

(生物学的許容値)として4-クロロカテコール 175 mg/g クレアチニン, 4-クロロフェノール 35 mg/g クレアチニン (いずれも作業終了時採尿)を示している。

## 文 献

- 1) 化学工業日報社. 14906の化学商品. 東京: 化学工業日報社, 2006: 936-937.
- 2) Samoto H, Fukui Y, Ukai H, et al. Field survey on types of organic solvents used in enterprises of various sizes. *Int Arch Occup Environ Health* 2006; 79: 558-567.
- 3) Budavari S, O'Neil MJ, Smith A, Heckelman PE, Kinnear JF. *The Merck Index*, 12th ed. NJ, USA: Merck, Whitehouse Station, 1996: 35.
- 4) Sato A, Nakajima T. A structure-activity relationship of some chlorinated hydrocarbons. *Arch Environ Health* 1979; 34: 69-79.
- 5) Ogata M, Shimada Y. Differences in urinary monochloroene metabolites between rats and humans. *Int Arch Occup Environ Health* 1983; 53: 51-57.
- 6) Ogata M, Taguchi T, Hirota N, Shimada Y, Nakae S. Database for biological monitoring of aromatic solvents. In: Fiserova-Bergerova V, Ogata M, eds. *Biological Monitoring of Exposure to Industrial Chemicals. Proceedings of the United States - Japan Cooperative Seminar on Biological Monitoring*. Cincinnati: ACGIH, 1990: 119-125.
- 7) Ogata M, Taguchi T, Hirota N, Shimada Y, Nakae S. Quantitation of urinary chlorobenzene metabolites by HPLC: concentrations of 4-chlorocatechol and chlorophenols in urine of chlorobenzene in biological specimens of subjects exposed to chlorobenzene. *Int Arch Occup Environ Health* 1991; 63: 121-128.
- 8) Yoshida M, Sunaga M, Hara I. Urinary metabolites levels in workers exposed to chlorobenzene. *Ind Health* 1986; 24: 255-258.
- 9) Kusters E, Lauwerys R. Biological monitoring of exposure to monochlorobenzene. *Int Arch Occup Environ Health* 1990; 62: 329-331.
- 10) American Conference of Governmental Industrial Hygienists. 2006 TLVs<sup>®</sup> and BEIs<sup>®</sup>. Cincinnati: ACGIH, 2006.
- 11) Deutsche Forschungsgemeinschaft. List of MAK and BAT values 2005. Report No. 40. Weinheim: Wiley-VCH, 2005.

## スチレン



[CAS No. 100-42-5]

尿中マンデル酸濃度と尿中フェニルグリオキシル酸濃度の合計 **430 mg/l**  
試料採集時期: 週後半の終業時

血中スチレン濃度 **0.20 mg/l**  
試料採集時期: 週後半の終業時

### 1. 新しい生物学的曝露指標提案の背景

アメリカ ACGIH の TLV-TWA は 1997 年に, 末梢及び中枢神経系の変化と, 聴覚及び視機能の変化を防ぐために 20 ppm (85 mg/m<sup>3</sup>) と定められた<sup>1)</sup>. スチレンは経皮吸収の可能性が無視できないため, 生物学的モニタリングは職場環境の総合的な曝露評価として推奨されている. マンデル酸とフェニルグリオキシル酸はスチレンの主な代謝物である. ACGIH では 2001 年に, Biological Exposure Indice (BEI) はマンデル酸+フェニルグリオキシル酸の合計で 400 mg/g クレアチニンを推奨している<sup>2)</sup>. 我が国では 1999 年にスチレンの許容濃度を 50 ppm から 20 ppm に下げた. 本提案では最近の人への影響に関する知見を踏まえて代謝および排泄に関する最近の知見を整理し, スチレン曝露による生物学的曝露指標推奨値を提案する.

### 2. 化学的性質と単位

労働現場におけるスチレン曝露は一般的に蒸気によるものだが, 液体状態でもまた発生する可能性がある. スチレンの沸点は 145.2 °C, 蒸気圧は 0.67 kPa (20 °C). においを感じ始めるのは 1 ppm 以下と報告されている. 室温における水への溶解度は 0.3 mg/ml, 有機溶剤によく溶解する. 分子量は 104.14 である<sup>1, 3)</sup>.

スチレン: 1 mg/m<sup>3</sup> = 0.231 ppm

1 ppm = 4.26 mg/m<sup>3</sup> at 25 °C 気体

### 3. 産業界での用途と職業以外の曝露

スチレンはエチルベンゼンの脱水化触媒作用によって作られる. 主な用途はポリスチレンプラスチックや樹脂の生産である. 樹脂は絶縁体または強化プラスチックボートやバスタブの本体として製造工場に使われている. スチレン-アクリルニトリル, アクリロニトリルブタジエンスチレン, スチレンブタジエンゴムのようなコポリマーの製造にも使われている. スチレン製品はパイプ製造, 自動車部品, 食品コンテナ, カーペット裏材などに使われている.

職業以外での曝露の可能性としては, 低濃度であるが

環境中, 室内の空気, 飲料水に含まれる<sup>4, 5)</sup>. 低濃度のスチレンは果物, 野菜, ナッツ類, 飲料, 肉類など様々な食物にも自然に存在する. スチレンによる曝露は, 建材, たばこの煙, 消費者の生成物からのスチレン蒸気で汚染された室内の空気を吸うことによっても起こる可能性もある. このように, 人は環境汚染(住宅からの汚染)から ppb レベルの曝露を受けておりこれらの曝露を排除することは難しく, 生体には微量のスチレン, およびその代謝物が存在する可能性がある. これらのバックグラウンド値の測定は分析機器の精度, 感度によって明らかになると考えられるがその報告は少ない. 職業的にスチレン曝露のないイタリア人(129名)の MA と PGA を HPLC/MS を用いての値として 0.443 mg/gCreat, (GSD 2.34), 0.107 mg/gCreat, (GSD 3.49) が示されている<sup>6)</sup>.

#### 4. 人への曝露影響評価

職業性曝露労働者についてのフィールド研究は国内外で多数報告され<sup>5, 7)</sup>, 長期間のスチレン曝露を受けると, 皮膚及び粘膜, 中枢及び末梢神経系および肝への影響が特に重要である.

