理的危険性：情報なし

エ 化学的危険性：735℃まで加熱すると分解し、有害なフューム(イオウ酸化物)を生じる。粉塵の状態 で強力な酸化剤と反応し、火災や爆発の危険をもたらす。

4. GHS 政府分類

a) コバルト

急性毒性（経口）	区分 4
急性毒性（経皮）	分類できない
急性毒性（吸入：ガス）	区分に該当しない
急性毒性（吸入：蒸気）	分類できない
急性毒性（吸入：粉塵、ミスト）	区分 1
皮膚腐食性／刺激性	区分に該当しない
眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性	区分 2B
呼吸器感作性	区分 1A
皮膚感作性	区分 1A
生殖細胞変異原性	分類できない
発がん性	区分 2
生殖毒性	区分 1B
特定標的臓器毒性（単回暴露）	区分 1（呼吸器）
特定標的臓器毒性（反復暴露）	区分 1（呼吸器、心臓、甲状腺、血液系、生殖器（男性））
誤えん有害性	分類できない

b) 酸化コバルト（II）

急性毒性（経口）	区分 3
急性毒性（経皮）	分類できない
急性毒性（吸入：ガス）	区分に該当しない（分類対象外）
急性毒性（吸入：蒸気）	区分に該当しない

い（分類対象外）

急性毒性（吸入：粉塵、ミスト）
分類できない

皮膚腐食性／刺激性 分類できない

眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性
分類できない

呼吸器感作性 区分 1

皮膚感作性 区分 1

生殖細胞変異原性 分類できない

発がん性 区分 2

生殖毒性 分類できない

特定標的臓器毒性（単回暴露）
区分 1（肝臓）、
区分 2（心臓）

特定標的臓器毒性（反復暴露）
区分 1（呼吸器、
甲状腺、血液系）
誤えん有害性 分類できない

c) 塩化コバルト

急性毒性（経口）	区分 3
急性毒性（経皮）	分類できない
急性毒性（吸入：ガス）	区分に該当しない（分類対象外）
急性毒性（吸入：蒸気）	区分に該当しない（分類対象外）
急性毒性（吸入：粉塵、ミスト）	分類できない
皮膚腐食性／刺激性	区分 2
眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性	区分 2
呼吸器感作性	区分 1
皮膚感作性	区分 1
生殖細胞変異原性	区分 2
発がん性	区分 2
生殖毒性	区分 1B
特定標的臓器毒性（単回暴露）	区分 1（中枢神経系、消化管、肝臓、腎臓）、 区分 3（気道刺激性）

特定標的臓器毒性（反復暴露）
区分 1（神経系、

呼吸器、心血管

区分 1（心臓、

金属コバルト	マウス	ラット	ウサギ	モルモット
吸入、LC50	データなし	10 mg/L 1h	データなし	データなし
経口、LD50 (mg/kg bw)	データなし	6171~8610	データなし	データなし
経皮、LD50	データなし	データなし	データなし	データなし

塩化コバルト	マウス	ラット	ウサギ	モルモット
吸入、LC50	データなし	データなし	データなし	データなし
経口、LD50 (mg/kg bw)	80	42.4~418	データなし	55~80
経皮、LD50	データなし	データなし	データなし	データなし

硫酸コバルト	マウス	ラット	ウサギ	モルモット
吸入、LC50	データなし	データなし	データなし	データなし
経口、LD50 (mg/kg bw)	123~584	418~768	データなし	データなし
経皮、LD50	データなし	データなし	データなし	データなし

系、甲状腺、血
液系）、区分 2
（精巢）呼吸器系）
分類できない

誤えん有害性

誤えん有害性

分類できない

※酸化コバルト（Ⅲ）は GHS 政府分類無し

d) 硫酸コバルト

4. 用途

急性毒性（経口）

区分 4

金属コバルト

急性毒性（経皮）

分類できない

磁性材料、特殊鋼、超硬工具、触媒

急性毒性（吸入：ガス）

区分に該当しな
い（分類対象外）

酸化コバルト

顔料（濃い群青）、コバルト塩原料、電
子材料、ホーロー下びき

急性毒性（吸入：蒸気）

分類できない

塩化コバルト

急性毒性（吸入：粉塵、ミスト）

分類できない

乾湿指示薬、陶磁器の着色剤、メッ

皮膚腐食性／刺激性

分類できない

キ、触媒の製造、保健用医薬品、毒ガ
スの吸着剤、燻蒸剤

眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性

分類できない

硫酸コバルト

呼吸器感作性

区分 1

コバルト塩の原料、蓄電池、メッキ

皮膚感作性

区分 1

用、ペイント・インキの乾燥剤、陶磁
器の顔料、触媒（以上硫酸コバルト）

生殖細胞変異原性

区分 2

発がん性

区分 2

5. 健康影響

生殖毒性

区分 1B

(1) 実験動物に対する毒性

特定標的臓器毒性（単回暴露）

分類できない

ア 急性毒性

致死性

特定標的臓器毒性（反復暴露）

下表のとおり。

健康影響

吸入ばく露

シリアンゴールデンハムスターに酸化コバルトを吸入ばく露 (106 mg/m³、3 時間または 6 時間) したところ、3 時間ばく露群では 24 時間以内に 14 匹中 1 匹が、また 6 時間ばく露群では 2 匹が死亡した。この死亡はばく露した酸化コバルトの総量だけでなく、ばく露速度も関係したと

考えられ、酸化コバルトは組織液に溶けやすく、吸入後速やかに肺で吸収され他の組織へと移行することが判明した (Wehner 1972) (ACGIH, CICAD)。4)-1, 19)

Sprague-Dawley ラットにコバルト粉末のエアロゾル (10 mg/L) を 1 時間吸入ばく露しても死亡動物は認められず、LD50 値は >10 mg/L としている (Union Mineiere Bruxelles) (IUCLID 7440) 11)-2。

ラットに水酸化コバルトを 30 分間吸入ばく露した時の LC50 値は 165 mg/m³ であった (Palmes 1959)。水酸化コバルトの投与により認められる実験動物での毒性所見は、カルボニルニッケルおよびペンタカルボニル鉄ばく露による臨床像と類似しており、肺水腫や、肺のうっ血、出血、硬化といった肺全体の障害が生じている。しかし毒性量はカルボニルニッケルの約半分量である (Stokinger 1981) (ACGIH) (CICAD) 4)-2, 19)。

経口投与／経皮投与／その他の経路等

経口投与

ラット (雄および雌) へのコバルトの経口ばく露による LD50 値は雄で 8,610 mg/kg bw、雌で 6,170 mg/kg bw との報告がある (Union Mineiere Bruxelles)。またラットへの経口ばく露による LD50 値は >7,000 mg/kg bw との報告がある (OMG Kokkola Chemicals) (IUCLID 7440)

11)-2。

Stokinger and Wagner は 20 mg/kg bw の塩化コバルトを犬に経口投与することにより赤血球増多症を引き起こすことを報告している (ヒトへの影響赤血球参照) (ACGIH) 4)-1。ラットにおけるコバルト経口投与時の LD50 値は投与したコバルトの化学形 (フッ化コバルト、酸化コバルト、リン酸コバルト、臭化コバルト、塩化コバルト、硫酸コバルト、硝酸コバルト、酢酸コバルト) で異なり、150 mg/kg bw～500 mg/kg bw との記述がある (この濃度をモル表示すると 1.5 mmol/kg bw～3.0 mmol/kg bw となる)。動物で認められる急性症状は鎮静状態、下痢、そして体温低下であった (Speijers 1982) (IARC 52) 6)-2。

RTECS に、各種コバルト化合物の経口投与による LD50 値の記載がある。塩化コバルトにおける LD50 値：ラット (80 mg/kg bw；毒性データ無し)、ラット (418 mg/kg bw；尿細管および糸球体の変化。出血)、マウス (80 mg/kg bw；毒性データ無し)、モルモット (80 mg/kg bw；毒性データ無し)。硫酸コバルトにおける LD50 値：ラット (424 mg/kg bw；震え。胃腸管運動亢進、下痢。体重減少、食餌摂取量低下)、ラット (424 mg/kg bw；尿細管および糸球体の変化。出血)、マウス (584 mg/kg bw；行動抑制に起因する眠気。痙攣および発作閾値への影響)。金属コバルトにおける LD50 値：ラット (6,171 mg/kg bw；行動抑制に起因する眠気。痙攣および発作閾値への影響) 12)-1, -2, -3。コバルトを経口投与した場合、その LD50 値は投与したコバルトの化合物形および検討した動物種によって異なる：ウィスターラットと SD ラットでは LD50 値が 42.4 mg コバルト/kg bw (塩化コバルトとして) ～317 mg コバルト/kg bw (炭酸コバルトとして) であった (FDRL 1984)。ウィスターラットに

おける塩化コバルトの LD50 値が 418 mg コバルト/kg bw との報告 (Speijers 1982)、不溶性コバルトである四酸化コバルトの SD ラットにおける LD50 値が 3,672 mg コバルト/kg bw との報告がある (FDRL 1984)。またスイスマウスでは LD50 値が 89.3 mg コバルト/kg bw (塩化コバルトとして) ～123 mg コバルト/kg bw (硫酸コバルトとして) であった (Singh 1991) (CICAD) 19)。

腹腔内投与

金属コバルトのラット腹腔内投与による急性毒性は LD50 で 100-200 mg/kg bw と報告されている (Fredrick 1946) (ACGIH) 4)-1。ラットにコバルトを腹腔内投与した時の LD50 値は 100~200 mg/kg bw との報告がある (試験方法不明) (Union Mineiere Bruxelles) (IUCLID 7440) 11)-2。RTECS に、各種コバルト化合物の腹腔内投与による LD50 値の記載がある。塩化コバルトにおける LD50 値：ラット (17.4 mg/kg bw；毒性データ無し)、マウス (80 mg/kg bw；毒性データ無し)。硫酸コバルトにおける LD50 値：ラット (31.6 mg/kg bw；行動抑制に起因する眠気。痙攣および発作閾値への影響)、マウス (126 mg/kg bw；行動抑制に起因する眠気。痙攣および発作閾値への影響)。金属コバルトにおける LD50 値：ラット (100 mg/kg bw；細動脈拡張あるいは静脈拡張) 12)-1, -2, -3。

気管内投与

ラット (一群 6 匹) に金属コバルト、金属タングステン、タングステンカーバイドを気管内投与 (各 5% 溶液を 1 ml (註：50 mg)) したところ、金属タングステンおよびタングステンカーバイドでは有害性は認められなかったのに対し、金属コバルト投与群は数時間以内に死亡した。剖検結果から、重篤な肺水腫が生じており多数の小出

血が認められた (Harding 1950)。 (ACGIH) 4)-1。

胃内投与

ウイスターラット (雄および雌) に硫酸コバルトを胃挿管した場合の LD50 値は 768 mg/kg bw との報告がある (IUCLID 10124) 11)-1。

静脈内投与

RTECS に、各種コバルト化合物の静脈内投与による LD50 値の記載がある。塩化コバルトにおける LD50 値：ラット (4.3 mg/kg bw)、マウス (23.3 mg/kg bw)。硫酸コバルトにおける LD50 値：ラット (18.2 mg/kg bw)、マウス (27.1 mg/kg bw)。何れの場合も「行動抑制に起因する眠気。痙攣および発作閾値への影響」が認められたと記載されている 12)-1, -2, -3。

イ 刺激性及び腐食性

記載無し

ウ 感作性

皮膚感作性

Buehler は 1965 年に Hartley モルモットを用いたビューラーテスト (Buehler test) を行った。0.2% テトラプロピレンベンゼンスルホン酸塩水溶液に溶解した 50% 塩化コバルトを、1 回に 3 時間、1 週間ごとに 6 回被覆塗布した。その結果コバルト塗布による毛嚢炎は顕著に認められなかったが、その発生頻度が対照動物と比べて高い (対照が 5 匹中 2 匹に対し、10 匹中 9 匹) と記載している。その後多くの研究者により感作性が調べられたが、全て感作性陽性であると報告されている (MAK23) 13)。

1% 塩化コバルト (ラノリンに溶解) を 5 回／週、4 週間塗布して感作された Hartley モルモット (5 匹、雌) を用いた open epicutaneous test (OET) では、2% 硫酸ニッケル (ラノリンに溶解) の 48 時間被覆塗

布で誘発された。硫酸ニッケルで感作されたモルモットでも塩化コバルトへの誘発が認められた(Cavelier 1989)。しかし他グループからの再現性は乏しいとの記載がある(MAK23) 13)。

フロイントアジュバント複合体を用いた単回投与アジュバント試験で、試験に用いた10匹のモルモット全てに塩化コバルトへの反応が認められた。この試験では0.35%塩化コバルト溶液を0.4 ml投与し、2週間後に1%塩化コバルト溶液で誘発を行った(Allenby 1989) (MAK10) 18)。

BALB/cマウスを用いた local lymph node assay (LLNA)では、5%塩化コバルト(DMSO 溶解)の3回塗布で陽性反応が認められ、1回のみでは反応は生じなかった。またCBA/Caマウスに0.5%, 1%, 1.5%塩化コバルト(DMSO 溶解)を塗布したところ、3倍のリンパ球増殖を観察したが、濃度依存性は認められなかった(刺激指数(SI)はそれぞれ3.2, 3.7, 2.8) (MAK23) 13)。

塩化コバルト(DMSOに溶解)をマウス、ラット、およびモルモットに3日間塗布ばく露したところ、local lymph node assay (LLNA)で細胞増殖の増加が認められた。各濃度はマウス(10.8, 27, 54.1 mg コバルト/kg bw/日)、ラット(9.6, 19.2 mg コバルト/kg bw/日)、およびモルモット(14.7 mg コバルト/kg bw/日)であった(Ikarashi 1992) (CICAD) 19)。

呼吸器感作性

モルモットを塩化コバルトで経皮感作し、その後塩化コバルトエアロゾルを6時間/日、2週間吸入ばく露したところ(平均2.4 mg コバルト/m³)、気管支肺胞洗浄液(BALF)中に好中球や好塩基球の増加傾向が認められた(Camner 1993)。しかしこの報告からはコバルトの気道への感作作用を推

論することはできないと記載されている(MAK23) 13)。

エ 反復投与毒性(生殖・発生毒性、遺伝毒性/変異原性、発がん性は除く)

吸入ばく露

ラット、ゴールデンハムスター、ウサギ、モルモット、マウスに金属コバルト粉じんを吸入ばく露(6時間/日、4日間)した結果、昏睡、努力性呼吸、死亡、肺全体の浮腫および出血など、全ての動物種において同様の反応が認められた。しかし金属コバルト粉じんのばく露濃度に関する情報は無い(ACGIH) 4)-1)。

ミニブタに金属コバルト粉末を吸入ばく露(0.1または1.0 mg/m³、6時間/日、5日/週で3ヶ月間)して亜慢性実験を行った。ミニブタは生理学的にも組織学的にも免疫学的にもヒトに類似した実験動物である。また用いた金属コバルト粉末は50%が α 型(立方体)、50%が β 型(六方晶体)であり、粒子サイズは0.4~3.6 μ mであった。その結果、全体的な肺コンプライアンスの低下が認められ、心電図では心室収縮強度の減少が観察された。また肺胞中隔が顕著に肥厚しており、コラーゲン、弾性組織、繊維芽細胞の量に起因すると考えられる。これらの肺の変化は0.1 mg 金属コバルト/m³で認められた(Kerfoot 1975) (ACGIH) 4)-1)。

ハムスターに酸化コバルト(10 mg/m³、7時間/日、5日/週)を生涯にわたって吸入ばく露したところ、肺気腫を認め、また肺胞上皮および末端気管支に過形成および異常肥大を観察した(Wehner 1977)。

ウサギに塩化コバルトを吸入ばく露(0.4 mg/m³または2.0 mg/m³、6時間/日、5日/週、14~16週間)したところ、II型肺胞細胞の結節性凝集、肥大化し空胞化した肺胞マクロファージの異常蓄積、そして間質性炎症が生じた(Johannson 1987) (IARC

52) 6)-2。ラットおよびマウスに硫酸コバルトを吸入ばく露 (19 mg/m³ および 1.9 mg/m³、16 日間) したところ、気管支上皮にネクロシス、炎症、さらには胸腺のネクロシスおよび精巣萎縮が観察された(Bucher 1990)。CFY ラット雄に塩化コバルトを経口投与 (50mg/kg bw : 12.4 mg コバルト/kg bw に相当、3 週間) し、同時に 10%エタノールおよび 5%砂糖を含む飲水を与えたところ、初期の心臓障害および心筋線維化を伴う多発性の心筋細胞溶解が認められた(Morvai 1993) (NTPtr471, CICAD) 17), 19)。ラットにコバルト超微粒子 (一次径 20 nm) を吸入ばく露 (2.72 mg/m³ を 5 時間、あるいは 2.12 mg/m³ を 5 時間/日で 4 日間) したところ、下気道上皮の限局性肥大・増殖、マクロファージ障害、I 型肺胞上皮浮腫、間質性浮腫、そして II 型肺胞上皮増殖が認められた(Kyono 1992) (CICAD) 19)。ウサギ雄に塩化コバルト (0.5 mg コバルト/m³、6 時間/日、5 日/週) を 1~4 ヶ月間吸入ばく露したところ、II 型肺胞上皮細胞の結節増加および間質性炎症を引き起こしており、また気管支の肺胞領域への損傷を認めた(Johansson 1992) (NTPtr471, CICAD) 17), 19)。F344/N ラットおよび B6C3F1 マウスに硫酸コバルト七水和物 (0.3, 1, 3, 10, 30 mg/m³ : これは 0.11, 0.38, 1.14, 3.80, 11.38 mg コバルト/m³ に相当、6 時間/日、5 日/週) を 13 週間吸入ばく露したところ、ラット、マウス共に 0.3 mg/m³ (0.11 mg コバルト/m³) 以上の濃度で喉頭部 (最も感受性の高い組織) に扁平上皮化生を認めた。この時 NOAEC は求めていない。F344/N ラットでは 1 mg/m³ 以上のばく露で喉頭部に慢性炎症が生じ、高濃度ばく露により鼻腔、喉頭、肺に重篤な障害を認めた。B6C3F1 マウスは

3 mg/m³ 以上のばく露で鼻腔に急性炎症が認められ、ラットと同様にそれよりも高濃度ばく露により鼻腔、喉頭、肺に重篤な障害が生じた。30 mg/m³ のばく露では B6C3F1 マウスに縦隔リンパ節の肥大および精巣萎縮、雌マウスでの発情周期期間の増加が認められ、またラットとマウスで肺に組織球性浸潤物を観察した(Bucher 1990) (NTP, CICAD) 17), 19)。モルモットにタングステンカーバイド-金属コバルト粉じんを吸入ばく露 (3:1 の混在比、粒子径 0.5~2 μ m、250~300 x 10⁶ 粒子/立法フィート) を 20 日間行い、5 日間後にさらに 10~15 日間の吸入ばく露 (80 x 10⁶ 粒子/立法フィート) を行った。ばく露に用いた粉じん濃度の粒子数 (10⁶ 粒子/立法フィート) から重量比(mg/m³)への変換は不可能であった。タングステンカーバイド-金属コバルト粉じんには毒性が認められ、モルモットは広範囲に及ぶ急性肺炎で死亡した。生存したモルモットを初回ばく露から 181 日後および 585 日後に解剖したところ、肺に淡い拡散した粉じん沈着が認められた。以上の結果から、金属コバルトは肺組織に対して強い刺激性があり、タングステンカーバイドと混粒することでコバルトの毒性が增強されると報告している(Delahant 1955) (ACGIH) 4)-1。

経口投与/経皮投与/その他の経路等
経口投与

ラットに塩化コバルト (0.5 および 2.5 mg/kg bw/日、6 回/週) を 7 ヶ月間経口投与したところ、赤血球増多症および白血球機能の抑制が認められた(Krasovskii 1971)。ラット雄 (系統名不明) に塩化コバルト (10 mg コバルト/kg bw/日、5 回/週) を 150 日間経口投与したところ、血液中の赤血球数、ヘマトクリット値、およ

びヘモグロビン濃度の増加が認められた。この時細胞あたりのヘモグロビン濃度に変化は認められなかったことから、単一の赤血球増多症が生じていることを示す (Murdock 1959) (NTPtr471) 17)。ラットに硫酸コバルトを含む食餌 (硫酸コバルトとして 26~30.2 mg/kg bw/日) あるいは塩化コバルトを含む飲水 (塩化コバルトとして 26~30.2 mg/kg bw) を 8 週間与えたところ、30 匹中 26 匹のラットに心臓重量の増加および心臓変性損傷が認められた (Grice 1969, Domingo 1984)。ラットに硫酸コバルトを含む食餌 (硫酸コバルトとして 8.4 mg/kg bw/日) を 24 週間与えたところ、心臓で発現している酵素群 (マンガンスーパーオキシドディスムターゼ (Mn-SOD)、コハク酸チトクローム C オキシダーゼ、NADH チトクローム C リダクターゼ、チトクローム C オキシダーゼ) およびミトコンドリア ATP 産生の有意な低下が認められた (Clyne 2001) (CICAD) 19)。

気管内投与

モルモットに酸化コバルトを気管内投与 (50 mg、1 回/週、3 週間) し、1, 4, 8, 12 ヶ月後まで観察した。その結果、総量 150 mg の酸化コバルト投与により限局性の気管支炎症を認めたが、1 年以内に完全に回復した。この結果から、酸化コバルトは気管支への有害性が疑わしいと分類している (Schepers 1955) (ACGIH) 4)-1。

モルモットに金属コバルト微粒子を気管内点滴 (5, 25 または 50 mg) したところ、25 および 50 mg の単回投与で肺に急性炎症が認められた。この時 5 mg の単回投与では炎症は認められなかったが、1 週間後に再び 5 mg 投与したところ「予期せず」死亡した。これはアレルギー反応によるものと思われる。金属コバルトによる最も重篤な

障害は閉塞性気管支炎であったが、気管支腺腫を引き起こした個体も認められ、これは金属コバルトが気管支に限局して滞留したためと考えられる (Schepers 1955) (ACGIH) 4)-1。モルモットにタンゲステンカーバイドと金属コバルトの混粒を気管内点滴 (10:1 または 3:1 の混在比、150 mg) したところ、一過性の炎症反応が生じ、気管支上皮および気管支周囲の肥大、また動脈周囲の線維化が認められた。高比率混粒 (10:1) では急性炎症反応を認めた (Schepers 1955) (ACGIH) 4)-1。

雌 SD ラット各群 5 匹に、コバルト硫酸七水和物¹⁾ (MMAD は 1.87 μ m) を 0、0.1、0.3、1、10、または 30 mg/m³ (0、0.02、0.06、0.2、2.2、6.7 mg Co/m³ 相当) の濃度で全身吸入により 4 時間曝露した結果、BALF 中の好中球の割合は、曝露後 1 日目に 2.2 mg Co/m³ で 3.3 倍、6.7 mg Co/m³ で 4.5 倍に有意に増加し、曝露後 8 時間後に 6.7 mg Co/m³ ばく露群で、曝露後 16 時間後に 2.1 mg Co/m³ ばく露群で増加が観察された。また、曝露後 4~16 時間で 2.2 mg Co/m³ 以上において BALF 細胞の生存率が低下した。曝露後 16 日時点で 6.7 mg Co/m³ 以上ばく露群のほぼすべてのラットにおいて、喉頭部の喉頭蓋の扁平上皮化生が観察された。本研究の結果に基づき、この化合物の吸入毒性に対する NOAEL は 1 mg/m³ (0.2 mg Co/m³) であるとされた *1)*2)。

オ 生殖・発生毒性

吸入ばく露

マウスおよびラットに硫酸コバルトを吸入ばく露 (3 mg/m³ あるいはそれ以上、13 週間) したところ、精子運動の低下および/または異常精子数の増加が引き起こされたが、この現象はマウスに認められ、ラットでは確認されなかった (NTP tr471) 17)。

B6C3F1 マウスに硫酸コバルト七水和物を吸入ばく露 (0.3, 1, 3, 10, 30 mg/m³ : これは 0.11, 0.38, 1.14, 3.80, 11.38 mg コバルト /m³ に相当、6 時間/日、5 日/週、13 週間) したところ、30 mg/m³ ばく露で雄マウスに精巣萎縮が、雌マウスに発情周期期間の増加が認められた。精子運動の低下は 3 mg/m³ またはそれ以上のコバルトをばく露したマウスで認められ (低濃度での評価は行っていない)、30 mg/m³ ばく露で異常精子数の増加、精巣重量および精巣上体重量の低下が観察された (Bucher 1990) (NTP, CICAD) 17), 19)。

経口投与/経皮投与/その他の経路等
経口投与

CD-1 マウスに塩化コバルトを飲水投与 (23, 42, 72 mg/kg bw、13 週間) したところ、受精率、精子濃度、そして精巣重量の投与量依存的な低下が認められた (Pedigo 1988) (MAK23) (NTP tr471) 13), 17)。

B6C3F1 マウスを用いた優性致死試験で、雄マウスに塩化コバルト (400 mg コバルト /L, 72 mg コバルト/kg bw) を 10 週間飲水投与後、無処理の雌マウスと交配させた。その結果、塩化コバルト投与群では妊娠動物数が減少し (31 匹中 18 匹。対照群 : 32 匹中 29 匹)、また妊娠雌マウス 1 匹あたりの生胎児数も減少した (対照群 8.3 に対し塩化コバルト投与群 6.5)。さらに妊娠雌マウス 1 匹あたりの着床前死亡は有意に増加した (対照群 0.43 に対し塩化コバルト投与群 2.4)。着床後死亡は観察されなかったが、妊娠マウスの数が少ないために統計学的有意性は評価できなかった。これは精子濃度の低下が原因と考えられ、そのため受精率が低下したものと思われる。その後 6 週間の回復期間を設置したところ、精子濃度の回復は観察されなかったが精子の運動量および運動速度 (progressive velocity:

VSL) は正常レベルにまで回復した (Pedigo 1993) (MAK23) 13)。SD ラットを 265 ppm のコバルトを含む食餌で 98 日間飼育したところ、精巣に退行性変化が認められた。これはコバルトが引き起こす低酸素状態による二次的な反応と考えられる (Mollenhaur 1985)。SD ラットに塩化コバルト (20 mg コバルト/kg bw) を 98 日間食餌投与したところ、精巣の退縮およびネクロシス、セルトリ細胞の変性、精子形成能の低下、そして精母細胞および (または) 精子細胞に巨細胞の形成が認められた。この時間質性リーディヒ細胞に変化は認められなかった (Corrier 1985) (MAK23) 13)。コバルトには胎盤通過性があることが示されており、塩化コバルト溶液あるいは硝酸コバルト溶液をマウス母獣に単回投与することにより胎児に口蓋裂が生じること、この口蓋裂はコルチゾンあるいはフェニトインの投与により抑制されることが報告されている (Kasirsky 1969, Mitala 1978) (NTP tr471) 17)。雌ラットに塩化コバルト (塩化コバルトとして 5.4 および 21.8 mg/kg bw/日) を妊娠 14 日から授乳 21 日まで経口投与したところ、新生児の発育不全およびその後の生存率の低下が認められた。コバルト投与により母体にも毒性を引き起こし、体重低下、食餌摂食量低下、そして血液学的検査値の変化が認められた。なお催奇形性は観察されなかった (Domingo 1985) (NTP tr471, CICAD) 17), 19)。この報告とは異なり、妊娠 SD ラットに塩化コバルト (最大 100 mg/kg bw、1 回/日、妊娠 6 日~15 日) をチューブで強制経口投与しても胎児毒性や催奇形性は認められなかったとの報告がある (Paternain 1988) (NTP tr471) 17)。またマウスに塩化コバルト (81.7 mg

コバルト/kg bw、1 回/日、妊娠 8 日～12 日) を投与しても胎児の成長および死亡率に変化は認められなかったとの報告がある (Seidenberg 1986) (NTP tr471) 17)。

ラットを塩化コバルト (塩化コバルトとして 13.3 ~58.9 mg/kg bw/日) を含む食餌あるいは飲水で 2~3 ヶ月間飼育した場合、およびマウスを塩化コバルト (塩化コバルトとして 43.4 mg/kg bw/日) で 13 週間飼育した場合の両群で、精巣の変性および萎縮が認められた (Anderson 1992, 1993)

(CICAD) 19)。性的に成熟した雄マウスを塩化コバルト (200, 400, 800 mg/L) を含む飲水で 12 週間飼育し、受精率を調べるために無処理の雌マウスと交配させた。その結果、400 mg/L および 800 mg/L のコバルトにばく露した雄と交配した雌の着床数が有意に低下し、また胎児の生存数は全ばく露濃度群で低下が認められた。精巣上体の絶対重量の低下は 800 mg/L ばく露群で生じたが、精巣の相対重量および絶対重量は 400 mg/L および 800 mg/L ばく露群で観察された。精巣上体中の精子数の低下は全ばく露群で認められ、400 mg/L および 800 mg/L ばく露群では精巣中精子数および一日あたりの精子産生数が減弱した。さらに精巣には重度の異常が認められ、リーディッヒ細胞の肥大、血管のうっ血、精原細胞変性、そして細精管および間質組織のネクロシスが観察された (Elbetieha 2004) (CICAD) 19)。

腹腔内投与 CD1 マウスに塩化コバルト

(200 mol/kg bw, 11.8 mg コバルト/kg bw) を 3 回腹腔内投与したところ、精子濃度および精巣重量に変化は認められなかった (MAK23) 13)。

カ 遺伝毒性 (変異原性)

In vitro

ネズミチフス菌 TA100 株を用いたエイムス試験では、肝臓 S9 ミックスの有無にかかわらず硫酸コバルト七水和物の変異原性が認められた。なお TA98 株および TA1535 株では変異原性が確認されなかった (NTP, 1998) 17)。水溶性コバルト塩は哺乳類細胞に対して染色体異常は誘発しなかったが、姉妹染色分体交換 (SCE) を増加させ、また細胞小核や細胞形質転換をわずかながら上昇させた。 (MAK23) 13) ヒト線維芽細胞を用いた実験では、コバルトイオンは UV-C 照射により引き起こされた DNA 障害の修復過程、特に DNA の切断、重合過程を阻害した (ライゲーションの過程には影響を与えなかった) (Karwn 1997)。またコバルトイオンは、色素性乾皮症 (Xeroderma pigmentosum) に関わる亜鉛フィンガー型のタンパク質でヌクレオチド除去修復を担う XPA (Xeroderma pigmentosum group A) の機能障害を引き起こすことが報告されている (Asmu・2000) (MAK23) 13)。

水溶性コバルト塩は多くの哺乳類細胞で DNA 鎖切断を引き起こすが、金属コバルト粉じんの染色体異常誘発効果が超硬合金工場で働く労働者のリンパ球で認められたことが報告されている。この誘発効果はコバルト単体よりもコバルトとタングステンカーバイドが混在する超硬合金製造工場により重度であった (Anard 1997, Boeck 1998) (MAK23) 13)。哺乳類細胞を用いた系では硫酸コバルトの遺伝毒性が認められ、シリアンハムスター胚細胞では形質転換および小核形成が生じた。マウス繊維芽細胞ではがん抑制遺伝子 p53 の発現が認められ、過酸化水素存在下では DNA の一本鎖切断や明らかな DNA 鎖内クロスリンクが生じたが、8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシン付加体の形成は認められ

なかった。ヒトリリンパ球（白血球細胞）では分裂期細胞の割合が減少したが、小核形成や染色体異常（染色体構造および染色体数を指標）の誘発は認められなかった。コバルトイオンによる発がん機構は明らかにされていないが、コバルトが二価の必須金属イオン（マグネシウム、カルシウム、鉄、銅、亜鉛）と置換し細胞機能に影響を及ぼす可能性が考えられている。またコバルトがDNA修復を阻害することや、過酸化水素と相互作用して活性酸素種を生成しDNA障害を与えることも一つの可能性と思われる(Report on Carcinogens 11th, 2004)。その他、IARC vol 86 (2006) 6)-1、MAK Value Documentations vol. 23 (2005) 13)に系統立てて整理して報告されている。2 価のコバルト化合物はネズミチフス菌(*Salmonella typhimurium*)、大腸菌(*Escherichia coli*)、出芽酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)に対する変異原性はほとんど陰性であり、古草菌(*Bacillus subtilis*)で弱陽性反応が認められただけである。2 価コバルトで陽性反応が唯一報告されているのはネズミチフス菌(*S. typhimurium*)TA100 株（肝 S9 ミックス有無両者）を用いた例であり、TA98 株および TA1535 株では陰性であった(NTP 1988) 17)。出芽酵母(*S. cerevisiae*)で 2 価コバルト化合物による変異原性が認められたとの報告が 3 報あるが(Fukunaga 1982, Singh 1983, Kharab 1985)、同じ出芽酵母で異なる結果が出る理由は不明である(CICAD) 19)。

In vivo

吸入ばく露実験動物を用いた遺伝毒性試験で吸入ばく露での検討例は無い(CICAD) 19)。経口投与／経皮投与／その他の経路等経口投与スィスマウス雄に塩化コバルト（塩化コバルトとして 0, 4.96, 9.92 19.8

mg/kg bw）の単回経口投与で骨髓細胞中に投与量依存的な染色体異常の増発が認められた(Palit 1991) (CICAD) 19)。

腹腔内投与

雄ハムスターに塩化コバルトを腹腔内投与したところ、骨髓細胞に異数体、特に高倍数体を誘発したとの報告がある(Farah 1983)。この報告は総投与量が 400 mg/kg コバルト/kg bw で毒性量に近いこと、誘発効果が比較的弱いこと、また判定に用いた細胞数が少数であることから評価の信頼性が乏しい(MAK23) 13)。BALB/c マウスへの塩化コバルト（塩化コバルトとして 0, 6.19, 12.4, 22.3 mg/kg bw）の単回腹腔内投与により、投与後 30 時間以内に多染性赤血球に小核形成の増加を認めた(Suzuki 1993)。F344 ラットでは酢酸コバルト（0, 3, 6 mg/kg bw）の腹腔内投与により、投与後 2 および 10 日後に肝臓、腎臓、および肺に DNA 塩基の酸化的障害のレベルが上昇した(Kasprzak 1994) (CICAD) 19)。

シリアンハムスターに塩化コバルトを 9 日間で 7 回腹腔内投与（総投与量 400 mg/kg bw）し、9 日後に生殖細胞の異数性を調べたところ、初回の減数分裂中期における高倍数体の出現率が塩化コバルト投与群では上昇していた。次の減数分裂中期では違いを認めなかった(Farah 1983)。減数分裂前期が開始する前の最終分裂と、初回の減数分裂中期が開始する時期は約 11~13 日間かかることから、この報告で用いた 9 日間という期間は精母細胞の染色体異常を検出するには充分ではないと考えられる。

キ 発がん性

コバルト、金属コバルト粉末、コバルト合金の吸入による発がん性を調べたデータは無いと IARC Monograph Vol.86 (2006) 6)-1 では記載している。

吸入ばく露

硫酸コバルトの吸入ばく露による発がん性データが米国 National Toxicology Program (NTP; TR-471, 1998) 10), 17)で報告されている (IARC モノグラフ 6)-1 でも引用)。

B6C3F1 マウス (6 週齢、雌雄各 50 匹) を 0, 0.3, 1.0, 3.0 mg/m³ の硫酸コバルト七水和物 (純度約 99% ; MMAD, 1.4-1.6 μm ; GSD, 2.-2.2 μm) を含む水エアロゾルで 6 時間/日、5 日/週の条件で 105 週間吸入ばく露した。その結果、生存率・生存日数ともに対照群との違いは認められなかったが、平均体重は雄の 3.0 mg/m³ 投与群で 96 週から 105 週まで対照群よりも低く、雌では全コバルト投与群で 20 週から 105 週まで逆に増加が認められた。びまん性組織球型細胞浸潤は 3.0 mg/m³ 投与群の雄で、限局性組織球型細胞浸潤は 3.0 mg/m³ 投与群の雌で対照群よりも有意に高く発生していた。また肺胞/気管支腫瘍 (アデノーマおよび/またはカルシノーマ) が観察され、雌雄共に 3.0 mg/m³ 31 投与群で高い発生率を認めた。肺胞/気管支アデノーマ (雄、3.0 mg/m³) の発生率、肺胞/気管支カルシノーマ (雄、3.0 mg/m³) の発生率、およびこれらを合わせた発生率は、NTP における吸入実験のヒストリカル・コントロールレンジを超えていた。なお腫瘍発生には濃度依存性があり、また他の臓器には発生せず肺にのみ腫瘍形成が認められた (NTP, 1998) 10), 17)。

Fischer344/N ラットを用いた系では、上述の系と同様に雌雄各 50 匹を用い、0, 0.3, 1.0, 3.0 mg/m³ の硫酸コバルト七水和物を含むエアロゾルで 6 時間/日、5 日/週の条件で 105 週間吸入ばく露した。その結果、体重変動や生存数は対照群と違いは認められなかったが、タンパク症、肺胞上皮化生、肉芽腫性肺炎炎、間質性繊維症の発生率および重篤度は

全ての硫酸コバルトばく露群で雌雄共に顕著であった。肺胞上皮過形成の発生率は雄では全ばく露群で、雌では 3.0 mg/m³ ばく露群で有意に増加し、扁平上皮化生および異型肺胞上皮過形成は雌の 1.0 mg/m³ および 3.0 mg/m³ ばく露群でそれぞれ有意な増加が認められた。また肺胞/気管支腫瘍が観察され、雄では 3.0 mg/m³ ばく露群で有意に増加していた。一方、雌では 1.0 mg/m³ および 3.0 mg/m³ ばく露群でこれら腫瘍の発生率が増加しており、NTP のヒストリカル・コントロールレンジを超えていた。扁平上皮がんは雌の 1.0 mg/m³ ばく露群で 1 匹、3.0 mg/m³ ばく露群で 1 匹観察した。良性または悪性褐色性細胞腫の発生率は雄の 1.0 mg/m³ ばく露群および雌の 3.0 mg/m³ ばく露群で対照群よりも有意に高く、NTP ヒストリカル・コントロールレンジを超えた。その他、鼻部側壁過形成、嗅上皮萎縮、喉頭蓋扁平上皮化生の発生率は雌雄共に全ばく露群で有意に増加し、濃度依存性が認められた。なお鼻部側壁の扁平上皮化生および嗅上皮の化生は雌雄共に 3.0 mg/m³ ばく露群で対照群よりも有意に増加した (NTP, 1998) 10), 17)。

経口投与/経皮投与/その他の経路等
気管内投与

Steinhoff and Mohr (1991) はラットをコバルト-アルミニウム-クロムスピネル (spinel) 粉体でばく露した結果を報告している。用いたスピネルは青色粉体で Co²⁺ 0.66, Al³⁺ 0.7, Cr³⁺ 0.3, O²⁻ 3.66 の組成 (実験式) を持ち、CaO, Al(OH)₃, Cr₂O₃ を 1,250°C で焼結させてできる (粒子の 80% が < 1.5 μm)。SD ラット (10 週齢、雌雄各 50 匹) に 10 mg/kg のスピネルを 2 週間ごとに 18 回 (19 回目から 31 回目は 4 週間ごとに 1 回)、2 年間気管内注入した。

ばく露による体重および生存期間の変動は認められなかったが、スピネルばく露群で肺胞／気管支の異常増殖を認

め（100 匹中 61 匹；対照群では 0 匹）、1 匹の雄および 2 匹の雌に扁平上皮がん（carcinoma）を認めた（IARC, 2006） 6)-1。Farrell ら（1974）の検討では、ラット（雌雄共に 25 匹）に先ず 0.5 mg の N-ニトロソジエチルアミンを皮下投与し、その後 4 mg の酸化コバルトを 30 週間気管内投与したところ、50 匹中 2 匹のラットに肺胞肺がんが発生した（ACGIH） 4)-1。

腹腔内投与

Steinhoff & Mohr（1991）は SD ラット（10 週齢、雌雄各 10 匹）にコバルト－アルミニウム－クロムスピネル粉体（上述(1)-2 と同）を 2 ヶ月に 1 回、3 回腹腔内投与した（総投与量、600 mg/kg bw）。自然死に至るまで観察したところ、スピネル投与群で 2 匹のラットに腹膜腫瘍が認められた（組織球腫 1 匹、肉腫 1 匹）。なお対照群 1 匹に組織球腫を認めている（IARC, 2006） 6)-1。

胸郭内投与

Heath & Daniel（1962）はラット（2-3 ヶ月齢、雌）10 匹に 28 mg の金属コバルト粉体を胸郭内投与した。投与経路は横隔膜右側（第 1 グループ）、または左側第 4 肋間隙（第 2 グループ）とし、28 ヶ月まで観察を続けた。投与 3 日までに第 1 および第 2 グループでそれぞれ 6/10, 2/10 のラットが死亡したが、生存したラットについて調べたところ、12 匹中 4 匹に胸郭内肉腫を認めた（IARC, 2006） 6)-1。

皮下投与

Steinhoff and Mohr（1991）は、SD ラット（雌雄共に 1 群 20 匹）に 2 mg/kg の酸化コバルトを 5 週間繰り返し皮下投与、あるいは 20 mg/kg の単回投与を行い、2 年後ま

で観察を続けたところ、20 mg/kg の単回投与群で 20 匹中 9 匹に限局性腫瘍を認めた（ACGIH, 2001）。

骨内埋込

Memoli ら（1986）によれば、コバルト合金（クロムやニッケル、モリブデン、タングステン、ジルコニウム等を使用）を SD ラット（30-43 日齢、雄 10-17 匹、雌 8-15 匹）の大臍骨に埋め込み（直径 1.6 mm、長さ 4 mm の微小ロッド、あるいは粉体物、多孔性圧縮素線として）、30 ヶ月まで観察を続けたところ、移植部位に肉腫の形成を認めたと報告している：コバルト 41% を含むコバルト合金粉体移植群（1/18）、33%コバルトを含むニッケル－コバルト粉体群（3/26）、51%コバルトを含む多孔性圧縮素線群（3/32）。（IARC, 2006） 6)-1 また 15-20 匹のウサギ（種、性別、日齢不明）大臍骨洞に金属コバルト粉じんあるいは金属クロム粉じんを埋め込み 6 年後まで腹部 X 線を用いた解析を行ったところ、コバルト移植群で 2 匹、クロム移植群で 3 匹に投与部位の肉腫形成が認められたとの報告（Schinz & Uehlinger, 1942）があるが、IARC ワーキンググループは limited report として記述している（IARC, 2006） 6)-1。

筋肉内投与

Heath ら（1954, 1956）はラット（10 ヶ月齢、雌雄各 10 匹）に 28 mg の金属コバルト粉体を大臍部筋肉内に単回投与し、投与後 122 週までに雄（4/10）および雌（5/10）に投与部位での肉腫（ほとんどが横紋筋肉腫）の形成を認めた。追加検討では金属コバルト粉体（雌、n=10）の他に亜鉛（雌、n=5）粉体あるいはタングステン粉体（雌、n=5）をそれぞれ 28 mg 筋肉内単回投与し、投与後 105 週までにコバルト投与群（8/10）で肉腫（横紋筋肉腫）の形成を認めた。この時亜鉛あるいはタングステン投

与群では肉腫形成は生じなかった(IARC, 2006) 6)-1。Heath ら(1971)および Swanson ら(1973)は、ラット (7-9 週齢、雌) に人工股関節あるいは人工膝関節の摩耗によって生じた“摩耗”粒子 (粒子径 0.1-1 μm) 28 mg を筋肉内投与した。人工関節には生体用金属材料としてコバルト-クロム-モリブデン合金が使用されている (コバルト 66.5%、クロム 26.0%、モリブデン 6.65%、マンガン 1.12%)。3 回の実験 (合計 80 匹) を行った結果、投与 29 ヶ月後までに投与部位に肉腫の形成を確認した (1 回目: 3/16、2 回目: 4/14、3 回目: 16/50)。半数は横紋筋肉腫、他はほとんどが線維肉腫であった(IARC, 2006) 6)-1。Gilman ら(1962)はラットおよびマウスに酸化コバルトあるいは硫化コバルトを筋肉内に単回投与し、発がん性活性は酸化コバルトよりも硫化コバルトの方が高いこと、またマウスよりもラットの方が高頻度に発がん性を示すことを報告している。Gilman ら(1962)はその後の検討で酸化コバルト (筋肉内投与) によるラットでの横紋筋肉腫の発生率が 50%であったのに対し、マウスでは全く認められなかったと報告している(ACGIH) 4)-1。

(2) ヒトへの影響 (疫学調査及び事例)

ア 急性毒性

記載無し

イ 刺激性及び腐食性

記載無し

ウ 感作性

皮膚感作性

コバルトの皮膚感作性はよく知られている。コバルトのばく露によりアレルギー性接触皮膚炎

を引き起こすが、特にセメントカーバイト工場で働く労働者に多く認められる。じんま疹も報告されている。ニッケルも感作性

を有し、ニッケルとの交差反応は頻度が高い。コバルトによる皮膚障害は全ての化合物形 (金属コバルトやコバルト塩など) で生じるものと思われる (IARC86)6)-1。

またパッチテストは良く行われるが、パッチテスト陽性者でコバルトばく露が明らかな例はまれであり、このことがコバルトやコバルト塩のアレルギー性接触皮膚炎の調査解析を困難にしている。コバルトへの感受性は、ニッケルに既に感作している若い女性に頻度高く認められる(Enders ら, 1988)。なおニッケルほどではないが重クロム酸に感作している女性にもコバルト感作が認められている(Geier 1988) (MAK23) 13)。パッチテストでは一般に 1%の塩化コバルトをワセリンに混和して用いる。パッチテストでアレルギー反応が認められる閾値濃度は 0.01~0.1% (塩化コバルト) と報告されている(Rystedt 1979, Wahberg 1973) (MAK23) 13)。しかし顕著な反応を起こす患者の例も報告されている。既に感作が認められている 9 名の患者では塩化コバルト水溶液によって湿疹性接触皮膚炎が引き起こされ、その場合の濃度は皮膚のコンデーションにも寄るが 0.001% (塩化コバルト) で十分に引き起こされた(Allenby 1989) (MAK10) 18)。塩化コバルトに反応する患者の割合は 567 人中 1.1%あるいは 1,141 人中 2.3%とのデータがあるが(Nielsen 1992, Sch 2001)、より対象を多くした場合 5%~20%と広いレンジであることが報告されている(MAK23) 13)。

コバルトへの感作率がレンガ職人、建設作業員、金属表面加工職人、そして印刷工で高いことが皮膚科情報ネットワーク(IVDK) の行った多職種対象パッチテストで判明した。コバルト感作は高頻度に見出され、特にクロム酸による湿疹を引き起こしているレンガ職人や建設作業員に多いが、これは

おそらくセメント中のコバルトにもばく露していると思われる(Geier 1988, Guo 1999)。他の職種では超硬合金の製造工場・加工工場および磁器製品や陶磁器（セラミック）工場がコバルト感作を引き起こす職場と言える。またダイヤモンド研磨工場での気中接触感作(airborne contact dermatitis)例が2例報告されている(Dooms 1986) (MAK23) 13)。458人に金属コバルトディスクを、492人に1%塩化コバルト（ワセリンに溶解）を用いたパッチテストを行ったところ、塩化コバルト群で23名（4.6%）が陽性反応を示し、そのうち10名は硫酸ニッケルにも反応性を示した。この23名のうち19名に金属コバルトディスクに対する陽性反応が認められた(de Fine Olivarius 1992) (MAK10) 18)。コバルトおよびニッケルを用いたパッチテストで、1,310人中76名（5.8%）に交叉反応が認められた。1,310人中50名（3.8%）がコバルトに対してアレルギー反応を示した(van Joost 1982, Marcussen 1963)。コバルトアレルギーはニッケルや他の金属、特にクロムに感作した患者に多く認められ、4,140人の患者を対象にした大きなコホート調査では塩化コバルトへの感作率が7.1%であった(Schnuch 1993)。12,026名を対象にした他のコホート調査では塩化コバルトへの感作率は4.7%であった(Enders 1988) (MAK10) 18)。223人のナースを対象にしたパッチテストで1%塩化コバルトに対し22名（9.9%）に、歯科医79名中16名（20.3%）に接触性皮膚炎が生じたことが報告されている(Kiec-Swierczynska 2000, 2002) (CICAD) 19)。コバルトアレルギー患者に水溶性コバルトを毎日連続塗布しても手湿疹が生じなかったことから、コバルトによるアレルギー反応はコバルト塩によるものではなく主に金

属コバルト自体によるものであることが示唆されている(Nielsen 2000) (CICAD) 19)。

呼吸器感作性

気管支喘息は接触性皮膚炎と同様にコバルトへの免疫学的感受性であるが、多くのコバルト化合物で報告され、セメントカーバイド粉じんにはばく露した労働者だけでなくコバルト塩などの「純粋な」コバルト粒子へのばく露でも生じるとの記載がある(IARC86) 6)-1。タングステンカーバイド製造会社で働く1,500人の労働者のうち9名に喘息症状が認められ、1名は肺活量および一秒量(FEV1)の低下を観察した(Coates 1973)。それより以前にコバルト精製工場で働く120名の労働者のうち7名が喘息症状を訴えたとの報告がある(Key 1961)。しかしその後の追跡は行われていない(MAK23) 13)。磁器塗装従事者のコバルト暴露例があり、ばく露者は肺機能値が低下し呼吸器症状を頻繁に訴えたが、尿中および血中コバルト濃度との相関は認められなかった。194名のダイヤモンド研磨工について断面調査を行ったところ、対照群（低濃度ばく露102名および非ばく露者59名）に対し、高濃度ばく露の92名に努力肺活量の低下およびFEV1の低下が認められた。また鼻粘膜炎および咳の発生率も高濃度ばく露群で高頻度に観察した。職場環境中の平均ばく露量は非ばく露、低濃度ばく露、高濃度ばく露でそれぞれ0.4, 1.6, 10.2 g コバルト/m³であった(Nemery 1992) (MAK23) 13)。塩化コバルトエアロゾルの吸入ばく露により感作された患者に喘息発作を引き起こすことが報告されている(Shirakawa 1989) (CICAD) 19)。FEV1レベルの低下と、血中・尿中コバルト濃度および空気中コバルトレベルとの量反応関係が調べられてい

る。コバルト製造工場で働く 122 人の労働者を対象に 13 年間 (1988~2001 年) のフォローアップ研究を行ったが、FEV1 レベルは年数と共に減少することが観察されたが喫煙との相関が認められただけであった (Verougstraete 2004) (CICAD) 19)。

コバルトおよびコバルト塩が、超硬合金の製造工場・加工工場およびダイヤモンド研磨工場で働く労働者の気道に感作作用を示すことが報告されている。コバルト化合物が気道に感作性を有することを示す最も重要な検討はケーススタディから報告されている。塩化コバルトを用いた誘発試験では、超硬合金工場で働く労働者のうち喘息の認められる 12 人の労働者が陽性反応を示し、線量計での測定では 10-5~1%濃度 (塩化コバルト) であった。これは 0.007~0.893 mg/m³ のレンジで 3 年またはそれ以上のばく露との記載もある (CICAD) 19)。コバルトへの皮内テスト反応陽性者は 8 人に認められ、そのうちの 6 人がコバルト-HAS 複合体を用いた放射性アレルギー吸着テスト (RAST) に反応し、コバルト特異的 IgE および IgA が検出された (CICAD) 19)。この 6 人は硫酸ニッケルの皮内テストでも陽性反応を示し、ニッケル-HAS に対する特異 IgE が検出された (Shirakawa 1988) (CICAD, MAK23) 13), 19)。コバルト精製工場で働く 82 名の労働者を対象に断面調査を行い、血中および尿中コバルト濃度、赤血球数の変動、甲状腺代謝、肺機能、皮膚障害、そして数種の血清中酵素群について調べた。対象の労働者達は金属コバルト、コバルト塩、コバルト酸化物にばく露しており、空気中平均濃度は 0.125 mg/m³ (0.001~7.7 mg/m³ レンジ) であった。その結果、血中および尿中コバルト濃度は空気中コバルト濃度と有意に相関していること、呼吸困難および

喘鳴を訴える患者数はばく露群で有意に増加していること、さらに湿疹や紅斑などの皮膚障害の発生もばく露群で有意

に高いことが明らかとなった (Swennen 1993) (CICAD) 19)。

エ 反復ばく露毒性 (生殖・発生毒性、遺伝毒性、発がん性は除く)

吸入ばく露

タングステンカーバイドを用いるセメントカーバイト製造工場で 2 年間働いている 27 名の労働者のうち、2 名に肺 X 線像の異常を認めた。これはセメントカーバイト金属が肺に影響を与えることを示した最初の報告である。その後、1952 年に Millar らは米国のセメントカーバイト製造工場から 3 例のじん肺患者を認め、コバルトが原因であることを示唆した (Jobs 1940) (ACGIH) 4)-1。

タングステンカーバイド製造・研磨工場で働く 1,500 人の労働者のうち、12 名に進行性・間質性じん肺を認めた。12 名のうち 9 名は製造に、3 名は研磨に従事していた。平均ばく露年数は 12.6 年 (1 ヶ月~28 年) であった。初期症状として乾性咳嗽および運動後の息切れを観察した。

12 名のうち 8 名は死亡し、そのうち 4 名から得た肺組織像は線維化を伴う斑状の間質性浸潤が認められた。肺組織中には少量のコバルトを含むタングステンカーバイドが検出された。環境中コバルト濃度は 0.1 mg/m³ を超えていた (Coates 1971) (ACGIH) 4)-1。

タングステンカーバイド研磨に従事する 22 名の労働者について解析を行った。従事年数平均は 11 年 (1~30 年) であった。肺 X 線像に異常は認められず、肺機能も特に大きな変化は認めなかったが、研磨粉じんが限局的な肺機能障害を引き起こしていることが考えられた。研磨機周辺

の空气中コバルト濃度は $> 0.1 \text{ mg コバルト} / \text{m}^3$ (15~25 サンプル) および $> 5.0 \text{ mg タングステン} / \text{m}^3$ (10 サンプル) であった (Lichtenstein 1975) (ACGIH) 4)-1。

1979 年~1983 年にかけて、スウェーデンのセメントカーバイト工場において様々な調査が行われた。コバルトばく露濃度は職種によっても異なりほとんどが $0.1 \text{ mg コバルト} / \text{m}^3$ よりも低かったが、圧縮、整形、研磨に従事する労働者に最もばく露レベルが高かった。健康障害を以下に要約する：

(1) 平均ばく露濃度 $0.06 \text{ mg コバルト} / \text{m}^3$ の労働者に閉塞性の肺変性が認められた (Alexandersson, 1979-1)、(2) 平均ばく露濃度 $0.06 \text{ mg コバルト} / \text{m}^3$ の労働者は肺に刺激性の違和感を訴えた。尿中および血中コバルト濃度とコバルトの平均ばく露濃度に正の相関を認めた (Alexandersson, 1979-2)、(3) コバルトばく露 ($0.06 \text{ mg コバルト} / \text{m}^3$) を回避しても、4 週間は肺機能の損傷が持続した (Alexandersson, 1979-3)、(4) 湿式研削に携わる労働者 (コバルトばく露濃度 $0.06 \text{ mg コバルト} / \text{m}^3$) に心電図の異常が認められたが、労働ばく露とは無関係と考えられ、その後の調査で 4 週間仕事から離れると心電図異常は認められなくなった (Alexandersson, 1980&1983) (ACGIH) 4)-1。

セメントカーバイト製造に従事し肺疾患を認めた労働者 2 名の肺組織中コバルト濃度を対照者と比較検討した。対照者のコバルト濃度が $0.0052 \mu \text{g/g}$ であったのに対し、2 名の労働者のコバルト濃度は 0.14 および $1.01 \mu \text{g/g}$ であり 27~194 倍高濃度であった。最もコバルト濃度の高い部位は縦隔リンパ節であり、対照者 $0.002 \mu \text{g/g}$ に対し $3.28 \mu \text{g/g}$ (1,640 倍) であった (Hillerdal 1983) (ACGIH) 4)-1。

米国のセメントカーバイト製造工場で働く 41 名の労働者に呼吸困難 (41 名中 34 名)、X 線像異常 (41 名中 13 名)、肺機能異常 (41 名中 23 名) を認めた。肺 X 線像に異常が認められた労働者の約半数がセメントカーバイト製造工場で 10 年以上働いていた。そのうちの 2 名について肺生検を行ったところ、巨細胞性間質性肺炎および線維化を認めた。スウェーデンのセメントカーバイト製造工場におけるばく露データ (Alexandersson, 1979-1) から、著者らは空气中コバルト濃度を $0.06 \text{ mg コバルト} / \text{m}^3$ としている (Fischbein 1992) (ACGIH) 4)-1。

セメントカーバイト製造工場で働いていた 42 名の労働者について調査を行った。この工場は 1982 年に閉鎖されたが、調査は 1983 年から 1985 年にかけて行われた。4 名に対して肺生検を行ったところ、巨細胞性間質性肺炎を認め、また高濃度のタングステンカーバイドが検出された。16 名に肺 X 線像の異常および肺機能異常を認めた。限局的なエアサンプリングが行われており、粉じん室の空气中コバルト濃度は $0.14 \sim 0.16 \text{ mg コバルト} / \text{m}^3$ であった (OSHA による測定が 1981 年に行われ、 $0.05 \text{ mg コバルト} / \text{m}^3$ としているが著者らは信頼性に疑問を持っている) (Auchincloss 1992) (ACGIH) 4)-1。

ベルギー (フランダース地方) のダイヤモンド研磨労働者に発生した 5 例のいわゆる「コバルト肺」が報告されている。フランダースにおけるダイヤモンド研磨は主要産業であり、ダイヤモンド研磨を営む多くの店舗がそれぞれの工場に存在 (10~100 店舗) する。各店舗がそれぞれの研磨機を用い作業しているため作業環境はそれぞれ大きく異なる。ダイヤモンド研磨機は高速回転するダイヤモンドコバルト研削盤から成り、その研磨表面は純コバルトで固めた

ダイヤモンド微粒子である。コバルトばく露は高速回転するこのダイヤモンド・コバルト研削盤由来と考えられる。5名のうち4名について肺生検を得て病理検査を行ったところ、上記 Coates (1971)らのセメントカーバイト吸入ばく露例の報告と大まかに一致した(Demedts 1984)。この報告に加え、Lahaye ら(1984)はさらに追加情報を加えた。ダイヤモンド微粒子をコバルトで固めたこの研磨盤は1970年から使われ始めたが、ほとんどの場合局所排気が行われていない。空气中粉じんを解析するとコバルト、鉄(研磨盤のフレーム由来と考えられる)、少量のシリコン、非晶質炭素、そしてダイヤモンド断片が認められた。局所排気を行うことにより、粉じん濃度は0.1 mg/m³ となり、コバルト濃度は最も高く45 μg コバルト/m³ であった。Lahaye らはセメントカーバイト疾患にコバルトの関与は必然であり、セメントカーバイト疾患ではなく「コバルト肺炎」と称している(ACGIH) 4)-1。

フィンランドのコバルトおよび亜鉛製造工場で働く労働者に喘息や慢性気管支炎症状、呼吸機能不全が生じていることを報告した。このコバルト工場では240,000トンの黄鉄鉱石(0.5%のコバルトを含有)から毎年1,000~1,200トンのコバルトを産出し、230~240人の労働者が働いている。本工場の産業医は、1966年の操業開始から気管支喘息を訴える労働者が毎年新たに1~2人出ること気付いていた。この工場行う過程はコバルト焼成、コバルト溶液精製、溶出、還元である。コバルト焼成時に発生する総粉じん濃度は8~19 mg/m³ であり、この中には0.5~1.0%の水溶性コバルトが含まれる。Roto は喘息を認めた21人のコバルトばく露労働者および、喘息

を発していないランダムに抽出した55人の労働者を対象としたケースコントロール研究も行っている。その結果、対照群に対してコバルトばく露群の相対リスクは4.1であった。なおコバルトばく露者の数人は二酸化硫黄にもばく露されていたが、硫酸コバルト(0.1 mg/m³ 以下)にばく露した労働者の喘息罹患リスクは約5倍増加したと記している。さらに Roto はコバルトあるいは亜鉛含有エアロゾルが慢性気管支炎や呼吸量減少を引き起こすのか調べる目的で断面調査を行った。その結果、0.1 mg コバルト/m³ 以下を含む硫酸コバルト含有エアロゾルに6~8年ばく露されても慢性気管支炎を引き起こすリスクは増加しなかったことから、喫煙以外に慢性気管支炎を引き起こす要因は存在しないと明記している(Roto 1980) (ACGIH) 4)-1。Nemery はベルギーにあるダイヤモンド研磨工場を対象に、194人のダイヤモンド研磨工および10人のダイヤモンド研磨作業所労働者と、59人のダイヤモンド工場内の作業所で働く労働者(対照者)について、コバルトばく露と呼吸器への影響に関して断面調査を行った。ダイヤモンド研磨工へのコバルトばく露は、コバルトを含む研磨盤から発生する空气中コバルトにより生ずる。空气中のサンプルにはコバルトが検出されたがタンゲステンは含まれず、わずかに他の金属を認めた。尿試料を集めコバルト濃度を調べたところ、尿中コバルト濃度と空气中コバルト濃度に相関を認め、また3段階のばく露程度に分類された：コントロールレベル(平均濃度 0.0004±0.0006 mg/m³)、低レベル(平均濃度 0.0053±0.0032 mg/m³)、および高レベル(平均濃度 0.0151±0.0117 mg/m³)。高レベルばく露グループでは呼吸症状を訴える例が多い傾向にあり、また眼や鼻、喉に炎症を生じ、咳を伴う労働者

が有意に多かった。咳や痰などの症状を示す労働者数は低ばく露レベルグループでも対照グループに比べて上昇していたが、有意差($P<0.05$)は認められなかった。肺機能は努力肺活量(FVC)、一秒量(FEV)、最大中間呼気流量(MMEF)、平均呼気最大流量(PEFR)で評価し、何れも高レベル群では低レベルばく露群および対照群と比較して有意に低下していた。ばく露量に性別での違いはなかったが、女性の方が男性よりも症状を強く訴えることが明らかとなった。なお低レベルばく露群での肺機能の低下は認められなかった。喫煙習慣に関しては全ての群で同様であった。以上の結果から低ばく露群の平均ばく露濃度を NOAEC

(0.0053 mg/m³)として決定した(Nemery 1992) (CICAD) 19)。半溶性のコバルト釉薬(コバルト亜鉛シリカ; コバルト濃度として 0.05 mg/m³)に職業ばく露した女性労働者に甲状腺機能障害が認められ、血清中チロキシシン濃度の有意な上昇が認められた。なおトリヨードチロニンレベルに変化は認められなかった(Prescott 1992)。これに対し、酸

化コバルト、コバルト塩、および金属コバルトにばく露した労働者では血清中チロキシシンレベルの変動は認められず、血清中トリヨードチロニンレベルが有意に低下したとの報告がある(Swennen 1993) (CICAD) 19)。

15名の健康な若い男性において、コバルトを含む硬質金属粉塵に平均濃度 38 μ /m³ (範囲 14~76 μ /m³) で 6 時間曝露後呼吸機能の評価した結果、すべての被験者は気道刺激を訴えた。FVC の有意な減少が認められたが、FVC の減少と硬質金属濃度またはコバルト濃度との間に用量効果関係は認めなかった。一方、平均濃度 85 μ /m³ で曝露した 42 名の成形作業員では、7 時間曝露

後の呼吸機能の有意な低下は認められなかったが、平均 126 μ /m³ で曝露した 42 名の成形作業員では、対照群と比較して FEV1% が有意に低下した。この結果は、コバルトを含む硬質金属粉塵の平均濃度 126 μ /m³ が亜急性の気管支閉塞を引き起こすことを示唆している*3)。

経口投与／経皮投与／その他の経路等
経口摂取

1965 年にキューベックで発生した心筋症はビールに混ぜた硫酸コバルトが原因である。病院に収容された 48 人の患者のうち 20 人が心衰弱で死亡したが、死後の解剖で心筋原繊維サイズの縮小および心筋の細胞質空胞変性が生じていることが確認された。患者全員が同じブランドのビールをかなり大量に飲んだことが判明した。この時代はビールの泡を長持ちさせるために硫酸コバルトを加えるようになっていた。同様の、しかし小規模の疫学調査が米国およびベルギーからも報告されている。心筋症発症におけるコバルトの役割はよく分かっていないが、ビールの過剰摂取自体が心筋症を引き起こす可能性があり、硫酸コバルトが同時に体内に摂取されることによりビールを大量に飲む人の健康影響を著しく悪化させたのかもしれない(Bonenfant 1967) (ACGIH) 4)-1。

1960 年代前半から中盤にかけて、米国、カナダ、ヨーロッパのビール会社が、泡の安定剤としてビールに硫酸コバルトを添加して販売した。このビールを大量に飲んだ消費者が心筋症で死亡した例が複数報告されている。この場合、コバルトばく露が 0.04~0.14 mg/kg bw/日 (8~30 パイント/日; 4.4~16.5 リットル/日) で数年間続いた場合に死亡に結びついたと考えられる。死亡した消費者の 18% が急性死亡であり、40~50% が病院に収容され数年のうち

に心筋症で死亡した。コバルトが引き起こしたこの心筋症の介絡因子と考えられるものとして、大量にビールを飲むためにタンパク質の少ない食事を取っていたこと、またアルコール自体の心臓への障害である。ビールに含有されるコバルトが引き起こす心筋症とアルコールによる心筋症や脚気は、コバルトで心筋症を突然生じるのを除けば類似している。死亡した患者は肝障害も引き起こしており、肝細胞のネクロシスや血清中ビリルビン値および血清中酵素群の値が上昇していた(Alexander 1972) (CICAD)19)。

コバルト化合物を経口あるいは非経口摂取することにより骨髓および血球産生成分が活性化され、赤血球増多症を引き起こす。コバルトばく露労働者に赤血球増多症が認められることは幾つか報告があったが、科学的厳密性に乏しいものであった。

Stokinger and Wagner は 20 mg/kg bw の塩化コバルトを犬に経口投与することにより赤血球増多症を引き起こすことを報告している。ヒトの赤血球増多症は犬の 7 分の 1 の量で生じる。このレベルを超える大量のばく露が無い限り、労働環境における赤血球増多症は生じないと考えられる

(Stokinger 1958) (ACGIH) 4)-1。

6 人の正常ボランティア男性 (20~47 歳) に塩化コバルト (150 mg/日) を 22 日間経口摂取したところ赤血球増多症が生じた。赤血球数は初期値より 50~119 万高く、これは投与前の値に比べて 16~20% の増加であった。ヘモグロビン値も投与前に比べて 6~11% 上昇した(Davis 1958) (CICAD) 19)。

米国国民健康栄養調査 (US NHANES、2003-2018) から抽出された対象者 12,554 名に対して 13 種類の重金属の曝露による CHD との関連を調査した。重金属に基づ

くランダムフォレスト分類 (RF) に基づく SHAP 値は、尿中のセシウム (1.62)、タリウム (1.17)、アンチモン (1.63)、ジメチルアルソニ酸 (0.91)、バリウム (0.76)、ヒ酸 (0.79)、総ヒ素 (0.01)、および血液中の鉛 (3.58) とカドミウム (4.66) がモデルに正の寄与を示したのに対し、尿中のコバルト (-0.15)、カドミウム (-2.93)、およびウラン (-0.13) がモデルに負の寄与を示した*4)。

オ 生殖・発生毒性。

ヒトにおける催奇形性および遺伝毒性は認められないとの報告がある (Smith 1981)。また出産時に抗貧血剤として塩化コバルトを服用した女性から産まれた新生児に臨床学的な変化は認められなかったと報告されている (Raybin 1961) (NTPtr471) 17)。

カ 遺伝毒性

コバルトの経口および経皮ばく露によるヒトの遺伝毒性に関する報告は無いと記載されている (CICAD) 19)。

Oesch ら(1999)はヒトにおけるコバルトによる染色体異常誘発を報告している。金属精錬所 (職場環境中コバルト濃度>4 g/m³) で働く労働者 78 人のうち 11 人のリンパ球を用いた解析を行ったところ、DNA 一本鎖切断の増加および DNA 酸化的障害の修復能減少が観察された。一方で de Boeck ら(2000)はコバルトばく露労働者 (24 人; 21.5 g コバルト/g 尿中クレアチニン) および超硬合金粉じんばく露労働者 (29 人; 19.9 g コバルト/g 尿中クレアチニン) のリンパ球では小核形成の増加、DNA 切断、DNA 酸化的障害は認められなかったと報告している。なお対照集団の尿中コバルト濃度は 1.7 g コバルト/g 尿中クレアチニンであった (MAK Value Documentations, 2005) 13)。

コバルト、クロム、ニッケル、および鉄への職業ばく露が生じた 26 人の男性労働者に、姉妹染色分体交換ランク値の増加（分散分析による）が認められた(Gennart 1993) (CICAD) 19)。コバルト、カドミウム、および鉛への職業ばく露が生じた 78 人の労働者から得た単核血球で DNA 一本鎖切断の誘導が確認された。ばく露濃度はコバルト（空气中濃度範囲、0~10 μ g/m³）、カドミウム（空气中濃度範囲、0.05~138 μ g/m³）、そして鉛（空气中濃度範囲、0~125 μ g/m³）であり、22 人の非ばく露対照者との比較結果である。ノンパラメトリック相関分析の結果、DNA 鎖切断とコバルト(P<0.001; r=0.401)およびカドミウム(P<0.001; r=0.371)間に有意な相関が認められたが、鉛との相関は認められなかった(Hengstler 2003) (CICAD) 19)。

キ 発がん性

吸入ばく露

Wegner ら(1986)はドイツのゴスラーにある金属精錬所においてコバルト化合物にばく露されている 40 人の労働者を対象に 1983-1984 年にフィールドスタディを行った。平均年齢は 42.7 $\pm$ 9.3 歳、コバルトにばく露された総平均期間は 11.3 $\pm$ 8.04 年であった。作業環境空气中のコバルト平均濃度は 313.6 $\pm$ 451.4 g/m³ であった。対象労働者の血球数、肺機能テストおよび肺の X 線写真像からのスクリーニングではコバルトに特異的な徴候は認められなかった。そこでこの金属精錬所で少なくともコバルトに 10 年以上ばく露された労働者で、死亡した 70 人のうち 67 人の死因を調べた。肺がん で死亡した労働者の死亡時の年齢は 63.6 $\pm$ 10.03 歳であり、全体の平均（65.7 $\pm$ 10.23 歳）より若干低かった。1981 年のドイツ連邦共和国での死亡率（23%）と比較すると、対象集団のがんによ

る死亡率は 43.3% (29/67)と顕著に高く、気管支がんが 19.4% (13/67)（うち喫煙者 92.3% (12/13)）、胃がんが 9.0% (6/67)

（うち喫煙者 83.3% (5/6)）、他の悪性腫瘍が 14.9% (10/67)であった。ただしこの調査は学術誌に掲載されておらずシンポジウムの要旨であるため研究デザインに関する情報に欠けており、またニッケルの同時ばく露やヒ素への過去のばく露（農薬部局でのばく露）が死亡率を上げている可能性を除外できない。(MAK Value

Documentations, 2005) 13)

Hogstedt らはスウェーデンにある 3 ヶ所の超硬合金工場で働く労働者のうち、1940-1982 年の間に少なくとも 1 年間超硬合金粉じん にばく露された 3,163 名の男性労働者を対象とし、1951-1982 年の間追跡調査を行った結果を報告している。この調査ではばく露を 4 つのカテゴリーに分けている

（カッコ内は空气中コバルト濃度）：超硬合金取扱室に時々立ち入る（< 2 μ g/m³）、超硬合金取扱室に常時立ち入るが、作業者は超硬合金を扱っていない（1-5 μ g/m³）、超硬合金物の製造を行っている

（10-30 μ g/m³）、超硬合金物の製造を行う際に粉体状のコバルトにばく露されている（60-11,000 μ g/m³）。なお対象労働者はタングステンカーバイドのような、超硬合金製造に使用される多種の他物質にもばく露されていた。その結果、調査期間の間に 80 歳以下で 292 人が死亡したが（SMR, 0.96、95% CI, 0.85-1.07）、73 人の死因ががんであり（SMR, 1.05; 95% CI, 0.82-1.32）、そのうち 17 人に肺がんを認めた（SMR, 1.34; 95% CI, 0.77-2.13）。ばく露強度の高い群と低い群で比較したが SMR は同様であった。一方、潜在期間（初回ばく露からの時間）に関してはばく露を 20

年以上としたサブコホートでより高く、雇用 10 年以上および初回ばく露から 20 年以上経過した群で肺がんによる有意な超過死亡が認められた（7 例；SMR, 2.78; 95% CI, 1.11-5.72）。さらにこのコホートでは肺線維症による死亡が 4 例確認された（この数は全死亡数の 1.4%に相当し、全国比 0.2%に比べると高い数値であると著者らは言及している）。1970 年代の終わりに行われた調査では、スウェーデンの超硬合金製造労働者と一般のスウェーデン人男性の喫煙習慣に違いはなかったことが示されている。[IARC ワーキンググループは、肺がん死亡例数が少ないこと、他の発がん物質ばく露の調整がないこと、肺がんリスクとばく露強度に正の相関がないことを指摘している]（IARC, 2006）6)-1 Lasfargues らはフランスの超硬合金製造プラントにおけるコホート研究を行っている。雇用後少なくとも 1 年を経過した男性労働者 709 人を対象に 1956 年から 1989 年まで追跡を行った。1983 年に測定された粉じん中コバルト濃度および労働者の尿中コバルト濃度から 4 つのばく露群に分類した：無ばく露群（超硬合金粉じんに直接ばく露されていない）、低ばく露群（粉じん中コバルト濃度, $< 10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、尿中コバルト濃度, $0.01\text{-}0.02 \mu\text{mol}/\text{L}$ ）、中程度ばく露群（粉じん中コバルト濃度, $15\text{-}40 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、尿中コバルト濃度, $0.01\text{-}0.10 \mu\text{mol}/\text{L}$ ）、高濃度ばく露群（気中平均コバルト濃度, $> 50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、尿中コバルト濃度, $0.02\text{-}0.28 \mu\text{mol}/\text{L}$ ）。対象者 709 人中 634 人(89.4%)が生存しており、そのうち 295 人が追跡調査終了まで雇用されていた。喫煙習慣は対象労働者の 81%、また死亡した人の 69%にあった。その結果、全体の死亡率は予期値とほぼ一致していたが（75 人死亡；SMR, 1.05; 95% CI, 0.82-

1.31）、肺がんによる死亡率に過剰が認められ（10 人死亡；SMR, 2.13; 95% CI, 1.02-3.93）、この過剰は高濃度ばく露区域で働いていた労働者に最も高く認められることを報告している（6 人死亡；SMR, 5.03; 95% CI, 1.85-10.95）。（IARC, 2006）6)-1 この Lasfargues らのレポートに続いて、フランスの超硬合金製造工場を対象にコバルトおよびタングステンカーバイドの職業ばく露と肺がん発生率との関連を調べる大規模な死亡率研究の結果が報告された（Moulin ら、1998 年）。これは上記 Lasfargues ら（1994 年）の対象プラントを含む 10 ヶ所の工場から 7,459 人の労働者（男性 5,777 人、女性 1,682 人）を対象としたコホートであり、それぞれの工場が開設された時期（1945～1965 年）から 1991 年 12 月 31 日まで調査を行っている。雇用最短期間は Lasfargues ら（1994 年）の対象プラントで 1 年、他の 9 工場で 3 ヶ月であり、死亡率追跡調査は 1968 年から 1991 年まで行った。死亡した 684 人の死因は死亡診断書（633 人）およびカルテ（29 人）で確認したが、22 人(3.2%)については不明であった。フランス全土の死亡率と比較すると、死因を特定しない場合の SMR は 0.93（684 人；95% CI, 0.87-1.01）であり、肺がんによる死亡では SMR 1.30（63 人；95% CI, 1.00-1.66）と増加していた。[コホート内ケースコントロール研究によりほとんど影響はなくなるだろうと考えられるが、追跡調査を行わないことで SMR が過小評価されていく可能性を IARC ワーキンググループは指摘している]。（IARC, 2006）6)-1 Moulin ら（1998）のコホート内ケースコントロール研究では、61 例のケース（肺がん死亡例）および 180 人のコントロールを対象としている。コホート参加者から 1 ケース

あたり 3 例のコントロールを抽出した：(a) 追跡調査に基づき、ケースが死亡した日に雇用 3 ヶ月を経過しておりかつその時点で生存していたことが分かっている、(b) 同性であり出生日が±6 ヶ月である。ケースおよびコントロールの職場におけるばく露はジョブエクスポージャーマトリックスを用いて得た（320 の就業期間と、0-9 の半定量的なばく露スコアを含む）。ばく露は、(i) コバルトとタングステンカーバイドの同時ばく露（超硬合金製造業に特徴的）、(ii) コバルトと他物質との同時ばく露（他の製造過程で生じる物質）、として判定した。コバルトとタングステンカーバイドの同時ばく露は、職務経歴の任意の期間でコード化した最大強度スコアや、強度 ≥ 2 でばく露された継続期間、および推定累積ばく露を基に解析した。累積ばく露は非加重スコアまたは頻度-加重スコア（強度 $\times$ 継続期間 $\times$ 頻度）として表した。累積ばく露スコアはコバルトへのばく露有無を区別した後、対照群におけるばく露分布の四分位値に分割した。各リスクに対するばく露スコアはケースが死亡する 10 年前までの情報に基づいた。喫煙習慣（習慣無し、以前吸っていた、現在も吸っている）に関する情報は同僚や親類あるいは被験者本人にインタビューして得、解析時には被験者を喫煙習慣の有無(never versus ever)により分けた（喫煙習慣に関する情報は全被験者の 80% に適用できた）。ジョブエクスポージャーマトリックスに挙げられている発がん物質や社会経済的レベルおよび喫煙などの交絡因子の影響はマルチロジスティックモデルを利用して評価した。その結果、コバルトおよびタングステンカーバイド同時ばく露作業者のオッズ比はばく露レベル 2-9 とレベル 0-1 を対比して 1.93 (95% CI, 1.03-3.62) であった。このオッズ

比はばく露継続期間および非加重累積量で増加したが、ばく露レベルまたは頻度-加重累積量でははっきりしなかった。焼結過程前のコバルト-タングステンカーバイドばく露ではリスクが増加し（オッズ比 1.69；95% CI, 0.88-3.27）、頻度-加重累積ばく露で有意に上昇した($p=0.03$)。一方焼結後のコバルト-タングステンカーバイドばく露のオッズ比は低く（オッズ比 1.26；95% CI, 0.66-2.40）、累積ばく露でも有意差は認められなかった。既知もしくは可能性のある発がん物質へのばく露を補正したが結果は変わらなかった。喫煙による影響（全体の 80% に喫煙習慣あり）を補正するとオッズ比は 2.29 (95% CI, 1.08-4.88) に対して 2.6 (95% CI, 1.16-5.82) と若干上昇した。(IARC, 2006) 6)-1 Wild ら(2000) は上述の Moulin ら(1998) のコホートの中で最も大きいプラントを対象に、同様のジョブエクスポージャーマトリックスを用いてより詳細な職務経歴を作成し、1968 年から 1992 年まで追跡調査を行った。対象 2,860 人のうち死因を特定しない場合（性別も分けていない）の SMR は 1.02 (399 人；95% CI, 0.92-1.13) であり、肺がんによる死亡は男性で増加した（46 人；SMR, 1.70, 95% CI, 1.24-2.26）。ばく露強度 ≥ 2 で超硬合金粉じんによるばく露された場合の SMR は上昇し（26 人；SMR, 2.02, 95% CI, 1.32-2.96）、焼結前の超硬合金製造現場で働く労働者の肺がん死亡はさらに高い値を示した（9 人；SMR, 2.42, 95% CI, 1.10-4.59）。一方、焼結後のプラントにおける肺がん死亡は SMR 1.28 (5 人；95% CI, 0.41-2.98) であった。喫煙および他の職場発がん物質を加味したポアゾン回帰モデルでは、焼結前のコバルトおよびタングステンカーバイドばく露による肺がんリスクはばく露期間に応じて上昇することを

示す（10年間で1.43）。しかし焼結後のばく露では上昇が認められない（IARC, 2006）6)-1。経口投与／経皮投与／その他の経路等

経口摂取

ミネラルオイル精油所で働く労働者が、触媒として使用するフタロシアニンコバルトを含む袋を開けた際、誤って多量の（considerable）フタロシアニンコバルトを口中に含んだ。5ヶ月後、口腔内に巨細胞腫の発生を認めた（Schulz 1978）（MAK Value Documentations, 2005）13）。

D. 考察

現行法でのコバルト及びその無機化合物の標的健康影響は「皮膚障害」「気道・肺障害」が労規則別表第一の二第四項で示されているほか、「発がんのおそれ」「呼吸器系の障害」「皮膚症状」が想定されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表3に定められている（業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く）。また基発0329第32号（令和5年3月29日付）では「前眼部障害、皮膚障害、皮膚感作性、気道障害、肺障害、呼吸器感作性、循環器系障害、内分泌系障害（甲状腺）、血液系障害、生殖器障害（男性）、発がんのおそれの疑い、生殖毒性のおそれ」と整理されている。

<別表3>

三 コバルト又はその無機化合物によるせき、息苦しさ、息切れ、喘ぜん鳴、皮膚炎等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査

四 せき、息苦しさ、息切れ、喘ぜん鳴、皮膚炎等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査

<別表4>

二 尿中のコバルトの量の測定

三 医師が必要と認める場合は、胸部のエックス線直接撮影若しくは特殊なエックス線撮影による検査、肺機能検査、心電図検査又は皮膚貼布

試験

A. 新たな標的健康影響の検討結果

今回の文献調査において、ヒトの低濃度の金属コバルトを含む粉じんばく露による呼吸器刺激症状および気道閉塞性障害の知見が、また動物試験では水溶性である硫酸コバルト化合物の低濃度ばく露による扁平上皮化生に係る情報が補完された。なお、新たな標的健康影響に係る知見は得られなかった。

I. 遅発性疾患・早期健康影響に係る検討

本物質で想定されている遅発性疾患は、呼吸器がんであるが、ヒトの知見においてコバルト単独ばく露による過剰発がんの情報は十分ではない。眼刺激性および皮膚刺激性はそれぞれ GHS 区分2の範囲または分類できないとされている。

E. 結論

以上のことより、ヒトにおける発がんの知見は十分ではないが、本物質は非発がん性の標的健康影響の評価のみでは遅発性疾患の予防に資することは困難と考えられることから、過剰なばく露が疑われる場合においては肺がんに係るスクリーニング項目を引き続き二次健康診断で実施することが望ましい。また、本物質は呼吸器・皮膚共に感作性を示すことから、自他覚症状による把握のほか気道狭窄所見のスクリーニング検査等の実施が検討される。

なお、一次健康診断において検査項目の設定が可能な非発がん性の早期健康影響指標の知見に乏しいことから、生物学的モニタリングを含む個人ばく露の正確な評価をすることが推奨される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

K. 参考文献

1)-1 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本

- 語版「コバルト」 ICSC 番号:0782 (2004 年) IPCS
- 1)-2 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版「酸化コバルト(Ⅱ)」 ICSC 番号:1551 (2004 年) IPCS
- 1)-3 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版「酸化コバルト(Ⅲ)」 ICSC 番号:0785 (2004 年) IPCS
- 1)-4 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版「塩化コバルト(Ⅱ)」 ICSC 番号:0783 (2004 年) IPCS
- 1)-5 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版「硫酸コバルト」 ICSC 番号:1127 (2001 年) IPCS
- 2) 「15911の化学商品」化学工業日報社 (2011 年)
- 3) CD-ROM of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2006)
- 4)-1 Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2001) ACGIH “Cobalt and inorganic compounds”4)-2 Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2001) ACGIH “Cobalt Hydecarbonyl”44
- 5) IARC 発がん性物質リスト @ [//monographs.iarc.fr/monoeval/crthall.html](http://monographs.iarc.fr/monoeval/crthall.html)、IARC
- 6)-1 IARC Monograph Vol.86 (2006), IARC “Metallic cobalt particles”
- 6)-2 IARC Monograph Vol.52 (1991), IARC “Cobalt and Cobalt Compounds”
- 7) 「許容濃度の勧告 (2006 年度)」産業衛生雑誌 48 巻 p98- 産業衛生学会
- 8) 「許容濃度等の勧告 (2000)」P-84 産業衛生学会 コバルトおよびコバルト化合物許容濃度提案 理由書
- 9) EU Annex I <http://ecb.jrc.it/classification-labelling/EU/ECB>
- 10) NTP : Report on Carcinogen 11th “Cobalt sulfate” (2004)
- 11)-1 European Commission, ECB, IUCLID Dataset “Cobalt” (2000)
- 11)-2 European Commission, ECB, IUCLID Dataset “Cobalt sulfate” (2000)
- 12)-1 CCOHS, RTECS CD-ROM “Cobalt(2+) oxide” (2007)
- 12)-2 CCOHS, RTECS CD-ROM “Cobalt(III) oxide” (2007)
- 12)-3 CCOHS, RTECS CD-ROM “Cobalt(Ⅱ) chloride” (2007)
- 13) DFG : MAK Value Documentations Vol. 23, DFG (2005)
- 14) 化学物質評価研究機構 (CERI)・(独)製品評価技術基盤機構(NITE):「有害性評価書」
- 15) (独)製品評価技術基盤機構(NITE): GHS 関係省庁連絡会議モデル分類結果公表データ
- 16) European Commission, ECB : Classification in Annex I to Directive 67/548/EEC
- 17) NTP : NTP TR 471 (1998)
- 18) DFG : MAK Value Documentations Vol. 10, DFG (1989)
- 19) CICAD 69 (2006), “Cobalt and inorganic cobalt compounds”
- 20) <http://cfpub.epa.gov/ncea/iris>
- 21) <http://oehha.ca.gov/risk/ChemicalID>
- *1)Viegas V, Burzlaff A, Brock TO, et al. 2022a. A tiered approach to investigate the inhalation toxicity of cobalt substances. Tier 3: Inflammatory response following acute inhalation exposure correlates with lower tier data. Regul Toxicol Pharmacol 130:105127. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2022.105127>.
- *2)Viegas V, Burzlaff A, Brock TO, et al. 2022b. Supplemental material: A tiered approach to investigate the inhalation toxicity of cobalt substances. Tier 3: Inflammatory response following acute inhalation exposure

correlates with lower tier data. Regul Toxicol Pharmacol 130 <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2022.105127>.

*3) Kusaka Y, Ichikawa Y, Shirakawa T, et al. 1986a. Effect of hard metal dust on ventilatory function. Br J Ind Med 43(7):486-489.

<https://doi.org/10.1136/oem.43.7.486>.

*4) Li X, Zhao Y, Zhang D, Kuang L, Huang H, Chen W, Fu X, Wu Y, Li T, Zhang J, Yuan L, Hu H, Liu Y, Zhang M, Hu F, Sun X, Hu D. Development of an interpretable machine

learning model associated with heavy metals' exposure to identify coronary heart disease among US adults via SHAP: Findings of the US NHANES from 2003 to 2018. Chemosphere. 2023 Jan;311(Pt 1):137039. doi: 10.1016/j.chemosphere.2022.137039. Epub 2022 Oct 29. PMID: 36342026.

*5) Moulin JJ, Wild P, Romazini S, Lasfargues G, Peltier A, Bozec C, et al. (1998). Lung cancer risk in hard-metal workers. *Am J Epidemiol*. 148(3):241–8. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a009631 PMID:9690360

令和6年度 労災疾病臨床研究補助金事業
遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングの方法に関する調査研究
(220101)

1. 個別化学物質の遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングに関する文献調査

13) コールタール

分担研究者

山本 健也 労働安全衛生総合研究所
化学物質情報管理研究センター

本研究では先行調査結果を踏まえて、コールタールに関する新たな知見の整理を行った。今回の文献調査において、呼吸器腫瘍にかかる知見が補完された。なお、新たにヒトの疫学知見として虚血性心疾患の障害死亡率との関連に係る報告が見られ、今後知見の集積が必要と考えられる。なお、生殖毒性について、動物試験での石炭タール由来製品および石炭タールクレオソートとの関連は明確ではないが、ECHA では含有ベンゾ [a] ピレン濃度に基づく GHS 生殖毒性分類を実施しており、本邦の GHS 政府分類もそれに準じた判断がされている。本物質で想定されている遅発性疾患は、ヒトの疫学知見および動物試験に基づく呼吸器系がんである。非遅発性疾患についてはヒトの知見は十分ではないが、動物試験で最も感受性が高いのは呼吸器であり、急性ばく露の NOAEL は 4.7ppm である。しかし、動物試験での肺の扁平上皮がんは 1.1ppm ばく露群から認められている。

なお GHS 政府分類では眼刺激性が区分 2 の範囲で設定されている。

以上のことより本物質非発がん性の標的影響の評価のみでは遅発性疾患の予防に資することは困難と考えられることから、一次健康診断において肺がんのスクリーニング項目を引き続き実施することが望ましい。

なお、一次健康診断において検査項目の設定が可能な非発がん性の早期健康影響指標の知見に乏しいことから、生物学的モニタリングを含む個人ばく露の正確な評価をすることが推奨される。

A:研究目的

コールタールはタール製品原料、防錆塗料、魚網染料、油煙、燃料として用いられる。本研究では先行調査結果（B-（1））を踏まえて、コールタールに関する新たな知見の整理を行った。

B:研究方法

（1）2002 年以前の文献情報については、
「中央労働災害防止協会 労働衛生調査分析センター 特殊健康診断に係る調査研究事業 個別物質の検討報告書（平成 16 年度報告書）. 別冊. 4-26 コールタール, 平成 17 年 3 月.」を引用の上、その後の知見について加筆した。

（2）2002 年以降の文献情報については、下記の情報を第二次資料とし、第一次資料を選択、入手した。

ECHA-RAC opinion(2011)

ECHA-CLHreport(2011)

IARC-monograph 92, 100F(2012)

（3）National Library of Medicine、PubMed で検索式「(8007-45-2 [rn] OR 65996-93-2 [rn] OR 8021-39-4 [rn] OR 8001-58-9 [rn]) AND (epidemiology OR toxicology OR carcinogen) NOT (measurement method OR determination method OR synthesis OR GC OR GC-MS OR food)」を用い、先行調査が実施された 2002 年以降に発表されたものに絞り込み、特に健診項目への採用が望まれる健康影響（新たな有害性や新たなスクリーニングなど）やヒトの研究でばく露の情報等が含まれているものに関する文献の有無および内容について検討した。

C. 研究結果

2. 対象物質名称

名称：コールタール

別名：（舗装コールタール）（加工コールタール） Coal tar Road tar, Refined tar

化学式：確定不可

分子量：確定不可

CAS 番号：8021-39-4; 8007-45-2; 8001-58-9; 65996-93-2

3. 物理化学的性質

性状 特徴的な臭気のある、無色の液体

性状 黒色粘ちような液体

沸点(°C)

融点(°C)

比重（水=1）

密度（g/cm³）

水への溶解度（g/100mℓ）（温度条件°C）

蒸気圧（kPa）（°C）

相対蒸気密度（空気=1）

20°Cでの蒸気/空気混合気体の相対密度（空気=1）

引火点(°C C.C.) 27～71

発火温度（°C）

爆発限界（vol%空気中）

LogPow(オクタノール/水分配係数)

3. GHS 政府分類(CASRN: 8007-45-2)

急性毒性（経口） 分類できない

急性毒性（経皮） 分類できない

急性毒性（吸入：ガス）
区分に該当しない
（分類対象外）

急性毒性（吸入：蒸気）
分類できない

急性毒性（吸入：粉塵、ミスト）
分類できない

皮膚腐食性/刺激性 区分に該当しない
眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性
区分 2

呼吸器感作性 分類できない

皮膚感作性 分類できない

生殖細胞変異原性 区分 2

発がん性 区分 1A

生殖毒性 区分 1B

特定標的臓器毒性（単回暴露）
区分 3（気道刺激性）

特定標的臓器毒性（反復暴露）
区分 1（呼吸器）、
区分 2（血液系）

誤えん有害性 分類できない

4. 用途

タール製品原料 防錆塗料 魚網染料 油煙 燃料

5 生体影響・代謝

ア) 生体影響

コールタールの組成は複雑であり、炭化水素類、アンモニア、アミン類、硫黄化合物などが含まれる。

注目すべき生体影響は発癌である。原因物質は特定されていないが、多環芳香族炭化水素が有力な原因物質と考えることについては異論がないと思われる。

IARC は動物実験と変異原性試験に関する研究報告を以下のように要約している (IARC 1985)。

マウスの皮膚塗布試験で、3 種類の高温タール (1 つは非抽出物と 2 つはベンゼン抽出物) の全てで皮膚腫瘍 (がんを含む) が発生した。5 種類の溶鉱炉タールと 2 種類の溶鉱炉タール抽出物の全てで皮膚腫瘍 (がんを含む) が発生した。

マウスの皮膚塗布試験で、5 種類の治療用コールタール調合剤の全てで皮膚腫瘍 (がんを含む) が発生した。

マウスの皮膚塗布試験で、2 種類の不特定コールタールで皮膚腫瘍 (がんを含む) が発生した。1 種類の不特定コールタールでラットの皮膚塗布試験で、肺腫瘍が発生したが、皮膚腫瘍は発生しなかった。ウサギの眼への塗布試験で、1 種類の不特定コールタールで腫瘍が発生した。

1 つのマウスの筋肉内曝露試験で、コールタールヒューム濃縮物で肉腫が発生した。

マウスの皮膚塗布試験で、5 種類のクレオソートとクレオソート油の全てで皮膚腫瘍 (がんを含む) が発生した。マウスの皮膚塗布試験で、このうち 1 種類のクレオソートでは肺腫瘍も発生した。2 つの限定的な実験では、クレオソート油の基本分画はマウスの皮膚に対する発癌性はなかった。

2 つのマウスの皮膚塗布試験で、アントラセン油で皮膚腫瘍 (がんを含む) が発生した。

マウスの皮膚塗布試験で、6 種類のコールタール・ピッチと 3 種類のコールタール・ピッチ抽出物で皮膚腫瘍 (がんを含む) が発生した。別々の研究で屋根用タール・ピッチのイニシエーションとプロモーション活性の両方が示された。

1 つのマウスの全身曝露実験で、ピッチパウダーで皮膚腫瘍 (がんを含む) が発生した。

低温度タールの蒸留分画とあるいはそれらの抽出生成物については、データがない。

治療用コールタールとコールタールシャンプー抽出物は、代謝活性化法でネズミチフス菌において変異原性を示した。コールタール調合剤と紫外線の併用療法を行っている患者の尿抽出物はネズミチフス菌において変異原性を示した。

コールタール・ピッチ抽出物は、代謝活性化法でネズミチフス菌において変異原性を示した。

屋根用タール排気ガス抽出物は、代謝活性化法でネズミチフス菌において変異原性を示した。代謝活性化の有無に関わらず、他の 2 つの変異現性試験において変異原性を示し、哺乳類の培養細胞で姉妹染色分体交換を引き起こした。シリアハムスターの胚細胞でのウイルス形質転換が増強された。統計学的には有意ではない形質転換巢の増加が BALB/c 3T3 細胞で観察された。シリアハムスターの培養胚細胞での DNA 断片化は起こさなかった。

クレオソートとコールタール・クレオソート混合物は、代謝活性化法で、ネズミチフス菌において変異原性を示し、マウスリンパ腫 L5178Y 系で陽性であった。クレオソート曝露ラットの尿は代謝活性化法でネズミチフス菌において変異原性を示した。

IARC は疫学研究について、以下のように要約している (IARC 1985)。

1946 年の英国の死亡研究では、ピッチに曝露されているパテント燃料作業員での陰嚢癌リスクの大きな増加が観察された。さらに、職業的にコールタールと、あるいはピ

ッチに曝露された作業員での皮膚癌（陰嚢癌を含む）の症例報告が多数、発表されている。

米国の屋根職人のコホート研究では、肺癌リスクの増加、口腔癌、喉頭癌、胃癌、皮膚癌、膀胱癌、白血病のリスクの増加が示唆されている。屋根職人についての他の疫学研究も肺癌、喉頭癌、口腔癌の過剰リスクを支持している。屋根職人はピッチの混合物だけでなく、ビチューメンや他の成分にも曝露されている。

タール蒸留作業員とバテント燃料作業員での1つの研究は、膀胱癌のわずかな増加を示した。石油あるいはタールあるいはピッチに曝露されている作業員では、腎盂癌のリスクの上昇も観察された。

様々な皮膚疾患の治療のためにタール軟膏を使用している患者における皮膚癌の症例報告が数多くある。

多種類の職業についての死亡研究は、クレオソート曝露レンガ製造作業員で陰嚢癌の死亡リスクが増加することを示した。悪性上皮腫（3分の1は陰嚢癌）がクレオソート曝露作業員の症例報告で発表されてきた。コホート研究についてはサンプルサイズが少ない。

米国の Agency for Toxicological Profile Information Sheet (ATSDR) では人への健康影響について、以下のように要約している(ATSDR 2002)。

さまざまな職場環境でコールタール・クレゾール、コールタール、コールタール・ピッチ、コールタール・ピッチ揮発物に曝露された作業員での研究では、気道、皮膚、肺、脾臓、腎臓、陰嚢、前立腺、直腸、膀胱、中枢神経系など多くの組織のがんリスクの上昇が観察されている。また、白血病、リンパ腫も報告されている。しかし職業曝露者での研究には、曝露量が明確でない、混合曝露である、交絡要因があるなどの問題がある。吸入曝露による影響はコールタール治療を行っている患者にはみられない。

皮膚への接触による皮膚癌については、曝露作業員とコールタール治療を行っている患者の両方でみられている。クレオソートを塗布した針を口でくわえる魚の網を修理する作業員グループに口唇の癌もみられている。

悪性腫瘍以外の影響としては、皮膚炎などの皮膚障害、肺機能障害が報告されている。曝露期間や量反応関係については、コークス炉やアルミニウム精錬工場での排気ガス曝露者での疫学研究が参考になる。この場合は、粒子状またはガス状の物質の吸入曝露濃度が指標とした研究である。

曝露期間については、職業性腫瘍の発症には少なくとも1-5年の曝露が必要であるという指摘がある(Hueper 1949)。米国のコークス炉作業員での研究でも5年あるいはそれ以上の曝露で腎癌、肺癌が発生しやすいとされている(Redmond et al. 1976)。

量反応関係については、以下のような報告がある。

アルミニウム精錬業における報告によると、タール濃度 27 - 2130 mg/m³, BaP 濃度 0.6 - 56 µg/m³ で肺癌死亡の上昇が認められたとされている(Konstantinov and Kuzminykh 1971)。

米国の製鉄所のコークス炉作業員における報告では、コールタール・ピッチ揮発物累積曝露量（Σ平均ベンゼン可溶成分曝露濃度×曝露月数）と癌死亡との関係について検討している。白人では累積曝露量と肺癌死亡率に関係は認められなかった。非白人では、累積曝露量 199 mg/m³-months 以下の作業員では、対照群とほぼ同じ死亡率（4.0×10⁻³）であった。累積曝露量 200 - 499 mg/m³-months では 12.9×10⁻³、500 - 699 mg/m³-months では 24.9×10⁻³、700 mg/m³-months 以上では 54.6 x 10⁻³ であった(Mazumadar et al. 1975)。

カナダのアルミニウム還元プラント作業員における報告では、膀胱癌の SIR と脳腫瘍の SMR が有意に高かった。コールタール・ピッチ揮発物累積曝露量（ベンゼン可溶成

分濃度×従事年数)が5-9.99 mg/m³-years 曝露群においては膀胱癌の SIR が 1.31 (0.23 - 4.12)、10 mg/m³-years 以上の曝露群では 5.00 (2.61 - 8.72) と有意に増加していた。肺癌については、累積曝露量との弱い関係は認められたが、統計学的に有意ではなく、喫煙の調整を行なっても変わらなかった(Spinelli et al. 1991)。

カナダのアルミニウム精錬所での肺癌の症例対照研究では、ベンゼン可溶成分の累積曝露量が 1 mg/m³-years 未満の群に比べて、1 - 9 mg/m³-years 群の喫煙調整後オッズ比は 1.15 (95%信頼区間 0.84 - 1.59)、10 - 19 mg/m³-years の群では、2.25 (95%信頼区間 1.50 - 3.38) であった。しかし、20 mg/m³-years 以上では更なる上昇は認められなかった (Armstrong 1994)。さらに、上記集団で膀胱癌の症例対照研究を行った。ベンゼン可溶成分の累積曝露量が 0 - 0.9 mg/m³-years の群に比べて 1.0 - 9.9 mg/m³-years の群の喫煙調整後オッズ比は 1.60 (0.85 - 2.99)、10.0-19.9 mg/m³-years の群では 3.85 (1.84 - 8.09)、20.0 - 29.9 mg/m³-years の群では 7.31 (3.56 - 14.99)、30.0 mg/m³-years 以上の群では 5.18 (2.47 - 10.89) であった(Tremblay et al. 1995)。

多環芳香族炭化水素 (PAH) に曝露された労働者におけるホジキンリンパ腫 (HL)、非ホジキンリンパ腫 (NHL)、白血病、または多発性骨髄腫 (MM) の発生率または死亡率に関する結果を報告した職業コホート研究 41 件 (鉄鋼鑄造工場 12 件、アルミニウム工場 11 件、コークス工場 6 件、炭素電極製造工場 6 件、アスファルト作業員 2 件、クレオソート曝露作業員 2 件、タール蒸留工場作業員 1 件、タール蒸留工場作業員と屋根工を評価した研究 1 件) の系統的レビューの結果、高 PAH 曝露を伴う職業または産業に従事する労働者において、リンパ系および造血系腫瘍の有意な過剰リスクは認められなかった。クレオソート曝露労働者の非ホジキンリンパ腫 (NHL) におけるメタ RR は 2.01 (95%CI 0.96-4.22) であ

り、高濃度の PAH 曝露と血液系腫瘍との間には関連性が認められなかった*1)。

カナダ・キティマットのアルミニウム製錬所コホート (n = 7,026) と全国死亡データベース (1957-1999 年) をリンクした研究において、PAHs の急性および慢性曝露が心肺死亡率に与える影響が検討した結果、標準化死亡比の増加は見られなかったが、虚血性心疾患 (IHD) 死亡 (n = 281) は、ベンゾ [a] ピレン (B (a) P) の累積曝露量が高いカテゴリーで有意に関連していた (ハザード比 = 1.62、95%信頼区間:1.06、2.46)。追跡調査を現役就業者に限定した場合の最高累積 B (a) P 曝露群における IHD のハザード比は 2.39 (95%信頼区間:0.95、6.05) であった。高曝露職業環境において、IHD は PAH 長期曝露との関連が示唆された*2)。

雌のウィスターラットを、ベンゾ (a) ピレン (BaP) を 20 または 46 マイクログラム/立方メートルを含む石炭タール/ピッチ凝縮物 (CTP) エアロゾルに、他の多環式芳香族炭化水素 (PAH) と共に、1 日 17 時間、週 5 日、10 または 20 ヶ月間曝露させた後、それぞれ最大 20 または 10 ヶ月間、それぞれに曝露させた。吸入した BaP の累積用量は、BaP 曝露濃度と総曝露時間の積で算出し、4 つの曝露群の吸入 BaP の累積用量はそれぞれ 71、142、158、321 mg BaP/m³・h であり、対応する肺腫瘍率は 4.2%、33.3%、38.9%、97.2% であった。対照群では肺腫瘍は認められなかった*3)。

カーボンブラック (CB) 粒子、PAH 含有の硬質石炭タールピッチ凝縮エアロゾル (T-P エアロゾル) および CB と T-P エアロゾルの混合物、ならびに T-P エアロゾルと NO₂、SO₂、ホルムアルデヒドの混合物を雌の Wistar ラットに 43 週間吸入曝露した結果、対照群では肺腫瘍は発生しなかったが、T-P エアロゾルに 20 または 50 μg BaP /m³を含むばく露では 43 週間曝露後の肺腫瘍率はそれぞれ 4%と 39%であった*4)。

雌雄 CD ラット各群 20 匹に 0、4.7、48、

102ppm を 13 週間吸入ばく露した試験では、4.7ppm ばく露群以上で肺の慢性炎症、鼻腔内の上皮増殖、扁平上皮化生をみとめ、LOAEL は 4.7ppm とされた*5)。

石炭タール由来製品および石炭タールクレオソートは、マウスにおける生殖能力に影響を及ぼさなかった (NOAEL はそれぞれ 344 mg/kg 体重/日および 100 mg/kg)。多世代研究において、クレオソートはラットの生殖能力に影響を及ぼした (投与量 25 mg/kg 体重/日)。ただし、この投与量は母体毒性量 (75 mg/kg 体重/日) 未満であった。GHS 分類の根拠として、オランダは CLP 規則を参照し、生殖毒性物質として分類された物質 (不純物) が 0.3%を超える物質を生殖毒性物質として分類することを推奨しています。CTPHT (pitch, coal tar, high temp.) にはベンゾ [a] ピレンが最大 1.5%含まれており、これは生殖毒性物質 (Repr.1B、H360FD) を含むため、CTPHT を CLP 規則に従い生殖毒性物質 (Repr.1B、H360FD) に分類し、指令 67/548/EEC に従いカテゴリー2 生殖毒性物質 (T、R60/61) に分類することを提案する。CTPHT 自体に関する生殖毒性の可能性を評価する十分な有効な実験的または疫学的研究が利用できないため、RAC は CLP 規則に基づき提案された分類 (Repr.1B、H360FD) に同意し、ベンゾ [a] ピレン含有量に基づき、指令 67/548/EEC に従いカテゴリー2 生殖毒性 (T、R60/61) に分類することを提案する*6)。

イ) 代謝

a) 影響に関連する代謝

コールタールの組成は複雑であり、全てを網羅することはできないため、ここでは多環芳香族炭化水素についてのみ触れる。

コールタール中の代表的な化学発がん物質であるベンゾ [a] ピレン (BaP) は、脂溶性で体内に蓄積する。あるいは、代謝により水溶性となり尿中、便中に排泄される。第一相酵素により代謝され、エポキシド、フェノール、ジヒドロジオール、ジオールエ

ポキシド、テトロールとなる。続いて、第二相酵素によりジオールエポキシドはグルタチオン抱合を受けて水溶性のメルカプツール酸として排泄される。フェノールはグルクロン酸や硫酸抱合体として排泄される。一方、ジオールエポキシドは DNA との結合性が高まり、DNA 付加体を形成する (市場 2003)。他の多環芳香族炭化水素類も同様の代謝を受ける。

b) バイオロジカルモニタリングに関連する代謝

曝露指標として、多環芳香族炭化水素の水酸化代謝物、とくにピレンの代謝物である 1-hydroxypyrene (1-OHP) に関する研究が多く報告されている。

1-OHP 抱合体がピレンの主な尿中代謝産物であるという報告が多く、尿中 1-OHP の 80 - 90%がグルクロン酸抱合体であると報告されている。ただし、1-OHP 抱合体のうち尿中への排泄は 2.9 - 4.5%という報告もある。尿中 1-OHP の半減期は曝露者で 4 - 35 時間と報告され、連続した作業日の後半に濃度が高くなる (原 2000)。

中国での調査では、尿中 1-OHP 濃度と気中ピレンおよび BaP 濃度とは高い相関があった (Zhao et al. 1990)。

コークス炉作業員でのデータをもとに、タール 0.2 mg/m³ に曝露した場合の尿中 1-OHP は 2.3 μmol/mol クレアチニンになることが示されている。また、この時の曝露者の肺癌相対危険度は 1.3 に相当するとされている (Jongeneelen 1992)。

ドイツ工業地帯 (Bottrop 市) の主婦での調査では、喫煙者の尿中 1-OHP、4-hydroxyphenanthrene (4-HOPhe) 濃度は非喫煙者より有意に高値であった (Gundel et al. 1996)。

黒煙電極プラント作業事業者の調査では、総多環芳香族炭化水素 (8 種類) の個人曝露濃度 (中央値) は、焼き付け作業 29.3 μg/m³、注入作業 23.4 μg/m³、粉碎作業 5.2 μg/m³、黒煙化作業 1.3 μg/m³、調合作業 0.42 μg/m³ で、これに対応する尿中 1-

OHP 濃度 (中央値) は 23.4、22.0、9.6、1.8、2.3 $\mu\text{g/g}$ クレアチニンで個人曝露濃度と比較的よく相関した。気中 BaP 濃度 2 $\mu\text{g/m}^3$ が尿中 1-OHP 20-74 $\mu\text{g/g}$ クレアチニン濃度に相当した。なお、PAHs の皮膚吸収の可能性も示された。また、尿中 Phenanthrene については、3-HOPhe 43%、1-HOPhe 29%、2+9-HOPhe 24%、4-HOPhe 4%であった (Angerer et al. 1997)。日本のごみ収集車作業者の調査では、平均曝露濃度は BaP 4.9 ng/m^3 (2.5-10.5 ng/m^3)、ピレン 38.69 ng/m^3 (10.3-70.3 ng/m^3) で一般的な都市の市街地での曝露と類似していた。尿中 1-OHP 平均濃度は、喫煙作業 0.21 (0.01 - 0.51)、非喫煙作業 0.15 (0.07 - 0.48)、喫煙対照者 0.17 (0.04-0.62)、非喫煙対照者 0.09 (0.03-0.26) $\mu\text{mol/mol}$ クレアチニンであった。喫煙者の尿中 1-OHP と尿中コチニン濃度レベルには有意な相関があった (Hara et al. 1997)。

炭素電極生産工場での調査では、多環芳香族炭化水素曝露濃度に応じて尿中 1-OHP の増加が観察された (van Delft et al. 1998)。電極ペースト作業での調査では、保護マスクを用いることによって、尿中 1-OHP は平均 41% 減少した。尿中 1-OHP は作業部門で異なり、0.7 - 69.6 $\mu\text{mol/mol}$ クレアチニンの範囲であった。気中ピレン濃度、喫煙習慣、仕事部門、マスクの使用、仕事の変動、年齢が尿中 1-OHP を説明する変数であった (Bentsen et al. 1998)。

中国のコークス炉での調査では、気中多環芳香族炭化水素曝露濃度の異なる作業場所の尿中 1-OHP の平均レベルは、気中ピレン濃度、気中 BaP 濃度の傾向とよく一致していた。コークス炉のうち最も気中多環芳香族炭化水素濃度が低い炉底部作業者の尿中 1-OHP は 4.0、対照群では 0.6 $\mu\text{mol/mol}$ クレアチニンであった (Pan et al.)。作業者と対照者の区分はおおよそ 3 $\mu\text{mol/mol}$ クレアチニンであった (Hara et al. 1998)。

電極ペーストプラント作業での調査では、

気中微粒子の総多環芳香族炭化水素平均濃度は 38 $\mu\text{g/m}^3$ 、BaP は 0.3 $\mu\text{g/m}^3$ であった。尿中 1-OHP 平均濃度は作業前 3.9 $\mu\text{mol/mol}$ クレアチニン、作業後 10.2 $\mu\text{mol/mol}$ クレアチニンであった。尿中 1-OHP と 2+3-OHPhe 及び 1+9-OHPhe とは有意な相関が認められた。尿中 1-OHP 濃度と気中ピレン濃度とは相関がなく、皮膚吸収が示唆された。尿中 BaP-tetrol は検出されなかった (Bentsen-Farmen et al. 1999)。白血球 DNA 付加体についても、多くの観察研究がある (市場 2000)。しかし、最も頻繁に利用されている測定法であるポストラベリング法が信頼性に欠け、曝露指標としての妥当性の研究が現状では十分であるとはいえない。新たな分析方法についての報告もみられるため、今後の検討課題である。一般的に、曝露影響の早期発見のための生物学的モニタリングの指標には、末梢血リンパ球あるいは口腔脱落細胞や気管支肺胞洗浄液中のリンパ球の遺伝子毒性試験が考えられる。これについては多くの報告がある。しかし、感度特異度について評価を行うだけの十分な証拠がないのが現状である。ウ) 量影響関係・量反応関係および標的臓器

a) 量影響関係・量反応関係

皮膚への接触については曝露量の評価が困難である。気中濃度と肺癌、膀胱癌のリスクに関しては量反応関係が確認されている。

b) 標的臓器

皮膚、肺。その他、上気道、腎臓、膀胱を示唆する研究がある。

エ) 影響の自然史

腫瘍発生に必要な曝露期間についてはいくつかの報告があるが、曝露状況が異なる場面にも適用できるという根拠はない。これまでの報告の中では、発症には少なくとも 1 - 5 年 (Hueper 1949)、5 年以上 (Redmond et al. 1976) という指摘がある。

D. 考察

現行法でのコールタールの標的健康影響は「呼吸器系の障害 (腫瘍等)」「消化器系

の障害」「眼の障害」「皮膚の障害」が想定されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表3に定められている（業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く）。また基発 0329 第 32 号（令和 5 年 3 月 29 日付）では「前眼部障害、皮膚障害、皮膚感受性、消化器系障害、血液系障害、気道障害、肺障害、発がんのおそれ」と整理されている。

<別表 3>

三 コールタールによる胃腸症状、呼吸器症状、皮膚症状等の既往歴の有無の検査

四 食欲不振、せき、たん、眼の痛み等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査

五 露出部分の皮膚炎、にきび様変化、黒皮症、いぼ、潰瘍、ガス斑等の皮膚所見の有無の検査

六 令第二十三条第六号の業務に五年以上従事した経験を有する場合は、胸部のエックス線直接撮影による検査

<別表 4>

二 医師が必要と認める場合は、胸部のエックス線直接撮影若しくは特殊なエックス線撮影による検査、喀痰かくたんの細胞診、気管支鏡検査又は皮膚の病理学的検査

ア. 新たな標的健康影響の知見の検討

今回の文献調査において、呼吸器腫瘍にかかる知見が補完された。なお、新たにヒトの疫学知見として虚血性心疾患の障害死亡率との関連に係る報告が見られ、今後知見の集積が必要と考えられる。なお、生殖毒性について、動物試験での石炭タール由来製品および石炭タールクレオソートとの関連は明確ではないが、ECHA では含有ベンゾ [a] ピレン濃度に基づく GHS 生殖毒性分類を実施しており、本邦の GHS 政府分類もそれに準じた判断がされている。

イ. 遅発性疾病・早期健康影響に係る検討

本物質で想定されている遅発性疾病は、ヒトの疫学知見および動物試験に基づく呼吸器系がんである。非遅発性疾病についてはヒトの知見は十分ではないが、動物試験で最も感受性が高いのは呼吸器であり、急性ばく露の NOAEL は 4.7ppm である。しかし、動物試験での肺の扁平上皮がんは 1.1ppm ばく露群から認められている。

なお GHS 政府分類では眼刺激性が区分 2 の範囲で設定されている。

E. 結論

以上のことより本物質非発がん性の標的健康影響の評価のみでは遅発性疾病の予防に資することは困難と考えられることから、一次健康診断において肺がんのスクリーニング項目を引き続き実施することが望ましい。

なお、一次健康診断において検査項目の設定が可能な非発がん性の早期健康影響指標の知見に乏しいことから、生物学的モニタリングを含む個人ばく露の正確な評価をすることが推奨される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 引用文献一覧

Angerer, J., C. Mannschreck, et al. Occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in a graphite-electrode producing plant: biological monitoring of 1-hydroxypyrene and monohydroxylated metabolites of phenanthrene. Int Arch Occup Environ Health 1997;69:323-31.

Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for wood creosote, coal tar creosote, coal tar, coal tar pitch, and coal tar pitch volatiles. Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease

- Registry, 2002.
- Bentsen, R., H. Noto, et al. The effect of dust-protective respirator mask and the relevance of work category on urinary 1-hydroxypyrene concentration in PAH exposed electrode paste plant workers. *Ann Occup Hyg* 1998;42:135-44.
- Bentsen-Farmen, R., I. Botnen, et al. Detection of polycyclic aromatic hydrocarbon metabolites by high-pressure liquid chromatography after purification on immunoaffinity columns in urine from occupationally exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1999;72:161-8.
- Gundel, J., C. Mannschreck, et al. Urinary levels of 1-hydroxypyrene, 1-, 2-, 3-, and 4-hydroxyphenanthrene in females living in an industrial area of Germany. *Arch Environ Contam Toxicol* 1996;31:585-90.
- 原. 多環芳香族炭化水素の内部曝露評価. In: 花岡, 編. 環境発がんのブラックボックスをさぐる. 川崎: 労働科学研究所, 2000:21-42.
- Hara, K., T. Hanaoka, et al. urinary 1-hydroxypyrene as a biomarker for exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in Chinese coke oven workers. *Nagoya Med J* 1998;42:157-169.
- Hara, K., T. Hanaoka, et al. Urinary 1-hydroxypyrene levels of garbage collectors with low-level exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Sci Total Environ* 1997;199:159-64.
- Hueper, W. Occupational cancer hazards found in industry. *Ind Hyg Newsletter* 1949;9:7-12.
- IARC. Polynuclear aromatic compounds, Part 4, Bitumens, coal-tars and derived products, shale-oils and soots, 1985.
- 市場. DNA 付加体. In: 花岡, 編. 環境発がんのブラックボックスをさぐる. 川崎: 労働科学研究所, 2000:75-104.
- 市場. Banz[a]pyrene. In: 荻野・小栗, 編. 環境化学物質の代謝とその周辺. 東京: 日本公衆衛生協会 2003:1-12.
- Jongeneelen, F. Biological exposure limit for occupational exposure to coal tar pitch volatiles at cokeovens. *Int Arch Occup Environ Health* 1992;63:511-6.
- Konstantinov, V. and A. Kuzminykh. Tarry substances and 3,4-benzpyrene in the air of electrolytic shops of aluminium workers and their carcinogenic significance. *Hyg Sanit* 1971;36:368.
- 久道. 新たながん検診手法の有効性の評価, 東京: 日本公衆衛生協会, 2001.
- Levin, J. First international workshop on hydroxypyrene as a biomarker for PAH exposure in man--summary and conclusions. *Sci Total Environ* 1995;163:164-8.
- Mazumadar, S., C. Redmond, et al. An epidemiological study of exposure to coal tar pitch volatiles among coke oven workers. *J Air Pollut Cont Assoc* 1975;25:382-389.
- Pan, G., T. Hanaoka, et al. A study of multiple biomarkers in coke oven workers--a cross-sectional study in China. *Carcinogenesis* 19:1963-8.
- Redmond, C., B. Strobino, et al. Cancer experience among coke by-product workers. *Ann N Y Acad Sci* 1976;271:102-15.
- Spinelli, J., P. Band, et al. Mortality and cancer incidence in aluminum reduction plant workers. *J Occup Med* 1991;33:1150-5.
- Tremblay, C., B. Armstrong, et al. Estimation of risk of developing bladder cancer among workers exposed to coal tar pitch volatiles in the primary aluminum industry. *Am J Ind Med* 1995;27:335-48.
- van Delft, J., M. Steenwinkel, et al. Monitoring of occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in a carbon-electrode manufacturing plant. *Ann Occup Hyg* 1998;42:105-14.

Zhao, Z., W. Quan, et al. Urinary 1-hydroxypyrene as an indicator of human exposure to ambient polycyclic aromatic hydrocarbons in a coal-burning environment. *Sci Total Environ* 1990;92:145-54.

*1) Alicandro G, Rota M, Boffetta P, La Vecchia C. Occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and lymphatic and hematopoietic neoplasms: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Arch Toxicol*. 2016 Nov;90(11):2643-2656. doi: 10.1007/s00204-016-1822-8. Epub 2016 Aug 16. PMID: 27530719.

*2) Friesen MC, Demers PA, Spinelli JJ, Eisen EA, Lorenzi MF, Le ND. Chronic and acute effects of coal tar pitch exposure and cardiopulmonary mortality among aluminum smelter workers. *Am J Epidemiol*. 2010 Oct 1;172(7):790-9. doi: 10.1093/aje/kwq208. Epub 2010 Aug 11. PMID: 20702507; PMCID: PMC2984260.

*3) Heinrich U, Roller M, Pott F. Estimation

of a lifetime unit lung cancer risk for benzo(a)pyrene based on tumour rates in rats exposed to coal tar/pitch condensation aerosol. *Toxicol Lett*. 1994 Jun;72(1-3):155-61. doi: 10.1016/0378-4274(94)90023-x. PMID: 8202928.

*4) U. Heinrich, D. L. Dungworth, F. Pott, L. Peters, C. Dasenbrock, K. Levsen, W. Koch, O. Creutzenberg, A. Schulte, The Carcinogenic Effects of Carbon Black Particles and Tar-Pitch Condensation Aerosol after Inhalation Exposure of Rats, *The Annals of Occupational Hygiene*, Volume 38, Issue inhaled_particles_VII, January 1994, Pages 351–356,

*5) EPA. 1995c. Data evaluation record: Thirteen week subchronic inhalation toxicity study on North American P2 creosote [MRID43600901]. U.S. Environmental Protection Agency.

*6) Committee for Risk Assessment(RAC), Opinion proposing harmonised classification and labelling at Community level of pitch, coal tar, high temp. (CTPHT), ECHA/RAC/CLH-O-0000001380-85-03/F, Adopted 21 November 2011.

令和6年度 労災疾病臨床研究補助金事業
遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングの方法に関する調査研究
(220101)

1. 個別化学物質の遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングに関する文献調査

14) 酸化プロピレン

分担研究者

上野 晋 産業医科大学産業生態科学研究所
職業性中毒学研究室
山本 健也 労働安全衛生総合研究所
化学物質情報管理研究センター

研究要旨

本研究では先行調査結果を踏まえて、酸化プロピレンに関する新たな知見の整理を行った。今回の文献調査において、動物試験およびヒトの職業ばく露の疫学において新たな知見は得られなかった。なお PubMed 検索において 2010 年以降の検索結果ヒットした 37 件のうち、ばく露による健康影響に係る知見は、子供の尿中 2-HPMA と学習障害にかかる横断研究 1 件であるが、本知見から職業ばく露での関連を検討することは困難であり、職域における化学物質の健康影響モニタリングに係る新たな標的健康影響に資する知見は見られなかった。

本物質で想定されている遅発性疾病は、動物の発がん試験における気道上皮の過形成等変性所見である。これらについて、ヒトにおける健康影響の知見は限定的であるが、眼刺激性および皮膚刺激性がそれぞれ GHS 区分 1 および区分 2 の範囲で設定されている。また、GHS では皮膚感作性が区分 1 とされていることから、自他覚症状において眼および皮膚の所見の確認をすることは、早期健康影響の把握をするうえで重要と考えられる。特定標的臓器毒性、発がん性および生殖毒性ではヒトの知見は得られておらず、動物試験で影響の見られる結果は上記の刺激性に比して高濃度のばく露によるものであると評価できる。

以上より、現行法規の標的健康影響のうち、遅発性疾病の予防に資する標的健康影響としての早期健康影響は「眼・上気道の刺激」「皮膚の刺激」にかかる自他覚症状であり、これらを引き続き健康診断項目を一次健診項目として設定することが望ましい。また動物試験に基づく発がん等について、比較的高濃度ばく露によると考えられることから自他覚症状のモニタリングに基づくばく露防止対策が奏功すると考えられる一方、本物質による遺伝毒性発がん性の可能性を否定できないことから、引き続き過剰なばく露が見られた際の二次健康診断項目として設定することが望ましい。

A:研究目的

酸化プロピレンは燻蒸剤として、またウレタンフォーム、プロピレングリコール、プロピレングリコールエーテル、界面活性剤、洗剤の製造で利用され、特殊タピオカでんぷんや合成潤滑剤にも使われる。また、滅菌剤や消毒薬、および電子顕微鏡の試料調製で溶媒として利用される。現在、特定化学物質障害予防規則において、特定化学物質第2類物質の特定第2類物質、かつ特別管理物質に指定されている物質である。本研究では以下B-（1）の先行調査結果を踏まえて、酸化プロピレンに関する新たな知見の整理を行った。

B:研究方法

4. 酸化プロピレンは2002年以降に新たに特定化学物質に指定された物質であることから、厚生労働省の化学物質リスク評価事業におけるリスク評価書・有害性評価書（2010）踏まえ、新たな知見を加筆した。
5. 文献情報については、2010年以降のリスク評価書等の収集を行った。
6. PubMedを用いての系統的文献検索として、検索式「75-56-9 [rn] AND (epidemiology OR toxicology OR carcinogen) NOT (measurement method OR determination method OR synthesis OR GC OR GC-MS OR food)」を用い、い先調査が実施された2010年以降に発表されたものに絞り込み、特に健診項目への採用が望まれる健康影響（新たな有害性や新たなスクリーニングなど）やヒトの研究でばく露の情報等が含まれているものに関する文献の有無および内容について検討した。

C. 研究結果

4. 対象物質名称

名称：酸化プロピレン（Propylene Oxide）

別名：プロピレンオキシド、1,2-プロピレンオキシド、1,2-エポキシプロパン、メチルオキシラン

化学式：C₃H₆O

分子量：58.08

CAS 番号：75-56-9

5. 物理化学的性質

外観：特徴的な臭気のある、揮発性の高い無色

の液体

融点：-104°C

比重（水＝1）：0.8 引火点：-37°C（C.C.）

沸点：34°C 発火点：449°C

蒸気圧（20°C）：59 kPa 爆発限界（空气中 vol%）：2～38.5

蒸気密度（空気＝1）：2.0 溶解性（水）：40.5g/100 ml（20°C）

換算係数：1ppm＝2.42 mg/m³（20°C）、2.38 mg/m³（25°C） 1mg/m³＝0.41 ppm（20°C）、0.42 ppm（25°C）

分配係数 log Pow：0.03

6. GHS 政府分類

急性毒性（経口）	区分4
急性毒性（経皮）	区分3
急性毒性（吸入：ガス）	区分に該当しない（分類対象外）
急性毒性（吸入：蒸気）	区分4
急性毒性（吸入：粉塵、ミスト）	分類できない
皮膚腐食性／刺激性	区分2
眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性	区分1
呼吸器感作性	分類できない
皮膚感作性	区分1
生殖細胞変異原性	区分2
発がん性	区分2
生殖毒性	区分2

特定標的臓器毒性（単回暴露）

区分 3（気道刺激性、麻酔作用）

特定標的臓器毒性（反復暴露）

分類できない

誤えん有害性

分類できない

4. 用途

プロピレングリコール、プロピレンハロヒドリン、イソプロパノールアミン、オキシエステル類、オキシエーテル類、アリルアルコール、プロピオンアルデヒド、アセトン、プロピレンカーボネート、顔料、医薬品の中間体、殺菌剤の原料 1)

プロピレンオキシドは燻蒸剤として、またウレタンフォーム、プロピレングリコール、プロピレングリコールエーテル、界面活性剤、洗剤の製造で利用され、特殊タピオカでんぷんや合成潤滑剤にも使われる。また、滅菌剤や消毒薬、および電子顕微鏡の試料調製で溶媒として利用される 2)。

5. 生体影響

ア. 急性毒性

吸入による LC50 はマウス／ラットでそれぞれ 1,740ppm（4 H）／4000ppm（4 H）、経口の LD50 はそれぞれ 630mg/kg／520-1,140 mg/kg である 2)。

イ. 皮膚腐食性／刺激性

ウサギの無傷な皮膚を剃毛し、10%または 20%酸化プロピレン水溶液を塗布後、プラスチック製カバーで密封し、6 分間以上ばく露させると、充血や浮腫が生じた。もっとも重度のばく露 部位では痂皮形成が生じた 3) ヒトへの影響 皮膚、眼、粘膜に対する刺激作用が知られている 2)。アレルギー性接触皮膚炎が報告されており、表皮の海綿症、皮膚の浮腫、単核細胞を伴う血管 周囲の浸潤がみられて

いる 2)。

ウ 眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性

眼及び皮膚に重度の刺激性を示す。ヒトへの影響 皮膚、眼、粘膜に対する刺激作用が知られている 2)。1,500 ppm の酸化プロピレンに 15 分間ばく露した場合、初期には肺と眼への刺激が見られる 2)。ヒトでは酸化プロピレンへのばく露により、角膜熱傷をきたした 3)。

エ 呼吸器感作性または皮膚感作性

ヒトへの影響 ACGIH（2004 年）は感作性物質に分類されており、している 3)。

オ 生殖細胞変異原性

生殖細胞変異原性/発がん性/遺伝毒性参考資料 In vitro ではネズミチフス菌（サルモネラ菌）TA1535/pSK1002 試験と HGPRT 遺伝子突然変異試験で陽性、ラット肝細胞、CHO 細胞、ヒトリンパ球培養細胞でいずれも染色体異常の誘発が報告されている 2)。In vivo ではマウスを用いる小核試験で 100-500 mg/kg の範囲で小核の誘発は認められていないが、CD-1 雄マウスに 300 mg/kg の腹腔内投与では小核の誘発が示されている。SD 雄ラットを 298 ppm に 7 時間/日×5 日間吸入ばく露した場合や CD-1 雄マウスに 50-250mg/kg を 14 日間経口投与した場合にいずれも優性致死は陰性を示している。マウスを 298ppm に 7 時間/日×5 日間/週×1-9 週間吸入ばく露した実験で精子頭部の異常頻度の増加 は認められていない。サルを用いる長期吸入ばく露実験でも精子頭部の異常、末梢血の染色体 異常及び姉妹染色分体交換の頻度の増加はいずれも認められていない 2)。

カ 発がん性

【動物試験】

(1) 吸入ばく露

NTP で実施した雌雄の B6C3F1

マウスを 200、400 ppm に 6 時間/日×5 日/週×103 週間ばく露した実験では、雌雄の 400 ppm 群で鼻腔の血管腫の発生率が有意に増加し、雄の 400ppm 群では鼻腔の血管肉腫の発生率が有意に増加している。その他、雄の 400 ppm 群で鼻腔の扁平上皮がんが 1/50、鼻腔の乳頭腫が 1/50 みられ、雌の 400 ppm 群では鼻腔の腺がんが 2/50 みられている 4)。同様に NTP で実施した雌雄の F344 ラットを 200、400 ppm に 6 時間/日×5 日/週×103 週間ばく露した実験では、雌の 400 ppm 群で鼻腔の乳頭腺腫の発生率が有意に増加している 4)。

(2) 経口投与

雌の SD ラットに 15、60 mg/kg/week で 112 週間投与した実験では、前胃の扁平上皮がんの発生率が用量に相関して増加している 2)。

(3) 皮下投与

雌の NMRI マウスに 0.1、0.3、1.0、2.5 mg/マウスで 1 回/週×95 週間投与した実験では、1.0 mg/マウス以上の群で皮下の線維肉腫の発生率が有意に増加している 2)。

なお、本物質は労働安全衛生法有害性調査制度に基づく既存化学物質変異原性試験の結果強い変異原性が認められ、「変異原性が認められた化学物質による健康障害を防止するための指針」の対象物質である 7)。

【ヒトへの影響】

オランダの酸化プロピレン製造工場の労働者 116 人(平均ばく露濃度 0.01 mg/m³)について、リンパ球における染色体異常誘発率を調査した結果では、染色体異常の出現率は対照群と有意差は認められていない。また、アルキル化デンブンの製造工場で、酸化プロピレンに不

定期に 1-2 年間ばく露された 20 人の労働者(平均濃度 0.8-27.5mg/m³、最大値 135 mg/m³)の末梢血における染色体異常や小核の誘発に関する調査でも、これらの有意な増加は認められていない 2)

2つの化学工場とウエストバージニアの研究所で働いている 29,139 人の集団に関する遡及的疫学調査では、非ホジキンズリンパ腫(52 例)、多発性骨髄腫(20 例)、非リンパ性白血病(39 例)及びリンパ性白血病(18 例)による死亡が報告されている 2)。本物質は吸入によりラットで強く吸収され、その後は広範囲に代謝され急速に排泄される。代謝は主としてグルタチオンとの抱合により生じる。本物質は 1,2-プロパンジオールに加水分解される。酸化プロピレンの DNA 付加物は、マウス、ラット、イヌの各種臓器で形成された。

症例対照研究が報告されているが、ヒト発がん性に関して確実な結論は得られなかった 13)

キ 生殖毒性

(1) 吸入ばく露

マウスを 389 ppm に 2 年間ばく露した実験で卵巣の萎縮がみられている。

ラットを 300 ppm に 6 時間/日ばく露した 2 世代試験で 1、2 世代とも体重の増加抑制はみられたが、生殖能力に異常は認められていない 2)

ラットを 500 ppm に 7 時間/日で交配前 3 週間及び妊娠 1-6 日の 6 日間ないし 7-16 日の 10 日間ばく露した実験で母動物では体重の増加抑制が認められ、黄体数、着床数及び胎児数が減少し、胎児体重の低値及び波状肋骨の増加がみられたが、奇形はみられていない 2)

ラットを 389 ppm に 2 年間ばく露した実験で精巣が萎縮している 2)

ウサギを 500 ppm に 7 時間/日で妊娠 1-19 日の 19 日間ばく露した実験で母動物では摂餌量が減少し吸収胚が増加したが、奇形は出現していない 2)。

サルを 100 ないし 300 ppm に 7 時間/日×5 日/週×2 年以上ばく露した実験で奇形はみられていないが、精子数及び精子の運動性が低下している 2)

SD 雄ラットを 298 ppm に 7 時間/日×5 日間吸入ばく露した場合や CD-1 雄マウスに 50-250mg/kg を 14 日間経口投与した場合にいずれも優性致死は陰性を示している。マウスを 298ppm に 7 時間/日×5 日間/週×1-9 週間吸入ばく露した実験で精子頭部の異常頻度の増加は認められていない。サルを用いる長期吸入ばく露実験でも精子頭部の異常、末梢血の染色体異常及び姉妹染色分体交換の頻度の増加はいずれも認められていない 15)。

ク 特定臓器毒性／全身毒性（単回ばく露）

中枢神経系に対する弱い抑制作用が知られている 2)

1,500 ppm の酸化プロピレンに 15 分間ばく露した場合、初期には肺と眼への刺激や頭痛、脱力、下痢がみられている。ばく露 2 時間後には蒼白になり、虚脱状態を呈している 2)

ケ 特定臓器毒性／全身毒性（反復ばく露）

(1) 吸入ばく露

ラットを 6 時間/日×5 日/週×13 週間ばく露した実験で、300 ppm 以上で体重増加の抑制、600 ppm で鼻腔上皮の変性や過形成がみられている。1500 ppm に 6 時間/日×5 日/週×7 週間のばく露で後肢の有髄神経及び薄束の軸索変性、300 ppm に 7 時間/日×5 日/週×104 週間のばく露では筋萎縮がみられている 2)。

モルモットを 195 ppm に 7 時間/日×5 日/週×6 週間ばく露した実験で肺の相対重量増加、出血、水腫、充血がみられている 2)。

(2) 経口投与

ラットに 100 mg/kg/day を 5 日/週×18 回投与した実験で、体重の減少、軽度の肝臓障害がみられている。26 日間飲水投与した実験で、0.052

mg/kg/day 以上で血液学的検査に異常がみられ、0.520 mg/kg/day で多尿、血清アルブミンの減少などがみられている 2)。

なお、ヒトの知見として、小児におけるプロピレンオキシド曝露の神経発達（学習障害）への影響に関する知見が報告されている。2017 年から 2020 年の間に、中国 3 都市（済寧、武漢、杭州）から募集された学習障害（ディスレクシア）の児童 355 人と対照群 390 との比較において、プロピレンオキシド曝露のバイオマーカーである尿中 N-アセチル-S-（2-ヒドロキシプロピル）-L-システイン（2-HPMA）濃度の 2 倍増に対する障害のオッズ比（OR）は 1.19 [95%信頼区間（95% CI）:1.01, 1.40, P = 0.042] であり、尿中 2-HPMA 濃度の第 1 四分位群をリファレンスとした第 4 四分位群の子失読症のリスクが 1.63 倍（95% CI:1.03, 2.56, P = 0.036）であったとしている*1)。

D. 考察

現行法での酸化プロピレンの標的健康影響は「眼・上気道の刺激」「皮膚の刺激」「上気道上皮の細胞変性」が想定されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表 3 に定められている（業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く）。また基発 0329 第 32 号（令和 5 年 3 月 29 日付）では「前眼部障害、皮膚障害、皮膚感受性、中枢神経障害、気道障害、肺障害、発がんのおそれの疑い、生殖毒性のおそれの疑い」と整理されている。

<別表 3>

三 酸化プロピレンによる眼の痛み、せき、咽頭痛、皮膚の刺激等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査

四 眼の痛み、せき、咽頭痛等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査

五 皮膚炎等の皮膚所見の有無の検査

<別表 4>

二 医師が必要と認める場合には、上気道の病理学的検査又は耳鼻科学の検査

ア. 新たな標的健康影響の知見の検討

今回の文献調査において、動物試験およびヒトの職業ばく露の疫学において新たな知見は得られなかった。なおPubMed 検索において 2010 年以降の検索結果ヒットした 37 件のうち、ばく露による健康影響に係る知見は、子供の尿中 2-HPMA と学習障害にかかる横断研究 1 件であるが、本知見から職業ばく露での関連を検討することは困難である。

以上より、今回の文献調査において新たな標的健康影響に資する知見は見られなかった。

イ. 遅発性疾病・早期健康影響に係る検討

本物質で想定されている遅発性疾病は、動物の発がん試験における気道上皮の過形成等変性所見である。これらについて、ヒトにおける健康影響の知見は限定的であるが、眼刺激性および皮膚刺激性がそれぞれ GHS 区分 1 および区分 2 の範囲で設定されている。また、GHS では皮膚感作性が区分 1 とされていることから、自他覚症状において眼および皮膚の所見の確認をすることは、早期健康影響の把握をするうえで重要と考えられる。

特定標的臓器毒性、発がん性および生殖毒性ではヒトの知見は得られておらず、動物試験で影響の見られる結果は上記の刺激性に比して高濃度のばく露によるものであると評価できる。

E. 結論

今回の文献調査において、健康診断に資する新たな標的健康影響の知見は得られなかった。現行法規の標的健康影響のうち、遅発性疾病の予防に資する標的健康影響としての早期健康影響は「眼・上気道の刺激」「皮膚の刺激」にかかる自他覚症状であり、これらを引き続き健康診断項目を一次健診項目として設定することが望ましい。また動物試験に基づく発

がん等について、比較的高濃度ばく露によると考えられることから自他覚症状のモニタリングに基づくばく露防止対策が奏功すると考えられる一方、本物質による遺伝毒性発がん性の可能性を否定できないことから、引き続き過剰なばく露が見られた際の二次健康診断項目として設定することが望ましい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

L. 参考文献

- 1) 14705 の化学商品 (2005)、化学工業日報社
- 2) 既存化学物質等安全性 (ハザード) 評価シート (1997)、化学物質評価研究機構 (CERI)
- 3) Booklet of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2004)、ACGIH
- 4) 許容濃度の勧告 (2004 年度) 日本産業衛生学 46 巻、日本産業衛生学会
- 5) IARC Monograph Vol.60(1994)
- 6) プロピレンオキシドのラットを用いた吸入による反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験報告書 (2003)、中央労働災害防止協会日本バイオアッセイ研究センター
- 7) 国際化学物質安全性カード (ICSC) 日本語版、第 3 集 (1997)、IPCS
- 8) European Communities (2002) European Union Risk Assessment Report Methyloxirane (CAS No: 75-56-9) RISK ASSESSMENT.
- 9) Reuzel PGJ, and Kuper CF (1982). Chronic (28 month) inhalation toxicity/carcinogenicity study of 1,2-propylene oxide in rats. Report no. V 82.215/280853. CIVO Institutes TNO, Zeist, NL.
- 10) US EPA (1994) Integrated Risk

Information System Propylene oxide
(CASRN 75-56-9)

11) Kuper, C.F., P.G.J. Reuzel, V.J. Feron and H. Verschuuren. 1988. Chronic inhalation toxicity and carcinogenicity study of propylene oxide in Wistar rats. Food Chem. Toxicol. 26(2): 159-167.

12) OECD(2001) : SIDS Initial Assessment Meeting, SIAP

13) IARC Monograph Vol.60(1994)

14) Technical Support Document for Describing Available Cancer Potency Factors, OEHA (2002)、California EPA

15) NTP TR-267 Toxicology and Carcinogenesis Studies of Propylene Oxide in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies (1985)

16) Documentation of TLVs and BEIs (2001), ACGIH

17) 労働安全衛生法有害性調査制度に基づく既存化学物質 変異原性試験データ集 補遺 2 版 (2000)、JETOC

*1) * Liu Q, Wan Y, Zhu B, Xie X, Zhu K, Jiang Q, Feng Y, Xiao P, Xiang Z, Wu X, Zhang J, Meng H, Song R. Association between urinary propylene oxide metabolite and the risk of dyslexia. Environ Pollut. 2022 Jan 1;292(Pt B):118469. doi: 10.1016/j.envpol.2021.118469. Epub 2021 Nov 6. PMID: 34752792.

酸化プロピレン（プロピレンオキシド）－1 6)

試験種別	2週間吸入毒性試験（生殖発生毒性予備）	
方法	動物	Crj：CD(SD)IGS ラット 雄・雌（8週齢）、妊娠雌（11週齢） 5匹／群
	投与	0（対照群）、125、250、500、750、1000ppm 1日6時間、14日間連続（妊娠雌：妊娠6－19日）
	観察、検査	反復投与毒性：一般状態等、血液・生化学、病理 生殖発生毒性：性周期、精子、胎児（生死、重量、外表・骨格・内臓）
主な結果	一般状態等	死亡なし、体重増加抑制（雄、雌、妊娠雌：750ppm以上）
<u>反 復 投 与 毒 性</u>	血液・生化学	雄：カリウムの減少（750ppm以上） 雌、妊娠雌：尿素窒素の減少（750ppm以上）
	病理	鼻腔：呼吸上皮の扁平上皮化生（雄：500ppm以上、雌：750ppm以上、 妊娠雌：1000ppm以上）過形成（雄、雌、妊娠雌：1000ppm以上）、 嗅上皮の萎縮（雄、雌、妊娠雌：500ppm以上） 鼻咽頭：上皮の過形成（雄、妊娠雌：1000ppm） 気管：上皮の過形成（雄：1000ppm） 胸腺：重量低下、核崩壊像（妊娠雌：500ppm以上）
	性周期	影響を認めず
<u>生 殖 発 生 毒 性</u>	精子	影響を認めず
	胎児	低体重・骨化遅延（750ppm以上）
まとめ	反復投与毒性：750ppm以上で体重増加抑制が認められたが、最高濃度の1000ppmでも死亡は認められなかった。また、500ppm以上で鼻腔に組織傷害が認められた。 生殖発生毒性：750ppm以上で胎児の発育遅延が認められた。 以上より、反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験の投与濃度は、雄雌ともに1000ppmを最高濃度とし、以下、500、250及び125ppmに設定することとした。	

酸化プロピレン（プロピレンオキシド）－2 6)

試験種別	反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験（OECD 422）	
方法	動物	Crj：CD(SD)IGS ラット 雄・雌（8 週齢） 10 匹／群
	投与	0（対照群）、125、250、500、1000ppm 1 日 6 時間、1 週 7 日間 雄：42 日間（交配前(14 日間)+交配(14 日間)+交配後(14 日間)） 雌：35～39 日間(交配前(14 日間)+交配(交尾確認まで)+交配後（妊娠 19 日まで））
	観察、検査	反復投与毒性：一般状態等、血液・生化学、病理 生殖発生毒性：性周期、精子、交配、分娩、新生児（哺育 4 日まで）
主な結果 <u>反 復 投 与</u> <u>毒 性</u>	一般状態等	死亡（1000ppm、雄 3 匹、雌 4 匹、死因は呼吸器系の障害）、失調性歩行（1000ppm、雄 7 匹、雌 4 匹）、異常呼吸（1000ppm、雄 6 匹、雌 2 匹）、体重増加抑制（雄、雌：500ppm 以上）
	血液・生化学	雄：白血球数減少（1000ppm）、総ビリルビン増加（500ppm 以上）、総コレステロール・リン脂質・ γ -GTP の増加（1000ppm） 雌：白血球数減少（1000ppm）、LDH と CPK の増加（1000ppm）
	病理	鼻腔：呼吸上皮の扁平上皮化生（雄、雌：1000ppm 以上）、嗅上皮の萎縮（雄：250ppm 以上、雌：500ppm 以上） 肺：炎症（雄、雌：500ppm 以上） 精巣：精原細胞の壊死（雄：1000ppm） 精嚢及び前立腺重量：重量低下（1000ppm） 胸腺：萎縮（雄、雌：1000ppm） 脾臓：ヘモジデリン沈着増加（雄：500ppm 以上、雌：1000ppm）
<u>生 殖 発 生</u> <u>毒 性</u>	性周期	発情期間隔の遷延（1000ppm：4 匹）
	精子	精子運動機能の低下・精子数の減少・精子形態の異常（1000ppm）
	交配	影響を認めず
	分娩	分娩した母動物なし（1000ppm）
	新生児	産児なし（全胚・胎児の死亡・吸収）（1000ppm）
まとめ	反復投与毒性：最高濃度の 1000ppm では雌雄共に死亡が認められた。鼻腔の傷害が雄では 250ppm 以上、雌では 500ppm から認められた。 生殖発生毒性：死亡が認められた最高濃度の 1000ppm では、雄の精子及び雌の性周期への影響が認められた。また、この濃度では分娩した母動物はなく、子宮内の胚・胎児の全てが死亡・吸収した。 以上より、本試験条件下における無毒性量（NOAEL）は、反復投与毒性においては 125ppm、生殖発生毒性においては 500ppm と推定された。	

令和6年度 労災疾病臨床研究補助金事業
遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングの方法に関する調査研究
(220101)

1. 個別化学物質の遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングに関する文献調査

15) 三酸化二アンチモン

分担研究者

山本 健也 労働安全衛生総合研究所
化学物質情報管理研究センター

本研究では先行調査結果を踏まえて、三酸化二アンチモンに関する新たな知見の整理を行った。今回の文献調査において、ヒトの疫学に係る知見が新たに2件収集され、アンチモン三酸化物によるDNA損傷の、酸化ストレスに起因しない遺伝毒性影響を有する可能性が示唆された。また、アンチモンの吸入ばく露と免疫異常との関連が示唆されたが、この知見はまだ限定的である。

また、2年間の吸入ばく露試験による動物試験結果が新たに得られており、最小投与量(3mg/m³)でのマウス・ラット共に呼吸器非腫瘍性疾患の高頻度の発生率が、また3mg/m³ばく露群のマウスおよび10mg/m³ばく露群のラットで呼吸器及び副腎褐色細胞腫の増加が用量依存的に認められた。なお、発がん性にかかるヒトの疫学について新たな知見は得られていない。

本物質で想定されている遅発性疾病は、ヒト疫学および動物試験での知見がある呼吸器系がん、および動物試験における褐色細胞腫(良性/悪性)が想定される。

早期健康影響としては、アンチモンの眼刺激性・皮膚刺激性にかかる知見は明確ではないが、作業におけるアンチモン皮膚の知見があり、八時間時間加重平均値0.39mgSb/m³の職場におけるアンチモン皮膚の知見の報告がある。また、空气中アンチモン濃度は0.081~138mgSb/m³の職場の労働者27人のうち13人に胸部エックス線上の小陰影を認めているが、個人ばく露濃度は不明である。ヒトの呼吸器がんの疫学知見における個人ばく露濃度および作業環境空气中濃度は不明であるが、動物での長期吸入ばく露試験において比較的低用量での毒性影響(非腫瘍性呼吸器所見: LOAEL3mg/m³(1.3mg-sb/m³): 0.25ppm)、腫瘍性呼吸器所見: LOAEL10mg/m³(4.2mg-sb/m³): 0.83ppm)が見られている。なお、アンチモンによる発がんには遺伝毒性の関与を否定できない。

以上のことから、アンチモン皮膚は比較的鋭敏な早期影響の一つとも考えられるが、自覚症状のモニタリングのみで遅発性疾病を予防することはやや困難と考えられ、各種動物試験結果においても当該遅発性疾病にかかる投与量とそれ以外の各臓器毒性の最小毒性量との間には大きな差が見られず、非発がん性の標的影響の評価のみでは遅発性疾病の予防に資することは困難と考えられることから、過剰なばく露が疑われる場合においては肺がんに係るスクリーニング項目を一次健康診断で実施することが望ましい。また、現在一次健康診断の「医師が必要と認める項目」と位置付けられている「尿中アンチモンの量の測定」を含む個人ばく露濃度測定等のばく露の評価を、引き続き実施することが望ましい。なお褐色細胞腫(良性/悪性)については、今後引き続き知見の収集・蓄積が必要である。

A:研究目的

三酸化二アンチモンは各種樹脂、ビニル電線、帆布、繊維、塗料などの難燃助剤、高級ガラス清澄剤、ほうろう、吐酒石、合繊触媒、顔料等に使われる。本研究では先行調査結果 1) を踏まえて、三酸化二アンチモンに関する新たな知見の整理を行った。

B:研究方法

- (1) 三酸化二アンチモンは 2002 年以降に新たに特定化学物質に指定された物質であることから、厚生労働省の化学物質リスク評価事業におけるリスク評価書・有害性評価書 (2010) 踏まえ、新たな知見を加筆した。
- (2) 文献情報については、2010 年以降のリスク評価書等の収集を行い、IARC-monograph131 (2023) および ATSDR2019 を収集した。
- (3) PubMed を用いての系統的文献検索として、検索式「1309-64-4 [rn] AND (epidemiology OR toxicology OR carcinogen) NOT (measurement method OR determination method OR synthesis OR GC OR GC-MS OR food)」, 先行調査が実施された起点、すなわち 2010 年以降に発表されたものに絞り込み、特に健診項目への採用が望まれる健康影響 (新たな有害性や新たなスクリーニングなど) やヒトの研究でばく露の情報等が含まれているものに関する文献の有無および内容について検討した。

C. 研究結果

7. 対象物質名称

名称：三酸化二アンチモン

別名：酸化アンチモン(III)

化学式：Sb₂O₃

分子量：291.5

CAS 番号：1309-64-4

8. 物理化学的性質

外観：白色結晶性粉末

融点：656°C (無酸素状態)

比重 (水 = 1) : 0.8 引火点 : -37°C

(C.C.)

