

## 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/m<sup>3</sup> (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<sup>1-7)</sup>

#### 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. LD<sub>50</sub> 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<sup>2-11)</sup>. 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)<sup>9)</sup> は Johnson ら (1986)<sup>10)</sup> 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/m<sup>3</sup> を吸入曝露) は 1.3 × 10<sup>-3</sup> である.

ヒトに対する発がん性の疫学調査は少ない. Collins ら<sup>12)</sup> 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/m<sup>3</sup>-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/m<sup>3</sup>-years は平均気中濃度 0.001 mg/m<sup>3</sup> 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/m<sup>3</sup>) に 0.001 ÷ 0.3 = 0.003 年 (約 1 日) 曝露したことに相当

する<sup>12)</sup>。同じく 0.03 および 0.3 mg/m<sup>3</sup> × 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<sup>13)</sup> 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/m<sup>3</sup>, 1957 ~ 70 年は 0.1 ~ 0.6 mg/m<sup>3</sup>, 1970 年以後は 0.1 mg/m<sup>3</sup> 以下であった。

最近、Collins らのグループ (Marsh ら)<sup>14)</sup> 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<sup>15)</sup> 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<sup>16)</sup> は、Marsh らの報告では曝露者 2,004 名のみ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/m<sup>3</sup> × 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/m<sup>3</sup>) × 1 日換気量 (m<sup>3</sup>/kg/day) × 365 (days) となる。ここで、1 日換気量は  $0.2 \times 10^{-3}$  (m<sup>3</sup>/kg/min) × 60 (min) × 8 (hours/day) = 0.096 m<sup>3</sup>/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  $1.6 \times 10^{-3}$  となる。また、このリスクは Granath らの multiplicative model<sup>17)</sup> では  $5 \times 10^{-3}$  となる。従って、通常人口のがん死亡 (180 × 10<sup>-3</sup>) 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<sup>18)</sup> 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<sup>3)</sup>。最も低い例<sup>19)</sup> 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/m<sup>3</sup>; 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)<sup>20-23)</sup>。He ら<sup>20)</sup> 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/m<sup>3</sup> であったが、その後設備改善により 0.0324 mg/m<sup>3</sup> 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<sup>21)</sup> は 0.5 ~ 1.58 mg/m<sup>3</sup> 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<sup>22)</sup> は夏季 0.3-8.8 (平均 3.5) mg/m<sup>3</sup>, 秋季 0.11 ~ 1.64 (同 0.60) mg/m<sup>3</sup> 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<sup>23)</sup> 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/m<sup>3</sup>) 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<sup>24)</sup> の

成績によれば, 平均曝露濃度が  $0.33 \text{ mg/m}^3$  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  $0.05 \text{ mg/kg/day}$  以下とするよう提案した<sup>25)</sup> (算出法の詳細は記載がない)。これより, ACGIH は, 体重  $70 \text{ kg}$  の作業員で 1 日換気量  $10 \text{ m}^3$  かつ吸収率  $100\%$  として, TLV-TWA 値を  $0.3 \text{ mg/m}^3$  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)<sup>1)</sup> 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  $0.12 \text{ mg/kg/day}$ , としこれを安全係数  $10$  で除した値 ( $0.012 \text{ mg/kg/day}$  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  $0.072 \text{ mg/m}^3$  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  $0.03 \text{ mg/m}^3$  へと引下げた<sup>10)</sup>。同様に, 米国 NIOSH は REL 値を  $0.03 \text{ mg/m}^3$  とした<sup>3)</sup>。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  $0.3 \text{ mg/m}^3$  である<sup>5)</sup>。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<sup>5)</sup>。ポーランド (TWA 値) およびロシア (STEL 値) はそれぞれ  $0.1$ ,  $0.2 \text{ mg/m}^3$  と定めている<sup>5)</sup>。

#### 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<sup>24)</sup> より, 現行許容濃度を  $0.1 \text{ mg/m}^3$  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, Ehrenberg 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/m<sup>3</sup>)

感作性物質 (皮膚, 第2群)

### 1. 物理化学的性質<sup>1,2)</sup>

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<sup>3)</sup>。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<sup>1,4)</sup>

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<sup>14</sup>C-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<sup>5)</sup>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<sup>6)</sup>。主な排泄経路は呼気と尿で, CO<sub>2</sub> として呼気から 54% が排泄され, 次いで尿からメルカプトツ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<sup>2,7)</sup>

