

生体試料中の濃度として呼気 5.1 ppm, 静脈血 4.1 mg/l, 尿 7.2 mg/l と推定されている<sup>15)</sup>。

大量経口摂取者の尿中から THF を上回る濃度の  $\gamma$ -ヒドロキシ酪酸が検出されており<sup>16)</sup>, この物質を尿中曝露指標として活用出来る可能性があるが, 調査例はない。

### 5. 他の機関の設定した生物学的許容値

ACGIH<sup>17)</sup> ではテトラヒドロフランの TLV (気中許容濃度) 50 ppm に対応する BEI (生物学的許容値) として尿中テトラヒドロフラン 2 mg/l (作業終了時採尿) を提案している (NIC: 変更予定値)。

また DFG<sup>18)</sup> では MAK (気中許容濃度) 50 ppm に対応する BAT (生物学的許容値) として尿中テトラヒドロフラン 2 mg/l (作業終了時採尿) を示している。

### 6. 勧告の履歴

2015 年度 数値の変更なし, 提案理由の改定

2007 年度 (新規提案)

生物学的許容値 尿中テトラヒドロフラン 2 mg/l  
試料採取時期 作業終了時

### 文 献

- 1) 製品評価研究機構. CHRIP (Chemical Risk Information Platform), 東京, 2015.
- 2) 化学工業日報社. 2015 年版 16615 の化学商品 PDF. 東京, 2015.
- 3) Amooe JE. Odor as an aid to chemical safety: Odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *J Appl Toxicol* 1983; 6: 272-90.
- 4) Ruth JH. Odor thresholds and irritation levels of several chemical substances: *Am Ind Hyg Assoc J* 1986; 47: A-142-A-151.
- 5) Zeller H, Hofmann HT, Meinecke KH, Oettel H. Zur Toxizität von Tetrahydrofuran. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmakol* 1964; 247: 359-60.
- 6) Brooke I, Cocker J, Delic I, Payne M, Jones K, Gregg NC, Dyne D. Dermal uptake of solvents from the vapour phase; an experimental study in humans. *Ann Occup Hyg* 1998; 42: 531-40.
- 7) Fujita T, Suzuoki Z. Enzymatic studies on the metabolism of the tetrahydrofurfuryl mercaptan moiety of thiamine tetrahydrofurfuryl disulfide. III. Oxidative cleavage of the tetrahydrofuran moiety. *J Biochem* 1973; 74: 733-8.
- 8) Teramoto K, Horiguchi S, Kageyama M, et al. Expiratory elimination of tetrahydrofuran by humans. *J Sci Labour* 1988; 64: 54-7.
- 9) 蔭山 充. ヒトにおけるテトラヒドロフランの吸入曝露とその呼気からの排泄, 肺胞気と血液からの減衰. *阪市医誌* 1988, 37: 19-33.

- 10) 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.
- 11) Failing A, Knecht U, Weitowitz HJ. DFG biological exposure values for occupational toxicants and carcinogens, vol. 2. VCH, Weinheim 1995; p. 105.
- 12) Ong CN, Chia SE, Phoon WH, Tan TK. Biological monitoring of occupational exposure to tetrahydrofuran. *Brit J Ind Med* 1991; 48: 616-2.
- 13) Chia SE, Ong CN, Phoon WH, Tan KT, Jeyaratnam J. Neurobehavioral effects on workers in a video tape manufacturing factory in Singapore. *Neuro Toxicology* 1993; 14: 51-6.
- 14) Lehnert HCG, 2001. ACGIH BEI document for tetrahydrofuran, 2001.
- 15) Droz PO, Berode M, Jang JY. Biological monitoring of tetrahydrofuran: Contribution of a physiologically based pharmacokinetic model. *AIHA J* 1999; 60: 243-8.
- 16) Cartigny B, Azaroual N, Imbenotte M, et al. 1H NMR spectroscopic investigation of serum and urine in a case of acute tetrahydrofuran poisoning. *J Anal Toxicol* 2001; 25: 270-5.
- 17) American Conference of Governmental Industrial Hygienists. 2015 TLVs<sup>®</sup> and BEIs<sup>®</sup>. ACGIH, Cincinnati, U.S.A., 2015.
- 18) Deutsche Forschungsgemeinschaft. List of MAK and BAT values 2014. Wiley-VCH, Weinheim, Germany 2014.

