

## 生物学許容値の暫定値の提案理由

平成 22 年 5 月 26 日  
日本産業衛生学会  
許容濃度等に関する委員会

**メタノール**  
**CH<sub>3</sub>OH**  
**[CAS No:67-56-1]**  
**尿中メタノール濃度 20mg/l**  
**試料採集時期：作業終了時**

この数値は気中メタノールの許容濃度 200 ppm (260 mg/m<sup>3</sup>) に対応する値として設定されている。

### 1. 別名

メチルアルコール, 木精

### 2. 用途<sup>1)</sup>

メタノールはホルムアルデヒド, メチル・t-ブチルエーテル (MTBE), 酢酸, メタクリル酸メチルおよびテレフタル酸ジメチルなどの化学物質の製造に用いられる。またメタノールはニス, ペンキ, 不凍剤, 接着剤および窓用洗浄液など多様な消費者用製品にも用いられている。

### 3. 物理化学的性質<sup>2)</sup>

分子量 32.04, 外観 無色透明の液体, 沸点 64.7℃, 引火点 15.6℃, 凝固点 -97.68℃, 比重 0.7915 (20℃)

### 4. 吸収・代謝・排泄

体内に吸収されたメタノールは, ホルムアルデヒド, ギ酸を経て炭酸ガスとなるのが主な代謝物である。メタノールの一部は抱合を受けずに未反応のまま尿や呼気から排泄される。ギ酸も代謝物として尿中に排泄される。なお, ホルムアルデヒドからギ酸への代謝速度は早いとされている<sup>1-5)</sup>。

### 5. 非曝露作業員からの排泄と分析方法

メタノールはヒト体内でも自然発生する化学物質で, 呼気および体液から検出される。外部からの進入は食生活からと環境からである。新鮮な果物および野菜の中にも自然に存在する<sup>1)</sup>。

尿中メタノールの分析は通常水素イオン化検出器のついたガスクロマトグラフ (GC-FID) を用いる。GC への導入方法には直接法とヘッドスペース法がある。尿中ギ

酸の分析にはエステル化後ヘッドスペース GC-FID を用いる<sup>4)</sup>。ホルムアルデヒドも尿中に少量排泄され, その分析には誘導化剤による反応後, ヘッドスペース GC-ECD (ECD: 電子捕獲検出器) を用いる<sup>6)</sup>。

職業的なメタノール曝露のない作業員から尿へ排泄される尿中メタノール, 尿中ギ酸濃度を表 1 にまとめた<sup>7-12)</sup>。尿中メタノール濃度は算術平均で 1.1~2.4 mg/l, 95% 上限値は 2.1~4.8 mg/l である。職業的なメタノール曝露のない大学生 25 名の算術平均値と標準偏差は 1.8 ± 1.1 mg/l との報告がある<sup>13)</sup>。尿中ギ酸は 12.7~26.4 mg/l で 95% 上限値は 32.0~47.8 mg/l である。これらの値から職業的なメタノール曝露のない作業員の尿中メタノールは 5 mg/l 以下, 尿中ギ酸は 50 mg/l 以下と推測される。尿中メタノール, 尿中ギ酸の排泄に男女差は見られない。尿中ホルムアルデヒドは男女 13 名の算術平均値 79.3 μg/l (範囲 56.9~144.6 μg/l) と報告されている<sup>6)</sup>。血液中メタノールは 0.6 mg/l 以下 (男子 20 名)<sup>7)</sup>, その他, 職業的なメタノール曝露のない作業員の血液中メタノールの範囲として 0.3~2.4 mg/l (男性 4 名, 女性 4 名) との報告もある<sup>14)</sup>。

### 6. メタノール曝露の曝露指標物質と生物学的許容値

メタノール曝露の曝露指標物質として血液中メタノール, 血清中メタノール, 血液中ギ酸, 尿中メタノール, 尿中ギ酸, 呼気中メタノール, 唾液中メタノールなどが測定されている。これら研究は大きく分けて二種類の報告に分類できる。研究室でボランティアに曝露し曝露指標物質の関係を動態学 (kinetic) 的に調べた報告<sup>5, 14-17)</sup>と, 作業場での調査報告である<sup>8, 9, 12, 18-21)</sup>。

