

許容濃度の暫定値 (2020) の提案理由

2020年 5月25日
日本産業衛生学会
許容濃度等に関する委員会

エチルベンゼン
 $C_6H_5C_2H_5$
[CAS No. 100-41-4]
許容濃度：20 ppm (87 mg/m³) (皮)
発がん性分類：2B
生殖毒性分類：第 2 群

別名：フェニルエタン, エチルベンゾール, ethylbenzene,
ethylbenzol, phenylethane

1. 物理化学的性質ならびに用途^{1,2)}

常温常圧では無色の液体, 分子量: 106.16, 比重: 0.863 (25°C), 沸点: 136.2°C, 融点: -95.0°C, 蒸気圧: 1.27 kPa (25°C), log Pow: 3.13-3.15, 水に 169 mg/l 可溶, アルコール・エーテルに可溶, 1 ppm=4.3 mg/m³, 1 mg/m³=0.23 ppm (25°C)

用途: スチレン・モノマー合成, プラスティックやゴムの合成原料, 溶剤, 混合キシレンの成分

2. 吸収, 代謝, 分布, 蓄積, 排泄

ボランティアに 23~85 ppm のエチルベンゼンを 8 時間吸入曝露した合計18回の実験によると, 平均吸収率は 64% で, 尿中への平均排泄率はマンデル酸が 64%, フェニルグリオキシル酸が 25% だった³⁾.

33~40歳の男性 4 名のボランティアに 150 ppm のエチルベンゼンと 150 ppm の *m*-キシレンを別々に 4 時間, または同時に 4 時間曝露し, 24 時間採尿した. エチルベンゼン単独曝露における代謝は主として側鎖の酸化でマンデル酸が 71.5±1.5%, フェニルグリオキシル酸が 19.1±2.0% と合計 90% を占め, ベンゼン環の酸化により 4-エチルフェノールと *p*-および *m*-水酸化アセトフェノンが産生されたが合計で約 4% であった. *m*-キシレンとの混合曝露においてもマンデル酸 72.4±4.9%, フェニルグリオキシル酸 16.8±5.0% と側鎖の酸化への影響はほとんど見られなかったが, 尿中代謝物の合計は 5.84±0.65 mmol から 4.42±0.53 mmol へと減少し, 排泄も遅くなった⁴⁾.

6 名のボランティアに 18, 34, 80, 200 mg/m³ (4, 8, 18, 46 ppm) のエチルベンゼンを曝露した実験では, 肺におけるエチルベンゼンの保持量は 49±5%, マンデル酸の排泄は二相性で, 生物学的半減期は 3.1±0.1 と 24.5±2.4 時間だった. 排泄総量は肺の保持量の 55±2% だった⁵⁾.

また, 1 名にレスピレーターを着けて 650~1,300 mg/m³

(150~300 ppm) のエチルベンゼンに 2 時間全身 (約 90~95%) 経皮曝露をした実験では, 曝露終了後の尿中マンデル酸濃度はバックグラウンド濃度 (2.6±1.1 mg/l) を超えていなかったことから, 蒸気は健康な皮膚からは吸収されないとされた⁵⁾.

7 名の男性ボランティアの前腕に 0.2 ml (0.1739 g) のエチルベンゼンを 10 または 15 分間曝露した結果, 平均吸収率は 28 mg/cm²/hr (22~33 mg/cm²/hr) だった. エチルベンゼン水溶液 (151 mg/l および 227 mg/l) に 1 時間片手を浸けた場合の平均吸収率は 118 および 215.7 μg/cm²/hr だった. 次に両手を 227 mg/l に 2 時間浸けた場合, 平均吸収率は 189.4 μg/cm²/hr で, この吸収量は 100 mg/m³ (23 ppm) を 8 時間吸入した量に相当するとされている⁶⁾.

5 名の男性ボランティアに 12.5 または 25 ppm のエチルベンゼンを 6 時間吸入曝露し, 曝露中の呼気中エチルベンゼン濃度, 曝露開始から終了 2 時間後までの血中エチルベンゼン濃度および曝露開始から 24 時間後までの尿中マンデル酸濃度を測定し, PBPK モデルと比較した. マンデル酸の尿中排泄は, 血中エチルベンゼンの消失よりも遅く, 1 段階モデルでは一致せず, マンデル酸からフェニルグリオキシル酸の産生を加えた 2 段階モデルにより実験値と一致した⁷⁾.

3. ヒトに対する影響

1) 急性毒性

ボランティアをエチルベンゼン 23-85 ppm に 8 時間曝露した実験では, 曝露後に悪影響は見られなかったが, 100 ppm を超えると倦怠感, 眠気, 頭痛などの中枢神経症状, 眼及び呼吸器粘膜の刺激症状が訴えられている³⁾.

2) 反復毒性

中国の 2 ヶ所の石油化学工場で働く労働者における聴力損失が報告されている. 246 名は 122.83±22.86 mg/m³ (28.3±5.1 ppm) のエチルベンゼンと平均 82.7 dB (A) の騒音 (20 年間の累積騒音曝露) に曝露しており, 25 dB 以上の聴力低下者は 78.4% だった. 307 名は 134.64±31.97 mg/m³ (31.0±7.4 ppm) のエチルベンゼンと平均が 83.5 dB (A) の騒音に曝露しており, 25 dB 以上の聴力低下者は 80.1% だった. なお, 他のベンゼン, トルエン, スチレン, キシレン濃度は検出限界以下 (<0.2-0.8 ppm) だった. コントロール群として平均 67.3 dB (A) の騒音に曝露している事務職員 327 名における聴力低下者は 5.1%, 平均 84.3 dB (A) の騒音に曝露している発電所職員 290 名における聴力低下者は 56.9% だった. 年齢, 喫煙及び飲酒量を用いた多変量ロジスティック回帰分析によるコントロールの事務職員群に対する聴力低下のオッズ比は 86.4 (95% CI: 28.4-452) と 124 (95% CI: 11.7-651) と有意に高くなっていた. また, 神経行動学的機能検査

の digital span と simple reaction time の点数がコントロール群と比較して有意に高くなっており, Santa Ana manual dexterity test, Benton visual retention 及び target trackin の点数がコントロール群と比較して有意に低下していた⁸⁾.

米国の全国健康栄養検査調査 (NHANES) に1999–2004年に参加した31,126名の対象者のうちランダムに2,513名 (38.2±11.1歳, 女性53%) に対して純音聴力検査 (0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8 kHz) と有機溶剤などの血中濃度測定 (ベンゼン, トルエン, エチルベンゼン, キシレン, スチレン) を実施し, 質問表の自己申告による聴力低下と耳鳴りおよび聴力検査による聴力損失のデータと比較検討した. 聴力検査による聴力損失, 自己申告による聴力低下と耳鳴りの「あり」群の血中エチルベンゼン濃度 (MED=0.04 ng/ml, IQR=0.02–0.06 ng/ml) は「なし」群 (MED=0.03 ng/ml, IQR=0.02–0.05 ng/ml) よりも有意に高く, 聴力検査による聴力損失 (OR=1.31, 95%CI: 1.04–1.64), 自己申告による聴力低下 (OR=1.20, 1.06–1.36) と耳鳴り (OR=1.14, 1.01–1.28) のオッズ比は血中エチルベンゼン濃度と有意に関連していたが, 性, 年齢, 人種, 糖尿病, 非職業性騒音曝露, 喫煙および収入により補正した時, 全てが有意ではなくなった (順に OR=1.02, 0.99, 0.98). 性別等で補正後の高周波域の聴力損失のオッズ比は血中エチルベンゼン濃度と有意に関連していた (OR=1.24, 95%CI: 1.02–1.50) が, 低周波域のそれは相関しなかった (OR=1.08, 95%CI: 0.89–1.31). 非補正の高周波域の聴力損失のオッズ比は職業性騒音曝露と関連していた (OR=1.63, 95%CI: 1.19–2.24) が, 補正後では職業性騒音の関連は見られなかった (OR=1.16, 95%CI: 0.77–1.72)⁹⁾.

混合有機溶剤曝露による聴覚への影響が報告されている.

ポーランドの塗料会社従業員517名をホワイトカラー214名 (男性113名, 女性101名, 38.5±10.6歳, ≤85 dB), 有機溶剤曝露のみ207名 (男性121名, 女性86名, 39.3±9.5歳, ≤85 dB), 有機溶剤と騒音曝露96名 (男性77名, 女性19名, 38.4±9.1歳, >85 dB) の3群に分け, 質問票と聴力検査 (耳鏡検査, 純音聴力検査, インピーダンス聴力検査) により聴力低下のリスクを検討した. 有機溶剤濃度は個人曝露濃度を用い, 最も濃度が高かったキシレン (平均28.7と 28.3 mg/m³) とエチルベンゼン (平均7.7と7.9 mg/m³) は両曝露群ほぼ同じだったが, トルエン, 酢酸エチル, 酢酸ブチルおよびホワイトスピリッツは有機溶剤のみ群の方が高かった. コントロール群に対する有機溶剤曝露のみ群のリスク比は2.8 (95%CI: 1.8–4.3), 有機溶剤と騒音曝露群では2.8 (95%CI: 1.86–4.9) だった. 有機溶剤曝露のみ群において, 各有機溶剤濃度と聴力低下との関係を調べたが, エチルベンゼンには関連は見られなかった¹⁰⁾.

心血管系リスクを調査するためのコホート研究の後続として, 男性3,284名を対象として1985/1986年に質問票により1年以上の騒音および有機溶剤曝露の有無と聴覚障害のリスクを検討した. 年齢, 職業性の有機溶剤と騒音の曝露, 非職業性騒音傷害 (noise traumas), 聴覚障害の家族歴を用いた多変量解析によると職業性騒音曝露が聴覚障害の最も有力な関連因子で, 有機溶剤曝露との関連も有意だった. 騒音曝露がない場合, 有機溶剤曝露が1–4年では相対リスク (RR) は1.1 (95%CI: 0.6–1.9) と有意な上昇はなかったが5年以上では RR=1.4 (95%CI: 1.1–1.9) と有意な上昇だった. 1年以上の騒音曝露がある場合の有機溶剤曝露が1–4年では RR=0.9 (95%CI: 0.6–1.2) と上昇はなかったが5年以上では RR=1.1 (95%CI: 0.9–1.2) と僅かに上昇していた. 騒音と有機溶剤との同時曝露が5年以上の場合 RR=1.8 (95%CI: 1.6–2.1) と有意に上昇していた. 純音聴力検査により0.5, 1, 2, 3, 4 kHzにおける20 dB以上の低下を閾値として質問票の精度を調べた結果, 感度0.59, 特異度0.94, 陽性的中率0.95だった. しかしながら, 溶剤の種類も濃度も不明である¹¹⁾.

3) 生殖毒性

メキシコ市のゴム工場で2年以上エチルベンゼン (50.7–53.8 ppm), ベンゼン (10.0–14.9 ppm), トルエン (50.6–56.7 ppm) 及びキシレン (10.8–13.0 ppm) の有機溶剤に曝露している男性48名 (32±5歳) と非曝露の男性管理事務員42名 (31.5±5歳) の精液を週1回3週間集め, 精液の性状, 精子の凝集, 精子数, 精子の運動性, 精子の生存度を比較した. 正常運動精子は曝露群17%, 非曝露群76%で, OR=16.0, 95%CI: 5.11–51.99だった. 曝露群では非曝露群に比べ非特異的凝集が増加し, 精子数は減少, 運動性は低下していたが, 溶剤との関連については記述されていない¹²⁾.

4) 発がん性

ヒトにおける報告は見当たらない.

