

許容濃度 (2025) の提案理由

2025年 5月14日
日本産業衛生学会
許容濃度等に関する委員会

テトラクロロエチレン
 $\text{CCl}_2 = \text{CCl}_2$
[CAS No. 127-18-4]
許容濃度 5 ppm (34 mg/m³) (皮)
発がん性分類第 2 群 A
生殖毒性分類第 3 群

1. 物理化学的性質ならびに用途

テトラクロロエチレン (PCE) は、分子量165.8、比重: 1.62 (20℃)、凝固点-22.2℃、沸点121.2℃、蒸気圧1.9 kPa (20℃) のクロロホルムに似た甘い臭いのする無色透明な不燃性の液体である^{1,2)}。水にはほとんど溶解しないが、有機溶媒や油には溶解する。引火点はないが、蒸気密度は5.72 (空気=1) と大きく、換気に注意しないと滞留のおそれがある。オクタノール/水分配係数 log Kow = 3.40 (測定値), 2.97 (推定値) である³⁾。

主として、代替フロン合成原料、ドライクリーニング用洗剤、金属脱脂洗剤、その他溶剤 (医薬品、香料、ゴム、塗料など) として広く用いられている²⁾。製造・輸入数量は 8,548 t (2019年度)。

2. 吸収, 代謝, 分布, 蓄積, 排泄

吸収

PCE は、吸入および経口曝露、ならびに皮膚への直接曝露後に容易に吸収される⁴⁾。PCE 蒸気的主要な曝露経路は吸入であり、肺から血中に容易に移行する。PCE 1 ppm で 6 時間曝露 (男性 7 名) および 72 ppm で 4 時間曝露 (男性 6 名) されたヒトの血液/ガス分配係数はそれぞれ曝露中 9.4, 11.1 であったが、曝露後はそれぞれ 23.65, 15.74 であった^{5,6)}。また、142 ppm 30 分 100 W の運動負荷時の取り込み量は安静時の 3 倍まで増加した⁶⁾。*In vitro* において、PCE の血液/ガス分配係数に性差や年齢 (小児, 大人) による差は認められなかった⁷⁾。SD ラットに PCE 50 および 500 ppm で 3 時間曝露した実験では、曝露 20 分後の吸収量はそれぞれ 50%, 40% であった⁸⁾。

20~35 歳の男性 3 名を PCE 蒸気 600 ppm に 3.5 時間曝露後、皮膚経路による PCE の吸収は呼吸器経路の 1.1% であった⁹⁾ことから、吸入曝露では皮膚による取り込みは限定的と考えられる。

一方、親指 1 本 (約 20 cm²) を PCE に 30 分間浸した後、呼気中の濃度は 0.31 ppm であった¹⁰⁾。これを両手と

前腕を 1 時間皮膚に曝露した場合の体内負荷量に換算すると最大 150 ppm の外部濃度に相当するため、皮膚吸収される物質と考えられる。

代謝

PCE の代謝経路はヒト、マウス、ラットにおいて主にシトクロム P450 (CYP) による酸化とグルタチオン S トランスフェラーゼによるグルタチオン抱合の 2 つの不可逆的経路を経て代謝される^{5,11)}。代謝の主経路は、種および曝露経路により異なる。

酸化的な代謝は、肝臓、肺、腎臓でおこなわれ¹¹⁾、主要なアイソザイムは CYP2E1 と考えられている。酸化により Fe-O 中間体が生成され、これが塩化トリクロロアセチルに変換されたのち、加水分解によりトリクロロ酢酸になり、尿中に排泄される。PCE の主要な尿中代謝物は、トリクロロ酢酸とジクロロ酢酸である。その他、トリクロロ酢酸の前駆物質のエポキシド中間体または Fe-O 中間体を經由してシュウ酸が生成する可能性があり、マウス・ラットの尿中代謝物に少量認められた¹²⁻¹⁴⁾。

PCE によるグルタチオン抱合は、主に肝臓と腎臓で起きると考えられており、トリクロロビニルグルタチオンを経て、S-トリクロロビニル-L-システイン (TCVC) を生成する¹⁰⁾。TCVC は、β-リアーゼ活性化の最終産物としてジクロロ酢酸が生成され则认为られている。TCVC はまた、N-アセチル化により N-アセチルトリクロロビニルシステイン (NaCTCVC) になると考えられている。また、グルタチオン経路は低濃度ではマイナー経路であり、CYP の酸化経路の飽和に続いて増加する¹⁵⁾。

ヒトでは、曝露経路に関係なく、PCE の吸収量の大部分 (80% 以上) が未変化のまま呼気から排出される⁶⁾。10, 20, 40 ppm に 6 時間曝露した男女各 3 人のボランティアでは、尿中代謝物はトリクロロ酢酸が最も多く、2 番目に多かった NaCTCVC の 100 倍以上となった。また、ジクロロ酢酸は検出されなかった¹⁶⁾。

ヒトにおける PCE の代謝は約 100 ppm で飽和する。ドライクリーニング工場および繊維加工工場で PCE に曝露された労働者の尿中総トリクロロ化合物は、作業環境中の PCE 曝露濃度が 100 ppm を超えるとプラトーに達した¹⁷⁾。ドライクリーニング作業員の別の研究では、トリクロロ化合物の尿中濃度は、112 ppm 未満での曝露では量反応関係が認められた¹⁸⁾。同様に上記 Volkell らの実験¹⁶⁾でも、40 ppm 以下の PCE 曝露では、トリクロロ酢酸の尿中排泄と NaCTCVC との間に線形関係を認め、代謝飽和は生じていなかった。

職業曝露の生物学的モニタリングデータから、PCE に曝露された中国人労働者では呼気中 PCE 1 ppm あたり尿中トリクロロ酢酸 0.063 mg/l¹⁸⁾ に対し、日本人労働者では 0.725 mg/l であった¹⁷⁾。PCE 50 ppm に曝露した

韓国人労働者の血液中 PCE 1.6 mg/l, 尿中トリクロロ酢酸 2.9 mg/l¹⁹⁾に対し, ACGIH²⁰⁾では 50 ppm 曝露で血液中 PCE 1 mg/l, 尿中トリクロロ酢酸 7 mg/l であった. PCE 50 ppm に 6 時間曝露した 3 人のアジア人ボランティアのデータに比べて, 白人は 35% 高い尿中トリクロロ酢酸ピーク濃度を示し, トリクロロ酢酸の時間濃度曲線 (concentration-time curve) は有意に高かった. 一方, 曝露終了時に測定された PCE 血中濃度は白人とアジア人に差は認められなかった.

代謝速度の種差はマウス > ラット > ヒトとなっており, V_{max}/BW (nmol/(minute/kg)) はヒト 5.0–61 (幾何学平均 13), マウス 210–1,860 (710), ラット 27.2–400 (144), K_m (nmol/mL Blood) ヒト 1.2–193 (13), マウス 1.6–32 (9.4), ラット 1.8–108 (21), $V_{max}/(K_m \times BW)$ (mL blood/(minute/kg)) ヒト 0.05–9.3 (0.74), マウス 12–248 (75), ラット 3.7–15 (6.9) であった⁴⁾. PCE 10, 20, 40 ppm に 6 時間曝露したヒトとラットの PCE の代謝を比較した実験では, トリクロロ酢酸の血中濃度がヒトよりもラットの方がはるかに高かった (10, 40 ppm の曝露直後にそれぞれ 20 倍と 10 倍になった). また, 尿中のトリクロロ酢酸および NAcTCVC の消失半減期は, ヒトでは 45.6 時間および 14.1 時間に対し, ラットは 11 時間および 7.5 時間であった¹⁶⁾.

分布

動物実験およびヒトの事故死剖検所見から, 吸収された PCE は曝露経路に関係なく全身に分布し, 脂肪組織, 肝臓および腎臓で高い濃度が測定されている⁴⁾. PCE は胎盤を通過しマウスの胎児および羊水にも分布する²¹⁾. また, 経口曝露によりヤギの乳汁中に PCE が検出された²²⁾. ヒト, イヌ, マウス, ラットの 4 種について, 複数の実験による臓器: 血液分配係数は, すべての種で血液から脂肪への分配係数が最も大きく, ヒトでは 125–159 であった⁴⁾.

排泄

ヒトでは曝露経路にかかわらず, 前述のとおり主に未代謝の PCE として呼気から排泄される. PCE 72, 144 ppm に 4 時間曝露された 6 人の男性ボランティアは, 吸収された全化合物のほとんど (80–100%) が 162 時間後に変化せずに呼気から排出された⁶⁾. 半減期は, 血中 12–16 時間, 筋肉 30–40 時間, 脂肪で 55 時間と算出された. 他研究では, PCE 1 ppm に 6 時間曝露された 6 人の男性ボランティアの呼気中の PCE の平均回収率は 82% であった⁵⁾. ヒトでは, PCE の代謝物の尿中排泄量は, 吸入曝露後の PCE の吸収量のごく一部であり, 上記 2 つの実験におけるトリクロロ酢酸の尿中排泄量は PCE の推定吸収総量の 1% 未満であった^{5, 6)}. 一方, マウスやラット

はヒトよりも PCE を尿中の代謝物として多く排泄し, 呼気中の未代謝親化合物としての排泄は少ない⁴⁾.

10, 20, 40 ppm に 6 時間曝露した男女各 3 人のボランティアでは, トリクロロ酢酸および N-アセチル-S- (トリクロロビニル)-L-システインがそれぞれ用量依存的に増加した. トリクロロ酢酸は曝露後 78 時間までで, 0.07, 0.18, 0.29 $\mu\text{mol/kg}$ 体重, N-アセチル-S- (トリクロロビニル)-L-システインは曝露後 35 時間までで, 0.65, 2.02, 3.01 nmol/kg 体重だった¹⁶⁾. 他実験でトリクロロ酢酸の尿中排泄量は, 大気中の PCE 濃度に対して直線的に増加し, 50 ppm でプラトーになり, 代謝飽和後の尿中代謝物濃度は曝露量を反映しない²³⁾. 別の研究では, PCE 蒸気に 3 時間曝露した 67 時間後, 4 人の男性ボランティアの尿中トリクロロ酢酸排泄量は, 推定 PCE 吸収量の 1.8% であった²³⁾. また, PCE の尿中代謝物の生物学的半減期は, 職業曝露された人において約 6 日であった²⁵⁾.

10, 20, 40 ppm に 6 時間曝露したラットではヒトに比べてトリクロロ酢酸および NAcTCVC の累積排泄量は多く, トリクロロ酢酸 72 時間累積排泄量は, 1.92, 3.44, 6.55 $\mu\text{mol/kg}$ 体重だった¹⁶⁾. また, 放射性標識 PCE 10, 600 ppm に 6 時間曝露された SD ラットはそれぞれ吸収量の 68%, 88% を PCE (6 時間曝露後 72 時間代謝ケージで飼育後 PCE 濃度を測定) として呼気から放出し, 曝露後 72 時間尿中非揮発性代謝物の総排泄量はそれぞれ 18.7%, 6.0% であった¹³⁾. 同様の実験を雄 B6C3F1 マウスで行ったところ, 10 ppm では呼気からの PCE の排出量及び尿中排泄量は, 総吸収量のそれぞれ 12%, 62.5% であったが, 600 ppm ではそれぞれ 82.6%, 10.3% と呼気からの排出量が多くなった²⁶⁾. また, PCE 400 ppm \times 6 hr 曝露された雌雄の Wistar ラットにおいて, NAcTCVC の累積排泄量は雄で 414.8 nmol/kg 体重に対し, 雌では 125.8 nmol/kg 体重と少なく, トリクロロ酢酸も雄のほうが雌より 1.6–2 倍ほど多く排泄した¹⁶⁾.

尿中のトリクロロ酢酸と NAcTCVC の半減期は, PCE 10, 20, 40 ppm に 6 時間曝露されたヒトでそれぞれ 45.6 時間と 14.1 時間, ラットでそれぞれ 11.0 時間と 7.5 時間であった¹⁶⁾.

3. ヒトに対する影響

自覚症状他

4 人の男性被験者 (他研究全体での平均年齢は 34.5 歳) に 87 ppm の PCE を 3 時間吸入曝露したところ, 曝露前後で脈拍, 血圧, フリッカー値に差は認められなかった²⁴⁾.

被験者 (人数不明) を PCE 106 ppm で曝露したところ, わずかな目の炎症がみられ, さらに 216 ppm では呼吸器刺激症状が認められた⁴⁾.

19–33 歳の非肥満の白人男女 18 名の被験者に PCE 0,

20, 100, 150 ppm 及び短時間 150 ppm 曝露を含む加重平均 100 ppm に曝露の計 5 種類の濃度で 7.5 hr/day×5 days, 3 hr/day×5 days, 1 hr/day×5 days の 3 群に分け実験した。また、別実験の運動時男性では 150 ppm 4 時間曝露後脳波のデルタ領域の活性化を認めた²⁷⁾。一方女性では脳波の頻度・振幅が減衰した。すべての群で、呼吸・心・血液・肝・腎において曝露前後で差を認めなかった。

15 人の被験者に 7 時間 101 ppm 吸入曝露を行ったところ、眼鼻喉の粘膜刺激症状や、頭痛、紅潮感などの神経症状を認めた。5 人の被験者に 1 日 7 時間 101 ppm×5 days 吸入曝露の実験を行い、単発の曝露を受けた被験者よりも自覚神経症状は弱かった²⁸⁾。さらに、ロンベルグ試験を行ったところ、吸入曝露から 3 時間以内に、3 人の被験者に異常が認められた。

ドライクリーニング店（平均就業期間 6.4 年（0.1～25））で働く時間荷重平均曝露量 21 ppm（9～38 ppm）の労働者 26 名（うち男性 2 名）と性別、年齢、教育歴をマッチさせたチョコレート工場に働く職業上有機溶剤に曝露したことがない 33 名（うち男性 2 名）を比較した横断研究において、尿生化学検査（アルブミン、 β 2-ミクログロブリン、レチノール結合タンパク）、血液生化学検査（アルブミン、 β 2-ミクログロブリン、ALT、 γ -GPT、CK）、精神運動検査の内、中心フリッカー値と単純反応時間において群間で差が見られたが、いずれも PCE 曝露群の方が良い結果であった²⁹⁾。

3 つのドライクリーニング工場に数年間勤務した 56 名と同じ工場内の非曝露対象者 69 名を比較した³⁰⁾。3 つの工場の PCE 曝露強度は同程度であり、20 ppm（8 時間 TWA）であった。その結果、鼻への刺激やめまい等の自覚症状の割合が濃度依存的（< 10 ppm, 10–20 ppm, > 20 ppm）に増加し、10 ppm 未満の群に対し 10–20 ppm 群、> 20 ppm 群と濃度依存的に増加した。一方、肝機能（AST、ALT、GGT、ALP、LAP、bilirubin）、腎機能（クレアチニン、BUN）の血清生化学所見に差は認められなかった。

肝機能

ヒトにおける肝臓への影響は、過去に PCE に曝露されて肝障害、黄疸などの症例報告が記録されているが、曝露濃度に関する情報は得られていない⁴⁾。

基準体重 125% 以下、飲酒量（純エタノール 30 g/day 以下）、ウイルス性肝炎の有無などにより除外されたシアトル近郊の PCE のみを 5 年以上使用しているドライクリーニング店従業員 27 名を曝露群、有機溶剤を使用していないランドリー店従業員 26 名を対照群として、肝機能値および腹部エコー検査を実施した³¹⁾。曝露群のうち 19 名の曝露濃度は 15.8 ppm であった。2 群間に肝機能値お

よび腹部エコー検査に関しては差を認めなかった。サブグループ解析でドライクリーニング装置により低濃度群と高濃度群に分けたところ、高濃度群 8 時間 TWA 19.8 ppm（1.8–83）の 5 名すべてに腹部エコー検査でびまん性肝実質変化を認め、短期的な肝障害と回復を繰り返していることが示唆された。特に、古い設備を使用していた従業員のエコー検査のびまん性肝障害のオッズ比は 4.2（1.1–15.3）であったが、年齢などの補正後では差を認めなかった 4.2（0.9–20.4）。

腎機能

11 工場及び 29 のドライクリーニング店の労働者 438 名を対象とした研究で、就業後の尿中トリクロロ酢酸排泄量（7.8 mg/g Cre（median 8.1））から TWA 約 10 ppm に平均 13.9±9.8 年間 PCE に曝露されたドライクリーニング 29 店の労働者 59 名（平均年齢 43.0±9.1 歳、多くが女性（人数不詳））は、軽度尿細管障害を示唆するリゾチームと β -グルクロニダーゼの尿中濃度が非曝露群（2 グループ：1）女性 50 人、男性 30 人、年齢 37.9 歳（SD, 14.3）、2）女性 16 人、男性 65 人、年齢 36.8 歳（SD, 12.7）に比べ高かった³²⁾。

5 つのドライクリーニング工場に平均 23 ppm に約 9 年間曝露された 16 名の女性労働者と対照群 13 名の女性労働者を比較した研究では、尿中リゾチーム排泄量が増加したが³³⁾が、アルブミン、 β 2-ミクログロブリン、LDH、総蛋白、グルコースの尿中排泄量に差は認められなかった。また、PCE 曝露量と生化学的パラメータの間に関連は認められなかった。

平均濃度 14 ppm で平均 12 年間 PCE に職業曝露した集団（Non-white 男性 30 名、女性 89 名、White 男性 24 名、女性 49 名）では、尿蛋白、アルブミン、NAG、クレアチニンへの影響は認められなかった³⁴⁾。

PCE の TWA 濃度 21 ppm に 6 年間曝露されたドライクリーニング作業員 26 名と 33 名の対照群を用いた横断研究において、血清クレアチニンおよび尿中アルブミン、 β 2-ミクログロブリン、レチノール結合タンパク質の値に差はなかった²⁹⁾。

平均就業年数 10 年のドライクリーニング従業員 50 名（男性 9 名、女性 41 名）における PCE への職業的曝露の腎臓への影響を、同時に参加していた年齢・性別をマッチさせた非曝露対照群 50 名（飲酒 曝露群 17/50 vs 非曝露群 28/50）と比較検討した³⁵⁾。気中 PCE 濃度からの曝露濃度（中央値）は、14.8 ppm（4 時間 TWA、最大 85 ppm）であった。曝露群 37 名と対照群 38 名を比較したとき、血中ラミニン断片（LAM）、抗糸球体基底膜抗体、尿中のアルブミン、トランスフェリン、刷子縁抗原（BBA, BB50, HF5）濃度が曝露群で増加し、カットオフを用いた Fisher's exact test において、血中 LAM、尿中

アルブミン, β 2-ミクログロブリン, レチノール結合蛋白 (RBP), トランスフェリン, IgG, 遠位尿細管で産生される Tamm-Horsfall glycoprotein (THP), Glycosaminoglycans (GAGs), 刷子縁抗原 (BBA, HF5) などの高分子タンパク質の増加が曝露群で認められたことから, 尿細管の変化 (上皮膜成分) と関連していることが考えられた。

神経系

10名のボランティアによる PCE 0, 20, 100, 150 ppm \times 7.5 hr/day に 5 日間曝露した研究では, フラッシュ刺激を用いた視覚誘発電位 (VEP), 計算能力, 時間識別, 反応時間への影響を認めなかった²⁷⁾。一方, PCE 50 ppm \times 4 hr/day に 4 日間曝露した男性ボランティア10名と 10 ppm \times 4 hr/day に 4 日間曝露した12名の被験者と比較した実験では, 脳幹聴覚誘発電位 (brainstem auditory-evoked potentials; BAEP) への影響は認めなかったが, 網膜から大脳皮質視覚野に至る電位変化をとらえるパターン変転刺激を用いた視覚誘発電位 (pattern reversal visual evoked potentials; P-VEP) が有意に潜時延長を認め, 視覚系機能障害が示唆された³⁶⁾。次の実験³⁷⁾では, 19~32歳の男性被験者を集め, 飲酒者などを一部除いた PCE 50 ppm \times 4 hr/day に 4 日間曝露した男性被験者16名と 10 ppm \times 4 hr/day に 4 日間曝露した12名と比較したところ, PCE 血中濃度は 50 ppm 群では 1.5 mg/l, 10 ppm 群では 0.3 mg/l であった。この時, 注意能力および警戒能力を評価する認知機能検査 (CPT) において, 50 ppm 群が曝露 3 日目に有意に低下していた (ほかの曝露日も低下傾向)。また, 視覚刺激に対応した目と手の協応反応をみるアイ・ハンド・コーディネーション (eye-hand coordination) 検査でも, 50 ppm 群で低下傾向を認めた ($p=0.05$)。一方, 前研究で認められた P-VEP では 2 群間で差を認めなかった。

感受性

PCE に曝露された労働者において, 急性肝炎を伴うスチーブンス・ジョンソン症候群の症例が, 日本 (1979年) 及び中国 (1999年) で 1 例ずつ報告されている³⁸⁾。現時点では分類できない。

発がん性分類

日本産業衛生学会では, 1996年度の発がん性分類 第2群 B は, ヒトに対する証拠は不十分との判断に基づく評価であったが, その後, 洗濯作業員・ドライクリーニング従事者を対象とした研究を中心に, コホート研究14件, 症例対照研究10件が報告されている^{39, 40)}。このうち, 3件の研究 (コホート研究1件, 症例対照研究2件) が, PCE 曝露を特定して曝露を定義している。

PCE 曝露を特定した研究として, 米国カリフォルニア州における Lipworth らのコホート研究⁴¹⁾では, 航空機作業員77,943人 (白人91%) を対象とし, 1960年以降少なくとも 1 年以上勤務歴がある PCE 曝露労働者は5,830名抽出され, 膀胱及びその他尿路系がんの SMR は0.84 (95% CI: 0.49–1.35, Exposed cases 17名) であった。しかし, この研究では喫煙による調整が行われていなかった。次に, ドイツでの Pesch らの症例対照研究⁴²⁾では, 尿路上皮癌 (膀胱, 尿管, 腎盂) と PCE 曝露について, 1991~1995年の症例704名, 対照群2,650名が解析されている。この研究では職歴 (Job-exposure matrix; JEM) と PCE 曝露が疑われる職務に関する補足情報 (Job task-exposure matrix; JTEM) に基づいて解析がなされ, さらに Exposure index として Medium, High, Substantial の3段階に分けて解析されている。JEM の OR は, 男性では Medium 1.1 (0.9~1.3, 162名), High 1.2 (1.0~1.5, 172名), Substantial 1.4 (1.0~1.9, 71名) と濃度依存的な OR の増加を認めたが, 女性では人数が少なく逆の結果となった。3件目のカナダのモントリオールにおける Christensen らの症例対照研究⁴³⁾では, 1979~1985年に発生したがん症例 (カナダ人男性35~70歳) のうち, 膀胱がんの PCE 曝露によるオッズ比は0.5 (95% CI: 0.1–2.5, 症例2名 対照群20名) であった。

PCE 曝露を特定していない大規模なコホート研究として, Kauppinen らは, EU の発がん性物質曝露調査システム (CAREX; carcinogen exposure) を用いて, PCE 曝露労働者の多くはドライクリーニング従事者であることを報告している⁴⁴⁾。また, 1960~1990年の北欧の国勢調査 (約150万人, 観察期間1961年~2005年) を利用した Pukkala らのコホート研究⁴⁵⁾のうち, Lyngne らのコホート研究⁴⁶⁾は, 1970年の国勢調査から職歴データを利用し, 46,768人の洗濯作業員及びドライクリーニング従事者を抽出したところ (観察期間1970~2001年), ドライクリーニング従事者の膀胱がんの RR は1.4 (1.1~1.9, 93名) であることを報告している。特に10年以上勤務しているドライクリーニング従事者では, 膀胱がんの RR は1.6 (1.1~2.3, 53名) と従事年数の増加により膀胱がんの相対リスクは増加することが示されている。

