

- 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°C , 沸点 100.5°C , 比重 0.94 (20°C / 4°C の水), 飽和蒸気圧 3.7 kPa (20°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 ($15.8 \text{ g}/100 \text{ ml}$). 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 $25.2 \pm 2.0 \mu\text{g}/\text{g}$, 肺に約 $20.6 \pm 1.1 \mu\text{g}/\text{g}$ 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¹⁾。Fischer344 雄ラット (10 匹以上) にメタクリル酸メチルを, 平均 $90 \text{ mg}/\text{m}^3$ (23 ppm), $437 \text{ mg}/\text{m}^3$ (109 ppm), $2,262 \text{ mg}/\text{m}^3$ (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²⁾。

Wistar 雄ラット (3 匹) に ^{14}C -メタクリル酸メチル $5\text{--}7 \text{ mg}/\text{kg}$ を経口投与した試験で, ^{14}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³⁾。また, Wistar 雄ラット (20 匹) にメタクリル酸メチル $8 \text{ mmol}/\text{kg}$ 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⁴⁾。イヌ (7 匹) に

メタクリル酸メチル 47 mg/kg を 4 分間かけて静脈内投与した試験で、呼気中に排泄された未変化体は投与開始から 2-4 分後に最大となり、同 7 分後（実質 3 分後）にはほとんど検出できなかった。投与開始から 9 分後には血中にも検出されなかった⁵⁾。

メタクリル酸メチルは、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、 β -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 CO₂ となる⁶⁾。

メタクリル酸メチルを使用する 11 人の歯科技術者に協力を依頼して実施された研究で、メタクリル酸メチルは健全な皮膚から吸収されることが報告されている⁷⁾。

4. 動物への影響

1) 急性毒性

吸入曝露による LC₅₀ はマウス（系統不明）で 13,430 ppm（3 時間）、ラットで 7,093 ppm（4 時間）であった^{8,9)}。

Swiss マウス（性別記載なし、各群 20 匹）に、1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 11, 15, 20%メタクリル酸メチル含有オリブオイルの経口単回投与試験を行った。投与 72 時間後の病理組織学的変化として、メタクリル酸メチルの 5%投与群までは肝臓に変化は認められなかったが、6%投与では、投与群の 15%に肝臓の細胞膨化、細胞核変形と類洞にうっ血が認められた。メタクリル酸メチル 15-20%の投与では、投与群 70%に、肝臓の核の破壊及び変性を伴った脂肪浸潤がみられた¹⁰⁾。

2) 慢性毒性について

雌雄 B6C3F1 マウス（各 50 匹/群）にメタクリル酸メチルの 0, 500, 1,000 ppm (0, 2,080, 4,160 mg/m³) を、6 時間/日、5 日/週、102 週間吸入曝露した試験で、各曝露群の死亡率は対照群と有意差はなかった。ただ、500 ppm 以上の曝露群で雌雄とも体重増加抑制がみられた。また、鼻腔における急性および慢性の炎症、鼻腔上皮過形成、鼻腔上皮細胞の細胞質内封入体及び嗅上皮の変性が、いずれの曝露濃度群でも有意に増加していた¹¹⁾。

雄 SD ラット（19 匹/群）にメタクリル酸メチルの 0, 1,000 ppm (0, 4,160 mg/m³) を 8 時間/日、7 日間吸入曝露した試験で、血中のアルブミン、グルコース、血中尿素窒素 (BUN) 量、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 活性、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 活性が、対照群に比べ有意に低かった。病理組織学的検査では、肺の水腫、線維腫、気腫を疑わせる変化が対照群より多くみられた。電子顕微鏡による病理組織学的検査では、副鼻腔上皮に線毛の欠失が

みられた¹²⁾。

雄 F344 ラット（50 匹/群）にメタクリル酸メチルの 0, 500, 1,000 ppm (0, 2,080, 4,160 mg/m³) を、雌 F344 ラット（50 匹/群）に 0, 250, 500 ppm を、6 時間/日、5 日/週、102 週間吸入曝露した試験で、各曝露群の死亡率は対照群と有意差はなかった。鼻腔の重度の炎症と嗅上皮の変性がいずれの曝露濃度でも有意に増加していた¹¹⁾。

