

許容濃度 (2023) の提案理由

2023年 5月10日
日本産業衛生学会
許容濃度等に関する委員会

塩化亜鉛 (Zinc chloride) ZnCl₂ [CAS No. 7646-85-7] 最大許容濃度 4 mg/m³

別名：二塩化亜鉛, Zinc dichloride

1. 物理化学的性質ならびに用途

分子量：136.29, 潮解性のある不燃性の白色粉末または無色の結晶, ヒュームは刺激臭のある白色, 比重：2.907 (25℃), 融点：283℃, 沸点：732℃, 水溶解度：432 g/100 g (25℃), エチルアルコールへの溶解：1 g/1.3 ml, エチルエーテルに易溶^{1,2)}.

主な用途は, はんだ付け用フラックス, メッキ, 織物, 接着剤, 歯磨剤, 消臭剤, 乾電池, 木材防腐剤等である¹⁾. 2020年度の製造・輸入量は, 4,000トンとなっている³⁾. また, 軍事訓練や消防訓練に使われる発煙弾の発煙剤には酸化亜鉛, ヘキサクロロエタン, アルミニウムが含まれており, 熱反応による生成物として塩化亜鉛ヒュームが主として発生する⁴⁾.

2. 吸収, 分布, 代謝, 排泄

塩化亜鉛の吸入による急性曝露患者の24時間尿中亜鉛排泄量は 1.74~3.02 mg であり, 正常値上限 1 mg/日の 2~3 倍増加した⁵⁾.

Wistar ラット雄 (15匹) に [⁶⁵Zn] 塩化亜鉛 130 μg⁶⁵Zn を単回経口投与した結果, 投与14日間, で塩化亜鉛投与量の45%が全身に吸収された⁶⁾.

Wistar ラットに 0.1 μCi 相当の [⁶⁵Zn] 塩化亜鉛を単回経口投与した試験で, 投与 6 時間後では小腸に最も高い放射能が見られ, 肝臓, 腎臓, 大腸が続いた. 肺, 脾臓でも少量の放射能が見られた. 14日後では毛髪, 精巣で高い放射能が見られた⁷⁾.

モルモットの背部皮膚に [⁶⁵Zn] 塩化亜鉛水溶液 0.08~4.87 mol/l (pH1.8~6.1) を 5 時間浸透させた試験で, 吸収率は 1%未満であったが, pH1.8, 0.08 mol/l 濃度を浸透させたときの吸収率は 2%程度であった. また, 肝臓, 腎臓, 腸, 糞中で放射能が検出された⁸⁾.

Sprague-Dawley ラット雌 (妊娠中) 29匹を 5 群にわけた. コントロール群 (5 匹) は, 100 ppm の亜鉛を含む食事を摂取させた. 残り24匹は亜鉛欠乏食を24時間摂取させた. 24匹は, 背部にオイルのみ 8 時間塗布した群

(5 匹), オイルのみ24時間塗布した群 (6 匹), 塩化亜鉛 (7,500 ppmZn になるように塩化亜鉛をオイルで溶解) を 8 時間塗布した群 (7 匹), 塩化亜鉛を24時間塗布した群 (6 匹) の 4 群に分け, 24時間後に血漿中亜鉛濃度を測定した. コントロール群の血漿中亜鉛濃度は 114.6 ± 5.2 μg/100 ml であった. オイルのみ 8 時間塗布した群は, 74.6 ± 2.5 μg/100 ml, オイルのみ24時間塗布した群は, 63.2 ± 3.2 μg/100 ml と, コントロール群より低い値であった. 塩化亜鉛を 8 時間塗布した群の血漿中亜鉛濃度は, 114.8 ± 3.7 μg/100 ml とコントロール群と同様, 塩化亜鉛を24時間塗布した群は 182.5 ± 8.9 μg/100 ml とコントロール群より高い値であった⁹⁾.

3. ヒトに対する影響

3.1 急性毒性

ヒトでは軍事訓練や消防訓練に使われる発煙弾の発煙剤の熱反応による生成物として発生した塩化亜鉛ヒュームに偶発的に曝露した事例が報告されている.

