

estimators of cobalt exposure. Arch Environ Health 1988; 43: 299-303.

- 20) Lison D, Buchet J-P, Swennen B, et al. Biological monitoring of workers exposed to cobalt metal, salt, oxide, and hard metal dust. Occup Environ Med 1994; 51: 447-450.
- 21) Swennen B, Buchet J-P, Stanescu D, et al. Epidemiological survey of workers exposed to cobalt oxides, cobalt salts, and cobalt metal. Br J Ind Med 1993; 50: 835-842.
- 22) Hennig FF, Raithel HJ, Schaller KH, Dohler JR. Nickel-, chrom-, and cobalt-concentrations in human tissue and body fluids of hip prosthesis patients. J Trace Elem Electrolytes Health Dis 1992; 6: 239-243.
- 23) Schaller KH, Angerer J, Lehnert G. Internal and external quality control in the toxicological analysis of blood and urine samples in the Federal Republic of Germany. Int Arch Occup Environ Health 1991; 62: 537-542.
- 24) Ichikawa Y, Kusak Y, Ogawa Y, Goto S. Changes of blood and urinary levels of cobalt during single exposure to cobalt. Jpn J Ind Health 1988; 30: 208-209.
- 25) Alexandersson R, Atterhog JM. Studies of the effects of cobalt in the Swedish hard metal industry. VII. Arbete och Hals No.9, 1980 (in Swedish with English summary).
- 26) Kesteloot H, Roelant J, Willems J, Claes JH, Joossens JV. An Enquiry into the role of cobalt in the heart disease of chronic beer drinkers. Circulation 1968; 37: 854-864.
- 27) 日本産業衛生学会許容濃度等委員会：許容濃度等の勧告。産業医学 1992; 34: 391-394.
- 28) Ichikawa Y, Kusaka Y, Ogawa Y, Goto S. Changes of cobalt concentrations in blood and urine during a single exposure and repeated one-year exposure to cobalt. J Science Labour 1991; 67(11): 11-20.
- 29) Angerer J, Heinrich R, Szadkowski D, Lehnert G. Occupational exposure to cobalt powder and salt—Biological monitoring and health effects. In: TD Lekkas ed. Proceeding of a international conference on heavy metals in the environment, Athens, September, Luxembourg: Commission of the European Communities, 1985; 2: 11-13.
- 30) Lugowski SJ, Smith DC, McHugh AD, Van Loon JC. Release of metal ions from dental implant materials in vivo: determination of Al, Co, Cr, Mo, Ni, V, and Ti in organ tissue. J Biomed Mater Res 1991; 25: 1443-1458.

## ジクロロメタン



[CAS No. 75-09-2]

尿中ジクロロメタン濃度 0.2 mg/l

試料採取時期：作業終了時

この数値は気中ジクロロメタンの許容濃度 50 ppm (170 mg/m<sup>3</sup>) (皮)<sup>1)</sup> に対応する値として設定されている。ただし、液体および蒸気状のジクロロメタンは経皮的にも吸収される可能性があるため、経皮吸収に伴う曝露量の増加にも配慮する必要がある。なおジクロロメタンは発がん物質分類上第2群Bに分類されている<sup>1)</sup>。

### 1. 別名

塩化メチレン, 二塩化メチレン

### 2. 用途

ペイントやワニスの剥離剤, プリント基板の洗浄剤, 金属洗浄剤, 発泡助剤, 噴射剤, 低沸点溶剤など。

### 3. 物理化学的性質

分子量 84.9, 融点 -95℃, 沸点 39.75℃, 非引火性。常温常圧では無色の液体, 水には2%程度溶解する。

### 4. 吸収, 代謝, 排泄およびその修飾要因

蒸気曝露に伴い, 肺から速やかに, かつ少なくとも 100 ppm までは蒸気濃度に対応した量が吸収される<sup>2)</sup>。志願者を安静状態でジクロロメタン蒸気 100 ppm に 2 時間曝露した実験では吸収率は約 30%<sup>3)</sup>, 別の実験で 50 あるいは 250 ppm に 30 分間曝露した場合, 安静時には 55%, 50-150 W の運動負荷を課した場合には 30-40% であった<sup>4)</sup>。安静状態での実験的反复曝露により吸収率は 70% に達し, 曝露中の運動負荷により運動強度に反比例して 47% にまで低下したとする報告もある<sup>5)</sup>。