ボランティアを用いた曝露研究では, メタノール空気を呼吸した場合, 肺から 50~57.7% が体内に吸収される。半減期は尿中メタノールで 1.5~2.0 時間, 血液中で 1.4 時間, その他唾液中で 1.3 時間, 血清中で 2.2 時間ある。気中メタノール 200 ppm, 8 時間曝露に対応する値として尿中メタノールは 6.3~13 mg/l, 血液中メタノールは 4.9~10.3 mg/l となる。Stuart *et al.*<sup>15)</sup> のデータでは 800 ppm, 8 時間曝露で尿中メタノールの算術平均値 ± 標準偏差は 74.0 ± 33.5 mg/l としている。この値を 200 ppm, 8 時間に換算すると 18.5 mg/l となる。メタノールの曝露指標としては血液, 尿中メタノールが良いと報告されている<sup>4, 5, 14-17)</sup>。

一方作業場での調査事例で Ogata and Iwamoto (1990)<sup>9)</sup> は作業場の環境濃度 120 ppm の作業員 8 名の作業終了時の尿中メタノールは 35.8 ± 41.5 mg/l, 尿中ギ酸は 123.3 ± 168.1 mg/l としている。Heinrich and Angerer (1982)<sup>8)</sup> は作業場の幾何平均濃度が 93 ppm (濃度範囲 37~231 ppm) の作業員 (男子 20 名) の血液中メタノール, 尿中メタノール, 尿中ギ酸の算術平均

表 1. 職業的なメタノール曝露のない作業員からの排泄

	N	平均値	標準偏差	幾何平均値	幾何標準偏差	95%上限値	文献
尿中メタノール (mg/l)							
男性	36	2.05				3.3	No.7
男性	26	1.1	0.9			2.6*	No.8
男性	30			1.34	1.66	3.9	No.9
男性と女性	84	2.26	1.26	1.92		4.8	No.10
男性	31	2.03	1.21	1.72		4.0*	No.10
女性	53	2.39	1.28	2.05		4.5*	No.10
男性と女性	91	1.9	0.76	1.73	1.616	3.2*	No.11
男性	71	2.06	0.74	1.9	1.576	3.3*	No.11
女性	20	1.33	0.49	1.2	1.539	2.1*	No.11
男性と女性	149	1.89	0.93	1.65	1.72	3.4*	No.12
男性	79	1.65	0.97	1.85	1.73	3.3*	No.12
女性	70	1.89	0.93	1.46	1.66	3.4*	No.12
尿中ギ酸 (mg/l)							
男性	26	12.7	11.7			32.0*	No.8
男性と女性	149	26.17	12.17	23.41	1.63	46.3*	No.12
男性	79	26.36	12.98	23.37	1.65	47.8*	No.12
女性	70	25.96	11.18	23.46	1.61	44.4*	No.12

\* : 95%上限値は算術平均値と標準偏差から計算.

と標準偏差を  $8.9 \pm 14.7$ ,  $31.8 \pm 20.0$ ,  $29.9 \pm 28.6$  mg/l としている.

気中メタノールの捕集はシリカゲル管にポンプで吸引する方法であるが, メタノールが水溶性の溶剤であることを利用し, 水を捕集剤とした拡散型サンプラーが Kawai *et al.* (1991, 1990)<sup>11, 22)</sup> によって開発された.

この拡散法で得られた気中メタノールと血液中メタノール, 尿中メタノール, 尿中ギ酸の関係について表2に示す. これらの物質は気中メタノール濃度に対応して増加し, 有意な相関が得られている. また尿中メタノール, 尿中ギ酸の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を比較しても有意な改善は得られていない.

メタノールの許容濃度 200 ppm に対応する値を回帰式から求めると, 血液中メタノールは 10 mg/l と 18.9 mg/l が得られる. 尿中メタノールは平均値  $28.4 \pm 8.97$  mg/l (N = 6) で範囲は 17.9 ~ 41.4 mg/l と対応する値に約 3 倍の差がある. これは回帰式の傾きが 0.073 から 0.146 と 2 倍の差であること, 切片が 2.8 ~ 23.6 mg/l と約 8 倍の差が見られることによる. また高濃度のメタノール曝露作業員 (4,000 ppm 以上) から得られた回帰式の切片が高い値を示している.

