

化学物質の健康診断に関する専門委員会  
報告書

平成 26 年 3 月 4 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 前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)

## 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（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。）が行われた。そのうち、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次の3物質であった。

- ① ナフタレン
- ② 酸化チタン（ナノ粒子）
- ③ リフラクトリーセラミックファイバー

これら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、「化学物質のリスク評価検討会報告書」（平成25年、厚生労働省）別冊の「初期リスク評価書」を基本とし、健康診断項目検討のために不十分と思われた場合等については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3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）健康診断項目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、化学物質のリスク評価事業の一環である「ばく露実態調査」により、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、対象となる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。

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 11 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。

#### (7) 生物学的モニタリング

生物学的モニタリングは、作業員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取りまとめ資料」の各物質の「参考文献」を参照)

#### (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、健康診断項目案を次項へととりまとめた。

### 4. 健康診断の必要性及び健康診断項目案について

#### (1) ナフタレン

##### ア 健康診断の必要性について

初期リスク評価書によれば、米国産業衛生専門家会議 (ACGIH) がばく露限界値 (TLV-TWA) : 10 ppm (52 mg/m<sup>3</sup>)、経皮吸収あり、STEL : 15 ppm (79 mg/m<sup>3</sup>) とした根拠(妥当性の評価)として、これらの値は、眼及び呼吸器系の刺激、眼毒性 (白内障、視神経、レンズの混濁、網膜変性) の可能性を最小限にすることを意図している。ナフタレンの有害性には、頭痛、食欲不振、吐き気、溶血性貧血、ヘモグロビン尿などの血液疾患を含むとしている。

初期リスク評価書に記載されたばく露実態調査結果によれば、スポット測定結果において、溶媒として使用している事業場で、梱包作業及び充填作業で最大値が9.24ppm となっており、作業時間が1日8時間であり、8時間TWA 最大値が、二次評価値 (10ppm) を下

回っているものの、区間推定上側限界値（信頼率95%、上側5%）（14.583 ppm）が二次評価値（10ppm）を上回っていた。

このことから、二次評価値（10ppm）を上回るリスクは想定され、作業環境管理、作業管理とともに健康診断を通じて健康管理を実施する必要性があると考えられる。

また、有害性評価書によれば、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があることから、保護メガネ、保護手袋、保護衣の着用が必須であり、健康診断としては、眼、皮膚での所見の有無を調べる必要がある。

アレルギー性反応については、様々なばく露形態の可能性が考えられるが、明確でない。従って、保護具の着用と、眼、皮膚での所見を観察することが適切である。

発がん性について、IARCは2B（ヒトに対して発がんの可能性が疑われる）、産衛学会は設定なし、EU CLPはCarc. Cat. 3、NTP 12thはR（ヒトに対しておそらく発がん性がある）、ACGIHはA4（ヒト発がん性について分類できない物質）と評価している。これらのことからヒトに対する発がん性は疑われるものの、有用な報告がなく、適切な健康診断項目は設定できない。しかし、初期リスク評価書では、ACGIHが提言しているTLV-TWAの10 ppm（52 mg/m<sup>3</sup>）を二次評価値としていることから、二次評価値を基準とした労働衛生の三管理は必要と考えられる。

#### イ 健康診断項目の提案理由

初期リスク評価書によれば、ACGIHのTLV-TWA：10 ppm（52 mg/m<sup>3</sup>）、経皮吸収あり、STEL：15 ppm（79 mg/m<sup>3</sup>）とした根拠（妥当性の評価）として、これらの値は、眼及び呼吸器系の刺激、眼毒性（白内障、視神経、レンズの混濁、網膜変性）の可能性を最小限にすることを意図している。ナフタレンの有害性には、頭痛、食欲不振、吐き気、溶血性貧血、ヘモグロビン尿などの血液疾患を含むとしている。

有害性評価書によると、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。

これらのことから、頭痛、食欲不振、悪心、嘔吐の症状、溶血性貧血、ヘモグロビン尿、眼及び呼吸器系の刺激、眼毒性（白内障、視神経、レンズの混濁、網膜変性）について検査することが妥当である。

Bieniek(1994)<sup>4)</sup>は、ナフタレンにばく露した3群の労働者計198名人の尿から1-ナフトールを測定し、3群の幾何平均7.48、4.86、0.89mg/lと非ばく露者24人のそれ0.13mg/lと比較している。測定は薄層クロマトグラフィーで分離したあと分光光度計で測定している。

Bieniek(1997)<sup>5)</sup>は、ナフタレンばく露労働者の尿から1-ナフトール、2-ナフトールがGC-MS法で測定でき、気中のナフタレンの幾何平均0.773mg/m<sup>3</sup>、1-ナフトールの幾何平均0.016mg/m<sup>3</sup>、2-ナフトールの幾何平均0.012mg/m<sup>3</sup>の混合ばく露に対し、尿中に1-ナフトールの幾何平均値として6.9µmol/l、2-ナフトールの幾何平均値として2.1µmol/lを検出している。

Serdarら(2004)<sup>9)</sup>は、ジェット燃料に含まれるナフタレンのばく露者の尿からから1-ナフトール、2-ナフトールの測定が有効であると述べている。Smithら(2012)<sup>7)</sup>は空軍でのジェット燃料に含まれるナフタレンのばく露者72人から尿中の1-ナフトール、2-ナフトールをGC-MSで測定され、それぞれ0.2-102.6 $\mu\text{g/l}$ 、0.4-84.0 $\mu\text{g/l}$ であったと述べている。

Bieniek(1997)<sup>9)</sup>は尿中の1-ナフトール、2-ナフトールを加水分解後にキャピラリーカラムを用いてガスクロマトグラフ(GC)で測定できるとしている。

これらのことから、測定する尿中代謝物としては、1-ナフトールおよび2-ナフトールが妥当であり、GC-MS法のほか、加水分解後に水素炎-ガスクロマトグラフ(FID-GC)で測定可能であること等を踏まえ、前述の「2.(3)イ(ウ)」の生物学的モニタリングに関する要件のうち①～③及び⑤を満たしていると判断した。なお、ACGIH-BEIsや日本産業衛生学会の生物学的許容値等が設定されていないことから、二次健康診断項目として採用することとした。

なお、検体採取のタイミングはばく露終了時のサンプリングが妥当と思われる。

#### ウ 健康診断項目の提案

ナフタレ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ナフタレンによる眼の痛み、流涙、眼のかすみ、眩しさ、視力の低下、せき、たん、咽頭痛、頭痛、食欲不振、悪心、嘔吐、皮膚の刺激等の他覚所見または自覚症状の既往歴の有無の検査
- ④眼の痛み、流涙、眼のかすみ、眩しさ、視力の低下、せき、たん、咽頭痛、頭痛、食欲不振、悪心、嘔吐等の他覚所見または自覚症状の有無の検査
- ⑤尿潜血の検査
- ⑥皮膚炎等の皮膚所見の有無の検査

\*作業状況の簡易な調査とは、前回と作業状況の変化、ナフタレンの環境測定値、作業時間、ばく露の頻度、ナフタレン（発生源）からの距離、保護具の使用状況をさす。

〈二次健康診断〉

- ①作業条件の調査
- ②医師が必要と認める場合は、赤血球数等の赤血球系の血液検査（網状赤血球数の検査を含む）または血清間接ビリルビンの検査、視力検査または細隙灯顕微鏡検査または眼底検査または視野検査等の眼科的検査、尿中ヘモグロビンの有無の検査、尿中の1-ナフトールおよび2-ナフトールの量の測定



## (2) 酸化チタン (ナノ粒子)

酸化チタン (ナノ粒子) については、現在までの使用実績、使用開始からの年数が短く、人間において慢性の健康影響を評価する時点にいたっていない可能性がある。このため、現在までに人間において有害性が確認されていなくとも、一概に健康診断の必要がないとは結論できない。

ナノ粒子ではサイズ、ならびに表面積、構成成分などの物理化学的特性により有害性が異なる可能性を念頭においておく必要がある。

### ア 健康診断の必要性について

酸化チタン (ナノ粒子) の健康影響についての知見は主に動物実験の結果の外挿でありヒトについての研究では知見は乏しい(日本産業衛生学会 許容濃度の勧告: 二酸化チタン、産業衛生学雑誌 2013、55 巻 : 234-239 titanium dioxide)。

### 急性毒性実験

#### ①肺毒性：

気管内注入試験では、粒径を比較した報告が多く、ナノ粒子のように粒径が小さくなると、炎症や線維化能が亢進するとする報告がある。Oberdorster らは、一次粒径：20nm (比表面積：50m<sup>2</sup>/g) および 250nm (比表面積 6.5m<sup>2</sup>/g) のアナターゼ型 TiO<sub>2</sub> 粒子を雄性 F344 ラットに 500 μg/匹を気管内注入し 24 時間後に肺内炎症を検討した。20 nm 注入群では、BALF 中の総細胞数、マクロファージ数、好中球割合はいずれも対照群と比べて増加し、より重度の炎症反応を引き起こした (Oberdorster et al, 2005)。

Renwick らは、一次粒径：29nm の TiO<sub>2</sub> 粒子および一次粒径：250 nm の TiO<sub>2</sub> 粒子を Wistar 系雄性ラットに、500μg/匹を気管内注入し、24 時間後の炎症反応を調べた BALF 中の好中球比率、γ-glutamyl transpeptidase (γ-GTP) 活性、タンパク濃度、LDH 濃度は、一次粒径：29 nm 注入群のみ、有意な増加が認められた(Renwick et al, 2004)。

Sager らは、雄性 F344 ラットに、一次粒径 21nm の TiO<sub>2</sub> ナノ粒子 (P25) 1.04mg/匹を気管注入し、炎症反応を検討した。BALF 中の好中球数、LDH、アルブミン濃度、およびサイトカイン (TNF-α、MIP-2, IL-28 など) 濃度の有意な増加が持続した。また、粒径 1 μm の TiO<sub>2</sub> 粒子 (ルチル型) を、TiO<sub>2</sub> ナノ粒子と同等の表面積用量を気管内注入し、肺の炎症反応を比較した結果、TiO<sub>2</sub> ナノ粒子 (P25) の方がより低い用量 (重量) で大きな変化が見られた (Sager et al, 2008)。

Warheit らは、ナノ粒子を含む粒径の異なる 4 種類の TiO<sub>2</sub> 粒子 (P25) のルチル型 TiO<sub>2</sub> 粒子 (R-100)、径 20-35nm、長さ 92-233nm のロッド形状をしたアナターゼ型 TiO<sub>2</sub> 粒子 (nanodot) をラットに 1 および 5 mg/kg 気管内注入をして、3 か月間の観察期間

で炎症を検討し、P25 のみで持続性炎症を示したが、他の 3 種類の粒子では、軽微または一過性の炎症であった(Warheit et al, 2004)。

Kobayashi らは、一次粒径の違いが肺に及ぼす影響を検討するために、3 種類のアナターゼ型 TiO<sub>2</sub> 粒子 (一次粒径 5, 23, および 154nm) 5mg/kg を雄性 SD ラットに気管内注入し、肺の炎症を検討した。いずれの TiO<sub>2</sub> 粒子でも、注入後 1 週間あるいは 3 ヶ月時点までに回復する一過性の炎症反応であり、一次粒径の違いによる反応の差異は認められなかった (Kobayashi et al, 2009)。

## ②遺伝毒性：

代表的な試験である細菌を用いた復帰突然変異試験、染色体異常試験、小核試験を含め多くの試験が行われているが、複数の遺伝毒性を有する報告が認められている。細菌を用いた復帰突然変異試験(エイムス試験)に関しては、ネズミチフス菌(TA97、TA100、TA102、TA1535、TA1537 株)、大腸菌(WP2urvA 株)を用いた場合、UV/vis 照射または S9 の有無にかかわらず陰性であった。3 報告のうち 2 報告は、二酸化チタンの中で炎症誘発能が強い P25 を用いた試験であった。哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験ではチャイニーズ・ハムスター肺線維芽細胞と、チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞を用いた 3 報告のうち、2 報告では陰性であったが、1 報告では、UV/vis 照射により陽性(照射なしでは陰性)となった。gpt delta 遺伝子や hprt 遺伝子の遺伝子突然変異試験では、陽性および陰性の結果が認められた。これらの染色体異常試験と同等と考えられるマウスリンフォーマ TK 試験では、陰性であった。ヒトのリンパ球を用いた試験を含む *in vitro* の小核試験や姉妹染色分体交換試験では陽性の結果が多く認められた。*In vivo* の遺伝毒性試験において、小核試験は 1 報告のみで、P25 総量 500 mg/kg を飲水投与した成熟雄マウス末梢赤血球にて陽性が認められた。

以上のように *in vitro* 試験を含め複数の試験で陽性所見を示したことから遺伝毒性を有するものとする。但し、この遺伝毒性は、核内に直接的に作用するのではなく、二酸化チタンによるフリーラジカル産生による二次的な反応と考えられる。これは、二酸化チタンは、難溶性であり、核内ではなく細胞質に局在すること、フリーラジカルは細胞質内のミトコンドリアの障害により産生されることによる。フリーラジカル産生については複数で報告されている(Long TC et al, 2006, Monteiller et al, 2007, Huang et al, 2009, Hussain et al, 2010) が、二酸化チタンとして P25 粒子を用いての貪食細胞を用いた試験では P25 粒子 (0.5 mg/l) は、非生物的(無細胞下)条件下では自然に活性酸素種を産生するのに対し、RAW2467 細胞の存在下では活性酸素種を産生しなかった(Xia et al, 2006)。

なお、皮膚毒性、生殖毒性については、陽性の報告などはない。

## 長期毒性実験

## ①肺への影響：

亜急性から亜慢性の吸入ばく露試験では、高濃度の場合、肺の炎症を認めたことが報告されているが、二酸化チタン（ナノ粒子）特有の影響というよりは過剰負荷による影響と考えられる。高濃度でなければ、炎症は認められないか、認められても一過性であることから、炎症性は強くないことが考えられる。