軍事訓練中に事故で塩化亜鉛に吸入曝露したケース報告がなされている. ケース 1 : 17歳空軍兵, 男性. ヒュームを吸った直後から, 喉の灼熱感, 発作性の咳嗽, 吐き気, 悪心, 発熱で受診. 咳と吐き気は受診後 1 時間で消失, その他の症状も受診後 6 時間で消失した. 曝露 48 時間後に, 呼吸困難, 発熱, 倦怠感が出現したため再度受診. 胸部レントゲン所見で両肺にびまん性の浸潤影がみられた. ケース 2 : 17歳空軍兵, 男性. ヒューム曝露 1.5 時間後から持続する咳, 呼吸困難, 喉の灼熱感, 発熱を感じたため受診. 6 時間後に発熱以外の症状は消失した. 胸部レントゲン所見では, 曝露翌日に左中肺野にわずかにびまん性の浸潤影, 曝露 5 日後に左中肺野に斑状の浸潤影並びに反対側にもかすかな浸潤影がみられた. ケース 3 : 19歳空軍兵, 男性. 5 分間ヒュームに曝露した後, 持続する息切れ, 吐き気, 咳, 喉の灼熱感を感じて受診. 同日夜にはすべての症状が消失した. 曝露 24 時間後の胸部レントゲン所見では, 左下肺野に初期の浸潤影がみられ, 曝露 4 日後の所見でより広範囲に浸潤影がみられた. 曝露現場で, 空気をサンプリングした結果, 塩化亜鉛濃度は 4,075 mg/m³であった⁵⁾.

軍事訓練中, 20名が塩化亜鉛を含む発煙弾の煙に曝露される事故が発生した. 発熱 (20名中17名), 咳 (20名中20名), 胸部圧迫感 (20名中20名) がみられた. 20名中13名に急性呼吸窮迫症候群の兆候がみられ, そのうち 5 名が急性呼吸窮迫症候群を発症したが, 死亡者はいなかった¹⁰⁾.

79のスモーク発生器が貯蔵エリアで発火し, トンネル内で火災が起きた. 煙は, 塩化亜鉛のヒュームに加えて, ケイ化カルシウム, 酸化亜鉛, およびヘキサクロロエタンも含有していた. 曝露された70名のうち10人が死亡し,

35名が肺炎を発症した。搬入時の一般的な所見は、喘鳴、流涙、眼の刺激症状、痰を伴う咳であった。高濃度の塩化亜鉛に曝露された17名は、鼻咽頭・気道粘膜の損傷、薄灰色のチアノーゼがみられた。剖検された2件では、喉頭、気管、および気管支粘膜に、うっ血、限局性壊死を伴う浮腫が見られた¹¹⁾。

35歳男性消防士が発煙弾による塩化亜鉛ヒュームに曝露された。搬送日の症状は、吐き気、喉の痛み、胸部圧迫感、発熱であった。18時間後には胸部レントゲン撮影において両肺野に急性間質性肺浮腫がみられた。30時間後には呼吸器機能が低下し昏睡状態になり、間質性肺線維症、急性肺性心、右心室肥大を発症した結果、18日目に急性呼吸不全で死亡した¹²⁾。

空港での防災訓練中、参加者110名が発煙弾に含まれた塩化亜鉛エアロゾルに曝露する事故が発生した。事故後、110名に対し、質問票調査、スパイロメトリーによる肺機能検査、医学的な経過観察が行われた。質問票調査(回答率110名中82名)によって曝露レベルを無し、軽度、中等度、重度の4群に分けた。結果、曝露強度が強くなるほど上気道刺激症状を訴えるものが多くみられた(咳: 8.3, 62.5, 81.5, 96.2%, 喉の痛み: 16.7, 56.3, 55.6, 76.9%, 胸部圧迫感: 0, 6.3, 37.0, 61.5%, 嗄声: 0, 12.5, 37.0, 61.5%, 吐き気: 0, 31.3, 37.0, 53.8%, 喘鳴: 0, 0, 44.4, 46.2%, 無気力: 0, 25.0, 55.6, 76.9%)。また曝露強度と上気道刺激症状の持続時間は相関していた。曝露強度と1秒量(FEV1)並びに努力性肺活量(FVC)の間に関係性はなかった¹³⁾。

