

## 許容濃度の暫定値 (2007 年度) の提案理由

平成 19 年 4 月 25 日  
日本産業衛生学会  
許容濃度等に関する委員会

### ホルムアルデヒド

HCHO

[CAS No. 50-00-0]

許容濃度 0.1 ppm (0.12 mg/m<sup>3</sup>)

最大許容濃度 0.2 ppm (0.24 mg/m<sup>3</sup>)

感作性物質 (気道第 2 群, 皮膚第 1 群)

#### 1. 物理化学的性質

ホルムアルデヒドは、分子量 30、融点 -118℃、沸点 -19.5℃で常温では、無色可燃性の刺激性の強い気体として存在し、常温で容易に重合ガスとなる。水、アルコールに溶けやすく、通常 30～50%の水溶液として入手でき、37%ホルムアルデヒド水溶液はホルマリンと呼ばれている。ホルムアルデヒドは還元性が強く、様々な物質を共重合させる化学的特性を持つ<sup>1, 2)</sup>。

#### 2. 用途

ホルムアルデヒドは、1850年ソビエトの化学者 A. M. Butlerov により発見され、1888年ドイツにおいてその製造が初めて工業化されるようになったが、当初はもっぱら消毒剤または防腐剤として使用され、その需要も僅少であった。

1910年以降アメリカ合衆国においてベークライトの生産が工業化されるようになってから、さらに尿素樹脂やメラミン樹脂等の合成樹脂が開発されるに及んでその需要が急激に増大するようになった<sup>3)</sup>。合板やフローリング等に使用される尿素系、メラミン系、フェノール系等の合成樹脂や接着剤の原料となるほか、洗剤、化粧品などの原料として、また消毒剤、防腐剤など広い分野で使用されている<sup>4)</sup>。

その他、ホルムアルデヒドは、病院や研究施設において消毒剤や保存剤として使用されたり、タバコ煙や暖房器具などから発生する燃焼排気ガス中にも存在する。最近、ホルムアルデヒドを使用した製品が普及するにつれて、これらから発生するホルムアルデヒドによる健康障害が増加している<sup>5-7)</sup>。

#### 3. 代謝

ホルムアルデヒドは経気道的、経口的、経皮的に吸収される。鼻粘膜を含む呼吸器や胃腸管においては直ちに

吸収され、経皮的にはごく少量が吸収される。体内に吸収されるとホルムアルデヒドは各組織で直ちに分解され、蟻酸に酸化されたあと、二酸化炭素や尿素として呼気中に排出されるか、あるいは蛋白等の巨大分子と結合する。曝露組織においてはDNA-蛋白架橋結合が観察され、その反応量は、吸着部位に近いほど多いとされる<sup>8)</sup>。

#### 4. 生体影響

##### 4. 1. 実験的研究

###### 4. 1. 1. 短期曝露

ラットやマウスに高濃度 (120 mg/m<sup>3</sup> = 約 100 ppm) のホルムアルデヒドを吸入させた場合、流涎や呼吸困難、嘔吐、痙攣、死を引き起こす<sup>9)</sup>。

ほとんどの短～中期間の曝露実験はラットで行われ、3.1 ppm 以上の濃度において、鼻腔上皮の過形成、化生、炎症、びらん、潰瘍形成などの病理組織学的変化や、増殖反応があるといわれている。より低い濃度において、鼻腔内の上皮細胞の増殖の報告<sup>10, 11)</sup>もあるものの、一般的には 1 ppm や 2 ppm では観察されないとされている。

###### 4. 1. 2. 長期曝露

ホルムアルデヒドの長期吸入による主要な非腫瘍性変化は、鼻腔および上気道における化生、過形成および炎症などの病理組織学的変化である。ほとんどの慢性曝露吸入研究はラットで行われ、鼻腔内の病理組織学的変化は 2 ppm 以上のホルムアルデヒド濃度の曝露において認められた<sup>12-15)</sup>。

これらの調査における曝露反応関係は非線形であり、6 ppm (Monticello *et al.* は 10 ppm と提案している) を超える濃度のホルムアルデヒド曝露が、鼻腔内の腫瘍性変化を顕著に増加させると報告している。

また、高濃度のホルムアルデヒド曝露では、ラットを用いた実験で鼻腔の発がん性が証明されており、Monticello らの長期発がん性試験<sup>12)</sup>では、0, 0.7, 2, 6, 10, 15 ppm のホルムアルデヒドに 6 時間/日、5 日/週で最大 24 ヶ月まで曝露させた場合に、ラットに鼻部扁平上皮がんの発生率はそれぞれ 0/90, 0/90, 0/90, 1/90 (1%), 20/90 (22%), 69/147 (47%) であった。腫瘍は主として前部外側鼻洞、後部外側鼻洞、中隔に発生していた。

##### 4. 2. 人体への影響

###### 4. 2. 1. 急性曝露

ヒトのホルムアルデヒド曝露による量・影響からみた主な症状は、曝露濃度が高くなるとともに不快感を伴う、眼、鼻および喉の刺激、流涎、流涕、咳、吐き気、呼吸困難を生じ、最後には死を引き起こすとしている。扁平上皮化生および軽い異型性のような鼻粘膜の障害がヒト

