

許容濃度 (2022) の提案理由

2022年 5月25日
日本産業衛生学会
許容濃度等に関する委員会

アルシン
AsH₃
[CAS No. 7784-42-1]
最大許容濃度 0.1 ppm (0.32 mg/m³)
発がん性分類 第1群
(ヒ素および無機ヒ素化合物として)

別名: ヒ化水素, Arsenic trihydride, Hydrogen arsenide

日本産業衛生学会は、1992年にアルシンによる溶血を臨界影響として許容濃度 0.01 ppm, 0.032 mg/m³, 最大許容濃度 0.1 ppm, 0.32 mg/m³を提案¹⁾し、1993年に決定した。2000年には、アルシンを含むヒ素およびヒ素化合物の肺がんの過剰発がん生涯リスクレベルを、10⁻³に対し 3 μg/m³, 10⁻⁴に対し 0.3 μg/m³を提案²⁾し2001年に決定した。ヒトで報告されているアルシンによる健康影響の多くは短時間高濃度曝露による溶血を主症状とした急性中毒が主であり、過剰発がんを明らかにしたものはない。しかしながら、アルシンは亜ヒ酸 (As(III)), ヒ酸 (As(V)) を経て、発がん物質に代謝されると考えられる。

従って、急性中毒に対しては溶血を臨界影響として最大許容濃度を適用するとともに、発がんリスクに対しては、他の無機ヒ素化合物と同様に、過剰発がん生涯リスクレベルを適用することが適当である。

1. 物理化学的性質ならびに用途

アルシンは分子量77.95, 比重2.695 (空気=1), 沸点-62.5℃のんにく臭を有する無色透明の常温気体で、水には溶解度 0.2 ml/ml (20℃) で比較的溶け易く、0.8~98%濃度で空気中で青白い炎をあげて燃焼する^{3,4)}。

アルシンの工業的用途は、ガリウム砒素化合物半導体の原料、半導体のドーパントであるが、ヒ素含有合金、不純物として砒素を含む鉱石や鉱滓、砒素系農薬に酸が偶発的に作用し、アルシンが発生する^{3,5)}。

2. 吸収, 代謝, 分布, 排泄

Apostoli ら⁶⁾, Yoshimura ら⁷⁾の急性アルシン中毒例の入院後の尿中ヒ素濃度分析から、アルシンは代謝されて尿中にモノメチルアルソン酸 (MMA(V)), ジメチルアルシン酸 (DMA(V)), 三価の無機ヒ素 (As(III)), 五価の無機ヒ素 (As(V)) として排泄される。

Apostoli ら⁶⁾の報告では、曝露から20時間後から毎日採

血および24時間尿を24日間採取した。この期間に排泄されたヒ素の量は 41 mg で、排泄されたヒ素の種類は MMA (V) 約 16 mg (39%), DMA(V) 約 13 mg (32%), As (III) 8 mg (20%), As(V) 1 mg (2.4%) の順であった。アルセノベタイン(AsB) 約 3 mg (7.3%) も少量検出されたが、食餌由来と考えられた。アルシンは、主として尿を介して 7.8 ml/h/kg のクリアランスで排泄され、半減期は 68.4 h (As(III) 57.1 h, MMA(V) 56.3 h, DMA(V) 71.8 h, As(V) 27.0 h, AsB 85.8 h) で、尿中排泄は28時間, 59時間, 9日間の三相性であった。

Yoshimura ら⁷⁾の GaAs 半導体リサイクル工場で発生した急性アルシン中毒 (アルシン 2時間曝露, 推定曝露レベル約 28-39 mg/m³ (9-12 ppm)) の症例報告では、曝露終了34時間後に入院し、血清ヒ素濃度は、入院時 244.8 μg/l (As(III) 45.8, MMA(V) 17.9, DMA(V) 9.3, As(V) 5.2, AsB 3.4 μg/l), 退院時 97.1 μg/l であった。尿中ヒ素の生物学的半減期は 59.2 h (15日); As(III) 30.1 h, MMA(V) 96.3 h, As(V) 43.0 h であったが、DMA は曝露後 7日目 (退院時) も増加傾向で半減期は計算できなかった。