沸点：1550°C (一部昇華)

引火点：-

蒸気圧 (574°C) : 130Pa

水溶解度 ; 0.0014g/100ml(30°C)

密度 : 5.2/5.7 (結晶構造により異なる)

3. GHS 政府分類

急性毒性 (経口)	区分 4
急性毒性 (経皮)	分類できない
急性毒性 (吸入 : ガス)	区分に該当しない (分類対象外)
急性毒性 (吸入 : 蒸気)	分類できない
急性毒性 (吸入 : 粉塵、ミスト)	分類できない
皮膚腐食性 / 刺激性	分類できない
眼に対する重篤な損傷性 / 眼刺激	区分に該当しない
呼吸器感作性	分類できない
皮膚感作性	分類できない
生殖細胞変異原性	区分に該当しない
発がん性	区分 1B
生殖毒性	分類できない
特定標的臓器毒性 (単回暴露)	区分 2 (呼吸器)
特定標的臓器毒性 (反復暴露)	区分 1 (呼吸器)
誤えん有害性	分類できない

4. 用途

各種樹脂、ビニル電線、帆布、繊維、塗料などの難燃助剤、高級ガラス清澄剤、ほうろう、吐酒石、合繊触媒、顔料 2)

5. 生体影響

ヒト

・原子炉修理作業中の事故で 125Sb-アンチモン酸化物のエアロゾル粒子にばく露された 7 人の労働者の肺中残存が調べられた。粒径はおよそ 5 μm, ばく露濃度は不明である。ホールボディーカウンターで肺から γ 線が検出されたが、肝臓及びその他の器官からは検出されなかった。ばく露 180 日後の肺にばく露直後の肺胞沈着量の 51% 以上が残存していた。肺からの消失の半減期は、非喫煙者では 600 ~ 1,100 日であり、喫

煙者では1,700～3,700日であった9)。

・鉛蓄電池製造に携わった労働者21人（鑄造部門7人、組立部門14人）の血液中と尿中のアンチモン濃度が測定された。鑄造部門では三酸化二アンチモンに、組立部門では三酸化二アンチモンと水素化アンチモンにばく露された。血液と尿は就業開始時と終了時、休み明けの開始時の3回採集され

適用試験で、刺激性は認められなかった。一方、三酸化二アンチモン100mgを眼に適用した試験で、重度の刺激性が認められた18)。

ウ 感作性

モルモットに対する三酸化二アンチモンのビューラー法による皮膚感作性試験で、皮膚刺激のない最大濃度の三酸化二アンチモ

	マウス	ラット	ウサギ
吸入 LC ₅₀	-	-	-
経口 LD ₅₀	-	34,600 mg/kg 体重以上 ⁴⁾	-
経皮 LD ₅₀	-	7,904 mg/kg 体重 ⁴⁾	-
腹腔内 LD ₅₀	-	3,250 mg/kg 体重 ⁴⁾	-

た。作業部門の空气中アンチモン濃度の中央値（範囲）は、鑄造部門では4.5（1.18-6.6） $\mu\text{g Sb}/\text{m}^3$ 、組立部門では12.4（0.6-41.5） $\mu\text{g Sb}/\text{m}^3$ であった。終了時の血中濃度の中央値（範囲）は、鑄造労働者と組立部門ではそれぞれ2.6（0.5-3.4）、10.1（0.5-17.9）

$\mu\text{g Sb}/\text{L}$ 、終了時の尿中濃度の中央値（範囲）は、それぞれ3.9（2.8-5.6）、15.2（3.5-23.4）

$\mu\text{g Sb}/\text{g}$ クレアチニンであった。尿中排泄の半減期は両者とも4日間であった9)。

・五酸化アンチモンとアンチモン酸ナトリウムを製造する工場労働者22名の1ないし2回の作業前後の尿中アンチモン濃度差と個人ばく露量を測定したところ、対数変換で相関が高く（ $n=35$ 、 $r=0.86$ ）、気中濃度500 $\mu\text{g Sb}/\text{m}^3$ に対し、作業終了時の尿中排泄量の差は35 $\mu\text{g Sb}/\text{g}$ クレアチニンであった9)。

(1) 実験動物に対する毒性

ア 急性毒性

致死性

健康影響 ラットに三酸化二アンチモン2,760 mg/m^3 を4時間吸入ばく露した試験で、肺の軽度の限局性変色、白色巣がみられた18)。

イ 刺激性及び腐食性

ウサギに対する三酸化二アンチモンの経皮

ンを剪毛した背部に閉塞適用して感作し、その2週間後に10%（w/v）水溶液で惹起した結果、陰性であったという報告がある18)。

エ 反復投与毒性（生殖毒性、遺伝毒性/変異原性、発がん性は除く）

吸入ばく露

・雌雄各55匹/群のF344ラットに三酸化二アンチモン（純度：99.68 $\pm$ 0.10%）実測濃度：0、0.25、1.08、4.92、23.46 mg/m^3 （空気動学的粒径の中央値は3.05 $\pm$ 0.21 μm ）を6時間/日、5日間/週、13週間吸入ばく露し、その後27週間の観察期間を設けた試験で、雌雄の4.92 mg/m^3 以上の群に肺の絶対及び相対重量増加、肺胞マクロファージ増加、23.46 mg/m^3 群に間質性肺炎、外来性微粒子を含む肺胞マクロファージの増加、雄の23.46 mg/m^3 群に体重増加抑制がみられた。また、ばく露終了後の観察期間27週間後に、雌雄の0.25 mg/m^3 以上の群に肺胞マクロファージ及び外来性微粒子を含む肺胞マクロファージの増加、雌の4.92 mg/m^3 以上の群及び雄の23.46 mg/m^3 群に外来性微粒子を含むマクロファージの増加が肺の血管周囲/細気管支周囲に凝集したリンパ球集団にみられた。肺の重量が4.92 mg/m^3 以上の群で増加し、23.46 mg/m^3 群では27週間後でも回復しなかった。また、ばく露濃度の増加とともに、

三酸化二アンチモンの肺からの半減期が増大し、肺の粒子クリアランス機能がばく露濃度の増加とともに低下することが示された 9),21)。

・雌雄各 65 匹/群の F344 ラットに三酸化二

からのクリアランスの半減期は、低濃度、中濃度、高濃度の群で、2.3、3.6、9.5 か月であり、高濃度群のクリアランスの半減期は、低濃度、中濃度群より 3 倍長い。これはクリアランスの機序が、このばく露レベ

試験方法		使用細胞種・動物種	結果
In vitro	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌TA98、TA100 (−S9、+S9)	−
		ネズミチフス菌TA98、TA100、TA1535、TA1537 大腸菌WP2 (−S9、+S9)	−
	前進突然変異	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y) (−S9、+S9)	−
	染色体異常	ヒト末梢血リンパ球 (−S9)	−
		ヒト末梢血リンパ球 (+S9)	+
	姉妹染色分体交換試験	V79 細胞(−S9)	+
		ヒト末梢血リンパ球(−S9)	+
	DNA 修復 rec assay	枯草菌(−S9)	+
		枯草菌(−S9)	+
In vivo	染色体異常	マウス骨髓細胞 (経口 単回)	−
		マウス骨髓細胞 (経口 21日間反復)	+
	小核試験	マウス骨髓細胞 (経口 単回)	−
		マウス骨髓細胞 (経口 7〜21日間反復)	−
	不定期DNA合成	ラット肝細胞 (経口 単回)	−

アンチモン（純度：99.68±0.10%）実測濃度：0、0.06、0.51、4.50 mg/m³（空気動力学の粒径の中央値は 3.76±0.84 μm）を 6 時間/日、5 日間/週、1 年間ばく露し、ばく露終了後 1 年間観察した。また、途中検査を雌雄各 5 匹/群で、暴露中の 6 か月、12 か月、暴露後の 6 か月後に行なった。生存率、体重、臨床化学検査と血液検査に異常は無く、肺の重量にも変化はなかった。用量依存的に肺に pinpoint black foci（黒いピンポイント病巣）、間質性炎症、細気管支周囲の肺胞マクロファージと異物を含む肺胞マクロファージの増加、肉芽腫性炎症と線維症がみられた。なお、著者らは、NOAEL 値については言及していなかった。肺組織（湿重量）中の三酸化アンチモンを分析し結果では、雌雄の平均肺組織中三酸化アンチモン量が、ばく露量 0.06、0.51、4.50 mg/m³ で、ばく露終了時で 10.6、119.5、1,460 μg/g、比が 1：11：138、ばく露終了後 12 か月後で 0.3、11.4、608.5 μg/g、比が 1：38：2,028 であった 9),19) ,21)。

EPA（1995）は、この試験結果を解析して以下の見解を示した。アンチモンの肺組織

ルにおいて深刻に損なわれたことを示し、この影響は、一般的な粒子の過重負荷の現象でなく、主に三酸化アンチモンの本質的な毒性によるものであるとした 20)。

EURAR は、三酸化二アンチモンの吸入ばく露試験を解析し、肺クリアランス機能低下（肺内粒子の過負荷）をエンドポイントとする NOAEL は 0.51 mg/m³ とみなすことができると考察した 26)。

日本産業衛生学会（2013）は、1 年間吸入ばく露試験により、肺クリアランス機能低下

が 4.50 mg/m³ 群で認められ（80%）、0.51 mg/m³ 群で認められていないとした 9)。

[神経毒性]

三酸化二アンチモン投与による実験動物への健康影響の中で、中枢・末梢神経系への影響は報告されていない。

○生殖毒性

吸入ばく露

・雌 SD ラットに三酸化二アンチモン 0、2.6、4.4、6.3 mg/m³ エアロゾル（空気動

力学的

粒径の中央値は 1.59-1.82 μm ）、妊娠 0 日から妊娠 19 日まで、1 日 6 時間鼻部吸入ばく露し、妊娠 20 日に帝王切開して、児動物を取り出した。母動物には、死亡や体重増加の抑制はみられず、赤血球数にもばく露の影響は認められなかった。母動物の肺重量の増加と急性肺炎は、2.6 mg/m³ 群から認められたが、体重と摂餌量には変化はなかった。胎児体重、頭臀距離、性比、外表、内臓、骨格検査で異常は認められなかった（この報告 23）は、学会の発表要旨であり、試験の詳細は不明である）。

経口投与/経皮投与/その他の経路等

・雄 CD-1 マウス及び Wistar ラットに三酸化二アンチモン 0、12、1,200 mg/kg/日をマウスには 5 日/週、ラットには 3 日/週で 4 週間強制経口投与し、精巣への影響を調べた試験で、すべての投与群に精巣の影響はみられなかった 18)。

カ 遺伝毒性 (変異原性)

ネズミチフス菌を用いた in vitro 復帰突然変異試験では、三酸化二アンチモンは、S9 の添加の有無にかかわらず、陰性であった。マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験でも陰性であった。ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験では、S9 添加で陽性を示した。ヒト末梢血リンパ球及び V79 細胞を用いた姉妹染色分体交換 (SCE) 試験で、陽性を示した。枯草菌を用いた DNA 修復試験 (rec assay) でも陽性を示した。in vivo 染色体異常試験では、三酸化二アンチモンの単回経口投与マウス骨髓細胞で陰性、21 日間反復投与で陽性であった。in vivo 小核試験では、三酸化二アンチモン単回、反復投与マウス骨髓細胞とも陰性であった。In vivo 不定期 DNA 合成試験では三酸化二アンチモン単回投与ラット肝細胞で陰性であった 9)。

発がん性

吸入ばく露

・対照群を含めて各群 41 - 45 匹の雌 F344 ラットに、三酸化アンチモン（純度 99.4%、

ひ素 0.002%、鉛 0.20%）を一日当たり平均チャンバー濃度（6 時間の平均）1.9±1.8（低濃度群）と 5.0±3.8mg（高濃度群）三酸化アンチモン mg/m³（空気動力学径の中央値は 5.06 - 6.9 μm ）、6 時間/日、5 日/週で 1 年間の吸入ばく露とその後 15 か月間まで観察した。発生した肺腫瘍は、スキルス癌（合計の頻度は、対照、低濃度、高濃度群においてそれぞれ 0/41、0/44、15/45）でばく露終了時からばく露終了後約 1 年で屠殺された高ばく露濃度群のみで観察された。扁平上皮癌も同様に、ばく露終了後約 1 年で屠殺された高ばく露濃度群で 2/45 観察された。細気管支肺胞性腺腫は高濃度群で増加した（合計の頻度は、対照、低濃度、高濃度群においてそれぞれ 1/41、1/44、4/45 であった）25)。

・雌雄各 90 匹/群の Wistar ラットに、空気動力学径の中央値 2.8 μm の三酸化アンチモン（純度 80%、ひ素 40 $\mu\text{g/g}$ 、鉛 2,300 $\mu\text{g/g}$ 、Ti 2,300 $\mu\text{g/g}$ 未満、Sn 2,100 $\mu\text{g/g}$ ）とアンチモン鉱石（純度 46%、ひ素 792 $\mu\text{g/g}$ 、鉛 2,500 $\mu\text{g/g}$ ）を 10 分間（一日 3 回）のサンプル平均で、45.5 mg 三酸化アンチモン/m³ または、38.05 mg アンチモン鉱石/m³ 濃度で、7 時間/日、5 日/週で 1 年間吸入ばく露とその後 20 週間まで観察した。雌ラットのみで肺の腫瘍の発生頻度の増加が、41 週からみられた。投与開始 41 - 72 週間では、三酸化アンチモンで 70 匹中 19 匹（27%）、アンチモン鉱石で 68 匹中 17 匹（25%）に肺の腫瘍が発生した。対照では 69 匹中 0 匹であった。三酸化アンチモンの肺の腫瘍のうち、5/19 はスキルス癌、9/19 は扁平上皮癌で、11/19 は細気管支肺胞腺腫と細気管支肺胞癌であり、6 例のラットでは一つのタイプ以上の肺腫瘍が出現した。アンチモン鉱石では、4/17 はスキルス癌、9/17 は扁平上皮癌で、6/17 は細気管支肺胞腺腫と細気管支肺胞癌であり、3 例のラットでは一つのタイプ以上の肺腫瘍が出現した 24)。

・雌雄各 65 匹/群の F344 ラットに三酸化二

アンチモン（純度：99.68±0.10%、ヒ素濃度記載なし）0、0.06、0.51、4.50 mg/m³（空気動学的粒径の中央値は3.76±0.84 μm）を6時間/日、5日間/週、1年間ばく露し、ばく露終了後1年間観察した。この試験では、広範囲に及ぶ肉眼的検査と病理組織学的検査が行われたが、がんの発生率は増加しなかった。検査された組織には鼻腔介、喉頭、気管、右葉の肺（左葉は三酸化アンチモンの分析に用いられた）、そして気管支周辺のリンパ節が含まれていた21)。

EURAR26)は、三酸化二アンチモン吸入ばく露による上述の3つの発がん研究の用量—肺腫瘍発生率を比較検討し、発がん機序の背景に肺クリアランス機能の低下が存在することとした。即ち、Newtonら21)の13週間及び1年間三酸化二アンチモンエアロゾル吸入ばく露試験から、肺当たり0.01–0.02 mg Sb₂O₃の肺内蓄積では半減期が2ヵ月であり、肺当たり2 mg Sb₂O₃の肺内蓄積では半減期が10ヶ月に増大すると推算した。さらに、肺クリアランス低下に伴う炎症性障害の病理組織所見は5.0 mg/m³群から明確に認められるとして、NOAELは0.51 mg/m³であると判断した。三酸化二アンチモンエアロゾルの長期吸入ばく露による肺がんは、肺クリアランス機能の低下による微粒子の肺内蓄積の増加によって肺炎症性反応が長期にわたって持続する結果として引き起こされると考察した。従って、三酸化二アンチモンは、閾値のある発がん物質であり、肺クリアランス機能低下（肺内粒子の過負荷）をエンドポイントとするNOAEL 0.51 mg/m³が肺腫瘍発現の閾値とみなすことができると考察した。

雌雄 Wistar Han ラットおよび雌雄 B6C3F1/N マウス各群 60 匹に 0, 3, 10, or 30 mg/m³ (0, 0.25, 0.82, 2.5 ppm) アンチモン (III) 酸化物を 2 年間の吸入ばく露した結果、Wistar Han ラットでは肺における慢性活動性炎症、肺胞上皮過形成、タンパク尿、および線維化の発生率は、12 ヶ月中

間評価および 2 年研究において、すべての曝露群の雄および雌で高頻度（ほぼ全数で発症）した。また肺における肺胞/気管支腺腫または肺がんの複合発生率は雌雄ともに 10 mg/m³ 以上ばく露群で増加を認め、30 mg/m³ ばく露群では雄の副腎髄質良性褐色細胞腫、雌の副腎髄質における良性または悪性褐色細胞腫の発生率の増加が認められた。B6C3F1/N マウスでは 3 mg/m³ ばく露群以上の雌雄の肺胞/気管支腺癌および雌の悪性リンパ腫の発生率の増加が認められ、30 mg/m³ ばく露群の雄で皮膚の線維性組織球腫または線維肉腫の発生率の増加が認められた*4)。

経口投与/経皮投与・その他の経路等

・調査した範囲では情報は得られていない。

(2) ヒトへの影響（疫学調査及び事例）

ア 急性毒性

調査した範囲では情報は得られていない。

イ 刺激性及び腐食性

・ろう付け棒製造工場でアンチモンの溶融工程に従事し、皮膚炎を罹患した労働者 3 人の症例報告がある 18)。

・陶磁器製造の 5 工場でエナメル装飾作業に従事した労働者 190 人（女性 119 人、男性 71 人：皮膚炎患者 22 人、皮膚炎既往症患者 44 人、健常者 124 人）と、92 人のボランティアを対象に、皮膚感作性が調べられた。皮膚炎患者は全員手に皮膚炎を発症し、そのうちの 5 人には前腕にも皮膚炎が認められた 18)。

ウ 感作性

・ろう付け棒製造工場でアンチモンの溶融工程に従事し、皮膚炎を罹患した労働者 3 人の症例報告がある。アンチモン鋳塊を破碎して、るつぼで断片を溶融する作業に 3 年間従事した 28 歳の労働者が前腕、胴、額に小胞状の丘疹や膿疱の発疹を生じた。作業場の空气中アンチモン濃度は 8 時間-時間加重平均として 0.39 mgSb/m³ と測定され、尿中から 53.2 μgSb/l のアンチモンが検出された。非ばく露の人の尿中濃度は 1.0 μgSb/l 以下であった。同一の作業に従事し

た 33 歳の労働者では、腕に小胞状の丘疹や膿疱、胴体に乾燥した湿疹様斑点がみられた。31 歳のもう 1 人には、前腕に紅斑状の丘疹、脚と背に丘疹が認められた。3 人ともアンチモン関連作業から離れた後皮膚炎は完治した。金属アンチモンは溶融過程で蒸発し、空気中で凝固する際に酸化されて、三酸化二アンチモンのフュームを生ずることが知られていることから、患者は作業中に金属アンチモンの粉じんや三酸化二アンチモンのフュームにばく露されたと、著者らは推定している 18)。

・陶磁器製造の 5 工場でエナメル装飾作業に従事した労働者 190 人（女性 119 人、男性 71 人：皮膚炎患者 22 人、皮膚炎既往症者 44 人、健常者 124 人）と、92 人のボランティアを対象に、皮膚感受性が調べられた。皮膚炎患者は全員手に皮膚炎を発症し、そのうちの 5 人には前腕にも皮膚炎が認められた。労働者の 48 人がパッチテスト陽性を示し、うち 6 人が重複して陽性を示し、対照群はすべて陰性であった。28 人が硫化ニッケルに、2 人が三酸化二アンチモン粉末に陽性を示した。皮膚感受性物質であると結論するには、今後の研究が必要であると、著者らは結論している 18)。

エ 反復ばく露毒性（生殖毒性、遺伝毒性、発がん性は除く）

・三酸化二アンチモン製造工場でアンチモン粗鉱と三酸化二アンチモンの粉じんにばく露された労働者 28 人（25～61 歳、ばく露期間 1～15 年）を対象に胸部 X 線検査と肺機能検査が行われた。37 か所の作業区域での空気中アンチモン濃度は 0.081～138 mg Sb/m³であった。27 人の尿中アンチモン濃度は 0～1.02 mg Sb/L であった。13 人の肺の X 線検査で、肺にピンヘッド様の小さい不透明な斑点が散在している像が観察された 3 人がじん肺（粉じんを吸入することで生じた刺激による肺の炎症）、5 人が擬陽性と診断された。観察された不透明像は三酸化二アンチモンによる陰影であると推察された。一方、14 人の肺機能検査が行われたが、

X 線検査で異常が認められた 8 人のうち 3 人の肺機能は正常であったなど、X 線検査と肺機能検査との検査結果の間に関連性のある結果は得られなかった。また、じん肺患者 3 人を含む 7 人の心電図検査では、1 人に軽微な徐脈が認められたが、6 人が正常であり、じん肺と心電図の結果との関連性は示されなかった 18)。

ガラス製造工場 2 カ所、アンチモン三酸化物製造工場 1 カ所、エンジニアリングプラスチック製造工場 2 カ所の男性作業員 91 名と男性事務職員 42 名を対象に、アンチモンのばく露と免疫学的マーカー（白血球、リンパ球、単球、IgA、IgE、IgG）の関連を調査した横断研究の結果、作業現場で測定された空気中のアンチモン濃度は、アンチモン三酸化物製造工場：2.51 ± 0.57 mg/m³、プラスチック工場：0.21 ± 0.06 mg/m³、ガラス工場：0.14 ± 0.01 mg/m³であり、参加者から測定された血液、尿、毛髪中のアンチモン濃度の平均値は作業員群は対照者群より高く、血清 IgG、IgA、IgE の平均値は作業員群は対照者群より低かった（p < 0.001）。また、参加者の血清 IgA と IgE 濃度は、作業場の空気中のアンチモン濃度および参加者自身の血液、尿、毛髪中のアンチモン濃度と負の相関を示し、すべての参加者の血清 IgG と IgE は、その毛髪中のアンチモン濃度と負の相関を示した。なお、他の化学物質の複合ばく露については考慮されていないことから、この結論は限定的である*5)。

[神経毒性]

三酸化二アンチモンにばく露された労働者への健康影響の中で、中枢・末梢神経系への影響は報告されていない。

オ 生殖毒性

・旧ソ連のアンチモン冶金工場で金属アンチモン、三酸化二アンチモン、五硫化二アンチモンを含む粉じんに職業性にばく露された女性労働者の生殖能力への影響が調べられた。アンチモン工場の女性従業員に対して 1962～1964 年の間、アンチモン検出

測定と年 2 回の婦人科検診が行われた。アンチモンの空気中濃度の記載はないが、ばく露された女性全員の血液、尿及び糞便中にアンチモンが検出された。血液中平均アンチモン濃度は、アンチモン製造従事者群 (161 人) では 53 mg Sb/L、研究・保守管理従事者群 (157 人) では 40 mg Sb/L、対照群 (115 人) では 3.3 mg Sb/L であり、アンチモンばく露群の血液中濃度は対照群の 12～16 倍であった。また、製造及び研究・保守部門の出産経験者 (人数不詳) において、アンチモンが母乳 (平均 3.3 mg Sb/L)、羊水 (平均 62 mg Sb/L)、胎盤 (32～126 μ g Sb/g)、臍帯血 (平均 63 mg Sb/L) 中に検出された。婦人科検診の結果、月経周期の異常が対照群では 35.7%みられたのに対してばく露群では 61.2%であった。自然流産が対照群では 4.1%に対して、ばく露群では 12.5%、未熟児出産が対照群 1.2%に対して、ばく露群では 3.4%であった。新生児の体重は対照・ばく露群ともにほぼ同じであったが、ばく露群からの子供の体重増加に遅延が認められた 18)。

カ 遺伝毒性

自動車の座席の難燃加工に従事し、三酸化二アンチモンに職業ばく露した男性労働者 23 人 (平均年齢: 41.7 歳) のリンパ球に対する遺伝毒性が調べられた。対照群として年齢、喫煙習慣で調整マッチした非ばく露の労働者 23 人が選ばれた。ばく露群は、高ばく露群 17 人と低ばく露群 6 人に分けられ、空気中平均アンチモン濃度はそれぞれ 0.12 ± 0.11 ($n = 26$)、 $0.052 \pm 0.038 \mu$ gSb/ m^3 ($n = 15$) であった。リンパ球の姉妹染色分体交換試験と小核試験結果はすべての群で陰性であったが、酸化的 DNA 損傷を検出する酵素処理コメットアッセイでは、陽性の頻度は対照群で 3/23、高ばく露群で 11/17、低ばく露群で 1/6 であり、高ばく露群は有意に高い陽性を示した。これらの結果は、酸化的ストレスを引き起こして DNA に酸化的損傷を起こしていることを示しているが、アンチモンと遺伝毒性と

の関連についてはさらに研究する必要があると、著者 (Cavallo ら) は考察している。しかし、Cavallo らの論文は、ばく露濃度が極めて低く、この濃度で遺伝毒性が発現するとなると重大な知見であるが、交絡因子、再現性など検討が必要である 9), 22)。

エジプトのポリエステル重合工程に従事し、アンチモン三酸化物に曝露した 25 名の被験者を対象に実施された DNA 損傷と総酸化能 (TOC) に関する測定の結果、アンチモン酸化物に曝露した労働者では、対照群と比較してアプリン酸/アピリミジン酸 (AP) サイトの増加が検出されたが、DNA 損傷と測定された TOC との間に有意な相関が認められなかった。このことから、アンチモン酸化物は、職業曝露を受けた労働者に対して酸化ストレスに起因しない遺伝毒性影響を有する可能性が示唆されたとしている*3)。

キ 発がん性

英国北東部のアンチモン製錬工場で 1961 年初に勤務していた男性労働者 1,420 人を対象に発がんに関する 1961 から 1992 年までの間の前向きコホート研究が行われた。この期間中にアンチモン製造及び保守部門の労働者は金属アンチモン、三酸化二アンチモン、金属ヒ素、三酸化ヒ素、二酸化硫黄、芳香族多環炭化水素などにばく露されたが、各ばく露量についての定量的なデータはなかった。1992 年末までに 357 人が死亡し、29 人が移動した。アンチモン部門では、全がん死亡は、期待値 54.7 人に対し観察値 69 人 (有意水準 $p = 0.07$) で、肺がん死亡は、期待値 23.9 人に対し観察値 37 人 ($p = 0.016$) と有意な増加がみられた。保守管理部門では、全がん死亡は期待値 18.2 人に対し観察値 34 人 ($p = 0.002$)、肺がんによる死亡は期待値 8.1 人に対し観察値 15 人 ($p = 0.038$)、その他の腫瘍による死亡は期待値 8.4 人に対し観察値 18 人 ($p = 0.006$) と増加がみられたが、ジルコン部門及び事務・管理部門では腫瘍による死亡率の増加は認められなかった。しかし、多く

の化学物質にばく露されているために、化学物質を特定できなかった。喫煙に関するデータはない。ヒ素による肺がんは良く知られており、交絡因子としてヒ素が排除できていない^{9,*1)}。

米国テキサス州アンチモン製錬工場で1937 から1971 年までの間に3 ヶ月以上雇用されたヒスパニック男性労働者 928 人を対象に追跡調査が行われた。当該作業の間作業環境中の気中アンチモン濃度は0.5551mg/m³、個人ばく露濃度測定の結果は0.747mg/m³であった。対照に用いたテキサス州のヒスパニック住民の肺がん死亡率と比較すると、肺がん死亡した労働者の死亡率は高く、標準死亡比（SMR）は1.39（90% CI: 1.01-1.88）であった。しかし、ヒ素の混合ばく露の可能性や喫煙が考慮されていないなど交絡変数が多く、また、適切な対照群が得られていないために、結論をくだせないと言者らは考察している^{9,*2)}。

D. 考察

現行法での三酸化二アンチモンの標的健康影響は前眼部障害、皮膚障害（アンチモン皮疹等）、気道障害、肺障害、心筋障害、消化器系障害、発がんのおそれであり、それに基づく健康診断項目が特化則別表3に定められている（業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く）。また基発 0329 第32号（令和5年3月29日付）では「前眼部障害、皮膚障害（アンチモン皮疹等）、気道障害、肺障害、心筋障害、消化器系障害、発がんのおそれ」と整理されている。

<別表3>

三 三酸化二アンチモンによるせき、たん、頭痛、嘔おう吐、腹痛、下痢、アンチモン皮疹しん等の皮膚症状等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査（頭痛、嘔おう吐、腹痛、下痢、アンチモン皮疹しん等の皮膚症状等の急性の疾患に係る症状にあ

つては、当該業務に常時従事する労働者に対して行う健康診断におけるものに限る。）

四 せき、たん、頭痛、嘔おう吐、腹痛、下痢、アンチモン皮疹しん等の皮膚症状等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査（頭痛、嘔おう吐、腹痛、下痢、アンチモン皮疹しん等の皮膚症状等の急性の疾患に係る症状にあつては、当該業務に常時従事する労働者に対して行う健康診断におけるものに限る。）

五 医師が必要と認める場合は、尿中のアンチモンの量の測定又は心電図検査（尿中のアンチモンの量の測定にあつては、当該業務に常時従事する労働者に対して行う健康診断におけるものに限る。）

<別表4>

二 医師が必要と認める場合は、胸部のエックス線直接撮影若しくは特殊なエックス線撮影による検査、喀痰かくたんの細胞診又は気管支鏡検査

ア. 新たな標的健康影響の知見の検討

今回の文献調査において、ヒトの疫学に係る知見が新たに2件収集され、アンチモン三酸化物によるDNA損傷の、酸化ストレスに起因しない遺伝毒性影響を有する可能性が示唆された。また、アンチモンの吸入ばく露と免疫異常との関連が示唆されたが、この知見はまだ限定的である。

また、2年間の吸入ばく露試験による動物試験結果が新たに得られており、最小投与量（3mg/m³）でのマウス・ラット共に呼吸器非腫瘍性疾患の高頻度の発生率が、また3mg/m³ばく露群のマウスおよび10mg/m³ばく露群のラットで呼吸器及び副腎褐色細胞腫の増加が用量依存的に認められた。なお、発がん性にかかるヒトの疫学について新たな知見は得られていない。

イ. 遅発性疾病・早期健康影響に係る検討

本物質で想定されている遅発性疾患は、ヒト疫学および動物試験での知見がある呼吸器系がん、および動物試験における褐色細胞腫（良性／悪性）が想定される。

早期健康影響としては、アンチモンの眼刺激性・皮膚刺激性にかかる知見は明確ではないが、作業におけるアンチモン皮疹の知見があり、八時間時間加重平均値 0.39 mgSb/m³ の職場におけるアンチモン皮疹の知見の報告がある。また、空气中アンチモン濃度は 0.081～138 mgSb/m³ の職場の労働者 27 人のうち 13 人に胸部エックス線上の小陰影を認めているが、個人ばく露濃度は不明である。ヒトの呼吸器がんの疫学知見における個人ばく露濃度および作業環境気中濃度は不明であるが、動物での長期吸入ばく露試験において比較的低用量での毒性影響（非腫瘍性呼吸器所見：LOAEL3mg/m³（1.3 mg-sb/m³）：0.25ppm）、腫瘍性呼吸器所見：LOAEL10 mg/m³（4.2 mg-sb/m³）：0.83ppm）が見られている。なお、アンチモンによる発がんには遺伝毒性の関与を否定できない。

E. 結論

以上のことから、アンチモン皮疹は比較的鋭敏な早期影響の一つとも考えられるが、自他覚症状のモニタリングのみで遅発性疾患を予防することはやや困難と考えられ、各種動物試験結果においても当該遅発性疾患にかかる投与量とそれ以外の各臓器毒性の最小毒性量との間には大きな差が見られず、非発がん性の標的影響の評価のみでは遅発性疾患の予防に資することは困難と考えられることから、過剰なばく露が疑われる場合においては肺がんに係るスクリーニング項目を一次健康診断で実施することが望ましい。また、現在一次健康診断の「医師が必要と認める項目」と位置付けられている「尿中アンチモンの量の測定」を含む個人ばく露濃度測定等のばく露の評価を、引き続き実施することが望ましい。なお褐色

細胞腫（良性／悪性）については、今後引き続き知見の収集・蓄積が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

M. 参考文献

引用文献

- 1) IPCS:国際化学物質安全性カード(ICSC) 日本語版：三酸化アンチモン ICSC 番号 0012 (2003 更新)
- 2) 化学工業日報社:16112 の化学商品 (2012 年), 16615 の化学商品 (2015 年)
- 3) 経済産業省: 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 20 年実績) 結果報告 (平成 13 年度実績)
- 4) National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH): Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) (CD 版(2009))
- 5) US. Environmental Protection Agency (EPA). Quantitative Estimates of Carcinogenic Risk in Toxicological Reviews in the Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). EPA, NCEA, NC, USA. (<http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm?fuseaction=iris.showSubstanceList>)
- 6) World Health Organization (WHO) Regional Office for Europe: "Air Quality Guidelines for Europe, Second Edition", (2000) (<http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>)
- 7) California Environmental Protection Agency (Cal/EPA) : Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values (2009) (http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixA.pdf)
- 8) International Agency for Research on Cancer (IARC). Antimony Trioxide and

- Antimony Trisulfide. In: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC Monographs Vol 47, Lyon: IARC, 1989; 291 – 305.
- 9) (社)日本産業衛生学会：許容濃度の暫定値の提案理由 (2013 年度)、産業衛生学雑誌 55 巻 9 号 209-214 頁 (2013)
- 10) EC Joint Research Centre:
- 11) <http://esis.jrc.ec.europa.eu/index.php?PGM=cla> National Institute of Health:Report on Carcinogens in the twelveth edition, 2011
(<http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/twelfth/roc12.pdf>) assessed on August 31, 2012.
- 12) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). 2015 TLVs and BEIs based on the Documentation of Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents & Biological Exposure Indices. ACGIH, Cincinnati, OH, USA.
- 13) ACGIH. Antimony and Compounds. In: Documentation of the Threshold Limit Values (TLVs) for Chemical Substances and Physical Agents & Biological Exposure Indices (BEIs) with 7th Edition (CD-ROM issued in 2009), ACGIH, Cincinnati, OH, USA.
- 14) ACGIH. Antimony Trioxide. In: Documentation of the Threshold Limit Values (TLVs) for Chemical Substances and Physical Agents & Biological Exposure Indices (BEIs) with 7th Edition (CD-ROM issued in 2009), ACGIH, Cincinnati, OH, USA.
- 15) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): List of MAK and BAT values (2014)
- 16) National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards. Antimony and antimony hydride(stibine). NIOSH, Cincinnati, OH USA.
(<http://www.cdc.gov/niosh/npgd0036.html> or [npgd056.html](http://www.cdc.gov/niosh/npgd056.html)563.html)
- 17) Occupational Safety and Health Administration (OSHA), US. Department of Labor. Permissible Exposure Limits (PELs). TABLE Z-1 Limits for Air Contaminants.
<https://www.osha.gov/dsg/annotated-pels/tablez-1.html>
- 18) (独)製品評価技術基盤機構、有害性評価書_アンチモン及びその化合物 (2008)
(http://www.safe.nite.go.jp/japan/sougo_u/data/pdf/hazard/hyokasyo/No-132.pdf)
- 19) 日本産業衛生学会、許容濃度暫定値 (1991)の提案理由、産業医学 33 巻 4 号 299-305(1991)
- 20) EPA (1995). IRIS (Integrated Risk Information System) Antimony trioxide. antimony oxide.
(<http://www.epa.gov/iris/subst/0676.htm>)
- 21) Newton PE, Bolte HF, Daly IW, Pillsbury BD, Terrill JB, Drew RT, Ben-Dyke R, Sheldon AW, Rubin LF. Subchronic and chronic inhalation toxicity of antimony trioxide in the rat. *Fundam Appl Toxicol* 1994; 22: 561 – 576.
- 22) Cavallo D, Iavicoli I, Setini A, Marinaccio A, Perniconi B, Carelli G, Iavicoli S. Genotoxic risk and oxidative damage in workers exposed to antimony trioxide. *Environ Mol Mutagenesis* 2002; 40: 184 – 189.
- 23) Newton PE, Schroeder RE, Zwick L, Serex T. Inhalation developmental toxicity studies in rats with antimony trioxide (SB2O3). In Society of Toxicology 43rd Annual Meeting, Baltimore, Maryland, Toxicological Science 2004; 78: 38.
- 24) Groth DH, Settler LE, Burg JR, Busey WM, Grant GC, Wong L. Carcinogenic effects of antimony trioxide and antimony

- ore concentrate in rats. *J Toxicol Environ Health* 1986; 18: 607 – 626.
- 25) Watt WD. Chronic inhalation toxicity of antimony trioxide: Validation of the threshold limit value. Ph.D. thesis, Wayne State University, Detroit, Mich. 1983.
- 26) European Union Risk Assessment Report (EURAR) “Antimony Trioxide” ENECS No: 215-175-0, November 2008, Swedish Chemicals Inspectorate, Sweden, published by Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg.
- *1) Jones RD. Survey of antimony workers: mortality 1961-1992. *Occup Environ Med.* 1994 Nov;51(11):772-6. doi: 10.1136/oem.51.11.772. PMID: 7849856; PMCID: PMC1128103.
- *2) Schnorr TM, Steenland K, Thun MJ, Rinsky RA. Mortality in a cohort of antimony smelter workers. *Am J Ind Med.* 1995 May;27(5):759-70. doi: 10.1002/ajim.4700270510. PMID: 7611310.
- *3) El Shanawany S, Foda N, Hashad DI, Salama N, Sobh Z. The potential DNA toxic changes among workers exposed to antimony trioxide. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2017 May;24(13):12455-12461. doi: 10.1007/s11356-017-8805-z. Epub 2017 Mar 30. PMID: 28361399.
- *4) NTP Technical Report on The Toxicology and carcinogenesis studies of Antimony Trioxide (CASRN 1309-64-4) in Wistar Han [CRL:WI(HAN)] rats and B6C3F1/N mice (inhalation studies), NTP TR 590, DECEMBER 2017.
- *5) Wu, C.-C.; Chen, Y.-C. Assessment of Industrial Antimony Exposure and Immunologic Function for Workers in Taiwan. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2017**, *14*, 689. <https://doi.org/10.3390/ijerph14070689>

令和6年度 労災疾病臨床研究補助金事業
遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングの方法に関する調査研究
(220101)

1. 個別化学物質の遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングに関する文献調査

16) 四塩化炭素

分担研究者

山本 健也 労働安全衛生総合研究所
化学物質情報管理研究センター

本研究では先行調査結果を踏まえて、四塩化炭素に関する新たな知見の整理を行った。

今回の文献調査において、新たにヒトの疫学知見として本物質の業務での取扱いとグリオーマまたはメニンギオーマのリスク増加との間に関連性は認めないという negative-study が見られた一方で、女性を対象とした調査でばく露歴の有無と非ホジキンリンパ腫との関連が報告されている。しかしばく露濃度は評価されていないこと等から、今後引き続き情報収集を図る必要がある。本物質で想定されている遅発性疾病は、動物試験での肝臓がんであり、ヒトでの知見は明らかではないが、ヒト・動物ともに肝臓が最も鋭敏な臓器と考えられている。肝臓がんはラット吸入ばく露での LOAEL は 125ppm と報告されている。なお、四塩化炭素誘発性肝がん発症の作用機序として、細胞毒性・増殖障害性と遺伝毒性作用が示唆されている。

以上のことより、また、早期健康影響指標について、本物質の刺激性や中枢神経毒性は動物試験では比較的高濃度ばく露で認められており、当該愁訴の閾値以下のばく露による肝障害が最も早期影響であると考えられることから、引き続き肝機能検査を一次健康診断項目で実施することが望ましい。また、ヒトにおいての発がんの知見は十分ではないことから、過剰なばく露が疑われる場合においては加増がんに係る検査を二次健康診断で実施することが望ましい。

A:研究目的

四塩化炭素はワックス樹脂の製造、ホスゲン原料、農薬原料として用いられる。本研究では先行調査結果（B-（1））を踏まえて、四塩化炭素に関する新たな知見の整理を行った。

B:研究方法

（1）2002 年以前の文献情報については、「中央労働災害防止協会 労働衛生調査分析センター 特殊健康診断に係る調査研究事業 個別物質の検討報告書（平成 16 年度報告書）. 別冊. 1-02 四塩化炭素. p782-789, 平成 17 年 3 月.」を引用の上、その後の知見について加筆した。

（2）2002 年以降の文献情報については、下記の情報を第二次資料とし、第一次資料を選択、入手した。

- ・ ATSDR2005
- ・ EPA-IRIS2010
- ・ OECD2011

（3）National Library of Medicine、PubMed で検索式「56-23-5 [rn] AND (epidemiology OR toxicology OR carcinogen) NOT (measurement method OR determination method OR synthesis OR GC OR GC-MS OR food)」を用い、先行調査が実施された 2002 年以降に発表されたものに絞り込み、特に健診項目への採用が望まれる健康影響（新たな有害性や新たなスクリーニングなど）やヒトの研究でばく露の情報等が含まれているものに関する文献の有無および内容について検討した。

C. 研究結果

2. 対象物質名称

名称：四塩化炭素

別 名：Carbon tetrachloride
Tetrachloromethane Tetrachlorocarbon

化学式：CCl₄

分子量：153.80

CAS 番号：56-23-5

3. 物理化学的性質

性状 特徴的な臭気のある、無色の液体

沸点(°C) 76.5

融点(°C) -23

比重（水=1） 1.59

密度（g/cm³）

水への溶解度(g/100mℓ) 0.1
（温度条件 20°C）

蒸気圧（kPa） 12.2
（20°C）

相対蒸気密度（空気=1） 5.3

20°Cでの蒸気/空気混合気体の相対密度
（空気=1） 1.5

引火点(°C C.C.)

発火温度（°C）

爆発限界（vol%空気中）

LogPow(オクタノール/水分配係数) 2.64

3. GHS 政府分類

急性毒性（経口） 区分に該当しない

急性毒性（経皮） 区分に該当しない

急性毒性（吸入：ガス）
区分に該当しない
（分類対象外）

急性毒性（吸入：蒸気）

区分 4

急性毒性（吸入：粉塵、ミスト）

分類できない

皮膚腐食性/刺激性 分類できない

眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性

分類できない

呼吸器感作性 分類できない

皮膚感作性 区分 1B

生殖細胞変異原性 区分に該当しない

発がん性 区分 1B

生殖毒性 区分 1B

特定標的臓器毒性（単回暴露）

区分 1（中枢神経系、消化管、肝臓、腎臓）

特定標的臓器毒性（反復暴露）

区分 1（中枢神経系、消化管、肝臓、腎臓）

誤えん有害性

分類できない

4. 用途

ワックス樹脂の製造、ホスゲン原料、農薬原料

5 生体影響・代謝

ア) 発がん性および遺伝子障害性

(1) 発がん性に関する疫学研究

文献はみあたらない。

(2) 発がん性に関する動物実験

コーン油あるいはオリーブ油中四塩化炭素の亜慢性あるいは慢性経口投与は様々な系統のオス及びメスのマウスにおいて 20～2500 mg/kg/day 以上の投与量（様々な投与スケジュール）で、及びオスとメスの Syrian Golden ハムスターにおいて平均投与量約 120 mg/kg（30 週間 2 times/week）で肝臓がん発生率が増加すると示された。しかしながら、オスあるいはメスの Osborne-Mendel ラットにおいて 47～159 mg/kg/day 投与量（78 週間 5 times/week）で増加は見られなかった（Della Porta et al., 1961; NCI, 1976; NCI, 1976; NCI, 1977）。投与した動物で 100%の肝臓癌発生率を報告したマウスの研究がある（Chatterjee, 1966; NCI, 1976; NCI, 1976; NCI, 1977）。コーン油中約 2070 mg 四塩化炭素/kg を皮下注射により投与した多数の系統のラット（様々な研究において 12～47 週間 2～3 times/week）は過形成性あるいは前腫瘍形成性肝臓病変及び/あるいは胆管線維症の有意な増加を示した（Reuber and Glover, 1970; Reuber and Glover, 1967a; 1967b）。有意に増加した肝臓過形成発生率はまたオリーブ油中約 64 mg 四塩化炭素/kg を直腸への点滴注入により 20～26 週間 2 times/week で投与されたオスの C3H マウスにおいても観察された（Confer and Stenger, 1966）。既知の癌開始剤で処理後続いて四塩化炭素を投与するとマウスとハムスターにおいて開始剤のみで処理した動物と比べて肝細胞癌腫を有意に促進する（すなわち発生率を高める）と示された（Dragari et al., 1986; Tanaka et al., 1987）。

(3) 遺伝子障害性（変異原性）

多数の研究により、四塩化炭素は哺乳類の

ミクロソーム（すなわち S9）代謝活性化の存在に関わらず様々なアッセイ条件と曝露様式でネズミチフス菌（*Salmonella typhimurium*）（多数の菌株を用いたエームズ/サルモネラアッセイにおいて）あるいは大腸菌のどちらにも突然変異誘発性でないと報告された（McCann et al., 1975; Fishbein, 1976; Simmon et al., 1977; Uehleke et al., 1976; Uehleke et al., 1977, Simmon and Tardiff, 1978; Barber et al., 1981）。研究摘要（Cooper and Witmer, 1982）では 0.1 mmol EDTA 存在下で（ミクロソームの脂質過酸化を阻害するため）新鮮なウサギの肝臓 S9 と低酸素圧を用いた細胞毒性濃度でのみ液体懸濁液中のネズミチフス菌菌株 TA100 による 770-ppm 四塩化炭素溶液 20 分曝露への弱い突然変異誘発性応答が報告された。

明らかな細胞毒性投与量でのみだが、四塩化炭素は酵母（内因性の代謝活性化を持つ出芽酵母 D7）において遺伝子変換、遺伝子復帰突然変異、有糸分裂組み換えを増加させることが判明した（Callen et al., 1980）。もう一つの酵母研究からコウジカビ属 *nidulans* の 2 倍体菌株において染色体再配列の強い四塩化炭素媒介誘発が報告された（Gualandi, 1984）。

代謝能力のあるラット上皮細胞を約 5, 10, 20 ppb 四塩化炭素/m 成長培地（それぞれ 50%成長阻害投与量の 0.25, 0.5, 1 倍に等しい）に In vitro 曝露しても染色体異常は起こらなかった（Dean and Hudson-Walker, 1979）。ある研究では 4000 mg 四塩化炭素/kg の経口投与を受けたラットから曝露 17 時間後に得られた肝細胞において、DNA 損傷が引き起こされたことを示す予定外の DNA 合成の増加を発見した（Craddock et al. 1978,）。しかしながら、その後の研究により四塩化炭素はオスあるいはメスの B6C3F1 マウス、あるいはオスの F344 ラットにおいて 10 mg/kg（ラット）あるいは 20 mg/kg（マウス）～400 mg/kg の経口投与量で予定外の DNA 合成を増加させないこ

とが分かった (24Mirsalis et al., 1980; 1982;1985,)。いくつかの研究により、この化学物質への In vitro あるいは In vivo 曝露後四塩化炭素代謝産物はミトコンドリア及び (より少量まで) 核 DNA を含む細胞高分子に共有結合できることが示された。しかしながら、DNA に関連した研究はすべて突然変異誘発性の可能性を示すと思われる特定の DNA 付加体の同定よりむしろ投与された ^{14}C -ラベル四塩化炭素から結合した ^{14}C の定量に関連している (Rocchi et al., 1973; Uehleke and Wemer, 1975; Villaruel et al., 1977; Diaz-Gomez and Castro, 1980; Levy and Brabec, 1984; Link et al., 1984)。

ア)-2 発がん性以外の毒性 (一般毒性及び発がん性以外の特殊毒性)

(1)動物実験

肝臓は動物 (及びヒト) において四塩化炭素誘発性毒性の原発部位である。多くの他の塩化炭化水素のように、十分に高用量の投与で中枢神経抑制薬として作用する。

(1)-1 急性毒性

以下の報告値により明らかなように、多くの研究により四塩化炭素急性曝露による死亡率について広い種間差が証明された。イヌ単回経口 LD_{50} 2.3g/kg body weight (Smyth et al., 1970)、ラット 2.8g/kg (Smyth et al., 1970)、マウス 12.1 ~ 14.4g/kg (Dybing and Dybing., 1946)、マウス腹腔内 LD_{50} 4675mg/kg (Gehring, 1968)、マウス皮下 LD_{50} 30.4g/kg (Plaa et al., 1958)、ネコ LD_{33} 4.8g/kg (Cantarow et al., 1938)、モルモット経皮 LD_{50} 15,000mg/kg (U.S. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 1992; Roudabush et al., 1965)、吸入によるとラット 4~6 時間の LC_{50} 7300ppm (Adams et al., 1952)、マウス 8 時間の LC_{50} 9526ppm (Svirbely et al., 1947)。

誘発された肝細胞障害を示す肝臓酵素の血清中活性の上昇が急性四塩化炭素曝露により引き起こされることが知られている。

オス Swiss-Webster マウスにおける血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ活性は、コーン油中の四塩化炭素 50%有効単回腹腔内投与量 13~16 mg/kg で 24 時間後に有意に上昇すると分かった。これら及びその他の研究から、上昇した血清酵素レベルは急性曝露を受けたマウス (腹腔内)、ラット (静脈内及び経口)、モルモット (epicutaneous)、ウサギ (吸入)、イヌ (経口) において様々な程度の肝組織病理と関連があると示された (Klaassen and Plaa, 1967; Sein and Chu, 1979; Murphy and Malley, 1969; Korsrud et al., 1972; Dortman and Lawhorn, 1978; Kronevi et al., 1979; Dinman et al., 1963; Kim et al., 1990)。肝組織病理は約 10~20 mg/kg (マウス、ラット)、30 mg/kg (イヌ) という低い急性四塩化炭素投与後発見された (Klaassen and Plaa, 1967; Korsrud et al., 1972; Dortman and Lawhorn, 1978; Kronevi et al., 1979; Dinman et al., 1963; Kim et al., 1990)。特に、Kim et al. (1990) によるオス F344 ラットにおける急性四塩化炭素肝毒性の詳細な研究から、肝細胞毒性についての酵素学的及び組織学的マーカーはどちらも純粋化合物、あるいは水性乳剤 (静脈内投与)、水溶液 (経口投与) の四塩化炭素で、調査した 8 種の投与量 (0, 10, 25, 50, 100, 250, 500, 1000, 2000 mg/kg) の最低量でも用量依存的に有意に増加したと示された。コーン油中の四塩化炭素の経口投与では 10-mg/kg 及びより高い全ての投与量で肝毒性の指標が有意に増加せず、水溶液あるいは純粋体で投与された相当量より明らかな毒性は少なかった。

急性で重度の肝毒性の誘発に効力があるため、四塩化炭素の中毒量は誘発された肝壊死あるいは外傷後の酵素学的、組織学的、再生組織応答の研究において肝切除あるいはクロロホルムの中毒投与に類似したモデル物質として用いられてきた (Dinman et al., 1963; Kim et al., 1990; Klaassen and Plaa, 1966; Leevy et al., 1959; Reynolds, 1967;

Schultze et al., 1973)。増加した再生肝細胞増殖についての用量反応関係に取り組み、曝露後 48 時間で回復し細胞複製サイクルの DNA 合成ステージ“S フェーズ”にある肝細胞パーセントとして測定した研究も行われた。強制飼養によるコーン油中四塩化炭素の単回 100-mg/kg 投与によりオス及びメス B6C3F1 マウスにおいて S フェーズの肝細胞パーセントが有意に増加すると示されたのに対し 20-mg/kg 投与は効果が無く、400 mg/kg の経口投与は 100-mg/kg 投与後の非常に弱い応答に比べオス F344 ラットにおいて同様な効果を誘発した (Mirsalis et al., 1985)。Doolittle et al. (1987) はオス CD-1 マウスにコーン油中 10~100 mg/kg の四塩化炭素を単回経口投与した。上昇した S フェーズの肝細胞パーセントと直接用量依存的に関係している曝露後 24 時間の血清肝臓酵素活性が増加すると示された。しかしながら、誘発された DNA 修復 (直接の DNA 損傷を示す) が研究したどの投与レベルでも観察されなかった。この研究における 0~50 mg/kg の計 8 種の投与量を含む詳細な用量応答分析から、S フェーズの肝細胞パーセントがこの効果についての LOEL (影響が観察される最低レベル) 30 mg/kg に相当する 30 mg/kg 以上の投与量で有意に増加した (25 mg/kg 以下では増加しない) と示された (Adams et al., 1952)。

肝臓が報告された最も感受性の高い標的組織であるが、動物において他の組織 (例えば腎臓、肺、中枢神経系、生殖器官、皮膚、発育胎児) における有害影響が急性四塩化炭素曝露から起こると示された (Klaassen and Plaa, 1967; Sein and Chu, 1979; Kronvi et al., 1979; Adams et al., 1952; 196; Bhattachanyya, 1965; Plaa and Larson, 1965; Wong and DiStefano, 1966; Chatterjee, 1968; Striker et al., 1968; Gould and Smuckler, 1971; Lahl, 1973; chen et al., 1977; Boyd et al., 1980; Takei et al., 1983)。著しい中枢神経系の機能低下 (眠気、知覚麻痺) が四塩化炭素に 5 時間以上 3000~4600 ppm

で曝露されたラットにおいて誘発された。これらの症状は 7300~19,000 ppm での曝露 (10~20 分以上) でより明白になり、12,000~19,000 ppm 曝露レベルで呼吸不全による死亡が見られた。

(1)-2 亜慢性・慢性毒性

肝臓はまた亜慢性あるいは慢性四塩化炭素曝露により実験的に誘発される一般器官毒性の感受性標的でもある。炎症、肝臓酵素の血清活性の上昇、軽度の肺二次小葉中心部空胞化から病巣壊死あるいは重度の肝硬変にわたる肝毒性効果が経口投与 (コーン油溶媒)、吸入、腹腔内あるいは皮下注射 (コーン油溶媒) によって四塩化炭素に曝露したマウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ、サルで起こった (Adams et al., 1952; Smith et al., 1936; Prendergast et al., 1967; Reuber and Glover, 1970; Paquet and Kamphausen, 1975; Alumot et al., 1976; Bruckner et al., 1986; Hayes et al., 1986)。これらの研究のうち、以下の条件で軽度の肝臓病変が観察された: 1) オス及びメスの CD-1 マウスにおいて 90 日間の経口投与により 12 mg/kg/day という低い投与量 (Hayes et al., 1986)、2) オス及びメスの CD-1 マウスにおいて 5 days/week 90 日間経口投与で投与量 12 mg/kg/day (Condie et al., 1986)、3) オスの Sprague-Dawley ラットにおいて 5 days/week 12 週間経口投与で投与量 10 mg/kg/day (1 mg/kg/day では観察されなかった) (Bruckner et al., 1986)、4) オス及びメスのアルビノラットにおいて 7 hours/day 5 days/week 17~192 日間の 10 ppm での吸入 (Adams et al., 1952)、5) Long-Evans あるいは Sprague-Dawley ラット及び Hartley モルモットにおいて 10 ppm での 90 日間連続吸入。コーン油中 12 mg 四塩化炭素/kg/day を 5 days/week 90 日間強制飼養により投与された動物で観察されたオス及びメスの CD-1 マウスにおける軽度の肝毒性は Tween-60 水性乳剤中で同じ投与量を与えられたマウスでは観察されなか

った。水溶媒もより高い四塩化炭素投与でコーン油溶媒より重度の毒性が少なかった (Condie et al., 1986)。

上記のオス CD-1 マウスにける S-フェーズ誘導についての Doolittle et al. (1987) の研究では、強制飼養による 20 mg/kg/day 以上 (10 mg/kg/day では起こらない) のコーン油中四塩化炭素での 14 日曝露により %Sh が有意に増加した。すなわちこの効果について NOEL (影響が観察されないレベル) は急性曝露条件下で見られた対応する LOEL (影響が観察される最低レベル) より 3 倍低かった。ラットへの等しい四塩化炭素総量 (濃度×時間) の呼吸器曝露において、期間中の空気濃度パターンによって異なった程度の肝毒性を起こすことが示された (David et al., 1981; Van Stee et al., 1982; Bizin et al., 1977; Paustenbach et al., 1986)。

Adams et al. (1952) によるアカゲザルに関する研究において、わずかな体重増加の抑制と軽度の肝臓病変 (一匹で中心部の混濁腫脹、もう一匹で総脂質含量の増加を伴う脂肪変性) が 7 hours/day、5 days/week で約 33 週間 100 ppm 四塩化炭素気相に曝露した 2 匹のメスで見られた。体重増加の抑制は 50 ppm で約 40 週間曝露した 2 匹のオスのうち 1 匹において観察された (他の病変症状は無かった)。25 ppm で約 30 週間曝露した 1 匹のオスでは変化が見られなかった。

Prendergast et al. (1967) による吸入により四塩化炭素に曝露したリスザルに関する研究では、83 ppm で 8 hours/day、5 days/week 曝露した 3 匹のうち 1 匹が 6 週間の投与スケジュールの 7 回目の曝露後死亡し、全動物からの肝臓はまだらの彩色と脂肪浸潤を示した。10 ppm で 90 日間連続して曝露した 3 匹はやせ衰え、毛が無くなり、障害の組織病理学的証拠を示す肥大変色した肝臓を持っていたのに対し、1 ppm で同様に曝露した 3 匹では変化が見られなかった。霊長類に関するこれらの種間比較

研究のどちらにおいても、サルは同じ濃度の四塩化炭素を用いて調査した種 (サル、ラット、ウサギ、モルモット、Prendergast et al. (1967) の研究におけるイヌ) のなかで最も感受性が低いことが判明した。

一般に肝臓影響を起こす以上の投与量においてだが、様々な経路による四塩化炭素への亜慢性/慢性曝露により肝外組織 (例えば呼吸、心臓、神経、生殖/胎児組織) への障害、体重の減少も起こった (Adams, 1952; Smith et al., 1936; Prendergast, 1967; Alumot et al., 1976; Hayes et al., 1986; Chatterjee, 1966; Kalla and Bansal, 1975; Cagen and Klaassen, 1979)。しかしながら、ある研究は 1 ppm 四塩化炭素の連続呼吸器曝露によりラット、モルモット、ウサギ、イヌ、サルにおいて“非特異的肺炎症” (及びいくつかの症例では体重増加の低下) が起こったと報告した (Wong and DiStefano, 1966)。25~37 週間の期間にわたる 7 hours/day、5 days/week 5 ppm の四塩化炭素の吸入ではオスあるいはメスの Wistar ラット、異種のモルモットどちらにおいても有害影響は観察されないと報告された (Adams et al., 1952)。

F344/DuCrj 系統の雄 50 匹と雌 50 匹のラットを、四塩化炭素 (純度 99%以上) の蒸気 (濃度 0、5、25、または 125 ppm) に全身曝露させ、1 日 6 時間、週 5 日、104 週間継続した。ラットは毎日、臨床症状、行動の変化、および死亡率について観察された。その結果、5 ppm 以上の雄ラットでは、脾臓におけるヘモジデリン沈着の増加が観察された。これは、13 週間の研究で観察された貧血の残存効果であると考えられるが、104 週間では観察されなかった。5 ppm では肝臓への有意な影響は観察されず、 ≥ 25 ppm では、肝臓の有意な影響 (肝重量の統計的に有意な増加、血清パラメーター (総ビリルビン、ALT、AST) の増加、および肝組織病理学的所見 (脂肪変性、顆粒化、肝臓内の病巣、セロイド沈着) の増加、さらに線維化や肝硬変のような重篤な影響)。

慢性腎障害はすべての群（対照群を含む）で観察され、25 ppm 以上でより重度だった。また、すべての群で有意な蛋白尿（ディップスティック値 3+または 4+）が観察された（対照群の 90%以上で観察されたが、5 ppm で治療された雄と 25 ppm 以上で治療された雌でより重度）。25 ppm では、女性で有意な血液学的変化（ヘモグロビン、ヘマトクリット、リンパ球数の減少、白血球数と分葉性好中球数の増加）が認められた。125 ppm では、体重減少と慢性腎症および腫瘍による死亡率の増加が観察された。125 ppm で観察された腫瘍には、雄 50 匹中 21 匹と雌 50 匹中 40 匹に肝細胞腺腫、雄 50 匹中 32 匹と雌 50 匹中 15 匹に肝細胞癌が含まれていた。25 ppm では、雌において有意な血液学的変化（ヘモグロビン、ヘマトクリット、リンパ球数の減少および白血球数と分葉性好中球数の増加）が認められた。本研究は、ラットとマウスにおける四塩化炭素の発がん性を明確に示した。四塩化炭素誘発性肝がん発症の作用機序として、細胞毒性・増殖障害性と遺伝毒性作用が示唆されました。MRL のエンドポイントは肝重量、血清酵素、肝組織病理学（脂肪変性、顆粒化、病巣、セロイド沈着、線維化、肝硬変）の増加であり NOAEL 5 ppm、LOAEL 25 ppm と考えられた*1)*4)

(1)-3 生殖・発達毒性

妊娠 4 日及び 5 日目に落花生油中約 1600 mg 四塩化炭素/kg を経口投与した妊娠ウサギの胎児において細胞毒性は明らかだった。5 日目の約 950 mg/kg の単回投与からは何も起こらなかった (Adams et al., 1961)。1600 mg 四塩化炭素/kg を母畜に皮下注射後 1~2 日に生まれたラットには局所性肝臓壊死があり、増殖性病変と関連していた。一方、この程度の肝毒性は子宮内で 6 mg 四塩化炭素に曝露を受けた胎児/新生児において観察されなかった。このことはこの研究で観察された胎児/新生児の四塩化炭素誘発性毒性にはおそらく母親の代謝活性化が必要とされることを示唆している

(Bhattacharyya, 1965)。この発見は四塩化炭素が若いあるいは成熟したラットへよりも新生児ラットに対してずっと毒性が低いという他の証拠と一致する (Bhattacharyya, 1965; Cagen and Klaassen, 1979)。

ココナツ油中の四塩化炭素（合計 4800 mg/kg）を 1 日間（メス）あるいは 1~20 日間（オス）毎日腹腔内注射した場合、メスラットでは子宮、卵巣、ホルモン異常が観察され、オスラットでは精巣退化及び精子形成異常が観察された (Chatterjee, 1966; 1968; Kalla et al., 1975)。妊娠 6~15 日目に吸入により 300 あるいは 1000 ppm 四塩化炭素に 7 hours/day 曝露した妊娠ラットは有意な体重損失と肝臓障害を受け、胎児の大きさと体重が有意に減少した。顕微鏡観察による皮膚及び骨格の異常がそれぞれ低い及び高い濃度に曝露した母畜の胎児において有意に増加した (Schwetz et al., 1974)。この研究及び妊娠ラットに皮下あるいは経口投与した四塩化炭素に関わるもう一つの研究 (Wilson, 1954) において、観察された胎児/子への毒性程度は観察された母親への毒性程度と一致しておらず、後者の毒性は四塩化炭素の催奇性の可能性についての結論を排除した。妊娠 10~15 日目に吸入により約 246 ppm 四塩化炭素に 8 hours/day 曝露されたラットは一腹当たりの子の数が少し減少した (Gilson, 1971)。

(2) ヒトでの研究

四塩化炭素は、ヒトにおいて摂食、吸入、皮膚吸収により容易に吸収されることが知られている (Stewart et al., 1981; Stewart and Dold, 1964)。親指 1 本を 30 分間四塩化炭素に浸したボランティアは呼気の四塩化炭素濃度 0.69~5.2mg/L となった。これは四塩化炭素を 10~11ppm で 5 時間吸入曝露したボランティアからの呼気において曝露後 25 分に測定した約 6mg/L という濃度に匹敵する。

急性及び慢性四塩化炭素中毒は、異常な血清酵素レベル、吐き気、食欲不振、鼓腸、嘔吐、腹痛、下痢、黄疸、肥大/圧痛/脂肪

肝から腎不全、視力障害、出血、目まい、けいれん、意識消失、昏睡、死にわたる臨床症状を引き起こす (Smatana, 1939; Elkins, 1942; Gray, 1947; Norwood et al., 1950; Stevens and Forster, 1953; Kazantzis and Bomford, 1960; Lachnit and Pietschmann, 1960; Dellian et al., 1962; Stewart et al., 1963; von Oettingen, 1964; Barnes and Jones, 1967; US National Institute for Occupational Safety and Health, 1997; New et al., 1962; Nielsen and Larsen, 1965)。肝臓と腎臓の障害は四塩化炭素曝露の初期影響であるにもかかわらず、それは多くの他の塩化炭化水素のように中枢神経抑制薬である。麻酔薬としての使用と関連した毒性は早くも 1865 年に報告され、その後神経病理学が四塩化炭素中毒と結び付けられた (Stewart et al., 1963; Cohen, 1957; Joron et al., 1957)。四塩化炭素誘発性急性肝及び腎壊死により時折発生する死亡は摂食及び吸入の結果として引き続き起こっている (Stewart et al., 1963; Cohen, 1957; Joron et al., 1957)。Moon (1950)、及び Guild et al. (1985) によって集められた摂食あるいは吸入による四塩化炭素中毒死として報告された 32 症例のうち、27 症例は急性あるいは慢性の大量アルコール曝露を含んでいた。イソプロパノールやアセトンのような他の物質への曝露は、ヒトにおいて四塩化炭素誘発性肝毒性の相乗作用とも関連している (Folland et al., 1976; Deng et al., 1987)。おそらく肝臓の新生物形成後に急性中毒に罹患した 1 症例は 43 歳の男性で、四塩化炭素を含む消火器含有物に曝露後非アルコール性肝硬変及び門脈圧亢進症と診断された。これは後の検査により早期エピテリオーマ及び腫瘍性小結節と示された (Simler et al., 1964)。慢性アルコール依存症を含む明らかな症例はより少ない。7 年前その肝細胞癌の原因は診断された急性四塩化炭素中毒にあるとされた (Tracey et al., 1968)。

低濃度 (一般に測定は不完全であるが) の四塩化炭素への職業上呼吸曝露レベルは

肝臓機能不全症状と関連している (Elkins, 1942; Lachnit and Pietschmann, 1960; Heimann and Ford, 1941)。全員が仕事開始後 2 時間以内に疲労するフィルムコーティング作業で 33~124ppm の四塩化炭素に曝露された 6 人の労働者グループを含む報告において、曝露はよりきちんと測定された (Dellian et al., 1962;)。四塩化炭素に浸けた布を使って手で水晶振動子をきれいにする工場では、この物質 45~90ppm に曝露した 17 人の労働者のうち 10 人に頭痛、目まい、肝臓機能不全症状が起こった (Kazantzis and Bomford, 1960)。

コントロールされた実験研究では、Stewart et al. (1961) が空気中に平均約 10ppm の四塩化炭素に 180 分曝露した 6 人の健康な男性ボランティア (年齢 30-59 歳) は血清鉄及び血清トランスアミナーゼ測定によって判断するとヒトにおいて肝臓機能に影響しなかったと報告した。これに対し、平均約 48ppm で 70 分曝露すると 4 人の被験者のうち 2 人で曝露後 48 時間以内に血清鉄レベルが有意に減少し、1 人の被験者で曝露後 7 日目に尿ウロビリノゲンが有意に増加した。これらは肝臓損傷の可能性を暗示していると言及した。10ppm で有意な影響が無いということは上記に概説した動物毒性データと一致している。しかしながら、これは曝露期間が短期間であり、用いた方法の分析感受性が制限されているなど限られた生化学的項目の検討であるということを考慮して慎重に見るべきである。

1957~1970 に四塩化炭素及び他の溶媒に曝露した 330 人のドライクリーニング、クリーニング労働者の死亡率研究から、がんによる死亡の有意な増加が報告された (期待値 67.9 に対し観察値 87)。しかしながら、癌リスク増加は特定の化学物質への曝露に帰することが出来なかった。喫煙や社会経済的地位の不適切な制御を反映しているのかもしれない (Blair et al., 1979)。1963~1977 における白人女性のクリーニング、ドライクリーニング労働者 671 人の死亡形態

から、腎臓 ($p < 0.05$) 及び性器 ($p < 0.1$) 癌による死亡の統計的に有意な増加も示されたが、再度特定の化学物質曝露は決定出来なかった (Katz et al., 1981)。続くゴム及びタイヤ製造工場における 6678 人の労働者についての症例－対照研究から、四塩化炭素曝露 (四塩化炭素の使用が許可されている処理区域に労働者が存在することとして定義) がリンパ性白血病 ($OR = 15.3; p < 0.0001$) 及びリンパ肉腫 ($OR = 4.2; p < 0.05$) による死亡のオッズ比 (OR) の有意な増加と関連していることが明らかとなった。この研究と、11 人だけの曝露関連症例に基づきリンパ性白血病による死亡リスクの増加が四塩化炭素曝露と関連している ($OR = 14.8; p < 0.0001$) と報告したもう一つの同様な研究では、付随する他の化学物質への曝露が起こり、四塩化炭素曝露の正確な経歴が利用できなかった。

アリゾナ州、マサチューセッツ州、ペンシルベニア州の 3 つの米国病院で実施された病院ベースのケースコントロール研究に、膠芽腫 489 例、髄膜腫 197 例、対照群 799 例が登録された。職業歴に関する情報は、個々の職業歴に合わせられた職業特異的な質問項目を含む詳細な対面インタビューを通じて収集され。産業衛生専門家は、この情報と関連する産業衛生文献の徹底的なレビューに基づき、溶剤曝露の可能性を評価した。無条件ロジスティック回帰モデルを用いて、各溶剤について「曝露あり/なし」、曝露期間、累積曝露量、平均週曝露量、最高曝露量ごとにオッズ比 (OR) と 95% 信頼区間 (CI) を算出した。評価した 6 種類の塩素化溶剤の職業曝露とグリオーマまたはメニンギオーマのリスク増加との間に関連性は認められなかった。ばく露対象者に限定した分析では、四塩化炭素と膠芽腫との関連性が示唆された。週平均ばく露量が中央値を超える群は、中央値未満の群と比較してリスクが増加した (オッズ比 = 7.1、95% 信頼区間 1.1~45.2)。今回の調査結果より、塩素化溶剤と脳腫瘍リスクの増加と

の関連を示す一貫した証拠は見つからなかった*2)。

コネチカット州の女性を対象に 1996 年から 2000 年にかけて実施された、非ホジキンリンパ腫 (NHL) の新たな発症例 601 例と対照群 717 例を含む人口ベースのケースコントロール研究において、有機溶剤への曝露との関連性を調査した。職業曝露はマトリックスを用いて評価された。NHL の発症リスクは、塩素化溶剤 (オッズ比 (OR) = 1.4、95% 信頼区間 (CI) : 1.1、1.8) および四塩化炭素 ($OR = 2.3$ 、95% CI : 1.3、4.0) の職業曝露と関連していた。職業環境で有機溶剤にいずれかの曝露歴がある女性は、NHL の発症リスクが境界値で増加していた ($OR = 1.3$ 、95% CI : 1.0、1.6)。さらに、有機溶剤への曝露確率が中程度から高レベルの女性では、有意なリスク増加が観察された ($OR = 1.5$ 、95% CI : 1.1、1.9)。職場でホルムアルデヒドに一度でも曝露した人では、NHL のリスクが境界値で増加していました (オッズ比 = 1.3、95% 信頼区間 : 1.0、1.7)。有機溶剤の平均強度 ($P = 0.01$)、平均曝露確率 ($P < 0.01$)、累積強度 ($P = 0.01$)、累積曝露確率 ($P < 0.01$) の増加に伴い、NHL のリスクが増加した。また、塩素化溶剤の平均曝露確率 ($P = 0.02$) および累積強度 ($P = 0.02$) の増加に伴い、NHL のリスクが増加した。NHL の亜型別分析では、全体的な NHL と同様のリスクパターンが拡散性大細胞型 B 細胞リンパ腫で観察され、ベンゼン曝露との関連性がより明確でした。結果は、女性における有機溶剤の職業曝露と NHL のリスク増加との関連性を示唆している、と結論されている*3)。

イ) 体内動態

吸入した四塩化炭素は直ちに血液に吸収され、体中に行きわたり、げっ歯類や霊長類のような動物の脂肪組織に主に蓄積することが知られている (Paustenbach et al., 1986; 1986; Collister et al., 1951)。

現在、四塩化炭素急性毒性の動態及びメカニズムについてより多くのことが知られて

いる。いったん吸収されると、毒性は四塩化炭素代謝産物により引き起こされると考えられており、それは主に肝臓で起こる (Recknagel, 1967; Recknagel, 1973; Reynolds, et al., 1984)。四塩化炭素の代謝は (主としてミトコンドリアの) mixed-function oxidase により触媒されるトリクロロメチル基 ($\cdot\text{CCL}_3$) へのホモリシス開裂で始まり、続いて高分子との直接反応、不飽和脂質とのペルオキシダーゼ反応、反応性化合物ホスゲンへの変換のいずれかが起こり、ホスゲンは次に高分子、水 (二酸化炭素を形成)、グルタチオンのいずれかと反応すると考えられている (Fig.1 参照) (Cessi et al., 1966; Diaz-Gomez et al., 1975; Villarruel et al., 1977; Sipes et al., 1977; Ciccoli et al., 1978; Shah et al., 1979; Kubic and Anders, 1980; US EPA, 1984; Reed et al., 1988)。ホスゲンと二酸化炭素の産生に有利な好気性条件で局所酸素濃度がこれらの異なった代謝経路の相対寄与を決定するようだ (Cheeseman et al., 1985)。現在、多数の証拠により一つあるいはそれ以上の反応性四塩化炭素代謝産物がグルタチオン (GSH) 及びタンパク/酵素 (おそらく低 GSH レベルの結果として) における還元チオール (メルカプト基あるいは-SH 基) を非常に急速に涸渇させ、結果起こる化学構造上の損傷が重大な機能損失へ導くことを示唆している (Recknagel, 1967; Recknagel, 1973; Reynolds, et al., 1984)。最も感受性の高い影響は、6~7 倍高い細胞外濃度に対しサイトソルの低カルシウムイオン (Ca^{2+}) 濃度を維持するために細胞が持ついくつかのメカニズム-小胞体 Ca^{2+} ポンプの連合した作用、細胞膜 Ca^{2+} 転移酵素、カルモジュリンのような細胞内タンパクへの Ca^{2+} 結合を含む-などのようだ。その結果起こる長期のサイトソル Ca^{2+} 濃度増加は、次に多くの別の肝細胞毒素により誘導される共通の“酸化ストレス”経路を構成すると考えられるカスケードを通して不可逆性細胞損傷及び最終的に細胞死を引き起こ

す Ca^{2+} -依存分解酵素の活動亢進を引き起こす (Moore, 1980; Lowrey et al., 1980; Long and Moore, 1986; Ray and Moore, 1986; Villarruel et al., 1987; Tomasi et al., 1987; Long and Moore, 1988; Sayeed, 1990; Moore et al., 1990)。

反応性四塩化炭素代謝産物はまた DNA 及び RNA に組み込まれることも可能であり、それは四塩化炭素による発癌促進と関連する遺伝毒性経路を構成しているかもしれない (Rooschi et al., 1973; Villarruel et al., 1977; Diaz Gomez and Castro, 1980; 1980; 1981; Levy and Brabec, 1984)。しかしながら、四塩化炭素の遺伝毒性が非常に低いあるいは存在しないことを考えると、特に哺乳類の細胞の *in vivo* では、げっ歯類バイオアッセイ (急性及び/あるいは慢性毒性とも関連した投与量でのみ観察された) における (主に肝臓の) 発癌性は誘発された細胞殺滅に応答して増加した細胞増殖によって引き起こされ、そのため非細胞毒性投与量の四塩化炭素は癌リスクを高める能力を持たない可能性が高いようだ (Misalis et al., 1985; Sipes and Gandolfi, 1980; Bogen, 1990)。

エタノールのようなミクロソームの酸化代謝活性を増加させる物質はまた、組織学的に及び肝臓機能の生化学的变化によって示されたように四塩化炭素代謝も増加させ、従って四塩化炭素毒性の増加を引き起こす (Traiger and Plaa, 1971; Wei and Wong, 1971; Strubelt et al., 1978; Charbonneau et al., 1986)。

四塩化炭素の急性毒性は、ピークの血液濃度、(濃度) $\times$ (時間) の積、曝露後短期間 (1~2 時間) での総代謝と最も強く関連するようだ (Reynolds et al., 1984; Bruckner et al., 1987; Kim et al., 1990)。しかしながら、投与媒体によりラットへの経口投与後の四塩化炭素吸収と毒性パターンが影響を受けると示された。胃のオイル乳化に伴う胃内容排出減少のため吸収が遅れ (しかし減少してはいない)、その結果血液と肝臓におけるピークの四塩化炭素濃度が約 10 倍減少す

るために、四塩化炭素及び関連化合物は水溶媒よりコーン油溶媒で急性肝毒性が低かった (Kim et al., 1990a; David et al., 1981; Bruckner et al., 1987; Kim et al., 1990b; Withey et al., 1983)。しかしながら、コーン油溶媒はバイオアッセイにおける肝臓発癌性を含む慢性肝毒性の増加と関連しており、その原因はおそらく高脂質食餌によるミクロソームの Mixed-function oxidase 活性の促進及び脂質溶媒での投与後蓄積したオイルと結合した四塩化炭素の肝濃度増加である (Kim et al., 1990a; David et al., 1981; Withey et al., 1983)。これらの理由のため、オイル溶媒での急性経口投与研究において 10-mg/kg 投与レベルで肝毒性影響が欠損あるいは相対的に軽度であったことは、純粋あるいは水性四塩化炭素を与えたラットにおいてこのレベルで影響が明らかに検出され、コーン油中で同じ投与量を与えたラットに比べ純粋あるいは水性四塩化炭素 25-mg/kg 経口投与で吸収率が増加した Kim et al. (1990a; 1990b) の観察を考慮して批判的に評価されなければならない。

薬物動態学的モデルにより、ラット、サル、ヒトにおいて四塩化炭素及びいくつかの代謝産物の摂取、代謝、排出についての測定値をかなり予測出来ることが示された (Verg-Pedersen et al., 1987; Paustenbach et al., 1990)。職業曝露を受けたヒトにおいて四塩化炭素代謝のピーク率 R が、Kim et al. (1990a) により報告されたラットにおける 10 mg 四塩化炭素/kg の急性肝細胞毒性についての LOEL (影響が観察される最低レベル) 時と等しくなる空气中濃度を予測するために、例えば、25 mg/kg の純粋四塩化炭素を投与された 215-グラムのラット (おおよその体重) の血液 BL における動脈血四塩化炭素ピーク濃度が 1.08 mg/L になるという事実 (Kim et al., 1990b) を用いて Paustenbach et al. (1990) の生理学に基づくファーマコキネティクス (PBPK) モデルを使用できる。具体的には、この PBPK モデルから以下のことが予測された。

1) これらのラットにおいて血液が抜けた肝臓中のピーク四塩化炭素濃度は動脈血中より約 4 倍高い、2) 10-mg/kg 投与により血液が抜けた肝臓中のピーク四塩化炭素濃度が 25-mg/kg 投与の約 10/25 まで減少する、3) R は 215-グラムのラットにおいて約 22 mg/hour/kg liver tissue である。上述のように、誘発された肝毒性とピークの血液濃度、付随する四塩化炭素代謝との間に高い相関関係があるため、ここでは四塩化炭素代謝の R を毒性学的に影響のある投与量の測定値として使用した (Reynolds et al., 1984; Bruckner et al., 1987; Kim et al., 1990b)。

低い空气中四塩化炭素濃度で 8 hours/day 5 days/week 曝露された 70-kg のヒトについて、Paustenbach et al. (1990) により指定されたヒトについてのパラメーター値を用い、上述の PBPK モデルにより、 R が曝露初日の終わりにピーク値 97.4% に到達し、 R ピーク値約 0.6 mg/hour/kg liver tissue (すなわちラットへ 10-mg/kg 投与した場合の 1/40) は空气中の四塩化炭素濃度が 5 ppm の時に起こるだろうと予測した。この PBPK モデルはまた、相対的に低い濃度でのごく短い曝露により 8 時間曝露の最後に近い R 値を示すと予想されたように、四塩化炭素へのヒトの呼吸器曝露により R が非常に急速に増加し長期にわたるプラトーが続くだろうということも明白に示した。具体的には、短時間で (15 分)、毎日の 10 ppm という少量の四塩化炭素曝露により R が約 0.6 mg/hour/kg liver tissue となり、それゆえそのような短時間の曝露が毒性学的に 5 ppm で 8 hours/day 5 days/week の連続曝露と等しいことが予測された。

限られたサルの代謝データについてのスケールアップは合理的に行えるけれども、これらの PBPK 予測における不確実性の主な原因はヒトに使用される推定最大代謝率を具体的に支持するヒトの代謝データが欠如していることである (Paustenbach et al., 1990)。不確実性のもう一つの原因は、この PBPK 分析で使用されたラットの 10-

mg/kg 参照投与では、ミクロソームの混合機能オキシダーゼを誘導し、それゆえ四塩化炭素の代謝及び毒性を高めうるアルコールや医薬品、他の化学物質にも曝露されているかもしれないヒトに適用できる NOEL（影響が観察されないレベル）よりむしろ急性のラット LOEL（影響が観察される最低レベル）について言明したということである。にもかかわらず、PBPK モデリング結果は、代謝及び生理機能の種間差及び個人差を含んでも 10 ppm 15 分曝露に相当する TWA 四塩化炭素濃度 5 ppm に 8 時間曝露した労働者にはより高濃度に曝露したラットにおいて Kim et al.により観察されたタイプの肝細胞毒性が起こらないという予測と一致していた。

D. 考察

現行法での四塩化炭素の標的健康影響は「中枢神経抑制」「肝障害」が労規則別表第一の二第四項で示されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表 3 に定められている（業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く）。また基発 0329 第 32 号（令和 5 年 3 月 29 日付）では「前眼部障害、皮膚障害、皮膚感作性、中枢神経障害、肝障害、腎障害、消化器系障害、発がんのおそれ、生殖毒性のおそれ」と整理されている。

<別表 3>

三 四塩化炭素による頭重、頭痛、めまい、食欲不振、悪心、嘔おう吐、眼の刺激症状、皮膚の刺激症状、皮膚又は粘膜の異常等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査

四 頭重、頭痛、めまい、食欲不振、悪心、嘔おう吐、眼の刺激症状、皮膚の刺激症状、皮膚又は粘膜の異常等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査

五 皮膚炎等の皮膚所見の有無の検査

六 血清グルタミツクオキサロアセチツクトランスアミナーゼ（GOT）、血清グルタミツクピルビツクトランスアミナーゼ（GPT）及び血清ガンマーグルタミルトランスぺプチダーゼ（ γ -GTP）の検査

<別表 4>

二 医師が必要と認める場合は、腹部の超音波による検査等の画像検査、CA 19-9 等の血液中の腫瘍マーカーの検査、神経学的検査、肝機能検査（血清グルタミツクオキサロアセチツクトランスアミナーゼ（GOT）、血清グルタミツクピルビツクトランスアミナーゼ（GPT）及び血清ガンマーグルタミルトランスぺプチダーゼ（ γ -GTP）の検査を除く。）又は腎機能検査

ア. 新たな標的健康影響の知見の検討

今回の文献調査において、新たにヒトの疫学知見として本物質の業務での取扱いとグリオーマまたはメニンギオーマのリスク増加との間に関連性は認めないという negative-study が見られた一方で、女性を対象とした調査でばく露歴の有無と非ホジキンリンパ腫との関連が報告されている。しかしばく露濃度は評価されていないこと等から、今後引き続き情報収集を図る必要がある。

イ. 遅発性疾病・早期健康影響に係る検討

本物質で想定されている遅発性疾病は、動物試験での肝臓がんであり、ヒトでの知見は明らかではないが、ヒト・動物ともに肝臓が最も鋭敏な臓器と考えられている。肝臓がんはラット吸入ばく露での LOAEL は 125ppm と報告されている。なお、四塩化炭素誘発性肝がん発症の作用機序として、細胞毒性・増殖障害性と遺伝毒性作用が示唆されている。

E. 結論

以上のことより、また、早期健康影響

- 指標について、本物質の刺激性や中枢神経毒性は動物試験では比較的高濃度ばく露で認められており、当該愁訴の閾値以下のばく露による肝障害が最も早期影響であると考えられることから、引き続き肝機能検査を一次健康診断項目で実施することが望ましい。また、ヒトにおいての発がんの知見は十分ではないことから、過剰なばく露が疑われる場合においては加増がんに係る検査を二次健康診断で実施することが望ましい。
- F. 健康危険情報
なし
- G. 研究発表
なし
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし
- I. 引用文献一覧
- Adams, C.E.; Hay, M.F.; Lutwak-Mann, C.: The Action of Various Agents Upon the Rabbit Embryo. *J. Embryol. Exp. Morphol.* 3:468-491 (1961).
- Adams, E.M.; Spencer, H.C.; Rowe, V.K.; et al.: Vapor Toxicity of Carbon Tetrachloride Determined by Experiments on Laboratory Animals. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* 6:50-66 (1952).
- Adams, E.M.; Spencer, H.C.; Rowe, V.K.; et al.: Vapor Toxicity of Carbon Tetrachloride Determined by Experiments on Laboratory Animals. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* 6:50-66 (1952).
- Alumot, E.; Nachtomi, E.; Mandel, E.; Holstein, P.: Tolerance and Acceptable Daily Intake of Chlorinated Fumigants in the Rat Diet. *Food Cosmet. Toxicol.* 14:105-110 (1976).
- Barber, E.D.; Donish, W.H.; Mueller, K.R.: A Procedure for the Quantitative Measurement of Mutagenicity of Volatile Liquids in the Ames Salmonella/Microsome Assay. *Mutat. Res.* 90:31-48 (1981).
- Barnes, R.; Jones, R.C.: Carbon Tetrachloride Poisoning. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 28:557 (1967).
- Blair, A.; Decoufle, P.; Grauman, D.: Causes of Death Among Laundry and Dry Cleaning Workers. *Am. J. Public Health* 69:508-511 (1979).
- Bizin, Y.P.; Gorban, G.M.; Pilipynk, Z.I.: Comparative Study of the Effect on Animals of Continuous and Intermittent Carbon Tetrachloride (Inhalation). *Gig. Sanit.* 3:27-29 (1977).
- Bogen, K.T.: Risk Extrapolation for Chlorinated Methanes as Promoters vs Initiators of Multistage Carcinogenesis. *Fund. Appl. Toxicol.* 15:536-557 (1990).
- Boyd, M.R.; Statham, C.N.; Longo, N.S.: The Pulmonary Clara Cell as a Target for Toxic Chemicals Requiring Metabolic Activation: Studies with Carbon Tetrachloride. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 212:109-114 (1980).
- Bruckner, J.V.; MacKenzie, W.F.; Muralidhara, S.; et al.: Oral Toxicity of Carbon Tetrachloride: Acute, Subacute, and Subchronic Studies in Rats. *Fund. Appl. Toxicol.* 6:16-34 (1986).
- Bruckner, J.V.; Kim, H.J.; Dallas, C.E.; et al.: Effect of Dosing Vehicles on the Pharmacokinetics of Orally Administered Carbon Tetrachloride (CCl₄) in Rats. *Toxicologist* 7:266 [Abstract 1062] (1987).
- Cagen, S.Z.; Klaassen, C.D.: Hepatotoxicity of Carbon Tetrachloride in Developing Rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 50:347-354 (1979).
- Callen, D.F.; Wolf, C.R.; Philpot, R.M.: Cytochrome P-450 Mediated Genetic Activity and Cytotoxicity of Seven Halogenated Aliphatic Hydrocarbons in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat. Res.* 77:55-63 (1980).
- Cantarow, A.; Stewart, H.L.; Morgan, D.R.: Experimental Carbon Tetrachloride

- Poisoning in the
Cat. I. The Influence of Calcium Administration. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 63:153–172 (1938).
- Cessi, C.; Colombini, C.; Mameli, L.: The Reaction of Liver Proteins with a Metabolite of Carbon Tetrachloride. *Biochem. J.* 101:46c–47c (1966).
- Charbonneau, M.; Tuchweber, B.; Plaa, G.C.: Acetone Potentiation of Chronic Liver Injury Induced by Repetitive Administration of Carbon Tetrachloride. *Hepatology* 6:694–700 (1986).
- Chatterjee, A.: Effect of Carbon Tetrachloride on Gonadal Physiology in Female Rats. *Acta. Anat.* 71:82–86 (1968).
- Chatterjee, A.: Testicular Degeneration in Rats by Carbon Tetrachloride Intoxication. *Experientia* 22:395–396 (1966).
- Chen, W.J.; Chi, E.Y.; Smuckler, E.A.: Carbon Tetrachloride-Induced Changes in Mixed Function Oxidases and Microsomal Cytochromes in the Rat Lung. *Lab. Invest.* 36(4):388 (1977).
- Cheeseman, K.H.; Albano, A.F.; Tomasi, A.; Slater, T.F.: Biochemical Studies on the Metabolic Activation of Halogenated Alkanes. *Environ. Health Perspect.* 64:85–101 (1985).
- Ciccoli, L.; Casini, A.F.; Benedetti, A.: Free Radical Damage Produced by Carbon Tetrachloride in the Lipids of Various Rat Tissues. *Agents Actions* 8(3):303–310 (1978).
- Cohen, M.M.: Central Nervous System in Carbon Tetrachloride Intoxication. *Neurology* 7:238–244 (1957).
- Condie, L.W.; Laurie, R.D.; Mills, T.; et al.: Effect of Gavage Vehicle on Hepatotoxicity of Carbon Tetrachloride in CD-1 Mice: Corn Oil Versus Tween-60 Aqueous Emulsion. *Fund. Appl. Toxicol.* 7:199–206 (1986).
- Confer, D.B.; Stenger, R.J.: Nodules in the Livers of C3H Mice After Long-Term Carbon Tetrachloride Administration: A Light and Electron Microscope Study. *Cancer Res.* 26:834–843 (1966).
- Cooper, K.; Witmer, C.: Low Oxygen Tension and Its Effects on CCl₄ Toxicity and Mutagenicity in the Ames Test (Abstract Bh-6). Presented at the Environmental Mutagen Society 13th Annual Meeting, February 26–March 1, 1982.
- Craddock, V.M.; Henderson, A.R.: De Novo and Repair Replication of DNA in Liver of Carcinogen-Treated Animals. *Cancer Res.* 38:2135–2143 (1978).
- David, A.; Frantik, E.; Holusa, R.; Novakova, O.: Role of Time and Concentration on Carbon Tetrachloride Toxicity in Rats. *Int. Arch. Environ. Health* 48:49–60 (1981).
- Dean, B.J.; Hudson-Walker, G.: An in vitro Chromosome Assay Using Cultured Rat-Liver Cells. *Mutat. Res.* 64:329–337 (1979).
- Dellian, V.L.; Wittgens, H.: Labor Hygiene Experience with Carbon Tetrachloride in Railroad
- Della Porta, G.; Terracini, B.; Shubik, P.: Induction with Carbon Tetrachloride of Liver Cell Carcinomas in Hamsters. *J. Natl. Cancer Inst.* 26:855–863 (1961).
- Deng, J.F.; Wang, J.D.; Shih, T.S.; Lan, F.L.: Outbreak of Carbon Tetrachloride Poisoning in a Color Printing Factory Related to the Use of Isopropyl Alcohol and an Air Conditioning System in Taiwan. *Am. J. Ind. Med.* 12:11–19 (1987).
- Diaz Gomez, M.I.; Castro, J.A.: Nuclear Activation of Carbon Tetrachloride and Chloroform. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 27:191–194 (1980).
- Diaz Gomez, M.I.; Castro, J.A.: Reaction of Trichloromethyl Free Radicals with Deoxyribonucleic Acid Bases. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 32:147–153 (1981).
- Diaz Gomez, M.I.; De Castro, C.R.; C'Acosta,

- N.; et al.: Species Differences in Carbon Tetrachloride-Induced Hepatotoxicity: The Role of CCl₄ Activation and of Lipid Peroxidation. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 34:102–114 (1975).
- Dinman, B.D.; Hamdi, E.A.; Fox, C.F.; Frajola, W.J.: CCl₄ Toxicity. III: Structural and Enzymatic Change. *Arch. Environ. Health* 7:630–646 (1963).
- Doolittle, D.J.; Muller, G.; Scribner, H.E.: Relationship Between Hepatotoxicity and Induction of Replicative DNA Synthesis Following Single or Multiple Doses of Carbon Tetrachloride. *J. Toxicol. Environ. Health* 22:63–78 (1987).
- Diaz Gomez, M.I.; Castro, J.A.: Covalent Binding of Carbon Tetrachloride Metabolites to Liver Nuclear DNA, Proteins, and Lipids. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 56:199–206 (1980).
- Dortman, R.B.; Lawhorn, G.T.: Serum Enzymes as Indicators of Chemically Induced Liver Damage. *Drug Chem. Toxicol.* 1:163–171 (1978).
- Dragani, T.A.; Mananti, G.; Della Porta, G.: Enhancing Effects of Carbon Tetrachloride in Mouse Hepatocarcinogenesis. *Cancer Lett.* 31:171–179 (1986).
- Dybing, F.; Dybing, O.: The Toxic Effect of Tetrachloromethane and Tetrachloroethylene in Oily Solution. *Acta. Pharmacol.* 2:223–226 (1946).
- Fishbein, L.: Industrial Mutagens and Potential Mutagens. I. Halogenated Aliphatic Derivatives. *Mutat. Res.* 32:267–308 (1976).
- Folland, D.S.; Schaffner, W.; Ginn, H.E.; et al.: Carbon Tetrachloride Toxicity Potentiated by Isopropyl Alcohol. *JAMA* 236:1853–1856 (1976).
- Gehring, P.J.: Hepatotoxic Potency of Various Chlorinated Hydrocarbon Vapors Relative to Their Narcotic and Lethal Potencies in Mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 13:287–298 (1968).
- Gilman, M.R.: A Preliminary Study of the Teratogenic Effects of Inhaled Carbon Tetrachloride and Ethyl Alcohol Consumption in the Rat. Dissertation. Drexel University, Philadelphia (1971).
- Gould, V.E.; Smuckler, E.A.: Alveolar Injury in Acute Carbon Tetrachloride Intoxication. *Arch. Intern. Med.* 128:109–117 (1971).
- Gray, I.: Carbon Tetrachloride Poisoning — Report of Seven Cases with Two Deaths. *N.Y. State J. Med.* 47:2311–2315 (1947).
- Gualandi, G.: Genotoxicity of the Free-Radical Producers CCl₄ and Lipoperoxide in *Aspergillus nidulans*. *Mutat. Res.* 136:109–114 (1984).
- Guild, W.R.; Young, J.V.; Merrill, J.P.: Anuria Due to Carbon Tetrachloride Intoxication. *Ann. Intern. Med.* 48:1221–1227 (1958).
- Hashimoto, S.; Glende, E.A.; Rechnagel, R.O.: Hepatic Lipid Peroxidation in Acute Fatal Human Carbon Tetrachloride Poisoning. *N. Engl. J. Med.* 279:1082 (1968).
- Hayes, J.R.; Condie, Jr., L.W.; Borzelleca, J.F.: Acute, 14-Day Repeated Dosing, and 90-Day Subchronic Toxicity Studies of Carbon Tetrachloride in CD-1 Mice. *Fund. Appl. Toxicol.* 7:454–463 (1986).
- Heimann, H.; Ford, C.A.: Low Concentrations of Carbon Tetrachloride Capable of Causing Mild Narcosis. *N.Y. State Ind. Bull.* 20:7–8 (July/August 1941).
- Joron, G.E.; Hollenberg, C.H.; Bensley, E.H.: CCl₄ — An Underrated Hazard. *Can. Med. Assoc. J.* 76:173–175 (1957).
- Kalla, N.R.; Bansal, M.P.: Effect of Carbon Tetrachloride on Gonadal Physiology in Male Rats.

- Acta. Anat. 91:380–385 (1975).
- Katz, R.M.; Jowett, D.: Female Laundry and Dry Cleaning Workers in Wisconsin: A Mortality Analysis. *Am. J. Public Health* 71:305–307 (1981)
- Kazantzis, G.; Bomford, R.R.: Dyspepsia Due to Inhalation of Carbon Tetrachloride Vapour. *Lancet* 1:360–362 (1960).
- Kim, H.J.; Bruckner, J.V.; Dallas, C.E.; Gallo, J.M.: Effect of Dosing Vehicles on the Pharmacokinetics of Orally Administered Carbon Tetrachloride in Rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 102:50–60 (1990 b).
- Kim, H.J.; Odend'hal, S.; Bruckner, J.V.: Effect of Dosing Vehicles on the Acute Hepatotoxicity of Carbon Tetrachloride in Rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 102:34–49 (1990a).
- Klaassen, C.D.; Plaa, G.L.: Relative Effects of Various Chlorinated Hydrocarbons on Liver and Kidney Function in Mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 9:139–151 (1966).
- Klaassen, C.D.; Plaa, G.L.: Relative Effects of Various Chlorinated Hydrocarbons on Liver and Kidney Function in Dogs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 10:119–131 (1967).
- Korsrud, G.O.; Grice, H.C.; McLaughlan, J.M.: Sensitivity of Several Serum Enzymes in Detecting Carbon Tetrachloride-Induced Liver Damage in Rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 22:474–483 (1972).
- Kronevi, T.; Wahlberg, J.; Holmberg, B.: Histopathology of Skin, Liver, and Kidney After Epicutaneous Administration of Five Industrial Solvents to Guinea Pigs. *Environ. Res.* 19:56–59 (1979).
- Kubic, V.L.; Anders, M.W.: Metabolism of Carbon Tetrachloride to Phosgene. *Life Sci.* 26:2151–2155 (1980)
- Lachnit, V.; Pietschmann, H.: Activity of Serum Glutamic-oxalo-acetic Transaminase and Aldolase in Workers Exposed to Halogenated Hydrocarbons. *Ind. Med. Surg.* 29:523–526 (1960).
- Lahl, R.: Pathohistological Findings in the Peripheral Nervous System (nn. ischiadici) after Experimental Carbon Tetrachloride Intoxication in Bastard Rabbits. *Eur. Neurol.* 10:97–116 (1973).
- Leevy, C.M.; Hollister, R.M.; Schmid, R.; et al.: Liver Regeneration. In: Experimental Carbon Tetrachloride Intoxication. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 102:672–675 (1959).
- Levy, G.N.; Brabec, M.J.: Binding of Carbon Tetrachloride Metabolites to Rat Hepatic Mitochondrial DNA. *Toxicol. Lett.* 22:229–234 (1984).
- Link, B.; Durk, H.; Thiel, D.; Frank, H.: Binding of Trichloromethyl Radicals to Lipids of the Hepatic Endoplasmic Reticulum. *Biochem. J.* 223:577–586 (1984).
- Long, R.M.; Moore, L.: Elevated Cytosolic Calcium in Rat Hepatocytes Exposed to Carbon Tetrachloride. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 238:186–191 (1986).
- Long, R.M.; Moore, L.: Biochemical Evaluation of Rat Hepatocytes Primary Cultures as a Model for Carbon Tetrachloride Hepatotoxicity: Comparative Studies in vivo and in vitro. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 92:295–306 (1988).
- Lowrey, K.P.; Glende, Jr., E.A.; Rechnagel, R.O.: Destruction of Liver Microsomal Calcium Pump Activity by Carbon Tetrachloride and Bromotrichloromethane. *Biochem. Pharmacol.* 30: (1980).
- McCann, J.; Choi, E.; Yamasaki, E.; Ames, B.N.: Detection of Carcinogens as Mutagens in the Salmonella/Microsome Test: Assay of 300 Chemicals. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 72:5135–5139 (1975).
- McCollister, D.D.; Beamer, W.H.; Atchison,

- G.J.; Spencer, H.C.: The Absorption, Distribution and Elimination of Radioactive Carbon Tetrachloride by Monkeys Upon Exposure to Low Vapor Concentrations. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 102:112–124 (1951).
- Mirsalis, J.C.; Butterworth, B.E.: Detection of Unscheduled DNA Synthesis in Hepatocytes Isolated from Rats Treated with Genotoxic Agents: An in vivo–in vitro Assay for Potential Carcinogens and Mutagens. *Carcinogenesis* 1:621–625 (1980).
- Mirsalis, J.C.; Tyson, C.K.; Butterworth, B.E.: Detection of Genotoxic Carcinogens in the in vivo–in vitro Hepatocyte DNA Repair Assay. *Environ. Mutagen.* 4:553–562 (1982).
- Mirsalis, J.C.; Tyson, C.K.; Loh, E.N.; et al.: Induction of Hepatic Cell Proliferation and Unscheduled DNA Synthesis in Mouse Hepatocytes Following in vitro Treatment. *Carcinogenesis* 6:1521–1524 (1985).
- Moon, H.D.: Pathology of Fatal Carbon Tetrachloride Poisoning with Special Reference to Histogenesis of the Hepatic and Renal Lesions. *Am. J. Pathol.* 26:1041 (1950).
- Moore, L.: Inhibition of Liver-Microsome Calcium Pump by in vivo Administration of CCl₄, CHCl₃, and 1,1-Dichloroethylene (Vinylidene Chloride). *Biochem. Pharmacol.* 29:2505–2511 (1980).
- Moore, M.M.; Nicotera, P.; Orrenium, S.: Biochemical Mechanisms of Oxidative Cell Injury in Isolated Hepatocytes. In: *Cell Death: Mechanisms of Acute and Lethal Cell Injury*, Vol. 1, pp. 179–200. W.J. Mergner, R.T. Jones, and B.F. Trump, Eds. Field & Wood Medical Publishers, New York (1990).
- Murphy, S.D.; Malley, S.: Effect of Carbon Tetrachloride on Induction of Liver Enzymes by Acute Stress or Corticosterone. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 15:117–130 (1969).
- New, P.A.; et al.: Acute Renal Failure Associated with Carbon Tetrachloride Intoxication. *JAMA* 181:903 (1962).
- Nielsen, V.K.; Larsen, J.: Acute Renal Failure Due to Carbon Tetrachloride Poisoning. *Acta. Med. Scand.* 178:363–374 (1965).
- Norwood, W.D.; Fuqua, P.A.; Scudder, B.C.: Carbon Tetrachloride Poisoning. *Ind. Hyg. Occup. Med.* 90–100 (1950).
- Paustenbach, D.J.; Carlson, G.P.; Christian, J.E.; Born, G.S.: A Comparative Study of the Pharmacokinetics of Carbon Tetrachloride in the Rat Following Repeated Inhalation Exposures of 8 and 11.5 Hours/Day. *Fund. Appl. Toxicol.* 6:484–497 (1986).
- Paustenbach, D.J.; Christian, J.E.; Carlson, G.P.; Born, G.S.: The Effect of an 11.5-Hour/Day Exposure Schedule on the Distribution and Toxicity of Inhaled Carbon Tetrachloride in the Rat. *Fund. Appl. Toxicol.* 6:472–483 (1986).
- Paustenbach, D.J.; Clewell, III, H.J.; Gargas, M.L.; Anderson, M.E.: A Physiologically Based Pharmacokinetic Model for Inhaled Carbon Tetrachloride. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 96:191–211 (1990).
- Paquet, K.J.; Kamphausen, V.: Carbon Tetrachloride Hepatotoxicity as a Model of Liver Damage. First Report: Long-Time Biochemical Changes. *Acta. Hepatogastroenterol.* 22:84–88 (1975).
- Plaa, G.L.; Evans, E.A.; Hine, C.H.: Relative Hepatotoxicity of Seven Halogenated Hydrocarbons. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 123:224–229 (1958).
- Plaa, G.L.; Larson, R.E.: Relative Nephrotoxic Properties of Chlorinated Methane, Ethane, and Ethylene Derivatives in Mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 7:37–44 (1965).
- Prendergast, J.A.; Jones, R.A.; Jenkins, L.J.; Seigel, J.: Effects on Experimental Animals of Long-Term Inhalation of Trichloroethylene, Carbon Tetrachloride, 1,1,1-Trichloroethane, Dichlorodifluoromethane, and 1,1-

- Dichloroethylene. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 10:270–289 (1967).
- Ray, P.; Moore, L.: Carbon Tetrachloride-Induced Release of Calcium from Isolated Rat Hepatocytes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 238:186–191 (1986).
- Recknagel, R.O.: Carbon Tetrachloride Hepatotoxicity. *Pharmacol. Rev.* 19:145–208 (1967).
- Recknagel, R.O.; Glende, E.A.: Carbon Tetrachloride Hepatotoxicity: An Example of Lethal Cleavage. *CRC Crit. Rev. Toxicol.* 2:263–297 (1973).
- Reed, N.R.; Babapour, R.; Reed, W.; et al.: Health Risk Assessment of Carbon Tetrachloride (CTC) in California Drinking Water. Prepared under Contract No. 84-84571 to the California Public Health Foundation, Berkeley, CA. Department of Environmental Toxicology, University of California, Davis (1988)
- Reuber, M.D.; Glover, E.L.: Cirrhosis and Carcinoma of the Liver in Male Rats Given Subcutaneous Carbon Tetrachloride. *J. Natl. Cancer Inst.* 44:419–427 (1970).
- Reuber, M.D.; Glover, E.L.: Hyperplastic and Early Neoplastic Lesions of the Liver in Buffalo Strain Rats of Various Ages Given Subcutaneous Carbon Tetrachloride. *J. Natl. Cancer Inst.* 38:891–899 (1967).
- Reuber, M.D.; Glover, E.L.: Cholangiofibrosis in the Liver of Buffalo Strain Rats Injected with Carbon Tetrachloride. *Br. J. Exp. Pathol.* 48:319–322 (1967).
- Reynolds, E.S.: Liver Parenchymal Cell Injury: IV. Pattern of Incorporation of Carbon and Chlorine from Carbon Tetrachloride into Chemical Constituents of Liver in vivo. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 115:117–126 (1967).
- Reynolds, E.S.; Treinen, R.J.; Farrish, H.H.; Molsen, M.T.: Metabolism of [^{14}C] Carbon Tetrachloride to Exhaled, Excreted and Bound Metabolites: Dose–Response, Time–Course and Pharmacokinetics. *Biochem. Pharmacol.* 33:3363–3374 (1984).
- Rocchi, P.I.; Pordi, G.; Grilli, S.; Ferreri, A.M.: In vivo and in vitro Binding of CCl_4 with Nucleic Acids and Proteins in Rat and Mouse Liver. *Int. J. Cancer* 11:419–425 (1973).
- Roudabush, R.L.; Terhaar, C.J.; Fassett, D.W.; et al.: Comparative Acute Effects of Some Chemicals on the Skin of Rabbits and Guinea Pigs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 7:559–565 (1965).
- Sayeed, M.M.: Cellular Ion Regulation. In: *Cell Death: Mechanisms of Acute and Lethal Cell Injury*, Vol. 1, pp. 29–66. W.J. Mergner, R.T. Hones, and B.F. Trump, Eds. Field & Wood Medical Publishers, New York (1990)
- Schultze, B.; Gerhard, H.; Maurer, W.: A Quantitative Model of Liver Regeneration in the Mouse After CCl_4 Intoxication. In: *Liver Regeneration After Experimental Injury. III. Workshop on Experimental Liver Injury*, pp. 330–339. R. Lesch, W. Reutter, Eds. Stratton Intercontinental Medical Book Corp., New York (1973).
- Schwetz, B.A.; Leong, B.K.J.; Gehring, P.J.: Embryo- and Fetotoxicity of Inhaled Carbon Tetrachloride, 1,1-Dichloroethane and Methyl Ethyl Ketone in Rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 28:452–464 (1974).
- Sein, K.T.; Chu, N.: Liver and Kidney Glucose-6-phosphatase Levels in Carbon Tetrachloride- and DDT-Administered Mice. *Enzyme* 24:72–74 (1979).
- Shah, H.; Hartman, S.P.; Weinhouse, S.: Formation of Carbonyl Chloride in Carbon Tetrachloride Metabolism. *Cancer Res.* 39:3942–3947 (1979)
- Simmon, V.F.; Kauhanen, K.; Tardiff, R.G.: Mutagenic Activity of Chemicals Identified in Drinking Water. In: *Progress in Genetic*

- Toxicology, pp. 249–258. D. Scott, B.A. Bridges, F.H. Sobels, Eds. Elsevier/North-Holland Biomedical Press, New York (1977).
- Simmon, V.F.; Tardiff, R.G.: The Mutagenic Activity of Halogenated Compounds Found in Chlorinated Drinking Water. *Water Chlor.* 2:417–431 (1978).
- Sipes, I.G.; Gandolfi, A.J.: in vitro Comparative Bioactivation of Aliphatic Halogenated Hydrocarbons. In: Mechanisms of Toxicity and Hazard Evaluation, pp. 501–506. B. Holmstedt, R. Lauwerys, M. Mercier, and M. Roberfroid, Eds. Elsevier/North-Holland Biomedical Press, New York (1980).
- Sipes, G.I.; Krishna, G.; Gillette, J.R.: Bioactivation of Carbon Tetrachloride, Chloroform and Bromotrichloromethane: Role of Cytochrome P-450. *Life Sci.* 20:1541–1548 (1977)
- Smetana, H.: Nephrosis Due to Carbon Tetrachloride. *Arch. Intern. Med.* 3:760–777 (1939).
- Elkins, H.B.: Maximal Allowable Concentrations. II: Carbon Tetrachloride. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 24:233 (1942).
- Simler, M.; Maurer, M.; Mandard, J.C.: Liver Cancer After Cirrhosis Due to Carbon Tetrachloride. *Strasbourg Med.* 15:910–918 (1964).
- Smyth, H.F.; Smyth, Jr., H.F.; Carpenter, C.P.: The Chronic Toxicity of Carbon Tetrachloride. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 17:498–503 (1936).
- Smyth, Jr., H.F.; Weil, C.S.; West, J.S.; Carpenter, C.P.: An Exploration of Joint Toxic Action. II. Equitoxic Versus Equivolume Mixtures. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 13:498–503 (1970).
- Stevens, H.; Forster, F.M.: Effect of Carbon Tetrachloride on the Nervous System. *Arch. Neurol. Psychiatr.* 70:635–649 (1953).
- Stewart, R.D.; Boettner, E.A.; Southworth, R.R.; Cerny, J.C.: Acute Carbon Tetrachloride Intoxication. *JAMA* 183:994–997 (1963).
- Stewart, R.D.; Gay, H.H.; Erley, D.S.; et al.: Human Exposure to Carbon Tetrachloride - Vapor — Relationship of Expired Air Concentration to Exposure and Toxicity. *J. Occup. Med.* 3:586–590 (1961).
- Stewart, R.D.; Dodd, H.C.: Absorption of Carbon Tetrachloride, Trichloroethylene, Tetrachloroethylene, Methylene Chloride, and 1,1,1-Trichloroethane Through the Human Skin. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 25:439–446 (1964).
- Striker, G.E.; Smuckler, E.A.; Kohnen, P.W.; Nagle, R.B.: Structural and Functional Changes in Rat Kidney During CCl₄ Intoxication. *Am. J. Pathol.* 53(5):769–789 (1968)
- Strubelt, O.; Obermeier, F.; Siegers, C.P.; Volpel, M.: Increased Carbon Tetrachloride Hepatotoxicity After Low-Level Ethanol Consumption. *Toxicology* 10:261–270 (1978).
- Svirbely, J.L.; Highman, B.; Alford, W.C.; von Oettingen, W.F.: The Toxicity and Narcotic Action of Mono-Chloro-Bromomethane with Special Reference to Inorganic and Volatile Bromide in Blood, Urine and Brain. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 29:382–389 (1947).
- Takei, N.A.; Watanabe, A.; Sakate, T.; et al.: Brain Tyrosine Hydroxylase Activity and Calculated Amount of Brain Dopa Synthesized in CCl₄- Intoxicated Rats. *Gastroenterol. Jpn.* 18:12–14 (1983).
- Tanaka, T.; Mori, H.; Williams, G.M.: Enhancement of Dimethylnitrosamine-Initiated Hepatocarcinogenesis in Hamsters by Subsequent Administration of Carbon Tetrachloride but not Phenobarbital or p,p'-Dichlorodiphenyltrichloroethane. *Carcinogenesis* 8:1171–1178 (1987).

- Tomasi, A.; Albano, E.; Banni, S.; et al.: Free-Radical Metabolism of Carbon Tetrachloride in Rat Liver Mitochondria. *Biochem. J.* 246:313–317 (1987).
- Tracey, J.P.; Sherlock, P.: Hepatoma Following Carbon Tetrachloride Poisoning. *New York J. Med.* 68:2202–2204 (1968).
- Traiger, G.J.; Plaa, G.L.: Differences in the Potentiation of Carbon Tetrachloride in Rats by Ethanol and Isopropanol Pretreatment. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 20:105–112 (1971).
- Uehleke, H.; Greim, H.; Kramer, M.; Werner, T.: Covalent Binding of Haloalkanes to Liver Constituents but Absence of Mutagenicity on Bacteria in a Metabolizing Test System. *Mutat. Res.* 38:114 (1976).
- Uehleke, H.; Werner, T.; Greim, H.; Kramer, M.: Metabolic Activation of Haloalkanes and Tests in vitro for Mutagenicity. *Xenobiotica* 7:393–400 (1977).
- Uehleke, H.; Werner, T.H.: A Comparative Study on the Irreversible Binding of Labeled Halothane Trichlorofluoromethane, Chloroform, and Carbon Tetrachloride to Hepatic Protein and Lipids in vitro and in vivo. *Arch. Toxicol.* 34:289–309 (1975).
- U.S. Agency for Toxic Substances and Disease Registry: Update Draft Toxicological Profile for Carbon Tetrachloride. ATSDR, U.S. Public Health Service, Atlanta, GA (September 1992).
- U.S. National Cancer Institute: Report on the Carcinogenesis Bioassay of Chloroform. NCI Carcinogenesis Program, Division of Cancer Cause and Prevention, Bethesda, MD (March 1, 1976).
- U.S. National Cancer Institute: Carcinogenesis Bioassay of Trichloroethylene. NCI-CG-TR-2. NCI Carcinogenesis Technical Report Series No. 2. NCI, Bethesda, MD (February 1976).
- U.S. National Cancer Institute: Bioassay of 1,1,1-Trichloroethane for Possible Carcinogenicity. NCICG-TR-3. NCI Carcinogenesis Technical Report Series No. 3. NCI, Bethesda, MD (January 1977).
- U.S. Environmental Protection Agency: Health Assessment Document for Carbon Tetrachloride. EPA-600/8-82-001F; NTIS Pub. No. PB-85-124-196. National Technical Information Service, Springfield, VA (1984).
- U.S. National Institute for Occupational Safety and Health: Criteria for a Recommended Standard: Occupational Exposure to Carbon Tetrachloride. DHEW (NIOSH) Pub. No. 76-133; 1975. In: NIOSH Criteria Documents Plus CD-ROM. DHHS(NIOSH).Pub. No. 97-106; NTIS Pub. No. PB-502-National Technical Information Service, Springfield, VA (1997).
- Van Stee, E.W.; Boorman, G.A.; Moorman, M.P.; Sloane, R.A.: Time-Varying Concentration Profile as a Determinant of the Inhalation Toxicity of Carbon Tetrachloride. *J. Toxicol. Environ. Health* 10:785–795 (1982).
- Veng-Pedersen, P.; Paustenbach, D.J.; Carlson, G.P.; Suarez, L.: A Linear Systems Approach to Analyzing the Pharmacokinetics of Carbon Tetrachloride in the Rat Following Repeated Exposures of 8 and 11.5 Hour/Day. *Arch. Toxicol.* 60:355–364 (1987).
- Villaruel, M.; Del, C.; DeToranzo, E.G.D.; Castro, J.A.: Carbon Tetrachloride Activation, Lipid Peroxidation, and the Mixed Function Oxidase Activity of Various Rat Tissues. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 41:337–344 (1977).
- Villarruel, M.C.; DeToranzo, E.G.D.; Castro, J.A.: Carbon Tetrachloride Activation, Lipid Peroxidation and the Mixed Function

Oxygenase Activity of Various Rat Tissues. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 41(2):337–344 (1977).

.Villarruel, M.C.; Fernandez, G.; Aguilar, E.G.; Castro, J.A.: Early Biochemical Alterations in Liver Mitochondria from Carbon Tetrachloride Poisoned Rats. *J. Appl. Toxicol.* 7:173–177 (1987).

von Oettingen, W.F.: The Halogenated Hydrocarbons of Industrial and Toxicological Importance. In: Elsevier Monographs on Toxic Agents. E. Browning, Ed. Elsevier Publishing Co., New York (1964).

.Wei, E.; Wong, L.C.K.; Hine, C.H.: Potentiation of Carbon Tetrachloride Hepatotoxicity by Ethanol and Cold. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 18:329 (1971).

*1) Japan Bioassay Research Center. 1998. Subchronic inhalation toxicity and carcinogenicity studies of carbon tetrachloride in F344 rats and B6D1 mice (Studies Nos. 0020, 0021, 0043, and 0044). Kanagawa, Japan Industrial Safety and Health Association, Japan Bioassay Research Center (Unpublished report to the Ministry of Labor). Hirasawa Hadano Kanagawa, 257 Japan. (In 2001, T.

Matsushima provided to SRC organ weight data tables for these studies.)

*2) Neta G, Stewart PA, Rajaraman P, Hein MJ, Waters MA, Purdue MP, Samanic C, Coble JB, Linet MS, Inskip PD. Occupational exposure to chlorinated solvents and risks of glioma and meningioma in adults. *Occup Environ Med.* 2012 Nov;69(11):793-801. doi: 10.1136/oemed-2012-100742. Epub 2012 Aug 3. PMID: 22864249; PMCID: PMC3850418.

*3) Wang R, Zhang Y, Lan Q, Holford TR, Leaderer B, Zahm SH, Boyle P, Dosemeci M, Rothman N, Zhu Y, Qin Q, Zheng T. Occupational exposure to solvents and risk of non-Hodgkin lymphoma in Connecticut women. *Am J Epidemiol.* 2009 Jan 15;169(2):176-85. doi: 10.1093/aje/kwn300. Epub 2008 Dec 4. PMID: 19056833; PMCID: PMC2727253.

*4) Nagano K, Sasaki T, Umeda Y, Nishizawa T, Ikawa N, Ohbayashi H, Arito H, Yamamoto S, Fukushima S. Inhalation carcinogenicity and chronic toxicity of carbon tetrachloride in rats and mice. *Inhal Toxicol.* 2007 Oct;19(13):1089-103. doi: 10.1080/08958370701628770. PMID: 17957549.

令和 6 年度 労災疾病臨床研究補助金事業
遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングの方法に関する調査研究
(220101)

1. 個別化学物質の遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングに関する文献調査

17) 1,4-ジオキサン

分担研究者

能川 和浩 千葉大学大学院
医学研究院環境労働衛生学
山本 健也 労働安全衛生総合研究所
化学物質情報管理研究センター

本研究では先行調査結果を踏まえて、1,4-ジオキサンに関する新たな知見の整理を行った。今回の文献調査において、ヒトの疫学知見としての新たな知見は得られなかった。動物試験では新たにラットの長期ばく露試験の結果から、腫瘍性病変（腹膜の中皮腫）をエンドポイントとした LOAEL が 250ppm、また鼻腔の扁平上皮がんと肝細胞腺腫が最高用量の 1250ppm で報告されている。

本物質で想定されている遅発性疾病は、動物試験での肝臓がんであり、ヒトでの知見は明らかではない。また、早期健康影響指標について、1,4-ジオキサンのばく露による尤も鋭敏なのは鼻腔上皮と考えられ、50ppm ばく露で高頻度に鼻腔上皮に病変（呼吸上皮の核の大型化、嗅上皮の核の大型化、嗅上皮の萎縮嗅上皮の呼吸上皮化生（を認めている。本物質の眼刺激性や皮膚刺激性は GHS 政府分類にて区分 2 の範囲であり、ヒトの知見においても 20ppm のばく露で VAS および炎症性マーカー等の異常値を認めていない。

以上のことより嗅上皮の変性を早期影響として把握することが望ましいが、専門医およびその評価基準等、一次健康診断項目としての実用性に課題がある。非発がん性の肝機能障害の LOAEL は発がん性試験の LOAEL と同じ 250ppm であることから、遅発性疾病の予防においては、肝臓がんに係るスクリーニング項目を一次健康診断で実施することが望ましい。また、一次健康診断において検査項目の設定が可能な早期健康影響指標の知見に乏しいことから、生物学的モニタリングを含む個人ばく露の正確な評価をすることが推奨される。

A:研究目的

1,4-ジオキサンは洗淨剤 合成皮革用
反応用の溶剤 塩素系溶剤用 医薬品用、
高分子化合物ならびに無機物質の溶媒とし
て、リチウムの抽出分離、脂肪、ろう・グ
リース・酢酸セルロース・エステル・樹
脂・エーテルの溶媒、塗料やコーティング、
広範な有機物の溶媒としても用いられてき
た。塩素系溶剤、ワニスや塗料除去剤、染
料、ラッカーなどの安定剤、くん蒸剤、脱
臭剤、防腐剤にも用いられることがある。
本研究では先行調査結果（B-（1））を踏ま
えて 1,4-ジオキサンに関する新たな知見の
整理を行った。

B:研究方法

（1）2002 年以前の文献情報については、
「中央労働災害防止協会 労働衛生調査
分析センター 特殊健康診断に係る調査
研究事業 個別物質の検討報告書（平成
16 年度報告書）. 別冊. 1-31 1,4-ジオキ
サン.平成 17 年 3 月.」を引用の上、その
後の知見について加筆した。

（2）2002 年以降の文献情報については、
下記の情報を第二次資料とし、第一次
資料を選択、入手した。

・ ATSDR2012

・ JSOH 許容濃度（2015）

（3）National Library of Medicine、
PubMed で検索式「123-91-1 [rn] AND
（epidemiology OR toxicology OR
carcinogen） NOT （measurement
method OR determination method OR
synthesis OR GC OR GC-MS OR food）」、
を用いて、2015 年以降に発表されたも
のに絞り込み、特に健診項目への採用
が望まれる健康影響（新たな有害性や
新たなスクリーニングなど）やヒトの
研究でばく露の情報等が含まれている
ものに関する文献の有無および内容に
ついて検討した。

C. 研究結果

2. 対象物質名称

名称：1,4-ジオキサン

別 名：1,4-Dioxane 1,4-Diethylene
dioxide 1,4-Diethyleneoxide 化 学
式：C₄H₈O₂

分子量：88.10

CAS 番号：123 - 91 - 1

3. 物理化学的性質

性状 特徴的な臭気のある、無
色の液体

沸点(°C) 101

融点(°C) 12

比重（水=1） 1.03

密度（g/cm³）

水への溶解度

（g/100mℓ） 混和する

（温度条件°C）

蒸気圧（kPa） 4.1 （20°C）

相対蒸気密度（空気=1） 3.0

20°Cでの蒸気/空気混合気体の相対

密度（空気=1） 1.08

引火点(°C C.C.) 12

発火温度（°C） 180

爆発限界（vol%空气中） 2 ～
22.5

LogPow(オクタノール/水分配係数) -0.42

3. GHS 政府分類

急性毒性（経口） 区分に該当しな
い

急性毒性（経皮） 区分に該当しな
い

急性毒性（吸入：ガス）
区分に該当しな
い（分類対象外）

急性毒性（吸入：蒸気）
区分 4

急性毒性（吸入：粉塵、ミスト）
分類できない

皮膚腐食性/刺激性 区分 2

眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性
区分 2A

呼吸器感作性 分類できない

皮膚感作性 分類できない

生殖細胞変異原性 区分に該当しな

	い
発がん性	区分 1B
生殖毒性	分類できない
特定標的臓器毒性 (単回暴露)	区分 1 (中枢神経系)、区分 3 (麻酔作用、気道刺激性)
特定標的臓器毒性 (反復暴露)	区分 1 (腎臓、肝臓、中枢神経系)、区分 2 (呼吸器)
誤えん有害性	分類できない

4. 用途

洗浄剤 合成皮革用 反応用の溶剤 塩素系溶剤用 医薬品用、高分子化合物ならびに無機物質の溶媒として、リチウムの抽出分離、脂肪、ろう・グリース・酢酸セルロース・エステル・樹脂・エーテルの溶媒、塗料やコーティング、広範な有機物の溶媒

5 生体影響・代謝

ヒトにおける生体影響

1,4-ジオキサン中毒の唯一の自験例報告 (臨床・病理) と思われる例 (事例参照) では、反復暴露をうけた労働者 5 名が、悪心・嘔吐、胃症状などで発症、数日中に死亡、剖検で、肝臓、腎臓に著明な変化 (壊死など) が認められた (Barber 1934)。

1,4-ジオキサン蒸気 470ppm 中で 1 週間作業後死亡し、剖検で、腎、肝、脳に変化があったという 1 例 (非自験例) の記述がある (Johnstone 1959)。

米国 NIOSH によりまとめられた、3 工場の調査で、気中濃度平均値が 1.07, 0.9, 6.5ppm、最高値が 7.2, 2, 23.6ppm (第 3 番目の工場について、次回の報告では、平均値が 4.28 および 12ppm、漏洩部や通気孔等周囲では 23.6ppm とされている) で、作業中には、ジオキサン製造に 17~50 年かかった者もいたものの、癌の頻度が異常に高いことはなかった。1 つの研究では、少数の労働者の肝、腎機能など臨床指標が

異常と解釈されている。ただ、他の 2 工場の労働者に理学的に異常は認められていない (ACGIH 2002)。

眼、鼻、のどの刺激を引き起こすには、濃度 200ppm 以上が必要である (ACGIH 2002)。

Theiss らは、ジオキサン製造工場の 6 名の作業者について、染色体異常を見出せなかった (ACGIH, 2002)。

健康な女性 6 名と男性 6 名が、0 (対照曝露) と 20 ppm の 1,4-ジオキサン蒸気に、安静状態で 2 時間曝露され、曝露前、曝露中、曝露後に 10 項目の症状を VAS で評価した。曝露中はまばたき頻度がモニタリングされた。その結果、本研究の 12 名のボランティアにおいて、20 ppm の 1,4-ジオキサンに 2 時間曝露しても、症状の評価、まばたき頻度、肺機能、鼻の腫れ、または血漿中の炎症マーカーに有意な影響は認めらなかった*1)

動物における生体影響

(1) 急性

いずれの曝露経路でも、ジオキサンの急性毒性は低い。

ネコ、ウサギ、モルモット、ラット、マウスの経口 LD50 は、それぞれ 2,060, 2,060, 4,000, 5,400, 5,900mg/kg 体重である。静脈内投与時、ウサギの致死量は 1.5g/kg で、この時急性の腎および肝不全がみられている。ラットで 4 時間曝露時の LC50 は、14,250ppm であった。

(2) 亜慢性

9 日間にわたり、ジオキサンの経口投与を受けた犬では、全量が 3g/kg に達すると、重篤な肝および腎障害がみられている。液体のジオキサンは、ウラギおよびモルモットの皮膚から急速に吸収され、失調、意識混濁、腎と肝の細胞変性を引き起こす。

ウサギのジオキサン蒸気 800ppm、30 日間の吸入実験では、致死性の腎障害がみられる。1,350ppm、1 日 8 時間、45 日間曝露されたネコ、ウサギ、モルモット

では1匹（途中でと殺）を除き全例で明らかな腎および肝毒性がみられた。2,700ppm、1日8時間、34日間まで曝露をうけたネコ、マウス、ウサギ、モルモットのほとんどは死亡し、死亡前に、気道刺激、やせ、肝および腎障害を伴う意識障害がみられている。

(3) 慢性および発癌性

ラットで飲水中 7,000～18,000ppm、14～23ヶ月（全量1匹あたり104～256g）投与では、鼻と肝臓の腫瘍がみられた。30匹のラット中肝腫瘍頻度は4（最小量）～23（最大量投与）であった。5,000～20,000ppm含有の飲水投与（全量1匹あたり588～623g）で肺腫瘍がみられている。

ラットを用いた2年間にわたる飲水（ジオキサン0, 0.01, 0.1, 1%含有）投与実験では、1%でのみ、肝腫瘍（12/66、対照では2/106）、鼻腫瘍（3/66、対照では0/106）、肝、腎の病理学的所見がみられている。

ラットで 94mg/kg/日（雄）、148mg/kg/日（雌）投与（0.1%含有水）では、腎細管の変化、肝細胞変性がみられたが、腫瘍発生頻度の有意な増加はみられなかった。9.6mg/kg/日（雄）、19mg/kg/日（雌）投与では悪影響はみられていない。

一方、オズボーン・メンデルラットおよびB6C3F1マウスに0.5又は1%含有飲水を投与（ラット110週間、マウス90週間）したところ、雌性ラットで肝細胞腺腫、雄および雌性ラットで鼻部の扁平上皮癌、および雄および雌性マウスで肝細胞癌の有意の増加がみられた。

次の実験では有害影響はみられていない。ラット、ウサギ、犬で、180～195日間、50ppm、7時間130～136回曝露。モルモットで、188日間、50ppm、82回曝露。ラットで、100ppm、7時間曝露、133日間。ウサギで、100ppm、7時間曝露、137日間。さらに、各288匹雄、雌

ラットを、平均111ppm、1日7時間、週5日、2年間曝露後、いずれの性でも、発育、死亡率、生化学、血液学、病理所見、腫瘍頻度に対照との有意の差は認められていない。

雄F344ラット（各群50匹）に1,4-ジオキサン蒸気を0, 50, 250, 1,250ppmを6時間/日、5日/週、104週吸入曝露した実験では、鼻腔の扁平上皮がん（6/50）と肝細胞腺腫（21/50）が1,250ppm群で、腹膜の中皮腫が250ppm群（14/50）と1,250ppm群（41/50）で統計学的に有意な発生増加を示した9）。この所見より、NOAELは50ppmと判断される。

雄F344ラット（各群50匹）に0, 50, 250, 1,250ppmを6時間/日、5日/週、104週吸入投与した実験では、1,250ppm群で、0ppm群と比較し、体重減少、肝重量と肺重量の増加、ヘモグロビン・MCV・MCHの減少、AST・ALT・ALP・γGTPの上昇、尿pHの低下を認めた。また、病理学的には50ppmから鼻腔上皮に病変（呼吸上皮の核の大型化（50/50）・嗅上皮の核の大型化（48/50）、嗅上皮の萎縮（40/50）、嗅上皮の呼吸上皮化生（34/50））がみられ、250ppmからは呼吸上皮の扁平上皮化生（7/50）も認められた。LOAELとして50ppmと示された*2）。

(4) 生殖・発達

ラットで、受胎6～15日目、1mg/kg/日経口投与時、奇型や他の胎児への毒性所見は認められていない。母親の体重増加を軽度抑制する程度の曝露でも、胎児体重減少など胎児毒性を示す所見はない。

1,1,1-トリクロロエタンのバイオアッセイ実験で、32ppmジオキサンのラット又はマウス母親への曝露時、子の発達への影響は認められていない。ラット、マウスで、3%ジオキサンを含む1,1,1-トリクロロエタンの飲水曝露（30mg/kg）で、生殖毒性はみられていない。

作業 者 (kg)	尿中		気中
	ジオキサン ($\cdot$ mol/liter)	HEAA ($\cdot$ mol/liter)	ジオキサン (ppm)
A, 74.8	4.3	60	1.0
B, 110.7	3.3 $\pm$ 2.0	230 $\pm$ 97	1.6 $\pm$ 0.5
C, 74.4	3.6 $\pm$ 0.4	622 $\pm$ 154	2.0 $\pm$ 1.0
D, 79.4	3.7 $\pm$ 1.4	470 $\pm$ 229	1.8 $\pm$ 0.4
E, 78.5	3.0 $\pm$ 0.7	446 $\pm$ 142	1.1 $\pm$ 0.6
全平均 $\pm$ SD	3.5 $\pm$ 1.2	414 $\pm$ 216	1.6 $\pm$ 0.7

各作業者 A～E からの採取回数はそれぞれ 1, 5, 4, 5, 5。

(5) 遺伝毒性

Salmonella typhimurium で、外因性代謝賦活物質の有無にかかわらず、変異原性はみられていない。Saccharomyces cerevisiae に対する変異原性はみられていない。ラット肝細胞で遺伝毒性はみられず、ラットに経口 1g/kg 投与時も DNA のアルキル化や DNA 修復活動はみられていない。

ヒトにおける代謝

Young らは、Dow Chemical Company の研究室において、ヒト協力者に対し、1,4-ジオキサンの曝露実験を行った (Young et al. 1977)。すなわち、4 名の健康男子に 50ppm1,4-ジオキサン蒸気を 6 時間曝露し、この曝露の前、曝露中および後に血液と尿を採取、1,4-ジオキサンおよびその代謝物である β -ヒドロキシエトキシ酢酸 (β -hydroxyethoxyacetic acid; HEAA) を測定した。その結果、1,4-ジオキサンの半減期は 59 $\pm$ 7 分で、99.3% が HEAA として尿中に排泄され、体内量は 1.2 $\pm$ 0.2mg/kg をこえないことなどを見いだした。これらにもとづき、彼らは、1,4-ジオキサン濃度が 50ppm 以下であれば、一日 8 時間の曝露を繰り返しても蓄積はおこらないと述べている。

1,4-ジオキサン取り扱い作業者の尿中ジオ

キサンおよび β -ヒドロキシエトキシ酢酸

Young ら(1976)は、1,4-ジオキサン取り扱い作業者 5 名について、曝露量 (個人サンプラーによる測定) と尿中ジオキサン、 β -ヒドロキシ酢酸(HEAA)を測定し、次の結果 (平均 $\pm$ SD) を得ている。

動物における代謝(ACGIH 2002)

ラットへの経口 1 回投与 (100mg/kg) または、100 $\sim$ 400mg/kg 非経口投与で、投与量の 85% が、尿中に β -ヒドロキシエトキシ酢酸 (p-ジオキサン-2-オン) として排泄される。尿中の残りは、変化をうけていい親物質である。尿中の β -ヒドロキシエトキシ酢酸は、一定点まで曝露量に応じて増加するが、それ以降は代謝の飽和がおこる。

ラットでの [^{3} H]-ジオキサン腹腔内投与では、肝臓に放射能が局在し、核分画に共有結合成分が最大となる。細胞質への結合は主に非共有結合である。ミクロソーム酵素の誘導処理後、[^{3} H]-ジオキサンの肝細胞質、ミクロリーム、ミトコンドリアあるいは核分画への結合が増加することはない。

発生事例

インターネット上には、1,4-ジオキサンの爆発による作業者の火傷等の情報 (<http://www.k->

erc.pref.kanagawa.jp/kisnet/hyouji.asp)がある。しかし、インターネット(Google使用)、Medline(1966~2003年)(WinSPIRS使用)いずれでも、中毒事例は見いだせなかった。すなわち、過去約37年間に1,4-ジオキサン中毒事例の報告はないようである。ただ、文献を遡ると、Johnstoneの報告があり、1,4-ジオキサン中毒の可能性のある一例について述べている(Johnstone 1959)。しかし、これは報告者自身が同例を診察したものではなく、患者の死後、カルテ記載に基づいて1,4-ジオキサン中毒として矛盾しないと考えられることを報告したものである。また、その臨床像はBarberの報告例に類似している。結局、調べ得た範囲では、1,4-ジオキサンによる中毒事例の詳細な記載はBarberのそれが唯一のものであった。

中毒事例 (Barber 論文主要部分)

Barber 1934 より、I (緒言)、II (臨床と病理学的所見)、III (これら患者の作業環境等についての論述)、IV (初発時の状況等についての補遺となる記述を含む)、IX (他の作業者についての記述を含む)の翻訳。

I.

1933年11月11日より25日の間に、特定の工程に関わった工場労働者5名が死亡した。この致死性の疾病は、ほとんど何の前触れもなく起こり、5日から8日以内に終わった。使用されていた化学物質は、エチレングリコールの誘導体で、化学名ジエチレンジオキサイド(di-ethylene dioxide)、商品名ジオキサン(dioxan)である。

II. 臨床および病理学的所見

症例1. 29歳。11月5日、日曜日、体調不良で仕事より家に帰り、11月11日死亡した。死亡診断書は、インフルエンザと心拡大となっていたが、後の調査により、数日間にわたる乏尿を伴う意識不明

状態があったことが判明した。黄疸はなかった。

症例2. 33歳。11月12日、日曜日に発症し、11月19日に死亡した。嘔吐と背部痛で発症した。2日後、幾分回復、しかし翌日尿量が著しく少なく、血液とアルブミンを含んでいた。黄疸はなかった。家で死亡したが、剖検により出血を伴う腎臓腫大がみられた。肝臓は大きく、乏血性であった。顕微鏡学的検査のための検体は残されていなかった。肝臓と腎臓の一部が化学分析に供されたが、所見はなかった。

症例3. 29歳。当該過程で5日間働いたのみであった。11月13日月曜日発症し、11月21日に死亡した。死亡当日ダービーシャーロイナル診療所に入院、午後8時45分死亡した。

入院1週間前に食思不振と嘔吐が出現し、持続した。痛みはなかった。入院4日前には嘔吐はより持続性となり、便失禁状態となった。排尿が減少した。頭痛はなかった。

眼は充血し、全身状態は非常に悪く見えた。黄疸、貧血はなかった。呼吸困難があった。舌は乾燥し舌苔が認められた。項部硬直がみられた。瞳孔は無反応で、他の反射も低下していた。血圧は収縮期圧170mm、拡張期圧70mm、肺は底部にうつ滞を示す所見があった。腹水がみられた。肝臓は肋骨下縁3横指触知可能であった。腰部に圧痛があった。尿検体は得られなかった。検血では、ヘモグロビン105パーセント、赤血球530万(c.cmあたり)、色素指数0.99、白血球24,000(c.cmあたり)、好中球80パーセント、リンパ球15パーセント、単球5パーセントであった。ファンデンバーグ反応は、ごく弱い間接陽性反応を示した。

剖検時、筋肉質の栄養状態良好の男子で、黄疸、胆汁色の臓器は認めなかった。腹腔内に数ポイントの透明、黄色の液体があった。肝臓は腫大し、硬く、均一に

かなり乏血性で重量 71 オンス (2,012 グラム)、しかし、大きさの増加以外に著明な肉眼的異常はなかった。脾臓は軟らかく、重量 6 オンス (170 グラム) であった。

両側腎臓は、腫脹し実質内全般に出血を認めたが、特に被膜下に著明であり、浮腫状で部分によっては癒着もみられた。この状態は、腎の拡大性梗塞ともいえよう。右腎重量は 13 オンス (368 グラム)、左腎は 6 1/2 オンス (184 グラム) であった。胃と腸に少数の粘膜下出血があった。肺は、浮腫状で胸膜内に少量の液体があった。心臓は正常。脳は浮腫状であった。顕微鏡学的に、各肝小葉の中心部に肝細胞の壊死を認めた。腎臓では、糸球体内および周囲に多くの出血を認め、皮質の腎組織にある程度の壊死を認めた。髄質では、尿細管のいくつかに血球を認めたのみであった。

症例 4. 38 歳。11 月 3 日“胃の調子が悪い”ため仕事を休んだ。しかし、7 日には再勤務した。11 月 17 日、嘔吐で致死性疾病が発症し、11 月 22 日、ノッティンガム総合病院で死亡した。腹痛と嘔吐のため、外科病棟に入院した。4 日間にわたる乏尿があり、最終的には昏睡に陥った。検血で、ヘモグロビン 86 パーセント、赤血球数 570 万 (c.cm あたり)、色素指数 0.75、白血球数 21,400 (c.cm あたり)、好中球 94 パーセント、リンパ球 3 パーセント、単球 3 パーセントであった。

剖検時、肝臓は非常に腫大し、均一に乏血性であった。腎臓は腫大し、多くの出血を伴っていた。黄疸はなく、胆汁色の臓器は認められなかった。

顕微鏡学的に、各肝小葉中心部の壊死と、壊死を伴う腎臓糸球体周囲の出血がみられた。

症例 5. 30 歳。11 月 18 日土曜日に発症、11 月 22 日ダービーシャーロイヤル診療所入院し、25 日に死亡した。入院 5 日前、工作中、急に右側腹部に疼痛を生じ

た。これは入院日まで持続し、入院の日消失した。発病後より持続性の嘔吐があった。腸が痛んだが、下痢はなかった。3 日間に数オンスの排尿があったのみであった。尿中に血液は認められなかった。

患者は全身状態が悪く、疲憊していたが、黄疸、貧血はなかった。かなり呼吸困難があった。口唇は乾燥、舌は乾燥し舌苔がみられた。体温 96、脈拍 84、呼吸数 24。瞳孔の反応はなく、他の反射は減弱していた。肝臓は、肋骨下縁から 2 横指あった。腰部に圧痛があった。腹水はなかった。心臓、肺は正常。検血で、ヘモグロビン 80 パーセント、赤血球数 648 万 (c.cm あたり)、色素指数 0.7、白血球数 38,000 (c.cm あたり)、好中球 90 パーセント、リンパ球 7 パーセント、単球 3 パーセントであった。血中尿素は 100cc あたり 348mgm、検尿検体は得られなかった。患者はさらに疲弊し、昏睡へ向かい、死の前には肺うつ滞があった。

剖検時、筋肉質の栄養状態の良い男性で、黄疸はなく、どの臓器にも胆汁色は認められなかった。肝臓は大きく、硬く、均一にかなり乏血性であり、重量 81 オンス (2,296 グラム) であったが、大きさ以外に明らかな肉眼的変化はなかった。脾臓は軟らかく、重量 6 オンス (170 グラム) であった。両側腎臓は腫大し、実質全般に出血あり、しかし特に被膜下に著明で、容易に剥離できたがうっ血していた。右腎は 9 1/2 オンス (269 グラム)、左腎は 7 1/2 オンス (212 グラム)。胃と腸に少数の粘膜下の出血があった。膀胱中には少量の尿があり、透明であったが、アルブミン、赤血球、白血球、腎上皮細胞を含んでいた。脳は非常に浮腫状であった。肺は浮腫状であったが心臓は正常であった。

顕微鏡学的に、肝小葉の中心壊死およびいくらかの壊死を伴う腎糸球体周囲の出血がみられた。

III. 化学毒物の吸収

その工程はかなりの期間使われてきたが、10月初め変更がなされ、作業者の吸入濃度が上昇した。10月末には曝露時間が増加、致死の事故の間持続した。症例1は11月5日に、他の4名も14日以内に発症した。ジオキサンは揮発性で、かすかな、しかし不快ではない臭いがする。体内には、吸入により侵入したように思われる。時に作業者が、作業中に指をなめることがあったと信じられているが、これが事実としても、これは工程使用開始時からあったことであり、10月末の変化により増加したわけではない。10月末の変化は、疑いもなく吸入蒸気量を増加させた。長期間にわたるより少量の頻回曝露よりも1回の高濃度曝露が発病の重大な要因であるというかなりの証拠がある。Willcox は、産業性肝臓中毒例におけるこの特徴に注意を向けている。少量の化学物質曝露では、明らかな悪影響を及ぼすことなく、分解または除去される。このため、新しい工程の危険性が、高度曝露後の重大な症状が出現したときのみ認識されるということは、理解しうることである。

5例中4例の致死の疾病は土曜日と月曜日の間に発生した。週末は、通常の8時間と対照的に、勤務時間が12時間であったことは注目される。この期間中の食餌との関係での肝臓の状態についての証拠を得ることはできないが、これが重要であった可能性がある。

症例1と3は、特に長時間勤務後発病した。症例3は、この工程で5日間のみ働いただけであった。症例2は、10月31日より11月4日まで長時間勤務した。彼は11月8日には病気のため職場を離れたが、11月12日致死性の疾病が始まった。症例4は、“胃の不調”のため11月3日に欠勤、11月7日に再勤したが、11月17日に死に至る疾病が始まった。症例5は、疾病の前週に時間外勤務している。

Willcox が指摘しているように、これらの中毒で特異体質が1つの役割を演じてい

るかもしれない。しかし、今回の事例では、曝露量よりもその重要性は小さい。彼らはみな若い健康な男子であった。彼らは最良の作業者であった。つまり、工程について細心の注意を払っていた。稼働していた機械は2台あったが、そのうちの1台について工程が変更され、その結果10月末に蒸気への曝露時間が増加した。死亡した全員がこの機械で作業していた。同様に曝露された作業者は、3、4名のみであり、そのうち2名が肝臓の中毒を示す症状を示したが回復した。

IV. 非致死の曝露の症状

毒物への曝露に関連して、肝臓を障害するが、回復が起こる非致死性の曝露を強く示唆する、食思不振、嘔気、不安、嘔吐の少数の発生が記録されうる。このような症状は、致死性の場合の発症に非常に似ている。Willcox は、肝臓壊死に先立って、嘔気、嘔吐と胃刺激、舌苔、精神不安および不穏状態が起こると述べている。Hadfield と Garrod は、クロロフォルム中毒の動物実験で、非致死の曝露の10日以内に肝細胞の完全な再生が起こることを記録している。

以下の記録が得られた。症例1は、4月に1日間、特に高度の曝露を受けた。この直後、彼は“胃の不調”で数日間仕事を休んだ。彼は工程の増加に対し、11月に最初に発病しており、特異体質であったのかもしれない。症例2は同様の理由で11月8日から数日間、症例4も11月3日から3日間欠勤している。死亡した者と一緒に働いていた者のうち、1名が11月4日に長時間勤務し、5日、6日と“胃の不調”で欠勤した。また、他の1名で11月19日に同様症状の発生があった。この両名は12月1日に検査を受けたが、このとき肝臓は触知されなかった。また、ごくわずかのアルブミン*と 10,000 (c.cm あたり) をわずかにこえる白血球数以外、異常はなかった。これらの症状発生は、全く黄疸がなかったことを考慮すると、その工程で働いたこと

による慢性の健康障害の自覚症状の証拠がないため特に重要であり、これらが肝臓障害の可能性を示す唯一の前兆であったとも思える。さらに、彼らが申し分のない全身状態であったことも慢性中毒は発生していなかったことを示している。

IX. 慢性中毒

この型の肝臓毒は、致命的ともなりうる急性壊死、あるいは完全な回復がみられるある程度の肝障害を引き起こす性質をもつ。非致死性曝露による肝細胞障害のくり返しにより、その後の曝露が致死性となることがあるかもしれない。しかし、慢性中毒状態はおそらくないであろう。

これらの死亡した者が働いていた部署と何らかの関係のある者全員が、診察を受けた。次の検査がなされた；(a) 全身状態診察と症状調査、(b) 肝腫大についての腹部検査、(c) 血液中胆汁色素についてのテスト、(d) 尿の検査、(e) 血液中尿素の検査、(f) 検血。検査を受けた者の総数は80で、このうち11名のみが毒物への“多量被曝者”と分類された。しかしながら、このうち3、4名のみが、化学毒物の吸収の項で論じたような、死亡した作業者と類似した条件下で作業した。11名を確実に中毒の危険に曝された者とする、残りの69名は多かれ少なかれ対照とみなしうる。しかし、少なくとも2ヶ月前に同部署での作業を止めた13名の群を“旧被曝者”と分類して扱う。

蒸気に多量曝露された者は、同部署での作業を停止した後7日から14日目に診察を受けた。1名だけが不調を訴えた。同名がこの群中ただ一人肝臓が触知可能であった。黄疸色はなかったが、間接ファンデンバーグ反応が陽性であった。尿中にわずかのアルブミンと少数の赤血球があり、白血球数はc.cmあたり13,600であった。同患者でレブロース負荷あるいは他の肝臓試験は施行できなかった。しかし、仕事から2日間離れ、それまでに回復したものと考えられる。

80人中、尿中微量アルブミンがみられることがかなり多かった。しかし、多量被曝者では65パーセント、他群では30パーセントであった。尿中に少数の赤血球がみられたのは2例のみであり、いずれも多量被曝者であった。尿糖は1例にもみられなかった。ファンデンバーグ試験は、定性的試験にすぎず、間接反応の弱陽性が12例にみられた。うち5例が、最も多く曝露を受けた群中であつた。検血では、貧血や赤血球異常は見出されなかった。しかし、白血球数検査は興味ある結果であつた。死亡した3名では、c.cmあたり21,000から30,000であつたことは注目すべきことである。蒸気に多量に曝露された11例では、1例のみでc.cmあたり10,000以下であり、5例が13,000以上であつた。c.cmあたりの全好中球は、11例中9例で6,000以上であつた。検査を受けた他の69例中16例でのみ6,000以上であつた。本化学物質への曝露が、白血球、特に好中球数を増加させることが多いと結論することは合理的である。しかし、検血の結果が、非致死性の曝露による症状の項で述べた症状と同程度の危険度指標となることを示唆するものではない。他の細かな一点が気づかれた。それは“旧被曝者”と分類された群で好酸球がわずかに高い傾向があつたことである。Pineyはこのことを、X線被曝後の再生期に記録している。

(2) 検討結果

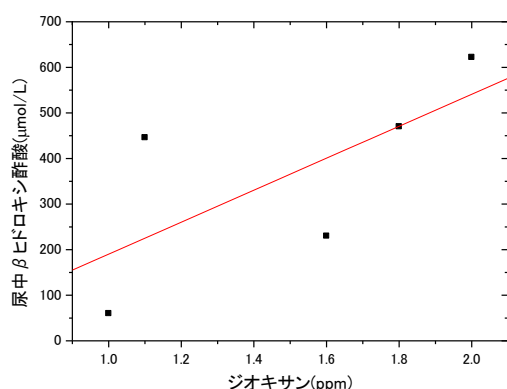
Youngら(1977)の結果では、50ppmの1,4-ジオキサンに曝露されたヒト(4名の健常人)では、ほぼ完全に β -ヒドロキシ酢酸への代謝が起こること、それが尿中へ排泄されることが示されている。これは、動物実験結果とも一致する。なお、動物実験では曝露レベルが上昇すると代謝は飽和することも示されている。すなわちYoungらの結果は、ヒトでは50ppmの曝露では代謝の飽和は起こらないことを示すものと考えられる。

さらにYoungら(1976)の1,4-ジオキサン

取り扱い作業に関する成績について、曝露量（個人サンプラーによる測定）と尿中 β -ヒドロキシ酢酸（いずれも平均値）をプロットすると次のとおりであり、両者は関連する傾向がみられる($Y=350.8X-160.6$, $R=0.693$, $p=0.195$)。

そこで、尿中 β -ヒドロキシ酢酸の測定により、1,4-ジオキサン曝露の生物学的モニタリングの可能性が考えられる。

ただし、これらは1つの研究グループの比較的少数のデータにもとづくものであり、わが国への実際の導入にはさらに検討が必要と考えられる。



D. 考察

現行法での1,4-ジオキサンの標的健康影響は「中枢神経抑制」「前眼部障害」「気道・肺障害」が労規則別表第一の二第四項で示されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表3に定められている（業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く）。また基発0329第32号（令和5年3月29日付）では「前眼部障害、皮膚障害、中枢神経障害、気道障害、肺障害、肝障害、腎障害、発がんのおそれ」と整理されている。

<別表3>

三 一・四—ジオキサンによる頭重、頭痛、めまい、悪心、嘔おう吐、けいれん、眼の刺激症状、皮膚又は粘膜の異常等の他覚症状又は自

覚症状の既往歴の有無の検査

四 頭重、頭痛、めまい、悪心、嘔おう吐、けいれん、眼の刺激症状、皮膚又は粘膜の異常等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査

五 血清グルタミツクオキサロアセチツクトランスアミナーゼ（GOT）、血清グルタミツクピルビツクトランスアミナーゼ（GPT）及び血清ガンマーグルタミルトランスぺプチダーゼ（ γ -GTP）の検査

<別表4>

二 医師が必要と認める場合は、神経学的検査、肝機能検査（血清グルタミツクオキサロアセチツクトランスアミナーゼ（GOT）、血清グルタミツクピルビツクトランスアミナーゼ（GPT）及び血清ガンマーグルタミルトランスぺプチダーゼ（ γ -GTP）の検査を除く。）又は腎機能検査

ア. 新たな標的健康影響の知見の検討

今回の文献調査において、ヒトの疫学知見としての新たな知見は得られなかった。動物試験では新たにラットの長期ばく露試験の結果から、腫瘍性病変（腹膜の中皮腫）をエンドポイントとしたLOAELが250ppm、また鼻腔の扁平上皮がんと肝細胞腺腫が最高用量の1250ppmで報告されている。

イ. 遅発性疾患・早期健康影響に係る検討
本物質で想定されている遅発性疾患は、動物試験での肝臓がんであり、ヒトでの知見は明らかではない。

また、早期健康影響指標について、1,4-ジオキサンのばく露による尤も鋭敏なのは鼻腔上皮と考えられ、50ppmばく露で高頻度に鼻腔上皮に病変（呼吸上皮の核の大型化、嗅上皮の核の大型化、嗅上皮の萎縮嗅上皮の呼吸上皮化生（を認めている）。

本物質の眼刺激性や皮膚刺激性はGHS政府分類にて区分2の範囲であり、

ヒトの知見においても 20ppm のばく露で VAS および炎症性マーカー等の異常値を認めていない。

E. 結論

以上のことより嗅上皮の変性を早期影響として把握することが望ましいが、専門医およびその評価基準等、一次健康診断項目としての実用性に課題がある。非発がん性の肝機能障害の LOAEL は発がん性試験の LOAEL と同じ 250ppm であることから、遅発性疾病の予防においては、肝臓がんに係るスクリーニング項目を一次健康診断で実施することが望ましい。また、一次健康診断において検査項目の設定が可能な早期健康影響指標の知見に乏しいことから、生物学的モニタリングを含む個人ばく露の正確な評価をすることが推奨される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 引用文献

※研究方法（１）の先行調査では以下の文

献を review 抜粋されているした。

ACGIH: TLVs and other Occupational Exposure Values-1998 (CD-ROM)

ACGIH: Documentation of the TLVs and BEIs with Other Worldwide Occupational Exposure Values CD-ROM-2002

Barber H: Haemorrhagic nephritis and necrosis of the liver from dioxan poisoning. Guy's Hosp Rep 84: 267-280, 1934

岩波理化学事典第 5 版；岩波書店, 1998 年
Johnstone RI: Death due to dioxane?: Arch Indust Health 20: 445-447, 1959

Young JD et: 1,4-Dioxane and α -hydroxyethoxyacetic acid excretion in urine of humans exposed to dioxane vapors. Toxicol Appl Pharmacol 38 : 643-646, 1976
Young JD et al.: Pharmacokinetics of 1,4-dioxane in humans. J Toxicol Environ Health 3: 507-520, 1977

※今回収集・引用文献

*1) Ernstgård L, Iregren A, Sjögren B, et al. 2006. Acute effects of exposure to vapours of dioxane in humans. Human Exp Toxicol 25:723-729.

*2) Kasai T, Kano H, Umeda Y, et al. Two-year inhalation study of carcinogenicity and chronic toxicity of 1,4-dioxane in male rats. Inhal Toxicol 2009; 21: 889-97.

令和6年度 労災疾病臨床研究補助金事業
遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングの方法に関する調査研究
(220101)

1. 個別化学物質の遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングに関する文献調査

18) 1,2-ジクロロエタン

分担研究者

立道 昌幸 東海大学医学部基盤診療学系
衛生学公衆衛生学
山本 健也 労働安全衛生総合研究所
化学物質情報管理研究センター

本研究では先行調査結果を踏まえて、1,2-ジクロロエタンに関する新たな知見の整理を行った。今回の文献調査において、ヒトの疫学知見としての新たな知見は得られなかった。動物試験では新たにラットの長期ばく露試験の結果から、腫瘍性病変として雄ラットにおいて皮下線維腫、乳腺線維腺腫、腹膜中皮腫が、雌ラットでは皮下線維腫、乳腺腺腫、線維腺腫、腺がん；雌マウスでは気管支肺胞腺腫、腺がん、子宮内膜間質ポリープ、乳腺腺がん、肝細胞腺腫が用量依存的に観察され、LOAELは雄ラットの皮下組織線維腫、雌ラットの乳腺腺腫、雄マウスの肝血管肉腫の増加が見られた10ppmであった。また、マウスの試験では25ppm相当のばく露での生殖毒性の知見が報告されている。なお、ヒトの疫学に係る発がんの知見は十分とは言えない。本物質で想定される遅発性疾病は、動物試験での乳腺・腹膜中皮腫・呼吸器系がん、肝細胞腺腫等であり、ヒトでの知見は明らかではない。早期健康影響指標について1,2-ジクロロエタンの刺激性は比較的弱く、また非発がん性の影響の多くは50～100ppm以上で発生している。

以上のことより、ヒトにおける発がんの知見は十分ではないが、本物質は非発がん性の標的影響の評価のみでは遅発性疾病の予防に資することは困難と考えられることから、過剰なばく露が疑われる場合においては肝臓がんに係るスクリーニング項目を一次健康診断で実施することが望ましい。なお、一次健康診断において検査項目の設定が可能な非発がん性の早期健康影響指標の知見に乏しいことから、生物学的モニタリングを含む個人ばく露の正確な評価をすることが推奨される。

A:研究目的

1,2-ジクロロエタンは塩ビモノマー原料エチレンジアミン、合成樹脂原料（ポリアミノ酸樹脂）、フィルム洗浄剤、有機溶剤、混合溶剤、殺虫剤、医薬品（ビタミン抽出）などに用いられる。本研究では先行調査結果（B-（1））を踏まえて 1,2-ジクロロエタンに関する新たな知見の整理を行った。

B:研究方法

- （1）2002 年以前の文献情報については、
「中央労働災害防止協会 労働衛生調査分析センター 特殊健康診断に係る調査研究事業 個別物質の検討報告書（平成 16 年度報告書）. 別冊. 1-03 1,2-ジクロロエタン.平成 17 年 3 月.」を引用の上、その後の知見について加筆した。
- （2）2002 年以降の文献情報については、
下記の情報を第二次資料とし、第一次資料を選択、入手した。
・ ATSDR2024
- （3）National Library of Medicine、PubMed で検索式「107-06-2 [rn] AND (epidemiology OR toxicology OR carcinogen) NOT (measurement method OR determination method OR synthesis OR GC OR GC-MS OR food)」を用いて、先行調査が実施された 2018 年以降に発表されたものに絞り込み、特に健診項目への採用が望まれる健康影響（新たな有害性や新たなスクリーニングなど）やヒトの研究でばく露の情報等が含まれているものに関する文献の有無および内容について検討した。

C. 研究結果

2. 対象物質名称

名称：1,2-ジクロロエタン

別名：1,2-Dichloroethane Ethylene dichloride Dichloro-1,2-ethane

化学式： $C_2H_4Cl_2$

分子量：99.00

CAS 番号：107 - 06 - 2

3. 物理化学的性質

性状 特徴的な臭気のある、無色の粘稠

液体

沸点(°C) 83.5

融点(°C) -35.7

比重（水=1） 1.25

密度（g/cm³）

水への溶解度(g/100mℓ) 0.87
(温度条件°C)

蒸気圧（kPa） 8.7
(20°C)

相対蒸気密度（空気=1） 3.42

20°Cでの蒸気/空気混合気体の相対密度
(空気=1) 1.2

引火点(°C C.C.) 13

発火温度（°C） 440

爆発限界（vol%空気中） 6.2～16

LogPow(オクタノール/水分配係数)

3. GHS 政府分類

急性毒性（経口） 区分 4

急性毒性（経皮） 区分に該当しない

急性毒性（吸入：ガス） 区分に該当しない
(分類対象外)

急性毒性（吸入：蒸気）

区分 3

急性毒性（吸入：粉塵、ミスト）

分類できない

皮膚腐食性/刺激性 区分に該当しない

眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性

区分 2B

呼吸器感作性 分類できない

皮膚感作性 分類できない

生殖細胞変異原性 分類できない

発がん性 区分 1B

生殖毒性 分類できない

特定標的臓器毒性（単回暴露）

区分 1（中枢神経系、呼吸器、心血管系、血液系、肝臓、腎臓、消化管）、区分 3（麻酔作用）

特定標的臓器毒性（反復暴露）

区分 1 (神経系、
肝臓、心血管系、
甲状腺)、区分 2
(血液系、腎臓)
誤えん有害性 分類できない

4. 用途

塩ビモノマー原料 エチレンジアミン、合成樹脂原料 (ポリアミノ酸樹脂)、フィルム洗浄剤、有機溶剤、混合溶剤、殺虫剤、医薬品 (ビタミン抽出) など

5 生体影響・代謝

生体影響 (影響の種類別に)

動物実験データ

単回曝露による急性毒性とその症状

1,2-ジクロロエタンによる急性毒性データをまとめると、以下ようになる(1-6)。経口投与による LD50 は、マウスで 413~911 mg/kg・ラットで 794 mg/kg・ウサギで 890 mg/kg である。吸入曝露による LC50 は、マウスとウサギとモルモットで 3,000 ppm 以下/7 時間、ラットで 1,000 ppm/7.2 時間・3,000 ppm/2.75 時間・12,000 ppm/0.53 時間である。気管内投与による LD50 はラットで 120 mg/kg、経皮吸収による LD50 はラットで 4,890 mg/kg である。これらの毒性データから、毒劇物には相当しない(7)。急性毒性試験による主な症状は、自発運動の低下、歩行失調、中枢神経系の抑制、チアノーゼ、体温低下、昏睡、無呼吸などが認められた(4, 5)。剖検所見からは、肝臓の脂質含有量増加・鬱血・出血性壊死・脂肪変性、腎臓重量の増加・鬱血・出血・皮質の変性、プロトロンビン時間の延長、ホスファターゼの減少などがみられている(4, 5)。

ウサギへの皮膚刺激性試験では 0.5 ml x 24 時間の塗布により中等度の刺激(8)、0.5 ml x 4 時間の塗布では刺激なし~軽度の刺激があるという報告(5)がある。ウサギへの眼刺激性試験では 0.1 ml の塗布により軽度の刺激(8)、0.1 ml の塗布では刺激なしと報告(5)されている。実験動物への腐食・感作作用の報告はない。

反復投与による毒性・症状

マウス (雄 0~4,207 mg/kg/日・雌 0~4,926 mg/kg/日) への 13 週間の飲水投与実験では、雄では 2,710 mg/kg 以上から腎尿細管の変化が出現、雌では 4,926 mg/kg 投与で 10 尾中 9 尾が死亡した(9)。ラット (F344 系雄 0~515 mg/kg/日・雌 0~601 mg/kg/日; SD 系雄 0~518 mg/kg/日・雌 0~531 mg/kg/日; Osborne-Mendel 系雄 0~492 mg/kg/日・雌 0~727 mg/kg/日) への 13 週間の飲水投与実験では、各系雌雄とも 50~80 mg/kg 程度以上から腎尿細管上皮の変化や肝・腎相対重量の増加が出現した(10)。

ラットへの強制経口投与実験の結果をまとめると以下ようになる。雌雄の SD 系ラットに 0~300 mg/kg/日 x 10 日間投与した場合、100 mg/kg 以上で肝相対重量の増加・血清コレステロールの増加・胃の粘膜の炎症などが出現、300 mg/kg で雌雄ともほぼ全例が死亡した(11)。雌雄の SD 系ラットに 0~150 mg/kg/日 x 90 日間投与した場合、75 mg/kg 以上で肝臓と腎臓の相対重量の増加・ヘモグロビンの減少と血小板数の増加などが出現した。また、150 mg/kg で体重と餌摂取量の減少と脳・精巣・副腎の相対重量の増加、赤血球数・ヘマトクリット・リンパ球数の減少と白血球数・好中球と単球比率の増加が観察された(11)。雌雄の F344 系ラット (雄 0~480 mg/kg/日・雌 0~300 mg/kg/日) に 13 週間投与した場合、雄では 240 mg/kg 以上で全例死亡、小脳と胸腺の壊死、胃粘膜の過形成と炎症などが出現した。雌でも、300 mg/kg でほぼ全例死亡、小脳と胸腺の壊死、胃粘膜の過形成と炎症などが出現した(9, 10)。

3 ヶ月齢の SD ラットに 0~150 ppm x 7 時間/日 x 5 日/週 x 3, 6, 18 ヶ月間吸入で曝露した場合、いずれの群でも影響がみられていない(12)。また、12 ヶ月齢の同ラットに同濃度の 1,2-ジクロロエタンを 7 時間/日 x 5 日/週 x 12 ヶ月間曝露した場合、50 ppm

以上の群で血清 ALT と γ -GST の上昇・コレステロールの減少・尿酸値の上昇、150 ppm で血清グルコースの上昇がみられた(12)。

催腫瘍性

B6C3F1 マウスに 1,2-ジクロロエタンを雄 0～200 mg/kg/日・雌 0～400 mg/kg/日 x 78 週間経口投与した実験では、雄では細気管支・肺胞腺腫、雌では細気管支・肺胞腺腫と乳腺腺がんと子宮内膜ポリープ・肉腫と胃扁平上皮がんの発生率の増加が認められた(13, 14)。同様に雌雄の Osborne-Mendel ラットに 0～150 mg/kg/日 x 78 週間経口投与した実験では、雄では皮下線維腫と胃扁平上皮がんと血管肉腫、雌では乳腺腺がんと腺腫の発生率の増加が認められた(13, 14)。さらに、ラットに餌に混じて 0～500 ppm の 1,2-ジクロロエタンを 2 年間投与した実験では、雌雄とも影響はみられなかった(15)。

吸入曝露の実験結果は一定しない。雌雄の Swiss マウスに 0～250 ppm x 7 時間/日 x 5 日/週 x 78 週間曝露した実験では何らの影響も認めていないが(16)、BDF1 マウスに 0～90 ppm x 6 時間/日 x 5 日/週 x 104 週間曝露した実験では、雄では肝血管肉腫、雌では肝細胞腺腫と細気管支・肺胞腺腫と乳腺腺がんと子宮内膜ポリープの発生率の増加が認められた(17)。同様に雌雄の SD ラットに 0～50 ppm を 2 年間曝露した実験では何らの影響も認めていないが(18)、雌雄の SD ラットに 0～250 ppm x 7 時間/日 x 5 日/週 x 78 週間曝露した実験では雌に乳腺腫瘍の増加を(16)、F344 ラットに 0～160 ppm x 6 時間/日 x 5 日/週 x 104 週間曝露した実験では、雄では皮下と乳腺の線維腫・中皮腫、雌では皮下と乳腺の線維腫と乳腺の腺がんと腺腫の発生率の増加が認めた(17)。

マウスへの経皮投与試験では、0～126 mg/尾 x 6 週間～576 日の投与した実験では、雄では影響はみられず、雌では肺乳頭腫の発生率の増加が認められた(19)。マウスへの腹腔内投与試験では、20～100 mg/kg/日 x

3 日/週 x 8 週間では、量依存的に肺腫瘍の発生率の増加が認められた(20)。

雌雄 F344 ラットおよび BDF1 マウス各群 50 匹に 1,2-ジクロロエタン (DCE) 蒸気を 1 日 6 時間、週 5 日、104 週間、ラットは 10、40、160 ppm (v/v)、マウスは 10、30、90 ppm ばく露した結果、低用量以上ばく露群で雄ラットの皮下組織線維腫、雌ラットの乳腺腺腫、雄マウスの肝血管肉腫が、中用量以上ばく露群で雌の乳腺線維腺腫が用量依存的な増加が見られ、高用量ばく露群では雄ラットの腹膜中皮腫、雌ラットの乳腺腺癌・腺腫、雌マウスの乳腺腺癌、肺の細気管支-肺胞上皮癌と腺腫、肝細胞腺腫、子宮の内膜間質性ポリープの発生増加がみられた。いずれの群においても、非腫瘍性病変の発生率や血液学的、血清生化学的、尿中パラメータに曝露関連の変化は認められなかった。本研究で観察された腫瘍の種類とその標的臓器は、NCI 研究で経口投与されたラットとマウスにおける結果と一致した。本研究の結果は、DCE の職業的および環境的曝露の基準設定において、これらの発がん性反応を主要な考慮事項として扱うべきであることを示唆してる*1)。

生殖毒性・発生毒性

F0 及び F1 マウスに 0～50 mg/kg/日相当の 1,2-ジクロロエタンを妊娠・授乳・交配期間を含めて約 25 週間、飲水で投与した実験では、いずれの投与量においても親動物及び児動物に影響は観察されなかった(21)。妊娠 6～20 日齢の SD 系ラットに 0～240 mg/kg/日の 1,2-ジクロロエタンを経口で投与した実験では、200 mg/kg 以上で親動物に体重増加抑制・死亡児と吸収胚の増加・早産がみられた(22)。児動物への直接的な影響はみられていない。同ラットに 0～300 ppm x 6 時間/日曝露したところ、親動物は 300 ppm で体重増加抑制と死亡がみられたものの、児動物には影響はみられなかった(22)。

妊娠 6～15 日齢の SD 系ラットに 0～300 ppm x 7 時間/日吸入曝露実験では、親ラッ

トに 100 ppm で体重増加と摂水量増加、300 ppm で嗜眠・運動失調・肝重量減少・死亡・全胚吸収と死亡などが認められたが、児動物には影響は認められなかった(23, 24)。妊娠 6～18 日齢のウサギに 100～300 ppm x 7 時間/日の 1,2-ジクロロエタンを曝露した実験では、100 ppm 以上で母動物の死亡が観察された(23, 24)。

妊娠中の雌 SD 系ラット及び交配期間中の雄 SD 系ラットに 0～150 ppm x 6 時間/日 x 5 日/週の吸入曝露実験では、親及び児動物にいずれの曝露濃度においても影響は認められなかった(24, 25)。

スイス系マウス雄個体に 1,2-DCE 0、100、350、および 700 mg/m³ (0、25、86、170ppm 相当) の濃度で 1 日 6 時間、1 週間および 4 週間吸入曝露した結果、中用量以上ばく露群で精巣/体重比の増加、精子濃度の低下、精子形態異常の誘発、および精巣の精細管内生殖細胞の空胞変性が観察された。また、精巣においてテストステロン濃度の上昇と共に、性腺刺激ホルモン放出ホルモン、cAMP、黄体化ホルモン (LH)、および LH 受容体の濃度上昇が観察され、LH および LH 受容体の変化は低用量ばく露群から観察された*2)。

変異原性・遺伝毒性

in vitro の実験の結果は一定しない。ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験(26-28)と細胞形質転換試験(29-31)の結果は、陽性と陰性に分かれる。DNA 修復試験・染色体不分離試験・DNA 結合性試験・遺伝子突然変異試験では陽性となった(27, 32-36)。プロフェージ誘発試験と不定期 DNA 合成試験では S9 添加により陽性(37, 38)、小核試験とコメットアッセイ試験では S9 を添加しない場合に陽性(39)となる。体細胞組み換え試験では陰性である(32)。

in vivo の実験の結果も一定しない。マウスを用いた小核試験(40-42)と大腸菌を用いた宿主経路試験は陰性である(41)。姉妹染色体分体交換試験・コメットアッセイ試験・DNA 損傷試験・DNA 結合性試験・眼色復

帰変異試験・伴性劣性致死試験などでは陽性となった(33, 43-51)。

ヒトへの影響

精神病患者等による誤飲や自殺目的等による経口摂取による中毒例が報告されている。摂取量は 15～60 ml 程度で、回復例もあるが(52)、多くは死亡している(53-57)。出現した症状をまとめると、頭痛・粘膜発赤・嘔吐・下痢・頻脈・血圧低下・混迷・昏睡・チアノーゼ・体温低下・低血糖・高カルシウム血症などを呈している。死後の剖検所見では、肝臓・尿細管・副腎の壊死などを認めている(56)。高濃度の蒸気曝露による急性中毒例は、肝腫大と尿蛋白を認めている(58)。肝原因は不明であるが、714 mg/kg/日の 1,2-ジクロロエタンを繰り返し摂取し、腎臓の充血と出血を認めたという報告もある(59)。

1,2-ジクロロエタンの吸入曝露による症状としては 1,200 ppm x 2 分の急性曝露では影響なし、慢性曝露では神経障害・肝腎機能障害・粘膜刺激症状・腹痛・悪心・嘔吐などが出現する(60)。また、2,000 ppm 以上では 1～6 分程度で、眼や鼻への刺激症状が出現する(60)。また皮膚への継続的・長期的な曝露によって、皮膚の脱脂・乾燥・ひび割れなどを引き起こす(61)。

1,2-ジクロロエタンで汚染された水道水(濃度 19 ppb)を摂取した 8 万人以上の出生児調査では、中枢神経障害及び循環器障害に対する 1,2-ジクロロエタン曝露のオッズ比は 1.5 以上に上昇していた(62)。

職業的曝露による中毒例の報告も多い。タンカー中で高濃度の本物質蒸気を 30 分吸入した船員は、軽眠傾向・呼吸困難・意識混濁・振戦・昏睡を呈し、曝露の 5 日後多臓器不全で死亡した(63)。ロシアの航空機産業労働者 83 名は 5～40 ppm の 1,2-ジクロロエタンの慢性的な曝露を受け、肝・胆管・神経・自律神経系・甲状腺・消火器系の症状を呈した(64)。15～60 ppm の 1,2-ジクロロエタンを薫蒸剤として使用していた農夫は、結膜充血・脱力・咽頭発赤・頭

痛・頻脈・呼吸困難・口内金属味・腹痛などの症状を呈した(64)。中国の合成繊維工場（1,2-ジクロロエタン曝露濃度は 0.4～384 ppm）で働く女性労働者において、早産の増加が報告されている(65)。曝露濃度等は不明であるが本物質の曝露を受けた労働者が高色素性赤血球やチュルク氏細胞の出現・単球の増加と好中球とリンパ球の減少を示したという報告(66)や死亡率やがんの発生率が高かったという報告(67)もある。さらに、中国の塩化ビニル製造工場では本物質と塩化ビニルの混合曝露を受けた労働者の姉妹染色分体交換の出現頻度が高かったという報告もある(68)。エチレンオキサイドとの混合曝露により、死亡率と発がん率が上昇したという報告もある(67)。船の修理作業中に死亡した 3 症例は肝・腎障害と肺水腫を認めた(69)。

代謝

a) 影響の発現に関連する代謝に関する知見

吸収：1,2-ジクロロエタンはヒトでも動物でも、吸入・経口・経皮のいずれの経路においても速やかに吸収される。ラットに経口投与した場合、15 分後に血中濃度がピークに達する(70)。また、25～150 mg/kg 経口投与した実験では、50 mg/kg 以上の投与で血中濃度との用量相関がみられず消化管からの吸収の飽和現象が考えられている(12)。ラットに吸入曝露した場合、1～3 時間後に血中濃度がピークに達する(12, 70, 71)。マウスへの経皮投与実験による吸収率が 479 nmol/分/cm² との算出結果から、ヒトの両手を 1,2-ジクロロエタンに浸した場合の吸収速度は 37 mg/分と推定されている(72)。

分布：1,2-ジクロロエタンの血液/気分配比は 19.5、水/気分配比は 11.3、油/気分配比は 447 と報告されており(73)、脂肪の含有量の多い組織への蓄積が考えられる。ラットへの経口投与実験では 10 分後に肝臓で、45～60 分後に脂肪組織で飽和に達し、その

濃度は血中濃度の約 5 倍であった(12)。ラットへの吸入曝露実験では、脂肪組織への蓄積がみられ、その濃度は血中濃度の約 8～9 倍であった(12)。妊娠ラットへの吸入曝露実験では、母動物の血中濃度と胎児中濃度は用量相関が認められたことから、1,2-ジクロロエタンの胎盤通過性が示唆された。胎児中濃度は母動物の血中濃度の 0.316 倍であった(74)。ヒトでは職業的な吸入及び経皮曝露（15.6 ppm）によって、母乳に蓄積したという報告もある(75)。ファーマコキネティックモデルでの予測値とマウス・ラットでの血中濃度との実測値との適合性も報告されている(76, 77)。

代謝と排泄：ラットに 1,2-ジクロロエタンの放射標識体を経口投与した実験では、尿中に硫化二酢酸とその硫酸抱合体がみられ、放射活性体の尿中排泄が 60%、呼気中 CO₂ 排泄が 6%であった(71)。マウス・ラットへの経口投与実験でも、S-カルボキシメチルシステイン・硫化二酢酸・クロロ酢酸が検出され、呼気中 CO₂ 排泄はそれぞれ 18%・8.2%であった(78)。硫化二グリコール酸とチオエーテルを検出したという報告もある。この実験では、放射活性体の尿中排泄量が低用量で 62%、高用量で 7%ということから、胃腸管から吸収または代謝の飽和が示唆された(79)。

吸入曝露でも経口投与の結果と同様、尿中に硫化二酢酸とその硫酸抱合体がみられ、放射活性体の尿中排泄が 84%、呼気中 CO₂ 排泄が 7%であった(70, 71)。硫化二グリコール酸とその硫酸抱合体・クロロ酢酸が検出されたという報告もある(18)。

マウスに放射性標識体を腹腔内投与した実験では、尿中にクロロ酢酸、S-カルボキシメチルシステイン及びその抱合体、硫化二酢酸、2-クロロエタノール、S,S'-エチレンビス-システイン、呼気中に CO₂ が検出されている。放射活性体の尿中排泄が 49～73%、呼気中 CO₂ 排泄が 4～12%であった(80)。

1,2-ジクロロエタンのグルタチオン抱合体

は DNA と結合して、変異原性及び発がん性を示すことが示唆されている(18, 70, 71)。また、経口投与・吸入曝露後の肝臓中の SH 濃度の測定から、1,2-ジクロロエタンによるグルタチオンの消費も示唆されている(70)。

b) バイオロジカルモニタリングに関連する代謝に関する知見

バイオロジカルモニタリングに関して、現在のところ有効な指標を示す報告はない。1,2-ジクロロエタンの中毒事例で肝・腎機能障害が有意に起こるが、必ずしも特異的な指標とならない。中枢神経への影響も強いが特異的な指標はない。同溶剤の現行の管理濃度（厚生労働省告示 10 ppm, 81）や許容濃度（日本産業衛生学会・許容濃度委員会提案 10 ppm, 82）を鑑みても、モニタリングは現実的ではない。

量影響関係・量反応関係および標的臓器

a) ア)で述べられた知見の評価と、それに基づく曝露レベル・期間との関係についての知見のまとめ。

Minimal Risk Level (MRL)

飲水投与：マウス（B6C3F1 系）に飲水で 13 週間曝露した実験における NOAEL は、雄で 2,000 ppm (781 mg/kg/日相当)・雌で 4,000 ppm (2,478 mg/kg/日相当)であった(9)。ラット（F344・SD・Osborne-Mendel 系）に飲水で 13 週間曝露した実験では、500 ppm（雄で約 50 mg/kg/日相当・雌で約 80 mg/kg/日相当）から影響がみられた(9, 10)。生殖・発生毒性に関して、ICR マウスへの飲水投与実験では 50 mg/kg/日 x 24～25 週間でも親動物・児動物とも影響はみられていない(21)。この実験の NOAEL は 50 mg/kg/日以上である。

吸入曝露：3 ヶ月齢の SD 系ラットに 3～18 ヶ月間吸入曝露した実験では、5 ppm でも影響がみられていない(12)。12 ヶ月齢の SD 系ラットに 12 ヶ月間吸入曝露した実験における NOAEL は、10 ppm (41.1 mg/m³)であった(12)。妊娠中のラットへの吸入曝露実験では 100 ppm より親動物に影響がみ

られているが、児動物には 300 ppm でも何も影響はみられていない(22-24)。妊娠中のウサギへの吸入曝露実験では 100 ppm より影響がみられている(23, 24)。別の実験で妊娠中の雌ラット及び交配期間中の雄ラットへの吸入曝露実験では、親動物・児動物とも 150 ppm x 6 h/日 x 60 日の曝露でも何も影響はみられていない(24, 25)。発がん性；マウスでの実験においては Swiss 系では 250 ppm x 78 週の吸入曝露でも影響がみられないが(16)、BDF1 系では 90 ppm x 104 週で影響がみられた(17)。ラットにおいては SD 系では 50 ppm x 2 年間でも影響がみられないが(18)、同 SD 系に 150～250 ppm x 78 週間曝露した場合雌のみ雌のみに乳腺腫瘍が増加(16)、F344 系では雌雄とも 160 ppm x 104 週で影響がみられた(17)。

経口投与：SD 系ラットに 10 日間強制経口投与した実験においては、雌雄とも 100 mg/kg/日以上で影響が観察された(11)。SD 系ラットに 90 日間強制経口投与した実験における NOAEL は、37.5 mg/kg/日であった(11)。F344 系ラットに 13 週間強制経口投与した実験における NOAEL は、雄で 120 mg/kg/日・雌で 150 mg/kg/日であった(9, 10)。妊娠中のラットへの経口投与実験では、親動物では 200 mg/kg/日以上から影響がみられているが、児動物には 240 mg/kg/日でも何も影響はみられていない(22)。別の実験での妊娠・交配中のラットの NOAEL は 150 ppm 以上であった(24, 25)。発がん性；マウスでの実験においては雄で 100 mg/kg・雌で 200 mg/kg 投与から影響がみられた(13, 14)。ラットにおいては雌雄とも 75 mg/kg 投与から影響がみられた(13, 14)。餌に混じた場合、500 ppm x 2 年間の混入でも雌雄とも影響は認められていない(15)。

経皮投与：マウスへの経皮投与では雄では影響がなかったが、雌では 126 mg/尾の投与から肺乳頭腫の増加がみられている(19)。死亡例

実験動物での急性毒性試験における結果を

まとめると、経口投与の LD50 は 400～900 mg/kg 程度、吸入曝露の LC50 は 3,000 ppm x 7 h 程度である((1-6)。反復投与毒性試験における結果をまとめると、経口投与では 300 mg/kg/日程度でほぼ全例死亡(9-11)、飲水投与は約 5,000 mg/kg/日程度でほぼ全例死亡する(9)。

ヒトでは 30～60 ml 程度の誤飲で 10～22 時間後に死亡する(53-55, 57)。少年では 15 ml の誤飲でも 6 日後に死亡した(56)。吸入では曝露濃度は不明であるがタンカー内の清掃中に高濃度の曝露を 30 分間受けた 51 歳の船員が 5 日後に死亡した(63)。

b) 各種曝露レベル・期間における標的臓器の推定（上記 a のまとめを利用）

＊もし知見があれば、量影響関係・量反応関係に影響を及ぼす作業環境要因・作業要因のまとめ

臓器別の障害のまとめ

呼吸器系：ヒトでも動物実験でも、呼吸器症状と鼻粘膜刺激症状が起こる。長期間の曝露によって、動物には肺の腫瘍の発生が、ヒトでは肺水腫の発生が観察されている。

心血管系：ヒトでの中毒例で頻脈・血圧低下などが報告されている。また、1,2-ジクロロエタンで汚染された水道水の摂取により循環器障害発症リスクが上昇したという報告もある。これらが特異的な変化かどうかは不明である。

消化器系：ヒトでも動物実験でも、胃の粘膜の症状・変化が出現する。動物実験では、胃の発がん性も示唆されている。

造血器系：ヒトへの曝露でも動物実験でも、赤血球・白血球数や血小板の変動が起こるという報告があるが、これらのデータは限定的である。

筋肉・骨格系：影響を認めたという報告は少ない。

肝：肝臓は 1,2-ジクロロエタンの重要な標的器官である。ヒトでも動物でも肝細胞の変性と壊死が起こる。動物実験では、催腫瘍性も認められている。

腎：腎臓も肝臓とともに 1,2-ジクロロエタ

ンの重要な標的器官である。

皮膚・粘膜：直接的な接触により、皮膚への刺激症状や炎症などが起こる。

眼：ヒトでも動物でも眼粘膜刺激症状の報告があるが、腐食・感作作用の報告はない。免疫・リンパ網内系：ヒトでも動物でも末梢血のリンパ球の変化を認めている。動物実験においては胸腺の変化を認めたという報告がある。

神経系：本物質への曝露でヒト及び動物に中枢神経系・自律神経系・小脳などへの影響が認められる。

生殖器系：動物実験では親動物に対する影響は認められたが、胎児への直接的な影響は認められていない。ヒトでは工場の女性労働者において早産が増加したという報告がある。

内分泌系：動物では精巣や副腎の障害や乳腺の催腫瘍性が認められた。ヒトでは甲状腺への影響が観察されている。

発育・発達：ヒトでは発育・発達に関するデータは少ない。動物実験では、長期間の投与で体重の増加抑制が観察されている。

遺伝毒性：in vitro の実験でも in vivo の実験でも negative な結果と positive な結果が混在していて、一定の結論は得られない。

発癌性：ヒトでの疫学調査においても発癌性に関する明らかな証拠はないものの、動物実験においては十分な証拠がある。発癌性に関しては Environmental Protection Agency では Group B2（ヒトでは証拠が不十分もしくは証拠がないが、動物で十分な証拠があり、ヒトに対しておそらく発癌性を示す、83）、International Agency for Research on Cancer では Group 2B（ヒトに対して発癌性を示す可能性がある物質、84）、American Conference of Governmental Industrial Hygienists では A4（ヒトへの発癌性物質として分類できない物質、85）、National Toxicology Program では R（合理的にヒト発癌性があることが予想される物質、86）、日本産業衛生学会では A4（ヒトに対しておそらく発癌性があると考えられる

物質・証拠が比較的十分でない物質, 82)とされている。

量影響関係・量反応関係に影響を及ぼす作業環境要因・作業要因に関する情報は得られない。

影響の自然史

動物実験：ラットに13週間ほど飲水に混じて投与した後に、1,000 ppm（雄 86 mg/kg/日・雌 102 mg/kg/日相当）以上で出現する腎臓の尿細管上皮の障害は可逆的であった(9, 10)。反復投与試験において、経口投与では 300 mg/kg/日程度で(9-11)、飲水投与では約 5,000 mg/kg/日程度でほぼ全例死亡(9)ことが報告されているが、長期間の投与実験では体重の増加抑制や肝・腎などの臓器障害も同時に進行していることが多い。曝露・投与中断後の詳細な観察データは少ない。

ヒトでは誤飲や飲用後 10 時間～6 日後に死亡するという報告が多いが(53-57, 63, 69)、25 歳の男性が自殺目的で飲用 87 日後に回復・退院したという報告もある(52)。

D. 考察

現行法での 1,2-ジクロロエタンの標的健康影響は「中枢神経抑制」「前眼部障害」「気道・肺障害」「肝障害」が労規則別表第一の二第四項で示されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表 3 に定められている（業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く）。また基発 0329 第 32 号（令和 5 年 3 月 29 日付）では「前眼部障害、皮膚障害、中枢神経障害、末梢神経障害、気道障害、肺障害、肝障害、腎障害、循環器系障害、血液系障害、消化器系障害、内分泌系障害（甲状腺）、発がんのおそれ」と整理されている。

<別表 3>

三 一・二-ジクロロエタンによる頭重、頭痛、めまい、悪心、嘔おう吐、傾眠、眼の刺激症状、上気道刺激症状、皮膚又は粘膜の異常等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検

査

四 頭重、頭痛、めまい、悪心、嘔おう吐、傾眠、眼の刺激症状、上気道刺激症状、皮膚又は粘膜の異常等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査

五 皮膚炎等の皮膚所見の有無の検査

六 血清グルタミツクオキサロアセチツクトランスアミナーゼ（GOT）、血清グルタミツクピルビツクトランスアミナーゼ（GPT）及び血清ガンマーグルタミルトランスぺプチダーゼ（ γ -GTP）の検査

<別表 4>

二 医師が必要と認める場合は、腹部の超音波による検査等の画像検査、CA19-9等の血液中の腫瘍マーカーの検査、神経学的検査、肝機能検査（血清グルタミツクオキサロアセチツクトランスアミナーゼ（GOT）、血清グルタミツクピルビツクトランスアミナーゼ（GPT）及び血清ガンマーグルタミルトランスぺプチダーゼ（ γ -GTP）の検査を除く。）又は腎機能検査

ア. 新たな標的健康影響の知見の検討

今回の文献調査において、ヒトの疫学知見としての新たな知見は得られなかった。動物試験では新たにラットの長期ばく露試験の結果から、腫瘍性病変として雄ラットにおいて皮下線維腫、乳腺線維腺腫、腹膜中皮腫が、雌ラットでは皮下線維腫、乳腺腺腫、線維腺腫、腺がん；雌マウスでは気管支肺胞腺腫、腺がん、子宮内膜間質ポリープ、乳腺腺がん、肝細胞腺腫が用量依存的に観察され、LOAEL は雄ラットの皮下組織線維腫、雌ラットの乳腺腺腫、雄マウスの肝血管肉腫の増加が見られた 10ppm であった。また、マウスの試験では 25ppm 相当のばく露での生殖毒性の知見が報告されている。

なお、ヒトの疫学に係る発がんの知見は十分とは言えない。

イ. 遅発性疾病・早期健康影響に係る検討

本物質で想定される遅発性疾病は、動物試験での乳腺・腹膜中脾腫・呼吸器系がん、肝細胞腺腫等であり、ヒトでの知見は明らかではない。

早期健康影響指標について 1,2-ジクロロエタンの刺激性は比較的弱く、また非発がん性の影響の多くは 50~100ppm 以上で発生している。

E. 結論

以上のことより、ヒトにおいての発がんの知見は十分ではないが、本物質は非発がん性の標的影響の評価のみでは遅発性疾病の予防に資することは困難と考えられることから、過剰なばく露が疑われる場合においては肝臓がんに係るスクリーニング項目を一次健康診断で実施することが望ましい。

なお、一次健康診断において検査項目の設定が可能な非発がん性の早期健康影響指標の知見に乏しいことから、生物学的モニタリングを含む個人ばく露の正確な評価をすることが推奨される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 引用文献一覧

- (1) Barsoum GS, Saad K. Relative toxicity of certain chlorine derivatives of the aliphatic series. *Quart J Pharm Pharmacol* 7, 205-214, 1934.
- (2) Heppel LA, Neal PA, Perrin TL, Endicott KM, Porterfield VT. The toxicology of 1,2-dichloroethane (ethylene) III. Its acute toxicity and the effect of protective agents. *J Pharmacol Exp Ther* 84, 53-63, 1945.
- (3) Munson AE. In vivo assessment of immunotoxicity. *Environ Health Perspect* 43, 41-52, 1982.
- (4) Spencer HC, Rowe VK, Adams EM,

McCollister DD, Irish DD. Vapor toxicity of ethylene dichloride determined by experiments on laboratory animals. *Am Med Assoc Arch Ind Hyg* 4, 482-493, 1951.

