

許容濃度の暫定値 (2003 年度) の提案理由

平成 15 年 4 月 25 日
日本産業衛生学会
許容濃度等に関する委員会

臭化メチル



[CAS No. 74-83-9]

許容濃度 1 ppm (3.89 mg/m³) (皮)

1. 物理・化学的性質

別名：メチルブロマイド [Methyl bromide], ブロモメタン [Bromomethane].

分子量 94.95, 比重 20℃で 1.68, 融点 - 93.66℃, 沸点 3.56℃, 蒸気圧 1420 torr (20℃), 蒸気密度 1.73 g/cm³ (0℃), 水溶性 (20℃で 17.5 g/l), ジエチルエーテル, エタノール, クロロホルム, 二硫化炭素, ベンゼン, テトラクロロメタンに可溶, 爆発限界上限 15% 下限 10%, 非引火性で, 無色, 低濃度では無味・無臭である.

変換ファクター 1 ppm = 3.89 mg/m³, 1 mg/m³ = 0.26 ppm (25℃ 1013 hPa)⁵⁴⁾

2. 生産量および曝露の現状

わが国における臭化メチルの用途は植物検疫用くん蒸剤と土壌消毒用くん蒸剤が大部分で, 1~2%はメチル化剤として化学品合成に使われている。過去には, 消火剤として使われたことがあるが, 死傷事故の発生が多く, この目的での使用は廃止された。1999年, わが国での使用量は, 土壌消毒用 4,391 トン (65%), 検疫処理用 1,878 トン (28%), 文化財くん蒸等その他 517 トン (8%) で合計 6,786 トンである。

平成 4 年 (1992 年) に開催された「第 4 回オゾン層を破壊する物質に関するモンリオール議定書締結国会議」において, 臭化メチルはオゾン層破壊物質 (オゾン破壊係数 0.6) に指定された。1997 年 (平成 9 年) の第 9 回締約国会議では, 先進国は, 基準年 (1991 年) の生産量に対して, 2003 年には 30% 以下に削減, 2005 年 (平成 17 年) には全廃することが決定された。なお, 植物検疫くん蒸剤としての使用は代替剤がないため, この削減計画から除外された。植物検疫用としての代替品の研究は進行中である。

1) 土壌くん蒸での曝露：くん蒸作業としてハウス全面, ハウス内マルチおよび露地マルチくん蒸がある。定植前に土壌を耕起し, 500 g 充てんの小缶を等間隔に置き, ポリエチレンフィルムで土壌を被覆した後, 臭化メ

チルを投薬する。そして 3 日から 7 日間放置した後, フィルムを除去してガス抜きを行う。作業者は投薬とガス抜き時に臭化メチルに曝露される危険がある。作業者の曝露は, とくにガス抜き時に高く, ハウス全面くん蒸ではピーク 603 ppm, ハウス内マルチくん蒸ではピーク 248 ppm, 露地マルチではピーク 0.9 ppm である。ハウス全面くん蒸は, ハウス内マルチくん蒸に移行しているため, 2002 年度には作業実施の登録がない¹⁾。

2) 植物検疫くん蒸：本船, 木材天幕, 倉庫およびサイロくん蒸に分けられる。本船くん蒸は, 木材を積載した完全密封のできる本船のハッチをシートで覆い, ポンベに連結した耐圧ホースをハッチ内に挿入して投薬する。24 時間放置後, シート, ハッチ蓋を除去してガスを排出する。木材天幕くん蒸は植物防疫所より指定された木材置き場に木材を山積みし, 樹脂製フィルムで覆い, 24 時間くん蒸が行われる。倉庫くん蒸では, 臭化メチルをボンベからくん蒸庫に放出し, 24~48 時間放置してくん蒸, その後ガス抜きを行う。サイロくん蒸では, 臭化メチルをボンベから気化器で加温してガス化した後, 送風機でくん蒸チャンバーに放出し, 24 時間から 48 時間放置後, ガス抜きを行う。作業者の個人曝露濃度は, やはりガス抜き作業時に高く, ピークは, 本船くん蒸では 146 ppm, 木材天幕くん蒸で 390 ppm, 倉庫くん蒸で 59 ppm, サイロくん蒸では 3.1 ppm であるという。なお, これらの作業者は, 臭化メチル用吸収缶付き全面体呼吸保護具を装着して作業を行っている^{1, 2)}。

