

- 30) Weeks MH, Thomasino JA. Assessment of Acute Toxicity of Hexachloroethane in Laboratory Animals. Aberdeen Proving Ground, MD, U.S.: U.S. Army Environmental Hygiene Agency, 1976;51-0075-78.
- 31) Thorp E. Chemotherapy of experimental fascioliasis in the albino rat. *J Comp Pathol* 1965;75:45-53.
- 32) Reynolds ES, Yee AG. Liver parenchymal cell injury: VI. Significance of early glucose 6-phosphatase suppression and transient calcium influx following poisoning. 1968;19:273-81.
- 33) Barsoum GS, Saad K. Relative toxicity of certain chlorine derivatives of the aliphatic series. *Quarterly Journal of Pharmacy and Pharmacology* 1934;7:205-14.
- 34) National Toxicology Program (NTP). Technical Report on the Toxicological and Carcinogenesis Studies of Hexachloroethane in F344/N Rats (Gavage Studies). Research Triangle Park, NC, U.S.: U.S. Department of Health and Human Services, 1989 Contract No.: NTP TR 361; NIH Publication No. 89-2816.
- 35) National Toxicology Program (NTP). Bioassay of hexachloroethane for possible carcinogenicity. Washington, DC, U.S.: 1978 0163-7185 Contract No.: NCI-CG-TR-68.
- 36) 清水 充, 野田 勉, 山野哲夫, 山田明男, 森田 茂. 家庭用品に使用される化学物質の安全性試験 (XII): Hexachloroethane のラットにおける催奇形性に関する研究. 大阪市立環境科学研究所報告 1992;54:70-5.
- 37) German Research Foundation (Duetsche Forschungsgemeinschaft, DFG). Hexachloroethan. In: Duetsche Forschungsgemeinschaft (DFG), The MAK - Collection for Occupational Health and Safety 2002.

二酸化チタン



[CAS No. 13463-67-7]

許容濃度 総粉塵 2 mg/m^3
 吸入性粉じん 1.5 mg/m^3

以前より粉じんを毒性別に1種から3種に分類し、その分類に応じた吸入性粉じんと総粉じんの許容濃度を許容濃度委員会が提案しているが、その後の有害性データの蓄積があり、表に基づいた許容濃度の提案の妥当性を検討する必要がある。従って表に掲載されている物質毎に有害性・リスクに関するデータを提示して許容濃度を提案することとした。まず第2種粉塵の二酸化チタンの許容濃度である総粉じん 4 mg/m^3 、吸入性粉じん 1 mg/m^3 の検討を行った。

1. 物理化学的性質・用途

二酸化チタン (TiO_2 と略す) には、アナターゼ (Anatase; 鋭錐石), ルチル (Rutile; 金紅石), ブルカイト (Brookite; 板チタン石) の3種の結晶形態がある。このうち、工業的に利用されているのはルチルとアナターゼで、ブルカイトは工業面の利用はない。

外観としては、無色～白色の結晶性粉末であり、密度は $3.9\sim 4.3 \text{ g/cm}^3$ 、沸点 $2,500\sim 3,000^\circ\text{C}$ 、融点は $1,855^\circ\text{C}$ 、難溶性の粒子である。

対象とした TiO_2 は、1次粒径が 100 nm 以上の粒子であり、かつ繊維状物質 (アスペクト比 3 以上 長さが $5 \mu\text{m}$ 以上 径が $3 \mu\text{m}$ 未満) は除外する。

2. 体内動態 (吸収, 代謝, 分布, 蓄積, 排泄)

結晶構造の異なる TiO_2 をラットに7時間吸入曝露 (アナターゼ: 空気動学的径: $1.0 \mu\text{m}$, 16.5 mg/m^3 , ルチル 空気動学的径: $0.83 \mu\text{m}$, 19.3 mg/m^3) を行い、その後の観察期間を最大132日間において、肺内滞留性を調べた。曝露終了時の TiO_2 の肺沈着量は、アナターゼ $136 \mu\text{g}$ 、ルチル $151 \mu\text{g}$ であり、 TiO_2 の肺内半減期は51日及び53日であった¹⁾。肺からのクリアランスに時間を要し、難溶性の粒子である。

3. ヒトに対する影響

1) 非発がん性

米国の TiO_2 製造工場で1984年以前に1年以上雇用され、 TiO_2 曝露のあった1,576人の男性労働者を対象としたコホート研究では、米国の白人男性の死亡率または DuPont 男性労働者の死亡率との比較において、有意な慢性呼吸器疾患の死亡率の増加が、いずれの場合でも認められなかった²⁾。また、同コホートにおけるコホート内症例対照研究では、 TiO_2 の曝露レベルをもとに4群 (非曝露群