においても報告されているが、WHOによれば、これらは他の物質の曝露との相互影響の可能性があるとされている<sup>17)</sup>。

ホルムアルデヒドによるヒトへの反応には個人差があり、健康な人で刺激症状が明らかに増加するのは0.08 ppm以上と推定されるが、1 ppmを超える濃度で症状が発現したとする報告が多い<sup>3, 17, 21)</sup>。

ホルムアルデヒドは眼や鼻咽頭を含む呼吸器系を刺激する物質として知られている。室内空気中に含まれるホルムアルデヒドは、まず刺激臭として感知され(閾値0.05~1 ppm)、続いて眼や上気道の粘膜刺激症状を引き起こす。水城らによれば、0.13 ppmを超える濃度のホルムアルデヒドに曝露すると上気道の刺激が増加すると報告している<sup>18)</sup>。また、Kulle *et al.*<sup>19)</sup>の研究では、19人の健康人を対象に3時間のホルムアルデヒドを曝露させたとき、目と鼻の刺激症状が有意に増加傾向を示すのは0.2 ppmであったと報告している。Weber-Tschopp *et al.*<sup>20)</sup>の研究では33人の健康人を対象に35分間のホルムアルデヒドに曝露した場合、1.2 ppmの濃度ではコントロール群と曝露群に目と鼻の刺激症状に有意な差は認めなかったが、2.1 ppmの濃度では症状の発現率に有意な差が認められたと報告している。

ホルムアルデヒド濃度が5 ppm以上の高濃度になると、可逆性の気管支縮攣が引き起こされ、咳そう、胸内苦悶感、呼吸困難などの下気道症状を引き起こすことがある。更に50 ppm以上では肺水腫などの重篤な気道障害を惹起する<sup>3)</sup>。

#### 4. 2. 2. 慢性曝露

ホルムアルデヒドの慢性職業性曝露は、ヒトの上気道、下気道および眼の刺激を引き起こし、ヒトや動物の鼻粘膜に細胞変性、炎症、過形成を引き起こすと言われている。1~36年間、0.17 ppm (0.03~0.4 ppm) のホルムアルデヒドに曝露した66人の労働者のうち約50%の労働者に刺激症状が報告されている(Wilhelmsson and Holmstrom)<sup>21)</sup>。36人の対照群は官庁の事務員で、0.06 ppmのホルムアルデヒドに曝露されていた。

Edlingら<sup>22)</sup>の研究では、0.1~1.1 ppm (0.12~1.3 mg/m<sup>3</sup>) のホルムアルデヒドに平均7年間曝露した20名のパーティクルボード製造者では、25名の職業性曝露のない対照群に比べて、鼻粘膜上皮の組織学的変化を有意に認めたと報告している。

更に、Edlingら<sup>23)</sup>の報告によれば、0.07~0.7 ppmのホルムアルデヒドに10.5年間曝露された75名の木製品製造労働者に対して鼻粘膜上皮バイオプシーを行った。病理診断医による9段階の形態学的変化の評価では、線毛消失および杯細胞過形成(11%)、扁平上皮化生(78%)および軽度の異形性(8%)などの鼻粘膜上皮の組織障害が観察されている。正常な粘膜であったのは

わずか3名であった。曝露作業から目および上気道にホルムアルデヒドに関連する症状が高頻度に聴取された。

Ritchie and Lehnen<sup>24)</sup>は2000戸の住宅において、目および喉の刺激症状や、頭痛などの健康障害が量依存性に増加することをロジスティックス分析により報告した。刺激症状の訴えの増加は0.1 ppmのホルムアルデヒド濃度で観察された。

上記のWilhelmsson and Holmstrom<sup>21)</sup>の研究では、化学工場作業者を対象とした産業保健調査を行い、上皮感作反応試験(epicutaneous tests)での血清IgEの測定(RAST)結果から、0.17 ppm (0.03~0.4 ppm)のLOAELおよび0.06 ppm (0.07 mg/m<sup>3</sup>)のNOAELが提唱されている。鼻および目の刺激、鼻づまり、下気道の違和感、鼻炎、扁平上皮化生および異形性を含む鼻粘膜の病理組織学的変化が重要な影響であるとしている。

#### 4. 2. 3. アレルギー

ホルムアルデヒドの吸入により職業的曝露(平均4.8 mg/m<sup>3</sup>)で上気道の刺激作用、喘息症状などの発生(Burge *et al.*)<sup>25)</sup>、感作による疾患を誘発する可能性(Grammer *et al.*)<sup>26)</sup>が指摘されている。ホルムアルデヒドによる、下気道の症状を調べた報告の中には、刺激性を持たないような低濃度のホルムアルデヒドで症状を認めたという報告があり、免疫を介して呼吸器症状が引き起こされたのではないかという議論がなされている<sup>27)</sup>。ホルムアルデヒドのアレルギー疾患に対する関与は(1)抗原としての役割、(2)感作促進因子としての役割、(3)増悪因子としての役割があげられる。まず抗原としての役割は、ホルムアルデヒドがハプテンとなりIgEやIgG抗体の産生がおこることである。この関連を示唆するいくつかの報告がある<sup>25-28)</sup>。

