

化学物質の健康診断に関する専門委員会
報 告 書

平成23年3月

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
佐藤 洋	東北大学大学院医学系研究科 教授
宮本 俊明	新日本製鐵株式会社君津製鐵所 主任医長 産業医
山田 誠二	パナソニック健康保険組合産業衛生科学センター 所長

(五十音順、敬称略、○は委員長)

委員会開催状況

第1回委員会	平成22年10月29日(金)
第2回委員会	平成23年 1月12日(水)

目 次

委員会委員名簿

委員会開催状況

1	目的	3
2	実施内容	
	(1) 対象物質及び特殊健康診断項目の検討のための情報収集	3
	(2) 特殊健康診断項目の案の検討	3
	(3) 特殊健康診断項目の案の検討についての基本的な考え方	4
3	実施結果	
	(1) 対象物質及び特殊健康診断項目の検討のための情報収集	6
	(2) 特殊健康診断項目の案の検討	6
	ア 1,2-ジブロモエタン	7
	イ インジウム及びその化合物	7
	ウ エチルベンゼン	10
	エ コバルト及びその化合物 (塩化及び硫酸コバルトを除く)	12
	オ 酢酸ビニル	14
	【別 紙】	
	化学物質の健康診断項目検討資料	
	1,2-ジブロモエタン	15
	インジウム及びその化合物	21
	エチルベンゼン	29
	コバルト及びその化合物 (塩化及び硫酸コバルトを除く)	34
	酢酸ビニル	39
	【参考資料】	
	特殊健康診断における二次健康診断のあり方に関して	42

1. 目的

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21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。）のうち、委託者より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等をもとに、特殊健康診断項目の案を作成する。

2. 実施内容

(1) 対象物質及び特殊健康診断項目の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以下の5物質であった。これらについて特殊健康診断項目を検討するための基礎となる文献収集を行い、物質ごとに情報を整理した。その際、特殊健康診断項目の検討のための文献として、厚生労働省「平成21年度化学物質による労働者の健康障害防止に係るリスク評価検討会」報告書の「初期リスク評価書」を基本とし、特殊健康診断項目検討のために不十分と思われた物質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および二次文献とし、必ずしもすべてを一次文献まで遡って収集する必要はないものとした。

ア 1,2-ジブロモエタン

イ インジウム及びその化合物

ウ エチルベンゼン

エ コバルト及びその化合物（塩化及び硫酸コバルトを除く）

オ 酢酸ビニル

(2) 健康診断項目の案の検討

上記(1)の5物質について収集した文献情報をもとに、健康診断項目の案の検討を行った。

検討に際しては、委員は検討のための資料の作成を分担し、各委員が作成した資料を本委員会の検討資料（別紙「化学物質の健康診断項目検討資料」）とした。この検討資料を基に、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、健康診断項目の案を検討するものとした。項目の案は、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。

対象化学物質の健康診断項目の検討の議論において、特定化学物質障害予防規則に定められている化学物質の健康診断項目にはいわゆる一次

健康診断と二次健康診断の実施が規定されている。とくに二次健康診断では、「一次健康診断の結果、他覚症状が認められる者、自覚症状を訴える者その他異常の疑いがある者で、医師が必要と認める者について一定の項目をもって二次健康診断を実施しなければならない。」としている。しかしながら二次健康診断では、「医師が必要と認める」場合の考え方や高度な検査を要する場合などしばしば現場での混乱が認められているとの意見があった。

これについて一次健康診断、二次健康診断のあり方を今一度整理する必要があるとの見解からこれを討議することとした。本委員会では、これが今後の化学物質の健康影響に対する健康診断のあり方の一参考資料になるのではないかと考え、参考資料として添付するものとした。

(3) 特殊健康診断項目の案の検討についての基本的な考え方

ア 特殊健康診断の必要性の有無についての基本的考え方

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制が必要となる場合があり、健康管理として特殊健康診断の実施が必要となる場合もある。

特殊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などにおいて、特殊健康診断が必要と考える。

作業環境管理等により、労働者の健康リスクの低減が十分になされているか否かについては更なる詳細な実態調査が別途行われていることから、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。

上記の検討により特殊健康診断の項目を設定することが適当でない判断した物質については、「特殊健康診断の必要性は低い」という見解になるが、「作業条件の簡易な調査」を含む作業者のばく露に関する情報を収集する必要性を否定するものではない。

イ 特殊健康診断項目の設定についての基本的考え方

平成19年度「特殊健康診断の健診項目に関する調査研究委員会」において、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、削除また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「健診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等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、特殊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、特殊健康診断の項目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他覚症状及び自覚症状の既往歴の有無の検査」、「他覚症状及び自覚症状の有無の検査」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」は雇入れの際またはその健康診断の対象物質に係る作業に配置替えする際に、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他覚症状及び自覚症状の既往歴の有無の検査」及び「他覚症状及び自覚症状の有無の検査」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) 上記(ア)以外の健康診断項目

健康診断項目を採用するか否かを判断する場合、健康障害を早期に発見するための項目として上記(ア)以外の項目を検討することとなるが、その際、事業者に一定の費用負担を負わせることなどに鑑み、以下の条件を満たすものとした。

①医学的に確立した検査法である。

②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こと。

③受診者に大きな負担をかけない。

④全国どこでも検査が行える。

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。

なお、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など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、以下の条件の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ものとした。ただし、必ず実施する健康診断項目として採用するにはすべての条件を満たすものとするを原則とした。

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、健康障害の予防を確実にできる。

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) 対象物質及び特殊健康診断項目の検討のための情報収集

対象物質の特殊健康診断項目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】特殊健康診断の必要性の有無及び健康診断項目の案に係る検討資料」の文献欄参照)

(2) 特殊健康診断項目の案の検討

収集した文献情報をもとに、特殊健康診断の必要性の有無について検討し、必要性を認めた場合、その項目について検討を行った。

検討の結果、特殊健康診断の必要性の有無及び健康診断項目の案を以下のとおりとした。

ア 1,2-ジブロモエタン

(ア)特殊健康診断必要性の有無

長期的ばく露影響として発がんが考えられる物質であり、高濃度ばく露においては、代謝異常、臓器障害よりも刺激による自覚症状や皮膚所見が早期に認識されると考えられる。これにより、代謝異常、臓器障害等の健康障害を防止する観点から、早期に発現する自覚症状の有無を把握することにより、当該化学物質のばく露状況の把握、及び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、健康診断の必要性は高い。

(イ)健康診断項目の提案

ばく露状況の把握をする観点から、眼、呼吸器及び皮膚への刺激症状の有無を定期的に確認することが、代謝異常や肝障害、腎障害等の健康障害防止に有効であると考えた。なお、ある程度の高濃度ばく露の可能性が認められた場合には肝障害、腎障害及び中枢神経系の抑制等が認められることから、これらの障害の程度を判断できる項目を二次健康診断項目とした。また、これらは全ての項目を必ず実施する必要はないとの見解から、ばく露状況等を考慮し、「医師が必要と認める場合」に行う検査項目とした。

(ウ)健康診断項目案

〈一次健康診断〉

- ①業務歴の調査
- ②作業条件の簡易な調査
- ③1,2-ジブロモエタンによる眼、呼吸器等への刺激症状及び皮膚の刺激症状等の自覚症状又は他覚症状の既往歴の有無の検査
- ④眼の痛み、発赤等及び咳、息苦しさ、咽頭痛等ならびに皮膚の痛み、発赤等の刺激症状の自覚症状又は他覚症状の有無の検査
- ⑤皮膚症状の有無の検査

〈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肝機能、腎機能または神経学的検査

イ インジウム及びその化合物

(ア)特殊健康診断の必要性の有無

長期的ばく露影響として発がんの可能性が考えられること、間質性肺炎等の不可逆的な健康影響がヒトの研究でも認められていることから、ばく露状況の把握及び健康影響の早期把握を行うことで当該化学物質による健康障害の防止及び疾患の進展を防ぐことが必要

と考えるため、健康診断の必要性は高い。また、リスク評価書におけるばく露実態調査では高いばく露を受けている作業者が認められていることから、健康診断結果に基づく事後措置等による作業者の労働衛生管理が必要である。

(イ)健康診断項目の提案

健康診断の項目の提案に当たっては、平成 22 年 9 月 28 日付「インジウム・スズ酸化物等取扱い作業による健康障害防止に関する技術指針（案）」が公表され、さらに、平成 22 年 12 月 22 日付基安発 1222 第 3 号「インジウム・スズ酸化物取扱い作業による健康障害防止対策の徹底について」（以下「技術指針」）が公表された。本委員会では技術指針に記載されている「定期健康診断項目」の内容を重要な参考資料として検討を行った。

当該化学物質の健康影響は、主として肺における間質性変化、気腫性変化であることを考慮して、自覚症状の有無の検査では呼吸器症状に係る内容を主体とした。

「喫煙歴」については、気腫性変化を中心とした肺に対する影響を考慮して項目に挙げた。検討の中で、「一般健康診断では法令項目に記載されていないとしても、聞き取りをしていることが想定される。あえて項目にしなくても、問診等により聞き取りはされるのではないか。」との意見があった。

これについては「特定健康診査」の施行に伴い、一般健康診断において喫煙歴の有無の聞き取りを、特定健康診査一定期健康診断の連携・協力事項としての通達があること。平成 22 年 7 月のじん肺法の改正においては、「じん肺及びじん肺の合併症の健康管理に役立てるため、喫煙歴の情報を把握することは重要である。」とのことから、「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。これらのことを踏まえると、必ずしも現行の健康診断項目と不整合であるとは言えないと判断した。さらに、喫煙により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ないことから、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、討資料のとおり「喫煙歴」を健康診断項目とした。

血清インジウム濃度の測定を一次健康診断の項目として提案した理由は以下の通りである。インジウムを含む粒子は肺に沈着した後、排出される速度が極めて遅く、結果として肺に高度に蓄積されることが知られている。一定濃度を超える蓄積は長期間にわたって肺障害の原因として作用することから、肺への蓄積を避けるためその程

度を知る情報として個人のばく露指標である血清インジウムの測定が重要となる。血清インジウム濃度は肺のインジウム濃度をよく反映すると考えられ、 $3\mu\text{g/L}$ を超えると肺への影響が認められることから、日本産業衛生学会は $3\mu\text{g/L}$ を生物学的許容値として提案している。尿中インジウム濃度は変動が大きく、現時点では、ばく露指標として血清インジウムがはるかに安定した値を示すと考えられたことからこれを採用することとした。

ここで、生物学モニタリングを項目とする要件として、「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。」を条件の一つとしており、「現状においては分析する実施機関も少なく、手間、費用に問題が生じるのではないか。」との意見もあった。しかしながらそれより増して、健康影響の指標の結果を解釈する際、その業務起因性を判断する上でばく露状況の把握が不可欠であることから、手間、費用を考慮しても一定の感度が担保された血清インジウム濃度が必要であるとの見解とした。

