

## 管理濃度を検討するに際してのポイント

### 1 三酸化ニアンチモン

- (1) 日本産業衛生学会：0.1 mg/m<sup>3</sup> as Sb（アンチモン及びその化合物、スチビンを除く）（2013年 提案）

1991年の提案理由書においては、Briegerらの報告を引用し「硫化アンチモン（Ⅲ）（0.6～5.5mgSb/m<sup>3</sup>）に8ヶ月から2年にわたって曝露された労働者125名の中から、6名の突然死と2名の慢性心疾患による死亡が見られた。心電図検査では、75名中37名の異常（ほとんどがT波の異常）が認められた。この工場では、フェノール樹脂に硫化アンチモン（Ⅲ）を混合してグラインダーの研磨盤を製造していたが、アンチモン導入以前には、このような死亡例はなく、アンチモンの使用の中止後は、突然死の症例は見られなくなった。しかし、数年後に心電図を再検査された56名中12名に異常が残存していた。」と「心臓毒性については、Briegerらの報告を見る限り、重要視すべきと考えられる」とし、0.1 mg/m<sup>3</sup>が提案されている。

ろう付け棒製造工場でアンチモンの溶融作業に従事した労働者3名に皮膚炎が発症し、その作業場の空気中アンチモン濃度が8時間-時間加重平均として0.39 mgSb/m<sup>3</sup>と推定していることから、許容濃度はその値より低いことが望まれる。

三酸化ニアンチモンに職業曝露した男性労働者のリンパ球における酸化的DNA損傷を検出する酵素処理コメットアッセイでは、0.12 μgSb/m<sup>3</sup>群で陽性を示したが、曝露濃度が極めて低く他の要因が考えられ、採用できない。

雌雄のF344ラットを用いた三酸化ニアンチモンの1年間吸入曝露試験により、肺クリアランス機能低下が4.5 mg/m<sup>3</sup>（3.76 mgSb/m<sup>3</sup>相当）群で認められ、0.51 mg/m<sup>3</sup>（0.43 mgSb/m<sup>3</sup>相当）群で認められていない。

以上を総合すれば、1991年に提案された許容濃度0.1 mg/m<sup>3</sup>は妥当なものと考えられる。（資料2-5-1 P.4、参考資料2-3(1)P.212）

### (2) ACGIH：

- ・ TLV-TWA：0.5 mg/m<sup>3</sup> as Sb（アンチモン及びその化合物、1979:設定年）

アンチモン及びその化合物への職業ばく露について、TLV-TWAを0.5 mg/m<sup>3</sup>（アンチモンとして）を勧告する。この値は上気道の刺激、腹痛及び食欲減退発現の可能性を最小限にする意図で設定した。著しく高い単回又は繰り返しばく露による重大な影響、例えば心臓や血液の障害発生することがある。入手できる全てのアンチモン化合物に共通の有害性情報からTLVを導くことは困難である。当該TLVは、生物学的に活性なアンチモン化合物の中の一つである五塩化アンチモンで特定できる健康影響からの外挿によって設定された。経皮吸収性、感作性、発がん性の注釈の付記、又はTLV-STELを勧告するための十分な情報はない。（資料2-5-1 P.24、参考

・ A2 (三酸化ニアンチモン(Sb203)製造現場、1977:設定年)

ヒトの発がん性やその他の健康障害についての情報が不明確である英国及び米国のアンチモン製造工場の労働者の研究から得られたデータに基づいて三酸化ニアンチモンの製造現場環境について数値的な TLV を勧告しない。アンチモンの製造工場の労働者におけるアンチモンへのばく露と肺がんに関する歴史的なデータに基づき発がん性を A2(人に対する発がん性が疑われる)に分類する。これらのデータは、Sb203の製造現場環境を発がん性 A1(人に対する発がん性がある)に分類するためには不十分でそれぞれが対立的である。TLV が勧告されていないが、発がん性が指定される全ての化学物質について、全てのばく露経路による労働者のばく露は注意深く管理し、ばく露濃度はできるだけ低くしなければならない。(資料 2-5-1 P. 24~25、参考資料 2-4(2)②P. 1)

## 2 マンガン及びその化合物

(1) 日本産業衛生学会：許容濃度 0.2mg/m<sup>3</sup>(2008年提案)

最も低濃度で影響が見られているのは神経毒性であり、この NOAEL は 0.2mg/m<sup>3</sup> となる。発がんに関しては、最近のコホート研究結果からもがんの発生がマンガン曝露によるとの明白な証拠が得られていないので評価できない。以上の結果から、許容濃度として 0.2mg/m<sup>3</sup> を勧告する。(参考資料 2-3(2)P. 188)