(5) Stauffer Chemical Co. Four toxicological studies of 1,2-dichloroethane. EPA Doc. No. 86-870000606, NTIS OTS No.OTS0515133, 1973.

(6) Union Carbide Corp. NTIS/OTIS 0515565#86-870001403, 1987.

(7) Organization for Economic Co-operation and Development (OECD). 1,2-Dichloroethane. SIDS Initial Assessment Report for 14th SIAM, OECD, 2002.

(8) Duprat P, Delsaut L, Gradski D. Pouvoir irritant des principaux solvants chlores aliphatiques sur la peau et les muqueuses oculaires du lapin. *Eur J Toxicol* 9, 171-177, 1976.

(9) National Toxicology Program (NTP). Toxicity studies of 1,2-dichloroethane (ethylene dichloride) in F344/N rats, Sprague-Dawley rats, Osborne-Mendel rats, and B6C3F1 mice (drinking water and gavage studies). NTP TOX4, NIH Publication No. MTIS PB91-185363, 1991.

(10) Morgan DL, Bucher JR, Elwell MR. Comparative toxicity of ethylene dichloride in F344/N, Sprague-Dawley and Osborne-Mendel rats. *Fd Chem Toxicol* 28, 839-845, 1990.

(11) Daniel FB, Robinson M, Olson GR, York RG, Condie LW. Ten and ninety-day toxicity studies of 1,2-dichloroethane in Sprague-Dawley rats. *Drug Chem Toxicol* 17, 463-477, 1994.

(12) Speafico F, Zuccato E, Marcucci F, Sironi M, Paglialunga S, Madonna M, Mussini E. Pharmacokinetics of ethylene dichloride in rats treated by different routes and its long-term inhalatory toxicity. *Banbury Report* 5, 107-133, 1980.

(13) National Cancer Institute (NCI).

Bioassay of 1,2-dichloroethane for possible carcinogenicity. CAS No. 107-06-2. National Cancer Institute, NCI-CG-TR-55, NTIS PB 285 968, 1978.

(14) Ward JM. The carcinogenicity of ethylene dichloride in Osborne-Mendel rats and B6C3F1 mice. Banbury Report 5, 35-53, 1980.

(15) Alumot E, Nachtomi E, Mandel E, Holstein P. Tolerance and acceptable daily intake of chlorinated fumigants in the rat diet. *Fd Cosmet Toxicol* 14, 105-110, 1976.

(16) Maltoni C, Valgimigli L, Scarnato C. Long-term carcinogenic bioassays on ethylene dichloride administered by inhalation to rats and mice. Banbury Report No. 5, 3-33, 1980.

(17) Nagano K, Nishizawa T, Yamamoto S, Matsushima T. Inhalation carcinogenesis studies of six halogenated hydrocarbons in rats and mice. *Advances in the Prevention of Occupational Respiratory Diseases*. pp741-746, 1998.

(18) Cheever KL, Cholakis JM, El-Hawari AM, Kovatch RM, Weisburger EK. Ethylene dichloride: The influence of disulfiram or ethanol on oncogenicity, metabolism, and DNA covalent binding in rats. *Fundam Appl Toxicol* 14, 243-261, 1990.

(19) Van Duuren BL, Goldschmidt BM, Loewengart G, Smith AC, Melchionne S, Seldman I, Roth D. Carcinogenicity of halogenated olefinic and aliphatic hydrocarbons in mice. *J Natl Cancer Inst* 63, 1433-1439, 1979.

(20) Theiss JC, Stoner GD, Shimkin MB, Weisburger EK. Test for carcinogenicity of organic contaminants of United States drinking waters by pulmonary tumor response in strain A mice. *Cancer Res* 37, 2717-2720, 1977.

(21) Lane RW, Riddle BL, Borzelleca JF. Effects of 1,2-dichloroethane and 1,1,1-

trichloroethane in drinking water on reproduction and development in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 63, 409-421, 1982.

(22) Payan JP, Saillenfait AM, Bonnet P, Fabry JP, Langonne I, Sabate JP. Assessment of the developmental toxicity and placental transfer of 1,2-dichloroethane in rats. *Fundam Appl Toxicol* 28, 187-198, 1995.

(23) Schlacter MM, Crawford AA, John JA, Lederer TS, Murray FJ, Murray JS, Pilny MK. The effects of inhaled ethylene dichloride on embryonal and fetal development in rats and rabbits. OTS 05 15988, 1979.

(24) Rao KS, Murray JS, Deacon MM, John JA, Calhoun LL, Young JT. Teratogenicity and reproduction studies in animals inhaling ethylene dichloride. Banbury Report 5, 149-166, 1980.

(25) Murray. NTIS#FYI-AX-0680-0078, 1980.

(26) Barber ED, Donish WH, Mueller KR. A procedure for the quantitative measurement of the mutagenicity of volatile liquids in the Ames Salmonella/microsome assay. *Mutat Res* 90, 31-48, 1981.

(27) Brem H, Stein AB, Rosenkranz HS. The mutagenicity and DNA-modifying effect of haloalkanes. *Cancer Res* 34, 2576-2579, 1974.

(28) Rannug U, Sundvall A, Ramel C. The mutagenic effect of 1,2-dichloroethane on *Salmonella typhimurium* I. Activation through conjugation with glutathione in vitro. *Chem Biol Interactions* 20, 1-16, 1978.

(29) Arthur D. Little, Inc. Cell transformation assays of 11 chlorinated hydrocarbon analogs. EPA Doc. No. 40+8324457, NTIS OTS No. 0509392, 1983.

(30) Hatch GG, Mamay PD, Ayer ML, Casto BC, Nesnow S. Chemical enhancement of viral transformation in Syrian hamster embryo cells by gaseous and volatile chlorinated methanes and ethanes. *Cancer Res* 43, 1945-1950, 1983.

- (31) Schultz K, Ghosh L, Banerjee S. Neoplastic expression in murine cells induced by halogenated hydrocarbons. In *Vitro Cell Dev Biol* 28A, 267-272, 1992.
- (32) Crebelli R, Carere A. Genotoxic activity of halogenated aliphatic hydrocarbons in *Aspergillus nidulans*. *J Occup Toxicol* 8, 437-442, 1988.
- (33) Arferlini G, Bartoli S, Colacci A, Mazzullo M, Galli MC, Prodi G, Grilli S. In vivo and in vitro binding of 1,2-dibromoethane and 1,2-dichloroethane to macromolecules in rat and mouse organs. *J Cancer Res Clin Oncol* 108, 204-213, 1984.
- (34) Tan EL, Hsie AW. Mutagenicity and cytotoxicity of haloethanes as studied in the CHO/HGPRT system. *Mutat Res* 90, 183-191, 1981.
- (35) Crespi CL, Seixas GM, Turner TR, Ryan CG, Penman BW. Mutagenicity of 1,2-dichloroethane and 1,2-dibromoethane in two human lymphoblastoid cell lines. *Mutat Res* 142, 133-140, 1985.
- (36) Ferreri AM, Rocchi P, Capucci A, Prodi G. Induction of Diphtheria toxin-resistant mutants in human cells by halogenated compounds. *J Cancer Res Clin Oncol* 105, 111-112, 1983.
- (37) DeMarini DM, Brooks HG. Induction of prophage lambda by chlorinated organics: detection of some single-species/single-site carcinogens. *Environ Mol Mutagen* 19, 98-111, 1992.
- (38) Perocco P, Prodi G. DNA damage by haloalkanes in human lymphocytes cultured in vitro. *Cancer Lett* 13, 213-218, 1981.
- (39) Tafazoli M, Baeten A, Geerlings P, Kirsch-Volders K. In vitro mutagenicity and genotoxicity study of a number of short-chain chlorinated hydrocarbons using the micronucleus test and the alkaline single cell gel electrophoresis technique (Comet assay) in human lymphocytes: a structure-activity relationship (QSAR) analysis of the genotoxic and cytotoxic potential. *Mutagenesis* 13, 115-126, 1998.
- (40) Sasaki YF, Sakaguchi M, Yamada H, Matsushashi T. Evaluation of micronucleus induction in mice by four organochlorine pesticides: 1,2-dibromo-3-chloropropane, 1,3-dichloropropane, 1,2-dichloroethane, and nitrofen. *MMS Com* 2, 87-93, 1994.
- (41) King MT, Beikirch H, Eckhardt K, Gocke E, Wild D. Mutagenicity studies with X-ray-contrast media, analgesics, antipyretics, antirheumatics and some other pharmaceutical drugs in bacterial, drosophila and mammalian test systems. *Mutat Res* 66, 33-43, 1979.
- (42) Armstrong MJ, Galloway SM. Micronuclei induced in peripheral blood of E-PIM-1 transgenic mice by chronic oral treatment with 2-acetylaminofluorene or benzene but not with diethyl-nitrosamine or 1,2-dichloroethane. *Mutat Res* 302, 61-70, 1993.
- (43) Giri AK, Shane S, Que Hee SS. In vivo sister chromatid exchange induced by 1,2-dichloroethane on bone marrow cells of mice. *Environ Mol Mutagen* 12, 331-334, 1988.
- (44) Sasaki YF, Saga A, Akasaka M, Ishibashi S, Yoshida K, Su YQ, Matsusaka N, Tsuda S. Detection of in vivo genotoxicity of haloalkanes and haloalkenes carcinogenic to rodents by the alkaline single cell gel electrophoresis (comet) assay in multiple mouse organs. *Mutat Res* 419, 13-20, 1998.
- (45) Storer RD, Conolly RB. Comparative in vivo genotoxicity and acute hepatotoxicity of three 1,2-dichloroethanes. *Carcinogenesis* 4, 1491-1494, 1983.
- (46) Storer RD, Jackson NM, Conolly RB. In vivo genotoxic and acute hepatotoxicity of 1,2-dichloroethane in mice: comparison of oral, intraperitoneal and inhalation routes of exposure. *Carcer Res* 44, 4246-4271, 1984.

- (47) Storer RD, Conolly RB. An investigation of role of microsomal oxidative metabolism in the in vivo genotoxicity of 1,2-dichloroethanes. *Toxicol Appl Pharmacol* 77, 36-46, 1985.
- (48) Baertsch A, Lutz WK, Schlatter C. Effect of inhalation exposure regimen on DNA binding potency of 1,2-dichloroethane in the rat. *Arch Toxicol* 65, 169-176, 1991.
- (49) Nylander P, Olofsson H, Rasmuson B, Svahlin H. Mutagenetic effects of petrol in *Drosophila melanogaster* I. Effects of benzene and 1,2-dichloroethane. *Mutat Res* 57, 163-167, 1978.
- (50) Vogel EW, Nivard MJM. Performance of 181 chemicals in a *Drosophila* assay predominantly monitoring interchromosomal mitotic recombination. *Mutagenesis* 8, 57-81, 1993.
- (51) Kramers PGN, Mout HCA, Bissumbhar B, Mulder CR. Inhalation exposure in *Drosophila* mutagenesis assays: experiments with aliphatic halogenated hydrocarbons, with emphasis on the genetic profile of 1,2-dichloroethane. *Mutat Res* 252, 17-33, 1991.
- (52) Prezdziak J, Bakula S. Acute poisoning with 1,2-dichloroethane. *Wiad Lek* 28, 983-987, 1975.
- (53) Garrison SC, Leadingham RS. A fatal case of ethylene chloride poisoning in an occupational therapy department of a neuropsychiatric hospital. *Am J Phys Med* 33, 230-237, 1954.
- (54) Hueper WC, Smith C. Fatal ethylene dichloride poisoning. *Am J Med Sci* 189, 778-784, 1935.
- (55) Martin G, Knorpp K, Huth K, Heinrich F, Mittermayer C. Clinical features, pathogenesis and management of dichloroethane poisoning. *Germ Med Mth* XIV. 62-67, 1969.
- (56) Yodaiken RE, Babcock JR. 1,2-Dichloroethane poisoning. *Arch Environ Health* 26, 281-284, 1973.
- (57) Lochhead HB, Close HP. Ethylene dichloride plastic cement: A case of fatal poisoning. *J Am Med Assoc* 146, 1323, 1951.
- (58) Menschick H. Akute inhalationsvergiftungen mit symmetrischem dichlorathan. *Arch Gewerbepathol Gewerbehyg* 15, 241-252, 1957.
- (59) Schiinborn H, Prellwitz W, Baum P. Consumption coagulation pathology of 1,2-dichloroethane poisoning. *Klin Wochenschr* 48:22824, 1970.
- (60) Sayers RR, Yant WP, Waite CP, Patty FA. Acute responses of guinea pigs to vapors of some new commercial organic compounds: I. Ethylene dichloride. *Public Health Report* 45, 225-239, 1930.
- (61) Oak Ridge National Laboratory (ORNL). Investigations of selected environmental pollutants 1,2-dichloroethane. Oak Ridge, TN: Oak Ridge National Laboratory, 79-105, 1979.
- (62) Bove FJ, Fulcome MC, Klotz JB, Esmart J, Dufficy EM, Savrin JE. Public drinking water contaminant and birth outcomes. *Am J Epidemiol* 141, 850-862, 1995.
- (63) Nouchi T, Miura H, Kanayama M, Mizuguchi O, Takano T. Fatal intoxication by 1,2-dichloroethane – a case report. *Int Arch Occup Environ Health* 54, 111-113, 1984.
- (64) National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Occupational exposure to ethylene dichloride (1,2-dichloroethane). NIOSH. US Department of Health, Education, and Welfare. Washington, D.C., 157, 1976.
- (65) Zhao SF, Zhang XC, Bao YS. The study on the effects of 1,2-dichloroethane on reproductive function. *Chinese J Prevent Med* 23, 199-202, 1989.
- (66) Khubutiya VA. Hematological changes in those working with dichloroethane

- (synopsis). Hyg Sanit (USSR) 29, 125-126, 1964.
- (67) Hogstedt C, Rohlen O, Berndtsson BS, Axelson O. A cohort study of mortality and cancer incidence in ethylene oxide production workers. *British J Industrial Med* 36, 276-280, 1979.
- (68) Cheng TJ, Chou PY, Huang ML, Du ChL, Wong RH, Chen PCh. Increased sister chromatid exchange frequencies in workers with exposure to low level of ethylene dichloride. *Mutat Res* 470, 109-114, 2000.
- (69) Browning E. *Toxicity and Metabolism of Organic Solvents*, 252, Elsevier, Amsterdam, 1965.
- (70) Reitz RH, Fox TR, Ramsey JC, Quast JF, Langvardt P, Watanabe PG. Pharmacokinetics and macromolecular interactions of ethylene dichloride in rats after inhalation or gavage. *Toxicol Appl Pharmacol* 62, 190-204, 1982.
- (71) Reitz RH, Fox TR, Domoradzki JY, Quast JF, Langvardt P, Watanabe PG. Pharmacokinetics and macromolecular interactions of ethylene dichloride: Comparison of oral and inhalation exposure. *Banbury Report* 5, 135-148, 1980.
- (72) Tsuruta H. Percutaneous absorption of organic solvents: 1) Comparative study of the in vivo percutaneous absorption of chlorinated solvents in mice. *Industrial Health* 13, 227-236, 1975.
- (73) Sato A, Nakajima T. Partition coefficients of some aromatic hydrocarbons and ketones in water, blood and oil. *Br J Ind Med* 36, 231-234, 1979.
- (74) Withey JR, Karpinski K. The fetal distribution of some aliphatic chlorinated hydrocarbons in the rat after vapor phase exposure. *Biol Res Preg Perinatol* 6, 79-88, 1985.
- (75) United States Department of Health and Human Services (DHHS). Toxicological profile for 1,2-dichloroethane. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, U.S. DHHS, 1999.
- (76) Withey JR, Colins BT, Collins PG. Effect of vehicle on the pharmacokinetics and uptake of four halogenated hydrocarbons from the gastrointestinal tract of the rat. *J Appl Toxicol* 3, 299-253, 1983.
- (77) D'Souza RW, Francis WR, Bruce RD, Andersen ME. Physiologically based pharmacokinetic model for ethylene dichloride and its application in risk assessment. *Pharmacokinetics in risk assessment-Drinking water and health* 8, 286-301, 1987.
- (78) Mitoma C, Steeger T, Jackson SE, Wheeler KP, Rogers JH, Milman HA. Metabolic disposition study of chlorinated hydrocarbons in rats and mice. *Drug Chem Toxicol* 8, 183-194, 1985.
- (79) Payan JP, Beydon D, Fabry JP, Brondeau MT, Ban M, De Ceaurriz J. Urinary thiodiglycolic acid and thioether excretion in male rats dosed with 1,2-dichloroethane. *J Appl Toxicol* 13, 417-422, 1993.
- (80) Yllner S. Metabolism of 1,2-dichloroethane-14C in the mouse. *Acta Pharmacol Toxicol* 30, 257-265, 1971.
- (81) 厚生労働省. 作業環境管理濃度. 61. 1,2-ジクロロエタン (別名 二塩化エチレン) 厚生労働省告示 192 号, 平成 13 年改正 (昭和 63 年労働省告示第 79 号) .
- (82) 日本産業衛生学会・許容濃度委員会編. 許容濃度提案理由書集 中央労働災害防止協会・東京, pp102-103, 1994 年.
- (83) U.S. Environmental Protection Agency (EPA). Integrated Risk Information System, National Library of Medicine, U.S.EPA, 2002.
- (84) International Agency for Research on Cancer (IARC) monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans.

CAS No. 107-06-2. Vol. 73. p501, Lyon, France, 2001.

(85) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). Documentation of threshold limits values (TLVs) and biological exposure indices (BEIs). Supplement. CAS: 107-06-2. ACGIH, Cincinnati, OH, USA, 2002.

(86) National Toxicology Program (NTP). 9th Report on Carcinogenesis. US Department of Health and Human Services Public Health Service. NTP, 2002.

(87) 全国労働衛生団体連合会編. 有機溶剤健康診断のすすめ方. 緒方正名ほか編. (社)

全国労働衛生団体連合会. 東京, pp219-241, 1990 年.

* 1) Nagano K, Umeda Y, Senoh H, et al. 2006. Carcinogenicity and chronic toxicity in rats and mice exposed by inhalation to 1,2-dichloroethane for two years. J Occup Health 48(6):424-436.

* 2) Zhang Y, Li G, Zhong Y, et al. 2017. 1,2-Dichloroethane induces reproductive toxicity mediated by the CREM/CREB signaling pathway in male NIH Swiss mice. Toxicol Sci 160(2):299-314.

令和6年度 労災疾病臨床研究補助金事業
遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングの方法に関する調査研究
(220101)

1. 個別化学物質の遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングに関する文献調査

19) 1,2-ジクロロプロパン

分担研究者
山本 健也

独立行政法人労働者健康安全機構労働安全衛生総合研究所
化学物質情報管理研究センター

今回の文献調査において得られたヒトの疫学の知見は国内発生事案の続報であり、高濃度ばく露群 ($\geq 1,500$ ppm-yr) での集積発生を報告している。動物試験では2年間ばく露試験の結果として上気道病変の LOAEL として最も低いばく露濃度 15 ppm が報告された。なお ATSDR は雄雌ラットの鼻呼吸上皮過形成の発生率増加に対する BMCL10 値 2.38 ppm を MRL として提案している。本物質で想定されている遅発性疾病は、ヒトにおける胆管がんおよび動物試験での呼吸上皮化生、肝細胞がんなどである。早期健康影響指標については、本物質の刺激性は比較的弱く、また非発がん性の影響の多くは 50ppm 以上のばく露で発生している。

以上のことより、本物質非発がん性の標的影響の評価のみでは遅発性疾病の予防に資することは困難と考えられることから、過剰なばく露が疑われる場合においては肝臓がんに係るスクリーニング項目を一次健康診断で実施することが望ましい。なお、一次健康診断において検査項目の設定が可能な非発がん性の早期健康影響指標の知見に乏しいことから、生物学的モニタリングを含む個人ばく露の正確な評価をすることが推奨される。

A:研究目的

1,2-ジクロロプロパンは金属用洗浄剤、他の製剤の原料・中間体及び中間体含有物として用いられる。本研究では先行調査結果 (B- (1)) を踏まえて 1,2-ジクロロプロパンに関する新たな知見の整理を行った。

B:研究方法

- (1) 1,2-DCP は 2002 年以降に新たに特定化学物質に指定された物質であることから、厚生労働省の化学物質リスク評価事業におけるリスク評価書・有害性評価書 (2013) を基に加筆した。
- (2) 2013 年以降の文献情報については、下記の情報を第二次資料とし、第一次資料を選択、入手した。
 - ・ IARC-mono vol.110
 - ・ ATSDR2021
- (3) National Library of Medicine、PubMed で検索式「78-87-5 [rn] AND (epidemiology OR toxicology OR carcinogen) NOT (measurement method OR determination method OR synthesis OR GC OR GC-MS OR food)」を用いて、先行調査が実施された 2010 年以降に発表されたものに絞り込み、特に健診項目への採用が望まれる健康影響 (新たな有害性や新たなスクリーニングなど) やヒトの研究でばく露の情報等が含まれているものに関する文献の有無および内容について検討した。

C. 研究結果

2. 対象物質名称

名称: 1,2-ジクロロプロパン

別名: 二塩化プロピレン

化学式: $C_3H_6Cl_2$

分子量: 113.0

CAS 番号: 78-87-5

3. 物理化学的性質

外観: 特徴的な臭気のある、無色の液体

引火点 (C.C.): 16°C

比重: 1.16

発火点: 557°C

沸点: 96°C

爆発限界 (空気中): 3.4 ~ 14.5 vol%,

蒸気圧: 27.9 kPa (20°C)

溶解性 (水): 0.26 g/100 ml (20°C)

蒸気密度 (空気=1): 3.9

オクタノール/水分配係数 log Pow : 2.02

融点: -100 °C

換算係数:

1 ppm = 4.62 mg/m³ (25°C)

1 mg/m³ = 0.22 ppm (25°C)

3. GHS 政府分類

急性毒性 (経口)	区分 4
急性毒性 (経皮)	区分に該当しない
急性毒性 (吸入: ガス)	区分に該当しない (分類対象外)

急性毒性 (吸入: 蒸気)	区分 3

急性毒性 (吸入: 粉塵、ミスト)	分類できない

皮膚腐食性/刺激性	区分に該当しない
眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性	区分 2

呼吸器感作性	分類できない
皮膚感作性	区分 1A

生殖細胞変異原性	区分 2
発がん性	区分 1A

生殖毒性	区分 2
特定標的臓器毒性 (単回暴露)	区分 1 (血液系、 肝臓、腎臓)、区 分 3 (麻酔作用)

特定標的臓器毒性 (反復暴露)	区分 1 (血液系、 肝臓、腎臓)、区 分 2 (呼吸器)

誤えん有害性	分類できない

誤えん有害性	分類できない

誤えん有害性	分類できない

4. 用途

金属用洗浄剤、他の製剤の原料・中間体及び中間体含有物

4. 健康影響

[体内動態 (吸収、分布、代謝、排泄)]

ア 吸収

・ 1,2-ジクロロプロパンの吸収について定

量的なデータは得られていない。なお、ラットに 14C-1,2-ジクロロプロパンを経口投与及び吸入ばく露した実験で、投与後 24 時間以内にいずれの場合も 70%以上が尿及び呼気中に排泄されていることから、経口投与では胃腸から、吸入ばく露では肺から容易に吸収されると考えられる 24)。

イ 分布

・ラットに 14C-1,2-ジクロロプロパン 1、100mg/kg を経口投与した実験で、投与後 24 時間以内に投与量の 80~90%が排泄され、7.1~10.6%が組織及び屠体に残存していた。投与 48 時間後に体内から検出された放射能は多くの組織や器官に分布していたが、中でも肝臓での放射性濃度が最も高かった。ラットに 14C-1,2-ジクロロプロパン 5、50、100ppm (23.3、233、466mg/m³) を 6 時間吸入ばく露した実験では、血中の放射性濃度はばく露開始から 4 時間後に最高値 (0.06、1.00、4.55 μ g/g 血液) に達した。ばく露終了後 2 時間以内に検出限界値以下になり、血中からは速やかに排出された 24)。

ウ 代謝

・ラットに 1,2-ジクロロプロパンを経口投与及び吸入ばく露した実験では、尿中に、N-アセチル-S-(ヒドロキシプロピル)-L-システイン、N-アセチル-S-(2-オキソ-プロピル)-L-システインと N-アセチル-S-(1-カルボキシエチル)-L-システインの 3 つのメルカプツール酸が同定された 24)。また、ラットでは、1,2-ジクロロプロパンは 1-クロロ-2-ヒドロキシプロパンから 1,2-エポキシプロパン、さらにプロペンジオール、乳酸塩へと代謝され、二酸化炭素とアセチル Co-A になることが報告されている。アセチル Co-A は TCA サイクルに入り二酸化炭素に代謝され、あるいはさらに様々な生合成経路へと利用される。1-クロロ-2-ヒドロキシプロパンは別経路で β -クロロラクトアルデヒドから β -クロロ乳酸に代謝されと考えられている 24)。1,2-ジクロロプロパンは、ヒトチトクローム P-450 IIE1(ヒト CYP 2

E1)により代謝され、グルタチオン(GSH)抱合体になる 41)。

エ 排泄

・1,2-ジクロロプロパンは酸化およびグルタチオン抱合をうけ、尿中にメルカプツール酸として排泄される。ラットに 1,2-[1-14C]ジクロロプロパン 0.8mg を強制経口投与した実験で投与 24 時間後に尿中には 50.2% (以下いずれも雌雄の平均値) がメルカプツール酸として、呼気中には 19.3% が二酸化炭素として、また 23.1%がその他の揮発性物質として排出され、糞中には 4.4%が排泄された。投与 4 日目には皮膚に 1.7%、屠体には 3.7%が残留していた 24)。また、ラットに 14C-1,2-ジクロロプロパン 5、50、100ppm (23.3、233、466mg/m³ 相当) を 6 時間吸入ばく露した実験では、急速な吸収、代謝、排泄がみられ、投与開始から 48 時間後には、尿中に 55~65%がメルカプツール酸として、呼気中には 16~23%が二酸化炭素として排泄された。糞中には 6.3~9.7%、屠体には 5.8~10%がみられ、性差は認められなかった 24)。

(1) 実験動物に対する毒性

ア 急性毒性

致死性

実験動物に対する 1,2-ジクロロプロパンの急性毒性試験の結果次頁表に記載する。

健康影響

・急性ばく露による影響として、中枢神経抑制、眼と気道の刺激性がみられた 5,20)。

・吸入ばく露による影響として、肝臓に小葉中心性肝細胞壊死および脂肪変性、腎尿管上皮の脂肪沈着がみられた 23, 24)。

・吸入急性ばく露により、血漿 GOT および GPT レベルの増加がみられた 5, 23)。

・マウスに 1,022~5,538ppm 濃度の吸入ばく露(ばく露時間不明)により、興奮、協調運動失調がみられ、続いて緩慢、筋弛緩、間代性痙攣、正向反射の消失がみられた 25)。

・経口投与による影響として、流涎、流涙、呼吸困難、運動性低下、昏睡、胃腸の出血、

	ラット	マウス	ウサギ
吸入、LC ₅₀	300 ppm (8h) ⁴⁾ 2,000 ppm (4h) ^{4, 28)} >2,200 ppm (7h) ^{4, 28)} 3,000 ppm (8h) ^{20, 24)} 2,000～3,000ppm (8h) ²⁵⁾ 9,400 mg/m ³ (8h) ²³⁾ 14,000 mg/m ³ (8h) ^{23, 26)}	720 ppm (10h) ^{20, 24)} 2,256 mg/m ³ (10h) ^{4, 23)}	情報なし
経口、LD ₅₀	487 mg/kg bw ²⁰⁾ 1,700～2,100 mg/kg bw ²⁴⁾ 1,900 mg/kg bw ^{4, 22)} 1.9 mL/kg bw ²⁰⁾ 1,942 mg/kg bw ²³⁾ 1,947 mg/kg bw ²⁶⁾ 2 mL/kg bw ⁵⁾ 1,380～2,300 mg/kg bw ²⁵⁾ 2,196 mg/kg bw ^{23, 28)} 2,890 mg/kg bw ^{4, 28)}	860 mg/kg bw ^{23, 24, 28)} 960 mg/kg bw ^{4, 23, 28)}	情報なし
経皮、LD ₅₀	>2,000 mg/kg bw ⁴⁾ 9 mL/kg bw ⁵⁾ 10,430 mg/kg bw ²⁵⁾	情報なし	8,750 mg/kg bw ^{22, 26)} 8,750 uL/kg bw ^{4, 20)} 10,115 mg/kg bw ^{23, 28)} 10,200 mg/kg bw ²⁵⁾
腹腔内、LD ₅₀	230 mg/kg bw ^{4, 28)} 1,100 mg/kg bw ^{23, 28)}	情報なし	情報なし

溶血性貧血、肝臓および腎臓の障害がみられた 23, 24)。

・イヌに 250 mg/kg 以上の用量の経口投与で消化管の刺激性がみられた。580 mg/kg で尿細管上皮細胞の腫大と曲尿細管の脂肪変性、5,800 mg/kg で協調運動失調、昏睡、死亡がみられた。死亡例の剖検で肺、腎臓、膀胱のうっ血、胃と気管の出血、肝臓と腎臓の脂肪変性がみられた 25)。

イ 刺激性及び腐食性

・ウサギの皮膚への適用(0.5 mL²⁸⁾)により軽度の刺激性を示した 24,25,28)。

・ウサギの皮膚への適用により刺激性はみられなかった 28)。

・ウサギの皮膚への 0.01 ml の適用により刺激はみられなかった 23)。

・ウサギの眼に 500 mg²⁴⁾もしくは 0.1 mL²⁵⁾点眼により中等度の刺激性を示した。

・ウサギの眼に 500 mg²⁸⁾もしくは 500 mL²³⁾の点眼により軽度の刺激性を示した。

・ウサギの眼に 50 μg の点眼により軽度の刺激性を示した 28)。

・モルモットにおいて 2,000 ppm 濃度での長時間ばく露により、眼瞼および結膜の浮腫がみられた 25)。

ウ 感作性

・マウスを用いた LLNA 法で陰性であった。<GLP 対応試験>28)。

・モルモット maximization test にて皮膚感作性は陽性であった(詳細不明)20)。

・呼吸器感作性については、調査した範囲内で情報が得られなかった。

エ 反復投与毒性（生殖・発生毒性、遺伝毒性/変異原性、発がん性は除く）

吸入ばく露

・雌雄の F344/DuCrIj(Fischer) ラット (10 匹/群)に 1,2-ジクロロプロパン 0、125、250、500、1,000、2,000 ppm の濃度で1日6時間、5日/週、13週間全身吸入ばく露した。125 ppm 以上で鼻腔の呼吸上皮の過形成および嗅上皮の萎縮を濃度依存的に認めた。500 ppm 以上の群で溶血性貧血、肝臓の絶対および相対重量の増加を認め、脾臓におけるヘモジデリン沈着を認めた。1,000 ppm 以上の群で体重の低値、脾臓および骨髓の造血能の上昇、γ GTP 活性の増加を認めた。2,000 ppm 群で摂餌量の低下、脾臓の相対重量の増加、ビリルビンの増加、小葉中心性肝細胞の腫脹、副腎の脂肪変性を認めた。<GLP 対応試験>29, 36)。

・雌雄 F344 系ラット(10 匹/群)に 1,2-ジクロロプロパン 0、15、50、150 ppm を6時間/日、5日/週の頻度で、13週間吸入ばく露した。雌雄の15 ppm以上の群に鼻腔呼吸上皮の肥厚、50 ppm以上の群に嗅上皮の変性、150ppm 群に体重増加抑制が認められ

た 24)。<GLP 対応試験>。製品評価技術基盤機構のリスク評価書 24)および OECD SIDS28)は鼻腔呼吸上皮の肥厚は毒性学的に意義のある変化とせず、NOAEL は 15 ppm (70.5 mg/m³) と判断した。また、ACGIH20)および IPCS22)では NOEL を 15 ppm と判断した。

・ラットに 53.7 ppm の濃度で 6 時間/日、5 日/週、6 週間の吸入ばく露により肝臓の相対重量の増加を、同様に 12 週間のばく露で腎臓および肝臓の相対重量の増加がみられた 25)。

・雌雄の B6C3F₁ 系マウス(10 匹/群)に 1,2-ジクロロプロパン 0、15、50、150 ppm を 6 時間/日、5 日/週の頻度で、13 週間吸入ばく露した。雄の 15 ppm 群で赤血球数、ヘモグロビン濃度およびヘマトクリット値の減少、雄の 150 ppm 群で赤血球数、ヘモグロビン濃度の減少がみられた。これらの結果について、著者らは、雄にみられた赤血球関連の変化に用量依存性が認められないことから、1,2-ジクロロプロパンに由来する変化ではないと考察し、NOAEL は 150 ppm であると結論している。<GLP 対応試験>20,24,28)。

・雌雄の B6D2F₁/CrJ マウス(10 匹/群)に 1,2-ジクロロプロパン 0、50、100、200、300、400 ppm の濃度で 1 日 6 時間、5 日/週、13 週間吸入全身ばく露した。300 ppm 群の雄 2 匹、400 ppm 群の雄 6 匹、雌 1 匹が死亡した。雄の全投与群、雌の 300 ppm 以上の群で赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値等、貧血パラメータに変化がみられた。雌雄の 300 ppm 以上の群で肝臓重量の増加、鼻腔では、嗅上皮の壊死、萎縮及び呼吸上皮化生が、肝臓に小葉中心性の肝細胞の腫脹、心臓にすり硝子状変化が認められた。雌の 300 ppm 以上の群の骨髄には造血亢進が、脾臓には髄外造血の亢進がみられた。雄の 400 ppm 群、雌の 300 ppm 以上の群で前胃の過形成がみられ、雌雄の 400 ppm 群で脾臓には巨核球の増加がみられた。LOAEL は雄の血液学的変化に

より 50 ppm であった。<GLP 対応試験>37)。

・マウスに 53.7 ppm の濃度で 6 時間/日、5 日/週、12 週間の吸入ばく露により、軽度から中等度のびまん性肝細胞腫大がみられた 25)。

・雌雄の New Zealand White 系ウサギ(7 匹/群)に 1,2-ジクロロプロパン 0、150、500、1000 ppm を 6 時間/日、5 日/週の頻度で、13 週間吸入ばく露した。雄の 150 ppm 以上の群および雌の 500 ppm 以上の群で赤血球の減少、雌雄の 500 ppm 以上の群でヘモグロビン濃度およびヘマトクリット値の減少、網状赤血球の増加、骨髄過形成がみられた。また、雄の 1000 ppm 群で嗅上皮の変性、雌雄の 1000 ppm で骨髄におけるヘモジデリン貧食マクロファージの増加がみられた。LOAEL は 150 ppm であった。<GLP 対応試験>20,24,28)。

・上述のマウス、ラットおよびウサギの 13 週試験の予備試験として、6 時間/日、2 週間吸入ばく露試験(ばく露 9 日)を実施した。雌雄の F344 系ラット(5 匹/群)および雄 New Zealand White ウサギ(5 匹/群)に 1,2-ジクロロプロパン 0、100、300、1,000 ppm、雌雄のマウス(5 匹/群)に 0、30、100、300 ppm の濃度でばく露した。ラットにおいて、すべてのばく露群で体重の低値を認め、100 ppm 以上で嗅上皮の変性を認めた。マウスにおいて、雌雄の 300 ppm で肝臓の障害を認め、さらに雄の 300 ppm および雌の 100 ppm 以上で嗅上皮の変性を認めた。ウサギでは、1,000 ppm にて嗅上皮の変性を認めた 9)。

・イヌ、ウサギ、モルモット、ラットに 1,2-ジクロロプロパン 1,000~2,200 ppm 濃度で 7 時間/日、ほぼ 5 日/週の頻度でばく露した。2200 ppm 濃度のばく露により、実験に供したウサギ(4 匹)、モルモット(16 匹)、ラット(20 匹)およびマウス(11 匹)のほとんどは、8 回のばく露までに死亡した。1600 ppm 濃度の 5 回のばく露では、ウサギ(2 匹)、モルモット(10 匹)およびラット(13

匹)の内、ウサギ1匹を除き全例生存した。1500 ppm 濃度の35回のばく露により、ウサギ(4匹)およびモルモット(18匹)の多くは生存したが、ラット(18匹)については半数弱の動物が死亡した。1000 ppm 濃度にイヌ(9匹)、ウサギ(4匹)、モルモット(12匹)およびラット(39匹)を長期間の反復ばく露を実施したが、イヌ、モルモット、ラットは、それぞれ22回、96回、6回のばく露後に死亡がみられたが、多くの動物は100回のばく露以降も生存した。マウスは、1000 ppm 濃度のばく露では4時間の単回ばく露においても全例(26匹)死亡した。死亡した動物において、肝臓および腎臓の脂肪変性、肝臓の凝固壊死等がみられた。また、ラットで副腎のリポイド枯渇、モルモットで副腎の広域の壊死を認めた(33)。

・ラット(49匹)、モルモット(32匹)およびイヌ(5匹)に1,2-ジクロロプロパン 400 ppmを7時間/日、5日/週、128~140回ばく露した。ラットにおいて体重増加抑制を認めたが、その他の動物種では臨床症状を認めなかった。ばく露の影響によると考えられる病理組織学的変化はみられなかった。C57系マウス(16匹)を1~12回、400 ppmの濃度にて7時間/日のばく露を実施し、病理組織学的検索をしたところ、肝臓および腎臓の脂肪変性がみられた。C3H系マウス(80匹)に1,2-ジクロロプロパンを400 ppmの濃度で4-7時間/日のばく露を37回実施したところ、3匹の動物のみが生存した。生存動物では肝細胞がんがみられた。死亡動物では、肝臓のうっ血、脂肪変性、小葉中心性の凝固壊死、腎臓の脂肪変性をみとめた(34)。

経口投与

・雌雄のF344系ラット(5匹/群)に1,2-ジクロロプロパン 0、125、250、500、1,000、2,000 mg/kg/日を14日間強制経口投与した。1000 mg/kg/日群以上で体重増加抑制がみられ、2000 mg/kg/日群では全例が死亡した。また、2000 mg/kg/日で腎臓髄質の赤色化がみられた。(13週投与試験の濃度設

定試験) <GLP 対応試験>(21)。

・雌雄のF344系ラット(10匹/群)に1,2-ジクロロプロパン 0、60、125、250、500、1,000 mg/kg/日を5日/週の頻度で、13週間強制経口投与した。500 mg/kg/日群で雄に体重増加抑制がみられ。半数が死亡した。また、1,000 mg/kg/日で雌雄の全数死亡、肝臓にうっ血、雌では小葉中心性肝細胞壊死がみられた。NOAELは250 mg/kg/日であった。(2年間投与試験の濃度設定試験) <GLP 対応試験>(21)。

・雄のSD系ラット(15~16匹/群)に1,2-ジクロロプロパン 0、100、250、500、750 mg/kg/日を5日/週の頻度で13週間強制経口投与した。100 mg/kg/日以上群で体重増加抑制および溶血性貧血がみられた。さらに250 mg/kg/日以上群でヘマトクリット値およびヘモグロビン濃度の減少、ビリルビン濃度の増加、肝臓および腎臓におけるグルタチオン濃度の増加、肝臓および脾臓の相対重量の増加、500 mg/kg/日以上群で中枢神経抑制、精上皮の変性、精子数の減少および精巣上体管腔の変性精原細胞の増加が認められ、500 mg/kg/日群では13週間で半数以上が死亡した。また、750 mg/kg/日では10日以内に半数以上が死亡した。LOELは100 mg/kg/日であった(40)。

・雄のSD系ラット(6~8匹/群)に1,2-ジクロロプロパン 0、100、250、500、1000 mg/kg/日を10日強制経口投与し、1、5、10日目に剖検を実施した。500 mg/kg/日以上群で、1日目から中枢抑制を、5日目から溶血性貧血を、10日目に体重増加抑制を認めた(24)。

250 mg/kg/日群で中枢抑制、体重低下、renal nonprotein sulfhydryl(NPS)の増加を認め、500 mg/kg/日以上で肝臓の形態学および酵素学的影響を認めた(20)。ACGIHおよびIPCSはNOELを100 mg/kg/日と判断した(20,22)。OECD,SIDSは、NOAELを100 mg/kg/日と判断した(28)。DFGは、肝臓への影響(小葉中心性壊死)を100 mg/kg/日以上群に認めている(23)。

・雌雄 B6C3F 1 系マウス(5 匹/群)に 1,2-ジクロロプロパン 0、125、250、500、1,000、2,000 mg/kg/日を 14 日間強制経口投与した。500 mg/kg/日以上用量群で死亡がみられた。投与群の動物で腎臓髄質の赤色化がみられた<GLP 対応試験> (13 週間投与試験の濃度設定試験) 21)。

・雌雄の B6C3F 1 系マウス(10 匹/群)に 1,2-ジクロロプロパン 0、30、60、125、250、500 mg/kg/日を 5 日/週の頻度で、13 週間強制経口投与した。500 mg/kg/日群まで投与に関連する症状の発現および病理組織学変化はなかった。<GLP 対応試験> (2 年間投与試験の濃度設定試験) 21)。OECD SIDS では、本試験の NOAEL を 500 mg/kg/日と評価した 28)。

・雌雄の F344 系ラット(10 匹/群)に 1,2-ジクロロプロパン 0、300、500 mg/kg/日を 14 日間強制経口投与した。雌雄の 300 mg/kg/日以上群で投与 1 時間後に流涙、嗜眠などの一過性の影響がみられ、肝臓および腎臓の相対重量の増加、肝臓に肝細胞の小葉中心性肝細胞核小体明瞭化、変性および壊死が、雄に体重増加抑制、脾臓の相対重量の減少が認められた 22, 23, 24)。

・雌のウサギ(2 匹/群)に 1,2-ジクロロプロパン 0、250、500、1,000 mg/kg/日を 13 日間強制経口投与した。250 mg/kg/日以上群で体重増加抑制がみられ、500 mg/kg/日以上群で死亡および肝臓の壊死がみられた 23,28)。OECD SIDS では、本試験の NOAEL を 500 mg/kg/日と評価した 28)。

[神経毒性]

・雌雄 F344 系ラット(15 匹/群)に 1,2-ジクロロプロパン 0、20、65、200 mg/kg/日を 5 日/週の頻度で、13 週間強制経口投与し、神経系に対する影響を検討した。すなわち、投与期間中の 1 ヶ月毎に運動活性や後肢の握力測定等の神経機能への影響を検討するとともに投与終了時に神経組織病理検索を実施した。65 mg/kg/日以上群で体重増加抑制がみられたが、神経毒性に関連する影響はみられなかった。NOAEL は 20

mg/kg/日であった。<GLP 対応試験>28)。

・雌雄の F344 系ラット(10 匹/群)に 1,2-ジクロロプロパン 0、300、500 mg/kg/日を 14 日間強制経口投与した。自発運動量および総合機能観察 (行動における異常反応、痙攣、振戦の発現、知覚機能等) を評価した。検討した項目には影響はみられなかった 22)。

オ 生殖・発生毒性

吸入ばく露

・情報なし

経口投与/経皮投与/その他の経路等

・雌雄の SD 系ラット(30 匹/群)に 1,2-ジクロロプロパン 0、0.024、0.1、0.24 %濃度で交配の 10 週間前から 2 世代にわたり飲水投与した。親動物では、全世代の 0.1%以上の群で対照群に比較して飲水量が減少し、それに伴い、体重増加抑制がみられた。0.24%群では、児動物に関して、生後 21 日までの授乳期間中に出生児の体重低値と死亡率の増加がみられたが、母動物への毒性による二次的影響と考えられた。交配率、妊娠率、生存出生児数、死産率に被験物質投与による影響はみられなかった。親動物の NOAEL を 0.024%(雄：18 mg/kg/日、雌：38 mg/kg/日相当)、児動物の NOAEL は 0.1%(121 mg/kg/日相当)であり、生殖毒性の NOAEL は、0.24%(250 mg/kg/日相当)としている 24)。<GLP 対応試験>

DFG では、親動物の NOAEL を 25mg/kg/日(0.024%)、児動物の NOEL を 100mg/kg/日(0.1%)、生殖毒性の NOEL を 190mg/kg/日(0.24%)と評価している 23)。ACGIH および IPCS は、親動物の NOAEL を 0.024%、生殖毒性の NOAEL を 0.1%と評価している 20,22)。OECD SIDSでは、親動物および児動物の NOAEL を 0.1%、生殖毒性の NOAEL を 0.24%と評価した 28)。

・SD 系ラット(30 匹/群)の妊娠 6~15 日に 1,2-ジクロロプロパン 0、10、30、125 mg/kg/日を強制経口投与し、妊娠 21 日に帝王切開した。125 mg/kg/日群の母動物で摂餌量減少、体重増加抑制、飲水量増加、

中枢神経系の抑制、貧血等がみられ、同群の胎児で、母動物の二次的影響とみられる頭蓋骨骨化の遅延がみられたが、催奇性は認められなかった。〈GLP 対応試験〉20,22,24,28)。OECD SIDS は、母動物および胎児毒性の NOAEL を 30 mg/kg/日と評価している 28)。ACGIH および IPCS は、母動物および胎児毒性の NOEL を 30 mg/kg/日と評価している 20,22)。

・ New Zealand White 系ウサギ(18 匹/群)の妊娠 7～19 日に 1,2-ジクロロプロパン 0、15、50、150 mg/kg/日を強制経口投与し、妊娠 28 日に帝王切開した。150 mg/kg/日群の母動物で摂餌量減少、体重増加抑制、貧血がみられ、同群の胎児で、母動物の二次的影響とみられる頭蓋骨骨化の遅延がみられたが、催奇性は認められなかった〈GLP 対応試験〉20、22、23、24,28)。OECD SIDS は、母動物毒性および胎児毒性の NOAEL を 50 mg/kg/日と評価している 28)。ACGIH および IPCS は、母動物および胎児毒性の NOEL を 50 mg/kg/日と評価している 20、22)。

カ 遺伝毒性 (変異原性)

・ バクテリアを用いた in vitro 試験では、塩基対置換型変異を惹起しやすいとされるネズミチフス菌 TA100 および TA1535 株による復帰突然変異試験で、S9 添加の有無に関わらず陽性であったが、フレームシフト変異を惹起しやすいとされる TA98、TA1537 株については S9 添加の有無に係らず陰性であった 24)。

・ F344 系ラットにラベルした 1,2-ジクロロプロパンを用いた実験では、7 時間の吸入ばく露により、摘出した肝臓 DNA 中の放射活性の 11%がヌクレオチド付加物として認められた。また F344 系ラットにラベルした 1,2-ジクロロプロパンを 0.94、7、255 mg/kg で単回経口投与して 6 時間後の肝臓 DNA 中の共有結合係数はそれぞれ 2.2、1.7、0.3 であった。この共有結合係数は発がん物質のアフラトキシン B1 の 1/1,000 分のレベル以下であった 23)。

キ 発がん性

吸入ばく露

・ 雌雄の F344/DuCrj(Crlj)(Fischer) ラット (50 匹/群)に 1,2-ジクロロプロパン 0、80、200、500 ppm の濃度で 1 日 6 時間、5 日/週の頻度で 104 週間全身吸入ばく露した。生存率と体重には、ばく露群と対照群の間に有意な差は認められなかった。500 ppm 群の最終体重は、対照群に比べて、雄で 11%、雌で 8%低下した。雌雄ともに 500 ppm で鼻腔の乳頭腫の有意な増加 (雄：0/50、0/50、3/50、15/50、雌：0/50、0/50、0/50、9/50) を認めた。また、雄の 80 および 200 ppm 群で鼻腔に神経上皮腫を認め、統計的に有意な差(0/50、2/50、1/50、0/50)はみられなかったが、ヒストリカルコントロールに全く認められないことから、ばく露に起因すると判断された。これらを合わせた鼻腔腫瘍の発生数を合計すると(0/50、2/50、4/50、15/50)であった。非腫瘍病変として、すべての投与群において鼻腔の移行上皮の過形成を認め、雄の 200 ppm 以上および雌の 500 ppm 群で扁平上皮細胞の過形成を認めた。呼吸上皮において扁平上皮化生および炎症像、および嗅上皮の萎縮がすべての投与群で認められた 30)。また、本がん原性試験の報告書 29)では、1,2-ジクロロプロパンには、雌雄に鼻腔腫瘍の発生増加が認められ、雌雄ラットに対するがん原性を示す証拠であると結論している。〈GLP 対応試験〉。

・ 雌雄の B6D2F1/Crlj マウス(50 匹/群)に 1,2-ジクロロプロパン 0、32、80、200 ppm の濃度で 1 日 6 時間、5 日/週の頻度で 104 週間吸入全身ばく露した。生存率と最終体重には 1,2-ジクロロプロパンの影響はみられなかった。雄にハーダー腺の腺腫の発生数の増加 (1/50、2/50、3/50、6/50) が認められた。また、雌に細気管支-肺胞上皮がんを含む肺腫瘍の発生数の増加 (細気管支-肺胞上皮がん + 細気管支-肺胞上皮腺腫：2/50、4/50、5/50、8/50) が認められた。この他、雄では、肺に細気管支-肺胞上皮がん

を含む肺腫瘍の増加（細気管支-肺胞上皮がん＋細気管支-肺胞上皮腺腫：9/50, 18/50, 14/50, 18/50）が認められたが、濃度依存的増加が認められないことからばく露との関連は明らかでなかったとしている。さらに、雄の脾臓に血管腫と血管肉腫を合わせた発生数の増加（0/50, 4/50, 3/50, 6/50）が認められたが、ヒストリカルコントロールの上限値であることから、ばく露との関連は明らかでなかったとしている。肝臓には腫瘍性病変、非腫瘍性病変の増加とも認められなかった。腎臓では雄の全投与群で重量増加、尿細管の好塩基性変化及び鉍質沈着の増加がみられた。本がん原性試験報告書は、1,2-ジクロロプロパンには、雄にハーダー腺の腺腫の発生増加が認められ、雄マウスに対するがん原性を示唆する証拠があると、および、雌に細気管支-肺胞上皮がんを含む肺腫瘍の発生増加が認められ、雌マウスに対するがん原性を示す証拠であると結論した。〈GLP 対応試験〉38)。

経口投与/経皮投与・その他の経路等

・F344 系ラット(50 匹/群)の雄に 0、62、125 mg/kg/日、雌に 0、125、250 mg/kg/日を 5 日/週の頻度で 103 週間強制経口投与した。250 mg/kg/日群の雌で死亡率の増加がみられた。雌雄の高用量群で体重の低値を認めた。雌の高用量群で、肝臓に明細胞変化(clear-cell change)および壊死を認めたが、肝腫瘍の発生頻度の増加は認められなかった。雌の低用量群に乳腺の過形成が増加した(対照群 10/50、低用量群 20/50)が、線維腺腫の増加と生存率の低下のために、高用量群の発生率は 1/50 であった。雌の乳腺において用量依存性の腺がんの増加(1/50, 2/50, 5/50)が認められた。雌の高用量群において乳腺線維腺腫の発生頻度の低下(15/50, 20/50, 7/50)がみられた<GLP 対応試験>21)。NTP は、1,2-ジクロロプロパンの発がん性について、雄では発がん性の証拠はない(no evidence of carcinogenicity)とし、雌では不確実な証拠(equivocal evidence of carcinogenicity)21)と結論づけ

ている 21)。IARC は、本試験結果から雌の発がん性については結論を引き出せない(inconclusive)とし、雄に対しては影響が認められなかったとしている 5)。また、IARC の報告書に、「ワーキンググループは、雌の高用量群の低い生存率、および 5 匹にみられた乳腺腺腫の内 3 匹については、病理学者が細胞成分が豊富な線維腺腫(fibroadenoma)の変異型もしくは腺線維腫(adenofibroma)として診断するようなグレードの低い悪性腫瘍であると注釈した。」との記載がある 5)。製品評価技術研究機構の初期評価リスク書では、ラットでは発がん性を示す証拠は示されていないと評価されている 24)。OECD SIDS は、雌マウスの乳腺の腺がんについて不確実な証拠(equivocal evidence)と結論づけている 28)。

・雌雄の B6C3F 1 系マウス(50 匹/群)に 1,2-ジクロロプロパン 0、125、250 mg/kg/日を 5 日/週の頻度で 103 週間強制経口投与した。250 mg/kg/日群の雌で死亡率の増加がみられた。雌雄において、肝細胞腺腫(雄：7/50, 10/50, 17/50、雌：1/50, 5/50, 5/50)および肝細胞がん(雄：11/50, 17/50, 16/50、雌：1/50, 3/50, 4/50)の発生頻度の増加がみられた。雄の 250 mg/kg/日および雌の 125 mg/kg/日以上群で肝細胞腺腫と肝細胞がんを合算した発生率の有意な上昇がみられた(雄：18/50, 26/50, 33/50、雌：2/50, 8/50, 9/50)。<GLP 対応試験>21)。NTP は、マウスの肝細胞がん、主に肝細胞腺腫の発生率の増加に基づいて、1,2-ジクロロプロパンの発がん性についてある程度の証拠(some evidence)があると結論づけた 21)。IARC は、雌雄のマウスにおいて肝細胞がんの用量相関のある発生率の増加が認められたとしている 5)。IPCS および DFG も、同様に雌雄のマウスで肝臓の腫瘍(neoplasms)の発生率の増加を認めている 22,23)。製品評価技術研究機構の初期評価リスク書では、肝細胞腺腫および肝細胞がん発生率の有意な増加がみられたと評価されている 24)。

F344 ラットの群（各群 10 匹/性別）を、1,2-ジクロロプロパン（純度 99.94%）を全身吸入により、13 週間（週 5 日、1 日 6 時間）にわたり、濃度 0、15、50、または 150 ppm で曝露した。曝露に関連する死亡や明らかな毒性症状は認められなかった。鼻粘膜の過形成は、0、15、50、150 ppm でそれぞれ 10 匹中 0 匹、9 匹中 2 匹、10 匹中 5 匹、10 匹中 9 匹の雄と、10 匹中 0 匹、10 匹中 3 匹、10 匹中 7 匹、10 匹中 9 匹の雌で観察された。50 および 150 ppm に曝露されたラットにおいて、嗅覚粘膜の軽度な変性が観察され、150 ppm に曝露された雄において喉頭の炎症が認められた。結果として上気道病変の LOAEL として 15 ppm が特定された*1)。

6D2F1 マウスに DCP を吸入ばく露（13 週間の試験では 50、100、200、300、400ppm (v/v)、2 年間試験では 32、80、200ppm (v/v)）した結果、13 週間試験で 300ppm 以上曝露群では死亡が確認され、溶血性貧血および肝臓、前胃、心臓の病変が観察された。2 年間曝露群では、雌の気管支肺胞腺腫と癌の合併発症率を有意に増加させた。非腫瘍性病変として、嗅上皮の萎縮と呼吸上皮化生、および鼻腔の粘膜下腺の呼吸上皮化生が増加した*2)。

（2）ヒトへの影響（疫学調査及び事例）

ア 急性毒性

- ・多量な経口摂取(50 mL、組成不明)により精神錯乱、ショック、昏睡、心臓麻痺を示し、死に至った。肝臓の壊死が認められた 20,23, 24)。

- ・経口摂取により播種性血管内凝固 (DIC) 症候群および中枢神経系、肝臓、腎臓機能への影響がみられた 22,26)。

- ・3 例の症例報告（経口 1 例、吸入 1 例、吸入および経皮 1 例）では、急性腎障害、急性肝障害、溶血性貧血、播種性血管内凝固がみられ、うち 1 例の腎生検では急性尿細管壊死がみられており、ばく露経路の違いに係わらずこれらの所見は同様であった 26)。

- ・皮膚および粘膜に対する刺激性を示すほか、頭痛、目まい、流涙、貧血がみられた 25)。

- ・自動車と汽車の衝突事故で 1,2-ジクロロプロパンを含む液体（o-ジクロロベンゼン：1,2-ジクロロプロパン：二塩化エチレン＝4：2：1）300 ガロンが流失し、24 時間以内に 7 人が死亡し、6 人が上下気道上皮の障害、肺の水腫および気腫、気管支炎、頻脈で入院し、その内 3 人が死亡した 25,26)。

- ・自殺目的で経口摂取により門脈圧亢進を伴う肝臓毒性がみられた 20, 22, 24,25,26,28)。

- ・1,2-ジクロロプロパンを含む脱色剤の誤飲により、2 日後に腎臓障害および利尿作用を、4 日後に溶血性貧血を示し、7 日後に敗血症性ショックで死亡した 20, 22, 24)。

- ・1,2-ジクロロプロパン 60%を含む溶剤の吸入により、食欲不振、腹痛、夜間の発熱、急性の肝臓および腎臓障害、溶血性貧血および血栓を認めた 20,22,24)。

- ・1,2-ジクロロプロパン 90%を含む洗浄剤 180 ml を自殺目的で経口摂取し、肝臓および腎臓の機能低下および血液凝固障害を示し、48 時間後に死亡した 28)。

- ・1,2-ジクロロプロパン 35～40%を含む溶液に事故により衣類に付着させ、その後 6 時間の間、吸入と経皮ばく露することにより、頻脈性不整脈、高カリウム血症、急性乏尿性腎不全、肝細胞壊死、横紋筋融解症および血液凝固障害がみられた 28)。

- ・NIOSH は、1,2-ジクロロプロパンの急性中毒を防止するために、IDLH(Immediately dangerous to Life or Health:生命と健康にただちに危険な濃度：労働者に対する急性中毒の指標値)として 400 ppm を勧告している 16)。

イ 刺激性及び腐食性

- ・事故で顔に浴びた作業員で、眼に刺すような痛みが数時間継続し、角膜の一部に障害が発生したが、すぐに回復した 25)。

- ・1,2-ジクロロプロパンを含む混合溶剤(10

～40%)に4年間作業中にばく露した10人の塗装工および金属加工作業員に手の甲や指に痒みを伴う紅斑、浮腫および小疱の症状を示した皮膚炎を認めた20, 22, 24)。

- ・プラスチック工場では1,2-ジクロロプロパン(7.4%)とメチルシリコンオイルの混合エアロゾルに6年間ばく露した作業員に手足の皮膚炎を認めた5,24,26)。

- ・ベークライトの部品生産工場では1,2-ジクロロプロパン(7.4%)とメチルシリコンオイルの混合エアロゾルにばく露した作業員に手足の皮膚炎を認めた5,24,26)。

- ・皮膚に対して穏やかな刺激性を有する26)。

ウ 感作性

- ・1,2-ジクロロプロパンを含む混合溶剤(10-40%)に4年間作業中にばく露し、皮膚炎を認めた10名の塗装工および金属加工作業員で、2%以上の1,2-ジクロロプロパンを用いたパッチテストの結果、全員に陽性反応を示した20,23,24)。

- ・プラスチック工場では1,2-ジクロロプロパン(7.4%)とメチルシリコンオイルの混合エアロゾルにばく露し、皮膚炎を認めた作業員に1,2-ジクロロプロパンを用いたパッチテストを実施した結果、陽性を示した20,22,24)。

- ・ベークライトの部品生産工場では1,2-ジクロロプロパン(7.4%)とメチルシリコンオイルの混合エアロゾルにばく露し、皮膚炎を認めた作業員に1,2-ジクロロプロパンを用いたパッチテストを実施した結果、陽性を示した20,22,24)。

エ 反復ばく露毒性(生殖・発生毒性、遺伝毒性、発がん性は除く)

- ・1,2-ジクロロプロパンを含む染み抜き剤の吸入(乱用)により、1ヶ月後に嘔吐、腹痛、斑状出血、血尿を認め、回復後の再吸入により、乏尿、鼻出血、血尿、子宮出血、結膜出血、重度の腎障害、急性肝障害、溶血性貧血、血栓、尿細管壊死を認めた20, 22, 24)。

オ 生殖・発生毒性

- ・調査した範囲では、報告は得られていない。

カ 遺伝毒性

- ・調査した範囲では、報告は得られていない。

キ 発がん性

- ・オフセット校正印刷会社にて1,2-ジクロロプロパンを含む溶剤に1年以上ばく露した約40名の作業員の内、5名が肝内胆管がんもしくは肝外胆管がんを発症し、内4名が死亡した。発症年齢は25～45歳であった31)。

- ・大阪府内の印刷工場に勤務する労働者に胆管がんが発症した災害について、(独法)労働安全衛生総合研究所が現場において排気用空調システムの性能評価を行い、かつ、過去に使用した可能性があるジクロロメタン(DCM)と1,2-ジクロロプロパン(DCP)の混合物を用いて、現場で模擬試験を行った。結果として、(1)通風が不十分な地下室で有害物を排出するために設置された床下排気系+排気ダクトは、排気効果が少ないことが判明した。(2)1.75 L/hrの使用量に対して、作業環境濃度は、DCMで70～190 ppm、DCPで30～80 ppmとなった。研究所職員が印刷機の払拭を模擬した作業では、個人ばく露濃度は、DCMでは130～360 ppm、DCPでは70～190 ppmと推定された39)。

大阪労働局管内の印刷事業場で校正印刷業務等に従事した労働者等から、平成24年3月30日以降、使用した有機溶剤等の化学物質が原因で胆管がんを発症したとして労災請求がされた子を受けて、当該物質と疾患に係る災害調査が実施され、以下の通り取り纏められている。

① 代謝経路と発がん性 ジクロロメタンの代謝経路には、CYP経路とGST経路の2つがあり、高濃度ばく露になるとCYP経路による代謝が飽和するため、GST経路が活性化し、GST経路による代謝が行われることにより発がん性が生じると考えられ、1,2-ジクロロプロパンについても、同様の

代謝経路と発がんメカニズムが推測される。

② 飽和濃度 ジクロロメタンの CYP 経路による代謝は、400～500ppm の高濃度ばく露で飽和状態になると考えられるが、1,2-ジクロロプロパンについては、150～250ppm の高濃度ばく露で CYP 経路による代謝が飽和状態になると推測される。

③ 胆管がんの発症 ジクロロメタン及び1,2-ジクロロプロパンの GST 経路による代謝は、酵素である GSTT1-1 が局在する胆管上皮細胞の核内において活発に行われ、その過程で中間代謝物が DNA 損傷を起こすと考えられることから、ジクロロメタン又は1,2-ジクロロプロパンの長期間の高濃度ばく露により、胆管上皮細胞のがん化、すなわち胆管がんの発症につながると考えられる。

④ ばく露期間 1,2-ジクロロプロパンについては、本件事業場の胆管がん発症例において最も短いばく露期間は3年8か月であり、当該期間は発症原因を検討する上での参考となり得ると考える。なお、ジクロロメタンについては、本件事業場での単独ばく露の症例はないことから、発症原因を検討する上での参考となり得るばく露期間は不明である。

⑤ 潜伏期間 1,2-ジクロロプロパンについては、本件事業場の胆管がん発症例において最も短い潜伏期間は7年5か月であり、当該期間は発症原因を検討する上での参考となり得ると考える。なお、ジクロロメタンについては、本件事業場での単独ばく露の症例はないことから、発症原因を検討する上での参考となり得る潜伏期間は不明である。

⑥ 危険因子 胆管がんの発症原因の検討に当たっては、胆管系の慢性炎症等の危険因子についても考慮する必要がある。

⑦ 病理所見 胆管がんを発症した者に共通する病理所見（前記第3の2）は、胆管がんの原因を特定する上で基準となるものではないが、これらの所見がみられる場合は、発症原因を検討する上での参考となり得る

と考える*3)。

2014 年に大阪の印刷会社で、1,2-ジクロロプロパンおよび/またはジクロロメタンに長期曝露した17例の職業性胆管がん患者が報告された後、追加で5例の同疾患が診断された。5例中4例では、定期健康診断または肝機能障害のフォローアップ検査で胆管がんが検出された。5例中ほぼすべての患者は、診断時にγ-グルタミルトランスペプチダーゼ活性の上昇、腫瘍による閉塞を伴わない肝内胆管の局所的拡張、慢性胆管損傷、および胆管のさまざまな部位に前がん性/早期がん性病変（胆管上皮内新生物と胆管内乳頭状新生物）を呈していた。これらの所見は、以前の17例と類似していた。印刷会社で1,2-ジクロロプロパンに曝露した95人の労働者中、胆管がんを発症したのは22人であった。胆管がんを発症した22人のうち、18人は高曝露群（ $\geq 1,500$ ppm-yr）の19人の労働者であった。これらの所見は、1,2-ジクロロプロパンが職業性胆管がんを引き起こすという仮説をさらに強化するものである。1,2-ジクロロプロパンおよび/またはジクロロメタンに曝露された労働者に対する定期的な健康診断は、発がんリスクが長期にわたって持続する可能性があるため、このような胆管がんの早期発見のために必要である*3)

発がんの定量的リスク評価

・1,2-ジクロロプロパンについてのユニットリスクに関する報告はない(9,10,11,12,13)。

(2012/7/9 確認)

・雌雄の F344/DuCrIj(Fischer) ラット (50 匹/群) に 1,2-ジクロロプロパン 0、80、200、500 ppm の濃度で 1 日 6 時間、5 日/週の頻度で 104 週間全身吸入ばく露した。雄の鼻腔腫瘍の発生数は、対照群：0/50、80 ppm 群：2/50、200 ppm 群：4/50、500 ppm 群：15/50) であった。米国環境保護庁 (US.EPA) の発がんリスクアセスメント法 (42) に基づいて、この用量－鼻腔腫瘍発生率との関係から、BMCL10 (95% confidence

limit of the benchmark concentration associated with 10% risk over background) を US.EPA ベンチマークソフトウェア (Version 2.2) 43)で Linearized multistage model を適用して計算した結果、BMCL10 値は 234 ppm となった。労働時間(6 時間/8 時間)と週の労働日数(5 日/5 日)を補正した後では 176 ppm である。

なお、ラットデータのヒトへの外挿の不確実性係数として、デフォルト値 10 の代わりに、US.EPA が開発した次式 RGDR (ET)(Regional Gas Dose Ratio for the extrathoracic region)によるヒト等価濃度 (Human Equivalent Concentration:HEC)への変換法 35)を採用した。即ち、RGDR(ET)

$$= [MV_a / S(ET)_a] / [MV_h / S(ET)_h]$$
$$= (0.3/15) / (20/200) = 0.2$$

MV_a: ラットの分換気量 (0.30 m³/日)、S(ET)_a: ラットの胸腔外領域の表面積 (15 cm²)、ヒトの分換気量 (20 m³/日)、S(ET)_h: ヒトの胸腔外領域の表面積 (200 cm²)。従って、ヒトに等価な BMCL10 値はラットの BMCL10 値に RGDR(ET)を乗ずることによって得られ、その値は 35.1 ppm である。発がんの過剰発生リスク 1x10⁻⁴ レベルに相当する濃度は、0.035 ppm となり、この値に労働生涯(75/45)を補正すると、0.059 ppm である。この計算法は文献 30 に記載されている。

D. 考察

現行法での 1,2-ジクロロプロパンの標的健康影響は「胆管がん」が労規則別表第一の二第七項で示されており、また特別規則では「発がんのおそれ」「肝機能障害」「皮膚粘膜の刺激症状」「血液系の障害 (溶血性貧血)」が想定されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表 3 に定められている (業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く)。また基発 0329 第 32 号 (令和 5 年 3 月 29 日付) では「前眼部障害、皮膚障害、皮膚感作性、中枢神経

障害、気道障害、肝障害、胆管がん、腎障害、血液系障害 (溶血性貧血)、生殖毒性のおそれの疑い」と整理されている。

<別表 3>

三 一・二-ジクロロプロパンによる眼の痛み、発赤、せき、咽頭痛、鼻腔くう刺激症状、皮膚炎、悪心、嘔おう吐、黄疸、体重減少、上腹部痛等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査 (眼の痛み、発赤、せき等の急性の疾患に係る症状にあつては、当該業務に常時従事する労働者に対して行う健康診断におけるものに限る。)

四 眼の痛み、発赤、せき、咽頭痛、鼻腔くう刺激症状、皮膚炎、悪心、嘔おう吐、黄疸、体重減少、上腹部痛等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査 (眼の痛み、発赤、せき等の急性の疾患に係る症状にあつては、当該業務に常時従事する労働者に対して行う健康診断におけるものに限る。)

五 血清総ビリルビン、血清グルタミツクオキサロアセチツクトランスアミナーゼ (GOT)、血清グルタミツクピルビツクトランスアミナーゼ (GPT)、ガンマーグルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP) 及びアルカリホスファターゼの検査

<別表 4>

二 医師が必要と認める場合は、腹部の超音波による検査等の画像検査、CA19-9 等の血液中の腫瘍マーカーの検査、赤血球数等の赤血球系の血液検査又は血清間接ビリルビンの検査 (赤血球系の血液検査及び血清間接ビリルビンの検査にあつては、当該業務に常時従事する労働者に対して行う健康診断における

ものに限る。)

ア. 新たな標的健康影響の知見の検討

今回の文献調査において得られたヒトの疫学の知見は国内発生事案の続報であり、高濃度ばく露群 ($\geq 1,500$ ppm-yr)での集積発生を報告している。動物試験では2年間ばく露試験の結果として上気道病変のLOAELとして最も低いばく露濃度15 ppmが報告された。なおATSDRは雄雌ラットの鼻呼吸上皮過形成の発生率増加に対するBMCL10値2.38 ppmをMRLとして提案している。

イ. 遅発性・早期健康影響に係る検討

本物質で想定されている遅発性・早期健康影響は、ヒトにおける胆管がんおよび動物試験での呼吸上皮化生、肝細胞がんなどである。このうち胆管がんの発症要因とされている1,2-ジクロロメタンCYP経路飽和にかかるばく露濃度はヒトでは150-250ppmとされている。早期健康影響指標については、本物質の刺激性は比較的弱く、また非発がん性の影響の多くは50ppm以上のばく露で発生している。

E. 結論

以上のことより、本物質非発がん性の標的健康影響の評価のみでは遅発性・早期健康影響の予防に資することは困難と考えられることから、過剰なばく露が疑われる場合においては肝臓がんに係るスクリーニング項目を一次健康診断で実施することが望ましい。

なお、一次健康診断において検査項目の設定が可能な非発がん性の早期健康影響指標の知見に乏しいことから、生物学的モニタリングを含む個人ばく露の正確な評価をすることが推奨される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 参考文献

- 1) IPCS: 国際化学物質安全性カード(ICSC) 日本語版 ICSC 番号 441 (2007)
- 2) 化学工業日報社: 16112 の化学商品 (2012) 情報なし
- 3) 経済産業省: 平成22年度製造・輸入量実態調査集計結果、優先評価化学物質(2012)
- 4) National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH): Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) (CD版(2011))
- 5) IARC: IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol.41(1986), Vol.71. (1999)
(<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>)
- 6) (社) 日本産業衛生学会: 許容濃度の勧告、産業衛生学雑誌 54 巻 5 号 (2012)
- 7) European Commission Joint Research Centre: Details on Substances Classified in Annex VI to Regulation (EC) No 1272/2008 (<http://tcsweb3.jrc.it/classification-labelling/clp/>)
- 8) National Institute of Health: Carcinogens Listed in NTP 12th Report(<http://ntp.niehs.nih.gov/go/roc12>)
- 9) US EPA: Integrated Risk Information System (IRIS), Cancer Unit Risk Values
- 10) WHO: "Air Quality Guidelines for Europe, Second Edition", (2000)
(<http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>)
- 11) WHO: "Air Quality Guidelines – global update 2005"
(http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf)
- 12) California EPA (OEHHA): Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values (2009)
(http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixA.pdf)
- 13) California EPA (OEHHA): Air Toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines Part II "Technical Support

- Document for Cancer Potency Factors: Methodologies for derivation, listing of available values, and adjustments to allow for early life stage exposures. May 2009” (2009)
(http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/TSDCancerPotency.pdf)
- 14) ACGIH : TLVs and BELs based on the Documentation of the Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents & Biological Exposure Indices (2012). ACGIH, Cincinnati, OH, USA.
- 15) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) : List of MAK and BAT values. (2011)
(http://www.mrw.interscience.wiley.com/makbat/makbat_chemicals_fs.html)
- 16) NIOSH : NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards
(<http://www.cdc.gov/niosh/npg/default.html>)
- 17) OSHA : 1988 OSHA PEL Project Documentation
(<http://www.cdc.gov/niosh/pel88/npelname.html>)
- 18) UK : EH40/2005 Table-1:List of WEL (as consolidated with amendments Oct. '07)
(<http://www.hse.gov.uk/coshh/table1.pdf>)
- 19) AIHA : Current AIHA WEEL Guides (2010)
(http://www.aiha.org/insideaiha/GuidelineDevelopment/weel/Documents/WEEL_Values2010.pdf)
- 20) ACGIH: Propylene Dichloride: In:Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for propylene dichloride. (2006)
- 21) National Institute of Health : NTP Technical Report on Toxicity Studies of 1,2-Dichloropropane in F344/N Rats and B6D3F1 Mice (Gavage Studies). (TR-263) (1986)
- 22) International Programme on Chemical Safety (IPCS) : Environmental health criteria chloropropene, 1,2-Dichloropropane and Mixtures. World Health Organization, Geneva (1993)
- 23) DFG : Occupational Toxicants Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens” Vol. 9. 21-39 (1998)
- 24) 製品評価技術基盤機構、化学物質評価研究機構、新エネルギー産業技術総合開発機構：初期リスク評価書：1,2-ジクロロプロパン(2005)
- 25) 化学物質評価研究機構：既存化学物質安全性（ハザード）評価シート：1,2-ジクロロプロパン(1998)
- 26) 環境省：「化学物質の環境リスク評価（第2,4巻）」
(<http://www.env.go.jp/chemi/risk/index.html>)
- 27) （社）日本化学物質安全・情報センター：労働安全衛生法 有害性調査制度に基づく既存化学物質 変異原性試験データ集 補遺 2巻 39 (2000)
- 28) OECD : Screening Information Dataset (SIDS) Initial Assessment Report, 1,2-dichloropropane (2006)
- 29) 日本バイオアッセイ研究センター：1,2-ジクロロプロパンのラットを用いた吸入によるがん原性試験報告書 (2006)
- 30) Umeda Y, Matsumoto M, Aiso S, Nishizawa T, Nagano K, Arito H, Fukushima S. Inhalation carcinogenicity and toxicity of 1,2-dichloropropane in rats. *Inhal. Toxicol.* 22: 1116-1126. (2010)
- 31) 熊谷信二、車谷典男、「オフセット校正印刷作業者に多発している肝内・肝外胆管癌」産業衛生学雑誌、54、297 (2012)
- 32) 厚生労働省：化学物質による健康障害防止指針が新しくなりました、平成23年10月28日公示 (2011)
(<http://www.mhlw.go.jp/new-info/kobetu/roudou/gyousei/anzen/dl/111108-01.pdf>)
- 33) Heppel L.A. et al. : Toxicology of 1,2-

- dichloropropane (propylene dichloride). I. Studies on effects of daily inhalation. J. Ind. Hyg. Toxicol., 28, 1-8 (1946)
- 34) Heppel L.A. et al. : Toxicology of 1,2-dichloropropane (propylene dichloride). IV. Effects of repeated exposure to a low concentration of the vapor. J. Ind. Hyg. Toxicol., 30, 189-191 (1948)
- 35) US. Environmental Protection Agency (EPA). 1994. Methods for derivation of inhalation reference concentration and application of inhalation dosimetry. EPA/600/8-90/066F) Washington DC, US.EPA.
- 36) 日本バイオアッセイ研究センター：1,2-ジクロロプロパンのラットを用いた吸入による 13 週間毒性試験報告書 (2003)
- 37) 日本バイオアッセイ研究センター：1,2-ジクロロプロパンのマウスを用いた吸入による 13 週間毒性試験報告書 (2003)
- 38) 日本バイオアッセイ研究センター：1,2-ジクロロプロパンのマウスを用いた吸入によるがん原性試験報告書 (2006)
- 39) 独立行政法人労働安全衛生総合研究所 災害調査報告書 A-2012-02 大阪府の印刷工場における疾病災害 平成 24 年 8 月 31 日 (<http://www.jniosh.go.jp>)
- 40) Bruckner JV. et al. : Oral toxicity of 1,2-dichloropropane: Acute, short-term, and long-term studies in rats. Fundam.Appl. Toxicol., 12, 713-730 (1989)
- 41) Guengerich F.P. et al. : Role of Human Cytochrome P-450 IIE1 in the oxidation of many low molecular weight cancer suspects. Chem Res Toxicol, 4, 168-179 (1991)
- 42) US. Environmental Protection Agency (EPA) 2005. Guidelines for Carcinogen Risk Assessment. Risk Assessment Forum. EPA/630/P-03/001B. Washington DC, US. EPA.
- 43) US. Environmental Protection Agency (EPA) 2009. Benchmark dose software. Version 2.2. (05/26/2010) User's Manual. Washington DC, US. EPA.
- 1*Nitschke KD, Johnson KA, Wackerle DL, et al. 1988. Final report on propylene dichloride 13-week inhalation toxicity study with rats, mice and rabbits with cover letter dated 032888. Dow Chemical Company. Submitted to the U.S. Environmental Protection Agency under TSCA Section FYI. OTS0000399-1. FYI-OTS-0488-0399.
- *2)Matsumoto M, Umeda Y, Take M, et al. 2013. Subchronic toxicity and carcinogenicity studies of 1,2-dichloropropane inhalation to mice. Inhal Toxicol 25(8):435-443.
- *3)「印刷事業場で発生した胆管がんの業務上外に関する検討会」報告書(2015)厚生労働省
- *4)Kubo S, Kinoshita M, Sato Y, Shinkawa H, Tanaka S, Ishizawa T, Maeda S, Miyamoto A, Kumagai S, Endo G. Subsequent development of cholangiocarcinoma caused by exposure to 1,2-dichloropropane and/or dichloromethane in the printing company in Osaka, Japan. Ind Health. 2025 May 20;63(3):254-264. doi: 10.2486/indhealth.2024-0159. Epub 2024 Nov 14. PMID: 39537156; PMCID: PMC12107343.

令和6年度 労災疾病臨床研究補助金事業
遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングの方法に関する調査研究
(220101)

1. 個別化学物質の遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングに関する文献調査

20) ジクロロメタン

分担研究者

山本 健也 労働安全衛生総合研究所
化学物質情報管理研究センター

研究要旨

本研究では先行調査結果を踏まえて、ジクロロメタンに関する新たな知見の整理を行った。今回の文献調査において、ヒトの胆管がんにかかる知見の報告があり、発がんの際して動物およびヒトの知見が集積された。また、非ホジキンリンパ腫にかかるヒトの疫学知見の報告がある。胆管がんについては信頼性の高い情報と考えられるが、非ホジキンリンパ腫についてはばく露濃度等の情報が十分ではないため、今後引き続き情報収集が必要である。

ジクロロメタンの非遅発性の標的影響のうち感受性が高いのは急性ばく露では神経毒性（ヒトの LOAEL：300ppm）、慢性毒性では肝障害（ラットの LOAEL200ppm）である。なお胆管がんの発症要因とされているジクロロメタンの CYP 経路飽和にかかるばく露濃度は、げっ歯類ではおよそ 500ppm、ヒトでは 400～500ppm とされており、急性ばく露におけるヒトの LOAEL と大きな違いはない。また、GHS 政府分類では眼刺激性および皮膚刺激性がそれぞれ GHS 区分 2 の範囲で設定されており、代謝物である COHb も 100 ppm 中程度の労働の負荷では 5%を越えないとされていることから、自覚症状や CoHb 測定による早期影響評価はやや困難と考えられる。なお、慢性ばく露の肝障害のラットの LOAEL が 200ppm とされていることから、肝機能障害を早期健康影響とすることは可能と考えられる。

以上のことより肝機能障害を早期健康影響として、そのスクリーニング検査を引き続き一次健康診断で実施することが望ましい。また、胆管がんについてはヒトの疫学知見があることから、一次健康診断においてそのスクリーニング検査を、過剰なばく露が疑われる場合は二次健康診断においてその詳細な調査を引き続き実施することが望ましい。

A:研究目的

ジクロロメタンはペイントはく離剤
プリント基板洗浄剤 金属脱脂洗浄剤 ウレタン発砲助剤 エアゾール噴射剤 低沸点用有機溶剤 ポリカーボネートの反応溶媒 冷媒として利用される。現在、特定化学物質障害予防規則において、特定化学物質第2類物質の特定第2類物質、かつ特別管理物質に指定されている物質である。本研究では以下B-（1）の先行調査結果を踏まえて、ジクロロメタンに関する新たな知見の整理を行った。

B:研究方法

(1)2002年以前の文献情報については、「中央労働災害防止協会 労働衛生調査分析センター 特殊健康診断に係る調査研究事業 個別物質の検討報告書（平成16年度報告書）.別冊.1-32ジクロロメタン.平成17年3月.」を引用の上、その後の知見について加筆した。

(2)2002年以降の文献情報については、下記の情報を第二次資料とし、第一次資料を選択、入手した。

(3)PubMedを用いての系統的文献検索として、検索式「75-09-2 [rn] AND (epidemiology OR toxicology OR carcinogen) NOT (measurement method OR determination method OR synthesis OR GC OR GC-MS OR food)」を用い、先行調査が実施された2002年以降に発表されたものに絞り込み、特に健診項目への採用が望まれる健康影響（新たな有害性や新たなスクリーニングなど）やヒトの研究でばく露の情報等が含まれているものに関する文献の有無および内容について検討した。

C. 研究結果

2. 対象物質名称

名称：ジクロロメタン

別名：Dichloromethane Methylene chloride DCM メチレンクロライド

化学式：CH₂Cl₂

分子量：84.90

CAS 番号：75-09-2

3. 物理化学的性質

性状 特徴的な臭気のある、無色の液体

沸点(°C) 40.0

融点(°C) -95.1

比重（水=1） 1.3

密度（g/cm³）

水への溶解度（g/100mℓ） 1.3
（温度条件 20°C）

蒸気圧（kPa） 47.4（20°C）

相対蒸気密度（空気=1） 2.9

20°Cでの蒸気/空気混合気体の相対密度（空気=1） 1.9(計算値)

引火点(°C C.C.)

発火温度（°C） 640

爆発限界（vol%空気中） 14～25

LogPow(オクター/水分分配係数) 1.25

4. GHS 政府分類

急性毒性（経口） 区分に該当しない

急性毒性（経皮） 分類できない

急性毒性（吸入：ガス） 区分に該当しない
（分類対象外）

急性毒性（吸入：蒸気） 区分 4

急性毒性（吸入：粉塵、ミスト） 分類できない

皮膚腐食性/刺激性 区分 2

眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性 区分 2A

呼吸器感作性 分類できない

皮膚感作性 分類できない

生殖細胞変異原性 分類できない

発がん性 区分 1A

生殖毒性 区分 2

特定標的臓器毒性（単回暴露） 区分 1（中枢神経系、呼吸器）、区分 3（麻酔作用）

特定標的臓器毒性（反復暴露）

区分1 (中枢神経系、
肝臓、生殖器 (男
性))

誤えん有害性 分類できない

4. 用途

ペイントはく離剤 プリント基板洗浄
剤 金属脱脂洗浄剤 ウレタン発砲助
剤 エアゾール噴射剤 低沸点用有機
溶剤 ポリカーボネートの反応溶媒
冷媒

5 生体影響・代謝

ア) 生体影響

ジクロロメタン(DCM)の経口LD50は
ラット 1.6 ml/kg(約 2121mg/kg)(Merck
Index, 1998), 2388mg/kg, マウス 1987
mg/kg, 吸入 LC50 はマウス (6-8 時間)
14100-16200ppm, モルモット (6 時間)
11500ppm の報告がある(ACGIH, 2002).

DCM 急性曝露時の標的臓器は、中枢
神経系の麻酔作用である。嗅覚閾値は
100~300 ppm, 2,000 ppm 30 分以上の
曝露で吐気、めまいなどの軽い麻酔症状、
7,000~10,000 ppm で四肢のしびれ、
20,000 ppm・30 分で深麻酔状態になる。
DCM の常温常圧における飽和蒸気圧は
高く、換気不十分な状況では容易に致死
濃度に達する。ボランティアによる急性
曝露実験では、200 ppm 1.5-3 時間曝露
で注意力の低下、300 ppm 95分曝露で神
経系への影響、700 ppm 1 時間曝露で視
覚誘発電位増加が観察されている(IPCS,
1996)。

DCM の長期曝露による影響(発がん
性、遺伝子毒性を除く)について、血液
系、循環器系、末梢神経系などの各項目
について疫学調査が行われている。
DCM 曝露者(8 時間荷重平均曝露濃
度:60~280 ppm) 266 名と対照群 251
名の血液検査を比較したところ、重回帰
分析で DCM 曝露が有意になった検査項
目は、赤血球系諸指標、COHb, 総ビリ
ルビン, AST であった。24 時間心電図
モニターでは、上室性期外収縮、心室性

期外収縮, ST 変化は観察されなかった。

(Ott et al., 1983). 同じ集団で、10 年
以上 DCM に曝露・8 時間荷重平均曝露
濃度 475 ppm の作業員 150 名と年齢、
性、人種を 1:2 でマッチした対照群 260
名の比較で、胸部X線撮影、心電図、尿
検査、呼吸機能検査、聴力検査、26 項目
の血清生化学および末梢血検査に差はな
かった(Soden, 1993)。さらに、1758
名の退職航空機整備工の中から、比較的
高濃度(平均 100~225 ppm)の DCM
に曝露していた整備工を選んで比較して
も、WAIS, Beck うつ調査、自己評価質
問票、神経系の自覚症状調査票、握力、
P300 事象関連電位、嗅覚閾値、色覚、
EEG、神経行動検査、心理検査に対照群
との有意差はなかった(Lash et al. 1991).

動物実験では、雌雄 SD ラットに 0,
50, 200, 500 ppmDCM を 6 時間/日、
5 日間/週、2 年間曝露した結果、
COHb は曝露量依存性に上昇し、雌雄
500 ppm 曝露群で肝細胞空胞、雌 200
ppm 曝露群で多核肝細胞の増加、悪性化
傾向のない乳腺腫瘍の増加があったが、
自然発生率と同程度の発生率であった。
この結果から雌雄 SD ラットの DCM 吸
入曝露における NOAEL は 200 ppm であ
った(Nitschke et al. 1988)。マウスでは
90 日間、75 ppm 曝露で肝脂肪浸潤、肝
重量増加が観察されている(Kjellstrand
et al. 1986)。

発がん性については、疫学研究(ヒト)
と実験研究(動物)で結果が異なる。ヘ
キスト社のコホート研究(Ott et al.
1983, Lanes et al.1990, 1993)では、観
察当初有意な増加が見いだされていた
肝・胆道系がんが、観察期間の延長とと
もに、有意性が消失していた。コダック
社のコホート研究(Hearne et al. 1990)
では、観察当初、膀胱がん有意な増加が
見られたが、観察期間の延長とともに有
意性が消失していた。以上の 2 つの報告
では、長期間の調査によりがんの過剰死

亡が見られたが有意性が消失した点で同様であるものの、一方の

研究では、肝・胆道系がん、他方では膵がんと発生部位が異なっている。ヘキスト社のコホートは女性が多く年齢が若いことから晩発性の健康影響が検出されていない可能性があること、コダック社のコホートでは曝露レベルが低かったことが両コホートの結果の相違の一因である可能性がある。Tomenson らの報告では、平均作業期間9年、曝露濃度19ppmで、がんの過剰死亡は観察されず、高濃度累積曝露群(>800ppm-years)でも過剰死亡はなかった(Tomenson et al. 1997)。Ott らの報告では、曝露濃度の記載はないものの、曝露分類、曝露年数と過剰死亡に関連はみられなかった(Ott et al. 1985)。

その他、前立腺がん、子宮頸がんの有意な増加(Gibbs et al. 1996)、女性乳がん+生殖器がんの過剰発生(Shannon et al. 1988)、航空機整備工で乳がんの有意な増加(Blair et al. 1998)の報告があるが、いずれもDCM以外の発がん性が示唆されている物質の共存の問題があり、DCMによるリスク増加かどうかは不明である。症例対照研究では、脳星状細胞腫についての職業リスクとして四塩化炭素、DCM、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレン曝露が挙げられている(Heineman et al. 1994)。また、別の研究では、乳がんとの関連が示唆されるものとして、スチレン、DCM、四塩化炭素、ホルムアルデヒド、数種の金属酸化物、酸ミストを挙げている(Cantor et al. 1995)。しかし、両研究とも、曝露の可能性や曝露レベルの分類に方法論的な曖昧さがあること、曝露レベルと健康影響との関連に必ずしも一貫性が見られないこと、年齢、社会経済的状態以外の交絡因子については調整されていないこと、症例対照研究が因果関連を述べるには適切さを欠いていること等の問題がある。

大阪労働局管内の印刷事業場で校正印刷業務等に従事した労働者等から、平成24年3月30日以降、使用した有機溶剤等の化学物質が原因で胆管がんを発症したとして労災請求がされた子を受けて、当該物質と疾患に係る災害調査が実施され、以下の通り取り纏められている。

① 代謝経路と発がん性 ジクロロメタンの代謝経路には、CYP 経路と GST 経路の2つがあり、高濃度ばく露になるとCYP 経路による代謝が飽和するため、GST 経路が活性化し、GST 経路による代謝が行われることにより発がん性が生じると考えられ、1,2-ジクロロプロパンについても、同様の代謝経路と発がんメカニズムが推測される。

② 飽和濃度 ジクロロメタンのCYP 経路による代謝は、400～500ppm の高濃度ばく露で飽和状態になると考えられるが、1,2-ジクロロプロパンについては、150～250ppm の高濃度ばく露でCYP 経路による代謝が飽和状態になると推測される。

③ 胆管がんの発症 ジクロロメタン及び1,2-ジクロロプロパンのGST 経路による代謝は、酵素であるGSTT1-1が局在する胆管上皮細胞の核内において活発に行われ、その過程で中間代謝物がDNA 損傷を起こすと考えられることから、ジクロロメタン又は1,2-ジクロロプロパンの長期間の高濃度ばく露により、胆管上皮細胞のがん化、すなわち胆管がんの発症につながると考えられる。

④ ばく露期間 1,2-ジクロロプロパンについては、本件事業場の胆管がん発症例において最も短いばく露期間は3年8か月であり、当該期間は発症原因を検討する上での参考となり得ると考える。なお、ジクロロメタンについては、本件事業場での単独ばく露の症例はないことから、発症原因を検討する上での参考となり得るばく露期間は不明である。

⑤ 潜伏期間 1,2-ジクロロプロパンに

については、本件事業場の胆管がん発症例において最も短い潜伏期間は7年5か月であり、当該期間は発症原因を検討する上での参考となり得ると考える。なお、ジクロロメタンについては、本件事業場での単独ばく露の症例はないことから、発症原因を検討する上での参考となり得る潜伏期間は不明である。

⑥ 危険因子 胆管がんの発症原因の検討に当たっては、胆管系の慢性炎症等の危険因子についても考慮する必要がある。

⑦ 病理所見 胆管がんを発症した者に共通する病理所見（前記第3の2）は、胆管がんの原因を特定する上で基準となるものではないが、これらの所見がみられる場合は、発症原因を検討する上での参考となり得ると考える*1)。

大阪府の印刷会社におけるオフセットカラープルーフ印刷部門の現職および元従業員を対象に、胆管がんのリスクを調査するため、後ろ向きコホート研究を実施した。1985年1月1日から2012年12月31日までの期間において、二つの化学物質（ジクロロメタン（DCM）と1,2-ジクロロプロパン（1,2-DCP））への累積暴露年数に対する標準化発生率（SIR）を、全国発生率を基準として推定し、さらに観察開始年の暦年別リスクパターンを分析した。106名の労働者（合計1,452.4人年）のうち、胆管がん17例が観察され、推定全体SIRは1,132.5（95%信頼区間（CI）:659.7-1,813.2）、DCMと1,2-DCPの両方に曝露した群のSIRは1,319.9（95%CI:658.9-2,361.7）、1,2-DCPのみに曝露した群のSIRは1,002.8（95%CI:368.0-2,182.8）であった。5年の遅延時間を仮定した場合、1,2-DCPへの曝露年数に応じてSIRは増加する傾向を示したが、DCMへの曝露年数には依存しなかった。観察開始が1993-2000年のコホートでは、特に1996-1999年に開始したコホートにおいて、1993-2000年以前に開始したコ

ホートと比較してSIRが高かった。リスクの上昇は1,2-DCPの累積曝露と関連している可能性があるが、リスクの一部は未同定の物質による可能性も残されている*1)。

1996年から2000年に非ホジキンリンパ腫患者と診断された601名と717名の対照群による女性のみ、21～84歳の参加者による症例対照研究を行い、ジクロロメタンや他の有機溶剤との関連を検討したところ、ジクロロメタン曝露のオッズ比は1.5（95%CI: 1.0-2.3）と有意に高かった*2)。

Barryら*3)は、Wangら*2)等と同一の対象を用い、代謝に関連した遺伝子型別にジクロロメタン曝露と非ホジキンリンパ腫との関連を調べた。遺伝子型を調べた非ホジキンリンパ腫患者518名、対照群597名を対象とした症例対照研究で、ジクロロメタンのオッズ比は非ホジキンリンパ腫全体では1.69（95%CI: 1.06-2.69）、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫（diffuse large B-cell lymphoma: DLBCL）で2.10（95%CI: 1.15-3.85）、辺縁帯リンパ腫（marginal zone lymphoma: MZL）で5.52（95%CI: 2.26-13.50）と有意に高かった。CYP2E1の一塩基多型（スニップ）rs2070673の野生型（TT）ではジクロロメタンのオッズ比は非ホジキンリンパ腫で4.42（95%CI: 2.03-9.62）、DLBCLで4.71（95%CI: 1.85-11.99）、MZLで17.17（95%CI: 5.10-57.88）と有意に高かった*3)。

雌雄SDラットに500～3,500ppmDCMを2年間曝露した動物実験では、雌ラットでは、良性乳腺腫瘍の発生率は増加しなかったが腫瘍数は曝露レベルに応じて増加、雄ラットにおいても発生率に有意な増加はなかったが、腫瘍数は同様な増加が観察された（Burek et al. 1984）。雌雄B6C3F1マウス2,000～4,000ppm、雌雄F344/Nラットに1,000～4,000ppmDCMを102週間吸入曝露

した NTP の実験 (1986) では、マウスでは、雌雄ともに肺・肝に新生物による寿命の短縮が観察され、肺胞・気管支がんと肝細胞腺腫または肝細胞がんの発生が、雌雄ともに増加していた。ラットでは、肺の新生物の増加は雌雄ともになかった。肝では、雌で腫瘍結節および肝細胞がんがやや増加傾向にあったが、雄では増加していなかった。乳腺腺腫および繊維腺腫は、雌雄で、曝露量に応じて増加していた。しかし悪性新生物は雄では 1 例も発生せず、雌でも増加していなかった。以上より NTP は、DCM の発がん性を、雄 F344/N ラットで some evidence of carcinogenicity, 雌 F344/N ラットで clear evidence of carcinogenicity, 雌雄 B6C3F1 マウスで clear evidence of carcinogenicity と結論している。National Institute of Environmental Health Sciences (NEIHS) の実験では、雌性 B6C3F1 マウスに 2,000 ppm DCM を最長 104 週間曝露させたところ、24 カ月後の肝がん、肺がんの発生については、細胞毒性が出現するより低い濃度で発生し、肺がん、肝がん発生率は、対照マウスの発生率より有意に高率であった (Maronpot RR et al. 1995)。そのメカニズムについて検討したが、DCM は peroxisome proliferator には属しないこと (Foley JF et al. 1993)、肺細胞の増殖についても増殖促進効果は観察されなかったこと (Kanno J et al. 1993)、がん遺伝子については、肝がん細胞の H-ras 遺伝子活性化および肺がん細胞の K-ras がん遺伝子活性化ともにコントロールマウスと差はないこと (Devereux TR et al. 1993)、p53 tumor suppressor gene の点変異も検出されなかったこと (Hegi ME et al. 1993) が報告されている。DCM 経口投与実験では、F344 ラット、B6C3F1 マウスに対する発がん性は検出できなかった (Serota et al. 1986, 1986)。

6 週齢の雌雄 B6C3F1 マウス、F344 ラッ

トを 0, 1,000, 2,000, 4,000 ppm, 6 時間 / 日, 5 日間 / 週, 104 週間, 1 群 50 匹に経気道曝露した。マウスでは、肝細胞腺腫、肝細胞がんは、雄のコントロール群 (共に 10) と比し、1,000 ppm 群 13, 9, 2,000 ppm 群 14, 14, 4,000 ppm 群 15, 20, 雌のコントロール群 (共に 1) と比し、1,000 ppm 群 7, 1, 2,000 ppm 群 4, 5, 4,000 ppm 群 16, 19 と、曝露濃度が増加すると共に発生が増加した。細気管支-肺胞上皮種、細気管支-肺胞上皮がんは、雄のコントロール群 (7, 1) と比し、1,000 ppm 群 3, 14, 2,000 ppm 群 4, 22, 4,000 ppm 群 14, 39, 雌のコントロール群 (2, 3) と比し、1,000 ppm 群 4, 1, 2,000 ppm 群 5, 8, 4,000 ppm 群 12, 20 と、曝露濃度が増加すると共に発生が増加した。ラットでは、雄では、皮下組織線維腫、乳腺線維腺腫、腹膜中皮腫は、コントロール群 (1, 1, 3) と比し、1,000 ppm 群 4, 2, 1, 2,000 ppm 群 7, 3, 0, 4,000 ppm 群 12, 8, 7, 雌では、乳腺線維腺腫は、コントロール群 (7) と比し、1,000 ppm 群 7, 2,000 ppm 群 9, 4,000 ppm 群 14 と、曝露濃度が増加すると共に発生が増加した*4)。

遺伝子障害性については、Salmonella typhimurium, Escherichia coli 等の差、代謝活性化の有無に関わらず、原核細胞では DCM 蒸気曝露で明らかな変異原性があるが、曝露濃度はかなりの高濃度であり、グルタチオンおよび GST 活性に依存している (IPCS.1996)。真核細胞については、遺伝子変異試験や哺乳動物細胞に対する不定期 DNA 合成試験は陰性であった。In vitro における様々な細胞の染色体変異試験は陽性であるが、姉妹染色分体交換は陰性あるいは判定不能である。In vivo の実験系で、染色体変異試験、小核試験、不定期 DNA 合成試験の多くは陰性であり、高濃度曝露の B6C3F1 マウスを用いた系でのみ、軽度

陽性結果が得られている (IPCS.1996). さらに、複数の種の肝あるいは肝細胞を用いて DCM 代謝中間体が DNA に及ぼす影響について検討したところ、マウスでは顕著に低いレベルで DNA 障害が引き起こされることが示唆された。しかし、このような代謝系がヒトにおいて作働する可能性は GSTT1 遺伝子が null でない限りゼロではないから、DNA 障害がおこるリスクを完全には否定できない (Casanova et al. 1992, 1997, Greves et al. 1994, 1995, 1996).

生殖毒性に関して、中枢神経機能障害で来院した同一工場 34 名の DCM 曝露作業者を調査した報告がある (Kelly. 1988). 8 名(年齢 20~47 才, 曝露期間 0.4~2.9 年)が精巣, 精巣上体, 前立腺痛を訴え, 4 名の精子数は, 1 ml あたり 200 万~2,600 万個と明らかに減少, 運動精子数は 2,000 万個以下, 精子奇形率も高かった. NIOSH がその後に環境測定を行った結果では DCM 平均 68 ppm (range 3.3~154.4)であるが, 非喫煙者の曝露終了後の COHb は高く, 神経症状の存在と併せて考慮すると, 実際の曝露レベルは相当に高かったと推定される. NTP の DCM 発がん実験では, 量反応関係のあるマウス精巣萎縮と卵巣萎縮が観察された (NTP. 1986).

発生毒性に関しては, F344 ラットを用いた動物実験 2 世代試験による検討が報告され, 親としての F0, F1, 仔としての F1, F2 とともに異常所見はなく, 1,500 ppm 曝露までは生殖影響所見はなかった (Nitschke et al. 1988).

イ) 代謝

DCM 50~200ppm7.5 時間吸入曝露では 60~70%が吸収され, 血液中濃度は数時間で平衡に達する. 経皮曝露では, 30 分後に呼気中の DCM 濃度が最大になる. 曝露終了後の血液中 DCM の半減期は 40 分以内, 脂肪中に分布した DCM は

徐々に血液中に移行する. 1740 mg/m³ (500 ppm) の短時間曝露では, 代謝産物の一酸化炭素とヘモグロビンが結合したカルボキシヘモグロビン (COHb) レベルは数時間増加し続ける.

DCM の代謝には, cytochrome P-450 2E1 (CYP2E1) により酸化され, 中間代謝産物を経て一酸化炭素, 二酸化炭素となる経路 (CYP pathway)と, glutathione S-transferase T1-1 (GST T1-1)によりグルタチオン抱合され, 中間代謝産物を経て二酸化炭素に代謝される経路 (GST pathway) がある. CYP pathway はマウス, ラット, ヒトともに低濃度曝露における主代謝経路であり, ヒトは, 200~1000ppm (OSHA. 1997), または 500 ppm 程度 (IPCS.1996) で飽和する. 非喫煙者の 50, 100, 150, 200 ppm DCM 7.5 時間曝露後の COHb 濃度は, 1.9%, 3.4%, 5.3%, 6.8%であり, 100 ppm 中程度の労働の負荷では COHb は 5%を越えない. 一方, GST pathway は高濃度曝露で作動し明らかな種差がある. マウス, ラット, ハムスター, ヒトの肝および肺を用いた in vitro での DCM 最大代謝速度を測定した結果では, GST pathway 活性はマウスが著明に高い (Reitz et al.1998). マウスと比較するとヒトの代謝速度は非常に遅く, Reitz et al. (1998), Bogaards et al. (1993), Graves et al. (1995) の結果をあわせた 39 例のヒト肝 GST pathway 最大代謝速度分布をまとめると, 最大速度を示した例でもマウスより一桁小さく, ラットの産生能の約 7 割であった (IPCS.1996). なお, 人 GST T1 遺伝子欠損の割合は, 中国人 64.4%(n=45), 韓国人 60.2% (n=103), アフリカ系米国人 (n=119) 21.8%, 北米白人 20.4%(n=442), メキシコ系米国人 9.7% (n=73)であり (Nelson et al. 1995), GST T1 遺伝子多型と DCM 代謝に関する phenotype は一致する (Pemble et al. 1994).

DCM の排泄は、主として CO あるいは CO₂ の形態をとり、呼気あるいは尿中に DCM として排泄される量は相対的にマイナーである。その割合は曝露レベルに依存するが、100ppm・8 時間曝露では、およそ 25% が CO として排泄される (Astrand et al. 1975)。生物学的曝露 (体内曝露) 指標として、尿中ジクロロメタン濃度測定を行った結果が報告されている (Ghittori et al. 1993 ; Ukai et al. 1998)。製薬プラントの 20 名を対象とした前者では、DCM 曝露濃度 (4 時間 ; mg/m³) と尿中 DCM 濃度 (μg/L) の関係は、相関係数 0.90、回帰直線の傾き 3.266、同 y 切片 26.8、印刷業に従事する 61 名を対象とした後では、DCM 曝露濃度 (8 時間 ; ppm) と尿中 DCM 濃度 (μg/L) を測定してその関係は、相関係数 0.911、回帰直線の傾き 3.22、同 y 切片 7.7 と、ともに 100ppm を超える領域までよい直線関係にあった。ただし、50ppm 曝露に対応する尿中 DCM 濃度は、前者 (4 時間) が 600 μg/L、後 (8 時間) が 170 μg/L と、必ずしも一致した結果ではない。尿中 DCM の測定法は、ともにヘッドスペース・ガスクロマトグラフィ、検出器は前者がマススペクトロメータ、後者は ECD である。

1,2-DCP:200 mg/kg 体重、DCM:500 mg/kg 体重を経口投与により 4 週間投与し、1,2-DCP および DCM の単独または複合投与による in vivo 変異原性評価した。in vivo 変異原性は、ラットの肝臓における gpt 変異/Spi-アッセイにより解析された。さらに、1,2-DCP と DCM の遺伝毒性効果に主要な役割を果たす CYP2E1 と GSTT1 の遺伝子およびタンパク質発現は、定量ポリメラーゼ連鎖反応とウェスタンブロッティングにより解析された。Gpt および Spi-変異頻度は、1,2-DCP および/または DCM のいずれの群においても増加せず、いずれの群においても CYP2E1 および GSTT1 の遺伝子発現と

タンパク質発現に有意な変化は認められなかった。これらの結果は、当実験条件下において、1,2-DCP、DCM および 1,2-DCP + DCM が gpt デルタラットの肝臓における変異原性に有意な影響を及ぼさないことを示している*5)。

胆印刷会社の従業員における胆管がん 4 例について全エクソーム解析を実施した。印刷作業員の胆管がんの組織において、ゲノムあたり平均 44.8 の体細胞変異が検出され、対照群の一般的な胆管がん組織と比較して約 30 倍高い値であり、さらに、C : G から T : A への移行変異に顕著な鎖偏りが認められ、GpCpY から GpTpY、または NpCpY から NpTpY または NpApY への独自のトリヌクレオチド変異が、印刷作業員の胆管がんの全ゲノムで優勢だった。これらの結果は、彼らが化学物質の高濃度暴露に曝露されていたという疫学的な観察結果と一致している。1,2-DCP に曝露された *Salmonella typhimurium* 株 TA100 の全ゲノム解析では、印刷作業員の胆管がんの変異シグネチャの一部が再現された。この結果は職業性胆管がんに特有の変異シグネチャを提供するが、疾患の根本的なメカニズムは、適切なモデルシステムの使用や他のがんのゲノムデータとの比較により、さらに調査する必要がある*6)。

ウ) 量影響関係・量反応関係および標的臓器

ジクロロメタンによる非発がん性の健康影響について、平均 60~280 ppm DCM 曝露と COHb との間に有意の関係があったとの報告 (Ott et al. 1983) があり、また、非喫煙者の 50, 100, 150, 200 ppm DCM 7.5 時間曝露後の COHb 濃度は、1.9%, 3.4%, 5.3%, 6.8% であり、100 ppm 中程度の労働の負荷では COHb は 5% を越えないとされる (IPCS. 1996)。一方で、過去に平均 100~225 ppm の DCM に 6 年以上曝露していた作業員集団で、中枢神経・末梢神経機能などに影

響はなかったとの報告 (Lash et al. 1991) がある。

ジクロロメタンのヒト発がん性について、定性的には、IARC (1986) は、発がん性を 2B と評価している。IPCS (1996) は、発がん実験で用いられるような量とそれよりも低用量の領域とでは、CYP, GST の代謝経路の活性に大きな差があると結論し、WHO 欧州事務局 (1995) は、IPCS expert group の結論を受容し、ヒト発がんはリスクアセスメントの critical endpoint ではないと結論している。日本産業衛生学会 (1996) は第 2 群 B, U.S.EPA (1985) は B2, ACGIH (2003) は A3, DFG (2002) は 3 と評価している。一方、OSHA (1997) は、疫学で発がん性に否定的な報告については発がん性を除外できるほどの十分な検出力はないとし、また GST T1 の種差の実験については完全に受容できるものではないとして、DCM は "potential occupational carcinogen" としている。疫学データからは発がん性の定量的評価できる情報はないが、動物実験等のデータをヒトに外挿可能であると判断した場合に、いくつかの定量的なヒト発がん性評価の結果が報告されている。たとえば OSHA は、DCM は潜在的な職業曝露環境での発がん物質 (potential occupational carcinogen) であるとして、動物データを主体に発がんからの職業従事者の保護を目的とし、Permissible exposure limits (PEL) として 25 ppm を設定した。OSHA の定量的リスク評価では、就業期間を通した 25 ppm の職業曝露は 1,000 人の労働者に対して 3.62 人の死亡リスクがあると見積もられた (人の酵素の活性がマウスより低いことを加味すると、1.23/1000 と算定された)。遺伝子毒性については、ホルムアルデヒド産生可能性は、GSTT1 遺伝子が null でない人ではゼロではない (Casanova M et al. 1997) ので、定性的には遺伝子毒性陽性

といえる。

日本産業衛生学会は、「疫学的には発がんの証拠は不十分であること、明らかな発がんを示す B6C3F1 マウスと人では、発がんの原因となる中間代謝産物を産生する GST 代謝活性に大差があり、B6C3F1 マウスで観察された発がんをヒトに外挿することは妥当と考えられないこと、ヒトでの遺伝子毒性発現はゼロとはいえないものの発現に要する濃度は非常に高いことから、許容濃度を設定するにあたっては発がん性を critical endpoint とすることは妥当性を欠く。しかし一方では、DCM の飽和蒸気圧は 440 mmHg と高いために、産業現場では容易に高濃度曝露が発生する可能性があり、その場合には GSTT1 遺伝子が欠損していない労働者の遺伝子毒性リスクは高くなるであろう。以上より、COHb 生成による中枢神経系への影響を防止し、遺伝子毒性発現リスクおよび発がんリスクが実質的に無視できる濃度として、許容濃度 50 ppm, 最大許容濃度 100 ppm を提案する。」と結論している (日本産業衛生学会, 1999)。

エ) 影響発現の時期やその後の経過についての知見

DCM 平均 100~225 ppm に 6 年以上曝露していた作業員について、退職後の中枢神経系影響残存の証拠はないとの報告がある (Lash et al. 1991)。

1980 年から 2018 年までの期間に米国で発生したメチルクロライドまたはメチルクロライド含有製品への曝露に関連する不慮の死亡事例について体系的な検索を実施し、症例は家庭内での発生 (消費者死亡) または職場での発生 (職業性死亡) に分類した結果、1980 年から 2018 年までの間に、米国でメチルクロライド関連死亡事例 85 件が確認され、そのうち 74 件 (87%) は職業環境での死亡であった。メチルクロライド関連死亡事故で最も多く使用された製品は塗料剥離剤

(n = 60) であり、職業関連死亡事故における塗料剥離剤の割合は、2000 年以前には 22 件 (55%)、2000 年以降には 30 件 (88%) であった。同様に、浴室での浴槽または塗料剥離剤に関連する職業性死亡は、2000 年以前には 2 件 (5%)、2000 年以降には 21 件 (62%) であった。1985 年から 2017 年まで、アメリカ中毒管理センター協会はメチルクロリドに関連する非致死事例 37,201 件であった。米国では特に職業環境において死亡事例が継続しており、危険警告や個人用保護具への依存ではなく、より安全な代替品の使用を重視すべきである*7)。

D. 考察

現行法でのジクロロメタンの標的健康影響は「中枢神経系抑制」「前眼部障害」「気道・肺障害」が労規則別表第一の二第四項で示されており、また特別規則では「発がんのおそれ」「肝機能障害」「中枢神経症状」が想定されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表 3 に定められている（業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く）。また基発 0329 第 32 号（令和 5 年 3 月 29 日付）では「前眼部障害、皮膚障害、中枢神経障害、気道障害、肺障害、肝障害、胆管がん、生殖器障害（男性）、生殖毒性のおそれの疑い」と整理されている。

<別表 3>

三 ジクロロメタンによる集中力の低下、頭重、頭痛、めまい、易疲労感、倦けん怠感、悪心、嘔おう吐、黄疸だん、体重減少、上腹部痛等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査（集中力の低下、頭重、頭痛等の急性の疾患に係る症状にあつては、当該業務に常時従事する労働者に対して行う健康診断におけるものに限る。）

四 集中力の低下、頭重、頭痛、めまい、易疲労感、倦けん怠感、悪心、嘔おう吐、黄疸だん、体重減少、上

腹部痛等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査（集中力の低下、頭重、頭痛等の急性の疾患に係る症状にあつては、当該業務に常時従事する労働者に対して行う健康診断におけるものに限る。）

五 血清総ビリルビン、血清グルタミツクオキサロアセチツクトランスアミナーゼ（GOT）、血清グルタミツクピルビツクトランスアミナーゼ（GPT）、血清ガンマーグルタミルトランスぺプチダーゼ（ γ -GTP）及びアルカリホスファターゼの検査

<別表 4>

二 医師が必要と認める場合は、腹部の超音波による検査等の画像検査、CA19-9 等の血液中の腫瘍マーカーの検査、血液中のカルボキシヘモグロビンの量の測定又は呼気中の一酸化炭素の量の測定（血液中のカルボキシヘモグロビンの量の測定及び呼気中の一酸化炭素の量の測定にあつては、当該業務に常時従事する労働者に対して行う健康診断におけるものに限る。）

ア. 新たな標的健康影響の知見の検討

今回の文献調査において、ヒトの胆管がんにかかる知見の報告があり、発がんの際して動物およびヒトの知見が集積された。また、非ホジキンリンパ腫にかかるヒトの疫学知見の報告がある。胆管がんについては信頼性の高い情報と考えられるが、非ホジキンリンパ腫についてはばく露濃度等の情報が十分ではないため、今後引き続き情報収集が必要である。

イ. 遅発性・早期健康影響に係る検討

ジクロロメタンの非遅発性の標的影響のうち感受性が高いのは急性ばく露では神経毒性（ヒトの LOAEL：300ppm）、慢性毒性では肝障害（ラットの LOAEL200ppm）である。なお胆管がんの発症要因とされているジクロロメタ

ンの CYP 経路飽和にかかるばく露濃度は、げっ歯類ではおよそ 500ppm、ヒトでは 400~500ppm とされており、急性ばく露におけるヒトの LOAEL と大きな違いはない。また、GHS 政府分類では眼刺激性および皮膚刺激性がそれぞれ GHS 区分 2 の範囲で設定されており、代謝物である COHb も 100 ppm 中程度の労働の負荷では 5%を越えないとされていることから、自覚症状や CoHb 測定による早期影響評価はやや困難と考えられる。なお、慢性ばく露の肝障害のラットの LOAEL が 200ppm とされていることから、肝機能障害を早期健康影響とすることは可能と考えられる。

E. 結論

以上のことより肝機能障害を早期健康影響として、そのスクリーニング検査を引き続き一次健康診断で実施することが望ましい。また、胆管がんについてはヒトの疫学知見があることから、一次健康診断においてそのスクリーニング検査を、過剰なばく露が疑われる場合は二次健康診断においてその詳細な調査を引き続き実施することが望ましい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

N. 参考文献

ACGIH. Documentation of the TLVs and TLVs and BEIs. 7th version. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Inc. Cincinnati, 2002.

ACGIH. 2003 TLVs and BEIs. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Inc. Cincinnati, 2003.

Astrand I, Ovrum P, Carlsson A. Exposure to methylene chloride. I Its concentration in alveolar air and blood during rest and exercise and its metabolism. Scand J Work

Environ Health. 1975;1:78-94.

Blair A, Hartge P, Stewart PA, McAdams M, Lubin J. Mortality and cancer incidence of aircraft maintenance workers exposed to trichloroethylene and other organic solvents and chemicals: extended follow up. Occup Environ Med 1998; 55: 161-71.

Boggards JJP, van Ommen B, van Bladeren PJ. Interindividual difference in the in vitro conjugation of methylene chloride with glutathione by cytosolic glutathione S-transferase in 22 human liver samples. Biochem Pharmacol 1993; 45: 2166-9.

Burek JD, Nitschke KD, Bell TJ, et al. Methylene chloride: a two-year inhalation toxicity and oncogenicity study in rats and hamsters. Fund Appl Toxicol 1984; 4: 30-47. Cantor KP, Stewart PA, Brinton LA, Dosemeci M. Occupational exposure and female breast cancer mortality in the United States. J Occup Med 1995; 37: 336-48.

Casanova M, Deyo DF, Heck HD. Dichloromethane (methylene chloride): Metabolism to formaldehyde and formation of DNA-protein cross-link in B6C3F1 mice and Syrian golden hamster. Toxicol Appl Pharmacol 1992; 114:162-5.

Casanova M, Bell DA, Heck H. Dichloromethane metabolism to formaldehyde and reaction of formaldehyde with nucleic acids in hepatocytes of rodents and humans with and without glutathione S-transferase T1 and M1 genes. Fundam Appl Toxicol 1997; 37: 168-80.

Deutschs Forschungsgemeinschaft. List of MAK and BAT values 1998. VCH Verlagsgesellschaft mbH. Weinheim, 2002.

Devereux TR, Foley JF, Maronpot RR, Kari F, Anderson MW. Ras proto-oncogene activation in liver and lung tumors from B6C3F1 mice exposed to methylene chloride. Carcinogenesis 1993; 14:795-801.

Foley JF, Tuck PD, Ton TV, et al. Inhalation

- exposure to a hepatocarcinogenic concentration of methylene chloride does not induce sustained replicative DNA synthesis in hepatocytes of female B6C3F1 mice. *Carcinogenesis* 1993; 14: 811-7.
- Ghittori S, Marraccini P, Franco G, Imbriani M. Methylene chloride exposure in industrial workers. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1993;54:27-31.
- Gibbs GW, Amsel J, Soden K. A cohort mortality study of cellulose triacetate fiber workers exposed to methylene chloride. *JOEM* 1996; 38: 693-7.
- Graves RJ, Coutts C, Eyton-Jones H, Green T. Relationship between hepatic DNA damage and methylene chloride-induced hepatocarcinogenesis in B6C3F1 mice. *Carcinogenesis* 1994; 15: 991-6.
- Graves RJ, Coutts C, Green T. Methylene chloride-induced DNA damage: an interspecies comparison. *Carcinogenesis* 1995; 16: 1919-26.
- Graves RJ, Green T. Mouse liver glutathione S-transferase mediated metabolism of methylene chloride to a mutagen in the CHO/HPRT assay. *Mutation Research* 1996; 367: 143-50.
- Hearne FT, Pifer JW, Grose F. Absence of adverse mortality effects in workers exposed to methylene chloride: an update. *J Occup Med* 1990; 32:234-40.
- Hegi ME, Soderkvist P, Foley JF, et al. Characterization of p53 mutations in methylene chloride-induced lung tumors from B6C3F1 mice. *Carcinogenesis* 1993; 15: 803-10.
- Heineman EF, Cocco P, Gomez MR, et al. Occupational exposure to chlorinated aliphatic hydrocarbons and risk of astrocytic brain cancer. *Am J Ind Med* 1994; 25: 155-69.
- IARC. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Some halogenated hydrocarbons and pesticide exposures. Vol 41. International Agency for Research on Cancer. Lyon. 1986.
- IPCS. Environmental Health Criteria 164. Methylene chloride. WHO. Geneva. 1996.
- Kanno J, Foley JF, Kari F, Anderson MW, Marnopot RR. Effects of methylene chloride inhalation on replicative DNA synthesis in the lungs of female B6C3F1 mice. *Environ Health Perspect* 1993; 101 (Suppl 5): 271-6.
- Kelly M. Case reports of individuals with oligospermia and methylene chloride exposure. *Reproduct Toxicol* 1988; 2: 13-7.
- Kjellstrand P, Bjerkemo M, Adler-Maihofer M, Holmquist B. Effects of methylene chloride on body and organ weight and plasma butyrylcholinesterase activity in mice. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1986; 59: 73-9.
- Lanes SF, Cohen A, Rothman KJ, Dreyer NA, Soden KJ. Mortality of cellulose fiber production workers. *Scan J Work Environ Health* 1990; 16: 247-51.
- Lanes SF, Rothman KJ, Dreyer NA, Soden KJ. Mortality update of cellulose fiber production workers. *Scand J Work Environ Health* 1993; 19: 426-8.
- Lash AA, Becker CE, So Y, Shore M. Neurotoxic effects of methylene chloride: Are they long lasting in humans? *Brit J Indust Med* 1991; 48: 418-26.
- Maronpot RR, Devereux TR, Hegi M, et al. Hepatic and pulmonary carcinogenicity of methylene chloride in mice: a search for mechanisms. *Toxicology* 1995; 102 : 73-81.
- Merck Index. 12th edition. (CD ROM version 12:2). Chapman & Hall. 1998.
- Nelson HH, Wiencke JK, Christiani DC, et al. Ethnic differences in the prevalence of the homozygous deleted genotype of glutathione S-transferase theta. *Carcinogenesis* 1995; 16: 1243-5.
- 日本産業衛生学会.許容濃度の暫定値の提案理由. ジクロロメタン. 産衛誌

1999;41:124-129.

日本産業衛生学会. 許容濃度等の勧告. 産衛誌, 2003.

Nitschke KD, Burek JD, Bell TJ, Kociba RJ, Rampy LW, McKenna MJ. Methylene chloride: a 2-year inhalation toxicity and oncogenicity study in rats. *Fund Appl Toxicol* 1988; 11: 48-59.

NTP. Toxicology and carcinogenesis studies of dichloromethane (methylene chloride) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). NTP Technical report series No. 306. U.S.DHHS 1986.

OSHA. Occupational exposure to methylene chloride; final rule. *Federal Register* Vol.62, No.7: 1494-1619. U.S. Occupational Safety and Health Administration. 1997.

Ott MG, Skory LK, Holder HH, Bronson JM, Williams PR. Health evaluation of employees occupationally exposed to methylene chloride. *Scand J Work Environ Health* 1983; 9;suppl 1: 1-38

Ott MG, Carlo GL, Steinberg S, Bond GG. Mortality among employees engaged in chemical manufacturing and related activities. *Am J Epidemiol* 1985; 122: 311-22.

Pemble S, Schroeder KR, Spencer SR, et al. Human glutathione S-transferase Theta (GSTT1): cDNA cloning and the characterization of a genetic polymorphism. *Biochem J* 1994; 300: 271-6.

Reitz RH, Mendrala AL, Park CN, Andersen ME, Guengerich FP. Incorporation of in vitro enzyme data into the physiologically-based pharmacokinetic (PB-PK) model for methylene chloride: implications for risk assessment. *Toxicol Lett* 1998; 43: 97-116.

Serota DG, Thakur AK, Ulland BM, et al. A two-year drinking-water study of dichloromethane in rodents. I. Rats. *Fd Chem Toxic* 1986; 24: 951-8.

Serota DG, Thakur AK, Ulland BM, et al. A two-year drinking-water study of

dichloromethane in rodents. II. Mice. *Fd Chem Toxic* 1986; 24: 959-63.

Shannon HS, Haines T, Bernholz C, et al. Cancer morbidity in lamp manufacturing workers, *Am J Indust Med* 1988; 14, 281-90.

Soden KJ. An evaluation of chronic methylene chloride exposure. *J Occup Med* 1993; 35: 282-6.

Tomenson JA, Bonner SM, Heijine CG, Farrar DG, Cummings TF. Mortality of workers exposed to methylene chloride employed at a plant producing cellulose triacetate film base. *Occup Environ Med* 1997; 54: 470-6.

Ukai H, Okamoto S, Takada S, Inui S, Kawai T, Higashikawa K, Ikeda M. Monitoring of occupational exposure to dichloromethane by diffuse vapor sampling and urinalysis. *Int Arch Occup Environ Health*. 1998;71:397-404.

U.S. EPA. Health assessment document for dichloromethane (methylene chloride). Final report. EPA/600/8-82/004F. Environmental Protection Agency. Research triangle park, NC. 1985.

WHO Regional Office for Europe. Updating and revision of the air quality guidelines for Europe. Report on a WHO working group on volatile organic compounds, Brussels, Belgium. 1995.

*1) 「印刷事業場で発生した胆管がんの業務上外に関する検討会」報告書(2015)厚生労働省

*2) Sobue T, Utada M, Makiuchi T, Ohno Y, Uehara S, Hayashi T, Sato KK, Endo G. Risk of bile duct cancer among printing workers exposed to 1,2-dichloropropane and/or dichloromethane. *J Occup Health*. 2015;57(3):230-6. doi: 10.1539/joh.14-0116-OA. Epub 2015 Feb 7. PMID: 25739336.

*3) 中央労働災害防止協会日本バイオアッ

セイ研究センター. ジクロロメタンのがん
原性試験報告書. 2000.日本バイオアッセイ
研究センター

*4) Wang R, Zhang Y, Lan Q, et al.
Occupational exposure to solvents and risk of
non-Hodgkin lymphoma in Connecticut
women. *Am J Epidemiol* 2008; 169: 176-85.

*5) Barry KH, Zhang Y, Lan Q, et al. Genetic
variation in metabolic genes, occupational
solvent exposure, and risk of non-Hodgkin
lymphoma. *Am J Epidemiol* 2011; 173: 404-
13.

*6) Hirata T, Cho YM, Toyoda T, Akagi JI,
Suzuki I, Nishikawa A, Ogawa K. Lack of in
vivo mutagenicity of 1,2-dichloropropane
and dichloromethane in the livers of gpt delta
rats administered singly or in combination. *J
Appl Toxicol.* 2017 Jun;37(6):683-691. doi:
10.1002/jat.3416. Epub 2016 Nov 28.
PMID: 27896817.

*7) Kubo S, Kinoshita M, Sato Y, Shinkawa
H, Tanaka S, Ishizawa T, Maeda S,
Miyamoto A, Kumagai S, Endo G.

Subsequent development of
cholangiocarcinoma caused by exposure to
1,2-dichloropropane and/or
dichloromethane in the printing company in
Osaka, Japan. *Ind Health.* 2025 May
20;63(3):254-264. doi:
10.2486/indhealth.2024-0159. Epub 2024
Nov 14. PMID: 39537156; PMCID:
PMC12107343.

*8) Hoang A, Fagan K, Cannon DL,
Rayasam SDG, Harrison R,
Shusterman D, Singla V. Assessment of
Methylene Chloride-Related Fatalities
in the United States, 1980-2018. *JAMA
Intern Med.* 2021 Jun 1;181(6):797-
805. doi:
10.1001/jamainternmed.2021.1063.
PMID: 33871539; PMCID:
PMC8056315.

令和6年度 労災疾病臨床研究補助金事業
遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングの方法に関する調査研究
(220101)

1. 個別化学物質の遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングに関する文献調査

21) ジメチル-2,2-ジクロロビニルホスフェイト

分担研究者

小川 真規 自治医科大学
保健センター
山本 健也 労働安全衛生総合研究所
化学物質情報管理研究センター

本研究では先行調査結果を踏まえて、ジメチル-2,2-ジクロロビニルホスフェイトに関する新たな知見の整理を行った。今回の文献調査において、ヒトの内耳機能への影響を示唆する知見が収集された。また、動物試験に関する知見として、亜急性ばく露による聴覚異常の知見、および亜慢性ばく露による精子運動障害が報告されている。前者については神経毒性としては初めての知見であり、また後者についてはコリンエステラーゼ活性に著しい抑制を引き起こす高用量で発生した精子運動性であることから、今後引き続きより低濃度による知見の蓄積に係る情報の収集が望まれる。本物質で想定されている遅発性疾病は、ヒト（労働者）に係る疫学では白血病の知見の報告があり、また動物試験ではラットにおける単核球性白血病の増加（強制経口投与 4 mg/kg 以上投与群）の知見がある。前者については他の農薬との混合ばく露の可能性の指摘があり、また後者については雄ラットに限定され且つ用量依存性はないことなどから、白血病を標的健康影響とすることの根拠は十分ではない。また、動物実験で見られたマウスの知見は前胃へのコーンオイル等の影響を除外できず、げっ歯類研究による DDVP の発がん性の根拠に疑義が残る。以上のことから、DDVP のヒトの発がん性については慎重になる必要があるかもしれない。なお、遺伝毒性発がん性については懐疑的な結果である。

早期健康影響としては、ヒトの症例報告および動物試験において認められる眼刺激性・皮膚刺激性が、GHS 区分2の範囲で認められる。血漿または赤血球コリンエステラーゼ活性の低下は鋭敏な指標であり、ヒトの知見で0.1ppm7.5～8.5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、また平均0.7mg/m³ (0.08ppm)、最高3 mg/m³ (0.32ppm)に8ヶ月間ばく露した労働者では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、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%低下したとされている。

以上のことから、DDVP では刺激症状による自覚症状および血清（または赤血球）コリンエステラーゼ活性を早期健康影響として、これらを引き続き健康診断項目を一次健診項目として設定することが望ましい。発がんのスクリーニングとしては過剰なばく露のおそれがある場合に二次健康診断において実施することが望ましい。

A:研究目的

ジメチル-2,2-ジクロロビニルホスフェイト（以下、「DDVP」という。）は茶、桑など残留毒を嫌う作物の殺虫剤に使われる。本研究では以下 B-(1)先行調査結果を踏まえて、DDVPに関する新たな知見の整理を行った。

B:研究方法

- (1) DDVP は 2002 年以降に新たに特定化学物質に指定された物質であることから、厚生労働省の化学物質リスク評価事業におけるリスク評価書・有害性評価書（2013）踏まえ、新たな知見を加筆した。
- (2) 文献情報については、2002 年以降のリスク評価書等の収集を行った。
- (3) PubMed を用いての系統的文献検索として、検索式「62-73-7 [rn] AND (epidemiology OR toxicology OR carcinogen) NOT (measurement method OR determination method OR synthesis OR GC OR GC-MS OR food)」を用い、先行調査が実施された 2013 年以降に発表されたものに絞り込み、特に健診項目への採用が望まれる健康影響（新たな有害性や新たなスクリーニングなど）やヒトの研究でばく露の情報等が含まれているものに関する文献の有無および内容について検討した。

C. 研究結果

1. 対象物質名称

名 称：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
化 学 式：C4H7Cl2O4P / CCl2=CHOPO(OCH3)2
分 子 量：220.98
CAS 番号：62-73-7

2. 物理化学的性質

外観：特徴的な臭気のある無～琥珀色の液体

比重(水=1)：1.4
沸点：140 °C (2.7kPa)
蒸気圧：1.6 Pa (20°C)
引火点：>80 °C
溶解性(水)：溶ける
オクタノール/水分配係数(log Pow)：1.47
換算係数：1ppm= 9.04 mg/m3(25°C)
1mg/m3= 0.11 ppm(25°C)

3. GHS 政府分類

急性毒性（経口） 区分 3
急性毒性（経皮） 区分 2
急性毒性（吸入：ガス） 区分に該当しない（分類対象外）
急性毒性（吸入：蒸気） 区分 1
急性毒性（吸入：粉塵、ミスト） 区分 2
皮膚腐食性／刺激性 区分 2
眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性 区分 2B
呼吸器感作性 分類できない
皮膚感作性 区分 1
生殖細胞変異原性 区分に該当しない
発がん性 区分 1B
生殖毒性 区分に該当しない
特定標的臓器毒性（単回暴露） 区分 1（神経系）
特定標的臓器毒性（反復暴露） 区分 1（神経系、肝臓）
誤えん有害性 分類できない

4. 用途

茶、桑など残留毒を嫌う作物の殺虫剤

5. 生体影響

ア 急性毒性
致死性
実験動物に対する DDVP(ジクロロボス)の急性毒性試験結果を以下にまとめる。

健康影響

	マウス	ラット	ウサギ	イヌ
吸入、LC50(mg/m ³)	13-310/4H ⁵⁾	340/1H ⁴⁾ 、15/4H ⁷⁾ 9.05(雌)-、49.6(雄)/1H ⁵⁾	データなし	22-316 (ppm) ⁵⁾
経口、LD50(mg/kg bw)	61-275 ^{5,7)} 、140-275 ⁶⁾ 、130-	17 ⁷⁾ 、25-80 ⁶⁾ 、50-100 ⁴⁾ 、17-110 ⁵⁾	約 13-23 ⁵⁾	データなし
経皮、LD50(mg/kg bw)	206-395 ⁵⁾	75-900 ⁵⁾ 、75-100 ⁴⁾	107 ^{3, 5)}	データなし
腹腔内 LD50(mg/kg bw)	22 -41 ⁵⁾ 、46 ⁴⁾	15-18 ^{3,5)}	データなし	データなし

吸入ばく露

・DDVP で飽和した空気(約 230-341mg/m³)を吸入ばく露したラットでは、ばく露後に緩徐な努力性呼吸、流涎、四肢の白色化等のコリン作動性の神経症状が観察され、投与後 7 から 62 時間に死亡した 4)。

経口投与

・LD50 に相当する濃度の DDVP を、雄 F344 ラットに経口投与した場合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(クロルフェンビンホスと同一症状)が報告されている 27)。

経皮投与

・カニクイザルにキシレンに溶解した DDVP を 50、75、100mg/kg bw 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。症状として、神経質、歯ぎしり、協調運動失調、筋攣縮、流涎、努力性呼吸、縮腫が認められた 4, 5)。

イ 刺激性及び腐食性

・雄 NZW ウサギの皮膚に 5～20%DDVP 水溶液(適用量および期間は不明)を適用した試験で、他の有機リン系殺虫剤と比較して強度の刺激性がみられた 5, 8)。

ウ 感作性

・モルモットに 0.05、0.5%(溶媒は不明)の DDVP 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、感作性ありと判定された 5, 8)。

・雄モルモットに 0.1mL の DDVP を 3 日間耳介外側皮膚に適用したイアーフランク法による皮膚感作性試験において、陰性と判定された 5, 8)。

エ 反復投与毒性(生殖・発生毒性、遺伝毒性/変異原性、発がん性は除く)

吸入ばく露

・ラットに DDVP を 0.11、1.1mg/m³ の濃度で 4 ヶ月間、5.2mg/m³ の濃度で 2 ヶ月

間、8.2mg/m³ の濃度で 45 日間吸入ばく露した試験で、5.2mg/m³ 以上の群にコリンエステラーゼ活性及び血糖値の低下、8.2mg/m³ 群で中毒症状及び死亡(2/8 匹)がみられた 5)。

・マウス(100 匹)、ラット(50 匹)、ウサギ(22 匹)、ネコ(13 匹)に DDVP を 0、16.5、45、160mg/m³ の濃度で 2 時間/日、40 日間吸入ばく露した試験で、ウサギに一過性の縮腫が認められた。しかし、いずれの動物種においても血中コリンエステラーゼ活性を含む血液生化学的検査及び病理学的検査に変化はみられなかった 5)。

・マウス、ラット、モルモットに DDVP を 0、0.03mg/m³ の濃度で 23 時間/日、28 日間吸入ばく露した試験で、いずれの動物種においても剖検所見に変化はみられなかった。0.14～0.15mg/m³ の濃度で 5 日間の吸入ばく露では雄マウスおよび雄モルモットで血漿中コリンエステラーゼ活性の低下、雄マウスおよび雌ラットで脳中コリンエステラーゼ活性の低下がみられた 5)。

・アカゲザル(雌雄各 4 匹/群)に DDVP を 0、0.05mg/m³ の濃度で、3 ヶ月間吸入ばく露した試験(ばく露時間が不詳)で、血漿及び赤血球中コリンエステラーゼ活性の低下がみられたが、一般状態、行動、血液学的検査及び筋誘発性電位にも変化はみられなかった 5)。

・36 匹の雄の Wistar ラットを 3 群(各群 12 匹)に割り当て、対照群(水に 4 時間/日、5 回/週、6 週間全身吸入ばく露)、陽性対照群(シスプラチン 8 mg/kg を 1 日 1 回、3 日間連続腹腔内投与(合計 24 mg/kg)で聴覚障害を誘発)、実験(殺虫剤ばく露)群(0.0015 mg/mL の DDVP を 4 時間/日、5 回/週、6 週間全身吸入ばく露)の聴覚障害について、を 4、6、8、10、12kHz の周波数における歪み産物耳音響放射の振幅を曝露前後に評価した。また、全身毒性症状、体重増加、血漿コリンエステラーゼを測定し、オープンフィールドテストとプラス迷路テストを 24 匹のラット

(実験群：n=8、対照群：n=8、陽性対照群：n=8。陽性対照群には新しいラットを導入して抗不安活性を誘導)において実施し、運動活動と不安をそれぞれ評価した。DDVPを基にした有機リン系殺虫剤ばく露群では、体重増加と血漿コリンエステラーゼに有意な変化は認めなかったが、曝露中に一過性の毛立、抑うつ、呼吸困難が観察された。8kHzと10kHzの周波数は、殺虫剤ばく露群において両耳で有意に影響を受け、対照群と比較して10kHzでは右耳、8kHzと10kHzでは左耳で有意な差が認められた。以上より、DDVPを基にした有機リン系殺虫剤の亜慢性吸入曝露は、全身毒性なしにラットの聴覚機能に耳毒性を誘発した*1)。

経口投与

・雄 Wistar ラット (16 匹 / 群) に DDVP20mg/kg bw/日を生後4日と5日に投与するか、10mg/kg bw/日の用量で生後4日から23日まで強制経口投与した試験で、10mg/kg群の生後6、12、18、26、34、50日に1群あたり2匹の精巢の病理組織学的検査を実施した結果、精上皮細胞およびライディッヒ細胞数の軽度な減少がみられた。これらの変化は投与期間終了50日後には回復した5)。

・雌 Sherman ラット (若齢、10 匹/群) に DDVP(純度90%)を0、5、20、50、200、500、1,000mg/kg 飼料(0、0.4、1.5、3.5、14.2、35.7、69.9mg/kg bw/日相当)の用量で90日間経口(混餌)投与した試験で、コリン作動性の中毒症状はみられなかった4、5)。血漿中コリンエステラーゼは3.5mg/kg以上の群で用量依存性に阻害されたのに対し、赤血球中コリンエステラーゼ活性は14.2mg/kg以上の群で用量依存性に阻害された5)。

・F344 ラット (7 週齢、雌雄各 10 匹/群) に コーン油に溶かした DDVP を 0、2、4、8、16、32、64mg/kg bw/日の用量で 5 日/週、13 週間強制経口投与した試験で、雌雄の 2、8、16mg/kg bw 群に体重増加抑制はみられ

なかった。雄の 32mg/kg bw 以上および雌の 16mg/kg bw 以上の群に死亡がみられた。投与群に投与と関連した肉眼的および病理組織学的検査に異常はみられなかった 11)。(GLP 試験)

・ラットに 0、0.1、1.5、15 mg/kg bw/日の DDVP を 5 日/週、13 週間強制経口投与した。コリン作動性の症状(流涎および尿の着色)は 15 mg/kg 群で投与 30~60 分後に認められた。7 週間後に血漿および赤血球のコリンエステラーゼ活性の有意な低下は雄の 1.5 mg/kg 群と雌雄の 15 mg/kg 群において認められた。14 週後に 1.5 mg/kg bw 群の脳と血漿の酵素活性は有意に低下し、赤血球の同酵素活性は 1.5 及び 15mg/kg bw 群で有意に低下した。雌の 1.5 mg/kg bw 群の脳でコリンエステラーゼ活性は、対照群の 49%に低下した。雄の 15 mg/kg bw 群の脳のコリンエステラーゼ活性は対照群の 28%まで低下したが、有意ではなかった4)。

・雄 Wistar ラット (5 ヶ月齢、5 匹/群) に DDVP を 5、10mg/kg bw/日の用量で 1 日おきに 8 週間強制経口投与を行い、投与群を 5 グループに分け、4 週ごとに精細管の病理組織学的検査を実施した試験で、投与 4~8 週間後に精細管内の細胞の減少がみられた。しかし、これらの変化は投与終了 8 週間後には回復した5)。

・SD ラット (4~5 週齢、雌雄各 40 匹/群) に DDVP(純度 93%)を 0、0.1、1、10、100、500mg/kg 飼料(0、0.0025、0.025、0.25、2.5、12.5mg/kg bw/日相当)を 2 年間経口(混餌)投与した試験で、2.5mg/kg 以上の群で、血漿及び赤血球中コリンエステラーゼ活性の低下、肝細胞の脂肪変性、12.5mg/kg bw 群に脳中のコリンエステラーゼ活性の低下がみられたが、行動、生存率、体重増加、摂餌量、器官重量、血液学的検査、血液化学的検査、尿検査に異常はみられなかった5)。

・雄 NMRI/Han マウス (14 匹/群) に DDVP を 10mg/kg bw/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 精巢の病理組織学的検査を実施した。

DDVP 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 5)。

・B6C3F1 マウス(7 週齢、雌雄各 50 匹/群)にコーン油に溶かした DDVP を 0、5、10、20、40、80、160mg/kg bw/日の用量で 5 日/週、13 週間強制経口投与した試験 17)で、80mg/kg bw 群で雄 5/10 匹、160mg/kg bw 群で雄 10/10 匹、雌 9/10 匹に死亡がみられた。しかし、対照群と比べて、全ての投与群の最終体重は同じであった。投与に関連した他の一般状態および病理組織学的検査に異常はみられなかった 11)。

・雌白色 Leghorn ニワトリに DDVP を 3.1、4.4、6.1mg/kg bw/日の用量で 35 日間強制経口投与した試験で、3.1、4.4 mg/kg bw 群で毒性は認められなかったが、6.1 mg/kg bw 群ではよろめき歩行に代表される神経毒性が認められ、流涎およびコリン作動性の症状および死亡が認められた 4)。

・ビーグル犬(6~7 ヶ月齢、雌雄各 4 匹/群)にカプセル入りの DDVP を 0、0.1 (22 日目から 0.05 mg/kg bw に減量)、1.0、3.0mg/kg bw/日の用量で連続 52 週間経口投与した。0.1mg/kg bw 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 0.1 mg/kg bw/日の投与量を 0.05mg/kg bw に減量した。試験終了時には、投与群と対照群との間に体重の差はなかった。1.0mg/kg bw 以上の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 bw 群の雄および 3.0mg/kg bw/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。しかし、0.05mg/kg bw/日群ではこれらの影響はみられなかった 29)。US.EPA IRIS Report 29)では、この試験結果から、全身性毒性に対する NOEL は 0.05 mg/kg bw/日と判断した。製品評価技術基盤機構のリ

スク評価書 5)と環境省のリスク評価書 7)では、NOAEL を 0.05 mg/kg bw/日と判断した。

・イヌ(雌雄各 3 匹/群)に DDVP(純度 93%)を 0、0.1、1、10、100、500mg /kg 飼料(0、0.002、0.008、0.08、0.8、6.4mg/kg bw/日相当)の用量で 2 年間(混餌)投与した試験で、0.08mg/kg 以上の群に赤血球中コリンエステラーゼ活性の低下、雌に肝細胞の変化、0.8mg/kg bw 以上の群に血漿中コリンエステラーゼ活性の低下、6.4mg/kg bw 群の雌雄に肝臓の重量増加、雄に肝細胞の変化がみられたが、一般状態所見、生存率、体重変化、摂餌量、血液学的検査、血液化学的検査および尿検査に異常はみられなかった 5)。

・ビーグル犬に DDVP(純度 93%)をカプセルに詰めて 0、0.125、0.375、0.625 mg /kg bw/日(0、5、15、25 ppm)で 90 日間投与した。投与 21 日後に 0.125 mg/kg bw 群は 1.25mg/kg bw 群に増量し、新しく 0.125 mg/kg 群を追加した。0.625、1.25 mg/kg bw 群ではコリン作動性の症状(興奮および過剰運動)を示した。0.625 mg/kg bw 群では脳のコリンエステラーゼ活性は低下し、赤血球および血漿の同活性は間歇的に阻害された。US.EPA IRIS Report では、全身毒性に対する NOEL を 0.375 mg/kg bw/日(15 ppm)と判断した 30)。

・ウサギに 0.31-2.5 mg/kg bw/日を 5 日/週を 6 週間経口投与したところ、液性および細胞免疫が阻害された。免疫抑制は 120 mg/kg bw/日を経口投与されたマウスでも認められた。しかし著者は、他の有機リン化合物の場合と同様にこれらの現象はコリン作動性の阻害による二次的作用であるとコメントしている 6)。

経皮投与

・雄ラット(12~48 匹/群)に DDVP(純度 96%)を 0、21.4mg/kg bw/日の用量で 5 日/週、90 日間経皮適用した試験で、21.4mg/kg 群に皮膚及び精巢の病理組織学的検査で異常はみられなかった 5)。

・モルモット(雌雄各 5 匹/群)に DDVP(純度 94%)を 0、25、50、100mg/kg bw/日の用量で 8 日間経皮投与した試験で、25mg/kg bw 以上の群に用量依存性の血漿及び赤血球中コリンエステラーゼ活性の低下がみられた。コリンエステラーゼ活性は、血漿中では投与終了後 1 週間以内に、赤血球中では 2 週間以内にそれぞれ正常範囲内に回復した 15)。

・雌白色 Leghorn ニワトリに DDVP(純度 99.9%)を 0.65, 1, 1.7, 3.3 mg/kg bw/日の用量で 90 日間経皮投与した試験で、1mg/kg bw 以上の群で流涎およびけいれんを含むコリン作動性の症状がみられ、死亡した。1.7mg/kg bw 以上の群で運動失調および死亡がみられた。なお遅発性の神経疾患(OPIDN)は観察されなかった 5)。

・カニクイザル(3 匹)に DDVP(キシレンとの混合物)を 50、75、100mg/kg bw/日の用量で 5 日間/週、死亡するまで(それぞれの用量で 8、10、4 回投与後死亡)経皮投与した試験で、DDVP を投与されたすべての投与群のサルに中毒症状がみられたほか、75mg/kg bw 群では血漿及び赤血球中コリンエステラーゼ活性の低下がみられ、赤血球中コリンエステラーゼ活性は重度の低下を示した 5)。

[神経毒性]

・DDVP は、実験動物で、興奮、自発運動および攻撃性の亢進、コリン作動性様症状、脳、血漿および赤血球中コリンエステラーゼ活性ならびに脳中アセチルコリンエステラーゼ活性の低下がみられ、吸入ばく露試験、経皮投与試験でも同様の変化が認められている。神経毒性の誘発性はニワトリ、ラットなどで比較検討した結果、流涎、けいれんおよびコリン作動性の症状、脳および血小板の NTE 活性の低下、運動失調、運動性、反射の抑制(自発運動量、常同行動時間、能動的回避反応ならびに回転棒検査で棒保持時間の有意な低下)および攻撃性の亢進が認められた 5)。

・雌雄ビーグル犬に DDVP を 52 週強制経

口投与した試験での血漿および赤血球、脳中のコリンエステラーゼ活性の低下から経口経路での NOAEL は 0.05 mg/kg bw/日と判断された。また CFE ラットに DDVP を 104 週吸入ばく露した試験での脳中のコリンエステラーゼ活性の低下から吸入ばく露での NOAEL は 0.05 mg/m³ と判断された。

オ 生殖・発生毒性

吸入ばく露

・雌 CFE ラット(15 匹/群)に DDVP0、0.25、1.25、6.25mg/m³を妊娠 1～20 日に 23 時間/日、7 日/週、吸入ばく露した試験で、母動物の 1.25 mg/m³ 以上の群で脳及び赤血球中コリンエステラーゼ活性が有意に低下した。しかし、胚および胎児死亡数、生存胎児数、体重、外表、内臓及び骨格に異常は見られなかった 13)。

環境省のリスク評価書 7)では、この結果から、児の NOAEL を 6.25 mg/m³ と判断した。

・雌 Dutch ウサギ(20 匹/群)に DDVP を 0、0.25、1.25、6.25 mg/m³の濃度で妊娠 1～28 日に 23 時間/日、7 日/週、吸入ばく露した。追加試験では 2、4 mg/m³DDVP の吸入ばく露試験も実施した。母動物の 1.25mg/m³ 以上の群で血漿、赤血球及び児体重の有意な低値がみられた。しかし、対照群とばく露群で胚・胎児死亡数、生存胎児数の差はなく、また内臓及び骨格に異常は見られなかった。母動物の死亡と血漿、赤血球、脳中コリンエステラーゼの低下をもたらすばく露濃度であっても DDVP の催奇形性はみられなかった 13)。

・EPA IRIS Report 29)は、ラットおよびウサギにおける脳のコリンエステラーゼ活性の阻害から母動物に対する NOAEL は 1.25mg/m³、胎児の死亡に対する NOAEL は 6.25mg/m³ と判断した。

・NZW ウサギに DDVP4μg/L を 7 時間/日、妊娠 6～18 日間に吸入ばく露したが、胚、胎児死亡数および生存胎児数、及び体重に異常はみられなかった。また、CF-1

マウスに DDVP4 μ g/L を 7 時間/日、6-15 日に吸入ばく露したが、妊娠 18 日において、胚、胎児の死亡数及び体重に異常は見られなかった 31)。

経口投与

・Wistar ラットの母動物は妊娠 1 日から出産までと分娩後授乳の期間に経口投与で、児動物は離乳から生涯にわたって DDVP0.97、1.46、1.94、3.88mg/kg bw/日を強制経口投与した試験で、母動物では、分娩、授乳、妊娠期間、出産率、一般状態、剖検所見などに異常は見られなかった。児動物では、オープンフィールド検査で水平行動の増加、垂直行動及び脱糞数の減少、T 型迷路検査で移動時間及び錯誤数の増加などの行動異常がいずれも 0.97mg/kg bw 以上の群において用量依存的にみられた。また、

0.97mg/kg bw 以上の群でオープンフィールド検査での睡眠スコア(睡眠姿勢)の減少もみられ、睡眠の減少は 12 週齢で顕著に認められた。脳および血液中アセチルコリンエステラーゼ活性は、投与した用量を反映して、対照群の 40%~65%に低下した。DDVP 処理ラットの有意に変化した行動学的諸指標は、中枢神経系の性質の機能的損傷を判定するバイオマーカーとして有用であった 14)。

・SD ラット(25 匹/群)に DDVP0、0.1、3.0、21mg/kg bw/日の用量で妊娠 6~15 日に強制経口投与した試験で、21mg/kg 群の母動物で摂水量の減少、営巣行動異常、耳介振戦、振戦、後肢開脚、啼鳴、呼吸困難、腹臥位がみられた。胎児に影響はみられなかった 5)。

・雌 CF-1 マウスに DDVP(純度 96%)を 0、5、60mg/kg bw/日を妊娠 6~15 日強制経口投与した試験で、生存胎児数、内臓および骨格に異常はみられなかった 5、6)。

・離乳後の雌雄 SD ラットに DDVP(純度 93%)を 0、0.1、1、10、100、500mg/kg 飼料(0、0.0025、0.025、0.25、12.5、2.5 mg/kg bw)用量で 2 年間混餌投与した三世

代繁殖試験を実施した。各群の母動物の受胎率、産児数、体重及び生存率に異常はみられなかった。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、各群に異常はみられなかった 5、7)。

・雌 NZW ウサギ(15~26 匹/群、10 群、計 168 匹)に DDVP0、12、36mg/kg bw/日を妊娠 6~18 日、または 62mg/kg bw/日を妊娠 6~11 日にそれぞれ 3 種類の DDVP をカプセルを使用して強制経口投与した試験で、62mg/kg bw 群の母動物で死亡率の増加がみられたが、胎児の死亡率及び骨格検査に異常は見られなかった 5)。

10 週齢の Wistar ラットを 4 群(n=8 または 9)に DDVP (0、1、2、または 4 mg/kg) を週 6 回、9 週間皮下投与した結果、赤血球コリンエステラーゼ(ChE)活性は用量依存的に低下し、投与群で 44~55%の抑制が観察された。生殖器官の重量は、いずれの投与群においても対照群と比べて有意な差は認められなかった。精子運動率は 1 mg/kg および 4 mg/kg 群でやや有意に低下し、精子運動率と血中 ChE 活性および DDVP の尿中代謝物であるジメチルリン酸(DMP)の尿中濃度との間で有意な相関が観察された。しかし、精巣尾部における精子数と精子形態、血漿テストステロン濃度、および精巣の組織病理学所見は、すべての処理群において対照群と有意な差は認められなかった。DDVP 曝露によりコリンエステラーゼ活性に著しい抑制を引き起こす用量で精子運動性が悪化したことから、職業的に曝露される人間における精巣機能障害のリスクは、DDVP 曝露単独の効果としては小さいと考えられた*2)。

カ 遺伝毒性(変異原性)

クロルボスは、in vitro で DNA と結合し、微生物や哺乳動物細胞に DNA 損傷を引き起こす。また微生物を用いた多くの試験で突然変異を誘発する。哺乳動物細胞を用いた試験でも染色体異常、姉妹染色分体交換、細胞形質転換を引き起こす。しかし、in

vivo の哺乳動物を用いた DNA 結合試験、染色体異常試験、優性致死試験などでは陰性を示した。DDVP は、in vitro 試験の S9 無添加条件で遺伝毒性を示すものの、in vivo 試験では大部分の試験において遺伝毒性を示さない 4, 5)。

キ 発がん性

吸入ばく露

・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 DDVP を 0、0.05、0.5、5mg/m³(実質濃度 0、0.05、0.48、4.7 mg/m³)の濃度で 23 時間/日、7 日/週、104 週間吸入ばく露試験を実施した。全ばく露群、特に、雄ばく露群で体重増加の抑制がみられた。5 mg/kg bw 群で生存率が上昇した。コリンエステラーゼ活性を除いて、摂餌量、臓器重量、血液学的及び血液生化学的指標値には投与群と対照群の間に有意な差はなかった。0.5 mg/m³以上の群雌雄に、脳と血漿中コリンエステラーゼ活性の用量依存性の低下がみられた。顕微鏡観察によるラット組織の変化はみられなかった。5.0 mg/kg 群と対照群ラットの呼吸器系組織の電子顕微鏡による微細構造の観察にも変化はなかった。雌雄ラットともに、ばく露に関係する有意な腫瘍頻度の増加は認められなかった 10)。

IARC は、この試験では剖検及び病理組織学的検査に供した動物の割合は、雄で 20～32%、雌で 22～38%であり、動物数が少なかったことを指摘した 6)。US EPA の発がん性 Peer Review 委員会(CPRC)は、DDVP は吸入ばく露による発がん性のないという十分な証拠を示す研究であると考察した(ACGIH4)より引用)。IPCS8)と US.EPA IRIS Report30)では、脳と血漿中のコリンエステラーゼ活性を指標として、NOAEL を 0.05 mg/m³ と判断した。

経口投与

・Osborne-Mendel ラット(5-7 週齢、雌雄各 50 匹/群)に DDVP(純度 94%以上)を 0、150、1000 mg/kg 飼料(0、7.5、16.3mg/kg bw/日相当)含む飼料を 80 週間投与した。

なお、高用量群は投与開始 3 週間後から 300 mg/kg に用量を下げた。その後飼料に DDVP を含まない飼料でさらに 30 週間飼育した。時間経過で補正した用量はそれぞれ 150 および 326 mg/kg 飼料であった。その結果、悪性線維性組織球腫の発生率が雄(マッチした対照群 1/10、プールした対照群で 2/58、150 mg/kg 群で 4/48、326mg/kg 群で 8/50 ; p=0.018)で用量依存性に増加した 15)。

DDVPIARC Working Group は、本試験の投与期間は短いことを指摘している 6)。US.EPA IRIS Report29)は、この結果から、全身毒性に対する NOEL は 150 mg/kg (7.5 mg/kg bw/日)と判断した。

・F344 ラット(7 週齢、雌雄各 50 匹/群)にコーンオイルに溶解した DDVP(純度 99%)を 0、4、8mg/kg bw/日、5 日/週、103 週間強制経口投与した試験において、両投与群の生存率と最終体重は対照群と変わらなかった。雄では脾臓の腺房細胞腺腫の発生率(対照群 16/50、4 mg/kg 群 25/49、8mg/kg 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 群 20/50、8 mg/kg 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を示した。また雄 8mg/kg 群で、細気管支/肺胞上皮腺腫が 3/49 例みられたが、対照群(0/50)との間に有意差はみられなかった。一方、雌では、乳腺の線維腫および線維腺腫の発生率が用量に依存した有意な増加を示した(対照群 9/50、4mg/kg 群 19/50、8 mg/kg 群 17/50 ; p=0.028)。NTP は、雄ラットの脾臓の腺房細胞腺腫と単核球性白血病の発生率増加に示されるように、DDVP の発がん性にはある程度の証拠(some evidence)があると結論し、また、雌ラット乳腺の線維腫 および線維腺腫の発生率増加に示されるように DDVP の発がん性には不確実な証拠(equivocal evidence)があると結論した 11)。(GLP 試験)しかし、米国環境保護庁発がん性評価委員会

(US.EPA Carcinogenicity Peer Review Committee) 31)は、DDVP 投与による実験動物の発がん性を示す証拠は非線形的な用量-反応関係を示し、DDVP は二次的または間接的なメカニズムによる弱い発がん物質であると結論した。

・B6C3F1 マウス(5-7 週齢、雌雄各 50 匹/群)に DDVP(純度 94%以上)を 0、318、635ppm(0、47.7、95.25mg/kg bw/日相当)含む飼料を 80 週間投与し、その後 DDVP を含まない飼料で 12-14 週間飼育した試験では、食道の扁平上皮がんは 318ppm 群の雄 1 匹と 635ppm 群の雌 1 匹でしかみられなかった 5, 6, 15)。

・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 DDVP(純度 99%)を雄に 0、10、20mg/kg bw/日、雌に 0、20、40mg/kg bw/日で 5 日/週、103 週間強制経口投与した試験において、両投与群の生存率と最終体重は対照群と変わらなかった。前胃の乳頭腫が雄(対照群 1/50、10mg/kg 群 1/50、20mg/kg 群 5/50 ; p=0.032)及び雌(対照群 5/49、20 mg/kg bw 群 6/49、40mg/kg bw 群 18/50 ; p=0.002)で統計学的に有意な用量依存性増加を示した。雌の 40mg/kg bw 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 11)。NTP は、雄マウス前胃の乳頭腫の発生率増加に示されるように DDVP の発がん性にはある程度の証拠があると結論し、また、雌マウスにみられた前胃の乳頭腫の発生率増加に基づいて DDVP の発がん性には明らかな証拠があると結論した 11)。(GLP 試験)。

・DDVP にかかる 11 件の発がん性試験のうち、NTP のラットとマウスにおける 2 件の研究のみが、発がん性の兆候を示しており、これらの結果(ラットにおける単核球性白血病の増加とマウスにおける前胃腫瘍の増加)は、コーンオイルの溶媒と関連していると考えられた。ラットにおける単核

球性白血病の増加は雄ラットに限定され、用量依存性はなく、対照群よりも発症が早期化せず、生存率に影響を及ぼさず、歴史的対照群の範囲内であり、他の 5 つのラット研究(そのうち 4 つはより高い用量を使用)では確認されなかった。NTP 研究において、DDVP をコーンオイル経口投与で投与したマウスにおける前胃腫瘍の増加は、最高用量に限定され、対照群マウスにおける高頻度の過形成と前胃腫瘍の背景に対して発生し、他の 10 件の研究で確認されていない。コーンオイルによる毎日の経口投与による持続的な刺激と、この高用量との相互作用が、人間には存在しない前胃のこの反応を説明すると考えられることから、げっ歯類研究は DDVP が発がん性がないことを強く示唆している*3)。

(2) ヒトへの影響(疫学調査及び事例)

ア 急性毒性

吸入ばく露

・2 人の男性ボランティアに DDVP0.25mg/m³ (0.03ppm)を 10 時間または 0.7mg/m³ (0.08ppm)を 20 時間吸入ばく露した試験で、ばく露直後のボランティアの血中に DDVP は検出されなかった(検出限界 1 g/g)4, 5)。

・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 7)。

・男性ボランティア 107 人に DDVP を 1~32mg/kg bw 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 bw 以上の用量では血漿中で、さらに数名の患者に軽度の頭痛がみられた以外中毒症状はなかったが、コリンエステラーゼ活性が 20~25%低下した 5)。

・NIOSH は、DDVP 急性中毒防止のため、IDLH (Immediately Dangerous to Life or Health:生命と健康にただちに危険となる濃度:労働者への急性中毒指標値)として 100 mg/m³ を勧告している 26)。

経口投与

・男性ボランティア 107 名に DDVP を 1～32mg/kg bw の用量で単回投与した成績では、コリンエステラーゼ活性の低下は 6 mg/kg bw 以上の用量群で認められた 5)。

・蠕虫寄生患者 (108 人) に DDVP6, 12mg/kg bw の用量を駆虫薬として単回服用させた例で、約 40% の患者に重度の貧血による衰弱、血漿中コリンエステラーゼ活性の重度低下がみられた 5)。しかし、赤血球中コリンエステラーゼ活性の低下は軽度から中等度で、リンエステラーゼ活性を除く血液学的検査、肝臓及び腎臓の機能に異常は見られなかった 5)。

・患者 705 人に DDVP6, 12mg/kg bw の用量を駆虫薬として単回服用させた例で、6mg/kg bw 以上で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 5)。

・高濃度の DDVP 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 5)。

経皮ばく露

・身体の一部に付着した濃縮された DDVP 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 5)。

・害虫駆除作業中に噴霧器から漏れた DDVP1% 鉱物油溶液でばく露された作業者に、背部皮膚に接触性皮膚炎、眩暈、呼吸困難、衰弱が見られた。4 日後、血中コリンエステラーゼ活性の低下が見られたが、全身性の症状はみられなかった。作業者は治療することなく回復し、コリンエステラーゼ活性は 1 ヶ月以内に標準の 72% まで回復した。皮膚炎は溶剤によって引き起こされたと推察された 5)。

・クロルボスの 5% 溶液 (溶媒：15% 石油留分、80% トリクロロエタン) を輸送するトラック運転手が事故で DDVP に皮膚接触し、2 ヶ月間接触皮膚炎がみられた。さら

に頭痛、軽度の鼻漏、舌の灼熱感および口中に苦味感を経験した。血中コリンエステラーゼ活性は最初低く、2 週間後には高値を示したが、いずれも基準値の範囲内であった。石油留分に溶解した DDVP0.1、1% 溶液を用いた皮膚貼付試験の結果は陰性であった。これらの症状及び軽度のコリンエステラーゼ活性の低下から、皮膚炎はトリクロロエタンによる影響と考えられている 5)。

イ 刺激性及び腐食性

・害虫駆除作業中に噴霧器から漏れた DDVP1% 鉱物油溶液でばく露された作業者に、背部皮膚に接触皮膚炎が見られた 5)。

ウ 感作性

・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 DDVP の皮膚貼付試験で陽性反応を示した。全体の陽性率は 15% であった。tiforine(1,4-bis(2,2,2-trichlor-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 DDVP にも陽性反応を示した 4)。

エ 反復ばく露毒性 (生殖・発生毒性、遺伝毒性、発がん性は除く)

吸入ばく露

・DDVP の古い噴霧器と新しい噴霧器の交換作業 (DDVP の室内濃度 0.3-2.1mg/m³、5 日/週、3 週間) を屋内で行った作業員 16 人に血漿中コリンエステラーゼ活性の低下がみられたが、中毒症状はみられなかった 5)。

・DDVP 製品製造工場で DDVP (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 7)。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 5)。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

7)。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 5, 7)。他の血液学的検査を含む検診結果で DDVP ばく露に起因する変化はみられなかった 5, 7)。

・新生児室で殺虫剤として使用された DDVP(平均 0.152 または 0.159mg/m³ の濃度)に 18 時間/日、生後 5 日間ばく露された新生児 22 名で、血漿および赤血球中コリンエステラーゼ活性の有意な変化および健康影響は認められなかった 4, 16)。

経口投与

・ヒト(囚人ボランティア)に 0.9 mg の DDVP を 1 日 3 回、21 日間経口摂取させた。その結果、コリン作動性影響の兆候はみられず、赤血球のアセチルコリンエステラーゼ活性も阻害されなかった。唯一みられた兆候は血漿コリンエステラーゼ(ChE)活性の低下であった。その低下の程度は摂食の形態によって異なった。DDVP をゼラチンサラダに処方して食事中に摂取した場合には、綿実油を含むカプセルで食事前に与えられた時に比べて、64%の活性が阻害されたのみであり、処理後の ChE 活性回復は酵素分子の置換に起因した。この酵素の再生に要する時間は 13.7 日であった 17)。

・男性ボランティア 38 人に 1~32mg/kg bw/日の用量で 2~7 日及び 1~16mg/kg bw/日の用量で 3 週間反復経口投与した試験で、8~32mg/kg bw ではコリンエステラーゼの活性低下に伴う一時的な胃腸及び中枢神経系への影響がみられた 5, 16)。

・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/ヒト/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 4, 5, 7)。環境省環境リスク初

期評価書では、この結果から、NOAEL 2.7mg/人/日に基づいて 17)、単位体重あたりの用量に換算すると、平均体重 81 kg で、0.033mg/kg bw/日となる 7)。

・男性ボランティア 5 人に 0、1.0、1.5、2.0、2.5mg /ヒト/日の用量で 28 日間反復経口摂取させた結果、2.0mg/ヒト以上の群で血漿中コリンエステラーゼ活性の低下がみられ、最大 30%程度低下した 4, 5, 7)。しかし、摂取中止後 2 週間程度で正常値に回復した 7)。なお、赤血球中コリンエステラーゼ活性への影響および臨床症状はみられなかった 4, 7)。

・DDVP の製造工場の労働者 13 人(男性 11 人、女性 2 人)を対象とし、平均 0.7mg/m³ に 8 ヶ月間(216 時間)の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、尿を調査した結果、ばく露期間中に血漿コリンエステラーゼ活性が 60%、赤血球コリンエステラーゼ活性が 35%低下したが、ばく露終了後 1 ヶ月でこれらの活性は正常値に回復し、この他の血液、尿検査での結果には異常はみられず、健康影響もみられなかった 5, 7)。

〔神経毒性〕ヒトにおける脳・末梢の神経細胞に及ぼす神経症状については、血漿、血清および脳組織中のコリンエステラーゼ活性の低下による中枢神経系への影響が認められている。

オ 生殖・発生毒性

・調査した範囲内では、報告は得られていない。

カ 遺伝毒性

・ヒトにおける遺伝毒性に関するデータは得られていない。

キ 発がん性

・発がん性については、白血病との関連性が、DDVP を含めた害虫駆除片使用と小児の間や、殺虫剤として使用した DDVP 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 5)。

・小児がんと家庭での殺虫剤使用との関連について、米国のデンバーの 15 歳以下の

小児でケース・コントロール研究が実施された。1976 年～1983 年の間にがんと診断された 252 人の親および対照の小児 222 人の親から家庭での殺虫剤使用状況、庭の処理法、害虫駆除片について聴取した。最も強い関連がみられたのは、庭の処理と軟組織肉腫との間(オッズ比：約 4)であり、害虫駆除片と小児との白血病との関連はオッズ比(1.7～3.0)であった。これらの結果は家庭での殺虫剤使用は小児癌と関連性があることを示唆している 18)。

・白血病と農薬や殺虫剤との使用の関連について、1981 年～1984 年に米国アイオワ州とミネソタ州で 30 歳以上の白人男性の 578 名の白血病患者と 1,245 名の対照者に対して聞き取り調査が行われた。その結果、DDVP と白血病との間に関連性がみいだされた(オッズ比 2.0；95%信頼区間 1.2～3.5)。白血病と診断される 20 年以上前に DDVP を最初に使用した群および DDVP を 1 年間に 10 日以上使用した群で、白血病のリスクが増加しており、それぞれのオッズ比は 2.4(95%信頼区間 1.1-5.4)、3.8(95%信頼区間 1.0-14.8)であった 6)。しかし、白血病のリスクは、クロトキシフォスを含む他の 6 種類の農薬使用との関連も認められており、DDVP のみのばく露を評価することはできなかった 5,6)。

発がんの定量的リスク評価

DDVP についてのユニットリスクに関して、US.EPA IRIS Report では、マウス及びラットの経口投与毒性試験の結果から、DDVP の経口摂取による発がん(マウスの前胃腫瘍、ラットの膵臓腫瘍、ラットの白血病)のスロープファクターを $2.9 \times 10^{-1}/(\text{mg/kg bw})/\text{日}$ 、飲料水ユニットリスクを $8.3 \times 10^{-6}/\text{g/L}$ として算出している 9)。推定根拠(要約)：

US.EPA IRIS Report 9)は、B6C3F1 マウスに発生した前胃の腫瘍、F344 ラットに発生した膵臓の腫瘍および白血病のデータに基づく経口スロープファクターを、それぞれ、 $1.1 \times 10^{-1}/(\text{mg/kg bw})/\text{日}$ 、

$5.8 \times 10^{-1}/(\text{mg/kg bw})/\text{日}$ 、 $3.8 \times 10^{-1}/(\text{mg/kg bw})/\text{日}$ とし、これら 3 つのスロープファクターはほぼ同等であるとして、最終的な経口スロープファクターは 3 つの値の幾何平均値である $2.9 \times 10^{-1}/(\text{mg/kg bw})/\text{日}$ と計算した。

NTP は、DDVP 投与によるマウスの前胃の腫瘍を明らかな証拠(Clear evidence)、ラットの膵臓腫瘍と白血病をある程度の証拠(some evidence)とし、発がん性の証拠の重みに差があると評価している。ACGIH 4)によれば、米国環境保護庁発がん性評価委員会(US.EPA CPRC)はラットの白血病は生物学的に意味を持たないと結論している 30)。本有害性評価書では、ラットの単核球性白血病は自然発生腫瘍であり、3 種の腫瘍のスロープファクターを幾何平均する根拠はみいだせないとして、明らかな発がん証拠を示したマウス前胃腫瘍のスロープファクター($1.1 \times 10^{-1}/(\text{mg/kg bw})/\text{日}$)のみを用いた。

D. 考察

現行法での DDVP の標的健康影響は、特別規則では「発がんのおそれ」「有機リン中毒」「皮膚障害」が想定されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表 3 に定められている(業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く)。また基発 0329 第 32 号(令和 5 年 3 月 29 日付)では「前眼部障害、皮膚障害、皮膚感受性、中枢神経障害、末梢神経障害、有機リン中毒、肝障害、発がんのおそれ」と整理されている。

<別表 3>

三 ジメチルー二・ニージクロロビニルホスフェイトによる皮膚炎、縮瞳、流涙、唾液分泌過多、めまい、筋線維束れん縮、悪心、下痢等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査(皮膚炎、縮瞳、流涙等の急性の疾患に係る症状にあつ

ては、当該業務に常時従事する労働者に対して行う健康診断におけるものに限る。）

四 皮膚炎、縮腫、流涙、唾液分泌過多、めまい、筋線維束れん縮、悪心、下痢等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査（皮膚炎、縮腫、流涙等の急性の疾患に係る症状にあつては、当該業務に常時従事する労働者に対して行う健康診断におけるものに限る。）

五 血清コリンエステラーゼ活性値の測定（当該業務に常時従事する労働者に対して行う健康診断におけるものに限る。）

<別表4>

二 赤血球コリンエステラーゼ活性値の測定（当該業務に常時従事する労働者に対して行う健康診断におけるものに限る。）

三 肝機能検査（当該業務に常時従事する労働者に対して行う健康診断におけるものに限る。）

四 白血球数及び白血球分画の検査

五 神経学的検査（当該業務に常時従事する労働者に対して行う健康診断におけるものに限る。）

ア. 新たな標的健康影響の知見の検討

今回の文献調査において、ヒトの内耳機能への影響を示唆する知見が収集された。また、動物試験に関する知見として、亜急性ばく露による聴覚異常の知見、および亜慢性ばく露による精子運動障害が報告されている。前者については神経毒性としては初めての知見であり、また後者についてはコリンエステラーゼ活性に著しい抑制を引き起こす高用量で発生した精子運動性であることから、今後引き続きより低濃度による知見の蓄積に係る情報の収集が望まれる。

イ. 遅発性・早期健康影響に係る検討

本物質で想定されている遅発性・早期健康影響は、ヒト（労働者）に係る疫学では白血病の

知見の報告があり、また動物試験ではラットにおける単核球性白血病の増加（強制経口投与 4 mg/kg 以上投与群）の知見がある。前者については他の農薬との混合ばく露の可能性の指摘があり、また後者については雄ラットに限定され且つ用量依存性はないことなどから、白血病を標的健康影響とすることの根拠は十分ではない。また、動物実験で見られたマウスの知見は前胃へのコーンオイル等の影響を除外できず、げっ歯類研究による DDVP の発がん性の根拠に疑義が残る。以上のことから、DDVP のヒトの発がん性については慎重になる必要があるかもしれない。なお、遺伝毒性発がん性については懐疑的な結果である。

早期健康影響としては、ヒトの症例報告および動物試験において認められる眼刺激性・皮膚刺激性が、GHS 区分 2 の範囲で認められる。血漿または赤血球コリンエステラーゼ活性の低下は鋭敏な指標であり、ヒトの知見で 0.1ppm7.5~8.5 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、また平均 0.7mg/m³ (0.08ppm)、最高 3 mg/m³ (0.32ppm)に 8 ヶ月間ばく露した労働者では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、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%低下したとされている。

E. 結論

以上のことから、DDVP では刺激症状による自他覚症状および血清（または赤血球）コリンエステラーゼ活性を早期健康影響として、これらを引き続き健康診断項目を一次健診項目として設定することが望ましい。発がんのスクリーニングとしては過剰なばく露のおそれがある場合に二次健康診断において実施することが望ましい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況なし

I. 引用文献

1)IPCS 化学物質安全性カード(ICSC)日本語版：ジメチル-2,2-ジクロロビニルホスフェイト ICSC 番号 0690 (1998 年更新)

2)化学工業日報社:15509 の化学商品(2009)

3)National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH): Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) purchased from Canadian Centre for Occupational Health and Safety (CD 版 (2010)).