Bermundezらは、TiO<sub>2</sub>ナノ粒子（P25）を用いて、雄性P344ラット、雄性B3C3F1マウスおよびハムスターに、0.5、2、および10mg/m<sup>3</sup>の重量濃度で、13週間（6時間/日、5日/週）の吸入ばく露を行い、ばく露終了4、13、26および52週間（ハムスターでは49週）後に肺の反応を検討した。10 mg/m<sup>3</sup>の気中濃度にばく露した群では、BALF中の総細胞数、その分画である好中球数、マクロファージ数、リンパ球数、LDHやタンパク濃度の有意な増加が認められたが、0.5、2mg/m<sup>3</sup>の気中濃度にばく露した群ではほとんど影響が認められなかった。なお、10mg/m<sup>3</sup>のばく露では、TiO<sub>2</sub>粒子を吸入ばく露したラットおよびマウスでは、肺内のクリアランスが遅延し、TiO<sub>2</sub>粒子の過負荷が起きていることが示された。一方、0.5mg/m<sup>3</sup>、2mg/m<sup>3</sup>のばく露では、クリアランスの遅延はなく肺炎症はほとんどないことが認められた（Bermundez et al, 2004）。

Morimotoらは、ラットに二酸化チタンナノ粒子（一次粒子35nm、ルチル型）を2.8×10<sup>5</sup>個/cm<sup>3</sup>の平均粒子個数濃度で4週間（6時間/日、5日/週）、吸入ばく露を行い、肺内沈着量や肺病理学的所見の検討を行った。二酸化チタンの半減期は2.5月、肺組織における炎症反応、BALF中の細胞総数や好中球の増加を認めなかった（Morimoto et al, 2011）。

## ②発がん性：

長期の吸入ばく露試験や気管内注入試験では、ラットにおいて有意な腫瘍発生増加が認められている。Heinrichらは、二酸化チタンナノ粒子（P25）を雌Wistarラットに24カ月間（18時間/日、5日/週）漸進吸入ばく露（平均重量濃度：10mg/m<sup>3</sup>）し、6ヶ月間の観察期間後、肺腫瘍発生を検討した。18ヶ月後に最初の肺腫瘍発生がみられ、扁平上皮癌3/100（非ばく露群1/217）、腺腫4/100（非ばく露群0/217）、腺癌13/100（非ばく露群1/217）で、腫瘍発生ラット数は19/100であり、非ばく露群（1/217）より有意に高かった。同様にP25を雌性NMRIマウスに13.5ヶ月間全身吸入ばく露（平均重量濃度：10.4mg/m<sup>3</sup>）し、9.5ヶ月間の観察期間の後、肺腫瘍を検討した。TiO<sub>2</sub>ばく露マウスで観察された肺腫瘍は、腺腫（11.3%）と腺癌（2.5%）であり、腺腫と腺癌を合わせた発生率は13.8%と非ばく露群のマウスの発生率（30%）より低かった（Heinrich et al, 1995）。

Thyssenらは、8周齢の雌雄各50匹のSDラットに15.95mg/m<sup>3</sup>のTiO<sub>2</sub>粒子（一次粒子径：99.9%が0.5μm以下）を12週間（6時間/日、5日/週）吸入ばく露し、実験開始後140週に腫瘍誘発性を検討した。140週後の死亡率は雄で88%、雌で90%であった。気道に腺腫および扁平上皮乳頭腫が雄の各1例の気道に中等度から重篤な炎症を伴

って観測され、細気管支肺胞腺腫が雌 1 例に観察された。生存率および腫瘍発生率に TiO<sub>2</sub>ばく露による影響は認められず TiO<sub>2</sub>の発がん性を示す所見も示されなかったとしている (Thyssen et al, 1978)。

気管内注入試験では、Pott らは、8-9 周齢の雌性 Wistar ラットに 2 種類の TiO<sub>2</sub> 粒子 (P25、AL23 : 平均一次粒径 200nm 以下、アナターゼ、比表面積 9.9m<sup>2</sup>/g) を複数回気管内注入し、肺腫瘍の発生率を検討した。5 mg/匹の P25 を 3 回、5mg/匹を 6 回、10 mg/匹を 6 回注入し、良性・悪性を含めた肺腫瘍発生率は 52.4%、67.4%、69.6% であった。AL23 に関しても 10mg/匹を 6 回、20mg/匹を 6 回注入し、肺腫瘍発生率は、29.5%、63.6% であった。以上の発がん性試験は、大量のばく露を行っていることから、肺腫瘍の発生は、過負荷によるものと考えられる (Pott & Roller, 2005)。

以上のことから、二酸化チタン (ナノ粒子) と微粒子をラットに気管支投与した肺胞洗浄液 (BALF) 中の好中球比率で、ナノ粒子は微粒子に比べて、同一質量濃度でより多くの好中球を産生し、また長期吸入ばく露試験における肺腫瘍の発生率と難溶性低毒性物質の表面積用量では、過剰投与により肺腫瘍の発生率が増加することが示されている。また、初期リスク評価書に記載されたばく露実態調査結果によれば、8 時間 TWA 値が二次評価値 (0.15mg/m<sup>3</sup>) を上回っている作業が多数認められていることより、作業環境管理、作業管理とともに健康診断を通じて健康管理を実施する必要があると考えられる。

#### イ 健康診断項目の提案理由

酸化チタン (ナノ粒子) ばく露によるヒトにおける疫学研究の報告はないが、動物実験上の知見は多数報告されている。許容基準では NIOSH および日本産業衛生学会が吸入性粒子 TiO<sub>2</sub> 微粒子 0.3 mg/m<sup>3</sup> としている。これらについては概ねじん肺の主要原因のひとつである結晶性シリカと同等と評価されている。また、IARC の分類では 2B と分類され、動物実験においても肺腫瘍等の呼吸器系の悪性腫瘍の発生も懸念される。従って、酸化チタンナノ粒子の粉じんばく露を生じる環境下で就労を行う者に対して、健康診断の実施を行うことが妥当と考える。また、肺腫瘍等の胸部の悪性腫瘍の発生が懸念されることより、胸部画像検査は一次健康診断として取り扱うことが必要と考えられるが、進行の早い悪性胸膜中皮腫等の胸膜病変の発生に関する知見には乏しく、胸部エックス線直接撮影検査は 1 年以内に一度実施することが妥当と判断した。

なお、胸部腫瘍性病変のスクリーニングとして胸部 CT 撮影等の実施が検討されたが、健康診断機関等における CT 検査装置の普及状況が十分ではないと考えられることや、受診者へのエックス線ばく露量が多いこと等を鑑み、本稿 2. (3) イ)「健康診断項目案の設定についての基本的な考え方」(イ)に基づき、二次健康診断として医師が必要と判断した際に実施する項目とした。

なお、喫煙が、当該化学物質がもたらす肺疾患を進展させる要因となることが否定できず、また平成 22 年 7 月のじん肺法の改正において「じん肺健康診断結果証明書」の様式

に喫煙歴を記載する欄が盛り込まれた経過を踏まえ、肺疾患の業務関連性を判断する上で重要な資料となり得ると考えられることから、「喫煙歴・状況の確認」を一次健康診断項目とした。

また、皮膚刺激性については症例報告があるが、一貫した顕著な影響があったとする報告はなく、また眼に対する重篤な損傷性又は眼刺激性についての報告もないことから、眼の損傷並びに皮膚炎などの刺激症状の確認を健診項目に加える必要はないと考える。悪性腫瘍の腫瘍マーカー等については SP-D、KL-6、CEA、INF- $\gamma$ 、および高感度 CRP、白血球数の報告などの炎症指標があるが、特異性については低いと考えられる。ただし、悪性腫瘍の疑いがある場合には、現在までに知られているマーカーの測定を医師の判断において組み込むことが早期発見に寄与する可能性は否定できないことから、医師の判断に基づき実施する二次健康診断として提案することとした。

#### ウ 健康診断項目の提案

酸化チタン（ナノ粒子）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酸化チタン（ナノ粒子）によるせき、たん、息切れ、喘鳴、呼吸困難、胸痛、聴診による呼吸音異常等の他覚所見又は自覚症状の既往歴の有無の検査
- ④せき、たん、息切れ、喘鳴、呼吸困難、胸痛、聴診による呼吸音異常等の他覚所見又は自覚症状の有無の検査
- ⑤喫煙歴・状況の確認
- ⑥胸部のエックス線直接撮影による検査（1年以内ごとに1度）

〈二次健康診断〉

- ① 作業条件の調査
- ②医師が必要と認めるときは特殊なエックス線撮影による検査または喀痰の細胞診又は気管支鏡検査、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、肺換気機能検査（フローボリューム検査等）または動脈血血液ガス検査

### (3) リフラクトリーセラミックファイバー

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）のような繊維状物質は、繊維形状、サイズ、構成成分などの物理化学的特性により有害性が異なる。そのため、RCF の健康影響の評価では、繊維のサイズ、生体内での溶解性、組成に留意する必要がある。

#### ア 健康診断の必要性について

RCF は 1970 年代から普及されてきたにすぎず、ヒトへのばく露は比較的短い。疫学的報告に関して、悪性疾患や肺の線維化を評価するためには、潜伏期間が 20-30 年とされるこれらの繊維の長期ばく露については、観察期間が短く、ばく露された集団の評価は十分ではない。

米国の RCF 製造工場に 1952 年から 1997 年に従事した 942 人を対象とした死因分析コホートの解析結果が報告されている (Lemasters et al,2001)。同工場では 1950 年代の最大ばく露濃度は 10 繊維 (f) / c m<sup>3</sup>、1990 年代では <1 f / c m<sup>3</sup> に改善されていた。1987 年から 1988 年の 8 時間加重平均ばく露濃度は 0.01~0.62 f / c m<sup>3</sup> であった。呼吸器疾患による過剰死亡は認められず、ならびにばく露量との関連もなかった。また、中皮腫ならびに胸膜疾患による死亡はなかったとしている。同じ工場のコホートで 927 名の RCF 製造工場に勤める作業者を対象とした遡及的コホート研究で、肺癌死亡はクロシドライトおよびアモサイトモデルとした場合と比較して有意に低いが、クリソタイルよりは低い傾向はあるものの有意ではなかった ( Walker & Utell, 2012)。

一方で、同じ集団で、喫煙者では、ばく露に応じた一秒量、FEV<sub>25-75</sub> などの肺機能の低下が観察されている (Trethowan, 1995)。また、咳、息切れなどの呼吸器症状の増加を認め、また、一秒量、肺活量などの肺機能の低下を認めた。喫煙による呼吸器のクリアランス能力の減衰により、RCF のばく露量に応じた肺機能の低下が生じる (Utell & Walker, 1998)。ただし、Walker らは、上記 Trethowan (1995)、Utell & Walker (1998) の報告を検証した総説の中で、0.5 繊維 / c m<sup>3</sup> 以下では影響はないと評価している (Utell & Walker, 2000)。Locky らは 625 人の RCF 製造工場に従事する労働者の胸部レントゲン写真の評価で、27 人 (4.3%) に両側 (19 例) あるいは片側 (3 例) のプラーク所見を含む胸膜の変化 (肥厚) を認めたとする報告がある (Locky et al, 2006)。RCF 製造工程に従事して 20 年以上の期間を持つ者 (250 人) では 20 人 (8%)、20 年以上製造工程に従事した者 (62 人) では 5 人 (8.1%) に胸膜変化があった。

じん肺については米国とヨーロッパにおけるコホート研究で、有意な結果とはなっていない。米国では不整形陰影 (PR 1/0 以上) の発症率は、ばく露群 (累積ばく露量: 135f・月/cm<sup>3</sup>) でオッズ比 4.7 (95%信頼区間 0.95-23.7) で有意ではなかった。10 年以上の作業者でもオッズ比 4. (95%信頼区間 0.9-28.3) であった。ただし、ヨーロッパで 1971 年以前にばく露があった作業者については所見の増加が認められたとしている (IARC, 2002)。

原発性肺癌のリスクについては IARC では 2B とされヒトに対する発がん性を有する可能性があると考えられるが、結晶性シリカ、石綿同様に一定のばく露以上では肺癌のリスクが高まることが類推される。動物実験では、一群 31-36 匹の雌雄 Wister 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、RCF（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としている。なお、クリソタイルでは 64%（23/36）に胸膜中皮腫が認められている（Wagner et al, 1993）。同じく胸腔内注入試験で、雌雄とも 1 群 24 匹の Wister 由来の Alpk:AP ラット 8 週齢にアルミナシリケートファイバー（直径 3 $\mu$ m 以下が 92%、長さ 10 $\mu$ m 以上が 46%）20 mg を単回投与した結果、胸膜または腹膜に悪性中皮腫が 6.3%（3/48）認められ、クリソタイル A（UICC 標準繊維）では 14.5%（7/48）に胸膜腫瘍を認めたとしている（Pigott et al, 1992）。

腹腔内投与においても、複数の種類の RCF 投与群でコントロール群より高い中皮腫の発症が認められている（Smith et al, 1987, Miller et al, 1999）。

胸膜肥厚斑の有症率の増加がヨーロッパや米国のセラミックファイバー製造作業従事者で報告されている。米国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としている。ばく露期間が 20 年以上、潜伏期間が 20 年以上、累積ばく露量が 135f・月/cm<sup>3</sup> 以上では、オッズ比が各々 3.7（95%信頼区間 1.1-11.8）、6.1（1.9-27.1）、6.0（1.4-33.1）で、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が示されている（IARC, 2002）。胸膜病変（胸膜肥厚斑）については壁側胸膜に所見である胸膜肥厚斑を生じるとする報告もあり、石綿同様に悪性中皮腫を発症しうる可能性は否定できない。

