

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℃のに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髓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

Appl Toxicol 1985;5:499–505.

- 13) Blair PC, Thompson MB, Morrissey RE, et al. Comparative toxicity of arsine gas in B6C3F1 mice, Fisher 344 rats, and Syrian Golden hamsters: System organ studies and comparison of clinical indices of exposure. *Fundam Appl Toxicol* 1990;14:776–87.
- 14) Hong HL, Fowler BA, Boorman GA. Hematopoietic effects in mice exposed to arsine gas. *Toxicol Appl Pharmacol* 1989;97:173–82.
- 15) Rosenthal GI, Fort MM, Germolec DR, et al. Effect of subchronic arsine inhalation on immune function and host resistance. *Inhalation Toxicology* 1989;1:113–27.
- 16) Morrissey RE, Fowler BA, Harris MW, et al. Arsine: absence of developmental toxicity in rats and mice. *Fundam Appl Toxicol* 1990;15:350–6.
- 17) Blair PC, Thompson MB, Bechtold M, Wilson RE, Moorman MP, Fowler BA. Evidence for oxidative damage to red blood cell in mice induced by arsine gas. *Toxicology* 1990;63:25–34.
- 18) Hatlelid KM, Brailsford C, Carter DE. An in vitro model for arsine toxicity using isolated real blood cells. *Fund Appl Toxicol* 1995;25:302–6.
- 19) Hatlelid KM, Carter DE. Reactive oxygen species do not cause arsine-induced hemoglobin damage. *J Toxicol Environ Health* 1997;50:463–74.
- 20) Levinsky WJ, Smalley RV, Hillyer PN, Shindler RL. Arsine hemolysis. *Arch Environ Health* 1970;20:436–40.
- 21) Winske SL, Barber DS, Rael LT, Carter DE. Sequence of toxic events in arsine-induced hemolysis in vitro: implications for the mechanism of toxicity in human erythrocytes. *Fundam Appl Toxicol* 1997;38:123–8.
- 22) Ayala-Fierro F, Barber DS, Rael LT, Carter DE. In vitro tissue specificity for arsine and arsenite toxicity in the rat. *Toxicol Sci* 1999;52:122–9.

スチレン



[CAS No. 100-42-5]

許容濃度 10 ppm (42.6 mg/m³) (皮)

発がん性分類 第2群A,

生殖毒性分類 第2群

1. 物理化学的性質ならびに用途

スチレンは、分子量104.16、比重0.9069 (20℃)、融点−30.6℃、沸点145.2℃、蒸気圧 5 torr (4.5 mmHg) の常温常圧で無色～黄色の油性液体で、甘く刺激的な匂いを持つ。嗅覚閾値は 0.04~0.08 ppm から 0.32 ppm と報告され、ヒトでは急速に嗅覚疲労が起こる。水にわずかに溶解 (20℃で 300 mg/l)、エタノール、エーテル、アセトン、二硫化炭素に溶ける。

ポリスチレンプラスチック、保護コーティング、スチレン化ポリエステル、アクリロニトリルやブタジエンを使った樹脂化合物及び化学合成の中間産物として広く使用されている。2018年12月末の日本の生産能力はスチレンモノマー1,949,000トン、ポリスチレン853,000トンであった¹⁾。

2. 吸収, 代謝, 分布, 蓄積, 排泄

スチレン吸収量の97%が尿中に代謝物として排泄される²⁾。主たる尿中代謝物はマンデル酸 (MA) とフェニルグリオキシル酸 (PGA) である²⁻⁸⁾。MA→ベンジルアルコール→安息香酸→馬尿酸の経路はマイナーで、全代謝の10%以下であるといわれている。尿中に排泄されるMA, PGA, 馬尿酸の比率はそれぞれ56.9%, 33.0%, 7.8%である⁷⁾。ヒトでのMAの尿中排泄は2相性で、半減期はおおよそ4時間と25時間であった^{3,4)}。

ヒトでのスチレンの代謝は既によく知られており⁹⁾、吸入したスチレンの94%は肝のCYPでスチレン-7,8-オキシドに代謝される¹⁰⁾、さらにEPHX1によってスチレングリコールを経て、MAとPGAとなる。代謝の過程で生成されるスチレン-7,8-オキシドが発がん物質である¹¹⁾。マイナーな代謝経路には、GSTによってスチレン-7,8-オキシドとGSHの重合によるフェニルヒドロキシエチルメルカプツール酸 (PHEMAs) の生成と、エポキシ化反応による4-, ビニルフェノールがある⁹⁾。GSTM1, GSTT1, CYP2E1の遺伝子型とPHEMAsの生成、あるいは尿中MAとの関連が認められている¹²⁾。

スチレンの代謝はエタノールの共存によって抑制される^{13,14)}。エタノールは、スチレン→スチレングリコールの代謝 (cytochrome P-450が触媒する)、スチレングリコール→MAの代謝 (アルコールあるいはアセトアルデヒド脱水素酵素が触媒する) を抑制する。したがって、飲酒者がスチレンを吸入すると、MAの排泄が遅れる¹³⁾

と同時に、血液中のステレングリコールの濃度が MA に比べて相対的に高くなる¹⁴⁾。

3. ヒトに対する影響

3.1 急性曝露

ボランティアによる研究で、マウスチューブを通して 350 ppm で 30 分間、150 または 380 ppm で 1 時間、50 または 200 ppm で 1.5 時間のステレン吸入により、単純反応時間が延長し、協同運動機能は低下した¹⁵⁻¹⁷⁾。300 ppm で 1 時間のステレン吸入ではボランティア全員 (5 人) の眼球追跡機能は低下したが、平衡機能や協同運動機能の低下は起こらなかった^{18, 19)}。

Carpenter ら²⁰⁾はステレンの感覚器への影響と麻酔作用について、他の炭化水素のそれと比較している。800 ppm のステレンの 4-8 時間の曝露による麻酔作用は同じ濃度のトルエンよりも強かった。明らかな眼球や上部呼吸器系への刺激性は 200 ppm 以上 (4 時間) で起こったが、2 時間の曝露では 350 ppm でもこのような影響は見られなかった¹⁶⁾。生理学的ならびに心身的な訴えに関しては、50-100 ppm のステレン吸入や、平均 92 ppm の作業所での曝露で訴えが顕著に増加した^{17, 21)}と報告されているが、10 または 35 ppm の曝露労働者ではこのような訴えの増加は認められなかった^{22, 23)}。Stewart ら¹⁵⁾は 9 人のボランティアを 50, 100, 216, 376 ppm のステレンに最大 7 時間曝露させた。50 ppm で 1 時間曝露を受けたボランティアには、全く自覚症状や客観的な臨床所見はなかった。しかし 100 ppm 曝露では、半数の人達が軽い一時的な自覚症状を示し、376 ppm ではほとんどの人が不快な自覚症状など、明らかな精神神経症状を示した。

3.2 長期曝露

3.2.1 一般毒性

900 人の従業員の知見から、長期にわたるステレン曝露による肝機能や血液検査の異常についての確証は得られなかったが、眼球への刺激や結膜の炎症は 50 ppm で生じると報告されている^{24, 25)}。

3.2.2 神経毒性

3.2.2.1 神経行動テスト

1) 精神運動機能 (速度・器用さ・安定性)

Lindstrom ら²⁵⁾は、98 人のステレン曝露者 (平均曝露濃度 25 ppm, 平均曝露期間: 4.9 ± 3.2 年) に鏡像模写テスト (Mira test) を行い、曝露群では手の運動の安定性 (hand steadiness) が対照群と比べて有意に低下し、かつ尿中 MA 濃度と鏡像模写テストの結果との間には関連があったと報告している。手指の巧緻性を見るサンタアナテスト (Santa Ana) に関しては、Fallas ら²⁶⁾ (n = 60, 平均曝露濃度 24.3 ppm, 平均曝露期間: 6.5 ± 3.75 年) によってステレン曝露の影響は見られないと報告されているが、一方、Flodin らは高濃度曝露群 (平均曝露濃度

11.8 ppm) は低濃度曝露群 (曝露濃度: 5.9 ppm 以下) よりスコアが有意に低下していたと報告している²⁷⁾。反応時間 (reaction time) に関しては、Cherry ら²¹⁾は反応時間の遅延 (n = 27, 平均曝露濃度: 92 ± 46 ppm), さらに血中ステレン濃度が 5.1 μmol/l 未満の低濃度曝露群では、ステレン曝露後の時間経過によって反応時間の回復が見られたが、高濃度曝露群では見られなかったと報告している。Cherry らはまた、17 人のステレン曝露者 (平均曝露濃度 20 ppm) の詳細観察から、反応時間と尿中 MA 濃度には関連があると報告している²⁸⁾。同様の報告は Jegaden ら²⁹⁾によってもなされている (n = 30, 平均曝露濃度 22.7 ppm, 平均曝露期間 5 ± 4.5 年)。一方、Schoenhuber ら³⁰⁾ (n = 55, 平均曝露濃度 25 ppm), Edling ら³¹⁾ (n = 20, 平均曝露濃度 8.6 ppm, 平均曝露期間 9 年) は反応時間は曝露群と対照群とで差はないと報告している。選択的注意力テスト (selective attention test) に関しては、ステレン曝露の影響はないと報告されている³⁰⁾。

2) 認知運動機能

認知運動 (perceptual motor) 機能に関してもいくつかのテストが行われている。数字符号テスト (digit symbol) の結果に関しては、Edling ら³¹⁾は対照群よりスコアが低下していたという報告をしているし、数字符号テストの結果とステレン曝露量及び尿中 MA 濃度との間には有意な関連があったという Letz ら³²⁾の報告 (n = 105, 平均曝露濃度 29.9 ± 36.2 ppm, 平均曝露期間 2.9 ± 4.6 年) がある。しかしながら否定する報告もあり、Schoenhuber ら³⁰⁾, Yokoyama ら³³⁾ (n = 11, 平均曝露濃度 (推定値) 26 ± 24 ppm, 平均曝露期間 4 年), Fallas ら²⁶⁾はいずれも数字符号テストの結果は曝露群と対照群で差がないと報告している。また Yokoyama ら³³⁾は、絵画完成テストに関して曝露群と対照群で有意差が認められたと報告している。

3) 記憶と認知

記憶 (memory) と認知 (cognition) に関しては、Fallas ら²⁶⁾, Jegaden ら²⁹⁾, Edling ら³¹⁾によって、曝露群の選択反応時間 (choice reaction time) は対照群より有意に低下していたが、量反応関係はなかったと報告されている。視覚記憶力テスト (Benton) に関しては、Fallas ら²⁶⁾によって曝露群と対照群で有意差なしと報告されている。積木テスト (block design) は、Mutti ら³⁴⁾が、尿中 MA 濃度と PGA 濃度の合計と積木テストのスコアには有意の関連が認められたと報告している (n = 50, 曝露濃度 10-300 ppm, 平均曝露期間 8.6 ± 4.5 年)。数唱テスト (digit span) に関しては、Fallas ら²⁶⁾は曝露群と対照群で有意差なしと報告しているが、Jegaden ら²⁹⁾は低下していたと報告している。記憶 (memory) に関しては、長期の言語性記憶 (long-term verbal memory) について評価した Mutti ら³⁴⁾が尿中 MA と PGA 濃度の合計と有意の相関が認めら

れたと報告しているほか、短期記憶 (short-term memory) について Schoenhuber ら³⁰⁾が尿中 MA 濃度と PGA 濃度の合計濃度が 700 mg/l 以上の高濃度曝露群で、有意の低下が認められたと報告している。

4) 性格 (personality) と気分 (mood)

Yokoyama ら³³⁾によると、ミネソタ多面人格目録 (MMPI) に関してはスチレン曝露の影響はなかった。また Cherry ら³⁵⁾は、気分 (mood) と血中スチレン濃度には有意の相関が認められたと報告している。

以上 1) ~ 4) をまとめると、有意の差が認められたテストバッテリーの種類は必ずしも一致していないが、おおむねスチレン曝露 15 ppm 程度から神経行動テストに影響が認められる。それより低い 5~6 ppm レベルでは差が認められない報告が多かった。ただし、累積的な曝露年数を考慮に入れた検討がなお必要と考えられる。

3.2.2.2 感覚系

1) 色覚

スチレン曝露と色覚の関係については、Lanthony Desaturated 15 Hue Panel Test で主に青-黄色タイプの後天的な色覚障害が検出されている。Gobba ら^{36, 37)}は、平均曝露濃度 16 ppm、平均曝露期間 7 年の 73 人のスチレン曝露者に前述の test を行い、スチレン曝露群では CCI (Color Confusion Index) が対照群より有意に高い ($p < .01$) こと、また CCI 増加 (色覚障害) の度合いは、スチレン曝露濃度と量反応関係があること、個人曝露モニターによるスチレン曝露量と CCI ($p < .05$)、尿中スチレン濃度と CCI ($p = .02$) の間には有意な関連が認められたが、尿中 MA 濃度と CCI の間には関連が認められなかったと報告している。同様の報告は Fallas ら²⁶⁾、Campagna ら^{38, 39)} ($n = 81$, 平均曝露濃度 48.4 ppm, 平均曝露期間 5 ± 4 年) でもなされている。一方、日本の Eguchi ら⁴⁰⁾は 57 人の FRP スチレン (主としてユニットバス製造) 工程の曝露者 (平均曝露濃度 18.5 ppm, 平均曝露期間 7 年) で、曝露群の CCI の増加を報告し、Gobba らの報告とは異なり、高濃度曝露者 (尿中 MA 濃度 0.42 g/l 以上) の尿中 MA 濃度と CCI の間には有意な関連が認められた ($p = .001$) と報告した。Campagna らは Gobba らのデータと自身の過去の報告を合わせて、203 人の曝露者のデータを統合し、数理モデルを用いて解析した結果、スチレン濃度 4 ppm 以上で CCI に影響が認められると指摘した³⁹⁾。

その後、Kishi ら⁴¹⁾は、性、年齢をマッチした FRP 労働者と対照労働者間について (尿中 MA 濃度で、0.1 g/l 未満 (8 ppm 気中濃度)、0.1 以上~0.2 g/l 未満 (8~16 ppm 気中濃度)、0.2 g/l 以上 (気中濃度 16 ppm) の 3 群間で比較し、最も低い曝露レベルでは年齢マッチした対照群と差がないが、0.1 以上~0.2 g/l 未満、0.2 g/l 以上の群はいずれも色覚が同年齢対照群より劣ること、この結

果、気中濃度に換算して、8~16 ppm 程度の曝露であっても、対照群と比較して曝露群の CCI が高かったことを報告した⁴¹⁾。さらに同じ研究グループの Gong ら⁴²⁾は、2002 年に日本のレジューボート製造工程で FRP 作業に従事している労働者についてスチレンの代謝物 MA 濃度と PGA (フェニルグリオキシル酸) の合計濃度が、0.24 g/l クレアチニン、気中濃度で 10~20 ppm 相当では対照に比し、曝露群で CCI が高かったことを報告した。さらに過去の最大曝露濃度にも着目し、層別解析の結果、色覚障害は過去の曝露濃度が 50 ppm 以上であった群では現在の曝露濃度が下がっても色覚障害が非可逆的に残ること、機序として網膜のみならず視神経や視覚中枢の関与も示唆している。

近年、McCague ら⁴³⁾ ($n = 355$, 平均曝露濃度 69.5 mg/g・クレアチニン (Cr)) は、色覚異常、呼吸機能の低下および呼吸器症状の増加は ACGIH が定める BEI 以内の 400 mg/g・Cr でも生じることを報告している。一方、Seeber ら^{44, 45)}は、尿中 MA+PGA から求めたスチレン曝露濃度 40 ppm 平均曝露期間 6 年、または 27 ppm、平均曝露期間 14.6 ± 6.7 年) のいずれも色覚および認知機能や精神運動機能との関連は認められなかった。

スチレン曝露とコントラスト視力に関しては、前述の Campagna ら³⁹⁾によって曝露群の終業時尿中 MA 濃度と、6 及び 12 cycle でのコントラスト視力の低下が関連していたと報告され、さらに、サンプルサイズは 18 人と少ないものの、この集団をさらに 12 年間追跡したところ (MA 濃度換算値 25 ppm)、色覚異常との間には関連を認めなかったがコントラスト視力の低下と長期累積曝露との関連が認められた⁴⁶⁾。

Benignus ら⁴⁷⁾は 6 つの研究のメタアナリシスにより、ACGIH が定める 20 ppm であっても、8 年間の曝露が選択反応時間を 6.5% 増加させ、年齢よりも 1.7 年早く色覚異常を進行させると結論づけた。Choi ら⁴⁸⁾による 8 つの研究のメタアナリシスでは、曝露群の平均または中央値濃度は 1 報が 49.9 ppm、1 報が 21 ppm と 20 ppm を超えていた。4 報は 13, 16.0, 16.2, 18.5 ppm であった。残る 2 報は尿中 MA あるいは尿中 PGA 濃度を用いており、スチレン 20 ppm に対応する尿中 MA 濃度と PGA 濃度の和を 430 mg/l、PGA/MA の排出比割合 0.61、尿中クレアチニン値 100 mg/dl を用いて換算すると⁴⁹⁾、Chia ら⁵⁰⁾の研究は約 7.0 ppm、Triebig ら⁵¹⁾の研究は 17.3 ppm と評価された。(なお、Chia らは同報告の中で、同じ工場における以前の調査時の気中スチレン濃度平均は 11.9 ppm、8 時間個人曝露によるスチレン濃度平均は 9.7 ppm と述べている。) これらのメタ分析の結果、CCI の標準化された平均差 (95%CI) は固定効果モデル 0.53 (0.37-3.68)、変量効果モデル 0.56 (0.37-0.76) で、20 ppm を下回る濃度 (7.0 ppm ~ 18.5 ppm) でも色覚異常が認められたと結論

づけている。

2) 聴力及び前庭機能

聴力に関して、Muijsers⁵²⁾は59人のスチレン曝露者(曝露濃度 14.4~32.5 ppm, 平均曝露期間8.6±6.5年)と88人の対照者を用いて、0.25~8 kHzの低周波数域と、8~20 kHzの高周波数域でそれぞれ閾値を測定したところ、曝露群と対照群では、いずれの周波数域でも閾値に有意差は認められなかったが、曝露群内の直接曝露群(平均曝露濃度 32.5 ppm)と間接曝露群(平均曝露濃度: 14.4 ppm)では、高周波数域でのみ閾値に有意差が認められたと報告している。彼らは、工場内の騒音測定によって、曝露群と対照群で騒音に差がないことも確認している。この差はスチレン曝露によると推測される。Moller⁵³⁾も、18人のスチレン曝露群(平均曝露濃度 26 ppm, 平均曝露期間10.8年)では、対照者(18人)よりも聴力の低下が認められたと報告している(騒音による影響は、曝露群と対照群で差はない)。

Morata⁵⁴⁾らは⁵⁴⁾、フィンランド、スウェーデン、ポーランドにおける最近6か月の強化ファイバークラス工場働くスチレンのみ曝露群(423人, 平均曝露濃度43 (10 ppm) ± 50 mg/m³), 騒音との同時曝露群(268人, 40 mg/m³ (9.2 ppm)), および、強化ファイバークラスまたはそのほかの工場労働者のうち騒音のみ曝露群(359人), または曝露なし(354人)の研究データ統合解析を行った。この結果、騒音レベル < 85 dB, ≥85 dB いずれにおいてもスチレン濃度が 1 mg/m³ (0.23 ppm) 増加する毎の聴覚低下のオッズ比はそれぞれ1.02 (1.01-1.02), 1.01 (1.00-1.01) と有意なリスクの上昇、さらに騒音とスチレンとの交互作用が認められた。

Sliwiska-Kowalska⁵⁵⁾はスチレン曝露群(290人, 平均スチレン濃度61.8 (14.3 ppm) ± 51.9 mg/m³)とスチレン曝露の無い群(223人)の聴覚への影響を検討したところ、スチレン曝露群の聴覚損失の OR = 3.9 (95%CI = 2.40-6.22) で統計学的に有意だった。さらにサブグループ解析によると、スチレンと騒音ともに曝露のない群と比較して、スチレンのみ曝露群の OR = 5.2 (95%CI = 2.9-8.9), 騒音のみ群の OR = 3.4 (95%CI = 1.7-64), スチレンと騒音両方の曝露がある群の聴覚低下の OR = 10.9 (95%CI = 4.9-24.2) で、いずれも統計学的に有意だった。

同じく Sliwiska-Kowalska⁵⁶⁾は、グラスファイバー強化プラスチック工場のスチレンに曝露している労働者98人(平均57.9 (13.4 ppm) ± 31.4 mg/m³)と金属工場での騒音に曝露しているがスチレン曝露のない労働者111人、スチレンにも騒音にも曝露していない70人について検討したところ、スチレン曝露無し群と比較してスチレン曝露群では、純音閾値の上昇およびDPOAE (Distortion Product Oto Acoustic Emissions: 歪成分耳音響放射 (2周

波数の同時刺激時に対して蝸牛で発生した歪の外耳道内記録で、蝸牛機能が把握できる))の低下が見られたことから、蝸牛の機能障害が認められたとしている。

ところで、スチレンには麻酔作用があるため、健康アウトカムとなる聴覚評価のタイミングによっては、聴覚低下の原因が一時的な麻酔作用に起因する可能性がある。Morata⁵⁴⁾、および Sliwiska-Kowalska⁵⁵⁾による研究では、聴覚評価は騒音曝露から最短16時間以降、Sliwiska-Kowalska⁵⁶⁾による報告では、聴覚評価は騒音および/またはスチレン曝露から最短16時間以降に実施されたと報告されている。

一方、Morata⁵⁷⁾と Johnson⁵⁸⁾がスウェーデンで実施した横断研究(313人)では、スチレン曝露と騒音の混合曝露群(12 mg/m³ (2.8 ppm) (範囲0.03-50) mg/m³, 騒音平均89 (85-108) dBA)と、スチレンのみに曝露された群(平均16 (3.7 ppm) (範囲0.2-96) mg/m³)を検討したところ、騒音曝露の有無に関係なく2, 3, 4, および6 kHzの閾値が高かった。また、騒音曝露 (> 85 dB)で調整後も尿中マンデル酸が 1 mg/g・Cr (スチレン20 ppmに対応する尿中MA実測値 430 mg/l⁴⁹⁾, 尿中クレアチニン値 100 mg/dl, 尿中MA分子量152.15から換算すると、約7.1 ppm)上昇する毎の聴覚障害のオッズ比は2.44 (1.01-5.89)で、スチレン曝露による聴覚への影響が認められたと報告している。しかし、これらの研究ではスチレン曝露の平均値が10 ppm以下と低いが、アウトカムとなる聴覚評価のタイミングが記載されておらず、急性の麻酔作用による影響を排除できるのか否かを確認できなかった。

前庭機能に関しては、Moller⁵³⁾が前述の論文の中で曝露群の重心動揺度、回転刺激検査の結果は対照群より低下していたと報告しているし、Calabrese⁵⁹⁾もカリリクテスト回転刺激検査を行い、曝露群ではいずれの検査の結果も対照群より低下していたと報告している。

3) 深部知覚、特に振動覚について

日本のFRP作業員について検討したSato⁶⁰⁾らは⁶⁰⁾、(n = 67, 平均曝露濃度 51.7 ± 36.7 ppm, 平均曝露期間8年)は過去の曝露が > 50 ppmの群で、振動認知の閾値の低下が認められたと報告している。

3.2.2.3 末梢神経伝導速度

Lilis⁶¹⁾が80人のスチレン曝露者の詳細観察から、曝露期間が20年以上の群は20年未満の群より運動神経伝導速度(MCV)の低下が認められたと報告し、Yuasa⁶²⁾は日本の強化プラスチック工場FRP作業従事者(主としてバスタブ製造)(n = 32, 曝露濃度 94.8 ppm以下, 曝露期間11.6 ± 8.4年), 尺骨神経および腓骨神経の有意なMCV低下および運動神経遠位潜時延長, 尿中MA濃度が 250 mg/l以上の高濃度曝露群は、低濃度曝露群より運動神経遠位潜時の有意な延長、さらに尿中MA濃度と運

動神経遠位潜時には有意の関連が認められたと報告している。また Cherry ら³⁵⁾は、70人のスチレン曝露者（曝露期間20年以下）で曝露濃度が高くなるにつれ、正中神経、尺骨神経のMCVの低下が認められたと報告している。逆に Seppäläinen ら⁶³⁾は（ $n = 40$, 平均曝露期間5年）正中神経、尺骨神経、排骨神経、腔骨神経で、Triebig ら⁶⁴⁾（ $n = 11$, 曝露濃度92~114 ppm, 平均曝露期間4年）、Murata ら⁶⁵⁾（ $n = 11$, 曝露濃度（推定値）22 ppm, 平均曝露期間5年）は、正中神経と尺骨神経でMCVは対照群のそれと有意差がなかったと報告している。

感覚神経伝導速度（SCV）に関しては、Rosen ら⁶⁶⁾（ $n = 33$, 曝露濃度175 ppm以下, 曝露期間1~21年）、Cherry ら³⁵⁾、Murata ら⁶⁵⁾がSCVの低下が認められたと報告している。Cherry ら³⁵⁾はさらにSCVの低下はスチレン曝露と量反応関係があるとも報告している。一方、Seppäläinen ら⁶³⁾、Triebig ら⁶⁴⁾、Yuasa ら⁶²⁾は曝露群のSCVは対照群と有意差がなかったと報告している。Slower motor fibers⁶³⁾の伝達速度、感覚神経の活動電位（amplitude）⁶²⁾には曝露群と対照群で有意差がなかった。