LD<sub>50</sub>: ラット 経口 300 mg/kg, マウス 経口 827 mg/kg, ウサギ 経口 200 mg/kg

ウサギ経皮 1243 mg/kg,

LC<sub>50</sub>: ラット 1350 ppm (4 時間曝露, 24 時間観察)

## (2) 亜急性および慢性毒性

SD ラットに 110 ± 5 ppm のアクリル酸メチルを 1 日 4 時間, 週 5 日, 32 回曝露した実験<sup>7)</sup>によると, 曝露の当初において眼への刺激を示す動作が見られたが, コントロール (12 匹) および曝露群 (12 匹) において死亡は見られなかった. 終了時の解剖では, 腫瘍や体重増加に異常は見られず, 中枢神経毒性症状や呼吸器症状もみられなかった. また, 血液生化学的検査の結果もコントロールと曝露群で差は見られなかった.

SD ラットに 0, 15, 45, 135 ppm のアクリル酸メチルを 1 日 6 時間, 週 5 日, 24 ヶ月曝露した実験<sup>8)</sup>によると, 15 週以降, 135 ppm 曝露群 (雌雄) の体重増加率は他の群に比べると有意に低かった. 血液生化学的検査および尿検査において曝露に由来する変化は見られなかった. 角膜の血管新生や白濁は濃度および期間依存性に増加した. 24 ヶ月後では, 全ての曝露群で角膜の白濁が有意に増加していた. 組織学的検査では, 鼻粘膜の異常が見られている. 15 ppm 群では, 雄のラット数匹に嗅上皮の軽度な萎縮が見られ, 45 および 135 ppm 群では, ほぼ全てのラットにおいて鼻腔前半部における嗅上皮の消失が起こっていた. 喉頭, 気管および肺における刺激性変化は全ての曝露群で見られていない. 以上のことから, 最小毒性量 (LOAEL) は 15 ppm とされている.

## (3) 発がん性

SD ラットに 0, 15, 45, 135 ppm のアクリル酸メチルを 1 日 6 時間, 週 5 日, 24 ヶ月曝露した実験<sup>8)</sup>によると, 15 および 45 ppm 曝露の雄において白血病の発生が高くなっていったが, 135 ppm 群では発生がなかったことから曝露由来とは考えられないとされた. 以上のことから, アクリル酸メチルによる発がんは見られなかったと結論された.

## (4) 変異原性, 遺伝毒性

細菌を用いた変異原性試験では, 代謝活性化の有無にかかわらず陰性であった<sup>9)</sup>. 哺乳動物細胞を用いた *in vitro* 実験<sup>10,11)</sup> では, マウス L5178Y 細胞の TK+/- アッセイでは染色体異常を示す小コロニー変異体が誘発されているが AS52/Xprt アッセイおよび CHO/hgprt アッセイでは陰性であった. マウスの骨髄小核試験は陰性であった<sup>9)</sup>. アクリル酸メチルの遺伝毒性は, 点突然変異でなく染色体の損傷によって起こると考えられるが, この変化は *in vitro* のみで見られている<sup>12)</sup>.

## (5) 生殖発生毒性

SD ラットにおいて生殖毒性試験が報告されている<sup>13)</sup>. 25, 50, 100 ppm のアクリル酸メチルを妊娠 6-20 日に 1 日 6 時間曝露した結果, 母獣の体重増加が 50 および 100 ppm 群で抑制されていたが, 死亡は見られなかった.

着床部位, 生存胎児数, 死亡着床数と吸収, および性比については, 曝露の影響は見られなかったが, 胎児の体重が曝露濃度の上昇につれ低くなり, 100 ppm 群では有意な低下となっていた. 奇形は 100 ppm 群の 1 匹に見られたが, 外表, 臓器および骨格の異常の発生率はコントロール群と差がなかった. 無毒性量 (NOAEL) は 50 ppm と算出されている.

## 5. ヒトにおける情報

### 1) 急性毒性

RTECS<sup>14)</sup>によると, 最小毒性濃度 (TCL<sub>0</sub>) は 75 ppm で, 嗅覚と眼とに対する影響とされている.

