

## 生物学的許容値の暫定値 (2005 年度) の提案理由

平成 17 年 4 月 20 日  
日本産業衛生学会  
許容濃度等に関する委員会

### キシレン $C_6H_4(CH_3)_2$ [CAS No. 67-66-3] 尿中総メチル馬尿酸 800 mg/l (*o*-, *m*-, *p*-三異性体の総和) 試料採取時期: 週の後半の作業終了時

この数値は気中キシレンの許容濃度 50 ppm に対応する値として設定されている。

#### 1. 別名

ジメチルベンゼン, 特に工業用キシレン (本来の成分としてエチルベンゼンを含んでいる) をキシロールと呼ぶことがある。

#### 2. 用途

化学品合成原料 (例えば *o*-キシレンからは無水フタル酸等, *p*-キシレンからはテレフタル酸等, *m*-キシレンは相対的に用途が少なかったが, *m*-キシレンから合成されるイソフタル酸の用途が広がっている) に用いられるほか, 塗料などの溶剤としてトルエンとともに広範囲に使用される。溶剤としてのキシレンは *m*-キシレンを最多成分 (約 40%) とし, 次いで *o*-キシレンおよび *p*-キシレン (それぞれ約 20% 弱) を含むほか, エチルベンゼンを *o*-および *p*-キシレンと同じ程度に含むことが多い。

#### 3. 物理・化学的性質

分子量 106.17。融点および沸点<sup>1)</sup> を CAS 番号とともに表 1 に示す。

#### 4. 吸収, 代謝, 排泄およびその修飾要因

蒸気は速やかに肺から吸収される。70-200 ppm の範囲では吸収率は約 60%<sup>2)</sup>, *m*-キシレン (23-138 ppm) を用いた実験の結果からは 34-51% と推定された<sup>3)</sup>。蒸気の全身の皮膚からの吸収は肺吸収に比べて小さい<sup>4)</sup>

表 1. キシレンの物理・化学性状および CAS 番号

	融点	沸点	CAS 番号
<i>o</i> -キシレン	-25 °C	144 °C	95-47-6
<i>m</i> -キシレン	-47.4 °C	139.3 °C	108-38-3
<i>p</i> -キシレン	13-14 °C	137-138 °C	106-42-3
混合キシレン		137-140 °C	1,330-20-7

融点と沸点は文献 1 より引用した。

(例えば 2% 以下<sup>5)</sup>)。液体を皮膚接触させた場合の吸収も小さい (例えば 2-2.5  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}$ <sup>6, 7)</sup>。

ヒトの場合, 体内ではいずれの異性体も主として肝臓でメチル基 1 個の酸化 (メチルベンジルアルコールを経て, メチル安息香酸の生成), 次いでグリシン抱合 (メチル馬尿酸の生成) を受け, 尿中に排泄される<sup>2, 8, 9)</sup>。キシレン吸収量に対するメチル馬尿酸排泄量の割合は実験的曝露では 86-98%<sup>7)</sup>, 産業職場での作業終了時における横断的解析では 36%<sup>10)</sup> と報告されている。キシレン曝露に伴うメチル馬尿酸排泄の半減期の  $\alpha$  および  $\beta$  相はそれぞれ 2.3-4.4 時間および 19-39 時間と報告されている<sup>11)</sup>。芳香環の水酸化によるジメチルフェノールの生成はヒトの場合には主要な代謝経路ではない<sup>9, 12)</sup>。例えば *m*-キシレンの場合, 尿中代謝物の比は *m*-メチル馬尿酸 97.4% に対して 2,4-ジメチルフェノールは 2.5% あるいはそれ以下を占めるに過ぎない<sup>2, 12)</sup>。ジメチルフェニルメルカプツール酸も極く微量 (メチル馬尿酸の 1/10<sup>6</sup> 程度<sup>13)</sup>) 生成することが確認されている。

3 種の異性体に同時に曝露された場合, *p*-キシレンが優先的に代謝されるとする報告<sup>14)</sup> があるが, 後述する多くの調査例では確認されていない。

キシレン曝露に伴うメチル馬尿酸生成については性差は無い<sup>15, 16)</sup> か, 有っても極めて小さい<sup>17)</sup>。

喫煙および飲酒習慣のキシレン代謝に及ぼす影響について, 中国人労働者でのメチル馬尿酸生成には喫煙 (タバコ平均 12-13 本/日) による抑制はないが, 飲酒群 (アルコールとして平均 31-32 g/日) では抑制されていた<sup>16)</sup>。

