

## 許容濃度の暫定値の提案理由 (2012 年度)

平成 24 年 5 月 30 日  
日本産業衛生学会  
許容濃度等に関する委員会

### メタクリル酸 (2-メチルプロペン酸, $\alpha$ -メチルアクリル酸) $\text{CH}_2 = \text{C}(\text{CH}_3)\text{COOH}$ 許容濃度 2 ppm

#### 1. 物理化学的性質

メタクリル酸は分子量 86.09, 融点 16°C, 沸点 163°C, 比重 1.02, 飽和蒸気圧 86 Pa (20°C), 刺激性の不快な臭いを持った腐食性の無色透明の液体または結晶である。

#### 2. 用途

メタクリル酸は, その約 75% はメタクリル酸 2-エチルヘキシルとメタクリル酸 *n*-ブチルの合成原料として使用される。メタクリル酸 2-エチルヘキシルの用途には, 塗料, 被覆材料, 潤滑油添加剤, 繊維処理剤, 接着剤, 歯科材料, 分散剤等があり, メタクリル酸 *n*-ブチルの用途には繊維処理剤, 紙加工材, 紙コーティング剤, 潤滑油添加剤, 金属表面処理剤等がある。またネイルアートの際に, ネイルの表面に塗って, ジェルネイルの接着強度をアップさせるためのプライマーとして使用される。しかし, 日本国内でのプライマーの使用は, 人工ネイル (爪を長くする) 作成時のみのものである。

#### 3. 吸収・代謝・排泄

Wistar ラットにメタクリル酸ナトリウム 2 ml (1 M, pH7.4) を強制経口投与した試験で, 高速液体クロマトグラフィー分析により, メタクリル酸が血清中に検出され, 最大濃度は投与 10 分後にあり, 60 分後にはメタクリル酸は検出されなかった<sup>1)</sup> (Bereznowski *et al.*, 1994)。Fischer344 雄ラット (4 匹) から外科的に取り出した上気道に, 133 ppm のメタクリル酸蒸気を 200 ml/分の割合で 60 分間通気し, 入口, 出口のメタクリル酸濃度測定から上気道への沈着率を測定した試験で, メタクリル酸の約 95% が上気道に沈着した。メタクリル酸の平均絶対沈着率は 86  $\mu\text{g}/\text{min}$  であった<sup>2)</sup> (Morris and Frederick, 1995)。これらの結果は, ラットでは吸入したメタクリル酸の吸入試験 (1,300 ppm) における主影響が鼻腔・眼刺激であり, 接触部位の局

所的影響に限られている Gage らのデータと一致する<sup>3)</sup> (Gage, 1970)。

メタクリル酸そのものの代謝にかかわる論文は検索した限りでは見当たらない。有用な知見は, メタクリル酸メチルやメタクリル酸エステルから得られたものである。メタクリル酸メチルは, 最初のステップとして, 血清中のカルボキシルエステラーゼによりメタクリル酸とメタノールに分解される。その後メタクリル酸は, コエンザイム A エステルとなり, 加水分解され,  $\beta$ -ヒドロキシイソ酪酸, メチルマロン酸 CoA, コハク酸 CoA となり, クエン酸回路で  $\text{CO}_2$  となる<sup>4)</sup>。 (Crout *et al.*, 1982)。Wistar 雄ラットに, [ $^{14}\text{C}$ ] でラベル化したメタクリル酸メチルのコーン油溶液に経口投与した実験で, 体内でメタクリル酸が生成され, パリン代謝経路を経て, 最終的に  $\text{CO}_2$  と水に代謝されることが示された<sup>5)</sup> (Bratt, 1977)。

