

- 11) 落合孝則, 内山敬司, 佐久間康一. エポキシ樹脂による感作性皮膚炎の一例. 産業医学 1978; 20: 66.
- 12) Motolese A, Truzzi M, Giannini A, Seidenari S. Contact dermatitis and contact sensitization among enamellers and decorators in the ceramics industry. Contact Dermatitis 1993; 28: 59-62.
- 13) Baur X, Czuppon AB, Rauluk I, et al. A clinical and immunological study on 92 workers occupationally exposed to anhydrides. Int Arch Occup Environ Health 1995; 67: 395-403.
- 14) van Tongeren MJ, Barker RD, Gardiner K, et al. Exposure to acid anhydrides in three resin and one cushioned flooring manufacturing plants. Ann Occup Hyg 1995; 39: 559-71.
- 15) Barker RD, van Tongeren MJ, Harris JM, et al. Risk factors for sensitisation and respiratory symptoms among workers exposed to acid anhydrides: a cohort study. Occup Environ Med 1998; 55: 684-91.
- 16) van Tongeren MJ, Barker RD, Gardiner K, et al. Retrospective exposure assessment for a cohort study into respiratory effects of acid anhydrides. Occup Environ Med 1998; 55: 692-6.
- 17) Barker RD, van Tongeren MJ, Harris JM, et al. Risk factors for bronchial hyperresponsiveness in workers exposed to acid anhydrides. Eur Respir J 2000; 15: 710-5.
- 18) NIOSH. RTECS. Hamilton: Canadian Centre for Occupational Health and Safety; 1995.
- 19) Nakamura Y, Higaki T, Kato H, et al. A quantitative comparison of induction and challenge concentrations inducing a 50% positive response in three skin sensitization tests; the guinea pig maximization test, adjuvant and patch test and Buehler test. J Toxicol Sci 1999; 24: 123-31.
- 20) Short RD, Johannsen FR, Ulrich CE. A 6-month multispecies inhalation study with maleic anhydride. Fundam Appl Toxicol 1988; 10: 517-24.
- 21) Dearman RJ, Warbrick EV, Humphreys IR, Kimber I. Characterization in mice of the immunological properties of five allergenic acid anhydrides. J Appl Toxicol 2000; 20: 221-30.
- 22) Dickens F, Jones H. Further studies on the carcinogenic and growth inhibitory activity of lactones and related substances. Br. J Cancer 1963; 17: 100-8.
- 23) Ishidate M, Sofuni T, Yoshikawa K. Chromosomal aberration tests in vitro as a primary screening tool for environmental mutagens and/or carcinogens. GANN Monograph on Cancer Res 1981; 27: 95-108.
- 24) Short RD, Johannsen FR, Levinskas GJ, Rodwell DE, Schardein JL. Teratology and multigeneration reproduction studies with maleic anhydride in rats. Fundam Appl Toxicol 1986; 7: 359-66.
- 25) ACGIH. 2014 TLVs and BEIs. Cincinnati, OH: ACGIH; 2014.
- 26) DFG. List of MAK and BAT values 2014. Weinheim: Wiley-VCH; 2014.

## 生物学的許容値の暫定値 (2015) の提案理由

平成 27 年 5 月 14 日

日本産業衛生学会  
許容濃度等に関する委員会

テトラヒドロフラン  
 $C_4H_8O$  (分子量 72.10)  
[CAS No. 109-99-9]

測定対象 尿中テトラヒドロフラン  
生物学的許容値 2 mg/l  
試料採取時期 作業終了時

別名: ジエチレンオキシド, テトラメチレンオキシド,  
オキソラン

### 1. 物理化学的性質ならびに用途

融点  $-108.5^{\circ}C$ , 沸点  $66^{\circ}C$ , 飽和蒸気圧  $21.6\text{ kPa}$  ( $25^{\circ}C$ ), 比重 0.8892, 引火点  $-14.5^{\circ}C$ <sup>1)</sup>. 常温常圧では無色透明の液体. 水に溶け, またアルコール・エステル・芳香族炭化水素・塩化脂肪族炭化水素など多種の有機溶剤に容易に溶けるエーテル様の臭いがあり<sup>2)</sup>, においの感知下限は  $2\text{ ppm}$ <sup>3)</sup> あるいは  $2.5\text{ ppm}$ <sup>4)</sup> と報告されている. 市販品には酸化防止剤 (成分不明) を加えるか, 不活性ガスを封入して安定化したものがある<sup>2)</sup>.