労働現場のスチレン濃度が 50 ppm 以上になると人体に刺激性の影響が現れる. 眼の刺激は濃度 100 ppm から起こる. 主に過去にスチレンばく露を受けていない労働者が強く粘膜刺激を訴えるので, 曝露には慣れが一つの役割を果たしていると思われる. 粘膜刺激の程度と曝露濃度レベルの間に関係はみられなかった<sup>8)</sup> という報告もある. 液体スチレンの皮膚への度重なる曝露は, 時に中毒性皮膚炎を引き起こすが, スチレンによるアレルギーの可能性は低い<sup>1, 2)</sup>.

スチレン曝露を受けた労働者についての横断研究は, 頭痛, めまい, 被刺激性, 集中障害のような自覚症状が用量依存的に増加することを示している (Flodin *et al.*, 1992<sup>9)</sup>; Lilis *et al.*, 1978<sup>10)</sup>; Edling *et al.*, 1993<sup>11)</sup>). スチレンに職業的に曝露された場合の主な人への影響は色覚障害 (Fallas *et al.*, 1992<sup>12)</sup>; Eguchi *et al.*, 1995<sup>13)</sup>; Campagna *et al.*, 1996<sup>14)</sup>; Kishi *et al.*, 2001<sup>15)</sup>; Gong *et al.*, 2002<sup>16)</sup>) の他, 末梢及び自律神経系障害 (Cherry *et al.*, 1990<sup>17)</sup>; Yuasa *et al.*, 1996<sup>18)</sup>; Lilis *et al.*, 1978<sup>10)</sup>; Murata *et al.*, 1991<sup>19)</sup>; Moller *et al.*, 1990<sup>20)</sup>), 神経行動学的な影響 (Lindstrom *et al.*, 1976<sup>21)</sup>; Mutti *et al.*, 1984<sup>22)</sup>; Lets *et al.*, 1990<sup>23)</sup>; Yokoyama *et al.*, 1992<sup>24)</sup>; Jégaden *et al.*, 1993<sup>25)</sup>; Viaene *et al.*, 2001<sup>26)</sup>; Seeber *et al.*, 2004<sup>27)</sup>), 脳波異常 (Matikainen *et al.*, 1993<sup>28)</sup>; Seppalaine *et al.*, 1976<sup>29)</sup>), 短期記憶障害 (Schoenhuber *et al.*, 1989<sup>30)</sup>) などが報告されている.

スチレンによる神経影響は, スチレンが親油性であることからその影響が持続する傾向にある. 後天的色覚障害は低濃度曝露では一時的で, スチレン曝露による障害

が起きた後, 2ヶ月から2年間, 曝露を中止すれば改善される. しかし濃度が 50 ppm を超えた場合は影響が持続する<sup>16)</sup>. スチレンによって生じる色覚の障害や高周波数帯の聴力障害は, 中枢神経系における神経路の機能低下を反映している. 球後視神経炎は希なケースに限定される. 濃度影響関係としては, 20~100 ppm のスチレン曝露後には末梢神経伝達速度と知覚振幅の低下が起こる. そして 20 ppm 程度の低い曝露でも色覚や反応時間の遅れが生じる可能性は指摘されるが<sup>15)</sup>, 20 ppm 以下の低濃度での閾値ははまだ十分なデータがない.

Viaene *et al.*<sup>25)</sup> は, ミクロソームエポキシ加水分解酵素 (mEH) 活性に関係する労働者の不定愁訴の持続について調査した. 自覚的症状は可逆的であるが, いくつかの症状や視覚運動機能や知覚スピードの機能障害は持続する. mEH フェノタイプの活性はスチレンの神経系への影響を調節する役目を果たすと思われる. その結果, スチレン平均気中濃度 155 mg/m<sup>3</sup> (40 ppm) に 10 年未満曝露すると, 結果として神経系の影響が持続することが示唆された. また, Arata *et al.*<sup>31)</sup> は日本国内の FRP (バスタブ製造) 工場労働者を対象に過去の曝露と神経系への影響について調査を行った. その結果, 神経行動バッテリーでは, Vocabulary test score, Digit symbol, Digit span において CEI > 5.0 年 (単位は 20 ppm) の高曝露群とコントロール群との間に有意な差が見られ, 作業中のスチレン濃度をより低くする必要があることを示した.

一方スチレン曝露でも, 代謝における肝の重大な役割から潜在的な肝障害があることが示唆されている. すなわち近年の研究では, 50 ppm 以下のスチレン曝露は, 肝臓のトランスアミナーゼ濃度の緩やかな上昇と関連し, また, 抱合型ビリルビンの肝臓でのクリアランス低下と関連する. この変化は穏やかな「胆汁鬱滞」にも関連していると思われる. これらの知見は低濃度スチレン曝露によって, サブクリニカルな損傷と関係していることを示している<sup>32)</sup>.

ヒトのスチレン曝露による遺伝毒性のデータについては一致したデータが得られていない. IARC のスチレンコホート (1930 年から 1990 年までにスチレンプラスチック向上で 1 年以上雇われた 35,067 人の男女労働者を対象) によると全死亡率も, 肺がん, 上皮性がん, 非ホジキンリンパ腫による死亡率も有意な増加は認められなかったが, 白血病やリンパ種のリスクの増加は認められた. しかしながら曝露の量反応関係は認められなかったとされている<sup>33, 34)</sup>.

#### 5. 吸収と分布

スチレンは肺や皮膚を経て取り込まれる. 職場での吸収の主要な経路は肺である. ボランティアによる混合蒸

気中のスチレン濃度の測定は、肺での停留は少なくとも吸入量の約 65～93%と報告されている<sup>35-38)</sup>。肺の取り込みは生理学的パラメーター、すなわち労働者の活動及び体脂肪によって影響を受ける。

スチレンの物理化学的特性は皮膚からの吸収も重要であることを示している。予想浸透率は 0.52 mg/cm<sup>2</sup>/h (log = 2.95)、液体もしくは濃縮溶液の皮膚接触がスチレンの生物学的レベルを上げるだろうと予測された。しかし、Sedivec *et al.*<sup>39)</sup> は肺からの吸収と比較して皮膚からの吸収はほんの僅かであると報告した。この見解は Berode *et al.*<sup>40)</sup> によって追試され、9 人の男性ボランティアの一方の手に液体スチレンを 10 分から 30 分間浸漬させ、0.5～1 μg/cm<sup>2</sup>/min という吸収率を算出した。このようにスチレン蒸気の経皮吸収については、体表面での濃縮が起こらない限り、吸入曝露単独ほど有意に生物学的レベルが増加しないと思われる。ACGIH TLV もドイツ MAK もスチレンの皮膚マークに対する表記はない。