#### 4. 動物への影響

##### 1) 急性毒性

Greim ら<sup>6)</sup> (1995) は, ラットの吸入  $\text{LC}_{50}$  (4 h) 2,016 ppm (7,100  $\text{mg}/\text{m}^3$ ), 経口  $\text{LD}_{50}$  は, 1,320-2,260  $\text{mg}/\text{kg}$ , ウサギの皮膚  $\text{LD}_{50}$  は 500-1,000  $\text{mg}/\text{kg}$  と報告している。Patty の Industrial Hygiene and Toxicology には, マウスの経口  $\text{LD}_{50}$  は 1,600  $\text{mg}/\text{kg}$ , ラットの経口  $\text{LD}_{50}$  は 2,260  $\text{mg}/\text{kg}$ , 9,400  $\text{mg}/\text{kg}$ , モルモットの皮膚  $\text{LD}_{50}$  は 1-5  $\text{ml}/\text{kg}$ , ウサギの皮膚  $\text{LD}_{50}$  は 500  $\text{mg}/\text{kg}$  と記載されている<sup>7)</sup> (Patty 5th, 2001)。また Mie ら<sup>8)</sup> (1973) は, マウスの腹内投与による  $\text{LD}_{50}$  は 0.048  $\text{ml}/\text{kg}$  と報告している。

Alderley Park SPF ラット (雌雄各 2 匹) に, 1,300 ppm を 5 時間/日, 5 日間吸入曝露した試験で, 鼻と眼への刺激が認められたが, 体重減少, 血液・尿試験, 解剖所見で臓器に異常所見は認められなかった<sup>3)</sup> (Gage, 1970)。また Alderley Park SPF ラット (雌雄各 4 匹) に 0, 300 ppm を 6 時間/日, 20 日間液体噴霧装置を用いて曝露した試験で, 解剖学的所見として, 腎臓にわずかなうっ血がみられた以外に異常所見は認められなかった<sup>3)</sup> (Gage, 1970)。

##### 2) 皮膚刺激症状

モルモット (引数不明) の腹部に対し, 1 ml, 5 ml, 10 ml を 24 時間閉鎖密封したところ, 重篤な刺激症状が認められた<sup>7)</sup> (Patty 5th, 2001)。モルモット (5 匹) にメタクリル酸を足趾注射後, 1 週間後に皮膚への局所刺激試験を行ったが陽性感作反応は認められなかった<sup>7)</sup> (Patty 5th, 2001)。

##### 3) 慢性毒性について

Greim らは, ラットとマウスの両種ともに (それぞれ系統・性別不明) に対し, 70.4-1,056  $\text{mg}/\text{m}^3$  の濃度で

13週間の吸入曝露試験（1日あたりの曝露時間記載なし）を実施し、上気道に局所刺激が観察されたことを報告している。そしてNOELは、ラットでは確立できなかったが、マウスでは100 ppm (352 mg/m<sup>3</sup>) と報告している<sup>6)</sup> (Greimら, 1995)。

B6C3F<sub>1</sub> マウス（雌雄各10匹/群）に対し、メタクリル酸（純度99%以上）0, 20, 100, 300 ppm (0, 70.4, 352, 1,056 mg/m<sup>3</sup>) を6時間/日, 5日/週, 90日間吸入曝露した試験を行った。この試験は、FDA-Good Laboratory Practice Regulationで実施されたものである。90日間吸入曝露によって、300 ppm曝露群でも、血液・生化学試験、尿試験の異常値は認められなかったが、体重増加抑制、肝臓絶対重量減少がみられた。また20 ppm以上の群の雌雄ともに、鼻腔上皮の変性がみられ、300 ppm曝露群の一部には、鼻甲介部の粘膜に炎症・壊死がみられた<sup>9)</sup> (CITT, 1983)。

F344/N ラット（雌雄各10匹/群）に対し、メタクリル酸（純度99%以上）0, 20, 100, 300 ppm (0, 70.4, 352, 1,056 mg/m<sup>3</sup>) を6時間/日, 5日/週, 90日間吸入曝露試験を行った。この試験は、FDA-Good Laboratory Practice Regulationで実施されたものである。90日間吸入曝露によって、300 ppmの曝露群でも、血液・生化学試験、尿試験の異常値は認められなかったが、雄の体重増加抑制、肝臓重量の減少、そして雌雄ともに下顎リンパ節のリンパ球過形成がみられた。また20 ppm以上の曝露群で雌雄ともに、鼻腔上皮の変性がみられた<sup>9)</sup> (CITT, 1983)。

