

日本産業衛生学会の許容濃度理由提案書

- 2-5 インジウム及びその化合物
- 4-16 グルタルアルデヒド
- 6-29 テトラメチルチラウムジスフィド
- 7-42 2-ブロモプロパン
- 9-11 オゾン
- 12-37 白金及びその水溶性塩
- 15-49 ロジウム及びその化合物
- 16-13 ガソリン
- 17-15 銀及びその水溶性化合物
- 23-19 酢酸

インジウムおよびその化合物

In

[CAS No. 7440-74-6]

血清インジウム濃度 3 $\mu\text{g/l}$

試料採集時期 特定せず

1. 物理化学的性質および用途

インジウムは、原子番号 49、分子量 114.82、比重 7.3 (20℃)、融点 156.6℃、沸点 2072℃、水に不溶の銀白色の金属である。2004年の我が国の需要推計は約 500 トンであり、世界需要の約 75%を占めている。95%が薄型ディスプレイ用透明導電膜製造用セラミクス（以下 ITO、酸化インジウムと酸化錫を混合し高温高压で焼結した高密度セラミクス）に、残りがインジウムリン等の光デバイス用化合物半導体、低融点ヒューズ、はんだ、蓄電池添加物、歯科用合金等に使用される。インジウムは希少金属であり、廃棄インジウムの 90%以上がリサイクルされているとされる。

なお、医学の分野でも塩化インジウム (^{111}In) 注射液は、骨髄の造血機能診断に使用される放射性医薬品となっている。 ^{111}In は幼若赤芽球細胞に集積し、造血骨髄の分布や活性度の把握、全身性・限局性の造血骨髄疾患の診断、骨髄機能障害の診断に有用な情報を与える。

2. 吸収、蓄積、排泄

化合物により動態が異なる。皮膚、筋、骨に大部分が蓄積し、気管リンパ節、脾、副腎、腎、肝にも高濃度蓄積する。酸化インジウム (In_2O_3) のラット経口投与では、肺、肝、腎、脾、骨に数 ppm 検出され、イヌでは腸管吸収率が 0.2~0.4%である。三塩化インジウムの気管内投与では 2週間で約 60%が肺から排泄され、その後は排泄速度が遅くなり、9週では 82%の排泄に留まる。クエン酸インジウムの皮下投与では、85~90%が 2日間で吸収される¹⁾。

National Toxicology Program (NTP)²⁾ は、ラットおよびマウス雌雄 50 匹へのインジウムリン (InP) の 2年間吸入曝露実験を実施した。22週または 21週で一般状態の悪化から曝露を中断し経過観察した結果から、InP の肺での半減期を、マウス 0.1 mg/m³ 曝露群は 144 日、0.3 mg/m³ 曝露群は 163 日、ラットでは、それぞれ 262 日と 291 日と評価している。

3. ヒトに対する影響

3.1 症例報告

平成 18 年 12 月現在、6 例の症例（症例 1~6）が学術誌に掲載され、1 例（症例 7）が学会発表されている。

Homma *et al.*³⁾ は、1994 年より ITO 研磨作業に約 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、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。パチ状指と呼吸音で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 appearance, GGA)、胸部高解像度CT(HRCT)では全肺野で胸膜直下の蜂窩肺とGGAを認めた。胸腔鏡下肺生検(video-assisted thoracoscopic lung biopsy, VATS)で、肺胞腔内に赤血球、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1 μ m前後の微細粒子を肺胞腔内、肺胞中隔、気管支内腔で認められ、X線分析によりインジウムとスズが検出され、ITO粒子と同定された。血清中インジウム濃度(In-S)は、290 μ g/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が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⁴⁾。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月に某病院を受診した。胸部X線撮影で右上肺野に網状影、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。血清学的検査では、In-Sは51 μ g/l、KL-6は799U/ml(正常範囲:<500U/ml)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。

症例3~5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⁵⁾。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、%D_{LCO}軽度低下、胸部HRCTでGGA、経気管支鏡生検(transbronchial lung biopsy, TBLB)でコレステリン結晶を伴う線維性変化、In-Sは40 μ g/l、KL-6は1930U/ml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、In-Sは127 μ g/l、KL-6は3,750U/mlであった。症例5では、閉塞性障害、%D_{LCO}軽度低下、

HRCTでGGA、多発プラ、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、In-Sは99 μ g/l、KL-6は1,190U/mlであった。

症例6は44歳の非喫煙者である⁶⁾。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、某病院を受診し精査した。拘束性呼吸機能障害、D_{LCO}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3,450U/mlと著明に上昇し、SP-Dも346ng/ml(正常範囲:<110ng/ml)も著明に上昇、TBLB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 μ g/lであった。インジウムによる肺障害と診断された。

症例7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⁷⁾。酸化インジウムを主に、スズ、亜鉛、アルミニウム、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 462IU/l、KL-6 6,395U/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 μ g/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。

3.2 疫学調査

1975年のEPAレポートのpreliminary studyを引用しているACGIHの提案理由⁸⁾によると、インジウム製造しているインジウム化合物曝露作業者に、齲歯、関節・骨痛、神経系・消化器系障害、心臓痛(heart pain)、全身衰弱があったとの記述があるが、インジウム濃度、曝露期間は不明である。

Chonan *et al.*⁹⁾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、曝露歴1年以上の男性108名(うち27名が過去曝露者)、

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 D_{LCO} 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 $7.9 \mu\text{g/l}$ (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 $\mu\text{g/l}$)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% D_{LCO} は第4分位群で有意に低下、KL-6、筆者考按による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、% D_{LCO} 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.*¹⁰⁾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名の男性曝露群と104名の男性非曝露群の時間断面研究を発表した。In-S($\mu\text{g/l}$)の幾何平均(GM)(幾何標準偏差、GSD)は、曝露群で8.3(4.6)、非曝露群で0.3(3.0)であり、KL-6、SP-D、SP-A(正常範囲<43.8)は平均値、有所見率ともに曝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 $\mu\text{g/l}$ 未満(平均0.5、第0群)、1.0~4.9(2.5、第1群)、5.0~9.9(7.5、第2群)、10.0~19.9(13.5、第3群)、20.0~29.9(24.2、第4群)、30.0~49.9(41.2、第5群)、50.0以上(80.4、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4群以上、SP-Dは第5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、257.3(0.0%)、266.3(8.3%)、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。SP-D、SP-A、HRCTによる間質性変化および気腫性変化についても、KL-6よりは明瞭ではないが、有意な正のトレンドが観察された。

4. 動物に対する影響

4. 1. 1994年以前の動物に対する毒性情報

1994年以前の動物に対する毒性情報を、Patty's Toxicology¹⁾より抜粋して示す。

4. 1. 1. 三塩化インジウム

ラット、ウサギ、イヌに一部クエン酸塩として三塩化インジウムを静注した時の致死量は、0.33~3.6 mg In/kgである。955 mg/kg(約500 mg In/kg)以上をラットに腹腔内投与したときは、9日以内に全ラットが死

亡し、一部のラットは、546 mg/kg(約280 mg In/kg)で死亡した。三塩化インジウムを餌に混合し3ヶ月与えた場合、2.4%混合餌(In 約1.25%)では軽度の成長の遅れ、4%(In 約2.1%)では明らかな遅れがあった。ウサギに投与(経路不明)したとき、後肢の麻痺、生殖泌尿系の変性変化、局所的痙攣、鼻出血、反射亢進が観察された。組織学的には、脳、心、副腎、脾に変化があった。その他、ラットでは貧血傾向、好中球増加、リンパ球減少、静注で腎近位尿管管変性が報告されている。

4. 1. 2. 酸化インジウム

酸化インジウムをウサギに静注すると、100 mg/kg(約83 mg In/kg)で遅発性に(1~3.5ヶ月)致死的であり、35~68 mg/kg(約29~56 mg In/kg)投与では、3週後から重篤な遅発性反応が起きた。一方、繰り返し静注で総静注量が424 mg/kg(約350 mg In/kg)では、35日以内には一羽のウサギも死亡しなかった。ラットに対する経口投与は致死的ではない。しかし、コロイド状水和物をマウスに静注した時の LD_{50} は0.32 mg/kgであった。ラットに $24 \sim 97 \text{ mg/m}^3$ (約12.5~50 mg In/ m^3)の三酸化インジウム(平均粒径0.5 μm)を一日4時間3ヶ月曝露した実験では、非定型な肺炎症反応が起きた。広範な肺胞浮腫が発生したが、肺胞液中には細胞成分は少なく、肺胞壁は紡錘状細胞に替わり、病変は曝露中も曝露12週後もほとんど変化はなく、線維化もなかった。肺胞蛋白症に類似した病変であった。

4. 1. 3. 硝酸インジウム

硝酸インジウムの腹腔内投与 LD_{50} は、マウス、ラットで7.95、5.55 mg/kgであった。

4. 1. 4. インジウムアンチモニー(InSb)

ラットに10 mg/kg(約4.8 mg In/kg)を気管内投与し9ヶ月後の検索では、肉眼的にも組織学的にも変化はなかった。

4. 1. 5. 金属インジウム

インジウムメッキした銀のディスクを、皮下、筋肉内、腹腔内に留置した実験では、異物反応が起きたのみであった。

4. 2. 1994年以降の毒性情報

1994年以降は、インジウムを含む化合物半導体および薄型ディスプレイ用透明導電膜製造材料の呼吸器毒性に重点をおいた気管内投与および曝露実験研究が報告されている。

4. 2. 1. 気管内投与による呼吸器毒性

Blazkaら¹¹⁾は、雌F344ラットに1.3 mg In/kgの三塩化インジウムを気管内単回投与し、1、2、4、7、14、28、56日後に肺病理、気管支肺胞液(BAL)分析、インジウム濃度分析を実施した。加えて、0.00016、0.00325、0.065および1.3 mg In/kg投与し、14日後に気管支肺胞液中の炎症細胞成分を比較した。0.00325 mg

In/kg 投与群では、BAL 中細胞数増加（有意ではない）、多核白血球割合が有意に増加し、0.065, 1.3 mg In/kg 群では細胞数、多核白血球割合ともに有意に増加した。1.3 mg In/kg では炎症所見が 56 日後にも明らかであった。28 日後には肺重量は 2.5 倍になり、気管支肺液中の細胞成分は 32 倍になった。そのうち 67% は顆粒球であった。ヒドロキシプロリン含有量は 2 倍、フィブロネクチンと TNF- α は 24 時間以内に急激に増加し、56 日後でも増加していた。この結果から、三酸化インジウムは重度の肺障害と線維化を引き起こすことが明らかになった。

Tanaka ら¹²⁾ は、雄シリアンゴールドハムスターに、0.5 mg のインジウム砒素 (InAs, 0.3 mg In)、インジウムリン (InP, 0.4 mg In) を週 1 回、15 週間合計 7.5 mg 気管内投与をおこない、全生涯期間観察した。InAs 群では体重増加の抑制が観察された。肺病理では、肺胞蛋白症様病変、肺胞・気管支細胞過形成、肺炎、肺気腫、骨化生が両群で観察され、両物質は肺に重篤な障害を生じた。腫瘍病変は群間には差はなかったが、InAs 群で肺腺腫 1、肝臓胞腺腫 2、膵臓がん 1、副腎腺がん 1、悪性リンパ腫 2、InP 群で副腎 pheochromocytoma 1、対照群で肺腺腫 1、前胃パピローマ 1 であった。

Tanaka ら¹³⁾ は、雄シリアンゴールドハムスターに、ガリウム砒素 (GaAs, 粒径 1.32 μm , 7.7 mg/kg)、InAs (粒径 1.58 μm , 7.7 mg/kg, 4.7 mg In/kg)、三酸化二砒素 (1.3 mg/kg) を週 2 回、計 16 回 (InAs は 14 回) 気管内投与と比較した実験では、InAs 投与群で最も強い炎症性変化（好中球とマクロファージの集積、分泌液、胸膜肥厚、線維増殖）が観察され、InAs 投与群でのみ、体重増加抑制、肺胞・気管支細胞過形成、扁平上皮化生、扁平上皮過形成が進展していた。微弱～軽度の腎尿細管変化が、GaAs, InAs 投与群で観察された。

Yamazaki ら¹⁴⁾ は、Tanaka ら¹³⁾ の報告において InAs の発がん性が強く示唆される変化が認められたことから、その原因がインジウムであるかどうかについて、同モルの InAs (11 回投与量；4 mg as InAs/kg, 平均粒子径；1.58 μm) および InP (同；3 mg as InP/kg, 平均粒子径；1.06 μm) をハムスターの気管内に週 2 回、8 週間にわたって投与し、その後、約 2 年間にわたって観察した。投与期間中および観察期間中の体重の増加の推移に関し、InAs 群は InP 群および対照群に比べて有意に低く推移し、さらに、InP 群は対照群に比べて有意に低値であった。各群の In-S は投与終了直後が最も高く、InAs 群のインジウム濃度は、7.62 μM 、InP 群では 3.17 μM で、2 相性に減少し、InAs の第 1 相は 2.5 週、第 2 相は 60.8 週、InP の第 1 相は 6.2 週、第 2 相は 60.0 週であり、半減期は長かった。肺病変は、投与終了直後、および 8 週目、16 週目では限局性の肺胞および細気管

支上皮細胞の増生が観察されたが、経時的に肺胞蛋白症様の病変に変化した。炎症性変化は投与終了直後から 88 週目まで持続的に観察され、線維化は 16 週目から顕著に観察された。InAs および InP の気管内投与によって催腫瘍性は確認できなかったが、これらの物質の肺障害性は非常に強く、全身性の障害も発現した。

Tanaka ら¹⁵⁾ は、インジウム・スズ酸化物 (ITO, 平均粒子径；0.95 μm) および InP (平均粒子径；1.06 μm) の肺障害について、ハムスターの気管内に週 1 回、16 週間にわたって投与し、それらの毒性の比較を行った。1 回投与量は 6 mg/kg (ITO, InP の各粒子として) である。投与期間中、InP 投与群では体重増加の抑制が観察されたが、ITO 投与群では対照群と同様の増加を示した。肺炎や線維組織の増殖が両群で観察され、その程度は InP 投与群が重度であったが、ITO の気管内投与によっても肺障害が発現することが明らかになった。

Tanaka ら¹⁶⁾ は、ハムスターにおいては、InAs (平均粒子径；1.58 μm)、1 回投与量 8 mg/kg を週 2 回、7 週間にわたって投与した実験で、16 匹中 3 匹に肺の扁平癌腫の発生が認められ、InAs の発がん性が疑われた。

Uemura ら¹⁷⁾ は、雄 F344 ラットに平均粒径 0.8 μm の InP 単結晶粉末を 0, 1, 10, 100 mg/kg (0, 0.79, 7.9, 79 mg In/kg) を単回気管内投与し、翌日および 8 日後に BAL 分析および肺病理検査を実施した結果、いずれの群でも強い肺炎所見を観察した。100 mg/kg 投与群における血清インジウム濃度は、翌日で ND～11.5 ng/ml、7 日後で 27.4～273.6 ng/ml であった。

Oda¹⁸⁾ は、同様の粉末を 0, 1.2, 6.0, 62.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (0, 0.9, 4.7, 48.8 μg In/kg) 単回気管内投与を実施した。翌日の検査では、軽度の SOD および LDH の上昇は観察されたが、炎症細胞の増加や蛋白の増加は見られなかった。8 日目の検査では、62.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与群でのみ好中球・リンパ球、総蛋白、LDH 活性、リン脂質、コレステロールの増加等の炎症所見、肺胞上皮の剥脱、肺胞腔内浸出液が観察された。

Morgan ら¹⁹⁾ は、銅-ガリウム-2セレン (CGS)、銅-インジウム-2セレン (CIS)、カドミウム-テルル (CdTe) の呼吸器毒性比較をする目的で、雌 SD ラットに 0, 12, 25, 50, 100 mg/kg (0, 4, 8.5, 17, 34 mg In/kg) 単回気管内投与し、72 時間後に BAL 分析、肺病理を実施した。体重増加の抑制が 100 mg CIS 群と全 CdTe 群に観察された。肺重量増加は全群で観察され、CdTe 群が最も大きかった。BAL 中の細胞数は CIS 100 mg 群で最も上昇した。マクロファージの比率が減少し多核白血球の比率が上昇した。LDH は増加し、蛋白は CIS と CdTe で増加した。病理では肺リンパ組織過形成、肺胞タイプ II 細胞の過形成が全群で観察され、

CdTe 群では終末気管支上皮および肺胞気管支上皮の壊死が観察された。毒性は CdTe で最も強く, CIS が中程度, CGS は軽度 (minimal) であった。続いて Morgan ら²⁰⁾ は各物質 70 mM (8 mg In) を単回気管内投与し, 投与後 1, 37, 14, 28 日に BAL を分析した。相対肺重量はどの時点でも CdTe, CUS で有意に上昇し, 炎症は CdTe で最も強く, CIS が中程度, CGS は軽度 (minimal) であった。2 型肺胞細胞の過形成は CdTe, CIS で観察された。

4. 2. 2. 吸入曝露による呼吸器毒性

Blazka ら²¹⁾ は, 雌 F344 ラットに 0.2, 2.0, および 20 mg/m³ (約 0.1, 1, 10 mg In/m³) 三塩化インジウムエアロゾル (粒径幾何平均値: 0.075, 0.133, 0.750 μm) を, 1 時間単回頭部曝露し, 7, 42 日後に検査した。肺重量は, 7 日後に全群で有意に増加し, 42 日後は 2.0, 20 mg/m³ 曝露群で有意であった。BAL 中の細胞数の増加は 7 日後に全群で有意であり, 42 日後は 2.0, 20 mg/m³ 曝露群で有意であった。20 mg/m³ 曝露群の 7 日後の BAL 中細胞数, フィブロネクチン, TNF alpha レベルは, 8, 40, 5 倍であった。曝露 7 日後の肺障害と比例して拘束性肺病変とアセチルコリンに対する気道感受性の亢進が観察され, 42 日後には代償性に肺容量と一酸化炭素拡散能が 20 mg/m³ 曝露群で増加し, 治療をうかがわせた。42 日後の肺コラーゲン濃度は, 曝露濃度に依存して増加していた。肺中のインジウム濃度は, 7 日後は全群で曝露量に応じて有意に増加していたが 42 日後は減少し, 0.2 mg/m³ 曝露群ではコントロール群レベルであった。これらの結果は, 三塩化インジウム曝露が急性の肺炎の原因であることを示している。

4. 2. 3. 発がん性・変異原性

NTP²²⁾ は, F344/N ラットおよび B6C3F₁ マウス雌雄 50 匹への InP の 6 時間/日, 5 日間/週, 2 年間吸入曝露実験を実施した。平均空気力学的粒径 1.2 μm, 曝露濃度は 0 (対照群), 0.03 (低濃度), 0.1 (中濃度) および 0.3 (高濃度) mg/m³ であった。この濃度はインジウムとして約 0.024, 0.079, 0.24 mg/m³ に相当する。中・高濃度曝露群は一般状態の悪化のため, ラットは 22 週目, マウスは 21 週目で曝露を中止し, 以降はインジウム非曝露で観察した。低濃度曝露群は, ラット, マウスともに 105 週間曝露した。ラット・マウス雌雄ともに肺胞/気管支に腺腫およびがんの発生増加が見られ, 50 匹中の発生数はラット雄で 7, 22, 30, 35, ラット雌で 1, 10, 6, 26, マウス雄で 18, 23, 24, 21, マウス雌で 4, 11, 15, 14 であった。ラットでは, 肺胞蛋白症, 間質線維化, 慢性活動性炎症が雌雄とも殆どの曝露ラットで観察され, マウスでは, 漿膜の線維化, 慢性活動性炎症が雌雄とも殆どの曝露マウスで観察され, 中・高濃度曝露群では曝露中断約 80 週後も肺の炎症が持続していること

が明らかとなった。その他, 種および性に共通してはいないが, 褐色細胞腫, 単核球性白血病, 線維性線腫, 乳がんが InP 曝露に関連するものとして報告されている。IARC はこの結果から, 2006 年に InP を Group 2A と分類した。

Gottschling *et al.*²³⁾ は NTP の実験の雌ラット発がんメカニズムについて, 慢性活動性炎症によって活性酸素種の増加および抗酸化物質の減少が起き, DNA, 細胞膜, 蛋白の酸化障害が発生し, 呼吸上皮・気管支上皮の過形成～発がんに至ると推定している。

変異原性に関する文献は見あたらなかった。

4. 2. 4. 生殖発生毒性

Chapin ら²³⁾ は, Swiss マウスに三塩化インジウム 250 mg/kg 以下 (130 mg In/kg) の濃度を毎日強制経口投与したが, 雄生殖能および肝機能に影響なかったが, 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 6~15 日に塩化インジウム 250 mg/kg 以下の濃度を強制経口投与した発生毒性試験では, 胎仔奇形は増加しなかった。妊娠 9 日目の全胚培養による *in vitro* の試験では, 5 μM 48 時間曝露でも奇形が増加し 50 μM で直接毒性により胚死亡が発生した。

Nakajima ら²⁴⁾ は, 妊娠 9 日目 Wistar ラットに, 静注 (0.1~0.4 mg In/kg) または経口 (75~300 mg In/kg) で三塩化インジウム単回曝露し, 妊娠 20 日に胎仔の成長と奇形を観察した。0.4 mg In/kg 静注では, 有意に胎仔体重が低下し, 胎仔死亡, 奇形発生は有意に増加した。尾と指の奇形発生頻度が最も高かった。経口曝露では, 300 mg In/kg では対照群と有意な差はなかった。0.4 mg In/kg 静注直後, 1 日後, 3 日後, 6 日後の血清インジウム濃度は, 63, 48, 30, 20 mcg/ml (論文中の Fig. 2 より目分量), 300 mg In/kg 経口投与ではどの日も 2 mcg/ml を越えていなかった。次に, Nakajima ら²⁵⁾ は, Wistar ラットの 9.5 日胚または 10.5 日胚に三塩化インジウム 25~200 μM を 48 時間培養曝露した結果, 25 μM で卵黄嚢の縮小, 神経管の縮小, 奇形が観察され, インジウムは胚に直接毒性があることが解った。

Omura ら²⁶⁾ は Tanaka ら¹²⁾ の実験におけるハムスターの精巣毒性を検索したが, InAs では影響はなかった。Omura ら²⁷⁾ は, ラットに, GaAs (7.7 mg/kg), InAs (7.7 mg/kg, 4.6 mg In/kg), 三酸化二砒素 (1.3 mg/kg) を週 2 回, 計 16 回気管内投与し, 精巣毒性を観察した。三酸化二砒素は精巣毒性を示さず, GaAs は精子数減少, 異常精子増加, 後期精子細胞の変性が観察され, InAs では GaAs より弱い精巣上体での精子数減少が見られた。Ga または In が一定の役割を担っていると考えられた。Omura ら²⁸⁾ は InP や InAs

をハムスターの気管内に投与し、約2年間観察した Yamazakiら¹⁴⁾の同一実験系において、雌性生殖器の重量の低下、精巣上体尾分の精子数の減少、重度の精巣の病理学的変化が観察され、InPやInAs投与によって明らかな精巣障害が認められた。Omuraら²⁹⁾は、ITOおよびInPをハムスターの気管内に投与したTanakaら¹⁵⁾の報告と同一の実験系において、精細管上皮の空胞化が両インジウム化合物の投与によって観察され、InPに比べて軽度ではあるが、ITOによっても精巣障害を認めている。

4. 2. 5. 造血器への影響

Connerら³⁰⁾は、雄シリアンゴールドンハムスターに、硫酸ナトリウム (0.3, 3mg/kg) または 三塩化インジウム (1.5mg/kg, 0.78mg In/kg) を週3回4週間、およびInAs単回 (1000mg/kg, 600mg In/kg) を皮下投与し、ヘム代謝に及ぼす影響を30日間検索した。インジウムについては、赤血球ALAD活性低下、腎ALAD活性低下があり、尿中ALAやプロトポルフィリン分画の排泄が増加した。In vitro実験結果からは、AsよりInがALAD阻害が強かった。

5. 生物学的許容値の提案

以上の生体影響情報より、労働環境において予防すべき健康影響は、KL-6、SP-D等の上昇を影響指標とした肺間質性変化と考える。Chonan *et al*およびHamaguchi *et al*の2つの労働者集団の観察結果を総合的に判断し、インジウムおよびその化合物の生物学的許容値として、3 μ g/l (血清中インジウムとして、試料採集時期は特定せず) を提案する。

諸外国では生物学的許容値は設定されていない。ACGIHはTLV-TWAを0.1mg/m³³¹⁾としているが、最近のヒト健康影響情報は提案理由中には含まれていない。

なお、現段階での人のインジウム化合物による健康影響情報は限定され、長期間観察情報はないことから、以下の点に留意しておく必要がある。

- 1) 肺におけるインジウム化合物粒子のクリアランスは遅いことが予想されるので²⁾、既に生物学的許容値を上回っている作業者の血清インジウム濃度の減少速度は緩徐であることが予想されること。
- 2) 肺インジウム負荷量が増加すれば血清インジウム濃度が増加するが、肺負荷量と血清インジウム濃度が直線関係にあるか否かについての情報は十分ではないこと。
- 3) 化合物の化学形により肺でのクリアランスや量影響関係が異なっている可能性があること。
- 4) NTPのInP曝露実験で²⁾ラット・マウスの肺がん発生が観察されているが、肺の慢性活動性炎症がそ

の基盤にあると考えられている²³⁾。生物学的許容値以下であれば、慢性活動性炎症は起きないことが期待されるが、既に肺負荷量が多いと考えられる作業者については、慢性活動性炎症が持続している可能性があり、長期にわたる追跡観察が必要であること。

なお、現在の国内法令ではインジウム取扱者の健康管理に関する規定はないが、今日まで得られた知見からは、本物質は不可逆性の肺間質性変化を比較的低い濃度で数年という比較的短期間に発生させると判断できることから、年に1回あるいは半年に1回程度、インジウムによる肺障害の早期検出を目的とした呼吸器の自主検診実施が必要であり、その実施を勧告する。毎回の必須検診項目として、曝露指標である血清インジウム濃度と影響指標であるKL-6を測定することが望ましい。スパイロメトリー等の呼吸機能検査および胸部HRCT撮影は、現在曝露者および過去曝露者ともに少なくとも1回は実施し、2回目以降の実施については、呼吸機能検査結果、HRCT所見、血清インジウム濃度とKL-6値およびその変動、X線曝露のデメリット等を産業医が総合的に判断し、インジウム曝露者毎に実施頻度や間隔を決めるべきであろう。

文 献

- 1) Beliles RP. 15 Indium. In: Clayton GD, Clayton FE, eds. Patty's Industrial Hygiene and Toxicology 4th ed. Vol. II, Part C. New York: John Wiley & Sons, 1994: 2032-2038.
- 2) National Toxicology Program. Toxicology and carcinogenesis studies of indium phosphide (CAS No. 22398-80-7) in F344/N rats and B6C3F1 mice (Inhalation studies). Bethesda: U.S. Department of Health and Human Service, Public Health Service, 2001.
- 3) Homma T, Ueno T, Sekizawa K, Tanaka A, Hirata M. Indium-induced interstitial pneumonitis. J Occup Health 2003; 45: 137-139.
- 4) Homma S, Miyamoto A, Sakamoto S, Kishi K, Motoi N, Yoshimura K. Pulmonary fibrosis in an individual occupationally exposed to inhaled indium-tin oxide. Eur Respir J 2005; 25: 200-204.
- 5) 田口 治, 長南達也. インジウム肺の3例. 日本呼吸器学会誌 2006; 44: 532-536.
- 6) 中野真規子, 鎌田浩史, 斎藤史武, ほか. インジウム検診で発見されたインジウム肺の1例. 産業医学ジャーナル 2007; 30: 25-29
- 7) 武内浩一郎, 森川哲行, 打越 暁, ほか. インジウム吸入作業者の上葉中心型間質性肺炎. 第46回日本呼吸器学会学術集会, 2006.
- 8) ACGIH. Documentation of TLVs and BEIs. Cincinnati: ACGIH, 2001.
- 9) Chonan T, Taguchi O, Omae K. Interstitial pulmonary disease in indium-processing workers. Eur Respir J 2007; 29: 317-324 (Epub 2006 Dec 18).