3. 動物実験

1) 急性毒性

Irishらはラットとウサギでの臭化メチルの急性毒性を研究した。260~500 ppm以上の濃度での1回, 数時間曝露は両動物で致死的であると結論した⁴⁾。Sayersらのモルモットの観察でも同じような結果である⁵⁾。Alexeeffらは, マウスの1時間曝露でのLC₅₀は1,200 ppmであり, 濃度を増やしたときの死亡率曲線の立ち上がりは極めて急峻であると述べた⁶⁾。石津らは, 動物種差, 臭化メチル濃度差, 曝露時間のいかにかわらず, 死亡率がある濃度で急に増加する現象があり, 動物の100%生存域と100%死亡域が極めて接近しており, 臭化メチルの急性毒性の一つのは“all or none response”であると報告した³⁾。

2) 亜慢性毒性

Sprague-Dawley雄ラットに, 臭化メチルの120 ppmで24時間, または10 ppmで連続3週間吸入曝露した研究では, 視床下部, 皮質と海馬におけるノルエピネフリン濃度が用量-依存性に減少した⁷⁾。ラット, モルモット, サルにおいて, 100 ppm 2~3週間の吸入曝露で重度障害または致死的である⁴⁾。

Danseらは, Wisterラット (各群雌, 雄各10匹) に

ピーナツ油に溶かした臭化メチル 0 mg/kg, 0.4 mg/kg, 2 mg/kg, 10 mg/kg, 50 mg/kg (体重) を 90 日間の胃ゾンデ投与する研究を行った。50 mg/kg 投与では、異常所見として前胃扁平上皮細胞乳頭腫 (雄 2 匹) または前胃がん (雄 7 匹, 雌 6 匹) が観察された⁸⁾。Boormanらは、6 週齢 Wistar 雄ラットに臭化メチル 50 mg/kg (体重) を胃ゾンデ投与する同じような研究を行った。1 群は、5 回/週, 13 週間投与後に 12 週間の回復期を置き、他群は 25 週間連続投与を続けた。この研究では 13 週で、前胃に炎症、アカントーシス、線維症、仮性上皮腫様過形成が高率に発生した。また、25 週で、臭化メチル投与群は、ピーナツ油のみの対照群と比べ、過形成病変が強かった。15 匹中 1 匹は早期胃がん様の悪性変化を示したが、回復期の終わりでは、全体的に増殖性病変の発生は明らかに消失していた⁹⁾。

Kato らが、ラットに臭化メチル 200 ppm, 300 ppm, 400 ppm 6 週間、または 150 ppm 11 週間の高濃度吸入曝露を行い観察された典型的変化は、肝臓の類洞浸潤を伴う壊死、腎尿細管上皮の変性、膵管上皮の壊死、心筋の巣状壊死、脳皮質の壊死である¹⁰⁾。さらに高濃度曝露では、下痢、ヘモグロビン尿、副腎束状帯の変性、鼻腔の嗅上皮変性が見られている¹¹⁾。鼻腔嗅上皮の変化は、曝露中止後 10 週目には回復するように思われる¹²⁾。臭化メチルの標的器官特異性に関しては、性-依存性あるいは種-依存性のあることが知られている^{13, 14)}。

3) 慢性毒性/発がん性

Irish らは、様々な動物で臭化メチルの慢性毒性を研究した。64 ppm で、7~8 時間/日、6 ヶ月間以上の曝露で、ラットとモルモットでは明らかな毒性影響が見られなかったが、ウサギでは肺の炎症と後肢麻痺が現れ、サルは同濃度で痙攣を起した。33 ppm では、ウサギは肺の炎症および後肢麻痺を示したが、その他の動物には影響がなかった。16 ppm では、すべての動物は影響なしであった⁴⁾。

ウサギに、27 ppm 吸入曝露、8 ヶ月間、総計 900 時間曝露した研究では、神経伝導速度および瞬目反射等の神経行動障害は観察されなかった。しかし、65 ppm では、重度神経行動障害があり、これらの障害は曝露中止後 6~8 週間には部分的ではあるが消失した¹⁵⁾。同じく、ラットに 55 ppm, 36 週間、総計 1,080 時間の吸入曝露した研究では、神経伝導速度、オープンフィールド活動、四肢協調試験等の神経行動障害が観察された¹⁶⁾。マウスの慢性曝露研究では、亜慢性研究の項で観察されたと同様の変化が予想よりも少ない量で出現した¹⁴⁾。

マウスおよびラットの吸入曝露緩急では、臭化メチルの変異原性は明らかにされたが、この条件下では、発がん性はなかった^{14, 17)}。

米国国家毒性プログラム (NTP) は、B6C3F1 マウス

雄雌各群 70 匹を用いて、臭化メチル 0 ppm, 10 ppm, 33 ppm, 100 ppm, 6 時間/日, 5 日/週, 2 年間の吸入曝露研究を行っている。高濃度曝露群 (100 ppm) では、途中動物が多数死亡したため (雄 31%, 雌 8%), 曝露は 20 週で中止された。10 ppm で、胸骨形成異常の僅かな発生と運動機能の有意の減弱が見られている¹⁴⁾。

