

許容濃度の暫定値 (2004 年度) の提案理由

平成 16 年 4 月 13 日
日本産業衛生学会
許容濃度等に関する委員会

アクリルアミド



[CAS No. 79-06-1]

許容濃度 0.1 mg/m³ (皮) 発がん物質第 2 群 A

1. 別名: 2-Propene amide, Acrylic acid amide
2. 一般的事項¹⁻⁷⁾

1) 物理化学的性質

沸点 (分解) 175 ~ 300 . 融点 84.5 . 比重 1.12 (30). 水によく溶け, エタノール・エチルエーテル・メタノールに可溶. 可燃性 (引火点 138 , 発火温度 424). 外観は特徴的な臭気のある, 白色の結晶. 室温では安定であるが, 加熱や紫外線により激しく重合することがある. 加熱すると分解し, 窒素酸化物の有毒なガスを生じる. 酸化剤と激しく反応する. 室温ではほとんど気化しない (飽和蒸気圧 0.0077 mmHg, 摂氏 20 度).

2) 用途

モノマーは化学反応性に富むため他の化合物の原料として (多くはアクリルアミドポリマー) ポリウレタン樹脂製造, 合成ゴム・塗料・接着剤の原料, 繊維・皮革処理剤, 土壌硬化剤などに用いられている. また, 充填剤としてゴム, ビル, トンネルなどの建造や補修に用いられる. さらに, 凝集剤として下水処理等に使用される.

3) 吸収, 体内分布, 代謝, 排出

吸入や経口摂取,あるいは経皮的に体内に吸収される. 体内に達すると速やかに各臓器に分布する. また, 胎盤を通過し胎児に移行する. ラットおよびマウスの実験では, 肝臓でそのままグルタチオン抱合後, 代謝を受け N-acetyl-S-(2-carbamoyl-ethyl) cysteine として尿中へ排出される. 一部はチトクローム P450 により Glycidamide となりそのままか,あるいはさらに代謝後 N-acetyl-S-(2-carbamoyl-2-hydroxyethyl) cysteine, N-acetyl-S-(1-carbamoyl-2-hydroxyethyl) cysteine, または 2-Glyceramide として尿中に排出される. 投与量の 2/3 は上記の経路で急速 (半減期数時間) に体内から消失する. しかし, 一部はアクリルアミドまたは代謝物としてヘモグロビンや神経組織, 肝, 腎, 脂肪組織, 睪丸に蓄積するため, ゆっくり (半減期数日 ~ 10 日) 排出される.

4) 毒性

実験動物

アクリルアミドは中枢および末梢神経毒性を有する. 急性および亜慢性投与では前者が, 一方慢性投与では後者 (混合性ニューロパチー) が前面にみられる. 大量投与により精巣萎縮, 腎集合管変性, 肝脂肪変性・壊死がみられたとの報告がある. 刺激性があり, 局所投与により皮膚の発赤・浮腫および結膜・角膜炎が生ずる. LD₅₀ は経口で 150 ~ 180 mg/kg (ラット, ウサギ, モルモット), 腹腔内で 170 mg/kg との報告がある. 急性中毒死は通常中枢神経毒性の結果と考えられている.

ヒト

慢性曝露 (特に吸入や皮膚吸収) により多発性ニューロパチーが発生し, 失調, 筋力低下, 振動覚・深部知覚低下, ふらつき, 四肢しびれ感などがみられる. 四肢発汗異常や局所皮膚障害 (表皮はくり等) もみられる. アクリルアミドで汚染した水道水摂取のような大量曝露では, 嗜眠, 意識低下, 重心動揺増加, 記憶障害, 眼振等の中枢神経障害症状が顕著となる.

3. 発がんリスク

マウスおよびラットを用いた実験で発がん性が示されている²⁻¹¹⁾. すなわちマウスでは皮膚 (水溶液塗布) および肺 (経口または腹腔内投与) の腫瘍が報告されている. ラットでは睪丸, 甲状腺, 副腎, 乳房, 中枢神経, 子宮における腫瘍発生が知られている (経口投与). 米国 EPA (1988)⁹⁾ は Johnson ら (1986)¹⁰⁾ の動物実験データ (文献 3) に再録) を多段階線形モデルにあてはめてヒトにおけるアクリルアミドの発がんリスクを推定した. これによれば, 生涯 (70 年) の過剰発がんリスク推定値の上限 (oral slope factor, 体重 1 kg あたり 1 日 1 mg を経口摂取) は 4.5, またこれに対応する吸入によるリスク (air unit risk, 1 μg/m³ を吸入曝露) は 1.3 × 10⁻³ である.