0~1 mg/m³, 低濃度群 1~4 mg/m³, 中濃度群 4~9 mg/m³, 高濃度群 9~20 mg/m³, 超高濃度群 20 mg/m³超: 各々の中央濃度 (midpoint) は, 非曝露群 0 mg/m³, 低濃度群 2.5 mg/m³, 中濃度群 6.5 mg/m³, 高濃度群 14.5 mg/m³, 超高濃度群 20 mg/m³であった) に分けて慢性呼吸器疾患のオッズ比を算出したが, いずれも有意な増加はなかった。

さらに1984年に336人のTiO₂曝露男性労働者 (wage roll employee) と62人の非曝露労働者について胸部X線検査を実施した結果を元に, 胸膜肥厚・プラークの陽性所見の22人を症例とし, 陰性所見の272人を対照としたコホート内症例対照研究では, TiO₂による胸写上の胸膜肥厚・プラークの発症のリスクは, 低, 中, 高濃度群 (但し超高濃度群はなし) で認められなかった。

ヨーロッパの6カ国 (フィンランド, フランス, ドイツ, イタリア, ノルウェー, イギリス) にある11のTiO₂製造工場で, 1927~1969年から1995~2001年までに1年以上雇用された労働者15,017人 (男性14,331人) を対象にしたコホート研究では, 2,652人 (男性2,619人, 女性33人) が死亡しており, 全死因の標準化死亡比SMRは男性で0.87 (95%CI: 0.83~0.90), 女性で0.58 (95%CI: 0.40~0.82) であり, 男女ともに有意に低かった³⁾。非腫瘍性呼吸器疾患 (0~0.8, 0.9~3.8, 3.8~16.1, 16.2~ mg/m³-year) による死亡の相対リスクの増加も認められなかった。

米国のTiO₂製造工場 (4ヶ所) で1960年から2000年末までの間に少なくとも6ヶ月以上雇用され, TiO₂曝露の可能性のあった労働者4,241人 (男性3,832人) を対象にした調査⁴⁾では, この間に533人が死亡しており, 州内の死亡率をもとにした標準化死亡比 (SMR) は0.8 (95%CI: 0.8~0.9) で有意に低く, 呼吸器系疾患等の非腫瘍性疾患のSMRも有意な増加はなかった。また, 累積曝露量から労働者の曝露を低, 中, 高の3群 (具体的な数値は不明) に分け, 心血管系疾患又は呼吸器系疾患の相対リスクを検討したが, 有意な増加はなかった。

金属チタン製造工場において, 製造部門の労働者209人 (還元工程78人, 粉碎・洗浄工程73人, 点検・補修58人) を対象として呼吸器疾患の横断研究を実施した⁵⁾。胸部レントゲン写真にて, 全労働者の17%にプラーク及びびまん性肥厚の胸膜異常所見が認められ, これらの所見の発生率は10年以上作業した労働者で有意に高かった。過去の石棉曝露とも関連していたが, 石棉調整後も, チタンの曝露と関連した。尚, びまん性肥厚の胸膜異常所見は, 胸部CT画像ではなく胸部レントゲン写真のみで判断しているため, びまん性胸膜肥厚が広範囲に認められる胸膜プラークか不明である。また, びまん性肥厚をひきおこす疾患として結核性胸膜炎などの既往歴の調査を行っていない。

2) 発がん性

米国のTiO₂製造工場で1984年以前に1年以上雇用され, TiO₂曝露のあった1,576人の男性労働者を対象としたコホート研究では, 米国の白人男性の死亡率またはDuPont男性労働者の死亡率との比較では, 有意な全がん, 呼吸器系がん, 肺がんの死亡率の増加はいずれの場合でも認められなかった²⁾。また, 同コホートにおけるコホート内症例対照研究では, TiO₂の曝露レベルをもとに4群 (非曝露群 0~1 mg/m³, 低濃度群 1~4 mg/m³, 中濃度群 4~9 mg/m³, 高濃度群 9~20 mg/m³, 超高濃度群 20 mg/m³超: 各々の中央濃度 (midpoint) は, 非曝露群 0 mg/m³, 低濃度群 2.5 mg/m³, 中濃度群 6.5 mg/m³, 高濃度群 14.5 mg/m³, 超高濃度群 20 mg/m³であった) に分けて肺がんの罹患率や死亡率のオッズ比を算出したが, いずれも有意な増加はなかった。