(2) ACGIH：

①0.02mg/m<sup>3</sup>(吸入性)(2013年 設定)

Roels ら(1992)は、横断的研究で、ベルギーの労働者に神経毒性作用があることを見つけ、8時間 TWA を 0.036 mg Mn/m<sup>3</sup> (吸入性エアロゾル) に設定すれば、ほとんどの労働者をマンガンの CNS 作用から保護できるであろうと提案した。これらのデータから、5%、2.5%、1%の人々の手の安定性に障害を与えるばく露レベルを導き出すことが可能で、それぞれ 0.05、0.02、0.007 mg Mn/m<sup>3</sup> (吸入性エアロゾル) であった。これらのデータを米国有害物質・疾病登録局 (ATSDR, 2000) がベンチマークドーズ(BMD)法を使ってさらに解析したところ、最大無毒性量として BMDL10 値 0.07 mg Mn/m<sup>3</sup> (吸入性画分) が得られた。

Crump and Rousseau (1999)は、Roels et al. (1987b)の先の研究の労働者をさらに11年追跡して報告している。労働者はより高齢で、より長期間ばく露を受けていたにもかかわらず、11年間の追跡期間中に得た神経学的検査の結果は、概ね Roels et al. (1987b)で先に得ていたものと同程度もしくはそれよりも良好であった。この研究の結果は、確定的なものではないが、Roels et al. (1987b)が先に報告したマンガンの無症候性の作用は、ばく露が継続しても進行性を示すものではないというエ

ビデンスをもたらした。

Mergler ら(1994)は、ばく露労働者と対照被験者をそれぞれ個別にマッチさせる対形式の研究デザインを用いた。この詳細な神経行動学的研究では、0.032 mg Mn/m<sup>3</sup> (吸入性エアロゾル) のレベル (中央値) でばく露を受けた労働者に生じた作用について報告した。この研究が終了してまもなく工場は閉鎖され、労働者は 14 年間マンガンのばく露を受けなかった期間を経た後に、再検査を受けた。これらの労働者に、マンガンが関係する神経生物学的変化が依然として観察され、持続の中には、マンガンの累積ばく露レベルと関係があるものがあつた (Bouchard et al., 2007a, b)。

Lucchini et al. (1999)は、マンガンばく露の最小毒性量 (LOAEL) を、およそ 0.10 mg Mn/m<sup>3</sup> (全粉塵) と求めた。この LOAEL は、平均ばく露期間 11.5 年を経た後に、神経行動学的障害を伴うマンガンの平均濃度を意味していた。この研究に示された作用は、0.038 mg Mn/m<sup>3</sup> (吸入性エアロゾル) に相当する幾何平均レベルで生じた。

Bast-Pettersen et al. (2004)は、幾何平均 0.036 mg Mn/m<sup>3</sup> (吸入性エアロゾル) のばく露を受けた労働者で振戦 (手の安定性障害)が増加することを示した。

南アフリカのマンガン精錬労働者での研究で、Young ら (2005) は、0.01-0.04 mg Mn/m<sup>3</sup> (吸入性エアロゾル) のばく露を受けた労働者で神経行動学的変化が増加することを示した。

マンガンの TLV を確定するにあたって、Bast-Pettersen (2004)、Lucchini et al. (1999)、Mergler et al. (1994)、Roels et al. (1992) の研究から得られた LOAEL それぞれ、0.036、0.032、0.038、0.036 mg Mn/m<sup>3</sup> を考慮した。これらの結果は、研究での LOAEL 値が 0.03-0.04 mg Mn/m<sup>3</sup> (吸入性エアロゾル) の範囲でよく一致していることを示していた。南アフリカの精錬労働者に関する Young et al. (2005) のデータや溶接労働者に関する Park et al. (2006) のデータは同程度であつた。

マンガンばく露労働者に無症候性で有害な神経生物学的ならびに神経心理学的作用が生じる可能性を低減させるには、TLV-TWA 0.02 mg Mn/m<sup>3</sup>、吸入性粒子状物質としての表示が、マンガンおよびその無機化合物に関して推奨される。この TLV は、観察されている LOAEL の範囲の 1/1.5~2.0 であり、Young et al. (2005) が見出した範囲の下限に近い。(参考資料 2-4(3)②P. 1~2)