ボランティアで調査した結果、120 mg ZnCl₂/m³、2分間の吸入曝露後に、鼻、喉、胸部で刺激性症状、咳と吐き気がみられた。80 mg ZnCl₂/m³、2分間の吸入曝露後では、ほとんどの調査協力者が軽度の吐き気を感じ、1~2人には咳がみられた¹⁴⁾。

工場作業者が0.07~0.4 mg ZnCl₂/m³の塩化亜鉛のヒュームを30分間吸入すると、感覚が鈍くなり、平均4.8 mg ZnCl₂/m³の30分間以上の吸入で一過性の気道刺激性がみられた^{15, 16)}。

片眼に高濃度の塩化亜鉛が入った配管工(男性)において、翌日に角膜に浮腫、充血、視力の低下がみられた。18週~22週後にはほぼ症状は消失した。両眼に高濃度の塩化亜鉛が入った化学物質会社社員(男性)では、両眼とも角膜浮腫、視力の低下がみられた。16週間後に左眼は症状が消失したが、右眼は視力未回復のままであり、2年後も角膜に癬痕が残り視力が回復しなかった¹⁷⁾。

16か月男児がスプーン1杯の塩化亜鉛を摂取した事例¹⁸⁾、24歳男性が約3オンス(85g)の塩化亜鉛液を誤飲した事例¹⁹⁾で、吐き気、嘔吐、腹痛、高アミラーゼ血症、無気力がみられた。

3.2 感作性、慢性毒性、生殖毒性、発がん性
調査した範囲内では、報告は得られていない。

4. 動物に対する影響

4.1 急性毒性

Sprague-Dawley ラット雌を4群(各3匹)に分け、それぞれの群に塩化亜鉛エアロゾルを600, 940, 1,220, 1,950 mg Zn/m³の濃度で10分間吸入させた。結果、死亡率は、0/3, 2/3, 2/3, 3/3であった。塩化亜鉛エアロゾル吸入の10分間のLC₅₀は約2,000 mg ZnCl₂/m³(亜鉛として約1,000 mg Zn/m³)であった。また塩化亜鉛エアロゾル吸入10時間後の肺の組織所見として、拡張不全、充血、出血及び水腫がみられた²⁰⁾。

Wistar ラット雄(20匹)に塩化亜鉛2.5 mg/kg bwを気管内に単回投与した試験で、投与後3時間以内に全例で呼吸困難となった。肺の組織所見として、3日後に肺炎、28~35日後には線維化が見られた²¹⁾。

Wistar ラットを5群(各6匹)に分け、それぞれの群に0, 0.25, 0.5, 1.0, 1.5 mg ZnCl₂/kg bwの塩化亜鉛を気管内に単回投与して20時間後に剖検した結果、用量依存的に肺重量の増加がみられた²²⁾。

経口単回投与のLD₅₀は、Sprague-Dawley ラット雄で528 mg Zn/kg(1,100 mg ZnCl₂/kg)、Swiss マウス雄では605 mg Zn/kg(1,260 mg ZnCl₂/kg)であった。症状としては、縮瞳、結膜炎、尾部における出血及び血腫がみられた²³⁾。

4.2 刺激性

TO および AG2 マウス雄(8~10週齢)、ニュージーランドウサギ雄、およびDunkin-Hartley モルモット雄の背部の皮膚に1%塩化亜鉛水溶液を0.5 ml塗布して5日間観察した。マウス、モルモットは開放適用(open patch test)、ウサギは開放適用と閉塞適用(occlusive patch test)である。マウス6/6、ウサギ(開放適用)4/4、ウサギ(閉塞適用)4/4に重度の刺激性(表皮の角化症、紅斑や潰瘍といった炎症性変化)、モルモット3/8に中等度の刺激性がみられた²⁴⁾。

4.3 発がん性

調査した範囲内では、塩化亜鉛の実験動物に対する発がん性に関する実験報告は得られていない。

4.4 生殖毒性

SD ラット雌雄に、塩化亜鉛0, 7.5, 15, 30 mg ZnCl₂/kg/日を交配前77日間、交配期間の21日間、さらに雌では妊娠期間と哺育期間の21日間強制経口投与した試験で、雌雄の投与群に死亡がみられた(各群10匹中1~3匹)。雄の投与群では体重増加抑制がみられ、母動物では15, 30 mg/kg/日群で分娩後の体重が低値を示した。また、すべての投与群で妊娠率が低下した。児動物では、15, 30 mg/kg/日群で生存児数が減少したが、生存率に変化はみ