4. 動物に対する影響

1) 急性毒性^{1, 13)}

経口 LD₅₀: 3,500 mg/kg (ラット)

吸入 LC₅₀: 4,000 ppm (ラット4時間)

経皮 LD₅₀: 17,800 mg/kg (ウサギ)

2) 反復毒性

ラット及びマウスを0, 100, 250, 500, 750, 1,000 ppmのエチルベンゼンに6時間/日, 5日/週, 13週間吸入曝露した実験では, 肝絶対量あるいは相対重量の増加が750と1,000 ppmの雌雄マウス及び雄ラット, 1,000 ppmの雌ラットに認められたが, 病理組織学的所見に異常はなかった¹⁴⁾.

ラットを0, 50, 300, 600 ppmのエチルベンゼンに6

時間/日, 5日/週, 16週間吸入曝露した実験では, 600 ppm で肝細胞に滑面小胞体の増殖と各種酵素活性の上昇が見られた¹⁵⁾.

ラットを0, 400, 600, 1,250, 2,200 ppm のエチルベンゼンに7時間/日, 5日/週, 6ヶ月吸入曝露した実験では, 400 ppm 以上で肝・腎重量の増加, 1,250と2,200 ppm で肝・腎の混濁腫脹が認められた¹⁶⁾.

F344ラット(雌雄1群各50匹)に0, 75, 250, 750 ppm のエチルベンゼンを6時間/日, 5日/週, 104週間吸入曝露した実験では750 ppm 群の雄で生存率の有意な低下を認め, 雄の250 ppm 以上の群の体重は20週以降, 雌の75 ppm 以上の群の体重は2年目以降から一貫してやや低かった. 750 ppm 群の雌雄で尿管過形成及び腎乳頭部移行上皮過形成の発生率の有意な増加を認めた. 雄では75 ppm 以上の群で前立腺の炎症, 750 ppm 群で肺の浮腫やうっ血, 出血, 腸間膜及び腎リンパ節の出血, 肝臓の嚢胞様変性の発生率に有意な増加がみられた²⁷⁾.

B6C3F1マウス(雌雄1群各50匹)に0, 75, 250, 750 ppm のエチルベンゼンを6時間/日, 5日/週, 103週間吸入曝露した実験では250 ppm 以上の群の雄で肝細胞の合胞体変化(多核化), 雌の下垂体前葉の過形成, 750 ppm 群の雌雄で甲状腺濾胞細胞の過形成, 雄で小葉中心性の肝細胞肥大, 肝細胞壊死, 肺胞上皮化生, 雌で肝細胞の好酸性巣の発生率に有意な増加を認めた²⁷⁾.

ラットにおける聴覚への影響が報告されている.

雄Wag/Rijラット(n=16)に800 ppm のエチルベンゼンを1日8時間5日間吸入曝露したとき, RMA 検査(聴覚性驚愕反射の変容による聴覚検査, reflex modification audiometry, RMA)の閾値は刺激周波数(4-24 kHz)にかかわらず曝露後1及び4週間ではコントロール群(n=16)に比べ平均26 dB 高くなっていったが, 曝露群においては1及び4週間後の数値に差はなかった. 曝露後8-11週に聴神経複合活動電位(compound action potential, CAP)を測定した結果, 全ての周波数(1-24 kHz)でCAP電位が低下していた. 蝸電図(electrocochleography)によるとCAP閾値は周波数に関係なく10-20 dB 高くなっていった. 蝸牛の組織学的検査の結果, 外有毛細胞(outer hair cell, OHC)が内側の上部で52.1±9.7%, 中間部の下部で65.6±7.3%消失していたが, 内毛細胞(inner hair cell, IHC)は100%残っており, ラセン神経節細胞は検出されなかった¹⁷⁾.

Wag/Rijラット(各群8匹)に0, 300, 400, 550 ppm のエチルベンゼンを1日8時間, 5日間吸入曝露し, 曝露後3-6週にCAP測定(1-24 kHz)と歪成分耳音響放射(distortion product otoacoustic emissions, DPOAEs, 4-22.6 kHz)測定, 及び蝸牛の組織学的検査によりOHC消失割合を算出した. 300 ppm 群にはいずれの影響も見られなかったが, 400 ppm 群では12と16 kHzにおけるCAP閾

値が15と16 dB 上昇し, 550 ppm 群では, 8, 12, 16 kHzにおいて24, 31, 22 dB 上昇していた. DPOAE 曲線は550 ppm 群のみに影響が見られた. OHCの消失は550 ppm 群に顕著に見られ, 11 kHz 部位では40%, 21 kHz 部位では75%消失しており, 300 ppm 群では21 kHz 部位で12%消失していた¹⁸⁾.

雄SDラット(各群14匹)に200, 400, 600, 800 ppm のエチルベンゼンを1日6時間, 週に6日, 13週間吸入曝露し, 4, 8, 13週間目および曝露終了8週間後に脳幹聴覚性誘発電位(brainstem auditory-evoked response)により聴覚閾値を測定した. 聴覚閾値の上昇は曝露第4週から現れた. 600と800 ppm 群の聴覚閾値の上昇が最高で, 2 kHz では44 dB, 16 kHz では49 dB だった. 400 ppm 群では聴覚閾値の上昇が23-27 dB と小さくなっており, 200 ppm 群では聴覚閾値は変動しなかった. 曝露終了8週間後に蝸牛の組織学的検査によりOHCの消失割合を各群8匹において算出した. その結果, 600と800 ppm 群ではコルチ器の3列のOHCがほぼ完全消失していたが, 蝸牛の基底回転(高周波域)のみが一部残っていた. また, コルチ器の基板のIHCも消失していた. 200 ppm 群の半数のラットにおいて第3列OHCは30%まで消失していたが, 平均消失率は4%で50%消失率(EC50)は371 ppm だった¹⁹⁾.

Wag/Rijラットに0, 300, 400 ppm のエチルベンゼンと65, 95, 105 dB_{min}SPLの騒音を単独または同時に1日8時間, 5日間曝露し, その3-7週間後にDPOAEsとCAP測定及びOHC消失割合を調べた. DPOAEs測定では105 dB 単独群とエチルベンゼン400 ppm との同時曝露群において影響が見られたが300 ppm との同時曝露群においては影響が見られなかった. しかしながら, CAP測定では105 dB と300または400 ppm 群との同時曝露に影響が見られた. 聴力損失量は同時曝露群が騒音単独群を超えなかった. OHCの消失は, エチルベンゼン300 ppm 群においては, 第3列のみだったが, 400 ppm 群では第2列と第1列に広がっていた. 全ての同時曝露群においてコントロール群と比べ, 有意なOHC消失がみられた(p<0.01). 騒音単独群ではOHCへの影響は少なく, 105 dB 群において第1列にわずかな消失が見られた. 105 dB 群とエチルベンゼン300または400 ppm 同時曝露群においては, 消失量の合計はエチルベンゼン単独群よりも多かった²⁰⁾. 全ての群においてIHC消失はみられなかった.

3) 生殖毒性

Wistarラットを妊娠0-18日, ウサギを妊娠0-23日の間100または1,000 ppm のエチルベンゼンに6-7時間/日反復曝露した実験では, 両濃度でラットでは過剰肋骨の増加, ウサギでは生存胎児数の低下が認められた²¹⁾. 前者はそれ自体は催奇形性を示す所見ではないが, 更に高濃

度曝露を行った場合に催奇形性陽性となる可能性を示す所見と考えられている。後者については着床数や死胚・吸収胚数の増加を伴わず、それ自体は生殖毒性を示す所見とは考えられていない。

CFY ラットを妊娠7-15日の間 138, 276, 553 ppm (600, 1,200, 2,400 mg/m³) のエチルベンゼンに、CFLP マウスを妊娠6-15日の間 115, 230 ppm (500, 1,000 mg/m³) に、NZW ウサギを妊娠7-20日の間 115, 230 ppm (500, 1,000 mg/m³) に連続 (24時間/日) 曝露した実験では、ラットおよびマウスの最高濃度群で胎児に過剰肋骨の増加と体重増加抑制が、ウサギでは胎児数の減少が観察された²²⁾。

F344ラットおよびB6C3F1マウスを0, 100, 1,000 ppm のエチルベンゼンに6時間/日×5日/週×13週反復曝露した実験では、精子および膈上皮に形態学的異常を認めなかった¹⁴⁾。

CD ラットを用いた2世代試験が報告されている。CD ラットF0 (雌雄各群30匹) およびF1 (雌雄各群25匹) にエチルベンゼンを0, 25, 100, および500 ppm で6時間/日、交配前70日間以上吸入曝露し、雌においては交配及び妊娠20日まで曝露し、授乳時1-4日間は2, 26, 90, および342 mg/kg/日を強制経口投与、その後離乳時まで再度吸入曝露し、エチルベンゼンの影響をF2の発達神経毒性試験により観察した。F0およびF1では全ての曝露群に生殖能 (雌の発情周期と雄の精子形成能、交配率、妊娠率、平均産児数等) に関する影響は見られず、雌F1の500 ppm 曝露群において原始卵胞と黄体数に影響は見られなかった。F1およびF2の産児数、一腹の生存児数、雌雄率および出産後の生存性は全ての濃度において影響が見られなかった。F2における発達神経毒性試験 (functional observational battery (FOB, 機能観察総合評価), motor activity sessions (自発運動測定), acoustic startle testing (聴覚性驚愕検査), Biel water maze learning and memory task (Biel型水迷路学習記憶試験) では500 ppm 群まで影響は見られなかった。以上のことから、親動物及び児動物におけるNOAELは500 ppm だった²³⁾。

SD ラット (各群21-25匹) の妊娠6-20日に0, 100, 500, 1,000および2,000 ppm のエチルベンゼンを6時間/日吸入曝露した。1,000と2,000 ppm 群では母体重の増加抑制と胎児体重の低下が見られた。骨格変異のある胎児数は1,000と2,000 ppm 群で増加しており2,000 ppm 群で有意だった。2,000 ppm 群の死亡胎児数と吸収胚数も有意ではないが増加していた²⁴⁾。

SD ラット (各群15-19匹) の妊娠6-20日に0, 250, および1,000 ppm のエチルベンゼンを6時間/日吸入曝露した。1,000 ppm 群では母体重の増加抑制と胎児体重の低下が見られたが、着床数、生存胎児数や吸収胚数に影響は見られず、エチルベンゼン曝露による催奇形性や

胎児死亡は見られなかった^{25, 26)}。

4) 遺伝毒性

Ames 試験, CHO 細胞を用いた染色体異常試験及び姉妹染色分体交換試験及びマウス *in vivo* 小核試験はいずれも陰性であるが、ヒトリンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験では細胞毒性のみられた最高濃度で弱陽性だった^{1, 13)}。

5) 発がん性

Fisher ラット (1群雌雄各50匹) に0, 75, 250, 750 ppm のエチルベンゼンを1日6時間、週に6日、104週間吸入曝露した実験では、腎腺腫+腎がんの発生率が0 ppm 群 (雄3/50, 雌0/50) に比べ750 ppm 群 (雄21/50, 雌8/50) は有意に上昇していた (腺腫のみに限ると雌雄ともに有意な上昇であるが、がんのみに限ると雌雄ともに有意ではない)。両側の精巣腺腫の発生が0 ppm 群 (27/50) に比べ750 ppm 群 (40/50) は有意に上昇していた²⁷⁾。

B6C3F1マウス (1群雌雄各50匹) に0, 75, 250, 750 ppm のエチルベンゼンを1日6時間、週に6日、103週間吸入曝露した実験では、雄マウスの肺腺腫の発生率が0 ppm 群 (5/50) に比べ750 ppm 群 (16/50) は有意に上昇していた。但し、雌マウスの肺腺腫、及び雌雄マウスの肺がんの発生率はいずれも上昇していなかった。雌マウスの肝腺腫の発生率が0 ppm 群 (6/50) に比べ750 ppm 群 (16/50) は有意に上昇していた。但し、雄マウスの肝腺腫及び雌雄マウスの肝がんの発生率は上昇していなかった²⁷⁾。

