

化学物質の健康診断に関する専門委員会

ジクロルメタンに関する報告書

平成25年7月23日

化学物質の健康診断に関する専門委員会委員

圓藤 吟史 大阪市立大学大学院医学研究科 教授

大前 和幸 慶應義塾大学医学部 教授

○櫻井 治彦 中央労働災害防止協会
労働衛生調査分析センター 技術顧問

東 敏昭 株式会社デンソー北九州製作所 産業医・理事
産業医科大学 名誉教授

宮本 俊明 新日鐵住金株式会社君津製鐵所
安全環境防災部 安全健康室 上席主幹

山田 誠二 パナソニック産業保健センター 所長

山本 健也 中央労働災害防止協会
労働衛生調査分析センター 健康開発課 主任医師

(五十音順、敬称略、○は委員長)

委員会開催状況

委員会 平成25年 7月 23日 (火)

1. 目的

労働安全衛生法における労働安全衛生規則第95条の6に基づく有害物ばく露作業報告の対象物質として厚生労働大臣が告示する物質について、ばく露実態調査を行った物質（平成24年度委託事業「職場における化学物質のリスク評価推進事業」においてばく露実態調査を実施した物質を含む。）等のうち、委託者から指示のあった一部の物質について、特殊健康診断の対象となることを想定して、文献調査等により健康診断項目を検討するための情報収集を行う。あわせて、収集した文献の情報をもとに、特殊健康診断項目の案（以下「健康診断項目案」とする。）を作成する。

2. 実施内容

(1) 対象物質及び健康診断項目案検討のための情報収集

委託者より指示を受けた対象物質はジクロロメタンであった。これについて健康診断項目案を検討するための基礎となる文献収集を行った。その際、検討のための文献として、「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¹⁾（以下、胆管がん検討会報告書）および「特殊健康診断に係わる調査研究事業平成16年度報告書（中央労働災害防止協会）」²⁾（以下、中災防H16報告書）を基本とし、また必要に応じて(独)製品評価技術基盤機構・(財)化学物質評価研究機構「化学物質の初期リスク評価書」³⁾（以下、NITE初期リスク評価書）、IARC Monograph⁴⁾、日本産業衛生学会 許容濃度提案理由書⁵⁾、ACGIH Documentation⁶⁾等を含めさらに情報収集を行うものとした。なお、収集する文献は一次及び二次文献とし、必ずしもすべて一次文献まで遡って収集する必要はないものとした。

(2) 健康診断項目案の検討

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

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

(3) 特殊健康診断項目の案の作成についての基本的な考え方

ア 健康診断の必要性の有無についての基本的な考え方

今回検討した物質は、「第3回化学物質のリスク評価検討会」（平成25年6月21日）において、発がんのおそれのある有機溶剤として、取扱い事業場において一定の健康リスクがあることが示唆された物質の一つである。詳細調査の結果によっては、対象化学物質による作業者の健康障害防止のため、作業環境管理、作業管理等に係る規則が必要となる場合があり、健康管理として健康診断の実施が必要となる場合もある。

健康診断の必要性については、当該化学物質の健康リスクの情報の質や量を踏まえた現在の科学的知見に基づき、健康障害の早期発見のために有効な健康診断項目を特別に設定することが可能な場合等において、健康診断が必要と考える。

特殊健康診断項目の設定の可否については、以下の点を考慮して検討した。

(ア) 文献情報等から、対象化学物質の標的臓器及び中毒症状に関する情報が得られ、健康障害の早期発見のための健康診断項目を設定できるか。

(イ) 労働者のリスク低減に有効な健康診断項目を特別に設定できるか。

イ 健康診断項目案の設定についての基本的な考え方

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

さらに、平成20年1月26日付基発第1126001号「労働安全衛生法施行令の一部を改正する政令及び労働安全衛生規則等の一部を改正する省令の施行について」では、ニッケル化合物等及び砒素等に係る特殊健康診断の項目に、「作業条件の簡易な調査」が一次健康診断項目として加わり、ガイドラインも示された。

本委員会ではこれらの考え方を踏襲するものとし、健康診断の必要性を認めた場合、以下の事項について考慮し、健康診断項目案を検討するものとした。

(ア) 一次健康診断の必須項目

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

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

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

(イ) 健康障害を早期に発見するための項目

健康診断項目を採用するか否か判断する場合、事業者には一定の費用負担を負わせること等に鑑み、以下の条件を満たすものとした。

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

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

(ウ) 生物学的モニタリング

生物学的モニタリングは、作業者個人のばく露レベルの指標として高い精度を持っているので、以下の条件①、②、③を満たすものについては健康診断項目として採用する。ただし、「必ず実施する健康診断項目」として採用するには①～⑤のすべての条件を満たすものとする。

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

3. 実施結果

(1) 対象物質及び健康診断項目案検討のための情報収集

対象物質の健康診断項目案の検討に必要な文献を別途収集した。(詳細については、別紙「化学物質の健康診断項目検討資料」参照)

(2) 健康診断項目案の検討

収集した文献から別紙「化学物質の健康診断項目検討資料」をまず作成し、その内容を基に健康診断の必要性の有無について検討を行った。これにより、健康診断の必要性を認めた場合、健康診断項目案をとりまとめた。

4. 健康診断の必要性及び健康診断項目案について

1) 健康診断の必要性について

ジクロロメタンは飽和蒸気圧が高いため、取り扱う労働者に高濃度ばく露を生じやすい傾向があり、国内でも急性中毒事例が年間数例発生している状況にある。また文献情報に基づいた検討から、ヒトに対する調査では高濃度(2000ppm以上)の場合のみならず比較的low濃度(200ppm・3時間)のばく露でも神経行動学的異常が認められている。また、反復ばく露毒性(生殖・発生毒性、遺伝毒性、発がん性を除く)ではマウスおよびラットの実験にて肝細胞空胞化、肝脂肪浸潤、類洞周囲の線維化等の肝障害が認められている。

発がん性については、吸入ばく露による動物実験ではマウスでの肺および肝臓腫瘍の増加、ラットでは皮下・乳腺の線維腫および腹膜の中皮腫の増加が認められている。ヒトの発がんについては、疫学研究として発がんリスクの増加を確定できるまでには至っていないものの、前立腺がんや乳がん、肝がんおよび胆管がんの報告がある。特に、ジ

クロルメタンに高濃度でばく露した労働者に関するコホート研究で、胆管がんによる死亡（3症例）が一般集団における期待値より有意に多かったとされ、これは胆管がんとジクロルメタンの高濃度ばく露との関連を示唆する報告である。

一方、平成25年3月に厚生労働省が取りまとめた「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」の報告書では、US. EPAの報告（2011）を基に、ジクロルメタンのCYP2E1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としており、CYP経路が飽和するとジクロルメタンはGSTT1-1により代謝され、発がん性のある中間代謝物が生産される。ヒトの胆管上皮細胞の核内および細胞質内にGSTT1-1が豊富に存在することから、結果として胆管がんを発症し得るとの医学的推定を結論付けている。さらに、平成25年6月に厚生労働省が公表した「胆管がんの業務上外に関する検討会」の検討結果によれば、愛知県の印刷事業場に係る事案では、胆管がんの発症は業務上とされ、400ppmを超えるジクロルメタンに約12年間にわたりばく露したことが原因となった蓋然性が高いとされている。

このように、国内で胆管がん発症事例が業務上疾病と認定された事実を踏まえつつ、動物試験や疫学研究の結果等を総合的に判断すると、ジクロルメタンのばく露による健康影響として、従来の急性・慢性中毒に加え、胆管がんも含めて考える必要があると判断する。