「血清 KL-6 値の測定」は、当該化学物質による肺障害の中心である間質性肺炎の健康影響の指標として項目に挙げたものである。ばく露実態調査から二次評価値を超えるばく露を受けている作業者がいることなどを考慮すると、自覚症状の発現より早い段階での健康影響の把握の必要から、本項目が一次健康診断で必要性が高いものであるとした。これについては、「血清 KL-6 値は間質性肺炎の血清マーカーであるので、自覚症状や血清インジウム濃度などの結果から間質性肺炎を疑う場合など、二次健康診断として医師が必要に応じて実施する検査として考えることができるのではないか。」という意見もあった。

また、技術指針の「配置転換後の労働者に対する健康診断について」では、血清インジウム濃度の測定及び血清 KL-6 値の測定の頻度については、医師の判断により頻度の軽減ができるものとしている。これについては、本委員会は健康診断項目を提案する場であるので、これらの項目が一次健康診断で必要があると提案したことに留め、現状において作業者のばく露の状況や、作業による健康影響の状況が不明確であることから、まず一通りは実施し、頻度の軽減等に関しては、これらの情報が収集された段階において検討すべきものであるのではないかとの見解とした。なお、一定量のばく露に伴い、一定以上の確率で健康影響を生じることが明らかになった場合については、「血清インジウム濃度の測定」と「血清 KL-6 値」のうち、「血清 KL-6 値」の省略を検討するべきであるとの意見もあつ

た。

検討資料では技術指針を踏まえ「既往歴の有無の検査」を項目に挙げているが、糖尿病や、高血圧などいった当該物質のばく露と因果関係がないと考えられる既往歴までも聴取することの必要性の有無、一般健康診断において既往歴の情報は得ていることから、当該物質に限って聴取することはその根拠に乏しいとの見解から「既往歴の有無の検査」を項目から削除するものとした。

二次健康診断項目については、気腫性変化を中心とした肺障害の疑いをもって検査することを想定した検査内容であり、技術指針に記載された検査項目を支持するものとした。あわせてこれらはばく露状況、自覚症状の結果を踏まえ、医師の判断により必要に応じて実施する検査項目とした。

(ウ)健康診断項目案

〈一次健康診断〉

- ①業務歴の調査
- ②作業条件の簡易な調査
- ③喫煙歴の調査
- ④インジウム及びその化合物による咳、痰、息切れ等の自覚症状
またはチアノーゼ、ばち状指等の他覚症状の既往の有無の調査
- ⑤咳、痰、息切れ等の自覚症状の有無の調査
- ⑥チアノーゼ、ばち状指等の呼吸器にかかる他覚症状の有無の調査
- ⑦血清インジウム濃度の測定
- ⑧血清 KL-6 値の測定

〈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胸部エックス線直接撮影検査、胸部の特殊なエックス線撮影検査、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、喀痰細胞診または気管支鏡検査

ウ エチルベンゼン

(ア)特殊健康診断の必要性の有無

ヒトにおいて重篤な健康障害は報告されておらず、現時点では健康リスクが高いという証拠はない。しかしながら、発がん性分類から長期的ばく露影響として発がんも考えられること、動物実験から高い濃度でばく露した際に発現すると考えられる中枢神経の著しい

抑制や肝機能、腎機能障害を予防する観点から健康リスク低減措置は必要と考える。

これについて、当該物質は許容濃度を超える程度のばく露で眼や上気道への刺激症状の発現が見込まれ、問診等においてばく露状況の確認、及び生物学的ばく露モニタリングによりばく露状況の把握ができる。これにより、重篤な健康障害を発症しない段階において当該物質に係る健康影響の有無を確認できることから健康診断の必要性は高い。

(イ)健康診断項目の提案

当該物質のばく露による健康影響は眼及び上気道の刺激症状であることから、ばく露状況の把握としてこれらに係る既往歴の有無及び自覚症状を項目とした。また、当該物質の蒸気を吸入することによりその多くがマンデル酸に代謝され、尿中に排泄されることから、ばく露状況の確認として尿中マンデル酸の量の測定を生物学的モニタリング指標の項目とした。これは、有機溶剤中毒予防規則における健康診断のスチレンについて用いられている項目であり、前述の「2. 実施内容（3）イ（ウ）」の生物学的モニタリングの要件の①～⑤全てに当てはまることから、一次健康診断の項目の一つとした。

二次健康診断項目において、検討資料では「作業条件の調査」及び「肝機能検査」を項目に挙げているが、動物実験の報告等から反復ばく露毒性として腎臓、肝臓障害への影響を挙げていること、ヒトの急性毒性では中枢神経症状等の訴えがあるとの報告を踏まえ、これに、「腎機能検査」「神経学的検査」を加えた。なお、ばく露の状況等においてすべての項目を実施しなければならない必要性はないという見解から、これらに係る項目は医師の判断により適宜実施する検査項目とした。

(ウ)健康診断項目案

〈一次健康診断〉

- ①業務歴の調査
- ②作業条件の簡易な調査
- ③エチルベンゼンによる眼、上気道等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査
- ④眼の痛み、発赤及び咳、咽頭痛、鼻腔への刺激等の刺激症状ならびに頭痛、倦怠感等の自覚症状または他覚症状の有無の検査
- ⑤尿中のマンデル酸の量の検査

〈二次健康診断〉

①作業条件の調査

②医師が必要と認める場合は、肝機能検査、腎機能検査または神経学的検査

エ コバルト及びその化合物（塩化及び硫酸コバルトを除く）

(ア)特殊健康診断の必要性の有無

ヒトにおいて発がん性が疑われる物質であり、感作性、吸入ばく露による不可逆性等の呼吸器影響などの有害性を有していること。ばく露実態調査で、二次評価値を大きく超えるばく露が見出されたことから、コバルト及びその化合物による健康障害発現の可能性があること。また、塩化及び硫酸コバルト以外の「コバルト及びその化合物」についても、金属コバルトを含めこれからも産業界で使用されるものであること。

これらにより、作業者の健康障害防止のためばく露状況の把握及び健康影響の程度を確認する必要があると考えられることから、健康診断の必要性は高い。

(イ)健康診断項目の提案

「平成 21 年度 化学物質の健康診断に関する専門委員会」において「塩化コバルト及び硫酸コバルト」について健康診断の必要性和健康診断項目案を報告している。本委員会では、これらの物質と金属コバルト、コバルト酸化物による健康影響に大きな相異はないと判断した。これにより、昨年度提案した健康診断項目案を変更することなく「コバルトおよびその化合物」として、健康診断項目を提案することとした。

健康診断項目に関して当該物質は、低濃度ばく露の段階で呼吸器症状、皮膚症状等が発現すると考えられることから、一次健康診断では、作業条件の簡易な調査と自覚症状の検査によりばく露状況の把握とばく露による健康影響の有無を確認することを主体とする健康診断項目とした。

二次健康診断項目の一つとして、尿中コバルト量の測定を提案した。しかしながら「酸化コバルトの生物学的モニタリングはばく露指標とならない。」ということが生物学的許容値 (OEL-B: 2006 年) で示された経緯があるものの、本委員会では検討資料のとおり、酸化コバルトに関しても尿中コバルト量の測定でばく露モニタリングは可能」との判断により、塩化及び硫酸コバルト以外の物質についても、生物学的モニタリング指標として尿中コバルト量の測定を

健康診断項目としたものである。日本産業衛生学会はコバルトの生物学的許容値を血中、尿中ともに勧告し、資料採取時期を「週末の作業終了後2時間以内」としている。生物学的ばく露モニタリングの指標として血中あるいは尿中のどちらが妥当かを考えた場合、現場での採取を考慮すると尿を検体とするほうが妥当性が高いとの見解から、尿中コバルト量の測定を健康診断項目とした。

なお、前述の「インジウム及びその化合物」において、生物学的ばく露指標である「血清インジウム濃度の測定」を一次健康診断項目として提案しているが、これはきわめて低い濃度のばく露の段階で間質性変化、肺気腫性変化をもたらし、かつ肺への蓄積性が高いことから自覚症状の発現以前の段階でばく露状況の把握が必要と判断し、一次健康診断項目に盛り込むことを提案したものである。

コバルト及びその化合物においては、反復ばく露毒性等の報告から、「インジウム及びその化合物」と同様の間質性変化が認められている。したがって当該物質も生物学的ばく露指標を一次健康診断項目にする選択も考えられた。しかしながら本件に関しては、不可逆的な間質性変化等は許容濃度を大幅に上回るようなレベルで発現していること、それ以前に呼吸器症状が発現するとの見解に至った。これによりまずは呼吸器症状の有無の把握することで、不可逆的な健康障害は防止することが可能との判断により、生物学的ばく露指標である「尿中コバルト量の測定」は二次健康診断へ盛り込むこととした。

さらに、二次健康診断に関し、一次健康診断で異常を認める場合の呼吸器症状として、肺機能の低下を認める報告があることから「肺換気機能検査」を二次健康診断で必ず実施する項目とし、ばく露状況、自覚症状等により「胸部エックス線検査など呼吸器に係る詳細な検査」、アレルギー性接触皮膚炎を発症することから「皮膚貼付試験」をそれぞれ医師が必要と認める場合に行う検査とした。あわせて、硫酸コバルトの経口摂取による心筋症の報告があるが、硫酸コバルト以外の化合物でも経口摂取もしくは高濃度ばく露においての心筋症は否定できないとの見解から、「心電図検査」についても医師が必要と認める場合に行う検査として項目に挙げた。

(ウ)健康診断項目案

〈一次健康診断項目〉

- ①業務歴の調査
- ②作業条件の簡易な調査
- ③コバルト化合物による呼吸器症状、皮膚症状等の自覚症状又は

他覚症状の既往歴の有無の検査

④せき、息苦しさ、息切れ、喘鳴等の自覚症状又は他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

〈二次健康診断項目〉

①作業条件調査

②尿中のコバルト量の測定

③肺換気機能検査

④医師が必要と認める場合は、心電図検査、胸部エックス線撮影による検査もしくは特殊なエックス線撮影検査、又は皮膚貼付試験

オ 酢酸ビニル

(ア)特殊健康診断の必要性の有無

長期的ばく露影響として発がんも考えられることから、短期的影響としての眼及び上気道の刺激症状を把握することにより、早期の段階での健康障害防止に有用と考えられることから健康診断の必要性は高い。

なお、健康リスク軽減の観点から、眼および気道の軽微な刺激症状ならびに刺激臭を自覚した段階で作業環境の改善、保護具の着用等ばく露低減のための措置を講ずることが適切と考える。

(イ)健康診断項目の提案

慢性影響に関する情報が見当たらないことから、短期的影響による、眼、気道、皮膚の刺激症状の有無を定期的に確認することが、長期的暴露による健康障害防止に有効であると考えた。また、当該物質は速やかにアセトアルデヒドと酢酸に代謝されることから、体内で生成されたアセトアルデヒドが及ぼす健康影響にも配慮する必要があるとの見解から、アセトアルデヒドがもたらす自覚症状（悪心等）を含めた健康診断項目とした。