塩化ビニル系樹脂その他の各種樹脂の溶剤, 印刷用インキの溶剤, 保護コーティング用溶剤, 抽出溶剤, ペイント・リムーバー, 各種有機合成反応の反応相などに用いられる<sup>2)</sup>.

### 2. 吸収, 代謝, 分布, 蓄積, 排泄

動物実験によれば液体のテトラヒドロフラン (THF) の経皮吸収性は高い<sup>5)</sup> が, ヒトでの研究によれば皮膚の蒸気曝露による吸収は無視出来る<sup>6)</sup>. 生体内では一部分は酸化されてコハク酸 [ $HOOC(CH_2)_2COOH$ ] となると考えられている<sup>7)</sup> が, 代謝の詳細はなお明らかでない.

吸収された THF の一部分は呼気中に, 他の一部分は尿中にいずれも未変化のまま呼出あるいは排泄される<sup>8)</sup>. 未変化体尿中排泄の生物学的半減期は約 2.5 時間である<sup>9)</sup>.

### 3. 曝露と生物学的指標との関係

日本人男子志願者 10 名を 50, 200 ppm の THF に 1 時間休憩を挟んで, 3 時間 2 回 (延べ 6 時間) 曝露した場合, 曝露終了後の THF 半減期は尿中で 118 分, 呼気中で 32 分であった. 血中 THF 濃度の低下は一定の傾向を示さず, 半減期は計算し得なかったが, 終了 11 時

間後にもなお血中から THF が検出された<sup>10)</sup>。日本人男子志願者 10 名を（特に運動負荷を課さないで）1 時間の休憩を挟んで 3 時間×2 回計 6 時間 THF 曝露した実験では、曝露終了時に採取された呼気および尿中から THF 50 ppm 曝露時には 1.16 ppm と 0.28 mg/l、200 ppm 曝露時には 2.19 ppm と 1.75 mg/l が検出された<sup>10)</sup>。

ドイツ人志願者を休憩時間（30 分または 1 時間）を挟んで 200 ppm の THF に 4 時間×2 回、計 8 時間毎時 10 分間 50 W の運動負荷を課しながら曝露し、曝露開始 7 時間後（3 例）、8 時間後（1 例）、9 時間後（4 例）に採集した尿からはそれぞれ 10.6, 7.9, 7.6 mg/l の THF が検出された<sup>11)</sup>。

シンガポールに在住するビデオテープ製造作業員 58 名（男子；21～48 才、作業歴平均 7.2 年）を対象にした曝露調査と呼気・血液・尿を検体とした生物学的モニタリング調査が行なわれている<sup>12)</sup>。調査は週の間に行われ、8 時間の作業時間中の溶剤曝露濃度の測定には拡散型サンプラーが用いられた。呼気、末梢血および尿検体は作業終了時に採取された。気中からは THF 2～150 ppm のほかにメチルイソブチルケトン（同一工場の調査と思われる Chia *et al.*<sup>13)</sup>によればメチルエチルケトン）、トルエンおよびシクロヘキサノンが検出された。

気中 THF (X: ppm) に対する回帰直線として

血液 (B:  $\mu\text{mol/l}$ )  $B = 3.03 + 0.15X$  ( $r = 0.68$ )

呼気 (A: ppm)  $A = 0.53 + 0.03X$  ( $r = 0.61$ )

尿 (補正なし  $U_{ob}$ :  $\mu\text{mol/l}$ )  $U_{ob} = 3.87 + 0.54X$  ( $r = 0.86$ )

尿 (比重 1.018 に補正  $U_{sg}$ :  $\mu\text{mol/l}$ )  $U_{sg} = 3.33 + 0.53X$  ( $r = 0.88$ )

尿 (クレアチニン補正  $U_{cr}$ :  $\mu\text{mol/g}$ , Cr)  $U_{cr} = 6.47 + 0.27X$  ( $r = 0.50$ )

が得られている<sup>12)</sup>。

ビデオテープ製造工場で 76 名の作業員（男子と思われる）について作業中の平均 THF 気中濃度（拡散型サンプラー使用）と作業終了時の尿中 THF との相関を検討した調査<sup>14)</sup>によれば、気中 THF (X ppm) と尿中 THF (Y: mg/l) の間には

$Y = 0.026 + 0.022X$

の関係が見出されたと報告されている。但しこの報告は論文としては発表されていないため、相関係数その他詳細は不明である。

水・オリーブ油・血液と空気との THF 分配係数を 163.3, 226.2, 145.3 とし PBPK モデルを用いて計算した結果では THF 200 ppm 曝露を伴う作業の場合、作業終了時の生体試料中の濃度として呼気 5.1 ppm, 静脈血 4.1 mg/l, 尿 7.2 mg/l と推定されている<sup>15)</sup>。

