

許容濃度の暫定値 (2021) の提案理由

2021年 5月18日
日本産業衛生学会
許容濃度等に関する委員会

アセトアルデヒド (Acetaldehyde)
CH₃CHO
[CAS No. 75-07-0]
最大許容濃度 10 ppm (18 mg/m³)
発がん性分類 第2群 B

別名: エタナール, 酢酸アルデヒド, エチルアルデヒド
(ethanal; acetic aldehyde; acetylaldehyde; ethylaldehyde; diethylacetyl)

本提案は飲酒による影響は含めない。

1. 物理化学的性質ならびに用途

アセトアルデヒドは分子量44.05, 比重0.78, 蒸気圧101 kPa (20℃), 沸点20.2℃, 融点-123℃ (ICSC), 引火点-38℃ (ICSC), 強刺激臭の無色透明な液体 (酸性) で, 水および多くの有機溶剤によく溶ける¹⁾。

主として, 塗料などで使用される酢酸エチルの合成原料として利用されるほか, 種々の化学合成における中間原料, 防腐剤, 溶剤, 還元剤, 医療用として, また合板の接着剤としてホルムアルデヒドの代替品としても使用されている。日本における生産量は約88,500トン/年であった²⁾。また, 野菜, 果実, チーズなど天然食品中にも認められ, 香料としても使用されている。欧米では清涼飲料, キャンディなどに添加されており, 日本でも2006年から香りをつける目的で食品へ添加することが認められている。車の排気ガスやたばこの煙にも含まれている。以前はアセトアルデヒドの製造は, 水銀触媒を用いてアセチレンを水和し, ビニルアルコール経由で合成する方法が用いられ, 製造過程でメチル水銀が副生され, 排水として川や海へ排出され, 水俣病の原因となった。現在の主な製法は水銀を使用せずエチレンを酸化 (ワッカー酸化) して生産されている。

2. 吸収, 分布, 代謝, 蓄積, 排泄

アセトアルデヒドは, 経消化管, 経気道, 経皮吸収される³⁾。雄 Wistar ラットに 20 mM アセトアルデヒドを経口的 (5 ml) または経肛門的 (3 ml) に注入した後, 0, 5, 15, 30分に門脈および大腿静脈血中のアセトアルデヒドを測定した。アセトアルデヒドは胃からも大腸からも吸収されること, 大腿静脈の検出濃度は非常に少なく, 大部分が肝で代謝されることが明らかにされた⁴⁾。

ヒトのボランティア 8 名を用いた経気道曝露実験 (0.1~0.8 μg/ml) によれば, 曝露量の45~70%が気道中に保持された⁵⁾。雄 SD ラットに2.5%のアセトアルデヒド水溶液約 400 ml を 71 l の容器内に 1 l/min の流速でガス化させ 1 時間吸入曝露した (濃度は 1~20 mM)。アセトアルデヒドは血液 (1,210 nmol/ml), 肝臓 (55 nmol/g), 腎臓 (213 nmol/g), 脾臓 (183 nmol/g), 心筋 (277 nmol/g), 骨格筋 (345 nmol/g) に分布していたが, 代謝がはやく, 吸入曝露停止とともに速やかに消失した^{6,7)}。また, アセトアルデヒドは正常の非曝露者の血中にも見いだされ, その報告値は 57 μg/l⁸⁾ から 600 μg/l⁹⁾ と広範囲に分布している。

体内に吸収されたアセトアルデヒドは速やかに主として NAD⁺ 依存性アセトアルデヒド脱水素酵素 (ALDH) により酢酸へと酸化され, 最終的には二酸化炭素と水に分解される¹⁰⁾。アセトアルデヒドの酸化は主として肝で行われるが, 血球やそのほかの組織でも行われる¹¹⁾。ALDH のうち, ミトコンドリアに存在する ALDH2 の Km 値が最も低く, 主要代謝酵素である。ALDH2 には遺伝子多型が報告されており, 代謝活性が高い ALDH2*1 と不活性型の ALDH2*2 が存在する。日本人では約 40% が ALDH2*2 を保有している。2 つの遺伝子型が存在することから表現型として, 活性の高い ALDH2*1*1, 中間活性の ALDH2*1*2, 不活性の ALDH2*2*2 が存在する。それぞれの表現型での肝臓ミトコンドリア分画でのアセトアルデヒド代謝活性 (nmol/min/mg protein) は, ALDH2*2*2 では検出されず, ALDH2*1*2 は 1.2 ± 0.2 と 2.7 ± 2.3, ALDH2*1*1 は 12.3 ± 1.7 と 35.0 ± 5.7 と報告されている^{12,13)}。

ウサギにアセトアルデヒド水溶液 (0.5~5 %) を静脈内投与した実験で, 血中や組織にアセトアルデヒドが残存していなかったことから 7~10 mg/min で代謝・排泄されたと考えられた¹⁴⁾。Wistar ラットに 50% アセトアルデヒド水溶液 0.7 ml (6.2 mmol) を腹腔内投与した実験で, 24 時間尿において, チオエーテル濃度 (Thioether concentration) が対照群の約 2.6 倍に増加した¹⁵⁾。雄イヌ (mixed-breed dog) 6 匹にアセトアルデヒド 600 mg/kg 体重 (4.9~10.9 g) を胃管チューブから投与した実験で, 自発的排尿による尿の収集で尿中のアセトアルデヒドはほとんど認められなかった (投与量の 0.02% 未満)¹⁶⁾。

3. ヒトに対する影響

3.1 急性毒性/刺激性

アセトアルデヒド蒸気は咳, 鼻・喉・眼に灼熱痛を引き起こし, 皮膚への長時間の曝露により紅斑ややけどが引き起こされる¹⁷⁾。

アセトアルデヒド 50 ppm × 15 min の曝露により, 鼻を含む呼吸器への刺激作用は認めなかったが, 被験者 (男

女12名)のうち多く(何名かは不明)に軽度の眼に対する刺激(eye irritation)を認めた¹⁸⁾。ドイツにおいて20人の健康な男性(20~35歳:非喫煙者)に、アセトアルデヒド 50 ppm×4 hrの曝露により、頭痛、めまい、疲労感、痛み、目・鼻の刺激症状などや鼻上皮細胞のIL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α , MCP-1, Cox-1,2のmRNA発現量に非曝露時との差を認めなかった。しかし、気道に吸入された外界の異物を除去する役割を持つ粘液線毛輸送機能時間の延長をわずかに認めた($p=0.02$)⁹⁾が、クロスオーバーデザインのため前の実験の影響の可能性を考慮し、最初の実験のみで比較したところ粘液線毛輸送機能時間に有意な差は認められなかった¹⁹⁾。14人の男性(18~45歳)全員に134 ppm×30 minの曝露により、全員が軽度の呼吸器刺激症状を認めた²⁰⁾。また、200 ppm×15 minの曝露により、一過性の結膜炎が認められた¹⁷⁾。

アセトアルデヒドの偶発的な曝露により、頭痛、昏睡、目、皮膚、呼吸器、喉の刺激、気管支炎、肺水腫、運動麻痺、死亡などがみられた²¹⁾。

3.2 慢性毒性/発がん性

アセトアルデヒド類を使用している工場従業員に1967年から1972年にかけて発生した9例の悪性腫瘍が報告されている^{22, 23)}。これら腫瘍の内訳は5例が肺がん(気管支由来)、2例は口腔がんであり、他の2例は胃および大腸がんである。これら9例すべて喫煙者であった。発生頻度に関する情報、曝露状況、曝露濃度等の情報は報告されていない。

3.3 感作性

気管支喘息患者はアセトアルデヒドのエアロゾル吸入により気管支収縮が誘発されやすいことが報告されている²⁴⁻³⁰⁾。実際、アセトアルデヒド吸入負荷により一秒量(FEV₁)が20%低下する濃度(PC20)の幾何平均値は、喘息患者16名で35.5 mg/ml、アレルギー性鼻炎患者43名で67.6 mg/ml、健常対照群19名では80 mg/mlであった²⁹⁾。この時、ネブライザ5 l/air/分2分間(2.5~80 mg/ml)でアセトアルデヒド溶液の出力は0.16 ml/分であった。したがって、アセトアルデヒド溶液(2.5~80 mg/ml)の吸入濃度は、空気中の濃度の80~2,560 mg/m³に相当する。観察された喘息患者のアセトアルデヒド濃度の幾何平均は約1,136 mg/m³(約629 ppm)、アレルギー性鼻炎患者の幾何平均は約2,166 mg/m³(約1,200 ppm)、健常対照群は2,560 mg/m³(約1,418 ppm)に対応する。この条件を元に他の日本人や白人の喘息患者を対象とした複数の研究^{24-28, 30)}でのPC20のアセトアルデヒド濃度を推定したところ、幾何平均値は286~692 ppmであった。このうち、白人喘息患者61名を対象とした研究²⁸⁾ではアセトアルデヒド吸入によるPC20の幾何平均値は293 ppmであり、最低値59 ppm~最大値1,200 ppmと個人差が大きかった。Takaoらは日本人喘息患者に経口エタノール

負荷(10%のアルコールを300 ml:30 gエタノール)による誘発試験実験を行い、FEV₁が5%以上低下する患者を観察した。低下者はALDH2*1/*1群が19%(3/16)、ALDH2*1/*2群が71%(10/14)、ALDH2*2/*2群が100%(2/2)であった³¹⁾。Fujimuraらは10名のアルコール性気管支収縮反応性の患者と16名のアルコール耐性喘息患者を対象としてアセトアルデヒドに対するPC20を調査した。アルコール感受性群は21.0 mg/ml(推定327 ppm³²⁾)で、アルコール耐性群(31.7 mg/ml(推定500 ppm³²⁾))に比べ有意に低かった²⁷⁾。これらの報告は、アセトアルデヒドによる気管支感作性はALDH2遺伝子多型の影響を受けることを示す。皮膚への長時間の曝露により紅斑ややけどが引き起こされること報告されているが¹⁷⁾、感作性の報告は調査した範囲内ではない。

4. 動物に対する影響

4.1 急性毒性

経口LD₅₀はマウスで1,230 mg/kg、ラットで660~1,930 mg/kg、吸入LC₅₀はラット4時間で13,100 ppm(24 g/m³)、30分で20,200 ppm(37 g/m³)、ハムスター4時間で17,000 ppm(31 g/m³)であった³³⁾。

4.2 亜急性毒性

ICRマウスにアセトアルデヒド0, 180 ppm×3 hr/d×5 d吸入曝露実験(各群191, 193匹)を行った。180 ppm群で肺胞マクロファージのバクテリア細菌活性が11.2%減少(各群23~24匹)したが、連鎖球菌感染による死亡率に差はみられなかった³⁴⁾。

4.3 慢性毒性

雌雄Wistarラットにアセトアルデヒドを0, 400, 1,000, 2,200, 5,000 ppm×6 hr/d, 5 d/wk×4 wk吸入曝露実験(各群10匹)を行った。400 ppm以上で雌雄とも鼻粘膜の変性、1,000 ppm以上で雄体重増加抑制、2,200 ppm以上で鼻粘膜の過形成、異形成、死亡率の増加が認められた³⁵⁾。

雄Wistarラットにアセトアルデヒドを1) 0, 150, 500 ppm×6 hr/d, 5 d/wk×4 wk, 2) 0, 150, 500 ppm×断続6 hr(3 hr曝露, 1.5 hr曝露)/d, 5 d/wk×4 wk, 3) 0, 110, 500 ppm×断続6 hr(1.5 hr休止, 5 min高濃度(6倍)曝露×2)/d, 5 d/wk×4 wk吸入曝露実験(各群10匹)を行った。1)~3)の500 ppm群で鼻腔嗅上皮の変性、3)で興奮、体重増加抑制が認められた³⁶⁾。

雄Wistarラットにアセトアルデヒドを0, 243 ppm×8 hr/d, 5 d/wk×5 wk吸入曝露実験(各群12匹)を行った。243 ppmで鼻腔嗅上皮の過形成、鼻粘膜の炎症、遠位気道の損傷、残気量の増加が認められた³⁷⁾。

雄F-344ラットにアセトアルデヒドを0, 50, 150, 500, 1,500 ppm×6 hr/d, 5 d/wk×最大13 wk(65 d)吸

入曝露実験（各群12匹）を行った。150 ppm 以上の曝露で、鼻腔嗅上皮の変性が鼻先側（Level II）150 ppm 以上で12/12、奥側（Level III）150 ppm 0/12、500 ppm 4/12、1500 ppm 12/12、鼻腔嗅上皮の空胞変性はLevel IIIで150 ppm 12/12、500 ppm 7/12、1,500 ppm 0/12、Level IV（篩骨洞付近）で150 ppm 4/12、500 ppm 5/12、1,500 ppm 5/12であった。50 ppm 及び対照群ではすべて0/12で認められなかった。また、1,500 ppm では鼻腔嗅上皮細胞増殖が認められた。呼吸上皮では500 ppm 以上で過形成、扁平上皮化生、1,500 ppm で炎症が認められた³⁸⁾。アセトアルデヒドのNOAELは50 ppm と考えられる。

雌雄ハムスター（Syrian golden hamster）に0, 390, 1,340, 4,560 ppm×6 hr/d, 5 d/wk×13 wk 吸入曝露実験（雌雄各群10匹）を行った。1,340 ppm 以上で気管上皮の過形成、雄腎臓重量増加、4,560 ppm では、成長遅延、目鼻刺激症状、心臓・腎臓重量増加、気管の壊死、炎症性変化（特に気道上部）が認められた³⁹⁾。

4.4 発がん性

雌雄Wistar ラットにアセトアルデヒド0, 750, 1,500~1,000, 3,000~1,000 ppm×6 hr/d, 5 d/wk×52 wk 吸入曝露実験（20週以降は最大1,000 ppm）を行った。雌雄750 ppm 以上で鼻腔のがん腫（上皮内がん、扁平上皮がん、腺がん）が認められた⁴⁰⁻⁴²⁾。

雌雄ハムスター（Syrian golden hamster）にアセトアルデヒド0, 2,500~1,650 ppm×7 hr/d, 5 d/wk×52 wk 吸入曝露実験を行った。鼻腔・喉頭がん（扁平上皮がん、腺がん）が認められたが、気管以下の深部呼吸器にはがん病変は認められなかった⁴³⁾。

4.5 遺伝毒性

マウス及びハムスターにアセトアルデヒドの腹腔内投与実験において、骨髓細胞で姉妹染色分体交換（SCE）の頻度の増加が認められた^{44, 45)}。in vitro において、マウスリンフォーマL5178Yにおいて遺伝子突然変異⁴⁶⁾、SDラット初代皮膚線維芽細胞に染色体異常、小核の誘発⁴⁷⁾、ヒトリンパ球においても用量依存性のある遺伝子突然変異、SCE、染色体異常の誘発が認められた⁴⁸⁻⁵²⁾。

4.6 感作性

雄モルモット（Hartley strain）に31.3, 62.5, 125, 250 mMのアセトアルデヒドを経気道的に曝露した結果、125 mM 以上で用量依存的に気管支収縮（pressure at airway opening）を誘発した⁵³⁾。また、ヒスタミンH1拮抗薬のジフェンヒドラミンの事前投与により気管支収縮は認められなかった。

皮膚感作性に関する報告は調査した範囲内ではない。

5. 許容濃度の提案

アセトアルデヒドは刺激性があり、2種類以上の動物種で鼻腔・呼吸器の発がんを認める。十分なヒトの疫学

的情報はないが、動物実験（NOAEL 50 ppm）やヒトの曝露情報（50 ppm で一部眼刺激あり）から得られた知見、さらにアセトアルデヒド代謝が遷延するALDH2*2を日本人の約40%が保有しており、アセトアルデヒドによるFEV₁低下が敏感であることも考慮すべき点である。これらを総合すれば、眼・上気道への刺激作用がないと思われる濃度を許容濃度として採択するのが妥当であると考えられる。眼・上気道の粘膜刺激作用は短時間曝露でも生じると考えられるため、常時一定以下に保つべき値、すなわち最大許容濃度が考えられるべきである。

ヒトNOAEL 50 ppm^{18, 19)}、ラット鼻腔嗅上皮変性NOAEL 50 ppm³⁸⁾及びALDH2*2/*2の低感受性^{12, 13, 27, 31)}から不確実係数5とし、最大許容濃度10 ppmを提案する。

6. 他機関の提案値

ACGIH: TLV Ceiling 25 ppm, which should not be exceeded at any time

DFG: MAK 50 ppm 2008年

OHCOW: OEL TLV Ceiling 25 ppm 2016年

OSHA: PEL 8-hour TWA 100 ppm, 15-minute STEL 150 ppm 1989年

発がん性分類

EPA: グループ2B

EU: カテゴリー3

NTP: R

IARC: グループ2B（但し、飲酒に関してはグループ1）

ACGIH: A3

7. 勧告の履歴

2021年度（改定案）

最大許容濃度10 ppm（18 mg/m³）

1991年度

発がん性分類 第2群B

1990年度（新設）

最大許容濃度50 ppm（90 mg/m³）

文 献

- 1) ILO, WHO. International Chemical Safety Cards (ICSCs) 0009: ACETALDEHYDE. 2003.
- 2) 経済産業省. 生産動態統計年報 化学工業統計編. 2018.
- 3) Morandi MT, Maberti S. Aldehydes and acetals. In Bingham E, Cohns B, Powell CH eds: Patty's Toxicology. 5th edition. Volume 5. John Wiley & Sons, Inc. New York. 2001;963-76.
- 4) Matysiak-Budnik T, Jokelainen K, Kärkkäinen P, Mäkilä H, Ohisalo J, Salaspuro M. Hepatotoxicity and absorption of extrahepatic acetaldehyde in rats. J Pathol 1996;178(4):469-74.
- 5) Egle JL Jr. Retention of inhaled acetaldehyde in man. J Pharma-

- col Exp Ther. 1970;174(1):14-9.
- 6) Hobara N, Watanabe A, Kobayashi M, Nakatsukasa H, Nagashima H, Fukuda T, Araki Y. Tissue distribution of acetaldehyde in rats following acetaldehyde inhalation and intragastric ethanol administration. *Bull Environ Contam Toxicol*. 1985;35(3):393-6.
 - 7) Watanabe A, Hobara N, Nagashima H. Blood and liver acetaldehyde concentration in rats following acetaldehyde inhalation and intravenous and intragastric ethanol administration. *Bull Environ Contam Toxicol*. 1986;37(4):513-6.
 - 8) Lynch C, Lim CK, Thomas M, Peters TJ. Assay of blood and tissue aldehydes by HPLC analysis of their 2,4-dinitrophenylhydrazine adducts. *Clin Chim Acta*. 1983;130(1):117-22.
 - 9) 井尻 巖. 飲酒後に見られる症状と血中アセトアルデハイドおよび尿中カテコールアミン濃度について. *アルコール研究*. 1974;9(1):35-59.
 - 10) Brien JF, Loomis CW. Pharmacology of acetaldehyde. *Can J Physiol Pharmacol*. 1983;61(1):1-22.
 - 11) Nuutinen HU, Salaspuro MP, Valle M, Lindros KO. Blood acetaldehyde concentration gradient between hepatic and antecubital venous blood in ethanol-intoxicated alcoholics and controls. *Eur J Clin Invest*. 1984;14(4):306-11.
 - 12) Ginsberg G, Smolenski S, Hattis D, Sonawane B. Population distribution of aldehyde dehydrogenase-2 genetic polymorphism: implications for risk assessment. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2002;36(3):297-309.
 - 13) Wang RS, Nakajima T, Kawamoto T, Honma T. Effects of aldehyde dehydrogenase-2 genetic polymorphisms on metabolism of structurally different aldehydes in human liver. *Drug Metab Dispos*. 2002;30(1):69-73.
 - 14) Hald J, Larsen V. The rate of acetaldehyde metabolism in rabbits treated with antabuse (tetraethylthiuramdisulphide). *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 1949;5(3):292-7.
 - 15) Hemminki K. Urinary sulfur containing metabolites after administration of ethanol, acetaldehyde and formaldehyde to rats. *Toxicol Lett*. 1982;11(1-2):1-6.
 - 16) Booze TF, Oehme FW. An investigation of metaldehyde and acetaldehyde toxicities in dogs. *Fundam Appl Toxicol*. 1986;6(3):440-6.
 - 17) Proctor NH, Hughes JP. Acetaldehyde. In: Proctor, N.H. and Hughes, J.P. *Chemical Hazards of the Workplace*, Philadelphia, J B Lippincott Co. 1978;79-80.
 - 18) Silverman L, Schulte HF, First MW. Further studies on sensory response to certain industrial solvent vapors. *J Ind Hyg Toxicol*. 1946;28(6):262-6.
 - 19) Muttray A, Gosepath J, Brieger J, Faldum A, Pribisz A, Mayer-Popken O, Jung D, Rossbach B, Mann W, Letzel S. No acute effects of an exposure to 50 ppm acetaldehyde on the upper airways. *Int Arch Occup Environ Health*. 2009;82(4):481-8.
 - 20) Sim VM, Pattle RE. Effect of possible smoke irritation on human subjects. *J Am Med Assoc*. 1957;165:1908-13.
 - 21) U.S. NRC, United States National Research Council. Formaldehyde and other aldehydes. National Academy Press, Washington, D.C. 1981. (EPA-600/6-82-002).
 - 22) Bittersohl G. Epidemiologic investigations on cancer incidence in workers contacted by acetaldehyde and other aliphatic aldehydes (author's transl). *Arch Geschwulstforsch*. 1974;43(2):172-6.
 - 23) Bittersohl G. Epidemiological research on cancer risk by aldehyde and aliphatic aldehydes. *Environ Qual Saf*. 1975;4:235-8.
 - 24) Myou S, Fujimura M, Nishi K, Ohka T, Matsuda T. Aerosolized acetaldehyde induces histamine-mediated bronchoconstriction in asthmatics. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148(4 Pt 1):940-3.
 - 25) Myou S, Fujimura M, Nishi K, Matsuda M, Ohka T, Matsuda T. Potentiating effect of inhaled acetaldehyde on bronchial responsiveness to methacholine in asthmatic subjects. *Thorax*. 1994 Jul;49(7):644-8.
 - 26) Myou S, Fujimura M, Kamio Y, Bando T, Nakatsumi Y, Matsuda T. Repeated inhalation challenge with exogenous and endogenous histamine released by acetaldehyde inhalation in asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(2):456-60.
 - 27) Fujimura M, Myou S, Kamio Y, Ishiura Y, Iwasa K, Hashimoto T, Matsuda T. Increased airway responsiveness to acetaldehyde in asthmatic subjects with alcohol-induced bronchoconstriction. *Eur Respir J*. 1999;14(1):19-22.
 - 28) Prieto L, Sánchez-Toril F, Brotons B, Soriano S, Casan R, Belenguer JL. Airway responsiveness to acetaldehyde in patients with asthma: Relationship to methacholine responsiveness and peak expiratory flow variation. *Clin Exp Allergy* 2000;30(1):71-8.
 - 29) Prieto L, Sánchez-Toril F, Gutiérrez V, Marín MJ. Airway responsiveness to inhaled acetaldehyde in subjects with allergic rhinitis: relationship to methacholine responsiveness. *Respiration*. 2002;69(2):129-35.
 - 30) Prieto L, Gutiérrez V, Cervera A, Liñana J. Airway obstruction induced by inhaled acetaldehyde in asthma: repeatability relationship to adenosine 5'-monophosphate responsiveness. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2002;12(2):91-8.
 - 31) Takao A, Shimoda T, Kohno S, Asai S, Harada S. Correlation between alcohol-induced asthma and acetaldehyde dehydrogenase-2 genotype. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101(5):576-80.
 - 32) California Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA). Acetaldehyde Reference Exposure Levels. TSD for Noncancer RELs - Appendix D. Individual Acute, 8-Hour, and Chronic Reference Exposure Level Summaries. 2014:5-46.
 - 33) IPCS, International Programme on Chemical Safety. Acetaldehyde, Environmental Health Criteria 167, WHO, Geneva. 1996.
 - 34) Aranyi C, O'Shea WJ, Graham JA, Miller FJ. The effects of inhalation of organic chemical air contaminants on murine lung host defenses. *Fundam Appl Toxicol*. 1986;6(4):713-20.
 - 35) Appelman LM, Woutersen RA, Feron VJ. Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats. I. Acute and subacute studies. *Toxicology*. 1982;23(4):293-307.
 - 36) Appelman LM, Woutersen RA, Feron VJ, Hoofman RN, Notten

- WR. Effect of variable versus fixed exposure levels on the toxicity of acetaldehyde in rats. *J Appl Toxicol.* 1986 Oct;6(5):331–6.
- 37) Saldiva PH, do Rio Caldeira MP, Massad E, Calheiros DF, Cardoso LM, Böhm GM, Saldiva CD. Effects of formaldehyde and acetaldehyde inhalation on rat pulmonary mechanics. *J Appl Toxicol.* 1985;5(5):288–92.
- 38) Dorman DC, Struve MF, Wong BA, Gross EA, Parkinson C, Willson GA, Tan YM, Campbell JL, Teeguarden JG, Clewell HJ 3rd, Andersen ME. Derivation of an inhalation reference concentration based upon olfactory neuronal loss in male rats following subchronic acetaldehyde inhalation. *Inhal Toxicol.* 2008;20(3):245–56.
- 39) Kruysse A, Feron VJ, Til HP. Repeated exposure to acetaldehyde vapor. Studies in Syrian golden hamsters. *Arch Environ Health.* 1975;30(9):449–52.
- 40) Woutersen RA, Appelman LM, Feron VJ, Van der Heijden CA. Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats. II. Carcinogenicity study: interim results after 15 months. *Toxicology.* 1984;31(2):123–33.
- 41) Woutersen RA, Appelman LM, Van Garderen-Hoetmer A, Feron VJ. Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats. III. Carcinogenicity study. *Toxicology.* 1986;41(2):213–31.
- 42) Woutersen RA, Feron VJ. Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats. IV. Progression and regression of nasal lesions after discontinuation of exposure. *Toxicology.* 1987;47(3):295–305.
- 43) Feron VJ, Kruysse A, Woutersen RA. Respiratory tract tumours in hamsters exposed to acetaldehyde vapour alone or simultaneously to benzo (a) pyrene or diethylnitrosamine. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1982;18(1):13–31.
- 44) Obe G, Natarajan AT, Meyers M, Hertog AD. Induction of chromosomal aberrations in peripheral lymphocytes of human blood in vitro, and of SCEs in bone-marrow cells of mice in vivo by ethanol and its metabolite acetaldehyde. *Mutat Res.* 1979;68(3):291–4.
- 45) Korte A, Obe G, Ingwersen I, Rückert G. Influence of chronic ethanol uptake and acute acetaldehyde treatment on the chromosomes of bone-marrow cells and peripheral lymphocytes of Chinese hamsters. *Mutat Res.* 1981;88(4):389–95.
- 46) Wangenheim J, Bolcsfoldi G. Mouse lymphoma L5178Y thymidine kinase locus assay of 50 compounds. *Mutagenesis.* 1988;3(3):193–205.
- 47) Bird RP, Draper HH, Basrur PK. Effect of malonaldehyde and acetaldehyde on cultured mammalian cells. Production of micronuclei and chromosomal aberrations. *Mutat Res.* 1982;101(3):237–46.
- 48) He SM, Lambert B. Acetaldehyde-induced mutation at the *hprt* locus in human lymphocytes in vitro. *Environ Mol Mutagen.* 1990;16(2):57–63.
- 49) Badr FM, Hussain F. Action of ethanol and its metabolite acetaldehyde in human lymphocytes. In vivo and in vitro study (Abstract). *Genetics*, 86, s2-s3.
- 50) Obe G, Ristow H, Herha J. Mutagenic activity of alcohol in man. In: *Mutations: Their Origin, Nature and Potential Relevance to Genetic Risk in Man.* Deutsche Forschungsgemeinschaft, Jahreskonferenz 1977, Boppard, Harald Boldt Verlag, pp. 151–61.
- 51) Ristow H, Obe G. Acetaldehyde induces cross-links in DNA and causes sister-chromatid exchanges in human cells. *Mutat Res.* 1978;58(1):115–9.
- 52) Jansson T. The frequency of sister chromatid exchanges in human lymphocytes treated with ethanol and acetaldehyde. *Hereditas.* 1982;97(2):301–3.
- 53) Myou S, Fujimura M, Bando T, Saito M, Matsuda T. Aerosolized acetaldehyde, but not ethanol, induces histamine-mediated bronchoconstriction in guinea-pigs. *Clin Exp Allergy.* 1994;24(2):140–3.

グリホサート
C₃H₈NO₅P
[CAS No. 1071-83-6]
許容濃度1.5 mg/m³
発がん物質分類 第2群B
生殖毒性分類 第3群

別名 glyphosate (ISO), *N*-(phosphonomethyl) glycine (IUPAC)

1. 用途

グリホサートは非選択性ホルモン型のアミノ酸系除草剤である。一年生および多年生雑草をはじめ、すべての雑草に効果があり、日本では1980年9月にイソプロピルアミン塩 (IPA) が農薬登録されたのをはじめとして、ナトリウム塩、アンモニウム塩、カリウム塩が登録されている¹⁾。混合剤としては、界面活性剤やフェノキシ系除草剤である MCPA-IPA や MDBA-IPA を含んだ商品が市販されている²⁾。

2. 物理化学的性質

外観・臭気：白色結晶性粉末，無臭³⁾

融点：184.5℃ (187℃で分解)⁴⁾

沸点：測定不能¹⁾

常温常圧における飽和蒸気圧：1.31×10⁻⁵ Pa (25℃)⁵⁾

解離定数：pKa₁=2.72, pKa₂=5.63, pKa₃=10.2 (25℃)¹⁾

オクタノール／水分配係数：<-3.2 at 25℃⁵⁾

3. 吸収，代謝，排泄

グリホサートのホスホノメチル基のメチレン位の炭素を¹⁴Cで標識した物質 (¹⁴C グリホサート) を Sprague-Dawley (SD) 系ラットに 10 mg/kg 体重で単回経口投与した場合、35から40%は消化管から体内に吸収され、投与7日目までに投与量の99%程度が排泄された⁶⁾。単回経口投与群と静脈内投与群で得られた尿中排泄率から算出された経口投与後の吸収率は、30.2から36.2%であった⁷⁾。アカゲザルを用いたグリホサートの経皮吸収実験 (25 μg/cm²群および270 μg/cm²群) で、0.8±0.6%および2.2±0.8%の吸収率を示した⁸⁾。SD 系ラットにグリホサートを単回経口投与 (100 mg/kg 体重) した実験より、血中グリホサート半減期は33時間程度と推察された⁹⁾。Wistar 系ラットにおける14日間のグリホサート混餌投与実験 (100 ppm) で、臓器中グリホサート濃度は腎臓、脾臓、脂肪、肝臓の順に高い値を示した¹⁰⁾。SD 系ラットに¹⁴C グリホサート 10 mg/kg 体重および 600 mg/kg 体重を経口投与した実験において、総投与放射能に対する排泄量の比 (%TAR) を測定した時、投与後48時間以内に尿中からグリホサートが18.3から27.4% TAR、代謝物アミ

ノメチルホスホン酸が0.1~0.3% TAR 排泄された。糞中にはグリホサートが64.7から77.7% TAR、代謝物アミノメチルホスホン酸が0.3から1.4% TAR が認められた。呼気中排泄率は1%未満だった。胆汁中排泄試験から、糞中排泄には腸肝循環が関与しているものと考えられた。

グリホサート IPA 溶液を服毒した男性の血中グリホサート濃度は、18:00 (服用後およそ1時間) に 1,300 μg/l、翌朝 8:00 には 350 μg/l 程度であった。グリホサートカリウム塩原液を服毒して2時間後に医療機関へ搬送された別の症例では、血中グリホサート濃度は深夜 0:00 に 1,000 μg/l、翌朝 8:00 に 900 μg/l であった。前者の血中濃度の半減期は7.4時間、後者では53時間と算出されるが、輸液等の処置が影響している可能性がある¹¹⁾。

4. ヒトにおける職業的曝露

職業的なグリホサート曝露形態は、製造工程での曝露および農業や園芸における散布に関わる曝露 (保存、秤量、調製、散布等) が考えられる。

カリフォルニア州とミネソタ州の農業従事者48人 (平均年齢45歳) を対象に尿中グリホサートをモニタリングした結果¹²⁾、散布後1日目の蓄尿中グリホサート濃度幾何平均値は 3 μg/l、最大値は 233 μg/l を示した。この報告では過去のサルを用いた曝露実験データ⁸⁾を参考に、作業者の最大グリホサート曝露量は 4 μg/kg 体重と見積もっている。

1986年夏にカナダにおいて森林作業員の呼吸域グリホサート濃度を個人サンプラーにてモニタリングした。その結果、午前および午後の気中グリホサート濃度は、0.63から 5.15 μg/m³ および2.25から 6.49 μg/m³ であった。診察の結果、臨床上の異常を認めた対象者はいなかった¹³⁾。

フィンランドの森林作業員5名を対象に、グリホサート散布ノズル付きの草刈り機による作業者呼吸域グリホサート濃度を調査した¹⁴⁾。グリホサート濃度は<1.25から 15.7 μg/m³ を示した。作業前後で臨床上の異常および臨床検査値に変化は見られなかった。

14名のグリホサート散布者、草刈り担当者、監視者を対象として、作業中の経皮的なグリホサート曝露量を調査した¹⁵⁾。パッチおよび手洗い液中のグリホサート回収量から、作業衣透過率を23%、経皮吸収率を1.8%として¹⁶⁾、散布者3名の曝露量 (吸収量) は52から 875 μg であり、7.2±8.6 μg/kg 体重/時間と算出されている。

1998年にイギリス北西部にて散布作業車散布によるグリホサート気中濃度の調査が実施された¹⁷⁾。グリホサート IPA (360 g/l) を水で希釈して散布薬剤を調整した。散布車の速度は 7 km/時間以下で、散布時間は30分程度 (25分から45分) であった。グラスファイバーフィルター

と tenax 捕集管を 6 名のオペレーターの呼吸域に設置して 0.5 l/min の流速で空気を収集, グリホサート量を分析した. 気中噴霧液濃度は最大 36.5 mg/m³ で, グリホサート濃度に換算すると 1.3 mg/m³ あった. オペレーターの健康状態に関する記述はない.

2009 年にマレーシアのプトラ大学内で実験的にグリホサート散布による気中濃度調査が実施された¹⁸⁾. グリホサート 41% 液を 1 ヘクタールあたり 2 l 散布した. 散布作業者の襟元に吸着フィルター (PUF カートリッジと石英フィルター) をセットし, 25 分の散布作業を行った. その結果, 石英フィルターのみからグリホサートが検出され, 作業環境中グリホサート濃度は 43 µg/m³ と算出された. また, 著者は PUF カートリッジからはグリホサートが検出されなかったことから, 大気中でのグリホサートの揮散はなく, むしろ粒子状物質として運ばれていると考察している.

5. ヒトに対する影響

5.1 中毒

経口摂取による中毒時には消化器症状として嘔吐, 咽頭痛, 腹痛, 下痢, 消化管出血, 麻痺性イレウスが, 神経症状として低血圧や低酸素血症による意識障害が, 循環器症状として循環血流量減少性ショックや心抑制作用による低血圧, 不整脈およびカリウム塩製剤では高カリウム血症による心電図異常が, 呼吸器症状として肺水腫, 誤嚥性肺炎, 呼吸不全がみられる. その他, 乏尿, 無尿, 代謝性アシドーシスもみとめられる¹⁹⁾.

5.2 皮膚症状

Maibach ら²⁰⁾は総計 346 名の男女 (18–80 歳) を対象に, グリホサート IPA (41% 液を精製水で 10 倍希釈したもの) の皮膚毒性を, 多用途洗剤, ベビーシャンプー, 液体食器洗剤を対照物質として調査した. 無反応を 0, 境界域を +/–, 紅斑を 1, 紅斑 + 硬結を 2, 紅斑 + 硬結 + 小水疱を 3, 紅斑 + 硬結 + 水疱を 4 として炎症反応をスコア化した. 21 日間 irritancy assay は 23 名, 改良型ドレイズ感作性試験は 204 名に, 光毒性試験は 15 名に実施された. また, 改良型ドレイズ光感作性試験を 24 名に実施した. 21 日間 irritancy assay のスコア平均は, グリホサート 1.4, 多用途洗剤 12.7, ベビーシャンプー 3.1, 液体食器洗剤 13.8 であり, グリホサートのスコアは多用途洗剤と液体食器洗剤に比べて統計的に有意に低かった. 他の試験結果も含めて, 本調査では健常ボランティアにおけるグリホサート溶液に皮膚刺激性は認められていない.

1988 年から 1997 年までに 122 例の農薬皮膚炎臨床例を経験した病院からの報告²¹⁾によれば, グリホサート剤を原因とする例は 3 例 (化学熱傷型 1 例と急性皮膚炎 2 例) であった.

左足と左胸に皮膚腐食を患った 43 歳男性が救急部に搬

送された²²⁾. その二日前にグリホサート IPA およびポリオキシエチレンアルキルアミンを水で希釈後, 混和の際中にその液体が噴出し男性の左手等に付着した. 翌日には付着した箇所は腫れ上がり, 二日後には小水疱や水疱, 浸出液も見られた. 汚染した手で顔を触ったため, 眼窩周囲浮腫や頭皮の発赤がみられた. 2 か月後には指の痙攣がはっきり確認できるようになった.

5.3 生殖毒性

アメリカのインディアナポリスで実施された妊婦 (n = 71, 平均年齢 29 歳) を対象とした前向きコホート研究がある. 尿中グリホサート濃度 (妊娠 11 から 38 週) を曝露指標とし, 出生時体重や頭囲など成長指標との関連はなかったが, 妊娠期間の短縮と関連があった ($r = -0.28$, $p = 0.02$, スピアマン順位相関)²³⁾.

5.4 発がん性

14 の症例対照研究のうち 4 つの研究^{24–27)}において, 質問票やインタビューから得られた過去のグリホサート使用状況と非ホジキンリンパ腫 (NHL) との間で統計学的に有意な関連が観察された.

農業従事者を対象とした米国の大規模コホート研究 (Agricultural Health Study, AHS) による報告では, 肺がん, メラノーマ, 多発性骨髄腫および NHL²⁸⁾, 小児がん²⁹⁾, 乳がん³⁰⁾, 大腸がん, 小腸がん, 直腸がん³¹⁾, 膵臓がん³²⁾, 前立腺がん³³⁾, 膀胱がん³⁴⁾と質問票によるグリホサート使用実態との有意な関連は観察されなかった. 2018 年に Andreotti ら³⁵⁾は AHS における 2012 年 (ノースカロライナ州) および 2013 年 (アイオワ州) までの調査結果を報告した. 対象者 54,251 名のうち 44,932 名でグリホサート使用履歴があった. 調査期間中に 7,290 名が何らかのがんに罹患し, そのうち 5,779 名でグリホサート使用履歴があった. グリホサート使用日数で対象者を 3 から 5 分位に群分けし, 年齢や他の農業使用履歴を調整因子としてポアソン回帰分析にて解析した結果, グリホサートと固形腫瘍あるいは NHL との関連は観察されなかった. 一方で, 急性骨髄性白血病に着目した場合, その診断から過去 20 年間にグリホサート使用期間が最も多い群 (1,820 日以上) において, グリホサート未使用群と比べて率比が統計的に有意に高い結果 (rate ratio = 2.04, 95% CI: 1.05–3.97) であった.

Leon ら (2019)³⁶⁾は農業従事者の農薬とがんのリスクに関する 3 つのコホート調査 (AHS³⁷⁾, AGRICAN³⁸⁾, CNAP³⁹⁾, 総対象者 316,270 人) についてメタ解析を実施した. グリホサートの曝露評価方法は, AHS は質問票への回答であるが, AGRICAN および CNAP は作物や地理情報からグリホサート曝露を外挿する crop-exposure matrices (CEM) 法を採用している. グリホサート曝露と NHL との間に統計的な関連は見られなかったが, NHL の一種であるびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫との間に有意

な関連が検出された (meta-HR = 1.36, 95% CI: 1.00–1.85, $I^2 = 0\%$). Zhang ら (2019)⁴⁰⁾は AHS³⁵⁾および5つの症例対照研究^{24-27, 41)}のメタ解析結果を発表しており, グリホサート高曝露群と NHL に有意な関連が検出された (meta-HR = 1.41, 95% CI: 1.13–1.75, $I^2 = 39.4\%$).

北エクアドルにてグリホサートの飛行散布によるヒト DNA 損傷に関する調査が実施された⁴²⁾. DNA migration の中央値は曝露群で 30 μm , 対照群で 25 μm であり, 統計的に有意な差が検出された. コロンビアの5つの地域 (コントロールは2地域) で染色体損傷を観察した研究報告がある⁴³⁾. 3 散布地域において飛行散布直後あるいは4か月後のどちらかの調査で, 小核を有する二核細胞の数が有意に増加していた.

グリホサート使用履歴と NHL との関連に関する疫学研究について, 14の症例対照研究のうち4つで統計的に有意な関連が観察されたものの, 質の高いコホート研究である AHS³⁵⁾では, 有意な関連は観察されなかった. 一方, AHS と5つの症例対照研究を含むメタ解析⁴⁰⁾では, 有意な関連が観察されたものの, AHS と2つのコホート研究を含むメタ解析³⁶⁾ではグリホサート使用履歴と NHL で有意な関連は観察されず, 関連の一致性が見られなかったことから, グリホサートの発がん性に関する疫学的証拠は限定的である.

6. 実験動物における毒性

6.1 急性毒性

吸入曝露による半数致死濃度 (LC50) は, 雌雄ラット 4.43 mg/l 以上 (4 時間)⁴⁴⁾であった. 経口投与による半致死量 (以下, LD50) は, グリホサートで雌雄ラット 5,000 mg/kg 以上⁴⁵⁾, 雌雄マウス 5,000 mg/kg 以上⁴⁵⁾および 10,000 mg/kg 以上⁴⁶⁾であった. 経皮投与による LD50 は, グリホサートで雌雄ラット 5,000 mg/kg 以上⁴⁵⁾, 雌雄ウサギ 5,000 mg/kg 以上であった⁴⁷⁾. 皮下投与による LD50 は, グリホサートで雌雄ラット 7,500 mg/kg 以上, 雄マウス 6,250 mg/kg, 雌マウス 7,810 mg/kg⁷⁾であった.