よって、ジクロルメタンに高濃度でばく露するおそれのある取扱作業員に対して、これらに対応した適切な健康診断項目の設定が可能であれば当該化学物質による健康リスクの低減を図ることができると考えられることから、定期的に健康状況を把握しておくことは中・長期的な健康障害の防止のために重要と考えられ、特殊健康診断を実施することの有用性は高いものとする。

2) 健康診断項目の提案理由

高濃度急性ばく露の標的臓器は中枢神経への麻酔作用であり、2000ppmで吐気・めまい等を認めるとの報告がある。本物質の物理化学的特性より飽和蒸気圧が高く、揮発により容易に空气中濃度が上昇することを考慮すると、自覚症状として中枢神経症状を聴取することは、作業によるばく露の有無を把握するためにも有用であると考えられる。

また、肝障害については、マウスおよびラットの吸入ばく露実験で肝障害の発生に関するNOAELは200ppmとされており、また胆管系への発がん性を考慮すると、肝細胞障害の指標である血清中のトランスアミナーゼや胆管胆道系障害の指標である血清アルカリフォスファターゼ等の血液生化学検査を一次健康診断で実施することにより、高濃度ばく露による健康影響を比較的早期に把握できるものとする。

胆管がんについては、その5年生存率は16.8%（全国がん罹患モニタリング集計2003～2005年生存率報告）であり、現在の検査・診断手技が、がんの早期発見による予後の改善には必ずしも寄与できていないとも考えられるが、胆管がんの初発症状の90%が黄疸であることから（日本癌治療学会 がん診療ガイドライン¹²⁾）、黄疸発生前の胆汁うっ滞や胆管系病変の兆候を、血清総ビリルビン（又は血清直接ビリルビン）値や血清

アルカリホスファターゼ（ALP）値等の変動から、一次健康診断の機会に把握できる可能性があると考えられる。なお、本邦で発生した胆管がん集積事例では、従来の胆管がんとは異なる側面を持つ可能性があり、異常所見の診断や鑑別の際には注意が必要である。

胆管がん診断アルゴリズムのファーストステップ（日本癌治療学会 がん診療ガイドライン¹²⁾）には、血液生化学検査と併せて「腹部超音波検査」が示されている。当該検査自体は、胆管がん発症の有無を確認する「胆管がん検診」の一環として医療機関等で実施可能であるが、腹部超音波検査による胆管がんの腫瘍描出率は21%~90%と幅があり、（日本癌治療学会 がん診療ガイドライン¹²⁾）また精度を確保するためには検者の熟練に加え1件ごとに十分な時間をかける必要があることなどから、特殊健康診断の一次健診項目として実施することは妥当とはいえないため、二次健康診断項目として実施することが適切と判断した。併せて、CA19-9などの一部の腫瘍マーカーが胆管がんの際に上昇することが知られているが、特異的なマーカーではないことや、早期診断の手段としては困難である（日本癌治療学会 がん診断ガイドライン¹²⁾）ことから、二次健康診断項目として実施することが適切と判断した。

以上のことから、一次健康診断として「作業条件の簡易な調査」によるばく露状況の把握と合わせて、血液生化学的検査項目における肝機能検査を実施することが妥当と判断する。

なお、ジクロロメタンの最終代謝産物である一酸化炭素が赤血球中のヘモグロビンと結合することでカルボキシヘモグロビン（CO-Hb）を生成することが知られており、ACGIHでは非喫煙者における循環器系への健康影響の閾値として血中CO-Hb濃度を3.5%未満としている。それに基づいて、循環器系への影響は充分保護される気中ジクロロメタン濃度（TWA）を55ppmとしていることから、健康影響の早期指標として血中CO-Hb濃度の測定の意味は高いと考えられる。また、医学的には確立した検査方法であり、また採血による身体的侵襲は発生するものの全国的に広く実施可能な検査項目であると考えられることから、前述の「2.（3）イ（ウ）」の生物学的モニタリングに関する要件を満たしていると考えられる。しかしながら、喫煙による影響を強く受けることが懸念されること、CO-Hbの半減期は4~5時間と短いことから、一次健康診断項目として実施することは妥当ではないと考えられ、二次健康診断項目として実施することが望ましいと判断する。

なお、呼気中一酸化炭素（CO）測定は低侵襲で容易な検査方法であり、採血等による侵襲が伴わない点では有用な健康診断項目である。しかし、作業により吸収されたジクロロメタンによる呼気中へのCOの排出は吸入量の約25%との報告であり、血中CO-Hb同様に喫煙の影響を受けることや、呼気検査の精度が受診者の対応に依存する面も大きいなどの理由から、二次健康診断項目として実施することが望ましいと判断する。

なお、血中CO-Hb濃度および呼気中CO濃度ともに喫煙の影響を受けることが懸念されることから、喫煙歴等を聴取することについて留意が必要である。併せて半減期が短

いことから、試料採取の時期に際して注意が必要である。

3) 健康診断項目の提案

ジクロルメタン取扱作業者について、以下の項目を提案する。

〈一次健康診断〉

- ①業務の経歴の調査
- ②作業条件の簡易な調査
- ③ジクロルメタンによる集中力の低下、頭重、頭痛、めまい、易疲労感、倦怠感、悪心、嘔吐、黄疸、体重減少、上腹部痛等の自覚症状又は他覚所見の既往歴の有無の検査
- ④集中力の低下、頭重、頭痛、めまい、易疲労感、倦怠感、悪心、嘔吐、黄疸、体重減少、上腹部痛等の自覚症状または他覚所見の有無の検査
- ⑤血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、血清アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、血清ガンマ-グルタミルトランスフェラーゼ (γ -GT)、アルカリホスファターゼ (ALP) 及び血清ビリルビンの検査

〈二次健康診断〉

- ①作業条件の調査
- ②医師が必要と認めた場合は、腹部の超音波検査、腹部の CT もしくは MRI 検査、CA19-9 等の腫瘍マーカーの検査、血中カルボキシヘモグロビン濃度の検査または呼気中一酸化炭素濃度の検査

なお、配置転換後には化学物質のばく露は想定されないことから、以下の項目については、配置転換後に義務付ける健診項目からは除くこととする。

- 1) 業務の経歴の調査
- 2) 作業条件の簡易な調査
- 3) 〈一次健康診断〉項目の③および④の自覚症状又は他覚所見のうち、集中力の低下・頭重・頭痛・めまい・易疲労感・倦怠感・悪心・嘔吐等の急性期症状に係るもの
- 4) 作業条件の調査
- 5) 血中カルボキシヘモグロビン濃度の検査または呼気中一酸化炭素濃度の検査

(化学物質の健康診断項目検討資料)

物質名：ジクロルメタン

1. 物理化学的性状 (WHO:国際化学物質安全性カード⁷⁾)

外観	特徴的な臭気のある、 無色の液体	引火点 (C. C.)	—
		発火点	662°C
比重	1.3 (水=1)	爆発限界(空气中)	12~25 vol% (空气中)
沸点	40°C	溶解性 (水)	1.3 g/100 ml (20°C)
蒸気圧	47.4 kPa (20°C)	オクタール/水分配係数	log Pow 1.25
蒸気密度	1.9 (空気=1) (*蒸気空気 混合気体の相対密度)	換算係数 (25°C)	1 ppm = 3.47 mg/m ³
融点	-95.1°C		1 mg/m ³ = 0.283 ppm