られなかった²⁵⁾。

ICR マウス雌雄に、塩化亜鉛を雄には 0, 1.560, 3.125, 6.250 mg ZnCl₂/kg/日 (0, 0.75, 1.5, 3.0 mg Zn/kg/日), 雌には 0, 3.125, 6.250, 12.500 mg ZnCl₂/kg/日 (0, 1.5, 3.0, 6.0 mg Zn/kg/日) を交配前49日間強制経口投与し、雄の 0 mg/kg/日群と雌の 0 mg/kg/日群, 雄の 1.560 mg/kg/日群と雌の 3.125 mg/kg/日群, 雄の 3.125 mg/kg/日群と雌の 6.250 mg/kg/日群, 雄の 6.250 mg/kg/日群と雌の 12.500 mg/kg/日群とをそれぞれ交配させ、交配期間及び雌は妊娠期間、哺育期間まで投与した試験で、雌雄の投与群に死亡がみられた (各群10匹中 1~5 匹)。また、すべての雌雄投与群の交配の組み合わせで、妊娠率、産児数、出生率の低下がみられた²⁶⁾。

CF-1マウス雌に、対照群は水を妊娠11日に、塩化亜鉛は 20.5 mg/kg を妊娠 8, 9, 10, 11日, 25 mg/kg を妊娠11日にそれぞれ単回腹腔内投与後、妊娠18日に剖検した試験で、母動物の死亡が 20.5 mg/kg の妊娠 8 日群 (2/7匹), 妊娠10日群 (4/10匹), 25 mg/kg の妊娠11日群 (5/15匹) にみられた。胎児では骨格異常の増加がみられた (対照群: 10.6%, 20.5 mg/kg の妊娠 8 日群: 76.4%, 妊娠 9 日群: 39.5%, 妊娠10日群: 36.6%, 妊娠11日群: 48.1%, 25 mg/kg 投与の妊娠11日群: 76.9%)。骨格異常のほとんどは骨化遅延や波状肋骨などであった²⁷⁾。

Syrian ハムスター雌 (10 匹) の妊娠 8 日目に 2 mg ZnCl₂/kg を単回静脈内投与後、妊娠15日目に剖検した試験で、胚毒性並びに胎児毒性の影響は観察されなかった²⁸⁾。

4.5 遺伝毒性・変異毒性

枯草菌の野生株 H17 (Rec+) と DNA 組換え修復能欠損株 M45 (Rec-) に 0.05 M の塩化亜鉛作用し、両菌株の増殖能を比較したところ (Rec-assay), 両菌株共に、塩化亜鉛による DNA 損傷性による増殖阻害は観察されず、塩化亜鉛による DNA 損傷性は陰性と判断された²⁹⁾。

健常被験者の血液から単離したリンパ球に、塩化亜鉛を 3×10^{-4} , 3×10^{-5} M で作用し、染色体異常試験を行った結果、両濃度で染色体異常 (断片化, 若しくは二動原体) が観察されることがあった。なお、ここで観察された塩化亜鉛による染色体異常は、未処理コントロールとの比較において、有意差はなかった³⁰⁾。

Swiss アルビノマウス (8-10週齢) (1 群 5 匹) に 0, 7.5, 10, 15 mg/kg 体重を腹腔内単回投与し、24時間後に骨髓細胞の染色体異常 (切断, 再配置等) の有無を検証したところ、塩化亜鉛の作用濃度依存的に染色体異常の出現頻度が統計学的に有意に上昇した。また、塩化亜鉛を 2 mg/kg 体重, または、3 mg/kg 体重を隔日に腹腔内投与し、8, 16, 24日後に骨髓細胞の染色体異常を検証したところ、両濃度共に、作用日数依存的に染色体異常出現頻度が統計学的に有意に上昇した。なお、塩化亜