6.2 亜慢性毒性

吸入曝露による実験の報告はない. 経口曝露による90日間亜慢性毒性試験結果は以下の通りである.

ICR 系マウス (一群雌雄各12匹) を用いた混餌投与による試験が実施された⁴⁵⁾. 4 群の平均グリホサート原体摂取量は雄で 0, 600, 1,221 および 6,295 mg/kg 体重/日, 雌で 0, 765, 1,486 および 7,435 mg/kg 体重/日であった. 1,221 mg/kg 体重/日群 (雌雄) で盲腸重量増加傾向の所見が見られ, 無毒性量は600 (雄) および765 (雌) mg/kg 体重/日と記述されている.

ビーグル犬 (一群雌雄各4匹) を用いた混餌投与による試験が実施された⁴⁵⁾. 4 群の平均グリホサート原体摂取量 (雄) は 0, 40, 198 および 1,020 mg/kg 体重/日

あるが, いずれの群でも毒性所見は認められなかった.

6.3 慢性毒性

ビーグル犬 (開始時5か月齢, 1 群雌雄各4匹) にグリホサート IPA を, 0, 1, 600, 8,000 および 50,000 ppm の濃度で12か月間混餌投与した⁴⁵⁾. 50,000 ppm 投与群の雌雄で軟便および体重増加抑制傾向が, 雌で軽度の貧血および血液生化学的検査で塩素の上昇, アルブミンおよび無機リンの低下が認められ, 無毒性量は雌雄とも 8,000 ppm (雄 182 mg/kg 体重/日, 雌 184 mg/kg 体重/日) であると記述されている⁴⁵⁾.

SD 系ラット (開始時雄6週齢, 雌5週齢, 1 群雌雄各50匹) にグリホサート IPA を, 0, 3,000, 10,000 および 30,000 ppm の濃度で24か月間混餌投与した⁴⁵⁾. 10,000 ppm 投与群では雄で試験初期に食餌効率の低下を伴う体重増加抑制, 雌で皮膚肥厚部 (毛嚢角化亢進あるいは毛嚢炎/毛嚢膿瘍) の増加が, 10,000 ppm 以上の投与群の雌雄で盲腸重量の増加, 30,000 ppm 投与群の雌雄で食餌効率の低下を伴う体重増加抑制, 軟便, 盲腸膨満, 皮膚肥厚部 (毛嚢角化亢進あるいは毛嚢炎/毛嚢膿瘍) の増加が認められた. 無毒性量は雌雄とも 3,000 ppm (雄 104.0 mg/kg 体重/日, 雌 114.7 mg/kg 体重/日) であると記述されている.

ICR 系 (Crj:CD-1) マウス (開始時5週齢, 1 群雌雄各50匹) にグリホサート IPA を 0, 1,600, 8,000 および 40,000 ppm の濃度で混餌し, 18か月にわたって随時摂食させた⁷⁾. 40,000 ppm 投与群の雄で盲腸絶対および比重量の増加等が認められ, 8,000 ppm 投与群の雄で食餌効率の低下を伴った体重増加抑制が認められた. 無毒性量は雄では 8,000 ppm (838 mg/kg 体重/日), 雌では 1,600 ppm (153 mg/kg 体重/日) であると記述されている.

SD 系ラット (1 群雌雄各群35匹) にグリホサートを混餌し, 0, 10, 100, 300, 1,000 mg/kg 体重/日の用量で104週間にわたって摂食させた実験⁴⁸⁾では, 104週目の病理学的検査において耳下腺および顎下腺の細胞変化 (肥大や腺房細胞の好塩基性変化) が確認されたが, 舌下腺にそれらの変化は認められなかった. 耳下腺の変化の程度は slight, mild, moderate, severe, very severe のうちの mild 以上の割合は雄で 3/50 (6%), 5/46 (11%), 13/49 (27%), 38/50 (76%), 32/49 (65%), 雌で 1/50 (2%), 6/50 (12%), 10/50 (20%), 19/50 (38%), 33/48 (69%) となり, 100, 300 および 1,000 mg/kg 体重/日群で統計的に有意に高値を示した. 顎下腺では雄で 0/50 (0%), 0/46 (0%), 12/49 (24%), 28/50 (56%), 22/49 (45%), 雌で 9/50 (18%), 8/50 (16%), 9/50 (18%), 17/50 (34%), 20/48 (42%) となり, 雄において 100, 300 および 1,000 mg/kg 体重/日群で統計的に有意に高値を示した. 耳下腺への影響は SD ラットを用いた1年間反復経口投与毒性試験⁴⁹⁾, CD ラッ

トを用いた2世代生殖毒性試験におけるF0およびF1世代の高濃度グリホサート曝露群においても確認されている⁵⁰⁾。作用機序として、グリホサートによる交感神経β受容体活性⁵¹⁾あるいは有機酸であるグリホサートによる慢性的な刺激¹⁰⁾の関与が指摘されている。

6.4 皮膚感作性

グリホサートIPA(41%)および水、界面活性剤(59%)の溶液(グリホサートIPA41%液剤)を感作および惹起濃度として、Hartley系モルモット(6週齢、被験モルモット雌20匹と陽性対照モルモット雌10匹)を用いた皮膚感作性試験を行った⁴⁵⁾。感作には0.4 mlを滴下したガーゼ(約2×2 cm)を6時間閉塞貼付、7日毎に計3回繰り返した。第1回感作経皮貼付後28日に0.4 ml滴下ガーゼを別部位に閉塞貼付し(惹起)、28時間経過観察した結果として、肉眼的に紅斑や浮腫等の感作変化が観察された個体はなく、皮膚感作性は認められなかった。

6.5 皮膚および眼刺激性

グリホサートIPA41%液剤を用いたNew Zealand White(NZW)種雌ウサギ(6匹)を用いた皮膚刺激性試験が実施された⁴⁵⁾。検体0.5 mlを剪毛・剃毛した背部皮膚に4時間閉塞貼付(2.5×2.5 cm)し、曝露部位を脱イオン水で洗い流し、最大72時間後まで刺激性変化を観察した。農水省ガイドラインおよびドレイズ法に従って採点したが、観察期間中刺激性変化は認められなかった。

グリホサートIPA41%液剤による11週齢NZW種雌ウサギを用いた眼刺激性試験(ドレイズ法)が実施された⁴⁵⁾。検体0.1 mLを左目に適用し、投与30秒後あるいは2分後に洗眼する群(6匹)と非洗眼群の3群(6匹)で評価した。ウサギの眼に対して中等度の刺激性、すなわち発赤、浮腫および分泌物が認められ、30秒後の洗眼のみ若干刺激性変化が軽減した。この変化は投与後7日までに消失した。また、50倍希釈液では刺激性は認められなかった。以上の結果から、グリホサートIPA41%液剤はウサギの眼粘膜に対して、中等度の刺激性があるものと判断される⁴⁵⁾。

6.6 生殖毒性

Renら⁵²⁾は妊娠ICRマウスを対照群、0.5%グリホサート水溶液投与群、グリホサート含有製品の0.5%水溶液投与群に分け(各群n=5)、妊娠0-18日に飲水投与し、妊娠18日に剖検した。グリホサート投与群及び市販品投与群のマウスでは、妊娠中の体重増加抑制と卵巣重量の減少がみられた。また、卵巣の病理組織学的検査(n=4-5)では、対照群、グリホサート群および市販商品群それぞれで成熟卵胞数(mean±SD)は10.67±0.88, 2.33±0.33, 6.00±1.53個、閉鎖卵胞数は1.67±0.88, 14.00±1.00, 6.33±1.20個であった。同時に、FSHR(follicle stimulating hormone receptor, 卵胞刺激ホルモン受容体)のmRNA発現低下も投与群で観察された。

Phamら⁵³⁾は妊娠Swissマウスにグリホサートを0.5, 5および50 mg/kg体重/日の用量(平均摂水量5 ml/日, 平均体重30 gを基準として調製)で胎生10.5日から離乳(生後20日)まで飲水投与し、出生した雄児動物を生後5, 20, 35日および8か月齢で剖検した。生後20日の雄児の精巣に形態異常がみられ、生後35日の雄児では血清テストステロン値の有意な低下が認められた。これらの影響は0.5 mg/kg体重/日でも認められているが、用量依存性は明確ではない。8か月齢の雄動物では、精子数、精巣重量等に用量依存的な影響はなかった。

Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues(JMPR)2004の報告¹⁰⁾から、以下の3試験を評価した。

妊娠CDラット(n=25)にグリホサート水溶液を0, 300, 1,000, 3,500 mg/kg体重/日の用量で妊娠6-15日に経口投与し、妊娠20日に剖検した。3,500 mg/kg群では母動物2匹が死亡し、流産、軟便、異常呼吸音が観察された。また、1,000および3,500 mg/kg群では体重増加の抑制が認められた。胎児では、肋骨の湾曲等の骨格変異が観察された胎児の発生率がそれぞれ11.7%, 22.6%, 28.4%, 35.7%(背景データ21.9-27.2%)となり、1,000および3,500群では統計的に有意に増加した。

妊娠NZWウサギ(n=16-20)に、グリホサート水溶液を0, 50, 150および450 mg/kg体重/日の用量で妊娠7-19日に経口投与し、妊娠29日に剖検した。450 mg/kg群では母動物1匹が流産後に死亡した。150および450 mg/kg群では、軟便や液状便が投与用量に対応して増加し、摂餌量の減少と体重増加の抑制がみられた。また、0, 50, 150および450 mg/kg群の着床後胚損失率はそれぞれ5.7, 19.5, 15.3, 21.0%(背景データ6.5-17.5%)となり、全投与群で統計的に有意に増加した。後期胎児死亡率は0.2, 0.9, 0.5, 1.3%(背景データ0.1-1.3%)であり、450 mg/kg群で統計的に有意に増加した。胎児の奇形発生は150および450 mg/kg群でわずかな増加を示したが、背景データの範囲内であった。

妊娠NZWウサギ(n=20)にグリホサート水溶液を0, 100, 175および300 mg/kg体重/日の用量で妊娠7-19日に経口投与し、妊娠29日に剖検した。母動物の死亡が0, 100, 175および300 mg/kg群それぞれ1, 2, 2および2匹であった。175および300 mg/kg群では下痢、糞便排泄の減少が投与用量に対応して増加し、摂餌量の減少と体重増加の抑制がみられた。胎児観察では、300 mg/kg群で体重減少と骨化の遅延が統計的に有意に観察された。

以上のように、動物を用いた生殖発生毒性試験においてグリホサート投与後の着床後胚損失率の低下および骨格変異を有する胎児の発生率増加、さらに、出生後の生殖臓器の障害や性ホルモン値の低下等が観察されている。これら児動物への影響は、母動物の下痢や体重増加抑制等による二次的な影響の可能性は否定できないものの、

母動物への影響は児動物への影響をすべて説明できるものでもない。

6.7 発がん性

ラットを用いた混餌投与による2年間慢性毒性／発がん性併合試験に関する報告は下記の通りである。SD系ラット（開始時雄6週齢、雌5週齢、1群雄雌各50匹）にグリホサートIPAを0、3,000、10,000および30,000 ppmの濃度で混餌し、24か月にわたって随時摂食させた^{7, 45)}。グリホサート投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変は認められなかった。

SD系ラット（開始時週齢は未記載）、1群雄雌各60匹にグリホサートを0、2,000、8,000および20,000 ppmの濃度で混餌し、24か月にわたって随時摂食させた⁵⁴⁾。脾臓細胞腫瘍（腺腫）の発生率は、雄で1/43（2%）、8/45（18%）、5/49（10%）、7/48（15%）であったが、統計的に投与量との関連はなく、その他にもグリホサート投与に関連した腫瘍は観察されていない。

Wistar系ラット（開始時週齢は未記載、1群雄雌各52匹）にグリホサートを0、2,000、6,000および20,000 ppmの濃度で混餌し、24か月にわたって随時摂食させた⁵⁵⁾。摂取量は0、121、361、1,214 mg/kg 体重／日（雄）と見積もられている。雄の肝臓腫瘍発生率は、雄で0/52（0%）、2/52（4%）、0/52（0%）および5/52（10%）であり、投与量と発生率の間に傾向検定で統計的な有意性が確認されたが、腫瘍の悪性化、前腫瘍性病変の発生増加は観察されていない。

その他に、Fischer系ラットに0、500、4,000および32,000 ppmの濃度で24か月混餌投与した試験、Wistar系ラットに0、1,500、5,000および15,000 ppmの濃度で24か月混餌投与した試験、SD系ラットに0、10、100、300、1,000 mg/kg/日の用量になるように飼料中の濃度を調整した24か月混餌投与試験、Wistar系ラットに0、100、1,000および10,000 ppmの濃度で24か月混餌投与した試験、SD系ラットに0、3,000、15,000および25,000 ppmの濃度で24か月混餌投与した試験が報告されているが、グリホサートの投与に関連したと考えられる腫瘍の発生増加は認められない⁵⁶⁻⁵⁹⁾。

マウスを用いた混餌投与による発がん性試験に関する報告は以下の通りである。ICR系（Crj:CD-1）マウス（開始時5週齢、1群雄雌各50匹）にグリホサートIPAを0、1,600、8,000および40,000 ppmの濃度で混餌し、18か月にわたって随時摂食させた⁷⁾。40,000 ppm投与分の雄で肛門のびらん／潰瘍の発生頻度の増加が認められたが、軟便の長期的な持続による二次的な影響の可能性はある。1,600 ppm投与群の雄で、全動物における肺の肺胞上皮過形成の発生頻度の増加が認められたが、高量投与群では増加していないため、偶発性の変動と判断したと記載されている。悪性リンパ腫、肺腫瘍および肝腫瘍の発生

頻度が本系統においては高かったが、検体投与に関連した発生率の上昇および発生の早期化を示すことはなかった。

マウスを用いた混餌投与による慢性毒性／発がん性併合試験に関する報告は以下の通りである。ICR系マウス（開始時週齢は未記載、1群雄雌各50匹）にグリホサートを0、1,000、5,000および30,000 ppmの濃度で混餌し、24か月間にわたって随時摂食させた^{60, 61)}。摂取量は0、161、835、4,945 mg/kg 体重／日（雄）と見積もられ、腎臓細管細胞腺腫あるいは腎臓細管細胞癌の発生は1/49（2%）、0/49（0%）、1/50（2%）、3/50（6%）であった（ $p=0.034$, Cochran-Armitage trend test）。

ICR系マウス（開始時週齢は未記載、1群雄雌各50匹）にグリホサートを混餌し、104週間にわたって随時摂食させた⁶²⁾。0、100、300、1,000 mg/kg 体重／日群の雄で、0/47（0%）、0/46（0%）、0/50（0%）、4/45（9%）の頻度で血管肉腫（肝臓や脾臓等）が観察されたが（ $p<0.01$, Cochran-Armitage trend test）、雌では観察されなかった。

その他、ICR系マウスに0、100、1,000および8,000 ppmの濃度で22か月混餌投与した試験、ICR系マウスに0、500、5,000および50,000 ppmの濃度で18か月混餌投与した試験、ICR系マウスに0、500、1,500および5,000 ppmの濃度で18か月混餌投与した試験、Swiss Albino マウスに0、100、1,000および10,000 ppmの濃度で18か月混餌投与した試験が報告されているが、グリホサートの投与に関連したと考えられる腫瘍の発生増加は認められない⁶³⁻⁶⁶⁾。

6.8 変異原性・遺伝毒性

細菌を用いた復帰突然変異試験、細菌を用いたDNA修復試験、チャイニーズハムスターのCHL細胞を用いた*in vitro*染色体異常試験、ICR系マウスを用いた小核試験より、復帰変異、DNA損傷、染色体異常の誘発性は認められなかった⁴⁵⁾。2年間慢性毒性／発がん性併合試験にて発がんの可能性を示したマウス腎臓および造血器における変異原性・遺伝毒性に関しては、8から10週齢のICR系マウスにグリホサート含有製品およびグリホサートを腹腔内に300および900 mg/kg 体重でそれぞれ単回投与した。投与4時間後に、腎臓におけるDNA一本鎖切断レベル（アルカリ溶出試験）が有意に増加していた。グリホサート含有製品投与8時間後および24時間後に腎臓中の8-OHdGレベルは投与前に比べて有意に上昇していたが、グリホサートでは観察されなかった⁶⁷⁾。8から10週齢のICR系マウスにグリホサートIPAを腹腔内投与し（400、500および600 mg/kg）、32 P-ポストラベル法による腎臓のDNA付加体検査を実施し、その結果は陰性であった⁶⁸⁾。骨髓細胞における小核形成を指標としてグリホサートの変異原性を調査した報告は4報あるが⁶⁸⁻⁷¹⁾、

結果は一致しない。

グリホサート含有製品による実験において、変異原性・遺伝毒性を有する可能性を示唆する結果がみられるが、グリホサート原体でのその証拠は不十分である。

7. 許容濃度の提案

職業性曝露が生じる際のグリホサートの形状は液体、ミスト状および粉体であり、経皮、経気道および経口曝露が想定される。

各動物試験で得られた NOAEL のうち最小値はラット 104 週慢性毒性（耳下腺および顎下腺の細胞肥大等の変化）であった。雌雄ともに NOAEL を 10 mg/kg 体重/日と判断し、不確実係数は種差 10、吸収の違いで 3（吸収率：経口投与 30–36%、経気道投与 100%）の 30 とする。労働者体重 50 kg、8 時間曝露における呼吸量を 10 m³、体内吸収率 100% とした場合、労働者が 1 日 8 時間の作業でこの量を超えない曝露濃度（8hr-TWA）はおよそ 1.5 mg/m³ と算出され、これを許容濃度として提案する。

ヒトでは生殖毒性を示す証拠がなく、動物では限定的ではあるがいくつかの生殖毒性を示唆する結果が観察されたことから、生殖毒性第三群とする。

日本産業衛生学会では、これまでにグリホサートについて発がん性分類を提案していない。酸化ストレスを誘導するなど発がんメカニズムに関する知見はあるものの、グリホサート含有商品に含まれる他の成分による影響の可能性があること、動物を用いた発がん性実験結果ではがん発生の有無やその部位の一貫性に欠けること、OECD テストガイドライン上で大量曝露とされる投与量における試験結果が含まれることから、証拠が十分でない。疫学的証拠も限定的であることから、グリホサートの発がん性分類は第 2 群 B とする。

8. 他機関の評価・提案値

米国産業衛生専門家会議（ACGIH）では、グリホサートの曝露限界等を評価中としている。曝露量に関する基準としては欧州食品安全機関（EFSA）⁷²⁾は許容作業曝露量（AOEL）を 0.1 mg/kg 体重/日、急性参照用量（ARfD）を 0.5 mg/kg 体重、一日許容摂取量（ADI）を 0.5 mg/kg 体重と設定している。JMPR⁷³⁾は ADI を 0–1 mg/kg 体重/日とし、ARfD を設定の必要なしとしている。食品安全委員会⁷⁾は ADI を 1 mg/kg 体重/日とし、ARfD を設定の必要なしとしている。

発がん性については、IARC では group 2A⁶⁰⁾、U.S.EPA では Group E（1991）⁷⁴⁾とされている。IARC の発がん分類理由として、ヒトにおいては限られた証拠ではあるが、動物実験ではグリホサートの発がん性に十分な証拠（マウス実験における尿管腺腫、尿管がんおよび肝臓等の血管肉腫発症の関連を示唆）があるとしている。

9. 勧告の履歴

なし

文 献

- 1) 農薬ハンドブック. 日本植物防疫協会; 2016.
- 2) 農薬便覧 第10版. 農山漁村文化協会; 2004.
- 3) The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals. 第13版. Merck Manuals; 2001.
- 4) Environmental Health Criteria 159. <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc159.htm>. Accessed March 7, 2019.
- 5) Tomlin CDS. *The pesticide manual: a world compendium*. 12th ed. British Crop Protection Council; 2000.
- 6) Brewster DW, Warren J, Hopkins WE 2nd. Metabolism of glyphosate in Sprague-Dawley rats: tissue distribution, identification, and quantitation of glyphosate-derived materials following a single oral dose. *Fundam Appl Toxicol*. 1991;17:43–51.
- 7) 内閣府食品安全委員会. 農薬評価書. グリホサート④.
- 8) Wester RC, Melendres J, Sarason R, McMaster J, Maibach HI. Glyphosate skin binding, absorption, residual tissue distribution, and skin decontamination. *Fundam Appl Toxicol*. 1991;16:725–32.
- 9) Bernal J, Bernal JL, Martin MT, Nozal MJ, Anadón A, Martínez-Larrañaga MR, Martínez MA. Development and validation of a liquid chromatography-fluorescence-mass spectrometry method to measure glyphosate and aminomethylphosphonic acid in rat plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life*. 2010;878:3290–6.
- 10) Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues (JMPR). Pesticide residues in food—2004: toxicological evaluations. Report No. WHO/PCS/06. 1. Geneva: World Health Organization; pp. 95–169. http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241665203_eng.pdf?ua=1. Accessed 7 Mar 2019.
- 11) 竹原延治, 椎野泰和, 宮地 隆, 宮地啓子, 山田祥子, 高橋治郎, 堀田敏弘, 井上貴博, 荻野隆光. 異なる経過をたどった腎障害を合併したグリホサート中毒の 2 症例. 川崎医学会誌. 2016;4:51–6.
- 12) Acquavella JF, Alexander BH, Mandel JS, Gustin C, Baker B, Chapman P, Bleeke M. Glyphosate biomonitoring for farmers and their families: results from the Farm Family Exposure Study. *Environ Health Perspect*. 2004;112:321–6.
- 13) Centre de Toxicologie du Québec. Etude de l'exposition professionnelle des travailleurs forestiers exposés au glyphosate. Quebec: Le Centre Hospitalier de l'Université Laval. 1988. <http://www.santecom.qc.ca/Bibliothequevirtuelle/santecom/35567000039898.pdf>. Accessed 10 Aug 2018.
- 14) Jauhainen A, Räsänen K, Sarantila R, Nuutinen J, Kangas J. Occupational exposure of forest workers to glyphosate during brush saw spraying work. *Am Ind Hyg Assoc J*. 1991;52:61–4.
- 15) Lavy TL, Cowell JE, Steinmetz JR, Massey JH. Conifer seedling nursery worker exposure to glyphosate. *Arch Environ Contam Toxicol*. 1992;22:6–13.

- 16) Dirks RC. Elimination and dermal penetration in monkeys. Roundup® formulation: Monsanto Final Report MA-81-349, MRID Number MA 00137139
- 17) Johnson PD, Rimmer DA, Garrod AN, Helps JE, Mawdsley C. Operator exposure when applying amenity herbicides by all-terrain vehicles and controlled droplet applicators. *Ann Occup Hyg*. 2005;49:25–32.
- 18) Morshed MM, Omar D, Mohamad RB, Wahed SBA. Determination of glyphosate through passive and active sampling methods in a treated field atmosphere. *African Journal of Agricultural Research*. 2011;6:4010–8,
- 19) 農薬中毒の症状と治療法 第16版, 農薬工業会 ; 2016.
- 20) Maibach HI. Irritation, sensitization, photoirritation and photosensitization assays with a glyphosate herbicide. *Contact Dermatitis*. 1986;15:152–6.
- 21) 内堀信之, 関 詩穂. 最近10年間の農薬皮膚炎臨床例の特徴. 日本農村医学会雑誌 1999; 48:84–95.
- 22) Mariager TP, Madsen PV, Ebbeløj NE, Schmidt B, Juhl A. Severe adverse effects related to dermal exposure to a glyphosate-surfactant herbicide. *Clin Toxicol (Phila)*. 2013;51:111–3.
- 23) Parvez S, Gerona RR, Proctor C, Friesen M, Ashby JL, Reiter JL, Lui Z, Winchester PD. Glyphosate exposure in pregnancy and shortened gestational length: a prospective Indiana birth cohort study. *Environmental Health* 2018;17:23.
- 24) De Roos AJ, Zahm SH, Cantor KP, Weisenburger DD, Holmes FF, Burmeister LF, Blair A. Integrative assessment of multiple pesticides as risk factors for non-Hodgkin's lymphoma among men. *Occup Environ Med*. 2003;60:E11
- 25) McDuffie HH, Pahwa P, McLaughlin JR, Spinelli JJ, Fincham S, Dosman JA, Robson D, Skinnider LF, Choi NW. Non-Hodgkin's lymphoma and specific pesticide exposures in men: cross-Canada study of pesticides and health. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10:1155–63.
- 26) Hardell L, Eriksson M, Nordstrom M. Exposure to pesticides as risk factor for non-Hodgkin's lymphoma and hairy cell leukemia: pooled analysis of two Swedish case-control studies. *Leuk Lymphoma*. 2002;43:1043–9.
- 27) Eriksson M, Hardell L, Carlberg M, Akerman M. Pesticide exposure as risk factor for non-Hodgkin lymphoma including histopathological subgroup analysis. *Int J Cancer*. 2008;123:1657–63.
- 28) De Roos AJ, Blair A, Rusiecki JA, Hoppin JA, Svec M, Dosemeci M, Sandler DP, Alavanja MC. Cancer Incidence among Glyphosate-Exposed Pesticide Applicators in the Agricultural Health Study. *Environmental Health Perspectives*. 2005;113:49–54.
- 29) Flower KB, Hoppin JA, Lynch CF, Blair A, Knott C, Shore DL, Sandler DP. Cancer risk and parental pesticide application in children of Agricultural Health Study participants. *Environmental Health Perspectives*. 2004;112:631–5.
- 30) Engel L, Hill DA, Hoppin JA, Lubin JH, Lynch CF, Pierce J, Samanic C, Sandler DP, Blair A, Alavanja MC. Pesticide Use and Breast Cancer Risk among Farmers' Wives in the Agricultural Health Study. *American Journal of Epidemiology*. 2005;161:121–35.
- 31) Lee WJ, Sandler DP, Blair A, Samanic C, Cross AJ, Alavanja MCR. Pesticide use and colorectal cancer risk in the Agricultural Health Study. *Int J Cancer*. 2007;121:339–46.
- 32) Andreotti G, Freeman LE, Hou L, Coble J, Rusiecki J, Hoppin JA, Silverman DT, Alavanja MC. Agricultural pesticide use and pancreatic cancer risk in the Agricultural Health Study Cohort. *Int J Cancer*. 2009;124:2495–500.
- 33) Koutros S, Andreotti G, Berndt SI, Hughes Barry K, Lubin JH, Hoppin JA, Kamel F, Sandler DP, Burdette LA, Yuenger J, Yeager M, Alavanja MC, Freeman LE. Xenobiotic-metabolizing gene variants, pesticide use, and the risk of prostate cancer. *Pharmacogenetic Genomics*. 2011;21:615–23.
- 34) Koutros S, Silverman DT, Alavanja MC, Andreotti G, Lerro CC, Heltshe S, Lynch CF, Sandler DP, Blair A, Beane Freeman LE. Occupational exposure to pesticides and bladder cancer risk. *Int J Epidemiol*. 2016;45:792–805.
- 35) Andreotti G, Koutros S, Hofmann JN, Sandler DP, Lubin JH, Lynch CF, Lerro CC, De Roos AJ, Parks CG, Alavanja MC, Silverman DT, Beane Freeman LE. Glyphosate use and cancer incidence in the Agricultural Health Study. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110:509–16.
- 36) Leon ME, Schinasi LH, Lebaillly P, Beane Freeman LE, Nordby KC, Ferro G, Monnereau A, Brouwer M, Tual S, Baldi I, Kjaerheim K, Hofmann JN, Kristensen P, Koutros S, Straif K, Kromhout H, Schüz J. Pesticide use and risk of non-Hodgkin lymphoid malignancies in agricultural cohorts from France, Norway and the USA: a pooled analysis from the AGRICOH consortium. *Int J Epidemiol*. 2019;48:1519–35.
- 37) Alavanja MC, Sandler DP, McMaster SB, Zahm SH, McDonnell CJ, Lynch CF, Pennybacker M, Rothman N, Dosemeci M, Bond AE, Blair A. The agricultural health study. *Environ Health Perspect*. 1996;104:362–369.
- 38) Leveque-Morlais N, Tual S, Clin B, Adjemian A, Baldi I, Lebaillly P. The AGRiculture and CANcer (AGRICAN) cohort study: enrollment and causes of death for the 2005–2009 period. *Int Arch Occup Environ Health*. 2015;88:61–73.
- 39) Kristensen P, Andersen A, Irgens LM, Laake P, Bye AS. Incidence and risk factors of cancer among men and women in Norwegian agriculture. *Scand J Work Environ Health*. 1996;22:14–26.
- 40) Zhang L, Rana I, Shaffer RM, Taioli E, Sheppard L. Exposure to glyphosate-based herbicides and risk for non-Hodgkin lymphoma: A meta-analysis and supporting evidence. *Mutat Res*. 2019;781:186–206.
- 41) Orsi L, Delabre L, Monnereau A, Delval P, Berthou C, Fenaux P, Marit G, Soubeyran P, Huguet F, Milpied N, Leporrier M, Hemon D, Troussard X, Clavel J. Occupational exposure to pesticides and lymphoid neoplasms among men: results of a French case-control study. *Occup Environ Med*. 2009;66:291–8.
- 42) Paz-y-Miño C, Sánchez ME, Aréval M, Muñoz MJ, Witte T, De-

- la-Carrera GO, Leone PE. Evaluation of DNA damage in an Ecuadorian population exposed to glyphosate. *Genet Mol Biol.* 2007;30:456–60.
- 43) Bolognesi C, Carrasquilla G, Volpi S, Solomon KR, Marshall EJ. Biomonitoring of genotoxic risk in agricultural workers from five Colombian regions: association to occupational exposure to glyphosate. *J Toxicol Environ Health A.* 2009;72:986–97.
 - 44) Rattray, N. J. (1996) Glyphosate acid: 4-hour acute inhalation toxicity study in rats. Unpublished report No. CTL/P/4882, study No. HR2284, dated 29 April 1996, from Zeneca Agrochemicals, Central Toxicology Laboratory, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire, England. Submitted to WHO by Syngenta Crop Protection AG, Basel, Switzerland. (as cited in ref. 10)
 - 45) 農薬抄録. グリホサー トイソプロピルアミン塩 (除草剤). https://www.acis.famic.go.jp/syouroku/glyphosate/glyphosate_mi_01.pdf. Accessed 7 Mar 2019.
 - 46) Shirasu Y, Takahashi K. Acute toxicity of Roundup (correction: CP67573) in mice. Unpublished report No. ET-19-105, dated 5 March 1975, from Institute of Environmental Toxicology, Toxicology Division. Submitted to WHO by Monsanto Int. Services SA, Brussels, Belgium. (as cited in ref. 10)
 - 47) Reagan EL. Acute dermal toxicity study of glyphosate batch/lot/nbr. No. XLI-55 in New Zealand White rabbits. Unpublished report, FDRL study No. 88.2053.008, Monsanto study No. FD-88-29, dated 8 June 1988, from Food & Drug Research Laboratories, Waverly, New York, USA. Submitted to WHO by Monsanto Int. Services SA, Brussels, Belgium. (as cited in ref. 10)
 - 48) Atkinson, C., Strutt, A.V., Henderson, W., Finch, J. & Hudson, P. Glyphosate: 104 week combined chronic feeding/oncogenicity study in rats with 52 week interim kill (results after 104 weeks.). Unpublished report No. 7867, IRI project No. 438623, dated 7 April 1993, from Inveresk Research International, Tranent, Scotland. Submitted to WHO by Cheminova A/S, Lemvig, Denmark. (as cited in ref. 10 and EPA, Evaluation of the carcinogenic potential of glyphosate, Final report, 2015)
 - 49) Milburn, G.M. Glyphosate acid: one year dietary toxicity study in rats. Unpublished report No. CTL/P/5143, study No. PR 1012, dated 2 October 1996, from Zeneca Agrochemicals, Central Toxicology Laboratory, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire, England. Submitted to WHO by Syngenta Crop Protection AG, Basel, Switzerland. (as cited in ref. 10)
 - 50) Brooker, A.J., Myers, D.P., Parker, C.A., Offer, J.M., Singh, H., Anderson, A. & Dawe, I.S. The effect of dietary administration of glyphosate on reproductive function of two generations in the rat. Unpublished report No. CHV 47/911129, dated 14 May 1992, from Huntingdon Research Centre Ltd., Huntingdon, England. Submitted to WHO by Cheminova A/S, Lemvig, Denmark. (as cited in ref. 10)
 - 51) Williams GM, Kroes R, Munro IC. Safety evaluation and risk assessment of the herbicide Roundup and its active ingredient, glyphosate, for humans. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2000;31:117–65.
 - 52) Ren X, Li R, Liu J, Huang K, Wu S, Li Y, Li C. Effects of glyphosate on the ovarian function of pregnant mice, the secretion of hormones and the sex ratio of their fetuses. *Environ Pollut* 2018;243:833–41.
 - 53) Pham TH, Derian L, Kervarrec C, Kernanec PY, Jégou B, Smagulova F, Gely-Pernot A. Perinatal exposure to glyphosate and a glyphosate-based herbicide affect spermatogenesis in mice. *Toxicol Sci.* 2019;169:260–71.
 - 54) Stout LD, Rueckerf PA. Chronic Study of Glyphosate Administered in Feed to Albino Rats. Laboratory Project No. MSL-10495; September, 26, 1990, MRID No. 41643801; Historical Controls; MRID No. 41728701. (as cited in U.S EPA, GLYPHOSATE: Report of the Cancer Assessment Review Committee, 2015)
 - 55) Brammer A. (2001). Glyphosate Acid: Two Year Dietary Toxicity and Oncogenicity Study in Rats. Central Toxicology Laboratory, Alderley Park Macclesfield, Cheshire, UK: Syngenta. (MRID No. 49704601). (as cited in U.S EPA, GLYPHOSATE: Report of the Cancer Assessment Review Committee, 2015)
 - 56) Takahashi M (1999). A combined chronic toxicity/carcinogenicity study of AK-01 bulk substance by dietary administration in rats. Nippon Experimental Medical Research Institute Co. Ltd, Agatsuma, Gunma, Japan. Project no. H-95053. Unpublished study. (as cited in ref. 73)
 - 57) Wood E, Dunster J, Watson P, Brooks P (2009). Glyphosate technical: Dietary combined chronic toxicity/carcinogenicity in the rat. Harlan Laboratories Ltd., Sharncliffe, Derbyshire, England, UK. Study no.: 2060-0012, dated 8 May 2009. Unpublished study. (as cited in ref. 73)
 - 58) Suresh TP (1996). Combined chronic toxicity and carcinogenicity study with glyphosate technical in Wistar Rats. Rallis Research Centre, Rallis India Ltd., Bangalore, India. Data owner: Feinchemie Schwebda GmbH, Study no.: 886.C.C-R., dated 20 July 1996. Unpublished study. (as cited in ref. 73)
 - 59) Bhide RM (1997). Combined chronic toxicity/carcinogenicity study of glyphosate technical in Sprague Dawley Rat. Indian Institute of Toxicology, Pune, India. Study no.: 1231. Sankyo Co. Ltd., Japan. Unpublished study. (as cited in ref. 73)
 - 60) World Health Organization, IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, 112 Glyphosate; 2015.
 - 61) Knezevich AL, Hogan GK. A chronic feeding study of glyphosate in mice. Unpublished report prepared by Bio/Dynamic Inc., dated July 21, 1983. Report No. 77–2011. (as cited in EPA, Evaluation of the carcinogenic potential of glyphosate, Revised report, 2017)
 - 62) Atkinson C, Martin T, Hudson P, Robb D. Glyphosate: 104 week dietary carcinogenicity study in mice. Unpublished report No. 7793, IRI project No. 438618, dated 12 April 1991, from Inveresk Research International, Tranent, Scotland. Submitted to WHO by Cheminova A/S, Lemvig, Denmark. (as cited in ref. 10)

- 63) Pavkov KL, Turnier JC (1987). Two-year chronic toxicity and oncogenicity dietary study with SC-0224 in mice. Stauffer Laboratory Farmington, CT, USA. Study no. T-11813. Unpublished study. Submitted by Syngenta, Basel, Switzerland. (as cited in ref. 73)
- 64) Takahashi M (1999). Oral feeding carcinogenicity study in mice with AK-01, Nippon Experimental Medical Research Institute Co. Ltd., Agatsuma, Gunma, Japan. Technical project no. H-95056, 3303-58 (as cited in ref. 73)
- 65) Wood E, Dunster J, Watson P, Brooks P (2009). Glyphosate technical: Dietary carcinogenicity study in the mouse. Harlan Laboratories Limited, Shardlow, Derbyshire, England, UK. SPL project no.: 2060-0011, dated 22 April 2009. Unpublished study. (as cited in ref. 73)
- 66) Kumar DP (2001). Carcinogenicity study with glyphosate technical in swiss albino mice. Toxicology Department, Rallis Research Centre, Rallis India Limited, Bangalore, India. Data owner: Feinchemie Schwebda GmbH. Study no.: Toxi:1559. CARCI-M. Unpublished study. (as cited in ref. 73)
- 67) Bolognesi C, Bonatti S, Degan P, Gallerani E, Peluso M, Rabboni R, Roggieri P, Abbondandolo A. Genotoxic activity of glyphosate and its technical formulation Roundup. *J Agric Food Chem.* 1997;45:1957-62.
- 68) Peluso M, Munnia A, Bolognesi C, Parodi S. 32P-postlabeling detection of DNA adducts in mice treated with the herbicide Roundup. *Environ Mol Mutagen.* 1998;31:55-9.
- 69) Li AP, Long TJ. An evaluation of the genotoxic potential of glyphosate. *Fundam Appl Toxicol.* 1988;10:537-46.
- 70) Mañas F, Peralta L, Raviolo J, Ovando HG, Weyers A, Ugnia L, Cid MG, Larripa I, Gorla N. Genotoxicity of glyphosate assessed by the comet assay and cytogenetic tests. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2009;28:37-41.
- 71) Rank J, Jensen AG, Skov B, Pedersen LH, Jensen K. Genotoxicity testing of the herbicide Roundup and its active ingredient glyphosate isopropylamine using the mouse bone marrow micronucleus test, Salmonella mutagenicity test, and Allium anaphase-telophase test. *Mutat Res.* 1993;300:29-36.
- 72) European Food Safety Authority. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance glyphosate. *EFSA Journal* 2015;13:4302.
- 73) Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues (JMPR). Pesticide residues in food-2016: toxicological evaluations. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255000>. Accessed 10 Mar 2019.
- 74) EPA, Chemicals Evaluated for Carcinogenic Potential. https://a816-healthpsi.nyc.gov/ll37/pdf/carcclassJuly2004_1.pdf. Accessed 10 Mar 2019.