SD ラット（雌雄各10匹/群）に対し、メタクリル酸（純度99%以上）0, 20, 100, 300 ppm (0, 70.4, 352, 1,056 mg/m<sup>3</sup>) を6時間/日, 5日/週, 90日間吸入曝露した試験を行った。この試験は、FDA-Good Laboratory Practice Regulationで実施されたものである。90日間吸入曝露によって、300 ppmの曝露群でも、血液・生化学試験、尿試験の異常値は認められなかったが、雄の肝臓重量の減少、雌雄ともに下顎リンパ節のリンパ球過形成がみられた。また20 ppm以上の曝露群で雌雄ともに、鼻腔上皮の変性がみられた<sup>9)</sup> (CITT, 1983)。

SD ラット（雌雄各5匹）にメタクリル酸 0, 5, 10 mg/kg/日 を10日間強制経口投与した試験で、摂餌量、体重増加、血液生化学検査、肉眼剖検所見に異常はみられなかった。病理組織学的検査では、5 mg/kg/日以上の投与群の肺に軽度の出血と脂肪肉芽腫がみられ、肝臓細胞質に顆粒が認められた。著者はこれらの障害を、メタクリル酸の腐食性によるものと推察している<sup>7)</sup> (patty 5<sup>th</sup>, 2001)。

#### 4) 生殖・発生毒性について

Rogerら<sup>10)</sup> (1986) は、*in vitro* で、10日目ラット胚

を24から26時間、0 (n = 65), 103 μg/ml (n = 14), 129 μg/ml (n = 23), 155 μg/ml (n = 50), 181 μg/ml (n = 51) のメタクリル酸に曝露した。129 μg/ml, 155 μg/ml, 181 μg/ml のメタクリル酸曝露群において、対照群と比較し有意に奇形胚の割合が増加していた。メタクリル酸に曝露された胚では、神経管拡大、二分脊椎などの神経管形成の異常が観察された。いくつかの胚は、前脳の形成不全、転移心臓、拡張耳小胞が認められた。

Saillenfaitら<sup>11)</sup> (1999) は、雌SDラット（各群22-23匹）に50, 100, 200か300 ppmを6時間/日, 6日/週, 受精6日目から20日目まで吸入曝露試験を行った。着床数、生胎児数、胚吸収数に各群間に有意な差は認められなかった。また、胎児胚の外表・内臓・骨格変異の発生数にも、対照群と曝露群のあいだに有意な差は認められなかった。

またCIITによって行われた、B6C3F<sub>1</sub> マウス（雌雄各10匹/群）、F344/Nラット（雌雄各10匹/群）、SDラット（雌雄各10匹/群）にメタクリル酸（純度99%以上）0, 20, 100, 300 ppm (0, 70.4, 352, 1,056 mg/m<sup>3</sup>) を6時間/日, 5日/週, 90日間吸入曝露した試験では、すべての群において生殖器官への影響は認められなかった<sup>9)</sup>。

#### 5) 変異原性・遺伝毒性について

メタクリル酸は、ネズミチフス菌 TA1535, TA1537, TA98, TA100 を用いた復帰突然変異試験 (33.0, 100.0, 333.0, 1,000.0, 3,333.0, 4,000 μg/plate) で陰性であった<sup>12)</sup> (Haworth, 1983)。Greimら<sup>6)</sup> (1995) は、*in vitro* のDNA binding screening test 陽性、エイムステスト陰性と報告している。

#### 6) 発がん性について

文献検索した範囲では、メタクリル酸の発がん性に関する試験報告は得られていない。

### 5. ヒトへの影響

メタクリル酸エステルが主成分のシーリング材によるアレルギー性接触性皮膚炎を発症した20歳の患者に対しメタクリル酸で惹起したが、陽性反応を示さなかった<sup>13)</sup> (Dempsey, 1982)。