これらの研究を含む Vlaanderen らの PCE 曝露による膀胱がんリスクのメタアナリシス研究⁴⁰⁾では, 26件の研究から38件の論文を抽出し, そのうち重複を除いた3件の研究を PCE 曝露労働者研究 (コホート研究1件⁴¹⁾, 症例対照研究2件^{42, 43)}), 14件の研究を洗濯作業員・ドライクリーニング従事者研究 (コホート研究3件⁴⁵⁾, 症例対照研究11件) として, 2つの集団でのリスク推定値が報告されている。洗濯作業員・ドライクリーニング従事者は主たる PCE 曝露以外にも混合曝露が考えられるが, 四塩化炭素・トリクロロエチレンに曝露歴がなく, 一般的に,

他の既知または疑いのある職業性膀胱がんのリスクとなる発がん物質には曝露されていなかった研究が解析対象となっている。3件のPCE曝露労働者研究では、PCE曝露による膀胱がんのリスクは有意な増加を認めなかった (meta-relative risk (mRR) 1.08 (95% CI: 0.82–1.42), Exposed cases 463名)。一方、14件の洗濯作業員・ドライクリーニング従事者研究では、膀胱がんのリスクが有意に増加していた (mRR 1.20 (95% CI: 1.06–1.36), Exposed cases 306名)。洗濯作業員・ドライクリーニング従事者研究ではすべて喫煙を考慮して調整されていた。さらに、ドライクリーニング従事者のみを対象とした7件の研究⁴⁶⁾で解析を行った結果、膀胱がんのmRRは1.47 (1.16–1.85, Exposed cases 139名) とさらに増加していた。

これらの研究の限界として、PCE曝露量を推定した研究はほとんどなく、曝露量推定の情報源が職種・職務情報のみという比較的質の低い方法が用いられている⁴⁰⁾。

以上の通り、ヒトに対する発がん性は、洗濯作業員・ドライクリーニング従事者のメタアナリシス研究⁴⁰⁾により、膀胱がんのリスクが認められたが、これらの労働者へのPCE曝露量は不明であり、また他の未知の溶剤曝露による膀胱がんのリスクの影響も否定できないため、ヒトでの発がん性の証拠は限定的であると考えられる。

なお、2014年IARCは、膀胱を標的臓器としてGroup2Aと評価している³⁹⁾。

4. 動物に対する影響

腎臓

B6C3F1雌雄マウスにPCE 0, 100, 200, 400, 800, 1,600 ppmを6 hr/day, 5 days/wk×13 wks吸入曝露した実験では、1,600 ppmで生存雄マウスの体重が対照群に比べ少なかった。病理変化としては、雌雄とも化学物質によって引き起こされる初期の腎臓への影響である尿管上皮細胞の核肥大を200 ppmではごく軽度 (minimal), 400 ppm以上では軽度～重度まで認められた⁴⁷⁾。

B6C3F1雌雄マウスにPCE 0, 100, 200 ppmを6 hr/day, 5 days/wk×104 wks吸入曝露した実験では、病理像として円柱および尿管上皮の核肥大を認め、濃度依存的 (円柱 雄 0 ppm 3/49, 100 ppm 9/49, 200 ppm 15/50, 雌 0 ppm 4/48, 100 ppm 4/49, 200 ppm 15/50, 核肥大 雄 0 ppm 4/49, 100 ppm 17/49, 200 ppm 46/50, 雌 0 ppm 0/48, 100 ppm 16/49, 200 ppm 38/50) に認められた⁴⁷⁾。

肝臓

B6C3F1雌雄マウスにPCE 0, 100, 200, 400, 800, 1,600 ppmを6 hr/day, 5 days/wk×13 wks吸入曝露した実験では、病理変化として400 ppm以上で雌雄とも白血球浸潤、小葉中心壊死、胆汁うっ滞を認め、雄のみ有糸

分裂変化も認めた⁴⁷⁾。

B6C3F1雌雄マウスにPCE 0, 100, 200 ppmを6 hr/day, 5 days/wk×104 wks吸入曝露した実験では、病理変化として雌雄とも肝細胞変性 (空胞変性) (雄 0 ppm 2/49, 100 ppm 8/49, 200 ppm 14/50, 雌 0 ppm 1/49, 100 ppm 2/50, 200 ppm 13/50), 壊死 (雄 0 ppm 1/49, 100 ppm 6/49, 200 ppm 15/50, 雌 0 ppm 3/48, 100 ppm 5/50, 200 ppm 9/50), 核封入体 (雄のみ 0 ppm 2/49, 100 ppm 5/49, 200 ppm 9/50) が増加した⁴⁷⁾。

F344/N雌雄ラットにPCE 0, 200, 400, 800, 1,600 ppmを6 hr/day, 5 days/wk×13 wks吸入曝露した実験では、1,600 ppmでは雄10匹中4匹, 雌10匹中7匹死亡し、生存ラットの体重は対照群に比べ少なかった。病理所見では1,600 ppmでは軽度から重度な肝うっ血 (雄 7/10, 雌 7/9) を認めた。一方、死亡例のない800 ppm曝露群では量依存的に軽度の肝うっ血発生率 (0 ppm 雄 1/10 雌 0/9, 200 ppm 雄 2/10 雌 1/10, 400 ppm 雄 3/10 雌 5/10, 800 ppm 雄 5/10 雌 5/10) の増加を認めた⁴⁷⁾。

F344/N雌雄ラットにPCE 0, 200, 400 ppmを6 hr/day, 5 days/wk×104 wks吸入曝露した実験では、雌雄ともに巨大核を認めたが、肝細胞腺腫・癌の発生率増加は認められなかった⁴⁷⁾。

B6C3F1雌雄マウス及びF344雌雄ラットにPCE 0, 200, 400 ppmを6 hr/day, 5 days/wk×14, 21, 28 days吸入曝露した実験で、雌雄マウスの200 ppm×28 days, 400 ppm×14, 21, 28 daysの肝臓電顕解析において、肝臓ペルオキシソームの増加 (肝肥大) で認められた。一方ラットでは差は認められなかった⁴⁸⁾。

雌SDラットにPCE 0, 100, 300, 1,000 ppmを6 hrs/day, 5 days/wk×4 wks吸入曝露した実験で、300 ppm及び1,000 ppm曝露群で肝重量が増加した (8%, 9%)⁴⁹⁾。

肺

B6C3F1雌雄マウスにPCE 0, 100, 200 ppmを6 hr/day×104 wks吸入曝露した実験では、雌雄とも肺うっ血の発生頻度が高かった (雄 0 ppm 1/49, 100 ppm 8/49, 200 ppm 10/50, 雌 0 ppm 1/48, 100 ppm 5/50, 200 ppm 6/50)⁴⁷⁾。

F344/N雌雄ラットにPCE 0, 200, 400, 800, 1,600 ppmを6 hr/day, 5 days/wk×13 wks吸入曝露した実験では、1,600 ppmで肺うっ血 (雄7/10雌7/10) を認めたが、800 ppmでは雌雄とも認めなかった⁴⁷⁾。

生殖毒性

2014年度の報告以降で1件の研究があり、雌CD (SD) 妊娠ラット (各群22匹) にPCE 0, 75 (実測値 65 ppm), 250, 600 ppmを6 hrs/day×7 days吸入曝露した実験で、

250 ppm 以上の曝露群で胎盤及び胎児の重量は有意に減少した⁵⁰⁾.

発がん性

B6C3F1 雌雄マウスに PCE 0, 100, 200 ppm を 6 hr/day, 5 days/wk×104 wks 吸入曝露した実験では、雌雄とも肝細胞腺腫・癌の発生率増加を認めた⁴⁷⁾.

F344/N 雌雄ラットに PCE 0, 200, 400 ppm を 6 hr/day, 5 days/wk×104 wks 吸入曝露した実験では、肝細胞腺腫・癌の増加は認められなかったが、104 wks 曝露以前に死亡したラットにおいて単核球性白血病の割合が多かった (雄 0 ppm 15/27, 200 ppm 21/30, 400 ppm 23/38, 雌 0 ppm 7/27, 200 ppm 15/29, 400 ppm 19/26)⁴⁷⁾.

Cjr:BDF1 雌雄マウスに PCE 0, 10, 50, 250 ppm を 6 hr/day, 5 days/wk×104 wks 吸入曝露した実験では、雌雄とも 250 ppm 曝露群において肝細胞腺腫・癌の発生率増加を認めた⁵¹⁾.

F344DuCrj 雌雄にラットに PCE 0, 50, 200, 600 ppm を 6 hr/day, 5 days/wk×104 wks 吸入曝露した実験では、雄の 600 ppm 曝露群で単核球性白血病の発生率増加を認めた⁵¹⁾.

以上の通り、動物実験に関する発がん性は、複数の施設においてラット、マウスを用いた吸入曝露試験により悪性腫瘍を含めた腫瘍の発生増加が認められ、十分な証拠があると考えられる。

感作性

PCE は、モルモットを用いた Split-Adjuvant test では皮膚感作性を示さなかった⁵²⁾.

5. 許容濃度の提案

PCE の代謝主経路に種差があるため、動物実験の結果は参考とする。疫学研究の尿細管障害に関連するマーカー (尿中リゾチーム、 β -グルクロニダーゼ) の増加の報告 10 ppm³²⁾ 及び尿細管及び腎障害に関連する多数のマーカーの増加を認めた報告 14.8 ppm (4 時間 TWA)³⁵⁾ を LOAEL とし、軽度の腎・尿細管障害、特に尿細管の再生ははやいことから許容濃度 5 ppm を提案する。

PCE 曝露による発がん性評価については、日本産業衛生学会では、1996年に動物発がんの証拠は十分であったが、ヒト疫学からの証拠は不十分として第2群Bとしてきた。その後の Vlaanderen ら⁴⁰⁾の洗濯作業員及びドライクリーニング従事者を対象としたメタアナリシス研究結果から、膀胱がんのリスクが認められた。しかし、これらの労働者への曝露量は不明であり、またほかの未知の溶剤曝露による膀胱がんのリスクの影響を否定できないため、ヒトでの発がん性は限定的と判断し、実験動物でのがんの証拠は十分であることから、PCE を第2群Aに

分類することを提案する。

生殖毒性については1件の動物実験の報告が追加されたのみであり、引き続き第3群を提案する。

6. 他機関の提案値

ACGIH (2001 年) TWA 25 ppm (170 mg/m³), STEL 100 ppm (685 mg/m³)

OSHA TWA 100 ppm, STEL 200 ppm, Ceil 300 ppm (5 分)

DFG MAKs (2016 年) MAK value 10 ppm (69 mg/m³)

7. 勧告の履歴

2025 年度 (改定案)

許容濃度 5 ppm (34 mg/m³)

発がん性分類 第2群A

生殖毒性分類 第3群

2014 年度

生殖毒性分類 第3群

1996 年度

発がん性分類 第2群B

1972 年度 (新設)

許容濃度 50 ppm (340 mg/m³)

文 献

- 1) ILO, WHO. International Chemical Safety Cards (ICSCs) 0076: TETRACHLOROETHYLENE, 2013.
- 2) 2021 年度版 17221 の化学商品。化学工業日報社, 2021.
- 3) SRC. KowWin Estimation Software ver. 1.66, North Syracuse, Syracuse Research Corporation, 2002; 化学物質の初期リスク評価書 テトラクロロエチレン (2006 年) より引用.
- 4) ATSDR. Toxicological profile for tetrachloroethylene, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2019
- 5) Chiu WA, Micallef S, Monster AC, Bois FY. Toxicokinetics of inhaled trichloroethylene and tetrachloroethylene in humans at 1 ppm: Empirical results and comparisons with previous studies. *Toxicol Sci* 2007;95(1):23–36.
- 6) Monster AC, Boersma G, Steenweg H. Kinetics of tetrachloroethylene in volunteers; Influence of exposure concentration and work load. *Int Arch Occup Environ Health* 1979;42:303–9.
- 7) Mahle DA, Gearhart JM, Godfrey RJ, Mattie DR, Cook RS, Grisby CC. Determination of partition coefficients for a mixture of volatile organic compounds in rats and humans at different life stages. Wright-Patterson Air Force Base, OH: Air Force Research Laboratory, Applied Biotechnology Branch. 2004 ADA436299; 文献 4 より引用.
- 8) Dallas CE, Muralidhara S, Chen XM, et al. Use of a physiologically based model to predict systemic uptake and respiratory elimination of perchloroethylene. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994;128(1):60–8. doi: 10.1006/taap.1994.1180
- 9) Riihimäki V, Pfäffli P. Percutaneous absorption of solvent vapors

- in man. *Scand J Work Environ Health* 1978;4:73–85.
- 10) Stewart RD, Dodd HC. Absorption of carbon tetrachloride, trichloroethylene, tetrachloroethylene, methylene chloride, and 1,1,1-trichloroethane through the human skin. *Am Ind Hyg Assoc J* 1964;25:439–46. doi: 10.1080/00028896409342621
 - 11) Chiu WA, Ginsberg GL. Development and evaluation of a harmonized physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model for perchloroethylene toxicokinetics in mice, rats, and humans. *Toxicol Appl Pharmacol* 2011;253(3):203–34. doi: 10.1016/j.taap.2011.03.020
 - 12) Daniel JW. The metabolism of ^{36}Cl -labelled trichloroethylene and tetrachloroethylene in the rat. *Biochem Pharmacol* 1963;12:795–802. doi: 10.1016/0006-2952(63)90109-6.
 - 13) Pegg DG, Zempel JA, Braun WH, Watanabe PG. Disposition of tetrachloro (^{14}C) ethylene following oral and inhalation exposure in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1979;51(3):465–74. doi: 10.1016/0041-008X(79)90371-5
 - 14) Yllner S. Urinary metabolites of ^{14}C -tetrachloroethylene in mice. *Nature* 1961;191:820. doi: 10.1038/191820a0
 - 15) Green T, Odum J, Nash JA, Foster JR. Perchloroethylene-induced rat kidney tumors: an investigation of the mechanisms involved and their relevance to humans. *Toxicol Appl Pharmacol* 1990;103(1):77–89. doi: 10.1016/0041-008X(90)90264-U
 - 16) Völkel W, Friedewald M, Lederer E, Pähler A, Parker J, Dekant W. Biotransformation of perchloroethene: Dose-dependent excretion of trichloroacetic acid, dichloroacetic acid, and *N*-acetyl-S-(trichlorovinyl)-L-Cysteine in rats and humans after inhalation. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998;153(1):20–7. doi: 10.1006/taap.1998.8548
 - 17) Ohtsuki T, Sato K, Koizumi A, Kumai M, Ikeda M. Limited capacity of humans to metabolize tetrachloroethylene. *Int Arch Occup Environ Health* 1983;51(4):381–90. doi: 10.1007/BF00378352
 - 18) Seiji K, Inoue O, Jin C, et al. Dose-excretion relationship in tetrachloroethylene-exposed workers and the effect of tetrachloroethylene co-exposure on trichloroethylene metabolism. *Am J Ind Med* 1989;16(6):675–84. doi: 10.1002/ajim.4700160607
 - 19) Jang JY, Kang SK, Chung HK. Biological exposure indices of organic solvents for Korean workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1993;65(1 Suppl):S219–22. doi: 10.1007/BF00381345
 - 20) ACGIH. Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. 6th edition. Cincinnati: ACGIH, 1991.
 - 21) 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. doi: 10.1111/j.1600-0773.1986.tb00078.x
 - 22) Hamada T, Tanaka H. Transfer of methyl chloroform, trichloroethylene and tetrachloroethylene to milk, tissues and expired air following intraruminal or oral administration in lactating goats and milk-fed kids. *Environ Pollut* 1995;87(3):313–8. doi: 10.1016/0269-7491(94)P4163-I
 - 23) Ikeda M, Otsuji H, Imamura T, Komoike Y. Urinary excretion of total trichloro-compounds, trichloroethanol, and trichloroacetic acid as a measure of exposure to trichloroethylene and tetrachloroethylene. *Br J Ind Med* 1972;29(3):328–33. doi: 10.1136/oem.29.3.328
 - 24) Ogata M, Takatsuka Y, Tomokuni K. Excretion of organic chlorine compounds in the urine of persons exposed to vapours of trichloroethylene and tetrachloroethylene. *Br J Ind Med* 1971;28(4):386–91. doi: 10.1136/oem.28.4.386
 - 25) Ikeda M, Imanura T. Biological half-life of trichloroethylene and tetrachloroethylene in human subjects. *Int Arch Arbeitsmed* 1973;31(3):209–24. doi: 10.1007/BF00539241
 - 26) Schumann AM, Quast JF, Watanabe PG. The pharmacokinetics and macromolecular interactions of perchloroethylene in mice and rats as related to oncogenicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 1980;55(2):207–19. doi: 10.1016/0041-008X(80)90082-4
 - 27) Hake CL, Stewart RD. Human exposure to tetrachloroethylene: inhalation and skin contact. *Environ Health Perspect* 1977;21:231–8. doi: 10.1289/ehp.7721231
 - 28) Stewart RD, Baretta ED, Dodd HC, Torkelson TR. Experimental human exposure to tetrachloroethylene. *Arch Environ Health* 1970;20(2):225–9. doi: 10.1080/00039896.1970.10665543
 - 29) Lauwerys R, Herbrand J, Buchet JP, Bernard A, Gaussin J. Health surveillance of workers exposed to tetrachloroethylene in dry-cleaning shops. *Int Arch Occup Environ Health* 1983;52(1):69–77. doi: 10.1007/BF00380609
 - 30) Cai SX, Huang MY, Chen Z, et al. Subjective symptom increase among dry-cleaning workers exposed to tetrachloroethylene vapor. *Ind Health* 1991;29(3):111–21. doi: 10.2486/indhealth.29.111
 - 31) Brodtkin CA, Daniell W, Checkoway H, et al. Hepatic ultrasonic changes in workers exposed to perchloroethylene. *Occup Environ Med* 1995;52(10):679–85. doi: 10.1136/oem.52.10.679
 - 32) Franchini I, Cavatorta A, Falzoi M, Lucertini S, Mutti A. Early indicators of renal damage in workers exposed to organic solvents. *Int Arch Occup Environ Health* 1983;52(1):1–9. doi: 10.1007/BF00380601
 - 33) Vyskocil A, Emminger S, Tejral J, Fiala Z, Ettlerova E, Cermanová A. Study on kidney function in female workers exposed to perchloroethylene. *Hum Exp Toxicol* 1990;9(6):377–80. doi: 10.1177/096032719000900603
 - 34) Solet D, Robins TG. Renal function in dry cleaning workers exposed to perchloroethylene. *Am J Ind Med* 1991;20(5):601–14. doi: 10.1002/ajim.4700200504
 - 35) Mutti A, Alinovi R, Bergamaschi E, et al. Nephropathies and exposure to perchloroethylene in dry-cleaners. *Lancet* 1992;340(8813):189–93. doi: 10.1016/0140-6736(92)90463-D
 - 36) Altmann L, Böttger A, Wiegand H. Neurophysiological and psychophysical measurements reveal effects of acute low-level organic solvent exposure in humans. *Int Arch Occup Environ Health* 1990;62(7):493–9. doi: 10.1007/BF00381179
 - 37) Altmann L, Wiegand H, Böttger A, Elstermeier F, Winneke G. Neurobehavioral and neurophysiological outcomes of acute

- repeated perchloroethylene exposure. *Appl Psychol* 1992;41(3):269–79. doi: 10.1111/j.1464-0597.1992.tb00705.x
- 38) 久永直見, 城内 博, 兪 小忠, ほか. トリクロロエチレンおよびテトラクロロエチレンに曝露された労働者に発生する急性肝炎を伴うスチーブンス・ジョンソン症候群. *産業衛生学雑誌* 2002;44(2):33–49. doi: 10.1539/sangyoeisei.KJ00002552689
- 39) IARC. Tetrachloroethylene, IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2014;106:219–351.
- 40) Vlaanderen J, Straif K, Ruder A, et al. Tetrachloroethylene exposure and bladder cancer risk: A meta-analysis of dry-cleaning-worker studies. *Environ Health Perspect* 2014;122(7):661–6. doi: 10.1289/ehp.1307055
- 41) Lipworth L, Sonderman JS, Mumma MT, et al. Cancer mortality among aircraft manufacturing workers: an extended follow-up. *J Occup Environ Med* 2011;53:992–1007. doi: 10.1097/JOM.0b013e31822e0940
- 42) Pesch B, Haerting J, Ranft U, Klimpel A, Oelschlägel B, Shill W; MURC Study Group. Occupational risk factors for urothelial carcinoma: agent-specific results from a case-control study in Germany. MURC Study Group. MURC study Group. *Int J Epidemiol* 2000;29:238–47. doi:10.1093/ije/29.2.238
- 43) Christensen KY, Vizcaya D, Richardson H, Lavoué J, Aronson K, Siemiatycki J. Risk of selected cancers due to occupational exposure to chlorinated solvents in a case-control study in Montreal. *J Occup Environ Med* 2013;55:198–208. doi: 10.1097/JOM.0b013e3182728eab
- 44) Kauppinen T, Toikkanen J, Pedersen D, et al. Occupational exposure to carcinogens in the European Union. *Occup Environ Med* 2000;57:10–8. doi: 10.1136/oem.57.1.10
- 45) Pukkala E, Martinsen JJ, Lynge E, et al. Occupation and cancer - follow-up of 15 million people in five Nordic countries. *Acta Oncol* 2009;48:646–790. doi:10.1080/02841860902913546
- 46) Lynge E, Andersen A, Rylander L, et al. Cancer in persons working in dry cleaning in the Nordic countries. *Environ Health Perspect* 2006;114:213–9. doi: 10.1289/ehp.8425
- 47) National Toxicology Program. NTP Toxicology and carcinogenesis studies of tetrachloroethylene (perchloroethylene) (CAS No.127–18–4) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser* 1986;311:1–197
- 48) Odum J, Green T, Foster JR, Hext PM. The role of trichloroacetic acid and peroxisome proliferation in the differences in carcinogenicity of perchloroethylene in the mouse and rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1988;92(1):103–12. doi: 10.1016/0041-008X(88)90232-3
- 49) Boverhof DR, Krieger SM, Hotchkiss JA, Stebbins KE, Thomas J, Woolhiser MR. Assessment of the immunotoxic potential of trichloroethylene and perchloroethylene in rats following inhalation exposure. *J Immunotoxicol* 2013;10(3):311–20. doi: 10.3109/1547691X.2012.735275
- 50) Carney EW, Thorsrud BA, Dugard PH, Zablotny CL. Developmental toxicity studies in Crl:CD (SD) rats following inhalation exposure to trichloroethylene and perchloroethylene. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2006;77(5):405–12. doi: 10.1002/bdrb.20091
- 51) JISA. Carcinogenicity study of tetrachloroethylene by inhalation in rats and mice. Japan Industrial Safety Association. Hadano: Japan Industrial Safety Association, 1993
- 52) Rao KS, Betso JE, Olson KJ. A collection of guinea pig sensitization test results--grouped by chemical class. *Drug Chem Toxicol* 1981;4(4):331–351. doi: 10.3109/01480548109017825

酸化亜鉛粒子（ナノ粒子以外） ZnO [CAS No. 1314-13-2] 許容濃度 0.5 mg/m³（吸入性粉塵）

酸化亜鉛ナノ粒子（径が1–100 nmの粒子：溶接ヒュームを含む）の許容濃度は定められているので、本検討の酸化亜鉛粒子は、径が100 nm以上の粒子を対象とする。

1. 物理化学的性質・用途

酸化亜鉛 Zinc oxide (ZnO) は、無臭の白色粉末であり、六角柱様の結晶構造を持つ。酸化亜鉛の製造において、亜鉛地金を溶融・酸化することによって得る方法と亜鉛鉱石から亜鉛地金を精錬する過程で電気炉ダストから直接回収する方法がある。酸化亜鉛の2001年度の製造・輸入量は10,000–100,000トンの範囲となっている。酸化亜鉛の主な用途としては、ゴムの加硫促進助剤であり、白色顔料、その他の用途として電子部品用のフェライト、バリスタ、塗料などである。