2. 生産・輸入量/使用料/用途

製造輸入量：57,645 トン (H23 年度化審法優先評価化学物質届出結果)

53,225 トン (H22 年度化審法優先評価化学物質届出結果)

用途：ペイント剥離剤、プリント基板洗浄剤、金属脱脂洗浄剤、ウレタン発泡助剤、エアゾール噴射剤、低沸点用有機溶剤（不燃性フィルム、油脂、アルカロイド、樹脂、ゴム、ワックス、セルロースエステルおよびエーテル用混合剤）、ポリカーボネートの反応溶媒、冷媒、ラッカー用、織物および皮革、香料の抽出、分析用、リノリウム、インキ (化学工業日報社「16313の化学商品」2013年版⁸⁾)

3. 大気中、飲料水、食物からのジクロルメタンの摂取について (環境省 化学物質の環境リスク初期評価 第3巻⁹⁾ による)

1) 大気中

環境省による2002~2003年の地方公共団体における有害性大気汚染物質モニタリング調査の結果、一般環境大気の算術平均値は2.92 μg/m³、最大値は190 μg/m³であった。室内空気については1997年の調査で、算術平均値7.5 μg/m³、最大値は154.0 μg/m³と報告されている。

2) 水中

公共用水域中の濃度については、環境省による2002~2003年調査の結果、算術平均値は淡水、海水とも2 μg/m³未満、最大値は淡水で61 μg/m³、海水では3 μg/m³であった。

地下水中の濃度は平均20 μg/m³未満、最大35 μg/m³であった。

飲料水(水道水)中の濃度は、日本水道協会による2002~2003年の全国調査で20 μg/m³未満であった。

3) 食物中

食物中の濃度については、日本食品分析センターによる1999年度の調査がある。調査した45世帯の食事のいずれにおいても不検出（検出限界0.05 μg/L）であった。

4) 推定ばく露量

ヒトの一日の呼吸量を15m³、飲水量を2L、食事量を2,000gと仮定し、体重を50kgと仮定したときのヒトの一日ばく露量が推定されている。

吸入ばく露の一日ばく露量の最大値は、一般環境大気に終日ばく露されるという前提で57 μg/kg/day程度、室内空気の場合は46 μg/kg/day程度であった。

経口ばく露による一日ばく露量の予測最大量は、食物及び飲料水のデータから算出すると2.8 μg/kg/day未満であり、食物及び地下水のデータから算出すると1.6 μg/kg/day以上3.6 μg/kg/day未満であった。なお、媒体別分配割合予測結果等から、土壌からのばく露は少ないと推定される。

総ばく露量を一般環境大気及び飲料水データから推定すると、一日ばく露量の予測最大量は57 μg/kg/day以上60 μg/kg/day未満であった。

4. 生体内運命

1) 吸収（中災防H16報告書²⁾による）

ジクロルメタン 50～200ppm、7.5時間吸入ばく露では60～70%が吸収され、血液中濃度は数時間で平衡に達する。経皮ばく露では、30分後に呼気中のジクロルメタン濃度が最大になる。ばく露終了後の血液中ジクロルメタンの半減期は40分以内、脂肪中に分布したジクロルメタンは徐々に血液中に移行する。1740 mg/m³ (500ppm)の短時間ばく露では、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 (CO-Hb) レベルは数時間増加し続ける。

2) 分布 (ACGIH⁶⁾による)

ACGIH⁶⁾によれば、ヒトに100 ppmのジクロルメタンを2時間吸入ばく露した時、ジクロルメタンは、血管の豊富な組織(脳、心臓、肝臓、腎臓、内分泌器官)に速やかに分布し、次にそれほど血管の豊富でない組織(筋肉、皮膚)、最後に、血管の乏しい脂肪組織に分布した。

3) 代謝 (胆管がん検討会報告書¹⁾、中災防H16報告書²⁾による)

ジクロルメタンの代謝には、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 (GSTT1-1)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、ヒトともに低濃度ばく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。ヒト (ボランティア、男性1名) にジクロルメタン213ppmを1時間吸入させ、血中CO-Hb値を測定した実験では、ばく露前には全ヘモグロビン量に対するCO-Hb値は0.4%であったが、ばく露開始直後ただちに上昇し、3時間後には最大値2.4%を示した (Stewart et al. 1972)。非喫煙者の50、100、150、200

ppm ジクロルメタン 7.5 時間ばく露後の CO-Hb 濃度は、1.9%、3.4%、5.3%、6.8%であり、100ppm 中程度の労働の負荷では CO-Hb は5%を越えない。一方、GST pathway は高濃度ばく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 でのジクロルメタン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)。

Sherratt ら (2002) は、ヒトの肝臓組織切片について免疫組織化学検査を行い、GSTT1-1 の分布を調べたところ、GSTT1-1 は胆管上皮細胞と門脈周辺部の肝細胞で最も高い発現が観察され、特に、胆管上皮細胞では核内に GSTT1-1 が検出されたのに対して、肝細胞では核内又は細胞質内に GSTT1-1 が検出されたとしている。

また、中沼らは、ヒトの肝内外の胆管系での GSTT1-1 の分布を免疫組織化学的に検討した結果、肝内及び肝外の胆管全体の胆管上皮細胞の核内及び細胞質内に GSTT1-1 の高い発現がみられたとしている (発表準備中)。

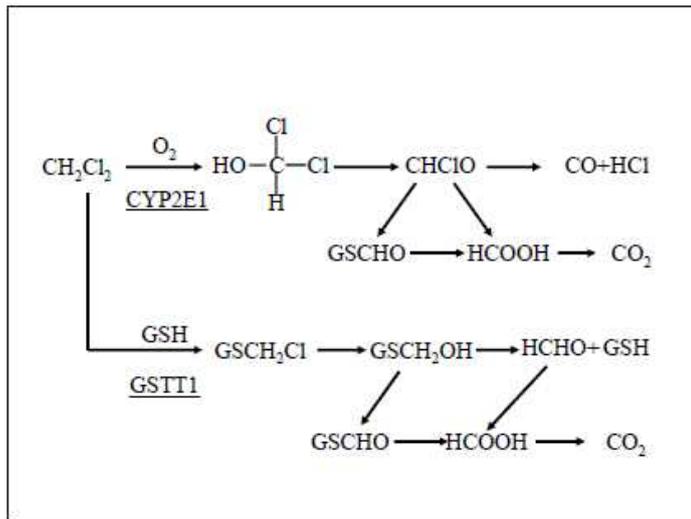
なお、ヒト GST T1 遺伝子欠損の割合は、中国人 64.4%(n=45)、韓国人 60.2%(n=103)、アフリカ系米国人 (n=119) 21.8%、北米白人 20.4%(n=442)、メキシコ系米国人 9.7%(n=73) であり (Nelson et al. 1995)、GST T1 遺伝子多型とジクロルメタン 代謝に関する phenotype は一致する (Pemble et al.1994)。

4) 排泄 (中災防 H16 報告書²⁾ による)

ジクロルメタンの排泄は、主として CO あるいは CO₂ の形態をとり、その割合はばく露レベルに依存するが 100ppm・8 時間ばく露では、およそ 25%が CO として排泄され (Astrand et al. 1975)、呼吸あるいは尿中にジクロルメタン として排泄される量は相対的にマイナーである。生物学的ばく露 (体内ばく露) 指標として、尿中ジクロル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、ジクロルメタン ばく露濃度 (4 時間 ; mg/m³) と尿中ジクロルメタン濃度 (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 名を対象とした後者では、ジクロルメタン ばく露濃度 (8 時間 ; ppm) と尿中ジクロルメタン 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 ばく露に対応する尿中ジクロルメタン 濃度は、前者 (4 時間) が 600 μg/L、後者 (8 時間) が 170 μg/L と、必ずしも一致した結果ではない。尿中ジクロルメタンの測定法は、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。