鉛作用が骨髓細胞の分裂指数に影響を与えることはなかった³¹⁾。

4.6 感作性

調査した範囲内では、塩化亜鉛の実験動物に対する感作性に関する実験報告は得られていない。

4.7 反復投与毒性

2 か月齢 Wistar ラット雌雄を雄・水摂取群 (12匹), 雌・水摂取群 (12匹), 雄・塩化亜鉛 (0.12 mg Zn/ml) 水溶液摂取群 (13匹), 雌・塩化亜鉛 (0.12 mg Zn/ml) 水溶液摂取群 (17匹) に分け、4 週間飲水投与した試験で、雌雄ともに水摂取群と比較して、塩化亜鉛水溶液摂取群では、摂餌量・摂水量の減少, 赤血球数の減少, 血中ヘモグロビン濃度の低下がみられた。雄・塩化亜鉛水溶液摂取群では白血球数, 好中球数, リンパ球数が増加した³²⁾。

5. 許容濃度の提案

塩化亜鉛ヒュームの予防すべき影響は、短時間曝露による肺、気道への刺激症状である。その他眼への刺激や消化器症状も報告されているが、塩化亜鉛ヒューム曝露に関する報告は症例報告が中心であり、動物曝露試験を含め、量反応関係を明らかにした報告はない。Cullumbine らは、80 mg ZnCl₂/m³, 2 分間の吸入曝露後では、ほとんどの調査協力者が軽度の吐き気を感じ、1~2 人には咳がみられたと報告している。Ferry らは、4.8 mg ZnCl₂/m³ 30分間以上の吸入で一過性の気道刺激性がみられたと報告している。これらの報告を勘案して、最大許容濃度 4 mg/m³ を提案する。

生殖毒性に関しては、動物実験で影響が観察された報告があるが、母体毒性が強く、生殖毒性を示す証拠としては不十分であると判断した。

6. 他機関の提案

ACGIH: TLV-TWA 1 mg/m³ (1966, 1968-present), TLV-STEL 2 mg/m³ (1968-present)

DFG MAK: 設定なし

NIOSH REL: TWA 1 mg/m³, ST 2 mg/m³

OSHA PEL: TWA 1 mg/m³

IARC: 設定なし

7. 勧告の履歴

なし

文 献

- 1) Budavari S, O'Neil M, Smith A, et al. Zinc Chloride. In: The Merck Index, 12th edition. Merck & C., Inc., 1996:1733.
- 2) Weast RC. CRC Handbook of Chemistry and Physics, 60th edition. CRC Press Inc., 1979:B-142.