2. 体内動態（吸収、代謝、分布、蓄積、排泄）

酸化亜鉛（粒径2 μm未満、ただし10–20個の粒子が凝集）（1次粒子径を含め物理化学的特性は不明）0.1 mg ZnをWistar系雄性ラットに単回気管内注入し、8時間後から21日まで（3匹/群）観察期間とした。BALFの亜鉛を観察したところ8時間後には少量の亜鉛のみが検出され、5日後には検出されず、半減期は14時間と算出された¹⁾。

さらに、酸化亜鉛（粒径2 μm未満、ただし10–20個の粒子が凝集）20, 50, 100, 200, 500, 1,000 μg ZnをWistar系雄性ラットに単回気管内注入し、8時間後から21日までの観察期間とした（3匹/群）。50 μg Zn以下では2日間以内に亜鉛粒子の排泄が確認された。1,000 μg Znでは、肝臓や腎臓に亜鉛の蓄積は認められなかった。用量依存性にBALFの好中球やマクロファージの増加を認めた¹⁾。

酸化亜鉛の吸入ばく露試験でラットに4.3 mg/m³、ウサギに6.0 mg/m³、モルモットに11.3 mg/m³の濃度で2から3時間ばく露した場合、肺内保持量は、ラットが11.5%、ウサギが4.7%、モルモット19.8%と蓄積性は低い。この試験で使用された酸化亜鉛のエアロゾルの質量中央値は、0.17 μmであった²⁾。

酸化亜鉛、酢酸亜鉛、硫酸亜鉛、アミノ亜鉛、亜鉛メチオニンから亜鉛の吸収性を10人のボランティアに50 mg (Zn) 用量で2週間の間隔をあけて経口投与された。いずれの亜鉛の化合物においても血漿中最高Zn濃度は、2.5時間であった。ただ、亜鉛化合物の中で、溶解

性の高い酢酸亜鉛、硫酸亜鉛の濃度は221,225 μg/dlであり、酸化亜鉛は159 μg/dlであった。酸化亜鉛の生物学的利用率（投与された化学物質が全身循環中に到達し作用したか）は、溶解性の高い亜鉛化合物の60%くらいであった³⁾。

⁶⁵Zn標識化した酸化亜鉛を雄のSDラットの剃毛した皮膚に塗布し、皮膚吸収率を検討したところ、2%未満であった⁴⁾。

酸化亜鉛の被覆物（1 cm²あたりZn²⁺ 250 μg含有）をラットに皮膚全層を取り除いた部位に48時間皮膚ばく露して、皮膚の創傷液に吸収された亜鉛量を測定した。被覆物の亜鉛量のうち、12%が皮膚の創傷液に残存した⁵⁾。

3. ヒトに対する影響

1) 非発がん性

12名のボランティアに対して、ウルトラファインサイズ（個数中央径40.4±2.7 nm）とファインサイズ（個数中央径291.2±20.2 nm）のZnO（亜鉛電極にプラズマで発生）を500 μg/m³で2時間吸入曝露し、ばく露終了直後から11時間後までの症状、11時間後の体温、喀痰、心電図、血液検査など金属ヒューム熱などの急性反応を中心とした検査を行った。両サイズとも臨床症状や血液検査、サイトカイン、痰の性状、心電図所見に変化はみられなかった⁶⁾。

16名のボランティアに対して、ナノ粒子（平均粒子径78.8 nm）とミクロン粒子（平均粒子径1,330 nm）のZnOを2 mg/m³で2時間吸入曝露し、呼吸器症状や全身症状（ばく露前、ばく露終了直後から22時間、2日、3日後）、体温（ばく露前、ばく露中、ばく露直後、翌日まで2時間おき）、血液、喀痰、呼気NO濃度、肺機能を行った⁷⁾。血液検査では、ばく露終了22時間後のみ好中球数が一過性の増加（ナノ粒子<ミクロン粒子ではあるが、有意差なし）を認め、CRPも22時間後で両者とも有意な増加を認め、さらにミクロン粒子では、2日目まで有意差を認めた。単球数も両者に22時間後に一過性の増加、クラブ細胞分泌タンパクであるCC16濃度も3日目まで増加したが、いずれも一過性であった。体温に関しては、ナノ粒子では、女性1名、ミクロン粒子では、男性1名で発熱があり、ばく露後18–20時間の間である急性期の反応が認められた。症状では、全身症状や呼吸器などの局所症状は有意な発症はなく、血圧、FeNO、肺機能に影響しなかった⁷⁾。

非喫煙の13名のボランティアに対して酸化亜鉛ヒューム（2次粒子の質量平均径0.3 μm、幾何標準偏差1.5）に0, 2.5, 5 mg/m³にて2時間吸入ばく露を行い、血液中の炎症性サイトカインやヒューム熱症状に関する検討を行った⁸⁾。炎症性サイトカインにおいては、血漿中IL-6濃度は、ばく露前、ばく露後3, 6時間において、2.5

mg/m³では, 1.9, 2.8, 2.9 pg/ml, 5 mg/m³で1.6, 4.4, 6.6 pg/mlと用量依存性に増加した. ヒューム熱症状に関しては, 口腔内の温度が, 6–12時間において用量依存性に増加(4名が38度(華氏100度))し, 主症状は, 筋肉痛, 咳嗽, 全身倦怠感であり, 5 mg/m³で9時間後に症状のピークとなった. 従って, 酸化亜鉛ヒュームの炎症所見は, 炎症性サイトカインを介して発症していることが考えられた.

15名のボランティアに酸化亜鉛ヒュームを3時間吸入ばく露(濃度中央値 33 mg/m³(20–42 mg/m³)質量中位径 0.17 μm)後BALFを回収, さらに20時間後に再度BALFの回収を行い, 炎症性サイトカインの差異を検討した⁸⁾. ばく露3時間後のBALFのTNF, IL-6, IL-8濃度が有意に高く, 炎症性サイトカインの濃度増加を伴っていた⁹⁾.

2) 発がん性

亜鉛と銅の電気精錬をする9施設において1945年から1975年まで作業に1年以上従事していた4,802人の精錬作業者のコホート研究が行われた. 亜鉛単独の精錬作業に従事していたのは, 978人, 銅と亜鉛の両方にばく露された269人の合計1,247人について死亡調査を実施した¹⁰⁾. このうち亜鉛単独の作業者の死亡数は73人, 標準化死亡比SMRは0.83(全体のSMRは0.92, サブグループ解析として銅の精錬では, 0.97)であった. がんによる死亡率と亜鉛へのばく露への関連について結論を導き出すのは困難であった¹⁰⁾.

米国で鉛と亜鉛の古い鉱山及び精錬所のある地域住民の肺がんによる死亡率についての研究が実施された¹¹⁾. 年齢と性別について補正した死亡率が全米の住民の死亡率と比較した結果, この地域での発がんによる死亡率が増加した. 1950年から1969年の当該地域住民(10万人あたりの地域住民の平均死亡率 47.1–48.0 全米住民は38.0)の標準化死亡比1.24–1.26 1973年から1977年の当該地域住民の(10万人あたりの平均死亡率 80.0–95.6 全米住民は62.3, 標準化死亡比: 1.28–1.53). 著者等は, この死亡率の増加の原因として喫煙, 職場でのばく露などが考えられるとしている¹¹⁾. 鉱石はカドミウム, 鉄, ゲルマニウム, 砒素, 放射性物質を含んでおり, 住民には結核や珪肺もみられているため, 環境レベルでの鉛や亜鉛ばく露による肺がんが発生するとの結論がだせない.

4. 動物に対する影響

1) 急性毒性

各群雌雄10匹のマウスに対して酸化亜鉛の4時間ばく露を行った. エアロゾルの濃度は 5.7 g/m³(1濃度)で粒径分布は, 空気動力学的质量中央径では 4 μm ± 2.9(幾何標準偏差)(1次粒子径不明)であった. 病理検査

では, すべての臓器が正常であった. LC50は, 5.7 g/m³以上であった¹²⁾.

酸化亜鉛の経口試験では, マウスのLD50が 7,950 mg ZnO/kg bw, ラットでは, 5,000 mg ZnO/kg bw 以上, 15,000 mg ZnO/kg bw 以上であり, 酸化亜鉛の経口による急性毒性能は低いと考える^{13–15)}.

2) 発がん性

雌性マウスに対して酸化亜鉛(空気動力学径 2 μm 前後, 1次粒径不明)と発がん物質であるヘキサクロロエタンの混合吸入ばく露を20週間(1時間/日, 5日間/週)行い, 肺における腫瘍の発生率を検討した. なお酸化亜鉛の濃度は, 0, 1.3, 12.8, 121.7 mg ZnO/m³であった. 肺組織における肺胞上皮由来のがんの増加(0 mg/m³: 8%, 127.1 mg/m³: 30%)が認められた. しかし, モルモット及びラットでの同様の試験を行ったが, がんの発生率は増加しなかった¹⁶⁾.

3) 慢性毒性

報告はなし

4) 遺伝毒性

報告はなし

5. 許容濃度の提案

許容濃度の提案に有用な試験として, 発がん性を含む慢性的な影響を評価した報告は疫学的調査, 動物ばく露試験, 培養細胞試験はほとんどない. 一方, 急性影響として, ボランティアによる吸入ばく露におけるヒューム熱の発症を調べた4報の疫学的調査がある^{6–9)}. これらの調査では, ばく露濃度は異なるが, 吸入ばく露中またはばく露後全身・局所症状, 体温, 血液検査等を行っている. その結果をまとめると, 0.5 mg/m³では影響がなく, 2 mg/m³で可逆性の軽度炎症反応を認めている. つまり, 0.5 mg/m³が酸化亜鉛粒子(ナノ粒子以外)のNOAEL相当と考える⁷⁾.

酸化亜鉛粒子の急性影響をエンドポイントする妥当性に関して, 半減期は, 気管内注入試験にて14時間と, 酸化亜鉛ナノ粒子(6.3時間)と同様に短い¹⁷⁾. 吸入ばく露試験においても, 2–3時間の吸入ばく露における肺内保持率はラットで11.5%と低い²⁾. ボランティアによる経口投与では, 酸化亜鉛の血中濃度最高値は, 投与2.5時間であり, 酸化亜鉛粒子の血中への移行は速やかである³⁾. ボランティアによる吸入ばく露における炎症反応は, 高濃度であっても一過性である.

以上を総合的に勘案すると, 酸化亜鉛粒子は, 吸入ばく露にて肺に沈着しても, すぐに除去されやすい化学物質であることから, 肺を中心とした急性炎症をエンドポ

イントとすることが妥当である。

したがって、酸化亜鉛粒子（ナノ粒子以外）の許容濃度をヒトによる急性の吸入ばく露を行い、 0.5 mg/m^3 では影響がなかったことから、ヒトによる吸入ばく露のNOAEL相当である 0.5 mg/m^3 を許容濃度（吸入性粉塵）として提案する。なお、この提案により、表I-3の第二種粉じんから酸化亜鉛が削除されること、また、本許容濃度が第二種粉じんの許容濃度よりも低い濃度であることからじん肺も予防しうると考える。

6. 他機関の提案値

ACGIH TLV: TWA 2 mg/m^3 （吸入性粉じん）STEL 10 mg/m^3 （ACGIH 2003）

根拠： 5 mg/m^3 の3日間の曝露後、全被験者の症状は軽減したが、一部の被験者では肺炎症およびサイトカイン産生が上昇した。また、 2.5 mg/m^3 で2時間曝露した後に金属ヒューム熱が発生した報告を根拠としている。

DFG MAK: 2.0 mg/m^3 （inhalable）, 0.1 mg/m^3 （respirable）（2012）

NIOSH REL:

ZnO fume TWA 5 mg/m^3 （resp）STEL 10 mg/m^3 （2005）

ZnO dust TWA 5 mg/m^3 （resp）Ceiling 15 mg/m^3 （2005）

OSHA:

ZnO fume TWA 5 mg/m^3 （resp）（2005）

ZnO dust TWA 5 mg/m^3 （resp） 15 mg/m^3 （Total）（2005）

IARC 設定なし。

日本産業衛生学会 許容濃度：

酸化亜鉛 第二種粉じん

吸入性粉じん 1 mg/m^3 総粉塵 4 mg/m^3

酸化亜鉛ナノ粒子 吸入性粉じん 0.5 mg/m^3

文 献

- Hirano S, Higo S, Tsukamoto N, Kobayashi E, Suzuki KT. Pulmonary clearance and toxicity of zinc oxide instilled into the rat lung. *Arch Toxicol* 1989;63:336–42.
- Gordon T, Chen LC, Fine JM, et al. Pulmonary effects of inhaled zinc oxide in human subjects, guinea pigs, rats, and rabbits. *Am Ind Hyg Assoc J* 1992;53:503–9.
- Prasad AS, Beck FWJ, Nowak J. Comparison of absorption of five zinc preparations in humans using oral zinc tolerance test. *J Trace Elem Exp* 2004;6:109–15.
- Hallmans G and Lidén S. Penetration of ^{65}Zn through the skin of rats. *Acta Derm Venereol* 1979;59:105–12.
- Agren MS, Krusell M, Franzén L. Release and absorption of zinc from zinc oxide and zinc sulfate in open wounds. *Acta Derm Venereol* 1991;71(4):330–3.
- Beckett WS, Chalupa DF, Pauly-Brown A, et al. Comparing inhaled ultrafine versus fine zinc oxide particles in healthy adults: A human inhalation study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1129–35. doi: 10.1164/rccm.200406-837OC
- Monsé C, Raulf M, Jettkant B, et al. Health effects after inhalation of micro and nano-sized zinc oxide particles in human volunteers. *Arch Toxicol* 2021;95:53–65.
- Fine JM, Gordon T, Chen LC, Kinney P, Falcone G, Beckett WS. Metal fume fever: Characterization of clinical and plasma IL-6 responses in controlled human exposures to zinc oxide fume at and below the threshold limit value. *J Occup Environ Med*. 1997;39(8):722–6.
- Kuschner WG, D'Alessandro A, Wong H, Blanc PD. Early pulmonary cytokine responses to zinc oxide fume inhalation. *Environ Res* 1997;75(1):7–11
- Logue JN, Koontz MD, Hattwick MAW. A historical prospective mortality study of workers in copper and zinc refineries. *J Occup Med* 1982;24:398–408.
- Neuberger JS, Hollowell JG. Lung cancer excess in an abandoned lead-zinc mining and smelting area. *Sci Total Environ* 1982;25:287–94.
- Klimisch HJ, Hildebrand B, Freisberg KO. Acute inhalation toxicity study (LC50, 4 hours, rat) with zinc oxide containing manganese II. BASF. Aktiengesellschaft, Abteilung Toxikologie, Ludwigshafen. 1982.
- Shumskaya NI, Mel'nikova VV, Zhilenko VN, Berezhnova LI. Hygienic assessment of zinc ions in rubber extracts in contact with food products. *Gig Sanit* 1986;4:89–90 [in Russian].
- Löser E. Acute toxicity of anorganic pigments. Bayer Institut für Toxikologie, Wuppertal Elberfeld, 1972 [in German].
- Löser E. Acute oral toxicity and skin and eye irritation studies. Bayer Institut für Toxikologie, Wuppertal-Elberfeld, 1997 [in German].
- Marrs TC, Colgrave HF, Edginton JA, Brown RF, Cross NL. The repeated dose toxicity of a zinc oxide/hexachloroethane smoke. *Arch Toxicol* 1988;62:123–32.
- Oberdoester G, Hochrainer D, Ma RH. Zinc oxide aerosols: Generation, lung clearance and effects of lung clearance. *Gesellschaft Für Aerosolforschung* 1979;7:132–7

珪藻土
SiO₂
[CAS No. 61790-53-2 (未処理),
91053-39-3 (焼成),
68855-54-9 (フラックス焼成)]
許容濃度 第1種粉塵 (変更なし)

1. 物理化学的性質ならびに用途

珪藻土 (diatomite, diatomaceous earth) は、藻類の一種である珪藻の殻の化石が海底や湖沼の底などに沈殿してできた堆積物で、二酸化ケイ素 (SiO₂) を主成分とする天然鉱物である。二酸化ケイ素を主成分とする鉱物には、結晶構造を持つ結晶質シリカと結晶構造を持たない非晶質 (アモルファス) のシリカがあり、結晶質シリカは、さらにその結晶構造の違いにより、石英、クリストバライト、トリジマイトなどがある。

天然の珪藻土は基本的に非晶質であるが、結晶質シリカ (主に石英) もわずかに (一般に 3 % 未満) ではあるが含まれている¹⁾。また、天然の珪藻土は有機物等の不純物や水分を多く含むため、珪藻土製品の製造では 1,000℃ - 1,200℃ で焼成するが、この過程で一部結晶質のクリストバライトが生成する。さらに、融解剤 (NaHCO₃) を添加して焼成したフラックス焼成珪藻土も製造・利用されている。

珪藻土は、多くの細孔が存在しており、細孔の大きさによって、吸水・放湿など様々な用途に利用される。また、細孔は多いが吸着能力は低いので、溶液中に溶解している成分はそのまま通し、不溶物だけを捕捉する性質があるため、ろ過材に適している。ただし、珪藻土単独でろ過に用いられることはまれであり、フィルターに微細粉末が目詰まりしてしまうのを防ぐためにフィルターの手前において微細な粉末を捕捉するのに用いられる。また、珪藻土は水分や油分を大量に保持することができるので、乾燥土壌を改良する土壌改良材や、流出した油を捕集する目的にも使用される。そのほか、塗料の艶出し剤、プラスチックのアンチブロッキング剤、触媒やクロマトグラフィーの固定相の担体、保温材、断熱材、壁材、さらに電気を通さないので絶縁体など、幅広い用途がある。

2. 吸収, 代謝, 分布, 蓄積, 排泄

Pratt²⁾ は、モルモットに結晶質シリカ (クリストバライト) を最大 21 か月、非晶質シリカ (珪藻土)、および非晶質ケイ酸塩 (火山ガラス) を最大 24 か月吸入曝露し、2 か月ごとに解剖して総シリカ含有量を測定した。平均ばく露濃度は、個数濃度でクリストバライトが 167 mppcf、珪藻土が 171 mppcf であり、重量濃度に換算すると、クリストバライトが約 151 mg/m³、珪藻土は約 100 mg/m³

であった。火山ガラスについては、正確な濃度は測定していないが、これらの値より高く約 300 mg/m³ と推定している。いずれも肺あたりの総シリカ量はばく露とともに直線的に増加し、最終的に肺内に沈着したシリカの総量は、クリストバライトが全肺で 68 mg、珪藻土および火山ガラスはそれぞれ 120 mg および 456 mg であり、結晶質のクリストバライトの方が非晶質の珪藻土粉じんよりもばく露時の重量濃度は高いにもかかわらず、肺内沈着量は少なく、肺からのクリアランスは速いと推定された。一方、クリストバライトばく露群では、15 か月目に肺の線維化が観察され、21 か月後には重度に進行していたのに対し、珪藻土ばく露群では 24 か月後に初めて軽度の線維化が観察され、火山ガラスばく露群では全く観察されなかった。以上の結果から、肺内の粉じんの沈着量は火山ガラス、珪藻土、クリストバライトの順であったが、線維化の進行は沈着量とは逆に、クリストバライト、珪藻土の順になっていた。

Natrass ら³⁾ は、世界 6 か国から集めた 19 種類の珪藻土サンプル (無処理 4 種、焼成 7 種、フラックス焼成 8 種) について、物理化学的性質 (化学組成、表面積、粒径分布、化学組成)、細胞毒性、溶血性、LDH 及びサイトカインの産生量を調べた。物理化学的性質については、無処理、焼成、フラックス焼成の順に結晶質シリカの含有率は高くなり、表面積はこの順に小さくなっていった。粒径は、一般に無処理のものよりも、フラックス焼成の方が大きく、焼成過程で凝集することが考えられ、電子顕微鏡でも凝集が確認された。溶血性は、無処理の 2 サンプルが大きく、焼成サンプルはその 1/3 ほどで、その他のサンプルは有意ではなかった。サイトカインについては、J774 マクロファージに、8, 16, 31, 63, 125, 250 および 500 µg/mL の珪藻土サンプル 100 µL をばく露し、KC (Keratinocyte Chemoattractant)、IL-1β, IL-10, TNF-α を調べたが、TNF-α のみが有意に高く、特に、無処理サンプルの 125 µg/mL が最も高かった。以上の結果から、焼成により、結晶質シリカ、特にクリストバライトの割合が高くなるが、結晶質シリカの含有率はこの試験においては重要な因子ではなかった。この理由は、特にクリストバライトの含有率が高いフラックス焼成珪藻土は、焼成により表面が結晶構造を有しない非晶質のガラス状になり、表面積が小さくなるので、反応性が乏しくなるためと考察している。

3. ヒトに対する影響

珪藻土を取り扱う作業における気中の結晶質シリカと肺がんあるいは非悪性の肺疾患との関係に関する文献は多い⁴⁻⁸⁾ が、珪藻土自体のばく露と生体影響に関する文献は少ない。Legge⁹⁾ は、1932 年に、カリフォルニアの珪藻土を採掘する鉱山労働者 108 名 (19~56 歳) における

ん肺の有所見者は軽度60名, 中等度15名, 重度6名の計81名(69%)であったこと, また86名にばち指があったことを報告している(濃度は不明)。

河野¹⁰⁾は, 石川県和倉地区にある珪藻土工場(従業員389名)における珪藻土じん肺に関する調査を行っている。1960年代の調査ではあるが, じん肺健診の結果は, 有所見率が25%(男性28%, 女性13.2%)であった。男女とも年齢が高くなるにつれて有所見者が増加する傾向があったが, 50歳代よりも40歳代のほうに有所見率多い傾向があることや, 30歳代で職歴が長いのに50歳代よりも有所見が少ないなどの結果が得られ, 著者はじん肺の発生には職歴や, 年齢因子も関与していると述べている。そこで, 過去の職歴を含めて粉じん作業の経験年数別に有所見率をみると, 粉じん作業の経験なし10%, 5年未満9%, 5~9年25%, 10~14年41%, 15年以上54%となっており, 粉じん職歴5年未満では1名を除いてすべて第1型以下の所見であるのに対して, 5年以上では年齢の増加にともなって第1型, 第2型とも有所見率が上昇していた。環境中の粉じんの濃度は, 17の作業場でいずれも5.0 mg/m³を超えており, レンガ成形作業が最も低くて平均6.4(5.5~8.0) mg/m³, 原料処理やかまど加工等では, 50 mg/m³以上であった。なお, この事業場では1963年3月に設備の改善を全面的に行なっており, それ以前にはこの2~3倍の粉じん濃度を示していたという。

Ebina ら¹¹⁾は, 珪藻土工場における106名の労働者の珪肺について調査し, 12名(11.0%)が珪肺(第1型が8名, 第2型が3名, 第3型が1名)と診断された。粉じんの個数濃度は4,600~3,200個/cm³, 粒径はほとんどが3 μm 以下であった。作業歴は最短で3年で, 期間が長くなるにつれて症状が進行し, 第2型および第3型はすべて作業歴15年以上の労働者であった。