なお、二次健康診断の必要を認めた場合には、慢性炎症の可能性を否定できないことから、刺激症状に対する慢性炎症の有無の検査を項目とした。

(ウ)健康診断項目案

〈一次健康診断〉

①業務歴の調査

②作業条件の簡易な調査

③酢酸ビニルによる眼、上気道の刺激症状、悪心等の自覚症状又

は他覚症状の既往歴の有無の検査

- ④眼の痛み・発赤、せき、咽頭痛ならびに鼻腔への刺激等及び悪心等の自覚症状又は他覚症状の有無の検査

〈二次健康診断〉

①作業条件の調査

- ②医師が必要と認める場合は、眼、上気道の慢性炎症の有無の検査（高濃度の慢性ばく露作業における検査として）

【別紙】 化学物質の健康診断項目検討資料

物質名：1,2-ジブロモエタン (1,2-Dibromoethane)

【物 性】

化学式：C₂H₄Br₂ [CAS No. 106-93-4]

別名：エチレンジブロミド (ethylene dibromide)、二臭化エチレン、EDB

外観等：無色の液体、甘味のあるクロロホルム様の臭いを持つ

物理化学的性質：

Chemical and physical properties of 1,2-dibromoethane	
Property	Value
Molecular weight at 25°C	187.88
Density at 25°C	2.172 g/mL
Melting point	9.8°C
Boiling point	131-132°C
Vapor pressure	1.5kPa (20°C)
Henry's Law constant	8.2×10^{-4} atm·m ³ /mol
Water solubility at 25°C	4150 mg/L
※Koc	66

※Koc: 土壌吸着係数。化学物質の土壌による吸着の強弱を表す係数のこと。
Koc が大きいほど化学物質は土壌に吸着されやすい。Koc = Kd × 100 / 土壌中当該化学物質含有量(%)
Kd: 吸着平衡に達した時の当該化学物質土壌中濃度 (µg/g) / 当該化学物質水中濃度 (µg/ml)

【用 途】

1,2-ジブロモエタンは、鉛添加ガソリンの鉛の捕捉剤、農産物燻蒸剤、有機合成原料（染料や薬品の中間体、塩化ビニルの前駆体）、溶剤（レジン、ゴム、ワックス）などに用いられている。なお自然界でも微細藻類（microalgae）によって生成され、海水中や大気に存在する。

1. 健康診断の必要性の有無について

1) 健康リスクの整理

ア 急性毒性

職業ばく露では、経気道ばく露による死亡の報告がある。1,2-ジブロモエタンの残った貯蔵タンク清掃において、平均気中濃度 215mg/m³ (28ppm) の吸入で2例の死亡事例（それぞれ30分あるいは45分のばく露）がある。1人目の作業者はタンク内で倒れ、12時間後に代謝性アシドーシス、中枢神経系機能低下、肝機能障害で死亡した。監督者が救出を試みたが、タンク内で同様に倒

れ、64 時間後に難治性の代謝性アシドーシス、肝臓と腎臓の障害、骨格筋の壊死等で死亡した。咳、嘔吐、下痢、目、皮膚、呼吸器への刺激、昏睡、代謝性アシドーシス、幻覚、意識混濁、悪心、尿の減少、腎障害、頻脈、収縮不全が記録されている。剖検の結果、肺水腫、肝障害、強度の腎臓自己融解が明らかになった。(EHC, IUCLID による Letz らの 1984 年の報告) また、死亡前には血清臭素濃度の上昇も認められた。この事例から EHC では、「気中濃度 154mg/m³ (20ppm) に 30 分以上ばく露するとヒトには致死的であろう。」としている。なお EHC による報告では、0.1~0.3 % の 1,2-ジブプロモエタン溶液による皮膚吸収もあったとされているので、経気道ばく露との混合曝露の可能性はある。経皮吸収については ACGIH が動物実験結果を基に皮膚吸収性を指摘している (ACGIH 2001) が、ヒトにおける健康影響に関する知見に乏しい。

ヒトにおける経口ばく露では、症状は腹痛、吐き気、嘔吐であり、剖検で肝臓の重度の (中心葉性) 壊死や腎尿細管壊死、各種臓器のうっ血等が認められている。

Olmstead (1960) は、1,2-ジブプロモエタンのカプセルを服用した 43 歳女性の症例報告をしており、症状は腹痛、吐き気、嘔吐、下痢、尿の暗赤色化 (darkening)、頻脈、著明な不穏があった。カプセル服用 54 時間後に死亡した。

1,2-ジブプロモエタンを摂取して自殺を図った 6 例が Saraswat et al. (1986) によって報告されている。6 人のうち 2 人が死亡し、うち 1 人の解剖で、重度の肝臓壊死、口腔内潰瘍、胃のうっ血と糜爛、肺・脾・脳・腎のうっ血、肺水腫、散在性の尿細管壊死を伴う腎臓の腫大を認めた。

イ 皮膚粘膜刺激性・感作性

1,2-ジブプロモエタンは 384 mg/m³ (50 ppm) 以上の気中濃度で鼻と咽頭刺激を起こす (EHC1996) との報告がある。また、0.5~1 ml の 1,2-ジブプロモエタンにより、皮膚に熱傷、紅斑、浮腫、壊死を生じた (EHC による Pflessner ら、1938 年) という報告がある。

1,2-ジブプロモエタンの原液、1% および 10% プロピレングリコール溶液をウサギの両眼に点眼し片方は 30 秒後に水で洗眼した実験では結膜刺激が両眼とも見られ、軽度の角膜表面の壊死もみられた。投与 1 2 日後には完全に回復し虹彩、レンズにも傷はみられなかった。原液と 1% 溶液に反応差はみられなかった。(EHC による Rowe らの報告) また、自己実験の例として 1,2-ジブプロモエタンを数回の投与の後、感作を起こした (EHC による Pflessner ら、1938 年) との報告がある。

ウ 反復ばく露毒性

1,2-ジブプロモエタンの反復ばく露による障害の報告は生殖・発生毒性、発がん性に集約されている。

ア)生殖毒性

燻蒸作業（平均 5 年）している作業者に、精子数の低下、生存あるいは運動性精子割合の低下が見られた（Ratcliffe et al. 1987）。さらに精子の形態学的異常（tapered heads, absent heads, and abnormal tails）の増加もあった。

森林作業者でばく露前後の精子の質におよぼす影響の検討（Schrader et al. 1988）では、精子の運動速度の低下や精液量の低下が見られた。しかし、運動性について影響は見られなかった。この燻蒸作業者との違いは、ばく露期間ではないかと考えられる。

1,2-ジブromoエタン製造工場の従業員の家族数から妊孕性を検討した報告では（Turner and Barry, 1979）特に影響は見られなかったが、対象者数が少ないことなどにより結論は出せないとしている。

イ)発がん性

ラットを 0, 10, 40 ppm に 6 時間/日×5 日/週×88 週ないし 106 週反復ばく露した実験では、鼻腔の腺がんおよびその他のがん、循環器の血管肉腫、（雌の）乳腺線維腫などがばく露濃度に対応して、かつ有意に増加。同じばく露条件でマウス（B6C3F）をばく露した場合には、肺から気管支のがん、循環器の血管肉腫（雌のみ）、皮下線維肉腫（雌のみ）、乳腺腺がん（雌のみ）などの発生が濃度に対応してかつ有意に上昇した（NTP, 1982）。

Sprague-Dawley ラットを 0.20 ppm に 7 時間/日×5 日/週×18 カ月反復ばく露した実験では、脾臓の血管肉腫の発生が対照群に比して増加、また雄では皮下腫瘍、雌では乳腺腫瘍の増加が観察された。（Wong et al. 1982）

Osborne-Mendel ラットに胃ゾンデを用いて 0, 38, 41（雄）、37, 39（雌）mg/kgx1 回/日×5 日/週×36-57 週反復投与した実験では、前胃の扁平上皮がんが高頻度に発生し、また脾の血管肉腫の発生が見られた。

Ha:ICR Swiss マウスに 0, 25, 50 mg/頭×3 回/週×約 170 回反復皮膚（剃毛背面）塗布した実験では、投与群で肺の乳腺腺腫発生が上昇した。

職業ばく露の発がん性については、いくつかの研究があるが、いずれも少数例、ばく露レベルが不詳、他の物質へのばく露があった等の理由で結論を出すことが難しいものとなっている。

ウ)変異原性試験

Ames 試験および *E. coli* を用いた変異原性試験では S9-mix の有無にかかわらず陽性であり、CHO 細胞（Chinese hamster ovary cell）を用いた染色体異常試験および姉妹染色分体交換試験でも S9-mix の有無にかかわらず陽性であった。

2) 許容濃度等の設定

ACGHI では皮膚吸収性が指摘されているが TLV の設定はなく、また日本産業衛生学会の許容濃度も設定されていない。

発がん性については IARC (1999) で 2A (ヒトに対しておそらく発がん性がある)、ACGHI (2001) で A3 (動物実験での確立された発がん物質だが、ヒトへの関連性は明らかでない)、また産業衛生学会では、職業性がん疫学の所見はなお不十分であるが実験動物を用いた発がん実験ではラット・マウスとも明らかな発がん性を示し、試験管内での変異原性試験でも明らかな陽性を示すことから、第 2 群 A (ヒトに対しておそらく発がん性がある) に分類することを提案している。

2. 健康診断の必要性の有無について

1) 健康影響の発現について

高濃度ばく露による急性中毒として代謝性アシドーシス、中枢神経系の抑制、肝・腎障害が認められている。また、皮膚粘膜に対する刺激性が認められているが、感作性については根拠が充分とはいえない。反復ばく露では生殖毒性および発がん性が認められるが、量影響関係がはっきりせず、またばく露様式の違いで標的影響が異なる結果が見られている。発がん性においては動物実験による結果が主である。

2) 健康診断によるリスク低減の可能性

高濃度ばく露の有無については、代謝異常および臓器障害よりも、刺激による自覚症状や皮膚所見が早期に認識されたと考えられ、自他覚症状の有無を把握することは必要と考えられる。肝障害および腎障害の有無については、ある程度の高濃度曝露の可能性が認められた場合には実施することが望ましい。

これらのことから、自他覚症状の有無を把握することによって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健康診断の必要がある。

ただし、代謝性アシドーシス等の代謝異常については健康診断項目として実施するのは技術的に困難である。生殖毒性および発がん性については、ヒトにおける標的影響・標的臓器に関する根拠が不十分であることから、現時点で健康診断により健康リスクを低減化することは困難と考えられる。

3. 健康診断項目の提案

1) 健康診断項目の提案

刺激による自覚症状や皮膚所見が早期に認識されることから、自他覚症状の有無を把握することによりばく露の有無の状況把握と健康リスクの低減を図ることができると考えられる。

2) 健康診断項目案

〈一次健康診断〉

- 1) 業務歴の調査
- 2) 作業条件の簡易な調査
- 3) 1,2-ジブロモエタンによる眼、呼吸器等への刺激症状及び皮膚の刺激症状等の自覚症状又は他覚症状の既往歴の有無の検査
- 4) 眼の痛み、発赤等及び咳、息苦しさ、咽頭痛等ならびに皮膚の痛み、発赤等の刺激症状の自覚症状又は他覚症状の有無の検査
- 5) 皮膚症状の有無の検査

〈二次健康診断〉

- 1) 作業条件の調査
- 2) 肝機能検査
- 2) 腎機能検査
- 3) 神経学的検査

【参考文献】

- 1)初期リスク評価書 (No.38) 1,2-ジブロモエタン：化学物質のリスク評価検討委員会 (2010年6月) 厚生労働省
- 2)US EPA、Integrated Risk Information System (2004)
- 3)ECB-IUCLID Dataset (2000)

