

- Cancer Res 1979; 39: 682-93.
- 50) Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T, Speck W, Tainer B, Zeiger E. Salmonella mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals. Environ Mutagen 1986; 8 (Suppl. 7): 1-119.
- 51) Gibson DP, Brauninger R, Shaffi HS, et al. Induction of micronuclei in Syrian hamster embryo cells: comparison to results in SHL cell transformation assay for national toxicology program est chemicals. Mutat Res 1997; 392: 61-70.
- 52) Shelby MD, Witt KL. Comparison of results from mouse bone marrow chromosome aberration and micronucleus tests. Environ Molec Mutagen. 1995; 25: 302-13.
- 53) Arimoto S, Nakano N, Ohara Y, Tanaka K, Hayatsu H. A solvent effect on the mutagenicity of tryptophan-pyrolysate mutagens in the Salmonella/mammalian microsome assay. Mut Res 1982; 102: 105-12.
- 54) Teramoto K, Wakitani F, Kageyama M, Horiguchi S. Elimination of tetrahydrofuran in man. Proceedings of the Second Asia-Pacific Symposium on Environmental and Occupational Health 22-24 July, 1993, Kobe. Kobe University and National University of Singapore. 1994; pp. 177-83.
- 55) Failing A, Knecht U, Weitowitz HJ. DFG biological exposure values for occupational toxicants and carcinogens, vol. 2. VCH, Weinheim 1995; p. 105.
- 56) American Conference of Governmental Industrial Hygienists. 2015 TLVs[®] and BEIs[®]. ACGIH, Cincinnati, U.S.A., 2015.
- 57) Deutsche Forschungsgemeinschaft. List of MAK and BAT values 2013. Wiley-VCH, Weinheim, Germany 2013, p.135.
- 58) 日本産業衛生学会. 許容濃度等の勧告 (2014 年度) 産衛誌 2014; 56: 162-88.
- 59) International Agency for Research on Cancer IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 2014.

二硫化炭素



[CAS No.75-15-0]

1 ppm (3.13 mg/m³) (皮)

生殖毒性分類 第 1 群

1. 物理化学的性質ならびに用途

常温では気化しやすい無色の気体。融点 -111.5℃, 沸点 46.5℃, 飽和蒸気圧 48.2 kPa [≒ 362 mmHg (25℃, 1 気圧)]¹⁾。分子量 76.14。

ビスコース・レーヨン用溶剤, ゴム加硫促進剤 などの用途がある²⁾。

2. 吸収, 代謝, 分布, 蓄積, 排泄

二硫化炭素は蒸気が呼吸器から吸収されるほか ウサギを用いた実験によれば蒸気は経皮的にも吸収される³⁾。また水溶液に志願者の手を漬けた実験では健康な皮膚からも吸収されることが報告されている⁴⁾。

体内ではグルタチオン抱合その他の抱合反応を受け代謝物の一部は尿中に 2-ジチオチアゾリジン-4-カルボキシル酸 (2-dithiothiazolidine-4-carboxylic acid: TTCA) として排泄される⁵⁾。

体外への排泄は早く, 曝露後のヒトの血中濃度は 2 時間以内に消失する⁶⁾。尿中 TTCA の生物学的半減期は約 4 時間と推定される⁷⁾。35-45 ppm の濃度曝露では蓄積が観察されている⁸⁾ が, 6-11 ppm の職場では週末に向かった蓄積は無いことを示唆する報告がある⁹⁾。

3. ヒトに対する影響

3-1 心血管系, 眼底毛細血管, および脂質代謝に対する影響

Vanhoorne *et al.*¹⁰⁾ はビスコース・レーヨン工場に勤務し 4-112 mg/m³ (1.4-35.8 ppm) の二硫化炭素曝露を受けている男子作業員 115 名と非曝露者 76 名を比較して二硫化炭素作業員では収縮期血圧 / 拡張期血圧 = 130.0/74.3 で非曝露者での 124.0/69.2 に比して上昇 ($p < 0.05$) していると報告した。

Chang *et al.*¹¹⁾ によれば ビスコース・レーヨン工場に勤務し平均 14.7 ppm の二硫化炭素曝露を受けている男子 251 名の ECG 異常 (期外収縮, 左室肥大など) 所見率 (25.9%) は非曝露群男子 226 名での率 (2.7%) に比して高率であった (OR = 12.8; 95%CI 5.4-30.2)。

Kornith *et al.*¹²⁾ はビスコース・レイヨン工場に勤務する作業員 325 名 (二硫化炭素曝露濃度 6.0 ppm; 算術平均か幾何平均か不明) と非曝露者 179 名 (ともに性別不明) を比較した研究で 心血管機能に差を認めなかった。

Takebayashi *et al.*¹³⁾ はビスコース・レーヨン工場に勤務し調査期間中 (6 年間) に幾何平均 5.0 ppm の二硫化炭素曝露 (平均尿中 TTCA 濃度 1.6 mg/gCr) を受けている男子作業員 391 名 (調査終了時の平均曝露年数 19.3 年, 6 年間作業継続者 251 名, 工場閉鎖により調査期間中に曝露が中断した者 140 名) と非曝露者 359 名を 6 年間観察し, 負荷心電図による虚血性所見 (ST 低下・陰性 T 波など) の調整済み発生オッズ比は, 6 年間作業継続者群で 2.1 (95%CI 1.1-4.0) と上昇していて許容濃度 10 ppm でも心血管疾患のリスクは高まっていること, 6 年間の尿中 TTCA 濃度の四分位でグループ分けすると, 最も高い TTCA 濃度群 (6 年間の平均尿中 TTCA 3.6 mg/gCr, 対応する平均 CS₂ 曝露濃度 8.7 ppm) でのみ調整済み発生オッズ比 4.2 (1.8-9.7) と