次に, 回帰式の切片の値は職業的曝露のない時の濃度値 (非曝露濃度値) となることから, 切片が非曝露作業員の 95% 上限値を越える回帰式を省くと  $24.0 \pm 5.81$  mg/l (N = 4) となる. また気中メタノールが許容濃度の 10 倍を超える曝露作業員がみられる. 本来, 許

容濃度と対応する値を求めるには許容濃度付近で曝露する作業員の値を用いることが望ましいと考えられる. これらの回帰式から求めた対応する値は  $23.1 \pm 7.95$  mg/l (N = 3) となる.

Liesivuori and Savolainen (1987)<sup>23)</sup> は気中メタノールと尿中ギ酸との回帰式  $Y = 5.03 + 0.29X$   $r : 0.81$  (Y : 尿中ギ酸 mg/g creatinine, X : 気中メタノール  $\mu\text{g/l}$  N = 13) を示している. この式からメタノール 200 ppm の尿中ギ酸の対応する値を求めると 63.03 mg/g creatinine が得られる. 表2に示す対応する値は 38.6 mg/l と 43.0 mg/l であるがこの値は非曝露作業員の 95% 上限値の値よりも低い.

## 7. 他の機関の設定した生物学的許容値

American Conference of Government Industrial Hygienists (2008) では, 気中許容濃度 200 ppm に対応する BEI (生物学的許容値) として尿中メタノール 15 mg/l (作業終了時) を示している. この値は主に Sedivec *et al.* (1981)<sup>17)</sup> の研究室での曝露研究を参考に許容値を求めている.

また Deutsche Forschungsgemeinschaft (1994) では, MAK (気中許容濃度)  $200 \text{ ml/m}^3$  (200 ppm) に対応する BAT (生物学的許容値) として 30 mg/l (作業終了時) を示している. この値は Heinrich and Angerer (1982)<sup>8)</sup> の作業場の調査と Sedivec *et al.* (1981)<sup>17)</sup> の研究室での曝露研究を参考に許容値を求めている.

表 2. メタノール曝露濃度と血液中ないしは尿中メタノール濃度あるいは尿中代謝物濃度との関連性

性別	N	回帰式	実測値の 相関	クレアチニン 補正値の相関	比重 (1.016) 補正値の相関	最大曝露	許容濃度 200 ppm 対応値 mg/l	引用論文
Y 軸は血液中メタノール (mg/l)								
	25	$Y = 0.05X$	0.752			135	10	No. 19
男性	34	$Y = 3.78 + 0.08X$	0.464			176	18.9	No. 18
Y 軸は尿中メタノール (mg/l)								
男性	18	$Y = 3.254 + 0.073X$	0.904	—	—	400	17.9	No. 21
男性	34	$Y = 3.7 + 0.078X$	0.455	0.336	0.381	178	19.3	No. 18
男性	132	$Y = 2.75 + 0.119X$	0.942	0.764	0.784	2,000	26.6	No. 12
女性	105	$Y = 14.70 + 0.092X$	0.837	0.736	0.813	4,000	33.1	No. 12
男性と女性	146	$Y = 3.078 + 0.146X$	0.738	0.702	0.704	200 未満	32.3	No. 19
男性と女性	78	$Y = 23.56 + 0.089X$	0.82	0.69	0.695	5,000 超える	41.4	No. 11
Y 軸は尿中ギ酸 (mg/l)								
男性	132	$Y = 25.16 + 0.089X$	0.798	0.643	0.659	2,000	43	No. 12
女性	105	$Y = 28.84 + 0.049X$	0.888	0.841	0.832	4,000	38.6	No. 12

X : 気中メタノール曝露濃度 (ppm).