米国のTiO₂製造工場 (4ヶ所) で1960年から2000年末までの間に少なくとも6ヶ月以上雇用され, TiO₂曝露された労働者4,241人 (男性3,832人) を対象にした後ろ向きコホート研究が実施された⁴⁾。SMRの有意な増加を示した腫瘍はなく, 肺がんのSMRはTiO₂曝露に伴って増加せず, 最も高い曝露を受ける作業に従事していた労働者のSMR (0.7, 95%CI: 0.6~0.9) も有意に低かった。また, 推定累積曝露量を基準として労働者の曝露レベルを低, 中, 高曝露 (数値不明) の3分位に分割し, 求められた全腫瘍又は肺腫瘍の相対リスクは, 有意な増加はなかった。

米国DuPontのTiO₂製造工場にて1935年から2006年までTiO₂曝露された労働者3,607人のコホート研究が行われた⁶⁾。この間死亡した833名を米国の人口と比較したSMRでは, 有意な増加は認めなかったが, DuPont労働者と比較したSMRでは, 全死亡, 全がん死亡, 肺がん死亡が最も古いプラントにおいてのみ有意な増加を認めた。また, TiO₂の職業性曝露 (累積曝露量: <5, 5~15, 15~35, 35~80, 80 mg/m³-year以上) と全死亡, 全がん, 肺がん, 非腫瘍性呼吸器疾患, 心疾患の相対リスクとの間には相関は認められなかった。全死亡, 全がん, 心疾患の相対リスクには, 累積曝露量によっては有意な増加を示したものもあるが, 用量依存性にリスクの増加は認めなかった (表1)。但し年齢, 性別, 人種, calendar time 初回に採用された工場などの調整は行われたが, 疾患のリスクになる喫煙率, 高血圧, 糖尿病の既往などの調整は行われていなかった。

ヨーロッパの6カ国 (フィンランド, フランス, ドイツ, イタリア, ノルウェー, イギリス) にある11のTiO₂製造工場で, 1927~1969年から1995~2001年までに1年以上雇用された労働者15,017人 (男性14,331人) を対象にしたコホート研究では, 2,652人 (男性2,619人, 女性33人) が死亡しており, 全死因の標準化死亡比SMRは男

表 1. 各疾患の累積曝露量別の死亡相対リスク

Lag 0

累積曝露量 (mg/m ³ year)	平均用量 (mg/m ³ year)	すべての原因	すべてのがん	肺がん	非悪性 呼吸器疾患	すべての 心疾患
< 5	1.90	—	—	—	—	—
5-15	9.41	1.24 (0.99, 1.56)	1.38 (0.89, 2.12)	1.68 (0.83, 3.41)	1.04 (0.38, 2.75)	1.30 (0.89, 1.89)
15-35	23.83	1.32 (1.06, 1.64)	1.36 (0.89, 2.07)	1.65 (0.82, 3.36)	1.56 (0.63, 3.93)	1.61 (1.13, 2.31)
35-80	52.20	1.17 (0.93, 1.48)	1.06 (0.67, 1.68)	1.20 (0.54, 2.59)	2.00 (0.83, 4.94)	1.32 (0.90, 1.94)
80+	140.81	1.30 (1.02-1.66)	1.54 (0.98, 2.41)	1.38 (0.62, 3.03)	1.62 (0.58, 4.40)	1.27 (0.84, 1.90)

Lag 10

累積曝露量 (mg/m ³ year)	平均用量 (mg/m ³ year)	すべての原因	すべてのがん	肺がん	非悪性呼吸器疾患	すべての心疾患
< 5	0.61	—	—	—	—	—
5-15	9.40	1.27 (1.02, 1.58)	1.37 (0.90, 2.07)	1.51 (0.75, 2.98)	0.99 (0.36, 2.55)	1.47 (1.02, 2.11)
15-35	23.71	1.36 (1.10, 1.69)	1.35 (0.89, 2.04)	1.70 (0.87, 3.32)	1.55 (0.64, 3.76)	1.65 (1.16, 2.34)
35-80	52.42	1.22 (0.96, 1.54)	1.10 (0.69, 1.72)	0.94 (0.41, 2.07)	1.64 (0.65, 4.06)	1.36 (0.92, 2.00)
80+	137.16	1.42 (1.11-1.81)	1.60 (1.02, 2.50)	1.24 (0.55, 2.71)	1.69 (0.63, 4.44)	1.51 (1.00, 2.25)

性で0.87 (95%CI: 0.83~0.90), 女性で0.58 (95%CI: 0.40~0.82)であり, 男女ともに有意に低かった³⁾. 男性では肺がんのSMR 1.23 (95%CI: 1.10~1.38)と有意な増加がみられたが, 肺がんによる死亡率は雇用期間とともに増加は認められなかった. また, 推定TiO₂累積曝露量に関しても, 4分割した曝露レベルのいずれ(0-0.73, 0.73-3.43, 3.44-13.19, 13.20- mg/m³-year)においても, 肺がん死亡の相対リスクの増加が認められなかった.

