

ルコイドタイプの類上皮性肉芽腫が観察され、肺胞間隔壁、胸膜下、血管や気管支周囲の結合組織に局在し、外来異物を含む巨細胞を含んでいた。

#### 4. 提 案

1981年に提案されたベークライト粉塵の許容濃度は、当時の許容濃度等委員会粉塵班の一員であった1967年の佐野<sup>5)</sup>、および、同年の阿部等<sup>6)</sup>、1973年のPimentel<sup>7)</sup>の文献を参考にしていると推測する。これらの文献のヒト症例では、曝露濃度は記述されていないか不完全で、強化材料の種類の記事もない。臨床経過、胸部X線写真所見、病理所見は多様であり、純粋なベークライト粉塵単独で形成された肺所見とは考えにくく、強化材料による修飾が強いと推測する。純粋なベークライト粉塵を使用したと記載しているモルモット曝露実験<sup>7)</sup>では、相当高濃度の肺負荷曝露と考えられるが、一部の動物に線維化や肉芽腫形成がみられた。ベークライトは合成高分子であることから結晶質シリカは含まれず、発がん性の情報はない。

以上より、作業現場の加工工程で曝露される粉塵は強化材料を含む複合材の粉塵であること、ベークライト単独で許容濃度を提案できる情報はないことから、第2種粉塵の分類は変更しないが、ベークライト（工業用、石綿を含まない）と変更することを提案する。

#### 5. 勧告の履歴

2022年度（改定案）

ベークライト（石綿を含まない工業用） 第2種粉塵

1981年度（新設）

ベークライト 第2種粉塵

#### 6. 文 献

- 1) 許容濃度の提案. 粉塵. 産業医学 1981; 23(5):579-82
- 2) 許容濃度の提案. 粉じんの許容濃度提案理由の補足資料. 産業医学 1982;24(5):548-53
- 3) Mowat F, Bono M, Lee RJ, Tamburello S, Paustenbach D. Occupational Exposure to Airborne Asbestos from Phenolic Molding Material (Bakelite) During Sanding, Drilling, and Related Activities. *J Occup Environ Hygiene* 2005;2:497-507. DOI: 10.1080/15459620500274237
- 4) Egilman D, Bird T. Short Fiber Tremolite Free Chrysotile Mesothelioma Cohort Revealed. *Am J Indust Med* 2016;59:196-9. DOI 10.1002/ajim.22552
- 5) 佐野辰男. 有機じん肺の病理と病因. *労働科学* 1967;43(1):3-18
- 6) 阿部 彰, 石川孝夫. 有機じん肺に関する研究. *労働科学* 1967;43(1):19-41
- 7) Pimentel JC. A granulomatous lung disease produced by bakelite. A clinic-pathologic and experimental study. *Am Rev Respir Dis* 1973;108(6):1303-1310. doi: 10.1164/arrd.1973.108.6.1303.

## 生物学的許容値（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

トリクロロエチレン  
 $C_2HCl_3$   
[CAS No. 79-01-6]  
尿中トリクロロ酢酸 (TCA) 濃度: 10 mg/l  
試料採取時期:  
週の後半の作業終了時  
血中・呼気中  
トリクロロエチレン (TRI):  
定性に用いる

日本産業衛生学会の許容濃度は、1972年に 50 ppm、1997年に 25 ppm (135 mg/m<sup>3</sup>) に定められ、生物学的許容値 (OEL-B) は1999年に尿中総三塩化物 (TTC) 150 mg/l、尿中トリクロロエタノール (TCE) 100 mg/l、尿中トリクロロ酢酸 (TCA) 50 mg/l が提案された。従来の OEL-B 以下でも重症薬疹の1種であるトリクロロエチレン (TRI) 過敏症候群 (HS) がみられることを示唆する論文が出てきている。TRI-HS は適切な治療がない場合致死率が9-13%<sup>1)</sup>に達する重大な疾病であり、再検討することとなった。

#### 1. 物理化学的性質ならびに用途<sup>2,3)</sup>

分子量 131.39, 融点 -86.4°C, 沸点 87.2°C, 発火点 425°C (空気中), 比重 液体 1.465 (20°C/4°C), 比重 蒸気 4.54 (空気 1), 蒸気密度 (1 atm) 4.45 g/l, 蒸気圧 7.73 kPa/58 mmHg (20°C), 溶解度 水 0.137 g/100 g (25°C), 分配係数 log Pow = 2.29, 換算係数 (20°C) 1 ppm = 5.46 mg/m<sup>3</sup>

#### 2. 吸収, 分布, 代謝, 蓄積, 排泄<sup>4)</sup>

トリクロロエチレン (TRI) の多くの毒性はその生体内における代謝的活性化による。TRI 蒸気は、高い血液/ガス分配係数により肺胞内皮からすみやかに吸収されるが、皮膚からの蒸気吸収は無視できる程度である。TRI 液体との直接の接触による皮膚吸収はあるが、その大半が未変化体として排出される<sup>5)</sup>。また TRI は受動拡散により消化管から吸収される。