ヒトに対する発がん性の疫学調査は少ない. Collins ら¹²⁾ は米国およびオランダの 4 工場 (American Cyanamid Company) で 1925 ~ 73 年に雇用された作業員 8,854 名の 1983 年までの死因を分析した. 彼らは, これら作業員のうちアクリルアミドへの累積曝露が 0.001 mg/m³-years 以上であった 2,293 名を曝露群とし, 残りを「非曝露群」として両群の死因を解析した. この報告によれば, これら 2,293 名では一般人口との比較で部位別および総計のがん標準化死亡比 (SMR) の有意な増加がなく, また累積曝露を < 0.001, 0.001-0.03, 0.03-0.3, 0.3- と分けても SMR の量 反応関係は見られなかった. なお, ここでいう累積曝露では, 0.001 mg/m³-years は平均気中濃度 0.001 mg/m³ の曝露が 365 作業日あったことを意味する. すなわち, 当時のアクリルアミドの PEL (OSHA) 値レベル (0.3 mg/m³) に 0.001 ÷ 0.3 = 0.003 年 (約 1 日) 曝露したことに相当

する¹²⁾。同じく 0.03 および 0.3 mg/m³ × years は PEL 値レベルの曝露が 0.1 および 1 年あったことになる。

Sobel ら¹³⁾ はアクリルアミド作業員 371 名を 1950 ~ 60 年代より 1982 年まで追跡調査したが、部位別および総計のがん標準化死亡比の有意な増加はなかったとしている。これら作業員の曝露レベルは、1957 年以前は 0.1 ~ 1.0 mg/m³, 1957 ~ 70 年は 0.1 ~ 0.6 mg/m³, 1970 年以後は 0.1 mg/m³ 以下であった。

最近、Collins らのグループ (Marsh ら)¹⁴⁾ は上記のコホートのうち 3 工場の作業員 8,508 名の死因を 1994 年まで追加調査した結果を報告した。これによれば、前報と同じ定義の曝露群 2,004 名で一般人口より SMR が有意に高いがんは認められなかったが、累積曝露が 0.3 を超える作業員では膀胱がんの SMR が一般人口と比較して 2.26 (95% 信頼区間 1.03 ~ 4.29) と有意に増加していた。しかし、彼らは、累積曝露を 0.001 <, 0.001-0.03, 0.03-0.3, 0.3- と区分すると膀胱がんの SMR はそれぞれ 0.8, 2.77, 0.73, 2.26 となり量 反応関係が成立しなかったため、ヒトにおける発がん性の証明はできないとした。

Marsh らの報告に対して、幾つかの批判が Correspondence として寄せられた。すなわち、Schulz ら¹⁵⁾ は、累積曝露を 0.001 <, 0.001-0.3, 0.3- と区分すれば膀胱がんの SMR は順に 0.80 (95% 信頼区間 0.54 ~ 1.14), 1.31 (同 0.35 ~ 3.05) および 2.26 (同 1.03 ~ 4.29) となり量 反応関係がみられると指摘した。

また、Granath ら¹⁶⁾ は、Marsh らの報告では曝露者 2,004 名のみでの曝露濃度が記載されていなかったため、「非曝露群」を含む 8,508 名の平均累積曝露濃度 (0.25 mg/m³ × years) を用いて過剰発がんリスクを以下のように推定した。すなわち、これら 8,508 名の体内総吸収量 (体重 1 kg あたり) の平均値は、0.25 (mg/m³) × 1 日換気量 (m³/kg/day) × 365 (days) となる。ここで、1 日換気量は 0.2×10^{-3} (m³/kg/min) × 60 (min) × 8 (hours/day) = 0.096 m³/kg/day である。これより、8,508 名の平均総吸収量は 0.25 × 0.096 × 365 = 9 mg/kg になる。これは毎日体重 1 kg あたり 0.35 μg を 70 年間摂取した場合の総吸収量にほぼ等しい。この発がんリスクは上記の slope factor (EPA) を用いると 1.6×10^{-3} となる。また、このリスクは Granath らの multiplicative model¹⁷⁾ では 5×10^{-3} となる。従って、通常人口のがん死亡 (180×10^{-3}) に比べたがん死亡の増加は 1 ~ 3% 程度となる (発がん例全員が死亡すると仮定することになる)。これより相対リスク (RR) は 1.01 ~ 1.03 となり、増加分がすべて曝露者 2,004 名によるとしても曝露者のみの RR は 1.05 ~ 1.15 程度で、有意な統計学的結果としては検出されない可能性があるとして指摘した。これは非常に大