Vigliani ら¹²⁾は, 珪藻土工業におけるじん肺の発生については発生率や症状に大きな相違があることを示した。彼らは2つの珪藻土工場の作業者の珪肺について調査し, 未処理の珪藻土を取り扱う作業者の珪肺は軽度であるが, 1,250℃で焼成した珪藻土を取り扱う作業者からは重篤な珪肺が観察されたこと, この原因として, アモルファスの二酸化ケイ素が微小な結晶質のクリストバライトに変換され, これが珪肺のタイプの違いに寄与していると結論づけている。また, Checkoway ら¹³⁾は, 米国カリフォルニアの珪藻土の採掘, 加工作業場における2,570名の白人作業者の死亡率についてのコホート調査を実施した。ばく露濃度についてのデータは得られていないが, 過去に得られていた個数濃度を重量濃度に変換し, 原材料中の結晶質シリカの含有率は<0.1~4%であるが, 焼成することにより総粉じんの10~20%, 吸入性粉じんの2.0~25%がクリストバライトになること, また, 作業内容, 作業期間等から累積結晶質シリカばく露量を推定するな

どして, 結晶質シリカばく露指標を算出し, これと死亡率の関係を求めた。それによると, 累積ばく露指標が高くなるほど肺がんによる死亡率は高くなるが, 非悪性呼吸器疾患による死亡率の増加は肺がんと比較するとゆるやかであることを報告しており, 結晶質シリカのばく露期間と累積ばく露量がリスクに大きく関係していると述べている。

Rafnsson ら¹⁴⁾は, 1961年から1981年までアイスランドの珪藻土工場で最終製品をプラントから船に積みこむ作業をしていた労働者1,346人について, コホート調査を行った。原料は若干の石英を含むものの, 重量比で85%がアモルファスの二酸化ケイ素で, 残りは水であったが, 水を乾燥後, 窯で800~1,200℃でフラックス焼成し, X線回折により, 最終製品にはクリストバライトが70%以上であること, また, 2%未満であるが石英も含まれていることがわかった。個人ばく露測定の結果, 1978年のサンプルでは, 吸入性のクリストバライトが, 袋詰め作業, 炉作業, メンテナンス作業, 清掃作業でそれぞれ平均0.6, 0.3, 0.2, 0.1 mg/m³であったが, その後改善が進み, 吸入性のクリストバライトは1978~1981年の間で積荷作業で0.03~0.7 mg/m³, 製造作業で0.02~0.5 mg/m³に改善されていた。1991年まで追跡調査した結果, 珪肺の例は認められなかった。また, 全がんの標準化罹患比(SIR)は0.79(95% CI: 0.54~1.11)であり, 有意ではなかった。肺がん, 子宮頸がん, 皮膚, 脳, 甲状腺のがんのSIRが1.0を超えていたが, 例数が2~5と少ないため, 有意ではなかった。追跡調査では, 肺がんについては5年後のSIRが2.34(95% CI: 0.48~6.85), 9年後のSIRが2.70(95% CI: 0.56~7.90)で, 例数が少なく, 有意ではないが, 著者らは, クリストバライトを多く含むフラックス焼成珪藻土は肺がんの原因となり得ると述べている。

4. 動物に対する影響

Bertke¹⁵⁾は, Wistar ラットに5, 3, 1%の珪藻土を含む餌を90日間与え, 体重変化を調べるとともに, ばく露後, 解剖して, 胃, 小腸, 大腸, 肝, 腎, 脾, 肺, 膀胱, 副腎, 腸間膜リンパ節, 精巣, 卵巣を摘出し, 臓器重量と残留シリカの測定および組織学的検査を実施した。体重はばく露群の方がやや重かったが, 臓器重量は対照群と差はなく, 組織学的にも両者間に変化は見られなかった。

Wagner ら¹⁶⁾は, イヌ, モルモットおよびラットに, 61%のクリストバライトを含む珪藻土粒子(質量基準中位径0.7 μm)を1日6時間, 週5日, 最大2.5年にわたって吸入ばく露し, イヌについては, その後10か月間経過観察をした。ばく露濃度は2および5 mppcfで, 50 mppcfの間欠ばく露(5 mppcf相当)を単独または, 上乗せでばく露した。血液学的な変化や体重には対照群との差は

見られなかった。また、肺実質には線維化は見られなかったが、組織球形巨細胞浸潤がすべての場合に観察された。さらに、5 mppcf ばく露で、イヌの肺門部のリンパ節にガラス質の繊維状の結節が観察され、2 mppcf でも軽度の結節が確認された。

Bye ら¹⁷⁾は、天然の珪藻土 2 種、焼成珪藻土 3 種、フラックス焼成珪藻土 2 種について、in vitro でマウス腹腔内マクロファージの LDH 活性を調べた。いずれも石英 (α 石英) の含有率は低かったが、クリストバライトが天然珪藻土には 0%，焼成珪藻土には 0～11%，フラックス焼成珪藻土には 77% および 85% 含まれていた。LDH 活性は結晶質シリカの含有率には関係はなく、ばく露量に依存し、珪藻土は非線維原物質であるマグネタイトよりも有意に高かったが、DQ12 (石英シリカ) より低かった。

5. 許容濃度の提案

ヒトを対象とした研究では、珪藻土を取り扱う作業であっても、そのなかの結晶質シリカとじん肺あるいは肺がんの関係について考察したものがほとんどであり、これらの研究では、結晶質シリカの含有率が高い珪藻土に高濃度でばく露されると肺がんによる死亡率が高くなることが示されているが、ばく露濃度が明らかではない。珪藻土としてのばく露濃度と生体影響の関係については、Rafnsson ら¹⁴⁾により、1978年に吸入性粉じんが平均 0.1–0.6 mg/m³あった作業場で、その後作業環境は改善されているが、1991年まで追跡調査しても珪肺の患者は認められなかったこと、肺がんその他のがんについても有意ではなかったことが報告されている。珪藻土の主成分は珪酸 (SiO₂) であり、天然に産出するものはほとんどがアモルファスであるが、高温で焼成すると、一部が結晶質シリカ的一种であるクリストバライトになる。結晶質シリカは発がん性が認められているが、Rafnsson らの研究で用いられたのはフラックス焼成珪藻土であり、結晶質の表面にガラス質の融解剤がコーティングされるため、反応性が低下することが指摘されている³⁾。また、実際、0.1–0.6 mg/m³でじん肺やがんを発症していないことから、現状では、珪藻土 (アモルファス) の許容濃度としては、現在の第 1 種粉じんの許容濃度である吸入性粉じんとして 0.5 mg/m³を変更する理由は見当たらない。以上より、現行の第 1 種粉じんの分類 (吸入性粉じん 0.5 mg/m³, 総粉じん 2 mg/m³) で変更しないことを提案する。焼成その他の要因で結晶質シリカが含まれている場合には、結晶質シリカとの混合物と考え、混合物の許容濃度の考え方を適用する。ただし、フラックス焼成珪藻土については、焼成によりクリストバライトが生成するが、フラックスによりクリストバライトの表面活性が低下するという報告があることから、結晶質シリカとの混

合物の考え方は適用しない。

6. 他機関の提案値

ACGIH TLV-TWA: 設定なし

NIOSH REL TWA: 6 mg/m³

OSHA PEL TWA: 80 mg/m³/ %SiO₂, または 20 mppcf (アモルファスシリカ)

7. 勧告の履歴

2025年 (改定案)

許容濃度 総粉じん 2 mg/m³, 吸入性粉じん 0.5 mg/m³ (第 1 種粉じん) (変更なし)

1981年

許容濃度 総粉じん 2 mg/m³, 吸入性粉じん 0.5 mg/m³ (第 1 種粉じん)

1965年 (新設)

許容濃度 2 mg/m³ (第 1 種粉じん)

文 献

- 1) 国際珪藻土製造者協会. 珪藻土製品の安全な取り扱いのご案内—日本版. 国際珪藻土製造者協会, 2009;4.
- 2) Pratt PC. Lung dust content and response in guinea pigs inhaling three forms of silica. Arch Environ Health 1983;38(4):197–204.
- 3) Natrass C, Horwell CJ, Damby DE, Kermanizadeh A, Brown DM, Stone V. J Occup Med Toxicol 2015;10:23. doi: 10.1186/s12995-015-0064-7
- 4) Eisen EA, Agalliu I, Thurston SW, Coull BA, Checkoway H. Smoothing in occupational cohort studies: an illustration based on penalised splines. Occup Environ Med 2004;61:854–60.
- 5) Goldsmith DF, Ruble RP, Klein CO. Comparative cancer potency for silica from extrapolations of human and animal findings. Scand J Work Environ Health 1995;21 (suppl 2):104–7.
- 6) Neophytou AM, Picciotto S, Brown DM, et al. Estimating counterfactual risk under hypothetical interventions in the presence of competing events: crystalline silica exposure and mortality from 2 causes of death. Am J Epidemiol 2018;187(9):1942–50.
- 7) Picciotto S, Neophytou AM, Brown DM, Checkoway H, Eisen EA, Costello S. Occupational silica exposure and mortality from lung cancer and nonmalignant respiratory disease G-estimation of structural nested accelerated failure time models. Environmental Epidemiology Environ Epidemiol 2018;2:e029.
- 8) Rice FL, Park R, Stayner L, Smith R, Gilbert S, Checkoway H. Crystalline silica exposure and lung cancer mortality in diatomaceous earth industry workers: a quantitative risk assessment. Occup Environ Med 2001;58:38–45.
- 9) Legge RT, Rosencrantz E. Observations and studies on silicosis by diatomaceous silica. Am J Public Health Nations Health 1932;22:1055–60.
- 10) 河野俊一. 珪藻土じん肺に関する疫学的研究. 日本胸部疾

患学会雑誌 1966;3:271-84.

- 11) Ebina T, Takase Y, Inasawa Y, Horie K. Silicosis in the diatomaceous earth factories. *Tohoku J Exp Med* 1952;56(3):1952.
- 12) Vigliani EC, Mottura G. Diatomaceous earth silicosis. *Brit J Ind Med* 1948;5:148-60.
- 13) Checkoway H, Heyer NJ, Demers PA, Breslow NE. Mortality among workers in the diatomaceous earth industry. *Br J Ind Med* 1993;50:586-97.
- 14) Rafnsson V, Gunnarsdóttir H. Lung cancer incidence among an Icelandic cohort exposed to diatomaceous earth and cristobalite. *Scand J Work Environ Health* 1997;23:187-92.
- 15) Bertke EM. The effect of ingestion of diatomaceous earth in white rats: a subacute toxicity test. *Toxicol Appl Pharmacol* 1964;6:284-91.
- 16) Wagner WD, Fraser DA, Wright PG, Dobrogorski OJ, Stokinger HE. Experimental evaluation of the threshold limit of cristobalite—Calcined diatomaceous earth. *Am Ind Hyg Assoc J* 1968;29(3):211-21.
- 17) Bye E, Davies R, Griffiths DM, Gylseth B, Moncrieff CB. In vitro cytotoxicity and quantitative silica analysis of diatomaceous earth products. *Br J Ind Med* 1984;41:228-34.

生物学的許容値 (2025) の提案理由

2025年5月14日
日本産業衛生学会
許容濃度等に関する委員会

メチルイソブチルケトン



[CAS No. 108-10-1]

尿中メチルイソブチルケトン濃度 0.7 mg/l

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

メチルイソブチルケトン (MIBK) の生物学的許容値 (OEL-B) は、2007年当時の許容濃度 50 ppm に対応する尿中 MIBK 濃度として 1.7 mg/l (作業終了時) が新設された。2024年に許容濃度が 20 ppm (82 mg/m³) に変更されたことを受け、今回 OEL-B の変更を提案する。

1. 物理化学的性質ならびに用途¹⁾

分子量：100.16, 比重：0.802 (20°C), 沸点115.8°C, 蒸気圧：2.1 kPa (20°C), log Pow：1.38, 水に19 g/l (25°C) 可溶, 多くの有機溶剤と混和可能だが, クロロホルムには可溶, 1 ppm = 4.09 mg/m³, 1 mg/m³ = 0.245 ppm (25°C)

主な用途²⁾：合成樹脂溶剤, 塗料溶剤, 印刷インキ溶剤, 接着剤溶剤等

2. 吸収, 代謝, 分布, 排泄

ボランティア男性13人, 女性12人に MIBK 100 ppm (409 mg/m³) を4時間吸入させた結果, 吸入開始2および4時間後の平均血中 MIBK 濃度は0.6および0.6 μg/ml, 呼気中の平均 MIBK 濃度は10.6および10.5 ppm (43.4および42.9 mg/m³) と平衡状態であった。曝露終了から90分後には血中濃度0.1 μg/ml, 呼気中濃度0.2 ppm (0.8 mg/m³) にまで減少, 20時間後には検出できなかった³⁾。Hjelm ら⁴⁾が MIBK の経皮吸収をモルモット (雌, n = 8) で調査した結果, 曝露開始10分から45分後に経皮吸収速度 1.1 μmol/min/cm²に達した。物理化学的特性 (log P = 1.38) より, その飽和 MIBK 水溶液の皮膚浸透速度は, ヒトで1時間あたり 0.95 mg/cm²と推定された⁵⁾。MIBK はヒト胎盤通過性を有しており⁶⁾, また死亡例より臓器中 MIBK 濃度が脳0.25, 肝臓0.49, 肺0.43, 腎0.24, 血液0.14 mg/100 g との報告がある⁷⁾。雄性モルモットの腹腔内に MIBK (450 mg/kg, コーン油に溶解) を単回投与した実験において, 血中 MIBK は P450モノオキシゲナーゼによって ω1炭素が酸化され4-ヒドロキシ-4-メチル-2-ペンタノン (HMP) に, カルボニル還元によって4-メチ

ル-2-ペンタノール (4-MPOL) に代謝される経路を明らかにした (図 1)⁸⁾。また、血清中 MIBK の半減期は66分であった。代謝物は硫酸またはグルクロン酸抱合体として尿中に排泄されるか、二酸化炭素まで代謝されて体外に放出される可能性がある。Gingell ら⁹⁾は、雄性 Sprague-Dawley ラットを用いた研究において、アルコール脱水素酵素による4-MPOL から MIBK への代謝経路も示している。

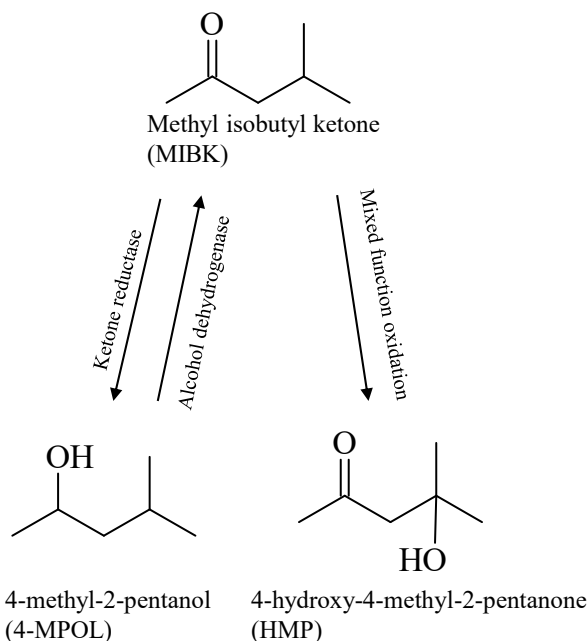


図 1. 血中メチルイソブチルケトンの代謝経路 (DiVincenzo et al., 1976および Gingell et al., 2003を改変)

3. ヒト曝露と生物学的指標との関係

a) ボランティアによる曝露実験

8人の男性ボランティア (年齢18から35歳, 体重68から90 kg) を対象とした MIBK 吸入曝露実験がある⁴⁾。エルゴメーターによる 50 W 運動負荷時における 2 時間曝露であり、MIBK 濃度は 2.4 ppm, 24.4 ppm, 48.8 ppm である。総曝露量 (total respiratory uptake) としては、それぞれ 0.18, 1.69, 3.23 mmol で、24.4 ppm 曝露群の血中半減期は、分布相で13分、消失相で74分であった。下記の式より MIBK の相対的な肺への取り込み (R) は約60% (56から62%) と評価している。なお、トルエンとの混合曝露においてもこの数値に影響はなかった (62%)。

$$R = (C_{in} - C_{ex}) / C_{in} \times 100$$

C_{in} : Values of MIBK exposure concentration

C_{ex} : MIBK concentration in exhaled air

曝露終了後 3 時間までの尿中 MIBK 排泄量は 0.04, 0.81, および 1.21 μmol であり、吸収量 (上述) の 0.02%, 0.05%, および 0.04% であった。各 MIBK 曝露群 (2.4,

24.4, 48.8 ppm) の曝露終了後0.5時間の尿中 MIBK 濃度平均値は、およそ 0.3, 3, および 6 $\mu\text{mol/l}$ (30, 300, 600 $\mu\text{g/l}$) で、曝露終了後 3 時間ではおよそ 0.1, 1, および 1.5 $\mu\text{mol/l}$ (10, 100, 150 $\mu\text{g/l}$) であった (数値は図から独自に読み取り)。曝露終了後0.5時間の尿中 MIBK 濃度 ($y, \mu\text{g/l}$) と時間加重曝露濃度 ($x, \text{ppm} \times \text{h}$) との関係式として、 $y = 0.4 + 6.1x$ が得られる。なお、代謝物 4-MPOL と HMP は尿中で検出されなかった (検出下限値 510–580 mg/l)。

b) 職域調査

職業的曝露の調査例としては Ogata ら (1990)¹⁰⁾, Ogata ら (1995)¹¹⁾ および Kawai ら (2003)¹²⁾ の 3 報がある。Ogata ら (1990)¹⁰⁾ の調査した 36 名の従業員 (性別不明) は、MIBK (時間加重平均値: $\text{AM} \pm \text{ASD}$; 16.7 ± 13.4 ppm) とともにトルエン (15.2 ± 8.8 ppm) およびキシレン (13.9 ± 10.9 ppm) の混合曝露を受けていた。この調査結果は尿中 MIBK 濃度 ($y, \mu\text{g/l}$) と曝露濃度 (x, ppm) との関係式を $y = -127.7 + 39.9x$ ($r = 0.91$), 0 点を通ると想定した場合には $y = 35.2x$ ($r = 0.91$) と報告している。Ogata ら (1995)¹¹⁾ に記述されている調査は 36 名 (性別不明) を対象に週の後半に行われ、従業員は MIBK 8 時間加重幾何平均値 12.5 ppm の他にトルエン (14.6 ppm) およびキシレン類 (13.9 ppm) にも混合曝露を受けていた。作業終了時の尿中 MIBK 濃度 ($y, \mu\text{g/l}$) と気中 MIBK 濃度 (x, ppm) の関係は $y = 35x$ ($n = 36, r = 0.90$) と要約されている。

Kawai ら (2003)¹²⁾ の調査は家具製造に従事する 27 名 (男性 19 名, 女性 8 名) を対象に週の後半に行われた。作業者は MIBK (8 時間加重幾何平均値 0.7 ppm, 最小値 0.1 ppm, 最大値 15.1 ppm) とともにメチルエチルケトン (0.7 ppm), アセトン (3.1 ppm), 酢酸ブチル (2.7 ppm), 酢酸イソブチル (0.2 ppm), トルエン (7.5 ppm), キシレン類 (1.7 ppm) およびエチルベンゼン (2.3 ppm) の混合曝露を受けていた。作業終了時の尿中 MIBK 濃度 ($y, \mu\text{g/l}$) と気中 MIBK 濃度 (x, ppm) の関係は $y = 12.2 + 29.2x$ ($n = 27, r = 0.98, p < .01$) と要約されている。

上記 3 報の曝露評価には、各作業者の呼吸域における拡散サンプリング法が採用されている。また、マスクの装着の有無に関する記述はない。Kawai ら¹²⁾ の調査では、作業者の保護手袋の装着はなかったとあるが、調査現場を巡視したところ、液体 MIBK の曝露機会はほぼないと考察している。

4. 測定対象物質

MIBK 曝露の生物学的指標として、尿中 MIBK 濃度を測定対象物質とする。なお、MIBK 曝露作業における尿中 4-MPOL 測定例はあるものの¹³⁾, OEL-B 設定に足る

情報量ではない。

5. 測定上の注意

a) 試料の採取時期：MIBK の血中半減期は短く、曝露終了3時間後の尿中 MIBK 濃度は0.5時間後のそれよりも極低値であったことから、尿試料採取は作業終了時とする。

b) 特異性：動物実験において、溶剤、ブレーキフルード、可塑剤原料や潤滑剤添加剤原料として使用される4-MPOL（別名イソブチルメチルメタノール、メチルイソブチルカルビノール）の少なくとも70%程度が体内で MIBK に代謝されることが報告されている⁴⁾。ヒトでの4-MPOL 曝露による尿中 MIBK 検出例は見当たらないが、注意が必要である。

c) 保存：MIBK の物理化学的性状の蒸気圧は2.1 kPa (20℃) であり、アセトン (24 kPa, 20℃)、ヘキサン (17 kPa, 20℃)、メタノール (12.9 kPa, 20℃)、トルエン (3.8 kPa, 25℃) の保存と同様に、可能な限り気密性の高い容器に尿を採取する等の対応が望ましい。例えば、採尿後数分以内に分析用ガラス容器（例えばヘッドスペース・ガスクロマトグラフ用バイアル瓶）に必要量を密閉し、蒸散による損失、あるいは気中 MIBK による汚染の両面を避ける工夫が考えられる。

d) バックグラウンド濃度：一般生活者集団において、尿中 MIBK が未検出であった報告はあるものの¹²⁾、MIBK は家庭用品（塗料、うすめ液等）に含まれている可能性があり、職業的曝露を受けていない人の尿中からも検出されることもあり得ると思われる。

e) 分析法：ヘッドスペース（HS）サンプラーを用いたガスクロマトグラフ質量分析法（GC-MS）を用いる。採取した尿をそのまま HS サンプラーにて GC-MS に導入する以外に、尿 0.25 ml にリン酸カリウム緩衝液 0.75 ml を混和する報告もある¹⁴⁾。検出下限値は 100 $\mu\text{g/l}$ 以下であることが望ましい。検出下限値および一般的な測定再現性を達成できるのであれば、GC 検出器は質量分析装置以外、例えば水素炎イオン化検出器を利用することも可能である¹¹⁾。

6. 諸外国における勧告値

ACGIH は MIBK の TLV-TWA 20 ppm をもとに尿中 MIBK 1 mg/l （シフト後）を BEI として設定した¹⁵⁾。DFG は2014年に生物学的許容値（biological tolerance values, BAT）を見直し、8時間 Workplace Exposure Standard 20 ppm に基づいて、尿中 MIBK 0.7 mg/l （シフト後）を設定した¹⁶⁾。

7. 生物学的許容値の提案

3報に基づいて MIBK 20 ppm 曝露に伴う作業終了時尿中 MIBK 濃度を求めると（著者、例数および尿中 MIBK

の順）。

Ogata ら（1995）36名, 700 $\mu\text{g/l}$

Kawai ら（2003）27名, 596 $\mu\text{g/l}$

Hjelm ら（1990）8名, 976 $\mu\text{g/l}$

となり、平均値として 757 $\mu\text{g/l}$ を得る。対象者数を考慮した加重平均なら 692 $\mu\text{g/l}$ である。数値を単純化して MIBK の許容濃度 20 ppm に対する生物学的許容値として 0.7 mg/l （非補正值）を提案する。

8. 勧告の履歴

2024年度（改定案）

生物学的許容値：尿中メチルイソブチルケトン濃度 0.7 mg/l

作業終了時

2007年度（新設）

生物学的許容値：尿中メチルイソブチルケトン濃度 1.7 mg/l

作業終了時

許容濃度 50 ppm に対する生物学的許容値として設定

文 献

- 1) PubChem, National Institutes of Health (NIH), Methyl isobutyl ketone. [Online]. 2024 [cited 2024 Sep 29]; Available from: URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/7909>
- 2) ChemiCOCO, 環境省, メチルイソブチルケトン
- 3) Dick RB, Krieg EF Jr, Setzer J, Taylor B. Neurobehavioral effects from acute exposures to methyl isobutyl ketone and methyl ethyl ketone. *Fundam Appl Toxicol* 1992;19:453–73.
- 4) Hjelm EW, Boman A, Fernström P, Hagberg M, Johanson G. Percutaneous uptake and kinetics of methyl isobutyl ketone (MIBK) in the guinea-pig. *Toxicol Lett* 1991;56:79–86.
- 5) Fiserova-Bergerova V, Pierce JT, Droz PO. Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation. *Am J Ind Med* 1990;17:617–35.
- 6) Dowty BJ, Laseter JL, Storer J. The transplacental migration and accumulation in blood of volatile organic constituents. *Pediatr Res* 1976;10:696–701.
- 7) Bellanca JA, Davis PL, Donnelly B, Dal Cortivo LA, Weinberg SB. Detection and quantitation of multiple volatile compounds in tissues by GC and GC/MS. *J Anal Toxicol* 1982;6(5):238–40.
- 8) DiVincenzo GD, Kaplan CJ, Dedinas J. Characterization of the metabolites of methyl n-butyl ketone, methyl iso-butyl ketone, and methyl ethyl ketone in guinea pig serum and their clearance. *Toxicol Appl Pharmacol* 1976;36:511–22.
- 9) Gingell R, Régnier JF, Wilson DM, Guillaumat PO, Appelqvist T. Comparative metabolism of methyl isobutyl carbinol and methyl isobutyl ketone in male rats. *Toxicol Lett* 2003;136:199–204.
- 10) Ogata M, Taguchi T, Hirota N, Shimada Y, Nakae S. Database for biological monitoring of aromatic solvents. In: Fiserova-

Bergerova V, Ogata M, eds. Biological Monitoring of Exposure to Industrial Chemicals. Proceedings of the United States – Japan Cooperative Seminar on Biological Monitoring. Cincinnati: ACGIH, 1990;119–125.