以上まとめると、50 ppm程度のスチレン曝露でMCVおよびSCVに影響が認められる。

3.2.2.4 脳波

スチレン曝露による脳波の影響について、Seppäläinen ら⁶³⁾は96人の曝露者を詳細に観察し、尿中MA濃度が脳波正常群に対して脳波異常群で有意に高かったと報告した。Härkönen ら⁶⁷⁾は、98人の曝露者と98人の対照者を比較したが、自覚症状と脳波異常の間に関連は認められなかった。Rosen ら⁶⁶⁾は、異なる曝露環境の3つの工場の曝露者33人と対照者6人、混合有機溶剤の慢性曝露者17人を比較した。例数が少なく、曝露の差による脳波への影響には有意差が認められなかったが、曝露群で徐波の出現する傾向があり、さらに曝露群に多かった末梢神経障害の群に脳波異常も合併する頻度が高かった。Harkonen ら⁶⁷⁾は、脳波異常群で尿中MA濃度が高く、尿中MA濃度700 mg/l以下では脳波異常者が10%であるのに対し、700 mg/lを越えたもので30%に脳波異常が見られたと報告した。この濃度は30 ppmを8時間曝露した場合に相当すると推計した。Matikainen ら⁶⁸⁾は、99人のスチレン曝露者（平均曝露濃度29.5 ppm, 平均曝露期間12.8年）に対して、詳細な脳波検査と定量解析を行い、前頭部及び側頭部で高曝露群ほど平均電位が高いことを示した。また、視覚及び聴覚誘発電位に関する報告はない。

3.2.2.5 自律神経機能

Murata ら⁶⁵⁾は、スチレン曝露者11人と対照11人を比較し、心電図R-R間隔の変動は曝露群で低下していたが、心拍数に差は見られなかったと報告している。

3.3 免疫毒性

Zielhuis ら⁶⁹⁾のポリエステル樹脂スチレン曝露作業9人の研究では、わずかであるが免疫グロブリンの増加が認められた。また Bergamaschi ら⁷⁰⁾は、71人のスチレン曝露作業（平均尿中代謝物濃度106 mg/g・Cr）の末梢血中のCD4+Tリンパ球数は対照群のそれと比べて減少していること（CD8+Tリンパ球数は変わらない）、NK細胞膜上にCD56およびCD16がより多く発現していること、活性化の指標であるDRおよびIL-2Rの発現が増加していることから、スチレン曝露によって末梢血中のリンパ球サブセットの分布に変化が生じていると報告している。Tulinska らは⁷¹⁾、ラミネート工場のスチレン曝露作業（中央値は年齢39.5歳、気中スチレン濃度55.2 mg/m³（12.7 ppm）、曝露期間14年）と曝露の無い対象者19人で、補体第4成分と単球がRizzo らは⁷²⁾ファイバーグラス工場の労働者22人（年齢36.3±6.1歳、尿中MA+PGA濃度91~540 mg/g）と曝露のない対象27人で、曝露群においてIL-10およびHLA-G産生の有意な減少（ $p < .05$ ）を認めた。しかし、免疫系の機能に変化をもたらすような知見は今のところ得られていない。

3.4 発がん性

ヒト発がんに関する知見は、コホート研究は、強化プラスチック工場、合成ゴム工場、およびスチレンモノマーとポリマー製造工場の労働者を対象にした研究がある。強化プラスチック工場を対象とした研究は欧州のIARC国際コホート^{73, 74)}、イギリス⁷⁵⁾、デンマーク^{76, 77)}、およびアメリカ⁷⁸⁾で比較的サンプルサイズが大きく、長期のフォローアップを行ったコホート研究がある。

白血病および造血器系の発がんについては、1945-1991年に実施された欧州IARCコホート（ノルウェーを除く）40,668人（男性34,560人、女性6,128人）において、スチレン曝露レベル（スチレン濃度平均63.1 ppm, 範囲0-205.0 ppm; 累積曝露平均158 ppm-年, 範囲0-4543.1 ppm-年）が100 ppm上がると非ホジキンリンパ腫リスク上昇（0-year lag, RR = 2.31, 1.29-4.12; 5-year lag RR = 2.29, 1.33-3.93; 10-year lag RR = 1.78, 1.05-3.02）が認められた⁷⁴⁾。また、デンマークで1964-1988年に実施した男性53,720人のコホート研究では、勤続10年以上の群で白血病の有意なリスク上昇（SIR = 1.57; 95%CI = 1.07-2.22）が認められた⁷⁶⁾。同じコホートで、21種類の異なるリンパ・造血系の悪性腫瘍に関する再解析では、少なくとも15年以上（15-29年）の労働歴のある集団では累積曝露0 mg/m³-yrと比較して46 mg/m³-yr以上の群で白血病のリスク上昇が認められた（RR = 2.4, 1.2-4.6）⁷⁷⁾。合成ゴム工場における研究では、米国で1943年から1998年まで16,579人を追跡し、1,3-ブタジエンとジメチルジチオカーバメートとの混合曝露の無い集団で、スチレンへの累積曝露が最も多い群（> 61 ppm年）で白血病のり

スク上昇が認められた (0 ppm-年に対して RR = 3.0, 1.1–6.4)⁷⁹⁾. 一方, 同じ欧州コホートでスチレン曝露 (ppm-年) を連続数あるいはカテゴリカルモデルとしてリスク評価した研究⁷³⁾, イギリスで1946–1984年に7,970人を追跡した研究で (曝露は Background, low/moderate, high for < 1 yr, high for \geq 1 yr の4群またはその連続数)⁷⁵⁾, 米国の1948–2008年のコホート15,826人 (男性11,958人, 女性3,868人) で ppm-月のカテゴリカルおよび連続数, あるいは Peak exposure days 1日以上を曝露と定義した研究⁷⁸⁾では, 白血病・造血器系腫瘍との量-反応関係を含めた有意な関連は認められなかった.

固形癌は, IARCコホートで, 曝露濃度が平均 100 ppm 上昇する毎のリスクが食道がん (0-year lag, RR = 2.44, 1.11–5.36; 5-year lag RR = 2.53, 1.30–4.90; 10-year lag RR = 3.36, 1.74–6.49) とすい臓がん (0 yr lag RR = 1.89 (1.17–3.06)) で有意に上昇した. 英国の追跡研究では, 肺がんの標準化死亡比の上昇が認められ (SMR = 1.20, 1.08–1.34), スチレンに1年以上, 高濃度曝露された労働者 (推定曝露 40–100 ppm) の標準化死亡比はさらに高かった (SMR = 1.44, 1.10–1.86)⁷⁵⁾. 米国の研究では, 全体では肺がん (SMR = 1.34, 95%CI 1.23–1.46) のリスク上昇が認められたが, 累積曝露を0.0–149.9, 150–399.9, 400–1,199.9, 1,200 ppm-月に層別して各群で SMR の傾向を評価したところ, 累積曝露が高いほど SMR が低い逆向きの関連であった⁷⁸⁾. さらにこの他の部位との関連は認められず, また研究間で一致する結果はみられなかった. しかし, この他の研究ではスチレン曝露との相関性が高い発がん性分類 1⁸⁰⁾の1,3-ブタジエン曝露の同時曝露の影響が排除できず, またスチレンモノマーおよびポリマー製造工場における研究はいずれもサンプルサイズが小さく, また, エチルベンゼン, ベンゼン, アルキルベンゼン, あるいは煙や粉じんと混合曝露があるため⁸¹⁾, 合成ゴム工場のデータをスチレンの独立した影響として評価することは難しい⁸¹⁾. Collins と Delzell による21のコホート研究および症例対照研究の論文を用いたメタアナリシスの結果では⁸²⁾, スチレン曝露と非ホジキンリンパ腫, 骨髄腫, 白血病, 食道がん, すい臓がん, 肺がん, 腎臓がんのいずれのリスクとの関連は認められなかった.

以上の報告をまとめると, ヒトでは複数のコホート研究で発がんとの関連が認められているが, 関連がないとする研究も複数あり一致性に乏しい. また, 関連が認められた研究においても, 曝露期間や累積曝露量との量-反応関連が認められない, 喫煙等の交絡や1,3-ブタジエン等の影響を排除できていない点があり, ヒトにおける証拠は限定的である.

4. 動物に対する影響

4.1 急性毒性

ラットでは経口 LD₅₀ は 5,000 mg/kg 付近⁸³⁾, LC₅₀ はラットで 2.770 ppm (4時間曝露), マウスで 4.940 ppm (2時間曝露) が報告されている^{84, 85)}.

4.2 亜急性毒性

ヒトでは確認できない, 騒音との同時曝露に関する聴覚毒性の病理組織学的な知見が, 動物実験で得られている. Lataye らは⁸⁶⁾, 雄 Long-Evans ラットに 750 ppm のスチレン, あるいは 97 dB の騒音, あるいはその両方に6時間/日, 5日/週, 4週間曝露した結果, スチレンと騒音の両方で永久的な聴覚閾値の低下が認められた. 一方, ラットにスチレンを100, 300 ppm あるいは300と400 mg/kg 曝露させた実験では, スチレンのみでは聴覚閾値の低下は無く, 騒音との同時曝露のみで認められた実験もあったことから^{87, 88)}, スチレンによる聴覚への影響は曝露濃度によっても異なるかもしれない. Compo らはスチレン曝露による聴覚影響は老人性難聴と同じように高周波帯の損傷から起きること⁸⁹⁾, 継続的な騒音による影響はスチレンとの同時曝露でむしろ弱まったが, 衝撃音の影響は同時曝露で増強し, これはコルチ器の病理組織学的変化によって引き起こされる⁹⁰⁾と報告した. Venet ら⁹¹⁾はスチレン曝露 (600 ppm, 6時間/日, 5日/週, 4週間) と周波帯の感受性についての実験の結果, スチレンはより低音に反応する蝸牛の外側長短の有毛細胞の脱落を引き起こすが, 騒音は中間周波帯の聴覚損傷を引き起こし, 騒音とスチレンは相乗的に影響すると示している. Fetoni らは⁹²⁾, 騒音とストレスとの交互作用により, 蝸牛において酸化ストレス反応と酸化還元反応のバランスが崩れることで外側の有毛細胞が損傷することを示した. 同様に, Minami らによるモルモットへの700および900 ppm のスチレンを8時間/日, 21日間曝露の結果においても, 900 ppm で外側の有毛細胞の損傷が認められた⁹³⁾.

4.3 動物発がんに対する知見

1978年ころから, マウスやラットを用いたが動物による発がん研究がおこなわれてきた. しかし, GLP (Good Laboratory Practice) や吸入曝露の研究は限られている. Cruzan ら⁹⁴⁾が CD-1マウス雌雄各50匹に20, 40, 80, 160 ppm の濃度で6時間/日, 5日/週, 雄は104週間, 雌は98週間吸入曝露した結果, 雄は40, 80, 160 ppm で細気管支肺胞上皮腺腫, 雌は20, 40, 160 ppm で細気管支肺胞上皮腺腫, 160 ppm で細気管支肺胞上皮がんの発生に統計学的に有意な増加が認められた. また, Cruzan ら⁹⁵⁾が雄の CD-1マウスに120 ppm の濃度で104週間まで吸入曝露した実験では, 細気管支肺胞上皮がんの発生増加が認められた. この報告では, CD-1マウス, 野生型の C57BL/6マウス, マウスの肺に特有な代謝酵素である

CYP2F2をノックアウトしたC57BL/6マウス, CYP2F2をノックアウトしたC57BL/6マウスにヒトの代謝酵素であるCYP2F1を発現する遺伝子を導入した動物にスチレンを120 ppmの濃度で104週間まで吸入曝露した実験を行っており, CD-1マウスと野生型のC57BL/6マウスにのみ終末細気管支の細胞毒性, 細胞増殖および過形成が誘発されたことから, スチレンによるマウスの肺腫瘍の発生メカニズムはマウスに特異的なCYP2F2による代謝が関与しておりヒトとの関連がないと報告している⁹⁵⁾. なお, 米国National Cancer Institute (NCI) がB6C3F1マウスに150または300 mg/kg/日の用量のスチレンを78週間にわたって強制経口投与した結果, 雄マウスに細気管支肺胞上皮腺腫と細気管支肺胞上皮がんを合わせた発生に統計学的に有意な増加が認められた. しかし, 試験実施施設の背景データの範囲内であることから, 発がん性の確かな証拠ではなかったとNCIは結論している⁹⁶⁾.

Contiら⁹⁷⁾は, Sprague-Dawleyラットに, 52週間25, 50, 100, 200, 300 ppmの濃度で4時間/日, 5日/週スチレンを吸入曝露, または50, 250 mg/kg/日の用量で強制経口投与した結果, 吸入曝露したラットに総腫瘍数と悪性乳腺腫瘍の増加が認められたと報告した. これに対し, Cruzanら⁹⁸⁾によるSprague-Dawleyラットを用いた実験では, 雌雄各60匹に0, 50, 200, 500, 1,000 ppmで6時間/日, 5日/週, 104週間吸入曝露させたところ, 曝露と関連する腫瘍の増加は認められず, また雌ラットの乳腺の腺がんの発生が減少したと報告している. なお, NCIがFischer 344ラットに0, 500, 1,000, 2,000 mg/kg/日の用量で強制経口投与(500 mg/kg/dayは103週間, 1,000と2,000 mg/kg/日は78週間)した実験では発がん性は認められなかったが, 高曝露群ではラットの生存率が低く, 解析から除かれた個体数が多い点が限界とされている⁹⁶⁾.

これらのことから, 動物実験においては, CD-1マウスでは明らかな肺腫瘍の増加があるが, マウスの肺腫瘍の増加はマウス特有の腫瘍でありヒトの発がんには外挿は難しいとされ⁹⁹⁾, またラットの乳腺腫瘍の増加は確定できず, 十分な証拠があるとは言えない.

5. 発がんメカニズムからの証拠

スチレンに曝露した労働者と非曝露者では, DNA付加体等との関係は複数の研究で認められたが, すべてではない. チェコのラミネーション工場の非喫煙者を対象にした研究で, スチレンに曝露されたグループ9人(採血前日のMA濃度平均157 mmol/mol・Cr)と曝露されていない群7人で血液と尿サンプルを収集したところ, リンパ球のDNA付加体レベルは曝露されている群で有意に高かった¹⁰⁰⁾. Mikesら¹⁰¹⁾による強化プラスチック工場におけるラミネーション業務労働者61人の調査では終業時のMA濃度は高曝露群9人の平均±SDは711±238

mg/g・Cr, 低曝露群19人は232±97 mg/g・Crで, スチレン曝露とN3αとN3βとの関連が認められた. たんぱく質付加体については, 強化プラスチック工場で働く曝露群75人(MA+PGA平均±SD: 443±44 mg/g・Cr)は非曝露群77人よりも有意にヘモグロビン付加体が高く, また400 mg/gをカットオフとした場合の低曝露群と高曝露群のいずれも非曝露群よりも高かった¹⁰²⁾. DNA損傷についてはSingle Strand Breakについて10報以上の報告があり, Wongvijitsukら¹⁰³⁾の研究においても, 対照群(37人)と10ppm未満の低曝露群(16人), 10–20 ppmの中曝露群(13人), 20 ppm以上の高曝露群(14人)のDNA損傷に量反的関係が認められた($p < .05$). Fracassoら¹⁰⁴⁾の研究では, 曝露群34人(MA+PGA平均±SD: 295.5±152.3 mg/g・Cr)では非曝露群(29人)と比較して, 有意にDNA損傷が多かった. また, Laffonら¹⁰⁵⁾は20 ppm未満の曝露レベルでも(14人), 対照群(30人)よりも有意にDNA損傷が多かった($p < .01$). Wengら¹⁰⁶⁾は, 中国の強化プラスチック工場で働くスチレン曝露群329人(MA+PGA平均±SD: 91.56±146.55 mg/g・Cr)と非曝露群(152人)では, 遺伝毒性のバイオマーカーとしたDNA損傷, 白血球のDNA塩基の酸化, 8-ヒドロキシグアノシンのいずれも曝露群で高かったと報告した. 一方, ドイツのスチレン製造工場の研究は曝露25人(平均0.31±0.88 ppm)と非曝露者25人で, 曝露レベルは低くDNA付加体やDNA損傷ともに差が認められなかった¹⁰⁷⁾. また, ポルトガルの曝露67人(平均30.4 ppm)と非曝露者68人ではDNA損傷に差は認められなかった¹⁰⁸⁾.

スチレン曝露作業者の末梢リンパ球染色体異常の増加については, 約30報の論文がある. 強化プラスチック製造工場におけるエジプト(曝露群40人, 平均尿中MA 246±21.6 mol/lと非曝露50人)¹⁰⁹⁾, およびイタリアの研究(曝露群25名, 30–400 mg/m³, 非曝露群22人)で¹¹⁰⁾, またスウェーデンのボート工場の研究(低曝露群23人, 平均137 mg/m³, 高曝露群16人, 平均1,204 mg/m³, 非曝露群41人)で¹¹¹⁾, 曝露と染色体異常との関連が認められた. 姉妹染色体分体交換については, 前述のイタリアの研究で曝露レベルが200 mg/m³以上の群で姉妹染色体交換の上昇が認められたが, 線形な反応関係ではなかった¹¹⁰⁾. 小核試験は, 先述のイタリアの強化プラスチック工場では, 曝露群95人(平均300.0±338.2 mg/m³)と非曝露群98人では, 曝露群と非曝露群で小核形成に差が認められ, 曝露群では尿中MAとの量反的関係が認められた¹¹²⁾. これらの結果から, 対象者数が少ない, コントロール群の人数が少ない研究, 十分な交絡調整がなされていないといった限界はあるが, スチレン曝露によるDNA付加体形成やDNA損傷, 遺伝毒性はヒトでも認められた.

実験的にスチレンおよび代謝物であるスチレン-7,8-オキシドは、DNAと直接反応し、付加体を形成することが報告されている¹¹³⁾。ヒトの細胞（主に全血の培養リンパ球）を用いた *in vitro* 実験では一貫して遺伝毒性がみられている¹¹³⁾。その他の実験系（ヒト以外の哺乳類の細胞を用いた *in vitro* 実験、ショウジョウバエ、酵母、細菌、植物を用いた実験）でDNA損傷、遺伝子突然変異、染色体異常、小核形成、姉妹染色分体交換を誘発したことが報告されている^{113, 114)}。

以上のように、スチレンに曝露されたヒト、ヒトの細胞、および哺乳類の細胞等を用いた実験系で、発がんメカニズムからの証拠となるDNA付加体形成やDNA損傷、遺伝毒性を示す複数の報告がある。

6. 許容濃度の提案

職場のスチレン曝露で障害が起きるといふ以上の研究結果をまとめると、1) 50 ppm またはそれ以上の曝露では、末梢神経伝導速度の遅れや振動覚の障害が起こりうる。2) 20 ppm ppm 以上の曝露では神経行動テストバッテリーのうち、数字符号テストや反応時間の遅れが現れることが報告されている。3) 15-ppm 程度の比較的低濃度の曝露でも後天性の色覚障害が起こりうる。なお色覚障害は1~2ヶ月間の曝露の減少があればある程度は改善されるという意味で、固定的ではないが、過去の曝露年数および最大曝露濃度によっては、障害は持続し、不可逆的であるとされる。4) 聴覚においては、スチレン曝露群の平均濃度が10-16 ppm の、複数の論文で聴覚障害が報告されている。騒音による増強作用があるものの、スチレンのみでも聴覚障害が生じるという報告がある。動物実験によれば内耳有毛細胞の損傷等の組織病理学的な知見により、障害は持続し不可逆的であるとされる。以上のデータに基づいて、10 ppm を提案する。

発がん性分類の提案については、疫学研究では、ヒトにおける発がんを示す証拠は十分とは言えず、限定的である。動物実験による発がんの結果はヒトに外挿できる十分な証拠があるとは言えず、限定的である。発がんメカニズムからの証拠については、ヒトでスチレン曝露によるDNA付加体形成やDNA損傷、遺伝毒性が認められた。また、ヒトの細胞に加えて、ヒト以外の哺乳類の細胞等を用いた実験系でもDNA付加体形成やDNA損傷、遺伝毒性を示す複数の証拠がある。さらに、スチレンの主要な代謝物であるスチレン-7,8-オキシドは発がん性分類第2群Aを勧告されている。

これらは妥当と考えられることから、スチレンの発がん性分類を第2群Aとして勧告する。

7. 他機関の提案値

ACGIH 2020 : TLV-TWA 10 ppm; TLV-STEL 20 ppm;

Ototoxicant; A3, Animal carcinogen with Unknown relevance to Humans

IARC: Group 2A

オーストラリアは許容濃度 50 ppm, STEL は 100 ppm (1993) と設定している。ドイツは MAK 20 ppm, peak limitation category を II (2) と設定し, MAK, BAT 値以下であれば胎児の発育に危険はないとした。フィンランドは許容濃度 20 ppm (1999), フランスは 50 ppm (1999), オランダは 25 ppm (1987), スウェーデンは 20 ppm, 15分の短期曝露を 50 ppm と設定している (1999)。イギリスは許容濃度 100 ppm, 15分の STEL では 250 ppm と設定している (1997)。

8. 勧告の履歴

2022年度 (改定案)

許容濃度 10 ppm (43.3 mg/m³)

発がん性分類 第2群A

2022年度 (OEL-B) (改定案)

尿中スチレン 20 µg/l

尿中マンデル酸と尿中フェニルグリオキシル酸を加えた濃度 160 mg/g · Cr

試料採取時期: 週の後半の作業終了時

2015年度 (改訂)

生殖毒性 第2群

2007年度 (OEL-B)

尿中マンデル酸濃度と尿中フェニルグリオキシル酸濃度の合計 430 mg/l

試料採集時期: 週後半の終業時

血中スチレン濃度 0.20 mg/l

試料採集時期: 週後半の終業時

1999年度 (改訂)

許容濃度 20 ppm (85 mg/m³) (皮)

発がん性分類 第2群B

1968年度

許容濃度 50 ppm (210 mg/m³)

発がん物質暫定物質 第2群B

文 献

- 1) 経済産業省製造産業局素材産業課. 我が国の主要石油化学製品生産能力調査 (平成30年12月末時点) 結果について. 2019.
- 2) Ikeda M, Imamura T, Hayashi M, Tabuchi T, Hara I. Evaluation of hippuric, phenylglyoxylic and mandelic acids in urine as indices of styrene exposure. Internationales Archiv für Arbeitsmedizin. 1974;32(1):93-101.
- 3) Bakke OM, Scheline RR. Hydroxylation of aromatic hydrocarbons in the rat. Toxicology and Applied Pharmacology. 1970;16(3):691-700.