図1 ジクロロメタンの代謝



5. 健康リスクの整理

1) 実験動物に対する毒性

(1) 急性毒性—致死性 (NITE 初期リスク評価書による³⁾)

ラット 吸入毒性 LC₅₀ 15,000 ppm (53,000 mg/m³) (6h)

経口毒性 LD₅₀ 1,710-2,250mg/kg

マウス 吸入毒性 LC₅₀ 14,100-16,000 ppm (53,000-56,000mg/m³) (6h)

経口毒性* LD₅₀ 1,987 mg/kg bw * (ACGIH⁵⁾による)

モルモット 吸入毒性 LC₅₀ 11,500 ppm (39,000 mg/m³) (6h)

吸入急性毒性の症状として中枢神経の抑制 (Clark and Tinston, 1982)があり、それに関連した痙攣、感覚麻痺、脳波や睡眠に対する影響等がみられている。呼吸器及び循環器への影響はラット (Laham, 1978; Schumacher and Grandjean, 1960)、モルモット (Balmer et al., 1976)、ウサギ (Truhaut et al., 1972)、イヌ (Von Oettingen et al., 1950) でみられ、肝臓への影響としてはマウス肝細胞の脂肪化 (Svirbely et al., 1947)、モルモットの肝臓中性脂肪の増加 (Balmer et al., 1976) 及び肝細胞の脂肪滴様変化 (Morris et al., 1979) 等がみられている。吸入ばく露以外の経路による急性的影響は吸入経路でみられた所見とほぼ同様である。

(2) 刺激性、腐食性 (NITE 初期リスク評価書³⁾による)

ウサギに 0.5 ml を 24 時間半閉塞貼付した場合、損傷皮膚、正常皮膚いずれにも壊死及び表皮肥厚を伴う重度の発赤及び浮腫がみられた (Duprat et al., 1976)。また、ウサギに 0.5 ml を 4 時間パッチによる閉塞貼付した場合、他の塩素系溶剤の存在の有無にかかわらず中等度の刺激性がみられたが、皮膚に対する腐食性はなかった (Van Beck, 1990)。液体のジクロロメタンの皮膚に対する刺激性は中等度である (IPCS, 1996)。この判定は、

気化をしない状態の場合である。反復吸入全身ばく露動物実験では皮膚の刺激性の報告はない。

ウサギに液体 0.1 mL 点眼した試験で、角膜の肥厚、眼内圧の亢進を伴う結膜、眼瞼の中等度ないし重度の炎症、眼内圧の亢進がみられ、結膜、眼瞼の炎症は2週間後にも回復しない例(2/6 例)が見られた。少量の飛散を想定した 0.01 mL の点眼でも同様な炎症反応がみられたが、0.1 mL 点眼に比べ短期間で回復した (Ballantyne et al., 1976)。また、SD ラットに対する 10,000ppm の吸入ばく露終了後に結膜の発赤が1~10 時間継続した (Leuschner et al., 1984)。

5,000 ppm の濃度のばく露は軽度の角膜の肥厚と眼内圧の上昇がみられる。液体のジクロロメタンの眼に対する刺激性は中等度である (IPCS, 1996)。

(3) 感作性

調査した範囲内で、ジクロロメタンの実験動物に対する感作性に関する報告はない。

(4-1) 反復投与毒性 (発がん性以外) —吸入ばく露 (中災防 H16 報告書²⁾、NITE 初期リスク評価書³⁾ による)

雌雄 SD ラットに 0、50、200、500 ppm ジクロロメタン を6 時間/日、5 日間/週、2 年間ばく露した結果、COHb はばく露量依存性に上昇し、雌雄 500 ppm ばく露群で肝細胞空胞、雌 500 ppm ばく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 ラットのジクロロメタン 吸入ばく露における NOAEL は 200 ppm であった (Nitschke et al. 1988)。

マウスでは 90 日間、75 ppm ばく露で肝脂肪浸潤、肝重量増加が観察されている (Kjellstrand et al. 1986)。

また、マウス及びラットに 0、25 及び 100 ppm (0、88、350 mg/m³) の濃度で (100 日間) 連続吸入ばく露した試験で、25 ppm 以上で軽度の肝細胞空胞化等がみられており、著者らは本試験での LOAEL を 25 ppm としている (Haun et al., 1972)。

(4-2) 反復投与毒性 (発がん性以外) —経口投与 (NITE 初期リスク評価書³⁾ による)

マウスへの経口投与では、0.15% (226 mg/kg/日相当) 以上で肝細胞の空胞化 (Kirschman, 1986)、250 mg/kg/日以上で肝臓の脂肪変性 (Serota et al., 1986b) がみられた。

ラットに 0、0.15、0.45、1.50% (雄 ; 0、166、420、1200 mg/kg/日、雌 ; 0、209、607、1469 mg/kg/日) の用量で 3 か月間経口 (飲水) 投与した試験で、主に肝臓に対する軽度の影響 (ALT の上昇) が 166 mg/kg/日の投与群で認められている (Kirschman et al., 1986)。

F344 ラットに 0、5、50、125、250 mg/kg/日の用量で 104 週間飲水投与した発がん性試験では、50 mg/kg 以上の群で雌雄にヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数の増加、

肝細胞の変異細集がみられ、250 mg/kg 群ではALP、クレアチニン、血清尿素窒素、総タンパク、コレステロール値の低下がみられている (Serota et al., 1986a)。

以上のデータから、NITE 初期評価書では、ジクロルメタンの反復経口投与のNOAEL はラットの試験 (Serota et al., 1986a) での 5 mg/kg/日と判断している。

また、ヒトでの症例報告を基に実施された実験として、Wister 系雄ラットに 0, 50, 100, 200, 1000mg/kg を腹腔内に週 2 回 3 か月間で投与した実験では、投与群で血中 GOT、GPT、総胆汁酸の増加を認め、肝シンチで ^{99m}Tc -phytate の uptake の減少および脾腫を認めた。また、病理学的には肝臓の類洞周囲の Disse 腔の著明な線維化および Disse 腔の狭小化、肝細胞表面の microvilli の減少などの中毒性肝障害の所見が用量依存的に認められた (坂井, 1992)。

(5) 神経毒性 (NITE 初期リスク評価書³⁾ による)

吸入急性毒性の症状として中枢神経の抑制 (Clark and Tinston, 1982) に関連した痙攣 (Laham, 1978)、感覚麻痺 (Schumacher and Grandjean, 1960)、体性感覚惹起反応 (Mattsson et al., 1988)、脳波への影響 (Rebert et al., 1989)、脳波や睡眠に対する影響 (Fodor and Winneke, 1971; Fodor et al., 1973)、中枢神経抑制による昏睡 (回復性を伴う) (Aviado et al., 1977a, b; Svirbely et al., 1947) 等がみられる。これらのうち比較的低濃度の影響は 500 ppm 3 時間ばく露である。また、短時間の高濃度ばく露の影響としてはマウス (Swiss-Webster) に 47, 500 ppm を 20 秒間ばく露した場合、ばく露 1~4 日後に学習能力、単純受動回避行動の減少がみられた (Alexeef and Kiglore, 1983)。