Reuzel らは、Wistar 雄、雌ラットに、臭化メチル 0 ppm, 3 ppm, 30 ppm, 90 ppm を 6 時間/日, 5 日/週, 29 ヶ月間の吸入曝露実験を行った。中間での観察ために 3 ヶ月, 12 ヶ月, 24 ヶ月目に一部のラットを屠殺した。過剰死亡は、高濃度群で 114 週目に最初に観察された。鼻腔嗅上皮の支持細胞と基底細胞の退行性/過形成変化が濃度-依存性に増加した。この病巣は微軽度、軽度、中等度と分類された。病理変化全体では、曝露の最終月 (29 月) で最低濃度曝露群 (3 ppm) と対照群との間に有意差が見出された¹⁷⁾。

Gotoh らは、Fisher344 ラット雌、雄各群 50 匹に、臭化メチル 0 ppm, 4 ppm, 20 ppm, 100 ppm を 6 時間/日, 5 日/週, 104 週間吸入曝露した。動物の死亡率には変化が見られなかったが、鼻腔嗅上皮の壊死と呼吸上皮への化生が雄の 100 ppm 群で増加した。炎症の発生と重症度は、雄ラットの全曝露群で増加した (20 ppm と 100 ppm 群で統計学的に有意)。ほとんどすべての炎症は老齢ラットで多く発生する異物性炎症か、または呼吸上皮の炎症であった。雌では、100 ppm 曝露群にのみ嗅上皮の壊死と炎症の僅かな増加が見られた。腫瘍の発生については、ラットに自然発生する下垂体腺腫発生率の増加が雄の 100 ppm 群に認められたが、この腫瘍の増加は、臭化メチルによるホルモン異常または加齢促進作用によるものであり、発がん性の根拠とはならないとしている。雌では腫瘍発生率の増加は見られなかった¹⁸⁾。

4) 生殖毒性/発生毒性

臭化メチルは、急性と亜慢性曝露で、様々な精巣変化と血漿テストステロン濃度の一過性減少が生じるが、F344 雄ラットにおける臭化メチル 200 ppm, 6 時間/日, 5 日間の吸入曝露では、精子の性状または形成能に持続する影響は見られなかった¹⁹⁾。Wistar ラットで、交尾前 3 週間または妊娠中に臭化メチルの 20 ppm と 70 ppm で 5 日/週吸入曝露した研究では、母体毒性、胎仔毒性および催奇形性は見られなかった²⁰⁾。ニュージーランド・ウサギでの、ラットと同濃度を曝露した研究では、この濃度はウサギに対して毒性が強すぎたため、妊娠 15 日目に 25 匹中 24 匹が死亡した。唯一生き残った母ウサギは 8 匹の胎子を懐胎していたが、胎仔に奇形はなかった²⁰⁾。ただし、催奇形/生殖毒性を判断する材料としては、普通の場合の懐胎数と比べて胎仔数が少なすぎるとされる。

5) 遺伝毒性

in vivo と *in vitro* 試験で, 臭化メチルは遺伝毒性を有することは明らかである. サルモネラ^{14, 21, 22)} およびショウジョウバエ²³⁾ の変異原性試験, ヒトリンパ球の姉妹染色分体交換試験²³⁾, 雌マウス末梢赤血球を用いた姉妹染色分体交換誘導試験および小核試験はいずれも陽性である¹³⁾.

6) 薬物動態/代謝

Bondらは, [¹⁴C] ラベル臭化メチルのラット吸入研究を行っている. F344雄ラットに臭化メチル9ppmを6時間曝露すると, 吸収量の47%が二酸化炭素として呼出された. 呼気での初期排泄相の半減期は3.9時間, 後期排泄相の半減期は11.4時間と2相性であった. 曝露直後の観察で, 組織グラム当たりの沈着量が高かった臓器は, 肺(6.4%), 副腎(6.2%), 腎臓(4.6%), 肝臓(3.3%), 鼻甲介(2.8%)であった. 他の全組織の沈着量は総吸収量の僅か10%にとどまった²⁴⁾.