- 4) Engström K, Härkönen H, Kalliokoski P, Rantanen J. Urinary mandelic acid concentration after occupational exposure to styrene and its use as a biological exposure test. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. 1976;2(1):21–6.
- 5) Guillemin MP, Berode M. Biological monitoring of styrene: a review. *American Industrial Hygiene Association journal*. 1988;49(10):497–505.
- 6) MORGAN DL, MAHLER JF, DILL JA, PRICE HC, JR., O’CONNOR RW, ADKINS B, JR. Styrene Inhalation Toxicity Studies in Mice: II. Sex Differences in Susceptibility of B6C3F1 Mice. *Toxicological Sciences*. 1993;21(3):317–25.
- 7) Ohtsuji H, Ikeda M. The metabolism of styrene in the rat and the stimulatory effect of phenobarbital. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1971;18(2):321–8.
- 8) Ramsey JC, Young JD. Pharmacokinetics of inhaled styrene in rats and humans. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. 1978(2):84–91.
- 9) Sumner SJ, Fennell TR. Review of the Metabolic Fate of Styrene. *Critical Reviews in Toxicology*. 1994;24(sup1):S11–S33.
- 10) Bond JA, Bolt HM. Review of The Toxicology of Styrene. *CRC Critical Reviews in Toxicology*. 1989;19(3):227–49.
- 11) Norppa H, Sorsa M. Genetic toxicity of 1,3-butadiene and styrene. *IARC scientific publications*. 1993(127):185–93.
- 12) Hirvonen A. Gene–environment interaction and biological monitoring of occupational exposures. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2005;207(2, Supplement):329–35.
- 13) Wilson HK, Robertson SM, Waldron HA, Gompertz D. Effect of alcohol on the kinetics of mandelic acid excretion in volunteers exposed to styrene vapour. *British Journal of Industrial Medicine*. 1983;40(1):75–80.
- 14) Berode M, Droz PO, Boillat MA, Guillemin M. Effect of Alcohol on the Kinetics of Styrene and its Metabolites in Volunteers and in Workers. *Applied Industrial Hygiene*. 1986;1(1):25–8.
- 15) Stewart RD, Dodd HC, Baretta ED, Schaffer AW. Human Exposure to Styrene Vapor. *Archives of Environmental Health: An International Journal*. 1968;16(5):656–62.
- 16) Gamberale F, Hultengren M. Exposure to styrene II. Psychological functions. *Work, Environment, Health*. 1974;11(2):86–93.
- 17) Oltramare M, Desbaumes E, Imhoff C. Toxicology of styrene monomer. *Experimental and clinical studies in man*. 1974.
- 18) Ödkvist LM, Larsby B, Tham R, Åhlfeldt H, Andersson B, Eriksson B, et al. Vestibulo-Oculomotor Disturbances in Humans Exposed to Styrene. *Acta Oto-Laryngologica*. 1982;94(1–6):487–93.
- 19) Ödkvist L, Larsby B, Tham R, Hyden D. Vestibulo-oculomotor disturbances caused by industrial solvents. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 1983;91(5):537–9.
- 20) Carpenter CP, Shaffer CB, Weil CS, Smyth HF, Jr. Studies on the Inhalation of 1:3-Butadiene; with a Comparison of its Narcotic Effect with Benzol, Toluol, and Styrene, and a Note on the Elimination of Styrene by the Human. *Journal of Industrial Hygiene and Toxicology*. 1944;26(3):69–78.
- 21) Cherry N, Waldron HA, Wells GG, Wilkinson RT, Wilson HK, Jones S. An investigation of the acute behavioural effects of styrene on factory workers. *British Journal of Industrial Medicine*. 1980;37(3):234–40.
- 22) Gamberale F, Lisper HO, Olson BA. The effect of styrene vapour on the reaction time of workers in the plastic boat industry. in: Horvath. M. et al. eds. *Adverse Effects of Environmental Chemicals and Psychotropic Drugs*. Amsterdam: Elsevier, 1976:135–48.
- 23) Kjellberg A, Wigaeus E, Engstrom J. Long-term effects of styrene exposure in plastic industry (in Swedish). *Arbete Och Halsa*. 1979;18:1–25.
- 24) Kohn An. Ocular Toxicity of Styrene. *American Journal of Ophthalmology*. 1978;85(4):569–70.
- 25) Lindström K, Härkönen H, Hernberg S. Disturbances in psychological functions of workers occupationally exposed to styrene. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. 1976(3):129–39.
- 26) Fallas C, Fallas J, Maslard P, Dally S. Subclinical impairment of colour vision among workers exposed to styrene. *Br J Ind Med*. 1992;49(10):679–82.
- 27) Flodin U, Ekberg K, Andersson L. Neuropsychiatric effects of low exposure to styrene. *Br J Ind Med*. 1989;46(11):805–58.
- 28) Cherry N, Rodgers B, Venables H, Waldron HA, Wells GG. Acute behavioral effects of styrene exposure: a further analysis. *Br J Ind Med*. 1981;38(4):346–50.
- 29) Jegaden D, Amann D, Simon JF, Habault M, Legoux B, Galopin P. Study of the neurobehavioural toxicity of styrene at low levels of exposure. *International archives of occupational and environmental health*. 1993;64(7):527–31.
- 30) Schoenhuber R, Gentilini M. Influence of occupational styrene exposure on memory and attention. *Neurotoxicology and Teratology*. 1989;11(6):585–6.
- 31) Edling C, Anundi H, Johanson G, Nilsson K. Increase in neuropsychiatric symptoms after occupational exposure to low levels of styrene. *British journal of industrial medicine*. 1993;50(9):843–50.
- 32) Letz R, Mahoney FC, Hershman DL, Woskie S, Smith TJ. Neurobehavioral effects of acute styrene exposure in fiberglass boatbuilders. *Neurotoxicol Teratol*. 1990;12(6):665–8.
- 33) Yokoyama K, Araki S, Murata K. Effects of low level styrene exposure on psychological performance in FRP boat laminating workers. *Neurotoxicology*. 1992;13(3):551–6.
- 34) Mutti A, Mazzucchi A, Rustichelli P, Frigeri G, Arfini G, Franchini I. Exposure-effect and exposure-response relationships between occupational exposure to styrene and neuropsychological functions. *American journal of industrial medicine*. 1984;5(4):275–86.
- 35) Cherry N, Gautrin D. Neurotoxic effects of styrene: further

- evidence. *British journal of industrial medicine*. 1990;47(1):29–37.
- 36) Gobba F, Galassi C, Imbriani M, Ghittori S, Candela S, Cavalleri A. Acquired dyschromatopsia among styrene-exposed workers. *Journal of occupational medicine: official publication of the Industrial Medical Association*. 1991;33(7):761–5.
 - 37) Gobba F, Cavalleri A. Kinetics of urinary excretion and effects on colour vision after exposure to styrene. *IARC scientific publications*. 1993(127):79–88.
 - 38) Campagna D, Mergler D, Huel G, Bélanger S, Truchon G, Ostiguy C, et al. Visual dysfunction among styrene exposed workers. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. 1995(5):382–90.
 - 39) Campagna D, Gobba F, Mergler D, Moreau T, Galassi C, Cavalleri A, et al. Color vision loss among styrene-exposed workers neurotoxicological threshold assessment. *Neurotoxicology*. 1996;17(2):367–73.
 - 40) Eguchi T, Kishi R, Harabuchi I, Yuasa J, Arata Y, Katakura Y, et al. Impaired colour discrimination among workers exposed to styrene: relevance of a urinary metabolite. *Occupational and environmental medicine*. 1995;52(8):534–8.
 - 41) Kishi R, Eguchi T, Yuasa J, Katakura Y, Arata Y, Harabuchi I, et al. Effects of low-level occupational exposure to styrene on color vision: dose relation with a urinary metabolite. *Environ Res*. 2001;85(1):25–30.
 - 42) Gong YY, Kishi R, Katakura Y, Tsukishima E, Fujiwara K, Kasai S, et al. Relation between colour vision loss and occupational styrene exposure level. *Occupational and environmental medicine*. 2002;59(12):824–9.
 - 43) McCague AB, Cox-Ganser JM, Harney JM, Alwis KU, Blount BC, Cummings KJ, et al. Styrene-associated health outcomes at a windblade manufacturing plant. *American journal of industrial medicine*. 2015;58(11):1150–9.
 - 44) Seeber A, Bruckner T, Triebig G. Occupational styrene exposure and neurobehavioural functions: a cohort study with repeated measurements. *International archives of occupational and environmental health*. 2009;82(8):969–84.
 - 45) Seeber A, Bruckner T, Triebig G. Occupational styrene exposure, colour vision and contrast sensitivity: a cohort study with repeated measurements. *International archives of occupational and environmental health*. 2009;82(6):757–70.
 - 46) Castillo L, Baldwin M, Sassine MP, Mergler D. Cumulative exposure to styrene and visual functions. *American journal of industrial medicine*. 2001;39(4):351–60.
 - 47) Benignus VA, Geller AM, Boyes WK, Bushnell PJ. Human neurobehavioral effects of long-term exposure to styrene: a meta-analysis. *Environmental health perspectives*. 2005;113(5):532–8.
 - 48) Choi AR, Braun JM, Papandonatos GD, Greenberg PB. Occupational styrene exposure and acquired dyschromatopsia: A systematic review and meta-analysis. *American journal of industrial medicine*. 2017;60(11):930–46.
 - 49) スチレン生物学的許容値. *産業衛生学雑誌*. 2007;49:188–96.
 - 50) Chia SE, Jeyaratnam J, Ong CN, Ng TP, Lee HS. Impairment of color vision among workers exposed to low concentrations of styrene. *American journal of industrial medicine*. 1994;26(4):481–8.
 - 51) Triebig G, Stark T, Ihrig A, Dietz MC. Intervention study on acquired color vision deficiencies in styrene-exposed workers. *Journal of occupational and environmental medicine*. 2001;43(5):494–500.
 - 52) Muijsers H, Hoogendijk EM, Hooisma J. The effects of occupational exposure to styrene on high-frequency hearing thresholds. *Toxicology*. 1988;49(2–3):331–40.
 - 53) Möller C, Ödkvist L, Larsby B, Tham R, Ledin T, Bergholtz L. Otoneurological findings in workers exposed to styrene. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. 1990;16(3):189–94.
 - 54) Morata TC, Sliwinska-Kowalska M, Johnson AC, Starck J, Pawlas K, Zamyslowska-Szymtke E, et al. A multicenter study on the audiometric findings of styrene-exposed workers. *International journal of audiology*. 2011;50(10):652–60.
 - 55) Sliwinska-Kowalska M, Zamyslowska-Szymtke E, Szymczak W, Kotylo P, Fiszer M, Wesolowski W, et al. Ototoxic Effects of Occupational Exposure to Styrene and Co-Exposure to Styrene and Noise. *Journal of occupational and environmental medicine*. 2003;45(1):15–24.
 - 56) Sliwinska-Kowalska M, Fuente A, Zamyslowska-Szymtke E. Cochlear dysfunction is associated with styrene exposure in humans. *PloS one*. 2020;15(1):e0227978.
 - 57) Morata TC, Johnson A-C, Nylen P, Svensson EB, Cheng J, Krieg EF, et al. Audiometric Findings in Workers Exposed to Low Levels of Styrene and Noise. *Journal of occupational and environmental medicine*. 2002;44(9):806–14.
 - 58) Johnson A-C, Morata T, Lindblad A-C, Nylen P, Svensson E, Krieg E, et al. Audiological findings in workers exposed to styrene alone or in concert with noise. *Noise and Health*. 2006;8(30):45–57.
 - 59) Calabrese G, Martini A, Sessa G, Cellini M, Bartolucci GB, Marcuzzo G, et al. Otoneurological study in workers exposed to styrene in the fiberglass industry. *International archives of occupational and environmental health*. 1996;68(4):219–23.
 - 60) Sato T, Kishi R, Gong Y, Katakura Y, Kawai T. Effects of styrene exposure on vibration perception threshold. *Neurotoxicology*. 2009;30(1):97–102.
 - 61) Lilis R, Lorimer WV, Diamond S, Selikoff IJ. Neurotoxicity of styrene in production and polymerization workers. *Environmental Research*. 1978;15(1):133–8.
 - 62) Yuasa J, Kishi R, Eguchi T, Harabuchi I, Arata Y, Katakura Y, et al. Study of urinary mandelic acid concentration and peripheral nerve conduction among styrene workers. *American journal of industrial medicine*. 1996;30(1):41–7.
 - 63) Seppäläinen AM, Härkönen H. Neurophysiological findings

- among workers occupationally exposed to styrene. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. 1976(3):140–6.
- 64) Triebig G, Schaller KH, Valentin H. Investigations on neurotoxicity of chemical substances at the workplace. VII. Longitudinal study with determination of nerve conduction velocities in persons occupationally exposed to styrene. *International archives of occupational and environmental health*. 1985;56(3):239–47.
- 65) Murata K, Araki S, Yokoyama K. Assessment of the peripheral, central, and autonomic nervous system function in styrene workers. *American journal of industrial medicine*. 1991;20(6):775–84.
- 66) Rosén I, Haeger-Aronsen B, Rehnström S, Welinder H. Neurophysiological observations after chronic styrene exposure. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. 1978(2):184–94.
- 67) Härkönen H. Relationship of symptoms to occupational styrene exposure and to the findings of electroencephalographic and psychological examinations. *International archives of occupational and environmental health*. 1977;40(4):231–9.
- 68) Matikainen E, Forsman-Gronholm L, Pfaffli P, Juntunen J. Neurotoxicity in workers exposed to styrene. *IARC scientific publications*. 1993(127):153–61.
- 69) Zielhuis RL. Systemic toxicity from exposure to epoxy resins, hardeners, and styrene. *Journal of occupational medicine: official publication of the Industrial Medical Association*. 1961;3:25–9.
- 70) Bergamaschi E, Smargiassi A, Mutti A, Franchini I, Lucchini R. Immunological changes among workers occupationally exposed to styrene. *International archives of occupational and environmental health*. 1995;67(3):165–71.
- 71) Tulinska J, Dusinska M, Jahnova E, Liskova A, Kuricova M, Vodicka P, et al. Changes in cellular immunity among workers occupationally exposed to styrene in a plastics lamination plant. *American journal of industrial medicine*. 2000;38(5):576–83.
- 72) Rizzo R, Quintavalle S, Stignani M, Franzè F, Melchiorri L, De Rosa E, et al. Reduced production of anti-inflammatory soluble HLA-G molecules in styrene exposed workers. *Environmental toxicology and pharmacology*. 2009;27(2):303–5.
- 73) Kogevinas M, Ferro G, Andersen A, Bellander T, Biocca M, Coggon D, et al. Cancer mortality in a historical cohort study of workers exposed to styrene. *Scandinavian journal of work, environment & health*. 1994;20(4):251–61.
- 74) Loomis D, Guha N, Kogevinas M, Fontana V, Gennaro V, Kolstad HA, et al. Cancer mortality in an international cohort of reinforced plastics workers exposed to styrene: a reanalysis. *Occupational and environmental medicine*. 2019;76(3):157–62.
- 75) Coggon D, Ntani G, Harris EC, Palmer KT. Risk of cancer in workers exposed to styrene at eight British companies making glass-reinforced plastics. *Occupational and environmental medicine*. 2015;72(3):165–70.
- 76) Kolstad HA, Lynge E, Olsen J, Breum N. Incidence of lymphohematopoietic malignancies among styrene-exposed workers of the reinforced plastics industry. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. 1994(4):272–8.
- 77) Christensen MS, Vestergaard JM, d'Amore F, Gorlov JS, Toft G, Ramlau-Hansen CH, et al. Styrene Exposure and Risk of Lymphohematopoietic Malignancies in 73,036 Reinforced Plastics Workers. *Epidemiology*. 2018;29(3):342–51.
- 78) Collins JJ, Bodner KM, Bus JS. Cancer Mortality of Workers Exposed to Styrene in the U.S. Reinforced Plastics and Composite Industry. *Epidemiology*. 2013;24(2):195–203.
- 79) Graff JJ, Sathiakumar N, Macaluso M, Maldonado G, Matthews R, Delzell E. Chemical exposures in the synthetic rubber industry and lymphohematopoietic cancer mortality. *Journal of occupational and environmental medicine*. 2005;47(9):916–32.
- 80) IARC. 1,3-Butadiene, ethylene oxide and vinyl halides (vinyl fluoride, vinyl chloride and vinyl bromide). *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No97*. 2008.
- 81) Bond GG, Bodner KM, Olsen GW, Cook RR. Mortality among workers engaged in the development or manufacture of styrene-based products—an update. *Scandinavian journal of work, environment & health*. 1992;18(3):145–54.
- 82) Collins JJ, Delzell E. A systematic review of epidemiologic studies of styrene and cancer. *Critical Reviews in Toxicology*. 2018;48(6):443–70.
- 83) Wolf MA, Rowe VK, McCollister DD, Hollingsworth RL, Oyen F. Toxicological studies of certain alkylated benzenes and benzene; experiments on laboratory animals. *AMA Arch Ind Health*. 1956;14(4):387–98.
- 84) Jaeger R, Conolly R, Murphy S. Toxicity and biochemical changes in rats after inhalation exposure to 1,1-dichloroethylene, bromobenzene, styrene, acrylonitrile, or 2-chlorobutadiene. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1974;29(1):81–2.
- 85) Shugaev BB. Concentrations of hydrocarbons in tissues as a measure of toxicity. *Archives of environmental health*. 1969;18(6):878–82.
- 86) Lataye R, Campo P, Loquet G. Combined effects of noise and styrene exposure on hearing function in the rat. *Hearing Research*. 2000;139(1):86–96.
- 87) Chen G-D, Henderson D. Cochlear injuries induced by the combined exposure to noise and styrene. *Hearing Research*. 2009;254(1):25–33.
- 88) Mäkitie AA, Pirvola U, Pyykkö I, Sakakibara H, Riihimäki V, Ylikoski J. The ototoxic interaction of styrene and noise. *Hearing Research*. 2003;179(1):9–20.
- 89) Campo P, Venet T, Rumeau C, Thomas A, Rieger B, Cour C, et al. Impact of noise or styrene exposure on the kinetics of presbycusis. *Hearing Research*. 2011;280(1):122–32.
- 90) Campo P, Venet T, Thomas A, Cour C, Brochard C, Cosnier F. Neuropharmacological and cochleotoxic effects of styrene.

- Consequences on noise exposures. *Neurotoxicology and Teratology*. 2014;44:113–20.
- 91) Venet T, Campo P, Thomas A, Cour C, Rieger B, Cosnier F. The tonotopicity of styrene-induced hearing loss depends on the associated noise spectrum. *Neurotoxicology and Teratology*. 2015;48:56–63.
- 92) Fetoni AR, Rolesi R, Paciello F, Eramo SLM, Grassi C, Troiani D, et al. Styrene enhances the noise induced oxidative stress in the cochlea and affects differently mechanosensory and supporting cells. *Free Radical Biology and Medicine*. 2016;101:211–25.
- 93) Minami Y, Yamamoto H, Miyai N, Terada K, Yoshimasu K, Maejima Y, et al. Ototoxic effect of combined exposure to styrene and furosemide in the guinea pig: electrophysiological and morphological study. *Wakayama Medical Reports*. 2006;44:1–9.
- 94) Cruzan G, Cushman JR, Andrews LS, Granville GC, Johnson KA, Bevan C, et al. Chronic toxicity/oncogenicity study of styrene in cd-1 mice by inhalation exposure for 104 weeks. *Journal of Applied Toxicology*. 2001;21(3):185–98.
- 95) Cruzan G, Bus JS, Banton MI, Sarang SS, Waites R, Layko DB, et al. Editor's Highlight: Complete Attenuation of Mouse Lung Cell Proliferation and Tumorigenicity in CYP2F2 Knockout and CYP2F1 Humanized Mice Exposed to Inhaled Styrene for up to 2 Years Supports a Lack of Human Relevance. *Toxicological Sciences*. 2017;159(2):413–21.
- 96) National Institute of Health. Bioassay of Styrene for Possible Carcinogenicity (CAS No. 106-42-5). National Cancer Institute Carcinogenesis Technical Report Series No.185. 1979;185:1–42.
- 97) CONTI B, MALTONI C, PERINO G, CILIBERTI A. Long-Term Carcinogenicity Bioassays on Styrene Administered by Inhalation, Ingestion and Injection and Styrene Oxide Administered by Ingestion in Sprague-Dawley Rats, and Para-Methylstyrene Administered by Ingestion in Sprague-Dawley Rats and Swiss Mice. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1988;534(1):203–34.
- 98) Cruzan G, Cushman JR, Andrews LS, Granville GC, Johnson KA, Hardy CJ, et al. Chronic toxicity/oncogenicity study of styrene in CD rats by inhalation exposure for 104 weeks. *Toxicological sciences: an official journal of the Society of Toxicology*. 1998;46(2):266–81.
- 99) 森本 泰, 西田 千, 友永 泰, 和泉 弘. 化学物質の肺病変の種差について入腫瘍を中心に. *産業医学レビュー*. 2019;32(2):83–98.
- 100) Vodicka P, Vodicková L, Trejbalová K, Srám RJ, Hemminki K. Persistence of O6-guanine DNA adducts in styrene-exposed lamination workers determined by 32P-postlabelling. *Carcinogenesis*. 1994;15(9):1949–53.
- 101) Mikeš P, Kořínek M, Linhart I, Krouželka J, Dabrowská L, Stránský V, et al. Urinary N3 adenine DNA adducts in humans occupationally exposed to styrene. *Toxicology Letters*. 2010;197(3):183–7.
- 102) Teixeira JP, Gaspar J, Roma-Torres J, Silva S, Costa C, Roach J, et al. Styrene-oxide N-terminal valine haemoglobin adducts in reinforced plastic workers: Possible influence of genetic polymorphism of drug-metabolising enzymes. *Toxicology*. 2007;237(1):58–64.
- 103) Wongvijitsuk S, Navasumrit P, Vattanasit U, Parnlob V, Ruchirawat M. Low level occupational exposure to styrene: its effects on DNA damage and DNA repair. *Int J Hyg Environ Health*. 2011;214(2):127–37.
- 104) Fracasso ME, Doria D, Carrieri M, Bartolucci GB, Quintavalle S, De Rosa E. DNA single- and double-strand breaks by alkaline- and immuno-comet assay in lymphocytes of workers exposed to styrene. *Toxicology Letters*. 2009;185(1):9–15.
- 105) Laffon B, Pásaro E, Méndez J. Evaluation of genotoxic effects in a group of workers exposed to low levels of styrene. *Toxicology*. 2002;171(2):175–86.
- 106) Weng Z, Suda M, Wan M, Zhang X, Guan D, Zhao P, et al. Significant association between decreased ALDH2 activity and increased sensitivity to genotoxic effects in workers occupationally exposed to styrene. *Oncotarget*. 2016;7(25):38224–34.
- 107) Holz O, Scherer G, Brodtmeier S, Koops F, Warncke K, Krause T, et al. Determination of low level exposure to volatile aromatic hydrocarbons and genotoxic effects in workers at a styrene plant. *Occupational and environmental medicine*. 1995;52(6):420.
- 108) Costa C, Costa S, Silva S, Coelho P, Botelho M, Gaspar J, et al. DNA Damage and Susceptibility Assessment in Industrial Workers Exposed to Styrene. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*. 2012;75(13–15):735–46.
- 109) Helal SF, Elshafy WS. Health hazards among workers in plastic industry. *Toxicology and industrial health*. 2013;29(9):812–9.
- 110) Camurri L, Codeluppi S, Pedroni C, Scarduelli L. Chromosomal aberrations and sister-chromatid exchanges in workers exposed to styrene. *Mutation Research Letters*. 1983;119(3):361–9.
- 111) Andersson HC, Tranberg EÅ, Ugglå AH, Zetterberg G. Chromosomal aberrations and sister-chromatid exchanges in lymphocytes of men occupationally exposed to styrene in a plastic-boat factory. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 1980;73(2):387–401.
- 112) Migliore L, Naccarati A, Coppede F, Bergamaschi E, De Palma G, Voho A, et al. <Cytogenetic biomarkers, urinary metabolites and metabolic gene polymorphisms in workers exposed to styrene. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2006;16:87–99.
- 113) IARC. IARC MONOGRAPHS ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS - STYRENE, STYRENE-7, 8-OXIDE, AND QUINOLINE. 2019;121.
- 114) Kogevinas M, Gwinn WM, Kriebel D, Phillips DH, Sim M, Bertke SJ, et al. Carcinogenicity of quinoline, styrene, and styrene-7, 8-oxide. *The Lancet Oncology*. 2018;19(6):728–9.

フェニトロチオン (Fenitrothion)
***O,O*-dimethyl-*O*-(3-methyl-4-nitrophenyl)**
phosphorothioate
C₉H₁₂NO₅PS (分子量277.25)
[CAS No. 122-14-5]
許容濃度 0.2 mg/m³ (皮)
感作性分類 皮膚第2群

1. 物理化学的性質ならびに用途

フェニトロチオンは分子量277.25の有機リン系化合物である。比重1.3227 (25℃), 融点0.3℃, 沸点140–145℃ (0.1 mmHg), 発火点157℃, 蒸気圧 18 mPa (20℃), log P オクタノール/水分解係数3.16, 水への溶解度 14 mg/l (30℃) の化学薬品臭を持つ黄褐色の油状の液体である¹⁾。

光に対しては比較的安定であるが, 紫外線により徐々に分解する²⁾。工業製品は純度93%以上で農薬としての他, 殺虫剤などに用いられる¹⁾。殺虫スペクトルは広く, 国内外で稲, 果樹, 野菜, 茶など広範囲にわたる農業分野の主要害虫および森林害虫に対して, また防疫用の殺虫剤として, カ, ハエ, ゴキブリなどの衛生害虫に対して, 多く使用されている²⁾。

2. 吸収, 代謝, 分布, 蓄積, 排泄

フェニトロチオンは経口で取り込まれた場合は消化管で吸収され, 血液や脳などの臓器に移行し, 72時間以内におよそ90%以上が代謝物として尿中に, 残りの大部分が糞便中に排泄される^{3,4)}。吸収後の体内蓄積には臓器親和性があり, 5 mg/kg のフェニトロチオンをラットに経口投与した実験にて脳, 肺, 心臓, 腎臓に, 40 mg/kg および 20 mg/kg のフェニトロチオンをモルモットに経口投与した実験にて脳, 肺, 心臓, 腎臓および脾臓に集積することが確認された⁵⁾。気道への曝露では100%が, 皮膚への曝露では10%が吸収される⁶⁾。

フェニトロチオン自体はアセチルコリンエステラーゼ (AChE) に対する強い阻害作用を持たない。しかし生体内に取り込まれると, 肝臓やその他の臓器でモノオキシゲナーゼの作用によりフェニトロオキソンに変化し, 強い毒性を持つようになる⁷⁻⁹⁾。フェニトロオキソンは更に代謝され, 多くはデスメチルチオリン酸, デスメチルリン酸, ジメチルチオリン酸, ジメチルリン酸の形で排泄される^{3,4)}。

フェニトロチオンは直接の代謝産物としての他, フェニトロオキソン, デスメチルフェニトロチオンを経て3-メチル-4-ニトロフェノールとなり, 硫酸抱合体, グルクロン酸抱合体に移行する。14C 標識フェニトロチオンをラット, ウサギ, マウス, 犬に 15 mg/kg 単回経口投与した実験にて, 投与後48時間で多くが尿中に排泄され, その代謝物質としてデスメチルフェニトロチオン, デス

メチルフェニトロオキソンなどの脱メチル体が7.4% (ウサギ) ~56.9% (犬), 3-メチル-4-ニトロフェノールの遊離型, 硫酸抱合体, グルクロン酸抱合体が36.1% (犬) ~74.8% (ウサギ) 存在した¹⁰⁾。

雄のモルモットに 500 mg/kg の, 雄の White ラットに 15 mg/kg のフェニトロチオンを経口で与えたところ, 1~3時間で血液および脳における濃度は最大となり, その後3日かけて検出限界以下となった³⁾。健康な12人の男性にフェニトロチオンを 0.18 mg/kg/day および 0.36 mg/kg/day の用量で4日連続投与した研究にて, 血漿中フェニトロチオン濃度のピークは投与後1-4時間, 半減期は0.8-4.5時間だった。0.18 mg/kg/day では投与1日目には3人, 4日目には2人が血中フェニトロチオンのピーク時の濃度が検出限界以下であった。0.36 mg/kg/day では投与1日目の時点で血中フェニトロチオンを全員に検出した¹¹⁾。