物質名：インジウムおよびその化合物

【用途・物理化学的性質】

インジウム及びその化合物には、インジウム、リン化インジウム、酸化インジウム、三塩化インジウム、水酸化インジウムなどがあり、銀ろう、銀合金接点、ハンダ、低融点合金、液晶セル電極用、歯科用合金、防食アルミニウム、テレビカメラ、ゲルマニウム・トランジスター、光通信、太陽熱発電、電子部品、軸受金属、透明電極材料用原料などに用いられる。平成 18 年度の生産量は 50 トンである。主な物理化学的性質については以下に示す。

物質名	インジウム	リン化インジウム	酸化インジウム	三塩化インジウム	水酸化インジウム
外観	銀白色のやわらかい金属	灰白色の金属光沢のある結晶	淡黄色の結晶	白色の結晶	白色粉末
比重 (水=1)	7.282 (24℃)	4.81 (25℃)	7.179	3.46 (25℃)	
沸点	2072℃	データなし	850℃	500℃で分解	
融点	156.6℃	1062℃	950℃以上	150℃付近で分解	
水への溶解性 g/100ml (25℃)	情報なし	情報なし	不溶	212	不溶

1. 健康診断の必要性の有無について

1) 健康リスクの整理

a) 急性毒性

動物実験において可溶性の三塩化インジウム (InCl_3) の気管内投与や鼻部ばく露、吸入暴露による炎症を主体とした肺障害と肺線維症が報告されている。また、ラットへのリン化インジウム (InP) 単結晶粉末の単回気管内投与実験でも用量に依存する肺の炎症所見が観察された

ヒトにおける明らかな急性健康影響に関する報告は見当たらない。

b) 皮膚粘膜刺激性、腐食性、感作性

可溶性の塩は眼に対して非常に刺激性があるが、ヒトにおける明らかな健康影響に関する報告は見当たらない。

c) 反復曝露毒性

i) 慢性毒性

ラットを用いた酸化インジウムの反復吸入ばく露実験においては広範な肺水腫が観察され、肺全体に肺胞蛋白症に類似した特異的な病像を引き起こすと考えられた。ラットおよびマウスを用いたリン化インジウムの長期吸入ばく露実験では、雌雄のほとんどすべてのラットの肺では肺胞上皮の異型性増生、慢性活動性炎症、肺胞上皮の化生、肺胞蛋白症、間質の線維症、肺胞

上皮の増生が観察され、さらに雌ラットでは用量依存性に肺の squamous cyst の発生増加が観察された。雌雄のマウスの肺では慢性活動性炎症、漿膜の線維化が観察された。ハムスターに砒化インジウムおよびリン化インジウムの気管内反復投与実験では、肺障害が、インジウム・スズ酸化物 (Indium-tin oxide ; ITO) およびリン化インジウムのハムスターの気管内反復投与実験でも肺障害が発現した。

ヒトにおける健康影響については、2003年以降7例の症例(症例1~7)が報告されている。

Homma et al. は、1994年より ITO ターゲット板研磨作業に3年間従事していた28歳の男性の症例を報告した。1998年初めに、増悪する乾性咳嗽や呼吸困難、寝汗、食欲低下、および10ヶ月間で10kgの体重減少を自覚し、某病院を受診した。喫煙歴は10本/日を10年間で、既往歴はなく、常用内服薬もなかった。バチ状指、呼吸音で fine crackle 聴取、胸部 X 線撮影では全肺野のスリガラス状陰影(ground-glass pattern)、および胸部高解像度 CT(HRCT)では全肺野で胸膜直下の蜂窩肺とスリガラス状陰影(GGA)を認めた。胸腔鏡下肺生検 (video-assisted thoracoscopic lung biopsy, 以下 VATS)で、肺胸腔内に赤血球、フィブリン、コレステロール結晶や微細粒子を貪食した肺胞マクロファージを認め、間質にはリンパ球と形質細胞が浸潤し、リンパ球小節がいたるところに存在していた。直径1µm前後の微細粒子が肺胸腔内、肺胞中隔、気管支内腔に認められ、X線分析によりインジウムとスズが検出されたことから ITO 粒子と同定された。血清中インジウム濃度(In-S)は、290µg/L と著明に上昇していた。以上より ITO 粒子吸入による間質性肺炎と診断された。間質性肺炎に対してステロイドによる治療をおこなわれたが効果はなく、2001年4月に両側気胸を併発し死亡した。

2例目は1例目と同一職場の30歳の男性の報告である。喫煙歴は3本/日を3年間、1994年より ITO 研磨作業に従事し、1997年より乾性咳嗽、労作性呼吸困難を自覚した。健康上以外の理由で転勤し、定期健診で異常陰影を指摘され、2002年1月に某病院受診した。胸部 X 線撮影で右上肺野に網状影、胸部 HRCT で、右上肺野の末梢側に浸潤影を認め、それに沿ってびまん性の GGA、全肺野に散在する小葉中心性の粒状影や気腫性変化が認められた。血清学的検査で、KL-6は799 U/mL (正常範囲:<500 U/mL)、In-Sは51 µg/Lであった。VATSで、胸膜直下の気腫状変化の部位にはびまん性に黄色の小結節が認められ、コレステロール結晶と茶色の微細粒子を含んだ異物巨細胞を伴う小葉中心性気管支周囲の線維組織増殖像であった。また、コレステロール結晶と茶色の微細粒子を含んだ異物巨細胞を伴う肺胞炎を認めた。茶色の微細粒子の X 線分析でインジウムとスズが検出され、ITO 吸入による肺線維症、肺気腫と診断された。

3～5例目は、症例1、2と同一職場であり、2002年に実施されたインジウム呼吸器検診で発見された。症例3～5の年齢は31, 39, 28歳、喫煙歴は非喫煙、18箱・年、非喫煙であった。症例3では、%DLco軽度低下、胸部HRCTでGGA、経気管支鏡生検(TBLB)でコレステリン結晶を伴う線維性変化、KL-6は1930 U/mL、In-Sは40 µg/Lであった。症例4では、HRCTでGGA、TBLBでコレステリン結晶を伴う線維性変化、KL-6は3750 U/mL、In-Sは127 µg/Lであった。症例5では、閉塞性障害、%DLco軽度低下、HRCTでGGA、多発ブラ、線維性変化、右気胸、左気胸の既往、左気胸手術標本でコレステリン肉芽腫と肺胞上皮の肥厚、KL-6は1190 U/mL、In-Sは99 µg/Lであった。

6例目は44歳の非喫煙者である。2000年にインジウム化合物の取り扱いを開始し、2002年より咳嗽、喀痰出現、近医での投薬で自覚症状は一時改善したが、徐々に労作時呼吸困難を自覚するようになった。2005年に実施したインジウム疫学調査で血液検査、胸部HRCTで異常を指摘され、某病院受診し精査した。拘束性呼吸機能障害、DLco低下、胸部X線で右優位の上肺野異常影、肺門上昇し上葉の収縮性、HRCTで上肺野優位の間質性陰影、著明な容積減少、牽引性の気管支拡張、下葉でも小葉隔壁の肥厚などの間質性変化を認めた。血清学的検査でKL-6は3450 U/mLと著明に上昇し、SP-Dも346 ng/mL（正常範囲：<110 ng/mL）も著明に上昇、TLBLによる病理所見は、肺胞隔壁にびまん性に軽度の線維性肥厚が認められ、ごく軽度のリンパ球の浸潤が散見された。肺胞腔内には多数のコレステリン結晶の形成、それを貪食したマクロファージが認められた。また、In-Sは64.7 µg/Lであった。インジウムによる肺障害と診断された。

7例目は20年間、液晶薄膜材料の製造に従事していた喫煙歴は20本を10年の47歳男性の報告である。酸化インジウムを主に、スズ、亜鉛、アルミ、アンチモン他、多彩な金属を扱っていた。1998年より咳を自覚、2002年に某院で胸部異常陰影を精査するも原因不明であった。2003年に某病院紹介受診、胸部X線、胸部CTにて両側上肺野の容積減少と線状索状影、血清LDH 462 IU/L、KL-6 6395 U/mLと著明な上昇、TBLBで針状結晶物を取り囲む多核巨細胞、2004年VATSで肺表面の不整でびまん性線維化、病理所見は、間質に硝子化した線維組織とリンパ球の集積、肺胞内に針状のコレステリン結晶を認め、間質および肺胞内には褐色粒子が沈着し、一部はマクロファージに貪食、褐色粒子をX線分析施行したところ、In, Al, Cu, Fe, Mg, Si, Sn, Ti, Znが検出された。In-Sは92 µg/Lであり、肺組織内の他の金属との複合影響は否定できないが、酸化インジウム吸入による間質性肺炎と考えられた。

インジウム化合物取り扱い作業者の疫学調査に関して、以下の報告が行われている。

Chonan らは、症例 1～5 の事業場における初回のインジウム健康診断の結果を発表した。対象者は、ばく露歴 1 年以上の男性 108 名（うち 27 名が過去ばく露者）、および、HRCT と In-S の比較対照とした 38 名の成人男性である。18 名（うち 3 名は非喫煙者）が慢性の咳／痰、4 名がバチ状指、23 名(21%)が HRCT で網状影および／または GGA の間質性変化、14 名(13%)が気腫性変化、6 名が拘束性呼吸機能障害、4 名が閉塞性呼吸機能障害、4 名が DLco 低下、40 名(43%)が KL-6 高値（基準値 < 500）であり、In-S の幾何平均値(GM)は 7.9 µg/L（幾何標準偏差 GSD 4.3）と、対照群の GM 0.3（GSD 2.6）より有意に高かった。In-S を 4 分位（0.2～2.9、3.2～8.0、8.3～21.7、22.2～126.8 µg/L）に分割し第 1 分位群と比較すると、KL-6 は第 2 分位群以上で有意に増加、%TLC と %DLco は第 4 分位群で有意に低下、KL-6、筆者による HRCT スコア（間質性変化、気腫性変化）、KL-6 有所見率、HRCT の間質性変化有所見率は、第 1～第 4 分位群で有意な正のトレンド、%VC、%TLC、%DLco は第 1～第 4 分位群で有意な負のトレンドがあった。

Hamaguchi et al. は、ITO 製造およびインジウムリサイクル工場で 1 年以上インジウム作業に従事している 93 名の男性ばく露群と 104 名の男性非ばく露群の時間断面研究を発表した。In-S(µg/L)の GM (GSD)は、ばく露群で 8.3 (4.6)、非ばく露群で 0.3 (3.0) であり、KL-6、SP-D（基準値 < 110）、SP-A（基準値 < 43.8）は平均値、有所見率ともにばく露群で有意に高かったが、HRCT およびスパイロメトリーでは両群に差はなかった。In-S により 1.0 µg/L 未満(GM 0.2、第 0 群)、1.0～4.9 (1.9、第 1 群)、5.0～9.9 (7.4、第 2 群)、10.0～19.9 (13、第 3 群)、20.0～29.9 (24、第 4 群)、30.0～49.9 (41、第 5 群)、50.0 以上(78、第 6 群)に分割して第 0 群と平均値を比較すると、KL-6 は第 2 群以上、SP-D は第 3 群以上、SP-A は第 5 群以上で有意に高値であった。第 0 群～第 6 群の KL-6 の GM（有所見率）は、241.9 (2.1%)、252.6 (7.1%)、432.1 (38.5%)、444.9 (33.3%)、847.9 (81.8%)、867.1 (80.0%)、1951.0 (100.0%) であり、非常に明瞭な量影響関係、量反応関係を示した。HRCT による間質性変化については、第 5、6 群で増加傾向は見られたものの、有意なトレンドではなかった。