親指を液状のジクロロメタンに 30 分間浸けた実験では呼気からジクロロメタンが検出され<sup>6)</sup>, またラットを蒸気に経皮曝露した実験では血中からジクロロメタンが検出された<sup>7)</sup>。しかし実際の作業での蒸気の吸入曝露と液体・蒸気の経皮曝露との量的関係についてはなお明らかではない。

水溶液を経口投与した場合, 消化管からも吸収される<sup>8)</sup>。

志願者を 50-200 ppm のジクロロメタン蒸気に 7.5 時間/日, 5 日間反復曝露した実験では, 吸収されたジクロロメタンの 3.4 ないし 5.2% が曝露終了後に未変化のまま呼気に呼出され, かつその割合は濃度に依存しなかった<sup>9)</sup>。ただし曝露中に一度吸収されてかつ曝露中に呼気中に排出された量はこの値には含まれていないことになる。また一部分は尿中にも未変化のまま排出されるが, 作業終了時の断面的な計算によれば, 肺から吸収された量の 0.1% 以下と推定される<sup>10)</sup>。

生体内ではジクロロメタンは P-450 による酸化的経路

とグルタチオン-S-トランスフェラーゼによる還元的経路の2経路によって代謝される<sup>11)</sup>。前者ではジクロロメタノール (CHCl<sub>2</sub>OH), 塩化ホルミル (CHClO) を経て一酸化炭素に, また塩化ホルミルから蟻酸を経て二酸化炭素に代謝される。後者の経路ではクロロメチルグルタチオン, ついでメタノールおよびホルムアルデヒドのグルタチオン抱合体から蟻酸を経て二酸化炭素に代謝される。代謝には種差があり, ヒトでは前者が主な代謝経路であり, 生成した一酸化炭素によりCOヘモグロビンを生じることが観察されている<sup>5, 12-15)</sup>。ジクロロメタン曝露によるCOヘモグロビン濃度は志願者を100 ppmに2時間曝露した場合では15%<sup>13)</sup>に, また職業的な曝露(平均277 ppm)では13.5%まで<sup>17)</sup>上昇した例が報告されている。代謝は種差, 曝露濃度による変化のほか, 動物実験では関連する酵素, ことにグルタチオン-S-トランスフェラーゼの多型性によっても修飾を受けることが知られている<sup>18-21)</sup>。

事故に伴う高濃度曝露後の呼気中ジクロロメタン濃度減衰の半減期は4時間程度<sup>3)</sup>, 200 ppm × 2時間曝露<sup>22)</sup>, あるいは500 ppm × 2時間(1時間 + 20分中断 + 1時間)曝露<sup>4)</sup>後の血中ジクロロメタン濃度の半減期は約30分あるいはそれ以下と計算される。尿中ジクロロメタン濃度の半減期は明らかでないが, 呼気中・血中ジクロロメタン濃度の減衰から類推すると数時間を越えないと推定される。職域での終日曝露の場合, 後述するように尿中ジクロロメタン濃度は午前より午後が高くなることが観察されている<sup>10, 22)</sup>。

喫煙, 飲酒あるいは他の溶剤との混合曝露による代謝修飾についての報告は見当たらない。

##### 5. ジクロロメタン蒸気曝露に伴う尿中ジクロロメタン濃度の上昇

尿中ジクロロメタンを指標とする生物学的許容値を定める為に活用可能な産業職域調査例としてはGhittori *et al.*<sup>24)</sup>, Ukai *et al.*<sup>10)</sup> およびSakai *et al.*<sup>23)</sup>の3報告がある。