雄のラット5匹および雄のアカゲザル5匹を用いて, 14C リング標識したフェニトロチオン 5 μl を 2 cm², 24時間貼付した実験にて, 24時間以内に尿中への排泄が確認された¹²⁾。

3. ヒトに対する影響

急性毒性

ビニールハウスで農作業を行う5人の男性を対象に行った研究にて, フェニトロチオンの体内への吸収量は実際の曝露量の1/10~1/3と推定された⁶⁾。

24人の被験者にフェニトロチオンを 2.5 mg (3人), 5 mg (9人), 10 mg (5人), 15 mg (2人), 20 mg (5人) の量で単回経口投与したところ投与6時間後, 24時間後の時点でいずれの投与量においても血漿および赤血球コリンエステラーゼ活性の有意な低下を認めなかった。20 mg を投与した1名では投与6時間後には39%, 投与24時間後には28%の血漿コリンエステラーゼ活性低下が認められた¹³⁾。

28人の労働者が害虫対策のため室内で5%に希釈したフェニトロチオンを 2 g/m² 噴霧する業務 (噴霧20人, 希釈8人) に1日7時間, 30日間連続で従事し, 42件の臨床症状 (頭痛, めまい, 悪心, 腹痛) が発生した。症状の多くは軽度で2~3時間の休憩で回復した。数名脱力を認め, 2人は下痢症状を認めた。下痢症状は投薬によって改善した。噴霧20人のうち8人にコリンエステラーゼ活性の低下が認められ, そのうち数名は臨床症状も認めた。コリンエステラーゼの減少を認めたうちの2人は希釈を行った者であった¹⁴⁾。

2000年から2011年にかけて1つの医療機関に自殺目的でフェニトロチオンを摂取し搬送された26人について, 急性肺損傷を来さなかった14人 (グループ1: うち2人死亡) と来した12人 (グループ2) に分けて比較を行っ

た研究において、グループ2は来院時コリンエステラーゼ活性が全員検出下限（10 U/l）を下回っており、コリンエステラーゼ活性が回復して100 U/lを上回るまでの日数の中央値はグループ1で12日、グループ2で21日と有意差を認めた。フェニトロチオンの摂取から24時間以内に来院した19人のデータからは、血中フェニトロチオンの半減期は2.4–70.5時間であった¹⁵⁾。

1987年から1993年にフェニトロチオンを経口摂取し医療機関に搬送された16人（男性14人、女性2人）のうち、生存した10人の臨床経過を分析したところ、7人に「中間期症候群」と呼ばれる、遅れて（内服後2日～4日）発生する全身の筋力低下、人工呼吸が必要になるほどの急激な呼吸機能の低下が認められた¹⁶⁾。

反復投与毒性

4人の被験者に4日連続でフェニトロチオン5mgを経口投与したところ、血漿コリンエステラーゼ活性は投与開始時に比べ83–115%、赤血球コリンエステラーゼ活性は投与開始時に比べ93–111%であり、有意な低下を認めなかった¹³⁾。

12人（男性8人、女性4人、年齢23～50歳）に、低用量試験として0.18 mg/kg/dayを4日間連続投与（半量ずつ12時間間隔で経口投与）し、その後最低2週間、最大5ヶ月間の間隔を設けた後、高用量試験として、0.36 mg/kg/dayを同様に4日間連続投与した。低用量試験、高用量試験のいずれも赤血球コリンエステラーゼの低下は20%未満にとどまっていた¹⁷⁻²⁰⁾。

感作性

1972年から1979年にかけて日本農村医学会の会員から農薬が原因と考えられる皮膚炎患者553人の症例報告が提出され、うち202人は有機リン系殺虫剤が原因であった。この202人におけるパッチテスト（濃度不明）の結果として、27人についてフェニトロチオンへの陽性反応が、うち3人はフェニトロチオンのみへの陽性反応が報告されている²¹⁾。

農薬散布に従事する農業従事者311人に対してフェニトロチオン0.1%濃度にてパッチテストを行い、37人（11.9%）で陽性反応が認められた²²⁾。

4. 動物に対する影響

急性毒性

雄のニワトリに対してフェニトロチオンを250 mg/kg、500 mg/kg、1,000 mg/kgの用量で各6匹に経口投与した。250 mg/kg投与群では、投与後2～3時間で自発運動の低下、24時間で運動失調および不正呼吸が出現し、4～6日で回復した。死亡率は0%（0/6）であった。500 mg/kg投与群では投与後30～60分で自発運動の低下、3時間で運動失調、24時間で流涎、呼吸不全、トサカの変色への変色が観察され、投与後2日で投与群の半数

（3/6）が死亡した。1,000 mg/kg投与群では、投与後1日目に1匹、2日で全数（6/6）が死亡した。死亡しなかった個体においては8～10日で症状は回復した²³⁾。

ピーナッツオイルに溶解したフェニトロチオンを0 mg/kg、10 mg/kg、20 mg/kg、40 mg/kgずつそれぞれ6匹のラットに強制経口投与したところ、20 mg/kg群では3匹が、40 mg/kg群では5匹が13日以内に死亡した。20 mg/kg群及び40 mg/kg群の生存個体群においては、ほぼすべての個体で姿勢保持障害、歩行障害が認められた²⁴⁾。

フェニトロチオンの白色ラット、モルモット、マウスそれぞれにおける50%致死量は経口投与では200 mg/kg、1,850 mg/kg、870 mg/kg、経静脈投与では33 mg/kg、112 mg/kg、220 mg/kgであった^{7, 25)}。

雄のニワトリにおける50%致死量は経口投与で500 mg/kgであった²³⁾。

SDラット雌雄各8匹に対する吸入曝露試験にて、LC₅₀は>0.186 mg/l、SDラット雌雄各10匹に対する吸入曝露試験にて、LC₅₀は>2.21 mg/lであった¹⁷⁾。

慢性毒性

LD₅₀の1/15である16.7 mg/kg、1/30である33.7 mg/kgの用量で雄のニワトリそれぞれ8匹に対して4週間毎日経口投与したところ、16.7 mg/kgでは死亡0、33.7 mg/kgでは1匹が死亡した。投与中はどちらの群も体重減少がみられたが、投与終了後の3週間で体重は増加に転じた。また、投与中4週間、投与後3週間の合計7週間の観察終了時に、いずれの群も神経麻痺は観察されなかった¹⁸⁾。ラット（雌雄各15匹/群）に0 ppm（対照群）、10 ppm（雄0.59 mg/kg/日、雌0.64 mg/kg/日）、30 ppm（雄1.83 mg/kg/日、雌2.00 mg/kg/日）、150 ppm（雄9.16 mg/kg/日、雌11.2 mg/kg/日）の濃度でフェニトロチオンを6か月間混餌投与した実験で、対照群と比較して雄では150 ppmで、雌では10 ppmで血漿コリンエステラーゼ活性が、雄では150 ppmで、雌では30 ppmで赤血球及び脳コリンエステラーゼ活性が有意に低下していた。また更に低い濃度（2.5 ppm、5 ppm、10 ppm）で92週の混餌投与を行った結果、初期には血漿、赤血球コリンエステラーゼの活性が低下していたが、92週目の時点においては、全ての濃度で有意な血漿、赤血球コリンエステラーゼの活性低下を認めなかった²⁶⁾。

雄のラット（各群36匹）にフェニトロチオンを0（対照群）、2.5、5.0、10、20 mg/kg/日の用量で30日間毎日強制経口投与し、投与8日後、15日後、22日後、30日後、38日後（投与終了後8日）、45日後（投与終了後15日）、59日後（投与終了後29日）、87日後（投与終了後57日）、115日後（投与終了後85日）に各群4匹をランダムに選定して処置、測定を行った。濃度20 mg/kgの群で8/36匹が1週間以内に死亡した。また、投与期間中は用量依存

的に血漿コリンエステラーゼ活性, 赤血球コリンエステラーゼ活性, 脳コリンエステラーゼ活性が対照群と比較して低下し続け, 投与終了後血漿, 赤血球においては投与後15日, 脳においては投与後30日でその活性は元に戻っていた²⁷⁾. 投与中の血漿コリンエステラーゼ活性は, 5.0 mg/kg, 10.0 mg/kg, 20.0 mg/kg で対照群と比較して有意 ($p < .05$) に低下していた. また, 脳コリンエステラーゼ活性は投与開始後22日および30日の時点で, 2.5 mg/kg と 5.0 mg/kg の間に有意差を認めた ($p < 0.05$)²⁷⁾.

雄の Wistar ラットにフェニトロチオン7.25と 14.5 mg/kg/日の用量で28日間毎日強制経口投与した実験において, 血漿コルチコステロン濃度は投与開始1週目でどちらの群においても2倍以上に上昇し, その後4週目で元のレベルまで復帰した. 同時に副腎の重量は投与開始2週目で最大となり, 4週目で元のレベルに復帰した²⁸⁾.

Wistar ラット (各群16~17匹) に0 (対照群), 32, 63, 125, 250, 500 ppm の濃度でフェニトロチオンを90日間混餌投与した. 32 ppm 以上の投与群で赤血球コリンエステラーゼ活性の20%以上の低下が, 250 ppm 以上の投与群では筋攣縮及び流涙が認められた. 500 ppm 投与群では投与期間中に1例が死亡し, 生存例には体重増加抑制並びに摂食量の低下が認められた. また, 運動失調, 立毛, 角膜混濁, 角膜及び結膜出血, 20%以上の脳コリンエステラーゼ活性低下が認められた²⁹⁾.

ICR マウス (一群雌雄各15匹) を用いた吸入 (0, 0.015, 0.062 mg/l, 1日2時間・毎週6日間) 曝露及び ICR マウス (一群雌雄各94匹) を用いた吸入 (0, 0.002, 0.007 mg/l, 1日2時間・毎週5日間) 曝露による28日間亜急性吸入毒性試験が実施された. 雄は 0.015 mg/l 以上で A/G 比の低下, 0.062 mg/l で脳コリンエステラーゼ活性の20%以上の低下, 雌でも 0.062 mg/l で脳コリンエステラーゼ活性の20%以上の低下が認められたことから, NOAEL は雄で 0.007 mg/l, 雌で 0.015 mg/l と報告された^{17-19, 30)}.

SD ラット (一群雌雄各16匹) を用いた吸入 (0, 0.015, 0.062 mg/l, 1日2時間・毎週6日間) 曝露及び SD ラット (一群雌雄各24匹) を用いた吸入 (0, 0.002, 0.007 mg/l, 溶媒: ケロシン-キシレン, 1日2時間・毎週5日間) 曝露による28日間亜急性吸入毒性試験が実施された. 雄は 0.062 mg/l で赤血球と脳コリンエステラーゼ活性の20%以上の低下, 雌では 0.015 mg/l で赤血球と脳コリンエステラーゼ活性の20%以上の低下と卵巣の絶対重量と比重量の低下が認められたことから, NOAEL は雄で 0.015 mg/l, 雌で 0.007 mg/l と報告された^{17-19, 30)}.

B6C3F1 マウスを用いた混餌投与 (0, 3, 10, 100, 1,000 ppm) による2年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された. 投与量 100 ppm 以上の群にて赤血球及び脳コリ

ンエステラーゼ活性の20%以上低下が認められた^{17-19, 31)}.
皮膚への影響

フェニトロチオンのモルモットに対する皮膚急性毒性 (刺激性) を示す濃度は10%以上であった. その後10匹のモルモットに対して急性毒性を示す濃度以下のパッチテスト (Guinea Pig Maximization test: GPMT) を行った結果, 5%では24時間で7匹に, 48時間で7匹に, 0.5%では24時間で3匹に, 48時間で4匹に感作成立を認めた²¹⁾.
生殖毒性

妊娠ラット28匹に対し, 5, 10, 15 mg/kg のフェニトロチオンを妊娠7日から15日にかけて強制経口投与した. 出生体重, 開眼の日について, 用量による有意差は認めなかった. 活動性は 15 mg/kg の群で生後104日に, 協調運動は 15 mg/kg の群で生後26日, 104日に他の群と比較し有意に低下した³²⁾.

一方, 雌ラットの発情周期や受胎率, 妊娠率, 出生率, 哺育率を調べた研究では対照群と投与群との間に差は認められなかった³³⁾. また, SD ラット (雌雄) への投与でも, 繁殖能への影響は認められなかった^{17-19, 34-36)}. NZW ウサギ (雌) への投与では, 母体で呼吸困難や死亡等が認められた用量で流産がみとめられたものの, 催奇形性を含む胎児への影響は認められなかった³⁷⁾.

10匹の雌ラットに対し基礎飼料を与えて5回の発情周期を観察した後, 被験飼料 (フェニトロチオン 200 ppm) に変えて5回の発情周期を観察したが, 変化はみられなかった. また, これらの雌ラットと, 混餌 (200 ppm) で10日間投与した雄ラットを交配させた. 生殖指数として, 受胎率, 妊娠率, 出生率, 哺育率の4つを測定し, 対照群と投与群の間に差を認めなかった³³⁾.

SD ラット (一群雌雄各30匹) を用いた混餌 (0, 10, 40, 120 ppm) 投与による二世世代繁殖試験にて, 親動物では 120 ppm 投与群の雄および 40 ppm 投与群の雌, 児動物では 120 ppm 投与群で体重増加抑制が認められた. 繁殖能に対する影響は認められなかった^{17-19, 34)}.

SD ラット (P 世代: 一群雌雄各12匹, F1世代: 一群雌雄各20匹) を用いた混餌 (0, 10, 20, 60 ppm) 投与による一世代繁殖試験にて, 親動物の雄及び児動物ではいずれの投与群でも影響が認められず, 親動物の雌では 60 ppm 投与群で投与終了時に20%以上の脳コリンエステラーゼ活性低下が認められた. 繁殖能に対する影響は認められなかった^{17-19, 35)}.

SD ラット (一群雌24匹) の妊娠6~15日に強制経口投与 (0, 3, 8, 25 mg/kg/day, 溶媒: コーン油) した発生毒性試験にて, 母動物は 25 mg/kg/day 投与群において妊娠6~10日以降で体重増加抑制, 妊娠9日以降で振戦, 粗毛, 削瘦, 鼻汁および尿汚れが認められ, 胎児ではいずれの投与群でも影響は認められなかった. 繁殖能に対する影響は認められなかった^{17-19, 36)}.

NZW ウサギ（一群雌16匹）の妊娠7～19日に強制経口投与（0, 3, 10, 30 mg/kg/day, 溶媒：コーン油）した発生毒性試験にて、母動物は30 mg/kg/day投与群において、妊娠7～13日で体重増加抑制、妊娠9日以降で自発運動低下、運動失調、流産、呼吸困難及び振戦、妊娠10～18日で死亡、妊娠22～29日で流産が認められた。胎児ではいずれの投与群でも影響は認められなかった。催奇形性は認められなかった^{17-19, 37)}。

遺伝変異原性

キイロシヨウジョウバエに2%希釈のフェニトロチオンを餌に混ぜて与えて交配させたところ、染色体変異の有意な増加は認めなかった³⁸⁾。

5. 許容濃度の提案

文献17-20より、ヒトに対して0.36 mg/kg/dayを4日間経口投与した実験にて、赤血球コリンエステラーゼ活性の低下が認められていないことから、人に対するNOAELを0.36 mg/kgとして採用する。体重を50 kg、8時間曝露における呼吸量を10 m³とすると、下記の計算式を用いて1.8 mg/m³と計算される。

$$\frac{\text{NOAEL}(\frac{\text{mg}}{\text{kg}}) \times \text{体重}(\text{kg})}{8 \text{ 時間呼吸量}(\text{m}^3)}$$

吸入曝露による動物実験では、SDラットの28日間亜急性吸入毒性試験^{17-19, 30)}における赤血球と脳のコリンエステラーゼ活性の20%以上の低下をエンドポイントとしたNOAELが雄0.015 mg/l、雌0.007 mg/l、ICRマウスの28日間亜急性吸入毒性試験^{17-19, 30)}における脳のコリンエステラーゼ活性の20%以上の低下をエンドポイントとしたNOAELが雄雌とも0.015 mg/lであった。最も低いNOAELである0.007 mg/lを採用し、1日2時間の曝露を1日8時間曝露に換算し、種差としての不確実係数を10とした場合、0.175 mg/m³と計算される。

以上の結果より、よりNOAELが低い動物実験の結果を採用し、フェニトロチオンの許容濃度として、0.2 mg/m³を新たに提案する。

皮膚感作性については、ヒトを対象とした研究については異なる機関からのパッチテストを行った症例報告が2報^{21, 22)}認められるが、対照群を設定しての研究ではないため、第1群の基準を満たす疫学研究とはみなせない。動物実験ではGPMTにて2つの濃度（0.5%および5%）で濃度依存性に感作性を認めた²¹⁾。以上のことから、感作性分類皮膚第2群を新規に提案する。

発がん性があることを示唆する報告はない。

生殖毒性があることを示唆する報告はない。

6. 他機関の提案値

ACGIH：情報なし

DFG：情報なし

NIOSH：情報なし

FAO/WHO 専門家委員会：ADI 0～0.005 mg/kg/day³⁹⁾

食品安全委員会：ADI 0.0049 mg/kg/day¹⁷⁾。

7. 勧告の履歴

2022年度（改定案）

許容濃度：0.2 mg/m³（皮）

感作性分類皮膚第2群

1981年度（新設）

許容濃度：1 mg/m³（皮）

文 献

- 1) IPCS. *Fenitrothion (EHC 133, 1992)*. World Health Organization; 1992. Accessed Apr 5, 2022. <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc133.html>
- 2) 住友化学工業株式会社農業化学品管理室. フェニトロチオンの毒性試験の概要. *日本農薬学会誌 Journal Pestic Sci.* 1988;13(2):401-5. doi:10.1584/jpestics.13.401
- 3) Miyamoto J, Sato Y, Kadota T, Fujinami A, Endo M. Studies on the Mode of Action of Organophosphorus Compounds. Part I. Metabolic Fate of P32 Labeled Sumithion and Methylparathion in Guinea Pig and White Rat. *Agric Biol Chem.* 1963;27(5):381-9. doi:10.1271/bbb1961.27.381
- 4) Hollingworth R, Metcalf R, Fukuto TR. The selectivity of Sumithion compared with methyl parathion. Metabolism in the white mouse. *J. Agric. Food Chem.* 1967;15(2):242-9. doi:10.1021/JF60150A014
- 5) Miyamoto J. Studies on the Mode of Action of Organophosphorus Compounds. Part III. Activation and Degradation of Sumithion and Methylparathion in Mammals in Vivo. *Agric Biol Chem* 1964;28(7):411-21. doi:10.1271/bbb1961.28.411
- 6) Aprea C, Sciarra G, Lunghini L, Centi L, Ceccarelli F. Evaluation of respiratory and cutaneous doses and urinary excretion of alkylphosphates by workers in greenhouses treated with omethoate, fenitrothion, and tolclofos-methyl. *AIHAJ J Sci Occup Environ Health Saf* 2001;62(1):87-95.
- 7) Miyamoto J, Satô Y, Kadota T, Fujinami A. Studies on the Mode of Action of Organophosphorus Compounds. Part II. Inhibition of Mammalian Cholinesterase in vivo Following the Administration of Sumithion and Methylparathion. *Agric Biol Chem.* 1963;27(10):669-76. doi:10.1271/bbb1961.27.669
- 8) Miyamoto J. Studies on the Mode of Action of Organophosphorus Compounds. Part IV. Penetration of Sumithion, Methylparathion and Their Oxygen Analogs into Guinea pig Brain and Inhibition of Cholinesterase in Vivo. *Agric Biol Chem.* 1964;28(7):422-30. doi:10.1271/bbb1961.28.422
- 9) Zhu YZ, Fu M, Jeong IH, Kim JH, Zhang CJ. Metabolism of an Insecticide Fenitrothion by *Cunninghamella elegans*

- ATCC36112. *J Agric Food Chem.* 2017;65(49):10711–8. doi:10.1021/acs.jafc.7b04273
- 10) Miyamoto J, Mihara K, Hosokawa S. Comparative Metabolism of m-Methyl-14C-Sumithion in Several Species of Mammals in vivo. *J Pestic Sci.* 1976;1(1):9–21. doi:10.1584/jpestics.1.9
- 11) Meaklim J, Yang J, Drummer OH, et al. Fenitrothion: toxicokinetics and toxicologic evaluation in human volunteers. *Environ Health Perspect.* 2003;111(3):305–8. doi:10.1289/ehp.5726
- 12) Moody RP, Riedel D, Ritter L, Franklin CA. The effect of DEET (N,N-diethyl-m-toluamide) on dermal persistence and absorption of the insecticide fenitrothion in rats and monkeys. *J Toxicol Environ Health.* 1987;22(4):471–9. doi:10.1080/15287398709531086
- 13) Nosál M, Hladká A. Determination of the exposure to fenitrothion (0,0-dimethyl-0-3-methyl-4-nitrophenyl-thiophosphate) on the basis of the excretion of p-nitro-m-cresol by the urine of the persons tested. *Int Arch Arbeitsmed.* 1968;25(1):28–38. doi:10.1007/BF00404665
- 14) Motabar M, Sanai GH, Heidari AA. Toxicological evaluation of Sumithion (OMS 43) on operators and inhabitants in the Mamasani area, Southern Iran, 1972. *Iran J Public Health.* 1973;2(1):40–9.
- 15) Matsuda K, Suzuki K, Ishihara S, et al. Assessment of the severity of organophosphate (fenitrothion) poisoning based on its serum concentration and clinical parameters. *Clin Toxicol Phila Pa.* 2011;49(9):820–7. doi:10.3109/15563650.2011.617306
- 16) Groszek B, Pach J, Klys M. Intermediate syndrome in acute fenitrothion poisoning. *Przegl Lek.* 1995;52(5):271–4.
- 17) 食品安全委員会農薬専門調査会. 農薬・動物用医薬品評価書 フェニトロチオン. Accessed Apr 15, 2022. https://www.fsc.go.jp/iken-bosyu/iken-kekka/kekka.data/pc3_no_fenitrothion_290517.pdf
- 18) 住友化学株式会社. 農薬抄録 MEP (殺虫剤) (平成21年7月17日改訂). 食品安全委員会 (2017) より引用
- 19) 住友化学株式会社. 農薬抄録 MEP (殺虫剤) (平成23年9月6日改訂). 食品安全委員会 (2017) より引用
- 20) Monash Medical School, Monash University. *Fenitrothion Ingestion in Humans: Subacute Effects.*; 1999. 食品安全委員会 (2017) より引用
- 21) Matsushita T, Aoyama K, Yoshimi K, Fujita Y, Ueda A. Allergic contact dermatitis from organophosphorus insecticides. *Ind Health.* 1985;23(2):145–53. doi:10.2486/indhealth.23.145
- 22) 堀内信之. 一農村と皮膚—. *西日本皮膚科.* 1987;49(2):228–35. doi:10.2336/nishinonhifu.49.228
- 23) 門田忠臣, 奥野泰由, 宮本純之. 8. サリチオン, サイアノックス, シュアサイド, スミチオンおよびスミオキシンのニワトリにおける急性経口毒性ならびに遅延性神経毒性. *防虫科学.* 1975;40(2):49–53.
- 24) Rondeau DB, Young L, Hebert D, Trottier BL. Behavioral toxicity of chronic administration of fenitrothion in rats. *Neurobehav Toxicol Teratol.* 1981;3(3):313–9.
- 25) Miyamoto J. Mechanism of low toxicity of Sumithion toward mammals. *Residue Rev.* 1969;25:251–64. doi:10.1007/978-1-4615-8443-8_19
- 26) 門田忠臣, 鴻田弘行, 宮本純之. スミチオン, スミオキソン, p-ニトロクレゾールのラットにおける亜慢性毒性およびスミチオン92週摂食によるコリンエステラーゼの変動. *防虫科学.* 1975;40(2):38–48.
- 27) Trottier B, Fraser AR, Planet G, Ecobichon DJ. Subacute toxicity of technical fenitrothion in male rats. *Toxicology.* 1980;17(1):29–38. doi:10.1016/0300-483x(80)90024-4
- 28) Yamamoto T, Egashira T, Yoshida T, Kuroiwa Y. Increase of adrenal weight in rats by the repeated administration of fenitrothion. *Toxicol Lett.* 1982;11(1–2):187–91. doi:10.1016/0378-4274(82)90126-6
- 29) Mitsu Y, Segawa T, Kuruma I, Kojima M, Takagi H. Subacute toxicity of O, o-dimethyl O-(3-methyl-4-nitrophenyl) phosphorothioate (Sumithion) in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1966;9(1):17–26. doi:10.1016/0041-008x(66)90025-1
- 30) 住友化学工業株式会社, 奈良県立医科大学. *Subacute Inhalation Toxicity of Sumithion in Rats and Mice.*; 1979. 食品安全委員会 (2017) より引用
- 31) (株) 大雄会医科学研究所. スミチオン原体のマウスを用いた発がん性並びに慢性毒性試験 (GLP 対応).; 1990. 食品安全委員会 (2017) より引用
- 32) Lehotzky K, Szeberenyi MJ, Kiss A. Behavioral consequences of prenatal exposure to the organophosphate insecticide sumithion. *Neurotoxicol Teratol.* 1989;11(3):321–4. doi:10.1016/0892-0362(89)90076-7
- 33) Honne G, Sastry MS. Effect of O,O-dimethyl-O-(3-methyl-4-nitrophenyl) phosphorothioate (Sumithion) on Reproductive performance in rats and oestrogenic activity in mice. *Indian J Pharmacol.* 1979;11(4):287.
- 34) Argus Research Laboratories, Inc. *Reproductive Effects of Sumithion Administered Orally in Feed to Crl;CD® (SD) BR Rats for Two Generations.*; 1990. 食品安全委員会 (2017) より引用
- 35) (株) 大雄会医科学研究所. スミチオンのラットを用いた一世代繁殖毒性試験.; 2004. 食品安全委員会 (2017) より引用
- 36) 住友化学工業株式会社. スミチオンの催奇形性に関する研究: マウス, ラットの胎仔および新生仔におよぼす影響.; 1974. 食品安全委員会 (2017) より引用
- 37) Hazleton Laboratories America, Inc. *Teratology Study in Rabbits Fenitrothion T.G. (GLP 対応).*; 1986. 食品安全委員会 (2017) より引用
- 38) Velázquez A, Xamena N, Creus A, Marcos R. Mutagenicity studies on fenitrothion in *Drosophila*. *Mutagenesis.* 1987;2(5):333–6. doi:10.1093/mutage/2.5.333
- 39) FAO/WHO. *Fenitrothion. In: Pesticide Residues in Food - Report 1988, Rome, Food and Agriculture Organization of United Nations.*; 1988. Accessed Apr 15, 2022. <https://www.fao.org/3/y5221e/y5221e0f.htm>