TRI は親油性のため、脂肪の多い組織において組織血液分配比が大きく、脂肪では 52-64、その他の組織では 0.5-5.9 である<sup>6)</sup>。環境曝露により、肝臓、腎臓の他、脳、脂肪等の様々な組織や母乳で TRI が検出されている<sup>7-9)</sup>。また、TRI は羊水に移行し<sup>10)</sup>、胎盤を通過する<sup>11)</sup>。

代謝は2つに大別され、一つはシトクロム P450 (CYP) の触媒作用によるもので、肝臓が主な代謝臓器となる。もう一方はグルタチオン (GSH) 抱合によるものであり、これは主に肝臓と腎臓で行われる。

TRI は主に CYP2E1 により抱水クロラール (CH) に酸化代謝される<sup>12)</sup>。CH はアルデヒド脱水素酵素とアルコール脱水素酵素によりそれぞれ TCA と TCE に代謝される。TCE は UDP-glucuronyltransferase によりグルクロン酸抱合を受け、尿中に主要代謝物として排泄されるが、一部は CYP により CH を経由して TCA として尿中に排泄される。

一方、TRI は GSH-S-transferase (GST) の触媒作用により GSH 抱合を受け、S-(1,2-dichlorovinyl) glutathione (DCVG) に代謝される。この代謝物は  $\gamma$ -glutamyltransferase と dipeptidase により S-(1,2-dichlorovinyl)-L-cysteine や S-(2,2-dichlorovinyl)-L-cysteine (DCVC) を生成する。DCVC は N-アセチル転移酵素により N-acetyl-S-(1,2-dichlorovinyl)-L-cysteine や N-acetyl-S-(2,2-dichlorovinyl)-L-cysteine (NAcDCVC)、あるいは  $\beta$ -lyase によりピルビン酸塩、アンモニアおよび反応性チオールを生成する。反応性チオールはさらにクロロチオケテンとなり、蛋白や核酸のアルキル化が起り、細胞毒性や変異原性を示す<sup>13)</sup>。NAcDCVC は腎がんとの関係が示唆されている<sup>4)</sup>。

CYP2E1 による TRI の代謝は GST による抱合反応より低い用量で飽和する。前者の代謝経路は GSH 抱合経路よりはるかに速く反応が進み、反応量も多いが、後者の経

路の代謝物は腎の細胞内に蓄積し活性種を産生し、また、化学的に不安定で反応性が高い。したがって、GST の経路は高濃度曝露時のみに重要になると自動的に結論づけたいけないとする意見もある<sup>5)</sup>。

代謝能力 (Vmaxc) は男性で 4 mg/kg/h、女性で 5 mg/kg/h と性差は僅かながら存在する<sup>6)</sup>。代謝は 2 相性で、嗅ぎ TRI 常用の日本人男性においてそれぞれの尿中半減期は TCE が 5.8 と 49.7、TCA が 7.5 と 72.6、TTC が 7.5 と 72.6 時間と報告されている<sup>14)</sup>。また、週 5 日、1 日 8 時間、間欠的に曝露した労働者において、曝露濃度によって尿中半減期が異なることが報告されており、200 ppm までの曝露の場合は TCE が 15.3 ± 2.2、TCA が 39.7 ± 8.7、TTC が 26.1 ± 4.8 時間、50 ppm までの曝露の場合は、TCE が 42.7 ± 9.1、TCA が 57.6 ± 19.8、TTC が 50.7 ± 7.7 時間となっている<sup>15)</sup>。

### 3. 曝露と生物学的指標との関係

TRI の曝露評価と影響評価に用い得る生体試料中の指標は呼気、血液あるいは尿中の未変化 TRI の濃度、血液および尿中の TCE と TCA 濃度、および TTC (TCA + TCE) の尿中濃度である。現在 OEL-B として、尿中 TCE 100 mg/l、尿中 TCA 50 mg/l、尿中 TTC 150 mg/l が設定されている。

男性 9 名、女性 8 名の健康ボランティアに 50 又は 100 ppm (時間加重平均 (TWA) 男性 102.4; 女性 101.5 ppm) の TRI 蒸気を 4 時間曝露したところ、血液中に TRI、遊