有意な上昇を示していたことを報告した。

Kotseva¹⁴⁾ は 10 ppm 以下の曝露を受けている作業者 64 名の血清生化学値を非曝露群 141 名 (ともに男女混合) の値と比較し, 総コレステロール値が上昇していたと述べた。

Drexler *et al.*¹⁵⁾ はビスコース・レーヨン工場に勤務して二硫化炭素 中央値 4.0 ppm の曝露を受けている男子 247 名 (対照: 非曝露者 男子 222 名) の HDL-C, TG, 血圧等に有意な変化がないことを報告した。

Luo *et al.*¹⁶⁾ のビスコース・レーヨン工場勤務者 132 名 (性別不明) の調査によればによれば 血清 TG レベルは二硫化炭素濃度が平均 3.5, 12.9, 30.6 ppm (算術平均と推定される) と高い群ほど血清 TG > 150 mg/100 ml の割合は 40.0, 42.2, 63.7% と上昇していた。但しこの調査では非曝露群での割合は示されていない。

Tan *et al.*¹⁷⁾ はビスコース・レーヨン工場で算術平均 3.2 ppm の二硫化炭素曝露を受けている 367 名 (男子 252 名, 女子 115 名) の所見を 非曝露群 125 名 (男子 78 名 女子 47 名) の所見と比較した研究では ECG, TG, 総コレステロール, HDL に有意な差を認めなかった。

Kotseva *et al.*¹⁸⁾ はビスコース・レーヨン工場に勤務し 5.4-13.0 mg/m³ (1.7-4.2 ppm) の二硫化炭素に曝露を受けている男子作業者 91 名と非曝露者 81 名を 2 年間検査し ECG 所見と胸痛を指標に心血管疾患アリの判定を受けた比率は OR=2.83 (95% CI 1.12-7.14) と上昇していることを報告した。但し著者らは過去の高濃度曝露に起因している可能性を指摘している。

二硫化炭素の長期間高濃度曝露により眼底に微細動脈瘤を生じることが知られている (例えば Goto *et al.*¹⁹⁾)。Omae *et al.*²⁰⁾ によれば 1993 年時点で 3.4 ppm の曝露を受けていた男子作業者 432 名での検出率は 8.1% で非曝露者 402 名での 3.4% に比して有意 ($p < 0.01$) に高率であった。

Vanhoorne *et al.*²¹⁾ は男子ビスコース・レーヨン作業者 [二硫化炭素曝露濃度 4-112 mg/m³ (1.3-35.8 ppm)] と男子非曝露者 123 名の眼科学的調査を行い 10 ppm 以上の非曝露者 81 名の 9.0% に眼底微細動脈瘤を認めた (非曝露者では 0%)。

以上を通観すると 心血管系に明らかな変化を認めた二硫化炭素曝露濃度は Takebayashi *et al.*¹³⁾ の幾何平均 5 ppm と判断される。Omae *et al.*²⁰⁾ の網膜微細動脈瘤発生率増加濃度 (3.4 ppm) もほぼこれに近い。

3.2 中枢・末梢神経系に対する影響

Krestev *et al.*²²⁾ はビスコース・レーヨン工場に勤務して高濃度 [幾何平均 44.4 mg/m³ (14.2 ppm); 97 名] および低濃度 [幾何平均 5.5 mg/m³ (1.8 ppm); 27 名] の二硫化炭素曝露を受けている男子 134 名と非曝露群男

子 38 名について精神神経科的診察 (neuro-psychiatric check-up) と自覚症状調査を行い, 高濃度曝露群では耳鳴 (OR=8.22; 95% CI: 2.17-21.19) 集中力低下 (6.78; 2.14-21.19), 短期間記憶力の低下 (4.59; 1.69-12.44), 性への関心の低下 (8.14; 2.19-30.22) の訴えが増加していることを報告した。

de Fruyt *et al.*²³⁾ はビスコース・レーヨン工場 3-147 mg m³ (0.95-47.0 ppm) の二硫化炭素に曝露されている作業者 67 名に対して Santa Ana dextrality test, Wechsler memory test その他の検査を行い, 30 ppm を越える曝露を受けている作業者では反応速度と心理運動行動 (psychomotor performance) が低下していることを報告した (但し記憶力と注意力には変化はなかった)。

Goddenis *et al.*²⁴⁾ はビスコース・レーヨン工場に勤務して二硫化炭素 <10, 10 ≤ 30, >30 mg/m³ (<3.2, 3.2 ≤ 9.6, >9.6 ppm) に曝露されている作業者 65, 54, 23 名と非曝露者 66 名について調査を行い, 手指の震顫, 指でのタッピング数, 腓腹神経活動電位振幅などが 3.2 ppm 以下の曝露でも影響されている可能性を示唆した。

Vasilescu と Florescu²⁵⁾ は 15 mg/m³ (4.8 ppm) の二硫化炭素に曝露されている作業者 30 名 (作業内容・性別ともに不明) と非曝露者 30 名 (男 25 名, 女 5 名) の調査を行い, 曝露群では非曝露群に比して尺骨神経運動神経伝導速度 (肘-手首) は低下傾向 (55.4 ± 1.7 m/sec 対 57.3 ± 0.9 m/sec; $p > 0.05$) ・知覚神経伝導速度 (手掌-肘) は有意 ($p < 0.01$) に低下 (42.7 ± 1.8 m/sec 対 58.9 ± 1.3 m/sec) していることを認めた。