ヘキサクロロエタン
 C_2Cl_6
[CAS No. 67-72-1]
許容濃度 1 ppm (9.7 mg/m³) (皮)
発がん性分類 第2群B

1. 物理化学的性質ならびに用途

ヘキサクロロエタンはエタンの水素がすべて塩素に置き換わった化合物で分子量 236.74 g/mol である。常温で無色（白色）結晶の固体で、温度によって菱面体晶系、三斜晶系、立方晶系と変わり、樟脳様の臭気がある。融点・沸点はほぼ一致し184.4–186.8℃で昇華する。飽和蒸気圧は 0.21–1.0 mmHg (0.28–1.3 hPa, 20–32.7℃) である。比重は2.091 (水 = 1.0), オクタノール/水分係数 (log P_{ow}) 3.4–4.62, 水溶解度は14–50 mg/l (22–25℃) で、主な溶剤に溶解する。気体換算係数は 1 ppm = 9.7–10 mg/m³ が用いられ、本提案書での引用は引用元のままとし、許容濃度提案では25℃, 24.47 l/mol を用いた。軍事訓練や消防訓練に使われる発煙剤、金属や合金精錬での脱気、セルロイド合成時の樟脳の代用、ゴム製造の加硫促進剤、家畜の駆虫剤、発酵抑制剤に使われてきた。塩素系漂白剤中に副産物として含まれる。高温の鉄、亜鉛、アルミニウムなどの金属と反応する。アルカリと金属の存在下で脱塩化して不安定な塩化アセチレンを生成し強い酸化剤となる。以上はいくつかの報告をまとめたものである¹⁻⁷⁾。

2. 吸収, 代謝, 分布, 蓄積, 排泄

体内分布

雄ヒツジに 0.5–1.0 × 10³ mg/kg 体重 (以降の/kg は体重 1 kg あたり) 単回経口投与し、ガスクロマトグラフィーで臓器、排泄物中の濃度を測定した⁸⁾。投与15分で胆汁中に出現し、血液中出现するのは27分以降であった。便に排泄される量の80%以上が24時間以内に排泄され、尿中排泄は少量であった。便、尿中には投与後24–72時間で痕跡レベルとなり、5日経過で血中からはほとんど消失した。

放射性標識した 0.5 × 10³ mg/kg をウサギに経口投与したところ、投与後3日で放射活性の5%が尿中に、14–24%が呼気に排出された⁹⁾。残りは臓器と消化管内であったが区別できなかった⁹⁾。この報告はプロシーディングである。

雌雄 Fischer344ラットに1日 62 mg/kg の用量で8週間経口投与したのち、経過3–31日に臓器ごとの半減期をガスクロマトグラフィーで測定した¹⁰⁾。脂肪組織で最も濃度が高く、腎臓の2.5–5倍、肝臓、血液の100倍以上であった。半減期は2.3–2.7日で、減衰は一次過程であった。雄ヒツジへの単回経口投与でも、脂肪組織中濃度は

筋肉中濃度よりも高かった⁸⁾。

亜慢性実験での16週間経口投与後には、すべての用量 (1, 15, 62 mg/kg) で腎臓中濃度は雄ラットで雌ラットのよりも高く、雄ラットではほぼ用量に比例していた¹⁰⁾。雌ラットの血中濃度も用量に比例していたが、雌ラットの低用量群では用量に比して腎臓、雌雄ラット血液、肝臓中濃度がやや高かった。

以上の報告から、体内半減期は約2.5日で、脂肪組織に蓄積しやすく、特に雄ラットでは雌ラットに比較して腎臓に蓄積しやすい。

代謝産物

雄ヒツジへの 0.5–1.0 × 10³ mg/kg 単回経口投与後ガスクロマトグラフィーで測定できた代謝物はテトラクロロエチレンと、ペンタクロロエタンであり、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタンなどのピークは同定できなかった⁸⁾。雄ニワトリでも同じように代謝物は主にテトラクロロエチレンで、少量のペンタクロロエタンもあった¹¹⁾。

放射性標識した 0.5 × 10³ mg/kg を経口投与したウサギの尿中の代謝物をクロマトグラフィー/同位体希釈法を用いて測定し、トリクロロエタノール1.3%, ジクロロエタノール0.4%, トリクロロ酢酸1.3%, ジクロロ酢酸0.8%, モノクロロ酢酸0.7%, シュウ酸0.1%であった⁹⁾。呼気中には二酸化炭素、ヘキサクロロエタン、テトラクロロエチレン、1,1,2,2-テトラクロロエタンを検知したが、トリクロロエチレンはなかった。この報告はプロシーディングで方法の詳細、結果にあるパーセントは何に対する割合か記載がない。

雄 Osborne-Mendel ラットと雄 B6C3F1マウスに最大耐性用量 (MTD) であるそれぞれ500, 1,000 mg/kg, およびそれぞれの MTD の1/4用量を、5日/週、4週間経口投与したのち、放射性標識物を単回投与した¹²⁾。投与後48時間でラットとマウスに投与した放射活性のそれぞれ93.28%, 95.47%が回収でき、呼気中 (文脈から揮発性代謝物のみで、未変化体と想定してると考えられる) にそれぞれ投与量の64.55%, 71.51%が排出された。残りは呼気中の二酸化炭素、排泄物 (文脈から尿、便の合計と考えられる)、体内で (これら3つを合わせて総代謝物とみなしている)、排泄物中はそれぞれ投与量の6.33%, 16.21%であった。メタノール抽出高速液体クロマトグラフィーで測定した尿中代謝物は、トリクロロエタノールあるいはトリクロロ酢酸で、ラットとマウスでほとんど同じであったが、投与物質による差異の詳細な記述はなかった。

以上の報告から、代謝物は主にテトラクロロエチレンであり、少量のペンタクロロエタンも生成され、さらにそれらの代謝物が体内、排泄物に現れる。これらは複数の動物種で似た結果であった。

代謝機序

ミクロソーム分画を用いた代謝実験で、チトクローム P450 の関与が報告されている¹³⁻¹⁶。Nastainczyk らの報告では、フェノバルビタールで前処置した雄 Sprague-Dawley ラットの肝臓ミクロソーム分画における代謝物は、99.5%がテトラクロロエチレンで、0.5%がペンタクロロエタンであった¹³。条件を変えたいいくつかの実験結果は、チトクローム P450 依存的な過程で、NADPH とチトクローム b₅ からの電子供与による還元脱ハロゲン化を示唆し、第一段階でラジカルを形成し、第二段階でカルバニオンを形成し、その後塩素イオンのβ消失でアルケンを生成すると考えられた。

Town らは、雄 Holtzman ラット、雄 New Zealand 白ウサギ、雄 ICR マウスの細胞分画で代謝過程を調べた¹⁵。ラット肝臓で代謝活性があるのは細胞質分画ではなくミクロソーム分画であった。マロンジアルデヒド、抱合ジエンの生成を確認し、フリーラジカルの生成があると推測した。代謝物はテトラクロロエチレンが主で、わずかにペンタクロロエタン、トリクロロエチレンが検知された。マウスの場合でもラットの場合と同様であったが、ウサギではテトラクロロエチレンの生成は確認できなかった。

しかし、Salmon らの報告では、雄 Wistar 系ラットと雄 New Zealand 白ウサギの肝臓ミクロソーム分画およびウサギのチトクローム P450 を含む人工膜小胞で、NADPH : チトクローム P450 還元酵素による代謝活性を確認した¹⁴。代謝物はテトラクロロエチレンとわずかなペンタクロロエタンであった。

以上の報告から、複数の動物種でフェノバルビタールで誘導されるミクロソーム中のチトクローム P450 によって代謝される。しかし酵素のタイプは特定されていない。主としてテトラクロロエチレンとわずかなペンタクロロエタンが代謝物であり、中間代謝物としてフリーラジカルを生成する。

Lattanzi らは、DNA, RNA, たんぱく質結合試験を *in vivo*, *in vitro* で行った¹⁷。 *In vivo* 実験では雄 Wistar ラットと雄 BALB/c マウスに放射性標識物を腹腔内投与し、22時間後の肝臓、腎臓、肺、胃を調べた。DNA, RNA, たんぱく質への結合量は肝臓で最も多かった。いずれの臓器でも RNA との結合量が最も多く、DNA との結合量は最も少なかった。どの臓器でもラットよりもマウスでの結合量が多く、特に肝臓の DNA では9倍も高かった。報告者の文献的考察では、DNA への結合は他のクロロエタンと比べて、1,1,2,2-テトラクロロエタンほど強くなり、1,2-ジクロロエタンと同程度であると記述していた。 *In vitro* 実験では、肝臓、腎臓、肺、胃の細胞質分画とミクロソーム分画で DNA との結合を調べた。肝臓、腎臓では細胞質分画でもミクロソーム分画でも DNA に結合

し、肺と胃では細胞質分画で DNA に結合した。報告者は他のクロロエタンと同様にチトクローム P450 依存性代謝と細胞質グルタチオン転移酵素の働きと考察していた。

3. ヒトに対する影響

煙幕などの装置の製造では、ヘキサクロロエタンを扱う¹⁸。この製造ラインの労働者に、皮膚、粘膜の刺激症状、頭髪の乾燥感があったと記述はあるが、症状に関連する気中濃度、発生頻度は不明である¹⁸。

ヘキサクロロエタンを含む混合物の曝露による健康障害の報告のほとんどは、発煙剤の使用や誤用によるもので、その症状は呼吸器の刺激性、肝機能障害、造血管障害である¹⁹⁻²²。発煙剤の反応生成物は主に塩化亜鉛で、周囲の水を吸着したエアゾルの空気力学的直径の中央値は2μm ぐらいとなる²³。気道への急性影響は塩化亜鉛が原因と考えられる^{19,24}。塩化亜鉛以外の生成物は一酸化亜鉛、二酸化亜鉛と、中間産物のオキシ塩化亜鉛である^{20,25}。またヘキサクロロエタンから、高温、加熱による変性で四塩化炭素、テトラクロロエチレン、ヘキサクロロベンゼン、塩化水素、ホスゲン、塩化水素、二塩化アセチレンなどが生成され^{26,27}、発煙剤の点火の熱によっても生じる^{20,25}。発煙後の未燃焼のヘキサクロロエタンは低い濃度だと考えられる²³。アルミニウム精錬時の脱気にヘキサクロロエタンを用いる場合にはヘキサクロロベンゼン、オクタクロロスチレンが生成され、この生成物によるヒトの発がんの可能性はあるが、これらの報告にヘキサクロロエタンの残留は測定されていない^{28,29}。

Seldén らは煙幕装置製造での血液バイオマーカーを測定した¹⁸。工場ではヘキサクロロエタンを粉砕し、他の物質と混合し、圧縮成形し、装置に組み立てる作業をしている。装置を組み立てる作業環境では検出限界未満 (<0.52 ppm = 5 mg/m³) であったが、粉砕・混合・成形作業環境では、0.52-3.1 ppm (5-30 mg/m³) で、保管室は >20.6 ppm (200 mg/m³) であった。保護具には、使い捨ての不織布オーバーオール、木綿製下着、木綿製手袋、空気呼吸器あるいは顔面マスクを使用していた。12人の労働者の製造工程休止期間5週間後(曝露前)と、製造工程再開5週間後(曝露後)に、血漿ヘキサクロロエタンを測定した。労働者個人ごとの採血時の曝露濃度、測定曜日、採血時間は不明である。曝露前後の血漿濃度は、それぞれ0.08±0.14, 7.30±6.04 μg/l であった。そのうち一人の労働者で、前記の曝露ののち1.5か月間曝露なしの状態の血漿からは検出できなかったことから、この報告者はヒトの半減期は1週間以内であると推測していた。また、作業環境濃度が検出限界(0.52 ppm) 未満であった装置組み立て作業従事者や、曝露業務歴はあるが現在曝露のない労働者の血漿濃度は検出限界(0.02 μg/l) 未

満であった。この報告には労働者におけるがんの発生の有無の記載はなく、また渉猟した文献にヘキサクロロエタン曝露によるヒトにおける発がんを記述したものはなかった。

4. 動物に対する影響

4.1 急性毒性

単回全身性影響

雄 New Zealand 白ウサギ、雄 Hartley モルモット、雌雄 Sprague-Dawley ラットにコーン油あるいはメチルセルロースに混ぜて経口投与を、雄ウサギに水ペーストのパッチ経皮曝露を行った^{2, 30)}。この実験でモルモットのLD₅₀は 4.97×10^3 mg/kg、ラットのLD₅₀は $4.46-7.08 \times 10^3$ mg/kgで、ウサギの経口推定致死量は $> 1.0 \times 10^3$ mg/kg、経皮曝露LD₅₀は $> 32 \times 10^3$ mg/kgだった。ラットへの腹腔内投与（コーン油希釈）の推定致死量は 2.9×10^3 mg/kgであった。ラットは致死量で運動失調、振戦、痙攣が出現した。他の報告では、雄 Wistar ラットの経口投与LD₅₀は 5.9×10^3 mg/kg（95%信頼区間 $5.3-6.5 \times 10^3$ mg/kg）であったが³¹⁾、系統不明雄ラットに 6.16×10^3 mg/kg投与しても24時間生存した³²⁾。雄ヒツジに $0.5-1.0 \times 10^3$ mg/kg 経口投与後1-4時間で3/12匹に顔面筋振戦が現れたが、その後の摂餌に影響はなかった⁸⁾。イヌに 0.325×10^3 mg/kg 静脈投与し死亡したが、 6.0×10^3 mg/kg 経口投与では死亡せず、ラットで 4.0×10^3 mg/kg 皮下投与5日後に死亡した³³⁾。

ラットに260 ppm (2.5 mg/l_{air}) 8時間の吸入曝露しても症状はなかった²⁾。5,900 ppm (57 mg/l_{air}) の吸入曝露では、6時間で1/6匹によるめき歩行が出現し、8時間後に2/6匹が死亡した。加熱して得られた濃度であり、吸入実験中にチェンバー内で結晶化した。

亜急性毒性

F344/N ラットの雌雄それぞれ5匹の群に1日187-3,000 mg/kg（コーン油希釈）の用量で16日間強制経口投与した³⁴⁾。高用量の1,500, 3,000 mg/kg ではすべて死亡し、750 mg/kg では雄4/5匹、雌3/5匹が死亡した。750 mg/kg 群では0 mg/kg の対照群に比べて体重が25-37%少なく、呼吸困難、運動失調、虚脱、流涙過多が出現した。低用量の187, 375 mg/kg 群を含めてすべての雄群には尿細管上皮細胞に硝子滴変性があった。

雄 New Zealand 白ウサギに、5%メチルセルロース水溶液に懸濁して(3 ml/kg)、1日0, 100, 320, 1,000 mg/kg を12日間経口投与した²⁾。100 mg/kg 群は対照群と体重変化の差はなかった。320 mg/kg 群で10日目から現れた体重減少、および1,000 mg/kg 群に7日目から現れた体重減少は有意 ($p < .05$) で、臓器の相対的重量は増加した。組織学的には高用量2群に、肝細胞の変性、壊死、腎尿細管の変性、腎石灰化があった。また高用量2

群では血清カリウムと血糖が有意に低下した。

4.2 刺激性

New Zealand 白ウサギの眼、皮膚にそれぞれ0.1, 0.5 g を一日接触させ5/6匹に角膜混濁、虹彩炎、腫脹、匹数不明の皮膚に軽度の発赤が出現した²⁾。皮膚刺激性は乾燥物ではなく、水ペーストにしたときにあった。いずれも72時間後に消失した。経皮曝露致死量で皮膚刺激性はなかった。

4.3 感作性

皮膚感作性確認のために、雄 Hartley モルモット30匹に0.1%プロピレングリコール生理食塩水懸濁液 0.1 ml/皮内投与とチャレンジテストをしたが、感作性反応はなかった²⁾。陽性対照として既知感作性物質であるジニトロクロロロベンゼンでは10/10匹とも感作性を示した。

4.4 亜慢性・慢性毒性

亜慢性曝露の報告のうち最も低用量で毒性を示したのは Gorzinski らの報告である¹⁰⁾。Fischer 344ラットの雌雄それぞれ10匹の各群に1日0, 1, 15, 62 mg/kg の用量（揮発による38-67%損失を考慮）で16週間混餌経口投与した。雄ラットでは、尿細管肥大、拡張をそれぞれの用量群で0/10, 1/10, 7/10, 10/10匹に認め、尿細管萎縮、変性を1/10, 2/10, 7/10, 10/10匹に認めた。肝細胞腫脹を4/10, 3/10, 6/10, 8/10匹に認め、いずれも15 mg/kg 以上で障害の頻度が増加していた。硝子滴存在の記述はなかった。腎臓と肝臓の平均重量は最大用量 62 mg/kg で対照群と比べて有意に大きかった（Dunnet 検定）。雌ラットでは、尿細管萎縮、変性を1/10, 1/10, 2/10, 6/10匹に認めたが、尿細管肥大、拡張、肝細胞腫脹は認めなかった。雌の臓器重量に群間差を認めなかった。雌雄ラットとも死亡はなかった。最大用量の混餌でも摂餌行動にほとんど影響はなく、体重にも差がなかった。以上の組織学的変化からこの報告者は、NOAEL は1 mg/kg-日と記述していた。頻度で表した二値データについて検定していなかったため、本提案者が各用量群と対照群との比較に Fisher 正確検定（Tukey 補正なし）、用量依存性に Cochran-Armitage 検定を行った。雄ラットの1, 15, 62 mg/kg の各群を対照群と比較して、尿細管肥大でそれぞれ $p = 1.000, < .001, < .001$ 、尿細管萎縮で $p = 1.000, = .020, < .001$ 、肝細胞腫脹で $p = 1.000, = .656, = .170$ であり、傾向性検定は3つの組織学的変化でそれぞれ $p < .001, < .001, = .034$ であった。雌ラットの尿細管萎縮について傾向性検定で $p = .009$ であった。

National Toxicology Program の報告では、発がん性試験の曝露用量決定のための予備実験として、F 344/N ラット雌雄それぞれ10匹の群に1日0, 47, 94, 188, 375, 750 mg/kg の用量で5日/週、13週間の強制経口投与（コーン油 5 ml/kg）を行った³⁴⁾。最大用量 750 mg/kg で雄ラット5/10、雌ラット8/10匹が最終観察日まで生存し

た。雄ラットでは、最小用量 47 mg/kg で9/10匹の腎臓に硝子滴変性、尿細管再生、尿細管円柱を認め、用量が高くなるほど変化が強くなっていた。雌ラットには腎臓障害を認めなかった。肝細胞壊死を雄ラットで 375, 750 mg/kg 群のそれぞれ1/10, 2/5匹に認め、雌ラットで 188 mg/kg 以上の群でそれぞれ2/10, 4/10, 8/10匹に認めた。行動異常は 94 mg/kg 以上の用量で雌雄ラットに観察された。体重は最大用量のとき雄ラットで対照群に比べて 19% 少なく、雌ラットで 4% 少なかった。組織学的変化で雄ラットは雌ラットに比べて腎臓毒性が強く現れやすい結果は前記の報告と似ていた。

National Cancer Institute の報告では、Osborne-Mendel ラットと、B6C3F1マウスの雌雄それぞれ 5 匹ずつで群分けし、対照群のほかにラット、マウスそれぞれ 1 日 178–1,780 mg/kg, 316–3,160 mg/kg の用量で 5 日/週、6 週間の強制経口投与を行った³⁵⁾。ラットで 562 mg/kg 以上で体重減少、1,000 mg/kg 以上で投与後 2 週間を含む 8 週間の観察期間中の死亡があり、マウスで 1,780 mg/kg 以上で体重減少、3,160 mg/kg で死亡（雄4/5, 雌3/5 匹）があった。慢性曝露として78週間、ラットに 1 日加重平均 212, 423 mg/kg, マウス加重平均 590, 1,179 mg/kg の用量で 5 日/週、経口投与をした。体重の減少はラットでは雄の低・高用量群で、雌の高用量群で明らかであった。腎臓の組織障害は、雌雄のラットとマウスにあり、雌より雄にやや高い頻度で見つかった。ラットに硝子滴存在の記述はなかった。雄マウスは雌マウスに比べて障害を受けやすい結果は前記の報告と共通していた。

吸入曝露実験は Weeks らが報告した²⁾。雌雄 Sprague-Dawley ラット、雄 Hartley モルモット、雌雄 Coturnix Japonica ウズラ、雄ビーグル犬に 0, 15, 48, 260 ppm（それぞれ 0, 145, 465, 2,520 mg/m³）の濃度で、6 時間/日、5 日/週、6 週間、吸入曝露させた。肉眼的観察、行動について、15–48 ppm 曝露ではどの動物にも異常所見はなかった。260 ppm の曝露初日から、イヌに振戦、運動失調、流涎、異常な首振り、顔面筋痙攣、眼瞼閉鎖が起きた。最初の曝露 5 時間で 1/4 匹のイヌが死亡した。260 ppm の曝露でモルモットの体重は減少し 2/10 匹が死亡し、ラットの体重も減少し、4 週以降に振戦、眼の浸出液があり、雄 1/40, 雌 1/25 匹が死亡した。別の実験である生殖毒性試験の妊娠ラットでは 260 ppm の曝露 7 日目以降に振戦が出現した（下記）。ウズラには最大濃度でも影響はなかった。イヌの呼吸機能は濃度の異なる群間で差はなく、値も正常範囲であった。ラットの酸素消費量は 260 ppm 群で有意に低下した。原因となる病理学的所見はなく、上気道刺激による正常な反応と考えていた。組織学的所見では、48, 260 ppm の曝露でラットのそれぞれ 85, 100% に上気道に粘液膿性浸出液があり、260 ppm 曝露で見られたマイコプラズマ感染の所見に關

連する変化と考えていた。ウズラには 260 ppm で炎症細胞のない浸出液があったが、イヌ、モルモットにはなかった。

以上の結果から、雌雄ラット、雌雄マウスに慢性曝露による腎臓毒性がある。雌雄ラットに肝臓毒性もある。高濃度の吸入曝露による神経毒性はあるが、症状の発現は時期は早く急性、亜急性毒性である。

4.5 生殖毒性

Sprague-Dawley ラットで生殖毒性、催奇形性を確認するため、経口曝露、吸入曝露実験を行った²⁾。経口曝露は、22匹ずつの 6 群に、妊娠 6 日から 16 日まで毎日 50, 100, 500 mg/kg, 対照群コーン油 5 ml/kg, 陽性対照群アスピリン 250 mg/kg を強制経口投与した。吸入曝露実験と比較するため、1 日のうち 6 時間だけ摂餌・飲水できないようにした。吸入曝露は、22匹ずつの 3 群に、妊娠 6 日から 16 日まで毎日 6 時間 15, 48, 260 ppm 蒸気を吸入曝露させた。いずれの実験でも妊娠 20 日で解剖した。経口曝露、吸入曝露とも最大用量（それぞれ 500 mg/kg, 260 ppm）で、妊娠ラットのそれぞれ妊娠 15–16 日、12–16 日に振戦が出現し、体重増加量は有意に減少した。経口曝露 500 mg/kg では、対照群に比べて生存胎児数は少なく、吸収胚は多かったが、発生頻度の記述はなかった。しかし、アスピリン投与群にみられた胎児の奇形はなく、骨格や内臓の異常もなかった。この報告者は、母ラットへの毒性影響により胎児に軽度の発育阻害を示したが、母体毒性の生じる用量においても催奇形性はないと考えていた。

Wistar ラットの各群 20 から 21 匹に妊娠 7–17 日まで毎日 0, 56, 167, 500 mg/kg（オリブ油希釈 5 ml/kg）で強制経口投与した³⁶⁾。167, 500 mg/kg 投与群の妊娠ラットは摂餌量の減少と、体重増加の減少あるいは体重減少があった。167 mg/kg 投与群の投与 2–4 日目以降自動運動の減少、500 mg/kg 投与群ではさらに立毛、眼周囲および下腹部の血様物質の汚れがあった。妊娠 20 日に解剖し、500 mg/kg 群では死亡胎児及び吸収胎児の発現率が増加していた。500 mg/kg の雌雄生存胎児の体重は対照群に比べ有意に低下していた。骨格奇形、内臓奇形はなかった。骨格異常として、腰肋痕が 167, 500 mg/kg 投与群にあり、500 mg/kg 投与群には化骨進行度（胸骨核化骨数、前肢指骨および後肢指骨の化骨数、腰椎後椎骨化骨数）が有意に低下した。