5. 許容濃度の提案

エチルベンゼンの毒性として問題になるのは刺激性、肝、腎および聴覚器官への毒性、生殖毒性及び発がん性である。1978年に許容濃度として100 ppm が提案されたが、2001年における再評価では許容濃度を50 ppm、発がん分類第2群Bにし、さらに2014年に生殖毒性第2群が提案されている。今回は、再評価以降の報告を主として検討した。

前回の提案後に聴覚毒性に関する多くの報告が得られた。疫学調査においては、聴力損失を訴える人の血中エチルベンゼン濃度は訴えない人よりも有意に高く、性・年齢等で補正後の高周波域の聴力損失のオッズ比が血中エチルベンゼン濃度と有意に関連していた⁹⁾。また、約30 ppm のエチルベンゼンと85 dB の騒音に同時曝露されている作業員においては、騒音単独曝露者よりも著しい聴力損失が見られたことから、比較的低濃度エチルベンゼン曝露が聴力損失に関与していることが示唆された⁸⁾。ラットの実験においては、200 ppm 以上の曝露で蝸牛の外有毛細胞の減少が見られ¹⁹⁾、400 ppm 以上の曝露で聴覚閾値の上昇が認められた¹⁸⁾。以上から、エチルベ

ンゼンの許容濃度として, 20 ppm を提案する。

蒸気の曝露では経皮吸収はほとんど問題とならない⁵⁾が, 液体との接触では吸収がある⁶⁾と報告されているので, 経皮吸収ありとする。

6. 他機関の提案値

ACGIH: TLV-TWA 20 ppm (87 mg/m³) (2011年); 発がん性 A3

DFG: MAK 20 ppm (88 mg/m³); H; 発がん性 4; 生殖毒性 C

IARC: Group 2B

7. 勧告の履歴

2019年度 (改定案)

許容濃度: 20 ppm (87 mg/m³) (皮)

発がん分類: 第 2 群 B

生殖毒性: 第 2 群

2014年度 (新設)

生殖毒性: 第 2 群

2001年度 (改定)

許容濃度: 50 ppm (217 mg/m³)

発がん分類: 第 2 群 B

1978年度 (新設)

許容濃度: 100 ppm (430 mg/m³)

文 献

- ACGIH. ETHYL BENZENE. In: ACGIH. Ed. Documentation of TLVs and BEIs 7th Ed. Cincinnati, OH, ACGIH. 2011.
- OECD. OECD SIDS Initial Assessment Report for Ethylbenzene (2002), Paris, UNEP, 2002.
- Bardodej Z, Bardodejova E. Biotransformation of ethyl benzene, styrene, and alpha-methylstyrene in man. *Am Ind Hyg Assoc J*. 1970;31:206–209.
- Engstrom K, Riihimaki V, Laine A. Urinary disposition of ethylbenzene and m-xylene in man following separate and combined exposure. *Int Arch Occup Environ Health*. 1984;54:355–363.
- Gromiec JP, Piotrowski JK. Urinary mandelic acid as an exposure test for ethylbenzene. *Int Arch Occup Environ Health*. 1984;55:61–72.
- Dutkiewicz T, Tyras H. A study of the skin absorption of ethylbenzene in man. *Br J Ind Med*. 1967;24:330–332.
- Marchand A, Aranda-Rodriguez R, Tardif R, Nong A, Haddad S. Human inhalation exposures to toluene, ethylbenzene, and m-xylene and physiologically based pharmacokinetic modeling of exposure biomarkers in exhaled air, blood, and urine. *Toxicol Sci*. 2015;144:414–424.
- Zhang M, Wang Y, Wang Q, et al. Ethylbenzene-induced hearing loss, neurobehavioral function, and neurotransmitter alterations in petrochemical workers. *J Occup Environ Med*. 2013;55:1001–1006.
- Staudt AM, Whitworth KW, Chien LC, Whitehead LW, Gimeno Ruiz de Porras D. Association of organic solvents and occupational noise on hearing loss and tinnitus among adults in the U.S., 1999–2004. *Int Arch Occup Environ Health*. 2019;92:403–413.
- Sliwinska-Kowalska M, Zamyslowska-Szmytko E, Szymczak W, et al. Hearing loss among workers exposed to moderate concentrations of solvents. *Scand J Work Environ Health*. 2001;27:335–342.
- Jacobsen P, Hein HO, Suadicani P, Parving A, Gyntelberg F. Mixed solvent exposure and hearing impairment: an epidemiological study of 3284 men. The Copenhagen male study. *Occup Med (Lond)*. 1993;43:180–184.
- De Celis R, Feria-Velasco A, Gonzalez-Unzaga M, Torres-Calleja J, Pedron-Nuevo N. Semen quality of workers occupationally exposed to hydrocarbons. *Fertil Steril*. 2000;73:221–228.
- 許容濃度委員会. エチルベンゼン. 産衛誌. 2001;43:120–122.
- National Toxicology Program. Toxicity studies of ethylbenzene in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). In: Program NT, ed. Research Triangle Park. North Carolina: US Department of Health and Human Services;1992.
- Elovaara E, Engstrom K, Nickels J, Aito A, Vainio H. Biochemical and morphological effects of long-term inhalation exposure of rats to ethylbenzene. *Xenobiotica*. 1985;15:299–308.
- Wolf MA, Rowe VK, McCollister DD, Hollingsworth RL, Oyen F. Toxicological studies of certain alkylated benzenes and benzene; experiments on laboratory animals. *AMA Arch Ind Health*. 1956;14:387–398.
- Cappaert NL, Klis SF, Muijsers H, de Groot JC, Kulig BM, Smoorenburg GF. The ototoxic effects of ethyl benzene in rats. *Hear Res*. 1999;137:91–102.
- Cappaert NL, Klis SF, Baretta AB, Muijsers H, Smoorenburg GF. Ethyl benzene-induced ototoxicity in rats: a dose-dependent mid-frequency hearing loss. *J Assoc Res Otolaryngol*. 2000;1:292–299.
- Gagnaire F, Langlais C, Grossmann S, Wild P. Ototoxicity in rats exposed to ethylbenzene and to two technical xylene vapours for 13 weeks. *Arch Toxicol*. 2007;81:127–143.
- Cappaert NL, Klis SF, Muijsers H, Kulig BM, Smoorenburg GF. Simultaneous exposure to ethyl benzene and noise: synergistic effects on outer hair cells. *Hear Res*. 2001;162:67–79.
- Hardin BD, Bond GP, Sikov MR, Andrew FD, Beliles RP, Niemeier RW. Testing of selected workplace chemicals for teratogenic potential. *Scand J Work Environ Health*. 1981;7 Suppl 4:66–75.
- Ungvary G, Tatrai E. On the embryotoxic effects of benzene and its alkyl derivatives in mice, rats and rabbits. *Arch Toxicol Suppl*. 1985;8:425–430.
- Faber WD, Roberts LS, Stump DG, et al. Inhalation developmental neurotoxicity study of ethylbenzene in Crl-CD rats. *Birth Defects Res (Part B)* 2007;80:34–48.
- Saillenfait AM, Gallissot F, Morel G, Bonnet P. Developmental

toxicities of ethylbenzene, ortho-, meta-, para-xylene and technical xylene in rats following inhalation exposure. Food Chem Toxicol. 2003;41:415-429.

- 25) Saillenfait AM, Gallissot F, Sabate JP, et al. Developmental toxicity of combined ethylbenzene and methylethylketone administered by inhalation to rats. Food Chem Toxicol. 2006;44:1287-1298.
- 26) Saillenfait AM, Gallissot F, Sabate JP, Bourges-Abella N, Muller S. Developmental toxic effects of ethylbenzene or toluene alone and in combination with butyl acetate in rats after inhalation exposure. J Appl Toxicol. 2007;27:32-42.
- 27) National Toxicology Program. Toxicology and carcinogenesis studies of ethyl-benzene (CAS No. 100-41-4) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). Research Triangle Park, North Carolina: US Department of Health and Human services; 1999.

テレフタル酸ジメチル



[CAS No. [120-61-6]]

許容濃度 8 mg/m³

別名 ジメチルテレフタレート, 1,4-ベンゼンジカルボン酸ジメチルエステル, *p*-フタル酸ジメチル, 1,4-Benzenedicarboxylic acid dimethyl ester, Dimethyl 1,4-benzenedicarboxylate, *p*-Dimethyl phthalate, Dimethyl *p*-phthalate, Dimethyl terephthalate, DMT, Methyl-4-carbomethoxybenzoate, Methyl-*p*- (methoxycarbonyl) benzene, Terephthalic acid dimethyl ester

1. 物理化学的性質ならびに用途

分子量194.18, 融点140℃, 沸点288℃, 比重1.2, 蒸気圧 1.4 Pa (2.5℃)¹⁾, 13 Pa 未満 (30℃), 153 Pa (93℃), 1.6 kPa (140℃), 36.4 kPa (240℃)²⁾, 20℃での飽和蒸気/空気混合気体の相対密度 (空気 = 1) 5.5, 水への溶解は難溶 (13℃), 引火点141℃, 発火温度518℃, 爆発限界 0.8-11.8 vol% (空气中), log Pow (オクタノール/水分係数) 2.35, 白色の薄片, 無臭, 粉末や顆粒状で空気と混合すると粉じん爆発の可能性がある. 燃焼すると分解する. 刺激性のフェュームを生じる¹⁾. 1 ppm = 8.06 mg/m³ (25℃, 1,013 hPa, 気相); 1 mg/m³ = 0.124 ppm (25℃, 1,013 hPa, 気相)²⁾. ポリブチレンテレフタレート, フィルム, ポリエステル系合成繊維などの原料に使用される³⁾. 化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律 (化審法) における優先評価化学物質に指定されており, 経済産業省により製造・輸入数量は, 2011年度134,290トン, 2013年度112,159トン, 2015年度134,729トン, 2017年度25,753トンと公表されている⁴⁾.

2. 体内動態

雄の Charles-River ラットに ¹⁴C でラベルしたテレフタル酸ジメチル (以下, DMT) を40, 80 mg 単回強制経口投与したところ, 48時間で投与した放射活性の75~81%が尿中に, 3.8~8.4%が糞中に排泄された. また, 隔日で5回強制経口投与したところ, 最終投与の48時間で投与した放射活性の77~79%が尿中に, 14~16%が糞中に排泄され, 肝臓, 肺, 心臓, 腎臓, 副腎, 脾臓, 睪臓, 精巣, 脳, 骨髄の各臓器および血中への残留率は0.1%未満であった⁵⁾. 同様に5, 10 mg を単回気管内投与したところ, 48時間で投与した放射活性の15~19%が尿中に, 1.0%が糞中に排泄された. また, 隔日で5回強制経口投与したところ, 最終投与の48時間で投与した放射活性の13~17%が尿中に, 0.8~1.1%が糞中に排泄され, 各臓器および血中への残留率は0.1%未満であった⁵⁾.

雄の F344 ラットに ¹⁴C でラベルした DMT を強制経口

投与した結果, 尿中の放射活性のほとんどがテレフタル酸であり, DMT やテレフタル酸モノメチルは検出されなかった⁶⁾. 一方, B6C3F1マウスでは主要な尿中代謝物はテレフタル酸モノメチルであった⁷⁾.

ラットに DMT を 5%濃度で 5 日間混餌投与したところ, 投与量の約 15%が未変化のまま糞中に排泄されたが, 尿中への未変化体の排泄はごくわずかであった⁸⁾.