カナダのモントリオール市の住民で1979年から1985年の間に肺がんと診断(組織学的に確認)された35~70才の男性肺がん患者857人を症例群, 健康な男性住民533人と肺以外の部位の男性がん患者533人を対照群とした症例対照研究が行われた⁷⁾. 症例群の33人, 対照群の42人にTiO₂職業曝露の履歴があり, TiO₂曝露による肺がんのオッズ比は0.9 (95%CI: 0.5~1.5)であった. 推定された曝露頻度, 期間に伴うオッズ比の増加はなかった. 曝露レベルにおいても, 3分位(low (0.05-0.1 mg/m³), medium (1-10 mg/m³), high (10mg/m³以上))に分割しても, いずれの群でも肺がんのオッズ比の増加はなく, 5年間以上の曝露期間で中等量以上の曝露においても, オッズ比は1.0 (95%CI: 0.3~2.7)であった.

また, モントリオール市の男性肺がん患者857人, 健康な男性市民533人を対照, 肺以外の部位の男性がん患者1,349人を患者対照とした研究I, さらに1995年から2001年に肺がんと診断された35~75才の肺がん患者1,236人(男性765人, 女性471人)を症例, 健康な市民1,512人(男性899人, 女性613人)を対照とした研究IIの症例-対照研究を実施したが, いずれもTiO₂の曝露によるオッ

ズ比の有意な増加はなく, 研究IとIIをプールした検討においてもオッズ比に有意な増加はなかった⁸⁾.

4. 動物に対する影響

1) 慢性影響(呼吸器腫瘍以外)

Fischer 344ラット雌65匹, B6C3F1マウス及びSyrian Goldenハムスター雌各73匹を1群として0, 10, 50, 250 mg/m³のTiO₂ (MMAD: 1.4 μm)を13週間吸入(6時間/日, 5日/週)を行い, 観察期間を最大52週間(ハムスターの場合は46週間)おいた結果, ラットやマウスにおいては, 50 mg/m³以上の群の気管支肺胞洗浄液でLDHや好中球等の増加, 肺組織では肺胞上皮と間質の線維化などを認め, これは観察期間を通して認められた. ハムスターも50 mg/m³以上で炎症を認めるも一過性であった⁹⁾.

ラットやマウスにおいては, 10 mg/m³の反応は, 過剰投与によるクリアランスの低下が関与することを示唆した.

Fischer 344ラットの雌雄288匹を1群としてトナーの吸入曝露(1mg/m³, 4mg/m³, 16 mg/m³)を行い, その陰性対照群としてTiO₂ (ルチル型, 空気動力的直径 1.1 μm)を5 mg/m³ (吸入性粒子として: 3.87±0.28 mg/m³)を用いて最大2年間の吸入曝露(2年間吸入曝露後に観察期間6週間)を行った¹⁰⁾. BALFの解析から肺の炎症や傷害(LDH, protein等)を認めず, 病理学的解析から肺の線維化発症率も有意な増加を示さなかった.

CDラット雌雄各100匹を1群とし, 0, 10, 50, 250 mg/m³のTiO₂ (MMAD: 1.5~1.7 μm)を24ヶ月間吸入

(6時間/日, 5日週)させた結果, 10 mg/m³以上の群で鼻腔前部の扁平上皮化生を伴った鼻炎, 気管炎の発症率の増加を認めた¹¹⁾. また, 肺では10 mg/m³以上の群で肺胞腔には異物を貪食した肺胞マクロファージの集簇, II型肺胞上皮細胞の反応性の過形成が認められ, 50 mg/m³から肺胞蛋白症, 気管支・細気管支肺炎, コレステリン肉芽腫, 肺の線維化, 局所的な胸膜炎 (focal pleurisy) の発症率が増加し, 250 mg/m³では用量依存性にさらなる発症率の増加を認めた.