志願者 (白人男女) に夕食時にワイン (エタノールとして 137 g) を飲ませたのち, 翌朝 *m*-キシレン 100 ppm または 400 ppm に 2 時間曝露した実験の場合, 非飲酒時に比べて 100 ppm 曝露では変化を認めなかったが, 400 ppm 曝露では血中キシレン濃度は軽度に低下, 尿中メチル馬尿酸濃度は上昇した<sup>18)</sup>。また志願者 (白人男子) にアルコール飲料 (エタノールとして 0.8 g/kg; 清酒 450-500 ml/人に相当) を飲ませたのち, その 30 分後から *m*-キシレン 146 ppm または 281 ppm に 4 時間曝露した実験では, 非飲酒時に比べて血中キシレン濃度は 1.5-2 倍に上昇, 尿中メチル馬尿酸排泄は約 50% に低下した<sup>19)</sup>。

トルエンとキシレンとの混合曝露については, 両溶剤夫々の幾何平均濃度が 2 ないし 3 ppm (最高濃度はトルエン約 200 ppm, キシレン約 100 ppm) の職場ではトルエンとキシレンの間の代謝修飾は検出されていない<sup>16)</sup>。ラットを用いた曝露実験によれば, 夫々の溶剤濃度が 50 ppm を超える場合, 代謝競合が起こると考えられている<sup>20)</sup>。

## 5. キシレン曝露に伴う尿中総メチル馬尿酸濃度の上昇

キシレン曝露に伴う尿中総メチル馬尿酸濃度の上昇を検討した研究については1970年代後半以降 Engstroem *et al.*<sup>11)</sup>, Lundberg and Sollenberg<sup>21)</sup>, Ogata and Taguchi<sup>22)</sup>, Cho<sup>23)</sup>, Sakai *et al.*<sup>24)</sup> (1989), Kawai *et al.*<sup>10,25)</sup>, Inoue *et al.*<sup>15)</sup>, Huang *et al.*<sup>16)</sup>, Jang *et al.*<sup>26)</sup>, Jacobson and McLean<sup>27)</sup> など数多くの報告がある。尿中総メチル馬尿酸排泄の生物学的半減期  $\beta$  相は19時間あるいはそれ以上と長く、排泄は僅かではあるが翌朝まで持ち越される<sup>11)</sup>。このことおよび労働による運動負荷を考慮すると1回曝露による実験的研究は定量的考察には不適である。またトルエン高濃度曝露時にはキシレン代謝が抑制される<sup>19)</sup> ため、トルエンがキシレンに対して著しく高濃度であるような条件下での調査研究も定量的考察には適当でない。定量的考察に適している研究例を表2に要約する。

これらのうちで Engstroem *et al.*<sup>11)</sup> の研究では気中濃度の測定は当時の技術的な制約から短時間に止まり、全作業時間の平均値を実測していない。他の研究では時間加重平均値が求められているが、調査対象となったキシレンはいずれも混合体で、かつ大部分の調査例ではトルエンあるいはエチルベンゼンの混合曝露を伴っている。ただし、それらの濃度はキシレン混合体の濃度を上回らず、かつ全溶剤濃度の単純加算値は例えば50 ppmを超えるほど高値ではない。調査は一般に週の後半に行われ、採尿は作業終了時近くに行われている。例外的に Jang *et al.*<sup>26)</sup> の研究では月-金曜の5日間に毎日調査を反復し、その結果を結合しているため、週の後半のみならず前半の成績をも含んでいることになる。

表2の調査研究例ではキシレン曝露（キシレン各異性体およびその合計である混合キシレン）と尿中メチル馬尿酸各異性体および総メチル馬尿酸濃度との相関は、キシレン曝露濃度が一般に低値であるにも拘らず、推計学的に有意であり、ことに混合キシレン曝露と尿中総メチル馬尿酸濃度との相関は全調査例を通じてすべて有意 ( $p < 0.01$ ) である。

## 6. 生物学的許容値の提案

表2の結果から、キシレン曝露と尿中メチル馬尿酸濃度上昇の量的関係に関して①キシレン三異性体間に大きな差異をみとめず、②性差も小さいと判断される。これらの結果は4.で述べた所見とよく一致している。従って三異性体間の差および性差を考慮せずに評価して良いと判断し、混合キシレンについての結果を男女を分けずに表3に要約した。あわせて、各研究で得られた回帰式を用いてキシレン50 ppmに対応する総メチル馬尿酸濃度を算出した。