このうちGhittori *et al.*<sup>24)</sup>の調査対象は製薬会社に勤務する男子20名であって, 午前中の4時間作業について平均気中ジクロロメタン曝露濃度を求め, 4時間作業終了時の尿中のジクロロメタンとの相関を検討した。これに対してUkai *et al.*<sup>10)</sup>の調査は印刷工場でのロール洗浄にジクロロメタンを使用していた男子46名, 女子15名, 計61名を, またSakai *et al.*<sup>23)</sup>は印刷工場に勤務する男子50名, 女子45名, 計95名を対象にそれぞれ8時間平均ジクロロメタン蒸気曝露濃度と作業終了時尿中ジクロロメタン濃度を求めて解析をおこなった。3調査いずれの場合にも作業者は保護手袋を使用していたか, または液体が皮膚に接触する機会はきわめて小さいことが確認されている。さらにUkai *et al.*<sup>10)</sup>とSakai *et*

*al.*<sup>23)</sup>の研究では気中ジクロロメタン蒸気濃度と尿中ジクロロメタン濃度との量的関係に男女差が無く, またSakai *et al.*<sup>23)</sup>の調査ではP-450 (CYP2E1) およびグルタチオン-S-トランスフェラーゼ (GSTT1) の多型間で回帰式に差を認めなかった。従って以下の解析では男女を合わせ, かつ多型性は考慮しないこととした。

表1から明らかなように, 上述の3研究いずれの場合にも気中ジクロロメタン濃度と尿中ジクロロメタン濃度の間には高い相関(相関係数0.7あるいはそれ以上)が得られているが, 尿中ジクロロメタン濃度をクレアチニンあるいは比重で補正した値(表1ではDM-U<sub>cr</sub>およびDM-U<sub>sg</sub>)の相関係数は観測値(非補正值:表1ではDM-U<sub>ob</sub>)の相関係数よりもむしろ小さくなっている(表1)。したがって補正值でなく非補正值を用いるほうが良いと考えられる。

Ghittori *et al.*<sup>24)</sup>の報告は午前中4時間曝露の解析, Ukai *et al.*<sup>10)</sup>とSakai *et al.*<sup>23)</sup>の報告は8時間曝露の解析に基いている。Ukai *et al.*<sup>10)</sup>は午前4時間と午後4時間についても解析しており, その結果によれば午前にくらべて午後の方が回帰式の勾配が大きくなる傾向が見られる。尿中ジクロロメタン濃度が午前に比して午後に高くなる傾向はSakai *et al.*<sup>23)</sup>によっても観察されている。Ukai *et al.*<sup>10)</sup>の値とSakai *et al.*<sup>23)</sup>の値は相互に近く, 差は主として切片に由来して勾配は極めて近似している。これに対してGhittori *et al.*<sup>24)</sup>の場合の勾配は他の2者に比して2倍あるいはそれ以上に高値で, Ukai *et al.*<sup>10)</sup>の午前4時間調査の結果と比べると5倍近い。

##### 6. 生物学的許容値の提案

非補正值の回帰式を用いて気中ジクロロメタン濃度50 ppmに対応する尿中ジクロロメタン濃度(表1ではDM-U50)を求めると, Ghittori *et al.*<sup>24)</sup>(4時間曝露), Ukai *et al.*<sup>10)</sup>(8時間曝露), Sakai *et al.*<sup>23)</sup>(8時間曝露)では4時間曝露と8時間曝露の違いを無視して計算するとそれぞれ582, 169, 240  $\mu\text{g}/\text{l}$ を得る。