口からの取り込みは労働現場においてそれほど重要ではないが、万一経口曝露が起こった場合には、著しい量が吸収される。放射標識された経口量の 90%以上がラットの尿から検出された<sup>41)</sup>。生理学的薬物動態力学 (PBPK) モデリングは、種によって経口取込の著しい違いはないことを示した<sup>42)</sup>。

ヒト及び動物における吸入研究の結果、スチレンは脂肪中に最も高濃度で分布した。3 名の脂肪細胞中における半減期は 24～96 時間 (予想平均時間 72 時間) であった<sup>43)</sup>。スチレンまたはその代謝物であるマンデル酸やフェニルグリオキシル酸などと結びつく有意なタンパク質は報告されていない。しかし、スチレン 7, 8 オキシド (スチレンオキシド) についてはよく知られている。また、スチレンは胎盤を通過する<sup>44)</sup>。

## 6. 代謝と排出およびそれに影響する要因

スチレンの生体での主な代謝はスチレン 7, 8 オキサイドからマンデル酸、フェニルグリオキシル酸になるコースと 1-フェニルエタノール、1-フェニルエタノールになり<sup>45)</sup>、これらの一部は尿から排泄される。呼吸や尿中に変化せず排出されるスチレンの量は 1%以下で、無視してよいほどわずかな量である<sup>37, 46, 47)</sup>。肺からの排出半減期は 13～52 分と 4～20 時間の二相性を示す<sup>46, 48)</sup>。さらに半減期約 3 日目のさらなる減衰は、脂肪貯蔵分の排除に由来するものである<sup>49)</sup>。8 時間曝露における吸入量の約 95%は、代謝物として尿中に排泄される。また少量は未変化のまま尿や呼吸から排泄される。マンデル酸は尿中に最初に現れ<sup>39, 50)</sup>。そのため尿中のマンデル酸とフェニルグリオキシル酸の濃度割合は曝露開始からの時間とともに変化する<sup>39)</sup>。

マンデル酸はヒトの主なスチレン代謝物である。8 時間曝露で吸収されたスチレンの量の約 56%はマンデル酸として尿中に排出され、約 33%はフェニルグリオキシル酸として尿中に排出される。マンデル酸とフェニルグリオキシル酸で 90%になる<sup>51)</sup>。スチレンの生物学的モニタリングのレビューの中で、Guillemin and Berode<sup>51)</sup> は、労働現場の曝露が時間とともに大きく変動する場合、労働シフト終了時に採取されたサンプル単独よりも、次の労働時間の前にも採取し、2 回の合計の方が信頼できる高い相関 (0.766) であることを示した<sup>52)</sup>。しかしながら、労働シフト直後のサンプリングは直前の曝露をより反映しており、中枢神経系への影響は濃度に依存している。

スチレン 7, 8 オキシドは最も早い段階での代謝物で、代謝されなかったスチレンは脂肪親和性が高いので神経細胞膜に直接働きかけるものと思われる。スチレンの大部分はミクロソーム NADPH チトクロム P450 dependent モノオキシゲナーゼによってスチレン 7, 8 エポキシドに代謝され、スチレン 7, 8 オキシドは glutathione transferase または epoxide hydrolase を経由して無毒化されるが、後者がヒトにとってより重要である。エポキシドはミクロソームエポキシドヒドロラーゼによって水和し、フェニルエチレングリコール (スチレングリコール) になる。グリコールは酸化してマンデル酸に、それからアルコールの脱水素酵素作用によってフェニルグリオキシル酸になる。グリコールはまた、安息香酸や馬尿酸としても代謝されるが、ヒトにとっては主ではない経路でマンデル酸やフェニルグリオキシル酸はヒトの主要な尿中代謝物である<sup>43)</sup>。

作業現場で日頃みられる空气中濃度で、曝露レベルと代謝物の生物学的レベル間の関係は比例している。しかし、高濃度 (150 ppm 以上) の場合、代謝は飽和に達し、代謝物レベルから曝露度を線形外挿することは不相当である<sup>47, 53, 54)</sup>。Lof *et al.*<sup>55)</sup> は、スチレン慢性曝露を受けている労働者ではスチレンそれ自身の誘導によって、スチレンの半減期とその代謝物の濃度レベルを変えてしまう可能性を示唆した。

以下の 5 つの因子がマンデル酸及びフェニルグリオキシル酸の生物学的モニタリングレベルに影響を与える。

1) エチルベンゼン、スチレングリコール、methyl phenyl ketone、 $\alpha$ -phenylaminoacetic acid、フェナセツル酸、フェニルグリオキシル酸、フェニルグリコールまたは、それらと同様の化学構造を持ち、代謝されてマンデル酸またはフェニルグリオキシル酸として排出される化学物質による曝露もしくは混合曝露。たとえば有機溶剤の一つであるエチルベンゼンの代謝物はフェニルグリオキシル酸、とマンデル酸<sup>56, 57)</sup> でありエチルベンゼンの曝露評価として応用されている。このエチルベンゼン

は単独で使われることは少なく工業用のキシレンの中に必ず混入している。

2) 他の有機溶剤, たとえばトルエン, キシレン, トリクロロエチレン等のスチレン代謝と競合する可能性のある物質の混合曝露

有機溶剤の混合曝露の場合に, 同様の競合的抑制が報告されている<sup>58, 59</sup>。現場において, スチレンとブタジエンの同時曝露があるので, それらが4-phenylglycol-hexeneを形成するのに影響し合うのかもしれない<sup>55</sup>。

3) アルコール類の摂取による酵素誘導の影響

代謝物はミクロソーム酵素誘導物質によって増加する<sup>60</sup>。エタノールの存在下では, スチレン代謝物の生成は抑制される<sup>61, 62</sup>。Wilson *et al.*<sup>62</sup> は, アルコールがヒトにおけるマンデル酸の排出動態に影響を及ぼすことを明らかにした。エタノールはマンデル酸の排出を最大約3時間遅らせるため, スチレンの生体内変化を抑制する。この効果はアルコール(約体重70 kg 当たり25 g) 摂取後に見られる。マンデル酸の排出はフェニルグリオキシル酸の排出よりも影響を受ける<sup>61, 62</sup>。従ってアルコール摂取やその他の有機溶剤, 例えば同様の構造を持ったスチレングリコール, スチレンオキシド, フェニルグリコール, アセトフェノン, その他の曝露影響の元で, 得られたサンプルの測定値は作業現場のスチレン曝露の定量評価に用いるべきではない。