## ②0.1mg/m<sup>3</sup>(インハラブル) (2013 年 設定)

職業性ばく露プロファイルの中には、4 μm MMAD より大きな粒子画分が相当多く含まれているものがあるので、TLV-TWA、0.1 mg Mn/m<sup>3</sup>、インハラブル粒子状物質も、4 μm より大きな粒子の存在が予想される条件では推奨される。インハラブル粒子状物質の上限は、吸入ばく露に続発する腸吸収のある程度のセーフガードとなるものであり、さらにおそらくは、鼻咽頭に沈着したより溶解性の高い粒子からの吸収のセーフガードともなる。

インハラブル (inhalable) 量と吸入性 (respirable) 量との比は、1:1 (溶接のほと

んどのタイプ) から、10:1 以上 (フェロアロイ産業など) まで違いがあるであろう (Ellingsen et al., 2003b)。われわれは、この中間の値 5:1 を用い、これを推奨吸入性ばく露上限に適用し、インハラブルエアロゾルの上限を 0.1 mg Mn/m<sup>3</sup> と推定した。マンガンのインハラブル (inhalable) 量と吸入性 (respirable) 量との比 5:1 は、英国環境衛生研究所が提唱したものと同程度である (Levy et al., 2003)。マンガンのインハラブルエアロゾルの上限を産業衛生管理者が用いる場合には、吸入性エアロゾル上限と合わせて用いる必要がある。(参考資料 2-4(3)②P. 3)

### (3) EC 科学委員会 :

#### ①0.05mg/m<sup>3</sup> (吸入性) (2011 年 設定)

科学的根拠に基づく職業ばく露限界に関する推奨

上限値を設定するのに用いるメトリクスを重要なエンドポイントにできるだけ密接な関係があるものにしなければならないことが重要である。マンガンばく露のもっとも感受性の高いエンドポイントは、神経学的エンドポイント (つまり、主な侵入経路である肺ではなく全身性) であり、マンガンに関しては、吸入性画分が、全身アベイラビリティをもっともよく示すものと考えられる。しかし、呼吸器に到達したインハラブル画分それぞれが、肺胞での迅速かつ完全な吸収や、気道粘膜への溶解、上気道での一部の嗅覚経路からの取り込み、あるいは、粘膜纖毛クリアランスと嚥下後の少量の消化管での取り込みを介した労働者のばく露に寄与していると考えられることも適切である。しかし、インハラブル画分の多くは、最終的には消化器に入るであろう。しかし、可溶性マンガンであっても、消化器吸収率はかなり低く (~5%)、食物ばく露後にマンガン毒性が生じることを示すエビデンスはほとんどない。食物からのマンガン吸収は、用量依存的な腸内吸収や胆汁排出、腸排出でコントロールされている (Anderson et al., 1999, IEH 2004 に引用されている)。成人ヒトでは、摂取量の多寡に関わらず組織中のマンガンレベルは一定に維持されている：このホメオスタシスは、吸収と排出を制御することで維持される (ATSDR 2000)。そのため、健康に対する作用を評価し、職業ばく露基準を設定するのにもっとも生物学的に適切なばく露尺度は、全エアロゾルやインハラブルエアロゾルレベルではなく吸入性エアロゾルレベルであるという考えを推奨する。このアプローチは、エアロゾルの吸入性画分とインハラブル画分を比較したデータから支持されている (例、Ellingsen et al., 2003)。(参考資料 2-5②P. 20~21)

#### ②0.2mg/m<sup>3</sup> (インハラブル) (2011 年 設定)

しかし、マンガン粉塵は、産業部門や用いているプロセスに応じて粒子サイズにばらつきがあろう。マンガン微粒子の総画分とインハラブル画分、吸入性画分の間には複雑な関係や割合があることが、遭遇する可能性の高いもっとも代表的な職業シナリオとの関係で記述され、詳しく検討されてきた (IEH, 2004)。吸入性画分 (従

って、インハラブル画分（もしくは全体）に対する吸入性画分の比）は、そのため、ばらつきが極めて大きく、このことが基準を設定するのに実際的な重要性を有するものと認識されている。インハラブル画分（もしくは全体）に対する吸入性画分の比が低い処理プロセスでは、消化器からの吸収が意味のあるものとなるものと考えられ、一部の処理プロセスにあてはまるであろう。そのため、インハラブル上限を用いることも推奨する。この2メトリクスアプローチを用いることを支持するものとして、Lauwerys et al. (1992)が以下のように記述したことを考えることが有用である：“産業界では、マンガンに対する個別のばく露レベルの評価は、全粉塵濃度と、労働者の呼吸ゾーンで測定した吸入性粉塵画分とをモニターすることでもっとも良好に実施される。”（参考資料 2-5②P. 21~22）