これら3つの研究のうち, Ghittori *et al.*<sup>24)</sup>の研究は他の2研究(8時間曝露)と異なり4時間曝露調査に基いていること, および他の2研究はいずれも日本人労働者を対象とした研究であることを考慮してUkai *et al.*<sup>10)</sup>の169  $\mu\text{g}/\text{l}$ とSakai *et al.*<sup>23)</sup>の240  $\mu\text{g}/\text{l}$ のみを採用すると, 両値の平均値として204.5  $\mu\text{g}/\text{l}$ を得る。数値の簡略化を考慮して0.2 mg/lを生物学的許容値とする。後者は例数加重平均値  $[(169 \times 61 + 240 \times 95) / (61 + 95)] = 212 \mu\text{g}/\text{l}$ とほぼ等しい。

ジクロロメタンは有機溶剤の中では例えばトルエンに比して水溶性が高いが, なお検体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)に必要な量を密閉し, 蒸散による損失(場合によっては気中ジクロロメタンなどによる汚染)を避け

表 1. 産業職場における尿中ジクロロメタン濃度の上昇

報告者	職場	被調査者			曝露濃度	調査時間	DM-U <sup>a</sup>	回帰式 <sup>b</sup>			DM-U50 <sup>c</sup>
		男	女	計				$\alpha$	$\beta$	$\gamma$	
Ghittori <i>et al.</i> <sup>24)</sup>	製薬会社	20	0	20	最高 約 60 ppm	午前	DM-U <sub>ob</sub>	26.8	11.1	0.90	582
						4 時間	DM-U <sub>cr</sub>	11.3	9.7	0.72	496
Ukai <i>et al.</i> <sup>10)</sup>	印刷ロール洗浄	46	15	61	最高 約 190 ppm 幾何平均 9.9 ppm	午前	DM-U <sub>ob</sub>	23.2	2.09	0.811	128
						4 時間	DM-U <sub>cr</sub>	19.0	1.44	0.713	91
							DM-U <sub>sg</sub>	17.8	1.50	0.784	93
						午後	DM-U <sub>ob</sub>	17.3	3.72	0.865	203
						4 時間	DM-U <sub>cr</sub>	9.8	2.86	0.847	153
							DM-U <sub>sg</sub>	11.7	2.78	0.870	151
Sakai <i>et al.</i> <sup>23)</sup>	印刷工場	50	45	90	最高 約 270 ppm	終日	DM-U <sub>ob</sub>	54.5	3.7	0.924	240
						8 時間	DM-U <sub>cr</sub>	65.5	2.9	0.671	211
							DM-U <sub>sg</sub>	72.5	3.2	0.690	233

<sup>a</sup> DM-U ; 尿中ジクロロメタン濃度 : DM-U<sub>ob</sub> ; 観測 (非補正) 値 ( $\mu\text{g}/\text{l}$ ), DM-U<sub>cr</sub> ; クレアチニン補正值 ( $\mu\text{g}/\text{g cr}$ ), DM-U<sub>sg</sub> ; 比重 (1.016 補正) 値 ( $\mu\text{g}/\text{l}$ ).

<sup>b</sup> DM-U =  $\alpha + \beta\text{DM-A}$  DM-U, 尿中ジクロロメタン濃度 ( $\mu\text{g}/\text{l}$  または  $\mu\text{g}/\text{g cr}$ ) ; DM-A, 気中ジクロロメタン濃度 (ppm) ;  $\alpha$ , 切片 ;  $\beta$ , 勾配 ; r, 相関係数.

<sup>c</sup> DM-U50 ; 気中ジクロロメタン濃度 50 ppm に対応する尿中ジクロロメタン濃度 ( $\mu\text{g}/\text{l}$  または  $\mu\text{g}/\text{g cr}$ ).

る必要がある<sup>25)</sup>.

#### 7. 非曝露者における尿中ジクロロメタン濃度

ジクロロメタン曝露を受けていないヒトの尿中からはジクロロメタンは検出されない<sup>10)</sup>.