野上らはインジウム取り扱い作業者 40 名に対して呼吸器検診を実施し、インジウム吸入の肺に及ぼす影響について報告した。その結果、HRCT で気腫化 4 例、肺がん 1 例を認めたが、間質性変化は認めなかった。9 例(22.5%)KL-6 値が基準値の 500U/ml を超えていた。血清インジウム濃度高値群 (>3ng/ml; 13 例) と低値群 (<3ng/ml; 27 例) での比較では、就労年

数（高値群； 50.0 ± 116.8 ヶ月、低値群； 29.3 ± 28.1 ヶ月）と KL-6 値（高値群； 583.3 ± 187.9 U/ml、低値群； 261.0 ± 149.9 U/ml）で有意な差を認めた。平均血清インジウム濃度は 2.23 ± 3.32 ng/ml であり、血清インジウム濃度と KL-6 値との間に正の相関($r=0.73$)を認めた。

Nakano らは、Hamaguchi ら、Chonan らの報告に新規健診者を追加した関連 12 工場と 1 研究所の 761 名（現在ばく露群 465 名、過去ばく露群 127 名、非ばく露群 169 名）を対象に、2003 年 12 月～2006 年 12 月に調査した時間断面研究を報告した。現在ばく露群、過去ばく露群、非ばく露群の In-S の幾何平均は 8.35、9.63、0.56 ng/ml で、非ばく露群に比べ現在ばく露群、過去ばく露群の KL-6、SP-D、SP-A の幾何平均は有意に上昇し、それらの間に量反応関係も認めた。現ばく露群は In-S ≥ 3 ng/ml、過去ばく露群は In-S ≥ 5 ng/ml で KL-6 所見率が有意に上昇し、両群とも有意なトレンドを示した。過去ばく露群の胸部 HRCT は、約 1/4 に間質性変化を認め、その関係は有意なトレンドを示し、気腫性変化は In-S ≥ 20 ng/ml で有意に上昇していた。以上より In-S < 3 ng/ml に制御することは肺間質障害予防の可能性を強く示唆した。その裏付けとし、各工場で作業環境改善・管理の対策がされ、作業環境改善を終了する前から就業開始していた作業員（前群：In-S 12.29 ng/ml）と改善後に就業開始した作業員（後群：In-S 0.81 ng/ml）の比較の結果、作業環境改善・管理後、作業員のばく露状況が著明に改善し、前群に比して後群の KL-6、SP-D、SP-A の調整オッズ比は、0.13（95%CI 0.05-0.37）、0.29（95%CI 0.12-0.74）、0.56（95%CI 0.28-1.09）とばく露量減少に伴う肺影響の予防効果が示された。

ii) 生殖毒性

三塩化インジウム (InCl_3) の経口投与または静注による報告では、雄の生殖能および肝機能に影響は認められなかったが、尿中 NAG は減少した。同様に雌については、受胎能には影響は認めなかったが、雌の体重減少によると考えられる子宮内胎仔死亡は増加した。妊娠 9 日目の Wistar ラットに、 InCl_3 を静注または経口で 1 回投与した実験では、静注で有意に胎仔体重の低下、胎仔死亡、奇形発生が有意に増加し、尾と指の奇形発生頻度が最も高かった。経口ばく露では対照群と有意な差は認められなかった。

ハムスターまたはラットに InAs、InP、ITO を気管内投与した実験の報告では、InP や InAs 投与によって明らかな精巣障害が認められ、InP に比べて軽度ではあるが、ITO によっても精巣障害が認められている。

ヒトにおける明らかな生殖毒性に関する報告は見当たらない。

iii) 発がん性

InP の吸入ばく露実験により肺腫瘍の発生が観察された。また、肺腺腫と肺腺がんに加えてラットの雄でのみで扁平上皮がんの発生率が用量依存性

に増加し、特に雄では顕著であった。マウスにおいても肺腺腫と腺がんの発生率がばく露群で対照群に比べて有意に増加したが、ラットに比べて肺腫瘍発生率には明らかな用量依存性の関係を認めなかった。肺以外の臓器では、ラットの副腎褐色細胞腫（雄、雌）とマウスの肝臓がん（雄、雌）は対照群と比べて有意な発生増加が認められた。さらに、ラットでは単核性白血病（雄、雌）、皮膚の線維腫（雄）、乳がん（雌）、マウスでは小腸の腺腫および腺がん（雄）が対照群と比べて有意ではないが、増加していた。

ラットおよびマウスの吸入ばく露実験における InP の発がん性のメカニズムに関しては、InP が肺内に長期にわたって貯留することによって炎症が慢性的に持続し、そのために酸化ストレス、DNA 傷害を引き起こし、肺胞・細気管支上皮の増生から肺がんへと進展すると推測されている。

ハムスターを用いた InP や InAs の気管内投与による慢性実験は行われているが、約 2 年間の観察では肺腫瘍発生は観察されていない。

日本バイオアッセイ研究センターの長期がん原性試験の結果では、雌雄のラットに 104 週間、0.01、0.03、0.1mg/m³ の濃度で ITO 研削粉をばく露させた結果、0.01mg/m³ において肺に細気管支-肺胞上皮がんおよび細気管支-肺胞上皮腺腫の発生増加が認められ、さらに雄では肺に腺扁平上皮がん、雌では肺に腺扁平上皮がんと扁平上皮がんも認められた。なお、マウスにも同様の濃度で 104 週間 ITO 研削粉をばく露させたが、発がんは認められなかった。

なお、ヒトにおける明らかな発がんに関する報告は見当たらない。

2) 許容濃度等の設定

IARC ではリン化インジウムとしての発がん性はグループ 2A と分類している。リン化インジウム以外のインジウム化合物の発がん性に関しては現在までに明らかな証拠はないが、動物実験でリン化インジウムでは明らかな発がん性の証拠があり、発がん性はインジウムに起因していると考えられる。

ACGIH では酸化インジウムの吸入曝露実験結果にともなう肺障害を基に TLV-TWA 0.1mg/m³（インジウムとして、1969）が勧告されている。また、日本産業衛生学会では生物学的許容値として血清中インジウム濃度 3μg/L の勧告が提案されている（2007）が、許容濃度の勧告は行われていない。

2. 健康診断項目の提案

1) 健康診断の実施によるリスク低減の可能性

間質性変化及び気腫性変化等の肺障害の有無を早期に把握することにより疾患の予防及び進展を防ぐことが必要である。呼吸器に関する自他覚症状と併せて、間質性肺炎への特異度が高い血中 KL-6 を測定することにより、客観的な早期健康影響の把握が可能である。ヒトに対する明らかな発がん性は認められないが、

動物実験の結果等からばく露状況によっては肺がんの可能性について健康診断による健康リスク低減を図る必要があると思われる。なお、生殖毒性については、標的影響・標的臓器に関する根拠が不十分であることから、現時点で健康診断により健康リスクを低減化することは困難と考えられる。

2) 健康診断の必要性の有無について

長期ばく露により間質性肺炎等の不可逆的な健康影響がヒトの研究でも認められ、また健康影響を早期に把握することで疾患の進展を防ぐことが可能と考えられることから、健康診断を実施することが必要である。また、リスク評価書におけるばく露実態調査では高いばく露を受けている作業者が認められていることから、健康診断結果に基づき事後措置等による作業者の労働衛生管理が必要である。

3) 健康診断項目の提案の理由

インジウムおよびその化合物による肺障害（特に間質性変化及び気腫性変化）は不可逆性の変化であることから、過去のばく露の有無についての情報を得ることは重要である。なお、間質性肺炎および肺がんの発生に関連のある喫煙歴について同時に把握する必要がある。また、これらの標的疾患による主観的な自覚症状と併せて、客観的な早期影響指標として血中 KL-6 濃度による生物学的影響モニタリングを一次健康診断として用いることは、前述の理由より有用と考える。また、生物学的ばく露モニタリングとして血中インジウムを測定することは、ばく露の把握により健康影響を予防できる可能性が高く、また日本産業衛生学会により生物学的許容値が設定されていることから、一次健康診断項目として必要であると考えられる。なお、尿中インジウム検査はスクリーニングとしての感度が血液試料より劣るため、血液試料を用いることが望ましい。

2) 健康診断項目案

〈一次健康診断〉

- ①業務歴の調査
- ②作業条件の簡易な調査
- ③喫煙歴の調査
- ④既往歴の有無の調査
- ⑤インジウム及びその化合物による咳、痰、息切れ等の自覚症状またはチアノーゼ、ばち状指等の他覚症状の既往の有無の調査
- ⑥咳、痰、息切れ等の自覚症状の有無の調査
- ⑦チアノーゼ、ばち状指等の呼吸器にかかる他覚症状の有無の調査
- ⑧血清インジウム濃度の測定
- ⑨血清 KL-6 値の測定

〈二次健康診断〉

- ①作業条件の調査
- ②胸部エックス線検査（医師が必要と認める場合）
- ③胸部 CT 検査（医師が必要と認める場合）
- ④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（医師が必要と認める場合）
- ⑤肺機能検査（医師が必要と認める場合）
- ⑥喀痰細胞診または気管支鏡検査（医師が必要と認める場合）

【参考文献】

- 1)初期リスク評価書 (No.42) インジウム及びその化合物：化学物質のリスク評価検討委員会（2010年6月）厚生労働省
- 2)インジウム・スズ酸化物等取扱い作業による健康障害防止に関する技術指針（案）：インジウムの健康障害防止に係る小検討会（2010年9月28日）
- 3)インジウム・スズ酸化物等取扱い作業による健康障害防止に関する技術指針：厚生労働省（2010年12月22日）
- 4)Nakano M: Causal relationship between indium compound inhalation and effects on the lungs, J Occup Health, 51(6): 513-21, 2009.