吸入経路の他にラットに対する腹腔内投与試験があり、中枢神経の抑制が 1, 060 mg/kg でみられている (Masuda et al., 1980)。

(6-1) 生殖・発生毒性—吸入ばく露 (NITE 初期リスク評価書³⁾ による)

生殖・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 ばく露までは生殖影響所見はなかった (Nitschke et al. 1988)。

SD ラットあるいは Swiss マウスを用い、妊娠 6-15 日目にジクロルメタン 1, 250 ppm (4, 400 mg/m³) の濃度で吸入ばく露した試験で、ラット及びマウスの母親には CO-Hb 値の増加、肝臓重量の増加がみられ、ラットの胎児では腎盂の拡張増加、胸骨化骨遅延、マウスの胎児では過剰胸骨がみられたが、奇形発現数の増加は認められなかった (Schwetz et al., 1975)。

LE ラットを用い、妊娠 0-17 日目 (妊娠前ばく露約 21 間を含む) にジクロルメタン 4, 500 ppm (16, 250 mg/m³) の濃度で吸入ばく露した試験で、胎児の異常はみられなかった (Hardin and Manson, 1980)。

LE ラットにジクロルメタンを妊娠 0-17 日目 (妊娠前ばく露 12 ないし 14 日間を含む) に、4, 500 ppm (16, 250 mg/m³) の濃度で吸入ばく露した試験で、生後 10 日齢以後の雌雄に従来の生育環境から移動させた場合の習慣性行動の変化など一般活動性の変化がみられた。児の雄 (F1) では 150 日まで一般活動性の変化がみられた。これはジクロルメタン

の直接的な影響とはいえないが、母(F0)のCOHb値、ジクロロメタン濃度の上昇が児(F1)に作用した可能性が指摘されている(Bornschein et al., 1980)。

(6-2) 生殖・発生毒性—経口投与他 (NITE 初期リスク評価書³⁾による)

ラットで、母動物の体重抑制が見られる用量で妊娠6-15日に強制経口投与した場合にも児に対する影響はみられなかった(Narotsky et al., 1992)。

Wistar ラットで、妊娠0-20日目にジクロロメタンを0、0.04、0.4、4.0% (0-20日の総摂取量:0、134、1,394、13,626 mg)の濃度で混餌投与した試験で、4.0%群で母(F0)の体重増加の抑制がみられたが、児(F1)には奇形の発現はなかった(西尾ら, 1984)。

(7) 遺伝毒性 (変異原性) (中災防 H16 報告書²⁾による)

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、原核細胞ではジクロロメタン 蒸気ばく露で明らかな変異原性があるが、ばく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、高濃度ばく露の 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ジクロロメタン 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や GST pathway が関与してい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, Graves et al. 1994, 1995, 1996)。

(8-1) 発がん性—吸入ばく露 (中災防 H16 報告書²⁾による)

① 雌雄 SD ラットに 500~3,500 ppm ジクロロメタン を 2 年間ばく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ばく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)。

② 雌雄 B6C3F1 マウス 2,000~4,000 ppm、雌雄 F344/N ラットに 1,000~4,000 ppm ジクロロメタン を 102 週間吸入ばく露した 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、ばく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、ジクロロメタンの発がん性を、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。

③ National Institute of Environmental Health Sciences (NEIHS)の実験では、雌性B6C3F1マウスに2,000ppmジクロロメタンを最長104週間ばく露させたところ、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、ジクロロメタンは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。

さらに、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による試験¹⁰⁾では、各群雌雄各50匹のF344/DuCrj(Fischer)ラットおよびCrj:BDF₁マウスに、ジクロロメタン0、1000、2000、4000ppmを1日6時間、1週5日、104週間全身ばく露した。

ラットでは投与期間中、雌4000ppm群に生存率の低下を認め、病理組織学的検査では、雄に皮下組織の線維腫、乳腺の繊維腺腫、腹膜の中皮腫の発生増加、雌に乳腺の繊維腺腫の発生増加を認めた。非腫瘍性病変としては、雄は4000ppm群で脾臓の線維化の発生増加、鼻腔の嗅上皮の呼吸上皮化生と眼球角膜の鈣質沈着の発生減少、雌では全投与群で肝臓の好塩基性小増殖巣、2000ppm以上の群で好酸性小増殖巣と空胞性小増殖巣の増加を認めた。

雄ラットにおける皮下の繊維腫と乳腺の繊維腺腫及び腹膜の中皮腫の発生増加、雌ラットにおける乳腺の繊維腺腫の発生増加は、ジクロロメタンの雌雄ラットに対するがん原性を示唆する証拠と考えられた。

マウスでは、雌雄とも2000ppm以上の群に生存率の低下、全投与群に体重増加の抑制を認めた。病理組織学的検査では、雌雄とも肺の細気管支-肺胞上皮腺腫と細気管支-肺胞上皮癌、並びに肝細胞腺腫と肝細胞癌の顕著な発生増加を認めた。雄では肝臓に血管腫の発生増加と副腎に褐色細胞腫の発生増加、雌では血管腫に血管肉腫を合わせた発生の増加が認められた。

雌雄のマウスにおける肺の細気管支-肺胞上皮腺腫と細気管支-肺胞上皮癌ならびに肝細胞腺腫と肝細胞癌の増加は、ジクロロメタンの雌雄マウスに対するがん原性を示す明らかな証拠と考えられた。

(8-2) 発がん性—経口投与/経皮投与、その他の経路等

ジクロロメタン 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)。

2) ヒトへの影響 (疫学調査及び事例) (中災防 H16 報告書²⁾ による)

(1) 急性毒性

① ジクロルメタン 急性ばく露時の標的臓器は、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 分以上のばく露で吐気、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 ppm30 分で深麻酔状態になる。ジクロルメタン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。

② ボランティアによる急性ばく露実験では、200 ppm1.5-3 時間ばく露で注意力の低下、300 ppm 95 分ばく露で神経系への影響、700 ppm 1 時間ばく露で視覚誘発電位増加が観察されている (IPCS, 1996)。

以下に、NITE 初期リスク評価書³⁾ に記載されている症例を追記する。

③ メタノールを含むジクロルメタンを主成分とするペンキ剥離剤 (成分含有率不詳) 300 mL を摂取した女性は、チアノーゼを示し意識喪失した。血中には CO-Hb (カルボキシヘモグロビン) が生じ、1 時間後には 9%、2 日目までは高濃度を示したが 3 日以降は 1% 以下に回復した。この患者は腎障害、肺炎、すい炎、胃・消化管の出血、敗血症等のため体調不順の状態が継続し、摂取 25 日目に死亡した。著者は死因を CO-Hb の生成による酸素欠乏よりもこの製剤の腐食性による胃・消化管の出血と考えている (Hughes and Tracey, 1993)。

④ また、この症例以前に同系ペンキ剥離剤 0.5-1 L (推定) を摂取したが回復した事例もある (Roberts and Marshall, 1976)。

⑤ ジクロルメタンを主成分とするペンキ剥離剤を使用し、吸入による急性中毒事例の報告を以下に記す。家具塗料剥離工場 (中、小規模) におけるジクロルメタン主成分のペンキ剥離剤を使用中の事故で、死亡 2 例が発生し、生存した 3 例では不整脈がみられた。ジクロルメタン主成分のペンキ剥離剤の直接接触では 1 次性・2 次性の角膜の薬傷もみられ、この際に CO-Hb の濃度測定が実施され、8.6%以下であった。3 事例いずれも呼吸器保護器具は装着せず、換気状態は不適切であり、ばく露濃度は不明である。著者は観察された毒性はジクロルメタンの麻酔作用に起因すると考えている (Hall and Rumack, 1990)。

