

- 20) He F, Zhang S, Wang W, et al. Neurological and electoneuromyographic assessment of the adverse effects of acrylamide on occupationally exposed workers. *Scand J Work Environ Health* 1989; 15: 125-129.
- 21) Deng H, He F, Zhang S, Calleman CJ, Costa LG. Quantitative measurements of vibration threshold in healthy adults and acrylamide workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1993; 65: 53-56.
- 22) Calleman CJ, Wu Y, He F, et al. Relationships between biomarkers of exposure and neurological effects in a group of workers exposed to acrylamide. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994; 126: 361-371.
- 23) Myers JE, Macun I. Acrylamide neuropathy in a South African factory: an epidemiologic investigation. *Am J Ind Med* 1991; 19: 487-493.
- 24) Bachmann M, Myers JE, Bezuidenhout BN. Acrylamide monomer and peripheral neuropathy in chemical workers. *Am J Ind Med* 1992; 21: 217-222.
- 25) ACGIH. Acrylamide: TLV. *Chemical Substances Documentation* 3rd Edition, 1971.

アクリル酸メチル



[CAS No. 96-33-3]

許容濃度 2 ppm (7.0 mg/m³)

感作性物質 (皮膚, 第2群)

1. 物理化学的性質^{1,2)}

別名: アクリル酸メチルエステル; プロペン酸メチル; Methyl acrylate; Acrylic acid, methyl ester; Methyl propenoate; Methyl-2-propenoate; Methyl prop-2-enoate; Methoxycarbonylethylene; Propeonic acid, methyl ester; 2-Preopenoic acid, methyl ester.

無色透明の揮発性の液体で酸臭がある。嗅覚の下限値は, 4.8 ppb である³⁾。分子量 86.09, 比重 0.925 (25/25), 沸点 80.0, 凝固点 < -75, 引火点 -1.5, 爆発限界 2.8-25%。蒸気圧 70 mmHg (20), 溶解性: アルコール, エーテルなど有機溶剤に可溶。水に微溶 (60 g/L)。重合しやすく, 酸化性物質と激しく反応する。重合禁止剤としてハイドロキノン等を 15-300 ppm 含有する。

2. 主な用途^{1,4)}

2001 年における国内生産量はアクリル酸エステル (メチル, エチル, ブチル, 2-エチルヘキシル) として約 71.4 万トンである。アクリル繊維, 繊維加工, 塗料, 紙加工, 接着剤, 皮革加工, アクリルゴムの製造に使われている。

3. 吸収, 代謝, 排泄

モルモットに¹⁴C-アクリル酸メチルを投与して全身オートラジオグラフィを行なった実験⁵⁾では, 胃内に投与した 2 時間後には体内臓器や脳に分布し, その後速やかに体内から消失し, 16 時間後には消化器の粘膜に残存が見られたのみであった。経口投与では, 投与量の 14%, 腹腔内投与では 30%, 経皮投与では 5% が尿中からチオエーテルとして排泄された。腹腔内投与における尿中からの代謝物の排泄は, 最初の 24 時間で 21%, 次の 48 時間で 1.6% であった。皮膚に塗布した場合, 皮膚からの吸収は低く, その部位に浮腫, 壊死が見られた。ラットの腹腔内および経口投与においても, 速やかな吸収, 分布, 排泄が報告されている⁶⁾。主な排泄経路は呼気と尿で, CO₂ として呼気から 54% が排泄され, 次いで尿からメルカプトツール酸抱合体である N-acetyl-S-(2-methylcarboxyethyl)-cysteine および N-acetyl-S-(2-carboxyethyl)-cysteine として 40% が排泄される。

4. 動物における毒性情報

(1) 急性毒性^{2,7)}

LD₅₀: ラット経口 300 mg/kg, マウス経口 827 mg/kg, ウサギ経口 200 mg/kg

ウサギ経皮 1243 mg/kg,

LC₅₀: ラット 1350 ppm (4 時間曝露, 24 時間観察)

(2) 亜急性および慢性毒性

SD ラットに 110 ± 5 ppm のアクリル酸メチルを 1 日 4 時間, 週 5 日, 32 回曝露した実験⁷⁾によると, 曝露の当初において眼への刺激を示す動作が見られたが, コントロール (12 匹) および曝露群 (12 匹) において死亡は見られなかった. 終了時の解剖では, 腫瘍や体重増加に異常は見られず, 中枢神経毒性症状や呼吸器症状もみられなかった. また, 血液生化学的検査の結果もコントロールと曝露群で差は見られなかった.