#### 8. その他の生物学的曝露指標

ジクロロメタン曝露に伴い, 前述のように CO ヘモグロビン濃度の上昇を見ることが知られているが, CO ヘモグロビンは一酸化炭素曝露のほか喫煙によっても上昇するため, ジクロロメタン曝露に対する生物学的モニタリングの指標としては適当でない.

また Deutsche Forschungsgemeinschaft<sup>26)</sup> はジクロロメタンを発がん性に関して 3A (ヒトに対する発がん性についての懸念はあるが証拠はなお不十分) に分類して MAK (気中許容濃度) と BAT (生物学的許容値) をいずれも設定せず [気中濃度については TRK (Technical Exposure Limit ; 技術的曝露限界) も設定されていない], 気中ジクロロメタン 10, 20, 50, 100 ppm に対応する血中ジクロロメタン濃度として 0.1, 0.2, 0.5, 1.0 mg/l (作業開始後最低 2 時間経過した時点で採血) を示している. しかし, 血中ジクロロメタン濃度の半減期は短く, また一般論として血液を生物学的モニタリングの試料とすることの可否はなお検討を要する為, 今回は生物学的モニタリングに血中ジクロロメタン濃度を用いることは提案しない.

#### 9. 他の機関の設定した生物学的許容値

American Conference of Governmental Industrial

Hygienists<sup>27)</sup> はジクロロメタンを発がん性に関して A3 (動物に対しては発がん性をしめすが, その所見のヒトに対する発がん性の有無との関連は不明) に分類するとともに TLV (気中許容濃度) 50 ppm (中枢神経抑制作用および酸素欠乏を指標として設定) に対応する BEI (生物学的許容値) (2004 年採択予定値 ; 作業終了時に採尿) として 0.3 mg/l (厳密に定量的ではない値として) を提案している.

#### 引用文献

- 1) 日本産業衛生学会. 許容濃度等の勧告. 産衛誌 2004; 46: 124-148.
- 2) Perbellini L, Brugnone F, Grigolini L, Cunegatti P, Tacconi A. Alveolar air and blood dichloromethane concentration in shoe sole factory workers. Int Arch Occup Environ Health 1977; 40: 241-247.
- 3) Riley EC, Fassett DW, Sutton WL. Methylene chloride vapor in expired air of human subjects. Am Ind Hyg Assoc J 1966; 27: 341-348.
- 4) Astrand I, Ovrum P, Carlsson A. Exposure to methylene chloride. I. Its concentration in alveolar air and blood during rest and exercise and its metabolism. Scand J Work Environ Health 1975; 1: 78-94.
- 5) DiVincenzo GD, Kaplan CJ. Effect of exercise or smoking on the uptake, metabolism, and excretion of methylene chloride vapor. Toxicol Appl Pharmacol 1981; 59: 141-148.
- 6) Stewart RD, Dodd HC. Absorption of carbon tetrachlo-