## 8. 尿の採尿時期と保存

尿の採尿時期は実験室での曝露研究では曝露計画に従って採尿されているが、曝露最終時に、または2時間以内に採尿されている。作業場の調査では作業終了時の尿が用いられている。また、尿中メタノールの半減期が2時間以内と短いことから、作業終了時の尿を用いることが望ましいと考える。

採尿後の分析までの保存は研究室での実験、および事業所での調査事例では採尿、採血後、直ちに密閉容器に保存し分析（一般的にはヘッドスペース用バイアル瓶に密閉保存し、ガスクロ分析されている）している。一報告では採尿後直ちに冷蔵保存後に分析している<sup>8)</sup>。

最近、ACGIHのBEIが決められている5種類揮発性溶剤について採尿後のサンプリングタイミングと分析までの保存時間について詳細な研究がなされている。これによるとメタノールは採尿後60分以内に密閉する必要があるとしている。また、採尿と運搬についても簡易的な方法を示している<sup>30)</sup>。

## 9. 注意事項

酢酸メチルは血液中で加水分解し、一部がメタノールとなる<sup>26)</sup>。メタクリル酸メチル<sup>27)</sup>、メチルホルメイト<sup>28,29)</sup>は曝露指標としてメタノールが用いられている。メチルエステル基を含む化合物をメタノールと混合して使用している場合は、尿中メタノールの評価については注意が必要である。

## 10. 生物学的許容値の提案

気中メタノールからの曝露指標値の提案は次の事項を考慮して決定する。

1. 生物学的曝露指標による曝露管理は作業場の作業者を評価することであり、作業場の調査事例から得られた値を用いる。
2. 気中メタノールの個人曝露測定データがあるものを用いる。
3. 曝露評価値として、主に血液中メタノール、尿中メタノール、尿中ギ酸等が報告されている。血液中メタノールは採血に医師の関与と作業者の負担がある。また曝露調査の報告が少ない。尿中ギ酸も報告例が少ないことと、曝露後の尿中ギ酸濃度が非曝露時に比べて上昇が少ないこと<sup>12)</sup>から今回の提案から省く。
4. 曝露指標は許容濃度 (200 ppm) 付近の濃度を用いることが最良であり、この付近で曝露測定の実施された回帰式を用いる。

以上のことから、メタノール 200 ppm の尿中メタノール対応する値は 23.1 mg/l (17.9, 19.3, 32.3 mg/l の平均値) となる。しかし、実験室での曝露による対応する値が事業所での調査事例よりも低いことと安全側への配慮により、気中メタノール曝露 200 ppm 曝露に対する尿中メタノールの対応する値を 20 mg/l と提案する。

## 文 献

- 1) Center for the evaluation of risks to Human Reproduction. NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of methanol. NIH Publication No. 03-4478 [Online]. 2003 [cited 2009 Nov 2]; Available from: URL: [http://cerhr.niehs.nih.gov/chemicals/methanol/Methanol\\_Monograph.pdf](http://cerhr.niehs.nih.gov/chemicals/methanol/Methanol_Monograph.pdf)
- 2) 日本生化学会編 細胞機能と代謝マップ I 細胞の代謝物質の動態: 編集委員会 委員長 西尾泰美, 東京化学同