酸化亜鉛ナノ粒子

Zinc oxide nanoparticle

CAS 番号 : 1314-13-2
許容濃度 0.5 mg/m³

1. 物理化学的特性並びに用途

酸化亜鉛 Zinc oxide (ZnO) は、無臭の白色粉末であり、六角柱様の結晶構造を持つ。ナノ粒子の定義は、3次元のうち1次元でも1-100 nmの範囲に入るものを言い、工業用ナノ材料としてのZnO粒子は、一次粒径が1-100 nmである。また、亜鉛メッキ鋼材の溶接・溶断作業等の中で、発生するZnOヒュームも、粒子サイズがナノサイズからサブミクロンであるため評価の対象とする。工業用ナノ材料としてZnOの年間使用量は約480トンであり、用途の80%は化粧品であり、他には、医薬品、家庭用品・スポーツ用品、塗料・インクなどに使用されている。

2. 吸収, 代謝, 分布, 蓄積, 排泄

ZnOの吸収については、生体内では溶解性が高いことによりナノサイズにおいても生体内で亜鉛イオンとして吸収される。ZnOヒュームに職業的に曝露された亜鉛冶の作業員において、血中および尿中の亜鉛濃度の上昇がみられたことから¹⁾、肺で吸収され、血中を介し尿中へ排泄されることが示唆される。また、500度の熱分解で発生させたZnO（空気道力学的平均粒径1 μm）を雄性ラットに吸入曝露（12.8 mg/m³にて17時間）を行い、曝露後の24時間の観察期間にて肺内沈着量を測定したところ、肺の亜鉛含量の半減期は6.3時間であり、肺内から速やかに排泄された。

ZnOの全身への蓄積分布については、経口および経気道曝露のどちらも報告されている。経口試験では、ICRマウスにZnO（50 nm）の単回および反復経口投与を行っている²⁾。単回経口投与の半数致死量（LD₅₀）は、5,177 mg/kg 体重と推定され、肝臓、腎臓、心臓、脾臓、肺で組織障害が認められた。20日間かけた反復経口投与のLD₅₀は、単回経口投与のLD₅₀の1.9倍であり、肝臓、腎臓にZnの有意な沈着を認め、腎臓、肝臓、肺で組織障害が認められた。

また、CD-ICRマウスに20 nmと120 nmのZnOを1, 2, 3, 4, 5 g/kg 体重で経口投与を行い、2週間後に解剖を実施し、全身の臓器のZn沈着量を解析した³⁾。Znの沈着は、主に骨、腎臓、脾臓でみられた。

経気道曝露に関しても、他臓器への分布が報告されている。C57Bl/6雄性マウスにZnOナノ粒子（幾何平均径36~46 nm GSD 1.8）を3.5 mg/m³で一日4時間、週5日間の曝露を13週間吸入曝露した直後に心臓におけるZn沈着量が増加したが、3週間後では非曝露群と差を認めな

かった。

3. ヒトに対する影響

3.1 急性毒性

ヒトの曝露について、ZnO ヒュームによる急性期症状としてヒューム熱（咳、疲労感、筋肉痛）が起こる報告が多いがこの症状は一過性の反応である。一方で慢性的な影響については、調査した範囲内では、報告は得られていない。

13名の健常者に ZnO ヒューム（質量中央径 $0.3\ \mu\text{m}$, GSD 1.5）を $2.5, 5\ \text{mg}/\text{m}^3$ の濃度で 2 時間の吸入曝露を行い、血液中の炎症性サイトカインの測定、ヒューム熱の症状（咳、疲労感、筋肉痛）や体温を観察した⁴⁾。 $5\ \text{mg}/\text{m}^3$ 曝露群で対照群と比較し、6 から 12 時間後で有意な体温上昇（曝露群： $0.78 \pm 0.17^\circ\text{C}$ 、対照群： $0.33 \pm 0.28^\circ\text{C}$ ）がみられた。筋肉痛、咳、および疲労の臨床症状は、 $5\ \text{mg}/\text{m}^3$ 曝露の 9 時間後に最も多かった。なお、 $2.5\ \text{mg}/\text{m}^3$ 曝露では、自覚症状は認められなかった。血漿中の IL-6 は $2.5, 5\ \text{mg}/\text{m}^3$ 曝露の 6 時間後に有意な上昇が認められた。

ZnO ナノ粒子を 16 名の健常人に盲検的に 3 つの濃度（0, $0.5, 1.0\ \text{mg}/\text{m}^3$ ；電気移動度径 $47.8, 62.8\ \text{nm}$ 、個数濃度 $1.69 \times 10^6/\text{cm}^3, 2.03 \times 10^6/\text{cm}^3$ ）を 2 週間おきに 4 時間曝露（2 時間のエルゴメーター運動あり）し、最後の曝露から 2 週間後に $2.0\ \text{mg}/\text{m}^3$ （電気移動度径 $85.8\ \text{nm}$ 、個数濃度 $2.53 \times 10^6/\text{cm}^3$ ）で曝露を行い、各濃度の曝露後の発熱、体調不良、筋肉痛などの感冒様症状と、血液中の好中球比率、高感度 CRP、血清アミロイド蛋白 A の評価をおこなった。 $1\ \text{mg}/\text{m}^3$ 以上で血清アミロイド蛋白 A や血液中の好中球比率の上昇、体温の上昇、 $2\ \text{mg}/\text{m}^3$ にて高感度 CRP の上昇、感冒様症状を訴える人の軽度増加を認めた。著者らは、 $0.5\ \text{mg}/\text{m}^3$ が無影響量（no observed effect level (NOEL)）と報告した⁵⁾。

同研究グループが、16 名の健常者（非喫煙者）に ZnO ナノ粒子を 3 濃度（0, $0.5, 1.0, 2.0\ \text{mg}/\text{m}^3$ ）（低濃度から電気移動度径 $47.8, 62.8\ \text{nm}, 85.8\ \text{nm}$ 個数濃度 $1.69 \times 10^6/\text{cm}^3, 2.03 \times 10^6/\text{cm}^3, 2.53 \times 10^6/\text{cm}^3$ ）にて 4 時間曝露（2 時間のエルゴメーター運動あり）を行い、曝露前後の誘発喀痰中の好中球比率、喀痰上清中 IL-8, matrix metalloproteinase (MMP)-9, tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP)-1, 総蛋白, IL-6 濃度の解析を行った。曝露後の喀痰中の好中球比率, IL-8, MMP-9, TIMP-1 濃度は $0.5\ \text{mg}/\text{m}^3$ 、総蛋白, IL-6 濃度 $1.0\ \text{mg}/\text{m}^3$ から増加した。曝露終了 14 日後以降に行われた最終喀痰検査では、ベースライン範囲内にもどっている。著者等は、 $0.5\ \text{mg}/\text{m}^3$ から可逆性の気道炎症を認めるとしながらも、いずれのマーカーにおいても用量依存性は認めなかったことも指摘した⁶⁾。

4 名の健常者に対して、ZnO ヒューム（空気動力学的直径 $1\ \mu\text{m}$ 以下）を 0, $2.5, 5.0\ \text{mg}/\text{m}^3$ の濃度で最大 3 時間まで吸入曝露させたところ、2 時間の $5\ \text{mg}/\text{m}^3$ 曝露の 6～10 時間後に、参加者 4 名全員がヒューム熱の症状を少なくとも 1 つ以上訴えた⁷⁾。

15 名の健常者に対して、ZnO ヒュームの吸入曝露試験（Zn 量換算で $20 \sim 42\ \text{mg}/\text{m}^3$ 、10 分、15 分、30 分間で曝露）を実施し、3 時間後、20 時間後の気管支肺胞洗浄液中の炎症性サイトカインを測定したところ、3 時間後で 20 時間後と比べて有意に TNF, IL-6, IL-8 の上昇がみられた⁸⁾。

12 名の健常人に対して、ナノサイズとミクロンサイズの ZnO（亜鉛電極にプラズマで発生）を $500\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ で 2 時間吸入曝露したところ、両サイズとも臨床症状や血液検査、サイトカイン、痰の性状、心電図所見に変化はみられなかった⁹⁾。

中国の亜鉛鋳造工場の 20 人の労働者を対象に、胸部 X 線写真、および肺活量測定が調査され、曝露評価は、血清、尿、および個人サンプラーによる環境中の亜鉛濃度の測定を実施された¹⁰⁾。4 時間以内に最大 $36.3\ \text{mg}/\text{m}^3$ の高濃度に曝露された労働者がいたにもかかわらず、すべての労働者で血清亜鉛濃度は基準範囲内であり、金属ヒューム熱の症状もなく X 線写真または肺機能の変化は認められなかった。一方で尿中亜鉛濃度の上昇が見られ、環境中の亜鉛濃度と尿中亜鉛との間に有意な正の相関が認められた。これらの結果から、作業者が金属ヒューム熱の発生に対する耐性が存在することが示唆された。

これまで ZnO に曝露されていない健常人 20 名（男性 17 名、女性 3 名）を 1 日曝露群 9 名と 3 日間曝露群 11 名にわけた。両群とも $5\ \text{mg}/\text{m}^3$ の ZnO（1 次粒子径不明、2 次粒子径 $0.3\ \mu\text{m}$ ）を 1 日 2 時間で前者は 1 日、後者は 3 日連続吸入曝露で実施し、自覚症状や体温、気管支肺胞洗浄液の解析をおこなった¹¹⁾。1 日曝露群では、自覚症状、発熱を認めるとともに、血漿（plasma）及び気管支肺胞洗浄液の IL-6 が上昇した。一方、3 日間連続曝露群でこれらの症状、発熱、血漿や BALF の IL-6 濃度の有意に減少した。また、慢性的に曝露されている板金労働者計 10 名（男性：日常的に低濃度の亜鉛曝露（濃度不明）平均年齢 47 歳）にマスク装着し 2 時間の ZnO、または溶接ガスを吸入後、同様の自他覚所見と血液の検査を行った。有意な症状や発熱を認めなかったが、血漿中 IL-6 濃度は、有意に増加した。以上より ZnO を吸入することにより、IL-6 濃度の増加は伴うが耐性（clinical tolerance）化を引き起こすことが示された。これらの耐性の要因として、代謝活性が亢進し、尿中に亜鉛が排泄されることが示唆された。

3.2 慢性毒性

調査した範囲内では、報告は得られていない。

3.3 生殖毒性

調査した範囲内では、報告は得られていない。

3.4 皮膚毒性

皮膚に対する影響については、ヒトの皮膚 50 cm²あたりに 26~30 nm の ZnO ナノ粒子 (19% w/w) を含む市販された日焼け止め 0.3 g を 5 分間塗布し、浸透レベルを評価した試験で、ZnO は角質層で留まるか、毛包の根底に蓄積するレベルであったことを報告している¹²⁾。

3.5 発がん性

調査した範囲内では、報告は得られていない。

4. 動物に対する影響

4.1 単回曝露による急性毒性

ZnO の単回気管内注入試験では、急性期の観察がほとんどであり、慢性毒性については報告がない。急性期の観察にて炎症がみられるが、一過性の変化である報告がほとんどである。

モルモット、ラット、ウサギを用いて、ZnO ヒューム (空気力学的直径 1 μm 以下) を 2.5~5 mg/m³ で 3 時間曝露させ、気管支肺胞洗浄液の解析や肺機能検査を実施した⁷⁾。曝露後 24 時間で、ラットとモルモットでは 2.5 mg/m³ で気管支肺胞洗浄液中の LDH、β グルクロニダーゼ、タンパクの上昇が認められた一方、ウサギでは、5 mg/m³ 曝露の 24 時間後で気管支肺胞洗浄液中の LDH、β-glucuronidase、タンパクの上昇が認められた。肺内の Zn 沈着量においても、モルモット、ラット、ウサギでそれぞれ吸入量の 20%、12%、5% と種差による違いがみられた。

SD 雄性ラット (8 週) に 35 nm (2.4, 3.7, 12.1 mg/m³)、250 nm (7.2, 11.5, 45.2 mg/m³) の ZnO を 3 群の濃度で 6 時間吸入曝露を行い、曝露後 24 時間後に解剖を行い、気管支肺胞洗浄液の解析と全身および肺の炎症性マーカーの評価を行った¹³⁾。その結果、35 nm の ZnO では、2.4 mg/m³ 以上で、250 nm の ZnO は 7.2 mg/m³ 以上で、気管支肺胞洗浄液中の LDH や好中球割合の増加を認めた。

ICR 雄性マウスに 5 μg, 10 μg, 20 μg (200, 400, 800 μg/kg 体重) の ZnO ナノ粒子 (平均径 60 ± 20 nm, 平均長さ 100 ± 40 nm) を気管内注入し、1 週間後に解剖し、血液データ、BALF 中の細胞分画、肺組織中のマロンジアルデヒド (malondialdehyde) と nitrogen monoxide (NO) の解析、肺病理組織の評価を実施した¹⁴⁾。半数致死量 (LD50) は、493.85 μg/kg であり、200 μg/kg の曝露量で、赤血球数の減少、尿素窒素、Cre の上昇が認められ、BALF 中でも総タンパク、alkaline phosphatase (ALP)、総細胞数、肺組織中の酸化ストレスマーカーであるマロンジアルデヒドの有意な上昇が認められた。マウスへの 5 μg (200 μg/kg) の曝露量は、ヒトの曝露濃

度 5 mg/m³ で 1 週間曝露した量に相当すると報告されている。

CrI:CD (SD) IGS BR 雄性ラットに 1 mg/kg, 5 mg/kg の ZnO ナノ粒子 (一次粒子径 50~70 nm) と ZnO ミクロン粒子 (一次粒子径 ≥ 1,000 nm) をそれぞれ気管内注入し、24 時間、1 週間、1 ヶ月、3 ヶ月後の時点で気管支肺胞洗浄液中の細胞数、lactate dehydrogenase (LDH) を観察した。どちらのサイズの ZnO も 1 mg/kg 体重の曝露では、24 時間後で LDH や好中球割合の有意な上昇を認め、5 mg/kg 群では 24 時間、1 週間後と有意な上昇が観察されたが、一過性の上昇であり、1 ヶ月、3 ヶ月後では改善した¹⁵⁾。

Wistar 雌性ラットを用いて ZnO ナノ粒子 (一次粒子径 10 nm 未満) 50 cm²/rat (103 μg/rat), 150 cm²/rat (310 μg) で気管内注入し、24 時間後、1, 4 週間後の BALF 中の細胞数、炎症性マーカーの解析、肺病理組織の評価を行った。24 時間後では、BALF 中の好中球と好酸球の増加を認め、肺病理組織でも好中球性と好酸球性の炎症が認められ、4 週間後では、病理所見で線維化が認められたと報告している^{16, 17)}。

F344 雄性ラットに対して、0.2 mg/rat, 1 mg/rat の用量で ZnO ナノ粒子 (一次粒子径 35 nm) の気管内注入を実施し、3 日~6 ヶ月後まで評価をおこなった。3 日後から 1 週間で気管支肺胞洗浄液中の炎症細胞の上昇、肺病理組織で炎症細胞浸潤が認められたが、1 ヶ月から 6 ヶ月まで炎症が認められず、ZnO ナノ粒子による肺炎は一過性の反応であった¹⁸⁾。

4.2 反復投与毒性

吸入曝露

C57Bl/6 雄性マウスに ZnO ナノ粒子 (幾何平均径 36~46 nm GSD 1.8) を 3.5 mg/m³ で一日 4 時間、週 5 日間の曝露を 2 週間、13 週間吸入曝露したのち、吸入曝露直後と 3 週間後に解剖を行い、血液や気管支肺胞洗浄液の解析を行った¹⁹⁾。曝露 2 週間では、BALF 中のマクロファージの増加、ごく軽度ではあるが好中球の増加、IL-12, macrophage inflammatory protein (MIP)-1α の上昇が認められたが、一過性であった。BALF の蛋白濃度、IL-6, GM-CSF, KC, MCP-1, TNF 濃度に変化はなかった。また、13 週間の曝露においては BALF のマクロファージの増加は認めたが、好中球やサイトカインの増加は認められなかった。著者等も 2 週間曝露によって引き起こされたごく軽度の一過性炎症は耐性が引き起こされたことを示唆している。

モルモットに 2.7, 7 mg/m³ で ZnO ナノ粒子 (CMD 0.05 μm GSD 2.0) を一日 3 時間、5 日間曝露し、肺炎症や肺機能を評価した²⁰⁾。7 mg/m³ では一時的な肺機能の低下 (全肺気量 (TLC), 1 回換気量 (TV), 肺拡散能力 (DLCO)) を認めたが、2.7 mg/m³ 曝露では対照群と比較

し変化はみられなかった。

SD ラットに ZnO ナノ粒子（一次粒径 50 nm、幾何平均径 48 nm GSD 1.8）の吸入曝露（1.1, 4.9 mg/m³ 2 週間）を実施し、曝露終了後、1, 7, 30 日後に BALF 中の炎症細胞、好中球、LDH および全タンパク質、ならびに血中の 8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシン（8-OHdG）の評価をおこなった²¹⁾。ZnO ナノ粒子吸入後、1 日、7 日、30 日後の観察では、1.1 mg/m³ の曝露で、BALF 中の総細胞、好中球、および総タンパク質は急激に増加し、肺病理所見で炎症性変化が見られた。4.9 mg/m³ の曝露では、曝露の 7 日後に、心臓の炎症と線維化の発症が検出され、曝露後 30 日目に、心筋の変性および壊死が検出された。

F344 雄性ラットに ZnO ナノ粒子（一次粒径 35 nm）の 4 週間の吸入曝露（曝露濃度 2, 10 mg/m³）を行い、3 日後、1 ヶ月後、3 ヶ月後で解剖を実施し、3 日後の気管支肺胞洗浄液中の好中球数や好中球ケモカインである cytokine-induced neutrophil chemoattractant (CINC)-1, CINC-2, LDH, 酸化ストレスマーカーである heme oxygenase (HO)-1 の上昇が認められたが、1 ヶ月後には、改善しており、一過性の炎症が認められている¹⁸⁾。

酸化亜鉛曝露による耐性を調べるために、NIH-Swiss mice に酸化亜鉛 1.0 mg/m³ の濃度で 1 日、3 日、5 日間の吸入曝露を行い、各曝露終了 24 時間後に肺内の炎症を評価した。1 日曝露後に BALF の好中球数が増加したが、5 日間曝露後では、ほとんどコントロールレベルになった。一方で BALF の蛋白濃度は、曝露期間とともに上昇した。また、耐性の持続を調べるために、5 日曝露、5 日観察の後に 3 時間の吸入曝露を行うと BALF の好中球数や蛋白濃度が上昇し、耐性は認めなかった²²⁾。

経口投与／経皮投与／その他の経路等

Wistar ラットに、ZnO（一次粒径 100 nm）100 mg/kg 体重を 75 日間経口投与し、肝臓、腎臓の組織中の酸化ストレス、血中の解析をおこなった²³⁾。血中、肝臓中の肝酵素の上昇や、がん抑制タンパクである p53、炎症性サイトカインの TNF- α 、IL-6、酸化ストレスマーカーの SOD や 2-チオバルビツール酸反応性物質（TBARS）が肝臓、腎臓組織中で上昇し、病理組織所見でも肝、腎の組織障害が観察された。

ICR マウスに 50 nm の ZnO の反復経口投与を行った²⁾。単回経口投与の半数致死量（LD50）は、5,177 mg/kg bw と推定され、肝臓、腎臓、心臓、脾臓、肺で点状出血または炎症細胞の浸潤が認められた。20 日間かけた反復経口投与（1～4 日：LD50 の 0.1 倍、5 日～8 日：LD50 の 0.15 倍、9～12 日：LD50 の 0.22 倍、13～16 日：LD50 の 0.34 倍、17～20 日：LD50 の 0.5 倍）では、肝臓、腎臓に Zn の有意な沈着を認めた。

皮膚に対する影響では、2,000 mg/kg の用量レベルで、

ラットの皮膚に曝露させた試験でも、死亡、毒性の臨床徴候、体重変化、肉眼的所見は認められなかった²⁴⁾。

4.3 生殖毒性

ZnO ナノ粒子（平均粒径 35 nm）500 mg/kg/日を、SD 雄性ラットには交配前 2 週間含む計 6 週間、SD 雌性ラットには交配前 2 週間から、妊娠期間を含めて、出産後、授乳 4 日までの期間、経口投与し、ZnO の生殖毒性および次世代への移行を調査し、亜鉛濃度の体分布を評価した²⁵⁾。ZnO ナノ粒子を投与したラットは、対照群と比較し、出生児数の減少（対照群 13.1 $\pm$ 1.6 匹、投与群 5.8 $\pm$ 5.8 匹）、児動物の体重減少（生後 4 日で対照群 12.02 $\pm$ 0.97 g、投与群 7.80 $\pm$ 2.87 g）、吸収胎児（着床後胚損失）の増加（対照群 5.1%，投与群 52.8%）などを示した。ZnO ナノ粒子は、雌親ラットの乳房組織や児の肝臓や腎臓などの臓器にも分布していた。親動物への影響は雄で顕著であり、12 匹中 3 匹が投与開始後 4 日、13 日、25 日に死亡した。ただし、雌では死亡例はなかった。

ZnO ナノ粒子（ZnO NP：粒径 20 nm・表面電位をマイナスに調整）0, 100, 200 および 400 mg/kg/日を、SD ラットの妊娠 5～19 日に経口投与し、母体および妊娠中曝露後の胎児の発生に対する潜在的な影響を調べた。母動物は妊娠 20 日に帝王切開し、すべての胎児の外表、内臓および骨格の変化を観察した²⁶⁾。母動物においては、200 mg/kg 以上の投与群で肝相対重量の減少（対照群 3.79 $\pm$ 0.19%，200 mg 投与群 3.54 $\pm$ 0.20%，400 mg 投与群 3.56 $\pm$ 0.18%）および副腎重量の増加、400 mg/kg 投与群で体重増加抑制（対照群 153.8 $\pm$ 13.93 g、400 mg 投与群 140.2 $\pm$ 20.11 g）が認められた。しかしながら、黄体数、着床痕数、着床率、吸収胚数、死亡胎児数、同腹児数、胎児の死亡数、胎児と胎盤の重量、性比には、グループ間で投与に関連した違いはみられなかった。胎児の形態学的検査でも、グループ間で異常・変異の発生率に有意差はみられなかった。また対照群と高用量群の間で胎児組織の Zn 含有量に有意差は見られなかった。以上のことから、ZnO ナノ粒子の 15 日間反復経口投与では、著者らは 200 および 400 mg/kg/日で軽微な母体毒性がみられたと報告している。

ZnO ナノ粒子（粒径 20 nm・表面電位をプラスに調整）0, 100, 200 および 400 mg/kg/日を、SD ラットの妊娠 5～19 日に経口投与し、母体および妊娠中曝露後の胎児の発生に対する潜在的な影響を調べた。母動物は妊娠 20 日に帝王切開し、すべての胎児の外表、内臓および骨格の変化を観察した²⁷⁾。母動物においては、200 mg/kg 以上の投与群で摂餌量の減少（有意となったのは妊娠 18 日のみ）、400 mg/kg 投与群で妊娠期間中の体重増加抑制（対照群 148.41 $\pm$ 6.528 g、400 mg/kg 投与群 121.27 $\pm$ 27.23 g）、肝絶対重量の減少（対照群 15.63 $\pm$ 1.46 g、400 mg/kg 投与群 14.22 $\pm$ 1.40 g）、副腎重量の増加が認めら

れた。しかしながら、黄体数、着床痕数、着床率、吸収胚数、死亡胎児数、同腹児数、胎児の死亡数、胎盤の重量、性比には、グループ間で投与に関連した違いはみられなかった。一方、400 mg/kg 投与群では、胎児体重に对照群との間で有意な減少が見られ（对照群雄 4.03 ± 0.30 g, 雌 3.85 ± 0.35 g, 400 mg/kg 投与群雄 3.71 ± 0.29 g, 雌 3.57 ± 0.29 g）、胎児の形態学的検査において一部変異の発生率に有意な増加がみられた（胸腺の形態異常对照群：11/169匹、400 mg/kg 投与群32/165匹、尿管の異常：对照群9/169匹、400 mg/kg 投与群20/165匹）。また对照群と高用量群の間で胎児組織の Zn 含有量に有意差は見られなかった。以上の結果から、ZnO ナノ粒子の15日間反復経口投与では、200 mg/kg/日で母体毒性があり、400 mg/kg/日で胚毒性があると報告している。

上記3論文²⁵⁻²⁷⁾では兎動物への影響が認められているものの、1用量実験であり量-影響関係の解析ができない。また、雄の親動物の25%が死亡したことを考慮すると、データでは不明な母体の影響があった可能性や実験手技等の信頼性に疑問が残る。さらに、残りの2論文（同一のグループによる一連の実験）の結果をみると²⁵⁾で示されたような明確な胎児毒性は示されていない。総合的にみると生殖毒性物質として分類するには十分とは言えないと考えられた。

4.4 遺伝毒性

in vitro 試験で、ヒト肺がん細胞（A549）およびヒトリンパ芽球細胞（TK6）を用いた ZnO ナノ粒子（XRD サイズ 100 nm 以下）による DNA 鎖切断試験が陽性²⁸⁾、サルモネラ菌を用いたエームス試験では、TA98, TA100株ともに、代謝活性（S9）の有無に関わらず陰性であった²⁹⁾。

チャイニーズハムスター肺線維芽細胞（V79）では、*in vitro* の小核試験では、30, 60 μ M では陰性であったが120 μ M で陽性であった³⁰⁾。

in vivo 試験では、BALB/cJ 雌性マウスに2つの ZnO ナノ粒子（一次粒径 13.2 ± 5.4 , 36.1 ± 18.1 nm）を60分の吸入曝露後（4, 6, 26, 53, 58, 203 mg/m³）、24時間、13週間後に評価をおこなった³¹⁾。曝露24時間後の肺組織を用いたコメットアッセイの結果は、すべての曝露群で对照群と比較し陽性結果は認められなかった。

試験方法		使用細胞種/動物種・S9の有無・濃度/用量*	結果
<i>In vitro</i>	DNA 鎖切断試験	ヒト肺がん細胞（A549）: S9mix（-） 10 μ g/mL にて3時間	+
		ヒトリンパ芽球細胞（TK6）: S9mix（-） 14 μ g/mL にて3時間	+
	変異原性試験 エームス試験	TA98, TA100: S9mix（+）（-） 1, 5, 10 g/l にて48時間	-

	小核試験	ZnO ナノ粒子（20 nm） チャイニーズハムスター肺線維芽細胞（V79） S9 mix（-）30, 60, 120 μ M にて3時間	+
<i>In vivo</i>	DNA 鎖切断試験	2つの ZnO ナノ粒子（一次粒径 13.2, 36.1 nm） BALB/cJ 雌性マウス 吸入曝露後（4, 6, 26, 53, 58, 203 mg/m ³ ）、24時間後に評価	-

- : 陰性 + : 陽性

4.5 発がん性

マウス、ラット、モルモットに対する ZnO/ヘキサクロロエタン（混合物は花火の発火に使用）の混合物（それぞれ44%, 47%）を1日1時間、週5日、20週曝露し（0, 1.3, 12.8, 121.7 mg/m³）、13ヶ月後に解剖を実施し、121.7 mg/m³の曝露で、マウスにおいて肺がん（Alveolar carcinoma）が、15/50匹で有意に発生した（对照群6/78匹）。しかし、ラット、モルモットでは、有意な発がんは認められなかった³²⁾。

5. 許容濃度の提案

ZnO の疫学的調査において、長期的な影響を調査した十分な情報がない一方で、ヒトに対する急性曝露の報告は数報認められる。動物曝露試験では、13週間の慢性吸入曝露試験以外は、急性吸入曝露試験による一過性の炎症反応を示す結果が多く、発がん性試験の報告はない。以上のことからマウスの慢性吸入曝露試験の結果から許容濃度を設定する。

マウスに ZnO ナノ粒子を 3.5 mg/m³ にて13週間吸入曝露した試験では、BALF 中のマクロファージの増加が認められたが、好中球などの炎症細胞やサイトカインの増加は観察されなかった。マクロファージの増加は、生体内異物除去の生理的反応と考える。一方2週間の吸入曝露試験では、ごく軽度の好中球増加は認められたが一過性であり、BALF の蛋白濃度は変化がなかった。炎症はごく軽度であり、かつ耐性による消失と思われたので、本濃度で肺障害につながるような反応ではないと考え、マウスの NOAEL を 3.5 mg/m³ とした。Workshop report³³⁾に基づいて種差の不確実係数を3としたこと、さらに曝露期間が短いことによる不確実係数を2とする³⁴⁾と、ヒトに影響を及ぼさない曝露濃度は、0.583 mg/m³と推定された。また、単回ではあるが、健康人への吸入曝露試験の結果、0.5 mg/m³では影響がない2報告を認めた。これらの動物とヒトの知見を踏まえ、許容濃度を 0.5 mg/m³とした。

発がん分類に関しては、ヒトの発がんに関する研究は調査した範囲では、報告されていない。動物試験において、ヘキサクロロエタンとの複合吸入曝露にて、マウス

のみ有意な発がんが認められたが、ラットやモルモットなど他の動物種では認められていない。単独曝露により発がん性を認めた報告もない。遺伝毒性試験においては、一貫して遺伝毒性陽性を支持する結果はない。以上より、ヒトおよび動物試験において十分な発がん性の証拠がないと判断した。

参考提案値

許容濃度：酸化亜鉛（ミクロンサイズ） 第2種粉塵
吸入性粉塵 1 mg/m³ 総粉塵 4 mg/m³

6. 他機関の提案値

ACGIH TLV: TWA 2 mg/m³（吸入性粉じん） STEL 10 mg/m³（ACGIH 2003）

根拠：5 mg/m³の3日間の曝露後、全被験者の症状は軽減したが、一部の被験者では肺炎症およびサイトカイン産生が上昇した。また、2.5 mg/m³で2時間曝露した後に金属ヒューム熱が発生した報告を根拠としている。

DFG MAK：設定なし。

NIOSH REL: TWA 5 mg/m³ (resp) (NIOSH)

OSHA: TWA 5 mg/m³ (resp) (OSHA)

IARC 設定なし。

7. 勧告の履歴

なし

文 献

- Hamdi EA. Chronic exposure to zinc of furnace operators in a brass foundry. *Occup Environ Med.* 1969;26:126–34. doi:10.1136/oem.26.2.126.
- Kong T, Zhang SH, Zhang JL, Hao XQ, Yang F, Zhang C, et al. Acute and Cumulative Effects of Unmodified 50-nm Nano-ZnO on Mice. *Biological Trace Element Research.* 2018;1–11.
- Wang B, Feng W, Wang M, Wang T, Gu Y, Zhu M, et al. Acute toxicological impact of nano- and submicro-scaled zinc oxide powder on healthy adult mice. *J Nanoparticle Res.* 2008;10:263–76. doi:10.1007/s11051-007-9245-3.
- Fine JM, Gordon T, Chen LC, Kinney P, Falcone G, Beckett WS. Metal fume fever: characterization of clinical and plasma IL-6 responses in controlled human exposures to zinc oxide fume at and below the threshold limit value. *J Occup Environ Med.* 1997;39:722–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9273875>.
- Monsé C, Hagemeyer O, Raulf M, Jettkant B, van Kampen V, Kendzia B, et al. Concentration-dependent systemic response after inhalation of nano-sized zinc oxide particles in human volunteers. *Part Fibre Toxicol.* 2018;15:8. doi:10.1186/s12989-018-0246-4
- Monse C, Raulf M, Hagemeyer O, van Kampen V, Kendzia B, Gering V, Marek EM, Jettkant B, Bunker J, Merget R, Bruning T. Airway inflammation after inhalation of nano-sized zinc oxide particles in human volunteers. *BMC Pulm Med* 2019;19:266.
- Gordon T, Chen LC, Fine JM, Schlesinger RB, Su WY, Kimmel TA, et al. Pulmonary effects of inhaled zinc oxide in human subjects, guinea pigs, rats and rabbits. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1992;53:503–9. doi:10.1080/15298669291360030.
- Kuschner WG, D'Alessandro A, Wong H, Blanc PD. Early Pulmonary Cytokine Responses to Zinc Oxide Fume Inhalation. *Environ Res.* 1997;75:7–11. doi:10.1006/enrs.1997.3765.
- Beckett WS, Chalupa DF, Pauly-Brown A, Speers DM, Stewart JC, Frampton MW, et al. Comparing Inhaled Ultrafine versus Fine Zinc Oxide Particles in Healthy Adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:1129–35. doi:10.1164/rccm.200406-837OC.
- Martin CJ, Le XC, Guidotti TL, Yalcin S, Chum E, Audette RJ, et al. Zinc exposure in Chinese foundry workers. *Am J Ind Med.* 1999;35:574–80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10332510>.
- Fine JM, Gordon T, Chen LC, Kinney P, Falcone G, Sparer J, et al. Characterization of clinical tolerance to inhaled zinc oxide in naive subjects and sheet metal workers. *J Occup Environ Med.* 2000;42:1085–91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11094787>.
- Zvyagin A V., Zhao X, Gierden A, Sanchez W, Ross JA, Roberts MS. Imaging of zinc oxide nanoparticle penetration in human skin in vitro and in vivo. *J Biomed Opt.* 2008;13:064031. doi:10.1117/1.3041492.
- Ho M, Wu K-Y, Chein H-M, Chen L-C, Cheng T-J. Pulmonary toxicity of inhaled nanoscale and fine zinc oxide particles: Mass and surface area as an exposure metric. *Inhal Toxicol.* 2011;23:947–56. doi:10.3109/08958378.2011.629235.
- Wang D, Li H, Liu Z, Zhou J, Zhang T. Acute toxicological effects of zinc oxide nanoparticles in mice after intratracheal instillation. *Int J Occup Environ Health* 2017;23(1):11–9.
- Sayes CM, Reed KL, Warheit DB. Assessing toxicity of fine and nanoparticles: comparing in vitro measurements to in vivo pulmonary toxicity profiles. *Toxicol Sci.* 2007;97:163–80. doi:10.1093/toxsci/kfm018.
- Cho W-S, Duffin R, Poland CA, Howie SEM, MacNee W, Bradley M, et al. Metal Oxide Nanoparticles Induce Unique Inflammatory Footprints in the Lung: Important Implications for Nanoparticle Testing. *Environ Health Perspect.* 2010;118:1699–706. doi:10.1289/ehp.1002201.
- Cho WS, Duffin R, Howie SEM, Scotton CJ, Wallace WAH, MacNee W, et al. Progressive severe lung injury by zinc oxide nanoparticles; the role of Zn²⁺-dissolution inside lysosomes. *Part Fibre Toxicol.* 2011.
- Morimoto Y, Izumi H, Yoshiura Y, Tomonaga T, Oyabu T, Myojo T, et al. Evaluation of pulmonary toxicity of zinc oxide nanopar-

- ticles following inhalation and intratracheal instillation. *Int J Mol Sci.* 2016;17.
- 19) Adamcakova-Dodd A, Stebounova L V., Kim J, Vorrink SU, Ault AP, O'Shaughnessy PT, et al. Toxicity assessment of zinc oxide nanoparticles using sub-acute and sub-chronic murine inhalation models. Part Fibre Toxicol. 2014;11:15. doi:10.1186/1743-8977-11-15.
 - 20) LAM H., CHEN LC, AINSWORTH D, PEOPLES S, AMDUR MO. Pulmonary Function of Guinea Pigs Exposed to Freshly Generated Ultrafine Zinc Oxide with and without Spike Concentrations. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1988;49:333-41. doi:10.1080/15298668891379855.
 - 21) Chuang H-C, Juan H-T, Chang C-N, Yan Y-H, Yuan T-H, Wang J-S, et al. Cardiopulmonary toxicity of pulmonary exposure to occupationally relevant zinc oxide nanoparticles. *Nanotoxicology.* 2014;8:593-604. doi:10.3109/17435390.2013.809809.
 - 22) Wesselkamper SC, Chen LC, Gordon T. Development of pulmonary tolerance in mice exposed to zinc oxide fumes. *Toxicol Sci* 60: 144-51 (2001)
 - 23) Yousef MI, Mutar TF, Kamel MAE-N. Hepato-renal toxicity of oral sub-chronic exposure to aluminum oxide and/or zinc oxide nanoparticles in rats. *Toxicol reports.* 2019;6:336-46. doi:10.1016/j.toxrep.2019.04.003.
 - 24) Kim S-H, Heo Y, Choi S-J, Kim Y-J, Kim M-S, Kim H, et al. Safety evaluation of zinc oxide nanoparticles in terms of acute dermal toxicity, dermal irritation and corrosion, and skin sensitization. *Mol Cell Toxicol.* 2016;12:93-9. doi:10.1007/s13273-016-0012-3.
 - 25) Jo E, Seo G, Kwon J-T, Lee M, Lee B cheun, Eom I, et al. Exposure to zinc oxide nanoparticles affects reproductive development and biodistribution in offspring rats. *J Toxicol Sci.* 2013;38(4):525-30.
 - 26) Hong JS, Park MK, Kim MS, Lim JH, Park GJ, Maeng EH, Shin JH, Kim YR, Kim MK, Lee JK, Park JA, Lim JC, Shin HC, Effect of zinc oxide nanoparticles on dams and embryo-fetal development in rats. *Int J Nanomedicine* 2014;9(2):145-57.
 - 27) Hong JS, Park MK, Kim MS, Lim JH, Park GJ, Maeng EH, Shin JH, Kim MK, Jeong J, Park JA, Kim JC, Shin HC. Prenatal development toxicity study of zinc oxide nanoparticles in rats. *Int J Nanomedicine* 2014;9(2):159-71.
 - 28) El Yamani N, Collins AR, Rundén-Pran E, Fjellsbø LM, Shaposhnikov S, Zienolddiny S, et al. In vitro genotoxicity testing of four reference metal nanomaterials, titanium dioxide, zinc oxide, cerium oxide and silver: towards reliable hazard assessment. *Mutagenesis.* 2017;32:117-26. doi:10.1093/mutage/gew060.
 - 29) Sawai J, Saito I, Kanou F, Igarashi H, Hashimoto A, Kokugan T, et al. Mutagenicity test of ceramic powder which have growth inhibitory effect on bacteria. *J Chem Eng JAPAN.* 1995;28:352-4. doi:10.1252/jcej.28.352.
 - 30) Reis É de M, Rezende AAA de, Santos DV, Oliveria PF de, Nicolella HD, Tavares DC, et al. Assessment of the genotoxic potential of two zinc oxide sources (amorphous and nanoparticles) using the in vitro micronucleus test and the in vivo wing somatic mutation and recombination test. *Food Chem Toxicol.* 2015;84:55-63. doi:10.1016/j.fct.2015.07.008.
 - 31) Larsen ST, Jackson P, Poulsen SS, Levin M, Jensen KA, Wallin H, et al. Airway irritation, inflammation, and toxicity in mice following inhalation of metal oxide nanoparticles. *Nanotoxicology.* 2016;10:1254-62. doi:10.1080/17435390.2016.1202350.
 - 32) Marrs TC, Colgrave HF, Edginton JAG, Brown RFR, Cross NL. The repeated dose toxicity of a zinc oxide/hexachloroethane smoke. *Arch Toxicol.* 1988;62:123-32. doi:10.1007/BF00570130.
 - 33) ILSI risk science institute workshop participants. The relevance of the rat lung response to particle overload of human risk assessment: A workshop consensus report. *Inhal. Toxicol.* 2000;12:1-17.
 - 34) EC (European Commission). Engineered nanoparticles: Review of health and environmental safety (ENRHES). Project final report. 2010

2-ブロモプロパン
CH₃CHBrCH₃
[CAS No. 75-26-3]
許容濃度 0.5 ppm (2.5 mg/m³) (皮)
発がん性分類 第2群B
生殖毒性分類 第1群

1. 物理化学的性質ならびに用途

2-ブロモプロパン (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。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℃)

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 (2019年推定)¹⁾。

2. 吸収, 代謝, 分布, 蓄積, 排泄

Tsuruta ら²⁾はヘアレスマウスの腹部皮膚 (3.14 cm²) に2-ブロモプロパンを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103 mgとなり, この皮膚吸収量は1 ppmの2-ブロモプロパンに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を喚起する必要があるとしている。

Barnsley ら³⁾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-ブロモプロパンあるいは2-ブロモプロパンを皮下注射し, 尿中の代謝物を分析した。1-ブ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-ブ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-ブロモプロパンでは1-ブロモプロパンより遅く進行するか, 2-ブ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⁴⁾は2-ブロモプロパンの水, オリーブ油, 組織の分配比を測定し, 1-ブ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-ブロモプロパンの水/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-ブ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ブ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⁵⁾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-ブ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-ブ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-ブ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。

3. ヒトに対する影響

(1) 生殖毒性・血液毒性

韓国のL社の電子部品工場で日本から輸出された2-ブ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名の女性労働者で月経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年夏以降月経の停止, 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⁶⁾及びPark ら⁷⁾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-ブ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カ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1mの位置で測定した結果では, 106 ppm, 4,101 ppm, 4,360 ppmの2-ブロモプロパンが検出された。2-ブ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ないで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⁸⁾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。生検所見が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。

Ichihara ら⁹⁾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。会計係2名の月経は順調、曝露者11名中3名は閉経(いずれも46歳以上)、2名は月経不順(37, 43歳)、6名は月経順調(40歳1名、30歳代2名、20歳代3名)であった。月経順調な作業員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($10.8 \times 10^6/\text{ml}$, 正常範囲 $>24 \times 10^6/\text{ml}$)、活動精子率の低下(7.4%, 正常範囲 $>50\%$)を示した。この技術者は調査当時2-プロモプロパン取扱い作業にはついておらず、調査当日の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) 発がん性

2-プロモプロパン曝露による発がんに関する疫学研究の報告はみられない。

4. 動物に対する影響

(1) 急性毒性

LC₅₀: ラット 7,159 ppm¹⁰⁾

マウス 31,171 ppm. 4時間¹¹⁾

LD₅₀: ラット 腹腔内, 4,839 mg/kg 体重¹⁰⁾

(2) 雄に対する毒性実験

Ichihara ら^{12, 13)}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。体重あたり精巣重量、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、脾等の重量では有意な変化は認められなかった。Nakajima ら^{14, 15)}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。Yu ら¹⁶⁾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。

日本バイオアッセイ研究センター¹⁷⁾は雄ラットを2-プロモプロパンに0, 100, 300, 1,000, 2,000, 3,000 ppm, 6時間/日, 5日/週, 13週間曝露した。精巣の浮腫、精細管萎縮、精巣上体精子減少、精上皮系細胞の残屑が雄100 ppm 以上の群で見られ、最小無作用量 (LOAEL) は100 ppm であった。

日本バイオアッセイ研究センター¹⁸⁾は雄ラットを2-プロモプロパンに0, 300, 1,000, 3,000, 10,000 ppm, 6時間/日, 5日/週, 2週間曝露し、生死状態、一般状態の観察、体重および摂餌量の測定、血液学的検査、血液生化学検査、臓器重量測定、肉眼および組織病理学的検索を行った。最低濃度300 ppm 以上の群において精巣上体精子減少、精上皮系細胞の残屑が見られた。

Yu ら¹⁹⁾は雄ラットに2-プロモプロパン 0, 125, 250, 500 mg/kg 体重/day を28日間腹腔投与した実験で、250 mg/kg 体重/日以上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。

Son ら²⁰⁾はラットに2-プロモプロパン 3.5 g/kg 体重/日, 3日間経口投与し、1, 3, 5, 7, 14, 28, 42, 70日後に精巣をカルノフスキー液で灌流固定あるいはブアン液で浸漬固定の後、プラスチックまたはエポキシ包埋、光学および電子顕微鏡観察を行った。精巣サスペンションのDNA 倍数性 (ploidy) もフローサイトメトリーで調べた。2-プロモプロパン投与1日後、ステージIからIVの精細管における精祖細胞が変性したが、精母細胞、精子細胞、セルトリ細胞、ライディッヒ細胞は初期段階で

は正常に見えた。曝露後7日におけるステージIXからXIの精子細胞遅滞が見られ、精母細胞、精子細胞の枯渇が時間とともに続いたが、42日後には精子形成細胞は著しく増加した。しかし、精細管は実験終了時まで完全には回復しなかった。ライディッヒ細胞は有意な形態学的な変化を示すことなく過形成を示した。また、増殖細胞核抗原（PCNA）陽性のライディッヒ細胞の数は間質において増加した。フローサイトメトリーでは2倍体、4倍体細胞の数が曝露後28日まで曝露量依存的に減少したが、42日には増加し、さらに70日は減少を示した。本研究では高濃度の2-プロモプロパンへの曝露は精祖細胞を減少させ、それに引き続いて他の精子形成細胞に影響を与えると同時に、ライディッヒ細胞を軽度増加させることがわかった。

Omura ら^{21, 22)}はラットを用いて、2-プロモプロパン 1,355 mg/kg 体重を、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。Omura ら²³⁾はラットに2-プロモプロパン 1,355 mg/kg 体重を1回/日、1から5日皮下注射し、最後の注射6時間後に解剖、精巣を取り出し病理組織学的に調べた。ステージIの精祖細胞数は最初の2-プロモプロパン投与後、減少し、他のステージの精祖細胞数も2-プロモプロパンの繰り返し投与により減少した。これらの精祖細胞の数は2-プロモプロパンの繰り返し投与によりさらに減少した。5回目の2-プロモプロパン投与後、タイプBの精祖細胞の分裂遅延が観察された。最初の2-プロモプロパン投与後、ステージIのパキテンキ精母細胞も軽度減少したが、その後の2-プロモプロパンの繰り返し投与後それ以上の減少は見られなかった。こうして著者は2-プロモプロパンの標的細胞が精祖細胞であると結論づけた。