[¹⁴C] ラベル臭化メチルの薬物動態は, 経口および腹腔内投与で研究された²⁵⁾. 経口投与では, 投与量の43%が代謝物として尿中に排泄され, 腹腔内投与では, 投与量の46%が二酸化炭素として呼気中に排泄された²⁵⁾. このように臭化メチルの薬物動態は曝露形式によって異なる. 臭化メチルの薬物動態はいろいろと曝露形式を変えて研究されている. Medinskyらは, F344雄ラットに [¹⁴C] ラベル臭化メチルを, 鼻から50 n mol/l (空気), 300 n mol/l, 5,700 n mol/l, 10,400 n mol/l (1.6~310 ppm) を6時間曝露した. 低濃度曝露での摂取率は約48%, 5,700 n mol/lでは37%, 10,400 n mol/lでは27%と濃度が増すほど摂取率は低下した. このことから, 吸入による臭化メチルの取り込みは飽和されると考えられる²⁶⁾. あるいは, Bondらの報告²⁴⁾と同様に, 臭化メチルの組織分布と排出はどの用量でも似ており, 臭化メチルと代謝物の排泄は曝露濃度には依存しないと思われる.

Honmaらは, ラットを用いて臭化メチルの代謝と神経毒性を検討した. 臭化メチルのLC₅₀は302 ppm (267-340 ppm)であった. この著者らにより得られた臭化メチル半減期は約30分であり, Bondらにより報告された値²⁴⁾よりも短かった. 臭化メチルは体内でメチルアルコールに代謝されるが, 最大投与時の血中メチルアルコール濃度は22 μg/mlであり, この値からは, 臭化メチルの神経毒性をメチルアルコールによるものと考えすることはできない²⁷⁾.

塩化メチルの代謝²⁸⁾から類推して, 臭化メチルはまたグルタチオンで抱合解毒されるものと考えられる^{25, 29)}. Yamanoらは, マウスに臭化メチル1,945 mg/m³ (500 ppm) を1回吸入曝露した実験で, 2時間まで死亡はなかったが, さらに30分後では死亡率

が85%となった. 臭化メチル吸入の前にグルタチオンで500 mg/kg (体重) の腹腔内投与をしたマウスでは, 死亡率は5.3%と著しく減少すると報告している³⁰⁾.

[¹⁴C] ラベル臭化メチルは, 経口的でも経気道的でもヘモグロビンと共有結合をする³¹⁾.

臭化メチル曝露者でヘモグロビンアダクトが検出された³²⁾. ヘモグロビンアダクトの測定は臭化メチル曝露者の生物学的モニタリングに有用であると思われる.

4. ヒトにおける情報

Alexeeff & Kilgore (1983) は臭化メチル中毒の958例について記載している. 958例の内訳は死亡115名, 全身性中毒523名, 皮膚障害185名, 眼障害57名, その他78名である³³⁾. 山野は, 1982年~2003年2月までのわが国における臭化メチル中毒例を集計している. 患者の業種別内訳は土壌くん蒸24件, 37名 (死亡0), 検査くん蒸10件, 13名 (死亡1), 文化財くん蒸21件, 34名 (死亡3), その他9件, 24名 (死亡3)である³⁴⁾. 死亡を含めた重症中毒患者の発生は今日もなおあとを絶たない状況である.

臭化メチルは神経毒であり, 痙攣を起す. 高濃度曝露では肺水腫, 慢性曝露では末梢性ニューロパチーを起す. かつては, 消火剤としての誤用やくん蒸消毒作業で多数の死亡例が報告されている. 臭化メチルは吸入ばかりでなく皮膚からも吸収され, 曝露から中毒症状がみられるまでには数時間の潜伏期間があるという特徴がある³⁵⁾. Greenbergは, 肺水腫, 全身痙攣, 高熱症と昏睡等を急性中毒症状として挙げている³⁶⁾. Oettingenは, 1899~1952年間に臭化メチル中毒の死亡47例と非死亡174例を記録した. 急性中毒の特徴は肺の炎症症状であり, また, 四肢麻痺, 精神錯乱, ミオクローヌスとジャクソン型てんかん発作が出現する. これらの症状の一部は持続し, 回復には数ヶ月がかかり, ときには後遺症が残った³⁷⁾. ほとんどすべて事故発生時の気中臭化メチル濃度あるいは曝露時間の記載はない. しかし, 再現試験での事故時の気中濃度は60,000 ppm以上であると推定される³⁸⁾. 死亡を含む重症中毒の発生がグリッハウスの, 臭化メチルによる土壌消毒作業で起こった³⁹⁾. これら消毒作業後の臭化メチルの気中濃度は30~3,000 ppmの範囲であった. 最初の注入から2~3秒間は200 ppmであったが, 処置後5日目には土の上の気中濃度は4 ppmまで下がった. 土壌処置後9日目に土を攪拌すると気中濃度は15 ppmになった⁴⁰⁾.