4.6 遺伝毒性

サルモネラ属の株 TA98, TA100, TA1535, TA1537 を用いた復帰突然変異試験（100–10,000 µg/l）は代謝活性化の有無に関わらず変異原性を示さなかった³⁴⁾。哺乳類細胞であるチャイニーズ・ハムスター卵巣由来細胞でも、代謝活性化の有無に関わらず染色体異常（150–1,000 µg/l）、姉妹染色分体交換（10–1,000 µg/l）は現れ

なかった³⁴⁾。ただし、細胞周期の遅れはあった。濃度の高い条件で実験中にヘキサクロロエタンが析出した。

4.7 発がん性

National Cancer Institute の1978年の報告では、雌雄 Osborne-Mendel ラットと雌雄 B6C3F1マウスに週5日、合計78週間強制経口投与した³⁵⁾。雌雄ラットには、無処置、コーン油のみと、1日加重平均212, 423 mg/kgの用量を用いた(雌雄4群ずつ)。腎臓、肝臓を含めた臓器に、投与による統計学的に有意な発がんを認めなかった。最終的に雄ラット14/50匹、雌ラット24/50匹だけが生存し、高用量群では投与開始1か月ごろから死亡例があった。特に雄ラットでは早期死亡が多く、生存52週未満を除いて統計検定した結果であった。

雌雄マウスには、無処置、コーン油のみと、1日加重平均590, 1,179 mg/kgの用量を用いた(雌雄4群ずつ)³⁵⁾。いずれの群にも肝細胞がんが見つかった。雄マウスはそれぞれ1/18 (0.06), 3/20 (0.15), 15/50 (0.30), 31/49 (0.63) 匹、雌マウスでそれぞれ0/18 (0.00), 2/20 (0.10), 20/50 (0.40), 15/49 (0.31) 匹であった。投与開始4か月ごろから死亡例があり、最終的に雄マウスはそれぞれ1/20, 5/20, 7/50, 29/50匹が生存し、雌マウスはそれぞれ17/20, 16/20, 40/50, 34/50匹が生存した。コーン油のみの対照群(単独対照群)の生存率が低かったので、同時に発がん性試験を行った他の化学物質のコーン油のみ群を合わせた、雌雄それぞれ60匹をプール対照群とした場合と比較統計検定を行った。プール対照群の肝細胞がんの発生は雄マウスで6/60 (0.10) 匹、雌マウスで2/60 (0.03) 匹であった。プール対照群を含めた傾向性検定の Cochran-Armitage 検定結果は有意で、曝露群はプール対照群との比較でも $p \leq 0.008$ とすべて有意で、単独対照群との比較も一部有意であった。

上記報告の実験では、早期死亡例が多いこと、曝露期間中用量が一定しないこと、曝露期間の休止期間があることから、National Toxicology Program は追加実験として、F344ラットに5日/週、2年間の強制経口投与を行い、1989年に報告した³⁴⁾。用量は雄ラットに1日0, 10, 20 mg/kg で、雌ラットに1日0, 80, 160 mg/kg であった。1年くらい経過して死亡例が出現し、2年後には約4割が死亡したが、群間に生存率の差はなかった。雄ラットにはそれぞれの用量で、腎臓(尿細管)腺腫が1/50, 2/50, 4/50匹に、腎臓がんが0/50, 0/50, 3/50匹に、腺腫とがんを合わせて1/50, 2/50, 7/50匹に見つかった。用量依存性の確認のための傾向性の検定と、高用量群を対照群と比較した検定で有意であった ($p \leq 0.026$)。がんの1例は肺転移していた。雌ラットにはいずれの腫瘍も見つからなかった。腫瘍以外の腎臓障害の所見は、雌雄ラットにあり、尿細管変性と再生、尿細管の拡張と萎縮、糸球体硬化、間質線維化、慢性炎症で、

硝子滴存在の記述はなかった。雄ラットには副腎褐色細胞腫がそれぞれの用量で15/50 (0.30), 28/45 (0.62), 21/49 (0.43) 匹に見つかり、低用量群は対照群と比較して有意に多かった ($p \leq 0.003$)。雌ラットには見つからなかった。

以上の動物の発がん性実験では、雌雄マウスに用量依存的な肝臓がんの発生、雄ラットに用量依存的な腎臓がんと1例の肺転移の発生があり、合わせて2種の動物種で悪性腫瘍の発生が確認された。

5. 許容濃度の提案

ヒトを対象とした疫学データはなく、動物実験データから許容濃度を設定した。Gorzinski らの経口曝露実験では、雄ラットで用量依存的に組織学的な腎臓尿細管障害、肝細胞障害があり、1日15, あるいは62 mg/kg 用量群の発生率は対照群と比較して有意な差があった¹⁰⁾。Gorzinski らの報告した雄ラットの腎臓障害は他の報告にもあること、肝臓障害もあること、雌ラット、雌雄マウス、ウサギでも腎臓障害の報告があったこと、 α_{2u} グロブリン蓄積に起因する腎臓障害だけでは説明できないこと、その中で用量が最も低いものであったことから、ラットでの経口用量 15 mg/kg を LOAEL として本提案に採用した。この値は労働者の勤務条件を考慮して作業環境気中濃度 10.8 ppm に相当する。このラットの実験は混餌投与であり揮発による損失の可能性もあることも考慮すべき点である。不確実係数を加味して、本提案の許容濃度は腎臓尿細管障害を対象とした $1 \text{ ppm} \approx 9.7 \text{ mg/m}^3$ とした。皮膚吸収による雄ウサギの致死量は他の経路の致死量の10倍近い値であったが致死性があるので、皮膚吸収の注意書きを添えた。

ヒトの発がん性の報告はなかったが、マウスとラットの2種の動物種で悪性を含む腫瘍の発生が確認されたことから、動物実験からの証拠は十分であるとして、発がん性分類第2群Bとした。代謝物のたんぱく質あるいはRNAへの結合が関与している閾値のある発がんモデルが推察されるが、マウスの実験は対照群の早期死亡が多いので提案する許容濃度設定の LOAEL としなかった。

感作性は一つの動物実験の結果で証拠に乏しく分類しなかった。生殖毒性についてヒトの報告はなかった。ラットの実験で統計的に有意でない着床障害はあったが、催奇形性の証拠はなく、統計的に有意な所見は胎児の骨格変異のみであり、母動物への影響の結果と考え分類しなかった。最大許容濃度は曝露限界を得る情報がなく提案しなかった。

6. 他機関の提案値

ACGIH TLV-TWA : 1 ppm; 皮膚; 発がん性 : A3 (1996)¹⁾
NIOSH PEL-TWA : 1 ppm; 皮膚; IDLH : 300 ppm (1990)²⁶⁾

DFG MAK 1 ppm (ml/m³) \cong 9.8 mg/m³ (2002)³⁷⁾

IARC 発がん性: Group 2B (1999)⁷⁾

EPA-IRIS 経口慢性 RfD: 7×10^{-4} mg/kg-day; 吸入慢性 RfC: 3×10^{-2} mg/m³; 発がん性経口 slope factor: 0.007–0.04 (mg/kg-day)⁻¹ (1987)³⁾

7. 勧告の履歴

なし

文 献

- 1) The American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). Hexachloroethane: TLV (R) Chemical Substances 8th Edition Documentation. Cincinnati, Ohio, U.S.: 2001 Contract No.: 8DOC-302-CS.
- 2) Weeks MH, Angerhofer RA, Bishop R, et al. The toxicity of hexachloroethane in laboratory animals. *Am Ind Hyg Assoc J* 1979;40:187–99.
- 3) U.S. Environmental Protection Agency (EPA). Toxicological Review of Hexachloroethane: In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). Washington, DC, U.S.: U.S. Environmental Protection Agency, 2011 235882 Contract No.: EPA/635/R-09/007F.
- 4) Davidson KA, Hovatter PS, Ross RH. Water Quality Criteria for Hexachloroethane, Final Report. Oak Ridge, TN, U.S.: 1988 ORNL-6469.
- 5) Information NcFb. PubChem Compound Summary for CID 6214, Hexachloroethane. Bethesda, MD, U.S.: PubChem; 2021 [cited 2021 February 11]; Available from: [HTTPS://PUBCHEM.NCBI.NLM.NIH.GOV/COMPOUND/HEXACHLOROETHANE](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Hexachloroethane).
- 6) Odabasi M. Halogenated volatile organic compounds from the use of chlorine-bleach-containing household products. *Environ Sci Technol* 2008;42:1445–51.
- 7) Humans IWGotEoCRt. Hexachloroethane. In: (IARC) IAFRoC, editor. Some chemicals that cause tumours of the kidney or urinary bladder in rodents and some other substances. 2000/05/11 ed. Lyon, France: IARC Press; 1999. 295–306.
- 8) Fowler JS. Some hepatotoxic actions of hexachloroethane and its metabolites in sheep. *Br J Pharmacol* 1969;35:530–42.
- 9) Jondorf WR, Parke DV, Williams RT. The metabolism of [¹⁴C] hexachloroethane. in Proceedings of the Biochemical Society. *Biochem J* 1957;65:14P–15P.
- 10) Gorzinski SJ, Nolan RJ, McCollister SB, et al. Subchronic oral toxicity, tissue distribution and clearance of hexachloroethane in the rat. *Drug Chem Toxicol* 1985;8:155–69.
- 11) Fowler JS. Chlorinated hydrocarbon toxicity in the fowl and duck. *J Comp Pathol* 1970;80:465–71.
- 12) Mitoma C, Steeger T, Jackson SE, et al. Metabolic disposition study of chlorinated hydrocarbons in rats and mice. *Drug Chem Toxicol* 1985;8:183–94.
- 13) Nastainczyk W, Ahr HJ, Ullrich V. The reductive metabolism of halogenated alkanes by liver microsomal cytochrome P450. *Biochem Pharmacol* 1982;31:391–6.
- 14) Salmon AG, Nash JA, Walklin CM, et al. Dechlorination of halocarbons by microsomes and vesicular reconstituted cytochrome P-450 systems under reductive conditions. *Br J Ind Med* 1985;42:305–11.
- 15) Town C, Leibman KC. The in vitro dechlorination of some polychlorinated ethanes. *Drug Metab Dispos* 1984;12:4–8.
- 16) Thompson JA, Ho B, Mastovich SL. Reductive metabolism of 1,1,1,2-tetrachloroethane and related chloroethanes by rat liver microsomes. *Chem Biol Interact* 1984;51:321–33.
- 17) Lattanzi G, Colacci A, Grilli S, et al. Binding of hexachloroethane to biological macromolecules from rat and mouse organs. *J Toxicol Environ Health* 1988;24:403–11.
- 18) Seldén A, Nygren M, Kvarnlöf A, et al. Biological monitoring of hexachloroethane. *Int Arch Occup Environ Health* 1993;65:S111–S114.
- 19) Greenfield RA, Brown BR, Hutchins JB, et al. Microbiological, biological, and chemical weapons of warfare and terrorism. *Am J Med Sci* 2002;323:326–40.
- 20) Loh CH, Liou SH, Chang YW, et al. Hepatic injuries of hexachloroethane smoke inhalation: the first analytical epidemiological study. *Toxicology* 2008;247:119–22.
- 21) Chou CH, Kao TW, Liou SH, et al. Hematological abnormalities of acute exposure to hexachloroethane smoke inhalation. *Inhal Toxicol* 2010;22:486–92.
- 22) Fitzpatrick WJ, Yeager LB. Respiratory complications from military screening smoke bomb. *Q Bull Northwest Univ Med Sch* 1952;26:313–4.
- 23) Marrs TC, Colgrave HF, Edginton JA, et al. The repeated dose toxicity of a zinc oxide/hexachloroethane smoke. *Arch Toxicol* 1988;62:123–32.
- 24) El Idrissi A, van Berkel L, Bonekamp NE, et al. The toxicology of zinc chloride smoke producing bombs and screens. *Clin Toxicol (Phila)* 2017;55:167–74.
- 25) Jarvis A. The combustion reactions of a pyrotechnic white smoke composition. *Combustion and Flame* 1970;14:313–20.
- 26) The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Current Intelligence Bulletin 27: Chloroethanes Review of Toxicity. Atlanta, GA, U.S.: NIOSH, 1978 Contract No.: 78–181.
- 27) Agency for Toxic Substance and Disease Registry (ASTDR). Toxicological Profile for Hexachloroethane. Atlanta, GA, U.S.: Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, 1997.
- 28) Seldén A, Jacobson G, Berg P, et al. Hepatocellular carcinoma and exposure to hexachlorobenzene: a case report. *Br J Ind Med* 1989;46:138–40.
- 29) Grimalt JO, Sunyer J, Moreno V, et al. Risk excess of soft-tissue sarcoma and thyroid cancer in a community exposed to airborne organochlorinated compound mixtures with a high hexachlorobenzene content. *Int J Cancer* 1994;56:200–3.

- 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が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) Dunkel, 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.

ベークライト（石綿を含まない工業用） 第2種粉塵

1. はじめに

粉じんの許容濃度の提案理由¹⁾および補足資料²⁾には、ベークライトに関する記述および文献の記載は無く、有機粉塵の一種としてベークライトが第2種粉塵と分類されている。

ベークライト（フェノール樹脂）は、世界で初めての人工的に合成されたフェノールとホルムアルデヒドを原料とする熱硬化性プラスチックである。電気絶縁性、耐熱性、断熱性、難燃性、接着性、耐酸性が高く、寸法安定性があり加工しやすいことから、電子部品や半導体、鍋の取手等の断熱材、接着剤や塗料などに汎用される。

一方、ベークライトは硬く脆く耐衝撃性が不高いため、繊維性物質などの強化材料を配合した複合材が開発された。強化材料としては石綿、木粉、クルミ殻、雲母、ガラス繊維等が使用され、石綿は耐火性、化学的不活性、易混合性、補強適性から多用された³⁾。かつては、汎用ベークライトは12%未満の石綿、耐熱ベークライトは25~30%の石綿、耐衝撃高耐熱ベークライト（1960年代半ばまで製造）は50%の石綿が含まれていた⁴⁾。

2. ベークライトのヒト肺障害に関する文献⁵⁻⁷⁾

佐野⁵⁾のベークライトに関する記述は阿部等⁶⁾内容と重複しているため、阿部等⁶⁾について記述する。

阿部等⁶⁾は、ベークライト板を切断（粉じん濃度：10.5 mg/m³）、フライス盤加工（3~9 mg/m³）、ボール盤加工（7.5 mg/m³）し、電気器具関係を製造している小工場の16名を時間断面調査し、4名がじん肺疑いで、3名が約1 mmの粒状影（1P）、1名が約1 mmの粒状影（2P）であったと報告している。作業工程からは、ベークライト板には強化材料が含まれていたと推定されるが、強化材料に関する記述はない。

Pimentel⁷⁾は、2症例の報告と病院の病理記録を精査した結果を報告している。

症例1は男性43歳で、30年家具職人として働き、最近3年間は家具工場以外来木材 tola とベークライトを毎日磨き、発塵は多かった。半年前の胸部X線写真では所見はなかったが、3ヶ月間進行性の衰弱と労作時呼吸困難があり入院、呼吸音の減弱と捻髪音、一般検査、血ガスやDLcoを含む呼吸機能検査に異常は無かった。胸部X線写真で、肺門の拡張と下3分の2肺野に優位な散在性の網状粒状影が観察された。外科的生検（surgical biopsy）で、小結節は2~3 cmの大きさの類上皮性サルコイド肉芽腫で、多くは細気管支近傍の小葉中心性に位置していた。肺胞上皮細胞の増殖はなかった。1.5ヶ月の入院後快復し、胸部X線所見も著明に改善した。

症例2は42歳女性で、15年間電気調理器具用のベークライト製品製造工場で働き、用手または電動ヤスリで粗面の仕上げ加工をしていた。最近6年間に衰弱感、食欲減退、16 kgの体重減少があり、この3年間は、咳嗽、粘液性・粘液膿性の痰を伴う38~38.5℃の熱発作（bouts of fever）があった。最近2年間に労作性呼吸困難が徐々に進行し、働けなくなった。唇と指先のチアノーゼ、踝の浮腫、肝腫大があり、下肺野全体に捻髪音があり、胸部X線写真で線維型索状陰影と右心室が特徴的な心肥大があった。末血所見や赤血球沈降速度は正常で、肺機能は閉塞性、低酸素正常CO₂、DLco低下、心電図で慢性肺性心疑いであった。患者は入院一ヶ月後に肺線維症で死亡した。剖検では、両側広範囲な肺線維症、肺胞構造は瘢痕組織に覆われ、線維化は気管支や血管周囲と胸膜下で優位であった。偏光顕微鏡下では、巨細胞と線維化領域でほとんどが針状または線維上の多様な形の複屈折性の封入体が観察された。比較的影響を受けていない隔壁は肥厚し、組織球と線維芽細胞が浸潤していた。肺気腫と蜂巣状肺も存在していた。

著者はこの2症例を、外因性アレルギー性肺胞炎と著しく類似していると述べている。

著者は、1,250の肺切除と175の肺生検病理ファイルから、8例の長期間ベークライト粉塵に曝露した労働者の症例を同定した。2例は、ベークライト成形製品の表面をなめらかにする作業で、一例は症例1類似のサルコイド型肉芽腫、1例は局所の間質性肺炎が特徴であった。退院後仕事を離れ、1例は症状も胸部X線写真所見もほとんど消失した。他の6例はベークライト成形品を扱い、ベークライト粉塵曝露があった。全例で持続性咳嗽と粘液性・粘液膿性の痰を伴う気道刺激症状が長期間持続し、局所的な気管支拡張症のために肺切除されていた。

3. ベークライト粉塵の動物実験^{6,7)}

阿部等⁶⁾、Pimentel⁷⁾は、動物実験結果を報告している。

阿部等⁶⁾は、ラット10匹に5 μm以下の粒度に粉碎したベークライト（純度の記載なし）の5%生食混濁液0.5 ml（25 mg/匹）を気管内注入し、3ヶ月後の肺組織学的検査では、粉塵巣が散在し一部は中程度に線維化していたが、肉芽腫の形成はなかった。

Pimentel⁷⁾は、換気の悪い空間で18匹のモルモットに、純粋なベークライト粉（粒径の記載なし）3 gを日に3回散布して高濃度の粒子環境を形成し（濃度の記載なし）、最大325日吸入させた実験では、肺の外見や胸部X線写真の異常はなかったが、顕微鏡観察では11匹の肺に所見があった。6匹には肺胞隔壁に網状線維と組織球と線維芽細胞の浸潤があり、隔壁の組織球に複屈折性とcyclohexanol-2,6-dibromoquinone-chlorimine（ベークライトを青緑に染色）染色性の封入体があった。5匹には、サ

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⁵⁾、および、同年の阿部等⁶⁾、1973年のPimentel⁷⁾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⁷⁾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/m³) 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%¹⁾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^{2,3)}

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/m³

2. 吸収, 分布, 代謝, 蓄積, 排泄⁴⁾

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⁵⁾。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⁶⁾。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⁷⁻⁹⁾。また、TRI は羊水に移行し¹⁰⁾、胎盤を通過する¹¹⁾。

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¹²⁾。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 γ -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 β -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こり、細胞毒性や変異原性を示す¹³⁾。NAcDCVC は腎がんとの関係が示唆されている⁴⁾。

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⁵⁾。

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⁶⁾。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¹⁴⁾。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¹⁵⁾。

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

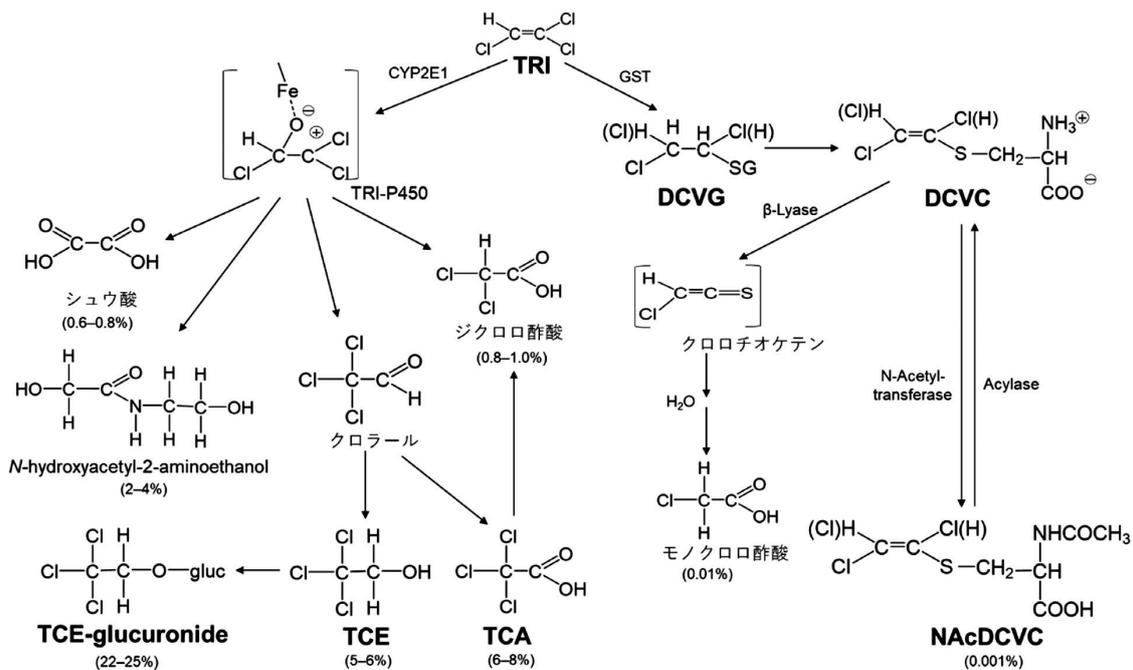


図 1. トリクロロエチレンの代謝経路¹³⁾一部改変

カッコ内の数値はラットにおいて 200 mg の $[^{14}\text{C}]$ -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⁶⁾.

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¹⁶⁾, 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⁶⁾.

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¹⁷⁾.

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¹⁸⁾.

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¹⁹⁾.

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 ± 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 ± 0.04 , 0.37 ± 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¹³⁾.

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²⁰⁾.

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²¹⁾.

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²²⁾ 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 5–809 ppm に相当する職場環境と推測された. さらに, Kamijima ら²³⁾ 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 Imamura¹⁵⁾ 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 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²⁴⁾ 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²³⁾ 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 mg/l であった. 王ら²⁵⁾ 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²⁶⁾. 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²⁷⁾. 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²⁸⁾。

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²⁹⁾。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³⁰⁾。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³¹⁾。対照群と比較して、23 名の TRI 作業員 (尿中 TCE 79.3 ± 42 mg/g · Cr, TCA 32.6 ± 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³²⁾、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、 β -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³³⁾、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°C 保存であれば 46 日まで安定である³⁴⁾。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³⁵⁾、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³⁶⁾。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³⁷⁾。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– > $100 \mu\text{g/l}$)³⁸⁾、中国の一般住民 ($n = 569$) の幾何平均 $4.70 \mu\text{g/l}$ (2.42–11.14)³⁹⁾、中国の妊婦 ($n = 398$) 平均 $7.7 \mu\text{g/l}$ (< LOD–57.7)⁴⁰⁾、フランスの妊婦 ($n = 611$) 中央値 0.03 mg/l (最高値 0.63 mg/l)⁴¹⁾ 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 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⁴²⁾。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¹⁸⁾。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)。全身クレ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²¹⁾。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_{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⁴³⁾。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⁴⁴⁾、TRI の代謝が促進されるとの知見が得られている^{9, 45)}。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⁴⁶⁾。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^{42, 47)}。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⁴²⁾。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 mg/l で軽微な手の震えがみられるという報告³⁰⁾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 $9.6 \text{ mg/l}^{24)}$ 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.

