

日本産業衛生学会の許容濃度理由提案書

- 30-35 ニッケル及びその化合物
- 33-9 エチレングリコールモノエチルエーテルアセテート
- 34-17 クロロジフルオロメタン
- 36-46 4, 4'-メチレンジアニリン
- 40-41 プロピルアルコール
- 42-25 1, 2-ジブromoエタン
- 44-40 ブタン



## ニッケル

Ni

CAS No. 7440-02-0

許容濃度  $1\text{mg}/\text{m}^3$ 

## 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、 $5\text{mg}/\text{m}^3$ 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、 $1\text{mg}/\text{m}^3$ の値は可溶性のニッケル塩、ニッケル粉じんおよびフェュ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、 $1\text{mg}/\text{m}^3$ 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/m<sup>3</sup>)

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<sup>1)</sup>およびヒトの皮膚を用いた *in vitro*の実験<sup>2)</sup>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<sup>3)</sup>。

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<sup>4)</sup>。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<sup>5)</sup>。

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では生仔の低体重, 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<sup>6)</sup>。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<sup>6)</sup>。

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)

CHClF<sub>2</sub>

CAS No. 75-45-6

許容濃度 1,000ppm (35,000mg/m<sup>3</sup>)

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<sup>1-3)</sup>。

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<sup>3)</sup>。

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分で極端, 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<sup>3)</sup>。

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 $\alpha$ ,  $\beta$ 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<sup>2,4)</sup>。

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<sup>5)</sup>。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<sup>6)</sup>。イヌに8 $\mu$ 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 $\mu$ 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<sup>7)</sup>。

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<sup>8)</sup>。

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<sup>9)</sup>。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 $\mu$ 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<sup>10,11)</sup>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/m<sup>3</sup>)を定め、東ドイツは更に短時間曝露限界として2,571ppm(9,000mg/m<sup>3</sup>)を定めている<sup>12)</sup>。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<sup>13)</sup>。

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: 149-156.
- 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 <sup>14</sup>C-trichlorofluoromethane (FC-11) and <sup>14</sup>C -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)



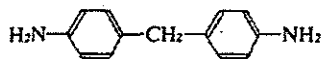
## 4, 4'-メチレンジアニリン(MDA)



[CAS No. 101-77-9]

0.4 mg/m<sup>3</sup>, 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<sup>1,2)</sup>

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<sup>2)</sup>

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物, 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<sup>3)</sup>.

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<sup>4)</sup>. 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<sup>4)</sup>.

## 4. 動物における毒性情報

(1) 急性毒性<sup>5)</sup>

LD<sub>50</sub>: 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,

LDL<sub>0</sub>: 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<sup>3,6)</sup>. ラットおよびマウスでは肝と甲状腺<sup>7-9)</sup>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<sup>3,10)</sup>.

ラットに 50 mg/kg の MDA を週 3 回 6 ヶ月経口投与した実験<sup>11)</sup>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<sup>6)</sup>.

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<sup>6)</sup>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<sup>9)</sup>. 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. B6C3F<sub>1</sub> 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<sup>3)</sup>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<sup>10)</sup>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<sup>12)</sup>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<sup>7)</sup>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 B6C3F<sub>1</sub> 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<sup>9,13)</sup>。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<sup>12)</sup>。

#### (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 $\mu$ g/plate, S9(+)では50 $\mu$ g/plateの濃度で変異原性がみられている<sup>9)</sup>。マウスリンパ腫細胞を用いたforward mutation assayでも250 $\mu$ g/mlの濃度で変異原性がみられている<sup>14)</sup>。

### 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<sup>15)</sup>。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<sup>16)</sup>。

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<sup>17)</sup>。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<sup>18)</sup>、MDAの袋積み作業に従事していたアルバイト学生2名<sup>19)</sup>に中毒性肝炎が発生している。化学工場で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<sup>20)</sup>。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<sup>21)</sup>。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<sup>22)</sup>。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<sup>23)</sup>。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。

工場でエピクロロヒドリンおよび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、エピクロロヒドリンは陰性であった<sup>24)</sup>。

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<sup>25)</sup>。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<sup>26,27)</sup>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<sup>28)</sup>。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/m<sup>3</sup>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。この調査は作業者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<sup>29)</sup>。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/m<sup>3</sup>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加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<sup>16)</sup>。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/m<sup>3</sup>)を設定している<sup>30)</sup>。ドイツはA2群に分類し、TRKとして0.1 mg/m<sup>3</sup>を設定している<sup>31)</sup>。

感作性を考慮して、ドイツは接触アレルギー(contact allergens)に指定している<sup>31)</sup>。

#### 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<sup>17)</sup>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<sup>9,13)</sup>。ヒトではNIOSHの調査<sup>28)</sup>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<sup>2)</sup>。

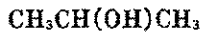
以上のことから、肝障害に対する許容濃度として0.4 mg/m<sup>3</sup>を提案する。経皮吸収が大きいことから(皮)を付記するとともに、感作性物質と明記する。また、MDAは発がん物質の第2群Bに分類されている。

#### 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*-butyrolactone. 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 D 344 /N rats and B 6 C 3 F<sub>1</sub> 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 rechtzeitige 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 B6C3F<sub>1</sub> 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, Cattnach 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)