4) 経皮曝露

もし, 測定された尿試料中のマンデル酸及びフェニルグリオキシル酸濃度と労働現場の気中スチレン濃度の割合がBEI/TLV比より大きい場合は, 経皮曝露と1)の化学物質の混合曝露について検討することが望ましい。また, もしそれらの濃度の割合が低ければアルコール摂取や2)の化学物質混合曝露の検討が適切である。

5) 人種による差と遺伝的な個体差

東洋人とコーカシアン系の人々のスチレン代謝率や生理学的パラメーター値の民族的違いは, 曝露標識で予測された濃度との差異が発生する原因となる可能性がある。コーカシアンと東洋人との間でスチレン曝露のバイオロジカルマーカーの濃度に違いがあることが, Jang *et al.*<sup>63</sup> によって立証された。8人の健康な中国人男性ボランティアを平均環境濃度11 ppmで4時間スチレンに曝露させた。尿サンプルは曝露終了後20時間連続して収集し, 尿中マンデル酸とフェニルグリオキシル酸の濃度を測定した<sup>64</sup>。マンデル酸は半減期2.1時間(尿中クレアチニン補正で1.9時間)で急速に尿中に排出された。フェニルグリオキシル酸の排出は半減期8.1時間(尿中クレアチニン補正で5.1時間)でマンデル酸に続いた。これらの半減期は過去の報告と比べかなり短かった。違いは主としてコーカシアンの中で代謝率がより高いことによる<sup>65</sup>。また, 同じ人種内でも Haufroid *et*

*al.*<sup>66</sup>, Ma *et al.*<sup>67</sup> は CYP2E1 \* 1B 対立遺伝子を持った人はスチレン代謝物の尿中濃度が増加することを立証した。

7. 曝露スチレンと血液中・尿中スチレン, 尿中代謝物との関係から推奨される BEI 値

生物学的曝露指標としては生体中物質としての血液中スチレン, 呼気中スチレン, 尿中スチレン, 代謝物としての尿中マンデル酸, 尿中フェニルグリオキシル酸が主に用いられる。

Ong *et al.*<sup>68</sup> らは呼気中スチレンとの回帰式  $Y = 0.047X + 0.28$   $r : 0.76$  ( $y$ : 呼気濃度 ppm) を示している。スチレンの許容濃度20 ppm に対して呼気中スチレン1.2 ppm となる。作業時間が約8時間の血液中スチレン, 尿中スチレン, 尿中代謝物と曝露スチレンの関係を表1に示した。いずれの曝露評価物質も気中スチレン濃度に対応して増加し, 有意な相関が得られている。尿中スチレン, 尿中代謝物は実測値の相関係数とクレアチニン補正後, 尿比重補正後の相関係数と比較しても有意な改善は得られていない。またこれら尿中代謝物の測定は高速液体クロマトグラフ(HPLC)で行われている。

スチレン20 ppm に対応する生体試料中物質それぞれの値を単純に平均すると, 血液中スチレンは0.355 mg/l (N = 4) となるが一文献の値が0.833 mg/l と高値であり, これを省くと0.196 mg/l となる。尿中スチレンは0.055 mg/l (N = 2) である。尿中マンデル酸は実測値412 mg/l (N = 7), 尿中フェニルグリオキシル酸は実測値220 mg/l (N = 7) となる。尿中マンデル酸と尿中フェニルグリオキシル酸の排出比割合をスチレン20 ppm 曝露対応値で見ると0.35から0.79 (PhG (mmol/l)/MA (mmol/l) である。本来化学構造式の異なる物質を単純に合計することは出来ないが尿中マンデル酸 (MW152.15) と尿中フェニルグリオキシル酸 (MW150.13) は分子量がほぼ同じであることから単純合計すると632 mg/l となる。

この7つの論文の曝露形態はスチレン単一曝露と他の溶剤との混合曝露である。単一曝露の場合尿中代謝物の平均は (N = 3) マンデル酸実測値353 mg/l, (クレアチニン補正值270 mg/g creat., 尿比重補正值325 mg/l), フェニルグリオキシル酸144 mg/l, (104 mg/g creat., 154 mg/l) が得られ, 排出比割合は0.41 (PhG (mol/l)/MA (mol/l) (SD : 0.056) であった。尿中マンデル酸と尿中フェニルグリオキシル酸の合計は実測値497 mg/l, クレアチニン補正值374 mg/g creat., 尿比重補正值497 mg/l となる。

混合曝露の場合 (N = 7) はマンデル酸実測値457 mg/l, (クレアチニン補正值325 mg/g creat., 尿比重補正值332 mg/l), フェニルグリオキシル酸277 mg/l,

表 1. 気中スチレン濃度と曝露評価物質の関係およびスチレン 20 ppm 対応値

調査 人数	曝露形態	実測値 (mg/l)			クレアチニン補正 (mg/g creat)	尿比重補正 (mg/l)	スチレン 20 ppm に 対応する値 (実測値)	排出割合	
		傾き	切片	相関係数	相関係数	相関係数	血液中スチレン mg/l	PhG/MA	論文番号
気中スチレンと血液中スチレン									
23	単一	0.009	0.0018	0.67			0.182		69
34	混合	0.0098	0.0064	0.83			0.202		71
41	混合	0.007	0.064	0.81			0.204		74
30	単一	0.0319	0.195	0.87			0.833		68
気中スチレンと尿中スチレン									
41	混合	0.0006	0.058	0.52	0.56	0.58	尿中スチレン mg/l 0.07		74
39	単一	0.00056	0.032	0.25			0.04		68
気中スチレンと尿中マンデル酸 (MA)									
23	単一	15	56	0.53	0.60	0.58	MA mg/l 356		69
118	単一	10.1	118	0.84	0.86	0.70	320		70
34	混合	26.5	135	0.52	0.52	0.64	665		71
39	混合	14.8	56	0.66	0.66	0.63	352		72
28	混合	23.09	-99	0.89			363		73
41	混合	16	128	0.91	0.89	0.92	448		74
39	単一	16.16	58.9	0.59	0.83	0.86	382		68
気中スチレンと尿中フェニルグリオキシル酸 (PhG)									
23	単一	5	64	0.54	0.61	0.60	PhG mg/l 164	0.33	69
118	単一	3	52	0.65	0.82	0.54	112	0.25	70
34	混合	14.4	18	0.62	0.73	0.76	306	0.33	71
39	混合	3.9	144	0.42	0.23	0.32	222	0.45	72
28	混合	6.46	155	0.81			284	0.56	73
41	混合	7	156	0.81	0.88	0.88	296	0.47	74
39	単一	7.09	14	0.72	0.84	0.80	156	0.29	68