雌雄 F344 ラット（雌雄各 70 匹/群）にメタクリル酸メチルの 0, 25, 100, 400 ppm (0, 104, 416, 1,664 mg/m³) を 6 時間/日、5 日/週、24 ヶ月 (104-106 週間) 吸入曝露した試験で、各曝露群の死亡率は対照群と有意差はなかった。52 週以降に 400 ppm 曝露群の雌に体重増加抑制がみられた。血液学及び血清化学的検査、尿検査では、雌雄全ての曝露群において影響はみられなかった。104 週目における最終の病理組織学的検査では、100 ppm 以上で鼻甲介の粘膜上皮に変性、炎症、再生変化がみられた。しかし、100 ppm と 400 ppm 曝露量において、統計学的に用量依存性を示さなかった。これらの結果から、著者は、吸入曝露によるメタクリル酸メチルの標的器官は鼻腔であり、嗅上皮が主な標的組織と報告している¹³⁾。

雌雄 Wistar ラット（各 25 匹/群）に、メタクリル酸メチルを 0, 6, 60, 2,000 ppm 含む水を 4 ヶ月間、5 ヶ月日以降 0, 7, 70, 2,000 ppm に変更し、計 2 年間与えた飲水試験を行った。各投与群間での死亡率に有意差は認められなかった。2,000 ppm 投与群の雌雄ともに摂水量の低下がみられた。いずれの投与群においても、摂餌量、血液学的検査 (Hct, Hb, WBC, 白血球分画)、尿蛋白濃度は対照群と有意差はなかった。臓器の相対重量は、2,000 ppm 投与群の雌ラットの腎臓が増加した以外、投与に関連した影響はみられなかった。病理学的検査には、自然発生的な変化以外に病的な異常は認められなかった¹⁴⁾。

3) 生殖・発生毒性について

雌 SD ラット（雌 27 匹/群）にメタクリル酸メチル 0, 99, 304, 1,178, 2,028 ppm (0, 412, 1,285, 4,900, 8,436 mg/m³) を妊娠 6-15 日に 6 時間/日吸入曝露し、20 日目に帝王切開した試験で、胚毒性、胎児毒性は見られず、奇形の発生率の増加もなかった。しかし、全ての投与群の母体に体重及び摂餌量に影響がみられた。ただし低投与群 (99 および 304 ppm) でみられた体重増加抑制は一過性のものであり、その他の母体毒性は観察されなかった¹⁵⁾。この Solomon らの試験は、OECD および U.S.EPA の生殖・発生毒性試験法ガイドラインに準拠した試験である。

4) 変異原性・遺伝毒性について

メタクリル酸メチルはネズミチフス菌 TA1535,

TA1537, TA1538, TA98, TA100 を用いた復帰突然変異試験 (150-4,700 $\mu\text{g}/\text{plate}$) で陰性であった¹⁶⁾. マウスリンフォーマ細胞 (L5178Y) を用いた遺伝毒性試験において, 22 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度で染色体異常を誘発した¹⁷⁾. 姉妹染色分体交換試験は, ヒトリンパ球細胞を用いた試験 (10 $\mu\text{g}/\text{ml}$) では陰性であったが¹⁸⁾, チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いた試験では, S9 添加の有無にかかわらず, 16 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上で陽性であった¹⁹⁾. 経口投与による雄 ddy マウスの骨髓細胞小核試験では 4,520 mg/kg まで陰性であった¹⁶⁾. 以上, メタクリル酸メチルは, *in vitro* において, 微生物を用いた復帰突然変異試験は陰性であるが, 哺乳動物細胞を用いた染色体異常試験, 姉妹染色分体交換試験で陽性の結果がみられた.

5) 発がん性について

B6C3F1 マウス (雌雄各 50 匹/群) にメタクリル酸メチル 0, 500, 1,000 ppm (0, 2,080, 4,160 mg/m^3) を, 6 時間/日, 5 日間/週, 102 週間吸入曝露した試験で, メタクリル酸メチルの曝露による前がん病変及び腫瘍の発生増加はみられなかった¹¹⁾.