- 11) Ogata M, Taguchi T, Horike T. Evaluation of Exposure to Solvents from Their Urinary Excretions in Workers Coexposed to Toluene, Xylene, and Methyl Isobutyl Ketone. Appl Occup Environ Hyg 1995;10:913–20.
- 12) Kawai T, Zhang ZW, Takeuchi A, et al. Methyl isobutyl ketone and methyl ethyl ketone in urine as biological markers of occupational exposure to these solvents at low levels. Int Arch Occup Environ Health 2003;76:17–23.
- 13) 廣田直敷. Methyl isobutyl ketone の代謝と生物学的モニタリングー第2編ー. 岡山医学会雑誌 1991;103:327–35.
- 14) Health and safety executive (Britain's national regulator for workplace health and safety). Guidance sheet for BMGV 20umol MIBK/l
- 15) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH): BEIs 531 Documentation, METHYL ISOBUTYL KETONE, 2010.
- 16) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): List of MAK and BAT Values, 2018.

***N,N*-ジメチルアセトアミド**
(CH₃)₂NCOCH₃
[CAS No. 127-19-5]
尿中 *N*-メチルアセトアミド
25 mg/g・creatinine
試料採取時期：連続作業最終日

N,N-ジメチルアセトアミド（以下、DMAC）の許容濃度は2024年に 10 ppm (36 mg/m³) から 5 ppm (18 mg/m³) へ変更された。DMAC の生物学的許容値 (OEL-B) は、これまで勧告していない。このたび初めて設定する。

1. 物理化学的性質ならびに用途

DMAC は、分子量87.12、比重0.9366 (20/4℃)、沸点 165.5℃ (100.8 kPa)、融点-20℃、蒸気圧 0.33 kPa (20℃)、引火点63℃、発火温度490℃、分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow) -0.77の常温で無色の液体で、アンモニア臭を有する。強力な溶解力を有する極性溶剤であり、水、エーテル、ケトン、芳香族化合物に易溶、不飽和脂肪族炭化水素に可溶、飽和炭化水素に難溶である。沸点、引火点が高いことから繊維、樹脂の溶剤として、熱的および化学的に安定なことから医薬品などの各種反応溶剤として、使用されている^{1,2)}。2021年度の製造・輸入数量は 10,000 t である³⁾。

2. 吸収、代謝、分布、蓄積、排泄

DMAC は、主に気道、皮膚から吸収される。ボランティア研究では経皮吸収の寄与30% (経気道吸収70%)⁴⁾、40.4% (経気道吸収59.6%) の報告がある⁵⁾。吸収された DMAC は、*N*-ヒドロキシメチル-*N*-メチルアセトアミド、*N*-メチルアセトアミド (NMAC)、*N*-ヒドロキシメチルアセトアミド、に代謝され、さらに *S*-アセトアミドメチルメルカプツール酸とアセトアミドに代謝される⁶⁻⁹⁾。曝露評価のバイオマーカーとして尿中 NMAC が国際的に用いられている。尿中 NMAC の半減期は、ヒトボランティア研究において、経皮吸収で 9.0 ± 1.4 時間、経気道吸収で 5.6 ± 1.3 時間⁵⁾、労働者を対象とした疫学研究において、16 ± 2 時間¹⁰⁾、8.7 ± 1.9 時間とされる¹¹⁾。連続作業に伴う尿中 NMAC の蓄積性が観察されている^{4, 5, 10, 11)}。排泄される尿中 NMAC 濃度の個人差によるばらつきは大きく、ボランティア研究における 10 ppm の DMAC、1 日 8 時間、連続曝露 5 日後の尿中 NMAC 濃度は 16.5 ~ 65.9 mg/g・creatinine であった⁵⁾。

3. 曝露と生物学的指標との関係

男性ボランティア 4 人を対象に、経皮吸収と経気道吸収の寄与、尿中 NMAC の半減期について調査が行われた⁴⁾。対象者は DMAC 10 ppm (10.0 ~ 10.4 ppm) のチャ

ンバー内に6時間(午前と午後各3時間)入った。曝露調査は、調査①半ズボン、上半身裸で呼吸用保護具を装着せずに曝露、調査②半ズボン、上半身裸で外気吸入のための呼吸用保護具を装着して曝露、調査③皮膚に8時間過重平均濃度(10 ppm)相当のDMAC原液0.4 ml(375 mg)のパッチを貼付して曝露(調査期間5日間、採尿は調査開始前と調査終了後の2回)、の3調査を行った。尿中NMACはガスクロマトグラフ法により測定し、尿中NMCAの排泄ピークは、各々調査①7.5時間、調査②9.5時間、調査③6時間、だった。調査①と②より、経皮吸収、経気道吸収の寄与は各々30%、70%、と算出した。調査③より、尿中NMAC濃度は調査開始前よりも調査終了後の方が高く、調査開始前の尿中NMAC濃度は、週の後半に向けて有意な増加傾向がみられた($r = 0.68$, $p < .01$)。

日本人男性ボランティア12人を対象に、DMACの経皮吸収と経気道吸収の寄与、尿中NMACの半減期について調査が行われた⁵⁾。経皮吸収曝露は、対象者が外気吸入用マスクを装着、上半身裸、半ズボンを着用(皮膚の露出度90%)して、温度約26℃、湿度約40%、DMAC濃度 6.1 ± 1.3 ppmのチャンバー内に4時間入り座位の姿勢をとった。経気道曝露は、対象者がチャンバーの外に座り、DMAC濃度 6.1 ± 1.3 ppmのチャンバー内の空気を吸入した。両曝露調査の間は96時間以上空けた。尿中NMACは、36時間まで全尿、48時間、72時間はスポット尿を採取、尿中NMAC濃度をガスクロマトグラフ法(注入口温度250~260℃)により測定した。経皮吸収、経気道吸収の寄与は各々40.4%、59.6%、尿中NMACの半減期は経皮吸収、経気道吸収で各々 9.0 ± 1.4 時間、 5.6 ± 1.3 時間だった。尿検体の分析は、未補正なし、クレアチニン補正、比重補正を行い、クレアチニン補正が最も相関が高かった。DMAC 6.1 ± 1.3 ppmに4時間曝露後の経気道吸収と経皮吸収を合算した尿中NMAC濃度の平均値は 11.2 mg/g・creatinine (6.9 – 20.1 mg/g・creatinine、無補正 18.5 mg/l (10.3 – 45.5 mg/l))だった。Spiesらが導き出した12時間加重平均DMAC濃度と尿中NMACの関係式に調査結果データを外挿し¹³⁾、運動なし、発汗なし、温度・湿度変化なしの環境下で10 ppmのDMAC、1日8時間、5日間労働後の尿中NMACは 30.7 mg/g・creatinine (16.5 – 65.9 mg/g・creatinine)と算出した。

プレハブ合成製品を製造するDMAC取扱い工程(温度 23.1 ± 1.1 ℃、湿度 72.5 ± 1.6 %)の作業員8人(男性5人、女性3人)を対象に、月曜日から金曜日の連続5日間にわたり、DMAC曝露濃度と尿中NMCA濃度の関連について調査が行われた¹⁰⁾。作業員は経気道吸収、経皮吸収による曝露が常にある作業環境だった。DMACの作業環境中濃度は 14.74 ± 1.19 ppm (11.81 – 17.24 ppm)、DMACの個人曝露濃度は、5日間毎日測定し、8時間加重平均

14.0 ppm (6.1 – 22.2 ppm)だった。採尿は、作業前後、土日明けの月曜日から行い、ガスクロマトグラフ法で分析した。同日作業前後の尿中NMAC濃度の増加量は 25.2 ± 14.3 mg NMAL/L (0 – 93 mg NMAL/L) < creatinine値が 0.5 mg/以下、 3.5 mg/以上は除外>、週末に向けて尿中NMCA濃度は高くなる傾向がみられた。個人曝露濃度と作業後の尿中NMAC濃度に相関はみられず、尿中NMAC濃度の半減期は 16 ± 2 時間だった。

合成アクリル繊維を製造するDMAC取扱い工程の作業員を対象に、DMAC曝露濃度と尿中NMAC濃度の関連について調査が行われた¹⁴⁾。作業員は経気道曝露、経皮曝露があり得る作業環境で作業に従事していた。作業環境中のDMAC濃度の中央値は、 1.5 ppm以下だった(作業環境中の濃度は採尿日とは別の日に測定)。作業員223人についてガスクロマトグラフ法(注入口温度250℃)によって作業後の尿中NMCA濃度を調べたところ、尿中NMAC濃度は平均値 20.5 mg/g creatinine (中央値 7.7 mg/g creatinine, 1.5 – 173.6 mg/g creatinine)だった。さらに尿中NMAC濃度 30 mg/g creatinine以上の35人を対象に、経皮吸収予防を指導し、作業前、作業中盤、作業後に測定した尿中NMAC濃度の平均値は、それぞれ 7.3 (中央値 4.9 , 1.5 – 30.6)、 7.8 (中央値 5.0 , 1.5 – 26.5)、 14.2 mg/g creatinine (中央値 11.6 , 5.6 – 44.6)有意に増加($p < .001$)だった。尿中NMCAの半減期は 8.7 ± 1.9 時間だった¹¹⁾。

合成繊維の生産工程にてDMACを取扱う作業員5人(男性1人、女性4人)を対象に、個人サンプリングによるDMAC濃度と尿中NMAC濃度の関連が調査された¹⁵⁾。作業員5名のうち4名は経皮吸収の可能性があった。尿はシフト終了時に、週に5日、4週にわたり採取した。尿中NMACの分析はBarnesらが提唱したガスクロマトグラフ法を用いた¹⁶⁾5名の作業員の個人サンプリングによるDMAC濃度の平均値は 0.51 – 1.96 ppm (最小 0.23 ppm, 最大 3.45 ppm)だった。シフト後の尿中NMAC濃度の平均値は 8 – 26 mg/l (ACGIHのconversion factorsでは、 1 ppm = 1 mg/l)だった。尿中NMCA濃度 26 ppm (15 – 42 mg/l)の作業員のDMAC濃度は 1.22 -ppm (0.23 – 2.48 ppm)だった。個人サンプリングによるDMAC濃度と尿中NMAC濃度の関連は、 $\text{NMAL (mg/l in urine)} = 10.8 \times \text{DMAL (ppm in air)}$ だった。なお著者Kennedy¹⁵⁾は、本調査における個人サンプリングによるDMAC濃度は 2 ppm以下であったため、この関係式はそれ以上の濃度に活用することに注意を要するとしている。

4. 生物学的指標と健康影響との関係

アメリカの化学製造工場で32歳男性労働者がDMACを含有する液体(DMAC65%, ポリウレタン34.5%, 1,2-エチレンジアミン0.5%)に誤って転落し、肝障害を発症し

た症例報告がある¹⁷⁾。入院 6 日目の血液検査結果は、AST 2,065 IU/l, ALT 3,661 IU/l, 尿中 NMAC 濃度 61 ppm (4.8 μ mol/liter) だった (検査時尿中クレアチニン値 0.23 g/liter)。肝炎ウイルスの抗体価は陰性、飲酒習慣は週 1 回だった。

アメリカのアクリル繊維の製造工程における DMAC 取扱い作業に従事した 25 歳女性労働者が肝障害を発症した症例報告がある¹⁸⁾。女性労働者は、呼吸用保護具、保護手袋を適切に着用せずに作業に従事していた。女性労働者は疲労感、嘔吐等を訴え、会社が提携するクリニックにおいて測定した尿中 NMAC (スポット尿) は 13.8 mg/l (BEI 30.0 mg/l) だった。自宅療養の指示を受け、さらなる精査を行うことなく 1 か月程度、自宅療養を行った。スポット尿採取から、自宅療養を経て、病院受診までの期間は明記されていないが、少なくとも 1 か月を経た後に入院し、肝臓触知、黄疸がみられ、ALT 677 U/l, AST 489 U/l, T-Bil 16.9 mg/dl, D-Bil 8.0 mg/dl だった。ウイルス性肝炎は否定、飲酒習慣に関する情報はなかった。

台湾の合成繊維工場のタンク内に残存した 98% の DMAC を含む弾性ポリマー残滓を取り除く清掃作業に従事した 27 歳男性労働者が肝障害を発症した症例報告がある¹⁹⁾。入院時に AST, ALT の軽度の上昇がみられ、尿中 NMAC 濃度は入院時 4,609 mg/g creatinine, 入院 5 日目 3,265 mg/g creatinine だった。飲酒習慣、肝炎検査の情報の記載はなかった。

韓国のポリウレタン繊維製造工場において、2002 年 1 月から 2004 年 7 月 (合計 31 か月間) に新規採用の DMAC 取扱い労働者を対象に調査した報告がある²⁰⁾。新規採用者は、雇い入れ時の際に、肝機能検査 (AST, ALT, γ -GTP, B 型・C 型肝炎) を受けた。肝機能検査で異常が認められた者は DMAC 取扱い作業工程に配置されなかった。DMAC 取扱い作業工程に配属された 440 名の肝機能検査は、最初の 3 か月間は 10 日に 1 回実施、その後は半年ごとの健康診断にて行われた。尿中 NMAC 濃度の測定は、2003 年 1 月から 2004 年 7 月までの 19 か月間に行われ、分析はガスクロマトグラフ法 (注入口温度 250°C) により行われた。調査期間中、440 名のうち 28 人が International Consensus Meeting の薬剤性肝障害診断基準や Danan and Benichou の報告書に基づく薬剤性肝障害の定義に基づいて DMAC による肝障害とされた。肝障害 28 名が所属する 8 部署の 503 尿検体と肝障害を発症しなかった 412 名が所属する 11 部署の 464 尿検体を用いて尿中 NMAC 濃度を比較したところ、肝障害発症部署の中央値は 19.6 mg/g creatinine (2.2–196.5)、未発症部署の中央値は 5.2 mg/g creatinine (0.1–79.2) だった。440 名 (肝障害 28 名含む) の労働者について、2 濃度の尿中 NMAC をカットオフ値として Incident rate ratio (95% 信頼区間) を求めたところカットオフ値尿中 NMAC 20 mg/

g creatinine の場合、20 mg/g creatinine 未満群に比し、20 mg/g creatinine 以上群で IRT は 9.6 (3.8–28.9)、カットオフ値尿中 NMAC 30 mg/g creatinine の場合、30 mg/g creatinine 未満群に比し、30 mg/g creatinine 以上群で IRT は 6.7 (2.9–16.8) だった。また、肝障害を従属変数、尿中 NMAC 濃度と交絡因子 (性、曝露レベル、従事歴) を独立変数として多重ロジスティック回帰分析を行った結果、尿中 NMAC 濃度 20 mg/g creatinine 未満群、30 mg/g creatinine 未満群に比し、それぞれそれら以上の群でオッズ比 3.70 (95% CI 1.33–10.26)、オッズ比 4.67 (95% CI 1.66–13.15) だった。尿中 NMAC 濃度 20 mg/g creatinine 以上群の尿中 NMAC の幾何平均値は 37.0 mg/g creatinine であり、以上から、この群で肝障害のリスクが有意に高まることが示唆された。

韓国のポリウレタン繊維製造工場において 2001 年 1 月から 2004 年 7 月までの間に就業した DMAC 取扱い作業 1,045 人を対象に調査した報告がある²¹⁾。対象者は、配置前健診、定期健診の際に、肝機能検査 (AST, ALT, γ -GTP, B 型・C 型肝炎) を受けた。肝機能検査は、最初の 3 か月間は 10 日に 1 回実施、その後は半年ごとの定期健診にて行われた。尿中 NMAC 濃度の測定は、2003 年から 2004 年に行われ、分析はガスクロマトグラフ法 (注入口温度 250°C) により行われた。調査期間中、1,045 名中 58 人肝障害がみられたが、DMAC 以外の要因が考えられる者を除外した 38 人 (男性 22 人、女性 16 人) が DMAC による肝障害とされた。DMAC 取扱い作業に従事し、肝障害を発症するまでの期間は、記録の無い 2 人を除いた 36 人中 29 人 (76%) が 2 か月以内に発症し、その中央値は 47 日 (9–178 日) だった。発症までに 6 か月以上を要した者はいなかった。肝障害 38 名について、配置前の AST, ALT, γ -GTP の中央値は各々 22 IU/l (15–39), 19.5 IU/l (6–54), 13.5 IU/l (5–155)、配置後のピーク時の値は各々 152.5 IU/l (61–552), 261.5 IU/l (147–945), 31 IU/l (8–176)、だった。肝障害 38 人中 21 人は、尿中 NMAC 濃度の測定を行った 2003 年から 2004 年に確認された。

肝障害 21 人が所属する部署の 228 尿検体 (部署数、明記なし) と肝障害を発症しなかった者が所属する部署の 1,056 尿検体 (部署数、人数、明記なし) を用いて尿中 NMAC 濃度を比較したところ、肝障害発症部署の中央値は 25.1 mg/g creatinine (4.6–196.5)、未発症部署の中央値は 11.8 mg/g creatinine (0.1–133.9) だった。肝障害が認められた者を配置転換した後、上昇した ALT の値が 50% 低下するのに最長 13 日 (中央値 8.5 日、範囲 4–13 日)、90% 低下するのに最長 30 日 (中央値 12.5 日、範囲 6–30 日) を要した。

アメリカのアクリル繊維製造工場の DMAC 取扱い作業に従事する男性労働者を対象に調査した報告がある¹³⁾。

DMAC 取扱い作業に従事する男性労働者127名を対象とし、シフト中の12時間にわたる作業環境中の DMAC 濃度、バイオロジカルモニタリングとしての尿中 DMAC 濃度、尿中 NMAC 濃度、尿中アセトアミド濃度、を1年間にわたり、前半10か月、後半2か月の時期に調査した。DMAC による肝障害の評価のため、血清生化学検査 (T-bil, AST, ALT, ALP, γ -GTP) を実施した。尿中 NMAC 濃度 60 mg/g creatinine, 尿中 DMAC 濃度 136 mg/g creatinine の2基準を設定し、DMAC 取扱い作業に従事する男性労働者127名を、2基準のうち1基準でも上回った者を高曝露群 (21名)、2基準とも超えなかった者を低曝露群 (106名) に分けた。さらに、DMAC 曝露が無い労働者217名を対照群に設定した。高曝露群と低曝露群の12時間加重平均濃度としての作業環境中 DMAC 濃度 (幾何平均値/幾何標準偏差) はそれぞれ 1.9/2.6 ppm, 1.3/2.1 ppm, 尿中 NMAC 濃度 (幾何平均値/幾何標準偏差) は、それぞれ 26.7/2.7 mg/g creatinine, 13.5/2.3 mg/g creatinine だった。対照群と比べ、高曝露群、低曝露群について、DMAC による肝障害を示唆する血清生化学検査値の有意な上昇は見られなかった。具体的には、AST は、対照群 25.8/1.37 IU/l (幾何平均値/幾何標準偏差) に比し、高曝露群 24.8/1.25 IU/l ($p < .05$)、低曝露群 24.7/1.36 IU/l, ALT は、対照群 27.0/1.49 IU/l (幾何平均値/幾何標準偏差) に比し、高曝露群 25.5/1.48 IU/l ($p < .05$)、低曝露群 25.1/1.48 IU/l, γ -GTP は、対照群 19.1/1.64 IU/l (幾何平均値/幾何標準偏差) に比し、高曝露群 16.1/1.55 IU/l ($p < .05$)、低曝露群 16.8/1.62 IU/l, だった。血清生化学検査結果を従属変数に、尿中 DMAC 濃度を独立変数とし、飲酒量、年齢を交絡因子として調整し重回帰分析を行ったところ、尿中 DMAC 濃度と血清生化学検査値の間に有意な関連はみられなかった。また、12時間加重平均 DMAC 濃度とシフト後の尿中 NMAC 濃度の間に次の関係式を導きだされた。

$$\ln [\text{NMAC (mg/g creatinine in urine)}] = 0.894 \times \ln [\text{DMAC (ppm)}] + 2.47$$

5. 測定対象物質

DMAC 曝露の生物学的指標は、尿中 NMAC を測定対象物質とする。

6. 測定上の注意

- 試料の採取時期：尿中 NMAC の半減期は、5.6~16 時間^{5, 10, 11)}、連続作業における蓄積性が観察されている^{4, 5, 10, 11)}。このことから採尿時期は連続作業最終日に採取することが適切である。
- 保存：尿検体は、採尿後、速やかに冷蔵保存し、数日以内に分析する。長期保存が必要な場合は、冷凍保存する^{10, 22)}。

- 分析法：尿中 NMCA の分析は、1974年の Barnes らが提唱した手順に基づいたガスクロマトグラフ法を用いる¹⁶⁾。これらの方法では、NMCA の前駆物質である N-ヒドロキシメチル-N-メチルアセトアミドはガスクロマトグラフの注入口の熱により、NMCA に変換される。曝露者の尿を用いて、注入口温度を変化させた時、注入口温度225度で NMCA 濃度がプラトーになったことから、この変換には250度以上が必要とされ、分析時における注入口温度に注意を払う必要がある^{23, 24)}。注入口温度が250℃未満で分析する場合には、N-ヒドロキシメチル-N-メチルアセトアミドも合わせて分析を行う^{8, 31)}。
- バックグラウンド濃度：DMAC は人工産物であり、非曝露者の尿中に NMCA が検出されることはない。衣類等の繊維製品中の DMAC は、染色工程や漂白工程により DMAC 残存量は0.01~0.001%となる。そのため衣類等が皮膚へ直接触れ、汗の中に DMAC が溶解して体内に吸収される可能性はほとんどないと報告されている²⁵⁾。一方、疫学研究の対照群において尿中 NMCA の平均濃度は 1.25 ± 0.39 mg/l とする報告もある¹⁰⁾。DMAC は造血幹細胞移植前治療薬ブスルファンの添加剤として使用される。治療薬投与8時間後の患児血漿中 DMAC 濃度は 110~198 $\mu\text{g/ml}$ と報告されている²⁶⁾。
- 影響する因子：エタノールは尿中 NMCA の排泄量を減らし、曝露量を過小評価する可能性がある。採尿前のエタノール摂取は避ける必要がある²⁷⁾。

7. 生物学的許容値の提案

DMAC は経皮吸収による曝露があることから、生物学的指標による管理が妥当である。試料採取時期は、連続作業に伴う尿中 NMCA の蓄積性が観察されていることから連続作業最終日とする。尿中 NMCA 濃度幾何平均値 26.7 mg/g creatinine の DMAC 取扱い作業群と非取扱い作業者の対照群を比較した結果、尿中 NMCA 濃度と肝障害に有意な関連はみられなかった¹³⁾。また、他の DMAC 取扱い作業者を対象とした疫学調査の結果で、肝障害発症部署の尿中 NMCA 濃度幾何平均値 37.0 mg/g creatinine をカットオフ値とした Incident rate ratio (95%信頼区間) において肝障害のリスクが有意に高まることが示された²⁰⁾。なお、尿中 NMCA 濃度幾何平均値 26.7 mg/g creatinine 以下で肝障害がみられたそのほかの疫学調査結果は無い。

以上の疫学研究の結果から、DMAC の生物学的許容値として尿中 NMCA 濃度 25 mg/g \cdot creatinine を提案する。

8. 他機関の提案値

ACGIH^{28, 29)}

TLV-TWA (2018): 10 ppm (36 mg/m³)

BEI (2017): 30 mg/g creatinine, end of shift at end of
workweek

DFG^{30, 31)}

MAK value (2017): 5 ml/m³ (ppm) = 18 mg/m³

BAT value (2020): 25 mg N-methylacetamide plus
N-hydroxymethyl-N-methylacet-
amide / l urine

End of exposure or end of shift

For long-term exposures: at the end
of the shift after several shifts.