物質名：エチルベンゼン

【用途】

エチルベンゼンは、常温では無色透明な液体で、揮発性物質である。一般にはエチレンとベンゼンを原料として製造されるが、キシレンから分離してとりだす方法でも製造されている。ほとんどがスチレンの原料としてプラスチックおよびゴム工業で使われているほか、油性塗料、接着剤、インキなどの溶剤に用いられる混合キシレンは15%のエチルベンゼンを含む¹⁾。また、トルエンやキシレンほど量は多くはないが、ガソリンや灯油にも含まれている。

1. 健康診断の必要性の有無について

1) 健康リスクの整理

a) 発がん性について

マウスの雌雄に、エチルベンゼン 0、75、250、750ppm (0、330、1,100、3,300 mg/m³) を 103 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入ばく露した発がん性試験で、腫瘍性変化として 750ppm 群で雄に肺胞と細気管支の腺腫の有意な増加、雌に肝細胞の腺腫の有意な増加及び肝細胞がんの有意ではない増加がみられた。ばく露群と対照群の生存率、体重に有意差はなかった。

ラットの雌雄に、エチルベンゼン 0、75、250、750ppm (0、330、1,100、3,300 mg/m³) を 104 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入ばく露した発がん性試験で、生存率は雌ではばく露群と対照群には差はなかったが、雄では 750ppm 群で有意に減少した。腫瘍性変化として、750ppm 群で、雌雄ともに尿細管上皮過形成及び尿細管腺腫が有意に増加した。雄に尿細管がんの増加傾向が認められた²⁾。

以上から、エチルベンゼンが 750ppm (3,300 mg/m³) の 2 年間の吸入ばく露で、マウスでは雄の肺と雌の肝臓に、ラットでは雌雄の腎臓に腫瘍を生ずることを示している。³⁾

発がん性分類では、以下の通りである。

IARC(2005) : 2B、日本産業衛生学会(2005) : 2B、ACGIH(2005) : A3

U.S. EPA(2005) : グループ 3、U.S. NTP(2005) : 評価されていない

b) 急性毒性等

志願者をエチルベンゼン 100ppm に 8 時間ばく露した実験では、志願者は倦怠感、眠気、頭痛などの中枢神経症状と眼および呼吸器粘膜の刺激症状を訴えた⁴⁾。

エチルベンゼンのヒトの眼刺激性の閾値は約 7,000ppm (30,800 mg/m³)、嗅覚閾値は約 6ppm (26 mg/m³) であった⁵⁾が、皮膚感作性は認められなかった⁶⁾。

ヒト胎児に母体から胎盤を通して移行する可能性を示唆する報告がある⁷⁾。
エチルベンゼンの実験動物に対する急性毒性として、経口経路の LD₅₀ は、ラットで 3,500~4,700mg/kg⁸⁾⁹⁾、吸入ばく露の LC₅₀ はラットで 4,000ppm (17,600mg/m³) (4 時間)⁸⁾、経皮経路の LD₅₀ は、ウサギで 15,400mg/kg (24 時間)⁸⁾である。

エチルベンゼンの実験動物に対する吸入ばく露実験では、マウスに流涙、呼吸数減少、中枢神経系への影響として、鎮静、閉眼、知覚麻痺を生じた¹⁰⁻¹²⁾。

c) 反復投与毒性等

反復投与毒性に関して、エチルベンゼンの主な標的器官は、マウス、ラットともに腎臓及び肝臓である³⁾。エチルベンゼンは、経口投与では、ラットの雌に肝臓及び腎臓の絶対重量の有意な増加及び肝細胞と尿細管上皮細胞の混濁腫脹を生ずる。吸入ばく露では、マウスの雄に肝臓合胞体細胞の出現増加、ラットの雄に前立腺炎、雌に腎障害を生ずる。経口曝露の NOAEL は、ラットの 6 か月間ばく露による肝臓及び腎臓の病理組織学的変化を指標とした 136mg/kg/日である⁹⁾。吸入ばく露については、2 年間の吸入ばく露によって最低濃度である 75ppm で腎臓及び肝臓に毒性影響が認められるので、NOAEL は求められず、LOAEL が 75ppm (330 mg/m³) である²⁾。

エチルベンゼンの生殖・発生毒性に関して、マウスでは母動物での毒性は見られず、出生児で泌尿器の奇形が発生している報告がある。ラットでは母動物毒性を示し、生殖毒性及び催奇形性を示唆する報告がある。ウサギでは母動物毒性、胎児毒性、催奇形性を示さないとする報告がある一方で、催奇形性は示さないが、母動物毒性、生殖毒性、胎児毒性が認められるとする報告がある。

エチルベンゼンの遺伝毒性に関して、*in vitro* 試験で、マウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異試験、シリアンハムスター胚細胞を用いた小核及び形質転換試験で陽性を示したものの、細胞毒性を示す用量での結果あるいは用量依存性を示していないことから、現時点では陽性とみなしがたい。一方、細菌を用いた復帰突然変異試験、染色体異常試験などの多くの試験で陰性であり、*in vivo* のマウス小核試験も陰性であった。したがって、エチルベンゼンは遺伝毒性を示さない³⁾。

2) 当該物質の健康診断に際して考慮すべき諸事項

a) ヒトにおける代謝経路

エチルベンゼンの生体内運命に関して、ヒトにおいて、エチルベンゼン蒸気の吸入による吸収は速やかであるが、経皮吸収は殆どなく、水溶液からの皮膚吸収は遅い³⁾。吸入ばく露されたヒトでは皮下脂肪に検出される¹³⁾。体内に吸収されたエチルベンゼンは肝ミクロソームの P-450 によって代謝される¹⁴⁾。吸収されたエチルベンゼンは、主に、ヒトではマンデル酸(71.5%)とフェニルグリオキシル酸(19.1%)に代謝され尿中に排泄される¹⁵⁾。ヒトの吸入ばく露に

よるマンデル酸尿中排泄の結果から、ヒトにおいて 50 時間前後にはエチルベンゼンの大部分が排泄されるものと推測される³⁾。

b)許容濃度等の設定

ACGIH(1998) TLV-TWA : 100ppm(434mg/m³)、TLV-STEL : 125ppm(543mg/m³)、ただし 2009 Notice of Intended Change では TLV-TWA : 50ppm を提案中 (根拠は眼および皮膚の刺激の可能性を最小限とし、中枢神経の著しい抑制や肝・腎障害の可能性を最小限とする意図)。

- ・日本産業衛生学会(2004) 許容濃度 : 50ppm(217mg/m³)
- ・英国(1991)とオーストラリア(1990)は ACGIH(1998)と同じ。
- ・ドイツは 100ppm (短期間では 200ppm)、スウェーデンは 80ppm (短期間では 100ppm)。

3) 健康診断の必要性の有無について

a)健康影響の発現について

検査項目に何らかのばく露による影響が現れるかどうかについて、チェコスロバキアのエチルベンゼン製造工場での労働者 200 人の健康影響を 20 年間調べた研究がある。平均年齢は 37 歳で、平均勤続年数は 12.6 年であった。ばく露濃度の推定値は平均 2ppm (最大で 20ppm) と考えられ、年 2 回の作業終了時の尿検査で、エチルベンゼンの代謝物であるマンデル酸の尿中濃度が測定され、20 年間の平均濃度は 0.25mM(38mg/L)で、最大でも 3.25mM (494mg/L)であった。また、年 2 回の血液学的及び血清生化学的検査が行われた結果、ヘモグロビン値、白血球及び血小板数、ヘマトクリット値、アラニンアミノトランスフェラーゼ活性値などに変化は認められなかった。加えて、過去 10 年間、腫瘍発症の報告はなかった¹⁶⁾。

b)健康診断によるリスク低減の可能性

ヒトにおいては重篤な健康障害は報告されておらず、健康リスクが高いという証拠はない。しかしながら、許容濃度を超えるばく露で症状発現が見込まれる眼や上気道の刺激症状を問診等で過去のばく露状況を確認することが可能である。これにより、より高い濃度でのばく露の際に出ると予想される中枢神経の著しい抑制や肝・腎障害の可能性を最小限とすることが可能となると考えられる。

これらのことから、高濃度でない段階で自覚症状等により当該化学物質におけるばく露状況の把握、健康影響の有無の確認ができる。また、生物学的ばく露モニタリングが容易に実施できることから、健康診断が健康障害防止に有効であると考えられるため、特殊健康診断は必要である。

2. 健康診断項目の提案

1) 健康診断項目の提案理由

上気道や眼の刺激症状や頭痛などは、有機溶剤の特殊健康診断での共通の自覚症状の問診・診察事項であり、100ppm でのばく露の結果および嗅覚閾値から許容濃度を超えるばく露では自覚症状が出ることが見込まれるため。

また、マンデル酸の尿中濃度は、現行の有機溶剤中毒予防規則で測定が義務付けられているスチレンに応じた分布で分布 1 が 0.3g/L 以下であり、分布 3 が 1.0g/L 超である。したがって、特異的に健康障害に先だって影響が出る検査指標はないものの、尿中代謝物については測定する意味があると考えられる。

2) 健康診断項目案

<一次健康診断>

- ①業務歴の調査
- ②作業条件の簡易な調査
- ③エチルベンゼンによる眼、上気道等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査
- ④眼の痛み、発赤及び咳、咽頭痛、鼻腔への刺激等の刺激症状ならびに頭痛、倦怠感等の自覚症状または他覚症状の有無の検査
- ⑤尿中のマンデル酸の量の検査

<二次健康診断>

- ①作業条件の調査
- ②肝機能検査

【参考文献】

- 1) 化学工業日報社『15308 の化学商品』（2008 年1月発行）
- 2) U.S. NTP, National Toxicology Program (1999) Toxicology and carcinogenesis studies of ethylbenzene (CAS No. 100-41-4) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). U.S. NTP, Research Triangle Park, North Carolina. (Tech. Rep. Ser. No. 466; NIH Publication No. 99-3956).
- 3) (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Ver.1.0」((独) 新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業、2007 年公表) http://www.safe.nite.go.jp/risk/files/pdf_hyoukasyo/040riskdoc.pdf
- 4) Bardodej, Z. and Bardodejova, E. (1970) International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 186. Ethylbenzene. Geneva: WHO, 1996: 67
- 5) Cometto-Muniz, J.E. and Cain, W.S. (1995) Relative sensitivity of the ocular

- trigeminal, nasal trigeminal and olfactory systems to airborne chemicals. *Chem. Senses*, 20, 191-198.
- 6) Opdyke, D.L.J. (1975) *Fragrance raw materials monographs. Food Cosmet. Toxicol.*, 13, 803-805.
 - 7) Dowty, B.J., Laseter, J.L. and Storer, J. (1976) The transplacental migration and accumulation in blood of volatile organic constituents. *Pediatr. Res.*, 10, 696-701.
 - 8) Smyth, H.F., Jr., Carpenter, C.P., Weil, C.S., Pozzani, U.C. and Striegel, J.A. (1962) Range finding toxicity data: List VI. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 23, 95-107.
 - 9) Wolf, M.A., Rowe, V.K., McCollister, D.D., Hollingsworth, R.L. and Oyen, F. (1956) Toxicological studies of certain alkylated benzenes and benzene: experiments on laboratory animals. *Arch. Ind. Health*, 14, 387-398.
 - 10) De Ceaurriz, J.C., Micillino, J.C., Bonnet, P. and Guenier, J.P. (1981) Sensory irritation caused by various industrial airborne chemicals. *Toxicol. Lett.*, 9, 137-143.
 - 11) Nielsen, G.D. and Alarie, Y. (1982) Sensory irritation, pulmonary irritation and respiratory stimulation by airborne benzene and alkylbenzenes: Prediction of safe industrial exposure levels and correlation with their thermodynamic properties. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 65, 459-477.
 - 12) Tegeris, J.S. and Balster, R.L. (1994) A comparison of the acute behavioral effects of alkylbenzenes using a functional observational battery in mice. *Fund. Appl.*, 22, 240-250.
 - 13) Wolff, M.S., Daum, S.M., Lorimer, W.V., Selikoff, I.J. and Aubrey, B.B. (1977) Styrene and related hydrocarbons in subcutaneous fat from polymerization workers. *J. Toxicol. Environ. Health*, 2, 997-1005.
 - 14) 日本産業衛生学会 許容濃度に関する委員会「許容濃度の暫定値(2001)の提案理由」エチルベンゼン. *産衛誌*43, 120. 2001
 - 15) Engstrom, K., Riihimaki, V. and Laine, A. (1984) Urinary disposition of ethylbenzene and m-xylene in man following separate and combined exposure. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 54, 355-363.
 - 16) Bardodej, Z. and Cirek, A. (1988) Long-term study on workers occupationally exposed to ethylbenzene. *J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol.*, 32, 1-5.
 - 17) 初期リスク評価書(No.43)エチルベンゼン:化学物質のリスク評価検討委員会(2010年6月)厚生労働省