また、眼に対する重篤な損傷性又は眼刺激性については、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 人に横断調査を実施した。吸入繊維濃度が 0.2 f/cm<sup>3</sup> 以上の作業員では、これ未満のばく露の非喫煙者を対照とした場合、眼の刺激症状が増加しており、ばく露濃度が増加すると、皮膚症状のオッズ比が有意に増加したとしており、こうした自覚症状の確認も有用と考えられる。なお、喘鳴や息切れについてもばく露濃度の増加とともにオッズ比（有症率）が増加する傾向が認められたが、乾性咳嗽や鼻閉についてはオッズ比の増加はみられたが、ばく露とともに増加する傾向は認められなかったとしている（European Commission, Employment, Social Affairs and Inclusion, 2011）。

以上のように、ヒトにおいて肺癌、悪性中皮腫などの悪性腫瘍の有意な増加を認めた報告はないが、動物実験では、RCF 繊維の長さ・太さ（細く、長いもの）、体内溶解性（RCF は一般に難溶解）などの性質に関連したと解釈される発がん性を有するとの報告がある

（Bernstein, 2007）。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、RCF は、吸入性の粉じんとして呼吸器から末梢気道、肺胞部に侵入する可能性があり、他の不溶性の粉体同様に炎症ならびに線維化を生じることが報告されている。また、胸膜肥厚を生じるとする報告もあり、これは石綿同様に繊維状の形態を有することによると考えられる。併せて、初期リスク評価書に記載されたばく露実態調査結果によれば、8 時間 TWA

値が二次評価値（ $0.2 \text{ f/cm}^3$ ）を上回っている作業が多数認められている。

従って、作業環境管理、作業管理とともに健康診断を通じて健康管理を実施する必要性があると考えられる。なおその際、他の長期に使用されてきた類似物質の事例を考慮して健診の必要性を検討する必要がある。

なお、RCFは人工的な物質であり、その粒径や形状は製造過程で様々に可変であることから、繊維状粒子の肺胞域への到達性と生理学的な難除去性を考慮した有害性の高い条件であるWHOファイバーの基準に準じ、繊維長 $5 \mu\text{m}$ 以上で繊維幅 $3 \mu\text{m}$ 未満、かつアスペクト比3:1以上のRCFについては健康管理が必要と考えられる。

#### イ 健康診断項目の提案理由

具体的にRCFばく露により生じたじん肺による合併症と考えられる疾患についてのヒトの疫学研究に関する報告はないが、ヒトの疫学研究で他の不溶性の粉体同様に炎症ならびに間質等の線維化を生じるとの報告がある。また動物実験では発がん性が指摘されており、IARCでは2B、ACGIHではA2、日本産業衛生学会では第2群Bに分類している。また、胸膜病変については壁側胸膜に胸膜肥厚斑を生じるとするヒトの疫学研究報告もあり、石綿同様に悪性中皮腫を発症しうる可能性があることから、胸膜病変検出のための胸部CT写真撮影の必要性も考慮する必要がある。

以上のことより、RCFの吸入性の粉じんばく露を生じる環境下で就労を行う者に対して、悪性腫瘍に関する検査を含め健康診断の実施を行うことが妥当と考える。なお、胸部腫瘍性病変のスクリーニングとして胸部CT撮影等の実施が検討されたが、健康診断機関等におけるCT検査装置の普及状況が十分ではないと考えられることや、受診者へのエックス線ばく露量が多いこと等を鑑み、本稿2.(3)イ「健康診断項目案の設定についての基本的な考え方」(イ)に基づき、二次健康診断として医師が必要と判断した際に実施する項目とし、一次健康診断では胸部エックス線直接撮影の検査を実施することとした。

なお、喫煙が、当該化学物質がもたらす肺疾患を進展させる要因となることが否定できず、また平成22年7月のじん肺法の改正において「じん肺健康診断結果証明書」の様式に喫煙歴を記載する欄が盛り込まれた経過を踏まえ、肺疾患の業務関連性を判断する上で重要な資料となり得ると考えられることから、「喫煙歴・状況の確認」を一次健康診断項目とした。また、眼に対する重篤な損傷性又は眼刺激性についても報告があり、ヨーロッパの7工場のセラミックファイバー製造作業者に実施された断面調査において、吸入繊維濃度が $0.2 \text{ f/cm}^3$ 以上の作業者に眼の刺激症状が増加した。さらに、ばく露濃度が増加すると、量反応関係は明らかではないが皮膚症状のオッズ比が有意に増加したとしている。以上から、眼の損傷並びに皮膚炎などの刺激症状の確認を一次健診項目に加えることが妥当と考える。

悪性腫瘍の腫瘍マーカーおよび炎症指標等については、それぞれ、SP-D、KL-6、CEA、INF- $\gamma$ 、SMRP、および高感度CRP、白血球数の報告があるが、特異性ならびに陽性的中



率から、特定の有害要因による影響を評価するため、健診項目として特段に提示すべきものとは判断できない。なお、悪性腫瘍の疑いがある場合には、現在までに知られているマーカーの測定を医師の判断において組み込むことが早期発見に寄与する可能性は否定できないことから、医師の判断に基づき実施する二次健康診断として提案することとした。

また、作業個人個人のばく露レベルの指標として一定の精度を持つ生物学的モニタリング指標で、被験者への負荷がかからないものに「喀痰中の繊維小体の検査」が考えられるが、精度、手間や費用に限界があり、また生体影響との関連評価としての意義は十分でないことから、健康診断項目としては採用をしないこととした。

#### ウ 健康診断項目の提案

RCF 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
- ③RCF によるせき、たん、息切れ、呼吸困難、胸痛、聴診による呼吸音異常、眼の痛み、皮膚の刺激等についての他覚所見または自覚症状の既往歴の有無の検査
- ④せき、たん、息切れ、呼吸困難、胸痛、聴診による呼吸音異常、眼の痛み等についての他覚所見または自覚症状の有無の検査
- ⑤皮膚炎等の皮膚所見の有無の検査
- ⑥喫煙歴・状況の確認
- ⑦胸部のエックス線直接撮影による検査

##### 〈二次健康診断〉

- ①作業条件の調査
- ②医師が必要と認めるときは、特殊なエックス線撮影による検査または喀痰の細胞診又は気管支鏡検査、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、肺換気機能検査(フローボリューム検査等)または動脈血血液ガス検査

## (化学物質の健康診断項目検討資料)

物質名：ナフタレン

## 1. 物理化学的性状 (WHO:国際化学物質安全性カード)

外観	特徴的な臭気のある白色 固体	引火点 (C.C.)	80°C
		発火点	567°C
比重		爆発限界(空气中)	0.9~5.9vol%
沸点	218°C	溶解性 (水)	3.1-3.4mg/100ml (20°C)
蒸気圧	11Pa (20°C)	オクタノール/水分配係数	Log Pow:3.3
蒸気密度	(空気=1) : 4.42	換算係数 (25°C)	1ppm=5.24mg/m <sup>3</sup> (25°C)
融点	80°C		1mg/m <sup>3</sup> =0.19ppm(25°C)

## 2. 生産・輸入量/使用料/用途

生産量：177,482 トン(2011年)

製造輸入量：1~10万トン未満

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)

3. 大気中、飲料水、食物からのナフタレンの摂取について<sup>2)</sup>

## 1) 大気中

環境省の2007年度調査結果によれば、一般環境大気中のナフタレン濃度は全国平均で0.092 µg/m<sup>3</sup> (最小値 <0.021 µg/m<sup>3</sup>、最大値 0.27 µg/m<sup>3</sup>) であった。限られた地域では0.72 µg/m<sup>3</sup>の報告がある (東京都 2001年度)。室内空気については、平均1.2 µg/m<sup>3</sup> (最小値 <0.70 µg/m<sup>3</sup>、最大値38.8 µg/m<sup>3</sup>) の報告がある (東京都 2001年度)。

## 2) 水中

飲料水については0.016 µg/m<sup>3</sup>程度の報告がある (宮城県 2006年) が、それ以外データは得られなかった。地下水および公共用水域・淡水中の濃度は全国で概ね0.03 µg/m<sup>3</sup>未満であった (2005年)。

## 3) 食物中

食物中濃度については2006年宮城県において0.00032 µg/m<sup>3</sup>程度の報告があるが、それ以外データは得られなかった。

## 4) 推定ばく露量

人の1日ばく露量は、吸入ばく露としては、一般環境大気から平均0.028 µg/kg/day (最大 0.081µg/kg/day)、室内空気から平均0.36 µg/kg/day (最大 36 µg/kg/day)、経口ばく露としては、飲料水から0.00064 µg/kg/day (最大 0.0015 µg/kg/day)、地下水から0.0012 µg/kg/day (最大 0.0012 µg/kg/day)、公共用水域・淡水から0.0012 µg/kg/day

(最大 0.0076 µg/kg/day)、食物から0.013µg/kg/day (最大 0.026 µg/kg/day)、総ばく露量は、平均0.0292 µg/kg/day (最大 0.0886 µg/kg/day) と推定されている。

#### 4. 生体内運命<sup>2)</sup>

##### 1) 体内動態

- ・ラットに<sup>14</sup>C でラベルした本物質2 mgを強制経口投与した結果、24時間で投与した放射活性の76%が尿中に排泄され、72時間では尿中に約83%、糞中に6%が排泄され、体内残留は約4%であった。同様に胆管をカニューレ処理したラットに投与した場合には、24 時間で投与した放射活性の30%が尿中に、67%が胆汁中に排泄され、72 時間では尿中に約30%、胆汁中に約70%が排泄されて、糞中への排泄は1.6%以下、体内残留は0.2%以下であった。
- ・ブタに<sup>14</sup>Cでラベルした0.123 mg/kgを単回経口投与した結果、24時間後の脂肪組織の放射活性は他の組織よりも約10 倍高く、次いで腎臓、肝臓、肺の順であった。72 時間後には脂肪組織の放射活性は24 時間後の約2/3まで低下したが、肝臓や肺ではわずかに増加し、肺は腎臓と同程度であった。一方、0.0056 mg/kg/day を31日間経口投与した場合には最も高い放射活性は肺でみられ、次いで肝臓及び心臓、腎臓及び脾臓の順であり、脂肪組織の放射活性は肺の1/5であった。
- ・乳牛に単回経口投与した72時間後の放射活性は肝臓で高く、脂肪組織では肝臓の1/15であり、31日間経口投与した場合にも同様の傾向であった。牛乳中の放射活性は単回投与では8 時間以内にピークに達して急激に減少し、繰り返し投与ではほぼ一定の値で推移した後に投与終了から3日間で牛乳中から消失した。
- ・ラットの肋骨腹壁部に<sup>14</sup>Cでラベルした43 µg を塗布した結果、半分の量が2.1時間で吸収された。血漿中の放射活性は数時間内に急激に増加し、その後は8~10時間後までゆっくりと増加した後に半減期12.8時間で減少した。12時間で塗布した放射活性の46%が尿中に、12%が呼気に排泄され、48時間では尿中に70%、糞中に3.7%、呼気に14%が排泄された。
- ・ヒトでは、本物質の防虫剤と共に保管していたオムツを使用した新生児に発生した急性中毒事故(溶血性貧血)は体に塗ったベビーオイルによって本物質の吸収が増加した結果と考えられた。

##### 2) 代謝

- ・本物質代謝の第一段階はチトクロームP-450 (CYP) を介した酸化によるナフタレン-1,2-オキシドの生成であり、これは反応性の高い中間代謝物であり、哺乳類ではCYPアイソザイムの中の1A1、1A2、1B1、3A7、3A5、2E1、2F2の関与が知られている。ナフタレン-1,2-オキシドは再配列して1-ナフトールや2-ナフトールとなり、これらはグルクロン酸や硫酸と抱合体を形成して尿中に排泄されるか、CYP を介してナフタレン-1,4-ジオールやナフタレン-1,2-ジオールへと代謝された後に1,4-ナフトキノンや1,2-ナフトキノンになる。また、ナフタレン-1,2-オキシドから1,2-ジヒドロ-1,2-ジヒドロキシナフタ

レンを経てナフタレン-1,2-ジオールへと代謝され、抱合体となる経路も推定されている。さらにナフタレン-1,2-オキシドはグルタチオンと抱合体を形成し、メルカプツール酸となって排泄される経路もある。

- 30～200 mg/kgを単回強制経口投与したラットでは尿中へのメルカプツール酸の排泄が用量に依存して増加したが、チンパンジーではそのような反応はみられず、大部分がグルクロン酸や硫酸の抱合体として排泄された。また、アカゲザルでも肝臓のグルタチオン量や尿、糞、胆汁中のメルカプツール酸排泄への影響はなく、チンパンジーやヒトでみられた結果と同様で、ラットの結果とは異なっていたことから、グルタチオンとの反応は齧歯類では主要な代謝経路であったが、霊長類では主要な代謝経路ではないと考えられた。
- 労働者では、気中の本物質濃度と尿中の1-ナフトール濃度との間に強い相関（ $r = 0.80 \sim 0.89$ ）がみられ、尿中1-ナフトールが最大濃度となったのは終業から約1 時間後であった。

## 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

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。

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC50	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、LD50	350-710 mg/kg 体重	490-9430mg/kg 体重	情報なし
経皮、LD50	情報なし	2500 mg/kg 体 重 以上	20000 mg/k 体重 以上
腹腔内LD50	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。

#### (2) 刺激性、腐食性

- 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

### (3) 感作性

- ・報告なし

#### (4-1) 反復投与毒性（発がん性以外）－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。
- ・ 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/m<sup>3</sup>)) とした。

#### (4-2) 反復投与毒性（発がん性以外）－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。
- ・ 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。
- ・ 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。
- ・ 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。

- 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100 mg/kg 群での発生はなかったが、500 mg/kg 以上の群では2.5～3 週間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。
- 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 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。

#### (5) 神経毒性

- 調査した範囲内で情報は得られなかった。

#### (6-1) 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 ppm105 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 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。

#### (6-2) 生殖毒性－経口投与他

- 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思われた。
- 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。
- 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。

- 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。
- 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、630 mg/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。
- 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。

#### (7) 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。
- *In vivo*試験ではショウジョウバエを用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。