かな推定であり一般人口と作業員集団を同等に扱っている問題があるが、Collins らのコホートの大部分のメンバーでは曝露レベルが低かったため発がんリスクが有意に増加しなかったことを示唆する。

4. 神経毒性の量 影響 (反応) 関係

1) 実験動物

McCollister ら¹⁸⁾ はネコ、ラット、モルモット、ウサギおよびサルでアクリルアミドの毒性を検討した。これらのうちネコが最も感受性が高く、週 5 日の連続経口投与 1 年間で、3 mg/kg/day では後肢麻痺等の神経障害がおこり、1 mg/kg/day では一時的な下肢攣縮がみられた。しかし、0.3 mg/kg/day では何ら異常が認められなかった。

種々の動物実験で神経毒性の NOEL は 0.2 ~ 2.0 mg/kg/day と報告されている³⁾。最も低い例¹⁹⁾ では、ラットに 0, 0.05, 0.2, 1, 5, 20 mg/kg/day のアクリルアミドを 93 日間経口投与したところ、電子顕微鏡レベルでの変化 (axolemma invagination) が 1 mg/kg/day 投与群から認められたが、0.2 mg/kg/day 以下では何らの変化も観察されなかった。

2) ヒト

現行の当学会の許容濃度 (0.3 mg/m³; 1980 年提案) より高いレベルに曝露する中国のアクリルアミド作業員集団で、種々の神経影響が観察されている (いずれも非曝露健康成人集団が対照)²⁰⁻²³⁾。He ら²⁰⁾ はアクリルアミド製造工場で操業開始 5 ヶ月後に作業員 71 名の調査を行った。作業員の曝露レベルは操業開始 2 ヶ月後までは 5.56 ~ 9.02 mg/m³ であったが、その後設備改善により 0.0324 mg/m³ まで低下していた。これら作業員では下肢脱力や手足のしびれの訴えと共に振動覚低下・腱反射減弱が有意に多かった。さらに末梢知覚神経の複合活動電位の振幅が有意に低下していた。Deng ら²¹⁾ は 0.5 ~ 1.58 mg/m³ に 18 ~ 42 年曝露があった中国の化学工場作業員 41 名で第 2 指および第 1 趾先端の振動覚低下を見出した。さらに Calleman ら²²⁾ は夏季 0.3-8.8 (平均 3.5) mg/m³, 秋季 0.11 ~ 1.64 (同 0.60) mg/m³ の曝露がある作業員で、神経症候指数 (種々の神経徴候および臨床検査成績を総合した得点) が有意に低下し、筋電図異常、神経伝導速度遅延、振動覚低下等が出現することを報告した。

一方、Myers ら²³⁾ は南アフリカのアクリルアミド重合工程作業員を調査し、当時の米国 NIOSH の REL 値 (0.3 mg/m³) 以上 (1.2 ~ 2.5 倍) の曝露がある 21 名では、これ未満 (0.07 ~ 0.9 倍) の 42 名より知覚異常、筋力低下、歩行異常 (ふらつき) および皮膚異常が有意に多いことを報告した。しかし、後者の作業員群でも知覚低下、指先皮膚発汗などが軽度 (~ 10%) 出現していた。さらに、同じ研究グループの Bachmann ら²⁴⁾ の

成績によれば, 平均曝露濃度が 0.33 mg/m^3 と当学会の許容濃度付近 (範囲 $0.06 \sim 2.39$) の作業員集団で, 対照群と比べて神経徴候頻度の増加や振動覚の低下は有意ではなかったが, 手足のしびれ (numbness) や痛み (tingling) の訴えが有意に多かった。しかし, この報告でも対照群も同一工場の作業員で軽度の曝露 (平均 0.02 , 範囲 $0.02 \sim 0.61 \text{ mg/m}^3$) (注, 原文のママ) があり, 手足のひりひり感 (40.5%) や脱力感 (19.0%), 手掌発汗 (19.0%) などの訴えがみられている。