事故により, 皮膚炎を起こした例が報告されている<sup>15)</sup>, アクリル酸メチル原液を誤って左靴と長靴の中にかけた作業者は, 8 日後に左足首に発赤, 痛み, 水泡を発見した. 翌日皮膚科を受診したが, 特に処置はされなかった. 事故の 17 日後に, アクリル酸メチルに再び曝露したところ, その翌日に湿疹が首と顔面の上部に発生し, 空気中のアクリル酸メチルによる全身性接触皮膚炎と考えられた. この作業者は同工場に 15 年勤務しているが, アクリル酸メチルを取り扱ったのは 3 ヶ月前で, その工程での取扱は月に 2 回であった. 他のアクリル酸エステルは作業者が働く工場では使われていなかった. 事故から 2 ヶ月後に行なったブリックテストは陰性であったが, パッチテストは, 0.1, 0.32, 1.0 % の濃度のいずれも陽性であった. また, アクリル酸エチル, アクリル酸ブチル, ヒドロキシエチルアクリル酸, ジアクリル酸ブタンジオール, ジアクリル酸ジエチレングリコール等にも反応した. これらが交叉反応なのか, 原料中の不純物だったためなのかは不明である.

アクリル酸メチルをコーン油に溶解した 20 % 溶液を皮膚に塗った実験では, 30 名中 10 名に刺激反応が見られ, 22 名中 2 名にアレルギー性の反応が見られている<sup>16)</sup>.

### 2) 慢性毒性

工場労働者など 13 名が, 2 週間の曝露中断後に, アクリル酸メチルの 8 週間曝露とその健康影響についての調査に参加した結果が ACGIH<sup>2)</sup> に報告されている. それによると, 最も高濃度曝露作業群においては, 12 時間労働における個人曝露濃度の平均が 2 ppm, 定点サンプリングの平均 5.4 ppm (範囲: 0.6-17.2 ppm), ピーク濃度 (複数測定) の最高値が「サンプリング」時で 115 ppm, 「阻止剤投入」時で 122 ppm であった. 曝露調査の前後に眼科医により角膜の変化が検査されたが, 全員に著変は見られなかった. 全ての参加者が弱から中程度の眼瞼炎と結膜炎を 8 週間曝露の最初から最後まで示していた. また, 参加者は症状の発現とその程度を日誌に記録しており, 症状がでる度毎に 3 回ピークフローを測定し記録した. 目の刺激の頻度は高濃度曝露群では 4.4/100 person days と低濃度群 (1.4/100 person days)

より高かったが有意ではなかった。疲労感以外の自覚症状は頻度・強度とも低かった。曝露の前, 中間および最後にスパイロメトリーおよびメサコリンテストがなされた結果, 参加者の 50% に曝露前の時点で気道過敏性が見られていたが, 肺活量には異常が見られなかった。中高濃度群におけるピークフローの低下は  $0.02\% \pm 0.008\%$  と算出され, 低濃度群よりも低下しており ( $p = 0.06$ ), オッズ比は 1.4 (95% CI: 0.77-2.6) であった。

化学工場における疫学調査が報告されている<sup>17)</sup>。アクリル酸エステルなどの製造工場においてアクリル酸メチル, アクリル酸エチル, アクリル酸ブチル, メチルメタクリル酸, アクリロニトリル, スチレン, ベンゼンおよびトルエンに曝露している労働者 60 名と曝露していない労働者 60 名を 1992 年から 8 年間前向きに追跡し, 健康影響に関する 91 項目 (自覚症状, スパイロメトリー, 血液生化学的検査, 免疫学的検査, 腫瘍マーカー) を毎年調査した。曝露群のアクリル酸エステルの平均曝露期間は  $13 \pm 5$  年であった。上述の取扱物質の曝露濃度は非常に低く, いずれの物質も 95% が  $5 \text{ mg/m}^3$  以下の曝露で, アクリル酸メチルの曝露濃度は 99% が  $5 \text{ mg/m}^3$  以下であった。曝露群の訴えで最も多いのは眼と咽喉の刺激で, 曝露群では訴えは 40% に見られたが, コントロール群では 20% であった。曝露濃度が比較的 low, 散発的に許容値を越える様な曝露下のアクリル酸エステル製造作業者では, 自覚症状を除くと健康指標に異常は見られなかった。