SD ラットに 0, 15, 45, 135 ppm のアクリル酸メチルを 1 日 6 時間, 週 5 日, 24 ヶ月曝露した実験⁸⁾によると, 15 週以降, 135 ppm 曝露群 (雌雄) の体重増加率は他の群に比べると有意に低かった. 血液生化学的検査および尿検査において曝露に由来する変化は見られなかった. 角膜の血管新生や白濁は濃度および期間依存性に増加した. 24 ヶ月後では, 全ての曝露群で角膜の白濁が有意に増加していた. 組織学的検査では, 鼻粘膜の異常が見られている. 15 ppm 群では, 雄のラット数匹に嗅上皮の軽度な萎縮が見られ, 45 および 135 ppm 群では, ほぼ全てのラットにおいて鼻腔前半部における嗅上皮の消失が起こっていた. 喉頭, 気管および肺における刺激性変化は全ての曝露群で見られていない. 以上のことから, 最小毒性量 (LOAEL) は 15 ppm とされている.

(3) 発がん性

SD ラットに 0, 15, 45, 135 ppm のアクリル酸メチルを 1 日 6 時間, 週 5 日, 24 ヶ月曝露した実験⁸⁾によると, 15 および 45 ppm 曝露の雄において白血病の発生が高くなっていったが, 135 ppm 群では発生がなかったことから曝露由来とは考えられないとされた. 以上のことから, アクリル酸メチルによる発がんは見られなかったと結論された.

(4) 変異原性, 遺伝毒性

細菌を用いた変異原性試験では, 代謝活性化の有無にかかわらず陰性であった⁹⁾. 哺乳動物細胞を用いた *in vitro* 実験^{10,11)} では, マウス L5178Y 細胞の TK+/- アッセイでは染色体異常を示す小コロニー変異体が誘発されているが AS52/Xprt アッセイおよび CHO/hgprt アッセイでは陰性であった. マウスの骨髄小核試験は陰性であった⁹⁾. アクリル酸メチルの遺伝毒性は, 点突然変異でなく染色体の損傷によって起こると考えられるが, この変化は *in vitro* のみで見られている¹²⁾.

(5) 生殖発生毒性

SD ラットにおいて生殖毒性試験が報告されている¹³⁾. 25, 50, 100 ppm のアクリル酸メチルを妊娠 6-20 日に 1 日 6 時間曝露した結果, 母獣の体重増加が 50 および 100 ppm 群で抑制されていたが, 死亡は見られなかった.

着床部位, 生存胎児数, 死亡着床数と吸収, および性比については, 曝露の影響は見られなかったが, 胎児の体重が曝露濃度の上昇につれ低くなり, 100 ppm 群では有意な低下となっていた. 奇形は 100 ppm 群の 1 匹に見られたが, 外表, 臓器および骨格の異常の発生率はコントロール群と差がなかった. 無毒性量 (NOAEL) は 50 ppm と算出されている.

5. ヒトにおける情報

1) 急性毒性

RTECS¹⁴⁾によると, 最小毒性濃度 (TCL₀) は 75 ppm で, 嗅覚と眼とに対する影響とされている.

事故により, 皮膚炎を起こした例が報告されている¹⁵⁾, アクリル酸メチル原液を誤って左靴と長靴の中にかけた作業者は, 8 日後に左足首に発赤, 痛み, 水泡を発見した. 翌日皮膚科を受診したが, 特に処置はされなかった. 事故の 17 日後に, アクリル酸メチルに再び曝露したところ, その翌日に湿疹が首と顔面の上部に発生し, 空気中のアクリル酸メチルによる全身性接触皮膚炎と考えられた. この作業者は同工場に 15 年勤務しているが, アクリル酸メチルを取り扱ったのは 3 ヶ月前で, その工程での取扱は月に 2 回であった. 他のアクリル酸エステルは作業者が働く工場では使われていなかった. 事故から 2 ヶ月後に行なったブリックテストは陰性であったが, パッチテストは, 0.1, 0.32, 1.0 % の濃度のいずれも陽性であった. また, アクリル酸エチル, アクリル酸ブチル, ヒドロキシエチルアクリル酸, ジアクリル酸ブタンジオール, ジアクリル酸ジエチレングリコール等にも反応した. これらが交叉反応なのか, 原料中の不純物だったためなのかは不明である.

アクリル酸メチルをコーン油に溶解した 20 % 溶液を皮膚に塗った実験では, 30 名中 10 名に刺激反応が見られ, 22 名中 2 名にアレルギー性の反応が見られている¹⁶⁾.