4)American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) : Dichlorvos. In: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for Dichlorvos. ACGIH, Cincinnati, OH, USA (2002).

5)新エネルギー産業技術総合開発機構・(財)化学物質評価研究機構・(独)製品評価技術基盤機構、リスク評価書 りん酸ジメチル 2,2-ジクロロビニル(別名 ジクロルボス、DDVP) Ver 1.0、38(2008 年 3 月改定)

6)International Agency for Research on Cancer (IARC): IARC Monograph Vol.53. Dichlorvos. IARC, Lyon, France (1999)

7)環境省、化学物質の環境リスク初期評価 第 4 巻 _ ジクロルボス (2005) (<http://www.env.go.jp/chemi/risk/index.html>)

8)International Programme on Chemical Safety (IPCS), Environmental Health Criteria: 79, Dichlorvos (1989)

9)US. Environmental Protection Agency (EPA). Integrated Risk Information System (IRIS). Dichlorvos. EPA, Washington DC, 2003

(<http://www.epa.gov.iris/subst/0151.htm>) accessed on December 20, 2012

10)Blair D, Dix KM, Hunt PF, Thorpe E,

Stevenson DE, Walker AIT. Dichlorvos: A 2-year inhalation carcinogenesis study in rats. Arch Toxicol. 1976; 35: 281-294.

11)National Toxicology Program (NTP), TR-342. Toxicology and Carcinogenesis Studies of

Dichlorvos (CAS NO. 62-73-7) in F344 Rats and B6C3F1 Mice (Gavage Studies). (1989)

12)ACGIH : TLVs and BELs(Booklet 2009)

13)Thorpe E, Wilson AB, Dix KM, Blair D. Teratological studies with dichlorvos vapour in rabbit and rats. Arch Toxicol. 30, 29-38, 1972

14)Schulz H, Nagymajtenyi, Dese I. Life-time exposure to dichlorvos affects behavior of mature rats. Human Exp Toxicol. 14, 721-726, 1995

15)National Cancer Institute, TR-10. Bioassay of Dichlorvos for Possible Carcinogenicity. (1977)

16)IARC Overall Evaluations of Carcinogenicity to Humans. List of all agents evaluated to date (2009)(<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>)

17)Boyer AC, Brown LJ, Slomka MB, Hine CH. Inhibition of human plasma cholinesterase by ingested dichlorvos: effect of formation vehicle. Toxicol Appl Pharmacol. 41, 389-394, (1977)

18)Leiss JK, Savitz DA. Home pesticide use and childhood cancer: a case-control study. Am J Public Health 85, 249-252.

19)(社)日本産業衛生学会：許容濃度の勧告、産業衛生学雑誌 54 巻 5 号(2012)194 - 224.

20)(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 次適応化委員会指令 2009/2/EC 対応)

21)National Institute of Health Carcinogens

- Listed in NTP Eleventh Report
(<http://ntp.niehs.nih.gov/?objectid=035E5806-F735-FE81-FF769DFE5509AF0A>)
- 22)Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): List of MAK and BAT values.(2008)
- 23)WHO "Air Quality Guidelines – global update 2005
(http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf)
- 24)California EPA(OEHHA). Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values (http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/pdf/TSDlookup2002.pdf)
- 25)Agency for Toxic Substances and Disease Registry,Toxicological profile for dichlorvos (1997)
- 26)NIOSH : NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards (<http://www.cdc.gov/niosh/npg/default.html>)
- 27)環境省、化学物質の環境リスク初期評価 第2巻 ジクロルボス (2003)
(<http://www.env.go.jp/chemi/risk/index.html>)
- 28)Ikeda T, Kojima T, Yoshida M et al. Pretreatment of rats with an organophosphorus insecticide, chlorfenvinphos, protects against subsequent challenge with the same compound. *Fundam Appl Toxicol* 1990; 14: 560 – 567.
- 29)AMVAC chemical Corp. A 52-week chronic toxicity study on DDUP in dogs. Unpublished report dated August 6, 1990 submitted by AMUAC Chemical Corp, Los Angeles, CA, USA (cited from IRIS, 2003) -48. doi: 10.1016/j.yrtph.2005.12.004. Epub 2006 Jan 24. PMID: 16439043.
- 30)US. Environmental Protection Agency (EPA). Dichlorvos (DDVP). Risk Assessment
Issues for the Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide ACT (FIFRA) Science Advisory Panel (SAP). Session 3: Background document for FIFRA SAP, July 29 – 30, 1998.
- 31) Schwetz BA, Ioset HD, Leong BK et al. Teratogenic potential of dichlorvos given by inhalation and gavage to mice and rabbits. *Teratology* 1979; 20: 383 – 387.
- *1) Reis AD, Cunha EO, Valle MTC, Machado MS, Dallegrave E. Effects of subchronic inhalation exposure to an organophosphorus insecticide compound containing dichlorvos on wistar rats' otoacoustic emissions. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2022 Jan-Feb;88(1):28-35. doi: 10.1016/j.bjorl.2020.04.005. Epub 2020 May 19. PMID: 32532628; PMCID: PMC9422611.
- *2) Okamura A, Kamijima M, Shibata E, Ohtani K, Takagi K, Ueyama J, Watanabe Y, Omura M, Wang H, Ichihara G, Kondo T, Nakajima T. A comprehensive evaluation of the testicular toxicity of dichlorvos in Wistar rats. *Toxicology.* 2005 Sep 15;213(1-2):129-37. doi: 10.1016/j.tox.2005.05.015. PMID: 15979224.
- *3) Ishmael J, MacGregor JA, Manley A. Dichlorvos--a comprehensive review of 11 rodent carcinogenicity studies. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2006 Apr;44(3):238

遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングの方法に関する調査研究
(220101)

1. 個別化学物質の遅発性健康障害の予防に資する健康モニタ
リングに関する文献調査

22) 1,1-ジメチルヒドラジン

分担研究者

小川 真規 自治医科大学
保健センター
山本 健也 労働安全衛生総合研究所
化学物質情報管理研究センター

本研究では先行調査結果を踏まえて、1,1-ジメチルヒドラジンに関する新たな知見の整理を行った。今回の文献調査において、ヒトの疫学に係る新たな知見は収集されなかった。動物試験に関する知見として新たに得られたのは、げっ歯類の腫瘍誘発作用に対して最も感受性の高い組織が鼻腔呼吸上皮であるとの知見であり、18 か月間ばく露によるラットの LOEL（軽微な鼻腔腫瘍の発生）が 0.05 ppm であることが示唆されている。

本物質で想定されている遅発性疾病は動物試験結果に基づく肺腺腫、扁平上皮がん、睪島細胞がん、鼻腔腫瘍などその標的臓器は広範囲にわたり、その最小ばく露濃度は 0.05 ppm～1ppm と比較的低い濃度での発生が報告されている。早期健康影響としては、眼刺激症状および皮膚刺激症状が GHS 区分 2 の範囲で認められている。また軽度ではあるが呼吸器症状および肝障害が 0.05ppm・6 か月吸入ばく露試験で認められている。

以上のことから、1,1-ジメチルヒドラジンでは刺激症状による自他覚症状の把握とは併せて、肝障害を重要な早期健康影響として、一次健康診断において肝障害のスクリーニング検査を実施することの検討が必要である。なお、動物試験の発がんが低濃度のばく露で見られているが、発がんにかかるヒトの疫学知見が十分ではないことを踏まえ、過剰なばく露のおそれがある場合に二次健康診断において、げっ歯類で特に感受性が高いと考えらえる鼻腔等耳鼻科的領域に係る検査を実施することが検討される。

A:研究目的

1,1-ジメチルヒドラジン(1,1-dimethylhydrazine)は合成繊維・樹脂安定剤、医薬・農薬原料、ミサイル推進剤、界面活性剤反応溶剤(脱離反応、精製溶剤、樹脂溶剤、塗料剥離剤、医薬品関係(難溶化合物溶剤に使われる。本研究では先行調査結果1)を踏まえて、1,1-ジメチルヒドラジンに関する新たな知見の整理を行った。

B:研究方法

1,1-ジメチルヒドラジンは2002年以降に新たに特定化学物質に指定された物質であることから、厚生労働省の化学物質リスク評価事業におけるリスク評価書・有害性評価書(2010)を踏まえ、新たな知見を加筆した。また、その後に公表された評価書を検索し、ATSDR2019の一次文献を収集対象とした。また、PubMedを用いての系統的文献検索として、検索式「57-14-7 [rn] AND (epidemiology OR toxicology OR carcinogen) NOT (measurement method OR determination method OR synthesis OR GC OR GC-MS OR food)」、先行調査が実施された起点、すなわち2010年以降に発表されたものに絞り込み、特に健診項目への採用が望まれる健康影響(新たな有害性や新たなスクリーニングなど)やヒトの研究でばく露の情報等が含まれているものに関する文献の有無および内容について検討した。

C. 研究結果

5. 対象物質名称

名称: N,N-ジメチルヒドラジン
別名: 1,1-ジメチルヒドラジン
化学式: C₂H₈N₂
分子量: 60.1
CAS 番号: 57-14-7

6. 物理化学的性質

外観: 刺激臭のある、無色の発煙性で吸湿
比重: 0.8
性の液体。空気にばく露すると黄色にな

る。

引火点: -15℃ (CC)
発火点: 249℃
沸点: 63℃
爆発限界: 2~95 vol% (空气中)
融点: -58℃
水への溶解性: 非常によく溶ける
蒸気圧: 16.4 kPa (20℃)
オクタール/水分配係数 log Pow: -1.9
相対蒸気密度 (空気=1): 2.1
換算係数: 1ppm=2.50 mg/m³ (20℃)、
2.46 mg/m³ (25℃)
1mg/m³=0.40 ppm (20℃)、
0.41 ppm (25℃)

3. GHS 政府分類

急性毒性 (経口)	区分 3
急性毒性 (経皮)	区分 4
急性毒性 (吸入: ガス)	区分に該当しない (分類対象外)
急性毒性 (吸入: 蒸気)	区分 2
急性毒性 (吸入: 粉塵、ミスト)	分類できない
皮膚腐食性/刺激性	区分 2
眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性	区分 2
呼吸器感作性	分類できない
皮膚感作性	区分 1
生殖細胞変異原性	区分 2
発がん性	区分 2
生殖毒性	分類できない
特定標的臓器毒性 (単回暴露)	区分 1 (神経系、呼吸器)
特定標的臓器毒性 (反復暴露)	区分 1 (肝臓、血液系、神経系、呼吸器系)
誤えん有害性	分類できない

4. 用途

合成繊維・樹脂安定剤、医薬・農薬原料、ミサイル推進剤、界面活性剤反応溶剤(脱離反応、精製溶剤、樹脂溶剤、塗料剥離剤、医薬品関係(難溶化合物溶剤

5. 生体影響

(1) 健康影響

ア 急性毒性（致死性）3)

1,1-ジメチルヒドラジン（DMH）を4時間吸入ばく露したときのLC50値はラットで252ppm、ハムスターで392ppmである。イヌに110ppmの4時間ばく露を行うと死亡したが、24ppmでは死亡しなかった。1,1-ジメチルヒドラジンを経皮投与したときのLD50値はイヌで1200～1680 mg/kg、モルモットで1329mg/kg、ウサギで1060mg/kgである。ウサギを用いて閉塞経皮投与試験を実施した場合には毒性が増大し、LD50値が156mg/kgとなる。

イ 皮膚腐食性／刺激性

調査した範囲内では、1,1-ジメチルヒドラジンの実験動物に対する刺激性及び腐食性試験に関する試験報告は得られていない。なお1,1-ジメチルヒドラジンは強アルカリ性で揮散性の液体であり、動物の皮膚、眼に重度の刺激性、腐食性を起こし、ヒトにも同様に作用すると予想される*4)

ウ 眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性

調査した範囲内では、1,1-ジメチルヒドラジンの実験動物に対する刺激性及び腐食性試験に関する試験報告は得られていない。なお1,1-ジメチルヒドラジンは強アルカリ性で揮散性の液体であり、動物の皮膚、眼に重度の刺激性、腐食性を起こし、ヒトにも同様に作用すると予想される*4)

エ 呼吸器感作性または皮膚感作性

DFG(MAK)ではSh（皮膚感作性の恐れのある物質）として、また日本産業衛生学会において、ヒドラジン（CAS番号302-01-2）ないしその化合物は皮膚感作性物質第1群に分類されている6)*3)

オ 生殖細胞変異原性

1,1-ジメチルヒドラジンは種々の試験で遺伝作用を発現する。ネズミチフス菌（サルモネラ菌、*Salmonella typhimurium*）を用いる試験系において陽性結果が得られている。L5178Yマウスリンパ腺細胞およびV-79肝臓細胞において、1,1-ジメチルヒ

ドラジンは突然変異を誘発した。大腸菌（*Escherichia coli*）の栄養欠乏株は復帰変異を示したが、1,1-ジメチルヒドラジンは大腸菌（*Escherichia coli*）のλプロファージ突然変異を誘発しなかった。肝細胞において不定期DNA合成が誘導された。ラット肝臓S-9活性化系非存在下で実施したチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を用いる試験系において、姉妹染色分体交換が誘発された。イヌの小核試験およびマウスの優性致死試験などのin vivo動物試験において陰性であり、マウスに精子異常は誘発されなかった。1,1-ジメチルヒドラジン投与後、マウスの骨髄に小核は誘発されなかったが、1,1-ジメチルヒドラジンを注射し、部分肝切除を行った96時間後に測定を行った場合、小核を有する肝細胞が誘発された。DNA相互作用はラット肝細胞における単鎖切断として証明され、1,1-ジメチルヒドラジンばく露後に認められた。アルカリ溶出法を用いたin vivo試験において肝細胞障害が認められ、腹腔内投与を行ったマウスの肝臓および肺において、DNA切断が認められた。なお本物質は労働安全衛生法有害性調査制度に基づく既存化学物質変異原性試験の結果強い変異原性が認められ、「変異原性が認められた化学物質による健康障害を防止するための指針」の対象物質である。10)

カ 発がん性

(1) 吸入ばく露3)

イヌ、ラット、マウス、ハムスターに0、0.05、0.5、5ppmの1,1-ジメチルヒドラジンを1日6時間、1週間に5日の割合で6ヶ月間吸入ばく露する試験を実施した。ばく露17～20ヶ月後にこれらのげっ歯類を計画的に屠殺した。1,1-ジメチルヒドラジンには不純物として発がん性物質であるジメチルニトロソアミンが0.12%混入していた。このジメチルニトロソアミンが製造過程で混入したのか、1,1-ジメチルヒドラジンの分解産物であるのかは不明である。5ppmばく露群のイヌの肝臓機能検査で軽度異常

および血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (SGPT) の上昇が認められた。これより低用量では化合物に関連する作用は認められなかった。これらのパラメータはばく露期間終了後、可逆的に回復した。ハムスターについては、いずれの用量群においても化合物に関連する腫瘍発生率の上昇は認められなかった。5ppm ばく露群のラットで肺腫瘍、扁平上皮がんおよび肝細胞がんの発生率が上昇した。0.5ppm ばく露群のラットですい臓のランゲルハンス島細胞腺腫発生率が上昇したが、5ppm ばく露群ではごくわずかに上昇したのみであった (統計的有意差なし)。線維性組織球腫が 0.5 ppm ばく露群のラットでは軽度、5ppm ばく露群では有意に上昇し、非染色性腺腫が 0.5ppm ばく露群の両方のラットで上昇した。これらの腫瘍発生率の上昇はジメチルニトロソアミンによる可能性がある。濃度 5ppm の 0.12%ジメチルニトロソアミン含有 1,1-ジメチルヒドラジンを 8.5 週間にわたりイヌにばく露すると、SGPT が上昇し、肝臓形態が極わずかに変化した。しかしながら、精製 1,1-ジメチルヒドラジン (5ppm) ばく露したイヌの肝機能パラメータは正常であり、肝臓に対する形態学的な影響も認められなかった。肝臓に対する作用はジメチルニトロソアミンによるものであると考えられる。しかしながら、データから推定することはできない。ヒドラジン自身の発がん性作用はすべてその刺激性作用によるものであることが指摘されている。DNA の間接的アルキル化はヒドラジンの変異原性および発がん性作用の両方に寄与していると推定され (すなわち、発がん過程において中間体である細胞性物質と反応する)、これが毒性作用と密接に関連している。この物質は人で発がん性を示す可能性がある。5) *1)

ラット、マウス、ハムスター、および犬に対し、ヒドラジンを 0.05、0.25、1.0、および 5.0 ppm の濃度で年間断続的に曝露させた。ラットは曝露後 18 ヶ月間、ハムスタ

ーは曝露後 1 年間、マウスは曝露後 15 ヶ月間、犬は曝露後 38 ヶ月間観察された。雄と雌のラットは、ヒドラジンに 1 年間曝露後、18 ヶ月間の曝露後観察期間中に、良性鼻腺腫性ポリープの発生率が用量依存的に増加し、悪性鼻上皮腫の発生数は少なかった。鼻腫瘍は慢性刺激と関連しており、雄ラットで最も頻度が高く、最高曝露群では発生率が 50%を超えた。0.25 ppm 以上の濃度でヒドラジンに曝露されたハムスターでは、アミロイドーシスを含む退行性疾患の特徴的な病理学的変化が観察された。0.5 ppm のヒドラジンに曝露されたハムスターでは、対照群の 0.5%に対し、良性鼻ポリープの発生率が 10%であった。ハムスターでは、最高濃度で試験された群においてのみ、少数の大腸腫瘍と甲状腺濾胞細胞腺腫が発見された。マウス 1.0 ppm 曝露群は、肺腺腫がわずかに増加する傾向が認められた。犬では、ヒドラジンに曝露中または曝露後、いずれの濃度においても一貫した臨床的または病理学的効果は観察されなかった。ラットでは 0.05 ppm で鼻腔腫瘍の軽微な発生が認められたが、マウスでは 0.25 ppm で効果は認められなかった。本研究は、ラットとハムスターの鼻腔呼吸上皮が、吸入曝露後のヒドラジンの腫瘍誘発作用に対して最も感受性の高い組織であることを示した、としている*2)。

(2) 経口投与 3)

いくつかの試験において、ハムスター 0、0.05、0.5、5ppm の 1,1-ジメチルヒドラジンを

1日6時間、飲料水に添加して投与した。マウスの場合、血管、肺、腎臓、肝臓の腫瘍発生率が有意に上昇した。ラットでは肝臓がんが、ハムスターでは血管および盲腸の腫瘍が発現した。

(3) 皮下投与 3)

37mg/kg (オス) または 32mg/kg (メス) の 1,1-ジメチルヒドラジンを一生にわたり 1 週間に 1 回の割合で皮下投与したハムスターは悪性末梢神経鞘腫瘍を発現し、全般的

新生物性反応が上昇した。この試験とは対照的に、シリアンゴールデンハムスターに8～5mg/kgの1,1-ジメチルヒドラジンを1週間に1回、皮下投与しても処置に関連した腫瘍は発現しなかった。

ヒトへの影響

ヒトの発がんに係る知見は見当たらない。

キ 生殖毒性

(1) 腹腔内投与 3)

妊娠ラットに10、30、60mg/kgの1,1-ジメチルヒドラジンを妊娠5日目から15日目まで腹腔内投与した。妊娠ラットにおいて1,1-ジメチルヒドラジンは胎芽毒性を示したが、催奇形性は認められなかった。処置の結果、母動物の体重も減少した。LD50値の0.1、0.25、0.4、0.55、0.7倍量の1,1-ジメチルヒドラジンを5日間腹腔内投与したマウスで形態学的に異常な精子の割合が有意かつ可逆的に上昇した。

ク 特定臓器毒性／全身毒性（単回ばく露）
3)

1,1-ジメチルヒドラジンはイヌの皮膚から容易に吸収され、塗布後30秒以内に血中に検出される。イヌの皮膚に1,1-ジメチルヒドラジンを塗布すると、角膜混濁も誘発される。経皮ばく露により紅班が発現する。急性ばく露による毒性作用は嘔吐、痙攣、その他の神経学的作用、体重減少、溶血性貧血および脾臓血鉄症が認められた。

この物質は中枢神経系、肝臓に影響を与え、呼吸不全、肝障害を生じることがある。蒸気にばく露すると死に至ることがある。5)

ケ 特定臓器毒性／全身毒性（反復ばく露）
3

ラット、マウス、イヌに1日6時間、1週間に5日間の割合で1,1-ジメチルヒドラジン蒸気を吸入ばく露した。ばく露濃度はラットおよびマウスで75ppmの7週間ばく露または140ppmの6週間ばく露とした。イヌには5ppmの26週間ばく露または25ppmの13週間ばく露を実施した。75 または140ppm ばく露群のラットおよびマウスで死亡率上昇、神経学的作用、呼吸作用が認

められたが、形態学的組織変化は認められなかった。25ppm ばく露群のイヌ1匹が死亡し、残りのイヌで神経学的作用、体重減少、溶血性貧血および細網内皮系組織の血鉄症が認められた。5ppm ばく露群のイヌでは軽度の体重減少、溶血性貧血および脾臓血鉄症が認められた。

各群400匹の雌性C57BL/6マウスに本物質を0、0.05、0.5、または5ppmの濃度で6ヶ月間、週5日、1日6時間、吸入曝露させた結果、すべての群で肺血管周囲の輪状腫脹および浮腫、胆嚢のヒアルロン酸変性の有意な増加が認められた*1)。

この物質は神経系、肝臓、血液に影響を与えることがある。5)

ヒトへの影響 3)

ヒトの1,1-ジメチルヒドラジン吸入ばく露事例が数例報告されている。ばく露濃度は不明である。ばく露症状は呼吸器作用、悪心、嘔吐、神経系作用、肺水腫、SGPT上昇などであった。

D. 考察

現行法での1,1-ジメチルヒドラジンの標的健康影響は、特別規則では「眼・上気道の刺激」「肝機能障害」が想定されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表3に定められている（業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く）。また基発0329第32号（令和5年3月29日付）では「前眼部障害、皮膚障害、皮膚感作性、中枢神経障害、気道障害、肺障害、肝障害、血液系障害、発がんのおそれの疑い」と整理されている。

<別表3>

三 一・一—ジメチルヒドラジンによる眼の痛み、せき、咽頭痛等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査

四 眼の痛み、せき、咽頭痛等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査

<別表4>

二 肝機能検査

ア. 新たな標的健康影響の知見の検討

今回の文献調査において、ヒトの疫学に係る新たな知見は収集されなかった。

動物試験に関する知見として新たに得られたのは、げっ歯類の腫瘍誘発作用に対して最も感受性の高い組織が鼻腔呼吸上皮であるとの知見であり、18 か月間ばく露によるラットのLOEL（軽微な鼻腔腫瘍の発生）が0.05 ppmであることが示唆されている。

イ. 遅発性疾病・早期健康影響に係る検討

本物質で想定されている遅発性疾病は動物試験結果に基づく肺腺腫、扁平上皮がん、膵島細胞がん、鼻腔腫瘍などその標的臓器は広範囲にわたり、その最小ばく露濃度は0.05 ppm～1ppmと比較的低い濃度での発生が報告されている。

早期健康影響としては、眼刺激症状および皮膚刺激症状がGHS区分2の範囲で認められている。また軽度の呼吸器症状および肝障害が0.05ppm・6か月吸入ばく露試験で認められている。

E. 結論

以上のことから、1,1-ジメチルヒドラジンでは刺激症状による自覚症状の把握はと併せて、肝障害を重要な早期健康影響として、一次健康診断において肝障害のスクリーニング検査を実施することの検討が必要である。なお、動物試験の発がんが低濃度のばく露で見られているが、発がんにかかるヒトの疫学知見が十分ではないことを踏まえ、過剰なばく露のおそれがある場合に二次健康診断において、げっ歯類で特に感受性が高いと考えらえる鼻腔等耳鼻科的領域に係る検査を実施することが検討される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 引用文献

- 1) 14705 の化学商品（2005）、化学工業日報社
- 2) Booklet of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices（2004）、ACGIH
- 3) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices（1996年）、ACGIH 和訳版
- 4) IARC Monograph Vol.1, Suppl. 7(1987)
- 5) 国際化学物質安全性カード（ICSC）日本語版、第3集（1997）、IPCS
- 6) List of MAK and BAT Values 2003、DFR
- 7) 許容濃度の勧告 日本産業衛生学雑誌 46巻（2004）、日本産業衛生学会
- 8) Rinehart, W.E., E. Donati, and E.A. Greene. 1960. The sub-acute and chronic toxicity of 1,1-dimethylhydrazine vapor. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. June :207-210.
- 9) Haun CC. 1977. Canine hepatotoxic response to the inhalation of 1,1-dimethylhydrazine (UDMH) and 1,1-dimethylhydrazine with dimethylnitrosamine (DMNA). AMRL-TR-76-125.
- 10) MacEwen JD, EH Vernot, Toxic Hazard Research Unit Annual Technical Report, AMRL-TR-77-46, AS A046—085. Air Force Aerospace Medical Research Laboratory, Wright- Wright-Patterson Air Force Base, Ohio (1977)
- 11) 労働安全衛生法有害性調査制度に基づく既存化学物質 変異原性試験データ集 補遺 2 版（2000）、JETOC

*1) Haun CC, Kinkead ER, Vernot EH, et al. 1984. Chronic inhalation toxicity of unsymmetrical dimethylhydrazine: Oncogenic effects. AFAMRL-TR-85-020.

*2) Vernot EH, MacEwen JD, Bruner RH, Haun CC, Kinkead ER, Prentice DE, Hall A 3rd, Schmidt RE, Eason RL, Hubbard GB, et al. Long-term inhalation toxicity of hydrazine.

Fundam Appl Toxicol. 1985 Dec;5(6 Pt 1):1050-64. doi: 10.1016/0272-0590(85)90141-1. PMID: 4092868.

*3) 産衛学会許容濃度等の勧告 (2021)

*4) Grant, W.M. (1986) Toxicology of the eye. 3rd ed. p. 349, Charles, C., Thomas Publisher, Springfield, IL cited in “有害性評価書 Ver. 1.0 No. 217 1,1-ジメチルヒドラジン”, NITE リスク評価書,2008.

令和6年度 労災疾病臨床研究補助金事業
遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングの方法に関する調査研究
(220101)

1. 個別化学物質の遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングに関する文献調査

23) スチレン

分担研究者

王 瑞生 労働安全衛生総合研究所
化学物質情報管理研究センター
山本 健也 労働安全衛生総合研究所
化学物質情報管理研究センター

本研究では先行調査結果を踏まえて、スチレンに関する新たな知見の整理を行った。

今回の文献調査において、ヒトの発がんおよび末梢神経障害（色覚異常、振動覚障害）の知見、および動物試験での生殖毒性に係る知見が追加された。ヒトの発がんについては、0.05 ppm のスチレンへの生涯曝露による白血病による死亡リスクが過剰発がんリスク 10^{-4} に相当し、スチレンの累積曝露と血液系がんとの間に曝露反応相関がある可能性が示されている。なお肺がんとの因果関連は結論が出ておらず、引き続き情報の収集が必要と考えられた。本物質で想定されている遅発性疾患は、ヒトの疫学研究での血液系腫瘍であり、比較的低濃度のばく露での過剰発がんリスクにかかる知見が報告されている。

また、早期健康影響指標については GHS 分類で皮膚刺激性・眼刺激性共に区分2および特定標的臓器毒性（単回）での区分3（気道刺激性）の範囲とされている。これらのヒトにおける自他覚症状の閾値は急性ばく露で 100ppm、慢性ばく露でも 50ppm 前後であることから、自他覚症状以外の早期健康影響指標が必要である。色覚・聴覚等の末梢神経障害を含む、非発がん臓器毒性もその最小毒性量は 10ppm を超えるものが多い。なお、肝障害については 100ppm 以上のばく露での知見は散見され、ヒトについては知見に乏しい。

以上のことから、非発がん性の標的影響の評価のみでは遅発性疾患の予防に資することは困難と考えられることから、遅発性疾患の予防においては、血液がんに係るスクリーニング項目を医師が必要と認めた場合などにおいて一次健康診断で実施することが望ましい。また、一次健康診断において検査項目の設定が可能な非発がん性の早期健康影響指標の知見に乏しいことから、ばく露の早期把握の観点から現在の尿中代謝物測定による生物学的ばく露モニタリングを引き続き一次健康診断で実施することが望ましい。なお、肝機能障害の検査の一次健康診断での実施の可否については、今後二次健診での対応とするなどの検討が必要である。

A:研究目的

スチレンはポリスチレン樹脂・アクリロニトリルブタジエンスチレン共重合体（ABS）樹脂・合成ゴム・不飽和ポリエステル樹脂合成原料、塗料樹脂・イオン交換樹脂・化粧品原料等に使われる。本研究では下記 B-（1）の先行調査結果を踏まえて、スチレンに関する新たな知見の整理を行った。

B:研究方法

（1）2002 年以前の文献情報については、「中央労働災害防止協会 労働衛生調査分析センター 特殊健康診断に係る調査研究事業個別物質の検討報告書（平成 16 年度報告書）.別冊.1-34 スチレン.平成 17 年 3 月.」を引用の上、その後の知見について加筆した。

（2）2002 年以降の文献情報については、下記の情報を二次文献とし、一次文献を選択、入手した。

- ・IARC (International Agency for Research on Cancer) . Styrene, Styrene-7,8-oxide, and Quinoline In: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 121; 2019.
- ・ATSDR2010
- ・日本産業衛生学会 許容濃度等に関する委員会. 許容濃度の提案理由, スチレン. 産衛誌 64, 289-300, 2022.
- ・日本産業衛生学会 許容濃度等に関する委員会. 生物学的許容値の提案理由, スチレン. 産衛誌 64, 325-332, 2022.
- ・日本産業衛生学会 許容濃度等に関する委員会. 発がん性分類暫定物質（2022）の提案理由, スチレン. 産衛誌 64, 289-300, 2022.
- ・日本産業衛生学会 許容濃度等に関する委員会. 生殖毒性物質（2015）の提案理由, スチレン. 産衛誌 57, 269-270, 2015.

（3）National Library of Medicine、PubMed で検索式「100-42-5 [rn] AND (epidemiology OR toxicology OR carcinogen) NOT (measurement method

OR determination method OR synthesis OR GC OR GC-MS OR food)」を用い、先行調査が実施された 2019 年以降に発表されたものに絞り込み、特に健診項目への採用が望まれる健康影響（新たな有害性や新たなスクリーニングなど）やヒトの研究でばく露の情報等が含まれているものに関する文献の有無および内容について検討した。

C. 研究結果

2. 対象物質名称

名称：スチレン

別 名 Styrene Vinylbenzene
Phenylethylene

化学式：C₈H₈ / C₆H₅CH=CH₂

分子量：104.10

CAS 番号：100-42-5

3. 物理化学的性質

性状 無色～黄色の油状液体

沸点(°C) 145.0

融点(°C) -30.6

比重（水=1） 0.9

密度（g/cm³）

水への溶解度(g/100mℓ) 0.03
（温度条件 25°C）

蒸気圧（kPa） 0.7
（20°C）

相対蒸気密度（空気=1） 3.60

20°Cでの蒸気/空気混合気体の相対密度（空気=1） 1.02

引火点(°C C.C.) 31

発火温度（°C） 490

爆発限界（vol%空气中） 0.9 ～ 6.8

LogPow(オクタノール/水分配係数) 3.2

3. GHS 政府分類

急性毒性（経口） 区分に該当しない

急性毒性（経皮） 分類できない

急性毒性（吸入：ガス）

区分に該当しない

急性毒性（吸入：蒸気）

区分 4

急性毒性（吸入：粉塵、ミスト）

	分類できない
皮膚腐食性／刺激性	区分 2
眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性	区分 2A
呼吸器感作性	分類できない
皮膚感作性	分類できない
生殖細胞変異原性	区分 2
発がん性	区分 1B
生殖毒性	区分 1B
特定標的臓器毒性（単回暴露）	区分 1（中枢神経系）、区分 3（気道刺激性、麻酔作用）
特定標的臓器毒性（反復暴露）	区分 1（中枢神経系、末梢神経系、聴覚器、視覚器、呼吸器、肝臓）
誤えん有害性	区分 1

4. 用途

ポリスチレン樹脂・アクリロニトリルブタジエンスチレン共重合体（ABS）樹脂・合成ゴム・不飽和ポリエステル樹脂合成原料、塗料樹脂・イオン交換樹脂・化粧品原料等

5 生体作用・影響

ア）生体影響

動物実験では、Rat では経口 LD50（半数致死量）値は 5000 mg/kg 付近であると考えられている（Hollingsworth et al. 1956）。また、スチレンの LD50 値は rat で 2,770 ppm（4 時間曝露）、mouse で 4,940 ppm（2 時間曝露）が報告されている（Shugaev 1969）。ヒトへの急性影響では、200ppm 以上で眼と上部気管支に刺激作用が見られる。200-700ppm で眠気、頭痛、疲労、めまいが見られる。ボランティアによる研究で、マウスチューブを通して 350 ppm で 30 分間、150 ppm 又は 380 ppm で 1 時間、50 ppm 又は 200 ppm で 1.5 時間のスチレンを吸入することによって、単純反応時間は延長し、協同運動機能は低下したと報告されている

（Stewart et al. 1968, Gamberale and Hultengren 1974）。また Odkvist ら（Odkvist et al. 1982, 1983）によると、300 ppm で 1 時間のスチレン吸入ではボランティア全員（5 人）の眼球追跡機能は低下したが、平衡機能や協同運動機能の低下は起こらなかった。

生理学的ならびに心身的な訴えに関しては、50-100 ppm のスチレン吸入や、平均 92 ppm の作業所での曝露で訴えが顕著に増加した（Cherry et al. 1980）と報告されている。Stewart ら（Stewart et al. 1968）は 9 人のボランティアを 50、100、216、376 ppm の各濃度のスチレン蒸気に最大 7 時間曝露させた。50 et al. ppm で 1 時間曝露を受けたボランティアには、全く自覚症状や客観的な臨床所見はなかった。しかし、100 ppm 曝露では、半数の人達が軽い一時的な自覚症状を示した。376 ppm ではほとんどの人が不快な自覚症状と、明らかな神経衰弱の兆候を示した。

慢性毒性では、職業性曝露による神経系の異常の報告が多い。神経行動学的テスト（視覚・空間認識、手指の巧緻性、言語性記憶、認知速度、視覚性記憶などを調べるテスト）や、色覚、視覚コントラスト感度、聴覚、前庭機能、末梢神経伝導速度、脳波、自律神経などに影響を及ぼすという報告があった（Lindstrom et al. 1976, Edling et al. 1993, Fallas et al. 1992, Gobba et al. 1991, Muijsers et al. 1988, Yuasa 1996, Seppalainen and Harkonen 1976, Murata et al. 1991）。

スチレンのヒトおよび実験動物での発ガン性に関して、限られた情報しかないとして、IARC では Group2B（ヒトの発ガンの可能性あり）に分類されている（IARC 2002）。

スチレン in vitro での代謝活性系で変異原性が見られた。In vivo による研究では高濃度だけに陽性の影響が見られた。主な代謝物でありスチレン-7,8-オキシドは変異原性の直接作用があり、この化学物は代謝活性後スチレンの陽性効果の原因をもたらす

可能性がある。

イ) 代謝

スチレンの代謝経路

Ikeda & Imamura (Ikeda et al. 1974) によると、ヒトではスチレン吸収量の 97% が尿中に代謝物として排泄される。主たる尿中代謝物はマンデル酸 (MA) とフェニルグリオキシル酸 (PGA) である (Ramsey and Young 1988, Otsuji and Ikeda 1971, Wigaeus et al. 1983, Morgan et al. 1993, Engstrom et al. 1976, Bakke and Scheline 1970)。MA → ベンジルアルコール → 安息香酸 → 馬尿酸の経路はマイナーで、全代謝の 10% 以下であるといわれている。尿中に排泄される MA、PGA、馬尿酸の比率はそれぞれ 56.9%、33.0%、7.8% である (Morgan et al. 1993)。ヒトでの MA の尿中排泄は 2 相性で、半減期は 4 時間と 25 時間であった (Bakke and Scheline 1970)。Engstrom ら (Engstrom et al. 1976) もほぼ同様な半減期を報告している。PGA は MA の生成物であるから、その排泄は MA より遅れる。

スチレンの代謝はエタノールの共存によって抑制される。アルコールは、まずスチレン → スチレングリコールの代謝 (cytochrome P-450 が触媒する) を抑制するとともに、スチレングリコール → MA の経路 (アルコールあるいはアセトアルデヒド脱水素酵素が触媒する) を抑制する。したがって飲酒者がスチレンを吸入すると、スチレンの代謝が阻害されて MA の排泄が遅れる (Wilson et al. 1983)

ウ) 量・影響、量・反応関係および標的器官

a) 一般毒性

900 人の従業員の知見から、長期にわたるスチレン曝露による肝機能や血液検査の異常についての確証は得られなかったが、眼球への刺激や結膜の炎症は 50 ppm で生ずると報告されている (Kohn 1978, Lorimer et al. 1976)。

b). 神経毒性

1) 精神運動機能 (速度・器用さ・安定性)

スチレン曝露量・影響については、いくつかの神経行動学テストを用いて詳しく評価されている。神経行動学テストの最も古い報告では、Lindstrom ら (Lindstrom et al. 1976) が 98 人のスチレン曝露者 (平均曝露濃度: 25 ppm、平均曝露期間: 4.9 ± 3.2 年) に鏡像模写テスト (Mira test) を行い、曝露群では手の巧緻性 (hand steadiness) が対照群と比べて有意に低下していて、かつ尿中マンデル酸濃度と鏡像模写テストの結果との間には関連があったと報告している。手指の巧緻性を見るサンタアナテスト (Santa Ana) に関しては、Fallas ら (Fallas et al. 1992) によってスチレン曝露の影響は見られないと報告されているが、Flodin らは高濃度曝露群 (平均曝露濃度: 11.8 ppm) は低濃度曝露群 (曝露濃度: 5.9 ppm 以下) より score が有意に低下していたと報告している (Flodin et al. 1989)。反応時間 (reaction time) に関しては、Cherry ら (Cherry et al. 1980) が 27 人のスチレン曝露者 (平均曝露濃度: 92 ± 46 ppm) では反応時間が遅くなっていて、さらに血中スチレン濃度が $5.1 \mu\text{mol/l}$ 未満の低濃度曝露群では、スチレン曝露後の時間が経過すると反応時間の回復が見られたが、高濃度曝露群では見られなかったと報告している。彼女はまた、17 人のスチレン曝露者 (平均曝露濃度: 20 ppm) の詳細観察から、反応時間と尿中マンデル酸濃度には関連があると報告している (Cherry et al. 1981)。同様の報告は Jegaden ら (Jegaden et al. 1993) によってもなされている (30 人のスチレン曝露者、平均曝露濃度: 22.7 ppm、平均曝露期間: 5 ± 4.5 年)。一方、Schoenhuber ら (Schoenhuber and Gentilini 1989)、Fallas ら (Fallas et al. 1992)、Edling ら (Edling et al. 1993) は反応時間が曝露群と対照群とで差はないと報告している。選択的注意力テスト (selective attention test) に関しては、Schoenhuber らによってスチレン曝露の影

響はないと報告されている (Schoenhuber and Gentilini 1989)。

2) 認知運動機能

認知運動 (perceptual motor) 機能に関してもいくつかのテストが行われている。数文字符号テスト (digit symbol) の結果に関しては、Edling ら (Edling et al. 1993) が 20 人のスチレン曝露者 (平均曝露濃度: 8.6 ppm、平均曝露期間: 9 年) では対照群より score が低下していたという報告をしているし、数文字符号テストの結果とスチレン曝露量及び尿中マンデル酸濃度との間には有意な関連があったという Letz ら (Letz et al. 1990) の報告 (105 人のスチレン曝露者、平均曝露濃度: 29.9 ± 36.2 ppm、平均曝露期間: 2.9 ± 4.6 年) がある。しかしながら否定する報告もあり、Schoenhuber ら (55 人のスチレン曝露者、平均曝露濃度: 25 ppm) (Schoenhuber and Gentilini 1989)、Yokoyama ら (11 人のスチレン曝露者、平均曝露濃度 (推定値): 26 ± 24 ppm、平均曝露期間: 4 年) (Yokoyama et al. 1992)、Fallas ら (60 人のスチレン曝露者、平均曝露濃度: 24.3 ppm、平均曝露期間: 6.5 ± 3.75 年) (Fallas et al. 1992) はいずれも数文字符号テストの結果は曝露群と対照群で差がないと報告している。また Yokoyama ら (Yokoyama et al. 1992) は、絵画完成テストに関して曝露群と対照群で有意差が認められたと報告している。

3) 記憶と認識

記憶 (memory) と認識能力 (cognition) に関しては、Fallas ら (Fallas et al. 1992)、Jegaden ら (Jegaden et al. 1993)、Edling ら (Edling et al. 1993) によって曝露群の選択反応時間 (choice reaction time) は対照群より有意に低下していたが、スチレンの量反応関係はなかったと報告されている。視覚記憶力テスト (Benton) に関しては、Fallas ら (Fallas et al. 1992) によって曝露群と対照群で有意差なしと報告されている。積木テスト (block design) は、Mutti ら (Mutti et al. 1984) が 50 人のスチレン曝

露者 (曝露濃度: 10~300 ppm、平均曝露期間: 8.6 ± 4.5 年) で、尿中マンデル酸濃度と馬尿酸濃度の合計と 積木テストの score には有意の関連が認められたと報告している。数唱テスト (digit span) に関しては、Fallas ら (Fallas et al. 1992) は曝露群と対照群で有意差なしと報告しているが、Jegaden ら (Jegaden et al. 1993) は低下していたと報告している。記憶 (memory) に関しては、長期の言語性記憶 (long-term verbal memory) について評価した Mutti ら (Mutti et al. 1984) が尿中マンデル酸濃度と馬尿酸濃度の合計と有意の相関が認められたと報告しているほか、短期記憶 (short-term memory) について Schoenhuber ら (Schoenhuber and Gentilini 1989) が尿中マンデル酸濃度と馬尿酸濃度の合計濃度が 700 mg/l 以上の高濃度曝露群で、有意の低下が認められたと報告している。

4) 性格 (personality) と感情 (mood)

Yokoyama ら (Yokoyama et al. 1992) は、ミネソタ他面人格目録 (MMPI) に関してはスチレン曝露の影響はなかった。また Cherry ら (Cherry et al. 1980) は、感情 (mood) と血中スチレン濃度には有意の相関が認められたと報告している。

5) 感覚系

i) 色覚

スチレン曝露と色覚の関係については、Lanthony 15 Hue Desaturated Panel Test で主に青-黄色の識別障害が検出されている。Gobba ら (Gobba et al. 1991, Gobba and Cavalleri 1993) は、平均曝露濃度 16 ppm、平均曝露期間 7 年の 73 人のスチレン曝露者に前述の test を行い、スチレン曝露群では CCI (Color Confusion Index) が対照群より有意に高い ($p < 0.01$) こと、また CCI 増加 (色覚障害) の度合いは、スチレン曝露と量反応関係があること、個人曝露モニターによるスチレン曝露量と CCI ($p < 0.05$)、尿中スチレン濃度と CCI ($p = 0.02$) の間には有意な関連が認められたが、尿中マンデ

ル酸濃度と CCI の間には関連が認められなかったと報告している。同様の報告は Fallas ら（平均曝露濃度 24.3 ppm、平均曝露期間 6.5 ± 3.75 年の 60 人のスチレン曝露者）（Fallas et al. 1992）、Campagna ら（平均曝露濃度 48.4 ppm、平均曝露期間 5 ± 4 年の 81 人のスチレン曝露者）（Campagna et al. 1995, 1996）でもなされている。Eguchi ら（Eguchi et al. 1995）は 57 人のスチレン曝露者（平均曝露濃度 18.5ppm、平均曝露期間 7 年）で、曝露群の CCI の増加を報告しているが、Gobba らの報告とは異なり、高濃度曝露者（尿中マンデル酸濃度 0.42 g/l 以上）の尿中マンデル酸濃度と CCI の間には有意な関連が認められた（ $p=0.001$ ）と報告している。近年、Gong ら（Gong et al. 2002）は 76 名のスチレン曝露者で、曝露濃度 10ppm 以下でも、色覚に影響を及ぼす、更に、過去の曝露量 50ppm 超えたことが色覚障害の回復に影響が見られた。また Campagna らは Gobba らのデータと自身の過去の報告を合わせて、203 人の曝露者のデータを統合し、数理モデルを用いて解析した結果、スチレン濃度 4 ppm 以上で CCI に影響が認められると指摘している（Campagna et al. 1996）。

スチレン曝露とコントラスト視力に関しては、現在までのところ前述の Campagna ら（Campagna et al. 1996）によって曝露群の終業時尿中マンデル酸濃度と、6 及び 12 cycle でのコントラスト視力の低下が関連していたと報告されているのみである。

以上から、スチレン曝露による後天性色覚異常が認められ、さらに異常とスチレン濃度あるいは尿中マンデル酸濃度の間には量反応関係が認められた。20ppm 以下の比較的低濃度でも視覚系の障害が発生する可能性はある。しかし現在あるデータから正確な閾値を求めるのは難しい。

ii) 聴力及び前庭機能

職業上のスチレン曝露が、聴力及び前庭機能に与える影響について、いくつかの報告がなされている。聴力に関して、Muijser

ら（Muijser et al. 1988）は 59 人のスチレン曝露者（曝露濃度：14.4-32.5 ppm、平均曝露期間： 8.6 ± 6.5 年）と 88 人の対照者を用いて、0.25-8 kHz の低周波数域と、8-20 kHz の高周波数域でそれぞれ閾値を測定したところ、曝露群と対照群では、いずれの周波数域でも閾値に有意差は認められなかったが、曝露群内の直接曝露群（平均曝露濃度：32.5 ppm）と間接曝露群（平均曝露濃度：14.4 ppm）では、高周波数域でのみ閾値に有意差が認められたと報告している。彼らは、工場内の noise 測定によって、曝露群と対照群で noise に差がないことも確認しているので、この差はスチレン曝露によると推測される。Moller ら（Moller et al. 1990）も、18 人のスチレン曝露群（平均曝露濃度：26 ppm、平均曝露期間：10.8 年）では、対照者（18 人）よりも聴力の低下が認められたと報告している（noise による影響は、曝露群と対照群で差はない）。一方で、Calabrese ら（Calabrese et al. 1996）は 20 人のスチレン曝露者（平均曝露濃度：37 $\pm$ 20 ppm、平均曝露期間： 7.6 ± 4.6 年）の詳細観察から、曝露者には聴力低下が認められなく、聴性脳幹反応も曝露者と対照者で有意差が認められなかったと報告している。

前庭機能に関しては、Moller ら（Moller et al. 1990）が前述の論文の中で曝露群の重心動揺度、回転刺激検査の結果は対照群より低下していたと報告しているし、Calabrese ら（Calabrese et al. 1996）もカロリックテスト、回転刺激検査を行い、曝露群ではいずれの検査の結果も対照群より低下していたと報告している。

以上より、スチレン曝露による聴力への影響に関しては、10-40 ppm の範囲では未だ一致した結果が得られていない。重心動揺度は必ずしも前庭機能のみを反映するわけではないが、その他のテスト、すなわちカロリックテストや回転刺激テストの結果から見ると、前庭機能に関してはこの範囲で機能の低下が認められている。

6) 末梢神経伝導速度

末梢神経伝導速度に関しては、主に運動神経伝導速度 (MCV) と感覚神経伝導速度 (SCV) に対するスチレン曝露の影響が報告されている。Lilis ら (Lilis et al. 1978) が 80 人のスチレン曝露者の詳細観察から、曝露期間が 20 年以上の群は 20 年未満の群より運動神経の低下が認められたと報告している他、Yuasa ら (Yuasa et al. 1996) も 32 人のスチレン曝露者 (曝露濃度: 94.8 ppm 以下、曝露期間: 11.6 ± 8.4 年) で、尺骨神経 (ulnar) および腓骨神経 (peroneal) の運動神経伝導速度及び運動神経の遠位の潜時が有意に延長し、尿中マンデル酸濃度が 250 mg/l 以上の高濃度曝露群は、低濃度曝露群より運動神経の遠位の潜時が有意に低下していたこと、さらに尿中マンデル酸濃度と運動神経の遠位の潜時には有意の関連が認められたと報告している。また Cherry ら (Cherry and Gautrin 1990) の 70 人のスチレン曝露者 (曝露期間: 20 年以下) では、曝露濃度が高くなるにつれ、正中及び尺骨神経の伝導速度の低下が認められたと報告している。逆に Seppalainen ら (Seppalainen and Harkonen 1976) は 40 人のスチレン曝露者 (平均曝露期間: 5 年) の正中神経 (median)、尺骨神経、腓骨神経、脛骨神経 (tibial) で、Triebig ら (Triebig et al. 1985) の 11 人のスチレン曝露者 (曝露濃度: 92-114 ppm、平均曝露期間: 4 年)、さらに Murata ら (Murata et al. 1991) の 11 人のスチレン曝露者 (曝露濃度 (推定値): 22 ppm、平均曝露期間: 5 年) のいずれの正中神経と尺骨神経でも、運動神経伝導速度は対照群のそれと有意差がなかったと報告している。

感覚神経伝導速度に関しては、Rosen ら (Rosen et al. 1978) が 33 人のスチレン曝露者 (曝露濃度: 175 ppm 以下、曝露期間: 1-21 年) の研究で、また Cherry ら (Lilis et al. 1978)、Murata ら (Murata et al. 1991) が前述の曝露者で感覚神経伝導速度の低下が認められたと報告している (Cherry らはさらに感覚神経伝導速度の低

下にはスチレン曝露と量反応関係ありとも報告している) が、Seppalainen ら (Seppalainen and Harkonen 1976)、Triebig ら (Triebig et al. 1985)、Yuasa ら (Yuasa et al. 1996) は曝露群の感覚神経伝導速度は対照群と有意差がなかったと報告している。

その他、Seppalainen ら (Seppalainen and Harkonen 1976) は CVSF (Conduction Velocity of the Slower motor Fibers) で曝露群と対照群に有意差がなかったことを、Yuasa ら (Yuasa et al. 1996) は感覚神経の活動電位 (amplitude) に曝露群と対照群で有意差がなかったことを報告している。

スチレンに曝露されたガラス繊維強化プラスチック製造工場で働く 67 名と、曝露されていない 151 名の被験者を対象に、Vibrometer (TM-31A) を用いて VPT (振動覚閾値) を測定した。非曝露群から年齢一致の対照群 67 名を選定した。過去 8 年間および VPT 測定時のスチレンの尿中代謝物の終末シフトを測定し、用量効果関係を評価した。現在の曝露レベルは、尿中マンデル酸 (MA) とフェニルグリオキシ酸 (PGA) の終末シフト濃度を評価した。過去 8 年間の曝露頻度と尿中 MA 濃度に基づいて、累積曝露指数 (CEI) を算出した。その結果、曝露群の VPT は非曝露群よりも高く、多重回帰分析の結果、過去の最大曝露レベルと年齢が VPT の変動を説明する有意な要因であることが明らかになった。曝露群において、上肢では用量効果関係が認められたが、下肢では認められなかった。曝露群を MA のカットオフ値 0.83 g/g cr (空气中 50ppm に相当) で高レベル群と低レベル群に分類し、対照群と比較したところ、上肢では高レベル群と対照群の間で、下肢では高レベル群と低レベル群の両方と対照群の間で、VPT に有意な差が認められた。このことから、過去におけるスチレンの最大ばく露濃度が 50ppm を超えた場合、スチレン曝露が VPT に与える影響は持続する可能性が高いと考えられた (Sato 2009)。

以上まとめると、50 ppm 程度の比較的低濃度のスチレン曝露で運動神経及び感覚神経の伝導速度に影響が認められる。しかしながら、Yuasa ら (Yuasa et al. 1996) の報告で比較的低濃度でも量反応関係が認められるものの、正確な最小閾値の推定は引き続き検討が必要である。

7) 脳波

スチレン曝露による脳波の影響について、Seppalainen ら (Seppalainen and Harkonen 1976) は 96 人の曝露者を詳細に観察し、尿中マンデル酸濃度が脳波正常群に対して脳波異常群で有意に高かったと報告した。この報告に続いていくつかの報告がなされた。Harkonen (Harkonen 1977) は、98 人の曝露者と 98 人の対照者を比較したが、自覚症状と脳波異常の間に関連は認められなかった。Rosen ら (Rosen et al. 1978) は、異なる曝露環境の 3 つの工場の曝露者 33 人と対照者 6 人、混合有機溶剤の慢性曝露者 17 人を比較した。例数が少なく、曝露環境の差による脳波への影響には有意差が認められなかったが、曝露群で徐波の出現する傾向があり、さらに曝露群に多かった末梢神経障害の群に脳波異常も合併する頻度が高かった。Harkonen (Harkonen 1977) は、脳波異常群で尿中マンデル酸濃度が高く、尿中マンデル酸濃度 700 mg/l 以下では脳波異常者が 10% であるのに対し、700 mg/l を越えたもので 30% に脳波異常が見られたと報告した。この濃度は 30 ppm を 8 時間曝露した場合に相当すると推計した。1993 年には Matikainen ら (Matikainen et al. 1993) が、99 人のスチレン曝露者 (平均曝露濃度：29.5 ppm、平均曝露期間：12.8 年) に対して、詳細な脳波検査と定量解析を行い、前頭部及び側頭部で高曝露群ほど平均電位が高いことを示した。また、視覚及び聴覚誘発電位に関する報告はない。

8) 自律神経機能

ヒトの自律神経機能に関する報告は 1991 年の Murata ら (Murata et al. 1991) の R-R 間隔の検討に見られる。スチレン曝露者 11

人 (曝露濃度 (推定値)：22 ppm、平均曝露期間：5 年) と対照 11 人の比較により、心電図 R-R 間隔の変動は曝露群で低下していた。心拍数は 2 群の間に有意差は見られなかった。

c) 発がん性

Matanoski ら (Matanoski et al. 1997) は、合成ゴム工場で働くスチレン-ブタジエン曝露作業者の疫学研究から、多発性骨髄腫、リンパ肉腫、及びリンパ腫の発症とスチレン曝露には関連があったと報告しており、また Bond ら (Bond et al. 1992) もスチレン曝露作業者の白血病、リンパ腫、及び全造血組織がんの発症数は期待値よりも高かったと報告している。一方これらの報告とは逆に、スチレン曝露者の造血組織がんによる死亡数は、期待値よりも少なかったという報告もある (Coggon et al. 1987, Wong 1990, Frentzel-Beyme et al. 1978)。

Ott ら (Ott et al. 1980) は、スチレンポリマー射出成型に従事する 2,904 名の作業者では、リンパ性白血病の発症数が増加していたと報告しているが、この発症数の増加は曝露期間や曝露レベルとは関連がなく、さらにスチレン作業者の悪性腫瘍による死亡数は、コホート全体の予測値よりも少なかった。また合成ゴム工場で従事するスチレン-ブタジエン曝露者 (平均 2 ppm、最高濃度 12 ppm で最大 33 年スチレン曝露) について、Meinhardt ら (Meinhardt et al. 1982) は白血病の (有意ではない) 増加が見られ、スチレン-ブタジエン作業はおそらく造血組織がんと関係していると述べているが、Matanoski ら (Matanoski et al. 1997) や Macaluso ら (Macaluso et al. 1996) は、スチレン-ブタジエン曝露者で認められる白血病発症のリスクは、ブタジエン曝露に関連し、スチレン曝露とは有意な関連は認められなかったという報告している。また Hodgson ら (Hodgson and Jones 1985) は、662 人のスチレン作業者のうちのリンパ腫による死亡者数 3 人は、期待値の 0.6 人よりも高かったと報告しているが、曝露

指標とリンパ腫による死亡に関連が認められなかったため問題が残ると言えよう。IARC のスチレン・コホート（1930 年から 1990 年までに、スチレンプラスチック工場に 1 年以上雇われた 35,067 人の男女労働者対象）によると、全死亡率も、肺がん、上皮性がん、ホジキン症でないリンパ腫による死亡率も有意な増加は認められなかったが、白血病やリンパ腫のリスクの増加は認められた。しかしながら曝露量反応関係は認められなかったと報告されている（Heseltine et al. 1993）。

動物実験では、NCI(National Cancer Institute) が経口投与で Fischer 344 ラットに 500 又は 1000 mg/kg/day、B6C3F1 マウスに 150 又は 300 mg/kg/day の濃度のスチレンを生生涯にわたって投与した結果、スチレンには明白な発がん性は認められなかったと報告している（69）。また、Sprague-Dawley ラットに、52 週間 25、50、100、200、300ppm のスチレンを吸入させた結果、脳腫瘍の発生数は増加しなかった（Maltoni et al. 1982）が、腫瘍総数と悪性乳腺腫数は増加した（Conti et al. 1988）との報告がある。

スチレン曝露と肺がんなどの発生との関連について、2018 年以降いくつかの調査、分析結果が報告された。Daniels と Bertke（2020）は、1959 年から 1978 年の間に被曝し、2016 年まで追跡調査された米国の造船業従事者の既往研究コホートにおいて、被曝推定値を改善し、スチレンの累積被曝とがん死亡率との間の被曝反応関係を再検討した。このコホート（ $n=5163$ ）は 201,951 人年に相当する。被曝量は平均値は 31 ppm 年、中央値は 5.7 ppm 年であった。白血病（スチレン 50 ppm 年における $HR=1.46$ 、95%CI 1.04-1.97）および膀胱がん（スチレン 50 ppm 年における $HR=1.64$ 、95%CI 1.14-2.33）では、正の曝露反応相関が認められた。社会経済的地位（SES）による交絡の証拠はなかった。0.05 ppm のスチレンへの生涯曝露は、労働

者 1 万人当たり 1 人の白血病死亡に相当した。本研究から、スチレンの累積曝露とがんとの間に曝露反応相関があることを示唆したと結論された。

この研究グループはさらに強化プラスチック産業のスチレン曝露による肺がんの発生におけるバイアス因子を分析した（Bertke ら、2021）。1959 年から 1978 年の間にワシントン州で雇用され、スチレンに曝露されたボート製造業 5,163 人のコホートを分析した。回帰分析では、スチレン曝露と肺がん死亡率との間の曝露-反応関係を示す証拠はほとんどなかった。しかし、健康な労働者ほど長く雇用されるため曝露の可能性が高くなる健康労働者生存バイアス（HWSB）は曝露-反応相関の交絡バイアスの原因となる可能性が高い。HWSB を考慮したモデルを用いると、100 万分の 30 を超えるスチレンに 1 年間曝露された場合、肺がん死亡までの期間が 2.29 年早まることが推定された（95%信頼区間：1.53、2.94）。この結果は、コホート研究においてこのようなバイアスが存在する可能性を示しており、スチレン被曝の長期的な健康影響に関する証拠の再評価が必要であることを示した。

ごく最近、Bus ら（2024）はスチレンの作用機序から肺がんの発生との関連を分析した。職業および一般集団のそれぞれのスチレン曝露に対する吸入がん値の基準濃度（RfC car-occup および RfC car-genpop）は、マウスの吸入腫瘍の用量反応データの初期ベンチマーク用量（BMD）モデリングから導き出された。全体的に肺がんの最も低い BMDL10 は 4.7 ppm がモデル化され、さらに生理学的薬物動態学（PBPK）モデリングにより曝露期間および用量が調整され、RfC car-occup/genpop 値がそれぞれ 6.2 ppm および 0.8 ppm となった。これらの値は、典型的な職業および一般集団のヒト曝露量よりも大きいため、スチレン曝露はヒト肺がんリスクの可能性が低いことを示した。

また、デンマークの研究グループは職業性スチレン曝露と副鼻腔腺がんおよび他の組織型との曝露反応関係を検討した (Nissen ら, 2018)。1968 年から 2011 年までスチレン曝露労働者 73092 人を追跡し、デンマークがん登録で副鼻腔がんの症例を同定した。1,585,772 人年の間に 9 例の腺がんが観察され、スチレン累積曝露が高い場合は低い場合に対し、OR が 5 倍 (OR 5.11、95%CI 0.58~45.12) で有意でなかった。他の組織型ではリスクの増加は認められなかった。このように、スチレン曝露後に副鼻腔腺がんのリスクが増加することが示唆されたが、症例数が少なく、木材粉塵暴露による交絡も否定できなかった。

以上のように、スチレン曝露と肺がんなどの発生との関連について、今までのコホート研究を異なる分析モデルや手法で再検討の結果、現時点では肯定的結論と否定的結論はどちらも導出されているため、引き続きその関連についての研究が必要である。

d) 遺伝子毒性及び変異原性

スチレン曝露作業者の末梢リンパ球における染色体異常 (小核、染色体の欠損や切断など) の増加については数多く報告されており (Pero et al. 1982, Hogstedt et al. 1983, Andersson et al. 1980, Nordenson and Beckman 1984, Maki-Paakkanen et al. 1991, Hansteen et al. 1984)、Meretoja ら (Meretoja et al. 1978) は、強化プラスチック製造工場の 1-140 ppm のスチレンに曝露された 26 人の男性の末梢リンパ球の 10% から 26% で染色体異常が発生しており、対照群の 1% から 4% の値と比較して有意に高かったと報告している。しかしながら調査サンプル数が少ないため ヒトの genotoxicity データの評価は難しい。

動物実験では、姉妹染色分体交換は、スチレン曝露と dose-dependent に発生すると報告されている (Karakaya et al. 1997)。しかしながら、ヒトでは 33-70 ppm の曝露作業員 16 人 (Watanabe et al. 1981)、6-58 ppm の曝露作業員 24 人 (Thiess et al.

1980)、ボート工場作業員 18 人 (Watanabe et al. 1983)。また、ボート製造工場働く 48 名のスチレン曝露者 (気中スチレン濃度: 64.3 mg/m³) でも、スチレン曝露量とアルブミン adduct レベルとの間には関連が認められたが、ヘモグロビン adduct レベルとの間には関連が認められなかったと報告されている (Yeowell-O'Connell et al. 1996)。

e) 免疫毒性

Zielhuis ら (Zielhuis 1961) のポリエステル樹脂スチレン曝露作業員 9 人の研究では、わずかであるが免疫グロブリンの増加が認められた。また Bergamaschi ら (Bergamaschi et al. 1995) は、71 人のスチレン曝露作業員 (平均尿中代謝物濃度: 106 mg/g creatinine) の末梢血中の CD4+ T リンパ球数は対照群のそれと比べて減少していること (CD8+ T リンパ球数は変わらない)、NK 細胞膜上に CD56 及び CD16 がより多く発現していること、活性化の指標である DR 及び IL-2R の発現が増加していることから、スチレン曝露によって末梢血中のリンパ球サブセットの分布に変化が生じていると報告している。しかしながら、スチレンの免疫毒性に関する報告は少なく、今のところ判断は難しい。

f) 生殖毒性及び発達毒性

スチレン曝露による生殖毒性及び発達毒性について、いくつかの報告がなされている。スチレン/ビスコースレーヨン工業などの化学工場働く女性労働者 9,000 人の自然流産の割合は 15.57% で、国全体の 7.98% の約 2 倍であった (Hemminki et al. 1980) という報告がある。またスチレンの気中濃度 82 ppm の強化プラスチック工場働く女性の出産した児の体重は、対照女性のそれと比較すると 4% 低かった (95% 信頼区間: -7.7% ~ +0.6%) と報告されている (Lemasters et al. 1989)。しかしながら、Harkonen and Holmbeg ら (Harkonen and Holmberg 1982) によると、67 人のラッカー塗料作業に従事している女性労働者と、年齢をマッチさせた対照女性労働者 67

人では、自然流産の発生率に差は認められなかった。同様にスチレン曝露が女性の生殖系に影響しないという報告が、スチレンプラスチック工場や化学工場働く女性についてなされている (Lindbohm et al. 1985, Taskinen et al. 1989, Lindbohm et al. 1990)。また職業上スチレン曝露の経験があるスウェーデン人妊婦 1,397 人、ノルウェー人妊婦 282 人の疫学研究では、先天異常、子宮内胎児死亡、または未熟児の増加は認められなかったと報告されている (Ahlborg et al. 1978)。

Mutti ら (Mutti et al. 1984) は、高濃度のスチレン (8h-TWA で 130 ppm) に曝露した女性塗装工の血漿プロラクチン (PRL) 濃度は対照者のその 2 倍になっており、血漿プロラクチン濃度と尿中スチレン代謝物濃度に相関が認められたと報告している。16 人の女性スチレン曝露者 (8h-TWA で 50 ppm) と、16 人の対照者の血漿 PRL 濃度にはほとんど差が認められなかったが、曝露者では甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン (TRH) 刺激による PRL 放出量の急激な増加が見られたとの報告がある (Arfini et al. 1987)。この 16 人の曝露者には続発性無月経や月経周期の乱れなどが見られており、このことから Arfini ら (Arfini et al. 1987) は血漿 PRL 濃度の増加といった神経内分泌系の変化は、生殖毒性を引き起こす原因の一つになりうると述べている。

以上の報告以外にもいくつかスチレン曝露と生殖及び胎児発達との関連について調査した報告があるが (Harkonen et al. 1984, Holmberg 1977, 1979, Holmberg and Nurminen 1980)、職場のスチレン濃度が測定されていないものが多く、またスチレン以外の化学物質の使用についての記述や、交絡要因についての説明が不十分だったりするため、スチレン曝露による生殖毒性及び発達毒性について結論するのは難しい。

生理不順に関しては、いくつか矛盾した結果が報告されているが、これらの調査も曝露評価がなされていないので評価が難し

い (Ahlborg et al. 1987, Holmberg et al. 1982, Lemasters et al. 1985)。

スチレンを曝露した男性の精子過少症や、精子異常の増加が報告されている (Lemasters et al. 1985)。

また動物実験では Kishi ら (Kishi et al. 1989) が放射性同位元素を用いて、母 mouse に注入したスチレンが胎盤を通して胎児に移行することを明らかにしている (注入後 5 分で胎盤中の濃度がピークに、1 時間で胎児血中の濃度がピークになる。24 時間での母の血中及び脳中濃度と、胎児の血中濃度はほぼ同程度であった)。その他、胎生 6-16 日の母 mouse への 250 ppm、1 日 6 時間のスチレン反復曝露で、吸収胎児や奇形が認められたという Kankaapaa らの報告 (Kankaapaa et al. 1980) や、胎生 7-21 日の母 rat への 50 及び 300 ppm、1 日 6 時間のスチレン反復曝露で、高濃度曝露による出生時体重の減少が認められたほか、子への神経行動影響として、開眼、歯牙萌出、聴覚、驚愕反射、立ち直り反射など成長発達の遅れや、神経機能と平衡機能の発達の遅れが認められ、これらの行動毒性と 5HT (5-hydroxytryptamine) などの神経伝達物質の脳内濃度差が符合していたという Kishi ら (Kishi et al. 1992) の報告がある。

CrI : CD (SD) IGS BR ラットの雄と雌 (各群 25 匹) を 4 群に分け、F0 および F1 世代の交配前に、0、50、150、および 500 ppm のスチレンを 1 日 6 時間、連続 70 日以上吸入曝露 (F0 および F1 世代の雌は、交配期間中および妊娠 20 日まで吸入曝露を継続) した。授乳期 1 日目から 4 日目まで、F0 および F1 の雌ラットは、バージンオリーブオイルに溶解したスチレンを、66、117、および 300 mg/kg/日 (3 回に分けて約 2 時間間隔で投与) の用量で経口投与した。F0 および F1 の雌への吸入曝露は、授乳期 5 日目から再開され、F1 または F2 の仔の離乳 (出生後 21 日目) まで継続された。F1 および F2 世代の仔ラットの発達を F2 世代からランダムに選択された仔ラットの神

経発達、機能的観察バッテリー、運動活動、音響驚愕反応、学習・記憶評価、脳重量および寸法測定、脳形態測定および組織学評価により評価された。その結果、スチレン曝露は、動物の生存率や臨床状態に影響を与えず、500 ppm に曝露された F0 および F1 ラットにおいて、鼻腔嗅覚上皮の軽度の組織病理学的変化が認められ、150 ppm ではより軽度で認められた。F0 または F1 世代のいずれにおいても、生殖機能への有害な影響の兆候は認められなかった。中濃度および高濃度曝露群の F1 および F2 世代の平均体重に曝露関連減少が認められ、500 ppm 群の F2 世代のみに軽度の発達遅延の全体的なパターンが観察された。この発達遅延には、70 日までに継続した体重減少と、一部の身体的発達指標の獲得の軽度遅延が含まれていた。妊娠期と授乳期におけるすべての F1 雌親および F2 世代の機能的観察バッテリー評価は、スチレン曝露の影響を受けなかった。PND 24 における直線チャンネル脱出時間により測定された泳能力は増加し、500-ppm 群では対照群と比較して PND 45 と 60 において両性で握力値の低下が認められ、F2 の離乳前および離乳後の機能的観察バッテリー評価、PND 20 と PND 60 の聴覚驚愕習慣化パラメーター、Biel 水迷路課題における学習と記憶のパフォーマンス終点（脱出時間とエラー）のいずれの検査年齢においても、500 ppm 群において親の曝露に関連する他の所見は認められなかった。また、PND 61 における活動レベルも同様であった。これらの結果を総合すると、500 ppm に曝露された母鼠から生まれた F2 世代の仔において、曝露に関連する発達的小および神経運動機能の変化は、F2 世代の成長では 50ppm が NOAEL、F2 世代の発達性神経毒性は 500ppm が NOAEL とされた (Cruzan 2005)。

妊娠 6 日から 20 日までの期間、1 日 6 時間ずつ 0、50、または 300ppm のスチレンに曝露された Wistar ラットの母体生殖効果を評価した。児は出生後、神経化学的变化、

成長、および発達の身体的指標について観察された。300 ppm のスチレンに曝露された母体では、妊娠期間の延長、食事摂取量、新生児死亡数または死産数の増加が観察され、スチレン関連の影響の証拠が示された。その他の生殖パラメーター（胎仔数、出生体重、性比）は、研究範囲内の変動範囲内で影響は認められなかった。神経化学的影響として、大脳の 5-HT（セロトニン）と HVA（ヒドロキシルアセトン）濃度が有意に低下した。300ppm のスチレンに曝露された母体から生まれた児では、対照群（ペア給餌群と自由給餌群）と比較して、下顎の切歯の萌出、眼の開眼、および空気方向反射が遅延した。50 ppm のスチレンに曝露された母体から生まれた児は、自由摂取対照群と比較して空気平衡反射の遅延が有意に認められました。これらの結果は、栄養効果を制御しても、児がスチレンの発達上の特定の指標に対する影響に感受性があることが示唆された (Katakura 2001)。

D. 考察

現行法でのスチレンの標的健康影響は、「皮膚障害」「前眼部障害」「視覚障害」「気道障害」「末梢神経障害」が労規則別表第一の二第四項で示されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表 3 に定められている（業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く）。また基発 0329 第 32 号（令和 5 年 3 月 29 日付）では「皮膚障害、前眼部障害、中枢神経障害、末梢神経障害、視覚障害、聴覚障害、肝障害、気道障害、発がんのおそれ、生殖毒性のおそれ」と整理されている。なお発がんに次いで悪性リンパ腫が想定されている。

<別表 3>

三 スチレンによる頭重、頭痛、めまい、悪心、嘔おう吐、眼の刺激症状、皮膚又は粘膜の異常、頸部等のリンパ節の腫大の有無等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査

四 頭重、頭痛、めまい、悪心、嘔おう吐、眼の刺激症状、皮膚又は粘膜の異常、頸部等のリンパ節の腫大の有無等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査

五 尿中のマンデル酸及びフェニルグリオキシル酸の総量の測定

六 白血球数及び白血球分画の検査

七 血清グルタミツクオキサロアセチツクトランスアミナーゼ（GOT）、血清グルタミツクピルビツクトランスアミナーゼ（GPT）及び血清ガンマーグルタミルトランスぺプチダーゼ（ γ -GTP）の検査

<別表4>

二 医師が必要と認める場合は、血液像その他の血液に関する精密検査、聴力低下の検査等の耳鼻科学的検査、色覚検査等の眼科学的検査、神経学的検査、肝機能検査（血清グルタミツクオキサロアセチツクトランスアミナーゼ（GOT）、血清グルタミツクピルビツクトランスアミナーゼ（GPT）及び血清ガンマーグルタミルトランスぺプチダーゼ（ γ -GTP）の検査を除く。）、特殊なエックス線撮影による検査又は核磁気共鳴画像診断装置による画像検査

ア. 新たな標的健康影響の知見の検討

今回の文献調査において、ヒトの発がんおよび末梢神経障害（色覚異常、振動覚障害）の知見、および動物試験での生殖毒性に係る知見が追加された。ヒトの発がんについては、0.05 ppmのスチレンへの生涯曝露による白血病による死亡リスクが過剰発がんリスク 10^{-4} に相当し、スチレンの累積曝露と血液系がんとの間に曝露反応相関がある可能性が示されている。なお肺がんとの因果関連は結論が出ておらず、引き続き情報の収集が必要と考えられた。

イ. 遅発性・早期健康影響に係る検討

本物質で想定されている遅発性・早期健康影響は、

ヒトの疫学研究での血液系腫瘍であり、比較的低濃度のばく露での過剰発がんリスクにかかる知見が報告されている。

また、早期健康影響指標についてはGHS 分類で皮膚刺激性・眼刺激性共に区分2および特定標的臓器毒性（単回）での区分3（気道刺激性）の範囲とされている。これらのヒトにおける自他覚症状の閾値は急性ばく露で100ppm、慢性ばく露でも50ppm前後であることから、自他覚症状以外の早期健康影響指標が必要である。色覚・聴覚等の末梢神経障害を含む、非発がん臓器毒性もその最小毒性量は10ppmを超えるものが多い。なお、肝障害については100ppm以上のばく露での知見は散見され、ヒトについては知見に乏しい。

E. 結論

以上のことから、非発がん性の標的健康影響の評価のみでは遅発性・早期健康影響の予防に資することは困難と考えられることから、遅発性・早期健康影響の予防においては、血液がんに係るスクリーニング項目を医師が必要と認めた場合などにおいて一次健康診断で実施することが望ましい。また、一次健康診断において検査項目の設定が可能な非発がん性の早期健康影響指標の知見に乏しいことから、ばく露の早期把握の観点から現在の尿中代謝物測定による生物学的ばく露モニタリングを引き続き一次健康診断で実施することが望ましい。なお、肝機能障害の検査の一次健康診断での実施の可否については、今後二次健康診断での対応とするなどの検討が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 引用文献一覧

Ahlborg G Jr, Bjerkedal T, Egeaas

- J. Delivery outcome among women employed in the plastics industry in Sweden and Norway. *Am. J. Ind. Med.* 1987; 12:507-517.
- Andersson HC, Tranberg EA, Uggla AH, Zetterberg G. Chromosomal aberrations and sister-chromatid exchanges in lymphocytes of men occupationally exposed to styrene in a plastic boat factory. *Mutat. Res.* 1980; 73:387-401.
- Arfini G, Mutti A, Vescovi P, Ferroni C, Ferrari M, Giaroli C, Passeri M, Franchini I. Impaired dopaminergic modulation of pituitary secretion in workers occupationally exposed to styrene: further evidence from PRL response to TRH stimulation. *J. Occup. Med.* 1987; 29:826-830.
- Bakke O.M., Scheline R.R. Hydroxylation of aromatic hydrocarbons in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1970; 16:691-700.
- Bergamaschi E, Smargiassi A, Mutti A, Franchini I, Lucchini R. Immunological changes among workers occupationally exposed to styrene. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 1995; 67:165-171.
- Bond GG, Bodner KM, Olsen GW, Cook RR. Mortality among workers engaged in the development or manufacture of styrene-based products. An Update. *Scand. J. Work. Environ. Health* 1992; 18:145-154.
- Calabrese G, Martini A, Sessa G, Cellini M, Bartolucci GB, Marcuzzo G, De Rosa E. Otoneurological study in workers exposed to styrene in the fiberglass industry. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 1996; 68:219-223.
- Campagna D, Mergler D, Huel G, Belanger S, Truchon G, Ostiguy C, Drolet D. Visual dysfunction among styrene-exposed workers. *Scand. J. Work Environ. Health* 1995; 21:382-390.
- Campagna D, Gobba F, Mergler D, Moreau T, Galassi C, Cavalleri A, Huel G. Color vision loss among styrene-exposed workers neurotoxicological threshold assessment. *Neurotoxicology* 1996; 17:367-374.
- Cherry N, Waldron HA, Wells GG, Wilkinson RT, Wilson HK, Jones S. An investigation of the acute behavioural effects of styrene on factory workers. *Br. J. Ind. Med.* 1980; 37:234-240.
- Cherry N, Rodgers B, Venables H, Waldron HA, Wells GG. Acute behavioral effects of styrene exposure: a further analysis. *Br. J. Ind. Med.* 1981; 38:346-350.
- Cherry N, Gautrin D. Neurotoxic effects of styrene: further evidence. *Br. J. Ind. Med.* 1990; 47:29-37.
- Coggon D, Osmond C, Pannett B, Simmonds S, Winter PD, Acheson ED. Mortality of workers exposed to styrene in the manufacture of glass-reinforced plastics. *Scand. J. Work Environ. Health* 1987; 13:94-99.
- Conti B, Maltoni C, Perino G, Ciliberti A. Long-term carcinogenicity bioassays on styrene administered by inhalation, ingestion and injection and styrene oxide administered by ingestion in Sprague-Dawley rats, and para-methylstyrene administered by ingestion in Sprague-Dawley rats and Swiss mice. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1988 534:203-234
- Edling C, Anundi H, Johanson G, Nilsson K. Increase in neuropsychiatric symptoms after occupational exposure to low levels of styrene. *Br. J. Ind. Med.* 1993; 50:843-850.
- Eguchi T, Kishi R, Harabuchi I, Yuasa J, Arata Y, Katakura Y, Miyake H. Impaired color discrimination among workers exposed to styrene: relevance of a urinary metabolite. *Occup. Environ. Med.* 1995; 52:534-538.
- Engstrom K, Harkonen H, Kalliokoski P,

- Rantanen J,. Urinary mandelic acid concentration after occupational exposure to styrene and its use as a biological exposure test. *Scand. J. Work Environ. Health* 1976; 2:21-28.
- Fallas C, Fallas J, Maslard P, Dally S, Subclinical impairment of color vision among workers exposed to styrene. *Br. J. Ind. Med.* 1992; 49:679-682.
- Flodin U, Ekberg K, Andersson L., Neuropsychiatric effects of low exposure to styrene. *Br. J. Ind. Med.* 1989; 46:805-808.
- Frentzel-Beyme R, Thiess AM, Wieland R. Survey of mortality among employees engaged in the manufacture of styrene and polystyrene at the BASF Ludwigshafen workers. *Scand. J Work Environ. Health* 1978, 4(Suppl.2):231-239.
- Gamberale F, Hultengren M. Exposure to styrene. II. Psychological Functions. *Work Environ Health* 1974, 11:86-93.
- Gobba F, Galassi C, Imbriani M, Ghittori S, Candela S, Cavalleri A, Acquired dyschromatopsia among styrene-exposed workers. *J. Occup. Med.* 1991; 33:761-765.
- Gobba F, Cavalleri A. Kinetics of urinary excretion and effects on color vision after exposure to styrene. *IARC Sci. Pub.* 1993; 127:79-88.
- Gong YY, Kishi R, Katakura Y, Tsukishima E, Fujiwara K, Kasai S, Sato T, Sata F, Kawai T: Relationship between color vision loss and occupational styrene exposure level, *Occup Environ Med* 59(12): 824-829, 2002
- Guillemin M.P., Berode M. Biological monitoring of styrene: a review. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 1988, 49:497-505.
- Hansteen IL, Jelmert O, Torgriksen T, Forsund B. Low human exposure to styrene in relation to chromosome breaks, gaps and sister-chromatid exchanges. *Hereditas.* 1984, 100:87-91.
- Harkonen H. Relationship of symptoms to occupational styrene exposure and to findings of electroencephalographic and psychological examinations. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 1977; 40:231-239.
- Harkonen H, Holmberg PC. Obstetric histories of women occupationally exposed to styrene. *Scand. J. Work Environ. Health* 1982, 8:74-77.
- Harkonen H, Tola S, Korkala ML, Hernberg S. Congenital malformations, mortality and styrene exposure. *Ann. Acad. Med. (Singapore)* 1984, 13:404-407.
- Hemminki K, Franssila E, Vainio H. Spontaneous abortions among female chemical workers in Finland. *Int. Arch Occup. Environ. Health* 1980, 45:123-126.
- Heseltine E, Peltonen K, Sorsa M, Vainio H. Assessment of the health hazards of 1,3-butadiene and styrene. *J. Occup. Med.* 1993, 35:1089-1095.
- Hodgson JT, Jones RD. Mortality of styrene production, polymerization and processing workers at a site in Northwest England. *Scand. J. work Environ. Health* 1985, 11:347-352.
- Hogstedt B, Akesson B, Axell K, Gullberg B, Mitelman F, Pero RW, Skerfving S, Welinder H. Increased frequency of lymphocyte micronuclei in workers producing reinforced polyester resin with low exposure to styrene. *Scand. J. Work Environ. Health* 1983, 9:241-246.
- Hollingsworth RL, Mccollister DD, Oyen F, Rowe VK, Wolf MA. Toxicological studies of certain alkylated benzenes and benzene; experiments on laboratory animals. *AMA Arch. Ind. Health*, 14:387-398, 1956.
- Holmberg PC. Central nervous system defects in two children of mothers exposed to chemicals in the reinforced plastics industry: Chance or causal relation? *Scand.J. Workd Environ. Health* 1977, 3:212-214.

- Holmberg PC. Central nervous system defects in children born to mothers exposed to organic solvents during pregnancy. *Lancet* 1979, 2:177-179.
- Holmberg PC, Nurminen M. Congenital defects to the central nervous system and occupational factors during pregnancy. A case referent study. *Am J. Ind. Med.* 1980, 1:167-176.
- Holmberg PC, Hernberg S, Kurppa K, Rantala K, Riala R. Oral clefts and organic solvent exposure during pregnancy. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 1982, 50:371-376.
- Ikeda M, Imamura T, Hayashiki M, Tabuchi T, Hara I. Evaluation of hippuric phenylglyoxylic and mandelic acids in urine as indices of styrene exposure. *Int. Arch. Arbeitsmed.* 1974, 32:93-101.
- International agency for research on cancer (IARC)(2002) overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs volume 82 Lyon, p437.
- Jegaden D, Amann D, Simon JF, Habault M, Legoux B, Galopin P. Study of the neurobehavioural toxicity of styrene at low levels of exposure. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 1993; 64:527-531.
- Kishi R, Katakura Y, Okui T, Ogawa H, Ikeda T, Miyake H. Placental transfer and tissue distribution of ¹⁴C-styrene: an autoradiographic study in mice. *Br. J. Ind. Med.* 1989; 46:376-383.
- Kishi R, Katakura Y, Ikeda T, Chen BQ, Miyake H. Neurochemical effects in rats following gestational exposure to styrene. *Toxicol. Letters* 1992; 63:141-146.
- Kankaanpää JT, Elovaara E, Hemminki K, Vainio H. The effects of maternally inhaled styrene on embryonal and fetal development in mice and Chinese hamsters. *Acta. Pharmacol. Toxicol.* 1980; 47:127-129.
- Karakaya AE, Karahalil B, Yilmazer M, Aygun N, Sardas S, Burgaz S. Evaluation of genotoxic potential of styrene in furniture workers using unsaturated polyester resins. *Mutation Res.* 1997; 392(3):261-268.
- Kohn A.N. Ocular toxicity of styrene. *Am. J. Ophthalmol* 1978, 85:569-570.
- Lemasters GK, Samuels SJ, Morrison JA, Brooks SM. Reproductive outcomes of pregnant workers employed at 36 reinforced plastics companies. II. Lowered Birth Weight. *J. Occup. Med.* 1989, 31:115-120.
- Letz R, Mahoney FC, Hershman DL, Woskie S, Smith TJ. Neurobehavioral effects of acute styrene exposure in fiberglass boat builders. *Neurotoxicol. Teratol.* 1990; 12:665-668.
- Lemasters GK, Carson A, Samuels SJ. Occupational styrene exposure for twelve product categories in the reinforced plastics industry. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 1985, 45:434-441.
- Lemasters GK, Hagen A, Samuels SJ. Reproductive outcomes in women exposed to solvents in 36 reinforced plastics companies. *J. Occup. Med.* 1985, 27:490-494.
- Lindbohm ML, Hemminki K, Kyyronen P. Spontaneous abortions among women employed in the plastics industry. *Am. J. Ind. Med.* 1985, 8:579-586.
- Lindbohm ML, Taskinen H, Sallmen M, Hemminki K. Spontaneous abortions among women exposed to organic solvents. *Am. J. Ind. Med.* 1990, 17:449-463.
- Lorimer WV, Lilis R, Nicholson WJ, Anderson H, Fischbein A, Daum S, Rom W, Rice C, Selikoff IJ. Clinical studies of styrene workers. Initial Findings. *Environ. Health Perspect.* 1976, 17:171-181.
- Lindstrom K., Harkonen H., Hernberg S. Disturbances in psychological functions of

- workers occupationally exposed to styrene. *Scand. J. Work Environ. Health* 1976;2:129-139.
- Lilis R, Lorimer WV, Diamond S, Selikoff IJ. Neurotoxicity of styrene in production and polymerization workers. *Environ. Res.* 1978; 15:133-138.
- Macaluso M, Larson R, Delzell E, Sathiakumar N, Hovinga M, Julian J, Muir D, Cole P. Leukemia and cumulative exposure to butadiene, styrene and benzene among workers in the synthetic rubber industry. *Toxicology* 1996; 113:190-202.
- Maki-Paakkanen J, Walles S, Osterman-Golkar S, Norppa H. Single-strand breaks, chromosome aberrations, sister-chromatid exchanges and micronuclei in blood lymphocytes of workers exposed to styrene during the production of reinforced plastics. *Environ. Mol. Mutagen.* 1991, 17:27-32.
- Maltoni C, Ciliberti A, Carretti D. Experimental contributions in identifying brain potential carcinogens in the petrochemical industry. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1982 381:216-249
- Matikainen E, Forsman-Gronholm L, Pfaffli P, Juntunen J. Neurotoxicity in workers exposed to styrene. *IARC Sci. Pub.* 1993; 127:153-161.
- Matanoski G, Elliott E, Tao X, Francis M, Correa-Villasenor A, Santos-Burgoa C. Lymphohematopoietic cancers and butadiene and styrene exposure in synthetic rubber manufacture. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1997; 837:157-169.
- Meinhardt TJ, Lemen RA, Crandall MS, Young RJ. Environmental epidemiologic investigation of the styrene-butadiene rubber industry. Mortality patterns with discussion of the hematopoietic and lymphatic malignancies. *Scand. J. Work Environ. Health* 1982; 8:250-259.
- Meretoja T, Jarventaus H, Sorsa M, Vainio H. Chromosome aberrations in lymphocytes of workers exposed to styrene. *Scand. J. Work Environ. Health* 1978, 4:259-264.
- Moller C, Odkvist L, Larsby B, Tham R, Ledin T, Bergholtz L. Otoneurological findings in workers exposed to styrene. *Scand. J. Work Environ. Health* 1990; 16:189-194.
- Morgan DL, Mahler JF, Dill JA, Price HC Jr, O'Connor RW, Adkins B Jr, Styrene inhalation toxicity studies in mice II. Sex differences in susceptibility of B6C3F1 mice. *Fund. Appl. Toxicol.* 1993,21:317-325.
- Murata K, Araki S, Yokoyama K. Assessment of the peripheral, central, and autonomic nervous system function in styrene workers. *Am. J. Ind. Med.* 1991;20:775-784.
- Muijsers H., Hoogendijk E.M.G., Hooisma J. The effects of occupational exposure to styrene on high-frequency hearing thresholds. *Toxicology* 1988; 49:331-340.
- Mutti A, Mazzucchi A, Rustichelli P, Frigeri G, Arfini G, Franchini I. Exposure-effect and exposure-response relationships between occupational exposure to styrene and neuropsychological functions. *Am. J. Ind. Med.* 1984; 5:275-286.
- Mutti A, Vescovi PP, Falzoi M, Arfini G, Valenti G, Franchini I. Neuroendocrine effects of styrene on occupationally exposed workers. *Scand. J. Work Environ. Health* 1984, 10:225-228.
- National Cancer Institute: Bioassay of a Solution of b-Nitrostyrene and Styrene for Possible Carcinogenicity (CAS No. 102-96-5, CAS No. 100-42-5 Natl Toxicol Program Tech Rep Ser. 1979;170:1-99.
- Nordenson I, Beckman L. Chromosomal aberrations in lymphocytes of workers exposed to low levels of styrene. *Hum. Hered.* 1984, 34:178-182.

- Odkvist LM, Larsby B, Tham R, Ahlfeldt H, Andersson B, Eriksson B, Liedgren SR, Vestibulo-oculomotor disturbances in humans exposed to styrene. *Acta Otolaryngol.* 1982, 94:487-493.
- Odkvist LM, Larsby B, Fredrickson MF, Liedgren SR, Tham R, Vestibulo-oculomotor disturbances caused by industrial solvents. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1983, 91:537-539.
- Otsuji H, Ikeda M, The metabolism of styrene in the rat and the stimulatory effect of phenobarbital. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1971, 18:321-328.
- Ott MG, Kolesar RC, Scharnweber HC, Schneider EJ, Venable JR. A mortality survey of employees engaged in the development of manufacture of styrene-based products. *J. Occup. Med.* 1980, 22:445-460.
- Pero RW, Bryngelsson T, Hogstedt B, Akesson B. Occupational and in vitro exposure to styrene assessed by unscheduled DNA synthesis in resting human lymphocytes. *Carcinogenesis* 11 1982, 3:681-685.
- Ramsey JC, Young JD, Pharmacokinetics of inhaled styrene in rats and humans. *Scand. Work Environ. Health* 1978, 4(S2):84-91.
- Rosen I, Haeger-Aronsen B, Rehnstrom S, Welinder H. Neurophysiological observations after chronic styrene exposure. *Scand. J. Work Environ. Health* 1978; 4:184-194.
- Schoenhuber R, Gentilini M. Influence of occupational styrene exposure on memory and attention. *Neurotoxicol. Teratol.* 1989; 11:585-586.
- Seppalainen A.M., Harkonen H. Neurophysiological findings among workers occupationally exposed to styrene. *Scand. J. Work Environ. Health* 1976; 3:140-146.
- Shugaev B.B. Concentrations of hydrocarbons in tissues as a measure of toxicity. *Arch. Environ. Health* 1969 18:878-882.
- Stewart RD, Dodd HC, Baretta ED, Schaffer AW, Human exposure to styrene vapor. *Arch. Environ. Health* 1968, 16:656-662.
- Taskinen H, Anttila A, Lindbohm ML, Sallmen M, Hemminki K. Spontaneous abortions and congenital malformations among the wives of men occupationally exposed to organic solvents. *Scand. J. Work. Environ. Health* 1989, 15:345-352.
- Thiess AM, Schwegler H, Fleig I. Chromosome investigations in lymphocytes of workers employed in areas in which styrene-containing unsaturated polyester resins are manufactured. *Am J. Ind. Med.* 1980, 1:205-210.
- Triebig G, Schaller KH, Valentin H. Investigations on neurotoxicity of chemical substances at the workplace. VII. Longitudinal study with determination of nerve conduction velocities in persons occupationally exposed to styrene. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 1985; 56:239-247.
- Yeowell-O'Connell K, Jin Z, Rappaport SM. Determination of albumin and hemoglobin adducts in workers exposed to styrene and styrene oxide. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prevention* 1996; 5:205-215.
- Yokoyama K, Araki S, Murata K. Effects of low level styrene exposure on psychological performance in FRP boat laminating workers. *Neurotoxicology* 1992;13:551-556.
- Yuasa J, Kishi R, Eguchi T, Harabuchi I, Arata Y, Katakura Y, Imai T, Matsumoto H, Yokoyama H, Miyake H, Study of urinary mandelic acid concentration and peripheral nerve conduction among styrene workers. *Am. J. Ind. Med.* 1996;30:41-47.
- Watanabe T, Endo A, Sato K, Ohtsuki T, Miyasaka M, Koizumi A, Ikeda M.

- Mutagenic potential of styrene in man. *Ind. Health* 1981, 19:37-45.
- Watanabe T, Endo A, Kumai M, Ikeda M. Chromosome aberrations and sister-chromatid exchanges in styrene-exposed workers with reference to their smoking habits. *Environ. Mutagen.* 1983, 5:299-309.
- Wilson HK, Robertson SM, Waldron HA, Gompertz D, Effect of alcohol on the kinetics of styrene and its metabolites in volunteers and in workers. *Br. J. Ind. Med.* 1983, 40:75-80.
- Wigaeus E, Lof A, Bjurström R, Nordqvist MB, Exposure to styrene: uptake, distribution, metabolism and elimination in man. *Scand. J. Work Environ. Health* 1983, 9:479-488.
- Wong O. A cohort mortality study and a case-control study of workers potentially exposed to styrene in the reinforced plastics and composites industry. *Br. J. Ind. Med.* 1990, 47:753-762.
- Zielhuis RL Systemic toxicity from exposure to epoxy resins, hardeners, and styrene. *J. Occup.*
- Daniels RD, Bertke SJ (2020) Exposure-response assessment of cancer mortality in styrene-exposed boatbuilders. *Occup Environ Med.* 77:706-712.
- Bertke SJ, Keil AP, Daniels RD (2021) Lung Cancer Mortality and Styrene Exposure in the Reinforced-Plastics Boatbuilding Industry: Evaluation of Healthy Worker Survivor Bias. *Am J Epidemiol.* 190:1784-1792.
- Bus JS, Su S, Li W, Goodman JE (2024) Styrene lung cancer risk assessment: an alternative evaluation of human lung cancer risk assuming mouse lung tumors are potentially human relevant and operating by a threshold-based non-genotoxic mode of action. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 27:264-286.
- Nissen MT, Stokholm ZA, Christensen MS, Schlünssen V, Vestergaard JM, Iversen IB, Kolstad HA (2018) Sinonasal adenocarcinoma following styrene exposure in the reinforced plastics industry. *Occup Environ Med.* 75:412-414.
- Cruzan G, Faber WD, Johnson KA, Roberts LS, Hellwig J, Maurissen J, Beck MJ, Radovsky A, Stump DG. Developmental neurotoxicity study of styrene by inhalation in Crl-CD rats. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2005 Jun;74(3):221-32. doi: 10.1002/bdrb.20042. PMID: 15880801.
- Katakura Y, Kishi R, Ikeda T, Miyake H. Effects of prenatal styrene exposure on postnatal development and brain serotonin and catecholamine levels in rats. *Environ Res.* 2001 Jan;85(1):41-7. doi: 10.1006/enrs.2000.4053. PMID: 11161651.
- Sato T, Kishi R, Gong Y, Katakura Y, Kawai T. Effects of styrene exposure on vibration perception threshold. *Neurotoxicology.* 2009 Jan;30(1):97-102. doi: 10.1016/j.neuro.2008.11.004. Epub 2008 Nov 19. PMID: 19059432.

第 58 回欧州毒性学会参加について

有害性評価研究部 王 瑞生

第 58 回欧州毒性学会 (EuroTox2024) は 2024 年 9 月 8 日～11 日の日程でデンマークのコペンハーゲンにて開催された。本学会は欧州における毒性研究やそれに関連する学術的、行政的規制などに関する発表が数多くあり、米国毒性学会と並んで、化学物質の毒性研究分野において世界 2 大会である。また、欧州独自の化学物質管理制度があるため、本学会でもそれに関連する発表が行われた。学会抄録集の発表者リストから分かるように、参加者は欧州だけではなく、世界中から多くの研究者が来ているようである。

本学会は毒性分野における総合的な学会であり、化学物質の毒性に関するあらゆる面の一般発表、シンポジウム、ワークショップ、ディベート、教育講演などがあった。私は、本研究課題の立場から、主に化学物質の DNA 損傷性、遺伝毒性、発がん性、毒性研究の新しい方法論などを聴講した。

初日の 9 月 8 日に特別講演として、近年話題の PFAS (有機フッ素化合物) の毒性、生体影響、曝露状況、リスク評価についての講演を聴講し、自分としては初めてこの話題の全体状況について勉強になったと感じた。

2 日目も多くのシンポジウムや一般発表が行われていたが、EuroTox-SOT (欧州

毒性学会-米国毒性学会) ディベートがあった。今回のテーマは「腸内微生物の化学物質毒性発現への影響の有無」であり、化学物質の体内での毒性発現に新しい影響因子が考えられると感じた。

学会の 3 日目に、「Occupational Toxicology」セッションで自分の発表があった (抄録添付)。昼頃と夕方の 2 回にわたって質疑が行われて、他の参加者と、発表内容について有意義なディスカッションを行った。自分の発表内容は産業化学物質スチレンの遺伝毒性及び代謝酵素遺伝子多型の影響であった。スチレン及び関連物質 (スチレン・ブタジエンゴム) に関する発表は 5 件もあった (曝露濃度と白血病発生との関係、曝露と聴覚関連の前庭機能障害、曝露による大脳皮質脳波パターン、など)。自分はこれらの発表やその産業化学物質に関する発表を興味深く観覧・聴講した。

4 日目は毒性学研究における AI 利用についての発表や動物実験代替法などのセッションがあり、これらのテーマは今後の毒性学研究のトレンドになると感じて、非常に参考になったと思った。

本学会に参加し、自分の発表があったが、この分野における多くの話題の最新情報を収集することができ、また興味深い発表に関して、発表者に資料の取り寄せを依頼したりすることとした。これの情報などは今後、産業化学物質の発がん性などの研究、評価に応用したいと考えている。

Genotoxic effects of styrene exposure as modified by the knock-out of *Aldh2* gene in mice

R.-S. Wang¹, M. Suda¹, Z. Weng^{1,2}

¹ National Institute of Occupational Safety and Health, Kawasaki, Japan

² College of Biological Science and Engineering, Fuzhou University, Fuzhou, China

Introduction: Styrene is an important chemical widely used in the production of plastics and synthetic rubber. Exposure to styrene has been reported to cause DNA damages as evidenced by increased DNA adducts and chromosomal aberrations. This effect has been correlated with genetic polymorphisms in metabolising enzymes such as CYPs and GSTs and DNA repair enzymes. Aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) is also involved in styrene metabolism, contributing to the conversion of styrene glycol to mandelic acid, but the enzyme activity is deficient in about 40 percent of the East Asian population due to a mutant allele of the gene encoding the enzyme. In this study, we used *Aldh2* gene knockout mice (*Aldh2*^{-/-}) (KO) to detect any difference in styrene-induced genotoxic effects compared with those in wild-type (*Aldh2*^{+/+}) (WT) mice. We also analysed the difference in the excretion of urinary metabolites of styrene in the two types of mice.

Methods: Male C57BL WT and KO mice were used at 8 weeks of age. The KO mice, generated by Dr Kitagawa, have been shown to have reduced activity towards a variety of aldehydes. The mice were exposed to styrene at 0, 20, 100 and 200 ppm by inhalation, 6 hr per day, 5 days per week, for 6 consecutive weeks. At the end of the last exposure, urine samples were collected for 18 h in the cages and the urinary concentrations of mandelic acid (MA) and phenylglyoxylic acid (PGA) were determined. Peripheral blood was then collected under anesthesia from the postcaval vein, and the alkaline comet assay was performed on WBCs to determine tail intensity (TI), which is defined as the percentage of DNA migrated from the head of the comet into the tail and used as the index of DNA strand breaks in cells. The comet assay was also performed on liver cells.

Results: Urinary MA levels in KO mice in the three exposure groups were only 20-42% of those in WT mice. To a lesser extent, PGA was also lower in styrene-exposed KO mice compared to WT mice. As for the DNA damage index, TI value was 1.36 in WBC cells from WT controls and slightly increased in the 20 ppm styrene group, but significantly high in the 100 ppm and 200 ppm groups. In KO mice, the TI value was 1.45 in controls and was significantly increased in all three exposure groups. The TI results in hepatocytes were similar to those obtained with WBC cells.

Conclusions: These results suggest that styrene metabolism was altered in *Aldh2* KO mice and DNA damage was increased in tissues. The *Aldh2* polymorphisms are another genetic factor that may modify the toxic effects of styrene and may be used as a biomarker of susceptibility to styrene exposure.

令和6年度 労災疾病臨床研究補助金事業
遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングの方法に関する調査研究
(220101)

1. 個別化学物質の遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングに関する文献調査

24) 1,1,2,2-テトラクロロエタン

分担研究者

分担研究者

山本 健也 労働安全衛生総合研究所
化学物質情報管理研究センター

本研究では先行調査結果を踏まえて、1,1,2,2-テトラクロロエタンに関する新たな知見の整理を行った。

今回の文献調査において、ヒトの疫学知見として本物質の業務での取扱いと乳がんの発症との関連に係る報告がある。乳腺腫瘍については動物試験等での知見が得られておらず、またばく露濃度が不明であること等から、今後引き続く情報の収集が必要である。また、動物の亜慢性ばく露試験においてみられた肝細胞障害のNOAELは20 mg/kg 体重/日であり、従来の毒性影響の最小毒性量よりも低い値が示されている。

本物質で想定されている遅発性疾病は、動物試験での肝臓がんであるが、高濃度ばく露群における知見であり、またヒトでの知見は得られていない。早期健康影響指標についてはGHS分類で皮膚刺激性・眼刺激性共に区分2の範囲とされており、ヒトの知見では嗅覚閾値が3 ppm、13 ppm×10分が耐容量、145 ppm×30分をまたは334 ppm×10分で粘膜刺激症状・頭重感・眩暈・倦怠感とされている。全身影響である肝障害や神経障害は亜急性の吸入ばく露では比較的高濃度ばく露であるが、経口投与試験では今回NOAEL20 mg/kg 体重/日（100%呼吸器吸収とした場合の吸入換算：14.3ppm）が得られている。

以上のことより肝障害のスクリーニング検査を引き続き一次健康診断項目として設定をすることは、肝臓がんのスクリーニングと併せて早期健康影響指標として遅発性疾病の予防に資することが期待できる。

A:研究目的

1,1,2,2-テトラクロロエタンは主に溶剤として用いられる。本研究では先行調査結果(B- (1) を踏まえて、1,1,2,2-テトラクロロエタンに関する新たな知見の整理を行った。

B:研究方法

(1) 2002 年以前の文献情報については、「中央労働災害防止協会 労働衛生調査分析センター 特殊健康診断に係る調査研究事業 個別物質の検討報告書(平成 16 年度報告書). 別冊. 1-05 1,1,2,2-テトラクロロエタン. p782-789, 平成17年3月.」を引用の上、その後の知見について加筆した。

(2) 2002 年以降の文献情報については、下記の情報を二次文献とし、一次文献を選択、入手した。

- ・EOM2010
- ・EPA-IRIS2010
- ・ATSDR2008
- ・IARC vol.106(2014)
- ・JSOH 許容濃度の勧告発がん性(2015)
- ・DFG-MAK2020

(3) National Library of Medicine、PubMed で検索式「79-34-5 [rn] AND (epidemiology OR toxicology OR carcinogen) NOT (measurement method OR determination method OR synthesis OR GC OR GC-MS OR food)」を用いて、二次文献発行後の一次文献論文(2018 年以降) 絞り込み、特に健診項目への採用が望まれる健康影響(新たな有害性や新たなスクリーニングなど) やヒトの研究でばく露の情報等が含まれているものに関する文献の有無および内容について検討した。

C. 研究結果

2. 対象物質名称

名称: 1,1,2,2-テトラクロロエタン

別名: 1,1,2,2- tetrachloroethane
Acetylene tetrachloride Symmetrical-tetrachloroethane s -tetrachloroethane

化学式: $\text{CHCl}_2\text{CHCl}_2$

分子量: 167.90

CAS 番号: 79-34-5

3. 物理化学的性質

性状 特徴的な臭気のある、無色の液体

沸点(°C) 146.0

融点(°C) -44

比重(水=1) 1.6

密度(g/cm³)

水への溶解度(g/100mℓ) 0.29

(温度条件 20°C)

蒸気圧(kPa) ①0.647kPa②780Pa

(①20②25°C)

相対蒸気密度(空気=1) 5.8

20°Cでの蒸気/空気混合気体の相対密度
(空気=1) 1.031

引火点(°C C.C.)

発火温度(°C)

爆発限界(vol%空气中)

LogPow(オクタノール/水分配係数) 2.39

3. GHS 政府分類

急性毒性(経口) 区分 4

急性毒性(経皮) 区分に該当しない

急性毒性(吸入: ガス)

区分に該当しない

(分類対象外)

急性毒性(吸入: 蒸気)

区分 3

急性毒性(吸入: 粉塵、ミスト)

分類できない

皮膚腐食性/刺激性 区分 2

眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性

区分 2A

呼吸器感作性

分類できない

皮膚感作性

分類できない

生殖細胞変異原性

区分 2

発がん性

区分 1B

生殖毒性

分類できない

特定標的臓器毒性(単回暴露)

区分 1 (中枢神経系、肝臓、腎臓)、
区分 3 (気道刺激性、麻酔作用)

特定標的臓器毒性(反復暴露)

区分 1 (中枢神経)

誤えん有害性 系、肝臓)
分類できない

4. 用途

各種溶剤

5 生体影響・代謝

ア) 生体影響 (影響の種類別に)

動物実験データ

急性毒性とその症状

1,1,2,2-テトラクロロエタンの動物実験における単回曝露での毒性はそれ程強くなく、ラットの経口投与による LD50 は 319 mg/kg (1)、犬での致死量は 700 mg/kg (2) である。また、ウサギの経皮吸収の LD50 は 6,300 mg/kg であるので皮膚毒性は弱い、局所塗布により昏睡も起こる (3)。犬においては皮膚への弱い刺激作用が認められるが、眼には刺激作用はない (4)。マウスでは単回の 300 mg および 600 mg/kg の投与により肝障害が起こる (5)。

急性の吸入毒性は比較的弱い。ラットへの 4 時間曝露に対する LC50 は 1,000 ppm という報告 (6) がある一方、1,000 ppm の曝露から死亡が発生するという報告もある (7)。マウスでは 655 ppm の曝露で相当数が死亡、786 ppm の曝露で全数が死亡する (8)。また、625 ppm の曝露から昏睡が始まる (9)。ネコでは 1,000 ppm x 1 時間の曝露で死亡する (10)。

モルモットでは 576 ppm で眼の刺激症状、5,050 ppm で昏睡、6,310 ppm で死亡する (11)。マウスでは 1,091 ppm の吸入曝露で反射が減弱する (10)。一方、ラットでは 200 ppm x 6 時間の単回曝露で自発的な運動能力が減弱したが (12)、576 ppm x 30 分の単回曝露では生体影響は観察されなかった (11)。

亜急性～慢性毒性とその症状

犬に 15 ヶ月間にわたり 1 回 1 ml 合計 150 回経口投与した後の主な毒性は、肝障害であった (13)。ラットに 76 mg/kg (雌)、108 mg/kg (雄) まで量を上げて経口投与した場合の生存曲線と体重曲線は正常であ

った (14)。同様にマウスに最大 282 mg/kg まで経口投与した場合の生存曲線と体重曲線は正常であった (14)。低濃度・長期間曝露の影響として、ラットに 2 ppm x 4 時間/日 x 265 日間、吸入曝露しても肝臓の脂質含有量がわずかに上昇した以外、特異的な変化は認められなかった (15)。

ラットとウサギに、それぞれ 0.3 ppm と 1.46 ppm x 3~4 時間/日 x 11 ヶ月間吸入曝露しても、大きな変化は認められなかった (16)。さらに、ラットとウサギに、14.6 ppm まで濃度をあげて曝露した結果、代謝活性の亢進と肝障害が認められた (16)。ネコに 120~160 ppm x 4 週間吸入曝露させると昏睡を起こすが、曝露中断 7 週間には全ての症状は回復した (17)。ネコに 145 ppm または 290 ppm x 4~7 時間/日 x 18 日間吸入曝露しても大きな変化は認められなかったが、1 匹のネコが 290 ppm の曝露後死亡・肝臓の脂肪変性が認められた (17)。

ラットに 560 ppm x 6 時間/日 x 5 日/週 x 15 週間吸入曝露しても肺と腎に大きな変化は認められなかったが、肝臓に脂肪沈着が認められた (18)。マウスに 11,400 ppm x 6 時間/日 x 2 日間 (19)、ラットに 2,000 ppm x 2 時間/日 x 5 日間 (20)、繰り返し吸入曝露すると肝障害と死亡を引き起こす。ラットに 9,000 ppm x 2 時間/日 x 5 日/週 x 4 週間、吸入曝露すると麻痺を引き起こす (20)。

雄と雌の F344 ラットに、0, 20, 40, 80, 170, 320 mg/kg 体重/日の 1,1,2,2-テトラクロロエタンをマイクロカプセルに配合した飼料を 14 週間投与した結果、雄ラットでは、雄および雌のラットにおいて、アラニンアミノトランスフェラーゼとソルビトールデヒドロゲナーゼの活性が用量依存的かつ時間依存的に増加し、これは肝細胞損傷の証拠と考えられた。低用量 (20 mg/kg 体重/日) では雄ラットにのみ肝細胞の空胞化を認めたが、肝臓における他の細胞毒性変化および肝酵素活性増加も見られないことから、NOAEL 20 mg/kg 体重/日と考えられた

*1)。

催腫瘍性・発癌性

1,1,2,2-テトラクロロエタンをコーンオイルに溶解して Osborne-Mendel ラットおよび B6C3F1 マウスに 5 日/週 x 78 週間経口投与、その後ラットで 32 週間・マウスで 12 週間観察した (1 日の平均投与量 (低投与量・高投与量) は、雄ラット 62・108 mg/kg、雌ラット 43・76 mg/kg、マウスは雌雄とも 142・282 mg/kg) (14)。その結果、雄マウスの肝癌の発生率は無処置対照群 13%、コーンオイル対照群 6%に対し、低投与群 26%、高投与群 90%と量-反応関係が認められた。同様に雌マウスの肝癌の発生率は無処置対照群とコーンオイル対照群 0%に対し、低投与群 63%、高投与群 91%と量-反応関係が認められた。一方、ラットには統計的に有意な肝癌発症率の増加は認められなかったが、高投与群の 2 匹のオスにおいてこの系のラットに珍しいタイプの肝癌が発生した (14)。しかし、肝癌発症を認めないという報告もある (21)。Strain A マウスに 400 mg/kg の 1,1,2,2-テトラクロロエタンを 8 週間、腹腔内投与したが、肺腫瘍の発生増加を認めなかった (22)。

生殖毒性／成長・発育障害

多くの報告では 1,1,2,2-テトラクロロエタンには生殖器系への選択的な障害はない。ラットに 560 ppm x 15 週間吸入曝露しても、生殖器系への影響は組織学的には認められなかった (19)。また、サルに 1,000 ppm から 4,000 ppm の 1,1,2,2-テトラクロロエタンを 9 ヶ月吸入曝露しても生殖器系への影響は認められなかった (20)。同様に、ラットに 2 ppm x 6 時間/日 x 10 日間、吸入曝露しても精巣の組織学的変化や精子産生能に影響はなかった (23)。ラットに 3.2 mg/kg x 27 週間経口投与した場合、精巣萎縮を認めた (24)。一方、ラットに 2 ppm x 4 時間/日 x 265 日間、吸入曝露しても生殖器系に有意な変化を認めなかったという報告もある (15)。

1,1,2,2-テトラクロロエタンをマウスに腹腔内投与した場合、胚・胎児毒性と弱い催奇形性が認められた。器官形成期の妊娠マウスに 300 mg/kg x 9 日間、腹腔内投与しても影響はなかったが、700 mg/kg の投与では骨格系にある程度の障害を認めた (25)。

遺伝毒性

1,1,2,2-テトラクロロエタンは変異原性試験ではおおむね陰性である。Salmonella (26, 27)、Escherichia coli (28)、Saccharomyces (29)、Drosophila (30, 31) において、変異原性は認められない。Chinese hamster の卵巣に染色体の変異はなく、姉妹染色体交換も起こらない (32)。ヒト細胞 (33) や BALB/c マウスの cell line (34, 35) を用いた cell transformation 研究、ラット・マウス肝細胞 (36, 37) やヒト胎児腸管細胞 (31) における DNA 試験も陰性である。一方、Salmonella や Escherichia coli の変異率の増加 (38) や Escherichia coli の DNA 修復が刺激されたという報告 (39) もある。

ヒトでのデータ

1,1,2,2-テトラクロロエタンの有害な健康影響は第一次世界大戦後に明らかになり、ヨーロッパの航空機産業の労働者に多くの毒性が報告されている (40, 41)。死亡例も多く、胃腸管や肝臓・神経系への障害が多い。多くの事例において定量的な曝露データはないが、一致して肝障害が報告されている (42, 43, 44, 45)。アメリカの航空機工場では、頭痛・倦怠感・悪心の訴えが報告されているが、これ以上の重篤な自覚症状の訴えはない。これは使用量や少ないことや曝露時間が短いことなどによるものである (46)。自殺例からの推定では、ヒトでの経口致死量は 285 mg/kg (47) から 6,000 mg/kg (48) の間になる。LOAEL (lowest adverse effect level) は 100 mg/kg と推定されている (49)。

1,1,2,2-テトラクロロエタンを生産・使用する工場労働者 75 名の心血管系機能を調査した。曝露濃度は 0.37~3.20 ppm で、ピー

ク濃度は40 ppmであった。その結果、心血管疾患の発症率は一般人口に比べて高くなかった(50)。1,1,2,2-テトラクロロエタンを用いている工場労働者380名(192名は直接接触・188名は時々蒸気に曝露)の調査では、振顫等の神経症状や胃腸症状が高頻度に認められた(51)。特に、これらの症状のうち振顫は暴露濃度依存性があった。黄疸は高頻度には認められなかった。その気中濃度は9~98 ppm(多くは20~65 ppm)であった。

Lehmanの研究(17)によると、3 ppmから臭いを感じ始め、13 ppmで10分までは我慢でき、145 ppm x 30分をまたは334 ppm x 10分で粘膜刺激症状・頭重感・眩暈・倦怠感が出現した。

流出した1,1,2,2-テトラクロロエタンを素手で掃除していた作業員の死亡例の報告もある(52)。その時の曝露濃度は測定限界を超えていた。

衣類加工工場では1,1,2,2-テトラクロロエタンの蒸気の曝露を受けていた作業員の生殖器系の癌・白血病・リンパ腫などによる死亡率の増加が観察された(53)。しかしながら、この増加には1,1,2,2-テトラクロロエタン曝露以外の交絡因子も存在するため、両者の因果関係ははっきりしない。そのほかの報告では、Jeneyら(54)は約50名のペニシリン製造作業員について3年間観察して、約半数が1年目で肝炎を生じ、20%のヒトに白血球数の減少が認められたと報告しているが、1,1,2,2-テトラクロロエタンの気中濃度は、1.5~247 ppmであった。堀口ら(55)は気中濃度75~225 ppmの模造真珠製造工場の作業員について調査したところ、貧血・相対的リンパ球減少・尿ウロビリノーゲン陽性・神経学的所見が高率であったと報告している。低濃度曝露に関する報告は少なく、Elkinsは10 ppm以下の濃度で作業員に病気(内容不明)が認められたという未発表資料を引用している(56)。

わが国のゴム製品製造工場では5名の女子

作業員が死亡した事例では、1,1,2,2-テトラクロロエタンとトリクロロエチレンを溶剤として含有するゴム糊が使用され、気中1,1,2,2-テトラクロロエタン濃度は加熱加工を行う作業場における236 ppmを最高に、大部分の作業場で6~16 ppmであった。症状の経過は発病時には悪心・全身倦怠感を訴え、高度の黄疸を発症、内1例では衝動性動作や意思奔逸などの精神症状を伴った。急性肝炎・急性黄色肝萎縮症の臨床診断の下に入院加療が行われたが、入院2~17日後に死亡した(57)。

プラスチック製品製造工場で使用していた接着剤(1,1,2,2-テトラクロロエタンが99.76%含有)に1日平均33日(13-57日)、8-12時間/日ばく露した労働者18名(男性5名、女性13名が、疲労、食欲不振、吐き気、嘔吐、腹部膨満、その他の消化器症状、尿の色変化を訴えて入院し、3か月以内に1名が死亡した。生存全患者において、可逆性の肝機能異常を示し、16名に実施された肝生検では14例で炎症がほとんどまたは全くない斑状の壊死が認められ、また小葉領域に肝細胞の腫脹、脂肪変性および退行性変化が、また肝小葉にリンパ球と好中球が認められました。なお、ばく露濃度は測定されていない*2)。

1997年から2018年までの台湾労働省のEEWデータベースと1997年から2016年までの台湾がん登録データベースから収集したデータを組み合わせ、4,774,295人の労働者を対象とした全国的な後ろ向き研究を実施した。年齢と曝露期間を調整したポアソン回帰分析により、異なる危険因子に曝露した女性における標準化罹患率比(SIR)と乳がん罹患率比(IRR)を算出した結果、乳がん患者3,248人と非患者331,967人が対象となり、鉛のSIRと調整済みIRRは、それぞれ1.27(95% CI 1.18-1.35)と1.31(95% CI 1.21-1.42)、1,1,2,2-テトラクロロエタンは1.74(95% CI 1.23-2.24)と1.52(95% CI 1.13-2.04)、トリクロロエチレン/テトラクロロエチレンは1.47(95% CI

1.12-1.82) と 1.42 (95% CI 1.12-1.81)、ベンゼンでは 1.40 (95% CI 1.23-1.57) および 1.38 (95% CI 1.22-1.57)、石綿では 2.07 (95% CI 1.06-3.09) および 1.80 (95% CI 1.10-2.94) であった。2 年または 5 年の潜伏期間を考慮しても、結果は同様であった。なお、ばく露濃度は不明である*3)。

イ) 代謝

a) 影響の発現に関連する代謝に関する知見

1,1,2,2-テトラクロロエタンは体内に吸収された後、速やかに代謝される。ラットとマウスでは、経口投与量の約 80%が代謝され 48~72 時間で尿中に排出される (58)。マウスでは腹腔内投与量の約 50%が二酸化炭素として呼出される。28%が尿中に排出され、3 日後に 16%が体内に残っている。4%未満は未変化のまま呼出される。ラットとマウスの毒性の差 (マウス>ラット) は、肝蛋白への結合能の差によるものと説明されている。

1,1,2,2-テトラクロロエタンはジクロロ酢酸・トリクロロ酢酸・トリクロロエタノールに代謝され、その後、蓚酸およびグリオキシル酸に分解される (59)。ウサギでは吸入量の約 30%が保持される (60)。ラットに 200 ppm x 8 時間ほど吸入させると多少の 1,1,2,2-テトラクロロエタンがトリクロロ酢酸またはトリクロロエタノールに変換される (61)。鼻粘膜、とくに嗅覚部分では 1,1,2,2-テトラクロロエタンから分解産物への代謝活性が高い (62)。

1 ml の 1,1,2,2-テトラクロロエタンをマウスとモルモットの皮膚に塗布すると 0.5 時間以内に吸収される (63, 64)。モルモットで皮膚吸収後に血中に検出される量の約 55%が 2 時間以内に排出される (63)。ラットとマウスに 10 ppm で 6 時間吸入曝露させると、72 時間以内に排出される (65)。両種とも吸収量の 90%が代謝され、回収率はラットで呼気 33%・尿 19%・糞便 5%、マウスで呼気 34%・尿 26%・糞便 6% であった。

ヒトでは一回の呼吸で 97%が吸入され、わずかに 3.3%が未変化体のまま呼出、尿中排出速度は 0.015%/min であった (66)。ヒトでは吸入量の約 50%が体内に保持されるという報告もある (17)。しかしながら、ヒトにおける代謝と体内動態はあまりよく分かっていない。

ラットでの代謝は慢性のアルコール摂取や絶食で亢進するという報告もある (67)。

b) バイオロジカルモニタリングに関連する代謝に関する知見

バイオロジカルモニタリングに関して、現在のところ有効な指標を示す報告はない。1,1,2,2-テトラクロロエタンの中毒事例 (非常に高濃度) で肝機能障害が有意に起こるが、肝機能障害は必ずしも特異的な影響指標とならない。同溶剤の現行の管理濃度 (厚生労働省告示 1 ppm, 68) や許容濃度 (日本産業衛生学会・許容濃度委員会提案 1 ppm, 69) を鑑みても、生物学的曝露モニタリングは現実的ではない。

ウ) 量影響関係・量反応関係および標的臓器

a) ア) で述べられた知見の評価と、それに基づく曝露レベル・期間との関係についての知見のまとめ。

Minimal Risk Level (MRL)

吸入曝露：吸入曝露の MRL の対し、急性のデータはない。慢性の曝露 (15~364 日) では 0.4 ppm と推定されている。また、ラットの肝障害に対する LOAEL は 130 ppm である (18)。この肝障害は可逆的で、催腫瘍性はない。この曝露濃度では他の臓器には障害は起こらない。この研究では曝露濃度が 130 ppm のみであるので、吸入曝露に関する dose-response data は得られない。

経口投与：急性投与に関する信頼できる MRL のデータはない。慢性の曝露 (15~364 日) では 0.6 mg/kg/日と推定されている。また、ラットでの 6 週間曝露での NOAEL は 56 mg/kg/日である (14)。雌の Osborne-Mendel ラットに経口で 56 mg~562 mg/kg/日の 1,1,2,2-テトラクロロエ

タンを 5 日/週・6 週間投与すると、56 mg/kg/日では何の変化も起こらないが (NOAEL)、100 mg/kg/日では体重増加抑制が起こる (LOAEL)。同雄ラットでは 178 mg/kg/日から体重増加抑制が起こる (LOAEL)。一方、同じ投与量で、マウスでは体重への影響は認められなかった。365 日以上の研究では、経口投与に対する MRL は、0.04 mg/kg/日と推定されている。慢性の研究では、雌ラットの呼吸器に対する LOAEL は 43 mg/kg/日であった (14)。Osborne-Mendel ラットに経口で 43 mg または 76 mg/kg/日 (雌)、62 mg または 108 mg/kg/日 (雄) の 1,1,2,2-テトラクロロエタンを 5 日/週・78 週間投与すると、雄では 62 mg/kg/日、雌では 43 mg/kg/日から呼吸器症状が出現したが、組織学的には何も起こらなかった。同様の実験でマウスには 142 mg/kg/日では何も変化が起こらなかったが、284 mg/kg/日では腎障害が認められた。ヒトでも呼吸器症状は認められている (70, 71)。マウスには呼吸器症状は認められない。

死亡例

ヒトでの死亡例は職場での過度の吸入曝露・皮膚への曝露で報告されている (41, 52, 72)。3 ml 以上の誤飲でも死亡する (47, 48)。動物実験では吸入・経口・経皮の曝露で死亡する (1, 11, 14, 24, 65)。

その他、中毒量に関するデータをまとめると以下のとおりである。ヒト-経口 TDLO: 30 mg/kg、ヒト-吸入 TCL0: 146 ppm/30 分、ラット-経口 LD50: 250 mg/kg、ラット-吸入 LCL0: 1000 ppm/4 時間、マウス-腹腔 LDLO: 30 mg/kg、マウス-吸入 LC50: 656 ppm/2 時間、イヌ-経口 LDLO: 700 mg/kg、イヌ-静脈 LDLO: 50 mg/kg、ウサギ-皮下 LDLO: 500 mg/kg) (73)

b) 各種曝露レベル・期間における標的臓器の推定 (上記 a のまとめを利用)

* もし知見があれば、量影響関係・量反応関係に影響を及ぼす作業環境要因・作業要

因のまとめ

臓器別の障害のまとめ

呼吸器系：吸入と経口曝露で、呼吸器症状と鼻粘膜刺激症状が起こる。ヒトでは非常に高濃度で出現する (48, 70, 71)。ラットとモルモットでも非常に高濃度で努力呼吸が起こる (11)。

心血管系：吸入と経口・経皮曝露で、ヒトにおいて血圧低下と脈拍の減弱が起こる (41, 48, 52, 70, 71)。動物実験では、心血管系への影響の報告はない。

消化器系：ヒトにおいて、吸入曝露で悪心・嘔吐 (17, 51, 52, 54)、経口曝露で胃粘膜刺激症状と十二指腸炎が起こる (47, 48, 74, 75, 76)。

造血器系：ヒトへの吸入・経皮曝露 (52, 54, 55, 77) やラット・サルへの吸入曝露 (15, 20) によって、貧血や白血球数の変動が起こるとい報告があるが、これらのデータは限定的で 1,1,2,2-テトラクロロエタンの曝露によるものとは断定できない。

筋肉・骨格系：明確な吸入・経口・経皮曝露のデータはない。

肝：肝臓は 1,1,2,2-テトラクロロエタンの重要な標的器官である。ヒトでは黄疸・肝肥大・脂肪沈着が起こる (41, 52, 77, 78)。マウスとラットでは肝壊死・脂肪変性が起こる (20, 23, 41, 65, 79)。マウスへの腹腔内投与 (80) や皮下注射 (81) でも、肝障害が起こる。

腎：ヒトへの急性の経口・吸入曝露で腎腫大と尿細管障害 (41, 47, 74)、ラットへの経口投与で尿細管壊死 (24)・吸入曝露で腎炎 (79) が起こる。NCI (14) はもっと高濃度の 1,1,2,2-テトラクロロエタンを 78 週間ラットに曝露しても有意な変化を認めなかったものの、マウスでは尿細管壊死や水腎症を認めたと報告している。

皮膚：ウサギへの塗布で皮膚の充血と浮腫が起こる。

眼：ヒトで 130 ppm x 10 分の曝露で眼粘膜刺激症状が起こる (17)。モルモットで

は 576 ppm x 5 分で眼閉、15 分で流涙が起こる (11)。これらの障害は、蒸気への接触によるものと考えられる。

体重：ヒトでの職業的曝露で 5~15 ポンドの体重減少の報告があるが、これは胃腸障害（悪心・下痢・嘔吐）によるものである (78)。動物実験では体重に関しては「影響なし」という報告が多いが (11, 15, 20, 79)、急性の経口投与で胃腸障害によらない体重減少が起こったという報告もある (14, 65)。

免疫・リンパ網内系：誤飲による脾臓の肥大とうっ血の報告がある (47)。変化なしという報告もある (74)。動物実験は限定的で、ヒトへの影響まで外挿することはできない。

神経系：ヒトでは高濃度曝露 (17) や誤飲 (70, 71) で、眩暈や意識消失が起こる。動物への吸入・経口曝露で、眠気・運動能低下・麻痺などが起こる (11, 12, 65, 82, 83)。これらの報告は中枢神経系の障害によるものと考えられており、必ずしも特異的なものではない。

生殖器系：ヒトでは有意なデータがない。雌ラットへの吸入曝露では、組織学的な変化はない (18)。ラットへの経口曝露で精巣障害を認めている (24)。

発育・発達：ヒトでは発育・発達に関するデータはない。ラットに 2 ppm x 4 時間/日 x 9 ヶ月間曝露しても、奇形は起こらず、出生数や新生児の体重曲線等にも影響はなかった (15)。妊娠マウスに腹腔内投与すると、300 mg/kg では影響がなく、400 と 700 mg/kg で骨格や胚・胎児への影響が認められた。

遺伝：ヒト・動物において、吸入・経口・経皮曝露の遺伝毒性に関する有用なデータはない。in vitro の実験で遺伝子変異・染色体変異・DNA 障害などを認める報告もあるが、negative な結果のほうが多い。

発癌性：ヒトでの疫学調査にて、生殖器官と白血病が起こるという調査があるが (53)、この調査だけでは因果関係に関する

結論は導き出せない。動物実験（ラット・マウス）では、肝癌の発症が増加するという報告も増加しないという報告もある (14, 22, 84)。マウスでは 400 mg/kg/日で肺癌が増加するが、それ以下の濃度では発症の増加は認められていない (22)。発癌性に関して限られた動物実験データしかないので、ヒトでの発癌性を結論付けることはできない。EPA では Group C (possible human carcinogen, 85)、IARC では Group 3 (not classifiable as to carcinogenicity in humans, 86)、ACGIH では A3 (confirmed animal carcinogen with unknown relevance to humans, 87) に分類している。

エ) 影響の自然史

ラット（最大 76 mg/kg（雌）108 mg/kg（雄））およびマウス（最大 282 mg/kg）に 1,1,2,2-テトラクロロエタンを経口投与した後の生存曲線と体重曲線は正常に推移した (14)。また、ネコに 120~160 ppm x 4 週間吸入曝露させると昏睡を起こすが、曝露中断 7 週間後には全ての症状は回復する (17)。一方、ヒトの中毒事例では、1,1,2,2-テトラクロロエタン濃度 6~16 ppm で急性肝炎・急性黄色肝萎縮症を発症する。その後、入院加療を受けたにもかかわらず、入院 2~17 日後に死亡した (57)。

1,1,2,2-テトラクロロエタンをラットおよびマウスに 78 週間経口投与、その後ラットで 32 週間・マウスで 12 週間観察した結果、マウスの肝癌の発生率は量一反応的に増加したが、ラットには統計的に有意な肝癌発症率の増加は認めなかった (14)。

D. 考察

現行法での 1,1,2,2-テトラクロロエタンの標的健康影響は、「中枢神経抑制」「肝障害」が労規則別表第一の二第四項で示されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表 3 に定められている（業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く）。また基発 0329 第 32 号（令和 5 年 3 月 29 日付）では「前眼部障害、皮膚障

害、中枢神経障害、気道障害、肝障害、腎障害、発がんのおそれ」と整理されている。

＜別表3＞

- 三 一・一・二・二―テトラクロロエタンによる頭重、頭痛、めまい、悪心、嘔おう吐、上気道刺激症状、皮膚又は粘膜の異常等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査
- 四 頭重、頭痛、めまい、悪心、嘔おう吐、上気道刺激症状、皮膚又は粘膜の異常等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査
- 五 皮膚炎等の皮膚所見の有無の検査
- 六 血清グルタミツクオキサロアセチツクトランスアミナーゼ（GOT）、血清グルタミツクピルビツクトランスアミナーゼ（GPT）及び血清ガンマーグルタミルトランスぺプチダーゼ（ γ -GTP）の検査

＜別表4＞

- 二 医師が必要と認める場合は、白血球数及び白血球分画の検査、神経学的検査、赤血球数等の赤血球系の血液検査又は肝機能検査（血清グルタミツクオキサロアセチツクトランスアミナーゼ（GOT）、血清グルタミツクピルビツクトランスアミナーゼ（GPT）及び血清ガンマーグルタミルトランスぺプチダーゼ（ γ -GTP）の検査を除く。）
- ア. 新たな標的健康影響の知見の検討
今回の文献調査において、ヒトの疫学知見として本物質の業務での取扱いと乳がんの発症との関連に係る報告がある。乳腺腫瘍については動物試験等での知見が得られておらず、またばく露濃度が不明であること等から、今後引き続く情報の収集が必要である。また、動物の亜慢性ばく露試験においてみられた肝細胞障害のNOAELは20 mg/kg 体重/日であり、従来の毒性影響の最小毒性量よりも低い値が示されている。
- イ. 遅発性疾病・早期健康影響に係る検討

本物質で想定されている遅発性疾病は、動物試験での肝臓がんであるが高濃度ばく露群における知見であり、またヒトでの知見は得られていない。

また、早期健康影響指標についてはGHS 分類で皮膚刺激性・眼刺激性共に区分2の範囲とされており、ヒトの知見では嗅覚閾値が3 ppm、13 ppm×10分が耐容量、145 ppm x 30分をまたは334 ppm x 10分で粘膜刺激症状・頭重感・眩暈・倦怠感とされている。全身影響である肝障害や神経障害は亜急性の吸入ばく露では比較的高濃度ばく露であるが、経口投与試験では今回NOAEL20 mg/kg 体重/日（100%呼吸器吸収とした場合の吸入換算：14.3ppm）が得られている。

E. 結論

以上のことより肝障害のスクリーニング検査を引き続き一次健康診断項目として設定をすることは、肝臓がんのスクリーニングと併せて早期健康影響指標として遅発性疾病の予防に資することが期待できる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

9 引用文献一覧

- （1）Smyth Jr HF, Carpenter CP, Weil CS, et al. Range-finding toxicity data: List VII. Am Ind Hyg Assoc J 30, 470-6, 1969.
- （2）Barsoum GS, Saad K. Relative toxicity of certain chlorine derivatives of the aliphatic series. Q J Pharm Pharmacol 7, 205-14, 1934.
- （3）Schwander P. Percutaneous diffusion of halogenated hydrocarbon compounds. Arch Gewerbepathol Gewerbehyg 7, 109-16, 1936.
- （4）Steindorff K. Action of some chlorine derivatives of methane, ethane, and ethylene upon the cornea. Graefe Arch Ophthalmol 109, 252-64, 1922.

- (5) Paolini M, Sapigni E, Mesirca R, et al. On the hepatotoxicity of 1,1,2,2-tetrachloroethane. *Toxicology* 73, 101-15, 1992.
- (6) Carpenter CP, Smyth HF, Pozzani UC. The assay of acute vapor toxicity and the grading and interpretation of results on 96 chemical compounds. *J Ind Hyg Toxicol* 31, 343-6, 1949.
- (7) Deguchi T. Effects of single and mixed chlorinated hydrocarbons upon the level of serum transaminases in rats. *Osaka City Med J* 21, 187-209, 1972.
- (8) Plokhova EI. On the toxicity of tetrachloroethane. *Gig Tr Prof Zabol* 10, 51-2, 1966.
- (9) Muller J. Comparative investigations of the narcotic and toxic effects of certain hydrocarbon halides. *Arch Exp Pathol Pharmacol* 109, 276-94, 1925.
- (10) Lazarew NW. The narcotic effects of vapors of the chloride derivatives of methane, ethane and ethylene. *Arch Exp Pathol Pharmacol* 141, 19-24, 1929.
- (11) Price NH, Allen SD, Daniels AU, et al. Toxicity data for establishing "immediately dangerous to life or health" (IDLH) values. NTIS Pub. No. PB-87-163-531. U.S. National Technical Information Service, Springfield, VA, 1978.
- (12) Horvath M, Frantik E. To the relative sensitivity of nervous function and behavior to nonspecific effects of foreign substances. *Activ Nerv Super* 15, 25-7, 1973.
- (13) Bollman JL, Mann FC. Experimentally produced lesions of the liver. *Ann Intern Med* 5, 699-712, 1931.
- (14) U.S. National Cancer Institute, Bioassay of 1,1,2,2-tetrachloroethane for possible carcinogenicity. Technical Report No. 27. NCI, Bethesda, MD, 1978.
- (15) Schmidt P, Binnevies S, Gohlke R, Rothe R. Subacute action of low concentrations of chlorinated ethanes on rats with and without additional ethanol treatment. I. Biochemical and toxicometrical aspects, especially results in subacute and chronic toxicity studies with 1,1,2,2-tetrachloroethane. *Int Arch Arbeitsmed* 30, 283-98, 1972.
- (16) Navrotskyi VK, Kashin LM, Kulinskaya IL, et al. Comparative evaluation of the toxicity of a series of industrial poisons during their long-term inhalation action in low concentrations. *Tr. S`ezda Gig Ukran SSR*, 8th, 1970, pp. 224-6, 1971.
- (17) Lehmann KB, Schmidt-Kehl L. The 13 most important hydrocarbons from the aliphatic series from the viewpoint of occupational hygiene. *Arch Hyg* 116, 131-268, 1936.
- (18) Truffert L, Girard-Wallon C, Emmerich E, et al. Early experimental demonstration of the hepatotoxicity of some chlorinated solvents by the study of the synthesis of hepatic DNA. *Arch Mal Prof Med Trav Secur Soc* 38, 261-3, 1977.
- (19) Muller L. Experimental contribution to tetrachloroethane poisoning. *Arch Gewerbepathol Gewerbehyg* 2, 326-9, 1932.
- (20) Horiuchi K, Horiguchi S, Hashimoto K, et al. Studies on industrial tetrachloroethane poisoning. II. *Osaka City Med J* 8, 29-38, 1962.
- (21) Story DL, Meierhenry EF, Tyson CA, et al. Difference in rat liver enzyme-altered foci produced by chlorinated aliphatics and phenobarbital. *Toxicol Ind Health* 2, 351-62, 1986.
- (22) Theiss JC, Stoner GD, Shimkin MB, et al. Test of carcinogenicity of organic contaminants of United States drinking waters by pulmonary tumor response in Strain A mice. *Cancer Res* 37, 2717-20, 1977.
- (23) Gohlke R, Schmidt P. Subacute

action of low concentrations of chlorinated ethanes with and without additional ethanol treatment in the rat. *Int Arch Arbeitsmed* 30, 299-312, 1972.

(2 4) Gohlke R, Schmidt P, Bahmann H. 1,1,2,2-Tetrachloroethane and heat stress in animal experiment. Morphological results. *Z Gesamte Hyg IHRE Grenzgeb* 20, 278-82, 1977.

(2 5) Schmidt R. The embryotoxic and teratogenic effect of tetrachloroethane experimental studies. *Biol Rundsch* 14, 4220-3, 1976.

(2 6) Nestmann ER, Lee EG, Matula TI, et al. Mutagenicity of constituents identified in pulp and paper mill effluents using the *Salmonella* mammalian-microsome assay. *Mutat Res* 79, 203-12, 1980.

(2 7) Mitoma C, Tyson CA, Riccio ES. Investigation of the species sensitivity and mechanism of carcinogenicity of halogenated hydrocarbons. Final Report. EPA Contract 68-01-5079. EPA/OTS Document #40-8424225. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, 1984.

(2 8) Callen DF, Wolf CR, Philpot RM. Cytochrome P450 mediated genetic activity and cytotoxicity of seven halogenated aliphatic hydrocarbons in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat Res* 77, 55-63, 1980.

(2 9) Bronzetti G, Morichetti E, Del Carratore R, et al. Tetrachloroethane, pentachloroethane, and hexachloroethane: genetic and biochemical studies. NIOSH/00194223. *Teratogen Carcinogen Mutagen* 9, 349-57, 1989.

(3 0) Woodruff RC, Mason JM, Valencia R, et al. Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. 5. Results of 53 coded compounds tested for the U.S. National Toxicology Program. *Environ Mutagen* 7, 677-702, 1985.

(3 1) McGregor DB. Tier II mutagenic

screening of 13 NIOSH priority compounds, individual compound report, 1,1,2,2-tetrachloroethane. Report No. 26. Inveresk Research International Limited, Musselburgh EH21 7UB Scotland. U.S. National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, 1980.

(3 2) Galloway SM, Armstrong MJ, Reuben C, et al. Chromosome aberrations and sister chromatid exchange in Chinese hamster ovary cells: evaluations of 108 chemicals. *Environ Mol Mutagen* 10, 1-175, 1987.

(3 3) Little AD. Cell transformation assays of 11 chlorinated hydrocarbon analogs. Final Report. ICAIR Work Assignment NO. 10. EPA/OTS Document #40-8324457. Office of Toxic Substances, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, 1983.

(3 4) Colacci A, Perocco P, Vaccari M, et al. in vivo Transformation of BALB/c 3T3 cells by 1,1,2,2-tetrachloroethane. *Jpn J Cancer Res* 8. 1, 786-92, 1990.

(3 5) Tu AS, Murray TA, Hatch KM, et al. in vitro Transformation of BALB/c 3T3 cells by chlorinated ethanes and ethylenes. *Cancer Lett* 28, 85-92, 1985.

(3 6) Mirsalis JC, Tyson CK, Steinmetz KL, et al. Measurement of unscheduled DNA synthesis and S-phase synthesis in rodent hepatocytes following in vivo treatment: testing of 24 compounds. NIOSH/00191953. *Environ Mol Mutagen* 14, 155-64, 1989.

(3 7) Williams G. DNA repair tests of 11 chlorinated hydrocarbon analogs. Final Report EPA Contact. EPA/OTS Document #40-8324292. Office of Toxic Substances, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, 1983.

(3 8) Brem H, Stein AB, Rosenkranz HS. The mutagenicity and DNA- modifying effect of haloalkanes. *Cancer Res* 34, 2576-9,

1974.

(3 9) Rosenkranz HS. Mutagenicity of halogenated alkanes and their derivatives. *Environ Health Perspect* 21, 79-84, 1977.

(4 0) Kraus H. Industrial poisoning by tetrachloroethane. *Vierteljahresschr Gerichtl Med Oeff Sanitaetswes* 48(Ser.3), 109-14, 1914.

(4 1) Willcox WH, Spilsbury BH, Legge TM. An outbreak of toxic jaundice of a new type amongst aeroplane workers – its clinical and toxicological aspect. *Trans Med Soc London* 38, 129-56, 1915.

(4 2) Zollinger F. The importance of tetrachloroethane in occupational pathology. *Arch Gewerbepathol Gewerbehyg* 2, 298-325, 1931.

(4 3) Schultze E. Encephalomyelomalacia after an accident of occupational poisoning (trichloroethylene?). *Berl Klin Wochenschr* 57, 941-5, 1920.

(4 4) Grimm V, Heffter A, Joachimoglu G. Industrial intoxication in airplane manufacturing. *Vierteljahresschr Gerichtl Med Oeff Sanitaetswes* 48, 161-204, 1914.

(4 5) Leri A. Polyneuritis due to tetrachloroethane. *Bull Mem Soc Med Hosp (Paris)* 46, 1406-12, 1922.

(4 6) Hamilton A. Industrial poisoning in aircraft manufacture. *JAMA* 68, 2037-9, 1917.

(4 7) Hepple RA. Unusual case of poisoning. *J Army Med Corps* 49, 442-5, 1927.

(4 8) Mant AK. Acute tetrachloroethane poisoning: a report on two fatal cases. *Br Med J* 655-6, 1953.

(4 9) U.S. Agency for Toxic Substances Disease Registry: Toxicological profile for 1,1,2,2-tetrachloroethane. U.S. Dept Health and Human Services, Public Health Service, ATSDR, Atlanta, GA, 1994.

(5 0) Gobbato F, Bobbio G. Investigation

of the cardiovascular function in 75 industrial workers employed in the production of tetrachloroethane, trichloroethylene and perchloroethylene. *Securitas* 53, 43-63, 1968.