9. 勧告の履歴

2024年度 (新設)

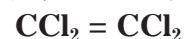
生物学的許容値: 尿中 N-メチルアセトアミド (NMAC)
濃度 25 mg/g・creatinine
連続作業最終日

文 献

- 1) 化学工業日報社. 17322の化学商品 (2022年版). 545-6.
- 2) International Labor Organization ICSC データベース国際化学物質安全性カード.
- 3) 経済産業省製造産業局. 一般化学物質の製造輸入数量実績 (2023年 3月24日).
- 4) Maxfield ME, Barnes JR, Azar A, Trochimowicz HT. Urinary excretion of metabolite following experimental human exposures to DMF or to DMAC. *J Occup Med* 1975;17(8):506-11.
- 5) Nomiyama T, Omae K, Ishizuka C, et al. Dermal absorption of *N,N*-dimethylacetamide in human volunteers. *Int Arch Occup Environ Health* 2000;73:121-6.
- 6) Barnes JR, Ranta KE. The metabolism of dimethylformamide and dimethylacetamide. *Toxicol Appl Pharmacol* 1972;23(2):271-6.
- 7) Spies GJ, Rhyne RH Jr, Evans RA, et al. Monitoring acrylic fiber workers for liver toxicity and exposure to dimethylacetamide. 1. Assessing exposure to dimethylacetamide by air and biological monitoring. *J Occup Environ Med* 1995;37(9):1093-101.
- 8) Yamamoto S, Matsumoto A, Yui Y, et al. Concentration determination of urinary metabolites of *N,N*-dimethylacetamide by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Occup Health* 2018;60(2):140-7.
- 9) IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon: IARC, 2020;Volume 123.
- 10) Borm PJ, de Jong L, Vliegen A. Environmental and biological monitoring of workers occupationally exposed to dimethylacetamide. *J Occup Med* 1987;29(11):898-903.
- 11) Princivalle A, Pasini F, Perbellini L. S- (acetamidomethyl) mercapturic acid (AMMA): A new biomarker for occupational exposure to *N,N*-dimethylacetamide. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2010;878(27):2515-9.
- 12) Hundley SG, Lieder PH, Valentine R, McCooey KT, Kennedy GL Jr. Dimethylacetamide pharmacokinetics following inhalation exposures to rats and mice. *Toxicol Lett* 1994;73(3):213-25.
- 13) Spies GJ, Rhyne RH Jr, Evans RA, et al. Monitoring acrylic fiber workers for liver toxicity and exposure to dimethylacetamide. 2. Serum clinical chemistry results of dimethylacetamide-exposed workers. *J Occup Environ Med* 1995;37(9):1102-7.
- 14) Perbellini L, Princivalle A, Caivano M, Montagnani R. Biological monitoring of occupational exposure to *N,N*-dimethylacetamide with identification of a new metabolite. *Occup Environ Med* 2003;60(10):746-51.
- 15) Kennedy GL Jr, Pruett JW. Biologic monitoring for dimethylacetamide: Measurement for 4 consecutive weeks in a workplace. *J Occup Med* 1989;31(1):47-50.
- 16) Barnes JR, Henry NW III. The determination of N-methylformamide and N-methylacetamide in urine. *Am Ind Hyg Assoc J* 1974;35(2):84-7.
- 17) Marino G, Anastopoulos H, Woolf AD. Toxicity associated with severe inhalational and dermal exposure to dimethylacetamide and 1,2-ethanediamine. *J Occup Med* 1994;36:637-641.
- 18) Baum SL, Suruda AJ. Toxic Hepatitis from Dimethylacetamide. *Int J Occup Environ Health* 1997;3(1):1-4.
- 19) Su TC, Lin PH, Chiu MJ, et al. Dimethylacetamide, ethylenediamine, and diphenylmethane diisocyanate poisoning manifest as acute psychosis and pulmonary edema: treatment with hemoperfusion. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000;38:429-33.
- 20) Lee CY, Jung SJ, Kim SA, Park KS, Ha BG. Incidence of dimethylacetamide induced hepatic injury among new employees in a cohort of elastane fibre workers. *Occup Environ Med* 2006;63:688-93.
- 21) Jung SJ, Lee CY, Kim SA, et al. Dimethylacetamide-induced hepatic injuries among spandex fibre workers. *Clin Toxicol (Phila)* 2007;45:435-9.
- 22) DFG. The MAK Collection of Occupational Health and Safety. *N,N*-Dimethylacetamide (DMA) and N-methylacetamide (NMA) (Biomonitoring Methods). 2003:67-83
- 23) 市場正良, 南部裕里. 尿中 N-メチルホルムアミド及び尿中 N-メチルアセトアミドのクロス集計結果について (8). *労働衛生管理* 2024;第119号35(3):79-83.
- 24) Kawai T, Mizunuma K, Okada Y, et al. Separate determination by gas- chromatography of dimethylformamide, dimethylacetide, monomethylformamide and monomethylacetamide in urine for biological monitoring. *J Occup Health* 1997;39(2):113-8.
- 25) OECD-SIDS. *N,N*-Dimethylacetamide SIDS Initial Assessment Report for 13th SIAM (Bern, Switzerland, 6-9 November 2001). [Online]. 2001 [cited 2024 Dec 9]; Available from: URL: <https://hvpchemicals.oecd.org/ui/handler.axd?id=16564422-daff-4489-8c27-735d3ab0b260>
- 26) Cendana M, Lee S, Upadhyay PJ, et al. An HPLC-UV method for determining plasma dimethylacetamide concentrations in patients receiving intravenous busulfan. *Biomed Chromatogr* 2017;31(7):e3906.

- 27) Yonemoto J, Suzuki S. Relation of exposure to dimethylformamide vapor and the metabolite, methylformamide, in urine of workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1980;46(2):159-65.
- 28) TLV and BEIs Based on the Documentation of the Threshold Limit Valued for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices. ACGIH. 2018.
- 29) ACGIH. *N,N*-Dimethylacetamide RECOMMENDED BEI: ACGIH; 2011.
- 30) DFG. List of AK and BAT Values 2023. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Report 59.
- 31) Walter D, Drexler H. MAK Commission, et al. *N,N*-Dimethylacetamide – Addendum for re-evaluation of the BAT value. Assessment Values in Biological Material – Translation of the German version from 2020.
- 32) Kennedy GL. Biological monitoring in the American chemical industry. In: Fiserova-Bergerova V, Ogata M, eds. *Biological monitoring of exposure to industrial chemicals*. Cincinnati: ACGIH, 1990:63-67.

テトラクロロエチレン



別名：パークロロエチレン (PCE)

[CAS No. 127-18-4]

全血中 PCE [0.3 mg/l]

試料採取時期：週の後半の作業開始前

終末呼気中 PCE [3 ppm]

試料採取時期：週の後半の作業終了直後

尿中 PCE [40 μg/l]

試料採取時期：週の後半の作業終了後

1. 物理化学的性質ならびに用途^{1, 2)}

分子量165.83, 融点-22℃, 沸点121℃で常温常圧下では無色透明の液体. 比重1.6230 (20℃および4℃), 溶解度水 0.015 g/100 g (25℃), オクタノール/水分分配係数 log Pow = 3.40, 換算係数 (20℃) 1 ppm = 6.90 mg/m³.

ドライクリーニング溶剤, 金属加工部品などの脱脂洗浄, 化学品の製造原料, 油脂, 樹脂, ゴム, 塗料などの溶剤, 抽出溶剤, 試験研究用試薬などに使用される¹⁾.

2. 吸収, 代謝, 分布, 蓄積, 排泄

吸収

テトラクロロエチレン (以下 PCE) は吸入曝露後速やかに吸収される. 3つの *in vitro* の研究³⁻⁵⁾から得られた血液-空気分配比の平均値±標準偏差は11.4±2.0であった⁶⁾. 6名の成人男性のボランティアに1 ppmのPCEを6時間吸入曝露した実験 (各人1~2回実施で計10試験) において, 曝露開始から4.68±0.78時間で肺胞気のPCE濃度が, 5.45±0.74時間で血中PCE濃度がピークに達した⁶⁾. この時の曝露中の血液-空気分配比は9.40±1.35, 曝露後の血液-空気分配比は23.64±8.30であった.

代謝

PCEの代謝経路はトリクロロエチレンと類似しているが, その代謝量は少ない. PCEはシトクロームP450 (CYP) 特にCYP2E1によって酸化代謝され, エポキシド中間体を経て, 塩化トリクロロアセチルや塩化オキサリル, トリクロロアセチルアミノエタノール, クロラルに変換され, 最終的にはトリクロロ酢酸 (TCA) やジクロロ酢酸, トリクロロエタノール (TCE) として尿に排泄される. 他方, グルタチオンS-トランスフェラーゼ (GST) によりグルタチオン抱合を受け, S-(1,2-trichlorovinyl) glutathione (TCVG), trichlorovinyl-cysteine, N-acetyl-trichlorovinyl-cysteine, 等を生成する⁶⁾. また, β-リアーゼによって活性酸素種を生成し, 最終的にジクロロ酢酸になる経路は腎毒性に関与すると考えられている⁷⁾.

分布

500–1,000 mg/kg 経口投与又は 10–600 ppm 吸入曝露のラットにおいて、72 時間以内に曝露した PCE の 70–89% が呼気にそのまま排出され、9–26% が CO₂ や代謝物として尿や便中に排泄され、1–4% が体内に残っていた。体内に残っていた PCE は主に肝臓、腎臓、脂肪組織に分布していた⁸⁾。8.1 ± 3.1 mg/kg を飲料水に溶かし SD ラットに投与した実験においても、88% は PCE として呼気に排出され、72 時間後も体内に残っていたのは、0.9% だけであり、それらは肝臓、腎臓、脂肪、肺、心臓と副腎に分布していた⁹⁾。脂溶性物質であり、脂肪組織やその他の脂肪含有量の多い組織中の濃度が最も高いと考えられている¹⁰⁾。曝露後 8 時間以内は血中 PCE の変動が大きいことが報告されている¹¹⁾。

排泄

いずれの曝露経路においても、ヒトにおける主の排泄経路は PCE の呼気への排泄であり、80–100% を占める^{6, 12)}。半減期は 12–16 時間、30–40 時間、55–65 時間の三相性であった¹²⁾。尿への PCE の排泄は吸収された PCE の 0.03%¹³⁾、TCA は < 1–3%^{6, 12–15)} との報告がある。曝露 30 分後には呼気中 PCE 濃度と血中 PCE 濃度には相関は見られなかったが、16 時間後は相関が見られた ($r = 0.50$, 同一クリーニング店を考慮した場合の $r = 0.88$)¹⁶⁾。

3. 曝露と生物学的指標との関係

PCE の曝露評価に用いることが可能な生体試料中の指標は呼気、血液あるいは尿中の未変化 PCE の濃度、血液および尿中の TCE と TCA 濃度、および総三塩化物 (TCA + TCE) の尿中濃度である。しかし尿への排泄量は上述の通り極めて少ないことから、呼気又は血液中の PCE を測定することが望ましいとされている^{13, 16)}。しかし尿中の TCA については気中の PCE との相関があまり高くない報告^{13, 17, 18)}があるが、尿中の PCE に関しては、濃度は低いものの曝露と良好な関係を示している^{13, 17–19)}。したがって、血液、呼気、尿中の PCE について、PCE TWA との関連を示す。

イタリアの 7 店の 26 名のドライクリーニング従事者 (男性 16 名、女性 10 名、年齢平均 ± 標準偏差 40 ± 14 歳、従事歴 11 ± 12 年) を対象に調査を行った¹⁹⁾。水曜日の作業中の呼吸域の PCE 濃度を拡散型パッシブサンプラーにて測定をし、作業終了後に血液と尿の採取を行った。午後の作業直前に一度排尿することを依頼した。PCE8hTWA 濃度は平均 ± 標準偏差 6.4 ± 6.3 中央値 2.8 (範囲 0.8–32.6 ppm)、呼気中 PCE 濃度は平均 ± 標準偏差 7.7 ± 11.9 中央値 2.3 (範囲 0.2–50.5 ppm)、全血中 PCE 濃度は中央値 0.356 (範囲 0.0968–3.303 mg/l)、尿中 PCE 濃度は平均 ± 標準偏差 29.8 ± 25.8 中央値 20.2 (範囲 5.1–99.4 μg/l) で

あった¹⁹⁾。気中 PCE と全血中 PCE 又は呼気中 PCE の間の回帰式は次の通り。全血中 PCE ($\mu\text{g/l}$) = $27.322 \times$ 気中 PCE 濃度 (mg/m^3) - 93.918 ($r = 0.938$)、呼気中 PCE (mg/m^3) = $1.172 \times$ 気中 PCE 濃度 (mg/m^3) + 1.681 ($r = 0.808$)、尿中 PCE ($\mu\text{g/l}$) = $0.303 \times$ 気中 PCE 濃度 (mg/m^3) + 16.411 ($r = 0.667$) で、5 ppm (34.5 mg/m^3) 相当の全血中 PCE 0.85 mg/l、呼気中 PCE 6.1 ppm、尿中 PCE 26.9 μg/l であった。

日本の 44 名 (男性 27 名、女性 17 名) の PCE 曝露労働者と 10 名 (男性 5 名、女性 5 名) の非曝露ボランティアを対象に水木金に胸ポケットに拡散型サンプラーを装着し、作業終了後に採血と採尿を行った¹³⁾。PCE8hTWA の幾何平均値は 13 ppm、最大値は 46 ppm、全血中 PCE 濃度の幾何平均値は 1.10 mg/l、最大値は 3.26 mg/l、尿中 PCE 濃度の幾何平均値は 167 μg/l、最大値は 422 μg/l であった。PCE8hTWA 濃度と全血中 PCE 濃度との関係式は、全血中 PCE ($\mu\text{g/l}$) = $51.5 \times$ 気中 PCE (ppm) + 331 ($r = 0.770$)、PCE8hTWA 濃度と尿中 PCE 濃度との関係式は、尿中 PCE ($\mu\text{g/l}$) = $7.75 \times$ 気中 PCE (ppm) + 67.5 ($r = 0.722$) であり、気中濃度 5 ppm 相当の全血中 PCE は 0.589 mg/l、尿中 PCE は 106.3 μg/l であった。著者らは論文内で、翌朝作業前の全血 PCE について次のように考察している。PCE の血中半減期は 1 相 12–16 時間、2 相 30–40 時間、3 相 55 時間²⁰⁾、体内半減期は 71.5 時間²¹⁾ なので、16 時間で作業後の濃度の 81.7% (半減期が 55 時間の場合)、85.6% (半減期が 71.5 時間の場合) まで下がること が示唆される。したがって、作業前の全血中 PCE 0.5 mg/l は作業後の 0.58, 0.61 mg/l に相当する。ただし、血中からの消失は 1 相と 2 相の間においてはもっと早い ため、この推定値は現実よりも低く見積もっている可能性がある。

イタリアのドライクリーニングに従事する労働者 71 名 (40 工場、男性 29 名、女性 42 名、勤務は 8–9 時間/日、5–6 日/週) に、木曜日の作業中に拡散型サンプラーを装着してもらい、木曜日の作業後と金曜日の作業前に採血と採尿を行った¹⁷⁾。PCE8hTWA 濃度は平均 ± 標準偏差 7.6 ± 8.6 ppm (中央値 5.1 ppm、範囲 0.1–41.2 ppm)、木曜日作業後の全血中 PCE 濃度は平均 ± 標準偏差 0.617 ± 0.519 mg/l (中央値 0.453 mg/l、範囲 0.038–1.943 mg/l)、尿中 PCE 濃度は平均 ± 標準偏差 24 ± 25 μg/l (中央値 15 μg/l、範囲 3–128 μg/l)、金曜日の作業前の全血中 PCE 濃度は平均 ± 標準偏差 0.304 ± 0.258 mg/l (中央値 0.266 mg/l、範囲 0.019–1.407 mg/l)、尿中 PCE 濃度は平均 ± 標準偏差 12 ± 8 μg/l (中央値 10 μg/l、範囲 1–48 μg/l) であった。PCE8hTWA 濃度と全血中 PCE 濃度 の関係式は、作業前全血中 PCE 濃度 (mg/l) = $0.00303 \times$ 気中 PCE 濃度 (mg/m^3) + 0.14517 ($r = 0.70$)、作業後全血中 PCE 濃度 (mg/l) = $0.00596 \times$ 気中 PCE 濃度 (mg/m^3) +

0.29528 ($r = 0.68$), 作業前尿中 PCE (mg/l) = $0.00003 \times$ 気中 PCE 濃度 (mg/m^3) + 0.01071 ($r = 0.27$), 作業後尿中 PCE (mg/l) = $0.00029 \times$ 気中 PCE 濃度 (mg/m^3) + 0.00874 ($r = 0.68$) であった. TWA 5 ppm 相当 (34.5 mg/m^3) の濃度は作業前の全血中 PCE 0.250 mg/l , 作業後の全血中 PCE 0.325 mg/l , 作業前の尿中 PCE $11.7 \text{ } \mu\text{g/l}$, 作業後の尿中 PCE $18.7 \text{ } \mu\text{g/l}$ であった.

韓国の金属の脱脂工程に従事する13人の男性労働者を対象に, 8時間の作業中, 呼吸域に装着した活性炭を1時間ごとに交換し, 気中濃度の測定を行った²²⁾. また金曜日の作業開始前に血液を採取し, PCE を測定した. PCE8hTWA 濃度は平均 \pm 標準偏差 22.4 ± 23.1 ppm (範囲 0–61 ppm), 全血中 PCE 濃度は平均 \pm 標準偏差 $0.85 \pm 0.72 \text{ mg/l}$ (範囲 $0.2\text{--}2.5 \text{ mg/l}$) であった. PCE8hTWA 濃度と全血中 PCE 濃度の関係は, 全血中 PCE 濃度 (mg/l) = $0.0258 \times$ 気中 PCE 濃度 (ppm) + 0.277 で, TWA 5 ppm 相当は全血中 PCE 0.406 mg/l であった.

ブラジルのドライクリーニング24地点, 電気メッキ工場1地点, 研究機関1地点, 自動車塗料調合店1地点の計27地点のサンプル (女性22名, 男性3名, 年齢が21–65歳) の環境中と呼気中の PCE を8時間の勤務直後に測定した²³⁾. 環境中の PCE の濃度の中央値は 0.09 ppm (範囲は $0.002\text{--}0.5 \text{ ppm}$), 呼気中の PCE 濃度の中央値は 0.05 ppm (範囲は $0.001\text{--}0.4 \text{ ppm}$) であった. 従事中に呼吸域で測定した気中 PCE 濃度と呼気中の PCE 濃度は良く相関しており, \ln (呼気中 PCE 濃度, $\mu\text{g/m}^3$) = $1.091 \times \ln$ (気中 PCE 濃度, $\mu\text{g/m}^3$) – 1.343 ($r = 0.93$) で, TWA 5 ppm 相当 (34.5 mg/m^3) は呼気 PCE 3.4 ppm であった.

イタリアのモデナ地区にある21か所のドライクリーニング店に6か月以上勤務しているフルタイムの男性25名, 女性35名 (18–70歳) の8時間装着パッシブサンプラー PCE 濃度と作業後の呼気中 PCE 濃度, 作業後の尿中 PCE 濃度を測定した報告がある¹⁸⁾. 呼気は2つのバルブがついた 34 cm^3 の一方向性のガラス管で採取した. 環境中 PCE 濃度は平均 \pm 標準偏差, $2.5 \pm 2.7 \text{ ppm}$, 中央値 (範囲) 1.5 ($0.01\text{--}12.5$) ppm, 呼気中 PCE 濃度は平均 \pm 標準偏差は $1.5 \pm 1.5 \text{ ppm}$, 中央値 (範囲) 1.0 ($0.01\text{--}5.4$) ppm, 尿中 PCE 濃度は平均 \pm 標準偏差は 8.4 ± 11.7 , 中央値 (範囲) 3.1 ($0.1\text{--}40.0$) $\mu\text{g/l}$ であった. 環境中 PCE 濃度と呼気中 PCE 濃度の関係は, $\sqrt{\text{呼気中 PCE 濃度 (mg/l)}} = 0.47 \times \sqrt{\text{気中 PCE 濃度 (mg/m}^3\text{)}} + 1.13$ ($r = 0.66$) で, TWA 5 ppm 相当は呼気中 PCE 2.1 ppm であった. 環境中 PCE 濃度と尿中 PCE 濃度の関係は, \log_{10} (尿中 PCE 濃度, $\mu\text{g/l}$) = $0.25 \times \sqrt{\text{気中 PCE 濃度 (mg/m}^3\text{)}} - 0.42$ ($r = 0.81$) で, TWA 5 ppm 相当は尿中 PCE 濃度 $11.2 \text{ } \mu\text{g/l}$ であった.

米国の18名の女性ドライクリーニング従事者を対象とした研究にて, 8 h TWA (水, 木曜日採取), 呼気 PCE

(水–金曜日の作業前と水–木曜日の作業後に採取), 血中の PCE (木曜日の作業前に採取) を測定した報告がある²⁴⁾. 平均 \pm 標準偏差と幾何平均 \pm 幾何平均標準偏差はそれぞれ PCE TWA 3.15 ± 4.51 と $1.64 \pm 3.26 \text{ ppm}$, 作業前血中 PCE 0.071 ± 0.106 と $0.037 \pm 0.033 \text{ mg/l}$, 作業前呼気 PCE 0.51 ± 0.37 と $0.35 \pm 2.65 \text{ ppm}$, 作業後呼気 PCE 1.21 ± 0.87 と $0.87 \pm 2.51 \text{ ppm}$ であった. TWA と呼気 PCE 濃度との関係のみが回帰式で示されており, 当日の作業後呼気 PCE (ppm) = $0.042 \times \text{BMI} + 0.52 \times \ln (\text{PCE TWA, ppm}) - 0.46$ ($R^2 = 0.61$), 翌日の作業前呼気 PCE (ppm) = $0.028 \times \text{BMI} + 0.15 \times \ln (\text{PCE TWA, ppm}) - 0.42 + 0.15 \times \text{TWA 採取日 (木曜日)}$ ($R^2 = 0.47$) で, 翌日の作業後呼気 PCE (ppm) = $0.047 \times \text{BMI} + 0.66 \times \ln (\text{PCE TWA, ppm}) - 0.36$ ($R^2 = 0.63$) で, BMI 22 を代入した場合, TWA 5 ppm 相当は当日の作業後呼気 PCE 1.3 ppm , 翌日の作業前 0.6 ppm , 翌日の作業後 1.7 ppm であった.

