

- in the urine of exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health*. 1999;72:229–37.
- 22) Shih WC, Chen MF, Huang CC, et al. Simultaneous analysis of urinary 4,4'-methylenebis (2-chloroaniline) and N-acetyl 4,4'-methylenebis (2-chloroaniline) using solid-phase extraction and liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom*. 2007;21:4073–8.
- 23) Vaughan GT, Kenyon RS. Monitoring for occupational exposure to 4,4'-methylenebis (2-chloroaniline) by gas chromatographic-mass spectrometric analysis of haemoglobin adducts, blood, plasma and urine. *J Chromatogr B Biomed Appl*. 1996;678:197–204.
- 24) Robert A, Ducos P, Francin J. Biological monitoring of workers exposed to 4,4'-methylene-bis- (2-chloroaniline) (MOCA) I. A new and easy determination of "free" and "total" MOCA in urine. *Int Arch Occup Environ Health*. 1999;72:223–8.
- 25) ACGIH. 4,4'-methylene bis (2-chloroaniline) In: ACGIH, ed. *Documentation of the Threshold Limit Values & Biological Exposure Indices*. Cincinnati, OH: ACGIH; 2013.
- 26) Takeuchi A, Namera A, Sakai N, Yamamoto K, Kawai T, Sumino K. A method for routine analysis of urinary 4,4'-methylenebis (2-chloroaniline) by gas chromatography-electron capture detection. *J Occup Health*. 2014;56:347–50.
- 27) Keen C, Coldwell M, Baldwin P, McAlinden J. Occupational exposure to MOCA (4,4'-methylene-bis-ortho-chloroaniline) and isocyanates in polyurethane manufacture. HSE Books. London: Health and Safety Laboratory; 2010.
- 28) ACGIH. 4,4'-methylenebis (2-chloroaniline). In: ACGIH, ed. *Documentation of the Threshold Limit Values & Biological Exposure Indices*. Cincinnati, OH: ACGIH; 2001.
- 29) DFG. LIST of MAK and BAT Values 2013. Weinheim: Deutsche Forschungsgemeinschaft; 2013.
- 30) Santonen T, Ndaw S, Roberts A, et al. Committee for Risk Assessment Opinion on 4,4'-methylene-bis- (2-chloroaniline) (MOCA). EUROPEAN CHEMICAL AGENCY; 2017.

## 感作性物質 (2023) の提案理由

2023年 5月10日  
日本産業衛生学会  
許容濃度等に関する委員会

### 1, 2-ベンゾチアゾリン-3-オン (1,2-ベンゾイソチアゾール-3(2H)-オン, ベンゾイソチアゾロン)

$C_7H_5NOS$

[CAS No. 2634-33-5]

感作性分類 皮膚第2群

#### 1. 物理化学的性質ならびに用途

1, 2-ベンゾチアゾリン-3-オン (BIT) は、分子量 151.18、沸点のデータはなく、融点 157–158°C、引火点 > 108°C、蒸気圧 0.0000257 mmHg (25°C) で常温では固体である。水に 21.4 g/l 溶解する。n-オクタノール/水分係数は、0.64である。

用途は、防腐剤・防カビ剤として、2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン (MI)、5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン (MCI) と MI の混合物 (MCI/MI)、2-n-オクチル-4-イソチアゾリン-3-オン (OIT) などとともに、ペンキ、接着剤、研磨剤、洗剤、芳香剤などの工業的水溶性製品に幅広く使用されている<sup>1,2)</sup>。BIT は、1960年頃から使用されてきており<sup>1)</sup>、デンマークの PRO-BAS (化学物質データベース, 2012年) においては、イソチアゾリノン系防腐剤の中で最も多くの製品に含有されていたと報告されている<sup>2)</sup>。