雄の New Zealand ウサギに¹⁴C でラベルした DMT を 50 mg 点眼し, 5 分後および 24 時間後に洗眼した結果, 10 日間で 5 分後洗浄群では尿中に 27%, 糞中に 2.1%, 24 時間後洗浄群では尿中に 35%, 糞中に 2.0%の放射活性を排泄し, 各臓器への残留率はいずれも 0.1%であった⁵⁾.

雄の Charles-River ラットの剃毛した背部の皮膚に¹⁴C でラベルした DMT を 80 mg 単回または隔日で 5 回塗布したところ, 10 日間で単回投与群では尿中に 9.3%, 糞中に 1.5%, 5 回投与群では尿中に 10%, 糞中に 2.4%の放射活性を排泄した⁵⁾.

3. ヒトに対する影響

現在までのところ, ヒトでの疫学研究はほとんど報告されていない. ヒトでの感作性, 神経毒性, 生殖毒性, 遺伝毒性等他の毒性も知られていない.

DMT を 80%含む油性ペーストをヒトの皮膚に 10 回塗布した結果, 刺激作用はみられなかった⁹⁾. ナイロン, ポリエステル繊維, ポリイミドの生産工場に 1950 年から 1981 年の間に 1 年以上従事していた 3,086 名の労働者において, アンモニア, アジピン酸, ヘキサメチレンジアミン, 酸化チタン, ニッケル化合物, マンガン塩, コバルト塩, テレフタル酸とその塩, DMT, キシレン, エチレングリコール, メチレンジアミンへの曝露がみられたが, 曝露濃度は調査されなかった. DMT への曝露が最も高濃度と考えられたポリエステル繊維を生産する労働者において, 全死亡率, 全がん, 肺がん, 膀胱がん死亡率の増加はみられなかった¹⁰⁾.

4. 動物に対する影響

1) 急性毒性

経口投与の LD₅₀ は, ラットで 3,200 mg/kg 超, 14,400 mg/kg, マウスで 3,200 mg/kg 超であった. 腹腔内投与の LD₅₀ は, ラットで 3,200~3,900 mg/kg 超, マウスで 1,600~3,200 mg/kg 超であった. 経皮曝露の LD₅₀ は, モルモットで 5,000 mg/kg 超であった. ラットで 6,000 mg/m³の濃度, あるいは 20°C で濃縮または飽和した空气中で 8 時間吸入曝露したところ, 死亡はみられなかった²⁾.

2) 刺激性・感作性

米国環境保護庁による急性皮膚刺激試験のガイドラインに基づき, 雄の New Zealand ウサギで 500 mg の DMT を剃毛した背部の皮膚に 4 時間適用したところ, 24 時間

の観察期間中に刺激はみられなかった. ウサギの耳と背部の皮膚に DMT の 50%水性製剤を 20 時間適用したところ, 8 日間の観察期間中に刺激はみられなかった. 0.2 ml の蒸留水に 80 mg の DMT を添加し, 雄ラットの皮膚に 10 日間で 1 回または 5 回適用したところ, 刺激はみられなかった. モルモットの皮膚に 5,000 mg/kg を 24 時間適用したところ, 軽度の皮膚刺激がみられた²⁾.

ウサギの結膜嚢に 50 mm³ (0.05 ml) の DMT 粉末を適用して 1 時間後, ほとんど認知できない程度のわずかな発赤がみられた²⁾. 雄の New Zealand ウサギに¹⁴C でラベルした DMT を 50 mg 点眼し, 5 分後および 24 時間後に洗眼したところ, 10 日間の観察期間中に眼の刺激はみられなかった⁵⁾.

モルモットを用いた皮膚感作性試験で感作性を示さなかった¹¹⁾.

3) 亜慢性・慢性毒性

雄の Long-Evans ラット (各群 30 匹) に, 0, 16.5, 86.4 mg/m³を 4 時間/日, 5 日/週, 58 日間吸入曝露 (粒径 6.6±2.3 μm, 5 μm 未満 36%の塵雲 (dust clouds)) したところ, 86.4 mg/m³ 群では, 曝露開始時から曝露実施中において, 鼻をこする動作, 洗顔動作, 瞬きの増加がみられたが, 16.5 mg/m³ 群ではこれらの動作はみられなかった. いずれの曝露濃度においても, 血液学的検査, 血液生化学的検査, 体重, 肝臓および腎臓重量, 病理組織学的検査において, DMT の曝露による影響はみられなかった¹¹⁾.

雄の SD ラットと Hartley モルモットに, 0, 15 mg/m³を 6 時間/日, 5 日/週, 6 ヶ月間吸入曝露したところ, 血液生化学的検査, 尿検査, 体重, 臓器重量 (肺, 肝臓, 腎臓, 脾臓), 病理組織学的検査において, DMT の曝露による影響はみられなかった¹²⁾.

雌雄の F344 ラット (各群 13~18 匹) に, 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 3%の濃度で餌に混ぜて 7 日/週, 2 週間投与した実験において, 雄の 1%以上の群と雌の 1.5%以上の群で体重増加の有意な抑制を認めた. また, 雄の 1.5%以上の群 (各群 0, 0, 0, 35 (6/17), 72 (13/18), 100% (18/18 匹)), 雌の 2%以上の群 (各群 0, 0, 0, 0, 36 (5/14), 47% (7/15 匹)) で膀胱結石がみられ, その主成分はテレフタル酸, カルシウム, タンパク質であった. 尿の pH は, 雄では 0.5%以上の濃度, 雌では 1.5%以上の濃度で有意に低下し, 尿中カルシウム濃度は, 雄では 0.5%以上の濃度, 雌では 1.5%以上の濃度で有意に増加した. 雄ラットでは 2%の濃度, 雌ラットでは 0.5%以上の濃度で尿中リン酸塩の濃度が有意に低下した. DMT の投与で尿が酸性化し, 腎尿細管でのカルシウムの再吸収が阻害されるため尿中カルシウム濃度が高くなり, 尿中代謝物のテレフタル酸とカルシウムが不溶性のカルシウム塩を形成し, 膀胱結石を生じたと推定され

ている。膀胱結石がみられた全てのラットの尿路上皮で過形成がみられ、水腎がみられたものもあった¹³⁾。

雌雄の Wistar ラット (各群16~19匹) に、0.5, 1.6, 3%の濃度で餌に混ぜて13週間投与した実験において、雄の各投与群で2/19, 1/19, 12/16匹、雌の3%群で6/16匹に膀胱結石がみられた。軽度から中程度の尿路上皮過形成が3%群の雄では11/16匹、雌では7/16匹にみられ、そのうち、雄では11/11匹、雌では6/7匹に膀胱結石がみられた¹⁴⁾。

雌雄の F344 ラットと B6C3F1 マウス (各群10匹) に、0, 0.175, 0.25, 0.5, 1, 2%の濃度で餌に混ぜて7日/週、13週間投与した実験において、ラットでは1%以上の群の雌雄で体重増加の抑制 (1%投与群では雌雄それぞれ17%および10%抑制、2%投与群では雌雄それぞれ29%および17%抑制) がみられたが、マウスでは体重への影響はみられなかった。ラットおよびマウスの全投与群において、びまん性の肝細胞腫脹がみられたが、用量に依存した変化ではなかった¹⁵⁾。

雄の Long-Evans ラット (各群30匹) に、0, 0.25, 0.5, 1%の濃度で餌に混ぜて96日間投与した実験において、1%群で体重増加の有意な抑制がみられた。いずれの投与群においても、血液学的検査、血液生化学的検査、肝臓および腎臓重量、病理組織学的検査において影響はみられなかった。著者らは投与による影響がみられなかった濃度を0.5% (約 313 mg/kg/day) と報告している¹¹⁾。

雌雄の F344 ラットと B6C3F1 マウス (各群50匹を) に、0, 0.25, 0.5% (ラットで0, 125, 250 mg/kg/day 程度、マウスで0, 325, 650 mg/kg/day 程度) の濃度で餌に混ぜて7日/週、103週間投与した実験において、ラットとマウスのいずれにおいても生存率や体重への影響はみられなかった。雌雄のラットとマウスのいずれにおいても慢性腎炎がみられ、0, 0.25, 0.5%の投与群において、雄ラットで38/50, 38/49, 27/49匹、雌ラットで3/49, 5/49, 9/50匹、雄マウスで2/49, 4/49, 11/49匹、雌マウスで2/48, 3/50, 0/49匹であり、0.5%群の雌ラットと雄マウスで慢性腎炎の発生率に増加がみられた。雌ラットでは0.5%群において、腎臓結石、水腎、腎臓での多発性嚢胞、膀胱での上皮過形成もそれぞれ1/50匹観察された¹⁵⁾。慢性腎炎の発生率について、著者らが統計解析を行っていないことから、フィッシャーの正確確率検定を行ったところ、雄マウスの0.5%群で対照群と比較して有意な増加 ($p < 0.01$) がみられ、Cochran-Armitage の傾向検定では雄マウスで有意 ($p < 0.01$) であった。

4) 生殖毒性

30匹のラット (系統不明) に、1 mg/m³ を24時間/日、妊娠期間中に吸入曝露させたところ、胎児への影響はみられなかった¹⁶⁾。

雌雄の Long-Evans ラット (各群20匹) に、雄には0, 0.25, 0.5, 1%の濃度で115日間混餌投与し、雌には交配前6日間、交配期間、妊娠期間、哺育期間を通じて混餌投与したところ、雌雄の一般状態に影響はなく、繁殖成績にも影響はなかった。しかし、出生児の離乳時の体重は投与量に依存して低下し、0.5%以上の群で有意に低かった¹¹⁾。

雌の Wistar ラット (各群20匹) に0, 1,000 mg/kg/day を妊娠7日から16日まで強制経口投与したところ、母ラットと胎児に影響はみられなかった¹⁷⁾。

5) 遺伝毒性

in vitro 試験系では、ネズミチフス菌を用いた変異原性試験¹⁸⁻²¹⁾、マウスリンパ腫細胞 (L5178Y) を用いた変異原性試験²²⁾、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞²³⁾ 及びチャイニーズハムスター肺 (CHL) 細胞を用いた染色体異常試験²⁴⁾、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験²⁰⁾ と小核試験^{20, 21)}、CHO 細胞を用いた姉妹染色分体交換 (SCE) 試験²³⁾、ヒト子宮頸癌細胞 (HeLa) を用いた不定期 DNA 合成試験^{20, 21)} において、S9 添加の有無にかかわらず陰性であった。S9 無添加におけるラットの初代培養肝細胞及び SV40 形質転換チャイニーズハムスター細胞 (CO60) での DNA 傷害試験²⁰⁾、アデノウイルスを感染させたシリアンハムスター胚細胞 (SHE) での DNA 増幅試験で陰性であった²⁰⁾。シリアンハムスター胚細胞 (SHE) を用いた形質転換試験で陰性であった²⁵⁾。

in vivo 試験系では、ショウジョウバエを用いた経口投与または腹部注入による伴性劣性致死変異原性試験で陰性²⁶⁾ あるいは経口投与したショウジョウバエで陽性であった²⁷⁾。雄の B6C3F1 マウスに DMSO に溶解した DMT を39, 49, 64, 97, 194 mg/kg 単回腹腔内投与し、24, 48, 72時間後に小核試験を行ったところ、24時間後では骨髓細胞で小核出現頻度の増加が用量に依存してみられた²⁷⁾。しかしながら、雄の B6C3F1 マウスにコーン油に溶解した DMT を0, 438, 875, 1,750 mg/kg 単回腹腔内投与し、24時間後に骨髓細胞での小核試験を行ったところ、用量に依存した小核出現頻度の増加はみられなかったことから²⁸⁾、前記の結果²⁷⁾ は DMSO の影響による可能性があると考えられた²⁸⁾。

6) 発がん性

雌雄の F344 ラットと B6C3F1 マウス (各群50匹を) に、0, 0.25, 0.5%の濃度で餌に混ぜて7日/週、103週間投与した実験において、投与に関連した腫瘍発生率の増加はみられなかった¹⁵⁾。

5. 許容濃度の提案

ヒトの疫学研究に基づく評価はできなかった。動物実験では、ラットの58日間の吸入曝露実験において、体重、血液及び生化学検査、主要臓器重量および病理組織学的

検査で影響がみられなかった最も高濃度は 86.4 mg/m^3 であり, 鼻をこする動作, 洗顔動作, 瞬きの増加がみられなかった濃度は 16.5 mg/m^3 であった¹¹⁾.

