

## 許容濃度の暫定値 (2002 年度) の提案理由

平成 14 年 4 月 11 日  
日本産業衛生学会  
許容濃度等に関する委員会

### 石灰石\* CaCO<sub>3</sub> [CAS No. 1317-65-3]

#### 第 3 種粉塵

\*石綿繊維および 1%以上の結晶質シリカを含まないこと

#### 1. 物理化学的性質

分子量 100.9. 沸点 825-900℃. 水には難溶で 1.4-1.5 mg/100 ml (25℃) 溶解し, 水溶液の pH は, 8.5-9 とされる<sup>1, 2)</sup>.

白色の粉体あるいは無色の結晶で無臭. 不純物が入ったものでは, 様々な色をもち, 土壌や鉱石臭がある. 一般的な混合物として, マグネシウム, 鉄, クロム, マンガン, 硫黄, 亜鉛, 鉛などの元素がある. 天然の石灰石 (炭酸カルシウム) は二酸化珪素, 酸化マグネシウムの他, 様々な濃度でアルミナや結晶性シリカが混在している<sup>1, 2)</sup>.

#### 2. 主な用途ないし職業性曝露

石灰石の需要は, 工業の発展とともに増加し, わが国の 2000 年度の使用量は 1 億 9 千万トンで, 需要分については殆ど国内の鉱山から産出されている (石灰石鉱業協会: <http://www.limestone.gr.jp/>).

曝露を生じる職場としては, 石灰石鉱山での採掘・精錬に従事する作業, 設備保全作業, セメント製造, 使用に従事する作業がある. また, 石灰石は量的に主要な用途であるセメント, コンクリート骨材, 鉄鋼, 石灰などの原料の他, 塗料, ゴム, 合成樹脂, セラミックの原料や, 断熱材, 化粧品, クレヨン・鉛筆, 紙の塑形材, など多くの製品に用いられ, これらの製造に従事する作業では曝露される可能性がある<sup>1, 2)</sup>.

#### 3. 吸入による生体影響

##### 3-1 人での研究報告

現在までの資料では, 実際上は無害と考えられる. 高濃度では咳などの一過性の刺激症状がある. 長期曝露においても, 純粋の石灰石ではほとんど影響はないとされる. 一方 1%以上の結晶質シリカを含む場合には, 珪肺の発生リスクを高めるとされる<sup>3)</sup>. 高濃度の長期曝露では, 気道からの粘液の産出を増加させるが, 曝露の中止により消失する. 慢性気管支炎の発生に対し, タバコ煙や他の気中汚染物質が主体となるが, この影響を増強す

る可能性がある<sup>4)</sup>.

有害性を示唆する報告は, Doig らの 1955 年の報告<sup>5)</sup>, 高城の 1958 年の報告<sup>6)</sup>がある. いずれも曝露状況などの詳細な分析がなされていないが, 石灰石以外の鉱物性粉塵への比較的高い濃度での混合曝露がある. 曝露濃度はいずれも 10 mg/m<sup>3</sup>以上であり, 石灰石粉末中に Doig の報告で 10%, 高城の報告で 2.68% のシリカが重量濃度で含まれており, シリカの影響を除外できない.

Davis (1965) らは英国の混合物のない石灰石に曝露される石灰石鉱山作業者を対象とした横断的研究<sup>7)</sup>で, じん肺所見を見い出さなかったと報告している. Raymond (1982) も, 純粋な石灰石によるじん肺症例の報告はないとして, 線維化を生じない粉塵としている<sup>8)</sup>.

近年, 石灰石曝露と肺線維化との関連を検討した研究報告は少ない. 疫学的研究報告では, 同一のフィンランドの鉱山労働者を対象とした 2 つの研究が 1983 年と 1997 年に報告されている. Huuskonen らの石灰石とワラストナイト鉱山採掘労働者を対象とした 1983 年の横断研究では曝露と肺線維化所見との関係は否定できないものであった<sup>9)</sup>. これを追証した研究結果を, 1997 年に Heikki ら<sup>10)</sup>が報告している. 石灰石とワラストナイト鉱山に 25 年以上従事していた 49 名の作業者について, じん肺発生状況を胸部レントゲン写真および肺機能検査と一部は HRCT と BAL (4 例), 肺組織生検 (2 例) を実施した研究で, 2 例の ILO 分類 1/0, 1 例の ILO 分類 0/1 があったが, HRCT では肺実質の線維化を認めなかった. BAL と肺生検の組織中にワラストナイト繊維は検出されなかった.