雄 F344 ラット (50 匹/群) にメタクリル酸メチル 0, 500, 1,000 ppm (0, 2,080, 4,160 mg/m^3) を, 雌 F344 ラット (50 匹/群) にメタクリル酸メチルの 0, 250, 500 ppm (0, 1,040, 2,080 mg/m^3) を 6 時間/日, 5 日間/週, 102 週間吸入曝露した試験を行った. 雌の 500 ppm 曝露群に単核細胞白血病の増加 (対照: 11/50, 250 ppm: 13/50, 500 ppm: 20/50) がみられたが, 生命表解析では有意差はなかった. 雄ラットの下垂体腫瘍 (腺腫+がん腫) と包皮腺腫瘍 (腺腫+がん腫) は曝露濃度と負の用量依存性を示した¹¹⁾.

F344 ラット (雌雄各 70 匹/群) にメタクリル酸メチルの 0, 25, 100, 400 ppm (0, 104, 416, 1,664 mg/m^3) を 6 時間/日, 5 日間/週, 104 週間吸入曝露した試験で, 各曝露群の死亡率は対照群と有意差はなかった. 曝露に関連する腫瘍の発生増加は認められなかった¹³⁾.

Lakeview Golden ハムスター (雄 53-56 匹/群, 雌 56-59 匹/群) にメタクリル酸メチルの 0, 25, 100, 400 ppm (0, 104, 416, 1,664 mg/m^3) を 6 時間/日, 5 日間/週, 78 週間吸入曝露した試験で, 曝露に関連する腫瘍の発生増加は認められなかった¹³⁾.

6) 神経毒性について

雄 Wistar ラット (30 匹/群) にメタクリル酸メチル (オリーブオイル溶液) の 500 mg/kg を 21 日間経口投与した試験で, 投与期間中に 3 匹死亡がみられた. 投与後の剖検では体重および脳重量に有意差は認められなかった. 投与直後は歩行のふらつき, 後肢機能の低下がみられたが, これは 10 分以内に完全に回復した. 行動試験では, 自発的運動量, 学習能力 (条件回避反応) が

低下し, 攻撃的行動が亢進した. 最終投与 24 時間後の脳中のノルアドレナリン, ドーパミン, 5-ヒドロキシトリプタミンの分析では, 脳橋髄, 海馬においては 3 物質とも対照群に比べ高値を示した. 大脳皮質では, ノルアドレナリンレベルが高く, 線条体においては, ノルアドレナリンレベルが高く, ドーパミンレベルが低かった. 視床下部, 中脳では 5-ヒドロキシトリプタミンが高かった. 著者らは生体内アミンの変化が, 行動試験における変化に影響を及ぼしている可能性を示唆している²⁰⁾.

Wistar ラット (雄 20 匹) にメタクリル酸メチルの 200 mg/kg (コーンオイル) を 21 日間経口投与した試験で, 最終投与の 24 時間後, 全脳の脂質組成の変化はなかったが, 坐骨神経においては, コレステロール, トリグリセライドが増加し, リン脂質がわずかに減少した. 脳ミエリン脂質の組成に変化はみられなかったが, 坐骨神経では, ミエリンの全コレステロール量が増えていた. 著者らはこれらの結果からメタクリル酸メチルは末梢神経に毒性を示すとしている²¹⁾.

5. ヒトへの影響

1) 急性・慢性影響について (表参照)

メタクリル酸メチルに曝露された (幾何平均濃度 6.1 ppm, 範囲 0.4-112.3 ppm) 男性労働者 32 人の血液, 尿を 1 日 (8 時間) の作業終了時に採取し, ガスクロマトグラフィーで尿中, 血液中, 血清中の代謝物であるメタノール濃度を測定した. メタノール濃度はいずれもメタクリル酸メチルの時間加重平均濃度と用量依存性 (相関係数 0.8-0.9) を示し, 尿中排泄量はメタクリル酸メチル吸入量の 1.5% に相当した. 高濃度曝露作業者にのどの刺激, 咳や痰の増加があったが, それ以外の臨床症状の変化, 血液生化学的变化はなかった²²⁾.