混餌投与実験では, ラットで体重増加の抑制, 膀胱結石及び尿路上皮過形成の増加, ラットとマウスで慢性腎炎の増加が観察されている。ラットへの短期間投与では, 0.5~1.5%以上の濃度で尿の酸性化と尿中カルシウム濃度の有意な増加がみられ, 1.5~2%以上の濃度で膀胱結石が投与量に依存して観察されている¹³⁾。長期間投与では, 0.5%群の雌ラットと雄マウスの両種で慢性腎炎の発生率に増加がみられ, 雌ラットの0.5%群では腎臓結石, 水腎, 腎臓での多発性嚢胞, 膀胱での上皮過形成も観察されている¹⁵⁾。従って, 混餌投与実験からは, その下の投与量である0.25% (約 125 mg/kg/day) を起点とし, 体重 50 kg , 8時間曝露における呼吸量を 10 m^3 , 週7日投与を週5日労働に換算すると, 875 mg/m^3 に相当する濃度が得られる。

以上より, 吸入曝露実験において有害な影響が観察されなかった 16.5 mg/m^3 の NOAEL に対して軽微な影響であることから種差 2 を適用し, 8 mg/m^3 を許容濃度として提案する。なお, 発がん性に関しては, DMT への曝露が最も高濃度と思われるヒトの疫学研究において, 発がんによる死亡率の増加はみられておらず, 米国 NCI の発がん性試験ではラットとマウスで発がん性を示す所見は得られなかった。遺伝毒性に関しては, ほとんどの試験で陰性であった。また, 生殖毒性や感作性を示す知見は得られなかった。

6. 他機関の提案

AIHA : WEEL-TWA 5 mg/m^3 (全粉じん)²⁹⁾

ECHA (欧州) : DNEL for workers-Long term 35 mg/m^3 (4.34 ppm) ; DNEL for workers-Acute/short term 70 mg/m^3 (8.68 ppm)³⁰⁾

IARC : 発がん性について評価対象としていない³¹⁾

7. 勧告の履歴

2020年度 (新設案)

許容濃度 8 mg/m^3

文 献

- 1) IPCS. Dimethyl Terephthalate. International Chemical Safety Cards 0262. Geneva: International Programme on Chemical Safety, World Health Organization; 2005.
- 2) BG Chemie. Toxicological Evaluation No. 50, Terephthalic acid dimethyl ester. BG Chemie (Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie), Heidelberg; 2005.
- 3) 化学工業日報社. ジメチルテレフタレート. 2017年版 16817の化学商品 PDF. 東京: 化学工業日報社; 2017:730.
- 4) 経済産業省. 優先評価化学物質の製造・輸入数量実績. 平成23年度, 平成25年度, 平成27年度, 平成29年度; 東京: 経済産業省化学物質管理課化学物質安全室; 2019.
- 5) Moffitt AE Jr, Clary JJ, Lewis TR, Blanck MD, Perone VB. Absorption, distribution and excretion of terephthalic acid and dimethyl terephthalate. *Am Ind Hyg Assoc J* 1975;36:633-41.
- 6) Heck HA, Kluwe CL. Microanalysis of urinary electrolytes and metabolites in rats ingesting dimethyl terephthalate. *J Anal Toxicol* 1980;4:222-6.
- 7) Heck HD, Tyl RW. The induction of bladder stones by terephthalic acid, dimethyl terephthalate, and melamine (2,4,6-triamino-s-triazine) and its relevance to risk assessment. *Regul Toxicol Pharmacol* 1985;5:294-313.
- 8) Anonymous. Workplace environmental exposure level guide - Dimethyl terephthalate. *Am Ind Hyg Assoc J*. 1982;43:B85-B88. (cited in BG Chemie. Toxicological Evaluation No. 50, Terephthalic acid dimethyl ester. BG Chemie (Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie), Heidelberg; 2005.)
- 9) Massmann W. Evaluation of the occupational hygiene/toxicology of p-toluic acid methylester, dimethyl terephthalic and terephthalic acid. Institute of Occupational Medicine, University of Tubingen, 26.2; 1966. (cited in BG Chemie. Toxicological Evaluation No. 50, Terephthalic acid dimethyl ester. BG Chemie (Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie), Heidelberg; 2005.)
- 10) Hours M, Cardis E, Marciniak A, Quelin P, Fabry J. Mortality of a cohort in a polyamide-polyester factory in Lyon: a further follow up. *Br J Ind Med* 1989;46:665-70.
- 11) Krasavage WJ, Yanno FJ, Terhaar CJ. Dimethyl terephthalate (DMT): acute toxicity, subacute feeding and inhalation studies in male rats. *Am Ind Hyg Assoc J* 1973;34:455-62.
- 12) Lewis TR, Lynch DW, Schuler RL. Absence of urinary bladder and kidney toxicity in rats and guinea pigs exposed to inhaled terephthalic acid and dimethyl terephthalate. *Toxicologist* 1982; 2: 7 (Abstr. 25). (cited in BG Chemie. Toxicological Evaluation No. 50, Terephthalic acid dimethyl ester. BG Chemie (Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie), Heidelberg; 2005.)
- 13) Chin TY, Tyl RW, Popp JA, Heck HD. Chemical urolithiasis. 1. Characteristics of bladder stone induction by terephthalic acid and dimethyl terephthalate in weanling Fischer-344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1981;58:307-21.
- 14) Vogin EE. Subacute feeding studies (13-week) in rats with Dimethylterephthalate (DMT), Isophthalic acid (IA) and Terephthalic acid (TA). Food and Drug Research Laboratories, Maspeth, N.Y., 1972 (cited in Heck HD, Tyl RW. The induction of bladder stones by terephthalic acid, dimethyl terephthalate, and melamine (2,4,6-triamino-s-triazine) and its relevance to risk assessment. *Regul Toxicol Pharmacol* 1985;5:294-313.)
- 15) National Cancer Institute. Bioassay of dimethyl terephthalate for possible carcinogenicity. CAS No. 120-61-6. NCI-CG-TR-121, NIH Publication No. 79-1376, Bethesda, Maryland; 1979.
- 16) Krotov YA, Chebotar NA. Study of the embryotoxic and terato-

- genic effect of several industrial substances formed during the production of dimethylterephthalate. *Gig. Tr. Prof. Zabol* 1972;16:40–43. (cited in BG Chemie. Toxicological Evaluation No. 50, Terephthalic acid dimethyl ester. BG Chemie (Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie), Heidelberg; 2005.)
- 17) Hoechst AG. Dimethyl terephthalate, investigation of embryotoxic action in Wistar rats on oral administration. Unpublished report No. 86.0859; 1986. (cited in BG Chemie. Toxicological Evaluation No. 50, Terephthalic acid dimethyl ester. BG Chemie (Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie), Heidelberg; 2005.)
- 18) Kozumbo WJ, Kroll R, Rubin RJ. Assessment of the mutagenicity of phthalate esters. *Environ Health Perspect* 1982;45:103–9.
- 19) Zeiger E, Haworth S, Speck W, Mortelmans K. Phthalate ester testing in the National Toxicology Program's environmental mutagenesis test development program. *Environ Health Perspect* 1982;45:99–101.
- 20) Monarca S, Pool-Zobel BL, Rizzi R, Klein P, Schmezer P, Piatti E, Pasquini R, De Fusco R, Biscardi D. *In vitro* genotoxicity of dimethyl terephthalate. *Mutat Res* 1991;262:85–92.
- 21) Lerda DE. Genotoxicity tests on the compounds of polyethylene glycol terephthalate (PET): dimethylterephthalate (DMT) and terephthalic acid (TPA). *Int J Environ Health Res* 1996;6:125–30.
- 22) Myhr BC, Caspary WJ. Chemical mutagenesis at the thymidine kinase locus in L5178Y mouse lymphoma cells: results for 31 coded compounds in the National Toxicology Program. *Environ Mol Mutagen* 1991;18:51–83.
- 23) Loveday KS, Anderson BE, Resnick MA, Zeiger E. Chromosome aberration and sister chromatid exchange tests in Chinese hamster ovary cells on vitro. V: results with 46 chemicals. *Environ Mol Mutagen* 1990;16:272–303.
- 24) Ishidate M Jr, Harnois MC, Sofuni T. A comparative analysis of data on the clastogenicity of 951 chemical substances tested in mammalian cell cultures. *Mutat Res* 1988;195:151–213.
- 25) Heidelberger C, Freeman AE, Pienta RJ, Sivak A, Bertram JS, Casto BC, Dunkel VC, Francis MW, Kakunaga T, Little JB, Schechtman LM. Cell transformation by chemical agents: a review and analysis of the literature. A report of the U.S. Environmental Protection Agency Gene-Tox Program. *Mutat Res* 1983;114:283–385.
- 26) Foureman P, Mason JM, Valencia R, Zimmering S. Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. X. Results of 70 coded chemicals tested for National Toxicology Program. *Environ Mol Mutagen* 1994;23:208–27.
- 27) Goncharova RI, Zabreiko SP, Kozachenko VI, Pashin YuV. Mutagenic effects of dimethyl terephthalate on mouse somatic cells in vivo. *Mutat Res* 1988;204:703–9.
- 28) Shelby MD, Erexson GL, Hook GJ, Tice RR. Evaluation of a three-exposure mouse bone marrow micronucleus protocol: Results with 49 chemicals. *Environ Mol Mutagen* 1993;21:160–79.
- 29) AIHA. AIHA 2008 Emergency Response Planning Guidelines & Workplace Environmental Exposure Levels. American Industrial Hygiene Association, Fairfax, Virginia;2008;p. 41.
- 30) ECHA. Registered substances, Dimethyl terephthalate. Available at <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances>, accessed on January 9, 2020.
- 31) IARC. IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020.