表3からは非補正值、クレアチニン補正值、比重(1.016)補正值のいずれについても生物学的許容値を提

案することが可能であるが、クレアチニン補正および比重補正に対する批判を考慮し、濃淡の極端な尿（例えばクレアチニン  $< 0.5 \text{ g/l}$  または  $> 3.0 \text{ g/l}$ 、あるいは比重  $< 1.010$  または  $> 1.030$ <sup>28)</sup>）の例を再採尿・再分析することを前提に、且つ数値の簡略化を考慮して、生物学的許容値として尿中総メチル馬尿酸濃度  $800 \text{ mg/l}$  を提案する。

## 7. 非曝露者における尿中総メチル馬尿酸濃度

メチル馬尿酸はキシレンに職業的な曝露を受けていない人達（非曝露者）の尿からは検出されない（例えば Ogata and Taguchi<sup>22)</sup>）と一般に考えられているが、検出例も報告されている（Inoue *et al.*<sup>11)</sup>, Kawai *et al.*<sup>25)</sup>；表4）。ただし、その濃度はここに提案する生物学的許容値に比べて1/10以下の低値である。

キシレンは家庭用品にトルエンの代替物として使用されている可能性があり、非曝露者尿中メチル馬尿酸濃度の変化について注意が必要と思われる。

## 8. 尿中および血中キシレンの生物学的許容値

ヘッド・スペース・ガスクロマトグラフ法の発展に伴って尿中および血中キシレン濃度を測定することは著しく容易になった。検体の取り扱いに十分な配慮を要する<sup>29)</sup> が、尿中および血中キシレン濃度は（おそらく血中エチルベンゼン濃度も）尿中および血中トルエン濃度<sup>30,31)</sup>と同様に最も簡便な溶剤曝露指標となり得る可能性がある。因みに非曝露者の尿中および血中からはキシレンは検出されない<sup>25,32)</sup>。

Takeuchi *et al.*<sup>32)</sup>の尿中キシレン排泄についての研究および Kawai *et al.*<sup>25)</sup>の血中キシレンについての研究によれば、回帰式として

$$\text{XYL-U}_{\text{ob}} (\mu\text{g/l}) = 7.1 + 0.92\text{XYL-A} (\text{ppm}) \quad (r = 0.48),$$

および

$$\text{XYL-B} (\mu\text{g/l}) = -7 + 14\text{XYL-A} (\text{ppm}) \quad (r = 0.88)$$

が得られている。ただし  $\text{XYL-U}_{\text{ob}}$  は尿中総キシレン（非補正值）（週後半の作業終了時採尿）、 $\text{XYL-B}$  は血中総キシレン（週後半の作業終了時採尿）、 $\text{XYL-A}$  は同日の8時間作業中の気中総キシレン時間加重平均を示す。これらの式からキシレン50 ppmに対応する濃度として尿中総キシレン（非補正值） $53 \mu\text{g/l}$  と血中総キシレン  $693 \mu\text{g/l}$  が試算される。しかし尿中および血中生物学的許容値提案の根拠となる研究報告はなお極めて限られているため、今回は特定の数値の提案は行わない。因みに下記のDFGの血中キシレン生物学的許容値は主として志願者曝露実験成績に基づいて算出されている<sup>33)</sup>。

## 9. 他機関の設定した生物学的許容値

ACGIHはキシレンの許容濃度（TLV）を100 ppmとし、それに対応する尿中総メチル馬尿酸の生物学的許容値（BEI）を1.5 g/gクレアチニン（作業終了時に採尿）としている<sup>34)</sup>。またDFGではキシレンの許容濃度（MAK）を100 ppmとし、それに対応する尿中総メチ