血液透析患者で透析回路からホルムアルデヒドが体内に侵入してアナフィラキシーショックを起こした例から特異的IgE抗体が認められた<sup>30)</sup>。また同様な透析患者において特異的IgG抗体が認められたという報告もある<sup>31)</sup>。歯科に用いるホルムアルデヒドを含有する充填剤からアナフィラキシーショックを引き起こした例からもやはり特異的IgE抗体が認められた<sup>32, 33)</sup>。一方、Kriebelらは0.059~0.29 ppmの低濃度の曝露群からは、IgE抗体は検出されなかったと報告している<sup>34)</sup>。このようにホルムアルデヒドに対するIgE、IgG抗体は産生されるがその臨床的役割はいまだ不明である。一方、アトピー性皮膚炎の一部にはホルムアルデヒドによる感作が病因として関わっている可能性があるという報告もある<sup>35)</sup>。

ホルムアルデヒドが抗体産生に対して促進的に作用するという点に関しては、マウス<sup>36)</sup>やモルモット<sup>37)</sup>を用いた動物実験で報告されている。Smedjeら<sup>38)</sup>は、

校舎内のホルムアルデヒド濃度と喘息患者罹患率が正の相関を持つことから、ホルムアルデヒドによる免疫修飾作用が喘息罹患率増加の一因になっている可能性があるとしている。増悪因子としての役割については、上記のように健康人でもある程度の気管支攣縮をおこすと報告されている<sup>30)</sup>ことから可能性は否定できない。

皮膚感作性については、ホルムアルデヒドに起因するとされる接触皮膚炎の症例が数多く報告されている<sup>39-42)</sup>。Shelley はホルムアルデヒドに起因する光過敏性皮膚炎で、急性の日焼け反応に似た症状を呈することを報告している<sup>43)</sup>。Rudzki らは、医療機関に従事する 152 名の皮膚炎症状を有する医療食の内、24 例にホルムアルデヒドに対する職業性の接触皮膚炎と診断できるパッチテストの結果を報告しており、一例は極めて重篤な症状であったとしている<sup>39)</sup>。Lee らは、モルモットを用いたホルムアルデヒド (20  $\mu$ l/2% 生食溶液) の背側皮下への注入では、気道過敏性症状の発生やホルムアルデヒドに対する血中抗体の生成は観察されなかったが、皮膚の炎症を主体とする過敏性が観察されたと報告している<sup>44)</sup>。

#### 4. 2. 4. 発がん性

##### ・発がんのメカニズム

ホルムアルデヒドがラットの呼吸器に腫瘍性変化を引き起こすメカニズムは、まだ完全には解明されていない。粘液線毛クリアランスの障害が 2 ppm を越えるホルムアルデヒドの急性曝露で観察された<sup>45a, 45b)</sup>。曝露期間に関係なく、2 ppm のホルムアルデヒド濃度におけるラットへの吸入曝露実験では、鼻腔上皮細胞の増殖は認められていない。ホルムアルデヒドの曝露を受けたラットにおいては、鼻腔内の呼吸器上皮細胞増殖は合計累積曝露量よりも、曝露された濃度と密接に関係があった<sup>46)</sup>。また、鼻の組織内におけるグルタチオンを介したホルムアルデヒドの解毒作用は、ラットの場合 4 ppm 以上の曝露で飽和してしまうという報告がある<sup>47)</sup>。

この細胞毒性および変異の結果現れる鼻再生上皮細胞の持続的増殖は、不十分なながらもラットにおけるホルムアルデヒドで生ずる鼻腔組織の腫瘍のマーカーとして有用であると考えられる。

##### ・発がん性

IARC は、ヒトに対するホルムアルデヒドの発がん性について 2004 年にグループ 2A からグループ 1 へ変更し、鼻咽頭がんや白血病を起こす強い証拠があると発表しているが、ホルムアルデヒドの発がん性に関しては、これまで多くのコホート研究や症例対照研究が行われ、メタアナリシスも報告されてきた。ほとんどの疫学研究では、ホルムアルデヒド曝露と呼吸器がんの関連性についての検討が行われており、ホルムアルデヒドへ職業性曝露と、鼻咽頭および副鼻腔がんの増加には関連性があるという報告がなされている<sup>48-50)</sup>。

いくつかの症例対照研究においてリスクの増加を認める報告<sup>51, 52)</sup>があり、Vaughan らは、1~9 年間のホルムアルデヒド曝露および 10 年間以上のホルムアルデヒド曝露において、鼻咽頭がんのオッズ比がそれぞれ 2.1, 5.5 と有意に増加したと報告している (曝露濃度の記載なし)<sup>53)</sup>。

616 名を対象に、質問紙を用いたホルムアルデヒド曝露と鼻腔の腺がんとの関連性について調査した症例対照研究が報告されているが、鼻腔の腺がんの発生率増加は有意ではなかった<sup>54)</sup>。

曝露-反応関係を調べた最も大規模な調査においては、潜伏期間によって層別して、曝露労働者での悪性腫瘍の発生と曝露量との間に有意な関連はなく、また曝露群における有意な肺がんの増加は見られなかった。ホルムアルデヒドへの曝露濃度、期間、累積曝露において「すべての呼吸器がん」において統計的に有意な増加はなかった<sup>55)</sup>。

死体腐敗処理者、葬儀屋、病理学者などの専門職および鉄鋼業などの産業労働者に関するより小さな集団研究では、気管、気管支あるいは肺がん (Hayes *et al.*<sup>56)</sup>, Andjelkovich *et al.*<sup>57)</sup>), および頬粘膜あるいは咽頭がんの有意な増加はなかった (Matanoski<sup>58)</sup>, Hayes *et al.*<sup>59)</sup>).