Wu ら²⁴⁾は性的未成熟および成熟の雄ラットに2-プロモプロパンを0, 200, 600, 1,800 mg/kg 体重、5日/週、5-7週、皮下注射によって投与した。成熟、未成熟ラットの両方の600, 1,800 mg/kg 体重曝露群では絶対および相対精巣重量が減少した。精巣上体、前立腺、精囊、下垂体の絶対重量および精巣上体の相対重量は1,800 mg/kg 体重群でのみ成熟、未成熟ラットで減少した。成熟、未成熟ラットの両方で精巣上体精子数濃度、精子運動率は量依存的に減少、異常精子率は量依存的に増加した。血清テストステロンレベルは成熟ラットでは全曝露群で、未成熟ラットでは600, 1,800 mg/kg 体重群で有意に減少した。成熟および未成熟ラットの200, 600 mg/kg 体重群において精細管の萎縮とすべての種類の精子形成細胞の減少が観察された。1,800 mg/kg 体重群では精細管の著しい萎縮と精子形成細胞の完全な喪失が見られた。交配、妊娠、受胎能力は600, 1,800 mg/kg 体重群で有意に減少した。1,800 mg/kg 体重群ではひと腹あたりの着床

数、生胎児数は減少し、吸収率が増加した。成熟ラットでは1,800 mg/kg 体重群で β -黄体化ホルモン（LH）遺伝子の発現が増加した。結論として、2-プロモプロパンへの曝露は神経内分泌系と生殖器系に変化を与えた。精巣の形態と精子指標の変化より、最低有害影響レベル（NOAEL）は200 mg/kg 体重より低いと考えられた。

Li ら²⁵⁾はラットに2-プロモプロパンを0, 135, 405, 1,355 mg/kg 体重/日、28日間皮下注射によって曝露した。405 mg/kg 体重以上の群で精祖細胞、精母細胞、精子細胞の変性を伴う精細管萎縮、TUNEL 陽性細胞生殖細胞が観察された。2-プロモプロパンが生殖細胞のアポトーシスの結果、精子形成を障害することが示唆された。

Yu ら²⁶⁾はラットに2-プロモプロパンを1,350 mg/kg 体重、1回/日、1-5日皮下投与し、1回投与後6または12時間後、2, 3, 5回投与6時間後、最終投与後2または9日後安楽死させた。2-プロモプロパンの2日投与は核クロマチンの著しい濃縮を伴う精祖細胞の変性を引き起こした。DNA ラダー、TUNEL 陽性アポトーシス細胞を確認するとともに、アポトーシス陽性の精細管の百分率とアポトーシス細胞指標（apoptotic cell index）が時間依存的に増加した。2-プロモプロパンへの曝露は精祖細胞への直接影響と、曝露後9日の精母細胞の2次的なアポトーシスが2つの明確な形態学的変化として観察された。初回あるいは2回目の投与後のBcl-2の下方制御、初回投与後のBaxの上方制御は精祖細胞の一次アポトーシスの開始に貢献した。2-プロモプロパン投与後Fas リガンド（FasL）の発現は減少したが、Fasの発現は増加し、非投与群の2倍のレベルを維持した。Fasの発現は投与後9日までに6倍となり、精母細胞の2次アポトーシスと関係していた。本結果より著者は、2-プロモプロパンが生殖細胞のアポトーシスを引き起こし、そこにはBcl2 family 遺伝子とFas シグナリングシステムが関与していると結論した。

これらの実験結果はラットで2-プロモプロパン 100 ppm 以上、6時間/日、5日/週、13週間曝露で精巣機能が、300 ppm 以上、8時間/日、9週間曝露で骨髄機能が障害されることを示した。

(3) 雌に対する毒性実験

Kamijima ら^{27, 28)}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週間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週間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²⁹⁾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。

Sekiguchi ら³⁰⁾は雌ラットに1-プロモプロパンまたは2-プロモプロパン 0、50、200、1,000 ppm、8 時間/日、約3週間曝露した。1-プロモプロパン 1,000 ppm 群と2-プロモプロパン 1,000 ppm 群の両方において全性周期数に対して6日以上性の周期の数の比率は約2倍になったが、統計学的有意差はなかった。排卵卵巣数の変化は1-プロモプロパンや2-プロモプロパン曝露群では見られなかった。日本バイオアッセイ研究センター¹⁷⁾は雌ラットを2-プロモプロパンに0、100、300、1,000、2,000、3,000 ppm、6 時間/日、5 日/週、13週間曝露した。2,000 ppm 以上の群の全例が異常性周期となり、同様に2,000 ppm 以上の群で卵巣重量が低下した。3,000 ppm 群において卵巣の萎縮が観察された。

日本バイオアッセイ研究センター¹⁸⁾は雌ラットを2-プロモプロパンに0、300、1,000、3,000、10,000 ppm、6 時間/日、5 日/週、2週間曝露した。10,000 ppm 群において卵巣の萎縮が見られた。

Lim ら³¹⁾は雄ラットに2-プロモプロパン 0、300、600、900 mg/kg 体重/日を14日間腹腔内投与し、その後7日間交尾させた実験で、体重の量依存的な減少、900 mg/kg 体重/日群での性周期の遅延、卵巣重量の低下、妊娠率の量依存的な低下を認めている。

Sekiguchi と Honma³²⁾は、マウスに2-プロモプロパン 0、500、1,000、2,000 mg/kg 体重を8回腹腔投与し、妊馬血清ゴナドトロピン (PMSG) およびヒト絨毛性ゴナドトロピン (hCG) 投与によって排卵を誘発した。その結果1,000、2,000 mg/kg 体重群で排卵した卵巣の数が著明に減少し、2,000 mg/kg 体重群で子宮重量は減少した。Sekiguchi ら³³⁾は、ラットに2-プロモプロパン 0、500、1,000 mg/kg 体重、2-3日間隔で15-17日、腹腔注射を行った。2-プロモプロパン曝露は子宮重量の低下、性周期の延長、排卵卵巣数の減少、前排卵卵胞の形態学的変化を引き起こした。前排卵卵胞への障害が排卵卵巣を減少させているように見えると著者は結論した。

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。

(4) 胎児への影響

Takeuchi (2004) ら³⁴⁾は雌ラットに2-プロモプロパン、0、125、250、500、1,000 ppm、6 時間/日、7 日/週、2週間の前交配期、交尾までの交配期、妊娠0-19日、曝露した。妊娠時期によって全曝露期間は35日またはそれ

以上となる。雄ラットには2-プロモプロパン、0、125、250、500、1,000 ppm、6 時間/日、7 日/週、2週間の前交配期、2週間の交配期、2週間の後交配期に曝露した。2-プロモプロパンへの曝露は、母ラットへの毒性は観察と体重増加によっては明らかでなかった。1,000 ppm の2-プロモプロパンへの曝露は、着床数を減少させなかったものの、胎児出生数を有意に減少させた。本結果は2-プロモプロパン 1,000 ppm 吸入曝露が後着床期における胎児死を誘導することを示した。

Kang ら³⁵⁾は、妊娠ラットに2-プロモプロパンを0、135、405、1,215 mg/kg 体重、妊娠6日目 (GD6) から生後20日目 (PND20) まで皮下投与した。一腹の胎児数は405、1,215 mg/kg 体重群で減少した。最高濃度群において出産、生存胎児の率は有意に減少した。F1子ラットの脳に対する精巣重量の比はPND33とPND63において405 mg/kg 体重群で、PND90において1,215 mg/kg 体重群で有意に減少した。精細管萎縮、生殖細胞喪失、ライディッシュ細胞増殖増加が1,215 mg/kg 体重群で観察された。雌F1では1,215 mg/kg 体重群ですべてのタイプの卵胞が減少した。本結果より著者は、妊娠期と授乳期母ラットの2-プロモプロパンへの曝露は仔の生殖臓器の発達に障害を与えると結論している。

Kim ら³⁶⁾は妊娠ラットに0、250、500、1,000 mg/kg 体重、1 回/日、妊娠6日目から19日目まで皮下投与し、妊娠20日目帝王切開を行い仔の外的、内臓、骨格異常を調べた。1,000 mg/kg 体重群では、母体毒性として異常臨床兆候、体重と体重増加の抑制、食餌摂取量減少が認められた。発達毒性として胎児死亡、一腹サイズの減少、仔の体重減少、仔の外的、内臓、骨格異常の増加が認められた。500 mg/kg 体重群ではわずかな発達毒性として仔の体重の減少、仔の骨化遅延が認められた。250 mg/kg 体重群では妊娠母ラットおよび胎児発達に悪影響は無かった。本研究結果は、2-プロモプロパンへの14日間皮下投与が母体に毒性を及ぼす投与量 (1,000 mg/kg 体重) において胚毒性と催奇性を有し、母体毒性のない投与量 (500 mg/kg 体重) においてわずかな胚毒性を有することを示す。本実験条件で、2-プロモプロパンのNOAELは母体に対しては500 mg/kg 体重、胚-胎児発達に対しては250 mg/kg 体重と考えられる。

Kim ら³⁷⁾は妊娠マウスに0、500、1,000、1,500 mg/kg 体重、1 回/日、妊娠6日目から17日目まで皮下投与し、妊娠18日目帝王切開し、仔マウスを調べた。1,000、1,500 mg/kg 体重群の妊娠マウスは量依存的な発生率と深度で注射部位に被毛粗剛、腫脹、硬結、痂皮形成、潰瘍などの曝露に関連した臨床兆候が見られた。1,500 mg/kg 体重群において仔の体重の減少、仔の奇形の増加、仔の骨化遅延の増加が観察され、それらは量依存的であった。一方、すべての曝露量で体重、体重増加、妊娠子宮

重量, 食餌消費量, 肉眼所見には悪影響はなかった。黄体, 着床, 再吸収, 死胎児, 生胎児の数, 生胎児の性比に対する曝露依存的な影響は観察されなかった。著者らは本研究結果が2-プロモプロパンがわずかな母体毒性を示す濃度 (1500 mg/kg 体重) でICRマウスにおいて胚毒性と催奇形性を有することを示すと結論した。本実験条件では, 2-プロモプロパンのNOAELは母マウスに対しては500 mg/kg 体重であり, 仔に対しては1,000 mg/kg 体重であった。

Shin ら³⁸⁾は妊娠ラットに2-プロモプロパン1,000 mg/kg 体重/日を妊娠6日目から10日目まで (Group II と III), 11日目から15日目まで (Group IV) 皮下投与した。Group III の妊娠ラットには妊娠3日目から5日目まで毎日フェノバルビタール80 mg/kg 体重/日を腹腔注射し, 肝臓代謝酵素システムを誘導した。対照ラットにはVehicleのみを妊娠6日目から15日目まで投与した。すべての母ラットに妊娠20日目に帝王切開を行い, 仔の外的, 内臓, 骨格異常を調べた。すべての曝露群において妊娠母ラットと胚—胎児発達に有意な悪影響が観察された。Group II の母ラットと胚—胎児への影響はGroup IV に比べて高度であった。逆に, Group III における母ラットと胚—胎児への影響はGroup II における影響と同等であった。著者は本研究結果が, 2-プロモプロパンの妊娠母ラットと胚—胎児発達への影響が, 器官形成の前半期 (妊娠6–10日目) において, 後半期より起こりやすいこと, そしてフェノバルビタールによる代謝活性化はラットにおける2-プロモプロパンの発達毒性を修飾しないことを示唆していると結論づけている。

Ishikawa (2001) ら³⁹⁾は妊娠マウスに2-プロモプロパン300, 600, 900, 1,800 mg/kg 体重を初期前着床期に腹腔内投与し, 妊娠3日目に開腹, 着床前胎児を回収し, 胚細胞数と小核小体を対照群と比較した。2-プロモプロパンへの曝露は量依存的に小核小体頻度を増加し, 胚細胞数を減少した。小核陽性の胚においては小核陰性の胚に比べて細胞数は有意に少なかった。また, Ishikawa ら⁴⁰⁾はマウスを用いて, 妊娠10日に2-プロモプロパン300, 600, 900, 1,800 mg/kg 体重を腹腔投与し, 妊娠末期17日目に開腹し, 胎児を観察した。その結果, 1,600, 900, 1,800 mg/kg 体重群で奇形発生率が非曝露群に比して軽度増加を示したが統計的には有意でなかった。

Kim ら⁴¹⁾は, ラット9.5日齢胚を *in vitro* で2-プロモプロパン0, 1, 3, 10 mg/ml を含む培地で48時間培養した。10 mg/ml の2-プロモプロパンへの曝露は胚の成長と分化の遅延, 卵黄囊循環の変化, 異常軸回転, 頭蓋顔面低形成, 開放神経孔, 眼胞欠損, 捻転体節を含む形態変化を誘導した。3 mg/ml では胚の成長と分化の遅延のみが観察された。1 mg/ml では胚の成長と発達に悪影響はなかった。著者は本研究により, 2-プロモプロパンへ

のラット胚の曝露が3 mg/ml 以上の濃度で発達遅延と形態変化を引き起こし, 2-プロモプロパンがラット胚への直接的な発達毒性を有すると結論づけた。

Chan ら⁴²⁾は2-プロモプロパンの卵母細胞の成熟と引き続き着床前後の発達に対する影響を *in vitro* と *in vivo* で調べた。2-プロモプロパンは卵母細胞成熟と受精, *in vitro* の胚発達の率を有意に減少させた。*In vitro* 成熟の間での卵母細胞の2-プロモプロパン処置は着床後胚の再吸収を増加させ, 胎児重量を減少させた。マウスモデルでは, 20 mM の2-プロモプロパンを含む飲用水の消費が *in vivo* における卵母細胞成熟を減少させ, 初期胚発達の障害を引き起こした。カスパーゼ-3特異的阻害剤は2-プロモプロパンによって引き起こされる有害影響を効果的に防いだ。これは2-プロモプロパンによる胚障害はカスパーゼ依存性のアポトーシス過程を通じて起こることを示唆している。アッセイモデルとして胚幹細胞を用いた研究は, 2-プロモプロパンがネクロシスではなくアポトーシスを介して細胞死を誘導し, マウス胚幹細胞における初期胚発達を阻止すること示した。これらの結果は2-プロモプロパンに曝露された卵母細胞に由来する胚への有害影響を確認している, と著者は結論づけている。

Chan ら⁴³⁾はマウス胚盤胞を2-プロモプロパン0, 2.5, 5, 10 μ M を含む培地で24時間インキュベーションした。5, 10 μ M の2-プロモプロパンで処理した胚盤胞は有意に増加したアポトーシス, 内部細胞塊と栄養外胚葉細胞数を減少させた。さらに2-プロモプロパン前処理をした胚盤胞の着床成功率は非曝露群に比べて低値であった。*In vitro* の5 または 10 μ M の2-プロモプロパン処理は, 着床後胚の吸収の増加, 胎盤と胎児重量の減少と関連していた。本研究は2-プロモプロパンへの *in vitro* 曝露はアポトーシスを誘導し, 宿主マウスへの移植後の着床率の抑制し, 初期の着床後発達を遅延させることを示した。

(5) 末梢神経毒性

Yu ら^{16, 44)}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。

Zhao ら⁴⁵⁾は, マウスに2-プロモプロパンを1.1, 3.7, 11.0 mmol/kg 体重, 1-プロモプロパンを3.7, 11.0 mg/kg 体重, 2, 5-ヘキサンジオンを2.6 mmol/kg 体重, 1 回/日, 5 日/週, 4 週皮下注射をした。2 週間後から2-プロモプロパン, 1-プロモプロパン曝露群の運動神経伝導速度 (MCV) が量依存的低下をはじめ, 運動潜時 (ML) は MCV と逆の関係で増加した。2-プロモプロパン, 1-プロモプロパン曝露群における ML の変化は MCV の変化より早く起こった。2-プロモプロパンと1-プロモプロパンの末梢神経への影響は2.6 mmol/kg 体重の2, 5-ヘ

キサンジオンよりも弱かった。

(6) 発がん性

ラットの長期がん原性試験は、F344ラット雌雄に 0, 67, 200 及び 600 ppm の濃度で 104 週間全身吸入曝露した。その結果、雌雄とも 600 ppm 群では 85 週までにすべての動物が死亡し、200 及び 67 ppm 群でも生存率が低下した。これらのほとんどが腫瘍による死亡であった。雄は、悪性外耳道腺腫瘍、皮膚／付属器の基底細胞癌と皮脂腺腺腫、皮下の線維腫、小腸と大腸の腺癌、甲状腺の濾胞状腺腫および悪性リンパ腫の発生に対照群と比較して統計学的に有意な増加が投与群でみられた。また、包皮腺、肺、胃、脾臓および脳の腫瘍ならびに単核球性白血病の発生にも傾向検定で有意な増加傾向が認められた。雌は、乳腺の腺癌と線維腺腫、膈の扁平上皮乳頭腫および単核球性白血病の発生に対照群と比較して統計学的に有意な増加が投与群でみられた。また、耳道腺、陰核腺、皮膚、皮下、大腸、脾臓および子宮の腫瘍の発生にも傾向検定で有意な増加傾向が認められた。これらの結果から、雌雄 F344 ラットに対するがん原性を示す明らかな証拠が得られたとしている⁴⁶⁾。

rasH2 マウス雌雄に 0, 67, 200 および 600 ppm の濃度で 26 週間全身吸入曝露した中期がん原性試験では、雄の細気管支－肺胞上皮癌及び雌雄の細気管支－肺胞上皮腺腫と細気管支－肺胞上皮癌を合わせた発生が傾向検定で有意な増加傾向を示した。また、雌のリンパ節の悪性リンパ腫及び全臓器（リンパ節、胸腺）の悪性リンパ腫の発生も傾向検定で有意な増加傾向を示した。これらの結果から、雌雄 rasH2 マウスに対するがん原性を示す証拠が得られたとしている¹⁸⁾。

(7) 遺伝毒性

Maeng ら⁴⁷⁾は 2-プ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 (S9mix 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-プ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、0.077～2.46 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-プロモプロパン 125, 250, 500 mg/kg 体重を 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、多染性赤血球数の割合が増加し、骨髓の造血機能抑制作用を示唆した。

Zhao ら⁴⁸⁾は 2'-deoxyguanosine を過剰量の 2-プロモプロパンに生理的リン酸塩緩衝液、pH 7.4, 37℃, 16 時間、曝露し、熱加水分解後、N7-isopropyl guanine を HPLC、

UV で検出した。著者らは、生理的条件下で 2-プロモプロパンが 2'-deoxyguanosine の N7 位に DNA 付加物を形成するかもしれないと結論している。

Sherchan ら⁴⁹⁾は ddG, dG, guanosine, ddA, dA, adenosine を過剰の 2-プロモプロパンと生理的条件下 (pH 7.4, 37℃) で反応させ、HPLC と LC-MS/MS で分析した。さらに 2-プロモプロパンによって誘導される生理的条件下における時間および量依存的なヌクレオシドあるいは子牛胸腺 DNA における脱プリンを調べた。著者らは、本研究結果が 2-プロモプロパンの毒性影響がヌクレオシドの脱プリンと DNA 付加物形成の両方に由来することを示唆すると結論した。

(8) 酸化ストレス誘導作用

Wu ら⁵⁰⁾はラットのライディッチ初代培養細胞における酸化ストレスと抗酸化機能を調べた。ラット初代培養細胞に 0, 0.01, 0.10, 1.00 mM の 2-プロモプロパンを曝露し、1 U の hCG 処理をして刺激した。2-プロモプロパン曝露により細胞内の非損傷 DNA の割合は有意に減少し、様々な程度の損傷 DNA は増加した。2-プロモプロパンへの曝露は 0.10, 1.00 mM 群でマロンジアルデハイド (MDA) とグルタチオンペルオキシダーゼ (GSH-PX) 活性や有意に増加するとともに、スーパーオキシドジスムターゼ (SOD) 活性を減少させた。著者らは本研究が、2-プロモプロパンへの曝露がライディッチ培養細胞内において DNA 損傷を誘導し、抗酸化細胞防御機能を損傷し、脂質過酸化を亢進することを示し、これらの影響が実験動物とヒトにおける精巣毒性に寄与しているかもしれないと結論づけた。

Huang ら⁵¹⁾はラットに 2-プロモプロパンを 1 g/kg 体重をメラトニン 5 mg/kg 体重とともに、あるいはメラトニン無しで腹腔投与し、7 日後に解剖した。2-プロモプロパンへの曝露は精巣上体精子数と形態正常精子を有意に減少させた。2-プロモプロパンへの曝露は精細管の空胞と萎縮を誘導し、精祖細胞を減少させ、生殖細胞のアポトーシスを誘導した。2-プロモプロパンは血清と精巣上体の TBARS レベルを有意に増加し、精巣と精巣上体における GSH 量を減少させた。メラトニンの前処置は 2-プロモプロパン誘導性の酸化ストレスを減弱し、精巣におけるアポトーシスを改善し、精巣の組織病理学的損傷を弱めた。メラトニン前処置は 2-プロモプロパン誘導性の精子形態変化を有意に減弱した。著者らは、メラトニン前処置が 2-プロモプロパン誘導性の精巣毒性を活性酸素種の除去と抗アポトーシス影響を通じて減弱すると結論した。

(9) 内分泌系への影響

Wu ら⁵²⁾はラットのライディッチ初代培養細胞に 0, 0.01, 0.10, 1.00 mM の 2-プロモプロパンを曝露し、hCG 処理によりテストステロン分泌を刺激した。2-プロ

モプロパン曝露はトリパンプルーによって検出された細胞生存率を減少させたが、細胞形態の変化は観察されなかった。テストステロン分泌は0.01, 0.10 mMの2-プロモプロパン曝露では検出できる変化を示さなかったが、1.00 mMの2-プロモプロパン曝露で有意に低下した。本研究は2-プロモプロパンがライディッヒ細胞に細胞毒性影響を引き起こすことを示した。著者らは2-プロモプロパン曝露によりライディッヒ細胞が減少（増加の誤りではないかと委員会は考える）は低テストステロンによるフィードバックによるものであると考えた。

(10) 免疫毒性

Jeong ら⁵³⁾はラットに2-プロモプロパンを0, 100, 330, 1,000 mg/kg 体重, 28日間連続経口投与した。解剖4日前に羊赤血球 (SRBCs) で経静脈的に免疫した。2-プロモプロパン最高濃度群で体重と胸腺重量が有意に低下した。脾臓および胸腺細胞数も2-プロモプロパン曝露によって減少した。末梢血の白血球, 赤血球, 血小板数, 血清塩素イオンは有意に減少した。SRBCs に対する抗体反応は2-プロモプロパン最高濃度曝露群で抑制された。免疫した動物において脾臓および胸腺細胞の免疫表現型解析を行い、脾臓におけるマクロファージ, B細胞, T細胞, 胸腺におけるCD4陽性細胞とCD8陽性細胞を調べた。脾臓においてはほとんどのタイプの細胞が2-プロモプロパン最高濃度曝露群で低下し、胸腺においてもほとんどのタイプの細胞が減少した。本研究より2-プロモプロパンには28日曝露ラットにおいて免疫毒性があると結論づけられた。

Kim ら⁵⁴⁾は雌マウスに2-プロモプロパンを0, 2,000, 4,000 mg/kg 体重, 経口投与した。解剖4日前に羊赤血球 (SRBCs) を腹腔投与し免疫した。2-プロモプロパンへの曝露は抗体反応のみ有意に抑制した。引き続いて雌マウスに2-プロモプロパンを経口投与し、経時的な肝臓毒性指標への影響を調べた研究では、2-プロモプロパン曝露により肝臓グルタチオン量が増加した。

Kim ら⁵⁵⁾はマウスにVehicle (PBS またはオリーブオイル), ベンゾピレン (100 mg/kg 体重), 2-プロモプロパン (3.5 g/kg 体重), フェノール (21.2 mg/kg 体重) またはTCDD (15 mg/kg 体重) を曝露した (曝露経路不明)。TCDD 単回曝露後24時間, 48時間において血清IL-6レベルは有意に上昇したが、フェノール, ベンゾピレン, 2-プロモプロパンへの曝露はIL-6レベルを変えなかった。

Ho-Jun ら⁵⁶⁾は抗CD3抗体で刺激したマウス脾臓細胞にベンゾピレン, 2-プロモプロパン, フェノール, TCDD を曝露し、炎症促進サイトカインの遺伝子発現を調べた。10 nM のTCDD への曝露は $INF\gamma$ と $TNF\alpha$ 遺伝子の発現を増加し、IL-1遺伝子発現を抑制した。10 μ M のフェノールはIL-1, IL-6, $TNF\alpha$ の遺伝子発現を阻害し、10 μ M の2-プロモプロパンは $TNF\alpha$ 遺伝子発現を下方制御した。

1 μ M のベンゾピレンはIL-1, IL-6, $INF\gamma$, $TNF\alpha$ の遺伝子発現に影響を与えなかった。著者らは、本研究結果がTCDD は炎症促進サイトカイン産生を促進することによりマウスの免疫機能を障害するのに対し、フェノールと2-プロモプロパンはこれらのサイトカインの産生を阻害することにより免疫機能を障害するかもしれないことを示していると結論している。

5. 許容濃度の提案

6.5 ppm 前後の2-プロモプロパンに曝露された女性労働者では造血機能が軽度抑制されている可能性がある。一方、2-プロモプロパン長期発がん試験において67 ppmの2-プロモプロパンへの曝露によって有意な増加が確認された外耳道腺癌はヒトにおいても稀ではあるが報告されており⁵⁷⁻⁶²⁾、LOAELとして採用可能である。ヒトにおける悪影響と関連する最低濃度6.5 ppm, ラットの最小毒性量 (LOAEL) 67 ppm, 1日の曝露時間6時間から1日の労働時間8時間への換算、動物からヒトへの外挿の不確実性、最小毒性量から最大無毒性量 (NOAEL) への外挿の不確実性を考慮し、許容濃度として0.5 ppm (2.5 mg/m³) を提案する。2-プ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ことから、従来どおり (皮) を付す。ヒトにおける卵巣毒性、精巣毒性が認められ、動物実験の所見も一致するとともに胎児毒性もみられることから、従来どおり生殖毒性分類第1群とする。また、疫学研究の報告はみられないが、動物実験では吸入曝露により複数の動物種の両性に多数の臓器における多種類の腫瘍の発生増加を示す結果が報告されており、動物実験の証拠は十分と考えられることから、発がん性分類を第2群Bとする。

6. 他機関の提案値

韓国労働部公示 1 ppm (5 mg/m³)

米国 ACGIH, ドイツ DFG では許容濃度が設定されていない。

7. 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 1 ppm, 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)

ジブロモエタン:

米国 ACGIH -, skin, A3

ドイツ DFG -, skin, carcinogens 2

1-プロモプロパン:

日本産業衛生学会 0.5 ppm

ACGIH 0.1 ppm

8. 勧告の履歴

2021年度 (改定案)

許容濃度 0.5 ppm (2.5 mg/m³)

2021年度 (新設)

発がん性分類 第2群 B

2014年度 (新設)

生殖毒性分類 第1群

1999年度 (新設)

許容濃度 1 ppm (5 mg/m³) (皮)

文 献

- 1) 化学工業日報社 2021年版 17221の化学商品
- 2) Tsuruta H, Morita Y, Toya T, et al., editors. Risk assessment for dermal absorption of organic solvents. 1998; Leiden, The Netherlands.
- 3) Barnsley EA, Grenby TH, Young L. Biochemical studies of toxic agents. The metabolism of 1- and 2-bromopropane in rats. *Biochem J*. 1966;100(1):282-8.
- 4) Kaneko T, Kim HY, Wang P, et al. Partition coefficients and hepatic metabolism in vitro of 1- and 2-bromopropanes. *J Occup Health*. 1997;39(4):341-2.
- 5) Kawai T, Okada Y, Odachi T, et al. Diffusive sampling and biological monitoring of 2-bromopropane. *Arch Environ Contam Toxicol*. 1997;33(1):23-8.
- 6) Kim Y, Jung K, Hwang T, et al. Hematopoietic and reproductive hazards of Korean electronic workers exposed to solvents containing 2-bromopropane. *Scand J Work Environ Health*. 1996;22(5):387-91.
- 7) Park JS, Kim YH, Park DW, et al. An outbreak of hematopoietic and reproductive disorders due to solvents containing 2-bromopropane in an electronic factory, South Korea: Epidemiological survey. *Journal of Occupational Health*. 1997;39(2):138-43.
- 8) Koh JM, Kim CH, Hong SK, et al. Primary ovarian failure caused by a solvent containing 2-bromopropane. *Eur J Endocrinol*. 1998;138(5):554-6.
- 9) 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(5):523-31.
- 10) Lybulina E, Rabotnikoba L. A comparative study of acute toxicity of some bromohydrocarbons. *Gib Trud Prof Zabol*. 1974(4):55-9.
- 11) Kim HY, Chung YH, Yi KH, et al. LC50 of 2-bromopropane. *Ind Health*. 1996;34(4):403-7.
- 12) Ichihara G, Asaeda N, Kumazawa T, et al. Testicular and hematopoietic toxicity of 2-bromopropane, a substitute for ozone layer-depleting chlorofluorocarbons. *Journal of Occupational Health*. 1997;39(1):57-63.
- 13) Ichihara G, Asaeda N, Kumazawa T, et al. Testicular toxicity of 2-bromopropane. *J Occup Health*. 1996;38(4):205-6.
- 14) Nakajima T, Shimodaira S, Ichihara G, et al. 2-bromopropane-induced hypoplasia of bone marrow in male rats. *Journal of Occupational Health*. 1997;39(3):228-33.
- 15) Nakajima T, Shimodaira S, Ichihara G, et al. Histopathologic findings of bone marrow induced by 2-bromopropane in male rats. *Journal of Occupational Health*. 1997;39(2):81-2.
- 16) Yu X, Ichihara G, Kitoh J, et al. Neurotoxicity of 2-bromopropane and 1-bromopropane, alternative solvents for chlorofluorocarbons. *Environ Res*. 2001;85(1):48-52.
- 17) 日本バイオアッセイ研究センター. 2-プロモプロパンのラットを用いた吸入による13週間毒性試験報告書. 中央労働災害防止協会 日本バイオアッセイ研究センター; 2016 3月23日. Contract No.: 試験番号 0845 Cas No. 75-26-3.
- 18) 日本バイオアッセイ研究センター. 2-プロモプロパンのラットを用いた吸入による2週間毒性試験報告書. 中央労働災害防止協会 日本バイオアッセイ研究センター; 2014 12月26日. Contract No.: 試験番号: 0843 Cas No. 75-26-3.
- 19) Yu JJ, Chung YH, Lim CH, et al. Reproductive toxicity of 2-bromopropane in Sprague Dawley rats. *Scand J Work Environ Health*. 1997;23(4):281-8.
- 20) Son HY, Kim YB, Kang BH, et al. Effects of 2-bromopropane on spermatogenesis in the Sprague-Dawley rat. *Reprod Toxicol*. 1999;13(3):179-87.
- 21) Omura M, Romero Y, Zhao MG, et al. Histopathological changes of the testis in rats caused by subcutaneous injection of 2-bromopropane. *Journal of Occupational Health*. 1997;39(3):234-9.
- 22) Omura M, Zhao M, Romero Y, et al. Toxicity of 2-bromopropane on spermatogonia and spermatocyte. *Journal of Occupational Health*. 1997;39(1):1-2.
- 23) Omura M, Romero Y, Zhao M, et al. Histopathological evidence that spermatogonia are the target cells of 2-bromopropane. *Toxicol Lett*. 1999;104(1-2):19-26.
- 24) Wu X, Faqi AS, Yang J, et al. Male reproductive toxicity and beta-luteinizing hormone gene expression in sexually mature and immature rats exposed to 2-bromopropane. *Hum Exp Toxicol*. 1999;18(11):683-90.
- 25) Li GX, Kang KS, Lee YS. 2-Bromopropane induced germ cell apoptosis during spermatogenesis in male rat. *J Vet Med Sci*. 2001;63(4):373-82.
- 26) Yu X, Kubota H, Wang R, et al. Involvement of Bcl-2 family genes and Fas signaling system in primary and secondary male germ cell apoptosis induced by 2-bromopropane in rat. *Toxicol*

- Appl Pharmacol. 2001;174(1):35–48.
- 27) Kamijima M, Ichihara G, Kitoh J, et al. Ovarian toxicity of 2-bromopropane in the non-pregnant female rat. *Journal of Occupational Health*. 1997;39(2):144–9.
- 28) Kamijima M, Ichihara G, Yu XZ, et al. Disruption in ovarian cyclicity due to 2-bromopropane in the rat. *Journal of Occupational Health*. 1997;39(1):3–4.
- 29) 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;159(3):185–93.
- 30) Sekiguchi S, Suda M, Zhai YL, et al. Effects of 1-bromopropane, 2-bromopropane, and 1,2-dichloropropane on the estrous cycle and ovulation in F344 rats. *Toxicol Lett*. 2002;126(1):41–9.
- 31) 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(2):278–84.
- 32) Sekiguchi S, Honma T. Influence of 2-bromopropane on reproductive system--2-bromopropane inhibits forced ovulation in mice. *Ind Health*. 1998;36(3):297–9.
- 33) Sekiguchi S, Asano G, Suda M, et al. Influence of 2-bromopropane on reproductive system--short-term administration of 2-bromopropane inhibits ovulation in F344 rats. *Toxicol Ind Health*. 2000;16(7-8):277–83.
- 34) Takeuchi T, Okuda H, Arito H, et al. Developmental effects of inhalation exposure to 2-bromopropane in rats. *Reprod Toxicol*. 2004;18(3):431–7.
- 35) Kang KS, Li GX, Che JH, et al. Impairment of male rat reproductive function in F1 offspring from dams exposed to 2-bromopropane during gestation and lactation. *Reprod Toxicol*. 2002;16(2):151–9.
- 36) Kim JC, Kim SH, Shin DH, et al. Effects of prenatal exposure to the environmental pollutant 2-bromopropane on embryo-fetal development in rats. *Toxicology*. 2004;196(1-2):77–86.
- 37) Kim JC, Shin DH, Heo JD, et al. Effects of 2-bromopropane on pregnant dams and embryo-fetal development in the ICR mouse. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2004;15(2-3):103–10.
- 38) Shin IS, Lee JC, Kim KH, et al. Effects of Exposure Period on the Developmental Toxicity of 2-Bromopropane in Sprague-Dawley Rats. *Toxicol Res*. 2008;24(4):263–71.
- 39) Ishikawa H, Tian Y, Yamauchi T. Induction of micronuclei formation in preimplantation mouse embryos after maternal treatment with 2-bromopropane. *Reprod Toxicol*. 2001;15(1):81–5.
- 40) Ishikawa H, Yamauchi T. Analysis of teratogenic effects of maternal treatment with 2-bromopropane in mice. *J Occup Health*. 2003;45(1):63–5.
- 41) Kim JC, Shin DH, Kim SH, et al. Teratogenicity Evaluation of 2-Bromopropane Using Rat Whole Embryo Culture. *Tox Research*. 2006;22(2):127–33.
- 42) Chan WH. Hazardous apoptotic effects of 2-bromopropane on maturation of mouse oocytes, fertilization, and fetal development. *Int J Mol Sci*. 2010;11(11):4361–80.
- 43) Chan WH. Cytotoxic effects of 2-bromopropane on embryonic development in mouse blastocysts. *Int J Mol Sci*. 2010;11(2):731–44.
- 44) Yu X, Ichihara G, Kitoh J, et al. Effect of inhalation exposure to 2-bromopropane on the nervous system in rats. *Toxicology*. 1999;135(2-3):87–93.
- 45) Zhao WY, Aoki K, Xie TX, et al. Electrophysiological changes induced by different doses of 1-bromopropane and 2-bromopropane. *Journal of Occupational Health*. 1999;41(1):1–7.
- 46) 日本バイオアッセイ研究センター. 2-プロモプロパンのラットを用いた吸入によるがん原性試験報告書. 中央労働災害防止協会 日本バイオアッセイ研究センター; 2019 11 月19日. Contract No.: 試験番号 0877 Cas No. 75-26-3.
- 47) Maeng SH, Yu JJ. Mutagenicity of 2-bromopropane. *Ind Health*. 1997;35(1):87–95.
- 48) Zhao LX, Kim EK, Lim HT, et al. Synthesis, characterization and in vitro identification of N7-guanine adduct of 2-bromopropane. *Arch Pharm Res*. 2002;25(1):39–44.
- 49) Sherchan J, Choi H, Lee ES. Depurination of Nucleosides and Calf Thymus DNA Induced by 2-Bromopropane at the Physiological Condition. *B Korean Chem Soc*. 2009;30(10):2309–17.
- 50) Wu X, Faqi AS, Yang J, et al. 2-Bromopropane induces DNA damage, impairs functional antioxidant cellular defenses, and enhances the lipid peroxidation process in primary cultures of rat Leydig cells. *Reprod Toxicol*. 2002;16(4):379–84.
- 51) Huang F, Ning H, Xin QQ, et al. Melatonin pretreatment attenuates 2-bromopropane-induced testicular toxicity in rats. *Toxicology*. 2009;256(1-2):75–82.
- 52) Wu XD, Yang JM, Wu XY, et al. The effects of 2-bromopropane on viability and testosterone production ability of rat Leydig cells in primary culture. *Biomed Environ Sci*. 1999;12(1):43–9.
- 53) Jeong TC, Lee ES, Chae W, et al. Immunotoxic effects of 2-bromopropane in male Sprague-Dawley rats: a 28-day exposure study. *J Toxicol Environ Health A*. 2002;65(5-6):383–94.
- 54) Kim NH, Hyun SH, Jin CH, et al. Acute effects of 2-bromopropane and 1,2-dibromopropane on hepatotoxic and immunotoxic parameters in female BALB/c mice. *Arch Pharm Res*. 2003;26(11):943–50.
- 55) Kim HJ, Jeong KS, Park SJ, et al. Effects of benzo [alpha] pyrene, 2-bromopropane, phenol and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on IL-6 production in mice after single or repeated exposure. *In Vivo*. 2003;17(3):269–75.
- 56) Ho-Jun K, Kang BN, Cho SW, et al. Effects of benzo [a] pyrene, 2-bromopropane, phenol and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on proinflammatory cytokines gene expression by mice spleen cells. *J Vet Sci*. 2002;3(4):247–54.
- 57) Nadasdy T, Kemeny E, Molnar G, et al. Adenocarcinoma of ceruminous glands. Ultrastructural, immunohistochemical and lectin histochemical studies. *Acta Morphol Hung*. 1991;39(2):157–65.
- 58) Tzagaroulakis A, Paschalidis J, Papadimitriou N, et al. Recurrent

ceruminous adenocarcinoma of the external auditory canal. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2003;65(5):300-2.

- 59) Kim CW, Rho YS, Cho SJ, et al. A case of ceruminous adenocarcinoma of the external auditory canal presenting as an aural polyp. *Am J Otolaryngol.* 2008;29(3):205-8.
- 60) Bilici S, Onur F, Sunter AV, et al. Ceruminous Adenocarcinoma of External Auditory Canal: A Case Report. *J Int Adv Otol.* 2016;12(3):341-4.
- 61) Ruhl DS, Tolisano AM, Swiss TP, et al. Ceruminous adenocarcinoma: An analysis of the Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) database. *Am J Otolaryngol.* 2016;37(2):70-3.
- 62) Wada K, Tsuda T, Hanada Y, et al. A Case of Ceruminous Adenocarcinoma Not Otherwise Specified (NOS) in the External Auditory Canal. *Ear Nose Throat J.* 2020:145561320954128.