アクリル酸化合物を取り扱う2人の機械工と4人の自動車組み立て工が、両手の第2指の皮膚所見を認めたためメタクリル酸のパッチテストを実施したが、6人とも陰性であった<sup>14)</sup> (Conde-Salazae, 1988)。

Lindenら<sup>15)</sup>、メタクリル酸を経口摂取した3つのケースを報告している (Linden 1998)。第1例目は、21ヶ月の男児で、98%のメタクリル酸を3-5 ml (約3-5 mg) 経口摂取した。直後によだれをたらし、吐気があり、30分後に嘔吐があり、苦痛症状であった。口唇、

顎, 首の紅班, そして頬粘膜, 軟口蓋, 舌の灰白色への変色が観察された. 上部消化管の検査では, 食道のびまん性の灰色の変色があり, 食道括約筋, 胃に著しい発赤があり, 胃小彎部には深い潰瘍が認められた. 入院後, 両側性の肺炎を発症した. 28 日後に退院し, 通常の食事摂取が可能となった. 退院 1 ヶ月後の上部消化管のバリウム検査では, 食道に異常所見は認められなかった.

第 2 例目は, 2 歳半年の男児の事故事例で, 98.5% のメタクリル酸の 5-7 ml (約 5-7 mg) を, 顔, 右手, 胸にかぶった. すぐに悲鳴をあげ, 右手をふりふき取ったが, 20 分後, 顔, 胸, 右手, 脇腹に斑点状の紅班が観察された. 微温湯でリンスしたが, 胸部には水泡ができた. しかし, すべての傷は癒痕を残すことなく治癒した.

第 3 例目は, 27 歳女性で 2 種類の人工ネイル用の溶液を経口摂取した. 一つはメタクリル酸 (正確な用量不明) とメチルエチルケトン, そして二つ目はメタクリル酸エチルと n,n-ジメチル-p-トルイジンを含んだ修正液である. 検査では, 口腔咽頭部に紅班が認められた. 摂取 12 時間後に実施された上部消化管カメラでは, 口腔内, 下咽頭に粘膜脱落が観察され, 食道近位部には偽膜形成を伴った潰瘍と浮腫が認められた. 食道遠位部と胃は充血していた.

これまでにメタクリル酸単独による発がん性に関する疫学調査報告はない. ただしメタクリル酸メチルは, メタクリル酸とメタノールに分解される. そこでメタクリル酸メチルの発がん性に関する疫学調査の文献を検索したが, 発がん性を証明する報告はなかった<sup>16-19)</sup>.

## 6. 許容濃度提案

メタクリル酸の急性毒性に関する動物試験の主要症状は, 鼻と眼など接触部位の刺激症状のみである. ラットを用いた 1,300 ppm, 5 時間/日, 5 日間の吸入曝露試験でも, 鼻と眼への刺激以外に, 血液・尿試験, 解剖所見で臓器に異常所見は認められなかった. また, ラット, マウスを用いた慢性吸入曝露試験でも, 鼻腔上皮の変性所見が主体であった. これらの試験結果から, 最少毒性量 (LOAEL) は 20 ppm (70 mg/m<sup>3</sup>) と考えられた. 一方, ヒトに関する報告は事故事例のみである. いずれも経口曝露か経皮曝露であり, 口腔・消化管, 皮膚の接触部位の炎症所見が主体であった. 以上の点から, 許容濃度は動物試験の結果から設定せざるを得ず, 鼻・気道刺激症状を評価指標として閾値が求められれば設定できる. マウス, ラットの慢性吸入曝露試験から得られた LOAEL 20 ppm より, LOAEL を評価に用いることの不確実係数を 10 とする. 一方, 種差に関する不確実係数については, マウスなどの齧歯類は鼻粘膜刺激に対してはヒトよりも感受性が高く, 種差に関する不確実係数は 1 を採用することは妥当だと考えられる. 以上より,

20 ppm/10/1 = 2 ppm を提案する. ただし, 根拠として用いた試験結果からは, 詳細なデータを得ることができなかった限界点に注意が必要である.