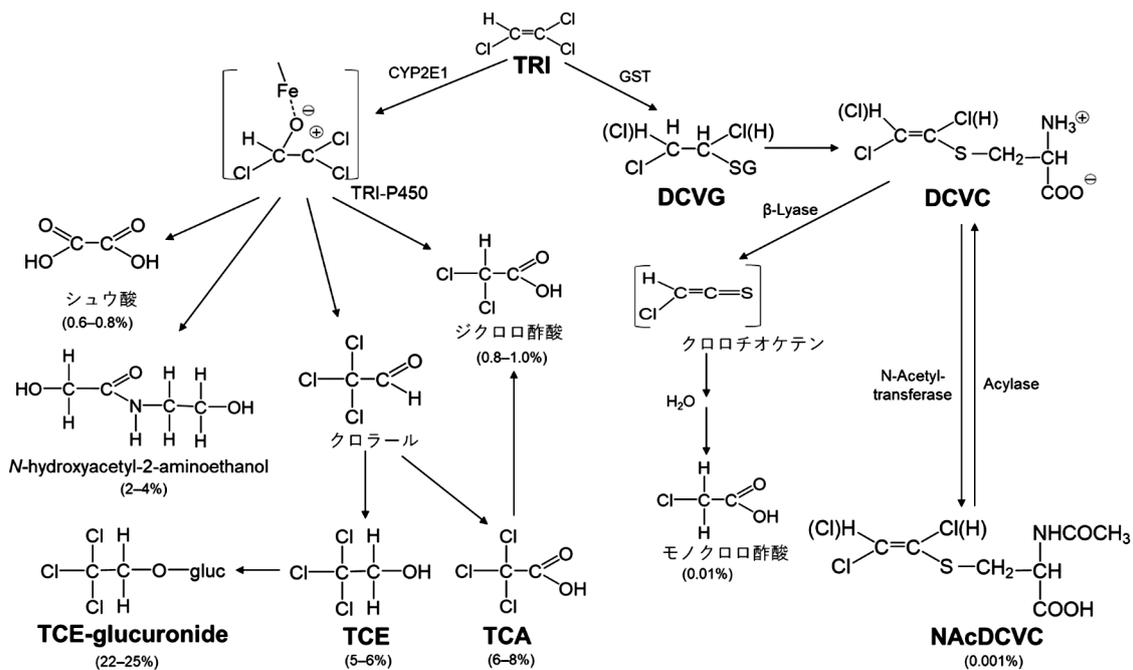


図 1. トリクロロエチレンの代謝経路<sup>13)</sup>一部改変

カッコ内の数値はラットにおいて 200 mg の [<sup>14</sup>C]-TRI 経口投与後 72 時間後までに排泄された割合

離型 TCE, TCA が全員から検出され, 5 名から 4–12 ppb のジクロロ酢酸が血漿中に検出された. 全員の尿から TCE グルクロン酸抱合体 (50 ppm 群 40.7–76.4 mg; 100 ppm 群 47.1–279.1 mg) と TCA (50 ppm 群 5.0–55.9 mg; 100 ppm 群 21.6–143.8 mg) が検出された. CH は血中, 尿中ともに検出されなかった ( $> 0.3 \text{ mg/l}$ ). TRI は遊離型 TCE 90%, TCA 10% に代謝された. 遊離型 TCE はグルクロン酸抱合されるか, TCE からクロラール (トリクロロアセトアルデヒド) を介して TCA に変換された<sup>6)</sup>.

50 ppm の TRI に 1 日 6 時間, 5 日間曝露後, 血中遊離 TCE の半減期は 12 時間<sup>16)</sup>, 50, 100 ppm の TRI に 1 日 6 時間, 5 日又は 10 日間曝露後の血漿中の TCA の半減期は 86–99 時間であった<sup>6)</sup>.

4 名の男性ボランティアに 70, 140 ppm の TRI を 4 時間吸入曝露した結果, 曝露後 30 分で血中と呼気中の TCE は最高濃度に達し, その後速やかに減少し, 半減期は 10–12 時間であった. 血中の TCA は曝露終了後約 40 時間迄上昇し続け, 60 時間後に減少に転じた. 半減期は 70–100 時間であった. 体内に吸収された TRI の 10% (7–17%) は未変化体, 2% 弱は TCE として呼気に, 40% (28–52%) は尿中 TCE として, 18% (7–27%) は尿中 TCA として排泄された<sup>17)</sup>.

同様に 250–380 ppm の TRI を 160 分 10 人のボランティア学生に曝露した場合, 16% が TRI として呼気に, 尿中 TCE と TCA は男性が各 48.6% と 32.6%, 女性が各 42.7% と 43.9% であった<sup>18)</sup>.

8 人のボランティアに  $1,042 \mu\text{g/l}$  の TRI 蒸気を 5 時間曝露したところ, 54–64% が体内に取り込まれ (平均 TRI  $1,066 \text{ mg}$ ), 38.0–49.7% が TCE として (3 日目の 24 時間尿中濃度  $10.6 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ ), 27.4–35.7% が TCA として (3 日目の 24 時間尿中濃度  $11.0 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ ) 尿中に排泄された. どちらの代謝物も 8.4% が糞便中に排泄された. また, 汗や唾液からも検出された. 22 日後までに排泄された TCE/TCA の割合は 1.15–1.81 であった<sup>19)</sup>.