- ride, trichloroethylene, tetrachloroethylene, methylene chloride, and 1,1,1-trichloroethane through the human skin. *Am Ind Hyg Assoc J* 1964; 25: 439-446.
- 7) McDougal JN, Jepson GW, Clewell HJ III, MacNaughton MG, Andersen ME. A physiological pharmacokinetic model for dermal absorption of vapors in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1986; 85: 286-294.
  - 8) McKenna MJ, Zempel JA. The dose-dependent metabolism of  $^{14}\text{C}$  methylene chloride following oral administration to rats. *Food Cosmet Toxicol* 1981; 19: 73-78.
  - 9) DiVincenzo GD, Kaplan CJ. Uptake, metabolism and elimination of methylene chloride vapor by humans. *Toxicol Appl Pharmacol* 1981; 59: 130-140.
  - 10) Ukai H, Okamoto S, Takada S, Inui S, Kawai T, Higashikawa K, Ikeda M. Monitoring of occupational exposure to dichloromethane by diffusive vapor sampling and urinalysis. *Int Arch Occup Environ Health* 1998; 71: 397-404.
  - 11) Gargas ML, Clewell HJ III, Andersen ME. Metabolism of inhaled dihalomethanes in vivo: Differentiation of kinetic constants for two independent pathways. *Toxicol Appl Pharmacol* 1986; 82: 211-223.
  - 12) Stewart R, Fisher T, Hosko M. Carboxyhemoglobin elevation after exposure to dichloromethane. *Science* 1972; 176: 295-296.
  - 13) Stewart R, Fisher T, Hosko M, Peterson JE, Baretta ED, Dodd HC. Experimental human exposure to methylene chloride. *Arch Environ Health* 1972; 25: 342-348.
  - 14) Putz VR, Johnson BL, Setzer JV. A comparative study of the effects of carbon monoxide and methylene chloride on human performance. *J Environ Pathol Toxicol* 1976; 2: 97-112.
  - 15) Ott MG, Skory LK, Holder BB, Bronson JM, Williams PR. Health evaluation of employees occupationally exposed to methylene chloride: Clinical laboratory evaluation. *Scand J Work Environ Health* 1983; 9(Suppl 1): 17-25.
  - 16) Amsel J, Soden KJ, Sielken RL Jr, Valdez-Flora C. Observed versus predicted carboxyhemoglobin levels in cellulose triacetate workers exposed to methylene chloride. *Am J Ind Med* 2001; 40: 180-191.
  - 17) McCammon CS Jr, Glaser RA, Wells VE, Phipps FC, Halperin WE. Exposure of workers engaged in furniture stripping to methylene chloride as determined by environmental and biological monitoring. *Appl Occup Environ Hyg* 1991; 6: 371-379.
  - 18) Casanova M, Bell DA, Heck, Hd'A. Dichloromethane metabolism to formaldehyde and reaction of formaldehyde with nucleic acids in hepatocytes of rodents and humans with and without glutathione S-transferase T1 and M1 genes. *Fund Appl Toxicol* 1997; 37: 168-180.
  - 19) Thier R, Wiebel FA, Hinkel A, Burger A, Bruning T, Morgenroth K, Senge T, Wilhelm M, Schulz TG. Species differences in the glutathione transferase GSTT1-1 activity towards the model substrates methyl chloride and dichloromethane in liver and kidney. *Arch Toxicol* 1998; 72: 622-629.
  - 20) El-Masri HA, Bell DA, Portier CJ. Effects of glutathione transferase theta polymorphism on the risk estimates of dichloromethane to humans. *Toxicol Appl Pharmacol* 1999; 158: 221-230.
  - 21) Haber LT, Maier A, Gentry PR, Clewell HJ, Dourson ML. Genetic polymorphisms in assessing interindividual variability in delivered dose. *Reg Toxicol Pharmacol* 2002; 35: 177-197.
  - 22) DiVincenzo GD, Yanno FJ, Astill BD. Human and canine exposures to methylene chloride vapor. *Am Ind Hyg Assoc J* 1972; 33: 125-135.
  - 23) Sakai T, Morita Y, Wakui C. Biological monitoring of workers exposed to dichloromethane using head-space gas chromatography. *J Chromatogr B* 2002; 778: 245-250.
  - 24) Ghittori S, Marraccini P, Franco G, Imbriani M. Methylene chloride exposure in industrial workers. *Am Ind Hyg Assoc J* 1993; 54: 27-31.
  - 25) Ikeda M. Solvents in urine as exposure markers. *Toxicol Lett* 1999; 108: 99-106.
  - 26) Deutsche Forschungsgemeinschaft: List of MAK and BAT values 2004. p.205. Report No.40. Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2004.
  - 27) American Conference of Governmental Industrial Hygienists. 2004 TLVs<sup>®</sup> and BEIs<sup>®</sup>. p.95. ACGIH, Cincinnati, OH, U.S.A., 2004.