フッ化水素

HF

[CAS No. 7664-39-3]

最大許容濃度 3.0 ppm (2.5 mg/m³) (皮)

別名 フッ化水素酸 (無水), Hydrogen fluoride

1. 物理化学的性質ならびに用途

フッ化水素 (HF)¹⁾は分子量20.01, 融点-83℃, 沸点20℃, 蒸気圧 122 kPa (25℃), 換算係数: 1 ppm=0.820 mg/m³ (25℃), 水・アルコールに無制限に溶解, 嗅覚閾値は 0.042 ppm である。沸点以上では, 非常に刺激性・腐食性の強いガスで, 沸点以下ではフェーム状でも存在する。水溶液は45%または35%のフッ化水素酸として供給される。主な用途は²⁾, フロンガス (冷媒, 噴射剤, 溶剤, フッ素樹脂, 消火剤) の原料, アルキルベンゼンの触媒, ガソリンのアルキル化剤, ガラス (電球, ブラウン管など) のつや消し, ステンレス・その他金属の酸洗剤, 鉱石類の分析用, 半導体物質 (ゲルマニウム, シリコン) のエッチング剤, その他フッ素化合物の製造原料である。アルミニウム電解精錬工程, 消火剤や撥水スプレー等のフッ化物の熱分解によっても発生する。

2. 吸収, 代謝, 分布, 蓄積, 排泄

吸収

フッ化水素は吸入により容易に吸収される。水に溶けやすいため, 主に上気道で吸収される³⁾。ヒトでフッ化水素として0.8~2.8または2.9~6.0 ppmを60分間曝露すると, 曝露開始60~90分後にフッ化物の最大血漿濃度の中央値は, 29.0または59.0 ng/mlであった⁴⁾。ラットでは, フッ化水素は主に上気道に吸収され, フッ化水素濃度30~176 mg/m³の範囲でフッ化水素の吸収率は, 100%に近づくと報告されている⁵⁾。

分布

フッ素は骨および歯牙に蓄積する³⁾。ヒトでは, 高レベルのフッ化物またはフッ化水素への慢性曝露により, 骨フッ素症が発生する^{6,7)}。0.2~5.2 mg/m³のフッ化水素曝露下で血漿中フッ化物濃度レベル (最高血漿濃度とベースライン濃度との差) は曝露濃度に依存して上昇し, 吸入フッ化水素との間に有意な相関 ($r=0.95, p<0.001$) を認めた⁴⁾。

排泄

フッ化物は主に尿中に排泄される。曝露が終了した後, 尿中フッ化物は48~72時間以内に急速に減少する³⁾。ヒト血漿からの生物学的半減期は2~9時間, 骨からの生物学的半減期は8~20年と報告されている⁸⁾。

3. ヒトに対する影響

3.1 急性毒性

刺激性

フッ化水素酸は皮膚や粘膜に付着すると, 局所に強い痛みを伴う腐食を起こし, 深く浸透する。フッ化水素酸が体表面積の2.5%に付着し, 全身影響を起こして死亡に至った症例がある。皮膚の50~100 cm²にフッ化水素酸が付着すると入院する必要がある, 100 cm²以上ではICUで治療すべきであると言われている⁹⁾。

2名の男性ボランティアに0.026, 0.05および0.1 mg/l (32, 61, および122 ppm)の濃度のフッ化水素を, 非常に短い期間曝露させた。122 ppmの吸入では, 1分以内に著しい結膜および呼吸器の刺激を引き起こし, 皮膚障害をきたした。61 ppmでは, 目と鼻の刺激が顕著であったが, 皮膚障害は認めなかった。目と鼻の刺激は32 ppmでは軽度であり, 不快感を伴ったが許容された。すべての濃度で, 気道の刺激と口内の酸味があった¹⁰⁾。

中毒事例

フッ化水素の経皮曝露による臨床症状は, 多くの場合, 数時間後に発症する。症状は, 疼痛, 腫脹, 水疱, 紅斑および壊死であり, 進行性の組織損傷の結果として, 低カルシウム血症により死亡する可能性がある¹¹⁾。

8%のフッ化水素酸を含む洗浄液を使用し, 24時間後に, 激しい疼痛を伴う手指の腫脹をきたした症例が報告されている¹²⁾。

純粋なフッ化水素との皮膚接触による体表の3.6%で2度および3度の火傷をきたし, 全身影響 (悪心, 嘔吐, 徐脈, 多尿) が発生した¹³⁾。

30%のフッ化水素酸に体表の44%で曝露し, すぐに冷水で流した。入院時, 意識は清明で疼痛を訴えていた。受傷5時間後より, 心室頻拍と心室細動を認め加療し, 受傷78日後には回復し退院した症例が報告されている¹⁴⁾。

80%フッ化水素酸への経皮曝露 (体表の約5%) の後, 胸痛を伴う呼吸困難, 重度の低カルシウム血症による死亡例が報告されている¹⁵⁾。

米国中毒情報センター協会 (APCC) に1995年1月1日から1996年12月31日までに登録されたフッ化水素酸に経口摂取した1,772名のうち, 6%から8%のフッ化水素酸を含む製品の摂取後の症例は135名であった。そのうち49名に軽度の胃腸への影響が発生した。このうち47名が完全に回復したが, 90 g以上のフッ化水素を含む製品を自殺意図で摂取した2名は死亡した¹⁶⁾。

フッ化水素酸の曝露事故による致命的な急性肺水腫の症例が報告されている^{17,18)}。顔にフッ化水素酸が飛散すると, 経皮吸収と吸入が混ざり合って不整脈を起こすことがある¹⁹⁾。顔面へのフッ化水素の飛散は, 致命的な肺水腫に加えて, 致命的な低カルシウム血症および低マグネシウム血症を含む他の全身影響を引き起こすことが報

告されている²⁰⁾。

ヒトによる曝露実験

健康な非喫煙男性ボランティアに低曝露群：0.2~0.6 mg/m³ (9名), 中曝露群：0.7~2.4 (7名), 高曝露群：2.5~5.2 (7名) のフッ化水素を, 最初の45分間は安静, 残りの15分間は自転車エルゴメーターにより 75 W の運動を負荷し, 計60分間曝露した結果が1997年に報告されている^{4,21)}。眼, 上気道, 下気道の刺激症状を 0 (なし) ~ 5 (非常に強い) の 6段階にスコア化し評価すると, 上気道症状の曝露前と曝露終了時のスコアの差は, 低・中曝露群と比較して高曝露群で有意に高かった ($p < 0.01$)。眼, 下気道症状では, 有意差は認めなかった。中・高曝露群で, スコアが経時的にどのように変化するか評価すると, 主に上気道症状を認め, 最大スコアは曝露終了時に記録されたが, 曝露 4 時間後にはほとんどすべての症状が消失した。曝露前後の呼吸機能検査では, FEV_{1.0} に変化はなく, FVC は低曝露群で有意な減少を示したが, 他の群では変化がなかった。著者らは, 眼および上気道症状を回避するために HF 濃度を, 2.5 mg/m³ 未満に保つ必要があると述べている。

気管支肺胞洗浄 (BAL) は, 曝露の 3 週間前と曝露開始 24 時間後に実施された²¹⁾。BALF の細胞成分については, 細胞数の測定は実施されていなかった。好中球分画, 好酸球分画は, 低曝露群 (n = 5), 中曝露群 (n = 6), 高曝露群 (n = 4) のいずれの群の気管支領域・気管支肺胞領域も中央値は曝露前・後ともに 0 % で, 曝露後の増加はなかった。リンパ球分画は, 低・中・高曝露群の気管支領域・気管支肺胞領域で曝露後増加しているが, 量反応関係はなかった。CD3 陽性細胞の割合は, 気管支領域では中曝露群と高曝露群で有意に増加, 気管支肺胞領域では高曝露群で有意に増加した。BALF の可溶成分 (低曝露群 n = 6, 中曝露群 n = 7, 高曝露群 n = 6) については, 総タンパク, アルブミン, E-セレクトリンは全ての群の気管支領域・気管支肺胞領域で曝露後に有意に減少していた。ICAM-1 は低・中・高曝露群の気管支領域で減少・増加・増加 (全体として $p = 0.97$), 気管支肺胞領域で増加・減少・減少 (全体として $p = 0.04$) であった。ミエロペルオキシダーゼは, 気管支領域で有意な増加を認めたものの, 気管支肺胞領域での増加はなかった。本研究は CD3 陽性細胞分画が曝露依存性に増加しているが, 一般炎症/アレルギー炎症で増加する好中球分画・好酸球分画, 総タンパク, アルブミン, E-セレクトリン, ICAM-1 は曝露後に減少し, 好中球分画が曝露後も中央値が 0 % にもかかわらずミエロペルオキシダーゼが増加する理由が不明であった。従って本研究は結果の一貫性に欠けると判断する。

このシリーズの最後の研究²²⁾では, 3.3~3.9 mg/m³ (4.0~4.8 ppm) のフッ化水素の 1 時間曝露による鼻洗浄

(NAL) での鼻腔内反応を調査した。自覚症状では, 10 名中 7 名が上気道症状の増悪を認めた。また, 上気道症状レベルと NAL の好中球増加の間には, 統計的に有意な相関 ($r = 0.75, p = 0.01$) が見られた。HF 曝露により, 好中球増加 ($p = 0.003$), アラキドン酸代謝物 (PGE₂, LTB₄) の増加 ($p < 0.001, p < 0.001$), TNF- α の増加 ($p < 0.004$), およびタンパク質の増加 ($p = 0.025$) が NAL 中に観察された。

3.2 慢性毒性/発がん性

5 名の被験者に 1.4~4.7 ppm のフッ化水素を, 1 日 6 時間, 週 5 日, 10~50 日曝露した結果, 全身影響はなかったが, 3.4 ppm 曝露では毎日曝露時に顔の皮膚が赤くなり, 11 日後には軽い日焼けのように落屑した²³⁾。

石油会社のアルキル化施設で作業中に慢性的に曝露し, 最高曝露濃度から 10 年経過した労働者において, 骨のフッ化物濃度が 1,100 ppm であった。進行性変形性脊椎症と診断されたが, 石油会社での交絡曝露の寄与は不明である²⁴⁾。

アメリカのナイアガラフォールズにあるアルミニウム製錬工場で溶融ポット室での作業 (曝露群 n = 107, 平均年齢 51.9 歳, 平均従事期間 19.1 年, 曝露濃度不明) と同じ事業所内で働く事務員, 大工, 電気技師 (対照群 n = 108, 平均年齢 50.8 歳) における, 既往歴, 現病歴, 採血, 尿検査, 胸部レントゲン撮影の比較では, 身体的な機能障害, 明らかな臨床的な兆候を両群とも認めなかった。曝露群のみに行った骨盤・腰椎レントゲン検査では, 79 例で骨フッ素症を認めた⁶⁾。

ポーランドのアルミニウム製錬工場に曝露した 2,258 名の作業員 (平均曝露期間 17.6 年, 標準偏差 7.6 年, 曝露濃度不明) を対象とした, 臨床的または放射線による評価では, 20.2% に骨フッ素症を認めたが, 骨フッ素症 Roholm 症度分類の第 I 期が 1.05% であった⁷⁾。

カナダのアルミニウム製錬工場に 1,242 名の作業員を対象に, 筋骨格系の症状・疾病の既往, 骨病変については X 線を用いて頸部・背部の骨折発生の有無で評価を行った。曝露評価は, 製錬工程での作業ごとにフッ化物の曝露レベルと従事期間, 頻度により, low, medium, high とカテゴリー化した。フッ化物の曝露濃度レベルと頸部・背部の骨折の頻度, 筋骨格系の症状の既往, 骨関節疾患の既往との間に統計学的に有意な関連を認めた²⁵⁾。

複数年に渡り, フッ化水素を曝露された作業員 11 名のフッ化水素作業員を含む 305 名の化学物質ばく露作業員群と対照群の呼吸機能の比較では, FVC (努力肺活量), FEV₁/FVC (一秒率) の平均値で有意差を認めなかった。なお, 本研究ではフッ化水素作業員 11 名を特定し分離できなかった。フッ化水素濃度は, 0.07~10 ppm であった²⁶⁾。