⑥ 換気不良の場所でペンキ剥離作業を行なった男性 (67 歳) に関する報告では、救急室搬入時、頭痛、胸部痛を訴え、見当識障害、進行性の警戒性の喪失を起こし、疲労感と無気力状態の亢進、記憶喪失、時間感覚の喪失がみられた (ATSDR, 1993)。

⑦ 空井戸で作業中に 2 人が死亡した事例では、井戸の気中ジクロルメタン濃度は 583 mg/L であった。剖検時のジクロルメタンの血中濃度は 571 及び 601 mg/L であった。死後 24 時間の CO-Hb 値は約 30%であった (Manno et al., 1989)。

⑧ 塗料剥離作業での 5 人の中毒事例があり、死亡したのは 5 人のうち 2 人であるが、ジクロルメタンを含む溶剤の麻酔作用に起因した昏睡とされている (Leikin et al.,

1990)。

⑨ジクロルメタンまたはこれを含むペンキ剥離剤の事故によるばく露では中枢神経の抑制、嗜眠、眼と呼吸器の炎症、肺の浮腫がみられ、死に到る場合もあることが報告されている (Fagin et al., 1980)。

(2) 刺激性及び腐食性 (NITE 初期リスク評価書³⁾ による)

眼への飛沫侵入や衣類などへの付着のため揮散しにくい状態で皮膚へ接触することにより刺激作用があり、長期の接触は薬傷を起こす (IPCS, 1996)。

(3) 感作性

調査した範囲内で、ジクロルメタンの感作性に関する報告はない。

(4) 反復ばく露毒性 (生殖・発生毒性、遺伝毒性、発がん性は除く) (中災防 H16 報告書²⁾、NITE 初期リスク評価書³⁾ による)

長期吸入ばく露における標的臓器は肝臓と中枢神経である。高濃度のばく露では、幻覚、てんかん発作、側頭葉変性等の不可逆的な中枢神経障害が発現する (IPCS, 1996)

① ジクロルメタンの長期ばく露による影響について、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。ジクロルメタンばく露者 (8 時間荷重平均ばく露濃度 : 60~280 ppm) 266 名と対照群 251 名の血液検査を比較したところ、重回帰分析でジクロルメタンばく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)。

② 同じ集団で、10 年以上ジクロルメタンにばく露・8 時間荷重平均ばく露濃度 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)。

③ 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) のジクロルメタンにばく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)。

④ 13 年間にわたるコダック社のコホート研究では、100 ppm 程度のばく露では神経系や循環器系に対する慢性毒性による死亡率への影響はなかった (Friedlander et al., 1978)。

また、ジクロルメタンを用いた実験業務に約 2 年従事した作業員に発熱および黄疸を伴う肝機能障害が発生し、病理学的に肝臓の類洞周囲の Disse 腔の線維化および類洞の狭小化を認めた症例がある (坂井ら 日消誌 88 (2) 185-189, 1991)。ジクロルメタンの使用量は 0.5 cc/日を 5 日/週と少量であり、その他の経路によるばく露の有無については記載がない。なおその後の動物実験により同様の組織学的異常を呈したとの報告がある (坂井 帝京医学雑誌 15 (5) : 371~381, 1992)。

(5) 神経毒性 (NITE 初期リスク評価書³⁾による)

中枢神経の抑制作用と麻酔作用がある。急性毒性の項参照。

① 平均 82~236 ppm の濃度で 22 年間以上ばく露した退職者に中枢神経の影響は検出されていない (Lash et al., 1991)。75~100 ppm のばく露で神経行動学的障害や運動神経伝導速度の変化はなかった (Cherry et al., 1981)。

② ジクロルメタンにばく露された作業員で中枢神経機能障害を起こした (Kelly, 1988)。

(6) 生殖・発生毒性 (中災防 H16 報告書²⁾、NITE 初期リスク評価書³⁾による)

① 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 名のジクロルメタンばく露作業員を調査した報告がある (Kelly, 1988)。8 名 (年齢 20~47 才、ばく露期間 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、ジクロルメタン平均 68 ppm (range 3.3~154.4) であるが、非喫煙者のばく露終了後の COHb は高く、神経症状の存在と併せて考慮すると、実際のばく露レベルは相当に高かったと推定される。NTP のジクロルメタン発がん実験では、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)。

② フィルム製造会社の工程から排出されたジクロルメタンばく露地域の白人 91,302 例の出産証明書に基づく分析の結果、推定最高濃度ばく露 (50 μ g/m³) 地域でも出生時体重への有意な影響はみられなかった (Bell et al., 1991)。

(7) 遺伝毒性

調査した範囲内で、ジクロルメタンのヒトに対する遺伝毒性に関する報告はない。

(8) 発がん性 (中災防 H16 報告書²⁾による)

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。

① ヘキスト社のコホート研究 (Ott et al. 1983, Lanes et al. 1990, 1993) では、アメリカの三酢酸セルロース繊維工場で、高濃度のジクロルメタン (8 時間加重平均で 140~475 ppm。なお、最大で 1700 ppm の濃度) にばく露した労働者において、肝がんと胆管がんの SMR (標準化死亡比) は 5.75 (95%信頼区間 1.82~13.78) とされ、肝がんと胆管がんのリスクが高まったことを示唆した。この観察は 4 症例に基づくもので、このうち 3 症例が胆管がんであった。なお、Lanes らは、胆管がんのみの SMR を別途算出した結果、SMR は 20 (95%信頼区間 5.2~56) と報告している。しかし、その後の Lanes らによる追跡調査の結果 (1993) 26) では、肝がんと胆管がんの SMR は 2.98 (95%信頼区間 0.81~7.63) と有意性は消失しており、胆管がんの SMR については言及されていない。

② コダック社のコホート研究 (Hearne et al. 1990) では、観察当初、膀胱がんには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、他方では膀胱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、ばく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。

- ③ Tomenson らの報告では、平均作業期間 9 年、ばく露濃度 19ppm で、がんの過剰死亡は観察されず、高濃度累積ばく露群 (>800ppm-years) でも過剰死亡はなかった (Tomenson et al. 1997)。
- ④ Ott らの報告では、ばく露濃度の記載はないものの、ばく露分類、ばく露年数と過剰死亡に関連はみられなかった (Ott et al. 1985)。
- ⑤ 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、いずれもジクロロメタン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、ジクロロメタンによるリスク増加かどうかは不明である。
- ⑥ 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、ジクロロメタン、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレンばく露が挙げられている (Heineman et al. 1994)。
- ⑦ 乳がんとの関連が示唆されるものとして、スチレン、ジクロロメタン、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、⑥・⑦についてはばく露の可能性やばく露レベルの分類に方法論的な曖昧さがあること、ばく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指摘されている。

また、

- ⑧ U. S. EPA¹¹⁾ は、2011 年に最新の文献レビュー報告を行っており、その報告では、(1) これまでのジクロロメタンに関する多くの研究文献により、実験動物において、ジクロロメタンの変異原性の機序を裏付け、かつジクロロメタンによる発がん性に GST 経路による代謝の関与があることを示す十分なエビデンスがあること、(2) ヒトの組織には GST 経路があることから、GST 経路から生じる反応性の代謝物である S-(クロロメチル)グルタチオンとホルムアルデヒドが発がんに関係しているとする仮説はヒトにも当てはまる、との見解を示した上で、ヒトでは GSTT1-1 が胆管上皮細胞の核内に局在すること (Sherratt et al. 2002,)、および疫学研究報告において、胆管がんが 3 症例観察されたこと (Lanes et al. 1990, 1993) に言及し、ジクロロメタンのヒトにおける発がんメカニズムに対する仮説の妥当性を裏付けているとしている。