2) 慢性毒性

工場労働者など 13 名が, 2 週間の曝露中断後に, アクリル酸メチルの 8 週間曝露とその健康影響についての調査に参加した結果が ACGIH²⁾ に報告されている. それによると, 最も高濃度曝露作業群においては, 12 時間労働における個人曝露濃度の平均が 2 ppm, 定点サンプリングの平均 5.4 ppm (範囲: 0.6-17.2 ppm), ピーク濃度 (複数測定) の最高値が「サンプリング」時で 115 ppm, 「阻止剤投入」時で 122 ppm であった. 曝露調査の前後に眼科医により角膜の変化が検査されたが, 全員に著変は見られなかった. 全ての参加者が弱から中程度の眼瞼炎と結膜炎を 8 週間曝露の最初から最後まで示していた. また, 参加者は症状の発現とその程度を日誌に記録しており, 症状がでる度毎に 3 回ピークフローを測定し記録した. 目の刺激の頻度は高濃度曝露群では 4.4/100 person days と低濃度群 (1.4/100 person days)

より高かったが有意ではなかった。疲労感以外の自覚症状は頻度・強度とも低かった。曝露の前, 中間および最後にスパイロメトリーおよびメサコリンテストがなされた結果, 参加者の 50% に曝露前の時点で気道過敏性が見られていたが, 肺活量には異常が見られなかった。中高濃度群におけるピークフローの低下は $0.02\% \pm 0.008\%$ と算出され, 低濃度群よりも低下しており ($p = 0.06$), オッズ比は 1.4 (95% CI: 0.77-2.6) であった。

化学工場における疫学調査が報告されている¹⁷⁾。アクリル酸エステルなどの製造工場においてアクリル酸メチル, アクリル酸エチル, アクリル酸ブチル, メチルメタクリル酸, アクリロニトリル, スチレン, ベンゼンおよびトルエンに曝露している労働者 60 名と曝露していない労働者 60 名を 1992 年から 8 年間前向きに追跡し, 健康影響に関する 91 項目 (自覚症状, スパイロメトリー, 血液生化学的検査, 免疫学的検査, 腫瘍マーカー) を毎年調査した。曝露群のアクリル酸エステルの平均曝露期間は 13 ± 5 年であった。上述の取扱物質の曝露濃度は非常に低く, いずれの物質も 95% が 5 mg/m^3 以下の曝露で, アクリル酸メチルの曝露濃度は 99% が 5 mg/m^3 以下であった。曝露群の訴えで最も多いのは眼と咽喉の刺激で, 曝露群では訴えは 40% に見られたが, コントロール群では 20% であった。曝露濃度が比較的 low, 散発的に許容値を越える様な曝露下のアクリル酸エステル製造作業者では, 自覚症状を除くと健康指標に異常は見られなかった。

2) 発がん性

ヒトにおける報告は見当たらない。

6. 諸外国における規制値または勧告値

米国 ACGIH は許容濃度として 2 ppm (7 mg/m^3) (SEN: 感作) を設定している²⁾。

ドイツは MAK として 5 ppm , 18 mg/m^3 を設定し, 局所刺激があることから MAK の 1 倍の濃度を天井値とし, アレルゲンリストに登録し, 感作性 (Sh) の表示をしている¹⁸⁾。

7. 提案

アクリル酸メチルの毒性として問題になるのは刺激性と感作性である。

ACGIH²⁾によると, 12h-TWA 濃度 2 ppm ・最大ピーク濃度 122 ppm の曝露を 8 週間受けた場合, 目の刺激やピークフローの低下が起こるが有意ではなかった。また, Tucek¹⁷⁾によると, アクリル酸エステル類の曝露が 5 mg/m^3 (1.4 ppm) 以下である作業場では, 健康影響は見られていない。

以上, アクリル酸メチルによる健康影響は 2 ppm までは見られていないと考えられることから, 許容濃度として 2 ppm (7 mg/m^3) を提案する。また, 皮膚への感