Ingramは, 作業者の多くが中毒に罹ったデート=プロセスハウスとデート=パッキングハウスでの試験を報告した. 一般作業場の気中濃度は最高100 ppmまで変動した. シールされたくん蒸チャンバーの側壁付近では, 最高500 ppm, くん蒸後に作業者がくん蒸チャンバーに入室するときは, 作業者の鼻の位置で1,000 ppmを越え

ていた⁴¹⁾。Tourangeau と Plamondon の報告で、死亡 1 名、中毒 1 名が発生した工場では、最高濃度が 390 ppm であった⁴²⁾。Hine は 2 名の中毒患者がたてた工場で、気中濃度は約 100 ppm であったと報告した⁴³⁾。Johnstone は、デート=パッキングで多数の中毒例 (34 名) を報告した。カリフォルニア州保健局労働衛生課の調査では、パッカーは 50 ppm 未満に曝露されていたことを示した。また、くん蒸チャンパーから臭化メチルをパージするときには、パッキングハウス内の気中濃度は 100 ~ 500 ppm になった⁴⁴⁾。Watrous は、35 ppm 以下の濃度に 2 週間曝露された作業員 9 名に、吐き気、嘔吐、頭痛、皮膚障害と軽度中毒症状が認められたと報告した⁴⁵⁾。

Hustinx ら⁴⁵⁾ は、グリーンハウス内くん蒸作業での急性曝露で 9 名全員が中毒にかかった事例を報告した。くん蒸が行われたグリーンハウス内を、作業員が退室後 5 時間に測定した気中濃度は 200 ppm であった。以前に急性曝露または低濃度の繰り返し曝露があった者ほど、症状はより重症であった⁴⁶⁾。

Koda らは、ハウス内マルチで土壌くん蒸を行う農業作業員を対象に、眼の刺激、病感、吐き気、咳、物忘れ、耳鳴り・難聴、健康不安などの自覚症状についてのアンケート調査を行った。農業作業員の多くは、防毒マスクを着用しないで、短時間の臭化メチルクん蒸作業を実施していた。マルチの作業員では、吐き気のオッズ比が有意に高かった。また、咳、健康不安、眼の刺激、吐き気それぞれのオッズ比は、防毒マスクの装着者の方が非装着よりも有意に高かった。この原因としては、農業作業員でのくん蒸作業は短期間であること、農業作業員が劇物取扱上の注意や保護具使用法についての知識がないこと、労働安全上の日頃訓練の不足などが挙げられる⁴⁷⁾。

山野らは、一般人 100 名の血漿濃度の平均は $3.7 \pm 1.5 \text{ mg/l}$ 、146 名の尿中濃度平均は $11.1 \pm 3.7 \text{ mg/l}$ であると報告している。血漿、尿中プロマイド値は、気中濃度とよい相関があり、正常値の上限よりかなり高ければ臭化メチル曝露を疑うことができる。ただし、血漿、尿中プロマイド濃度は低下が速いので、中毒の重症度とは必ずしも一致しない⁴⁸⁾。石津らは、薬草倉庫の 2 階に住んでいた一家族の中毒事件について報告している。1 階の薬草倉庫で臭化メチルクん蒸が行い、倉庫の 2 階に住んでいた家族 6 名のうち 4 名が急性中毒を発症した。1 名は死亡し、3 名は全身痙攣で入院した。この倉庫の気中濃度は 10,000 ~ 15,000 ppm であったと推定され、患者血漿プロマイド値は 280 ~ 600 mg/l であった⁴⁹⁾。

Kishi らは、臭化メチル製造工場で臭化メチルに曝露される作業員について、質問紙による自覚症状調査を実施した。現在臭化メチルに曝露されているもの 37 名、過去に曝露があったものは 19 名 (曝露期間は 1 ~ 25 年)、合計 56 名であり、対照群には、性、年齢をマッチ

した鉄道労働者を用いた。過去 10 年間の作業場の平均気中濃度は、作業員の鼻の位置で、5 ppm よりも低いが、ときには最大濃度として 5 ppm を越えることがあり、以前に起きた事故の際は 15 ppm を越えることがあったとの記録がある。曝露群が対照群より多い自覚症状は、急性症状としては手が痒い、手の発赤や水泡、鼻の刺激感、慢性症状としては、眩暈、しびれ、四肢末端の知覚異常、いやな夢を見る、疲労感などが有意に多かった。これらを解析すると、過去の曝露者も含まれているため、慢性症状は、以前にあった高濃度曝露の影響と思われる。この報告から、5 ppm は自覚症状の調査からみた LOAEL と考えられる⁵⁰⁾。