(5 1) Lobe-Mendonca R. Tetrachloroethane. A survey. *Br J Ind Med* 20, 50-6, 1963.

(5 2) Coyer HA. Tetrachloroethane poisoning. *Ind Med* 13, 230-3, 1944.

(5 3) Norman Jr. JE, Robinette CD, Fraumeni Jr. JF. The mortality experience of army World War II chemical processing compounds. *J Occup Med* 23, 818-22, 1981.

(5 4) Jeney E, Bartha, F, Kondor L, Szendrei S. The prevention of industrial tetrachloroethane poisoning. III. *Egeszsegstudomány*, 1: 155-64, 1957 (*Bull Hyg* 33 : 96, 1958 より引用).

(5 5) 堀口俊一, 森岡案一, 宇都宮忠生, 品川興造, 是成太一: 模造真珠製造作業の労働衛生学的実態. *産業医学* 6, 251-6, 1964.

(5 6) Elkins HB: *Chemistry of Industrial Toxicology*. 2nd ed., 141, Willy & Sons, New York, 1959.

(5 7) 堀口俊一, 堀内一弥: ゴム製品製造工場での中毒死亡例. *産業医学* 13, 50, 1971.

(5 8) Mitoma C, Steeger T, Jackson SE, et al. Metabolic disposition study of chlorinated hydrocarbons in rats and mice. *Drug Chem Toxicol* 3, 183-94, 1985.

(5 9) Yllner S. Metabolism of 1,1,2,2-tetrachloroethane-14-C in the mouse. *Acta Pharmacol Toxicol* 29, 499-512, 1971.

(6 0) LehmanKB, Hasegawa A. Absorption of chlorinated hydrocarbon compounds from air in animals and in man. *Arch Hyg* 72, 327-42, 1910.

(6 1) Ikeda M, Ohtsuji H. Comparative study of the excretion of Fujiwara reaction-positive substances in urine of humans and roudents given trichloro- or tetrachloro-

derivatives of ethane and ethylene. Br J Ind Med 29, 99-184, 1972.

(6 2) Eriksson C, Brittebo EB. Epithelial binding of 1,1,2,2-tetrachloroethane in the respiratory and upper alimentary tract. Arch Toxicol 65, 10-4, 1991.

(6 3) Jakobson I, Wahlberg JE, Holmberg B, et al. Uptake via the blood and elimination of 10 organic solvents following epicutaneous exposure of anesthetized guinea pigs. Toxicol Appl Pharmacol 63, 181-7, 1982.

(6 4) Tsuruta H. Comparative study in the in vivo percutaneous absorptions of chlorinated solvents in mice. Ind Health 13, 227-36, 1975.

(6 5) Dow Chemical Company. The metabolism and hepatic macromolecular interactions of 1,1,2,2-tetrachloroethane (TCE) in mice and rats. D002628, 1988.

(6 6) Morgan A, Black A, Belcher DR. The excretion in breath of some aliphatic halogenated hydrocarbons following administration of inhalation. Ann Occup Hyg 13, 219, 1970.

(6 7) Sato A, Nakajima T. Dietary carbohydrate- and ethanol-induced alteration of the metabolism and toxicity of chemical substances. Nutr Cancer 6, 121-32, 1984.

(6 8) 厚生労働省：作業環境管理濃度. 昭和 63 年 労働省告示 第 79 号 (改正平成 13 年 厚生労働省告示 第 192 号) .

(6 9) Japan Society for Occupational Health. Committee for Recommendation of Occupational Exposure Limits: Recommendation of Occupational Exposure Limits (2003-2004). J Occup Health 45, 254-69, 2003.

(7 0) Sherman JB. Eight cases of acute tetrachloroethane poisoning. J Trop Med Hyg 56, 139-40, 1953.

(7 1) Ward JM. Accidental poisoning with tetrachloroethane. Br Med J 1, 1136,

1955.

(7 2) Koelsch F. Industrial poisoning by celluloid varnishes in the airplane industry. Muench Medizin Wochensh 62, 1567-9, 1915

(7 3) 後藤 稠・池田正之・原 一郎編. 産業中毒便覧 (増補版). 医歯薬出版株式会社. 東京, pp597-8, 1994 年

(7 4) Elliot JM. Report of a fatal case of poisoning by tetrachloroethane. J Army Med Corps 60, 373-4, 1933.

(7 5) Forbes G. Tetrachloroethane poisoning. Br Med J 1, 348-50, 1943.

(7 6) Lilliman B. Suggested mechanism of poisoning by liquid tetrachloroethane. Analyst 74, 510-1, 1949.

(7 7) Minot GR, Smith LW. The blood in tetrachloroethane poisoning. Arch Intern Med 28, 687-702, 1921.

(7 8) Parmenter DC. Tetrachloroethane poisoning and its prevention. J Ind Hyg 2, 456-65, 1921.

(7 9) Schmidt P, Gohlke R, Just A, et al. Combined action of hepatotoxic substances and increased environmental temperature on the liver of rats. J Hyg Epidemiol Microbial Immunol 24, 271-7, 1980.

(8 0) Takeuchi Y. Experimental studies on the toxicity of 1,1,2,2-tetrachloroethane compared with 1,1,2,2-tetrachloroethane and 1,1,1-trichloroethane. Jpn J Ind Health 8, 371-5, 1966.

(8 1) Plaa GL, Evans EA, Hine CH. Relative hepatotoxicity of seven halogenated hydrocarbons. J Pharmacol Exp Therap 123, 224-9, 1958.

(8 2) Pantelitsch M. Experiments concerning the effect of chlorinated methane and ethane on mice. The relative sensitivity of mice and cats to poisons. Inaugural Dissertation, Hygienischen Institute der Universitat Wurzburg, 1-13, 1933.

(8 3) Wolff L. The effect of 1,1,2,2-

tetrachloroethane on passive avoidance learning and spontaneous locomotor activity. *Activ Nerv Sup* 20, 14-6, 1978.

(8 4) Haseman JK. Results from 86 two-year carcinogenicity studies conducted by the National Toxicology Program. *J Toxicol Environ Health* 14, 621-37, 1984.

(8 5) Integrated Risk Information System (IRIS). Online. U.S. Environmental Protection Agency, Office of Health and Environmental Assessment, Environmental Criteria and Assessment Office, Cincinnati, OH, May, 1994.

(8 6) International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Overall evaluations of carcinogenicity: An updating of IARC monographs volumes 1 to 42. Lyon, France, Supple. 7, 354-5, 1987.

(8 7) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). Threshold limits values (TLVs) and biological exposure indices (BEIs). ACGIH, Cincinnati, OH, USA, CAS number: 79-34-5, 2001.

(8 8) 全国労働衛生団体連合会編. 有機溶剤健康診断のすすめ方. 全国労働衛生団体連合会・東京 pp217-222, 1990 年.

*1) NTP (National Toxicology Program) (2004) NTP technical report on the toxicity studies of 1,1,2,2-tetrachloroethane (CAS No. 79-34-5) administered in microcapsules in feed to F344/N rats and B6C3F1 mice. TR 49. Research Triangle Park, NC: NTP. https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/st_rpts/tox049.pdf

*2) Zheng RD, Qu Y, Wu WP, Meng JR, Chen J, Xu MY, Lu LG (2012) Changes of serum biochemical parameters and liver pathology in 18 patients with 1,1,2,2-tetrachloroethane-induced hepatotoxicity. *J Dig Dis* 13(6): 321-326.

*3) Chuang YS, Lee CY, Lin PC, Pan CH, Hsieh HM, Wu CF, Wu MT. Breast cancer incidence in a national cohort of female workers exposed to special health hazards in Taiwan: a retrospective case-cohort study of ~ 300,000 occupational records spanning 20 years. *Int Arch Occup Environ Health*. 2022 Dec;95(10):1979-1993. doi: 10.1007/s00420-022-01897-x. Epub 2022 Jun 30. PMID: 35771278.

遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングの方法に関する調査研究
(220101)

1. 個別化学物質の遅発性健康障害の予防に資する健康モニタ
リングに関する文献調査

25) テトラクロロエチレン

分担研究者

山本 健也 労働安全衛生総合研究所
化学物質情報管理研究センター

本研究では先行調査結果を踏まえて、テトラクロロエチレンに関する新たな知見を整理した。

今回の文献調査において、膀胱がんに係るメタアナリシスの知見が得られており、膀胱がんのリスクが認められたが労働者への曝露量は不明であり、また他の未知の溶剤曝露による膀胱がんのリスクの影響も否定できないため、ヒトでの発がん性の証拠は限定的であると考えられると報告している。また、後ろ向きコホート研究で乳がんリスクとの関連性が示されているが、この研究でもばく露量は不明であることや、職場等における他の乳がんリスクの交絡を必ずしも除去できていないと考えられる。

本物質で想定されている遅発性疾患は、ヒトの知見に基づく膀胱がんおよび動物実験での肝細胞がん、単核球性白血病である。このうち、肝細胞がんについては低用量群から高頻度の発症が報告されている。早期健康影響指標については、本物質では皮膚および眼刺激性で GHS 区分 2 の範囲であり、またヒトへの反復ばく露において 10～15ppm での腎障害（尿細管障害）が報告されている。

以上のことより、腎尿細管障害に係る検査項目を一次健診に追加をすることについて検討が望ましい。また、腎障害および皮膚刺激症状による自他覚症状ともに早期健康影響とした一次健康診断項目を引き続き実施することが望ましいが、動物試験において比較的低濃度のばく露による発がんが認められており、非発がん性の標的影響の評価のみでは遅発性疾患の予防に資することは困難と考えられることから、尿中代謝物による生物学的モニタリングを引き続き一次健康診断項目として実施することが望ましい。

A:研究目的

テトラクロロエチレンはドライクリーニング溶剤 フロンガス製造 原毛洗浄 溶剤（医薬品、香料、ゴム、塗料） セルロースエステル及びエーテルの混合物溶剤 金属機械部品などの脱油脂洗浄として用いられる。本研究では先行調査結果（B-（1））を踏まえてテトラクロロエチレンに関する新たな知見の整理を行った。

B:研究方法

（1）2002 年以前の文献情報については、「中央労働災害防止協会 労働衛生調査分析センター 特殊健康診断に係る調査研究事業 個別物質の検討報告書（平成 16 年度報告書）. 別冊. 1-35 テトラクロロエチレン. 平成 17 年 3 月.」を引用の上、その後の知見について加筆した。

（2）2002 年以降の文献情報については、下記の情報を第二次資料とし、第一次資料を選択、入手した。

・ EPA-IRIS2012

・ IARC vol.106(2014)

（3）National Library of Medicine、PubMed で検索式「127-18-4 [rn] AND (epidemiology OR toxicology OR carcinogen) NOT (measurement method OR determination method OR synthesis OR GC OR GC-MS OR food)」を用い、先行調査が実施された 2002 年以降に発表されたものに絞り込み、特に健診項目への採用が望まれる健康影響（新たな有害性や新たなスクリーニングなど）やヒトの研究でばく露の情報等が含まれているものに関する文献の有無および内容について検討した。

C. 研究結果

4. 対象物質名称

名称：テトラクロロエチレン

別 名：Tetrachloroethylene 1,1,2,2-Tetrachloroethylene Perchloroethylene Tetrachloroethene

化学式：C₂Cl₄ / Cl₂C=CCl₂

分子量：165.80

CAS 番号：127 - 18 - 4

5. 物理化学的性質

性状 特徴的な臭気のある、無色の液体

沸点(°C) 121.0

融点(°C) -22

比重（水=1） 1.6

密度（g/cm³）

水への溶解度(g/100mℓ) 0.015
（温度条件 20°C）

相対蒸気密度（空気=1） 5.80

20°Cでの蒸気/空気混合気体の相対密度
（空気=1） 1.09(計算値)

引火点(°C C.C.)

発火温度（°C）

爆発限界（vol%空気中）

LogPow(オクタノール/水分配係数) 2.6

3. GHS 政府分類

急性毒性（経口） 区分に該当しない

急性毒性（経皮） 区分に該当しない

急性毒性（吸入：ガス）

区分に該当しない（分類対象外）

急性毒性（吸入：蒸気）

区分 4

急性毒性（吸入：粉塵、ミスト）

分類できない

皮膚腐食性/刺激性 区分 2

眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性

区分 2B

呼吸器感作性 分類できない

皮膚感作性 分類できない

生殖細胞変異原性 区分に該当しない

発がん性 区分 1B

生殖毒性 区分 2、授乳に対する
または授乳を介した影響に関する追加区分

特定標的臓器毒性（単回暴露）

区分 1（中枢神経系、呼吸器、肝臓）、区分 3（麻酔作用）

特定標的臓器毒性（反復暴露）

区分 1（神経系、肝臓、呼吸器）、区分 2（腎臓）

誤えん有害性 分類できない

4. 用途

ドライクリーニング溶剤 フロンガス製造
原毛洗浄 溶剤（医薬品、香料、ゴム、塗料） セルロースエステル及びエーテルの混合物溶剤 金属機械部品などの脱油脂洗浄

5 生態影響・代謝

ア) -1 発がん性および遺伝子障害性

(1) 発がん性に関する疫学研究

テトラクロロエチレンの発がん性について、IARC (1995) は、Olsen ら、Blair ら、Spirtas ら、Ruder ら、Anttila らの報告を総合的に評価し、テトラクロロエチレンの発がん性分類を Group 2B（ヒトに対して発がん性を示す可能性がある）から Group 2A（ヒトに対して多分発がん性を示すもの）に変更した。その根拠となった 5 報で、以下、その詳細について記載する。

Olsen ら (1989) は米国ルイジアナ州の化学工場において 1956 年から 1980 年の間に 1 年以上勤務していた白人男子労働者 2,610 名のコホート研究を行った。テトラクロロエチレンは、その工場で生産された数種類の化学物質の中の 1 つであった。生存状態の調査は男子従業員の 98.9% について確認された。期待死亡数は national および local mortality rates の両方を基礎に計算された。この間の死亡数は 48 例で local rates との比較で SMR は 0.56 (95%CI 0.42-0.75) で、全がん死亡は 11 例、SMR は 0.76 (95%CI 0.38-1.4) であった。白血病による死亡は 3 例、SMR 4.9 (95%CI 1.0-14.4) で統計的に有意な差が見られたが、それぞれの症例の白血病の組織型が異なることや、さらに作業歴も異なることが指摘されている。

Spirtas ら (1991) は、1952 年 1 月 1 日から 1956 年 12 月 31 日の間に 1 年以上米空軍基地で航空機やミサイルの整備を行っていた 14,457 名の労働者に対するコホート調査で、テトラクロロエチレンを含む数種の化学物質への曝露の影響について評価した。

テトラクロロエチレンに曝露された女性において多発性骨髄腫による死亡 2 名 (SMR 17、95%CI 0.2-61)、男女において非ホジキンリンパ腫 4 名 (SMR 3.2、95%CI 0.87-8.1) であることが示された。他の部位のがんについてのデータは得られなかった。

以下 3 つの報告はてと他クロロエチレンの曝露が明らかにされている点で重要視されている。Blair ら (1990) が米国セントルイスにおいてドライクリーニング組合に属する 5,365 名（死亡数 1,129 名、1945～1978 年）についてまとめた研究では、全ての部位のがん 294 例の SMR は 1.2 (95%CI 1.0-1.3) と有意に死亡数の増加が見られた。この中で食道がん 13 例 (SMR 2.1、95%CI 1.1-3.6) 及び子宮頸部がん 21 例 (SMR 1.7、95%CI 1.0-2.0) において有意差が見られた。膀胱がんについては 8 例 (SMR 1.7、95%CI 0.7-3.3) と有意な差は見られなかった。この調査では、1960 年以降テトラクロロエチレンが主として使われていたが、1960 年以前については溶剤が特定されていない。

Anttila ら (1995) は、テトラクロロエチレンへの職業的曝露について生物学的にモニタリングを行ったフィンランドに住む 849 名の調査を行った。1974 年から 1983 年の間の血中テトラクロロエチレンの中央値は男性で $0. \dots \text{mol/L}$ ($116. \dots \text{g/L}$) であり、女性で $0.4 \dots \text{mol/L}$ ($66. \dots \text{g/L}$) であった。合計 31 例のがん発生が認められ、SIR (standardized incidence ratio 標準化罹患比) は 0.90 (95%CI 0.61-1.3) であったが、どの部位においても有意な過剰リスクは見られなかった。なお、子宮頸部がん 2 例の SIR は 3.2 (95%CI 0.39-12)、また、非ホジキンリンパ腫 3 例の SIR は 3.2 (95%CI 0.77-11) であった。食道がんや膀胱がんは観察されなかった。

Ruder ら (1994) は、溶剤として主にテトラクロロエチレンのみを使用していたドライクリーニング店に雇用されていた 625 名の労働者に関する研究で、食道がんの死亡が 4 名 (SMR 2.6、95%CI 0.72-6.8) と過

剰死亡があったと報告している。腸、泌尿器、膵臓あるいは女性生殖器の腫瘍については過剰死亡が認められなかった。

日本産業衛生学会（1996）は、IARC が評価したコホート研究について、Blair らの研究を除くといずれの研究もコホートサイズが小さく、SMR あるいは SIR は数例以下のがん死亡あるいは発がん観察例に基づいて産出されている点、また、Blair らの研究では、コホートサイズは相対的に大きい、観察された結果がテトラクロロエチレンに基づいているかどうか定かではない点からテトラクロロエチレンの発ガン性について 2A と結論するのはなお尚早であって、当面は 2B（人間に対しおそらく発がん性があると考えられる物質で、証拠が比較的十分でない物質）として曝露の抑制を推進するのが妥当であると判断している。

以上を総括すると、テトラクロロエチレンとの関連が示唆されるがんとして、肝がん、非ホジキンリンパ腫、食道がん、子宮頸部がん等が報告されている。これらの研究は、いずれもテトラクロロエチレンのヒトに対する発がん性を裏付ける証拠としては十分とは言えないものの、1995 年に IARC が発がん性評価を Group 2B から 2A に変更したことを踏まえ、今後とも発がん性に関する疫学研究に注目する必要がある。

セントルイス在住のドライクリーニング労働組合員 5,369 名を対象に死亡追跡調査を延長し、溶剤関連リスクをさらに調査した。1993 年から 2014 年までの 22 年間の追跡調査を追加し、全国死亡指数とのリンクによりデータを収集し、コックス比例ハザードモデルを用いて、産業衛生専門家が労働組合の職位記録に基づいて開発した溶剤曝露指数と、原因別死亡率との関連性を示すハザード比（HR）および 95%信頼区間（CI）を算出した。モデルは、年齢、性別、組合加入年代を調整し、異なる曝露遅延を仮定して推定された。その結果、20 年の曝露遅延を仮定した推定溶剤曝露の内部分析において、膀胱がん（中程度曝露の HR =

4.2；95% CI = 0.7, 24.5、高曝露群 = 9.2；95% CI = 1.1, 76.7 vs. 非曝露群；Ptrend = 0.08）と腎がん（HR = 4.1；95% CI = 0.7, 22.5 および 24.4；2.9, 201.6；Ptrend = 0.004）で観察された。高曝露は、心臓病（HR = 1.6；95% CI = 1.1, 2.2）およびリンパ系/造血系悪性腫瘍（HR = 4.3；95% CI = 1.4, 13.6）とも関連していた。これらの結果は、当方の知る限り、ドライクリーニング従事者の溶剤曝露レベルと選択されたがんおよび心臓病のリスク上昇との関連を示している*1）。

2014 年 IARC による発がん性評価 40)では、膀胱とテトラクロロエチレン曝露したドライクリーニング従事者（四塩化炭素及びトリクロロエチレン曝露のない従事者を抽出）の発がん性リスクに正の相関を認め、膀胱がんを新たな標的臓器とした。

次に、Vlaanderen らのテトラクロロエチレン曝露による膀胱がんリスクのメタアナリシス研究 41)では、26 件の研究から 38 件の論文を抽出し、そのうち 3 件の研究をテトラクロロエチレン曝露労働者研究（コホート研究 1 件、症例対照研究 2 件）、14 件の研究を洗濯作業員・ドライクリーニング従事者研究（コホート研究 3 件、症例対照研究 11 件）として、2 つの集団でのリスク推定値を報告した。洗濯作業員・ドライクリーニング従事者は主たるテトラクロロエチレン曝露以外にも混合曝露が考えられるが、四塩化炭素・トリクロロエチレンに曝露歴がなく、一般的にほかに既知または疑いのある職業性膀胱発がん物質には曝露されていなかった研究を解析対象とした。

テトラクロロエチレン曝露労働者を対象とした 3 つの疫学研究 42-44)では、テトラクロロエチレン曝露による膀胱がんのリスクは有意な増加を認めなかった（meta-relative risk (mRR) 1.08 (95%CI:0.82 ~ 1.42)、Exposed cases 463 名）。一方、洗濯作業員・ドライクリーニング従事者を対象とした 14 の疫学研究では、テトラクロロエチレン曝露による膀胱がんのリスクが有意

に増加していた (mRR 1.20 (95%CI : 1.06 ~1.36)、Exposed cases 306 名)。洗濯作業員及びドライクリーニング従事者の研究ではすべて喫煙を考慮して調整されており、コホート研究 mRR 1.17 (0.95~1.44)、症例対照研究 mRR 1.54 (1.17~2.04)ともに有意に増加した。さらに、テトラクロロエチレンに曝露していない洗濯作業員を除き、ドライクリーニング従事者のみを対象とした7つの研究に絞って解析を行った結果、膀胱がんの mRR は 1.47 (1.16 ~ 1.85、Exposed cases 139 名)とさらに増加した。このとき、北欧の国勢調査を利用した Pukkala らのコホート研究 45)の代わりに、同じ北欧の研究でドライクリーニング従事者のみに絞ることができた Lynge らのコホート研究 46)を組み入れて解析した。

テトラクロロエチレン曝露労働者によるメタアナリシス研究の原著論文として、米国家カリフォルニア州における Lipworth らのコホート研究 42)では、航空機作業員 77943 人 (白人 91%) を対象とし、1960 年以降少なくとも 1 年以上勤務歴があるテトラクロロエチレン曝露労働者は 5830 名抽出され、膀胱及びその他尿路系がんの SMR は 0.84 (95 % CI : 0.49-1.35、Exposed cases 17 名)であった。しかし、この研究では喫煙による調整が行われていなかった。次に、ドイツでの Pesch らの症例対照研究 43)では、尿路上皮癌 (膀胱、尿管、腎盂) とテトラクロロエチレン曝露について、1991~1995 年の症例 704 名、対照群 2650 名で解析した。この研究では職歴 (Job-exposure matrix; JEM) とテトラクロロエチレン曝露が疑われる職務に関する補足情報 (Job task-exposure matrix; JTEM) に基づいて解析し、さらに Exposure index として Medium, High, Substantial の 3 段階に分けて解析した。JEM の OR は、男性では Medium 1.1 (0.9~1.3、162 名)、High 1.2 (1.0~1.5、172 名)、Substantial 1.4 (1.0~1.9、71 名)と濃度依存的な OR の増加を認めたが、女性では人数が少なく逆の結果と

なった。3 件目のカナダのモントリオールにおける Christensen らの症例対照研究 44)では、1979~1985 年に発生したがん症例 (カナダ人男 276 性 35~70 歳) のうち、膀胱がんのテトラクロロエチレン曝露によるオッズ比は 0.5 (95%277 CI : 0.1-2.5、症例 2 名 対照群 20 名)であった。一方、洗濯作業員・ドライクリーニング従事者によるメタアナリシス研究の原著論文のうち、Pukkala らの北欧のコホート研究 45)では、1960~1990 年の各国の国勢調査 (約 150 万人) から職歴を利用し、観察期間 1961 年~2005 年までの各種疾病の標準化罹患比 (SIR) を求めた。そのうち洗濯作業員・ドライクリーニング従事者の膀胱がん (尿管・尿道がん含む) の SIR は、男性 1.1 (0.95~1.3、Exposed cases 186 名)、女性 1.1 (0.95~1.2、Exposed cases 248 名)であった。ただし、Vlaanderen らのメタアナリシス研究 41)では 1970 年より前の職歴データから洗濯作業員・ドライクリーニング従事者の膀胱がん患者 186 名を抽出して解析している。また、洗濯作業員・ドライクリーニング従事者における 11 件の症例対照研究では、膀胱がんの症例数は各論文 2~19 件であった 41)。ドライクリーニング従事者のみの解析で使用した Rynge らのコホート研究 46)は北欧の 1970 年の国勢調査から職歴データを利用し、46768 人の洗濯作業員及びドライクリーニング従事者のうち、ドライクリーニング従事者の膀胱がんの RR (観察期間 1970 年~2001 年) は 1.4 (1.1~1.9、93 名)であった。特に 10 年以上勤務しているドライクリーニング従事者では、膀胱がんの RR は 1.6 (1.1~2.3、53 名)と従事年数の増加により膀胱がんの相対リスクは増加した。

これらの研究の限界として、テトラクロロエチレンの曝露量を推定した研究はほとんどなく、曝露量の割り当てに職名情報のみという比較的粗雑な方法が用いられている 41)。

以上の通り、ヒトに対する発がん性は、

洗濯作業員及びドライクリーニング従事者のメタアナリシス 41)により、膀胱がんのリスクが認められたが、これらの労働者への曝露量は不明であり、また他の未知の溶剤曝露による膀胱がんのリスクの影響も否定できないため、ヒトでの発がん性の証拠は限定的であると考えられる*2*3*4*5)。

1997 年から 2018 年までの台湾労働省の EEW データベースと 1997 年から 2016 年までの台湾がん登録データベースから収集したデータを組み合わせ、4,774,295 人の労働者を対象とした全国的な後ろ向き研究を実施した。年齢と曝露期間を調整したポアソン回帰分析により、異なる危険因子に曝露した女性における標準化罹患率比 (SIR) と乳がん罹患率比 (IRR) を算出した。乳がん患者 3,248 人と非患者 331,967 人が対象となりました。鉛の SIR と調整後 IRR はそれぞれ 1.27 (95% CI 1.18-1.35) と 1.31 (95% CI 1.21-1.42)、1,1,2,2-テトラクロロエタンは 1.74 (95% CI 1.23-2.24) と 1.52 (95% CI 1.13-2.04) でした。トリクロロエチレン/テトラクロロエチレンについては、1.47 (95% CI 1.12-1.82) と 1.42 (95% CI 1.12-1.81)、ベンゼンについては 1.40 (95% CI 1.23-1.57) および 1.38 (95% CI 1.22-1.57)、ベンゼンでは 2.07 (95% CI 1.06-3.09) および 1.80 (95% CI 1.10-2.94) であった。女性 EEW における職業性鉛曝露、塩素化溶剤 (1,1,2,2-テトラクロロエタン、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレンなど)、ベンゼン、アスベストと乳がんリスクとの間に可能性のある関連性が示され、これらの特殊な職場危険因子に曝露された従業員に対する定期的な乳がん検診の必要性が示唆された*6)。

(2) 発がん性に関する動物実験

(2)-1 ラットを用いた実験

日本バイオアッセイ研究センター (1995) においてラットの吸入実験が行われた。6 週齢の F344/DuCrj (Fisher) ラット雌雄各 50 匹に、0、50、200、600ppm のテトラクロロエチレン (純度 99.9%) を 1 日 6 時間、

週 5 日間、104 週 (2 年間) 曝露させたところ、脾臓の単核球性白血病の発生の増加が観察された。また、Crj:BDF1 マウス (6 週齢) 雌雄それぞれ各群 50 匹を用いて 0、10、50、250ppm のテトラクロロエチレンを、1 日 6 時間、週 5 日、104 週曝露させた実験では、雄にハーダー腺の腺腫の発生が、雌雄に肝細胞がん及び肝細胞腺腫の発生増加が観察された。

Mennear ら、米国 NTP (National Toxicology Program) (1986) は、8~9 週齢の Fisher344/N ラット (1 群 50 匹) に、0、200、400ppm のテトラクロロエチレン (純度 99.9%) を 1 日 6 時間、週 5 日間、103 週曝露した。その結果、高濃度曝露群の雄ラットは低濃度群に比し、生存期間が有意に短かった ($p < 0.05$)。実験終了後に生存していたのは対照群 23、低濃度群 19、高濃度群 11 匹であった。雌ラットでは対照群 23、低濃度群 21、高濃度群 24 匹で有意差はなかった。雄、雌ラットともに単核球性白血病の発生率が曝露濃度に応じて増加していた (生存したラットを補正した life time test による)。進行した (stage 3) 単核球性白血病の頻度は雌雄ともに増加していた。また、雄ラットにおいて対象群には見られない腎腺がんが高濃度群においてみられた (2/50(匹)) が、統計学的に有意ではなかった。

一方、NCI において、7 週齢の Osborne Mendel ラット雌雄各 50 匹にテトラクロロエチレンを、雄では 471 及び 941 mg/kg/日、雌では 474 及び 949 mg/kg/日、週 5 日、78 週間コーンオイルに混ぜて投与し、さらに 32 週間観察したところ (無処置対照群雌雄各 20 匹、溶媒対照群雌雄各 20 匹)、いずれの群にもがんの発生率に有意差は見られなかった。

(2)-2 マウスを用いた実験

Mennear ら、米国 NTP (1986) によるマウスを用いた実験では、8~9 週齢の B6C3F1 マウスに純度 99.9% のテトラクロロエチレンを 0、100、200ppm で 1 日 6 時

間、週 5 日間、103 週間曝露させた。実験終了時の生存数は、雄で対象群 46/49 (匹)、低濃度群 25/50、高濃度群 32/50、雄では対象群 36/49、低濃度群 31/50、高濃度群 17/50 であった。肝細胞腺腫と肝細胞がんは曝露群に多く観察され、テトラクロロエチレンの Maus 発がん性に関する結果が得られた。

この他、経口投与による発がん実験として米国 NCI (National Cancer Institute) (1977) が、5 週齢の B6C3F1 マウス雌雄各 50 匹を用いて、雄には 536、1,072 mg/kg/日のテトラクロロエチレンを、雌には 386、772 mg/kg/日のテトラクロロエチレンを週 5 回、52 週間コーンオイルに混ぜて胃ゾンデで投与した後、83 週観察したものがあつた。その結果、雄マウスでは死亡数は、無処置対照群 2/17、溶媒のみを投与した対照群 2/20、低濃度群 32/49 ($p<0.001$)、高濃度群 27/48 ($p<0.001$) であり、雌では、無処置対照群 2/20、溶媒のみを投与した対照群 0/20、低濃度群 19/48 ($p<0.001$)、高濃度群 19/48 ($p<0.001$) であった。曝露群の肝細胞がん発生は、低濃度群で雄 32/49 ($p<0.001$)、雌 19/48 ($p<0.001$)、高濃度群で雄 27/48 ($p<0.001$)、雌 19/48 ($p<0.001$) であった。

以上をまとめると、テトラクロロエチレンは、吸入曝露により雌雄のマウスに肝細胞がん及び肝細胞腺腫を引き起こし、雌雄のラットに単核急性白血病を引き起こすことが報告されている。また、有意ではなかったが、雄ラットに腎腺腫・腺がんの増加が報告されている。このように、動物実験のデータでは発がんの標的臓器が実験動物の種により異なることが明らかとなっている。

(3) 遺伝子障害性 (変異原性)

Ikeda らは、テトラクロロエチレン 30~220 ppm の曝露をおよそ 10 年~18 年受けていた労働者 6 名及び 10~40 ppm の曝露を 3 ヶ月から 3 年間受けていた労働者 4 名の計 10 名につき末梢血リンパ球染色体異常出現率

及び姉妹染色分体交換 (SCE) を調査し、21 名の非曝露対照群と比較したが、曝露群は対照群に比し有意な上昇は見られなかったことを報告している。

Pruul は、24 名のエストニアのドライクリーニング労働者について、作業環境中テトラクロロエチレン濃度と被検者の尿の変異原性との間に有意な相関があると報告しているが、喫煙に関する記述をはじめ情報に限界があり、これを評価することは困難である。このほか、実験系で変異原性の研究がなされているが、陰性の報告が多い。

以上、テトラクロロエチレンの遺伝子障害性 (変異原性) に関し、代謝中間体も含めテトラクロロエチレンの変異原性について今後も注目する必要があるものの、これまでの報告をまとめて総合的に判断した場合、現在までのところテトラクロロエチレンの変異原性はないと考えられる。

ア-2) 発がん性以外の毒性 (一般毒性及び発がん性以外の特殊毒性)

(1) 急性毒性

テトラクロロエチレンのヒトに対する急性毒性として主要なものとして皮膚・粘膜への刺激作用と麻酔作用 (中枢神経抑制作用) が挙げられる。災害的にヒトが高濃度のテトラクロロエチレン曝露を受けると意識を喪失する。実験室におけるボランティアを用いた研究の他、労働環境においても非常に高濃度の曝露で手のしびれや頭痛、吐き気、めまい、記憶障害といった神経系の自覚症状や肝機能障害、腎障害等が報告されている。神経系への影響が発現する曝露濃度については、Carpenter を除くといずれも 100 ppm 近辺に神経系への影響 (急性) の閾値が存在することを示唆しており一定の信頼性を有していると考えたと記載されている。Mattsson らの吸入曝露による動物実験でも神経系への影響からみた NOEL は 200 ppm と報告されている。

テトラクロロエチレンは皮膚吸収物質でもある。Riihimaki らの報告では、600ppm、3.5 時間の皮膚曝露における経皮吸収量は

287 μ mole であり、同一条件での経気道曝露による経気道吸収量の 1.1%に相当する。従って、上記での皮膚吸収は非常に少ないけれど、吸入摂取量の数%の吸収はあるので、皮膚吸収には注意が必要であると、日本産業衛生学会許容濃度委員会は提案している。

実験動物においてもテトラクロロエチレンの肝と腎への影響について検討されている。Berman ら (1995) は致死量 (5000 mg/kg 体重を 1 回強制経口投与すると 50%が死亡) に基づいて、雌の Fischer344 ラットにテトラクロロエチレンを 1 回 (0、150、500、1500、5000 mg/kg 体重) または 14 日間 (0、50、150、500、1500 mg/kg 体重/日) 強制経口投与し、血清の生化学検査 (乳酸脱水素酵素、アルカリフォスファターゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、総ビリルビン、クレアチニン、尿素窒素)、臓器重量測定 (肝、腎、脾、胸腺、副腎) 及び病理組織検査 (肝、腎、脾、胸腺) を行った。その結果、1 回投与では 5000 mg/kg 群に肝への影響がみられ、14 日間投与では 1500 mg/kg 群に肝への影響 (肝重量の増加、アラニンアミノトランスフェラーゼの上昇、肝細胞の腫大) が示されたと報告している。

Moser ら (1995) は前述した Berman ら (1995) の実験と同じ動物について Functional Observation Battery (FOB) に従った行動観察 (自律的活動、活動性、興奮性、神経・筋活動、感覚運動、生理値計測) と運動活性の測定を 1 回投与では投与 4 及び 24 時間後、14 日間投与では 4 及び 9 日目の投与前、並びに 14 日間投与の終了から約 24 時間後に行った。その結果、1 回投与では 5000 mg/kg 投与で 8 匹中の 4 匹が 24 時間以内に死亡し、FOB の各項目に顕著な影響が見られた。影響の見られる最小作用量は 150 mg/kg であった。14 日間投与では殆ど影響が見られなかった。

Warren ら (1996) はレバーを押すと濃縮ミルクが食べられるように学習させた雌

の Sprague-Dawley ラットに、テトラクロロエチレンを強制経口投与 (160、480 mg/kg) した後、オペラントケージ内での行動を 90 分間調べた。その結果、行動の変化は投与量によって差が見られたが、同じ投与量でも個体間に差が見られた。また、脳や血液中のテトラクロロエチレン濃度とオペラント行動の変化との間に相関性がなかったと報告している。

Mattsson ら (1998) は雌雄の Fisher344 ラットに 6 時間/日、週 5 日、13 週間、テトラクロロエチレンを吸入曝露 (0 ppm、50 ppm、200 ppm、800 ppm) し、神経系への影響を調べた。その結果、閃光誘発電位における長期潜伏電位の振幅の増加が 800 ppm で観察され、NOEL は 200 ppm であったと報告している。

(2) 慢性毒性

テトラクロロエチレンの慢性毒性としては、非常に高濃度の曝露で手のしびれや頭痛、吐き気、めまい、記憶障害といった神経系の自覚症状や肝機能障害、腎障害等が報告されている。詳細は後述の表 1 を参照。

Müzer と Heder の研究は、尿中 TCA 濃度を指標に曝露評価を行い 100 ppm を超える曝露を受けたと判断したものを対象に各種の検査を実施した。本研究では 100 ppm を超える曝露とその影響の関係が明らかにされているが、量 - 反応関係の評価には適切でない。

Franchini らの研究では、テトラクロロエチレンを曝露した労働者 (平均曝露 10 ppm、14 年) の尿中の酵素の増加が認められた。腎障害の指標として、これらの所見を主要なものとして判断して用い得るか否かが問題である。なお、曝露推定の根拠となった尿中 TCA 濃度 7.8 mg/L がテトラクロロエチレン職業曝露 10 ppm に相当する点について、現在の知見では約 50 ppm に相当すると考えられる。

Lauwerys らは、平均 20 ppm の慢性的なテトラクロロエチレン曝露が中枢神経系、肝機能、腎機能への影響を生じなかったと

報告している。これはテトラクロロエチレンの NOAEL（最大無毒性濃度）を示唆するものであるが、根拠として、神経機能障害に関する項目が必ずしも十分でないことや、腎機能検査のデータから曝露による影響が全くないと判断するには確かな証拠といえないといった問題点がある。

Mutti らの研究は、15 ppm のテトラクロロエチレン曝露により尿中に酵素、蛋白が出現し、これが腎糸球体の障害を示唆するというものである。Franchini らの研究と同様に有意差を示した諸変化を必ずしも“adverse”と判断できないという問題と、献血にきた健常人を対照群として選ぶといった不適切な設定があることといった問題がある。

その他、Seeber の研究は、ドライクリーニング等の従業者について、テトラクロロエチレン低濃度曝露群（TWA 平均 83 mg/m³ (12 ppm)）と高濃度曝露群（TWA 平均 363.8 mg/m³ (54 ppm)）の 2 群について神経学的所見を観察したものであるが、2 群の所見の間に有意な差がなく、量 - 反応関係がみられない。また、対照群としてホテル従業員を設定しているが、年齢その他の違いや自覚症状に対する回答能力の差等の問題がある。

Cai らの研究は、平均 20 ppm のテトラクロロエチレン曝露があった被験者に対して種々の検査を行い、同じ工場で働く対照群に比較して、自覚症状（神経症状）が多く見られる傾向があるとしているが、被験者数がなお十分とはいえない。

その後、平成 15 年のテトラクロロエチレンのレビュー委員会は Brodtkin ら（1995）は、米国 Seattle および Puget Sound 地域のテトラクロロエチレン曝露のあるドライクリーニング店作業員 29 名と曝露のない洗濯店作業員 29 名に対し肝超音波検査及び血清生化学検査を実施し、テトラクロロエチレンの肝機能影響を比較した結果を引用している。この研究は Inclusion criteria として、(a) 随時血糖 140 mg/dl 以下で糖尿病の既往な

し、(b) 面接で一日 30 g 以上のアルコール飲酒なし、(c) 肝炎、黄疸の既往なし、(d) 輸血の既往なし、(e) 肝機能を障害する薬剤服用歴なし、(f) 非妊娠、(g) 職業性・非職業性の有機溶剤曝露歴なし、(h) 理想体重の 125%以下、(i) PEC 曝露群 46 歳、非曝露群 38 歳、平均作業期間は曝露群 20 年であった。性比、身長、体重、人種構成、アルコール消費量、教育歴には有意差はなかった。曝露濃度の評価は、パッシブモニター（3M Model 3500）でサンプリングし、NIOSH 法で測定し、また、過去及び現在の作業内容をインタビューし、累積曝露濃度指数を推定した。19 名について曝露濃度を測定した結果、8 時間平均曝露濃度 15.8 ppm（範囲 0.4～83）であった。血清トランスアミナーゼ平均値はテトラクロロエチレン曝露群でやや増加し、正常範囲を超えた作業員は、曝露群 19%、非曝露群 4%であったが有意ではなかった。肝超音波検査では、肝実質変化が曝露群 67%、非曝露群 39%（ $p < 0.05$ ）で観察された。肝実質変化の有無に対するロジスティック回帰モデルによるオッズ比は、年齢、性、アルコール消費、BMI、肝炎ウイルス検査結果で調整すると、曝露の有無 2.5（95%CI 0.6-10.1）、新しい機械使用 0.7（0.1-5.9）、古い機械使用 4.2（0.9-20.4）、累積曝露指数 10 未満 5.1（0.8-33.1）、累積曝露指数 10 以上 1.2（0.2-7.2）であった。35 歳以下では、オッズ比が 15（95%CI 1.33-170）で有意であった。肝超音波検査による軽度～中等度の肝実質変化がテトラクロロエチレン曝露群でより高頻度に観察され、この変化は血清生化学検査では過小評価される。この変化が組織学的に解釈できないこと、時間断面研究ゆえ NOEL が提示できないこと、臨床的意義が明確でないことが本研究の限界であった。この報告は、時間断面疫学デザインとしては妥当であるが、n が小さく検出力に問題があり、曝露群・非曝露群間の年齢差が大きすぎるにより観察結果の解釈を困難にしていると結論している。

(3) 症例報告

20 年間ドライクリーニング店を営んでいる 57 歳女性が、ドライクリーニング機から出した洗濯物を 1 日 9 時間アイロンがけした。一晩中不快でひどい頭痛で目が覚めたが、視力がなかった。眼球を動かすと痛みがあり、瞳孔反射は遅延し、右動眼神経部分麻痺が 2 日間、眼圧正常、眼および頭部 MRI 正常であった左眼は 9 日間、右眼は 11 日間、完全に視力消失であった。最終的に中心角 2~3 度部分の視力が回復したのみであった。通常の曝露濃度は法定濃度以下で、25-50 ppm であった。再現実験では、ドライクリーニングしたての洗いかご付近で 64 ppm、アイロンの蒸気中に 252 ppm が検出された。著者らは、テトラクロロエチレンによる視神経炎と判断した。

最近、トリクロロエチレン曝露者に Stevens-Johnson 症候群 (SJS) 等の肝障害を伴った全身性の皮膚炎の患者が多くみられることが注目されているが、テトラクロロエチレン曝露によっても SJS が発症するといわれている。最近の久永ら (2002) の報告によると、日本で 1979 年に、ドライクリーニングに従事していた作業者が皮疹、粘膜障害、肝障害を発症した。この作業者はテトラクロロエチレンを使用していた。台湾では多くの SJS 患者の報告があるが、多くの工場で多種の化学物質が使用されており、原因化学物質の特定は難しい。しかし、テトラクロロエチレンも使用されていたことに注目すべきであろう。

(4) 胎児への影響 (催奇形性を含む)

デンマーク、ノルウェー、スウェーデン及びフィンランドにおける、ドライクリーニングに従事する女性労働者についての調査では、高曝露群で自然流産が有意に高かったことが報告されている。

動物実験においてもテトラクロロエチレンの胎児への影響が検討されている。Narotsky and Kavlock (1995) は、妊娠 Fischer 344 ラットにテトラクロロエチレンをコーン油に混ぜ妊娠 6 から 19 日の期間、

1 回/日、強制経口投与 (900、1200 mg/kg 体重) した。対照群にはコーン油を同様に投与した。母動物は妊娠期間中に体重と毒性症状、出産時に出産状況、出産 6 日目に屠殺して着床数を調べた。出産しなかった母動物については妊娠 24 日目に屠殺し、妊娠状態を調べるために子宮を観察した。仔動物は出産 6 日目まで観察、仔動物数の計数、体重測定を行った。また、死亡した仔動物のうち、外表奇形のない動物について内臓奇形の検査を行った。その結果、母動物は全例とも生存したが、短時間の運動失調 (投与 4 時間以内) と体重増加の抑制が見られ、900 mg/kg 群では妊娠動物 11 匹中の 4 匹、1200 mg/kg 群では妊娠動物 13 匹中の 12 匹が流産した (対照群の妊娠動物 15 匹には流産がみられなかった)。また、出産時期の遅延もみられた。仔動物は、900 mg/kg 群では出産前と出産後の死亡が増加し、1200 mg/kg 群ではほとんどが出産前に死亡していた。仔動物の体重は両群とも対照群に比較して低かった。また、投与群の仔動物に小眼球症や無眼球症の発生増加があったと報告している。

Saillenfait ら (1995) は Sprague-Dawley ラットから摘出した胎仔を全胚培養し、その培養液にテトラクロロエチレンや代謝物を添加して胎仔への影響を観察した。その結果、テトラクロロエチレンや代謝物であるトリクロロ酢酸は胎仔の成長や分化を低下させ、形態異常を持つ胎仔を増加させた。また、テトラクロロエチレンと代謝物の形態異常の様相に差がみられ、肝のミクロソーム分画を添加するとテトラクロロエチレンによる胎仔への影響が抑制されたと報告している。

Tinston はラットを使用したテトラクロロエチレンの多世代試験を行った。第 1 世代は交配前の 11 週間、6 時間/日、5 日/週、テトラクロロエチレンを吸入曝露 (0、100、300 または 1000 ppm) した。交配後、各濃度群とも雄は試験終了まで、雌は妊娠 20 日まで毎日曝露した。F1 世代は各濃度群とも

交配前に 11 週間以上吸入曝露した。母動物と新生仔 (F1) は各濃度群とも出産 6 日から 29 日の間、吸入曝露した。F1 世代は各濃度群とも交配前に 11 週間以上吸入曝露した。母動物と新生仔 (F2A) は対象群と 100 ppm 群では出産 6 日から 29 日の間、300 ppm 群では出産 7 日から 29 日の間、吸入曝露し、1000 ppm 群は授乳期間に曝露しなかった。母動物と新生仔 (F2B) は各濃度群とも授乳期間に曝露しなかった。曝露しない雌に対照群または 1000 ppm 曝露の雄を交配し、F2C とした。その結果、1000 ppm 曝露により母動物と新生仔の鎮静化、交配前と授乳中の期間における親動物の体重増加の抑制 (10%未満)、F1、F2A 及び F2B における生存出産仔動物数の有意な減少、並びにこれらの世代における授乳期間中の新生児死亡率の有意な増加がみられた。新生児死亡率の増加は新生児に対する曝露を行っていない F2B でもみられることから、新生児への直接的な影響ではなく、胎内にいた時に受けた作用であることが示唆された。また、対照群に比較して、授乳期間中における新生児の成長の抑制がみられ、1000 ppm 曝露で最も抑制が顕著であった。F2C には生存出産仔動物数、新生児死亡率及び体重に統計学的な有意な変化が認められないことから、これらの作用は雄を介した影響ではないことが示唆された。300 ppm では繁殖への影響が認められなかった。Toxicological profile for tetrachloroethylene では、この実験の結果における生殖への影響の LOAEL を 1000 ppm (生存出産仔動物数の減少)、NOAEL を 300 ppm と考察している。

Narotsky と Kavlock (1995) の妊娠ラットに経口投与した実験は、高用量ではあるが母動物に死亡がみられない用量で仔動物の体重減少に加えて多くの動物が流産することを示している。Tinston のラットを使用した吸入曝露による多世代試験でも 1000 ppm (6780 mg/m³) の濃度で生存出産仔動物数の減少と授乳期間中の新生仔死亡率

の増加がみられ、これらの影響は胎内にいた時に受けた作用であることが示された。これらの報告は、テトラクロロエチレンに対する感受性は親動物より胎仔のほうが高く、妊娠時に高用量の経口投与や高濃度の吸入曝露を受けると胎仔が死亡することを示唆している。

催奇形性については、Narotsky and Kavlock (1995) の実験で投与群の仔動物小眼球症や無眼球症の発生増加、Saillenfait ら (1996) の全胚培養したラット胎仔を使用した実験で形態異常を持つ胎仔の増加が示されており、テトラクロロエチレンが催奇形性を有する可能性を示す結果と考えられる。しかし、Narotsky and Kavlock (1995) の報告では投与群と対照群における奇形をもつ仔動物数の実数の記載がなく、また、Saillenfait ら (1996) の報告は全胚培養という特殊な条件下の実験であり、これらの報告はテトラクロロエチレンの催奇形性を示唆する明確な証拠とは言えなかった。テトラクロロエチレンの催奇形性の有無については、今後の研究が必要であろう。

(5) 微生物及び培養細胞に対する影響

Hartmann and Speit (1995) はヒトの血液細胞を使用して single cell gel 試験と姉妹染色分体交換試験を行い、テトラクロロエチレンの遺伝子毒性を調べた。テトラクロロエチレンは細胞毒性を示したが、S-9 mix の有無にかかわらず DNA 移動の発現や姉妹染色分体交換の頻度の増加を認めなかったと報告している。

正常細胞が腫瘍化する過程で細胞間のギャップジャンクション intercellular communication に変化が起こるとされている。Benane ら (1996) は、テトラクロロエチレンとその代謝物であるジクロロ酢酸、トリクロロ酢酸、抱水クロラル及びトリクロロエタノールによる Clone 9 cell (ラットの正常肝細胞) のギャップジャンクション intercellular communication への影響を Lucifer yellow scrap-load 色素移動を指標にして調べた。その結果、テトラクロロエチ

レンとその代謝物は intercellular communication を阻害する作用があり、色素の移動を有意に低下させる最低濃度はテトラクロロエチレンが最も低かったと報告している。この報告はテトラクロロエチレンによる発がんのメカニズムがプロモーション作用であるという仮説を支持した実験と考える。

イ) 代謝

a) 影響の発現に関連する代謝に関する知識
テトラクロロエチレンの代謝経路は Dekant らによって研究されている。トリクロロ酢酸がテトラクロロエチレンの主要代謝物質であり、尿中に排泄される放射活性物質の 50 % がトリクロロ酢酸であったことが報告されている (Yller 1961、Daniel 1963、Dekant ら 1986)。テトラクロロエチレンの酸化代謝によって生じる trichloroacetyl chloride が水及びリン脂質と反応して oxalic acid 及び N-trichloroacetyl-2-aminoethanol が生じる (Pegg ら 1979、Dekant ら 1986) が、これは 0.1~0.2 % と僅かである。N-acetyl-S-(1,2,2-trichlorovinyl)-L-cysteine はテトラクロロエチレンとグルタチオンとの抱合の最終産物であるが、この抱合体は尿中においては少量しか検出されない。因みに、テトラクロロエチレン 800 mg/kg を投与後、72 時間で排泄された尿中の放射活性全体の 2 % 以下に過ぎなかった。また、テトラクロロエチレンを経口投与により体重あたり 1500 mg 投与した雄 Fisher 344 ラットの N-acetyl-S-(1,2,2-trichlorovinyl)-L-cysteine の濃度は、1 日後に 23.0 μ g/ml、17 日後に 41.1 μ g/ml、42 日後には 32.7 μ g/ml であった (Green ら 1990)。ジクロロ酢酸もグルタチオンとの抱合の結果生成する代謝物である。テトラクロロエチレンを 800 mg/kg 経口投与後 72 時間で、dichloroacetic acid の放射活性は貯蔵した尿中の 5.1 % 以下であった。これは、dichloroacetic acid が腎における S-(1,2,2-trichlorovinyl)glutathione の mercapturic pathway および cysteine conjugate β -lyase

による切断の最終産物であることを示唆している (Dekant ら 1988、1991)。

In vitro におけるテトラクロロエチレンの代謝の研究も行われている。ラットとマウスの肝マイクロゾームにおけるテトラクロロエチレンの代謝に関する研究において、トリクロロ酢酸が最終代謝物質として同定された (Costa と Ivanetich 1980)。また、トリクロロエチレンのように、中間物質としてエポキシaid を生成し、その過程で trichloroacetyl chloride になると考えられている (Bonse と Henschler 1976、Henschler と Bonse 1977)。一方、Guengerich and Macdonald (1984) は、cytochrome P-450 存在下のオレフィン酸化の機序について考察し、trichloroacetyl chloride がエポキシaid から生成されるという考えを否定している。Tetrachlorooxirane は水と反応して oxalic acid となる。Trichloroacetyl chloride はトリクロロ酢酸に加水分解されるか、または一部がタンパク及びリン脂質と反応する (Costa and Ivanetich 1980、Dekant ら 1987)。

テトラクロロエチレン代謝の種差についても見当されている。マウスの肝マイクロゾームでみられるテトラクロロエチレンの酸化率はラット肝マイクロゾームで見られる率よりも有意に高かった。Cytosol および microsome に存在する glutathione S-transferase は、テトラクロロエチレンから S-(1,2,2-trichlorovinyl)glutathione の生成を触媒する (Dekant ら 1987、Green ら 1990)。ラット肝における抱合は、microsome (6.4 pmol/min/mg) によりも cytosol 分画において高率 (18.2 pmol/min/mg) であった。更にマウス肝 cytosol における抱合率はわずか 3.4 pmol/min/mg であった。

マウス、ラットおよびヒトにおける腎 cytosolic β -lyase に関する動態の定数が、S-(1,2,2-trichlorovinyl)-L-cystein (β -lyase により pyruvate と ammonia を生じる) を基質として用いて測定された。Km 値はマウスで 5.1 mmol/L で、ラットでは 1.0

mmol/L、ヒトでは 2.6 mmol/L であった。Vmax 値はマウスでは 1.4 nmol/min/mg、ラットで 3.8 nmol/min/mg、ヒトでは 0.6 nmol/min/mg であった (Green ら 1990)。マウスのテトラクロロエチレンを代謝する能力はラットより大きいことは in vivo の研究においても証明されている。雄 B6C3F1 および雌 NMRI マウスに ^{14}C でラベルしたテトラクロロエチレン 500 mg/kg または 800 mg/kg を単回経口投与後、72 時間以内に回収された尿中の放射活性は投与量の 10.3 および 7.1 % であった。この実験では、投与した放射ラベルは全部で 94.6 および 96.0 % が回収された (Schumann ら 1980、Dekant ら 1986)。雄 Sprague-Dawley ラットに同様に $^{1,2-^{14}\text{C}}$ テトラクロロエチレン 1 mg/kg または 500 mg/kg を経口で投与した後、72 時間以内に尿中で回収された放射線ラベルは投与量の 16.5 および 4.6 % であった。回収された放射ラベルの 71.5 および 89.9 % はテトラクロロエチレンの形で呼気中に検出され、また、それぞれ 2.5 および 0.5 % が CO_2 として検出された。投与された全放射ラベルの 103 および 91 % が回収された (Pegg ら 1979)。雌 Wistar ラットにテトラクロロエチレン 800 mg/kg を経口投与したところ、尿中に投与量の 2.3 % の放射ラベルが尿中に検出された。この実験では全投与放射ラベルの 98.9 % が回収された (Dekant ら 1986)。

雌雄の Fisher 344 ラットおよび B6C3F1 マウスに 400 ppm のテトラクロロエチレンを 6 時間曝露したところ、主要代謝物トリクロロ酢酸の血中ピークレベルはマウスにおいてラットの 13 倍高かった。AUC (血中濃度時間曲線下面積) による組織濃度で比較したところ、マウスはラットに比し 6.7 倍多くのトリクロロ酢酸に曝露されていること (Odum ら 1988) が明らかとなった。雄 Sprague-Dawley ラットおよび B6C3F1 マウスにおけるテトラクロロエチレンの体内での代謝は飽和過程のある代謝で、マウスのテトラクロロエチレンの飽和はラットよ

りも多い投与量で生じる。テトラクロロエチレン 10 ppm を吸入曝露後、又は 500 mg/kg を単回経口投与後に、マウスは体重 kg あたりでラットに比し 8.5 および 1.6 倍多く代謝した。マウスにおいて、代謝率の高いことが肝生体高分子 (macromolecules) へのテトラクロロエチレン代謝物の不可逆的結合の多いことに関係している (Schumann ら 1980)。雌雄の DD マウスおよび雄 Wistar ラットにテトラクロロエチレン 200 ppm を 8 時間吸入曝露したところ、マウスはラットよりも 3.9 倍多くトリクロロ酢酸を排泄した。また、同様に 2.78 mmol/kg のテトラクロロエチレンを腹腔に注入したところ、マウスはラットよりも 4.3 倍多くトリクロロ酢酸を排泄した (Ikeda と Ohtsuji 1972)。60 ppm のテトラクロロエチレンを Wistar ラット、Sprague-Dawley ラットおよび B6C3F1 マウスに吸入により曝露したところ、マウスはラットよりも 2.7 倍尿中へトリクロロ酢酸を排泄した (Bolt と Link 1980)。

Lash ら (1998) は、in vivo での S-(1,2,2-trichlorovinyl)glutathione (TCVG) の生成を Fisher 344 ラット (雌雄) 単離腎皮質細胞および肝細胞とテトラクロロエチレン + グルタチオン (GSH) のインキュベーション、Fisher 344 ラット (雌雄) と B6C3F1 マウス (雌雄) の腎・肝のサイトゾールとミクロソームとテトラクロロエチレン + GSH のインキュベーションで測定した。GSH 抱合は腎と肝で同様に起こった。腎皮質細胞及び肝細胞での TCVG の生成は雌雄のラットで同程度であったが、細胞分画成分での生成は性、種、組織によって異なった。これは完全な細胞では多経路の代謝が存在していることに対して、細胞分画成分では GSH 抱合の経路のみが働いたためと考えられた。腎と肝の細胞分画成分での TCVG の生成は、ラット、マウスともに雄 > 雌であった。ラットの肝細胞分画成分の TCVG の生成は、腎の約 10 倍であった。マウスの腎細胞分画成分での TCVG の生成は

ラットの 7 - 10 倍多く、マウスの肝の細胞分画成分での TCVG の生成はラットの 2 - 5 倍多かった（雌雄とも）。この結果は、ラットのほうがマウスよりも腎腫瘍の感受性が高いというこれまでの知見とは反するものであった。マウスでラットよりも TCVG の生成が多かったことは、マウスでは腎腫瘍の感受性を低くするような他の酵素的あるいは物質移動のステップが存在することが示唆された。

b) バイオロジカルモニタリングに関連する代謝に関する知見

テトラクロロエチレンはヒトの体内で cytochrome P-450 と GSH S-transferase の関与により代謝される。ヒトの場合、cytochrome P-450 の関与する経路が主要であり、GSH S-transferase はほとんど関与しないと考えられる。ヒトの体内に入ったテトラクロロエチレンは、大部分が未変化のまま呼気中に排出され、代謝されてトリクロロ酢酸（TCA）等として尿中に排泄されるのは数%程度とされている。呼気中に排出される際の半減期は十数時間～数十時間に及ぶと報告され、また尿中に TCA として排泄される際の半減期についても百数十時間と報告されている。

テトラクロロエチレンの肺からの吸収は早い、完全な組織平衡となるには数時間かかる。6 名の男性ボランティア（平均体重 77 kg、66～86 kg の範囲）にテトラクロロエチレンを安静状態で 72 ppm、4 時間曝露したところ、体内取り込み量は 455 mg（370～530 の範囲）であった。テトラクロロエチレン 144 ppm（976 mg/m³）を含有する空気からの取り込みは、945 mg（670-1210 mg の範囲）であり、これは先ほどの 2.08 倍であった。また、4 時間曝露中に 30 分の作業（3.6 kJ）を 2 回行ったところ、1318 mg（1060～1510 mg）の取り込みがあった。曝露の終了時における安静時の肺胞取り込み率は、およそ 60 % と計算された（Monster ら 1979）。

ヒトの血液-気分配比は 10.3 から 14.0 の

範囲にあった（Hattis ら 1990、Gearhart ら 1993）。

呼気中へのテトラクロロエチレンの排出は、曝露のレベルに比例している（Fernandez ら 1976、Solet と Robins 1991）。いくつかの研究で、呼気から長時間にわたって排出されることが示されている。テトラクロロエチレンを 496 及び 992 mg/m³、4 時間曝露したところ、162 時間後にもおよそ 1 ppm（6.78 mg/m³）の濃度で検出された。体内に取り込まれたテトラクロロエチレンの 80 % 以上が呼気中に排泄された（Monster ら 1979）。

テトラクロロエチレンを吸入した場合、最終的な半減期は 34-55 時間であった（Stewart ら 1961b; 1970）。3 つの異なる速度過程（半減期 12-16 時間、30-40 時間および約 55 時間）で、未変化のテトラクロロエチレンが呼気から排泄される（Monster ら 1979）。体内に取り込まれたテトラクロロエチレンのわずか 2 % 以下がトリクロロ酢酸等などの代謝物として証明される（Ikeda ら 1972、Ikeda and Imamura 1973、Ikeda 1977、Monster ら 1979、Ohtsuji ら 1983）。これらの研究においては、投与されたテトラクロロエチレンの 20-40 % は回収されなかった。ヒトにおいては、動物において同定されている代謝物の多くはまだ証明されていない。トリクロロエチレン曝露の場合のように、トリクロロ酢酸は 144 時間の半減期でゆっくり排泄される（Ikeda と Imamura 1973）。尿中のトリクロロ酢酸で見る限り、ヒトにおけるテトラクロロエチレンの代謝は 100 ppm（678 mg/m³）以上の吸入曝露の場合直線的にはならない（Ohtsuji ら 1983）。テトラクロロエチレンの glutathione 抱合は、ヒト肝の cytosol 分画あるいは microsome 分画のいずれにおいても検出されなかった（Green ら 1990）。米国において、職業的にテトラクロロエチレンに曝露していない 590 人のグループにおけるテトラクロロエチレンの平均血中濃度は 0.19 µg/L であった（Ashley ら 1994）。

テトラクロロエチレン濃度が最高で 85 ppm までのドライクリーニング店で労働に従事していた 9 名の男性と 41 名の女性について調査したところ、血中テトラクロロエチレン濃度は、9~900 $\mu\text{g/L}$ であった。気中濃度の中央値は 14.8 ppm (100 mg/m³) であり、血中濃度の中央値は 143 $\mu\text{g/L}$ であった (Mutti ら 1992)。

テトラクロロエチレン代謝の人種差に関する報告もある。Jang ら (1997) は、生物学的モニタリングにおける代謝物排泄の人種差を検討するために、6 名の東洋人 (Oriental) と 6 名の白人 (Caucasian) ボランティアにテトラクロロエチレン曝露実験を行い、呼気中テトラクロロエチレン、血中テトラクロロエチレン、尿中トリクロロ酢酸 (TCA) の排泄量を physiologically based pharmacokinetics (PBPK) モデルによるシミュレーションと比較した。曝露は、安静で 6 時間、50 ppm であった。白人では、尿中 TCA 排泄の時間変動がシミュレーションと実験でよく一致したが、東洋人では、PBPK モデルの「intrinsic metabolic clearance パラメータ」に白人と同じ値を使用してシミュレーションを行うと一致しなかった。その値を白人の半分に変更するとシミュレーションモデルと実験結果は近くなった。職業性曝露条件下での代謝物排泄量をシミュレーションすると、生理学的パラメーターよりも代謝関連パラメーターが尿中 TCA の人種差に大きく影響していた。代謝関連パラメーターが人種差に影響していたという結果から、生物学的許容値の設定には人種差を考慮すべきであることが示唆された。

テトラクロロエチレンの代謝において、ヒトと動物の種差についていくつかの研究がある。ヒトと実験動物の両方においてテトラクロロエチレンの尿中代謝物質として trichloroacetic acid および trichloroethanol が報告されている。テトラクロロエチレンの肝における glutathione 抱合と、 β -lyase による cysteine S-conjugate の切断を比較し

たところ、glutathione 抱合の代謝経路はヒトについて必ずしも主要なものとはいえないことが示唆された。ヒトの腎臓にも β -lyase 活性はあるが、 β -lyase の活性化に必要である glutathione 抱合体の生成は証明されていない (Greem ら 1990)。

Volke ら (1998) は、ヒトとラットのテトラクロロエチレン吸入曝露後の代謝物の尿中排泄を観察した。6 名のヒトボランティア (男性 3 名、女性 3 名) は、10、20、40 ppm を 6 時間曝露、6 匹のラット (オス 3 匹、メス 3 匹) にも同じ曝露、これとは別の 6 匹のラット (オス 3 匹、メス 3 匹) には 400 ppm を 6 時間曝露した。ヒトでもラットでも曝露量に依存して尿中トリクロロ酢酸と尿中 N-acety-S-(trichlorovinyl)-L-cysteine (N-ac-TCVC) の排泄の増加がみられた。ヒトでは、40 ppm を曝露した時に、テトラクロロエチレン曝露開始から 78 時間の間に、総量で TCA $20.4 \pm 7.77 \mu\text{mol}$ 、N-ac-TCVC $0.21 \pm 0.05 \mu\text{mol}$ が尿中に排泄された。ジクロロ酢酸は痕跡程度であった。ラットでは、同じ曝露条件で、トリクロロ酢酸 $1.64 \pm 0.42 \mu\text{mol}$ 、N-ac-TCVC $0.006 \pm 0.002 \mu\text{mol}$ 、ジクロロ酢酸 $0.18 \pm 0.04 \mu\text{mol}$ であった。400 ppm を曝露したラットの尿中 N-ac-TCVC の排泄量は雌に比べ雄のほうが有意に多かった (雄 103.7 nmol、雌 31.5 nmol)。N-ac-TCVC の尿への排泄は、ヒト、ラットとも速かった (ヒト半減期 14.1 時間、ラット半減期 7.5 時間)。腎での活性化中間物質生成のマーカーとなりうる N-ac-TCVC の尿中排泄をヒトとラットで比較すると、同じ曝露条件ではヒトの腎曝露量 (40 ppm で 3 nmol/kg) はラットの曝露量 (40 ppm で 23.0 nmol/kg) よりも有意に少なく、ラットでは N-ac-TCVC 代謝産物のジクロロ酢酸が多量に排泄された。

これらの結果から、テトラクロロエチレンの代謝において、TCVC のグルタチオン抱合体形成と β -lyase 依存的活性化はヒトよりもラットで多く起こっていることが示唆された。したがって、ラットの腫瘍形成

実験のデータをヒトのリスク評価に使用するとヒトの発がんリスクを過剰評価するかもしれないとしている。

Reitzら（1996）は、テトラクロロエチレンの最近のほとんどの発がんリスク評価には、動物実験の曝露状況をヒトの曝露状況へ外挿することを助ける目的で、PBPKモデルが使用されている。ラットおよびマウスでの *in vivo* の実験と、ラット、マウスおよびヒトでの *in vitro* 曝露実験を行い、テトラクロロエチレンの PBPK モデルの開発と検証を行った。*in vitro* 実験から導き出したヒトでの V_{max} は 41.5 mg/hr、 K_m は 4.66 mg/liter であった。PBPK モデルは Ramsey と Andersen のモデルに基づいて作成した。マウスとラットでは *in vitro* の実験から導き出した定数を使用したモデルによる代謝物量の予測は *in vivo* 曝露実験結果とよく一致した。ヒトでの予測に影響をおよぼす要因としては V_{max} 、 K_m 、 V_{max} は既に発表されているヒトの職業性曝露のデータとよく一致した。

ウ) 量影響関係・量反応関係および標的臓器

a)ア) で述べられた知見の評価とそれに基づく曝露レベル・期間との関係についての知見のまとめ

a)-1 発がん性に関するまとめ

平成 8 年のテトラクロロエチレンに係わる環境基準専門委員会報告、平成 15 年のテトラクロロエチレンのレビュー、および日本産業衛生学会の許容濃度提案理由増補版に記載されているので、これらから抜粋した。

- ・テトラクロロエチレンには遺伝子障害性がないと考えられることから、その発がん性には閾値があるとして取り扱うこと。

- ・発がん性に関して、量 - 反応アセスメントに耐えられる疫学的報告がほとんど存在しないこと。

- ・動物実験のデータでは発がんの標的臓器が実験動物の種により異なることが明らかとなっており、この種差は代謝経路と代謝

活性の違いから生じるものと考えられる。毒性に関して単に量的なものでなく質的な種差がある場合、動物実験の結果に基づいてヒトにおけるリスクを評価することには困難が多いこと。

- ・テトラクロロエチレンとの関連が示唆されるがんとして、肝がん、非ホジキンリンパ腫、食道がん、子宮頸部がん等が報告されている。これらの研究は、いずれもテトラクロロエチレンのヒトに対する発がん性を裏付ける証拠としては十分とは言えないものの、1995 年に IARC が発がん性評価を Group 2B から 2A に変更したことを踏まえ、今後とも発がん性に関する疫学研究に注目する必要がある。

a)-2 発がん以外の影響に関するまとめ

テトラクロロエチレンは、比較的短期間、実験的に曝露を行った研究と、低濃度長期曝露での慢性影響を調査した研究は区別して評価する必要があると考えられている。発がん性以外の影響に関しては肝障害、腎障害等といった器官毒性あるいは神経系への影響（神経毒性）が考えられる。急性毒性の実験的研究として、ACGIH（1992）が許容濃度の算出を目的として評価した文献（Hake と Stewart、Rowe ら、Carpenter、Stewart ら）について、テトラクロロエチレンの健康影響に関する検討がおこなわれている。Carpenterを除くといずれも 100 ppm 近辺に神経系への影響（急性）の閾値が存在することを示唆しており一定の信頼性を有していると考ええる。この急性毒性の閾値はテトラクロロエチレンの LOAEL（最小毒性濃度）の根拠として慢性影響のデータと同等に扱うことは出来ないが、LOAEL について論じる際の出発点としての意義を有するものと考えると結論されている。

表 1 は慢性影響に関する疫学調査のまとめを示す。慢性影響に関する評価においては、肝障害、腎障害、神経系の影響等のうちいずれをエンドポイントとしてとらえるかが問題となる。肝障害については低濃度での影響に関する報告例が見当たらないことか

ら対象とならないと考えられている。腎障害については、テトラクロロエチレンによる“adverse”な変化とするには疑問があることから直接の評価の対象とはされていない。したがって、ここでは神経系の影響（自覚症状を含む）に関する報告を中心に、その他の影響についてもあわせて検討した。

b) 各種曝露レベル・期間における標的臓器の推定

環境庁大気保全局に設置された有機塩素化合物対策検討会（1993）は以上の慢性影響（神経・腎毒性）に関する報告から、職業曝露に関する LOAEL に相当する気中濃度は 80～700 mg/m³（12～100 ppm）の間に提示されていると考えた。これらの報告一つ一つは LOAEL を確定するには決め手を欠いているが、各々の報告のデータの性質、信頼性を勘案すると LOAEL は 170～340 363.8 mg/m³（25～50 ppm）の濃度範囲に相当すると考えられている。さらに、一般環境におけるデータでなく労働環境で得られたデータであること、曝露濃度・期間や関連する症例等の把握の難しさを有すること、加えて尿中の TCA レベルから気中濃度への推定を行うこと等のすべての報告に共通するデータの性質を考慮した上で総合的に判断すると、LOAEL に相当する気中濃度は、200 mg/m³（30 ppm）前後の濃度域に存在すると考えることが妥当であるとされている。

D. 考察

現行法でのテトラクロロエチレンの標的健康影響は、「中枢神経抑制」「気道・肺障害」「肝障害」が労規則別表第一の二第四項で示されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表 3 に定められている（業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く）。また基発 0329 第 32 号（令和 5 年 3 月 29 日付）では「前眼部障害、気道障害、中枢神経障害、末梢神経障害、肝障害、腎障害、発がんのおそれ、生殖毒性のおそれの疑い」と整理されている。

<別表 3>

三 テトラクロロエチレンによる頭重、頭痛、めまい、悪心、嘔おう吐、傾眠、振顫せん、知覚異常、眼の刺激症状、上気道刺激症状、皮膚又は粘膜の異常等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査

四 頭重、頭痛、めまい、悪心、嘔おう吐、傾眠、振顫せん、知覚異常、眼の刺激症状、上気道刺激症状、皮膚又は粘膜の異常等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査

五 皮膚炎等の皮膚所見の有無の検査

六 尿中のトリクロロ酢酸又は総三塩化物の量の測定

七 血清グルタミツクオキサロアセチツクトランスアミナーゼ（GOT）、血清グルタミツクピルビツクトランスアミナーゼ（GPT）及び血清ガンマーグルタミルトランスぺプチダーゼ（γ-GTP）の検査

八 尿中の潜血検査

<別表 4>

二 医師が必要と認める場合は、尿沈渣さ検鏡の検査、尿沈渣さのパパニコラ法による細胞診の検査、膀胱鏡検査、腹部の超音波による検査、尿路造影検査等の画像検査、神経学的検査、肝機能検査（血清グルタミツクオキサロアセチツクトランスアミナーゼ（GOT）、血清グルタミツクピルビツクトランスアミナーゼ（GPT）及び血清ガンマーグルタミルトランスぺプチダーゼ（γ-GTP）の検査を除く。）又は腎機能検査

ア. 新たな標的健康影響の知見の検討

今回の文献調査において、膀胱がんに係るメタアナリシスの知見が得られており、膀胱がんのリスクが認められたが労働者への曝露量は不明であり、また他の未知の溶剤曝露による膀胱がんのリスクの影響も否定できないため、ヒトでの発がん性の証拠は限定的であると考えら

れると報告している。また、後ろ向きコホート研究で乳がんリスクとの関連性が示されているが、この研究でもばく露量は不明であることや、職場等における他の乳がんリスクの交絡を必ずしも除去できていないと考えられる。

イ. 遅発性疾病・早期健康影響に係る検討

本物質で想定されている遅発性疾病は、ヒトの知見に基づく膀胱がんおよび動物実験での肝細胞がん、単核球性白血病である。このうち、肝細胞がんについては低用量群から高頻度の発症が報告されている。

早期健康影響指標については、本物質では皮膚および眼刺激性で GHS 区分 2 の範囲であり、またヒトへの反復ばく露において 10～15ppm での腎障害（尿細管障害）が報告されている。

E. 結論

以上のことより、腎尿細管障害に係る検査項目を一次健診に追加をすることについて検討が望ましい。また、腎障害および皮膚刺激症状による自覚症状ともに早期健康影響とした一次健康診断項目を引き続き実施することが望ましいが、動物試験において比較的低濃度のばく露による発がんが認められており、非発がん性の標的影響の評価のみでは遅発性疾病の予防に資することは困難と考えられることから、尿中代謝物による生物学的モニタリングを引き続き一次健康診断項目として実施することが望ましい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 引用文献一覧

Anttila A, Pukkala E, Sallmen M, Hernberg S, Hemminki K. Cancer incidence among Finnish workers exposed to halogenated hydrocarbons. *J Occup Med* 37: 797-806,

1995.

Berman E, Schlicht M, Moser VC, MacPhail RC. A multidisciplinary approach to toxicological screening. 1. Systemic toxicity. *J Toxicol Environ ealth* 45: 127-143, 1995.

Blair A, Atewart PA, Tolbert PR, Grauman D, Moran FX, Vaught j, Rayner J. Cancer and other causes of death among a cohort of a dry cleaners. *Br J ind Med* 47: 162-168, 1990.

Brodkin CA, Daniell W, Checkoway H, Echeverria D, Johnson J, Wang K, Sohaey R, Green D, Redlich C, Gretch D, Rosenstock L. Hepatic ultrasonic changes in workers exposed to perchloroethylene. *Occup Environ Med* 52: 679-685, 1995

Cai SI, Huang MY, Chen Z, Lie YT, Jin C, Watanabe T, Nakatsuka H, Seiji K, Inoue O, Ikeda M. Subjective symptom increase among dry-cleaning workers exposed to tetrachloroethylene vapor. *Ind Health* 29: 111-121, 1991.

Carpenter CP. The chronic toxicity of tetrachloroethylene. *J Ind Hyg Toxicol* 19: 323-336, 1937.

Costa AK, Ivanetich KM. Tetrachloroethylene metabolism by the hepatic microsomal cytochrome P-450 system. *Biochem Pharmacol* 29: 2863-2869, 1980.

Dekant W, Metzler M, Henschler D. Identification of S-1,2,2-trichlorovinyl-N-acetylcysteine as a urinary metabolite of tetrachloroethylene: bioactivation through glutathione conjugation as a possible explanation of its nephrocarcinogenicity. *J Biochem Toxicol* 1: 57-72, 1986.

Franchini I, Cavatorta A, Falzoi S, Lucertini S, Mutti A. Early indicators of renal damage in workers exposed to organic solvents. *Int Arch Occup Environ Health* 52: 1-9, 1983.

Green T, Odum J, Nash JA, Foster JR. Perchloroethylene-induced rat kidney tumors: an investigation of the mechanisms

- involved and their relevance to humans. *Toxicol Appl Pharmacol* 103: 77-89, 1990.
- Guengerich FP, Macdonald TL. Chemical mechanisms of catalysis by cytochrome P-450: a unified view. *Arch Chem Res* 17: 9-16, 1984.
- Haetmann A, Speit G. Genotoxic effects of chemicals in the single cell gel (SCG) test with human blood cells in relation to the induction of sister-chromatid exchanges (SCE). *Mut Res* 346: 49-56, 1995.
- 久永直見、城内博、兪小忠、小川康恭、毛利一平、上島通浩、市原 学、柴田英治、竹内康浩. トリクロロエチレンおよびテトラクロロエチレンに曝露された労働者に発生する急性肝炎を伴うスチーブンス・ジョンソン症候群. *産衛誌* 44: 33-49, 2002
- IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol 63 Dry cleaning, some chlorinated solvents and other industrial chemicals, IARC 1995
- Ikeda M, Koizumi A, Watanabe T, Endo A, Sato K. Cytogenetic and cytokinetic investigations on lymphocytes from workers occupationally exposed to tetrachloroethylene. *Toxicol Lett* 5: 251-256, 1980.
- Lash LH, Qian W, Putt DA, Desai K, Elfarra AA, Sicuri AR, Parker JC. Glutathione conjugation of perchloroethylene in rats and mice in vitro: sex-, species-, and tissue-dependent differences. *Toxicol Appl Pharmacol* 150: 45-57, 1998.
- Lauwerys R, Herbrand J, Buchet JP, Bernard A, gaussin J. Health surveillance of workers exposed to tetrachloroethylene in dry-cleaning shops. *Int Arch Environ Health* 52: 69-77, 1983.
- Mattsson JL, Albee RR, Yano BL, Bradley GJ, Spencer PJ. Neurotoxicologic examination of rats exposed to 1,1,2,2-tetrachloroethylene (perchloroethylene) vapor for 13 weeks. *Neurotoxicol teratol* 20: 83-9, 1998.
- Mennear J, Maronpot R, Boorman G, Rustis S, Huff J, Haseman J, McConnell R, Ragan H, Miller R. Toxicologic and carcinogenic effects of inhaled tetrachloroethylene in rats and mice. In: Chambers PL, Gehring P & Sakai F, eds. *New Concepts and developments in Toxicology*, Amsterdam, Elsevier: 201-210, 1986.
- Mutti A, Alinovi R, Bergamaschi E, Biagini C, Cavazzini S, Franchini I, Lauwerys RR, Bernard AM, Roels H, Gelpi E, Rosello J, Ramis I, Price RG, Taylor SA, De Broe M, Nyts GD, Stolte H, Fels LM, Herbort C. Nephropathies and exposed to perchloroethylene in dry-cleaners. *Lancet* 340: 189-193, 1992.
- Narotsky MG, Kavlock RJ. A multidisciplinary approach to toxicological screening: II. Developmental toxicity. *J Toxicol Environ Health* 45: 145-171, 1995.
- Olsen J, Hemminki K, Ahlborg G, Bjerkedal T, Kyyronen P, Taskinen H, Lindholm ML, Heinonen OP, Brandt L, Kolstad H, Halvorsen BA, Egeaas J. Low birth-weight, congenital malformations, and spontaneous abortions among dry-cleaning workers in Scandinavia. *Scand J Work Environ Health* 16: 163-168, 1990.
- 大前和幸、長野嘉介、花岡知之 テトラクロロエチレンのレビュー 環境庁大気保全局有機塩素化合物対策検討会 (2003)
- Pruul PK. The effects of tetrachloroethylene on the genetic system of dry cleaning workers (in Russian). *Gig Sanit* 3: 23-24, 1992.
- 労働省. クロロホルムによる健康障害を予防するための指針及びテトラクロロエチレン (別名パークロルエチレン) による健康障害を予防するための指針について. 平成 7 年度労働省基発 569 号
- Ruder AM, Ward EM, Brown DP. Cancer mortality in female and male drycleaning workers. *J Occup Med* 36: 867-874, 1994.
- Saillenfait AM, Langonne I, Sabate JP.

- Developmental toxicity of trichloroethylene, tetrachloroethylene and four of their metabolites in rat whole embryo culture. *Arch Toxicol* 70: 71-82, 1995.
- Seeber A. Neurobehavioral toxicity of long-term exposure to tetrachloroethylene. *Neurotoxicol Teratol* 11: 579-583, 1989.
- Spirtas R, Stewart PA, Lee JS, Morano DR, Forbes CD, Grauman DJ, Pettigrew HM, Blair A, Hoover RN, Cohen JL. Reproductive cohort mortality study of workers at an aircraft maintenance facility. I. Epidemiological results. *Br J Ind Med* 48: 515-530, 1991.
- Stewart RD. Effects of perchloroethylene/drug interaction on behavior and neurological function. DHES(NIOSH) Pub. No. 77-191; NTIS Pub. No. PB 83-174-607. National Technical Information Service, Springfield, VA, 1977.
- Stewart RD, Beratta ED, Dodd HC, Torkelson TR. Experimental human exposure to tetrachloroethylene. *Arch Environ Health* 20: 224-229, 1970.
- テトラクロロエチレンに係る環境基準専門委員会報告 中央環境審議会大気部会環境基準専門委員会 1996
- テトラクロロエチレン 許容濃度提案理由書増補版 88-91、1994-2000
- U.S.NCI. Bioassay of tetrachloroethylene for possible carcinogenicity (CAS No. 127-18-4)(Tech Tes Ser No. 13). Bethesda, MD. 1977.
- U.S. NTP. Toxicology and carcinogenesis studies of tetrachloroethylene (perchloroethylene)(CAS No. 127-18-4) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies)(Tech Res Ser No. 311). Research Triangle Park, NC. 1986
- Volkel W, Friedewald M, Lederer E, Pahler A, Parker J, デカン tW. Biotransformation of perchloroethylene: dose – dependent excretion of trichloroacetic acid, dichloroacetic acid, and N – acetyl – S – (trichlorovinyl) – L – cysteine in rats and humans after inhalation. *Toxicol Appl Pharmacol* 153:20-27, 1998.
- Von Muzer M, Heder K. result of the occupational medicine and technical inspection of dry-cleaning establishment (in German). *Zbl Arbeitsmed* 22: 133-138, 1972
- Warren DA, Reigle TG, Muralidhara S, Dallas CE. Schedule-controlled operant behavior of rats following oral administration of perchloroethylene: time course and relationship to blood and brain solvent levels. *J Toxicol Environ Health* 47:345-362, 1996
- *1) Callahan CL, Stewart PA, Blair A, Purdue MP. Extended Mortality Follow-up of a Cohort of Dry Cleaners. *Epidemiology*. 2019 Mar;30(2):285-290. doi: 10.1097/EDE.0000000000000951. PMID: 30721169; PMCID: PMC10402463.
- *2) Vlaanderen J, Straif K, Ruder A, et al. Tetrachloroethylene exposure and bladder cancer risk: a meta-analysis of dry-cleaning-worker studies. *Environ Health Perspect* 2014;122(7):661-666. doi: 10.1289/ehp.1307055.
- *3) Lipworth L, Sonderman JS, Mumma MT, et al. 2011. Cancer mortality among aircraft manufacturing workers: an extended follow-up. *J Occup Environ Med* 2011;53:992-1007. doi: 10.1097/JOM.0b013e31822e0940
- *4) Pesch B, Haerting J, Ranft U et al.; MURC Study Group. Occupational risk factors for urothelial carcinoma: agent-specific results from a case-control study in Germany. MURC Study Group. Multicenter urothelial 536 and renal cancer study. *Int J Epidemiol* 2000;29: 238-247. doi:10.1093/ije/29.2.238
- *5) Christensen KY, Vizcaya D, Richardson H, Aronson K, Siemiatycki J. Risk of selected cancers due to occupational exposure to

chlorinated solvents in a case-control study in Montreal. *J Occup Environ Med* 2013;55:198-208.

doi: 10.1097/JOM.0b013e3182728eab

*6)Chuang YS, Lee CY, Lin PC, Pan CH, Hsieh HM, Wu CF, Wu MT. Breast cancer incidence in a national cohort of female

workers exposed to special health hazards in Taiwan: a retrospective case-cohort study of ~ 300,000 occupational records spanning 20 years. *Int Arch Occup Environ Health*. 2022 Dec;95(10):1979-1993. doi: 10.1007/s00420-022-01897-x. Epub 2022 Jun 30. PMID: 35771278.

令和6年度 労災疾病臨床研究補助金事業
遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングの方法に関する調査研究
(220101)

1. 個別化学物質の遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングに関する文献調査

26) トリクロロエチレン

分担研究者

山本 健也 労働安全衛生総合研究所
化学物質情報管理研究センター

本研究では先行調査結果を踏まえて、トリクロロエチレンに関する新たな知見を整理した。今回の文献調査において、腎臓がん、悪性リンパ腫、肝臓がんにかかるメタアナリシスの知見得られ、本物質と腎臓がんの強固な関連が報告されている。非ホジキンリンパ腫については腎臓がん に比してその関連の強固性は不確実ではあるが、要約相対リスクが有意な結果を示している。また、本物質による過敏症候群（TRI-HS）に係る知見が新たに得られており、TRIのヒト神経系への影響に関する LOAEL25～50ppm（135～270mg/m³）に対して、TRI-HS 罹患者の尿中代謝物濃度の平均値 50 mg/l からの推定されるばく露量が 25ppm と推算されている。また、尿中代謝物（TCA）>15 mg/l 群では OR が 30 近くになることが報告されている。本物質で想定されている遅発性疾病は、ヒトの知見に基づく腎臓がん、および非ホジキンリンパ腫、肝細胞がんである。

早期健康影響指標については、本物質では皮膚および眼刺激性で GHS 区分 2 の範囲であり、またヒトへの単回ばく露において 50ppm で軽度の刺激症状および軽度の中樞神経症状・神経行動異常が発生している。

以上のことより、ヒトの発がん（腎臓がん）の知見が明確であることから、腎臓がんに係るスクリーニング項目を一次健康診断で実施することが望ましい。また、過剰なばく露が疑われる場合においては非ホジキンリンパ腫、肝細胞がんに係るスクリーニング項目を二次健康診断で実施することが望ましい。なお、皮膚の自覚症状が比較的低濃度のばく露で発症する可能性が報告されていることから、皮膚の所見を早期健康影響とした一次健康診断項目を引き続き実施することが望ましいが、遺伝子型等ヒト側の要因の関与の可能性もあることから、生物学的モニタリングを含む個人ばく露濃度測定等のばく露の評価を合わせて実施することが推奨される。

A:研究目的

トリクロロエチレンは金属機械部品などの脱樹脂洗浄、フロンガス製造、溶剤（生ゴム、塗料、油脂、ピッチ）、羊毛の脱脂洗浄 皮革・膠着剤の洗剤、繊維工業、抽出剤（香料）、繊維素エーテルの混合として用いられる。本研究では先行調査結果（B-（1））を踏まえてテトラクロロエチレンに関する新たな知見の整理を行った。

B:研究方法

（1）2002 年以前の文献情報については、「中央労働災害防止協会 労働衛生調査分析センター 特殊健康診断に係る調査研究事業 個別物質の検討報告書（平成 16 年度報告書）. 別冊. 1-06 トリクロロエチレン.平成 17 年 3 月.」を引用の上、その後の知見について加筆した。

（2）2002 年以降の文献情報については、下記の情報を第二次資料とし、第一次資料を選択、入手した。

- ・食品安全委員会水道水評価書（2010）
- ・IARC vol.106(2014)
- ・日本産業衛生学会許容濃度提案理由書（2014）
- ・ATSDR（2019）

（3）National Library of Medicine、PubMed で検索式「79-01-6 [rn] AND (epidemiology OR toxicology OR carcinogen) NOT (measurement method OR determination method OR synthesis OR GC OR GC-MS OR food)」を用い、先行調査が実施された 2018 年以降に発表されたものに絞り込み、特に健診項目への採用が望まれる健康影響（新たな有害性や新たなスクリーニングなど）やヒトの研究でばく露の情報等が含まれているものに関する文献の有無および内容について検討した。

C. 研究結果

2. 対象物質名称

名称：トリクロロエチレン

別 名：Trichloroethylene 1,1,2-trichloroethylene Trichloroethene

Ethylene trichloride

化 学 式：C₂HCl₃/ ClCH = CCl₂

分 子 量：131.40

CAS 番号：79-01-6

3. 物理化学的性質

性状 特徴的な臭気のある、無色の液体

沸点(°C) 87.0

融点(°C) -73

比重（水=1） 1.5

密度（g/cm³）

水への溶解度(g/100mℓ) 0.1

（温度条件 20°C）

蒸気圧（kPa） 7.8（20°C）

相対蒸気密度（空気=1） 4.5

20°Cでの蒸気/空気混合気体の相対密度（空気=1） 1.3

引火点(°C C.C.)

発火温度（°C） 410

爆発限界（vol%空気中） 8~10.5

LogPow(オクタノール/水分係数) 2.42

3. GHS 政府分類

急性毒性（経口） 区分に該当しない

急性毒性（経皮） 区分に該当しない

急性毒性（吸入：ガス）

区分に該当しない
（分類対象外）

急性毒性（吸入：蒸気） 区分 4

急性毒性（吸入：粉塵、ミスト）
分類できない

皮膚腐食性/刺激性 区分 2

眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性
区分 2A

呼吸器感作性 区分に該当しない

皮膚感作性 区分 1

生殖細胞変異原性 区分 2

発がん性 区分 1A

生殖毒性 区分 2

特定標的臓器毒性（単回暴露）

区分 1（中枢神経系）、
区分 3（気道刺激性、
麻酔作用）

特定標的臓器毒性（反復暴露）

区分 1（中枢神経系、

肝臓)

誤えん有害性

分類できない

4. 用途

ドライクリーニング溶剤 フロンガス製造
原毛洗浄 溶剤 (医薬品、香料、ゴム、塗
料) セルロースエステル及びエーテルの
混合物溶剤 金属機械部品などの脱油脂洗
浄

5. 急性毒性

急性曝露では中枢神経に対する抑制作用が強く、高濃度の蒸気を吸入した場合意識を失う。最も著明な急性毒性症状は、麻酔作用であり、以前は麻酔剤としても使用されていた。死亡事故が多数報告されているが、洗浄槽の清掃中に麻酔作用により意識を失い、死亡に至ったものが多い。ラットでは 6400ppm、6 分又は 3000ppm、30 分で中枢神経系の抑制を受ける。ヒトでは 3000ppm、約 10 分の曝露で意識を喪失する (Longley and Jones, 1963; 中島ら、1980)。

高濃度の急性曝露により心室細動や不整脈が発生したケースも報告されている (中島ら、1987)。

麻酔作用を起こす程の高濃度曝露により肝臓障害も発生するが、純粋のトリクロロエチレン曝露では比較的軽度と推察される。脂溶性が強く、皮膚の脂質を溶解するため、皮膚障害性がある。時には化学火傷を引き起こす (中島ら、1987)。皮膚からも吸収されるが、全身的に悪影響がでる程多くは吸収されない (Stewart and Dodd, 1964; Sato and Nakajima, 1978)。

被曝の直前または直後にアルコールを飲むと、顔や腕に発赤が現れることもある (degreaser's flush) (Steward et al., 1974)。

6. 亜急性毒性

トリクロロエチレンの亜急性曝露による中毒として注目されるのは、肝障害を伴った重症の皮膚障害で、死亡例も報告されている。これまで報告された患者の平均年齢は約 30 歳で、比較的若い年齢層に発生しているが、性差は認められない。多くの場合トリクロロエチレン使用開始から約 1 ヶ月

の短期間に発生し、肝障害、黄疸、肝腫大 (あるいは肝脾腫大) を伴っていることが特徴である。多くの場合、薬物の使用歴やヘルペス感染歴はみられない。TRI 曝露濃度は調査されていない症例が多いが、調査された症例においては 9ppm 未満から 800ppm であった。重症例では、結膜や口腔粘膜の障害も見られ、このような症例は、Stevens-Johnson 症候群と診断されている。最近中国で多発しており、140 名もの患者が報告されている。しかし、TRI によるこれらの疾病の発症機構は不明である (後で詳細な報告あり)。

7. 慢性毒性

多発神経炎、三叉神経炎、腸管囊腫様気腫症等が主な慢性毒性である。多発神経炎、三叉神経炎に関しては、事例報告が多い。前者は比較的高濃度-短時間曝露の反復により発生しているのが特徴である (中島ら、1988)。

腸管囊腫様気腫症は日本での症例報告・調査報告が圧倒的に多いが、諸外国では報告されていない。自覚的には腹部膨満感とトマトジュース状の血便である。内視鏡で腸管壁内にガスを満たした大小不同の表面平滑の隆起 (囊腫) が認められる (Yamaguchi et al., 1985)。Yamaguchi らは患者-対照研究を行い、トリクロロエチレン曝露のオッズ比が 144 であったと報告し、職業的トリクロロエチレン曝露と腸管囊腫様気腫症の発生の間に高い関連性を認めている。一方、Sato ら (1987) は 1979 年から 1983 年の 5 年間に日本で報告された 66 例の、腸管囊腫様気腫症について、その発生と職業との関連性を検討した。職業に関する情報が 37 名の患者から得られた。このうち 21 例が原発性腸管囊腫様気腫症、16 例が続発性腸管囊腫様気腫症であった。前者の気腫の発生部位は大腸 (20/21, 95.2%)、特に S 状結腸に多く (<14/24, 66.7%)、後者は小腸に多いという特徴があった。原発性の多くは工場労働者で、しかもそのうち 15 名 (71.4%) はトリクロロエチレンを用い

て、工業製品の洗浄作業に従事していた。続発性の患者には職業歴に特別なものは認められなかった。

8. 催奇形性、生殖毒性、

動物実験により奇形の誘発は確認されていない (Schwetz et al, 1975)。B6D2F1 マウスを用いた妊娠時のトリクロロエチレン投与実験において、生殖、母体、胎仔いずれにも有害作用は認められていない (Cosby and Dukelow, 1992)、

9. 変異原性、発がん性

9-1 変異原性

トリクロロエチレンの代謝的活性化の系では、わずかではあるが、微生物に突然変異原性が認められる。トリクロロエチレン自身には突然変異原性はないとみられている。

9-2 発がん性-肝がん

実験的にトリクロロエチレン (TRI) はマウスへの経口投与で良性、悪性肝腫瘍の有意な増加を示し (NTP, 1990)、曝露実験ではリンパ腫の増加、肝臓がん、肺腫瘍を示す (Fukuda et al, 1983)。一方、マウスでは肝がんの発生を促すという証拠は十分であるが、ラットでは肝がんを起こす証拠はない。

9-3 発がん性-腎がん

雄ラットでは腎細胞がん、精巣腫瘍の有意な増加が報告され (Maltoni et al, 1988)、毒性に種差が存在することが指摘されている。ヒトの細胞で TRI は姉妹染色分体交換の増加と DNA 合成の増加があるとする報告もあるが、純粋な TRI はヒト細胞で遺伝子突然変異を誘導しないと言われる (Seiji et al, 1990)。

がんと TRI の職業上曝露については、1995 年までにアメリカ、スウェーデン、フィンランド、ドイツのコホート研究が 10 数編報告されている。そのうちフィンランド、スウェーデンの 2 つの研究は、いずれも TRI の製造工程で生物学的モニタリングプログラムの一環で行われたものである (Axelson et al, 1994, Anttila et al, 1995)。観察した数

は 1670-3089 人であり、多くはないが、環境測定データとの対応が可能である。スウェーデンの研究は 1955 年～75 年に行われ、1670 人の労働者について観察した。78% (Person-Year) が尿中トリクロロ酢酸 (TCA) 濃度 0-49mg/l, 14% (Person Year) が 50-99mg/l, 8%が 100mg/l 以上のカテゴリーであった。253 人の死亡が認められ、SMR (標準化死亡比) =1.0、がんの SIR (標準化罹患率比) =1.0 で差はなかったが、肝と胆管に限ると SMR=1.4, 非ホジキンリンパ腫は SMR=1.5 であった。フィンランドの研究では 1965-83 年に 3974 人のモニタリングを実施し、そのうち、TRI 曝露者は 3089 人であった。TCA 濃度の中央値は男性で 7.8mg/l, 女性で 10mg/l であった。TRI 曝露者のうち、208 人のがん患者であり SIR=1.1 であった。その内訳は肝がん SMR=2.3, 非ホジキンリンパ腫 1.8 であった。

アメリカのユタ、アリゾナ、サンディエゴで航空機産業で金属部品の洗浄に従事した労働者について、3 つのコホート研究が行われた。観察した労働者の数は 4733～14067 人と比較的多いが、気中の環境測定や尿中代謝物濃度の測定を行っておらず、曝露評価が弱かった。コホート研究の結果はいずれも全がんの SMR は 0.8～0.9 で有意ではなかったが、肝および胆管のがんの SMR は 1.8～1.9 であった (Garabrant et al, 1988 ; Wong et al, 1990 ; Spirtas et al, 1991)。

1990 年代に行われたアメリカ (ユタ、アリゾナ)、スウェーデン、フィンランドの研究をまとめると、消化器腫瘍では、胃、大腸、直腸、膵臓に関しては有意な SMR の上昇はなかった。それぞれのコホートから計 16 人の肝がんの発生が観察された。曝露量の指標となる就業年数、尿中代謝物濃度との関係でみると、アメリカにおけるコホートでは 3 人が就業年数 10 年以下、2 人が 20 年以上であった (Wong and Morgan, 1990)。スウェーデンにおけるコホートでは 4 人発

症しているが、そのうち3人の尿中代謝物濃度はカテゴリー分けした中で最も低い濃度であった (Axelson, 1994)。フィンランドの Anttila ら (1995) の研究では5人中3人は作業年数20年以上から発症、2人は尿中 TCA 濃度が 16mg/l より高い濃度であった。非ホジキンリンパ腫は、アメリカ (ユタ)、スウェーデン、フィンランドの研究で僅かに増加していた。尿路系がんはアメリカの Spirtas ら (1991) の研究でのみ膀胱がんの死亡を認めた (SMR=1.4)。Henschler らによるドイツのカードボード工場のコホート研究 (1995) では5人の腎臓がんも TRI の高濃度曝露、長期間使用と関連があったと報告した。この他、数編の論文があるが詳細は省略する (Novotna et al., 1979; Blair 1980; Paddle, 1983; Shindell and Ulrich, 1985; Dubrow and Gute, 1987)。このように、疫学研究から、TRI 曝露による肝、非ホジキンリンパ腫、胆管、腎臓がんの可能性が示唆されが、曝露量との関連性は必ずしも十分に調査が行われていないため、これらの関連性を肯定するには至っていない。このような中、1995 年、IARC は、TRI のヒトに対する発がん性の報告は「不十分で限定的」であるが、実験動物では十分な証拠があるとして、発がん性分類を

Group 3 から Group 2A (人に対しておそらく発がん性あり) に変更した (IARC, 1995)。しかし、これに対し当時、IARC の見解を疑問視する論文も (Weiss, 1996; McLaughlin and Bolt, 1997) 発表された。一方、日本産業衛生学会の許容濃度委員会では、現在発がん分類を Group 2B としている。しかし、最近、人に対する発がん性については、特に腎細胞がんの分子生物学的な研究で、興味深い報告が出ている。

腎細胞がんの発がんリスク評価の問題について発端になったのは、Henschler ら (1995) によるドイツのカードボード工場で実施された後ろ向き研究である。1955-1975 年に1年以上 TRI を使用した作業員 169 人、対照として同じ工場の労働者 190 人を観察した。結果は TRI 作業員で腎臓がんが5人発生し (4人・腎細胞がん、1人・腎盂の尿路がん)、SIR は一般集団 (がん登録を使用) に比べて曝露群、対照群ともに有意に増加していた。TRI 曝露作業員の34年の観察期間中の全死亡は50人で、そのうち悪性腫瘍死亡の SMR は 1.01 であったが、15人中2名は腎がんによる死亡で、その SMR は 3.28 であった。一方、対照群の全死亡は52人、悪性腫瘍死亡は15人で SMR は 1.16 であったが、腎がんは0人であった。

表1 Retrospective cohort studies on the association between occupational exposure to trichloroethylene (TRI) and selected cancer sites

Study (ref.) Year	Population and selection criteria	No. of subjects	All cancer		Liver and biliary tract		Liver only		Biliary tract only		Non- Hodgkin's lymphoma		Kidney	
			Obs	SMR	Obs	SMR	Obs	SMR	Obs	SMR	Obs	SMR	Obs	SMR
Carabrant <i>et al</i> / 1988	TRI in aircraft manufacture, USA, 1958-82, retrospective cohort, mortality	14,067	453	0.8	8	0.9	NR	-	NR	-	13	0.8	-	-
Wong & Morgan 1990	TRI in aircraft manufacture, USA, 1958-87, retrospective cohort, mortality	4,733	484	0.7	5	1.8	NR	-	NR	-	3	1.1	3	0.9
Spirtas <i>et al</i> / 1991	TRI in aircraft maintenance, USA, 1953-82, retrospective cohort, mortality	7,282	281	0.9	10	1.9	2	1.1	8	2.2	14	1.3	8	1.1
Axelsson <i>et al</i> / 1994	TRI, biological monitoring, Sweden, 1958-87, retrospective cohort, incidence	1,670	107	1.0	4	1.4	NR	-	NR	-	5	1.5	6	1.2
Anttila <i>et al</i> / 1995a,b	TRI, biological monitoring, Finland, 1967-92, retrospective cohort, incidence	3,089	208	1.1	9	1.9	5	2.3	4	1.6	8	1.8	6	0.9
Henschler <i>et al</i> / 1995	TRI in cardboard factory, Germany, 1992, retrospective cohort, mortality	359	16	1.0	NR	-	NR	-	NR	-	NR	-	2	3.3
Morgan <i>et al</i> / 1998	TRI in aircraft manufacture, USA 1950-1993, retrospective cohort, mortality	20,508	1,100	0.9	20	0.8	NR	-	NR	-	NR	-	32	1.1
Blair <i>et al</i> / 1998	TRI in aircraft maintenance, USA 1952-1990, retrospective cohort, mortality	14,457	1,048	1.0	27	1.1	7	1.2	NR	-	49	1.1	30	1.2

Obs: observed, SMR: standardized mortality ratio

この研究の特徴はがんによる死亡率とともに罹患率を用いている点である。この少人数の研究では腎がんによる死亡は少ないが、腎がんの発生は5人、観察終了後の2人を入れると7人が腎がんと診断された。腎がん5人のSIRは一般対照としてデンマークがん登録を使用した場合、7.97 (95%信頼区間: 2.59-18.59) で、腎がん発生との間に関係があるといえる。Henschlerらは他のコホート研究では曝露濃度が低く、観察期間が短い(13年)、観察終了時の労働者の年齢の若さ、いわゆる「healthy worker effects(健康な労働者影響)、一般に大規模なスケールの事業所の従業員のほうが一般集団よりむしろ健康で種々の疫学研究で産業現場での健康障害の影響がでづらいこと」などの理由でこれまで有意の関係がみられなかったのだと考察している。

これに対し、Bloemenら(1995)は、上記の論文に、「letter to the editor」の形での研究の方法論的欠点を指摘している。すなわち、1) 他の研究では用いていないがん罹患率(morbidity)を使用している。2) 職域で見つかった腎臓がんのクラスターを背景に研究が行われた。3) TRIの曝露評価については聞き取りによって曝露評価をしており、空気中の曝露濃度や、生物学的モニタリングをしていないので主観的である。TRIの曝露はカードボード工場では3カ所あり、平均25-70ppm、最大で75-370ppmの曝露と推定される。腎細胞がん4人のうち3人は低濃度曝露下での作業であった。4) 観察期間(追跡期間)は他の大きいコホート研究(24年から29年)に比べて僅かに長い36年。5) TRIが腎がん原物質であるというメカニズムが十分に説明されていない。人ではTRI代謝のグルタチオン経路は関わりが低く、酸化活性とグルタチオン活性の比は0.001であるので、腎細胞がんの過剰発生を説明するものではなく、TRI曝露と腎がんの誘発について十分な解釈はできない。6) 結論としてカードボード作業コホートでの腎がんTRI曝露の因果関

係を支持できないとしている。

このように議論があったところで、McLaughlinら(1997)は、改めて「TRI及びパークロロエチレン曝露と腎細胞がんについて」の総説で、TRI曝露とがんの関係についての7つの研究を整理し、Henschlerらの研究以外の6つの研究では、腎臓がんのリスクとの関連は認められていないと結論している。すなわち、Spirtasら(1991)の31年間に及ぶ長期間の追跡が行われた研究からは、TRIと腎臓がんの間には関連が認められなかった。北欧の2つの研究ではTRI代謝物の生物学的モニタリングを行い、追跡期間も30年、26年と長かったが腎がんは認められなかった(Axelsson et al., 1994; Anttila et al., 1995)。アメリカのShindell and Ulrich (1985)、Garabrantら(1988)、Wong & Morganの研究(1990)でも、腎臓がんのリスク上昇は認められていなかった。

その後、さらに、アメリカの飛行機工場作業員についての研究が追跡期間を延長して行われ、2つのコホート研究として報告されている。Morganら(1998)による研究は、1950年から1993年までアリゾナで行われた。曝露は作業の種類などにより4段階に分類した。その結果、良性呼吸器系疾患のSMRの増加があり、卵巣がんのSMRの増加が、高濃度曝露、累積曝露指数が高い女性曝露者で見られた。全がん、膀胱がん及び前立腺がんのSMRは高濃度、中程度の曝露者で、わずかに増加した。TRI曝露者のコホート研究のMeta-Analysisも行い、肝がん、前立腺がん、腎臓がん、膀胱がん、非ホジキンリンパ腫とTRI曝露との間に関連は認められなかった(Morgan, 1998)。また、Blairら(1998)は、TRI曝露を受けた航空機修理工の死亡率とがん罹患率の長期追跡調査をアメリカ空軍基地の14,457人に対して1982年まで実施した。この研究はさらに1990年まで延長して行なわれた。1982年までに死亡率の過剰が認められたのは、骨髄腫、喘息、非ホジキンリ

ンパ腫、肝がん、骨髄腫、乳がんであり、この結果は観察期間を延長しても変わらなかった。1990 年までに死亡した 5,727 人についてユタ州の一般コホートの死亡率およびがん罹患率との比較を行ったが、TRI 曝露とがんの関連は支持できなかった。理由は有意な用量-反応関係が見られず、男女間での矛盾があったことである。しかし、実験的研究（生物学的理由）から、非ホジキンリンパ腫、骨髄腫、乳がんは注意を喚起する必要があるとしている。

同年、ドイツの症例-対照研究および、その一部を使つての分子生物学的研究から、TRI と腎がんの関係がより明瞭にされた。まず、Vamvakas ら（1998）により 58 人の腎細胞がんの患者について病院ベースの患者-対照研究が行われた。腎がんのリスク要因である年齢、肥満、高血圧、喫煙、利尿剤等の交絡要因をマッチさせた対照群 84 人をがん患者と同一病院の救急病棟の患者から選択した。この研究では気中濃度測定、生物学的モニタリングが実施されていないが、曝露濃度を想定して 3 段階に分類した。がん患者のうち 19 人は TRI を使用しており、作業場は室温 30-50°C で換気が悪く、許容濃度の 50ppm は超えていたと推定されている。即ち、TRI 曝露と腎細胞がんは強

われる患者は 2 名であった。結論として高濃度、長期間 TRI 曝露は腎がんの発病に関連しているとした。同じグループにより、発がんの機序についても研究された。Bruning ら（1997）による「TRI 曝露による腎細胞がんと VHL(von Hippel-Lindau)がん抑制遺伝子の体細胞突然変異との関連」の研究では、ドイツのカードボード工場の 23 人の職業上高濃度 TRI 曝露を受けた患者の腫瘍組織で VHL がん抑制遺伝子の体細胞突然変異の分析を行ったところ全員に VHL 遺伝子の SSCP 異常がみられた。Exon 1 の変異は 30%、exon2 は 44%、exon3 は 26% であった。これは VHL タンパクの機能変化を伴う遺伝子の突然変異と考えられた。この結果、VHL がん抑制遺伝子は TRI に誘導されるがんでは標的となり、敏感であることを示すとされる。

高濃度 TRI 曝露は、肝臓及び腎臓の機能不全を生じ、繰り返し曝露は、神経毒性、造血毒性及び腎毒性を生じる可能性があることが指摘されている（Kaneko et al, 1998）。近位尿細管の障害による尿中へのマーカーたんぱくの排泄（ $\alpha 1$ および $\beta 2$ マイクログロブリン、 β NAG ほか分子量 3 万から 5 万のもの）が認められ、高濃度の TRI 曝露では、腎尿細管の障害とともに腎の腫瘍を

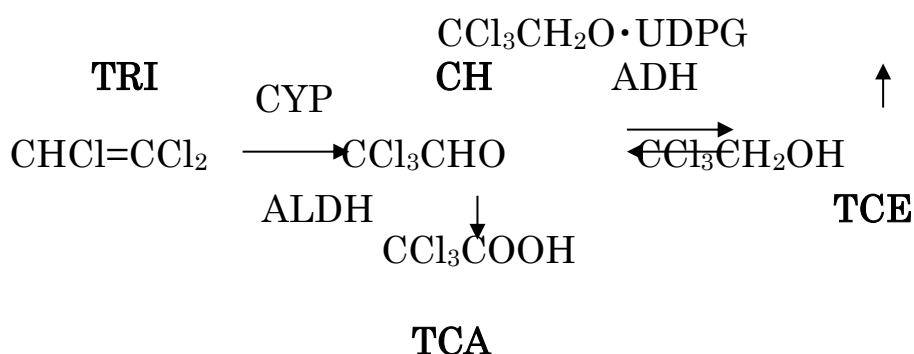


図1 シトクロム P 450 による TRI の代謝経路 (Nakajima, 1997)

TRI, trichloroethylene; CH, chloral hydrate; TCE, trichloroethanol;
TCA, trichloroacetic acid; CYP, cytochrome P450; ADH,
alcohol dehydrogenase; ALDH, aldehyde dehydrogenase

い関連を示した。テトラクロロエチレンと腎がんとの関連も調べたが、関連すると思

起こす実験データもある (Maltoni et al., 1988)。ラットでは、雄ラットのみ腎臓の

腫瘍がみられ、マウスでは認められない。この腎がんの発現には、実験データ、疫学データのいずれも、TRI の代謝で、メルカプツール酸生成の経路での代謝物 DCVC (dichlorovinyl-cysteine) の形成が関与しているといわれる。

10. 代謝

トリクロロエチレン (TRI) の多くの毒性はその生体内における代謝的活性化による。代謝は 2 つに大別され、一つはシトクロム P450 (CYP) の触媒作用によるもので、肝が主な代謝臓器となる。今ひとつはグルタチオン (GSH) 抱合によるものであり、これは肝のみならず腎でも行われる。

トリクロロエチレン (TCE) への曝露の可能性が高い研究に焦点を当てたメタアナリシスを実施し、TCE 曝露と腎がん、肝がん、非ホジキンリンパ腫 (NHL) との関連性に関する証拠の定量的評価の結果、TCE と 3 つの対象がんに関する 24 件のコホート研究とケースコントロール研究を特定した系統的レビューで TCE 曝露と腎がんについて、ランダム効果モデルからの要約相対リスク (RRm) 推定値は 1.27 (95% CI : 1.13, 1.43) で、最高曝露群ではより高い RRm (1.58, 95% CI : 1.28, 1.96) が得られた。当研究の結果は TCE 曝露と腎がんとの間の因果関係を示す強い証拠を提供している*1)。

9-3. 発がん性 (腎臓がん以外)

北欧 3 か国の TRI 曝露労働者 5,553 人のコホートの統合解析において、原発性肝がん (標準化罹患 322 産衛誌 64 巻, 2022 比 1.93, 95% 信頼区間 1.19-2.95), 子宮頸がん (2.31, 1.32-3.75) の標準化罹患比の上昇が見られた。その内、子宮頸がんについては、初回の尿中 TCA 濃度が < 5, 5-25, 25-50, > 50 mg/l (アルカリピリジン法での測定結果) と上昇するにつれ、ハザード率比が上昇する傾向にあり ($p = .08$), 1.54 (0.38-6.26), 2.41 (0.49-11.98), 3.28 (0.73-14.91) であった*2)。

トリクロロエチレン (TCE) への曝露の

可能性が高い研究に焦点を当てたメタアナリシスを実施し、TCE 曝露と腎がん、肝がん、非ホジキンリンパ腫 (NHL) との関連性に関する証拠の定量的評価の結果、TCE と 3 つの対象がんに関する 24 件のコホート研究とケースコントロール研究を特定した系統的レビューで TCE 曝露と非ホジキンリンパ腫 (NHL) については、全体的な曝露および最高曝露群の RRm 推定値はそれぞれ 1.23 (95% CI : 1.07, 1.42) および 1.43 (95% CI : 1.13, 1.82)、肝がんでは 1.29 (95% CI : 1.07, 1.56) および 1.28 (95% CI : 0.93, 1.77) だった。非ホジキンリンパ腫では研究の異質性、潜在的な出版バイアス、および曝露-反応関係の弱い結果が不確実性を生じさせ、肝がんでは症例数が少ないコホート研究のみが利用可能であったため限定的な結果である*2)

10-1. シトクロム P450 による代謝

図 2 に CYP による主要な TRI 代謝経路を示す。TRI は CYP により抱水クロラル (CH) 酸化的代謝される。CH はアルデヒド脱水素酵素 (ALDH) とアルコール脱水素酵素 (ADH) によりそれぞれトリクロロ酢酸 (TCA) とトリクロロエタノール (TCE) に代謝される。TCE は UDPglucuronyl-transferase により TCE グルクロン酸抱合体を形成し、尿中に主要代謝物として排泄されるが、一部は CYP により CH を経由して TCA として尿中に排泄される。CYP には多数のアイソザイムがあり、ラットやマウスでは各アイソザイムの役割が検討されている。これまでの研究で一致している点は、TRI の主な代謝酵素は CYP2E1 であるという点である (Nakajima, 1997)。

ヒトの CYP アイソザイムと TRI 代謝との関係が検討されている。Elfarra ら (1998) はマウスの発ガン性には CYP による TRI 代謝が関与しているという仮説から、マウス、ラット、ヒトの肝ミクロソームにおける TRI の酸化動態を調べ、ヒトでの TRI の発ガン性の可能性を探ってみた。白人 6 名 (男性 3 名、女 3 性名)、F344 ラット 8 匹、

B6C3F1 マウス 8 匹の肝ミクロソームを用いて、げっ歯類やヒトでの TRI の代謝物と知られる CH, TCA, TCE、ジクロロ酢酸、クロロ酢酸、グリオキシル酸、シュウ酸を定量したが、検出されたのは CH と TCE のみであった。ラットやヒトの肝で TRI の代謝の double-reciprocal plot は二相性の動態を示したが、マウス肝ではこの傾向は観察されなかった。マウスの V_{max} は雄も雌もラットより高く、マウスはラットより TRI 誘発による肝発がん性が高いことと一致していた。ヒトの V_{max} はラットより低かった。マウス、ラットでは V_{max} 値に性差が認められ、いずれも雌>雄であったが、ヒトでは性差は認められなかった。この様に、TRI の代謝速度からみた場合、ヒトはマウスより肝がんに対する感受性は低いと考えられるが、しかし 6 人中 2 人のヒト肝における V_{max}/K_m 比は雄マウス肝と同じか、あるいは大きい V_{max}/K_m 比を示しており、ヒト肝は TRI に対して毒性反応に個人差が大きいであろうと結論している。

Lipscomb らは (1997) 23 人の肝ミクロソーム分画を調製して、TRI の代謝 (k_m , V_{max}) を測定した。CYP1A1/2, CYP2B1/2, CYP2E1, CYP3A 特異的酵素活性を測定し、TRI 代謝との相関を検討した。さらに、電気泳動、Western blot でヒト肝の各種 CYP アイソザイムの発現を調べた。TRI 代謝の k_m 値には性差が認められ、男性 ($33.1 \pm 3.5 \mu M$) > 女性 ($21.9 \pm 3.5 \mu M$) であったが、 V_{max} には性差は認められなかった。TRI 代謝速度と CYP1A1/2, CYP2B1/2, CYP2E1, CYP3A 特異的酵素活性との相関を検討したところ、CYP2E1 特異的活性 (ジメチルニトロソアミン、クロロゾキサゾンの代謝速度) とは良い関連性が認められたが、CYP1A1/2 (エトキシレゾルフィン O-脱アルキル化反応), CYP3A (エリスロマイシン N-脱メチル化反応) との関連性は認められなかった。Western blot 分析から得られた CYP アイソザイムと TRI 代謝を検討したところ、CYP2E1 含有

量と良く相関していたが、CYP1A1/2 との相関性はなかった。CYP2E1, CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4 など発現しているリンパ芽球の cell line でも、そのミクロソームでの TRI の代謝は CYP2E1 蛋白と関係しており、全 TRI 代謝の 60%以上が CYP2E1 によっていた。このように、ヒトにおける TRI 代謝は CYP2E1 に強く依存しているが、個人差が大きい。CYP2E1 蛋白の発現量は肝での CH の生成に影響を与えていると考えられる。以上の結果は、ヒトの TRI 代謝は CYP2E1 に強く依存しており、CYP2E1 活性の増加が TRI の毒性に対する感受性増大させることを示唆するものである。

10-2 グルタチオンによる代謝

TRI による腎がんは Sprague-Dawley, F344, Osborne-Mendel ラットで報告されている。雄に特異的にみられ、雌では発生しない。マウスでは雌雄ともに腎がんは発生しない。この腎がんの性差、種差を解明するために、TRI の GSH を介した代謝経路の研究が行われている。

図 2 に TRI の GSH 抱合反応経路を示す (Fahring et al., 1995 ; Bruning and Bolt, 2000)。TRI は glutathione S-transferase (GST) の触媒作用によりグルタチオン (GSH) 抱合を受け、S-(1,2-dichlorovinyl)glutathione(DCVG)に代謝される。この代謝物は γ -glutamyltransferase (GGT) と dipeptidase (DP) により S-(1,2-dichlorovinyl)-L-cysteine (DCVC) を生成する。DCVC は N-acetylation により N-acetyl-S-(1,2-dichlorovinyl)-L-cystein (NAcDCVC)、あるいは β -lyase によりピルビン酸塩、アンモニアおよび活性 thiol を生成する。後者の thiol がアシル化剤となり、蛋白や DNA のアシル化が起こり、細胞毒性や変異原性を示すことから、腎毒性や腎がんとの関連において、速度論的にその生成が検討されているが、結果はすべて否定的である。

Eyre ら (1995) は 2 つの acid-labile adducts がシステイン S-抱合経路を経由した TRI 代

謝のバイオマーカーであり、これらの adducts を酸加水分解すると、酢酸とモノクロロ酢酸が得られることを明らかにした。この acid-labile adducts の生成が TRI と DCVC により誘導される細胞の複製速度の増加と関係があるか否か検討した (1995)。100、400、1000mg/kg の TRI あるいは 5、25mg/kg の DCVC を雄の F344 ラットと B6C3F1 マウスに経口的に与え、4 (DCVC) と 8 (TRI) 時間後に解剖し、肝と腎臓を採取した。DCVC を与えた場合、肝の総 acid-labile adduct はマウスよりラットの方が3倍高く、腎においてはラットよりマウスの方が7-12倍高かった。TRI 1000mg/kg から生成する総 acid-labile adduct はマウスの方がラットより多く、TRI の全体の活性化はマウスの方がラットより高かった。1、5、25mg/kg の DCVC 投与、1000mg/kg の TRI 投与に伴う肝と腎の細胞の複製を、ブロモデオキシウリジンを3日間投与したミニ浸透圧ポンプを用いて測定した。DCVC や TRI 投与に伴う acid-labile adduct はマウスの細胞複製の増加と一致していた。25mg/kg の DCVC をラットに投与した場合の細胞複製と acid-labile adduct の形成は 1 mg/kg を投与したマウスで観察されたものに等しかった。細胞の複製の増加は 1 あるいは 5mg/kg の DCVC、1000mg/kg 投与のラットでは観察されず、腎障害性も認められなかった。このようにして、システイン S-抱合による TRI の真の活性化はラットよりマウスにおいて多くみられ、これらの事実はラットとマウス間の腎の細胞複製に対する差と関係している。これらのデータに基づく、TRI による腎がんの発生に対するラットの感受性の高い原因には、他の因子が関与している可能性がある。

Lash ら (1998) は TRI の腎毒性は、性や種により感受性に違いがあり、雄ラットで特に感受性が高いことから、TRI から DCVG への代謝の性差、種差、臓器差について検討した。F344 ラット (150-300g) と B6C3F1 マウス (18-27g) をペントバルビ

タール麻酔後解剖し、肝細胞と腎皮質細胞のホモジネイト、可溶性分画、ミクロソームを分離抽出した。各分画における DCVG 生成率、GGT および GST 活性を測定した。肝の可溶性分画とミクロソーム分画において、TRI から DCVG への代謝はマウスの方がラット肝の各分画より4~8倍高く、マウス腎の各分画における DCVG 生成量是对应するラット腎の各分画のおよそ10倍であった。

雄ラット肝細胞の DCVG 生成量は雌ラット肝細胞の3倍以上であった。ラット肝の可溶性分画においては雄の DCVG 生成量は雌の約2倍であったが、ミクロソーム分画では性差は認められなかった。腎のミクロソーム分画を除けば、ラット腎における DCVG 生成量に性差は認められなかった。腎ミクロソーム分画の DCVG 生成量は雄では検出限界以下であったが、雌では腎細胞と同レベル観察された。ラット腎細胞および各分画の DCVG 生成量はラット肝細胞や各分画よりも5~20倍低かった。

肝の GGT 活性はわずかに検出されたのみであった。ラット腎の GGT 活性は、マウス腎より約20倍高く、雄ラット腎がわずかに雌ラット腎より高かった。1-chloro-2,4-dinitrobenzene を基質として測定した GST 活性も DCVG 生成率と同様な、性、種、臓器差のパターンが認められた。このように、検討した TRI 代謝物あるいは代謝酵素の動態からは雌ラットより雄ラットの方が TRI 誘発の腎毒性が強いという性差は説明できるが、ラットの方がマウスより感受性が高いという種差の説明はつけがたい。

Lash ら (1995c) は、雄の Fischer 344 ラット肝、腎単離細胞を用いて TRI の GSH による抱合反応および代謝物の細胞毒性について検討した。TRI から DCVG への代謝が単離肝細胞、腎細胞の両方で証明された。肝のミクロソームと可溶性分画における DCVG 生成の速度は同じであったが、全代謝活性は可溶性分画の方が高かった。

DCVC だけが急性肝障害性を示し、TRI, DCVG, 他の酸化的代謝物（トリクロロ酢酸、ジクロロ酢酸、抱水クロラール、トリクロロエタノール、シュウ酸）は肝障害性を持たなかった。一方、DCVC、DCVG 両方は単離腎皮質細胞の急性腎毒性を誘発した。TRI と検討したトリクロロ酢酸、DCVG 以外の代謝物は肝や腎のミトコンドリアの機能を低下させた。肝においては DCVC は最も大きなミトコンドリア呼吸能の低下をもたらした。一方、TRI, ジクロロ酢酸、トリクロロエタノールの毒性はどちらかといえど低く、抱水クロラールは最も低い毒性を示した。これとは対比的に、腎のミトコンドリアにおいて、TRI, ジクロロ酢酸、トリクロロエタノール、抱水クロラール、DCVC は同様にミトコンドリアの機能を低下させた。これらの結果は、TRI の GSH とシトクロム P450 依存性の代謝はミトコンドリアの毒性物質を生成する一方、GSH 依存性の代謝物のみが細胞毒性を有すことを示す。

Lash ら (1999a) は人の組織からの肝臓、腎臓の cytosol、ミクロソームや肝細胞における TRI の GSH 抱合の kinetics を DCVG の生成量から評価した。単離したヒト肝細胞は時間や TRI 濃度、細胞濃度に依存した DCVG の生成を示していた。この場合、フラスコのヘッドスペースの TRI 濃度は 25-10000ppm で、これは肝細胞中の 0.011-4.4mM に相当した。DCVG 生成の最大は 500ppm TRI で認められた。肝臓や腎臓の各分画において時間、蛋白質濃度、TRI、GSH 濃度に依存した DCVG の形成が認められた。2 つの Kinetics の異なった代謝系が肝の可溶性分画、ミクロソーム分画で認められた。一方、腎においては 1 つの代謝系だけが認められた。肝臓の可溶性分画では Km 値が 333、22.7、Vmax 値が 8.77、7.27 であった。肝臓のミクロソーム分画では Km 値が 250、29.4、Vmax 値が 3.10、1.42 であった。腎臓の可溶性分画、ミクロソーム分画では Km 値が 26.3、167、Vmax 値が 0.81、6.29 であった。20 人の提供者の

肝臓の可溶性分画とミクロソーム分画における DCVG の生成は、後者では 6.5 倍のバラツキがあったが、前者では 2.4 倍であった。プールした肝臓の可溶性分画とミクロソーム分画の同時培養において、NADPH の再生系の添加は DCVG 形成を阻害したが、GSH の添加は CYP による抱水クロラールの形成に影響を与えなかった。これらの結果からヒトの腎臓と肝臓両臓器が DCVG 形成に関与していることが明らかである。これは、GSH に依存した経路の初期段階が、腎臓毒性や腎発がん性の代謝物の生成に限定されないことを示している。

Lash ら (1999b) は男女のボランティアに 50, 100ppm の TRI を 4 時間曝露し、シトクロム P450 と GSH 経由の血中、尿中 TRI 代謝物を測定した。曝露前、曝露中 (50, 100 ppm, 4h) 及び曝露後の様々な時点で血液と尿を採取し、GSH、thiols、二硫化物 (disulfides)、GSH 由来の TCE 代謝物を測定し、DCVG の経時変化と性差・個体差を中心に解析した。曝露開始 30 分後から曝露終了後 1-8 時間の間では、全ての被験者で DCVG が検出され、曝露濃度と性の影響がみられた。100 ppm で曝露された男性被験者では、曝露開始 2 時間後に DCVG の血中濃度が最高値 (46.1 ± 14.2 nmol/ml, $n = 8$) となったが、同様の曝露を受けた女性被験者では最高値に達したのは男性より遅い曝露開始 4 時間後で、値も低いもの (13.4 ± 6.6 nmol/ml, $n = 8$) となった。男性の血中濃度-時間曲線下面積値 (AUC) は女性の 3.4 倍であるものの、生物学的半減期に男女差はみられなかった。個体差の分析では、遺伝的多型を示唆する様な、性差とは別の高活性群と低活性群が示された。また、100 ppm 曝露の男性被験者 1 人で、尿中に 2 種類のメルカプツール酸類 (mercapturate) N-acetyl-S-(1,2-dichlorovinyl)-L-cysteine (NAc-1,2-DCVC) 及び N-acetyl-S-(2,2-dichlorovinyl)-L-cysteine (NAc-2,2-DCVC) が検出された。グルタミン酸 (glutamate) は一般的に女性

被験者の血液中に高濃度で認められたが、システイン・シスチン (cyst(e)ine)、GSH 及びその酸化還元状態に性差はなかった。尿中 GSH には日内変動が認められたが、性や TRI 曝露レベル非依存性であった。異常の結果はヒトにおける TRI の GSH を介した代謝を示すものである。男性において同反応による代謝物 DCVG 量が女性より高値を示したことは、TCE による腎障害リスクが男性で高い可能性を示す。

Green (1997) は TRI による腎障害や腫

瘍形成における GSH 抱合反応の役割をラットで評価した。TRI の腎毒性は非常に弱いものであった。TRI を 2000mg/kg/day で 42 日間経口投与した場合でも、いくつかの生化学的指標の異常がみられたのみで、形態学的変化はなかった。NAcDCVC は、500 及び 2000mg/kg の TRI を 10 日間投与されたラットの尿中に検出されたが、投与量の 0.001-0.008% に相当するレベルであった。肝のグルタチオンによる抱合反応を in vitro の系で測定した結果は、マウス

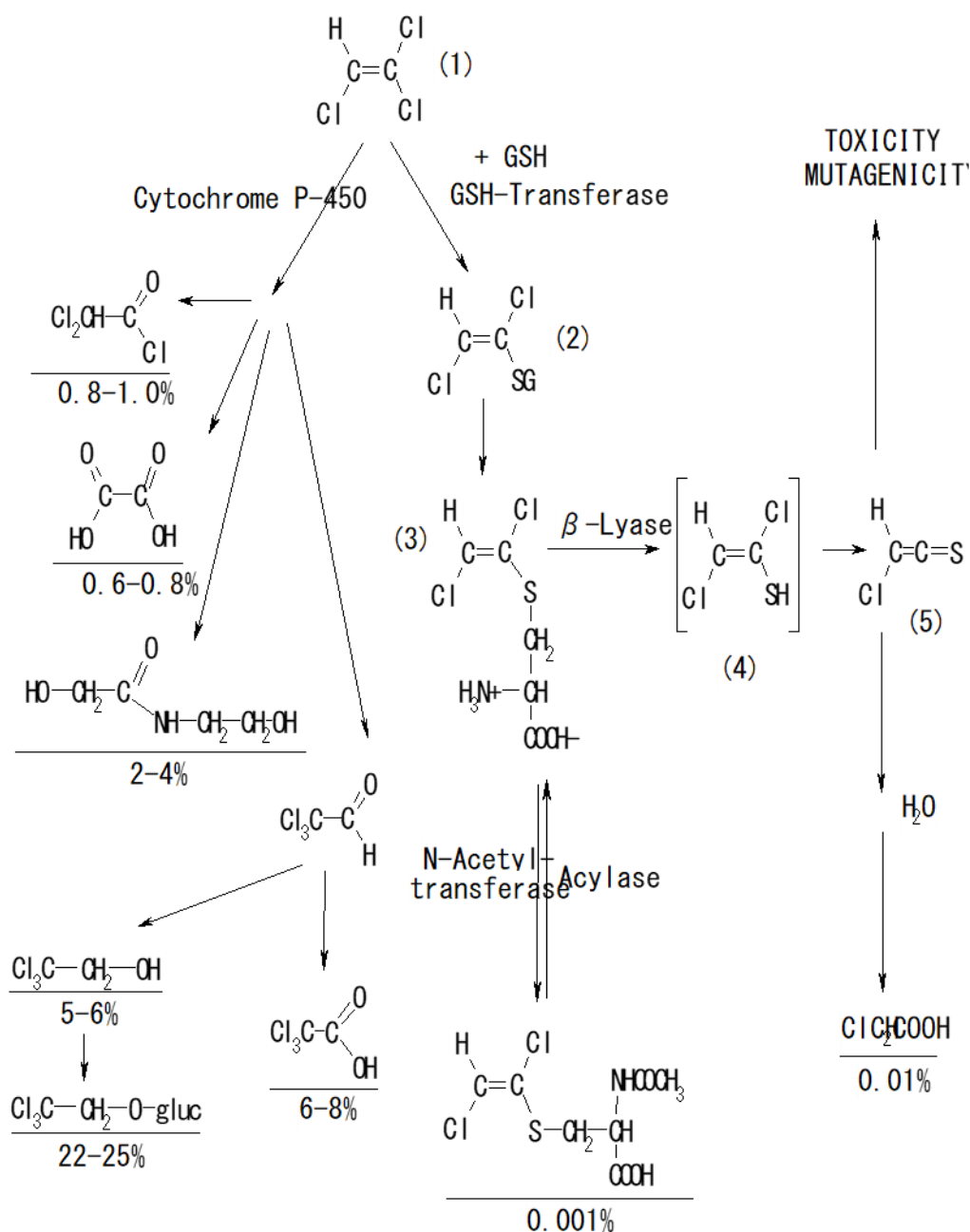


図1 トリクロロエチレンの代謝経路 代謝経路

(2.5pmol/min per mg protein)、ラット (1.6 pmol/min per mg protein)、ヒト (0.02-0.37pmol/min per mg protein) となった。腎の β -lyase と N-acetyl transferase による DCVC の代謝比較では後者による代謝が前者よりも 2 桁大きいことが示され、またラットの β -lyase はヒトよりも 11 倍高い活性を示した。DCVC 投与による腎毒性の比較では、マウスがラットよりも 5-10 倍高感受性であった。ラットにおける DCVC の無作用量 (NOEL) は 10mg/kg であったが、これは in vivo での TRI 投与後生じた量と比較すると 3 桁多い量となる。以上は、TRI が代謝されて生じる程度の量の DCVC では、ラットにおける腎臓障害や、それにひき続く腎臓腫瘍の発生を説明できないことを示す。

以上まとめると、DCVC は近位尿細管の遺伝毒性やがんの initiation に関与し、VHL がん抑制遺伝子の変位に関連していると推測されている。まずグルタチオン抱合、 γ GT および β リアーゼ活性には性差が認められ、雄ラットの方が雌ラットより有意に高い (Dekant, et al, 1986)。最近の報告では、人でも同様の現象が観察され、TRI に曝露後、DCVG レベルが女性より男性で高い (Lash et al., 1999)。一方、種差をみると、マウスの TRI から DCVG (DCVC の前駆体) への代謝活性はラットより高いので、ラットでの腎がん発生の優位性を説明できない。ラットの蟻酸の排泄率がマウスより高いことが関与している説もある (Green et al., 1998)。このメルカプツール酸生成の経路は、相対的にマイナーな経路で、TRI が飽和状態になる (高濃度曝露) 時により顕著になることもわかっている。従って、過去の高濃度で繰り返しの曝露があった時代とは異なり今日の労働環境では、TRI の腎細胞がんが引き起こされる可能性が低いことは明白である。

11. トリクロロエチレンと Stevens-Johnson 症候群

Stevens-Johnson 症候群は sulphonamides,

抗生物質, carbamazepine や phenobarbital 等の抗けいれん薬, acetylsalicylic acid や paracetamol 等の解熱鎮痛薬、albendazole や tinidazole 等の包虫駆除薬等の薬物、ウイルス、マイコプラズマ、細菌感染によって引き起こされる全身性多形紅斑を主訴とする疾患である (Bianchine et al., 1968; Southeimer et al., 1978; Nyirenda and Gill, 1977; Kikuchi and Okazaki, 1978; Claxton, 1963)。殺虫剤スプレーを使用した若い主婦 (Bhargava, 1977)、実験室で 9-bromofluorene に曝露された学生の症例 (DeFeo, 1966) も報告されている。職業的に使用されている化学物質によるこの症例は稀で、電子回路盤製造業者 4 名 (多分ホルムアルデヒド曝露によるとされている) (Nethercott et al., 1982) とトリクロロエチレン (TRI) (Phoon ら、1984; Schatter and Malnick, 1990; Bauer and Rabens, 1974; Nakayama ら、1988) によるものが報告されている。1995 年から 2000 年の間に、TRI による Stevens-Johnson 症候群を疑わせる症例 (肝炎を伴った皮膚炎) は 2 件報告されている。このように、過去においては TRI による Stevens-Johnson 症候群の報告は散発的であったが、最近中国、台湾、韓国等のアジアでの相次ぐ発生が報告され、その背景要因が注目されている (久永ら、2002)。

Bond (1996) は TRI を用いる脱脂作業に従事していた 30 歳男性の症例を報告している (表 2 の症例 7)。男性には基礎疾患はなかったが、作業開始から 1 ヶ月後に、脱力感、めまい、食欲減退、吐き気、腹痛、下痢、発熱、悪寒、乾皮症、顔面の鱗屑、かゆみを訴えはじめた。肝逸脱酵素の上昇 (1250IU)、異型リンパ球の増加も見られた。男性は degreasers' flush を呈する程度の TRI に曝露されていた。週日は 1-2 本のビールを、休日は 4-5 本のビールを飲んでいった。2 週間後、ALT は 1250IU から 717IU に低下した。肝炎ウイルス A, B, C, CMV, HIV はすべて陰性であった。TRI の使用を

再開したところ、その夜に、再び激しいかゆみをとまなう全身のびまん性紅斑が出現した。アルコールを飲まないのに、その紅斑は広がった。数日仕事を休んだが紅斑は続き、落屑した。1週間経過しても、紅斑、落屑、浮腫が続いた。ALTは517 IU/Lで、白血球は 10,100/mm³ で、うち好酸球数が27%を占めていた。

Chittasobhaktra ら (1997) は靴下製造工場 TRI を用いて洗浄作業をしていた 18 歳の女性の症例を報告している (表 2 の症例 8)。彼女には基礎疾患はなく、輸血歴もなかった。飲酒歴、薬物使用歴もなかった。仕事を開始してから約 1 ヶ月後、発熱、紅斑、強膜の黄疸が出現し、悪心、嘔吐を感じて、一般病院を受診した。患者には軽度の黄疸、肝腫大、顔、胴、四肢の紅斑と色素沈着がみられた。患者はサルモネラ感染として治療されたが、改善しなかった。その後報告者の勤務する病院に転院した。上記の症状に加え、頸部リンパ節肥大がみられた。

AST 115IU/L, ALT 56IU/L, ALP 113IU/L,

アルブミン量 38.8mg/L, 総蛋白量は 61.1mg/L であった。抗 A,B,C 肝炎ウイルス反応、ワイルフェリックス反応、ウイダール反応、メリオイド反応、抗 HIV 反応、抗核蛍光抗体反応はいずれも陰性であった。左頸部リンパ節の生検では過形成が観察された。肝生検では、慢性肝炎の病理組織と同様の肝細胞膜の肥厚、多核の巨大肝細胞の出現、多核白血球浸潤による中心葉肝細胞壊死、門脈のリンパ球浸潤などが観察された。TRI と TCA のパッチテストを行ったところ、50% の TRI でのみ陽性反応を示した。患者の肝機能は 3 ヶ月後に回復した。

表 2 は 1995 年以降に報告された TRI による全身性皮膚炎がみられた症例 2 例 (症例 7 と 8) と、1995 年以前に報告された代表例 (症例 1 から 6) を示したものである。すべての症例に共通している点は TRI 使用開始 2 週間から 1 ヶ月の間に発症している点である。1 例除き黄疸を、不明の 1 例を除き肝腫大 (あるいは肝脾腫大) を伴っている。多くの場合薬物の使用歴、ヘルペス感

表 2 TRI と全身症状を伴った皮膚炎

症例	1 ^a	2 ^a	3	4 ^b	5 ^c	6	7 ^d	8
年齢	17	17	24	39	17	21	30	18
性	F	F	M	M	F	M	M	F
業種	トランジスター製造	トランジスター製造	コンデンサー製造	金属部品製造	コンデンサー製造	印刷	金属部品製造	靴下の洗浄
職種	剥離・清拭	製品管理・清拭	機械の保守・点検・洗浄	金属混合・製品包装	機械オペレーター	脱脂洗浄	脱脂洗浄	靴下製造
発症までの期間	約 3 週間	約 3 週間	約 5 週間	約 3 週間	約 2 週間	約 2 週間	約 1 ヶ月	約 1 ヶ月
同室作業 (人)	16	16	23	18	23	不明	不明	不明
ALT(IU/L)	>190	>190	72	>480	不明	857	1250	56
ALP(IU/L)	213	435	不明	8352	不明	13.7	87	30.3
Bilirubin(umol/l)	185	78	不明	455	不明	不明	15.3	113
肝腫大	あり	あり	若干あり	若干あり	あり	あり	不明	あり
黄疸	あり	あり	あり	あり	あり	あり	なし	あり
パッチテスト	不明	不明	陰性	不明	不明	陽性	不明	陽性
環境濃度 (mg/m ³)	不明	不明	216?912	<50	370	不明	不明	不明
ヘルペス単純感染	なし	なし	なし	報告なし	なし	不明	不明	不明
薬物使用	なし	なし	なし	報告なし	なし	なし	マリファナ	報告なし
報告者	Phoon et al.	Phoon et al.	Phoon et al.	Phoon et al.	Phoon et al.	Nakayama et al.	Bond	Chittasobhaktra et al.

^a 双子の姉妹

b TRI 槽の近くで作業; 2 回繰り返し後死亡; 尿中 TCA, 21~165mg/l

c 3 と同一作業所

d 作業後飲酒により degreaser' flush がみられた

染歴はない。TRI 曝露濃度は不明のケースが多いが、判明しているケースにおいては40~170ppm 程度である。性差はなく、比較的若い年齢層に発生している。

これらの患者は TRI そのもの、あるいはその代謝物に過敏性を持っていると思われる。症例3では5%のトリクロロエチレンをオリーブ油に溶かしてパッチテストが行われたが、結果は陰性であった。症例6ではTRI, トリクロロエタノール (TCE), TCA のパッチテストが試みられている。10%、25%のTRIで弱陽性であったが、5%のTRIでは陰性であった。0.005%-5%のTCEでは中程度の陽性であったが、5%のTCAは陰性であった。2例においてTCAのパッチテストが陰性を示しており、原因をTCAに求めるのは難しいかもしれない。一方、高濃度のTRIで弱陽性、たった1例のみの結果であるが、低濃度のTCEで陽性という結果から、原因はTCE以降の代謝過程にあるかもしれない。TRIあるいはその代謝物でパッチテストを行うことにより、この疾病の予測がつくかもしれないが、症例4が繰り返しのTRI曝露により死亡したことを考慮すると、慎重でなくてはならない。

TRI がどのような作用機構で Stevens-Johnson 症候群を引き起こすか今のところ不明である。TRI はアルデヒド脱水素酵素 (ALDH) の活性を阻害し、炭素鎖の短い低分子量のアルデヒド代謝を阻害する (Wang et al., 1999)。従って患者の体内には、TRI 曝露後このようなアルデヒド類が蓄積しやすくなっていることが伺える。実際、症例7においては、飲酒後 Degreasers' flush がみられたことから、職業的 TRI 曝露により ALDH (特にアセトアルデヒドに親和性のある ALDH2) が阻害されていたことが伺える。このような ALDH の阻害がこの Stevens-Johnson 症候群の発端となっているかもしれないが、TRI 以外の Stevens-Johnson 症候群の原因物質が TRI と同様に ALDH を阻害するか不明である。

ラットに高濃度の TRI を曝露しても、

TRI の曝露濃度を延長しても、重症の肝障害はみられない。しかしフェノバルビタールやアルコールでシトクロム P 450 のアイソザイム (それぞれ CYP2B1/2, CYP2E1) を誘導すると、高濃度の TRI 曝露後 ALT, AST は 10000IU 前後まで上昇し、重症の肝障害が観察されている (Nakajima et al., 1988)。しかしこの実験でラットに紅斑等の皮膚障害がみられたか不明である。この場合、抱水クロラールでは同様の現象が観察されないので、TRI による重度の肝障害の原因は TRI から抱水クロラールに至る代謝過程にある。症例6の患者がTCEのパッチテストが陽性であることと合わせて考えると、TRI 曝露によるシトクロム P 450 のアイソザイムの誘導が Stevens-Johnson 症候群に関与しているとは考え難いかもしれない。

Stevens-Johnson 症候群の原因を遺伝的な背景に求めた研究もある。Green ら (1995) は、1) carbamazepine の細胞毒性が epoxide hydrolase (EH) によって解毒化される、2) 代謝過程で生成する carbamazepine エポキシドが glutathione S-transferase (GST) や EH によって解毒化される、3) 疫学的に EH の阻害剤であるバルプロ酸ナトリウムを投与された妊婦の胎児の異常の頻度が増加する、4) 動物実験では EH レベルとフェニトイン (carbamazepine と同様の副作用をします) による胎児の異常は逆相関を示す、ことから、carbamazepine に対する高感受性と EH 遺伝子の多型との関連性を検討した。10 名の carbamazepine 高感受性の患者 (表皮神経麻痺、Stevens-Johnson 症候群、肝炎、肺炎) と 10 名の健康者から DNA を抽出した。PCR-SSCP により EH 遺伝子の 9 エクソンの変異をスクリーニングし、発見された変異はシーケンス分析によって直接解析した。患者群においては対照群よりも高い頻度で変異が発見されたが、これは一貫したものでなく、また変異のパターンも一貫していなかった。最も重症であった者の EH 遺伝

子は野生型であった。以上の様に、10 名程度の分析で結論を出すのは難しいが、EH 遺伝子のコードされた領域内の一つの変異のみでは carbamazepine の高感受性を予測できない様である。TRI 代謝の場合、EH が関与する可能性は TRI から抱水クロラルに至る過程にあり、TCE が原因であった場合には、EH の遺伝子多型に原因を求めるのも難しい。

一方、Stevens-Johnson 症候群の患者は対照群に比べて N-acetyltransferase(NAT)の slow 型が多いという報告もある。Wolkenstein らは sulphonamide と carbamazepine や phenobarbital 等の抗けいれん薬による Stevens-Johnson 症候群や toxic epidermal reaction と NAT2, GSTM1 遺伝子多型の関連性を検討した。HIV 感染がない患者（前者が 18 名、後者が 14 名）に対して、同世代の 20 名の健康なボランティアを対照群とした。末梢白血球から DNA を抽出し、両遺伝子の多型解析を行った。Sulphonamide による患者群は NAT2 slow 型は 18 名中 17 名で、対照群の 20 名中 10 名より明らかに多いことが判明した。一方、抗けいれん薬による患者群の NAT2 slow 型は 14 名中 8 名で、対照群と差がなかった。GSTM1 遺伝子型に関しては、両薬剤とも患者群と対照群の間に欠損型の頻度の差は認められなかった。従って、acetylator の遺伝子型が sulphonamide による Stevens-Johnson 症候群や toxic epidermal reaction の感受性要因であるといえる。Sulphonamide が NAT によって代謝されることを考えると興味深い知見である。

Dietrich らは NAT の slow 型の者は種々の薬剤の解毒能力が劣るという報告に端を発し、Stevens-Johnson 症候群との関連性を調べた。Stevens-Johnson 症候群（9 名）や Stevens-Johnson 症候群と toxic epidermal reaction の複合型あるいは後者の単独型（6 名）を呈した患者（女性 9 名、男性 6 名の白人、薬剤名は記載なし）と健康な白人（女性 20 名、男性 14 名）の毛根（10-15

本）から抽出した細胞に、基質として 2-aminofluorene を添加し、HPLC で acetyl-CoA-dependent N-acetylation を評価した。患者群の活性は 0.85nmol/mg/min で、対照群の 2.21nmol/mg/min より遙かに低かった。毛根における NAT の活性は肝の活性と良い関連性があることが、カフェインの負荷試験によって明らかにされているので、患者群の肝の NAT の活性は対照群より低く、全員が NAT の slow 型の表現型をもっていたということになる。これに対して、対照群においては 58%が slow 型であった。以上の様に、ある種の薬物による Stevens-Johnson 症候群の感受性要因として、NAT2 遺伝子型が考えられる。この薬物代謝酵素は TRI のグルタチオンを介した代謝、特に活性代謝物である N-acetyl-S-(1,2-dichlorovinyl)-L-cystein 生成に関与している。しかし TCE の代謝に関与しているか不明である。即ち、TRI による Stevens-Johnson 症候群の原因が TCE にある場合は、TCE と NAT との関連が証明される必要があるかもしれない。

TRI のヒト神経系への影響に関する LOAEL は 25~50ppm (135~270mg/m³) とされている（中央審議会大気部会環境基準専門委員会、1996）。上記の報告と合わせて考えると、Stevens-Johnson 症候群および類似した肝炎を伴った皮膚炎は神経系への影響の LOAEL より低いところでも発生するということである。

2002~2008 年まで収集した TRI-HS (Hyper-Sensitivity) 患者 78 名の尿中 TCA 濃度を測定し作業終了後の濃度を推定した。作業終了時の TCA の 95%予測区間は 9.6~720 mg/l, 平均 83 mg/l であった*3)。

TRI-HS 患者と性年齢がマッチした TRI 曝露労働者の症例対照研究において、尿中 TCA 濃度が ≤15 mg/l の群に比べて、15 - 50, > 50 mg/l 群でそれぞれオッズ比が 33.4 (4.1-270.8), 34.0 (5.3-217.1) であった。尿中 TCA 濃度による影響は TRI-HS のリスク要因として考えられている HLA-B*13:01 の有無とは独立しており、感受性

遺伝子の有無に関係なく TRI 曝露低減が TRI-HS 発症予防には重要であることを示唆している*4)。

D. 考察

現行法でのトリクロロエチレンの標的健康影響は、「中枢神経抑制」「前眼部障害」「気道・肺障害」「視神経障害」「三叉神経障害」「肝障害」が労規則別表第一の二第四項で示されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表3に定められている（業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く）。また基発 0329 第 32 号（令和 5 年 3 月 29 日付）では「前眼部障害、皮膚障害、皮膚感作性、中枢神経障害、末梢神経障害（視神経障害・三叉神経障害等）、気道障害、肺障害、肝障害、腎障害、腎臓がん、肝胆道系がん、造血器がん、生殖毒性のおそれの疑い」と整理されている。

<別表 3>

- 三 トリクロロエチレンによる頭重、頭痛、めまい、悪心、嘔おう吐、傾眠、振顫せん、知覚異常、皮膚又は粘膜の異常、頸けい部等のリンパ節の腫大の有無等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査
- 四 頭重、頭痛、めまい、悪心、嘔おう吐、傾眠、振顫せん、知覚異常、皮膚又は粘膜の異常、頸けい部等のリンパ節の腫大の有無等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査
- 五 皮膚炎等の皮膚所見の有無の検査
- 六 尿中のトリクロロ酢酸又は総三塩化物の量の測定
- 七 血清グルタミツクオキサロアセチツクトランスアミナーゼ（GOT）、血清グルタミツクピルビツクトランスアミナーゼ（GPT）及び血清ガンマーグルタミルトランスぺプチダーゼ（ γ -GTP）の検査
- 八 医師が必要と認める場合は、尿中の潜血検査又は腹部の超音波による検査、尿路造影検査等の画像検査

<別表 4>

- 二 医師が必要と認める場合は、白血球数及び白血球分画の検査、血液像その他の血液に関する精密検査、CA19-9等の血液中の腫瘍マーカーの検査、神経学的検査、肝機能検査（血清グルタミツクオキサロアセチツクトランスアミナーゼ（GOT）、血清グルタミツクピルビツクトランスアミナーゼ（GPT）及び血清ガンマーグルタミルトランスぺプチダーゼ（ γ -GTP）の検査を除く。）、腎機能検査、特殊なエックス線撮影による検査又は核磁気共鳴画像診断装置による画像検査

ア. 新たな標的健康影響の知見の検討

今回の文献調査において、腎臓がん、悪性リンパ腫、肝臓がんにかかるメタアナリシスの知見得られ、本物質と腎臓がんの強固な関連が報告されている。非ホジキンリンパ腫については腎臓がんに比してその関連の強固性は不確実ではあるが、要約相対リスクが有意な結果を示している。また、本物質による過敏症候群（TRI-HS）に係る知見が新たに得られており、TRIのヒト神経系への影響に関するLOAEL25～50ppm（135～270mg/m³）に対して、TRI-HS 罹患者の尿中代謝物濃度の平均値 50 mg/l からの推定されるばく露量が 25ppm と推算されている。また、尿中代謝物（TCA）>15 mg/l 群では OR が 30 近くになることが報告されている。

イ. 遅発性疾病・早期健康影響に係る検討

本物質で想定されている遅発性疾患は、ヒトの知見に基づく腎臓がん、および非ホジキンリンパ腫、肝細胞がんである。

早期健康影響指標については、本物質では皮膚および眼刺激性で GHS 区分 2 の範囲であり、またヒトへの単回ばく露において 50ppm で軽度の刺激症状および軽度の中枢神経症状・神経行動異常が発生している。

E. 結論

以上のことより、ヒトの発がん（腎臓がん）の知見が明確であることから、腎臓がんに係るスクリーニング項目を一次健康診断で実施することが望ましい。また、過剰なばく露が疑われる場合においては非ホジキンリンパ腫、肝細胞がんに係るスクリーニング項目を二次健康診断で実施することが望ましい。

なお、皮膚の自他覚症状が比較的低濃度のばく露で発症する可能性が報告されていることから、皮膚の所見を早期健康影響とした一次健康診断項目を引き続き実施することが望ましいが、遺伝子型等ヒト側の要因の関与の可能性もあることから、生物学的モニタリングを含む個人ばく露濃度測定等のばく露の評価を合わせて実施することが推奨される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 引用文献一覧

ACGIH, Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents & Biological Exposure Indices, 2002

Anttila A, Pukkaia E, Sallmen M, Hernberg S, Hemminki K. Cancer incidence among Finnish workers exposed to halogenated hydrocarbons. J Occup Med. 37: 797-806. 1995

Arai K, Tsubone T, Takechi T, Inoue T. Some characteristics of bacteria found in a bioreactor to treat trichloroethylene-contaminated ground water. J Vet Med Sci 61:295-298,1999.

Arciero D, Vannelli T, Logan M, Hooper AB. Degradation of trichloroethylene by the ammonia-oxidizing bacterium *Nitrosomonas europaea*. Biochem Biophys Res Commun 159: 640-643, 1989.

浅原照三ほか、溶剤ハンドブック 講談社

1976

Axelson O, Selden A, Andersson K, Hogstead C. Updated and expanded cohort study on trichloroethylene and cancer risk. J Occup Med. 36: 556-562. 1994

Bauer M, Rabens SF. Cutaneous manifestations of trichloroethylene toxicity. Arch Dermatol 110: 886-890, 1974.

Bianchine JR, Macaraeg PVJ, Lasagna L, Azarnoff DL, Brunk SF, Hvidbag EF, Owen JA. Drugs as etiologic factors in the Stevens-Johnson syndrome. Amer J Med 44: 390-405, 1968.

Blair A. Mortality among workers in the metal polishing and plating industry, 1951-1969. J Occup Med 22:158-162, 1980.

Blair A, Hartge P, Stewart PA, McAdams M, Lubin J. Mortality and cancer incidence of aircraft maintenance workers exposed to trichloroethylene extended follow up. Occup. Environ. Medicine. 55: 161-171. 1998.

Bloemen LJ, Momenson J. Increased incidence of renal cell tumours in a cohort of cardboard workers exposed to trichloroethylene (letter to the editor) . Arch Toxicol 70: 129-130. 1995

Bouwer EJ, McCarty PL. Transformation of 1- and 2-carbon halogenated aliphatic organic compounds under methanogenic conditions. Appl Environ Microbiol, 45: 1286-1294, 1983

Bruning T, Bolt HM. Renal toxicity and carcinogenicity of trichloroethylene: key results, mechanisms, and controversies. Crit Rev. Toxicology 30:253-285 2000

Bruning T, Weirich G, Hornauer M, Hofler H, Brauch H. Renal cell carcinomas in trichloroethene (TRI) exposed persons are associated with somatic mutations in the von Hippel-Lindau (VHL) tumour suppressor gene. Arch Toxicol 71: 332-336. 1997

Bond GR. Hepatitis, rash and eosinophilia following trichloroethylene exposure: a case

- report and speculation on mechanistic similarity to halothane induced hepatitis. Clin Toxicol. 34: 461-466, 1996.
- Bhargava RK, Singh V, Soni V. Erythema multiforme resulting from insecticide spray. Arch Dermatol 113: 686-687, 1977.
- Bolesch DG, Nielsen RB, Keasling JD. Complete reductive dechlorination of trichloroethene by a groundwater microbial consortium. Ann NY Acad Sci 829:97-102, 1997.
- Boutonnet JC, De Rooij C, Garny V, Lecloxa A, Papp R, Thompson RS, Vanwijk D. Euro chlor risk assessment for the marine environment OSPARCOM region: North Sea-trichloroethylene. Environ Monit Assess. 53: 467-487, 1998..
- Bruin WPD, Kotterman MJJ, Posthumus MA, Schraa G, Zehnder AJB. Complete biological reductive transformation of tetrachloroethene to ethane. Appl Environ Microbiol. 58:1996-2000, 1992
- Chittasobhaktra T, Wannanukul W, Wattanakrai P, Pramoolsinsap C, Sohonslitsuk A, Nitiyanant P. Fever, skin rash, jaundice and lymphadenopathy after trichloroethylene exposure: a case report. J Med Assoc Thai 80(suppl 1): S144-S147, 1997.
- 中央環境審議会大気部会環境基準専門委員会、トリクロロエチレンに係る環境基準専門委員会報告 1996 年
- Chu K-H. Effects of nitrogen source on growth and trichloroethylene degradation by methane-oxidizing bacteria. Appl Environ Microbiol 64:3451-3457,1998.
- Chu K-H. Evaluation of toxic effects of aeration and trichloroethylene oxidation on methanotrophic bacteria grown with different nitrogen sources. Appl Environ Microbiol 65:766-772,1999.
- Chu, K-H., L. Alvarez-Cohen. Trichloroethylene degradation by methane-oxidizing cultures grown with various nitrogen sources. Water Environ Res, 68: 76-82, 1996.
- Claxton RC. A review of 31 cases of Stevens-Johnson syndrome. Med J Austr 1: 963-967, 1963
- Dabrock B, Riedel J, Bertram J, Gottschalk G. Isopropylbenzene (cumene)-a new substrate for the isolation of trichloroethylene-grading bacteria. Arch Microbial, 158: 9-13, 1992
- Dekant W, Metzler Mj, Henschler D. Identification of S-1,2-dichlorovinyl-N-acetyl-cysteine as a urinary metabolite of trichloroethylene: a possible explanation for its nephrocarcinogenicity in male rats. Biochem. Pharmacol. 35: 2455-2458. 1986
- DeFeo CP. Erythema multiforme bullosum caused by 9-bromofluorene. Arch Dermatol 94: 545-551, 1966
- Dietrich A, Kawakubo Y, Rzany B, Mockenhaupt M, Simon JC, Schopf E. Low N-acetylating capacity in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Exp Dermatol 4: 313-316, 1995.
- DiStefano TD, Gossett JM, Zinder SH. Reductive dechlorination of high concentrations of tetrachloroethene to ethene by an anaerobic enrichment culture in the absence of methanogenesis. Appl Environ Microbiol, 57:2287-2292,1991.
- DiStefano TD, Gossett JM, Zinder SH. Hydrogen as an electron donor for dechlorination of tetrachloroethene by an anaerobic mixed culture. Appl Environ Microbiol. 58: 3622-3629, 1992
- Dubrow R., Gute DM. Cause-specific mortality among Rhode Island jewelry workers. Am. J. ind. Med.,12,579-593, 1987.
- Elfarrar AA, Krause RJ, Last AR, Lash LH, Parker JC. Species- and sex-related differences in metabolism of trichloroethylene to yield chloral and

- trichloroethanol in mouse, rat, and human liver microsomes. *Drug Met Dis.* 26:779-85, 1998.
- Ensign SA, Hyman MR, Arp DJ. Cometabolic degradation of chlorinated alkenes by alkene monooxygenase in a propylene-grown *Xanthobacter* strain. *Appl Environ Microbiol*, 58:3038-3046, 1992.
- Ewers J, Frier-Schroder D, Knackmuss H.-J. Selection of trichloroethylene (TCE) degrading bacteria that resist inactivation by TCE. *Arch Microbiol*, 154:410-413, 1990.
- Eyre RJ, Stevens DK, Parker JC, Bull RJ. Acid-labile adducts to protein can be used as indicators of the cystein S-conjugate pathway of trichloroethylene metabolism. *J Toxicol Environ Health* 46: 443-464, 1995(a)
- Eyre RJ, Stevens DK, Parker JC, Bull RJ. Renal activation of trichloroethylene and S-(1,2-dichlorovinyl)-L-cystein and cell proliferative responses in the kidneys of F644 rats and B6C3F1 mice. *J Toxicol Environ Health* 46: 465-481, 1995
- Fahrig R, Madle S, Baumann H. Genetic toxicology of trichloroethylene. *Mut Res* 340: 1-36, 1995
- Folsom BR, Chapman PJ, Pritchard PH. Phenol and trichloroethylene degradation by *Pseudomonas cepacia* G4: Kinetics and interactions between substrates. *Appl Environ Microbiol*, 56:1279-1285, 1990.
- Freedman DL, Gossett JM. Biological reductive dechlorination of tetrachloroethylene and trichloroethylene to ethylene under methanogenic conditions. *Appl Environ Microbiol*, 55:2144-2155, 1989.
- Fukuda K, Takemoto K, Tsuruta H. Inhalation carcinogenicity of trichloroethylene in mice and rats. *Ind Health* 21: 243-254. 1983
- Garabrant D, Held J, Langholz B, Bernstein L. Mortality of aircraft manufacturing workers in southern California. *Am. J. Ind. Med.* 13: 683-693. 1988
- Goeptar AR, Commandeur JN. Metabolism and kinetics of trichloroethylene in relation to toxicity and carcinogenicity. Relevance of the mercapturic acid pathway. *Chem Res Toxicol.* 8:3-21, 1995
- Green T, Dow J, Ellis M K, Foster J R, Odum J. The role of glutathione conjugation in the development of kidney tumours in rats exposed to trichloroethylene. *Chem-Biol Interact* 105: 99-117, 1997
- Green T, Dow J, Foster JR, Hext PM. Formic acid excretion in rats exposed to trichloroethylene: a possible explanation of renal toxicity in long-term studies. *Toxicology* 127: 39-47. 1998
- Green VJ, Pirmohamed M, Kitteringham NR, Gaedigk A, Grant DM, Boxer M, Burchell B, Park BK. Genetic analysis of microsomal epoxide hydrolase in patients with carbamazepin hypersensitivity. *Biochem Pharmacol* 50: 1353-1359, 1995.
- Henschler D, Vambakas S, Lammert M, Dekant W, Kraus B, Ulm TK. Increased incidence of renal cell tumors in a cohort of cardboard workers exposed to trichloroethene. *Archives Toxicology* 69: 291-299. 1995
- 久永直美、城内 博、兪 小忠、小川康恭、毛利一平、上島道浩、市原 学、柴田栄治、竹内康浩 トリクロロエチレンおよびテトラクロロエチレンに曝露された労働者に発生する急性肝炎を伴うスチーブンス・ジョンソン症候群 産衛誌 44 : 33-49、2002
- Holliger C, Schraa G, Stams AJM, Zhender AJB. A highly purified enrichment culture couples reductive dechlorination of tetrachloroethene to growth. *Appl Environ Microbiol* 59:2991-2997, 1993
- 池道彦, 片岡孝治, 藤田正憲, 武尾正弘. 有害物質・障害生物の水環境への影響と制御 土壌中のフェノール分解菌の存在量とそのトリクロロエチレン分解能. 水環境学会誌,

- 19:937-944,1996.
- IARC, Monographs on the evaluation of Carcinogenic Risks of Chemicals to Humans, 63 (1995)
- International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans; Dry Cleaning, Some Chlorinated Solvents and other Industrial Chemicals. Vol 63 Lyon: 75-158. 1995
- JETOC, 発がん物質の分類とその基準、発がん性評価物質一覧表、第5版 2002
- Kaneko T, Wang P-Y, Sato A. Assessment of the Health Effects of Trichloroethylene. *Ind Health* 35: 301-324. 1997
- Kikuchi S, Okazaki T. Stevens-Johnson syndrome due to co-trimoxazole. *Lancet* 2: 580, 1978.
- Lash LH, Lipscomb JC, Putt DA, Parker JC. Glutathione conjugation of trichloroethylene in human liver and kidney: kinetics and individual variation. *Drug Met Dis.* 27: 351-359.1999a.
- Lash L H, Putt D A, Brashear W T, Abbas R, Parker J C, Fisher J W, Identification of S-(1,2-dichlorovinyl) glutathione in the blood of human volunteers exposed to trichloroethylene. *J Toxicol Environ Health* 56: 1-21, 1999b.
- Lash LH, Quan W, Putt, D.A., Jacobs, K., Elfarra, A.A., Krause, R.J. Glutathione Conjugation of Trichloroethylene in Rats and Mice: Sex-, Species-, and Tissue-Dependent Differences. *Drug Met Dis*, 26:12-19, 1998
- Lash LH, Xu Y, Elfarra AA, Duescher RJ, Parker JC. Glutathione-dependent metabolism of trichloroethylene in isolated liver and kidney cells of rats and its role in mitochondrial and cellular toxicity *Drug Met Dis* 25: 846-853, 1995.
- Leahy JG, Byrne AM, Olson RH. Comparison of factors influencing trichloroethylene degradation by toluene-oxidizing bacteria. *Appl Environ Microbiol* 62:825-833,1996.
- Lipscomb JC, Garrett CM, Snawder JE. Cytochrome P450-dependent metabolism of trichloroethylene: interindividual differences in humans. *Toxicol Appl Pharmacol* 142: 311-8, 1997.
- Maltoni C, Lefemine G. and Perino G. Long term carcinogenic bioassays on trichloroethylene administered by inhalation to Sprague-Dawley rats and Swiss and B6C3F1 mice. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 534: 316-351 1988
- McLaughlin JK, Blot WJ. A critical review of epidemiology studies of trichloroethylene and perchloroethylene and risk of renal-cell cancer. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 70: 222-231. 1997
- Morgan RW, Kelsh MA, Zhao K, Heringer S. Mortality of aerospace workers exposed to trichloroethylene. *Epidemiology*, 9: 424-431. 1998
- Nakajima T. Cytochrome P450 isoforms and the metabolism of volatile hydrocarbons of low relative molecular mass. *J Occup Health* 39: 83-91, 1997
- Nakajima T, Okino T, Okuyama S, Kaneko T, Yonekura I, Sato A. Ethanol-induced enhancement of trichloroethylene metabolism and hepatotoxicity: difference from the effect of phenobarbital. *Toxicol Appl Pharmacol* 94: 227-237, 1988.
- Nakayama H, Kobayashi M, Takahashi M, Ageishi Y, Takano T. Generalized eruption with severe liver dysfunction associated with occupational exposure to trichloroethylene. *Contact Dermatitis* 19: 45-51, 1988.
- Nethercott JR, Albers J, Guirguis S, Ching G, Hofstader S, From L. Erythema multiforme exudativum linked to the manufacture of printed circuit boards. *Contact Dermatitis* 8: 314-322, 1982.