作性が報告されていることから, 皮膚感作性物質 2 群に分類する。

文 献

- 1) アクリル酸およびその誘導体。14303 の化学商品。東京: 化学工業日報社, 2003: 344-347。
- 2) ACGIH Documentation of TLVs-Methyl acrylate. 7th edition: ACGIH, 2001.
- 3) Amoores JE, Hautala E. Odor as an aid to chemical safety: Odor thresholds compared with limit values and volatilities for 214 industrial chemical in air and water dilution. J Appl Toxicol 1983; 3: 272-290.
- 4) IARC. Methyl acrylate. IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum 1986; 39: 99-112.
- 5) Seutter E, Rijintjes N. Whole-body autoradiography after systemic and topical administration of methyl acrylate in the guinea pig. Arch Dermatol Res 1981; 270: 273-284.
- 6) Sapota, A. The disposition and metabolism of methyl acrylate in male wister albino rats. Pol J Occup Med Environ Health 1993; 6: 185-193.
- 7) Oberly R, Tansy MF. LC50 values for rats acutely exposed to vapors of acrylic and methacrylic acid esters. J Toxicol Environ Health 1985; 16: 811-822.
- 8) Reininghaus W, Koestner A, Klimisch HJ. Chronic toxicity and oncogenicity of inhaled methyl acrylate and n-butyl acrylate in Sprague-Dawley rats. Food Chem Toxicol 1991; 29: 329-339.
- 9) 蜂谷紀之, 竹谷明美, 滝澤行雄. 生活環境物質の変異原性に関する研究 (第 3 報) アクリル樹脂モノマーならびに主要添加剤についての Ames 試験およびマウス骨髄小核試験. 日本公衛誌 1982; 29: 236-239.
- 10) Moore M, Parker L, Huston J, Harrington-Brock K, KL D. Comparison of mutagenicity results for nine compounds evaluated at the hprt locus in the standard and suspension CHO assays. Mutagenesis 1991; 6: 77-85.
- 11) Oberly T, Huffman D, JC S, ML G. An evaluation of 6 chromosomal mutagens in the AS52/XPRT mutation assay utilizing suspension culture and soft agar cloning. Mutat Res 1993; 319: 177-187.
- 12) IARC. Methyl acrylate. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans 1999; 71: 1489-1496.
- 13) Saillenfait AM, Bonnet P, Gallissot F, Protois JC, Peltier A, Fabries JF. Relative developmental toxicities of acrylates in rats following inhalation exposure. Toxicol Sci 1999; 48: 240-254.
- 14) NIOSH RTECS. Acrylic acid, methyl ester. Hamilton: Canadian Centre for Occupational Health and Safety, 2003.
- 15) Kanerva L, Jolanki R, Estlander T. Accidental occupational sensitization caused by methyl acrylate. Eur J Dermatol 1993; 3: 195-198.
- 16) Cavalier C, Jelen G, Herve-Bazin B, Fousereau J. Irritation and allergy to acrylates and methacrylates. -Part I: Common monoacrylates and monomethacrylates (author's transl). Ann Dermatol Venereol 1981; 108:

549-556.

- 17) Tucek M, Tenglerova J, Kollarova B, et al. Effect of acrylate chemistry on human health. *Int Arch Occup Environ Health* 2002; 75 Suppl: S67-S72.
- 18) DFG. List of MAK and BAT values 2002. Bonn: Deutsch Forschungsgemeinschaft, 2002.

発がん物質暫定物質 (2004 年度) の提案理由

平成 16 年 4 月 13 日
日本産業衛生学会
許容濃度等に関する委員会

コールタール コールタールピッチ揮発物 発がん物質分類 第 1 群

1. 物理化学的性質

コールタールは石炭を高温乾留した際に生じる油状物質で、比重 1.1 ~ 1.2, 主として多環芳香族炭化水素からなり、ナフタレン 5 ~ 15%, ベンゼン 0.3 ~ 1%, フェノール 0.5 ~ 1.5%, ベンゾ[a]ピレン (B[a]P) 1 ~ 3%, フェナトレン 3 ~ 8% を含有している¹⁾。コールタールピッチはコールタールを分別蒸留した際の蒸留残留分で、留分 (揮発性成分) のごく一部が残存し、約 10% の多環芳香族炭化水素を含んでいる。また、蒸留中に重合・分解・炭化などの反応で新たに生成した成分も含む。色は黒から暗茶色。ピッチに熱が加えられると中に含まれている多環芳香族炭化水素などが揮発あるいは飛散し、これらを総称してコールタールピッチ揮発物と呼ぶ²⁾。ナフタレン、フロランテン、アントラセン、アクリジン、フェナトレンなどの比較的低分子の多環芳香族炭化水素は気中に昇華する一方、ベンゾ[a]ピレンなどの比較的高分子の多環芳香族炭化水素はタール粒子やヒューム中に多い³⁻⁵⁾。

2. 使用用途と職業性曝露源

コールタールは、かつてコーティング・塗料あるいは屋根や舗装のベースとして、さらには炭素電極の支持材として用いられていた。現在は、コークス炉作業やタール系塗料の製造・取り扱いなどの作業において曝露の可能性がある。

3. バックグラウンド

嵐谷⁶⁾らは 1981 年から 82 年にかけて北九州市の大気総粉塵濃度およびそのベンゼン可溶成分重量を調べ、それぞれ 55.3 ~ 220.6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, 5.4 ~ 17.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ と報告している。総粉塵中のベンゼン可溶成分は、重量比で 5.5 ~ 16.0% となる。Kuo⁷⁾は 1994 年 9 月から 1995 年 8 月にかけて台中市 (台湾) における大気中総粉塵量とそのアセトン可溶成分重量を求め、月平均値がそれぞれ 112.7 ~ 298.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ および 20.9 ~ 72.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (粉塵中のアセトン可溶成分の重量比は 9.3 ~ 26.9%) であったと報告している。