- 10) Hamaguchi T, Omae K, Tanaka A, et al. Exposure to hardly soluble indium compounds in the ITO producing and recycling plants is a new potent risk of lung damage. *Occup Environ Med* 2007 (in press).
- 11) Blazka ME, Dixon D, Haskins E, Rosenthal GJ. Pulmonary toxicity to intratracheally administered indium trichloride in Fischer 344 rats. *Fundam Appl Toxicol* 1994; 22: 231-239.
- 12) Tanaka A, Hisanaga A, Hirata M, et al. Chronic toxicity of indium arsenide and indium phosphide to the lungs of hamsters. *Fukuoka Igaku Zasshi* 1996; 87: 108-115.
- 13) Tanaka A, Hirata M, Omura M, et al. Comparative study of the toxic effects of gallium arsenide, indium arsenide and arsenic trioxide following intratracheal instillations to the lung of Syrian golden hamsters. *Fukuoka Igaku Zasshi* 2000; 91: 21-33.
- 14) Yamazaki K, Tanaka A, Hirata M, et al. Lung term pulmonary toxicity of indium arsenide and indium phosphide instilled intratracheally in hamsters. *J Occup Health* 2000; 42: 169-178.
- 15) Tanaka A, Hirata M, Omura M, et al. Pulmonary toxicity of indium-tin oxide and indium phosphide after intratracheal instillations into the lung of hamsters. *J Occup Health* 2002; 44: 99-102.
- 16) Tanaka A, Hirata M, Omura M. Pulmonary squamous cyst induced by exposure to indium arsenide in hamsters. *J Occup Health* 2003; 45: 405-407.
- 17) Uemura T, Oda K, Omae K, et al. Effects of intratracheally administered indium phosphide on male Fischer 344 rats. *J Occup Health* 1997; 39: 205-210.
- 18) Oda K. Toxicity of a low level of indium phosphide (InP) in rats after intratracheal instillation. *Ind Health* 1997; 35: 61-68.
- 19) Morgan DL, Shines CJ, Jeter SP, et al. Acute pulmonary toxicity of copper gallium diselenide, copper indium diselenide, and cadmium telluride intratracheally instilled into rats. *Environ Res* 1995; 71: 16-24.
- 20) Morgan DL, Shines CJ, Jeter SP, et al. Comparative pulmonary absorption, distribution, and toxicity of copper gallium diselenide, copper indium diselenide, and cadmium telluride in Sprague-Dawley rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997; 147: 399-410.
- 21) Blazka ME, Tepper JS, Dixon D, Winsett DW, O'Connor RW, Luster ML. Pulmonary response of Fischer 344 rats to acute nose-only inhalation of indium trichloride. *Environ Res* 1994; 67: 63-83.
- 22) Gotschling BC, Maronpot RR, Hailey JR, et al. The role of oxidative stress in indium phosphide-induced lung carcinogenesis in rats. *Toxicol Sci* 2001; 64: 28-40.
- 23) Chapin RE, Harris MW, Hunter ES 3rd, Davis BJ, Collins BJ, Lockhart AC. The reproductive and developmental toxicity of indium in the Swiss mouse. *Fundam Appl Toxicol* 1995; 27: 140-148.
- 24) Nakajima M, Sasaki M, Kobayashi Y, Ohno Y, Usami M. Developmental toxicity of indium in cultured rat embryos. *Teratog Carcinog Mutagen* 1999; 19: 205-209.
- 25) Nakajima M, Takabashi H, Sasaki M, et al. Developmental toxicity of indium chloride by intravenous or oral administration in rats. *Teratog Carcinog Mutagen* 1998; 18: 231-238.
- 26) Omura M, Hirata M, Tanaka A, et al. Testicular toxicity evaluation of arsenic-containing binary compound semiconductors, gallium arsenide and indium arsenide, in hamsters. *Toxicol Lett* 1996; 89: 123-129.
- 27) Omura M, Tanaka A, Hirata M, et al. Testicular toxicity of gallium arsenide, indium arsenide, and arsenic oxide in rats by repetitive intratracheal instillation. *Fundam Appl Toxicol* 1996; 32: 72-78. *Fundam Appl Toxicol* 1997; 35: 142 (erratum).
- 28) Omura M, Yamazaki K, Tanaka A, Hirata M, Makita Y, Inoue N. Changes in the testicular damage caused by indium arsenide and indium phosphide in hamsters during two years after intratracheal instillations. *J Occup Health* 2000; 42: 196-204.
- 29) Omura M, Tanaka A, Hirata M, et al. Testicular toxicity evaluation of indium-tin oxide. *J Occup Health* 2002; 44: 105-107.
- 30) Conner EA, Yamauchi H, Fowler BA. Alterations in the heme biosynthetic pathway from the III-V semiconductor metal, indium arsenide (InAs). *Chem Biol Interact* 1995; 96: 273-285.

グルタルアルデヒド
OHC(CH₂)₃CHO
[CAS No. 111-30-8]
最大許容濃度 0.03 ppm
感作性物質 (気道第 1 群, 皮膚第 1 群)

1. 物理化学的性質^{1,2)}

グルタルアルデヒド (GA) は分子量 100.1, 比重: 0.72 (水 = 1), 沸点 187~189℃, 融点 -14℃, 蒸気圧 2.3 kPa (20℃), 相対蒸気密度 3.45 (空気 = 1) で, 水・アルコール・エーテルなどに溶解する溶液である。

2. 主な用途

医療器具の殺菌消毒剤, 皮膚組織標本, 組織学的固定の補填, X線フィルムの現像, 架橋剤, なめし剤, 有機薬品の原料など, 医学・科学・産業の分野で幅広く用いられている。

3. 吸収・代謝・排泄

GA の体内動態に関する研究は少なく, 殊に経口・経気道曝露によるものはヒト・動物とも見当らなかつた。

Sprague-Dawley ラットに [¹⁴C] GA 10 μCi を頸静脈投与すると, 投与後 5 分~3 日では赤血球からは血漿の 2~3 倍の ¹⁴C が検出され, いずれも 3 日後には 5 分後の 1/6 まで濃度が減少した³⁾。尿中には最初の 1 時間で投与量の 14%, 6 時間で 29% が排出されたが, 3 日後でも腎臓から ¹⁴C が検出された。

[¹⁴C] GA (0.075~0.75% 溶液) をラット (0.2 ml) とウサギ (2.5 ml) に静脈内投与すると, 投与後 24 時間でラットでは 64.4~78.0%, ウサギでは 22.4~70.9% が ¹⁴CO₂ として呼出された⁴⁾。尿中への排出率はこれより少なく, ラットは 7.3~12.0%, ウサギは 15.5~28.1% であった。GA 溶液をラット (0.075~7.5% 溶液, 0.2 ml) とウサギ (0.75~0.75% 溶液, 2.5 ml) の背面に 24 時間密閉貼付すると, ラットでは 45.1~60.6%, ウサギでは 31.0~45.0% の [¹⁴C] が皮膚から回収され, 最終的に経皮吸収された GA はラットで 0.3~2.1%, ウサギで 2.5~15.6% であった。また半減期は静脈内投与ではラット 9.6~12.0 時間, ウサギ 14.1~29.2 時間, 経皮投与ではラット 39.4~112.4 時間, ウサギ 17.3~99.0 時間であった。

Frantz ら⁵⁾ はヒトと他の動物の皮膚を用いて *in vitro* で 0.75% と 7.5% の [¹⁴C] GA 溶液の透過性を検討している。皮膚透過率は検討したすべての種において 0.05~1.55% で, ヒトは動物より低く, いずれの溶液濃度においても約 0.2% であった。

主な代謝経路は肝・腎のアルデヒドデヒドロゲナーゼによる酸化で, グルタル-γ-セミアルデヒドからグルタル酸が生成する。その後, グルタル CoA を合成し,

グルタコンイル CoA, クロトニル CoA, β-ヒドロキシブチリル CoA, アセチル CoA を経て CO₂ へと代謝される⁶⁾。

4. 動物における毒性情報

(1) 急性毒性

GA の急性毒性については, 各種の動物を用いて調べられており^{6,7-9)}, 1~50% GA 濃度における GA 溶液経口投与時の LD₅₀ は 12.3~1.19 ml/kg と希釈倍率に比例して増加するが, mg GA/kg で表した場合には, 99~733 mg GA/kg と希釈倍率が上昇すると値が減少している。したがって高濃度の溶液を誤飲した場合に水分を摂取すると, 毒性が強くなる可能性があると考えられる⁷⁾。

25~50% GA 濃度の GA 水溶液を経皮的に接触させたときの LD₅₀ は 16.0~1.59 ml/kg, 4,256~89 mg GA/kg で^{7,9)}, 生存動物では解剖学的に大きな病変は見られず, 死亡動物においては肝・腎・脾・肺の鬱血のみが認められた⁷⁾。経口摂取時と異なり希釈倍率は LD₅₀ (mg GA/kg) と関連しなかつた。これは皮膚毒性に関しては接触する絶対量よりも濃度の方が重要であることを示唆している⁷⁾。

ラットを GA の飽和蒸気に 4 時間曝露させた場合⁷⁾, 23℃ では気中濃度は 22.2 ppm になり死亡動物はいなかったが, 65℃ では 23.0 ppm で雌雄併せて 12 匹のうち 4 匹, 60℃ では 28.0 ppm で 10 匹のうち 2 匹が死亡したことから, GA を揮発させる温度を高温にすると有害物質が発生し, 毒性が増す可能性があると考えた。

(2) 刺激性

ウサギの皮膚を用いた実験では症状の程度は溶液の濃度に依存している^{7,9)}。ウサギに 1% GA を 4 h 塗布では何の影響も見られなかったが, 50% GA では壊死, 発赤, 水腫が見られた。

雌のアルビノ Hartley モルモットと雄の B6C3F₁ マウスに 0.3~3.0% の GA 溶液を塗布して感作させ, 10% 溶液で誘発試験を行った場合でも用量依存的な接触過敏反応が見られた¹⁰⁾。また溶液の酸性度によって影響に差が見られており, 非緩衝液 (酸性, pH 約 4) と緩衝液 (アルカリ性, pH 約 8) との比較実験によると, 2.2% 水溶液では緩衝液・非緩衝液とも皮膚に対する刺激性があるが, 感作性は非緩衝液の方が強かつた¹¹⁾。

ウサギの眼を用いた実験では, 眼症状の発現は GA 濃度と用量-反応関係にあった。1% GA を 0.1 ml/ウサギの目に入れた場合, 何の影響も見られなかったが, 45% GA では角膜損傷および浮腫がみられた。

通常使われている 2% GA においては, 緩衝液 (アルカリ性) の方が非緩衝液 (酸性) より角膜障害能が強かつた¹¹⁾。動物実験においては 2% GA 緩衝液によって重度の角膜混濁, 結膜炎, 虹彩炎が引き起こされている¹²⁾。

雄の Hartley モルモットを用いた感作性の実験では,

13.9 ppm の蒸気を 1 時間/日で連続 5 日間吸入させたのち、4.4 ppm の蒸気を 14, 21, 35 日後に吸入させたが、感作性を示す証拠は特に認められなかった¹³⁾。

(3) 慢性毒性

NTP は F344 ラットと B6C3F₁ マウスを用いて、62.5 ~ 1,000 ppb の GA に 13 週間にわたり吸入曝露させる実験を行った¹⁴⁾。ラットでは曝露による死亡はなかったが、マウスでは 1,000 ppb 曝露群の全匹と 500 ppb 曝露群の 2 匹の雌が実験終了前に死亡した。組織学的あるいは臨床病理学的な観点からは、ラットとマウスのいずれにおいても GA が全身性の毒性をもっている証拠は認められなかったが、呼吸器に曝露と関連する病変が見られた。マウスはラットより敏感な反応を示したが、これは鼻腔容量が小さく、細胞残屑やケラチンで容易に閉塞されるためであると考えられた。

Gross ら¹⁵⁾ が行った F344 ラットと B6C3F₁ マウスを用いた同様の吸入実験 (62.5 ~ 1,000 ppb, 1 日 ~ 13 週間) では鼻前庭扁平上皮への好中球浸潤が見られ、曝露時間と比例して重症化していた。GA によるこのような病変はホルムアルデヒドによるものよりさらに鼻腔の前部に見られた。

SLC-SD 系ラットの背部皮下に体重 1 kg 当たりの投与量が 1 ~ 125 mg となるよう調製した GA を 35 日間連続投与した実験では、25, 125 mg/kg 投与群において投与部位に著大な炎症と壊死が生じた。また用量に依存して白血球、リンパ球等の血液学的変化と脾・胸腺・前立腺・腎の組織学的変化が認められた⁸⁾。

0.5 ~ 5% GA 含有の餌を 3 か月摂取、あるいは 0.25% GA の飲水を 11 週摂取したラットにおいては、何の变化も見られなかった⁶⁾。

(4) 発癌性

F344/N ラットと B6C3F₁ マウスを GA の蒸気に曝露させた実験が報告されている^{16,17)}。ラットは 250 ~ 750 pb, マウスは 62.5 ~ 250 ppb の濃度で 6 時間/日、週 5 日、104 週間曝露された。ラットでは病理組織学的変化は鼻腔内膜に限局しており、曝露濃度と関連した扁平上皮の過形成、扁平上皮化生、炎症、杯細胞の過形成、嗅上皮のヒアリン変性が見られた。炎症細胞数と浸潤の程度は曝露濃度と関連しており、扁平上皮の過形成と炎症はすべての曝露レベルにおいて認められた。マウスでも同様の病理組織学的変化が生じていた。さらに上気道の扁平上皮化生は雄、雌それぞれ 250 ppb 以上、125 ppb 以上で増加し、上気道上皮のヒアリン変性は雌においてすべての曝露濃度で増加していたが、用量-反応関係はなかった。これらの研究では、以上のような条件下では曝露に関連した発癌性は認められないと結論付けられている。

Zissu ら¹⁸⁾ による B6C3F₁ マウスを用いた実験

(100 ppb, 52, 78 週間) でも同様の病理組織学的所見が見られており、鼻前庭の背側扁平上皮の過形成、鼻腔の扁平上皮乳頭腫、炎症性剥離、表皮性のびらんと潰瘍が曝露期間と比例して進行していた。

F344 ラットに 50, 250, 1,000 ppm の範囲で 52 ~ 104 週間、飲水投与した場合 (摂取量はそれぞれ雄 4, 17, 64 mg/kg, 雌 6, 25, 86 mg/kg), 特に 1,000 ppm で 104 週曝露あるいは実験途中で死亡したラットにおいて、胃に肉眼的・組織学的な炎症所見が見られた¹⁹⁾。骨髄過形成と腎尿管の色素沈着も生じたが、これは溶血性貧血を伴う低悪性度の大型顆粒リンパ球性白血病 (LGL) に続発したものと考えられる²⁰⁾。またすべての曝露レベルにおいて 104 週曝露後、雌の LGL 発生率が有意に上昇していたが、雌のみで上昇していたこと、F344 ラットでは LGL が自然発生することなどから²¹⁾、GA による発生とは断定できないとされていた。

(5) 遺伝毒性・変異原性

動物における遺伝毒性については多数報告されている^{6,16)}。in vitro の変異原性試験では陽性・陰性いずれの結果も得られているが²²⁾、in vivo ではほとんどが陰性の結果を示している^{16,22)}。

哺乳類細胞の試験では、Chinese hamster ovary (CHO) 細胞を使った突然変異試験や姉妹染色分体交換 (SCE) 試験、in vitro の染色体異常試験においては GA によって異常は引き起こされなかった^{22,23)}。一方、高濃度 (3.6 ~ 16 mg/l) の GA では、CHO 細胞に代謝活性化なしで SCE や低レベルの染色体異常が生じた。マウスの L5178 tk+/tk- 白血病細胞²⁴⁾ とヒトの TK6 白血病細胞²⁵⁾ では遺伝子突然変異が誘導された。

in vivo の標準的方法 (小核試験・優性致死試験・シヨウジョウバエ試験) では遺伝毒性活性は見られなかった¹⁶⁾ が、マウスに GA を腹腔内投与した実験では骨髄細胞に染色体異常が増加した¹⁶⁾。またマウスに GA を胃内投与した場合、末梢血小核試験では小核多染性赤血球の増加はなく、ラットに胃内投与した場合も骨髄細胞に染色体異常の増加は見られなかった²²⁾。さらに F344 ラットと B6C3F₁ マウスへの胃内投与では不定期 DNA 合成を誘発することはできなかった²⁶⁾。

(6) 生殖毒性

CD ラットに 2 世代にわたり GA を 50 ~ 1,000 ppm で 10 週間飲水投与した場合、投与量は親世代 (F0) で平均 4.25 ~ 98.37 mg/kg/day, 第 1 世代 (F1) で 4.53 ~ 99.56 mg/kg/day であった²⁷⁾。1,000 ppm 投与では F0 や F1 において体重減少、摂食・飲水量低下などが認められたが、いずれの世代においても親の受胎能力、交配行動、仔の生存力や大きさに影響はなく、生殖毒性も見られなかった²⁷⁾。

CD-1 マウスを使った実験では、妊娠 6 ~ 15 日に

Sonacide (GA2%含有) 16~100 mg/kg/day を強制経口投与したところ, 100 mg/kg/day 投与群で母体の死亡増加・有意な体重増加抑制が見られた²⁸⁾. このとき発育が阻害された胎児数は有意に増加しており, 形態異常発生率も上昇していた.

Wistar ラットを用いた実験²⁹⁾でも, 妊娠6~15日に GA25~100 mg/kg/day を胃内投与したところ, 100 mg/kg/day 投与群において母体の死亡増加, 体重増加抑制と摂食量の減少, および胎児重量の減少が見られた. いずれの投与群にも奇形は見られなかったことから, GA は母体への毒性が重大な投与量でも催奇形性はないと結論付けている.

5. ヒトにおける情報

(1) 急性毒性

ヒトに関する報告は偶発的なものが数例ある. 手術中に誤って100 ml の GA (Cidex) を顔に浴びた小児の例では, 曝露から6時間後には発熱, 嘔吐, 頻呼吸, 頻脈といった症状が見られ, 化学性肺炎と診断されたが, 最終的には障害なく回復している³⁰⁾. 内視鏡に GA が残留していたために生じた腸炎の症例も報告されている^{31,32)}.

(2) 刺激性

ヒトの眼に対する刺激性については NIOSH による医療施設における調査報告がある³³⁻³⁶⁾. 病院で週1回以上 GA を使用する作業員 44 名のうち 64% が眼の刺激を訴えたとしている³⁴⁾.

2% GA 緩衝液の洗浄・除去が不完全な医療器具を用いたために生じた角膜症³⁷⁾ や結膜炎³¹⁾ の症例も報告されている.

GA には発汗抑制作用があるため, 多汗症の治療薬として使用されており, 皮膚科領域においても研究されている. これらの実験結果からは GA による刺激性・感作性は低いと考えられるが, Juhlin ら³⁸⁾ はホルムアルデヒドに過敏な人も含めてアレルギー反応は生じていないものの, 本実験系での投与量 (1~10%, 非密閉塗布) は少ないため感作性は評価できないとしている. GA は疣贅の治療にも用いられているが^{39,40)}, 10% 溶液では感作性は見られないものの⁴¹⁾, 20% 溶液では壊死が生じることがある⁴²⁾. また GA に対する反応は皮膚の厚さにも影響され, 足首の前面・側面より足首の後面と踵の方が耐性がある⁴³⁾.

NIOSH による調査では呼吸器への刺激が報告されており^{34,35)}, GA 使用者 44 名に対する質問紙調査では鼻の刺激 (64%), 喉の刺激 (41%), 喉の痛み (16%) が挙げられている.

(3) 感作性

気中濃度 0.2 ppm 以下の GA が発生する工場では, 186 名の作業員の医療記録からは GA 起因性の皮膚感作

と思われる症状は見られなかった⁴⁴⁾.

GA によるアレルギー性接触皮膚炎は, 1968 年にはすでに症例報告されており⁴⁵⁾, 現在までに数多くの発症例がある⁴⁶⁻⁴⁸⁾. GA を用いて器具を滅菌する, あるいは滅菌された器具を使用するといった職業性の発症が大半を占めているが, 皮膚科疾患の治療に付随して起きている例も見られる.

また GA とホルムアルデヒドの交差反応についての検討もなされている^{45,49)}. 被験者に GA 水溶液を用いて感作を行ったところ反応を示したが, その後ホルムアルデヒド水溶液を用いてパッチテストを行ってもまったく反応しなかったため, これらの実験系では交差反応はなかったとされている. 一方, GA による接触皮膚炎を起こした患者では, ホルムアルデヒドに対しても反応する例が見られている⁵⁰⁻⁵³⁾.

GA 発生作業場 (気中濃度 0.2 ppm 以下) で働く 186 名の男性に関する調査では呼吸器の感作性は認められていない⁴⁴⁾.

GA の蒸気吸入による職業性喘息については, 1984 年に内視鏡室の就労者において呼吸機能の低下例⁵⁴⁾ が報告されて以来, 様々な症例が報告されている.

内視鏡室で就労したために喘息と鼻炎の症状を呈した 4 名の看護婦に誘発試験を実施したところ, 2 名が陽性であった⁵⁵⁾.

職場を離れると呼吸機能が改善する気管支鏡技師に対して, 職場において GA に曝露させる「職場誘発試験」を実施したところ一秒量の低下が見られた⁵⁶⁾.

喘息または職業性呼吸器障害と診断された GA 曝露作業員 20 名の RAST および Total IgE を測定し, 21 名の非曝露群のそれと比較した結果, 曝露群の平均 RAST 結合率は有意に高かったが, 特異抗体の検出率は低かった⁵⁷⁾.

職業性喘息を疑わせる症状のある 46 歳の内視鏡室勤務の看護婦に吸入試験を行ったところ, 一秒量が 3.6 l から 1.5 l へと大幅に減少した⁵⁸⁾. さらに 0.01~0.032 ppm の範囲で行った二重盲検吸入試験では, 0.032 ppm 以上の濃度域で喘息反応が生じた. しかしながら, 3 週間後に同様の負荷試験を実施したときには明らかな反応は認められず, 明瞭な診断は困難であったとされた.

職業性喘息が疑われた 8 名に対して 0.016~0.020 ppm の 2% GA 曝露による気管支誘発試験が実施されている⁵⁹⁾. 陽性を示した 7 名は全て遅延型反応を示し, そのうち 2 名は二相型の反応であった. また, 7 名中 3 名がホルムアルデヒドにも反応した. ピークフロー検査では全員に職業性喘息が示唆された. 彼らのうち 3 名が看護婦であり, 13 病院における濃度は短時間個人曝露の中央値が 0.039 ppm (95% CI: 0.029~0.166), 長時間個

入曝露濃度が 0.010 mg/m^3 (95% CI: 0.004~0.034), 短時間定点測定値が 0.042 ppm (95% CI: 0.029~0.061) であった。換気の悪い内視鏡室で3回GAを半自動タンクに入れた場合 0.636 ppm の濃度となった。一方X線の暗室6カ所における濃度は 0.002 ppm 以下であった。

52名のボランティアの背面の2箇所 $0.005 \sim 0.05 \%$ GA溶液を24時間密閉貼付し、そのうちの1箇所にUVA (24 J/cm^2) を照射した実験では、光毒性は見られなかった⁶⁰⁾。

99名のボランティアの背面に $0.1 \sim 0.5 \%$ GA溶液を3週間に6回貼付し、紅斑を生じる量の紫外線 (290~400 nm) を2回照射し、10~13日後に離れた部分の皮膚に同様にGAを貼付し、 6 J/cm^2 のUVA (320~400 nm) を照射したが、光過敏性の徴候は認められていない⁶⁰⁾。

(4) 慢性毒性

GAによる内視鏡の滅菌を行っている看護師135名(手術室勤務105名)を対象とした南オーストラリアの26病院での横断研究では、症状に関する質問紙調査と環境測定が実施されている⁶¹⁾。3病院では2%溶液、それ以外は1%溶液を使用していた。個人曝露濃度は幾何平均 0.032 ppm 、環境気中濃度は 0.008 ppm と低かった。局所排気装置がある場合の個人曝露濃度は手術室 0.014 ppm 、内視鏡室 0.022 ppm と低い、ない場合は手術室 0.034 ppm 、内視鏡室 0.093 ppm と高い傾向にあった。これらの曝露群はGAと接しない対照群の看護師132名より、頭痛、倦怠感、皮膚・眼・喉の症状が有意に多かった。しかし皮膚以外の症状の頻度は曝露濃度と反比例しており、曝露と症状の用量-反応関係は明らかでなかった。著者らは曝露群の中にGAに耐性のある人が多かった可能性があると推測している。

英国の内視鏡室勤務看護師348名と健康上の理由で離職した18名の看護師を対象として自覚症状、肺機能検査(FVC, FEV_1)、免疫学検査(ブリック試験, 総IgE, ラテックス特異的IgE, GA特異的IgE)を行うとともに、個人曝露測定と室内環境濃度測定が実施されている⁶²⁾。その結果によると、全ての離職看護師と91.4%の現職看護師がGAに曝露していた。GA作業と関連する接触皮膚炎は離職および現職看護師においてともに約44%であったが、眼、鼻、下部気道の症状の発症率は、離職看護師では50%, 61.1%, 66.6%と半数以上に見られたが、現職看護師においては13.5%, 19.8%, 8.5%であった。肺機能検査では喫煙者と非喫煙者に差は見られなかったが、離職看護師14名のpercentage predicted FEV_1 (pp FEV_1) の平均は93.82%と、現職看護師301名の104.08%に比べ有意に低かった。ブリック試験ではラテックス陽性者は6%であり、眼の症状または皮膚炎があるものにおいては陽性率が高かった。GA特異的

IgEは一人だけ陽性であったが、ラテックス特異的IgEは13/321(4.0%)が陽性であった。ピーク濃度(殺菌液の交換作業)の平均は 0.015 ppm (範囲 $< 0.0002 \sim 0.264 \text{ ppm}$)、バックグラウンド濃度(交換作業がない時)の平均は 0.002 ppm (範囲 $< 0.0004 \sim 0.024 \text{ ppm}$) であった。気中GA濃度は洗浄ユニットと換気のタイプとの組み合わせに依存し、最も高濃度だったのは洗浄ユニットと陰圧換気の組み合わせであった。

日本における気中GAと健康影響に関する調査は少ない。日本の165病院における内視鏡洗浄剤としてのGAの使用率を調べた調査では、解析対象とした112病院(回収率71.5%)のうち、29.5%が単独で使用しており、オルトフタルアルデヒドや過酢酸等の薬剤と併用しているものも含めると44.7%が使用していた⁶³⁾。

Kodaら⁶⁴⁾が実施した内視鏡室での調査では、適切な換気をしている室内ではGAは検出されなかった(0.2 ppm 未満)が、換気をしていない室内では $0.1 \sim 0.8 \text{ ppm}$ だったとしている。この換気をしていない部屋の作業員に見られた症状は、頭痛、眼・鼻・喉の刺激、皮膚症状(乾燥・ひび割れ・紅斑)であった。また換気システムを切った状態での呼吸域の濃度は最高 2.6 ppm であった。

内視鏡の洗浄法には容器に機具を浸けて殺菌・消毒する浸漬法と自動洗浄機による機械法とがあり、密閉性の低い浸漬法の方が気中濃度は高いと予想される。日本の一地域のGAを使用している19病院において内視鏡洗浄時の室内濃度を測定したところ、平均値(範囲)は機械法($n=13$)が 2.9 ($0.03 \sim 14.6$) ppb、浸漬法($n=6$)が 10.3 ($2.0 \sim 36.1$) ppbであり、浸漬法での濃度が高い傾向が見られるものの、機械法の方が高いケースも見受けられた⁶³⁾。このとき洗浄作業員($n=19$)の訴えた症状は、手荒れ(5名)、咽頭痛(3名)、また薬液交換時の眼痛(3名)、手の掻痒(2名)であった(複数回答)。重度の有症者は職場を異動することもある⁶²⁾ため、実際の有症者数はさらに多いと考えられる。

イギリスでは1980年代からX線技師において、眼・鼻・喉の症状、頭痛といった様々な自覚症状を訴えるものが増え、暗室病(darkroom disease, DRD)として問題となっている⁶⁵⁻⁶⁸⁾。

X線フィルムの現像定着液にはGA、ホルムアルデヒド、ブチルアルデヒド、トルエン、酢酸、塩酸、二酸化硫黄、チオ硫酸アンモニウムなどといった様々な薬品が含まれている⁶⁹⁻⁷²⁾。また現像定着液に含まれる銀(塩化銀)の使用量を減少させるためにGAの含有量が以前より増加しており^{59,71)}、蒸気の曝露による放射線技師の職業性喘息に関する報告もなされている。呼吸域のGA濃度は 0.002 ppm 未満であったが⁵⁹⁾、現像定着液のタンクの上のGA濃度は 0.13 ppm となっていた⁷²⁾。

アンケート調査により放射線技師 588 名と理学療法士 628 名における自覚症状の訴え率を比較した報告⁶⁶⁾では、息苦しさなど非特異的気道過敏の発症率が放射線技師では理学療法士の約 2 倍で有意に高く、不適切な換気下や臭いが感じられる場合はさらにオッズ比が高くなっていることから、取り扱う化学物質曝露と関係があるされているが、曝露に関する情報は無い。

一方、アイルランドの放射線技師 295 名と理学療法士 250 名における DRD で見られる 15 種の自覚症状の訴え率を比較した報告⁶⁸⁾では、放射線技師に有意に高かったのは悪臭と目の痛みで、理学療法士に有意に高かったのは喉の痛みと鼻詰まりであったことから、化学物質曝露とは関係がないとされている。

さらに、放射線技師および理学療法士のいずれの群においても DRD 症状を訴えるヒトは、症状のないヒトより社会心理的なストレスが有意に高かったことから、これらのストレスが症状と関与しているとされている⁶⁷⁾。

(5) 発癌性

ヒトにおける発癌性に関する報告は 1 報のみである。気中濃度 0.2 ppm 以下の GA が発生する工場で 1959～1978 年に就労していた 186 名の作業員においては、死亡率や悪性腫瘍の増加は見られていない⁴⁴⁾。

(6) 遺伝毒性・変異原性

ヒトにおける遺伝毒性に関する知見は得られていない。

(7) 生殖毒性

GA やホルムアルデヒド、エチレンオキシドによる医療器具の滅菌に携わる女性の流産率は 11.3% で、コントロールの 10.6% と有意差はなかった⁷³⁾。妊娠中に滅菌作業をした場合は 16.7% と、妊娠時非曝露者の 5.6% と比し高率であったが、この増加はエチレンオキシドの曝露と関連があった。また奇形の発生率も増加していなかった⁷⁴⁾。しかしこれらの研究では曝露に関する情報はインタビューにより得ており、気中濃度の測定は行っていない。

6. 各国における許容濃度

厚労省は 2005 年 2 月に最高濃度 0.05 ppm を指針値として通達を出している⁷⁵⁾。

諸外国も天井値や短時間曝露値を設定しており、米国 ACGIH⁷⁶⁾ は天井値として 0.05 ppm、英国 HSE⁷⁷⁾ は 8 時間平均濃度および短時間曝露のいずれも 0.05 ppm、およびドイツ DFG⁷⁸⁾ は 8 時間平均濃度 0.05 ppm および天井値を 0.2 ppm に設定している。

7. 提案

GA の問題となる毒性は、眼、皮膚および呼吸器への刺激性と感作性である⁷⁹⁾ ことから、最高濃度を設定することが適切と考えられる。個人曝露濃度の幾何平均が 0.032 ppm の群で有意に症状が多い⁶¹⁾ こと、短時間個

人曝露濃度の中央値が 0.039 ppm である病院で職業性喘息が発症している⁵⁹⁾ こと、及び内視鏡洗浄時の環境気中 GA 濃度が 36.1 ppb 以下において咽頭痛の訴えがあることから、0.032 ppm より低い濃度が望ましい。