この研究の中で, 胸膜のプラーク及び線維化を示した例は, 全て石綿曝露の経歴を持っていた. ワラストナイトと石灰石の混合曝露のある集団で, 長期曝露による肺実質および胸膜の線維化を生起する証拠は示唆されていない.

##### 3-2 動物実験

最近になり, 動物実験による石灰石吸入曝露と線維化に関わる一連の研究結果が報告されている.

大藪ら (1996) は, 粒度分布測定により, (1) 実験に用いた石灰石粉末が吸入性粉塵であることを明らかにし, (2) 粉塵が肺の線維化を引き起こす最も重要な因子の一つと考えられる肺内滞留性について, ラットを用いた気管内注入実験を実施して検討している<sup>11)</sup>. その結果, 石灰石粉末の肺内滞留性は半減期 1 日と極めて低く, 純度の高い石灰石粉末は肺内で溶解しやすく, 肺の線維化を惹起しにくい粉塵であるとしている.

さらに, 大藪ら (1996) は, 石灰石粉末の吸入曝露による肺線維化についても報告している<sup>12)</sup>. ACGIH の許容濃度に近い 2, 3 mg/m<sup>3</sup> で, 肺の深部まで侵入する可能性があり, 不純物含有の少ない石灰石粉末を用いて,

吸入曝露実験を6ヶ月(6時間/日, 5日/週)実施した結果, ラットの成長速度や解剖時における臓器重量, 肺の病理組織学的変化について曝露群と非曝露群の両群間で統計学的有意差は認められなかった。胸膜, 気管支, 呼吸細気管支などを光学顕微鏡により病理組織学的検討を行った結果も, 非曝露群と比較して変化は認められず, 特に肺の線維化については, いずれの群においても確認されなかった。いずれの研究も, よく管理された同じ実験系で実施されたものであり信頼性は高いと考える。

計良ら(1996)は, 石灰石粉末による細胞障害性の検討を行った結果を報告している<sup>13)</sup>。ゴールデンハムスターから肺洗浄により得られた肺胞マクロファージを10%FBS加MEM培地を用いて調整した後, セルディスクを敷いたウェルデッシュに分注し, これに石灰石粉末を10, 20, 40, 60 $\mu$ g添加した。石灰石添加したものと, シリカ10 $\mu$ g添加の陽性対照群, 無添加対照について細胞磁界測定, 逸脱LDH活性値測定, ならびに培地上の細胞形態の観察を行った。細胞磁界測定ではシリカ添加群に比べ, 石灰石添加では陰性対照同様に高い緩和係数を示した。逸脱LDH活性値測定, ならびに培地上の細胞形態の観察でも, シリカ添加では認められる細胞障害を示す所見は, 石灰石添加では認められなかったとしている。これは, 石灰石粉じんが無害とする報告と一致するとしている。

岡田ら(1996)は, 石灰石粉末の気管内注入による家兎肺への影響を, 肺磁界測定, 病理解剖による肺組織の形態学的観察によって評価している<sup>14)</sup>。肺磁界測定では, 一般に曝露後に緩和曲線を繰り返し測定することにより, 肺内滞留磁性粒子量の推移を観察しうるが, 石灰石曝露ではこれを観察できなかった。組織学的変化では, 肺胞上皮細胞及び肺胞マクロファージの形態学的変化を光学顕微鏡で観察したが, 石灰石粉末曝露群と対照群の間に差はなかったとし, これは, 石灰石が肺組織に対して基本的に無害であることを示すものとしている。

以上, 最近の動物実験は, 純度の高い石灰性粉塵においては, 比較的高い濃度においても細胞毒性を示さず, 線維化形成を生じないことを示し, これは後者が高い肺内溶解性によるものであることを示唆している。

