

## 許容濃度 (2023) の提案理由

2023年 5月10日  
日本産業衛生学会  
許容濃度等に関する委員会

### 塩化亜鉛 (Zinc chloride) $\text{ZnCl}_2$ [CAS No. 7646-85-7] 最大許容濃度 4 mg/m<sup>3</sup>

別名：二塩化亜鉛, Zinc dichloride

#### 1. 物理化学的性質ならびに用途

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

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

#### 2. 吸収, 分布, 代謝, 排泄

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

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

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

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

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

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

#### 3. ヒトに対する影響

##### 3.1 急性毒性

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

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

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

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

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

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

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

ボランティアで調査した結果、120 mg ZnCl<sub>2</sub>/m<sup>3</sup>、2分間の吸入曝露後に、鼻、喉、胸部で刺激性症状、咳と吐き気がみられた。80 mg ZnCl<sub>2</sub>/m<sup>3</sup>、2分間の吸入曝露後では、ほとんどの調査協力者が軽度の吐き気を感じ、1～2人には咳がみられた<sup>14)</sup>。

工場作業者が0.07～0.4 mg ZnCl<sub>2</sub>/m<sup>3</sup>の塩化亜鉛のヒュームを30分間吸入すると、感覚が鈍くなり、平均4.8 mg ZnCl<sub>2</sub>/m<sup>3</sup>の30分間以上の吸入で一過性の気道刺激性がみられた<sup>15, 16)</sup>。

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

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

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

## 4. 動物に対する影響

### 4.1 急性毒性

Sprague-Dawley ラット雌を4群（各3匹）に分け、それぞれの群に塩化亜鉛エアロゾルを600, 940, 1,220, 1,950 mg Zn/m<sup>3</sup>の濃度で10分間吸入させた。結果、死亡率は、0/3, 2/3, 2/3, 3/3であった。塩化亜鉛エアロゾル吸入の10分間のLC<sub>50</sub>は約2,000 mg ZnCl<sub>2</sub>/m<sup>3</sup>（亜鉛として約1,000 mg Zn/m<sup>3</sup>）であった。また塩化亜鉛エアロゾル吸入10時間後の肺の組織所見として、拡張不全、充血、出血及び水腫がみられた<sup>20)</sup>。

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

Wistar ラットを5群（各6匹）に分け、それぞれの群に0, 0.25, 0.5, 1.0, 1.5 mg ZnCl<sub>2</sub>/kg bwの塩化亜鉛を気管内に単回投与して20時間後に剖検した結果、用量依存的に肺重量の増加がみられた<sup>22)</sup>。

経口単回投与のLD<sub>50</sub>は、Sprague-Dawley ラット雄で528 mg Zn/kg（1,100 mg ZnCl<sub>2</sub>/kg）、Swiss マウス雄では605 mg Zn/kg（1,260 mg ZnCl<sub>2</sub>/kg）であった。症状としては、縮瞳、結膜炎、尾部における出血及び血腫がみられた<sup>23)</sup>。

### 4.2 刺激性

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

### 4.3 発がん性

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

### 4.4 生殖毒性

SD ラット雌雄に、塩化亜鉛0, 7.5, 15, 30 mg ZnCl<sub>2</sub>/kg/日を交配前77日間、交配期間の21日間、さらに雌では妊娠期間と哺育期間の21日間強制経口投与した試験で、雌雄の投与群に死亡がみられた（各群10匹中1～3匹）。雄の投与群では体重増加抑制がみられ、母動物では15, 30 mg/kg/日群で分娩後の体重が低値を示した。また、すべての投与群で妊娠率が低下した。児動物では、15, 30 mg/kg/日群で生存児数が減少したが、生存率に変化はみ

られなかった<sup>25)</sup>。

ICR マウス雌雄に、塩化亜鉛を雄には 0, 1.560, 3.125, 6.250 mg ZnCl<sub>2</sub>/kg/日 (0, 0.75, 1.5, 3.0 mg Zn/kg/日), 雌には 0, 3.125, 6.250, 12.500 mg ZnCl<sub>2</sub>/kg/日 (0, 1.5, 3.0, 6.0mg Zn/kg/日) を交配前49日間強制経口投与し、雄の 0 mg/kg/日群と雌の 0 mg/kg/日群、雄の 1.560 mg/kg/日群と雌の 3.125 mg/kg/日群、雄の 3.125 mg/kg/日群と雌の 6.250 mg/kg/日群、雄の 6.250 mg/kg/日群と雌の 12.500 mg/kg/日群とをそれぞれ交配させ、交配期間及び雌は妊娠期間、哺育期間まで投与した試験で、雌雄の投与群に死亡がみられた (各群10匹中 1 ~ 5 匹)。また、すべての雌雄投与群の交配の組み合わせで、妊娠率、産児数、出生率の低下がみられた<sup>26)</sup>。

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

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

#### 4.5 遺伝毒性・変異毒性

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

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

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

鉛作用が骨髓細胞の分裂指数に影響を与えることはなかった<sup>31)</sup>。

#### 4.6 感作性

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

#### 4.7 反復投与毒性

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

### 5. 許容濃度の提案

塩化亜鉛ヒュームの予防すべき影響は、短時間曝露による肺、気道への刺激症状である。その他眼への刺激や消化器症状も報告されているが、塩化亜鉛ヒューム曝露に関する報告は症例報告が中心であり、動物曝露試験を含め、量反応関係を明らかにした報告はない。Cullumbine らは、80 mg ZnCl<sub>2</sub>/m<sup>3</sup>, 2 分間の吸入曝露後では、ほとんどの調査協力者が軽度の吐き気を感じ、1 ~ 2 人には咳がみられたと報告している。Ferry らは、4.8 mg ZnCl<sub>2</sub>/m<sup>3</sup> 30分間以上の吸入で一過性の気道刺激性がみられたと報告している。これらの報告を勘案して、最大許容濃度 4 mg/m<sup>3</sup> を提案する。

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

### 6. 他機関の提案

ACGIH: TLV-TWA 1 mg/m<sup>3</sup> (1966, 1968-present), TLV-STEAL 2 mg/m<sup>3</sup> (1968-present)

DFG MAK: 設定なし

NIOSH REL: TWA 1 mg/m<sup>3</sup>, ST 2 mg/m<sup>3</sup>

OSHA PEL: TWA 1 mg/m<sup>3</sup>

IARC: 設定なし

### 7. 勧告の履歴

なし

### 文 献

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

- 3) 経済産業省. 一般化学物質の製造輸入数量 (2020年度). [Online]. [cited 2022 Nov 25]; Available from: URL: [https://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/files/information/volume/general/volume\\_general\\_2020FY.pdf](https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/information/volume/general/volume_general_2020FY.pdf)
- 4) El Idrissi A, van Berkel L, Bonekamp NE, Dalemans DJ, van der Heyden MA. The toxicology of zinc chloride smoke producing bombs and screens. *Clin Toxicol (Phila)* 2017;55(3):167–74.
- 5) Johnson FA, Stonehill RB. Chemical pneumonitis from inhalation of zinc chloride. *Dis Chest* 1961;40:619–24.
- 6) Galvez-Morros M, Garcia-Martinez O, Wright AJA, Southon S. Bioavailability in the rat of zinc and iron from the basic salts  $\text{Zn}_5(\text{OH})_8\text{Cl}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Fe}(\text{OH})\text{SO}_4$  and  $\text{Fe}_4(\text{OH})_{11}\text{NO}_3\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . *Food Chemistry* 1992;43(5):377–81.
- 7) Kossakowski S GA. Effect of mercuric chloride upon zinc distribution in the rat. *Bull Vet Inst Pulawy* 1983;26:67–76.
- 8) Skog E, Wahlberg JE. A comparative investigation of the percutaneous absorption of metal compounds in the guinea pig by means of the radioactive isotopes:  $^{51}\text{Cr}$ ,  $^{58}\text{Co}$ ,  $^{65}\text{Zn}$ ,  $^{110}\text{Mg}$ ,  $^{115}\text{Mg}$ ,  $^{203}\text{Hg}$ . *J Invest Dermatol* 1964;43:187–92.
- 9) Keen CL, Hurley LS. Zinc absorption through skin: correction of zinc deficiency in the rat. *Am J Clin Nutr* 1977;30(4):528–30.
- 10) Huang KL, Chen CW, Chu SJ, Perng WC, Wu CP. Systemic inflammation caused by white smoke inhalation in a combat exercise. *Chest* 2008;133(3):722–8.
- 11) Evans EH. Casualties following exposure to zinc chloride smoke. *Lancet* 1945;II:368–70.
- 12) Milliken JA, Waugh D, Kadish ME. Acute Interstitial Pulmonary Fibrosis Caused by a Smoke Bomb. *Can Med Assoc J* 1963;88(1):36–9.
- 13) Schenker MB, Speizer FE, Taylor JO. Acute upper respiratory symptoms resulting from exposure to zinc chloride aerosol. *Environ Res* 1981;25(2):317–24.
- 14) Cullumbine H. The toxicity of screening smokes. *J R Army Med Corps* 1957;103(3):119–22.
- 15) Ferry JJ. Communication to ACGIH from the General Electric Co. Schenectady, NY (1966).
- 16) Ferry JJ. Letter to the U.S. National Institute for Occupational Safety and Health from the General Electric Co., Schenectady, NY (1974).
- 17) Houle RE, Grant WM. Zinc chloride keratopathy and cataracts. *Am J Ophthalmol* 1973;75(6):992–6.
- 18) McKinney PE, Brent J, Kulig K. Zinc chloride ingestion in a child: exocrine pancreatic insufficiency. *Ann Emerg Med* 1995;25(4):562.
- 19) Chobanian SJ. Accidental ingestion of liquid zinc chloride: local and systemic effects. *Ann Emerg Med* 1981;10(2):91–3.
- 20) Karlsson N, Cassel G, Fångmark I, Bergman F. A comparative study of the acute inhalation toxicity of smoke from  $\text{TiO}_2$ -hexachloroethane and  $\text{Zn}$ -hexachloroethane pyrotechnic mixtures. *Arch Toxicol* 1986;59(3):160–6.
- 21) Brown RF, Marrs TC, Rice P, Masek LC. The histopathology of rat lung following exposure to zinc oxide/hexachloroethane smoke or installation with zinc chloride followed by treatment with 70% oxygen. *Environ Health Perspect* 1990;85:81–7.
- 22) Richards RJ, Atkins J, Marrs TC, Brown RF, Masek L. The biochemical and pathological changes produced by the intratracheal instillation of certain components of zinc-hexachloroethane smoke. *Toxicology* 1989;54(1):79–88.
- 23) Domingo JL, Llobet JM, Paternain JL, Corbella J. Acute zinc intoxication: comparison of the antidotal efficacy of several chelating agents. *Vet Hum Toxicol* 1988;30(3):224–8.
- 24) Lansdown AB. Interspecies variations in response to topical application of selected zinc compounds. *Food Chem Toxicol* 1991;29(1):57–64.
- 25) Khan A, Atkinson A, Graham T, et al. Effects of low levels of zinc on reproductive performance of rats. *Environ Sci* 2001;8(4):367–81.
- 26) Khan A, Atkinson A, Graham T, Thompson S, Ali S, Shireen K. Effects of low levels of zinc on reproductive performance of mice. *Environ Sci* 2003;10:279–90.
- 27) Chang CH, Mann DE, Jr., Gautieri RF. Teratogenicity of zinc chloride, 1, 10-phenanthroline, and a zinc-1, 10-phenanthroline complex in mice. *J Pharm Sci* 1977;66(12):1755–8.
- 28) Hartsfield JK, Jr., Lee M, Morel JG, Hilbelink DR. Statistical analysis of the effect of cadmium and zinc on hamster teratogenesis. *Biochem Med Metab Biol* 1992;48(2):159–73.
- 29) Nishioka H. Mutagenic activities of metal compounds in bacteria. *Mutat Res* 1975;31(3):185–9.
- 30) Deknudt G, Deminatti M. Chromosome studies in human lymphocytes after in vitro exposure to metal salts. *Toxicology* 1978;10(1):67–75.
- 31) Gupta T, Talukder G, Sharma A. Cytotoxicity of zinc chloride in mice in vivo. *Biol Trace Elem Res* 1991;30(2):95–101.
- 32) Zaporowska H, Wasilewski W. Combined effect of vanadium and zinc on certain selected haematological indices in rats. *Comp Biochem Physiol C Comp Pharmacol Toxicol* 1992;103(1):143–7.

## 三フッ化窒素



[CAS No. 7783-54-2]

許容濃度 0.4 ppm (1.2 mg/m<sup>3</sup>)

### 1. 物理化学的性質並びに用途

三フッ化窒素は、分子量 71.0、融点 -207℃、沸点 -129℃、気体の比重 2.46 (20℃対空気)、液体の比重 1.537 (-129℃)、常温常圧で無色の気体で安定である。特徴的な「かび様」の臭気がある。水には難溶で、酸性・中性水溶液では反応はないか極めて遅く、アルカリ水溶液により 100℃で徐々に分解され、亜硝酸塩とフッ化物になる。高温では強い酸化力を持ち各種の金属や非金属に対してフッ素化剤として作用し、また放電で分解しフッ素化剤になる<sup>1-2)</sup>。

半導体化学でのプラズマエッチング液フッ化水素レーザーとして、また成膜装置 (CVD) のクリーニング等に用いられる<sup>2)</sup>。製造・輸入数量実績は 2020 年で 4,000～5,000 t であり、2013 年度以降の数量実績に大きな変動は見られない<sup>3)</sup>。

### 2. 吸収, 代謝, 分布, 蓄積, 排せつ

常温常圧で気体であり経気道的に曝露されるが、Dost ら<sup>4)</sup>が行ったイヌを用いた吸入曝露実験での気中濃度と血中メトヘモグロビン濃度の連続モニタリングの結果から、少なくともフッ化物換算で 150 mg の経気道曝露に対して肺から吸収されるのは 3-5 mg 未満である。Dost ら<sup>4)</sup>が実施した動物実験の結果から、曝露直後は組織のフッ化物イオンが一時的に増加するが、赤血球および脾臓以外は 24 時間以内に低下する。赤血球中のフッ化物イオンは他の組織よりもやや長く残留するが、曝露後 48 時間までには低下する。脾臓のフッ化物イオン濃度が高い理由は、フッ化物イオンの残留時間が長い赤血球が豊富な組織であることがその原因と考えられている。体内での蓄積は報告されていない。排出経路にかかる知見は十分ではないが、GLP 機関による 90 日間の全身吸入曝露試験<sup>5)</sup>において、曝露終了後の尿中フッ化物濃度の有意な増加が認められており、主な排泄経路は尿中と考えられる。

### 3. ヒトに対する影響

Torkelson ら<sup>6)</sup>は、臭気の閾値を調べるためにボランティア 5 人に 100 ppm および 500 ppm の三フッ化窒素を 2～3 分曝露したが、100 ppm では臭気を検出できず、500 ppm で 1 人が検出した。なお、被験者の健康影響にかかる記載はみられない。

収集した文献において、ヒトにおける急性曝露および長期曝露による影響は確認されていない。

### 4. 動物に対する影響

#### 4.1 急性, 亜急性毒性

Vernot ら<sup>7)</sup>は、60 分間曝露におけるおおよその LC<sub>50</sub> は、SD ラット 6,700 ppm、ICR マウス 7,500 ppm、イヌ 9,600 ppm、サル 10,000 ppm であり、イヌの 15 分および 30 分曝露における LC<sub>50</sub> はそれぞれ 38,000 ppm、20,400 ppm で他の動物種に比して耐性があると報告している。

Torkelson ら<sup>6)</sup>は、各群 4 匹の雄ラットに 0, 7.95, 10.0, 12.6 および 15.8 ml/kg の三フッ化窒素ガスを腹腔内に単回投与した結果、7.95 ml/kg 投与群では 20 分以内にチアノーゼとなり、10.0 ml/kg 投与群では重度のチアノーゼが認められた。なお致死量に近い投与をされた個体の血中メトヘモグロビン濃度は 5.5 g/100 ml 以上であった。

また、各群 4～8 匹の雄ラットに 1,000, 2,500, 5,000, 10,000 および 20,000 ppm の三フッ化窒素ガスを単回吸入曝露した試験の結果、2,500 ppm 以上の曝露群で死亡が確認され、これらの死亡原因は過剰なメトヘモグロビン血症によるものであったとしている。なお、曝露終了後に生存した個体のメトヘモグロビン血症は速やかに回復した。

Dost ら<sup>8)</sup>は、各群 4 匹の SD ラット (雌雄不明) の腹腔内に三フッ化窒素 7.2, 8.64, 10.4 ml/kg を単回投与した試験の LD<sub>50</sub> を 8.2 ml (0.37 mmole)/kg と報告している。また、SD ラット 4 匹に 1 % の三フッ化窒素を 55 分間単回吸入曝露した試験では、曝露直後のメトヘモグロビンの割合が全ヘモグロビン中の 45.6 % に上昇し、2 時間後には 10 % 未満に低下した。

なお、皮膚粘膜刺激性および感作性にかかる知見は確認されていない。

#### 4.2 亜慢性, 慢性毒性

##### 反復投与毒性

Torkelson ら<sup>6)</sup>は 8 匹のウサギ (雌雄不明) を二群に分け、そのうち一群に希釈をしていない三フッ化窒素ガス 10 ml を 2 日～6 日の間隔で 23 日間に計 7 回腹腔内反復投与し、他群には室内空気を同様の方法で投与した結果、曝露群の脾臓の肥大が認められ、また心臓・肝臓・腎臓・脾臓の平均臓器重量が対照群に比して優位に増加していた。また、雌雄各 12 匹のラットに三フッ化窒素を 0 および 100 ppm の濃度で 134 日の反復吸入曝露 (7 時間/日, 5 日/週, 曝露期間は 94 日) をした結果、両群とも血液学的異常所見は認められなかったが、腎臓、肝臓の臓器重量は雄の曝露群で有意に増加し、脾臓重量は雌雄の曝露群で有意に増加した。組織学的には肝臓と腎臓に変性が認められ、肝臓では円形細胞浸潤および門脈領域の胆管上皮細胞の増殖を伴う実質細胞の腫脹が見られ、雌では小葉壊死も認められた。雌雄ともに尿細管間質性腎炎がわずかに認められた。