## 2) 発がん性

ヒトにおける報告は見当たらない。

## 6. 諸外国における規制値または勧告値

米国 ACGIH は許容濃度として  $2 \text{ ppm}$  ( $7 \text{ mg/m}^3$ ) (SEN: 感作) を設定している<sup>2)</sup>。

ドイツは MAK として  $5 \text{ ppm}$ ,  $18 \text{ mg/m}^3$  を設定し, 局所刺激があることから MAK の 1 倍の濃度を天井値とし, アレルゲンリストに登録し, 感作性 (Sh) の表示をしている<sup>18)</sup>。

## 7. 提案

アクリル酸メチルの毒性として問題になるのは刺激性と感作性である。

ACGIH<sup>2)</sup>によると, 12h-TWA 濃度  $2 \text{ ppm}$ ・最大ピーク濃度  $122 \text{ ppm}$  の曝露を 8 週間受けた場合, 目の刺激やピークフローの低下が起こるが有意ではなかった。また, Tucek<sup>17)</sup>によると, アクリル酸エステル類の曝露が  $5 \text{ mg/m}^3$  ( $1.4 \text{ ppm}$ ) 以下である作業場では, 健康影響は見られていない。

以上, アクリル酸メチルによる健康影響は  $2 \text{ ppm}$  までは見られていないと考えられることから, 許容濃度として  $2 \text{ ppm}$  ( $7 \text{ mg/m}^3$ ) を提案する。また, 皮膚への感

作性が報告されていることから, 皮膚感作性物質 2 群に分類する。

## 文 献

- 1) アクリル酸およびその誘導体。14303 の化学商品。東京: 化学工業日報社, 2003: 344-347。
- 2) ACGIH Documentation of TLVs-Methyl acrylate. 7th edition: ACGIH, 2001.
- 3) Amoores JE, Hautala E. Odor as an aid to chemical safety: Odor thresholds compared with limit values and volatilities for 214 industrial chemical in air and water dilution. *J Appl Toxicol* 1983; 3: 272-290.
- 4) IARC. Methyl acrylate. IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum 1986; 39: 99-112.
- 5) Seutter E, Rijintjes N. Whole-body autoradiography after systemic and topical administration of methyl acrylate in the guinea pig. *Arch Dermatol Res* 1981; 270: 273-284.
- 6) Sapota, A. The disposition and metabolism of methyl acrylate in male wister albino rats. *Pol J Occup Med Environ Health* 1993; 6: 185-193.
- 7) Oberly R, Tansy MF. LC50 values for rats acutely exposed to vapors of acrylic and methacrylic acid esters. *J Toxicol Environ Health* 1985; 16: 811-822.
- 8) Reininghaus W, Koestner A, Klimisch HJ. Chronic toxicity and oncogenicity of inhaled methyl acrylate and n-butyl acrylate in Sprague-Dawley rats. *Food Chem Toxicol* 1991; 29: 329-339.
- 9) 蜂谷紀之, 竹谷明美, 滝澤行雄. 生活環境物質の変異原性に関する研究 (第 3 報) アクリル樹脂モノマーならびに主要添加剤についての Ames 試験およびマウス骨髄小核試験. *日本公衛誌* 1982; 29: 236-239.
- 10) Moore M, Parker L, Huston J, Harrington-Brock K, KL D. Comparison of mutagenicity results for nine compounds evaluated at the hprt locus in the standard and suspension CHO assays. *Mutagenesis* 1991; 6: 77-85.
- 11) Oberly T, Huffman D, JC S, ML G. An evaluation of 6 chromosomal mutagens in the AS52/XPRT mutation assay utilizing suspension culture and soft agar cloning. *Mutat Res* 1993; 319: 177-187.
- 12) IARC. Methyl acrylate. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans 1999; 71: 1489-1496.
- 13) Saillenfait AM, Bonnet P, Gallissot F, Protois JC, Peltier A, Fabries JF. Relative developmental toxicities of acrylates in rats following inhalation exposure. *Toxicol Sci* 1999; 48: 240-254.
- 14) NIOSH RTECS. Acrylic acid, methyl ester. Hamilton: Canadian Centre for Occupational Health and Safety, 2003.
- 15) Kanerva L, Jolanki R, Estlander T. Accidental occupational sensitization caused by methyl acrylate. *Eur J Dermatol* 1993; 3: 195-198.
- 16) Cavalier C, Jelen G, Herve-Bazin B, Fousereau J. Irritation and allergy to acrylates and methacrylates. -Part I: Common monoacrylates and monomethacrylates (author's transl). *Ann Dermatol Venereol* 1981; 108:

549-556.