試験方法	使用細胞種・動物種		結果
<i>In vitro</i>	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	-
	Rec assay	枯草菌	-
	DNA損傷試験	ラット肝細胞	-
	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+ 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)	+
<i>In vivo</i>	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	+

－：陰性　＋：陽性　？：どちらとも言えない。

#### (8-1) 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。
- ・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。

#### (8-2) 発がん性－経口投与／経皮投与、その他の経路等

- ・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）

#### (1) 急性毒性

- ・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。

#### (2) 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。

#### (3) 感作性



- ・調査した範囲内で情報は得られなかった。
- (4) 反復ばく露毒性（生殖毒性、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/m<sup>3</sup>）及び圧搾場（濃度 41.4-590 mg/m<sup>3</sup>）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。
- (5) 神経毒性
- ・調査した範囲内で情報は得られなかった。
- (6) 生殖・発生毒性
- ・調査した範囲内で情報は得られなかった。
- (7) 遺伝毒性
- ・調査した範囲内で情報は得られなかった。
- (8) 発がん性
- ・退職前でも後でも 60 年間 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。
  - ・鉱物油ばく露では *sininatal cancer* の増加は認められなかった。
  - ・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。  
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。

#### がんの定量的リスク評価

- ・カリフォルニア EPA Hot Spot は吸入試験にもとづくユニットリスクを  $3.4 \times 10^{-5} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$  としている。

#### 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
- ・ 日本産業衛生学会 : 設定なし
- ・ EU CLP (Annex VI Tab. 3.1) : Carc. Cat. 3
- ・ NTP 12<sup>th</sup> : R

・ACGIH : A4

2) 許容濃度の設定

・ACGIH TLV-TWA : 10ppm(52mg/m<sup>3</sup>)、経皮吸収

勧告根拠 :

ナフタレンは眼刺激性であり吸入されたナフタレンは急性の溶血を起こすことが考えられる。ヒトのナフタレンによる血液障害は赤血球大小不同、変形赤血球の増加、黄疸、貧血、ヘモグロビンの現象などが特徴で、ヘマトクリット値が低下する。ヒトにおけるナフタレンの重篤な症状はヘモグロビン血症、メトヘモグロビン血症、ハイנטツ小体の出現であり、核黄疸によって死に至る。血液毒性後に生存したヒトの中には急性腎障害によって腎臓の遮断による寿命の短縮が起こりうる。ナフタレンのばく露によってヒトや実験動物において白内障が起こりうる。眼への刺激は 15ppm の工場労働者で報告されており、その後の連続した勤務によって眼の毒性を引き起こす。そのために TLV-TWA は 10ppm を、TLV-STEL は 15ppm を推奨する。これらの数値は、眼刺激性がナフタレン被害の TLV において、高感受性（グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損症）のヒトの被害を最小化することについては明らかではない。吸入されたナフタレンの血液毒性の個人的な感受性の範囲は幅広く、ごく少数のヒトであっても急性の溶血を誘発する。ナフタレンの皮膚接触による、ヒトの全身的なナフタレンの毒性については、「皮膚への表示」は適当であろう。

ナフタレンを投与された雌マウスにおける発がん性の証拠はあるが、雄マウスや雌雄のラットにおける発がん性の証拠はない。そのためにナフタレンは、A4「ヒト発がん性物質として分類できない」という表示を付する。SENの表示を付すことを推奨するには十分なデータはない。

・日本産業衛生学会 : 設定なし

・DFG MAK : H (経皮吸収の危険性)

発がん性区分 2 (ヒトに対しておそらく発がん性がある)

生殖細胞変異原性 3B(生殖細胞変異原性が推定される)

勧告根拠 :

ナフタレンは微生物に対して変異原性を有しない。ラット肝培養細胞では DNA 鎖切断および DNA 修復を誘導しない。姉妹染色分体交換試験の結果は不明確である。CHO 細胞やマウス胎児細胞を用いる In vitro 試験ではナフタレンは染色体異常を誘発する。しかし、マウス骨髄細胞の小核試験では陰性である。ナフタレンの代謝物がアルブミン、ヘモグロビンおよび他の細胞たんぱく質と結合することが知られている。

ナフタレンのヒトへの発がん性についての有用な報告はない。唯一はっきりしている発がん性の研究結果は、雌 B6C3F1 マウスによるものであり、ナフタレンの 30mL/m<sup>3</sup> の 2 年間吸入によるもので、肺の腫瘍の増加が認められている。しかしながらマウスの肺組織はナフタレンに特異的に感受性であり、気管支上皮の毒性症状は 10m

L/m<sup>3</sup>の1から4時間吸入でも起きているが、肺腫瘍の形成メカニズムが種特異的かどうかという点、すなわち他の動物種で低い頻度や高濃度での発がんの可能性については考察できない。これらの点が解明されるまで、ナフタレンはその遺伝毒性および雌における発がんの不明確さから「MAK and BAT Values」のIIIBに分類される。MAK Valueは取り下げられている。

ナフタレンのアレルギー反応についてはさまざまなかぶく露形態の可能性が考えられるが、それに関する記述はほとんどない。反応の頻度は0.13%とされている。これらの理由からナフタレンは感作性をもつ“S”物質としては記載されない。

・ OSHA PEL TW : 10ppm(50mg/m<sup>3</sup>) STEL : 15ppm (75mg/m<sup>3</sup>)

## 7. 健康診断の必要性及び健康診断項目の提案について

### 1) 健康診断の必要性について

初期リスク評価書によれば、米国産業衛生専門家会議 (ACGIH) がばく露限界値 (TLV-TWA) : 10 ppm (52 mg/m<sup>3</sup>)、経皮吸収あり、STEL : 15 ppm (79 mg/m<sup>3</sup>) とした根拠(妥当性の評価)として、これらの値は、眼及び呼吸器系の刺激、眼毒性 (白内障、視神経、レンズの混濁、網膜変性) の可能性を最小限にすることを意図している。ナフタレンの有害性には、頭痛、食欲不振、吐き気、溶血性貧血、ヘモグロビン尿などの血液疾患を含むとしている。

初期リスク評価書に記載されたばく露実態調査結果によれば、スポット測定結果において、溶媒として使用している事業場で、梱包作業及び充填作業で最大値が9.24ppmとなっており、作業時間が1日8時間であり、8時間TWA最大値が、二次評価値(10ppm)を下回っているものの、区間推定上側限界値(信頼率95%、上側5%)(14.583ppm)が二次評価値(10ppm)を上回っていた。

このことから、二次評価値(10ppm)を上回るリスクは想定され、作業環境管理、作業管理とともに健康診断を通じて健康管理を実施する必要があると考えられる。

また、有害性評価書によれば、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があることから、保護メガネ、保護手袋、保護衣の着用が必須であり、健康診断としては、眼、皮膚での所見の有無を調べる必要がある。

アレルギー性反応については、様々なばく露形態の可能性が考えられるが、明確でない。従って、保護具の着用と、眼、皮膚での所見を観察することが適切である。

発がん性について、IARCは2B(ヒトに対して発がんの可能性が疑われる)、産衛学会は設定なし、EU CLPはCarc. Cat. 3、NTP 12thはR(ヒトに対しておそらく発がん性がある)、ACGIHはA4(ヒト発がん性について分類できない物質)と評価している。これらのことからヒトに対する発がん性は疑われるものの、有用な報告がなく、適切な健康診断項目は設定できない。しかし、初期リスク評価書では、ACGIHが提言しているTLV-TWAの10ppm(52mg/m<sup>3</sup>)を二次評価値としていることから、二次評価値を基準とした労働衛生の三管理は必要と考えられる。

## 2) 健康診断項目の提案理由

初期リスク評価書によれば、ACGIHのTLV-TWA：10 ppm（52 mg/m<sup>3</sup>）、経皮吸収あり、STEL：15 ppm（79 mg/m<sup>3</sup>）とした根拠（妥当性の評価）として、これらの値は、眼及び呼吸器系の刺激、眼毒性（白内障、視神経、レンズの混濁、網膜変性）の可能性を最小限にすることを意図している。ナフタレンの有害性には、頭痛、食欲不振、吐き気、溶血性貧血、ヘモグロビン尿などの血液疾患を含むとしている。

有害性評価書によると、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。

これらのことから、頭痛、食欲不振、悪心、嘔吐の症状、溶血性貧血、ヘモグロビン尿、眼及び呼吸器系の刺激、眼毒性（白内障、視神経、レンズの混濁、網膜変性）について検査することが妥当である。

Bieniek(1994)<sup>4)</sup>は、ナフタレンにばく露した3群の労働者計198名人の尿から1-ナフトールを測定し、3群の幾何平均7.48、4.86、0.89 mg/lと非ばく露者24人のそれ0.13 mg/lと比較している。測定は薄層クロマトグラフィーで分離したあと分光光度計で測定している。Bieniek(1997)<sup>5)</sup>は、ナフタレンばく露労働者の尿から1-ナフトール、2-ナフトールがGC-MS法で測定でき、気中のナフタレンの幾何平均0.773 mg/m<sup>3</sup>、1-ナフトールの幾何平均0.016mg/m<sup>3</sup>、2-ナフトールの幾何平均0.012mg/m<sup>3</sup>の混合ばく露に対し、尿中に1-ナフトールの幾何平均値として6.9 μmol/l、2-ナフトールの幾何平均値として2.1 μmol/lを検出している。

Serdarら(2004)<sup>6)</sup>は、ジェット燃料に含まれるナフタレンのばく露者の尿からから1-ナフトール、2-ナフトールの測定が有効であると述べている。Smithら(2012)<sup>7)</sup>は空軍でのジェット燃料に含まれるナフタレンのばく露者72人から尿中の1-ナフトール、2-ナフトールをGC-MSで測定され、それぞれ0.2-102.6 μg/l、0.4-84.0 μg/lであったと述べている。

Bieniek(1997)<sup>5)</sup>は尿中の1-ナフトール、2-ナフトールを加水分解後にキャピラリーカラムを用いてガスクロマトグラフ（GC）で測定できるとしている。

これらのことから、測定する尿中代謝物としては、1-ナフトールおよび2-ナフトールが妥当であり、GC-MS法のほか、加水分解後に水素炎-ガスクロマトグラフ(FID-GC)で測定可能であること等を踏まえ、報告書の「2. (3) イ (ウ)」の生物学的モニタリングに関する要件のうち①～③及び⑤を満たしていると判断した。なお、ACGIH-BEIsや日本産業衛生学会の生物学的許容値等が設定されていないことから、二次健康診断項目として採用することとした。

なお、検体採取のタイミングはばく露終了時のサンプリングが妥当と思われる。

## 3) 健康診断項目の提案

ナフタレ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ナフタレンによる眼の痛み、流涙、眼のかすみ、眩しさ、視力の低下、せき、たん、咽頭痛、頭痛、食欲不振、悪心、嘔吐、皮膚の刺激等の他覚所見または自覚症状の既往歴の有無の検査
  - ④眼の痛み、流涙、眼のかすみ、眩しさ、視力の低下、せき、たん、咽頭痛、頭痛、食欲不振、悪心、嘔吐等の他覚所見または自覚症状の有無の検査
  - ⑤尿潜血の検査
  - ⑥皮膚炎等の皮膚所見の有無の検査
- ＊作業状況の簡易な調査とは、前回と作業状況の変化、ナフタレンの環境測定値、作業時間、ばく露の頻度、ナフタレン（発生源）からの距離、保護具の使用状況をさす。

〈二次健康診断〉

- ①作業条件の調査
- ②医師が必要と認める場合は、赤血球数等の赤血球系の血液検査（網状赤血球数の検査を含む）または血清間接ビリルビンの検査、視力検査または細隙灯顕微鏡検査または眼底検査または視野検査等の眼科的検査、尿中ヘモグロビンの有無の検査、尿中の1-ナフトールおよび2-ナフトールの量の測定

【引用文献】

- 1) 化学物質のリスク評価検討会 初期リスク評価書 No. 51 ナフタレン（2013年5月厚生労働省）
- 2) 化学物質の環境リスク初期評価 第8巻（平成22年3月 環境省）
- 3) Mackell, J.V.; Rieders, F.; Brieger, H.; et al.: Acute Hemolytic Anemia Due to Ingestion of Naphthalene Moth Balls. I. Clinical Aspects. Pediatrics 1951; 7:722-727.
- 4) Bieniek G: The presence of 1-naphthol in the urine of industrial workers exposed to naphthalene Occup Environ Medicine 1994;51:357-359
- 5) Bieniek G: Urinary naphthols as an indicator of exposure to naphthalene. Scand J Work Environ Health 1997;23(6):414-420.
- 6) Preuss R, Drexler H, Böttcher M, Wilhelm M, Brüning T, Angerer J.: Current external and internal exposure to naphthalene of workers occupationally exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons in different industries. Int Arch Occup Environ Health 2005; 78: 355-362

- 7) Smith KW, Proctor SP, Ozonoff AL, McClean MD. Urinary biomarkers of occupational jet fuel exposure among Air Force personnel. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2012;22(1):35-45.
- 8) Serdar B, Egeghy PP, Gibson R, Rappaport SM. Dose-dependent production of urinary naphthols among workers exposed to jet fuel (JP-8). *Am J Ind Med.* 2004;46(3):234-44.
- 9) Bieniek G. Simultaneous determination of phenol, cresol, xylenol isomers and naphthols in urine by capillary gas chromatography. *J Chromatogr B Biomed Appl.* 1996; 682(1):167-72.