各群15匹の雌雄 SD ラットに三フッ化窒素を 0, 5, 20, 50 および 100 ppm の濃度で90日間の全身吸入曝露 (6 時間/日, 5 日/週, 曝露日数は65日) をした結果<sup>5,9)</sup>, 20 ppm 以上の曝露群で雌雄とも血液中の赤血球系のパラメータ (赤血球数, ヘモグロビン値, ヘマトクリット値) の有意な減少が認められ, 50 ppm 以上の曝露群ではメトヘモグロビン濃度の有意な増加およびハインツ体が認められた。網状赤血球数の増加は 20 ppm 以上の雌および 50 ppm 以上の雄の曝露群で認められた。なお, 曝露期間終了後に屠殺したラットでは, 臓器重量が曝露群では対照群に比して増加しており, 特に脾臓重量は対照群に比して 5, 20, 50 および 100 ppm の曝露群ごとに雄では 7 %, 20 %, 45 % および 110 %, 雌では 18 %, 15 %, 76 % および 127 % 増加していた。なお, 30 日間の回復期間終了後のラットでは, 100 ppm 曝露群以外の群では臓器重量増加は見られなかった。また, 複数の臓器で雌雄ともに髄外造血および色素沈着の増加が観察され, 曝露期間終了後に屠殺したラットでは, 骨髄, 脾臓および肝臓の髄外造血の増加および脾臓の鬱血が高濃度曝露群で認められたが, 回復期間終了後のラットでは認められなかった。また, 脾臓, 肝臓, 腎臓における色素沈着の増加は, 曝露期間終了後に屠殺したラットの高濃度曝露群で認められたが, 回復ラットではわずかに減少していた。これらのことから, 臓器重量の変化および病理組織学の所見は, 三フッ化窒素の赤血球系への影響に伴う二次的な造血の増加に伴う可逆的な反応であると考えられる, と結論している。

#### 遺伝毒性

*In vitro* 試験<sup>5)</sup>では, サルモネラ菌 TA100株, TA1535株および大腸菌 WP2uvrA 株で S9 存在の有無にかかわらず復帰株の増加が認められた。

*In vivo* 試験<sup>5)</sup>では, マウスを用いた吸入による赤血球小核試験において, 骨髄における小核化網状赤血球の増加を認めなかった。

なお, 変異原性が認められた新規化学物質 (法第57条の3 第1項, 労働基準局長通達) に指定されている (1993/05/17通知)。

#### 5. 許容濃度の提案

ヒトにおける健康影響の知見は認められないが, 動物実験では SD ラットの90日間吸入曝露試験において, 赤血球数, ヘモグロビン値, ヘマトクリット値の低下および網状赤血球数の増加が認められ, NOAEL が 5 ppm と考えられることから, 1 日 6 時間曝露を 8 時間曝露に換算し, 種差としての不確実係数10とした場合に0.375 ppm と計算される。

以上の結果より, 三フッ化窒素の許容濃度として 0.4 ppm を提案する。

発がん性があることを示す報告はない。  
生殖毒性があることを示す報告はない。

#### 6. 他機関の提案値

ACGIH : TLV-TWA 10 ppm (29 mg/m<sup>3</sup>) (1986)

NIOSH REL : TWA 10 ppm (29 mg/m<sup>3</sup>)

OSHA PEL : TWA 10 ppm (29 mg/m<sup>3</sup>) (1994)

#### 7. 勧告の履歴

なし

#### 文 献

- 1) 17322の化学商品 (2022年版). 化学工業日報社.
- 2) 化学辞典 (第2版). 森北出版.
- 3) 化審法データベース (J-CHECK). 製品評価技術基盤機構. [Online]. [cited 2022 Nov. 28]; Available from: URL: [https://www.nite.go.jp/chem/jcheck/rireki.action?request\\_locale=ja](https://www.nite.go.jp/chem/jcheck/rireki.action?request_locale=ja)
- 4) Dost FN, Reed DJ, Cooper TD, Wang CH. Fluorine distribution in rats following acute intoxication with nitrogen and halogen fluorides and with sodium fluoride. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1970;17(3):573–84.
- 5) Anonymous. (2003). Toxicological Information. Nitrogen Trifluoride. ECHA. [Online]. [cited 2022 Nov. 28]; Available from: URL: <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/10070/7/7/2>
- 6) Torkelson TR, Oyen F, Sadek SE, Rowe VK. Preliminary toxicologic studies on nitrogen trifluoride. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1962;4:770–81.
- 7) Vernot EH, Haun CC, MacEwen JD, Egan GF. Acute inhalation toxicology and proposed emergency exposure limits of nitrogen trifluoride. *Toxicology and applied pharmacology.* 1973;26:1–13.
- 8) Dost FN, Reed DJ, Wang CH. Toxicology of nitrogen trifluoride. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1970;17(3):585–96.
- 9) O'Neill, AJ. 2003. H-25502: 90-Day Inhalation Toxicity Study in Rats. DuPont-11595; E.I. duPont de 39 Nemours and Company, Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine, Newark, DE. (as cited in US-EPA. Acute exposure guideline levels (AEGs) For nitrogen trifluoride (CAS Reg. No. 7783–54–2), INTERIM: 09–2009.)

**多層カーボンナノチューブ**  
**C**  
**[CAS No. 308068-56-6]**  
**許容濃度 吸入性粉じん0.010 mg/m<sup>3</sup>**  
**(無機炭素として)**  
**生殖毒性分類 第3群**

カーボンナノチューブは、炭素によって構成されている六員環ネットワークを丸めて円筒状にした同軸管状の物質で、1層（単層）のものを単層カーボンナノチューブ（SWCNT）、多層のものを多層カーボンナノチューブ（MWCNT）がある。ここでは、単層カーボンナノチューブは、生体影響に関するデータが少ないため本対象から除外する。許容濃度と生殖毒性分類の対象となるのは、同軸管の径が1–100 nmの範囲にある多層カーボンナノチューブである。

### 1. 物理化学的性質・用途

カーボンナノチューブは、常温にて固体であり、粒子として挙動する。高電流密度耐性、高熱伝導特性、高機械強度など様々な優れた特性を有しており、将来的には半導体、燃料電池、光学機器など様々な用途に使用されることが期待されている。

### 2. 体内動態（吸収、代謝、分布、蓄積、排泄）

作業環境・作業状況から考えて、労働者は主に経気道的に曝露される。よって、気管内注入試験や吸入曝露試験による肺内滞留性や臓器移行に関する報告を以下に示す。肺内滞留性に関しては、MWCNTは、肺内滞留性が高い<sup>1,2)</sup>が、短い繊維やカール状の形状をもつ繊維は、滞留性が低い傾向にある<sup>3,4)</sup>。

雌雄のSDラットにMWCNT（Sun Innovation製1020 long multiwalled carbon nanotube：名目径10–20 nm 名目長さ10–30  $\mu\text{m}$ 、TEMにて計測した平均径15.3 nm（範囲：6.1–26.7 nm）、SEMにて計測した平均長さ2.6  $\mu\text{m}$ （範囲：0.6–7.4  $\mu\text{m}$ ）を0, 0.1, 0.3, 1, 3, 10 mg/m<sup>3</sup>にて30日間（6時間／日、5日／週）の全身吸入曝露を行い、肺内滞留性を調べた<sup>1)</sup>（NTP）。0.1, 0.3 mg/m<sup>3</sup>にて半減期は、ラットの雄で52日、雌で64日、マウスの雄、雌ではそれぞれ47日と96日であった。1または3 mg/m<sup>3</sup>にて半減期は、徐々に進行性に遅延し、10 mg/m<sup>3</sup>にてラットの雄で465日、雌で583日、マウスの雄、雌ではそれぞれ337日と649日となった。筆者らは、3と10 mg/m<sup>3</sup>にてカーボンナノチューブのoverloadによる遅延と考えた。

雄性WistarラットにMWCNT（Nikkiso製、比表面積 $69 \pm 37 \text{ m}^2/\text{g}$ 、幾何平均径48 nm 幾何平均長さ2.5  $\mu\text{m}$ ）0, 0.2 mg, 0.55 mgを気管内注入し1日後から最大364日後まで肺内沈着量を測定し、MWCNTの肺からのクリアラ

ンスを検討した。両用量においても、最初の24時間で、ほぼ30%除去したが、その後364日後まで、肺内の沈着量はほとんど変わらなかった<sup>2)</sup>。

Wistar 雄性ラットにMWCNT（一次粒径44 nm、比表面積 $69 \text{ m}^2/\text{g}$ 、バンドルの長さ0.7  $\mu\text{m}$ 、バンドルの径0.2  $\mu\text{m}$  短い繊維で7割の繊維はほぼ単離状態）を0, 0.37 mg/m<sup>3</sup>の濃度で4週間（6時間／日、5日／週）の吸入曝露を行い、観察期間を3日後から最大3か月設けてMWCNTの滞留性を検討した。X線回折では、51日、無機炭素解析では54日であった。これらの繊維は比較的短い繊維が多かった<sup>3)</sup>。

直線上ではなくカールして絡んだようなMWCNT（径5–10 nm、凝集した繊維の幾何平均長さ37.4  $\mu\text{m}$ 、幾何平均径2.73  $\mu\text{m}$ ）を雄性SDラットに28日間（6時間／日、5日間／週、4週間）吸入曝露試験（0, 0.257, 1.439, 4.253 mg/m<sup>3</sup>）を行い、観察期間最大28日後までおき、肺内滞留性を検討した。高用量群でのMWCNTの半減期は、35日間であった<sup>4)</sup>。

臓器移行に関しては、MWCNTでは様々な臓器で繊維状物質の沈着が認められているが、臓器障害に関する報告はない<sup>5–7)</sup>。

B6C3F1/NマウスにMWCNT（Sun Innovation製：平均径15 nm、長さ推測値2.6  $\mu\text{m}$ ）を0, 0.06, 0.2, 0.6 mg/m<sup>3</sup>にて30日間（6時間／日、5日／週）の全身吸入曝露を行い、曝露終了後10日間の観察期間において肺やその他の臓器における繊維の蓄積を調べた<sup>5)</sup>。肺のみならず、脾臓、リンパ節（縦隔、気道）、嗅球に用量依存性の沈着を認めたが、代謝臓器である肝臓や腎臓には認められなかった。

C57BL/6マウスにMWCNT（保土谷化学工業製造のMWNT-7：金属不純物1.32%（Fe 1.06%）、空気動力学的直径（mass mode）：1.5  $\mu\text{m}$ ）5 mg/m<sup>3</sup>を12日間（1日5時間）の吸入曝露を行い、曝露終了後1日後、336日後に臓器への沈着を観察した<sup>6)</sup>。肺以外の沈着は1日後も336日後にて、気管気管支リンパ節（縦隔リンパ節）の沈着が一番多く、肝臓、腎臓、心臓、脳、胸郭、横隔膜にも沈着が認められた。肺内に沈着した約54%は、凝集しているが、他臓器の横隔膜、胸郭、肝臓、腎臓、心臓や脳では、ほとんど単離していた。

### 3. ヒトに対する影響

#### 1) 非発がん性

米国、ロシアの横断的研究で、MWCNTの曝露と血液、鼻腔洗浄、誘発喀痰のサイトカインの産生、肺機能検査との関連が報告されている<sup>7–9)</sup>が、画像や病理などの疾患の診断と曝露に関する報告はない。

#### 2) 発がん性

・調査した範囲内では、報告は得られていない。

#### 4. 動物に対する影響

##### 1) 慢性影響（発がん性以外）

吸入曝露試験や気管内注入試験が行われており、肺に炎症や線維化が持続していることが報告されている<sup>1, 4, 10-23</sup>。ただし、短い繊維に関しては、炎症・線維化が長い繊維よりも弱く、一時的であることも報告されている<sup>12, 13, 18</sup>。

MWCNTの気管内注入試験に関しては、F344雄性ラットにMWCNT（保土谷化学工業製造のMWNT-7：構成成分 Fe 4,400 ppm, Cr 48 ppm Ni 17 ppm 平均長さ 5.0  $\mu\text{m}$  (5.0  $\mu\text{m}$  以上の繊維 38.9%), 平均径 88 nm,) 0, 40, 160  $\mu\text{g}/\text{rat}$  と結晶質シリカ ( $\alpha$ -quartz) 160  $\mu\text{g}/\text{rat}$  を気管内注入し、注入1日後から最大91日後の観察期間において肺の炎症や線維化を検討した（一群8匹）<sup>10</sup>。肺の炎症において、マクロファージの浸潤では、観察期間中最大でも軽微な浸潤ではあったが、MWCNTは28日後の1例を除いて全例で著しい浸潤であった。microgranulomaは、結晶質シリカでは認められなかったが、MWCNTでは28日、91日後に5/8匹に中等度の所見を認めた。線維化に関しても結晶質シリカは、観察期間をとおして最大でも軽度の線維化であったが、MWCNTでは、91日では全例が中等度の線維化であった。

C57BL/6J 雄性マウスにMWCNT（保土谷化学工業製造のMWNT-7：比表面積 26  $\text{m}^2/\text{g}$ 、長さの中央値 3.86  $\mu\text{m}$ 、粒子数中央径  $49 \pm 13.4$  nm) 0, 10, 20, 40, 80  $\mu\text{g}/\text{mice}$  を咽頭吸引させ、1日から最大56日まで観察期間において肺の病理所見を検討した<sup>11</sup>。線維性の肉芽腫性変化、肺胞腔の線維化による肥厚を時間依存性に認めた。

CD 雄性ラットに比較的短繊維の単分離したMWCNT（保土谷化学工業製造のMWNT-7：径約 60 nm、長さ約 1.5  $\mu\text{m}$  (10  $\mu\text{m}$  以上の繊維はカール状に曲がった繊維) 0, 0.04, 0.2, 1  $\text{mg}/\text{kg}$  を気管内注入（陽性対照 結晶質シリカ 5  $\text{mg}/\text{kg}$ ）して、最大6か月の観察期間をおき、肺の炎症を評価した<sup>12</sup>。MWCNT注入により、肺に炎症細胞浸潤が認められるが、一過性であった。一方、結晶質シリカは、持続性の炎症細胞浸潤を認めた。MWNT-7も短線維化すると炎症の消失傾向であった。

Wistar 系雄性ラットにMWCNT（Nikkiso 製：Bulk 幾何平均径 44 nm (GST 1.3)、比表面積 69  $\text{m}^2/\text{g}$ 、懸濁液中幾何平均径 48 nm、幾何平均長さ 0.94  $\mu\text{m}$ 、単離した短繊維）にて0, 0.2, 1  $\text{mg}/\text{rat}$  の気管内注入を行い、最大6か月の観察期間にて肺炎を調べた<sup>13</sup>。気管支肺胞洗浄液中や肺病理の解析結果にて、BALFには好中球浸潤を2相性（3日と1か月）に認め、好中球ケモカインCINC-1や好中球の酵素であるミエロペルオキシダーゼ活性亢進を持続的に認めた。

9 週齢のWistar 系雄性ラットに短いMWCNT（径 60–100 nm、算術的平均長さ 1.81  $\mu\text{m}$ ）を0, 0.15, 1.5

$\text{mg}/\text{kg}$  気管内注入し観察期間最大90日間にてBALF細胞解析と肺病理学的検討を行った<sup>14</sup>。90日間にわたり肺や胸膜に持続的肺炎を誘発したが、胸膜炎が強い傾向にあった。

MWNT-7を含む7種類のMWCNTを雄性C57BL/6マウスに0, 40  $\mu\text{g}$  咽頭吸引させ84日後の肺病理組織を評価した。7種類のMWCNTの幾何形状は、MW1（幾何平均径 13 nm、幾何平均長さ 0.67  $\mu\text{m}$ ）、MW2（幾何平均径 14 nm、幾何平均長さ 1.34  $\mu\text{m}$ ）、MW3（幾何平均径 20 nm、幾何平均長さ 1.1  $\mu\text{m}$ ）、MW4（幾何平均径 19 nm、幾何平均長さ 1.41  $\mu\text{m}$ ）、MW5（MWNT-7）（幾何平均径 63 nm、幾何平均長さ 4.39  $\mu\text{m}$ ）、MW6（幾何平均径 28 nm、幾何平均長さ 2.05  $\mu\text{m}$ ）、MW7（幾何平均径 37 nm、幾何平均長さ 2.88  $\mu\text{m}$ ）であった。異なる幾何形状ではあったが、いずれのMWCNTにおいても、肉芽腫性炎症、気管支細気管支の線維化、肺胞間質の線維化は、陰性対照と比較して有意に認められた<sup>15, 16</sup>。

MWCNTの吸入曝露試験においては、B6C3F1/NマウスにMWCNT（Sun Innovation 製：平均径 15 nm、長さ推測値 2.6  $\mu\text{m}$ ）を0, 0.06, 0.2, 0.6  $\text{mg}/\text{m}^3$ にて30日間（6時間/日、5日/週）の全身吸入曝露を行い、曝露終了後10日間の観察期間において肺の病変を調べた<sup>5</sup>。BALFの炎症性サイトカイン（IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$ ）濃度の増加はあるが、炎症所見は認められなかった。

Wistar 系雄性ラットにMWCNT（Nikkiso 製：Bulk 幾何平均径 44 nm (GST 1.3)、比表面積 69  $\text{m}^2/\text{g}$ 、懸濁液中幾何平均径 48 nm、幾何平均長さ 0.94  $\mu\text{m}$ 、気相中幾何平均径 63 nm、幾何平均長さ 1.1  $\mu\text{m}$  70%以上は単離した繊維。）にて0, 0.37  $\text{mg}/\text{m}^3$ にて4週間の吸入曝露を行い、最大3か月の観察期間を設けて肺炎を調べた<sup>13</sup>。気管支肺胞洗浄液中や肺病理の解析結果にて、BALFには好中球ケモカインの増加は認めるも有意な好中球などの炎症細胞浸潤を認めなかった。

直線上ではなくカールして絡んだようなMWCNT（径 5–10 nm、凝集した繊維の幾何平均長さ 37.4  $\mu\text{m}$ 、幾何平均径 2.73  $\mu\text{m}$ ）を雄性SDラットに28日間（6時間/日、5日間/週、4週間）吸入曝露試験（0, 0.257, 1.439, 4.253  $\text{mg}/\text{m}^3$ ）を行い、観察期間最大28日後までおき、肺内炎症を検討した<sup>4</sup>（Kim JK 2019）。BALFの好中球数の増加を中濃度以上で増加、高濃度でBALFのLDH活性の増加を認めた。低濃度である0.257  $\text{mg}/\text{m}^3$ がNOAELであることを提案している。