#### 2. 感作性の報告

ニス製造に従事する47歳の男性が、両側性の手掌の角化性皮膚炎を発症し8か月間持続していた<sup>3)</sup>。水溶性のニス製造に従事しており、手指がニスの成分に頻繁に曝露していた。このニスには、10%の BIT を含む Proxel XL2 というバイオサイド (殺生物剤) が含まれていた。2週間仕事を休むと皮膚炎は急速に改善するが、同じ仕事に戻るとすぐに再発した。彼は、皮膚炎の治療としてアディティブバスオイル (Oilatum Plus bath additive) を処方されたが、使用方法に関して不適切な助言を受けたためにこの薬剤を直接皮膚に塗布してしまい、かえって皮膚炎の悪化を起こしていた。パッチテストにより、BIT に対して陽性を示し、またバスオイルの成分である塩化ベンザルコニウムに対しても陽性を示した。

チュニジアンシューズ製造に従事していた38歳の女性は、両側のすべての手指のひび割れした境界明瞭な皮膚炎が4か月間続いていた<sup>4)</sup>。この女性は、6年間この仕事に従事しており、靴のライニングの接着作業に従事し

ていた。短いハケで革に接着剤を塗布し、合成織物を指先で押しつけて貼り合わせる作業をしていた。この織物の表面はやや粗く、時々接着剤が手指に触れていた。この作業では、手袋の装着は現実的ではなかった。休暇中は治療の有無にかかわらず皮膚炎は軽快し、仕事に戻ると3-4日で再発した。この事業場の他の仕事に変更になると皮膚炎は軽快した。この接着剤は、BIT を含有する液性の天然ゴム系の接着剤であった。パッチテストでは、接着剤自体および BIT に陽性を示したが、MCI/MI を含む標準シリーズの物質および接着剤の他の成分に対しては陰性であった<sup>4)</sup>。

47歳の男性が、スチレン/ブタジエン共重合体と、BIT を含む多数の前駆物質とから成る乳濁液とを混合する作業に従事し、様々な場面で、希釈されていない Proxel GXL (20% BIT を含む) や、その乳濁液 (0.009% BIT を含む) にうっかり曝露することがあった。手指、腕、顔面、腹部、下肢などに重い接触皮膚炎を発症したため皮膚科を受診し全身的な治療を受けた。皮膚炎発症まで手袋は着用していなかった。その乳濁液は、じゅうたんの接着の目的で使用されていた。パッチテストでは、標準シリーズ、BIT を含む乳濁液の他の成分について行い、BIT、Proxel GXL、および Kathon CG (MCI/MI 混合物を主成分とする) に対して陽性を示した。著者らは低濃度の BIT を含む乳濁液よりは Proxel GXL 原液によって感作された可能性が高いと考えている。また Kathon CG に陽性を示したのは BIT と MCI/MI との交叉免疫の可能性も考えられると著者らは考察している<sup>5)</sup>。この男性は、これらの物質への曝露を避けることによりゆっくり症状が改善した<sup>5)</sup>。

23歳と31歳の2人の男性が、織物や紙器用の染料を製造する事業場において、化学物質を混合する作業に従事していて手指等の接触皮膚炎を発症した。2人とも2,000種類以上の化学物質に曝露していたが、その中で感作性誘発の可能性のある物質は20個以下に絞られた。2人ともに、希釈していない Proxel GXL (BIT を10-20%含む殺生物剤) を、手袋やその他の防護具を使用せずに扱っていた。2人に対して、標準シリーズの物質と Proxel GXL、BIT、および事業場で使用されていた18物質についてパッチテストを施行した。その結果、2人ともに、Proxel GXL および BIT に対して強い陽性を示した一方、MCI/MI や OIT には陰性であった<sup>6)</sup>。

35歳の男性が、手指および顔面の重い皮膚炎を発症して、2009年に皮膚科外来を受診した。彼は BIT を主成分とする Proxel を完全には密閉されていない容器に注入する作業に従事しており、しばしばこの液をこぼしていた。作業時には、木綿の作業着を着てラテックスの手袋とゴム製のフェイスマスクを着用していた。パッチテストでは、BIT のみに陽性を示した。BIT への曝露のない他の