3 名の男性ボランティアに 40, 80, 160 ppm の TRI を 6 時間曝露チャンバーで吸入曝露した結果, TCA と TCE の 48 時間累積尿中排泄量は  $823 \pm 152$ ,  $1,775 \pm 347$ ,  $3,080 \pm 222 \mu\text{mol}$ , N-acetyl-S-(1,2-dichlorovinyl)-L-cysteine と N-acetyl-S-(2,2-dichlorovinyl)-L-cysteine の合計 NAcDCVC の 48 時間累積尿中排泄量はそれぞれ  $0.25 \pm 0.04$ ,  $0.37 \pm 0.03$ ,  $0.43 \pm 0.01 \mu\text{mol}$  であった. NAcDCVC は曝露終了後 48 時間後においても尿中に存在していた<sup>13)</sup>.

4 名の成人男性に 8 時間加重平均 (8h-TWA) 12.5 ppm (100 ppm の TRI の 15 分の曝露を 4 回又は 50 ppm を 8 回), 8h-TWA 25 ppm (100 ppm を 8 回) 曝露した結果, 吸入した TRI のうち平均 20% が TCE として, 平均 3.3% が TCA として尿中に排泄されたが, 1 日目や 2 日目の作業後のいずれの尿においても NAcDCVC は検出下限値

( $0.04 \mu\text{mol/l}$ ) 未満であった<sup>20)</sup>.

男性 11 名, 女性 10 名の健康ボランティアに 50 ppm もしくは 100 ppm の TRI を 4 時間吸入曝露した結果, 30 分後には血中 DCVG が全員で検出され, 男性の方が血中濃度の時間経過曲線下面積が 3.4 倍大きかった<sup>21)</sup>.

#### 4. 生物学的指標と健康影響との関係

生物学的指標と健康影響との関連については, TRI-HS 患者に関する一連の調査の報告がある. Kamijima ら<sup>22)</sup> は TRI-HS 患者が発生した 6 工場 38 名の労働者 (患者ではない) の TRI 曝露濃度の調査を行った. パッシブサンプラーによる TRI の平均個人曝露濃度は  $22.4\text{--}2,330 \text{ mg}/\text{m}^3$  ( $4.1\text{--}432 \text{ ppm}$ ) であった. 作業終了直後のスポット尿中 TCA は  $9.9\text{--}1,617 \text{ mg/l}$ , TCE は  $0.9\text{--}1,804 \text{ mg/l}$  であり, TRI の 8h-TWA 個人曝露濃度に換算すると  $5\text{--}809 \text{ ppm}$  に相当する職場環境と推測された. さらに, Kamijima ら<sup>23)</sup> は 2005 年に TRI-HS を発症した 23 名の入院初日の尿中 TCA を測定し, Ikeda and Imamura<sup>15)</sup> により報告されている生物学的半減期 57.6 時間を用いて作業終了時の TCA 量を推定した. 作業終了時の尿中 TCA 推定値は  $17\text{--}743 \text{ mg/l}$  で, 平均は  $238 \pm 213 \text{ mg/l}$  であった.  $50 \text{ mg/l}$  (TRI の許容濃度 25 ppm に対応する) 未満者は 5 名いた. Nakajima ら<sup>24)</sup> は 2002–2008 年まで収集した TRI-HS 患者 78 名の尿中 TCA 濃度を測定し, Kamijima ら<sup>23)</sup> と同様の方法で作業終了後の濃度を推定した. 作業終了時の TCA の 95% 予測区間は  $9.6\text{--}720 \text{ mg/l}$ , 平均  $83 \text{ mg/l}$  であった. 王ら<sup>25)</sup> の TRI-HS 患者と性年齢がマッチした TRI 曝露労働者の症例対照研究において, 尿中 TCA 濃度が  $\leq 15 \text{ mg/l}$  の群に比べて,  $15\text{--}50$ ,  $> 50 \text{ mg/l}$  群でそれぞれオッズ比が 33.4 ( $4.1\text{--}270.8$ ), 34.0 ( $5.3\text{--}217.1$ ) であった. 尿中 TCA 濃度による影響は TRI-HS のリスク要因として考えられている HLA-B\*13:01 の有無とは独立しており, 感受性遺伝子の有無に関係なく TRI 曝露低減が TRI-HS 発症予防には重要であることを示唆している.