### 二硫化炭素



[CAS No.75-15-0]

測定対象 尿中 2- ジチオチアゾリジン -4- カルボキシル酸

生物学的許容値 0.5 mg /g · Cr

試料採取時期 作業終了時 (ただし, アブラナ科植物を摂取しない時期)

#### 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)]<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。

#### 2. 吸収, 代謝, 分布, 蓄積, 排泄

二硫化炭素は蒸気が呼吸器・皮膚<sup>3-4)</sup> のいずれからも吸収される。

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<sup>5)</sup>。

体外への排泄は早く<sup>6)</sup>, 尿中 TTCA の生物学的半減期は約4時間<sup>7)</sup>である。高濃度 (35-45 ppm) 曝露では蓄積が観察されている<sup>8)</sup>が, 6-11 ppm の職場では週末に向かった蓄積は無い<sup>9)</sup>。

### 3. 曝露と生物学的指標との関係

ヒトでの二硫化炭素代謝に関する研究はきわめて初期から行われている<sup>10)</sup>。しかし過去の高濃度曝露職場で行われた二硫化炭素曝露-TTCA 排泄についての研究 (例えば Rosier *et al.*<sup>11)</sup>, 最高 58 ppm; Riihimäki *et al.*<sup>12)</sup>, 最高 16 ppm) では曝露-排泄間に直線関係が存在することは示しているが 1 ppm 曝露に対応する尿中 TTCA 濃度を求めるには適していない。この目的に適した研究として Meuling *et al.*<sup>13)</sup> と Drexler *et al.*<sup>14)</sup> の2報告が得られた。

Meuling *et al.*<sup>13)</sup> はビスコース・レーヨン工場勤務者 29 名 (性別不明) の 8 時間作業中平均二硫化炭素曝露濃度 (拡散型個人サンプラー使用) の対数値と作業終了時尿中 TTCA 濃度の対数値の間に下記の直線関係を得た。

$$\log \text{TTCA (mmol/mol cr)} = -1.10 + 0.84 \log [\text{CS}_2 \text{ (mg/m}^3\text{)}]$$

$\text{CS}_2$  1 ppm = 3.13 mg/m<sup>3</sup>, TTCA 1 mol/mol cr = 1.4 mg/g·cr (cr: クレアチニン) を用いて 1 ppm の  $\text{CS}_2$  に対応する TTCA 濃度を求めると 0.29 mg/g·cr を得る。

Drexler *et al.*<sup>14)</sup> はビスコース・レーヨン工場に勤務する 363 名の男子労働者より作業終了時尿中 TTCA 濃度と作業中曝露平均濃度 (拡散型個人サンプラー使用) との関係を求め 回帰直線として 次の式を得た。

$$\text{TTCA (mg/g·cr)} = 0.59 + [0.315 \times \text{CS}_2 \text{ (ppm)}]$$

この式に二硫化炭素 1 ppm を代入すると TTCA = 0.905 mg/g·cr を得る。

我が国のビスコース・レーヨン工場に勤務する男子労働者 432 (Omae *et al.*<sup>15)</sup>; 1993 年時の値を採用), 432 (Takebayashi *et al.*<sup>16)</sup>), 432 (Takebayashi *et al.*<sup>17)</sup>), 217 名 (Nishiwaki *et al.*<sup>18)</sup>) を対象にした調査によれば二硫化炭素曝露 8 時間曝露平均値 (拡散型サンプラー使用) (幾何平均値) はそれぞれ 3.36, 4.4 (中央値), 5.0, 4.9 ppm。作業終了時尿中 TTCA 濃度は 3.42, 1.61 (中央値), 1.6, 1.6 mg/g·cr と報告されていて, 二硫化炭素濃度と TTCA 濃度の間に比例関係を想定すると二硫化炭素 1 ppm に対応する TTCA 濃度はそれぞれ 0.40, 0.37, 0.33, 0.33 mg/g·cr と算出される。これらのうち Takebayashi *et al.*<sup>16)</sup>, Takebayashi *et al.*<sup>17)</sup> と Nishiwaki *et al.*<sup>18)</sup> の調査対象は基本的には同一集団