尿比重補正は 1.016 で行った。

論文 74 の尿比重補正は 1.018 であるが 1.016 に計算した。

論文 69 と 70 はスチレン単一曝露である。論文 68 は記載が無いが論文に示されたマトグラフから単一曝露。

その他の論文はスチレンと他の溶剤との混合曝露である。(71:トルエン, メタノール, 72:メタノール, 酢酸メチル, 73:アセトン, 74:アセトン)

PhG (mol/l)/MA (mo/l)

スチレン 20 ppm に対応する値: 実測値の一次回帰式から計算

(186 mg/g creat., 186 mg/l), 排出比割合 0.61 (PhG (mmol/l)/MA (mmo/l) (SD: 0.135) であった。混合曝露の割合値は軽度に高値で標準偏差 (SD) が大きい。尿中マンデル酸と尿中フェニルグリオキシル酸の合計は実測値 734 mg/, (クレアチニン 511 mg/g creat., 尿比重 518 mg/l), となる。

生物学的な曝露指標は単一曝露との関係が基礎となり, 次に混合曝露における当該物質の曝露関係を明らかにする必要がある。作業現場を対象とした論文でも単一曝露と混合曝露についての比較はなされているがその明確な違いの説明や考察は得られていない。

Kawai ら<sup>69)</sup> は生体試料を用いた測定値が評価できる曝露下限値について報告し, 血中スチレン, 尿中スチレンを用いての曝露評価下限値は 19.5 ppm, 尿中マンデル酸, 尿中フェニルグリオキシル酸は非曝露作業者の値

を考慮して求めた評価下限値として 12.6 ppm, 9.8 ppm を報告している。この値からスチレン曝露濃度 20 ppm での評価は可能であると考ええる。

曝露指標値の提案は下記の内容を考慮して提案する。

- 1) 一般的に曝露指標値は単一曝露の値を基準とする。
- 2) 単一曝露と混合曝露についての当該物質排泄量の違いは明らかでない。
- 3) 人種差 (遺伝子) による当該物質の排泄パターンの違いが考えられる。
- 4) スチレン曝露により尿中マンデル酸 (MA), 尿中フェニルグリオキシル酸 (PhG) は増加し, HPLC 法で同時分析が可能である。また両物質はスチレンの主な代謝物質で合計は尿中代謝物 90% を占める。
- 5) スチレン 20 ppm での生体物質での曝露評価は可

能である。

- 6) 曝露濃度と尿中代謝物の関係は実測値, 尿クレアチニン補正, 尿比重補正をしても相関係数に著しい改善は認められない。
- 7) PhG/MA の割合は曝露パターンに影響する (Guillemin and Berode<sup>51)</sup>).

以上から尿中代謝物の曝露指標はスチレン単一曝露の値を用い, 日本人作業者の測定値を採用する。MA と PhG はスチレンの主代謝物質で曝露によって増加すること, 尿クレアチニン補正, 尿比重補正による相関に著しい改善が無いこと, 同時に分析が可能であること, また PhG/MA の割合は曝露パターンに影響することを考慮して MA と PhG の合計の実測値で評価する。これら日本人の値として 2 つのデータ (520 mg/l と 432 mg/l) があるが安全を見越して 430 mg/l を採用する。またスチレン混合曝露作業者の場合も安全側にあることや, 排泄比割合にばらつきがあることも考慮して尿中マンデル酸と尿中フェニルグリオキシル酸を合計した値を用いることは有用である。

血液中スチレンについては単一曝露と混合曝露の違いについての論文は見当たらないので回帰式から得られたスチレン 20 ppm に対応する日本人の血中スチレン濃度の平均 0.196 mg/l を用いて, 0.20 mg/l を採用する。尿中スチレンについては報告例が少なく提案は行わない。

## 8. 尿の採尿時期と保存, 測定

### (1) 採尿時期

ボランティアによる実験研究では, スチレン曝露から最初の 3 日間だけ僅かに排出物が増加したが<sup>34)</sup>, 排出パターンからみて, 週労働時間を越えて体内にスチレンやその代謝物が蓄積することはほとんどないとされてきた。しかしスチレンとアセトンの混合曝露作業員 19 名の曝露量と尿中代謝物を月曜から次の週の月曜まで作業前, 作業後に採尿し測定した事例において, 作業後の代謝物の排泄量が増加し, 金曜日の作業後が最も高値となり, 蓄積が認められている。曝露濃度は月曜日がスチレン 87.3 mg/m<sup>3</sup>, アセトン 361 mg/m<sup>3</sup>, 金曜日が 43.7 mg/m<sup>3</sup>, 156 mg/m<sup>3</sup>であった<sup>75)</sup>。このことから週後半の作業終了時に採尿することを推奨する。

### (2) 保存

サンプルは冷蔵保存し, 収集後 2 日以内に分析されるべきである<sup>52, 76)</sup>。長期保存するにはサンプル収集後 -20℃ で冷凍しなければならない<sup>50)</sup>。

## 9. 我が国における現行の健康管理

現在, 有機溶剤中毒予防規則によりスチレンの場合, その重量の 5% を超えて含有するものを使用する業務に常時従事する労働者に対し, 事業者は雇入れの際, 当該

業務への配置替えの際及びその後六月以内ごとに一回, 定期的に, 業務経歴の調査やスチレンによる自覚症状または他覚症状の有無の検査, 尿中タンパクの有無の検査等の項目に加えて尿中マンデル酸量の検査と医師による健康診断を行う。代謝物の検査は, 尿中マンデル酸濃度を測定し, 分布区分は, 分布 1 が 0.3 g/l 以下, 分布 2 が 0.3-1.0 g/l, 分布 3 が 1.0 g/l 超である。クレアチニン補正は行っていない。なお事業者は健康診断の結果に基づき, 有機溶剤等健康診断個人票を作成し, これを五年間保存しなければならないこととされている。