英国の 6 つの化学工場とプラスチック工場で働く 14,000 人の労働者の集団におけるコホート研究では、その集団の 35% が 2 ppm 以上のホルムアルデヒドに曝露していたが、1965 年以前に雇用された労働者における肺がんの発生に有意な増加を認めなかった<sup>60)</sup>。

Blair らによるアメリカの 10 のホルムアルデヒド精製工場 25,619 人の労働者を対象としたコホート研究<sup>60)</sup>では、曝露者 (8 hTWA: 0.45 ppm) は一般集団と比較して統計的に有意な鼻咽頭がんの過剰死亡が認められ (非曝露群 SMR1.56 に対し曝露群 SMR2.10, 95% 信頼区間 1.05~4.21), 累積曝露 (1.5~5.5 ppm-year/5.5 ppm-year 以上 = RR1.19/RR4.14) およびピーク濃度 (4 ppm 以上 = RR1.83) との間に量反応関係を認めたものの、曝露期間との間には有意な増加は認められなかったと報告している。また肺がんや膵臓がん、頭蓋内腫瘍にホルムアルデヒド曝露との関連性は認められなかった。

1975 年から 1991 年の間に公表された疫学研究を用いたメタアナリシスが、Blair *et al.*<sup>48)</sup> および Partanen<sup>49)</sup> によって報告されたが、どちらのメタアナリシスにおいても、最も曝露の大きな群においては鼻咽頭がんの相対危険度は有意に増加し (RR = 2.1~2.74), 低~中曝露の群では、鼻咽頭がんの相対危険度は RR = 1.10~1.59 で変動していた。

Acheson ら<sup>61)</sup> は、ホルムアルデヒド樹脂を製造する英国の工場作業員 7,680 名を対象としたコホート研究で

は、鼻腔や肺がんに有意な差は認められなかったとしている。

Collinsら<sup>62)</sup>は、1975年から1995年の間に報告された症例対照研究およびコホート研究のデータによるメタアナリシスを行い、ホルムアルデヒド曝露と関連があると思われる鼻部、鼻咽頭、肺がんの累積相対危険度を報告した。鼻部がんでは、コホート研究、症例対照研究の相対危険度はそれぞれRR = 1.0, およびRR = 1.3であった。この報告はBlairら<sup>48)</sup>およびPartanenら<sup>49)</sup>の報告とは対照的に、ホルムアルデヒド曝露に関連して鼻咽頭がんの明らかな増加はないと結論づけたものとなっている。

Hauptmanら<sup>61)</sup>、Pinkertonら<sup>63)</sup>によって、ホルムアルデヒドと白血病との関連性が示唆されたコホート研究の報告が発表されたが、工場作業者の大規模コホートであるCoggonら<sup>64)</sup>の研究では関連性は見出されなかった。Coggonらの研究における工場作業の方がよりホルムアルデヒドの曝露濃度が高いことを考えると白血病との関連性は信頼性に欠けると考えられる。

Collinsらのホルムアルデヒドとすい臓がんの関連性についてのメタアナリシスでは<sup>65)</sup>、死体腐敗処理業者や組織学者、解剖学者において、わずかなすい臓がんのリスクの増加を見出したが、より高い平均曝露とピーク曝露を受けている工場作業員においてリスクの増加が見られないとしている。これは、すい臓がんとホルムアルデヒド曝露の間に関係がないことを示唆していると考察している。

以上、ホルムアルデヒドの発がん性については、鼻咽頭がんについて因果関係が示唆されている一方、その他のがんについてはいまだ統一した結論にはいたっていない。

##### 5: 許容濃度の提言

ホルムアルデヒドは人への発がん性物質である可能性があること、また、強い感作作用を持つことなどを考慮して、その曝露はできる限り最小限に抑えるべきである。

高濃度のホルムアルデヒド曝露では、ラットを用いた実験で鼻腔の発がん性が証明されており、長期発がん性試験では、ラットに扁平上皮がんを主とする鼻腔腫瘍が15ppm (18mg/m<sup>3</sup>) 群で147例中69例に、10ppm (12mg/m<sup>3</sup>) 群で90例中20例に、6ppm (7.2mg/m<sup>3</sup>) 群で90例中1例にみられている。一方、2ppm (2.4mg/m<sup>3</sup>) ではなんら変化も認めないと報告している<sup>12)</sup>。ラットとヒトの間には、呼吸器官の解剖学および生理学的な違いはあるものの、呼吸器官の防御メカニズムは類似している。それゆえ、ホルムアルデヒドに対する人間の呼吸器粘膜の反応がラットのそれに似ているだろうと仮定することは合理的である。したがって、