メタクリル酸メチル (算術平均濃度 1.40 ppm, 幾何平均濃度 0.91 ppm, 範囲 0.16-4.38 ppm) に曝露された男性歯科技工士 19 人の尿を 1 日の作業終了時に採取した. 尿中の代謝物であるメタノール濃度は平均 4.79 mg/l (2.86-10.13 mg/l) であり, 咳の回数の増加と肺機能の (% FVC/HT (身長), % FEV1.0/HT (身長)) の統計学的に有意な低下がみられた. しかし, メタクリル酸メチル以外の粉じん, 金属曝露がある点を考慮する必要性が指摘されている. また, 右側の感覚神経伝導速度の低下がみられたが, 作業に使用する研磨機械の振動の影響を除外することはできなかった²³⁾.

スチレンとメタクリル酸メチル曝露作業員 454 名と対照者 683 名を対象者として, 呼吸器症状と呼吸機能を指標とした疫学調査が実施された²⁴⁾. メタクリル酸メチルの算術平均濃度は 2.7 ppm, 範囲は 0.05 ppm-93.4 ppm, スチレンの算術平均濃度は 0.6 ppm, 範囲は 0.01 ppm-7.6 ppm であった. 慢性呼吸器症状の有病率

に差はなかったが、1秒当たりの努力性肺活量 (FEV1) / 期待FEV1の分布には統計学的に有意な差が認められ、曝露群では閉塞性肺疾患のリスクの存在が示唆された。ただしスチレン曝露には、閉塞性障害の報告がある²⁵⁾。本研究では慢性呼吸器症状に有意差は認められないことから、閉塞性障害の要因としてスチレンの影響が否定できない。

アクリル酸化合物とメタクリル酸化合物曝露作業者731名を対象とし、嗅覚機能に関する断面調査が行われた。測定されたアクリル酸エチルとアクリル酸の工場内の曝露レベルは、0.01 から 56 ppm であった。嗅覚機能への有意な影響は認められなかった²⁶⁾。ただし、Nested case-control study (77名) を試みたところ、曝露量との可逆的な臭覚機能への影響が認められた。

メタクリル酸メチル曝露作業者108名と対照者105名を対象者として、呼吸器症状と呼吸機能に関する疫学調査が行われた。5年以下の作業歴、炭鉱等での作業経験者を対象者から除き、最終的に曝露作業者40名 (32名は10年以上、8名は5年から10年の曝露歴)、対照群は45名について比較解析した。曝露作業者が働く二つ工場での算術平均濃度はそれぞれ18.5 ppm (9-32 ppm)、21.6 ppm (11.9-38.5 ppm) であった。両群間で、平均年齢、身長、体重、喫煙歴に有意な差は認められていない。慢性の咳が、対照群では1%に対し、曝露群では20%認められた。また、メタクリル酸メチルに曝露される勤務時間中に末梢気道抵抗 (MEV50, MEV50/MEF) の有意な増加が認められた。しかし、気道閉塞は軽度であり、努力性肺活量 (FVC)、1秒量 (FEV1) の減少は認められなかった²⁷⁾。

2) 発がん性について

Collins ら²⁸⁾ は、1951-1983年の期間にメタクリル酸メチルを製造または他の製品の製造で使用した2ヶ所の工場で、メタクリル酸メチルに曝露された作業員1,561名に関するコホート研究の結果を報告した。平均曝露濃度は0.13-1 ppmであり、近年に近いほど曝露濃度は低かった。調査されたどのようなタイプのがんに対しても超過死亡率は見られなかった。

Walker ら²⁹⁾ は、2つのアメリカのアクリルシート製造工場の男性労働者を対象とし、結腸がんと直腸がんを評価指標とした後ろ向きコホート調査を行った。この調査における2種のコホートは、ブリストルの工場での1933-1982年の期間に雇用された労働者とノックスビルの工場での1943-1982年の期間に雇用された労働者3,381人で構成されていた。ブリストルの工場の労働者集団は、さらに初期コホート (1933-1945年の間の時期に雇用された人) および後期コホート (1946-1982年の間の時期に雇用された人) に分けられた。ブリストルの工場の初期コホート労働者は、アクリル酸エチル / メタクリル酸