TRI に曝露している労働者 70 名を対象にした横断研究で, 尿中 TCA 濃度は  $1\text{--}386 \text{ mg}/\text{g} \cdot \text{Cr}$ , 平均は  $72 \pm 84 \text{ mg}/\text{g} \cdot \text{Cr}$  であった. 尿中 TCA と腎機能のマーカーである N-アセチルグルコサミニダーゼ (NAG) や尿中アルブミンとは有意な相関は見られなかった<sup>26)</sup>. 86% の 8h-TWA が  $50 \text{ mg}/\text{m}^3$  を下回る曝露濃度 (中央値  $16 \text{ mg}/\text{m}^3$ , 算術平均  $27 \text{ mg}/\text{m}^3$ ) の 29 人 (男性 25 人, 女性 4 人) の TRI 労働者を対象とした横断調査において, 尿中 TCA と NAG の間に弱い相関がみられた ( $r = .48$ , 1 人を除き最大  $15 \mu\text{mol}/\text{mmol} \cdot \text{Cr}$  ( $21.4 \mu\text{g}/\text{g} \cdot \text{Cr}$ ) 程度) が, 他の長期 TRI 指標との関係は見られなかったため, 著者らは低濃度の TRI では腎毒性を示さないと考えられると結論づけている<sup>27)</sup>. 北欧 3 か国の TRI 曝露労働者 5,553 人のコホートの統合解析において, 原発性肝がん (標準化罹患

比 1.93, 95%信頼区間 1.19–2.95), 子宮頸がん (2.31, 1.32–3.75) の標準化罹患比の上昇が見られた。その内、子宮頸がんについては、初回の尿中 TCA 濃度が < 5, 5–25, 25–50, > 50 mg/l (アルカリピリジン法での測定結果) と上昇するにつれ、ハザード率比が上昇する傾向にあり ( $p = .08$ ), 1.54 (0.38–6.26), 2.41 (0.49–11.98), 3.28 (0.73–14.91) であった<sup>28)</sup>。

TRI 曝露労働者に対して医師による問診調査を行った結果、尿中 TCA 濃度が 11–20 mg/l の労働者では、21人中 5 人に“actual effect”, 7 人に“possible effect”が認められたとしながらも、TCA の排泄量が連続 20 mg/l 以下であれば TRI の明らかな自覚的神経影響は現れないと結論づけている<sup>29)</sup>。0.1–37年間 TRI に曝露した 57 名の労働者を対象にした調査において (中央値 (範囲); 尿中 TCE 1.7 (0.1–104.6) mg/l, 尿中 TCA 2.5 (0.1–88.0) mg/l, 尿中 TTC 4.2 (0.6–192.6) mg/l), 開眼時の重心動揺パラメーターと利き手のふるえの程度が増加し、累積曝露濃度に応じて、利き手ではない方の手のふるえの程度が増加していた<sup>30)</sup>。この測定法は目測では計測できないような軽微な手のふるえを検出できる一方、心臓拍動が影響する可能性が指摘されている<sup>31)</sup>。対照群と比較して、23 名の TRI 作業員 (尿中 TCE  $79.3 \pm 42$  mg/g · Cr, TCA  $32.6 \pm 22$  mg/g · Cr) において、三叉神経体性感覚誘発電位の N1, P1, P2 潜時の遅延が見られたと報告されているが<sup>32)</sup>、この研究では喫煙などの交絡因子の調整はされていない。

## 5. 測定対象物質

TCE は比較的半減期が短いことから、尿中ではなく血中の TCE を測定することがあるが、 $\beta$ -グルクロニダーゼ、塩酸や硫酸による加水分解の有無で値が変わることが知られているため<sup>33)</sup>、体内負荷量として蓄積を反映する尿中 TCA を対象とする。また、TCA に代謝されるテトラクロロエチレン等の他の塩素含有エタンへの曝露が考えられる場合は、定性として呼気中・血中の TRI を測定することが望ましい。

## 6. 測定上の注意

- 試料の採取時期:** TCA は週の後半にかけて蓄積していくため、週の後半 (4 日もしくは 5 日連続勤務後など) の採尿が適切である。
- 保存:** 尿中 TCA は  $-17^{\circ}\text{C}$  保存であれば 46 日まで安定である<sup>34)</sup>。TCA には潮解性があり、取り扱いに注意が必要である。また、光分解性はないが<sup>35)</sup>、褐色ガラス瓶の方が短期保存には優れているという報告がある<sup>36)</sup>。ポリカーボネート等の一部のプラスチックは TCA に対して耐性がない。
- 分析法:** TCA の測定には様々な方法があるが、高速

液体クロマトグラフ法やガスクロマトグラフ法を用いる。ガスクロマトグラフ法においては、メチル化による誘導体化後に測定をする。530 nm の波長を用いたアルカリピリジン法はここでは推奨しない。