部署に異動したが、工場内を歩き回ったり、Proxel を取り扱う作業をしている人と接すると皮膚炎の悪化が起こった。この患者は、2011年に手指および顔面以外に、腋窩、腹部、肘関節屈側、膝窩部などにも時々症状が起きるということで再度外来を受診した。同じ工場の別の部署で働いており、BIT との接触はしないように気をつけているが、仕事以外の日に、新しく塗装された部屋やペンキを売っている店に入ったりすると、重い皮膚炎が再燃していた。パッチテストでは、ソルビン酸、クロロヘキシジン二酢酸、種々の香水成分、クロム、MI、MCI に陽性を示した<sup>7)</sup>。

26歳の男性が、喘息と鼻炎を発症して外来を受診した。23歳より洗剤製造の事業場に勤務し、2年目より多量の液体原料を供給シュートに注入する作業に従事していた。局所排気装置は稼働していた。また保護手袋とゴーグルを装着していた。原料は、アルカラーゼ、 $\alpha$ -アミラーゼなどの酵素、界面活性剤、ポリアクリル酸、塩化ベンザルコニウム、BIT であった。この作業を開始してから2か月後に、鼻のかゆみと息苦しさ、流涙、目の灼熱感、乾性咳嗽が出現し、3か月後には痰、呼吸困難、胸部絞扼感が出現した。原料を注入する作業を行うと症状が出現し、15-30分で症状は消失した。作業を継続すると、症状は1日中続いた。時には仕事を終えた夜にも症状が現れた。吸入治療を行うと症状は軽快した<sup>8)</sup>。入院して、抗原吸入誘発試験を行った。アルカラーゼ、 $\alpha$ -アミラーゼ、塩化ベンザルコニウム、ポリアクリル酸に対しては有意な変化を示さなかったが、0.04% BIT 溶液に対しては、吸入開始15分後に1秒率が26%低下し、鼻炎症状も出現した。2時間後には1秒率はベースライン値に回復し、遅延型の反応はみられなかった。また BIT の加熱によって放出する可能性が考えられているホルムアルデヒドについても誘発試験を行い、有意な変化は認められなかった<sup>8)</sup>。

BIT は、動物試験においても、Local lymph node assay において陽性の結果が報告されている<sup>9)</sup>。

以上のように、BIT に曝露してパッチテストにて BIT に陽性を示す症例が多数の施設から報告されていることより、本物質を感作性分類皮膚第2群として提案する。気道感作性を示唆する報告は1編のみであるため、現時点では分類の要件を満たしていない。

参考：他の機関の感作性物質分類  
DFG 皮膚感作 (Sh)

## 文献

- 1) Herman A, Aerts O, de Montjoye L, Tromme I, Goossens A, Baeck M. Isothiazolinone derivatives and allergic contact dermatitis: a review and update. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019;

33:267–76. doi: 10.1111/jdv.15267.