スチレン
 $C_8H_8, C_6H_5CH=CH_2$
 [CAS No. 100-42-5]
尿中スチレン濃度：20 $\mu\text{g}/\text{l}$
尿中マンデル酸と
尿中フェニルグリオキシル酸を
加えた濃度：160 $\text{mg}/\text{g} \cdot \text{Cr}$
試料採取時期：週の後半の作業終了時

1. 物理化学的性質ならびに用途

別名は、スチロール、フェニルエチレン、ビニルベンゼンと呼ばれる。用途は、スチレンはプラスチック、合成ゴム（スチレン-ブタジエンゴム）の原料である。ポリスチレンは家電製品のキャビネット、事務機器、台所容器、玩具などに使われている。不飽和ポリエステルはガラスファイバー強化プラスチック（FRP）として、船舶、貯水タンク、浄化槽、ユニットバスなどに使われる。合成ゴムには自動車のタイヤなどがある¹⁾。

物理化学的性質は、常温常圧で液体、分子量 104.2 g/mol 、沸点145.2 $^{\circ}\text{C}$ 、オクタノール/水分係数 $\log \text{Pow}$ 2.95、蒸気圧 6.4 mmHg (8.5 hPa)、水への溶解量 310 mg/l ²⁾。

2. 吸収, 代謝, 分布, 蓄積, 排泄

a) 吸収

職業的にスチレンを取り扱う労働者の主たる侵入経路は蒸気の吸入に伴う経気道侵入であって曝露実験によれば65~93%、が吸収される^{3,4)}。経皮からの吸収は1.9~5%と報告されている^{5,6)}。

b) 代謝と排泄

スチレン代謝が起こる主要臓器は肝臓のシトクロム P450であるが肺でのスチレン-7,8-オキシドグルタチオン結合の報告がある。スチレンの主たる代謝経路はベンジル基の酸化・還元により、スチレン-7,8-オキシドを得て、尿中にマンデル酸 (MA) とフェニルグリオキシル酸 (PGA) として排出される経路で、吸収の約90%が MA と PGA として尿中に排泄される^{7,8)}。また MA と PGA の排泄割合は工場の労働者の調査で大略 3:1 であることが明らかになった⁹⁾。MA の尿中排泄の半減期は二相性を示し3.9~9.4時間と16.6~26.5時間、PGA は10.5 \pm 1.4時間である^{10,11)}。

スチレン-7,8-オキシドを得て安息香酸から馬尿酸 (HA) 経路は人間の場合通常の曝露では有意に増加せず高濃度曝露時に認められる^{9,12)}。約5%はスチレンのベンゼン環が酸化されスチレンオキシドとなり尿中にビニルフェノールの抱合体として排泄される¹³⁻¹⁵⁾。その他、尿中にフェニルヒドロキシエチルメルカプツール酸^{16,17)}、尿中未変化体のスチレンが排泄される。呼気からも約

2%の未変化体のスチレンが排泄される¹⁸⁾。

3. 曝露と生物学的指標との関係

生物学的指標としては尿中 MA、尿中 PGA、血液中スチレン、尿中スチレンが推奨されている¹⁹⁻²²⁾。

その他、呼気中スチレン²³⁾、尿中4-ビニルフェノール¹⁵⁾および尿中フェニルヒドロキシメルカプツル酸の報告や、スチレン-7,8-オキシドとアルブミン、ヘモグロビンとの付加物についての報告がある¹⁶⁾。

スチレン作業者の曝露と生物学的指標との関係は作業終了時に採尿したスポット尿の MA、PGA、MA+PGA 濃度と曝露濃度の関係を回帰方程式（一次式）で示している。血液中スチレン、尿中スチレンも作業終了時に採血、採尿しその濃度と曝露濃度の関係を回帰方程式で示している。血液中スチレン濃度は曝露とともに速やかに上昇し、曝露終了時はピークに達する。曝露終了後は比較的速やかに減少する（半減期40分）^{24,25)}。従って血液中スチレンと曝露濃度を解析する場合には採血時間が問題となる。尿中スチレンも同じ挙動を示すと考えられる。

血液中スチレン、尿中スチレン、尿中代謝物 (MA、PGA) とスチレン曝露濃度の関係から得られた回帰方程式を表1に示す。表1はスチレンの生物学的許容値 (OEL-B) の提案理由2007年¹⁹⁾の表に新しい回帰方程式を追加した。

a) 血液中スチレンと曝露濃度の関係^{23,26-29)} (表1)

血液中スチレンと曝露濃度の関係から得られた回帰方程式 (n:5) より算出した許容濃度 (OEL-M) 10 ppm に相当する血液中スチレンの濃度は 0.03~0.13 mg/l が得られた。回帰方程式の相関係数は0.67~0.87であった。

b) 尿中スチレンと曝露濃度の関係²⁸⁻³³⁾ (表1)

尿中スチレンと曝露濃度の関係から得られた回帰方程式 (n:6) より算出した OEL-M 10 ppm に相当する尿中スチレンの濃度は 0.004~0.030 mg/l が得られた。回帰方程式の相関係数は0.65~0.89であった。

c) 尿中代謝物 (MA, PGA) と曝露濃度の関係^{23,26-28,34-36)}

(表1)

尿中 MA と曝露濃度の関係から得られた回帰方程式 (n:7) より算出した OEL-M 10 ppm に相当する尿中 MA の濃度は 131~405 mg/l が得られた。回帰方程式の相関係数は0.52~0.93であった。

尿中 PGA と曝露濃度の関係から得られた回帰方程式 (n:7) より算出した OEL-M 10 ppm に相当する尿中 PGA の濃度は 84~215 mg/l が得られた。回帰方程式の相関係数は0.42~0.85であった。

d) 尿中代謝物のクレアチニン補正と曝露濃度の関係^{23,26-29,34,36)} (表1)

尿の濃淡はクレアチニン (Cr) 補正を行っている。尿中 MA クレアチニン補正の回帰方程式 (n:7) より算出し

表 1. 血液中, 尿中スチレン, 尿中代謝物 (MA, PGA) とスチレン曝露濃度の回帰方程式とスチレン 10 ppm に相当する濃度

番号	回帰方程式 (A)	相関係数	$\frac{10 \text{ ppm 相当}}{y \text{ 濃度}^{1)}$	回帰方程式 (B)	相関係数	$\frac{10 \text{ ppm 相当}}{y \text{ 濃度}^{1)}$	調査人数	文献
血液中 (実測値)								
			mg/l					
A-b	$y \text{ (mg/l)} = 0.009 + 0.0018x \text{ (ppm)}$	0.67	0.03				23	26)
B-b	$y \text{ (mg/l)} = 0.006 + 0.010x \text{ (ppm)}$	0.83	0.11				34	27)
D-b	$y \text{ (mg/l)} = 0.034 + 0.007x \text{ (ppm)}$	0.85	0.10				61	28)
E-b	$y \text{ (mg/l)} = -0.195 + 0.032x \text{ (ppm)}$	0.87	0.13				30	23)
F-b	$y \text{ (}\mu\text{g/l)} = -0.299 + 0.825X \text{ (mg/m}^3\text{)}$	0.70	0.03				34	29)
	平均値 ± 標準偏差		0.08 ± 0.05					
尿中スチレン (実測値)								
			mg/l					
G-u	$y \text{ (nmol/l)} = 154.2 + 0.32x \text{ (}\mu\text{mol/m}^3\text{)}$	0.88	0.030				51	30)
H-u	$y \text{ (nmol/l)} = 129.17 + 0.29x \text{ (}\mu\text{mol/m}^3\text{)}$	0.88	0.026				196	31)
I-u	$y \text{ (}\mu\text{mol/l)} = 0.033 + 0.007x \text{ (ppm)}$	0.89	0.011				31	32)
D-u	$y \text{ (mg/l)} = 0.031 + 0.0009x \text{ (ppm)}$	0.65	0.040				61	28)
F-u	$y \text{ (}\mu\text{g/l)} = 1.626 + 0.058x \text{ (mg/m}^3\text{)}$	0.79	0.004				34	29)
J-u	$y \text{ (}\mu\text{g/l)} = 16.1 + 0.32x \text{ (mg/m}^3\text{)}$	0.84	0.029				69	33)
	平均値 ± 標準偏差		0.023 ± 0.013					
尿中 MA (実測値)								
			mg/l	尿中 PGA (実測値)		mg/l		
A-m	$y \text{ (mg/l)} = 56 + 15x \text{ (ppm)}$	0.53	206	$y \text{ (mg/l)} = 64 + 5x \text{ (ppm)}$	0.54	114	23	26)
C-m	$y \text{ (mg/l)} = 118 + 10x \text{ (ppm)}$	0.84	218	$y \text{ (mg/l)} = 52 + 3x \text{ (ppm)}$	0.65	182	118	36)
B-m	$y \text{ (mg/l)} = 135 + 27x \text{ (ppm)}$	0.52	405	$y \text{ (mg/l)} = 18 + 15x \text{ (ppm)}$	0.62	168	34	27)
K-m	$y \text{ (mg/l)} = 56 + 15x \text{ (ppm)}$	0.66	206	$y \text{ (mg/l)} = 144 + 4x \text{ (ppm)}$	0.42	184	39	34)
L-m	$y \text{ (mg/l)} = -99 + 23x \text{ (ppm)}$	0.89	131	$y \text{ (mg/l)} = 155 + 6x \text{ (ppm)}$	0.81	215	28	35)
D-m	$y \text{ (mg/l)} = 78 + 16x \text{ (ppm)}$	0.93	238	$y \text{ (mg/l)} = 88 + 7x \text{ (ppm)}$	0.85	158	61	28)
E-m	$y \text{ (mg/l)} = 59 + 16x \text{ (ppm)}$	0.59	219	$y \text{ (mg/l)} = 14 + 7x \text{ (ppm)}$	0.72	84	39	23)
	平均値 ± 標準偏差		232 ± 84			158 ± 45		
尿中 MA ³⁾ (クレアチニン補正值)								
			mg/g · Cr	尿中 PGA ³⁾ (クレアチニン補正值)		mg/g · Cr		
A-cr	$y \text{ (mg/g · Cr)} = 15 + 7.5x \text{ (ppm)}$	0.60	90	$y \text{ (mg/g · Cr)} = 13 + 3.1x \text{ (ppm)}$	0.61	44	23	26)
C-cr	$y \text{ (mg/g · Cr)} = 55 + 15.4x \text{ (ppm)}$	0.86	209	$y \text{ (mg/g · Cr)} = 38 + 4x \text{ (ppm)}$	0.82	78	118	36)
B-cr	$y \text{ (mg/g · Cr)} = 185 + 14x \text{ (ppm)}$	0.52	325	$y \text{ (mg/g · Cr)} = 41 + 9x \text{ (ppm)}$	0.73	131	34	27)
K-cr	$y \text{ (mg/g · Cr)} = 57 + 7x \text{ (ppm)}$	0.66	127	$y \text{ (mg/g · Cr)} = 105 + 2x \text{ (ppm)}$	0.23	125	39	34)
D-cr	$y \text{ (mg/g · Cr)} = 39 + 13x \text{ (ppm)}$	0.91	169	$y \text{ (mg/g · Cr)} = 49 + 6x \text{ (ppm)}$	0.91	109	61	28)
E-cr	$y \text{ (mg/g · Cr)} = 4 + 15x \text{ (ppm)}$	0.83	154	$y \text{ (mg/g · Cr)} = 16 + 5x \text{ (ppm)}$	0.84	66	39	23)
F-cr	$y \text{ (mg/g · Cr)} = 25.97 + 1.11x \text{ (mg/m}^3\text{)}$	0.84	73	$y \text{ (mg/g · Cr)} = 11.17 + 0.446x \text{ (mg/m}^3\text{)}$	0.83	30	34	29)
	平均値 ± 標準偏差		164 ± 85			83 ± 40		
尿中 MA + PGA (実測値)								
			mg/l					
C-mp	$y \text{ (mg/l)} = 169 + 13.2x \text{ (ppm)}$	0.81	302				118	36)
B-mp	$y \text{ (mg/l)} = 170 + 40.7x \text{ (ppm)}$	0.55	577				34	27)
L-mp	$y \text{ (mg/l)} = 58 + 29.4x \text{ (ppm)}$	0.89	352				28	35)
E-mp	$y \text{ (mg/l)} = 72 + 21.1x \text{ (ppm)}$	0.79	283				39	23)
	平均値 ± 標準偏差		379 ± 135					
尿中 MA + PGA (クレアチニン補正值)								
			mg/g · Cr					
C-mpc	$y \text{ (mg/g · Cr)} = 93 + 19.4x \text{ (ppm)}$	0.82	287				118	36)
B-mpc	$y \text{ (mg/g · Cr)} = 240 + 22.1x \text{ (ppm)}$	0.61	461				34	27)
E-mpc	$y \text{ (mg/g · Cr)} = 20.6 + 9.83x \text{ (ppm)}$	0.86	119				39	23)
F-mpc	$y \text{ (mg/g · Cr)} = 37.13 + 1.56x \text{ (mg/m}^3\text{)}$	0.86	103				34	29)
M-mpc	$y \text{ (mg/g · Cr)} = 7.24 + 3.41x \text{ (mg/m}^3\text{)}$	0.95	153				48	38)
	平均値 ± 標準偏差		225 ± 151					

1) y 濃度は回帰方程式にスチレン OEL 濃度を代入して尿中濃度を求めた。単位は mg/l, mg/g · creatinine (mg/g · Cr) である。

3) MA はマンデル酸, PGA はフェニルグリオキシル酸

た OEL-M 10 ppm に相当する尿中 MA の濃度は 73~325 mg/g・Cr が得られた。回帰方程式の相関係数は 0.52~0.91 であった。

尿中 PGA クレアチニン補正の回帰方程式より算出した OEL-M 10 ppm に相当する尿中 PGA の濃度は 30~131 mg/g・Cr が得られた。回帰方程式の相関係数は 0.23~0.91 であった。

e) 尿中 MA + 尿中 PGA と曝露濃度の関係^{23, 27, 29, 35, 36, 38)} (表 1)

個々の尿中 MA と尿中 PGA を加えた濃度と曝露濃度の関係から得られた実測値の回帰方程式 (n:4) より算出した OEL-M 10 ppm に相当する濃度は 283~577 mg/l が得られた。回帰方程式の相関係数は 0.55~0.89 であった。

クレアチニン補正の回帰方程式 (n:5) より算出した OEL-M 10 ppm に相当する濃度は 103~461 mg/g・Cr が得られた。回帰方程式の相関係数は 0.61~0.95 であった。

f) 非曝露者の尿中 MA と尿中 PGA 濃度

非曝露者の尿中 MA と尿中 PGA 濃度は高速液体クロマトグラフ (HPLC) で検出機器が紫外検出 (UV) で得られた値と検出が質量検出 (MS/MS) で得られた値が示されている。

UV で得られた非曝露者 20 名の幾何平均 (幾何標準偏差) は尿中 MA 14.7 (2.27), 95% 上限値 76.0, PGA 7.7 (2.52), 95% 上限値 49.1 mg/l, クレアチニン補正では尿中 MA 13.2 (2.81), 95% 上限値 104, PGA 6.9 (2.40), 95% 上限値 39.9 mg/g・Cr である²⁶⁾。

MS/MS で得られた非曝露者の尿中 MA は 0.443 (2.34), 範囲は 0.0084~2.339 mg/g・Cr, 尿中 PGA は 0.107 (3.49), 範囲は 0.009~1.239 mg/g・Cr である³⁷⁾。職業的にスチレン曝露を受けないアメリカ住民の生活環境での尿中 MA, 尿中 PGA 測定の実例がある。アメリカ人の非喫煙者 3,823 名の尿中 MA は中央値 0.121, 最大値 0.161 mg/g・Cr である。尿中 PGA は中央値 0.164, 最大値 0.231 mg/g・Cr であった。喫煙者 867 名の尿中 MA は中央値 0.246, 最大値 0.382 mg/g・Cr である。尿中 PGA は中央値 0.258, 最大値 0.416 mg/g・Cr であった⁷⁰⁾。

g) 作業終了時の尿中 MA, PGA 濃度と次の作業前の尿中 MA, PGA 濃度

Prieto (2002) ら²⁹⁾はスチレン 15~157 mg/m³ (3.5~37.0 ppm) とアセトン 48~1,205 mg/m³ に 4 時間曝露された作業者 36 名の作業終了時と 20 時間後の作業前の尿中 MA, PGA を HPLC-UV 法で測定している。作業後の尿中 MA 105.5, 尿中 PGA 42.6 は次の作業前は尿中 MA 49.2, 尿中 PGA 29.6 mg/g・Cr であった。

Bonanni (2015) ら³⁸⁾はスチレン 4.9~157.5 mg/m³ (1.1~37.0 ppm) とアセトン 4.8 から 81.5 mg/m³ に 8 時間曝露された作業者 12 名の尿中 MA, PGA を HPLC-MS/MS で測定している。連続して 3 日間の作業前, 作業後 (月曜,

火曜, 水曜) の測定結果について, 尿中 MA + PGA (中央値) は月曜作業前 45.8, 作業後 323.2 mg/g・Cr, 火曜作業前 121.4, 作業後 414.0 mg/g・Cr, 水曜作業前 109.4, 作業後 352.5 mg/g・Cr であった。

h) スチレン単一曝露と混合溶剤曝露

動物 (ラット) に単一曝露スチレン (60 ppm), 混合曝露スチレン (60 ppm) とトルエン (45 ppm) を 6 時間行った。その結果はスチレン単一曝露の尿中 MA, PGA 排泄量に比べ混合曝露の排泄量は減少した。トルエン濃度が増加するとより尿中 MA, 尿中 PGA 排泄量が減少した。単一曝露でスチレンが 100 ppm を超えると尿中 MA, 尿中 PGA 排泄量は曲線となる³⁹⁾。すなわち代謝の変化が起こっている。

作業場の調査事例としてスチレン単一曝露 (n:118 名, 幾何平均値 23.4 (GSD:4.41) ppm) と混合曝露 (n:38, スチレン 12.4 (3.78) ppm, メタノール 12.2 (3.81) ppm, 酢酸メチル 9.7 (5.78) ppm) の尿中代謝物と曝露濃度の関係より算出された回帰方程式は, 単一曝露は尿中 MA + PGA y (mg/l) = 169 + 13.2x (ppm), 混合曝露は尿中 MA + PGA y (mg/l) = 170 + 40.7x (ppm) である。混合曝露回帰方程式の傾きは単一曝露より大きいとその説明はされていない²⁷⁾。

スチレンとアセトンの混合曝露の実例はアセトン高濃度群 (n:9, アセトン中央値 126.7 mg/m³ (53 ppm), スチレン 31.4 mg/m³ (7.4 ppm)) の尿中 MA + PGA と曝露濃度の回帰方程式は y (mg/g・Cr) = 26.3 + 1.83x (mg/m³) ($r:0.854$) であった。低濃度群 (n:48, アセトン中央値 20.3 mg/m³ (8.5 ppm), スチレン 94 mg/m³ (22 ppm)) の回帰方程式は y (mg/g・Cr) = 72 + 3.41x (mg/m³) ($r:0.951$) である。高濃度群の回帰方程式の傾きは低濃度群の半分と小さいが, 有意差検定は示されていない³⁸⁾。

i) Log Pow を用いた生物学的許容値 (OEL-B) の推定式の活用

日本産業衛生学会は 8 種類の有機化合物の尿中未変化体物質を OEL-B としている。OEL-M から OEL-B を推定する論文が JOH に報告されている⁴⁰⁻⁴²⁾。論文は⁴⁰⁻⁴²⁾、尿中未変化体物質の排泄は体内代謝には関係なく, 生体内動態は親油性の程度, オクタノール/水分係数 (log Pow) に左右されると述べている。論文は, 作業場の調査事例で得られた尿中未変化体濃度と曝露濃度の関係を示す回帰方程式の傾き (mg/l/ppm) を用いている。溶剤 14 種類と 28 の回帰方程式 (延べ人数 2,663 名) が用いられ, 尿中未変化体濃度と溶剤曝露濃度の回帰方程式の傾きの対数値が log Pow とに直線的な関係になる事を見つけ, 推定式を得ている。推定式は回帰方程式で示され, 一次式として $\log_{10}Y$ (nmol/l/ppm) = 2.95 - 0.66 log Pow X ($r: -0.93$) である。95% 信頼曲線は二次式として, 上限方程式は $\log_{10}Y$ (nmol/l/ppm) = 3.321 - 0.810 log Pow X + 0.042

($\log Pow X$)², 下限方程式は $\log_{10} Y (nmol/l/ppm) = 2.589 - 0.517 \log Pow X - 0.043 (\log Pow X)^2$ を得ている⁴¹⁾. 論文に用いられた溶剤の物理化学的性質は分子量 32~166 g/mol, $\log Pow$ -0.77~3.40, 蒸気圧 2.7~478.5 hPa である⁴⁰⁻⁴²⁾. 経皮吸収が明らかに多い N,N-ジメチルホルムアミド (DMF)⁴³⁾ は 14 種類の溶剤に含まれていない. 推定式からトルエン, エチルベンゼンの OEL-M に相当する推定値を算出すると尿中濃度として 0.06, 0.012 mg/l が得られた. この値はトルエン, エチルベンゼンの OEL-B 0.06, 0.01 mg/l と一致している^{20, 44)}. スチレンの OEL-M 10 ppm に相当する推定値を算出すると尿中スチレン 0.011 mg/l が得られる. 推定式から算出した 95% 信頼区間は 0.005~0.021 mg/l である.

4. 生物学的指標値と健康影響との関係

スチレン OEL-M は色覚, 聴覚の影響を及ぼす濃度から 10 ppm としている. 尿中 MA, PGA 濃度と健康影響として色覚, 聴覚異常との関係についてまとめる.

a) 生物学的指標値と色覚

Gobba ら⁴⁵⁾ は FRP 作業員で曝露濃度 69.0 ± 3.6 (16.2 ppm), 尿中スチレン 0.0495 ± 0.0448 mg/l, で CCI (Color Confusion Index) が対照群より有意に高い ($p < .01$) と報告している.

Eguchi ら⁴⁶⁾ は環境濃度が平均値 18.5 ppm, 濃度範囲 6.6~36.4 ppm のユニットバス製造工程作業員を尿中 MA 濃度で 2 グループ (A グループは尿 MA < 0.42 g/l (平均値 0.20, 標準偏差 0.11), B グループは尿中 MA ≥ 0.42 g/l (1.06, 0.93)) に分けて検討した. A, B グループ共 CCI が対象群より高く, B グループは有意に CCI が高いと報告している.

Kishi ら⁴⁷⁾ は, FRP 作業員で環境濃度の平均値 21.0 ppm, 濃度範囲 6.6~36.4 ppm で労働者の性, 年齢をマッチし, 対照労働者間について尿中 MA 濃度で, 0.1 g/l 未満, 0.1~0.2 g/l 未満, 0.2 g/l 以上の 3 群間で比較し, 最も低い曝露レベルでは年齢マッチした対照群と差がないが, 0.1~0.2 g/l 未満, 0.2 g/l 以上の群では対称群より CCI が高く, 尿中 MA 濃度を曝露濃度に換算すると 8~16 ppm と報告している.

Gong ら⁴⁸⁾ は レジャーボート製造工程で FRP 作業に従事している労働者で尿中 MA+PGA 濃度 0.24 g/g・Cr を超えると CCI が高いと報告している.

Mc Cague ら⁴⁹⁾ は 355 名の作業員の調査で, 尿中 MA+PGA 濃度の平均値が 69.5 mg/g・Cr, 濃度範囲 0.7~941.0 mg/g・Cr, 平均作業年数 4.8 年で, 視覚コントラスト感度の低下が起こる. 色覚異常と曝露濃度とは関連していないと報告している. Seeber ら^{50, 51)} は, 尿中 MA+PGA (平均 \pm 標準偏差) 329 ± 423 mg/g・Cr (スチレン平均 27 ppm), 平均曝露期間 14.6 ± 6.7 年でも視覚コントラスト感

度の低下, 色覚異常も特定されなかったと報告している.

Castillo ら⁵²⁾ は 12 年間 (1887~1998 年, 総数 286 人) 追跡したところ尿中 MA 0.25 mmol/mmol・Cr (336 mg/g・Cr), スチレン 25 ppm 相当では色覚異常との間には関連を認めないがコントラスト視力の低下と長期累積曝露との関連が認められたと報告している.

Choi ら⁵³⁾ はスチレン曝露による作業員の色覚異常をメタアナリシスにより評価している. メタアナリシスは 135 件の論文から 8 論文を選択している. 論文の選択基準はスチレン曝露濃度, 尿中 MA, 尿中 PGA, 尿中スチレン濃度いずれかが明確に示されている事である. 上記論文以外にメタアナリシスで選択された論文で, Chia ら⁵⁴⁾ は勤続年数平均 18.8 年 (範囲 5~23 年), 尿中 MA 平均値 84 (濃度範囲 1.3~504.1) mg/g・Cr, 尿中 PGA 平均値 66 (0.3~297.4) mg/g・Cr, 尿中 MA+PGA 150 mg/g・Cr で色覚異常を, Triebig ら⁵⁵⁾ は尿中 MA+PGA $500\sim 600$ mg/l で色覚異常を報告している.

b) 生物学的指標値と聴力の関係

スチレンの聴覚異常についての OEL-M 提案理由の Triebig ら⁵⁵⁾, Muijser ら⁵⁶⁾, Moller ら⁵⁷⁾, Morata ら⁵⁸⁾, Sliwinska-Kowalska ら⁵⁹⁾, Sliwinska-Kowalska⁶⁰⁾ らの論文では曝露濃度と聴力異常の関係が示されている. 生物学的指標値と聴力との関係については Morata ら⁶¹⁾ は尿中 MA 1 mmol/g・Cr (152 mg/g・Cr) 上昇する毎にオッズ比 2.44 (95% 信頼区間 1.01~5.89) で, スチレン曝露による聴覚への影響が認められたと報告している.

5. 測定上の注意

a) 測定方法と定量下限値

血液中スチレン, 尿中スチレンはヘッドスペース・ガスクロマトグラフ法やパージ・トラップ法, 検出には水素フレーム, MS が用いられている. 定量下限値は水素フレームでは 10 μ g/l, 質量検出では 0.4 μ g/l である. 詳細は文献を参照⁶²⁻⁶⁸⁾.