であるため, 被験者数のもっとも多い Takebayashi *et al.*<sup>16)</sup> の調査に基づく 0.37 と Omae *et al.*<sup>15)</sup> の 0.47 を採用することとした。

Korinth *et al.*<sup>19)</sup> はビスコースレーヨン工場で二硫化炭素 6.04 ppm (中央値) の曝露を受けている作業員 325 名 (性別不明) の尿中 TTCA 濃度として 1.14 mg/g·cr (中央値) を報告した。この値から 1 ppm 曝露に対する TTCA 濃度として 0.19 mg/g·cr が算出される。

Shih *et al.*<sup>9)</sup> がビスコース・レーヨン工場に勤務する作業員を対象に行った調査のうち 8 時間勤務者 5 名 (性別不明) の時間荷重曝露濃度 (活性炭管法) の算術平均値は 6.30 mg/m<sup>3</sup> (=2 ppm), 作業終了時の尿中 TTCA 濃度は 3.24 mg/g·cr と報告されている。二硫化炭素濃度 1 ppm に対応する TTCA 濃度として 1.6 mg/g·cr が算出されるが, 気中濃度の測定法が異なる。

二硫化炭素 1 ppm に対応する作業終了時尿中 TTCA 濃度 (mg/g·cr) として値の近似する Meuling *et al.*<sup>13)</sup> による 0.29 mg/g·cr, Drexler *et al.*<sup>14)</sup> の 0.905 mg/g·cr, Omae *et al.*<sup>15)</sup> の 0.40 mg/g·cr, Takebayashi *et al.*<sup>16)</sup> の 0.37 mg/g·cr の算術平均値として 0.491 mg/g·cr を得る。この計算に基づき生物学的許容値として 0.5 mg/g·cr を提案する。

### 4. 生物学的指標と健康影響との関係

この生物学的許容値 0.5 mg/g·cr は許容濃度 1 ppm に対応する値として設定されている。

### 5. 測定上の注意

尿中 TTCA 分析には高速液体クロマト法が用いられている<sup>20-22)</sup>。

非曝露者の尿中からは TTCA は検出されない<sup>23)</sup>。ある種の食品 (例えば キャベツ・レタス・カブラなどの十字花科植物<sup>24)</sup>) を摂取すると尿中に TTCA が排泄される。日本人での研究によれば, 生キャベツ 100 g を摂取すると 1-2 時間後に尿中に 0.02-0.06 mg/時間の TTCA が観察された<sup>25)</sup>。尿中クレアチニン (cr) 排泄を 50 mg/時間と推定するとこの値は 0.4-1.2 mg/g·cr に相当する。また抗酒癖剤であるジスルフィラム (250 mg) の投与を受けた患者の尿からは 0.3-0.4 mg/g·cr の TTCA が検出されている<sup>26)</sup>。皮膚疾患のある人では経皮吸収が高まっていることがある<sup>27,28)</sup>。

### 6. 生物学的許容値の提案

許容濃度 1 ppm に対応する値として, 0.5 mg/g·Cr を提案する。

### 7. 他機関の提案値

ACGIH<sup>29)</sup> 0.5 mg/g·Cr (2015) [TLV=1 ppm]

DFG<sup>30)</sup> BAT = 2 mg/g · Cr (2014) [MAK = 5 ppm]

## 8. 勧告の履歴

2015 年度 (新設)

生物学的許容値 尿中 2-ジチオチアゾリジン-4-カルボキシル酸 0.5 mg /g · Cr  
試料採取時期 作業終了時 (ただし, アブラナ科植物を摂取しない時期)