Syrian Golden ハムスター雌雄各132匹を1群とし, TiO₂ (MMAD: 1.1 μm) 40 mg/m³を4ヶ月間吸入 (6時間/日, 5日/週)させ, 5ヶ月目からは30 mg/m³に濃度を下げて18ヶ月まで吸入させた. 曝露群の時間加重平均濃度は32 mg/m³ (吸入性粒子の比率78%)であった¹²⁾. 曝露終了後最大3ヶ月間の観察期間の間にBALFの好中球を中心とした細胞浸潤, LDHや蛋白などの細胞傷害を認めた. 線維化に関してはBALF中のヒドロキシプロリン量の増加はなく, 肺病理所見は, 曝露終了後6ヶ月間の観察期間において軽度の線維化を認めた.

2) 呼吸器系腫瘍

Fischer 344ラットの雌雄288匹を1群としてトナーの吸入曝露 (1 mg/m³, 4 mg/m³, 16 mg/m³) を行い, その陰性対照群としてTiO₂ (ルチル型, 空気動学的直径1.1 μm) を5 mg/m³ (吸入性粒子として: 3.87 ± 0.28 mg/m³) を用いて最大2年間 (6時間/日, 5日/週) の吸入曝露 (2年間吸入曝露後に観察期間6週間) を行った¹⁰⁾. 病理学的解析から肺腫瘍の発症率の有意な増加は認められなかった.

CDラット雌雄各100匹を1群とし, 0, 10, 50, 250 mg/m³のTiO₂ (MMAD: 1.5~1.7 μm) を24ヶ月間吸入 (6時間/日, 5日/週)させた試験では, 250 mg/m³においてのみ, 細気管支肺胞腺腫である良性腫瘍の有意な発症率の増加を認めた¹¹⁾. 50 mg/m³群の雄16% (12/77), 雌18% (13/74) に細気管支肺胞腺腫, 雄1.3% (1/77), 雌17.6% (13/74) で肺の扁平上皮癌を認め, このうち雌の3匹には両肺腫瘍があった. なお, 陰性対照群では雄の2.5% (2/79) に細気管支肺胞腺腫のみみられただけであり, 10, 50 mg/m³群も陰性対照群と同程度であった. その後, 新しい診断基準によって増殖性の扁平上皮病変を再検討したところ¹³⁾, 扁平上皮癌は250 mg/m³の雌1匹に認められただけで, 他のほとんどは角化嚢胞 (nonneoplastic pulmonary keratin cysts) であり, 2例が扁平上皮化生であった. いずれにしろ250 mg/m³における肺腫瘍 (良性腫瘍) 発生にはoverloadによるラット特有の反応であることが考えられる.

Syrian Golden ハムスター雌雄各132匹を1群とし, TiO₂ (MMAD: 1.1 μm) 40 mg/m³を4ヶ月間吸入 (6時間/日, 5日/週)させ, 5ヶ月からは30 mg/m³に濃度を下

げて18ヶ月まで吸入させた. 曝露群の時間加重平均濃度は32 mg/m³であった. 有意な肺腫瘍の発症を認めなかった¹²⁾.

5. 遺伝毒性

in vitro 試験系では, 代謝活性化系 (S9) 添加の有無にかかわらず遺伝子突然変異 (ネズミチフス菌^{14, 15)}, 大腸菌¹⁴⁾, マウスリンパ腫細胞¹⁶⁾, 染色体異常 (チャイニーズハムスター卵巣細胞¹⁷⁾) 及び姉妹染色分体交換 (チャイニーズハムスター卵巣細胞¹⁷⁾, 小核 (チャイニーズハムスター卵巣細胞¹⁸⁾) を誘発しなかった. また, DNA 傷害 (マウス線維芽細胞¹⁹⁾, 遺伝子突然変異 (ラットII型肺胞上皮細胞²⁰⁾, 不定期DNA合成 (ラット肝細胞²¹⁾, DNA合成の阻害 (ヒト肺線維芽細胞²²⁾), 小核 (シリアンハムスター胚細胞²³⁾) を誘発しなかったが, S9無添加で姉妹染色分体交換及び小核 (ともにチャイニーズハムスター卵巣細胞²⁴⁾) を誘発した. *in vivo* 試験系では, 伴性劣性致死突然変異 (ショウジョウバエ: 経口²⁵⁾) と注射²⁵⁾, 体細胞突然変異 (ショウジョウバエ: 経口²⁶⁾), DNA 傷害 (ラット肝細胞²⁷⁾) を誘発しなかった. 腹腔内投与したマウスで骨髄の染色体異常²⁸⁾, 姉妹染色分体交換²⁹⁾を誘発しなかったが, 小核については誘発した報告³⁰⁾と誘発しなかった報告³¹⁾に分かれた. 以上より, TiO₂ が遺伝毒性を有すると判断することはできない.