以上のことから、0.03 ppm を最大許容濃度として提案する。

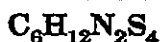
文 献

- 1) 化学物質評価研究機構。化学物質安全性 (ハザード) 評価シート。東京: 化学物質評価研究機構。2002。
- 2) IPCS. Glutaraldehyde. International Chemical Safety Cards No.0158, 2000.
- 3) Ong TH, Tan KL, Lee HS, Eng P. A case report of occupational asthma due to glutaraldehyde exposure. *Ann Acad Med Singapore* 2004; 33: 275-278.
- 4) McKelvey JA, Garman RH, Anuskiewicz CM, Tallant MJ, Ballantyne B. Percutaneous pharmacokinetics and material balance studies with glutaraldehyde. *J Toxicol Cutan Ocul Toxicol* 1992; 11: 341-367.
- 5) Frantz SW, Beskitt JL, Tallant MJ, Futrell JW, Ballantyne B. Glutaraldehyde; species comparisons of in vitro skin penetration. *J Toxicol Cutan Ocul Toxicol* 1993; 12: 349-361.
- 6) Beauchamp RO, Jr, St Clair MB, Fennell TR, Clarke DO, Morgan KT. A critical review of the toxicology of glutaraldehyde. *Crit Rev Toxicol* 1992; 22(3-4): 143-174.
- 7) Ballantyne B, Myers RC. The acute toxicity and primary irritancy of glutaraldehyde solutions. *Vet Hum Toxicol* 2001; 43: 193-202.
- 8) 上満信男, 川崎 一, 古橋忠和, ほか. Glutaraldehyde の急性・亜急性毒性および眼粘膜・皮膚刺激試験. *応用薬理* 1976; 12: 11-32.
- 9) Australian Government. NICNA Scheme, Glutaraldehyde. Full Public Report, in Priority Existing Chemical No. 3. Australia: Australian Government Publishing Service, 1994.
- 10) Stern ML, Holsapple MP, McCay JA, Munson AE. Contact hypersensitivity response to glutaraldehyde in guinea pigs and mice. *Toxicol Ind Health* 1989; 5: 31-43.
- 11) Ballantyne B, Myers RC, Blaszcak DL. Influence of alkalization of glutaraldehyde biocidal solutions on acute toxicity, primary irritancy, and skin sensitization. *Vet Hum Toxicol* 1997; 39: 340-346.
- 12) Miner NA, McDowell JW, Willcockson GW, Bruckner NI, Stark RL, Whitmore EJ. Antimicrobial and other properties of a new stabilized alkaline glutaraldehyde disinfectant/sterilizer. *Am J Hosp Pharm* 1997; 34: 376-382.
- 13) Werley MS, Burleigh-Flayer HD, Ballantyne B. Respiratory peripheral sensory irritation and hypersensitivity studies with glutaraldehyde vapor. *Toxicol Ind Health* 1995; 11: 489-501.
- 14) US Department of Health and Human Services, Public Health Service, NIH, NTP. Glutaraldehyde (CAS No. 111-30-8) administered by inhalation to F344/N rats and

- B6C3F1 mice. 1993.
- 15) Gross EA, Mellick PW, Kari FW, Miller FJ, Morgan KT. Histopathology and cell replication responses in the respiratory tract of rats and mice exposed by inhalation to glutaraldehyde for up to 13 weeks. *Fundam Appl Toxicol* 1994; 23: 348-362.
 - 16) NTP. Toxicology and carcinogenesis studies of glutaraldehyde (CAS No. 111-30-8) in F344/N rats and B6C3F1 mice (Inhalation studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser* 1999; 490: 1-234.
 - 17) van Birgelen A, Chou BJ, Renne RA, et al. Effects of glutaraldehyde in a 2-year inhalation study in rats and mice. *Toxicol Sci* 2000; 55(1): 195-205.
 - 18) Zissu D, Bonnet P, Binet S. Histopathological study in B6C3F1 mice chronically exposed by inhalation to glutaraldehyde. *Toxicol Lett* 1998; 95: 131-139.
 - 19) Van Miller JP, Hermansky SJ, Losco PE, Ballantyne B. Chronic toxicity and oncogenicity study with glutaraldehyde dosed in the drinking water of Fischer 344 rats. *Toxicology* 2002; 175: 177-189.
 - 20) Stromberg PC, Vogtsberger LM, Marsh LR, Wilson FD. Pathology of the mononuclear cell leukemia of Fischer rats. II. Hematology. *Vet Pathol* 1983; 20: 709-717.
 - 21) Losco PE, Ward JM. The early stage of large granular lymphocyte leukemia in the F344 rat. *Vet Pathol* 1984; 21: 286-291.
 - 22) Vergnes JS, Ballantyne B. Genetic toxicology studies with glutaraldehyde. *J Appl Toxicol* 2002; 22(1): 45-60.
 - 23) Slesinski RS, Hengler WC, Guzzie PJ, Wagner KJ. Mutagenicity evaluation of glutaraldehyde in a battery of in vitro bacterial and mammalian test systems. *Food Chem Toxicol* 1983; 21: 621-629.
 - 24) McGregor DB, Brown A, Cattanaach P, Edwards I, McBride D, Caspary WJ. Responses of the L5178Y tk+/tk- mouse lymphoma cell forward mutation assay: II. 18 coded chemicals. *Environ Mol Mutagen* 1988; 11: 91-118.
 - 25) St. Clair MB, Bermudez E, Gross EA, Butterworth BE, Recio L. Evaluation of the genotoxic potential of glutaraldehyde. *Environ Mol Mutagen* 1991; 18: 113-119.
 - 26) Mirsalis JC, Tyson CK, Steinmetz KL, et al. Measurement of unscheduled DNA synthesis and S-phase synthesis in rodent hepatocytes following in vivo treatment: testing of 24 compounds. *Environ Mol Mutagen* 1989; 14(3): 155-164.
 - 27) Neeper-Bradley TL, Ballantyne B. Two-generation reproduction study by dosing with glutaraldehyde in the drinking water of CD rats. *J Toxicol Environ Health A* 2000; 61: 107-129.
 - 28) Marks TA, Worthy WC, Staples RE. Influence of formaldehyde and Sonacide (potentiated acid glutaraldehyde) on embryo and fetal development in mice. *Teratology* 1980; 22: 51-58.
 - 29) Ema M, Itami T, Kawasaki H. Teratogenic assessment of glutaraldehyde in rats by gastric intubation. *Toxicol Lett* 1992; 63: 147-153.
 - 30) Anadol D, Ozcelik U, Kiper N, Gocmen A. Chemical pneumonia caused by glutaraldehyde. *Pediatr Int* 2001; 43: 701-702.
 - 31) Murray WJ, Ruddy MP. Toxic eye injury during induction of anesthesia. *South Med J* 1985; 78: 1012-1013.
 - 32) Zissin R, Gayer G, Maor-Kendler Y. CT findings of glutaraldehyde colitis: a report of two cases. *Clin Radiol* 1999; 54: 123-125.
 - 33) Pryor P. Health hazard evaluation report. National Jewish Hospital, Denver, Colorado. 1986, NIOSH, Hazard Evaluations and Technical Assistance Branch.
 - 34) Crandall MS. Health hazard evaluation report. Montgomery Hospital, Norristown, Pennsylvania. 1987, NIOSH, Hazard Evaluations and Technical Assistance Branch.
 - 35) Pryor P. Mercy Medical Center, Denver, Colorado. 1987, NIOSH, Hazard Evaluations and Technical Assistance Branch.
 - 36) Burkhardt JE. Monongalia General Hospital, Morgantown, West Virginia. 1991, NIOSH, Hazard Evaluations and Technical Assistance Branch.
 - 37) Dailey JR, Parnes RE, Aminlari A. Glutaraldehyde keratopathy. *Am J Ophthalmol* 1993; 115: 256-258.
 - 38) Juhlin L, Hansson H. Topical glutaraldehyde for plantar hyperhidrosis. *Arch Dermatol* 1968; 97: 327-330.
 - 39) Hirose R, Hori M, Shukuwa T, et al. Topical treatment of resistant warts with glutaraldehyde. *J Dermatol* 1994; 21: 248-253.
 - 40) 宿輪哲生, 広瀬察二, 山本憲嗣. 尋常性疣贅に対するグルタルアルデヒド療法の治療効果. *西日本皮膚科* 1989; 51: 739-744.
 - 41) London ID. Buffered glutaraldehyde solution for warts. *Arch Dermatol* 1971; 104: 96-97.
 - 42) Prigent F, Iborra C, Meslay C. Cutaneous necrosis secondary to topical treatment of wart with 20 p.100 glutaraldehyde solution. *Ann Dermatol Venereol* 1996; 123: 644-646.
 - 43) Reifenrath WG, Prystowsky SD, Nonomura JH, Robinson PB. Topical glutaraldehyde- percutaneous penetration and skin irritation. *Arch Dermatol Res* 1985; 277: 242-244.
 - 44) Teta MJ, Avashia BH, Cawley TJ, Yamin AT. Absences of sensitizations and cancer increases among glutaraldehyde workers. *Toxic Substance Mechanisms* 1995; 14: 293-305.
 - 45) Sanderson KV, Cronin E. Glutaraldehyde and contact dermatitis. *Br Med J* 1968; 3: 802.
 - 46) Ballantyne B, Berman B. Dermal sensitizing potential of glutaraldehyde: a review and recent observations. *J Toxicol Cut Ocular Toxicol* 1984; 3: 251-262.
 - 47) Ballantyne B, Jordan SL. Toxicological, medical and industrial hygiene aspects of glutaraldehyde with particular reference to its biocidal use in cold sterilization procedures. *J Appl Toxicol* 2001; 21(2): 131-251.
 - 48) 清水秀樹, 原田 晋, 足立厚子. グルタルアルデヒドによる職業性アレルギー性接触皮膚炎. *皮膚病診療* 2004; 26: 833-836.

- 49) Maibach H. Glutaraldehyde: cross-reactions to formaldehyde? *Contact Dermatitis* 1975; 1: 326-332.
- 50) Goncalo S, Brandao FM, Pecegueiro M, Moreno JA, Sousa I. Occupational contact dermatitis to glutaraldehyde. *Contact Dermatitis* 1984; 10: 183-184.
- 51) Tam M, Freeman S. Occupational allergic contact dermatitis due to glutaraldehyde: a study of six cases due to Wavicide and Aldecyde. *J Occup Health Safety Austr* 1989; 5: 487-491.
- 52) Martin L, Guennoc B, Machet L, Dupin M. Non-occupational contact allergy to glutaraldehyde. *Contact Dermatitis* 1997; 37: 137.
- 53) Nethercott JR, Holness DL, Page E. Occupational contact dermatitis due to glutaraldehyde in health care workers. *Contact Dermatitis* 1988; 18: 193-196.
- 54) Benson WG. Exposure to glutaraldehyde. *J Soc Occup Med* 1984; 34: 63-64.
- 55) Corrado OJ, Osman J, Davies RJ. Asthma and rhinitis after exposure to glutaraldehyde in endoscopy units. *Hum Toxicol* 1986; 5(5): 325-328.
- 56) Chan-Yeung M, McMurren T, Catonio-Begley F, Lam S. Occupational asthma in a technologist exposed to glutaraldehyde. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 974-978.
- 57) Curran AD, Burge PS, Wiley K. Clinical and immunologic evaluation of workers exposed to glutaraldehyde. *Allergy* 1996; 51(11): 826-832.
- 58) Stenton SC, Beach JR, Dennis JH, Keaney NP, Hendrick DJ. Glutaraldehyde, asthma and work—a cautionary tale. *Occup Med (Lond)* 1994; 44: 95-98.
- 59) Gannon PF, Bright P, Campbell M, O'Hickey SP, Burge PS. Occupational asthma due to glutaraldehyde and formaldehyde in endoscopy and X ray departments. *Thorax* 1995; 50(2): 156-159.
- 60) Greim H. Glutaraldehyde, in occupational toxicants, critical data evaluation for MAK values and classification of carcinogens. Wiley-VCH, Weinheim: 1997.
- 61) Pisaniello DL, Gun RT, Tkaczuk MN, Nitschke M, Crea J. Glutaraldehyde exposures and symptoms among endoscopy nurses in South Australia. *Appl Occup Environ Hyg* 1997; 12: 171-177.
- 62) Vyas A, Pickering CA, Oldham LA, et al. Survey of symptoms, respiratory function, and immunology and their relation to glutaraldehyde and other occupational exposures among endoscopy nursing staff. *Occup Environ Med* 2000; 57(11): 752-759.
- 63) 坂野紀子, 王 炳玲, 山崎雪恵. 内視鏡消毒剤使用作業場の環境調査—グルタルアルデヒド気中濃度測定と作業形態および自覚症状調べ—. *日職災医誌* 2004; 42(臨増): 219.
- 64) Koda S, Kumagai S, Ohara H. Environmental monitoring and assessment of short-term exposures to hazardous chemicals of a sterilization process in hospital working environments. *Acta Med Okayama* 1999; 53: 217-223.
- 65) Smedley J, Inskip H, Wield G, Coggon D. Work related respiratory symptoms in radiographers. *Occup Environ Med* 1996; 53: 450-454.
- 66) Dimich-Ward H, Wymer M, Kennedy S, Teschke K, Rousseau R, Chan-Yeung M. Excess of symptoms among radiographers. *Am J Ind Med* 2003; 43(2): 132-141.
- 67) Tarlo SM, Liss GM, Greene JM, et al. Work-attributed symptom clusters (darkroom disease) among radiographers versus physiotherapists: associations between self-reported exposures and psychosocial stressors. *Am J Ind Med* 2004; 45(6): 513-521.
- 68) Nallon AM, Herity B, Brennan PC. Do symptomatic radiographers provide evidence for 'darkroom disease'? *Occup Med (Lond)* 2000; 50(1): 39-42.
- 69) Cullinan P, Hayes J, Cannon J, Madan I, Heap D, Taylor AN. Occupational asthma in radiographers. *Lancet* 1992; 340: 1477.
- 70) Trigg CJ, Heap DC, Herdman MJ, Davies RJ. A radiographer's asthma. *Respir Med* 1992; 86: 167-169.
- 71) Hewitt PJ. Occupational health problems in processing of X-ray photographic films. *Ann Occup Hyg* 1993; 37: 287-295.
- 72) Scobbie E, Dabill DW, Groves JA. Chemical pollutants in X-ray film processing departments. *Ann Occup Hyg* 1996; 40: 423-435.
- 73) Hemminki K, Mutanen P, Saloniemi I, Niemi ML, Vainio H. Spontaneous abortions in hospital staff engaged in sterilising instruments with chemical agents. *Br Med J* 1982; 285: 1461-1463.
- 74) Hemminki K, Kyyronen P, Lindbohm ML. Spontaneous abortions and malformations in the offspring of nurses exposed to anaesthetic gases, cytostatic drugs, and other potential hazards in hospitals, based on registered information of outcome. *J Epidemiol Community Health* 1985; 39: 141-147.
- 75) 厚生労働省：医療機関におけるグルタルアルデヒドによる労働者の健康障害防止について。基発第 0224007 号。2005。
- 76) ACGIH. Glutaraldehyde. Documentation of the TLVs and BEIs with other world wide occupational exposure values CD-ROM 2002, 2001.
- 77) HSE: Glutaraldehyde. HSE Review 1997.
- 78) DFG: List of MAK and BAT Values 2004. Weinheim: Wiley-VCH, 2004.
- 79) Takigawa T, Endo Y. Effects of glutaraldehyde exposure on human health. *J Occup Health* 2006; 48(2): 75-87.

チウラム
(チラム, テトラメチルチウラムジスルフィド)



[CAS No. 137-26-8]

許容濃度 1 mg/m³

感作性物質 (皮膚第1群)

1. 用途

チウラムは、別名チラム、テトラメチルチウラムジスルフィドとも呼び、殺菌剤としてリンゴ畑での黒星病、黒点病などの病害の防除を目的に使用されてきた。また、トマト、キュウリその他の作物の病害予防を目的とした播種前の種子消毒、あるいは土壌処理用の殺菌剤としても用いられる。さらにゴルフ場をはじめとする芝生にも葉枯病、ブラウンパッチの防除を目的に使用される。

一方、製造業においては、チウラムはゴムの加硫剤、加硫促進剤として利用されている。

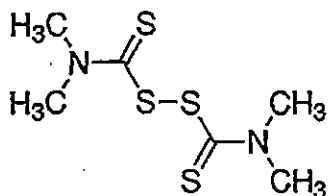
チウラムの作用機序として、脂肪酸合成系のSH酵素の阻害が考えられているが、薬量反応曲線に特徴があり、二つのピークを有し、高濃度では分子の形で作用し、低濃度ではイオンの形で作用すると考えられている^{1, 2)}。

1999年の国内生産量は、原体で313t、殺菌剤で338tである³⁾。農業チウラム製剤は、2004年にジラム・チウラムとして461t、チウラム・ベアラゾエートとして204t、チウラム・TPN (chlorothalonil)として226t出荷されている⁴⁾。

2. 物理・化学的性質

チウラムは、組成式C₆H₁₂N₂S₄、分子量240.44⁴⁾、融点155~156℃⁵⁾、沸点129℃ (20mmHg)⁶⁾、蒸気圧1.725 × 10⁻⁵ mmHg (25℃)⁷⁾、水溶解度30 mg/l⁸⁾、比重1.29 (20℃)⁹⁾、白色透明粉末で特異臭を有する¹⁰⁾。

チウラムはジチオ酸誘導体の一つで、ジメチルジチオカルバミン酸ナトリウム塩の酸化反応により生成される¹¹⁾。加熱や燃焼により分解し、一酸化炭素、窒素酸化物、硫黄酸化物などを生じる。土中での主要な代謝物質は、ジメチルジチオカルバミン酸銅、ジチオカルバメート、ジメチルアミンと二硫化炭素である¹²⁾。



チウラムの構造式

3. 曝露, 吸収, 代謝, 排泄

農業労働者がチウラムを農薬として散布する場合や散布されたチウラムが付着した花などを扱う場合^{13, 14)}、

皮膚や呼吸器を通じてチウラムへの曝露が起こる。これらの文献によれば、チウラム単独ではないが、chlorothalonil, thiophanate-methyl, zinebなどととも総量で農業労働者の温室内曝露量を推定している。花をカットする場合で皮膚曝露が10.1 mg/H, 花を分類して束ねる場合で7.3 mg/H, 花をカットしている間の空気中の濃度は、0.07 mg/m³であったとしている。農業以外でも、チウラムを用いてゴム製造などを行う労働者¹⁵⁾などで曝露の可能性もある。また、製品であるゴム手袋を装着して作業を行う者でも汗の中に溶け出し、皮膚が曝露する危険性について報告があり、家庭用と手術用のゴム手袋からのチウラム漏出は、人工汗液200 mlあたり0~4.3 mgであったとしている¹⁶⁾。手袋から空気中に飛散したチウラムを吸入するルートも考えられる¹⁷⁾。チウラムは、腸管や肺から直ちに吸収され、体内の器官に広く分布する¹⁸⁾。体内に分布したチウラムには、いくつかの代謝経路が存在し、ジチオカルバメートとして尿中に排泄される¹⁹⁾など、最終的に主に尿と糞便を通じて排泄される。

雄ラットを用いたチウラムの二硫化炭素への代謝過程における肝細胞毒性影響研究において、チウラム投与量の増加による呼気中の二硫化炭素量の増加が確認され、二硫化炭素がチウラムの生体内の代謝物質であり、肝毒性の原因となる可能性も示唆されている²⁰⁾。

4. ヒトにおける影響

ゴム製品によるアレルギーには、チウラム等の加硫促進剤が原因となって症じるIV型(遅延型)と天然ゴムに含まれる蛋白質が原因となるI型(即時型)の二種類があり、近年問題となったラテックスアレルギーの主原因は後者によるものと考えられている。チウラムが洗浄あるいは濾過工程で除去されないと、ゴム製品によるアレルギー性接触皮膚炎が生じる²¹⁾。

Bauerらは、1992年から1999年にかけてドイツの皮膚科情報ネットワーク (IVDK) に属する33施設から情報を得て、食品加工会社において職業病としてのアレルギー性接触皮膚炎を疑う873例についてパッチテストの解析を行った。873例の内訳は、製パン業340例、調理師403例、製肉業130例であった。最終的にアレルギー性接触皮膚炎と診断された従事者数は213例 (24.4%)であった。アレルゲンとの関係を詳細に分析したところ、全被験母集団と比較して食品加工会社の従事者は、ゴムの加硫促進剤として用いられたチウラム混合物への感受性が4.9% (全被験母集団2.6%)と有意に高い結果を示した。食品加工従事者においてゴム手袋を介したチウラムの影響が示唆された²²⁾。医療関係者にも同様の報告があり、16年間、450人の医療関係者についてIV型チウラムアレルギーの変化と後ろ向きのパッチテスト分析を行い、天然ゴムラテックス製品の使用、特に手袋を介

するチウラム曝露との関連性を認めた²³⁾。歯科医²⁴⁾を含め手袋を多用する医療関係者のアレルギーに関する報告は多い²⁵⁾。

ゴムに対する感作性は、チウラムによって最もよく起こるとされているが、ゴム手袋による化学物質曝露集団で、チウラム誘導体による感作の頻度は28%程度と報告されている²⁶⁾。また、チウラムによるアレルギー性接触皮膚炎を診断するため、リンパ球芽球化試験を実施した報告によると、チウラム混合物のパッチテストに陽性を示し、テトラメチルチウラムモノスルフィド単独、またはテトラメチルチウラムモノスルフィドとチウラムの両方に感作された患者の末梢血単核細胞が有意に増殖反応を示した²⁷⁾。

農薬としてチウラムを散布、あるいはチウラムが残留する農産物に接触することによるチウラム曝露の影響も認められ、同様に接触皮膚炎としていくつかの論文に報告されている²⁸⁻³⁰⁾。

そのほか、チウラムが関係した接触皮膚炎の症例報告がいくつかある。コルネットやトランベツを演奏する12歳の少年に、繰り返す口唇の腫脹が出現し、楽器ケースを介するチウラムとの接触が疑われた³¹⁾。ゴム製品を介するアレルギーは、子供にも発生しうるもので、家庭や学校にも原因が潜んでいる³²⁾。

チウラム系化合物は加硫工程で熱分解してジチオカルバメイト系化合物になるという報告もある。市販ゴム製品を分析したところ、チウラム系化合物は検出されず、ジチオカルバメイト系化合物のみが検出されたという³³⁻³⁴⁾。ゴム皮膚炎28例について検討した結果³³⁾では、チウラム系化合物であるチウラム 6/28、テトラメチルチウラムモノスルフィド 8/28、テトラエチルチウラムジスルフィド 6/28と高い陽性率を示した。この患者のうち2名は多重感作されており、チウラム系、ジチオカルバメイト系いずれにも陽性反応を示した。チウラム系、ジチオカルバメイト系ともジアルキルアミノ基を持っており、両化合物とも陽性反応を示す傾向が認められたため、ジアルキルアミノ部分が抗原決定に関与し、交叉反応を引き起こす可能性が示唆された。このため、チウラム自体ではなく、熱分解して生成したジチオカルバメイト系化合物が間接的にチウラムの影響を示している可能性もある。

皮膚以外では、ゴム製造工場労働者において、呼吸器のアレルギー症状の報告がある³⁵⁾。この報告によれば、あるゴム製造工場の労働者の内、24.5%がアレルギー性疾患に罹患しており、9.3%が皮膚のアレルギーで、2.8%が気管支喘息であったとしている。アレルギー性疾患患者の14.1%が複数の化学物質アレルギーの皮膚テスト陽性であった。

チウラムのヒトにおける影響は、アレルギー症状以外

の報告は少ないが、チウラムやジメチルジチオカルバミン酸亜鉛、テトラエチルチウラムジスルフィドなどに曝露する勤務歴3~12年のゴム製造工場の労働者の末梢血リンパ球を調べたところ、曝露のないコントロールと比較し、曝露期間に関わらず染色体の損傷やギャップが有意に増加したという報告もある³⁶⁾。

5. 実験動物等における毒性

LD₅₀は、1,350 mg/kg (マウス, 経口)³⁷⁾, 1,500~2,000 mg/kg (マウス, 経口)³⁸⁾, 560 mg/kg (ラット, 経口)³⁹⁾, 640 mg/kg (ラット, 経口)⁴⁰⁾, 210 mg/kg (ウサギ, 経口)³⁸⁾, >1,000 mg/kg (ラット, 経皮)⁴¹⁾などいくつかの報告がある。労働者の多くが経験する吸入曝露については報告が少ないが、LC₅₀: 500 mg/m³/4H (ラット, 吸入)⁴²⁾がある。

1) 急性毒性

皮膚及び眼に刺激作用があることが知られている⁴³⁾。ウサギの眼に対して中等度の刺激性を有するとされ、ウサギの眼刺激性が100 mg/24Hで認められている⁴⁴⁾。

2) 慢性毒性

雄と雌ラット (Wistar) それぞれ64匹に104週間にわたってチウラムを食餌に混ぜて 0, 3, 30, and 300 ppm (雄: 0, 0.1, 1.2, and 11.6 mg/kg/day, 雌: 0, 0.1, 1.4, and 13.8 mg/kg/day) 与え、さらに、雄と雌犬 (Beagle) それぞれ1グループ4匹に同じく104週間にわたってチウラムを0, 0.4, 4, 40 mg/kg/day与えた実験がある⁴⁵⁾。毎日40 mg/kg与えた犬では、吐き気、嘔吐、流涎および間代性痙攣など激しい有害性を示し、投与開始後203日より前にすべて死亡した。犬は、眼底出血、縮瞳および網膜の脱落など眼科学病変を示した。高用量グループのラットでは、食物摂取量が減少して成長が遅れた。貧血は、高用量の雌のラット、および中間用量および高用量の犬に著明であった。雄と雌犬の肝不全および雌犬の腎臓障害は、血液生化学および組織病理学検査によって中間用量および高用量グループに発生した。また、ふくらはぎの筋肉の萎縮を伴った坐骨神経の退行性変化の発生増加が、高用量グループの雌ラットだけに見られた。

この研究では、両動物種とも低用量にあたるラットの0.1 mg/kg/dayと犬の0.4 mg/kg/dayが、NOEL (No Observed Effect Level) に相当すると考察している。また、軽度であるが毒性を示すレベルは、ラットの体重増加抑制の観察から、高用量の300 ppm (雄11.6 mg/kg/day, 雌13.8 mg/kg/day) 程度と推定している。犬においては、中用量の4 mg/kg/day投与では死亡はなく、臨床的にも検査データからも明らかに毒性変化が認められる量と述べられている。血液生化学検査で104週目のみ、雄ラットの高用量と雌ラットの中用量のGOT (Glutamic Oxaloacetic Transaminase), 雄雌

ラットとも低, 中, 高用量のGPT (Glutamic Pyruvic Transaminase) が高値となっているが, 雌ラットの中用量及び高用量で, 乳腺線維腺種と皮膚腫瘍 (skin masses) の発生が逆に抑制されており, LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level) に相当するレベルの判断はできなかった。

2年間, ラット (Wistar) にチウラムを投与し, 臨床的, 生化学的, 病理形態学的に検討した結果, NOELを5mg/kgと提案した報告がある⁴⁶⁾。また同様に, 2年間, 24匹のラット (系は不明) に0, 100, 300, 1,000, 2,500 ppmのチウラムを投与した実験結果があり⁴⁷⁾, 300, 1,000, 2,500 ppmにおいて, 虚弱, 運動失調, 様々な程度の後肢麻痺, 脳底神経節と小脳における石灰化がみられた。これらの結果を元に, 神経毒性についてのNOELを100ppm diet (5mg/kg/day), LOEL (Lowest Effect Level) を300ppm diet (15mg/kg/day) としている。

3) 発がん性

これまでの発がん性分類では, IARC (International Agency for Research on Cancer: 国際がん研究機関): 3 (ヒトに対する発がん性の評価がされていない物質), ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Inc.: 米国産業衛生専門家会議): A4 (ヒトに対する発がん性の評価ができない物質) とされている。

ラット (Wistar) に104週間にわたってチウラムを食餌に混ぜて与えた実験では, 腫瘍の発生増加は認められていない⁴⁵⁾。また, 雄雌それぞれ50匹ずつのラット (F344) に, 0.1% (1,000 ppm) と0.05% (500 ppm) の濃度のチウラムを食餌とともに104週間与え, 112週目に屠殺して観察した結果, 発がん性は認められなかったとする報告がある⁴⁸⁾。

一方, 発がん関与の可能性を示唆する報告もある。亜硝酸ナトリウム2,000ppmとともにチウラム500ppmをラット (F344) に104週間食餌に混ぜて与え, N-nitroso誘導体の発がん性誘発の可能性を調べた研究があり, 雄24匹中18匹, 雌24匹中15匹と極めて高い確率で鼻腔に腫瘍が出現した⁴⁹⁾。何も投与しなかったコントロールラットや500ppmのチウラム単独または2,000ppmの亜硝酸ナトリウム単独投与群には, 鼻腔腫瘍は発生しなかった。

マウス (Swiss albino) を使った局所曝露実験で, チウラムは背中皮膚の腫瘍のイニシエーションに関与し, 12-O-tetradecanoyl phorbol 13-acetateがプロモーションの働きをすること, また, 発がん性を示さない量のdimethylbenzanthraceneを1回投与し, チウラムのプロモーション効果を乳頭腫の出現で報告した論文がある⁵⁰⁾。

4) 変異原性 遺伝毒性

Amesテストなどを用いて変異原性についての報告が盛んに行われており, チウラムは変異原性物質と考えられている⁵¹⁻⁵³⁾。Salmonella typhimuriumの4つのヒスチジン要求株 (TA1535, TA100, TA1538, TA98) を用いて代謝活性化の有無で変異原性を調べた実験⁵⁴⁾ では, TA1535株とTA100株においてチウラムは代謝活性化なしで変異原性を示した。しかし, ラット肝臓ミクロゾーム分画とシステイン及びグルタチオン存在下では, この変異原性が失われた。一方, TA1538株とTA98株では, 変異原性の発現に代謝活性化が必要であった。システインなどメルカプト基を持つ物質の存在下でこれらの株においても同様に変異原性が失われた。