カナダ プリティッシュコロンビア州のアルミニウム

製錬所の2,066名の労働者からなる疫学研究では、ポット室での作業で筋骨格系、造血系、肝臓、腎臓および肺機能が調査された。ポット室では、労働者はアルミニウム（濃度なし）、総フッ化物濃度 $0.48 \pm 0.35 \text{ mg/m}^3$ (0.58 ppm) またはガス状フッ化物濃度 $0.20 \pm 0.17 \text{ mg/m}^3$ (0.24 ppm) に曝露した。他に $3.5 \pm 7.1 \mu\text{g/m}^3$ のベンゾ [a] ピレン、 $0.75 \pm 0.58 \text{ ppm}$ の二酸化硫黄、 $10 \pm 5.0 \text{ ppm}$ の一酸化炭素に曝露した。著者は過去の曝露濃度は入手できなかった。尿中のフッ化物濃度は、シフト開始前 1.9 mg/l 、シフト後 2.7 mg/l 、および週の終わりの 3.0 mg/l であった。造血系、肝臓、腎臓への影響は観察されなかった。骨フッ素症の明確な症例は認めなかったが、X線検査により、10年以上曝露された多くの労働者の骨密度の変化、靭帯の石灰化および骨膜の変化が認められた。しかし、2名の放射線科医による評価では、調査結果についてさまざまな意見が出された。呼吸機能パラメーターについて、統計的に有意な減少が、コントロール群 ($n=134$) との比較で、ポット室での作業を日の50%以上を費やした労働者群 ($n=146$) で認められた (FEV1は2%減少、FEF_{25-75%}は5%減少)^{27,28}。しかし、著者らは、この肺機能の減少について、一つの化学物質の吸入によるものではなく、複合曝露による影響を示唆すると述べている²⁷。二酸化硫黄は 0.5 ppm にて、急性症状や気管支収縮作用が報告されており、ACGIHのTLV-STELは 0.25 ppm である³⁷。よって、有意な呼吸機能低下は、二酸化硫黄の交絡の可能性が極めて高いと判断する。

4. 動物に対する影響

4.1 急性毒性

ラット、マウス、サルの LC_{50} (1時間値) は、966 ppm, 150 ppm, 1,780 ppm である²⁹。

0.01%から2%の濃度のフッ化水素水溶液の経皮投与は、ウサギでは致死的不是な。2%フッ化水素溶液を1時間又は4時間塗布すると、血清中のフッ化物濃度が大幅に増加した³⁰。

Dalbey et al. は、下部気道への影響を調べるためにラットの気管にカニューレを挿入してフッ化水素を593, 1,589, 4,877, 8,621 ppm×2分間, 135, 271, 950, 1,764 ppm×10分間, 20, 48 ppm×60分間, 各々単回曝露し、血清化学分析、気管支肺胞洗浄液分析 (BAL)、呼吸機能検査、病理組織学検査等を実施した³¹。1,764 ppm 10分間曝露で20匹中1匹が死亡した。2分間単回曝露のNOAELは、AST上昇、BALでのtotal protein (TP)、myeloperoxidase (MPO)、LDH、 β -glucuronidase (β -Gluc) 上昇、forced expiratory flow at 25% of FVC (FEF25) 低下から593 ppm, 10分間単回曝露のNOAELは、AST上昇、BALでの多形核白血球の上昇から271 ppm, 60分間単回曝露のNOAELは、BALでのTP、G-6-PDHの上昇から20 ppm

であった。

各群2匹のイヌ (雑種) に、666 ppm または 460 ppm の濃度のフッ化水素に15分間、または243 ppm または157 ppm の濃度で1時間単回曝露し、14日間の曝露後観察を行った³²。666 ppm または 243 ppm での曝露中、イヌは瞬き、くしゃみ、咳などの不快感の兆候を示した。血液学的パラメーター (ヘマトクリット値および赤血球数) に変化はなかった。460 ppm では15分間、157 ppm では1時間で影響はそれほど深刻ではなかった。肉眼的病変は認められず、顕微鏡検査も実施しなかった。

アカゲザル (雌雄各4匹/群) を、690, 1,035, 1,575, 1,600, 1,750, または 2,000 ppm の濃度のフッ化水素に1時間曝露させた。1,035 ppm 群で1匹、1,750 ppm 群と2,000 ppm 群で各3匹が死亡した。プロビット分析を使用して、著者は LC_{50} を1,774 ppm (95%信頼区間, 1,495–2,105) と計算した。剖検では大量の肺出血と浮腫が見られた。曝露中の毒性の兆候として、呼吸困難、麻痺、流涙、鼻汁、吐き気、くしゃみ、嘔吐を認めた。曝露後に皮膚の熱傷が観察されたが、数日後に治癒した³³。

4.2 慢性毒性

ラット、マウス、モルモット、ウサギ、イヌにフッ化水素を8.6および30 ppm の濃度で5週間 (6時間/日, 5日/週) 曝露した (各匹数不明)。ラットとマウスは30 ppm の曝露ですべての動物が死亡したが、モルモット、ウサギ、およびイヌには死亡がなかった。病理組織検査では、30 ppm 曝露のラット、ウサギは肺に出血と浮腫、イヌでは、精巣の変性、陰囊の潰瘍、肺の出血と浮腫が確認された。8.6 ppm 曝露では、イヌで肺に局所出血を認めた。血液・生化学では、30 ppm 曝露のイヌでのフィブリノーゲンの増加を除いて変化は目立たなかった。他方、上記の試験と同条件で17 ppm のフッ化水素を吸入曝露すると、ラット、マウス、モルモット、ウサギ、イヌの肺、肝臓、腎臓に損傷を与えるとの報告がある。しかしながら、8.6 ppm では、1匹のイヌで肺に局所出血が認められた以外に、これらの組織に重大な病理学的変化を誘発することはなかった³⁴。

3 ppm で30日間曝露されたウサギ、モルモット、およびハトにおいてフッ化水素の有害な影響を認めなかった³⁵。

4.3 遺伝毒性

In vitro では、ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験が1報告あり、TA100, TA98, TA1535, TA1537の4菌株を用いて代謝活性化の有無にかかわらず陰性であった³⁰。

*In vivo*³⁶ では、ラットを用いた吸入による染色体異常試験において骨髓細胞に倍数性を観察した。一方、マウスにおいて優性致死突然変異を認めなかった。ショウジョウバエの伴性劣性致死試験では陽性であった。

5. 許容濃度の提案

健康な非喫煙男性ボランティアに低曝露群：0.2～0.6 mg/m³（9名）、中曝露群：0.7～2.4（7名）、高曝露群：2.5～5.2（7名）のフッ化水素を、最初の45分間は安静、残りの15分間は自転車エルゴメーターにより75 Wの運動を負荷し、計60分間曝露し、眼、上気道、下気道の刺激症状をスコア化し評価した。上気道症状の曝露前と曝露終了時のスコアの差は、低・中曝露群と比較して高曝露群で有意に高かった（ $p < 0.01$ ）。眼、下気道症状では、有意差は認めなかった。著者らは、眼および上気道症状を回避するためにHF濃度を、2.5 mg/m³未満に保つ必要があると述べている。また、繰り返し曝露によるフッ化水素の影響として、5名の被験者に1.4～4.7 ppmのフッ化水素を、1日6時間、週5日、10～50日曝露した結果、全身的な影響はなかったが、3.4 ppm曝露では毎日曝露時に顔の皮膚が赤くなり、11日後には軽い日焼けのように落屑しことが報告されている。これらの結果より、最大許容濃度3 ppm提案する。

フッ化水素の腐食性および皮膚浸透性の報告より、「皮」マークを付す。

遺伝毒性については、ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験で陰性との報告があるが、*in vivo* 染色体異常試験で陽性との結果も存在し、判断できない。

感受性、生殖毒性については報告がない。発がん性についても、情報がない。

6. 他機関の提案値

ACGIH：TLV-TWA 0.5 ppm, STEL 2 ppm, Skin.

DFG：MAK 1 ppm, Pregnancy Risk Group C.

NIOSH：REL-TWA 3 ppm, REL-ceiling（15分）6 ppm

OSHA：PEL-TWA 3 ppm

IARC：情報なし

US EPA：情報なし

7. 勧告の履歴

2019年度（改定案）

最大許容濃度 3 ppm（2.5 mg/m³）（皮）

2000年度（改定）

最大許容濃度 3 ppm（2.5 mg/m³）

1964年度（新設）

許容濃度 3ppm（2.5 mg/m³）

文 献

- International Programme on Chemical Safety (WHO/IPCS)：ICSC カード
- 化学工業日報社：17019の化学商品（2019）p. 177
- World Health Organization; Fluorides and Human Health. WHO Monograph Series No. 59. WHO, Geneva（1970）
- Lund K, Ekstrand J, Boe J, et al. Exposure to hydrogen fluoride: an experimental study in humans of concentrations of fluoride in plasma, symptoms, and lung function. *Occup Environ Med* 1997;54:32-37.
- Morris JB, Smith FA. Regional deposition and absorption of inhaled hydrogen fluoride in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1982;62:81-89.
- Kaltreider NL, Elder MJ, Cralley LV, et al. Health survey of aluminum workers with special reference to fluoride exposure. *J Occup Med* 1972;14:531-541.
- Czerwinski E, Nowak J, Dabrowska D, et al. Bone and joint pathology in fluoride-exposed workers. *Arch Environ Health* 1988;43:340-343.
- Dinman BD, Bovard WJ, Bonney TB, Cohen JM, Colwell MO. Prevention of bony fluorosis in aluminum smelter workers. Absorption and excretion of fluoride immediately after exposure - Pt. 1. *J Occup Med* 1976;18:7-13.
- Patty's Industrial Hygiene and Toxicology. 4th ed. Vol II. Part F. 1.6 Hydrogen Fluoride. Edited by: Clayton GD & Clayton FE. Jo) Wiley & Sons. New York. 1994: pp. 4454-65.
- Machle W, Thamann F, Kitzmiller K, et al. The effects of the inhalation of hydrogen fluoride. *J Ind Hyg Toxicol* 1933;16:129-134.
- Liu M-W, Tang Y-W, Huang C-H, Fang R-H（1997）Hydrofluoric acid burns of the hands. *J Surg Assoc Repub China* 1997;30:26-34.
- Apted JH. Delayed dermatitis from contact with hydrofluoric acid. *Med J Aust* 1997;166:5.
- Burke WJ, Hoegg UR, Phillips RE. Systemic fluoride poisoning resulting from a fluoride skin burn. *J Occup Med* 1973;15:39-41.
- Yamaura K, Kao B, Iimori E, Urakami H, Takahashi S. Recurrent ventricular tachyarrhythmias associated with QT Prolongation following hydrofluoric acid burns. *Clin Toxicol* 1997;35:311-313.
- Hung OL, Flomenbaum M, Flomenbaum NE, DiMartino RN, Goldfrank LR, Hoffman RS. Profound ionized hypocalcemia with arrhythmia and coagulopathy in a fatal hydrofluoric acid exposure. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998;36:448.
- Kao WF, Dart R, Kuffner E, Bogdan G. Ingestion of low-concentration hydrofluoric acid: an insidious and potentially fatal poisoning. *Ann Emerg Med* 1999;34:35-41.
- Kleinfeld M. Acute pulmonary edema of chemical origin. *Arch Environ Health* 1965;10:942-946.
- Chela A, Reig R, Sanz P, et al.: Death due to hydrofluoric acid. *Am J Forensic Med Pathol* 1989;10:47-48.
- Chan K-M, Svancarek WP, Creer M. Fatality due to acute hydrofluoric acid exposure. *J Toxicol Clin Toxicol* 1987;25:333-340.
- Tepperman PB. Fatality due to acute systemic fluoride poisoning following a hydrofluoric-acid skin burn. *J Occup Med* 1980;22:691-692.
- Lund K, Refsnes M, Sandstrom T, et al. Increased CD3 positive