呼吸器官の組織が繰り返して破壊されていない場合は、細胞毒性が認められない程度の低濃度のホルムアルデヒド曝露の発がん性は極めて低いものであるといえる。上記のWilhelmsson and Holmstrom<sup>21)</sup>らの研究においては鼻および目の刺激、鼻づまり、下気道の違和感、鼻炎、扁平上皮化生および異型性を含む鼻粘膜の病理組織学的変化が重要な影響であるとして、0.17ppm (0.03~0.4ppm) のLOELおよび0.06ppm (0.09mg/m<sup>3</sup>) のNOAELを示している。また、Edling *et al.*<sup>22, 23)</sup>の研究では長期のホルムアルデヒド曝露において、0.1~1.1ppm (0.12~1.3mg/m<sup>3</sup>) が組織学的にみでのLOELとして報告されている。

以上より、ホルムアルデヒドでは、発がん性を主体としたユニットリスクの設定は量反応関係が明確でなく、刺激性を認めないレベル以下では悪性腫瘍の増加を認められた報告はないことから、一般の中毒影響をもつ物質と同様の許容濃度を提案した。

(許容濃度提案値)

時間加重平均値: 0.1 ppm (0.12 mg/m<sup>3</sup>)

最大許容濃度: 0.2 ppm (0.24 mg/m<sup>3</sup>)

感作性: 気道 第2群 皮膚 第1群

今回の評価に用いた論文は、1990年以前のものであり、曝露の測定精度は現在に比べて高いものではなく低濃度域での誤差は大きいと考えられる。

なお、空気中のホルムアルデヒドに対するガイドライン値を評価しているワーキンググループは、IPCSの推奨値を採用し、母集団全体にわたって知覚刺激を防ぐため、0.08ppmを空気中のガイドライン値と推奨すると結論を下している<sup>66)</sup>。このガイドライン値はヒトにおける鼻粘膜の細胞障害を引き起こすしきい値より更に一桁低い濃度が推奨されるので、またヒトの上気道における発がんを防げる濃度とみることができるとしている。

参考: 他の機関からの勧告値

ACGIH	: STEL/CEIL (C)	C0.3 ppm	
		C0.37 mg/m <sup>3</sup>	SEN
OSHA	: TWA	0.75 ppm	
	STEL/CEIL (C)	2 ppm	
		See 29 CFR 1910.1048	
NIOSH	: TWA	0.016 ppm	
	STEL/CEIL (C)	C0.1 ppm *	* 15-min
DFG	: TWA	0.3 ppm	0.37 mg/m <sup>3</sup>
	PEAK	I (2) C1	1.2
		(Sh); (C): (5)	