Sinczuk-Walczak と Szymczak²⁶⁾ は 10-35 mg/m³ (3.2-11.2 ppm) の二硫化炭素曝露を受けている作業者 (作業内容と性別不明) 116 名と非曝露者 122 名の脳波 α 波を比較し, 対照群では変動アリが 63% であったのに対して 曝露群では 87% と有意に増加していること, 曝露群では頭痛・眩暈・感情不安定・集中困難などの自覚症状が増えていることを報告した。

Takebayashi *et al.*²⁷⁾ はビスコース・レーヨン工場に勤務する男子作業者 432 名, 男子非曝露者 402 名の末梢神経伝導速度測定と自覚症状調査を行い, 高曝露作業群 (紡糸・精練作業者: 平均作業従事年数 13.8 年, 調査時の二硫化炭素曝露濃度は, Takebayashi *et al.*²⁸⁾ の Fig. 2 から 7 ppm と推定される) の正中神経の運動神経伝導速度, 順行性知覚神経伝導速度, 逆行性知覚神経伝導速度 (m/sec) はいずれも有意に低下している (調整済みの非曝露群との差 -1.94; 95%CI -2.51 ~ -1.38), (-0.91; -1.62 ~ -0.21), (-1.15; -1.83 ~ -0.46) のに対し, 低曝露作業群 (平均作業従事年数 12.6 年, 調査時の二硫化炭素曝露濃度は, Takebayashi

*et al.*²⁸⁾ の Fig. 2 から 3.7 ppm と推定される) では有意な低下が観察されないこと, 同様に, 高曝露群では, 手のだるさ・握力低下, 皮膚の知覚過敏, 皮膚のあれの訴えが, 交絡因子調整後も有意に増加していることを報告した。

Reinhardt *et al.*²⁹⁾ はビスコース・レーヨン工場で二硫化炭素 10 ppm (中央値) 以下の曝露を受けている作業員 (性別不明) と非曝露者男子 191 名の腓骨神経 (運動神経) 伝導速度を測定し, 非曝露群の中央値 (最小～最大) (m/sec) 49.08 (34.30～58.6) に比して曝露群では 48.00 (35.50～58.80) とわずかに低下していることを報告した。

Reinhardt *et al.*³⁰⁾ はビスコース・レーヨン工場で二硫化炭素 0.2-65.7 ppm (中央値 4.02 ppm) の二硫化炭素曝露を受けている作業員 222 名と非曝露者 191 名の臨床診断学的所見 (歩行異常, 筋痙攣など) および自覚症状頻度を比較し, いずれの検査でも二硫化炭素曝露群と非曝露群の間に有意差を認めなかった。

Nishiwaki *et al.*³¹⁾ はビスコース・レーヨン工場で追跡期間中 (6 年間) の幾何平均 4.87 ppm の二硫化炭素曝露を受けている男子作業員 432 名 (6 年間作業継続者 217 名, 工場閉鎖により調査期間中に曝露が中断した者 125 名) と男子非曝露者 324 名の脳 MRI 所見を比較し, 無症状脳梗塞 (silent cerebral infarctions) の頻度が増加するオッズ比 (交絡因子調整済み); 95%CI はそれぞれ 2.27; 1.37～3.76, 1.33; 0.70～2.54 であり, またベースライン時に無症状脳梗塞の所見がない群から所見が発生する調整済みオッズ比も, 同様に, 3.38; 1.06～10.76, 2.84; 0.77～10.52 と, 6 年間作業継続者群において, 二硫化炭素曝露が無症状脳梗塞を齎す可能性を指摘した。

Cirila と Graziano³²⁾ はビスコース・レーヨン工場では平均 20 mg/m³ (6.4 ppm) の二硫化炭素曝露を受けている男子作業員 50 名と非曝露作業員 50 名の検診を行い, 腓骨神経 (知覚神経) 伝導速度測定 (算術平均値; m/sec) (対照群 51.1; 曝露群 50.1, $p > 0.05$) を含む各種検査で有意差を認めなかった。

Johnson *et al.*³³⁾ はビスコース・レーヨン工場に勤務して二硫化炭素 (中央値) 1.0, 4.1, 7.6 ppm に曝露を受けている男子作業員 26-44, 34-60, 24-36 名 (低濃度群, 中濃度群, 高濃度群) と合成繊維工場に勤務して二硫化炭素 0.2 ppm に曝露を受けている男子作業員 104-198 名 (対照群) (項目によって人数が異なる) の電気生理学的検査所見を比較した。尺骨神経 (運動神経) の伝導速度 (m/sec: 算術平均 ± 算術標準偏差) は対照群, 低濃度群, 中濃度群, 高濃度群で 56.9 ± 6.7, 55.5 ± 6.4, 56.8 ± 6.0, 55.0 ± 6.6; $p = 0.62$ と変化を認めなかったが, 腓骨神経 (運動神経) の伝導速度は 45.3

± 4.4, 43.7 ± 5.1, 43.4 ± 4.8, 41.8 ± 4.5 と低濃度群でも有意 ($p < 0.01$) な低下を示し, 腓骨神経 (知覚神経) では 41.8 ± 3.4, 41.2 ± 5.2, 39.8 ± 3.7, 40.5 ± 3.0 と中濃度群 ($p < 0.01$), 高濃度群 ($p < 0.05$) で有意な低下を示した。