また, これまでに得られた動物試験, ヒトに関する情報から, 感受性を検討した論文はない.

## 7. 諸機関における情報

ACGIH (2010) では, TLV-TWA 20 ppm としている. DFG (2010) では, MAK 値 5 ppm, Pregnancy risk group C (胎芽や胎児への有害影響なし) と分類している. 国際がん研究機関 IARC では, 評価は行われていない.

## 文 献

- 1) Bereznowski Z, Marlewski M, Smolenski RT. High performance liquid chromatographic determination of methacrylate in blood serum. *Biomed Chromatogr* 1994; 8: 42-4.
- 2) Morris JB, Frederick CB. Upper respiratory tract uptake of acrylate ester and acid vapors. *Inhal Toxicol* 1995; 7: 557-74.
- 3) Gage JC. The subacute inhalation toxicity of 109 industrial chemicals. *Brit J Industr Med* 1970; 27: 1-18.
- 4) Crout DHG, Lloyd EJ, Singh J. Metabolism of methyl methacrylate: evidence for metabolism by the valine pathway of catabolism in rat and in man. *Xenobiotica* 1982; 12: 821-9.
- 5) Bratt H, Hathway DE. Fate of methyl methacrylate in rats. *Br J Cancer* 1977; 36: 114-9.
- 6) Greim H, Ahlers J, Bias R, et al. Assessment of structurally related chemicals: toxicity and ecotoxicity of acrylic acid and acrylic acid alkyl esters (acrylates), methacrylic acid and methacrylic acid alkyl esters (methacrylates). *Chemosphere* 1995; 31: 2637-59.
- 7) Bingham E, Cohrssen B, Powell CH, ed., *Patty's Toxicology*, 5th ed., Vol.5, pp.793, 804-8. Wiley, New York, 2001.
- 8) Mir GN, Lawrence WH, Autian J. Toxicological and pharmacological actions of methacrylate monomers I: Effects on isolated, perfused rabbit heart. *J Pharm Sci* 1973; 62: 778-82.
- 9) Chemical Industry Institute of Toxicology (CIIT). 90-day vapor inhalation toxicity study of methacrylic acid in B6C3F1mice, Sprague-Dawley rats and Fischer-344 rats: 'Toxicogenic' study No.420-1086. 1984.
- 10) Rogers JG, Greenaway JC, Mirkes PE, Shepard TH. Methacrylic acid as a teratogen in rat embryo culture. *Teratology* 1986; 33: 113-7.
- 11) Saillenfait A M, Bonnet P, Gallissot F, Peltier A, Fabriès JF. Developmental toxicities of methacrylic acid, ethyl methacrylate, n-butyl methacrylate, and allyl methacrylate in rats following inhalation exposure. *Toxicol Sci* 1999; 50: 136-45.

- 12) Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W, Zeiger E. Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environmental Mutagenesis* 1983; 5 Suppl 1: 1-142
- 13) Dempsey KJ. Hypersensitivity to Sta-Lok and Loctite anaerobic sealants. *J Am Acad Dermatol* 1982; 7: 779-84.
- 14) Condé-Salazar L, Guimaraens D, Romero LV. Occupational allergic contact dermatitis from anaerobic acrylic sealants. *Contact Dermatitis* 1988; 18: 129-32.
- 15) Linden CH, Scudder DW, Dowsett RP, Liebelt EL, Woolf AD. Corrosive injury from methacrylic acid in artificial nail primers: another hazard fingernail products. *Pediatrics* 1998; 102: 979-84.
- 16) Collins JJ, Page LC, Caporossi JC, Utidjian HM, Saipher JN. Mortality patterns among men exposed to methyl methacrylate. *J Occup Med* 1989; 31: 41-6.
- 17) Walker AM, Cohen AJ, Loughlin JE, Rothman KJ, DeFonso LR. Mortality from cancer of the colon or rectum among workers exposed to ethyl acrylate and methyl methacrylate. *Scand J Work Environ Health* 1991; 17: 7-19.
- 18) Tomenson JA, Bonner SM, Edwards JC, Pemberton MA, Cummings TF, Paddle GM. Study of two cohorts of workers exposed to methyl methacrylate in acrylic sheet production. *Occup Environ Med* 2000; 57: 810-7.
- 19) Tomenson JA, Carpenter AV, Pemberton MA. Critical review of the epidemiology literature on the potential cancer risks of methyl methacrylate. *Int Arch Occup Environ Health* 2005; 78: 603-12.