6. 許容濃度の提案

疫学的調査において, 米国の2つのコホート大規模研究^{2, 4)}, ヨーロッパ6ヶ国における大規模コホート研究³⁾でも, 非発がん, 発がんとも有意なリスクの上昇はなく, 米国のコホート内症例対照研究でも20 mg/m³以上において非発がん, 発がんとも有意なリスクの上昇はなかった²⁾. カナダの症例対照研究⁷⁾でも, 10 mg/m³以上において発がんの有意なリスクの上昇はなかった.

Dupontのコホート調査⁶⁾では, 全米の人口との比較を基盤とした累積曝露量と疾患の相対リスクの検討では, 疾患や曝露量によって, 有意にリスクが増加する場合もあるが, 一貫したリスクの増加はなかったこと, 疾患のリスクになる喫煙率, 高血圧, 糖尿病の既往などの調整は行われていなかったことから, 累積曝露量と疾患の相対リスクには用量依存性はなく, 相関は認めないと考えた. しかし, 80 mg/m³-year以上の全死亡, 全がん, 心疾患の相対リスク (10年後のリスク) の有意な増加に関しては, これ以上の累積曝露量と疾患の相対リスクの相関関係を調べていないので, 80 mg/m³-year以上にて用量依存性がある可能性は否定できない. よって, 安全性を担保した場合, 80 mg/m³-year以上にて用量依存性があると仮定すれば, 累積最大許容曝露量を52.42 mg/m³-yearとなった. これを生涯労働期間25年³²⁾として除すると許容

濃度は 2.09 mg/m³となる。

一方、動物試験においては、トナーの陰性対照群として用いた TiO₂総粉じんとして 5 mg/m³ (吸入性粉じんとして 3.87 mg/m³) の 2 年間吸入曝露試験¹⁰⁾では、肺内に炎症も線維化も認められなかった¹⁰⁾ので NOAEL は 5 mg/m³とした。Workshop report³³⁾に基づいて種差の不確実係数を 3 とすると、この不確実係数で除すと、ヒトに影響を及ぼさない曝露濃度は、1.67 mg/m³と推定される。疫学的知見および動物試験の知見からの許容濃度は、同程度とみなすことができるので、許容濃度を 2 mg/m³とする。

従って、酸化チタンの総粉じんの許容濃度 2 mg/m³、吸入性粉じんは、吸入曝露試験における総粉じんと吸入性粉じんとからの比から 1.5 mg/m³とする。

日本産業衛生学会は 2015 年に二酸化チタン (サイズの区別なし) の発がん性分類を第 2 群 B としたこと、二酸化チタンとして第 2 群 B とする。

7. 他機関の提案値

ACGIH TLV TWA : 10 mg/m³ (二酸化チタン, 1992) 勧告根拠 (要約) :

ラットに TiO₂粉末を 0, 10, 50, 250 mg/m³の濃度で吸入曝露させた慢性吸入曝露実験において、250 mg/m³投与群で肺への炎症および扁平上皮がんの形成を認めた。なお 10 mg/m³の投与群では肺の含気腔構造 (air-space) に損傷は無く、線維化を示す兆候も認められず、また肺組織の応答は可逆的と考えられる。疫学的調査では、TiO₂の曝露と呼吸器疾患との間には関連性が無かったと報告されている。さらに TiO₂への職業曝露が肺の線維化、発がん、もしくは他の健康影響との関連を示す確実な証拠は無い。以上のことから、TLV-TWA 値として 10 mg/m³を勧告している。TiO₂の発がん活性を調べた動物実験は陰性もしくは結論に達していないことから、これらの結果をもとに TiO₂を A4 (ヒトに対する発がん性は認められない) に分類する。Skin や SEN 表記あるいは TLV-STEL を提言する十分なデータは無い。

NIOSH REL-TWA: Fine (PM_{2.5}未満) 2.4 mg/m³

Ultrafine (一次粒子径 100 nm 未満)

0.3 mg/m³ (2011 年)

UK WEL-TWA: Total inhalable 10 mg/m³ Respirable 4 mg/m³ (2005 年)

8. 勧告の履歴

2022年度 (改定案)

二酸化チタン 許容濃度: 総粉じん 2 mg/m³
吸入性粉じん 1.5 mg/m³

2015年度 (新設)

二酸化チタン (サイズの区別なし) 発がん物質
分類 第 2 群 B

2013年度 (新設)