メチル重合工程の各種の揮発性副産物ばかりでなく、単体のアクリル酸エチルおよびメタクリル酸メチルの気相に対し高濃度曝露されたと考えられる作業者である。ブリストルの初期コホートでは、大腸がんによる超過死亡が見られた。しかし、ブリストルの後期コホートとノックスビルのコホートでは、大腸または直腸がんによる超過死亡率は見られなかった。呼吸器系のがんに対しては、ノックスビルのコホートには有意に高い標準化死亡比 (144) が認められたが、ブリストルの場合は初期・後期のいずれのコホートでも標準化死亡比は高くなかった。

Tomenson ら^{30, 31)} は、二つのイギリスのアクリルシート製造工場 (ダーウェン工場、ウルトン工場) の男性労働者4,324名を対象者とし、後ろ向きコホート調査を行った。ダーウェン工場の労働者1,526人の曝露評価を行ったところ、平均曝露期間7.6年、13.2 ppm (8時間加重平均) であったが、そのうちある作業グループは100 ppmの曝露があった。ダーウェンコホートで622名、ウルトンコホートで700名の死亡があった。ダーウェンコホートにおいて、すべての死亡に関する標準化死亡比は94であり、結腸・直腸がんの標準化死亡比は92、すべてのがん死亡に関する標準化死亡比は104と軽度の上昇が認められた。ウルトンコホートでは、すべての死亡に関する標準化死亡比89と有意な減少を示したが、結腸・直腸がんの標準化死亡比は124、すべてのがん死亡に関する標準化死亡比103と上昇が認められた。著者らは、メタクリル酸メチルは曝露作業者の死亡率に悪影響はないと結論している。

3) 感作性について

気道感作性について報告した文献がいくつかある。メタクリル酸メチルの職業曝露により喘息を発症した看護師の症例報告があり、provocation testでもメタクリル酸メチルの関与が確かめられている³²⁾。また、メタクリル酸メチルによる職業曝露が原因と思われる喘息様症状を呈した歯科助手に対して、曝露離脱時に monomer と polymer の混合物による provocation test を行ったところ、喘息様症状 (ピークフロー (peak expiratory flow, PEF) の低下) が生じたという報告もある³³⁾。皮膚感作性についてもいくつかの報告がある。例えば Kassis らは³⁴⁾、メタクリル酸メチルの職業曝露 (看護師) によると思われる接触性皮膚炎の症例を報告しており、patch test によってもメタクリル酸メチルの感作性を確認している。その他、動物実験 (Local Lymph Node Assay) によってメタクリル酸メチルの感作性を報告している論文もあり、stimulation index 値が、濃度依存性であり、3を超えることが示されている³⁵⁾。

6. 許容濃度の提案

許容濃度については、気道刺激症状、肺機能障害を評価指標として閾値が求められれば設定できる。Nisiwakiらの研究²³⁾からは、1.4 ppmが影響の認められる最低影響濃度となるが、サンプル数が少ないことや、メタクリル酸メチル以外の粉じん、金属の同時曝露がある点を考慮する必要がある。最も対象者数の多いJedrychowskiの報告は²⁴⁾、呼吸器症状は認められていないが、1秒量の低下を有害影響として評価する必要があり、2.7 ppmが最低影響濃度となる。ただしこの論文も、メタクリル酸メチル単独曝露ではなく、スチレン曝露の影響を考慮する必要がある。二つの論文からは、肺機能と呼吸器症状を影響指標として1.4 ppm-2.7 ppmがLOAELとなるが、断面調査であること、メタクリル酸メチルの影響を過大評価している可能性が否定できない。

メタクリル酸メチル単独曝露による研究は、肺機能と呼吸器症状を影響指標としたMarez²⁷⁾らの論文である。この報告では、二つの工場での算術平均濃度がそれぞれ18.5 ppm (9-32 ppm)、21.6 ppm (11.9-38.5 ppm)までは、慢性の咳数の増加といった軽度な影響しか認められていない。そこで本提案理由書では、このMarezらの論文を根拠論文として用いることとし、18.5 ppmと21.6 ppmの平均である20 ppmを影響のみられる最低濃度と考え、不確実性として10を考慮し、許容濃度として2 ppmを提案する。ラットを用いた吸入曝露試験結果からも、NOAELは25 ppmと考えられ、種差の不確実性10を考慮した結果として、提案値2 ppmは妥当な濃度と考えられる。