物質名：酸化チタン（ナノ粒子）

1. 物理化学的性状

化学式：TiO<sub>2</sub>

分子量：79.9

CAS 番号：酸化チタン：13463-67-7、

ルチル型：1317-80-2、

アナターゼ型：1317-70-0

労働安全衛生法施行令別表 9（名称を通知すべき有害物） 第 191 号

酸化チタンには、アナターゼ（Anatase:鋭錘石）、ルチル（Rutile：金紅石）、ブルカイト（Brookite：板チタン石）の 3 種の結晶形態があり、このうち、工業的に利用されているのはルチルとアナターゼでブルカイトは工業的利用はない。

外観：無色～白色の結晶性粉末

密度：3.9～4.3 g/cm<sup>3</sup>

沸点：2500～3000 °C

融点：1855 °C

溶解性（水）：溶けない

2. 生産・輸入量／使用料／用途

酸化チタンのうちナノ粒子「酸化チタン（ナノ粒子）」についての生産量、用途に限定しては以下のようなもの。

生産量：ルチル型とアナターゼ型の合計生産量

酸化チタン（ナノ粒子）（ルチル型、アナターゼ型合計）13,490 トン（2010 年）

日本酸化チタン工業会集計の年間生産量は以下

平成 20 年度 13,490 トン

平成 21 年度 13,270 トン

平成 22 年度 10,220 トン

平成 23 年度 7,755 トン

平成 24 年度 9,131 トン

用途：（ルチル型）化粧品、塗料、トナー外添剤、ゴム充填剤、反射防止膜  
（アナターゼ型）光触媒、工業用触媒担体塗料

製造業者：石原産業、堺化学工業、チタン工業、テイカ、富士チタン工業

3. 大気中、飲料水からの二酸化チタン粒子について

1) 大気中

特に情報なし

## 2) 水中

特に情報なし

## 3) 推定ばく露量

特に情報なし

## 4. 生体内運命

作業環境・作業状況から考えて、労働者は主に経気道的にばく露される。よって、気管内注入試験や吸入ばく露試験による肺内保持や臓器移行に関する報告には以下のようなものがある。

ナノ粒子の肺内保持量は、従来のミクロン粒子と著名な差がないことが報告されている。FerinらはF 344ラットに、平均1次粒径が21nmと250nmの二酸化チタンを各々 $23.5\pm 3.2\text{mg}/\text{m}^3$ 、 $23.0\pm 4.1\text{mg}/\text{m}^3$ の濃度で、12週間にわたり吸入ばく露し、肺内沈着量を測定し、両者に著名な差異を認めなかった(Ferin et al, 1992)。排泄に関しては、難溶性の粒子であるため、血中には溶出しにくい。よって、肺法マクロファージに食食後、大半はmucocilliary escalatorによって気道から排泄され、一部は、リンパ管からリンパ管へと移動する。排泄はミクロン粒子と比較してナノ粒子では遅延することが報告されている。Ferinらは上記の2種類のサイズの異なる二酸化チタン吸入ばく露試験において、二酸化チタンのクリアランスを計測し、21nmの粒子の肺内の半減期は501日と、250nmの粒子の半減期の174日に比べ、ほぼ3倍に遅延した。よって、肺内滞留性は、ナノ粒子がミクロン粒子より高いことが窺える。

他臓器への移行に関しては、肝臓、腎臓、脾臓、脳などに沈着したことが報告されている(Wang et al, 2007)。サイズの異なる2種類のナノTiO<sub>2</sub>(一次粒径:25nmまたは80nm)またはファインTiO<sub>2</sub>(一次粒径:155nm)を、雌雄CD-1(ICR)マウスに5g/kgを単回経口投与した。投与2週後の雌マウスにおいて、Tiは主に肝臓、腎臓、脾臓、肺に蓄積し、3群の比較では、80nmTiO<sub>2</sub>投与群では肝臓で最も高く、25nmTiO<sub>2</sub>および155nmTiO<sub>2</sub>投与群では脾臓で最も高かった。

Van Ravenzwaayらは、ナノTiO<sub>2</sub>(一次粒径:20-33nm、比表面積:48.6m<sup>2</sup>/g)または顔料グレードTiO<sub>2</sub>(粒子サイズ中央値:200nm)を各々88mg/m<sup>3</sup>、274mg/m<sup>3</sup>の重量濃度にて雄Wistarラットに5日間連続鼻部吸入ばく露を行い、組織内のTiO<sub>2</sub>を測定した(van Ravenzwaayet al, 2009)。両サイズのTiO<sub>2</sub>とも、肝臓、腎臓、脾臓および嗅球を含む脳においてTiが検出されなかったが、縦隔リンパ節では、Tiが検出された。Wangらは、ナノTiO<sub>2</sub>(平均一次粒径:71nm、比表面積:23m<sup>2</sup>/g)またはファインTiO<sub>2</sub>(平均一次粒径:155nm、比表面積:10m<sup>2</sup>/g)の500μg/匹を雌CD-1マウスに、隔日に15回鼻腔内注入、IPC-MSにより脳組織におけるTiレベルを測定した。Tiレベルは海馬で最も高く、次いで嗅球で高く、小脳および大脳皮質で検出されたとしている(Wang et al, 2008)。

## 5. 健康リスクの整理



1) 実験動物に対する毒性（有害性評価書より抜粋）

(1) 急性毒性－致死性

- ・ラットの経口試験にて二酸化チタンナノ粒子（UfC : P25 : 中位径 21 mg、表面積 38.5 m<sup>2</sup>/g、79%アナターゼ/21%ルチル、表面活性 0.9deltab（ブランクに対する活性比）、蒸留水中の粒径（動的光散乱（DLS）径：140±44nm）の LD50 が 5000 mg/kg体重以上であった報告以外は得られていない。

(2) 刺激性及び腐食性

皮膚刺激性/腐食性：なし

1 報告のみであるが、P25 によるウサギ急性皮膚刺激試験が行われているが、有意な皮膚の刺激性は認められていない。

眼に対する重篤な損傷性/刺激性：なし

1 報告のみであるが、P25 による急性眼刺激性試験が行われており、有意な結膜、光彩、角膜の刺激性は認められなかった。

(3) 感作性

皮膚感作性：なし

1 報告のみであるが、P25 による局所リンパ節試験法が行われており、耳介リンパ節における有意な H3-Thymidine の取り込みを認めず、皮膚感作性を認めなかった。

呼吸器感作性：報告なし

調査した範囲内で情報は得られていない。

(4) 反復投与毒性（発がん性以外）－吸入ばく露

反復投与毒性：あり NOAEL=2 mg/m<sup>3</sup>

根拠：TiO<sub>2</sub>ナノ粒子（P25）を用いて、雌性ラット、マウスに対して、0.5、2、および 10 mg/m<sup>3</sup>の重量濃度で、13 週間（6 時間/日、5 日/週）の吸入ばく露試験を行い、10 mg/m<sup>3</sup>では肺の炎症を認めたが、2 mg/m<sup>3</sup>以下の気中濃度ではほとんど影響が認められなかった。さらに、2 mg/m<sup>3</sup>では、肺内のクリアランスも遅延していない。0.5 mg/m<sup>3</sup>では肺への影響が認められず、肺内のクリアランスも遅延していない。

本有害性評価では、2 mg/m<sup>3</sup>群ラットの 13 週ばく露終了直後にみられた BrdUーラベル肺胞細胞の有意な増加は一過性とみなし、炎症性反応は、10 mg/m<sup>3</sup>群で明らかに認められ、かつ、TiO<sub>2</sub>ナノ粒子ばく露に関連した肺反応であることから、NOAEL は 2.0 mg/m<sup>3</sup>と判断されている。

(5) 生殖毒性

生殖毒性：判断できない

根拠：生理的ばく露とは異なる手法や投与量で行われている方法がほとんどであるの

で、必ずしも信頼できる評価レベルとはいえないことから、生殖毒性については判断できないとしている。

#### (6) 遺伝毒性 (変異原性)

遺伝毒性：あり

根拠：複数の *in vitro* の小核試験、*in vivo* の小核試験および遺伝子欠失試験で陽性を認めるので、遺伝毒性ありとされる。ただし、TiO<sub>2</sub> のような難溶性の粒子における遺伝毒性は、核に対する直接作用よりは、フリーラジカルが引き起こす間接的 (2 次的) 遺伝毒性が関与するとされる。

#### (7) 発がん性

発がん性：ヒトに対する発がんの可能性はある

IARC の発がん分類：2B (ヒトに対する発がんの可能性はある) 二酸化チタンのすべての粒子に対する分類で、ナノ粒子に限らない

根拠：疫学的研究では 1 報告でわずかに肺がん発症が増加、2 報告では、有意な発症の増加を認めないとした不十分な証拠。

動物試験では十分な証拠でメカニズムは二酸化チタンまたは難溶性粒子は肺腫瘍を引き起こす可能性があることを示唆。

閾値：あり

根拠：遺伝毒性試験で *in vitro* および *in vivo* で陽性反応が得られているが、2 次的な遺伝毒性と考えられる。

### 2) ヒトへの影響 (疫学調査及び事例)

#### (1) 急性毒性

調査した範囲内では、報告は得られていない。また、二酸化チタンナノ粒子の致死量に関する報告はない。<sup>2)</sup>

#### (2) 刺激性及び腐食性

皮膚刺激性に関する症例報告、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とする報告がある。ただし、著明な影響があったとする報告はない。<sup>2)</sup>

T805 (微粉末化 TiO<sub>2</sub>、平均粒子サイズ：20nm、形状：立方体、トリメチルオクチルシラン表面修飾により疎水化、Degussa 製)、Eusolex T-2000 (ウルトラファイン TiO<sub>2</sub>、一次粒子の平均サイズ：10-15nm、二次凝集体サイズ：100nm、形状：針状、非共有結合 Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (8-11%) /SiO<sub>2</sub> (1-3%) により表面修飾、両親媒性、Merck 製) または Tioveil AQ-10P (水およびプロピレングリコールに親水性分散した TiO<sub>2</sub>、サイズ：100nm、形状：針状、コーティング：4.25% アルミナおよびシリカ 1.75% シリカにより表面修飾、

Solaveil) を 4%含有したエマルジョン 4mg/cm<sup>3</sup> (TiO<sub>2</sub> として 160µg/cm<sup>2</sup>) をボランティアの前腕 11.3cm<sup>2</sup>に 6 時間塗布した。TiO<sub>2</sub> の粒子サイズ、形状および表面修飾は皮膚吸収に影響を及ぼさなかった。微粉末化 TiO<sub>2</sub> は角質層の最も外側面に沈着し、角質層の深部では観察されなかった。

T805 (平均直径：約 20nm、トリメチルオクチルシラン表面修飾により疎水化、Degussa) 3%含む水/油エマルジョン 2mg/cm<sup>3</sup> (TiO<sub>2</sub>として 60µg/cm<sup>2</sup>) を、3 人の健康な女性ボランティアの上腕部 11.3cm<sup>2</sup>に 5 時間塗布した。TiO<sub>2</sub> は皮膚を通過せず、角質層の最外側に蓄積していた。

### (3) 感作性

調査した範囲内では、報告は得られていない。

### (4) 反復ばく露毒性 (生殖毒性、遺伝毒性、発がん性は除く)

調査した範囲内では、報告は得られていない。

### (5) 生殖毒性

調査した範囲内では、報告は得られていない。

### (6) 遺伝毒性

調査した範囲内では、報告は得られていない。

### (7) 発がん性

調査した範囲内では、報告は得られていない。

#### 発がん性の定量的リスク評価

二酸化チタンについてのユニットリスクに関する報告はない

NIOSH は発がん試験より 1/1000 過剰発がんのリスク評価を行っている。

APPENDIX に評価記載有。

#### 発がん性分類

以下は、二酸化チタンのすべての粒子に対する分類で、ナノに限らない。

・ IARC の発がん分類：2B (ヒトに対する発がんの可能性はある) (2010)

疫学的研究：

不十分な証拠 (1 報告でわずかに肺がん発症が増加、2 報告では、有意な発症の増加を認めない) 二酸化チタンのすべての粒子に対する分類で、ナノ粒子に限らない疫学的研究ではとした不十分な証拠。

動物試験：

十分な証拠 (ラットの吸入ばく露試験 2 件、気管内注入試験で雌ラットに肺腫瘍を有意に発生。マウスやハムスターでは認められず)

メカニズム：

二酸化チタンまたは難溶性粒子は肺腫瘍を引き起こすかもしれない。

発がん性において、疫学的研究にて不十分な証拠、動物試験では十分な証拠があること、腫瘍発生の機序としての証拠は強くないことから、Group2B と判断した。

- ・日本産業衛生学会：設定なし
- ・EU CLP: 設定なし
- ・NTP 12<sup>th</sup>: 設定なし
- ・ACGIH: A4 (ヒト発がん性について分類できない物質)
- ・DFG MAK : 3A (inhalable fraction: except for ultrafine particles)

## 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

発がん性：ヒトに対する発がんの可能性はある

IARC の発がん分類：2B (ヒトに対する発がんの可能性はある) 二酸化チタンのすべての粒子に対する分類で、ナノ粒子に限らない

疫学的研究では1報告でわずかに肺がん発症が増加、2報告では、有意な発症の増加を認めないとした不十分な証拠。

動物試験：十分な証拠でメカニズムは二酸化チタンまたは難溶性粒子は肺腫瘍を引き起こす可能性があることを示唆。

閾値：あり

根拠：遺伝毒性試験で *in vitro* および *in vivo* で陽性反応が得られているが、2 次的な遺伝毒性と考えられる。

閾値の有無の判断：あり

根拠：遺伝毒性試験で *in vitro* および *in vivo* で陽性反応が得られているが、2 次的な遺伝毒性と考えられる。

### 2) 許容濃度の設定

- ・ACGIH TLV-TWA : 10 mg/m<sup>3</sup> (1992)

(二酸化チタン (IV) 全体を対象としており、ナノ粒子には限らない。発がんに関する分類も同じ。)

発がんに関する分類 A4 (ヒトに対する発がん性については分類できない)

勧告根拠：

ラットに酸化チタン (IV) 粉末を 0、10、50、250 mg/m<sup>3</sup> の濃度で吸入ばく露させた慢性実験において、250 mg/m<sup>3</sup> 投与群で肺への炎症および扁平上皮がんの形成を認めた。なお 10mg/m<sup>3</sup> の投与群では肺の既存の構築は保たれており、線維化の進行や不可逆的な病変も認められない。疫学的調査では、酸化チタン (IV) のばく露と呼吸器疾患との間には関連性が無かったと報告されている。さらに酸化チタン (IV) への職