- バックグラウンド濃度:** 塩素消毒の副産物の曝露マーカーとして尿中 TCA が検出される<sup>37)</sup>。日本におけるデータは無いが、米国一般住民 ( $n = 402$ ) 中央値  $3.3 \mu\text{g/l}$  (< LOD– >  $100 \mu\text{g/l}$ )<sup>38)</sup>、中国の一般住民 ( $n = 569$ ) の幾何平均  $4.70 \mu\text{g/l}$  (2.42–11.14)<sup>39)</sup>、中国の妊婦 ( $n = 398$ ) 平均  $7.7 \mu\text{g/l}$  (< LOD–57.7)<sup>40)</sup>、フランスの妊婦 ( $n = 611$ ) 中央値  $0.03 \text{ mg/l}$  (最高値  $0.63 \text{ mg/l}$ )<sup>41)</sup> と報告されている。DFG は労働年齢の職業曝露のない集団の参照値 (BAR) として尿中 TCA  $0.07 \text{ mg/l}$  を 2010 年に定めている。
- 影響する因子:** 性差が僅かながら存在し、TRI の体内滞在時間は男性の方が長い、曝露 16 時間後の血中 TRI は女性の方が高い<sup>42)</sup>。また、曝露後最初の 12 時間において、尿中 TCA 濃度は 2–3 倍女性の方が高いが、TCE は 2 倍男性の方が多い<sup>18)</sup>。DCVG の産生は男性の方が多く、血中最高濃度に達する時間も曝露開始後 2 時間と早い (女性は 4 時間)、全身クリアランスの半減期は男性 0.74 時間と女性 0.94 時間と類似していた<sup>21)</sup>。代謝に関わる CYP2E1, ADH, ALDH には遺伝子多型が存在し、民族差がある。23 人分のヒト肝ミクロソームを用いた研究によると、TRI に対する  $K_m$  値は  $12.6\text{--}5.7 \mu\text{mol/l}$  (平均  $\pm$  SD;  $28.3 \pm 12.9 \mu\text{mol/l}$ )、CH 形成の  $V_{\text{max}}$  は  $490\text{--}3,455 \text{ pmol/min/mg}$  ( $1,589 \pm 840 \text{ pmol/min/mg}$ ) と代謝の個体差が大きいが指摘されている<sup>43)</sup>。アルコール摂取は TRI の主な代謝酵素の CYP2E1 の活性を増加させるため<sup>44)</sup>、TRI の代謝が促進されるとの知見が得られている<sup>9, 45)</sup>。一方、TRI 曝露と同時にアルコール摂取は TRI の TCE と TCA への分解を 40% まで阻害し、アルコールが残っている限り TRI は TCA に分解されない<sup>46)</sup>。TRI 作業中の肺の換気量や心拍の増加を伴う作業負担は曝露濃度の増加につながるが、曝露後の身体活動の影響はほとんどない<sup>42, 47)</sup>。曝露中は痩せ型の男性の方が肥満の男性に比べて血中の TRI 濃度や尿中代謝物の排泄が多いが、段々と肥満男性の方が高くなる<sup>42)</sup>。採尿前数日以内の塩素含有のエタンやエチレン、他の溶媒への曝露、飲酒、ジスルフィラムや CH による治療はデータの解釈のために記録する必要がある。

## 7. 生物学的許容値の提案

TCA  $2.5 \text{ mg/l}$  で軽微な手の震えがみられるという報告<sup>30)</sup>があるが、広く用いられている有害影響の指標であるかについては議論があるため、TRI-HS への影響を基に判断する。TRI-HS という病気の重大性を鑑み、患者の作

業終了直後のスポット尿中 TCA の95% 予測区間の下限である 9.6 mg/l<sup>24)</sup> から, TCA の OEL-B 10 mg/l を提案する。この OEL-B 以下では患者の発生, ならびに自覚症状の訴えは殆ど観察されていない。遺伝毒性, 細胞毒性があり, 腎がんとの関係が示唆されている尿中代謝物 NAcDCVC は非常に微量であり OEL-B の設定は行わないが, 注意が必要である。

## 8. 他機関の提案値

ACGIH BEI	尿中 TCA	15 mg/l (2007年)
	血中 TCE	0.5 mg/l (2007年)
DFG EKA	尿中 TCA	20 mg/l (10 ppm) (2001年)
SCOEL BEI	尿中 TCA	20 mg/l (2009年)
New Zealand WorkSafe	尿中 TCA	15 mg/l (2018年)

## 9. 勧告の履歴

2022年度 (改定案)

指標名	生物学的許容値
尿中トリクロロ酢酸	10 mg/l
血中・呼気中トリクロロエチレン	定性に用いる
試料採取時期	週の後半の作業終了時

1999年 (新設)

指標名	生物学的許容値
尿中総三塩化物	150 mg/l
尿中トリクロロエタノール	100 mg/l
尿中トリクロロ酢酸	50 mg/l
試料採取時期	週の後半の作業終了前 2 時間以内