また, マウス (Swiss albino) 腹腔内に100mg/kg体重チウラムを1回投与すると, 30及び48時間で骨髓細胞に小核形成が起こり, その変化は, 50及び25mg/kg投与でも確認された⁵⁵⁾。この結果から25mg/kgがLOAELと判断される。同様のチウラムによる小核変性に関する報告がいくつか認められる^{56, 57)}。

雄マウス (Swiss albino) に, 総量80, 200, 320mg/kg体重チウラムを胃管栄養によって3日間連続して投与し, 精子細胞の染色体異常や頭部の形態学的異常の観察を行った結果, すべての量で両方の異常が出現した⁵⁸⁾。総量80mg/kgがLOAELに相当すると考えられ, 1日あたりの量に換算すると27mg/kg程度となる。

5) 催奇形性

チウラムを0, 1, 4及び16mg/kgの量で妊娠6~18日 (器官形成期) の雌ウサギ (日本白色種) に13日間, 毎日1回強制経口投与し, 母胎及び胎仔への影響を検討した結果, 胎仔毒性を示す16mg/kgの用量を用いても, 胚, 胎仔の死亡率は増加したが, 催奇形性は認められなかったとする報告¹¹⁾がある。

一方, 鶏 (White Leghorn) の胎仔に催奇形性を認めた報告もある。その報告では, 産卵3日目の卵に3種類のチウラム類を注入して14日目まで観察し, 投与後2日までの早期の死亡, 奇形を伴う後期の死亡, 奇形を伴わない後期の死亡, 奇形を伴う生存の4つのカテゴリーで影響を観察している。投与量は, チウラム5, 10, 20, 40, 60, 80, 100nmol/egg, テトラメチルチウラムモノスルフィド15, 25, 40, 50, 100nmol/egg, テトラエチルチウラムジスルフィド40, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 300nmol/eggであった。毒性の強さは, チウラム, テトラメチルチウラムモノスルフィド, テトラエチルチウラムジスルフィドの順であった。最も奇形の発生率が高くなった投与量は, チウラムが20nmol/eggで40%, テトラメチルチウラムモノスルフィドが100nmol/eggで15%, テトラエチルチウラムジスルフィドが100nmol/eggで34%であった。チウラ

ムでは、奇形を伴う後期の死亡が70%に見られた。奇形で最も多かったのは、眼の欠損と、体腔の開放であった。死亡した個体の多くは、複数の奇形を伴っていた。死亡例において、Hamburger-Hamilton scale の25/26と29ステージで、胎仔の成長が停止していた⁵⁹⁾。

6) 生殖毒性

チウラムを0, 10及び100 ppm含有する飼料でラット(Wistar)を2世代にわたって飼育し、繁殖性に及ぼす影響について検討した結果、100 ppm投与群において育成期と繁殖期を通じて雌雄の親動物に有意な体重の増加抑制がみられたが、妊娠率、交尾率、出産率に及ぼす影響は認められなかった¹¹⁾。この実験結果からは、LOELが100 ppm (5 mg/kg/day)程度と判断される。10 ppm (0.5 mg/kg/day)では変化なく、この値がNOELと考えられる。

雄マウス(B6C3F1)を用いた実験でも、腹腔内にオイルに溶かしたチウラムを1回(75 mg/kg)と5日間連続(25 mg/kg)の2種類の方法で投与し、14, 28, 35, 56日目に観察した報告があるが、この曝露量では、分化した精原細胞や精母細胞段階における細胞毒性を引き起こさなかった⁶⁰⁾。

一方、ヒトとラットの精巣細胞を用い、ヒト100 microM以上、ラット(Wistar)30 microM以上のチウラム濃度でsingle-strand DNAの損傷が生じたとする報告⁶¹⁾があり、さらに、雌のラット(Long-Evans hooded)に胎発情前期の1,245時間目に50 mg/kgチウラムを腹腔内に投与し、その後雄と交配させたところ排卵が遅れ、24時間遅れて排卵されたoocyteの受精能力に変化が生じたとする報告もある⁶²⁾。この報告によれば、チウラムによって排卵が遅れた未受精の成熟oocyteにおいて、明白な形態学的な違いは観察されなかったが、受精oocyteの割合の有意な減少、polyspermic zygoteの著しい増加、卵黄周囲腔に10倍も余分な精子の増加などが観察された。

6. 結果の要約

慢性毒性に関する報告から、ラットの0.1 mg/kg/dayと犬の0.4 mg/kg/dayがNOELに相当し、ラットにおける生殖毒性試験から、0.5 mg/kg/dayがNOELと考えられる。これらの結果から、NOELは0.1~0.5 mg/kg/dayの範囲と判断した。

これまでの動物実験の結果から、吸入曝露に関する許容濃度を算出できる明確な根拠は見出しえない。動物実験で用いられる経口曝露の結果を用いて、労働者が経験するチウラム類の吸入曝露の許容気中濃度が推定値として算出されている⁶³⁾。この論文では、雌のラット(Wistar)にテトラメチルチウラムモノスルフィドを経口曝露させた影響を報告している。26 mg/kgを1回経口投与すると、hexobarbitalによる睡眠時間が延長した。

26 mg/kgを1週間に連続5日間、4週間経口投与したところ、肝機能は正常であったが血中赤血球数やヘモグロビン値が低下し、肝重量と体重の減少、食餌摂取量の減少が生じ、組織学的には肝細胞と腎尿管の膨化が観察されたとしている。テトラメチルチウラムモノスルフィドのLOEL/LOAELは、この26 mg/kgより低い値と推定された。この値を用いて75 kg体重の場合の総曝露量を1,950 mgとし、労働時間8時間の成人の呼吸量を10 m³として、このラットの経口曝露と同等のヒトの呼吸器からの曝露を引き起こす気中濃度195 mg/m³を算出し、不確実性を考え、この1/39にあたる1 m³あたり5 mgはテトラメチルチウラムモノスルフィドの許容濃度として妥当だとしている。不確実性係数を50にすれば3.9 mg/m³、100にすれば2.0 mg/m³と計算される。

$$\text{計算式} \quad \frac{\text{NOEL (mg/kg)} \times \text{体重 (kg)}}{8 \text{ 時間呼吸量 (m}^3\text{)} \times \text{不確実係数}}$$

チウラムのNOELを0.1~0.5 mg/kg/dayの範囲で考え、テトラメチルチウラムモノスルフィドと同様の吸収の特性があるものと仮定してこの計算式を用いると、体重60 kgでこの曝露量に相当する気中濃度は、不確実係数を20(種差で10、経口曝露の結果を吸入曝露に換算した場合の吸収効率、肝臓における代謝の影響、体内動態の違い等を2)と判断し、0.03~0.15 mg/m³と計算される。

7. 許容濃度の勧告

1) 許容濃度の提案

ヒトに関する報告は少なく、許容濃度が算定できる結果が十分得られていない現状から、動物実験の結果を用いざるをえなかった点、経口曝露量をそのまま吸入曝露にあてはめた点、チウラムとテトラメチルチウラムモノスルフィドの性質が多少異なる点等、不確実な問題は残るが、一方でNOAEL(No Observed Adverse Effect Level)ではなく、NOELを元にチウラムの許容濃度を考えるとすれば、かなり厳しい値になることも予想される。従って、NOELの範囲0.03~0.15 mg/m³の中間の値を取って、TLV(TWA)0.1 mg/m³とするのが妥当と判断した。

アレルギー性接触皮膚炎についての報告は多く、ヒトにおける影響の結果を総合して、皮膚感作性物質第1群と判断される。呼吸器のアレルギー症状についての報告もあるが、まだ十分検討されているとは言えず、気道感作性物質の分類は現段階では困難と思われる。

発がん性に関しては、まだ十分に検討されているとは言えず、今回は、発がん性について考慮せず、慢性毒性、生殖毒性の結果からのみ提案を行った。

2) 諸機関における情報

諸外国における規制値または勧告値として、ACGIH

は、TLV (Threshold Limit Value) をTWAとして、 $1\text{mg}/\text{m}^3$ を勧告した。OSHA (Occupation Safety & Health Administration: 米国職業安全、及び保健管理局) は、PEL (Permissible Exposure Limit) をTWAとして、 $5\text{mg}/\text{m}^3$ を勧告した。MAK (Maximale Arbeitsplatz-Konzentration: ドイツ研究審議会) は、 $5\text{mg}/\text{m}^3$ を勧告している。

そのほか、NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health: 米国国立労働安全衛生研究所) は、IDLH (Immediately Dangerous to Life and Health) を $100\text{mg}/\text{m}^3$ に設定し、RELを、TWAとして $5\text{mg}/\text{m}^3$ を勧告している。

文 献

- 1) 有江 力. 殺菌剤の作用機構. 佐藤仁彦, 宮本 徹編. 農薬学. 東京: 朝倉書店, 2003: 54-68.
- 2) 日本植物防疫協会. 農薬ハンドブック2001年版. 2001.
- 3) 植村 振作, 河村 宏, 辻万千子, 富田重行, 前田静夫. 農薬毒性の事典. 東京: 三省堂, 2002: 118.
- 4) 農林水産省消費・安全局農産安全管理課. 植物防疫課. 社団法人日本植物防疫協会編. 農薬要覧2005. 東京: 社団法人日本植物防疫協会, 2005.
- 5) Drugs and Biologicals. In: Budavari S, ed. The Merck Index — encyclopedia of chemicals. Rahway: Merck and Co. Inc. 1989: 1476.
- 6) CRC handbook of chemistry and physics. 75th ed. Lide DR, ed. Boca Raton: CRC Press Inc. 1994-1995.
- 7) The pesticide manual — world compendium. 10th ed. Tomlin CDS, ed. Surrey: The British Crop Protection Council. 1994: 989.
- 8) Yalkowsky SH, Dannenfelser RM. Aquasol database of aqueous solubility. Version 5, 1992.
- 9) Weast RC, Astle MJ. CRC handbook of data on organic compounds. Vol. I and II. Boca Raton: CRC Press Inc. 1985: V1 564.
- 10) Lewis RJ. Sr. ed. Hawley's condensed chemical dictionary, 12th ed. New York: Van Nostrand Reinhold Co. 1993: 1146.
- 11) 大内新興化学工業株式会社. チウラムの毒性試験の概要. 日本農薬学会誌 1990; 15: 507-510.
- 12) Verschueren K. Handbook of environmental data on organic chemicals. Vol. 1-2. 4th ed. New York: John Wiley & Sons, 2001: 1999.
- 13) Brouwer DH, Brouwer R, De Mik G, Maas CL, van Hemmen JJ. Pesticides in the cultivation of carnations in greenhouses: part I—exposure and concomitant health risk. Am Ind Hyg Assoc J 1992; 53: 575-581.
- 14) Brouwer R, Brouwer DH, Tijssen SC, van Hemmen JJ. Pesticides in the cultivation of carnations in greenhouses: part II—Relationship between foliar residues and exposures. Am Ind Hyg Assoc J 1992; 53: 582-587.
- 15) Solloway LG, Smulevich VB, Turbin EV, Krivosheyeva LV, Plotnikov JV. Carcinogens in rubber production in the Soviet Union. Scand J Work Environ Health 1992; 18: 120-123.
- 16) Knudsen BB, Larsen E, Egsgaard H, Menne T. Release of thiurams and carbamates from rubber gloves. Contact Dermatitis 1993; 28: 63-69.
- 17) Maini P, Boni R. Gas chromatographic determination of dithiocarbamate fungicides in workroom air. Bull Environ Contam Toxicol 1986; 37: 931-937.
- 18) Neurotoxicity of industrial and commercial chemicals. Vol. II. O'Donoghue JL, ed. Boca Raton: CRC Press, Inc. 1985: 48.
- 19) ACGIH. Documentation of threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices for 2001. Cincinnati: ACGIH, 2001.
- 20) Dalvi RR, Deoras DP. Metabolism of a dithiocarbamate fungicide thiram to carbon disulfide in the rat and its hepatotoxic implications. Acta Pharmacol Toxicol 1986; 58: 33-42.
- 21) 鹿庭正昭. 製品と安全. 東京: 製品安全協会, 1989: 34-2-23.
- 22) Bauer A, Geier J, Elsner P. Type IV allergy in the food processing industry: sensitization profiles in bakers, cooks and butchers. Contact Dermatitis 2002; 46: 228-235.
- 23) Gibbon KL, McFadden JP, Rycroft RJ, Ross JS, Chinn S, White IR. Changing frequency of thiuram allergy in healthcare workers with hand dermatitis. Br J Dermatol 2001; 144: 347-350.
- 24) Wallenhammar LM, Ortengren U, Andreasson H, et al. Contact allergy and hand eczema in Swedish dentists. Contact Dermatitis 2000; 43: 192-199.
- 25) Filon FL, Radman G. Latex allergy: a follow up study of 1040 healthcare workers. Occup Environ Med 2006; 63: 121-125.
- 26) Knudsen BB, Menne T. Contact allergy and exposure patterns to thiurams and carbamates in consecutive patients. Contact Dermatitis 1996; 35: 97-99.
- 27) Kimber I, Quirke S, Cumberbatch M, et al. Lymphocyte transformation and thiuram sensitization. Contact Dermatitis 1991; 24: 164-171.
- 28) Jung HD, Honemann W, Kloth C, et al. Contact eczema caused by pesticides in East Germany. Dermatol Monatsschr 1989; 175: 203-214.
- 29) Saunders H, Watkins F. Allergic contact dermatitis due to thiuram exposure from a fungicide. Australas J Dermatol 2001; 42: 217-218.
- 30) Spiewak R. Kobnerizing occupational contact allergy to thiuram in a farmer with psoriasis. Contact Dermatitis 2004; 51: 214-215.
- 31) Hallai N, Meirion Hughes T, Stone N. Contact allergy to thiuram in a musician. Contact Dermatitis 2004; 51: 154.
- 32) Dieguez Pastor MC, Anton Girones M, Blanco R, Pulido Z, Muriel A, de la Hoz Caballer B. Latex allergy in children: a follow-up study. Allergol Immunopathol (Madr) 2006; 34: 17-22.
- 33) 鹿庭正昭, 小嶋茂雄, 中村晃忠, 関東裕美, 伊藤正俊, 石原 勝. 市販ゴム手袋中のジチオカルバメイト系加硫促進

- 剤の分析およびパッチテスト陽性率. 衛生化学 1986; 32: 197-211.
- 34) 鹿庭正昭, 五十嵐良明, 小嶋茂雄, 中村晃忠, 白田俊和, 柴田啓子. 手術用ゴム手袋中の老化防止剤および加硫促進剤. 衛生化学 1988; 34: 325-334.
- 35) Sidorenko EN, Buslenko AI, Baida NA, Kozintseva PV, Ivanova SI. Allergic diseases in the rubber industry. *Vrachebnoe Delo* 1980; 12: 14-16.
- 36) Prasad MH, Pushpavathi K, Reddy PP. Cytogenetic damage in lymphocytes of rubber industry workers. *Environ Res* 1986; 40: 199-201.
- 37) Arkhangel'skaya LN, Roshchina TA. Toxicological characterization of furfuralamide, a new vulcanization accelerator. *Gig Sanit* 1964; 29: 37-42.
- 38) The pesticide manual — A world compendium, 8th ed. Worthing CR, Walker SB, eds. Thornton Heath: The British Crop Protection Council, 1987: 807.
- 39) Weiss LR, Orzel RA. Some comparative toxicologic and pharmacologic effects of dimethyl sulfoxide as a pesticide solvent. *Toxicol Appl Pharmacol* 1967; 11: 546-557.
- 40) The Merck Index, 10th ed. Rahway: Merck Co., Inc. 1983: 1343.
- 41) The agrochemicals handbook, 2nd ed. Hartley D, Kidd H, eds. Lechworth: The Royal Society of Chemistry, 1987: A399.
- 42) Marhold J. *Prehled Prumyslove Toxikologie, Organické Latky*. Prague: Avicenum, 1986: 1027.
- 43) International working group on the toxicology of rubber additives. Rubber chemicals safety data and handling precautions. Section 4, WTR 46, Belgium, 1984.
- 44) Marhold J. *Sbornik Vysledku Toxikologickeho Vyetreni Latek A Pripravku*. Institut Pro Vychovu Vedoucic Pracovniku Chemické Prumyslu Praha, 1972: 278.
- 45) Maita K, Tsuda S, Shirasu Y. Chronic toxicity studies with thiram in Wistar rats and beagle dogs. *Fundam Appl Toxicol* 1991; 16: 667-686.
- 46) Knapek R, Kobes S, Kita K, Kita I. Chronic toxicity of thiram in rats. *Z Gesamte Hyg* 1989; 35: 358-360.
- 47) EI duPont de Nemours & Co., Inc. MRID. No. 0045162. HED Doc. No. 004550. Available from EPA. Write to FOI, EPA, Washington, DC 20460, 1954.
- 48) Hasegawa R, Takahashi M, Furukawa F, et al. Carcinogenicity study of tetramethylthiuram disulfide (thiram) in F344 rats. *Toxicology* 1988; 51: 155-165.
- 49) Lijinsky W. Induction of tumors of the nasal cavity in rats by concurrent feeding of thiram and sodium nitrite. *J Toxicol Environ Health* 1984; 13: 609-614.
- 50) Shukla Y, Baqar SM, Mehrotra NK. Carcinogenic and co-carcinogenic studies of thiram on mouse skin. *Food Chem Toxicol* 1996; 34: 283-289.
- 51) Yamazaki H, Inoi M, Yamaguchi T, Yamauchi A, Kakiuchi Y, Tai H. Rubber additives inhibit the calcium ionophore and thrombin induced activation of rabbit platelets. *Chemosphere* 1991; 22: 859-867.
- 52) Andrews AW, Fornwald JA, Lijinsky W. Nitrosation and mutagenicity of some amine drugs. *Toxicol Appl Pharmacol* 1980; 52: 237-244.
- 53) Hedenstedt A, Rannug U, Ramel C, Wachtmeister CA. Mutagenicity and metabolism studies on 12 thiram and dithiocarbamate compounds used as accelerators in the Swedish rubber industry. *Mutat Res* 1979; 68: 313-325.
- 54) Zdzienicka M, Zielenska M, Tudek B, Szymczyk T. Mutagenic activity of thiram in Ames tester strains of *Salmonella typhimurium*. *Mutat Res* 1979; 68: 9-13.
- 55) Agrawal RC, Shukla Y, Mehrotra NK. Assessment of mutagenic potential of thiram. *Food Chem Toxicol* 1997; 35: 523-525.
- 56) Paschin YuV, Bakhitova LM. Mutagenic effects of thiram in mammalian somatic cells. *Food Chem Toxicol* 1985; 23: 373-375.
- 57) Dulout FN, Olivero OA, Pastori MC. The mutagenic effect of thiram analysed by the micronucleus test and the anaphase-telophase test. *Mutat Res* 1982; 105: 409-412.
- 58) Prasad MH, Pushpavathi K, Rita P, Reddy PP. The effect of thiram on the germ cells of male mice. *Food Chem Toxicol* 1987; 25: 709-711.
- 59) Korhonen A, Hemminki K, Vainio H. Application of the chicken embryo in testing for embryotoxicity. Thiurams. *Scand J Work Environ Health* 1982; 8: 63-69.
- 60) Traina ME, Ade P, Urbani E. No evidence of effect on male mice germ cells after acute treatment with thiram. *Biomed Environ Sci* 1994; 7: 320-326.
- 61) Bjorge C, Brunborg G, Wiger R, et al. A comparative study of chemically induced DNA damage in isolated human and rat testicular cells. *Reprod Toxicol* 1996; 10: 509-519.
- 62) Stoker TE, Jeffay SC, Zucker RM, Cooper RL, Perreault SD. Abnormal fertilization is responsible for reduced fecundity following thiram-induced ovulatory delay in the rat. *Biol Reprod* 2003; 68: 2142-2149.
- 63) Alanis OT, Freundt KJ, Liebaldt GP. Toxicity studies on tetramethylthiuram monosulfide. *Environ Res* 1982; 28: 199-211.

2-プロモプロパン (皮)



[CAS No. 75-26-3]

1 ppm (5.0 mg/m³)

許容濃度の提案理由

1999(H. 11)年

1. 物理化学的性質

2-プロモプロパン (2-bromopropane, 別名: イソプロピルブロマイド isopropylbromide, 臭化イソプロピル) は分子量 123.0, 比重 1.306 (20/4℃), 融点 -90℃, 沸点 59.4℃, 引火点 -21℃, 蒸気密度 4.2 (空気 = 1), 蒸気圧 315.0 hPa (236.3 mmHg) (25℃) である。揮発しやすい無色透明で不燃性の液体である。水への溶解度は 0.286 重量% (18℃) である。アセトン, メタノール, エタノール, エーテル, ベンゼン等芳香族炭化水素, クロロホルム, 四塩化炭素には可溶。

換算係数: 1 ppm = 5.03 mg/m³ (25℃), 1 mg/m³ = 0.1998 ppm (25℃)

2. 用途

医薬中間体, 農薬中間体, 感光薬中間体, 有機溶剤として用いられる。日本での生産量は約 100 トン/年 (平成 8 年)¹⁾。

3. 生体内動態

Tsuruta ら^{2, 3)} はヘアレスマウスの腹部皮膚 (3.14 cm²) に 2-プロモプロパンを 5 分間塗布した場合の皮膚吸収速度は 7.73 mg/h/cm² と報告している。この皮膚吸収速度の結果をヒトと同じと仮定して皮膚吸収の評価を行うと、両手 (800 cm²) を 1 分間浸した場合の皮膚吸収量は 103 mg となり、この皮膚吸収量は 1 ppm の 2-プロモプロパンに 8 時間曝露した場合の吸収量 24.1 mg (吸収率 50%, 8 時間吸収量を 8 × 1.23 m³ と仮定した計算値) の 428% に相当する。このような作業形態は十分ありうると考えられ、皮膚吸収の表示をつけて注意喚起する必要があるとしている。

Barnsley ら⁴⁾ は ³⁵S でラベルした酵母の入った飼料で飼育したラットに 1-プロモプロパンあるいは 2-プロモプロパンを皮下注射し、尿中の代謝物を分析した。1-プロモプロパン投与では *n*-プロピルメルカプツール酸, 2-ヒドロキシプロピルメルカプツール酸, *n*-プロピルメルカプツール酸サルフォキシドに代謝されることが証明されたが、2-プロモプロパン投与群の尿中ではこれらの代謝物は痕跡しか認められなかった。SH 基のアルキル化が 2-プロモプロパンでは 1-プロモプロパンより遅く進行するか、2-プロモプロパンの加水分解または SH 基以外のアルキル化が生じている可能性があるとしている。Kaneko ら⁵⁾ は 2-プロモプロパンの水, オリーブ油, 各組織の分配比を測定し、1-プロモプロパンのものと比較した。また、両者の代謝速度を肝ミクロゾームを用いて測定した。その結果、2-プロモプロパンの水/空気, オリーブ油/空気, オリーブ油/水の分配比はそれぞれ 3.7 ± 0.5, 144 ± 13, 38.9 であり、1-プロモプロパンの値も同様で、両者に有意な差異は認められなかった。基

質の消失速度とプロピルアルコールの生成速度の差は両プロモプロパンからプロピルアルコールへの代謝経路以外の代謝経路があるかインキュベーションによってさらに代謝が進行している可能性があるとしている。Kawai ら⁶⁾ はラットに 500, 1,000, 1,500 mg/m³, 4 時間曝露後、4 時間採取した尿で、アセトンとブロムイオンが量依存的に増加したが、2-プロモプロパンおよびイソプロピルアルコールはともに検出できなかったと報告している。また、2-プロモプロパンの低濃度曝露 (幾何平均濃度 3 mg/m³) を受けた 5 名の男子労働者の尿中アセトンとブロムイオンを測定し、4 名は正常範囲であったが、1 名は正常範囲の上限を超えていた。この結果から、2-プロモプロパンの職業曝露においては尿中アセトンとブロムイオンが生物学的モニタリングの指標として有望であるとしている。

4. 健康影響

1) 職業性中毒例

韓国の L 社の電子部品工場で日本から輸出された 2-プロモプロパンが フロン 113 の代替溶剤として 1994 年 2 月から使用された。1995 年 7 月には 5 名の女性労働者で生理の停止が発生していることが偶然発見され注目されるようになった。1994 年夏以降生理の停止、頭痛、めまい、風邪様症状の持続、腰痛、神経痛、末梢神経の麻痺、全身の紫斑などの症状が発生していた。職場の調査結果は Kim Y ら⁷⁾ 及び Park ら⁸⁾ により報告された。これらの報告によると、韓国の電子部品会社のタクトスイッチ部品組立工程で 2-プロモプロパンを使用していた女性労働者 16 名に月経停止、男性労働者 6 名に精子数減少ないし無精子症、7 名に貧血が認められた。タクトスイッチ組立工程ではスイッチの部品を浸漬槽に入れる際に、浸漬液に含有されているポリテトラフルオロエチレンがスイッチ部品の端子と樹脂の間に結合し、後のハンダ付け工程でのフラックスやフュームのにじみを防ぐ。以前はこの職場では浸漬液としてはフロン 113 が使用されており、1994 年 2 月から溶剤が 2-プロモプロパンを主成分とする溶剤に代えられた。タクトスイッチ部品組立工程に設置された浸漬槽は 7 台で、1~5 号機は 1994 年 2 月以前から使用していたもので、局所排気装置を追加設置して使用した。6 号機と 7 号機は 1994 年 5 月と 8 月に設置され、局所排気装置は設置されていなかった。さらに、浸漬液自動注入装置のついた正規の浸漬容器がない状態で浸漬液の補充は手作業で行っていた。この状態で 1994 年 11 月末まで作業が行われた。職場を再現して、14ヶ所で環境濃度を測定した結果は、12.4 ± 3.1 ppm (9.2~19.6 ppm) であった。労働者が曝露された可能性のある浸漬槽のフードの中で、浸漬液上 1 m の位置で測定した結果では、106 ppm, 4,101 ppm, 4,360 ppm の 2-プロモプロパンが検出された。2-プロモプロパンは沸点が低く、揮発しやすいために、適切に環境対策が行われずに使用された場合には作業環境濃度は高濃度に達したことが予測されたが、この職場で働いていた労働者の実際の曝露濃度に関するデータはない。

Kohら¹⁴⁾は2年後の追跡調査で、月経が停止した女性16名中、月経の回復したのは1名のみで、他の1名は無月経のまま妊娠し健康な子供を出産したと報告している。また、6名について腹腔鏡検査を実施し、そのうち4名については卵巣の生検を行った。生検所見は4例とも類似していた。卵巣皮質には巣状またはび慢性の線維化が認められた。各種発達段階の卵胞は認められず、始原卵胞は不規則な萎縮を示し、その中には卵細胞と顆粒細胞は認められなかった。

市原ら^{10, 11)}は2-プロモプロパン製造工場で比較的低濃度の曝露を受けていた労働者の調査結果を報告している。労働者数は25名で、女性14名、男性11名であった。曝露濃度はpersonal passive samplerで測定された。女性労働者14名のうち3名は会計係で曝露はほとんど受けていなかった。他の11名の曝露濃度は 7.2 ± 3.7 ppm (2.9 ~ 16.2 ppm, $n = 11$)であった。月経は会計係3名は順調。曝露者11名中3名は閉経(いずれも46歳以上)。2名は生理不順(37, 43歳)。6名が生理が順調(40歳1名, 30歳代2名, 20歳代3名)であった。生理順調な作業員5名(会計係3名, ガスクロ分析係1名を除く)の曝露量は 6.5 ± 1.7 ppm (4.1 ~ 8.6 ppm, $n = 5$)で、曝露量が多いほど貧血傾向を示した。男性の曝露量は11名中6名が検出限界以下で、1名は測定できなかった。測定できた4名の曝露濃度は 2.2 ± 2.4 ppm (0.8 ~ 5.8 ppm, $n = 4$)であった。31歳の技術員が精子数の減少($10.8 \times 10^6/ml$, 正常範囲 $> 24 \times 10^6/ml$)、活動精子率の低下(7.4%, 正常範囲 $> 50\%$)を示した。この技術員は調査当時は2-プロモプロパン取扱作業員にはついておらず、調査当日は曝露は認められなかったが、2-プロモプロパン製造工場の立ち上げの技術責任者で、以前にはかなりの2-プロモプロパンの曝露を受けたことが推定された。

2) 動物実験による毒性

2-1) 急性毒性

LC₅₀: ラット 7.159 ppm¹²⁾

マウス 31.171 ppm, 4時間¹³⁾

LD₅₀: ラット 腹腔内, 4.839 mg/kg¹²⁾

2-2) 吸入曝露実験

2-2-1) 雄に対する毒性実験

Ichiharaら^{14, 15)}は雄ラットに2-プロモプロパン3,000 ppm, 1,000 ppm, 300 ppm, 8時間/日, 9週間曝露の実験を行った。3,000 ppm群は9~10日曝露で瀕死状態になったので曝露を中止し、9週後に他の群と同時に剖検して観察した。体重は3,000 ppm群では曝露中に著しく減少したが、曝露中止後には回復し、9週後には300 ppm群とはほぼ同じになった。1,000 ppm群は曝露中はほとんど体重が増加しなかった。300 ppm群は曝露中も体重は増加したが、対照群より増加率は有意に小さかった。体重当たり精巣重量、精子数、活動精子率は300 ppm以上の曝露群で、濃度依存的に著しく減少し、3,000 ppm, 9~10日曝露群では9週後も回復は認められなかった。活動精子率は1,000 ppm以上の曝露群では活動精子は全く認められなかった。末梢血液の所見では、

赤血球数、白血球数、血小板数は300 ppm以上の曝露群で、濃度依存的に有意に減少したが、曝露を中止した3,000 ppm群では9週後にやや回復が見られた。肝、腎、脾等の重量で有意な変化は認められなかった。Nasuら^{16, 17)}は骨髄の検索を行い、300 ppm群では骨髄の巨核細胞の減少傾向と脂肪細胞の有意な増加が認められ、1,000 ppm以上の曝露群では骨髄の巨核細胞の有意な減少と脂肪細胞の有意な増加が認められた。倉ら¹⁸⁾はラットを用いて、2-プロモプロパン100 ppm, 8時間/日, 12週間の曝露実験を行った。その結果、この曝露条件では精巣及び骨髄の明らかな障害は認められなかった。Omuraら^{19, 20, 21)}はラットを用いて、2-プロモプロパン1.355 mg/kgを、5回/週, 2週間, 皮下注射した実験で、精巣の変化を観察し、精祖細胞が2-プロモプロパンの標的細胞である可能性を示した。