米国のドライクリーニングに従事する労働者195名 (13工場) を対象とし, 連続勤務の初日と最終日以外に, 勤務開始から3時間以上が経過した時点の呼気181サンプルと, パッシブサンプラーにて採取した呼吸域の空気54サンプルについての報告がある²⁵⁾. TWA の濃度範囲は $0\text{--}138 \text{ ppm}$, 呼気中 PCE 濃度範囲は $0\text{--}33 \text{ ppm}$ であった. TWA と呼気 PCE 濃度との関係は, \ln (呼気 PCE, ppm) = $0.6716 \times \ln (\text{PCE TWA, ppm}) + 0.05202$ ($R^2 = 0.751$) で, これに TWA 5 ppm を代入すると呼気 PCE 3.1 ppm であった.

イランの30名のドライクリーニングに従事する男性作業者和同じ地区の10名の非曝露対照者の男性を対象 (平均年齢41歳, 27–57歳, 全員非喫煙者, プラスチック手袋着用) にした調査にて, 拡散サンプラーで採取した PCE TWA 濃度と同日の作業前と作業後の尿中の PCE 濃度を測定した²⁶⁾. ドライクリーニング機の容量別 (8, 12, 18 kg) の PCE TWA 濃度の平均 \pm 標準偏差は 4.5 ± 2.0 , 7.4 ± 2.4 , $17.5 \pm 2.9 \text{ ppm}$ (対照群の PCE TWA 濃度は $0.8 \pm 0.3 \text{ ppm}$), 尿中 PCE 濃度はそれぞれ作業前 6.58 ± 2.49 と作業後 $18.0 \pm 7.28 \text{ } \mu\text{g/l}$, 作業前 14.2 ± 4.40 と作業後 $36.8 \pm 12.5 \text{ } \mu\text{g/l}$, 作業前 22.0 ± 6.85 と作業後 $63.6 \pm 13.8 \text{ } \mu\text{g/l}$ であった (対照群の尿中 PCE 濃度は作業前 0.35 ± 0.15 と作業後 $0.34 \pm 0.18 \text{ } \mu\text{g/l}$). 尿中 PCE と PCE TWA 濃度との関係は, 尿中 PCE 濃度 ($\mu\text{g/l}$) = $0.5141 \times \text{PCE TWA (mg/m}^3\text{)} + 3.0794$ ($r = 0.907$; $p < .0001$) で, これに TWA 5 ppm を代入すると尿中 PCE $19.3 \text{ } \mu\text{g/l}$ であった.

4. 生物学的指標と健康影響との関係

ベルギーの26名のドライクリーニングに従事する PCE 曝露労働者 (24名女性, 2名男性) と性別, 年齢, 教育歴がほぼ一致した33名の非曝露対照者 (31名女性, 2名男性) を対象とした調査で, 環境中の PCE 濃度, 呼気,

血液を採取した¹⁶⁾。PCE TWA が 21 ppm (範囲 9–38 ppm), 作業前後の呼気 PCE の平均 (範囲) が 1.9 (0.1–5.5) と 5.1 (0.2–10) ppm, 血中 PCE の平均 (範囲) が 0.4 (0.1–0.8) と 1.2 (0.4–3.1) mg/l であった。PCE 曝露労働者に、対照群と比較し尿生化学検査 (アルブミン, β 2ミクログロブリン, レチノール結合タンパク), 血液生化学検査 (アルブミン, β 2ミクログロブリン, グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ, γ グルタミルトランスアミナーゼ, クレアチンキナーゼ), の結果には群間の差は見られなかった。精神運動検査の内, CFF と SRT 検査において群間で差が見られたが, いずれも PCE 曝露群の方が良い結果であった。以上から, 著者らはこの濃度 (TWA 20 ppm) で 6 年間曝露しても中枢神経, 肝臓, 腎臓に悪影響は見られなかったと結論付けている¹⁶⁾。ただし, この研究の曝露群の PCE 作業従事歴は平均 6.4 年 (範囲 0.1–25 年) であり, 曝露歴が非常に短い方も含まれているため, 注意が必要である。

ドライクリーニングに従事し, PCE の慢性曝露 (平均 10 年) がある 50 名の曝露群 (男性 9 名, 女性 41 名) と年齢・性をマッチさせた対照群 50 名の横断研究の報告がある²⁷⁾。包含基準は, 腎または全身疾患に罹患しておらず, 腎毒性の可能性のある薬剤の服用や化学物質への曝露のない人である。ただし, この研究ではアルコールの摂取者が曝露群 17 人と対照群 28 人で異なっていた。曝露群の PCE 4hTWA 濃度の中央値は 15 ppm (範囲 微量 (trace level) – 85 ppm) であった。曝露群の全血中の PCE の濃度は中央値が 0.143 mg/l (範囲 0.009–0.90 mg/l) であった。尿中のアルブミン, トランスフェリン, 刷子緑抗原 (BBA, HF5, BB50) と, 血清中のラミニン断片, 抗糸球体基底膜抗体 (この 2 つの血清マーカーは 38 名の対照者と 37 名の曝露労働者の結果) の濃度が曝露群で高かった。また, 尿中アルブミン, 尿中 β 2ミクログロブリン, 尿中レチノール結合蛋白, 尿中トランスフェリン, 尿中 IgG, 遠位尿細管で産生される Tamm-Horsfall グリコプロテイン, 尿中グリコサミノグリカン, 尿中刷子緑抗原 (BBA, HF5) と血中ラミニン断片について, カットオフ値を超えた人の割合が曝露群で有意に大きく, PCE 曝露が尿細管 (上皮膜成分) の変化と関連していると考えられた。この研究では, 作業サイクル又は季節変動を考慮して, 気中 PCE および血中 PCE は長い期間にわたって測定したとしており, 気中濃度は勤務週にランダムに 4 時間選んで採取, 血液に関しては, どの時点で採取したものが不明である。

ドライクリーニング店で PCE に曝露している 60 名の女性 (平均 \pm 標準偏差 39.7 \pm 13.6 歳, 平均曝露期間 10.1 \pm 9.2 年) と年齢・性がマッチした 30 名の溶剤曝露のない対照群を対象にしたイタリアの調査の報告がある²⁸⁾。この研究の包含基準は, 代謝性疾患や神経性神学的疾患がない

こと, 1 日当たりのアルコール摂取量がエタノール 80 ml 未満であることであった。この両群では言語テスト (WAIS) スコアに差は見られなかった。曝露群の TWA-4h は中央値 15 ppm (範囲 1–67 ppm), 血中 PCE は中央値 145 mg/l (範囲 12–864 mg/l) であった。神経行動学的バッテリー SPES (両手のフィンガータッピング, 単純反応時間, ヴィジランス, ストレス反応性) において, 曝露群の方がパフォーマンスが悪く, 全ての反応時間が遅かった。また, 卵胞期の血清プロラクチン濃度が曝露群 ($n = 41$, $12.1 \pm 6.7 \mu\text{g/l}$) の方が対照群 ($n = 23$, $7.4 \pm 3.1 \mu\text{g/l}$) に比べて高かった。ただし, 曝露期間, 気中 PCE 濃度, 血中 PCE 濃度のいずれもパフォーマンス値やプロラクチン濃度との関連は見られなかった。この研究においては曝露中に断続的に採血を行っているが, 他の論文に比べて血中 PCE が極めて高く, 単位が間違っている可能性が考えられる。

5. 測定対象物質

吸収された PCE の尿中の TCA への排泄割合は $< 1-3\%$ と小さく^{6, 12–15)}, 呼気または血中の PCE を測定することが適切であるとされている^{13, 16, 20)}。呼気の採取にはトレーニングが必要である上, 国内での迅速な呼気 PCE 測定が難しいが, 市販の検知管での測定が可能である。また, 尿への PCE の排泄は吸収された PCE の 0.03% ¹³⁾ と非常にわずかではあるが, ガスクロマトグラフ-電子捕獲検出器等の高感度の機器であれば測定可能である。したがって, 作業開始前の全血中 PCE を第一選択とし, 必要に応じて呼気の PCE, 尿の PCE を測定対象とする。

6. 測定上の注意

a) 試料の採取時期: 生物学的半減期が約 4 日と長く, 週の後半にかけて蓄積していくことから週の後半の採取が適切である。また, 脂肪組織への分布 (compartmentalisation) を含む PCE のトキシコキネティクスにより曝露後 8 時間以内は血中 PCE の変動が大きいこと¹²⁾を考慮すると, 週の後半の作業開始前の採取が適切である^{11, 16, 29)}。呼気の採取については週の後半の作業終了後に行う。終末呼気の採取方法については, NIOSH Manual of Analytical Methods, 4th³⁰⁾に準じ, 作業後速やかに PCE の汚染のない部屋に移動して行う。まず通常の呼吸を 4 回行った後 1 回息を深く吸い, 10 秒間息を止める。その後, 前半の呼気は捨て, 後半の呼気を採取する。採尿も週の後半の作業終了後に行う。ただし, 作業終了後の尿中 PCE 濃度は 1 日の (急性の) 曝露を反映し, 作業開始前の濃度は反復曝露の (慢性的) 曝露を反映しているとされている²⁶⁾ため, 解釈には注意が必要である。

b) 保存: PCE はゴムや一部のプラスチック製品に吸着

することが知られているため、これらの使用を避ける。ロスを最小限に抑えるため、採取後速やかに（3分以内）血液はヘパリン入りガラスチューブに、尿についてはガラスチューブに移し、密閉し、冷蔵下で保管する¹³⁾。これらの測定は3日以内に実施することが望ましい。呼気については、テドラバッグなどの不活性のサンプリングバッグに採取し、4時間以内に測定する¹¹⁾。

- c) **分析法**：ガスクロマトグラフ法を用いる。検出器は質量分析器の他、電子捕獲検出器、水素炎イオン化型検出器での測定も可能であるが、前者2種を推奨する。尿については、感度が十分であることをよく確認の上分析法を決定する。呼気については、水蒸気が結果に影響する可能性があるため、測定前に緩やかに加熱をすることが望ましい¹¹⁾。
- d) **バックグラウンド濃度**：ドライクリーニングがない建物に居住の一般住民の血中 PCE の中央値（95%信頼区間）は0.02（0.02–0.06） $\mu\text{g/l}$ 、他の文献においても一般集団の中央値は0.02–0.06 $\mu\text{g/l}$ と報告されている³¹⁾。呼気中 PCE 濃度は中央値0.001 ppm 程度³²⁾、尿中 PCE 濃度は中央値0.041（範囲0.025–1.155） $\mu\text{g/l}$ ³³⁾と報告されている。
- e) **影響する因子**：PCE の吸収量は脂肪量、除脂肪体重に比例して増加する²⁰⁾。CYP や GST の一塩基多型で代謝の違いタイプの場合、濃度が高くなる可能性がある。その他、CYP 発現に影響を及ぼす食事、アルコールや薬物摂取と他の溶剤等への曝露、性別、疾患の有無、年齢（呼吸数の増える高齢者）も影響を及ぼす可能性がある³⁴⁾。代謝の違いにより尿中 TCA については、東洋人について白人よりも少ないという報告がある³⁵⁾。尿中 PCE についての報告はないが、PCE が TCA に代謝されずに尿として出てくる可能性も考えられる。

7. 生物学的許容値の提案

生物学的指標である血中の PCE と曝露濃度との関係に関する報告はいくつかあり、許容濃度 5 ppm に相当する血中 PCE 濃度、終末呼気中 PCE 濃度、尿中 PCE 濃度を検討した。曝露 8 時間は血中濃度の変動が大きい¹²⁾ため、週後半の作業前の採血が推奨されている¹¹⁾。したがって、作業開始前の血中 PCE 濃度の報告値^{17, 22)}を元に、週後半の作業開始前全血中 PCE 0.3 mg/l を提案する。この濃度では、対照群と比較し PCE 曝露労働者に尿生化学検査、血液生化学検査、精神運動検査、ピークフロー値の悪化が見られなかったとの報告がある¹⁶⁾。一方、非常に低い血中 PCE 濃度といくつかの腎マーカーの早期変化²⁷⁾やヴィジランス等の悪化³⁶⁾、視覚コントラスト感度低下³⁷⁾との関連を示唆する報告があり、注意が必要であるが、

これらの研究では十分な調整因子の考慮や、体内負荷を正しく反映する試料採取がなされているとは言えなかった。

連続曝露がある場合は特に、最も体内負荷量を反映する血中 PCE の測定が第一選択であるが、作業中または作業終了後の濃度の報告^{16, 18, 19, 24, 25)}をもとに作業終了直後の終末呼気中 PCE として 3 ppm、作業終了後の濃度の報告^{13, 17–19)}をもとに、作業終了後の尿中 PCE として 40 $\mu\text{g/l}$ をさらに提案する。

8. 他機関の提案値

ACGIH BEI	終末呼気中 PCE	3 ppm	作業開始前
	(2008)	25 ppm 相当	
	血中 PCE	0.5 mg/l	作業開始前
	(2008)	25 ppm 相当	
DFG BAT	全血 PCE	200 $\mu\text{g/l}$	作業終了
	16時間後 (2017)	MAK 10 ppm 相当	
DFG EKA	全血 PCE	0.06 mg/l (21 mg/m^3)	作業終了16時間後 (2017)
	全血 PCE	0.2 mg/l (69 mg/m^3)	作業終了16時間後 (2017)
	全血 PCE	0.4 mg/l (138 mg/m^3)	作業終了16時間後 (2017)
	全血 PCE	0.6 mg/l (206 mg/m^3)	作業終了16時間後 (2017)
	全血 PCE	1.0 mg/l (344 mg/m^3)	作業終了16時間後 (2017)
	全血 PCE		作業終了16時間後 (2017)

9. 勧告の履歴

なし（新設）

文 献

- 1) クロロカーボン協会, ed クロロカーボン適正使用ハンドブック追補2011. 改定2版.
- 2) National Library of Medicine. Tetrachloroethylene. [Online]. [cited 2025 Mar 19]; Available from: URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tetrachloroethylene>.
- 3) Gargas ML, Burgess RJ, Voisard DE, Cason GH, Andersen ME. Partition coefficients of low-molecular-weight volatile chemicals in various liquids and tissues. *Toxicol Appl Pharmacol* 1989;98 (1):87–99.
- 4) Gearhart JM, Mahle DA, Greene RJ, et al. Variability of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model parameters and their effects on PBPK model predictions in a risk assessment for perchloroethylene (PCE). *Toxicol Lett* 1993;68 (1–2):131–44.
- 5) Sato A, Nakajima T, Fujiwara Y, Murayama N. A pharmacokinetic model to study the excretion of trichloroethylene and its metabolites after an inhalation exposure. *Br J Ind Med* 1977;34 (1):56–63.

- 6) Chiu WA, Micallef S, Monster AC, Bois FY. Toxicokinetics of inhaled trichloroethylene and tetrachloroethylene in humans at 1 ppm: empirical results and comparisons with previous studies. *Toxicol Sci* 2007;95(1):23–36.
- 7) Völkel W, Friedewald M, Lederer E, Pähler A, Parker J, Dekant W. Biotransformation of perchloroethene: dose-dependent excretion of trichloroacetic acid, dichloroacetic acid, and N-acetyl-S-(trichlorovinyl)-L-cysteine in rats and humans after inhalation. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998;153(1):20–7.
- 8) Pegg DG, Zempel JA, Braun WH, Watanabe PG. Disposition of tetrachloro (14C) ethylene following oral and inhalation exposure in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1979;51(3):465–74.
- 9) Frantz SW, Watanabe PG. Tetrachloroethylene: balance and tissue distribution in male Sprague-Dawley rats by drinking-water administration. *Toxicol Appl Pharmacol* 1983;69(1):66–72.
- 10) IARC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Vol 106. International Agency for Research on Cancer, 2014.
- 11) ACGIH. Tetrachloroethylene BEI. ACGIH, 2009.
- 12) Monster AC, Boersma G, Steenweg H. Kinetics of tetrachloroethylene in volunteers; influence of exposure concentration and work load. *Int Arch Occup Environ Health* 1979;42(3–4):303–9.
- 13) Furuki K, Ukai H, Okamoto S, et al. Monitoring of occupational exposure to tetrachloroethene by analysis for unmetabolized tetrachloroethene in blood and urine in comparison with urinalysis for trichloroacetic acid. *Int Arch Occup Environ Health* 2000;73(4):221–7.
- 14) Ogata M, Takatsuka Y, Tomokuni K. Excretion of organic chlorine compounds in the urine of persons exposed to vapours of trichloroethylene and tetrachloroethylene. *Br J Ind Med* 1971;28(4):386–91.
- 15) Prado C, Marín P, Periago JF. Application of solid-phase micro-extraction and gas chromatography-mass spectrometry to the determination of volatile organic compounds in end-exhaled breath samples. *J Chromatogr A* 2003;1011(1–2):125–34.
- 16) Lauwerys R, Herbrand J, Buchet JP, Bernard A, Gaussin J. Health surveillance of workers exposed to tetrachloroethylene in dry-cleaning shops. *Int Arch Occup Environ Health* 1983;52(1):69–77.
- 17) Macca I, Carrieri M, Scapellato ML, Scopa P, Trevisan A, Bartolucci GB. Biological monitoring of exposure to perchloroethylene in dry cleaning workers. *Med Lav* 2012;103(5):382–93.
- 18) Modenese A, Gioia TC, Chiesi A, et al. Evaluation of Occupational Exposure to Perchloroethylene in a Group of Italian Dry Cleaners Using Noninvasive Exposure Indices. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16(16):2832.
- 19) Gobba F, Righi E, Fantuzzi G, Roccatto L, Predieri G, Aggazzotti G. Perchloroethylene in alveolar air, blood, and urine as biologic indices of low-level exposure. *J Occup Environ Med* 2003;45(11):1152–7.
- 20) Monster AC, Houtkooper JM. Estimation of individual uptake of trichloroethylene, 1,1,1-trichloroethane and tetrachloroethylene from biological parameters. *Int Arch Occup Environ Health* 1979;42(3–4):319–23.
- 21) Guberan E, Fernandez J. Control of industrial exposure to tetrachloroethylene by measuring alveolar concentrations: theoretical approach using a mathematical model. *Br J Ind Med* 1974;31(2):159–67.
- 22) Jang JY, Kang SK, Chung HK. Biological exposure indices of organic solvents for Korean workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1993;65(1 Suppl):S219–22.
- 23) Dias CM, Menezes HC, Cardeal ZL. Use of exhaled air as an improved biomonitoring method to assess perchloroethylene short-term exposure. *Environ Res* 2017;156:108–12.
- 24) McKernan LT, Ruder AM, Petersen MR, et al. Biological exposure assessment to tetrachloroethylene for workers in the dry cleaning industry. *Environ Health* 2008;7:12.
- 25) Solet D, Robins TG, Sampaio C. Perchloroethylene exposure assessment among dry cleaning workers. *Am Ind Hyg Assoc J* 1990;51(10):566–74.
- 26) Rastkari N, Yunesian M, Ahmadvani R. Exposure assessment to trichloroethylene and perchloroethylene for workers in the dry cleaning industry. *Bull Environ Contam Toxicol* 2011;86(4):363–7.
- 27) Mutti A, Alinovi R, Bergamaschi E, et al. Nephropathies and exposure to perchloroethylene in dry-cleaners. *Lancet* 1992;340(8813):189–93.
- 28) Ferroni C, Selis L, Mutti A, Folli D, Bergamaschi E, Franchini I. Neurobehavioral and neuroendocrine effects of occupational exposure to perchloroethylene. *Neurotoxicology* 1992;13(1):243–7.
- 29) Health monitoring for tetrachloroethylene, 2020. Safe Work Australia. [Online]. 2020 [cited 2024 Nov 20]; Available from: URL: https://www.safeworkaustralia.gov.au/system/files/documents/2002/health_monitoring_guidance_-_tetrachlorethylene.pdf
- 30) Burroughs GE, Sweet ND. NIOSH manual of analytical methods. Method 3704, 4th ed. Washington DC, 1998.
- 31) Storm JE, Mazor KA, Aldous KM, Blount BC, Brodie SE, Serle JB. Visual contrast sensitivity in children exposed to tetrachloroethylene. *Arch Environ Occup Health* 2011;66(3):166–77.
- 32) Pellizzari ED, Perritt K, Hartwell TD, et al. Total Exposure Assessment Methodology (TEAM) study: Elizabeth and Bayonne, New Jersey, Devils Lake, North Dakota and Greensboro, North Carolina: Volume. II. Washington, D.C.: United States Environmental Protection Agency, 1987.
- 33) Brugnone F, Perbellini L, Giuliani C, Cerpelloni M, Soave M. Blood and urine concentrations of chemical pollutants in the general population. *Med Lav* 1994;85(5):370–89.
- 34) US. Environmental Protection Agency. Toxicological Review of Tetrachloroethylene (Perchloroethylene). In support of summary information on the Integrated Risk Information System (IRIS) 2012.
- 35) Jang JY, Droz PO. Ethnic differences in biological monitoring of

several organic solvents. II. A simulation study with a physiologically based pharmacokinetic model. *Int Arch Occup Environ Health* 1997;70(1):41–50.

- 36) Altmann L, Neuhann HF, Krämer U, Witten J, Jermann E. Neurobehavioral and neurophysiological outcome of chronic low-level tetrachloroethene exposure measured in neighborhoods of dry cleaning shops. *Environ Res* 1995;69(2):83–9.
- 37) Schreiber JS, Hudnell HK, Geller AM, et al. Apartment residents' and day care workers' exposures to tetrachloroethylene and deficits in visual contrast sensitivity. *Environ Health Perspect* 2002;110(7):655–64.