## 文 献

- Kamijima M, Hisanaga N, Wang H, Nakajima T. Occupational trichloroethylene exposure as a cause of idiosyncratic generalized skin disorders and accompanying hepatitis similar to drug hypersensitivities. *Int Arch Occup Environ Health*. 2007;80(5):357-70.
- クロロカーボン適正使用ハンドブック (改訂版) 追補 (改訂2版) 2011.
- 2019年度版17019の化学商品: 化学工業日報社: 2019.
- Bruning T, Bolt HM. Renal toxicity and carcinogenicity of trichloroethylene: key results, mechanisms, and controversies. *Crit Rev Toxicol*. 2000;30(3):253-85.
- Lash LH, Fisher JW, Lipscomb JC, Parker JC. Metabolism of trichloroethylene. *Environ Health Perspect*. 2000;108 (Suppl 2):177-200.
- Fisher JW, Mahle D, Abbas R. A human physiologically based pharmacokinetic model for trichloroethylene and its metabolites, trichloroacetic acid and free trichloroethanol. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1998;152(2):339-59.
- Pellizzari ED, Hartwell TD, Harris BS, 3rd, Waddell RD, Whitaker DA, Erickson MD. Purgeable organic compounds in mother's milk. *Bull Environ Contam Toxicol*. 1982;28(3):322-8.
- Kroneld R. Volatile pollutants in the environment and human tissues. *Bull Environ Contam Toxicol*. 1989;42(6):873-7.
- IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. *Trichloroethylene, tetrachloroethylene, and some other chlorinated agents* Vol 106. Lyon, France 2014.
- Ghantous H, Danielsson BR, Dencker L, Gorczak J, Vesterberg O. Trichloroacetic acid accumulates in murine amniotic fluid after tri- and tetrachloroethylene inhalation. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 1986;58(2):105-14.
- Elkin ER, Harris SM, Su AL, Lash LH, Loch-Carusio R. Placenta as a target of trichloroethylene toxicity. *Environ Sci Process Impacts*. 2020;22(3):472-86.
- Nakajima T. Cytochrome P450 Isoforms and the Metabolism of Volatile Hydrocarbons of Low Relative Molecular Mass. *J Occup Health*. 1997;39(2):83-91.
- Bernauer U, Birner G, Dekant W, Henschler D. Biotransformation of trichloroethene: dose-dependent excretion of 2,2,2-trichloro-metabolites and mercapturic acids in rats and humans after inhalation. *Arch Toxicol*. 1996;70(6):338-46.
- Ikeda M, Otsuji H, Kawai H, Kuniyoshi M. Excretion kinetics of urinary metabolites in a patient addicted to trichloroethylene. *Br J Ind Med*. 1971;28(2):203-6.
- Ikeda M, Imanura T. Biological half-life of trichloroethylene and tetrachloroethylene in human subjects. *Int Arch Arbeitsmed*. 1973;31(3):209-24.
- Muller G, Spassovski M, Henschler D. Trichloroethylene exposure and trichloroethylene metabolites in urine and blood. *Arch Toxicol*. 1972;29(4):335-40.
- Monster AC, Boersma G, Duba WC. Pharmacokinetics of trichloroethylene in volunteers, influence of workload and exposure concentration. *Int Arch Occup Environ Health*. 1976;38(2):87-102.
- Nomiyama K, Nomiyama H. Metabolism of trichloroethylene in human. Sex difference in urinary excretion of trichloroacetic acid and trichloroethanol. *Int Arch Arbeitsmed*. 1971;28(1):37-48.
- Bartonicek V. Metabolism and excretion of trichloroethylene after inhalation by human subjects. *Br J Ind Med*. 1962;19:134-41.
- Bloemen LJ, Monster AC, Kezic S, et al. Study on the cytochrome P-450- and glutathione-dependent biotransformation of trichloroethylene in humans. *Int Arch Occup Environ Health*. 2001;74(2):102-8.
- Lash LH, Putt DA, Brashear WT, Abbas R, Parker JC, Fisher JW. Identification of S-(1,2-dichlorovinyl) glutathione in the blood of human volunteers exposed to trichloroethylene. *J Toxicol Environ Health A*. 1999;56(1):1-21.
- Kamijima M, Wang H, Huang H, et al. Trichloroethylene causes generalized hypersensitivity skin disorders complicated by hepa-