Landrigan ら⁸⁾は、鉛-酸電池製造工場 (As₂O₃ 平均気中濃度 0.02-0.36 μg As/m³) で主としてアルシンに曝露した作業員 (47名) を調査し、作業環境中アルシン濃度は、検出限界~49 μg/m³ (電池製造作業: 13.7~20.6 μg/m³), 平均尿中ヒ素濃度は 46.3 μg/l (SD 28.2) であった。アルシン曝露濃度と尿中ヒ素濃度との間に、尿中ヒ素濃度 (μg/l) = 11.99 + 2.43 × 作業環境中アルシン濃度 (μg/m³) (n = 47; r = 0.84) を認めた。尿中ヒ素濃度と食品由来の間には関連はなく、尿中の総ヒ素濃度が 50 μg/l が、15.6 μg/m³の大気中のアルシン濃度に相当すると推定された。

アルシンは赤血球に作用して溶血を起こすとともに As (III), As(V) に代謝される。その後は全身に循環して As (III), As(V) 曝露と同一の経路をたどる。

動物を対象とした研究では、雄性 5 週齢 Hos:HR-1 へアレスマウスに対し、300~320 ppm のアルシンを 5 分間、全身曝露と経皮のみ曝露を行ったところ、6 時間後には全身曝露群では血中総ヒ素濃度は平均 11.6 mg/l で、溶血、腎、脾、肝の組織病理変化が認められた。しかし、経皮曝露群では血中総ヒ素濃度の増加は認められず、ヘマトクリット値の変化、腎、脾、肝の組織病理変化も認められず、アルシンがマウスの皮膚を通して吸収されないことが示された⁹⁾。

3. ヒトに対する影響

ヒトでは 250 ppm 30分曝露で致死的であり、1-3.3 ppm 数時間曝露で中毒症状を来す¹⁰⁾。アルシン中毒の大部分は、偶発的に発生したアルシンによるものであり、

アルシンは非常に強い溶血性を有し、急性中毒の典型症状は、腹痛、血色素尿、黄疸である。初期症状としては頭痛、倦怠感、脱力感、めまい、腹部痙痛、嘔気、嘔吐、4-6時間後に血色素尿、重篤な場合溶血後のヘモグロビンや赤血球が腎に沈着し腎不全を起こし、乏尿、無尿に到る⁵⁾。

Apostoli ら⁶⁾の急性アルシン中毒、午後作業、詳細曝露時間不明、総ヒ素排泄量 41 mg (曝露20時間後~24日間の排泄量)の作業員 1人の報告では、曝露後の朝に暗赤色の尿を排泄し入院、3日間連続血液透析を受け、徐々に改善し入院25日後に退院した。

Yoshimura ら⁷⁾の GaAs 半導体リサイクル工場で発生した急性アルシン中毒 (アルシン 2 時間曝露、推定曝露レベル約 28-39 mg/m³ (9-12 ppm)) の症例報告では、作業終了 3 時間後に血尿を自覚し、34 時間後に入院した。入院時 (曝露後 2 日目) 所見は、Hb 9.1 g/dl、T-bil 8.1 mg/dl、 γ -GTP 81 IU/l、AST 560 IU/l、ALT 105 IU/l、LDH 4405 IU/l、クレアチニン 1.33 mg/dl、尿中赤血球 > 100/HPF、尿中潜血 4+ と貧血、血尿、腎臓・肝機能障害あり、曝露後 3 日目の Hb 5.9 g/dl が最低値で、輸血と 5 日間の透析後に改善を示し、曝露後 68 日目に所見は改善した。

発がんを含むアルシン低濃度長期間曝露による影響は確認されていない¹¹⁾。

4. 動物に対する影響

4.1 急性、亜急性、亜慢性毒性

10分間曝露における LC₅₀は、ラット 390 mg/m³、ウサギ 650 mg/m³、マウス 250 mg/m³、イヌ 350 mg/m³、サルの10分間曝露の LCLo は 600 mg/m³³⁾アルシン曝露による臨界影響は溶血であるが、曝露濃度と溶血の量影響関係の報告がなされたのは、1985年以降である。1992年再検討以降、新たに追加する知見はなかった。

Peterson ら¹²⁾は雄マウスに 5, 9, 11, 15, 26 ppm のアルシンに 1 時間曝露し、1, 5, 11 日後に血液検査をした結果、1 日後では曝露量に依存したヘマトクリット値の低下を示したが、11 日後には回復していたことを報告している。

Blair ら¹³⁾はアルシン曝露による溶血に関する種差を、B6C3F1マウス、F344ラット、シリアンゴールデンハムスターで検討し、0, 0.025~5 ppm アルシンの 6 時間単回 (雌マウスのみ) および 14 日、28 日、90 日間曝露からなる複数の吸入試験で検討した。その結果、アルシンによる影響は 3 種ともに類似しているが、ラットがやや感受性が高いことを示した。雌マウス 0.5, 2.5, 5.0 ppm 単回曝露 (6 時間) では、2.5 ppm 以上で造血系に影響がみられたが、0.5 ppm で造血系に影響は観察されなかった。