Hirata *et al.*³⁴⁾ はビスコース・レーヨン工場で算術平均 4.76 ppm の二硫化炭素曝露を受けている作業員 24 名と非曝露者 26 名 (いずれも日本人なので男子と思われる) の末梢神経伝導速度測定を行い, 腓骨神経 (知覚神経) の伝導速度 (算術平均 ± 算術標準偏差 m/sec) が非曝露群 53.4 ± 4.96 に対し曝露群では 49.1 ± 4.82 と有意 ($p < 0.01$) に低下していることを報告した。尺骨神経 (運動神経) 伝導速度には 54.9 ± 3.57 対 53.8 ± 3.56 と有意差を認めなかった ($p > 0.05$)。

Hirata *et al.*³⁵⁾ は二硫化炭素平均 1.45 ppm (作業内容不明) の曝露を受けている男子作業員 70 名と男子非曝露者 70 名の尺骨神経 (運動神経) 伝導速度 (算術平均 ± 算術標準偏差 m/sec) を比較し, 非曝露群の 63.2 ± 6.30 に対して曝露群では 55.6 ± 3.50 と有意 ($p < 0.05$) に低下していることを認めた。

末梢神経障害をもたらす二硫化炭素濃度について Hirata *et al.*³⁵⁾ は 1.45 ppm の曝露で尺骨神経 (運動神経) 伝導速度の低下を報告し, Johnson *et al.*³³⁾ は 1 ppm 曝露群でも腓骨神経 (運動神経) の伝導速度の有意な低下を報告している。中枢神経に対する影響についてはなお障害を発生させる最低濃度を推定するには所見に乏しい。

種々の有機溶剤曝露に伴って 青-黄色覚異常を見ることが報告されている (Iregren *et al.*³⁶⁾) が, 二硫化炭素の影響については報告によって異なる (Iregren *et al.*³⁶⁾)。発症したとの報告はいずれもビスコース・レーヨン作業員であるが, 曝露濃度としては 1950 年代に 30 ppm, 以降次第に低下して 970 年代には 20 ppm (Ruijiten *et al.*³⁷⁾) あるいは当時の TLV 以下 (Raitta *et al.*³⁷⁾) と記述されていて正確な曝露濃度は知りえない。

3.3 内分泌および生殖機能に対する影響

Vanhoorne *et al.*³⁹⁾ は 4-112 mg/m³ (1.3-35.8 ppm) の二硫化炭素に曝露されている作業員 117 名と非曝露者 66 名 (ともに男子と推定される) の血清中テストステロン・黄体形成ホルモン・濾胞刺激ホルモン・プロラクチンの濃度を比較し, 曝露群ではプロラクチン濃度が有意に高いが, 曝露群を低濃度群と高濃度群に分けると低濃度群の方が高いことを報告した。

Takebayashi *et al.*²⁸⁾ はビスコース・レーヨン男子従業員 432 名と男子非曝露者 402 名の空腹時血清中各種ホルモン (テストステロン・脳下垂体関連ホルモンを含む) の分析を行い, 曝露群で甲状腺ホルモン T4 が有意

($p < 0.05$) に低値 (ただし T3 には有意差ナシ) であったが, その他の項目では 両群間に有意差を認めなかった。

Meyer *et al.*⁴⁰⁾ は < 2 ppm, 2-10, > 10 ppm の二硫化炭素に曝露 (作業内容不明) を受けている作業員 22, 27, 18 名と非曝露者 89 名の精液 (48 時間禁欲後) 調査を行い, 精液量・精子数のいずれにも有意差を認めなかった。

Ma *et al.*⁴¹⁾ は 10.9 mg/m^3 (=3.5 ppm) の二硫化炭素に曝露 (作業内容不明) を受けている作業員 43 名と非曝露者 35 名の精液調査を行い, 曝露群では非曝露群に比して精子数は有意 ($p < 0.01$) に少なく, 精子の形態異常の率は有意 ($p < 0.01$) に高いと報告した。

Vanhoorne *et al.*⁴²⁾ はビスコース・レーヨン工場で二硫化炭素曝露を受けている男子作業員 112 名 (0.3-10 ppm 43 名, > 10 ppm 73 名) と非曝露男子作業員 79 名の子供の数と先天異常児数の比較を行って有意差を認めず, また曝露群 43 名と非曝露群 35 名から提供された精液について精子数などの精子所見に有意差を認めなかった。

Cai と Bao⁴³⁾ はビスコース・レーヨン工場で 11.8-17.9 ppm の二硫化炭素曝露を受けている女子作業員 173 名と非曝露女子作業員 187 名の調査を行い 月経障害の頻度 (曝露群 72/173 = 41.6%, 非曝露群 39/187 = 20.9%) および妊娠中毒症の頻度 (曝露群 10/74 = 12.3%, 非曝露群 3/84 = 3.6%) がいずれも曝露群に有意 ($p < 0.01$ 及び < 0.05) に高いことを報告した。

Zhou *et al.*⁴⁴⁾ はビスコース・レーヨン工場で 0.5-4.7 ppm の曝露を受けている女子作業員 265 名と非曝露女子作業員 (製糸工場) 291 名の調査を行い 月経痛・周期不調・月経過多などの月経障害の頻度は曝露群 95/265 = 35.9% 非曝露群 53/291 = 18.3% と曝露群で有意 ($p < 0.01$) に高いことを報告した。妊娠中毒症・悪阻・自然流産・死産・妊娠期間の延長・先天異常の頻度に有意差を認めなかった。