液体臭化メチルは大部分の材質の衣服を浸透する。保護衣を着用していた作業員の皮膚に水泡性の皮膚薬傷を生じた例が報告されている⁵¹⁾。Jordi および Longley and Jones は、中毒量の臭化メチルが皮膚から吸収されることを示した^{52, 53)}。Hezemans-Boer らは、古城のくん蒸作業で起きた重度皮膚障害を報告した。6 名の作業員は防毒マスクを着用、くん蒸作業 40 分、約 35 g/m^3 (9,000 ppm) の臭化メチルに曝露された。これらの作業員は、2 ~ 3 時間後に皮膚に小水泡と大水泡を伴った多発性紅斑が生じた。とくにひどい部位は、腋窩、股間と腹部であった。早期病変の組織所見は、ケラチノサイトの壊死、真皮の重度浮腫、表皮下水泡、好中球のびまん性浸潤および好酸球浸潤が見られた。患者のうちの 2 名は、曝露 1 週後にじん麻疹様発疹を生じた。これら遅発性変化は海綿状皮膚炎とじん麻疹が混在する所見であった。免疫病理的な異常は見られなかった。皮膚症状は 4 週間後には色素沈着を除いては正常に戻った。この例では平均血漿プロマイド濃度は、曝露直後では 9 mg/l 、12 時間後には 6.8 mg/l と高く、臭化メチルは皮膚からの吸収が容易であることを示した⁵⁴⁾。

5. 許容濃度の提案

臭化メチルの高濃度曝露では、肺の炎症、中枢性、末梢性神経障害が生じる。神経障害はしばしば回復が困難である。米国 NIOSH は、身体・生命に即時性危険値 IDLH を 250 ppm とし、ACGIH は、3 ppm、29 ヶ月間の長期吸入曝露で、ラットの鼻腔に軽度の刺激反応を認めたとする研究¹⁸⁾に基づき、1997 年に TLV-TWA を 5 ppm から 1 ppm に下げた⁵⁵⁾。

本委員会は、Kishi らの臭化メチル工場作業員についての研究から⁴⁹⁾、臭化メチル曝露のヒトでの LOAEL は 5 ppm と考えられることから、許容濃度 1 ppm を提案する。