雌雄のSDラットにMWCNT（Sun Innovation 製1020 long multiwalled carbon nanotube：名目径 10–20 nm 名目長さ 1,030  $\mu\text{m}$ 、TEMにて計測した平均径 15.3 nm (6.1–26.7 nm)、SEMにて計測した平均長さ 2.6  $\mu\text{m}$  (0.6–7.4  $\mu\text{m}$ )) を0, 0.1, 0.3, 1, 3, 10  $\text{mg}/\text{m}^3$ にて30日間（6時間/日、5日/週）の全身吸入曝露を行い、病理学

表 1. 104週間の MWNT-7吸入ばく露試験による肺の非腫瘍病理所見（匹数）

| 肺の病理所見       | 雄：50匹中の匹数<br>曝露濃度 (mg/m <sup>3</sup> ) |      |      |      | 雌：50匹中の匹数<br>曝露濃度 (mg/m <sup>3</sup> ) |      |      |      |
|--------------|----------------------------------------|------|------|------|----------------------------------------|------|------|------|
|              | 0                                      | 0.02 | 0.2  | 2    | 0                                      | 0.02 | 0.2  | 2    |
| 細気管支・肺胞上皮過形成 | 2                                      | 6    | 13*  | 22** | 3                                      | 3    | 8    | 12*  |
| 異型過形成        | 0                                      | 0    | 0    | 10** | 0                                      | 0    | 0    | 14** |
| 肺胞上皮過形成      | 0                                      | 2    | 13** | 41** | 1                                      | 1    | 6    | 41** |
| 細気管支上皮過形成    | 0                                      | 0    | 4    | 8**  | 0                                      | 0    | 4    | 26** |
| 肺胞マクロファージの集簇 | 2                                      | 7    | 5    | 48** | 2                                      | 6    | 9    | 48** |
| 限局性線維化：肺胞壁   | 0                                      | 2    | 43** | 48** | 0                                      | 3    | 44** | 49** |
| 肉芽腫性変化       | 0                                      | 5    | 42** | 50** | 0                                      | 3    | 45** | 50** |

\* :  $p < .05$  vs 非曝露群, \*\* :  $p < .01$  vs 非曝露群

的検討を行った<sup>1)</sup>(NTP). 肺の慢性炎症に関して, ラット, マウスの雌雄とも1, 3, 10 mg/m<sup>3</sup>にて有意に増加, 肺胞上皮細胞の過形成では, ラットにおいて半減期は, 1 mg/m<sup>3</sup>では, 雄3匹, 雌2匹, 3および10 mg/m<sup>3</sup>にて雌雄ともすべての個体に認めた. 細気管支上皮細胞の過形成では, マウスの3および10 mg/m<sup>3</sup>のみ認められ, 陰性対照群と比較して, 有意な増加を示した. 筆者らは, 0.3 mg/m<sup>3</sup>を NOAEL として提案した.

雄性 Wistar ラットに MWCNT (Baytube 社製: コバルトの含有率0.53%, 平均径 10–16 nm 平均長さが 200–300 nm) と金属を除去した MWCNT (Baytube 社製: コバルトの含有率0.12%) の吸入曝露を行い, 肺炎症の差異を検討した<sup>17, 18)</sup>. Baytubes を0, 11, 241 mg/m<sup>3</sup>, 金属を除去した Baytube を 11 mg/m<sup>3</sup>, 陽性対照として結晶質シリカ 241 mg/m<sup>3</sup>を6時間鼻部吸入曝露し, 観察期間を3か月間おいた. 気管支肺胞洗浄液の細胞やサイトカインの解析の結果, Baytubes は用量依存性に肺炎症が増加したが, 時間とともに減少した. 炎症の時間的変化は, 金属を除去した Baytube は, Baytube と差異は認めなかったが, 陽性対照の結晶質シリカは時間とともに炎症は増強した. 著者らは, カーボンナノチューブの肺炎症には, 金属不純物ではなく, チューブの構造が関与していることを示唆した.

雌雄の F344ラットに MWCNT (保土谷化学工業製造の MWNT-7: 空気動学的平均径 (GSD): 1.4–1.6  $\mu$ m (2.3–3.0), 平均径 94.1–98 nm 平均長さ 5.53–6.19  $\mu$ m) を0, 0.2, 1, 5 mg/m<sup>3</sup>にて13週間 (6時間/日, 5日/週) の全身吸入曝露を行い, 肺の炎症と線維化を調べた<sup>19)</sup>. 気管支肺胞洗浄液から雌雄とも 0.2 mg/m<sup>3</sup>から炎症反応を用量依存性に認め, 肺組織における肉芽腫性変化が雌では 1 mg/m<sup>3</sup>以上で, 雄は, 0.2 mg/m<sup>3</sup>で認めた. 肺の線維化に関しては, 肺胞壁の局所的な線維化が雌雄とも 1 mg/m<sup>3</sup>以上で認められた.

Wistar ラットに MWCNT (Baytube 社製: 径 10 nm レベルの範囲, 中位長さが 200–300 nm の範囲) を0, 0.1, 0.4, 1.5, 6.0 mg/m<sup>3</sup>にて13週間 (6時間/日, 5日/週) の鼻部吸入曝露を行い, 曝露終了後26週間の観察期間を設け, 肺の炎症と線維化を調べた<sup>20)</sup>. 気管支肺胞洗浄液による好中球浸潤は, 0.4 mg/m<sup>3</sup>から有意な増加を認めた. 病理所見において肺胞や間質の肥厚が 0.4 mg/m<sup>3</sup>以上にて曝露終了後から認められ, 観察期間をとおして重症度が増加した. 胸膜の肥厚は 6.0 mg/m<sup>3</sup>にて, 末梢気道のコラーゲンの沈着も 1.5 mg/m<sup>3</sup>にて観察期間をとおして改善する傾向は認められなかった. 肉芽腫性炎症は, 時間依存性に増加し, 6.0 mg/m<sup>3</sup>にて認められた.

Wistar ラットに MWCNT (Nanocyl 社製 NC 7000: 成分 90%が炭素, 10%金属酸化物, 径 5–15 nm, 長さ 0.1–10  $\mu$ m) を0, 0.1, 0.5, 2.5 mg/m<sup>3</sup>にて13週間 (6時間/日, 5日/週) の鼻部吸入曝露を行い, 肺の炎症と線維化を調べた<sup>21)</sup>. 肺の病理所見において多発性の好中球主体の肉芽腫性炎症や肺胞蛋白症様の病変を0.5 mg/m<sup>3</sup>以上にて認められた. 著者らは, 0.1 mg/m<sup>3</sup>でもごくわずかではあるが, 肉芽腫様炎症を認めたことから, NOAEL は提案出来ないとした.

雌雄 Wistar ラットに MWCNT (Graphistrength 社製 C100 MWCNT: 平均径 11–12 nm, 平均長さ およそ 1  $\mu$ m) を0, 0.05, 0.25, 5 mg/m<sup>3</sup>にて90日間 (6時間/日, 5日/週) の鼻部吸入曝露を行い, 最大90日間の観察期間において, 肺の炎症を調べた<sup>22)</sup>. 曝露直後 (24時間後) では, 0.25, 5 mg/m<sup>3</sup>にて BALF の好中球数が増加し, マクロファージが減少し, 90日後では 5 mg/m<sup>3</sup>でも認め, 炎症細胞が継続して浸潤した. 間質におけるコラーゲンの沈着は 5 mg/m<sup>3</sup>で認められた.

雌雄の F344ラットに MWCNT (保土谷化学工業製造の MWNT-7: 長さ 1–19  $\mu$ m, 径 70–170 nm) を0, 0.02, 0.2, 2 mg/m<sup>3</sup>にて104週間 (6時間/日, 5日/週) の全身吸

表 2. 104週間の MWNT-7吸入ばく露試験による肺病理所見（腫瘍発生の匹数）

| 肺の病理所見      | 雄：50匹中の匹数<br>曝露濃度 (mg/m <sup>3</sup> ) |      |      |      | 雌：50匹中の匹数<br>曝露濃度 (mg/m <sup>3</sup> ) |      |     |     |
|-------------|----------------------------------------|------|------|------|----------------------------------------|------|-----|-----|
|             | 0                                      | 0.02 | 0.2  | 2    | 0                                      | 0.02 | 0.2 | 2   |
| 細気管支・肺胞上皮がん | 1                                      | 1    | 8*   | 10** | 0                                      | 1    | 0   | 5** |
| 腺扁平上皮がん     | 0                                      | 0    | 0    | 1    | 0                                      | 0    | 0   | 1   |
| 低分化腺がん      | 0                                      | 0    | 0    | 0    | 0                                      | 0    | 0   | 1   |
| 扁平上皮がん      | 0                                      | 0    | 0    | 0    | 0                                      | 0    | 0   | 1   |
| すべての肺がん     | 1                                      | 1    | 8*   | 11** | 0                                      | 1    | 0   | 8** |
| 細気管支・肺腺腫    | 1                                      | 1    | 7*   | 5    | 3                                      | 1    | 4   | 3   |
| すべての肺がんと腺腫  | 2                                      | 2    | 13** | 16** | 3                                      | 2    | 4   | 11* |

\* :  $p < .05$  vs 非曝露群, \*\* :  $p < .01$  vs 非曝露群

入曝露を行い、病理学的検討（線維化）を行った<sup>23)</sup>。一群は雌雄とも50匹ずつであった。肺胞壁の局所的な線維化の雄の発生率は、0 mg/m<sup>3</sup> 0% (0/50), 0.02 mg/m<sup>3</sup> 4% (2/50), 0.2 mg/m<sup>3</sup> 86% (43/50), 2 mg/m<sup>3</sup> 96% (48/50) であり、0.2 mg/m<sup>3</sup> より有意な発生率の増加を認めた。雌に関しては、0 mg/m<sup>3</sup> 0% (0/50), 0.02 mg/m<sup>3</sup> 6% (3/50), 0.2 mg/m<sup>3</sup> 88% (44/50), 2 mg/m<sup>3</sup> 96% (49/50) であった。肺の肉芽腫性変化の雄の発生率は、0 mg/m<sup>3</sup> 0% (0/50), 0.02 mg/m<sup>3</sup> 10% (5/50), 0.2 mg/m<sup>3</sup> 84% (42/50), 2 mg/m<sup>3</sup> 100% (50/50) であり、雌に関しては、0 mg/m<sup>3</sup> 0% (0/50), 0.02 mg/m<sup>3</sup> 6% (3/50), 0.2 mg/m<sup>3</sup> 90% (45/50), 2 mg/m<sup>3</sup> 100% (50/50) であった。いずれの線維化でも0.2 mg/m<sup>3</sup> より有意な発生率の増加を認め、肺の線維化のNOAELは、0.02 mg/m<sup>3</sup> と考える。

## 2) 発がん性

MWCNTでは、2年間の吸入曝露試験で、肺腫瘍の発生を認め<sup>23)</sup>、2段階発がんモデル試験（MWCNTの吸入曝露試験）において肺腫瘍の増強作用を認めた<sup>24)</sup>。気管内注入試験<sup>33)</sup>や腹腔内注入試験<sup>31)</sup>では、中皮腫の発生を認めている。

雌雄のF344ラットにMWCNT（保土谷化学工業製造のMWNT-7：長さ1–19 μm, 径70–170 nm）を0, 0.02, 0.2, 2 mg/m<sup>3</sup>にて104週間（6時間/日, 5日/週）の全身吸入曝露を行い、病理学的検討を行った<sup>23)</sup>。一群は雌雄とも50匹ずつであった。雄では、肺腫瘍（腺腫と肺がん）発生率は、0 mg/m<sup>3</sup> 4% (2/50), 0.02 mg/m<sup>3</sup> 4% (2/50), 0.2 mg/m<sup>3</sup> 26% (13/50), 2 mg/m<sup>3</sup> 32% (16/50) であり、0.2 mg/m<sup>3</sup> より有意な発生率の増加を認めた。雌に関しては、0 mg/m<sup>3</sup> 6% (3/50), 0.02 mg/m<sup>3</sup> 4% (2/50), 0.2 mg/m<sup>3</sup> 8% (4/50), 2 mg/m<sup>3</sup> 22% (11/50) であり、2 mg/m<sup>3</sup> より有意な発生率の増加を認めた。雌雄とも有意な中皮腫の発生は認めなかった。以上より肺腫瘍発生のNOAELは0.02 mg/m<sup>3</sup>と考える。

2段階発がんモデルの試験である。B6C3F1マウスに発がんイニシエーターである3-メチルコラントレンを腹腔内注入後、MWCNT（保土谷化学工業製造のMWNT-7：長さ1–19 μm, 径70–170 nm）0.5 mg/m<sup>3</sup>で15日間（5時間/日, 5日/週）吸入曝露を行い、17か月の観察期間後に、肺腫瘍の検討を行った<sup>24)</sup>。気管支肺胞腺腫や腺がんを含めた肺腫瘍の総発生率は、陰性対照群23.2%, 3-メチルコラントレン曝露群51.9%, MWCNT曝露群26.5%, 3-メチルコラントレンとMWCNT曝露群90.5%であった。イニシエーターである3-メチルコラントレンを曝露した群よりもMWCNTと3-メチルコラントレンを複合曝露した群で有意に発生率が増加した。

Wistar系雄性ラットに4種類のMWCNT（繊維A：ベンゼンを炭素源とした昇華法にて生成、中位径85 nm, 中位長さ8.57 μm 比較的太い繊維、繊維B：サイクロヘキサンを炭素源としたエアロゾル法にて生成、中位径62 nm, 中位長さ9.3 μm 比較的太い繊維、繊維C：サイクロヘキサンを炭素源としたエアロゾル法にて生成、中位径40 nm, 中位長さ10.24 μm, 細くて長い繊維、繊維D：アセトニトリルを炭素源としたエアロゾル法にて生成、中位径37 nm, 中位長さ7.91 μm 細くて中くらいの長さの繊維）を0, 10<sup>9</sup>, 5×10<sup>9</sup> WHO fiber, 陽性対照としてアモサイト（石綿）10<sup>8</sup> WHO fiberを腹腔内注入し、2年後に免疫染色を含む病理組織検査を行い、腹腔内腫瘍の発生率を検討した<sup>25)</sup>。4種類すべてのMWCNTに、多少の差はあれ、高率に中皮腫を発生（繊維A：低用量（98% (49/50)）高用量（90% (40/50)）, 繊維B：低用量（92% (46/50)）高用量（90% (40/50)）, 繊維C：低用量（84% (42/50)）高用量（94% (47/50)）, 繊維D：低用量（40% (20/50)）高用量（70% (35/50)））した。またアモサイトによる中皮腫の発生率は66% (33/50) であった。

F344系雄性ラットにMWNT-7をスプレー式チューブに

よる気管内注入 (0, 0.125, 0.5 mg/kg) を 4 週間連続で注入して最大104週間の観察期間にて呼吸器腫瘍の検討を行った<sup>26)</sup>。26週間や52週間では胸膜中皮腫は認められなかったが、104週間では、すべての低用量、高用量のラットに肺の線維化を来しており、胸膜中皮腫の発生率が低用量では35% (9/26)、高用量でも71% (17/24) に有意に増加した。

### 3) 生殖毒性

生殖毒性に関して、ヒトに関する報告はないが、複数の動物試験において生殖毒性が認められることが報告されている<sup>27-31)</sup>。但し、カーボンナノチューブは難溶性であること、曝露用量などの研究デザインが十分でないこと (非生理的な投与方法) からこれらの所見は、限定的な所見と考える。

ICR 雌性マウスの妊娠 9 日に MWCNT (MWNT-7) 0, 2, 3, 4, 5 mg/kg を腹腔内投与し、催奇形性を検討した。2, 3, 4 mg/kg では胎児の体重減少がみられ、4, 5 mg/kg では早期吸収胚が増加し、生存胎児数が減少した<sup>27)</sup>。また、いずれの用量においても、種々の外表奇形や骨格奇形を認めた。それぞれの奇形の発生数は少なかったが、奇形胎児を有する母動物の割合、奇形の発生率および奇形胎児の割合は投与用量に対応して増加した。同マウスに MWCNT 3, 4, 5 mg/kg を気管内注入し同様に催奇形性を検討した。3 mg/kg では異常を認めなかったが、4, 5 mg/kg では、種々の外表奇形や骨格奇形を認め、奇形胎児を有する母動物の割合、奇形の発生率および奇形胎児の割合が増加した<sup>27)</sup>。

NMRI 雌性マウスの交配時、妊娠 3 日に MWCNT (比表面積 270 m<sup>2</sup>/g, 長さ 10  $\mu$ m, 径 30 nm, 熱伝導率 1,500 w/mv, テヘランの研究所で製造) 0, 1, 10 mg/kg を腹腔内投与し、評価を行った。MWCNT 曝露により、児動物で高架式十字迷路でのオープンアーム滞在時間の減少 (クローズドアーム滞在の増加) と強制水泳試験での水泳時間の減少 (浮遊時間の増加) が示された。また、胸腺などの絶対臓器重量も減少し、1 mg 曝露群では、肝臓や脾臓の絶対臓器重量も減少した<sup>28)</sup>。

Kunming 雌性マウス (Lanzhou 大学にて生産) の妊娠 17 日に、テクネシウムでラベルした酸化 MWCNT (Shenzhen Nanotech Port 社製造: 長さが 1–2 mm, 径は 10–30 nm, 純度 96% 以上を硝酸処理) 0, 20 mg/kg.b.w. を静脈内投与して母動物から胎児への移行を調べた<sup>29)</sup>。投与 1 時間後に胎盤での濃度が高くなったが、羊水と胎児では低かった。6 時間後に胎盤と胎児で濃度がピークになり、その後羊水での蓄積が増加した。以上より、酸化 MWCNT が、母動物から児動物に移行したことを認めた。また、酸化 MWCNT 20 mg/kg.b.w. の妊娠 7 日の静脈内投与では、胚吸収率が増加した。さらに、MWCNT 20 mg/kg.b.w. の妊娠 4, 11, 15 日, あるいは MWCNT 4, 20,