業ばく露と肺の線維化、発がん、もしくは他の健康影響との関連を示す確実な証拠はない。以上のことから、TLV-TWA 値として 10 mg/m<sup>3</sup> を勧告する。

酸化チタン (IV) の発がん性を調べた動物実験は陰性もしくは結論に達していないことから、これらの結果をもとに酸化チタン (IV) を A4 に分類する。Skin や SEN 表記あるいは TLV-STEL を提言する十分なデータはない。

※以下は、酸化チタン (ナノ粒子) に関する情報

・日本産業衛生学会：設定なし

・NEDO プロジェクト：許容ばく露濃度 (PL：時限)：0.6 mg/m<sup>3</sup>

勧告根拠：

ラットの 13 週間の吸入ばく露試験において、過剰負荷がなく、かつほとんど生体反応を認めないばく露濃度 2 mg/m<sup>3</sup> を NOAEL とし、ヒトへの換算を行っている。ただし、当面 15 年程度の亜慢性のばく露期間を想定した許容濃度であり、10 年程度での見直しを前提としている。

・NIOSH：Recommended Exposure Limit (REL)：吸入性粒子 TiO<sub>2</sub> 微粒子 2.4 mg/m<sup>3</sup>、TiO<sub>2</sub> 超微粒子 0.3 mg/m<sup>3</sup> (1 週間 40 時間：1 日 10 時間まで)

勧告根拠：

ラットの長期吸入ばく露試験 (2 年間) において肺重量あたりの肺保持量 (粒子表面積) を用量の指標としてベンチマーク用量法 (1/1000 過剰肺腫瘍リスクを生じる用量の 95% 信頼下限値) を適応し、ラットからヒトに外挿している。

・EC：Derived No Effect Level (DNEL)：0.017 mg/m<sup>3</sup>

・Dupont：Acceptable Exposure Limit (AEL)：1mg/m<sup>3</sup> Werheit D.が試験に使用した二酸化チタンの物理化学的特性に依存

・Institute for Occupational Safety and Health of the German Social Accident Insurance (IFA)によって提案された基準値：二酸化チタンナノ粒子のように 6.000 kg/cm<sup>3</sup> 以下の比重を持つ滞留性顆粒状ナノ材料で 1-100nm の範囲の粒子の個数標準濃度 (8 時間労働)

Recommended benchmark limits: 4.0×10<sup>4</sup> /cm<sup>3</sup>

評価値：酸化チタン (ナノ粒子)

一次評価値：評価値なし

二次評価値：0.15mg/m<sup>3</sup> (8 時間 TWA)

ラット、マウス、ハムスターの 13 週間吸入ばく露試験<sup>4)</sup> より、試験の気中重量濃度による NOAEL (最大無毒性量) をヒトのばく露濃度に換算した値を二次評価値とした。

## 7. 健康診断の必要性及び健康診断項目の提案について

酸化チタン（ナノ粒子）については、現在までの使用実績、使用開始からの年数が短く、人間において慢性の健康影響を評価する時点にいたっていない可能性がある。このため、現在までに人間において有害性が確認されていなくとも、一概に健康診断の必要がないとは結論できない。

ナノ粒子ではサイズ、ならびに表面積、構成成分などの物理化学的特性により有害性が異なる可能性を念頭においておく必要がある。

#### 1) 健康診断の必要性について

酸化チタン（ナノ粒子）の健康影響についての知見は主に動物実験の結果の外挿でありヒトについての研究では知見は乏しい（日本産業衛生学会 許容濃度の勧告：二酸化チタン、産業衛生学雑誌 2013、55 巻：234-239 titanium dioxide）<sup>2)</sup>。

#### 急性毒性実験

##### ①肺毒性：

気管内注入試験では、粒径を比較した報告が多く、ナノ粒子のように粒径が小さくなると、炎症や線維化能が亢進するとする報告がある。Oberdorster らは、一次粒径：20nm（比表面積：50m<sup>2</sup>/g）および 250nm（比表面積 6.5m<sup>2</sup>/g）のアナターゼ型 TiO<sub>2</sub> 粒子を雄性 F344 ラットに 500 μg/匹を気管内注入し 24 時間後に肺内炎症を検討した。20 nm 注入群では、BALF 中の総細胞数、マクロファージ数、好中球割合はいずれも対照群と比べて増加し、より重度の炎症反応を引き起こした（Oberdorster et al, 2005）<sup>3)</sup>。

Renwick らは、一次粒径：29nm の TiO<sub>2</sub> 粒子および一次粒径：250 nm の TiO<sub>2</sub> 粒子を Wistar 系雄性ラットに、500μg/匹を気管内注入し、24 時間後の炎症反応を調べた BALF 中の好中球比率、γ-glutamyl transpeptidase (γ-GTP) 活性、タンパク濃度、LDH 濃度は、一次粒径：29 nm 注入群のみ、有意な増加が認められた(Renwick et al, 2004)。

Sager らは、雄性 F344 ラットに、一次粒径 21nm の TiO<sub>2</sub> ナノ粒子 (P25) 1.04mg/匹を気管注入し、炎症反応を検討した。BALF 中の好中球数、LDH、アルブミン濃度、およびサイトカイン (TNF-α、MIP-2、IL-28 など) 濃度の有意な増加が持続した。また、粒径 1 μm の TiO<sub>2</sub> 粒子 (ルチル型) を、TiO<sub>2</sub> ナノ粒子と同等の表面積用量を気管内注入し、肺の炎症反応を比較した結果、TiO<sub>2</sub> ナノ粒子 (P25) の方がより低い用量 (重量) で大きな変化が見られた (Sager et al, 2008)。

Warheit らは、ナノ粒子を含む粒径の異なる 4 種類の TiO<sub>2</sub> 粒子 (P25) のルチル型 TiO<sub>2</sub> 粒子 (R-100)、径 20-35nm、長さ 92-233nm のロッド形状をしたアナターゼ型 TiO<sub>2</sub> 粒子 (nanodot) をラットに 1 および 5 mg/kg 気管内注入をして、3 か月間の観察期間で炎症を検討し、P25 のみで持続性炎症を示したが、他の 3 種類の粒子では、軽微または一過性の炎症であった(Warheit et al, 2004)<sup>4)</sup>。

Kobayashi らは、一次粒径の違いが肺に及ぼす影響を検討するために、3 種類のアナターゼ型 TiO<sub>2</sub> 粒子 (一次粒径 5, 23, および 154nm) 5mg/kg を雄性 SD ラットに気

管内注入し、肺の炎症を検討した。いずれの TiO<sub>2</sub> 粒子でも、注入後 1 週間あるいは 3 ヶ月時点までに回復する一過性の炎症反応であり、一次粒径の違いによる反応の差異は認められなかった (Kobayashi et al, 2009)。

## ②遺伝毒性：

代表的な試験である細菌を用いた復帰突然変異試験、染色体異常試験、小核試験を含め多くの試験が行われているが、複数の遺伝毒性を有する報告が認められている。細菌を用いた復帰突然変異試験(エイムス試験)に関しては、ネズミチフス菌 (TA97、TA100、TA102、TA1535、TA1537 株)、大腸菌 (WP2urvA 株) を用いた場合、UV/vis 照射または S9 の有無にかかわらず陰性であった。3 報告のうち 2 報告は、二酸化チタンの中で炎症誘発能が強い P25 を用いた試験であった。哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験ではチャイニーズ・ハムスター肺線維芽細胞と、チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞を用いた 3 報告のうち、2 報告では陰性であったが、1 報告では、UV/ vis 照射により陽性 (照射なしでは陰性) となった。gpt delta 遺伝子や hpert 遺伝子の遺伝子突然変異試験では、陽性および陰性の結果が認められた。これらの染色体異常試験と同等と考えられるマウスリンフォーマ TK 試験では、陰性であった。ヒトのリンパ球を用いた試験を含む *in vitro* の小核試験や姉妹染色分体交換試験では陽性の結果が多く認められた。 *In vivo* の遺伝毒性試験において、小核試験は 1 報告のみで、P25 総量 500 mg/kg を飲水投与した成熟雄マウス末梢赤血球にて陽性が認められた。

以上のように *in vitro* 試験を含め複数の試験で陽性所見を示したことから遺伝毒性を有するものとする。但し、この遺伝毒性は、核内に直接的に作用するのではなく、二酸化チタンによるフリーラジカル産生による二次的な反応と考えられる。これは、二酸化チタンは、難溶性であり、核内ではなく細胞質に局在すること、フリーラジカルは細胞質内のミトコンドリアの障害により産生されることによる。フリーラジカル産生については複数で報告されている (Long TC et al, 2006, Monteiller et al, 2007, Huang et al, 2009, Hussain et al, 2010) が、二酸化チタンとして P25 粒子を用いての貪食細胞を用いた試験では P25 粒子 (0.5 mg/l) は、非生物的 (無細胞下) 条件下では自然に活性酸素種を産生するのに対し、RAW2467 細胞の存在下では活性酸素種を産生しなかった (Xia et al, 2006)。

なお、皮膚毒性、生殖毒性については、陽性の報告などはない。

## 長期毒性実験

### ①肺への影響：

亜急性から亜慢性の吸入ばく露試験では、高濃度の場合、肺の炎症を認めたことが報告されているが、二酸化チタン (ナノ粒子) 特有の影響というよりは過剰負荷による影響と考えられる。高濃度でなければ、炎症は認められないか、認められても一過性であることから、炎症性は強くないことが考えられる。

Bermundez らは、TiO<sub>2</sub> ナノ粒子 (P25) を用いて、雄性 P344 ラット、雄性 B3C3F1

マウスおよびハムスターに、0.5、2、および10mg/m<sup>3</sup>の重量濃度で、13週間（6時間/日、5日/週）の吸入ばく露を行い、ばく露終了4、13、26および52週間（ハムスターでは49週）後に肺の反応を検討した。10 mg/m<sup>3</sup>の気中濃度にばく露した群では、BALF中の総細胞数、その分画である好中球数、マクロファージ数、リンパ球数、LDHやタンパク濃度の有意な増加が認められたが、0.5、2mg/m<sup>3</sup>の気中濃度にばく露した群ではほとんど影響が認められなかった。なお、10mg/m<sup>3</sup>のばく露では、TiO<sub>2</sub>粒子を吸入ばく露したラットおよびマウスでは、肺内のクリアランスが遅延し、TiO<sub>2</sub>粒子の過負荷が起きていることが示された。一方、0.5mg/m<sup>3</sup>、2mg/m<sup>3</sup>のばく露では、クリアランスの遅延はなく肺炎症はほとんどないことが認められた（Bermudez et al, 2004）。

Morimotoらは、ラットに二酸化チタンナノ粒子（一次粒子35nm、ルチル型）を2.8×10<sup>5</sup>個/cm<sup>3</sup>の平均粒子個数濃度で4週間（6時間/日、5日/週）、吸入ばく露を行い、肺内沈着量や肺病理学的所見の検討を行った。二酸化チタンの半減期は2.5月、肺組織における炎症反応、BALF中の細胞総数や好中球の増加を認めなかった（Morimoto et al, 2011）。

## ②発がん性：

長期の吸入ばく露試験や気管内注入試験では、ラットにおいて有意な腫瘍発生増加が認められている。Heinrichらは、二酸化チタンナノ粒子（P25）を雌Wistarラットに24カ月間（18時間/日、5日/週）漸進吸入ばく露（平均重量濃度：10mg/m<sup>3</sup>）し、6ヶ月間の観察期間後、肺腫瘍発生を検討した。18ヶ月後に最初の肺腫瘍発生がみられ、扁平上皮癌3/100（非ばく露群1/217）、腺腫4/100（非ばく露群0/217）、腺癌13/100（非ばく露群1/217）で、腫瘍発生ラット数は19/100であり、非ばく露群（1/217）より有意に高かった。同様にP25を雌性NMRIマウスに13.5ヶ月間全身吸入ばく露（平均重量濃度：10.4mg/m<sup>3</sup>）し、9.5ヶ月間の観察期間の後、肺腫瘍を検討した。TiO<sub>2</sub>ばく露マウスで観察された肺腫瘍は、腺腫（11.3%）と腺癌（2.5%）であり、腺腫と腺癌を合わせた発生率は13.8%と非ばく露群のマウスの発生率（30%）より低かった（Heinrich et al, 1995）。

Thyssenらは、8周齢の雌雄各50匹のSDラットに15.95mg/m<sup>3</sup>のTiO<sub>2</sub>粒子（一次粒子径：99.9%が0.5μm以下）を12週間（6時間/日、5日/週）吸入ばく露し、実験開始後140週に腫瘍誘発性を検討した。140週後の死亡率は雄で88%、雌で90%であった。気道に腺腫および扁平上皮乳頭腫が雄の各1例の気道に中等度から重篤な炎症を伴って観測され、細気管支肺胞腺腫が雌1例に観察された。生存率および腫瘍発生率にTiO<sub>2</sub>ばく露による影響は認められずTiO<sub>2</sub>の発がん性を示す所見も示されなかったとしている（Thyssen et al, 1978）。

気管内注入試験では、Pottらは、8-9周齢の雌性Wistarラットに2種類のTiO<sub>2</sub>粒子（P25、AL23：平均一次粒径200nm以下、アナターゼ、比表面積9.9m<sup>2</sup>/g）を複数回気管内注入し、肺腫瘍の発生率を検討した。5mg/匹のP25を3回、5mg/匹を6回、10mg/匹を6回注入し、良性・悪性を含めた肺腫瘍発生率は52.4%、67.4%、69.6%で



あった。AL23 に関しても 10mg/匹を 6 回、20mg/匹を 6 回注入し、肺腫瘍発生率は、29.5%、63.6%であった。以上の発がん性試験は、大量のばく露を行っていることから、肺腫瘍の発生は、過負荷によるものと考えられる (Pott & Roller, 2005)。