B6C3F1マウス、F344ラットで 0.025, 0.5, 2.5 ppm 曝露

(6 時間/日, 5 日/週, 13 週間) では、曝露 80-81 日目の所見で、雌ラットは 0.025 ppm 以上で、雄ラットは 0.5 ppm 以上でコントロールに比べて有意な貧血指標 (赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット) の低下を観察したことを報告している。0.5 ppm 以上に曝露した 2 種で脾臓の相対重量の増加、2.5 ppm 曝露した 2 種で肝臓の相対重量の軽度の増加を示した。

Hong ら¹⁴⁾は、B6C3F1雌マウスを用い、0, 0.5, 2.5, 5 ppm アルシン亜急性曝露 (6 時間/日, 14 日間), 0, 0.025, 0.5, 2.5 ppm アルシン亜慢性曝露実験 (6 時間/日, 12 週間) を実施した。その結果、末梢血検査で曝露量に依存した赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の低下が曝露終了 14 日後まで観察されたが、3 週間後には回復した。脾では、曝露濃度に依存した脾重量の有意な増加が 0.025 ppm 亜慢性曝露マウスでも観察され、組織学的には著明な赤血球系造血の昂進、赤脾髄における赤血球の破壊像とマクロファージ中のヘモジエリンの沈着が観察された。大腿骨髄の顆粒球-マクロファージ系芽球の活性は 0.5 ppm 以上の亜急性曝露群で曝露終了後 2 日目で有意に低下し、赤芽球コロニー形成細胞は 0.5 ppm 曝露以上の亜急性曝露群では曝露終了後 3 日目、5 ppm の亜急性曝露群で曝露終了後 24 日目、2.5 ppm の亜慢性曝露群で曝露終了後 21 日目で有意に低下していた、と報告している。これらの結果から Hong らは、マウスではアルシン曝露による溶血による髄外造血が脾で昂進し、脾腫大の原因となっていると結論している。

Rosenthal ら¹⁵⁾は雌 B6C3F1マウスに 0, 0.5, 2.5, 5.0 ppm アルシンを 6 時間/日、14 日間曝露し、脾の各種細胞成分、リンパ球分画およびその機能、宿主の感染耐性を分析し、有核赤血球細胞の曝露量に依存した著明な増加、説明不能の 2.5 ppm 以上の曝露群での cytotoxic T-cell 活性の減少、0.5 ppm 以上の曝露群で、未熟赤血球数の増加によると考えられる Plasmodium yoelli (マラリア原虫プラスモジウム属) による parasitemia 発生率の増加、2.5 ppm 以上の曝露群で Listeria 感染による死亡率の増加を観察し、主として血球成分の変動に起因する免疫系の抑制があると推測している。

Kato ら⁹⁾は雄性 5 週齢 Hos:HR-1 へアレスマウス (n,4) に対し、320 ppm のアルシンを 5 分間、全身曝露し、ヘマトクリットは曝露後 0 時間 52.0%、3 時間 15.8% 6 時間 8.3% と低下し、平均の血中総ヒ素濃度 11.6 mg/l であった。

4.2 発がん性

PubMed による文献を検索した範囲では、アルシンの動物発がん性に関する情報は得られなかった。

4.3 生殖毒性

Morrissey ら¹⁶⁾は、Swiss (CD-1) マウスと Fischer 344 ラットの妊娠 6~15 日にアルシン 0.025, 0.5, 2.5 ppm に

曝露し、妊娠17日（マウス）および20日（ラット）に解剖した。2.5 ppm 曝露した母ラットは、脾臓の肥大とヘマトクリットの減少を認め、胎児の体重は対照群よりも多かったが、他の発生毒性の証拠は認められなかった。2.5 ppm 曝露の母マウスでも、脾臓の肥大が認められた。しかし、生存胎児数、平均胎児体重、一腹当たりの吸収率、奇形率は、対照群と差がなかった。以上より、母体毒性を引き起こした曝露濃度の試験でも、発生毒性の証拠はない。

5. 溶血のメカニズム

溶血のメカニズムは、酸化ストレス原因説¹⁷⁻¹⁹⁾、スルフヒドリル基 (-SH 基) との反応説^{20, 21)}、ヘモ蛋白との反応説²²⁾があるが、まだ定まっていない。