30 mg/kg.b.w. の妊娠 11 日の静脈内投与では、投与の用量と時期に対応して母動物の血清中のプロゲステロン濃度の減少、エストラジオール濃度が増加した。C57BL/6J 雌性マウスは MWCNT (NM-400; Nanocyl-Belgium 比表面積 298 m<sup>2</sup>/g, サブミクロンの長くカールした繊維を含んでおり、平均径 10 nm 平均長さ 295 nm) 67  $\mu$ g の気管内投与前後の 14 日間、性周期を評価するために膣垢像を調べた<sup>30)</sup>。MWCNT の投与前と比較して、投与時中の性周期は有意に延長し、投与終了後は短縮した。また、同 MWCNT 0, 2, 18, 67  $\mu$ g を気管内投与し、児動物の影響を観察した。同腹児の分娩までの時間、同腹児数、性比、着床数、着床の損失など児動物に対する影響は認められなかった。

BALB/c 雄性マウスに MWCNT (US Research Nanomaterial 社製 純度 95% 以上, 外径 20–30 nm) を 0, 10, 50 mg/kg/日 を 5 週間経口投与し、生殖能と酸化ストレスを検討した<sup>31)</sup>。生殖能に関しては、精巣上体における相対重量、精子の生存率、前進運動能、精子の生存性 (精子膨化試験)、精子数、ミトコンドリアの脱水素酵素活性、ATP 産生量の低下、精子ミトコンドリアの脱分極、異常精子の割合の増加、精巣の病理組織形態学的異常を認めた。酸化ストレスでは、両 CNT により精巣および精巣上体における総酸化能、GSH/GSSH 比の低下、精巣及び精子の TBARS 含有量、タンパク質のカルボニル化、ROS、酸化型グルタチオンレベルの亢進を認めた。CNT による酸化ストレスの亢進が、生殖臓器の障害や精巣毒性につながったことを示唆した。

## 5. 遺伝毒性

*In vitro* 試験にて DNA 鎖切断などの遺伝子損傷、小核、染色体異常などが報告<sup>32-41)</sup>されており、複数の陽性結果が報告されている (表 3)。 *In vivo* 試験においても、MWCNT の結果で DNA 鎖切断や小核試験が陽性であった<sup>38, 40, 43)</sup> (表 3)。以上の結果から CNT としては、遺伝毒性を有することが考えられる。但し、この遺伝毒性は、酸化ストレスを介して生じることも報告されており<sup>44)</sup>、二次的な遺伝毒性であることも考えられる。

MWCNT (径 5–20 nm, 長さ 300–2,000 nm) に関しても、0, 10, 50  $\mu$ g/mL をヒトの肺胞上皮細胞株 (A549 細胞) を加え 24 時間後に小核形成を認めている。抗酸化剤である dimethylthiourea (DMTU) または N-acetylcysteine (NAC) を加えると小核形成が低下する<sup>44)</sup>。

## 6. 許容濃度の提案

ヒトの横断的研究におけるカーボンナノチューブ取り扱い作業員において呼吸器疾患の発生と CNT の曝露量との関連を示した報告はなかった。

動物試験において、製造が中止されている MWNT-7 以

表 3. MWCNT の遺伝毒性試験結果

| 試験方法     |                       | 使用細胞種／動物種・S9の有無・濃度／用量*                                                                                 | 結果   |
|----------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| In vitro | 復帰突然変異試験              | MWCNT (Buytubes): TA98, TA100, TA102, TA 1535, TA 1537: S9mix (-) (+) 5,000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ | - 32 |
|          |                       | MWCNT (Sigma Aldrich): TA98, TA100, S9mix (-) (+) 9 $\mu\text{g}/\text{plate}$                         | - 33 |
|          |                       | MWNT-7: TA98, TA100, TA 1535, TA 1537, WP2uvrA: S9mix (-) (+)                                          | - 34 |
|          | 染色体異常試験               | MWCNT (Buytubes): Chinese hamster lung fibroblast: S9mix (-) (+) 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$            | - 32 |
|          |                       | MWCNT: Chinese hamster lung fibroblast 80 $\mu\text{g}/\text{ml}$                                      | + 35 |
|          | 小核試験                  | MWCNT; A549 cell, 50 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$                                                         |      |
|          |                       | NM-401 長さ 4 $\mu\text{m}$ ROS (+)                                                                      | + 36 |
|          |                       | NM-402 長さ 1 $\mu\text{m}$ ROS (+)                                                                      | - 36 |
|          |                       | MWCNT; BEAS-2B cell, 50 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$                                                      | + 37 |
|          |                       | NM-401 長さ 4 $\mu\text{m}$                                                                              |      |
|          |                       | MWCNT : A549 cells                                                                                     | + 38 |
|          |                       | MWCNT : A549細胞 (10, 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ )                                                       | + 39 |
|          | 姉妹染色分体交換試験            | MWCNT : CHO cells                                                                                      | + 38 |
|          | DNA 鎖切断試験             | ヒト気道上皮細胞 (BEAS-2B) :<br>MWCNT 5, 10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$                                          | + 40 |
|          |                       | A549細胞 : 長い繊維 MWCNT                                                                                    | + 41 |
| In vivo  | DNA 鎖切断試験<br>コメットアッセイ | MWCNT : 気管内注入<br>ICR マウス (0.05, 0.2 mg/mice) 肺組織                                                       | + 38 |
|          |                       | 直線的な MWCNT : C57BL/6マウス (1-200 $\mu\text{g}/\text{mice}$ ) Aspiration 24時間後肺組織                         | + 40 |
|          |                       | NM401*, MWNT-7: Muta マウス (lacZ) 気管内注入90日後の肺組織                                                          | - 42 |
|          | 小核試験                  | MWNT-7: ICR mice erythrocyte                                                                           | - 34 |
|          |                       | NM-401*: Female Wistar Rat 気管内注入試験 (0.5, 2 mg) 3 日後 II 型肺胞上皮細胞                                         | + 43 |
|          |                       | 直線的な MWCNT C57BL/6mice<br>吸入曝露 (8.2-10.8 mg/m <sup>3</sup> ) 4日間 (4 時間/日) erythrocyte                  | + 40 |

- : 陰性    + : 陽性    NM401\* : IO-LE-TEC Nanomaterials 製の MWCNT  
平均径 64, 67 nm, 平均長さ 4, 4.05  $\mu\text{m}$

表 4. MWCNT の吸入曝露試験の NOAEL, LOAEL の比較

| CNT                    | MWCNT(Baytube)                         | MWCNT(Nanocyl 社 NC7000)             | MWCNT(Graphistrengh社 C100)              | MWNT-7                                                                      | MWNT-7                 |
|------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| 物理化学的特性                | 径10nm レベルの範囲<br>中位長さ 200-300 nm<br>の範囲 | 径5-15 nm<br>長さ 0.1-10 $\mu\text{m}$ | 平均径 11-12 nm<br>平均長さ およそ1 $\mu\text{m}$ | MMAD 1.4-1.6 $\mu\text{m}$<br>平均径 94.1-98nm<br>平均長さ 5.53-6.19 $\mu\text{m}$ | 同左                     |
| 曝露期間                   | 13週間                                   | 13週間                                | 90日間                                    | 13週間                                                                        | 104週間                  |
| 濃度(mg/m <sup>3</sup> ) | 0, 0.1, 0.4, 1.5, 6                    | 0, 0.1, 0.5, 2.5                    | 0, 0.05, 0.25, 5                        | 0, 0.2, 1, 5                                                                | 0, 0.02, 0.2, 2        |
| NOAEL                  | 0.1 mg/m <sup>3</sup>                  |                                     | 0.05 mg/m <sup>3</sup>                  |                                                                             | 0.02 mg/m <sup>3</sup> |
| LOAEL<br>LOAEL相当       |                                        | 0.1 mg/m <sup>3</sup><br>わずかに肉芽腫性炎症 |                                         | 0.2 mg/m <sup>3</sup>                                                       |                        |
| Ref                    | Pauluhn 2010                           | Ma-Hock et al. 2009                 | Pothmann et al. 2015                    | Kasai et al. 2015                                                           | Kasai et al. 2016      |

外のMWCNTの吸入曝露試験にて、亜慢性の影響を評価した90日<sup>22)</sup>または13週間<sup>20, 21)</sup>のMWCNTの吸入曝露試験では、0.1 mg/m<sup>3</sup>では肺炎は認められない(表4)。または認められてもごく軽度であることが報告されているが、0.05 mg/m<sup>3</sup>では肺炎等は認められなかった。従って、これらの試験を総合的に勘案すると、亜慢性吸入曝露試験によるNOAELは、0.05 mg/m<sup>3</sup>と考える。

Workshop report (ILSI2000)<sup>45)</sup>に基づいて種差の不確実係数を3とし、さらに亜慢性から慢性への不確実係数2であることから、この不確実係数でNOAEL 0.05 mg/m<sup>3</sup>を除することにより、0.0083 mg/m<sup>3</sup>となる。以上のことから許容濃度を0.01 mg/m<sup>3</sup>と提案する。

一方、現在、製造されていないMWNT-7では、発がん性試験まで実施されており、雌雄のラットにて発がん性試験(104週間吸入曝露)では、雌雄とも有意な肺腫瘍の発生率の増加のなく、線維化の増加もない濃度が0.02 mg/m<sup>3</sup>であった<sup>23)</sup>。仮にこれをNOAELとしても、上述の亜慢性試験からのNOAEL 0.05 mg/m<sup>3</sup>に、期間(亜慢性から慢性)の不確実係数2で除した濃度は0.025 mg/m<sup>3</sup>であることから、どちらの数値から許容濃度を算出しても、差異はないと考える。従って、製造されているMWCNTから算出した0.01 mg/m<sup>3</sup>を許容濃度として提案する。

生殖毒性に関して、ヒトに関する報告はないが、複数の動物試験において生殖毒性が認められることが報告されている<sup>27-31)</sup>。但し、カーボンナノチューブは難溶性であること、曝露用量などの研究デザインが十分でないことから、限定的な所見と考え、第3群とした。

## 7. 他機関の提案値

### 曝露限界値関連

ENRHES (欧州): 0.2 or 0.034 mg/m<sup>3</sup>: 14日間の多層カーボンナノチューブのマウス吸入曝露試験によるエンドポイントを肺影響として設定した。(2010)

NIOSH: 0.001 mg/m<sup>3</sup> (REL): 90日間の多層カーボンナノチューブ(Nanocyl社, Bayern社)のラット吸入曝露試験によるエンドポイントを肺へ影響として設定した。(2013)。

ECHA (欧州化学品庁): 0.0335 mg/m<sup>3</sup> (DNEL 導出無影響量) (2010)

## 8. 勧告の履歴

なし

## 文 献

- 1) National Toxicology Program. Toxicity studies of 1020 long multiwalled carbon nanotubes (L-MWNT-1020) administered by inhalation to Sprague Dawley (Hsd: Sprague Dawley SD)

- rats and B6C3F1/N mice. Toxic Rep Ser. 2019; doi: 10.22427/NTP-TOX-94
- 2) Shinohara N, Nakazato T, Ohkawa K, et al. Long-term retention of pristine multi-walled carbon nanotubes in rat lungs after intratracheal instillation. J Appl Toxicol. 2016;36:501-9.
- 3) Oyabu T, Myojo T, Morimoto Y, et al. Biopersistence of inhaled MWCNT in rat lungs in a 4-week well-characterized exposure. Inhal Toxicol. 2011;23(13):784-91.
- 4) Kim JK, Jo MS, Kim Y, et al. Nanotoxicol. 2019;14(2):250-62.
- 5) Migliaccio CT, Hamilton RF, Shaw PK, et al. Respiratory and systematic impacts following MWCNT inhalation in B6C3F1/N mice. Part Fibre Toxicol. 2021;18(1):16.
- 6) Mercer RR, Scabilloni JF, Hubbs AF, et al. Extrapulmonary transport of MWCNT following inhalation exposure. Part Fibre Toxicol. 2013;10:38.
- 7) Fatkhutdinova LM, Khaliullin TO, Vasil'yeva OL, et al. Fibrosis biomarkers in workers exposed to MWCNTs. Toxicol Appl Pharmacol. 2016;299:125-31.
- 8) Shvedova AA, Yanamala N, Kisin ER, Khailullin TO, Birch E, Fatkhutdinova LM. Integrated analysis of dysregulated ncRNA and mRNA expression profiles in humans exposed to carbon nanotubes. PLOS ONE 2016; doi: 10.1371/journal.pone.0150628
- 9) Schubauer-Berigan MK, Dahm MM, Erdely A, et al. Association of pulmonary, cardiovascular, and hematologic metrics with carbon nanotube and nanofiber exposure among U.S. workers: a cross-sectional study. Part Fibre Toxicol. 2018;15:22.
- 10) Aiso S, Yamazaki K, Umeda Y, et al. Pulmonary toxicity of intratracheally instilled multiwall carbon nanotubes in male Fischer 344 rats. Ind Health 2010;48:783-95.
- 11) Mercer RR, Hubbs AF, Scabilloni JF, et al. Pulmonary fibrotic responses to aspiration of multi-walled carbon nanotubes. Part Fibre Toxicol. 2011;8:21.
- 12) Kobayashi N, Naya M, Ema M, et al. Biological response and morphological individually dispersed multi-walled carbon nanotubes in the lung after intratracheal instillation in rats. Toxicol. 2010;143-53.
- 13) Morimoto Y, Hirohashi M, Ogami A, et al. Pulmonary toxicity of well-dispersed multi-wall carbon nanotubes following inhalation and intratracheal instillation. Nanotoxicol. 2012;6(6):587-99.
- 14) Fujita K, Fukuda M, Endoh S, et al. Pulmonary and pleural inflammation after intratracheal instillation of short single-walled and multi-walled carbon nanotubes. Toxicol Letters 2016;257:23-37.
- 15) Fraser K, Kadali V, Yanamala N, et al. Physicochemical characterization and genotoxicity of the broad class of carbon nanotubes and nanofibers used or produced in U.S. facilities. Part Fibre Toxicol. 2020;17:62.
- 16) Fraser K, Hubbs A, Yanamala N, et al. Histopathology of the broad class of carbon nanotubes and nanofibers used or produced in U.S. facilities in a murine model. Part Fibre Toxicol. 2021;18:47.

- 17) Ellinger-Ziegelbauer H, Pauluhn J. Pulmonary toxicity of multi-walled carbon nanotubes (Baytubes®) relative to  $\alpha$ -quartz following a single 6 h inhalation exposure of rats and a 3 months post-exposure period. *Toxicology* 2009;266(1–3):16–29.
- 18) Pauluhn J. Comparative pulmonary response to inhaled nanostructures: Considerations on test design and endpoints. *Inhal Toxicol.* 2009;21(supl):40–54.
- 19) Kasai T, Umeda Y, Ohnishi M, et al. Thirteen-week study of toxicity of fiber-like multi-walled carbon nanotubes with whole-body inhalation exposure in rats. *Nanotoxicol.* 2015;9(4):413–22.
- 20) Pauluhn J. Subchronic 13-week inhalation exposure of rats to multiwalled carbon nanotubes: toxic effects are determined by density of agglomerate structures, not fibrillar structures. *Toxicol Sci.* 2010;113(1):226–42.
- 21) Ma-Hock L, Treumann S, Strauss V, et al. Inhalation toxicity of multiwall carbon nanotubes in rats exposed to 3 months. *Toxicol Aci.* 2009;112(2):468–81.
- 22) Pothmann D, Simar S, Schuler D, et al. Lung inflammation and lack of genotoxicity in the comet and micronucleus assays of industrial multiwalled carbon nanotubes Graphistrength® C100 after a 90-day nose-only inhalation exposure of rats. *Part Fibre Toxicol.* 2015;12(1):21.
- 23) Kasai T, Umeda Y, Ohnishi M, et al. Lung carcinogenicity of inhaled multi-walled carbon nanotube in rats. *Part Fibre Toxicol.* 2016;13:53.
- 24) Sargent LM, Porter DW, Staska LM, et al. Promotion of lung adenocarcinoma following inhalation exposure to multi-walled carbon nanotubes. *Part Fibre Toxicol.* 2014;11:3.
- 25) Rittinghausen S, Hackbarth A, Creutzenberg O, et al. The carcinogenic effect of various multi-walled carbon nanotubes (MWCNTs) after intraperitoneal injection in rats. *Part Fibre Toxicol.* 2014;11:59.
- 26) Hojo M, Maeno A, Sakamoto Y, et al. Two-year intermittent exposure of a multiwalled carbon nanotubes by intratracheal instillation induces lung and pleural mesotheliomas in F344 rats. *Part Fibre Toxicol.* 2022;19:38.
- 27) Fujitani T, Ohyama K, Hirose A, Nishimura T, Nakae D, Ogata A. Teratogenicity of multi-wall carbon nanotube (MWCNT) in ICR mice. *J Toxicol Sci.* 2012;37(1):81–9.
- 28) Ivani S, Karimi I, Tabatabaei SRF. Biosafety of multiwalled carbon nanotube in mice: a behavioral toxicological approach. *J Toxicol Sci.* 2012;37(6):1191–205.
- 29) Qi W, Bi J, Zhang X, et al. Damaging effects of multi-walled carbon nanotubes on pregnant mice with different pregnancy times. *Sci Rep.* 2014;4:4352.
- 30) Johansson HKL, Hansen JS, Elfving B, et al. Airway exposure to multi-walled carbon nanotubes disrupts the female reproductive cycle without affecting pregnancy outcomes in mice. *Part Fibre Toxicol.* 2017;14:17.
- 31) Farshad O, Heidari R, Zamiri MJ, et al. Spermatotoxic effects of single-walled and multi-walled carbon nanotubes on male mice. *Front Vet Sci.* 2022;59:1558.
- 32) Wirtzner U, Herbold B, Voetz M, Ragot J. Studies on the in vitro genotoxicity of baytubes, agglomerates of engineered multi-walled carbon-nanotubes (MWCNT). *Toxicol Lett.* 2009;186:160–5.
- 33) Di Sotto A, Chiaretti M, Carru GA, Bellucci S, Mazzanti G. Multi-walled carbon nanotubes: lack of mutagenic activity in the bacterial reverse mutation assay. *Toxicol Lett.* 2009;184:192–7.
- 34) Ema M, Imamura T, Suzuki H, Kobayashi N, Naya M, Nakanishi J. Evaluation of genotoxicity of multiwalled carbon nanotubes in a battery of in vitro and in vivo assays. *Regulatory Toxicol Pharmacol.* 2012;63(2):188–95.
- 35) Asakura M, Sasaki T, Sugiyama T, et al. Genotoxicity and cytotoxicity of multi-wall carbon nanotubes in cultured Chinese hamster lung cells in comparison with chrysotile A fibers. *J Occup Health* 2010;52:155–66.
- 36) Pinto F, Lourenco AF, Pedrosa JFS, et al. Analysis of the in vitro toxicity of nanocelluloses in human lung cells as compared to multi-walled carbon nanotubes. *Nanomaterials* 2022;12:1432.
- 37) Garcia-Rodriguez A, Kazantseva L, Vila L, et al. Micronuclei detection by flow cytometry as a high-throughput approach for the genotoxicity testing of nanomaterials. *Nanomaterials* 2019;9:1677.
- 38) Kato T, Totsuka Y, Ishino K, et al. Genotoxicity of multi-walled carbon nanotubes in both in vitro and in vivo systems. *Nanotoxicol.* 2013;7:452–61.
- 39) Srivastava RK, Rahman Q, Kashyap MP, Lohani M, Pant AB. Ameliorative effects of dimethylthiourea and N-acetylcysteine on nanoparticles induced cyto-genotoxicity in human lung cancer cells-A549. *Plos One* 2011;6(9):e25767.
- 40) Catalan J, Siivola KM, Nymark P, et al. In vitro and in vivo genotoxic effects of straight versus tangled multi-walled carbon nanotubes. *Nanotoxicol.* 2016;10(6):794–806.
- 41) Lanni ED, Erdem JS, Moller P, et al. In vitro-in vivo correlations of pulmonary inflammogenicity and genotoxicity of MWCNT. *Part Fibre Toxicol.* 2021;18:25.
- 42) Rahman L, Jacobsen NR, Aziz SA, et al. Multi-walled carbon nanotube-induced genotoxic, inflammatory and pro-fibrotic responses in mice: Investigating the mechanisms of pulmonary carcinogenesis. *Mutat. Res.* 2017;823:28–44.
- 43) Muller J, Decordier I, Hoet PH, et al. Clastogenic and aneugenic effects of multi-wall carbon nanotubes in epithelial cells. *Carcinogenesis* 2008;29(2):427–33.
- 44) Srivastava RK, Rahman Q, Kashyap MP, Lohani M, Pant AB. Ameliorative effects of dimethylthiourea and N-acetylcysteine on nanoparticles induced cyto-genotoxicity in human lung cancer cells-A549. *Plos One* 2011;6(9):e25767.
- 45) ILSI risk science institute workshop participants. The relevance of the rat lung response to particle overload of human risk assessment: A workshop consensus report. *Inhal. Toxicol.* 2000;12,1–17.

