

る発がんの証拠は十分にあると考えられる。発がん作用機序の検証では、慣習的に溶解度が大きい塩化コバルトが多用される傾向にあるが、作用機序としてはコバルトイオンが作用していることが重要であると考えられる。この点において、水溶性コバルト (II) 塩は、特に、ヒト末梢血リンパ球、ヒト皮膚線維芽細胞、ヒト気管支上皮細胞等のヒト初代細胞に遺伝毒性、酸化ストレス、炎症、免疫抑制作用、エピジェネティックな変化等を誘導することが一貫して報告されており（その他、ヒト培養細胞株及び動物においても同様）、発がん作用機序の面から水溶性コバルト (II) 塩がヒト発がん物質としての重要な性質を示す強い証拠があると考えられる。これらのことを総合的に勘案し、水溶性コバルト (II) 塩について、発がん性分類第 2 群 A を提案する。

#### 勧告の履歴

2024年（改正案）：水溶性コバルト (II) 塩 発がん性分類第 2 群 A

1995年（新設）：「コバルトおよびコバルト化合物（タングステンカーバイドを除く）」発がん性分類第 2 群 B

#### 文 献

- 1) IARC. Cobalt in hard metals and cobalt sulfate, gallium arsenide, indium phosphide and vanadium pentoxide. Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans Volume 86. 2006.
- 2) IARC. Cobalt, Antimony Compounds, and Weapons-grade Tungsten Alloy. IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans Volume 131. 2023.
- 3) NTP. Toxicology and carcinogenesis studies of cobalt sulfate heptahydrate (CAS No. 10026-24-1) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). NTP TR 471. 1998.
- 4) Shabaan AA, Marks V, Lancaster MC, Dufen GN. Fibrosarcomas induced by cobalt chloride (CoCl<sub>2</sub>) in rats. Lab Anim 1977;11 (1):43-6.

## 感作性物質（2025）の提案理由

2025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

### 2- ブチル -1,2- ベンゾチアゾル -3 (2H) - オン (2- ブチルベンゾ [d] イソチアゾール -3 (2H) - オン) C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NOS [CAS No. 4299-07-4] 感作性分類 皮膚第 2 群

2- ブチル -1,2- ベンゾチアゾル -3 (2H) - オン (BBIT) は、他のイソチアゾリン系化合物と同様に、切削油、壁紙用接着剤、洗剤、皮革、ゴム、エポキシ樹脂、シリコーンシーラントなど、さまざまな製品に幅広く防腐剤あるいは防カビ剤として使用されている<sup>1)</sup>。

35歳の Computer Numerical Control (CNC) オペレーターの男性が、外来受診の 5 か月前より手指の湿疹を発症した。両側の第 2, 3 指に病変が出現していた<sup>2)</sup>。この男性は現在の仕事には 3 年前より従事しているが、それ以前にも同様の仕事に従事していた。この病変は、休暇などで仕事を離れると軽快し、仕事に戻ると数日のうちに再発した。金属、冷却液の成分、などの標準シリーズの物質、およびこの男性が使用している切削油についてパッチテストが実施された。その結果、切削油のみ陽性を示した。また、製造元よりこの切削油の成分として、5 種類の物質 (1-phenoxy-2-propanol, 1-amino-2-propanol, 2-amino-2-methylpropanol, N-methyldiethanolamine, BBIT) が含まれているという情報が提供された。これらの物質のうち、BBIT のみがパッチテストにて陽性を示した。また、他のチアゾリン系防腐剤である、5- クロロ -2- メチル -4- イソチアゾリン -3- オン (MCI), 2- メチル -4- イソチアゾリン -3- オン (MI), これらの混合物 (MCI/MI), 1,2- ベンゾチアゾリン -3- オン (BIT), 2-n- オクチル -4- イソチアゾリン -3- オン (OIT) は、いずれも陰性を示した<sup>2)</sup>。

アトピーがあり金属加工工程に従事している 44 歳の男性が、6 か月前より続いている手指の湿疹のため皮膚科外来を受診した<sup>3)</sup>。診察時には両側の第 2, 3, 4 指の背側に鱗屑、乾燥、亀裂がみられた。この湿疹は、休暇があると消失し、仕事を始めると数日のうちに再発した。この男性は、2007 年より金属加工会社に勤務し、フライス盤を使用していた。年 2 回フライス盤のメンテナンスの際に切削液の交換を行っていた。1 年前に新しい切削液に変更になったが、その成分の中には、高純度鈹油、