以上のことから、二酸化チタン (ナノ粒子) と微粒子をラットに気管支投与した肺胞洗浄液 (BALF) 中の好中球比率で、ナノ粒子は微粒子に比べて、同一質量濃度でより多くの好中球を産生し、また長期吸入ばく露試験における肺腫瘍の発生率と難溶性低毒性物質の表面積用量では、過剰投与により肺腫瘍の発生率が増加することが示されている。また、初期リスク評価書に記載されたばく露実態調査結果によれば、8 時間 TWA 値が二次評価値 (0.15mg/m<sup>3</sup>) を上回っている作業が多数認められていることより、作業環境管理、作業管理とともに健康診断を通じて健康管理を実施する必要があると考えられる。

## 2) 健康診断項目の提案理由

酸化チタン (ナノ粒子) ばく露によるヒトにおける疫学研究の報告はないが、動物実験上の知見は多数報告されている。許容基準では NIOSH および日本産業衛生学会が吸入性粒子 TiO<sub>2</sub> 微粒子 0.3 mg/m<sup>3</sup> としている。これらについては概ねじん肺の主要原因のひとつである結晶性シリカと同等と評価されている。また、IARC の分類では 2B と分類され、動物実験においても肺腫瘍等の呼吸器系の悪性腫瘍の発生も懸念される。従って、酸化チタンナノ粒子の粉じんばく露を生じる環境下で就労を行う者に対して、健康診断の実施を行うことが妥当と考える。また、肺腫瘍等の胸部の悪性腫瘍の発生が懸念されることより、胸部画像検査は一次健康診断として取り扱うことが必要と考えられるが、進行の早い悪性胸膜中皮腫等の胸膜病変の発生に関する知見には乏しく、胸部エックス線直接撮影検査は 1 年以内に一度実施することが妥当と判断した。

なお、胸部腫瘍性病変のスクリーニングとして胸部 CT 撮影等の実施が検討されたが、健康診断機関等における CT 検査装置の普及状況が十分ではないと考えられることや、受診者へのエックス線ばく露量が多いこと等を鑑み、本稿 2. (3) イ) 「健康診断項目案の設定についての基本的な考え方」(イ) に基づき、二次健康診断として医師が必要と判断した際に実施する項目とした。

なお、喫煙が、当該化学物質がもたらす肺疾患を進展させる要因となることが否定できず、また平成 22 年 7 月のじん肺法の改正において「じん肺健康診断結果証明書」の様式に喫煙歴を記載する欄が盛り込まれた経過を踏まえ、肺疾患の業務関連性を判断する上で重要な資料となり得ると考えられることから、「喫煙歴・状況の確認」を一次健康診断項目とした。

また、皮膚刺激性については症例報告があるが、一貫した顕著な影響があったとする報告はなく、また眼に対する重篤な損傷性又は眼刺激性についての報告もないことから、眼の損傷並びに皮膚炎などの刺激症状の確認を健診項目に加える必要はないと考える。悪性腫瘍の腫瘍マーカー等については SP-D、KL-6、CEA、INF- $\gamma$ 、および高感度 CRP、白血

球数の報告などの炎症指標があるが、特異性については低いと考えられる。ただし、悪性腫瘍の疑いがある場合には、現在までに知られているマーカーの測定を医師の判断において組み込むことが早期発見に寄与する可能性は否定できないことから、医師の判断に基づき実施する二次健康診断として提案することとした。

### 3) 健康診断項目の提案

酸化チタン（ナノ粒子）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酸化チタン（ナノ粒子）によるせき、たん、息切れ、喘鳴、呼吸困難、胸痛、聴診による呼吸音異常等の他覚所見又は自覚症状の既往歴の有無の検査
- ④せき、たん、息切れ、喘鳴、呼吸困難、胸痛、聴診による呼吸音異常等の他覚所見又は自覚症状の有無の検査
- ⑤喫煙歴・状況の確認
- ⑥胸部のエックス線直接撮影による検査（1年以内ごとに1度）

〈二次健康診断〉

- ①作業条件の調査
- ②医師が必要と認めるときは特殊なエックス線撮影による検査または喀痰の細胞診又は気管支鏡検査、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、肺換気機能検査（フローボリューム検査等）または動脈血血液ガス検査

### 【引用文献】

- 1) 化学物質のリスク評価検討会 初期リスク評価書 No. 70 酸化チタン(ナノ粒子) (2013年7月 厚生労働省)
- 2) 日本産業衛生学会 許容濃度の勧告: 二酸化チタン、産業衛生学雑誌 2013、55 巻: 234-239 titanium dioxide
- 3) Oberdorster G et al, Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. Environ Health Perspect, 2005; 113:823-839
- 4) Warheit DB et al, Comparative pulmonary toxicity assessment of single-wall carbon nanotubes in rats, Toxicol Sci 2004; 24: 117-125

## 物質名： リフラクトリーセラミックファイバー

### 1. 物理化学的性状

一般に「リフラクトリーセラミックファイバー (refractory ceramic fiber : RCF)」と呼ばれ、化学成分により多くの種類があるが、主体はアルミナとシリカで構成されたものである。1250℃以上の高温ではアルミナファイバーと呼ばれる繊維が用いられる。

別名	セラミック繊維
CAS 番号	142844-00-6
外観	白色・無臭の繊維形状を持った固体でウールのような外観
化学組成	SiO <sub>2</sub> :40-60% Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> :30-60% その他:RnOm 0-20%
結晶状態	非晶質
使用温度(℃)	1000-1500℃
不燃性	1000℃を超えると結晶性物質(クリストブラスト)となる。
溶解性	水、有機溶剤に不溶
繊維径(μm)	2-4
真比重	2-3
線収縮率(%)	2-3
熱伝導率(Kcal/m・hr・℃)	0.2-0.3

### 2. 生産・輸入量/使用量/用途

製造方法: アルミナ粉末、シリカサンドを原材料としてキュポラまたは電気炉にて1700℃以上にて熔融し、炉より流下してくる熔融物に高压の空気または水蒸気を噴射して繊維化するブローイング法、あるいは水平に回転する円板上に熔融物を流下させて繊維化するスピニング法による。

製造輸入量: 16,000 トン以上(平成17年度、輸入量を含む) RCFの国内生産量は年間12,000 トンから18,000 トンで、アルミナファイバーの国内生産量は6,000 トンから8,000 トンとなっている。

用途: 窯炉の天井、炉壁の断熱用ライニング材、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剤、炉の絶縁材、熱遮蔽版、耐熱材、熱によるひび、割れ目のつぎあて、炉・溶接+溶接場のカーテンなど

### 3. 大気中、飲料水、食物からの RCF の摂取について

引用すべき妥当な科学論文は確認できていない。

#### 1) 大気中

調査した範囲内では報告は得られていない。

## 2) 水中

調査した範囲内では報告は得られていない。

## 3) 推定ばく露量

調査した範囲内では報告は得られていない。

## 4. 生体内運命

### 【体内動態】

ラットに長さ>20 $\mu\text{m}$ のRCFを吸入、ばく露した試験で、肺内残留の半減期は55日、90%排泄は227日との報告がある。

## 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

ラット 吸入毒性：LC50=情報なし 経口毒性：LD50=情報なし

経口毒性：LC50=情報なし 経口毒性：LD50=情報なし

マウス 吸入毒性：LC50=情報なし 経口毒性：LD50=情報なし

経口毒性：LC50=情報なし 経口毒性：LD50=情報なし

ウサギ 経口毒性：LC50=情報なし 経口毒性：LD50=情報なし

#### (2) 刺激性、腐食性

刺激性/腐食性：あり

皮膚刺激性/腐食性： 情報なし

眼に対する重篤な損傷性又は眼刺激性： あり

根拠：ヨーロッパの7工場のセラミックファイバー製造作業者に実施された断面調査において、吸入繊維濃度が0.2 f/cm<sup>3</sup>以上の作業者に眼の刺激症状が増加した。さらに、ばく露濃度が増加すると、皮膚症状のオッズ比が有意に増加した。

#### (3) 感作性

皮膚感作性：調査した範囲内では、報告は得られていない。

呼吸器感作性：調査した範囲内では、報告は得られていない。

#### (4) 反復投与毒性（発がん性以外）

反復投与毒性：あり LOAEL=3mg/m<sup>3</sup> (26 WHOf/cm<sup>3</sup>) (ラット、吸入ばく露、2

年間試験)

根拠：RCF1 を雄 Fischer344 ラットに 2 年間（1 日 6 時間、週 5 日）の鼻部吸入ばく露(3、9、16 mg/m<sup>3</sup>：約 26、75、120 WHO f/cm<sup>3</sup>)下試験で、炎症に関連した知見として、すべてのばく露濃度で、投与開始 12 ヶ月までに軽度のマクロファージ浸潤、小肉芽腫形成、細気管支化が認められた。従って、本有害性評価書では、これらの病理組織学的所見が最低ばく露濃度の 3.0mg/m<sup>3</sup>から発現することから、これらのエンドポイントに対する LOAEL は 3.0mg/m<sup>3</sup>であると判断。

労働補正：労働時間補正 6/8、労働日数補正 5/5 不確実性係数 UF=100 で計算

#### (5) 神経毒性

影響を示す情報はない。

#### (6) 生殖毒性

##### (6-1) 生殖毒性－吸入ばく露

影響を示す情報はない。

##### (6-2) 生殖毒性－経口投与他

影響を示す情報はない。

#### (7) 遺伝毒性（変異原性）

遺伝毒性：あり

根拠：通常の遺伝毒性試験とは異なり、低溶解性のため行われる試験が制限されているためエームス試験など代表的な遺伝毒性試験が行われていない。インビトロでの染色体異常試験および小核試験のいずれの試験でも複数の報告で陽性であり、他の遺伝毒性試験においても陽性とする報告が多い。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）なものとみなすことができる。

#### (8) 発がん性

発がん性：ヒトに対する発がんの可能性はある

IARC は 2B に、日本産業衛生学会は第 2 群 B に分類しているが、ACBIH は A2「ヒトに対しておそらく発がん性がある」に分類している。

閾値：あり

根拠：遺伝毒性の結果から発がんは酸化ストレスによる二次的な遺伝毒性メカニズムによると考えられる。

## 2) ヒトへの影響（疫学調査及び事例）

### (1) 急性毒性

調査した範囲内では、報告は得られていない。

### (2) 刺激性及び腐食性

刺激性及び腐食性：あり（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）

### (3) 感作性：調査した範囲内では、報告は得られていない。

### (4) 反復ばく露毒性（生殖毒性、遺伝毒性、発がん性は除く）

#### ①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

#### ②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。

#### ③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。

#### ④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。

### (5) 神経毒性

中枢、末梢神経への影響は報告されていない。

### (6) 生殖毒性

調査した範囲内では、報告は得られていない。

### (7) 遺伝毒性（変異原性）

遺伝毒性：あり

根拠：通常の遺伝毒性試験とは異なり、低溶解性のため行われる試験が制限されているためであると思われるが、エームス試験など代表的な遺伝毒性試験が行われていない。In vitro での染色体異常試験および小核試験のいずれの試験でも複数の報告で陽性であり、他の遺伝毒性試験においても陽性とする報告が多い。よって、遺伝毒性があるものとする。ただし、RCFの遺伝毒性は弱いとする報告もある。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障害に重要な役割を担うと考えられ、遺伝毒性は一時的（Primary）ではなく、二次的（Secondary）なもののみなすことができる。

## (8) 発がん性

発がん性：ヒトに対する発がんの可能性はある

IARC2Bの勧告根拠：ヒトでの証拠については、米国におけるRCF 労働者の死因分析による疫学研究の中間集計の報告がある。しかし、このデータからはRCFへのばく露による発がんリスクを十分に評価できないため、ヒトでの証拠は不十分とした。実験動物での証拠については、適切にデザインされたラットを用いたRCF の長期吸入試験で肺腫瘍の統計学的に有意な発生増加及び少数の中皮腫の発生、また、適切にデザインされたハムスターを用いたRCF の長期吸入試験で有意な中皮腫の発生増加が示されている。ラットとハムスターを用いた腹腔内内投与では、中皮腫の発生は繊維の長さ用量に相関がみられた。これらの結果から、RCF の実験動物での発がん性の証拠は十分とした。よって、RCF のヒトに対する発がん性の総合評価をグループ2B（ヒトに対する発がんの可能性はある）とした。

発がん性に関わる要因：

繊維状物質の発がん性に関わる要因として、溶解性や肺内滞留性があげられる。

- 1) 溶解性試験：溶解性試験とは、繊維が溶液中に溶出する試験であるが、この溶解性が低いほど長期吸入試験では腫瘍形成を引き起こしやすい。RCFの溶解性は、アスベスト（角閃石系）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）：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 $\mu$ m以上の長さの繊維の肺内の半減期を測定するが、アスベストのような半減期の長い繊維が、長期吸入ばく露試験で肺の線維化、主要を誘発する。RCF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、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。

## 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
- ・ 日本産業衛生学会：第2群B（ヒトに対する発がんの可能性はある）
- ・ EU CLP Annex VI Tab. 3.1： Carc.Cat.2、Carc.1B
- ・ NTP 11<sup>th</sup>：設定なし
- ・ ACGIH：A2（Suspected Human Carcinogen）
- ・ DFG MAK：III A2 Ceramic fibres(fibrous dust)
- ・ EC：SCOEL 発がん分類C の発がん物質（実質的な閾値の存在が指示される遺伝毒性を有する発がん物質）
- ・ NIOSH：特定の記載なし

## 2) 許容濃度の設定

- ・ACGIH TLV-TWA : 0.2 f/cc、吸入性繊維として (2001 : 設定年)