## 文 献

- 1) 製品評価技術基盤機構 CHRIP (Chemical Risk Information Platform) 2015.
- 2) 化学工業日报社. 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. 50-1. 1967.
- 5) Van Doorn R, Leijdekkers CM, Nossent SM, Henderson PT. Excretion of TTCA in human urine after administration of disulfirm. *Toxicol Lett* 1982; 12: 59-64.
- 6) McKee RW, Kiper C, Fountain JH, Riskin AM, Drinker P. Solvent vapor, carbon disulfide. *J Am Med Ass* 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 Poucke 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 HY, et al. 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) Teisinger J, Souček B. Absorption and elimination of carbon disulfide in man. *J Ind Hyg Toxicol* 1949; 31: 67-73.
- 11) Rosier J, Vanhoorne M, Grosjean R, Van Der Walle E, Billmont G, Van Peteghem C. Preliminary evaluation of urinary 2- thiothiazolidine-4-carboxylic acid (TTCA) levels as a test for exposure to carbon disulfide. *Int Arch Occup Environ Health* 1982; 51: 159-67.
- 12) Riihimäki V, Kivistö H, Pdltonen K, Peltonen K, Helpiö E, Aitio A. Assessment of exposure to carbon disulfide in viscose production workers from urinary 2-thiothiazolidine-4-carboxylic acid determinations. *Am J Ind Med* 1992; 22: 85-97.
- 13) Meuling WJ, Bragt PC, Braun CL. Biological monitoring of carbon disulfide. *Am J Ind* 1990; 17: 247-54.
- 14) Drexler H, Göen Th, Angerer J, Abou-el-ela, Lehnert G. Carbon disulphide I. External and internal exposure to carbon disulphide of workers in viscose industry.. *Int Arch Occup Environ Health* 1994; 65: 359-65.
- 15) 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.
- 16) Takebayashi T, Nishiwaki Y, Nomiyama 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.
- 17) Takebayashi T, Nishiwaki Y, Uemura T, et al. A six year follow up study of the subclinical effects of carbon disulfide exposure on the cardiovascular system. *Occup Environ Med* 2004; 61: 127-34.
- 18) 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.
- 19) Korinath 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.
- 20) Ogata M, Taguchi T. Determination of rinary 2-thiothiazolidine-4-carboxylic acid by automated high performance liquid chromatography, as an index of carbon disulfide exposure. *Ind Health* 1989; 27: 31-5.
- 21) Simon P, Nicot T. Auromated column-switching high-performace liquid chromatography for 2-thiothiazolidine-4-carboxylic acid in urine. *Sci Total Environ* 1993; 620: 47-53.
- 22) Amarnath V, Amarnath K, araham DG, Valentine H, Zhang J, Valentine WM. Identification of a new urinary metabolite of carbon disulfide using an improved method for determination of 2-dithiothiazolidine-4-carboxylic acid. *Chem Res Toxicol* 2001; 14: 1277-83.
- 23) Tan X, Wang F, Bi Y, et al. The cross-sectional study of the health effects of occupational exposure to carbon disulfide in Chinese viscose plant. *Environ Toxicol* 2001; 6: 377-82.
- 24) Simon P, Nicot T, Dieudonne M. Dietary habits, a non-negligible source of 2-dithiothiazolidine-4-carboxylic acid and possible overestimation of carbon disulfide exposure. *Arch Occup Environ Health* 1994; 66: 85-90.
- 25) Kikuchi Y, Uemura T, Yamauchi T, et al. Urinary excretion of TTCA after intake of brasicca vegetables. *J Occup Health* 2002; 44: 151-5.
- 26) 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.
- 27) Drexler H, Göen Th, Angerer J. Carbon disulphide II. Inverstgation on the uptake of CS<sub>2</sub> and and the excretion of its metabolite 2-thiothiazolidine-4-carboxylic acid after occupational exposure. Int Arch Occup Environ Health 1995; 67: 5-10.
- 28) Chou T-C, Shih T-S, Sheu H-M, Chang S-J, Huang C-C, Chang H-Y. The effect of personal factors on the relationship between carbon disulfide exposure and urinary 2-thiothiazolidine-4-carboxylic acid in rayon manufacturing workers. Sci Total Environ 2004; 322: 51-62.
- 29) American Conference of Governmental Industrial Hygienists. 2014 TLVs<sup>®</sup> and BEIs<sup>®</sup>, ACGIH, Cincinnati OH, USA, 2014.
- 30) Deutsche Forschungsgemeinschaft. List of MAK and BAT Values 2014, Wiley-VCH, Mannheim, Germany, 2014.