#### 4. その他の健康影響<sup>3, 4)</sup>

皮膚及び眼への接触による刺激症状は報告されていない。経口曝露については, 無害で, 制酸剤として用いられるが, 多量に摂取すると不快感があるとされる。

変異原性, 発癌性, 催奇形性, 生殖毒性については, これを示唆する報告はなく, また適切な評価を行うためにデザインされた実験研究の報告はない。

#### 5. 諸外国の勧告内容(許容値)

米国のACGIHは, 「その他の粉塵」に分類し, 時間加重平均(TLV-TWA): 10 mg/m<sup>3</sup>(石綿を含まぬ,

また1%以上の結晶性シリカを含まぬ吸入性粉塵としての濃度)を勧告している。PELは示されていない。また, OSHAは勧告値を出していない。

#### 6. 提案

現行の許容濃度が勧告された1981年の時点の根拠(産業医学23巻5号: 579-582)は以下のようなものであった。

「多種粉塵の有害度の評価にあたっては, 現在のところ量・反応関係から許容濃度を定めるほどには資料が集積されていないので佐野(4資料)と島(島正吾:安全工学14(4): 213-224, 1975)の資料を参考にし, さらに佐野によって, a) 線維化の強弱(循環障害をも考慮する), b) 上部気道変化の強弱, c) 下部気道(呼吸気管支梢以下肺胞壁まで)の変化の強弱を考慮して決定した。その結果, 滑石, ろう石, アルミニウム, アルミナ, 珪藻土, 硫化鉍, 硫化焼鉍, 黒鉛, 活性炭を第1種とした。さらに剖検例, X線写真, 実験による証明のあるものと第1種にベントナイト, カオリナイトを追加した。より有害度の低い粉塵として酸化鉄, カーボンブラック, 石炭などがあげられる。X線所見, 剖検例, 実験による証明のあるものとして酸化亜鉛, 二酸化チタン, ポートランドセメント, 石灰石, 大理石, さらに有機塵として線香材料粉塵, 穀粉, 綿塵, 木粉, 草粉, コルク粉, ベークライトを第2種とした。これまで, 第2種であった活性炭, 黒鉛は第1種となった(1981(昭和56)年度許容濃度の勧告)」。

この時点での, 石灰石の評価が行われた文献は, Doig<sup>5)</sup>, 高城<sup>9)</sup>, Davis<sup>7)</sup>のもので, 前2者は石灰石曝露によるじん肺の発生を示唆しているが曝露濃度はいずれも10 mg/m<sup>3</sup>以上であり, 石灰石粉末中にDoigの報告で10%, 高城の報告で2.68%のシリカが重量濃度で含まれており, シリカの影響を除外できない。いずれも, 純粋の単体としてのものではなく, 他の粉塵への混合曝露の影響を含んだものであったと推測される。Davisの報告では, 10 mg/m<sup>3</sup>を超える純粋な石灰石曝露を長期に受けた労働者で, じん肺の発生がないことを報告している。

これ以降, 特に最近の一連の報告(Raymond<sup>8)</sup>, Huuskonen<sup>9)</sup>, Heikki<sup>10)</sup>, 大藪<sup>11, 12)</sup>, 計良<sup>13)</sup>, 岡田<sup>14)</sup>からは, 肺の線維化や胸膜病変は, 石灰石に混合した珪酸および結晶性鉍物による影響が大きく, 混合物のない純度の高い石灰石曝露では線維化は生じにくいことを示している。

以上のことから, 石灰石粉塵単体について, 純粋な吸入性粉塵としての許容濃度を提示することは情報の不足から困難であるが, 有害性の低い粉塵として現行の分類上, 第2種から第3種粉塵に変更することは妥当と考え, 石灰石を第3種粉塵として分類することを勧告する。た