6. 許容濃度の提案

短時間高濃度曝露が想定される職場では、溶血を臨界影響とした最大許容濃度を適用することが適当と判断する。現行の最大許容濃度の 0.1 ppm, 0.32 mg/m³は、ヒト（日本人）の中毒症例⁷⁾での推定曝露量 9~12 ppm に対して十分低い値であること、雌マウス 0.5, 2.5, 5.0 ppm 6 時間単回曝露で 0.5 ppm で影響が観察されていない¹³⁾ことから、適切であり維持する。

長期間曝露する職場では、アルシンが As(III) 等に代謝され、過剰発がん生涯リスクがあることから、勧告表 III-2 に示すヒ素および無機ヒ素化合物 (As として) の過剰発がん生涯リスクレベル 10⁻³, 10⁻⁴それぞれに対応する評価値 3, 0.3 μg/m³を適用する。

なお、現行の許容濃度 0.01 ppm, 0.032 mg/m³は過剰発がん生涯リスクレベルに対応する評価値より高いことから削除する。

7. 他機関の提案値

ACGIH : TLV

1946: MAC-TWA, 1 ppm

1947: MAC-TWA, 0.05 ppm

1948-2006: TLV-TWA, 0.05 ppm

2004: TLV-TWA, 0.005 ppm; A4, ヒト発がん物質に分類できない

2006: TLV-TWA, 0.005 ppm; 発がん性の表記を撤回

2007: TLV-TWA, 0.005 ppm (0.016 mg/m³) ; 2006年半ばまでの文献検索

DFG: MAK 0.16 mg/m³ (1999年まで) を撤回

NIOSH: REL Ca, Ceiling 0.002 mg/m³ [15-minute]

Immediately Dangerous to Life or Health Concentrations (IDLH) 3 ppm

OSHA: PEL TWA 0.05 ppm (0.2 mg/m³)

IARC: group1 (Arsenic and inorganic arsenic compounds)

2012年

US EPA : 情報なし

8. 勧告の履歴

2022年度 (改訂案)

最大許容濃度 0.1 ppm (0.32 mg/m³)

2000年度 (新設)

発がん性分類 第1群 (ヒ素およびヒ素化合物として)

1992年度 (改定)

許容濃度 0.01 ppm, 最大許容濃度 0.1 ppm (0.32 mg/m³)

1965年度 (新設)

許容濃度 0.05 ppm

文 献

- 1) 日本産業衛生学会. 許容濃度の勧告理由. 産業医学 1992;34:385-7.
- 2) 日本産業衛生学会. 発がん物質の過剰発がん生涯リスクレベルに対応する評価暫定値 (2000) の提案理由. 産業衛生学雑誌 2000;42:186-92.
- 3) 富本昭雄, 竹中広吉編. 半導体プロセスガス安全データ集. 東京: SEMI ジャパン, 1991:81-3
- 4) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. 5th edition. Cincinnati: ACGIH, 1986:39
- 5) 環境庁大気保全局企画課監修. IC 産業関連物質の生体影響. 東京: 公害対策研究センター, 1988:39-45
- 6) Apostoli P, Alessio L, Romeo L, et al. Metabolism of arsenic after acute occupational arsine intoxication. J Toxicol Environ Health 1997;52:331-42.
- 7) Yoshimura Y, Endo Y, Shimoda Y, Yamanaka K, Endo G. Acute arsine poisoning confirmed by speciation analysis of arsenic compounds in the plasma and urine by HPLC-ICP-MS. J Occup Health 2011;53:45-9.
- 8) Landrigan PJ, Costello RJ, Stringer WT. Occupational exposure to arsine: an epidemiologic reappraisal of current standards. Scand J Work Environ Health 1982;8:169-77.
- 9) Kato K, Yamanaka K, Shimoda Y, et al. Arsine toxicity is induced by inhalation but not by percutaneous exposure in hairless mice. J Toxicol Sci 2014;39:301-10.
- 10) Henderson Y, Haggard HW. Noxious Gases. Reinhold 1943. New York (The American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Documentation of the threshold limit values for arsine. 2007. より引用)
- 11) Pakulska D, Czerczak S. Hazardous effects of arsine: a short review. Int J Occup Med Environ Health 2006;19:36-44.
- 12) Peterson DP, Bhattacharyya MH. Hematological responses to arsine exposure. Quantitation of exposure response in mice. Fund