## 発がん性分類暫定物質 (2015) の提案理由

平成 27 年 5 月 14 日  
日本産業衛生学会  
許容濃度等に関する委員会

### オフセット印刷工程

#### 発がん性分類を削除

オフセット印刷の発がん性分類は 2013 年度総会で第 1 群として提案され、その後、2014 年度総会で検討中とされた。その後の検討により、オフセット印刷工程で発生した胆管がんは、工程で使用された 1,2-ジクロロプロパン（発がん性分類 1）、ジクロロメタン（発がん性分類 2A）による可能性が高いと考えられることから、検討中としていたオフセット印刷工程を発がん分類表から削除する。

### ジクロロメタン



[CAS No. 75-09-2]

発がん性分類 第 2 群 A

別名

メチレンクロライド、塩化メチレン

#### 1. 物理化学的性質, 用途

ジクロロメタンは、常温常圧でエタノール様臭のある無色透明の液体である。分子量 84.94, 融点 -96.8℃, 沸点 39.8℃, 蒸気圧 440 mmHg (25℃), 非引火性であ

る。塗料剥離用溶剤, 脱脂洗剤, フォーム製造発泡剤, フィルム現像溶剤, 香油等の抽出溶剤, エアゾル成分等に使用される。平成 24 年の製造輸入量は 51,984 トン<sup>1)</sup>であった。

## 2. 前回 (1999 年) 発がん性分類提案時の情報

### (ア) ヒトへの影響

ヒトの疫学研究、特にコホート研究は、Lanes 等<sup>2)</sup>がセルロースアセテート繊維製造工程で 1954 年から 1977 年までに 3 か月以上働いた 1,271 名を 1986 年まで追跡した研究で、全 122 名の死亡のうち胆道・肝臓がんで 4 名が死亡し、標準化死亡比 (Standardized Mortality Ratio: SMR) は 5.75 (95% 信頼区間 (Confidence Interval: CI) : 1.82-13.78), うち胆道がん死亡者は 3 名で、SMR20 (95%CI: 5.2-56) といずれも有意に高かった。その後追跡期間を 1986 年末から 1990 年 12 月まで延長し、50 名の死亡を追加した結果、胆道・肝臓がん死亡は追加死亡 0 名で、SMR2.98 (95%CI: 0.81-7.63) となり、有意でなくなった<sup>3)</sup>。胆道がん死亡の SMR は論文中で触れられていなかった。一方で、Hearne 等<sup>4)</sup>は 1964 年から 1970 年まで 1 年以上セルロースアセテートフィルム製造工程でジクロロメタンに曝露した作業員 1,013 名の作業員の死亡を 1984 年まで追跡した結果、176 名が死亡 (うち 41 名が悪性腫瘍) したが、悪性腫瘍で有意な SMR, Proportional mortality ratio の上昇は見られず、このコホートの追跡期間を 1988 年まで 4 年間延長した<sup>5)</sup>が、64 名が加わった 238 名の死亡 (うち 55 名が悪性腫瘍) で、ジクロロメタンによる部位別がん死亡の増加は見られなかった。

Gibbs 等<sup>6)</sup>はセルロースアセテート繊維製造工程で 1970 年から 1981 年までに 3 か月以上雇用された 3,211 名 (男性 2,187 名, 女性 1,024 名) を 1989 年 12 月まで追跡、734 名 (男性 602 名, 女性 132 名) が死亡したが、曝露別 (低濃度 50-100 ppm, 高濃度 350-700 ppm), 男女別で、有意な過剰死亡を示す死因は同定されなかった。しかし、20 年以上の曝露群に限ると、高濃度曝露群の前立腺がんで SMR208.4 ( $p < 0.05$ ), 低濃度曝露群の子宮がんで SMR802.2 ( $p < 0.01$ ) を示した。

Tomenson 等<sup>7)</sup>は、1946 年から 1988 年にかけてセルロースアセテートフィルムを製造していた工場に働いていた 1,473 名の死亡を 1994 年 12 月まで追跡した結果、ジクロロメタンに関連したがんの SMR の上昇は見られなかった。

### (イ) 動物実験

#### a) 長期発がん実験

NTP<sup>8)</sup>は、動物実験で、8~9 週齢の雌・雄性