発がん性分類; EPA-B1, IARC-1, MAK-4, NIOSH-Ca, NTP-R, OSHA-Ca, TLV-A2

## 文 献

- 1) 工藤雄一郎. ホルムアルデヒドの健康影響. 産業医学ジャーナル 2002; 25: 104-108.
- 2) 樺田尚樹. 解剖学実習室における気中ホルムアルデヒド濃度評価と自覚症状調査. 産業医科大学雑誌 2004; 26: 337-348.
- 3) Samet JM, Marbury MC, Spengler JD: Health effect and sources of indoor air pollution. Part II. Am Rev Respir Dis 1998; 137: 221.
- 4) 谷 孝之: ホルムアルデヒドの健康影響. 神奈川県衛生研究所報告 1999; 29: 11-19.
- 5) 石川 哲, 宮田幹夫, 難波龍人, 西本浩之. 化学物質過敏症診断基準について. 日本医事新報 1998; 3857: 25-29.
- 6) 荒記俊一, 坂井 公, 佐藤 元, 金子哲也, 酒井亮二, 横山和仁. 本態性多種化学物質過敏状態 (Multiple Chemical Sensitivities) 疾病概念, 発現機序, およびアレルギー, 中毒, 心因疾患との異同について. 日本公衆衛生学雑誌 1999; 46: 769-778.
- 7) 相澤好治, 遠乗秀樹. 化学物質過敏症 (本態性環境不寛容状態) について—労働衛生とのかかわり—. 産業医学レビュー 2000; 12: 171-185.
- 8) Toxicological Profile for Formaldehyde July 1999. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, United States Public Health Service, 1999.
- 9) Swenberg JA, Gross EA, Martin J, Popp JA. Mechanisms of formaldehyde toxicity. In: Gibson JE, ed. Formaldehyde toxicity. Washington, DC: Hemisphere Publishing, 1983: 132-147.
- 10) 後藤 稔, ほか編. 産業中毒便覧. 東京: 医歯薬出版株式会社.
- 11) Zwart A, Woutersen RA, Wilmer JWGM, et al. Cytotoxic and adaptive effects in rat nasal epithelium after 3-day and 13-week exposure to low concentrations of formaldehyde vapour. Toxicology 1988; 51: 87-99.
- 12) Monticello TM, Swenberg JA, Gross EA, et al. Correlation of regional and nonlinear formaldehyde-induced nasal cancer with proliferating populations of cells. Cancer Res 1996; 56: 1012-1022.
- 13) Kerns WD, Pavkov KL, Donofrio DJ, et al. Carcinogenicity of formaldehyde in rats and mice after long-term inhalation exposure. Cancer Res 1983; 43: 4382-4391.
- 14) Kamata E, Nakadate M, Uchida O, et al. Results of a 28-month chronic inhalation toxicity study of formaldehyde in male Fischer-344 rats. J Toxicol Sci 1997; 22: 239-254.
- 15) Wouterson RA, van Garderen-Hoetmer A, Bruijntjes JP, et al. Nasal tumors in rats after severe injury to the nasal mucosa and prolonged exposure to 10 ppm formaldehyde. J Appl Toxicol 1989; 9: 39-46.
- 16) Monticello TM, Miller FJ, Morgan KT: Regional increase in rat nasal respiratory epithelial cell proliferation following acute and subacute inhalation of formaldehyde. Toxicol Appl Pharmacol 1991; 111: 409-421.
- 17) IARC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol. 62: Wood dusts and formaldehyde. Lyon: World Health Organization, 1995.
- 18) 水城まさみ. 人体解剖実習中のホルムアルデヒド暴露による身体症状発現とアトピー性素因との関連について. アレルギー 2001; 50: 21-28.
- 19) Kulle TJ, Sauder LR, Hebel JR, et al. Formaldehyde dose-response in healthy nonsmokers. J Air Pollut Control Assoc 1987; 37: 919-924.
- 20) Weber-Tschopp A, Fischer T, Grandjean E. Irritating effects of formaldehyde on men. Int Arch Occup Environ Health 1977; 39: 207-218 (in German).
- 21) Wilhelmsson B, Holmstrom M. Possible mechanisms of formaldehyde induced discomfort in the upper airways. Scand J Work Environ Health 1992; 18: 403-407.
- 22) Edling C, Odkvist L, Hellquist H. Formaldehyde and the nasal mucosa. Br J Ind Med 1985; 42: 570-571.
- 23) Edling C, Hellquist H, Odkvist L. Occupational exposure to formaldehyde and histopathological changes in the nasal mucosa. Br J Ind Med 1988; 45: 761-765.
- 24) Burge PS, Harries MG, Lam WK, et al. Occupational asthma due to formaldehyde. Thorax 1985; 40: 255-260.
- 25) Grammer LC, Harris KE, Cugell DW, et al. Evaluation of a worker with possible formaldehyde-induced asthma. J Allergy Clin Immunol 1993; 92: 29-33.
- 26) Hendrick DJ, Lane DJ. Occupational formalin asthma. Br J Ind Med 1977; 34: 11-18.
- 27) Ritchie IM, Lehen RG. Formaldehyde-related health complaints of residents living in mobile and conventional homes. Am J Public Health 1987; 77: 323-328.
- 28) Patterson R, Paterase V, Grammer LC, et al. Human antibodies against formaldehyde-human serum albumin conjugates or human serum albumin in individuals exposed to formaldehyde. Int Arch Allergy Appl Immunol 1986; 79: 53-59.
- 29) Dykewicz MS, Patterson R, Cugell DW, et al. Serum IgE and IgG to formaldehyde-human serum albumin: lack of relation to gaseous formaldehyde exposure and symptoms. J Allergy Clin Immunol 1991; 87: 48-57.
- 30) Maurice F, Rivory J-P, Larsson PH, et al. Anaphylactic shock caused by formaldehyde in a patient undergoing long-term hemodialysis. J Allergy Clin Immunol 1986; 77: 594-597.
- 31) Patterson R, Dykewicz MS, Evans R, et al. IgG antibody against formaldehyde human serum proteins: a comparison with other IgG antibodies against inhalant proteins and reactive chemicals. J Allergy Clin Immunol 1982; 24: 893-897.
- 32) Ebnel H, Kraft D. Formaldehyde-induced anaphylaxon after dental treatment? Contact Dermatitis 1991; 24: 307-309.
- 33) Wantke F, Hemmer W, Haglmuller T, et al. Anaphylaxis after dental treatment with a formaldehyde containing tooth-filing material. Allergy 1995; 50: 274-276.
- 34) Kriebel D, Same SR, Cocanour B. Reversible pulmonary responses to formaldehyde. Am Rev Respir Dis 1993; 148: 1509.
- 35) Torii S, Sakamoto T, Hayashi Y. The role of formalde-