これらの実験結果はラットでは2-プロモプロパン300 ppm以上, 8時間/日, 9週間曝露で精巣機能と骨髄機能が障害されることを示した。

2-2-2) 雌に対する毒性実験

Kamijimaら^{22, 23)}は雌ラットに2-プロモプロパン1,000 ppm, 300 ppm, 100 ppm, 8時間/日, 9週間の曝露実験を行った。1,000 ppm群では2週目頃から性周期が乱れはじめ、4匹では連続発情状態となり、残りの5匹では発情休止期が著しく延長した。300 ppm群では7週目頃から発情休止期が延長した。卵巣の組織所見では1,000 ppm群及び300 ppm群で濃度依存的に正常卵胞数の減少、閉鎖卵胞及び囊胞状卵胞の著しい増加、黄体数の減少がみられた。卵巣以外の臓器には特別な変化は認められなかった。Yuら²⁴⁾は上記の実験動物の卵巣の連続切片を用いて卵胞の検索を行い、100 ppm以上の曝露群で各発達段階の卵胞数がいずれも減少していることを明らかにした。また、3,000 ppm, 8時間/日, 1回曝露後の経時的变化を観察し、始原卵胞が最も早く減少し、始原卵胞の卵細胞のアポトーシスが増加していることを示した。

これらの実験結果はラットでは2-プロモプロパン100 ppm以上, 8時間/日, 9週間曝露で、卵巣機能を障害することを示した。

2-2-3) 末梢神経毒性

Yuら²⁵⁾はラットを用いて、2-プロモプロパン100 ppm, 1,000 ppmを、8時間/日, 12週間曝露した実験で、1,000 ppm群に末梢神経伝達速度の有意な低下、遠位潜時の有意な遅延、末梢神経の形態学的変化を認めたが、100 ppm群では有意な変化は認めなかった。

2-3) 腹腔内投与実験

Yuら²⁶⁾は雄ラットに2-プロモプロパン0, 125, 250, 500 mg/kg/dayを28日間腹腔内投与した実験で、250 mg/kg/day以上の群で体重と精巣重量の有意な低下、精細管の萎縮を認めている。Limら²⁷⁾は雌ラットに2-プロモプロパン0, 300, 600, 900 mg/kg/dayを14日間腹腔内投与し、その後7日間交尾させた実験で、体重の濃度依存的な減少、900 mg/kg/day群での性周期の遅延、卵巣重量の低下、妊娠率の濃度依存的な低下を認めている。

5. 胎児毒性

石川ら²⁸⁾はマウスを用いて、受精卵の発育ステージが第2減数分裂再開から第2極体を放出する時期に2-ブロモプロパン 900 mg/kg, 1,800 mg/kg, 2,700 mg/kg, 3,600 mg/kgを腹腔内に投与し、妊娠3日目に開腹して、着床前胎児を回収し、構成細胞数と小核小体を対照群と比較した。その結果、2-ブロモプロパンが量依存的に着床前胎児の発育抑制と染色体の微細な構造異常を誘発すること示した。また、石川ら²⁹⁾はマウスを用いて、妊娠10日に2-ブロモプロパン 600 mg/kg, 1,800 mg/kg, 3,600 mg/kgを腹腔投与し、妊娠末期に開腹し、胎児を観察した。その結果、1,800 mg/kg以上群で吸収胚が増加し、3,600 mg/kg群では吸収胚の著しい増加と奇形胎児率の増加が認められた。

6. 変異原性

Maengら³⁰⁾は2-ブロモプロパンの変異原性を明らかにするために、バクテリアを用いた変異原性テスト、染色体異常の観察、小核小体テストを実施した。その結果、代謝活性下(S9 mix添加)でTA100の変異原性が陽性、代謝活性の有無にかかわらずTA1535の変異が陽性であり、量依存的な変異数の増加が観察された。これらの結果は2-ブロモプロパンがサルモネラ菌で、塩基対置換型の突然変異を引き起こすことを示した。チャイニーズハムスターの肺の細胞を用い、0.077~246 mg/mlの濃度で、代謝活性下6時間及び活性化なし24時間の観察では染色体異常は陰性であった。ラットを用いて、2-ブロモプロパン 125, 250, 500 mg/kgを1回、日、28日間腹腔内に投与した実験で、小核小体は有意に増加しなかった。しかし、多染色赤血球数の割合が増加し、骨髄の造血機能抑制作用を示唆した。

7. 発がん性

発がん性に関する報告は見あたらない。

8. 諸外国における規制値または勧告値

韓国労働部公示 1 ppm (5 mg/m³)³¹⁾

米国 ACGIH³²⁾、ドイツ DFG³²⁾では許容濃度が設定されていない。

9. 類似物質の規制値または勧告値

プロモホルム:

日本産業衛生学会 1 ppm (10.3 mg/m³) (1997)

米国 ACGIH 0.5 ppm, skin, A3 (動物実験で発がん性が認められるが、ヒトでは不明)

ドイツ DFG - , carcinogens 3 (ヒトに対して発がん性が疑われるが、証拠が不十分なもの)

臭化メチル:

米国 ACGIH 1 ppm, skin

ドイツ DFG - , skin, carcinogens 3

臭化エチル:

米国 ACGIH 5 ppm, skin, A3

ドイツ DFG - , skin, carcinogens 2 (ヒトに対して発がん性があると考えられる物質)

ジプロモエタン:

米国 ACGIH - , skin, A3

ドイツ DFG - , skin, carcinogens 2

10. 提案

1) 高濃度曝露の2-ブロモプロパンを受けた労働者で、月経の停止、精子形成機能障害、造血器障害が発生しているが、その実際の曝露濃度の資料がなく、これらの健康障害と曝露量との量反応関係は不明である。また、16名中14名の女性労働者の月経は曝露中止後も回復していない。

2) 2-ブロモプロパンはラットで、100 ppm以上、8時間/日、9週間の曝露で卵巣の障害が認められ、300 ppm以上で精巣と骨髄の障害が認められ、1,000 ppm、8時間/日、12週間曝露で末梢神経障害が認められた。

3) 生殖機能の障害は精巣の精祖細胞と卵巣の始原卵胞が標的と考えられ、重篤な中毒では回復が困難である。

4) 動物実験で、胎児毒性、催奇形性も疑われる。

5) 変異原性試験が陽性で、発がん性の可能性も疑われる。

6) 6.5 ppm前後の曝露を受けた女性労働者では卵巣機能や精巣機能の明らかな障害は認められなかったが、造血機能が軽度に抑制されている可能性がある。

7) 類似構造のブロム化合物は生殖毒性、発がん性を有するものが多く、許容濃度は設定されていないか、0.5~5 ppmと低く設定されている。

8) 2-ブロモプロパン液に両手を1分間浸すと、1 ppm、8時間曝露の吸収量の約4倍の皮膚吸収量が予測される。

以上の資料を考慮して、ラットの最小毒性量(LOAEL) 100 ppmから、動物からヒトへの外挿の不確実係数=10、亜急性曝露から慢性曝露への外挿および最小毒性量から最大無毒性量(NOAEL)への外挿の不確実係数=10を考慮して、許容濃度として1 ppm (5.0 mg/m³) (皮)を提案する。

文 献

- 1) 化学工業日報社、13398の化学商品 1998: 828.
- 2) Tsuruta H, Morita Y, Toya T, Tai T. Risk assessment for dermal absorption of organic solvents. In Abstracts of 6th International Perspectives in Percutaneous Penetration Conference (Leiden, Grenby). STS Pub 1998: 99.
- 3) Tsuruta H, Morita Y, Toya T, Tai T. Risk assessment for dermal absorption of organic solvents. In Brain KR and Walters. Percutaneous Penetration vol. 6b. STS Pub in press.
- 4) Barnsley EA, Grenby TH, Young L. Biochemical studies of toxic agents. the metabolism of 1- and 2-bromopropane in rats. Biochem J 1966; 100: 282-8.
- 5) Kaneko T, Kim HY, Wang PY, Sato A. Partition coefficients and hepatic metabolism in vitro of 1- and 2-bromopropanes. J Occup Health 1998; 39: 341-2.
- 6) Kawai T, Okada Y, Odachi T, Horiguchi S, Zhang Z-W, Moon C-S, Ikeda K. Diffusive sampling and biological monitoring of 2-bromopropane. Arch Environ Contam Toxicol 1997; 33: 23-8.
- 7) Kim Y, Jung K, Hwang T, Jung G, Kim H, Park S, Choi K, Moon Y. Hematopoietic and reproductive hazards of Korean electronic workers exposed to solvents containing 2-bromopropane. Scand J Work Environ Health 1996:

- 22: 387-91.
- 8) Park J, Kim Y, Park D, Choi K, Park S, Moon Y. An outbreak of hematopoietic and reproductive disorders due to solvents 2-bromopropane in an electronic factory, South Korea: Epidemiological survey. *J Occup Health* 1997; 39: 138-43.
 - 9) Koh JM, et al. Primary ovarian failure caused by a solvent containing 2-bromopropane. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 554-6.
 - 10) 市原 学, 熊 小忠, 上島通浩, 丁 訓誠, 吳 向東, 竹内康浩. 中国における2-ブロモプロパン製造工場の労働衛生学的研究. *産衛誌* 1997; S327.
 - 11) Ichihara G, Ding X, Yu X, et al. Occupational health survey on workers exposed to 2-bromopropane at low concentrations. *Am J Ind Med* 1999; 35: 523-31.
 - 12) Lybulina EI, Rabotnikoba LB. A comparative study of acute toxicity of some bromohydrocarbons. *Gig Trud Prof Zabol* 1974; (4): 55-9.
 - 13) Kim HY, Chung YH, Yi KH, Kim JG, Yu IJ. LC50 of 2-bromopropane. *Ind Health* 1996; 34: 403-7.
 - 14) Ichihara G, Asaeda N, Kumazawa T, et al. Testicular toxicity of 2-bromopropane. *J Occup Health* 1996; 38: 205-6.
 - 15) Ichihara G, Asaeda N, Kumazawa T, et al. Testicular and hematopoietic toxicity of 2-bromopropane, a substitute for ozone layer-depleting chlorofluorocarbons. *J Occup Health* 1997; 39: 57-63.
 - 16) Nakajima T, Shimodaira S, Ichihara G, et al. Histopathologic findings of bone marrow induced by 2-bromopropane in male rats. *J Occup Health* 1997; 39: 81-2.
 - 17) Nakajima T, Shimodaira S, Ichihara G, et al. 2-Bromopropane-induced hyperplasia of bone marrow in male rats. *J Occup Health* 1997; 39: 228-33.
 - 18) 熊 小忠, 市原 学, 謝 振麟, 他. フロン代替品, 2-ブロモプロパンと1-ブロモプロパンの神経, 生殖毒性. *産衛誌* 1998; 710.
 - 19) Omura M, Zhao M, Romero Y, Inoue N. Toxicity of 2-bromopropane on spermatogonia and spermatocyte. *J Occup Health* 1997; 39: 1-2.
 - 20) Omura M, Romero Y, Zhao M, Inoue N. Histopathological changes of the testis in rats caused by subcutaneous of 2-bromopropane. *J Occup Health* 1997; 39: 234-9.
 - 21) Omura M, Romero Y, Zhao M, Inoue N. Histopathological evidence that spermatogonia are the target cells of 2-bromopropane. *Toxicol Lett* 1999; 104: 19-26.
 - 22) Kamijima M, Ichihara G, Yu X, et al. Disruption in ovarian cyclicity due to 2-bromopropane in the rat. *J Occup Health* 1997; 39: 3-4.
 - 23) Kamijima M, Ichihara G, Kitoh J, et al. Ovarian toxicity of 2-bromopropane in the non-pregnant female rat. *J Occup Health* 1997; 39: 144-9.
 - 24) Yu X, Kamijima M, Ichihara G, et al. 2-Bromopropane causes ovarian dysfunction by damaging primordial follicles and their oocytes in female rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1999; in press.
 - 25) Yu X, Ichihara G, Kitoh J, et al. Effect of inhalation exposure to 2-bromopropane on the nervous system in rats. *Toxicol* 1999; in press.
 - 26) Yu IJ, Chung YH, Lim CH, et al. Reproductive toxicity of 2-bromopropane. *Fund Appl Toxicol* 1997; suppl. 36: 357.
 - 27) Lim CH, Maeng SH, Lee JY, et al. Effects of 2-bromopropane on the female reproductive function in Sprague-Dawley rats. *Ind Health* 1997; 35: 278-84.
 - 28) 石川 仁, 山内 徹. 2-ブロモプロパンのマウス胎児発育に及ぼす影響. *日衛誌* 1999; 54: 323.
 - 29) 石川 仁, 山内 徹. 2-bromopropaneのマウス胎児への能奇形性の検討. *産衛誌* 1999; 41: 512.
 - 30) Maeng SH, Yu IJ. Mutagenicity of 2-bromopropane. *Ind Health* 1997; 35: 87-95.
 - 31) 韓国労働部 (公示第97-65号). 化学物質と物理的因子の露出基準 1998; 36 (1998.1.5).
 - 32) ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists). 1998 Threshold limit values (TLVs) and biological exposure indices (BEIs). ACGIH, Cincinnati, OHIO, 1998.
 - 33) DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft). List of MAK and BAT values 1998. Wiley-VCH, Weinheim, 1998.

(産衛誌41巻142頁)

オゾン



CAS No. 10028-15-6

許容濃度 0.1ppm (0.20mg/m³)

提案理由

1963(S.38)年度

(産業医学14巻1号48~49頁)

オゾンの人体に対する毒性についての報告は数少ないが、Griswold¹⁾らによれば、人間はオゾンに対する感受性のもっとも強いマウス、ラットと同程度あるいはそれ以上の感受性を有するという。Wilksa²⁾によれば0.1~0.3ppmで呼吸器が刺激され、0.1以下~1ppmの範囲で週3~4時間曝露されると2週間後に慢性中毒症状(息切れ、持続的頭痛)が発現したという。外山³⁾は、0.4ppm5分間吸入によって気道抵抗値が5~15%上昇したと報告している。1ppm以上になると、オゾン特有の気道刺激症状によって、咳嗽、口腔咽頭の乾燥感、胸痛などを示すことが、Griswold¹⁾、Challen⁴⁾およびKleinfeld⁵⁾の報告によって明らかである。

動物実験での成績としては、Stokinger⁶⁾が1ppm強で1年間毎日6時間曝露して気管支炎を起さしめたという報告や、McDonnel⁷⁾の、モルモットを0.25~0.5ppmの濃度で連続飼育すると14週以後に、0.1~0.2ppmでは24~35週以後に、対照群に比し高い死亡率を示す、という報告がある。Stokinger⁶⁾によれば、動物のL.D.50は、4時間曝露でマウス3.8ppm、ラット4.8ppm、ハムスター10.5ppmであるという。

以上の資料より、ACGIHおよび西独で採用されている0.1ppmが適当と思われる。

別表 空气中オゾン濃度 (ppm) とその影響

ppm	
0.01	臭気をもとめる (Witheridge & Yaglou ⁹⁾)
0.1~0.3	呼吸器の刺激 (Wilksa ²⁾ Witheridge & Yaglou ⁹⁾)
0.4	気道抵抗の上昇 (外山他 ³⁾)
0.8~1.7	上気道の刺激症状 (Challen et al ⁴⁾)
1.0	咳嗽、疲労感 (Flury & Zernik ¹⁰⁾)
1.5	2時間で時間肺活量の20%減少、咳嗽、胸痛、精神作用減退 (Griswold et al ¹⁾)
9.0以下	呼吸困難、肺うっ血 (Kleinfeld et al ⁵⁾)
1,700以上	数分間で死亡 (Witheridge & Yaglou ⁹⁾)

文献

- 1) Griswold, S.S. et al: A.M.A. Arch. Ind. Health, 15: 108-110. 1957.
- 2) Wilksa, S: Acta Chem. Scand., 5: 1359-1367, 1951.
- 3) 外山敏夫, 他: 第35回日本産業医学会(東京, 1962)に発表.
- 4) Challen, P.J.R. et al: Brit. J. Indust. Med. 15: 276-282, 1958.
- 5) Kleinfeld, M. et al: Am. J. Med. Sci., 231: 638-943. 1956.
- 6) Stokinger, H.E. et al: A.M.A. Arch. Ind. Health, 16: 514-522, 1957.
- 7) McDonnel, H.B.: J.A. Off. Ag.Chem., 13: 19. 1930.

- 8) Stokinger, H.E.: A.M.A. Arch. Ind. Health, 15: 181-190, 1957.
- 9) Witheridge, W.N. and Yaglou, C.P.: Trans ASHVE, 45: 509, 1939.
- 10) Flury, F. and Zernik, F.: Schadhliche Gase, Springer. Berlin, 1931.

白金（水溶性白金塩，白金として）

Pt

[CAS No. 7440-06-4]

許容濃度 0.001 mg/m³

感作性物質（気道，皮膚第1群）

許容濃度の提案理由

2000(H. 12)年

1. 物理化学的性質，用途

白金は，原子量 195.09，原子番号 78，比重 21.5，融点 1773°C，沸点約 4530°C で銀白色の展延性に富む金属である¹⁾。白金の主な産地は，ロシア，南アフリカである。白金は常に他の白金族元素，鉄，銅，金とともに産出する。常温では王水以外の酸には侵されない。塩化白金群は全て水溶性である²⁾。実験室，電気工業，ガラス産業，宝飾用，歯科用，医療用，触媒（自動車排ガス，石油精製），白金酸素センサー（内燃機関用）等に使われている³⁻⁶⁾。

2. ヒトにおける研究

金属白金粉塵を吸入しても中毒症状を起こすことはなく，白金化合物あるいは錯体の吸入により，作業者に呼吸困難症状が起きることが知られている¹⁾。アレルギー性鼻炎は，1804年に最初に報告され⁷⁾，その後，白金化合物は職業性喘息の原因物質として認識されるようになった。

Hunter⁸⁾ は 4カ所の白金精錬工場を調査し，91名中 52名に鼻汁，くしゃみ，咳，胸部圧迫感，息切れ，喘鳴，チアノーゼの症状を認めた。これらの症状は曝露後数分以内に発症し，曝露の持続により症状はより重篤となる傾向があるとし，さらに 91名中 13名に鱗状の紅斑を認め，蕁麻疹が出現する者もあったと報告している。これら工場における曝露濃度測定では，白金濃度は 0.9～1700 μg/m³であった。白金濃度が 400～1700 μg/m³の高濃度の作業場で働く作業員で症状が最も強かった。また，同年代に Fothergill⁹⁾ が測定したある白金精錬所における 10カ所の作業環境中白金濃度は，2～10 μg/m³であった。

Roberts¹⁰⁾ は，21名の白金精錬作業員の 5年間にわたる調査を行い，調査対象のすべての労働者に白金塩に対する過敏性が認められ，40%は無症状であったが，60%の労働者には気道及び皮膚症状が認められたとしている。彼は，可溶性白金塩の曝露で発生する気道症状と皮膚症状を“platinosis”（白金症）と命名した。

Harris⁷⁾ は，電極から白金化合物に曝露した 16名の女性作業員が咳と鼻咽頭刺激症状を訴えたことを報告した。そのうち 8名は鼻腔の潰瘍，1名は気管支喘息があった。これらの女性の作業期間は 2～10ヶ月であった。ただし，作業環境濃度の測定は行われていなかった。

Levene¹¹⁾ は，白金化合物による過敏症は白金の精錬過程の中間物である六塩化白金に曝露することによりヒスタミンが放出されることによるとした。他の報告もこの機序を支持している^{12, 13)}。この際可溶性白金塩は，ヒト血清アルブミンと結合してハプテンとして働く^{14, 15)}。

一度感作が成立すると，一般的に同じ職場で作業を継続することはできない。

我が国においても白金酸素センサー製造作業員の気管支喘息や皮膚炎が報告されており¹⁶⁾，塩化白金自体による直接的なヒスタミン遊離作用や，肥満細胞等 I 型アレルギーの標的細胞に対する選択的作用が *in vivo* で推定されている¹⁷⁾。白金化合物による気管支喘息は，皮膚症状¹⁸⁾ や曝露量¹⁹⁾ と関連があることや，喫煙習慣により発症のリスクは 8 倍に高まることが報告されている²⁰⁾。これら作業場の低曝露領域の白金気中濃度は数 ng/m³であるが，そこでの作業員の血中白金濃度は対照者に比べて高かった¹⁹⁾。

3. 動物における研究

Campbell²¹⁾ は，白ウサギを用いて白金化合物の皮膚刺激性を報告した。健康皮膚および擦過した皮膚に四塩化白金 (IV)，二塩化白金 (II)，二酸化白金 (IV) 100 mg/100 μl 懸濁液を 24 時間塗布し，皮膚の反応を調べた。四塩化白金は健康皮膚・擦過した皮膚いずれに対しても安全ではないとみなされたが，二塩化白金と二酸化白金は健康皮膚・擦過した皮膚いずれに対しても極くわずかな影響しか及ぼさず，安全とみなされた。

4. 諸外国の勧告値

ACGIH は TLV-TWA，OSHA は PEL，NIOSH は REL として，金属白金 1 mg/m³，水溶性白金化合物（白金として）0.002 mg/m³ を勧告している⁴⁾。また MAK は白金化合物のピーク値として 0.002 mg/m³ を勧告している²²⁾。

5. 提案

可溶性白金化合物に職業的に曝露するとアレルギー反応が生じ，喘息様症状や皮膚感作が起こる。数少ない曝露濃度測定⁸⁾，作業環境濃度測定⁹⁾ のデータから，呼吸器の刺激症状やアレルギー症状，皮膚炎から保護するには，可溶性白金化合物粉塵量は微量でなければならない。従って，四塩化白金，六塩化白金によるアレルギー性喘息を低く抑えることが期待できる許容濃度として，水溶性白金塩（白金として）0.001 mg/m³ を提案する。

文 献

- 1) 後藤 稔，池田正之，原 一郎，編。産業中毒便覧（増補版）。東京：医歯薬出版，1986：480-484。
- 2) ACGIH. Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. 6th ed. ACGIH. Ohio 1991: 1278-1279.
- 3) 相賀徹夫（編）：万有百科大辞典 15，化学，500，小学館，東京，1979。
- 4) 下中邦彦（編）：世界大百科事典 24，494，平凡社，東京，1981。
- 5) Bellies RP. The Metals in: Patty's Industrial Hygiene and Toxicology. 4th ed. Vol 2C Toxicology Clayton GD and Clayton FE Eds John Wiley and Sons, New York 1994: 2183-2201.
- 6) The Merk Index 11th ed. Budavari S ed Merck Co Inc Rahway NJ 1989: 1196-1197.
- 7) Harris S. Nasal Ulceration in Workers Exposed to Ruthenium and Platinum Salts. J Soc Occup Med 1975; 25: 133-134.

- 8) Hunter D, Milton R, Perry KMA. Asthma caused by the complex salts of platinum. *Br J Ind Med* 1945; 2: 92-98.
- 9) Fothergill SJR, Withers DF, Clements FS. Determination of traces of platinum and palladium in the atmosphere of a platinum refinery by a combined chemical and spectrographic method. *Br J Ind Med* 1945; 2: 99-101.
- 10) Roberts AE. Platinosis: A five year study of the effect of soluble platinum salts on employees in a platinum laboratory and refinery. *Arch Ind Hyg Occup Med* 1951; 4: 549-559.
- 11) Levene GM. Platinum Sensitivity. *Br J Derm* 1971; 85: 590-593.
- 12) Parrot JL, Hebert R, Saindelle A, Ruff F. Platinum and Platinosis. *Arch Environ Health* 1969; 19: 685-691.
- 13) Saindelle A, Ruff F. Histamin Release by Sodium Chloroplatinate. *Br J Pharmacol* 1969; 35: 313-321.
- 14) 日下幸則. 感作性物質としての金属による健康障害. *産業医学* 1993; 35: 75-87.
- 15) Murdoch RD, Pepys J, Hughes EG. IgE antibody response to platinum group metals: a large scale refinery survey. *Br J Ind Med* 1986; 43: 37-43.
- 16) 島 正吾, 吉田 勉, 立川壮一, 加藤保夫, 三木知子, 日高恵一, 谷脇弘茂, 伊藤哲也. 塩化白金酸による気管支喘息. *産業医学* 1984; 26: 500-509.
- 17) 井出祐子, 島 正吾, 谷脇弘茂, 栗田秀樹, 長岡 芳, 大谷尚子, 浅田恭子, 荒川やよい. 白金化合物吸入による急性毒性. *労働科学* 1995; 71: 451-461.
- 18) Merget R, Dierkes A, Rueckmann A, Bergmann E-M, Schultz-Werninghaus G. Absence of relationship between degree of nonspecific and specific bronchial responsiveness in occupational asthma due to platinum salts. *Eur Respir J* 1996; 9: 211-216.
- 19) Merget R, Schulte A, Geiber A, Breitstadt R, Kulzer R, Berndt E-D, Baur X, Schultze-Werninghaus G. Outcome of occupational asthma due to platinum salts after transfer to low-exposure areas. *Int Arch Occup Environ Health* 1999; 72: 33-39.
- 20) Calverley AE, Riss D, Dowdeswell RJ, Linnet PJ, Kielkowski D. Platinum salt sensitivity in refinery workers: incidence and effects of smoking and exposure. *Occup Environ Med* 1995; 52: 661-666.
- 21) Campbell KI, George EL, Hall LL, Stara JF. Dermal irritancy of metal compounds. *Arch Environ Health* 1975; 30: 168-170.
- 22) Deutsche Forschungsgemeinschaft. List of MAK and BAT Values 1998 Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Working Area Report No.34. WILEY-VCH, 1998.