物質名：コバルト及びその化合物
(塩化コバルト及び硫酸コバルトを除く)

〈用途〉金属コバルトを始めとするコバルト化合物は、二次電池、超硬合金、特殊鋼、磁性材料、メッキ、触媒など産業界で多用途に使用されている。

1. 「コバルトおよびその化合物」の検討に当たって

「平成 21 年度 化学物質の健康診断に関する専門委員会」において、委託元より指示のあった「塩化コバルト及び硫酸コバルト」について健康診断の必要性及び健康診断項目の検討を行った。検討の結果、健康診断の必要性は高いと判断し、その健康診断項目を提案した。

今回、昨年度検討した「塩化コバルト及び硫酸コバルト」とこれらを除く「コバルト及びその化合物」の健康影響に差異があるか、健康診断項目に差異が生じるかなどについても検討課題とした。これにより、昨年度の検討内容を踏まえ、塩化コバルト及び硫酸コバルトを除いた「コバルト及びその化合物」の検討資料とした。

2. 健康リスクの整理

金属コバルトやコバルト化成品としての塩化コバルトや硫酸コバルト、水酸化コバルトを始めとするコバルト化合物は、二次電池、超硬合金、特殊鋼、磁性材料、メッキ、触媒など産業界で多用途に使用されている化学物質で、その有害性を知ること、有害物質のリスクマネジメント上重要である。

1) 発がん性

動物実験において、酸化コバルトの気管内投与（ラット）で肺胞肺がん、コバルト-アルミニウム-クロムスピネル粉体（ラット）の腹腔内投与で腹膜腫瘍、金属コバルト粉体の筋肉内投与（ラット）で投与部位での肉腫を認める報告等がある。なお、コバルト、金属コバルト粉末、コバルト合金の吸入による発がん性を調べたデータはないとしている。（IARC Monograph Vol.86(2006)）

ヒトの吸入ばく露における発がん性については、症例はあるものの明確な証拠には乏しい。

発がん性分類では「ヒトに対する発がん性が疑われる物質」である。IARC ではコバルトと炭化タングステンとの合金は、2A（ヒトに対しておそらく発がんが疑われる）に分類され、金属コバルト、硫酸コバルトおよび他の可溶性のコバルト塩は 2B（ヒトに対する発がんが疑われる）に分類されている。ACGIH では、A3（動物では発がん性が明確であるが、ヒトでははっきりしない）に分類され、日本産業衛生学会では、コバルト及び化合物として、第 2 群 B（ヒトに対する発がんが疑われる）に分類されている。

2) 閾値の有無

コバルトおよびその塩で、DNA や染色体に変化を与え、遺伝子変異などの変異原性や遺伝子障害性を示す報告が認められるので、閾値はないと考える。

3) 発がん性以外の有害性

(1)急性毒性

ラット、マウス、モルモット等の実験動物で金属コバルト、塩化コバルト、硫酸コバルトの急性ばく露による致死性が認められる。酸化コバルトでも致死性が認められる。酸化コバルトは組織液に溶けやすく、吸入後すみやかに肺で吸収され、多臓器へ移行するとのモルモットの動物実験報告も見られる。

(2)皮膚感作性

コバルトの皮膚感作による接触皮膚炎は多くの報告がある。感作性のあるニッケルとの交差反応も認められ、コバルトによる皮膚障害はすべての化合物形（金属コバルトやコバルト塩など）で生じている。

(3)呼吸器感作性

気管支喘息は接触皮膚炎と同様に多くのコバルト化合物で報告されている。金属コバルト粒子でも感作が起こるといわれている。

(4)生殖・遺伝毒性

ヒトにおいては、催奇形性及び遺伝毒性は認められないとの報告があるが、動物実験において、染色体や遺伝子の異常、精巣萎縮・精子数の減少などの影響が認められる。

(5)反復投与毒性（生殖、発生毒性・遺伝毒性、発ガン性は除く）

ヒトでコバルト吸入ばく露による肺への障害として、呼吸困難、間質性肺炎、エックス線像の異常所見、肺機能異常などが多く報告されている。動物実験でも、コバルト（金属コバルト、酸化コバルト、塩化コバルト、硫酸コバルト）の吸入ばく露実験で、肺障害、心筋障害、気管支への影響、胸腺への影響、喉頭部への影響などが報告されている。

3. 当該物質への健康診断に関して考慮すべき諸事項について（諸外国での規制状況等）

- 1) ACGIH（1994）による TLV-TWA は、コバルトとして、 $0.02\text{mg}/\text{m}^3$ （コバルトおよび無機化合物）。この値は、喘息や、肺機能障害、心筋障害の起こるリスクを最小限にするために提案されたものである。
- 2) 日本産業衛生学会（1992 年度）許容濃度；コバルトとして、 $0.05\text{mg}/\text{m}^3$ （コバルトおよび無機化合物）。平均コバルト曝露 $0.06\text{mg}/\text{m}^3$ ないしそれ以上で気道の不可逆的な閉塞が招来されるので、それを防ぐ値として提案されている。
- 3) 平成 20 年のばく露実態調査結果を二次評価値（ACGIH の TLV-TWA を採用）と比較検討した。個人ばく露測定結果では、平均値が、 $0.05\text{mg}/\text{m}^3$ で、最大値

が 0.6450 mg/m^3 であり、それぞれ二次評価値の 2.5 倍、32.3 倍であった。

4. 酸化コバルトの生物学的モニタリングを尿中コバルトで行うことの妥当性について

酸化コバルトは不溶性であり、酸化コバルトの生物学的モニタリングはばく露指標とはならないことが 2006 年の生物学的許容値 (OEL-B) で示されている。この根拠になったのが、Lison らの実験である。

パナソニックグループでは、酸化コバルトによるばく露を尿中のコバルトで生物学的モニタリングする方法を検討している。

- ・ビデオテープへのコバルト蒸着作業における酸化コバルトのばく露と尿中コバルトの量反応関係について検討した。ばく露領域は $0.0005 \sim 0.02 \text{ mg/m}^3$ で量反応関係を検討した。幾何正規分布で有意な相関が認められた ($y = 0.55x + 0.51$ $r = 0.77$)。
- ・作業前後で尿中コバルトの増減がみられ、ばく露による尿中コバルトの変化が認められた。
- ・保護具着用により尿中コバルトの排出が減少した。特定のコバルト取扱い作業を間歇的に実施し、シングルマスクを着用する作業者では量反応関係が認められた。
- ・酸化コバルトが尿中コバルトでモニタリングできないという根拠になったデータは、酸化コバルトのばく露レベルが比較的高濃度 ($0.005 \sim 3.2 \text{ mg/m}^3$) 領域に偏っていたために量反応関係が悪かったと考えられる。そこで、パナソニックグループの低濃度領域のデータと Lison らのデータを合算して、広範囲で相関を再計算した ($y = 0.46x + 0.65$ $r = 0.82$)。回帰係数、切片ともに、パナソニックグループのデータの回帰係数、切片と有意に ($p < 0.05$) 合致しないことはないという結果を得た。
- ・粉体を取り扱い、高濃度ばく露の作業場においては、採尿に細心の注意を払わなければ正確な値をだすことが困難であることを経験している。Lison らの文献では、この点についての記述がなく、明らかに異常値をしめすポイントが図から読み取れた。とくに 0.005 mg/m^3 あたりのデータでは、 $70 \mu \text{ g/g creatine}$ 付近の値が得られている。 0.005 mg/m^3 では OEL-B の外挿値から $3.5 \mu \text{ g/g creatine}$ 付近の値になると予想されるので、採尿時の汚染による異常値であると経験的に考えられる。

以上の結果から酸化コバルトの生物学的モニタリング方法として尿中コバルトが有効であると判断した。

5. 健康診断の必要性の有無及び水溶性コバルト化合物と不溶性コバルト化合物の生体影響の差異について

1) 健康診断の必要性の有無

- ・コバルト、金属コバルト粉末、コバルト合金の吸入による発がん性を調べたデータはないとしているものの、ヒトにおいて、発がん性が疑われる物質である上に、感作性等の重大な有害性を有していること。
- ・ばく露実態調査で、第二評価値を大きく超えるばく露が見出されたこと。
- ・塩化及び硫酸コバルト以外の「コバルト及びその化合物」も、金属コバルトを含めこれからも産業界で使用されること。

2) 水溶性コバルト化合物と不溶性コバルト化合物の生体影響の差異

水溶性である塩化コバルトおよび硫酸コバルトと、不溶性である金属コバルト、その酸化物等の生体影響に大きな相異はなく、「コバルトおよびその化合物」として、健康障害を検討するのが適当であると考えられた。

これらの理由から、「コバルト及びその化合物」取扱い者に対する特殊健康診断は実施すべきである。

6. 健康診断項目の提案

1) 健康診断項目の提案理由

- (1)ヒトへの健康影響として皮膚感作性、呼吸器感作性、反復ばく露毒性等に係る報告が多く見られ、高い有害性を持つ物質であること。
- (2)二次電池、磁性材料、特殊鋼、超硬合金製造等、今後も産業界で多く使用される物質であること。とくに、二次電池製造工程において、コバルト化合物のばく露が飛躍的に増加することが予想されること。
- (3)ばく露実態調査で、二次評価値を大きく超えるばく露が見出されたこと。これにより、とくに中小の企業や請負企業で今後も大きなばく露が起こる可能性が高いと考えられること。
- (4)塩化コバルトや硫化コバルトといった水溶性のコバルト化合物だけでなく、金属コバルト及びその酸化物等でも同様な健康障害リスクが存在することが報告されており、健康影響に大きな差異はないと考えられること。

以上により、健康診断として「コバルト及びその化合物」を特殊健康診断の対象とし、昨年度本委員会で提案した健康診断項目案を提案する。

2) 健康診断項目案

〈一次健康診断項目〉

- ①業務歴の調査
- ②作業条件の簡易な調査
- ③コバルト化合物による呼吸器症状、皮膚症状等の自覚症状又は他覚症状の既往歴の有無の検査

- ④せき、息苦しさ、息切れ、喘鳴等の自覚症状又は他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

〈二次健康診断項目〉

- ①作業条件調査
- ②尿中のコバルト量の測定
- ③肺換気機能検査
- ④心電図検査（医師が必要と認める場合）
- ⑤胸部エックス線撮影による検査もしくは特殊なエックス線撮影検査（医師が認める場合）
- ⑥皮膚貼付試験（医師が必要と認める場合）

【参考文献】

- 1)初期リスク評価書（No.44）コバルト及びその化合物（塩化及び硫酸コバルトを除く）：化学物質のリスク評価検討委員会（2010年6月）厚生労働省
- 2)初期リスク評価書（No.21）コバルト化合物（塩化コバルト及び硫酸コバルトに限る）：化学物質による労働者の健康障害防止に係る評価検討会（2009年6月）厚生労働省
- 3)Concise International Chemical Assessment Document (CICAD) 69 COBALT AND INORGANIC COMPOUNDS 2006.
- 4)The Cobalt Development. Institute: A Review of the Effects of Cobalt Exposure on Testicular Tissue and Functional End Point. 2004.
- 5)産業衛生学会許容濃度委員会 コバルトおよびコバルト無機化合物（酸化コバルトを除く） 産業衛生雑誌 47：188－191、2005.
- 6)Lison D, Buchet, J-P, Swennen B, Molders J, Lauwerys R. Biological monitoring of workers exposed to cobalt metal, salt, oxides, and hard metal dust. Occup. Environ. Medicine 51:447-450, 1994.
- 7)独立行政法人石油天然ガス・金属鉱物資源機構（JOGMEC）13 コバルト（Co）：79－85、
http://www.jogmec.go.jp/mric_web/jouhou/material/2007/Co.pdf#search='コ
- 8)城山 康：コバルト取扱作業周辺の環境改善について 産業医学プラザ(9)： 65－68、2005.