**メタクリル酸メチル**  
(メチルメタクリレート, 2-メチルプロペン酸)



許容濃度 2 ppm,

感作性物質 皮膚：第2群, 気道：第2群

### 1. 物理化学的性質

メタクリル酸メチルは分子量 100.12, 融点  $-48^\circ\text{C}$ , 沸点  $100.5^\circ\text{C}$ , 比重 0.94 ( $20^\circ\text{C}$  /  $4^\circ\text{C}$  の水), 飽和蒸気圧 3.7 kPa ( $20^\circ\text{C}$ ), 特徴的な臭気のある無色透明の液体である。水に対する溶解度は, 中等度 (15.8 g/100 ml). 蒸気は空気とよく混合し, 爆発性混合物を生成しやすい。

### 2. 用途

メタクリル酸メチルは, 吹き付けアクリル板, 押し型成形樹脂の製造で主として用いられている。メタクリル酸メチルの重合体 (アクリル樹脂) および共重合体は, メタクリル酸樹脂とよばれ, 塗料用樹脂の原料, 樹脂改質剤, 塗料, 紙のコーティング剤, 繊維加工材, 歯科補填物, 外科用セメント, 合成指爪, 義肢器具などに使用されている。メタクリル樹脂は透明性, 耐候性, リサイクルが可能な環境対応性などの優れた特性を持ち, IT 向け・自動車向けなどの用途が拡大している。

### 3. 吸収・代謝・排泄

SD 系雄ラット (5 匹) にメタクリル酸メチル 100 ppm を 1, 2, 3, 4 時間吸入させる曝露試験を行った。血液中に  $11.1 \pm 1.1 \text{ mg} \%$ , 脳に  $25.2 \pm 2.0 \mu\text{g/g}$ , 肺に約  $20.6 \pm 1.1 \mu\text{g/g}$  のメタクリル酸メチルが検出され, 曝露時間の違いによる有意な差は認められなかった<sup>1)</sup>。Fischer344 雄ラット (10 匹以上) にメタクリル酸メチルを, 平均  $90 \text{ mg/m}^3$  (23 ppm),  $437 \text{ mg/m}^3$  (109 ppm),  $2,262 \text{ mg/m}^3$  (566 ppm) を吸入 (還流条件) させた曝露試験で, 外科的に切除した上気道へのメタクリル酸メチル沈着率は, それぞれ 18%, 20%, 16% であった<sup>2)</sup>。

Wistar 雄ラット (3 匹) に  $^{14}\text{C}$ -メタクリル酸メチル 5-7 mg/kg を経口投与した試験で,  $^{14}\text{C}$  投与量の 65% が 2 時間以内に, 88% が 10 日以内に呼気中に排泄された。未変化体の呼気中排泄は 0.1% 未満であった。尿中及び糞中排泄はそれぞれ 4.7% および 2.7% であった。屠体中の残留は投与量の 4.1% であった<sup>3)</sup>。また, Wistar 雄ラット (20 匹) にメタクリル酸メチル 8 mmol/kg 体重を経口投与した試験では, 代謝物のメタクリル酸が投与 5 分後に血清中に現われ, 10-15 分後に最高値となり, さらに 60 分後にはほとんど消失していた<sup>4)</sup>。イヌ (7 匹) に