(産衛誌42巻161頁)

ホルムアルデヒド (気道)

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

ホルムアルデヒド (皮膚)

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

ロジウム (可溶性化合物)

Rh

[CAS No. 7440-16-6]

許容濃度: 0.001 mg/m³
(可溶性化合物, Rhとして)
感作性物質 (皮膚第1群)

1. 物理化学的性質

ロジウムは、原子番号 45、原子量 102.905、比重 12.41、融点 1,966℃、沸点 3,727℃で、周期律表第Ⅷ族 (白金族) の銀白色で硬く展性がある金属である。通常水や全ての酸に不溶、微細な金属粉末なら王水や濃硫酸に少し溶ける¹⁾。水溶性のロジウム化合物には、塩化ロジウム三水和物 (RhCl₃·3H₂O)、塩化ロジウムナトリウム (Na₃RhCl₆)、塩化ロジウム五アミン (Ⅲ) ([Rh(NH₃)₅Cl]Cl₂) 等があり、カルボニルアセチル酢酸ロジウム (I) は高い水溶性を示す。不溶性のロジウム化合物は、二酸化ロジウム・硫化ロジウム・無水塩化ロジウム等である²⁾。

2. 主たる用途

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

3. 動物実験

1) 急性毒性

ロジウムの動物実験や職業的曝露のデータは限られている。用途の広いロジウム化合物である塩化ロジウム、塩化ロジウムナトリウム、塩化ロジウム五アミン (Ⅲ) の経口 LD₅₀ は 500 mg/kg よりも大きく、急性経口毒性は低いと考えられる⁵⁾。Landoltら⁶⁾ は、塩化ロジウムのラットとウサギへの一回静脈投与で、LD₅₀ はそれぞれ 198 mg/kg と 215 mg/kg であったと報告している。Plant⁷⁾ と Van Arsdell⁸⁾ は、ラットとウサギとに塩化ロジウム 60 mg/kg を静脈投与して毒性は無かったと報告している。カルボニルアセチル酢酸ロジウムのラットの経口 LD₅₀ は 50 から 200 mg/kg の間にあり、マウス

の腹腔内投与でのLD₅₀は18 mg/kgであった⁵⁾。

カルボニルアセチル酢酸ロジウム (I) は目に対して刺激性がある。遅延型感作試験である Magnusson と Kligman の maximization test⁹⁾ で、0.1 ml の水に溶かした試験物質の飽和水溶液、0.1 ml のアジュバント、アジュバントによってエマルジョン化した試験物質の飽和水溶液 0.05 ml で前処置されたモルモット 10 匹で、1% 溶液が陽性反応を示し (感作率は 80~100%)、カルボニルアセチル酢酸ロジウム (I) はモルモットに対して grade 5 の強力な皮膚感作物質であった⁵⁾。しかし、塩化ロジウム五アミン (III) と塩化ロジウムナトリウムは、同試験で感作性陰性であった。

2) 発がん性

Schroeder と Mitchener¹⁰⁾ は、雌雄各 54 匹の Swiss マウスに塩化ロジウムを含む飲水 (ロジウム濃度として 5 ppm) を離乳時から自然死するまで与えた。その結果、白血病性リンパ腫 (対照群 2 匹, ロジウム投与群 10 匹)、肺の腺がんや乳頭状腺がん (対照群 1 匹, ロジウム投与群 3 匹) 等の悪性腫瘍の発生が観察され、ロジウム投与群は対照群に比較して悪性腫瘍の発生が有意 ($p < 0.05$) に増加したと報告した (対照群 13.8%, ロジウム投与群 28.8%)。この結果から著者らはロジウムがマウスに対し軽度な発がん性を示したと考察している。しかし、この研究は実験方法 (1 用量群だけの実験)、病理検査 (検査動物数や検査臓器が少ない)、統計解析 (性別、腫瘍別の解析を行っていない) が不十分であるため、ロジウムの発がん性を評価することは限界があると考えられる。

3) 変異原性

ロジウム化合物に対する *in vitro* の短期変異原性試験は陽性であった。Kanematsu ら¹¹⁾ は細菌 (Bacillus subtilis, 枯草菌) を使った変異原性試験である Rec assay で塩化ロジウムを“変異原性あり”とした。Warren ら¹²⁾ は、大腸菌を使った変異原性試験とサルモネラ菌を使った変異原性試験で 19 のロジウム化合物をテストし、10 の化合物で両アッセイとも陽性と報告している。

4. ヒトにおける研究

ロジウムは感作性は無い金属と考えられてきたので、貴金属使用時のニッケルやコバルトによる感作予防のためロジウムメッキを用いたりした¹⁴⁾。ところが、近年ロジウム感作の報告がある。今井、中山¹³⁾ がロジウム化合物の職業的曝露による気道症状を伴う職業性皮膚炎例を報告した。今井、中山によると、貴金属メッキ工場に主に触媒回収精製 (白金、パラジウム、ロジウム等の回収精製を行うユニット) 部門で働く作業員の 34% に掻痒性紅斑 (皮膚症状)、くしゃみ、鼻水、咳 (気道症状) がみられた。精査した 12 名のうち 9 名がスクラッ

チテスト (即時型)、パッチテスト (遅延型) で白金化合物、塩化ロジウムにそれぞれ陽性であった。ロジウムに陽性だった作業員は全員プラチナにも陽性であった。ただし曝露濃度の記載はない。またモルモットを用いて Maximization test⁹⁾ を行って、ロジウムがニッケルよりも皮膚感作能力が強いことを示した¹³⁾。その後、Bedello ら¹⁴⁾ は、hexachlororhodate (塩化ロジウム酸) 溶液を扱う 47 歳の金細工職人の男性の手指に接触皮膚炎がでたパッチテストでもロジウム感作が確かめられた症例を報告した。同様に De la Caudra ら¹⁵⁾ も、ロジウム硫酸塩を扱う 29 歳の金細工職人の女性の手指の接触皮膚炎で、パッチテストでロジウムが抗原となっていることを確かめた症例報告をした。文献 14, 15) の症例とも塩化コバルトのパッチテストにも陽性であった。de la Fuente ら¹⁶⁾ は、ロジウム硫酸塩を扱う 59 歳の宝石工場の女性で手指に紅斑性皮膚炎があり、パッチテストでは他の白金族には陰性で 2% ロジウム硫酸塩だけに陽性であった症例報告をした。Cristaudo ら¹⁷⁾ は、触媒製造回収工場の 153 人の作業員に対して白金化合物、塩化イリジウム、塩化ロジウムのプリックテストを行い、2 名が塩化ロジウムに対して陽性で喘息症状もあった。また 2 名とも白金化合物のプリックテストでも陽性であった。以上、何れの報告も曝露濃度の記載はない。

5. 許容濃度の提案

1) 諸外国の提案

ACGIH の TLV は、同族であるプラチナとその化合物が毒性を持つことに基づいている。1965 年可溶性ロジウム化合物の TLV 0.001 mg/m³ と金属及びフェームの TLV 0.1 mg/mg³ が提案されたが、アレルギーを含む健康障害の報告が無いことから、1982 年それぞれ 0.01 mg/m³、1 mg/m³ に引き上げられた。OSHA はロジウム金属フェームと不溶性ロジウム塩の PEL-TWA 0.1 mg/m³ をロジウムの可溶性塩について PEL-TWA 0.001 mg/m³ を提案している。NIOSH は PEL-TWA をロジウム金属ならびに不溶性塩に対して、ロジウムとして 0.1 mg/m³ を、可溶性のロジウム塩に対して 0.001 mg/m³ を OSHA に一致して確立した。

なお OSHA は、ACGIH が TLV を引き上げた根拠が私信 (a personal communication) に基づいており不十分であると批判している。その私信とは、白金の精錬所において白金に感作している作業員がロジウム化合物に曝露して何等問題がないことである。更に ACGIH は白金以外に白金のような呼吸器症状を起こす白金族金属の報告がない。以上を考慮して ACGIH が TLVs を 10 倍に引き上げた。OSHA は、ACGIH が引用している根拠は不十分だと批判して、ロジウムとして PEL 0.1 mg/m³ を、可溶性のロジウム塩に対して PEL 0.001 mg/m³ を保持す

べきである, としている. NIOSH も OSHA に同意する, としている¹⁸⁾. MAK はロジウムの許容濃度を勧告していない. 文献 13) は日本語の論文 (英文要旨無し), 文献 17) は 2005 年の論文のため, それ以前のレビューしかなない ACGIH, MAK, NIOSH, OSHA とともにロジウムを感作性物質に挙げていない.

2) 許容濃度の勧告

Maximization test⁹⁾ でカルボニルアセチル酢酸ロジウム (I) はモルモットに対して grade 5 と強力な皮膚感作物質だったこと⁵⁾ や文献 13) ~ 17) の複数の症例報告及び疫学的報告から作業者に皮膚感作症状が起きているので, 皮膚感作性物質第 I 群を提案する. なお, 気道感作性については 13), 17) の気道感作症状の報告によりロジウムによる感作を否定し得ない. ただし, 同時に白金に曝露しているので, ロジウムのみとは判定できない. 従って, 気道感作性物質第 II 群の判定は保留せざるを得ない. 前述のように, ロジウムの動物実験や職業的曝露の曝露濃度データは限られている. 職場での水溶性ロジウム化合物によるアレルギー性皮膚炎の報告¹³⁻¹⁷⁾, ロジウムがアレルギーとなっていることを否定し得ないアレルギー性気道症状の報告¹³⁾ が 1980 年代以降増えてきた. これらアレルギー性症状の発生を低く抑える事が期待できるロジウムの許容濃度として, 白金の許容濃度を参考に, ロジウム 0.001 mg/m³ (水溶性化合物, Rh ロジウムとして) を提案する.

文 献

- 1) American Conference of Governmental Industrial Hygienists. 2001 TLVs[®] and BEI[®]. Rhodium and Compounds. Cincinnati: ACGIH, 2001.
- 2) 後藤 稔, 池田正之, 原 一郎, 編. 産業中毒便覧 (増補版). 東京: 医歯薬出版, 1986: 475-476.
- 3) 下中邦彦, 編. 大百科事典 15: 1154. 東京: 平凡社, 1985.
- 4) 相賀徹夫, 編. 万有大事典 15 化学: 668-669. 東京: 小学館, 1979.
- 5) Chase BJ. Biological effects of rhodium metal and compounds. Maternal Safety Report N5 81-48. Reading, UK: Johnson, Matthey and Co., Ltd., 1981.
- 6) Landolt RR, Berk HW, Russell HT. Short communication: studies on the toxicity of Rhodium trichloride in rats and rabbit. Toxicol Appl Pharmacol 1972; 21: 589-590.
- 7) Plant OH. The toxicity of rhodium. J Pharm Exp Ther 1936; 58: 428-430.
- 8) Van Arsell PM. Toxicity of chemicals in electroplating. Metal Finishing 1947; 45: 79-83.
- 9) Magnusson B, Kligman AM. The identification of contact allergens by animal assay. The guinea pig maximization test. J Invest Dermatol 1969; 52: 268-276.
- 10) Schroeder HA, Mitchener M. Scandium, chromium (VI), Gallium, Yttrium, Rhodium, Palladium, Indium in mice: effects on growth and life span. J Nutrition 1971; 101:

1431-1438.

- 11) Kanematsu N, Hara M, Kada T. Rec assay and mutagenicity studies on metal compounds. Mut Res 1980; 77: 109-116.
- 12) Warren G, Abbott E, Schultz P, Bennett K, Rogers S. Mutagenicity of a series of hexacoordinate rhodium (III) compounds. Mut Res 1981; 88: 165-173.
- 13) 今井 民, 中山秀夫. ロジウム・アレルギーによる気道症状を伴う職業性皮膚炎について. 皮膚臨床 1982; 24: 1033-1041.
- 14) Bedello PG, Goitre M, Roncarolo G, Bundino S, Cane D. Contact dermatitis to rhodium. Contact Dermatitis 1987; 17: 111-112.
- 15) De La Caudra J, Grau-Massanes M. Occupational contact dermatitis from rhodium and cobalt. Contact Dermatitis 1991; 25: 182-184.
- 16) De La Fuente EG, Alvarez JG, Vicente FJ, Sols M, Naz E, Lopez-Esteban JL. Letters to the editor: occupational contact dermatitis caused by rhodium. Am J Contact Dermatitis 2003; 14: 172-175.
- 17) Cristaudo A, Sera F, Severino V, De Rocco M, Di Lella E, Picardo M. Occupational hypersensitivity to metal salts, including platinum, in the second industry. Allergy 2005; 60: 159-164.
- 18) Preamble to Occupational Safety and Health Administration final rule revising workplace air contamination limits. Rules and Regulations. 16. Substances for which current ACGIH TLVs less stringent than existing OSHA PELs. Federal Register 1989; 54: 2695-2701.

ガソリン

CAS No. 8006-61-9

許容濃度 300mg/m³ (100ppm)

提案理由 1985(S. 60)年度

1. ガソリンは無色、透明の揮発性を有する液体で、特有の石油臭がある。成分は炭素数3から11のパラフィン系、オレフィン系および芳香族の炭化水素の混合物でその数は250種に達するが、その組成は製品によって異なっている。沸点範囲は30℃から210℃で、可燃性があり引火・燃発を起しやす。用途により工業ガソリン、自動車ガソリン、航空機ガソリンに大別される。工業ガソリンはJIS規格により1号(沸点30~150℃、石油ベンジン)、2号(沸点80~160℃、ゴム揮発油)、3号(沸点60~90℃、大豆揮発油)、4号(沸点~205℃、ミネラルスピリット)、5号(150~210℃、クリーニングソルベント)に分類され、主として溶剤として使われている¹⁾。自動車ガソリンの沸点範囲は32~210℃で、航空機ガソリンの沸点範囲は32~149℃である²⁾。

2. 急性症状は160~170ppm、8時間、または、500~550ppm、1時間で眼の刺激が、900ppm、1時間で軽度のめまい、眼、鼻、喉の刺激が、1,000ppm、1時間でめまい、頭痛、はき気が現われる³⁾。慢性毒性は中枢神経症状、末梢神経障害、造血器障害、消化器症状が報告されているが、組成によって毒性が異なる⁴⁾。成分中のベンゼンは造血器障害を生じ、再生不良性貧血や白血病の原因物質と考えられている⁵⁾。また、成分の一つであるヘキサン(ノルマンヘキサン)は神経毒性が強く、多発神経炎の原因物質である⁶⁾。最近の症例報告では、1,160~4,400mg/m³の石油ベンジン(工業ガソリン1号)に曝露されていた労働者8名中少なくとも4名に重症の多発神経炎が発生しており⁷⁾、また、180~2,820mg/m³の石油ベンジンに曝露されていた労働者に中等症の多発神経炎が発生している⁸⁾。

3. 混合物の許容濃度を設定するうえには困難が多いが、米国のACGIHではその成分が均等に蒸発すること、その毒性が加算的であることを仮定して以下に示す計算式を定めている⁹⁾。

$$\text{混合物の許容濃度} = 1 \div \sum (F_i / TLV_i)$$

(TLV_i = 成分の許容濃度, F_i = 成分の含有量)

McDermottら¹⁰⁾はこの式で米国の自動車ガソリンの許容濃度を計算して約300ppm(291.9ppm)という値を出している(ベンゼン0.7%, ヘキサン1.5%)。(ただし、ヘキサンの許容濃度を100ppmで計算しているが、現在は50ppmとなっている¹¹⁾)。この値を根拠の一つとして、ACGIHはガソリンの許容濃度を300ppmとしている¹²⁾。

4. 池田ら¹³⁾の分析したわが国の最近の自動車ガソリンの資料からMcDermottらと同様の条件で、平均値から計算すると許容濃度は162.6ppmとなり(ベンゼン1.39%, ヘキサン5.69%), ベンゼンとヘキサンの含有量を平均値プラス標準偏差の値から計算すると132.0ppmとなる(ベンゼン1.94%, ヘキサン7.11%)。(ただし、ヘキサ

ンの許容濃度を40ppmとし、成分不明のもの許容濃度は従来のガソリンの許容濃度に準じて500ppmと仮定した。)小野ら¹⁴⁾が実験に用いた市販の石油ベンジン(工業ガソリン1号)の分析結果から同様の計算を行うと167.2ppmとなる(ベンゼン2.1%, ヘキサン4.8%)。また、竹内ら¹⁵⁾の報告した重症の多発神経炎の発生した職場で使用していた石油ベンジンの組成から同様に計算すると122.5ppmとなる(ベンゼン3.0%, ヘキサン12.5%含有)。これらの結果は許容濃度の小さいベンゼンとヘキサンの含有量によってガソリンの許容濃度の計算値が大きく影響されることを示している。さらに、ガソリンにはトリメチルベンゼン(25ppm)、シクロヘキサン(150ppm)など500ppmより許容濃度の低いものが含有されている。

5. ガソリンは多数の成分の混合物で製品によって組成が異なるために正確な曝露濃度の測定は困難である。ここでは、職場で使用しているガソリンを用いて代表的な物質のピークから検量線を作成し、ガソリン全体の濃度を推定するものとする。

6. ガソリンの濃度のmg/m³からppmへの換算は製品によって組成が異なるために正確に行うことができないので、ACGIHが採用しているガソリンの平均分子量72.5と仮定して算出した3mg/m³ = 1ppm(25℃, 760mmHg)¹⁶⁾の値を取った。

7. 自動車ガソリンと工業ガソリン1号(石油ベンジン)以外の資料は少ないのでこの許容濃度はこの両者に限定するが、他のガソリンに準用されても当面は大きな支障はないと考える。

8. 以上の資料からガソリンの許容濃度は300mg/m³(100ppm)に改訂することを提案する。

文献

- 1) 後藤 剛他(編)：産業中毒便覧(増補版)、ガソリン、501-503、医歯薬出版、東京、1981。
- 2) Sandmeyer, E. E.: Aliphatic hydrocarbons, in Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, Vol. 2B, 3369. Ed. by Clayton, G. D. and Clayton, F. E., John Wiley & Sons, New York, 1978.
- 3) Runion, H. E.: Benzene in gasoline, Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 36: 338-350, 1975.
- 4) 後藤剛他(編)：産業中毒便覧(増補版)、ベンゼン、541-543、医歯薬出版、東京、1981。
- 5) 同上、ノルマルヘキサン、491-493。
- 6) Takeuchi, Y., Mabuchi, C., Takagi, S.: Polyneuropathy caused by petroleum benzene. Int. Arch. Arbeitsmed., 34: 185-197, 1975.
- 7) 小野雄一郎, 竹内康浩, 久永直見, 後藤 浩: ガス流量计洗浄作業者に発生した石油ベンジン中毒と思われる多発神経炎, 産業医学, 22: 259, 1980。
- 8) ACGIH: Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents in the Work Environment with Intended Changes for 1984-85, 48-50, 1984.
- 9) McDermott, H. J. and Killiany, S. E.: Quest for a gasoline TLV. Am. Ind. Hyg. J., 39: 110-117, 1978.
- 10) ACGIH: Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents in the Work

Environment with Intended Changes for 1984-85. 20, 1984.

- 11) ACGIH : Documentation of the Threshold Limit Values, 4th Ed., 203-204, 1980.
- 12) Ikeda, M., Kumai, M., Watanabe, T. and Fujita, H. : Aromatic and other contents in automobile gasoline in Japan, Ind. Health, 22 : 235-241, 1984.
- 13) Ono, Y., Takeuchi, Y., Hisanaga, N., Iwata, M., Kitoh, J. and Sugiura, Y. : Neurotoxicity of petroleum benzine compared with *n*-hexane. Int. Arch. Occup. Environ. Health, 50 : 219-229, 1982.

(産業医学27巻 号215~217頁)

銀および銀化合物 (Agとして)

Ag

CAS No. 7440-22-4

許容濃度 0.01mg/m³

提案理由

1992(H.4)年度

1. 銀は銀白色の光沢をもつ金属で、展延性は金について良い。熱伝導率、導電率は金属中最高。原子量107.87、比重10.49 (20℃)、沸点2,212℃、融点960.8℃である¹⁾。水や大気中酸素とは反応しないが、オゾン、硫化水素ならびに硫黄により黒変する。希硝酸や加熱濃硫酸と反応し、塩酸によって表面が反応するが他の酸には不活性である。空気存在下で、溶解したアルカリ水酸化物に溶ける²⁾。塩化銀、臭化銀などは難水溶性、硝酸銀、酢酸銀、乳酸銀そしてピクリン酸銀などは水溶性である。

2. 通貨、装飾品、鏡、各種銀製品のほかアルミニウム、カドミウム、鉛、アンチモンなどとの合金としての利用も多い。スズならびに銅との合金は歯科用充填剤として使用される。高い導電率を利用した電気接点、プリント配線としての活用も重要である。臭化銀などハロゲン化銀は感光剤として銀塩写真の材料となる。硝酸銀などの銀塩は殺菌力があるため、医薬品としても用いられる。

3. Phalen and Morrow³⁾は、銀線から発生させた、平均直径約0.5μの放射性銀粒子を犬に吸入させた実験を報告している。それによると呼吸器への沈着(deposition)は約17% (最大19%) だった。銀粒子の水溶性は低いが、蛋白質溶液中では溶解性が増大し、肺中のエアゾルの99%は約2日で溶解すると考えられている。肺における生物学的半減期は沈着した全量の59%においては1.7日、39%では8.4日、2%では40日だった。銀の主要な蓄積部位は肝臓だったが、ついで肺、脳、筋肉などに蓄積した。肝臓での生物学的半減期は初期の97%の時点で9日、3%で40日であった。体外排出は主に胆汁を介して糞便中に排泄される。

Newton and Holmes⁴⁾は実験原子炉の事故で放射性銀(化学形は不明)を吸入した人体例を報告している。それによると吸収率は不明であるが、肺からのクリアランスは数日以内だった。肝臓に主に蓄積し、そこでの生物学的半減期は約50日であった。全身での生物学的半減期は約1日であったが、15%はより長く残留し半減期は52日であった。排泄は糞便のみからで、尿からの排泄は認められなかった。

4. Furchner *et al.*⁵⁾は放射性銀(硝酸銀)をマウス、ラット、サル、イヌに経口ならびに経静脈的に投与、またマウスとラットに腹腔内投与をおこない銀の代謝を検討した。経口からの吸収は約10%かそれ以下であった。排出量の90%以上は、投与方法のいかんにかかわらず糞便からであった。

East *et al.*⁶⁾は放射性銀をもとに酢酸銀を合成し人の

口腔内に投与、吸収と排泄を調べた。この報告によると、体内蓄積は速やかに(数日)投与量の18%となり、以後少なくとも観察期間の30週の間減少傾向を示さず一定であった。

なお、Alexander and Aaseth⁷⁾は、放射性硝酸銀をラットに腹腔内投与した後胆汁を分析し、銀は主にグルタチオンと考えられる低分子量の物質と結合して排出されると報告している。

5. East *et al.*⁶⁾は、酢酸銀を含む抗喫煙剤(oral anti-smoking remedy)を口腔内に使用し銀皮症(argyria)に罹患した例(女性、47歳)について、中性子放射化分析により体内分布などを検討した。上記トローチ剤を6か月服用したところで首や顔の皮膚の色素沈着が出現し、2年間経過した患者である。体内の総銀量は6.4g、皮膚の銀含量は71.7μg/g湿重量、皮膚の全重量1.790gとして皮膚中の全銀量は0.13gとなり全身の銀含量の約2%となる。この値は、皮膚重量が体重の2.6%とされていることとほぼ比例するという。

小川ら⁸⁾は、長年仁丹を服用していた女性(46歳)が、それが銀粉でコーティングされるようになった昭和43年頃から顔面に色素沈着が認められるようになり、銀皮症と診断された症例を報告している。仁丹100粒中には銀が20.7mg含まれていた。1日の服用粒数ならびに服用期間は不明であったが、放射化分析により患者の皮膚中に120~130ppm(対照正常人皮膚、4ppm以下)の銀を証明している。なお、この患者は受診の翌年脳出血で死亡している。

Aaseth *et al.*⁹⁾は、口腔内炎症の治療に硝酸銀を用いているうちに汎発性銀皮症(generalized argyria)に罹患した男性(52歳)例を報告している。受診の約10年前に硝酸銀の3%溶液、全量30ml(すなわち5.3mmol)を数か月にわたって口腔内に塗布した。その治療開始3年後に白髪になりはじめ5年後に皮膚の変色が始まり、年を経るに従い次第に増強した。色素沈着は皮膚の露出部に著しく、他に結膜、爪床に認められた。また、軽い小脳性の運動失調が認められた。皮膚の銀含量は74~130μmol/kg(100μmol/kgとして約10ppm)だった。

6. Rosenman *et al.*¹⁰⁾は、銀化合物製造工場において硝酸銀と酸化銀に曝露された30人の作業員について調査し、6人の銀皮症と20人のargyrosis(角膜または結膜銀症)を報告している。結膜あるいは角膜への銀の沈着が多いほど、また、勤続年数の多いほど夜間の視力低下を訴えるものが多かった。すなわち、結膜ならびに角膜について肉眼的に銀の沈着を認めない段階から全面的に沈着が認められるまで6段階に分け、それぞれ明らかに沈着が認められる段階では全員が夜間視力の低下を訴えた。また、勤続10年以上の8人のうち7名(87.5%)が夜間視力の低下を訴えたが、勤続5年以上の群は5年未満の群に対して有意に夜間視力の低下を訴えるものが多かった。検査に先だって行われた銀の作業環境測定では0.039~0.378mg/m³だった。吐き気、頭痛、不安、疲労感などの訴えが多かったが、これらの症状と勤続年数や血

中銀濃度との相関ははっきりしなかった。焼けつくような感じの腹痛を訴えるものが血中銀濃度の高い群で多かった。腎機能の低下を示す例もあったが銀曝露との関連は明確ではなかった。

7. 銀の毒性に関して他に次のような報告がある。

ビタミンE欠乏食のラットに0.15%の酢酸銀を含む飲用水を与えたところ、肝細胞の壊死が発生した¹¹⁾、乳酸銀の培養マクロファージに対する毒性をセレンが抑制した¹²⁾。

乳酸銀と硝酸銀をラットに腹腔内あるいは経口投与し、中枢神経のノイロンやグリア細胞、脳幹、脊髄、小脳核に蓄積することを証明した¹³⁾。ラットに乳酸銀を腹腔内投与し、下垂体前葉に銀が蓄積していることを証明した¹⁴⁾。幼弱ラットに乳酸銀を注射して、海馬の錐体細胞層の著明な縮小をみた¹⁵⁾。

なお、Rungby *et al.*¹⁶⁾は、培養マクロファージに乳酸銀を作用させた実験で、銀が脂質の過酸化をもたらすことを示している。

8. 上記のように銀の毒性については肝障害、神経組織への蓄積・毒性なども問題にされているが、許容濃度を設定する際に参考になれるようなデータには乏しい。銀の毒性として銀皮症がその特徴的なものとして知られていることから、十分なデータがそろっているわけではないが、銀皮症ならびに角・結膜銀症の発現を予防する観点から許容濃度を提案する。なお、金属銀と水溶性の銀化合物とを分けて基準値を検討すべきではあるが十分な資料が得られないことから銀とその化合物 (Agとして) の許容濃度として検討した。

銀皮症の発現をみた人体において、一番少ない曝露量を報告しているのはAaseth *et al.*⁹⁾のものである。全量30mlの3%硝酸銀溶液の口腔内投与で発症したとされているので硝酸銀としては約1g、銀として0.6gの投与となる。経口吸収率を20%として(参考: East *et al.*⁶⁾) 全量0.12gの銀の吸収で発症したことになる。

呼吸器からの吸収率を20%と考え(参考: Phalen and Morrow³⁾)、労働時間8時間の間に10m³の空気を吸入するとするならば、25年間の勤続年数のあいだの銀の全吸収量を0.12g程度に抑えるための濃度は0.01mg/m³となる。また、わずか数年の勤続年数で角膜ならびに結膜銀症が発現した職場における作業環境測定で、0.039mg/m³なる数値が報告されていることから¹⁰⁾、これ以下の許容濃度が勧告されるべきだと考える。

以上の理由から、銀の許容濃度として0.01mg/m³を提案する。

9. ACGIHは銀の金属粉塵ならびにヒュームのTLV-TWAとして0.1mg/m³、可溶性銀化合物について銀として0.01mg/m³を勧告している¹⁷⁾。NIOSH/OSHAは金属粉塵ならびに可溶性化合物についてAgとして、0.01mg/m³¹⁸⁾、ドイツ(DFG)は銀としてMAK 0.01mg/m³を採用している¹⁹⁾。フィンランドは金属粉塵ならびに非可溶性化合物0.1mg/m³、可溶性化合物についてはAgとして0.01mg/m³を勧告している²⁰⁾。ACGIHの文書によると¹⁷⁾、オーストラリア、ベル

ギー、オランダ、スイス、ユーゴスラビアは0.01mg/m³、ルーマニアは平均0.005mg/m³、最大0.015mg/m³を勧告している。なお、スウェーデンは今までのところ勧告していない²¹⁾。

文 献

- 1) 日本化学会、編。化学便覧応用化学編1 プロセス編。東京：丸善、1986：324-326。
- 2) M. Windholz, *et al.* The Merck Index Tenth ed. Rahway: Merck & Co, 1983: 8341.
- 3) Phalen RF, Morrow PE. Experimental inhalation of metallic silver. Health Phys 1973; 24: 509-518.
- 4) Newton, D, Holmes A. A case of accidental inhalation of zinc⁻⁶⁵ and silver^{-110m}. Radiat Res 1966; 29: 403-412.
- 5) Furchner JE, Richmond CR, Drake GA. Comparative metabolism of radionuclides in mammals-IV. Retention of silver^{-110m} in the mouse, rat, monkey, and dog. Health Phys 1968; 15: 505-514.
- 6) East BW, Boddy K, Williams ED, Macintyre D, Mclay ALC. Silver retention, total body silver and tissue silver concentrations in argyria associated with exposure to an anti-smoking remedy containing silver acetate. Clin Exp Dermatol 1980; 5: 305-311.
- 7) Alexander J, Aaseth J. Hepatobiliary transport and organ distribution of silver in the rat as influenced by selenite. Toxicology 1981; 21: 179-186.
- 8) 小川喜美子, 森俊二, 宮本正光, 松多邦生. 汎発性銀皮症. 臨床皮膚科 1974; 28: 589-594.
- 9) Aaseth J, Olsen A, Halse J, Hovig T. Argyria-tissue deposition of silver as selenide. Scand J Clin Lab Invest 1981; 41: 247-251.
- 10) Rosenman KD, Moss A, Kon S. Argyria: clinical implications of exposure to silver nitrate and silver oxide. J Occup Med 1979; 21: 430-435.
- 11) Grasso P, Abraham R, Hendy R, Diplock AT, Goldberg L, Green J. Hepatocellular necrosis from dietary silver in vitamin E-deficient rats. J Pathol 1970; 100: Pix.
- 12) Rungby J, Ellermann-Eriksen S, Danscher G. Effects of selenium on toxicity and ultrastructural localization of silver in cultured macrophages. Arch Toxicol 1987; 61: 40-45.
- 13) Rungby J, Danscher G. Localization of exogenous silver in brain and spinal cord of silver exposed rats. Acta Neuropathol 1983; 60: 92-98.
- 14) Thorlacius-Ussing O, Rungby J. Ultrastructural localization of exogenous silver in the anterior pituitary gland of the rat. Exp Mol Pathol 1984; 41: 58-66.
- 15) Rungby J, Slomianka L, Danscher G, Andersen AH, West MJ. A quantitative evaluation of the neurotoxic effect of silver on the volumes of the components of the developing rat hippocampus. Toxicology 1987; 43: 261-268.
- 16) Rungby J, Hultman P, Ellermann-Erikson S. Silver affects viability and structure of cultured mouse peritoneal macrophages and peroxidative capacity of whole mouse liver. Arch Toxicol 1987; 59: 408-412.
- 17) ACGIH. Documentation of the threshold limit

- values and biological exposure indices, 5th ed.
Cincinnati : ACGIH, 1986 : 529.
- 18) U. S. Department of Health and Human Services,
Public Health Service Centers for Disease Control,
National Institute for Occupational Safety and
Health. NIOSH pocket guide to chemical hazards.
DHHS (NIOSH) Publication No. 90-117, 1990 : 196.
- 19) Deutsche Forschungsgemeinschaft. Maximum
concentrations at the workplace and biological
tolerance values for working materials 1990, Report
No. XXVI. VCH, 1990 : 56.
- 20) Työsuojeluhallitus Valtion Painatuskeskus. HTP-
ARVOT 1987. Turvallisuustiedote 25, 1987.
- 21) Arbetarskyddsstyrelsens Författningssamling.
Hygieniska Gränsvärden : AFS, 1989 : 4.