また、臭化メチルは大部分の材質の保護衣類を浸透する。保護衣を着用していても重症皮膚障害、血漿中プロマイド濃度増加⁵⁴⁾があることから、「皮」マークを付す。

文 献

- 1) 田中茂. 臭化メチルの使用状況と代替品. 産衛誌 1999; 41 (臨時増刊号): 140.
- 2) Tanaka S, Abuku S, Seki Y, Imamiya S. Evaluation of methyl bromide exposure on the plant quarantine fumigators by environmental and biological monitoring. *Ind Health* 1991; 29(1): 11-21.
- 3) 石津澄子編. 臭化メチル中毒. 日本くん蒸技術協会. 1989; 東京, 125.
- 4) Irish DD, Adams EM, Spencer HC, et al. The Response Attending Exposure of Laboratory Animals to Vapors of Methyl Bromide. *J Ind Hyg Toxicol* 1940; 22: 218-230.
- 5) Sayers RR, Yant WP. Physiological Response Attending Exposure to Vapors of Methyl Bromide, Methyl Chloride, Ethyl Bromide, and Ethyl Chloride. *Public Health Bulletin No.185*. Treasury Department. U.S. Public Health Service, Washington, DC. 1929.
- 6) Alexeeff GV, Kilgore WW, Munoz P. et al. Determination of Acute Toxic Effects in Mice Following Exposure to Methyl Bromide. *J Toxicol Environ Health* 1985; 15: 109-123.
- 7) Honma T, Sudo A, Miyagawa M. et al. Significant Changes in Monoamines in Rat Brain Induced by Exposure to Methyl Bromide. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1982; 4: 521-524.
- 8) Danse LHJC, van Velsen FL, van der Heijden CA. Methyl Bromide: Carcinogenic Effects in the Rat Forestomach. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984; 72: 262-271.
- 9) Boorman GA, Hong HL, Jameson CW, et al. Regression of Methyl Bromide-Induced Forestomach Lesions in the Rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1986; 86: 131-139.
- 10) Kato N, Morinobu S, Ishizu S. Subacute Inhalation Experiment for Methyl Bromide in Rats. *Ind. Health* 1986; 24: 87-103.
- 11) Hurtt ME, Morgan KT, Working PK. Histopathology of Acute Toxic Responses in Selected Tissues from Rats Exposed by Inhalation to Methyl Bromide. *Fund Appl Toxicol* 1987; 9: 352-365.
- 12) Hurtt ME, Thomas DA, Working PK, et al. Degeneration and Regeneration of the Olfactory Epithelium Following Inhalation Exposure to Methyl Bromide: Pathology, Cell Kinetics, and Olfactory Function. *Toxicol Appl Pharmacol* 1988; 94: 311-328.
- 13) Eustis SL, Haber SB, Drew RT, et al. Toxicology and Pathology of Methyl Bromide in F344 Rats and B6C3F1 Mice Following Repeated Inhalation Exposure. *Fund. Appl. Toxicol* 1988; 11: 594-610.
- 14) US National Toxicology Program. Toxicology and Carcinogenesis Studies of Methyl Bromide (CAS No. 74-83-9) in B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). NTP Technical Report Series, No. 385. DHHS (NIH) Pub. No. 922840. National Institutes of Health. NTP. Research Triangle Park, NC. 1992.
- 15) Russo JM, Anger WK, Setzer JV, et al. Neurobehavioral Assessment of Chronic Low-Level Methyl Bromide Exposure in the Rabbit. *J Toxicol Environ Health* 1984; 14: 247-255.
- 16) Anger WK, Setzer JV, Russo JM, et al. Neurobehavioral Effects of Methyl Bromide Inhalation Exposures. *Scand J Work Environ Health* 1981; 7(Supple 4): 40-47.
- 17) Reuzel PGJ, Dreef-van der Meulen HC, Hollanders VMH, et al. Chronic Inhalation Toxicity and Carcinogenicity Study of Methyl Bromide in Wistar Rats. *Food Chem Toxicol* 1991; 29: 31-39.
- 18) Gotoh K, Nishizawa T, Yamaguchi T, et al. Two-year Toxicological and Carcinogenesis Studies of Methyl Bromide in F344 Rats and BDF1 Mice—Inhalation Studies—, Sumino K. *Environment and Occupational Chemical Hazards (2)*, Second Asia-Pacific Symposium on Environmental and Occupational Health, International Center for Medical Research, Kobe University School of Medicine. 185-191. 1994.
- 19) Hurtt ME, Working PK. Evaluation of Spermatogenesis and Sperm Quality in the Rat Following Acute Inhalation Exposure to Methyl Bromide. *Fund Appl Toxicol* 1988; 10: 490-498.
- 20) Sikov MR, Cannon WC, Carr DB, et al. Teratologic Assessment of Butylene Oxide, Styrene Oxide, and Methyl Bromide. DHSS (NIOSH) Pub. No.81-124; NTIS Pub. No. PB-81-168-510. National Technical Information Service, Springfield, VA. 1981.
- 21) Moriya M, Ohta T, Watanabe K, et al. Further Mutagenicity Studies on Pesticides in Bacterial Reversion Assay Systems. *Mutat Res* 1983; 116: 185-216.
- 22) Kramers PGN, Voogd CE, Knaap AGAC, et al. Mutagenicity of Methyl Bromide in a Series of Short-Term Tests. *Mutat Res* 1985; 155: 41-47.
- 23) Tucker JD, Xu J, Stewart J, et al. Detection of Sister-Chromatid Exchanges Induced by Volatile Genotoxicants. *Teratogenesis Carcinog. Mutagen* 1986; 6: 15-21.
- 24) Bond JA, Dutcher JS, Medinsky MA, et al. Disposition of [Carbon-14-labeled] Methyl Bromide in Rats after Inhalation. *Toxicol Appl Pharmacol* 1985; 78: 259-267.
- 25) Medinsky MA, Bond JA, Dutcher JS, et al. Disposition of [carbon-14-labeled] Methyl Bromide in Fischer-344 Rats after Oral or Intraperitoneal Administration. *Toxicology* 1984; 32: 187-196.
- 26) Medinsky MA, Dutcher JS, Bond JA, et al. Uptake and Excretion of [carbon-14-labeled] Methyl Bromide as Influenced by Exposure Concentration. *Toxicol Appl Pharmacol* 1985; 78: 215-225.
- 27) Honma T, Miyagawa M, Sato M, et al. Neurotoxicity and Metabolism of Methyl Bromide in Rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1985; 81: 183-191.
- 28) Kornbrust DJ, Bus JS. The Role of Glutathione and Cytochrome P-450 in the Metabolism of Methyl Chloride. *Toxicol Appl Pharmacol* 1983; 67: 246-256.
- 29) Hallier E, Deutschmann S, Reichel C, et al. A Comparative Investigation of the Metabolism of Methyl Bromide and Methyl Iodide in Human Erythrocytes. *Int Arch Occup Environ Health* 1990; 62: 221-225.
- 30) Yamano Y. Experimental study on methyl bromide poi-