- 日本産業衛生学会 許容濃度の勧告(2001)
産業衛生学雑誌 43 : 95-160、2001
- Novotna E, David A, Malek B. An epidemiological study on hepatic tumor incidence in subjects working with trichloroethylene. I. Negative result of retrospective investigations in subjects with primary liver carcinoma (Abstract). *Prac Lek* 31:121-123, 1979.
- NTP (National Toxicology Program) Technical report on the carcinogenesis studies of trichloroethylene (without epichlorohydrin) in F344/N rats and B6C mice. NIH Publ No. 83
- National Toxicology Program 1983, Research Triangle Park NC 1983
- Nyirenda R, Gill GV. Stevens-Johnson syndrome due to rifampicin. *Br Med J* 2: 1189, 1977.
- Oldenhuis, R, Oedzes JY, van der Waarde JJ, Janssen DB. Kinetics of chlorinated hydrocarbon degradation by *Methylosinus trichosporium*: OB3b and toxicity of trichloroethylene. *Appl Environ Microbiol*, 57: 7-14, 1991.
- Paddle GM. Incidence of liver cancer and trichloroethylene manufacture: joint study by industry and a cancer registry. *BMJ* 286:846, 1983.
- Parson F, Wood PR, DeMarco J. Transformations of tetrachloroethene and trichloroethene in microcosms and groundwater. *J. Am. Water Works Assoc*, 76: 56-59, 1984.
- Parsons F, Lage GB. Chlorinated organics in simulated groundwater environments. *J Am Water Works Assoc*, 77:52-59, 1985
- Phoon WH, Chan MOY, Rayan VS, Tan KJ, Thirumoorthy T, Goh GL. Stevens-Johnson syndrome associated with occupational exposure to trichloroethylene. *Contact Dermatitis* 10: 270-276, 1984.
- Schatter A, Malnick SD. Anicteric hepatitis and uveitis in a worker exposed to trichloroethylene. *Postgrad Med J* 66, 760-731, 1990.
- Seiji K, Jin C, Watanabe T, Nakatsuka H, Ikeda M. Sister chromatid exchanges in peripheral lymphocytes of workers exposed to benzene, trichloroethylene, or tetrachloroethylene, with reference to smoking habits. *Int. Arch. Occup. Environ Health* 62: 171-176. 1990
- Shields MS, Montgomery SO, Chapman P.J, Cuskey SM, Pritchard PH. Novel pathway of toluene catabolism in the trichloroethylene-degrading bacterium G4. *Appl Environ Microbiol*, 55:1624-1629, 1989.
- Shindell S, Ulrich S. A cohort study of employees of a manufacturing plant using trichloroethylene. *J Occup Med* 27:577-579, 1985.
- Southimer RD, Garibaldi RA, Krueger GG. Stevens-Johnson syndrome associated with mycoplasma pneumoniae infections. *Arch Dermatol* 114: 241-244, 1978.
- Spiras R, Stewart P.A, Lee J.S, Marano D, Forbes C, Grauman D, Pettigrew H, Blair A, Hoover R, Cohen JL. Retrospective cohort mortality study of workers at an aircraft maintenance facility. epidemiological results. *Br. J. Ind. Med*, 48:515-530. 1991
- Vamvakas S, Bruning T, Thomasson B, Lammert M, Baumuller A, Bolt HM, Dekant W, Birner G, Henschler D, Ulm K. Renal cell cancer correlated with occupational exposure to trichloroethene. *J Cancer Res. Clin. Oncol.* 124; 374-382. 1998
- Vogel TM, McCarty PL. Biotransformation of tetrachloroethylene to trichloroethylene, dichloroethylene, vinyl chloride, and carbon dioxide under methanogenic conditions. *Appl Environ Microbiol*, 49:1080-1083, 1985.
- Wackett LP, Brusseau GA, Householder SR, Hanson RS. Survey of microbial oxygenase: trichloroethylene degradation by propane-

- oxidizing bacteria. *Appl Environ Microbiol*, 55:2960-2964, 1989.
- Wackett LP, Gibson DT. Degradation of trichloroethylene by toluene dioxygenase in whole-cell studies with *Pseudomonas putida* F1. *Appl Environ Microbiol*. 54:1703-1708, 1988.
- Wang RS, Nakajima T, Honma T. Trichloroethylene inhibits aldehyde dehydrogenase only for aliphatic aldehydes of short chains in rat *Toxicology* 132: 9-18, 1999
- Weiss NS. Cancer in relation to occupational exposure to trichloroethylene. *Occup Env Med* 53: 1-5., 1996.
- Wild A, Hermann R, Leisinger T. Isolation of an anaerobic bacterium which reductively dechlorinates tetrachloroethene and trichloroethene. *Biodegradation* 7,507-511,1996.
- Wilson JT, Wilson BH. Biodegradation of trichloroethylene in soil. *Appl Environ Microbiol*, 49: 242-243, 1985
- Wolkenstein P, Carriere V, Charue D, Bastuji-Garin S, Revuz J, Roujeau JC, Beaune P, Bagot M. A slow acetylator genotype is a risk factor for sulphonamide-induced toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Pharmacogenetics* 5: 255-258, 1995.
- Wong O, Morgan R, Final report: historical prospective mortality study of Hughes Aircraft employees at air force plant No 44. Alameda, CA: ENSR Health Sciences, 1990.
- Yang L. Metabolism dechlorination of trichloroethylene by nitrifying bacteria in a enriched batch culture. 52nd Purdue University Industrial Waste Conference Proceedings 105-114,1997.
- *1) Scott CS, Jinot J. 2011. Trichloroethylene and cancer: Systematic and quantitative review of epidemiologic evidence for identifying hazards. *Int J Environ Res Public Health* 8(11):4238-4272.
- *2) Hansen J, Sallmen M, Selden AI, et al. Risk of cancer among workers exposed to trichloroethylene: analysis of three Nordic cohort studies. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105 (12) :869–77.
- *3) Nakajima T, Wang H, Ito Y, et al. Exposure reconstruction of trichloroethylene among patients with occupational trichloroethylene hypersensitivity syndrome. *Ind Health*. 2018;56 (4) :300– 7.
- *4) Wang H, Nakajima T, Ito Y, et al. Increased risk of occupational trichloroethylene hypersensitivity syndrome at exposure levels higher than 15 mg/L of urinary trichloroacetic acid, regardless of whether the patients had the HLA-B*13:01 allele. *Environ Res*. 2020;191:109972.

令和6年度 労災疾病臨床研究補助金事業
遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングの方法に関する調査研究
(220101)

1. 個別化学物質の遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングに関する文献調査

27) ナフタレン

分担研究者

山本 健也 労働安全衛生総合研究所
化学物質情報管理研究センター

研究要旨

本研究では先行調査結果を踏まえて、ナフタレンに関する新たな知見の整理を行った。今回の文献調査において、動物試験およびヒトの職業ばく露の疫学において新たな知見は得られなかった。検索結果ヒットした12件のうちナフタレンの有害性にかかる知見はレビュー論文が1件あり、ばく露による健康影響に係る知見は、子供の尿中2-HPMAと学習障害にかかる横断研究1件あり、急性毒性に係る知見を提示しているが、ばく露濃度が不明であり、また新たな健康影響指標は見られていない。本物質で想定されている遅発性疾病は、動物の発がん試験における上気道上皮の腫瘍性病変、水晶体混濁・白内障である。これらについて、ヒトにおけるばく露量と健康影響との関連に係る知見は十分ではない。なお、ヒトで溶血及びメトヘモグロビン血症の報告があるが、ばく露濃度との関連は明確ではない。GHS政府分類では眼刺激性がGHS区分2、皮膚感作性が区分1の範囲で設定されている。

今回の文献調査において、健康診断に資する新たな標的健康影響の知見は得られなかった。現行法規の標的健康影響のうち、遅発性疾病の予防に資する標的健康影響としての早期健康影響は「眼・上気道の刺激」およびメトヘモグロビン血症にかかる自覚症状であり、これらを引き続き健康診断項目を一次健診項目として設定することが望ましい。また、発がんについてはヒトの知見は十分ではないが、過剰なばく露のおそれがある場合において、二次健康診断において耳鼻科的検査の実施を、白内障においては視力検査と併せて細隙灯等による角膜の眼科的検査を実施することが望ましい。

A:研究目的

ナフタレンは染料中間物、合成樹脂、爆薬、防虫剤、有機顔料、テトラリン、デカリン、ナフチルアミン、無水フタル酸、滅菌剤等、燃料、色素（塗料・顔料）として利用される。現在、特定化学物質障害予防規則において、特定化学物質第2類物質の特定第2類物質、かつ特別管理物質に指定されている物質である。本研究では以下B-（1）の先行調査結果を踏まえて、ナフタレンに関する新たな知見の整理を行った。

B:研究方法

- (1)ナフタレンは2002年以降に新たに特定化学物質に指定された物質であることから、厚生労働省の化学物質リスク評価事業におけるリスク評価書・有害性評価書（2014）踏まえ、新たな知見を加筆した。
- (2)文献情報については、2014年以降のリスク評価書等の収集を行った。
- (3)PubMedを用いての系統的文献検索として、検索式「91-20-3 [rn] AND (epidemiology OR toxicology OR carcinogen) NOT (measurement method OR determination method OR synthesis OR GC OR GC-MS OR food)」を用い、先行調査が実施された2014年以降に発表されたものに絞り込み、特に健診項目への採用が望まれる健康影響（新たな有害性や新たなスクリーニングなど）やヒトの研究でばく露の情報等が含まれているものに関する文献の有無および内容について検討した。

C. 研究結果

2. 対象物質名称

名称：ナフタレン

別名：ナフタリン、Naphthaline、Naphthene

化学式：C₁₀H₈

分子量：128.18

CAS 番号：91-20-3

3. 物理化学的性質

外観：特徴的な臭気のある白色固体

密度：1.16 g/cm³

沸点：218 °C

初留点：該当しない

蒸留範囲：該当しない

蒸気圧：11 Pa（20°C）

蒸気密度（空気=1）：4.42

融点：80 °C

引火点（C.C.）：80°C

発火点：567 °C

爆発限界（空気中）：0.9 ～ 5.9 vol%、

溶解性(水)：3.1-3.4 mg/100 ml(20°C)

オクタノール/水分配係数 log Pow：3.3

4. GHS 政府分類

急性毒性（経口）	区分 4
急性毒性（経皮）	区分に該当しない
急性毒性（吸入：ガス）	区分に該当しない (分類対象外)
急性毒性（吸入：蒸気）	分類できない
急性毒性（吸入：粉塵、ミスト）	分類できない
皮膚腐食性／刺激性	区分に該当しない
眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性	区分 2B
呼吸器感作性	分類できない
皮膚感作性	区分 1
生殖細胞変異原性	区分に該当しない
発がん性	区分 2
生殖毒性	分類できない
特定標的臓器毒性（単回暴露）	区分 1（血液、眼、 気道）
特定標的臓器毒性（反復暴露）	区分 1（血液、眼、 呼吸器）
誤えん有害性	分類できない

4. 用途

染料中間物、合成樹脂、爆薬、防虫剤、有機顔料、テトラリン、デカリン、ナフチルアミン、無水フタル酸、滅菌剤等、燃料、色素（塗料・顔料）

5. 生体影響

(1) 実験動物に対する毒性

ア 急性毒性

致死性

実験動物に対するナフタレンの急性毒性試験結果を以下にまとめる 4)。

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC ₅₀	情報なし	65 ppm / 1H を超える値 100 ppm / 8H を超える値	情報なし
経口、LD ₅₀	350-710 mg/kg 体重	490-9430mg/kg 体重	情報なし
経皮、LD ₅₀	情報なし	2500 mg/kg 体重 以上	20000 mg/kg 体重 以上
腹腔内 LD ₅₀	150-380 mg/kg 体重	約 1000 mg/kg 体重	

健康影響

・イヌで貧血、嘔吐、下痢がみられ、マウス経口投与では浅呼吸、運動失調、眼瞼下垂がみられた 20)。

イ 刺激性及び腐食性 20)

- ・軽度から中等度の皮膚刺激性
- ・ごく軽度から中等度の眼刺激性

ウ 感作性 20)

- ・報告なし

エ 反復投与毒性（生殖・発生毒性、遺伝毒性/変異原性、発がん性は除く）

吸入ばく露

・B6C3F1 マウス雌雄各 75～150 匹を群とし、0、10、30 ppm を 104 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、10 ppm 以上の群で雌雄の体重は試験期間を通してやや低かった。雌の生存率に有意差はなかったが、雄では対照群の生存率が有意に低く、その原因は群内での闘争による外傷とその二次感染であった。組織への影響は鼻と肺にみられ、鼻の慢性炎症、嗅上皮の化生、呼吸上皮の過形成は 10 ppm 以上の群の雄の 96～99%、雌の 100%にみられた。

肺では主に炎症性の変化がみられ、10 ppm 以上の群の雌雄で慢性炎症、肉芽腫性炎症、雄で組織球の細胞浸潤、雌でリンパ球の細胞浸潤の発生率が有意に高かった)。この結果から、LOAEL を 10 ppm とした 27)

・Fischer 344 ラット雌雄各 49 匹を 1 群とし、0、10、30、60 ppm を 105 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、10 ppm 以上の群の雄の体重は試験期間を通して低かったが、雌の体重には影響はなく、雌雄の生存率にも影響なかった。組織への影響は鼻及び肺でみられ、10 ppm 以上の群の雌雄で嗅上皮の過形成、萎縮、慢性炎症、硝子滴変性、呼吸上皮の過形成、扁平上皮化生、硝子滴変性、呼吸上皮杯細胞の過形成、30 ppm 以上の群の雌雄で腺の扁平上皮化生の発生率にそれぞれ有意な増加を認め、特に嗅上皮の変性は雌雄ともに投与群のほぼ全例にみられた。肺では雌の 10 ppm 以上の群で肺胞上皮の過形成の発生率に増加がみられ、10、30 ppm 群の発生率は有意に高かったが、雄では 10、30 ppm 群の発生率は有意に低かった。また、雄の 10、60 ppm 群の肺では軽度の慢性炎症の発生率が有意に高かったが、ばく露との関連は明らかでなかった。この結果から、LOAEL を 10 ppm（ばく露状況で補正：1.8 ppm (9.4 mg/m³)) とした。27)

経口投与

・CD-1 マウスに 0、27、53、267 mg/kg 体重/日を 14 日間投与した実験では、体重増加の抑制と死亡がみられた。また、雄で胸腺の絶対重量の減少、雌でビリルビンの増加、脾臓の絶対及び相対重量の減少、肺の絶対及び相対重量の増加がみられた。5)

・CD-1 マウスに 5.3、53、133 mg/kg 体重/日を 7 日/週で 90 日間投与した実験で肝臓のベンゾピレンヒドロキシラーゼ活性の低下がみられ、NOAEL は 5.3 mg/kg 体重/日であった。9)

・F344 ラットに 25、50、100、200、400 mg/kg 体重/日を 5 日/週で 13 週間投与した実験では、200 mg/kg 以上の群で体重増加抑制、200 mg/kg 群で皮質尿細管へのリンパ球浸潤あるいは局所再生尿細管の出現がみられた。この結果から NOAEL は 100 mg/kg 体重/日であった。9)

・Blue-Spruce 雄ラット 24 匹を 1 群として 0、100 mg/kg 体重/日を 1 日おきに 2 週間強制経口投与し、その後は 3～6 週にかけて段階的に 100 mg/kg 体重/日を 750 mg/kg まで増量して 9 週まで投与を継続した結果、死亡や瀕死はみられなかったが、投与 5 週間後から 100 から 750 mg/kg 群で体重増加の抑制が始まり、最終的な体重は約 20%低かった。また、肝臓では過酸化脂質が約 200%増加したが、肺や眼、心臓では過酸化脂質の増加はなかった。27)

・Brown Norway ラット雌 7～15 匹を 1 群として 0、100、500、1,000 および 1,500 mg/kg 体重/日を 10 週間（2 回/週）強制経口投与し、白内障の発生を調べた結果、対照群及び 100mg/kg 群での発生はなかったが、500 mg/kg 以上の群では 2.5～3 週頃から白内障様の変化が現れて全数にみられるようになり、その程度は用量及び投与期間に依存して増加した。なお、平均体重は 1,500 mg/kg 群では 180 g から 150 g に、1,000 mg/kg 群では 180 g から 170 g に低下したが、100 および 500 mg/kg 群の体重は対照群と同程度であった

27)。

・イヌに 220 mg/kg 体重/日を 7 日間投与した実験で下痢、虚脱、食欲の欠如、運動失調、貧血がみられた。また、イヌに 1500 mg/kg 体重/日を 40 日間投与した実験で溶血性貧血、血色素尿症がみられたが、投与中止後回復した。20)

オ 生殖毒性

吸入ばく露

・Fischer 344 ラット雌雄各 49 匹を 1 群とし、0、10、30、60 ppm を 105 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた試験、および B6C3F1 マウス雌雄各 75～150 匹を 1 群とし、0、10、30 ppm を 104 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた試験では、いずれも雌雄の生殖器に影響はなかった。27)

経口投与/経皮投与/その他の経路等

・Sprague-Dawley ラット雌に 0、100、400、500、600、800 mg/kg 体重/日を妊娠 6 日から 15 日まで強制経口投与した用量設定のための予備試験の結果、800 mg/kg 群では 67%が投与期間内に死亡し、生存した 33%でも全数で全胚吸収がみられ、同様の有意な影響は 600mg/kg 群にもみられた。400、500 mg/kg 群でも母ラット及び胎児に対する軽度の影響がみられ、母ラットの LD10 は 400～500 mg/kg 体重の範囲内にあるものと思われた。27)

・Sprague-Dawley ラット雌 28 匹を 1 群とし、0、50、150、450 mg/kg 体重/日を妊娠 6 日から 15 日まで強制経口投与した結果、50 mg/kg 以上の群で嗜眠、呼吸数の低下、腹臥位姿勢、鼻先を床に押しつけるような動作がみられ、これらの症状は 50、150 mg/kg 群では投与期間が終わるまでに沈静化したが、450 mg/kg 群では投与期間を通して持続した。体重増加の有意な抑制は 150 mg/kg 以上の群でみられた。黄体数や着床数、吸収胚数、胎仔の生存数や体重、奇形の発生率等に有意な差はなかった。この結果から、母ラットで 50 mg/kg 体重/日が LOAEL、胎児で 450 mg/kg 体重/日が NOAEL となるが、胎仔の低体重や

奇形の発生率には有意な増加傾向があったことから、450 mg/kg 体重/日という最大用量は胎児での LOAEL をわずかに下回るものであった可能性が示唆された。27)

・ニュージーランドホワイトウサギ雌 25 匹を 1 群とし、0、20、80、120 mg/kg 体重/日を妊娠 6 日から 19 日まで強制経口投与した結果、母ウサギに死亡はなく、一般状態や体重、胎仔の生存数や体重などにも影響はなかった。また、奇形の発生率増加もなかった。なお、用量設定のために実施した予備試験の 150 mg/kg 体重/日では母ウサギの 40%が死亡した。この結果から、NOAEL を 120 mg/kg 体重/日とする。27)

・CD-1 マウスに 300 mg/kg 体重/日を妊娠 7-14 日の期間経口投与した実験で、母動物で体重増加抑制及び死亡動物がみられ、生存胎児数が減少したが、奇形はみられなかった。9)

・ニュージーランドホワイトウサギ雌 4 匹を 1 群とし、0、50、250、630、1,000 mg/kg 体重/日を妊娠 6 日から 18 日まで強制経口投与した結果、1,000 mg/kg 群では全数が死亡し、630mg/kg 群でも半数が死亡し、そのうちの半数が流産した。630 mg/kg 以上の群では体重増加の有意な抑制や軟便、流涎、流涙、眼のうっ血、結膜炎、チアノーゼなどがみられたが、着床数や黄体数、生存胎仔数などには影響はなく、胎児の奇形や死亡もみられなかった。このため、18 匹を 1 群として 0、40、200、400 mg/kg 体重/日を同様に強制経口投与した結果、死亡や体重への影響はなく、400 mg/kg 群の摂餌量は妊娠 7～15

日に有意に減少したが、23～25、27～29 日には増加した。200 mg/kg 以上の群で活

動低下や呼吸障害、下痢、軟便、流涎、チアノーゼなどの一般状態の変化に増加がみられたが、着床数や黄体数、生存又は死亡胎仔数、性比、着床後胚損失、胎仔の体重に有意な差はなく、奇形の発生率増加もなかった。27)

・SD ラットに 395 mg/kg 体重/日を妊娠 1-15 日の期間腹腔内投与した実験で、骨化及び心臓の発達遅延がみられた。15)

カ 遺伝毒性 (変異原性)

・In vitro 試験ではチャイニーズハムスター CHO 細胞を用いる染色体異常の代謝活性化法

及び姉妹染色分体交換試験で陽性を示した。一方、ネズミチフス菌及び大腸菌を用いる復帰突然変異試験、枯草菌を用いる Rec assay、ラット肝細胞を用いるアルカリ溶出法による一本鎖 DNA 損傷試験ではいずれも陰性であった 21)。

・In vivo 試験ではショウジョウバエを用い

試験方法		使用細胞種・動物種	結果
In vitro	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌TA98、TA100、TA1535、TA1537、UTH8414、UTH8413 代謝活性化-および+で実施 ²¹⁾	-
	Rec assay	枯草菌 ²¹⁾	-
	DNA損傷試験	ラット肝細胞 ²¹⁾	-
	不定期DNA合成試験	報告なし	
	染色体異常試験	チャイニーズハムスターCHO細胞 S9+ ²¹⁾ マウス3日胚	+ +
	姉妹染色分体交換試験	チャイニーズハムスターCHO細胞 ²¹⁾	+
In vivo			
	DNA一本鎖切断試験	詳細不明	-
	特定座位試験	ショウジョウバエ ²¹⁾	+

- : 陰性 + : 陽性 ? : どちらとも言えない。

る特定座位試験で陽性であった。

・マウスの妊娠 3 日目の胚を、ナフタレンを 0.16 mM 含む培地で培養した実験で染色体異常がみられた 21)。

キ 発がん性
吸入ばく露

・NTP で実施した雌雄の B6C3F1 マウスを 10、30 ppm で 6 時間/日 x 5 日/週 x 104 週間ばく露した実験では、雌の 30 ppm 群で肺の細気管支/肺胞上皮腺腫の発生率が有

意に増加し、雌の 30 ppm 群の他の 1 例では細気管支/肺胞上皮癌が発生した。雄ではばく露に関連した腫瘍の発生はみられなかった。21)

・NTP で実施した雌雄の F344/N ラットを 10、30、60 ppm で 6 時間/日 x 5 日/週 x 105 週間ばく露した実験では、鼻腔呼吸上皮の腺腫ならびに嗅上皮の神経芽腫が雌雄共に用量相関性に増加した。21)
経口投与/経皮投与・その他の経路等 20)

・ラットに 41 mg/kg 体重/日を 2 年間混餌投与した実験では、腫瘍の発生はみられなかった。

(2) ヒトへの影響 (疫学調査及び事例)
ア 急性毒性 20)

・ナフタレンは溶血作用及びメトヘモグロビン血症を起こす血液毒の一つである。

・ヒトにおける中毒例の大部分は、小児の防虫用ナフタレンの誤飲で、いずれも急性溶血性貧血と血色素尿がみられ、下痢、悪心、嘔吐、発熱、無欲状態等の症状を呈した。血液所見としては貧血、網状赤血球及び白血球の増加、有核赤血球の出現がみられ、尿は暗赤褐色を呈し、血色素、タンパク共に陽性で、一部に肝臓や脾臓の腫大を認めた。職業的ばく露の例として、化学工場におけるナフタレン粉末機の修理作業における高濃度のナフタレンの粉塵吸入による急性毒性の例があり、頭痛、悪心、嘔吐の症状、さらに赤血球減少、ウロビリノーゲン尿、尿潜血反応陽性、肝臓の腫大、溶血性貧血などがみられた。その他、妊娠時ナフタレンにばく露し、その代謝物が胎盤を通して胎児に移行し、新生児に溶血性貧血を発症した例があった。

イ 刺激性及び腐食性

・ナフタレンは局所刺激作用があり、皮膚に付着した場合、ヒトによっては過敏症を示すため皮膚炎を起こした 20)。

ウ 感作性

・調査した範囲内で情報は得られなかった。

エ 反復ばく露毒性 (生殖・発生毒性、遺伝毒性、発がん性は除く)

・ナフタレンの慢性影響として、ナフタレンの分別作業場 (濃度 2.1 mg/m³) 及び圧搾場 (濃度 41.4-590 mg/m³) で実施された作業員の健康調査報告で、皮膚、目及び咽喉頭の刺激及び炎症、胃腸障害、貧血、尿糖及びジアゾ反応陽性、視野狭窄が示された。また、他の例では 5 年間にわたり高濃度のナフタレン蒸気にばく露された 21 名の作業員中 8 名に水晶体の混濁がみられた 20)。

オ 生殖毒性.

・調査した範囲内で情報は得られなかった。

カ 遺伝毒性

調査した範囲内で情報は得られなかった。

キ 発がん性

・退職前でも後でも 60 年間に 30 万人の石油工業社を調査した範囲内で肺がんの増加は認められなかった、また鼻腔がんの増加も認められなかった。肺がんの [SMR] は 0.81 (95%信頼区間は [CI]=0.79- 0.83 であった 32)。

・鉱物油ばく露では sininasal cancer の増加は認められなかった 32)。

・JP-8 ばく露による肺および鼻腔がんの増加は認められていない、(USAF の報告)。アスファル産業において、肺がんの増加が報告された例がある 32)。屋根職人や 11 か国の屋根職人における疫学調査が肺がん死亡率の上昇が示唆されたことがある 32)。

D. 考察

現行法でのナフタレンの標的健康影響は、特別則で「発がんのおそれ」「中枢神経系の障害」「消化器症状」「眼の刺激」「呼吸器の刺激」「眼毒性 (白内障、網膜変性等)」「血液系の障害 (溶血性貧血)」が想定されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表 3 に定められている (業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く)。また基発 0329 第 32 号 (令和 5 年 3 月 29 日

付)では「前眼部障害、皮膚障害、皮膚感作性、中枢神経障害、眼毒性（白内障・網膜異常）、気道障害、消化器系障害、血液系障害（溶血性貧血）、発がんのおそれの疑い」と整理されている。

<別表3>

三 ナフタレンによる眼の痛み、流涙、眼のかすみ、羞明、視力低下、せき、たん、咽頭痛、頭痛、食欲不振、悪心、嘔おう吐、皮膚の刺激等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査（眼の痛み、流涙、せき、たん、咽頭痛、頭痛、食欲不振、悪心、嘔おう吐、皮膚の刺激等の急性の疾患に係る症状にあつては、当該業務に常時従事する労働者に対して行う健康診断におけるものに限る。）

四 眼の痛み、流涙、眼のかすみ、羞明、視力低下、せき、たん、咽頭痛、頭痛、食欲不振、悪心、嘔おう吐等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査（眼の痛み、流涙、せき、たん、咽頭痛、頭痛、食欲不振、悪心、嘔おう吐等の急性の疾患に係る症状にあつては、当該業務に常時従事する労働者に対して行う健康診断におけるものに限る。）

五 皮膚炎等の皮膚所見の有無の検査（当該業務に常時従事する労働者に対して行う健康診断におけるものに限る。）

六 尿中の潜血検査（当該業務に常時従事する労働者に対して行う健康診断におけるものに限る。）

<別表4>

二 医師が必要と認める場合は、尿中のヘモグロビンの有無の検査、尿中の一ナフトール及び二ナフトールの量の測定、視力検査等の眼科検査、赤血球数等の赤血球系の血液検査又は血清間接ビリル

ビンの検査（尿中のヘモグロビンの有無の検査、尿中の一ナフトール及び二ナフトールの量の測定、赤血球数等の赤血球系の血液検査並びに血清間接ビリルビンの検査にあつては、当該業務に常時従事する労働者に対して行う健康診断におけるものに限る。）

ア. 新たな標的健康影響の知見の検討

今回の文献調査において、動物試験およびヒトの職業ばく露の疫学において新たな知見は得られなかった。検索結果ヒットした12件のうちナフタレンの有害性にかかる知見はレビュー論文が1件あり急性毒性に係る知見を提示しているが、ばく露濃度が不明であり、また新たな健康影響指標は見られていない。

イ. 遅発性疾患・早期健康影響に係る検討

本物質で想定されている遅発性疾患は、動物の発がん試験における上気道上皮の腫瘍性病変、水晶体混濁・白内障である。これらについて、ヒトにおけるばく露量と健康影響との関連に係る知見は十分ではない。

なお、ヒトで溶血及びメトヘモグロビン血症の報告があるが、ばく露濃度との関連は明確ではない。GHS 政府分類では眼刺激性が GHS 区分2、皮膚感作性が区分1の範囲で設定されている。

E. 結論

今回の文献調査において、健康診断に資する新たな標的健康影響の知見は得られなかった。現行法規の標的健康影響のうち、遅発性疾患の予防に資する標的健康影響としての早期健康影響は「眼・上気道の刺激」およびメトヘモグロビン血症にかかる自他覚症状であり、これらを引き続き健康診断項目を一次健診項目として設定することが望ましい。また、発がんについてはヒトの知見は十分ではないが、過剰なばく露のおそれがある場合において、二次健康診断において耳鼻科的検査の実施を、白内障においては視力

- 検査と併せて細隙灯等による角膜の眼科的検査を実施することが望ましい。
- F. 健康危険情報
なし
- G. 研究発表
なし
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし
- O. 参考文献
- 1) IPCS : 国際化学物質安全性カード (ICSC)日本語版 ICSC 番号 667 (2005)
 - 2) 化学工業日報社 : 16313 の化学商品 (2013)
 - 3) 経済産業省 : 平成 20 年度製造・輸入量実態調査集計結果
 - 4) NIOSH : Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) (CD 版 (2011))
 - 5) IARC : IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol.xx. (発行年) または IARC : Agents Classified by the IARC Monographs (<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>)
 - 6) (社) 日本産業衛生学会 : 許容濃度の勧告、産業衛生学雑誌 52 巻 5 号 (2010)
 - 7) European Commission Joint research Centre : Details on Substances Classified in Annex VI to Regulation (EC) No 1272/2008 (<http://tcsweb3.jrc.it/classification-labelling/clp/>)
 - 8) National Institute of Health : Carcinogens Listed in NTP 12th Report (<http://ntp.niehs.nih.gov/go/roc12>)
 - 9) US EPA : Integrated Risk Information System (IRIS), Cancer Unit Risk Values (<http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm?fuseaction=iris.showSubstanceList>)
 - 10) WHO : “Air Quality Guidelines for Europe, Second Edition” ,(2000) (<http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>)
 - 11) WHO : "Air Quality Guidelines – global update 2005" (http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf)
 - 12) California EPA (OEHHA) : Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values (2009) (http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixA.pdf)
 - 13) California EPA (OEHHA) : Air Toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines Part II “Technical Support Document for Cancer Potency Factors: Methodologies for derivation, listing of available values, and adjustments to allow for early life stage exposures. May 2009”(2009) (http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/TSDCancerPotency.pdf)
 - 14) ACGIH : TLVs and BELs (Booklet 2011)
 - 15) Deutsche Forschungsgemeinschaft : List of MAK and BAT values. (2010) (http://www.mrw.interscience.wiley.com/makbat/makbat_chemicals_fs.html)
 - 16) NIOSH : NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards (<http://www.cdc.gov/niosh/npg/default.html>)
 - 17) OSHA : 1988 OSHA PEL Project Documentation (<http://www.cdc.gov/niosh/pel88/npelname.html>)
 - 18) UK : EH40/2005 Table-1:List of WEL (as consolidated with amendments Oct. '07) (<http://www.hse.gov.uk/coshh/table1.pdf>)
 - 19) AIHA : Current AIHA WEEL Guides (2007) (<http://www.aiha.org/1documents/Committees/WEEL-WEELsLevels2007.pdf>)
 - 20) 化学物質評価研究機構 : 既存化学物質安全性 (ハザード) 評価シート : 物質名ナフタレン (1999)
 - 21) ACGIH Documentation (Draft) (2011)
 - 22) National Toxicology Program: Toxicology and Carcinogenesis Studies of

- Naphthalene in F344/N Rats. (TR-500) (2000)
- 23) National Institute of Health : NTP Technical Report on Toxicity Studies of Naphthalene (Inhalation Studies). (Mice:TR-410) (1992), (Rats:TR-500)(2000)
- 24) International Programme on Chemical Safety (IPCS) : Environmental health criteria 202, Selected non-heterocyclic polycyclic aromatic hydrocarbons. World Health Organization, Geneva (1998)
- 25) DFG : Occupational Toxicants Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens” Vol. 11
- 26) 製品評価技術基盤機構、化学物質評価研究機構、新エネルギー産業技術総合開発機構：初期リスク評価書：物質名（発行年）
- 27) 環境省：「化学物質の環境リスク評価（第 1-9 巻）」
(<http://www.env.go.jp/chemi/risk/index.html>)
- 28) （社）日本化学物質安全・情報センター：労働安全衛生法 有害性調査制度に基づく既存化学物質 変異原性試験データ集（発行年）
- 29) IPCS : Concise International Chemical Assessment Documents (CICAD)
- 30) OECD : Screening Information Dataset (SIDS) Initial Assessment Report
- 31) EU : リスク評価書（EU Risk Assessment Report）NAPHTHALENE (2007 年)
- 32) Lewis, R.J.: Naphthalene animal carcinogenicity and human relevancy: Overview of industries with naphthalene-containing streams. Regul. Toxic. Pharm., 62: 131-137 (2011)
- 33) WHO : "WHO Guidelines for Indoor Air Quality : Selected Pollutants" (2010)
- *1) Pannu AK, Singla V. Naphthalene Toxicity in Clinical Practice. Curr Drug Metab. 2020;21(1):63-66. doi: 10.2174/1389200220666191122110036. PMID: 31755382.

令和6年度 労災疾病臨床研究補助金事業
遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングの方法に関する調査研究
(220101)

1. 個別化学物質の遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングに関する文献調査

28) ニッケル及びその無機化合物

分担研究者

山本 健也 労働安全衛生総合研究所
化学物質情報管理研究センター

本研究では先行調査結果を踏まえて、ニッケル及びその化合物に関する新たな知見の整理を行った。今回の文献調査において、新たにヒトの疫学知見として肺がんにかかるコホートおよびシステマティックレビュー、また動物試験による DNA 損傷にかかる情報が補完された。金属ニッケルばく露による肺がんとの関連は懐疑的である一方、ニッケル化合物ばく露との関連はより強化されたと考えられる。本物質で想定されている遅発性疾病は、肺がんであり、ヒトでの多くの知見が収集されている。また、ニッケルおよびその化合物は GHS 政府分類における皮膚・呼吸器の感作性が区分1であるが、眼および皮膚刺激は区分2の範囲で設定されている。

以上のことより、ヒトにおいての肺がんの知見があることから過剰なばく露が疑われる場合においては肺がんに係るスクリーニング項目を引き続き一次健康診断で実施することが望ましい。なお、一次健康診断において検査項目の設定が可能な非発がん性の早期健康影響指標が多くはないことから、生物学的モニタリングを含む個人ばく露の正確な評価をすることが推奨される。

A:研究目的

ニッケルは特殊鋼、鋳鍛鋼品、合金ロール、電熱線、電気通信機器、洋白、メッキ、貨幣などとして用いられる。本研究では先行調査結果（B-（1））を踏まえて、砒素に関する新たな知見の整理を行った。

B:研究方法

- （2）ニッケル及びその化合物は 2002 年以降に新たに特定化学物質に指定された物質であることから、厚生労働省の化学物質リスク評価事業におけるリスク評価書・有害性評価書（2018）を踏まえ、新たな知見を加筆した。
- （2）2002 年以降の文献情報については、下記の情報を二次資料とし、一次資料を選択、入手した。
- ・ IARC-monograph on the identification of carcinogenic hazards to humans.100C(2012): Nickel compounds
- （3）National Library of Medicine、PubMed で検索式「7440-02-0 [rn] AND (epidemiology OR toxicology OR carcinogen) NOT (measurement method OR determination method OR synthesis OR GC OR GC-MS OR food)」を用い、先行調査が実施された 2018 年以降に発表されたものに絞り込み、特に健診項目への採用が望まれる健康影響（新たな有害性や新たなスクリーニングなど）やヒトの研究でばく露の情報等が含まれているものに関する文献の有無および内容について検討した。

C. 研究結果

5. 対象物質名称(金属ニッケル)

名称：

化学式：ニッケル

分子量：58.7

CAS 番号：7440-02-0

6. 物理化学的性質

外観：様々な形状をした銀色の金属固体

比重：8.9

沸点：2,730 °C

融点：1,455 °C

溶解性(水)：溶けない

3. GHS 政府分類

末尾に記載。

4. 用途

特殊鋼、鋳鍛鋼品、合金ロール、電熱線、電気通信機器、洋白、メッキ、貨幣など

5 生体影響・代謝

【体内動態（吸収・分布・代謝・排泄）】

〈吸収〉

吸入ばく露

・ ラットに平均粒径 1.2 μm のニッケル微粒子を 13 週間吸入ばく露した結果、ニッケル微粒子は肺に蓄積した。吸収されたニッケル微粒子は、ばく露なしで 90 日間の回復期間中にゆっくり除去され、ニッケルの肺負荷の低下、血中濃度の増加がみられた。ラットにニッケル粉末 1 mg/m³ を 13 週間吸入ばく露した試験に基づいて、肺および胃腸からの吸収は最大 6 % と計算されている。空気動学的直径 5 μm 以上(非呼吸性分画)のニッケル粒子は、主として粘膜繊毛の作用により気道から除かれ、胃腸に移行し、経口投与での吸収速度で吸収されることから、気道からの吸収は無視できると考えられる (SIDS 2008)。

経口投与

・ ラットに金属ニッケルを 5 % 澱粉/生理食塩水溶液として強制経口投与した場合、ニッケルの吸収はおよそ 0.09 % であり、水溶性ニッケル化合物の吸収の 1/100 に低下した。ヒトでのデータはないが、ラットでの試験から金属ニッケルの経口摂取による吸収は、絶食下で 0.3 %、その他の場合は 0.05 % と考えられる (SIDS 2008)。

経皮投与

・ ヒト in vivo 試験で、金属ニッケルのおよそ 0.2 % が角質層に留まったことから、皮膚接触による金属ニッケルの吸収率は 0.2 % と考えられる (SIDS 2008)。

(参考)

ニッケル化合物

〈吸収〉

・ 実験動物による、空気動学的直径 5 μm 以下(呼吸性分画)の硫酸ニッケル、塩化ニッケルの吸入ばく露での吸収率は 97-99 % と高い (SIDS 2008)。

・ ヒトでは、硫酸ニッケルの飲水投与により、絶食下では 27 %、非絶食下では 1~5 % が吸収された (SIDS 2008)。

〈分布〉

・ 血中ではニッケルイオンは、1) アルブミンとの複合体、2) ニッケル-金属タンパク(ニッケロプラスミン)との複合体、3) ろ過性物質として存在し、速やかに全身に分配される。ヒト血清では、ニッケルの 40 % がろ過性物質として、34 % がアルブミンと結合、26 % がニッケロプラスミンと結合して存在する。吸収されたニッケルは一般に 1 ppm 以下で全身に分配されるが、腎臓、肝臓および肺で高い。ニッケル化合物のヒト職業ばく露、動物吸入ばく露では、一般に、ニッケルは肺に沈着する傾向がある。ラットへの炭酸ニッケルあるいはニッケル金属触媒の混餌投与、マウスへの塩化ニッケルの腹腔内投与では、ニッケルは胎盤通過が認められた (SIDS2008)。

〈排泄〉

・ 吸収されたニッケルは、ばく露経路に係わらず尿中に排泄される。ヒトでの尿中排泄の半減期は 17-29 時間と報告されている。摂取したニッケルの大部分は、消化管での吸収が比較的低いため糞に排泄される。ヒトでは、飲水より経口摂取した水溶性ニッケル化合物は、絶食下では 20~30 % が、食物と一緒に、あるいは食事直後に摂取した場合は 1~5 % が尿中に排泄される。吸収さ

れたニッケルの一部は、毛、唾液、汗、涙、乳中等、他の経路から排泄され得る。吸入により気道に沈着したニッケル微粒子は、肺からの吸収あるいは粘膜纖毛作用によって除去される。肺組織に蓄積した金属ニッケル微粒子の排出半減期は 30~60 日と見積もられる。排出はニッケル微粒子の溶解、血中への吸収および血中からの排出に依存する (SIDS 2008)。

(1) 実験動物に対する毒性

ア 急性毒性

致死性

実験動物に対するニッケルの急性毒性試験

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC ₅₀	LCLo 10 mg/m ³ (2h)	情報なし	情報なし
経口、LD ₅₀	情報なし LDLo 200 mg/kg 体重	金属ニッケル >9,000 mg Ni/kg 体重 LDLo 200 mg/kg 体重	情報なし
経皮、LD ₅₀	情報なし	情報なし	情報なし
気管内 LD ₅₀	情報なし	LDLo 4 mg/kg 体重	50 mg/kg 体重

結果を以下にまとめる (SIDS 2008) (RTECS 108 2009) (NTP 1994)。

健康影響

・ マウス急性吸入毒性試験で細胞の免疫応答の低下、ラット気管内投与で肺間質の線維化、出血、体重減少、ウサギ気管内投与で肝機能障害、体重減少、体温上昇、マウス、ラット経口投与で体重減少、傾眠の報告があるが詳細は不明 (RTECS 2009)。

イ 刺激性および腐食性

・ 可溶性ニッケルでは、皮膚刺激性を観察しているが、不溶性ニッケルや金属ニッケルでは皮膚刺激性を観察しない (SIDS 2008)。

ウ 感作性

・ ニッケル塩については 1989 年までに 25 報の動物実験による皮膚感作性の報告がある (MAK 2008) が、ニッケル (金属および合

金)については調査した範囲で情報は得られなかった。

エ 反復投与毒性（生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載）

吸入ばく露

・雌雄 Wistar ラット(各群 50 匹)に、0, 0.1, 0.4, 1.0 mg Ni/m³ 金属ニッケル粉末 (MMAD=1.8 μm, GSD=2.4 μm)を 1 日 6 時間、週 5 日間、103 週間にわたり吸入ばく露し、130 週間観察したところ、対照群と比較し、雄 0.1 mg Ni/m³ 群で、赤血球数・ヘモグロビン濃度・ヘマトクリット

で平均値が 7-8%上昇し、統計学的有意差を認めた。LOAEL として 0.1 mg Ni/m³ が示された(A.R. Oller et al 2008) (IARC 2012)。

・0.13 mg/m³ の金属ニッケル粉塵を 1 日 6 時間、週 5 日間、4 ヶ月および 8 ヶ月間にわたりウサギにばく露したところ、肺胞洗浄液中のリン脂質の産生増加が見られた(産衛 2009)。

・雌 C57B1 マウス 20 匹に 15mg/m³ 純度 99%、粒径 4μm 以下の金属ニッケル粉末を、1 日 6 時間、週に 4~5 日を 21 週間、吸入ばく露した。肺腫瘍は観察されなかった。対照群は置かなかった(Hueper 1958) (IARC 1990)。

・雌雄各 50 匹 Wistar ラットと雌 60 匹 Bethesda black ラットを 15 mg/m³ 純度 99%、粒径 4μm 以下の金属ニッケル粉末を、1 日 6 時間、週に 4~5 日を 21 週間、吸入ばく露し 84 週間観察した。両系統の合計 50 匹で組織学的検査が行われ、15 匹のラットの肺で、異常な多中心性の腺腫様肺胞病変と終末気管支上皮層の異型増殖が認められた。著者は腺腫様肺胞病変を良性腫瘍としている。対照群は置かれていなかった(Hueper 1958) (IARC 1990、1976)。

経口投与

・ラットに 0、100、1,000、2,500 ppm (0、5、50、125 mg Ni/kg bw)の金属ニッケルを

餌に混ぜ 2 年間経口投与したところ、1,000 ppm 以上で対照群に比べ、有意な体重減少を認めた(産衛 2009)。

オ 生殖毒性

・調査した範囲内では報告は得られていない。

カ 遺伝毒性

・ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験で、金属ニッケル粉末は染色体異常の増加を示さなかった (NITE 2008) (MAK

試験方法		使用細胞種・動物種	結果
In vitro	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	—

—：陰性 +：陽性

2006)。

雄のラットに NiSO₄・6H₂O 0.22 mg/m³ 以下または Ni₃S₂ 0.44 mg/m³の濃度で、1 日 6 時間、週 5 日、13 週間曝露した結果、組織学的所見は両化合物で定性的に同一であり、以前の研究で報告された病変と一致していた。13 週間の曝露後、Ni₃S₂ に曝露されたラットでは肺炎症と上皮細胞過形成の発生率と重症度がより高く、一方、アポトーシスでは逆の反応が観察された。Ni₃S₂ 曝露のみが、13 週間の曝露後に上皮細胞と非上皮細胞の増殖を有意に増加させた。両化合物は、最高曝露濃度で 13 週間の曝露後に、分離肺細胞における DNA 損傷および全肺組織における DNA ハイパーメチル化を引き起こした。細胞増殖、DNA 損傷、および組織 DNA ハイパーメチル化の増加は、13 週間の回復期間中に持続しなかった。これら 2 つの化合物の増殖反応とアポトーシス反応の差異は、発がん性の差異を説明するのに役立つ可能性がある*1)。

キ 発がん性

吸入ばく露

・金属ニッケル粉末を雌 Wistar ラットに週 1 回、0.9 mg/匹を 10 週間または 0.3 mg/匹を 20 週間気管内注入し、2.5 年観察したところ、各々 32 匹中 8 匹(7 匹は悪性、1 匹は混合)、39 匹中 10 匹(9 匹は悪性、1 匹は腺腫)に肺の腫瘍を観察した。合計すると、

腺腫 1 匹、腺がん 4 匹、扁平上皮がん 12 匹、混合腫瘍 1 匹であった。(Pott et al 1987)(IARC 1990) (MAK 2006) (産衛 2009)。

- ・雌雄 Wistar ラット(各群 50 匹)に、0, 0.1, 0.4, 1.0 mg Ni/m³ 金属ニッケル粉末(MMAD=1.8 μm, GSD=2.4 μm)を 1 日 6 時間、週 5 日間、103 週間にわたり吸入ばく露し、130 週間観察したところ、対照群と比較し、雄 0.4 mg Ni/m³ 群で褐色細胞腫(良性 19/50, 悪性 5/50、良性と悪性の合計 21/50)、雌 0.4 mg Ni/m³ 群で副腎皮質腫瘍(良性と悪性の合計 7/54)が認められた。肺腫瘍の有意な増加は観察されなかった(A.R.Oller et al 2008) (IARC 2012)。

経口投与/経皮投与/その他の経路等

- ・雌 Wistar ラット 50 匹に 1 回あたり 7.5mg (純度不明)の金属ニッケル粉末を週 1 回、10 週間にわたり腹腔内注入した。46 匹に肉腫、中皮腫、がんなどの腫瘍が腹腔内に生じた(Pott et al. 1987) (IARC 1990) (産衛 2009) (IARC 2012)。

ク 神経毒性

- ・調査した範囲では、報告は得られていない。

ケ その他の試験

- ・シリアンハムスター胎児培養細胞を用いた細胞形質転換試験で、金属ニッケル粉末(平均粒径 4~5 μm、5、10、20 μg/mL)は用量に依存した形質転換細胞の増加(20 μg Ni/mL で 3%)を示した(NITE 2008) (MAK 2006)。

(2) ヒトへの影響(疫学調査および事例)

ア 急性毒性

- ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

イ 刺激性および腐食性

- ・ニッケル電気分解槽のエアロゾルにばく露する作業員の眼に対する刺激は良く知られているが、ニッケルに起因するというより酸を含んでいるためと考えられる。その他、ニッケル精錬やニッケルメッキ作業員に鼻炎、副鼻腔炎、鼻中隔穿孔、鼻粘膜異形成の症例報告がある(産衛 2009)。

ウ 感作性

- ・金属ニッケルやニッケルの水溶性塩類を含む物質から溶出したニッケルが皮膚に接触すると、皮膚感作が起こり、アレルギー性接触皮膚炎を誘発することがある。アレルギー性接触皮膚炎はニッケルに過敏な者で非職業性のばく露の結果見られることが多く、ニッケルめっきされたピアスや腕時計のバンドなどが主な原因となる。しかしヒトへの感作経路やばく露量の推定は困難である(産衛 2009)。

- ・ニッケル粉塵やヒュームにばく露する作業員に見られるがん以外の呼吸器影響として、

気管支喘息や肺線維症の症例報告があるが、ニッケル単独ばく露の症例数は非常に少なく、因果関係を特定するには不十分である(産衛 2009)。

- ・ニッケルへの皮膚感作は、皮膚が直接ニッケルを含有する製品に接していて、ニッケルイオンが溶出する場合に起こり得る。ニッケルの皮膚浸透は汗、溶剤、洗剤、非開放(手袋着用等による)等多くの因子により助長される。ニッケルの経皮ばく露による吸収量のデータはない。湿度の高い状況では金属ニッケルからのニッケルの溶出を促進する。一方、乾燥していて清潔な作業では、たとえニッケル対象物に接触していても皮膚炎はほとんど引き起こさない(ニッケル協会)。

エ 反復ばく露毒性(生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載)

- ・ニッケル酸化物や金属ニッケルの 0.04 mg/m³ 以上の濃度に長期ばく露されている作業員では、呼吸器疾患で死亡する確率が高いといわれている(産衛 2009)。

オ 生殖毒性

- ・ヒトの症例報告や疫学研究による生殖毒性を明確に示した研究はみあたらない。(産衛 2014)。

- ・ロシア北極圏のニッケル精錬所での湿式冶金の作業員による横断研究を実施し、ニッケルにばく露された女性作業員と対照と

した建設作業と比較して、流産率や出生児の奇形発現率が高率であったという報告がある。この報告に対して、ATSDR (2005) の評価では、交絡要因として、重量物の持ち上げや熱性ストレス、対照群の選択根拠の欠如、高濃度の塩素ばく露、喫煙、飲酒、併発疾患など多数あり、ニッケルばく露による生殖毒性の適切な評価が妨げられていると報告している(産衛 2014)。

- ・ロシアでの妊娠早期に水溶性ニッケルにばく露された女性の出産記録による 2 万人規模の後ろ向きコホート研究で、先天異常のある児を出産した女性のオッズ比は 0.81(95%CL = 0.52 - 1.26)、停留精巣のオッズ比は 0.76(95%CL = 0.40 - 1.47)、胎内発育遅延児(身長・体重)を出産した女性のオッズ比は 0.84(95%CL = 0.75 - 0.93)、自然流産のオッズ比は 1.14(95%CL = 0.76 - 1.21)、筋骨格異常と診断された新生児出産のオッズ比は 0.96(95%CL = 0.95 - 1.37)と報告されており、いずれも水溶性ニッケルにばく露された女性に生殖毒性の有意な増加は認められなかった(産衛 2014)。

カ 遺伝毒性

- ・鼻腔がんが報告された Outokumpu 製錬所(フィンランド)で、作業者の口腔粘膜上皮細胞の小核細胞割合を調べたところ、対照群との間に有意差はなかった(産衛 2009)。

キ 発がん性

- ・英国の疫学者 Richard Doll を座長とする「ヒトにおけるニッケルの発がん作用に関する国際委員会」(International Committee on Nickel Carcinogenesis in Man, 1990 ; 以下 Doll 委員会)では、ヒトへのニッケルばく露影響に関する既存の疫学調査を詳細に検討し、欧米諸国の 10 事業所からのコホートを選んで作業工程別のニッケル粉塵の化学形態とばく露濃度を推定した。ニッケル取り扱い職場でこれまで発がんが確認されているのは、ニッケル製錬所においてのみであり、それら発がんの大部分は 20 世紀前半に見られ、原因物質の環境中濃度測定はほとんど行われておらず、ニッケル化学

形態別のばく露に関する情報もない。Doll 委員会は、現在の作業工程における測定値と過去の工程についての記述から、個人ごとの化学形態別ばく露量を独自に推計したが、作業者の

251 工程間の移動もあり、誤分類がかなり混在している可能性がある。加えて喫煙習慣やその他の交絡因子に関する情報の欠如がある(産衛 2009)。

- ・金属ニッケルのみにばく露された米国 Oak Ridge Gaseous Diffusion Plant 作業者の追跡調査によると、1 mg Ni/m³ 以下の濃度のばく露で呼吸器がんが増加する証拠はなく、英国やノルウェーなど他製錬所のコホートでも、金属ニッケルばく露量と呼吸器がんの間に関連は認められなかった。Doll 報告書以後に行われたカナダでのコホート調査においても、金属ニッケルのみにばく露した作業者 718 名のばく露濃度とがんによる死亡率との間に有意な関連は見られない(産衛 2009) (IARC 2012)。

- ・米国の高ニッケル合金(high nickel alloys)製造業における 1998 年の報告では、金属ニッケル酸化物の両方(濃度範囲 0.006–1.5 mg Ni/m³ 260)にばく露された作業者 31,000 人の肺がんリスクは、全米集団に比べ 13 %高かったが、居住地域に関連する非職業性因子の調整のためニッケル作業者の居住・就業地域に限定した地方対照群と比べると、肺がん死亡率に有意差は認められなかった(MAK 2006)(産衛 2009)(IARC 2012)。

- ・また、英国のニッケル合金製造工場で 5 年間以上働く 1,999 人に対する調査において、全英死因と比較して各種がんの標準化死亡比に有意差はないと報告されている(産衛 2009) (IARC 2012)。

呼吸器系がんに関する金属ニッケルの潜在的な発がん性を対象としたシステマティックレビューの結果、主に金属ニッケルに曝露された労働者において呼吸器がんリスクの増加を示す実質的な証拠は見られなかった。動物実験の結果は、吸入曝露を受け

たげっ歯類において金属ニッケルが呼吸器腫瘍の発生率を増加させないことを示した。in vitro 研究では金属ニッケルが変異原性はないものの、特定の条件下で DNA 鎖切断を引き起こす可能性を示した*2)。

ヨーロッパとカナダの 14 件のケースコントロール研究を統合し、16,901 例の肺癌患者と 20,965 例の対照群を対象に Cr(VI) とニッケルの職業曝露と肺がんとの関連を調査した結果、男性において、Cr(VI) の累積曝露量の上位四分位群における OR は、ニッケルに対して 1.32 (95% CI 1.19-1.47) および 1.29 (95% CI 1.15-1.45)、女性では 1.04 (95% CI 0.48-2.24) と 1.29 (95% CI 0.60-2.86) であった。職業性クロム(VI) とニッケル曝露の比較的低い累積レベルは、特に男性において肺がんのオッズ比 (OR) の増加と関連した*3)。

D. 考察

現行法でのニッケル化合物の標的健康影響は、「皮膚障害」が労規則別表第一の二第四項で示されており、また特別則で「呼吸器の障害 (肺がん)」「耳鼻科的疾患 (鼻腔がん、鼻腔炎、鼻腔粘膜異形成等)」「感作性 (アレルギー性皮膚炎、喘息)」「腎毒性」が想定されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表 3 に定められている (業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く)。また基発 0329 第 32 号 (令和 5 年 3 月 29 日付) では「皮膚障害、皮膚感作性、気道障害、呼吸器感作性、腎障害、呼吸器系腫瘍 (肺がん又は上気道のがん)、鼻腔の異常 (鼻炎、副鼻腔炎、鼻中隔穿孔等)」と整理されている。

<別表 3>

三 ニッケル化合物による皮膚、気道等に係る他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査

四 皮膚、気道等に係る他覚症状又は自覚症状の有無の検査

五 皮膚炎等の皮膚所見の有無の検査

<別表 4>

二 医師が必要と認める場合は、尿中のニッケルの量の測定、胸部のエックス線直接撮影若しくは特殊なエックス線撮影による検査、喀痰かくたんの細胞診、皮膚貼布試験、皮膚の病理学的検査、血液免疫学的検査、腎尿細管機能検査又は鼻腔の耳鼻科学的検査

ア. 新たな標的健康影響の知見の検討

今回の文献調査において、新たにヒトの疫学知見として肺がんにかかるコホートおよびシステマティックレビュー、また動物試験による DNA 損傷にかかる情報が補完された。金属ニッケルばく露による肺がんとの関連は懐疑的である一方、ニッケル化合物ばく露との関連はより強化されたと考えられる。

イ. 遅発性疾病・早期健康影響に係る検討

本物質で想定されている遅発性疾病は、肺がんであり、ヒトでの多くの知見が収集されている。

また、ニッケルおよびその化合物は GHS 政府分類における皮膚・呼吸器の感作性が区分 1 であるが、眼および皮膚刺激は区分 2 の範囲で設定されている。

E. 結論

以上のことより、ヒトにおいての肺がんの知見があることから過剰なばく露が疑われる場合においては肺がんに係るスクリーニング項目を引き続き一次健康診断で実施することが望ましい。

なお、一次健康診断において検査項目の設定が可能な非発がん性の早期健康影響指標が多くはないことから、生物学的モニタリングを含む個人ばく露の正確な評価をすることが推奨される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 引用文献一覧

・ (ACGIH 2001) American Conference of

Governmental Industrial Hygienists
 (ACGIH) : TLVs and BELs with 7th Edition
 Documentation
 (CD-ROM 2015)

- (ACGIH 2015) American Conference of Governmental Industrial Hygienists
 (ACGIH) : TLVs and BELs (Booklet 2015)
- (ATSDR 2005) U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
 Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease
 Registry: Toxicological Profile for Nickel
- (CalEPA 2011) California EPA: “Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values” (updated 2011)
 (http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixA.pdf)
- (Dunnick 1995) Dunnick JK, Elwell MR, Radovsky AE, et al. Comparative carcinogenic effects of nickel subsulfide, nickel oxide, or nickel sulfate hexahydrate chronic exposures in the lung. *Cancer Res* 1995; 55: 5251–6.
- (EU CLP) Summary of Classification and Labelling
 Harmonised classification - Annex VI of Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP Regulation) :Nickel powder
 (<http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/cl-inventory/view-notification-summary/133816>)
- (EU RAR 2008) EU RAR: NICKEL (2008)
- (IARC 2012) International Agency for Research on Cancer (IARC): IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol 100C (2012)
- (ACGIH 2001) American Conference of Governmental Industrial Hygienists

(ACGIH) : TLVs and BELs with 7th Edition Documentation
 (CD-ROM 2015)

- (ACGIH 2015) American Conference of Governmental Industrial Hygienists
 (ACGIH) : TLVs and BELs (Booklet 2015)
- (ATSDR 2005) U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
 Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease
 Registry: Toxicological Profile for Nickel
- (CalEPA 2011) California EPA: “Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values” (updated 2011)
 (http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixA.pdf)
- (Dunnick 1995) Dunnick JK, Elwell MR, Radovsky AE, et al. Comparative carcinogenic effects of nickel subsulfide, nickel oxide, or nickel sulfate hexahydrate chronic exposures in the lung. *Cancer Res* 1995; 55: 5251–6.
- (EU CLP) Summary of Classification and Labelling
 Harmonised classification - Annex VI of Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP Regulation) :Nickel powder
 (<http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/cl-inventory/view-notification-summary/133816>)
- (EU RAR 2008) EU RAR: NICKEL (2008)
- (IARC 2012) International Agency for Research on Cancer (IARC): IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol 100C (2012)
- (RTECS 2009) US NIOSH: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances

(RTECS), #:QR5950000 (update2009)

- ・ (SIDS 2008) Organisation for Economic Co-operation and Development

(OECD) : SIDS Initial Assessment Profile Nickel (metal),

Nickel Sulphate, Nickel Carbonate (2:3 basic nickelcarbonate,

1:2 basic nickel carbonate), Nickel Chloride, NickelDinitrate

([http://webnet.oecd.org/HPV/UI/handler.](http://webnet.oecd.org/HPV/UI/handler.axd?id=9ce00cf2-296e459f-a92e-aec0c9771a7b)

[axd?id=9ce00cf2-296e459f-a92e-aec0c9771a7b](http://webnet.oecd.org/HPV/UI/handler.axd?id=9ce00cf2-296e459f-a92e-aec0c9771a7b))

- ・ (WHO/AQG-E) WHO “ Air Quality Guidelines for Europe : Second Edition”, (2000)

(<http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>)

- ・ (化工日 2015) 化学工業日報社 : 16615 の化学商品(2015)

- ・ (産衛 2009) 日本産業衛生学会 : 許容濃度の暫定値の提案理由、ニッケルおよび

ニッケル無機化合物(ニッケルカルボニルは除く)Ni : CAS No.

7440-02-0 産業衛生学雑誌 51 巻(2009)

- ・ (産衛 2014) 日本産業衛生学会 : 生殖毒性物質暫定物質(2014)の提案理由、ニッケル

およびニッケル化合物 Ni : CAS No. 7440-02-0 産業衛生学雑誌

56 巻(2014)

- ・ (産衛 2015) 日本産業衛生学会 : 許容濃度等の勧告(2015 年度)、産業衛生学雑誌 57

巻(2015)

*1) Oller AR, Buxton S, March TH, Benson JM. Comparative pulmonary and genotoxic responses to inhaled nickel subsulfide and nickel sulfate in F344 rats. *J Appl Toxicol.* 2023 May;43(5):734-751. doi: 10.1002/jat.4422. Epub 2022 Dec 21. PMID: 36482046.

*2) Prueitt RL, Li W, Chang YC, Boffetta P, Goodman JE. Systematic review of the potential respiratory carcinogenicity of metallic nickel in humans. *Crit Rev Toxicol.* 2020 Aug;50(7):605-639. doi: 10.1080/10408444.2020.1803792. PMID: 33021439.

*3) Behrens T, Ge C, Vermeulen R, Kendzia B, Olsson A, Schüz J, Kromhout H, Pesch B, Peters S, Portengen L, Gustavsson P, Mirabelli D, Guénel P, Luce D, Consonni D, Caporaso NE, Landi MT, Field JK, Karrasch S, Wichmann HE, Siemiatycki J, Parent ME, Richiardi L, Simonato L, Jöckel KH, Ahrens W, Pohlabein H, Fernández-Tardón G, Zaridze D, McLaughlin JR, Demers PA, Świątkowska B, Lissowska J, Pándics T, Fabianova E, Mates D, Bencko V, Foretova L, Janout V, Boffetta P, Bueno-de-Mesquita B, Forastiere F, Straif K, Brüning T. Occupational exposure to nickel and hexavalent chromium and the risk of lung cancer in a pooled analysis of case-control studies (SYNERGY). *Int J Cancer.* 2023 Feb 15;152(4):645-660. doi: 10.1002/ijc.34272. Epub 2022 Sep 23. PMID: 36054442.

[illegible]

令和6年度 労災疾病臨床研究補助金事業
遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングの方法に関する調査研究
(220101)

1. 個別化学物質の遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングに関する文献調査

29) ニッケルカルボニル

分担研究者

山本 健也 労働安全衛生総合研究所
化学物質情報管理研究センター

本研究では先行調査結果を踏まえて、ニッケルカルボニルに関する新たな知見の整理を行った。今回の文献調査において、ニッケルカルボニルとして新たに収集された知見は急性中毒による知見のみであり、そのばく露濃度は不明である。ニッケル化合物としての呼吸器がんの過剰発生の長期コホート研究の報告では、統計学的には有意ではないが肺がんの過剰発生が報告されている。なお、鼻腔がんについてはこの報告を含めヒトにおける発生は結論が得られたとは言えない。

本物質で想定されている遅発性疾病は、ヒトの知見に基づく呼吸器の拘束性・閉塞性障害とされている。発がん性についてはニッケルカルボニル固有の影響による知見は十分ではないが、動物実験では比較的低濃度で呼吸上皮の異形成を認めている。早期健康影響指標としては脂溶性に伴う急性ニッケル中毒の影響が想定される。なお、GHS 政府分類では眼刺激性および皮膚刺激性にかかる区分の設定はない。

以上のことより、本物質はヒトの発がんについては明確ではないが、動物試験で比較的低濃度での呼吸上皮異形成をしめしていることや、ニッケル化合物としての発がん性を考慮し、過剰なばく露が疑われる場合においては呼吸器がんに係るスクリーニング項目を二次健康診断で実施することが望ましい。

なお、非発がん性の標的影響の評価のみで遅発性疾病の予防に資することは困難と考えられることから、生物学的モニタリングを含む個人ばく露の正確な評価をすることが推奨される。

A:研究目的

ニッケルカルボニルはニッケルの薄膜製造や有機合成の触媒として用いられる。本研究では先行調査結果（B-（1））を踏まえて、ニッケルカルボニルに関する新たな知見の整理を行った。

B:研究方法

（1）2002 年以前の文献情報については、「中央労働災害防止協会 労働衛生調査分析センター 特殊健康診断に係る調査研究事業 個別物質の検討報告書（平成 16 年度報告書）.別冊.4-33 ニッケルカルボニル 平成 17 年 3 月.」を引用の上、その後の知見について加筆した。

（2）2002 年以降の文献情報については、下記の情報を第二次資料とし、第一次資料を選択、入手した。

- ・ IARC-monograph100c（2012）
- ・ ACGIH TLV documentation(2013)

（3）National Library of Medicine、PubMed で検索式「13463-39-3 [rn] AND (epidemiology OR toxicology OR carcinogen) NOT (measurement method OR determination method OR synthesis OR GC OR GC-MS OR food)」を用い、先行調査が実施された 2002 年以降に発表されたものに絞り込み、特に健診項目への採用が望まれる健康影響（新たな有害性や新たなスクリーニングなど）やヒトの研究でばく露の情報等が含まれているものに関する文献の有無および内容について検討した。

C. 研究結果

2. 対象物質名称

名称：ニッケルカルボニル

別名：Nickel carbonyl Nickel tetracarbonyl

化学式：C₄NiO₄ / Ni(CO)₄

分子量：170.70

CAS 番号：13463-39-3

3. 物理化学的性質

性状 特徴的な臭気のある、無色の揮発性液体

沸点(°C) 43.0

融点(°C) -19

比重（水=1） 1.3

密度（g/cm³）

水への溶解度（g/100mℓ） 溶けない

（温度条件°C）

蒸気圧（kPa） 42（20°C）

相対蒸気密度（空気=1） 5.9

20°Cでの蒸気/空気混合気体の相対密度（空気=1） 3.0

引火点(°C C.C.) -24.0

発火温度（°C） 60

爆発限界（vol%空気中） 2.0～？

LogPow(オクタノール/水分配係数)

4. GHS 政府分類

急性毒性（経口） 分類できない

急性毒性（経皮） 分類できない

急性毒性（吸入：ガス）

区分に該当しない
（分類対象外）

急性毒性（吸入：蒸気）

区分 1

急性毒性（吸入：粉塵、ミスト）

分類できない

皮膚腐食性/刺激性 分類できない

眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性

分類できない

呼吸器感作性 区分 1A

皮膚感作性 区分 1A

生殖細胞変異原性 分類できない

発がん性 区分 1A

生殖毒性 区分 1B

特定標的臓器毒性（単回暴露）

区分 1（中枢神経系、呼吸器、消化管、肝臓、腎臓）

特定標的臓器毒性（反復暴露）

区分 1（中枢神経系、呼吸器）

誤えん有害性 分類できない

5. 用途

ニッケルの薄膜製造や有機合成の触媒

6. 生体影響、代謝

ア) 生体影響

a) 急性影響

Kincaidら(1953)によるとニッケルカルボニルのLC50(30分)はマウス、ラット、ネコそれぞれ10, 35, 270ppmであった。これらの動物におけるニッケルカルボニル中毒症状は肺の刺激、呼吸困難、呼吸促進、チアノーゼ、発熱、反応性低下、食欲低下、嘔吐、下痢、そして時に後肢の麻痺であり、最期は全身痙攣となる。こういう徴候はニッケルカルボニル吸入後12時間から5日で発生する。吸入や注射された動物での肝臓と脳の障害も報告されている。(Hackett & Sunderman 1967)

b) 慢性影響／発がん性

4-9ppmのニッケルカルボニルに週3回各30分1年間曝露させたラットには高度の肺障害に加え、気管上皮の扁平上皮細胞異形成が見られた。その後1年間観察したところ、9匹中4匹のラットが2年間生きていたが、がんの増加が見られた(腺がん1、扁平上皮がん1、両者の混合型2)(Sunderman et al, 1957)。SundermanとDonnelly(1965)はニッケルカルボニル80ppmに1回曝露させた42匹の雄Wistarラットの1匹に肺腺がんを観察したが、IARCは当初この結果を、実験動物での発がん性の証拠とは認定しなかった(IARC 1973)。その後1990年の評価ではIARCはこの結果も含め、ニッケルカルボニルには実験動物に肺がんをはじめとするがんの増加の限定的な証拠があるとしている。

c) 生殖・発達毒性

Sundermanら(1979)は妊娠ラットに高濃度のニッケルカルボニルを曝露させ先天性眼欠損が生じることを報告した。また彼らはSyrianハムスターを用いた実験でニッケルカルボニルには催奇形性、胎児毒性があるとしている

d) ヒトでの研究

<急性毒性> (=エ) 影響の自然史も参照) 30ppmのニッケルカルボニルの30分間曝

露はヒトにとって致死的であると考えられている(ACGIH 2001)。急性曝露の第1の標的臓器は肺である。ヒトの初期症状は頭痛、吐き気、胸部拘約、眩暈などであるが、曝露後12から36時間後の遅発症状は呼吸困難、チアノーゼ、肺水腫、軽度発熱である。曝露の程度の評価に尿中ニッケル測定は有用である。Sodium diethyldithiocarbamate (dithiocarb) がニッケルカルボニル曝露労働者の治療に用いられてきた(ACGIH 2001)。

廃棄物処理事業従事労働者で、亜急性に発生した愁訴(発症発熱、悪寒、胸骨後部の胸膜痛、労作時呼吸困難)を呈した7名の若年男性のケースレポートにおいて、全例で尿中ニッケル濃度の上昇が検出され、ニッケル廃棄物の中和に使用された古い化学物質により発生したニッケルカルボニル中毒の原因として特定された。死亡例では肺の固化、浮腫、出血、線維化が観察された*1)。

<慢性毒性>

急性毒性症を発現させる濃度値以下の曝露レベルで、慢性的な影響を見出すことは困難であり、報告も少ない(Ni Institute 1997)。1975年のNational Research Councilの総説(NAS 1975)によると、ニッケルカルボニルの低濃度長期暴露によるヒトの慢性中毒例については、ただ1例の報告があるだけである(Sunderman & Sunderman 1961)。患者はニッケルカルボニルを吸入しつづけた化学技術者で、喘息とLoeffler症候群を示した。Loeffler症候群の特徴である胸部レ線像の異常と好酸球増多症に加えて、両手に湿疹性皮膚炎が認められた。皮膚のパッチテストでニッケルに対する高い感受性がみられた。患者をニッケルからまったく隔離させたところ完全な回復があったが、5年後に肺がんで死亡したという(Sundeman,私信,1972)。

なお北京大学のShi et al (1994)はニッケルカルボニル濃度が0.07mg/m³から0.52mg/m³の職場で112人の作業者と75

人の対照群の呼吸機能を測定し、閉塞性の変化 (FEV1/FVC, MMF, V25/Ht, V50/Ht の低下) を報告している。また Shi et al., (1986) は後述するように、血清モノアミンオキシダーゼの低下や脳波異常も報告している。

<発がん性>

Mond 法を用いたニッケル製錬所では肺と副鼻腔のがんの増加見られた。これらの初期の報告からニッケルカルボニルはヒトに対して発がん性があると考えられた。しかし、肺と副鼻腔のがんの増加がニッケルカルボニルを用いていない他のニッケル製錬所からも報告され、また基本的な製法が変わらず、ニッケルカルボニルも 1957 年まで使われ続けているにもかかわらず、1930 年以降呼吸器系のがんは大幅に減少していることが Doll らにより報告された。1958 年時点で抽出棟内のニッケルカルボニルの濃度は 0.075 から 0.1ppm の範囲であった。Morgan(1958) は Mond 法のニッケル製錬所の発がん原因は炉のヒュームであり、ニッケルカルボニルではないと結論した。

Richard Doll を座長とする、ヒトにおけるニッケルの発癌作用に関する国際委員会 (International Committee on Nickel Carcinogenesis in Man) の報告が 1990 年に発表された。この報告は、それまでのニッケル精錬会社等の 10 のコホートについて疫学調査データを精査し、酸化物・硫化物・可溶性物質・金属などの化学種に基づいて曝露量を推定した。その結果、金属ニッケルに発がん性はなく、呼吸器癌のリスクは主として、10 mg Ni/m³以上の不溶性ニッケル (酸化物・硫化物) と 1 mg Ni/m³以上の可溶性ニッケルへの曝露と関連性があるとしている。

1953 年から 1992 年の間に雇用され 5 年以上のニッケル精錬所勤務経験を有する男性従業員 812 人を対象に死亡率との関連を調査した。1980 年代と 1990 年代に収集された個人曝露データをからは、総吸入可能ニッケル粉塵の平均濃度は 1980 年代 (n =

1,781) 0.04~0.57 mg/m³、1990 年代 (n = 1,709) 0.04~0.37 mg/m³ の範囲であった。標準化死亡率 (SMR) は全死因 (観察数 191、SMR 96、95% CI 83~111)、全腫瘍 (観察数 63、SMR 104、95% CI 80~133)、呼吸器系の非悪性疾患 (観察例 18、SMR 97、95% CI 57~153)、循環器系疾患 (観察例 85、SMR 94、95% CI 75~116) であった。がん部位別では、いずれの部位においても有意な SMR の増加は認められなかったが、肺がんにおいて過剰発生 (観察数 28、期待値 20.17、SMR 139、95% CI 92~201) が認められ、サブグループ解析では、飼料取り扱い部門とニッケル抽出部門で 5 年以上の勤務経験を有する 142 名の労働者において、SMR 231 (観察数 9) の有意な増加が観察された。鼻腔がんの死亡例は全コホートで 1 例 (期待値 0.10) のみだった。肺がんの死亡率の有意でない増加は偶然の発見である可能性が高いが、過去の研究結果を踏まえると、ニッケル曝露の何らかの役割を完全に否定することはできない*2)。

イ) 代謝

ニッケルカーボニルは脂溶性であるため、気体状態で吸引されると肺胞の膜を急速に透過して血液中に入る。ニッケルカルボニル投与後の高濃度は脳においても観察された (EHC 1991)。ニッケルカルボニルは赤血球や組織内でニッケルと一酸化炭素に分解される。血清中のニッケルは腎からすみやかに排泄される。ラットでは、ニッケルカルボニルとして注射したニッケルの 23% が 12 時間尿に排泄された。4 日目の終わりまでに投与ニッケルの平均 38% が呼気中に、31% が尿中に、2 % が糞便中に回収される。ニッケルの尿中排泄量はニッケルカルボニルの曝露量に比例して増加する (Sunderman et al., 1986)。

ウ) 量影響関係・量反応関係および標的臓器

曝露から最初の 3 日間は、急性ニッケルカルボニル中毒の臨床的重篤度と尿中ニッケル濃度との間にかなり高い相関性がある

(Suderman & Suderman, 1958)。

症状 18 時間尿試料 ($\mu\text{g Ni/L}$)

軽度 60~100

中等度 100~500

重度 >500

しかし、上記濃度値の有意性は、尿中ニッケル濃度が他のニッケル化合物の曝露により高くない場合に限られる。ニッケル量が増える理由が他にない場合には、尿中ニッケル濃度はニッケルカルボニルガスの近時の曝露レベルを決める手掛かりとなる。曝露の程度は通常、曝露後 12 時間以内に採取した尿試料中のニッケル濃度で推定する。

エ) 影響の自然史

ニッケルカルボニルの吸入曝露による重篤な毒性は昔から知られている。ニッケルカルボニル中毒の臨床症状は 2 段階を経て現れる。初期症状は頭痛・胸痛・衰弱・眩暈・悪心・被刺激性・金属味覚などを特徴とする(Morgan, 1992; Vuopala et al, 1970; Sunderman & Kincaid, 1954)。その後減退が 8~24 時間続き、次いで化学性肺炎を特徴とする第 2 期症状が現れるのが普通である。重篤な場合、大脳障害の徴候を伴う。重篤な場合に普通現れる臨床徴候としては頻呼吸・チアノーゼ・頻拍・咽喉の充血などである(Shi et al, 1986)。また、血液学的検査で白血球症が認められる。重篤な場合の X 線写真像は右側横隔膜の隆起を伴う肺浮腫または肺炎を表わす。Shi は 3 人の患者に中毒性心筋炎が心電図上観察されたことを報告しているが、遊離した一酸化炭素によるものの可能性がある。

約 4 日経過後の第 2 段階で重篤度が最大となるが、その後の回復は長引くことが多い。ニッケルカルボニル中毒患者 10 人の呼吸機能検査の結果、その初期変化は急性の間質性肺疾患と一致していた(Vuopala et al, 1970)。しかし、これらの患者は数か月後に正常に戻った。

わが国の中毒事例もある。昭和 44 年に名古屋の化学工場においてニッケルカルボニル、アルコール、アクリル酸エステルを循環さ

せていたプラントに火災が起き、消火にあたった社員、近傍工場の自衛消防隊員、市消防隊員の中で 120 名の中毒患者が発生し、そのうち 96 名が 13 の病院に入院した。うち 46 名が化学性肺炎の症状を呈し、うち 6 名が中枢神経障害を起こした。1 名が外傷性神経症様の症状を訴え、3 年の経過をたどったが、その他は全員後遺症もなく 3 ヶ月以内に全治した。(中央労働災害防止協会化学物質に対する特殊健康診断の検査項目に対する調査研究委員会報告書 380-385 昭和 63 年 3 月) 急性中毒後の精神症状については 1970 年代 Clydach の工場で観察されており、Morgan (1992) はより最近の事故で、被災した 4 人のうち 2 人に、集中力低下、会話や単純な作業の困難など精神的な症状があり、1 人は強い頭痛に悩まされ、1 人は 2 週間で軽快したが、他の 1 人は回復にかなりの時間が必要であったと報告している。Morgan は事故による心因反応と考えているが、Shi ら(1986)は血清モノアミンオキシダーゼの低下や脳波異常を報告している。体内で生じる一酸化炭素の影響も合わせ、中毒作用の可能性も否定できない。

D. 考察

現行法でのニッケルカルボニルの標的健康影響は、「気道・肺障害」が労規則別表第一の二第四項で示されており、また特別則で「中枢神経系の障害」「呼吸器の障害」が想定されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表 3 に定められている(業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く)。また基発 0329 第 32 号(令和 5 年 3 月 29 日付)では「皮膚障害、皮膚感作性、中枢神経障害、気道障害、肺障害、呼吸器感作性、肝障害、腎障害、消化器系障害、発がんのおそれ、生殖毒性のおそれ」と整理されている。

<別表 3>

三 ニッケルカルボニルによる頭痛、めまい、悪心、嘔おう吐、せき、胸痛、呼吸困難、皮膚搔痒そうよう感、鼻粘膜の異常等その他覚症状又は自覚

症状の既往歴の有無の検査

四 頭痛、めまい、悪心、嘔おう吐、
せき、胸痛、呼吸困難、皮膚掻痒そ
うよう感、鼻粘膜の異常等の他覚症
状又は自覚症状の有無の検査

<別表4>

二 肺換気機能検査

三 胸部理学的検査

四 医師が必要と認める場合は、尿
中又は血液中のニッケルの量の測定

ア. 新たな標的健康影響の知見の検討

今回の文献調査において、ニッケルカルボニルとして新たに収集された知見は急性中毒による知見のみであり、そのばく露濃度は不明である。ニッケル化合物としての呼吸器がんの過剰発生の長期コホート研究の報告では、統計学的には有意ではないが肺がんの過剰発生が報告されている。なお、鼻腔がんについてはこの報告を含めヒトにおける発生は結論が得られたとは言えない。

イ. 遅発性疾病・早期健康影響に係る検討

本物質で想定されている遅発性疾病は、ヒトの知見に基づく呼吸器の拘束性・閉塞性障害とされている。発がん性についてはニッケルカルボニル固有の影響による知見は十分ではないが、動物実験では比較的低濃度で呼吸上皮の異形成を認めている。早期健康影響指標としては脂溶性に伴う急性ニッケル中毒の影響が想定される。なお、GHS 政府分類では眼刺激性および皮膚刺激性にかかる区分の設定はない。

E. 結論

以上のことより、本物質はヒトの発がんについては明確ではないが、動物試験で比較的低濃度での呼吸上皮異形成をしめしていることや、ニッケル化合物としての発がん性を考慮し、過剰なばく露が疑われる場合においては呼吸器がんに係るスクリーニング項目を二次健康診断で実施することが望ましい。

なお、非発がん性の標的健康影響の評価の

みで遅発性疾病の予防に資することは困難と考えられることから、生物学的モニタリングを含む個人ばく露の正確な評価をすることが推奨される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 引用文献一覧

ACGIH (2001), Nickel Carbonyl. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for 2001. Cincinnati, Ohio: ACGIH.

ASTDR. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. (1993). Update: Toxicological Profile for Nickel. Washington, DC: U.S. Governmental Printing Office.

EPA. (1995). Nickel. Integrated Risk Information System (IRIS), Environmental Criteria and Assessment Office, Office of Health and Environmental Assessment, Cincinnati, OH.

Hackett RL, Sunderman Jr FW (1967). Acute pathological reactions to administration of nickel carbonyl. Arch Environ Health 14:604-613

International Agency for Research on Cancer (1990). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol 49. Chromium, Nickel and Welding: pp.257-446. IARC, Lyon, France

International Agency for Research on Cancer. (1973). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks of Chemicals to Man. Vol 2, Some inorganic and Organometallic Compounds, pp 126-149. IARC, Lyon, France.

ICNCM. International Committee on Nickel

- Carcinogenic in Man.(1990).Report of the International Committee on nickel carcinogenesis in man. Scand.J.Work Environ.Health 16: 1-84.
- IPCS. International Programme on Chemical Safety. (1991). Environmental Health Criteria 108: Nickel.Geneva, Switzerland: World Health Organization.
- Kincaid JF, Strong JS, Sunderman FW (1953). Nickel poisoning; 1. Experimental study of the effects of acute and subacute exposure to nickel carbonyl. AMA Arch Ind Hyg Occup Med. 8:48-60.
- Kurta DL, Dean BS, Krenzelok EP (1993). Acute nickel carbonyl poisoning. Am J Emerg Med. 11:64-6
- Morgan LG, Usher V (1994). Health problems associated with nickel refining and use. Ann Occup Hyg. 38:189-98.
- Morgan ,LG. (1992). Problems in the toxicology, diagnosis, and treatment of nickel carbonyl poisoning. In: Nieboer,E. and Nriagu,J.O.,eds.Nickel and human health: Current Perspectives.New York, NY: John Wiley & Sons,Inc.,pp.261-271.
- Morgan, L.G. and Rouge, P.J.C.(1984). Biological monitoring in nickel refinery workers. In: Sunderman, E.W., Jr.,et al., eds. Nickel in the Human Environment: Proceedings of a Joint 77 Symposium,March1983,Lyon,France.Lyon, France:International Agency for Research on Cancer. (IARC Scientific Publication No.53).pp.507-520.
- Morgan JG (1958).Some observations on the incidence of respiratory cancer in nickel workers. Br J Ind Med 15: 224-34
- National Academy of Sciences (1975). Committee on Medical and Biological Effects of Environmental Pollutants, Nickel, National Research Council, National Academy of Sciences, Washington, D.C.
- Nickel Institute. Safe Use of Nickel in the Workplace (1997). (<http://www.nickel-japan.com> または <http://www.nickelinstitute.org>)
- Nieboer E., Nriagu JO., (eds) (1988). Nickel and Human Health: Current Perspectives: Proceedings of the Fourth International Conference on Nickel Metabolism and Toxicology, September, Helsinki, Finland. New York: John Wiley & Sons, Inc
- Shi, Z. (1986). Acute nickel carbonyl poisoning: A report of 179 cases.Br.J.Ind.Med.,43,422-424.
- Shi ZC (1994). Study on lung function and blood gas analysis of nickel carbonyl workers. Sci Total Environ. 6;148:299-301.
- Shi ZC, Lata A, Han YH (1986). A study of serum monoamine oxidase (MAO) activity and the EEG in nickel carbonyl workers. Br J Ind Med. 43:425-6.
- Strong JS, Sunderman FW, Kincaid JF, (1954) Nickel poisoning, 2studies on patients suffering acute exposure to vapours of nickel carbonyl. J Am Med Assoc 155:889-894.
- Sunderman, F.W., Jr. ,et al., eds (1983). Nickel in the Human Environment: Proceedings of a Joint Symposium, March 1983, Lyon, France.: International Agency for Research on Cancer (IARC Scientific Publication No.53)
- Sunderman FW Jr, Aitio A, Morgan LG, Norseth T (1986). Biological monitoring of nickel. Toxicol Ind Health. 2:17-78. (Review).
- Sunderman FW Jr, Allpass PR, Mitchell JM, Baselt RC, Albert DM (1979). Eye malformations in rats: induction by prenatal exposure to nickel carbonyl. Science. 203:550-3.
- Sunderman FW, Donnelly AJ (1965). Studies of nickel carcinogenesis metastasizing pulmonary tumors in rats induced by the inhalation of nickel carbonyl. Am J Pathol.

- 70:1027-41.
- Sunderman FW, Kincaid JF, Donnelly AJ, West B (1957). Nickel poisoning. IV. Chronic exposure of rats to nickel carbonyl: A report after one year of observation. *Arch Ind Health* 16: 480-485
- Sunderman FW, Sunderman FW Jr (1958). Nickel poisoning. VIII. Dithiocarb: a new therapeutic agent for persons exposed to nickel carbonyl. *Am J Med Sci.* 236:26-31.
- U.S.EPA. U.S. Environmental Protection Agency (1986). Health Assessment Document for Nickel and Nickel Compounds. EPA/600/8-83/012FF. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency.
- Vuopala U, Huhti E, Takkunen J, Huikko M (1970). Nickel carbonyl poisoning. Report of 25 cases. *Ann Clin Res.* 2:214-22.
- *1) Seet RC, Johan A, Teo CE, Gan SL, Lee KH. Inhalational nickel carbonyl poisoning in waste processing workers. *Chest.* 2005 Jul;128(1):424-9. doi: 10.1378/chest.128.1.424. PMID: 16002966.
- *2) Sorahan T & Williams SP (2005). Mortality of workers at a nickel carbonyl refinery, 1958–2000. *Occup Environ Med*, 62: 80–85. doi:10.1136/oem.2004.014985 PMID:15657188

令和6年度 労災疾病臨床研究補助金事業
遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングの方法に関する調査研究
(220101)

1. 個別化学物質の遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングに関する文献調査

29) 砒素及びその無機化合物（砒化水素を除く）

分担研究者

山本 健也 労働安全衛生総合研究所
化学物質情報管理研究センター

本研究では先行調査結果を踏まえて、砒素及びその無機化合物に関する新たな知見の整理を行った。今回の文献調査において、ヒトの疫学知見として呼吸器がん、皮膚がんおよび膀胱がんに係る知見が補完されたほか、新たに消化器がんおよび次世代影響に係る知見が収集された。なお、近年一般住民を対象としたばく露調査が多数報告されており、上記以外の複数の臓器での発がんの可能性を示す報告もあり、引き続き情報の収集が必要である。

本物質で想定されている遅発性疾病は、肺がんであり、ヒトでの多くの知見が収集されている。

また、ニッケルおよびその化合物は GHS 政府分類における皮膚・呼吸器の感作性が区分1であるが、眼および皮膚刺激は区分2の範囲で設定されている。

以上のことより、ヒトにおいての肺がんおよび皮膚がんの知見があり、また非発がん性にかかる早期健康影響指標に乏しいことから、過剰なばく露が疑われる場合においては肺がんに係るスクリーニング項目を引き続き一次健康診断で実施することが望ましい。また、膀胱がんについてはヒトでの飲水試験の結果等からの知見が集積されつつあることから、膀胱がんについても一次健康診断または二次健康診断での検査の実施が望ましい。

なお、一次健康診断において検査項目の設定が可能な非発がん性の早期健康影響指標が多くはないことから、生物学的モニタリングを含む個人ばく露の正確な評価をすることが推奨される。

A:研究目的

砒素及びその無機化合物のうち三酸化二ヒ素は殺鼠剤、除草剤、ガラス工業、脱硫剤などに、金属砒素は化合物半導体合成用などに使用される。本研究では先行調査結果 (B- (1)) を踏まえて、本稿では主に金属砒素および三酸化砒素 (砒化水素を除く) を中心に新たな知見の整理を行った。

B:研究方法

(1) 2002 年以前の文献情報については、
「中央労働災害防止協会 労働衛生調査分析センター 特殊健康診断に係る調査研究事業 個別物質の検討報告書 (平成 16 年度報告書) . 別冊.4-27 三酸化砒素. 平成 17 年 3 月.」を引用の上、また砒素及びその化合物については厚生労働省の化学物質リスク評価事業におけるリスク評価書・有害性評価書 (2006) 踏まえ、新たな知見を加筆した。。

(2) 2002 年以降の文献情報については、下記の情報を二次資料とし、第一次資料を選択、入手した。

- ・ IARC-monograph on the identification of carcinogenic hazards to humans.100C(2012): Arsenic and inorganic arsenic compounds
- ・ ATSDR (2007), and addendum (2016)

(3) National Library of Medicine、PubMed で検索式「(7440-38-2 [rn] OR 1327-53-3 [rn]) AND (epidemiology OR toxicology OR carcinogen) NOT (measurement method OR determination method OR synthesis OR GC OR GC-MS OR food)」を用い、先行調査が実施された 2016 年以降に発表されたものに絞り込み、特に健診項目への採用が望まれる健康影響 (新たな有害性や新たなスクリーニングなど) やヒトの研究でばく露の情報等が含まれているものに関する文献の有無および内容について検討した。

C. 研究結果

7. 対象物質名称

名称：砒素／三酸化砒素

化学式：As/ As₂O₃

分子量：74.9／197.80

CAS 番号：7440-38-2／1327 - 53 - 3
(三酸化二ヒ素)

2. 物理化学的性質

<金属砒素>

外観：銀灰色の血漿

比重：5.72

融点：817°C (33.5 気圧)

昇華点：615°C

<三酸化二ヒ素>

性状 白色または透明な塊状物あるいは結晶性粉末

沸点(°C) 昇華点 193

457～465

融点(°C) 272～313

比重 (水=1) 3.7～4.2

密度 (g/cm³)

水への溶解度 (g/100mℓ) 1.2～3.7

(温度条件°C)

蒸気圧 (kPa) (°C)

3. GHS 政府分類

末尾に記載。

4. 用途

三酸化二ヒ素：

殺鼠剤、除草剤、ガラス工業、脱硫剤

金属砒素：化合物半導体合成用

5 生態影響・代謝

ア) 生体作用、影響

ヒ素は自然環境中や生体内に広く存在する元素であり、毒性の高い物質として知られ、ヒトにおいて皮膚や肺、膀胱における発癌物質であることが疫学調査により認められている (IARC, 1987; Chen ら, 1988)。台湾やバングラデシュ、インドなど多くの国で、現在、亜ヒ酸やヒ酸による地下水汚染により地域住民の発癌が報告されている。また、ヒ素は医薬品や農薬として用いられてきたこともあり、職業性曝露による発癌の報告も古くからあった。しかし、その発癌のメカニズムや究極の発癌物質については現在に至るまで解明されていない。

ヒ素の毒性の強さや代謝は形態によって

大きく異なっている。一般に無機ヒ素化合物は毒性が高く、有機ヒ素化合物の毒性は低いとされている。マウスを用いた急性試験によると、三酸化ヒ素のLD50は34.5 mg/kgであるのに対し、モノメチルアルソン酸(MMA)のLD50は1.8 g/kg、ジメチルアルシン酸(DMA)は1.2 g/kg、トリメチルアルシンオキサイド(TMAO)は10.6 g/kg、アルセノベタインは(AsBe) 10 g/kgである(Kaiseら, 1989; Kaiseら, 1985)。

ヒ素中毒はその成因によって職業性と非職業性とに区別され、また曝露期間によって急性と慢性中毒に分類される。急性中毒は無機ヒ素による場合が多く、服毒自殺や無機ヒ素が混入した飲食物の摂取により起こる。臨床症状としては、口腔、食道などの粘膜刺激症状が最初で、次に焼けるような食道の疼痛や嚥下困難が起こり、数分から数時間後に悪心、嘔吐、腹痛、下痢などの腹部症状が出現する。重篤な場合は著大な腹痛、激しい嘔吐、水溶性下痢をきたし、脱水によるショック、筋痙攣、心筋障害、腎障害が出現し、早い場合は24時間以内に死亡する。また、摂取後2~3週ごろより末梢神経障害として著大な異常感覚を主徴とする多発性神経炎が出現してくる。慢性中毒は汚染された飲料水を長期間飲用した場合、あるいは金属精錬、亜ヒ酸や農薬製造のときに三酸化ヒ素を含む粉じんおよびフュームに被曝した場合に起こる。中毒症状は多彩である。一般症状として脱力感、易疲労感、食欲減退、体重減少、易刺激性、消化器症状として悪心、下痢、腹痛がある。最も特異的所見は皮膚にみられ、接触皮膚炎、ヒ素黒皮症と呼ばれる色素沈着、色素脱出、手掌足底の角化、皮膚潰瘍がある。次に特異的な所見は末梢血管の炎症で、先端紫藍症、レイノー現象がみられ、台湾風土病として知られたblack foot diseaseはヒ素による末梢血管の障害の結果と考えられる。その他、貧血、門脈性肝硬変、腎障害がある。経気道曝露の場合、粘膜刺激症状

がみられ、鼻中隔は炎症、びらん、壊死の結果、穿孔をきたし、呼吸器に対する影響として慢性気管支炎が起こる。筋の委縮、運動失調、上下肢末端の知覚異常を伴う末梢神経障害や多発神経炎は急性中毒では多く報告されているが、慢性の経気道曝露では比較的少ない。(李ら, 1998; 圓藤, 2000)。発がん性に関しては前述のようにヒトでは皮膚癌、肺癌および膀胱癌を引き起こし、ヒ素曝露と発がんの因果関係も疫学的に実証されている。しかし、動物実験では長い間確認されていなかった。この実験動物での発癌モデルのないことがヒ素による発癌メカニズムの解明の遅れの一因になっているとされていたが、最近、ラットやマウスにおける動物実験で無機ヒ素の主要代謝物であるDMAに発癌作用があることが報告された(Yamamotoら, 1995; Wanibuchiら, 1996; Yamanakaら, 1996, Weiら, 1999; 2002; Salimら, 2003)。DMA曝露によりChinese hamster V79細胞に染色体異常、4倍体形成作用および分裂捕捉などが誘導されること(Endoら, 1992)、ヒト肺胞II型上皮培養細胞でもDMA曝露によりDNA鎖切断がおこること(Tezukaら, 1993)、DNA-蛋白クロスリンク(Yamanakaら, 1993)が誘発されることが示されている。また、DMAが大腸菌試験株中でジメチルアルシンに代謝され、それが酸素存在下で変異原性を示すことも報告されている(Yamanakaら, 1989)。山中ら(2000)は生体内の代謝過程の中で生成したジメチルアルシンが酸素分子と反応し、ジメチルヒ素ラジカルやジメチルヒ素過酸化ラジカルを形成し、それらが発癌に重要な役割を果たしていることを示唆している。ただし究極の発癌性を示す物質が無機ヒ素化合物の主要代謝物でもあるDMAの関連化合物であるかどうかは未だ明らかにされていない。

イ) 代謝

ヒ素の毒性の強さは化学形態によって大きく異なっている。前述のように一般に無

機ヒ素化合物は毒性が高く、有機ヒ素化合物の毒性は低いとされている。このため、ヒ素の毒性を評価するには、ヒ素の生体内での代謝を詳しく調べるのが重要である。

1945年に、Challenger (1945)の研究によりヒ素化合物が還元されたのちベタインやメチオニンなどのメチル化合物からメチル基を受け取りながらヒ酸→亜ヒ酸→MMA(V) → MMA(III) → DMA(V) → DMA(III)→TMAO→TMAと代謝されていくという仮説が示された。このメチル化の機構がその後のヒ素化合物の代謝研究の基礎となっており、5価のヒ素が2個の電子を受け取り3価に還元されたのち、酸化メチル化を受けて5価のメチル化合物を作っていくという代謝経路が以後も数多く示されている (Thompson, 1993; Cullen ら, 1984a)。

哺乳類におけるメチル化機構に関し、さらに詳しい研究が進み、in vitro (Buchet ら, 1985; Buchet ら, 1988; Styblo ら, 1996) および in vivo (Hirata ら, 1990; Buchet ら, 1987)の研究で、このメチル基転移反応はS-アデノシルメチオニンをメチル基供与体として主に肝臓で行われていること、還元型グルタチオン(GSH)がヒ素化合物の還元に関わっていること、酵素としてメチルトランスフェラーゼが働いていることが示された。また、DMA が3価に還元されたのちメチルトランスフェラーゼと複合体をつくること (Tsao ら, 1991)、MMA(III)がMMA メチルトランスフェラーゼの基質であること (Zakharyan ら, 1999)も報告されており、メチルトランスフェラーゼが働くにはまずヒ素化合物が還元されなければならないことが明らかにされている。

メチルヒ素化合物の急性毒性が低いこと、および体外排泄が速いことから、ヒ素のメチル化は生体にとって重要な解毒機構の一つとして考えられて (Vahter ら, 1983a) おり、このメチル化の推定代謝経路がヒトをはじめとする哺乳動物においても実際におこっていることが次々と明らかにされた。

亜ヒ酸やヒ酸などの無機ヒ素化合物は生体内でメチル化され MMA や DMA に変わるが、その尿中主要代謝産物が DMA であることが報告された (Buchet ら, 1981; Hughes ら, 1994; Vahter ら, 1981)。また、長い間、DMA が哺乳類における最終代謝産物であると考えられていたが、DMA はさらにメチル化され、一部がTMAOになることが動物実験により示された (Yamauch ら, 1984; Marafante ら, 1987)。ただし、TMAO にまで代謝されるのはDMA 投与においてのみであり、無機ヒ素の投与ではTMAO までメチル化されないとされていた (Vahter ら, 1999)。しかし、Yoshida らの研究により亜ヒ酸をラットに連続投与するとその尿中よりTMAOが微量検出されることが明らかにされた (Yoshida ら, 1998)。一方、ヒトにおいては、無機ヒ素が体内に入ると、その60-75%が尿中に数日で排泄され、10-15%が無機ヒ素、10-15%がMMA、60-80%がDMAとして排泄される (Mandal ら, 2001)。無機ヒ素曝露による最終代謝産物はDMA であるとされており、(Vahter ら, 1999; Vahter ら, 2000a)、ヒト尿中よりTMAOが検出された報告は、DMA 投与後 (Marafante ら, 1987)とアルセノシュガー投与後 (Francesconi ら, 2002)の尿中よりそれぞれ4%、0.5%検出されたものがあるだけである。一方、AsBe は体内でほとんど他の化学形態に変化することなく、安定であるとされていた (Vahter ら, 1983b)が、Yoshida らの最近の研究によりAsBe もわずかにTMAO、DMA、MMA、TeMAに代謝されることが明らかになった (Yoshida ら, 1998; 2001a)。

メチル化の中間体であるヒ素の3価の化合物は化学的に不安定であることから、長い間検出することができなかった。しかし、無機ヒ素を長期曝露している地域のヒトに金属キレート剤であるDMPSを前投与した場合、尿中よりMMAの3価が検出された (Aposhian ら, 2000a)。さらに、最近、無機ヒ素を長期曝露しているヒトの尿中より

直接 MMA や DMA の3価が検出された (Aposhian ら, 2000b; Le ら, 2000; Mandal ら, 2001)。

近年、従来のヒ素のメチル化は解毒機構であるという考え方に疑問を投げかける研究報告が次々と出されている。Aposhian ら (1999) はヒ酸が投与されると体内で亜ヒ酸に変わるが、亜ヒ酸はヒ酸より急性毒性が高いこと、また、無機ヒ素化合物の毒性が MMA や DMA などのメチルヒ素化合物より毒性が高いのはあくまで LD50 の比較による結果からであり、発癌に関しては必ずしも当てはまらないと指摘している。Cullen ら (1984a) もメチル化の過程で生じる MMA(III)や DMA(III)の中間代謝物は反応性が高く、生体内の SH 基とすぐに反応し、酵素反応を阻害する可能性があるとして指摘している。ヒ素化合物が GSH やリポ酸、システインのような SH 化合物により容易に還元され、3 価の化合物を作ることには NMR により実験的に証明されている (Cullen ら, 1984a; Delnomdieu ら, 1994; Cullen ら, 1984b)。近年、この3価のメチルヒ素化合物の毒性に注目が集まっており、さらに数多くの研究が行われている。3 価のメチルヒ素化合物が NADPH 依存性の酸化還元酵素である GSH 還元酵素 (Stybło ら, 1997) や thioredoxin reductase (Lin ら, 2001) を阻害する。また、MMA(III) および DMA(III)が無機ヒ素より細胞毒性が高いこと、(Petrick ら, 2000 ; 2001; Stybło ら, 2000; Vega ら, 2001; Cohen ら, 2002)。DMA(III) や MMA(III)がヒトのリンパ球において亜ヒ酸やヒ酸より DNA 損傷を引き起こす化合物であることも示された (Mass ら, 2001)。Ahmad ら (2000) は DMA(III)が他のヒ素化合物より嫌気的な条件で、フェリチンより鉄を遊離しやすく、この遊離した鉄により、鉄依存性の反応性の高い酸素 (ROS) が産生し、DNA の傷害をひきおこしているのかもしれないと報告している。彼らはこの機構がヒト発癌の機構である可能性があると述べている。

哺乳類におけるヒ素化合物の代謝を考える場合、腸内に存在する細菌による代謝も考えておく必要がある。微生物のなかにはヒ素をメチル化、脱メチル化するものが多く存在する (Cullen ら, 1989a)。腸内細菌においても、ラットやマウスの小腸や盲腸内の細菌に無機ヒ素化合物を MMA、DMA にメチル化をする働きがあることが示されている (Hall ら, 1997; Rowland ら, 1981)。また、マウスの盲腸ホモジネート物がメチルアルシンオキサイドをヒ酸に脱メチルすることが示されており、そのことより、盲腸内にメチルヒ素化合物を脱メチルする細菌叢の存在を示唆する報告もある (Cullen ら, 1989b)。通常、生体内ではメチル化がおこり脱メチル化はおこらないとされてきたが、腸内細菌による代謝を考えた場合、脱メチル化がおこる可能性がある。また、腸内細菌により新たな代謝物が生成される可能性もある。われわれの研究において、AsIII、MMA、DMA、TMAO 投与後にラット尿中および糞中に未知ヒ素代謝物 (M-1, M-2, M-3) が現れたが、これらは肝臓でのメチル化ではなく腸内細菌による代謝で現れることが明らかにされている (Yoshida ら, 2001b; Kuroda ら, 2001)。また、Francesconi ら (2002) は、海産物に含まれているアルセノシュガーがヒトにおいても腸内細菌により分解され、dimethylarsinoyl ethanol に変わる可能性があると述べている。

ウ) 量・影響、量・反応関係 (圓藤, 2000)

銅精錬工場で 5.7 - 11.6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ のヒ素を曝露されている労働者 14 名の尿中ヒ素濃度は $82.6 \mu\text{g} \pm 49.6 \mu\text{g As/l}$ で肝機能検査では、GOT、LDH、チモール混濁度に軽度の上昇が見られたが、正常範囲であった (Kodama ら, 1976)。

Wall (1980) によるとスウェーデンの銅精錬工場従業員 3919 名を対象にした疫学調査の結果、ヒ素曝露作業では、肺がんと胃が

んの発生が有意に高く、曝露期間の長さと発生率とが比例していた。

モンタナ州の銅精錬工場従業員 8047 名のうち 1800 名を対象にした疫学調査による (Welch ら, 1982) と、TWA が $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満の作業員においては肺がんの SMR は 1.38 と有意でないが、 $100\text{--}499 \mu\text{g}/\text{m}^3$ では SMR は 3.03、 $500\text{--}4999 \mu\text{g}/\text{m}^3$ では SMR は 3.75、 $5000 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 以上では SMR は 7.04 と有意に上昇していた。また、累積曝露量では $2000\text{--}12000 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{Y}$ の群で SMR が 4.00 と有意な上昇がみられた。

ワシントン州の銅精錬工場従業員 2802 名を対象にした疫学調査は過去何回も行われており累積ヒ素曝露量と肺がん死亡率 (SMR) とは相関していることが報告されているが、1986 年まで追跡した報告 (Enterline ら, 1995) によると、肺、大腸および骨のがんが有意に高く、SMR が 150 以上だったのは口腔咽頭、直腸、腎がんである。累積曝露量と呼吸器癌の SMR は、 $0\text{--}750 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{Y}$ (平均累積曝露量 $405 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{Y}$) の群で 1.540 と有意でないが、 $750\text{--}1999 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{Y}$ ($1305 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{Y}$) の群で 1.755、 $2000\text{--}3999 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{Y}$ ($2925 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{Y}$) で 2.097、 $4000\text{--}7999 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{Y}$ ($5708 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{Y}$) で 2.117、 $8000\text{--}19999 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{Y}$ ($12334 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{Y}$) で 2.520、 $20000\text{--}44999 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{Y}$ ($28336 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{Y}$) で 2.840、 $45000 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{Y}$ 以上群 ($58957 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{Y}$) で 3.157 とそれぞれ有意であった。

中国の錫鉱山労働者のケース-コントロール研究によると (Taylor ら, 1989)、累積ヒ素曝露濃度と肺がん発生のオッズ比との間には有意な正の相関があり、蓄積曝露量の平均が 0、11.5、46.6、 $97.5 \text{ mg}/\text{m}^3 \times \text{月}$ の群に分けるとオッズ比はそれぞれ 1.0、6.5、24.6、21.1 で、 $97.5 \text{ mg}/\text{m}^3 \times \text{月}$ の群のみ有意であった。40 年勤続した人が $11.5 \text{ mg}/\text{m}^3 \times \text{月}$ になるのは TWA が $24 \mu\text{g}/\text{m}^3$ のときである。彼らはヒ素のほかにはたばこ (water pipe) とラドンに曝露されているが、これらを補正してもオッズ比は累積曝露濃

度と正の相関を示した。またこの結果では、曝露強度よりも曝露期間の方が肺がん発生の危険因子としてより重要であった。

環境中のヒ素濃度が $0.3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ で、 $20\text{--}50 \mu\text{g As}/\text{l}$ のヒ素を含有する飲料水を摂取している一般人においては、がんによる過剰死亡は見られなかった (Buchet ら, 1998)。

職業性ヒ素曝露と消化器系がん (頭頸部がん：HNC を含む) との関連性についてのシステマティックレビューを実施した。消化器がんに関する 22 件の研究と HNC に関する 11 件の研究がメタアナリシスに含められ、ヒ素の職業曝露と消化器がんおよび HNC の関連性に関する RR は、それぞれ 1.23 (95% CI: 1.07-1.40; $I^2 = 72.3\%$, $p < 0.001$) と 1.08 (95% CI: 0.76-1.53; $I^2 = 76.6\%$, $p < 0.001$) であった。特定のがん種別では、ヒ素は直腸がん (RR: 1.51; 95% CI: 1.003-2.28; $I^2 = 37.0\%$, $p = 0.174$) と関連していた。ヒ素曝露は HNC との関連性は認められなかった*1)。

1976 年にイタリアのマノフレドニアで、石油化学工場の事故により大気中にヒ素が放出されたこと受け、工場の清掃作業に従事した作業員 1,467 名 (契約社員、肥料作業員、プラスチック作業員の 3 つのグループ) の死亡率との関連が調査された。全労働者および全死因を合わせた SMR は 1.0 未満であったが、悪性腫瘍 (胸膜、骨、皮膚のメラノーマ) における死亡率は増加しており、ヒ素に最も曝露された契約労働者では、複数の悪性腫瘍において統計的に有意な SMR が観察され、特に肺がん (SMR = 1.26; 95% CI: 1.05-1.54) で顕著であった*2)。

バングラデシュで妊娠 16 週以下で登録された 1,616 組の母児ペアを対象とした前向きコホート研究のデータから母親のヒ素曝露と胎児/新生児の生存率との関連性を検討した結果、203 例の胎児死亡と 20 例の新生児死亡が観察され、ヒ素曝露量が高いほど、妊娠中期まで死亡率がやや低下し、その後、妊娠 20 週ごろから死亡率が逆転する傾向が

観察された。飲用水中のヒ素濃度 ($\mu\text{g/L}$) の自然対数単位当たりの複合死亡率 (胎児死亡と新生児死亡) のハザード比は、妊娠 25~28 週で 1.35 (95% CI: 1.08, 1.69) から、妊娠 9~12 週で 0.81 (95% CI: 0.65, 1.02) であった*3)

親の職業ばく露と小児がんとの関連について、スウェーデンで 1960 年から 2015 年に生まれた 0~19 歳の小児がん患者を対象に実施されたネストケースコントロール研究において、母方の分析では 9,653 例と 172,194 例の対照群を、父方の分析では 12,521 例と 274,434 例の対照群を比較した結果、母方の職業曝露とがんリスクの関連では、ヒ素曝露に 38% のリスク増加 (OR 1.38 [95% CI 1.06, 1.82]) が認められ、これは、リンパ腫 (オッズ比 1.52 [0.73, 3.15])、中枢神経系 (CNS) がん (オッズ比 1.49 [0.88, 2.54])、およびその他の固形がん (オッズ比 1.74 [1.14, 2.65]) のリスク上昇に起因すると考えられた。父親の職業曝露といずれの金属との間には関連性は認められなかった*4)。

1928 年から 1967 年の間にスウェーデンの銅製錬所で 3 ヶ月以上勤務した 3,916 人の労働者を対象に個人別累積ヒ素曝露量と肺がんとの関連が調査され、肺がん患者 107 例 (対照群 214 例) 肺がんのリスクは累積ヒ素曝露量と正の関連を示し、喫煙調整相対リスクは曝露群により 0.7 から 8.7 の範囲であった*5)。

1957 年以前にモンタナ州の銅製錬所で 12 ヶ月以上勤務した白人男性労働者 8,014 人を、1938 年 1 月 1 日から 1989 年 12 月 31 日まで追跡調査した。総死亡者数は 4,930 人 (62%) で、そのうち呼吸器がんによる死亡は 446 人であった。SMR は全死因 (SMR = 1.14)、全がん (SMR = 1.13)、呼吸器がん (SMR = 1.55)、神経系および感覚器疾患 (SMR = 1.31)、非悪性呼吸器疾患 (SMR = 1.56)、肺気腫 (SMR = 1.73)、定義不明の疾患 (SMR = 2.26)、および外因性要因 (SMR = 1.35) で有意に増加した。

内部分析では、吸入された空気中のヒ素への曝露量が増加するにつれて、呼吸器がんの過剰相対リスクが有意に線形に増加することが示され、吸入空気中のヒ素濃度 $1\text{ mg/m}^3 \cdot \text{年}$ あたりの過剰相対リスクの推定値は $0.21/(\text{mg/m}^3 \cdot \text{年})$ (95% 信頼区間: 0.10, 0.46) と推算された*6)

なお近年経口摂取によるヒ素曝露を受けた集団を対象とした最近の疫学研究は、ヒ素がヒトの発がん物質であるその報告が多くあり、特に無機ヒ素の経口曝露と膀胱がんおよび尿路上皮がんとの関連性を示している。台湾のヒ素症流行地域における 1,563 名の住民を対象として、1996 年から 2010 年までの標準化死亡率 (SMR) を算出し、環境ヒ素曝露指標または尿中ヒ素プロファイルと原因別がん死亡率との用量反応関係を評価した結果、全がん死亡 193 例、肝がん 29 例、肺がん 71 例、膀胱がん 43 例が確認され、ヒ素症流行地域では、肝がん、肺がん、膀胱がんの SMR が有意に高かった。尿中 InAs% が高い、DMA% が低い、または二次メチル化指数 (SMI) が低い人は、他のリスク要因を調整後も膀胱がんを発症するリスクが最も高かった。尿中 InAs%、DMA%、および SMI は、膀胱がんの死亡リスクを予測する潜在的なバイオマーカーとなる可能性がある*7)。

エ) 影響の自然史

発生事例 (山村行夫ら, 1993; 圓藤, 2000)

ヒ素によりヒトで皮膚上皮内癌である Bowen 病、有棘細胞癌、基底細胞癌が多発することは多くの疫学研究で明らかにされている。呼吸器癌は経気道曝露した労働者の間で多発している。その他、肝血管肉腫、腎・尿路・膀胱癌、髄膜腫など、多くの臓器発癌の事例、皮膚癌を中心とした重複癌の事例が数多く報告され、標的が多臓器にわたっている。(Byrd ら, 1996; Buchet ら, 1998)。

1910-43 年に英国では、羊の病害虫の防

除剤として使われた亜ヒ酸ナトリウムの製造工において、ヒ素粉塵の曝露により皮膚癌および肺癌が多発した。1950 年代にドイツ・モーゼル地方のぶどう畑にヒ酸鉛を散布する農夫にがんが多発し、慢性ヒ酸鉛中毒患者 82 名中 44 名に肺がん、7 名に皮膚がんが発生した。

銅精錬所の精錬所の精錬工について 26 年間追跡調査を行った結果、呼吸器癌死亡が無機ヒ素の曝露濃度および曝露期間に比例して増加していた。また、米国の銅精錬所労働者において無機ヒ素曝露者で呼吸器癌の過剰死亡が認められた。呼吸器癌はヒ素の曝露開始から 30~40 年の潜伏期を経て発生している。

Wall (1980) によるとスウェーデンの銅精錬工場従業員 3919 名を対象にした疫学調査の結果、ヒ素曝露作業員では、肺がんとうがいの発生が有意に高く、曝露期間の長さと発生率とが比例していた。

モンタナ州の銅精錬工場従業員 8047 名のうち 1800 名を対象にした疫学調査により (Welch ら, 1982)、TWA が $100\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以上で肺癌が有意に上昇していた。

D. 考察

現行法での砒素及びその化合物の標的健康影響は「皮膚障害」「気道障害」「鼻中隔穿孔」「末梢神経障害」「肝障害」が労規則別表第一の二第四項で示されており、「肺がん又は皮膚がん」が労規則別表第一の二第七項で示されている。また特別則で「呼吸器の障害 (腫瘍等)」「消化器系の障害」「血液系の障害」「皮膚及び粘膜の障害」が想定されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表 3 に定められている (業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く)。また基発 0329 第 32 号 (令和 5 年 3 月 29 日付) では「前眼部障害、皮膚障害 (黒皮症、角化症等)、末梢神経障害 (下肢神経炎等)、気道障害、肺がん、皮膚がん、鼻中隔穿孔、肝障害、腎障害、消化器系障害、血液系障害、生殖毒性の

おそれの疑い」と整理されている。

<別表 3>

三 砒素又はその化合物による鼻粘膜の異常、呼吸器症状、口内炎、下痢、便秘、体重減少、知覚異常等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査

四 せき、たん、食欲不振、体重減少、知覚異常等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査

五 鼻粘膜の異常、鼻中隔穿孔等鼻腔の所見の有無の検査

六 皮膚炎、色素沈着、色素脱失、角化等の皮膚所見の有無の検査

七 令第二十三条第五号の業務に五年以上従事した経験を有する場合は、胸部のエックス線直接撮影による検査

<別表 4>

二 医師が必要と認める場合は、胸部のエックス線直接撮影若しくは特殊なエックス線撮影による検査、尿中の砒素化合物 (砒酸、亜砒酸及びメチルアルソン酸に限る。) の量の測定、肝機能検査、赤血球系の血液検査、喀痰かくたんの細胞診、気管支鏡検査又は皮膚の病理学的検査

ア. 新たな標的健康影響の知見の検討

今回の文献調査において、ヒトの疫学知見として呼吸器がん、皮膚がんおよび膀胱がんに係る知見が補完されたほか、新たに消化器がんおよび次世代影響に係る知見が収集された。なお、近年一般住民を対象としたばく露調査が多数報告されており、上記以外の複数の臓器での発がんの可能性を示す報告もあり、引き続き情報の収集が必要である。

イ. 遅発性・早期健康影響に係る検討

本物質で想定されている遅発性疾患は、肺がんであり、ヒトでの多くの知見が収集されている。

また、ニッケルおよびその化合物は GHS 政府分類における皮膚・呼吸器の感作性が区分 1 であるが、眼および皮膚刺激は区分 2 の範囲で設定されている。

E. 結論

以上のことより、ヒトにおいての肺がんおよび皮膚がんの知見があり、また非発がん性にかかる早期健康影響指標に乏しいことから、過剰なばく露が疑われる場合においては肺がんに係るスクリーニング項目を引き続き一次健康診断で実施することが望ましい。また、膀胱がんについてはヒトでの飲水試験の結果等からの知見が集積されつつあることから、膀胱がんについても一次健康診断または二次健康診断での検査の実施が望ましい。

なお、一次健康診断において検査項目の設定が可能な非発がん性の早期健康影響指標が多くはないことから、生物学的モニタリングを含む個人ばく露の正確な評価をすることが推奨される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 引用文献一覧

- 1) Merck, ed. . The Merck Index. (1996) 12th ed. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co., Inc.
- 2) IARC. (1987) Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk to Humans: Arsenic and Arsenic compounds (Group 1):. International Agency for Research on Cancer, Lyon Suppl. 7, pp 100-103.
- 3) Chen CJ., Kuo TL, Wu MM (1988) Arsenic and cancer. Lancet 1:414-415.
- 4) Kaise T, Yamauchi H, Horiguchi Y, Tani T, Watanabe S, Hirayama T, Fukui S (1989) A comparative study on acute toxicity of methylarsonic acid, dimethylarsinic acid and trimethylarsine oxide in mice. Appl. Organomet. Chem. 3: 273-277.
- 5) Kaise T, Watanabe S, Itoh K (1985) The

acute toxicity of arsenobetaine. Chemosphere 14: 1327-1332.

- 6) 李卿 (1997) ヒ素 (As) とその毒性, 労働と科学, 52: 32.
- 7) 日本産業衛生学会許容濃度等に関する委員会(2000)許容濃度の暫定値 (2000 年度)の提案理由. ヒ素およびヒ素化合物, 産衛誌, 42: 186-191 .
- 8) Yamamoto S, Konishi Y, Matsuda T, Murai T, Shibata M, Matsui-Yuasa I, Otani S, Kuroda K, Endo G, Fukushima S (1995) Cancer induction by an organic compound, dimethylarsinic acid (cacodylic acid), in F344/DuCrj rats after pretreatment with five carcinogens. Cancer Res. 55: 1271-1276.
- 9) Wanibuchi H, Yamamoto S, Chen H, Yoshida K, Endo G, Hori T, Fukushima S (1996) Promoting effects of dimethylarsinic acid on N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine-induced urinary bladder carcinogenesis in rats. Carcinogenesis 17: 2435-2439.
- 10) Yamanaka K, Ohtsubo K, Hasegawa A, Hayashi H, Ohji H, Kanisawa M, Okada S (1996) Exposure to dimethylarsinic acid, a main metabolite of inorganic arsenics, strongly promotes tumorigenesis initiated by 4-nitroquinoline 1-oxide in the lungs of mice. Carcinogenesis 17: 767-770.
- 11) Wei M, Wanibuchi H, Yamamoto S, Li W, Fukushima S (1999) Urinary bladder carcinogenicity of dimethylarsinic acid in male F344 rats. Carcinogenesis 20: 1873-1876.
- 12) Wei M, Wanibuchi H, Morimura K, Iwai S, Yoshida K, Endo G, Nakae D, Fukushima S (2002) Carcinogenicity of dimethylarsinic acid in male F344 rats and genetic alterations in induced urinary bladder tumors. Carcinogenesis 23: 1387-1397.

- 13) Salim EI, Wanibuchi H, Morimura K, Wei M, Mitsunashi M, Yoshida K, Endo G, Fukushima S (2003). Carcinogenicity of dimethylarsinic acid in p53 heterozygous knockout and wild-type C57BL/6J mice. *Carcinogenesis* 24, 335-342.
- 14) Endo G, Kuroda K, Okamoto A, Horiguchi S (1992) Dimethylarsinic acid induces tetraploids in Chinese hamster cells. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 48: 131-137.
- 15) Tezuka M, Hanioka K, Yamanaka K, Okada S (1993) Gene damage induced in human alveolar type II (L-132) cells by exposure to dimethylarsinic acid. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 191: 1178-1183.
- 16) Yamanaka K, Tezuka M, Kato K, Hasegawa A, Okada S (1993) Crosslink formation between DNA and nuclear proteins by in vivo and in vitro exposure of cells to dimethylarsinic acid. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 191: 1184-1191.
- 17) Yamanaka K, Ohba H, Hasegawa A, Sawamura R, Okada S (1989) Mutagenicity of dimethylated metabolites of inorganic arsenics. *Chem. Pharm. Bull.* 37: 2753-2756.
- 18) 山中健三, 岡田昌二 (2000) ヒ素発癌におけるメチル化代謝物の関与の可能性-ジメチルヒ素ラジカルの寄与- *Biomed. Res. Trace. Elements* 11: 35-44.
- 19) Challenger F (1945) Biological methylation. *Chem. Rev.* 36: 315-361.
- 20) Thompson DJ (1993) A chemical hypothesis for arsenic methylation in mammals. *Chem. Biol. Interact.* 88: 89-114.
- 21) Cullen WR, McBride BC, Reglinski J (1984a) The reaction of methylarsenicals with thiols: Some biological implications. *J. Inorg. Biochem.* 21: 179-194.
- 22) Buchet JP, Lauwerys R (1985) Study of inorganic arsenic methylation by rat liver in vitro: Relevance for the interpretation of observations in man. *Arch. Toxicol.* 57: 125-129.
- 23) Buchet JP, Lauwerys R (1988) Role of thiols in the in-vitro methylation of inorganic arsenic by rat liver cytosol. *Biochem. Pharmacol.* 37: 3149-3153.
- 24) Styblo M, Delnomdedieu M, Thomas DJ (1996) Mono- and dimethylation of arsenic in rat liver cytosol in vitro. *Chem. Biol. Interact.* 99: 147-164.
- 25) Hirata M, Tanaka A, Hisanaga A, Ishinishi N (1990) Effects of glutathione depletion on the acute nephrotoxic potential of arsenite and on the arsenic metabolism in the hamster. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 106: 469-481.
- 26) Buchet JP, Lauwerys R (1987) Study of factors influencing the in vivo methylation of inorganic arsenic in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 91: 65-74.
- 27) Tsao DH, Maki AH (1991) Optically detected magnetic resonance study of the interaction of an arsenic(III) derivative of cacodylic acid with EcoRI methyl transferase. *Biochemistry* 30: 4565-4572.
- 28) Zakharyan RA, Ayala-Ferro F, Cullen WR, Carter DM, Aposhian HV (1999) Enzymatic methylation of arsenic compounds. VII. Monomethylarsonous acid (MMAIII) is the substrate for MMA methyltransferase of rabbit liver and human hepatocytes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 158: 9-15.
- 29) Vahter M, Marafante E (1983a) Intracellular interaction and metabolic fate of arsenite and arsenate in mice and rabbits. *Chem. Biol. Interact.* 47: 29-44.
- 30) Buchet JP, Lauwerys R, Roels H (1981) Comparison of the urinary excretion of arsenic metabolites after a single oral dose of sodium arsenite, monomethylarsonate, or dimethylarsinate in man. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 48: 71-79.

- 31) Hughes MF, Menache MM, Thompson DJ (1994) Dose-dependent disposition of sodium arsenate in mice following acute oral administration. *Fund. Appl. Toxicol.* 22: 80-89.
- 32) Vahter M (1981) Biotransformation of trivalent and pentavalent inorganic arsenic in mice and rats. *Environ. Res.* 25: 286-293.
- 33) Yamauchi H, Yamamura Y (1984) Metabolism and excretion of orally administered dimethylarsinic acid in the hamster. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 74: 134-140.
- 34) Marafante E, Vahter V, Norin H, Envall J, Sandstöm M, Christakopoulos A, Ryhage R (1987) Biotransformation of dimethylarsinic acid in mouse, hamster, and man. *J. Appl. Toxicol.* 7: 111-117.
- 35) Vahter M (1999) Methylation of inorganic arsenic in different mammalian species and population groups. *Science Progress*, 82: 69-88.
- 36) Yoshida K, Inoue Y, Kuroda K, Chen H, Wanibuchi H, Fukushima S, Endo G (1998) Urinary excretion of arsenic metabolites after long-term oral administration of various arsenic compounds to rats. *J. Toxicol. Environ. Health A* 54: 179-192.
- 37) Mandal BK, Ogra Y, Suzuki KT (2001) Identification of dimethylarsinous and monomethylarsonous acids in human urine of the arsenic-affected areas in West Bengal, India. *Chem. Res. Toxicol.* 14: 371-378.
- 38) Vahter M, Concha G, Nermell B. (2000a) Factors influencing arsenic methylation in humans. *J. Trace Elem. Exp. Med.* 13: 173-184.
- 39) Marafante E, Vahter V, Norin H., Envall J, Sandstöm M, Christakopoulos A, Ryhage R. (1987) Biotransformation of dimethylarsinic acid in mouse, hamster, and man. *J. Appl. Toxicol.* 7: 111-117.
- 40) Francesconi K.A., Tanggaard R., McKenzie C.J., Goessler W. (2002) Arsenic metabolites in human urine after ingestion of an arsenosugar. *Clin. Chem.* 48: 92-101.
- 41) Vahter M, Marafante E, Dencker L (1983b) Metabolism of arsenobetaine in mice, rats and rabbits. *Sci. Total Environ.* 30: 197-211.
- 42) Yoshida K, Kuroda K, Inoue Y, Chen H, Wanibuchi H, Fukushima S, Endo G (2001a) Metabolites of arsenobetaine in rats: Does decomposition of arsenobetaine occur in mammals? *Appl. Organomet. Chem.* 15: 271-276.
- 43) Aposhian HV, Zheng B, Aposhian MM, Le XC, Cebrian ME, Cullen W, Zakharyan RA, Ma M, Dart RC, Cheng Z, Andrewes P, Yip L, O'Malley GF, Maiorino RM, Voorhies WV, Healy SM, Ticom A (2000a) DMPS-arsenic challenge test. II. Modulation of arsenic species, including monomethylarsonous acid (MMAIII), excreted in human urine. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 163: 74-83.
- 44) Aposhian HV, Gurzau ES, Le XC, Gurzau A., Healy SM, Lu X, Ma M, Yip L., Zakharyan RA, Maiorino RM, Dart RC, Tircus MG, Gonzalez-Ramirez D, Morgan DL, Avram D, Aposhian MM (2000b) Occurrence of monomethylarsonous acid in urine of human exposed to inorganic arsenic. *Chem. Res. Toxicol.* 13, 693-697.
- 45) Le XC, Lu X, Ma M, Cullen WR, Aposhian HV, Zheng B (2000) Speciation of key arsenic metabolic intermediates in human urine. *Anal Chem.* 72: 5172-5177.
- 46) Aposhian HV, Zakharyan RA, Wildfang EK, Healy SM, Gailer J, Radabaugh TR, Bogdan GM, Powell LA, Aposhian MM (1999) How is inorganic arsenic detoxified? :Arsenic exposure and health effects: Proceedings of the 3rd International Conference, Chappell WR, Abernathy CO, Calderon RL (ed) Elsevier,

- New York, pp 289-197.
- 47) Delnomdedieu M, Basti MM, Otvos JD, Thomas DJ (1994) Reduction and binding of arsenate and dimethylarsinate by glutathione: a magnetic resonance study. *Chem.Biol. Interact.* 90: 139-155.
 - 48) Cullen WR, McBride BC, Reglinski J (1984b) The reduction of trimethylarsine oxide to trimethylarsine by thiols: A mechanistic model for the biological reduction of arsenicals. *J. Inorg, Biochem.* 21: 45-60.
 - 49) Styblo M, Serves SV, Cullen WR, Thomas DJ (1997) Comparative inhibition of yeast glutathione reductase by arsenicals and arsenothiols. *Chem. Res. Toxicol.* 10: 27-33.
 - 50) Lin S, Del Razo LM, Styblo M, Wang C, Cullen WR, Thomas DJ (2001) arsenicals and Arsinothiols inhibit thioredoxin reductase in cultured rat. *Chem. Res. Toxicol.* 12: 305-311.
 - 51) Petrick JS, Ayala-Fierro F, Cullen WR, Carter DE, Aposhian HV (2000) Monomethylarsonous acid (MMAIII) is more toxic than arsenite in Chang human hepatocytes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 163: 203-207.
 - 52) Petrick JS, Jagadish B, Mash EA, Aposhian HV (2001) Monomethylarsonous acid (MMAIII) and arsenite: LD50 in hamsters and in vitro inhibition of pyruvate dehydrogenase. *Chem. Res. Toxicol.* 14: 651-656.
 - 53) Styblo M, Del Razo LM, Vega L, Germolec DR, LeCluyse EL, Hamilton GA, Reed W, Wang C, Cullen WR, Thomas DJ (2000) Comparative toxicity of trivalent and pentavalent inorganic and methylated arsenicals in rat and human cells. *Arch. Toxicol.* 74: 289-299.
 - 54) Vega L, Styblo M, Patterson R, Cullen W, Wang C, Germolec D (2001) Differential effects of trivalent and pentavalent arsenicals on cell proliferation and cytokine secretion in normal human epidermal keratinocytes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 172: 225-232.
 - 55) Cohen S M, Arnold LL, Uzvolgyi E, Cano M, John MS, Yamamoto S, Lu X, Le XC. (2002) Possible role of dimethylarsinous acid in dimethylarsinic acid-induced urothelial toxicity and regeneration in the rat. *Chem. Res. Toxicol.* 15: 1150-1157.
 - 56) Mass MJ., Tennant A, Roop BC, Cullen WR, Styblo M, Thomas DJ, and Kligerman A D (2001) Methylated trivalent arsenic species are genotoxic. *Chem. Res. Toxicol.* 14: 355-361.
 - 57) Ahmad S, Kitchin KT, Cullen WR (2000) Arsenic species that cause release of iron from ferritin and generation of activated oxygen. *Arch. Biochem. Biophys.* 382: 195-202.
 - 58) Cullen WR, Reimer KJ (1989a) Arsenic speciation in the environment. *Chem. Rev.* 89: 713-764.
 - 59) Hall LL, George SE, Kohan MJ, Styblo M, Thomas DJ (1997) In vitro methylation of inorganic arsenic in mouse intestinal cecum. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 147: 101-109.
 - 60) Rowland IR, Davies M (1981) In vitro metabolism of inorganic arsenic by the gastro-intestinal microflora of the rats. *J. Appl. Toxicol.* 1: 278-283.
 - 61) Cullen WR, McBride BC, Manji H, Pickett AW, Reglinski J (1989b) The metabolism of methylarsine oxide and sulfide. *Appl. Organomet. Chem.* 3: 71-78.
 - 62) Yoshida K, Kuroda K, Inoue Y, Chen H, Date Y, Wanibuchi H, Fukushima S, Endo G (2001b) Metabolism of dimethylarsinic acid in rats: production of unidentified metabolites in vivo. *Appl. Organomet. Chem.* 15: 539-547.

- 63) Kuroda K, Yoshida K, Yasukawa A, Wanibuchi H, Fukushima S, Endo G (2001) Enteric bacteria may play a role in mammalian arsenic metabolism. *Appl. Organomet. Chem.* 15: 548-552.
- 64) Kodama Y, Ishinishi N, Kunitake E, Inamasu T, Nobutomov K (1976) Subclinical signs of the exposure to arsenic in a copper refinery. In: Nordberg G, ed. *Effects and dose-response relationships of toxic metals*. Amsterdam: Elsevier Scientific Publishing Company : 464-470.
- 65) Wall S (1980) Survival and mortality pattern among Swedish smelter workers. *Int. J. Epidemiol.* 9:73-87.
- 66) Welch K, Higgins I, Oh M, Burchfiel C (1982) Arsenic exposure, smoking, and respiratory cancer in copper smelter workers. *Arch. Environ. Health* 37:325-335.
- 67) Enterline PE, Day R, Marsh GM (1995) Cancers related to exposure to arsenic at a copper smelter. *Occup. Environ. Med.* 52: 28-32.
- 68) Taylor RR, Qiao YL, Schatskin A, Yao SX, Lubin J, Mao BL, Rao JY, McAdams M, Xuan XZ, Li JY (1989) Relation of arsenic exposure to lung cancer among tin miners in Yunnan Province, China. *Brit. J. Ind. Med.* 46: 881-886.
- 69) 山村行夫, 山内博, 高橋啓子 (1993) 産業医学レビュー, 5: 1-22.
- 70) Byrd DM, Roegner ML, Griffiths JC, Lamm SH, Grumski KS, Wilson R, Lai, S (1996) Carcinogenic risks of inorganic arsenic in perspective. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 68:484-494.
- 71) Buchet J, Lissou D (1998) Mortality by cancer in groups of the Belgian population with a moderately increased intake of arsenic. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 71: 125-130.
- 72) Francesconi K.A., Edmonds J.S. (1994) Biotransformation of arsenic in the marine environment. In *Arsenic in the environment, Part I: Cycling and characterization*, pp221-261, John Wiley & Sons. Inc.
- 73) Kohlmeyer U, Kuballa J, Jantzen E (2002) Simultaneous separation of 17 inorganic and organic arsenic compounds in marine biota by means of high-performance liquid chromatography/inductively coupled plasma mass spectrometry. *Rapid. Commun. Mass Spectrom.* 16 : 965-974.
- 74) Le XC, Cullen WR, Reimer KJ (1994) Human urinary arsenic excretion after one-time ingestion of seaweed, crab, and shrimp. *Clin. Chem.* 40: 617-624.
- 75) Lai VWM, Cullen WR, Ray S (1999) Arsenic speciation in scallops. *Mar. Chem.* 66: 81-89.
- 76) Ma MS, Le XC (1998) Effect of arsenosugar ingestion on urinary arsenic speciation. *Clin. Chem.* 44: 539-550.
- 77) Heinrich-Ramm, R, Mindt-Prufert, S, Szadkowski, D (2002) Arsenic species excretion after controlled seafood consumption. *J. Chromatogr. B*, 778: 263-273.
- 78) Yoshinaga J, Chatterjee A, Shibata Y, Morita M, Edmonds JS (2000) Human urine certified reference material for arsenic speciation. *Clin. Chem.* 46: 1781-1786.
- 79) Yu, RC, Hsu, KH, Chen, CJ, Froines, JR (2000) Arsenic methylation capacity and skin cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev.* 9: 1259-1262.
- 80) Apostoli P, Bartoli D, Alessio L, Buchet JP (1999) Biological monitoring of occupational exposure to inorganic arsenic. *Occup. Environ. Med.* 56: 825-832.
- 81) Hwang YH, Lee ZY, Wang JD, Hsueh YM, Lu IC, Yao WL (2002) Monitoring of arsenic exposure with speciated urinary

- inorganic arsenic metabolites for ion implanter maintenance engineers. *Environ. Res.* 90: 207-216.
- *1) Sassano M, Seyyedsalehi MS, Siea AC, Boffetta P. Occupational arsenic exposure and digestive and head and neck cancers: A systematic review and meta-analysis. *Environ Res.* 2024 Nov 1;260:119643. doi: 10.1016/j.envres.2024.119643. Epub 2024 Jul 23. PMID: 39053758.
- *2) Gianicolo EAL, Mangia C, Cervino M, Bruni A, Portaluri M, Comba P, Pirastu R, Biggeri A, Vigotti M, Blettner M. Long-term effect of arsenic exposure: Results from an occupational cohort study. *Am J Ind Med.* 2019 Feb;62(2):145-155. doi: 10.1002/ajim.22939. Epub 2019 Jan 4. PMID: 30609098.
- *3) Ahmed SM, Noble BN, Joya SA, Ibn Hasan MOS, Lin PI, Rahman ML, Mostofa G, Quamruzzaman Q, Rahman M, Christiani DC, Kile ML. A Prospective Cohort Study Examining the Associations of Maternal Arsenic Exposure With Fetal Loss and Neonatal Mortality. *Am J Epidemiol.* 2019 Feb 1;188(2):347-354. doi: 10.1093/aje/kwy243. PMID: 30358819; PMCID: PMC6357795.
- *4) Rossides M, Mogensen H, Kampitsi CE, Talbäck M, Wiebert P, Tettamanti G, Feychting M. Parental occupational exposure to metals and risk of cancer in the offspring: A register-based case-control study from Sweden. *Eur J Cancer.* 2023 Sep;191:113243. doi: 10.1016/j.ejca.2023.113243. Epub 2023 Jul 17. PMID: 37562074.
- *5) Järup L, Pershagen G. Arsenic exposure, smoking, and lung cancer in smelter workers--a case-control study. *Am J Epidemiol.* 1991 Sep 15;134(6):545-51. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a116128. Erratum in: *Am J Epidemiol* 1992 Nov 1;136(9):1174. PMID: 1951260.
- *6) Lubin JH, Pottern LM, Stone BJ, Fraumeni JF Jr. Respiratory cancer in a cohort of copper smelter workers: results from more than 50 years of follow-up. *Am J Epidemiol.* 2000 Mar 15;151(6):554-65. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a010243. PMID: 10733037.
- *7) Chung CJ, Huang YL, Huang YK, et al. 2013a. Urinary arsenic profiles and the risks of cancer mortality: A population-based 20-year follow-up study in arseniasis-endemic areas in Taiwan. *Environ Res* 122:25-30.
- *7) Chung CJ, Huang YL, Huang YK, Wu MM, Chen SY, Hsueh YM, Chen CJ. Urinary arsenic profiles and the risks of cancer mortality: a population-based 20-year follow-up study in arseniasis-endemic areas in Taiwan. *Environ Res.* 2013 Apr;122:25-30. doi: 10.1016/j.envres.2012.11.007. Epub 2012 Dec 28. PMID: 23276485.

CAS RN	1303-28-2	1303-32-8	1303-33-9	7440-38-2	7784-34-1	7784-35-2	7784-36-3	12279-90-2	22441-45-8	1303-00-0	1327-53-3
物質名称	五酸化二砷素	硫化第一砷素	硫化第二砷素	砷素	三塩化砷素	弗化砷素 (III)	弗化砷素 (V)	四硫化四砷素	五塩化砷素	ヒ化ガリウム (別名：ガリウムヒ素)	三酸化ヒ素 (亜ヒ酸)
急性毒性 (経口)	区分2	分類できない	区分3	区分4	分類できない	分類できない	分類できない	分類できない	分類できない	区分に該当しない	区分2
急性毒性 (経皮)	分類できない	分類できない	区分3	分類できない	分類できない	分類できない	分類できない	分類できない	分類できない	区分に該当しない	分類できない
急性毒性 (吸入：ガス)	区分に該当しない (分類対象外)	区分に該当しない (分類対象外)	区分に該当しない (分類対象外)	区分に該当しない (分類対象外)	区分に該当しない (分類対象外)	区分に該当しない (分類対象外)	分類できない	区分に該当しない (分類対象外)	分類できない	区分に該当しない (分類対象外)	区分に該当しない (分類対象外)
急性毒性 (吸入：蒸気)	分類できない	分類できない	分類できない	分類できない	分類できない	分類できない	区分に該当しない (分類対象外)	分類できない	分類できない	分類できない	分類できない
急性毒性 (吸入：粉塵、ミスト)	分類できない	分類できない	分類できない	分類できない	分類できない	分類できない	区分に該当しない (分類対象外)	分類できない	分類できない	分類できない	分類できない
皮膚腐食性／刺激性	区分2	分類できない	分類できない	分類できない	分類できない	分類できない	分類できない	分類できない	分類できない	分類できない	区分2
眼に対する重篤な 損傷性／眼刺激性	区分2	区分2	区分2	区分2	区分2	区分2	区分2	区分2	分類できない	区分に該当しない	区分1
呼吸器感作性	分類できない	分類できない	分類できない	分類できない	分類できない	分類できない	分類できない	分類できない	分類できない	分類できない	分類できない
皮膚感作性	分類できない	分類できない	分類できない	分類できない	分類できない	分類できない	分類できない	分類できない	分類できない	分類できない	分類できない
生殖細胞変異 性	分類できない	分類できない	区分に該当しない	分類できない	区分2	分類できない	分類できない	分類できない	分類できない	区分に該当しない	区分2
発がん性	区分1A	区分1A	区分1A	区分1A	区分1A	区分1A	区分1A	区分1A	区分1A	区分1A	区分1A
生殖毒性	区分1A	区分2	区分2	区分2	区分2	区分2	区分2	区分2	区分2	区分1A	区分1A
特定標的臓器毒 性 (単回暴露)	区分1 (呼吸器、 消化管、心血管 系、骨格筋、皮 膚、神経系)	区分1 (消化器 系、循環器系、神 経系、血液系、呼 吸器、皮膚、腎 臓、肝臓)	区分1 (消化器 系、循環器系、神 経系、血液系、呼 吸器、皮膚、腎 臓、肝臓)	区分1 (消化器 系、循環器系、神 経系、血液系、呼 吸器、皮膚、腎 臓、肝臓)	区分1 (消化器 系、循環器系、神 経系、血液系、呼 吸器、皮膚、腎 臓、肝臓)	区分1 (消化器 系、循環器系、神 経系、血液系、呼 吸器、皮膚、腎 臓、肝臓)	区分1 (消化器 系、循環器系、神 経系、血液系、呼 吸器、皮膚、腎 臓、肝臓)	区分1 (消化器 系、循環器系、神 経系、血液系、呼 吸器、皮膚、腎 臓、肝臓)	区分1 (消化器 系、循環器系、神 経系、血液系、呼 吸器、皮膚、腎 臓、肝臓)	区分1 (血液系、 免疫系)	区分1 (呼吸器、 消化管、心血管 系、骨格筋、皮 膚、神経系)
特定標的臓器毒 性 (反復暴露)	区分1 (呼吸器、 消化管、肝臓、腎 臓、皮膚、血管、 血液系、神経系)	区分1 (消化器 系、循環器系、神 経系、腎臓、肝 臓、血液系、呼 吸器系、皮膚)	区分1 (消化器 系、循環器系、神 経系、腎臓、肝 臓、血液系、呼 吸器系、皮膚)	区分1 (消化器 系、循環器系、神 経系、腎臓、肝 臓、血液系、呼 吸器系、皮膚)	区分1 (消化器 系、循環器系、神 経系、腎臓、肝 臓、血液系、呼 吸器系、皮膚、骨)	区分1 (消化器 系、循環器系、神 経系、腎臓、肝 臓、血液系、呼 吸器系、皮膚、骨)	区分1 (消化器 系、循環器系、神 経系、腎臓、肝 臓、血液系、呼 吸器系、皮膚)	区分1 (消化器 系、循環器系、神 経系、腎臓、肝 臓、血液系、呼 吸器系、皮膚)	区分1 (呼吸器、 消化管、肝臓、腎 臓、皮膚、血管、 血液系、神経系)	区分1 (呼吸器、 消化管、生殖器 血液系、生殖器 (男性))	区分1 (呼吸器、 消化管、肝臓、腎 臓、皮膚、血管、 血液系、神経系)
誤えん有害性	分類できない	分類できない	分類できない	分類できない	分類できない	分類できない	区分に該当しない (分類対象外)	分類できない	分類できない	分類できない	分類できない

令和 6 年度 労災疾病臨床研究補助金事業
遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングの方法に関する調査研究
(220101)

1. 個別化学物質の遅発性健康障害の予防に資する健康
モニタリングに関する文献調査

31) ベータ-プロピオラクトン

分担研究者

山本 健也 労働安全衛生総合研究所
化学物質情報管理研究センター

研究要旨

本研究では先行調査結果を踏まえて、ベータ-プロピオラクトンに関する新たな知見を整理した。

今回の文献調査において、動物試験およびヒトの職業ばく露の疫学において新たな知見は得られなかった。本物質で想定されている遅発性疾病は下気道のがんであるが、上記の文献検索において、動物の吸入ばく露による上気道のがん（鼻腔がん）、および皮下投与または強制経口投与により皮下肉腫又は前胃での扁平上皮がんの発生が見られているが、下気道がんの知見に乏しい。なお眼刺激性において GHS 区分 1 の範囲で設定されている。以上のことより、標的健康影響としての早期健康影響は「眼・上気道の刺激」にかかる自他覚症状であり、これらを引き続き健康診断項目を一次健診項目として設定することが望ましい。

発がんについて、過剰なばく露が疑われる場合には耳鼻科的検査の実施を二次健康診断で実施することが望ましい。なお、現在の下気道のスクリーニングにかかる検査項目については、その根拠が十分とは言えないことから、再検討が必要と考えられ、更なる知見の集積が必要である。

A:研究目的

ベータ-プロピオラク톤は医薬品合成樹脂 殺菌・消毒剤 繊維改質として利用される。現在、特定化学物質障害予防規則において、特定化学物質第2類物質の特定第2類物質、かつ特別管理物質に指定されている物質である。本研究では以下 B-(1)の先行調査結果を踏まえて、ベータ-プロピオラク톤に関する新たな知見の整理を行った。

B:研究方法

- (1) 2002 年以前の文献情報については、「中央労働災害防止協会 労働衛生調査分析センター 特殊健康診断に係る調査研究事業 個別物質の検討報告書（平成 16 年度報告書）. 別冊. 4-38 ベータ-プロピオラク톤. 平成 17 年 3 月。」を引用の上、その後の知見について加筆した。
- (2) 文献情報については、2002 年以降のリスク評価書等の収集を行った。
- (3) PubMed を用いての系統的文献検索として、検索式「57-57-8 [rn] AND (epidemiology OR toxicology OR carcinogen) NOT (measurement method OR determination method OR synthesis OR GC OR GC-MS OR food)」を用い、先行調査が実施された 2002 年以降に発表されたものに絞り込み、特に健診項目への採用が望まれる健康影響（新たな有害性や新たなスクリーニングなど）やヒトの研究でばく露の情報等が含まれているものに関する文献の有無および内容について検討した。

C. 研究結果

1. 対象物質名称

名称：ベータ-プロピオラク톤
別 名：β-propiolactone 1,3-propiolactone 2-Oxetanone Propanolide
化学式：C₃H₄O₂
分子量：72.06

CAS 番号：57-57-8

2. 物理化学的性質

性状 刺激臭のある、無色の液体
沸点(°C) 155.0
融点(°C) -33.4
比重（水=1） 1.1
密度（g/cm³）
水への溶解度（g/100mℓ） 37
（温度条件°C）
蒸気圧（kPa） 0.3
（25°C）
相対蒸気密度（空気=1）
20°Cでの蒸気/空気混合気体の相対密度（空気=1）
引火点(°C C.C.) 74
発火温度（°C）
爆発限界（vol%空気中） 2.9～？
LogPow(オクター/水分配係数)

3. GHS 政府分類

急性毒性（経口） 区分 3
急性毒性（経皮） 分類できない
急性毒性（吸入：ガス） 区分に該当しない（分類対象外）
急性毒性（吸入：蒸気） 区分 1
急性毒性（吸入：粉塵、ミスト） 分類できない
皮膚腐食性/刺激性 区分 2
眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性 区分 1
呼吸器感作性 分類できない
皮膚感作性 分類できない
生殖細胞変異原性 区分 1B
発がん性 区分 2
生殖毒性 分類できない
特定標的臓器毒性（単回暴露） 区分 3（気道刺激性）
特定標的臓器毒性（反復暴露） 分類できない
誤えん有害性 分類できない

4. 用途

医薬品 合成樹脂 殺菌・消毒剤 繊維改質

5 生体影響・代謝

ア) 生体影響

a) 急性中毒および亜急性毒性とその症状

刺激性及び反応性の強い物質で、粘膜や皮膚に触れると炎症を起こす。ヒトの皮膚に4%水溶液を20分間接触させると火傷が起こり、0.1 mg/L以上の濃度は刺激が強くて耐えられない。ウサギにBPLを点眼すると角膜の永久混濁が起こる(中災防 1988)。

LD50は、マウス腹腔内注射で405mg/kg、静脈内注射で345mg/kg(中災防 1988)、LC50は、ラット30分間で250ppm、6時間で25ppmである(中災防 1988, ACGIH 2002)。

b) 発がん性、変異原性、生殖発生毒性

ヒトにおける発がん性に関する報告は見あたらない(IARC 1999)。

BPLはアルキル化剤であり、直接グアニンN7位、アデニンN1位と反応し、シトシンとチミンと付加体を形成し、広範囲の動物種・細胞・細菌で遺伝子毒性が証明されている(IARC 1999, Brault et al. 1999)。

雄雌マウスに1.0 mgのBPLを週一回、約80週間、経口投与した実験では、各群30匹中23匹の前胃に扁平上皮癌が発生し、0.3 mgのBPL週一回、54週間、皮下注射した実験では、30匹中24匹の投与部位に線維肉腫が発生した(中災防 1988)。生後9～11日の哺乳マウスに100 mg/kgのBPLを腹腔内に一回注射した実験では、肝がんが雄で22/34、雌で0/30(対照群雄1/25 雌0/25)と雄で有意な発生増加がみられた(中災防 1988)。また600 mg/kg体重のBPLを哺乳マウスの皮膚に塗布した場合でも雄7/36に肝がんが観察された(中災防 1988)。

雄SDラットにBPL10 ppmを6時間/日、5日間/週、6週間曝露後、一生観察した実験では、曝露開始480日で鼻腔がんが60%に、実験終了時(約720日後)には全

例で鼻腔がんが観察された(IARC 1999)。なお、対照群における鼻腔がん発生はゼロであった。

生殖発生毒性に関する報告は見あたらない(中災防 1988, IARC1999)。

イ) 代謝

本物質の吸収、代謝または排泄に関する報告は見いだせない(中災防 1988, IARC1999)。

ウ) 量影響関係・量反応関係および標的臓器

量影響関係・量反応関係については情報がない。

エ) 影響発現の時期やその後の経過についての知見

急性、慢性何れかの中毒の発生も見あたらない。

D. 考察

現行法でのベータープロピオラク톤の標的健康影響は、特別則で「呼吸器の障害」「皮膚の障害」が想定されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表3に定められている(業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く)。また基発 0329 第32号(令和5年3月29日付)では「前眼部障害、皮膚障害、気道障害、発がんのおそれの疑い」と整理されている。

<別表3>

- 三 ベータープロピオラク톤によるせき、たん、胸痛、体重減少等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査
- 四 せき、たん、胸痛、体重減少等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査
- 五 露出部分の皮膚炎等の皮膚所見の有無の検査
- 六 胸部のエックス線直接撮影による

検査

<別表4>

- 二 医師が必要と認める場合は、胸部の特殊なエックス線撮影による検査、喀痰かくたんの細胞診、気管支鏡検査又は皮膚の病理学的検査

ア. 新たな標的健康影響の知見の検討

今回の文献調査において、動物試験およびヒトの職業ばく露の疫学において新たな知見は得られなかった。

イ. 遅発性疾病・早期健康影響に係る検討

本物質で想定されている遅発性疾病は下気道のがんであるが、上記の文献検索において、動物の吸入ばく露による上気道のがん（鼻腔がん）、および皮下投与または強制経口投与により皮下肉腫又は前胃での扁平上皮がんの発生が見られているが、下気道がんの知見に乏しい。

眼刺激性において GHS 区分1の範囲で設定されている。

E. 結論

以上のことより、標的健康影響としての早期健康影響は「眼・上気道の刺激」にかかる自他覚症状であり、これらを引き続き健康診断項目を一次健診項目として設定することが望ましい。

発がんについて、過剰なばく露が疑われる場合には耳鼻科的検査の実施を二次健康診断で実施することが望ましい。なお、現在の下気道のスクリーニングにか

かる検査項目については、その根拠が十分とは言えないことから、再検討が必要と考えられ、更なる知見の集積が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 参考文献

中央労働災害防止協会(1988) 化学物質に対する特殊健康診断の検査項目に関する調査研究委員会報告書。昭和63年3月。

International Agency for Research on Cancer (1999) IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. vol 71. Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide (part three). IARC. Lyon. pp 1003-1118

Brault D, Renault D, Tombolan F, Thybaud V (1999) Kinetics of induction of DNA damage and lacZ gene mutations in stomach mucosa of mice treated with beta-propiolactone and N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine, using single-cell gel electrophoresis and MutaMouse models. Environ Mol Mutagen. 34 : 182-189.