界面活性剤, 腐食防止剤, 安定剤が含まれており, チアゾリン系防腐剤であるBBITも含まれていた。カバーオール, マスク, 安全靴は着用していたが, 手袋は, 切削油で濡れてしまうという理由で使用していなかった。

標準シリーズの物質と切削油についてパッチテストを行った結果, 切削液の10%溶液にのみ陽性を示した。そこで, 切削液に含まれている可能性のある感作性物質についてパッチテストを行った。その結果, MCI/MI, MI, BIT, OIT, モノエタノールアミン, ジエタノールアミン, トリエタノールアミンのいずれにも陰性であったが, BBITに陽性を示した。一方, 20人の健康なボランティアはBBITに対するパッチテストにおいて全員陰性であった<sup>3)</sup>。

研削盤のオペレーターとして36年間従事してきた男性が, 1年半前から両側性の強いかゆみを伴う手の湿疹を発症した<sup>4)</sup>。切削液を変更してから間もなく発症している。作業の都合で手袋は着用していなかった。湿疹は, 休暇があると1週間以内に軽快し, 仕事に戻ると2-3日で再発した。湿疹は, 左手指の背側が主で, 右手指も軽度に出現しており, 手掌及び指腹には出現していなかった。研削工程の中では, 金属片を持ちながら, 左手指を切削油に浸していた。ヨーロッパ標準シリーズ, 防腐剤シリーズ, 切削油シリーズについてパッチテストを行ったが, すべて陰性であった。しかしこの男性が持参して来た切削油を用いたRepeated Open Application Test (ROAT) では, 4日目に明らかな陽性を示した。

その後受け取った安全データシートを精査したところ, 新しい成分としてBBITが含まれていることが判明した。そこで製造元にBBITの提供を依頼し, 様々な濃度のBBIT溶液を入手した。これらについてパッチテストを行い, 0.005%と0.05%のBBIT溶液が陽性を示した<sup>4)</sup>。

最近, Obermeyerら<sup>1)</sup>は, 2022年から2023年に外来で経験した, 金属加工工程に従事しBBITによる接触皮膚炎を発症した4人の男性の症例を報告している。作業内容の詳細は記述されていないが, 2人がCNCオペレーター, 1人が機械調節担当者, 1人がcutting machine operatorであった。4人とも0.05% BBIT溶液に陽性を示した。1人はOITに, もう1人はBITにも陽性を示したが, いずれも交叉反応の可能性は低いと考えられた<sup>1)</sup>。

動物試験については, Guinea Pig Maximization Testで陰性<sup>5)</sup>あるいは弱い陽性<sup>6)</sup>と報告され, Murine Local Lymph Node Assayでは陰性<sup>7)</sup>と報告されている。

以上のように, 複数の施設からBBIT陽性を示す接触皮膚炎の症例が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。

## 文 献

- 1) Obermeyer L, Dicke K, Skudlik C, Brans R. Occupational allergic contact dermatitis from 2-butyl-1,2-benzisothiazol-3-one in cutting fluids: A case series. *Contact Dermatitis* 2024;90:520-2. doi: 10.1111/cod.14503
- 2) Dahlin J, Isaksson M. Occupational contact dermatitis caused by N-butyl-1,2-benzisothiazolin-3-one in a cutting fluid. *Contact Dermatitis* 2015;73:60-2. doi: 10.1111/cod.12391
- 3) Foti C, Romita P, Stufano A, et al. Occupational allergic contact dermatitis caused by 2-butyl-1,2-benzisothiazol-3(2H)-one in a metalworker. *Contact Dermatitis* 2019;81:463-5. doi: 10.1111/cod.13366
- 4) Jacobs MC, Herman A. Contact dermatitis from 2-butyl-1,2-benzisothiazolin-3-one in a cutting fluid. *Contact Dermatitis* 2020;83:414-5. doi: 10.1111/cod.13624
- 5) Zissu D. The sensitizing potential of various biocides in the guinea pig maximization test. *Contact Dermatitis* 2002;46:224-7. doi: 10.1034/j.1600-0536.2002.460407.x
- 6) Noda T, Yamano T, Shimizu M. Toxicity Studies of N-n-butyl-1,2-benzisothiazolin-3-one. *Contact Allergenicity of N-n-butyl-1,2-benzisothiazolin-3-one in Guinea Pigs*. *Seikatsu Eisei* 2001;45:137-42
- 7) Yamano T, Shimizu M, Noda T. Quantitative comparison of the results obtained by the multiple-dose guinea pig maximization test and the non-radioactive murine local lymph-node assay for various biocides. *Toxicology* 2005;211(1-2):165-75. doi: 10.1016/j.tox.2005.02.014