- 17) Tucek M, Tenglerova J, Kollarova B, et al. Effect of acrylate chemistry on human health. *Int Arch Occup Environ Health* 2002; 75 Suppl: S67-S72.
- 18) DFG. List of MAK and BAT values 2002. Bonn: Deutsch Forschungsgemeinschaft, 2002.

## 発がん物質暫定物質（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

### コールタール コールタールピッチ揮発物 発がん物質分類 第 1 群

#### 1. 物理化学的性質

コールタールは石炭を高温乾留した際に生じる油状物質で、比重 1.1 ~ 1.2, 主として多環芳香族炭化水素からなり、ナフタレン 5 ~ 15%, ベンゼン 0.3 ~ 1%, フェノール 0.5 ~ 1.5%, ベンゾ[a]ピレン (B[a]P) 1 ~ 3%, フェナトレン 3 ~ 8% を含有している<sup>1)</sup>。コールタールピッチはコールタールを分別蒸留した際の蒸留残留分で、留分 (揮発性成分) のごく一部が残存し、約 10% の多環芳香族炭化水素を含んでいる。また、蒸留中に重合・分解・炭化などの反応で新たに生成した成分も含む。色は黒から暗茶色。ピッチに熱が加えられると中に含まれている多環芳香族炭化水素などが揮発あるいは飛散し、これらを総称してコールタールピッチ揮発物と呼ぶ<sup>2)</sup>。ナフタレン、フロランテン、アントラセン、アクリジン、フェナトレンなどの比較的低分子の多環芳香族炭化水素は気中に昇華する一方、ベンゾ[a]ピレンなどの比較的高分子の多環芳香族炭化水素はタール粒子やヒューム中に多い<sup>3-5)</sup>。

#### 2. 使用用途と職業性曝露源

コールタールは、かつてコーティング・塗料あるいは屋根や舗装のベースとして、さらには炭素電極の支持材として用いられていた。現在は、コークス炉作業やタール系塗料の製造・取り扱いなどの作業において曝露の可能性がある。

#### 3. バックグラウンド

嵐谷<sup>6)</sup>らは 1981 年から 82 年にかけて北九州市の大気総粉塵濃度およびそのベンゼン可溶成分重量を調べ、それぞれ 55.3 ~ 220.6  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , 5.4 ~ 17.0  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  と報告している。総粉塵中のベンゼン可溶成分は、重量比で 5.5 ~ 16.0% となる。Kuo<sup>7)</sup>は 1994 年 9 月から 1995 年 8 月にかけて台中市 (台湾) における大気中総粉塵量とそのアセトン可溶成分重量を求め、月平均値がそれぞれ 112.7 ~ 298.5  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  および 20.9 ~ 72.2  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (粉塵中のアセトン可溶成分の重量比は 9.3 ~ 26.9%) であったと報告している。

#### 4. 動物における毒性

山極と市川<sup>8)</sup>が1916年に家兔の耳にコールタールを塗布し、皮膚がんを発生したことを発表している。これが、化学物質による実験発がんの最初の成功例である。その後、コールタールピッチやその抽出物の塗布により、皮膚がんが発生することがマウス・ラットを用いたいくつかの実験で報告されている。また、コールタールピッチ抽出物はイニシエーションおよびプロモーションの両方の作用があると報告されている<sup>9)</sup>。Simmers<sup>10)</sup>はラットにさまざまな濃度の多環芳香族炭化水素で汚染された空気を吸入させ、肺の変化が用量依存性であったと述べている。

#### 5. ヒトへの影響

Hueper<sup>11)</sup>は職業性腫瘍の発症には少なくとも1～5年の曝露が必要であると述べている。Doll<sup>12)</sup>はコークスガス作業の退職者における肺や胸膜のがんによる死亡は約2倍の危険率であると報告している。