- cells in bronchoalveolar lavage fluid after hydrogen fluoride inhalation. *Scand J Work Environ Health*. 1999;25:326–34.
- 22) Lund K, Refsnes M, Ramis I, et al. Human exposure to hydrogen fluoride induces acute neutrophilic, eicosanoid, and antioxidant changes in nasal lavage fluid. *Inhal Toxicol*. 2002;14:119–32.
- 23) Largent EJ. Fluorosis-The health aspects of fluorine compounds. Ohio State Uni Press. Columbus, Ohio. 1961:34–48.
- 24) Waldbott GL, Lee JR. Toxicity from repeated low grade exposure to hydrogen fluoride: Case report. *Clin Toxicol* 1978;13:391–402.
- 25) Carnow BW, Conibear SA. Industrial fluorosis. *Fluoride* 1981;14:172–181.
- 26) NIOSH. Criteria for a recommended standard. Occupational exposure to hydrogen fluoride. HEW publication No. 76–143. USDHEW. 1976.
- 27) Chan-Yeung M, Wong R, MacLean L, Tan F, Schultzer M, Enarson D, Martin A, Dennis R, Grzybowski S. Epidemiologic health study of workers in an aluminium smelter in Kitimat, British Columbia. Effects on the respiratory system. *Am Rev Respir Dis* 1983;127:465–469.
- 28) Chan-Yeung M, Wong R, Tan F, Enarson D, Schulzer M, Subbarao K, Knickerbocker J, Grzybowski S. Epidemiologic health study of workers in an aluminium smelter in Kitimat, B. C. II. Effects on musculoskeletal and other systems. *Arch Environ Health* 1983;38:34–40.
- 29) RTECS. The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Hydrofluoric acid (2013)
- 30) ECB (European Chemical Bureau) (2000) IUCLID dataset, hydrogen fluoride, 19 February 2000, European Commission <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK219903/> 2019.10.20
- 31) Dalbey W, Dunn B, Bannister R, et al. Short-term exposures of rats to airborne hydrogen fluoride. *J Toxicol Environ Health* 1998;55:241–57.
- 32) Rosenholtz, M.J., T.R. Carson, M.H. Weeks, F. Wilinski, D.F. Ford, and F.W. Oberst. A toxicopathologic study in animals after brief single exposures to hydrogen fluoride. *Amer. Ind. Hyg. Assoc. J.* 1963;24:253–261.
- 33) MacEwen, J.D., and E.H. Vernot. Toxic Hazards Research Unit Annual Technical Report: 1970. AMRL-TR-70-77, AD 714694. Aerospace Medical Research Laboratory, Wright-Patterson AFB, Ohio.
- 34) Stokinger HE. Toxicity following inhalation of fluorine and hydrogen fluoride. In: *Pharmacology and Toxicology of Uranium Compounds*, pp. 1021–1057 C. Voegtlin and H.C. Hodge, Eds. McGraw-Hill, New York (1949)
- 35) Ronzani E. Experimental studies on the effect of inhaling irritant industrial gases upon the organism's defense mechanisms against infectious diseases. *Arch Hyg* 1909;70:217–269.
- 36) Lee WR; Abrahamson S; Valencia R; et al.: The sex linked recessive lethal test for mutagenesis in *Drosophila melanogaster*: A report of the U.S. Environmental Protection Agency Gene-Tox program. *Mutat Res* 1983;123:183–279.
- 37) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH): 2018 TLVs and BELs with 7th Edition Documentation CD-ROM

発がん性分類暫定物質 (2020) の提案理由

2020年 5月25日
日本産業衛生学会
許容濃度等に関する委員会

N,N-ジメチルホルムアミド 化学式 C_3H_7NO [CAS No. 68-12-2] 発がん性分類 第2群 A

日本産業衛生学会は、1991年に *N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF, *N,N*-Dimethylformamide) の発がん性分類を 2B とした。一方、国際がん研究機関 (IARC) は、1999年のモノグラフ vol. 71¹⁾ で発がん性分類を Group3 とした。IARC は、新たな知見を踏まえて発がん性分類を評価し、2018年のモノグラフ vol. 115²⁾ で DMF について Group2A とした。日本産業衛生学会は、DMF の発がん性分類について検討した。

疫学研究は、航空機修理従事者、皮革なめし従事者、化学薬品製造従事者を対象としたものがある。米軍の航空機修理施設において、DMF 取扱い作業工程とその周辺業務に従事した白人男性153名から3名の精巣胚細胞腫瘍の発生が報告された³⁾。本事例を受け、DMF 曝露が確認されている航空機修理施設の男性680名 (DMF 曝露群) と DMF 曝露が無い同施設の男性446名 (非曝露群) を対象に調査が行われた。DMF 曝露群から4名の精巣胚細胞腫瘍の発生が確認され、非曝露群からは腫瘍の発生が確認されなかった。DMF 曝露群の罹患率は、国家統計の罹患率に比し4.21倍 (95%信頼区間; 1.15-10.78, $p < 0.02$) 高かった³⁾。米国の皮革なめしの吹き付け工程の DMF 取扱い作業従事者において3名の精巣腫瘍の症例が報告された⁴⁾。これを受け、皮革なめしの吹き付け工程従事男性80名を対象にコホート調査が行われた。標準化罹患率は、ニューヨーク州の期待罹患率を基に算出すると40.5 (95%信頼区間, 8.1-118.4) だった⁵⁾。さらにこの3名の症例を含む精巣腫瘍と診断された男性10名を症例群、同年齢の129名を対照群として症例対照研究が行われた。精巣腫瘍発生への皮革産業界従事歴の寄与は、オッズ比5.8 (95%信頼区間1.5-22.0) だった⁵⁾。

動物実験は、BDF₁ マウスと F344 ラット (雌雄50匹/群, 6週齢) に純度99.8%以上の DMF を 0, 200, 400, 800 ppm の濃度で、1日に6時間、週に5日、104週にわたり吸入曝露した実験が行われている。その結果、雄マウスに肝細胞腺腫、肝細胞癌および肝芽腫、雌マウスと雌雄ラットに肝細胞腺腫と肝細胞癌の有意 ($p < 0.01$) な発生増加が認められた⁶⁾。また、雄の F344 ラット (雌雄50匹/群, 6週齢) に純度99.5%以上の DMF を104週間

にわたり吸入曝露、飲水投与または吸入曝露と飲水投与の複合投与をした実験でも、肝細胞腺腫や肝細胞癌の発生増加がみられている⁷⁾。これらの結果から、DMF の発がん性について動物実験からの証拠は十分であると考えられる。

DMF は酸化ストレスが示唆されている。疫学調査においては、曝露者の血中 superoxide dismutase (SOD) が非曝露者に比し有意に増加していた⁸⁾。人の肝細胞を用いた *in vitro* 試験⁹⁾、人の白血病細胞を用いた *in vitro* 試験^{10, 11)} において reactive oxygen species (ROS) の増加、人の結腸癌細胞を用いた *in vitro* 試験ではグルタチオンの減少¹²⁾ が認められた。ラットを用いた *in vivo* 試験では、DMF の腹腔内投与により肝臓のグルタチオンの減少¹³⁻¹⁵⁾、マウスへの混餌によるグルタチオンの減少¹⁶⁾ が認められた。マウスのリンパ腫細胞を用いた *in vitro* 試験では、DMF の代謝物質である N-Methylformamide によってグルタチオンの減少が認められた¹⁷⁾。抗酸化作用を有するグルタチオンの減少は、酸化ストレスをもたらすと考えられる。また、DMF による細胞増殖が示唆されている。ヒト白血病細胞を用いた *in vitro* 試験で、アポトーシス¹¹⁾、DNA 断片化¹¹⁾、ラットを用いた *in vivo* 試験で肝細胞の細胞増殖¹⁸⁾ が認められた。

ヒト疫学研究における発がん性は、DMF 取扱い作業者に精巣腫瘍の症例がみられるが、業務歴以外の人種、喫煙歴、精巣の疾患や外傷、混合曝露等の危険因子による調整は十分でなく限定的と判断する。動物実験における発がん性は、マウス、ラットにおける吸入実験において DMF 投与による腫瘍発生の増加が認められていることから十分と判断する。発がんメカニズムは、DMF による酸化ストレス、細胞増殖が *in vitro* 試験、*in vivo* 試験により認められており十分であると判断する。以上から、日本産業衛生学会は、DMF の発がん性分類を第2群 B から第2群 A へ変更することを提案する。

勧告の履歴

2020年 (改定案) 第2群 A
1991年 (新規提案) 第2群 B

文献

- 1) IARC. Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 1999;71.
- 2) IARC. Some Industrial Chemicals. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 2018;115.
- 3) Ducatman AM, Conwill DE, Crawl J. Germ cell tumors of the testicle among aircraft repairmen. The Journal of Urology 1986;136(4):834-6.
- 4) Levin SM, Baker DB, Landrigan PJ, Monaghan SV, Frumin E,

- Braithwaite M et al. Testicular cancer in leather tanners exposed to dimethylformamide. *Lancet* 1987;2(8568):1153.
- 5) Centers for Disease Control (CDC). Testicular cancer in leather workers—Fulton County, New York. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1989;38(7):105–6, 111–4.
 - 6) Senoh H, Aiso S, Arito H, Nishizawa T, Nagano K, Yamamoto S et al. Carcinogenicity and chronic toxicity after inhalation exposure of rats and mice to N,N-dimethylformamide. *J Occup Health* 2004;46(6):429–39.
 - 7) Ohbayashi H, Umeda Y, Senoh H, Kasai T, Kano H, Nagano K et al. Enhanced hepatocarcinogenicity by combined inhalation and oral exposures to N,N-dimethylformamide in male rats. *J Toxicol Sci* 2009;34(1):53–63.
 - 8) Cheng J, Liu Q, Xu B, Wu Z, Ye M, Jiang X et al. Effect of N,N-dimethylformamide on oxidation or antioxidation status among occupational exposed workers. *Zhonghua yu fang yi xue za zhi. Chin J Prev Med* 2014;48:28–32.
 - 9) Wang C, Huang C, Wei Y, Zhu Q, Tian W, Zhang Q. Short-term exposure to dimethylformamide and the impact on digestive system disease: an outdoor study for volatile organic compound. *Environ Pollut* 2014;190:133–8.
 - 10) Speier C, Newburger PE. Changes in superoxide dismutase, catalase, and the glutathione cycle during induced myeloid differentiation. *Arch Biochem Biophys* 1986;251(2):551–7.
 - 11) Katschinski DM, Robins HI, Schad M, Frede S, Fandrey J. Role of tumor necrosis factor alpha in hyperthermia-induced apoptosis of human leukemia cells. *Cancer Res* 1999;59(14):3404–10.
 - 12) Cordeiro RF, Savarese TM. Reversal by L-cysteine of the growth inhibitory and glutathione-depleting effects of N-methylformamide and N,N-dimethylformamide. *Biochem Biophys Res Commun* 1984;122(2):798–803.
 - 13) Kim TH, Kim YW, Shin SM, Kim CW, Yu IJ, Kim SG. Synergistic hepatotoxicity of N,N-dimethylformamide with carbon tetrachloride in association with endoplasmic reticulum stress. *Chem Biol Interact* 2010;184(3):492–501.
 - 14) Jyothi K, Kalyani D, Nachiappan V. Effect of acute exposure of N,N-dimethylformamide, an industrial solvent on lipid peroxidation and antioxidants in liver and kidney of rats. *Indian J Biochem Biophys* 2012;49(4):279–84.
 - 15) Scailteur V, Lauwerys R. In vivo metabolism of dimethylformamide and relationship to toxicity in the male rat. *Arch Toxicol* 1984;56(2):87–91.
 - 16) Rui D, Daojun C, Yongjian Y. Liver and heart toxicity due to 90-day oral exposure of ICR mice to N,N-dimethylformamide. *Environ Toxicol Pharmacol* 2011;31(3):357–63.
 - 17) Bill CA, Gescher A, Hickman JA. Effects of N-methylformamide on the growth, cell cycle, and glutathione status of murine TLX5 lymphoma cells. *Cancer Res* 1988;48(12):3389–93.
 - 18) Ohbayashi H, Yamazaki K, Aiso S, Nagano K, Fukushima S, Ohta H. Enhanced proliferative response of hepatocytes to combined inhalation and oral exposures to N,N-dimethylformamide in male rats. *J Toxicol Sci* 2008;33(3):327–38.