令和6年度 労災疾病臨床研究補助金事業
遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングの方法に関する調査研究
(220101)

1. 個別化学物質の遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングに関する文献調査

33) ベンゼン

分担研究者

山本 健也 労働安全衛生総合研究所
化学物質情報管理研究センター

本研究では先行調査結果を踏まえて、砒素に関する新たな知見の整理を行った。今回の文献調査において、新たにヒトの疫学知見として肺がんの知見および血液系腫瘍にかかるメタアナリシスおよびコホート研究の情報が補完された。累積ばく露量は従来知見と概ね同等と判断できる。なお、末梢白血球数の減少をエンドポイントとしたヒトの慢性ばく露の LOAEL は 0.57ppm との報告がある。また、大腸がんとの関連にかかる知見が新たに報告され、引き続く情報の収集が必要である。

本物質で想定されている遅発性疾病は、肺がんおよび血液系がんであり、ヒトでの多くの知見が収集されている。感受性の高い影響は血液系および免疫系であり、動物試験での急性ばく露では末梢リンパ球の変化およびリンパ芽球の発生が LOAEL 10.2ppm で見られている。なお GHS 政府分類では皮膚および眼の刺激性は区分2の範囲で設定されている。

以上のことより、ヒトにおいての肺がんの知見が集積されたことより、肺がんに係る健康診断の実施について検討が必要と考えられる。また、ヒトの血液系腫瘍の知見があることから、引き続き血液がんのスクリーニング検査を一次健康診断において実施することが望ましい。

なお、一次健康診断において検査項目の設定が可能な非発がん性の早期健康影響指標が多くはないことから、生物学的モニタリングを含む個人ばく露の正確な評価をすることが推奨される。

A:研究目的

ベンゼンは合金，スチレンモノマー・シクロヘキサン・フェノール・クメン・アニリン・無水マレイン酸・アルキルベンゼン・クロロベンゼン合成原料，溶剤として用いられる。本研究では先行調査結果（B-（1））を踏まえて、ベンゼンに関する新たな知見の整理を行った。

B:研究方法

（1）2002 年以前の文献情報については、「中央労働災害防止協会 労働衛生調査分析センター 特殊健康診断に係る調査研究事業 個別物質の検討報告書（平成16 年度報告書）. 別冊. 4-39 ベンゼン，平成 17 年 3 月。」を引用の上、その後の知見について加筆した。

（2）2002 年以降の文献情報については、下記の情報を第二次資料とし、第一次資料を選択、入手した。

- ・ European Union Risk Assessment Report (2008)
- ・ IARC-monograph on the identification of carcinogenic hazards to humans.120 (2018)
- ATSDR Toxicological Profile for Cobalt (2024)

（3）National Library of Medicine、PubMed で検索式「71-43-2 [rn] AND (epidemiology OR toxicology OR carcinogen) NOT (measurement method OR determination method OR synthesis OR GC OR GC-MS OR food)」を用い、先行調査が実施された 2024 年以降に発表されたものに絞り込み、特に健診項目への採用が望まれる健康影響（新たな有害性や新たなスクリーニングなど）やヒトの研究でばく露の情報等が含まれているものに関する文献の有無および内容について検討した。

C. 研究結果

1. 対象物質名称

名称：ベンゼン
化学式：C₆H₆

分子量：78.10

CAS 番号：71-43-2

2. 物理化学的性質

性状 特徴的な臭気のある、無色の液体

沸点(°C) 80.0

融点(°C) 6

比重（水=1） 0.9

密度（g/cm³）

水への溶解度（g/100mℓ） 0.18
（温度条件 25°C）

蒸気圧（kPa） 10 （20°C）

相対蒸気密度（空気=1） 2.7

20°Cでの蒸気/空気混合気体の相対密度（空気=1） 1.20

引火点(°C C.C.) -11

発火温度（°C） 約 500

爆発限界（vol%空气中） 1.2 ～ 8.0

LogPow(オクタノール/水分配係数) 2.13

3. GHS 政府分類（金属クロム）

急性毒性（経口） 区分に該当しない

急性毒性（経皮） 区分に該当しない

急性毒性（吸入：ガス） 区分に該当しない
（分類対象外）

急性毒性（吸入：蒸気） 区分 4

急性毒性（吸入：粉塵、ミスト） 分類できない

皮膚腐食性/刺激性 区分 2

眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性

区分 2A

呼吸器感作性 分類できない

皮膚感作性 区分に該当しない

生殖細胞変異原性 区分 1B

発がん性 区分 1A

生殖毒性 区分 2

特定標的臓器毒性（単回暴露） 区分 1（心血管系、
中枢神経系）、区分
3（麻酔作用、気道
刺激性）

特定標的臓器毒性（反復暴露）

区分 1 (造血系、免疫系、中枢神経系)

誤えん有害性

区分 1

4. 用途

スチレンモノマー・シクロヘキサン・フェノール・クメン・アニリン・無水マレイン酸・アルキルベンゼン・クロロベンゼン合成原料, 溶剤

5 生態影響・代謝

ア) -1) 発がん性および遺伝毒性

(1) 発がん性に関する疫学研究

ベンゼンがヒトの白血病を引き起こすものであるという事実は、産業曝露を扱うほとんどの疫学的、症例研究から確立された。曝露に関する十分な量的データと量反応関係について議論する為、報告されたいくつかの疫学研究 (症例報告と前向き疫学研究) が選択された。白血病の 2 つの主な分類 (顆粒球性、リンパ球性) のうち、ヒトで最もはっきりとした因果関係が見られたのは、ベンゼン曝露と骨髄性白血病との間であった (Goldstein, 1988)。この中で、Aksoy & Erdem (1978) は、44 人のベンゼン誘導の汎血球減少の患者の経過を追跡し、彼らのうち 6 人が後に白血病に進行したことを発見した。

症例研究と正式な疫学的調査間の最初の橋渡しは 1970 年代初頭に行われた (Aksoy et al., 1974a)。これらの調査者は 1950 年代からベンゼンを高濃度に含む溶剤や接着剤に曝露したトルコ人の靴作業員約 28500 人から一連の症例を報告した。再生不良性貧血は最初に 1961 年に観察され、26 人の急性白血病患者が 1967 年までに見つかった。ベンゼンの最大曝露量は 96-670 mg/m³ (30-210 ppm) と報告されており、まれな例としては、2100 mg/m³ (650 ppm) に 1-14 年 (平均 9.7 年) というものもあった。一般集団を 6 とすると、これらの作業員の集団からの白血病発生率 (100000 人中の 1 年あたりの症例数) は 13 と見積もられた (Aksoy et al., 1974a)。筆者の記述からでは、曝露集団の症例を確かめるのにどの方法を使っ

たのか、これらの症例はどのような曝露集団から発生したのかは不明であった。

1940-1949 年の間に、USA 国内の 2 地域にある 3 つの工場で“塩酸ゴム”を作る 748 人の男性作業員のコホート研究で白血病の過剰なリスクが示されたという研究が Infante (1987) 最初によってなされた。このコホートはさらに追跡研究され、新しいデータが加えられた (Rinsky et al., 1987)。この最も最近の追跡調査で、コホートの定義は、1940 から 1965 年の間に 1 日 3.2 mg/m³ (1 ppm) かそれ以上のベンゼンに蓄積曝露を受けた雇用労働者を含むように広げられた。この研究で 1950 年から 1981 年まで追跡できた白人男性は 1165 人であった。分析のためにコホートは 4 つの蓄積曝露集団に分けられた: <128 mg/m³-years (<40 ppm)、128-640 mg/m³-years (40-200 ppm)、640-1280 mg/m³-years (200-400 ppm)、>1280 mg/m³-years (>400 ppm)。統計学的有意な過剰リスクはすべてのリンパ性の、造血の新生物で観察された (予測された 6.6 に比べて観察された死亡は 15、SMR = 227、95% CI 127-376)。予測された 2.66 に対して白血病で死んだのは 7 人 (SMR = 337、95% CI 159-641)、多発性骨髄腫で 4 人 (SMR = 398、95% CI 110-1047) であった。白血病死亡率と蓄積曝露の増加との間に強い正の相関傾向が見られた。4 つの蓄積曝露の集団内で死亡者数はそれぞれ 2、2、2、3 人、SMRs は 109、322、1186、6637 であった。さらに曝露反応曲線の形を知る為に (Rinsky et al., 1987) は白血病で死んだ 9 人とマッチする 10 人のコントロールで縮小した症例 - コントロール研究を行った。条件付きロジスティック回帰分析で推定されたベンゼンの曝露レベルと、平均的な曝露期間と、雇用期間後に蓄積された曝露量をゼロと見積もったときの白血病との間に正の有意な相関が見られた。このモデルから、ベンゼン曝露と白血病の進行との間に指数関係が存在することを計算した。

正確な曝露測定法が存在しなかったとき、Rinsky ら (1987) は 7 個所の産業衛生調査地点から歴史的に行われた年一度のベンゼンの測定値を平均化しベンゼンの曝露を推測した。1963 年よりあとに測定法の大半が行われたが、1946 年という初期に存在しているデータもある。サンプリングデータはなく、曝露レベルは存在している情報に手を加えて推定された。代替の曝露推定法とそれに続く再解析法は Crump & Allen (1984) と Paustenbach ら (1992) によって開発された。Crump & Allen (1984) と Paustenbach ら (1992) の曝露見積もり方法の違いは、主に歴史的なデータが存在しない 1946 年よりも前のベンゼン曝露が想定されたものに集中している。Paustenbach ら (1992) はゆっくり時間をかけて付加的な情報を集め、新しい曝露設定を開発する為に塩酸ゴム工場が操業していた全ての期間 (1936-1976 年) を通じて曝露の推定を変える他の因子を考慮に入れた。Paustenbach ら (1992) によって見積もられた曝露の大半は Rinsky ら (1987) や Crump & Allen (1984) の報告しているものに比べて高かった。

0.3 から 114 mg/m³ (0.1- 35.5 ppm) のベンゼンに 34 年までの期間曝露された化学会社の 594 人の従業員の後ろ向きの研究では、総死亡率に統計学的有意な上昇は報告されなかった (Ott et al., 1978)。予測した発症 0.8 例に対して骨髄性白血病は 3 例であった ($P < 0.05$)。このコホートの作業者の何人かは塩化ビニル、砒素、いくつかの他の潜在的に発がん性のある化学物質にも曝露していた。これらの作業者の追跡研究は潜在的曝露作業者 362 人でコホートを展開した (Bond et al., 1986)。骨髄性白血病による 4 人の死が報告され全ての白血病に関する SMR は 194 (95% CI 52-488) であった。骨髄性白血病を検討したときのみ観察値と予測値との間の差は統計学的に有意であった (観察値 4、予測値 0.9、 $P = 0.01$)。

Wong (1987) はベンゼンの蓄積曝露と白血病や全てのリンパ球減少のがんを併発したことによる死亡との間に有意な量反応関係が見られることを報告した。ベンゼンに継続的に曝露した 3536 人の作業者の死亡率と同じ工場内で働いているがベンゼンに全く曝露を受けていない 3074 人の作業者集団と比較した。3536 人の曝露作業者は蓄積曝露カテゴリ <48 mg/m³-year (<15 ppm-year)、48-192 mg/m³-year (15-60 ppm-year)、>192 mg/m³-year (>60 ppm-year) に分けた。曝露が上昇するとリンパ球や造血系のがんの SMRs が増加する傾向があった (非曝露群と 3 つの曝露群の SMR はそれぞれ 35, 91, 147, 175. $P = 0.01$)。6 人の白血病による死のうち 1 つも急性骨髄性白血病によるものではないことが注目される。加えて、192 mg/m³-year (60 ppm-year) で始まる高曝露のカテゴリは、毎年 32 mg/m³ (10 ppm) をたった 6 年間作業従事していたことと等しい。累積のベンゼン曝露と非ホジキンリンパ腫との間の量反応関係は統計学的に有意であった。後ろ向きコホートの死亡率研究はベンゼンを大量に使用している USA 内の化学工場の 259 人の男性従業員で行われた (Decoufle et al., 1983)。この研究集団は 1947 年から 1960 年の間の雇用労働者を含み、作業者を 1977 年まで追跡している。1 年以上の労働者では統計学的に有意なリンパ系と造血系の新生物の過剰リスクが観察された (SMR=377、95% CI 109-1024、死亡 4)。白血病と多発性骨髄腫の死亡率に関するはっきりとした SMR は与えられていない。死亡 4 件のうち 3 件が白血病、4 つ目は多発性骨髄腫であった。

コークス炉作業者と石炭副産物工場の作業者は低濃度のベンゼンに曝露を受ける。オランダでの研究は 1945 年から 1965 年の間に少なくとも 6 ヶ月雇用されていた 5639 人の石炭工場に勤める労働者と窒素固定工場に勤める 5740 人の労働者の集団を比較調査した。白血病の SMR はベンゼンの副

産物工場の作業員で 85 (死亡 7)、コークス炉作業員で 163 (死亡 6)、非曝露作業員で 135 (死亡 13)であった。ベンゼン工場の 222 人の作業員では白血病リスクの増加は観察されなかったが、予測値は小さかった。

Hurley ら (1991) はイギリスの 27 箇所の工場の男性石炭工場作業員 6520 人の死亡率に関する結果を予備的に報告した。個人空気サンプルは、1 つ目のコホートで 14 工場の 84 人のベンゾール作業員で <0.6 - 22 mg/m³ (<0.19 - 7 ppm)、2 つ目のコホートの 13 工場で 307 人のベンゾール作業員は <0.6 - 48 mg/m³ (<0.19 - 14.99 ppm)であった。1980 年代のイギリスの家屋作業員のベンゾール時間加重平均濃度の平均は約 4.2 mg/m³ (1.3 ppm)であると考えられた。白血病による死亡率のリスクの上昇はどちらのコホートでも報告されなかった (コホート 1: SMR=98、95% CI 2-557、死亡 1; コホート 2: SMR=76、95% CI 2-429、死亡 1)。これらの SMR は 1293 の副産物工場作業員の全てのデータを用いて計算された。副産物作業員の 1 部はベンゼン高濃度曝露が起きたベンゼン工場に働いていた。2349 人のコークス炉作業員での白血病の SMR はコホート 1 で 34 (95% CI 0-186、死亡 1)、コホート 2 で 35 (95% CI 1-192、死亡 1)であった。

83 の機械製造、織物、服飾工場での 28257 人の労働者のコホートの白血病 4 例と比べ、233 の工場にベンゼンに曝露した 28460 人を含む中国の後ろ向きコホート研究では、白血病 30 例 (急性 23、慢性 7) が見つかった (Yin et al., 1987,1989)。白血病からの死亡率 (1 年 100000 人あたり) は曝露群で 14、非曝露群で 2 であった (SMR=574、 $P<0.01$)。死亡率は特に有機合成、塗装、ゴム生産に従事していた作業員で高かった。白血病で死亡した症例で以前ベンゼン中毒を経験したのは 701 人/100000 人/年であった。空気中のベンゼン捕集サンプルは白血病の症例が観察された職場の調査時間中に採取された; 平均濃度は広範囲に及んだ

が (10 - 1000 mg/m³)、ほとんどの場所では 50 - 500 mg/m³ であった。全ての悪性新生物発症による死亡率は曝露群 ($123/100000$) でコントロール群 ($55/100000$) に比べて高かった。加えて、肺がんの統計学的有意な過剰リスク (SMR=231) がベンゼンに曝露した男性作業員で観察された (Yin et al., 1987,1989)。しかしながら、考えうる喫煙の交絡影響を除去する方法に関する記述は見られなかった。

再生不良性貧血 (SMR=1566、死亡 4) と白血病 (SMR=400、95% CI 146-870、死亡 6) に対して統計学的に有意な過剰リスクがイタリアのフローレンス地方の靴工場の男性労働者 1008 人で報告されている。コホートは 1950 年 1 月以降に雇用された労働者で、コホートメンバーの生死の状態は 1984 年に確認された。仕事場のモニタリングは報告されていない。最大のベンゼン曝露の期間は 1953-1962 年と見られており、1 日あたり大量のベンゼン (約 30 kg) が使われており (Paci et al., 1989)、再生不良性貧血や白血病に進行したコホートメンバーの全てがこの期間中に雇われていた。

イギリスの 8 つの製油所で働く 1950-1975 年の間に 1 年間雇われていた作業員 34781 人のコホート研究によると、白血病による死亡率は上昇していなかった。このコホート内の小さな症例対象研究は、ベンゼン曝露と白血病との関連について調査された (Rushton & Alderson, 1981)。36 人の白血病の症例とそれらのコントロールは彼らの職歴に基づいてベンゼン曝露のカテゴリーを“低”、“中”、“高”に振り分けられた。著者は中と高濃度曝露者を組み合わせると低濃度曝露群に比べて有意な関係が見られたと報告している (RR=3.0、95% CI 1.2-7.2)。

1952-1978 年に雇われた USA 内の石油化学部門のペトロール精製作業員 454 人の研究では白血病による死亡は見られなかった (予測値は 0.4) (Tsai et al., 1983)。しかしながら、精製所内でのベンゼン曝露の中央

値は 0.45 mg/m³ (0.14 ppm) で、1973 年から 1982 年に採取された個人サンプル 1394 人中のたった 16% が 3.2 mg/m³ (1 ppm) 以上のベンゼンを含んでいただけであった。“ベンゼン関連部門：石油化学部門”での曝露強度の中央値は 1.7 mg/m³ (0.53 ppm) であった。血液指標（白血球、赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板の数、凝固時間、出血時間）においては有意な変化は報告されなかった。

(2) 発がん性に関する動物実験

いくつかの研究で、ベンゼンが吸入曝露や経口強制曝露後実験動物において発がん性が示されている。様々なタイプの腫瘍がベンゼン曝露と関連において報告されている。即ち、様々なタイプのリンパ腫/白血病が見つかったが、新生物の大半は上皮、すなわち Zymbal 腺、肝臓、乳腺、口腔、鼻腔由来である。これらの結果から、実験動物においてベンゼン曝露は多数の部位でがんを起こしうると推測される。これらの研究のレビューは Huff ら (1989) によって公にされている。

(2) -1 吸入実験

Snyder ら (1980) は雄 C57BL マウスに 960 mg/m³ のベンゼンを約 70 週曝露した後の悪性リンパ腫の発達を報告している。Goldstein ら (1982) は Sprague-Dawley ラットと 3 系統のマウス (AKR, C57BL, CD-1) に 320 から 960 を一生涯曝露したところ、統計学的に有意ではないが、CD-1 マウスで顆粒急性白血病発症率の僅かな増加 (2 例)、SD ラット (これらの系統では新生物はまれである) で慢性骨髄性白血病 1 例を報告している。Snyder ら (1984) はこの研究の続きの完全な報告で、肝腫瘍と Zymbal 腺癌の発生率の増加も記している。320 mg/m³ に曝露した雄 AKR マウスでは悪性リンパ腫の発症率はコントロールと比べて有意に多くはなかった (Snyder et al., 1984)。ほぼ同じ時期に、Maltoni ら (1983) は、960 mg/m³ のベンゼンに 86 週

曝露した SD ラットで Zymbal 腺癌が観察されたと報告している。観察期間 (150 週) の最後に、雌の繁殖したラットとその仔は白血病のレベルの増加はしてなかったが、口腔や鼻腔がん、悪性乳がんや肝臓がんのような他の腫瘍の発生率が上昇した (Maltoni et al., 1989, Maltoni et al., 1983, Maltoni et al., 1982)。

実験動物でベンゼンが誘導する白血病が報告されてきた (Cronkite, 1986, Cronkite et al., 1984, 1985, 1989)。ヒトがベンゼンに曝露するパターンと類似させようと、C57BL/6 と CBA/Ca マウスに 960 mg/m³ (300 ppm) を 1 日 6 時間、週 5 日、16 週間曝露し、続いて 82 週間観察した。白血病の有意な上昇が C57BL/6 マウスで観察され (Cronkite et al., 1984)、死亡率やリンパ腫発生に関しては 2 相性の反応が報告されている (Cronkite et al., 1985)。リンパ腫の増加は最初曝露後約 150 日で見られ、330-390 日に死亡率が上昇する。固形腫同様リンパ腫の 2 回目の上昇は曝露後 420 日で起こり、曝露後 570 日で再び死亡率が上昇する。Cronkite ら (1989) は、960 mg/m³ のベンゼン 76 週間曝露により、雌雄両方の CBA/Ca マウスで白血病形成を報告している。

Snyder ら (1988) は、職業的な設定 (通常の生涯の 1 時分に短期的に高濃度はもちろん一生涯持続するというもの) に比較的關係している CD-1 と C57BL マウスでのベンゼン曝露のパターンは結果として発がん性同様顕著な血液毒性を起こした。どのベンゼンの曝露パターンもまたそれぞれの系統で白血病/リンパ腫の発生を誘導しなかった。悪性腫瘍発症の増加 (Zymbal 腺と肺) は、一生涯持続的 (1 週曝露、2 週非曝露) に 960 mg/m³、1 日 6 時間、週 5 日曝露後、両系統で見られたが、3840 mg/m³、1 日 6 時間、週 5 日を 10 週間曝露後一生涯非曝露の CD-1 でのみ肺腫瘍発症率の増加が見られた。

(2) -2 経口、皮下投与実験

ベンゼンの経口曝露は 13 の異なる組織/器官、すなわち Zymbal 腺、口腔、鼻腔、乳腺、肝臓、噴門洞、皮膚、ハーダー腺、包皮腺、卵巣、造血系、リンパ細網系での新生物の発生を起こした (Maltoni et al. 1989; Maltoni et al., 1983, 1985; NTP, 1986; Huff et al., 1989)。特異的な新生物をもたらしたベンゼンの最小濃度は、マウスでの肺、ハーダー腺、肝臓のアデノーマの 25 mg/kg b.w. から ラットでのリンパ細網系新生物の 500 mg/kg b.w. までさまざまであった。

(3) 遺伝子障害性 (変異原性)

ベンゼンは in vitro 試験で遺伝子変異、in vitro と in vivo の両方で染色体影響、そして DNA への影響 (結合、合成、損傷) の点から広く研究されてきた (ISARC, 1987a)。詳細なレビューもまた公表されている (Dean, 1978, 1985; Huff et al., 1989; ATSDR, 1991)。

(3) -1 In vitro 研究

ベンゼンは標準試験条件でバクテリアの点変異を一貫して引き起こさない。これらの研究では、6 つの系統の精巢をプレートあたり 0.1 から 528 $\cdot$ g のベンゼンと一緒に代謝活性化をしたものとしていないものの両方を用いた (HSE, 1982)。プレートあたり 880 mg を用いた他の研究では *Salmonella typhimurium* で変異を引き起こさなかった (Dean, 1978)。In vitro のある 10 の遺伝子変異試験は国際的な共同研究の 1 つとして、様々なヒト、マウス、中国ハムスターの細胞で行われており、ベンゼンでは結果が分かれている (Ashby et al., 1985; Venitt, 1985)。S. typhimurium (系統 TA1535) とベンゼンを曝露効果を高めるデシケータの中で反応させた場合、10ppm のベンゼンで、代謝的活性化の存在においてのみ、復帰突然変異体の 2 倍体が見られた (Glatt et al., 1989)。

ベンゼンによる変異の in vitro 研究の結果

は大部分がネガティブであったが、in vitro でベンゼンと反応させたヒトと動物細胞のいくつかの結果は染色体異常が見られた。ベンゼンの開環代謝物、trans, trans-ムコナルジハイド (MUC) は CHO 細胞やバクテリア *Salmonella typhimurium* の変異原性、そして染色体異常誘発性能力、そして初期ラット肝細胞における DNA 合成への影響に関して検証されてきた (Witz et al., 1990a)。バクテリア (試験を行った S. typhimurium 5 系統のうち TA97 のみ) においては僅かな変異活性が報告されている。しかしながら、0.4 から 0.8 $\cdot$ g/ml media の濃度で、MUC は CHO 細胞の微小核の量依存的な増加を起こした。予定外の DNA 合成への影響やまたは CHO 細胞の HGPRT 試験での影響は報告されなかった。S. typhimurium (点突然変異) や V 79 細胞 (娘染色体置換、チオグアニンやウアバイン抵抗性の獲得や微小核の誘導) を用いて、13 の想定されるベンゼン代謝物を遺伝子毒性について調べた。各代謝物は特定の範囲で活性を示し、ほとんどのシステムがキノン、ハイドロキノン、抗ジオールエポキシドとカテコールによって最も高い遺伝子毒性活性が示された (Glatt et al., 1989)。

in vitro の標準システムにベンゼンを加えた研究でのネガティブな変異原性データは、これらの研究で使われた技術にも依存する。ベンゼンは肝臓ミクロソーム中に生来存在するシトクローム P-450 2E1 によって代謝的に反応性の代謝物に活性化する。使用されている In vitro の実験の多くは、ベンゼンの活性が不十分である可能性がある。Post & Snyder (1983) はベンゼンに対して Km 値が低く、高い代謝回転率をもつ酵素、現在ではそれはシトクローム P450 2E1 だと考えられている、の活性が増加することで、ベンゼンによる酵素誘導がベンゼン代謝物を増加させることを示した。これらの著者はまた、基質濃度が非常に高くなるまではフェノバルビタールの誘導がベンゼン代謝を減らすことも発見した。(Chepiga

ら (1991) は、精製し直したシトクローム P450 を用いて、シトクローム P450 2E1 に対して基質としてのベンゼンの Km 値はきわめて低く、ベンゼンに対しての親和性が同様に低いシトクローム P450 2B1 によって代謝されるのに必要なベンゼンよりずっと高濃度を必要とするということを示した。このように、ベンゼンによる変異原性試験でポジティブな結果の欠如はこれらの調整品のベンゼンを活性化する酵素の活性が低い為かもしれない。

(3) -2 In vivo 研究

In vivo でのベンゼンによる遺伝子変異産生の報告はない。ベンゼンやその代謝物は、姉妹染色分体置換 (SCE) や多染性赤血球での微小核同様に、ヒトで、実験動物や培養細胞で構造的、数的染色体の異常を引き起こす。

実験動物に皮下、経口、腹腔内、吸入曝露した後に染色体変化が起こる。Philip & Jensen (1970) は kg 体重あたり 1750 mg のベンゼンをラットに皮下投与し、投与後 12 時間と 24 時間後に染色体異常の増加が観察されたが、36 時間後では見られなかった。これによって、S 期と G2 期の細胞への損傷と急速な変性の排泄が示唆された。Kissling & Speck (1972) の研究では、kg 体重あたり 1750 mg のベンゼンをウサギに週 3 回、18 週間皮下投与し、染色体異常を持った骨髓細胞の割合が高く (58 %)、1 匹では 4 倍体が見られた。Siou et al. (1981) は、kg 体重あたり 56 mg 以上のベンゼンを屠殺前連続 2 日間経口的に投与したマウスの骨髓細胞で染色体異常の増加を報告している。10000 mg/m³ のベンゼンを 4 時間吸入曝露したとき、SCEs の顕著な増加がマウスの骨髓細胞で見られた (Tice et al., 1980)。後の実験で、91 mg/m³ のベンゼンを 4 時間吸入曝露したとき、マウスの骨髓細胞の SCEs で有意な増加が報告された (Tice et al., 1982)。Erexson ら (1986) は、マウスに 32 mg/m³、ラットに 9.66 mg/m³、6 時

間曝露後、末梢リンパ球中の SCEs の有意な増加が見られたと報告している。これらの濃度では、骨髓スメアでの微小核の頻度も増加した。マウスに 0.128 から 3.2 mg/m³ のベンゼンを 1 日 22 時間、週 7 日、6 週間曝露後、脾臓からのリンパ球の染色体異常が増加したと、Au ら (1991) は報告している。これらの変化は雌マウスでのみ P=0.05 の有意に達した (雄では P=0.15)。56 から 2200 mg/kg b.w. 経口投与したマウスの骨髓では微小核の出現頻度が増加した (Hite et al., 1980; Siou et al., 1981)。循環赤血球中の微小核の量依存的な増加は、25, 50, 100, 200, 400, 600 mg/kg b.w. のベンゼンを経口的に投与されたマウスの 120 日目で観察された。全ての量で有意な増加が見られたが、雄マウスの方がより敏感であった (Choy et al., 1985)。

88 から 880 mg/kg b.w. をマウスに 5 日間腹腔内投与した 5 週間後の精子頭部の形態の統計学的に有意な異常が見られた。

Witz ら (1990a) はベンゼンのミクロソームの代謝物である trans, trans-ムコンアルデヒドを B6C3F1 マウスに (0.1-6.0 mg/kg b.w. 以下) 腹腔内投与したところ、SCEs の産生が起こった。有意な増加をもたらした最低濃度は 3 mg/kg であった。微小核の頻度の増加は報告されなかった。

ベンゼン曝露後の動物への有意に明らかな致死的影响は見つからない。Fel'dt (1985) は 320 mg/kg b.w. までのベンゼンの経口投与後、マウスにおいて致死的な有意な影響は見られなかったと報告している。440 mg/kg b.w. 腹腔内投与後ラットにおいて致死的な影響がないことを Dean (1978) は報告している。しかしながら、Ciranni ら (1988) は、ベンゼンやその代謝物の単回曝露後の、妊娠期マウスの骨髓細胞中と、胎仔肝細胞中の微小核の誘導を明らかにした。

ア) -2) 発がん性以外の毒性 (一般毒性および発がん性以外の特殊毒性)

(1) 急性毒性

ベンゼンは実験動物で多くの生物学的反応をもたらすことがわかっている。投与量が高濃度のときベンゼンの急性影響は一般的な麻酔剤としてその活動に影響を与え、中枢神経系機能低下、意識喪失、カテコラミンに対する心筋の同時感作の喪失が導かれる。慢性曝露では結果として白血球減少症、貧血や血小板減少症といった骨髓機能低下になり、汎血球減少症、再生不良性貧血を導く可能性がある。ベンゼンの免疫毒性影響はおそらく骨髓の機能低下と関係している。動物のがんバイオアッセイで報告されているのは主に上皮腫瘍であるのに対して、ヒトでの発がん反応は白血病である。生物学的影響の三つ目の型は、染色体異常、娘染色体の置換、微小核のような染色体異常誘発反応の産生である。ベンゼンはまた胎児毒性影響をもたらすことが示唆されている。

(1) -1 単回投与

他の多くの芳香族炭化水素と同様に、様々な投与経路によって多種の動物に投与した時ベンゼンの急性毒性は低いようである。試薬用ベンゼンを雄ラットに経口投与した時の LD50 値は低いものが 930、高いものは 5600 mg/kg b.w. とまちまちであった (Wolf et al., 1956; Cornish & Ryan, 1965; Kimura et al., 1971; Withey & Hall, 1975)。雌ラットに腹腔内投与した後の LD50 値は 2940 mg/kg b.w. (Drew & Fouts, 1974)、マウスでは 300 mg/kg b.w. (Kocsis et al., 1968) と報告されている。若いラットは年配のものに比べて (LD50 値に関しては) より感受性があった。

単回 4 時間曝露後の雌ラットの LC50 は 43770 mg/m³ (13700 ppm) であると見積もられている。(Drew & Fouts, 1974)。

ベンゼンは経口投与後のラットで (Withey & Hall, 1975)、吸入曝露後のマウスで (Uyeki et al., 1977)、麻酔作用を持つ。吸入曝露後の麻酔作用の閾値は約 13000 mg/m³ だと見積もられている (Leong,

1977)。ラット、ネコ、ウサギ、霊長類ではベンゼンが飽和している空気を吸入すると心室性頻脈と、時折心室の線維化、死に至ることもある (Nahum & Hoff, 1934)。呼吸困難はまた昏睡状態でも観察される。突然死の後の病理学的所見は様々な臓器、特に肺と肝臓の鬱血である (Jonek et al., 1965)。

経皮曝露後の動物における急性毒性、致死率に関するデータは報告されていない。

(2) 慢性毒性

3.2、32、96、960 mg/m³ (1, 10, 30, 300 ppm) のベンゼン蒸気に 1 日 6 時間、1 週間に 5 日、13 週間曝露し、この研究内でさまざまな経時ポイントで屠殺した雌雄のラットとマウスは 96 mg/m³ (30 ppm) まで血液毒性を示さなかった (Ward et al., 1985)。しかしながら、960 mg/m³ (300 ppm) 時にマウスでヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球数、白血球数、血小板数、リンパ球のパーセンテージにおいて有意な減少を示した。赤血球の容積とみずぼらしい微小のヘモグロビンは増加した。これらの変化が最初に見られたのは雄で 14 日目、雌で 28 日目であった。ほとんどの血液学的変化はラットでも見られたが、それほど重大ではなかった。化合物関連の病理組織学的には、骨髓形成不全、脾臓の動脈周囲のリンパ鞘の枯渇、腸間膜リンパ節のリンパ球枯渇、脾臓での髓外造血の増加が見られた。これらの病巣は実験中続き、時間経過とともに重大性が増した。ラットで見られた唯一の病理組織学的病巣は、大腿部の骨髓の細胞質の僅かな減少であった。

投与量依存の白血球アルカリフォスファターゼレベルの上昇と、白血球レベルの減少は、320, 960, 3200, 9600 mg/m³ (100, 300, 1000, 3000 ppm) に 7 日又は 14 日吸入曝露した雌ラットでも観察されたが、64, 160 mg/m³ (20, 50 ppm) に曝露されたものでは観察されなかった (Li et al., 1986)。3.5, 32, 330, 980, 1930, 4080, 7730, 15600

mg/m³ (1.1, 9.9, 103, 306, 603, 1276, 2416, 4862 ppm) を投与した雄マウスに関する研究では、300 mg/m³ を 1 日 5 時間、5 日間投与した後、顆粒球減少症、リンパ球減少症、骨髄と脾臓の細胞質の減少が観察されたが、曝露濃度が低いものでは観察されなかった (Green et al., 1981)。10 週間まで曝露を延長したとき、32 mg/m³ の濃度でこれらの著者は脾臓の病巣を見つけた。

Cronkite ら (1985) は、32, 80, 320, 960, 1280 mg/m³ (10, 25, 100, 300, 400 ppm) のベンゼンを 2 週間 (1 日 6 時間、週 5 日間) 雌雄のマウスに吸入曝露した。320 mg/m³ かそれ以上の濃度のとき、骨髄の細胞質の減少と、骨髄中の多能性幹細胞の数の減少が報告されている。960 mg/m³ に 16 週間同様の条件下で曝露した時、これらの著者は骨髄中幹細胞の低濃度を報告している。それは曝露後 25 週間でコントロールの 92% まで回復した。2 週間以内の完全な可逆性は 960 mg/m³ に 2 又は 4 週間曝露した後で報告されている。

160 mg/m³ (50 ppm) 以上のベンゼンを長期曝露 (6 ヶ月以上) した研究では、循環白血球に影響 (特に白血球減少症) を及ぼしている。例えば、150 mg/m³ (47 ppm) を 1 日 7 時間、週 5 日、8 ヶ月吸入曝露したラットでは僅かな白血球減少症が見られたが、100 mg/m³ (31 ppm) を 4 ヶ月、や 48 mg/m³ (15 ppm) に曝露した場合はこのような変化は見られなかった (Deichmann et al., 1963)。最も低い曝露濃度で血液学的影響を及ぼすと報告されている動物はマウスである (Baarson et al., 1984)。これらの著者は 32 mg/m³ (10 ppm) のベンゼンに 1 日 6 時間、週 5 日間、25.5 週吸入曝露した雄のマウスで、循環赤血球、リンパ球数の減少と、脾臓の有核細胞数の減少、in vitro で赤血球前駆細胞 (CFU-E) のコロニー形成能力の低下が観察された。

Uyeki ら (1977) は 15000 mg/m³ (4680 ppm) のベンゼンを 3 日間曝露した後、脾臓コロニー形成技術 (CFU-S) を用いてマ

ウスでの幹細胞の機能低下を示した。

血液毒性はまた、ラットとマウスに経口曝露した後にも観察された。週 5 日間、120 日間コーン油に溶かしたベンゼンを動物に 25, 50, 100, 400, 600 mg/kg b.w. 強制経口投与した。コントロールの 5 匹と 200, 600 mg/kg b.w. のグループは 60 日で屠殺した (Huff et al., 1989)。量依存的な白血球の減少が雌雄のラットで観察され、脾臓中 B 細胞のリンパ球の枯渇は 60 日目での 200, 600 mg/kg b.w. のグループの両方で観察された。マウスでは化合物依存的な組織病理学的影響は観察されなかったが、雌雄ともに量依存的な白血球減少は観察された。経皮投与後のベンゼンの血液毒性に関する報告はない。

(2) -2 皮膚と眼への刺激性

ベンゼンは (ウサギ眼試験で示されているように) 中程度の目の刺激性と考えられている。ベンゼン 2 滴は中程度の結膜刺激と、とても僅かな一時的な角膜の損傷を引き起こした (Wolf et al., 1956)。

希釈していないベンゼンは 10-20 塗布後ウサギの皮膚 (耳) を刺激した (Wolf et al., 1956)。20 塗布後には紅斑、浮腫、剥離、水疱形成と中程度の壊死が観察された。

ベンゼンの潜在的な皮膚感作潜在性に関する情報はない。他の芳香族炭化水素を用いた実験に基づき、このような影響はないと予測される (GDCh, 1988)。

(2) -3 生殖毒性、胎仔毒性と催奇形性

ベンゼンは実験動物で潜在的な生殖毒性はないようである。1 日 7 時間、週 5 日間ベンゼンに 6 ヶ月まで吸入曝露したモルモットとウサギは様々な結果を示した；モルモットは 280 mg/m³ (88 ppm) で精巣重量の僅かな増加を示し、ウサギは 256 mg/m³ (80 ppm) で初期の精上皮の退化が見られた (Wolf et al., 1956)。ラットでは起こらないのだが、960 mg/m³ (300 ppm) のベンゼン蒸気に 13 週間曝露したマウスでは、卵

巢の両側の嚢胞と、精巢の退化と萎縮が見られた (Ward et al., 1985)。3.2, 32, 96 mg/m³ (1, 10, 30 ppm) の濃度では、これらの変化はマウスでも見られたが、生物学的有意性は疑わしかった (Ward et al., 1985)。交配前 10-15 日間と後 3 週間 670 mg/m³ (210 ppm) に曝露した雌ラットでは仔は 1 匹もいなかった (Gofmekler, 1968)。これは交配や受精率に問題があるのか、母体や胎仔毒性の一つなのかよくわかっていない。比較的低い曝露濃度 (1-64 mg/m³; 0.30-20 ppm) ではこのような影響を示さない。母獣に明らかに毒性のあるベンゼンの濃度でさえも、実験動物での多数の研究で、催奇形性影響を見つけ出すことはできなかった。しかしながら、ベンゼンは 1600 mg/m³ (500 ppm) を 7 時間、妊娠 6-15 日に曝露した母マウスの仔で、胎仔重量の減少と骨格変形 (胸骨分節の欠如と余分な肋骨) というような胎仔毒性が報告されている (Murray et al., 1979)。妊娠 6-18 日目に似た量を曝露したウサギでも同様の影響は観察されている。しかしながら、これらの影響は重要な化合物依存の奇形とは通常考えられていない (Kimmel & Wilson, 1973)。マウスでは、妊娠 6-15 日に 500, 1000 mg/m³ に曝露させると、結果として胎児重量の減少と死んだ、または食べられた胎児の増加が起こるが、奇形は統計学的に有意に増加しない (Ungvary & Tatrai, 1985)。ラットでのいくつかの研究はこれらのマウスやウサギでのものと似たような結果を示している。多数骨格変形が観察されている 160 mg/m³ 以上 (50 ppm 以上) で母獣と胎仔の体重は減少した。奇形に関する報告は 7100 mg/m³ (2200 ppm) の曝露においてもされていない。16, 32, 64 mg/m³ (5, 10, 20 ppm) に 1 日 6 時間、妊娠 6-15 日に曝露したマウスの胎仔と仔で造血の変化が観察されていることは注目に値する (Keller & Snyder, 1986)。これらの変化には (全ての濃度での) 赤血球のコロニー形成細胞数の減少と、顆粒球

コロニー形成細胞の 2 つの高濃度での減少を含んでいる。これらの仔が大人になったときに再度ベンゼンに曝露すると、初めてベンゼンに曝露した成人マウスに比べてこれらの前駆細胞の減少がはなはだしい。

(2) -4 免疫毒性

B 細胞と T 細胞リンパ球の増殖能力はベンゼン (32, 96, 320, 960 mg/m³) を投与したマウスで短期間 (1 日 6 時間を 6 日) で量依存的に低下した (Rozen et al., 1984)。リボ多糖体誘導の B 細胞増殖は 32 mg/m³ の濃度 (多くの職業曝露の範囲) で低下し、フィトヘムアグルチニン誘導の T 細胞反応は 96 mg/m³ で低下した。末梢のリンパ球数は全ての曝露濃度で低下していたが、赤血球数は 320 と 960 mg/m³ でのみ低下した。それに続く研究ではベンゼン 960 mg/m³ を 115 日 (1 日 6 時間、週 5 日) マウスに投与し、脾臓と骨髓の B 細胞と胸腺と脾臓の T 細胞の両方が減少し、マイトジェンに対する反応も低下したことを報告している (Rozen & Snyder, 1985)。他の研究では、ベンゼンの多水酸化代謝物は *in vitro* で T 細胞と B 細胞の機能を阻害する能力を持っていることが示された (Irons et al., 1982)。流動性の破傷風トキソイドに反応する主要な抗体は、ベンゼン 1280 mg/m³ に 5, 7, 22 日間 (1 日 6 時間) 曝露したマウスで、74-89% までに減少した (Stoner et al., 1981)。160 mg/m³ では見られなかった。これらの結果から、主要な抗体反応の抑制の閾値は 160 mg/m³ から 640 mg/m³ の間であると結論付けられた。

マウスにおける *Listeria monocytogenes* による感染の宿主抵抗性は、ベンゼンに曝露後低下する (Rosenthal & Snyder, 1985)。脾臓中のバクテリア数によって決定された感染率は 960 mg/m³ を 5 日間曝露した後の 4 日目の感染で、730% まで増加したが、低濃度のベンゼン曝露では起こらなかった。反対に、ベンゼン曝露を *L. monocytogenes* に感染した後も続けたとき、

32 mg/m³ 以上の投与量ですべてバクテリア数の増加が見られた。

CD-1 マウスにおいて体液性、細胞性免疫反応の両方が、ベンゼン (8, 40, 180 mg/kg b.w.) を 4 週間 経口投与することで変化した。末梢血リンパ球数の量反応関係的な減少が報告されているが好中球や他の白血球細胞量には影響はなかった (Hsieh et al., 1988b)。量依存的な 2 相性の脾臓リンパ球 B 細胞と T 細胞マイトジェンに対する増殖反応もまた報告されている。8 mg/kg のとき反応は増すが、一方 1 日 40 や 180 mg/kg のとき低下が観察された。細胞性免疫でも同様の 2 相性の反応が報告された。

(2) -5 神経毒性

実験動物におけるベンゼンの神経毒性はあまり研究されていない。ベンゼンはウサギで約 144000 mg/m³ (45000 ppm) に 3 分曝露後、軽い壊死を引き起こした (Carpenter et al., 1944)。この濃度では、5 分後に震え、6 分後に強い光に対する瞳孔反射の損失、15 分後に不随意のまばたき、36 分後に死亡が観察された。分娩後の 9 日目、11 日目、13 日目に 3 回腹腔内にベンゼン 550 mg/kg b.w. を投与されたラットでは学習異常が報告された。

成熟した雄 CD-1 マウスは 31, 166, 790 mg/L のベンゼン (1 日の曝露量は 8, 40, 180 mg/kg b.w. と見積もられる) を含む飲料水を自由に 4 週間摂取させた。テストした動物では投与依存的な行動変化は観察されなかった。しかしながら、ベンゼンの経口摂取はいくつかの脳の領域でノルエピネフリン、セロトニン、ドーパミン、カテコラミンの濃度を変化させた (Hsieh et al., 1988a)。

(2) -6 毒性に影響を与える因子

ベンゼンの毒性は、曝露した動物の種類、系統、曝露濃度、曝露パターンを含むいくつかの因子によって変化する。

ベンゼンの代謝は複雑で、代謝物と推測されているムコンアルデヒド、ベンゾキノ

ンを形成する 2 経路の他にいくつかの解毒機序が関与する。Henderson ら (1989) と Sabourin ら (1987) はベンゼンの代謝の種差について明らかにした。すなわち、マウスでは毒性代謝物と疑われるものの代謝速度が高かった。これらの著者はまた、(経口又は吸入経路で) ラットとマウスで投与量を上げると、解毒経路で代謝されるベンゼンの比率が高くなることを明らかにしている。

マウスにおけるベンゼンの骨髄毒性は、連続した曝露後よりも、不連続な曝露後のほうがより顕著である (Tice et al., 1989)。これらの曝露経路と投与方法による影響から、ベンゼンの毒性が骨髄の細胞周期の動態に依存していることが示唆される。

造血系に毒性影響をもたらしたり発がん影響や染色体異常誘発を引き起こしたりする前にベンゼンは代謝されるに違いない証拠がある (Irons, 1985)。それゆえに、ベンゼンの代謝を変化させる物質や他の因子はまたその毒性を変化させうる。

エタノールとベンゼンはウサギとラットでシトクローム P450 2E1 の形成を誘導する (Johansson & Ingelman-Sundberg, 1988)。ベンゼンの毒性、ベンゼンによって誘導される貧血の重度、リンパ球減少症と骨髄細胞質の減少の悪化はエタノールによって増強される (Baarson et al., 1982)。

P450 の特定のアイソザイムを誘導するフェノバルビタールは *in vivo* でラットのベンゼンの代謝を促進し、ベンゼンの白血球減少症に対する抵抗性を増強させた (Ikeda & Otsuji, 1971 ; Nakajima et al., 1985)。Sabourin ら (1990) はげっ歯類にベンゼンを反復曝露したときにベンゼンの代謝が誘導されないことを明らかにしている。

(2) -7 毒性のメカニズム

骨髄へのベンゼンの影響は代謝物単独よりも代謝物の混合によってますますはっきりする。このように、Eastmond ら (1987) はフェノールとヒドロキノンを一緒に投与

した時、この2つの間に相互作用があり、結果として別々に投与した時よりも骨髓毒性の程度が悪化したことを示した。マウスではがフェノール単独では赤血球の産生を減少させないが、ハイドロキノン、p-ベンゾキノン、ムコンアルデヒドは赤血球産生の効果的な阻害剤であったと報告している (Snyder et al., 1989)。これらの著者はフェノールとハイドロキノンが相互作用し、赤血球合成を予測よりも数段低下させることも報告している。フェノールとカテコール間でも同様の相互作用が報告されている。最も著しい相互作用が観察されたのは、ハイドロキノンとムコンアルデヒドで、単独に投与されたときは赤血球産生を阻害することはないが、一緒に投与されると赤血球産生を止めた。このように、骨髓の機能低下はこれらの代謝物の複合影響の結果のようである。しかしながら更なる要因として、Roghani ら (1987) と Da Silva ら (1989) はベンゼンが重要な制御酵素である、膜のプロテインキナーゼCの活性を刺激することを発見している。その混乱の影響は再生不良性貧血と呼ばれる病気をもたらす様々な代謝物の生物学的影響と組み合わさるかもしれない。

再生不良性貧血になるにはベンゼンが有毒の代謝物になることが必要であることが明らかになっている。染色体異常誘発反応を産生する代謝が必要であることもまた明らかである。代謝が主要の誘導に重要であるようだが、この点に関してのデータはほとんどない。しかしながら、1つの論文があるタイプの発がん反応にベンゼンの代謝が関係していると示唆している。Busby ら (1990) はいくつかの既に知られているベンゼン代謝物の能力だけでなく、ベンゼン代謝物であると推測されるものも、新生仔マウスで肺腫瘍を誘導するかを調べた。彼らは所定の方法で経口的に与えたベンゼンオキサイドと光学異性体、ベンゼンジハイドロジオールとジオールエポキシドのラセミ化合物の効果を調べた。肺腫瘍発生率と多

様性はベンゼンオキサイド、ジハイドロジオールのラセミ化合物とジオールエポキシド-2を投与後上昇した。ベンゼンとジオールエポキシド-1はこの系では不活性であった。

肝臓で代謝物を産生することに起因してベンゼンが骨髓損傷を引き起こすことはよく知られているが、これらの代謝物は肝毒性を引き起こさないこともまたよく知られている。メカニズムの点から見ると、肝臓は酵素DT-ジアフォレーズ (Smart & Zannoni, 1985)、カルボニルリダクターゼによってベンゼンのキノン代謝物からの損傷から守られているようである。これらの酵素は別の方法でフェノール代謝物の有毒キノンへの代謝活性を阻害している。骨髓は比較的これらの酵素が欠けており、骨髓の部分的な保護はアスコルビン酸の高濃度の投与を介して行われる (Smart & Zannoni, 1985)。いったん骨髓に達するとベンゼン代謝物の代謝的活性化は最後の毒性を引き起こすかもしれない。例えば、骨髓間質のマクロファージでは、フェノール (ベンゼンでは起こらない) が代謝され、その過程でマクロファージのRNA合成が抑制される。このようにして、造血因子の産生が抑制される可能性がある (Post et al., 1985)。プロスタグランジン合成のシクロオキシゲナーゼ構成要素が、骨髓でのベンゼンやその代謝物の代謝に重要な役割を果たしているとの示唆もなされている (Kalf et al., 1989)。インドロメタシンやたのシクロオキシゲナーゼ阻害剤を投与すると、ベンゼン誘導の骨髓機能低下と微小核の形成から守ることができる。

ベンゼン誘導の骨髓機能低下の一般的なメカニズムは、肝臓で生じたベンゼン代謝物がさらに代謝的活性が起る骨髓に以降するということだろう。新しく発生した代謝物はおそらく細胞膜で未代謝のベンゼンと協力して骨髓の幹細胞、前駆細胞、間質細胞のような標的細胞に作用し、骨髓機能低下を引き起こす。染色体損傷が続いて起こ

り、それが循環リンパ球や骨髄細胞での染色体異常誘発の観察に反映される。この白血球減少反応につながる一連の出来事のポイントは、すでに病気になっている動物を適切なモデルとしてさらに研究をすることが必要である。

(3) 症例報告

ヒトが高濃度のベンゼンに急性的に吸入、経口曝露をうけると、中枢神経系の機能不全になり、死ぬ。低濃度のベンゼンに長期間曝露したことに起因する最も著しい影響は血液毒性、免疫毒性、新生物である。

(3) -1 一般住民と職業的曝露

ベンゼンに曝露した後のヒトの健康影響は一般住民の場合と職場での曝露の場合と質的に同じである。重複を避ける為に両方の集団（一般住民と労働者）での影響について曝露濃度と曝露期間に注目して一緒にディスカッションした。量的反応は総1日摂取量レベルとして決定されるだろう。

(3) -2 急性毒性

急性毒性影響になる一般住民の曝露はたいがい事故やベンゼンの誤用、乱用と関係がある。多くの死や重篤な健康影響は、接着剤やベンゼンを溶剤として含む他の製品の意図的な“シンナー遊び”の後のベンゼン曝露に起因する (Winek & Collom, 1971)。接着剤で“シンナー遊び”をして結果として死んだ人々の血液レベルは 0.94-65 mg/L まで広がっていた (Winek & Collom, 1971; Winek et al., 1967)。これらの人での検死結果は肺出血と炎症、腎臓の鬱血、脳水腫が見られた。

ベンゼン濃度約 64000 mg/m³ (20000 ppm) に 5-10 分曝露すると死に至り、24000 mg/m³ (7500 ppm) に 30 分で生命の危機に陥り、4800 mg/m³ (1500 ppm) を 60 分で重篤な症状が引き起こされ、1600 mg/m³ (500 ppm) を 60 分で病気の兆候が現れ、160-480 mg/m³ (50-150 ppm) を 5

分で頭痛、倦怠感、脱力感がもたらされるが、80 mg/m³ (25 ppm) を 8 時間では臨床的影響が見られないと見積もられている。ベンゼンによる急性毒性の CNS 機能不全、心臓の不整脈、曝露が致死レベルであれば最終的には仮死状態、呼吸不全といった臨床症状が見られる。CNS 症状が穏やかであれば曝露を中止すると急速に回復し、神経学的脳損傷になったという事実はない。ヒトでの経口での単回投与の急性致死量はベンゼン 10 ml (8.8 g) だと見積もられている。急性経口曝露後の毒性の臨床症状は、千鳥足、嘔吐、浅く速い脈、眠気、意識喪失、精神錯乱、深刻な CNS 機能低下、衰弱である。高くほぼ致死量の経口投与量は以下の症状を 1 つかそれ以上引き起こす：めまい、視覚障害、陶酔、興奮、蒼白、顔面紅潮、息切れ、胸部圧迫、頭痛、倦怠感、不眠、差し迫った死の恐怖。上記に述べた検死結果に加えて、ベンゼンの摂取は胃腸の潰瘍形成を引き起こすことも報告されている。

経皮曝露後のベンゼンの急性毒性に関する報告はない。

(3) -3 短期曝露、長期曝露の影響

ベンゼンの短期、長期曝露による最も重要な健康影響は、血液毒性、免疫毒性、神経毒性、発がん性である。骨髄影響の 3 つのタイプはベンゼン曝露に反応していると報告されている；再生不良性貧血を引き起こす骨髄機能低下、染色体変化、発がん性である。

(3) -3-1 骨髄機能低下；再生不良性貧血

斑血球減少、再生不良性貧血、血小板減少、顆粒球減少、リンパ球減少、白血病を含む血液障害のいくつかのタイプはベンゼン曝露後に観察されてきた。これらの変化は別々の病気として存在しているのではなく、連続している。注目される影響は、投与量、曝露の長さ、幹細胞の成長に影響を与えられた時期による。実験動物におけるように、

血液毒性学的変化をもたらすベンゼンの主な標的臓器は骨髄である。最も高リスクで細胞は急速に幹細胞を増殖していると推測される。

慢性的に 480-2100 mg/m³ (150-650 ppm) のベンゼンを 4 ヶ月から 15 年吸入曝露した 32 人の患者の研究は、骨髄の低形成、過形成、正赤芽球性の白血球減少を示した。32 人のうち 8 人は、結果として出血、感染症になる血小板減少を示した (Aksoy et al., 1972)。長期曝露後の血液毒性は 36-3485 mg/m³ (11-1069 ppm)、77-3400 mg/m³ (24-1060 ppm) の濃度に 6-60 ヶ月曝露したグラビア印刷作業員、96-670 mg/m³ (30-210 ppm) に 3 ヶ月から 17 年曝露した靴工場作業員、1600 mg/m³ (500 ppm) までの濃度に曝露したゴム工場労働者でも報告されている。(Kipen et al. (1988) は 1940 年代にベンゼンに曝露したゴム作業員について報告した。毎年の白血球細胞数とカウントをした年との間に反比例の関係が見られ、これはベンゼン曝露が 1940 年代初期にはとても高かったということを示唆している。によって見積もられたように、ベンゼン曝露は、1940 年の 438 mg/m³ (137 ppm) から 1948 年の 102 mg/m³ (32 ppm) に減少した。追加レターで、Hornung ら (1989) は白血球細胞数の同様の上昇は、同じ時間に同じ工場で行われた仕事前の身体検査でも見られ、ベンゼン曝露だけによるものではないような傾向があることを指摘している。フローレンスにおける男性 1008 人の靴屋さんの研究で、6 人の死亡に基づいて、再生不良性貧血による過剰な死亡率が観察された (SMR = 1566, 95% CI 547-3264)。再生不良性貧血になった全ての症例でベンゼンの曝露濃度が最高濃度であると想定された 1964 年よりも前に初めて雇用された (Paci et al., 1989)。32 mg/m³ (10 ppm) 以下のレベルでは、血液毒性影響は観察されなかった (Collins et al., 1991)。これらの著者は 200 のベンゼン曝露作業員 (10 年 TWA 0.03-4.5 mg/m³,

0.01-1.4 ppm) と、268 の同じ工場で働くコントロール作業員に血液毒性影響が見られないことを発見している。副産物回収工場のコークス炉で働く 70 人に関する初期の研究で、Hancock ら (1984) は異なる濃度のベンゼンに曝露した 3 つの群 (平均 34 mg/m³, 10 ppm; 範囲 3.2-534 mg/m³, 1-167 ppm) と 1 つの非曝露コントロール群の赤血球、白血球、ヘモグロビン量を測定した。群間にこれらの血液学的パラメーターの有意な差は見られなかった。

期又は長期の経口、経皮曝露後の血液毒性に関するデータは見当たらない。

(3) -3-2 免疫学的影響

動物での研究で示されたように、ベンゼンの毒性の免疫学的徴候は免疫に必要とされるホルモンと細胞の両方の変化をもたらす骨髄への影響と関連付けられる。トルエン、キシレン同様ベンゼンに 1-21 年間曝露した 76 人の作業員 (10-22 mg/m³, 3-7 ppm) について、白血球の凝集素の存在と循環免疫グロブリンの量を検査した。労働時間中に血液を採取した 35 人の作業員のうち 20 人は自己白血球と反応する凝集素の負の影響が見つかった (Lange et al., 1973a)。加えて、35 人の労働者からの血清は IgM 免疫グロブリンレベルの上昇と IgG、IgA 免疫グロブリンレベルの減少が見られた (Lange et al., 1973b)。これらの作業員がベンゼン以外の有機溶剤に同時に曝露をうけると、これらの結果を解釈するのが難しい。曝露作業員の血清中に白血球、血小板、赤血球に対する抗体の存在が見られたように、自己免疫性が報告されている。ベンゼン 96 mg/m³ (30 ppm) の濃度に曝露したとき作業員のアレルギーに対する感受性が増加していることが報告されている (Aksoy et al., 1971)。

白血球の減少はベンゼン 96-2080 mg/m³ (30-650 ppm) に曝露したと報告されている労働者のいくつかの研究で観察されている (Aksoy et al., 1971, 1974b)。白血球や他の血液構成要素の減少や増大した脾臓など

の前白血病の徴候がある研究で報告されている (Aksoy et al., 1974b)。Kipen ら (1989) と Yin ら (1987) もまた、48-240 mg/m³ (15-75 ppm) のベンゼンに曝露したときの循環リンパ球と他の血液構成要素の減少を報告している。T 細胞リンパ球の数は慢性的にベンゼン、トルエン、キシレンに曝露した作業員で減少することが報告されている (Moszczynski, 1981)。

ベンゼンに平均的に低濃度で曝露した (<32 mg/m³) 作業員での研究では、66 人の男性精製所作業員のフィトヘムアグルチニン刺激をしたリンパ球の細胞周期動態を同じ精製所に勤める 33 人のコントロール作業員のものと比較したとき、両者間に違いは見られなかった (Yardley-Jones et al., 1988)。

経口、経皮曝露後のヒトでのベンゼンの免疫毒性に関する研究は見当たらない。

(3) -3-3 染色体影響

構造的、数的な染色体の異常のどちらもベンゼンに曝露したヒトのリンパ球と骨髄細胞で常になら観察される。現在一般的にベンゼンはヒトの染色体異常誘発物質であると考えられている (Huff et al., 1989)。不安定、安定の両方の染色体異常の数の増加が、曝露職場を止めた後 2 年経った男性達で観察された (Tough & Brown, 1965)。70%までの異数性リンパ球がベンゼン血液疾患をもつ 5 人の女性で見られ (Pollini et al., 1969)、曝露後 5 年間その影響は続いた。ベンゼン 400-1700 mg/m³ (125-532 ppm) という高濃度に 1-22 年曝露された グラビア印刷工場の労働者のリンパ球で同様の影響が観察された (Forni, 1971; Forni et al., 1971)。

Yardley-Jones ら (1988) と Yardley-Jones ら (1990) はベンゼンに低濃度曝露 (平均 <32 mg/m³) を受けた作業員のリンパ球の反応性がずっと低いことを明らかにした。66 人の精製所作業員と 33 人のコントロールの研究では、細胞周期動態の変化と SCEs レベルの増加が観察されなかった

(Yardley-Jones et al., 1988)。労働者の 48 人とコントロールの 29 人のリンパ球を用いて染色体異常検査を行った。Yardley-Jones et al. (1990) によると、異常 (部分的な染色体欠損と隙間) の増加はパラメトリック統計テストで境界ラインの重要性であったが、Fisher の正確なテストを用いると有意であった。染色体異常の発生率への影響に一致する生活要因はなかった。

ベンゼンやその代謝物のどちらが優先的にあるヒトの染色体に損傷を与えるかを決定する試みで、Sasiadek ら (1989) は 99 mg/m³ (31 ppm) より低い濃度に曝露された 33 人の作業員の核型を調べた。この濃度では 31 人の作業員に臨床的、血液毒学的徴候は見られなかったが、斑血球減少が 2 人の作業員で見られた。ランダムではない切断と隙間が曝露群で観察された；染色体 2、4、9 は切断する傾向があり、染色体 1 と 2 は隙間の傾向が見られた。この研究の結果はコントロールの数が少ない点と、全ての協力者が喫煙者であったことから少しの価値しかない。

ヒトでのベンゼンの染色体異常誘発性は他の研究で確認されており、これらは Dean (1985) や Kalf (1987) によってレビューされている。

イ) 代謝

(1) 影響の発現に関連する代謝に関する知見

(1) -1 吸収

ベンゼン曝露とそれに続く毒性の主な経路は吸入による。皮膚と経口曝露は一般住民の総一日摂取量の点ではそれ程重要ではない。

(1) -1-1 大気

ラットとマウスの実験では、肺からのベンゼンの摂取は曝露濃度に非線形に関係している。すなわち、低い濃度であればあるほど、吸収がよくなり、約 320 mg/m³ (100 ppm) を上回る (Sabourin et al., 1987)。ラットに 6 時間 32 mg/m³ (10 ppm) から

3200 mg/m³ (1000 ppm) に曝露濃度を上昇させたとき吸入したベンゼンのパーセンテージは、33 から 15%に減少した。マウスにおいては 50%から 10%に吸収が減少した。

ヒトでのベンゼンの吸入曝露に関するいくつかの研究は数時間 160-320 mg/m³ に持続的に曝露時の肺の吸収係数は約 50%であることを示している (Nomiyama & Nomiyama, 1974a,b)。ベンゼン濃度 170-200 mg/m³ (50-100 ppm) に 4 時間曝露した男性と女性の結果は曝露の長さによって減少し、2 時間後から一定レベルに到達した (Nomiyama & Nomiyama, 1974a,b)。保持(摂取と排出間の差)は吸入量の 30%と見積もられた (Nomiyama & Nomiyama, 1974a,b)。吸収は最初の 5 分間がすごく、継続曝露 15 分から 3 時間の間で一定レベルに到達した。

(1) -1-2 口

動物実験から、経口曝露後の吸収は簡単に急速に起こると考えられる。ウサギに 14C-ベンゼンを経口投与 (340-500 mg/kg b.w.) した時、総放射能の 90%以上が吸収され呼吸と尿に排泄された (Parke & Williams, 1953)。マウスとラットにおける同様の実験からもこれらの種では経口投与量 (0.5-150 mg/kg b.w.) の 97%以上が吸収されることがわかっている (Sabourin et al., 1987)。ヒトにおける摂取後のベンゼンの吸収率に関する決定的な研究はない。しかしながら、偶発的な又は意図的な摂取の場合、簡単に吸収することは推測される。9-30 g の経口投与量が致死的だと見積もられている (Sandmeyer, 1984)。

(1) -1-3 皮膚

ベンゼンの経皮吸収は赤毛猿、ミニ豚、ヌードマウスで起こることがわかっている (Susten et al., 1985)。液体のベンゼンを 1 箇所塗布後 1%弱が吸収される。しかしながら、吸収率は高く、最初の 8 時間に吸収した量の尿中排泄は最も高かった (Franz, 1984)。(Maibach & Anjo, 1981) は多数の

個所にベンゼンを塗布した後、又は擦りむいた皮膚に塗布した後、非常によく皮膚を貫通することを測定している。

ベンゼンはヒトの皮膚を通じて吸収することがわかっている。皮膚に塗布したベンゼンの平均 0.023%が吸収され、残りはすぐに揮発した (Franz, 1984)。Hanke ら (1961) は前腕を液体ベンゼンに浸したときの一時間の吸収量は 0.4 mg/cm² と報告している。

ベンゼンを 32 mg/m³ (10 ppm)含む環境大気中で働いている成人は吸入によって 7.5 · l/h、体全体 (2 m²) 皮膚曝露で 1.5 · l/h 吸収すると見積もられている (Blank & McAuliffe, 1985)。筆者はまた 5 %のベンゼンを含んだガソリンと接触したスベスベした裸の皮膚 100 cm² が 7.0 · l/h を吸収すると見積もっている。

(1) -2 分布

(1) -2-1 吸入曝露

実験動物において、吸収されたベンゼンは親物質が脂肪や脂肪組織に優先的に蓄えられるので、いくつかの画分のいたるところに分布している。

1600 mg/m³ (500 ppm) を 6 時間吸入曝露したラット中の安定状態のベンゼン濃度は、血液が 11.5 mg/kg；骨髄 37.7 mg/kg、脂肪 164.0 mg/kg であった (Rickert et al., 1979)。ベンゼンはまた腎臓、肺、肝臓、脳、脾臓中にも見つかった。ベンゼン代謝物のフェノール、カテコール、ハイドロキノンのレベルは血液よりも骨髄中で高く、フェノールは曝露後カテコールやハイドロキノンのよりも早く排泄された。Ghantous & Danielsson (1986) は妊娠期のマウスに 6400 mg/m³ (2000 ppm) のベンゼンを 10 分曝露したところ、ベンゼンとその代謝物は脳や脂肪のような脂質を沢山含む組織同様、肝臓や腎臓のような灌流した組織でも見られた。ベンゼンはまた曝露後すぐに胎盤や胎児でも見られた。

170-202 mg/m³ (52-62 ppm) を 4 時間曝露

したヒトに関する研究では、投与量の46.9%が吸収され、そのうち30.2%が体内に保持され、呼気中の未変換のベンゼンとして16.8%が排出された (Nomiyama & Nomiyama, 1974a,b)。保持に関する限りでは、男性と女性の間に明らかな差は見られなかった。ヒトでのベンゼンの分布に関するほとんどのデータはケーススタディに由来している。動物に関しては、ベンゼンはいくつかの器官に分布し、脂質を多く含む組織では高濃度である。例えば、ある若者の検死解剖の研究によると、血液中に20 mg/kg、脳中に390 mg/kg、肝臓中に16 mg/kg、腹部の脂肪では22 mg/kgであった (Winek & Collom, 1971)。ベンゼンはヒトの胎盤を通過することができ、母親と同じかそれ以上のベンゼンが臍帯血で見ついている (Dowty et al., 1976)。

(1) -2-2 経口曝露と経皮曝露

Low et al. (1989) は、¹⁴C でラベルしたベンゼン (0.15, 1.5, 15, 150, 500 mg/kg b.w.) を Sprague-Dawley ラットに経口投与し、放射能の組織での分布を調べた。最も低濃度の2つを投与した時、投与後1時間での kg 体重あたりの放射能は肝臓と腎臓で最も高く、中間レベルが血液、最も低かったのは Zymbal 腺、鼻腔、乳腺であった。15 mg/kg またはそれ以上を投与した時、乳腺や骨髄でのレベルが他の組織に比べて非常に増大した。これらの研究では、ベンゼンと代謝物の分布を区別することは難しい。

雄ラットに ¹⁴C でラベルしたベンゼン (0.004 mg/cm²) を皮膚に塗布後48時間での投与した放射能のうち最も分布率が高かったのは腎臓中 (0.026%) で、次いで肝臓 (0.013%)、処置した皮膚 (0.11%) であった (Skowronski et al., 1988)。

ヒトでの経口または経皮曝露後のベンゼンの分布に関する報告はない。

(1) -3 代謝

動物やヒトでのベンゼンの代謝は質的に似ている (Snyder, 1987; Snyder et al., 1987)。

投与の経路が代謝物形成に著しい作用をもたらすことを示すデータはない。

ベンゼンの代謝はシトクローム P450 2E1 を介して (Johansson & Ingelman-Sundberg, 1988; Koop et al., 1989; Nakajima et al., 1990; Chepiga et al., 1991)、肝臓で主に起こり、骨髄のような標的組織でも量は僅かだが起こる (Kalf, 1987)。ベンゼンの代謝の最初のステップは酸化であり、環状の水酸化化合物が生じる。骨髄でもまたシトクローム P450 はベンゼンを代謝することができる (Gollmer et al., 1984)。水酸化化合物 (フェノール、カテコール、ハイドロキノン、1,2,4-トリヒドロキシベンゼン) はエーテル硫酸やグルクロン酸として尿中に排泄される。グルタチオンや尿のメルカプツール酸との結合は付加的解毒経路として考えられている。ベンゼン環の開裂、おそらくエポキシドかジヒドロジオールの段階は、trans, trans-μコンアルデヒドを生じ (Latriano et al., 1986)、さらにセミアルデヒドを経て trans, trans-μコン酸に酸化されると考えられている (Kirley et al., 1989)。酸化的代謝によりベンゼンオキサイドとその oxepin 間の平衡のシステムが直接形成される。oxepin は仮定の構造であるが、エポキシドの形成に対する強力な証拠は、酵素エポキシド加水分解酵素をミクロソームに付加するとベンゼンを代謝し、ベンゼンジヒドロジオールの蓄積に至ることである (Tunek et al., 1978)。他の中間産物はジヒドロジオールを生じない。更なる証拠は、エポキシドは Hinson らによって示された中間産物であり、彼はエポキシドが中間代謝物でなかった場合 NIH の移動を提案した。重水素置換をしたベンゼンを用いて彼は仮定されたラベル化した産物を検出し、エポキシドは形成されたものであり、cyclohexadienone がキーの中間代謝物であると結論付けた。

一方、(Johansson & Ingelman-Sundberg, 1988) は、ベンゼン代謝の最初のステップはウサギの肝臓からのシトクローム P450

LM2 によって生じたヒドロキシラジカルによる触媒作用であると主張した。ベンゼン環に作用するヒドロキシラジカルは、Dorfman ら (1962) によって放射線パルス分解研究に基づいてもっともらしい化学機序として最初に仮定されたものであり、(Karam & Simic, 1989, Simic et al., 1989) によって生態系でのベンゼンの加水分解に応用された。

Gorsky & Coon (1985) は Johansson & Ingelman-Sundberg (1988) の仕事を繰り返すことはできなかったが、実験間の本質的な違いはスウェーデンのグループは酵素の K_m 値をはるかに下回る、非常に低い基質濃度を用いたことにあり、こういった状況下ではシトクローム P450 は分離し、過酸化水素を生成することが知られていると主張している。通常用いられている基質中のベンゼン濃度の範囲において、酵素は完全に結合しており、過酸化物は生成しないし、エポキシド中間代謝産物を介して機序は進む。

フェノールの形成は自然発生し、非酵素的なエポキシドの再配列である。その後ヒドロキノンとカテコールはフェノールの水酸化によって形成される (Sawahata & Neal, 1983; Gilmour et al., 1986)。カテコールはまたベンゼンオキシサイドのベンゼンジヒドロジオールへの加水分解から始まり、次いでデヒドロゲナーゼによってジヒドロジオールの酸化が起こるという一連の反応によっても形成される (Jerina & Daly, 1974; Bentley et al., 1976; Vogel et al., 1980)。後者の反応は、デヒドロゲナーゼは細胞の酵素であるので、ミクロソームの調製品では観察されなかった。フェノール、ヒドロキノン、カテコール、そしてさらなる加水分解産物の 1,2,4-トリヒドロキシベンゼンはエーテル硫酸またはグルクロン酸と抱合することができる (Parke & Williams, 1953)。Low ら (1991) によって行われたベンゼンの代謝と毒性に関する一連の研究で、ベンゼンの主な抱合代謝物で

ある硫酸フェニルが 14C-benzene の投与後多くの組織で検出されたのに対して、重要な標的組織である Zymbal 腺では見られなかった。これらの著者は硫酸フェニルが輸送システムによって腺に運ばれ、加水分解してフリーのフェノールが作られ、それがさらに代謝されて Zymbal 腺でのベンゼンの発がん活動に対して寄与する、反応性中間産物を作り出すと仮定している。これは、通常尿中排泄のメカニズムとして考えられる結合産物が肝臓から標的組織への代謝物を運ぶ、輸送メカニズムとしても働くと考えられた初めての提案である。

Parke & Williams (1953) はフェニルメルカプツール酸がベンゼン代謝の尿中代謝産物であったと報告している。この結果はグルタチオンをラットの肝臓の細胞質とベンゼンオキシサイドと反応させ、主な代謝物が S-フェニルグルタチオンであったと報告した Jerina ら (1968) の報告に裏付けられる。Norpoth (1988) はこれらの観察に基づいたベンゼン曝露の指標としてヒトの尿中のフェニルメルカプツール酸を決定する方法を開発した。しかしながら、Lunte & Kissinger (1983) はヒドロキノンの酸化産物である p-ベンゾキノンが非酵素的にグルタチオン抱合体を形成することを示した。Lau ら (1989) は 1、2、3、4 グルタチオン分子が p-ベンゾキノンと結合することができると報告している。Nerland & Pierce (1990) は N-アセチル-S-(2,5-ジヒドロフェニル)システインがベンゼンの尿中代謝物として存在することをラットで示した。(Stommel et al., 1989) は、吸入曝露量を 1600 mg/m³ (500 ppm) まで上げたとき代謝物フェニルメルカプツール酸がラットとヒトで比例的に増加していることを発見した。このように、多量のベンゼンのメルカプツール酸代謝物は広がっており、この構造の代謝物の全ての範囲はまだ完全に理解されていないかもしれない。

要するに、ベンゼンの代謝経路において、メルカプツール酸、エーテル硫酸、グルク

ロン酸の形成は一般的に解毒経路と考えられており、腎臓を介してベンゼン代謝物の排泄が行われる (Henderson et al., 1989)。全ての他の経路は潜在的に毒性の有る代謝物を導き出す。

ラットとマウスの両方で、エポキシド経路を介した毒性代謝物の形成は飽和した過程のようであり、代謝と毒性の両者が直線性でないことを示唆している。言い換えると、形成された毒性代謝物の割合はいったん飽和状態に達すると減少するのに対して、解毒経路は低親和性高容量反応であるようだ (Henderson et al., 1989; Medinsky et al., 1989a)。マウスはベンゼンをすばやく代謝し、ラットに比べてベンゼンをいっそう多く毒性代謝物に変換する (Henderson et al., 1989)。このためラットでの代謝は主に解毒 (フェニル抱合、フェニルメルカプツール酸) であるのに対して、マウスでの代謝は毒性経路が有利に働くことが考えられる (e.g., ベンゼンキノンやムコンアルヒドの形成) (Medinsky et al., 1989a)。32 から 3200 mg/m³ まで (10-1000 ppm) 曝露した時、ベンゼンやその代謝物が体内に残っているパーセンテージはラット (33%から 15%へ) とマウス (50%から 10%へ) で減少する (Sabourin et al., 1987)。ラットとマウスに様々な量のベンゼンを投与した後に代謝される全てのベンゼンと形成されるベンゼン代謝物の特徴に関するモデルシュミレーション (Medinsky et al., 1989b,c) によるとハイドロキノンとムコン酸代謝物の産生は低曝露濃度で優勢であるのに対して、高濃度曝露では解毒機構が代謝されたベンゼンの大きな分画を占める。加えて、これらのモデルシュミレーションによって、吸入曝露後マウスはラットに比べて 1・mole/kg b.w. を基準にベンゼンをより多く代謝したのに対して、50 mg/kg b.w. 以上の経口投与ではラットは、マウスに比べてより多くのベンゼンを代謝した。経口または吸入曝露後、マウスは優先的に

毒性代謝物と推定されるハイドロキノンとムコン酸を多く形成する (Medinsky et al., 1989c)。同濃度のベンゼン曝露後、DBA/ZN マウス (ベンゼンの血液毒性に感受性の高い系統) は trans, trans-ムコン酸を感受性の低い C57BL/6 系統に比べてより多く排泄することが (Witz et al., 1990b) によっても報告されている。

(1) -4 排泄

(1) -4-1 吸入曝露

動物において、呼気は代謝されていないベンゼンを放出する主経路であり、一方尿はベンゼン代謝物を排泄する主経路 (ごく微量が糞で排泄されるが) である。 (Rickert et al., 1979) は、ラットにおいて 1600 mg/m³ (500 ppm) に 6 時間曝露後の未代謝ベンゼンの排泄の 2 相性を発見した。急速な相の半減期は 0.7 時間、ゆっくりとした相の半減期は 13.1 時間であった。ラットとマウスに 32 から 3200 mg/m³ まで (10-1000 ppm) 吸入曝露した後、排泄の主経路は吸入した濃度に依存しているようだ (Sabourin et al., 1987)。これらの条件下では、マウスは kg b.w. あたりラットに与えた量の 150-200% を受け取った。糞便の排泄はラットで 3.5% 未満、マウスで 9% 未満であった。416 mg/m³ (130 ppm) まで投与量を上げたとき、放射能の 6% 未満が呼気に排出されたのに対して、高濃度では、ラットで投与量の 48% が、マウスでは 14% が未変換の化学物質として排泄された。これらの高濃度時に代謝物の尿中排泄の総量は 5-37% マウスでラットに比べて高かった。ベンゼンを吸入曝露後ヒトで観察されることは実験動物の場合と類似している；未代謝の化学物質が呼気に排出されるのに対して、ベンゼンの代謝物は、主にフェノールの硫酸やグルクロン酸抱合体として尿中に排泄される。 Nomiyama & Nomiyama (1974a,b) は 166 から 198 mg/m³ (52-62 ppm) の濃度のベンゼンに 4 時間曝露した男性と女性の呼気のパターンは似ていたと

報告している。吸収したベンゼンの割合は肺を介しての排出が約 17%であった (Nomiyama & Nomiyama, 1974a,b)。

(1) -4-2 経口曝露

Parke & Williams (1953)はウサギに (約 340 mg/kg b.w.) の放射線ラベルしたベンゼンを経口投与したところ、ラベルしたうちの 43%が未代謝のベンゼンの形で呼気に戻ってきたと報告している。尿中排泄は投与量の 33%を占め、主に抱合したフェノール (23.5%) の形であった。他の排泄されたフェノールはハイドロキノン (4.8%)、カテコール (2.2%)、ハイドロキノール (1,2,4-トリハイドロキシベンゼン) (0.3%)であった。ムコン酸は 1.3%を占め、L-フェニルメルカプツール酸が 0.5%、放射線ラベルしたうちの 5-10%が組織中にとどまり、糞に排泄された。ラットとマウスにおける様々な濃度の経口曝露時 (0.5-300 mg/kg b.w.) のベンゼンとその代謝物の排泄は Sabourin et al. (1987)によって研究されている。両方の動物種における 15 mg/kg までの投与量での尿中代謝物の排泄は投与量の 80%を占めた。そのレベルを上回ると呼気への ¹⁴C の排出が増えた。投与量が 50 mg/kg まではどちらの動物種も同じ量の未代謝ベンゼンを排泄した。15-50 mg/kg b.w. の投与量のと看、げっ歯類では代謝物は飽和状態になるようだ。ラットでは、150 mg/kg の ¹⁴C-ベンゼン投与のうち 50%が呼気に排出され、一方マウスでは同じ投与量の時 69%が放出された (Sabourin et al., 1987)。

経口曝露後のヒトでのベンゼンの排泄に関する研究は見当たらない。

(1) -4-3 経皮曝露

¹⁴C-ベンゼン (0.0026-0.0036 mg/m²) をサルとミニ豚の皮膚に塗布した後、Franz (1984) は 2-4 日間 5 時間ごとに尿のサンプルを回収した。排泄率は最初の 10 時間を過ぎた頃が最も高く、ミニ豚 (塗布量の 0.03-0.05%、平均 0.04%) に比べてサル (塗布量の 0.03-0.14%、平均 0.06%) の方

が放射能の総排泄は多かった。皮膚からの気化を最小限にする為ガラスキャップを用いて (Skowronski et al., 1988) は雄ラットに ¹⁴C-ベンゼン (0.004 mg/m²) を経皮投与した。48 時間後最初の投与量の 86.2%が尿中に排泄され、12.8%が呼気中に排出された。フェノールは 0-12 時間のサンプルで検出された主な尿中代謝物 (投与量の 37.7%) で、少量のハイドロキノン、カテコール、ベンゼントリオールも検出された。

(1) -4-4 半減期

雄ラットに 1600 mg/m³ (500 ppm) のベンゼンを吸入曝露した時、ベンゼンレベルの安定状態は血中で 4 時間以内、脂肪中で 6 時間以内、骨髓で 2 時間以内であった。曝露が中断した後 15 時間以内に、ベンゼンの約 70%が呼気に未変換の状態て排出され、約 30%が水溶性の代謝物として尿中に排泄された。これらの組織からの排泄の半減期 (t_{1/2}) は 1.6 時間であった脂肪組織の場合を除いて、0.4-0.8 時間であった。呼気中への未変換のベンゼンの排出は二相性であり、第 1 相の半減期は 0.7 時間、遅い相は 13.1 時間であった。曝露中断後フリーのフェノール、カテコール、ハイドロキノンは血中と骨髓で検出された。フェノールレベルは 9 時間を過ぎると急速に減少したのに対して、この時間を過ぎても両方の組織にはカテコールとハイドロキノンは絶えず残っていた (Rickert et al., 1979)。

ラベルしたベンゼンをラットとマウスに腹腔内投与、経口投与、吸入曝露後、投与した放射能の内の 95%以上が 40 時間以内に排泄された (Sabourin et al., 1987; Henderson et al., 1989)。代謝物の約 90%が尿に排泄された。筆者によると、これらの研究ではベンゼンはどの経路から投与されても急速に代謝され、40 時間以内に尿中に排泄されたと述べられている。

(1) -5 生体との反応

³H-ベンゼン代謝物は、マウスの肝臓と骨髓の両方で蛋白質と不可逆的に結合するこ

とが示されている (Snyder et al., 1978)。ベンゼン代謝物も *in vivo* で、マウスの血中 (Sun et al., 1990)、肝臓、骨髄、脾臓 (Longacre et al., 1981a ; Longacre et al., 1981b) で蛋白質と結合することが示されている。共有結合は投与量と投与の頻度の両方で増えた。ベンゼン代謝物の蛋白質との共有結合はミクロソームの酵素によって調節されており (Tunek et al., 1978)、ヒドロキノンとカテコールによる結合の結果であると考えられる (Wallin et al., 1985)。ベンゼン曝露ラットのヘモグロビン中のフェニルシステイン付加物の高レベルであったことから、ベンゼンオキサイドもまた付加物を形成する為に蛋白質と反応していることが示唆される (Bechtold et al., 1992)。ベンゼン代謝物と蛋白質との共有結合は骨髄の *in situ* でも示された (Irons et al., 1980)。

Lutz, (1979) は共有結合指標 (CBI) の概念を用いて DNA と共有結合する化学物質の量を定量することを試みた。その意味は、CBI が高くなればなるほどおそらく化学物質が発がん性をのっているということである。肝臓の核 DNA への結合を元にしたベンゼンの計算値は 1.7 であった (この値から推測する為の、いくつかの発がん物質の CBI 値はアフラトキシン B1 > 1000、2-アセチルアミニフルオレン 100-数百、多環芳香族炭化水素 10-30)。骨髄中のベンゼンについては何も示されてはいないが、Snyder ら (1978) は、ベンゼンの投与量に依存した肝臓と骨髄の乾燥重量あたりのベンゼン残留物の共有結合を比較したところ肝臓との共有残余結合は 500 から 800 nmol/g であったのに対して、骨髄では 18 から 96 nmol/g であった。このように、標的臓器、すなわち骨髄、中の共有結合は代謝臓器、すなわち肝臓、中の共有結合に比べて少ないように思われる。

吸入したベンゼンはラットの肝臓 DNA と $2.38 \cdot \text{mol/mol}$ DNA リン酸の量で結合した (Lutz & Schlatter, 1977)。ベンゼン代謝物と DNA の共有結合の研究からベンゼン

由来の DNA 付加物のいくつかの構造が仮定された。ベンゼン代謝物から形成される DNA 付加物を評価する為にウサギの骨髄ミトコンドリアを 3H-デオキシグアノシン 3 リン酸と 14C-ベンゼンと一緒に連続して反応させた (Snyder et al., 1987b)。これらの著者は少なくとも 7 つのデオキシグアノシン付加物と 1 つのデオキシアデニン付加物を同定した。共有 N-7-フェニル-グアニン付加物がベンゼン 330-400 mg/kg b.w. を腹腔内投与後のラットの尿から分離された (Norpoth et al., 1988)。このように、Jowara (1990) は、p-ベンゾキノンと (3'OH) ベンズセノ (1, N2) デオキシグアノシン構造をもったデオキシグアノシン間の付加物の形成を仮定した。p-ベンゾキノンとデオキシグアノシン 3'-リン酸間で形成された付加物の構造は 3'-ヒドロキシ-1, N6-ベンズセノ-2'-デオキシアデノシン-3'-リン酸であると示唆された (Pongracz & Bodell, 1991)。しかしながら Reddy ら (1990) は、32P-後染色技術を使った *in vitro* の Zymbal 腺で観察されたにもかかわらず、*in vivo* でラットからベンゼン由来の DNA 付加物を検出することはできなかったと報告している。

(1) -6 薬理動態データのモデリング
部位別に (Bailer & Hoel (1989); Beliles & Totman (1989)) と、生理学的 (Medinsky ら (1989b,c) ; Paxman & Rappaport (1990); Travis ら (1990); Bois ら (1991a); Bois ら (1991b)) の両方にに基づき、ベンゼンとその代謝物の摂取、代謝運命と排泄の動物種内のばらつきに関するよりよい見識を得る為に、薬物動態モデルが開発された。これらのモデルは、様々な曝露経路が使われた場合の動物種間の外挿を容易にすることでリスク評価に役立ってきた。また、このようなモデルは実験データと開発されたモデルが一致する部分が少ないときに目立つ知識のギャップを確認するのに有用である。

(2) バイオロジカルモニタリングに関連

する代謝に関する知見

ウ) 量影響関係・量反応関係および標的臓器

エ) 職業的曝露

エ) -1 製造、形成、使用中の職業曝露

職業曝露は主にベンゼンやその代謝物の製造、取り扱い、使用中に起こる。職業曝露の調査は Fishbein (1984)、UBA (1982)、Weaver ら(1983)によって報告されてきた。237812 人を雇っている USA の 7 つの大産業で、曝露の可能性のある労働者の約 95% は 16 mg/m³ を下回るレベルの空気に曝露している。すなわち 32 mg/m³ TWA の 50% 以下である。同様に、スウェーデンのほとんどの労働者は精製所や大量の石油ターミナルの労働者の間で報告されている時々の 32 mg/m³ 短期曝露で 16 mg/m³ を下回る量に曝露している (Nordlinder & Ramnäs, 1987)。

CONCAWE (1986) は、ヨーロッパの国のガソリンの製造と流通間でここ数年測定したベンゼン曝露データについて報告した。これらのデータは、石油産業の様々なセクター内の 8-h TWA 曝露レベルを示している。その報告は、精製所ユニット操作者、タンク自動車運転手、ガソリンスタンド係員のような曝露者は通常 3.2 mg/m³ (1 ppm) を下回ると報告している。ある条件下では、8-h TWA オペレーター、タンク自動車充填、軌道車、海洋荷積み、ドラム充填の指導者の曝露は 3.2 mg/m³ を超える可能性があるが、32 mg/m³ (10 ppm) を超えることはめったにない。これらの産業界における職業曝露の更なる情報は IARC が提供している(1989)。

Yin ら (1987) は、中国の塗料を製造したり、靴を作っている設備のベンゼン濃度について報告している。曝露者の大半は 40 mg/m³ を下回るが、500 を超える仕事場から 1000 mg/m³ を超える濃度が見つかった。加えて、サンプルはベンゼンやベンゼン混

合物を使っている 50255 の仕事場から採取した (Yin et al., 1987)。これらの仕事場におけるベンゼンの幾何学平均濃度は 18.1 mg/m³ であり、仕事場の 64.6% が 40 mg/m³ を下回っている。

エ) -2 一般住民の曝露

エ) -2-1 大気

USA における 1 日の気中ベンゼン濃度の中央値は遠隔地で 0.51 · g/m³ (0.16 ppb)、農村部で 1.50 · g/m³ (0.47 ppb)、都市部/郊外地域では 5.76 · g/m³ (1.8 ppb) であると報告されている (Shah & Singh, 1998)。濃度は自動車交通の密度や地域の気象条件に大きく依存しているようだ (Wallace, 1989a)。USA 都市部の中央値は 5.76 · g/m³ (1.8 ppb) (Shah & Singh, 1998) けれども、112 · g/m³ の高レベルも観察されている (US EPA, 1987)。最大値 510 · g/m³ (Wallace et al., 1985) と 210.6 · g/m³ (Singh et al., 1982) が USA の 2 つの都市で報告されている。表 6 に示してあるベンゼンの濃度に加えて、続けてヨーロッパの都市の大気中ベンゼン濃度も報告されている：ロンドンバックグラウンドは 10-12 · g/m³、高速サイド 28-31 · g/m³ (Bailey & Schmidl, 1989); ハンブルクの Elb トンネル 80.5-95.3 · g/m³ (Dannecker et al., 1990)、住宅地 9.3 · g/m³ (Bruckmann et al., 1988); スtockホルムの市中心部の込んでいる道の平均値は 147.7 · g/m³、市中心部の静かな道は 7.7 · g/m³ (Jonsson et al., 1985)。ドイツの国規模の平均は 1-10 · g/m³ (0.31-3.1 ppb) (GDCh, 1988) であると報告されており、カナダの 3 都市部では、2.9-19.6 · g/m³ (0.9-6.0 ppb) (IPCS, 1993) であった。他の汚染物質同様ベンゼンレベルは未だなお大気中で上昇しているのかもしれない。

ベンゼンを使ったり作り出したりする化学工場のある都市部の大気中のベンゼン濃度はもっと変化に富んでいる。USA ではベンゼンの濃度は 0.4-16 · g/m³ (Pellizzari,

1982)まで変わることが報告されている。自動車の燃料補給中に呼吸する場所では 3.2 mg/m^3 (1 ppm)の値が測定されている (Bond et al., 1986a)。

ドイツのフランクフルトでは、コークス炉の付近で最も高濃度のベンゼンが測定されている(最大値 166.2 g/m^3 、平均 57.2 g/m^3)、産業精油所の近くでは(最大値 102 g/m^3 、平均 13.4 g/m^3)、交通の込み合った地域では(最大値 171.8 g/m^3 、平均 16.9 g/m^3) (GDCh, 1988)であった。USA ニュージャージー州の石油化学工場近くの住人は地域全体の一般的な汚染に比べるとそれほどベンゼンに曝露してはいることが報告されている (Wallace et al., 1985)。この研究の特定の興味はニュージャージー州の Bayonne での、屋内空気中のベンゼンレベル(算術平均)(29.7 g/m^3)は、報告されている屋外空気(8.6 g/m^3)よりもずっと高かったという結果である (Table 6)。

屋内空気中で検出されるベンゼンの原理的な発生源はタバコの煙のようである。タバコの煙は能動喫煙をさせ、受動喫煙による曝露は一般的な汚染においてベンゼン曝露の重要な源である。1本のタバコからの主流煙は $6-73 \text{ g}$ のベンゼンを含んでいる (Brunnemann et al., 1989)。ベンゼンは、夏においては喫煙者の家も非喫煙者の家も同じくらいであったが(それぞれ 4.8 g/m^3 と 4.4 g/m^3)、秋から冬の間、非喫煙者の家(9.2 g/m^3)に比べて喫煙者の家庭(16 g/m^3)で高濃度に検出された (Wallace&Pellizzari, 1986)。USA の煙に満たされたバーでのベンゼンのレベルは $26-36 \text{ g/m}^3$ であった (Brunnemann et al., 1989)。

予備研究では、粘着剤、建築材や塗料のような消費製品から少量のベンゼンが屋内に放出されることがわかっている (Wallace et al., 1987)。

エ) -2-2 水

イギリスの雨水はベンゼンを 87.2 g/L 含

んでいる (Colenutt&Thorburn, 1980) (表 7)。USA 東海岸の水の濃度は 330 g/L である (Burmaster, 1982)。メキシコ湾の比較的汚染されていない水から採取したサンプルの大海のベンゼンレベルは $0.005-0.015 \text{ g/L}$ (Sauer, 1981)で、汚染された水では $0.005-0.04 \text{ g/L}$ であった (Sauer, 1981)。新しい表面の水のベンゼン濃度は一般的に 1 g/L を下回る。USA では、初期の研究が汚染地域の濃度を $1-7 \text{ g/L}$ と報告している (Ewing et al., 1977) が、McDonald ら (1988) は化学工場の下流から採取した川の水は $0.004-0.91 \text{ g/L}$ であると報告している。1976 年にライン川の濃度は $0.2-0.8 \text{ g/L}$ だと報告されている (Merian&Zander, 1982)。日本では、112の水のサンプル調査の結果、サンプル中たった 19 箇所でベンゼンの濃度は $0.03-2.1 \text{ g/L}$ に広がっていることがわかった (Environment Agency, Japan, 1989)。

利用できる限られたデータから、飲料水中のベンゼン濃度もまた g/L レベルであることがわかっている。Otson (1987)らは、カナダの 10 の食料飲料水のレベルは 1 g/L を超えないと報告している。 0.1 g/L を検出限界としたとき、ベンゼンは処理水 14 のうち、それぞれ夏に 13、冬に 3、春に 2 見つかった。以前に Otson ら (1982) は、採取したうち 50-60%のサンプルが検出可能レベル($>1 \text{ g/L}$)のベンゼンを含み、その平均濃度は $1-3 \text{ g/L}$ であると報告している。USA では、よく汚染された水は $30-330 \text{ g/L}$ のベンゼンを含んでいた。同じ場所では、表面から採取された飲料水のサンプルの大部分がベンゼンの検出下限以下であり、最大値は 4.4 g/L が検出された (Burmaster, 1982)。

エ) -2-3 土壌と堆積物

一般的に汚染された土壌はヒト曝露に重大なレベルを直接導くことはない。なぜなら急速に気化するからである。土壌中のベンゼンはたいてい直接的に流出したり漏らしたりすることによって汚染された結果であ

る。USA のベンゼンを使用または製造している 5 つの産業施設近くの土壤中に $<2 - 191 \cdot \text{g/kg}$ の範囲で見つかった (Fentiman et al., 1979)。オランダの土壤中濃度は低く、測定された濃度は地下水で見つかったレベル、すなわち $<0.005 - 0.03 \cdot \text{g/kg}$ を下回っている (RIVM, 1988)。

日本の底質堆積物 98 のうち 37 で $0.5 - 30 \cdot \text{g/kg}$ の濃度のベンゼンが検出された (Environmental Agency, Japan, 1989)。(Ferrario et al., 1985)は、ルイジアナ州の Pontchartrain 湖で $8 - 21 \cdot \text{g/湿重量 kg}$ あったと報告している。1980 年から 1982 年の間には、ベンゼンは USA の 335 の調査地から採取された堆積物のうち 9% からベンゼンが検出され、中央値は $<5 \cdot \text{g/kg}$ であった (Staples et al., 1985)。

エ) -2-4 食物

食物中のベンゼンの存在に関するデータは限られている。しかしながら、初期の研究では様々な食物中に低レベルのベンゼンが含まれることが報告されている。いくつかの比較的高いレベルのものは、ジャマイカのラム ($120 \cdot \text{g/L}$)、放射線照射された牛肉 ($19 \cdot \text{g/L}$)、熱処理した缶詰の牛肉 ($2 \cdot \text{g/L}$) と卵 ($500 - 1900 \cdot \text{g/L}$) である (IARC, 1982)。タイセイヨウアカウオの切り身、乾燥した小豆、ブルーチーズ、チェダーチーズ、唐辛子、パイナップル、炒ったハシバミの実、調理したポテトの皮、調理したチキン、温室栽培のトマト、ストロベリー、クロフサスグリの実、炒ったピーナッツ、豆乳、タラの身のような他の食物については検出されたが、定量しなかった (Chang&Peterson, 1977)。USA ルイジアナ州の Pontchartrain 湖からとれたハマグリと牡蠣のサンプルから検出されたベンゼン量はそれぞれ $220, 260 \cdot \text{g/kg wet weight}$ であった (Ferrario et al., 1985)。これらの結果は再度分析したとき繰り返されなかった。

ベンゼンは日本の魚のサンプル 114 のうち、

37 から $3 - 88 \cdot \text{g/kg}$ の範囲で検出された (Environment Agency, Japan, 1989)。

Gossett ら (1983) は、USA ロサンゼルス近くの汚染された水中から捕まえた海産魚の肝臓には $15 - 52 \cdot \text{g/kg}$ のベンゼンが含まれることを報告している。

エ) -2-5 一般住民の曝露

ベンゼンは環境中のいたるところに存在する。多くの一般住民が様々な経路を通じてベンゼンに曝露される。一般住民にとって最も重要な曝露経路は、人工的な原因(タバコの煙を含む)で汚染された吸気を通じてであり、一般住民の曝露の 99% 以上が吸入曝露で説明がつく (Hattemer-Frey et al., 1990)。自動車にガソリン燃料の補給をしている間に発生する吸入曝露もまた重要である。乗り物にレギュラークラスのガソリンを補給する間に 3.2 mg/m^3 程のベンゼンにヒトは曝露されると見積もられており (Bond et al., 1986a)、これは一日平均摂取量に $10 \cdot \text{g}$ のベンゼンを加算することになる。他の吸入曝露源には、危険な廃棄物の場所や産業設備の近くの大気、削片板からのオフガスを含めた消費者製品の放出を含んでいる (ATSDR, 1991)。USA の広範囲な研究によると、化学物質、飲料水、食物、飲み物を製造する設備と、石油精製する操作は、一般住民のベンゼン曝露の総量中のほんの少しの役割しか果たしていないようだ (Wallace, 1989b)。

一般住民のベンゼン曝露レベルを定量する試みが行われている (Wallace, 1989a,b; IPCS, 1993)。これらの研究は沢山がまだ公表されていない報告のみしか裏付けられてはいないが、比較的重要な様々な経路からのベンゼン量についての様々な仮説をもたらす。しかしながら、それらはすべて個人の経路(ベンゼンを放出する製品の使用、自動車の運転や乗車)、自動車排気ガスやタバコの煙(受動的、能動的)が、一般住民にとって主なベンゼン曝露経路であることで一致している。圧倒的にすごいベンゼン曝露の原因は、能動喫煙から起こる(約

30 本/日 から 1800 ・ g) (Wallace, 1989b)。USA とカナダの両国において、食物と水からの一日摂取量はごくわずかである（最大約 1.4 ・ g/日）。環境大気と屋内空気は非常に様々で、ヒトが産業中心か大都市中心やもっと田舎かのどこに住んでいるかに依存している。しかし、カナダでは 70-kg の成人が約 90 ・ g/日、USA では成人が 180-1300 ・ g であると計算されている。他の経路は受動喫煙 (50 ・ g/日) と自動車関連活動 (50 ・ g/日) である。非喫煙者の平均的な 70-kg のカナダ人が受動喫煙や様々な消費製品から曝露されるベンゼンの総一日摂取量は約 230 ・ g、能動喫煙者はさらに、1800 ・ g/日 増える (IPCS, 1993)。USA 内では、非喫煙者の一日摂取量は 430-1530 ・ g/日 と計算されている (Wallace, 1989a,b)。USA の曝露の高レベルと、広範囲はおそらく大都市の環境大気中に検出されたベンゼンの高濃度や都市間のばらつきを反映している。

オ) ア) で述べられた知見の評価とそれに基づく曝露レベル・時間との関係についての知見のまとめ

(1) 発がん性に関するまとめ

(1) -1

ベンゼンは *in vitro* の変異原性アッセイにおいてネガティブである。

In vivo の研究では、ベンゼンやその代謝物はヒトと実験動物において構造と数の両方の異常を引き起こしている。加えて、ベンゼン投与は姉妹染色分体置換と微小核で多染性赤血球の産生をもたらす。精子頭部携帯異常の産生に見られるように、ベンゼンは腹腔内投与後、生殖細胞に到達することもできる。

ベンゼンはラットとマウスの両方において経口投与や吸入曝露後いくつかのタイプの腫瘍産生を引き起こすことが報告されている。これらは様々なタイプの上皮腫瘍 (e.g. zymbal 腺、肝臓、哺乳類の組織、鼻の腫瘍、いくつかのリンパ腫と白血病) を含んでいる。

ポジティブな発がん性の報告されている吸入曝露の研究において、曝露レベルは 100-960 mg/m³、5-7h/day、5 days/week であった。マウスとラットにおいて腫瘍産生が見られた経口曝露のベンゼン投与量は 25-500 mg/kg b.w. であった。曝露の長さは通常 1-2 年であった。

(1) -2 ヒトへの影響

ベンゼンはたくさんの負の作用を引き起こすことは知られている。もっともよく報告されているベンゼンの健康影響は再生不良性貧血を引き起こす骨髄の機能低下である。高曝露レベルにおいてこれらの疾患の発生率が高くなっているのももっともである。ベンゼンはヒトへの発がん物質として定着している。ベンゼン曝露作業者の疫学研究によると、ベンゼン曝露と骨髄性白血病の発症との間に因果関係が見られている。ベンゼン曝露とリンパ腫と多発性骨髄腫の発症間の関係は明らかになっている。

任務群の意見によるとはベンゼンの疫学研究について、(a) 低レベルのベンゼン曝露労働者における白血病からの死亡率の僅かな上昇と (b) 無リスク状況間を区別するのに適当ではないとされた。

(1) -3 結論

40 年以上従事し、時間加重平均 3.2 mg/m³ (1 ppm) は統計的に白血病による死の増加とは関係はなかった。しかしながら、これはヒトへの発癌物質であるので、曝露は技術的に可能は低レベルに制限しなければならなかった。曝露レベルが 32 mg/m³ (10 ppm) を超えるまで増加することは避けなければならなかった。ベンゼンとペトロールのようなベンゼンを含む製品は洗浄目的では決して使われるべきではない。伝統的に、職場での骨髄機能低下すなわち白血球減少貧血や血小板減少症はベンゼン毒性の最初の段階だと認識されており、量反応関係に従っているようだ。言い換えるならば、曝露量が高くなればなるほど、循環している血球の減少が観察される見込みが高くなる。

高濃度のベンゼン (160-320 mg/m³) に 1 年間曝露されると、労働者のうち高い確率で骨髄毒性が引き起こされており、いくつかのケースでは再生不良性貧血が引き起こされるようだが、低濃度で予測される影響はほとんどない。高濃度と低濃度の両方に曝露すると継続曝露 10 年の後にベンゼンの毒性が引き起こされると予測されるだろう。このように、骨髄機能不全と再生不良性貧血の両方の高レベルが曝露量が高いほど観察され、もっと低い曝露量で観察される損傷もいくつかある。

曝露レベルに関係のないこれらのいくつかの影響の観察はベンゼン曝露者に対する改善コントロールの必要性を示しているだろう。

母性毒性を引き起こすより低い曝露量でのベンゼン催奇形性に関する証拠は見られなかったが、胎児毒性は観察された。

ベンゼンの神経毒性と免疫毒性は実験動物やヒトにおいてよく研究されてはいない。

(2) 発がん以外の影響に関するまとめ

(2) -1 一般毒性

ベンゼンは様々な動物種において急性毒性は低いようであり、ラットにおいては経口曝露後の LD₅₀ は 3000-8100 mg/kg 体重の間である。報告されている LC₅₀ 値はマウスにおいて 15000 mg/m³ (8 h)、ラットにおいては 44000 mg/m³ (4 h) である。

ベンゼンは希釈していない化学物質の多様な塗布後、中程度の目の刺激と、ウサギの皮膚への刺激をもたらす。ベンゼンの皮膚感作性についての情報は無い。

マウスのベンゼンへの吸入曝露は、ヘマトクリット、ヘモグロビンレベル、赤血球、白血球、血小板数などの血液パラメーターを有意に低下させる。高用量での長期曝露は骨髄形成不全を引き起こす。同様に、それほど深刻ではないが、ラットでも所見は観察される。

(2) -2 生殖毒性、胎児毒性、催奇形性

ベンゼンは胎盤関門を自由に通過する。母

親に毒性のある投与濃度でさえも実験動物での沢山の試験では催奇形性を示すデータはない。しかしながら、マウス (1600 · g/m³, 7 h/day, 投与期間 6-15 日) とウサギにおいて吸入曝露後、胎児毒性が見られている。

(2) -3 免疫毒性

ベンゼンは B 細胞と T 細胞のリンパ球の増殖能力を低下させる。いくつかの実験動物種において感染に対する宿主抵抗性はベンゼンの曝露によって低下している。

(3) 各種曝露レベル・期間における標的臓器の推定

(3) -1 環境中レベルとヒトへの曝露

ガソリン (ペトロール) 中や広く産業溶剤として使われるベンゼンの存在は、重要な環境中に広範囲に放出されうる。屋外環境レベルは、農村の 0.2 · g/m³ から自動車の交通量の多い産業中心地の 349 · g/m³ まで広がっている。自動車の燃料補給中、濃度は 10 mg/m³ まで上昇していることが測定されている。

ベンゼンは住宅屋内空気中 500 · g/m³ の高いレベルで検出される。タバコの煙は屋内空気中のベンゼン量を優位に上昇させることが報告されており、喫煙者が 1 日約 1800 · g のベンゼンを吸入するのに対して禁煙者は 1 日 50 · g である。

多数の国において職業曝露者は時間加重平均 15 · g/m³ をめったに超えない。しかしながら報告されている実際レベルは研究した産業界に依存しており、産業的発展途上国では曝露者はかなり高いこともありうる。

水や食物で運ばれたベンゼンは、禁煙者の成人の総 1 日摂取量のうちたったわずかな % しか寄与しない (1 日約 3 から 24 · g/kg 体重)。

(3) -2 代謝に関するまとめ

ベンゼンは経口や吸入曝露後、ヒトや実験動物によく吸収されるが、ヒトの経皮吸収は僅かである。163-326 mg/m³ を数時間持

続的曝露中、ヒトでは約50%吸収される。170-202 mg/m³ を4時間曝露後、約30%がヒトの体内に吸収され、そのうちの16%が呼気中に元のままのベンゼンとして排出される。女性は男性よりも吸入したベンゼンの内もっと多くが保持されるかもしれない。ベンゼンは脂質をたくさん含む組織に蓄積する傾向があり、胎盤を通過する。ベンゼンの代謝は主に肝臓で起こり、主にシトクローム P4502E1 酵素システムを通じて行われ、一連の不安定代謝物を形成するのに関わっている。げっ歯類において、2つの毒性を持つ代謝物といわれている、ベンゾキノンとムコンアルデヒド、の形成は飽和しているようだ。これは量反応関係に重大な影響があるかもしれない。なぜならベンゼンの高割合は高投与よりも低投与で毒性代謝物に変換されるかもしれないからである。代謝物は尿中に主に排泄される。よく知られているフェノール代謝物のカテコールとハイドロキノンの大部分は骨髄で見つかる。フェノールはヒトにおいて広く見られる尿中代謝物であり、硫酸エーテル結合物としてグルクロン酸抱合体が検出される 480 mg/L に達するまで主に見られる。最近の研究によると、ベンゼンの毒性は肝臓と骨髄の両方で形成されたいくつかのベンゼン代謝物の相互作用の結果であることが示唆される。

吸入したベンゼンは 2.38 · mol/mol DNA リン酸塩の範囲までラット肝臓の DNA に結合することがわかっている。7つのデオキシグアノシン付加物と1つのデオキシアデニン付加物がウサギの骨髄ミトコンドリア DNA で検出されている。

オ) ヒトの健康リスク評価

オ) -1 一般集団

ベンゼンは環境中に広く存在し、たいていの人が微量（またはそれ以上）にこの化学物質に曝露される。一般集団の曝露は主に、空気中のベンゼンや受動、能動的なタバコの煙からの分解物、産業活動、自動車の使

用（補充中のガソリン蒸気などや排ガス）による。飲料水や食料品中から摂取するベンゼンの1日摂取量はかなり変化をし、1日あたり・g単位である。タバコ製品や食料品からのベンゼンのレベルから想定すると先進国の一般的な喫煙者のベンゼン曝露は2000-3500 · g/日であると見積もられる。成人（70 kg）の非喫煙者は1日あたり約200-1700 · gのベンゼン（約3-25 · g/kg b.w./日）に曝露すると考えられている。特に発展途上国では、ヒトの総曝露に関する情報をもっと得ることが役立つだろう。

オ) -2 職業曝露

ベンゼンの産業的曝露をコントロールする主な因子は処理技術、作業者の熟練、効率、工学的管理方法の高度な知識である。正しい工学的管理方法が整っているとき、利用可能なモニタリングデータはベンゼンやベンゼンを含有する材料の生産、処理、使用に携わる作業者の曝露は、一般集団が受けられると思われる曝露量に加えて、検出限界以下から約15 mg/m³（8時間TWA）まで幅広いということを示した。発展途上国では、曝露は数倍高いこともありうる。関わる過程の性質により、労働者のうちの少数の割合で1回のシフトあたり320 · g以上のベンゼンに曝露するかもしれない。いくつかの発展途上国では、ベンゼン曝露は急性毒性を引き起こすのに十分なほど高濃度である。ベンゼンの経皮曝露は一般的にこれらの見積もり値には含まれていない。有効なベンゼン特有の低濃度曝露の生物学的曝露マーカーはまだ見当たらない。

中国天津市の2つの靴製造工場でベンゼンに曝露した250名の労働者（約2/3が女性、平均勤続年数は6.1±2.9（標準偏差）年）と、年齢および性別が一致した対照群（ベンゼンを使用しない衣料品製造工場の労働者）140名を対象に実施した横断研究において、4つのばく露グループ（対照群、<1 ppm、1-10 ppm、および≥10 ppm）の1ヶ月平均ベンゼン暴露レベルは、それ

ぞれ <0.04 、 0.57 ± 0.24 、 2.85 ± 2.11 、および 28.73 ± 20.74 ppm であった。白血球および白血球のすべての亜型の平均値（CD8+ T 細胞と自然殺傷細胞を除く）は、 <1 ppm（平均 0.57 ppm）の曝露群において対照群よりも低く、差は 8~15%（B 細胞）の範囲であった。白血球数は、曝露量が増加するにつれてさらに減少し、最高曝露群の平均値は対照群と比較して 15~36%（B 細胞）低かった。ベンゼンの気中濃度を連続変数として用いた細胞数における線形傾向の検定は、単球と CD8+ T 細胞を除くすべての白血球指標で有意であり、ベンゼン暴露濃度を <10 ppm に制限し、対照群を除外した線形傾向分析では、ベンゼン暴露濃度の増加と細胞数減少の関連性が、白血球、顆粒球、リンパ球、B 細胞、および血小板で持続した。コホートを、過去 1 年間にベンゼンに 1ppm 未満曝露した労働者（ $n=60$ ）と、生涯累積ベンゼン曝露量が 40ppm-年未満の労働者（ $n=50$ ）に限定した場合、両グループの白血球、顆粒球、リンパ球、および B 細胞の数は対照群よりも低かった。これらの結果は、ベンゼン曝露と白血球数との関連性が、長期曝露の指標においても頑強であることを示唆している*1）。

2023 年 2 月 10 日までに PubMed、Web of Science、Scopus データベースを検索して得られた 21 件の研究（肺がん症例 10,750 例と肺がん死亡例 2,899 例）についてベンゼン曝露と肺がんリスクの潜在的な関連性を検討したメタアナリシスを実施した結果、ベンゼン曝露と肺がんの有病率および死亡率のリスク推定値は、それぞれ 1.20 （ $n = 14$ ；95% CI 1.05-1.37）と 1.15 （ $n = 13$ ；95% CI 1.02-1.30）であり、喫煙習慣を調整した研究のみを選択した場合、肺がんのリスクは最大 34%増加した（ $n = 9$ ；95% CI 1.10-1.64）*2）。

職業性ベンゼン曝露とリンパ造血系（LH）がんおよび主要な亜型における死亡率の増加との関連について、スイス人口

調査コホート（約 297 万人）で評価した。職業曝露は、人口調査で報告された職業に定量的なベンゼン職業曝露マトリックス（BEN-JEM）を適用し、曝露割合と曝露レベルの積（ $P \times L$ ）として算出した。全コホートのうち 13,415 例のリンパ血球性がん症例が含まれ、そのうち 3,055 例がベンゼン曝露歴を有していた。連続的なベンゼン曝露の単位（ $P \times L$ ）増加ごとに、AML（HR 1.03、95% CI 1.00-1.06）および拡散性大細胞型 B 細胞リンパ腫（HR 1.09、95% CI 1.04-1.14）の死亡リスク増加が観察された。曝露をカテゴリー別に評価した結果、ベンゼン曝露の増加に伴い、AML（ $P=0.04$ ）、拡散性大細胞型 B 細胞リンパ腫（ $P=0.02$ ）、および濾胞性リンパ腫（ $P=0.05$ ）においてリスクの増加傾向が観察された*3）。

中国人の 40~74 歳の男性 61,377 名を対象とした人口ベースのコホート研究において、職業性ベンゼン曝露と白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫、および肺がん、胃がん、肝がん、腎がんのリスクとの関連性が調査された。産業衛生専門家が本研究対象集団専用で作成した職業曝露マトリックスを用いて、すべての職業における累積ベンゼン曝露量を算出し、調整したハザード比（aHR）と 95%信頼区間（CI）を推定するため、コックス回帰分析を実施した。その結果、15 年間の追跡期間中、肺がん 1,145 例、胃がん 656 例、肝がん 445 例、腎がん 243 例、白血病 100 例、リンパ腫 124 例、多発性骨髄腫 46 例が確認された。ベンゼン暴露量 >550 mg/m^3 は、白血病（aHR = 2.3；95% CI、1.1-4.5）、肺がん（aHR = 1.2；95% CI、1.0-1.6）、および胃がん（aHR = 1.4；95% CI、1.0-1.9）と関連していた。ベンゼン曝露は、がんの早期診断年齢とも関連してい。ベンゼンと白血病、ベンゼンと胃がんの関連性は線形用量反応パターンを示し（ $P_{\text{linear}} = 0.016$ および 0.023）、一方、ベンゼンと肺がんの関連性は高曝露レベルで顕著であった。

($P_{\text{nonlinear}} = 0.027$)。アルコール摂取はベンゼンと白血病の関連を修飾した ($aHR = 3.0$; 95% CI、1.1-8.3 飲酒者、 $aHR = 0.9$; 95% CI、0.4-2.0 非飲酒者、 $P_{\text{interaction}} = 0.047$) *4)。

ノルウェーのオフショア石油作業員コホート (NOPW) に登録されたオフショア作業員を有する男性労働者 25,347 名 (1965-1998 年) のうち、1999-2021 年に大腸がん (CRC) と診断された 455 例を、全コホートから抽出されたサブコホート ($n = 2,031$) と比較した。作業歴は、事前に開発された業界別のベンゼン作業曝露マトリックス (JEM) とリンクされました。ケース・コホート解析のための Cox 回帰分析を用いて、年齢、体格指数 (BMI)、喫煙、アルコール摂取、赤肉/加工肉摂取、身体活動量を調整した CRC のハザード比 (HR) と 95%信頼区間 (CI) を推定した。その結果、ベンゼン曝露量が増加するにつれ、CRC のリスクが増加した。全 CRC において、最も曝露の高い群 (第 4 四分位) と非曝露群の HR (95% CI) は、累積曝露量で 1.32 (0.96~1.81、[0.177~0.879 ppm-年]; $p_{\text{傾向}} = 0.085$)、52 (1.11~2.07、[17~34 年]; $p_{\text{trend}} = 0.032$) で、平均曝露強度では 1.56 (1.15~2.12、[0.015~0.046 ppm]; $p_{\text{trend}} = 0.005$) であった。右側結腸がんでは、曝露期間との関連が最も顕著で ($HR = 2.25$ (1.33~3.80)、四分位数 4 [17~34 歳] vs. 非曝露; $p_{\text{trend}} = 0.007$)。感度分析でも一貫した関連が確認されました*5)。

オ) -3 毒性影響

実験動物でのベンゼンの急性致死量は、昏睡、心室性頻脈、呼吸困難を引き起こす。ラットでの昏睡影響の閾値は約 13000 mg/m³ である。報告されているラットでの経口ベンゼン曝露の LD₅₀ 値は 3000-8100 mg/kg b.w. と幅があり、ラットでの 4 時間 LC₅₀ は 32600 から 44600 の間で報告されている。動物での臨床的病理学的所見はヒトと関係があるのだが、しかしながら

長期間濃度に曝露されたときこのような高濃度に曝露されたときのヒトでの影響は予測できない。

ヒトにおいて、ベンゼンへの高濃度曝露 (例えば 65200 mg/m³ を 5-10 分) は中枢神経機能低下、心不整脈、呼吸困難、死におちいるが、163-489 mg/m³ の間での 5 時間ベンゼン曝露は頭痛、倦怠感、一般的な衰弱を引き起こす。ヒトで死にいたると報告されている単回の急性経口量は 8800 mg/kg b.w. である。

オ) -3-1 短期、長期曝露; 臓器毒性

ベンゼンに短期または長期曝露したことによるもっとも重大な負の影響は血液毒性、すなわち骨髄抑制、免疫毒性、遺伝子毒性、発がん性である。

オ) -3-2 血液毒性; 骨髄機能低下

曝露のレベル、時間、型は、血液学的変化や骨髄変化の発生、重篤度を決める非常に重要な因子である。影響に重大な種差 (ラットとマウス) が存在することも報告されており、おそらくラットに比べてマウスではベンゼンの急速な代謝が起こり、高確率で有毒性が疑われる代謝物の産生が起これらと思われる。ラットとマウスでは、320-978 mg/m³ のベンゼン濃度に曝露した数週間後、血液学的細胞数 (白血球減少とヘマトクリットの減少) と骨髄細胞質の減少が一般的に起こり、マウスではラットに比べてより感受性が高い。実験動物で血液学的影響を引き起こすと報告されている最低曝露濃度は雄のマウスでの 32 mg/m³ (1 日 6 時間、週 5 日、178 日間) である。ベンゼンをラットとマウスに 120 日間経口投与後、雌雄両方のラットにおいて白血球減少が観察され、脾臓の B 細胞のリンパ球機能低下は >200 mg/kg b.w. 投与の雌雄両方で観察された。マウスにおいては病理組織学的影響は観察されなかったが、量依存的な白血球減少が 20、50、100、200、400、600 mg/kg b.w. (週 5 日) を投与された雌雄両方に観察された。

オ) -3-3 作用と代謝のメカニズム

ヒトでは、汎血球減少、再生不良性貧血、血小板減少、顆粒球減少、リンパ球減少、骨髓性白血病と急性白血病を含む多種多様の血液疾患がベンゼン曝露によって起こる。投与量、曝露の長さ、影響を受けた幹細胞の成長段階によって影響が観察されるかどうかが決まる。汎血球減少は 489-2119 mg/m³ のベンゼンを 4 ヶ月から 15 年曝露した 32 人の患者で観察された。102-438 mg/m³ のベンゼン濃度でゴム工場労働者に血液毒性が見られることが報告されており、赤血球数に比べて白血球数とベンゼン曝露の間により相関がある。しかしながら、32 mg/m³ よりもベンゼン濃度が低いとき、白血病誘発の影響はあまり報告されていない；10 年 TWA のベンゼンレベルが 0.03-4.5 mg/m³ の 200 人の作業員では血液学的影響は報告されていない。

ベンゼンの肝臓での代謝がエーテル硫酸、グルクロン酸抱合体、グルタチオン抱合体の形成を介したベンゼンの解毒化を引き起こす。また、ハイドロキノン、p-ベンゾキノン、ムコンアルデヒドとその他の代謝物の形成をも引き起こし、これらが骨髓でベンゼン毒性が起こるのに必要であると思われる。ベンゼンの毒性のメカニズムに関する現在の考え方によると、骨髓中の幹細胞、前駆細胞、間質細胞機能への負の影響は、おそらく修飾されていないベンゼンに合わせていくつかの代謝物の混合した影響の結果であるだろう。特定の細胞内標的は蛋白や核酸であると仮定されている。これらの生化学的損傷の末期影響は再生不良性貧血の進行である。ベンゼン曝露に関連した染色体変化を引き起こすのに寄与しているかもしれない DNA や蛋白の付加物の形成や DNA の酸化的損傷が引き起こされることでベンゼン代謝物は染色体を傷つける。ベンゼン誘導の再生不良性貧血や染色体損傷のメカニズムを研究する為に、動物モデルが存在する。しかしながら、ベンゼン誘導の白血病のモデルは出来上がっていない。

骨髓機能低下と白血病の発症の両方が骨髓に関わっているので、これら 2 つのベンゼンの生化学的影響に関係があるのか確かめることは重要である。答えが必要なこの特定の質問は：白血病の症状があらわれる前に再生不良性貧血が進行することは必須であるか？ヒトではベンゼンの骨髓への連続的な影響が最初に貧血、白血球減少、血小板減少を引き起こし、続いて汎血球減少がおこる。再生不良性貧血は骨髓機能的化の最終的な形である。白血病はまたベンゼン曝露と関係している。これら 2 つの現象の関係を研究することに加え、それぞれの過程での代謝物の役割について研究することは大切である。

数人の著者が最近、予測されるヒトでの薬量測定を動物実験から外挿する為の薬物動態モデルを使っている。いくつかのモデルは生理学的パラメータ、分配係数、代謝データを必要とする。これらのうち、ヒトでの代謝パラメーターのようなデータはほとんどよくわかっていない。ヒトの適切な代謝データに関する情報が増えることで、このようなモデルが動物からヒトへ、高濃度曝露から低濃度曝露へ、外挿するのに有用であるだろう。

オ) -3-4 免疫毒性

ベンゼン誘導の免疫毒性影響はおそらく骨髓毒性である。免疫学的機能はベンゼンを 32-96 mg/m³、1 日 6 時間、6 日間曝露したマウスで低下した。マウスにおいて、ベンゼンの多水酸化代謝物は B 細胞と T 細胞の機能を低下させることが報告されている。動物のデータとヒトの免疫学的機能の関連はまだ確立されていないが、ヒトの免疫学的変性はベンゼンの曝露後に観察される。ひどくベンゼンに酔っているわけではない (10-22 mg/m³) がベンゼンに曝露された作業員で、IgA と IgG の血清補体レベルは減少したが IgM のレベルは僅かに上昇した。アレルギーに関する感受性の増加がベンゼン 96 mg/m³ に曝露された作業員で見られた。白血球と他の血球構成要素の損失は

48-240 mg/m³ のベンゼンレベルで観察された。低濃度ベンゼン曝露 (TWA 32 mg/m³、10 ppm) の研究ではマイトジェン誘導の幼若化反応に曝露群とコントロール群間に違いは見られなかった。

オ) -3-5 遺伝子毒性と発がん影響

in vitro の研究によると、ベンゼンの変異原性はないだろう。しかしながら、ベンゼンやその代謝物は実験動物での構造的、数的染色体変化と多染色性赤血球での姉妹染色体置換 (SCE) と微小核を引き起こすことが示されている。

ベンゼン血液疾患のヒトでは異数性リンパ球が高率で見つかる。安定した染色体異常や不安定な染色体異常の両方の数の増加が、高濃度 (408-1734 mg/m³) のベンゼンに 1-22 年曝露した労働者で観察された。それゆえ、ベンゼンは動物とヒトの両方で染色体異常誘発物質であると考えられる。

低レベルのベンゼン (TWA: < 3.2-32 mg/m³、<1-10 ppm) に曝露した労働者の最近の研究によると、細胞周期動態の変化はなく、SCE の増加も見られなかった。僅かに染色体異常 (染色体欠失と隙間) の有意な増加だけがこれらの曝露濃度で観察された。

オ) -3-6 発がん性のメカニズム

分子生物学のいくつかの研究の結果のように、遺伝子転座を引き起こす染色体再配列、遺伝子欠失、遺伝子の増殖が発がん過程に関連した段階であると今日では広く考えられている。

現在、ヒトでのベンゼン誘導の白血病にかなう適切な動物モデルが存在しない。しかしながら、吸入または経口曝露後、実験動物でベンゼンは発がん性を示すことがわかっている。ラットやマウスでいくつかのタイプの新生物がベンゼン曝露に関連していることがわかっているが、これらは主に上皮由来、すなわち Zymbal 腺、肝臓、乳腺、鼻腔である。リンパ腫/白血病は低頻度で観察される。

CBA/CA マウスでのリンパ腫の増加をある

研究が示した。Sprague-Dawley ラット、Wistar ラット、Swiss マウスではリンパ腫瘍の統計学的有意な増加は見られなかった。B6C3F1 マウスでは量依存的ではなかった。上皮腫瘍の量依存的な (おそらく直線性) 増加はマウスとラットで観察された。ヒトでは白血病誘発反応は見られないけれども、動物での結果によるとベンゼンは実験的な多型潜在性の発がん物質である。低濃度 (25 mg/kg b.w.、週 5 日、103 週) で腫瘍発生増加を引き起こすことが B6C3F1 マウスで明らかになっている。この濃度よりも低い投与量に関する有用な情報はない。

ベンゼン誘導の発がん性のメカニズムを理解しようという試みは、化学物質の発がん性の基本原理に基づいている。このように、癌のあるメカニズムは、DNA 付加物の形成による常染色体異常の結果であり、これによって細胞機能と複製制御の変化が起こることを仮定されている。次に癌は多数の遺伝的、後生的な出来事の複合によって誘導されるようだ。

代謝データによるといくつかの反応性のベンゼン代謝物が形成され、DNA と蛋白質の両方で付加物を潜在的に作るができることと示唆されている。ベンゼン代謝物と紡錘状の組織の蛋白構成物との結合は有糸分裂を阻害することが示唆されている。ベンゼンの反応性代謝物による DNA 付加物の形成に関するデータによると、他の発がん物質と比較してベンゼンはたくさんの DNA 付加物を形成しないことが示されている。さらに肝臓では DNA 付加物の形成の報告があるけれども、骨髄での DNA 付加物の形成は議論中である。付加物形成は最初の出来事であると仮定すると、もし DNA が修復したり免疫監視機構が介入する場合保護的出来事の可能性がある。促進の事象は発がん反応を引き起こすかもしれない。ベンゼンがそれ自身の起爆の促進剤として働く可能性もある。

低濃度時では高濃度時に比べてベンゼン代

謝物が反応性の代謝物に変換される確率が高いのは明らかであるが、反応性代謝物の総量は投与量の増加とともに増加する。このように、ベンゼン毒性の重大さは投与量が増加するにつれて増加する。類推によって、ベンゼンの投与量が増加するとヒトで白血病がよりもたらされることが予測される。

in vitroの変異原性試験で得られた陰性の結果はシステムで変異原性代謝物の産生が不十分だったことと関係している可能性がある。動物で白血病が発症しなかったのは白血病誘発性の代謝物の産生が不十分だったことや白血病誘導の前に骨髄損傷を引き起こす必要があったからかもしれない。もし骨髄が白血病の進行の前に再生不良性貧血の段階を経験しなければならないとしたら、高濃度曝露が見積もられ、閾値が定義されるはずだ。かわりに、これらの再生不良性貧血を引き起こすよりも低い投与量のとき腫瘍促進を誘導するのに十分な損傷が起こるかもしれない。

動物とヒトの研究の両方がベンゼン曝露は骨髄と染色体損傷を引き起こすことを示している。しかしながら、これらの動物種では起こらないからなのか、技術的な問題なのか、上記に示した発がん性の様々な段階がベンゼンで観察されなかった。動物とヒトの研究の両方の結果からベンゼンは1モル濃度レベルでは弱い発がん物質であると示唆される。

オ) -3-7 ヒトの発がん性

ベンゼンはヒトの白血球誘発物質であるとよく知られている。ベンゼンのこの影響に関する無数の疫学研究があり、これらの大半は慢性産業曝露を扱っている。白血病リスクの増加は、靴屋、化学物質作業員、製油所の労働者、様々な産業でのベンゼン曝露作業員の全国調査で特定された。ヒトでの因果関係が最も一致するのは、ベンゼン曝露と骨髄性白血病である。量反応関係がいくつかの研究で同定されており、曝露濃度や曝露期間の両方によって反応が影響を

受けている。広範囲の曝露測定に基づき過去の曝露を見積もった研究では、ベンゼン 128-640 mg/m³-years (40-200 ppm-years) (ppm-yearsとは平均曝露濃度に曝露年数をかけたもの) に曝露された労働者で白血病のリスクが3倍に増加し、640-1280 mg/m³-years (200-400 ppm-years) に曝露した労働者ではリスクが12倍と統計学的有意に上昇した。塩酸ゴムコホートについて補助的な曝露推定値の化学的評価は完全に検討されていない。この研究で仮定された2つの代替の曝露推定では、上記に示したものよりどちらもリスクが低く見積もられると示唆される。他の白血病型、多発性骨髄腫と他のリンパ腫もまた報告された。統計学的に有意な多発性骨髄腫の過剰なリスクは塩酸ゴム研究で見つかった。悪性リンパ腫については僅かに有意な量反応関係が化学工場作業員での研究で報告された。皮膚、胃、肺の癌のリスクの増加はいくつかの研究で報告されているが、これらの所見は一貫性がなく、おそらく他の化学物質への付随した曝露や統計のアーチファクトによるものであるだろう。

ベンゼンの曝露レベルは非常に低いと想定されたコークス炉作業員で白血病のリスクを調査した研究によると過剰な白血病リスクは同定されなかった。これらの研究では、白血病のサブタイプを調査する試みはなされなかった。これらの研究は、これらの低いベンゼン濃度曝露の結果では白血病のリスクはない、というのを証明できるほど証拠が十分ではなかった。

任務群の意見としては、現在これまでに存在している疫学的証拠では(a) 低濃度のベンゼンに曝露した作業員の白血病死亡率の僅かな増加、と(b) リスクのない状況、とを区別することはできない。

カ) 他の毒性学的エンドポイント

ベンゼンは実験動物において胎盤を通過する。なぜなら 16、33、65 mg/m³、1日6時間、妊娠6-15日に曝露したマウスの胎仔と仔で血液毒性の変化が観察されている。

また、ウサギとマウスに高濃度のベンゼン (500-1600 mg/m³) を吸入曝露させると胎仔を食す行動や胎仔の死の増加が観察される。しかしながらベンゼンは実験動物において胎仔毒性はあるけれども催奇形性はなく、ヒトにおいて負の生殖影響を引き起こすと結論付けることができるような証拠はない。

動物とヒトでのベンゼンの神経毒性はあまり研究されていない。初期の研究によると、3300-9900 mg/m³ のベンゼン曝露後に食物摂取の減少と後ろ足の握る力の減少と、550 mg/kg b.w. のベンゼンを経口的に摂取したラットでは学習障害の観察といったわずかな変化が示されている。

結論

ベンゼン曝露に関する基準を整備する加盟国を助ける為に、40 年以上の職歴で TWA 3.2 mg/m³ (1 ppm) と白血病による死の増加は統計学的有意に関連していなかったと Task Group は結論付けた。しかしながら、ベンゼンはヒトへの発がん物質であるので、曝露は技術的に実現可能な最低レベルまで抑えるべきである。32 mg/m³ (10 ppm) 以上の曝露の増加は避けるべきである。ベンゼンとガソリンのようなベンゼンを含む製品は洗浄目的で使うべきではない。

伝統的に、職場での骨髓機能低下、すなわち白血球減少症、血小板減少症はベンゼン毒性の最初の段階であると認識されており、量反応関係に従うようだ。すなわち、曝露量が大きくなればなるほど循環血液細胞数の減少が観察される可能性が高くなる。

表 20 に、1 年または 10 年間 3.2、32、160、320 mg/m³ (1、10、50、100 ppm) のベンゼンに曝露した後の骨髓機能低下または明らかな再生不良性貧血を示した作業者の割合を“おおまかに”見積もったものを示してある。これらの試算は Task Group の経験を生かした文献の解釈である。この表の推論的な性質から規制基準の設置に用いることはできない。高濃度 (160-320 mg/m³; 50-100 ppm) に 1 年間曝露すると作業者の

うちの大部分におそらく骨髓毒性が現れ、再生不良性貧血になるものもいるが、低濃度では影響はほとんど予測されない。高濃度と低濃度の両方に曝露すると 10 年後にベンゼン毒性が現れると予測される。このように、骨髓機能低下と再生不良性貧血の両方のうちの多くが、高濃度時に現れ、いくつかの損傷はさらに低い濃度でも観察される。曝露量や曝露期間に関係なく、これらの影響のうちのいくつかの所見はベンゼン曝露規制の整備の必要を示している。

母体毒性を引き起こすよりも低濃度でのベンゼンの催奇形性の報告はないが、胎仔毒性は明らかにされている。

ベンゼンの神経毒性と免疫毒性は実験動物とヒトのどちらにおいてもあまり研究されていない。

D. 考察

現行法でのベンゼンの標的健康影響は、「中枢神経抑制」「再生不良性貧血などの造血器障害」が労規則別表第一の二第四項で示されており、また特別則で「中枢及び末梢神経系の障害」「造血系の障害」が想定されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表 3 に定められている（業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く）。また基発 0329 第 32 号（令和 5 年 3 月 29 日付）では「前眼部障害、皮膚障害、中枢神経障害、末梢神経障害、気道障害、循環器系障害、免疫系障害、血液系障害（再生不良性貧血等の造血器障害）、生殖毒性のおそれの疑い、発がん性のおそれ（白血病）」と整理されている。

<別表 3>

三 ベンゼンによる頭重、頭痛、めまい、心悸亢きこう進、倦けん怠感、四肢のしびれ、食欲不振、出血傾向等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査

四 頭重、頭痛、めまい、心悸亢きこう進、倦けん怠感、四肢のしびれ、食欲

不振等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査

五 赤血球数等の赤血球系の血液検査

六 白血球数の検査

<別表4>

二 血液像その他の血液に関する精密検査

三 神経学的検査

ア. 新たな標的健康影響の知見の検討

今回の文献調査において、新たにヒトの疫学知見として肺がんの知見および血液系腫瘍にかかるメタアナリシスおよびコホート研究の情報が補完された。累積ばく露量は従来の知見と概ね同等と判断できる。なお、末梢白血球数の減少をエンドポイントとしたヒトの慢性ばく露の LOAEL は 0.57ppm との報告がある。

また、大腸がんとの関連にかかる知見が新たに報告され、引き続き情報の収集が必要である。

イ. 遅発性疾病・早期健康影響に係る検討

本物質で想定されている遅発性疾病は、肺がんおよび血液系がんであり、ヒトでの多くの知見が収集されている。感受性の高い影響は血液系および免疫系であり、動物試験での急性ばく露では末梢リンパ球の変化およびリンパ芽球の発生が LOAEL 10.2ppm で見られている。

なお GHS 政府分類では皮膚および眼の刺激性は区分 2 の範囲で設定されている。

E. 結論

以上のことより、ヒトにおいての肺がんの知見が集積されたことより、肺がんに係る健康診断の実施について検討が必要と考えられる。また、ヒトの血液系腫瘍の知見があることから、引き続き血液がんのスクリーニング検査を一次健康診断において実施することが望ましい。

なお、一次健康診断において検査項目

の設定が可能な非発がん性の早期健康影響指標が多くはないことから、生物学的モニタリングを含む個人ばく露の正確な評価をすることが推奨される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 引用文献一覧

Aksoy M, Dincol K, Akgun T, Erdem S, Dincol G. Haematological effects of chronic benzene poisoning in 217 workers. Br J Ind Med 28: 296-302, 1971

Aksoy M, Dincol K, Erdem S, Akgun T, Dincol G. Details of blood changes in 32 patients with pancytopenia associated with long-term exposure to benzene. Br J Ind Med 29: 56-64, 1972

Aksoy M, Erdem S. Followup study on the mortality and the development of leukemia in 44 pancytopenic patients with chronic exposure to benzene. Blood 52: 285-92, 1978

Aksoy M, Erdem S, DinCol G. Leukemia in shoe-workers exposed chronically to benzene. Blood 44: 837-41, 1974a

Aksoy M, Erdem S, Dincol K, Hepyuksel T, Dincol G. Chronic exposure to benzene as a possible contributory etiologic factor in Hodgkin's disease. Blut 28: 293-8, 1974b

Ashby J, de Serres FJ, Draper M, Ishidate M Jr, Margolin BH, Matter BE, Shelby MD ed. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the International Programme on Chemical Safety's Collaborative study on in vitro assays. Amsterdam, Oxford, New York, Elsevier Science Publishers (Progress in Mutation Research, volume 5), 1985

ATSDR. Toxicological profile for benzene. Atlanta, Georgia, Agency for Toxic

- Substances and Disease Registry, 193 pp, 1991
- Au WW, Ramanujam VM, Ward JB, Jr., Legator MS. Chromosome aberrations in lymphocytes of mice after sub-acute low-level inhalation exposure to benzene. *Mutat Res* 260: 219-24, 1991
- Baarson KA, Snyder CA, Albert RE. Repeated exposure of C57Bl mice to inhaled benzene at 10 ppm markedly depressed erythropoietic colony formation. *Toxicol Lett* 20: 337-42, 1984
- Baarson KA, Snyder CA, Green JD, Sellakumar A, Goldstein BD, Albert RE. The hematotoxic effects of inhaled benzene on peripheral blood, bone marrow, and spleen cells are increased by ingested ethanol. *Toxicol Appl Pharmacol* 64: 393-404, 1982
- Bailer AJ, Hoel DG. Metabolite-based internal doses used in a risk assessment of benzene. *Environ Health Perspect* 82: 177-84, 1989
- Bailey JC, Schmidl B. A survey of hydrocarbons emitted in vehicle exhaust gases, over a range of driving speeds and conditions from a representative sample of the 1986-87 UK vehicle fleet. Stevenage, Herts, Warren Spring Laboratory (DTI) (Report No. LR 673), 1989
- Bechtold WE, Sun JD, Birnbaum LS, Yin SN, Li GL, Kasicki S, Lucier G, Henderson RF. S-phenylcysteine formation in hemoglobin as a biological exposure index to benzene. *Arch Toxicol* 66: 303-9, 1992
- Beliles RP, Totman LC. Pharmacokinetically based risk assessment of workplace exposure to benzene. *Regul Toxicol Pharmacol* 9: 186-95, 1989
- Bentley P, Schmassmann H, Sims P, Oesch F. Epoxides derived from various polycyclic hydrocarbons as substrates of homogeneous and microsome-bound epoxide hydratase. A general assay and kinetic properties. *Eur J Biochem* 69: 97-103, 1976
- Blank IH, McAuliffe DJ. Penetration of benzene through human skin. *J Invest Dermatol* 85: 522-6, 1985
- Bois FY, Smith MT, Spear RC. Mechanisms of benzene carcinogenesis: application of a physiological model of benzene pharmacokinetics and metabolism. *Toxicol Lett* 56: 283-98, 1991a
- Bois FY, Woodruff TJ, Spear RC. Comparison of three physiologically based pharmacokinetic models of benzene disposition. *Toxicol Appl Pharmacol* 110: 79-88, 1991b
- Bond AE, Thompson VL, Ortman GC. Self service station vehicle refueling exposure study. In: *Proceedings of the 1986 EPA/APCA Symposium on Measurement of Toxic Air Pollutants*. Pittsburgh, Pennsylvania, Air Pollution Control Association, pp 458-466, 1986
- Bond GG, McLaren EA, Baldwin CL, Cook RR. An update of mortality among chemical workers exposed to benzene. *Br J Ind Med* 43: 685-91, 1986
- Bruckmann P, Kersten W, Funcke W, Balfanz E, König J, Theisen J, Ball M, Pöpke O. The occurrence of chlorinated and other organic trace compounds in urban air. *Chemosphere* 17: 2363-2380, 1988
- Brunnemann KD, Kagan MR, Cox JE, Hoffmann D. Determination of benzene, toluene and 1, 3-butadiene in cigarette smoke by GC-MSD. *Exp Pathol* 37: 108-113, 1989
- Burmester DE. The new pollution. Groundwater contamination. *Environment* 24:33-36, 1982
- Busby WF, Jr., Wang JS, Stevens EK, Padykula RE, Aleksejczyk RA, Berchtold

- GA. Lung tumorigenicity of benzene oxide, benzene dihydrodiols and benzene diolepoxides in the BLU:Ha newborn mouse assay. *Carcinogenesis* 11: 1473-8, 1990
- Carpenter C, Shaffer C, Weil C, Smyth H. Studies on the inhalation of 1,3-butadiene; with comparison of its narcotic effect with benzol, toluol, and styrene and a note on the elimination of styrene by the human. *J Ind Hyg Toxicol* 26: 69-78, 1944
- Chang SS, Peterson RJ. Symposium: The basis of quality in muscle foods. Recent developments in the flavor of meat. *J Food Sci* 42: 298-306, 1977
- Chepiga TA, Yang CS, Snyder R. Benzene metabolism by two purified, reconstituted rat hepatic mixed function oxidase systems. *Adv Exp Med Biol* 283: 261-5, 1991
- Choy WN, MacGregor JT, Shelby MD, Maronpot RR. Induction of micronuclei by benzene in B6C3F1 mice: retrospective analysis of peripheral blood smears from the NTP carcinogenesis bioassay. *Mutat Res* 143: 55-9, 1985
- Ciranni R, Barale R, Marrazzini A, Loprieno N. Benzene and the genotoxicity of its metabolites. I. Transplacental activity in mouse fetuses and in their dams. *Mutat Res* 208: 61-7, 1988
- Colenutt, Thornburn S. Gas-chromatographic analysis of trace hydrocarbon pollutants in water samples. *Int J Environ Stud* 15: 25-32, 1980
- Collins JJ, Conner P, Friedlander BR, Easterday PA, Nair RS, Braun J. A study of the hematologic effects of chronic low-level exposure to benzene. *J Occup Med* 33: 619-26, 1991
- CONCAWE. Review of European oil industry benzene exposure data. The Hague, European Oil Companies Organization for Environmental and Health Protection (Report No.3/86, 1986
- Cornish HH, Ryan RC. Metabolism of benzene in nonfasted, fasted, and aryl-hydroxylase inhibited rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 7: 767-71, 1965
- Cronkite EP. Benzene hematotoxicity and leukemogenesis. *Blood Cells* 12: 129-37, 1986
- Cronkite EP, Bullis J, Inoue T, Drew RT. Benzene inhalation produces leukemia in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 75: 358-61, 1984
- Cronkite EP, Drew RT, Inoue T, Bullis JE. Benzene hematotoxicity and leukemogenesis. *Am J Ind Med* 7: 447-56, 1985
- Cronkite EP, Drew RT, Inoue T, Hirabayashi Y, Bullis JE. Hematotoxicity and carcinogenicity of inhaled benzene. *Environ Health Perspect* 82: 97-108, 1989
- Crump K and Allen B. Quantitative estimates of risk of leukemia from occupational exposure to benzene. Washington, DC, US Department of Labour (OSHA Docket H-059b, Exhibit 152, Annex B), 1984.
- Dannecker W, Schröder B, Stechmann H. Organic and inorganic substances in highway tunnel exhaust air. *Sci Total Environ* 93: 91-95, 1990
- Da Silva C, Fan XT, Castagna M. Benzene-mediated protein kinase C activation. *Environ Health Perspect* 82: 91-5, 1989
- Dean BJ. Genetic toxicology of benzene, toluene, xylenes and phenols. *Mutat Res* 47: 75-97, 1978
- Dean BJ. Recent findings on the genetic toxicology of benzene, toluene, xylenes and phenols. *Mutat Res* 154: 153-81, 1985
- Decoufle P, Blattner WA, Blair A. Mortality among chemical workers exposed to benzene and other agents. *Environ Res* 30: 16-25, 1983

- Deichmann WB, Macdonald WE, Bernal E. The hemopoietic tissue toxicity of benzene vapors. *Toxicol Appl Pharmacol* 5: 201-24, 1963
- Dorfman LM, Taub IA, Buhler RE. Pulse radiolysis studies. I. Transient spectra and reaction-rate constants in irradiated aqueous solutions of benzene. *J Chem Phys* 36, 3051-3061, 1962
- Dowty BJ, Laseter JL, Storer J. The transplacental migration and accumulation in blood of volatile organic constituents. *Pediatr Res* 10: 696-701, 1976
- Drew RT, Fouts JR. The lack of effects of pretreatment with phenobarbital and chlorpromazine on the acute toxicity of benzene in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 27: 183-93, 1974
- Eastmond DA, Smith MT, Irons RD. An interaction of benzene metabolites reproduces the myelotoxicity observed with benzene exposure. *Toxicol Appl Pharmacol* 91: 85-95, 1987
- Environmental Agency, Japan. Chemicals in the environment. Report on environmental survey and wildlife monitoring of chemicals in F.Y. 1986 and 1987. Tokyo, Environment Agency, Department of Environmental Health, Office of Health Studies, 1989
- Erexson GL, Wilmer JL, Steinhagen WH, Kligerman AD. Induction of cytogenetic damage in rodents after short-term inhalation of benzene. *Environ Mutagen* 8: 29-40, 1986
- Ewing BB, Chain ESK, Cook JC, Evans CA, Hopke PK, Perkins EG. Monitoring to detect previously unrecognized pollutants in surface waters. Washington, DC, US Environmental Protection Agency (EPA-560/6/77/015A), 1977
- Fel'dt EG. [Evaluation of the mutagenic hazards of benzene and some of its derivatives.] *Gig i Sanit* 7: 21-23 (in Russian with English summary), 1985
- Fentiman AF, Neher MB, Kinzer GW, Stickel PR, Coutant RW. Environmental monitoring benzene. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances (EPA-560/679/006) (Prepared by Battelle Columbus for US EPA), 1979
- Ferrario JB, Lawler GC, DeLeon IR, Laseter JL. Volatile organic pollutants in biota and sediments of Lake Pontchartrain. *Bull Environ Contam Toxicol* 34: 246-55, 1985
- Fishbein L. An overview of environmental and toxicological aspects of aromatic hydrocarbons. I. Benzene. *Sci Total Environ* 40: 189-218, 1984
- Forni A. Chromosome studies in workers exposed to benzene or toluene or both. *Arch Environ Health* 22: 373-8, 1971
- Forni AM, Cappellini A, Pacifico E, Vigliani EC. Chromosome changes and their evolution in subjects with past exposure to benzene. *Arch Environ Health* 23: 385-91, 1971
- Franz TJ. Percutaneous absorption of benzene. In: *Applied toxicology of hydrocarbons*. Princeton, New Jersey, Princeton Scientific Publishers, Inc., pp 61-70 (Advances in Modern Environmental Toxicology, Volume VI), 1984
- GDCh (Society of German Chemists). [Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance. Benzene.] Weinheim, VCH Verlagsgesellschaft, 82 pp (BUA Report 24) (in German with English summary), 1988
- Ghantous H, Danielsson BR. Placental transfer and distribution of toluene, xylene and benzene, and their metabolites during gestation in mice. *Biol Res Pregnancy*

- Perinatol 7: 98-105, 1986
- Gilmour SK, Kalf GF, Snyder R. Comparison of the metabolism of benzene and its metabolite phenol in rat liver microsomes. *Adv Exp Med Biol* 197: 223-35, 1986
- Glatt H, Padykula R, Berchtold GA, Ludewig G, Platt KL, Klein J, Oesch F. Multiple activation pathways of benzene leading to products with varying genotoxic characteristics. *Environ Health Perspect* 82: 81-9, 1989
- Gofmekler VA. [The embryotropic action of benzene and formaldehyde in experimental administration by inhalation]. *Gig Sanit* 33: 12-6, 1968
- Goldstein BD. Benzene toxicity. *Occup Med* 3: 541-54, 1988
- Goldstein BD, Snyder CA, Laskin S, Bromberg I, Albert RE, Nelson N. Myelogenous leukemia in rodents inhaling benzene. *Toxicol Lett* 13: 169-73, 1982
- Gollmer L, Graf H, Ullrich V. Characterization of the benzene monooxygenase system in rabbit bone marrow. *Biochem Pharmacol* 33: 3597-602, 1984
- Gorsky LD, Coon MJ. Evaluation of the role of free hydroxyl radicals in the cytochrome P-450-catalyzed oxidation of benzene and cyclohexanol. *Drug Metab Dispos* 13: 169-74, 1985
- Gossett RW, Brown DA, Young DR. Prediction of the bioaccumulation of organic compounds in marine organisms using octanol/water partition coefficients. *Mar Pollut Bull* 14: 387-392, 1983
- Green JD, Snyder CA, LoBue J, Goldstein BD, Albert RE. Acute and chronic dose/response effect of benzene inhalation on the peripheral blood, bone marrow, and spleen cells of CD-1 male mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 59: 204-14, 1981
- Hancock DG, Moffitt AE, Jr., Hay EB. Hematological findings among workers exposed to benzene at a coke oven by-product recovery facility. *Arch Environ Health* 39: 414-8, 1984
- Hanke J, Dutkiewicz T, Piotrowski J. [The absorption of benzene through the skin in men.] *Med Pracy* 12: 413-426 (in polish), 1961
- Hattermer-Frey HA, Travis CC, Land ML. Environmental partitioning and human exposure. *Environ Res* 53: 221-232, 1990
- Henderson RF, Sabourin PJ, Bechtold WE, Griffith WC, Medinsky MA, Birnbaum LS, Lucier GW. The effect of dose, dose rate, route of administration, and species on tissue and blood levels of benzene metabolites. *Environ Health Perspect* 82: 9-17, 1989
- Hite M, Pecharo M, Smith I, Thornton S. The effect of benzene in the micronucleus test. *Mutat Res* 77: 149-55, 1980
- Hornung RW, Ward E, Morris JA, Rinsky RA. Hematologic effects of benzene: a thirty-five year longitudinal study of rubber workers. *Toxicol Ind Health* 5: 1153-8, 1989
- HSE. Toxicity review No. 4: Benzene. London, Health and Safety Executive, Her Majesty's Stationery Office, 36 pp, 1982
- Hsieh GC, Parker RD, Sharma RP. Subclinical effects of groundwater contaminants. II. Alteration of regional brain monoamine neurotransmitters by benzene in CD-1 mice. *Arch Environ Contam Toxicol* 17: 799-805, 1988a
- Hsieh GC, Sharma RP, Parker RD. Subclinical effects of groundwater contaminants. I: Alteration of humoral and cellular immunity by benzene in CD-1 mice. *Arch Environ Contam Toxicol* 17: 151-8, 1988b
- Huff JE, Haseman JK, DeMarini DM, Eustis

- S, Maronpot RR, Peters AC, Persing RL, Chrisp CE, Jacobs AC. Multiple-site carcinogenicity of benzene in Fischer 344 rats and B6C3F1 mice. *Environ Health Perspect* 82: 125-63, 1989
- Hurley JF, Cherrie JW, Maclaren W. Exposure to benzene and mortality from leukaemia: results from coke oven and other coal product workers. *Br J Ind Med* 48: 502-3, 1991
- IARC. Benzene. In: Some industrial chemicals and dyestuffs. Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp 93-148 (Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Volume 29), 1982
- IARC. Benzene. In: Genetic and related effects: an updating of selected IARC Monographs from Volumes 1 to 42. Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp 91-95 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Supplement 6), 1987
- IARC. Occupational exposures in petroleum refining; crude oil and major petroleum fuels. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 322 pp (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 45), 1989
- Ikedo M, Otsuji H. Phenobarbital-induced protection against toxicity of toluene and benzene in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 20: 30-43, 1971
- Infante PF. Benzene toxicity: studying a subject to death. *Am J Ind Med* 11: 599-604, 1987
- IPCS. Environmental Health Criteria 150 Benzene, Geneva, World Health Organization, 1993
- Irons RD. Quinones as toxic metabolites of benzene. *J Toxicol Environ Health* 16: 673-8, 1985
- Irons RD, Dent JG, Baker TS, Rickert DE. Benzene is metabolized and covalently bound in bone marrow in situ. *Chem Biol Interact* 30: 241-5, 1980
- Irons RD, Neptun DA, Pfeifer RW. Inhibition of lymphocyte transformation and microtubule assembly by quinone metabolites of benzene: Evidence for a common mechanism. *J Reticuloendothel Soc* 30, 359-372, 1981
- Jerina D, Daly J, Witkop B, Zaltzman-Norenberg P, Udenfriend S. Role of the arene oxide-oxepin system in the metabolism of aromatic substrates. I. In vitro conversion of benzene oxide to a premercapturic acid and a dihydrodiol. *Arch Biochem Biophys* 128: 176-183, 1968
- Jerina DM, Daly JW. Arene oxides: a new aspect of drug metabolism. *Science* 185: 573-82, 1974
- Johansson I, Ingelman-Sundberg M. Benzene metabolism by ethanol-, acetone-, and benzene-inducible cytochrome P-450 (IIE1) in rat and rabbit liver microsomes. *Cancer Res* 48: 5387-90, 1988
- Jonek J, Olkowski Z, Zieleznik B. Histochemical studies on the spinal cord of mice poisoned with benzene. *Acta Histochem* 20: 286-96, 1965
- Jonsson A, Persson KA, Grigoriadis V. Measurements of some low molecular-weight oxygenated, aromatic and chlorinated hydrocarbons in ambient air and in vehicle emissions. *Environ Int* 11: 383-392, 1985
- Jowa L, Witz G, Snyder R, Winkle S, Kalf GF. Synthesis and characterization of deoxyguanosine-benzoquinone adducts. *J Appl Toxicol* 10: 47-54, 1990
- Kalf GF. Recent advances in the metabolism and toxicity of benzene. *Crit Rev Toxicol* 18: 141-59, 1987
- Kalf GF, Schlosser MJ, Renz JF, Pirozzi SJ.

- Prevention of benzene-induced myelotoxicity by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Environ Health Perspect* 82: 57-64, 1989
- Karam LR, Simic MG. Mechanisms of free radical chemistry and biochemistry of benzene. *Environ Health Perspect* 82: 37-41, 1989
- Keller KA, Snyder CA. Mice exposed in utero to low concentrations of benzene exhibit enduring changes in their colony forming hematopoietic cells. *Toxicology* 42: 171-81, 1986
- Kimmel CA, Wilson JG. Skeletal deviations in rats: malformations or variations? *Teratology* 8: 309-15, 1973
- Kimura ET, Ebert DM, Dodge PW. Acute toxicity and limits of solvent residue for sixteen organic solvents. *Toxicol Appl Pharmacol* 19: 699-704, 1971
- Kipen HM, Cody RP, Crump KS, Allen BC, Goldstein BD. Hematologic effects of benzene: a thirty-five year longitudinal study of rubber workers. *Toxicol Ind Health* 4: 411-30, 1988
- Kipen HM, Cody RP, Goldstein BD. Use of longitudinal analysis of peripheral blood counts to validate historical reconstructions of benzene exposure. *Environ Health Perspect* 82: 199-206, 1989
- Kirley TA, Goldstein BD, Maniara WM, Witz G. Metabolism of trans, trans-muconaldehyde, a microsomal hematotoxic metabolite of benzene, by purified yeast aldehyde dehydrogenase and a mouse liver soluble fraction. *Toxicol Appl Pharmacol* 100: 360-7, 1989
- Kissling M, Speck B. Further studies on experimental benzene induced aplastic anemia. *Blut* 25: 97-103, 1972
- Kocsis JJ, Harkaway S, Santoyo MC, Snyder R. Dimethyl sulfoxide: interactions with aromatic hydrocarbons. *Science* 160: 427-8, 1968
- Koop DR, Laethem CL, Schnier GG. Identification of ethanol-inducible P450 isozyme 3a (P450IIE1) as a benzene and phenol hydroxylase. *Toxicol Appl Pharmacol* 98: 278-88, 1989
- Lange A, Smolik R, Zatonski W, Glazman H. Leukocyte agglutinins in workers exposed to benzene, toluene and xylene. *Int Arch Arbeitsmed* 31: 45-50, 1973a
- Lange A, Smolik R, Zatonski W, Szymanska J. Serum immunoglobulin levels in workers exposed to benzene, toluene and xylene. *Int Arch Arbeitsmed* 31: 37-44, 1973b
- Latriano L, Goldstein BD, Witz G. Formation of muconaldehyde, an opening metabolite of benzene, in mouse liver microsomes: an additional pathway for toxic metabolites. *Proc Natl Acad Sci U S A* 83: 8356-60, 1986
- Leong BK. Experimental benzene intoxication. *J Toxicol Environ Health Suppl* 2: 45-61, 1977
- Li GL, Yin SN, Watanabe T, Nakatsuka H, Kasahara M, Abe H, Ikeda M. Benzene-specific increase in leukocyte alkaline phosphatase activity in rats exposed to vapors of various organic solvents. *J Toxicol Environ Health* 19: 581-9, 1986
- Longacre SL, Kocsis JJ, Snyder R. Influence of strain differences in mice on the metabolism and toxicity of benzene. *Toxicol Appl Pharmacol* 60: 398-409, 1981a
- Longacre SL, Kocsis JJ, Witmer CM, Lee EW, Sammett D, Snyder R. Toxicological and biochemical effects of repeated administration of benzene in mice. *J Toxicol Environ Health* 7: 223-37, 1981b
- Low LK, Meeks JR, Norris KJ, Mehlman MA, Mackerer CR. Pharmacokinetics and

- metabolism of benzene in Zymbal gland and other key target tissues after oral administration in rats. *Environ Health Perspect* 82: 215-22, 1989
- Low LK, Reddy MV, Blackburn GR, Mackerer CR. Benzene mechanistic research. Final report of collaborative study by Mobil, Amoco SAsland, Standard Oil and Sun Company. Princeton, New Jersey, Mobil Oil Corporation, 76 pp, 1991
- Lunte SM, Kissinger PT. Detection and identification of sulfhydryl conjugates of rho-benzoquinone in microsomal incubations of benzene and phenol. *Chem Biol Interact* 47: 195-212, 1983
- Lutz WK. In vivo covalent binding of organic chemicals to DNA as a quantitative indicator in the process of chemical carcinogenesis. *Mutat Res* 65: 289-356, 1979
- Lutz WK, Schlatter C. Mechanism of the carcinogenic action of benzene: irreversible binding to rat liver DNA. *Chem Biol Interact* 18: 241-5, 1977
- Maibach HI, Anjo DM. Percutaneous penetration of benzene and benzene contained in solvents used in the rubber industry. *Arch Environ Health* 36: 256-60, 1981
- Maltoni C, Ciliberti A, Cotti G, Conti B, Belpoggi F. Benzene, an experimental multipotential carcinogen: results of the long-term bioassays performed at the Bologna Institute of Oncology. *Environ Health Perspect* 82: 109-24, 1989
- Maltoni C, Conti B, Cotti G. Benzene: a multipotential carcinogen. Results of long-term bioassays performed at the Bologna Institute of Oncology. *Am J Ind Med* 4: 589-630, 1983
- Maltoni C, Conti B, Cotti G, Belpoggi F. Experimental studies on benzene carcinogenicity at the Bologna Institute of Oncology: current results and ongoing research. *Am J Ind Med* 7: 415-46, 1985
- Maltoni C, Cotti G, Valgimigli L, Mandrioli A. Hepatocarcinomas in Sprague-Dawley rats, following exposure to benzene by inhalation. First experimental demonstration. *Med Lav* 73: 446-50, 1982
- McDonald TJ, Kennicutt MC II, Brooks JM. Volatile organic compounds at a coastal Gulf of Mexico site. *Chemosphere* 17: 123-136, 1988
- Medinsky MA, Sabourin PJ, Henderson RF, Lucier G, Birnbaum LS. Differences in the pathways for metabolism of benzene in rats and mice simulated by a physiological model. *Environ Health Perspect* 82: 43-9, 1989a
- Medinsky MA, Sabourin PJ, Lucier G, Birnbaum LS, Henderson RF. A physiological model for simulation of benzene metabolism by rats and mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 99: 193-206, 1989b
- Medinsky MA, Sabourin PJ, Lucier G, Birnbaum LS, Henderson RF. A toxiketic model for simulation of benzene metabolism. *Exp Pathol* 37: 150-4, 1989c
- Merian E, Zander M. Volatile aromatics. In: Hutzinger O ed. *The handbook of environmental chemistry*, vol 3, Part B: Anthropogenic compounds. Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag, pp 117-161, 1982
- Moszczynski P. Organic solvents and T lymphocytes. *Lancet* 1: 438, 1981
- Murray FJ, John JA, Rampy LW, Kuna RA, Schwetz BA. Embryotoxicity of inhaled benzene in mice and rabbits. *Am Ind Hyg Assoc J* 40: 993-8, 1979
- Nahum LH, Hoff HE. The mechanism of

- sudden death in experimental benzol poisoning. *J Pharmacol Exp Ther* 50: 336, 1934
- Nakajima T, Elovaara E, Park SS, Gelboin HV, Hietanen E, Vainio H. Monoclonal antibody-directed characterization of benzene, ethoxyresorufin and pentoxyresorufin metabolism in rat liver microsomes. *Biochem Pharmacol* 40: 1255-61, 1990
- Nakajima T, Okuyama S, Yonekura I, Sato A. Effects of ethanol and phenobarbital administration on the metabolism and toxicity of benzene. *Chem Biol Interact* 55: 23-38, 1985
- Nomiyama K, Nomiyama H. Respiratory elimination of organic solvents in man. Benzene, toluene, n-hexane, trichloroethylene, acetone, ethyl acetate and ethyl alcohol. *Int Arch Arbeitsmed* 32: 85-91, 1974a
- Nomiyama K, Nomiyama H. Respiratory retention, uptake and excretion of organic solvents in man. *Int Arch Arbeitsmed* 32: 75-83, 1974b
- Nordlinder R, Ramnas O. Exposure to benzene at different work places in Sweden. *Ann Occup Hyg* 31: 345-55, 1987
- Norpoth K, Stucker W, Krewet E, Muller G. Biomonitoring of benzene exposure by trace analyses of phenylguanine. *Int Arch Occup Environ Health* 60: 163-8, 1988
- NTP. Toxicology and carcinogenesis studies of benzene (CAS No. 71-43-2) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). Research Triangle Park, North Carolina, US department of Health and Human Services, National Toxicology Program (NTP TR 289; NIH Publication 86-2545, 1986.
- Otson R. Purgeable organics in Great Lakes raw and treated water. *Int J Environ Anal Chem* 31: 41-53, 1987
- Otson R, Williams DT, Bothwell PD. Volatile organic compounds in water at thirty Canadian potable water treatment facilities. *J Assoc Off Anal Chem* 54: 1370-1374, 1982
- Ott MG, Townsend JC, Fishbeck WA, Langner RA. Mortality among individuals occupationally exposed to benzene. *Arch Environ Health* 33: 3-10, 1978
- Paci E, Buiatti E, Seniori Costantini AS, Miligi L, Pucci N, Scarpelli A, Petrioli G, Simonato L, Winkelmann R, Kaldor JM. Aplastic anemia, leukemia and other cancer mortality in a cohort of shoe workers exposed to benzene. *Scand J Work Environ Health* 15: 313-8, 1989
- Parke DV, Williams RT. Studies in detoxication. 49. The metabolism of benzene containing [14C]benzene. *Biochem J* 54: 231-238, 1953
- Paustenbach DJ, Price PS, Ollison W, Blank C, Jernigan JD, Bass RD, Peterson HD. Reevaluation of benzene exposure for the Pliofilm (rubberworker) cohort (1936-1976). *J Toxicol Environ Health* 36: 177-231, 1992
- Paxman D, Rappaport SM. Analysis of OSHA's short-term-exposure limit for benzene. *Regul Toxicol Pharmacol* 11: 275-87, 1990
- Pellizzari ED. Analysis for organic vapor emissions near industrial and chemical waste disposal sites. *Environ Sci Technol* 16: 781-785, 1982
- Philip P, Jensen MK. Benzene induced chromosome abnormalities in rat bone marrow cells. *Acta Pathol Microbiol Scand [A]* 78: 489-90, 1970
- Pollini G, Biscaldi GP, Robustelli della Cuna G. [Chromosome changes of the lymphocytes discovered after five years in subjects with benzolic hemopathy]. *Med*

- Lav 60: 743-58, 1969
- Pongracz K, Bodell WJ. Detection of 3'-hydroxy-1,N6-benzetheno-2'-deoxyadenosine 3'-phosphate by 32P postlabeling of DNA reacted with p-benzoquinone. *Chem Res Toxicol* 4: 199-202, 1991
- Post GB, Snyder R. Effects of enzyme induction on microsomal benzene metabolism. *J Toxicol Environ Health* 11: 811-25, 1983
- Post GB, Snyder R, Kalf GF. Inhibition of RNA synthesis and interleukin-2 production in lymphocytes in vitro by benzene and its metabolites, hydroquinone and p-benzoquinone. *Toxicol Lett* 29: 161-7, 1985
- Reddy MV, Bleicher WT, Blackburn GR, Mackerer CR. DNA adduction by phenol, hydroquinone, or benzoquinone in vitro but not in vivo: nuclease P1-enhanced 32P-postlabeling of adducts as labeled nucleoside biphosphates, dinucleotides and nucleoside monophosphates. *Carcinogenesis* 11: 1349-57, 1990
- Rickert DE, Baker TS, Bus JS, Barrow CS, Irons RD. Benzene disposition in the rat after exposure by inhalation. *Toxicol Appl Pharmacol* 49: 417-23, 1979
- Rinsky RA, Smith AB, Hornung R, Filloon TG, Young RJ, Okun AH, Landrigan PJ. Benzene and leukemia. An epidemiologic risk assessment. *N Engl J Med* 316: 1044-50, 1987
- RIVM. Integrated criteria document on benzene. Bilthoven, The Netherlands, National Institute for Public Health and Environmental Protection, 138 pp (Report No. 758476003), 1988
- Roghani M, Da Silva C, Guvelli D, Castagna M. Benzene and toluene activate protein kinase C. *Carcinogenesis* 8: 1105-7, 1987
- Rosenthal GJ, Snyder CA. Modulation of the immune response to *Listeria monocytogenes* by benzene inhalation. *Toxicol Appl Pharmacol* 80: 502-10, 1985
- Rozen MG, Snyder CA. Protracted exposure of C57BL/6 mice to 300 ppm benzene depresses B- and T-lymphocyte numbers and mitogen responses. Evidence for thymic and bone marrow proliferation in response to the exposures. *Toxicology* 37: 13-26, 1985
- Rozen MG, Snyder CA, Albert RE. Depressions in B- and T-lymphocyte mitogen-induced blastogenesis in mice exposed to low concentrations of benzene. *Toxicol Lett* 20: 343-9, 1984
- Rushton L, Alderson MR. A case-control study to investigate the association between exposure to benzene and deaths from leukaemia in oil refinery workers. *Br J Cancer* 43: 77-84, 1981
- Sabourin PJ, Chen BT, Lucier G, Birnbaum LS, Fisher E, Henderson RF. Effect of dose on the absorption and excretion of [14C]benzene administered orally or by inhalation in rats and mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 87: 325-36, 1987
- Sabourin PJ, Sun JD, MacGregor JT, Wehr CM, Birnbaum LS, Lucier G, Henderson RF. Effect of repeated benzene inhalation exposures on benzene metabolism, binding to hemoglobin, and induction of micronuclei. *Toxicol Appl Pharmacol* 103: 452-62, 1990
- Sandmeyer EE. Aromatic hydrocarbons. In: Clayton GD, Clayton FE ed. *Patty's Industrial hygiene and toxicology*, 3rd revised ed. New York, Interscience Publishers, vol 2, pp 3253-3283, 1981
- Sasiadek M, Jagielski J, Smolik R. Localization of breakpoints in the karyotype of workers professionally exposed to benzene. *Mutat Res* 224: 235-40, 1989

- Sauer TC Jr. Volatile organic compounds in open ocean and coastal surface waters. *Org Geochem* 3: 91-101, 1981
- Sawahata T, Neal RA. Biotransformation of phenol to hydroquinone and catechol by rat liver microsomes. *Mol Pharmacol* 23: 453-60, 1983
- Shah JJ, Singh HB. Distribution of volatile organic chemicals in outdoor and indoor air. A national VOCs data base. *Environ Sci Technol* 22: 1381-1388, 1988
- Simic MG, Bergtold DS, Karam LR. Generation of oxy radicals in biosystems. *Mutat Res* 214: 3-12, 1989
- Singh HB, Salas L, Stiles RE. Distribution of selected gaseous organic mutagens and suspected carcinogens in ambient air. *Environ Sci Technol* 16: 872, 1982
- Siou G, Conan L, el Haitem M. Evaluation of the clastogenic action of benzene by oral administration with 2 cytogenetic techniques in mouse and Chinese hamster. *Mutat Res* 90: 273-8, 1981
- Skowronski GA, Turkall RM, Abdel-Rahman MS. Soil adsorption alters bioavailability of benzene in dermally exposed male rats. *Am Ind Hyg Assoc J* 49: 506-11, 1988
- Smart RC, Zannoni VG. Effect of ascorbate on covalent binding of benzene and phenol metabolites to isolated tissue preparations. *Toxicol Appl Pharmacol* 77: 334-43, 1985
- Snyder CA. Benzene in Ethel Browning's toxicity and metabolism of industrial solvents. Volume 1: Hydrocarbons, 2nd ed. Amsterdam, Oxford, New York, Elsevier Science Publishers, pp 3-37, 1987
- Snyder CA, Goldstein BD, Sellakumar AR, Albert RE. Evidence for hematotoxicity and tumorigenesis in rats exposed to 100 ppm benzene. *Am J Ind Med* 5: 429-34, 1984
- Snyder CA, Goldstein BD, Sellakumar AR, Bromberg I, Laskin S, Albert RE. The inhalation toxicology of benzene: incidence of hematopoietic neoplasms and hematotoxicity in ARK/J and C57BL/6J mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 54: 323-31, 1980
- Snyder CA, Goldstein BD, Sellakumar A, Wolman S, Bromberg I, Erlichman MN, Laskin S. Hematotoxicity of inhaled benzene to Sprague Dawley rats and AKR mice at 300 ppm. *J Toxicol Environ Health* 4: 605-618, 1987
- Snyder CA, Sellakumar AR, James DJ, Albert RE. The carcinogenicity of discontinuous inhaled benzene exposures in CD-1 and C57Bl/6 mice. *Arch Toxicol* 62: 331-5, 1988
- Snyder R, Dimitriadis E, Guy R, Hu P, Cooper K, Bauer H, Witz G, Goldstein BD. Studies on the mechanism of benzene toxicity. *Environ Health Perspect* 82: 31-5, 1989
- Snyder R, Jowa L, Witz G, Kalf G, Rushmore T. Formation of reactive metabolites from benzene. *Arch Toxicol* 60: 61-4, 1987
- Snyder R, Lee EW, Kocsis JJ. Binding of labeled benzene metabolites to mouse liver and bone marrow. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 20: 191-4, 1978
- Staples CA, Werner AF, Hoogheem TJ. Assessment of priority pollutant concentrations in the United States using STORET database. *Environ Toxicol Chem* 4: 131-142, 1985
- Stommel P, Muller G, Stucker W, Verkoyen C, Schobel S, Norpoth K. Determination of S-phenylmercapturic acid in the urine--an improvement in the biological monitoring of benzene exposure. *Carcinogenesis* 10: 279-82, 1989
- Stoner RD, Drew RT, Bernstein DM. Benzene inhalation effect upon tetanus antitoxin responses and leukemogenesis in

- mice. In: Mahlum DD, Gray RH, Felix WD ed. Coal conversion and the environment. Oak Ridge, Tennessee, US Department of Energy, Technical Information Center, pp 445-461
- Sun JD, Medinsky MA, Birnbaum LS, Lucier G, Henderson RF. Benzene hemoglobin adducts in mice and rats: characterization of formation and physiological modeling. *Fundam Appl Toxicol* 15: 468-75, 1990
- Susten AS, Dames BL, Burg JR, Niemeier RW. Percutaneous penetration of benzene in hairless mice: an estimate of dermal absorption during tire-building operations. *Am J Ind Med* 7: 323-35, 1985
- Tice RR, Costa DL, Drew RT. Cytogenetic effects of inhaled benzene in murine bone marrow: induction of sister chromatid exchanges, chromosomal aberrations, and cellular proliferation inhibition in DBA/2 mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 77: 2148-52, 1980
- Tice RR, Vogt T, Costa D. Cytogenetic effects of inhaled benzene in murine bone marrow. In: Genotoxic effects of airborne agents. New York, London, Plenum Press, pp 257-275, 1982
- Tice RR, Luke CA, Drew RT. Effect of exposure route, regimen, and duration on benzene-induced genotoxic and cytotoxic bone marrow damage in mice. *Environ Health Perspect* 82: 65-74, 1989
- Tough IM, Brown WM. Chromosome Aberrations and Exposure to Ambient Benzene. *Lancet* 10: 684, 1965
- Travis CC, Quillen JL, Arms AD. Pharmacokinetics of benzene. *Toxicol Appl Pharmacol* 102: 400-20, 1990
- Tsai SP, Wen CP, Weiss NS, Wong O, McClellan WA, Gibson RL. Retrospective mortality and medical surveillance studies of workers in benzene areas of refineries. *J Occup Med* 25: 685-92, 1983
- Tunek A, Platt KL, Bentley P, Oesch F. Microsomal metabolism of benzene to species irreversibly binding to microsomal protein and effects of modifications of this metabolism. *Mol Pharmacol* 14: 920-9, 1978
- UBA. Air quality criteria for benzene. Berlin, Federal Office for the Environment (Report 6/82), 1982
- Ungvary G, Tatrai E. On the embryotoxic effects of benzene and its alkyl derivatives in mice, rats and rabbits. *Arch Toxicol Suppl* 8: 425-30, 1985
- Uyeki EM, Ashkar AE, Shoeman DW, Bisel TU. Acute toxicity of benzene inhalation to hemopoietic precursor cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 40: 49-57, 1977
- Venitt S. Summary report on the performance of the bacterial mutation assays. In: Ashby J, de Serres FJ, Draper M, Ishidate M Jr, Margolin BH, Matter BE, Shelby MD ed. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the International Programme on Chemical Safety's collaborative study on in vitro assays. Amsterdam, Oxford, New York, Elsevier Science Publishers, pp 11-23 (Progress in Mutation Research, Volume 5), 1985
- Vogel K, Bentley P, Platt KL, Oesch F. Rat liver cytoplasmic dihydrodiol dehydrogenase. Purification to apparent homogeneity and properties. *J Biol Chem* 255: 9621-5, 1980
- Wallace LA, Pellizzari E, Hartwell TD. Personal air exposures and breath concentrations of benzene and breath levels of toxic air pollutants measured for 355 persons in New Jersey. *Atmos Environ* 19: 1651-1661, 1985
- Wallace LA, Pellizzari ED. Personal air exposures and breath concentrations of

- benzene and other volatile hydrocarbons for smokers and nonsmokers. *Toxicol Lett* 35: 113-116, 1986
- Wallace LA. The exposure of the general population to benzene. *Cell Biol Toxicol* 5: 297-314, 1989a
- Wallace LA. Major sources of benzene exposure. *Environ Health Perspect* 82: 165-9, 1989b
- Wallace LA, Pellizzari E, Leader B, Zelon H, Sheldon L. Emissions of volatile organic compounds from building materials and consumer products. *Atmos Environ* 21: 385-393, 1987
- Wallin H, Melin P, Schelin C, Jergil B. Evidence that covalent binding of metabolically activated phenol to microsomal proteins is caused by oxidised products of hydroquinone and catechol. *Chem Biol Interact* 55: 335-46, 1985
- Ward CO, Kuna RA, Snyder NK, Alsaker RD, Coate WB, Craig PH. Subchronic inhalation toxicity of benzene in rats and mice. *Am J Ind Med* 7: 457-73, 1985
- Weaver NK, Gibson RL, Smith CW. Occupational exposure to benzene in the petroleum and petrochemical industries. *Adv Mod Environ Toxicol* 4: 63-75, 1983
- Winek CL, Collom WD. Benzene and toluene fatalities. *J Occup Med* 13: 259-61, 1971
- Winek CL, Collom WD, Wecht CH. Fatal benzene exposure by glue-sniffing. *Lancet* 1: 683, 1967
- Withey RJ, Hall JW. The joint toxic action of perchloroethylene with benzene or toluene in rats. *Toxicology* 4: 5-15, 1975
- Witz G, Gad SC, Tice RR, Oshiro Y, Piper CE, Goldstein BD. Genetic toxicity of the benzene metabolite trans, trans-muconaldehyde in mammalian and bacterial cells. *Mutat Res* 240: 295-306, 1990a
- Witz G, Maniara W, Mylavarapu V, Goldstein BD. Comparative metabolism of benzene and trans,trans-muconaldehyde to trans,trans-muconic acid in DBA/2N and C57BL/6 mice. *Biochem Pharmacol* 40: 1275-80, 1990b
- Wolf MA, Rowe VK, McCollister DD, Hollingsworth RL, Oyen F. Toxicological studies of certain alkylated benzenes and benzene. *Arch Ind Health* 14: 387-398, 1956
- Wong O. An industry wide mortality study of chemical workers occupationally exposed to benzene. II. Dose response analyses. *Br J Ind Med* 44: 382-95, 1987
- Yardley-Jones A, Anderson D, Jenkinson PC, Lovell DP, Blowers SD, Davies MJ. Genotoxic effects in peripheral blood and urine of workers exposed to low level benzene. *Br J Ind Med* 45: 694-700, 1988
- Yardley-Jones A, Anderson D, Lovell DP, Jenkinson PC. Analysis of chromosomal aberrations in workers exposed to low level benzene. *Br J Ind Med* 47: 48-51, 1990
- Yin SN, Li GL, Tain FD, Fu ZI, Jin C, Chen YJ, Luo SJ, Ye PZ, Zhang JZ, Wang GC, et al. Leukaemia in benzene workers: a retrospective cohort study. *Br J Ind Med* 44: 124-8, 1987
- Yin SN, Li GL, Tain FD, Fu ZI, Jin C, Chen YJ, Luo SJ, Ye PZ, Zhang JZ, Wang GC, et al. A retrospective cohort study of leukemia and other cancers in benzene workers. *Environ Health Perspect* 82: 207-13, 1989
- *1) Lan Q, Zhang L, Li G, Vermeulen R, et al. 2004. Hematotoxicity in workers exposed to low levels of benzene. *Science* 306(5702):1774-1776.
<https://doi.org/10.1126/science.1102443>.
- *2) Chiavarini M, Rosignoli P, Sorbara B, Giacchetta I, Fabiani R. Benzene Exposure

- and Lung Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis of Human Studies. *Int J Environ Res Public Health*. 2024 Feb 9;21(2):205. doi: 10.3390/ijerph21020205. PMID: 38397694; PMCID: PMC10887806.
- *3) Ge C, Spoerri A, Egger M, Rothman N, Lan Q, Huss A, Vermeulen R; Swiss National Cohort. Occupational exposure to benzene and mortality risk of lymphohaematopoietic cancers in the Swiss National Cohort. *Scand J Work Environ Health*. 2024 Jul 1;50(5):351-358. doi: 10.5271/sjweh.4164. Epub 2024 May 10. PMID: 38727681; PMCID: PMC11240477.
- *4) DeMoulin D, Cai H, Vermeulen R, Zheng W, Lipworth L, Shu XO. Occupational Benzene Exposure and Cancer Risk among Chinese Men: A Report from the Shanghai Men's Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2024 Nov 1;33(11):1465-1474. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-24-0325. PMID: 39145717; PMCID: PMC11530315.
- *5) Babigumira R, Veierød MB, Larsen IK, Berge LAM, Shala NK, Marjerrison N, Samuelsen SO, Bråtveit M, Kirkeleit J, Nordby KC, Hosgood HD, Demers PA, Vermeulen R, Kromhout H, Engel LS, Nilsen TIL, Silverman DT, Friesen MC, Rothman N, Lan Q, Grimsrud TK, Stenehjem JS. Benzene exposure and risk of colorectal cancer by anatomical subsite in the Norwegian offshore petroleum workers cohort. *Environ Res*. 2025 Jul 1;276:121407. doi: 10.1016/j.envres.2025.121407. Epub 2025 Mar 19. PMID: 40118315.