(産業医学34巻4号387~389頁)

酢 酸



CAS No. 64-19-7

許容濃度 10ppm(25mg/m³)

提案理由

1978(S.53)年度

1) 酢酸は刺激臭を有する液体および固体である。主要な作用は皮膚、眼、粘膜もしくは歯に対する刺激および直接障害である¹⁾。蟻酸と比較してイオン化定数は小さく、解離性は弱く、したがって刺激作用も弱いとされる^{2,3)}。

2) 古くSternerは産業経験に基づいて酢酸濃度の10ppmは比較的的非刺激的であると結論している⁴⁾。Patty⁵⁾は800~1,200ppmの濃度には3分以上耐えられぬと報告した。Vigliani and Zurlo⁶⁾は60ppmの濃度に加うるに、1日1時間は100~260ppmに、7~12年曝露された労働者において、気道、胃、皮膚の軽度の刺激作用のほかには障害を認めなかったと報告し、20~30ppmをもって危険のない濃度とみなした。しかし、Parmeggiani and Sassi⁷⁾は同じ作業場において、手の皮膚の黒色化と角化、結膜炎、気管支炎、咽頭炎および切歯、犬歯の歯牙酸蝕症を認めている。Baldi⁸⁾は10ppm以下の濃度からも粘膜刺激の起こることを報告している。動物実験のうち、低濃度曝露ではAmdur⁹⁾は5ppmの酢酸を吸入させたテンジクネズミに呼吸のわずかな変化を認め、100ppmではさらに著しい変化の起こることを報告した。

3) アメリカではCook (1945) とElkins (1959) が許容濃度として10ppmを勧告した¹⁰⁾。現在ACGIHは2)に記したデータを根拠として、10ppmを許容濃度として勧告し、この数値は不当な刺激を防ぎ得るものとしている。また最近短時間曝露濃度として15ppmを勧告している。国際的には、比較的多数の国が酢酸に対する許容濃度を設定しており、ソ連、ブルガリアの5mg/m³(2ppm)、ポーランドの10mg/m³(4ppm)、ルーマニアの15mg/m³(6ppm)、フィンランド、ドイツ(DFG)、ユーゴスラビアの10ppm(25mg/m³)というように5倍の開きがある。

わが国には、許容濃度の根拠となし得る研究や事例報告がないようである。そこで、一応ACGIHの値を今回は採択し、改訂の必要が生じたときに再検討してはどうかと考える。

文 献

- 1) 堀川俊一：酢酸，後藤 稔，池田正之，原 一郎編：産業中毒便覧，pp.999-1000，医歯薬出版，東京，1977。
- 2) Harnack, E.: Deutche med. Wchnschr., 38: 358, 1912, cited by 10).
- 3) Hodgman, C.D.: Handbook of Chemistry and Physics, 41st ed., p.1747. Chemical Rubber Pub. Co., Cleveland, Ohio, 1959, cited by 10).
- 4) Sterner, J.H.: Ind. Med., 12: 518, 1943, cited by 10).

- 5) Patty, F.A.: Industrial Hygiene and Toxicology, Vol.II, p.886, Interscience, New York, 1949, cited by 10).
- 6) Vigliani, E.C. and Zurlo, N.: Arch. Gewerbepathol. Gewerbehyg., 13: 528-535, 1955, cited by 10).
- 7) Parmeggiani, L. and Sassi, C.: Med. lavoro, 45: 319, 1954, cited by 10).
- 8) Baldi, G.: Med. lavoro, 44: 403, 1953, cited by 10).
- 9) Amdur, M.: Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 22: 1, 1961, cited by 10).
- 10) American Conference of Governmental Industrial Hygienists: Documentation of the Threshold Limit Values for Substances in Workroom Air, 3rd ed., p.2, pp.119-120, ACGIH, 1971.

(産業医学20巻 号192頁)

ニッケル¹

Ni

CAS No. 7440-02-0

許容濃度 1mg/m³

提案理由 1967(S.42)年度

ニッケルは皮膚の障害（皮膚炎並びに慢性湿疹）と、肺がんを起すことが知られている。ACGIHは、1966年初めてニッケルの TLV を提案した。その提案理由の中に、5 mg/m³では肺がんの発生が増加せず、英国において見られた肺がんの増加は、この値より、はるかに多量であったとしている。

わが国においては、ニッケル作業者の中に、肺がんが多発したという報告は見られない。

ACGIHのDocumentation では、1 mg/m³の値は可溶性のニッケル塩、ニッケル粉じんおよびフェームに対するものであり、不溶性のニッケル塩による障害は少ないとしている。

またこの値は、皮膚炎およびニッケル感作性を予防するためには、必ずしも十分に低い値ではないと書いている。

ACGIHがあげている文献を閲覧しても、1 mg/m³が真に妥当性があるとは、必ずしもいえない。

発がん性と感作性があるという点で、許容濃度を定めることは、かなり困難が感ぜられるが、一応暫定的にACGIHの値を採用しては如何と思われる。

文献

ACGIH: Documentation of Threshold Limits Values.
Revised ed., 1966.

(産業医学14巻1号67頁)

エチレングリコールモノエチルエーテルアセテート
(酢酸2-エトキシエチル, セロソルブアセテート)(皮)



CAS No. 111-15-9

許容濃度 5ppm (27mg/m³)

提案理由

1985(S.60)年度

1. エチレングリコールモノエチルエーテルアセテート(以下EEAと略記)は分子量132.16, 比重0.975(20℃), 沸点156.3℃(1気圧)の, 常温では無色透明の液体である。

2. 蒸気圧は低い(20℃で2mmHg)が蒸気の吸入により経気道的に吸収される。またビーグル犬を用いた皮膚塗布実験¹⁾およびヒトの皮膚を用いた *in vitro*の実験²⁾により経皮的にも吸収されることが証明されている。体内では速やかに加水分解されエチレングリコールモノエチルエーテル(EE)を生成すると推定される。

3. 各種実験動物を用いた反復曝露実験によればウサギ(2羽中の1羽), マウス, モルモットは450ppm×8時間/回×12回の曝露では死亡しなかったが, 他のウサギ1羽とネコ2匹は死亡し, 死亡例ではいずれも蛋白尿と腎障害が認められた³⁾。

4. 胃カニューレを用いてEEAをマウスに500, 1,000, 2,000および4,000mg/kg/日×5日/週×5週間(計25回)経口投与した実験では, 500mg/kg群では明らかではないが, 1,000mg/kg群では精巣重量が, また2,000および4,000mg/kg群では精巣重量と末梢白血球数がともに有意(p<0.05~0.01)に, かつ投与量に対応して低下することと精巣重量の低下と対応して病理組織学的にも精細管萎縮が顕著となることが明らかにされた⁴⁾。この所見をEEおよびエチレングリコールモノメチルエーテル(EM)投与時の所見と比較し, 等モル換算を行った場合, EMが最も強い毒性を示すことおよびエステル化により, EEの毒性は変化しないことが指摘されている⁵⁾。

5. EEAは胎仔毒性および催奇形性を示す。ウサギを25, 100および400ppmのEEAに妊娠第6~18日の間6時間/日反復曝露した実験によれば100ppmでは生存の低体重, 400ppmでは胎仔毒性に加えて脊柱の奇形が観察された。25ppmではこれらの作用は認められなかった⁶⁾。ラットにEEAを0.35ml(約341mg)/回×4回/日, 妊娠第7~16日の間反復皮膚塗布した実験では胎仔の死亡率上昇, 心血管系および骨格の奇形の増加と化骨遅延が認められた⁶⁾。

6. EEAの胎仔毒性および催奇形性を定量的に評価することは困難であるが, 当面精巣萎縮作用に注目し, EEAの作用はEEの作用とほぼ等しいことに基づいて許容濃度としてEEと同一濃度である5ppmを提案する。

文献

- 1) Guest, D., Hamilton, M. L., Desinger, P. J. and DiVincenzo, G. D.: Pulmonary and percutaneous

absorption of 2-propoxyethyl acetate and 2-ethoxyethyl acetate in beagle dogs, *Environ. Health Perspect.*, 57: 177-183, 1984.

- 2) Dugard, P. H., Walker, M., Mawdsley, S. J. and Scott, R. C.: Absorption of some glycol ethers through human skin *in vitro*, *Environ. Health Perspect.*, 57: 193-197, 1984.
- 3) Gross, E., Rowe, V. K. and Wolf, M. A.: Derivatives of glycols. *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*, 3rd Rev. Ed., ed. by G. D. Clayton and F. E. Clayton, Vol. 2C, p.4026, John Wiley & Sons, New York, 1981.
- 4) 長野嘉介, 中山栄基, 小谷野道子, 大林久雄, 安達秀美, 山田 勉: エチレングリコールモノアルキルエーテル類によるマウス精巣の萎縮, *産業医学*, 21: 29-35, 1979.
- 5) Doe, J. E.: Ethylene glycol monoethyl ether and ethylene glycol monoethyl ether acetate teratology study, *Environ. Health Perspect.*, 57: 33-41, 1984.
- 6) Hardin, B. D., Goad, P. T. and Burg, J. R.: Developmental toxicity of four glycol ethers applied cutaneously to rats, *Environ. Health Perspect.*, 57: 69-74, 1984.

(産業医学27巻 号212頁)



クロロジフルオロメタン
(モノクロロジフルオロメタン, フロン-22)

CHClF₃

CAS No. 75-45-6

許容濃度 1,000ppm (35,000mg/m³)

提案理由 1987(S.62)年度

1. クロロジフルオロメタン (chlorodifluoromethane, フロン-22) は、無色、ほぼ無臭、そして不燃性の気体である。分子量86.47、融点-146~-147°C、沸点-40.8°C、水、エーテル、アセトン、クロロホルムに可溶。1985年における国内生産量は18,886トンで、そのほとんど(97%)が冷媒用として消費された。

2. 本物質の曝露により、弱い麻酔作用、呼吸器への影響、およびエピネフリンに対する心臓の軽度感受性増強がみられている。

3. 動物における急性毒性は次のごとくである¹⁻³⁾。

LCL: ラット 300,000ppm, 30分間; モルモット 400,000ppm, 45-50分間; イヌ 700,000ppm, 10分。

-一回曝露に伴う症状は次表のごとくまとめられている³⁾。

濃度 (ppm)	症 状	
	ラット	モルモット
25,000	無症状	無症状
50,000	10分で軽い興奮	無症状
100,000	平衡感覚が鈍くなる	平衡感覚が鈍くなる
200,000	呼吸促進, 45分で麻酔	8-10分で痙攣, 45分で麻酔
300,000	15分で麻酔, 30分で4匹中1匹死亡	15分で麻酔
400,000	15-30分で4匹中4匹死亡	45-50分で2匹中2匹死亡

4. 動物に対する亜急性毒性は次のごとくである。50,000ppm, 1日3.5時間, 週5回, 4週間, ラット, モルモット, イヌ, ネコに曝露した実験では、臨床的、生化学的、病理的検査のいずれにおいても、フロン-22による影響はみられなかった³⁾。

5. 動物に対する慢性毒性は次のごとくである。ラット, マウス, ウサギに140,000ppmのフロン-22を1日6時間, 週6日, 10ヵ月間曝露したとき, 動作が緩慢となり, 酸素要求量の低下がみられ, さらに血清中の α_2 , β グロブリンが増加し, 白血球, リンパ球および赤血球の減少傾向がみられた^{2,4)}。

6. 動物において心臓の感受性亢進, および呼吸器への作用が認められている。サルにおいては, 100,000~200,000ppm, 5分間の曝露で, 心筋の収縮力が小さくなり, 血圧が低下するが, 不整脈は起らなかった⁵⁾, 肺抵抗の有意な増大および呼吸量の低下がサルの100,000~200,000ppm, 5分間曝露でみられた⁶⁾。イヌに8 μ g/kgのエピネフリンを静注してからフロン-22に曝露させ, これにエピネフリンの静脈内注射(8 μ g/kg)を行なった場合, 50,000ppm, 5分間の曝露では12匹中2匹に不整脈

が発現したが, 25,000ppmでは, この変化はみられなかった⁷⁾。

7. 発がん性に関する情報は見いだせないが, サルモネラ菌を使った変異原性試験では, 一部の菌株で陽性であった⁸⁾。

8. ヒトにおける中毒事例としては, 漁船の冷凍機用フロン-22の噴出事故による死亡2例が報告されている⁹⁾。それによると肺の混濁および水腫, 肝細胞に脂肪浸潤がみられ, 死体臓器中のフロン-22濃度は, 33~538 μ g/gの範囲で, 血液>脳>肝>肺>腎の順位であった。

ヒトにおける慢性影響についての情報は見いだせない。

9. 本物質の吸収排泄に関する報告は見あたらないが, 類似構造のフロン-11, フロン-12の生体内クリアランス実験^{10,11)}から, フロン-22の吸収排泄も速やかだと推定される。

10. ACGIHはTLV-TWAとして1,000ppmを勧告し, 東ドイツおよびソ連は平均濃度として857ppm(3,000mg/m³)を定め, 東ドイツは更に短時間曝露限界として2,571ppm(9,000mg/m³)を定めている¹²⁾。西ドイツは, 1983年から, 数値を示さず, III-B(発がん性の疑われる物質)としている¹³⁾。

11. 本物質に関する動物実験および中毒事例から, 心臓および呼吸器への影響が重要なものといえるが, 短時間曝露におけるその強さは, フロン全体からみると弱~中程度である。発がん性を疑っている国があるが, その根拠は現在不明であるので, 今回の提案においては考慮にいれなかった。

12. 以上の諸成績から, クロロジフルオロメタンの許容濃度として, 1,000ppmを提案する。

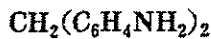
文 献

- 1) ACGIH (1986) Documentation of threshold limit value. 5th ed. p 127. Cincinnati.
- 2) Poznak AV and Artusio JF (1960) Anesthetic properties of a series of fluorinated compounds. I. Fluorinated hydrocarbons. Toxicol Appl Pharmacol 2: 363-373.
- 3) Weigand W (1971) Untersuchungen über die Inhalationstoxizität von Fluorderivaten des Methan, Athen und Cyclobutan. Zbl Arbeitsmed 21: 149-155.
- 4) Karpov BD (1964) The chronic toxicity of Freon-22, Chem Abstr 69: 3601.
- 5) Belej MA, Smith DG and Aviado DM (1974) Toxicity of aerosol propellants in the respiratory and circulatory system. IV. Cardiotoxicity in the monkey. Toxicol 2: 381-395.
- 6) Aviado DM and Smith DG (1975) Toxicity of aerosol propellants in the respiratory and circulatory systems. VIII. Respiration and circulation in primates. Toxicol 3: 241-252.
- 7) Reinhardt CF, Azar A, Maxfield ME, Smith PE and Mullin LS (1971) Cardiac arrhythmias and aerosol "sniffing." Arch Environ Health 22: 265-279.
- 8) Longstaff E and McGregor DB (1978) Mutagenicity of a halocarbon refrigerant

- monochlorodifluoromethane(R-22) in *Salmonella typhimurium*. Toxcol Let 2 : 1-4.
- 9) Morita M, Kazama H and Sakata M (1977) Case report of death caused by freon gas. Fores Sci 10 : 253-260.
 - 10) Mergner GW, Blake DA and Herlich M (1975) Biotransformation and elimination of ¹⁴C-trichlorofluoromethane (FC-11) and ¹⁴C -dichlorodifluoromethane (FC-12) in man. Anesthesiology 42 : 345-351.
 - 11) Adir J, Blake DA and Mergner GM (1975) Pharmacokinetics of fluorocarbon 11 and 12 in dogs and humans. J Clin Pharmacol 15 : 760-770.
 - 12) International Programme for the Improvement of Working Conditions and Environment (1980) Occupational exposure limits for airborne toxic substances. 2nd ed. ILO, p70-71, Geneva.
 - 13) Deutsche Forschungsgemeinschaft (1983) Maximum concentrations at the workplace and biological tolerance values for working materials 1983. Verlag Chemie, Weinheim.

(産業医学29巻 号419~420頁)

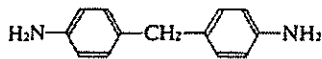
4, 4'-メチレンジアニリン(MDA)



[CAS No. 101-77-9]

0.4 mg/m³, 第2群B, (皮)

別名: p, p'-ジアミノジフェニルメタン,
4, 4'-メチレンビスベンゼンアミン



許容濃度の提案理由 1995(H. 7)年

1. 物理化学的性質^{1,2)}

淡黄色の結晶または白色顆粒, 分子量 198.26, 融点 91.5-92°C, 沸点 398-399°C (768 mmHg), 溶解性: アルコール, ベンゼン, エーテルに易溶, 冷水に微溶.

2. 主な用途²⁾

ほとんどは 4, 4'-methylenediphenyl diisocyanate (MDI) の製造に使用されるが, 中間体として存在. そのほか, エポキシ樹脂の硬化剤, ポリウレタンの共重合体, 染料として使用される.

3. 吸収, 代謝, 排泄

MDA は皮膚から吸収され易く, 動物においては, 塗布量の 80% まで吸収される³⁾.

MDA 曝露作業者の尿中代謝物は主としてアセチル MDA であり, その濃度は MDA 濃度の 5-25 倍であった⁴⁾. このアセチル MDA 濃度は加熱処理により非処理時の 2-30 倍に増加したことから, N-グルクロン酸抱合のような熱に不安定な抱合の形で尿中に排泄されていると推定された⁴⁾.

4. 動物における毒性情報

(1) 急性毒性⁵⁾

LD₅₀: ラット経口 662 mg/kg, 腹腔内 193 mg/kg,
皮下 200 mg/kg

マウス経口 745 mg/kg, 腹腔内 74 mg/kg,

LDL₀: イヌ経口 300 mg/kg

中程度の刺激性あり: ウサギ眼 100 mg/24 hr.

(2) 亜急性および慢性毒性

ラット, マウス, モルモット, ネコにおいて毒性実験が行なわれており, その毒性の種類と強度は動物種によって異なる^{3,6)}. ラットおよびマウスでは肝と甲状腺⁷⁻⁹⁾が, モルモットおよびネコでは眼が標的臓器となっている^{3,10)}.

ラットに 50 mg/kg の MDA を週 3 回 6 ヶ月経口投与した実験¹¹⁾ではほとんどすべてのラットに肝硬変が起り, 肝がんや肝腫瘍の発生もみられている. また, 25 匹のラットに 25 mg の MDA を 5 ヶ月に 7 回皮下注射した結果でも肝硬変の発生が報告されている⁵⁾.

ウィスターラットに MDA 1,000 ppm 含有飼料を 8, 16, 24, 32, 40 週間与え, 引き続き普通食を実験開始から

40 週まで与えた実験⁸⁾では, 胆管の過形成と卵円細胞の門脈への浸潤がみられている. この変化は投与期間が長くなると強まり, 24 週間より長期の投与では肝硬変が見られたが肝の腫瘍は発生していない. 8 週間投与群では, 普通食開始 24 週間後にほぼ正常な組織像に戻っている.

NTP 発がん実験の予備実験としてラットおよびマウスに 13 週間 MDA 含有水が投与されている⁹⁾. Fisher 344 ラットに 0, 50, 100, 200, 400, 800 ppm の MDA 含有水を摂取させた実験では, 800 ppm 群の雄で 8/9, 雌で 10/10, 400 ppm の雄で 3/10, 雌で 1/10 に腺腫様の甲状腺腫がみられている. 甲状腺の両葉は肥大し, 濾胞上皮のびまん性乳頭状過形成と間質の線維化が顕著であった. B6C3F₁ マウスに 0, 25, 50, 100, 200, 400 ppm の MDA 含有水を摂取させた実験では, 400 ppm 群の雌雄に各 1/10 で甲状腺腫がみられたが, その程度はラットよりも軽いとされている.

モルモットの鼻腔にポリエチレングリコール 200 に溶解した MDA (0.44-0.09 mg/l) を 4 hr/day, 5 days/week, 2 週間曝露させ, 2 週間後に皮膚および気管での誘発試験を行った結果³⁾では, 皮膚および上下部気道への刺激性も感作性もみられていない. 眼, 肺, 肝, 腎の病理組織学的検索では眼の視細胞および網膜色素上皮層の退行性変化が最も顕著な変化としてみられ, 肺では小さな肉芽腫性炎がみられているが, 肝と腎では変化はみられていない.

ネコに 100 mg/kg の MDA を 1 回経口投与した実験¹⁰⁾では, 投与後 2-4 日で 9 匹中 4 匹が盲目となっている. 病理学的には網膜の桿体と錐体との萎縮がみられ, そのため, 視力が喪失したと考えられた.

生後 5-6 ヶ月のビーグル犬 9 匹に 70 mg の精製または粗製 MDA を週 3 回, 3 年 11 ヶ月から 7 年 2 ヶ月まで, 総投与量として 39.98-66.92 g の MDA を投与した実験¹²⁾では肝臓の病的変化が全ての犬にみられ, アルカリフォスファターゼの上昇 (2/9), 肝肥大 (2/9), 肝萎縮 (3/9) がみられ, 2 匹は肝疾患により死亡している. また, 腎の病変が 4 匹に, 脾臓の病変が 3 匹にみられている. しかしながら, この実験にはコントロール群が設定されていない.

(3) 発がん性

16 匹 (雌雄各 8 匹) のラットに 20 mg の MDA を 8 ヶ月間に 4 または 5 回経口投与し, その後発病または死ぬまで普通に飼った実験⁷⁾では肝細胞腫と血管腫様の腎腫瘍が雄で, 下垂体, 乳房および子宮の腫瘍が雌で見られている. しかしながらこの実験にはコントロール群が設定されていない.

MDA 塩酸塩を飲水に溶かして (152.1 ± 3.62 ppm および 290.3 ± 9.75 ppm) F344 ラットまたは B6C3F₁ マウスに 103 週投与した実験では体重増加の抑制, 甲状腺腫, 甲状腺過形成, 下垂体肥大がラットでみられ, マウスでは体重増加の抑制, 胆管過形成および甲状腺腫が

みられている^{9,13)}。雄ラットでは甲状腺濾胞細胞がん (0 ppm 0/49, 150 ppm 0/47, 300 ppm 7/48) と肝腫瘍結節 (0 ppm 1/50, 150 ppm 12/50, 300 ppm 25/50) の有意な発生増加がみられた。雌ラットでは甲状腺濾胞細胞腺腫 (0 ppm 0/47, 150 ppm 2/47, 300 ppm 17/48), 甲状腺C細胞腺腫 (0 ppm 0/47, 150 ppm 3/47, 300 ppm 4/48) の有意な発生増加がみられた。雄マウスでは甲状腺濾胞細胞腺腫 (0 ppm 0/47, 150 ppm 3/49, 300 ppm 16/49), 肝がん (0 ppm 10/49, 150 ppm 33/50, 300 ppm 29/50), 副腎褐色細胞腫 (0 ppm 2/48, 150 ppm 12/49, 300 ppm 14/49) の有意な発生増加がみられた。雌マウスでは甲状腺濾胞細胞腺腫 (0 ppm 0/50, 150 ppm 1/47, 300 ppm 13/50), 甲状腺濾胞細胞がん (0 ppm 1/50, 150 ppm 6/50, 300 ppm 11/50), 肝の腺腫 (0 ppm 3/50, 150 ppm 9/50, 300 ppm 12/50), 悪性リンパ腫 (0 ppm 13/50, 150 ppm 28/50, 300 ppm 28/50), 肺腺腫 (0 ppm 1/50, 150 ppm 2/50, 300 ppm 6/49) の有意な発生増加がみられた。

生後5-6ヵ月ビーグル犬9匹に70mgの精製または粗製MDAを週3回, 約4-7年間総投与量として39.98-66.92gのMDAを投与した実験では, 投与開始2年後から15ヵ月毎に膀胱鏡による検査を実施したが, 膀胱腫瘍の発生はみられず, 肝臓の病理組織学的異常が全ての犬にみられているが, 肝の腫瘍病変はみられていない¹²⁾。

(4) 変異原性, 遺伝毒性, その他

サルモネラ菌においてS9(-)では250 μ g/plate, S9(+)では50 μ g/plateの濃度で変異原性がみられている⁵⁾。マウスリンパ腫細胞を用いたforward mutation assayでも250 μ g/mlの濃度で変異原性がみられている¹⁴⁾。

5. ヒトにおける情報

1) 急性毒性

1965年英国エッピング地方で, MDAで汚染された小麦粉から焼かれたパンを食べた84名に腹痛, 発熱および黄疸を主症状とする集団中毒が起こっている¹⁵⁾。血清ビリルビン濃度上昇(最高29.3mg/dl), 血清アルカリフォスファターゼの軽度上昇(最高84.5KA/dl), および血清GOTの上昇(ほとんどが40-50KA/dl)が見られたが, チモール混濁試験は全員正常範囲内であった。発症2-3週後の肝生検標本(4名)では実質細胞が障害されていた。なお, このパンに含まれていたMDAは0.26%と推定された。これより, OSHAは労働現場で急性肝炎が発生するのは気中濃度が0.1ppm以上の時と推定している¹⁶⁾。

1966-1972年の間に12名のMDA取り扱い男子労働者(年齢20-36歳)に上腹部痛, 高熱, 悪寒および黄疸を主徴とした急性中毒性肝炎が発生している¹⁷⁾。彼らはほとんどが新人で約80°Cに暖められたエポキシ樹脂に粉状のMDA(10%含有)やその他の原料を練り込

む作業をしており, 曝露開始後1-2週間で発症した。8名の発症時の気中MDA濃度は0.1ppmであった。ただしいずれの作業も手袋は布製であった。経気道吸入もあるが, 布製の手袋を装着して粉状のMDAがかかっているエポキシ樹脂を触っていたことから, 主として経皮吸収により中毒が起こったと考えられる。

このほかにも, エポキシ樹脂を壁に上塗りする作業に従事していた300名中6名¹⁸⁾。MDAの袋積み作業に従事していたアルバイト学生2名¹⁹⁾に中毒性肝炎が発生している。化学工場2週間大量のMDAを取り扱い, 空気清浄装置の故障により大量の粉塵曝露を受けた20歳男子は急性心筋症(T波の逆転, ST降下)と中毒性肝炎を発症している²⁰⁾。炭酸カリウムとアブチロラクトンに溶解しているMDA液を数口誤嚥した28歳男子が視力障害を伴った視神経炎と中毒性肝炎を発症している²¹⁾。いずれの報告においても肝炎は曝露開始後2-14日で発症し, 治癒には1-10週間かかるが, その後の経過は良好と報告されている。

2) 慢性毒性

1-12年エポキシ樹脂を取り扱って床張作業をしていた作業員6名中4名に急性肝炎が発生している²²⁾。発症後, 12日で肝機能は正常に戻った。この4名のうちの2名が, 数ヵ月後に再び同じ作業をしたところ, 再び肝炎が発症した。このときは1ヵ月後でも肝の腫大がみられ, 治癒が長びく傾向がみられた。なお, 4名と同時に作業をしていたが, 雇用後1週間以内であった2名は肝炎を発症していない。

3) 感作性

プレポリマーとして, メチレンビス(4-シクロヘキシルシアネート)(MDI), 硬化剤としてMDAを原料としたポリウレタンの成形工場におけるアレルギー性接触皮膚炎3例の発症が報告されている²³⁾。作業開始後1-3週間で, 顔, 首, 前腕など衣服に覆われていない部分に発疹があらわれた。パッチテストは2例について行われ, MDI(1%)およびMDA(1%)のいずれも強陽性の結果であった。肝機能検査に異常はみられず, 喘息も起こっていない。フード下での混合作業, 手袋の装着, 汚染衣服の交換などの衛生工学的改善が実施された後は皮膚炎の発生はない。

工場ではエビクロルヒドリンおよびMDAをそれぞれ1mg/kg, 965g/kg含有する粉末を圧力水で清掃中に飛沫を浴びた作業員は作業終了後数時間後に顔, 首, 手首などにアレルギー性皮膚炎を発症した。パッチテストでは, MDA(0.05-1%)で強陽性を示したが, エビクロルヒドリンは陰性であった²⁴⁾。

ポリウレタン製のギブス包帯を作製し始めて3ヵ月後に, 前腕, 手指に皮膚炎が発生した例が報告されている²⁵⁾。この症例では, 休日や週末には皮膚炎が消失したり軽快している。パッチテストでは, MDA(0.5%)で強陽性を示したが, MDIや他のイソシアネートでは陰性であった。製造メーカーによると, 硬化する前は

MDAではなくMDIしか存在しないはずとのことなので、MDIが加水分解してMDAに変化している^{26,27)}と推定された。

4) 発がん性

NIOSHはエポキシ樹脂と硬化剤を使用している工場(調査時の従業員数約4,600名、最多時の従業員数約14,000名)の死亡疫学調査を報告している²⁸⁾。1968-1980年の間にその工場に勤めた経験のある死亡例552例のうち白人男性で死亡原因の明白な502名を対象とした。平均死亡時年齢は55歳で、全がん死亡および部位別がん死亡ともPMR(proportional mortality ratio)分析で有意な発生増加はみられなかった。しかし、MDA曝露経験者179例のPMR分析では、大腸がん(期待値3.10、観測値7)、膀胱がん(期待値0.80、観測値3)、およびリンパ肉腫と非ホジキンリンパ腫(期待値0.87、観測値3)の有意な発生増加が見られ、PCMR(proportional cancer mortality ratio)分析では、膀胱がんの発生だけが有意な増加であった。なお、調査当時のこの工場内の気中MDA濃度は最高0.46 mg/m³であり、曝露作業における皮膚障害の発生率は非曝露作業より有意に高かった。この調査は作業員集団を把握できていないので、死亡報告に漏れのある可能性があり、PMRの信頼性に限界がある。

MDAをエポキシの硬化剤として1963年より使用している工場の男子作業員550名におけるがんの発生率が調査されている²⁹⁾。現存者482名の平均年齢は42.9±11.6歳であった。がんは5例で標準化がん発生率(standardised cancer incidence ratio, SIR)は0.52であった。膀胱がんは1例で、SIRは1.62であったが、曝露がないと考えられるグループの作業員であった。この工場の気中MDA濃度は最高で0.4 μg/m³と非常に低かったが、最も曝露が大きいグループ8名の作業員の尿中濃度は50-450 μg/lと、経皮吸収が多であると推定された。この尿中濃度はエポキシが皮膚に接触した回数とは相関せず、アセチレーターの遺伝型とも相関しなかった。また、この調査では、MDAによる発がんの危険性が増している証拠はみられなかったが、曝露濃度が低い、コホートの規模が小さい、対象者の年齢が若い、そして追跡期間が20年と短い事などによりがん過剰発生を検出できなかった可能性はある。

6. 諸外国における規制値または勧告値

MDAの発がん性を考慮して、米国OSHAは1992年8月に8 hrTWAとして0.01 ppm、STELとして0.1 ppmと定めている¹⁶⁾。米国ACGIHはA2群に分類し、現在許容濃度として0.1 ppm(0.81 mg/m³)を設定している³⁰⁾。ドイツはA2群に分類し、TRKとして0.1 mg/m³を設定している³¹⁾。

感作性を考慮して、ドイツは接触アレルゲン(contact allergens)に指定している³¹⁾。

7. 提案

MDAの毒性として問題になるのは肝毒性、皮膚への

感作性および発がん性である。

職業性曝露においては、気中濃度0.1 ppmで急性肝炎が発生している¹⁷⁾が、経皮吸収の関与が多であったとされている。

アレルギー性接触皮膚炎が報告されており、感作性物質として取り扱われるべきと考えられる。

発がん性はラットおよびマウスにおいて確認されている^{8,13)}。ヒトではNIOSHの調査²⁸⁾で膀胱がんによる死亡の増加が報告されているが、その証拠が十分とは言えない。IARCはヒトの発がん性に関する報告はないとして2Bに分類している²⁾。

以上のことから、肝障害に対する許容濃度として0.4 mg/m³を提案する。経皮吸収が大きいことから(皮)を付記するとともに、感作性物質と明記する。また、MDAは発がん物質の第2群Bに分類されている。

文 献

- 1) p,p'-Diaminodiphenylmethane. In: Windholz M. The Merck Index. 9 ed. Rahway; Merck & Co., Inc, 1976: 391.
- 2) IARC. 4,4-Methylenedianiline and its dihydrochloride. IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum 1986; 39: 347-365.
- 3) Leong B, Lund J, Groehn J, et al. Retinopathy from inhaling 4,4-methylenedianiline aerosols. Fundam Appl Toxicol 1987; 9(4): 645-658.
- 4) Cocker J, Boobis A, Davis D. Determination of the N-acetyl metabolites of 4,4'-methylene dianiline and 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline) in urine. Biomed Environ Mass Spect 1988; 17: 161-167.
- 5) Lewis R. 4,4'-methylenedianiline. In: Sax's Dangerous properties of industrial materials. 8th ed. New York: Van Nostrand Reinhold, 1992: 2312-2313.
- 6) Schoental R. Carcinogenic and chronic effects of 4,4'-diaminodiphenylmethane, an epoxyresin hardener. Nature 1968; 219: 1162-1163.
- 7) Schoental R. Pathological lesions, including tumors, in rats after 4,4'-diaminodiphenyl-methane and n-butylolactone. Israel J Med Sci 1968; 4: 1146-1158.
- 8) Fukushima S, Shibata M, Hibino T, Yoshimura T, Hirose M, Ito N. Intrahepatic bile duct proliferation induced by 4,4'-diaminodiphenylmethane in rats. Toxicol Appl Pharmacol 1979; 48: 145-155.
- 9) Lam J, Huff J, Haseman J, Murthy A, Lilja H. Carcinogenesis studies of 4,4'-methylenedianiline dihydrochloride given in drinking water to D344/N rats and B6C3F₁ mice. J Toxicol Environ Health 1986; 18(3): 325-337.
- 10) Schilling VC, Hofman H, Oettel H, Zeller H. Netzhautveränderungen der Katze bei der Vergiftung mit peroral oder perkutan verabreichten Chemikalien. Verh Deut Ges Pathol 1966; 50: 429-435.
- 11) Hofmann HT, Froberg H, Meinecke KH, Oettel H, Schilling Bv, Zeller H. Potentielle gesundheitsschädigung durch 4,4'-diaminodiphenylmethan, ihre zeitige erkennung und verhütung. Fifteenth Intern Cong Occup Proc. Vienna: 1966: 849-851.