- soning in mice. Acute inhalation study and the effect of glutathione as an antidote. *Jpn J Ind Health*, 1991; 33: 23-30.
- 31) Xu D, Peter H, Hallier E, et al. Hemoglobin Adducts of Monohalomethanes. *Ind Health* 1990; 28: 121-123.
- 32) Iwasaki K, Ito I, Kagawa J. Biological Exposure Monitoring of Methyl Bromide Workers by Determination of Hemoglobin Adducts. *Ind Health* 1989; 27: 181-183.
- 33) Alexeeff GV, Kilgore WW. Methyl Bromide. *Residue Rev* 1983; 88: 101-153.
- 34) 山野優子. (未発表)
- 35) 石津澄子編. 臭化メチル中毒. 日本くん蒸技術協会. 1989; 東京, 15-109.
- 36) Greenberg JO. The Neurological Effects of Methyl Bromide Poisoning. *Ind Med* 1971; 40: 27-29.
- 37) von Oettingen WF. The Halogenated Aliphatic, Olefinic, Cyclic, Aromatic, and Aliphatic-Aromatic Hydrocarbons Including the Halogenated Insecticides, Their Toxicity and Potential Dangers, pp.15-30. US Public Health Service Pub. No.414. US Government Printing Office, Washington DC. 1955.
- 38) Wyers H. Methyl Bromide Intoxication. *Br J Ind Med* 1944; 2: 24-29.
- 39) van den Oever R, Van De Mierop L, Lahaye D. Industrial Toxicity of Methylbromide. *Arch Belg Med Soc* 1978; 36: 353-369.
- 40) van den Oever R, Roosels D, Lahaye D. Actual Hazard of Methyl Bromide Fumigation in Soil Disinfection. *Br J Ind Med* 1982; 39: 140-144.
- 41) Ingram FR. Methyl Bromide Fumigation and Control in the Date Packing Industry. *Arch Ind Hyg Occup Med* 1951; 4:193-198.
- 42) Tourangeau FJ, Plamondon SR. Cases of Exposure to Methyl Bromide Vapours. *Can J Pubic Health* 1945; 36: 362-367.
- 43) Hine CH. Methyl Bromide Poisoning: A Review of Ten Cases. *J Occup Med* 1969; 11: 1-10.
- 44) Johnstone RT. Methyl Bromide Intoxication of a Large Group of Workers. *Ind Med* 1945; 14: 495-497.
- 45) Watrous RM. Methyl Bromide: Local and Mild Systemic Toxic Effects. *Ind Med* 1942; 11: 575-579.
- 46) Hustinx WNM, van de Laar RTH, van Huffelen AC, et al. Systemic effects of inhalation methyl bromide poisoning: a study of nine cases occupationally exposed due to inadvertent spread during fumigation. *Br J Ind Med* 1993; 50: 155-159.
- 47) Koda S, Kumagai S, Ohara O. Health Effects of Acute Exposures to Methyl Bromide during Soil Fumigation Inside Green houses. *J Occup Health* 2000; 42: 263-269.
- 48) 山野優子, 伊藤一郎, 長尾憲樹, 石津澄子. ヘッドスペースガスクロマトグラフィーによるメチルブロマイド従業者の血漿中臭化物イオンの簡易定量法. *産業医学* 1987; 29(3): 196-201.
- 49) 石津澄子, 加藤信世, 森信 茂, 長尾憲樹, 山野優子, 伊東一郎. 倉庫居住者に発生した重症臭化メチル中毒. *産業医学* 1988; 30(1): 54-60.
- 50) Kishi R, Ito I, Ishizu I, Harabuti I, Miyake H. Symptoms among workers with long-term exposure to methyl bromide, An epidemiological study. *Jpn J Ind Health* 1991; 33: 241-250.
- 51) Butler EC, Perry KM, Williams JR. Methyl Bromide Burns. *Br J Ind Med* 1945; 30: 30-31.
- 52) Jordi AU. Absorption of Methyl Bromide Through the Intact Skin: A Report of One Fatal and Two Non-Fatal Cases. *J Aviation Med*. 1953; 24: 536-539.
- 53) Longley EO, Jones AT. Methyl Bromide Poisoning in Man. *Ind Med Surg* 1965; 34: 499-502.
- 54) Hezemans-Boer M, Toonstra J, Meulenbelt J, et al. Skin Lesions Due to Exposure to Methyl Bromide. *Arch Dermatol* 1988; 124: 917-921.
- 55) American Conference of Government Industrial Hygienist: Methyl bromide. Documentation of the Threshold Limit Values. Cincinnati. 2001.