尿中 MA, 尿中 PGA の測定は HPLC で, 検出には UV を用いる方法, MA, PGA を誘導化してガスクロマトグラフで行う方法がある. 最近では超高速液体クロマトグラフ法 (UHPLC) で検出器はエレクトロスプレーイオン化質量分析計 (ESI-MS/MS) で測定が行われている. 定量下限値は HPLC-UV が 10 mg/l, UHPLC-ESI-MS/MS が 0.012 mg/l である⁶⁹⁻⁷¹⁾.

b) 尿中スチレンの採尿, 保存の留意情報

スチレンの水溶性は高くなく, 揮発性有機化合物で蒸発され易いので採尿後速やかに密閉することが必要である. 河合ら⁷¹⁾ は尿中溶剤の採尿, 保存について, 真空採血管 (EDTA-2Na 凝固剤入り) を用いる方法を報告している. 溶剤はアセトン, メタノール, メチルエチルケトン, メチルイソブチルケトン, トルエンの 5 種類で検討

している。排尿から尿の真空採血管への採集までの時間はアセトン、メチルエチルケトンが10分以内、トルエンは30分までは安定であった。保存性は真空採血管に採集された尿中溶剤は4℃の冷蔵保存で3日間は安定であった。5種類の溶剤の物理化学的性質は蒸気圧26.7~307 hPa、沸点56~117℃の範囲である。スチレンの物理化学的性質は蒸気圧8.5 hPa、沸点145.2℃であり、検討された有機溶剤より蒸気圧が低く、沸点が高い。スチレン作業者の排尿から真空採血管への採集は安全を考慮して10分以内に行う事が望ましい、冷蔵保存で3日以内に測定する。測定方法はヘッドスペース・ガスクロマトグラフを用い質量検出で行えば尿中スチレン定量下限は約0.4 µg/lとなる。

c) 尿中 MA, 尿中 PHG の保存の留意情報

永滝ら⁷²⁾は尿に MA, PGA を添加した試料を用いて、冷蔵(4℃)と室温(25℃)保存の安定性について検討した。尿中 MA は室温、冷蔵保存とも14日間は安定であった。尿中 PGA は室温保存では4日から減少する。冷蔵保存は14日間では減少傾向にある。-18℃の冷凍保存では尿中 MA, 尿中 PGA とも70日間は安定であった。これらの結果から次のようにまとめている。①採集日に尿試料を分析することを勧める。②採集から4日間以内に分析する必要がある(冷蔵の場合でも)③分析が数日以内に完了できない場合は、尿試料は凍結する必要がある。実用的な解決策として尿採集後、迅速な凍結を行い分析まで保存すると述べている。測定方法は HPLC を用い UV 202 nm で行っている。定量下限は尿中 MA, 尿中 PGA とも 10 mg/l である。

d) 生物学的指標に影響を与える溶剤と因子

エチルベンゼンの代謝経路はエチル基の酸化・還元により、1,2-エポキシエチルベンゼン(スチレン-7,8-オキシド)を経て、尿中に MA と PGA として排出される。エチルベンゼンの OEL-B として尿中 MA 150 mg/g・Cr, 尿中 MA 濃度と尿中 PGA 濃度を加えた 200 mg/g・Cr が勧告されている⁴⁵⁾。すなわちスチレンと同じ代謝経路で同じ生物学的指標物質である。

6. 生物学的許容値の提案

2007年度の OEL-B 提案は尿中代謝物として尿中 MA, 尿中 PGA を加えた濃度 430 mg/l, 血中スチレン濃度 0.2 mg/l を提案した¹⁹⁾。

作業場の調査事例からは単一曝露と混合曝露の代謝物への影響は明らかでない^{27, 38)}。尿中 MA と尿中 PGA を加えた濃度は吸入量の約90%を占める事から OEL-B は主要尿中代謝物である尿中 MA と尿中 PGA を加えた濃度とする。

今回は血液中スチレン濃度を提案したが、尿中スチレン濃度と曝露濃度との関係を示す回帰方程式として5件

数の論文が有り、十分なエビデンスを認めるので OEL-B の設定が可能となった。作業者の負担を考慮して尿中スチレン濃度を提案する。

尿中スチレンの回帰方程式から得られた平均値は 23 µg/l であり、OEL-B の推定式から得られた範囲は 5~21 µg/l である。尿中スチレンの OEL-B は 20 µg/l とする。

尿中 MA と尿中 PGA を加えた濃度は回帰方程式を参考にする。切片が高い回帰方程式は省く(非曝露者から得られた値の95%上限値を超える値)。尿中 MA + 尿中 PGA クレアチニン補正の4件数の論文の回帰方程式(C-mpc, E-mpc, F-mpc, M-mpc)を活用する。OEL-M 10 ppm 相当の平均値(287, 119, 103, 153)は 165.5 mg/g・Cr となる。色覚障害は Gong ら⁴⁸⁾の尿中 MA + PGA 240, Chia ら⁵⁴⁾の 150 mg/g・Cr, 聴力障害は Morata ら⁶¹⁾の尿中 MA 152 mg/g・Cr が示されている。これから尿中代謝物の OEL-B は尿中 MA と尿中 PGA を加えたクレアチニン補正值濃度 160 mg/g・Cr とする。尿の採集は週の後半の定常作業の終了時とする。

尿中スチレンの測定は採尿後速やかに密閉容器にいれ、測定する(尿中スチレンの採尿、保存の留意情報を参照)。尿中スチレンの測定は定量下限値に注意が必要であり、検出器は質量検出器を用いる事を薦める。尿中 MA, 尿中 PGA の測定は採尿後速やかに行う(尿中 MA, 尿中 PGA の保存の留意情報を参照)。その他、注意事項として尿中 MA 濃度, 尿中 PGA 濃度を用いてスチレン曝露の評価をする場合はエチルベンゼン等、化学物質の代謝物が尿中 MA, 尿中 PGA となる混合化合物の存在に注意を要する。

7. 他機関の提案値

2021年度

ACGIH BEI (スチレン TLV 10 ppm に相当する値)

尿中スチレン 20 µg/l

尿中マンデル酸と尿中フェニルグリオキシル酸を加えた濃度 150 mg/g・Cr

試料採取時期：作業終了時

8. 勧告の履歴

2022年度(改定案)

尿中スチレン 20 µg/l

尿中マンデル酸と尿中フェニルグリオキシル酸を加えた濃度 160 mg/g・Cr

試料採取時期：週の後半の作業終了時

2007年度

許容濃度 20 ppm に相当するスチレンの生物学的許容値

血液中スチレン 0.20 mg/l

尿中マンデル酸と尿中フェニルグリオキシル酸を加えた濃度 430 mg/l

試料採取時期：週後半の作業終了時

その他の注意事項：尿中マンデル酸と尿中フェニルグリオキシル酸を用いてスチレン曝露の評価をする場合はエチルベンゼン等，化学物質の代謝物が尿中マンデル酸，尿中フェニルグリオキシル酸となる混合化合物の存在に注意を要する。

文 献

- 環境省：化学物質ファクシート2021年度 - [cited 2021 Nov 2]; Available from URL: <http://www.env.go.jp/chemi/communication/factsheet.html>
- Howard PH, Meylan WM. Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers 1997.
- Fernandez J, Caperos J. Styrene exposure. An experimental study of pulmonary absorption and excretion (author's transl). *Int Arch Occup Environ Health* 1995;40:1-12 (in French).
- Wigaeus E, Lof A, Bjurström R, et al. Exposure to styrene. uptake, distribution, metabolism and elimination in man. *Scand J Work Environ Health* 1983;9:479-88.
- Riihimäki V, Pfäffli P. Percutaneous absorption of solvent vapors in man. *Scand J Work Environ Health* 1978;4:73-85.
- Wieczorek H. Evaluation of low exposure to styrene. II. Dermal absorption of styrene vapours in humans under experimental conditions. *Int Arch Occup Environ Health* 1985;57:71-5.
- Guillemin MP, Bauer D. Human exposure to styrene. III. Elimination kinetics of urinary mandelic and phenylglyoxylic acids after single experimental exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 1979;44:249-63.
- U. S. Department of Health and Humans Services (US DHHS): Public Health Service: Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) Toxicological Profile for Styrene 2010.
- 池田正之. スチレンの毒性. *J Ind Health* 1982;581-98.
- Engström K, Härkönen H, Kalliokoski P. et al. Urinary mandelic acid concentration after occupational exposure to styrene and its use as a biological exposure test. *Scand J Work Environ Health* 1976;2:21-6.
- Guillemin M.P, Berode M. Biological Monitoring of Styrene: A Review. *Am Ind Hyg Assoc J* 1998;49:497-505.
- Ikeda M, Imamura T, Hayashi M, et al. Evaluation of hippuric, phenylglyoxylic and mandelic acids in urine as indices of styrene exposure. *Int Arch Arbeitsmed* 1974;32:93-101.
- Manini P, De Palma G, Andreoli R, et al. [Urinary excretion of 4-vinyl phenol after experimental and occupational exposure to styrene]. *G Ital Med Lav Ergon* 2003;25:61-2 (in Italian).
- Pfäffli P, Hesso A, Vainio H, et al. 4-Vinylphenol excretion suggestive of arene oxide formation in workers occupationally exposed to styrene. *Toxicol Appl Pharmacol* 1981;60:85-90.
- Manini P, Buzio L, Andreoli P, et al. Assessment of biotransformation of the arene moiety of styrene in volunteers and occupationally exposed workers. *Toxicol Appl Pharmacol* 2003;15:160-9.
- Ghittori S, Maestri L, Imbriani M, et al. Urinary excretion of specific mercapturic acids in workers exposed to styrene. *Am J Ind Med* 1997;31:636-44.
- Maestri L, Imbriani M, Ghittori S, et al. Excretion of N-acetyl-S-(1-phenyl-2-hydroxyethyl)-cysteine and N-acetyl-S-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-cysteine in workers exposed to styrene. *Sci Total Environ* 1997;20:13-22.
- Guillemin MP, Berode M. Biological monitoring of styrene a review. *Am Ind Hyg Assoc J* 1988;49:497-505.
- 日本産業衛生学会許容濃度委員会. 生物学的許容値の提案理由書 スチレン, 産業衛生学雑誌. 2007;49:188-96.
- 日本産業衛生学会許容濃度委員会. 許容濃度等の勧告 (2021年度), 産業産衛学誌. 2021;63:179-211.
- American Conference of Industrial Hygienists (ACGIH): Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices. 2020.
- MAK- und BAT-Werte-Liste 2020.
- Ong CN, Shi CY, Chia SE, et al. Biological Monitoring of Exposure to Low Concentrations of Styrene. *American Journal of Industrial Medicine* 2004;25:719-30.
- Wigaeus E, Löf A, Bjurström R, et al. Exposure to styrene. Uptake, distribution, metabolism and elimination in man. *Scand J Work Environ Health* 1983;9:479-88.
- Wigaeus E, Löf A, Nordqvist MB. Uptake distribution metabolism and elimination of styrene in man. A comparison between single exposure and co-exposure with acetone. *Br J Ind Med* 1984;41:539-46.
- Kawai T, Yasugi T, Mizunuma K, et al. Comparative evaluation of urinalysis and blood analysis as means of detecting exposure to organic solvents at low concentrations. *Int Arch Occup Environ Health* 1992;64:223-34.
- Kawai T, Yasugi T, Mizunuma K, et al. Monitoring of workers exposed to a mixture of toluene, Styrene and methanol vapours by means of diffusive air sampling blood analysis and urinalysis. *Int Arch Occup Environ Health* 1992;63:429-35.
- Mizunuma K, Yasugi T, Kawai T, et al. Exposure-Excretion Relationship of Styrene and Acetone in Factory Workers: A Comparison of a Lipophilic Solvent and a Hydrophilic Solvent. *Arch Environ Contam Toxicol* 1993;25:129-33.
- Prieto MJ, Marhuenda D, Cardona A. Analysis of Styrene and its Metabolites in Blood and Urine of Workers Exposed to both Styrene and Acetone. *Journal of Analytical Toxicology* 2002;26:23-8.
- Pezzagno G, Ghittori S, Imbriani M, et al. Urinary elimination of styrene in experimental and occupational exposure. *Scand J Work Environ Health* 1985;11:371-9.
- Gobba F, Galassi C, Ghittori S, et al. Urinary styrene in the biological monitoring of styrene exposure. *Scand J Work Envi-*

- ron Health 1993;19:175–82.
- 32) Pekari K, Nylander-French L, Pfäffli P, et al. Biological monitoring of exposure to styrene- assessment of different approaches. *J Occup Med Toxicol* 1993;2:115–26.
 - 33) Imbriani M, Ghittori S, Pezzagno G, et al. Toluene and styrene in urine as biological exposure indices. *Appl Ind Hyg J* 1986;1:172–6.
 - 34) Kawai T, Mizunuma K, Yasugi T, et al. Effects of Methanol on Styrene Metabolism Among Workers Occupational Exposed at Low Concentrations. *Arch Environ Contam Toxicol* 1995;28:543–6.
 - 35) Kawai T, Mizunuma K, Yasugi T, et al. Effective Prevention of Styrene Monomer Exposure by Protective Respirators in Fiber-reinforced Plastics Work. *Occupational Hygiene* 1994;1:153–61.
 - 36) Ikeda M, Koizumi A, Miyasaka M, et al. Styrene exposure and biological monitoring in FRP boat production plants. *Int Arch Occup Environ Health* 1982;49:325–39.
 - 37) Manini P, Palma De G, Andreoli R, et al. Determination of urinary styrene metabolites in the general Italian population by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Int Arch Occup Environ Health* 2004;77:433–6
 - 38) Bonanni RC, Gatto MP, Paci E, et al. Biomonitoring for Exposure Assessment to Styrene in the Fibreglass Reinforced Plastic Industry: Determinants and Interferents. *Ann Occup Hyg* 2015;59:1000–11.
 - 39) Ikeda M, Hirayama T, Possible metabolic interaction of styrene with organic solvent. *Scand J work environ Health* 1978;4:41–6.
 - 40) Kawai T, Sakurai H, Ikeda M. Estimation of biological occupational exposure limit values for selected organic solvents from logartihm of octanol water partition coefficient. *J Occup Health* 2015;57:359–64.
 - 41) Kawai T, Sakurai H, Ikeda M. Further examination of log Pow-based procedures to estimate biological occupational exposure limits. *J Occup Health* 2018;60:453–7.
 - 42) Kawai T, Sakurai H, Ikeda M. Simplified procedures for estimation of biological occupational exposure limits. *J Occup Health* 2019;61:305–10.
 - 43) Nomiyama T, Nakashima H, Chen LL, et al. N, N-dimethylformamide: significance of dermal absorption and adjustment method for urinary N-methylformamide concentration as a biological exposure item. *Int Arch Occup Environ Health* 2001;74:224–8.
 - 44) 日本産業衛生学会許容濃度委員会. 生物学的許容提案理由 エチルベンゼン. *日本産業衛生学雑誌*. 2021;63:252–7.
 - 45) Gobba F, Galassi C, Imbriani M, et al. Acquired dyschromatopsia among styrene-exposed workers. *J Occup Med* 1991;83:761–5.
 - 46) Eguchi T, Kishi R, Harabuchi I, et al. Impaired colour discrimination among workers exposed to styrene: relevance of a urinary metabolite. *Occup Environ Med* 1995;52:534–8.
 - 47) Kishi R, Eguchi T, Yuasa J, et al. Effects of low-level occupational exposure to styrene on color vision: dose relation with a urinary metabolite. *Environ Res* 2001;85:25–30.
 - 48) Gong YY, Kishi R, Katakura Y, et al. Relation between colour vision loss and occupational styrene exposure level. *Occup Environ Med* 2002;59:824–9.
 - 49) Mc Cague AB, Cox-Ganser JM, Harney JM, et al. Styrene-associated health outcomes at a windblade manufacturing plant. *Am J Ind Med* 2015;58(11):1150–9.
 - 50) Seeber A, Bruckner T, Triebig G. Occupational styrene exposure and neurobehavioural functions: a cohort study with repeated measurements. *Int Arch Occup Environ Health* 2009;82(8):969–84.
 - 51) Seeber A, Bruckner T, Triebig G. Occupational styrene exposure, colour vision and contrast sensitivity: a cohort study with repeated measurements. *Int Arch Occup Environ Health* 2009;82(6):757–70.
 - 52) Castillo L, Baldwin M, Sassine MP, et al. Cumulative exposure to styrene and visual functions. *Am J Ind Med* 2001;39(4):351–60.
 - 53) Choi AR, Braun JM, Papandonatos GD, et al. Occupational Styrene Exposure and Acquired dyschromatopsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Ind Med* 2017;60:930–46.
 - 54) Chia SE, Jeyaratnam J, Ong CN, et al. Impairment of color vision among workers exposed to low concentrations of styrene. *Am J Ind Med* 1994;26:481–8.
 - 55) Triebig G, Stark T, Ihrig A, et al. Intervention study on acquired color vision deficiencies in styrene-exposed workers. *J Occup Environ Med* 2001;43:494–500.
 - 56) Muijser H, Hoogendijk EM, Hooisma J. The effects of occupational exposure to styrene on high-frequency hearing thresholds. *Toxicology* 1988;49(2–3):331–40.
 - 57) Möller C, Ödkvist L, Larsby B, et al. Otoneurological findings in workers exposed to styrene. *Scand J Work Environ Health* 1990;16:189–94.
 - 58) Morata TC, Sliwinska-Kowalska M, Johnson AC, et al. A multi-center study on the audiometric findings of styrene-exposed workers. *Int J Audiol* 2011;50:652–60.
 - 59) Sliwinska-Kowalska M, Zamyslowska-Szmytke E, Szymczak W, et al. Ototoxic Effects of Occupational Exposure to Styrene and Co-Exposure to Styrene and Noise. *J Occup Environ Med* 2003;45:15–24.
 - 60) Sliwinska-Kowalska M, Fuente A, Zamyslowska-Szmytke E. Cochlear dysfunction is associated with styrene exposure in humans. *PloS one* 2020;15:e0227978.
 - 61) Morata TC, Johnson AC, Nylén P, et al. Audiometric findings in workers exposed to low levels of styrene and noise. *J Occup Environ Med* 2002;44:806–14.
 - 62) Antoine SR, DeLeon IR, O'Dell-Smith RM. Environmentally significant volatile organic pollutants in human blood. *Bull Environ Contam Toxicol* 1986;36:364–71.
 - 63) Bartolucci GB, De Rosa E, Gori GP, et al. Biomonitoring of occupational exposure to styrene. *Appl Ind Hyg* 1986;1:125–31.
 - 64) Withey JR, Collins PG. Pharmacokinetics and distribution of

- styrene monomer in rats after intravenous administration. *J Toxicol Environ Health* 1977;3:1011–20.
- 65) Chambers DM, McElprang DO, Waterhouse MG, et al. An improved approach for accurate quantitation of benzene, toluene, ethylbenzene, xylene, and styrene in blood. *Anal Chem* 2006;78:5375–83.
- 66) Ghittori S, Imbriani M, Pezzagno G, et al. The urinary concentration of solvents as a biological indicator of exposure: Proposal for the biological equivalent exposure limit for nine solvents. *Am Ind Hyg Assoc J* 1987;48:786–90.
- 67) Dolara P, Caderni G, Lodovici M, et al. Determination of styrene in the urine of workers manufacturing polystyrene plastics. *Ann Occup Hyg* 1984;28:195–9.
- 68) Pezzagno G, Ghittori S, Imbriani M, et al. Urinary elimination of styrene in experimental and occupational exposure. *Scand J Work Environ Health* 1985;11:371–9.
- 69) Kezić S, Jakasa I, Wenker M. Determination of mandelic acid enantiomers in urine by gas chromatography and electron-capture or flame ionisation detection. *J Chromatogr* 2000;738:39–46.
- 70) Kimberly M, Katharine R, Nathan G, et al. Ethylbenzene and Styrene Exposure in the United States based on Urinary Mandelic Acid and Phenylglyoxylic Acid: NHANES 2005–2006 and 2011–2012 Published in final edited form as: *Environ Res* 2019;171:101–10.
- 71) Kawai T, Sumino K, Ohashi F, et al. Use of a holder-vacuum tube device to save on-site hands in preparing urine samples for head-space gas-chromatography, and its application to determine the time allowance for sample sampling. *Ind Health* 2011;49:24–9.
- 72) Eitaki Y, Kawai T, Kishi R, et al. Stability in Urine of Authentic Phenylglyoxylic and Mandelic Acids as Urinary Markers of Occupational Exposure to Styrene. *J Occup Health* 2008;50:221–8.
- 73) American Conference of Industrial Hygienists (ACGIH): Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices. 2021.ACGIH.

感作性物質 (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

**アクリル酸2-ヒドロキシエチル
(モノアクリル酸エチレングリコール,
プロペン酸2-ヒドロキシエチルエステル)
CH₂=CHCOOCH₂CH₂OH
[CAS No. 818-61-1]
感作性分類 皮膚第2群**

1. 物理化学的性質ならびに用途

アクリル酸2-ヒドロキシエチルは、甘い特有の臭いを有し、無色透明の液体である。分子量116.12。沸点191℃。融点−60.2℃。蒸気圧 7.0 Pa (25℃)。比重1.011。水に1×10⁶ mg/l (25℃) 溶解する。n-オクタノール/水分配係数は、−0.21である。

用途は、塗料、接着剤、繊維加工剤などの親水性アクリルポリマー合成の原材料である。

2. 感作性の報告

ソフトコンタクトレンズ製造に従事してアクリル酸2-ヒドロキシエチル (HEA) に曝露していた2人の技師が手指の接触皮膚炎を発症した。このコンタクトレンズは、HEAとともにメタクリル酸2-ヒドロキシメチル (HEMA)、ジメタクリル酸エチレングリコール (EGDMA)、および Darocur 1173 (2-ヒドロキシ-2-メチル-1-フェニルプロパン-1-オン) を光触媒として含んでいた。パッチテストでは、1人はHEAおよびHEMAに陽性を示したが、もう1人は、HEAのみに陽性を示し、他の3物質には陰性であった¹⁾。

アクリル酸/メタクリル酸系の化合物を含有する Lowicryl 包埋剤を用いて、電子顕微鏡用の材料を作成する作業に従事していた6人の労働者のうち3人が手指の接触皮膚炎を発症した。この3人のうち同意の得られた1人に対して、Lowicryl 包埋剤に含まれる11種類のアクリル酸/メタクリル酸系の化合物についてパッチテストを施行したところ、HEAのみに陽性を示した²⁾。

以上のように、複数の施設においてHEAに曝露して皮膚炎を発症した症例でHEAに陽性反応が報告されていることから、本物質を感作性分類皮膚第2群として提案する。

参考：他の機関の感作性物質分類
DFG 皮膚感作 (Sh)

文 献

- 1) Peters K, Andersen KE. Allergic hand dermatitis from 2-hydroxyethyl-acrylate, Contact Dermatitis, 1986;15:188-9.
- 2) Tobler M, Wurthrich B, Freiburghaus AU. Contact dermatitis from acrylate and methacrylate compounds in Lowicryl embedding media for electron microscopy, Contact Dermatitis, 1990;23:96-102.

**2-n-オクチル-4-イソチアゾリン-3-オン
(2-オクチルイソチアゾール-3(2H)-オン,
オクチリノン)**

C₁₁H₁₉NOS

[CAS No. 26530-20-1]

感作性分類 皮膚第2群

1. 物理化学的性質ならびに用途

2-n-オクチル-4-イソチアゾリン-3-オン (OIT) は、鋭い臭いを有し、淡い黄金色の液体である。分子量213.34。沸点120℃。融点<25℃。蒸気圧 0.0036 Pa (25℃)。比重 0.83。水に0.05% (25℃)、メタノール、トルエンに > 800 g/l、エチルアセトンに > 900 g/l、ヘキサンに 64 g/l 溶解する。n-オクタノール/水分配係数は、2.45 (24℃) である。

用途は、殺カビ剤、冷却塔水、絵の具、切削油、化粧品、およびシャンプーの殺菌剤、革製品保存剤などである。

2. 感作性の報告

1991年から2005年までの間にフィンランドのある職業性皮膚疾患外来を訪れた2,222人の接触皮膚炎患者を対象にOITを含む化学物質に対するパッチテストが行われた。このうち8人の患者がOITに陽性を示した。8人のうち、2人は5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン (MCI) と2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン (MI) の混合物にも陽性を示した。また4人はOITに陽性を示したが、OITへの曝露歴がなかった。1人が、殺菌剤 (biocide) としてOITへの曝露歴を有していた。残る1人は、現在は曝露がなかったが、過去に切削油の成分としてOITに曝露した可能性はあるということであった¹⁾。

スペインの医療機関において2002年から2007年の間の職業性接触皮膚炎患者の診療録を後ろ向きに調べたところ、パッチテストにてOITに陽性を示した症例が5例あったことがわかった。5例のうち3例は、MCI/MIおよび1,2-ベンゾイソチアゾリン-3-オン (BIT) にも陽性を示していたが、2例はOITに陽性を示し、MCI/MIには陰性で、BITのパッチテストは施行していなかった。この2例は、それぞれMCIとOITを含む切削油と、MCI/MIとOITを含む殺菌剤に曝露していた²⁾。

職業的曝露ではないが、87歳の男性が、新品のスエードの革で覆われたリクライニングチェアを購入して毎日長時間この椅子に座っていたところ、背部、下肢、上肢に湿疹が出現した。椅子を布で覆われたものに変えたところ、湿疹は軽快した。パッチテストでは、OITおよび革の成分に陽性を示したが、MI、MCI、およびフマル酸ジメチルには陰性であった³⁾。

以上のように、複数の施設においてOITに曝露して皮

膚炎を発症した症例で OIT に陽性反応が報告されていることから、本物質を感作性分類皮膚第 2 群として提案する。

参考：他の機関の感作性物質分類
DFG 皮膚感作 (Sh)

文 献

- 1) Aalto-Korte K, Alanko K, Henriks-Eckerman ML, Kuuliala O, Jolanki R. Occupational allergic contact dermatitis from 2-N-octyl-4-isothiazolin-3-one, *Contact Dermatitis* 2007;56: 160–3.
- 2) Balaguer JR, Herrera AM, De la Cuadra Oyanguren J, de Rojas DHF. Occupational allergic contact dermatitis to 2-N-octyl-4-isothiazolin-3-one, *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18: 76–7.
- 3) Hunt WTN, Dunnill MG, Sansom JE. Sofa dermatitis again? A case report of allergic contact dermatitis to octylisothiazolinone from a leather reclining chair. *Contact Dermatitis*. 2020;82: 161–2.