またメタクリル酸メチルの感作性に関しては、[感作性物質分類]皮膚：第2群、気道：第2群と記載する³⁶⁾。

7. 諸機関における情報

ACGIH (2010) では、TLV-TWA, 50 ppm (205 mg/m³), TLV-STEL, 100 ppm (410 mg/m³), SEN ; A4, A4 (ヒト発がん性に分類されない物質) と分類している。DFG (2010) では、MAK 値 50 pm, Sensitization Sh, 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 は、メタクリル酸メチルをグループ 3 (ヒトに対する発がん性については分類できない物質) に分類している。

文 献

- 1) Raje RR, Ahmad S, Weisbroth SH. Methylmethacrylate: Tissue distribution and pulmonary damage in rats following acute inhalation. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1985; 50: 151-4.
- 2) Morris JB, Frederick CB. Upper respiratory tract uptake of acrylate ester and acid vapors. *Inhal Toxicol* 1995; 7: 557-74.
- 3) Bratt H, Hathway DE. Fate of methyl methacrylate in rats. *Br J Cancer* 1977; 36: 114-9.
- 4) Bereznowski Z. In vivo assessment of Methyl Methacrylate metabolism and toxicity. *Int J Biochem Cell Biol* 1995; 27: 1311-6.
- 5) Derks CM, D'Hollander AA. Some aspects of pulmonary excretion of methylmethacrylate monomer (MMM) in dogs. *J Surg Res* 1977; 22: 9-15.
- 6) 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.
- 7) Rajaniemi R, Pfaffli P, Savolainen H. Percutaneous absorption of methyl methacrylate by dental technicians. *Br J Ind Med* 1989; 46: 356-7.
- 8) Spealman CR, Main RJ, Haag HB, Larson PS. Monomeric Methyl Methacrylate. *Ind Med* 1945; 14: 292-3.
- 9) Tansy MF, Landin WE, Kendall FM. LC50 value for rats acutely exposed to methyl methacrylate monomer vapor. *J Dent Res* 1980; 59: 1074.
- 10) Mallory TH, Stone WA, St Pierre RL. Potential hepatotoxic effects of methylmethacrylate monomer. *Clin Ortho Relat Res* 1973; 93: 366-8.
- 11) Chan PC, Eustis SL, Huff JE, Haseman JK, Ragan H. Two-year inhalation carcinogenesis studies of methyl methacrylate in rats and mice: inflammation and degeneration of nasal epithelium. *Toxicology* 1988; 52: 237-52.
- 12) Tansy MF, Hohenleitner FJ, White DK, Oberly R, Landin WE, Kendall FM. Chronic biological effects of Methyl methacrylate vapor. *Environ Res* 1980; 21: 117-25.
- 13) Lomax LG, Krivanek ND, Frame SR. Chronic inhalation toxicity and oncogenicity of methyl methacrylate in rats and hamsters. *Food Chem Toxicol* 1997; 35: 393-407.
- 14) Borzelleca JF, Larson PS, Hennigar GR, Huf EG, Crawford EM, Smith RB. Studies on the chronic oral toxicity of monomeric ethyl acrylate and methyl methacrylate. *Toxicol Appl Pharmacol* 1964; 6: 29-36.
- 15) Solomon HM, McLaughlin JE, Swenson RE, et al. Methyl methacrylate: Inhalation developmental toxicity study in rats. *Teratology* 1993; 48: 115-25.
- 16) 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. *日本公衛誌* 1982; 5: 236-9.
- 17) Moore MM, Amtower A, Doerr CL, Brock KH, Dearfield KL. Genotoxicity of acrylic acid, methyl acrylate, ethyl acrylate, methyl methacrylate, and ethyl methacrylate in L5178Y mouse lymphoma cells. *Environ Mol Mutagen* 1988; 11: 49-63.
- 18) Cannas M, Bigatti P, Rossi E, Rossi P. In vitro research on the possibility of chromosomal damage