5. 諸外国の許容濃度

上記の McCollister らの結果をもとに, 1971 年に ACGIH はヒトの吸収量を 0.05 mg/kg/day 以下とするよう提案した²⁵⁾ (算出法の詳細は記載がない)。これより, ACGIH は, 体重 70 kg の作業員で 1 日換気量 10 m^3 かつ吸収率 100% として, TLV-TWA 値を 0.3 mg/m^3 とした。本学会の許容濃度 (1980 年) はこれに沿っている。これに対し, WHO (1980)¹⁾ は同じデータを用いて, 毒性は体重の 0.76 乗に比例するというモデルに従い, ヒトで “minimal adverse effect” が起こるレベルをネコの 0.12 倍 [$(4 \div 70)$ の 0.76 乗], すなわち 0.12 mg/kg/day , としこれを安全係数 10 で除した値 (0.012 mg/kg/day 以下) を recommended value とした。これに対応するヒトの TLV-TWA 値を上記と同様に求めると 0.072 mg/m^3 となる。

その後 ACGIH は 1988 年に動物実験における発がん (上述) を考慮し, TLV-TWA 値を 0.03 mg/m^3 へと引下げた¹⁰⁾。同様に, 米国 NIOSH は REL 値を 0.03 mg/m^3 とした³⁾。諸外国の職業曝露の許容濃度 (TWA 値) はアイルランド, オーストラリア, オランダ, スイス, スウェーデン, デンマーク, フィンランド, フィリッピン, フランスおよびベルギーで 0.3 mg/m^3 である⁵⁾。これらのうち, アイルランド, オーストラリア, デンマークおよびベルギーでは発がん物質としている⁵⁾。ポーランド (TWA 値) およびロシア (STEL 値) はそれぞれ 0.1 , 0.2 mg/m^3 と定めている⁵⁾。

6. 提案

以上の成績を踏まえ, 平均曝露濃度が現行許容濃度付近の作業員に軽度の神経影響が示唆されていること²⁴⁾ より, 現行許容濃度を 0.1 mg/m^3 へ引き下げることが提案する。今後, 非曝露集団を対照とした低レベル曝露作業員における神経影響の疫学調査が重要である。なお, 今回の許容濃度見直しにあたっては, ヒトにおける知見が少ないため, 発がんを考慮することができなかった。今後, ヒトを対象とする疫学データの蓄積が期待される。また, 経皮吸収が無視できないため引き続き「皮」を付す。

文 献

- 1) WHO. Acrylamide, Environmental Health Criteria 49, WHO, Finland, 1985.
- 2) IPCS. Acrylamide, IPCS Health and Safety Guide 45, 1991. (Web)
- 3) Molak V. NIOH and NIOSH basis for an occupational health standard. Acrylamide: a Review of the Literature. National Institute of Occupational Health, Solna, 1991.
- 4) US Department of Health and Human Services. Occupational Safety and Health Guideline for Acrylamide, US Department of Labor, 1992.
- 5) ACGIH. Acrylamide: TLV. Chemical Substances Documentation 7th Edition, 2001.
- 6) US Department of Health and Human Services. Ninth Report on Carcinogens, 2001. (Web)
- 7) US NIOSH. Acrylamide, Toxicologic Review of Selected Chemicals, 1989. (Web)
- 8) Bull RJ, Robinson M, Laurie RD, et al. Carcinogenic Effects of Acrylamide in Sencar and A/J Mice. Cancer Res 1984; 44: 107-111.
- 9) EPA. IRIS Summary (on-line), 1988.
- 10) Johnson KH, Gorzinski SJ, Bonder KM, Campbell RA, Wolf CH, Friedman MA, Mast RW. Chronic toxicity and oncogenicity study on acrylamide incorporated into the drinking water of Fischer 344 rats. Toxicol Appl Pharmacol 1986; 85: 154-168.
- 11) ACGIH. Acrylamide: TLV. Chemical Substances Documentation 4th Edition, 1987.
- 12) Collins JJ, Swaen GMH, Marsh GM, Utidjian HMD, Caporossi JC, Lucas LJ. Mortality patterns among workers exposed to acrylamide. JOM 1989; 31: 614-617.
- 13) Sobel W, Bond GG, Parsons TW, Brenner FE. Acrylamide cohort mortality study. Brit J Ind Med 1986; 43: 785-788.
- 14) Marsh GM, Lucas LJ, Youk AO, Schall LC. Mortality patterns among workers exposed to acrylamide: 1994 follow up. Occup Environ Med 1999; 56: 181-190.
- 15) Schulz MR, Hertz-Picciotto I, Wijngaarden E, Hernandez JC. Dose-response relation between acrylamide and pancreatic cancer (Correspondence). Occup Environ Med 2001; 58: 609.
- 16) Granath F, Eherenberg L, Paulsson B, Tornqvist M. Cancer risk from occupational exposure to acrylamide (Correspondence). Occup Environ Med 2001; 58: 608-609.
- 17) Granath FK, Vaca CE, Eherenberg LG, Tornqvist MA. Cancer risk estimation of genotoxic chemicals based on target dose and a multiplicative model. Risk Anal 1999; 19: 309-320.
- 18) McCollister DD, Oyen F, Rowe VK. Toxicology of acrylamide. Toxicol Appl Pharmacol 1964; 6: 172-181.
- 19) Burke JD, Albee RR, Beyer JE, et al. Subchronic toxicity of acrylamide administered to rats in the drinking water followed by up to 144 days of recovery. Neurotoxicology 1980; 4: 157-182.