Le *et al.*⁴⁵⁾ は健康な男子 9 名から得た精液を 0, 388.1, 761.4 $\mu\text{g/l}$ の二硫化炭素二曝露し, 最高濃度では精子染色体の数的・構造的異常を検出した。

女性で月経や妊娠に対する影響が観察されていることから日本産業衛生学会許容濃度等の勧告 (2013)⁴⁶⁾ に従って二硫化炭素は生殖毒性第 1 群に分類される。しかし 内分泌系・生殖系毒性について障害を与える最低濃度を判断するにはなお情報が十分でなくこの影響に基づいては許容濃度値を提案できない。

3.4 発がん関連情報

大規模なゴム工場での解析によれば 二硫化炭素曝露とリンパ球性白血病発生との間に関連性 (OR = 15.3, $p < 0.001$) が検出された⁴⁷⁾ が, 二硫化炭素曝露濃度や

溶剤以外の化学物質に対する曝露情報がなく, 因果関係については評価できない。

4. 動物に対する影響

4-1 慢性毒性

ラット (系統不明 albino と記載) 二硫化炭素 0, 100, 200 mg/m^3 (0, 32, 64 ppm) に 8 時間/日, 5 日/週, 6 か月間曝露した実験では, 64 ppm 群で心筋細胞の変性・壊死など心障害を示す所見が得られた⁴⁸⁾。

雄・雌の F344 ラットを 15, 500, 800 ppm の二硫化炭素に 6 時間/日, 5 日/週, 2, 4, 8, 13 週曝露した実験⁴⁹⁾ では雄・雌ともに 8 週時点で 500 および 800 ppm 群の脊椎頸節レベル側索・前索の神経軸索の膨化を認め, 13 週では変化は後索にも拡大した。末梢神経 (脛骨神経を検索) でも 800 ppm, 13 週時点で雄雌ともに軸索の膨化が認められた⁵⁰⁾。

4-2 遺伝毒性

サルモネラを用いた変異原性試験では S9-mix 添加の有無に拘らず陰性^{51,52)} であった。

4-3 発がん性

雌 A/J マウスに $1,113 \text{ mg/m}^3$ (約 356 ppm) に 6 時間/日, 5 日/週, 6 か月反復吸入曝露した実験では発がん性は確認されなかった⁵³⁾。

4-4 生殖毒性

雄 Long-Evans ラットを 0, 600 ppm の二硫化炭素に 8 時間/日, 5 日/週, 10 週間曝露した実験では 600 ppm 群の血漿中テストステロン濃度 (算術平均) は 1.75 ng/ml と 0 ppm 群の 3.45 ng/ml に比して低下した。また交尾時間と射精精子数は有意に低下した (ともに $p < 0.05$)⁵⁴⁾。

雌 Wistar ラットを 0, 50, 100, 200 mg/m^3 (0, 16, 32, 65 ppm) の二硫化炭素に 8 時間/日, 全妊娠期間中曝露した実験では 曝露濃度に対応して胚の死亡率が高くなり, 32, 65 ppm 群では 0 ppm 群に比して 3 倍, 5 倍になった。胎児の奇形率は 0, 16, 32, 65 ppm 群で 0, 5.5, 27.2, 38.4% であり, 水頭症・四肢の変形・尾の変形は 32, 65 ppm 群で, 斜頸は 5 ppm で有意に増加した⁵⁵⁾。3.2 ppm, 8 時間/日の曝露では奇形は発生しなかったが生後 18 日での開眼遅延などが観察された⁵⁶⁾。

5. 許容濃度の提案

心血管系および網膜微細動脈瘤発生率の増加は 3.4 ないし 5 ppm で認められている。末梢神経障害に関してもっとも低い二硫化炭素濃度で影響が認められた。Hirata *et al.*³⁵⁾ は 1.45 ppm 群で尺骨神経伝導速度低下を, Johnson *et al.*³³⁾ は 1.0 ppm 曝露群で腓骨神経の伝導速度低下を観察しているが, これらよりも高濃度 (6.4

ppm) の曝露を受けていた事例でも有意な低下を認めなかったとの Cirila と Graziano の報告³²⁾があることを考慮し、許容濃度として 1 ppm を提案する。

6. 他機関の提案値

ACGIH 1 ppm⁵⁷⁾

DFG 5 ppm⁵⁸⁾

IARC 発がん性について評価対象としていない⁵⁸⁾。

7. 勧告の履歴

2015 年度 (改定案)

許容濃度 1 ppm (3.13 mg/m³) (皮)

1974 年度 (改定案)

許容濃度 10 ppm (31 mg/m³) (皮)

1961 年度 (新設)

許容濃度 20 ppm (62 mg/m³) (皮)