マンガンおよびマンガン化合物 (Mn として、有機マンガン化合物を除く)

Mn

[CAS No. [7439-96-5]]

許容濃度 0.02 mg/m³ (吸入性粉塵)

許容濃度 0.1 mg/m³ (総粉塵)

生殖毒性分類 第2群

はじめに

マンガンおよびマンガン化合物の許容濃度提案理由書(2008年度)¹⁾を公表して以降、マンガン及びマンガン化合物については、米国 ACGIH²⁾、ドイツ DFG³⁾、欧州委員会の職業曝露限界科学委員会 (SCOEL)⁴⁾から、吸入性粉塵 (respirable particulate matter, 肺胞まで到達する粒子, 4 μm 以下) と吸引性粉塵 (inhalable particulate matter, 鼻孔または口を通過する粒子, 100 μm 以下) の2つに区別した職業曝露限界値が公表されている。そこで本書では、2008年度の提案理由書以降の知見を加味して許容濃度の再評価を行う。

1. 物理化学的性質⁵⁾

マンガンは、岩石・土壌・水に存在し、食物にも含有されている。ヒトの必須元素である。

マンガンは赤灰色または銀色の金属である。鉄に類似しているが、堅くてもろい。電気的には、鉄よりさらに陽性である。酸に溶けやすく、空气中で表面が酸化される。

原子量：54.94, 融点：1,245℃, 沸点：2,150℃, 比重：7.43

α型, β型, γ型, θ型の4つの同素体がⅡあり、比電気抵抗が異なる。

マンガン粉末は爆発の危険性がある。水または水蒸気と反応して水素を生ずる。アルミニウム粉じんと激しく反応して火災や爆発の可能性をもたらす。

・主なマンガン化合物

塩化マンガン (Ⅱ), Manganous chloride, MnCl₂

硫酸マンガン (Ⅱ), Manganese sulfate, MnSO₄

酸化マンガン, Manganese (Ⅲ) oxide, Mn₂O₃

二酸化マンガン, Manganese dioxide, MnO₂

過マンガン酸カリウム, Potassium permanganate, KMnO₄

ホウ酸マンガン, Manganese borate, MnB₄O₇

炭酸マンガン (Ⅱ), Manganese (Ⅱ) carbonate, MnCO₃

2. 主な用途

マンガン鋼の原料、フェロマンガンとして鋼材の脱酸・脱硫、マンガン電池の正極やリチウムイオン電池の正極材、アルミ飲料缶等に使用される。マンガン、亜鉛、鉄を含む金属酸化物はフェライト磁石、過マンガン酸カ

リウムは酸化剤として分析試薬、有機合成、殺菌、漂白、火薬の原料、医薬品などの用途に広く使用される⁶⁾。マンガン鉱石とマンガン系合金をあわせた輸入量（純分）は、2009年度616千トン、2012年度827千トン、2015年度840千トン、2018年度832千トンであった⁶⁾。

3. 吸収・分布・排泄

マンガンの吸収、分布および排泄といった毒物動態はヒトと動物の両方で検討されてきた。経口吸収率はヒトでは3～5%であった^{7,8)}が、その率は年令や食物中の鉄・マンガンレベルによって変わってくる⁹⁻¹³⁾。動物実験によると吸収は摂取したマンガンの化学的形態や投与経路によっても左右されることが考えられる¹⁴⁾。塩化マンガンは経口、腹腔内または気管内注入のいずれの投与法においても速やかに吸収され、脳に様々な濃度で分布したが、二酸化マンガンの経口投与ではそうではなかった。気管内注入では二酸化マンガンよりも塩化マンガンを経与したほうが、組織内のマンガン濃度は高かった。以上のことから、二酸化マンガンは塩化マンガンよりも吸収されにくく注入部位に長く留まっている。吸入の場合は、肺におけるマンガンの取り込み（気道から粘液線毛輸送により運ばれて消化管で起こる取り込みとは別）の速度と程度は測定されていないが、ヒトの曝露データからは速やかに吸収されることが考えられる²⁾。

マンガンは脳を含むすべての組織に分布すると考えられる⁹⁻¹²⁾。マンガンの排泄は主に便を通じてなされる¹⁵⁾。

塩化マンガンまたは酸化マンガンを吸入したヒトでは、その約60%が4日以内に便中に排泄された。同様に気管内投与により塩化マンガンまたは酸化マンガンに曝露されたラットでは3～7日以内に投与量の約50%が便中に排泄された¹⁵⁾。塩化マンガン (^{54}Mn) エアロゾールに曝露されたサルはマンガンのほとんどを排泄し、その半減期は0.4～0.9日であった¹⁶⁾。しかし、一部は、（おそらく細胞内あるいはマンガン含有蛋白に結合した状態で）肺や脳に留まった。このマンガンのクリアランスは緩慢で、半減期は12～250日であった。これらのデータでは、吸入曝露後便中に排泄されたマンガンのうちどの位が最初吸収された後胆汁を経て排泄されたのか、更に、気道から粘液纖毛輸送により消化管へと輸送された割合がどのくらいかは、不明である。

放射能標識マンガン（通常は塩化マンガンを使用）をヒトが経口摂取した場合、全身での半減期は13～37日であった^{8,17)}。ヒトがサブミクロンの $^{54}\text{MnO}_2$ 粒子を吸入した場合、半減期は平均66日と算出されている²⁾。ラットに塩化マンガンを静注したとき、1日以内に投与量の50%が便中に排泄され¹⁸⁾、23日目までに85%が排泄された¹⁹⁾。これらの結果は胆汁への排泄がマンガンクリアランスの主要経路であることを示している。5日までの尿

中排泄量は投与量の0.1%未満とごくわずかであった¹⁸⁾。胆汁中のマンガンレベルを直接測定したところ、そのレベルは血漿濃度の最大150倍であった。このことは活発な輸送系の存在¹⁸⁾あるいはある種の補捉機構の存在²⁰⁾を示す。Thompson and Klaassen によると²¹⁾、血中に負荷されたマンガンの約2/3は肝臓を経る各ルートから排泄されたことから、ほとんどは肝臓をへて胆汁に排泄されることが考えられる。胆汁中のマンガンのような化学状態にあるかは不明であるが、ある種の結合あるいは錯体の形で存在する部分があると考えられる²⁰⁾。

胆汁中のマンガンは遊離 $\text{Mn} (+2)$ よりも効率的に腸から再吸収されるので、この物質は腸肝循環の道をたどることが考えられるが循環の意義は不明である¹⁸⁾。胆汁中への排泄がマンガンの腸への主要排泄経路と考えられるが、血液の中から腸壁を経て直接輸送されることも起こりうると思える²²⁻²⁴⁾。この経路で排泄される割合がどの程度かは明らかではないが、胆汁経由の排泄に比べてごく小さいとみなされる²²⁾。

4. 動物における毒性情報

(1) 急性毒性

齧歯類の動物実験では、一回の吸入曝露（2.8～43 mg/m^3 、二酸化マンガンや manganese tetroxide の粒子）で肺の炎症が観察されている。しかし、これらの炎症性反応は吸入性粒子状物質で共通に起きる性質のものであって、マンガン含有粒子に特異的なものではないことに注意する必要がある。

Maigetter ら²⁵⁾は、二酸化マンガンのマンガン濃度として 69 mg/m^3 に1日3時間、1日～4日間曝露したマウスで、肺炎に対する高感受性を報告した。

経口単回投与の LD_{50} は、塩化マンガンで 275～804 mg/kg とラットの系で異なる。硫酸マンガンと酢酸マンガンの LD_{50} は、それぞれ 782 mg/kg と 1,082 mg/kg であった。

(2) 慢性毒性

Kristensson ら¹²⁾は 150 mg マンガン/ kg/day (MnCl_2 として) を生後44日間投与されたラットが2～3週後に硬直性の不安定な歩行を見せるようになったと報告しているが、この徴候は一時的なもので7週間までには消滅した。動物におけるそのほかの研究のほとんどは、活動性の変化（低下あるいは亢進）あるいは脳における神経伝達物質レベルの変化を検出するに留まっている。

4匹の猿に5ヶ月間に皮下注射して合計8gの酸化マンガンを反復投与し、その後1週間から6ヶ月後に解剖した実験では、全ての動物は、投与をはじめて約2ヵ月後に行動が活発となり、5ヶ月後には不安定歩行で活動性は低下し、そして、その後、数匹に動作時における振戦が現れた。上下肢は脱力し、手足の動きは鈍かった。血清中マンガン濃度は曝露前の10～40倍高くなっており、

脳内のマンガン濃度は10倍以上で、淡蒼球と被殻が最も高濃度であった。淡蒼球と被殻において神経化学的影響が最も強く、ホモバニリン酸含有量はほぼ不変であったが、ドパミンと3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸の顕著な減少が見られた。神経細胞の顕著な消失が淡蒼球で見られたが黒質の着色細胞量は正常であった。これはヒトのマンガン中毒の神経病理結果と一致する。ドパミン合成酵素であるドーパデカルボキシラーゼの活性が低下したのでドパミン作動性神経終末の減少が示唆された²⁶⁾。

このような活動性の変化や脳内の神経伝達物質濃度の変化は約10~600 mg マンガン/kg/day (MnCl₂として)の経口曝露時に報告されている²⁷⁻²⁹⁾。新生仔を用いた動物実験ではこれより若干低い投与レベル(1~10 mg マンガン/kg/day)で視床下部におけるドパミンの減少やチロシン水酸化酵素活性の低下などの生化学的变化がみられ^{30, 31)}、若齢の動物のほうが成獣よりもマンガンへの感受性が高いことを示している。

(3) 発がん性

Stoner³²⁾は硫酸マンガンを経口投与した6~8週令のA/Strong mice(雌雄各10匹)に週に3回、7週連続、0, 6, 15 mg/kgを腹腔内投与した。注射終了後22週観察した結果、肺腫瘍は、7/20, 7/20, 12/20の頻度で出現したが、統計学的には有意な増加でなかった。各マウスの肺腺腫(pulmonary adenoma)の数は、増加しており高用量群では対照群(0 mg/kg)に比べて有意に増加していた。

Furst³³⁾は、F344ラット(雌雄各25匹)に筋肉注射または胃ゾンデでマンガン粉末、二酸化マンガン、Manganese(II) acetylacetonate(MAA)を投与し、雌のスイスマウス(雌雄各25匹)に筋肉注射によりマンガン粉末、二酸化マンガンを投与したが、いずれの投与によっても腫瘍の増加は見られていない。しかしながら、50 mgのMAAを筋肉注射により6回投与したラットでは、注射部位に線維肉腫が増加していた(雌24%, 雄40%)。なお、対照群では雌雄とも4%であった。

NTP³⁴⁾による発がん実験では、F344/N雌雄ラットおよびB6C3F1マウス1群各70匹に硫酸マンガンを経口投与した餌を103週間摂取させた。雄ラットの最高濃度では死亡率が高くなっていたが、この群全ての動物に腎症が起っていた。膀胱における過形成が0/52, 2/50, 2/51, 3/51、腺腫が0/52, 3/50, 4/51, 3/51と投与群で見られたが有意な増加ではなく量-反応関係も見られなかったことからラットでは発がん性はなしとされた。マウスでは、甲状腺の濾胞細胞の過形成が雄では5/50, 2/49, 8/51, 27/50, 雌では3/50, 15/50, 27/49, 43/51と量に比例して増加していたが、腺腫は雄では0/50, 0/49, 0/51, 3/50, 雌では2/50, 1/50, 0/49, 5/51と、量との関係が明白ではなかったことから、「曖昧」な証拠とされた。

以上、動物実験によるとマウスでは明白な結果が得られていないが、ラットでは発がん性はなしとNTPにより評価されている。

(4) 遺伝毒性・変異原性

硫酸マンガンは、代謝活性化の有無(S9 +/-)に関わらず、TA97, TA98, TA100, TA1535, TA1537で突然変異原性は陰性であった³⁵⁾。しかし、TA97では突然変異原性有りとする報告³⁶⁾もある。塩化マンガンは、TA98, TA100, TA1535で突然変異原性は陰性である。しかし、TA1537では突然変異原性有り、TA102では矛盾する結果が見られている³⁷⁾。酵母(*Saccharomyces cerevisiae* strain D7)を使った試験(a fungal gene conversion/reverse mutation assay)では、硫酸マンガンは突然変異原性が陽性となっている³⁸⁾。

塩化マンガンは、mouse lymphoma assayで陽性³⁹⁾、ヒトリンパ球を使ったコメットアッセイでDNA損傷を誘発するが、S9mixが存在するとそうではない³⁷⁾。硫酸マンガンは、S9mixの存在の有無に関わらずChinese hamster ovary(CHO)細胞の姉妹染色分体交換(SCE)を誘発した⁴⁰⁾。染色体異常は、S9mix(-)で誘発され、(+)では誘発されていない。塩化マンガンは、FM3A細胞を使い代謝活性化しない場合には、染色体異常誘発性はみられなかった⁴¹⁾。過マンガン酸カリウムは、FM3A細胞で染色体異常が見られている⁴¹⁾が、シリアンハムスターの初代胚細胞では、そうでなかった⁴²⁾。

マウスに硫酸マンガンまたは過マンガン酸カリウムを経口投与した場合、骨髓細胞に小核及び染色体異常が見られた⁴³⁾が、塩化マンガンではラットの骨髓細胞及び精原細胞に染色体異常は起らなかった¹⁴⁾。

*in vitro*による試験では、少なくともある種のマンガン化合物に変異原性があるという報告がある。しかしながら、動物を用いた*in vivo*の試験では、結果が一致していないので、マンガン化合物に曝露されたヒトに対する遺伝毒性に関する結論は出せないと考えられる¹⁴⁾。

(5) 生殖毒性

動物実験によれば、マンガン投与による受胎率の低下と血清テストステロン濃度の減少⁴⁴⁾、精子数減少^{44, 45)}、精子運動能の低下⁴⁵⁾、1日精子産生量の増加と黄体形成ホルモン(LH)、卵胞刺激ホルモン(FSH)、テストステロンの上昇⁴⁶⁾、新生児死亡率の増加⁴⁷⁾、と生殖能への悪影響がみられている。

妊娠ラットと出生児に四酸化三マンガンを0, 350, 1,050, 3,500 mg/kgを含む飼料を妊娠2日から出産後224日まで混餌投与した結果、雄の出生児の350, 1,050 mg/kg群で血清テストステロン濃度の量依存的な減少がみられ、マンガンの腸管からの吸収量が増大する鉄欠乏食を用いて混餌投与した場合は精巣上体中の精子の量依存的な減少がみられた。また、3,500 mg/kg群の雌雄を交配

すると受胎率の低下がみられた⁴⁴⁾。

雄マウスに酢酸マンガンを7.5, 15.0, 30.0 mg/kg/day, 43日間経口投与し、生殖器重量、精巣の病理検査、精子数、精子運動能等を検査した結果、15.0および30.0 mg/kg/day 群では、精子運動能の低下と精子数の減少が見られたが、妊孕力の低下および精巣組織の病理変化は見られなかった⁴⁵⁾。

15日齢の雄ラットに55日齢まで0, 10, 25 mg/kg/dayの塩化マンガンを強制経口投与した結果、10 mg/kg/day 群では変化がみられなかった。25 mg/kg/day 群でLH, FSH, テストステロンの上昇と、それに伴う1日精子産生量の増加がみられた⁴⁶⁾。

妊娠マウスに0, 1, 2 mg/kg/dayの塩化マンガンを妊娠第6～18日に皮下注射した実験⁴⁷⁾によると、2 mg/kg/day 群では新生児死亡率が有意に増加しており、生存児では開眼や精巣下降の遅滞がみられたが、成熟後では、活動性や学習能力に何も異常はみられなかった。

5. ヒトにおける毒性情報

(1) 急性毒性

二酸化マンガンを四酸化マンガンの粒子を吸入すると、肺に炎症性の変化が起きる。肺への刺激が、咳、気管支炎、肺臓炎や肺機能の低下をもたらす。肺炎が急性および長期にわたる曝露でも起きることが報告されている⁴⁸⁾。

(2) 慢性毒性

マンガン中毒の初期の症状は、主観的で非特異的な全身の衰弱感、脚の重い感じないしは固い・動かし難い感じ(stiffness)、食思不振、筋肉痛、神経質、易刺激性、頭痛などである。これらの徴候は、しばしば、無気力・だるさやインポテンツや性欲減退を伴う。それらに加えて、特に鉱夫の場合には、興奮すなわち攻撃的あるいは破壊的な行動や情動の不安定、奇異な強制行動が初期から伴うこともある。

マンガン中毒の次の時期の症状としては、脳基底核に特異的な症状がもっと目立つようになる。例えば、遅くて断続的で単調なしゃべり方、感情の無い表情や遅くて不器用そうな四肢の動きや歩行、細かい振戦などが見られるようになる。

さらに病状が進行すると、特徴的な跛行("Cock walk"と呼ばれ(いばったように)つま先立ちになりひじを曲げて脊柱はまっすぐ)によって歩行は困難になる。筋は高緊張性で、無意識の動きが細かい振戦を伴って出てくる。時には、manganese mania, manganese psychosisと言われる心理的な障害が、最終的な病期にあらわれる。これらの症状はほとんど回復しないと考えられるが、曝露の中止で一部回復するとも言われている。

これらの症状はパーキンソン病に類似していると言われ、マンガン中毒を「パーキンソン様」とあるとか、「マ

ンガンによって発症したパーキンソン病」と呼ぶこともある。しかしマンガン中毒患者に見られる低運動性(hypokinesia)と振戦は、パーキンソン病患者のそれとは異なる⁴⁹⁾。病理学的にも、マンガン中毒とパーキンソン病は異なっている。マンガン中毒のほうがパーキンソン病にくらべてより病巣が拡がっており、主に淡蒼球・尾状核・被殻やさらには皮質まで及ぶが、パーキンソン病では黒質と色素のある部位に限定されている⁴⁹⁾。さらにパーキンソン病では黒質にLewy 体がほとんど常に見出されるが、マンガン中毒では、そのようなことは無い⁵⁰⁾。マンガン中毒患者では、核磁気共鳴映像法(MRI)で脳へのマンガン蓄積が見られるが、パーキンソン病ではそうではない⁵¹⁾。また、フルオロドーパ(FDOPA)によるポジトロンエミッショントモグラフィー(PET)では、マンガン中毒患者は正常であるが、パーキンソン病患者は異常である^{52, 53)}。

Racetteの報告⁵⁴⁾によると、溶接工におけるパーキンソン病様患者15名は本態性パーキンソン病患者(IP)100名に比べ発症年齢が有意に若い(46歳 vs 63歳)以外は臨床的に差がなく、levodopa 投与にも全員が反応し、2名であるがFDOPA-PETの結果もIP同様に被殻における非対称性の取込みが見られた。これらの症状は、比較的長期にわたる吸入曝露(濃度としては、2～22 mg/m³のマンガングスツ)によって惹き起こされたものである。

上述の研究よりさらに低濃度曝露の影響も報告されている。スウェーデンの鋳物製造所の調査^{55, 56)}では、1～35年間工場に勤務した男性作業員30名の神経行動学的検査を行なった結果、曝露作業員では、単純反応試験(simple reaction test)、digit span、タッピングの成績が有意に低値であった。これらの工場の直近17～18年の気中マンガン濃度は平均で0.25 mg/m³、メディアンで0.14 mg/m³であった。

Roelsら⁵⁷⁾は、アルカリマンガン乾電池工場で二酸化マンガン粉塵に曝露している作業員群(交代制勤務者)92名(年齢31.3±7.4歳、曝露期間5.3±3.5年)と彼らとマッチした対照群101名(年齢29.3±8.0歳)において、神経心理学的および呼吸器症状の訴え、肺活量、神経行動学的検査(視覚反応時間、目-手共同運動、手の震え、聴覚言語性短期記憶)、および幾つかの生物学的指標(血清中のカルシウム、鉄、黄体ホルモン(LH)、卵巣刺激ホルモン(FSH)、プロラクチン、血球数、血中および尿中マンガン濃度)を測定した。潜在的な交絡要因となりうる趣味活動、以前の雇用、個人の習慣(喫煙、コーヒー、アルコール摂取)、既往歴は質問紙および面接によって情報を得て統御された。調査時の対象者の健康状態は良好であり、全員血中鉛は35 µg/100 ml以下、亜鉛プロトボルフィン(PT)は2.5 µg/gHb以下、尿中カドミウムは2 µg/g creatinine以下、尿中水銀は10 µg/g creatinine以下であっ

た。勿論、対象者全員が呼吸器疾患に罹っていなかったし、その既往もなかった。当該電池工場で、作業者が現在の気中マンガンの曝露している量は個人サンプラーを用いて測定され、その吸入性および総粉塵のマンガンの幾何平均値は $215 \mu\text{g}/\text{m}^3$ と $948 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。血中および尿中マンガンの濃度 (MnB と MnU) の幾何平均値は対照群 (MnB $0.68 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, MnU $0.09 \mu\text{g}/\text{g creatinine}$) と比べマンガンの曝露作業群 (MnB $0.81 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, MnU $0.84 \mu\text{g}/\text{g creatinine}$) では有意に高かった。MnB および MnU は外部曝露指標 (曝露期間、現在の曝露濃度、生涯推定気中マンガンの曝露濃度) と有意な関連を示さなかった。他の生物学的指標 (血清カルシウム, LH, FSH, プロラクチン値) に関して曝露群と対照群で明らかな差を認めなかった。貧血指標および血清鉄は両群とも正常範囲内にあったが、マンガンの曝露作業群で統計的に有意に低い傾向があった。神経心理学および呼吸器に関する自覚症状の訴え、肺機能指標、聴覚言語性短期記憶得点は曝露群および対照群の間で有意な差がなかった。一方、マンガンの曝露作業群は他の神経行動学的検査 (視覚反応時間、目-手共同運動、手の震え) が対照群よりも成績が良くなかった。これら検査に対し、異常な結果の発生率は総および吸入性マンガンの粉塵の生涯推定曝露濃度と関連があった。神経機能への軽度な影響は総粉塵として $6,000 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年数}$ 、吸入性粉塵として $1,200 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年数}$ で起るとされ、ロジスティック回帰分析の結果、末梢の振戦が増加する危険は、生涯マンガンの累積曝露濃度として総粉塵で $3,575 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$ 、吸入性粉塵で $730 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$ を越えると存在すると推定された。

その後1995年まで観察した結果によると⁵⁸⁾、低濃度群は $400 \mu\text{g}/\text{m}^3$ から $130 \mu\text{g}/\text{m}^3$ に下がっており、手-前腕運動 (hand-forearm movement) 値は正常になっていたが、中、高濃度群 ($400, 2,000 \mu\text{g}/\text{m}^3$) における目-手共同運動の改善は明白ではなかった。また、手の震えや視覚反応時間では影響が維持されており、過去の曝露の影響が不可逆的である可能性を示唆していた⁵⁸⁾。従って、Roels ら⁵⁷⁾の研究において末梢の振戦の増加が生じると推定された総粉塵と吸入性粉塵の生涯累積曝露濃度 $3,575 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$ 及び $730 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$ に対して、勤続年数40年で平均曝露年数を25年とすると⁵⁹⁾、総粉塵 $143 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、吸入性粉塵 $29.2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ の年平均濃度が推算される。

Chia ら⁶⁰⁾は、神経行動学的検査バッテリーをマンガンの曝露作業群17名 (シンガポールにあるマンガンの鉱石砕石工場で袋詰作業員、年齢 36.6 ± 12.2 歳) と年齢、教育年数をマッチさせた対照群 (病院補修作業員、年齢 35.7 ± 12.1 歳) に実施した。袋詰め作業員は平均7.4 (1~14) 年の曝露歴を持ち、血中マンガンの濃度は $25.3 (15 \sim 92.5) \mu\text{g}/\text{l}$ であった。神経系に関連する37の症状のうち20が曝露作業群で高頻度に報告されたが、有意に高頻度であった

のは不眠と多汗に関連したものだけであった。正中神経と尺骨神経の知覚および運動神経伝導速度には有意な差は認められなかった。曝露作業群は、運動速度、視覚走査 (visual scanning)、視覚運動共同動作 (visuomotor coordination)、視覚運動および反応速度が有意に低下していた。しかしながら、これらの神経行動学的検査バッテリーの結果と全血、血清および尿中マンガンの濃度との相関はいずれも有意でなかった。

Mergler ら⁶¹⁾は、長期マンガンの曝露に関する神経系障害を早期に検出するために、一連の神経機能検査をマッチドペアデザインで行った。対象は、ある鉄マンガンのシリカマンガンの合金工場で働いている労働者74名 (年齢 43.4 ± 5.4 歳、教育年数 11.0 ± 1.8 年、地域での居住歴 35 ± 11 年) が曝露群であり、マンガンの曝露者と同一の地域に住み、職場での神経毒物による曝露歴のない労働者74名 (年齢 43.2 ± 5.6 歳、教育年数 10.9 ± 2.0 年、地域での居住歴 33 ± 13 年) が対照群であった。マッチングに考慮された変数は、年齢 (前後3歳以内)、教育年数 (前後2年以内)、喫煙状態、子供の数であった。マンガンの合金工場の環境としては、一連の8時間 TWA 環境測定でダストの総マンガンのレベルが $0.014 \sim 11.48 \text{ mg}/\text{m}^3$ (幾何平均値 $0.225 \text{ mg}/\text{m}^3$)、吸入性マンガンのダスト量は $0.001 \sim 1.273 \text{ mg}/\text{m}^3$ (幾何平均値 $0.035 \text{ mg}/\text{m}^3$) であった。全血マンガンの量は幾何平均値として、曝露群で $1.03 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ 、対照群で $0.68 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ と両群間では $p < 0.001$ で有意差が認められた。尿中マンガンの量は幾何平均値として曝露群で $0.73 \mu\text{g}/\text{g creatinine}$ 、対照群で $0.62 \mu\text{g}/\text{g creatinine}$ で両群間に有意差はなかった。単変量検定 (対応のある t 検定、符号付き順位検定、McNemar 検定) を行くと、自覚症状、感情状態、運動機能、認知力および視覚認知閾値で有意差が認められたが、言語の流暢さ、基本算術、読解力、注意力については差が見られなかった。

Lucchini ら⁶²⁾はマンガンの曝露による神経障害の初期徴候を検出するために、鉄合金製造工場でマンガンの酸化物に曝露している作業員35名を無作為抽出した横断的研究を行った。曝露作業員は交代制勤務者であり、年齢は 39.4 ± 8.4 歳、曝露年数は $14.5 \pm 7.7 (5 \sim 29)$ 年であった。対照群は神経毒性化学物質の曝露がなく、かつ年齢やその他の交絡要因のマッチした電機会社社員37名であった (年齢 43.2 ± 7.3 歳)。マンガンの曝露の程度は中等度、すなわち総ダスト中の気中マンガンの濃度の幾何平均値は $193 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (範囲 $26 \sim 750 \mu\text{g}/\text{m}^3$) であった。但し、1987~88年に製造工程の大幅な変更や排気設備等の改善を実施し、溶鉱炉付近における気中総マンガンの濃度は幾何平均値 $1,590 (900 \sim 2,600) \mu\text{g}/\text{m}^3$ から $545 (280 \sim 980) \mu\text{g}/\text{m}^3$ に低減している。血中および尿中マンガンの濃度はマンガンの曝露作業群 (幾何平均値、血中マンガンの $9.84 \mu\text{g}/\text{l}$ (範囲 $4.6 \sim 23.4 \mu\text{g}/\text{l}$), 尿中マンガンの $3.04 \mu\text{g}/\text{l}$ (範囲 0.5

～23 $\mu\text{g/l}$)の方が対照群(各々, 6.78 $\mu\text{g/l}$ (範囲 4.8～10.9 $\mu\text{g/l}$), 0.43 $\mu\text{g/l}$ (範囲 0.1～2 $\mu\text{g/l}$))と比べ有意に高かった。マンガン曝露作業者の気中濃度および曝露歴をもとに算出された累積曝露指標(CEI)と血中マンガンの濃度の間には有意な相関($r=0.52, p=0.002$)が見られた(尿中マンガンの濃度との関連は認められなかった)。精神運動機能得点はマンガン曝露作業者群で低く, Aiming得点はマンガン曝露作業者群で血中マンガンの濃度と有意な負の相関があった。マンガン曝露作業者群の尿中マンガンの濃度と嗅覚閾値との間には負の相関が見られたが, 嗅覚閾値そのものには両群間に有意差を認めなかった。マンガン曝露作業者群の白血球数($7,980 \pm 1,970 \mu\text{l}$)は対照群($6,590 \pm 1,560 \mu\text{l}$)と比べ有意に多かった(好中球, リンパ球も同様に多かった)。著者らはこのような影響が見られたのは, 過去における高濃度曝露の累積が重要な役割を占めているのではないかとコメントしている。

Lucchini ら⁶³⁾は, 鉄合金製造工場の労働者61名(42.1 ± 8.3 歳)を曝露群, 医療機関の事務員87名(42.6 ± 8.8 歳)を対照群として神経行動学的検査を実施した。曝露群と対照群とでは, 年齢, アルコール・コーヒー・紅茶の消費量, 喫煙習慣, 子供の数は同程度であった。教育年数, 夜勤, 作業中の騒音では有意な差があった。マンガンの気中濃度の幾何平均値は, 総粉塵で $54.25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (範囲 5～1,490 $\mu\text{g}/\text{m}^3$), 吸入性粉塵で $17.18 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (範囲 1～670 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)であった。神経行動学的検査の結果, SPES battery (additions, digit span), Luria-Nebraska battery において曝露群は対照群よりも有意に低かった。作業履歴に基づき推算した曝露群全体における総粉塵の累積曝露濃度は幾何平均値 $1,204.87 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$, 曝露年数15.17年であり, 年平均曝露濃度に換算すると $70.83 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。累積曝露濃度に応じて低曝露群($<500 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$), 中曝露群($500 \sim 1,800 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$), 高曝露群($>1,800 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$)に分類したところ, 神経行動学的検査(数字-図形関連付け検査(digit symbol), 数唱(digit span), フィンガータッピング)で有意な差がみられた。著者らは中曝露群を LOAEL とし, その年平均曝露濃度としては, 中曝露群の総粉塵の累積曝露濃度の幾何平均値 $1,113 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$ を曝露年数11.51年で除した $96.71 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を導出している。なお, 著者らは, 全勤続年数における安全な曝露レベルは, さらに低い値であるべきと述べており, マンガンの神経行動学的影響に対する不可逆性を考慮していると考えられる。そこで勤続年数40年で平均曝露年数を25年とすると, 総粉塵 $44.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ が推算される。また, 本研究において, 総粉塵の曝露濃度は吸入性粉塵の曝露濃度の平均2.6倍であったことから, 吸入性粉塵として $17.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ の年平均濃度が推算される。

Myers ら⁶⁴⁾によると, $0.2 \text{ mg}/\text{m}^3$ の曝露では, サブクリニカルな神経毒性は見られていない。2つのマンガンの鉱

山の486名の曝露作業者についての断面調査で総マンガンの粉塵濃度, 血中マンガンの濃度, Swedish Q16 質問票, 神経行動学的検査(Luria-Nebraska battery, WHO-NCTB, SPES battery), 運動機能検査を実施した。曝露年数は 10.8 ± 5.5 年(1～41年), Mn 曝露濃度は $0.21 \pm 0.14 \text{ mg}/\text{m}^3$ ($0 \sim 0.99 \text{ mg}/\text{m}^3$), 血中 Mn 濃度は $8.5 \pm 2.8 \mu\text{g}/\text{l}$ ($2.2 \sim 24.1 \mu\text{g}/\text{l}$), 累積曝露量は $2.2 \pm 2.2 \text{ mg}/\text{m}^3 \text{ per year}$ ($0 \sim 20.8 \text{ mg}/\text{m}^3 \text{ per year}$)であった。質問票, 検査結果, 臨床所見のいずれも曝露指標と関連せず, 低濃度のマンガンの曝露ではサブクリニカルな影響は見られなかった。

Gibbs らは, 電解金属マンガンの製造に携わった労働者75名(39.7 ± 9.7 歳), マンガン製造工程で作業したことのないものから性別, 人種, 年齢, 給与等級, 作業種類, 雇用年数等でマッチングさせた対照群(39.7 ± 9.5 歳)に対して神経行動学的検査(手の安定性(動きと震え), 目-手共同運動, 選択反応時間, フィンガータッピング)を実施した。曝露群の平均就業年数は 12.7 ± 9.9 年であり, アルコールやカフェインの摂取量, 喫煙習慣, 有機溶剤の使用, 頭痛や精神医学的症状有症者の比率について対照群との有意差はなかった。曝露濃度は総マンガンの粉塵で幾何平均値 0.11 (範囲 $0.028 \sim 0.80 \text{ mg}/\text{m}^3$), 吸入性マンガンの粉塵で幾何平均値 0.036 (範囲 $0.005 \sim 0.23 \text{ mg}/\text{m}^3$)であり, いずれの神経行動学的検査でも対照群との差はみられなかった。なお, 生涯マンガンの累積曝露濃度として総粉塵で幾何平均値 $1,500 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$, 吸入性粉塵で同 $530 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$ と推算されている⁶⁵⁾。従って, 勤続年数40年で平均曝露年数を25年とすると, 総粉塵 $60 \mu\text{g}/\text{m}^3$, 吸入性粉塵 $21.2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ の年平均濃度が推算される。

平均曝露濃度が $0.4 \text{ mg}/\text{m}^3$ ($<0.01 \sim 2.67 \text{ mg}/\text{m}^3$)の労働者75名においては, 神経系の障害は見られなかったが, 視覚誘発電位試験では, 21.3%に異常が見られ, P100とN2潜時が総曝露量と相関しており, 自覚症状では怒りっぽい, 不眠, 知覚異常の訴えが, 対照群よりも有意に多かった等サブクリニカルな変化は見られている⁶⁶⁾。

Bast-Petersen ら⁶⁷⁾は, マンガン合金の製造に従事する労働者100名(44.2 ± 9.0 歳)および年齢をマッチングさせた対照群100名(44.2 ± 9.0 歳)に対して神経行動学的検査を実施した。教育年数, 交替勤務者の割合, 喫煙, 飲酒, 頭部外傷歴に有意な差はなかった。総粉塵の曝露濃度は幾何平均値 $301 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (範囲 $9 \sim 11,457 \mu\text{g}/\text{m}^3$), 吸入性粉塵では幾何平均値 $36 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (範囲 $3 \sim 356 \mu\text{g}/\text{m}^3$), 曝露年数 20.2 ± 8.4 年(2.1～41年)であった。姿勢振戦(postural tremor)の検査で両群の間に有意な差がみられた。

Young ら⁶⁸⁾は, 南アフリカのマンガンの精錬作業従事者509名(45.1 ± 8.4 歳)と, 対照群67名(38.6 ± 10.3 歳)に対して神経行動学的検査を実施した。曝露群における吸入性粉塵の累積曝露量は中央値 $0.92 \text{ mg}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$ (範囲 $0.015 \sim 13.26 \text{ mg}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$), 平均曝露濃度は $0.058 \text{ mg}/\text{m}^3$

(範囲 0.003~0.51 mg/m³), 曝露年数18.2±7.6年であった。年齢, 教育年数, 業務に関連した神経毒性物質への曝露歴, 頭部外傷歴, 母国語を調整して解析した結果, digit span, digit symbol, タッピングにおいて曝露に依存した影響がみられ, 吸入性粉塵の平均曝露濃度で 0.01~0.04 mg/m³の範囲が LOAEL と考えられた。

Ellingsen ら⁶⁹⁾は, 96名の溶接作業者のマンガン曝露群(平均36.3歳, 範囲20~65歳)と年齢をマッチングさせた96名の対照群(平均36.1歳, 範囲18~66歳)に神経行動学的検査を実施した。教育年数, 体重, 喫煙, 飲酒, 頭部外傷歴に有意な差はなかった。曝露群における総粉塵⁷⁰⁾の平均曝露濃度は幾何平均値で 121 µg/m³(範囲 7~2,322 µg/m³), 曝露年数13.5年(範囲 1~40年)であった。digit symbol とフィンガータッピングにおいて対照群との間に有意な差がみられた。曝露群を低曝露群(幾何平均値31, 範囲 7~88 µg/m³), 中曝露群(幾何平均値137, 範囲 88~198 µg/m³), 高曝露群(幾何平均値423, 範囲 204~2,322 µg/m³)に分類して解析した結果, フィンガータッピングが曝露量の増加に依存して低下し, 高曝露群で有意な差がみられた。

Boojar ら⁷¹⁾はマンガン鉱山の労働者145名の呼吸機能と呼吸器症状に関するコホート調査を報告している。入社時, 4年目および7年目の3時点において環境濃度, 血液および尿中濃度, 飲水濃度, 呼吸機能, 呼吸器症状を喫煙の有無に分けて調査した。対照群は同一地域に居住する年齢や社会経済的状況がマンガン労働者と似ており, 粉塵曝露がなく飲水中のマンガン濃度が 2.89 µg/l 未満である65名を選んだ。作業環境中の総マンガン濃度の平均が62, 94, 114 mg/m³, 吸入性マンガン濃度の平均が27.6, 38.1, 43.3 mg/m³, 飲水中のマンガン濃度は283, 311, 268 µg/l と3時点において差は見られなかった。入社時の血中マンガン濃度は 1.73 µg/dl と, 対照群 1.89 µg/dl と差がなかったが, 時間経過とともに13.72, 16.72 µg/dl と濃度が有意に上昇した。尿中も同様の傾向であった。喫煙による濃度への影響は両群ともに見られなかった。曝露4年目と7年目の呼吸機能はFVC, FEV1, FEV1%のいずれも入社時および対照群に比べ有意に低下しており, 喫煙者は非喫煙者よりも有意に低下していた。検査結果から, 入社時には喫煙由来と考えられる軽度な拘束性障害が8%に見られたが, 時間経過に伴い, 中等度および重度が増え, 閉塞性障害も有意に増加した。呼吸器症状としては, 曝露群の4年目では喘息, 肺炎, 気管支炎および鼻カタルの発症率が対照群に比べ有意に高く, 喫煙者では喘息以外はより高い発症率であった。7年目ではさらに持続性の咳, 息切れ, 胸苦しさ, 喘鳴も有意に高くなっていた。

(3) 発がん性

Nakata ら⁷²⁾は, 群馬県における前立腺がん発生に関す

る疫学調査を実施した。1985~1992年における前立腺がん患者1,411名と1981~1992年に前立腺がん死亡した656名を地域, 年齢および年代により分け検討したところ, マンガン鉱山のあった地域における年齢調整発症率は10万人当り12.0, 死亡率は4.4, とマンガン鉱山のない地域の発症率10.5および死亡率3.8より高くなっていたが, 亜鉛鉱山のあった地域は逆に低くなっていた。

その後フェロマンガンおよびシリコンマンガン製造工場労働者における発がんに関するコホート研究が報告された⁷³⁾。1933~1991年の間に最低6か月間働いた労働者6,363名を対象に1953~1991年におけるがんの発症者をノルウェー癌登録により把握した。雇用期間の中央値は5.7年, 追跡期間の中央値は24.2年, 153,565人年であった。575名に607例のがんが発症し, 期待値は596例であった。1953年以前に就業した労働者の全がん標準化発生率(SIR)は1.14 (95%CI: 1.03~1.26)と有意に高かった。溶鉱炉作業員においては, 鼻腔・副鼻腔がんその他のがんのSIRが4.23 (95%CI: 1.15~10.8) および1.85 (95%CI: 1.13~2.85)と有意に上昇していた。溶鉱炉以外の作業員においては膀胱がんおよび喉頭がんのSIRが1.91 (95%CI: 1.07~3.15) および2.60 (95%CI: 1.12~5.13)と有意に上昇していた。

しかしながら, 曝露濃度に関する情報はなく, これらのがんがマンガン曝露によるのかは不明である。

(4) 遺伝毒性・変異原性

これに関する報告は見当たらない。

(5) 生殖毒性

マンガンの慢性曝露による生殖系への影響には, 性欲の減退, インポテンツ, ヒトにおける受精率の低下などが含まれるが, 女性の生殖能力に対する情報は無い。

マンガン中毒の症状にインポテンツや性欲減退はよく認められている。その結果, 男性における生殖力の低下(reduced reproductive success)が見られている。1~19年間 0.97 mg/m³のマンガンに曝露されて, 特に明らかなマンガン中毒症状のない男性作業員において妊孕力(fertility, 夫婦ひと組の子供数の減少)の低下が見られた⁷⁴⁾。Gennart ら⁷⁵⁾によると, 平均濃度が 0.71 mg/m³の曝露を6.2年受けた場合では, 生殖への影響は見られなかった。

マンガン合金労働者100名と年齢, 居住地, 労働状態をマッチングさせた対照群100名を比較した結果, 吸入性マンガン粉塵の個人曝露濃度の幾何平均値は 301 µg/m³(範囲 9~11,457 µg/m³)であり, 血清中のプロラクチン, 黄体化ホルモン, 甲状腺ペルオキシダーゼ抗体の平均濃度は対照群より有意に高く, 多変量回帰解析によるとこれらは曝露濃度と有意な正の相関があった⁷⁶⁾。不妊外来を受診した男性の調査では, 精子数や精子運動能の血中マンガン濃度への有意な負の回帰が報告されている⁷⁷⁾。

6. 許容濃度の提案

ヒトで最も低濃度でみられた影響は神経毒性であり、神経行動学的検査によるサブクリニカルな変化が複数の疫学研究で観察されている。従って、神経毒性をエンドポイントとして吸入性粉塵と総粉塵のそれぞれに許容濃度を提案する。

吸入性粉塵では、Roels ら (1992) に基づく累積曝露濃度からの年平均曝露濃度換算値、Mergler ら (1994) の 8 時間 TWA 値、Bast-Pettersen ら (2004)、Young ら (2005) らの研究において、それぞれ LOAEL 0.029 mg/m³, LOAEL 0.035 mg/m³, LOAEL 0.036 mg/m³, LOAEL 0.01-0.04 mg/m³ が得られている。また Gibbs ら (1999) の研究によると、累積曝露濃度からの年平均曝露濃度換算値 0.021 mg/m³ で対照群との差はみられなかった。但し Bast-Pettersen ら (2004) の研究では、Gibbs ら (1999) の研究では評価されていない姿勢振戦で影響がみられている。これらの結果から、吸入性粉塵の許容濃度として 0.02 mg/m³ を提案する。

総粉塵では、Roels ら (1992) に基づく累積曝露濃度からの年平均濃度換算値、Mergler ら (1994) の 8 時間 TWA 値、Bast-Pettersen ら (2004) らの研究において、それぞれ LOAEL 0.143 mg/m³, LOAEL 0.225 mg/m³, LOAEL 0.301 mg/m³ が得られている。Lucchini ら (1999) の LOAEL が最も低く、数字-図形関連付け検査、数唱、フィンガータッピングで差がみられ、年平均曝露濃度換算値で 0.044 mg/m³ であった。また、Ellingsen ら (2008) の研究では、0.031 mg/m³ 曝露群、0.137 mg/m³ 曝露群、0.423 mg/m³ 曝露群において、フィンガータッピングが曝露量の増加に依存して低下し、0.423 mg/m³ 曝露群で有意な差がみられている。一方 Gibbs ら (1999) の研究によると、手の安定性、目-手共同運動、選択反応時間、フィンガータッピングにおいて、累積曝露濃度からの年平均曝露濃度換算値 0.060 mg/m³ で対照群との差はみられなかった。以上の結果を踏まえて、総粉塵の許容濃度として 0.1 mg/m³ を提案する。

なお、吸入性粉塵、総粉塵ともに、累積曝露濃度から年平均曝露濃度への換算で平均曝露年数25年を適用したが、さらに長期間の曝露年数である場合には、より低い年平均曝露濃度が算出される。従って、曝露年数が25年以上の長期間に及ぶ場合には、より低い濃度に抑えるよう留意する。

発がんに関しては、最近のコホート研究結果からも、がんの発生がマンガン曝露によるとの明白な証拠が得られていない。生殖毒性に関しては、マンガン中毒患者でインポテンスや性欲減退がしばしばみられるが、症例報告のレベルにとどまっており、この症状はプロラクチン分泌の増加により説明できる可能性はあるが、疫学的証拠としてはやや弱く、男性の妊孕力低下についてのデー

タも限定的である。一方、実験動物では胎児毒性が報告されている。以上のことから2014年に生殖毒性分類第2群を提案しており、その後の新たな知見がみられないことから、第2群からの変更はない。