だし, 石綿繊維および1%以上の結晶質シリカを含まないこと, とする。

## 文 献

- 1) Carr FP et al. Calcium carbonate. In: Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology. Vol. 4, 4<sup>th</sup> edition. John Wiley & Sons, 1992; 796-801.
- 2) Oates T. Lime and limestone. In: Ulmann's encyclopedia of industrial chemistry. 5<sup>th</sup> edition. Vol. A15. VCH Verlagsgesellschaft, 1990; 317-345.
- 3) Tennessee Department of Public Health: Limestone dust; a possible cause of silicosis, AMA Archives of Industrial Health 1956; 13: 96-97.
- 4) Wright GW. The pulmonary effects of inhaled inorganic dust. In: Patty's industrial hygiene and toxicology, GD Clayton et al eds, 4<sup>th</sup> ed. Vol. 1, part A, John Wiley & Sons, 1991; 308-309.
- 5) Doig AT. Disabling pneumoconiosis from limestone dust, Brit J Indust Med 1955; 12: 206-216.
- 6) 高城靖夫. 石灰石粉塵吸入に関する実験的研究. 福岡医誌 1958; 49: 2933-2944.
- 7) Davis SB, Nagelschmidt G. A report on the absence of pneumoconiosis among workers in pure limestone, Br J Ind Med 1965; 13: 6-8.
- 8) Raymond PW. Occupational lung disorders. Butterworths. 1982: 113-133.
- 9) Huuskonen MS, Tossavainen A, Koskinen H, Zitting A, Korhonen O, Nickels J, Korhonen K, Vaaranen V. Wollastonite exposure and lung fibrosis, Environmental Research 1983; 30: 291-304.
- 10) Heikki HO, Nordman HL, Zitting AJ, Suoranta HT, Anttila SL, Taikina-aho OSA, Luukkonen RA. Fibrosis of the lung and pleura and long-term exposure to wollastonite, Scand J Work Environ Health 1997; 23: 41-47.
- 11) 大藪貴子, 石松維世, 大和 浩ほか. 石灰石粉末の肺内滞留性. 日本災害医学会会誌 1996; 44: 559-563.
- 12) 大藪貴子, 笠井孝彦, 石松維世ほか. 石灰石粉末の吸入曝露による肺線維化について, 日本災害医学会会誌 1996; 44: 438-441.
- 13) 計良 徹, 荻部ひとみ, 相澤好治ほか. 石灰石粉末による細胞障害性の検討, 日本災害医学会会誌 1996; 44: 313-318.
- 14) 岡田充史, 計良 徹, 相澤好治. 石灰石粉末の気管内注入による家兎肺への影響評価, 日本災害医学会会誌 1996; 44: 682-687.

## メチルテトラヒドロ無水フタル酸



[CAS No. 11070-44-3]

許容濃度 0.007 ppm (0.05 mg/m<sup>3</sup>)

最大許容濃度 0.015 ppm (0.1 mg/m<sup>3</sup>)

感作性物質 (気道, 第1群)

### 1. 物理化学的性質<sup>1, 2)</sup>

別名: methyltetrahydrophthalic anhydride, MTHPA, methyl cyclohexene-dicarboxylic anhydride, 1,3-イソベンゾフランジオン, テトラヒドロメチルテトラヒドromethyl-1, 3-isobenzofuraned ion.

分子量 166.18, 異性体の混合物, 淡黄色透明液体 (各異性体の純品は全て固体), 融点 -15℃, 沸点 290℃, 蒸気圧 0.0033 mmHg (25℃), 水に難溶, アセトン, ジメチルスルホキシドには易溶.

### 2. 主な用途<sup>1)</sup>

主な用途は不飽和ポリエステル樹脂およびアルキド樹脂の原料, エポキシ樹脂の硬化剤である. 主に電子・電気部品に使用されており, その1995年における国内推定生産量は7,000トンで, 半分が輸出され, 半分が国内で使用されている.

### 3. 吸収, 代謝, 排泄<sup>3)</sup>

11 μg/m<sup>3</sup>のメチルテトラヒドロ無水フタル酸 (以下MTHPAと略す) 曝露をうけた作業者の尿を24時間観察した報告によると, 体内に摂取されたMTHPAの70% (吸気量を10 m<sup>3</sup>と仮定) は, メチルテトラヒドロフタル酸として尿中から排泄され, その半減期は異性体によって異なるが3-6時間であった.

### 4. 動物における毒性情報

#### (1) 急性毒性<sup>4)</sup>

LD<sub>50</sub>: ラット経口 2.14 ml/kg, ウサギ経皮 1.14 ml/kg,

#### (2) 亜急性および慢性毒性

雄雌SDラットに2週間, コーン油に溶解したMTHPA 0, 100, 300, 1,000 mg/kgを胃ゾンデにて経口投与した結果, 1,000 mg/kg群において雌雄各1例の死亡, 体重増加抑制傾向, 摂餌量の減量, 白血球数の増加, 赤血球数の減少, 総タンパク質およびアルブミンの減少, 前胃粘膜の肥厚および白色点, 副腎重量の増加など明らかな毒性兆候が認められた. これらのうち, 前胃粘膜の肥厚は 300 mg/kg群においてもみられた. 以上のことから, 2週間投与における無影響量は雌雄とも100 mg/kg/dであった<sup>2)</sup>.

同様に, 雄に49日間, 0, 30, 100, 300 mg/kgを経口投与した結果, 300 mg/kg群で前胃粘膜の肥厚が見