## 10. 勧告

日本産業衛生学会はスチレン曝露の指標として, 週後半の作業終了時に採尿された尿中マンデル酸と尿中フェニルグリオキシル酸の合計 430 mg/l, または血中スチレン 0.20 mg/l を推奨するこれらの測定は吸入と経皮による曝露両方を反映する。この値は環境気中濃度 20 ppm に相当する。

## 11. 他機関の生物学的許容値

ACGIH は 400 mg マンデル酸 + フェニルグリオキシル酸/g クレアチニンである。MAK 20 ppm に対し, German Biological Tolerance Value (BAT) は, 曝露終了時, 週労働時間終了時に収集された 600 mg マンデル酸 + フェニルグリオキシル酸/g クレアチニンである<sup>77)</sup>。

## 文 献

- 1) ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists). 1997 TLVs<sup>®</sup> and BEIs<sup>®</sup>: Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices. Cincinnati: ACGIH, 1997.
- 2) ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists). Styrene, Monomer. In: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices, 7th ed. Cincinnati: ACGIH, 2001.
- 3) 環境省. 19. スチレン, 化学物質の環境リスク評価 第 1 巻. 東京: 環境省環境リスク評価室, 2002.
- 4) Lenvik K, Osvoil PO, Woldback T. Occupational exposure to styrene in Norway, 1972-1996. Appl Occup Environ Hyg 1999; 14: 1665-1670.
- 5) Cohen JT, Carlson G, Charnley G, et al. A comprehensive evaluation of the potential health risk associated with occupational and environmental exposure to styrene. J Toxicol Environ Health 2002; 5: 1-263.
- 6) Manini P, Palma De G, Andreoli R, Goldoni M, Mutti A. Determination of urinary styrene metabolites in the general Italian population by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Int Arch Environ Health 2004; 77: 433-436.

- 7) World Health Organization. *Styrene*. Environmental Health Criteria. Geneva; WHO, 1983.
- 8) Härkönen H. Relationship of symptoms to occupational styrene exposure and to the findings of electroencephalographic and psychological examinations. *Int Arch Occup Environ Health* 1977; 4: 231-239.
- 9) Flodin U, Ekberg K, Andersson L. Neuropsychiatric effects of low exposure to styrene. *Br Ind Med* 1989; 46: 805-808.
- 10) Lillis R, Lorimer WV, Diamond S, et al. Neurotoxicity of styrene in production and polymerization workers. *Environ Res* 1978; 15: 133-138.
- 11) Edling C, Anundi H, Johanson G, Nilsson K. Increase in neuropsychiatric symptoms after occupational exposure to low levels of styrene. *Br J Ind Med* Sep 1993; 50: 843-850.
- 12) Fallas C, Fallas J, Maslard P, Dally S. Subclinical impairment of colour vision among workers exposed to styrene. *Br J Ind Med* 1992; 49: 679-682.
- 13) Eguchi T, Kishi R, Harabuchi I, et al. Impaired colour discrimination among workers exposed to styrene: relevance of a urinary metabolite. *Occup Environ Med* 1995; 52: 534-538.
- 14) Campagna D, Gobba F, Mergler D, et al. Color vision loss among styrene-exposed workers neurotoxicological threshold assessment. *Neurotoxicology* 1966; 2: 367-373.
- 15) Kishi R, Eguchi T, Yuasa J, et al. Effects of low-level occupational exposure to styrene on color vision: dose relation with a urinary metabolite. *Environ Res* 2001; 85: 25-30.
- 16) Gong YY, Kishi R, Katakura Y, et al. Relationship between color vision loss and occupational styrene exposure level. *Occup Environ Med* 2002; 59: 824-829.
- 17) Cherry NM, Gautrin D. Neurotoxic effects of styrene: further evidence. *Br J Ind Med* 1990; 47: 29-37.
- 18) Yuasa J, Kishi R, Eguchi T, et al. Study of urinary mandelic acid concentration and peripheral nerve conduction among styrene workers. *Am J Ind Med* 1996; 30: 41-47.
- 19) Murata K, Araki S, Yokoyama K. Assessment of the peripheral, central and autonomic nervous system function in styrene workers. *Am J Ind Med* 1991; 20: 775-784.
- 20) Moller C, Odkvist L, Larsby B, et al. Otoneurological findings in workers exposed to styrene. *Scand J Work Environ Health* 1990; 16: 189-194.
- 21) Lindstrom K, Harkonen H, Hernberg S. Disturbances in psychological functions of workers occupationally exposed to styrene. *Scand J Work Environ Health* 1976; 3: 129-139.
- 22) Mutti A, Mazzucchi A, Rustichelli P, et al. Exposure-effect and exposure-response relationships between occupational exposure to styrene and neuropsychological functions. *Am J Ind Med* 1984; 5: 275-286.
- 23) Letz R, Mahoney FC, Hershman DL, et al. Neurobehavioral effects of acute styrene exposure in fiberglass boat builders. *Neurotoxicol Teratol* 1990; 12: 665-668.
- 24) Yokoyama K, Araki S, Murata K. Effects of low level styrene exposure on psychological performance in FRP boat laminating workers. *Neurotoxicology* 1992; 13: 551-556.
- 25) Jegaden D, Amann D, Simon JF, et al. Study of the neurobehavioral toxicity of styrene at low levels of exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 1993; 64: 527-531.
- 26) Viaene MK, Pauwels W, Veulemans H, et al. Neurobehavioral changes and persistence of complaints in workers exposed to styrene in a polyester boat building plant: influence of exposure characteristics and microsomal epoxide hydrolase phenotype. *Occup Environ Med* 2001; 58: 103-112.
- 27) Seeber A, Blaszkewicz M, Golka K, et al. Neurobehavioral effects of experimental exposure to low level of styrene. *Toxicol Lett* 2004; 151: 183-192.
- 28) Matikainen E, Forsman-Gruholm L, Pfafler P, et al. Neurotoxicity in workers exposed to styrene. *IARC Sci Pub* 1993; 127: 153-161.
- 29) Seppalainen AM, Harkonen H. Neurophysiological findings among workers occupationally exposed to styrene. *Scand J Work Environ Health* 1976; 3: 140-146.
- 30) Schoenhuber R, Gentilini M. Influence of occupational styrene exposure on memory and attention. *Neurotoxicol Teratol* 1989; 11: 585-586.
- 31) Kishi R, Arata Y, Eguchi T, et al. Neurobehavioral effects of acute and chronic occupational exposure to low level of styrene. Abstract of International Congress on Occupational Health, Nice, 1993.
- 32) Brodtkin CA, Moon J-D, Camp J, et al. Serum hepatic biochemical activity I two populations of workers exposed styrene. *Occup Environ Med* 2001; 58: 95-102.
- 33) Kogevinas M, Ferro G, Sarracci R, et al. IARC multicentric cohort study of workers exposed to styrene. In: *Proceedings of International Symposium on Health Hazards of Butadiene and Styrene*. Helsinki: Finnish Institute of Occupational Health, 1993: 63.
- 34) Heseltine E, Peltonen K, Sorsa M, et al. Assessment of the health hazards of 1,3-butadiene and styrene. *J Occup Med* 1993; 35: 1089-1095.
- 35) Fernandez J, Caperos J. Styrene exposure. An experimental study of pulmonary absorption and excretion (author's transl). *Int Arch Occup Environ Health* 1997; 40: 1-12 (in French).
- 36) Wigaeus E, Lof A, Bjurström R, et al. Exposure to styrene. Uptake, distribution, metabolism and elimination in man. *Scand J Work Environ Health* 1983; 9: 479-488.
- 37) Fiserova-Bergerova V, Teisinger J. Pulmonary styrene vapor retention. *Ind Med Surg* 1965; 34: 620-622.
- 38) Bardodej Z, Bardodejova E. Biotransformation of ethylbenzene, styrene and alpha-methyl styrene in man. *Am Ind Hyg Assoc J* 1970; 31: 206-209.
- 39) Sedivec V, Flek J, Mraz M. Urinary excretion of mandelic and phenylglyoxylic acids after human exposure to styrene vapours. *Pracovni Lekarstvi* 1983; 35: 365-373 (in Czech).