7. 他機関の提案

ACGIH: TLV-TWA 0.02 mg/m³ (吸入性粉塵); TLV-TWA 0.1 mg/m³ (吸引性粉塵); A4 (ヒトに対する発がん性を分類できない)²⁾

DFG (ドイツ): MAK 0.02 mg/m³ (吸入性粉塵); MAK 0.2 mg/m³ (吸引性粉塵); 生殖毒性分類 C; 経皮吸収及び感作性の分類なし³⁾

EC SCOEL: TWA 0.05 mg/m³ (吸入性粉塵); TWA 0.2 mg/m³ (吸引性粉塵)⁴⁾

IARC: 発がん性について評価対象としていない⁷⁸⁾

8. 勧告の履歴

2021年度 (改定案)

許容濃度 0.02 mg/m³ (吸入性粉塵)

許容濃度 0.1 mg/m³ (総粉塵)

2014年度 (新設)

生殖毒性分類 第2群

2008年度 (改定)

許容濃度 0.2 mg/m³

1985年度 (新設)

許容濃度 0.3 mg/m³

文 献

- 1) 日本産業衛生学会許容濃度等に関する委員会. マンガン及びマンガン化合物 (有機マンガン化合物は除く), 許容濃度暫定値 (2008年度) の提案理由. 産業衛生学雑誌 2008; 50: 183-90.
- 2) ACGIH. 2018 Guide to Occupational Exposure Values. Cincinnati: American Conference of Governmental Industrial Hygienists; 2018.
- 3) DFG. List of MAK and BAT values 2019. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area, Report No. 55. Weinheim: Wiley-VCH; 2019.
- 4) EC SCOEL. Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for manganese and inorganic manganese compounds. SCOEL/SUM/127. Brussels: European Commission - The Scientific Committee on Occupational Exposure Limits; 2011:1-23.
- 5) 化学大辞典編集委員会編. マンガン. 化学大辞典, 東京: 共立出版, 1964: 908-9.
- 6) 独立行政法人石油天然ガス・金属鉱物資源機構. 鉱物資源マテリアルフロー2019; 東京: 独立行政法人石油天然ガス・金属鉱物資源機構金属資源開発本部金属企画部; 2019:

- 205–24.
- 7) Davidsson L, Cederblad A, Hagebo E, et al. Intrinsic and extrinsic labeling for studies of manganese absorption in humans. *J Nutr* 1988; 118: 1517–21.
 - 8) Davidsson L, Cederblad A, Lonnerdal B, et al. Manganese retention in man: a method for estimating manganese absorption in man. *Am J Clin Nutr* 1989; 49: 170–9.
 - 9) Rehnberg GL, Hein JF, Carter SD, et al. Chronic manganese oxide administration to preweanling rats: manganese accumulation and distribution. *J Toxicol Environ Health* 1980; 6: 217–26.
 - 10) Rehnberg GL, Hein JF, Carter SD, et al. Chronic ingestion of Mn₃O₄ by young rats: tissue accumulation, distribution, and depletion. *J Toxicol Environ Health* 1981;7:263–72.
 - 11) Rehnberg GL, Hein JF, Carter SD, et al. Chronic ingestion of Mn₃O₄ by rats: tissue accumulation and distribution of manganese in two generations. *J Toxicol Environ Health* 1982;9:175–88.
 - 12) Kristensson K, Eriksson H, Lundh B, et al. Effects of manganese chloride on the rat developing nervous system. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1986;59:345–8.
 - 13) Thomson AB, Olatunbosun D, Valverg LS. Interrelation of intestinal transport system for manganese and iron. *J Lab Clin Med* 1971;78:642–55.
 - 14) IPCS. Manganese and its compounds. In: IPCS, ed. Concise International Chemical Assessment Document. Geneva: WHO, 1999.
 - 15) Drown DB, Oberg SG, Sharma RP. Pulmonary clearance of soluble and insoluble forms of manganese. *J Toxicol Environ Health* 1986;17:201–12.
 - 16) Newland MC, Cox C, Hamada R, et al. The clearance of manganese chloride in the primate. *Fundam Appl Toxicol* 1987;9:314–28.
 - 17) Sandstrom B, Davidsson L, Cederblad A, et al. Manganese absorption and metabolism in man. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1986;59(Suppl 7):60–2.
 - 18) Klaassen CD. Biliary excretion of manganese in rats, rabbits, and dogs. *Toxicol Appl Pharmacol* 1974;29:458–68.
 - 19) Dastur DK, Manghani DK, Raghavendran KV. Distribution and fate of ⁵⁴Mn in the monkey: Studies of different parts of the central nervous system and other organs. *J Clin Invest* 1971;50:9–20.
 - 20) Tichy M, Cikrt M. Manganese transfer into the bile in rats. *Arch Toxicol* 1972;29:51–8.
 - 21) Thompson TN, Klaassen CD. Presystemic elimination of manganese in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1982;64:236–43.
 - 22) Bertinchamps AJ, Miller ST, Cotzias GC. Interdependence of routes excreting manganese. *Am J Physiol* 1966;211:217–24.
 - 23) Garcia-Aranda JA, Wapnir RA, Lifshitz F. In vivo intestinal absorption of manganese in the rat. *J Nutr* 1983;113:2601–7.
 - 24) Garcia-Aranda JA, Lifshitz F, Wapnir RA. Intestinal absorption of manganese in experimental malnutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984;3:602–7.
 - 25) Maigetter RZ, Ehrlich R, Fenters JD, et al. Potentiating effects of manganese dioxide on experimental respiratory infections. *Environ Res* 1976;11:386–91.
 - 26) Eriksson H, Magiste K, Plantin LO, et al. Effects of manganese oxide on monkeys as revealed by a combined neurochemical, histological and neurophysiological evaluation. *Arch Toxicol* 1987;61:46–52.
 - 27) Bonilla E, Prasad AL. Effects of chronic manganese intake on the levels of biogenic amines in rat brain regions. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1984;6:341–4.
 - 28) Chandra SV. Psychiatric illness due to manganese poisoning. *Acta Psychiatr Scand* 1983; (Suppl303):49–54.
 - 29) Nachtman JP, Tubben RE, Commissaris RL. Behavioral effects of chronic manganese administration in rats: locomotor activity studies. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1986;8:711–5.
 - 30) Chandra SV, Shukla GS. Manganese encephalopathy in growing rats. *Environ Res* 1978;15:28–37.
 - 31) Deskin R, Bursian SJ, Edens FW. Neurochemical alterations induced by manganese chloride in neonatal rats. *Neurotoxicology* 1981;2:65–73.
 - 32) Stoner GD, Shimkin MB, Troxell MC, et al. Test for carcinogenicity of metallic compounds by the pulmonary tumor response in strain A mice. *Cancer Res* 1976;36:1744–7.
 - 33) Furst A. Tumorigenic effect of an organomanganese compound on F344 rats and Swiss albino mice. *J Natl Cancer Inst* 1978;60:1171–3.
 - 34) NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Manganese (II) Sulfate Monohydrate (CAS No. 10034-96-5) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Feed Studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser* 1993;428:1–275.
 - 35) Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T, et al. Salmonella mutagenicity tests: II. Results from testing of 270 chemicals. *Environ Mutagenesis* 1986;8:1–26.
 - 36) Pagano DA, Zeiger E. Conditions for detecting the mutagenicity of divalent metals in *Salmonella typhimurium*. *Environ Mol Mutagen* 1992;19:139–46.
 - 37) De Meo M, Laget M, Castegnaro M, et al. Genotoxic activity of potassium permanganate in acidic solutions. *Mutat Res* 1991;260:295–306.
 - 38) Singh I. Induction of gene conversion and reverse mutation by manganese sulphate and nickel sulphate in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat Res* 1984;137:47–9.
 - 39) Oberly TJ, Pyper CE, McDonald DS. Mutagenicity of metal salts in the L5178Y mouse lymphoma assay. *J Toxicol Environ Health* 1982;9:367–76.
 - 40) Galloway SM, Armstrong MJ, Reuben C, et al. Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: evaluations of 108 chemicals. *Environ Mol Mutagen* 1987;10:1–175.
 - 41) Umeda M, Nishimura M. Inducibility of chromosomal aberrations by metal compounds in cultured mammalian cells. *Mutat*

- Res 1979;67:221–9.
- 42) Tsuda H, Kato K. Chromosomal aberrations and morphological transformation in hamster embryonic cells treated with potassium dichromate in vitro. *Mutat Res* 1977;46:87–94.
 - 43) Joarder M, Sharma A. Comparison of clastogenicity of inorganic Mn administered in cationic and anionic forms in vivo. *Mutat Res* 1990;240:159–63.
 - 44) Laskey JW, Rehnberg GL, Hein JF. Effects of chronic manganese (Mn₃O₄) exposure on selected reproductive parameters in rats. *J Toxicol Environ Health* 1982;9:677–87.
 - 45) Ponnappakkam TP, Bailey KS, Graves KA, et al. Assessment of male reproductive system in the CD-1 mice following oral manganese exposure. *Reprod Toxicol* 2003;17:547–51.
 - 46) Lee B, Pine M, Johnson L, Rettori V, Hiney JK, Dees WL. Manganese acts centrally to activate reproductive hormone secretion and pubertal development in male rats. *Reprod Toxicol* 2006;22:580–5.
 - 47) Torrente M, Colomina MT, Domingo JL. Effects of prenatal exposure to manganese on postnatal development and behavior in mice: influence of maternal restraint. *Neurotoxicol Teratol* 2002;24:219–25.
 - 48) Akbar-Khanzadeh F. Short-term respiratory function changes in relation to workshift welding fume exposures. *Int Arch Occup Environ Health* 1993;64:393–7.
 - 49) Barbeau A. Manganese and extrapyramidal disorders (a critical review and tribute to Dr. Cotzias GC). *Neurotoxicology* 1984;5:13–35.
 - 50) Calne DB, Chu NS, Huang CC, et al. Manganism and idiopathic parkinsonism: similarities and differences. *Neurology* 1994;44:1583–6.
 - 51) Nelson K, Golnick J, Korn T, et al. Manganese encephalopathy: utility of early magnetic resonance imaging. *Br J Ind Med* 1993;50:510–3.
 - 52) Kim JW, Kim Y, Cheong HK, et al. Manganese induced parkinsonism: a case report. *J Korean Med Sci* 1998;13:437–9.
 - 53) Wolters EC, Huang CC, Clark C, et al. Positron emission tomography in manganese intoxication. *Ann Neurol* 1989;26:647–51.
 - 54) Racette BA, McGee-Minnich L, Moerlein SM, et al. Welding-related parkinsonism: clinical features, treatment, and pathophysiology. *Neurology* 2001;56:8–13.
 - 55) Iregren A. Psychological test performance in foundry workers exposed to low levels of manganese. *Neurotoxicol Teratol* 1990;12:673–5.
 - 56) Wennberg A, Iregren A, Struwe G, et al. Manganese exposure in steel smelters a health hazard to the nervous system. *Scand J Work Environ Health* 1991;17:255–62.
 - 57) Roels HA, Ghyselen P, Buchet JP, et al. Assessment of the permissible exposure level to manganese in workers exposed to manganese dioxide dust. *Br J Ind Med* 1992;49:25–34.
 - 58) Roels HA, Ortega Eslava MI, Ceulemans E, et al. Prospective study on the reversibility of neurobehavioral effects in workers exposed to manganese dioxide. *Neurotoxicology* 1999;20:255–71.
 - 59) 日本産業衛生学会許容濃度等に関する委員会. 粉じんの許容濃度提案理由の補足資料. *産業医学* 1982;24:548–53.
 - 60) Chia SE, Foo SC, Gan SL, et al. Neurobehavioral functions among workers exposed to manganese ore. *Scand J Work Environ Health* 1993;19:264–70.
 - 61) Mergler D, Huel G, Bowler R, et al. Nervous system dysfunction among workers with long-term exposure to manganese. *Environ Res* 1994;64:151–80.
 - 62) Lucchini R, Bergamaschi E, Smargiassi A, et al. Motor function, olfactory threshold, and hematological indices in manganese-exposed ferroalloy workers. *Environ Res* 1997;73:175–80.
 - 63) Lucchini R, Apostoli P, Perrone C, et al. Long-term exposure to “low levels” of manganese oxides and neurofunctional changes in ferroalloy workers. *Neurotoxicology* 1999;20:287–97.
 - 64) Myers JE, teWaterNaude J, Fourie M, et al. Nervous system effects of occupational manganese exposure on South African manganese mineworkers. *Neurotoxicology* 2003;24:649–56.
 - 65) Gibbs JP, Crump KS, Houck DP, et al. Focused medical surveillance: a search for subclinical movement disorders in a cohort of U.S. workers exposed to low levels of manganese dust. *Neurotoxicology* 1999;20:299–313.
 - 66) Sinczuk-Walczak H, Jakubowski M, Mateczak W. Neurological and neurophysiological examinations of workers occupationally exposed to manganese. *Int J Occup Med Environ Health* 2001;14:329–37.
 - 67) Bast-Pettersen, R., Ellingsen, D.G., Hetland, S.M., et al. Neuropsychological function in manganese alloy plant workers. *Int Arch Occup Environ Health* 2004;77:277–87.
 - 68) Young T, Myers JE, Thompson ML. The nervous system effects of occupational exposure to manganese – measured as respirable dust – in a South African manganese smelter. *Neurotoxicology* 2005;26:993–1000.
 - 69) Ellingsen DG, Konstantinov R, Bast-Pettersen R, Merkurjeva L, Chashchin M, Thomassen Y, Chashchin V. A neurobehavioral study of current and former welders exposed to manganese. *Neurotoxicology* 2008;29:48–59.
 - 70) Ellingsen DG, Dubeikovskaya L, Dahl K, Chashchin M, Chashchin V, Zibarev E, Thomassen Y. Air exposure assessment and biological monitoring of manganese and other major welding fume components in welders. *J Environ Monit* 2006;8:1078–86.
 - 71) Boojar MM, Goodarzi F. A longitudinal follow-up of pulmonary function and respiratory symptoms in workers exposed to manganese. *J Occup Environ Med* 2002;44:282–90.
 - 72) Nakata S, Sato J, Imai K, et al. Epidemiological characteristics of prostate cancer in Gunma Prefecture, Japan. Gunma University Urological Oncology Study Group. *Int J Urol* 1995;2:191–7.
 - 73) Hobbesland A, Kjuus H, Thelle DS. Study of cancer incidence among 6363 male workers in four Norwegian ferromanganese and silicomanganese producing plants. *Occup Environ Med*

1999;56:618-24.

- 74) Lauwerys R, Roels H, Genet P, et al. Fertility of male workers exposed to mercury vapor or to manganese dust: a questionnaire study. *Am J Ind Med* 1985;7:171-6.
- 75) Gennart JP, Buchet JP, Roels H, et al. Fertility of male workers exposed to cadmium, lead, or manganese. *Am J Epidemiol* 1992;135:1208-19.
- 76) Ellingsen DG, Haug E, Gaarder PI, et al. Endocrine and immunologic markers in manganese alloy production workers. *Scand J Work Environ Health* 2003;29:230-8.
- 77) Wirth JJ, Rossano MG, Daly DC, et al. Ambient manganese exposure is negatively associated with human sperm motility and concentration. *Epidemiology* 2007;18:270-3.
- 78) IARC. IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon: International Agency for Research on Cancer;2021.

生物学的許容値 (2021) の提案理由

2021年 5 月18日
日本産業衛生学会
許容濃度等に関する委員会

エチルベンゼン
 $C_6H_5C_2H_5$
[CAS No. 100-41-4]

尿中マンデル酸濃度 150 mg/g・Cr
試料採取時期：作業終了時

尿中マンデル酸濃度と尿中
フェニルグリオキシル酸
濃度の合計 200 mg/g・Cr
試料採取時期：週の後半の作業終了時

尿中エチルベンゼン濃度：15 μ g/l
試料採取時期：作業終了時

1. 物理化学的性質ならびに用途^{1,2)}

常温常圧では無色の液体，分子量：106.16，比重：0.863 (25℃)，沸点：136.2℃，融点：-95.0℃，蒸気圧：1.27 kPa (25℃)，水に 169 mg/l 可溶，アルコール・エーテルに可溶，1 ppm = 4.3 mg/m³，1 mg/m³ = 0.23 ppm (25℃)

2. 吸収，代謝，分布，蓄積，排泄

ヒトとげっ歯類では代謝が大きく異なっている³⁻⁵⁾ことから，本稿ではヒトについてのみの検討を加える。

ヒト 100 ppm 以下の曝露においては，呼吸器からの吸収率は49～64%だった^{6,7)}。エチルベンゼンの蒸気は健康なヒトの皮膚からは吸収されない⁷⁾が，液状のエチルベンゼンは22～33 mg/cm²/h の吸収率で吸収される⁸⁾。体内に吸収されたエチルベンゼンは肝ミクロソームの P-450 によって代謝される^{3,4)}。ヒトにエチルベンゼンを曝露した時，呼気中に未変化のまま排出されるエチルベンゼンは微量である⁶⁾。ボランティア 4 名に 150 ppm のエチルベンゼンを 4 時間曝露した時，24 時間に吸収量の 90% が尿中代謝物として排泄され，主な尿中代謝物はマンデル酸 (71.5%) とフェニルグリオキシル酸 (19.1%) で，その他 1- フェニルエタノール (4.0%)，p- ヒドロキシアセトフェノン (2.6%)，m- ヒドロキシアセトフェノン (1.6%)，1- フェニル -1,2- エタンジオール (0.53%)，4- エチルフェノール (0.28%)， ω - ヒドロキシアセトフェノン (0.15%)，アセトフェノン (0.14%) が検出されている⁴⁾。

ヒトにおけるマンデル酸の尿中排泄半減期は二相性でそれぞれ 3.1 時間及び 24.5 時間である⁷⁾。ヒトにおける実

験的曝露によるとマンデル酸は曝露後短時間で尿中に検出され、曝露の継続とともに尿中濃度は増加する。8時間曝露におけるピーク濃度は曝露終了0～2時間後でその後少なくとも16時間は検出された。25 ppmと100 ppm曝露においては、半減期は5.7と5.3時間であった。フェニルグリオキシル酸は25 ppm曝露では終了2～4時間後、100 ppmでは終了6～8時間後にピークとなり、半減期は個人差が非常に大きい。25 ppmと100 ppm曝露終了時にはマンデル酸はフェニルグリオキシル酸の2.9と4.1倍であったが、16時間後にはその比率は0.7と1.1に下がった。マンデル酸は週末に向かう蓄積は見られないが、フェニルグリオキシル酸は中程度の蓄積性がある⁹⁾。

エチルベンゼンに曝露されたボランティアにおいて、

吸収量の0.0024%が未変化体として尿中に排泄され、その半減期は二相性でそれぞれ0.69時間と19.2時間であった¹⁰⁾。また、血中未変化体の半減期は、0.50時間と1.81時間であった⁹⁾。

3. 曝露と生物学的指標との関係

現在までに報告されている生物学的指標は、a) 尿中マンデル酸およびフェニルグリオキシル酸、b) 尿中および血中未変化体である。

a) 尿中マンデル酸およびフェニルグリオキシル酸

エチルベンゼン曝露(EB)と尿中マンデル酸(MA)およびフェニルグリオキシル酸(PGA)との関係に関する報告を表1に示した。また、EB 20 ppmの曝露に対応

表1. エチルベンゼン曝露(EB)と尿中マンデル酸(MA)およびフェニルグリオキシル酸(PGA)との関係

対象者	曝露濃度	EB 曝露濃度に対応する濃度又は回帰式			20 ppm に対応する推定値 (mg/g・Cr) [‡]			文献
		MA	PGA	MA+PGA	MA	PGA	MA+PGA	
作業員: 20名 (男性)	EB: 3.42 (0.50–22.7) ppm XYL: 12.77 (2.5–61.6) ppm	MA (g/g・Cr) = 0.0067 EB (ppm) + 0.017 (R ² =0.356)	–	–	151	–	–	Jang et al., 2001 ¹⁵⁾
作業員: 360名 (男性202名, 女性158名) + 非曝露作業員: 281名 (男性141名, 女性140名)	EB: 0–44 ppm TOL: 0–203 ppm XYL: 0–175 ppm	MA (mg/g・Cr) = 2.49 EB (ppm) + 1.3 (r=0.712)	PGA (mg/g・Cr) = 0.82 EB (ppm) + 1.39 (r=0.628)	–	51	18	69	Inoue et al., 1995 ^{16, 17)}
作業員: 66名	EB: 12.6 ± 7.6 (1.5–33.1) ppm TOL: 0.5–15 ppm XYL: 3–105 ppm 酢酸ブチル: 4–69 ppm	135.2 ± 82.6 (3.3–359.4) (mg/l)	50.1 ± 26.4 (5.2–127.9) (mg/l)	–	179	66	245	Korn et al., 1992 ¹⁸⁾
作業員: 16名 (男性)	EB: 2.74 ± 1.15 ppm TOL: 59.6 ± 23.1 ppm o-XYL: 0.70 ± 0.31 ppm m-XYL: 1.91 ± 0.89 ppm p-XYL: 0.76 ± 0.36 ppm	MA (mg/g・Cr) = 11.7 EB (ppm) + 6.31 (r=0.891)	有意な相関なし (r=0.313)	MA + PGA (mg/g・Cr) = 13.3 EB (ppm) + 5.09 (r=0.845)	240	–	271	坂井ら, 1989 ¹⁹⁾
作業員: 24名	GM ± GSD, (Min, Max), mg/m ³ EB: 3.1 ± 3.85 (0.4, 40.9) mg/m ³ TOL: 1.1 ± 2.23 (0.2, 4.7) mg/m ³ (m+p)-XYL: 9.7 ± 4.66 (0.6, 122.6) mg/m ³ o-XYL: 1.9 ± 4.09 (0.1, 20.9) mg/m ³	MA (mg/h) = 0.23 EB (mg/m ³) + 0.17 (r=0.88)	–	–	277	–	–	Janasik et al., 2010 ²⁰⁾
ボランティア: 18名	EB: 23, 43, 46, 85 ppm (8 h)	EB 100 ppm の時 1.5 (mg/mg・Cr)	–	–	300	–	–	Bardodej and Bardodejova, 1970 ⁶⁾
ボランティア: 18名 (男性12名, 女性6名)	EB: 25, 100 ppm (8 h)	25 ppm: 144.2 ± 46.1 (mg/g・Cr) 100 ppm: 527.4 ± 225.1 (mg/g・Cr) MA (mg/g・Cr) = 5.109 EB (ppm) + 16.467	25 ppm: 50.0 ± 18.9 (mg/g・Cr) 100 ppm: 124.3 ± 40.4 (mg/g・Cr) PGA (mg/g・Cr) = 0.991 EB (ppm) + 25.233	MA + PGA (mg/g・Cr) = 6.100 EB (ppm) + 41.700	119	45	164	Knecht et al., 2000 ⁹⁾
ボランティア: 6名 (男性)	EB: 20, 60, 100 mg/m ³ (8 h)	MA (mg/h) = 0.120 EB (mg/m ³) + 0.95 (r=0.970)	–	–	157	–	–	Janasik et al., 2008 ¹⁰⁾

[‡]EB 20 ppm = 86 mg/m³, 尿排泄量: 60 ml/h, 尿中クレアチン濃度: 1.2 g/l

する各尿中濃度も推定した。多くの報告において、各尿中濃度はクレアチニン (Cr) 補正值で示されていたため、本稿ではCr 補正值を用いることとした。健康人の尿量は1,000~1,500 ml/day¹¹⁾、Cr 排泄量は0.5~1.5 g/day¹²⁾であることから、尿排泄量は42~63 ml/h、尿中Cr濃度は0.3~1.5 g/lである。Bader et al.¹³⁾によると成人の尿排泄量は50~60 ml/hであり、一般住民および作業者を対象とした大規模調査の結果から、男性、女性および男女を含めた尿中Cr濃度の中央値は、それぞれ1.4 g/l、1.0 g/lおよび1.2 g/lであったと報告している。Hata et al.¹⁴⁾によると日本人作業員210名(男性)の尿中Cr濃度の中央値は、1.3 g/lであった。これらのことから、尿排泄量を60 ml/h、尿中Cr濃度を1.2 g/lとして、各尿中濃度を推定した。なお、本来化学構造式の異なる物質を単純に合計することは出来ないが、MA (MW 152.15) とPGA (MW 150.13) の分子量がほぼ同じであることから、MA+PGAの推定には単純合計量を用いた。

作業員においては、Jang et al.¹⁵⁾、Inoue et al.^{16,17)}、Korn et al.¹⁸⁾、坂井ら¹⁹⁾およびJanasik et al.²⁰⁾の報告によるとEB 20 ppmではMA=51~277 mg/g・Cr、PGA=18または66

mg/g・Cr、MA+PGA=69~271 mg/g・Crと推定される。

実験的曝露においては、Bardodej & Bardodejova⁶⁾、Knecht et al.⁹⁾およびJanasik et al.¹⁰⁾の報告によるとEB 20 ppmではMA=119~300 mg/g・Cr、PGA=45 mg/g・Cr、MA+PGA=164 mg/g・Crと推定される。

b) 尿中および血中未変化体

EBと尿中未変化体(EB-U)および血中未変化体(EB-B)との関係に関する報告を表2に示した。また、EB 20 ppmの曝露に対応する各未変化体濃度も推定した。

作業員においては、Kawai et al.²¹⁾、Kawai et al.²²⁾およびJanasik et al.²⁰⁾の報告によるとEB 20 ppmではEB-B=196または255 $\mu\text{g/l}$ 、EB-U=18または12 $\mu\text{g/l}$ と推定される。

実験的曝露においては、Knecht et al.⁹⁾およびJanasik et al.¹⁰⁾の報告によるとEB 20 ppmではEB-B=166または74 $\mu\text{g/l}$ 、EB-U=8 $\mu\text{g/l}$ と推定される。

4. 生物学的指標と健康影響との関係

Bardodej & Cirek²³⁾によると過去20年間200余名のエチ

表2. エチルベンゼン曝露(EB)と尿中未変化体(EB-U)および血中未変化体(EB-B)との関係

対象者	曝露濃度 (ppm)	EB 曝露濃度に対応する濃度 又は回帰式		20 ppmに対応する 推定値 ($\mu\text{g/l}$) [‡]		文献
		EB-B	EB-U	EB-B	EB-U	
作業員: 30名 (男性)	AM $\pm$ SD (Max) ppm EB: 2.3 ± 1.1 (5) ppm XYL: 8.0 ± 6.3 (27) ppm GM (GSD) ppm EB: 2.1 (1.53) ppm XYL: 5.7 (2.41) ppm	EB-B ($\mu\text{g/l}$) = 10 EB (ppm) - 4 ($r = 0.490$)	—	196	—	Kawai et al., 1992 ²¹⁾
作業員: 49名 (男性)	GM (Max) ppm EB: 2.1 (45.5) ppm TOL や XYL 等を含む混合溶剤曝露	—	EB-U ($\mu\text{g/l}$) = 0.73 EB (ppm) + 3.1 ($r = 0.91$)	—	18	Kawai et al., 2019 ²²⁾
作業員: 24名	GM $\pm$ GSD, (Min, Max) mg/m ³ EB: 3.1 ± 3.85 (0.4, 40.9) mg/m ³ TOL: 1.1 ± 2.23 (0.2, 4.7) mg/m ³ (m+p)-XYL: 9.7 ± 4.66 (0.6, 122.6) mg/m ³ o-XYL: 1.9 ± 4.09 (0.1, 20.9) mg/m ³	EB-B ($\mu\text{g/l}$) = 2.84 EB (mg/m ³) + 10.7 ($r = 0.72$)	EB-U ($\mu\text{g/l}$) = 0.13 EB (mg/m ³) + 1.02 ($r = 0.71$)	255	12	Janasik et al., 2010 ²⁰⁾
ボランティア: 9名	EB: 100 ppm (8 h)	0.83 ± 0.21 (mg/l)	—	166	—	Knecht et al., 2000 ⁹⁾
ボランティア: 6名 (男性)	EB: 20, 60, 100 mg/m ³ (8 h)	EB-B ($\mu\text{g/l}$) = 0.76 EB (mg/m ³) + 8.63 ($r = 0.989$)	EB-U ($\mu\text{g/l}$) = 0.091 EB (mg/m ³) + 0.617 ($r = 0.983$)	74	8	Janasik et al., 2008 ¹⁰⁾

[‡] EB 20 ppm = 86 mg/m³

ルベンゼン製造作業員の平均 MA 濃度は、 45.6 ± 38.0 mg/l (1964~1974), 30.4 ± 21.3 mg/l (1976~1985) で、現行の許容濃度 200 mg/m^3 の約 1/2 に対応する MA 濃度 494 mg/l を超える作業員は一人もなく、血液系や肝組織に障害も起こっていなかったため、実行可能性の観点から許容濃度を平均 100 mg/m^3 (23 ppm), ピーク 500 mg/m^3 (115 ppm) に半減することが正当と報告されている。

EB-B 濃度と聴覚毒性との関係が報告されている²⁴⁾。米国の全国健康栄養検査調査 (NHANES) によると、聴力検査による聴力損失、自己申告による聴力低下と耳鳴りの「あり」群の EB-B (MED = 0.04 ng/ml , IQR = $0.02\text{--}0.06 \text{ ng/ml}$) は「なし」群 (MED = 0.03 ng/ml , IQR = $0.02\text{--}0.05 \text{ ng/ml}$) よりも有意に高く、聴力検査による聴力損失 (OR = 1.31, 95%CI: 1.04–1.67), 自己申告による聴力低下 (OR = 1.20, 95%CI: 1.06–1.36) と耳鳴り (OR = 1.14, 95%CI: 1.01–1.28) のオッズ比は EB-B と有意に関連していたが、性、年齢、人種、糖尿病、非職業性騒音曝露、喫煙および収入により補正した時、全てが有意ではなくなった (順に OR = 1.02, 0.99, 0.98)。性別等で補正後の高周波域の聴力損失のオッズ比は EB-B と有意に関連していた (OR = 1.24, 95%CI: 1.02–1.50) が、低周波域のそれは相関しなかった (OR = 1.08, 95%CI: 0.89–1.31)。非補正の高周波域の聴力損失のオッズ比は職業性騒音曝露と関連していた (OR = 1.63, 95%CI: 1.19–2.24) が、補正後では職業性騒音の関連は見られなかった (OR = 1.16, 95%CI: 0.77–1.72)。

5. 測定対象物質

体内に吸収された EB は 90% が尿中に排泄され、その主な代謝物は MA と PGA である。MA は最も排泄量が多く、EB 曝露との相関関係も良好であるため、測定対象物質とする。また、MA は作業終了時に排泄量がピークとなるのに対し、PGA の半減期は MA より長いため、MA と PGA の濃度割合は、採尿時間ともに変化する。したがって、MA 単独よりも採尿時間の影響を受けにくい MA + PGA を測定対象物質とする。しかしながら、これらはスチレン曝露でも、尿中代謝物として検出されるので、特異性にかける。報告例は少ないものの、尿中および血中未変化体は特異性がある生物学的指標であるため、侵襲性を伴わない EB-U を測定対象物質とする。

尿中エチルフェノールも特異性のある代謝物である。EB に曝露されたボランティア⁴⁾または作業員²⁵⁾の尿中には、それぞれ 4-エチルフェノールと 2-エチルフェノールが検出されている。最近の報告によると 31 人の尿サンプルにおいて、4-エチルフェノールは $0.047\text{--}1.9 \text{ mg/l}$ と排泄量は少量であり、2-エチルフェノールは未検出²⁶⁾であった。報告例が少なく EB 曝露との関係を調べた報告はないため、今回は提案を行わない。

6. 測定上の注意

- 試料の採取時期**：MA のピーク濃度は曝露終了時であり蓄積性がないが、PGA の蓄積性は中程度であることから、MA の採尿は作業終了時に、PGA の採尿は週の後半の作業終了時に実施する。EB-U の半減期は短いため、採尿は作業終了時に実施する。
- 保存**：MA は、室温 (25°C) および冷蔵 (4°C) 保存で 2 週間まで安定である。PGA は、室温では 1 日以内、冷蔵保存では 4 日以内に分析することが必要である。さらに長期の保存が必要な場合は、冷凍保存 (-20°C) する必要がある²⁷⁾。EB-U は、採尿後数分以内に分析用ガラス容器 (例えばヘッドスペース・ガスクロマト用バイアル瓶) に必要量を密閉し、蒸散による損失、あるいは気中 EB による汚染の両面を避ける必要がある²⁸⁾。分析までは、冷蔵保存する^{10, 20)}。
- 分析法**：MA および PGA の分析は、高速液体クロマトグラフ法^{15–17, 19, 27, 29)}やガスクロマトグラフ法^{9, 10, 18, 20)}によって行われる。EB-U の分析は、ヘッドスペース・ガスクロマトグラフ法^{10, 20, 22)}によって行われる。
- バックグラウンド濃度**：バックグラウンド濃度に関する報告を表 3 にまとめた。Inoue et al.^{16, 17)}, Kawai et al.²¹⁾, 坂井ら¹⁹⁾, Capella et al.²⁹⁾ および Wang et al.³⁰⁾によると各代謝物の幾何平均値または中央値は、MA = $0.06\text{--}13.2 \text{ mg/g} \cdot \text{Cr}$, PGA = $0.16\text{--}6.9 \text{ mg/g} \cdot \text{Cr}$ であり、尿中 EB の範囲は $<0.01\text{--}0.072 \mu\text{g/l}$ であった。
- 影響する因子**：性差及び人種差についての報告はない。Inoue et al.^{16, 17)} は、喫煙により MA の排泄は減少するのに対し、PGA は喫煙および飲酒の影響を受けないと報告している。MA および PGA はスチレンやフェニルグリコール曝露の主要な尿中代謝物なので、これらの曝露がないことを確認する^{9, 26)}。トルエンやキシレンなどとの混合曝露においては代謝が抑制される^{1, 4, 15)}。ボランティア 4 名に 150 ppm の EB と m-キシレンを同時に 4 時間曝露した時、EB のみの曝露に比べ、代謝が抑制され、24 時間の尿中総排泄量は $5.84 \pm 0.83 \text{ mmol}$ から $4.42 \pm 0.65 \text{ mmol}$ に減少した。特にマンデル酸の排泄が遅くなり、排泄量も減少した⁴⁾。

7. 生物学的許容値の提案

生物学的指標である尿中代謝物濃度と曝露濃度との関係に関する報告は多数あるが、健康影響との関係を調べた報告は 1 報のみで、Bardodej & Cirek²³⁾によると MA = 3.25 mmol/l (494 mg/l) が NOAEL と考えられ、許容濃度として 100 mg/m^3 (23 ppm) を推奨している。一般人における血中エチルベンゼン濃度と聴覚毒性の関係が 1 報²⁴⁾あるが、作業員における報告ではないので、今回は考慮しない。

エチルベンゼンはキシレンに約 20% 含有されているこ

表 3. 尿中マンデル酸 (MA), 尿中フェニルグリオキシル酸 (PGA) および尿中エチルベンゼン (EB-U) のバックグラウンド濃度

対象者	MA	PGA	EB-U	文献
非曝露作業員: 281名 (男性141名, 女性140名)	GM $\pm$ GSD, (Max) 0.06 $\pm$ 3.4, (8.7) (mg/g $\cdot$ Cr)	GM $\pm$ GSD, (Max) 0.16 $\pm$ 4.7, (6.1) (mg/g $\cdot$ Cr)	—	Inoue et al., 1995 ^{16, 17)}
非曝露作業員: 20名 (男性)	GM $\pm$ GSD, (95%上限値) 13.2 $\pm$ 2.81, (104.1) (mg/g $\cdot$ Cr)	GM $\pm$ GSD, (95%上限値) 6.9 $\pm$ 2.40, (39.9) (mg/g $\cdot$ Cr)	—	Kawai et al., 1992 ²¹⁾
溶剤曝露のない健常者: 64 名 (男性37名, 女性27名)	<10 (mg/g $\cdot$ Cr)	<2 (mg/g $\cdot$ Cr)	—	坂井ら, 1989 ¹⁹⁾
一般住民: 4,690名 (喫煙者867名, 非喫煙者 3,823名)	中央値, (25パーセンタイル値, 75 パーセンタイル値) 喫煙者 0.246, (0.159, 0.382) (mg/g $\cdot$ Cr) 非喫煙者 0.121, (0.0884, 0.161) (mg/g $\cdot$ Cr)	中央値, (25パーセンタイル値, 75パーセンタイル値) 喫煙者 0.258, (0.156, 0.416) (mg/g $\cdot$ Cr) 非喫煙者 0.164, (0.101, 0.231) (mg/g $\cdot$ Cr)	—	Capella et al., 2019 ²⁹⁾
一般住民: 24名 (男性14名, 女性10名, 有機 溶剤の職業的曝露のある 3 名を含む)	—	—	<0.01–0.072 (μ g/l)	Wang et al., 2007 ³⁰⁾

とからトルエンなどとの混合曝露が中心である。このような混合曝露においては単独曝露の時に比べ、代謝が抑制されると報告されている^{1, 4, 15)}。また、身体活動中のEB吸入量は、安静時の約2倍であると報告されている⁹⁾。しかしながら、表1および表2から、これらの影響は明確ではないと考えられるため、作業員曝露と実験的曝露のデータを用いて、エチルベンゼンの許容濃度20 ppmに対応するMA, MA+PGA およびEB-U濃度を生物学的許容値として提案をすることとする。

MAについては、8報により51~300 mg/g $\cdot$ Crの推定値が得られたが、Inoue et al.¹⁷⁾の回帰式には非曝露作業員が含まれること、坂井ら¹⁹⁾およびJanasik et al.²⁰⁾の報告は対象者の曝露濃度が20 ppm未満であること、Bardodej & Bardodejova⁶⁾の定量値は分析精度に欠けるペーパークロマトグラフィーによるものであることから、これら4報の推定値を除外して平均値を算出すると152 mg/g $\cdot$ Crであった。

MA+PGAについては、4報により69~271 mg/g $\cdot$ Crの推定値が得られたが、MAと同様の理由により、Inoue et al.^{16, 17)}と坂井ら¹⁹⁾の推定値を除外して算出された平均値は、205 mg/g $\cdot$ Crであった。

EB-Uについては、3報により8~18 μ g/lの推定値が得られたが、MAと同様の理由により、Janasik et al.²⁰⁾の推定値を除外して算出された平均値は、13 μ g/lであった。

以上のことから、OEL-M 20 ppmに対応するOEL-Bと

して、尿中マンデル酸濃度150 mg/g $\cdot$ Cr, 尿中マンデル酸濃度と尿中フェニルグリオキシル酸濃度の合計200 mg/g $\cdot$ Cr, 尿中エチルベンゼン15 μ g/lを提案する。スチレンやフェニルグリコールとの混合曝露の場合は、尿中エチルベンゼン濃度を用いるのが適切である。

8. 他機関の提案値

ACGIHは尿中マンデル酸とフェニルグリオキシル酸との合計濃度0.15 g/g クレアチニンをTLV-TWA 20 ppmに対応するBEIとして2014年に勧告している¹⁾。

DFGはMAK 20 ppmに対応するBATとして2011年に尿中マンデル酸とフェニルグリオキシル酸との合計濃度として300 mg/lを勧告したが、2015年に250 mg/g クレアチニンに改訂している²⁶⁾。

9. 勧告の履歴

なし

文 献

- 1) ACGIH. ETHYL BENZENE. In: ACGIH. Ed. Documentation of TLVs and BEIs 7th Ed. Cincinnati, OH, ACGIH. 2014.
- 2) OECD. OECD SIDS Initial Assessment Report for Ethylbenzene (2002), Paris, UNEP, 2002.
- 3) Engström KM. Metabolism of inhaled ethylbenzene in rats. Scand J Work Environ Health 1984;10(2):83–7.
- 4) Engström K, Riihimäki V, Laine A. Urinary disposition of ethyl-

- benzene and m-xylene in man following separate and combined exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 1984;54(4):355–63.
- 5) Saghir SA, Rick DL, McClymont EL, et al. Mechanism of ethylbenzene-induced mouse-specific lung tumor: metabolism of ethylbenzene by rat, mouse, and human liver and lung microsomes. *Toxicol Sci* 2009;107(2):352–66.
- 6) Bardodej Z, Bardodejova E. Biotransformation of ethyl benzene, styrene, and alpha-methylstyrene in man. *Am Ind Hyg Assoc J* 1970;31(2):206–9.
- 7) Gromiec JP, Piotrowski JK. Urinary mandelic acid as an exposure test for ethylbenzene. *Int Arch Occup Environ Health* 1984;55(1):61–72.
- 8) Dutkiewicz T, Tyras H. A study of the skin absorption of ethylbenzene in man. *Br J Ind Med* 1967;24(4):330–2.
- 9) Knecht U, Reske A, Weitowitz HJ. Biological monitoring of standardized exposure to ethylbenzene: evaluation of a biological tolerance (BAT) value. *Arch Toxicol* 2000;73(12):632–40.
- 10) Janasik B, Jakubowski M, Jałowicki P. Excretion of unchanged volatile organic compounds (toluene, ethylbenzene, xylene and mesitylene) in urine as result of experimental human volunteer exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 2008;81(4):443–9.
- 11) 油野友二. 尿量. 奥村伸生, 戸塚 実, 矢富 裕 (編集), 金井正光 (監修). 臨床検査法提要. 改訂第34版. 東京: 金原出版. 2015:125–6.
- 12) 奥村伸生. クレアチニン, クレアチン. 奥村伸生, 戸塚 実, 矢富 裕 (編集), 金井正光 (監修). 臨床検査法提要. 改訂第34版. 東京: 金原出版. 2015:473–6.
- 13) Bader M, Jäger T, Drexler H, et al. Creatinine as reference parameter for the concentration of substances in urine—Addendum to the conversion of volume- or creatinine-related analytical results. *Assessment Values in Biological Material—Translation of the German version from 2020. The MAK Collection for Occupational Health and Safety* 2020;5(4):1–5.
- 14) Hata A, Endo Y, Nakajima Y, et al. HPLC-ICP-MS speciation analysis of arsenic in urine of Japanese subjects without occupational exposure. *J Occup Health* 2007;49(3):217–23.
- 15) Jang JY, Droz PO, Kim S. Biological monitoring of workers exposed to ethylbenzene and co-exposed to xylene. *Int Arch Occup Environ Health* 2001;74(1):31–7.
- 16) Inoue O, Seiji K, Kudo S, et al. Urinary Phenylglyoxylic Acid Excretion after Exposure to Ethylbenzene among Solvent-exposed Chinese Workers. *Int J Occup Environ Health* 1995;1(1):1–8.
- 17) Inoue O, Seiji K, Kudo S, et al. A Sensitive HPLC Method for Determination of Mandelic Acid in Urine, and Its Application to Biological Monitoring of Ethylbenzene-exposed Chinese Workers. *International Journal of Occupational and Environmental Health* 1995;1(3):245–51.
- 18) Korn M, Gfrörer W, Herz R, et al. Stereometabolism of ethylbenzene in man: gas chromatographic determination of urinary excreted mandelic acid enantiomers and phenylglyoxylic acid and their relation to the height of occupational exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 1992;64(2):75–8.
- 19) 坂井 公, 竹内幸子, 池谷由美子ほか. トルエン, キシレン, エチルベンゼンの尿中代謝物 6 種の同時測定法とグラビア印刷作業での生物学的モニタリング. *産業医学* 1989;31(1):9–16.
- 20) Janasik B, Jakubowski M, Wesołowski W, et al. Unmetabolized VOCs in urine as biomarkers of low level occupational exposure. *Int J Occup Med Environ Health* 2010;23(1):21–6.
- 21) Kawai T, Yasugi T, Mizunuma K, et al. Comparative evaluation of urinalysis and blood analysis as means of detecting exposure to organic solvents at low concentrations. *Int Arch Occup Environ Health* 1992;64(4):223–34.
- 22) Kawai T, Sakurai H, Ikeda M. Biological monitoring of occupational ethylbenzene exposure by means of urinalysis for unmetabolized ethylbenzene. *Ind Health* 2019;57(4):525–9.
- 23) Bardoděj Z, Čírek A. Long-term study on workers occupationally exposed to ethylbenzene. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 1988;32(1):1–5.
- 24) Staudt AM, Whitworth KW, Chien LC, et al. Association of organic solvents and occupational noise on hearing loss and tinnitus among adults in the U.S., 1999–2004. *Int Arch Occup Environ Health* 2019;92(3):403–13.
- 25) Angerer J, Lehnert G. Occupational chronic exposure to organic solvents. VIII. Phenolic compounds-metabolites of alkylbenzenes in man. Simultaneous exposure to ethylbenzene and xylenes. *Int Arch Occup Environ Health* 1979;43(2):145–50.
- 26) Reuter U, Göen T, Drexler H, et al. Addendum to Ethylbenzene [BAT Value Documentation, 2016]. *The MAK-Collection for Occupational Health and Safety* 2018. p. 1528–32.
- 27) Eitaki Y, Kawai T, Kishi R, et al. Stability in urine of authentic phenylglyoxylic and mandelic acids as urinary markers of occupational exposure to styrene. *J Occup Health* 2008;50(3):221–8.
- 28) Ikeda M. Solvents in urine as exposure markers. *Toxicol Lett* 1999;108(2–3):99–106.
- 29) Capella KM, Roland K, Geldner N, et al. Ethylbenzene and styrene exposure in the United States based on urinary mandelic acid and phenylglyoxylic acid: NHANES 2005–2006 and 2011–2012. *Environ Res* 2019;171:101–10.
- 30) Wang BL, Takigawa T, Takeuchi A, et al. Unmetabolized VOCs in urine as biomarkers of low level exposure in indoor environments. *J Occup Health* 2007;49(2):104–10.