令和6年度 労災疾病臨床研究補助金事業
遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングの方法に関する調査研究
(220101)

1. 個別化学物質の遅発性健康障害の予防に資する健康
モニタリングに関する文献調査

33) マゼンタ

分担研究者

山本 健也 労働安全衛生総合研究所
化学物質情報管理研究センター

研究要旨

本研究では先行調査結果を踏まえて、マゼンタに関する新たな知見の整理を行った。今回の文献調査において、ヒトの知見を補完したが、新たな標的健康影響及びそのばく露濃度に係る知見は得られていない。動物試験についてはゼブラフィッシュを用いた有害性知見の報告があり、今後ヒトへの外挿の可能性等について検討が必要である。

本物質で想定されている遅発性疾病はヒトの知見および動物試験に基づく膀胱がんであるが、ヒトでの膀胱がんの知見は混合ばく露によるものであり、単独での健康影響の知見はない。2 用量の経口投与試験では腫瘍の用量依存的な増加が見られているが、2000ppm という高濃度ばく露群での発症が多くみられている。早期健康影響指標については、本物質では眼刺激性で GHS 区分 2 の範囲である。

以上のことより、本物質単独での有害性情報が得られるまでは、混合ばく露の知見を基にした膀胱がんのスクリーニング検査を一次健康診断で実施することが当面望ましいが、今後その実施の継続については再検討が必要であり、更なる知見の集積が必要である。

A:研究目的

マゼンタは顕微鏡用生体染色、苗鑑別(遠度培地)、シッフ反応、また染料または染料中間体として使用されている。本研究では以下 B- (1) の先行調査結果を踏まえて、マゼンタに関する新たな知見の整理を行った。

B:研究方法

(1)2002 年以前の文献情報については、「中央労働災害防止協会 労働衛生調査分析センター 特殊健康診断に係る調査研究事業 個別物質の検討報告書(平成 16 年度報告書) . 別冊. 4-20 マゼンタ, 平成 17 年 3 月.」を引用の上、その後の知見について加筆した。

(2) 文献情報については、2002 年以降の

リスク評価書等の収集を行った。IARC-monograph99 (2010) および 100F(2012)

(3) PubMed を用いての系統的文献検索として、検索式「(569-61-9 [rn] OR 632-99-5 [rn] OR 26261-57-4 [rn] OR 3248-91-7[rn]) AND (epidemiology OR toxicology OR carcinogen) NOT (measurement method OR determination method OR synthesis OR GC OR GC-MS OR food)」を用い、先行調査が実施された 2012 年以降に発表されたものに絞り込み、特に健診項目への採用が望まれる健康影響(新たな有害性や新たなスクリーニングなど)やヒトの研究でばく露の情報等が含まれているものに関する文献の有無および内容について検討した。

C. 研究結果

1. 対象物質名称

名称: マゼンタ

別名: ロザニン、フクシン、ローズアニン

化学式: $\text{H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{NH}_2 \cdot 2\text{HCl}$ 、 $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{Cl}$

分子量: 337.9

CAS 番号: 569-61-9/632-99-5/26261-57-4/3248-91-7

2. 物理化学的性質

性状 金属光沢のある緑色の結晶性粉末

沸点(°C)

融点(°C)

比重(水=1)

密度(g/cm³)

水への溶解度(g/100mℓ) (温度条件°C)

蒸気圧(kPa) (°C)

相対蒸気密度(空気=1)

20°Cでの蒸気/空気混合気体の相対密度(空気=1)

引火点(°C C.C.)

発火温度(°C)

爆発限界(vol%空气中)

LogPow(オクター/水分配係数)

3. GHS 政府分類(CASRN: 569-61-9)

急性毒性(経口) 区分に該当しない

急性毒性(経皮) 分類できない

急性毒性(吸入:ガス)

区分に該当しない
(分類対象外)

急性毒性(吸入:蒸気)

区分に該当しない
(分類対象外)

急性毒性(吸入:粉塵、ミスト)

分類できない

皮膚腐食性/刺激性 分類できない

眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性

区分 2

呼吸器感作性 分類できない

皮膚感作性 分類できない

生殖細胞変異原性 分類できない

発がん性 区分 2

生殖毒性 分類できない

特定標的臓器毒性(単回暴露)

分類できない

特定標的臓器毒性(反復暴露)

分類できない

誤えん有害性

分類できない

4. 用途

生体染色検出

5 生態影響・代謝

ア) 生態影響

5 生体作用、影響

ア) 生態影響

(1) ヒトの急性毒性

データがない。

(2) ヒトの慢性毒性

データがない。

(3) ヒトの遺伝子毒性

データがない

(4) ヒト発癌性 (ヒトの発癌性事例)

マゼンタの製造工場での 2 つの小さなコホート研究がイタリア (Rubino 等 (1982)) と英国 (Case と Pearson(1954)) にある。ともに著明な膀胱癌の発生が確認された。Rehn(1895)はドイツのフランクフルトにある染色工場のマゼンタ製造に従事する労働者 45 人のなかに 3 例の膀胱癌を報告している。症例は 15-29 年間その製造に従事していた。その工程ではアニリン、トルイジン、ニトロベンゼンに曝露されることも含んでいることが付せられた。

Case と Pearson(1954)は 1910 年から 1952 年に少なくとも 6 ヶ月以上英国化学工業のマゼンタ製造に従事した労働者を調査した。マゼンタのみの製造に従事していた 85 名中 5 名に膀胱癌の発生をみとめており、マゼンタとオーラミンの製造に従事していた 9 名中 1 名にも膀胱癌の発生が認められた。曝露期間は 1-19 年間で、最初の曝露から発病までの期間は 5-28 年と報告している。また、マゼンタに曝露され膀胱癌で死亡した者の数は期待値 0.13 より高く 3 名であった。

Rubino 等 (1982) はイタリアのトリノでマゼンタ III とサフラミン T の製造に 1922 年から 1970 年に少なくとも 1 ヶ月以上従事した労働者 53 名を 906 名のコホート研究として調査し、1946 年から 1976 年に膀胱癌で死亡した者は期待値 0.08 に対して高い 5 名であった。また、これらの労働者は 12-40 年間マゼンタ III とサフラミン T に曝露されていた。また、この製造工程ではオルトトルイジン、オルトアミノアゾトルエン、2,5

ジアミノトルエン、4,4'メチレンビス(2 メチルアニリン)とオルトニトロトルエンに曝露されることを付している。また、これらの調査の追跡で、1981 年と 1989 年の調査では 1976 年以降の膀胱癌での死亡は認められていない。

Vineis と Magnani (1985) はイタリアのトリノで 1978 年から 1983 年の 512 名の膀胱癌患者と 596 名の対照患者で、41 症例が 60 歳までにマゼンタを含む特定の薬剤に曝露されており、その相対危険度は 1.8 であった。また 2 症例が 60 歳までにマゼンタに曝露されていた (相対危険度 3.0)。

IARC (2010) において、ヒトの疫学に係る新たな情報の追加は無く、マゼンタ製造に従事している男性の間で、英国およびウェールズの男性人口の死亡率と比較して、膀胱腫瘍が 23 倍の過剰で観察された*1) との報告があるが、1- or 2-naphthylamine やベンジジンなど他の膀胱がん起因物質の混合ばく露の影響を排除できておらず、「マゼンタ製造作業」を発がん性グループ 1、マゼンタを同グループ 2B としている。

(5) 動物の急性毒性

マウスを用いた LD50 は経口投与で 5g/kg である。

(6) 動物の慢性毒性

CI Basic Red 9 はサイロキシンのレベルを低下させ甲状腺の腫大をラットおよびマウスに誘発した。

ベーシックバイオレット 14、ダイレクトレッド 28、およびアシッドレッド 26 の毒性をゼブラフィッシュモデルで評価した。ベーシックバイオレット 14 とダイレクトレッド 28 は、それぞれ LC50 値が 60.63 $\mu\text{g ml}^{-1}$ と 476.84 $\mu\text{g ml}^{-1}$ の急性毒性を示したのに対し、アシッドレッド 26 の LC50 値は 2500~2800 $\mu\text{g ml}^{-1}$ の範囲であった。ベーシックバイオレット 14、ダイレクトレッド 28、およびアシッドレッド 26 の投与は、卵黄嚢の吸収遅延や浮袋の萎縮を含む共通の発育異常を引き起こし、ベーシックバイオレット 14 を投与したゼブラフィッシュでは肝毒

性が観察され、アシッドレッド 26 を 2500 $\mu\text{g ml}^{-1}$ を超える濃度で投与したゼブラフィッシュでは心血管毒性が確認された。ベーシックバイオレット 14 は用量依存的に GCLC 遺伝子発現の有意な上昇を引き起こしたのに対し、アシッドレッド 26 は高濃度で用量依存的に NKX2.5 の発現上昇と GATA4 の発現低下を引き起こした。これらの結果は、ベーシックバイオレット 14、ダイレクトレッド 28、およびアシッドレッド 26 が発達障害と臓器特異的な毒性を引き起こすことを示唆しており、またベーシックバイオレット 14 の肝毒性には酸化ストレスが関与している可能性があり、アシッドレッド 26 の心血管毒性には GATA4 の発現抑制が関連している可能性が示唆された*2)。

(7) 動物の発癌性

マゼンタおよびマゼンタ I、マゼンタ II、マゼンタ III の発癌性に関する十分な動物実験はなされていない。

雌雄ラット各群 50 匹に 0, 1000 or 2000 ppm の CI Basic Red 9 を 103 週間混餌投与した結果、肝細胞がん、甲状腺濾胞細胞がんおよび腺腫、皮下腺腫、皮膚扁平上皮がんの用量依存的な増加を認めた*3)。

(8) 細菌、培養細胞での試験

CI Basic Red 9 は細菌の DNA 傷害を誘発するが、遺伝子変異のアッセイでは相反する結果が得られている。酵母では分裂の組換えはおこらない。ほ乳類の培養細胞では姉妹染色分体交換、染色体異常は誘発されないが、DNA 傷害と細胞変異は誘発される。遺伝子変異のアッセイは相反する結果が得られている。

(9) 発癌性の全体評価

マゼンタ製造工程における曝露は膀胱発癌性を伴うことが IARC のグループ 1 と評価されている。しかし、ヒトにおけるマゼンタそのものあるいは CI Basic Red 9 の発癌性には十分な証拠はない (グループ 2B)。動物における CI Basic Red 9 は十分な証拠がある。動物にあけるマゼンタの発癌性には十分な証拠はない。

イ) 代謝

データがない。

ウ) 量—影響、量—反応関係

データがない。

エ) 発生事例

5 (4) ヒトの発癌性参照

D. 考察

現行法でのマゼンタの標的健康影響は、「尿路系腫瘍」が労規則別表第一の二第七項で示されており、また特別則で「泌尿器系の障害 (炎症、腫瘍)」が想定されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表 3 に定められている (業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く)。また基発 0329 第 32 号 (令和 5 年 3 月 29 日付) では「泌尿器系障害、泌尿器系腫瘍」と整理されている。

<別表 3>

三 マゼンタによる血尿、頻尿、排尿痛等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査

四 血尿、頻尿、排尿痛等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査

五 尿中の潜血検査

六 医師が必要と認める場合は、尿沈渣さ検鏡の検査又は尿沈渣さのパパニコラ法による細胞診の検査

ア. 新たな標的健康影響の知見の検討

今回の文献調査において、ヒトの知見を補完したが、新たな標的健康影響及びそのばく露濃度に係る知見は得られていない。動物試験についてはゼブラフィッシュを用いた有害性知見の報告があり、今後ヒトへの外挿の可能性等について検討が必要である。

本物質で想定されている遅発性疾患はヒトの知見および動物試験に基づく膀胱がんであるが、ヒトでの膀胱がんの知見は混合ばく露によるものであり、単独での健康影響の知見はない。2 用量の経口投与試験では腫瘍の用量依存的な増加が見られているが、2000ppm という高濃度ば

く露群での発症が多くみられている。

イ. 遅発性疾病・早期健康影響に係る検討

早期健康影響指標については、本物質では眼刺激性で GHS 区分 2 の範囲である。

E. 結論

以上のことより、本物質単独での有害性情報が得られるまでは、混合ばく露の知見を基にした膀胱がんのスクリーニング検査を一次健康診断で実施することが当面望ましいが、今後その実施の継続については再検討が必要であり、更なる知見の集積が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

P. 参考文献

IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. 4,57,1974

IARC Monographs, 57,215,1993

RTECS Last updated: August 2003

Glas AS, Roos D, Deutekom M, Zwinderman AH, Bossuyt PM.and Kurth KH. Tumor markers in the diagnosis of primary bladder cancer. A systematic review. J Urol 2003;169 (6) :1975-82.

オーラミン,マゼンタ取扱業務の健康管理
松下秀鶴 化学物質取扱業務の健康管理
財団法人産業医学振興財団 206, 1993

*1) Case RAM & Pearson JT (1954). Tumours of the urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediates in the British chemical industry. II. Further consideration of the role of aniline and of the manufacture of auramine and magenta (fuchsine) as possible causative agents. Br J Ind Med, 11: 213-216. PMID:13182161

*2) Shen B, Liu HC, Ou WB, Eilers G, Zhou SM, Meng FG, Li CQ, Li YQ. Toxicity induced by Basic Violet 14, Direct Red 28 and Acid Red 26 in zebrafish larvae. J Appl Toxicol. 2015 Dec;35(12):1473-80. doi: 10.1002/jat.3134. Epub 2015 Feb 27. PMID: 25727789.

*3) NTP (1986). NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of C.I. Basic Red 9 Monohydrochloride (Pararosaniline) (CAS No. 569-61-9) In F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Feed Studies). Natl Toxicol Program Tech Rep Ser, 285: 1-228. PMID:12748695

令和 6 年度 労災疾病臨床研究補助金事業
遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングの方法に関する調査研究
(220101)

1. 個別化学物質の遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリング
に関する文献調査

34) メチルイソブチルケトン

分担研究者

上野 晋 産業医科大学産業生態科学研究所
職業性中毒学研究室
山本 健也 労働安全衛生総合研究所
化学物質情報管理研究センター

本研究では先行調査結果を踏まえて、メチルイソブチルケトンに関する新たな知見の整今回の文献調査において得られたヒトの発がんに係る疫学知見は得られていない。動物の長期吸入ばく露試験による発がんの知見からは 3 用量試験の最高ばく露濃度でのラットの副腎過形成・褐色細胞腫やマウスの肝細胞腫瘍が認められている。本物質で想定されている遅発性疾病は、動物試験での副腎腫瘍や肝細胞腫瘍であるが、ヒトの知見は殆ど無い。なお本物質では遺伝毒性は否定的である。早期健康影響指標については、本物質では眼刺激性で GHS 区分 2 の範囲であり、またヒトへの単回ばく露において 50ppm で軽度の刺激症状および軽度の中樞神経症状・神経行動異常を呈している。

以上のことより、軽度ではあるが刺激症状・神経症状による自他覚症状を早期健康影響とした一次健康診断項目を引き続き実施することが望ましい。また、発がんについてはヒトの知見は明確ではなく且つ動物試験での高用量ばく露による結果であることから、現時点では動物試験での結果を健康診断の標的臓器とするのは時期尚早と考えられ、引き続き今後の知見の収集をすることが望ましい。

A:研究目的

メチルイソブチルケトン(2-ペンタノン)は硝酸セルロースおよび合成樹脂、磁気テープ、ラッカー溶剤、石油製品の脱ロウ溶剤、脱油剤、製薬工業、電気メッキ工業、ピレトリン、ペニシリン抽出剤、燃料ウランの回収溶剤として用いられる。本研究では先行調査結果(B-(1))を踏まえてメチルイソブチルケトンに関する新たな知見の整理を行った。

B:研究方法

(1) 2002 年以前の文献情報については、「中央労働災害防止協会 労働衛生調査分析センター 特殊健康診断に係る調査研究事業 個別物質の検討報告書(平成 16 年度報告書)・別冊.1-43 メチルイソブチルケトン, 平成 17 年 3 月。」を引用の上、その後の知見について加筆した。

(2) 2002 年以降の文献情報については、下記の情報を第二次資料とし、第一次資料を選択、入手した。

- ・ ECHA-RAC2019
- ・ IARC vol.101(2013)
- ・ JSOH OEL-B (2007)

(3) National Library of Medicine、PubMed で 検 索 式 「 108-10-1 [rn] AND (epidemiology OR toxicology OR carcinogen) NOT (measurement method OR determination method OR synthesis OR GC OR GC-MS OR food)」を用いて、必要な論文(2002 年以降)を選択した結果 4 件がヒット→2 件抽出した(うち 1 件は NTP)。

C. 研究結果

1. 対象物質名称

名 称：メチルイソブチルケトン

別 名：Methyl isobutyl ketone 2-pentanone-4-Methyl-Isopropylacetone Hexone

化 学 式： $C_6H_{12}O$ / $CH_3COCH_2CH(CH_3)$

分 子 量：100.20

CAS 番号：108 - 10 - 1

2. 物理化学的性質

性状 特徴的な臭気のある無色の液体

沸点(°C) 118.0

融点(°C) -84.7

比重(水=1)

密度(g/cm³)

水への溶解度(g/100mℓ) 1.91
(温度条件 20°C)

蒸気圧(kPa) 2.13 (20°C) 相対蒸気密度
(空気=1) 3.45

20°Cでの蒸気/空気混合気体の相対密度
(空気=1)

引火点(°C C.C.) 18

発火温度(°C) 449

爆発限界(vol%空气中) 1.4~7.6

LogPow(オクタノール/水分分配係数)

3. GHS 政府分類

急性毒性(経口) 区分に該当しない

急性毒性(経皮) 区分に該当しない

急性毒性(吸入:ガス)

区分に該当しない
(分類対象外)

急性毒性(吸入:蒸気)

区分 3

急性毒性(吸入:粉塵、ミスト)

分類できない

皮膚腐食性/刺激性 区分に該当しない

眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性

区分 2B

呼吸器感作性 分類できない

皮膚感作性 分類できない

生殖細胞変異原性 分類できない

発がん性 区分 1B

生殖毒性 分類できない

特定標的臓器毒性(単回暴露)

区分 3 (気道刺激性、
麻酔作用)

特定標的臓器毒性(反復暴露)

区分 1 (中枢神経系)

誤えん有害性 分類できない

4. 用途

硝酸セルロースおよび合成樹脂 磁気テープ
ラッカー溶剤 石油製品の脱ロウ溶剤 脱油
剤 製薬工業、電気メッキ工業、ピレトリン、

ペニシリン抽出剤、燃料ウランの回収溶剤

5 生体影響・代謝

ア) 生体影響

(1) 職業性暴露の事例

作業中 MIBK 328 mg/m³ (80 ppm)、最高濃度 2050 mg/m³ (500 ppm) に暴露されたところ、作業者 19 名のうち半数以上に脱力、食思不振、頭痛、眼の刺激、胃痛、吐き気、嘔吐、咽頭痛が出現した。少数の者には、不眠、傾眠、胸焼け、腹痛、不安定感等もみられた。4 名には軽度の肝腫大、6 名には非特異的な腸炎、3 名に手・前腕に湿疹が認められた。全員とも血液生化学所見には異常なし。5 年後、MIBK 205 mg/m³ (50 ppm) と作業環境の改善あり、数名に消化管や中枢神経症状が残存していたが、その他の症状は消失した (Armeli et al. 1968)。

(2) 眼・鼻・咽喉・気道刺激症状

MIBK 820 mg/m³ (200 ppm) の 15 分間暴露では、12 名の志願者において、眼の刺激症状や不快感が出現し、暴露を認識できるのは 410 mg/m³ (100 ppm) の濃度であった (Silverman et al. 1946)。臭いの閾値は 8 ppm で、15 ppm では明らかな臭いがする (May 1966)。一方、臭いの閾値が MIBK 1.64 mg/m³ であったとの報告もある (Ruth 1986)。男女各 2 名の志願者に MIBK 20 および 40 ppm を 1 日 7 時間、3 日間暴露した結果、眼・鼻・咽喉刺激や頭痛に加え、嗅覚閾値濃度は 9 倍に上昇したことから、低濃度の MIBK 暴露では嗅覚順応による嗅覚脱失が生じる (Gagnon et al. 1994)。また、MIBK 410 mg/m³ (100 ppm) の暴露を受けた作業者は、頭痛、吐き気その他、気道刺激が認められたが、82 mg/m³ (20 ppm) では全く症状は認められなかった (Elkins 1959)。8 名の 18-35 歳の男性志願者への暴露では、鼻および咽喉の刺激は MIBK 10、100、200 mg/m³ (2.4、24.4、48.8 ppm) の 2 時間暴露で出現している (Hjelm et al. 1990)。MIBK を飲み込んだり、吸入した場合には、化学性肺炎が生じる可能性もある (Panson and Winek 1980)。

(3) 神経行動影響

Hjelm ら (1990) は、8 名の 18-35 歳の男性志願者に MIBK 10、100、200 mg/m³ を 2 時間暴露し、濃度依存性に頭痛、吐き気、めまい等の症状を認めたものの、いずれの濃度も単純反応時間あるいは暗算テストに著しい影響を及ぼすことはなかったと報告している。同様に、Iregren ら (1993) は、6 名ずつの男女 19-47 歳の志願者に MIBK 10 および 200 mg/m³ を 2 時間暴露したが、疲労感や気道刺激症状等が出現したが、単純反応時間、暗算テスト、心拍数変動には影響は認められていない。また、Dick ら (1992) は大学生を対象として、MIBK 100 ppm、および MIBK 50 ppm とメチルエチルケトン (MEK) 100 ppm の混合暴露を 4 時間行い、神経行動影響 (choice reaction time、simple reaction time、visual vigilance、dual task、memory scanning)、気分プロフィール、血液・呼気分析、刺激症状を評価した。その結果、MIBK 単独および MEK との混合暴露においても刺激症状は認められたが、明らかな神経行動への影響は認められなかった。従って、MIBK 100 ppm、および MIBK 50 ppm と MEK 100 ppm の混合剤の 4 時間暴露では、中枢神経系への影響はないと考えられる。

(4) 中枢神経障害

Grober と Schaumburg (2000) は、6 年間にわたり職業性に高濃度の MIBK 暴露をうけて発症した認識機能障害の 1 例を報告している。症例は生来健康であった 44 歳の男性で、22 歳より化学工場での作業に従事した。1966 年から 1982 年には、屋外でアセトン 1,000 ppm、n-ブチルアセトン 100 ppm、イソプロピルエーテル 500 ppm、イソプロピルアルコール 400 ppm と MIBK 100 ppm の暴露を受けたが、特に健康障害の出現はなかった。次いで、1982 年から 1987 年には、屋内の換気不良な作業場で MIBK 100 ppm を超える濃度に 1 日 8 時間暴露された。作業中には頭痛が出現したが、週末には消失した。また、作業中、酩酊状態や意識消失が生じ、チャンバー内から外に出ることがあった。1986 年、不安感と不快

感、嗅覚障害、仕事での集中力低下や物忘れ等が出現し、仕事を辞めた。その18ヶ月後の初回診察時、認識能障害の改善はあったと本人は申したが、記憶と集中力の障害が認められた。また、嗅覚障害も改善していたが、化学物質の匂いに敏感になっていた。一般理学所見および神経・心理学的所見に異常は認められなかった。一方、その後10年間にわたり、6回、神経生理学的検査や記憶・集中力テストが行われたが、そのいずれにおいても認識能障害（working memory systemの障害）が認められた。また、脳MRI検査では、軽度のびまん性脳萎縮、および両側前頭葉の脳血流量低下とmean transit timeの低下が認められた。本例と同様な暴露を受けていた同僚1名にも認識能の障害が確認された。これまでにヒトおよび実験動物において、MIBK暴露による神経系の機能障害は明らかではなかったが、本例はMIBKによる中枢神経障害に注意すべきであることを示唆している。

（5）末梢神経障害

MIBKを含むラッカーシンナー吸入後に発症した中毒性の末梢神経障害は、MIBKそのものに起因するとの確証はなく、混在するメチルエチルケトン、アセトン、トルエン等他の有機溶剤の影響も考えられる（Oh and Kim 1976）。

AuBuchonら（1979）は、塗装作業員1名にMIBK暴露による感覚・運動型の多発神経炎が発症したと報告している。16歳の男性が換気不良場所で数回、自動二輪車にアセトン、ジクロロメタン、MIBK、メチルエチルケトン、トルエン、数種類の脂肪族酢酸塩およびブタノールを含有する溶剤を用いて塗装作業を行ったところ、1週間後に手足のしびれと脱力が出現したと報告している。また、軽度の肝機能障害も認められている。筋電図検査では、脱髄所見を呈する両側性の遠位優位の感覚・運動型多発神経炎が認められた。また、腓腹神経生検では、急性の節性脱髄所見を呈したが、ニューロフィラメントの蓄積は認められなかった。多発神経炎の原因として、暴露さ

れた溶剤のうちMIBKが考えられ、その神経毒性がメチルエチルケトン暴露により増強された可能性があると推測している。しかし、Tyrer（1979）は、MIBKによる多発神経炎の可能性に対して、異論を唱えている。即ち、塗装作業環境、MIBKとメチルエチルケトンの暴露濃度、暴露時間、使用した溶剤の組成等が明らかではないことから、AuBuchonら（1979）が報告した症例の多発神経炎の原因物質をMIBKと断定できないと指摘している。

（6）皮膚症状

長期あるいは頻回の接触により、皮膚は乾燥し薄片となって剥げ落ちることがある（EHC 117、1990）。MIBK 2050 mg/m³（500 ppm）に1日20-30分暴露後、手・前腕に湿疹が認められたが、手袋着用およびクリーム塗布にて湿疹を防ぐことが出来ている（Armeli et al. 1968）。

（7）発がん性

Strickland（1993）は、MIBKの発がん性に関する特異的な試験は行われていないが、その構造、代謝、亜慢性毒性影響、遺伝毒性を有しないこと等からMIBKによる発がんの危険性は低いと指摘している。

（8）動物に対する毒性

急性・亜慢性毒性：

ラットの経口LD50は2,080 mg/kg体重、あるいは4,500 mg/kg体重と報告されている。マウスの腹腔内投与の場合、LD50は590 mg/kg体重である。ラットを用いた吸入暴露では、4,000 ppmで全6匹が死亡したが、2,000 ppmでは死亡は認められていない。モルモットに10,000 ppm以上を吸入暴露した場合には、急性の刺激症状が観察された（ACGIH、2001）。イヌ、ラット、サルに対して、100 ppm、200 ppm MIBK、24時間/日、2週間暴露した実験では、100 ppm暴露群のラットの腎重量および腎体重比重量の増加、200 ppm暴露群のラットの肝および腎の重量と体重比重量の増加を認め、また、100 ppm MIBK、24時間/日、90日暴露でもラットの肝および腎の体重比重量の増加を認めた（MacEwen et al. 1971）。

雄性ラットでは、2,000 ppm MIBK を 6 時間／日、2 週間の吸入暴露後に、肝臓重量増加、同様の 500 および 2,000 ppm MIBK 暴露では腎近位尿細管の再生像と硝子滴の形成が認められた。さらに、14 週間暴露でも、1,000 ppm MIBK で雄性ラットおよびマウス、250 ppm MIBK で雄性マウスに肝臓重量増加が認められた。しかし、病理学的変化は、250 および 1,000 ppm MIBK を暴露した雄性ラットの腎近位尿細管内の硝子滴の形成のみであった。この変化とヒトへの健康影響との関係は不明である。以上の結果から、雄性ラットの腎臓への影響以外には、雄性・雌性ラット、マウスともに 1,000 ppm MIBK、14 週間暴露では中毒症状は出現しないと結論できる (Phillips et al. 1987)。

神経毒性：

ラットを MIBK に 1,500 ppm、6 時間／日、5 日／週、5 ヶ月間暴露した実験では、MIBK に混在していた 3% メチル n-ブチルケトンによると考えられる軽度の遠位軸索変化を認めたが、神経学的異常はなかった (Spencer et al. 1975)。ラットに MIBK 601 mg/kg 体重、5 回／週、55 週間暴露した実験では、尾部の運動神経伝導速度の低下は認められなかった (EHC 117, 1990)。また、ネコに MIBK 単独 (150 mg/kg 体重)、および MIBK と MEK の混合 (150 mg/kg 体重、MIBK : MEK = 1 : 9) を 2 回／日、5 回／週、最長 8.5 ヶ月、皮下投与した実験においても末梢神経障害は認められていない (Spencer and Schaumburg 1976)。ビーグル犬の実験でも MIBK の神経毒性は認められていない (Krasavage et al. 1982)。しかし、Abou-Donia ら (1985) は雌鶏を用いた暴露実験で、ノルマルヘキサンの神経毒性が MIBK によって増強され、その機序として 2,5-ヘキサジオンへの代謝亢進を示唆している。また、永野ら (1988) は、MIBK はラットでメチルブチルケトンの神経毒性を増強することを報告している。

ヒヒでは、MIBK 205 mg/m³ (50 ppm) に 7 日間暴露後、神経行動影響 (delayed match-to-

sample discrimination-test) が認められたと報告されているが、この実験では 24 時間／日の MIBK 暴露が行われている (Geller et al. 1979)。
生殖・発生毒性：

妊娠ラットおよびマウスに 3,000 ppm MIBK の吸入暴露を行った実験では、母体や胎児に体重増加抑制、胎児死亡数増加等の症状が認められるが、胚毒性あるいは催奇形性は認められなかった。また、1,000 ppm MIBK 暴露では、ラットおよびマウスにおいて、胚毒性、胎児毒性、催奇形性のいずれも認められなかった (Tyl et al. 1987)。

発がん性

50 匹の雄ラットと 50 匹の雌ラット (F344/N) の群を、4-メチルペンタン-2-オンを 0、450、900、または 1,800 ppm の濃度で、1 日 6 時間、週 5 日、104 週間曝露させた (NTP, 2007)。1800 ppm で雄ラットの生存率が低下し、雄ラットの体重増加は、900 ppm では 97 週目以降、1800 ppm では 89 週目以降に減少した。曝露 2 年目において、けいれんが散発的に観察されました (雄: 0 ppm で 2/50、450 ppm で 3/50、900 ppm で 4/50、1800 ppm で 5/50 ; 雌 : 12/50 (0 ppm)、4/50 (450 ppm)、6/50 (900 ppm)、14/50 (1800 ppm))。ほとんどのけいれんは軽度で、異常な屈曲姿勢と咀嚼運動を特徴とし、約 30 秒で急速に回復した。重度のけいれんはまれで、最大 60 秒持続し、回復に 2 分要した。発生頻度や 1 匹あたりの発作回数は用量依存性はみられなかった。ラットにおける 4-メチルペンタン-2-オンの主要な標的部位は腎臓であり、慢性腎障害の発生率はすべての曝露群で有意に増加したが α 2u-グロブリン誘導物質に特徴的な所見である。良性および悪性腎尿細管腫瘍および過形成の増加は、雄ラットにおける治療関連の発がん効果の可能性を示唆し、900 ppm および 1,800 ppm の雄ラットのうち、研究の比較的早期に死亡した 2 匹において、最小限のヒアルイン滴の蓄積が観察された。ただし、ヒアルイン滴の増加は年齢とともに減少した。1,800 ppm 群の雌ラット 2 匹に腎間質腫瘍が認めら

れ、1,800 ppm 群の雄ラットで単核球性白血病の発生率が有意に増加した。

1,800 ppm 群の雄ラットにおいて、副腎髄質過形成の発生率の有意な増加も認められ、雄ラットにおいて、良性または悪性の褐色細胞腫の曝露関連増加が観察された。1,800 ppm の4-メチルペンタン-2-オンに曝露された雄ラットにおいて、肺胞/気管支癌の発生率がやや増加した (0/50、0/49、0/50、2/50)。本研究の1,800 ppm 群で観察された2例の発がんは、同時期対照群との比較で統計的に有意差はなく、4-メチルペンタン-2-オンとの関連性は認められなかった*1)。

B6C3F1 マウス雄 50 匹と雌 50 匹の群を、4-メチルペンタン-2-オンを 0、450、900、または 1800 ppm の濃度で、1 日 6 時間、週 5 日、105 週間曝露した (NTP、2007)。17 週目以降、1800 ppm の雌のマウスの体重はチャンバー対照群より低かったが臨床所見は観察されなかった。肝臓が毒性の主要な部位であり、雌マウスすべての曝露群で好酸球性病巣の発生率が上昇し、450 および 1800 ppm 群では対照群との差が有意であった。肝細胞腺腫および肝細胞腺腫または肝細胞癌 (合計) の発生率は、すべての曝露群の雄および 900 ppm と 1800 ppm の雌で増加し、1800 ppm 群の発生率はチャンバー対照群よりも有意に高く、雌の肝細胞癌の発生率は 1800 ppm で増加したが、統計的に有意ではなかった。B6C3F1 マウスにおいて肝細胞腺腫は最も頻度の高い自発性肝腫瘍であるが、1800 ppm に曝露されたマウスで検出された腫瘍の数および曝露雄と雌で観察された多発性の増加傾向は、試験物質のマウスにおける発がん効果を示す一定の証拠を提供する。さらに、4-メチルペンタン-2-オンへの曝露は、900 ppm の雄マウス (9/50、5/50、1/50、5/50) における肺胞/気管支腺腫の発生率が有意に低下し、450 ppm と 900 ppm の雄マウス (14/50、5/50、3/50、10/50) で有意に減少した。これらの減少は雄マウスにのみ観察され、4-メチルペンタン-2-オンへの曝露とは無関係な偶発的なものと判断された*1)。

(9) 遺伝毒性

MIBK の遺伝毒性は、Ames テスト、L5178Y/TK+/- mouse lymphoma (ML) アッセイ、BALB/3T3 cell transformation (CT) アッセイ、予定外 DNA 合成試験、小核試験を用いて検討され、その結果、MIBK には遺伝毒性がないことが示唆されている (O'Donoghue et al. 1988)。また、細菌、酵母や培養細胞を用いた遺伝毒性試験でも MIBK による影響は認められていない (Brooks et al. 1988)。

イ) 代謝

a) 影響の発現に関連する代謝に関する知見 (吸収・分布・蓄積・排泄等)

主たる侵入経路は蒸気吸入による経気道であるが、経皮的にも吸収される。モルモットを用いた実験では、経皮暴露の 10~45 分後に $1.1 \mu\text{mol}/\text{min}/\text{cm}^2$ で吸収された (Hjelm et al. 1991)。また、経口投与でも MIBK の投与量依存性に血清および肝、肺内濃度が上昇する (Duguay and Plaa 1995)。体内に侵入した MIBK は、ラットでは 38-54% が 25-35 時間以内に呼気中に排泄される。一部は還元されてアルコールとなり、グルクロン酸抱合を受けて尿中に排泄されると推定されている (後藤ら 1984)。モルモットやマウスに MIBK 450 mg/kg 体重を腹腔内注射して血清中の代謝物を測定した実験では、主な代謝産物である酸化された 4-ヒドロキシ-4-メチル-2-ペンタノン (4-hydroxy-4-methyl-2-pentanone : HMP) と還元された 4-メチル-2-ペンタノール (4-methyl-2-pentanol : 4-MPOL) が検出されたが、MIBK はメチルブチルケトンとは異なり体内で神経毒である 2,5-ヘキサジジオンは生成されない (DiVincenzo et al. 1976; Granvil et al. 1994)。MIBK の血中半減期は 66 分、MIBK と HMP の総クリアランス時間は各々、6 時間と 16 時間であった (DiVincenzo et al. 1976)。

MIBK 非曝露者において、尿中の MIBK 濃度が報告されている (Zlatkis and Liebich 1971)。MIBK、メチルエチルケトン、トルエン、キシレンの暴露を受けた2名の作業員において、組織中 MIBK 濃度は 1.4-5.2 mg/kg 体重であった

が、各人での差は大きかった (Bellanca et al. 1982)。志願者に MIBK 410 mg/m³ の 4 時間暴露を行った 90 分後に血液および呼気試料の MIBK 濃度測定を行ったところ、吸収された MIBK はほぼ完全に排泄されていた (Dick et al. 1990)。Hjelm ら (1990) は、8 名の 18-35 歳の男性志願者に MIBK 10、100、200 mg/m³ を軽い運動負荷のもと、2 時間暴露し、その代謝について検討している。その結果、どの濃度も肺での残留は約 60% とほぼ一定で、総吸収量は濃度依存性に増加した (各濃度で、0.2、1.7、3.2 mmol)。血中 MIBK 濃度は暴露開始後、急速に、直線的に増加し、プラトーには達しなかった。また、血中 MIBK 濃度とその吸収量との間には比例関係が認められ、どの暴露濃度でも血中クリアランスは 1.6 l/h/kg 体重であった。暴露終了後の MIBK 排泄は 2 相性であり、各濃度における半減時間は、速い相 (α 相、暴露 0-30 分) では 11、13、12 分、遅い相 (β 相、60-180 分) では 59、74、81 分であった。暴露終了 30 分および 3 時間後の尿中 MIBK 濃度は、その血中濃度よりも幾分高かったが、総 MIBK 吸収量との間には比例関係が認められた。暴露 3 時間以内に代謝を受けずにそのまま尿中へ排泄された MIBK は 0.04% と低かった。尿中 4-methyl-2-pentanol と 4-hydroxy-4-methyl-2-pentanone 濃度は検出限界 (5 nmol/l) 以下であった。

また、MIBK はビリルビン有無のいずれの場合においても、マンガンによる胆汁分泌促進作用を高める可能性がある (EHC 117, 1990)。

ACGIH TLV-TWA (50 ppm) に繰り返し暴露された人間における MIBK の動態と蓄積を、さまざまな暴露シナリオ (1 日 8 時間、12 時間、24 時間×7 日間) で予測した。モデルの動力学パラメーターは、48.9 ppm の MIBK を 2 時間吸入した単回暴露におけるヒトの血中 MIBK の時間経過データから導出された。モデルは、血中濃度が 1 時間以内に 1.06 μ g/ml まで急上昇し、暴露後 4 時間で > または = 99% の定常状態血中濃度に近づく単回暴露実験データを適切に再現した。MIBK は暴露終了後、血

液から急速に排泄され、暴露後 0.5 時間と 2 時間でそれぞれ 0.53 マイクログラム/ml と 0.13 マイクログラム/ml に達すると予測された。暴露終了後 4 時間以内に、血液濃度は定常状態濃度の 1% 未満になると予想され、これらの結果に基づき、現在の TLV-TWA 濃度 (50 ppm) における反復吸入暴露による作業員における MIBK の蓄積は、起こり得ないと結論付けられる*2)。

b) バイオロジカルモニタリングに関連する知見

Hjelm ら (1990) の研究結果から、暴露終了 30 分および 3 時間後の尿中 MIBK 濃度は、暴露濃度に比例し飽和状態には達しないことから、MIBK 暴露に対する生物学的モニタリングとして、作業終了後の尿中 MIBK 濃度を測定するのが良いと考えられる。

Ogata ら (1995) は、MIBK (16.7 ppm) の他、トルエン (15.2 ppm)、キシレン (13.9 ppm) の混合暴露を受けた作業員の作業終了時に採取した尿中 MIBK 濃度を測定し、MIBK 暴露濃度との間との直線関係、および他の溶剤の影響がないことを報告している。Kawai ら (2003) は、家具製造で塗装作業に従事し、MIBK を含む 8 種類の溶剤 (トルエンが主成分) に暴露された作業員 27 名 (男性 19 名、女性 8 名、平均年齢 43.1 歳) の MIBK 暴露濃度 (平均濃度 0.7 ppm、最高濃度 15.1 ppm) と作業終了時に採取した尿中 MIBK 濃度 (ヘッド・スペース GC にて測定) との関係は有意な相関を示したと報告している。本研究でも、50 ppm 暴露の場合、尿中へ排泄される MIBK は、吸収された量の 0.120% と計算され、ごく一部が尿中へ代謝を受けずに (恐らく単純拡散により) 排泄されることになる。いずれにしても、尿中 MIBK 濃度は個人の代謝能に影響される可能性は低いことから、暴露指標として有用であると考えられる。

ウ) 量影響関係・量反応関係および標的臓器

MIBK は他の溶剤と混合して広く使用されており、ヒトにおける MIBK 単独暴露の影響や量反応関係についての知見は必ずしも十分と

は言えない。これまでに1例の職業性のMIBK暴露による認識能障害、軽度のびまん性脳萎縮、両側前頭葉の脳血流量低下が報告されている。MIBKそのものによる末梢神経毒性は明らかではないが、動物実験ではノルマルヘキサンやメチルブチルケトンの神経毒性増強作用が認められている。MIBKは皮膚浸透性があり、皮膚症状に留意する必要もある。ヒトにおけるMIBKの発がん性については多くの研究はないが、その可能性は低いと考えられる。動物実験の結果から、今後、生殖および発生毒性に留意する必要がある。50 ppm以下の濃度で出現する可能性があるのは、眼・鼻・咽頭・気道粘膜の刺激症状、嗅覚脱失や頭痛である。

MIBKそのものは比較的安全な溶剤であるが、他の溶剤の神経毒性を増強する可能性がある。

エ) 影響の自然史

高濃度のMIBKへの暴露後、急性症状（眼・鼻・咽頭・気道粘膜の刺激症状）および慢性症状（中枢神経障害等）のいずれも起こりうる。

D. 考察

現行法でのメチルイソブチルケトンの標的健康影響は、特別則で「中枢神経障害」「眼刺激性」が想定されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表3に定められている（業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く）。また基発0329第32号（令和5年3月29日付）では「前眼部障害、中枢神経障害、気道障害、発がんのおそれ」と整理されている。

<別表3>

三 メチルイソブチルケトンによる頭重、頭痛、めまい、悪心、嘔おう吐、眼の刺激症状、上気道刺激症状、皮膚又は粘膜の異常等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査

四 頭重、頭痛、めまい、悪心、嘔おう吐、眼の刺激症状、上気道刺激症状、皮膚又は粘膜の異常等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査

五 医師が必要と認める場合は、尿中のメチルイソブチルケトンの量の測定
<別表4>

二 医師が必要と認める場合は、神経学的検査又は腎機能検査)

ア. 新たな標的健康影響の知見の検討

今回の文献調査において得られたヒトの発がんに係る疫学知見は得られていない。動物の長期吸入ばく露試験による発がんの知見からは3用量試験の最高ばく露濃度でのラットの副腎過形成・褐色細胞腫やマウスの肝細胞腫瘍が認められている。

イ. 遅発性疾病・早期健康影響に係る検討

本物質で想定されている遅発性疾病は、動物試験での副腎腫瘍や肝細胞腫瘍であるが、ヒトの知見は殆ど無い。なお本物質では遺伝毒性は否定的である。

早期健康影響指標については、本物質では眼刺激性でGHS区分2の範囲であり、またヒトへの単回ばく露において50ppmで軽度の刺激症状および軽度の中枢神経症状・神経行動異常を呈している。

E. 結論

以上のことより、軽度ではあるが刺激症状・神経症状による自他覚症状を早期健康影響とした一次健康診断項目を引き続き実施することが望ましい。また、発がんについてはヒトの知見は明確ではなく且つ動物試験での高用量ばく露による結果であることから、現時点では動物試験での結果を健康診断の標的臓器とするのは時期尚早と考えられ、引き続き今後の知見の収集をすることが望ましい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 引用文献

後藤稠，池田正之，原一郎編．(1984)．メチルイソブチルケトン．産業中毒便覧増補版，医歯薬出版，867-868．

永野恵, 原田幸一, 三角順一, 野村茂. (1988). Methyl isobutyl ketone による methyl n-butyl ketone の末梢神経毒性増強作用. 産業医学 30, 50-51.

Abou-Donia, M. B., Lapadula, D. M., Campbell, G., and Timmons, P. R. (1985). The synergism of n-hexane-induced neurotoxicity by methyl isobutyl ketone following subchronic (90 days) inhalation in hens: induction of hepatic microsomal cytochrome P-450. *Toxicol Appl Pharmacol* 81, 1-16.

Armeli, G., Linari, F., Martorano, G. (1968). Clinical and haematochemical examinations in workers exposed to the action of a higher ketone (MIBK) repeated after 5 years (in Italian). *Lav Umano* 20, 418-424 (EHC 117、1990 より引用) .

AuBuchon, J., Robins, H. I., and Viseskul, C. (1979). Peripheral neuropathy after exposure to methyl-isobutyl ketone in spray paint. *Lancet* 2 (8138), 363-364.

Bellanca, J. A., Davis, P. L., Donnelly, B., Dal Cortivo, L. A., and Weinberg, S. B. (1982). Detection and quantitation of multiple volatile compounds in tissues by GC and GC/MS. *J Anal Toxicol* 6, 238-240.

Brooks, T. M., Meyer, A. L., and Hutson, D. H. (1988). The genetic toxicology of some hydrocarbon and oxygenated solvents. *Mutagenesis* 3, 227-232.

Dick, R., Dankovic, D., Setzer, J., Phipps, F., and Lowry, L. (1990). Body burden profiles of methyl ethyl ketone and methyl isobutyl ketone exposure in human subjects. *Toxicologist* 10, 122 (EHC 117、1990 より引用) .

Dick, R. B., Krieg, E. F. Jr., Setzer, J., and Taylor, B. (1992). Neurobehavioral effects from acute exposures to methyl isobutyl ketone and methyl ethyl ketone. *Fundam Appl Toxicol* 19, 453-473.

DiVincenzo, G. D., Kaplan, C. J., and Dedinas, J. (1976). Characterization of the metabolites of methyl n-butyl ketone, methyl iso-butyl ketone,

and methyl ethyl ketone in guinea pig serum and their clearance. *Toxicol Appl Pharmacol* 36, 511-522.

Duguay, A. B., and Plaa, G. L. (1995). Tissue concentrations of methyl isobutyl ketone, methyl n-butyl ketone and their metabolites after oral or inhalation exposure. *Toxicol Lett* 75, 51-58.

Elkins, H.B. (1959). Chemistry of industrial toxicology. New York, John Wiley and Sons, p. 121 (EHC 117、1990 より引用) .

Gagnon, P., Mergler, D., and Lapare, S. (1994). Olfactory adaptation, threshold shift and recovery at low levels of exposure to methyl isobutyl ketone (MIBK). *Neurotoxicology* 15, 637-642.

Geller, I., Gause, E., Kaplan, H., and Hartmann, R. J. (1979). Effects of acetone, methyl ethyl ketone and methyl isobutyl ketone on a match-to-sample task in the baboon. *Pharmacol Biochem Behav* 11, 401-406.

Granvil, C. P., Sharkawi, M., and Plaa, G. L. (1994). Metabolic fate of methyl n-butyl ketone, methyl isobutyl ketone and their metabolites in mice. *Toxicol Lett* 70, 263-267.

Grober, E., and Schaumburg, H. H. (2000). Occupational exposure to methyl isobutyl ketone causes lasting impairment in working memory. *Neurology* 54, 1853-1855.

Hjelm, E. W., Boman, A., Fernström, P., Hagberg, M., and Johanson, G. (1991). Percutaneous uptake and kinetics of methyl isobutyl ketone (MIBK) in the guinea-pig. *Toxicol Lett* 56, 79-86.

Hjelm, E. W., Hagberg, M., Iregren, A., and Löf, A. (1990). Exposure to methyl isobutyl ketone: toxicokinetics and occurrence of irritative and CNS symptoms in man. *Int Arch Occup Environ Health* 62, 19-26.

Iregren, A., Tesarz, M., and Wigaeus-Hjelm, E. (1993). Human experimental MIBK exposure: effects on heart rate, performance, and

symptoms. *Environ Res* 63, 101-108.

Kawai, T., Zhang, Z.-W., Takeuchi, A., Miyama, Y., Sakamoto, K., Higashikawa, K., and Ikeda, M. (2003). Methyl isobutyl ketone and methyl ethyl ketone in urine as biological markers of occupational exposure to these solvents at low levels. *Int Arch Occup Environ Health* 76, 17-23.

Krasavage, W. J., O'Donoghue, J. L., and Divincenzo, G. D. (1982). Methyl isobutyl ketone. In: Clayton, G. D., and Clayton, F. E., ed. *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*, New York, John Wiley and Sons, Vol. 2c, pp. 4747-4751.

MacEwen, J.D., Vernot, E.H., and Haun, C.C. (1971). Effects of 90-day continuous exposure to methyl isobutyl ketone on dogs, monkeys, and rats, Ohio, Wright-Patterson AFB, Aerospace Medical Research Laboratory (Report No. AMRL TR-71-65) (EHC 117、1990 より引用) .

May, J. (1966). Geruchsschwellen von Lösemitteln zur Bewertung von Lösemittelgerüchen in der Luft. *Staub-Reinhalt Luft* 26, 385-389 (産業医学 326: 361-362 より引用) .

O'Donoghue, J. L., Haworth, S. R., Curren, R. D., Kirby, P. E., Lawlor, T., Moran, E. J., Phillips, R. D., Putnam, D. L., Rogers-Back, A. M., Slesinski, R. S., and Thilagar, A. (1988). Mutagenicity studies on ketone solvents: methyl ethyl ketone, methyl isobutyl ketone, and isophorone. *Mutat Res* 206, 149-161.

Ogata, M., Taguchi, T., Horike T. (1995). Evaluation of exposure to solvents from their urinary excretions in workers coexposed to toluene, xylene, and methyl isobutyl ketone. *Appl Occup Environ Hyg* 10, 913-920.

Oh, S. J., and Kim, J. M. (1976). Giant axonal swelling in "huffer's" neuropathy. *Arch Neurol* 33, 583-586.

Panson, R. D., and Winek, C. L. (1980). Aspiration toxicity of ketones. *Clin Toxicol* 17,

271-317.

Phillips, R. D., Moran, E. J., Dodd, D. E., Fowler, E. H., Kary, C. D., and O'Donoghue, J. (1987). A 14-week vapor inhalation toxicity study of methyl isobutyl ketone. *Fundam Appl Toxicol* 9, 380-388.

Ruth, J. H. (1986). Odor thresholds and irritation levels of several chemical substances: a review. *Am Ind Hyg Assoc J* 47, A142-A151.

Silverman, L., Schulte, H. F., and First, M. W. (1946). Further studies on sensory response to certain industrial solvent vapors. *J Ind Hyg Toxicol* 28, 262-266 (EHC 117、1990 より引用) .

Spencer, P. S., and Schaumburg, H. H. (1976). Feline nervous system response to chronic intoxication with commercial grades of methyl n-butyl ketone, methyl isobutyl ketone, and methyl ethyl ketone. *Toxicol Appl Pharmacol* 37, 301-311.

Spencer, P. S., Schaumburg, H. H., Raleigh, R. L., and Terhaar, C. J. (1975). Nervous system degeneration produced by the industrial solvent methyl n-butyl ketone. *Arch Neurol* 32, 219-222.

Strickland, G. D. (1993). Methyl ethyl ketone and methyl isobutyl ketone not carcinogenic. *Environ Health Perspect* 101, 566.

Tyl, R. W., France, K. A., Fisher, L. C., Pritts, I. M., Tyler, T. R., Phillips, R. D., and Moran, E. J. (1987). Developmental toxicity evaluation of inhaled methyl isobutyl ketone in Fischer 344 rats and CD-1 mice. *Fundam Appl Toxicol* 8, 310-327.

Tyrer, F. H. (1979). Peripheral neuropathy after exposure to methyl-isobutyl ketone in spray paint. *Lancet* 2 (8139), 424.

Zlatkis, A., and Liebich, H. M. (1971). Profile of volatile metabolites in human urine. *Clin Chem* 17, 592-594.

*1) NTP (2007). Toxicology and carcinogenesis studies of methyl isobutyl ketone

(CAS No 108-10-1) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies) NTP TR 538, NIH Publication No 07-4476. Testing laboratory: Battelle Northwest Operations, Richland, WA, USA. Owner company: National toxicology program, P. O. Box 12233 Research Triangle Park, NC 27709.

*2) Saghir SA, Rick DL. Simulation of repeated dose kinetics of methyl isobutyl ketone in humans from experimental single-dose inhalation exposure. Regul Toxicol Pharmacol. 2008 Nov;52(2):180-8. doi: 10.1016/j.yrtph.2008.08.007. Epub 2008 Aug 20. PMID: 18789368.

令和6年度 労災疾病臨床研究補助金事業
遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングの方法に関する調査研究
(220101)

1. 個別化学物質の遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングに関する文献調査

35) リフラクトリーセラミックファイバー

分担研究者

山本 健也 労働安全衛生総合研究所
化学物質情報管理研究センター

本研究では先行調査結果を踏まえて、リフラクトリーセラミックファイバーに関する新たな知見を整理した。今回の文献調査において、ヒトの疫学研究による知見が収集されたが、いずれにおいても呼吸器悪性腫瘍および呼吸器間質性変化にかかる標的影響としての知見は得られなかった。なお、呼吸器損傷に関連する2つのバイオマーカーのレベルとの関連が報告されていることや、 ≥ 45 繊維-月/cc のばく露による尿路系の悪性腫瘍との関連にかかる知見が報告されており、今後引き続き情報収集が必要である。

本物質で想定されている遅発性疾患はじん肺および間質性肺炎等の呼吸器疾患である。これらはRCFの石綿との形態的類似性に基づき設定がされているものであるが、これまでの知見においてヒトの塵肺や間質性肺炎等の確かな証拠は認められていない。肺がんや中皮腫といった石綿関連疾患についても各疫学調査からはやや否定的な報告が多い。

早期健康影響指標について、ヒトのばく露により眼刺激や気道・皮膚の刺激の報告がある。GHS政府分類における眼刺激性は区分2の範囲で設定されている。

以上のことより、ヒトにおける発がんの知見は十分ではなく、また呼吸器疾患についても現時点では十分な情報がないが、呼吸器の損傷によると思われるバイオマーカーの知見があることから、現在一次健康診断で必須とされている胸部エックス線検査について、その実施頻度や他の検査方法の変更等についての検討が望ましいと考えられる。

また、本物質は非遅発性の標的影響の評価のみでは遅発性疾患の予防に資することは困難と考えられることから、個人ばく露測定等によるばく露の正確な評価を合わせて実施することが推奨される。

A:研究目的

リフラクトリーセラミックファイバー（以下、「RCF」という。はアルミナ（Al₂O₃）とシリカ（SiO₂）を主成分とした非晶質（ガラス質）の人造鉱物繊維である。一般的なリフラクトリーセラミックファイバーの化学組成は Al₂O₃ 30～60 重量%、SiO₂ 40～60 重量%、RnOm 0～20 重量%（R は Zr 又は Cr）である。広義のセラミックファイバーと区別するために、RCF という呼称が用いられている。。

炉のライニング材、防火壁保護材、高温用ガスケット・シール材、タービン、絶縁保護材、伸縮継手への耐熱性充填材、炉の絶縁材、熱遮蔽板、耐熱材、熱によるひび、割れ目のつぎあて、炉・溶接+溶接場のカーテンに用いられる。本研究では先行調査結果（B-（1））を踏まえて RCF に関する新たな知見の整理を行った。

B:研究方法

（1）RCF は 2002 年以降に新たに特定化学物質に指定された物質であることから、厚生労働省の化学物質リスク評価事業におけるリスク評価書・有害性評価書（2014）を踏まえ、新たな知見を加筆した。（

（2）2002 年以降の文献情報については、以下の第二次資料を基に文献を検索した。

IARC-monograph81(2002)

（3）National Library of Medicine、PubMed で検索式「(142844-00-6 [rn] OR “refractory ceramic fibers”) AND (epidemiology OR toxicology OR carcinogen) NOT (measurement method OR determination method OR synthesis OR GC OR GC-MS OR food)」を用い、先行調査が実施された 2014 年以降に発表されたものに絞り込み、特に健診項目への採用が望まれる健康影響（新たな有害性や新たなスクリーニングなど）やヒトの研究でばく露の情報等が含まれているものに関する文献の有無および内容について検討した。

C. 研究結果

1. 対象物質名称

名称：リフラクトリーセラミックファイバー

別名：セラミック繊維、RCF

化学式：特定不能

分子量：特定不能

CAS 番号：142844-00-6

2. 物理化学的性質

外観：無臭の繊維状の固体。1000℃を超えると結晶性物質（クリストバライト）となる。比重（水＝1）：0.9

平均繊維径：2～4 μm

発火点：不燃性

溶解性：水、有機溶剤に不溶

3. GHS 政府分類

急性毒性（経口） 分類できない

急性毒性（経皮） 分類できない

急性毒性（吸入：ガス）

区分に該当しない（分類対象外）

急性毒性（吸入：蒸気）

区分に該当しない（分類対象外）

急性毒性（吸入：粉塵、ミスト）

分類できない

皮膚腐食性／刺激性 区分 2

眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性

区分 2

呼吸器感作性 分類できない

皮膚感作性 分類できない

生殖細胞変異原性 分類できない

発がん性 区分 1B

生殖毒性 分類できない

特定標的臓器毒性（単回暴露）

区分 3（気道刺激性）

特定標的臓器毒性（反復暴露）

区分 1（呼吸器）

誤えん有害性 分類できない

4. 健康影響

以下の有害性評価に使用されているセラミックファイバーは、RCF シリーズ、RF シリーズ、fibrefrax である。概して、有害性は、

RCF シリーズが、RF シリーズや fibrefrax よりも強い傾向にあると思われる 6)。

(1) 実験動物に対する毒性

ア 急性毒性 致死性 実験動物に対するリフラクトリーセラミックファイバーの致死性急性毒性影響 (LC50、LD50 等) の情報は得られなかった。

健康影響

イ 刺激性及び腐食性 ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

ウ 感受性 ・調査した範囲では、報告は得られていない。

エ 反復投与毒性 (生殖・発生毒性、遺伝毒性/変異原性、発がん性は除く)

吸入ばく露

炎症：

RCF1-4

・ 4 種類のカオリンベースのセラミックファイバー (RCF1、RCF2、RCF3、RCF4) を 1 群 140 匹の離乳した雄 Fischer 344 ラットに長期鼻部吸入ばく露した試験 (24 ヶ月、6 時間/日、5 日/週、30 mg/m³) で、炎症に関連した知見として、全ての RCF ばく露群で軽度-中程度のマクロファージ浸潤、近位肺胞の細気管支化、微小な肉芽腫形成が 3 ヶ月のばく露で生じた 8)。なお、本試験は発がん性試験であり、全体の要約は「キ発がん性」項で詳述した。

RCF1

・ RCF1 を雄 Fischer 344 ラットに 2 年間 (6 時間/日、5 日/週) の鼻部吸入ばく露 (3、9、16 mg/m³ ; 約 26、75、120 WHO fibers/cm³ *注) を行い、病理学的検討を行った。(*注: "WHO fibers (以降、WHO f と略記)" とは、WHO によって定義された繊維の特性 (長さ/直径比 (アスペクト比) $\geq 3:1$ 、長さ $> 5 \mu\text{m}$ 、直径 $< 3 \mu\text{m}$) を有する繊維の数を表す。) 炎症に関連した知見として、全てのばく露濃度 (3~16 mg/m³) で、投与開始から 12 ヶ月までに軽度のマクロファージの浸潤、小肉芽腫形成、近位肺胞の細気管支化が認めら

れた 9)。なお、本試験は発がん性試験であり、全体の要約は「キ発がん性」項で詳述した。

・ 雄ゴールデンハムスターに、RCF1 を 30 mg/m³ (215 f/cm³、幾何平均長さ 15.9 μm 、幾何平均径 0.78 μm) を 1.5 年間吸入ばく露 (6 時間/日、5 日/週) 後、寿命まで観察した発がん性試験 (「キ発がん性」項で詳述) において、炎症に関連する知見として、肺でマクロファージの浸潤と微小肉芽腫形成を認めた 5,10)。

・ ラットに RCF 151.2 mg/m³ (679 WHO f/cm³) を 3 週間吸入ばく露した試験において、ばく露終了後 3 ヶ月にわたり BALF の好中球の増加を認めた 5)。

・ F344 ラットとハムスターにセラミックファイバー 46 mg/m³ (300 WHO f/cm³、32% が非繊維状物質) を 12 週間吸入ばく露した試験において、炎症に関連する知見として、両方の動物種に BALF と胸腔液の検査で炎症性変化を認めた 5)。

線維化

RCF1-4

・ 1 群 140 匹の離乳した雄 Fischer 344 ラットに RCF1、RCF2、RCF3、RCF4 をそれぞれ 30 mg/m³ (最大耐量) の重量濃度 (RCF1:187 WHO f/cm³、RCF2:220 WHO f/cm³、RCF3:182 WHO f/cm³、RCF4:153 WHO f/cm³) で 2 年間 (1 日 6 時間、週 5 日) 吸入ばく露した発がん性試験 (「キ発がん性」項で詳述) において、3-6 匹のラットをばく露 3、6、9、12、18、24 ヶ月に剖検して肺障害の進展を調べた。全ての RCF でマクロファージ浸潤、近位肺胞の細気管支化、微小肉芽腫の形成が 3 ヶ月ばく露で、間質性線維化が 6 ヶ月ばく露でみられた。これらの障害の程度は 12-15 ヶ月で進展した。極めて少量の巣状胸膜線維化が 9 ヶ月でみられ、試験終了時に軽度のレベルに進展した。胸膜の線維化に関しては、陽性対照であるクリソタイルアスベストと同様に RCF1,2,3 においてコーゲンの軽度から中等度の沈着が認められた 5,8,10)。

・さらに、RCF1を雄 Fischer344 ラットに2年間（1日6時間、週5日）鼻部吸入ばく露（3、9、16 mg/m³；26、75、120 WHO f/cm³）した発がん性試験において、肺の病理組織学的知見として線維化（Wagner スケール4以上）を検討した（下記 Wagner スケールを参照）。9 mg/m³と16 mg/m³の濃度において、間質性線維化（Wagner Scale 4以上（注））が12ヵ月ばく露でみられた。16 mg/m³の濃度では、巣状胸膜線維化が試験終了時に軽度のレベルに進展した。3 mg/m³群では線維化は認められなかった（5,9）。（注）：ワグナースケール（Wagner scale）：化学物質の吸入による腫瘍形成には、持続的炎症や線維化（一過性でなく持続性又は進行性線維化）が関与すると考えられている。この線維化を定

Wagner scale:肺の炎症線維化のスコア⁵⁾

Cellular change (細胞変化)	Normal	1	病変なし
	Minimal	2	マクロファージの反応
	Mild	3	細気管支化、炎症
Fibrosis (線維化)	Minimal	4	ごく軽度の線維化
	Mild	5	連結した線維化
	Moderate	6	コンソリデーション
	Severe	7	著しい線維化とコンソリデーション
		8	大部分の気道が完全閉塞

量的に表すのにワグナースケール（下表）が使用されており、4以上を線維化としている。

RF1

・雄 Wistar ラットにアルミナシリケートリフラクトリーファイバー(RF1)2.8 mg/m³またはオクタチタンウィスカー(PT1)2.2 mg/m³のエアロゾルを、6時間/日、5日/週、1年間吸入ばく露し、ばく露終了後に屠殺し、肺のサイトカイン(TNF- α 、IL-6、TGF- β 1)をRT-PCRで解析し、肺の病理学的検討を実施した。PT1にばく露したラットの肺TNF- α 、IL-6、TGF- β 1は対照群とRF1ばく露群よりも有意に増加したが、RF1にばく露したラットではTGF- β 1のみが対照群よりも有意に増加した。対照群とRF1ばく露群の肺に有意な所見はみられなかったが、PT1にばく露されたラット肺では、繊維を貪食し

たマクロファージの周囲に細気管支化と軽度の線維化が認められた13)。

・ Fischer 344 ラットとシリアンゴールデンハムスターに RCF 1 を 30 mg/m³ (220 f/cm³)（直径が1 μ m、長さが25 μ m以下）を、それぞれ2年と1.5年間鼻部長期吸入ばく露（6時間/日、5日/週）した発がん性試験（「キ発がん性」項で詳述）において、両動物種ともに細気管支と肺胞管の分岐部にコラーゲンが沈着し、さらに胸膜の線維化も認められた。ただし、ハムスターでは、クリソタイルと比較して、RCF1ばく露では、肺組織の線維化は少ないが、一方、胸膜の線維化は進行した5,8,12)。

・ Fischer344 ラットとシリアンゴールデンハムスターに 46 mg/m³ (300 WHO f/cm³, 32%が非繊維状物質である)の RCF1 を 12 週間吸入ばく露（4時間/日、5日/週）して線維化を検20討した。ハムスターの胸膜には中皮細胞増殖を伴うコラーゲンの沈着が増加したが、ラットでは認められなかった5)。

経口投与

調査した範囲内では、報告は得られていない。
[神経毒性]

リフラクトリーセラミックファイバーによる動物実験での健康影響の中で、中枢、末梢神経系の影響は報告されていない。

オ 生殖毒性

吸入ばく露

・調査した範囲内では、報告は得られていない。

経口投与/経皮投与/その他の経路等

・調査した範囲内では、報告は得られていない。

カ 遺伝毒性（変異原性）

・遺伝毒性で代表的な試験である突然変異復

帰試験の報告は得られなかったが、染色体異常試験や小核試験 (in vitro) のいずれの試験でも複数の報告で陽性であった。成虫と幼虫ショウジョウバエに RCF を与えた in vivo 試験では異数性が陽性となったが、用量-反応関係は存在しなかった。報告された小核試験はすべて陽性の結果を与えた 5)。従って、RCF は遺伝毒性を有すると考えられる。繊維状物質による遺伝毒性発現のメカニズムとして、炎症性細胞から持続的かつ長期にわたって発生する活性酸素種 (ROS) が DNA 傷害に重要

手法としては、繊維をフィルターで固定し、生理食塩液などの流水を通して、溶出した繊維成分を算出する。溶解性を示す指標は、溶解速度係数 (Kdis) (ng/cm²/h) であり、数値が大きいほど、繊維が溶解しやすいことを意味する。下表は、繊維の溶解性試験と短期吸入試験の滞留性、長期吸入試験の線維化や腫瘍形成の関係を示している。溶解性が低いほど長期吸入試験では腫瘍形成を引き

試験方法		使用細胞種・動物種	結果
In Vitro	染色体異常試験	ヒト胎児の肺細胞伝毒性を認めること、セラミックファイバーには、8-ヒドロキシデオキシグアニン 1.0 μ g/cm ² (RF1, RF2, RF3)	+
		ヒト肺胞上皮細胞 (A549細胞) 40 μ g/cm ²	+
	小核試験	ヒト羊膜細胞 0.5 μ g/cm ²	+
		シリアンハムスター 胎児細胞 0.5 μ g/cm ²	+
		シリアンハムスター 胎児細胞 10 μ g/cm ²	+
		チャイニーズハムスター 卵巣細胞 5 μ g/cm ² (RCF1-4)	+
	DNA付加体検出試験	マロンジアルデヒド修飾DNA付加体 ネズミチフス菌TA-104 40 μ g/mL (RCF1)	+
	遺伝子突然変異試験	AL細胞: hprt遺伝子座位 40 μ g/cm ² (RCF1)	-
		AL細胞: SI遺伝子座位 20 μ g/cm ² (RCF1)	-
	DNA損傷、DNA修復、DNA鎖間の共有結合 (インターストランドクロスリンク) の誘導試験	ヒトA549細胞 (肺胞上皮細胞) 40 μ g/cm ² (RF1, RF2, RF3)	+
In vivo	DNA損傷試験 -8OHdG-	J744細胞 (マウス網内肉腫細胞) 27 μ g/cm ²	-
	染色体異常試験 -異数性- 昆虫 経口試験 (混餌試験)	ショウジョウバエの成虫雌 25 mg/mL: RCF1, 2, 3, 4	+
		ショウジョウバエの幼虫 250 mg/bottle: RCF1, 3	+
		ショウジョウバエの幼虫 250 mg/bottle: RCF2, 4	-

な役割を担うと考えられ、遺伝毒性は一次的 (primary)ではなく、二次的 (secondary)なものともみなすことができる 26)。

- : 陰性 + : 陽性

発がん性に関わる試験

繊維状物質の発がん性に係わる要因として、溶解性や肺内滞留性があげられる。

1) 溶解性試験 5)

- ・溶解性試験とは、繊維が溶液中に溶出する速度を測定する試験であり、

起こしやすい。セラミックファイバーの溶解性は、石綿と他の人造鉱物繊維 (MMVF) の間ではあるが、石綿にほぼ近い値である。2)肺内滞留性試験 (繊維の肺内クリアランス) 5)

- ・肺内滞留性試験は、通常短期 (5 日間) の吸入ばく露試験による 20 μ m 以上の長さの繊維の肺内滞留性を測定する試験であり、繊維本数が半減する日数 (半減期) を用いて表す。表に示すように、アスベストのような半減期の長い繊維は、長期吸入ばく露試験での

肺の線維化、腫瘍を誘発する、一方、スラグウールや HT ストーンファイバーのように半減期が短い繊維では、肺内病変を認めていない。セラミックファイバーは、アスベストほどではないが半減期も長く、長期の吸入試験では線維化や腫瘍を誘発している。また、特記すべきことは、長期吸入試験において線維化を引き起こした繊維のみから腫瘍が発生してい

る。

キ 発がん性

腫瘍、1 例の腹膜の中皮腫を含む 8 例に悪性の腫瘍（臓器が記載されていない）が認められた 5）。

表 繊維の溶解性、滞留性と肺毒性⁵⁾

繊維	溶解性試験	短期吸入試験における 20 μ m 以上の繊維の滞留性	長期吸入試験	
	K _{dis}	半減期（日）	線維化	腫瘍
Amosite	<1	418	+	+
Crocidolite	<1	817	+	+
E Glass wool	9 (7)	79	+	+
Ceramic fiber (RCF1a)	3	55	+	+
475 Glass wool	12 (13)	49	+	+/-
Rockwool	20 (72)	91	+	-
901 Glass wool	300	37	-	-
Hybrid fibre	990	9.8	-	-
Glass wool	100 (25)	9	-	-
Slag wool	400 (459)	9	-	-
HT stone wool	59 (620)	6	-	-

吸入ばく露 ラット

・ 12 週齢の SPF WistarAF/HAN ラット（性不詳）にセラミックファイバー（アルミナシリケートガラス：繊維の特定はされていない）の全身吸入ばく露（吸入性粉じん 10.0 $\pm$ 4.8 mg/m³, 総粉じん 9.6 $\pm$ 8.4 mg/m³、95 WHO f/cc）を 7 時間/日、5 日/週、12 ヶ月間実施した。40 匹の非ばく露ラットを対照群として用いた。ばく露群と対照群の間には生存時間に有意な差は無かった。セラミックファイバーにばく露された動物には 48 匹中 8 例の肺腫瘍（腺腫 1 例、癌 3 例、悪性組織球腫 4 例）がみられたが、対照群には肺腫瘍はみられなかった。肺以外では、ばく露群で 8 例に良性

RCF1～4

・ 1 群 140 匹の離乳した雄 Fischer 344 ラットに 4 種類のセラミックファイバー（RCF1、RCF2、RCF3、RCF4）をそれぞれ 30 mg/m³（最大耐量 * 注）の重量濃度（RCF1:187 WHO f/cm³、RCF2:220 WHO f/cm³、RCF3:182 WHO f/cm³、RCF4:153 WHO f/cm³）で 2 年間（6 時間/日、5 日/週）の吸入ばく露試験を行った。ラットは、ばく露終了後に生存率が約 20%となるまで非ばく露状態にし、約 30 ヶ月後に剖検を行った。3-6 匹のラットをばく露 3、6、9、12、18、24 ヶ月に剖検して肺障害の進展と肺への RCF 負荷を調べた。

肺負荷は急速に増加し、12 カ月で一定となった。24 カ月で全ての RCF ばく露の肺負荷は $2.6 - 9.6 \times 10^5$ fibres/mg 乾燥肺重量となった。ばく露に関連した障害は肺に限定されていた。全ての RCF ばく露群でマクロファージ浸潤、近位肺胞の細気管支化、微小肉芽腫の形成が 3 カ月ばく露で、間質性線維化が 6 カ月ばく露でみられた。これらの障害は 12-15 カ月で進展した。極めて少量の巣状胸膜線維化が 9 カ月でみられ、試験終了時に軽度のレベルに進展した。ばく露に関連した肺の腫瘍（細気管支—肺胞上皮腺腫と癌を合わせた発生率）は全ての RCF でみられた（対照群：2/120 例、RCF1:16/123、RCF2:9/121、RCF3:19/121、RCF4:4/118）。胸膜中皮腫は RCF1:2 例、RCF2:3 例、RCF3:2 例、RCF4:1 例であった。クリソタイルばく露ラット（陽性対照群）では肺腫瘍の発生率は 13/69 例(18.8%)、中皮腫は 1 例であった。本研究の結果は、4 種の RCF には最大耐量のばく露で発がん性があることを示した 8)。なお、

・注：著者らは、最大耐量 30 mg/m³ を、同一研究室で実施した 28 日間吸入ばく露試験の用量—反応関係のデータから推定した。

・カオリンベースのセラミックファイバー(RCF1)を 1 群 140 匹の離乳した雄 Fischer 344 ラットに長期鼻部吸入ばく露した試験（24 カ月、6 時間/日、5 日/週）を行った。ばく露濃度はフィルターを通した清浄空気（対照）、3、9、16 mg/m³（約 26、75、120 WHO fibers/cm³）であった。ラットは、ばく露終了後に生存率が約 20%となるまで非ばく露状態にし、約 30 カ月後に剖検を行った。3-6 匹のラットをばく露 3、6、9、12、18、

24 カ月に剖検して肺障害の進展と肺への RCF 負荷を調べた。繊維の肺負荷の用量に関連した増加が観察され、24 カ月後では $5.6 \times 10^4 \sim 27.8 \times 10^4$ f/mg 乾燥肺重量となった。肺絶対重量と相対重量の増加が認められた。全てのばく露群で軽度—中程度のマクロファージ浸潤、近位肺胞の細気管支化、微小な肉芽腫形成が 12 カ月ばく露の後で生じた。また、間質性線維化と巣状胸膜線維化が 12 カ月後の 9 と 16 mg/m³ 群でみられた。細気管支—肺胞上皮腺腫と癌は全ての群にみられ（対照群：1/129、3 mg/m³ 群：2/123、9 mg/m³ 群：5/127、16 mg/m³ 群：2/124）、いずれの群の発生率も雄 F344 ラットで報告されている範囲内にあり、これらの濃度では肺腫瘍の有意な増加がなかったとしている。これに対し、9 mg/m³ 群に胸膜中皮腫が 1 例みられ、ばく露による発生であると考察している。著者らは、前項の 30 mg/m³ の濃度での吸入試験の報告 8)の結果と合わせて、肺腫瘍の用量—反応関係は曲線が急勾配であるが、中皮腫はそれほど急ではないことを示唆した 9)。IARC Working group は、RCF1 の粒子成分が多いことが炎症とその後の発がん反応に影響を及ぼしたかもしれないと述べているが、この影響の程度を定量的に評価することは困難であるとしている 5)。

・2 群 140 匹の離乳した雄ゴールデンハムスターに、HEPA フィルターを通した清浄空気または大きさをそろえた RCF 30 mg/m³ (WHO fiber : 215 f/cm³) を 6 時間/日、5 日/週、18 カ月間鼻部吸入ばく露した。その後ばく露を中止し、生存率が 20%になるまで観察した(20 カ月)。陽性対照群として 80 匹のゴールデンハムス

ターに 10 mg/m³ のクリソタイルアスベストをばく露した。3 匹のハムスターを 3、6、9、12 カ月で取り出し、18 カ月までばく露を中止し、回復させた。RCF ばく露によって 3 カ月でマクロファージ浸潤、肺胞の細気管支化、微小肉芽腫の形成、6 カ月で間質性線維化と巣状の胸膜線維化が認められ、12 カ月まで肺障害がさらに進行したが、その後は一定となった。胸膜の線維化は試験終了まで進行的であった。回復群では、ばく露終了後にみられた肺と胸膜の障害は進行しなかった。RCF にばく露されたハムスターでは肺腫瘍はみられなかったが、胸膜中皮腫が 41% (42/102) で認められた。クリソタイルアスベストの陽性対照群では肺にも胸膜にも腫瘍は観察されなかったが、より重篤な線維化がみられた (12)。対照群ハムスターの肺や胸膜に腫瘍の発生はみられなかった。

Fibrefrac

吸入ばく露

- ・ Fibrefrac を Osborne-Mendel 雌ラットに 10.8 mg/m³ (幾何平均径 0.9 μm、幾何平均長さ 25 μm、10 ミクロン以上の長さの繊維 88 f/cm³) の重量濃度にて 2 年間 (1 日 6 時間、週 5 日) の鼻部吸入ばく露試験を行ったが、肺腫瘍 (0/55、非ばく露群では 0/59) は認められなかった (40)。
- ・ Fibrefrac を一群 70 匹の雄シリアンゴールデンハムスターに 10.8 mg/m³ (200 f/cm³) にて 2 年間の鼻部吸入ばく露を行った試験では、肺腫瘍 (1/70、非ばく露群では 1/58) に統計学的に有意な増加は認められなかった (40)。気管内注入試験

- ・ Fiberfrac を雌 Osborne-Mendel ラットに 1 回 2mg を毎週 1 回、5 週間にわたり合計 10mg を気管内注入し、

寿命まで観察し、病理学的検討を行った。対照群には生理食塩液を注入した。Fibrefrac による気管支肺胞化生が 22 匹中 6 例にみられたが、肺腫瘍は 1 例も認められなかった。一方、UICC クロシドライトでは、8% (25 匹中 2 匹) に気管支肺胞腫瘍 (broncho-alveolar tumor) が認められた (40)。

- ・ 1 群 25 匹の雄シリアンゴールデンハムスター 100 日齢に 2mg の fibrefrac を毎週 1 回、5 週間にわたり、合計 10 mg を気管内注入し、寿命まで観察し、病理学的検討を行った。対照群には生理食塩液を注入した。セラミックファイバーや対照群 (生理食塩液注入) では肺腫瘍は認められなかった (0/25) が、UICC クロシドライトで処理した 27 匹のハムスターのうち、27 匹中 20 例に細気管支-肺胞腫瘍が認められ、その 20 例の腫瘍のうち、13 匹は良性、7 匹は悪性であった (40)。

経口投与/経皮投与

- ・その他の経路等 胸腔内注入試験
- ・一群 31-36 匹の雌雄 Wistar 系ラット 13 週齢に 20 mg の種々の繊維を単回胸腔内投与した 実験では、refractory ceramic fiber (繊維の特定はできない) を投与した動物の 9.7% (3/31) に胸膜中皮腫が認められた。一方、クリソタイルを注入したラットでは、64% (23/36) に胸膜中皮腫が認められた (42)。

- ・雌雄とも 1 群 24 匹の Wistar 由来の Alpk:AP ラット 8 週齢に 2 種類のアルミナシリカ繊維 (A 繊維;カオリンファイバー、直径 3 μm 以下が 66%、長さ 10 μm 以上が 80%、B 繊維;アルミナシリケートファイバー、直径 3 μm 以下が 92%、長さ 10 μm 以上が 46%) 20mg を単回胸腔内投

与した。A 繊維では胸膜腫瘍は認められなかったが、B 繊維では、胸膜または腹腔に悪性中皮腫が 6.3% (3/48) 認められた。クリソタイル A では 14.5% (7/48) に胸膜腫瘍を認めた 43)。

腹腔内注入試験

・ 1 群 32 匹の Wistar ラットに 25mg の RCF (約 90%が長さ $3\mu\text{m}$ 以下で直径が $0.3\mu\text{m}$ 以下) を単回腹腔内注入した。観察期間は不明であるが、RCF 注入群では 9.4%(3/32)、対照群 (生理食塩液注入) では 7% (2/29) に腹膜腫瘍が認められた 45)。

・ 50 匹の雌 Wistar ラット 8 週齢に Fiberfrax (計 45mg、長さ $8.3\mu\text{m}$ 、直径 $0.91\mu\text{m}$) と Manville refractory ceramic fiber wool (繊維の特定ができない。計 75mg、長さ $6.93\mu\text{m}$ 、直径 $1.1\mu\text{m}$)、二酸化チタン (計 100mg、P25 Degussa 社製) を週 1 回で 5 週間注入し、28 ヶ月後に病理学的検討を行った。Fiberfrax で 68% (32/47)、Manville refractory ceramic fiber wool 22% (12/54)、二酸化チタン 9.4% (5/53)、対照群 (生理食塩液 2 ml) (2/102) に肉眼的に腹部腫瘍を認めた 41)。IARC 作業部会委員会はこの研究で病理組織学的検索が実施されたかどうか不明であるとしている 5)。

・ 1 群 25 匹の雌 Osborne-Mendel ラット 100 日齢に Fiberfrax 25 mg を単回腹腔内投与し、寿命まで観察した。腹膜中皮腫は、Fiberfrax 注入群で 83% (19/23; 1 匹の線維肉腫を含む) に認められたが、生理食塩液注入の非ばく露群では認められなかった (0/25) 40)。

・ 1 群 18-24 匹の Wistar ラット 12 週齢に RCF1、RCF2、RCF4 (長さ $5\mu\text{m}$ 以上の繊維が 109 繊維に相当す

る重量 (RCF1 計 110mg; RCF2 計 188mg; RCF4 計 90mg)) を 2 日に分けて腹腔内注入し、寿命まで観察した。肉眼的な中皮腫の発生率は、RCF1 では 88% (21/24)、RCF2 では 72% (13/18)、RCF4 では 0% (0/22) であった 44)。

(2) ヒトへの影響 (疫学調査及び事例)

ア 急性毒性

調査した範囲内では、報告は得られていない。

イ 刺激性及び腐食性・ヨーロッパの 7 工場のセラミックファイバー製造作業員 628 人に実施された横断調査において、吸入繊維濃度が 0.2 繊維/cc 以下で非喫煙者を対照として、年齢、喫煙、性について調整後のオッズ比をみると (下表参照)、眼、皮膚の刺激症状では、ばく露濃度が増加するとオッズ比が有意に増加した 26)。呼吸器への刺激性として、喘鳴や息切れについてもばく露濃度の増加とともに増加する傾向が認められた。乾性咳嗽や鼻閉についてもオッズ比の有意な増加がみられたが、ばく露濃度とともに増加する傾向は見られなかった 26)。

ウ 感作性

調査した範囲内では、報告は得られていない。

エ 反復ばく露毒性 (生殖・発生毒性、遺伝毒性、発がん性は除く)

肺機能:

・ 米国とヨーロッパのコホート研究では、セラミックファイバーの吸入ばく露により肺機能障害が生じることが報告されている 5)。アメリカのコホート研究では、736 名のセラミックファイバーの製造作業員において呼吸器症状の相対リスクは男性で 2.9 (95%CI、1.4-6.2)、女性で 2.4 (95%CI、1.1-5.3) であった。男性の作業員では、喫煙者や既喫煙者において努力肺活量 (FVC) の有意な

		吸入性纖維濃度（纖維/cc）				
症狀	有症率 (%)	0.2-0.6		>0.6		P 值
		OR	95%CI	OR	95%CI	
乾性咳嗽	13	2.53	1.25-5.11	2.01	1.05-3.84	<0.05
慢性気管支炎	12	1.00	0.48-2.09	1.02	0.54-1.93	NS
喘鳴	18	1.14	0.59-2.19	1.42	0.81-2.49	<0.0001
息切れ	17	1.26	0.61-2.6	2.66	1.31-5.42	<0.05
鼻閉	55	2.06	1.25-3.39	1.23	0.8-1.89	<0.05
眼刺激性	36	2.16	1.32-3.54	2.63	1.7-4.08	<0.0001
皮膚刺激性		1.25	0.74-2.11	3.18	2.01-5.03	<0.0001

低下、喫煙者において 1 秒量の有意な低下を認めた。一方、女性作業員では、非喫煙者において努力肺活量 (FVC) の有意な低下を認めた。ヨーロッパのコホート研究では、喫煙者と既喫煙者において、セラミックファイバーの蓄積ばく露量と気道閉塞の関連が示された。このコホートの後の検討においても、セラミックファイバーの推定累積ばく露量と肺機能 (FVC と 1 秒量) との間に有意な負の相関を認めた 5)。

・横断的研究によれば、RCF 労働者の肺機能は繊維へのばく露の増加とともに低下するといわれている。本研究は 17 年間にわたって現役と退職した RCF 労働者を追跡し、5243 の肺機能検査の結果を収集した。累積繊維ばく露と生産年は、5 つの製造部署でばく露濃度に従って分類されたが、本研究では限定的な Cubic Spline モデルを開発し、年齢とともに非線形的に低下する肺機能を説明した。その結果、60 f-月/cc ばく露労働者は第一回の検査で有意な機能低下を示した。検査結果を縦断的に調べると、最も高いばく露を受けた労働者は高齢者が多いので、累積ばく露は年齢と交絡した。この交絡のために、対照群に対して年齢で調整した縦断的モデルを適用した。RCF ばく露による一貫した縦断的な機能低下はみられなかった。喫煙と体重及び体重増加が

有意な要因であった。結論として、RCF ばく露による、一貫した肺機能の低下はみられなかったが、横断的研究と縦断的研究の成果は一致していない。加齢とともに交絡し、加速度的に低下する肺機能と時間依存性の変数を考慮する必要がある 36)。

じん肺：

・米国とヨーロッパにおけるコホート研究より、相異なる結果が報告されている。米国では、不整形陰影 (>1.0) の発症率は、セラミックファイバー吸入ばく露により有意なオッズ比の上昇を認めていない (累積ばく露量が 135 fibers × 月/cm³ の作業員のじん肺のオッズ比が 4.7 (95% 信頼区間 0.95-23.7)) と報告されている。10 年以上の作業員でも同様の傾向 (オッズ比が 4.3 (95% 信頼区間 0.9-28.3)) であった。ヨーロッパでも同様の傾向であり、累積ばく露量とじん肺には有意な関連を認めなかった。ただし、唯一関連が認められたのは、1971 年以前にばく露をされた時のみであった 5)。

胸膜肥厚斑：

・ヨーロッパのセラミックファイバー製造作業において胸膜肥厚斑の過度の出現を認めている 5)。ただし、このような胸膜病変には、濃度依存性が認められなかった。しかし、米

国の2つのコホート研究では、胸膜異常と潜伏期間、ばく露の累積期間に有意な関連を認めた。これらの有意性は石綿ばく露を調整後においても認められた。後に米国やヨーロッパでのコホート研究が行われ、米国の研究ではアスベストや年齢調整を行い、ばく露期間、潜伏期間、累積ばく露量と相関があり、もっともばく露の高いクラス、つまり、ばく露期間が20年以上、潜伏期が20年以上、累積ばく露量が135 fibers/cm³ 3月以上では、オッズ比が各々3.7 (95%信頼限界1.1-11.8)、6.1 (95%信頼限界1.9-27.1)、6.0 (95%信頼限界1.4-33.1)であった。ヨーロッパの研究では、アスベストばく露のないセラミックファイバー作業員において、胸膜病変は、潜伏期間とともに増加することを示した5)。

滞留性：

- ・米国とヨーロッパからそれぞれ一報ずつケースレポートが報告されている。ヨーロッパでは、セラミックファイバーの現役作業員7名、米国では3名に対してBALを行い、BALFの繊維解析を行った。BALFの繊維濃度は63-764 fibers/ml (ヨーロッパ)であり、大部分の繊維は、石綿小体のようにコーティングされたり、構成成分であるAlやSiが溶出し欠損した繊維が認められた。同一の胸部のクリニックで行った1992年から1997年までの1800例のBALF解析のreviewでは、鋳物や製鉄業における9人(0.5%)の作業員から、偽石綿小体が認められた。一方、ガラス、ロック、スラグウールの作業員では、このような小体が認められなかった。筆者は、セラミックファイバーは肺内で残留性をもち、少なくとも数ヵ月は残留し、肺胞マクロフ

ァージに作用するものと結論した。RCF 作業員の肺、肺洗浄液や痰から偏光顕微鏡で検出された含鉄小体の存在は、アスベスト小体と混同しないように注意して解釈する必要がある。

[神経毒性] リフラクトリーセラミックファイバーによるヒトへの健康影響の中で、中枢、末梢神経への影響は報告されていない。

オ 生殖毒性

- ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

カ 遺伝毒性 ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

キ 発がん性

- ・米国では1952年から1997年にかけて1年間以上セラミックファイバー作業に従事した2つのプラントの男性作業員927名を対象としたコホート研究が行われた。1950年代の10 fibers/cm³ (8-hr TWA) から1990年代の1 fiber/cm³ 未満の推定ばく露において、肺がんの死亡率の増加は認められなかった。肺がんによる標準化死亡比(SMR)は、0.64 (95%信頼限界0.24-1.27)であり、中皮腫の発症は認められなかった39)。

IARC Working group は、この調査では肺がん以外のがん例の観察および期待数が不明であり、コホートの定義、観察期間、ばく露の開始やその期間も不明であること、また実施した人数が少ないので、この情報の信頼性について制約があると述べている5)。

- ・吸入性ガラス繊維、アスベスト、RCF にばく露された労働者のコホート研究(白人男性2,933名)の中で症例対照研究が45名の肺がんと122名の健常な作業員を対象に行われた。肺がんのリスクは、累積ばく露量に

より増加せず、むしろ低下した (0.01-1 fibre/cm³ のオッズ比 0.36 (95% 信頼限界 0.04-3.64)、1-40 fibre/cm³ のオッズ比 0.30 (95% 信頼限界 0.11-0.77))。ただし、喫煙や他の繊維のばく露による調整は行われなかった 38)。IARC Working group は、症例が少数であり、かつ、多種の繊維状物質へのばく露である 故に、作業場における RCF へのばく露の影響を他種の繊維状物質の影響から分離することは困難であるとコメントしている 5)。

<その他>

1952 年から 1999 年にニューヨーク州 (NY) とインディアナ州の製造施設で雇用された現職および元従業員 (n = 1,119) を対象に、(RCF) への曝露と全死因死亡率との関連性を評価した。1987 年から 2015 年までの勤務歴と四半期ごとの工場全体でのサンプリングにより、累積繊維曝露量 (CFE) の推定値が算出された。全コホートに加え、曝露量が低い群 (<45 繊維月/cc) と高い群 (≥45 繊維月/cc) での評価をした結果、いずれのグループにおいても「全がん」および「肺がん」との有意な関連性は認められなかった。高曝露群では、尿路臓器の悪性腫瘍 (SMR = 3.59、95% 信頼区間 [CI] 1.44、7.40) および「膀胱またはその他の尿路部位」 (SMR = 4.04、95% CI 1.10、10.36) において有意な上昇が認められた。なお、尿路がんを患った 9 人の労働者のうち 6 人は喫煙者であった。低曝露群では、リンパ系および造血系悪性腫瘍 (SMR = 2.54、95% CI 1.27、4.55) と白血病 (SMR = 4.21、95% CI 1.69、8.67) の有意な増加が認められた*1)。

ノルウェーのオフショア石油作業員コホート (NOPW、1965-1998 年) の 25,347 人の男性のうち、ノルウェーがん登録 (1999-2022 年) を通じて同定され

た 43 例の胸膜中皮腫患者について、2,095 人の非症例を対象に、ケース・コホート研究を実施した。アスベストと RCF の曝露は、職業曝露マトリックス (JEM) を用いて評価した。アスベストの平均曝露の上位 3 分位群と下位 3 分位群を比較した結果、胸膜中皮腫のリスク増加した (HR=1.21、95% CI: 0.57~2.54)。業務従事前のアスベスト曝露 (曝露なしと比較) は、胸膜中皮腫のリスク増加と関連し (HR=2.06、95% CI: 1.11~3.81) 業務従事前のアスベスト曝露がない場合、アスベストの平均曝露強度の上位 3 分位群では、下位 3 分位群と比較して胸膜中皮腫のリスクが増加した (HR=4.13、95% CI: 0.93~18)。RCF と胸膜中皮腫との間には関連性は認められなかった。

RCFs に曝露した作業員の呼吸器損傷に関連する 2 つのバイオマーカーのレベルを評価し、その肺機能との関連性を検討した。RCFs 工場において、総粉塵と吸入可能繊維の暴露レベルを同時に測定した。TGF-β1 とセロプラスミン (CP) のレベルは、RCFs の暴露レベルに比例して増加し (p < 0.05)。また、高暴露群 (1.21 ± 0.49 ng/mL, 115.25 ± 32.44 U/L) で、対照群 (0.99 ± 0.29 ng/mL, 97.90 ± 35.01 U/L) と比べて有意に増加した (p < 0.05)。FVC と FEV₁ の値は、RCFs 曝露群で有意に低下した (p < 0.05)。CP の濃度と FVC (B = -0.423, p = 0.025) または FEV₁ (B = -0.494, p = 0.014) との間に負の相関関係が認められた。TGF-β1 の濃度 (B = 0.103, p = 0.001) と CP の濃度 (B = 8.027, p = 0.007) は、呼吸性繊維の暴露レベルと関連しており、職業性 RCFs 曝露労働者の肺損傷を検出するための感度が高く非侵襲的なバイオマーカーとして活用できる可能性がある*3)。

2011 年から 2017 年の間にアルバータ州で 990 名の断熱材作業従事者（平均年齢 45±14 歳）を対象に、断熱材への曝露と非悪性呼吸器疾患との関連性を調査した横断研究（875 名（88%）が男性）の結果、457 名（46%）が過去 3 年間に 1 回以上の胸部感染症を報告し、156 名（16%）が COPD と診断された。多変量モデルにおいて、エアロゲルと鉱物繊維を除くすべての材料（アスベスト、カルシウムシリケート、カーボンファイバー、ファイバーガラス、耐火セラミックファイバー）と反復性胸部感染症との間に関連が見られ（有病率比 [PR] の範囲:1.18~1.42）たが、アスベストのみが COPD と関連していた（PR:1.44；95% 信頼区間 [CI] :1.01、2.05）*4）。

D. 考察

現行法でのリフラクトリーセラミックファイバーの標的健康影響は、特別則で「発がん性のおそれ」「眼の損傷」「皮膚炎等の刺激症状」が想定されており、それに基づく健康診断項目が特化則別表 3 に定められている（業務の経歴の調査、作業条件の簡易な調査および作業条件の調査は除く）。また基発 0329 第 32 号（令和 5 年 3 月 29 日付）では「前眼部障害、皮膚障害、気道障害、肺障害、発がんのおそれ」と整理されている。

<別表 3>

三 喫煙歴及び喫煙習慣の状況に係る調査

四 リフラクトリーセラミックファイバーによるせき、たん、息切れ、呼吸困難、胸痛、呼吸音の異常、眼の痛み、皮膚の刺激等についての他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査（眼の痛み、皮膚の刺激等の急性の疾患に係る症状にあつては、当該業務に常時従事する労働者に対して行う健康診断におけるものに限る。）

五 せき、たん、息切れ、呼吸困難、胸

痛、呼吸音の異常、眼の痛み等についての他覚症状又は自覚症状の有無の検査（眼の痛み等の急性の疾患に係る症状にあつては、当該業務に常時従事する労働者に対して行う健康診断におけるものに限る。）

六 皮膚炎等の皮膚所見の有無の検査（当該業務に常時従事する労働者に対して行う健康診断におけるものに限る。）

七 胸部のエックス線直接撮影による検査

<別表 4>

二 医師が必要と認める場合は、特殊なエックス線撮影による検査、肺機能検査、血清シアル化糖鎖抗原 K L-6 の量の測定若しくは血清サーファクタントプロテイン D（血清 S P-D）の検査等の血液生化学検査、喀痰かくたんの細胞診又は気管支鏡検査

ア. 新たな標的健康影響の知見の検討

今回の文献調査において、ヒトの疫学研究による知見が収集されたが、いずれにおいても呼吸器悪性腫瘍および呼吸器間質性変化にかかる標的影響としての知見は得られなかった。なお、呼吸器損傷に関連する 2 つのバイオマーカーのレベルとの関連が報告されていることや、 ≥ 45 繊維-月/cc のばく露による尿路系の悪性腫瘍との関連にかかる知見が報告されており、今後引き続き情報収集が必要である。

イ. 遅発性疾病・早期健康影響に係る検討

本物質で想定されている遅発性疾患はじん肺および間質性肺炎等の呼吸器疾患である。これらは RCF の石綿との形態的類似性に基づき設定がされているものであるが、これまでの知見においてヒトの塵肺や間質性肺炎等の確かな証拠は認められていない。肺がんや中皮腫といった石綿関連疾患についても各疫学調査からはやや否定的な報告が多い。

早期健康影響指標について、ヒトのばく露により眼刺激や気道・皮膚の刺激の報告

がある。GHS 政府分類における眼刺激性は区分2の範囲で設定されている。

E. 結論

以上のことより、ヒトにおいての発がんの知見は十分ではなく、また呼吸器疾患についても現時点では十分な情報がないが、呼吸器の損傷によると思われるバイオマーカーの知見があることから、現在一次健康診断で必須とされている胸部エックス線検査について、その実施頻度や他の検査方法の変更等についての検討が望ましいと考えられる。

また、本物質は非遅発性の標的影響の評価のみでは遅発性疾病の予防に資することは困難と考えられることから、個人ばく露測定等によるばく露の正確な評価を合わせて実施することが推奨される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 参考文献一覧

- 1) IPCS: 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語 ICSC 番号 0123 (1999 年)
- 2) 化学工業日報社: 17510 の化学商品 (2010 年)
- 3) 経済産業省: 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査(平成 20 年実績) 結果報告
- 4) 中央労働災害防止協会: 平成 18 年度石綿代替繊維の労働衛生対策に係る報告書(人造鉱物繊維の労働衛生対策に係る調査・検討結果報告書(2007))
- 5) International Agency for Research on Cancer (IARC) (2002): IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol.81: Man-made vitreous fibers. Lyon, IARC.
- 6) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): List of MAK and BAT values. (2009)
- 7) National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH): Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) (CD

版(2010))

- 8) Mast RW et al. Studies on the chronic toxicity (inhalation) of four types of refractory ceramic fiber in male Fischer 344 rats. Inhalation Toxicology 1995; 7: 425-467.
- 9) Mast RW, McConnell EE, Hestberg TW, Chavalier I, Kotin P, Thevennaz DM, Bernstein DM, Glass LR, Miller W, Anderson R. Multiple-dose chronic inhalation toxicity study of size-separated kaolin refractory ceramic fiber in male Fischer 344 rats. Inhalation Toxicology 1995; 7: 469-502.
- 10) Mast RW, Maxim LD, Walker AM. Refractory ceramic fiber: Toxicology, epidemiology, and risk analyses-a review. Inhalation Toxicology 2000; 12: 359-399.
- 11) Mast RW, Yu CP, Oberdörster G, McConnell EE, Utell M. A retrospective review of the carcinogenicity of refractory ceramic fiber in two chronic Fischer 344 rat inhalation studies: An assessment of the MTD and implication for risk assessment. Inhalation Toxicology 2000; 12: 1141 – 1172.
- 12) McConnell EE, Mast RW, Hesterberg TW, Chevalier I, Kotin P, Bernstein DM, Thevennaz P. Chronic inhalation toxicity of a kaolin-based refractory ceramic fiber in Syrian golden hamsters. Inhalation Toxicology 1995; 7: 503-532.
- 13) Morimoto Y, Tsuda T, Yamato H, Oyabu T, Higashi T, Tanaka I, Kasai T, Ishimatu S, Hori H, Kido M. Comparison of gene expression of cytokines mRNA in lungs of rats induced by intratracheal instillation and inhalation of mineral fibers. Inhalation Toxicology 2001; 13: 589-601.
- 14) WHO “Air Quality Guidelines for Europe : Second Edition”,(2000)
(<http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>)
- 15) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) : Synthetic

- Vitreous Fibers. In: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for Synthetic vitreous fibres. (2001) .
- 16) 石綿代替品の有害性に係わる文献調査報告書 中央労働災害防止協会 労働衛生調査分析センター (2004)
- 17) WHO “Air Quality Guidelines for Europe: Second Edition”(2000)
- 18) Health Canada “Canadian Environmental Protection Act, Priority Substances List. Supporting Documentation: Health-based tolerable daily intakes/concentrations and tumourigenic doses/concentrations for priority substances”,(1996)
(<http://www.tera.org/iter/HCPsL1support.doc.pdf>)
- 19) (社) 日本産業衛生学会：許容濃度の勧告、産業衛生学雑誌 54 巻 5 号 (2012) 194 – 224.
- 20) European Commission Joint Research Centre : Details on Substances Classified in Annex VI to Regulation (EC) No 1272/2008 (<http://tcsweb3.jrc.it/classification-labelling/clp/>)
- 21) National Institute of Health: Carcinogens Listed in NTP Eleventh Report (<http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=32BA9724-F1F6-975E-7FCE50709CB4C932>)
- 22) ACGIH : TLVs and BELs Based on the Documentation of the Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents & Biological Exposure Indices. 2012. ACGIH, Cincinnati, OH, USA.
- 23) DFG : Occupational Toxicants Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens” Vol. 8, 141-338.(1997).
(http://www.mrw.interscience.wiley.com/makbat/makbat_chemicals_fs.html)
- 24) UK : EH40/2005 Table-1:List of WEL (as consolidated with amendments Oct. ’ 07) (<http://www.hse.gov.uk/coshh/table1.pdf>)
- 25) (社) 日本産業衛生学会：許容濃度の提案理由書 人造鉱物繊維、産業衛生学雑誌 45 巻 178-182 (2003)
- 26) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Refractory Ceramic Fibres. European Commission, Employment, Social Affairs and Inclusion, SCOEL/SUM/165, September 2011.
- 27) National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Occupational exposure to refractory ceramic fibers. DHHS (NIOSH) Publication No. 2006-123. 2006.
- 28) Baan R, Grosse Y. Man-made mineral (vitreous)fibers:evaluations of cancer hazards by the IARC Monograph Programme. Mutation Res 2004; 553: 43 – 58.
- 29) Cavalio D, Campopiano A, Caradinali G,Casciardi S, De Simone P, Kavacs D, Permiconi B, Spagnoli G, Ursini C, Canizza C. Cytotoxic and oxidative effects induced by man-made vitreous fibres (MMVFs) in human mesothelial cell line. Toxicology 2004; 201: 219 – 229.
- 30) DeVisser K, Korets L, Voussens I. De novo carcinogenesis promoted by chronic inflammation is B lymphocyte dependent. Cancer Cell 2005; 7: 411 – 423.
- 31) Greim H, Borm PH, Schins R,Donaldson K, Driscoll K, Hsartwig A, Kuempel E, Oberdörster G, Speit G. Toxicity of fibres and particles. Report of the workshop held in Munich, Germany, 26 – 27 October 2000. Inhalation Toxicology 2001; 13: 737 – 754.
- 32) LeMasters GK, Lockey JE,Yin JH, Levin LS, McKay RT, Rice CH. Mortality of workers occupationally exposed to refractory ceramic fiber. J Occup Environ Med 2003; 45: 440 – 450.
- 33) Lockey JE, LeMasters GK, Levin L, Rice C, Yin J, Reutman S, Papes D. A longitudinal

- study of chest radiographic changes of workers in the refractory ceramic fiber industry. *CHEST* 2002; 121: 2044 – 2051. Workplace monitoring of occupational exposure to refractory ceramic fibers – A 17-year retrospective. *Inhalation Toxicology* 2008;20: 289 – 309.
- 34) Schins RPF. Mechanism of genotoxicity of particles and fibers. *Inhalation Toxicology* 2002; 14: 57 – 78.
- 35) Turim J, Brown RC. A dose-response model for refractory ceramic fibers. *Inhalation Toxicology* 2003; 15: 1103 – 1118.
- 36) McKay RT, LeMasters GK, Hilbert TJ, Levin LS, Rice CH, Borton EK, Lockey JE. A long term study of pulmonary function among US refractory ceramic fiber workers. *J Occup Environ Med* 2011; 68: 89 – 95.
- 37) Health Council of the Netherlands: Refractory ceramic fibres. Evaluation of the carcinogenicity and genotoxicity. Subcommittee on the Classification of Carcinogenic Substances of the Dutch Expert Committee on Occupational Safety, a Committee of the Health Council of the Netherlands. No. 2011/29, The Hague, November 15, 2011.
- 38) Chiazze LJ, Watkins DK, Fryar C. Historical cohort mortality study of a continuous filament fiberglass manufacturing plant. 1. White men. *J Occup Environ Med* 1997; 39: 432 – 441.
- 39) Walker AM, Maxim LD, Utell M. Risk analysis for mortality from respiratory tumors in a cohort of refractory ceramic fiber workers. *Regul Toxicol Pharmacol* 2002; 35:95 – 104.
- 40) Smith DM, Ortiz LW, Archuleta RF, Johnson NF. Long-term health effects in hamsters and rats exposed chronically to man-made vitreous fibres. *Ann Occup Hyg* 1987; 31: 731-754.
- 41) Pott F, Ziem U, Reiffer F-J, Huth F, Ernst H, Mohr U. Carcinogenicity studies on fibers, metal compounds, and some other dusts in rats. *Exp Pathol* 1987; 82: 129 – 152.
- 42) Wagner JC, Berry G, Timbrell V. Mesothelioma in rats after inoculation with asbestos and other materials. *Br J Cancer* 1973; 28: 173 – 185.
- 43) Pigott GH, Ismael J. The effect of intrapleural injections of alumina and aluminosilicate (ceramic) fibers. *Int J Exp Pathol* 1992; 73: 137 – 146.
- 44) Miller BG, Searl A, Davis JMG, Donaldson K, Cullen RT, Bolton RE, Buchanan D, Soutar CA. Influence of the fibre length, dissolution and biopersistence on the production of mesothelioma in the rat peritoneal cavity. *Ann Occup Hyg* 1999; 43: 155 – 166.
- 45) Davis JMG, Addison J, Bolton RE, Donaldson K, Jones AD, Wright A. The pathogenic effects of fibrous ceramic aluminum silicate glass administered to rats by inhalation or peritoneal injection. In: *Biological Effects of Man-made Fibres (Proceedings of WHO/IARC Conference)*, Vol. 2, Copenhagen, WHO, pp. 303 – 322.
- *1) LeMasters G, Lockey JE, Hilbert TJ, Burkle JW, Rice CH. Mortality of workers employed in refractory ceramic fiber manufacturing: An update. *J Appl Toxicol.* 2022 Jul;42(7):1287-1293. doi: 10.1002/jat.4295. Epub 2022 Feb 8. PMID: 35102573.
- *2) Berge LAM, Shala NK, Barone-Adesi F, Hosgood HD, Samuelson SO, Bråttveit M, Kirkeleit J, Silverman D, Friesen MC, Babigumira R, Grimsrud TK, Veierød MB, Stenehjem JS. Exposure to fibres and risk of pleural mesothelioma in the Norwegian Offshore Petroleum Workers cohort. *Occup Environ Med.* 2024 Aug 16;81(7):331-338. doi: 10.1136/oemed-2024-109424. PMID: 38955483.
- *3) Zhu X, Gu Y, Ma W, Gao P, Liu M, Xiao P, Wang H, Chen J, Li T. Biomarkers for

- Pulmonary Inflammation and Fibrosis and Lung Ventilation Function in Chinese Occupational Refractory Ceramic Fibers-Exposed Workers. *Int J Environ Res Public Health*. 2017 Dec 27;15(1):42. doi: 10.3390/ijerph15010042. PMID: 29280967; PMCID: PMC5800141.
- *4) Moitra S, Farshchi Tabrizi A, Idrissi Machichi K, Kamravaei S, Miandashti N, Henderson L, Mukherjee M, Khadour F, Naseem MT, Lacy P, Melenka L. Non-Malignant Respiratory Illnesses in Association with Occupational Exposure to Asbestos and Other Insulating Materials: Findings from the Alberta Insulator Cohort. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Sep 28;17(19):7085. doi: 10.3390/ijerph17197085. PMID: 32998195; PMCID: PMC7579178.

令和6年度 労災疾病臨床研究補助金事業
遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングの方法に関する調査研究（220101）

2. 健康影響モニタリング項目に係る横断的検討

研究分担者

山本 健也

独立行政法人労働者健康安全機構労働安全衛生総合研究所

化学物質情報管理研究センター

研究要旨

本研究の対象物質で 44 物質について、経気道ばく露による標的臓器影響に係る知見の整理を行った。また、そのうち遅発性疾患および非遅発性疾患双方の「ばく露濃度と影響」にかかる知見がある 24 物質について、遅発性疾患の予防に資する早期健康影響指標の目安の設定について比較検討を行った。

24 物質のうち金属との粉じんによるばく露が想定される物質では、早期健康影響にかかる最小毒性量よりも発がんに係る最小ばく露量の方が小さいことから、早期健康影響よりもばく露の程度を厳密に評価することの必要性が高いことが示唆された。蒸気等によるばく露がある物質については、遅発性疾患以外の標的臓器による早期健康影響の把握の可能性が示唆されたが、その運用に際しては両指標の乖離をどの程度まで許容するかについて、引き続きの検討が必要と考えられた。

今後、吸入ばく露試験以外における毒性影響についても検証が必要と考えられる。

A. 研究目的

労働安全衛生法令における特別規則で定められている健康診断（以下、特殊健康診断）については個別の有害性等からその検査項目等が検討されてきた経緯がある。

本研究では、そのうち遅発性疾患の発生があるとされている特別管理物質について、個別の有害性にかかる情報の更新を行い、遅発性疾患の発症に至る前の段階での制御を行うことを目的に、遅発性疾患の発症前に検出可能な非遅発性疾患（早期健康影響指標）を把握することがその目的とされている。本分担研究では、新たに更新された個別物質の有害性評価結果を基に、遅発性疾患のうち発がん性試験でのばく露量と、非遅発性疾患の最小毒性量（LOAEL）についての関連を検討し、早期健康影響指標の利活用の可能性について検討した。

B. 研究方法

1) 吸入ばく露における有害性の整理

本研究の対象となった特別管理物質等計 44 物質のうち、吸入ばく露に係る発がん性および非発がん性にかかるばく露濃度が測定されている情報を基に、各標的臓器およびその LOAEL となる値を整理した。

なお、経口投与の知見についてはばく露後の体内動態について職業ばく露への外挿が複雑であること、および経皮ばく露の知見についてはそのばく露量の評価が困難であることから、今回の検討の対象外とした。

2) 吸入ばく露濃度に係る発がん性および非発がん性との比較

上記 1) の結果を基に、発がん性と非

発がん性とのばく露濃度の結果を比較した。比較に際しては、急性ばく露・亜慢性ばく露・慢性ばく露ごとに、各物質での標的臓器で最も LOAEL の低い知見と発がん性試験の最小ばく露濃度の知見を散布図にプロットした。なお、上記によるばく露と粉じん・ミストによるばく露について、ppm と重量濃度(mg/m³)に分けて評価した。

C. 結果

1) 吸入ばく露における有害性の整理

吸入ばく露によるばく露量と影響の関連が分かる知見がある物質は 44 物質 27 物質であった。当該物質の標的臓器とその影響に係るリストを図 1 に示す。なお、非該当の 17 物質については有害性にかかる知見や情報が無いという事ではなく、疫学研究などにより非定量的（職種や業務歴）または半定量的（job-exposure matrix やその他の累積ばく露指標等）によりその健康有害性が評価されている場合があることに留意が必要である。

2) 吸入ばく露濃度に係る発がん性および非発がん性との比較

上記 27 物質のうち、ヒトの知見では発がん性と非発がん性の双方のばく露濃度測定結果がある物質は見られなかった。動物の知見では 24 物質で発がん性と非発がん性の双方のばく露濃度測定結果があり、比較の対象とした。その結果を図 2-1 および図 2-2 に示す。なお、図中の各物質のマーカーのうち塗りつぶされているものは、現在の特殊健康診断において生物学的モニタリング項目が一次または二次健康診断において実施されている物質、点線は両者の同じ濃度をプロットしたものである。

比較の結果、重量濃度で表記している金属及びその化合物では非遅発性疾患の LOAEL に比して発がん性試験での最小ばく露濃度が低く、非遅発性疾患による早期健康影響の把握が容易ではない可能性が示唆された。一方、ppm で表記している特別有機溶剤等については、急性・亜慢性・慢性において、非遅発性疾患の LOAEL に比して発がん性試験での最小ばく露濃度が高い傾向があり、これらの標的臓器に係るスクリーニング検査による遅発性疾患の早期把握の可能性が示唆された。

D:考察

本調査は、遅発性疾患の予防に資する早期健康影響指標の評価について、そのばく露濃度の知見から比較をしたものであり、非遅発性疾患の LOAEL よりも発がん性試験のばく露濃度が高い場合において、非遅発性疾患による早期健康影響でのばく露による影響の把握についての目安を作成した。散布図の点線の軸線よりも右下にプロットされることで、より早期影響指標としての可能性が高いとみることができる。金属等においては点線軸線よりも右側に配置されるものが少なく、早期健康影響指標での評価が困難であることを示唆しており、この場合には生物学的モニタリングまたは個人ばく露測定等を含む厳密なばく露評価を優先して実行することが望ましいと考えられた。一方で、蒸気等ばく露による物質については点線軸線よりも右方に偏位する物質が多くみられており、早期健康影響指標の可能性が示唆されるが、以下の課題について今後解決が必要と考えられる。

i) 非発がん性 LOAEL 濃度と発がん試

験最小濃度の乖離の程度

点線軸線右方偏位の物質について、非発がん性 LOAEL 濃度と発がん試験最小濃度の乖離は必ずしも大きいとは言えず、特に発がんの多くは閾値がない影響であることを考慮すると、両者の乖離が小さいことは早期健康影響指標としての意義が少ないともいえることから、健康診断項目としての早期健康影響を評価する際に、どの程度までの乖離を許容するかを検討する必要がある。なお、今回のプロット対象となった物質で、特殊健康診断において生物学的モニタリングが設定されている物質の多くは点線軸線よりも右方に偏位しており、早期健康影響指標を補完する観点においても、ばく露の評価を厳密に実施することが併せて必要な結果であると考えられる。

ii) 対象となる標的健康影響のスクリーニング方法およびその検査項目としての実現性

本比較では、ヒトにおけるばく露濃度と影響に係る知見が十部ではないことから、主に動物の吸入ばく露試験の知見を基に、非発がん性 LOAEL 濃度と発がん試験最小濃度の相対的な比較を行った。なお、試験結果によるエンドポイントをスクリーニングに用いることは必ずしも適切ではないことから、動物試験における両者の毒性影響をヒトに外挿することについては慎重な検討が必要である。

なお、特別管理物質における発がんの多くは遺伝毒性等の閾値を持たない有害性であることから、本調査に用いた「発がん試験最小ばく露濃度」は発がんの閾

値を示したものではないことには留意が必要である。また、動物試験の種差については、吸入ばく露のみの知見に絞ったことからkineticsでの種差はある程度排除されているが、全体の知見数が少ないこと等から、今回は考慮をせずに比較をしており、動物の臓器感受性による違いについては引き続き知見の蓄積を待って検証をする必要がある。

E. 結論

ばく露濃度と健康影響との関連が示されている知見を基に、遅発性疾病の予防に資する早期健康影響指標の目安の設定について検討を行った。金属との粉じんによるばく露が想定される物質では、早期健康影響にかかる最小毒性量よりも発がんに係る最小ばく露量の方が小さいことから、早期健康影響よりもばく露の程度を厳密に評価することの必要性が高いことが示唆された。蒸気等によるばく露がある物質については、遅発性疾病以外の標的臓器による早期健康影響の把握の

可能性が示唆された。なお、その運用に際しては両指標の乖離をどの程度まで許容するかについて、引き続きの検討が必要と考えられた。また今後、吸入ばく露試験以外における毒性影響についても検証が必要と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

図1 吸入ばく露における有害性の整理（サンプル）

CASRN 物質名 単位

コメント

動物	急性影響	亜慢性影響	慢性影響
死亡／値			
全身影響／値			
呼吸器系／値	195	250	
呼吸器系／疾患名	肺の相対重量増加、出血、水腫、充血	鼻腔扁平上皮萎縮	
循環器系／値			
循環器系／疾患名			
消化器系／値			
消化器系／疾患名			
血液系／値			
血液系／疾患名			
肝胆系／値			
肝胆系／疾患名			
腎泌尿器系／値			
腎泌尿器系／疾患名			
内分泌系／値			
内分泌系／疾患名			
免疫系／値			
免疫系／疾患名			
神経系／値	1500		
神経系／疾患名	後肢の有髄神経及び薄束の軸索変性		
生殖発生系／値			100
生殖発生系／疾患名			精子数および運動性の低下
その他／値			
その他／臓器名			
その他／疾患名			
がん1／値	400	がん2／値	
がん1／疾患名	nasal hemangioma/hemangiosarcoma	がん2／疾患名	

CASRN 物質名 単位

コメント

ヒト	急性影響	亜慢性影響	慢性影響
死亡／値			
全身影響／値			
呼吸器系／値	1500		
呼吸器系／疾患名	irritation		
循環器系／値			
循環器系／疾患名			
消化器系／値			
消化器系／疾患名			
血液系／値			
血液系／疾患名			
肝胆系／値			
肝胆系／疾患名			
腎泌尿器系／値			
腎泌尿器系／疾患名			
内分泌系／値			
内分泌系／疾患名			
免疫系／値			
免疫系／疾患名			
神経系／値			
神経系／疾患名			
生殖発生系／値			
生殖発生系／疾患名			
その他／値	1500		
その他／臓器名	ocular		
その他／疾患名	irritation		
がん1／値		がん2／値	
がん1／疾患名		がん2／疾患名	

図 2-1 経気道ばく露による非遅発性疾病（標的 health 影響）と発がん試験最小ばく露濃度との比較
（単位:ppm）

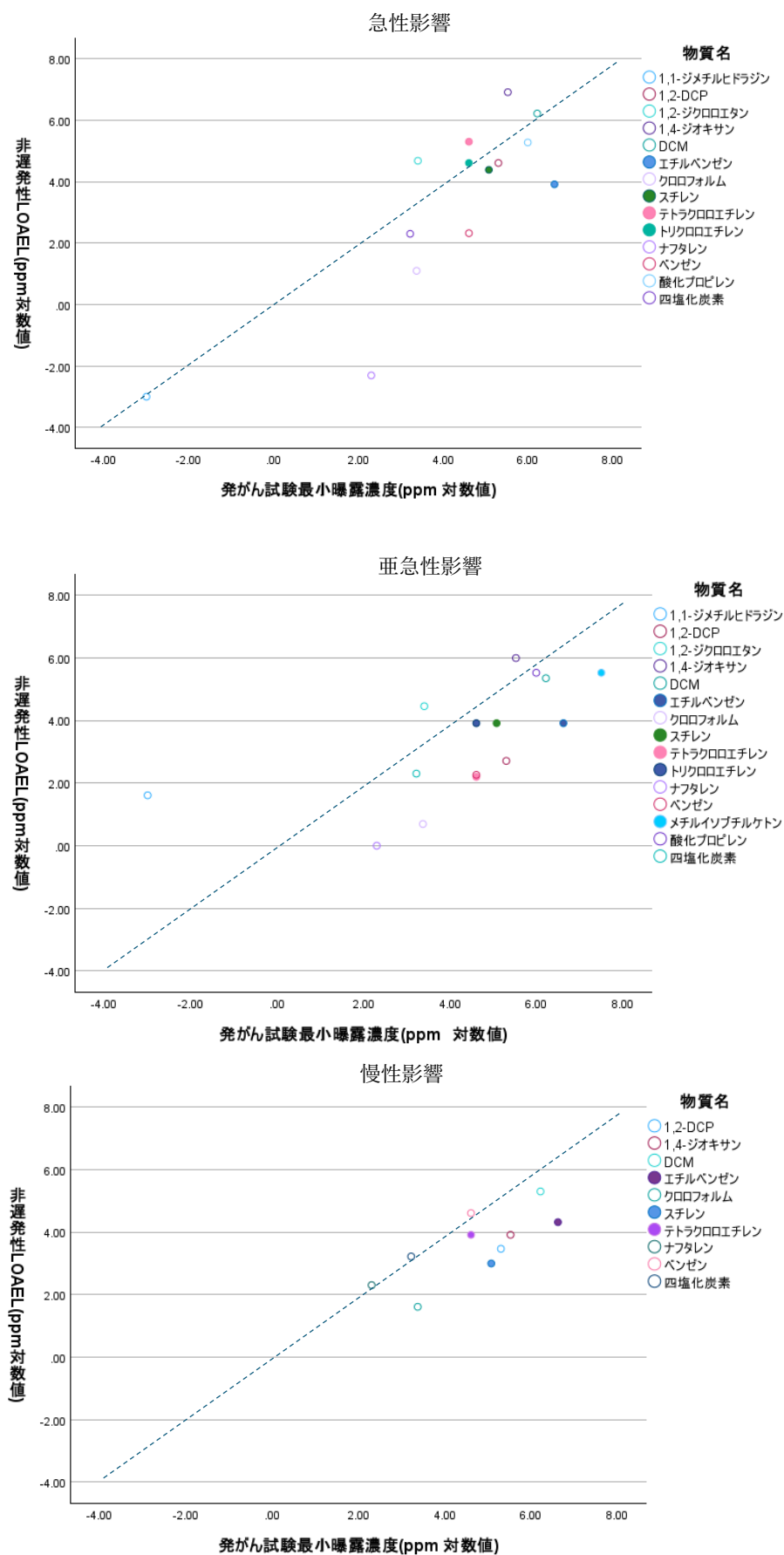
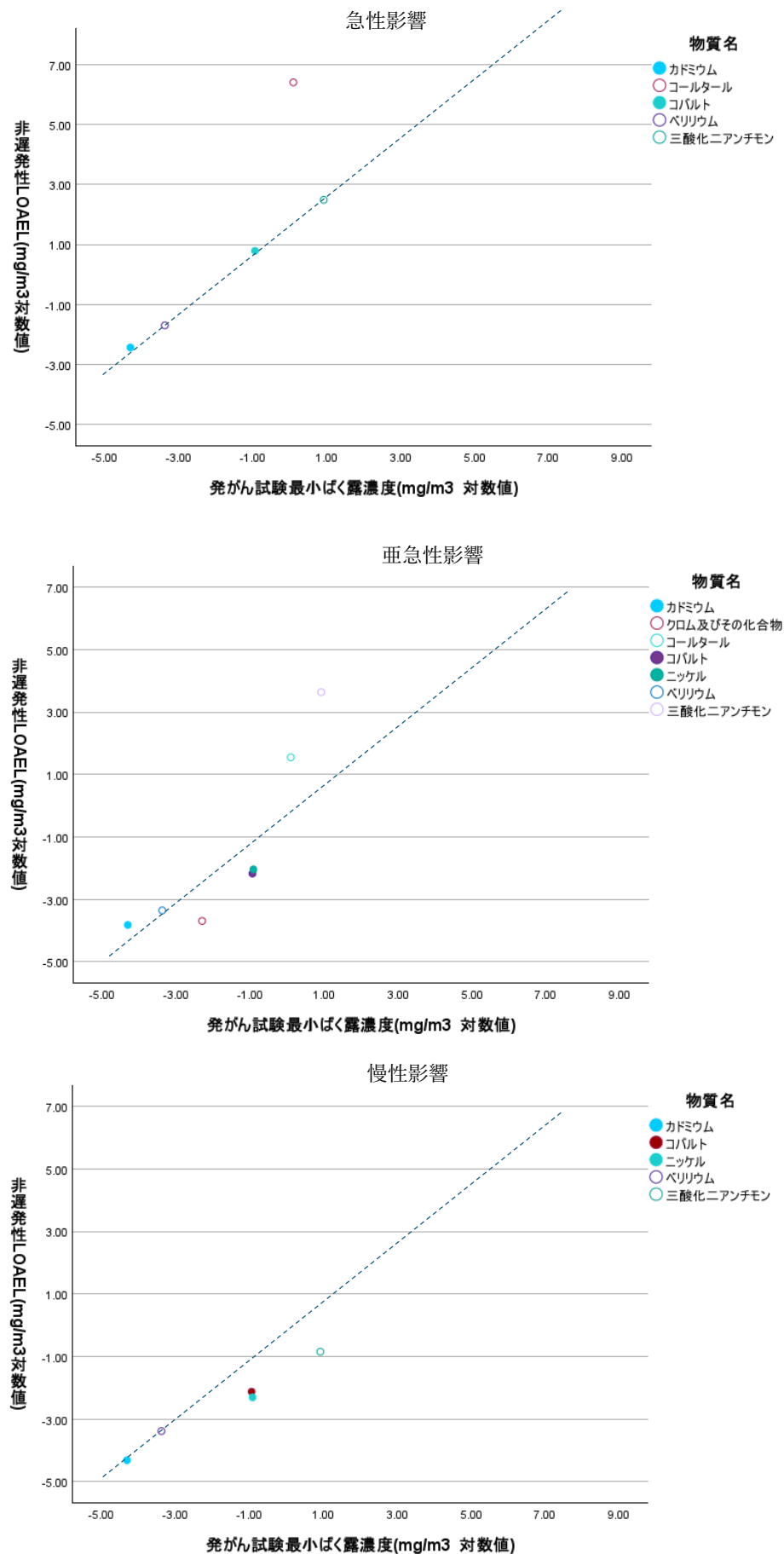


図 2-2 経気道ばく露による非遅発性疾病（標的 health 影響）と発がん試験最小ばく露濃度との比較
（単位:重量濃度）



令和6年度 労災疾病臨床研究補助金事業
遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングの方法に関する調査研究（220101）

3. 事業所と健診実施機関の双方へヒアリング調査

研究分担者

中野真規子

独立行政法人労働者健康安全機構労働安全衛生総合研究所

化学物質情報管理研究センター

疫学研究部長

研究要旨

本年度は、個別事業所と実際に健診を実施した健診機関の双方へ直接ヒアリング調査をおこない、遅発性健康障害の予防に資する健診への課題をあげることが目的とした。研究方法は、インジウム取り扱い小規模事業所（n=12）に、疫学調査用健康調査票を配布し、自記式調査を実施した。また、全国労働衛生団体連合会の精度管理事業に参加している健診機関（以下、実施健診機関）で特殊健康診断（二次健康診断の要否の判定まで）を実施した。健診機関用問診票と疫学調査用自記式健康調査票との記載内容を、実施健診機関からの健康診断個人結果票（以下、結果票）も参照し、一次健診項目の確認方法とその結果について比較した。その結果、特定化学物質による業務関連疾患の既往歴の回答は一致せず、業務の経歴からの過去曝露者数は一致し、業務名の記載内容は一致しなかった。今回の調査において、遅発性健康障害の予防に資する健診への課題が6つ上がった。①特別有機溶剤含む特化則の健診項目の設定のための、特別有機溶剤、混合物の有機溶剤の含有量から、特化則の健康診断の内容が簡易に把握できるフローの必要性、②有所見の判定方法の課題、③結果は時系列管理が望ましい（経年変化の把握が必要）、④健康影響（健診結果）から作業管理へのフィードバックのための、事後措置に対応できる人材確保、支援施設の重要性、⑤経年的な曝露（業務歴）と健診結果を繋ぐシステム、⑥ターゲットとする遅発性疾病の問診票への記載、遅発性疾病の集計、二次健診受診時の業務歴・作業環境の情報提供、継続した衛生3管理をする人材の確保、支援施設が必要である。

B. 研究目的

厚生労働省が公表する業務上疾病発生状況等調査において、特殊健康診断は年間で178,430事業場、のべ3,184,499人に対して実施されており（労働衛生のしおり令和5年度）、対象作業別に有所見率の算出がされているが、その実施の詳細や、有所見の判断や医師の意見等にかかる情報は含まれていない。本調査では、特別規則に定められている特殊健康診断について、その実施の実態を検討するための基礎的な情報収集を、事業場および健康診断実施機関の双方に対して実施する。令和4年度は、事業所へのウェブ調査と労働衛生機関へのヒアリング調査を実施したが、本年度は、個別事業所と実際に健診を実施した健診機関へ直接ヒアリング調査をおこない、双方から課題を抽出し検討した。

B. 研究方法

インジウム取り扱い小規模事業所（n=12）に、疫学調査用健康調査票を配布し、自記式調査を実施した。また、インジウムの特殊健康診断を健診機関で実施（以下、実施健診機関）した。当該実施健診機関は、日本医師会や日本臨床検査技師会（全国労働衛生団体連合会の精度管理事業に参加）の精度管理調査への参加施設で、また、作業環境濃度測定はしない、医療提供は行わない機関であった。

実施健診機関の健診機関用問診票と疫学調査用自記式健康調査票との記載内容を比較し、実施健診機関からの健康診断個人結果票（以下、結果票）も参照し、一次健診項目の確認方法とその結果について実施健診機関と小規模事業所の双方に、ヒアリング調査を行った。

特定化学物質による業務関連疾患の既往歴と疾患名については、健診機関用問診票では、特定化学物質による既往歴の有無と、有の疾患名の記載から判断した。疫学調査用健康調査票では、既往歴の該当疾患にチェックがあり、曝露歴と過去の血清インジウム濃度から業務起因性かを疫学調査研究責任者が判断した。

業務名の判断は、健診機関用問診票は、項目（塗装、洗浄、製造、加工、整備、設備、修理、脱脂、防水、印刷、検査、分析、事務職、品質管理、成形、溶剤、研磨、研究、購買、販売、資材調達、前処理、その他、現在従事なし）のチェックボックスを使用し、回答項目（複数回答可）を選択した。疫学調査用健康調査票では、作業歴のインジウム取り扱い作業の作業内容の記載を使用した。

本研究は、慶應義塾大学医学部、及び労働安全衛生総合研究所の倫理委員会の承認を得ており、参加者全員の同意を得た。また、実施健診機関の記述済み健診機関用問診票の提供に関しても参加者全員に同意を得た。

インジウム化合物の特殊健康診断 健診項目を以下に示す。

一次健診項目

- 1 業務の経歴の調査
- 2 作業条件の簡易な調査
- 3 インジウム化合物によるせき、たん、息切れ等の自他覚症状の既往歴
- 4 せき、たん、息切れ等の自他覚症状の有無
- 5 血清インジウムの量の測定
- 6 血清 KL-6 の量の測定

7 胸部のエックス線直接撮影又は特殊なエックス線撮影による検査（雇入れ又は当該業務への配置替えの際に行うものに限る）

二次健診項目

1 作業条件の調査

2 医師が必要と認める場合は、胸部のエックス線直接撮影若しくは特殊なエックス線撮影による検査（一次項目7のものを除く）、血清 SP-D の検査等 の血液化学検査、肺機能検査、喀痰の細胞診又は気管支鏡検査

C. 研究結果

（1）実施健診機関での実施概要

同県内に特殊健康診断の実施できる機関は、健診機関（4～5 機関）や病院があり、当該実施健診機関は医療を提供していない機関ため、特殊健康診断の実施範囲は一次健康診断、一次健康診断の医師の診断、及び二次健康診断の要否の判定までだった。

二次健康診断の実施は、産業医や地域産業保健センター（地さんぽ）が判断し、事業者から医療機関へ依頼するものとし、画像等の資料提供が必要な場合は、実施健診機関から直接二次健康診断を行う医療機関へ提供されていた。

受託可能な特別規則による特殊健康診断は、有機則、特化則、鉛、電離・除染、石綿のうち、14 種類に対応し、それ以外は病院での実施へ誘導されていた。

実施健診機関が特殊健康診断を受託する時は、事業所で該当する有機溶剤や含有率等について把握をしてない場合、健診機関が化学物質の商品名、SDS から溶剤の特定、有機溶剤の含有率の把握（特に、特別有機溶剤（スチレン等）の含有量が重量の1%を超えるか）をし、検査項目を設定してい

た。

健診の実施頻度は、原則 事業者と産業医で相談されるものとし健診機関は関与していなかった。健診機関は、事業者へ健診受診の干渉が立場上行いにくく、定期的に依頼のある事業所へは、法令に準じた頻度（特化則は年2回）で案内をしていた。

（2）特殊健康診断一次健診項目

① 特定化学物質による業務関連疾患の既往歴と疾患名

健診機関用問診票と疫学調査用健康調査票の記載内容の比較を表1に示す。

(n=12)		健診問診票	疫学調査票
既往歴	なし	12	11
	あり	0	1

表1 異なる調査票での既往歴の記載内容の比較

健診機関用問診票は、全員なしに回答していた。一方、疫学調査用健康調査票は、1名に該当疾患の記載があり、回答の結果は一致せず、健診機関用問診票では、正確な回答を取得できていなかった。

② 健康診断の時期

健診機関用問診票は、健康診断の時期（雇入れ、配置換え、定期）の確認は、項目（定期のみ）のチェックボックスを使用し、回答項目を選択した。回答の結果は、全員が定期であった。健診時期が、雇入れ、配置換えの場合は、事業所自身で把握する必要がある。

③ 業務の経歴の調査

過去曝露者2名は、健診機関用問診票で「現在従事なし」を全員が選択し、健診機関用問診票と疫学調査用健康調査の結果は一致していた。

健診機関用問診票と疫学調査用健康調査票（該当欄に自由記載）の「業務名」の記載内容の比較を表2に示す。

	現在従事者(n=10)	
	健診問診票	疫学調査票
ITO 研磨		1
製造	2	
加工 研磨	1	
製造 研磨	1	
検査	2	2
製造	1	
加工	1	
研磨	2	5
記載なし		2

表2 異なる調査票での業務名の記載内容の比較

健診機関用問診票は、チェック項目が複数あり、また複数回答が可能なため、組み合わせを含めて7つに分類された。一方、疫学調査用健康調査票は、自由記載だが、これまでの疫学調査時の医師面談で工程名を確認していたためか、ITO 研磨、研磨、検査、記載なしの4つに分類されたが、自由記載のため、記載もれ（記載なし）を防げていなかった。

④ 作業条件の簡易な調査¹⁾（令和3年に特別規則該当健康診断に適用）

健診機関用問診票は、作業環境測定結果、管理区分、保護具、皮膚接触の有無、大量

の曝露（事故や修理等）、作業時間、発生源からの距離、作業工程の変更、取扱量・使用頻度、局所排気装置についての確認項目があった。

結果票における作業条件の簡易な調査の結果は、依頼主（事業主）から直近の作業環境測定結果（管理区分）の提出の有無で記載され、提出があればその管理区分を記載し、提出がなければ作業条件不明の記載となる。

健診機関用問診票では作業条件の十分な確認項目があったが、結果票における作業条件の簡易な調査の結果は、作業条件不明で、結果票には反映されていなかった。

⑤ インジウム化合物による呼吸器系自覚症状の既往歴

健診機関用問診票は、呼吸症状（咳・たん・咽頭通・息切れ）、その他（自由記載）の2つのチェックボックスを使用し、回答項目を選択した。インジウム化合物による呼吸器系自覚症状かインジウム化合物以外の原因による症状かは区別がされておらず、有症状者は、二次健診受診が要と判定された。

疫学調査用健康調査票では、各該当症状にチェックし、業務起因性かは、作業工程と過去の血清インジウム濃度等の曝露状況との関連、呼吸器疾患の既往歴を見て、疫学調査の面接医師が関連性を判断し、二次健診的な役割を一部していた。

⑥ 健診機関用問診票の調票のスタイル

フォーマットは、原則、チェックボックスと数字の記入で構成され、OCRで記入項目がデジタル化できる様式で、受診者と

医師の記入欄で構成され、受診者の記載内容や記載漏れがないように問診票確認者（保健師）がいた。

受診者が回答しやすく、また問診票確認者（保健師）が確認しやすいように多くが選択回答式で、自由記載が必要最低限になるよう配慮されていた。また、随時、回答しやすいように改良される一方で、健康診断管理システムとの連携も必要で、変更には数か月の時間や費用を要する。

結果票は、厚生労働省の特定化学物質等健康診断個人票²⁾のスタイルに合わせて作成されていた。但し、時系列票ではなく、1 回分の結果であった。印刷の関係からの限界があるとのことだった。

(2) 一次健診の結果判定

二次健診要の判定は、自覚症状、KL-6、医師の診察のいずれかに有所見の場合に、健康診断管理システムで自動判定され、二次健診要と判定された。一方、血清インジウム濃度は、判定項目に入っていなかった。

(3) 一次健診後の事後措置

当該事業所は、小規模事業所のため産業医は不在で、二次健康診断の実施の有無は、地域産業保健センター（地さんぽ）を利用せず、疫学調査研究の医師が判定している。

要望や意見として、以下のことがあがった。

- ・ SDS に健診についての記載（健診項目、回数/年）がほしい。
- ・ 事業主が、健診回数を十分に管理できていない場合、次回の健診を促すよい方法がほしい。
- ・ 最新版の健診内容の一覧表がほしい。理

由は、何が最新かわかりにくい。法律の文章が理解しにくい。新規項目を追加するために、システムの修正に 1.5～2 か月の時間を要するため。

・ リスクアセスメント健診は、何の健診項目をするのか、発信がまだ届いていない。事業主負担に伴い事業からの撤退もあるのではないか。

D. 考察

今回、個別実施健診機関と小規模事業所との双方へヒアリングを 1 例実施し、具体的な実施状況を把握し、遅発性健康障害の予防に資する健診への本調査からの課題をあげる。

課題としては、①特別有機溶剤含む特化則の健診項目の設定について、②有所見の判定方法（関連する自覚症状の判定も含む）③単回の健診結果票（経年変化の把握が困難）、④健康影響（健診結果）から作業管理へのフィードバックの問題、⑤経年的な曝露（業務歴）の把握、記録が健診結果票のみでは困難、⑥ターゲットとする遅発性疾病の医師の視点からの確認、事業所での集計をあげる。

特別有機溶剤含む特化則の健診項目の設定は、実施健診機関が特殊健康診断を受託時に、事業所で該当する有機溶剤や含有率等について把握をしてない場合、健診機関が化学物質の商品名、SDS から溶剤の特定、有機溶剤の含有率（特に、特別有機溶剤（スチレン等）の含有量が重量の 1 %を超えるか）を確認し、特化則に該当するかの判断後に検査項目を設定（図 1）する必要がある。事業主（依頼者）は健診機関の支援を受けていたが、健診機関はこの作業に苦労や労力が必要であった。しかし、検

査の費用以外の労力をコストに乗せにくく、検査の費用が少ない場合は、事業として成立しない。

特別有機溶剤、混合物の有機溶剤の含有量から、特化則の健康診断の内容が簡易に把握できるフローがあれば、事業者や健診機関の業務効率を向上させると考える。

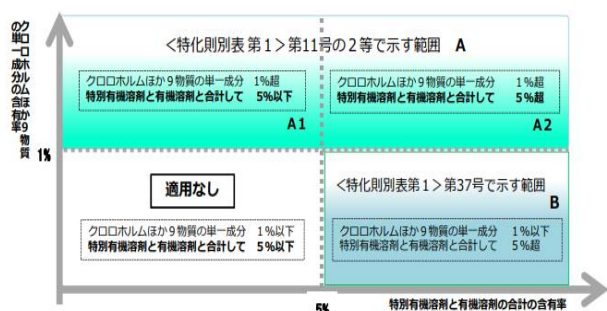


図1 特別有機溶剤等の含有率と特化則の関係 3)より引用

有所見の判定方法（関連する自覚症状の判定も含む）は、自覚症状や一般臨床検査項目（KL-6）と医師の診察のいずれかに有所見の場合に判定され、血清インジウム濃度の許容濃度値での判定は含まれていなかった。例えば、血清インジウム濃度が高値で、自覚症状なし、KL-6は正常範囲、かつ医師の診断は異常なしの場合、二次健康診断は不要と返却される。その場合、一般的に事業主側で有所見者（衛生管理の再確認等の事後対応が必要な者）として認識できるか、衛生管理状況の確認へ繋げられるかは、不明である。そして、健診機関毎で有所見の基準が異なる可能性が示唆された。また、実施健診機関が二次健康診断の要否の判定までの場合、中小零細企業は、地さんぽ等に依頼し、意見を述べる医師の確保ができていないのかは不明であり、どの程度

の中小零細企業が特定化学物質健康診断結果報告書を労基署へ提出しているか、また、一次健診の事後対応に支援が必要であることを感じた。

単回の健診結果票は、実施健診機関の結果票の返却時に、システム上利用しやすいが、実施した単回の健診結果および遅発性健康障害も含めて、意見を医師が述べるには、経年変化の把握が必要である。結果票は単回結果の返却であってもデジタルデータの返却もされ、事業所で経年変化を管理できれば問題ないが、紙ベースのみの管理を行う場合は、時系列の結果票が望ましい。また、時系列の健診データを確認できるシステムが必要である。

健康影響（健診結果）から作業管理へのフィードバックの問題は、意見を述べる医師と事業所の衛生管理者との連携があれば最も望ましいが、産業医不在の事業所では、業務起因性の自覚症状かどうか、KL-6の値、生物学モニタリング値（血清インジウム濃度）、作業環境濃度・作業管理の事業所の背景を知り、健康診断結果を理解できる産業医や地さんぽ等による外部支援を担える機関が必要である。

遅発性疾病をモニタリングするためには、経年的な曝露（業務歴）の把握、記録、記録の保管は重要である。しかし、結果票の作業条件の簡易な調査結果はその役割を果たしておらず、健診結果と曝露歴を連携させる何らかのモデルシステムが必要である。

また、ターゲットとする遅発性疾病は、医師の有所見の確認、事業所で集計するためにも、健診機関問診票の項目にあげた方がいいのではないかと。事業所の背景を知らずに健診をする医師が問診票の作業条件で、健診面談時に作業環境を推定するのは非常

に困難である。また、一次健診の有所見者は、二次健診受診時に、医療機関へ曝露の情報提供が十分か、また医師により曝露と健診結果の関連を判断されているかは不明確であり、二次健診受診時の事業所からの業務歴、作業環境の情報提供の必要性を感じた。健診結果を作業環境や作業環境管理へフィードバックし、改善していくという健康診断の目的の1つを事業主、受診者、健診実施者の各々が、意識する必要がある。健診毎に、健診結果の事後措置として作業環境管理・作業管理の継続した改善は、健診の効果をあげ、遅発性健康障害の予防につながるであろう。一方で、中小零細企業にとっては、負担が多いため外部の支援を担える機関が必要であろう。

今回の調査は、1例であること、また当該小規模事業所は、疫学調査で年1回以上の頻度でインジウムの特殊健康診断について干渉をしているため、この結果を一般化はできず、また課題を過小あるいは過大評価しているかもしれない。

E. 結論

遅発性健康障害の予防に資する健診への課題が6つ上がった。①特別有機溶剤含む特化則の健診項目の設定のための、特別有機溶剤、混合物の有機溶剤の含有量から、特化則の健康診断の内容が簡易に把握できるフローの必要性、②有所見の判定方法の課題、③結果は時系列管理が望ましい（経年変化の把握が必要）、④健康影響（健診結果）から作業管理へのフィードバックのための、事後措置に対応できる人材確保、支援施設の重要性、⑤経年的な曝露（業務歴）と健診結果を繋ぐシステム、⑥ターゲットとする遅発性疾病の問診票への記載、

遅発性疾病の集計、二次健診受診時の業務歴・作業環境の情報提供、継続した衛生3管理をする人材の確保、支援施設が必要である。

F. 健康危険情報

記載すべきことなし。

G. 研究発表

記載事項なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

記載事項なし

文献)

1) 厚生労働省。特殊健康診断の健診項目の改正パンフレット（参考通達：平成21年3月25日付基安労発第0325001号）

<https://www.mhlw.go.jp/content/000673007.pdf>（引用 2024年5月30日）

2) 厚生労働省の特定化学物質等健康診断個人票（様式第2号（第40条関係））

<https://jsite.mhlw.go.jp/nagasaki-roudoukyoku/content/contents/tokutei-21012507.pdf>（引用 2024年5月30日）

3) 厚生労働省。ジメチル-2,2-ジクロロビニルホスフェイト(DDVP)と「クロロホルムほか9物質」について健康障害防止措置が義務づけられます。

<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11300000-Roudoukijunkyokuanzeneiseibu/0000059074.pdf>（引用 2024年5月30日）

令和 6 年度 労災疾病臨床研究補助金事業
遅発性健康障害の予防に資する健康モニタリングの方法に関する調査研究
(220101)

4. 新たな化学物質管理における健康影響モニタリングの実態に
係る事業場産業医調査

分担研究者

山本 健也

独立行政法人労働者健康安全機構労働安全衛生総合研究所
化学物質情報管理研究センター

特別規則の特殊健康診断の緩和は、リスクベースの化学物質管理を推進するうえで、特に既存のハザードベースからリスクベースの健康管理というパラダイムシフトを象徴する背景であり、適切な解釈に基づく産業保健職の意思決定は、当該バジェットをリスク低減対策等の画に必要な資源とする目的からも、職場の化学物質管理の質の向上にもつながることが期待されている。今回の調査結果から、特殊健康診断を実施している事業場における緩和措置の実施率は 25%であり、約半数の事業場では緩和措置が実施されていなかった。この背景としては、緩和措置にかかる条件を満たしていない可能性がある一方で、緩和措置を実施しない理由として「職場のばく露が少なくはないため」と回答したのは 13%であり、また「職場のばく露は少なくとも、健康影響の早期発見が必要と考えたため」との回答が 70%を超えていた。この結果からは、事業場ではリスクベースでの対応にまだ不慣れであることや、健康診断を取りやめることに伴うデメリット（例えば、当該疾病が発生した場合の対応の煩雑さや、労働者側の既得権の損失など）への不安等がその背景にはあると考えられる。今後、リスクベースの判断にかかる解釈の普及啓発のほか、緩和を可能とする条件についての、より適切な尺度等の開発等を介して、健康影響モニタリングの質の向上が必要であることが示唆された。

なお、事業場規模と緩和率には相関は見られなかったため、100-499 人規模の事業場での緩和率が低い結果については、引き続きその要因分析を進める必要があると考えられた。

A:研究目的

令和4年5月に公示された、職場の化学物質管理にかかる労働安全衛生法令改正では、化学物質取扱い作業に対する健康影響モニタリングについても新たな施策が提示されている。そのうちの一つは、特別規則における特殊健康診断の事実上の実施頻度緩和であり、一定の条件により労働者へのばく露が過剰ではないと判断される職場において、従来の6か月以内に1回の頻度から、1年以内に1回の頻度へと変更することが可能となった。もう一つは、リスクアセスメント対象物を取扱う作業において、リスクアセスメントの結果許容できないばく露（濃度基準値がある場合には、濃度基準値を超えるばく露のおそれがある場合）において、吸入濃度が抑制されていない等「健康障害発生リスク」が適切に制御できていない場合に、リスクアセスメント対象物健康診断を実施することとされている。

これらの背景には、労働者保護の観点での背景であることはもちろんであるが、従来の職場における労働衛生管理、特に健康影響モニタリングにかかる費用の増加を防ぐことがありと考えられ、特殊健康診断の実施の緩和による削減コストを、リスクアセスメント対象物健康診断やリスク低減対策に転換して、適切な安全衛生管理を維持向上することが求められている、と解釈することができる。

この観点において、特殊健康診断の緩和措置の適切な実施およびリスクアセスメント対象物健康診断への対応等が正しい解釈のもと実施されていることが必要である。本研究の令和5年度調査では、階層化無作為抽出した事業場約600社の調査結果を報告したが、特殊健康診断の要否の判断には産業保健職、特に産業医の関りが大きく、彼らの理解状況を把握することで、本施策の今後の運用支援に資する情報が必要であることから、調査研究を企画した。

B:研究方法

調査研究の実施に際して、東京都医師会産業保健委員会の賛同に基づき、同会会員医師を対象とした無記名自記式でのオンライン調査を実施した。調査内容は、産業医契約をしている各事業場における、以下の項目について回答を求めた。

なお、当該医師会の定期的な産業医活動状況調査と同時に実施した。

- i) 医業形態（開業医、勤務医、産業医専業、研究・教育機関医師、労働衛生機関医師、その他）
- ii) 契約事業場属性（業種、事業場規模）
- iii) 化学物質管理に係る設問
 - ① 化学物質の取扱いの有無
 - ② 特殊健康診断実施の有無
 - ③ 特殊健康診断緩和措置の実施の有無
 - ④ 緩和措置を実施しなかった理由
 - ⑤ 産業医としての化学物質管理への関り

調査への参加依頼は、東京都医師会傘下各医師会の事務通知および各医師会員への通知のほか、地区医師会会長での参加勧奨を行った。なお、本調査は労働安全衛生総合研究所研究倫理審査委員会の承認のもと実施した。

C. 結果

【回答】

調査対象者6,951人に対して回答者は678人（有効回答数 675 人）であり、有効回答率は9.7%であった。そのうち、現在契約事業場があるのは 462 人であり、契約事業場総数 642 件を解析対象とした。契約事業場の事業場規模別割合を表1に示す。

① 化学物質の取扱いの有無（表2）

全事業場のうち「化学物質の取扱いがある」と回答したのは 100 件（15.6%）であった。そのうち、健康診断機関および産業医活動専

門の医業形態での頻度が高く、開業医では12.7%であった。

② 特殊健康診断の実施の有無（表3）

上記①の100件のうち、特殊健康診断を実施しているのは79件（79.0%）であった。

③ 緩和措置の実施の有無（表4-1,4-2）

上記②の79件について「特殊健康診断の緩和措置を実施した」と回答したのは20件（25.3%）、「実施していない」と回答したのは38件（48.1%）であり、勤務医・産業医活動専門では低率であった。また、100～500人規模の事業場での緩和率が低い傾向にあった。

④ 「緩和措置をしない」理由（表5）

上記③での「緩和措置を実施していない」との回答の内訳では「職場のばく露は少くても、健康影響の早期発見が必要と考えたため」が28人（73.7%）と最も多く、次いで「職場のばく露が少なくはないため」が5人（13.2%）であった。

⑤ 産業医と職場の化学物質管理の関わり（表6）

上記①で「化学物質の取扱いがあると回答した100件において、産業医としてこれまでに関りがあった化学物質管理に係る業務では、「適切に管理ができていないことについて確認、言及した」が56件（56%）であり、その他は概ね25%前後の関与率であった。

D. 考察

新たな職場の化学物質管理では、従来のハザードベースからリスクベース（ばく露量を考慮）した管理へのパラダイムシフトが求められている。特別規則の特殊健康診断は、いわゆる作業列举方式であるハザードベースの管理であり、当該作業への常時作業従事者にはその実施が義務付けられていた。

しかし、常時作業の定義が明確ではないことや、ばく露や使用量が少ない場合でも健康診断の対象となることから、そのコストに対する効果が必ずしも実行出来ではないことが推察される。

こうした背景から、リスクアセスメント対象物はもちろんであるが、特別規則対象物質についても、作業環境測定結果や過去の健康診断結果等の条件を基に、リスクベースでの緩和措置が導入され、またその費用をリスクアセスメント対象物健康診断や作業環境等のリスク低減対策に転嫁することで、既存のバジェットの負担を大きく増加させることなくハザードベースからリスクベース並行することが望まれている。

今回の調査結果から、特殊健康診断を実施している事業場における緩和措置の実施率は25%であり、約半数の事業場では緩和措置が実施されていなかった。この背景としては、緩和措置にかかる条件を満たしていない可能性がある一方で、緩和措置を実施しない理由として「職場のばく露が少なくはないため」と回答したのは13%であり、また「職場のばく露は少くても、健康影響の早期発見が必要と考えたため」との回答が70%を超えていた。この結果からは、事業場ではリスクベースでの対応にまだ不慣れであることや、健康診断を取りやめることに伴うデメリット（例えば、当該疾病が発生した場合の対応の煩雑さや、労働者側の既得権の損失など）への不安等がその背景にはあると考えられる。

なお、事業場規模と緩和率には相関は見られなかったため、100-499人規模の事業場での緩和率が

低い結果については、引き続きその要因分析を進める必要があると考えられた。

E. 結論

特別規則の特殊健康診断の緩和は、リスクベースの化学物質管理を推進するうえで、特に既存のハザードベースからリスクベースの健康管理というパラダイムシフトを象徴する背策であり、適切な解釈に基づく産業保健職の意思決定は、当該バジェットをリスク低減対策等の画に必要な資源とする目的からも、職場の化学物質管理の質の向上にもつながることが期待されているが、現時点ではその実施状況は十分とは言えない状況が示唆された。今後、リスクベース

の判断にかかる解釈の普及啓発のほか、緩和を可能とする条件について、より適切な尺度等の開発等を介して、健康影響モニタリングの質の向上が必要であることが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

第 2 回日本産業衛生学会関東地方会学会
(予定)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 契約事業場の事業場規模

契約事業場の従業員規模

		回答率
従業員数	回答数	2024
<30人	5	0.8%
<50人	17	2.6%
<100人	254	39.6%
<300人	230	35.8%
<500人	52	8.1%
<1000人	36	5.6%
>=1000人	46	7.2%
不明	2	0.3%
	642	

表2 医業形態と事業場での化学物質取扱い有無とのクロス集計

		契約事業場での化学物質の取扱い				
		ある	ない	わからない	無回答	合計（件）
医業形態	開業医	12.7%	76.9%	4.6%	5.9%	458
	勤務医	21.7%	69.2%	4.2%	5.0%	120
	健康診断機関等	30.8%	69.2%	0.0%	0.0%	13
	研究機関・教育機関	11.8%	82.4%	0.0%	5.9%	17
	産業医活動専門（専属産業医、 労働衛生コンサルタント事務所、産 業医事務所 等）	30.0%	60.0%	0.0%	10.0%	30
	その他	25.0%	75.0%	0.0%	0.0%	4
合計		15.6%	74.6%	4.0%	5.8%	642

表3 医業形態と事業場での特殊健康診断実施の有無とのクロス集計

		契約事業場での特殊健康診断の実施の有無			
		されている	されていない	わからない	合計（件）
医業形態	開業医	74.1%	20.7%	5.2%	58
	勤務医	80.8%	15.4%	3.8%	26
	健康診断機関等	100.0%	0.0%	0.0%	4
	研究機関・教育機関	100.0%	0.0%	0.0%	2
	産業医活動専門（専属産業医、 労働衛生コンサルタント事務所、産 業医事務所 等）	88.9%	11.1%	0.0%	9
	その他	100.0%	0.0%	0.0%	1
合計		79.0%	17.0%	4.0%	100

表 4-1 医業形態と事業場での特殊健康診断緩和の有無とのクロス集計

		契約事業場での特殊健康診断の実施の有無			
		緩和した (年1回の実施 に緩和)	緩和していない (半年に1回の 実施を継続)	わからない	合計 (件)
医業形態	開業医	34.9%	32.6%	32.6%	58
	勤務医	9.5%	61.9%	28.6%	26
	健康診断機関等	25.0%	50.0%	25.0%	4
	研究機関・教育機関	50.0%	50.0%	0.0%	2
	産業医活動専門（専属産業医、 労働衛生コンサルタント事務所、産 業医事務所 等）	12.5%	87.5%	0.0%	9
	その他	0.0%	100.0%	0.0%	1
合計		25.3%	48.1%	26.6%	100

表 4-2 事業場規模と事業場での特殊健康診断緩和の有無とのクロス集計

		特殊健診の緩和の有無			合計 (件)
		緩和した (年1回の実施に 緩和)	緩和していない (半年に1回の実 施を継続)	わからない	
事業場 規模	50－99人	45.8%	33.3%	20.8%	24
	100-299人	14.8%	55.6%	29.6%	27
	300-499人	8.3%	58.3%	33.3%	12
	500-999人	33.3%	33.3%	33.3%	6
	1000人以上	20.0%	60.0%	20.0%	10
合計		25.3%	48.1%	26.6%	79

表 5 医業形態と特殊健康診断緩和をしない理由のクロス集計

	医業形態						合計
	開業医	勤務医	健康診断 機関等	研究機関・教 育機関	産業医活動 専門	その他	
緩和を適用する職場の選出作業に 時間がとれない	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	14.3%	0.0%	2.6%
事業所と話し合い、職場環境に問 題があり、改善出来るまでは現状維 持が望ましいと判断したため	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	14.3%	0.0%	2.6%
少ないの判断が曖昧	7.1%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	2.6%
職場がその制度を知らなかったため	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	14.3%	100.0%	5.3%
職場のばく露が少なくはないため	21.4%	15.4%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	13.2%
職場のばく露は少くても、健康影響 の早期発見が必要と考えたため	71.4%	84.6%	100.0%	100.0%	57.1%	0.0%	73.7%
小計（件）	14	13	2	1	7	1	38

研究成果の刊行に関する一覧表

- 1) 山本健也. 新たな化学物質管理への準備状況と健康影響モニタリングの実態に係る事業場調査, 第 98 回日本産業衛生学会報告 (2025)
- 2) 山本健也. 新たな職場の化学物質管理における健康影響モニタリングにかかる事業場および産業保健スタッフの巡視状況, 第 35 回日本産業衛生学会全国協議会 (2025) (演題登録予定)
- 3) 産業医のための化学物質管理の実務, 労働調査会 (2025)