二酸化チタンナノ粒子 許容濃度 0.3 mg/m³

1981年度 (新設)

二酸化チタン (粉塵の許容濃度, 第 2 種粉塵として)

許容濃度: 総粉じん 4 mg/m³

吸入性粉じん 1 mg/m³

9. 引用文献

- 1) Ferin, J. and G. Oberdörster (1985): Biological effects and toxicity assessment of titanium dioxides: anatase and rutile. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 46:69–72.
- 2) Chen, J.L. and W.E. Fayerweather (1988): Epidemiologic study of workers exposed to titanium dioxide. *J. Occup. Med.* 30: 937–42.
- 3) Boffetta, P., A. Soutar, J.W. Cherrie, F. Granath, A. Andersen, A. Anttila, M. Blettner, V. Gaborieau, S.J. Klug, S. Langard, D. Luce, F. Merletti, B. Miller, D. Mirabelli, E. Pukkala, H.O. Adami and E. Weiderpass (2004): Mortality among workers employed in the titanium dioxide production industry in Europe. *Cancer Causes Control.* 15:697–706.
- 4) Fryzek, J.P., B. Chadda, D. Marano, K. White, S. Schweitzer, J.K. McLaughlin and W.J. Blot (2003): A cohort mortality study among titanium dioxide manufacturing workers in the United States. *J. Occup. Environ. Med.* 45:400–9.
- 5) Garabrant, D.H., L.J. Fine, C. Oliver, L. Bernstein and J.M. Peters (1987): Abnormalities of pulmonary function and pleural disease among titanium metal production workers. *Scand. J. Work Environ. Health.* 13:47–51.
- 6) Ellis ED, Watkins JP, Tankersley WG, Phillips JA, Girandi DJ. (2013): Occupational exposure and mortality among workers at three titanium dioxide plants. *Am J Indust Med.* 56: 282–91.
- 7) Boffetta, P., V. Gaborieau, L. Nadon, M.F. Parent, E. Weiderpass and J. Siemiatycki (2001): Exposure to titanium dioxide and risk of lung cancer in a population-based study from Montreal. *Scand. J. Work Environ. Health.* 27:227–32.
- 8) Ramanakumar, A.V., M.E. Parent, B. Latreille and J. Siemiatycki (2008): Risk of lung cancer following exposure to carbon black, titanium dioxide and talc: results from two case-control studies in Montreal. *Int. J. Cancer.* 122:183–9.
- 9) Bermudez, E., J.B. Mangum, B. Asgharian, B.A. Wong, E.E. Reverdy, D.B. Janszen, P.M. Hext, D.B. Warheit and J.I. Everitt (2002): Long-term pulmonary responses of three laboratory rodent species to subchronic inhalation of pigmentary titanium dioxide particles. *Toxicol. Sci.* 70:86–97.
- 10) Muhle, H., B. Bellmann, O. Creutzenberg, C. Dasenbrock, H. Ernst, R. Kilpper, J.C. MacKenzie, P. Morrow, U. Mohr, S. Takenaka and R. Mermelstein (1991): Pulmonary response to toner upon chronic inhalation exposure in rats. *Fundam. Appl.*