表 2. キシレン曝露に伴う尿中メチル馬尿酸の増加

作業	人数 <sup>a</sup>	性別	調査日/週	尿中キシレン	濃度 (GM) (ppm)	最高濃度 (ppm)	尿検体採取	尿中メチル馬尿酸 <sup>b</sup> の尿中キシレンとの相関				文献	調査地					
								非補正值		クレアチニン補正值 <sup>d</sup>								
								切片	勾配	相関係数	切片			勾配	相関係数	切片	勾配	相関係数
塗装	15	混合	週後半	混合キシレン?	22.5 (中央値)		作業終了時	40	12.5	0.91		Engstroem et al. <sup>11)</sup>	スウェーデン					
金属塗装	121	男	木曜日	o-キシレン	0.8	14	作業終了時	0	17.1	0.82	-1	16.8	0.83	0	12.9	0.85	Kawai et al. <sup>10)</sup>	日本
				m-キシレン	2.1	34	作業終了時	2	16.6	0.77	0	15.5	0.86	2	12.4	0.83		
				p-キシレン	0.9	13	作業終了時	2	21.3	0.76	2	20.1	0.81	2	16.2	0.78		
金属塗装	51	男	週後半	混合キシレン	3.8	61	作業終了時	4	17.8	0.80	1	16.9	0.86	4	13.4	0.85	Kawai et al. <sup>25)</sup>	日本
				エチルベンゼン	0.9	11												
				トルエン	0.8	6												
金属塗装等	175	男+女	週後半	o-キシレン	2.2	11	作業終了時	17	5.2	0.43	12	2.9	0.37	12	3.2	0.42	Inoue et al. <sup>15)</sup>	中国
				m-キシレン	2.4	12	作業終了時	24	21.1	0.72	13	11.8	0.75	15	12.7	0.78		
				p-キシレン	1.1	5	作業終了時	9	23.6	0.75	6	13.0	0.79	7	14.2	0.78		
印刷塗装等	263	男	週後半	混合キシレン	5.7	27	作業終了時	49	15.6	0.72	30	8.7	0.74	33	9.4	0.77	Huang et al. <sup>16)</sup>	中国
				エチルベンゼン	2.1	5												
				トルエン	1.2	30	作業終了時	23	13.9	0.65	20.5	11.0	0.65	19.6	10.4	0.64		
金属塗装	20	男	月一金曜 <sup>c</sup>	o-キシレン	7.3	99	作業終了時	4	12.2	0.85	3.9	10.0	0.81	3.6	9.6	0.83	Jang et al. <sup>26)</sup>	韓国?
				m-キシレン	3.8	45	作業終了時	8	13.0	0.71	3.8	12.9	0.71	5.1	11.1	0.74		
				p-キシレン	14.2	175	作業終了時	31	13.0	0.82	27.0	11.1	0.79	26.9	10.4	0.81		
床タイル貼り等	20	不明	不明	混合キシレン	2.7	NR										Jacobson and McLean <sup>27)</sup>	オーストラリア	
				エチルベンゼン	0.8	NR												
				トルエン	3.3	103	作業終了時	48	13.2	0.78								
金属塗装	514	合計	週後半	混合キシレン	3.0	203	作業終了時	25	16.8	0.76						Jacobson and McLean <sup>27)</sup>	オーストラリア	
				トルエン	2.8	92	作業終了時	37	14.4	0.77								
				トルエン	2.3	130	作業終了時											
金属塗装	20	男	月一金曜 <sup>c</sup>	混合キシレン	3.1	103	作業終了時	61	19.0	0.71						Jacobson and McLean <sup>27)</sup>	オーストラリア	
				エチルベンゼン	2.7	203												
				トルエン	12.8	<120	5日作業終了時											
金属塗装	20	不明	不明	混合キシレン	3.4	<40									Jacobson and McLean <sup>27)</sup>	オーストラリア		
				エチルベンゼン	0.6	4	作業終了時	6	7.8	0.32								
				トルエン	1.2	8	作業終了時	6	14.5	0.67								
金属塗装	20	男	月一金曜 <sup>c</sup>	混合キシレン	0.6	4	作業終了時	2	15.4	0.66					Jacobson and McLean <sup>27)</sup>	オーストラリア		
				エチルベンゼン	2.3	15	作業終了時	14	12.7	0.58								
				トルエン	2.3	15	作業終了時											

<sup>a</sup> 曝露者数。相関式計算にはこのほかに非曝露者の値が含まれている場合がある。  
<sup>b</sup> 単位：切片；mg/lまたはmg/g cr。勾配；mg/l/ppmまたはmg/g cr/ppm  
<sup>c</sup> 5日間のデータを結合。  
<sup>d</sup> 比重 1.016 に補正。