**タルク (滑石)**  
**(石綿繊維, 結晶質シリカを含まず)**  
 $\text{H}_2\text{Mg}_3\text{O}_{12}\text{Si}_4$ , 含水珪酸マグネシウム  
**[CAS No.14807-96-6]**  
**許容濃度 総粉じん 4 mg/m<sup>3</sup>,**  
**吸入性粉じん 1 mg/m<sup>3</sup>**

別名: 滑石

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。

第1種粉じんのタルク (石綿繊維を含まず) の許容濃度である総粉じん 2 mg/m<sup>3</sup>, 吸入性粉じん 0.5 mg/m<sup>3</sup> の検討を行った。以下, 検討するタルクは, 石綿繊維を含まず, かつ結晶質シリカを含まないタルクを対象とする。また, 工業的曝露および曝露経路は吸入とし, コスメ使用者の吸入やタルク粉の皮膚への曝露は考慮しない。

### 1. 物理化学的性質ならびに用途

分子量379.27, 固体 (20℃, 1 気圧), 酸素を含む無機化合物, 不燃性, 水溶解度: 不溶 (20℃)<sup>1)</sup>。沸点データなし, 融点900~1,000℃, 密度 2.7 g/cm<sup>3</sup>, 外観は灰白色~白色である。

使用用途は, ゴム用 (打粉および練込み), 合成樹脂充填剤, 電気絶縁材料, 農薬, 塗料, 陶磁器, 製紙填料, 化粧品, 医薬品, 食品添加物, 肥料に使用する<sup>2)</sup>。

### 2. 吸収, 代謝, 分布, 排泄

急性毒性 (経口) ラットの LD50は > 5,000 mg/kg。

Wehner ら<sup>3)</sup> の, ハムスターの 39.7~74.7 μg/l 単回曝露 2 時間, 鼻吸入のみ, 空気力学的中央径 6.4~6.9 μm (GSD 2.8 - 3.1) 試験で, 蛍光 X 線分析により, 中性子で活性化されたタルクの肺の沈着, 移行, およびクリアランスは, 吸入量の推定 6~8% が肺胞に沈着した。肺胞に沈着したタルクの生物学的半減期は, 7~10 日と推定され, 曝露後 4 か月で肺胞から本質的にクリアランスされ, 肝臓, 腎臓, 卵巣やその他へ移行はなかった。

溶解度に基づいてタルクの 1 μm の球状粒子の肺における最大滞留時間は約 8 年と推測した<sup>4)</sup>。

### 3. ヒトに対する影響

#### 1) 非発がん性

Wild ら<sup>5)</sup> の1989年に, フランスのタルク製粉工場 (石綿なし, 結晶性シリカ < 3%) で166名に肺機能検査と標準化呼吸器調査票を施行した時間断面研究である。胸部

X 線撮影は, 1982年以降は雇用時に, 1982年以前の雇用開始者は1987年に行った。1992年に, 現作業員139名に再度胸部 X 線撮影をした。曝露量は, 1986年以降は職場毎に測定された1,440の個人曝露濃度を収集しており, 過去の曝露濃度は半定量的に推定した。吸入性粉じん濃度の幾何平均は 1.87 mg/m<sup>3</sup> (範囲 0.5~50 mg/m<sup>3</sup>), また肺機能検査施行時の推定累積タルク曝露量 > 150 mg/m<sup>3</sup>・year は41名であった。喫煙調整後, FVC, FEV1は累積タルク曝露量 (< 20, 20~50, 50~150, > 150 mg/m<sup>3</sup>・year) と負の量影響関係 (100 mg/m<sup>3</sup>・year 毎に -0.24 l, -0.26 l) を認めた。喫煙歴, 年齢で調整後, 自覚症状の呼吸困難の所見率は曝露量と量反応関係を認めた。初回の胸部 X 線 (平均就業期間12年) の小陰影 (ILO 分類 1/0以上) は18例で, 累積タルク曝露量; 非曝露 (雇用開始時), < 20, 20~50, 50~150, > 150 mg/m<sup>3</sup>・year の各群の所見数は, 0 例, 1 例 (6%), 0 例, 5 例 (12%), 14例 (39%) で量反応関係があり, 50~150 mg/m<sup>3</sup>・year の群で増加していた。初回の胸部 X 線の小陰影 (ILO 分類 1/0以上) は, 年齢 (OR 1.098, 95% CI:1.02~1.18) と関連し, 年齢, 過去の粉じん曝露歴と喫煙歴調整後の曝露量 (OR 2.65, 95% CI:1.25~5.64) と関連し, 過去の粉じん曝露歴 (OR 0.74, 95% CI:0.10~5.51) とは関連がなかった。新規の小陰影 (ILO 分類 1/0以上) (平均就業期間; 初回9.6年, 2 回目16.2年) は11例で, 喫煙 (10/11) と関連し, 曝露量とは関連なかった。

Wild ら<sup>6)</sup> の1945~1994年にフランスのルゼナック (サイト A; タルク-亜塩素酸塩混合物, 結晶質シリカは検出不能~3%未満) の労働者1,070人, と1972~1995年に1年以上雇用されていたオーストリアのタルク鉱山 (サイト B; 25%タルク-亜塩素酸塩混合物, 結晶質シリカ 0.5%~4%, C; タルク-ドロマイト凝集物, 25%タルク, 結晶質シリカ 1%未満, D; 亜塩素酸塩雲母, 片岩, 雲母, 亜塩素酸塩, 結晶質シリカの等割合) と工場の労働者542人を合わせた分析を行った。フランスのコホートでは, 全死亡の SMR 0.93, 95% CI:0.82~1.04で, じん肺 (珪肺結核含む) の SMR 5.56, 95% CI:1.12~16.2のみ有意であった。オーストリアのコホートでは, 全死亡の SMR 0.75, 95% CI:0.58~0.95で, じん肺は罹患者 0 であった。40例の非悪性呼吸器疾患 (フランスの39例およびオーストリアの1例) および115例のマッチさせた対照とのネステッドケース対照研究を実施した。OR/100 mg/m<sup>3</sup>・year は, 全非悪性呼吸器疾患1.08, 95% CI:1.02~1.16, じん肺 1.17, 95% CI:0.99~1.38, COPD 1.02, 95% CI:0.86~1.20であった。非曝露者を基準とし, 累積タルク曝露量 (< 100, 100~400, 400~800, > 800 mg/m<sup>3</sup>・year) に対する全非悪性呼吸器疾患の OR は, 0.22, 1.00, 1.97, 2.53と量反応関係を示し, 累積タルク曝露量 400 mg/m<sup>3</sup>・year 超で有意になった。COPD は, 喫煙, 結晶質シリカまた

は曝露状況を調整しても、結果は変わらなかった。

Wild ら<sup>7)</sup>の1988～2003年にフランス（石綿含有なし、結晶性シリカ＜1%）、オーストリア（石綿含有なし、結晶性シリカ≤3%）の2つのタルク製造工場でおこなったコホート研究は、平均追跡期間14.5年、登録時の平均推定タルク個人曝露濃度（呼吸性粉じん）1.46 mg/m<sup>3</sup>, SD 1.65, 範囲 0.1–13.2で、5年以上勤務した労働者378名（88%, 全労働者430）におこなった。個人曝露濃度（呼吸性粉じん）4,602測定、作業工程と個人用保護具に基づいて、定量的曝露マトリックスを設定した。小陰影と肺機能検査（FVC）の有所見率は、登録時の総曝露量と関連があったが、研究期間中の曝露とは関連がなかった。全体の結果では、喫煙（pack・year）で調整後、累積タルク曝露量（10 mg/m<sup>3</sup>・year）に対し、FEV1は6.58 mlの減少（95% CI: -13.81 - 0.65）、FVCは7.71 ml減少（95% CI: -15.45 - 0.03）していたが、有意ではなかった。しかし画像所見では、小陰影ILO分類0/1以上は131例（12.4%）、小陰影ILO分類1/0以上は40例（3.8%）で、喫煙（pack・year）、肥満、サイトで調整後、累積タルク曝露量（10 mg/m<sup>3</sup>・year）に対し、小陰影ILO分類0/1以上の所見率は1.044（95% CI: 1.020–1.070）、小陰影ILO分類1/0以上の所見率は1.048（95% CI: 1.016–1.082）と量反応関係を認めた。胸部CTによる胸膜肥厚は19例（1.8%）、所見率は1.048（95% CI: 0.992–1.108）と関連を認めなかった。登録時に評価したタルクへの早期曝露レベルは、肺機能の低下、小陰影の所見率の増加と関連したが、研究期間中の曝露と肺機能と画像所見には関連はなかった。

Wegman ら<sup>8)</sup>の米国のバーモント州の1年追跡のコホート研究は、石綿および結晶質シリカを含まない（＜0.25%）の3つのタルク企業の鉱山労働者と製粉労働者142名（参加率82%, 母集団174名、内25歳以上が116名、平均従事年数8.5年）を対象とした。1938～1971年の粉じん濃度はバーモント州労働衛生局（VT-DOH）が収集した調査データで、1975～76年は全3社でおこなわれた個人曝露濃度312（鉱山118、製粉194）で、吸入性粉じん0.2～3.0 mg/m<sup>3</sup>、集団の吸入性粉じんの幾何平均曝露量1.8 mg/m<sup>3</sup>であった。1975～6年に、就業前の職歴、British Medical Research Council 呼吸器症状に関する調査票（生涯の喫煙歴、既往歴）、肺機能検査（FVC, FEV1, 最大呼気中間流量 MMEF; Maximal mid-expiratory flow）、胸部X線撮影をした。127/142例（内25歳以上が103例）について1年後（10～14か月後）に追跡評価した。初回調査の肺機能検査の平均値は、% FVC 98.0%, % FEV1 92.6%であった。従事年数とのFEV1/FVC, % MMEFの間にも負の量反応関係を認め、% RVの間にも正の量反応関係を認めた。累積タルク曝露量（mg/m<sup>3</sup>・year; < 1, 1–6.24, 6.25–12.4, 12.5–18.6, ≥ 18.7）と肺機能検査の% FEV1, FEV1/FVC, % MMEFの間にも負の量反応関

係を認めたが、% FVCは関連なかった。また、喫煙年数、喫煙量（pack year）との間にも% FEV1, FEV1/FVC, % MMEFに同様の傾向を認めた。喫煙歴で層化し、累積タルク曝露量（< 6.25, ≥ 6.25）の2群比較した。明らかな喫煙効果が、% FVC以外の% FEV1, FEV1/FVC, % MMEFで認められた。喫煙調整後、2群間（累積タルク曝露量; < 6.25, ≥ 6.25 mg/m<sup>3</sup>・year）の平均値の比較では、高タルク曝露群でFEV1/FVC, % MMEFが低かった。喫煙とタルク曝露の交互作用はFEV1/FVC, % MMEFで示唆されたが有意ではなかった。ΔFEV1/年（ΔFEV: 1回目実測値–2回目実測値）の平均値は62 mlで、一般集団（19～47ml/年、重喫煙者25～51 ml/年）と比し差はなかった。ΔFEV1は、pack year, 従事年数の間で量影響反応を認めたが、現曝露量と累積タルク曝露量は認めなかった。

胸部X線は、ILO/UICC分類で評価し、116名中の25歳以上の協力者100名（年齢、従事年数、喫煙年数、肺機能の平均に有意差なし）に実施し、所見の有無で比較した。ILO分類1/0以上の小粒状影（12/100, 5/12名は非喫煙者）および不整形陰影（small irregular opacities）（9/100名）は、非所見者と比して、累積タルク曝露量（小粒状影、不整形陰影の有所見者の平均累積タルク曝露量; 528.8, 607.0 mg/m<sup>3</sup>・year）と従事年数（小粒状影、不整形陰影の有所見者の平均従事年数; 15.5, 17.3年）との間に関連があったが、喫煙年数、pack yearとは関連がなかった。画像所見は、肺機能の結果と相関しなかった。

高タルク曝露群（平均13.8 mg/m<sup>3</sup>・year, 平均従事年数9年から、平均曝露量/年1.5 mg/m<sup>3</sup>）で、有意ではなかったが閉塞性呼吸障害の傾向を認めた。本研究の対象者の従事年数は、生涯曝露の1/4（9年）で、ΔFEV1/年の低下は予測値を上回っており、これらの低下は喫煙にも起因するが、タルク曝露の影響もある。

## 2) 発がん性

Le'ofonte ら<sup>9)</sup>の、フランスのリュゼナック地域のタルクは、石綿を含まず、結晶質シリカを0.5～3%含む。タルク作業員470人を対象とし、全がん、呼吸器がんや消化器がんの過剰死亡はなかった。

Wild ら<sup>10)</sup>の、フランスのリュゼナックタルク採石・製粉工場で2000年に報告されたコホート研究は、1946～1994年に1年以上勤務した男性1,070人と女性90人を対象とし、いずれの癌でも有意な過剰死亡はなかった。

Wild ら<sup>6)</sup>のフランスのコホートでは、標準化死亡比は、全がん 1.02, 95% CI: 0.81–1.27, 肺がん 1.23, 95% CI: 0.76–1.89で過剰死亡はなかった。オーストリアのコホートでは、全がん0.73, 95% CI: 0.42–1.17, 肺がん1.06, 95% CI: 0.43–2.19で過剰死亡はなかった。30例の肺がん症例（フランス23例、オーストリア7例）に87例の死亡5年以内の年齢でマッチした対照とのネステッドケース

コントロール研究では、曝露者の肺がんの OR/100 mg/ $\text{m}^3 \cdot \text{year}$  0.98, 95% CI; 0.88–1.10 (非曝露者(事務員)の平均曝露量 0.2 mg/ $\text{m}^3$ を基準として累積タルク曝露量 < 100, 100–400, 400–800, > 800; OR 0.86, 1.07, 0.60, 0.73) と累積タルク曝露量と肺がんの間に関連はなかった。喫煙、結晶質シリカまたは地下作業への曝露を調整しても、結果は変わらなかった。

#### 4. 動物に対する影響

##### 1) 慢性影響(呼吸器腫瘍以外)

F344/Crl ラットと B6C3F1 マウスの雌雄20匹を1群として、石綿を含まないタルク(MMAD: 3.0  $\mu\text{m}$ )をラットは平均曝露濃度 0, 2.3, 4.3, 17 mg/ $\text{m}^3$ を、マウスは平均曝露濃度 0, 2.2, 5.7, 20.4 mg/ $\text{m}^3$ を4週間吸入(6時間/日, 5日/週)させた。曝露濃度と肺に保持される量との関係はほぼ一定であった。最終曝露日から24時間後、ラット、マウスともに臨床的所見はなかった。肺の組織学的変化は、20日間曝露されたラットとマウスの両方で肺胞腔内のタルク含有遊離マクロファージの中等度のびまん性の増加のみだった<sup>11)</sup>。

ラット計48匹に、イタリアタルク(タルク鉱山にはトレモライト含んでいたが、最終製品にはなし)を曝露濃度 0, 10.8 mg/ $\text{m}^3$ で3か月, 6か月, 12か月間吸入(7.5時間/日, 5日/週, 観察期間12か月)させた。タルクは等用量で石綿と同程度の線維症を引き起こすことが示されたが、肺腫瘍は12か月曝露で小さな腺腫のみ(1/24)で、偶発的な所見と解釈された<sup>12)</sup>。

Fischer 344N ラット雌雄 各10匹を1群として、0, 2, 6, 18 mg/ $\text{m}^3$ のタルク(MP 10–52, 最大粒子径 10  $\mu\text{m}$ )を、4週間(6時間/日, 5日/週)吸入した。MP 10–52グレードのタルクは、トレモライトや石綿様形態の鉱物を含まないモンタナ鉱山の高純度の微小タルク(結晶質シリカ 0.07%)で、偏光顕微鏡および透過型電子顕微鏡で石綿を含まないことが示されている。すべて生存し、タルク曝露に関連する臨床所見はなかった。雄雌ラットの最終平均体重は対照と同様で、雌雄ともに心臓、腎臓、肝臓および肺の実重量および体重比重量ともに有意な増加はなかった。タルクの肺負荷は、曝露レベルとともに増加したが、曝露濃度に対する肺負荷の比率は、6 mg/ $\text{m}^3$ 以上でいくらか高かった。18 mg/ $\text{m}^3$ の雄雌ラットの肺胞内マクロファージ数はわずかな増加があったが、びまん性であり、肺胞マクロファージの集簇巣は観察されず、個々のマクロファージは通常よりわずかに大きく、微細な好酸球顆粒を含む細胞質を持っていた<sup>13)</sup>。