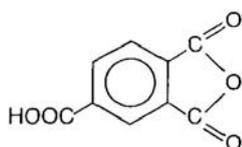
文 献

- 1) 製品評価技術基盤機構 CHRIP (Chemical Risk Information Platform) 2015.
- 2) 化学工業日報社. 2015 年版 16615 の化学商品 PDF. 東京, 2015.
- 3) Cohen AE, Paulus H, Keenan RGScheel LD. Skin absorption of carbon disulfide vapor in rabbits. *AMA Arch Ind Health* 1958; 17: 164-9.
- 4) Dutkiewicz T, Baranowska B. The significance of absorption of carbon disulfide through the skin in the evaluation of exposure. H. Brieger, J. Teisinger (eds.) *Toxicology of Carbon Disulfide*. Excerpta Medica, Amsterdam, pp. 50-51. 1967.
- 5) Van Doorn R, Delbressine LP, Leijdekkers CM, Vertin PG, Henderson PT Identification and determination of 2-thiothiazolidine-4-carboxylic acid in urine of workers exposed to carbon disulfide. *Arch Toxicol* 1981; 47: 51-8.
- 6) McKee RW, Kiper C, Fountain JH, Riskin AM, Drinker P. A solvent vapor, carbon disulfide Absorption, elimination, metabolism and mode of action. *J Am Med Assoc* 1943; 122: 217-22.
- 7) Chang HY, Chou TC, Wang PY, Shih T-S. Biological monitoring of carbon disulfide; kinetics of urinary 2-thiothiazolidine-4-carboxylic acid (TTCA) in exposed workers. *Toxicol Ind Health* 2002; 18: 1-14.
- 8) van Pouckel L, van Peteghem, C, Vanhoorne M. Accumulation of carbon disulphide metabolites. *Int Arch Occup Environ Health* 1990; 62: 479-82.
- 9) Shih TS, Chou TC, Chang H-Y, Wu C-C, Wang P-Y. Accumulation of urinary 2-thiothiazolidine-4-carboxylic acid (TTCA) among workers occupationally exposed to carbon disulfide for 1 week. *Sci Total Environ* 2003; 308: 37-47.
- 10) Vanhoorne M, De Bacquer, G De Backer. Epidemiological study of the cardiovascular effects of carbon disulphide. *Int J Epidemiol* 1982; 21: 7745-52.
- 11) Chang S-J, Shih T-S, Chou T-C, et al. Electrocardiographic abnormality for workers exposed to carbon disulfide at a viscose rayon plant. *J Occup Environ Med* 2006; 48: 394-9.
- 12) Korinth G, G Göen T, Ulm K, Heardt R, Hubman M, Drexler H. Cardiovascular function of workers exposed to carbon disulphide. *Int Arch Occup Environ Health* 2003; 76: 81-5.
- 13) Takebayashi T, Nishikawa Y, Uemura T, Nakashima H, Nomiyama T, Sakurai H, Omae K. A six-year follow-up study of subclinical effects of carbon disulfide exposure on cardiovascular system. *Occup Environ Med* 2004; 61: 127-34.
- 14) Kotseva K. Occupational exposure to low concentrations of carbon disulfide as a risk factor for hypercholesterolaemia. *Int Arch Occup Environ Health* 2001; 74: 38-42.
- 15) Drexler H, Ulm K, Hubmann M, et al. Carbon disulphide III. Risk factors for coronary heart diseases in workers in viscose industry. *Int Arch Occup Environ Health* 1995; 67: 243-52.
- 16) Luo JCJ, Chang HY, Chang SJ, et al. Elevated triglyceride and decreased high-density lipoprotein level in carbon disulfide workers in Taiwan. *J Occup Environ Med* 2003; 45: 73-8.
- 17) Tan X, Chen G, Peng X, et al. Cross-sectional study of cardiovascular effects of carbon disulfide among Chinese workers of a viscose factory. *J Hyg Environ Health* 2004; 206: 217-25.
- 18) Kotseva K, Baeckman L, De Bacquer D, Vulat P, Vanhoorne M. Cardiovascular effects in viscose rayon workersexposed to carbon disulfide. *Int J Occup Environ Health* 2001; 7: 7-13.
- 19) Goto S, Hotta R, Sugimoto K. Studies on chronic carbon disulfide poisoning. Pathogenesis of retinal microaneurhythm due to carbon disulfide, with special reference to subclinical defect of carbohydrate metabolism. *Int Arch Arbeitsmed* 1971; 28: 115-26.
- 20) Omae K, Takebayashi T, Nomiyama T, et al. Cross sectional observation of the effects of carbon disulfide on arteriosclerosis in rayon manufacturing workers. *Occup Environ Med* 1998; 55: 468-72.
- 21) Vanhoorne M, Rouck A, De Bacquer D. Epidemiological study on the systemic ophthalmological effects of carbon disulfide. *Arch Environ Health* 1996; 51: 181-7.
- 22) Krstev S, Perunicic B, Farkic B, Barnicevix R. Neuropsychiatric effects in workers with occupational exposure to carbon disulfide. *J Occup Health* 2003; 45: 81-7.
- 23) de Fruyt F, Thiery E, DeBacqher D, Vanhoorne M. Neuropsychological effects of occupational exposures to carbon disulfide and hydrogen sulfide. *Int J Occup Environ Health* 1998; 4: 139-46.
- 24) Godderis L, Braeckman L, Vanhoorne M, Viaene N. Neurobehavioral and clinical effects in workers exposed