カドミウムおよびカドミウム化合物
Cd (原子量 112.4)
[CAS No. 7440-43-9]
生物学的許容値 尿中カドミウム
5 $\mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$
血中カドミウム 5 $\mu\text{g/l}$
試料採取時期：随時

1. 物理化学的性質ならびに用途

カドミウム (Cd) は、沸点：765℃、融点：321℃、密度：8.6 g/cm³で、青みを帯びた銀白色の軟らかい金属である¹⁾。防錆のメッキ、鉛、錫などの合金、顔料、電池などに利用されてきた。Cdは自然界では、亜鉛、銅、鉛と共存しており、これらの金属を精練する際の副産物として得られる。したがって主要な汚染源は、これらの金属の採鉱、精練であり、Cdを使用する工場、廃棄物、化学薬品なども汚染源となる。

2. 吸収、代謝、分布、蓄積、排泄

吸入曝露では、Cdが粉じんやヒュームとして呼吸器に直接入って吸収され、血液中に移動して体を循環する²⁾。吸入したCdの10～50%が体内に取り込まれる³⁾。経口曝露では、食品中のCdが腸管から体内に吸収される。日本人では米からの摂取量が多く、非汚染地のCd摂取量の30～40%は米由来とされる^{4,5)}。経口摂取されたCdの体内への吸収率は、平均して女性で10%、男性で5%程度と推定されている⁶⁾。Cd化合物の皮膚からの吸収はごくわずかである³⁾。血中に移行したCdは蛋白質と結合し肝臓に輸送される。肝臓で合成されたメタロチオネインに結合したCdは血流により腎臓に運ばれ、糸球体でろ過され、近位尿細管で再吸収され蓄積する^{2,6)}。ヒトにおけるCdの長期低濃度曝露では、全負荷量の約1/3が腎皮質に蓄積し、肝や筋肉では、それぞれ全負荷量の約1/4が蓄積される。脳、脂肪組織、骨への蓄積量は少ない²⁾。吸収されたCdは、尿中及び糞中に排泄される⁶⁾。ヒトでは、体内負荷量のごくわずかな割合 (0.01～0.02%) が毎日排泄される。そのため、ヒトにおけるCdの生物学的半減期は、筋肉、腎皮質、および肝臓組織で10～30年とされる⁶⁾。また、腎皮質のCd濃度の半減期は、スウェーデンの腎移植ドナーの生検検体の調査により、18～44年と推算されている⁷⁾。血中Cd濃度の生物学的半減期については、約100日のfast-componentと、7～16年のslow-componentが報告されている^{6,8)}。尿中Cd濃度の半減期は、日本人での長期縦断調査において、12～24年であるとの報告がある^{9,10)}。

3. 曝露と生物学的指標との関係

職業性曝露では経気道が主として考えられ、曝露指標

としては気中濃度との関連が重要である。英国の銅Cd合金製造工場の男性労働者75人と、対照群75人において、気中Cd濃度×従事年数として算出した累積Cd曝露指数 ($y \mu\text{g}/\text{m}^3$) に対する相関係数は、肝臓Cd濃度 (ppm) で0.64、腎臓Cd濃度 (ppm) で0.43、血中Cd濃度 (nmol/l) で0.48、尿中Cd濃度 (nmol/mmol·Cr) で0.40とすべて有意であった¹¹⁾。さらに、累積Cd曝露指数と、レチノール結合タンパク質 (RBP)、 β_2 -ミクログロブリン (β_2 -MG)、N-アセチルグルコサミニダーゼ (NAG) などの尿中の尿細管指標との関連も有意であった。特に曝露群での評価では、尿細管障害の発生率が大幅に増加する累積Cd曝露指数は1,000 $y \mu\text{g}/\text{m}^3$ 超とされており、気中濃度としては40年の曝露を仮定すると25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ となる。スウェーデンのバッテリー工場労働者440人において、平均気中Cd濃度×従事年数として算出された累積気中Cd濃度 (cum Cd A, $y \mu\text{g}/\text{m}^3$) に対する平均血中Cd濃度×従事月数として算出された累積血中Cd濃度 (cum Cd B, months nmol/l) の相関係数は、0.75と有意であり、 $\log \text{cum Cd B} = 0.704 \times \log \text{cum Cd A} + 1.90$ との回帰式が得られている¹²⁾。

血中Cd濃度は最近数か月の曝露状況を反映する^{6,13,14)}。新規Cd電池工場労働者2名の調査では、気中Cd曝露が始まって最初の数ヶ月間で、血中Cdは10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 程度から、50～60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ と数倍高い値に増加していたが、尿中Cdは曝露前後で約1～2 $\mu\text{g}/\text{g} \cdot \text{Cr}$ と変動は認められなかった¹⁵⁾。Cdの長期曝露においては、血中Cd濃度は体内負荷量に関連し、肝臓、腎臓および他の軟部組織における蓄積の良好な指標とされる⁶⁾。また、尿中Cd濃度は、腎皮質内のCd蓄積をよく反映するとして、多くの調査で腎臓および体内負荷の指標として広く評価されてきている^{3,6,13,14)}。尿中Cd濃度は尿の濃淡の影響を受けるため、多くの疫学研究によるエビデンスは、クレアチニン補正值を採用している。

日本の一般労働者の曝露状況に関するデータとして、1997年から1998年にかけて、日本の3地域で40～59歳の男性410人、女性418人を対象に24時間尿を採取した調査では、尿中Cd濃度の中央値は男性0.8 $\mu\text{g}/\text{g} \cdot \text{Cr}$ 、女性1.8 $\mu\text{g}/\text{g} \cdot \text{Cr}$ 、95パーセンタイルは男性3.8 $\mu\text{g}/\text{g} \cdot \text{Cr}$ 、女性8.1 $\mu\text{g}/\text{g} \cdot \text{Cr}$ であった¹⁶⁾。日本全国の2002年から2009年、日本の16県の成人女性17,375人 (平均年齢48.7歳) では、尿中Cdの幾何平均値は1.34 $\mu\text{g}/\text{g} \cdot \text{Cr}$ であった¹⁷⁾。血中Cd濃度については、2011年から2014年にかけて、エコチル調査に登録した103,099人の妊娠女性から抽出された19,997人 (平均年齢31.2歳) の女性血中Cd濃度は、幾何平均0.71 $\mu\text{g}/\text{l}$ 、95パーセンタイルは1.55 $\mu\text{g}/\text{l}$ であった¹⁸⁾。

4. 生物学的指標と健康影響との関係

1) 急性毒性

過去には、主に Cd 含有粉塵、ヒュームの吸入の結果、急性中毒が発生した⁶⁾。重症の場合、肺水腫および化学性肺炎を発症し、死亡することもある。これらの症例の致死曝露量は、酸化 Cd として 8 時間、約 5 mg/m³ と推定され、8 時間約 1 mg/m³ を吸入すると、感受性の高い労働者に臨床的に明らかな症状が生じうる³⁾。また、Cd を含む食器、容器、水道管などから溶出した Cd を経口摂取することにより急性中毒が生じうる³⁾。胃液中の Cd イオンが、消化管粘膜を強く刺激し、摂取後数分以内に吐き気、嘔吐、腹痛、下痢を引き起こし、一部の重症例ではショックとなる。これらの症状は溶液中 Cd 濃度が 15 mg/l を超えると生じる³⁾。

2) 慢性毒性

Cd への慢性的な経気道曝露により、肺気腫、腎障害、骨障害が認められる。経口曝露では、腎障害、骨障害が認められる。腎障害は、まず近位尿細管障害が生じ、重症化に伴い糸球体障害が生じ複合的となる。骨障害は、骨軟化症と骨粗鬆症を伴うことが特徴的で、その最も重篤な病態がイタイイタイ病である。イタイイタイ病患者では重度の貧血を示すことがある。Cd 曝露労働者でも軽度の貧血が認められている。そのほか、糖尿病、高血圧などに関連するとの報告も一部あるが、データは不十分で一般的な曝露レベルにおけるリスク評価には至らないとされている⁶⁾。最近の研究では、一般集団での骨障害や、生命予後への影響について報告がある³⁾。また、神経影響として、60歳以上のアメリカ人での横断調査では、連続変数としての血中 Cd 濃度は認知機能スコアと負の関連があり、分位数で 4 分割した場合に、血中 Cd 濃度の最も高い $\geq 0.63 \mu\text{g/l}$ の群では、血中 Cd 濃度 $< 0.25 \mu\text{g/l}$ 群に対し、有意に低い認知機能スコアが認められた¹⁹⁾。

3) 生殖毒性

ヒトでは母親の尿中 Cd 濃度と出生児の低体重との相関、動物で雌雄生殖器毒性、胎児毒性および催奇形性が認められており、許容濃度等の勧告では生殖毒性は第 1 群と分類されている²⁰⁾。さらに、母親の尿中 Cd 濃度や臍帯血清 Cd 濃度の増加に伴う子供の知能指数や認知機能の発達の低下傾向が報告されている²¹⁻²³⁾。

4) 発がん性、生命予後

動物実験では、Cd の注射、吸入、または経口投与後、腫瘍の形成が精巣、肺、前立腺、造血系、皮下と筋肉内注射部位で認められた²⁴⁾。一方、労働者における曝露の健康影響については、イギリス、スウェーデン、および米国におけるコホート調査が報告されている。イギリスの Ni-Cd バッテリー製造業労働者の追跡調査では、1923 年から 46 年に雇用された労働者で、中（工場清掃など）－高（電池の組み立てなど）程度の曝露を受けた群

において、雇用期間と肺がんの死亡リスクの関連が認められたが、1947 年から 75 年に雇用された労働者では、有意な関連は認められなかった²⁵⁾。他の Ni-Cd バッテリー製造業労働者の追跡調査では、咽頭がんの標準化死亡比 (SMR) と、呼吸器系と泌尿生殖器系の非悪性疾患の SMR の有意な増加が認められたが、肺がん、前立腺がんの SMR の有意な増加は認められなかった²⁶⁾。推定された累積 Cd 曝露についても有意ではなかった。スウェーデンのバッテリー製造業労働者における肺がん罹患と死亡に関する研究では、肺がんの SMR は男性労働者で有意に増加（176、95% 信頼区間 101–287）していたが、Cd への累積曝露と肺がんのリスクとの間に量反応関係は認められなかった²⁷⁾。アメリカの Cd 回収プラントにおける調査では、対象労働者の SMR の増加や、最も高い Cd 曝露群の労働者と、最初の曝露から 20 年以上の労働者での肺がんによる死亡率の有意な上昇が認められ、Cd 曝露と肺がん死亡の量反応関係が報告されている^{28, 29)}。一方、同じ対象者で、喫煙やヒ素曝露の影響を検討したところ、肺がん死亡に対し Cd 曝露より関連していたとの報告がある^{30, 31)}。ドイツ人での腎細胞がんに関する症例対照研究では、職業性の Cd 曝露が低い群に比し、高曝露群の男性でオッズ比 1.4（95% 信頼区間 1.1–1.8）、女性で 2.5（95% 信頼区間 1.2–5.3）であった³²⁾。許容濃度等の勧告では、発がん性は第 1 群と分類されている³³⁾。一般環境からの Cd 曝露については、発がんや、生命予後において、Cd 曝露との関係が示されてきている。尿中 Cd 濃度に関して、日本の汚染地の女性の全死因死亡で、3–5 $\mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$ ³⁴⁾、日本の非汚染地住民の男性の全死因死亡で 1.96–3.22 $\mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$ ³⁵⁾、アメリカの女性の乳がんについて 0.37–0.60 $\mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$ ³⁶⁾ で有意なリスクの上昇が認められたとの報告があった。また、連続変数としては、ベルギー³⁷⁾、アメリカ^{38, 39)}、日本^{35, 40)}において、血中または尿中 Cd 濃度と、全死因、全がん、すい臓など部位別のがん、心血管疾患、冠動脈疾患による死亡リスクの有意な上昇が認められた。尿中 Cd 濃度に関するメタ解析⁴¹⁾でも全死因と、心血管疾患による死亡リスクの上昇が報告されている。

5) ヒトにおける用量－反応関係

これまで、アメリカ合衆国産業衛生専門官会議 (ACGIH) の生物学的曝露指標 (BEI)⁴²⁾、EU の職業曝露限界に関する科学委員会 (SCOEL) の生物学的限界値 (BEV)¹³⁾ として、職業性曝露に関する生物学的許容値が設定されている。その際には腎影響を評価の対象とし、その指標としては腎皮質 Cd 濃度の上昇に伴い増加する、 β 2-MG、NAG などの低分子量蛋白の尿中濃度が採用されている。したがって、生物学的許容濃度の設定において、腎影響に関する量反応関係について評価を行うこととし、さらに骨影響、呼吸器への影響についても評価

を行う。

労働者における Cd 曝露と腎影響について、北イタリアの Cd 合金製造工場曝露男性作業員83名の最近12年間における生物学的モニタリングの結果が報告されている⁴³⁾。気中濃度は1975–1990年の測定結果で、1982年以降は個人曝露濃度測定となっている。血中 Cd 濃度 ($\mu\text{g/l}$) は現在の気中濃度および累積曝露の上昇に伴い有意に上昇していたが曝露期間については有意ではなかった。尿中 Cd 濃度 ($\mu\text{g/l}$) は累積曝露の上昇に伴い有意に上昇しており、現在の気中濃度、曝露期間との関連は有意であった。血中 Cd 濃度 ($\mu\text{g/l}$) = $1.29 + 0.30 \times$ 尿中 Cd 濃度 ($\mu\text{g/l}$) ($r = 0.69, p < 0.001$) との回帰式が得られた。尿中 β_2 -MG 濃度は83名全て対照群の上限値 ($260 \mu\text{g/l}$) より低かったが、曝露期間および累積曝露の増加により上昇する傾向が見られた。尿中 Cd 濃度 $< 3 \mu\text{g/l}$ 群 ($n = 18$) では β_2 -MG の最大値は $80 \mu\text{g/l}$ 、 $3 <$ 尿中 Cd 濃度 $< 10 \mu\text{g/l}$ 群 ($n = 32$) で β_2 -MG の最大値は $150 \mu\text{g/l}$ 、尿中 Cd 濃度 $> 10 \mu\text{g/l}$ 群 ($n = 33$) では β_2 -MG の最大値は $240 \mu\text{g/l}$ と尿中 Cd 濃度の上昇に伴い最大値は増加していた。さらに42人を対象にした10年間の追跡においては、血中 Cd 濃度が $10 \mu\text{g/l}$ 、尿中 Cd 濃度が $10 \mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$ を超えない場合は尿中 β_2 -MG 濃度の上限値を超える割合は 3 %未満と対照群と同等のレベルであったが、血中 Cd 濃度または尿中 Cd 濃度のいずれかが 1 回以上超えることがあった場合は、上限値を超える割合はそれぞれ8.4%、7.5%だった。尿中 β_2 -MG 濃度の測定結果を確認するために、尿中 NAG 濃度、レチノール結合タンパク (RBP) およびアルブミン (Alb) 測定を42名に実施した。最近10年間の中央値である尿中 Cd 濃度 $= 10 \mu\text{g/l}$ で分けた時、尿中 Cd 濃度 $> 10 \mu\text{g/l}$ ($n = 22$) では正常上限値を超えたのは β_2 -MG:5, NAG:9, RBP:11, Alb: 8 名だったが、尿中 Cd 濃度 $< 10 \mu\text{g/l}$ ($n = 20$) では β_2 -MG:0, NAG:3, RBP:2, Alb: 5 名だった。曝露者40名とマッチさせたコントロール40名におけるリンパ球を用いた染色体検査の結果では、中期像の異常は2.60%と1.70%、染色体異常は1.15%と0.45%と有意な差があり、いずれの異常も累積曝露と相関していた。さらに尿中 Cd 濃度の平均値が $> 10 \mu\text{g/l}$ ($n = 22$) 群の染色体異常は1.55%で、コントロール群0.41%に比べ有意に高かったが、 $< 10 \mu\text{g/l}$ ($n = 18$) 群のそれは0.67%とコントロール群0.50%と差がなかった。

中国の Cd 精錬所で働く65名 (男性47名、女性18名、年齢35.3歳 (16–48歳)、曝露歴7.8年 (0.4–21.8年)) を対象に診察、胸部 X 線撮影、臨床検査が実施されている⁴⁴⁾。症状はめまい感が44.6%と最も多く、ついで四肢の痛み36.9%、肝は35.4%が触知可能だったが、いずれも軽度であり、曝露期間とは関連せず、職種間の差もなかった。曝露者の尿中 β_2 -MG 濃度の平均と範囲は224.1 (58–

1,444) $\mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$ で、北京在住健常者の上限値420 $\mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$ を 8 名 (481–1,444 $\mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$) が超えていた。曝露者の尿中総蛋白の平均と範囲は106.3 (36.5–777.6) $\text{mg/g} \cdot \text{Cr}$ で、2 名 (340.8 & 777.6 $\text{mg/g} \cdot \text{Cr}$) が正常値を超えていた。これら軽度な尿細管障害を示した9名の曝露期間は2.5–17.2年、血中 Cd 濃度は15.75–70.00 $\mu\text{g/l}$ 、尿中 Cd 濃度は4.92–13.5 $\mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$ だった。したがって、曝露者における軽度な尿細管障害がこの調査で明らかとなった。

ベルギーの亜鉛/Cd 精錬2工場における Cd 曝露者108名と年齢・環境などをマッチさせたコントロール107名を対象にし、蛋白質の急性経口負荷 (調理赤身肉 400 g) 前後の糸球体ろ過率の変動により腎ろ過機能を評価した⁴⁵⁾。低分子蛋白尿は、 β_2 -MG $> 300 \mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$, RBP $> 300 \mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$, Alb $> 15 \text{mg/g} \cdot \text{Cr}$ またはこれらの混合とした。血清中クレアチニン濃度が正常で低分子蛋白尿がない曝露者のうち50歳未満 ($n = 36$) では血中 Cd 濃度: 4.33 (1.2–14.7) $\mu\text{g/l}$ 、尿中 Cd 濃度: 4.97 (2.13–14.69) $\mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$ 、50歳以上 ($n = 31$) の血中 Cd 濃度: 3.16 (1.2–8.8) $\mu\text{g/l}$ 、尿中 Cd 濃度: 4.69 (2.07–8.81) $\mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$ だったが、低分子蛋白尿のある50歳以上 ($n = 31$) では血中 Cd 濃度: 7.51 (3.1–18.3) $\mu\text{g/l}$ 、尿中 Cd 濃度: 11.0 (5.80–21.66) $\mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$ 、血清中クレアチニン濃度が上昇し低分子蛋白尿のある退職後作業員 ($n = 8$) では血中 Cd 濃度: 8.21 (3.6–16.5) $\mu\text{g/l}$ 、尿中 Cd 濃度: 10.87 (6.30–16.68) $\mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$ であり、低分子蛋白尿の見られた曝露者では、平均 Cd 血中濃度 $> 7 \mu\text{g/l}$ 、尿中濃度 $> 10 \mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$ だった。

NOAEL にかわりうる評価値として、曝露のない集団からの有所見率の増加 (ベンチマーク反応値, BMR) が 5 %または10%の増加に相当する曝露量であるベンチマーク用量 (benchmark dose, BMD) の95%信頼区間の下限である BMD Low (BMDL₀₅またはBMDL₁₀) は有用とされ、多くの環境からの曝露の有害影響に関して算出されている。アメリカ合衆国環境保護庁 (EPA) や EU の欧州食品安全機関 (EFSA) では、実験動物における BMDL の算出においては、BMR10%を初期値として推奨しているが、ヒトでの疫学データの場合、より低い BMR を採用する必要がある場合があり^{46, 47)}、BMR1%を採用することもあるとされている⁴⁷⁾。フランス、スウェーデン、米国のニッケル Cd バッテリーを製造する4工場の作業員599名 (男性451名、45.4 $\pm$ 10.3歳、曝露期間18.8 $\pm$ 11.3年) を対象にして低分子量蛋白尿発症の尿中 Cd 濃度の閾値が算出されている⁴⁸⁾。尿蛋白濃度と尿中 Cd 濃度との関係は、性、年齢、利尿、喫煙に影響されていた。尿中 Cd 濃度 ($\mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$) の (中央値 (四分位範囲)) は男性 (1.61 (0.62–3.57)) より女性 (3.40 (1.16–7.46)) の方が有意に高く ($p < 0.001$)、喫煙経験者 (2.09 (0.76–

4.55))の方が非喫煙者(1.67(0.74–3.91))よりも高かった($p=0.048$)。尿中RBP濃度($\mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$)は喫煙経験者(129(88.6–201))の方が非喫煙者(109(77.6–161))よりも有意に高かった($p=0.03$)。尿中 $\beta 2$ -MG濃度($\mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$)は女性(89.2(48.4–146))の方が男性(58.6(31.2–113))よりも有意に高かった($p=0.006$)。ロジスティック回帰分析による量反応関係の評価では、性、年齢など関連因子を補正し、尿中Cd濃度で ≤ 1 , $>1-2$, $>2-3$, $>3-4$, $>4-6$, $>6-10$, $>10\mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$ に分類し、有所見のカットオフは全対象者、非喫煙者、喫煙経験者それぞれの尿中Cd $\leq 1\mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$ の群の95パーセンタイル(RBPは、256.2, 256.4, 255.5 $\mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$, $\beta 2$ -MGは276.4, 266.5, 252.5 $\mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$)とした。全対象者で、RBPについては尿中Cd濃度が $>6-10\mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$ 群(OR 3.9, 95%信頼区間(CI) 1.6–9.6), $>10\mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$ 群(OR 13.3, 95% CI 5.2–34.2)でリスクの上昇が認められ、 $\beta 2$ -MGでは、 $>6-10\mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$ 群(OR 2.8, 95% CI 0.9–8.6), $>10\mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$ 群(OR 9.4, 95% CI 3.2–27.9)で同様の傾向が認められた。非喫煙者では、尿中Cd濃度 $>10\mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$ 群(RBP: OR 21.8, 95% CI 6.4–74.4, $\beta 2$ -MG: OR 15.1, 95% CI 3.6–63.1)で有意なリスクの上昇が認められた。喫煙経験者では、尿中Cd濃度 $>6-10\mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$ 群(RBP: OR 5.8, 95% CI 1.6–20.3; $\beta 2$ -MG: OR 5.6, 95% CI 1.3–24.6), 尿中Cd濃度 $>10\mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$ 群(RBP: OR 5.5, 95% CI 1.23–25.0, $\beta 2$ -MG: OR 5.0, 95% CI 0.9–28.5)とリスクの上昇が認められた。Hill modelを用いたRBPと $\beta 2$ -MGに関する尿中Cd濃度のBMD₀₅/BMDL₀₅については、全対象者では5.1/3.0, 9.6/5.9 $\mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$, 非喫煙者で12.6/6.6, 12.2/5.5 $\mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$, 喫煙経験者では6.3/4.9, 4.3/3.5 $\mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$ と算出された。

血中Cd濃度については、スウェーデンのバッテリー工場労働者440人において、経年的に複数回測定された平均血中Cd濃度をもとに、算出された血中Cd濃度 $\times$ 従事月数として算出された累積血中Cd濃度(cum CdB, months nmol/l)と、尿中 $\beta 2$ -MG濃度 $>35\mu\text{g}/\text{mmol}\cdot\text{Cr}$ (309.4 $\mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$)の有所見率について、プロビットモデルにより有意な量反応関係が認められた¹²⁾。5%の有所見率が見込まれるのは、25年曝露の場合は血中Cd濃度が25 nmol/l(2.8 $\mu\text{g/l}$)であり、10%の有所見率が見込まれるのは、25年曝露の場合は血中Cd濃度が50 nmol/l(5.6 $\mu\text{g/l}$)であった¹²⁾。

なお、一般住民における腎障害、特に尿細管障害に関して、1975年以降の日本の汚染地及び非汚染地でのクレアチニン補正尿中Cd濃度と尿中 $\beta 2$ -MG濃度の量影響関係に関する51の報告に基づくメタ解析では、尿中Cd濃度の増加により尿中 $\beta 2$ -MG濃度の増加の傾きが大幅に増加するポイントがみられることが報告されている⁴⁹⁾。区

分の尿中Cd濃度を変えながら、その低Cd濃度側と高Cd濃度側で得られた回帰線の交点は、尿中Cd濃度で4–7 $\mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$ であった。また、得られた回帰式により、不可逆的な尿中 $\beta 2$ -MG濃度の上昇レベルとされる1,000 $\mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$ に相当する尿中Cd濃度は8–9 $\mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$ と推算されている⁴⁹⁾。

Cd曝露と骨影響に関する量反応関係について、スウェーデンの環境または職業的曝露のあった男性520人と女性544人における調査では、60歳以上の男性で尿中Cd濃度と骨密度低下(Z score < -1.0)の間に量反応関係が認められ、尿中Cdの最も低い群($<0.5\text{ nmol}/\text{mmol}\cdot\text{Cr}$)に対し、0.5–3 nmol/mmol $\cdot\text{Cr}$ の群でオッズ比は、2.2(95%信頼区間1.0–4.8), $\geq 3\text{ nmol}/\text{mmol}\cdot\text{Cr}$ の群でオッズ比5.3(95%信頼区間2.0–14)であった⁵⁰⁾。また、同コホートの男性479人と女性542人では、尿中Cd濃度と過去の遠位前腕骨折に量反応関係が認められ、50歳以降で、尿中Cd濃度の1 nmol/mmol $\cdot\text{Cr}$ 増加に対し、リスクは1.18倍(95%信頼区間1.01–1.37)と有意であった。また、 $<0.5\text{ nmol}/\text{mmol}\cdot\text{Cr}$ の群に対し、2–4 nmol/mmol $\cdot\text{Cr}$ の群でリスクが3.5倍(90%信頼区間1.1–11), $\geq 4\text{ nmol}/\text{mmol}\cdot\text{Cr}$ の群で8.8倍(90%信頼区間2.6–30)であった⁵¹⁾。

Cd曝露と呼吸器影響に関する量反応関係についてSCOELで評価がなされている¹³⁾。銅Cd合金工場のCd曝露労働者で、肺機能異常と、肺気腫に一致する胸部レントゲン所見が多く認められた。また、Cdの蓄積曝露($y\mu\text{g}/\text{m}^3$)の増加と、曝露群と対照群の一酸化炭素移動係数(KCO)の差の増加について有意な関連が認められた⁵²⁾。また、ろう付け用の銀–銅–Cd合金を生産している工場でCdヒュームに曝露した69人の男性労働者の調査では、対照群に比し、残気量の増加が、蓄積曝露が500 $y\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満(平均尿中Cd濃度は3 $\mu\text{g}/\text{l}$), 500 $y\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以上の群で認められた⁵³⁾。このデータに基づき、SCOELでは尿中Cd濃度のLOAELを3 $\mu\text{g}/\text{g}\cdot\text{Cr}$ と評価している。

5. 測定上の注意

試料の採取時期はその半減期が非常に長いことから随時でよい⁴²⁾。分析法として、黒鉛炉原子吸光分析(GFAAS, 電気加熱原子吸光分析(ETAAS)とも呼ばれる)か、誘導結合プラズマ質量分析法(ICP-MS)を用いる^{3, 42)}。検体採取時には、採血キットや採血管、尿採取容器からの溶出による混入や、採尿時の職場由来の混入がないよう注意する⁴²⁾。

6. 生物学的許容値の提案

腎影響、特に尿細管障害に対するクレアチニン補正尿中Cd濃度については、北イタリアの男性作業員では血

中 Cd 10 $\mu\text{g}/\text{l}$, 尿中 Cd 10 $\mu\text{g}/\text{g} \cdot \text{Cr}$ が LOAEL と考えられ、ベルギーの労働者では、血中 Cd < 5 $\mu\text{g}/\text{l}$, 尿中 Cd < 5 $\mu\text{g}/\text{g} \cdot \text{Cr}$ ならば低分子蛋白尿が見られないとされた。スウェーデンの労働者¹²⁾では、10%の有所見率が見込まれるのは、25年曝露の場合は血中 Cd 濃度が 50 nmol/l (5.6 $\mu\text{g}/\text{l}$) と推算された。また、欧米労働者⁴⁸⁾の非喫煙者における RBP と β -MG の BMDL₀₅ は、尿中 Cd 5.5–6.6 $\mu\text{g}/\text{g} \cdot \text{Cr}$ であったことから、生物学的許容値として、尿中 Cd 5 $\mu\text{g}/\text{g} \cdot \text{Cr}$, 血中 Cd 5 $\mu\text{g}/\text{l}$ を提案する。日本人のメタ解析の結果においても、腎障害に関する回帰線の変曲点は尿中 Cd 4–7 $\mu\text{g}/\text{g} \cdot \text{Cr}$ であった⁴⁹⁾。労働者を含む集団⁵⁰⁾での骨影響について、骨密度低下のリスクは ≥ 3 nmol/mmol $\cdot \text{Cr}$ ($\equiv \mu\text{g}/\text{g} \cdot \text{Cr}$) で上昇し、呼吸器影響についても、非曝露対照群に比し、平均尿中 Cd 濃度は 3 $\mu\text{g}/\text{l}$ の曝露労働者⁵³⁾において残気量の増加が認められているが、ごく初期の非臨床的な影響を観察していると考えられ、腎影響に関する生物学的許容値によりさらに重大な骨影響、呼吸器影響は防止できると考えられる。また、発がん性、生殖毒性に関する報告があり、留意が必要である。

7. 他機関の提案値

ACGIH の BEI は血中 Cd 濃度 5 $\mu\text{g}/\text{l}$, 尿中 Cd 濃度 5 $\mu\text{g}/\text{g} \cdot \text{Cr}$ ⁴²⁾で、EU の SCOEL の BEV は、尿中 Cd 濃度 2 $\mu\text{g}/\text{g} \cdot \text{Cr}$ ¹³⁾、ドイツ研究振興協会 (DFG) は、非曝露集団における 95% 上限値 (BAR) として、血中 Cd 濃度 1 $\mu\text{g}/\text{l}$, 尿中 Cd 濃度 0.8 $\mu\text{g}/\text{l}$ ¹⁴⁾を設定している。

8. 勧告の履歴

なし

文 献

- 1) ILO, WHO. International Chemical Safety Cards (ICSCs) 20 CADMIUM; 2005.
- 2) 食品安全委員会. 汚染物質評価書 カドミウム (第2版); 2009.
- 3) Nordberg GF, Nogawa K, Nordberg M. Chapter 32 - Cadmium. In: Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M, editors. Handbook on the Toxicology of Metals (Fourth Edition). San Diego: Academic Press, 2015:667–716.
- 4) Ikeda M, Ezaki T, Tsukahara T, Moriguchi J. Dietary cadmium intake in polluted and non-polluted areas in Japan in the past and in the present. *Int Arch Occup Environ Health* 2004;77:227–34.
- 5) Watanabe T, Zhang ZW, Moon CS, et al. Cadmium exposure of women in general populations in Japan during 1991–1997 compared with 1977–1981. *Int Arch Occup Environ Health* 2000;73:26–34.
- 6) Nordberg GF, Bernard A, Damond GL, et al. Risk assessment of effects of cadmium on human health (IUPAC Technical Report). *Pure Appl Chem* 2018;90:755–808.
- 7) Akerstrom M, Barregard L, Lundh T, Sallsten G. The relationship between cadmium in kidney and cadmium in urine and blood in an environmentally exposed population. *Toxicol Appl Pharmacol* 2013;268:286–93.
- 8) Jarup L, Rogenfelt A, Elinder CG, Nogawa K, Kjellstrom T. Biological half-time of cadmium in the blood of workers after cessation of exposure. *Scand J Work Environ Health* 1983;9:327–31.
- 9) Ishizaki M, Suwazono Y, Kido T, et al. Estimation of biological half-life of urinary cadmium in inhabitants after cessation of environmental cadmium pollution using a mixed linear model. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess* 2015;32:1273–6.
- 10) Suwazono Y, Kido T, Nakagawa H, et al. Biological half-life of cadmium in the urine of inhabitants after cessation of cadmium exposure. *Biomarkers* 2009;14:77–81.
- 11) Mason HJ, Davison AG, Wright AL, et al. Relations between liver cadmium, cumulative exposure, and renal function in cadmium alloy workers. *Br J Ind Med* 1988;45:793–802.
- 12) Jarup L, Elinder CG, Spang G. Cumulative blood-cadmium and tubular proteinuria: a dose-response relationship. *International archives of occupational and environmental health* 1988;60:223–9.
- 13) Hartwig A, Bolt H, Levy L, Manno M, Papameletiou D, Klein C. SCOEL/OPIN/336 Cadmium and its inorganic compounds - Opinion from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits. 2017.
- 14) Drexler H, Lämmlein P, Nasterlack M, Reuter U, Hartwig A, MAK Commission. Addendum to Cadmium and its inorganic compounds [BAT Value Documentation, 2011]. The MAK-Collection for Occupational Health and Safety 2016:1166–81.
- 15) Kjellström T, Nordberg GF. A kinetic model of cadmium metabolism in the human being. *Environ Res* 1978;16:248–69.
- 16) Uno T, Kobayashi E, Suwazono Y, et al. Health effects of cadmium exposure in the general environment in Japan with special reference to the lower limit of the benchmark dose as the threshold level of urinary cadmium. *Scand J Work Environ Health* 2005;31:307–15.
- 17) Sakuragi S, Takahashi K, Hoshuyama T, et al. Variation in benchmark dose (BMD) and the 95% lower confidence limit of benchmark dose (BMDL) among general Japanese populations with no anthropogenic exposure to cadmium. *Int Arch Occup Environ Health* 2012;85:941–50.
- 18) Nakayama SF, Iwai-Shimada M, Oguri T, et al. Blood mercury, lead, cadmium, manganese and selenium levels in pregnant women and their determinants: the Japan Environment and Children's Study (JECS). *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2019;29:633–47.
- 19) Li H, Wang Z, Fu Z, et al. Associations between blood cadmium levels and cognitive function in a cross-sectional study of US adults aged 60 years or older. *BMJ Open* 2018;8:e020533.

- 20) 日本産業衛生学会許容濃度等に関する委員会. 許容濃度等の暫定値の提案理由 (2013年度) カドミウムおよびカドミウム化合物 (生殖毒性). 産業衛生学雑誌 2013;55:256.
- 21) Liu Y, Chen Q, Wei X, et al. Relationship between perinatal antioxidant vitamin and heavy metal levels and the growth and cognitive development of children at 5 years of age. *Asia Pac J Clin Nutr* 2015;24:650–8.
- 22) Kippler M, Tofail F, Hamadani JD, et al. Early-life cadmium exposure and child development in 5-year-old girls and boys: a cohort study in rural Bangladesh. *Environ Health Perspect* 2012;120:1462–8.
- 23) Kippler M, Bottai M, Georgiou V, et al. Impact of prenatal exposure to cadmium on cognitive development at preschool age and the importance of selenium and iodine. *Eur J Epidemiol* 2016;31:1123–34.
- 24) IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Cadmium and cadmium compounds. In: Arsenic, Metals, Fibres and Dusts IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer, 2012:121–45.
- 25) Sorahan T. Mortality from lung cancer among a cohort of nickel cadmium battery workers: 1946–84. *Br J Ind Med* 1987;44:803–9.
- 26) Sorahan T, Esmen NA. Lung cancer mortality in UK nickel-cadmium battery workers, 1947–2000. *Occup Environ Med* 2004;61:108–16.
- 27) Järup L, Bellander T, Hogstedt C, Spång G. Mortality and cancer incidence in Swedish battery workers exposed to cadmium and nickel. *Occup Environ Med* 1998;55:755–9.
- 28) Stayner L, Smith R, Thun M, Schnorr T, Lemen R. A quantitative assessment of lung cancer risk and occupational cadmium exposure. *IARC Sci Publ* 1992;447–55.
- 29) Thun MJ, Schnorr TM, Smith AB, Halperin WE, Lemen RA. Mortality among a cohort of U.S. cadmium production workers—an update. *J Natl Cancer Inst* 1985;74:325–33.
- 30) Sorahan T, Lancashire RJ. Lung cancer mortality in a cohort of workers employed at a cadmium recovery plant in the United States: an analysis with detailed job histories. *Occup Environ Med* 1997;54:194–201.
- 31) Lamm SH, Parkinson M, Anderson M, Taylor W. Determinants of lung cancer risk among cadmium-exposed workers. *Ann Epidemiol* 1992;2:195–211.
- 32) Pesch B, Haerting J, Ranft U, Klimpel A, Oelschlagel B, Schill W. Occupational risk factors for renal cell carcinoma: agent-specific results from a case-control study in Germany. MURC Study Group. Multicenter urothelial and renal cancer study. *Int J Epidemiol* 2000;29:1014–24.
- 33) 日本産業衛生学会許容濃度委員会. 許容濃度等の提案理由 カドミウムおよびカドミウム化合物 (発がん性). 産業衛生学雑誌 1996;38:197.
- 34) Nakagawa H, Nishijo M, Morikawa Y, et al. Urinary cadmium and mortality among inhabitants of a cadmium-polluted area in Japan. *Environ Res* 2006;100:323–9.
- 35) Suwazono Y, Nogawa K, Morikawa Y, et al. All-cause mortality increased by environmental cadmium exposure in the Japanese general population in cadmium non-polluted areas. *J Appl Toxicol* 2015;35:817–23.
- 36) Gallagher CM, Chen JJ, Kovach JS. Environmental cadmium and breast cancer risk. *Aging (Albany NY)* 2010;2:804–14.
- 37) Nawrot T, Plusquin M, Hogervorst J, et al. Environmental exposure to cadmium and risk of cancer: a prospective population-based study. *Lancet Oncol* 2006;7:119–26.
- 38) Adams SV, Passarelli MN, Newcomb PA. Cadmium exposure and cancer mortality in the Third National Health and Nutrition Examination Survey cohort. *Occup Environ Med* 2012;69:153–6.
- 39) Menke A, Muntner P, Silbergeld EK, Platz EA, Guallar E. Cadmium levels in urine and mortality among U.S. adults. *Environ Health Perspect* 2009;117:190–6.
- 40) Watanabe Y, Nogawa K, Nishijo M, et al. Relationship between cancer mortality and environmental cadmium exposure in the general Japanese population in cadmium non-polluted areas. *Int J Hyg Environ Health* 2020;223:65–70.
- 41) Larsson SC, Wolk A. Urinary cadmium and mortality from all causes, cancer and cardiovascular disease in the general population: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Epidemiol* 2016;45:782–91.
- 42) ACGIH. Cadmium and Inorganic Compounds: BEI (R). Cincinnati, Ohio: ACGIH; 2016.
- 43) Alessio L, Apostoli P, Forni A, Toffoletto F. Biological monitoring of cadmium exposure—an Italian experience. *Scand J Work Environ Health* 1993;19 Suppl 1:27–33.
- 44) Liu YZ, Huang JX, Luo CM, Xu BH, Zhang CJ. Effects of cadmium on cadmium smelter workers. *Scand J Work Environ Health* 1985;11 Suppl 4:29–32.
- 45) Roels HA, Lauwerys RR, Bernard AM, Buchet JP, Vos A, Oversteyns M. Assessment of the filtration reserve capacity of the kidney in workers exposed to cadmium. *Br J Ind Med* 1991;48:365–74.
- 46) EFSA Scientific Committee, Hardy A, Benford D, et al. Update: use of the benchmark dose approach in risk assessment. *EFSA Journal* 2017;15:e04658.
- 47) US EPA. Benchmark dose technical guidance, EPA/100/R-12/001 June 2012. Washington (DC): Risk Assessment Forum, US Environmental Protection Agency (EPA); 2012.
- 48) Chaumont A, De Winter F, Dumont X, Haufroid V, Bernard A. The threshold level of urinary cadmium associated with increased urinary excretion of retinol-binding protein and beta 2-microglobulin: a re-assessment in a large cohort of nickel-cadmium battery workers. *Occup Environ Med* 2011;68:257–64.
- 49) Ikeda M, Ezaki T, Moriguchi J, et al. The threshold cadmium level that causes a substantial increase in beta2-microglobulin in urine of general populations. *Tohoku J Exp Med*

2005;205:247–61.