- 2) Friis UF, Menné T, Flyvholm MA, et al. Isothiazolinones in commercial products at Danish workplaces. *Contact Dermatitis*. 2014;71:65–74. doi: 10.1111/cod.12235.
- 3) Walker SL, Yell JA, Beck MH. Occupational allergic contact dermatitis caused by 1,2-benzisothiazolin-3-one in a varnish maker, followed by sensitization to benzalkonium chloride in Oilatum Plus bath additive. *Contact Dermatitis* 2004;50:104–5. doi: 10.1111/j.0105-1873.2004.0295f.x.
- 4) Ayadi M, Martin P. Pulpitis of the fingers from a shoe glue containing 1,2-benzisothiazolin-3-one (BIT). *Contact Dermatitis* 1999; 40:115–6. doi: 10.1111/j.1600-0536.1999.tb06006.x.
- 5) Taran JM, Delaney TA. Allergic contact dermatitis to 1,2-benzisothiazolin-3-one in the carpet industry. *Australas J Dermatol*. 1997;38:42–3. doi: 10.1111/j.1440-0960.1997.tb01100.x.
- 6) Muhn C, Sasseeville D. Occupational allergic contact dermatitis from 1,2-benzisothiazolin-3-one without cross-sensitization to other isothiazolinones. *Contact Dermatitis*. 2003;48:230–1. doi: 10.1034/j.1600-0536.2003.00058.x.
- 7) Kaur-Knudsen D, Menné T, Christina Carlsen B. Systemic allergic dermatitis following airborne exposure to 1,2-benzisothiazolin-3-one. *Contact Dermatitis*. 2012;67:310–2. doi: 10.1111/j.1600-0536.2012.02117.x.
- 8) Moscato G, Omodeo P, Dellabianca A, et al. Occupational asthma and rhinitis caused by 1,2-benzisothiazolin-3-one in a chemical worker. *Occup Med (Lond)*. 1997;47:249–51. doi: 10.1093/occmed/47.4.249.
- 9) Basketter DA, Rodford R, Kimber I, Smith I, Wahlberg JE. Skin sensitization risk assessment: a comparative evaluation of 3 isothiazolinone biocides. *Contact Dermatitis* 1999;40:150–4. doi: 10.1111/j.1600-0536.1999.tb06013.x.

## 2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>NOS [CAS No. 2682-20-4] 感作性分類 皮膚第2群

2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン (MI) は、単独で、あるいは5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン (MCI) との混合物 (MCI/MI) として幅広く防腐剤・防カビ剤などとして使用されている。化粧品、塗料、接着剤、切削油、革製品等に広く含有されていることから、MI または MCI/MI 曝露による職業性接触皮膚炎の多数の症例が報告されてきている<sup>1)</sup>。

デンマークのペンキ製造事業場において、主に MI による接触皮膚炎の発症事例が報告されている<sup>2)</sup>。ペンキの原料は、顔料、結合剤、液体、そして添加物である。添加物には、増粘剤、界面活性剤、消泡剤、バイオサイド (殺生物剤) が含まれていた。顔料および結合剤は、粉状のものをバッグからコンテナに注入し、液体はチューブを通して自動的に注入される。添加物は液状で、蛇口からコンテナに注入されるが、その際に作業者が曝露する機会があった。これらペンキ製造工程において、労働者は手袋、前腕保護衣、エプロン、マスクを着用していたが常時ではなかった。14人の労働者のうち4人がアレルギー性接触皮膚炎を発症した。病変部位は、手指、前腕、頸部、下肢等であった。

3種類の添加物が皮膚感作の原因物質として疑われた。1つ目は、2004年から使用開始しており、MI を7–10%、2-n-オクタール-4-イソチアゾリン-3-オン (OIT) を1–2.5%含有していた。2つ目は、MI を0.2–0.4%、MCI を0.5–1.0%含有していたが、2004年より以前から使用されていて、最初は手動的作業であったが、その後チューブを通した自動注入作業に変更されていた (しかしながら、変更後もこの添加物への少量曝露は続いていたと記されている)。3つ目は、MI を2.5%、1,2-ベンゾチアゾリン-3-オン (BIT) を2.5%含有していた。4人のパッチテストの結果は、MI および MCI/MI に4人とも陽性、BIT に対して1人だけ陽性、OIT に対して3人が陽性を示した<sup>2)</sup>。4人のうち2人はMI に対して MCI/MI よりも強い陽性反応を示した。

4人全員がMI を7–10%含む1つ目の添加物に曝露した後に発症していることから、主に曝露したMI により皮膚感作を生じた結果、MI および MCI/MI に対して陽性を示したと考えられた。また、OIT と BIT に対するパッチテスト陽性の結果については、それぞれの物質が1つ目と3つ目の添加物に含まれていたことから、MI とは独立に OIT 及び BIT に対する皮膚感作が起きた可能性が高いと著者らは考えている<sup>2)</sup>。

Isaksson ら<sup>3)</sup>の論文の中の2番目の症例は、Acticide