表. メタクリル酸メチル慢性障害に関する疫学論文

対象集団 (文献)	メタクリル酸メチル曝露作業者男 32 名, 非曝露作業者男 16 名 (22) -Mizunuma, 日本-	メタクリル酸メチル曝露歯科技工士男 19 名, 非曝露者男 9 名 (23) -Nishiwaki, 日本-	スチレンとメタクリル酸化合物曝露産業者男 454 名, 非曝露者男 683 名 (24) -Jedrychowski, ポーランド-	アクリル酸化合物とメタクリル酸化合物曝露産業者男 618 名, 女 113 名 (26) -Schwartz, USA-	メタクリル酸メチル曝露作業者 108 名, 非曝露群 105 名 (性別記載なし) (27) -Marez, フランス-
曝露濃度	幾何平均濃度 6.1 ppm	算術平均濃度 1.40 ppm, 幾何平均濃度 0.91 ppm	算術平均濃度 2.7 ppm (スチレンとの混合曝露)	参考値: アクリル酸エチルとアクリル酸濃度 0.01-56 ppm	算術平均濃度 18.5 ppm (9-32 ppm) と 21.6 ppm (11.9-38.5 ppm) の 2 つの作業場
曝露期間	-	-	7.4 年	Nested case-control study (n=77): case 15.5 年, Control 14.6 年	
肺機能					
努力性肺活量	-	%FVC/HT: 有意差あり (低下)	-	-	NS
1 秒量	-	%FEV1.0/HT: 有意差あり (低下)	%FEV1.0 < 80%: 有意差あり (低下)	-	NS
末梢気道抵抗	-	%V50/HT: NS	-	-	最大呼気流量 (MEF): 有意差あり (増加)
喫煙の影響	-	喫煙の影響が少ない年齢層が対象	考慮あり	考慮あり	考慮あり
呼吸器症状					
咳の回数	一部の高濃度曝露作業者群 (中央値 18 ppm) のみ有意差あり (増加)	有意差あり (増加)	NS	-	慢性の咳: 有意差あり (増加)
咽頭刺激症状	一部の高濃度曝露作業者群 (中央値 18 ppm) のみ有意差あり (増加)	-	-	-	-
臭覚機能	-	-	-	全体では NS, Nested case-control study (n=77) では, 有意差あり	-
血液学的所見	NS	-	-	-	-
生化学的所見	NS	-	-	-	-

*NS: not significant. *%V50: 肺活量の 50% の気量位における気速.

- caused by polymethyl methacrylate in orthopaedics. Ital J Orthop Traumatol 1987; 13: 387-91.
- 19) Anderson BE, Zeiger E, Shelby MD, et al. Chromosome aberration and sister chromatid exchange test results with 42 chemicals. Environ Mol Mutagen 1990; 18: 55-137.
 - 20) Husain R, Srivastava SP, Seth PK. Methyl methacrylate induced behavioural and neurochemical changes in rats. Arch Toxicol 1985; 58: 33-6.
 - 21) Husain R, Khan S, Husain I, Seth PK, Pandya KP. Effect of methyl methacrylate on selected lipids in rat brain and sciatic nerve. Ind Health 1989; 27: 121-4
 - 22) Mizunuma K, Kawai T, Yasugi T, et al. Biological monitoring and possible health effects in workers occupationally exposed to methyl methacrylate. Int Arch Occup Environ Health 1993; 65: 227-32.
 - 23) Nishiwaki Y, Saitoh T, Takebayashi T, et al. Cross-sectional study of health effects of methyl methacrylate monomer among dental laboratory technicians. J Occup Health 2001; 43: 375-8.
 - 24) Jedrychowski W. Styrene and methyl methacrylate in the industrial environment as a risk factor of chronic obstructive lung disease. Int Arch Occup Environ Health 1982; 51: 151-7.
 - 25) Lorimer WV, Lillis R, Nicholson WJ, et al. Clinical studies of styrene workers: initial findings. Environ Health Perspect 1976; 17: 171-81.
 - 26) Schwartz BS, Doty RL, Monroe C, Frye R, Barker S. Olfactory function in chemical workers exposed to acrylate and methacrylate vapors. Am J Public Health 1989; 79: 613-8.
 - 27) Marez T, Edme JL, Boulenguez C, Shirali P, Haguenoer JM. Bronchial symptoms and respiratory function in workers exposed to methyl methacrylate. Br J Ind Med 1993; 50: 894-7.
 - 28) 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.
 - 29) 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.
- 30) 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.
- 31) 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.
- 32) Pickering CA, Bainbridge D, Birtwistle IH, Griffiths DL. Occupational asthma due to methyl methacrylate in an orthopaedic theatre sister. *Br Med J* 1986; 292: 1362-3.
- 33) Lozewicz S, Davison AG, Hopkirk A, et al. Occupational asthma due to methyl methacrylate and cyanoacrylates. *Thorax* 1985; 40: 836-9.
- 34) Kassis V, Vedel P, Darre E. Contact dermatitis to methyl methacrylate. *Contact Dermatitis* 1984; 11: 26-8.
- 35) Betts CJ, Dearman RJ, Heylings JR, Kimber I, Basketter DA. Skin sensitization potency of methyl methacrylate in the local lymph node assay: comparisons with guinea-pig data and human experience. *Contact Dermatitis* 2006; 55: 140-7.
- 36) 感作性物質. 産衛誌 2011; 53: 186-8.