B6C3F1 マウス雌雄 各10匹を1群として、0, 2, 6, 18 mg/ $\text{m}^3$ のタルク(MP 10–52, 最大粒子径 10  $\mu\text{m}$ )を、4週間(6時間/日, 5日/週)吸入した。2 mg/ $\text{m}^3$ と 6 mg/ $\text{m}^3$ で雄マウス各1匹が試験終了前に死亡した。

雄雌のマウスの最終平均体重は、対照と同様であった。タルク曝露に関連する臨床所見はなかった。タルクの肺負荷は、曝露レベルとともに増加したが、曝露濃度に対する肺負荷の比率はすべての曝露レベルで一定であった。

18 mg/ $\text{m}^3$ で雄雌マウスの肺内の変化は、肺胞内にわずかなマクロファージのびまん性増加を認め、肺胞マクロファージの集簇巣が時折見られ、泡沫状、顆粒状の細胞質を持っていた<sup>13)</sup>。

Fischer 344N ラット雌雄50匹雄49～50匹を1群として、0, 6, 18 mg/ $\text{m}^3$ のタルク(MP 10–52, 最大粒子径 10  $\mu\text{m}$ , 平均粒子径 2.7–3.2  $\mu\text{m}$ , SD 1.9, range 1–3)を、最大113週間(雄)および122週間(雌)(6時間/日, 5日/週)吸入した。雌雄のラットは、6 mg/ $\text{m}^3$ 以上の群で、肺に肉芽腫性炎症、気管支周囲リンパ組織のマクロファージ増殖、肺胞上皮の過形成、間質の線維化を認め、すべてで量反応関係を認めた。雌ラットのみ、18 mg/ $\text{m}^3$ 群で、肺胞上皮の扁平上皮化生、嚢胞(扁平上皮)を認めた<sup>13)</sup>。

B6C3F1 マウス雌雄50匹雄50匹を1群として、0, 6, 18 mg/ $\text{m}^3$ のタルク(MP 10–52, 最大粒子径 10  $\mu\text{m}$ , 平均粒子径 3.3–3.6  $\mu\text{m}$ , SD 1.9–2.0)を、最大104週間(6時間/日, 5日/週)吸入した。雌雄の 6 mg/ $\text{m}^3$ 以上の群で、マクロファージの集簇(Hyperplasia)、炎症性変化を生じ、量反応関係を認めた。しかし、肺胞上皮の過形成は対照群と同程度であった<sup>13)</sup>。

##### 2) 呼吸器系腫瘍

Fischer 344N ラット雌雄50匹雄49～50匹を1群として、0, 6, 18 mg/ $\text{m}^3$ タルク(MP 10–52, 最大粒子径 10  $\mu\text{m}$ )で、最大113週間(雄)および122週間(雌)(6時間/日, 5日/週, 平均粒子径 6 mg/ $\text{m}^3$ 群: 2.7  $\mu\text{m}$ , 18 mg/ $\text{m}^3$ 群: 3.2  $\mu\text{m}$ , SD 1.9, range 1–3)吸入した。雄: 0, 2.8, 8.4 mg/kg/日, 雌 0, 3.2, 9.6 mg/kg/日。病理学的解析から、雌ラットにおける細気管支-肺胞腺腫と癌(合計)の発生率は、対照群が2% (1/50)、低用量群が0% (0/48)、高用量群が26% (13/50) (がん, 10% (5/50))で、対照群よりも高用量群で有意に高かった。一方、雄では副腎の褐色細胞腫の発生に増加傾向がみられたが、肺の細気管支-肺胞腺腫、癌ともに、陰性対照群と同程度であった<sup>13)</sup>。これらの結果について著者らはラットに発がん性を示す証拠あり(雌で clear evidence of carcinogenic activity, 雄で some evidence of carcinogenic activity)と結論している。

雌雄の B6C3F1 マウスを、タルク 0, 6, 18 mg/ $\text{m}^3$  (MP 10–52タルク, 最大粒子径 10  $\mu\text{m}$ , 平均粒子径 6 mg/ $\text{m}^3$ 群: 3.3  $\mu\text{m}$ , 18 mg/ $\text{m}^3$ 群: 3.6  $\mu\text{m}$ , SD 1.9–2.0)を吸入曝露(6時間/日, 週5日, 最長104週間)した。腫瘍の発生率に有意な増加は認めず、肺腫瘍の発生率は曝露群と対照群で同程度であった<sup>13)</sup>。

## 5. 遺伝毒性

3つの吸入サイズタルク（フランスタルク No7841平均径  $2.6\ \mu\text{m}$ , イタリアタルク No5726平均径  $4.0\ \mu\text{m}$ , スペインタルク No5725平均径  $2.6\ \mu\text{m}$ ）（イタリアとスペインタルクの含有物は、タルク90～95%, 他は亜塩素酸塩とドロマイト）を用いた In vitro 試験（曝露量 0, 10, 20,  $50\ \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ）では、ラット胸膜中皮細胞を使用した遺伝毒性アッセイの結果、不定期 DNA 合成および姉妹染色分体交換の増強を誘発しなかった<sup>14)</sup>。

タルク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

Wegman らは<sup>8)</sup>、石綿を含まず、かつ 1% 以上の結晶質シリカを含まないタルク曝露による疫学調査で、ILO 分類 1/0以上の有所見者の平均吸入性累積タルク曝露量（小粒状形  $528.8\ \text{mg}/\text{m}^3 \cdot \text{year}$ , 不整形陰影  $607.0\ \text{mg}/\text{m}^3 \cdot \text{year}$ ）であったが、量反応関係が明らかではなかった。Wild ら<sup>5)</sup>は、石綿を含まず、かつ 3% 以上の結晶質シリカを含まないタルク曝露による疫学調査で、平均ばく露期間12年の胸部 X 線で ILO 分類 1/0以上の有所見率は、吸入性累積タルク曝露量群区分で、非曝露（雇用開始時）、 $< 20$ ,  $20-50$ ,  $50-150$ ,  $> 150\ \text{mg}/\text{m}^3 \cdot \text{year}$  で量反応関係を認め、 $50-150\ \text{mg}/\text{m}^3 \cdot \text{year}$  の群で増加した。

2年間の吸入曝露試験<sup>13)</sup>は、2種で、 $6\ \text{mg}/\text{m}^3$ 以上で肺内に炎症性変化を認めた。 $6\ \text{mg}/\text{m}^3$ 以上で間質の線維化、 $18\ \text{mg}/\text{m}^3$ で肺がんを認めたが、雌ラット 1 種類の報告のみ、かつ他施設による報告はないため発がんに対しては確たる証拠は確認できなかった。

以上より、タルクばく露による ILO じん肺分類基準 1/0 以上の影響を予防することを目的として、吸入性累積タルク曝露量  $20-50\ \text{mg}/\text{m}^3 \cdot \text{year}$ （中央値  $35\ \text{mg}/\text{m}^3 \cdot \text{year}$ ）を NOAEL とし、平均曝露期間を 25 年程度<sup>15)</sup>と想定し、許容濃度として吸入性粉じん  $1\ \text{mg}/\text{m}^3$ を提案する。また、吸入性粉じんは、一般的に総粉じんの 1/4 とされることから<sup>15)</sup>、総粉じんは  $4\ \text{mg}/\text{m}^3$ を提案する。

石綿を含むタルクは、発がん性分類のタルク（石綿繊維含有製品）として扱い、結晶質シリカを含むタルクは結晶質シリカとの混合物質として対応する。

## 7. 他機関の提案値

ACGIH: TLV-TWA  $2\ \text{mg}/\text{m}^3$  (Respirable particulate matter, containing no asbestos and  $< 1\%$  crystalline silica) (2010)

A4 - Not classifiable as a human carcinogen (2010)

DFG: Talc (without asbestos fibres) (Respirable fraction)

MAK Value  $2.0\ \text{mg}/\text{m}^3 \rightarrow$ 撤回 (2006)

Carcinogenicity Category 3 (2004)

NIOSH: REL TWA (containing no asbestos fibers and less than 1% quartz)  $2\ \text{mg}/\text{m}^3$  (resp) (2016)

OSHA: PEL TWA (not containing asbestos less than 1% crystalline silica) 20 millions of particles per cubic foot (mppcf), respirable dust

IARC:

石綿様形態繊維（アスベストイフォーム繊維）を含まないタルク（グループ 3）（吸入）(2010)

石綿様形態繊維（アスベストイフォーム繊維）を含むタルク（グループ 1）(1987)

## 8. 勧告の履歴

2023年度（改定案）

タルク（滑石）（石綿繊維、結晶質シリカを含まず）

総粉じん  $4\ \text{mg}/\text{m}^3$ , 吸入性粉じん  $1\ \text{mg}/\text{m}^3$

1991年度（新設）

タルク（石綿繊維含有製品）

発がん性分類 第 1 群

1981年度（新設）

タルク（滑石） 第 1 種粉じん

## 文 献

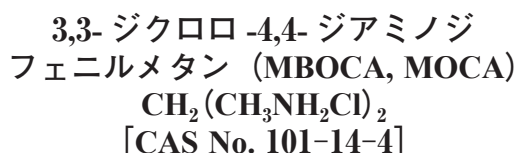
- 1) 厚生労働省. 職場のあんぜんサイト. [Online]. 2015 [cited 2023 June 4]; Available from: URL: <https://anzeninfo.mhlw.go.jp/anzen/gmsds/14807-96-6.html>
- 2) 17221 の化学商品2021年版. 化学工業日報社. 2021年 1 月 28日.
- 3) Wehner AP, Wilkerson CL, Cannon WC, Buschbom RL, Tanner TM. Pulmonary deposition, translocation and clearance of inhaled neutron-activated talc in hamsters. *Food Chem Toxicol.* 1977;15:213-24.
- 4) Jurinski JB, Rimstidt JD. 2001. Biodurability of talc. *Am Mineral.* 2001;86:392-9.
- 5) Wild P, Refregier M, Auburtin G, Carton B, Moulin JJ. Survey of the respiratory health of the workers of a talc producing factory. *Occup Environ Med.* 1995;52:470-7.
- 6) Wild P, Leodolter K, Refregier M, Schmidt H, Zidek T, Haidinger G. A cohort mortality and nested case-control study of French and Austrian talc workers. *Occup Environ Med.* 2002;59:98-105.
- 7) Wild P, Leodolter K, Réfrégier M, Schmidt H, Bourgard E. Effects of talc dust on respiratory health: results of a longitudinal survey of 378 French and Austrian talc workers. *Occup Environ Med.* 2008;65:261-7.
- 8) Wegman DH, Peters JM, Boundy MG, et al. Evaluation of respiratory effects in miners and millers exposed to talc free of asbestos and silica. *Br J Ind Med.* 1982;39:233-8.
- 9) Léophonte P, Basset MF, Pincemin J, Louis A, Pernet P, Delaude A. Mortality of talcworkers in France. Retrospective epidemiological study. *Rev.Fr. Mal. Respir.* 1983;11:489-90 (in French). (Carcinogenic hazards from inhaled Carbon Black, Titanium Dioxide, and Talc not containing Asbestos or Asbestiform fibers:

Recent evaluations by an IARC monographs working group. Robert A. Baan. Carcinogen Identification and Evaluation Group, WHO–International Agency for Research on Cancer, Lyon, France. *Inhal Toxicol.* 2007;19 (Suppl. 1):213–28. より引用)

- 10) Wild, P. 2000. A mortality study in the talc producing industry. Technical report, INRS/EE/TMT, 1–73 (in French). (Carcinogenic hazards from inhaled Carbon Black, Titanium Dioxide, and Talc not containing Asbestos or Asbestiform fibers: Recent evaluations by an IARC monographs working group. Robert A. Baan. Carcinogen Identification and Evaluation Group, WHO–International Agency for Research on Cancer, Lyon, France. *Inhal Toxicol.* 2007;19(Suppl. 1): 213–28. より引用)
- 11) Pickrell JA, Snipes MB, Benson JM, et al. Talc deposition and effects after 20 days of repeated inhalation exposure of rats and mice to talc. *Environ Res.* 1989;49:233–45.
- 12) Wagner JC, Berry G, Cooke TJ, Hill RJ, Pooley FD, Skidmore JW. Animal experiments with talc. in: Walton WH (Ed.) *Inhaled particles IV*, Pergamon Press, Oxford. 1975:647–54.
- 13) NTP (National Toxicology Program) (1993) Toxicology and carcinogenesis studies of talc in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). NTP Technical Report Series No 421, US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA. [Online]. 1993 [cited 2023 June 4] Available from: URL: [https://ntp.niehs.nih.gov/sites/default/files/ntp/htdocs/lt\\_rpts/tr421.pdf](https://ntp.niehs.nih.gov/sites/default/files/ntp/htdocs/lt_rpts/tr421.pdf)
- 14) Endo-Capron S, Renier A, Janson X, Kheuang L, Jaurand MC. In vitro response of rat pleural mesothelial cells to talc samples in genotoxicity assays (sister chromatid exchanges and DNA repair). *Toxicol In Vitro.* 1993;7:7–14.
- 15) 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;24:548–53.

## 生物学的許容値 (2023) の提案理由

2023年 5 月10日  
日本産業衛生学会  
許容濃度等に関する委員会



**尿中総 MOCA 濃度 10 μg/g クレアチニン  
尿採取時期：作業終了時**

### 生物学的許容値 (OEL-B) 変更の提案理由

3,3- ジクロロ -4,4- ジアミノジフェニルメタン (4,4'-Methylene bis (o-chloroaniline), MBOCA, MOCA) の毒性のうち最も問題となるのは発がん性で、ヒトにおける発がん危険性は大きいと曝露情報がないので、できる限り低い数値として1993年に許容濃度として 0.005 mg/m<sup>3</sup> が提案され、1994年に生物学的許容値 (OEL-B) として尿中総 MOCA 濃度 50 μg/g クレアチニン (週末の作業終了時) が提案された。その後、諸外国において尿中総 MOCA 濃度に関する多くの報告がなされているので、それらについて検討を加えた。

### 1. 物理化学的性質ならびに用途

分子量：267.17, 吸湿性のない淡黄色粒状の物質, 比重：1.26, 融点：98～108° C, 水に不要, アセトン, メチルエチルケトンに易容, トルエン, エタノールに可溶  
主な用途：ポリウレタンおよびエポキシ樹脂用硬化剤

### 2. 吸収, 代謝, 分布, 排泄

ヒトとげっ歯類では代謝が大きく異なっていることから、本稿ではヒトについてのみ検討を加える。

ヒトのミクロゾームを用いた *in vitro* 実験では N- 水酸化, 5- 水酸化およびメチレン基の水酸化が観察されている<sup>1)</sup>が、ヒトにおける主な代謝は N- グルクロン酸抱合<sup>2)</sup>で、作業尿中からは N- アセチル体および N,N'- ジアセチル体が検出されているが出現率は低く、その濃度も未変化 MOCA の1/10以下である<sup>3, 4)</sup>。

新生児の包皮を使った *in vitro* 実験<sup>5)</sup>および事故により 11.4 l の溶解 MOCA を上半身に浴びた作業員の尿中濃度測定<sup>6)</sup>から、MOCA の経皮吸収は速やかであり、そのほとんどが代謝されて尿中に排泄される。職業性曝露においては経皮吸収が最も一般的な吸収経路とされている<sup>7-9)</sup>。

### 3. 曝露と生物学的指標との関係

台湾の MOCA 製造 4 工場における作業環境測定と膀胱

がんのスクリーニングテストによると、精製作業工程では  $0.23 \sim 0.41 \text{ mg/m}^3$ 、洗浄工程  $< 0.02 \sim 0.08 \text{ mg/m}^3$ 、中和工程  $< 0.05 \sim 0.06 \text{ mg/m}^3$ 、それ以外の作業工程では  $< 0.05 \text{ mg/m}^3$  で、尿中総 MOCA 濃度は  $267.9 \sim 15,071.1 \text{ } \mu\text{g/g Cr}$ 、平均  $5,544 \text{ } \mu\text{g/g Cr}$  だった<sup>10, 11)</sup>。曝露作業者70名における尿中異型細胞と尿中核マトリックスプロテイン22の出現率は非曝露作業者92名におけるそれらと差がなかったが潜血の陽性率は男性曝露作業者で18%に対し男性非曝露作業者では7%で、 $P = 0.055$ とボーダーラインの有意性であった<sup>10)</sup>。このうちの1工場において、14年間精製作業をしていた52歳の非喫煙男性が膀胱の浸潤性移行上皮癌を発症した<sup>11)</sup>。さらに尿細胞診で1名に悪性細胞が検出され、もう1名は異型細胞と血尿を示していた<sup>10)</sup>。

事故により11.4 lの溶解 MOCA を上半身に浴びた作業者は肝と腎の機能異常は見られなかったが尿中濃度は曝露4時間後が最高で総 MOCA  $3,488 \text{ } \mu\text{g/g Cr}$ 、99時間後には  $123 \text{ } \mu\text{g/g Cr}$  となり、半減期は23時間と算出された<sup>6)</sup>。この作業者の尿中剥離細胞を用いて<sup>32</sup>P-ポストラベル法により DNA 付加体を分析したところ、N-hydroxy-MOCA-DNA adduct が検出された。4時間後では516付加体/ $10^8$ ヌクレオチド、14時間後には1/5に減少し、98時間後では6付加体/ $10^8$ ヌクレオチドとなり、それ以降は検出されなかった<sup>12)</sup>。