- Toxicol. 17:280–99.
- 11) Lee, K.P., H.J. Trochimowicz and C.F. Reinhardt (1985): Pulmonary response of rats exposed to titanium dioxide (TiO₂) by inhalation for two years. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 79:179–92.
 - 12) Muhle, H., B. Bellmann, O. Creutzenberg, W. Koch, C. Dasenbrock, H. Ernst, U. Mohr, P. Morrow and R. Mermelstein (1998): Pulmonary response to toner, TiO₂ and crystalline silica upon chronic inhalation exposure in Syrian Golden Hamsters. *Inhal. Toxicol.* 10:699–729.
 - 13) Warheit, D.B. and S.R. Frame (2006): Characterization and reclassification of titanium dioxide-related pulmonary lesions. *J. Occup. Environ. Med.* 48:1308–13.
 - 14) Dunkle, V.C., E. Zeiger, D. Brusick, E. McCoy, D. McGregor, K. Mortelmans, H.S. Rosenkranz and V.F. Simmon (1985): Reproducibility of microbial mutagenicity assays: II. Testing of carcinogens and noncarcinogens in *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*. *Environ. Mutagen.* 7(Suppl. 5):1–248.
 - 15) Zeiger, E., B. Anderson, S. Haworth, T. Lawlor and K. Mortelmans (1988): *Salmonella* mutagenicity tests: IV. Results from the testing of 300 chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.* 11(Suppl. 12):1–158.
 - 16) Myhr, B.C. and W.J. Caspary (1991): Chemical mutagenesis at the thymidine kinase locus in L5178Y mouse lymphoma cells: results for 31 coded compounds in the National Toxicology Program. *Environ. Mol. Mutagen.* 18:51–83.
 - 17) Ivett, J.L., B.M. Brown, C. Rodgers, B.E. Anderson, M.A. Resnick and E. Zeiger (1989): Chromosomal aberrations and sister chromatid exchange tests in Chinese hamster ovary cells in vitro. IV. Results with 15 chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.* 14:165–87.
 - 18) Miller, B.M., E. Pujadas and E. Gocke (1995): Evaluation of the micronucleus test in vitro using Chinese hamster cells: results of four chemicals weakly positive in the in vivo micronucleus test. *Environ. Mol. Mutagen.* 26:240–7.
 - 19) Poole, A., R.C. Brown and A.P. Rood (1986): The in vitro activities of a highly carcinogenic mineral fibre--potassium octatitanate. *Br. J. Exp. Pathol.* 67: 289–96.
 - 20) Driscoll, K.E., L.C. Deyo, J.M. Carter, B.W. Howard, D.G. Hassenbein and T.A. Bertram (1997): Effects of particle exposure and particle-elicited inflammatory cells on mutation in rat alveolar epithelial cells. *Carcinogenesis.* 18:423–30.
 - 21) Tennant, R.W., J.W. Spalding, S. Stasiewicz, W.D. Caspary, J.M. Mason and M.A. Resnick (1987): Comparative evaluation of genetic toxicity patterns of carcinogens and noncarcinogens: strategies for predictive use of short-term assays. *Environ. Health Perspect.* 75:87–95.
 - 22) Lemaire, I., D. Gingras and S. Lemaire (1982): Thymidine incorporation by lung fibroblasts as a sensitive assay for biological activity of asbestos. *Environ. Res.* 28:399–409.
 - 23) Rahman, Q., M. Lohani, E. Dopp, H. Pemsel, L. Jonas, D.G. Weiss and D. Schiffmann (2002): Evidence that ultrafine titanium dioxide induces micronuclei and apoptosis in Syrian hamster embryo fibroblasts. *Environ. Health Perspect.* 110:797–800.
 - 24) Lu, P.J., I.C. Ho and T.C. Lee (1998): Induction of sister chromatid exchanges and micronuclei by titanium dioxide in Chinese hamster ovary-K1 cells. *Mutat. Res.* 414:15–20.
 - 25) Foureman, P., J.M. Mason, R. Valencia and S. Zimmering (1994): Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. X. Results of 70 coded chemicals tested for the National Toxicology Program. *Environ. Mol. Mutagen.* 23:208–27.
 - 26) Tripathy, N.K., F.E. Würzler and H. Frei (1990): Genetic toxicity of six carcinogens and six non-carcinogens in the *Drosophila* wing spot test. *Mutat. Res.* 242:169–80.
 - 27) Kitchin, K.T. and J.L. Brown (1989): Biochemical studies of promoters of carcinogenesis in rat liver. *Teratog. Carcinog. Mutagen.* 9:273–85.
 - 28) Shelby, M.D. and K.L. Witt (1995): Comparison of results from mouse bone marrow chromosome aberration and micronucleus tests. *Environ. Mol. Mutagen.* 25:302–13.
 - 29) National Toxicology Program; Database Search Application. In Vivo Cytogenetics - Sister Chromatid Exchange. (http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm?fuseaction=invivosc.scsummary&study_no=860815&cas_no=13463%2D67%2D7&endpointlist=SC)
 - 30) Shelby, M.D., G.L. Erexson, G.J. Hook and R.R. Tice (1993): Evaluation of a three-exposure mouse bone marrow micronucleus protocol: Results with 49 chemicals. *Environ. Molec. Mutag.* 21:160–79.
 - 31) Karlsson, N., I. Fängmark, I. Häggqvist, B. Karlsson, L. Rittfeldt and H. Marchner (1991): Mutagenicity testing of condensates of smoke from titanium dioxide/hexachloroethane and zinc/hexachloroethane pyrotechnic mixtures. *Mutat. Res.* 260:39–46.
 - 32) 粉じんの許容濃度提案理由の補足資料 (1982) : 産業医学 24(5):548–53.
 - 33) ILSI risk science institute workshop participants. The relevance of the rat lung response to particle overload of human risk assessment: A workshop consensus report. (2000): *Inhal. Toxicol.* 12: 1–17.