- hyde and metals on atopic dermatitis. *Environ Dermatol* 1998; (Suppl 2): 85-91.
- 36) Tarkowaski MG, Orski P. Increased IgE antivalbumin level in mice exposed to formaldehyde. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 106: 422-424.
  - 37) Riedel F, Hasenauer E, Barth PJ, et al. Formaldehyde exposure enhances inhalative allergic sensitization in the guinea pig. *Allergy* 1996; 51: 94-99.
  - 38) Smedje G, Norback D, Rdling C. Asthma among secondary schoolchildren in relation to school environment. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 1270.
  - 39) Rudzki E. Occupational dermatitis among health service workers. *Derm Beruf Umwelt* 1979; 27: 112-115.
  - 40) Zemtsov A, Taylor JS, Evey P, et al. Allergic contact dermatitis from formaldehyde in a liquid soap. *Cleve Clin J Med* 1990; 57: 301-303.
  - 41) Cronin E. Formaldehyde is a significant allergen in women with hand eczema. *Contact Dermatitis* 1991; 25: 276-282.
  - 42) Garcia Bracamonte B, Ortiz de Frutos FJ, Iglesias Díez L. Occupational allergic contact dermatitis due to formaldehyde and textile finish resins. *Contact Dermatitis* 1995; 33: 139-140.
  - 43) Shelley WB. Immediate sunburn-like reaction in a patient with formaldehyde photosensitivity. *Arch Dermatol* 1982; 118: 117-118.
  - 44) Lee HK, Alarie Y, Karol MH, et al. Induction formaldehyde sensitivity in guinea pigs. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984; 75: 147-155.
  - 45a) Morgan KT, Gross EA, Patterson DL. Distribution, progression, and recovery of acute formaldehyde-induced inhibition of nasal mucociliary function of F-344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1986a; 86: 448-456.
  - 45b) Morgan KT, Patterson DL, Gross EA. Responses of the nasal mucociliary apparatus of F-344 rats to formaldehyde gas. *Toxicol Appl Pharmacol* 1986b; 82: 1-13.
  - 46) Swenberg JA, Kerns WD, Mitchell RI, et al. Induction of squamous cell carcinomas of the rat nasal cavity by inhalation exposure to formaldehyde vapor. *Cancer Res* 1980; 40: 3398-3402.
  - 47) Casanova M, Heck Hd'A. Further studies of the metabolic incorporation and covalent binding of inhaled [3H]- and [14C] formaldehyde in Fischer-344 rats: effects of glutathione depletion. *Toxicol Appl Pharmacol* 1987; 89: 105-121.
  - 48) Blair A, Saracci R, Stewart PA, Hayes RB, Shy C. Epidemiologic evidence on the relationship between formaldehyde exposure and cancer. *Scand J Work Environ Health* 1990b; 16: 381-393.
  - 49) Partanen T. Formaldehyde exposure and respiratory cancer—a meta-analysis of the epidemiologic evidence. *Scand J Work Environ Health* 1993; 19: 8-15.
  - 50) McLaughlin JK. Formaldehyde and cancer: a critical review. *Int Arch Occup Environ Health* 1994; 66: 295-301.
  - 51) Roush GC, Walrath J, Stayner LT, et al. Nasopharyngeal cancer, sinonasal cancer, and occupations related to formaldehyde: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1987; 79: 1221-1224.
  - 52) West S, Hildesheim A, Dosemeci M. Non-viral risk factors for nasopharyngeal carcinoma in the Philippines: Results from a case-control study. *Int J Cancer* 1993; 55: 722-727.
  - 53) Vaughan TL, Strader C, Davis S, et al. Formaldehyde and cancers of the pharynx, sinus and nasal cavity: I. Occupational exposures. *Int J Cancer* 1986; 38: 677-683.
  - 54) Luce D, Gerin M, Leclerc A, et al. Sinonasal cancer and occupational exposure to formaldehyde and other substances. *Int J Cancer* 1993; 53: 224-231.
  - Matanoski GM. 1989. Risks of pathologists exposed to formaldehyde. DHHS grant no. 5 RO1 OHO1511-03. PB91-173682.
  - 55) Partanen T, Kauppinen T, Hernberg S, et al. Formaldehyde exposure and respiratory cancer among woodworkers—an update. *Scand J Work Environ Health* 1990; 16: 394-400.
  - 56) Hayes RB, Blair A, Stewart PA, et al. Mortality of U.S. embalmers and funeral directors. *Am J Ind Med* 1990; 18: 641-652.
  - 57) Andjelkovich DA, Janszen DE, Brown MH, et al. Mortality of iron foundry workers: IV. Analysis of a sub-cohort exposed to formaldehyde. *J Occup Environ Med* 1995; 37: 826-837.
  - 58) Matanoski, GM. Risks of pathologists exposed to formaldehyde. DHHS grant no. 5 RO1 OHO1511-03. PB91-173682.
  - 59) Gardner MJ, Pannett B, Winter PD, Cruddas AM. A cohort study of workers exposed to formaldehyde in the British chemical industry: an update. *Br J Ind Med* 1993; 50: 827-834.
  - 60) Hauptmann M, Lubin JH, Stewart PA, Hayes RB, Blair A. Mortality from solid cancers among workers in formaldehyde industries. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 1117-1130.
  - 61) Acheson ED, Barnes HR, Gardner MJ, Osmond C, Pannett B, Taylor CP. Formaldehyde in the British chemical industry. *Lancet* 1984; 1: 611-616.
  - 62) Collins JJ, Acquavella JF, Esmen NA. An updated meta-analysis of formaldehyde exposure and upper respiratory tract cancers. *J Occup Environ Med* 1997; 39: 639-651.
  - 63) Pinkerton LE, Hein MJ, Stayner LT. Mortality among a cohort of garment workers exposed to formaldehyde. *Occup Environ Med* 2004; 61: 193-200.
  - 64) Coggon D, Harris EC, Poole J, Palmer KT. Extended follow-up of a cohort of British chemical workers exposed to formaldehyde. *J National Cancer Institute* 2003; 95: 1608-1615.
  - 65) Collins JJ, Esmen NA, Hall TA. A review and meta-analysis of Formaldehyde exposure and pancreatic cancer. *Am J Ind Med* 2001; 3: 336-345.
  - 66) 桜井治彦. 戦域におけるシックハウス症候群対策；働く人の安全と健康. 日本：中災防, 2003.