Cocker J et al.<sup>9)</sup>は2005–2006年に英国の MOCA を使いポリウレタンエラストマーを製造する25事業場のうち20事業場において、個人曝露濃度、作業場所の表面濃度、手袋濃度、尿中濃度を測定した。その結果、個人曝露濃度80試料中、84%は検出限界 ( $1 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ ) 以下、16%が検出限界以上 (13試料) で  $\text{GM} = 1.3$ ,  $\text{GSD} = 2.9 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ 、そのうち8時間平均許容濃度 (WEL) の  $5 \text{ } \mu\text{g/m}^3$  を超えていたのは2試料だった。表面濃度 ( $n = 334$ ) は60%が  $0.019 \sim 400 \text{ } \mu\text{g/cm}^2$  で、MOCA との接触がなさそうな75箇所のうち8箇所で MOCA が検出された。手袋の外側 ( $n = 57$ ) の約90%が検出限界 ( $80 \text{ } \mu\text{g/手袋}$ ) を超えており濃度は  $\text{GM} = 2.56$ ,  $\text{GSD} = 7.89 \text{ mg/手袋}$ 、手袋の内側 ( $n = 31$ ) は48%が超えていて  $\text{GM} = 0.11$ ,  $\text{GSD} = 4.85 \text{ mg/手袋}$  だった。78検体の尿試料中38検体が検出限界 ( $1.2 \text{ } \mu\text{g/g Cr}$ ) 以下で残りの40検体は  $\text{GM} = 11.8$ ,  $\text{GSD} = 5.0 \text{ } \mu\text{g/g Cr}$ 、生物学的モニタリングガイドライン値 (BMGV) の  $35 \text{ } \mu\text{g/g Cr}$  を超えていたのは3検体で最大値は  $59.0 \text{ } \mu\text{g/g Cr}$ 、90<sup>th</sup> パーセンタイルは  $20.3 \text{ } \mu\text{g/g Cr}$  だった。以上の結果から、経気道曝露が主な曝露経路ではないことが示された。2008年に19事業場について追跡調査が行われ、表面濃度、手袋濃度及び尿中濃度が測定された<sup>13)</sup>。表面濃度はロッカー室や事務室などのクリーンな81箇所では中央値と最大値は  $0.002$ ,  $4.05 \text{ } \mu\text{g/m}^2$ 、生産箇所170箇所では  $0.198$ ,  $803 \text{ } \mu\text{g/m}^2$  だった。58名の手袋装着による総

MOCA 量は  $\text{GM} = 4,624$ ,  $\text{GSD} = 23.4 \text{ } \mu\text{g}$  (範囲  $2.4 \sim 1.7 \times 10^6 \text{ } \mu\text{g}$ ) だった。90名から406の尿試料が得られ、中央値  $= 3.8 \text{ } \mu\text{g/g Cr}$ 、90<sup>th</sup> パーセンタイル  $= 26.2 \text{ } \mu\text{g/g Cr}$ 、170試料は検出限界 ( $0.9 \text{ } \mu\text{g/g Cr}$ ) 以下、26試料が BMGV を超えていた。金曜日よりも週の中日 (火、水、木曜日) の方が高く、中日間の差は小さかった。手袋汚染量と尿中濃度とは正の相関があり、汚染した手袋の処理法が正しい場合尿中濃度は低かった。この2008年調査に続き、17社が2009–2010年にも320試料について尿中総 MOCA 測定を実施した結果、62%の減少 (CI:56–76%) が見られ、90<sup>th</sup> パーセンタイルは  $7.1 \text{ } \mu\text{g/g Cr}$  だった<sup>13)</sup>。

日本においては、2016年に実施された膀胱がん発症に関する厚生労働省の全国調査により、1969年–2003年に MOCA を製造していた事業場の男性作業者2名・退職者7名の計9名に膀胱がんの病歴または所見がみられた<sup>14, 15)</sup>。この事業場の作業環境測定結果では、管理濃度を超える数値が複数年にわたり記録されて第3管理区分 (平均値  $> 0.005 \text{ mg/m}^3$ ) と評価されただけでなく、軍手による作業や手作業による充填機等の洗浄から経皮曝露も推測されたと報告されているが、尿中濃度に関する記載はない<sup>16)</sup>。さらに、538事業場を調査した結果、7事業場において在職者5名、退職者12名の計17名 (40–80歳代、男性) に膀胱がんの有病歴があった<sup>15)</sup>。

MOCA 取扱作業者3名における個人曝露濃度は  $< 0.04 \sim 0.2 \text{ } \mu\text{g/m}^3$  で尿中濃度は  $4.0 \sim 15.0 \text{ } \mu\text{g/g Cr}$  だった。ニトリル手袋を1週間連続着用してもらい、手袋の付着量を測定した結果、内側は  $0.1 \sim 1.38 \text{ mg}$  外側は  $0.11 \sim 12.13 \text{ mg}$  だったが、実際に使用された手袋の付着量は内側の左右が  $6.4$ ,  $7.3 \text{ mg}$  外側は  $7.3$ ,  $146.9 \text{ mg}$  と遥かに多い付着量だったことから、経皮曝露が推察された<sup>17)</sup>。

#### 4. 生物学的指標と健康影響との関係

作業終了時の尿中総 MOCA 濃度の中央値が  $15.4 \text{ } \mu\text{g/g Cr}$  (range:  $0.9 \sim 114.8 \text{ } \mu\text{g/g Cr}$ ) である曝露作業者12名における剥離上皮細胞とリンパ球の小核 (MN) 出現頻度の有意な増加が報告された。剥離上皮細胞とリンパ球における小核出現頻度 (mean  $\pm$  sem) は曝露者では  $14.47 \pm 0.56 \text{ MN/1000 cells}$  と  $13.25 \pm 0.48 \text{ MN/1000 cells}$  と、コントロール群 (18名) の  $6.88 \pm 0.18 \text{ MN/1000 cells}$  と  $9.24 \pm 0.29 \text{ MN/1000 cells}$  にくらべいずれも有意に高かった<sup>18, 19)</sup>。

英国のポリウレタンエラストマー製造工場の男性作業者308名について発がんに関する後ろ向きのコホート研究が報告された<sup>20)</sup>。対象者は1973–2000年に12か月以上就業していた作業者で1979–2007年における死亡と発がん発生率を英国国民を対象として比較した。その結果、全がんの標準化死亡比 (standardized mortality ratio, SMR:68, 95% CI:19–174) 及び標準化登録比率 (standard-

ized registration ratio, SRR:77, 95% CI:35–147) は低かったが, 1 名の膀胱がん死 (SMR:560, 95% CI:14–3122) と 2 名の膀胱がんの発生 (SRR:328, 95% CI:40–1184) が検出された。死亡例は10年間曝露し, 就業後23年で診断されたが喫煙歴は不明であった。発症 2 例は, 6 年間の曝露で発症した元喫煙者と国の発症統計がない膀胱上皮内癌であった。これらの追跡が短期間である事と小集団であったため, 統計学的には有意な増加ではなかった。なお, 英国では, 尿中 MOCA 濃度の90<sup>th</sup> パーセンタイルは1977年では118  $\mu\text{g/g Cr}$  だったが, 1987年に生物学的措置限界 (Biological Action Limit, BAL) として 71  $\mu\text{g/g Cr}$  を設定し, その後1996年には35  $\mu\text{g/g Cr}$  に下げて生物学的監視指導値 (Biological Monitoring Guidance Value, BMGV) としたことから, 1995–2006年では < 23.6  $\mu\text{g/g Cr}$  となっている。

## 5. 測定対象物質

ヒトにおける主な代謝は N- グルクロン酸抱合で, 未変化体やアセチル体も尿中には検出され, 加水分解処理により MOCA 濃度は未処理時の 2 ~ 5 倍に増加するとされている<sup>2, 21)</sup>。なお, アルカリ加水分解では, グルクロン酸抱合体のみならずジアセチル - MOCA も MOCA に変化すると報告されている<sup>21)</sup>。

フランスのポリウレタン樹脂製造 4 工場40名の106尿試料を用いて, 処理法による尿中濃度を比較した結果, 加水分解した総 MOCA 濃度は GM 12.5, 範囲 0.5–443  $\mu\text{g/g Cr}$ , スルファミル酸 ( $\text{H}_3\text{NSO}_3$ ) 添加 MOCA 濃度は GM 8.9, 範囲 0.5–376  $\mu\text{g/g Cr}$ , クエン酸添加 MOCA 濃度は GM 5.7, 範囲 0.5–323  $\mu\text{g/g Cr}$ , 無添加 MOCA 濃度は GM 5.1, 範囲 0.5–226  $\mu\text{g/g Cr}$  だった<sup>21)</sup>。

固層抽出法と LC/MS/MS により, MOCA 曝露作業 54名の尿中 MOCA と N-acetyl-MOCA を測定した結果は 191.9  $\pm$  373.2  $\mu\text{g/l}$  と 11.79  $\pm$  23.8  $\mu\text{g/l}$  (mean  $\pm$  SD) で, 中央値は38.6と 1.8  $\mu\text{g/l}$ , 両者は有意に相関 ( $r = 0.916$ ,  $p < .001$ ) していた<sup>22)</sup>。

ポリウレタンエラストマー製造作業 5 名においては, 尿中総 MOCA 1.2 ~ 638.5  $\mu\text{g/l}$ , 血中総 MOCA 0.03 ~ 4.6  $\mu\text{g/l}$ , 血漿中総 MOCA 0.013 ~ 5.9  $\mu\text{g/l}$ , ヘモグロビン付加体 0.73 ~ 43.3 pmol/g Hb だった<sup>23)</sup>。

## 6. 測定上の注意

**a) 試料の採取時期:** 経皮単回曝露における尿中濃度の生物学的半減期は約23時間と算出されており<sup>6)</sup>, 一週間における作業 者尿中濃度測定では, 作業前と作業後濃度に有意差がなく, 2 連休後の作業前濃度も他の作業前濃度とほぼ同じだった<sup>8)</sup>。さらに英国の調査では金曜日よりも水, 木曜日の方が濃度が高かったと報告されている<sup>13)</sup> ことから, 特に採取時期を特定する必要はないと思われる

るが, 基本である作業終了時とする。

**b) 保存:** 無添加尿を20° C で保存した場合15日後には12–20%減少するが, スルファミル酸 (10 g/l) を加えた場合5–12%減少し, クエン酸添加 (5 g/l) の場合は時間と共に速やかに減少し41–86%減少する。また, 48時間以内に測定できない場合は, スルファミル酸添加で4°C 保存するか, –20°C に保存すべきで, その場合 3 か月間は安定である<sup>24)</sup>。

**c) バックグラウンド濃度:** 非曝露者においては, 尿中に MOCA は検出されない<sup>21, 25)</sup>。

**d) 分析法:** 尿をアルカリ加水分解し, イソオクタンで抽出後, 高速液体クロマトグラフィー-紫外検出器 (HPLC-UV, 244 nm) または高速液体クロマトグラフィー-電子化学検出器 (HPLC-ECD) 分析する。検出下限値は, 順に 1  $\mu\text{g/l}$ , 0.1  $\mu\text{g/l}$  である<sup>24)</sup>。

また, 尿をアルカリ加水分解し, トルエンで抽出後, N-methyl-bis (trifluoroacetamide) で誘導体化し, ガスクロマトグラフィー-電子捕獲検出器 (GC-ECD) 分析する。検出下限値は, 0.3  $\mu\text{g/l}$  である<sup>26)</sup>。

## 7. 諸外国における勧告値

英国政府2001は1989年に最大曝露限界値 (MEL) として 0.005  $\text{mg/m}^3$  を設定したが, 2005年に 8 時間平均許容濃度 (WEL) に変更している。BMGV は曝露作業 者尿 90<sup>th</sup> パーセンタイル値に基づき, 1987年に 30  $\mu\text{mol/mol Cr}$  (71  $\mu\text{g/g Cr}$ ) を設定したが, 1996年に 15  $\mu\text{mol/mol Cr}$  (35  $\mu\text{g/g Cr}$ ) に変更している<sup>27)</sup>。さらに最近の調査結果によると, 2009年以降90<sup>th</sup> パーセンタイル値は 3  $\mu\text{mol/mol Cr}$  (7.1  $\mu\text{g/g Cr}$ ) に低減したと報告されている<sup>13)</sup>。

米国 ACGIH<sup>28)</sup> は 8 時間平均許容濃度 (TLV-TWA) として1991年に 0.11  $\text{mg/m}^3$  (0.01 ppm) を設定しているが, 生物学的許容濃度 (BEI) はデータ不足で設定できないとして「できる限り低くすること (as low as possible), 達成可能レベルは 10  $\mu\text{g/g Cr}$  以下」を2013年に提案している<sup>25)</sup>。

ドイツ DFG は発がん物質 (A2) として許容濃度 (MAK) を設定せず, 技術的曝露限界値 (TRK) として0.02  $\text{mg/m}^3$  を定めたが, その後削除し, 生物学的許容濃度はバックグラウンド値 (BAR) として < 1  $\mu\text{g/l}$  を提案している<sup>29)</sup>。

フィンランド労働衛生研究所 (FIOH) の2000–2008年におけるモニタリング結果 ( $n = 49$ ) によると尿中総 MOCA 濃度は大半が < 5  $\mu\text{mol/mol Cr}$  (11.8  $\mu\text{g/g Cr}$ ) で, 95<sup>th</sup> パーセンタイル値は3.4  $\mu\text{mol/mol Cr}$  (8.0  $\mu\text{g/g Cr}$ ) だった。これをもとに FIOH は “Biological Action Limit” (BAL) として尿中総 MOCA 濃度 5  $\mu\text{mol/mol Cr}$  (11.8  $\mu\text{g/g Cr}$ ) を提案した<sup>30)</sup>。

これらの尿中濃度はいずれも、加水分解後の尿中総 MOCA 濃度としての設定である。

## 8. 生物学的許容濃度の提案

MOCA は経皮吸収が主たる曝露経路であると考えられることから、曝露管理は生物学的指標を用いるのが妥当と考えられている。

MOCA の毒性のうち最も問題となる発がんは膀胱がんである。膀胱がん発症者の尿中総 MOCA 濃度は、台湾の事例では 267.9~15,071.1  $\mu\text{g/g Cr}$ 、英国の事例では 23.6~118  $\mu\text{g/g Cr}$ 、日本の事例では不明であるが過去の気中濃度が高く経皮曝露もあると考えられたことから現行の OEL-B (50  $\mu\text{g/g Cr}$ ) を超えていたことが推測される。しかしながら、小核出現頻度の有意な上昇が尿中総 MOCA 濃度の中央値 15.4  $\mu\text{g/g Cr}$  で見られていることから、尿中 MOCA 濃度の OEL-B としてアルカリ加水分解による総 MOCA 濃度 10  $\mu\text{g/g Cr}$  を提案する。

## 9. 勧告の履歴

### 2023年度 (改定案)

生物学的許容値：尿中総 MOCA 濃度 10  $\mu\text{g/g}$  クレアチニン

作業終了時

### 1994年度 (新設)

生物学的許容値：尿中総 MOCA 濃度 50  $\mu\text{g/g}$  クレアチニン

週末の作業終了時

## 文 献

- Morton KC, Lee MS, Siedlik P, Chapman R. Metabolism of 4,4'-methylene-bis-2-chloroaniline (MOCA) by rats in vivo and formation of N-hydroxy MOCA by rat and human liver microsomes. *Carcinogenesis*. 1988;9:731-9.
- Cocker J, Boobis AR, Wilson HK, Gompertz D. Evidence that a beta-N-glucuronide of 4,4'-methylenebis (2-chloroaniline) (MOCA) is a major urinary metabolite in man: implications for biological monitoring. *Br J Ind Med*. 1990;47:154-61.
- Ducos P, Maire C, Gaudin R. Assessment of occupational exposure to 4,4'-methylene-bis-(2-chloroaniline) "MOCA" by a new sensitive method for biological monitoring. *Int Arch Occup Environ Health*. 1985;55:159-67.
- Cocker J, Boobis AR, Davies DS. Determination of the N-acetyl metabolites of 4,4'-methylene dianiline and 4,4'-methylene-bis (2-chloroaniline) in urine. *Biomed Environ Mass Spectrom*. 1988;17:161-7.
- Chin B, Tobes M, Han S. Absorption of 4,4'-methylene-bis (2-chloroaniline) by human skin. *Environ Res*. 1983;32:167-78.
- Osorio AM, Clapp D, Ward E, Wilson HK, Cocker J. Biological monitoring of a worker acutely exposed to MOCA. *Am J Ind Med*. 1990;18:577-89.
- Linch A, O'Connor G, Barnes J, Kilian A, Neeld W. Methylene-bis- ortho-chloroaniline (MOCA): Evaluation of hazards and exposure control. *Am Ind Hyg Assoc J*. 1971;32:802-19.
- Ichikawa Y, Yoshida M, Okayama A, Hara I, Morimoto K. Biological monitoring for workers exposed to 4,4'-methylenebis (2-chloroaniline). *Am Ind Hyg Assoc J*. 1990;51:5-7.
- Cocker J, Cain JR, Baldwin P, McNally K, Jones K. A survey of occupational exposure to 4,4'-methylene-bis (2-chloroaniline) (MbOCA) in the UK. *Ann Occup Hyg*. 2009;53:499-507.
- Chen HI, Liou SH, Loh CH, Uang SN, Yu YC, Shih TS. Bladder cancer screening and monitoring of 4,4'-methylenebis (2-chloroaniline) exposure among workers in Taiwan. *Urol*. 2005;66:305-10.
- Liu CS, Liou SH, Loh CH, et al. Occupational bladder cancer in a 4,4'-methylenebis (2-chloroaniline) (MbOCA)-exposed worker. *Environ Health Perspect*. 2005;113:771-4.
- Kaderlik K, Talaska G, DeBord D, Osorio A, Kadlubar P. 4,4'-Methylene-bis (2-chloroaniline)-DNA adduct analysis in human exfoliated urothelial cells by 32P-postlabeling. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1993;2:63-9.
- Keen C, Coldwell M, McNally K, Baldwin P, McAlinden J, Cocker J. A follow up study of occupational exposure to 4,4'-methylene-bis (2-chloroaniline) (MOCA) and isocyanates in polyurethane manufacture in the UK. *Toxicol Lett*. 2012;213:3-8.
- 厚生労働省. 化成品を製造する事業場における膀胱がん発症事例について. 東京:厚生労働省;2016.
- 労働基準局安全衛生部. MOCA の取扱事業場に関する膀胱がん発症者の調査結果. 東京:厚生労働省;2018.
- 厚生労働省. 「芳香族アミン取扱事業場で発生した膀胱がんの業務上外に関する検討会」報告書. 膀胱がんと3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタン (MOCA) のばく露に関する医学的知見. 東京:厚生労働省;2020.
- 山内武紀, 大久保茂子, 塚原照臣, ほか. MOCA 取扱作業者の保護手袋からの MOCA 検出の試み. *産衛雑誌* 2022;64:475.
- Murray EB, Edwards JW. Micronuclei in peripheral lymphocytes and exfoliated urothelial cells of workers exposed to 4,4'-methylenebis- (2-chloroaniline) (MOCA). *Mutat Res*. 1999;446:175-80.
- Murray EB, Edwards JW. Differential induction of micronuclei in peripheral lymphocytes and exfoliated urothelial cells of workers exposed to 4,4'-methylenebis- (2-chloroaniline) (MOCA) and bitumen fumes. *Rev Environ Health*. 2005;20:163-76.
- Dost A, Straughan JK, Sorahan T. Cancer incidence and exposure to 4,4'-methylene-bis-ortho-chloroaniline (MbOCA). *Occup Med (Lond)*. 2009;59:402-5.
- Robert A, Ducos P, Francin JM. Biological monitoring of workers exposed to 4,4'-methylene-bis- (2-orthochloroaniline) (MOCA). II. Comparative interest of "free" and "total" MOCA