- to CS₂. *Int J Hyg Environ Health* 2006; 209: 139-50.
- 25) Vasilescu C, Foescu A. Clinical and electrophysiological studies of carbon disulphide polyneuropathy. *J Neurol* 1980; 224: 59-70.
- 26) Sinczuk-Walczak H, Szymczak M. Rhythm patterns of basic brain bioelectric activity in workers chronically exposed to carbon disulfide. *Int J Occup Med Environ Health* 1997; 10: 429-40.
- 27) Takebayashi T, Omae K, Ishizuka C, Nomiya T, Sakurai H. Cross sectional observation of the effects of carbon disulphide on the nervous system, endocrine system, and subjective symptoms in rayon manufacturing workers. *Occup Environ Med* 1998; 55: 473-79.
- 28) Takebayashi T, Nishiwaki Y, Nomiya T, Uemura T, Yamauchi T, Tanaka S, Sakurai H, Omae K for the Japanese Rayon Worker's Health Study Group. Lack of a relationship between occupational exposure to carbon disulfide and endocrine dysfunction; a six-year study of the Japanese rayon workers. *J Occup Health* 2003; 45: 111-8.
- 29) Reinhardt F, Drexler H, Bickel A, et al. Electrophysiological investigation of central, peripheral and autonomic nerve function in workers with long-term low-level exposure to carbon disulphide in the viscose industry. *Int Arch Occup Environ Health* 1997b; 70: 249-56.
- 30) Reinhardt F, Drexler H, Bickel A, et al. Neurotoxicity of long-term low-level exposure to carbon disulphide; results of questionnaire, clinical neurological examination and neuropsychological testing. *Int Arch Occup Environ Health* 1997a; 69: 332-8.
- 31) Nishiwaki Y, Takebayashi T, O'Uchi T, et al. Six-year observational cohort study of the effect of carbon disulfide on brain MRI in rayon manufacturing workers. *Occup Environ Med* 2004; 61: 225-32.
- 32) Cirila AM, Graziano C. Health impairment in viscose-rayon workers with carbon disulphide risk below 30 mg/m³. An exposed-controls study. *G Ital Med Lav* 1981; 3: 69-73.
- 33) Johnson BL, Boyd J, Burg JR, Lee ST, Xintaras C, Albright BE. Effects on the peripheral nervous system of workers' exposure to carbon disulfide. *Neuro Toxicology* 1983; 4: 53-66.
- 34) Hirata M, Ogawa Y, Goto S. A cross sectional study on nerve conduction velocities among workers exposed to carbon disulphide. *Med Lav* 1996; 87: 29-34.
- 35) Hirata M, Sugimoto K, Misumi J, et al. A neurophysiological study among Chinese CS₂-exposed workers. *G Ital Med Lav* 1984; 6: 107-11.
- 36) Iregren A, Anderson M, Nylén. Color vision and occupational chemical exposures: I. An overview of tests and effects. *Toxicology* 2002; 23: 719-33.
- 37) Ruijten MWM, Asallé, Verlock MM, Verberk MM, Muijster H. Special nerve functions and colour discrimination in workers with long term low level exposure to carbon disulfide. *Br J Ind Med* 1980; 47: 589-95.
- 38) Raita C, Teir H, Tolonen M, Nurminen M, Helpiö E, Malström S. Impaired color discrimination among viscose rayon workers exposed to carbon disulfide. *J Occup Med* 1981; 23: 89-92.
- 39) Vanhoorne M, Vermulen A, De Baqccquer D. Epidemiological study of endocrinological effects of carbon disulfide. *Arch Environ Health* 1993; 49: 370-5.
- 40) Meyer CR. Semen quality in workers exposed to carbon disulfide compared to control group from the same plant. *J Occup Med* 1981; 23: 435-29.
- 41) Ma J-Y, Ji J-J, Ding Q, Liu W-D, Wang S-Q, Wang N, Chen G-Y. The effects of carbon disulfide on male sexual function and semen quality. *Toxicol Ind Health* 2014; 26: 376-82.
- 42) Vanhoorne M, Comhaire F, Backquer D. Epidemiological study of the effects of carbon disulfide on male sexuality and reproduction. *Arch Environ Health* 1994; 49: 273-8.
- 43) Cai SX, Bao YS. Placental transfer, secretion into mother milk of carbon disulphide and the effects on maternal function of female viscose rayon workers. *Ind Health* 1981; 19: 15-29.
- 44) Zhou SY, Liang YX, Chen ZQ, Wang YL. Effects of occupational exposure to low-level carbon disulfide (CS₂) on menstruation and pregnancy. *Ind Health* 1988; 26: 203-14.
- 45) Le J-Y, Fu X-M. Human sperm chromosome analysis—Study on human sperm chromosome mutagenesis induced by carbon disulfide. *Biomed Environ Sci* 1996; 9: 37-40.
- 46) 日本産業衛生学会. 許容濃度等の勧告 (2013) 生殖毒性物質 (暫定) および生殖毒性物質の分類提案理由. 二硫化炭素. 産衛誌 2013; 55: 195-6 および 60-261.
- 47) Wilcosky TC, Checkoway H, Marshall EG, Tyroler HA. Cancer mortality and solvent exposures in the rubber industry. *Am Ind Hyg Assoc J* 1984; 45: 809-11.
- 48) Antov G, Kazakova B, Spasovski M, et al. Effect of carbon disulphide on the cardiovascular system. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 1985; 29: 329-35.
- 49) Sills RC, Morgan DI, Harry GJ. Carbon disulfide neurotoxicity in rats: 1. Introduction and study design. *NeuroToxicology* 1998; 19: 83-8.
- 50) Sills RC, Harry GJ, Morgan DL, Valentine WM, Graham DG. Carbon disulfide neurotoxicity in rats: V. Morphology of axonal swelling in the muscular branch of the posterior tibial nerve and spinal cord. *NeuroToxicology* 1998; 19: 117-28.
- 51) Hedenstedt A, Rannug U, Ramel C, Wachmeister CA. Mutagenicity and metabolism studies on 12 thiuram and dithiocarbamate compounds used as accelerators in the Swedish rubber industry. *Mutat Res* 1979; 68: 313-25.
- 52) Donner M, Falck K, Hemminki K, Sorsa M. Carbon disulfide is not mutagenic in bacteria or *Drosophila*.