- 20) He F, Zhang S, Wang W, et al. Neurological and electoneuromyographic assessment of the adverse effects of acrylamide on occupationally exposed workers. *Scand J Work Environ Health* 1989; 15: 125-129.
- 21) Deng H, He F, Zhang S, Calleman CJ, Costa LG. Quantitative measurements of vibration threshold in healthy adults and acrylamide workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1993; 65: 53-56.
- 22) Calleman CJ, Wu Y, He F, et al. Relationships between biomarkers of exposure and neurological effects in a group of workers exposed to acrylamide. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994; 126: 361-371.
- 23) Myers JE, Macun I. Acrylamide neuropathy in a South African factory: an epidemiologic investigation. *Am J Ind Med* 1991; 19: 487-493.
- 24) Bachmann M, Myers JE, Bezuidenhout BN. Acrylamide monomer and peripheral neuropathy in chemical workers. *Am J Ind Med* 1992; 21: 217-222.
- 25) ACGIH. Acrylamide: TLV. *Chemical Substances Documentation* 3rd Edition, 1971.

アクリル酸メチル



[CAS No. 96-33-3]

許容濃度 2 ppm (7.0 mg/m³)

感作性物質 (皮膚, 第2群)

1. 物理化学的性質^{1,2)}

別名: アクリル酸メチルエステル; プロペン酸メチル; Methyl acrylate; Acrylic acid, methyl ester; Methyl propenoate; Methyl-2-propenoate; Methyl prop-2-enoate; Methoxycarbonylethylene; Propeonic acid, methyl ester; 2-Preopenoic acid, methyl ester.

無色透明の揮発性の液体で酸臭がある。嗅覚の下限値は, 4.8 ppb である³⁾。分子量 86.09, 比重 0.925 (25/25), 沸点 80.0, 凝固点 < -75, 引火点 -1.5, 爆発限界 2.8-25%。蒸気圧 70 mmHg (20), 溶解性: アルコール, エーテルなど有機溶剤に可溶。水に微溶 (60 g/L)。重合しやすく, 酸化性物質と激しく反応する。重合禁止剤としてハイドロキノン等を 15-300 ppm 含有する。

2. 主な用途^{1,4)}

2001 年における国内生産量はアクリル酸エステル (メチル, エチル, ブチル, 2-エチルヘキシル) として約 71.4 万トンである。アクリル繊維, 繊維加工, 塗料, 紙加工, 接着剤, 皮革加工, アクリルゴムの製造に使われている。

3. 吸収, 代謝, 排泄

モルモットに¹⁴C-アクリル酸メチルを投与して全身オートラジオグラフィを行なった実験⁵⁾では, 胃内に投与した 2 時間後には体内臓器や脳に分布し, その後速やかに体内から消失し, 16 時間後には消化器の粘膜に残存が見られたのみであった。経口投与では, 投与量の 14%, 腹腔内投与では 30%, 経皮投与では 5% が尿中からチオエーテルとして排泄された。腹腔内投与における尿中からの代謝物の排泄は, 最初の 24 時間で 21%, 次の 48 時間で 1.6% であった。皮膚に塗布した場合, 皮膚からの吸収は低く, その部位に浮腫, 壊死が見られた。ラットの腹腔内および経口投与においても, 速やかな吸収, 分布, 排泄が報告されている⁶⁾。主な排泄経路は呼気と尿で, CO₂ として呼気から 54% が排泄され, 次いで尿からメルカプトール酸抱合体である N-acetyl-S-(2-methylcarboxyethyl)-cysteine および N-acetyl-S-(2-carboxyethyl)-cysteine として 40% が排泄される。

4. 動物における毒性情報

(1) 急性毒性^{2,7)}

LD₅₀: ラット 経口 300 mg/kg, マウス 経口 827 mg/kg, ウサギ 経口 200 mg/kg