- 12) Deichmann WB, MacDonald WE, Coplan M, Woods F, Blum E. Di-(4-aminophenyl)-methane (MDA) : 4-7 year dog feeding study. *Toxicology* 1978; 11 : 185-188.
- 13) Weisburger E, Murthy A, Lilja H, Lamb J. Neoplastic response of F344 rats and B6C3F₁ mice to the polymer and dyestuff intermediates, 4,4'-methylenebis (N,N'-dimethyl) benzenamine, 4,4'-oxydianiline, and 4,4'-methylenedianiline. *J Natl Cancer Inst* 1984; 72 : 1457-1463.
- 14) McGregor D, Brown A, Cattanaach P, et al. Responses of the L 5178 Y tk-mouse lymphoma cell forward mutation assay. *Environ Mol Mutagen* 1988; 12(1) : 85-154.
- 15) Kopelman H, Robertson M, Sanders P, Ash I. The Epping jaundice. *Brit Med J* 1966; i : 514-516.
- 16) OSHA. OSHA preamble to final rule for occupational exposure to 4,4'-methylenedianiline in construction, general industries. In: 57 FR 35630 : 1992 : vol 29 CFR Parts 1910 and 1926.
- 17) McGill D, Motto J. An industrial outbreak of toxic hepatitis due to methylenedianiline. *New Eng J Med* 1974; 291 (6) : 278-282.
- 18) Williams S, Bryan J, Burk J. Toxic hepatitis and methylenedianiline. *New Eng J Med* 1974; 291 (23) : 1256.
- 19) 久保 良, 松山義則, 山尾純一, et al. 4,4'-diaminodiphenylmethane による中毒性肝障害の2症例. *奈医誌* 1988; 39 : 1-7.
- 20) Brooks L, Neale J, Pieroni D. Acute myocardialopathy following tripathway exposure to methylenedianiline. *J Am Med Assoc* 1979; 242 (14) : 1527-1528.
- 21) Roy C, McSorley P, Syme I. Methylene Dianiline: a new toxic cause of visual failure with hepatitis. *Human Toxicol* 1985; 4 : 61-66.
- 22) Bastian PG. Occupational hepatitis caused by methylenedianiline. *Med J Aust* 1984; 141 : 533-535.
- 23) Emmett E. Allergic contact dermatitis in polyurethane plastic moulders. *J Occup Med* 1976; 18 (12) : 802-804.
- 24) Joost TV, Heule F, Boer Jd. Sensitization to methylenedianiline and para-structure. *Contact Dermatitis* 1987; 16 (5) : 246-248.
- 25) Bruynzeel DP, Wegen-Keijser MHvd. Contact dermatitis in a cast technician. *Contact Dermatitis* 1993; 28 : 193-194.
- 26) Rothe A. Contact dermatitis from diisocyanates. *Contact Dermatitis* 1992; 26 (0.) : 285-286.
- 27) Rothe A. Zur Frage arbeitsbedingter Hautschädigungen durch Polyurethanchemikalien. *Berufsdermatosen* 1976; 24 (1) : 7-24.
- 28) Liss GM, Chrostek W. NIOSH Health Hazard Evaluation Report. In: NIOSH, 1983.
- 29) Selden A, Berg P, Jakobsson R, Laval Jd. Methylene dianiline: assessment of exposure and cancer morbidity in power generator workers. *Int Arch Environ Health* 1992; 63 : 403-408.
- 30) ACGIH. Documentation of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices. 6th ed., Cincinnati : ACGIH, 1991 : 998-1001.
- 31) DFG. MAK and BAT-Values 1994. Weinheim: VCH, 1994.

2-プロパノール
(イソプロピルアルコール, イソプロパノール)

CH₃CH(OH)CH₃

CAS No. 67-63-0

最大許容濃度 400ppm* (980mg/m³*)

(常時この濃度以下に保つこと)

再提案理由 1987(S.62)年度

1. 2-プロパノール (イソプロピルアルコール, イソプロパノール, 以下IPAと略す) は無色, 可燃性の液体で, 比重0.785(20℃), 融点-88.5℃, 沸点82.4℃, 蒸気密度2.1, 蒸気圧44mmHg(25℃), 引火点11.7℃, 爆発限界2~12% (空気容積), 水・アルコール・エーテル・クロロホルムに可溶である。

2. IPAは合成アセトンの中間原料として重要であるほか, 各種の目的の溶剤, 脱水剤, ヘアトニック・ローションの配合剤, 消毒剤, 航空機用の凍結防止剤などとして利用されている。なお, 他種溶剤との混合使用も少ない。

3. IPAは眼や上気道粘膜を刺激し, 中等度の麻酔作用を有する。ACGIHのTLVのDocumentation⁹⁾によるとFairhall²⁾(1949)はIPAの毒性をエチルアルコールの2倍であると考えているが, これは動物に対する致死量の成績に基づく。IPAの製造工程(強酸法)はヒトの発がん性と因果関係があると評価されている³⁾。しかし, IPAそのものの発がん性は現在のところ認められていない。

4. IPAの毒性に関する動物実験のデータのうち, 1回ないし短時間曝露実験をまとめると表1のとおりである⁴⁻¹²⁾。これらは大部分が高濃度曝露であるが, そのうち400ppm, 24時間, 1回曝露で, モルモットの気道および中耳粘膜の刺激症状が認められている⁴⁻¹¹⁾。しかし, 2週間後までに回復している^{12,13)}。

繰り返し曝露ないし長期曝露実験として Rawe and McCollister⁴⁾(1982)は次のものを引用している。

Macht^{14,15)}(1920, 1922)は1週間にわたりラットを飽和と推定されるIPAの蒸気の間欠的曝露したところ(総曝露時間は記述なし), 軽度の中毒症状のほかには影響を認めなかった。

Weese⁵⁾(1928)はマウスを10,900ppmのIPAに毎日約4時間, 総曝露時間数が123時間になるまで曝露した。その結果, 麻酔状態は認められたが, 動物は生き残った。また肝臓に可逆性の脂肪変性が認められた。Gorlova¹⁶⁾(1970)とBaikovら¹⁷⁾(1984)は, 同一の研究とみなされているが, 各群15匹, 3群のラットを1日24時間, 3か月にわたって, 20.5, 2.6, 0.66mg/m³(8.4ppm, 1.0ppm, 0.27ppmに相当)のIPAに曝露し, 1群を対照とした。その結果, 8.4ppm群では反射・酵素活性・白血球蛍光・BSP貯溜・総核酸・尿コプロポルフィリン濃度の変化および肺・肝・脾・中枢神経系の形態学的変化, 1.0ppm群では総核酸・血液の酸化還元酵素・尿コプロポルフィリンに軽度の変化が認められたが,

0.27ppm群では何らの変化も認められなかった。しかし, Rawe and McCollisterは上記の所見には矛盾するところがあり, これらのデータの検証が必要であると述べている。

わが国では中世古ら⁸⁾(1984)の実験がある。ラットを400ppm, 1,000ppm, 2,000ppm, 4,000ppm, 12,000ppmのIPAに1日4時間, 15回の間欠的吸入曝露を行なった。400ppm群では一部の動物に, 1,000ppm群ではほとんどすべての動物に, 鼻, 耳, 眼脸部の軽度の発赤がみられたが, 曝露中止後30分で消失した。2,000ppm以上の群では上記の刺激症状が強くなり, 流涙, 流涎, 鼻汁などがみられ, 曝露中止後も2~3時間持続した。12,000ppm群では眼脸部の出血, 角膜の混濁がみられた。動物の行動の変化については, 400ppm群, 1,000ppm群では洗顔様動作がみられる程度であったが, 2,000ppm群では自発運動量の増加, 摂水量の増加, 4,000ppm群では自発運動量の減少, 光・音に対する反応消失, 摂水・摂食量のわずかな減少, 12,000ppm群では立毛, 自発運動の消失, 四肢痙攣, 光・音に対する反応消失, 摂食量の著減などが認められた。

さらに中世古ら^{18,19)}(1985, 1986)はラットを400ppm, 1,000ppm, 4,000ppm, 8,000ppmのIPAに1日4時間, 週5日, 3か月吸入曝露させて, 体重, 臓器重量, 血液学的および血清化学的検査所見を観察した。体重は対照群に比べて, 400ppm群では有意の変化は認められなかったが, 1,000ppm以上の曝露群では曝露期間中あるいは曝露終了後に有意の減少が認められた。臓器重量比は400ppm, 1,000ppm群では変化は認められなかったが, 4,000ppmと8,000ppm群では曝露期間中, 腎重量比のわずかの増加が認められた。血液所見では, 400ppm, 1,000ppm群には変化は認めなかったが, 4,000ppm~8,000ppm群では赤血球数, ヘマトクリット値, ヘモグロビン値に有意の低下を認めた。しかし曝露終了後には回復した。血清化学的所見では400ppm, 1,000ppm, 4,000ppm群では有意差のある所見は認められなかったが, 8,000ppm群にGOT, GPT活性, 血清総コレステロールの有意の上昇が認められた。

5. ヒトにおける IPA 曝露のデータには次のものがあるが, 職業性中毒として確認されたものは報告されていない。

Nelsonら²⁰⁾(1943)は10人の被検者は曝露室で種々の化学物質に3~5分曝露し, 感覚反応を観察した。そのうち IPAについては, 400ppmで眼・鼻・咽頭の軽度の刺激を引き起こした。800ppmでは, その影響は激しくなかったが, 大部分のヒトがその空気環境を不適当であると述べたと報告している。

Gorlova¹⁶⁾(1970)によると2.5および3.0mg/m³(1.0および1.2ppm)のIPAに曝露されたヒトに光に対する眼の感受性の低下が認められたが, 2.1mg/m³(0.8ppm)の曝露では認められなかった。また光に対する条件運動反射の潜時が1.0ppmの曝露で障害されたが, 0.5ppmでは障害されなかった。また大脳皮質の生体電気活動が

表1. 動物に対するIPAの単一または短時間曝露実験

動物	曝露濃度(ppm)	曝露時間	症状など	報告者
マウス	12,800	200分	死亡	Weese ⁹⁾ (1928)
	19,200	160分	死亡	
マウス	24,000	12~26分 ↓ 時間延長 180~195分 37~46分 340~350分 100分 460分 480分	運動失調 痲痺 深麻酔 無影響	Starrek ⁹⁾ (1938)
	16,300			
	12,250			
	12,250			
	8,150			
	4,100			
	3,250			
	24,500			
	3,250			
	24,500			
ラット	12,000	4時間	生存	Smyth ⁹⁾ (1956)
12,000	8時間	約1/2死亡		
マウス	11,100	4時間	LC ₅₀	中世古ら ⁹⁾ (1984)
モルモット	400	24時間	気道・中耳粘膜炎の線毛運動減退と電顕による形態学的変化	堀口ら ^{9,11)} (1985)
	5,500	24時間	400ppm群<5,500ppm群	江崎ら ¹²⁾ (1986) 大橋ら ¹³⁾ (1986)

0.5ppmの曝露で変化するが、0.6mg/m³ (0.22ppm)では変化しなかった。以上の結果から0.22ppmを地域環境基準として勧告している。しかし、Rawe and McCollisterは、これらのデータは対照者のデータ、繰り返し測定分散、曝露時間、あるいは曝露濃度を検証するのに用いた分析法の信頼度について、何ら触れていないので解釈が困難であると述べている。

わが国では印東ら²¹⁾ (1979)が、IPAが原因と疑われたポリニューロパシーの一例を報告している。症例は77歳の男の人形製作師で、作業環境中の有機溶剤濃度のうち、トルエン、メタノールは低濃度であり、IPAは北川式検知管で50~1,000ppm、ガスクロマトグラフィーで痕跡ないし281ppmであった。結論として、トルエンとメタノールは低濃度で直接の原因と考えにくく、本例では梅毒や糖尿病などの基礎疾患があるため、これらによる潜在性末梢神経障害がIPAによって顕在化された可能性も考える必要があろうと述べている。

なお最近、IPA取扱い作業の生物学的モニタリングに肺胞気中のIPA、肺胞気・血液・尿中のアセトンの利用が検討されている (Brugnoneら²²⁾, 1983; 河合ら²³⁾, 1986)。

6. アメリカではACGIHが1959年にIPAに対してTWA 400ppmを初めて勧告した。その根拠として上述のNelsonら, Fairhall, Smythの文献を引用し、400ppmでは軽度の刺激を起こしうるが、麻酔を防止するには十分に低い濃度であるとしている。またデータを欠くが、TLVあるいはそれ以下の曝露で慢性の影響が起これば考えられないとしている。なおこの値はIPAより毒性の低いエチルアルコールと、毒性の強いn-プロピルアルコールとの中間の値である。また以前はSkinのマークが付され、短時間曝露限界 (STEL) として500ppmが与えられていたが、最近これらは削除され

た。

7. 日本産業衛生学会は、IPAの許容濃度として1966年400ppmを勧告した。この提案理由は「この物質の許容濃度設定に参考となる国内論文はない。従ってACGIHの設定にならい400ppmを提案する」と述べられている²⁴⁾。

8. 諸外国の許容濃度は次のとおりである。チェコスロバキア 平均500mg/m³ (約200ppm)、最大許容値1,000mg/m³ (約400ppm)、ルーマニア 平均400mg/m³ (約160ppm)、最大許容値600mg/m³ (約240ppm)、その他の諸国は400ppmを採用している。

9. 以上の文献等を通覧して、400ppmでは軽度の刺激を起こしうるが、これ以下での実験成績や人体曝露の成績は、ソ連の学者の報告や印東らの報告以外にはみられない。しかしこれらはなお検討の余地がある。

現在の許容濃度400ppmは可逆性ではあるがヒトや動物に軽度の粘膜刺激を起こしうる。したがって今回の見直しにあたっては、400ppmを最大許容濃度として採用することを提案する。

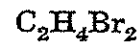
文 献

- 1) ACGIH: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices, Fifth Edition, ACGIH Inc., 1986.
- 2) Fairhall, L.T.: Industrial Toxicology, 248, Williams & Wilkins, Baltimore, 1949.
- 3) 黒木登志夫, 松島泰次郎監訳: IARCモノグラフ, 化学物質のヒトに対する発癌性の評価, 14, 134, サイエンスフォーラム, 東京, 1985.
- 4) Rowe, V.K. and McCollister, S.B.: Propanol, In Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, 3rd Revised Edition, 4561-4571, John Wiley & Sons, New York, Chichester, Brisbane, Toronto and Singapore 1982.

- 5) Weese, H. : Arch. Exp. Pathol. Pharmacol., 135 : 118, 1928 cited by 3).
- 6) Starrek, E., dissertation, Wurzburg, 1938, cited by 3).
- 7) Smyth, H.F. Jr : Am. Ind. Hyg. Assoc. J., Philadelphia, April 25, 1956, cited by 3).
- 8) 中世古博幸, 寺本敬子, 堀口俊一 : イソプロピルアルコールの毒性に関する実験的研究 (その1), 第57回日本産業衛生学会講演集, 162-163, 1984.
- 9) Horiguchi, S. et al : Effects of isopropyl alcohol exposure on the middle ear lining in guinea pigs, Sumitomo Bull. Ind. Health, 21 : 128-130, 1985.
- 10) 堀口俊一ほか : イソプロピルアルコール吸入曝露の鼻・中耳粘膜に及ぼす影響—モルモットによる実験, 生活衛生, 29 : 203-205, 1985.
- 11) Horiguchi, S. et al. : Effects of isopropyl alcohol exposure on the respiratory tract mucosa in guinea pigs, Seikatsu Eisei, 29 : 270-273, 1985.
- 12) 江崎裕介ほか : イソプロピルアルコールの気道粘膜障害に関する実験的研究, 第59回日本産業衛生学会講演集, 18, 1986.
- 13) 大橋淑宏ほか : イソプロピルアルコールの中耳粘膜障害に関する実験的研究, 第59回日本産業衛生学会講演集, 19, 1986.
- 14) Macht, D.I. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 16 : 1, 1920, cited by 3).
- 15) Macht, D.I. : Arch. Int. Pharmacodyn., 26 : 285, 1922, cited by 3).
- 16) Gorlova, O.E. : Gig. Sanit., 35 : 9, cited by 3).
- 17) Baikov, B.K. et al. : Gig. Sanit. 4 : 6, 1974, cited by 3).
- 18) 中世古博幸ほか : イソプロピルアルコール反復吸入曝露によるラット血液所見の変化について, 第58回日本産業衛生学会講演集, 58-59, 1985.
- 19) 中世古博幸ほか : イソプロピルアルコール反復吸入曝露によるラット血液所見の変化について (その2), 第59回日本産業衛生学会講演集, 17, 1986.
- 20) Nelson, K.W. et al : Secsory response to certain industrial solvent vapors, J. Ind. Hyg. Toxicol., 25 : 282-285, 1943.
- 21) 印東利勝ほか : イソプロピルアルコールを主とした有機溶剤によるpolyneuropathy, 神経内科, 10 : 173-181, 1979.
- 22) Brugnone, F. et al. : Isopropanol exposure : environmental and biological monitoring in a printing works, Br. J. Ind. Med., 40 : 160-168, 1983.
- 23) 河合俊夫ほか : ベンゼン・イソプロピルアルコール取扱作業場の環境測定と作業者の個人曝露量, 尿中代謝物について, 第59回日本産業衛生学会講演集, 1986.
- 24) 日本産業衛生学会許容濃度等委員会 : 許容濃度の解説 (提案理由) -1971, 産業医学14 : 63, 1972

(産業医学29巻 号428~431頁)

1,2-ジブロモエタン



[CAS No. 106-93-4]

発がん物質分類 第2群A

1. 別名：エチレンジブロミド
2. 外観：甘味のあるクロロホルム様の臭いを持つ無色の液体。分子量 187.86
3. 用途：農産物燻蒸剤，有機合成原料，溶剤
4. 実験動物における発がん性
 - 1) 吸入実験

雄・雌の Fischer 344 ラットを本物質（純度 99.3-99.4%）0, 10, 40 ppm に 6 時間/日 × 5 日/週 × 83 ないし 106 週反復曝露した実験では，雄・雌の鼻腔の腺がんおよびその他のがん [例えば腺がんは雄で 0/50, 20/50, 28/50, 雌で 0/50, 20/50, 29/50]，雄・雌の循環器の血管肉腫，雌の乳腺線維腫などが曝露濃度に対応してかつ有意に増加した。同じ曝露条件で B6C3F₁ マウスを曝露した場合には，肺～気管支のがん（雄・雌とも），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¹⁾。

雄・雌の Sprague-Dawley ラットを本物質 0, 20 ppm に 7 時間/日 × 5 日/週 × 18 カ月反復曝露した実験では，脾臓の血管肉腫（雄 10/48, 雌 6/48）の発生が対照群（0/48, 0/48）に比して増加し，また雄では皮下腫瘍（11/48, 対照群 3/48），雌では乳腺腫瘍（25/48, 対照群 2/48）の増加が観察された²⁾。

2) 経口投与

雄・雌の Osborne-Mendel ラットに本物質（純度 99.1%）を胃ゾンデを用いて 0, 38, 41（雄），37, 39（雌）mg/kg × 1 回/日 × 5 日/週 × 36-57 週反復投与し，その後 2-13 週観察した実験では，前胃の扁平上皮がんが雄では 0/20, 45/50, 33/50, 雌では 0/20, 40/50,

29/50と投与群に高頻度に発生した。また雄では脾の血管肉腫の発生が0/20, 10/50, 3/49と低用量群で増加した³⁾。

3) 皮膚塗布

Ha: ICR Swiss マウス (性別不明) に本物質を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、投与群で肺の乳腺腫発生が上昇した (30/100, 24/30, 26/30)⁴⁾。

5. 職業性がんの疫学

小麦粉製粉業者で非ホジキンリンパ腫 (オッズ比4.2 (95%信頼区間下限1.2)) および肺癌 (2.2 (1.1)) の発生が上昇していたとの報告がある⁵⁾ が、その作業では本物質を含む殺虫剤が高頻度に使用されていたが本物質の使用の詳細についての情報に欠け、従って本物質曝露との因果関係は明らかでない。

6. 変異原性

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 (例えば Rannug *et al.*⁶⁾ Stolzenberg and Hine⁷⁾ Mohn *et al.*⁸⁾ Dunkel *et al.*⁹⁾, CHO 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 (例えば Ivett *et al.*¹⁰⁾。

7. 発がん性分類の提案

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。従って本物質を第2群Aに分類することを提案する。

文 献

- 1) National Toxicology Program. Carcinogenesis bioassay of 1,2-dibromoethane (CAS No. 106-93-4) in F344 rats and B6C3F₁ mice (inhalation study) (NTP Tech. Rep. Ser. No. 210; NIH Publ. No. 82-1766). Research Triangle Park, North Carolina, US Department of Health and Human services. 1982.
- 2) Wong LC, Winston JM, Hong CB, Plotnick H. Carcinogenicity and toxicity of 1,2-dibromoethane in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1982; 63: 155-165.
- 3) National Cancer Institute. Bioassay of 1,2-dibromoethane for possible carcinogenicity (CAS No. 106-93-4) (NTP Tech. Rep. Ser. No. 86; DHEW Publ. No. (NIH) 78-1336). Bethesda, MD, United States Department of Health, Education, and Welfare. 1978.
- 4) Van Duuren BL, Goldschmidt BM, Loewengart G, *et al.* Carcinogenicity of halogenated olefinic and aliphatic hydrocarbons in mice. *J Natl Cancer Inst* 1979; 63: 1433-1439.
- 5) Alavanja MC, Blair A, Masters MN. Cancer mortality in the US flour industry. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 840-848.

- 6) Rannug U, Sundvall A, Ramel C. The mutagenic effect of 1,2-dichloroethane on *Salmonella typhimurium*. I. Activation through conjugation with glutathione *in vitro*. *Chem-Biol Interact* 1978; 20: 1-16.
- 7) Stolzenberg SJ, Hine CH. Mutagenicity of 2- and 3-carbon halogenated compounds in the *Salmonella* / mammalian microsome test. *Environ Mol Mutag* 1980; 2: 59-66.
- 8) Mohn GR, Kerklaan PRM, Van Zeeland AA, *et al.* Methodologies for the determination of various genetic effects in permeable strains of *E. coli* K-12 differing in DNA repair capacity. Quantification of DNA adduct formation, experiments with organ homogenates and hepatocytes, and animal-media-ated assays. *Mutat Res* 1984; 125: 153-184.
- 9) Dunkel VC, Zeiger D, Brusick D, *et al.* Reproducibility of microbial mutagenicity assays: II. Testing of carcinogens and noncarcinogens in *Salmonella typhimurium* *Escherichia coli*. *Environ Mol Mutag* 1985; 7. (Suppl 5): 1-248.
- 10) Ivett JL, Brown BM, Rodgers C, Anderson BE, Resnick MA, Zeiger E. Chromosomal aberrations and sister chromatid exchange tests in Chinese hamster ovary cells. IV. Results with 15 chemicals *in vitro*. *Environ Mol Mutag* 1989; 14: 165-187.

ブタン (全異性体)

許容濃度 500ppm (1,200mg/m³)

提案理由

1988(S.63)年度

1. ブタンは、*n*-ブタンをさす場合と、*n*-ブタンおよびイソブタンを一括して称する場合がある。*n*-ブタンは、常温常圧で無色の可燃性の気体であり、融点-138.35℃、沸点-0.5℃、蒸気圧1,823mmHg (25℃)、引火点-60℃で、イソブタンは、沸点-11.7℃であり、いずれも引火・爆発しやすい。気中の爆発限界濃度は、1.86~8.41% (v/v) である。エタノール、エーテル、クロロホルムに易溶、水にやや溶ける^{1,2)}。

2. ブタンは、液状の場合、眼や皮膚に直接接触すると火傷あるいは凍傷を生ずる。高濃度ガス吸入では麻酔性を示し、10,000ppm・10分間曝露で傾眠を生ずるが、他に明確な全身的作用はなかったという³⁾。

3. Shugaev(1969)⁴⁾は、ブタンのLC₅₀は、ラット：4時間吸入で658mg/ℓ、マウス：2時間吸入で680mg/ℓとしている。

4. ヒトでの中毒発生の報告は少ないが、Papp(1959)⁵⁾は、症例報告から、プロパンおよびブタンガスの中毒症状は、大部分副交感神経系の刺激作用によるが、重症例では麻酔が顕著であり、その他肝障害や結核性肺炎が生ずる可能性があるとしている。

5. Cartwrightら(1983)⁶⁾は、ブタンの乱用(ブタンガスを口腔内に充満させ火を吸い込むトリックをする)をしていた19才男子で、全身倦怠、咳、軽度呼吸困難などの自覚症状のほか、X線上両側肺野に進行性浸潤を認めている。

6. ブタンの生体作用に関する量・反応関係を示す報告は少ない。Stewartら(1977)⁷⁾は8名のボランティアに250, 500, 1,000ppmのイソブタンをおのおの1, 2, 8時間・1回曝露したが、自覚症状や種々の臨床検査や生理学的反応で異常を認めていない。また、500ppmに1日・1, 2, 8時間・週5日・2週間反復曝露したが、全般的に大した変化を認めておらず、2週目に脳波視覚誘発反応(VER)の一定の波形に振幅の減少を認めたとその意義は不明であるとしている(VERの所見については原文では詳細な記述はされていない)。

7. ACGIH(1986)は、ブタンの許容濃度として時間荷重平均値800ppm(1,900mg/m³)を設定している。その理由としては、ペンタンの許容濃度に気中の爆発限界より低い値として600ppmを採用したのと同じ関係であり、重量ベースではブタンの値は若干高いが関係は相対毒性に矛盾しないとしている²⁾。

8. その他の国では、ブタンの許容濃度として、オーストラリア('84)、西ドイツ('86)は、1,000ppm、スイス('84)は800ppm、オランダ('85)は600ppm、ソ連('78)は300mg/m³を採用している。

9. 以上の諸成績から、Stewartらの500ppmの成績お

よびわが国におけるペンタンの許容濃度に300ppmを採用していることなどから、ブタンの許容濃度として、500ppm(1,200mg/m³)を採用するよう提案する。

文献

- 1) 後藤 稔・他編. 産業中毒便覧(増補版). 東京: 医歯薬出版, 1981: 489-490.
- 2) ACGIH. Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices. 5th Edition. Cincinnati: ACGIH, 1986: 70.
- 3) Sandmeyer EE. Aliphatic hydrocarbons. in Patty's Industrial Hygiene and Toxicology. 3rd Edition. Vol. 2B. N.Y.: John Wiley & Sons, 1981: 3182-3184.
- 4) Shugaev BB. Concentrations of hydrocarbons in tissues as a measure of toxicity. Arch Environ Health 1969; 18: 878-882.
- 5) Papp A. Falle von Propan-Butan-Gas-Vergiftungen. Munch Med Wochenschr 1959; 101: 235-237.
- 6) Cartwright TR, Brown ED, Brashear RE. Pulmonary infiltrates following butane fire-breathing. Arch Intern Med 1983; 143/10: 2007-2008.
- 7) Stewart RD, Herrmann AA, Baretta ED, Forster HV, Sikora JJ, Newton PE. Acute and repetitive human exposure to isobutane. Scand J Work Environ Health 1977; 3: 234-243.

(産業医学30巻 号337~338頁)