#### 4. 生物学的指標と健康影響との関係

この生物学的許容値は気中 THF 許容濃度 50 ppm に対応する尿中 THF 濃度として設定されている。

#### 5. 生物学的許容値の提案

知見が比較的豊富な尿中 THF（非補正值）について考察する。前述のように尿中 THF の生物学的半減期は 118 分<sup>10)</sup>と短いので曝露開始後数時間で平衡状態に達すると推定出来、従って職業的曝露とともに数時間程度の実験的曝露に基づく成績も活用することが出来る。また THF 使用の実態からみて非職業的 THF 曝露は極めて小さいと考えられ、THF の生理的生成も報告されていないので、非職業的曝露に伴う補正は不必要と考えられる。

実験的曝露としては Teramoto *et al.*<sup>10)</sup>の成績すなわち安静時 THF 50, 200 ppm 曝露に伴う尿中 THF 濃度 0.28, 1.75 mg/l から 50 ppm 曝露に対する尿中 THF として 0.36 mg/l を得る。また Failing *et al.*<sup>11)</sup>の 200 ppm 曝露（毎時 10 分、50W 負荷）の値は曝露 7-9 時間曝露直後の採尿で条件はも一定ではないが、前後 1 時間の差を無視すると尿中 THF 10.6, 7.9, 7.6 mg/l（各 3, 1, 4 例）から 50 ppm 曝露二対する例数荷重平均値として 2.19 mg/l を得る。

職業的曝露例としては Oug *et al.*<sup>12)</sup>と Lehnert *et al.*<sup>14)</sup>の 2 報がある。Ong *et al.*<sup>12)</sup>の回帰式は THF の分子量 72.11 に基づいて換算すると

血液 (B: mg/l)  $B = 0.218 + 0.0108X$  ( $r = 0.68$ )

呼気 (A: ppm)  $A = 0.53 + 0.03X$  ( $r = 0.61$ )

尿 (補正なし  $U_{ob}$ : mg/l)  $U_{ob} = 0.279 + 0.0389X$  ( $r = 0.86$ )

尿 (比重補正值 0.018 より 1.016 に換算:  $U_{sg}$ : mg/l)  $U_{sg} = 0.13 + 0.0340X$  ( $r = 0.88$ )

尿 (クレアチニン補正值: mg/g;  $U_{cr}$ : mg/g)  $U_{cr} = 0.467 + 0.0195X$  ( $r = 0.50$ ) を得る。このうち  $U_{ob}$  の式に THF 50 ppm を代入すると尿中 THF（非補正值）として 2.22 mg/l を得る。また Lehnert<sup>14)</sup>の式からは 1.13 mg/l が算出される。

これら 4 つの値のうち Teramoto *et al.*<sup>10)</sup>の値 (0.36 mg/l) は他の 3 者 (2.19, 2.22, 1.13 mg/l) に比して小さいが、この値は運動負荷のない状態での値である点に留意しなければならない。この値を除外して 3 者を平均すると 1.85 mg/l となり、数値を単純化して尿中 THF 2 mg/l（作業終了時）を生物学的許容値として提案する。この値は Droz *et al.*<sup>15)</sup>が THF 200 ppm 曝露に対する作業終了時尿中 THF 濃度として推定した 7.2 mg/l を THF 50 ppm 曝露に比例計算した値 (1.8 mg/l) とほぼ一致する。

THF 200 ppm 曝露を伴う作業の場合、作業終了時の

生体試料中の濃度として呼気 5.1 ppm, 静脈血 4.1 mg/l, 尿 7.2 mg/l と推定されている<sup>15)</sup>。

大量経口摂取者の尿中から THF を上回る濃度の  $\gamma$ -ヒドロキシ酪酸が検出されており<sup>16)</sup>, この物質を尿中曝露指標として活用出来る可能性があるが, 調査例はない。

### 5. 他の機関の設定した生物学的許容値

ACGIH<sup>17)</sup> ではテトラヒドロフランの TLV (気中許容濃度) 50 ppm に対応する BEI (生物学的許容値) として尿中テトラヒドロフラン 2 mg/l (作業終了時採尿) を提案している (NIC: 変更予定値)。

また DFG<sup>18)</sup> では MAK (気中許容濃度) 50 ppm に対応する BAT (生物学的許容値) として尿中テトラヒドロフラン 2 mg/l (作業終了時採尿) を示している。