- 人 第1版 第3刷, 2000. 210-11.
- 3) U.S. Environmental Protection Agency (EPA) INTERIM ACUTE EXPOSURE GUIDELINE LEVELS (AEGLs) METHANOL (CAS Reg. No. 67-56-1) For NAS/COT Subcommittee for AEGLs [Online]. 2005 [cited 2009 Dec 7]; Available from: URL: [http://www.epa.gov/oppt/aegl/pubs/methanol\\_interim4\\_february2005\\_c.pdf](http://www.epa.gov/oppt/aegl/pubs/methanol_interim4_february2005_c.pdf)
  - 4) International Programme on Chemical Safety (IPCS) Environmental health criteria 196 methanol, World Health Organization, Geneva, 1997.
  - 5) Bouchard M, Brunet RC, Droz PO, Carrier G. A biologically based dynamic model for predicting the disposition of methanol and its metabolites in animals and humans. *Toxicol Sci* 2001; 64: 169-84.
  - 6) Takeuchi A, Takigawa T, Abe M, et al. Determination of formaldehyde in urine by headspace gas chromatography. *Bull Environ Contam Toxicol* 2007; 79: 1-4.
  - 7) 河合俊夫, 平島次郎, 堀口俊一. ガスクロマトグラフ直接注入法による尿中メタノールの定量と正常値: 生活衛生 1986; 30: 260-2.
  - 8) Heinrich R, Angerer J. Occupational chronic exposure to organic solvents. X. Biological monitoring parameters for methanol exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 1982; 50: 341-9.
  - 9) Ogata M, Iwamoto T. Enzymatic assay of formic acid and gas chromatography of methanol for urinary biological monitoring of exposure to methanol. *Int Arch Occup Environ Health* 1990; 62: 227-32.
  - 10) Passarelli MM, Paoliello MM, Matsuo T, Turin CA, Nascimento ES. Methanol reference values in urine from inhabitants of Brazil. Passarelli MM, Paoliello MM, Matsuo T, Turin CA, Nascimento ES. *Sci Total Environ* 1999; 15: 349-52.
  - 11) Kawai T, Yasugi T, Mizunuma K, et al. Methanol in urine as a biological indicator of occupational exposure to methanol vapor. *Int Arch Occup Environ Health* 1991; 63: 311-8.
  - 12) Yasugi T, Kawai T, Mizunuma K, et al. Formic acid excretion in comparison with methanol excretion in urine of workers occupationally exposed to methanol. *Int Arch Occup Environ Health* 1992; 64: 329-37.
  - 13) 伊藤実幸, 繁永大輔, 高橋拓也, ほか. 職業性曝露, 日常飲酒がない若年者の尿中メタノール濃度及びその日間変動. 信州公衆衛生雑誌 2010; 4: 25-8.
  - 14) Ernstgård L, Shibata E, Johanson G. Uptake and disposition of inhaled methanol vapor in humans. *Toxicol Sci* 2005; 88: 30-8.
  - 15) Batterman SA, Franzblau A, D'Arcy JB, Sargent NE, Gross KB, Schreck RM. Breath, urine, and blood measurements as biological exposure indices of short-term inhalation exposure to methanol. *Int Arch Occup Environ Health* 1998; 71: 325-35.
  - 16) Osterloh JD, D'Alessandro A, Chuwers P, Mogadeddi H, Kelly TJ. Serum concentrations of methanol after inhalation at 200 ppm. *J Occup Environ Med* 1996; 38: 571-6.
  - 17) Sedivec V, Mráz M, Flek J. Biological monitoring of persons exposed to methanol vapours. *Int Arch Occup Environ Health* 1981; 48: 257-71.
  - 18) 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; 63: 429-35.
  - 19) 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: 223-34.
  - 20) Imbriani M, Ghittori S. Gases and organic solvents in urine as biomarkers of occupational exposure: a review. *Int Arch Occup Environ Health* 2005; 78: 1-19.
  - 21) 河合俊夫. ボタン製造工場から. 労働衛生 1989; 30: 76-8.
  - 22) Kawai T, Yasugi T, Uchida Y, Ikeda M. Personal diffusive sampler for methanol, a hydrophilic solvent: *Bull Environ Contam Toxicol* 1990; 44: 514-20.
  - 23) Liesivuori J, Savolainen H. Urinary formic acid as an indicator of occupational exposure to formic acid and methanol. *Am Ind Hyg Assoc J* 1987; 48: 32-4.
  - 24) ACGIH Documentation of TLVs and BEIs. Cincinnati: ACGIH, 2005.
  - 25) Deutsche Forschungsgemeinschaft; Bioblogical exposure values for occupational toxicants and carcinogens. Critical data evaluation for BAT and EKA values 1994 Volume 1. Metanol 99-114.
  - 26) Mizunuma K, Kawai T, Yasugi T, Horiguchi S, Iwami O, Ikeda M. In vitro hydrolysis of methyl acetate, a limitation in application of head-space gas-chromatography in biological monitoring of exposure. *Toxicol Lett* 1992; 62: 247-53.
  - 27) 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.
  - 28) Nihlén A, Droz PO. Toxicokinetic modelling of methyl formate exposure and implications for biological monitoring. *Int Arch Occup Environ Health* 2000; 73: 479-87.
  - 29) Berode M, Sethre T, Läubli T, Savolainen H. Urinary methanol and formic acid as indicators of occupational exposure to methyl formate. *Int Arch Occup Environ Health* 2000; 73: 410-4.
  - 30) Kawai T, Sumino K, Ohashi F, Ikeda M. Use of a holder-vacuum tube device to save on-site hands in preparing urine samples for head-space gas-chromatography, and its application to determine the time allowance for sample sealing. *Ind Health* 2010 (in press).