- 40) Berode M, Droz PO, Guillemin M. Human exposure to styrene: VI. Percutaneous absorption in human volunteers. *Int Arch Occup Environ Health* 1985; 55: 331-336.
- 41) Sauerhoff MW, Madrid EO, Braun WH. The fate of orally administered styrene in rats. Michigan: Dow Chemical Company, Toxicology Research Laboratory Midland, 1976 (cited by ACGIH TLV in reference 4).
- 42) Csanady GA, Mendrala AL, Nolan RJ, Filser JG. A physiologic pharmacokinetic model for styrene and styrene-7-8-oxide in mouse rat and man. *Arch Toxicol* 1994; 68: 143-157.
- 43) Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological Profile for Styrene. TP-91/25. Atlanta: ATSDR, U.S. Public Health Service, 1992.
- 44) Lindbohm M-L, Taskinen H, Sallman M, Hemminki K. Spontaneous abortions among women exposed to organic solvents. *Am J Ind Med* 1990; 17: 449-463.
- 45) Guillemin MP, Berode M. Biological monitoring of styrene: a review. *Am Ind Hyg Assoc J* 1988; 49: 497-505.
- 46) Stewart RD, Dodd HC, Baretta ED, et al. Human exposure to styrene vapor. *Arch Environ Health* 1968; 16: 656-662.
- 47) Landry TD, Miller RR, McKenna MJ, et al. Applications of pharmacokinetic principles to problems in inhalation toxicology. In: Fiserova-Bergerova V, ed. Modeling of inhalation exposure to vapors: uptake, distribution, and elimination, Vol. II. Boca Raton: CRC Press, 1983: 39-65.
- 48) Ramsey JC, Young JD, Karbowski RJ, et al. Pharmacokinetics of inhaled styrene in human volunteers. *Toxicol Appl Pharmacol* 1980; 53: 54-63.
- 49) Engstrom J, Bjurstrom R, Astrand I, et al. Uptake, distribution and elimination of styrene in man. Concentration in subcutaneous tissue. *Scand J Work Environ Health* 1978; 4: 1-9.
- 50) Guillemin MP, Bauer D. Human exposure to styrene. III. Elimination kinetics of urinary mandelic and phenylglyoxylic acids after single experimental exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 1979; 44: 249-263.
- 51) Guillemin MP, Berode M. Biological monitoring of styrene: a review. *Am Ind Hyg Assoc J* 1988; 49: 497-505.
- 52) Guillemin MP, Bauer D. Biological monitoring of exposure to styrene by analysis of combined urinary mandelic and phenylglyoxylic acids. *Am Ind Hyg Assoc J* 1978; 39: 873-879.
- 53) Gotell P, Axelson O, Lindelof B. Field studies on human styrene exposure. *Work Environ Health* 1972; 9: 76-83.
- 54) Härkönen, H, Kalliokoski P, Hietala S, et al. Concentrations of mandelic and phenylglyoxylic acid in urine as indicators of styrene exposure. *Work Environ Health* 1974; 11: 162-169.
- 55) Lof A, Lundgren E, Nordqvist MB. Kinetics of styrene in workers from a plastics industry after controlled exposure: a comparison with subjects not previously exposed. *Br J Ind Med* 1986b; 43: 537-543.
- 56) Engstrom K, Riihimäki V, Laine A. Urinary disposition of ethylbenzene and m-xylene in man following separate and combined exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 1984; 54: 355-363.
- 57) Engstrom KM. Metabolism of inhaled ethylbenzene in rats. *Scand J Work Environ Health* 1984; 10: 83-87.
- 58) Ikeda M, Hirayama T. Possible metabolic interaction of styrene with organic solvents. *Scand J Work Environ Health* 1978; 4(Suppl. 2): 41-46.
- 59) Vainio H, Zitting A. Interaction of styrene and acetone with drug biotransformation enzymes in rat liver. *Scand J Work Environ Health* 1978; 4(Suppl. 2): 47-52.
- 60) Ohtsui H, Ikeda M. The metabolism of styrene in the rat and the stimulatory effect of phenobarbital. *Toxicol Appl Pharmacol* 1971; 18: 321-328.
- 61) Berode M, Droz PO, Boillat MA, et al. Effect of alcohol on the kinetics of styrene and its metabolites in volunteers and in workers. *Appl Ind Hyg* 1986; 1: 25-28.
- 62) Wilson HK, Robertson SM, Waldron HA, et al. Effect of alcohol on the kinetics of mandelic acid excretion in volunteers exposed to styrene vapour. *Br J Ind Med* 1983; 40: 75-80.
- 63) Jang JY, Droz PO, Berode M. Ethnic differences in biological monitoring of several organic solvents. I. Human exposure experiment. *Int Arch Occup Environ Health* 1997; 69: 343-349.
- 64) Shi CY, Chua SC, Lee BL, et al. Kinetics of styrene urinary metabolites: a study in a low-level occupational exposure setting in Singapore. *Int Arch Occup Environ Health* 1994; 65: 319-323.
- 65) Kim H, Wang RS, Elovaara E, et al. Cytochrome P450 isozymes responsible for the metabolism of toluene and styrene in human liver microsomes. *Xenobiotica* 1997; 27: 657-665.
- 66) Haufroid V, Buchet JP, Gardinal S, et al. Importance of genetic polymorphism of drug metabolizing enzymes for the interpretation of biomarkers of exposure to styrene. *Biomarker* 2001 (in press).
- 67) Ma M, Umemura T, Mori Y, et al. Influence of genetic polymorphisms of styrene-metabolizing enzymes and smoking habits on levels of urinary metabolites after occupational exposure to styrene. *Toxicology Letters* 2005; 160: 84-91.
- 68) Ong CN, Shi CY, Chia SE, et al. Biological monitoring of exposure to low concentrations of styrene. *Am J Ind Med* 1994; 25: 719-730.
- 69) Kawai T, Yasugi T, Mizunuma K, et al. Comparative evaluation of urinalysis and blood analysis as means of detecting exposure to organic solvents at low concentrations. *Int Arch Occup Environ Health* 1992; 64: 223-234.
- 70) Ikeda M, Koizumi A, Miyasaka M, Watanabe T. Styrene exposure and biological monitoring in FRP boat production plants. *Int Arch Occup Environ Health* 1982; 49: 325-339.
- 71) Kawai T, Yasugi T, Mizunuma K, et al. Monitoring of workers exposed to a mixture of toluene, styrene and methanol vapours by means of diffusive air sampling