なお、同報告書ではアメリカの三酢酸セルロース繊維工場の研究 (Ott et al, 1983) を基に、労働の現場でジクロロメタンに曝露した場合による CYP 経路での代謝は 400～

500ppm の範囲で飽和状態が現れるとしている。

さらに、胆管がん検討会報告書¹⁾によれば、

⑨大阪府内の印刷事業場において、平成3年4月以降に校正印刷部門に在籍した約70名の男性労働者の内、16名が肝内胆管がんもしくは肝外胆管がんを発症し、内7名が死亡した。発症年齢は25～45歳であった。

また、独立行政法人労働安全衛生総合研究所により実施された「大阪府の印刷工場における疾病災害」災害調査報告書¹³⁾によれば

⑩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と1,2-ジクロロプロパンの混合物を用いて、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、ジクロロメタンで70～190 ppm、1,2-ジクロロプロパンで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、ジクロロメタンでは130～360 ppm、1,2-ジクロロプロパンでは60～210 ppmと推定された。

がんの定量的リスク評価

US EPA Integrated Risk Information System (IRIS)¹⁰⁾ (Last Revised - 11/18/2011) による 吸入でのユニットリスクは 1×10^{-8} per $\mu\text{g}/\text{m}^3$ である。

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

1) 発がん性分類

IARC : 2B (1999)

日本産業衛生学会 : 2B

EU CLP Annex VI Tab. 3.1 : 2 (2008)

NTP 12th : R (2002)

ACGIH : A3 (1996)

DFG MAK : 3A (2000)

NIOSH : Ca（職業性発がん物質）として指定（指定発がん物質数は132種）。注釈（Appendices）で、取扱いに当たって遵守すべき労働衛生管理（呼吸保護具、作業環境測定法、応急処置等）を勧告。

2) 許容濃度の設定

ACGIH⁶⁾ TLV-TWA : 50 ppm (1996)

勧告根拠 :

高濃度のジクロルメタンの長期吸入ばく露はマウスにおける肝、肺腫瘍、ラットにおける良性乳腺腫瘍と関係するが、マウスの発がん反応は種特異的で、他の種に比較して発がん原因物質の産生が定量的に多い実験的証拠がある。疫学的研究は発がんリスクの増加を確定するには不十分である。

TWA 140 - 475 ppm で胆管がんの一時的な増加がみられたが、継続観察により、統計的有意性は持続しないことが示唆されている。他の疫学研究でも腫瘍の増加を示すことはできなかった。ACGIH はげっ歯動物での発がん性データは TLV の根拠として適当でないと考える。従って、ジクロルメタンの発がん性は A3、動物での発がん性は確定的だが、ヒトでの妥当性は不明、と表記される。

短期間ばく露はカルボキシヘモグロビンの増加とよく相関する。ACGIH は非喫煙者においてカルボキシヘモグロビンが 3.5%以上増加すると狭心症あるいは虚血発現までの運動時間の短縮が起きると結論した。TWA 46 ppm、55 ppm、66 ppm での平均カルボキシヘモグロビンは 2.9 %、3.3 %、3.6%であり、55 ppm までは心臓血管への影響は十分保護される。

ジクロルメタン 200 ppm 以上、3 時間ばく露で神経行動学的影響がみられる。ヒトの CNS 抑制の NOAEL は分かっていないが、容量反応曲線の傾きから、安全係数は 4 で十分と考えられる。従って、ジクロルメタンについて TLV-TWA 50 ppm とするよう勧告する。

日本産業衛生学会： 50 ppm;40mg/m³

勧告根拠：

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 マウスとヒトでは、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言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、ジクロルメタンの飽和蒸気圧は 400 mmHg と高いために、産業現場では容易に高濃度ばく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。

OSHA PEL TWA： 25 ppm STEL： 125 ppm

7. 健康診断の必要性及び健康診断項目案について

1) 健康診断の必要性について

ジクロルメタンは飽和蒸気圧が高いため、取り扱う労働者に高濃度ばく露を生じやすい傾向があり、国内でも急性中毒事例が年間数例発生している状況にある。また文献情

報に基づいた検討から、ヒトに対する調査では高濃度（2000ppm 以上）の場合のみならず比較的 low 濃度（200ppm・3 時間）のばく露でも神経行動学的異常が認められている。また、反復ばく露毒性（生殖・発生毒性、遺伝毒性、発がん性を除く）ではマウスおよびラットの実験にて肝細胞空胞化、肝脂肪浸潤、類洞周囲の線維化等の肝障害が認められている。

発がん性については、吸入ばく露による動物実験ではマウスでの肺および肝臓腫瘍の増加、ラットでは皮下・乳腺の線維腫および腹膜の中皮腫の増加が認められている。ヒトの発がんについては、疫学研究として発がんリスクの増加を確定できるまでには至っていないものの、前立腺がんや乳がん、肝がんおよび胆管がんの報告がある。特に、ジクロロメタンに高濃度でばく露した労働者に関するコホート研究で、胆管がんによる死亡（3 症例）が一般集団における期待値より有意に多かったとされ、これは胆管がんとジクロロメタンの高濃度ばく露との関連を示唆する報告である。

一方、平成 25 年 3 月に厚生労働省が取りまとめた「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」の報告書では、US. EPA の報告（2011）を基に、ジクロロメタンの CYP2E1 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としており、CYP 経路が飽和するとジクロロメタンは GSTT1-1 により代謝され、発がん性のある中間代謝物が生産される。ヒトの胆管上皮細胞の核内および細胞質内に GSTT1-1 が豊富に存在することから、結果として胆管がんを発症し得るとの医学的推定を結論付けている。さらに、平成 25 年 6 月に厚生労働省が公表した「胆管がんの業務上外に関する検討会」の検討結果によれば、愛知県の印刷事業場に係る事案では、胆管がんの発症は業務上とされ、400ppm を超えるジクロロメタンに約 12 年間にわたりばく露したことが原因となった蓋然性が高いとされている。

このように、国内で胆管がん発症事例が業務上疾病と認定された事実を踏まえつつ、動物試験や疫学研究の結果等を総合的に判断すると、ジクロロメタンのばく露による健康影響として、従来の急性・慢性中毒に加え、胆管がんも含めて考える必要があると判断する。

よって、ジクロロメタンに高濃度にばく露するおそれのある取扱作業員に対して、これらに対応した適切な健康診断項目の設定が可能であれば当該化学物質による健康リスクの低減を図ることができると考えられることから、定期的に健康状況を把握しておくことは中・長期的な健康障害の防止のために重要と考えられ、特殊健康診断を実施することの有用性は高いものとする。

2) 健康診断項目の提案理由

高濃度急性ばく露の標的臓器は中枢神経への麻酔作用であり、2000ppm で吐気・めまい等を認めるとの報告がある。本物質の物理化学的特性より飽和蒸気圧が高く、揮発により容易に気中濃度が上昇することを考慮すると、自覚症状として中枢神経症状を聴取することは、作業によるばく露の有無を把握するためにも有用であると考えられる。