- Mut Res 1981; 91: 163-6.
- 53) Adkins B Jr, van Stee EW, Simmons JE, Eustis SL. Oncogenic response of strain A/J mice to inhaled chemicals. J Toxicol Environ Health 1986; 17: 311-22.
- 54) Tepe SJ, Zenick H. The effects of carbon disulfide on the reproductive system of the male rat. Toxicology 1984; 32: 47-56.
- 55) Tabacova B, Hinkova L, Balabaeva L. Carbon disulfide teratogenicity and developmental effects in rat. Toxicol Lett 1978; 2: 129-33.
- 56) Tabacova B, Balabaeva L. Subtle consequence of prenatal exposure to low carbon disulfide levels. Arch Toxicol 1980; Suppl. 4: 252-4.
- 57) American Conference of Governmental Industrial Hygienists. 2014 TLVs[®] and BEIs[®], ACGIH, Cincinnati OH, USA, 2015.
- 58) Deutsche Forschungsgemeinschaft. List of MAK and BAT Values 2014, Wiley-VCH, Mannheim, Germany, 2014.
- 59) International Agency for Research on Cancer IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 2014.

無水トリメリット酸



[CAS No. 552-30-7]

許容濃度 **0.0005 mg/m³**

最大許容濃度 **0.004 mg/m³**,

感作性分類 **気道 第1群**

別名 ベンゼン-1, 2, 4-トリカルボン酸 1, 2-無水物
Benzene-1,2,4-tricarboxylic acid 1,2-anhydride,
Trimellitic anhydride, TMA, TMAN

1. 物理化学的性質ならびに用途^{1,2)}

分子量 192.19, 沸点 390℃, 融点 165℃. 引火点 227℃, 比重 1.54, 蒸気圧 1.6×10^{-7} Pa (1.2×10^{-9} mmHg) (25℃), 常温常圧では白色, フレーク状の固体.

水 (1.036 mg/l, 25℃), アセトン, メチルエチルケトン, その他の有機溶剤に可溶. 容易に加水分解され, トリメリット酸になる.

耐熱性 PVC 用可塑剤, 耐熱性エナメル線ワニス, 塗料, エポキシ樹脂などに使用されている.

2. 吸収, 代謝, 分布, 蓄積, 排泄

肺上皮細胞株を用いて, TMA の蛋白結合能を *in*

vitro 実験した結果, 20-35 Kd の蛋白と結合した³⁾. また, U937 細胞を用いた *in vitro* 実験によると, TMA は細胞内蛋白よりも血清蛋白との結合が強く, 2型サイトカインの分化を引き起こした⁴⁾. 無水フタル酸等の環状酸無水物は, ジカルボン酸として尿中に排泄されるが, TMA に関する情報はない⁵⁾.

3. ヒトに対する影響

1) 急性毒性

曝露作業で, 上気道の刺激症状の発生が報告されている. 刺激症状は高濃度の粉塵またはヒュームへの1回曝露で, 上気道刺激, 咳, 鼻汁, および鼻出血等の症状を発現する⁶⁾.

2) 亜急性, 慢性毒性

免疫学的機序による以下の5種類の疾患が報告されている⁶⁻⁸⁾.

(a) 即時型喘息—鼻炎症候群は TMA ハプテンに特異的な IgE 抗体により発症し, 感作された作業者は曝露後数分以内に喘息/鼻炎を発症するが同時に TMA-HSA 特異的 IgE 抗体価 (IgE 抗体価) が上昇している⁶⁾.

(b) 遅発型喘息は潜伏期間が数月から数年で, 曝露 4~12 時間後に咳や喘鳴を発症するが全身症状はなく, TMA-HSA 特異的総抗体価 (総抗体価) の上昇が見られる⁷⁾.

(c) 過敏性肺臓炎の特徴をもつ遅発性呼吸器症候群 (Late respiratory systemic syndrome, LRSS) は, 曝露後 4~12 時間後に咳, 呼吸困難, 喘鳴, 息切れが起こり, それとともに関節痛, 筋肉痛, 倦怠感および発熱が見られ, 血清中の総抗体価, TMA-HSA 特異的 IgE, IgA, および IgG 抗体価 (IgE, IgA, IgG 抗体価) が高値である⁶⁾.

(d) 咳, 呼吸困難, 咯血, 貧血を起こす肺疾患貧血症候群 (Pulmonary disease anemia, PDA) は TMA 含有エポキシ粉末を 450℃ のパイプに吹き付けていた部屋でマスクなしで 3 週間作業した時 17 歳と 6 週間作業した 39 歳男性に発症している⁸⁾.

(e) 遅発型関節痛筋肉痛症候群は曝露後 3~6 時間で呼吸器症状なしに顕著な倦怠感, 関節痛, 筋肉痛を起こし, 総抗体価は高値を示す⁶⁾.

いくつかの曝露作業者集団について疫学調査が行われている.

TMA 製造工場で, 1976 年から 1987 年までの間, 曝露作業者のうちボランティア 196 名について調査が行われている. 33 名 (17%) に免疫学的症状, 46 名 (23%) が無症状, 113 名 (58%) に刺激症状がみられ, そのうち 16% は総抗体価が低いレベルであった. 1981 年の作業環境改善に伴って一部の作業に呼吸保護具も導入している. 1977-1981 年には 23% に免疫学的症状 (喘息・