- 50) Alfven T, Elinder CG, Carlsson MD, et al. Low-level cadmium exposure and osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2000;15:1579–86.
- 51) Alfven T, Elinder CG, Hellstrom L, Lagarde F, Jarup L. Cadmium exposure and distal forearm fractures. *J Bone Miner Res* 2004;19:900–5.
- 52) Davison AG, Fayers PM, Taylor AJ, et al. Cadmium fume inhalation and emphysema. *Lancet* 1988;1:663–7.
- 53) Cortona G, Apostoli P, Toffoletto F, et al. Occupational exposure to cadmium and lung function. *IARC Sci Publ* 1992;205–10.

発がん性分類の提案暫定物質 (2021) の提案理由

2021年 5 月18日
日本産業衛生学会
許容濃度等に関する委員会

溶接ヒューム 発がん分類 第1群

日本産業衛生学会では、溶接ヒュームに対する発がん分類は行っていない。1989年に IARC が、ヒトにおける限定的な発がんの証拠、動物実験における不十分な発がん性の証拠から Group 2B に分類された¹⁾が、2017年3月の IARC の再評価にて Group 1 に分類された²⁾。

1. IARC の発がん分類変更理由

IARC モノグラフ118¹⁾では、溶接ヒュームの発がん性に関してはヒトにおける疫学的調査にて、多くの症例対照研究とコホート研究は、溶接ヒューム曝露された労働者の肺がんのリスクが増加したことを認め、十分な証拠があるとした。動物からの知見では、咽頭吸引試験と吸入曝露試験の結果、アーク溶接ヒュームは既知発がん物質による発がん性増強効果を認め、限定的な証拠とした。以上の結果から、溶接ヒュームのヒトへの発がん性は Group 1 とした。

2. ヒト発がんに関する知見

溶接ヒュームと肺がんに関する疫学研究は、症例対照研究もコホート研究が行われており、いずれも溶接曝露による肺がんのリスクの増加を認めた。

症例対照研究に関しては、症例対照研究のプール解析や多施設症例対照研究を含む20以上の研究が報告されており、ほとんどの研究で、溶接工またはヒュームに曝露された労働者における肺がんのリスクの増加を認めた。

大規模症例対照研究のプール解析である SYNERGY pooling study (症例：15,483 人中568 名は溶接作業、対照：18,388 人中427 名は溶接作業)³⁾では、ヨーロッパ、カナダ、中国、ニュージーランドで1985年から2010年まで調査を行い、曝露評価は、職業歴や喫煙歴は質問票を用いて81%は直接面談を行い、溶接作業の定義としては、1年以上の作業歴とした。年齢、喫煙、石綿に関連する職業で調整後、溶接に関わるすべての作業による肺がん死亡リスクが1.44 (1.25–1.67)、職業曝露が最も長期化した場合では、1.50 (1.20–1.88) と有意な増加を認めた。職業別では、肉体労働者の肺がんリスクは1.33 (1.15–1.54)、船舶の製造や・修理の肺がんリスクは1.53 (1.06–2.21)、建設業の肺がんリスクは1.47 (1.22–1.78)、機器製造の肺がんリスクは1.40 (1.17–1.68)、輸送機器の修復

の肺がんリスクは1.51 (1.12–2.03) と有意な増加を示した。すべての溶接作業における就業期間とがんのリスクとの関係は、非溶接作業と比較して就業期間が1年以上3年未満では1.14 (0.80–1.61), 3年以上10年未満では1.46 (1.26–1.91), 10年以上25年以下では1.38 (1.06–1.79), 25年以上では1.77 (1.31–2.39) と就業期間とともにリスクが増加した。

t Mannetje ら⁴⁾は、イギリス、ルーマニア、ハンガリー、ポーランド、ロシア、チェコ、スロバキアなどを含む多施設症例対照研究（症例：75歳未満で肺がんを発症した2,197名、対照：2,295名）では、曝露評価を、面談や電話インタビュー、70化学物質の取り扱いなど専門家の評価を介して1998年から2001年にかけて実施した。溶接・溶断作業による肺がんのリスクは、年齢、教育、喫煙による調整後には1.36 (1.00–1.86) が増加した。ガス溶接とアーク溶接の肺がんリスクは1.13 (0.90–1.43) であったが、就業期間と肺がんリスクとの関係において、就業期間が1–8年間は1.08 (0.72–1.61), 9–25年間は0.92 (0.65–1.30), 25年間以上では1.38 (1.00–1.91) と増加した。クロム曝露を伴う溶接の肺がんのリスクは、年齢、教育、ヒ素、シリカ、クロム、喫煙の調整後、1.34 (1.04–1.71) であった。さらに、就業期間と肺がんリスクとの関係において、就業期間が1–8年間は1.02 (0.79–1.31), 9–25年間は1.00 (0.77–1.30), 25年間以上では1.29 (1.00–1.67) と増加した。

コホート研究に関して、20以上の職業性曝露によるコホート研究および人口ベースの6コホート研究において、溶接と肺がんの関連を認めた。

IARC コホート研究⁵⁾では、ヨーロッパ（デンマーク、イギリス、フィンランド、ドイツ、フランス、イタリア、ノルウェー、スコットランド、スウェーデン）135の企業で、11,092人の溶接作業者を追跡調査し、曝露評価は総溶接曝露レベル、クロムやニッケルの曝露を専門家の判断で行い、肺がんのリスクを評価した。溶接における肺がん発症のリスクは、年齢や暦年で調整した後、1.37 (1.11–1.68) と増加した。職業において船舶やステンレス鋼による溶接作業では認められなかったが、軟鋼による溶接作業では、肺がんリスクは1.78 (1.27–2.43) と増加し、初回曝露から肺がんの発症までの期間との関係において、潜伏期間が0–9年間は1.35 (0.37–3.45), 10–19年間は1.62 (0.81–2.90), 20–29年間は1.86 (0.93–3.33), 30年間以上では2.07 (1.13–3.48) と増加した。ステンレス鋼による溶接作業（軟鋼と比較してクロム（4価）、ニッケルの曝露の可能性が高い）においては、肺がんリスクは1.23 (0.75–1.90) であったが、初回曝露から肺がんの発症までの期間との関係において、潜伏期間が0–9年間は0.64 (0.08–2.32), 10–19年間は0.88 (0.29–2.06), 20–29年間は1.26 (0.51–2.60),

30年間以上では3.12 (1.15–6.79) と潜伏期間の長期化とともに肺がん発症リスクが増加した。

これらの結果から、溶接によるヒュームの発がん性は、疫学研究から十分な証拠があると判断した。

3. 動物発がんに関する知見

雄のA/Jマウスを対象とした1件の咽頭吸引試験と1件の吸入曝露試験において、いずれの試験も2段階発がんモデルであるが、ガスメタルアークステンレス鋼（6価のクロムとニッケルを含有する）溶接ヒュームが3-methylcholanthrene 誘発肺腫瘍を促進した。

Zeidler-Erdelyi ら⁶⁾は、雄性マウスに発がんのイニシエーターである3-methylcholanthrene を10 µg/g 腹腔内注入後に5週間おきにガスシールド金属アーク溶接用のステンレス鋼溶接ヒュームを340または680 µg/mice を咽頭吸引させ、最初の曝露から30週後に肺腫瘍の検討をした。ステンレス鋼溶接ヒュームの低用量も高用量も肺腫瘍発生は、イニシエーターのみよりも有意に増加した。

Falcone ら⁷⁾は、雄性マウスに発がんのイニシエーターである3-methylcholanthrene を10 µg/g 腹腔内注入1週間後にガスシールド金属アーク溶接用のステンレス鋼溶接ヒュームを吸入曝露（40 mg/m³, 4時間/日, 4日/週, 9週間）させ、最初の曝露から30週後に肺腫瘍の検討をした。ステンレス鋼溶接ヒュームを吸入曝露した群の肉眼的に観察された肺結節数（16.11±1.18/マウス、病理学的に肺胞上皮細胞の過形成と腺腫）は、イニシエーターのみの群（7.93±0.82/マウス）よりも有意に増加した。

発がん性2段階試験として3-methylcholanthrene をイニシエーターとしてガスシールド金属アーク溶接用のステンレス鋼溶接ヒュームのプロモーター作用を雄性A/Jマウスにて検討した。咽頭吸引試験および吸入曝露試験のどちらの試験においても、肺腫瘍の発生率の増加を認めたので、ガスシールド金属アーク溶接用のステンレス鋼溶接は肺腫瘍形成のプロモーター作用を有することを示した。

これらの結果から、溶接ヒュームの発がん性は、動物実験から限定的な証拠があると判断した。

4. 発がんメカニズムについて

ヒトへの発がん性に関連する要因として、溶接ヒューム曝露による慢性炎症、免疫抑制作用、酸化ストレスの誘発、細胞増殖、細胞死、血管新生などの栄養補給路、受容体を介在した効果の修飾などを検討した²⁾。

溶接ヒュームの慢性炎症性、免疫抑制性では強い証拠があると判断した。ヒトを対象としたアーク溶接ヒュームの短期曝露した20以上のパネル研究で、肺および全身性炎症のバイオマーカーの増加が報告されており、複数の報告で用量反応関係を認めた^{8,9)}。雄のラットとマウス

での溶接ヒューム（軟鋼溶接ヒューム）への短期および亜慢性曝露は、肺への炎症細胞浸潤、気管支肺胞洗浄液における炎症性サイトカインの増加を認めた¹⁰⁾。免疫抑制の研究は少なかったが、溶接ヒューム（ステンレス及び軟鋼溶接ヒューム）の亜慢性曝露を雄ラットまたは雌マウスを行った試験では、肺感染の遅延化など全身および局所免疫抑制が認められた¹¹⁾。

遺伝毒性については中程度の証拠と判断した。ヒトの遺伝毒性に関する研究の結果は一貫性がなく、特にリンパ球の染色体異常と姉妹染色分体交換率について、陽性¹²⁻¹⁴⁾と陰性¹⁵⁻¹⁷⁾の両方の結果が得られた。

溶接ヒュームの酸化ストレス、細胞増殖、細胞死の誘発に関しては、いずれも中程度の証拠と判断した。酸化ストレスでは溶接作業者の尿、血清中、呼気中の酸化ストレスマーカーの上昇^{18, 19)}、*in vivo* study^{20, 21)}、*in vitro* study^{22, 23)}にて細胞増殖や細胞死が報告されている。

5. 発がん性分類の提案

溶接のヒュームにおいて、症例対照研究のプール解析や多施設症例対照研究、コホート研究の結果から、溶接ヒュームが肺がんを誘発する十分な発がん性の証拠があると判断した。以上より溶接ヒュームの発がん性分類を第1群とすることを提案する。

6. 許容濃度について

許容濃度の設定なし

7. 勧告の履歴

なし

文 献

- 1) IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: Chromium, nickel and welding. 49:1-648. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. (1990)
- 2) IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: Welding, Molybdenum trioxide, and indium tin oxide. 118. 1-320. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. (2017)
- 3) Kendzia B, Behrens T, Jockel KH, Siemiatycki J, Kromhout H, Vermeulen R, et al. Welding and lung cancer in a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol* 178(10):1513-23. (2013)
- 4) 't Mannetje A, Brennan P, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, Lissowska J, et al. Welding and lung cancer in Central and Eastern Europe and the United Kingdom. *Am J Epidemiol* 175(7):706-14. (2012)
- 5) Simonato L, Fletcher AC, Andersen A, Andersen K, Becker N, Chang-Claude J, et al. A historical prospective study of European stainless steel, mild steel, and shipyard welders. *Br J Ind Med*. 48(3):145-54. (1991)
- 6) Zeidler-Erdely PC, Meighan TG, Erdely A, Battelli LA, Kashon ML, Keane M, et al. Lung tumor promotion by chromium-containing welding particulate matter in a mouse model. *Part Fibre Toxicol* 10(1):45. (2013)
- 7) Falcone LM, Erdely A, Meighan TG, Battelli LA, Salmen R, McKinney W, et al. Inhalation of gas metal arc-stainless steel welding fume promotes lung tumorigenesis in A/J mice. *Arch Toxicol* 91(8):2953-62. (2017)
- 8) Kim JY, Chen JC, Boyce PD, Christiani DC. Exposure to welding fumes is associated with acute systematic inflammatory response. *Occup Environ Med*. 62(3):157-63. (2005)
- 9) Neurnberg AM, Boyce PD, Cavallari JM, Fang SC, Eisen EA, Christiani DC. Urinary 8-isoprostane and 8-OHdG concentrations in boilermakers with welding exposure. *J Occup Environ Med*. 50(2):182-9. (2008)
- 10) Zeidler-Erdely PC, Erdely A, Antonini JM. Immunotoxicity of arc welding fume: worker and experimental animal studies. *J Immunotoxicol* 9(4):411-25. (2012)
- 11) Antonini JM, Roberts JR. Chromium in stainless steel welding fume suppresses lung defense responses against bacterial infection in rats. *J Immunotoxicol* 4(2):117-27. (2007)
- 12) Elias Z, Mur JM, Pierre F, Gilgenkrantz S, Schneider O, Baruthio F, et al. Chromosome aberrations in peripheral blood lymphocytes of welders and characterization of their exposure by biological samples analysis. *J Occup Med*, 31(5):477-83. (1989)
- 13) Knudsen LE, Boisen T, Christensen JM, Jelnes JE, Jensen GE, Jensen JC, et al. Biomonitoring of genotoxic exposure among stainless steel welders. *Mutat Res*, 279(2):129-43. (1992)
- 14) Myślak M, Kośmider K. Frequency of sister chromatid exchanges (SCE) in peripheral blood lymphocytes from stainless steel welders. *Med Pr*, 48(4):399-406. (1997)
- 15) Jelmert O, Hansteen IL, Langård S. Cytogenetic studies of stainless steel welders using the tungsten inert gas and metal inert gas methods for welding. *Mutat Res*, 342(1-2):77-85. (1995)
- 16) Jelmert O, Hansteen IL, Langård S. Chromosome damage in lymphocytes of stainless steel welders related to past and current exposure to manual metal arc welding fumes. *Mutat Res*, 320(3):223-33. (1994)
- 17) Dominici L, Villarini M, Fatigoni C, Monarca S, Moretti M. Genotoxic hazard evaluation in welders occupationally exposed to extremely low-frequency magnetic fields (ELF-MF). *Int J Hyg Environ Health*, 215(1):68-75. (2011)
- 18) Graczyk H, Lewinski N, Zhao J, Sauvain JJ, Suarez G, Wild P, et al. Increase in oxidative stress levels following welding fume inhalation: a controlled human exposure study. *Part Fibre Toxicol*, 13(1):31. (2016)
- 19) Gube M, Ebel J, Brand P, Göen T, Holzinger K, Reisinger U, et al. Biological effect markers in exhaled breath condensate and biomonitoring in welders: impact of smoking and protection equipment. *Int Arch Occup Environ Health*, 83(7):803-11.

(2010)

- 20) Falcone LM, Erdely A, Meighan TG, Battelli LA, Salmen R, McKinney W, et al. Inhalation of gas metal arc-stainless steel welding fume promotes lung tumorigenesis in A/J mice. Arch Toxicol, 91(8):2953–62. (2017)
- 21) Zeidler-Erdely PC, Meighan TG, Erdely A, Battelli LA, Kashon ML, Keane M, et al. Lung tumor promotion by chromium-containing welding particulate matter in a mouse model. Part Fibre Toxicol, 10(1):45. (2013)
- 22) Pasanen JT, Gustafsson TE, Kalliomäki PL, Tossavainen A, Järvisalo JO. Cytotoxic effects of four types of welding fumes on macrophages in vitro: a comparative study. J Toxicol Environ Health, 18(1):143–52. (1986)
- 23) Antonini JM, Krishna Murthy GG, Brain JD. Responses to welding fumes: lung injury, inflammation, and the release of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta. Exp Lung Res, 23(3):205–27. (1997)

溶接に伴う紫外放射 発がん分類 第1群

日本産業衛生学会では、溶接作業に伴う紫外放射の発がん分類は行っていない。2017年3月のIARCにて溶接ヒュームだけでなく溶接作業で発生する紫外放射も発がん分類が行われ、Group 1に分類された¹⁾。これを受けて、日本産業衛生学会許容濃度委員会でも検討することとなった。

1. IARC の発がん分類変更理由

IARC モノグラフ118¹⁾では、症例対照研究を中心とした疫学的調査で、溶接に伴う紫外放射は眼内黒色腫のリスクを増加したことを認め、ヒト発がんに関して十分な証拠があるとした。以上の結果から、溶接時に発生する紫外放射の発がん性を Group 1とした。

2. ヒト発がんに関する知見

溶接に伴う紫外放射による眼内黒色腫の発症リスクに関する疫学的調査では、症例対照研究の8報告と国勢調査に基づくコホート研究の2報告の結果を中心に評価した。

2つのコホート研究では眼内黒色腫発症リスクの有意な増加は認めなかったものの、ほとんどの症例対照研究は、眼内黒色腫の発症リスクが2倍から10倍増加すること、このうち、3研究中2研究では、溶接工としての雇用期間と眼内黒色腫の死亡リスクに正の傾向を示した。これらの雇用期間と眼内黒色腫の関連を示した2研究では、眼内黒色腫リスクは、紫外放射の生体指標である眼熱傷とともに増加し、1研究では溶接を含む紫外放射の累積曝露が、眼内黒色腫の死亡リスクを増加させ、日光や日光浴の調整後も認められた。

個別研究の詳細を以下に示す。

コホート研究の2報告では、眼黒色腫の相対リスク(RR)の有意な増加は認められなかった。Pukkalaら⁵⁾のデンマーク、フィンランド、アイスランド、ノルウェー、スウェーデンなど北欧のコホート研究では、眼内黒色腫のリスクが男性1.07倍 95% CI (0.75–1.48)、女性1.25倍 95% CI (0.03–6.99)であり、MacLeodら⁶⁾のカナダのコホート研究では、すべての溶接作業で、1.55倍 95% CI (0.64–3.76)、肉体労働者では、1.66倍 95% CI (0.68–4.09)であり、いずれも有意なリスクの増加ではなかった。ただし、これらのコホート研究では、職業情報が一時点の自己申告であること、喫煙や他の生活習慣等での調整を行っていないこと等の限界があった。

1974年から1979年にかけて米国にて大規模症例対照研究(症例497名、対照501名)²⁾が行われ、曝露評価は、既往歴、家族歴、環境因子や日光曝露、医療記録から眼科

的検査や治療歴などの情報を電話インタビューにて聴取した。4名の死亡者をベースとした解析で、年齢、目の色、白内障の既往歴で調整した結果、眼内黒色腫リスクは、非溶接作業と比較して10.9倍 95% CI (2.1–56.5) と増加した。

ヨーロッパ9ヶ国における多施設症例対照研究（症例：病院にて眼科検査にて診断された眼内黒色腫の発症292例、対照2,062例³⁾）にて溶接作業を6ヶ月以上従事した男性を2分変数にて評価した。曝露評価として直接面談または電話インタビューによる質問票にて行った。

6ヶ月以上の溶接作業又は板金作業に従事者の眼内黒色腫の発症リスクはフランスの人口統計を基とした解析⁴⁾で、男性で2.18倍 95% CI (1.18–4.04)、男性・女性を併せて1.95倍 95% CI (1.08–3.52) と有意な増加を認めた。

紫外放射曝露量と眼内黒色腫との関連を検討した報告はないが、2つの症例対照研究では、溶接に伴う紫外放射の曝露は、眼内黒色腫のリスク因子である眼熱傷との関連を認めた。1報告では、溶接を含む人工紫外線の累積職業性曝露と正の相関を認めた。

Vajdic ら⁷⁾は、1996年から1998年の間、白人のオーストラリアの住人で眼内黒色腫と診断された246人と対照となる893人を対象とした症例対照研究を行い、年齢、性別、生誕地、目の色、日焼け能力、眼を細める習慣、個人の日光の総曝露量を調整後に眼内黒色腫のリスクを検討した。眼熱傷のない者と比較して、眼熱傷が1–2有する者では、眼内黒色腫のリスクが0.4倍 95% CI (0.2–0.9)、3–5では、0.6倍 95% CI (0.2–1.6)、5以上では、1.6倍 95% CI (0.7–3.6) と有意ではなかった。非溶接作業と比較して、作業期間が0.1–4年間では、眼内黒色腫のリスクが0.8倍 95% CI (0.4–1.4)、4.1–22年間では、1.2倍 95% CI (0.7–2.2)、22年間以上では、1.7倍 95% CI (1.0–2.7) と、溶接作業期間が長期化するとともに眼内黒色腫のリスクが増加した。

上記のいくつかの症例対照研究に基づくメタ解析 (Shah et al. 2005) では、眼内黒色腫1,137例を含む解析において、2.05倍 95% CI (1.2–3.51) と有意な増加を認めた。

これらの結果から、IARCと同様に、溶接に伴う紫外放射の発がん性は、疫学研究から十分な証拠があると判断した。

3. 動物発がんに関する知見

溶接に伴う紫外放射の発がん性を評価するために有用な動物試験は認められなかった。

4. 発がんメカニズムについて

溶接に伴う紫外放射の発がん性を評価するための発がん機序に関する試験は、認められなかった。

5. 発がん性分類の提案

溶接に伴う紫外放射において、大規模症例対照研究や多施設症例対照研究などの結果から、紫外放射が眼内黒色腫を誘発する十分な発がん性の証拠があると判断した。以上より溶接に伴う紫外放射の発がん性分類は第1群とすることを提案する。

6. 許容濃度について

許容濃度の設定なし

7. 勧告の履歴

なし

文 献

- 1) IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: Welding, Molybdenum trioxide, and indium tin oxide. 118. 1–320. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. (2017)
- 2) Tucker MA, Shields JA, Hartge P, Augsburg J, Hoover RN, Fraumeni JF Jr. Sunlight exposure as risk factor for intraocular malignant melanoma. *N Engl J Med.* 313(13):789–92 (1985)
- 3) Lutz JM, Cree I, Sabroe S, Kvist TK, Clausen LB, Afonso N, et al. Occupational risks for uveal melanoma results from a case-control study in nine European countries. *Cancer Causes Control* 16(4):437–47 (2005)
- 4) Guenel P, Laforest L, Cyr D, Fevotte J, Sabroe S, Dufour C, et al. Occupational risk factors, ultraviolet radiation, and ocular melanoma: a case-control study in France. *Cancer Causes Control*, 12(5):451–9 (2001)
- 5) Pukkala E, Martinsen JI, Lynge E, Gunnarsdottir HK, Sørensen P, Tryggvadottir L, et al. Occupation and cancer – follow up of 15 million people in five Nordic countries. *Acta Oncol* 48(5):646–790 (2009)
- 6) MacLeod JS, Harris MA, Tjepkema M, Peters PA, Demers PA. Cancer risks among welders and occasional welders in a national population-based cohort study: Canadian Census Health and Environmental Cohort. *Saf Health Work.* 8(3):258–66 (2017)
- 7) Vajdic CM, Krickler A, Gilblin M, McKenzie J, Aitken JF, Giles GG, et al. Artificial ultraviolet radiation and ocular melanoma in Australia. *Int J Cancer*, 112(5):896–900 (2004)
- 8) Wolska A. Occupational exposure of welders to ultraviolet and blue light radiation emitted during TIG and MMA welding based on field measurements. *Med. Pr.* 64(1):69–82 (2013)
- 9) ACGIH. Documentation on TLV: Ultraviolet radiation. Cincinnati (OH), USA: American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2013)

感作性物質 (2021) の提案理由

2021年 5月18日

日本産業衛生学会

許容濃度等に関する委員会

オルトフタルアルデヒド $C_6H_4(CHO)_2$ [CAS No. 643-79-8] 感作性分類 気道第 1 群 感作性分類 皮膚第 1 群

カナダの病院において、フタラル製剤 (0.55% のオルトフタルアルデヒド (OPA) を含む消毒剤) による内視鏡の消毒作業を始めた労働者が 3 週間後に喘息を発症した事例では、フタラル製剤による吸入誘発試験を行い、結膜の発赤、咳、遅発型の喘息様反応 (1 秒量 FEV_1 が曝露後 4 時間の時点で 43% 低下) の出現を確認した¹⁾。日本の病院において、フタラル製剤で消毒した喉頭鏡による検査を受けた後に、患者 3 名が呼吸器症状 (呼吸困難、鼻水) を伴うアナフィラキシーを発症した事例では、フタラル製剤および OPA による好塩基球ヒスタミン遊離試験が陽性であり、また血清から OPA 特異的 IgE が検出されている²⁾。日本の病院において、フタラル製剤で消毒した下部消化管内視鏡を用いた検査を受けた後に、血圧低下、 SpO_2 低下、アナフィラキシーを発症した事例では、フタラル製剤によるプリックテストが陽性であった³⁾。米国の病院において、フタラル製剤で消毒した膀胱鏡を用いた検査を受けた後に、患者 4 名がくしゃみ、鼻水、胸の圧迫感、呼吸困難、血圧低下、アナフィラキシーを発症した事例では、フタラル製剤によるプリックテストが全員陽性であった⁴⁾。米国の病院において、フタラル製剤で消毒した膀胱鏡を用いた検査を受けた後に、患者 2 名が息切れを伴うアナフィラキシーを発症した事例では、フタラル製剤によるプリックテストが全員陽性であった⁵⁾。

日本の病院の内視鏡検査室の労働者 (喘息の既往なし) が消毒剤をグルタラル製剤からフタラル製剤に変更後に喘息を発症して、ステロイドの吸入と β_2 刺激剤の処方により改善し、その後も 1 カ月に 1 ~ 2 回の頻度で喘息を繰り返していたが、配置転換により症状が出なくなった事例⁶⁾が報告されている。同病院で実施されたフタラル製剤を使用する労働者 70 人の疫学研究では、使用頻度がもっとも高い内視鏡検査室の労働者 11 人の中で呼吸器症状のあるものは 4 人 (36.4%)、他の部署の労働者 59 人の中で 2 人 (3.4%) と有病率は前者で有意に高く ($p=0.0045$, Fisher 正確確率)、また喘息と診断されたものはそれぞれ 1 人および 0 人と有病率は前者で高いことが示されており、その後の改善 (OPA 曝露が高い浸漬槽

による消毒の中止、自動洗浄機への局所排気装置の設置、個人防護具の着用、衛生教育の実施) により、呼吸器症状はほぼ出現しなくなった⁷⁾。

マウスに OPA 蒸気 (0, 125, 250, 500, 1,000 ppb, 1 日 4 時間、連続 3 日間) を 2 回吸入曝露させる実験では、1 回目の曝露後、流入領域リンパ節でのリンパ球 (主に B 細胞) の濃度依存的な増殖が認められている⁸⁾。2 回目の曝露 (16 日目から連続 3 日間) 後には、流入領域リンパ節でのリンパ球 (主に B 細胞) の濃度依存的な増殖、および Th2 サイトカイン (IL-4, IL-5, IL-13) と抗炎症性 / 炎症性サイトカイン (IL-10, TNF α , IL-1 β) の遺伝子発現の増強が見られるとともに、IgE⁺B 細胞の顕著な増加が認められている。また 500 ppb 群および 1,000 ppb 群では OPA 特異的 IgG の産生が見られた。

以上のように、OPA 曝露により喘息や呼吸器症状を伴うアナフィラキシーを発症し、誘発試験陽性、プリックテスト陽性、あるいは OPA 特異的 IgE 陽性の症例が複数の機関から報告されており、また疫学研究において、職業性曝露と呼吸器症状の関連性が示されている。また動物試験でも感作性物質気道第 3 群の判断基準を概ね満たす結果が報告されている。以上より、本物質を感作性物質気道第 1 群として提案する。

米国の病院において、フタラル製剤で消毒した膀胱鏡を用いた検査を受けた後に、患者 4 名が、気道感作性の項で述べたアナフィラキシー等の症状に加えて、股間、陰茎、腕、顔、眼、唇、舌、喉などに腫脹、紅潮、発疹、掻痒感を感じ、そのうち 3 名が蕁麻疹を発症した事例では、フタラル製剤によるプリックテストが全員陽性であった⁴⁾。米国の病院において、フタラル製剤で消毒した膀胱鏡を用いた検査を受けた後に、患者 2 名が、気道感作性の項で述べたアナフィラキシー等の症状に加えて、首、腹部、背中、肩、四肢などに掻痒感を感じ、そのうち 1 名が蕁麻疹を発症した事例では、フタラル製剤によるプリックテストが全員陽性であった⁵⁾。

気道感作性の項で述べた日本の病院における疫学研究では、内視鏡検査室の労働者 11 人の中で皮膚症状のあるものは 8 人 (72.7%)、他の部署の労働者 59 人の中で 0 人 (0%) と前者で有意に高く ($p=1.7 \times 10^{-8}$)、また皮膚科で皮膚障害と診断されたものはそれぞれ 4 人 (36.4%) および 0 人 (0%) と前者で有意に高い ($p=0.00036$) ことが示されており、その後の改善により、症状はほぼ出現しなくなった^{6,7)}。皮膚障害の症状としては、主に眼周囲の枇糠性鱗屑を伴う苔癬化、主に眼周囲の顔面漿液性丘疹と苔癬化、腕および脚に散在する漿液性丘疹であり、1 人は蕁麻疹を発症した。発症部位が露出部であったため、ガスまたはミスト状物質への曝露が原因とし、OPA 皮膚障害と診断とされている。パッチテスト等の皮膚科的検査データはないが、フタラル曝露をなくすと

症状が改善しており、両者には関連性があると判断できる。

マウスの両耳に OPA を 1 日 1 回 (0.005–0.75%, 25 μ L/耳) で連続 3 日間塗布した実験では、耳介の浮腫および局所リンパ節検査 (LLNA) での濃度依存的な細胞増殖が確認され、EC3 (Stimulation Index = 3 の濃度) は 0.051% であった⁹⁾。また局所リンパ節での IL4 の mRNA 発現増強と血清中の OPA 特異的 IgE および OPA 特異的 IgG の増加も見られている。マウスに OPA を 2 回皮下注入 (0.125–0.5%, 300 μ L) した実験では、用量依存的な血清中 OPA 特異的 IgE および OPA 特異的 IgG の増加が見られた¹⁰⁾。

以上のように、OPA 曝露による皮膚障害を発症しブリックテスト陽性の症例が複数の異なる機関から報告されており、疫学研究においても、職業性曝露と皮膚障害の関連性が示されている。また動物試験でも感作性物質皮膚第 3 群の判断基準を満たす結果が報告されている。以上より、本物質を感作性分類皮膚第 1 群として提案する。

参考：他の機関の感作性物質分類
ACGIH¹¹⁾ 気道感作 皮膚感作

文 献

- 1) Robitaille C, Boulet L-P. Occupational asthma after exposure to ortho-phthalaldehyde. *Occup Environ Med* 2015;72:381.
- 2) Suzukawa M, Komiya A, Koketsu R, Kawakami A, Kimura M, Nito T, Yamamoto K, Yamaguchi M. Three cases of ortho-phthalaldehyde induced anaphylaxis after laryngoscopy: detection of specific IgE in serum. *Allergology International*. 2007;56:313–6.
- 3) 房前貴之, 西原徳文, 岩越一彦. オルトフタルアルデヒドによるアナフィラキシーショックを来した 1 例. *日職災医誌* 2007;55:201–5.
- 4) Sokol WN. Nine episodes of anaphylaxis following cystoscopy caused by Cidex OPA (ortho-phthalaldehyde) high-level disinfectant in 4 patients after cystoscopy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:392–7.
- 5) Cooper DE, White AA, Werkema AN, Auge BK. Anaphylaxis following cystoscopy with equipment sterilized with Cidex® OPA (ortho-phthalaldehyde): a review of two cases. *J Endourol* 2008;22:2181–4.
- 6) Fujita H, Ogawa M, Endo Y. A case of occupational bronchial asthma and contact dermatitis caused by ortho-phthalaldehyde exposure in a medical worker. *J Occup Health* 2006;48:413–6.
- 7) 藤田 浩, 沢田泰之, 小川真規, 圓藤陽子. 内視鏡消毒剤 オルト・アルデヒドによる健康障害とその対策. *産衛誌* 2007;49:1–8.
- 8) Johnson VJ, Reynolds JS, Wang W, Fluharty K, Yucesoy B. Inhalation of ortho-phthalaldehyde vapor causes respiratory sensitization in mice. *J Allergy* 2011;2011:751052.
- 9) Anderson SE, Umbright C, Sellamuthu R, Fluharty K, Kashon M, Franko J, Jackson LG, Johnson VJ, Joseph P. Irritancy and allergic responses induced by topical application of ortho-phthalaldehyde. *Toxicol Sci* 2010;115:435–43.
- 10) Morinaga T, Hasegawa G, Koyama S, Ishihara Y, Nishikawa T. Acute inflammation and immunoresponses induced by ortho-phthalaldehyde in mice. *Arch Toxicol* 2010;84:397–404.
- 11) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). *o-Phthalaldehyde. Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices*, 7th Edition - 2019 Supplement.

**ジメタクリル酸エチレングリコール
(エチレン＝ジメタクリレート,
エチレングリコールジメタクリレート)
 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
[CAS No. 97-90-5]
感作性分類 皮膚第2群**

ジメタクリル酸エチレングリコール (EGDMA) は、既に皮膚感作性物質第2群に分類されているメタクリル酸2-ヒドロキシエチル (2-HEMA) およびその他のアクリル酸やメタクリル酸を含む化学物質と同様に、歯科充填物、歯科合成レジン、接着剤などに用いられる。歯科医療に従事者は職業的に、歯科患者は歯科治療目的にて曝露されう。接着剤としての利用では、種々の機械の組み立て作業、配管工、眼鏡技師、ミシン整備士、鋳造など様々な現場での曝露が報告されている¹⁾。最近では、ネイルアートに伴うアレルギー性接触皮膚炎の報告も出てきている²⁾。

1994年から2006年の間に歯科医療に従事していて接触皮膚炎に罹患した歯科医師、歯科看護師、歯科技工士473名に施行したパッチテストの記録を解析したところ、32名 (歯科看護師15名、歯科医師9名、歯科技工士8名) がアクリル酸／メタクリル酸を含む化学物質に感作していた。このうち、歯科看護師12名、歯科医師8名、歯科技工士7名は、2-HEMA、EGDMA とともに陽性であった。残りの対象者のうち、歯科看護師3名と歯科医師1名は、2-HEMA および EGDMA 以外のアクリル酸／メタクリル酸を含む化学物質に陽性であった。一方、1名の歯科技工士は、多種類のアクリル酸／メタクリル酸を含む化学物質のうち、EGDMA のみに陽性であり、2-HEMA にも陰性であった³⁾。

1995年から2004年までの10年間、スウェーデンのある大学病院の専門外来を受診した患者1,632名にパッチテストが施行された (歯科医療従事者310名、歯科患者1,322名: 女性1,209名、男性423名)⁴⁾。1,632名中48名が1つ以上のアクリル酸／メタクリル酸を含む化学物質に陽性を示した。内訳では、48名のうち2-HEMA に47名 (97.9%) が陽性であり、次いで EGDMA に30名 (62.5%) が陽性であった。EGDMA に陽性であった30名は全員2-HEMA にも陽性であった。

1994年から2006年の間にアクリル酸系の接着剤を用いた作業に従事していて接触皮膚炎に罹患した10名の解析を行った。10名全員が、2-HEMA および EGDMA に対してパッチテスト陽性であった。その他の物質では、2-hydroxypropyl methacrylate, triethyleneglycol dimethacrylate に対する陽性割合も高かった (10名中9名)¹⁾。

以上のように、歯科医療従事者、歯科患者、接着剤を用いる労働者に発症した接触皮膚炎において、2-HEMA

および EGDMA の両方に高頻度に陽性反応を示している。両物質ともに、エチレングリコールとメタクリル酸を反応させエステル化させることにより生成され、互いに不純物として含まれうる。また、EGDMA は生体内において2-HEMA に代謝される⁴⁾。さらに EGDMA と2-HEMA は化学構造が類似しており、交叉免疫反応が起こる可能性も考えられる。EGDMA 陽性で、かつ2-HEMA 及び他のアクリル酸／メタクリル酸を含む化学物質に陰性の症例は1例のみではあるが、多くの報告で EGDMA は、既に感作性物質皮膚第2群に分類されている2-HEMA と同様の感作性を有すると考えられることから、EGDMA を感作性分類皮膚第2群として提案する。

参考: 他の機関の感作性物質分類

DFG 皮膚感作 (Sh)

文 献

- 1) Aalto-Korte K, Alanko K, Kuuliala O, Jolanki R. Occupational methacrylate and acrylate allergy from glues. *Contact Dermatitis* 2008;58:340-6.
- 2) Raposo I, Lobo I, Amaro C, Lobo ML, Melo H, Parente J, Pereira T, Rocha J, Cunha AP, Baptista A, Serrano P, Correia T, Travassos AR, Dias M, Pereira F, Gonçalo M. Allergic contact dermatitis caused by (meth) acrylates in nail cosmetic products in users and nail technicians - a 5-year study. *Contact Dermatitis* 2017;77:356-9.
- 3) Aalto-Korte K, Alanko K, Kuuliala O, Jolanki R. Methacrylate and acrylate allergy in dental personnel. *Contact Dermatitis* 2007;57:324-30.
- 4) Goon AT, Isaksson MN, Zimerson E, Goh CL, Bruze M. Contact allergy to (meth) acrylates in the dental series in southern Sweden: simultaneous positive patch test reaction patterns and possible screening allergens. *Contact Dermatitis* 2006;55:219-26.

**1,6-ヘキサンジオールジアクリレート
(二アクリル酸ヘキサメチレン)
 $\text{CH}_2=\text{CHCOO}(\text{CH}_2)_6\text{OCOCH}=\text{CH}_2$
[CAS No. 13048-33-4]
感作性分類 皮膚第2群**

塗料工場で働く20歳の男性が、誤まって100%の1,6-ヘキサンジオールジアクリレート (HDDA) 液をズボンの上から右大腿部にかぶり、HDDA 液を除去するのに15分を要した。12日後、右大腿前部、右膝内側、左大腿部などに、灼熱感、かゆみ、及び小さな斑状紅斑様の病変が出現した。これらはステロイド塗布により治療開始から10日後には治癒した。パッチテストにおいて、標準シリーズでは陰性であったが、HDDA 0.1%液に2日後と4日後に陽性(++)であった¹⁾。印刷工場で働く51歳の男性が、紫外線硬化処理したアクリル樹脂を使用する部署に配置転換になってから数週間後に、手に皮膚炎が出現した。病変は、休日には軽快したが、この仕事に従事すると再び病変が出現した。気管支喘息と花粉症の既往歴を有していたが、湿疹や手の皮膚炎の既往歴はなかった。パッチテストにおいて、HDDA に強い陽性を示し、また HDDA で表面処理を行った樹脂シートに対しても陽性を示した。HDDA で表面処理を行っていない樹脂に対しては陰性であった²⁾。紫外線硬化処理を行ったインクに職業的に曝露していた33歳の女性が、アレルギー性接触皮膚炎に引き続いて中毒性皮膚壊死症を発症した症例

が報告されている。この症例はパッチテストにおいて、インクの成分のうち、HDDA、HDDA と urethane acrylate の混合物、propoxylated neopentyl glycol diacrylate に陽性であった³⁾。HDDA は動物実験では、Guinea-Pig Maximization test において、高い陽性率60% (9/15) が報告されており、本物質の感作性作用を裏づけている⁴⁾。

以上のように、複数の施設において HDDA に曝露して皮膚炎を発症した症例で HDDA に陽性反応が報告されていることから、本物質を感作性分類皮膚第2群として提案する。

参考：他の機関の感作性物質分類
DFG 皮膚感作 (Sh)

文 献

- 1) Botella-Estrada R, Mora E, de la Cuadra J. Hexanediol diacrylate sensitization after accidental occupational exposure. *Contact Dermatitis*. 1992;26:50-1.
- 2) Morgan VA, Fewings JM. 1,6-hexanediol diacrylate: a rapid and potent sensitizer in the printing industry. *Australas J Dermatol*. 2000;41:190-2.
- 3) Ido T, Kiyohara T, Takahashi H, Yamaguchi Y, Tani D, Kumakiri M. Toxic epidermal necrolysis following allergic contact dermatitis caused by occupational exposure to ultraviolet-cured inks. *Acta Derm Venereol* 2012;92:313-5.
- 4) Bjorkner B. The sensitizing capacity of multifunctional acrylates in the guinea pig. *Contact Dermatitis*. 1984;11:236-46.