### 6. 勧告の履歴

2015 年度 数値の変更なし, 提案理由の改定

2007 年度 (新規提案)

生物学的許容値 尿中テトラヒドロフラン 2 mg/l  
試料採取時期 作業終了時

### 文 献

- 製品評価研究機構. CHRIP (Chemical Risk Information Platform), 東京, 2015.
- 化学工業日報社. 2015 年版 16615 の化学商品 PDF. 東京, 2015.
- Amoore JE. Odor as an aid to chemical safety: Odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *J Appl Toxicol* 1983; 6: 272-90.
- Ruth JH. Odor thresholds and irritation levels of several chemical substances: *Am Ind Hyg Assoc J* 1986; 47: A-142-A-151.
- Zeller H, Hofmann HT, Meinecke KH, Oettel H. Zur Toxizität von Tetrahydrofuran. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmakol* 1964; 247: 359-60.
- Brooke I, Cocker J, Delic I, Payne M, Jones K, Gregg NC, Dyne D. Dermal uptake of solvents from the vapour phase; an experimental study in humans. *Ann Occup Hyg* 1998; 42: 531-40.
- Fujita T, Suzuoki Z. Enzymatic studies on the metabolism of the tetrahydrofurfuryl mercaptan moiety of thiamine tetrahydrofurfuryl disulfide. III. Oxidative cleavage of the tetrahydrofuran moiety. *J Biochem* 1973; 74: 733-8.
- Teramoto K, Horiguchi S, Kageyama M, et al. Expiratory elimination of tetrahydrofuran by humans. *J Sci Labour* 1988; 64: 54-7.
- 蔭山 充. ヒトにおけるテトラヒドロフランの吸入曝露とその呼気からの排泄, 肺胞気と血液からの減衰. *阪市医誌* 1988, 37: 19-33.
- Teramoto K, Wakitani F, Kageyama M, Horiguchi S. Elimination of tetrahydrofuran in man. *Proceedings of the Second Asia-Pacific Symposium on Environmental and Occupational Health* 22-24 July, 1993, Kobe. Kobe University and National University of Singapore. 1994; pp. 177-83.
- Failing A, Knecht U, Weitowitz HJ. DFG biological exposure values for occupational toxicants and carcinogens, vol. 2. VCH, Weinheim 1995; p. 105.
- Ong CN, Chia SE, Phoon WH, Tan TK. Biological monitoring of occupational exposure to tetrahydrofuran. *Brit J Ind Med* 1991; 48: 616-2.
- Chia SE, Ong CN, Phoon WH, Tan KT, Jeyaratnam J. Neurobehavioral effects on workers in a video tape manufacturing factory in Singapore. *Neuro Toxicology* 1993; 14: 51-6.
- Lehnert HCG, 2001. ACGIH BEI document for tetrahydrofuran, 2001.
- Droz PO, Berode M, Jang JY. Biological monitoring of tetrahydrofuran: Contribution of a physiologically based pharmacokinetic model. *AIHA J* 1999; 60: 243-8.
- Cartigny B, Azaroual N, Imbenotte M, et al. 1H NMR spectroscopic investigation of serum and urine in a case of acute tetrahydrofuran poisoning. *J Anal Toxicol* 2001; 25: 270-5.
- American Conference of Governmental Industrial Hygienists. 2015 TLVs<sup>®</sup> and BEIs<sup>®</sup>. ACGIH, Cincinnati, U.S.A., 2015.
- Deutsche Forschungsgemeinschaft. List of MAK and BAT values 2014. Wiley-VCH, Weinheim, Germany 2014.

## 二硫化炭素



[CAS No.75-15-0]

測定対象 尿中 2- ジチオチアゾリジン -4- カルボキシル酸

生物学的許容値 0.5 mg /g · Cr

試料採取時期 作業終了時 (ただし, アブラナ科植物を摂取しない時期)

### 1. 物理化学的性質ならびに用途

常温では気化しやすい無色の気体。融点 -111.5℃, 沸点 46.5℃, 飽和蒸気圧 48.2 kPa [≒ 362 mmHg (25℃, 1 気圧)]<sup>1)</sup>。分子量 76.14。

ビスコース・レーヨン用溶剤, ゴム加硫促進剤などの用途がある<sup>2)</sup>。

### 2. 吸収, 代謝, 分布, 蓄積, 排泄

二硫化炭素は蒸気が呼吸器・皮膚<sup>3-4)</sup> のいずれからも吸収される。

体内ではグルタチオン抱合その他の抱合反応を受