- titis. *J Occup Health*. 2008;50(4):328–38.
- 23) Kamijima M, Wang H, Yamanoshita O, et al. Occupational trichloroethylene hypersensitivity syndrome: human herpesvirus 6 reactivation and rash phenotypes. *J Dermatol Sci*. 2013;72(3):218–24.
  - 24) Nakajima T, Wang H, Ito Y, et al. Exposure reconstruction of trichloroethylene among patients with occupational trichloroethylene hypersensitivity syndrome. *Ind Health*. 2018;56(4):300–7.
  - 25) Wang H, Nakajima T, Ito Y, et al. Increased risk of occupational trichloroethylene hypersensitivity syndrome at exposure levels higher than 15 mg/L of urinary trichloroacetic acid, regardless of whether the patients had the HLA-B\*13:01 allele. *Environ Res*. 2020;191:109972.
  - 26) Green T, Dow J, Ong CN, et al. Biological monitoring of kidney function among workers occupationally exposed to trichloroethylene. *Occup Environ Med*. 2004;61(4):312–7.
  - 27) Selden A, Hultberg B, Ulander A, Ahlberg G, Jr. Trichloroethylene exposure in vapour degreasing and the urinary excretion of N-acetyl-beta-D-glucosaminidase. *Arch Toxicol*. 1993;67(3):224–6.
  - 28) Hansen J, Sallmen M, Selden AI, et al. Risk of cancer among workers exposed to trichloroethylene: analysis of three Nordic cohort studies. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(12):869–77.
  - 29) Ahlmark A, Forssman S. Evaluating trichloroethylene exposures by urinalyses for trichloroacetic acid. *AMA Arch Ind Hyg Occup Med*. 1951;3(4):386–98.
  - 30) Murata K, Inoue O, Akutsu M, Iwata T. Neuromotor effects of short-term and long-term exposures to trichloroethylene in workers. *Am J Ind Med*. 2010;53(9):915–21.
  - 31) 村田勝敬, 岩田豊人. 有害化学物質の手のふるえに及ぼす影響. *Peripheral Nerve*. 2012;23(2):141–5.
  - 32) Mhiri C, Choyakh F, Ben Hmida M, Feki I, Ben Messaud M, Zouari N. Trigeminal somatosensory evoked potentials in trichloroethylene-exposed workers. *Neurosciences (Riyadh)*. 2004;9(2):102–7.
  - 33) Christensen JM, Rasmussen K, Koppen B. Automatic headspace gas chromatographic method for the simultaneous determination of trichloroethylene and metabolites in blood and urine. *J Chromatogr*. 1988;442:317–23.
  - 34) Wickman D, JB. P, Reynolds J. trichloroacetic acid in urine-NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM) 5th Edition ed. NIOSH2014.
  - 35) Droz PO, Wu MM, Cumberland WG. Variability in biological monitoring of organic solvent exposure. II. Application of a population physiological model. *Br J Ind Med*. 1989;46(8):547–58.
  - 36) Spinowitz AL, Rumsfield J. Stability-time profile of trichloroacetic acid at various concentrations and storage conditions. *J Dermatol Surg Oncol*. 1989;15(9):974–5.
  - 37) Smith RB, Nieuwenhuijsen MJ, Wright J, et al. Validation of trichloroacetic acid exposure via drinking water during pregnancy using a urinary TCAA biomarker. *Environ Res*. 2013;126:145–51.
  - 38) Calafat AM, Kuklennyik Z, Caudill SP, Ashley DL. Urinary levels of trichloroacetic acid, a disinfection by-product in chlorinated drinking water, in a human reference population. *Environ Health Perspect*. 2003;111(2):151–4.
  - 39) Zhang SH, Guo AJ, Zhao WX, Gu JL, Zhang R, Wei N. Urinary trichloroacetic acid and high blood pressure: A cross-sectional study of general adults in Shijiazhuang, China. *Environ Res*. 2019;177:108640.
  - 40) Zhou WS, Xu L, Xie SH, et al. Decreased birth weight in relation to maternal urinary trichloroacetic acid levels. *Sci Total Environ*. 2012;416:105–10.
  - 41) Costet N, Garlantezec R, Monfort C, et al. Environmental and urinary markers of prenatal exposure to drinking water disinfection by-products, fetal growth, and duration of gestation in the PELAGIE birth cohort (Brittany, France, 2002–2006). *Am J Epidemiol*. 2012;175(4):263–75.
  - 42) Sato A. Confounding factors in biological monitoring of exposure to organic solvents. *Int Arch Occup Environ Health*. 1993;65(1 Suppl):S61–7.
  - 43) Lipscomb JC, Garrett CM, Snawder JE. Cytochrome P450-dependent metabolism of trichloroethylene: interindividual differences in humans. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1997;142(2):311–8.
  - 44) Bradford BU, Kono H, Isayama F, et al. Cytochrome P450 CYP2E1, but not nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, is required for ethanol-induced oxidative DNA damage in rodent liver. *Hepatology*. 2005;41(2):336–44.
  - 45) Nakajima T, Wang RS, Elovaara E, Park SS, Gelboin HV, Vainio H. A comparative study on the contribution of cytochrome P450 isozymes to metabolism of benzene, toluene and trichloroethylene in rat liver. *Biochem Pharmacol*. 1992;43(2):251–7.
  - 46) Muller G, Spassowski M, Henschler D. Metabolism of trichloroethylene in man. III. Interaction of trichloroethylene and ethanol. *Arch Toxicol*. 1975;33(3):173–89.
  - 47) Opdam JJ. Intra and interindividual variability in the kinetics of a poorly and highly metabolising solvent. *Br J Ind Med*. 1989;46(12):831–45.