- in the urine of exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health*. 1999;72:229–37.
- 22) Shih WC, Chen MF, Huang CC, et al. Simultaneous analysis of urinary 4,4'-methylenebis (2-chloroaniline) and N-acetyl 4,4'-methylenebis (2-chloroaniline) using solid-phase extraction and liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom*. 2007;21:4073–8.
- 23) Vaughan GT, Kenyon RS. Monitoring for occupational exposure to 4,4'-methylenebis (2-chloroaniline) by gas chromatographic-mass spectrometric analysis of haemoglobin adducts, blood, plasma and urine. *J Chromatogr B Biomed Appl*. 1996;678:197–204.
- 24) Robert A, Ducos P, Francin J. Biological monitoring of workers exposed to 4,4'-methylene-bis- (2-chloroaniline) (MOCA) I. A new and easy determination of "free" and "total" MOCA in urine. *Int Arch Occup Environ Health*. 1999;72:223–8.
- 25) ACGIH. 4,4'-methylene bis (2-chloroaniline) In: ACGIH, ed. *Documentation of the Threshold Limit Values & Biological Exposure Indices*. Cincinnati, OH: ACGIH; 2013.
- 26) Takeuchi A, Namera A, Sakai N, Yamamoto K, Kawai T, Sumino K. A method for routine analysis of urinary 4,4'-methylenebis (2-chloroaniline) by gas chromatography-electron capture detection. *J Occup Health*. 2014;56:347–50.
- 27) Keen C, Coldwell M, Baldwin P, McAlinden J. Occupational exposure to MOCA (4,4'-methylene-bis-ortho-chloroaniline) and isocyanates in polyurethane manufacture. HSE Books. London: Health and Safety Laboratory; 2010.
- 28) ACGIH. 4,4'-methylenebis (2-chloroaniline). In: ACGIH, ed. *Documentation of the Threshold Limit Values & Biological Exposure Indices*. Cincinnati, OH: ACGIH; 2001.
- 29) DFG. LIST of MAK and BAT Values 2013. Weinheim: Deutsche Forschungsgemeinschaft; 2013.
- 30) Santonen T, Ndaw S, Roberts A, et al. Committee for Risk Assessment Opinion on 4,4'-methylene-bis- (2-chloroaniline) (MOCA). EUROPEAN CHEMICAL AGENCY; 2017.

## 感作性物質 (2023) の提案理由

2023年 5 月10日  
日本産業衛生学会  
許容濃度等に関する委員会

### 1, 2- ベンゾチアゾリン -3- オン (1,2- ベンゾイソチアゾール -3 (2H)- オン, ベンゾイソチアゾロン)

$C_7H_5NOS$

[CAS No. 2634-33-5]

感作性分類 皮膚第 2 群

#### 1. 物理化学的性質ならびに用途

1, 2- ベンゾチアゾリン -3- オン (BIT) は、分子量 151.18, 沸点のデータはなく、融点 157–158℃, 引火点 > 108℃, 蒸気圧 0.0000257 mmHg (25℃) で常温では固体である。水に 21.4 g/l 溶解する。n- オクタノール／水分分配係数は、0.64である。

用途は、防腐剤・防カビ剤として、2- メチル -4- イソチアゾリン -3- オン (MI), 5- クロロ -2- メチル -4- イソチアゾリン -3- オン (MCI) と MI の混合物 (MCI/MI), 2-n- オクチル -4- イソチアゾリン -3- オン (OIT) などとともに、ペンキ、接着剤、研磨剤、洗剤、芳香剤などの工業的水溶性製品に幅広く使用されている<sup>1,2)</sup>。BIT は、1960年頃から使用されてきており<sup>1)</sup>、デンマークの PRO-BAS (化学物質データベース, 2012年) においては、イソチアゾリノン系防腐剤の中で最も多くの製品に含有されていたと報告されている<sup>2)</sup>。

#### 2. 感作性の報告

ニス製造に従事する47歳の男性が、両側性の手掌の角化性皮膚炎を発症し8か月間持続していた<sup>3)</sup>。水溶性のニス製造に従事しており、手指がニスの成分に頻繁に曝露していた。このニスには、10%の BIT を含む Proxel XL2 というバイオサイド (殺生物剤) が含まれていた。2週間仕事を休むと皮膚炎は急速に改善するが、同じ仕事に戻るとすぐに再発した。彼は、皮膚炎の治療としてアディティブバスオイル (Oilatum Plus bath additive) を処方されたが、使用方法に関して不適切な助言を受けたためにこの薬剤を直接皮膚に塗布してしまい、かえって皮膚炎の悪化を起こしていた。パッチテストにより、BIT に対して陽性を示し、またバスオイルの成分である塩化ベンザルコニウムに対しても陽性を示した。

チュニジアンシューズ製造に従事していた38歳の女性は、両側のすべての手指のひび割れした境界明瞭な皮膚炎が4か月間続いていた<sup>4)</sup>。この女性は、6年間この仕事に従事しており、靴のライニングの接着作業に従事し

ていた。短いハケで革に接着剤を塗布し、合成織物を指先で押しつけて貼り合わせる作業をしていた。この織物の表面はやや粗く、時々接着剤が手指に触れていた。この作業では、手袋の装着は現実的ではなかった。休暇中は治療の有無にかかわらず皮膚炎は軽快し、仕事に戻ると3-4日で再発した。この事業場の他の仕事に変更になると皮膚炎は軽快した。この接着剤は、BIT を含有する液性の天然ゴム系の接着剤であった。パッチテストでは、接着剤自体および BIT に陽性を示したが、MCI/MI を含む標準シリーズの物質および接着剤の他の成分に対しては陰性であった<sup>4)</sup>。

47歳の男性が、スチレン/ブタジエン共重合体と、BIT を含む多数の前駆物質とから成る乳濁液とを混合する作業に従事し、様々な場面で、希釈されていない Proxel GXL (20% BIT を含む) や、その乳濁液 (0.009% BIT を含む) にうっかり曝露することがあった。手指、腕、顔面、腹部、下肢などに重い接触皮膚炎を発症したため皮膚科を受診し全身的な治療を受けた。皮膚炎発症まで手袋は着用していなかった。その乳濁液は、じゅうたんの接着の目的で使用されていた。パッチテストでは、標準シリーズ、BIT を含む乳濁液の他の成分について行い、BIT, Proxel GXL, および Kathon CG (MCI/MI 混合物を主成分とする) に対して陽性を示した。著者らは低濃度の BIT を含む乳濁液よりは Proxel GXL 原液によって感作された可能性が高いと考えている。また Kathon CG に陽性を示したのは BIT と MCI/MI との交叉免疫の可能性も考えられると著者らは考察している<sup>5)</sup>。この男性は、これらの物質への曝露を避けることによりゆっくり症状が改善した<sup>5)</sup>。

23歳と31歳の2人の男性が、織物や紙器用の染料を製造する事業場において、化学物質を混合する作業に従事していて手指等の接触皮膚炎を発症した。2人とも2,000種類以上の化学物質に曝露していたが、その中で感作性誘発の可能性のある物質は20個以下に絞られた。2人ともに、希釈していない Proxel GXL (BIT を10-20%含む殺生物剤) を、手袋やその他の防護具を使用せずに扱っていた。2人に対して、標準シリーズの物質と Proxel GXL, BIT, および事業場で使用されていた18物質についてパッチテストを施行した。その結果、2人ともに、Proxel GXL および BIT に対して強い陽性を示した一方、MCI/MI や OIT には陰性であった<sup>6)</sup>。

35歳の男性が、手指および顔面の重い皮膚炎を発症して、2009年に皮膚科外来を受診した。彼は BIT を主成分とする Proxel を完全には密閉されていない容器に注入する作業に従事しており、しばしばこの液をこぼしていた。作業時には、木綿の作業着を着てラテックスの手袋とゴム製のフェイスマスクを着用していた。パッチテストでは、BIT のみに陽性を示した。BIT への曝露のない他の

部署に異動したが、工場内を歩き回ったり、Proxel を取り扱う作業をしている人と接すると皮膚炎の悪化が起こった。この患者は、2011年に手指および顔面以外に、腋窩、腹部、肘関節屈側、膝窩部などにも時々症状が起きるということで再度外来を受診した。同じ工場の別の部署で働いており、BIT との接触はしないように気をつけているが、仕事以外の日に、新しく塗装された部屋やペンキを売っている店に入ったりすると、重い皮膚炎が再燃していた。パッチテストでは、ソルビン酸、クロロヘキシジン二酢酸、種々の香水成分、クロム、MI, MCI に陽性を示した<sup>7)</sup>。

26歳の男性が、喘息と鼻炎を発症して外来を受診した。23歳より洗剤製造の事業場に勤務し、2年目より多量の液体原料を供給シュートに注入する作業に従事していた。局所排気装置は稼働していた。また保護手袋とゴーグルを装着していた。原料は、アルカラーゼ、 $\alpha$ -アミラーゼなどの酵素、界面活性剤、ポリアクリル酸、塩化ベンザルコニウム、BIT であった。この作業を開始してから2か月後に、鼻のかゆみと息苦しさ、流涙、目の灼熱感、乾性咳嗽が出現し、3か月後には痰、呼吸困難、胸部絞扼感が出現した。原料を注入する作業を行うと症状が出現し、15-30分で症状は消失した。作業を継続すると、症状は1日中続いた。時には仕事を終えた夜にも症状が現れた。吸入治療を行うと症状は軽快した<sup>8)</sup>。入院して、抗原吸入誘発試験を行った。アルカラーゼ、 $\alpha$ -アミラーゼ、塩化ベンザルコニウム、ポリアクリル酸に対しては有意な変化を示さなかったが、0.04% BIT 溶液に対しては、吸入開始15分後に1秒率が26%低下し、鼻炎症状も出現した。2時間後には1秒率はベースライン値に回復し、遅延型の反応はみられなかった。また BIT の加熱によって放出する可能性が考えられているホルムアルデヒドについても誘発試験を行い、有意な変化は認められなかった<sup>8)</sup>。

BIT は、動物試験においても、Local lymph node assay において陽性の結果が報告されている<sup>9)</sup>。

以上のように、BIT に曝露してパッチテストにて BIT に陽性を示す症例が多数の施設から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。気道感作性を示唆する報告は1編のみであるため、現時点では分類の要件を満たしていない。

参考：他の機関の感作性物質分類  
DFG 皮膚感作 (Sh)

## 文 献

- 1) Herman A, Aerts O, de Montjoye L, Tromme I, Goossens A, Baeck M. Isothiazolinone derivatives and allergic contact dermatitis: a review and update. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019;

- 33:267–76. doi: 10.1111/jdv.15267.
- 2) Friis UF, Menné T, Flyvholm MA, et al. Isothiazolinones in commercial products at Danish workplaces. *Contact Dermatitis*. 2014;71:65–74. doi: 10.1111/cod.12235.
  - 3) Walker SL, Yell JA, Beck MH. Occupational allergic contact dermatitis caused by 1,2-benzisothiazolin-3-one in a varnish maker, followed by sensitization to benzalkonium chloride in Oilatum Plus bath additive. *Contact Dermatitis* 2004;50:104–5. doi: 10.1111/j.0105-1873.2004.0295f.x.
  - 4) Ayadi M, Martin P. Pulpitis of the fingers from a shoe glue containing 1,2-benzisothiazolin-3-one (BIT). *Contact Dermatitis* 1999; 40:115–6. doi: 10.1111/j.1600-0536.1999.tb06006.x.
  - 5) Taran JM, Delaney TA. Allergic contact dermatitis to 1,2-benzisothiazolin-3-one in the carpet industry. *Australas J Dermatol*. 1997;38:42–3. doi: 10.1111/j.1440-0960.1997.tb01100.x.
  - 6) Muhn C, Sasseville D. Occupational allergic contact dermatitis from 1,2-benzisothiazolin-3-one without cross-sensitization to other isothiazolinones. *Contact Dermatitis*. 2003;48:230–1. doi: 10.1034/j.1600-0536.2003.00058.x.
  - 7) Kaur-Knudsen D, Menné T, Christina Carlsen B. Systemic allergic dermatitis following airborne exposure to 1,2-benzisothiazolin-3-one. *Contact Dermatitis*. 2012;67:310–2. doi: 10.1111/j.1600-0536.2012.02117.x.
  - 8) Moscato G, Omodeo P, Dellabianca A, et al. Occupational asthma and rhinitis caused by 1,2-benzisothiazolin-3-one in a chemical worker. *Occup Med (Lond)*. 1997;47:249–51. doi: 10.1093/occmed/47.4.249.
  - 9) Basketter DA, Rodford R, Kimber I, Smith I, Wahlberg JE. Skin sensitization risk assessment: a comparative evaluation of 3 isothiazolinone biocides. *Contact Dermatitis* 1999;40:150–4. doi: 10.1111/j.1600-0536.1999.tb06013.x.

## 2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>NOS [CAS No. 2682-20-4] 感作性分類 皮膚第2群

2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン (MI) は、単独で、あるいは 5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン (MCI) との混合物 (MCI/MI) として幅広く防腐剤・防カビ剤などとして使用されている。化粧品、塗料、接着剤、切削油、革製品等に広く含有されていることから、MI または MCI/MI 曝露による職業性接触皮膚炎の多数の症例が報告されてきている<sup>1)</sup>。

デンマークのペンキ製造事業場において、主に MI による接触皮膚炎の発症事例が報告されている<sup>2)</sup>。ペンキの原料は、顔料、結合剤、液体、そして添加物である。添加物には、増粘剤、界面活性剤、消泡剤、バイオサイド（殺生物剤）が含まれていた。顔料および結合剤は、粉状のものをバッグからコンテナに注入し、液体はチューブを通して自動的に注入される。添加物は液状で、蛇口からコンテナに注入されるが、その際に作業者が曝露する機会があった。これらペンキ製造工程において、労働者は手袋、前腕保護衣、エプロン、マスクを着用していたが常時ではなかった。14人の労働者のうち4人がアレルギー性接触皮膚炎を発症した。病変部位は、手指、前腕、頸部、下肢等であった。

3種類の添加物が皮膚感作の原因物質として疑われた。1つ目は、2004年から使用開始しており、MI を7–10%、2-n-オクタール-4-イソチアゾリン-3-オン (OIT) を1–2.5%含有していた。2つ目は、MI を0.2–0.4%、MCI を0.5–1.0%含有していたが、2004年より以前から使用されていて、最初は手動的作業であったが、その後チューブを通した自動注入作業に変更されていた（しかしながら、変更後もこの添加物への少量曝露は続いていたと記されている）。3つ目は、MI を2.5%、1, 2-ベンゾチアゾリン-3-オン (BIT) を2.5%含有していた。4人のパッチテストの結果は、MI および MCI/MI に4人とも陽性、BIT に対して1人だけ陽性、OIT に対して3人が陽性を示した<sup>2)</sup>。4人のうち2人はMI に対してMCI/MI よりも強い陽性反応を示した。

4人全員がMI を7–10%含む1つ目の添加物に曝露した後に発症していることから、主に曝露したMI により皮膚感作を生じた結果、MI および MCI/MI に対して陽性を示したと考えられた。また、OIT と BIT に対するパッチテスト陽性の結果については、それぞれの物質が1つ目と3つ目の添加物に含まれていたことから、MI とは独立に OIT 及び BIT に対する皮膚感作が起きた可能性が高いと著者らは考えている<sup>2)</sup>。

Isaksson ら<sup>3)</sup>の論文の中の2番目の症例は、Acticide

MBS という防腐剤を、誤ってこぼし、靴、手指、顔にこの液体がかかった。直ちに顔と手指を洗浄したが、下肢の洗浄を怠った。汚染から1時間後に下肢がひりひりし始め、靴を脱ぐと、足背部に紅斑を認めた。そこで下肢の洗浄を行い、靴と靴下を着替えた。1週間後に手指に水疱性の皮膚炎が出現し、2週間後には軽快した。足背の紅斑は、数週間のうちに、ひび・あかざれとなり消えていった。足背の病変では水疱はみられなかった。その後の分析で、Acticide MBS は、2.5%のMIと、2.4%のBITを含んでおり、MCIは含んでいなかったことが確かめられた。

曝露から4か月後に外来を受診しパッチテストを受けた。MI, MCI/MI, OIT に陽性を示したが、BITには陰性であった<sup>2)</sup>。従って、MI 曝露による皮膚感作が起き、MI および MCI/MI に陽性を示したと考えられる。OIT に対する陽性については、交叉免疫の可能性が考えられている。

MI への曝露は、多くの場合、MCI/MI 混合液への曝露であり、多数の文献が存在している。一方、MI 単独曝露の症例報告は極めて少数であるが、上記の2つの論文では、主にMIに曝露して接触皮膚炎を発症した症例で、かつMIに対してパッチテスト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) Herman A, Aerts O, de Montjoye L, Tromme I, Goossens A, Baeck M. Isothiazolinone derivatives and allergic contact dermatitis: a review and update. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019;33:267–76. doi: 10.1111/jdv.15267.
- 2) Thyssen JP, Sederberg-Olsen N, Thomsen JF, Menné T. Contact dermatitis from methylisothiazolinone in a paint factory. *Contact Dermatitis* 2006;54:322–4. doi: 10.1111/j.0105-1873.2006.00850.x.
- 3) Isaksson M, Gruvberger B, Bruze M. Occupational contact allergy and dermatitis from methylisothiazolinone after contact with wallcovering glue and after a chemical burn from a biocide. *Dermatitis* 2004;15:201–5.