アルミニウム精錬作業者を対象とした調査では肺がん死亡率の増加が認められた<sup>13)</sup>。旧ソビエト連邦のアルミニウム精錬業における報告<sup>14)</sup>によるとタール様物質濃度 27-2,130 mg/m<sup>3</sup>, B[a]P 濃度 0.6 ~ 56 μg/m<sup>3</sup>で、肺がん死亡の上昇が認められたとされている。また、イギリスでもコークス炉作業者の呼吸器がん死亡の上昇が報告されている<sup>15)</sup>。アメリカのコークス炉作業においても5年あるいはそれ以上の曝露で腎がん、肺がんが発生しやすいといわれている<sup>16)</sup>。

Mazumdarら<sup>17)</sup>は、北アメリカの12の製鉄所における4,661名(白人1,979名, 非白人2,682名)のコークス炉作業者を対象に、コールタールピッチ揮発物累積曝露量とがん死亡との関係について検討した。コークス炉における各作業のベンゼン可溶成分への平均曝露濃度を調べたところ、0.50 ~ 3.23 mg/m<sup>3</sup>であった。作業ごとに累積曝露量(平均曝露濃度×曝露月数)を算出し肺がんとの関係を調べたが、白人では累積曝露量と肺がん死亡率の関係は認められなかった(ただし白人はサンプルサイズが小さい)。非白人では非コークス炉作業(コントロール)の肺がん死亡率(年齢調整後)が、 $5.5 \times 10^{-3}$ に対して、累積曝露量(濃度×曝露月数)が199 mg/m<sup>3</sup>-months以下の作業では、 $4.0 \times 10^{-3}$ とほぼ同じ死亡率であった。この曝露濃度は労働年数を40年(480ヵ月)とすると、0.41 mg/m<sup>3</sup>以下となることから、ACGIH-TLVの0.2 mg/m<sup>3</sup>を妥当と評価している。しかし、累積曝露量 200 ~ 499 mg/m<sup>3</sup>-monthsでは $12.9 \times 10^{-3}$ , 500 ~ 699 mg/m<sup>3</sup>-monthsでは $24.9 \times 10^{-3}$ , 700 mg/m<sup>3</sup>-months以上では $54.6 \times 10^{-3}$ であったと報告している。

Spinelliら<sup>18)</sup>は、カナダ・ブリティッシュコロンビア州のアルミニウム還元プラントに5年以上勤務した

4,213名の男性従業員の死亡およびがん発症について同州の住民を対照として比較検討した。作業群では膀胱がんのSIR (standardized incidence rate) と脳腫瘍のSMRが有意に高くなっていた。コールタールピッチ揮発物累積曝露量と比較すると、BSM-years (ベンゼン可溶成分濃度×従事年数)が5 ~ 9.99 mg/m<sup>3</sup>-years曝露群においては膀胱がんのSIRが1.31 (0.23 ~ 4.12)であったが、10 mg/m<sup>3</sup>-years以上の曝露群では5.00 (2.61 ~ 8.72)と有意に増加していた。肺がんについては、累積曝露量との弱い関係は認められたが、統計学的に有意ではなく、喫煙の調整を行っても変わらなかった。

Armstrongら<sup>19)</sup>は、カナダ・ケベック州のアルミニウム精錬所にて1950年から1979年の間に少なくとも一年間現場作業に従事した16,297名の男子従業員中338例の肺がん死亡者と、出生年をマッチさせた1,138名を対象にコホート内症例対照研究を行った。ベンゼン可溶成分の累積曝露量が1 ~ 9 mg/m<sup>3</sup>-years群の肺がん死亡率は、1 mg/m<sup>3</sup>-years未満の群に比べて、喫煙の調整後1.15 (95%信頼区間0.84 ~ 1.59)倍と有意な増加は認められなかったが、10 ~ 19 mg/m<sup>3</sup>-yearsの群では、2.25 (95%信頼区間1.50-3.38)倍と有意に高値を示した。しかし、20 mg/m<sup>3</sup>-years以上では肺がん死亡率の更なる上昇は認められなかった。このデータをもとに、ACGIHのTLV-TWAである0.2 mg/m<sup>3</sup>の濃度で40年間働いたとすると予測される肺がん死亡の相対危険度は1.25、生涯過剰リスクは2.2%になると計算している。