物質名：酢酸ビニル

【用途】

ほとんどが合成樹脂の原料として、ポリビニルアルコールまたはポリ酢酸ビニル、もしくはエチレンとの共重合体の製造に使用されている。

酢酸ビニルの用途別使用量の割合（製品評価技術基盤機構，2003）

用途	割合(%)
ポリビニルアルコール合成原料	68.3
エチレン酢酸ビニル共重合体 (EVA) 原料	17.3
接着剤合成原料	11.7
酢酸ビニル共重合体原料	0.8
その他	1.9
合 計	100

1. 健康診断の必要性の有無について

1) 健康リスクの整理と健康診断によるリスク低減の可能性について

ア 代謝

酢酸ビニルは血液中にエステラーゼによって速やかに加水分解され、ビニルアルコールと酢酸になる。ビニルアルコールは極めて不安定な代謝中間体であり、速やかにアセトアルデヒドになり、肝臓で代謝され酢酸となる。高濃度曝露にエステラーゼによる加水分解が飽和した場合は、酢酸ビニルの一部がグルタチオン抱合によって代謝されると考えられる。(CERI)

イ ヒトに対する影響

気道の刺激, 19.4-71 ppm×0.5-4 hours (ACGIH)

眼の刺激, 21.6 ppm 眼の刺激なし, 10 ppm (ACGIH)

眼及び鼻に対する刺激閾値は、10-22ppm と報告されている。

皮膚刺激性を有し、「皮膚に水疱形成を引き起こす。」との記載がある。また、有害性評価書に、「酢酸ビニル樹脂加工されたガータベルトや時計バンドによって感作されたとの報告がある」としている。

慢性影響についての報告はない。(CERI)

ウ 発がん性

発がん性については、IARC (1995) : 2B、その代謝物であるアセトアルデヒドは、IARC (1999) : 2B としている。なお、ACGIH (2004) : A3、日本産業衛生学会 (2009) : 第2群 B としている。

2) 当該物質への健康診断に関して考慮すべき事項等について（諸外国での規制状

況等)

ACGIH TLV 10 ppm (TWA); 15 ppm (STEL)であり、眼ならびに気道への刺激症状の発現レベルとほぼ同じレベルである。ACGIH TLV、STEL レベルを管理レベルとするならば、そのレベルは刺激に対する自覚症状でもって知覚できる。

3) 1)、2)を踏まえて健康診断の必要性の有無とその理由について

長期的ばく露影響として発がんも考えられることから、短期的影響としての眼及び上気道の刺激症状および皮膚の刺激症状を把握することにより、早期の段階での健康障害防止に有用と考えられることから健康診断の必要がある。

なお、健康リスク軽減としては、眼ならびに気道の軽微な刺激症状または刺激臭を自覚した段階で作業環境の改善、保護具の着用といったばく露低減のための措置を講ずることが適切と考える。

2. 健康診断項目の提案

1) 健康診断項目の提案理由

眼及び上気道の刺激症状および皮膚の刺激症状を確認することによってばく露状況の有無、早い段階でのばく露防止のための措置が可能であると考えられる。また、速やかにアセトアルデヒドに代謝されることから、アセトアルデヒドの健康影響を踏まえた健康診断項目の設定が適切と考える。

2) 健康診断項目案

〈一次健康診断〉

①業務歴の調査

②作業条件の簡易な調査

③酢酸ビニルによる眼、上気道の刺激症状及び発赤、水疱等皮膚の刺激症状ならびに悪心等の自覚症状又は他覚症状の既往歴の有無の検査

④眼の痛み・発赤、せき、咽頭痛ならびに鼻腔への刺激等及び発赤、水疱等ならびに悪心等の自覚症状又は他覚症状の有無の検査

〈二次健康診断〉

①作業条件の調査

②医師が必要と認める場合は、眼、上気道の慢性炎症の有無の検査

※高濃度の慢性ばく露作業における検査として

【参考文献】

1)化学物質のリスク評価検討会 初期リスク評価書No.45 酢酸ビニル；2010年厚生労働省

2)IARC:Agents Classified by the *IARC Monographs*, Volumes 1–100, 2010.

- 3)安全衛生情報センター：酢酸ビニル 2006年10月23日改定
- 4)化学物質評価研究機構：酢酸ビニル 2006年4月
- 5)化学物質のリスク評価検討会 初期リスク評価書No.41 アセトアルデヒド；2010年厚生労働省

【参考資料】

特殊健康診断における二次健康診断のあり方に関して

(特定化学物質障害予防規則における健康診断項目を参照として)

特定の有害な化学物質を取扱う業務に従事する労働者に対して、当該化学物質による健康障害防止のためにいわゆる特殊健康診断を事業者責任で実施するものとしており、特定化学物質障害予防規則においては、一次健康診断項目と二次健康診断項目が設定されている。しかし、そのあり方についてはしばしば現場での混乱が認められることより、一次健康診断・二次健康診断のあり方についての整理が必要である。

1. 一次健康診断の目的と検査項目の考え方

一次健康診断は、当該化学物質による何らかの健康影響が従事労働者に認められるか否かのスクリーニング及び健康障害が発生する可能性を示唆するべく露の有無を判断することを目的として実施されるものとする。従って、標的健康影響に対する感度・特異度がある程度妥当であり、かつ時間的、経費的負担が小さく、また受診者への侵襲が小さい項目を設定する必要がある。また、特殊健康診断の実施は事業場外労働衛生機関等に依頼して実施していることが多いことから、国内で普遍的に実施可能な検査項目であることを併せて考慮する必要がある。

このようなことを考慮すると、化学物質のばく露の程度を判断できる「作業条件の簡易な調査」や対象とする化学物質が及ぼす早い段階（低濃度）での自覚症状の聴取や他覚症状の把握は必須項目となる。

2. 二次健康診断実施の目的と検査項目の考え方

二次健康診断は、一次健康診断の結果から当該化学物質による健康影響の発生が疑われた際に、医師の判断により実施する詳細な検査と考える。その目的は、ばく露状況の調査及び業務以外の要因による私傷病との鑑別も含んだ当該化学物質による健康影響の有無の確認であり、健康影響の治療や経過観察に必要な検査を行うものではない。従って検査項目は、業務におけるばく露の状況を詳細に把握する「作業条件の調査」を行い、また当該健康影響の確定診断に関する項目を行うものであるが、健康影響と業務との因果関係が疑われた際に、事業場において事後措置を講じる際に必要な情報を得るのに有益な項目である必要がある。

現在、確定診断を目的として規定されている二次健康診断の検査項目の中には、例えば「膀胱鏡検査」や「胸部エックス線の特殊な検査」など一般的

な事業場や労働衛生機関では実施不可能な検査項目も含まれており、これらの多くは病院等の一般の医療機関において実施される。その際の費用負担については、事業者負担で行うこととされている。

しかし、業務による健康影響と私傷病との鑑別はしばしば困難であることから、一定程度、私傷病によるものと想定された場合には、労働者の同意のもと、労働安全衛生法に基づく二次健康診断ではなく、保険診療で検査が行われることも多いと推察され、これらの検査結果から健康影響と業務との因果関係が強く疑われた際には、いったん健康保険で負担した費用を事業者に振り替える等の事後手続きが行われることが現状である。なお、労働災害として認定された際には、その後の療養に掛かる費用は労災保険の療養補償給付で行われている。

こうした事後の切替え手続きは煩雑であり、また本来のあり方ではないと考えられる。更には、二次健康診断の実施頻度や有所見率に影響を与えている可能性も懸念される。しかし、現時点では、事業者負担により二次健康診断を実施する場合と、私傷病として保険診療において、二次健康診断に相当する検査を実施する場合の判断基準について、明文化されたものがない。

こうした事案への対策として、現状の労災保険による給付状況を勘案しつつ、二次健康診断の実施に際して新たな費用負担の枠組みを設置し、手続きの混乱を回避することが望ましいと考えられる。具体的には、当該化学物質による健康影響が疑われた際には、一律に労災補償給付の範囲で実施することで、検査に伴う費用負担の振替を解消し、事務的な手続きが簡素化されると考えられる。また、労災保険を用いることにより事業者による直接負担の軽減を図り、二次健康診断の積極的な実施を促すことにより、健康影響の早期発見の機会の増加が見込まれ、その結果被災者の削減や、予防のための労働衛生管理に必要な情報を事業場が適切に獲得できること等が期待される。

また、当該化学物質による有所見率のより適切な把握も期待できることから、事業場だけではなく労働衛生行政においても今後の管理・施策に必要な情報を得ることが期待できる。

なお、新たな枠組みとして行う場合には、明らかな私傷病に対する検査として行うことは適切ではなく、当該化学物質との関連について医師が一次健康診断結果を適切に評価することが必要である。具体的には、ばく露の程度の評価など当該化学物質による可能性を強く疑った場合等の要件を設定し、健康影響の早期発見およびその鑑別のために行う趣旨についての周知が必要である。

二次健康診断を実施する際には、その対象者と検査項目の選定にあたり、特殊健康診断の結果と併せて労働安全衛生法で定める一般健康診断等の結果も併せて勘案することが望ましい。具体的には、喫煙歴等の生活歴や既往歴、

自覚症状等の一般健康診断等で得られた結果を鑑別の際に考慮すると共に、二次健康診断が必要と判断される場合において、受診者等の負担を可能な限り低減するために、重複する検査項目の実施の是非について医師が判断をする等の効率化を図ることが望まれる。

また、健康診断の結果が有所見であれば当該化学物質による健康影響であると即断をするものではなく、業務との因果関係の推定に際しては産業医等の労働衛生の専門家による判断を介在させる必要がある。