- 3) 経済産業省. 一般化学物質の製造輸入数量 (2020年度). [Online]. [cited 2022 Nov 25]; Available from: URL: https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/information/volume/general/volume_general_2020FY.pdf
- 4) El Idrissi A, van Berkel L, Bonekamp NE, Dalemans DJ, van der Heyden MA. The toxicology of zinc chloride smoke producing bombs and screens. *Clin Toxicol (Phila)* 2017;55(3):167–74.
- 5) Johnson FA, Stonehill RB. Chemical pneumonitis from inhalation of zinc chloride. *Dis Chest* 1961;40:619–24.
- 6) Galvez-Morros M, Garcia-Martinez O, Wright AJA, Southon S. Bioavailability in the rat of zinc and iron from the basic salts Zn₅(OH)₈Cl₂·H₂O, Fe(OH)SO₄ and Fe₄(OH)₁₁NO₃·2H₂O. *Food Chemistry* 1992;43(5):377–81.
- 7) Kossakowski S GA. Effect of mercuric chloride upon zinc distribution in the rat. *Bull Vet Inst Pulawy* 1983;26:67–76.
- 8) Skog E, Wahlberg JE. A comparative investigation of the percutaneous absorption of metal compounds in the guinea pig by means of the radioactive isotopes: ⁵¹Cr, ⁵⁸Co, ⁶⁵Zn, ¹¹⁰Mg, ¹¹⁵Mn, ²⁰³Hg. *J Invest Dermatol* 1964;43:187–92.
- 9) Keen CL, Hurley LS. Zinc absorption through skin: correction of zinc deficiency in the rat. *Am J Clin Nutr* 1977;30(4):528–30.
- 10) Huang KL, Chen CW, Chu SJ, Perng WC, Wu CP. Systemic inflammation caused by white smoke inhalation in a combat exercise. *Chest* 2008;133(3):722–8.
- 11) Evans EH. Casualties following exposure to zinc chloride smoke. *Lancet* 1945;ii:368–70.
- 12) Milliken JA, Waugh D, Kadish ME. Acute Interstitial Pulmonary Fibrosis Caused by a Smoke Bomb. *Can Med Assoc J* 1963;88(1):36–9.
- 13) Schenker MB, Speizer FE, Taylor JO. Acute upper respiratory symptoms resulting from exposure to zinc chloride aerosol. *Environ Res* 1981;25(2):317–24.
- 14) Cullumbine H. The toxicity of screening smokes. *J R Army Med Corps* 1957;103(3):119–22.
- 15) Ferry JJ. Communication to ACGIH from the General Electric Co. Schenectady, NY (1966).
- 16) Ferry JJ. Letter to the U.S. National Institute for Occupational Safety and Health from the General Electric Co., Schenectady, NY (1974).
- 17) Houle RE, Grant WM. Zinc chloride keratopathy and cataracts. *Am J Ophthalmol* 1973;75(6):992–6.
- 18) McKinney PE, Brent J, Kulig K. Zinc chloride ingestion in a child: exocrine pancreatic insufficiency. *Ann Emerg Med* 1995;25(4):562.
- 19) Chobanian SJ. Accidental ingestion of liquid zinc chloride: local and systemic effects. *Ann Emerg Med* 1981;10(2):91–3.
- 20) Karlsson N, Cassel G, Fångmark I, Bergman F. A comparative study of the acute inhalation toxicity of smoke from TiO₂-hexachloroethane and Zn-hexachloroethane pyrotechnic mixtures. *Arch Toxicol* 1986;59(3):160–6.
- 21) Brown RF, Marrs TC, Rice P, Masek LC. The histopathology of rat lung following exposure to zinc oxide/hexachloroethane smoke or installation with zinc chloride followed by treatment with 70% oxygen. *Environ Health Perspect* 1990;85:81–7.
- 22) Richards RJ, Atkins J, Marrs TC, Brown RF, Masek L. The biochemical and pathological changes produced by the intratracheal instillation of certain components of zinc-hexachloroethane smoke. *Toxicology* 1989;54(1):79–88.
- 23) Domingo JL, Llobet JM, Paternain JL, Corbella J. Acute zinc intoxication: comparison of the antidotal efficacy of several chelating agents. *Vet Hum Toxicol* 1988;30(3):224–8.
- 24) Lansdown AB. Interspecies variations in response to topical application of selected zinc compounds. *Food Chem Toxicol* 1991;29(1):57–64.
- 25) Khan A, Atkinson A, Graham T, et al. Effects of low levels of zinc on reproductive performance of rats. *Environ Sci* 2001;8(4):367–81.
- 26) Khan A, Atkinson A, Graham T, Thompson S, Ali S, Shireen K. Effects of low levels of zinc on reproductive performance of mice. *Environ Sci* 2003;10:279–90.
- 27) Chang CH, Mann DE, Jr., Gautieri RF. Teratogenicity of zinc chloride, 1,10-phenanthroline, and a zinc-1,10-phenanthroline complex in mice. *J Pharm Sci* 1977;66(12):1755–8.
- 28) Hartsfield JK, Jr., Lee M, Morel JG, Hilbelink DR. Statistical analysis of the effect of cadmium and zinc on hamster teratogenesis. *Biochem Med Metab Biol* 1992;48(2):159–73.
- 29) Nishioka H. Mutagenic activities of metal compounds in bacteria. *Mutat Res* 1975;31(3):185–9.
- 30) Deknudt G, Deminatti M. Chromosome studies in human lymphocytes after in vitro exposure to metal salts. *Toxicology* 1978;10(1):67–75.
- 31) Gupta T, Talukder G, Sharma A. Cytotoxicity of zinc chloride in mice in vivo. *Biol Trace Elem Res* 1991;30(2):95–101.
- 32) Zaporowska H, Wasilewski W. Combined effect of vanadium and zinc on certain selected haematological indices in rats. *Comp Biochem Physiol C Comp Pharmacol Toxicol* 1992;103(1):143–7.