Tremblayら<sup>20)</sup>は、上記集団の中で1970 ~ 1988年に膀胱がんを診断された138症例とコントロール414名を対象として、膀胱がん発症とコールタールピッチ揮発物曝露との関係についてのコホート内症例対照研究を行った。ベンゼン可溶成分の累積曝露量が1.0 ~ 9.9 mg/m<sup>3</sup>-yearsの群では、0 ~ 0.9 mg/m<sup>3</sup>-yearsの群に比べて膀胱がん発症率は喫煙調整後で1.60 (0.85 ~ 2.99)と有意な上昇は認めなかったが、10.0 ~ 19.9 mg/m<sup>3</sup>-yearsの群では3.85 (1.84 ~ 8.09), 20.0 ~ 29.9 mg/m<sup>3</sup>-yearsの群では7.31 (3.56 ~ 14.99), 30.0 mg/m<sup>3</sup>-years以上の群では5.18 (2.47 ~ 10.89)と有意に上昇した。このデータをもとに、ACGIHのTLV-TWAである0.2 mg/m<sup>3</sup>の濃度で40年間働いたとすると膀胱がん発症の危険度は2.22倍 (1.56 ~ 3.48)になると推測している。

#### 6. 他国の基準

##### 1) 日本

コールタールの管理濃度：ベンゼン可溶成分として0.2 mg/m<sup>3</sup>

(ただし、ベンゼンの代わりにメチルエチルケトンを用いて、コールタールを抽出しても、ベンゼン抽出法と同様に抽出できるのであれば、メチルエチルケトンを用いることができる<sup>22)</sup>)



2) IARC (1984)<sup>9)</sup>

Group 1, ヒトに対して発がん性ありとする十分な証拠がある

## 3) アメリカ合衆国

ACGIH (1987)

TLV-TWA 0.2 mg/m<sup>3</sup>, ベンゼン可溶成分として A1, ヒトに対して発がん性が確認された物

OSHA (1989)<sup>22)</sup>

PEL-TWA 0.2 mg/m<sup>3</sup>

NIOSH (1989) 23)

REL-TWA 0.1 mg/m<sup>3</sup>, シクロヘキサン可溶成分として Carcinogen, 発がん性あり, それ以上の分類はなし

## 4) ドイツ (1989)

MAK: 規定されていない

以前は「Group A1, ヒトにおける経験から, 発がん性あり」であったが, 現在は記載がない

## 5) オーストラリア (1990)

0.2 mg/m<sup>3</sup>

Category 1 carcinogen, ヒトに対して発がん性が立証されている

## 6) イギリス (1991)

0.2 mg/m<sup>3</sup>, シクロヘキサン可溶成分として

## 7) カナダ Ontario Ministry of Labour (1985-6)

Time Weighted Average Exposure Limit: 0.15 mg/m<sup>3</sup> (総粉塵のベンゼン可溶成分として)

## 7. 測定法

作業環境測定基準によるコールタールの測定は環境中の粒子状物質をグラスファイバー紙に捕集し, ベンゼンを用いて超音波抽出したのち, 抽出中の溶剤を加熱除去し, 残渣を秤量する. この方法は, ベンゼンを使用するため, 分析者の安全と環境への配慮から代替物の検討がなされている. NIOSH およびイギリスではシクロヘキサン可溶成分として基準値を設定している. 日本でもメチルエチルケトンを使用した抽出法が検討されている<sup>24)</sup>.

## 8. 提案

発がん性に関する定性的な評価として, 肺がんについては, Armstrong ら<sup>19)</sup>の報告では曝露と肺がん死亡率の間に有意な関係が認められているが, Spinelli ら<sup>18)</sup>の報告では統計学的に有意な関係は認められていない. 一方, 膀胱がんについては, Spinelli ら<sup>18)</sup>および Tremblay ら<sup>20)</sup>の研究で, 曝露との関係が認められていることから, 人間に対して発がん性のある物質 (第1群) としての分類が適当と考える. しかし, 発がん性に関する定量的な評価 (量-反応関係の評価) については, 情報が十分でなく, 更なるデータの蓄積が必要であると判断されることなどから, 過剰発がん生涯リスクレベルに対応する評価値を与えないこととする. ただし, 発がん

を予防する立場から, 曝露を極力低く抑えることが望ましい.