また、肝障害については、マウスおよびラットの吸入ばく露実験で肝障害の発生に関

する NOAEL は 200ppm とされており、また胆管系への発がん性を考慮すると、肝細胞障害の指標である血清中のトランスアミナーゼや胆管胆道系障害の指標である血清アルカリフォスファターゼ等の血液生化学検査を一次健康診断で実施することにより、高濃度ばく露による健康影響を比較的早期に把握できるものと考えられる。

胆管がんについては、その 5 年生存率は 16.8% (全国がん罹患モニタリング集計 2003～2005 年 生存率報告) であり、現在の検査・診断手技が、がんの早期発見による予後の改善には必ずしも寄与できていないとも考えられるが、胆管がんの初発症状の 90% が黄疸であることから (日本癌治療学会 がん診療ガイドライン¹²⁾)、黄疸発生前の胆汁うっ滞や胆管系病変の兆候を、血清総ビリルビン (又は血清直接ビリルビン) 値や血清アルカリホスファターゼ (ALP) 値等の変動から、一次健康診断の機会に把握できる可能性があると考えられる。なお、本邦で発生した胆管がん集積事例では、従来の胆管がんとは異なる側面を持つ可能性があり、異常所見の診断や鑑別の際には注意が必要である。

胆管がん診断アルゴリズムのファーストステップ (日本癌治療学会 がん診療ガイドライン¹²⁾) には、血液生化学検査と併せて「腹部超音波検査」が示されている。当該検査自体は、胆管がん発症の有無を確認する「胆管がん検診」の一環として医療機関等で実施可能であるが、腹部超音波検査による胆管がんの腫瘍描出率は 21%～90% と幅があり、(日本癌治療学会 がん診療ガイドライン¹²⁾) また精度を確保するためには検者の熟練に加え 1 件ごとに十分な時間をかける必要があることなどから、特殊健康診断の一次健診項目として実施することは妥当とはいえないため、二次健康診断項目として実施することが適切と判断した。併せて、CA19-9 などの一部の腫瘍マーカーが胆管がんの際に上昇することが知られているが、特異的なマーカーではないことや、早期診断の手段としては困難である (日本癌治療学会 がん診療ガイドライン¹²⁾) ことから、二次健康診断項目として実施することが適切と判断した。

以上のことから、一次健康診断として「作業条件の簡易な調査」によるばく露状況の把握と合わせて、血液生化学的検査項目における肝機能検査を実施することが妥当と判断する。

なお、ジクロロメタンの最終代謝産物である一酸化炭素が赤血球中のヘモグロビンと結合することでカルボキシヘモグロビン (CO-Hb) を生成することが知られており、ACGIH では非喫煙者における循環器系への健康影響の閾値として血中 CO-Hb 濃度を 3.5% 未満としている。それに基づいて、循環器系への影響は充分保護される気中ジクロロメタン濃度 (TWA) を 55ppm としていることから、健康影響の早期指標として血中 CO-Hb 濃度の測定の意義は高いと考えられる。また、医学的には確立した検査方法であり、また採血による身体的侵襲は発生するものの全国的に広く実施可能な検査項目であると考えられることから、前述の「2. (3) イ (ウ)」の生物学的モニタリングに関する要件を満たしていると考えられる。しかしながら、喫煙による影響を強く受けることが懸念されること、CO-Hb の半減期は 4～5 時間と短いことから、一次健康診断項目として実施す

ることは妥当ではないと考えられ、二次健康診断項目として実施することが望ましいと判断する。

なお、呼気中一酸化炭素（CO）測定は低侵襲で容易な検査方法であり、採血等による侵襲が伴わない点では有用な健康診断項目である。しかし、作業により吸収されたジクロロメタンによる呼気中へのCOの排出は吸入量の約25%との報告であり、血中CO-Hb同様に喫煙の影響を受けることや、呼気検査の精度が受診者の対応に依存する面も大きいなどの理由から、二次健康診断項目として実施することが望ましいと判断する。

なお、血中CO-Hb濃度および呼気中CO濃度ともに喫煙の影響を受けることが懸念されることから、喫煙歴等を聴取することについて留意が必要である。併せて半減期が短いことから、試料採取の時期に際して注意が必要である。

3) 健康診断項目の提案

ジクロロメタン取扱作業員について、以下の項目を提案する。

〈一次健康診断〉

- ①業務の経歴の調査
- ②作業条件の簡易な調査
- ③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、倦怠感、悪心、嘔吐、黄疸、体重減少、上腹部痛等の自覚症状又は他覚所見の既往歴の有無の検査
- ④集中力の低下、頭重、頭痛、めまい、易疲労感、倦怠感、悪心、嘔吐、黄疸、体重減少、上腹部痛等の自覚症状または他覚所見の有無の検査
- ⑤血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、血清ガンマ-グルタミルトランスフェラーゼ（ γ -GT）、アルカリホスファターゼ（ALP）及び血清ビリルビンの検査

〈二次健康診断〉

- ①作業条件の調査
- ②医師が必要と認めた場合は、腹部の超音波検査、腹部のCTもしくはMRI検査、CA19-9等の腫瘍マーカーの検査、血中カルボキシヘモグロビン濃度の検査または呼気中一酸化炭素濃度の検査

なお、配置転換後には化学物質のばく露は想定されないことから、以下の項目については、配置転換後に義務付ける健診項目からは除くこととする。

- 1) 業務の経歴の調査
- 2) 作業条件の簡易な調査
- 3) 〈一次健康診断〉項目の③および④の自覚症状又は他覚所見のうち、集中力の低下・頭重・頭痛・めまい・易疲労感・倦怠感・悪心・嘔吐等のうち急性期症状に係るもの
- 4) 作業条件の調査

5) 血中カルボキシヘモグロビン濃度の検査または呼気中一酸化炭素濃度の検査

【引用文献】

- 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(厚生労働省、平成25年3月)
- 2) 特殊健康診断に係わる調査研究事業平成16年度報告書(中央労働災害防止協会、平成17年3月)
- 3) 化学物質の初期リスク評価書 Ver. 1.0, No. 15 ((独)製品評価技術基盤機構・(財)化学物質評価研究機構、2005年5月)
http://www.safe.nite.go.jp/risk/files/pdf_hyoukasyo/145riskdoc.pdf
- 4) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans , Vol. 91 (1999)
<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol71/mono71-10.pdf>
- 5) 許容濃度提案理由書 (日本産業衛生学会、1991年)
- 6) ACGIH Documentation, 7th Ed. 2013
- 7) 国際化学物質安全性カード ICSC No. 0058 (WHO 1993)
<http://www.nihs.go.jp/ICSC/icssj-c/icss0058c.html>
- 8) 16313 の化学商品 (化学工業日報、2013年版)
- 9) 化学物質の環境リスク初期評価 第3巻 (環境省 平成16年9月)
http://www.env.go.jp/chemi/report/h16-01/pdf/chap01/02_2_13.pdf
- 10) ジクロルメタンのラット(マウス)を用いた吸入によるがん原性試験報告書 (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 平成12年3月31日)
http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/carcino_report.htm
- 11) US EPA Integrated Risk Information System (IRIS) Summary (Last Revised - 11/18/2011)
<http://www.epa.gov/iris/subst/0070.htm>
- 12) 日本癌治療学会 がん診療ガイドライン
<http://jsco.or.jp/>
- 13) 「大阪府の印刷工場における疾病災害」災害調査報告書 (独立行政法人労働安全衛生総合研究所)

* 上記の引用文献に加えて、ジクロルメタンの健康影響について最近10年間の原著論文をPubMedにより検索したが、本報告内容に重要な影響を与えるような報告はなかった(2013年7月1日)。