1- ブロモプロパン
(ノルマルプロピルブロマイド
n- プロピルブロマイド 1- ブロムプロパン
臭化プロピル)
CH₃CH₂CH₂Br
CAS No. 106-94-5
許容濃度 0.5 ppm

1. 物理化学的性質

比重 (25/25℃) 1.320-1.350, 沸点 70.0℃, 常温で無色透明な臭いのある液体. 通常 0.1 から 0.2% 程度の 2-ブロモプロパンを不純物として含む¹⁾. 改良された製造法では含まれる 2-ブロモプロパンは 0.05% 以下に抑えられている¹⁾.

2. 用途

脂質, ワックス, レジンの溶剤, 薬剤, 殺虫剤, 香料合成の中間体, 接着剤の噴射剤, 金属, 電子部品の洗浄剤, ドライクリーニング, 冷却剤に用いられている.

3. 吸収, 代謝, 排泄

1-ブロモプロパン曝露労働者の尿中に 1-ブロモプロパンの代謝物 N-acetyl-S-propyl cysteine^{2, 3)} およびブロムイオン^{4, 5)} が検出された. ヒト尿中には 1-ブロモプロパンそのものも排泄される^{4, 6)}. ヒト赤血球中グロビン蛋白に付加物 S-プロピルシステインを形成する²⁾.

ラットおよびマウスに [1-¹⁴C] 1-BrP を静脈注射した実験 (7) で, [1-¹⁴C] 1-BrP の 40-72% は未変化体として, 10-30% は, ¹⁴CO₂ として吐き出される. 吸収された 1-ブロモプロパンの一部はグルタチオン抱合を受け N-acetyl-S-propylcysteine, N-acetyl-3- (propylsulfinyl) alanine となる. 1-ブロモプロパンの一部は酸化を受けて 1-bromo-2-propanol となり, その一部はさらにグルクロン酸抱合により 1-bromo-2-hydroxypropane-O-glucuronide となる. 1-bromo-2-propanol および, その酸化物 bromoacetone は, その後グルタチオン抱合を受け, N-acetyl-S- (2-hydroxypropyl) cysteine, N-acetyl-S- (2-oxopropyl) cysteine となるとともに, 一部はさらに酸化を受け N-acetyl-3- [(2-oxopropyl) sulfinyl] alanine となり尿中に排泄される.

4. ヒトへの影響

米国ニュージャージー州で 1-ブロモプロパンを洗浄剤として用いた労働者が, 2ヶ月の 1-ブロモプロパン曝露の後, 近位下肢と右手の無感覚, 進行性の筋力低下, 起立困難, 一過性嚥下困難, 排尿困難を示した. ガドリニウム造影を用いた脳および脊髄の核磁気共鳴像