勧告根拠 : RCF は 1970 年代から普及されてきたにすぎず、ヒトへのばく露は比較的短い。疫学的報告に関して、悪性疾患や肺の線維化を評価するためには、潜伏期間が 20-30 年とされるこれらの繊維の長期ばく露については、観察期間が短く、ばく露された集団の評価は十分ではない。ラットへの長期のばく露では、肺の線維化、胸膜肥厚および肺がんと中皮腫が誘発されることが示された。疫学的研究は進んでいない。RCF にばく露される多くの労働者のばく露期間は短いため、現在の研究結果から悪性腫瘍や線維化の発生増加について予測することは非現実的である。しかし胸膜肥厚の潜伏期間は短く、RCF の製造工程の労働者に発生が認められている。加えるに、喫煙している労働者では RCF ばく露と肺機能の変化の関連が認められている。

RCF は他の SVF s (synthetic vitreous fibers) よりも溶解性が低く (残留性が高い)、多くの RCF は主に吸入可能なサイズの繊維であることから、これらの観察は難しい問題をはらんでいる。以上のことから、RCF の毒性は、他の SVF s とアスベストとの中間に位置するものと考えられ、さらに、ヒトに対する毒性は、アスベストに近いものと考えられる。したがって、RCF の TLV-TWA は他の SVF s より低く、ヒト発がん物質の疑い (A2) を付した 0.2f/cc と設定する。利用できるデータは乏しいが、0.2f/cc はばく露を受ける個人を発がんおよび非発がん性の健康影響から十分に保護すると考える。

- ・日本産業衛生学会 : 情報なし
- ・NIOSH 週40 時間、1 日10 時間の労働で0.5 f/cm<sup>3</sup> 値を勧告
- ・DFG MAK : 設定なし 0.1 f/cc 耐用濃度
- ・UK : 1 fibre/ml、5 mg/m<sup>3</sup>
- ・その他の国の職業性ばく露限界値(OEL) : 0.1~1.0 (繊維/ml)

## 7. 健康診断の必要性及び健康診断項目の提案について

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) のような繊維状物質は、繊維形状、サイズ、構成成分などの物理化学的特性により有害性が異なる。そのため、RCF の健康影響の評価では、繊維のサイズ、生体内での溶解性、組成に留意する必要がある。

### 1) 健康診断の必要性について

RCF は 1970 年代から普及されてきたにすぎず、ヒトへのばく露は比較的短い。疫学的報告に関して、悪性疾患や肺の線維化を評価するためには、潜伏期間が 20-30 年とされるこれらの繊維の長期ばく露については、観察期間が短く、ばく露された集団の評価は十分ではない。



米国の RCF 製造工場に 1952 年から 1997 年に従事した 942 人を対象とした死因分析コホートの解析結果が報告されている (Lemasters et al,2001)。同工場では 1950 年代の最大ばく露濃度は 10 繊維 (f) / c m<sup>3</sup>、1990 年代では <1 f / c m<sup>3</sup> に改善されていた。1987 年から 1988 年の 8 時間加重平均ばく露濃度は 0.01~0.62 f / c m<sup>3</sup> であった。呼吸器疾患による過剰死亡は認められず、ならびにばく露量との関連もなかった。また、中皮腫ならびに胸膜疾患による死亡はなかったとしている。同じ工場のコホートで 927 名の RCF 製造工場に勤める作業者を対象とした遡及的コホート研究で、肺癌死亡はクロシドライトおよびアモサイトをモデルとした場合と比較して有意に低い、クリソタイルよりは低い傾向はあるものの有意ではなかった ( Walker & Utell, 2012) <sup>5)</sup>。

一方で、同じ集団で、喫煙者では、ばく露に応じた一秒量、F E V<sub>25-75</sub> などの肺機能の低下が観察されている (Trethowan ,1995) <sup>3)</sup>。また、咳、息切れなどの呼吸器症状の増加を認め、また、一秒量、肺活量などの肺機能の低下を認めた。喫煙による呼吸器のクリアランス能力の減衰により、RCF のばく露量に応じた肺機能の低下が生じる (Utell & Walker , 1998)。ただし、Walker らは、上記 Trethowan (1995)、Utell & Walker (1998) <sup>4)</sup> の報告を検証した総説の中で、0.5 繊維/c m<sup>3</sup> 以下では影響はないと評価している (Utell & Walker, 2000)。Locky らは 625 人の RCF 製造工場に従事する労働者の胸部レントゲン写真の評価で、27 人 (4.3%) に両側 (19 例) あるいは片側 (3 例) のプラーク所見を含む胸膜の変化 (肥厚) を認めたとする報告がある (Locky et al ,2006)。RCF 製造工程に従事して 20 年以上の期間を持つ者 (250 人) では 20 人 (8%)、20 年以上製造工程に従事した者 (62 人) では 5 人 (8.1%) に胸膜変化があった。

じん肺については米国とヨーロッパにおけるコホート研究で、有意な結果とはなっていない。米国では不整形陰影 (PR 1/0 以上) の発症率は、ばく露群 (累積ばく露量 : 135f・月/cm<sup>3</sup>) でオッズ比 4.7 (95%信頼区間 0.95-23.7) で有意ではなかった。10 年以上の作業者でもオッズ比 4. (95%信頼区間 0.9-28.3) であった。ただし、ヨーロッパで 1971 年以前にばく露があった作業者については所見の増加が認められたとしている (IARC, 2002)。

原発性肺癌のリスクについては IARC では 2B とされヒトに対する発がん性を有する可能性があるとするが、結晶性シリカ、石綿同様に一定のばく露以上では肺癌のリスクが高まることが類推される。動物実験では、一群 31-36 匹の雌雄 Wister 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、RCF (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としている。なお、クリソタイルでは 64% (23/36) に胸膜中皮腫が認められている (Wagner et al, 1993)。同じく胸腔内注入試験で、雌雄とも 1 群 24 匹の Wister 由来の Alpk:AP ラット 8 週齢にアルミナシリケートファイバー (直径 3µm 以下が 92%、長さ 10µm 以上が 46%) 20 mg を単回投与した結果、胸膜または腹膜に悪性中皮腫が 6.3% (3/48) 認められ、クリソタイル A (UICC 標準繊維) では 14.5% (7/48) に胸膜腫瘍を認めたとしている (Pigott et al,1992)。

胸腔内投与においても、複数の種類の RCF 投与群でコントロール群より高い中皮腫の発

症が認められている(Smith et al, 1987, Miller et al, 1999)。

胸膜肥厚斑の有症率の増加がヨーロッパや米国のセラミックファイバー製造作業従事者で報告されている。米国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としている。ばく露期間が20年以上、潜伏期間が20年以上、累積ばく露量が $135\text{f}\cdot\text{月}/\text{cm}^3$ 以上では、オッズ比が各々3.7(95%信頼区間1.1-11.8)、6.1(1.9-27.1)、6.0(1.4-33.1)で、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が示されている(IARC, 2002)。胸膜病変(胸膜肥厚斑)については壁側胸膜に所見である胸膜肥厚斑を生じるとする報告もあり、石綿同様に悪性中皮腫を発症しうる可能性は否定できない。

また、眼に対する重篤な損傷性又は眼刺激性については、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人に横断調査を実施した。吸入繊維濃度が $0.2\text{f}/\text{cm}^3$ 以上の作業員では、これ未満のばく露の非喫煙者を対照とした場合、眼の刺激症状が増加しており、ばく露濃度が増加すると、皮膚症状のオッズ比が有意に増加したとしており、こうした自覚症状の確認も有用と考えられる。なお、喘鳴や息切れについてもばく露濃度の増加とともにオッズ比(有症率)が増加する傾向が認められたが、乾性咳嗽や鼻閉についてはオッズ比の増加はみられたが、ばく露とともに増加する傾向は認められなかったとしている(European Commission, Employment, Social Affairs and Inclusion, 2011)。

以上のように、ヒトにおいて肺がん、悪性中皮腫などの悪性腫瘍の有意な増加を認めた報告はないが、動物実験では、RCF繊維の長さ・太さ(細く、長いもの)、体内溶解性(RCFは一般に難溶解)などの性質に関連したと解釈される発がん性を有するとの報告がある

(Bernstein, 2007)<sup>2)</sup>。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、RCFは、吸入性の粉じんとして呼吸器から末梢気道、肺胞部に侵入する可能性があり、他の不溶性の粉体同様に炎症ならびに線維化を生じることが報告されている。また、胸膜肥厚を生じるとする報告もあり、これは石綿同様に繊維状の形態を有することによると考えられる。併せて、初期リスク評価書に記載されたばく露実態調査結果によれば、8時間TWA値が二次評価値( $0.2\text{f}/\text{cm}^3$ )を上回っている作業が多数認められている。

従って、作業環境管理、作業管理とともに健康診断を通じて健康管理を実施する必要性があると考えられる。なおその際、他の長期に使用されてきた類似物質の事例を考慮して健診の必要性を検討する必要がある。

なお、RCFは人工的な物質であり、その粒径や形状は製造過程で様々に可変であることから、繊維状粒子の肺胞域への到達性と生理学的な難除去性を考慮した有害性の高い条件であるWHOファイバーの基準に準じ、繊維長 $5\mu\text{m}$ 以上で繊維幅 $3\mu\text{m}$ 未満、かつアスペクト比3:1以上のRCFについては健康管理が必要と考えられる。

## 2) 健康診断項目の提案理由

具体的に RCF ばく露により生じたじん肺による合併症と考えられる疾患についてのヒトの疫学研究に関する報告はないが、ヒトの疫学研究で他の不溶性の粉体同様に炎症ならびに間質等の線維化を生じるとの報告がある。また動物実験では発がん性が指摘されており、IARC では 2B、ACGIH では A2、日本産業衛生学会では第 2 群 B に分類している。また、胸膜病変については壁側胸膜に胸膜肥厚斑を生じるとするヒトの疫学研究報告もあり、石綿同様に悪性中皮腫を発症しうる可能性があることから、胸膜病変検出のための胸部 CT 写真撮影の必要性も考慮する必要がある。

以上のことより、RCF の吸入性の粉じんばく露を生じる環境下で就労を行う者に対して、悪性腫瘍に関する検査を含め健康診断の実施を行うことが妥当と考える。なお、胸部腫瘍性病変のスクリーニングとして胸部 CT 撮影等の実施が検討されたが、健康診断機関等における CT 検査装置の普及状況が十分ではないと考えられることや、受診者へのエックス線ばく露量が多いこと等を鑑み、本稿 2. (3) イ)「健康診断項目案の設定についての基本的な考え方」(イ)に基づき、二次健康診断として医師が必要と判断した際に実施する項目とし、一次健康診断では胸部エックス線直接撮影の検査を実施することとした。

なお、喫煙が、当該化学物質がもたらす肺疾患を進展させる要因となることが否定できず、また平成 22 年 7 月のじん肺法の改正において「じん肺健康診断結果証明書」の様式に喫煙歴を記載する欄が盛り込まれた経過を踏まえ、肺疾患の業務関連性を判断する上で重要な資料となり得ると考えられることから、「喫煙歴・状況の確認」を一次健康診断項目とした。また、眼に対する重篤な損傷性又は眼刺激性についても報告があり、ヨーロッパの 7 工場のセラミックファイバー製造作業者に実施された断面調査において、吸入繊維濃度が  $0.2 \text{ f/cm}^3$  以上の作業者に眼の刺激症状が増加した。さらに、ばく露濃度が増加すると、量反応関係は明らかではないが皮膚症状のオッズ比が有意に増加したとしている。以上から、眼の損傷並びに皮膚炎などの刺激症状の確認を一次健診項目に加えることが妥当と考える。

悪性腫瘍の腫瘍マーカーおよび炎症指標等については、それぞれ、SP-D、KL-6、CEA、INF- $\gamma$ 、SMRP、および高感度 CRP、白血球数の報告があるが、特異性ならびに陽性的中率から、特定の有害要因による影響を評価するため、健診項目として特段に提示すべきものとは判断できない。なお、悪性腫瘍の疑いがある場合には、現在までに知られているマーカーの測定を医師の判断において組み込むことが早期発見に寄与する可能性は否定できないことから、医師の判断に基づき実施する二次健康診断として提案することとした。

また、作業員個人のばく露レベルの指標として一定の精度を持つ生物学的モニタリング指標で、被験者への負荷がかからないものに「喀痰中の繊維小体の検査」が考えられるが、精度、手間や費用に限界があり、また生体影響との関連評価としての意義は十分でないことから、健康診断項目としては採用をしないこととした。

### 3) 健康診断項目の提案

RCF 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
- ③RCF によるせき、たん、息切れ、呼吸困難、胸痛、聴診による呼吸音異常、眼の痛み、皮膚の刺激等についての他覚所見または自覚症状の既往歴の有無の検査
- ④せき、たん、息切れ、呼吸困難、胸痛、聴診による呼吸音異常、眼の痛み等についての他覚所見または自覚症状の有無の検査
- ⑤皮膚炎等の皮膚所見の有無の検査
- ⑥喫煙歴・状況の確認
- ⑦胸部のエックス線直接撮影による検査

〈二次健康診断〉

- ①作業条件の調査
- ②医師が必要と認めるときは、特殊なエックス線撮影による検査または喀痰の細胞診又は気管支鏡検査、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、肺換気機能検査(フローボリューム検査等)または動脈血血液ガス検査

#### 【引用文献】

- 1) 「化学物質のリスク評価検討会報告書 リスク評価書 No.69 (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) (平成 25 年 7 月、厚生労働省)
- 2) Bernstein DB, Synthetic Viterous Fibers: A review Toxicology, Epidemiology and Regulation, Critical Reviews in Toxicology, 37:839-886, 2007
- 3) Trethowan WN et al: Study of the respiratory health of employees in seven European plants that manufacture ceramic fibres, 1995, Occup. Environ. Med., 52:97-104
- 4) Utell MJ, Walker AM: Findings from the University of Cincinnati Study for refractory ceramic fibers coalition (RCFC), 1998, Washington, DC
- 5) Walker AM, Maxim LD, Utell M: Are airborne refractory ceramic fibers similar to asbestos in their carcinogenicity?, 2012, Inhalation Toxicology, 24:416-424