## ホルムアルデヒド (気道)

- 1) Hendrick DJ, Lane DJ. Occupational formalin asthma. *Br J Ind Med* 1977; 34: 11-18.
- 2) Burge PS, Harries MG, Lam WK, et al. Occupational asthma due to formaldehyde. *Thorax* 1985; 40: 255-260.
- 3) Patterson R, Paterase V, Grammer LC, et al. Human antibodies against formaldehyde-human serum albumin conjugates or human serum albumin in individuals exposed to formaldehyde. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1986; 79: 53-59.
- 4) Grammer LC, Harris KE, Cugell DW, et al. Evaluation of a worker with possible formaldehyde-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 29-33.
- 5) Dykewicz MS, Patterson R, Cugell DW, et al. Serum IgE and IgG to formaldehyde-human serum albumin: lack of relation to gaseous formaldehyde exposure and symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 48-57.

## ホルムアルデヒド (皮膚)

- 1) Rudzki E. Occupational dermatitis among health service workers. *Derm Beruf Umwelt* 1979; 27: 112-115.
- 2) Shelley WB. Immediate sunburn-like reaction in a patient with formaldehyde photosensitivity. *Arch Dermatol* 1982; 118: 117-118.
- 3) Lee HK, Alarie Y, Karol MH, et al. Induction formaldehyde sensitivity in guinea pigs. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984; 75: 147-155.
- 4) Zemtsov A, Taylor JS, Evey P, et al. Allergic contact dermatitis from formaldehyde in a liquid soap. *Cleve Clin J Med* 1990; 57: 301-303.
- 5) Cronin E. Formaldehyde is a significant allergen in women with hand eczema. *Contact Dermatitis* 1991; 25: 276-282.
- 6) Bracamonte GB, de Frutos OFJ, Diez IL, et al. Occupational allergic contact dermatitis due to formaldehyde and textile finish resins. *Contact Dermatitis* 1995; 33: 139-140.

## ロジウム (可溶性化合物)

Rh

[CAS No. 7440-16-6]

許容濃度: 0.001 mg/m<sup>3</sup>

(可溶性化合物, Rhとして)

感作性物質 (皮膚第1群)

## 1. 物理化学的性質

ロジウムは、原子番号45、原子量102.905、比重12.41、融点1,966℃、沸点3,727℃で、周期律表第Ⅷ族(白金族)の銀白色で硬く展性がある金属である。通常水や全ての酸に不溶、微細な金属粉末なら王水や濃硫酸に少し溶ける<sup>1)</sup>。水溶性のロジウム化合物には、塩化ロジウム三水和物(RhCl<sub>3</sub>·3H<sub>2</sub>O)、塩化ロジウムナトリウム(Na<sub>3</sub>RhCl<sub>6</sub>)、塩化ロジウム五アミン(Ⅲ) ([Rh(NH<sub>3</sub>)<sub>5</sub>Cl]Cl<sub>2</sub>) 等があり、カルボニルアセチル酢酸ロジウム(I)は高い水溶性を示す。不溶性のロジウム化合物は、二酸化ロジウム・硫化ロジウム・無水塩化ロジウム等である<sup>2)</sup>。

## 2. 主たる用途

ロジウムは白金や金の合金として産し、南アフリカとロシアによって供給され世界中で使用されている。耐摩耗性の高いコーティングとなるロジウムの産業用途は、紡績突起、合成化学繊維のブッシュ(摩滅防止用の金属内筒)、高温溶解炉の巻上げ、実験室のろつば、反射器の表面のコーティングとして使われる。白金より硬いので白金の硬化に使われる。電気的接続、科学機器、硝酸製造の過程でアンモニアの酸化のような反応において触媒として、ロジウム-白金合金が使われる。またロジウムは宝石としても使われる。ロジウムの需要の多くが自動車触媒で、日本はアメリカとともにロジウムの大消費国である<sup>1, 3, 4)</sup>。

## 3. 動物実験

## 1) 急性毒性

ロジウムの動物実験や職業的曝露のデータは限られている。用途の広いロジウム化合物である塩化ロジウム、塩化ロジウムナトリウム、塩化ロジウム五アミン(Ⅲ)の経口LD<sub>50</sub>は500 mg/kgよりも大きく、急性経口毒性は低いと考えられる<sup>5)</sup>。Landoltら<sup>6)</sup>は、塩化ロジウムのラットとウサギへの一回静脈投与で、LD<sub>50</sub>はそれぞれ198 mg/kgと215 mg/kgであったと報告している。Plant<sup>7)</sup>とVan Arsdell<sup>8)</sup>は、ラットとウサギに塩化ロジウム60 mg/kgを静脈投与して毒性は無かったと報告している。カルボニルアセチル酢酸ロジウムのラットの経口LD<sub>50</sub>は50から200 mg/kgの間にあり、マウス