発がん性分類 (2025) の提案理由

2025年 5 月14日
日本産業衛生学会
許容濃度等に関する委員会

水溶性コバルト (II) 塩 発がん分類第 2 群 A

日本産業衛生学会では、1995年に「コバルトおよびコバルト化合物（タングステンカーバイドを除く）」の発がん性分類を第 2 群 B とした。他方、IARC では、2006年に「硫酸コバルト等水溶性コバルト (II) 塩」を、動物に対する十分な証拠があることから、発がん性グループ 2B に分類していたが¹⁾、近年、発がん作用機序の証拠が出てきたことから、2023年に当該グループを2A に変更した²⁾。このことから、産業衛生学会では、コバルト化合物に含まれる、水溶性コバルト (II) 塩の発がん性分類を検討した。なお、水溶性コバルト (II) 塩とは、水に容易に溶解しコバルトイオン (Co^{2+}) を放出するコバルト化合物のことであり、塩化コバルト、硫酸コバルト、酢酸コバルト、硝酸コバルト等が含まれる。

ヒトにおける発がん性評価では、水溶性コバルト (II) 塩の影響を、酸化コバルトや金属コバルト等、他の形態のコバルトの影響と区別して評価できる研究はない。

動物発がんについては、GLP 準拠で硫酸コバルトを吸入ばく露（全身）した発がん性試験がある。Fischer 344/N ラット、及び、B6C3F1マウス（1 群：雌雄各50匹）に、粉末状の硫酸コバルト（七水和物）を 0, 0.3, 1, 3 mg/m^3 で 2 年間（6 時間/日, 5 日/週）吸入ばく露した結果、ラットでは雌の 1 mg/m^3 以上の群で、細気管支－肺胞上皮腫瘍（腺腫、癌、腺腫又は癌）の発生率に有意な増加を認め、雄の 3 mg/m^3 群で細気管支－肺胞上皮腺腫又は癌の発生率に有意な増加が認められた。また、雌の 3 mg/m^3 群の副腎髄質で良性の褐色細胞腫、良性又は悪性の褐色細胞腫の発生率に有意な増加が認められた。マウスでは、3 mg/m^3 群の雌雄で細気管支－肺胞上皮腫瘍（腺腫、癌、腺腫又は癌）の発生率に有意な増加を認め、雌では 1 mg/m^3 群でも細気管支－肺胞上皮腺腫又は癌の発生率に有意な増加が認められた³⁾。

他方、Wistar ラット（雄 4 週齢：各群20匹）の腹壁に塩化コバルト（生理食塩水に溶解）を皮下投与し（0, 4 $\text{mg}/100 \text{ g}$ 体重を連続 5 日間投与、9 日後に再度同じ処理）、その 8 か月後、及び、12 か月後に評価した試験では、両評価ポイントで、塩化コバルト投与群の皮下組織に顕著な線維肉腫の形成が認められた（8 か月後：対照群：0/20匹、処理群：6/20匹・12 か月後：対照群：0/20

匹, 処理群: 8/20匹)。また, 12か月後に評価した線維肉腫を発生した8匹のうち, 4匹は注射部位から離れた場所に線維肉腫を発症しており, これらの腫瘍は注射部位近くで発生したものよりも多形性が高かったとされる⁴⁾。

水溶性コバルト (II) 塩の発がん作用機序に関して, 水溶性コバルト (II) 塩にばく露したヒトに関する知見は存在しないが, ヒト初代細胞を含めた *in vitro* 実験及び動物実験では, 以下が報告されている²⁾。

水溶性コバルト (II) 塩のヒト細胞における遺伝毒性について, ヒト初代細胞 (末梢血リンパ球, 皮膚線維芽細胞, 気管支上皮細胞等) に加え, 各種ヒト正常・がん細胞株に塩化コバルト作用により DNA 損傷 (鎖切断や塩基酸化損傷), 及び, 姉妹染色分体交換, 小核, 異数性といった染色体の数的・構造的異常を誘発することが一貫して示されている。

動物に対する水溶性コバルト (II) 塩の遺伝毒性試験では, マウス (一群雄: 5匹) に塩化コバルト (六水和物) を経口投与 (20 mg/kg 体重) した試験において, 投与6–24時間後にマウス骨髓細胞に染色体異常及び倍数性異常の誘導が確認されている。同じくマウス (一群雄: 5匹) に塩化コバルトを腹腔内投与 (11.25 mg/kg 体重) した試験では, 24時間後に骨髓細胞に小核が誘発されることが確認されている。塩化コバルトをラットに飲水投与した試験では, ラットの肝細胞に DNA 鎖切断 (一群雄: 8匹, 摂取量: 10.37 ± 0.38 mg/日/匹・4週間), 骨髓細胞に小核 (一群雄: 8匹, 7日間最大推定摂取量: 36 mg/kg 体重), 腎細胞に塩基酸化損傷 (一群雄: 10匹, 300 mg/l を4週間摂取) が誘導されることが示されている。さらに, ラット (一群雌雄: 12匹) に酢酸コバルトを腹腔内投与し (50, 100 μ mol/kg 体重), 2日後または10日後に各種臓器中の8-oxo-dG 等塩基酸化損傷量を定量した試験では, 特に肝臓及び腎臓において, 用量及び日数依存的に顕著な酸化損傷量の増加が認められている。

動物細胞を使用した水溶性コバルト (II) 塩の各種遺伝毒性試験では, 陰性/陽性結果が混在しているものの, 塩化コバルト作用がDNA損傷, 染色体異常, 遺伝子変異を示すことが一定数報告されている。動物細胞を使用した形質転換試験では, 塩化コバルト及び硫酸コバルト共に, 一定数の陽性結果が認められている。細菌 (サルモネラ菌等), ショウジョウバエ, 植物 (タマネギ等) を使用した各種遺伝毒性試験においても, 塩化コバルト及び硫酸コバルト共に, 一定数の陽性結果が認められている。また, DNA 損傷修復に影響, 又は, ゲノム不安定性を引き起こすメカニズムの一部として, コバルトイオンが無細胞系において DNA 塩基と結合することや DNA 損傷応答酵素と結合することが示されている。ヒト初代細胞を含む各種細胞株に対しては, コバルトイオンがトポ

イソメラーゼ II α の阻害, 各種 DNA 損傷応答酵素の機能低下, DNA 複製における忠実度の低下等を引き起こすことが示されている。

その他, 水溶性コバルト (II) 塩は, 以下記載の発がん性物質の主要な特徴を示すことが報告されている。

酸化ストレスの誘導については塩化コバルトがヒト初代細胞 (末梢血リンパ球, 皮膚微小血管内皮細胞, 肺胞上皮細胞等) に加え, 各種ヒト正常・がん細胞株に細胞内活性酸素種量を増加させるという一貫した結果が存在する。また, 複数の動物種 (ラビット, ラット, マウス, モルモット) の様々な臓器に酸化ストレスを誘導することが, 各種酸化ストレスマーカーを使用し多角的に示されている。

炎症応答については塩化コバルトが, ヒト初代細胞 (胎盤細胞, 滑膜線維芽細胞, 骨芽細胞等) 及び各種ヒト正常細胞株に, 炎症性サイトカインや炎症関連酵素の発現誘導を促すことが一貫して示されている。動物試験 (マウス, ラット, ウサギ) では, 塩化コバルト, 硫酸コバルト共に, 吸入ばく露, または, 飲水投与において, 咽頭, 鼻, 肺, 腎で炎症が惹起されること, 及び炎症性サイトカイン等各種炎症マーカーの誘導がなされることが示されている。

免疫抑制作用については塩化コバルトが単離ヒト末梢血リンパ球にアポトーシスを誘導することが複数の研究で示されている。動物実験では, 塩化コバルトを摂餌投与したラットで甲状腺重量が減少することが示されている (肝, 腎等非リンパ組織には影響なし)。また, 塩化コバルトはマウス単離マクロファージの Toll 様受容体を減少させることが示されている。

遺伝子発現等エピジェネティックな変化については塩化コバルト及び硫酸コバルトが, 各種正常ヒト細胞株及びヒトがん細胞株に細胞増殖因子の誘導, 生存シグナル経路の活性化を促すことが複数の研究で報告されている。トランスクリプトーム解析においても, 酸化ストレス, 炎症, 細胞生存, 細胞増殖, エネルギー代謝等に関連する遺伝子が発現することが示されている。動物実験では, 塩化コバルトばく露により, ウサギの肺胞上皮細胞, ラットの腎, 肝, 膀胱上皮細胞の増殖 (組織障害に対応する再生) が示されている。硫酸コバルトでは肺胞上皮の過形成, 非定型腺腫性過形成, 鼻腔呼吸上皮過形成, 扁平上皮化生, 及び, 喉頭扁平上皮化生が報告されている。

以上, 水溶性コバルト (II) 塩のヒト発がん性に関する疫学情報は無いが, 動物実験では, GLP 準拠で実施された吸入ばく露による長期発がん性試験において, 細気管支-肺胞上皮癌・腫瘍等を引き起こすこと, また, 皮下投与試験において, 投与部に線維肉腫を形成することが示されており, 水溶性コバルト (II) 塩の動物に対す

る発がんの証拠は十分にあると考えられる。発がん作用機序の検証では、慣習的に溶解度が大きい塩化コバルトが多用される傾向にあるが、作用機序としてはコバルトイオンが作用していることが重要であると考えられる。この点において、水溶性コバルト (II) 塩は、特に、ヒト末梢血リンパ球、ヒト皮膚線維芽細胞、ヒト気管支上皮細胞等のヒト初代細胞に遺伝毒性、酸化ストレス、炎症、免疫抑制作用、エピジェネティックな変化等を誘導することが一貫して報告されており（その他、ヒト培養細胞株及び動物においても同様）、発がん作用機序の面から水溶性コバルト (II) 塩がヒト発がん物質としての重要な性質を示す強い証拠があると考えられる。これらのことを総合的に勘案し、水溶性コバルト (II) 塩について、発がん性分類第 2 群 A を提案する。

勧告の履歴

2024年（改正案）：水溶性コバルト (II) 塩 発がん性分類第 2 群 A

1995年（新設）：「コバルトおよびコバルト化合物（タングステンカーバイドを除く）」発がん性分類第 2 群 B

文 献

- 1) IARC. Cobalt in hard metals and cobalt sulfate, gallium arsenide, indium phosphide and vanadium pentoxide. Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans Volume 86. 2006.
- 2) IARC. Cobalt, Antimony Compounds, and Weapons-grade Tungsten Alloy. IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans Volume 131. 2023.
- 3) NTP. Toxicology and carcinogenesis studies of cobalt sulfate heptahydrate (CAS No. 10026-24-1) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). NTP TR 471. 1998.
- 4) Shabaan AA, Marks V, Lancaster MC, Dufen GN. Fibrosarcomas induced by cobalt chloride (CoCl₂) in rats. Lab Anim 1977;11 (1):43-6.

感作性物質（2025）の提案理由

2025年 5 月 14 日
日本産業衛生学会
許容濃度等に関する委員会

2- ブチル -1,2- ベンゾチアゾル -3 (2H) - オン (2- ブチルベンゾ [d] イソチアゾール -3 (2H) - オン) C₁₁H₁₃NOS [CAS No. 4299-07-4] 感作性分類 皮膚第 2 群

2- ブチル -1,2- ベンゾチアゾル -3 (2H) - オン (BBIT) は、他のイソチアゾリン系化合物と同様に、切削油、壁紙用接着剤、洗剤、皮革、ゴム、エポキシ樹脂、シリコーンシーラントなど、さまざまな製品に幅広く防腐剤あるいは防カビ剤として使用されている¹⁾。

35歳の Computer Numerical Control (CNC) オペレーターの男性が、外来受診の 5 か月前より手指の湿疹を発症した。両側の第 2, 3 指に病変が出現していた²⁾。この男性は現在の仕事には 3 年前より従事しているが、それ以前にも同様の仕事に従事していた。この病変は、休暇などで仕事を離れると軽快し、仕事に戻ると数日のうちに再発した。金属、冷却液の成分、などの標準シリーズの物質、およびこの男性が使用している切削油についてパッチテストが実施された。その結果、切削油のみ陽性を示した。また、製造元よりこの切削油の成分として、5 種類の物質（1-phenoxy-2-propanol, 1-amino-2-propanol, 2-amino-2-methylpropanol, N-methyldiethanolamine, BBIT）が含まれているという情報が提供された。これらの物質のうち、BBIT のみがパッチテストにて陽性を示した。また、他のチアゾリン系防腐剤である、5-クロロ -2-メチル -4- イソチアゾリン -3- オン (MCI), 2-メチル -4- イソチアゾリン -3- オン (MI), これらの混合物 (MCI/MI), 1,2- ベンゾチアゾリン -3- オン (BIT), 2-n- オクチル -4- イソチアゾリン -3- オン (OIT) は、いずれも陰性を示した²⁾。

アトピーがあり金属加工工程に従事している 44 歳の男性が、6 か月前より続いている手指の湿疹のため皮膚科外来を受診した³⁾。診察時には両側の第 2, 3, 4 指の背側に鱗屑、乾燥、亀裂がみられた。この湿疹は、休暇があると消失し、仕事を始めると数日のうちに再発した。この男性は、2007 年より金属加工会社に勤務し、フライス盤を使用していた。年 2 回フライス盤のメンテナンスの際に切削液の交換を行っていた。1 年前に新しい切削液に変更になったが、その成分の中には、高純度鈹油、

界面活性剤, 腐食防止剤, 安定剤が含まれており, チアゾリン系防腐剤である BBIT も含まれていた。カバーオール, マスク, 安全靴は着用していたが, 手袋は, 切削油で濡れてしまうという理由で使用していなかった。

標準シリーズの物質と切削油についてパッチテストを行った結果, 切削液の10%溶液にのみ陽性を示した。そこで, 切削液に含まれている可能性のある感作性物質についてパッチテストを行った。その結果, MCI/MI, MI, BIT, OIT, モノエタノールアミン, ジエタノールアミン, トリエタノールアミンのいずれにも陰性であったが, BBIT に陽性を示した。一方, 20人の健康なボランティアは BBIT に対するパッチテストにおいて全員陰性であった³⁾。

研削盤のオペレーターとして36年間従事してきた男性が, 1年半前から両側性の強いかゆみを伴う手の湿疹を発症した⁴⁾。切削液を変更してから間もなく発症している。作業の都合で手袋は着用していなかった。湿疹は, 休暇があると1週間以内に軽快し, 仕事に戻ると2-3日で再発した。湿疹は, 左手指の背側が主で, 右手指も軽度に出現しており, 手掌及び指腹には出現していなかった。研削工程の中では, 金属片を持ちながら, 左手指を切削油に浸していた。ヨーロッパ標準シリーズ, 防腐剤シリーズ, 切削油シリーズについてパッチテストを行ったが, すべて陰性であった。しかしこの男性が持参して来た切削油を用いた Repeated Open Application Test (ROAT) では, 4日目に明らかな陽性を示した。

その後受け取った安全データシートを精査したところ, 新しい成分として BBIT が含まれていることが判明した。そこで製造元に BBIT の提供を依頼し, 様々な濃度の BBIT 溶液を入手した。これらについてパッチテストを行い, 0.005%と0.05%の BBIT 溶液が陽性を示した⁴⁾。

最近, Obermeyer ら¹⁾は, 2022年から2023年に外来で経験した, 金属加工工程に従事し BBIT による接触皮膚炎を発症した4人の男性の症例を報告している。作業内容の詳細は記述されていないが, 2人がCNCオペレーター, 1人が機械調節担当者, 1人がcutting machine operatorであった。4人とも0.05% BBIT 溶液に陽性を示した。1人はOITに, もう1人はBITにも陽性を示したが, いずれも交叉反応の可能性は低いと考えられた¹⁾。

動物試験については, Guinea Pig Maximization Test で陰性⁵⁾あるいは弱い陽性⁶⁾と報告され, Murine Local Lymph Node Assay では陰性⁷⁾と報告されている。

以上のように, 複数の施設から BBIT 陽性を示す接触皮膚炎の症例が報告されていることより, 本物質を感作性分類皮膚第2群として提案する。

文 献

- 1) Obermeyer L, Dicke K, Skudlik C, Brans R. Occupational allergic contact dermatitis from 2-butyl-1,2-benzisothiazol-3-one in cutting fluids: A case series. *Contact Dermatitis* 2024;90:520-2. doi: 10.1111/cod.14503
- 2) Dahlin J, Isaksson M. Occupational contact dermatitis caused by N-butyl-1,2-benzisothiazolin-3-one in a cutting fluid. *Contact Dermatitis* 2015;73:60-2. doi: 10.1111/cod.12391
- 3) Foti C, Romita P, Stufano A, et al. Occupational allergic contact dermatitis caused by 2-butyl-1,2-benzisothiazol-3(2H)-one in a metalworker. *Contact Dermatitis* 2019;81:463-5. doi: 10.1111/cod.13366
- 4) Jacobs MC, Herman A. Contact dermatitis from 2-butyl-1,2-benzisothiazolin-3-one in a cutting fluid. *Contact Dermatitis* 2020;83:414-5. doi: 10.1111/cod.13624
- 5) Zissu D. The sensitizing potential of various biocides in the guinea pig maximization test. *Contact Dermatitis* 2002;46:224-7. doi: 10.1034/j.1600-0536.2002.460407.x
- 6) Noda T, Yamano T, Shimizu M. Toxicity Studies of N-n-butyl-1,2-benzisothiazolin-3-one. *Contact Allergenicity of N-n-butyl-1,2-benzisothiazolin-3-one in Guinea Pigs*. *Seikatsu Eisei* 2001;45:137-42
- 7) Yamano T, Shimizu M, Noda T. Quantitative comparison of the results obtained by the multiple-dose guinea pig maximization test and the non-radioactive murine local lymph-node assay for various biocides. *Toxicology* 2005;211(1-2):165-75. doi: 10.1016/j.tox.2005.02.014

生殖毒性物質 (2025) の提案理由

2025年 5月14日
日本産業衛生学会
許容濃度等に関する委員会

リチウムおよびリチウム化合物

Li [CAS No. 7439-93-2] 生殖毒性分類第 1 群

リチウム金属の生殖毒性に関する情報は得られていない。しかし、炭酸リチウムについては耐熱陶器やリチウム電池原料のほか医薬（躁病・躁状態治療剤）としての用途があり、我が国の炭酸リチウム製剤の医薬品インタビューフォームではヒトで心臓奇形の発現頻度の増加が、また動物実験（ラット・マウス）で催奇形性作用が報告されている。EUでは炭酸リチウム、塩化リチウム、水酸化リチウムについて水溶液中でリチウム陽イオン (Li^+) と対応する陰イオン (CO_3^{2-} , Cl^- , OH^-) に解離し、その毒性はリチウムイオンに依存するとして、これら 3 物質を纏めて EU 調和分類 (CLH) 生殖毒性 1A と提案している¹⁾。本提案書ではリチウムおよびリチウムイオンを生じるリチウム化合物として生殖毒性分類を行う。

ヒトに対する影響

リチウムがヒトの性機能や受胎能に及ぼす影響として、炭酸リチウム治療を受けた男性患者の中に、性欲減退や勃起不全を訴えた例²⁾や、精子生存率の低下がみられた例³⁾が報告されている。また、リチウムがヒトの発生・発育に及ぼす影響としては、妊娠第 1 三半期中にリチウム治療した女性から生まれた子供の心臓奇形の発生増加リスクが古くから議論されてきた。

Yacobi ら⁴⁾は、1969年から2005年の間に公表されたヒトの研究の中からリチウムの催奇形性および胚毒性を取り扱った24例のケースレポートを分析し、そのうちの9例がリチウム単独治療した妊婦から生まれ（1例は死産）、残りの15例は他の薬剤を併用していた。リチウム単独治療の妊婦から出生した8例中2例が心臓奇形（エプスタイン奇形、動脈管開存症）を有し、他の薬剤併用の妊婦から出生した15例では3例が心臓奇形（動脈管開存症2例、三尖弁逆流1例）を有していたと報告している。Patomo ら⁵⁾による2000年から2010年の間に出産し Medicaid に登録された1,325,563名の妊婦のコホート研究においては、その中の663名が妊娠第 1 三半期中にリチウム治療をし、そのうちの16例（2.41%）の幼児に心臓奇形がみられた。リチウム治療をしていない1,322,955名では15,251例（1.15%）に心臓奇形がみられた。その相対危険

度は1.65（95% CI: 1.02–2.68）であった。さらに、妊娠第 1 三半期の炭酸リチウム製剤の服用量と心臓奇形発生のリスク比は、600 mg/day 以下で1.11（95% CI: 0.46–2.64）、601–900 mg/day で 1.60（95% CI: 0.67–3.80）、900 mg/day 以上で3.22（95% CI: 1.47–7.02）であり用量に依存して上昇していた。また、右心室流出路の閉鎖障害の発生はリチウム曝露児0.60%、非曝露児0.18%、その相対危険度は2.66（95% CI: 1.00–7.06）であった。なお、妊娠第 1 三半期にリチウム治療した妊婦には流産が多くみられ、奇形発生率に影響している可能性が指摘されている。Poels ら⁶⁾によるオランダの双極性障害コホート研究では双極性障害443例を調査し、リチウム治療を受けた77例では16例（20.8%）、リチウム治療を受けていない366例では40例（10.9%）に流産がみられた（OR: 2.14, 95% CI: 1.13–4.06）。患者の年齢や流産回数により補正された OR は 2.94（95% CI: 1.39–6.22）であった。Fornaro ら⁷⁾によるメタ分析では、妊娠第 1 三半期のリチウム曝露は曝露を受けていないグループと比較した場合、自然流産のリスクが上昇した（OR: 3.77, 95% CI: 1.15–12.39）と報告している。リチウムが母乳を介して乳児に移行し影響を及ぼすことも確認されている。Tunnessen ら⁸⁾は、リチウム治療した母親から母乳栄養を受けた乳児にチアノーゼ、心電図の変化、フロッピーマッスルといった症状がみられたが、これらは母乳停止後には正常に回復したと報告している。

動物に対する影響

動物の性機能や受胎能に関する研究報告として、雄 Wistar ラット（20匹/群）に炭酸リチウムを 0, 500, 800, 1,100 mg/kg diet（0, 3.8, 6.0, 8.3 mg Li/kg bw/day に相当）の用量で90日間混餌投与し、投与終了時および投与終了から30日間の休薬期間後に無処置の雌と交配させた結果、両時点ともに 800 mg/kg から妊娠率の低下が認められた。さらに同用量から精巣や副生殖腺重量の低下、精子数の減少、精巣病変などが観察された⁹⁾。動物の発生・発育に関する研究報告として、妊娠 ICR マウス（15–20匹/群）に炭酸リチウムを 0, 200, 465 mg/kg bw/day（0, 37.57, 87.36 mg Li/kg bw/day に相当）の用量で妊娠6–15日に強制経口投与して胎児の検査をした結果、465 mg/kg の胎児には胚吸収・死亡率の上昇および口蓋裂の発生率増加がみられた¹⁰⁾。また、妊娠 Wistar ラット（11–20匹/群）に炭酸リチウムを 0, 50, 100 mg/kg bw/day（0, 9.4, 18.79 mg Li/kg bw/day に相当）の用量で、妊娠6–15日に強制経口投与した結果、100 mg/kg に着床数と生存胎児数の減少、胎児重量の低下、および胎児骨格異常の増加がみられた¹¹⁾。

以上、リチウムはヒトや動物に生殖毒性を有し、特に

ヒト胎児の催奇形性作用については十分な証拠があることから、リチウムおよびリチウム化合物を生殖毒性分類第1群として提案する。

最大許容濃度

日本産業衛生学会：水酸化リチウム
1 mg/m³ (1995年)

文 献

- 1) ECHA, Committee for Risk Assessment (RAC). Annex 1. Background document to the Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of lithium carbonate, lithium chloride, lithium hydroxide. 2021.
- 2) Aizenberg D, Sigler M, Zemishlany Z, Weizman A. Lithium and male sexual function in affective patients. *Clin Neuropharmacol* 1996;19:515–9.
- 3) Levin RM, Amsterdam JD, Winokur A, Wein AJ. Effects of psychotropic drugs on human sperm motility. *Fertil Steril* 1981;36:503–6.
- 4) Yacobi S, Ornoy A. Is lithium a real teratogen? What can we conclude from the prospective versus retrospective studies? A review. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2008;45:95–106.
- 5) Paterno E, Huybrechts KF, Bateman BT, et al. Lithium use in pregnancy and the risk of cardiac malformations. *N Engl J Med* 2017;376:2245–54.
- 6) Poels EMP, Kamperman AM, Vreeker A, et al. Lithium use during pregnancy and the risk of miscarriage. *J Clin Med* 2020;9:1819.
- 7) Fornaro M, Maritan E, Ferranti R, et al. Lithium exposure during pregnancy and the postpartum period: a systematic review and meta-analysis of safety and efficacy outcomes. *Am J Psychiatry* 2020;177:76–92.
- 8) Tunnessen WW Jr, Hertz CG. Toxic effects of lithium in newborn infants: a commentary. *J Pediatr* 1972;81:804–7.
- 9) Thakur SC, Thakur SS, Chaube SK, Singh SP. Subchronic supplementation of lithium carbonate induces reproductive system toxicity in male rat. *Reprod Toxicol* 2003;17:683–90.
- 10) Szabo KT. Teratogenic effect of lithium carbonate in the foetal mouse. *Nature* 1970;225:73–5.
- 11) Marathe MR, Thomas GP. Embryotoxicity and teratogenicity of lithium carbonate in Wistar rat. *Toxicol Lett* 1986;34:115–20.