CAS No. 67-63-0

最大許容濃度 400ppm\* (980mg/m<sup>3</sup>\*)

(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, ヘプトニック・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くない。

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Documentation<sup>1)</sup>によるとFairhall<sup>2)</sup>(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<sup>3)</sup>。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<sup>4-12)</sup>。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<sup>9-11)</sup>。しかし, 2週間後までに回復している<sup>12,13)</sup>。

繰り返し曝露ないし長期曝露実験として Rawe and McCollister<sup>4)</sup>(1982)は次のものを引用している。

Macht<sup>14,15)</sup>(1920, 1922)は1週間にあ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。

Weese<sup>9)</sup>(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。Gorlova<sup>16)</sup>(1970)とBaikova<sup>17)</sup>(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/m<sup>3</sup>(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<sup>18)</sup>(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, 眼瞼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群では眼瞼部の出血, 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<sup>18,19)</sup>(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証されたものは報告されていない。

Nelsonら<sup>20)</sup>(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。

Gorlova<sup>16)</sup>(1970)によると2.5および3.0mg/m<sup>3</sup>(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/m<sup>3</sup>(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 <sup>6)</sup> (1928)
	19,200	160分	死亡	
マウス	24,000	12~26分	運動失調	Starrek <sup>9)</sup> (1938)
	16,300			
	12,250			
	12,250			
	8,150			
	4,100	180~195分	痠はい	
	3,250			
	24,500			
	3,250			
	24,500			
3,250	37~46分	深麻酔		
3,250	340~350分			
2,050	480分			
ラット	12,000	4時間	生存	Smyth <sup>7)</sup> (1956)
	12,000	8時間	約1/2死亡	
マウス	11,100	4時間	LC <sub>50</sub>	中世古ら <sup>8)</sup> (1984)
モルモット	400	24時間	気道・中耳粘膜の線毛運動減退と電顕による形態学的変化	堀口ら <sup>9-11)</sup> (1985)
	5,500	24時間	400ppm群<5,500ppm群	江崎ら <sup>12)</sup> (1986) 大橋ら <sup>13)</sup> (1986)

0.5ppmの曝露で変化するが、0.6mg/m<sup>3</sup>(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確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<sup>21)</sup> (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ると述べている。

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<sup>22)</sup>, 1983; 河合ら<sup>23)</sup>, 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Neison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るとは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の設定にならぬ400ppmを提案する。」と述べられている<sup>24)</sup>。

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/m<sup>3</sup>(約200ppm)、最大許容値1,000mg/m<sup>3</sup>(約400ppm)、ルーマニア 平均400mg/m<sup>3</sup>(約160ppm)、最大許容値600mg/m<sup>3</sup>(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。しかしこれらはおおむね検討の余地がある。

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.

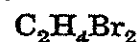
- 5) Weese, H. : Arch. Exp. Pathol. Pharmacol., 135 : 118, 1928 cited by 3).
- 6) Starrek, E., dissertation, Wurzburg, 1938, cited by 3).
- 7) Smyth, H.F. Jr : Am. Ind. Hyg. Assoc. J., Philadelphia, April 25, 1956, cited by 3).
- 8) 中世古博幸, 寺本敬子, 堀口俊一 : イソプロピルアルコールの毒性に関する実験的研究 (その1), 第57回日本産業衛生学会講演集, 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 : 178-181, 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28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

雌・雄の 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 × 88 ないし 106 週反復曝露した実験では，雌・雄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]，雌・雄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 B6C3F<sub>1</sub> マウスを曝露した場合には，肺～気管支のがん（雌・雄とも），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<sup>1)</sup>。

雌・雄の 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<sup>2)</sup>。

## 2) 経口投与

雌・雄の Osborne-Mendel ラットに本物質（純度 99.1%）を胃ゾンデを用いて 0, 33, 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<sup>3)</sup>。

### 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)<sup>4)</sup>。

### 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<sup>5)</sup> 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 S<sub>9</sub>-mix の有無にかかわらず陽性 (例えば Rannug *et al.*<sup>6)</sup> Stolzenberg and Hine<sup>7)</sup> Mohn *et al.*<sup>8)</sup> Dunkel *et al.*<sup>9)</sup>, 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 S<sub>9</sub>-mix の有無にかかわらず陽性 (例えば Ivett *et al.*<sup>10)</sup>。

### 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 B6C3F<sub>1</sub> 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: 340-348.

- 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 microsomes 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-ted 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/m<sup>3</sup>)

## 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・燃発しやすい。気中の燃発限界濃度は、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<sup>1,2)</sup>。

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醉性を示し、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<sup>3)</sup>。

3. Shugaev(1969)<sup>4)</sup>は、ブタンのLC<sub>50</sub>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)<sup>5)</sup>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、重症例では麻醉が顕著であり、その他肝障害や続発性肺炎が生ずる可能性があるとしている。

5. Cartwrightら(1983)<sup>6)</sup>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)<sup>7)</sup>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加重平均値800ppm(1,900mg/m<sup>3</sup>)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燃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<sup>2)</sup>。

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/m<sup>3</sup>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/m<sup>3</sup>)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)