## 文 献

- 1) 日本芳香族工業会. 化学物質等安全データシート (MSDS) コールタール (Rev.1) <http://www.jaia-aroma.com/MSDS/j13r.html>
- 2) 荒木 峻, 沼田 眞, 和田 攻. コールタール・コールタールピッチ揮発物. 環境科学辞典. 東京: 東京化学同人, 1985: 273-274.
- 3) Sawicki E, Fox FT, Elbert W, et al. Polynuclear aromatic hydrocarbon composition of air polluted by coal tar pitch fumes. Am Ind Hyg Assoc J 1962; 23: 482-486.
- 4) Sawicki E, Hauser T, Stanley TW, et al. Spot Test detection and spectrophotometric characterization and determination of carbazoles, azo dyes, stilbenes, and shiff bases. Anal Chem 1961; 33: 1574-1579.
- 5) Sawicki E, Hauser T, Stanley TW, et al. Benzo (a) pyrene content of the air of American communities. Am Ind Hyg Assoc J 1960; 21: 443-446.
- 6) 嵐谷 奎一, 福長将仁, 吉川正博, 児玉 泰, 水口康雄. 大気浮遊粉じんベンゼン抽出物の変異原活性. 産業医科大学雑誌 1982; 4: 451-458.
- 7) Kuo C-Y, Cheng Y-W, Chen C-Y, Lee H. Correlation between the amounts of polycyclic aromatic hydrocarbons and mutagenicity of airborne particulate samples from Taichung city, Taiwan. Environ Res Sec A 1998; 78: 43-49.
- 8) 山極勝三郎, 市川厚一. 癌腫の人工発生について. 癌 1916; 10: 249-290.
- 9) IARC. Coal-tars and derived products. IARC Monographs, WHO 1984; 35: 83-159.
- 10) Simmers MH. Petroleum asphalt inhalation by mice. Arch Environ Health 1964; 9: 727-734.
- 11) Hueper WC. Occupational cancer hazards found in industry. Ind Hyg Newsletter 1949; 9(12): 7-12.
- 12) Doll R. The causes of death among gas workers with special reference to cancer of the lung. Br J Med 1952; 9: 180-185.
- 13) The Aluminum Association: Mortality of aluminum workers. Final unpublished report submitted to NIOSH (May 1977); cited in NIOSH: Criteria for a recommended standard -Occupational exposure to coal tar products, DHEW (NIOSH) 1997: Pub. No. 78-107.
- 14) Konstantinov VG, Kuzminykh AI. Tarry substances and 3,4-Benzopyrene in the air of electrolytic shops of aluminum works and their carcinogenic significance. Hyg Sanit 1971; 36: 368.
- 15) Doll R, Vessey MP, Beasley RWR, et al. Mortality of gas workers. Final report of a prospective Study. Br J Ind Med 1972; 29: 394-406.
- 16) Redmond CK, Strobino BR, Cypes, RH. Cancer experience among coke by-product workers. Ann NY Acad Sci 1976; 271: 102-115.
- 17) Mazumdar S, Redmond C, Sollecito W, Sussman N. An

- epidemiological study of exposure to coal tar pitch volatiles among coke oven workers. *J Air Pollut Cont Assos* 1975; 25: 382-389.
- 18) Spinelli JJ, Band PR, Svirchev LM, Gallagher RP. Mortality and cancer incidence in aluminum reduction plant workers. *J Occup Med* 1991; 33: 1150-1155.
- 19) Armstrong B, Tremblay C, Baris D, Theriault G. Lung cancer mortality and polynuclear aromatic hydrocarbons: A case-cohort study of aluminum production workers in Arvida, Quebec, Canada. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 250-262.
- 20) Tremblay C, Armstrong B, Theriault G, Broudeur J. Estimation of risk of developing bladder cancer among workers exposed to coal tar pitch volatiles in the primary aluminum industry. *Am J Ind Med* 1995; 27: 335-348.
- 21) 労働省安全衛生部環境改善室編. 作業環境ガイドブック3 特定化学物質 石綿・金属類を除く. 東京:(社)日本作業環境測定協会, 277.
- 22) U.S. Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration: 29 CFR Part 1910, Air Contaminants; Final Rule, Fed. Reg. 54 (12: 2930 (January 19, 1989).
- 23) National Institute for Occupational Safety and Health: Testimony of NIOSH of the Occupational Safety and Health Administration's Proposed Rule on Air Contaminants:
- 24) 大堀徳豊, 薄知香志, 斎藤雅子, 平井和盛, 本間克典. MEKによるコールタール抽出の追跡調査について. 日本作業環境測定協会 抄録集 1997年11月.