blood analysis and urinalysis. *Int Arch Occup Environ Health* 1992; 63429-63435.

- 72) Kawai T, Mizunuma K, Yasugi T, et al. Effects of methanol on styrene metabolism among workers occupationally exposed at low concentrations. *Arch Environ Contam Toxicol* 1995; 28: 543-546.
- 73) Kawai T, Mizunuma K, Yasugi T, Horiguchi S, Ikeda M. Effective prevention of styrene monomer exposure by protective respirators in fiber-reinforced plastics work. *Occup Hygiene* 1994; 1: 153-161.
- 74) Mizunuma K, Yasugi T, Kawai T, Horiguchi S, Ikeda M. Exposure-excretion relationship of styrene and acetone in factory workers: a comparison of a lipophilic solvent and a hydrophilic solvent. *Arch Environ Contam Toxicol* 1993; 25: 129-133.
- 75) Apostoli P, Alessandro G, Placidi D, Alessio L. Metabolic interferences in subjects occupationally exposed to binary styrene-acetone mixtures. *Int Arch Occup Environ Health* 1998; 71: 445-452.
- 76) Flek J, Sedivec V. Simultaneous gas chromatographic determination of urinary mandelic and phenylglyoxylic acids using diazomethane derivatization. *Int Arch Occup Environ Health* 1980; 45: 181-188.
- 77) Deutsche Forschungsgemeinschaft: List of MAK and BAT Values 2002. Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area, Report No. 38. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH, 2002: 189.

## インジウムおよびその化合物

**In**

**[CAS No. 7440-74-6]**

**血清インジウム濃度 3  $\mu\text{g/l}$**

**試料採集時期 特定せず**

### 1. 物理化学的性質および用途

インジウムは、原子番号 49, 分子量 114.82, 比重 7.3 (20℃), 融点 156.6℃, 沸点 2072℃, 水に不溶の銀白色の金属である。2004年の我が国の需要推計は約 500 トンであり, 世界需要の約 75% を占めている。95% が薄層ディスプレイ用透明導電膜製造用セラミクス (以下 ITO, 酸化インジウムと酸化錫を混合し高温高压で焼結した高密度セラミクス) に, 残りがインジウムリン等の光デバイス用化合物半導体, 低融点ヒューズ, はんだ, 蓄電池添加物, 歯科用合金等に使用される。インジウムは希少金属であり, 廃棄インジウムの 90% 以上がリサイクルされているとされる。

なお, 医学の分野でも塩化インジウム ( $^{111}\text{In}$ ) 注射液は, 骨髄の造血機能診断に使用される放射性医薬品となっている。 $^{111}\text{In}$  は幼若赤芽球細胞に集積し, 造血骨髄の分布や活性度の把握, 全身性・限局性の造血骨髄疾患の診断, 骨髄機能障害の診断に有用な情報を与える。

### 2. 吸収, 蓄積, 排泄

化合物により動態が異なる。皮膚, 筋, 骨に大部分が蓄積し, 気管リンパ節, 脾, 副腎, 腎, 肝にも高濃度蓄積する。酸化インジウム ( $\text{In}_2\text{O}_3$ ) のラット経口投与では, 肺, 肝, 腎, 脾, 骨に数 ppm 検出され, イヌでは腸管吸収率が 0.2~0.4% である。三塩化インジウムの気管内投与では 2 週間で約 60% が肺から排泄され, その後は排泄速度が遅くなり, 9 週では 82% の排泄に留まる。クエン酸インジウムの皮下投与では, 85~90% が 2 日間で吸収される<sup>1)</sup>。

National Toxicology Program (NTP)<sup>2)</sup> は, ラットおよびマウス雌雄 50 匹へのインジウムリン (InP) の 2 年間吸入曝露実験を実施した。22 週または 21 週で一般状態の悪化から曝露を中断し経過観察した結果から, InP の肺での半減期を, マウス 0.1 mg/m<sup>3</sup> 曝露群は 144 日, 0.3 mg/m<sup>3</sup> 曝露群は 163 日, ラットでは, それぞれ 262 日と 291 日と評価している。

### 3. ヒトに対する影響

#### 3.1 症例報告

平成 18 年 12 月現在, 6 例の症例 (症例 1~6) が学術誌に掲載され, 1 例 (症例 7) が学会発表されている。

Homma *et al.*<sup>3)</sup> は, 1994 年より ITO 研磨作業に約 3