表 3. 尿中総メチル馬尿酸の生物学的許容値

作業	人数 <sup>a</sup>	性別	気中キシレン濃度 (GM) (ppm)	尿中メチル馬尿酸 <sup>b</sup> の気中キシレンとの相関									文献	調査地	
				非補正值			クレアチニン補正值			比重補正值 <sup>c</sup>					
				切片	勾配	許容値 <sup>d</sup>	切片	勾配	許容値 <sup>d</sup>	切片	勾配	許容値 <sup>d</sup>			
金属塗装	121	男	混合キシレン	3.8	4	17.8	894	1	16.9	843	4	13.4	673	Kawai <i>et al.</i> <sup>10)</sup>	日本
金属塗装	51	男	混合キシレン	5.7	49	15.6	829	30	8.7	465	33	9.4	503	Kawai <i>et al.</i> <sup>25)</sup>	日本
金属塗装等	175	男+女	混合キシレン	14.2	31	13.0	681	27	11.1	582	27	10.4	547	Inoue <i>et al.</i> <sup>15)</sup>	中国
印刷塗装等	514	男+女	混合キシレン	3.1	37	14.4	757							Huang <i>et al.</i> <sup>16)</sup>	中国
金属塗装	20	男	混合キシレン	12.8				61	19.0	1011				Jang <i>et al.</i> <sup>e26)</sup>	韓国?
床タイル貼り等	20	不明	混合キシレン	2.3				14	12.7	651				Jacobson and McLean <sup>27)</sup>	オーストラリア
平均値							790			710			574		

<sup>a</sup> 曝露者数。相関式計算にはこのほかに非曝露者の値が含まれている場合がある。

<sup>b</sup> 単位：切片；mg/lまたはmg/g cr: 勾配；mg/l/ppmまたはmg/g cr/ppm

<sup>c</sup> 比重1.016に補正。

<sup>d</sup> 混合キシレンの許容濃度50ppmに対応する尿中総メチル馬尿酸の生物学的許容値

<sup>e</sup> 月-金曜のデータを結合 (n = 100)

表 4. 非曝露者の尿中メチル馬尿酸濃度

尿中代謝物 <sup>a</sup>	群 <sup>b</sup>	非補正值			クレアチニン補正值			比重補正值		
		GM	GSD	95%上限	GM	GSD	95%上限	GM	GSD	95%上限
o-メチル馬尿酸	I	21.0	2.01	84	18.7	1.74	56	18.0	2.20	87
	II	6.8	4.90	162	6.8	4.95	165	6.5	4.70	143
m-メチル馬尿酸	I	3.5	2.87	29	3.1	2.52	20	3.0	2.49	16
	II	0.6	2.33	3	0.5	2.12	2	0.5	2.16	2
p-メチル馬尿酸	I	4.4	2.71	20	4.0	2.18	19	3.8	2.32	21
	II	0.2	3.37	2	0.2	3.14	2	0.2	3.18	2
総メチル馬尿酸	I	32.2	1.81	105	28.2	1.58	70	27.6	1.93	103

<sup>a</sup> 単位：mg/lまたはmg/g cr.

<sup>b</sup> I群：被験者；日本人男子20名 (Kawai *et al.*<sup>25)</sup>).

<sup>c</sup> II群：被験者；中国人男女計281名 (Inoue *et al.*<sup>15)</sup>).

ル馬尿酸の生物学的許容値 (BAT) を血中キシレン 1.5mg/l (作業終了時に採血), 尿中総メチル馬尿酸 2g/l (作業終了時に採尿) としている<sup>35)</sup>.

#### 引用文献

- Budavari S, O'Neil MJ, Smith A, Heckelman P, Kinneary JF. The Merck Index, 12th Edition. Merck & Co., Whitehouse Station, NJ. 1996.
- Riihimaeki V, Pfaeffli P, Savolainen K. Kinetics of m-xylene in man: General features of absorption, distribution, biotransformation and excretion in repetitive inhalation exposure. Scand J Work Environ Health 1979a; 5: 217-231.
- Senczuk W, Orłowski J. Absorption of m-xylene vapours through respiratory tract and excretion of m-methylhippuric acid in urine. Brit J Ind Med 1978; 35: 50-55.
- Loizou GD, Jones K, Akrill P, Dyne D, Cocker J. Estimation of the dermal absorption of m-xylene vapor in humans using breath sampling and physiologically based pharmacokinetic analysis. Toxicol Sci 1999; 48: 170-179.
- Riihimaeki V, Pfaeffli P. Percutaneous absorption of solvent vapors in man. Scand J Work Environ Health 1978; 4: 73-85.
- Engstroem K, Husman K, and Riihimaeki V. Percutaneous absorption of m-xylene in man. Int Arch Occup Environ Health 1977; 39: 181-189.
- Lauwerys RR, Dath T, Lachapelle J-M, Buchet JP, Roels H. The influence of two barrier creams on the percutaneous absorption of m-xylene in man. J Occp Med 1978; 20: 17-20.
- Riihimaeki V, Pfaeffli P, Savolainen K. Kinetics of m-xylene in man: Influence of intermittent physical exercise and changing environmental concentrations on kinetics. Scand J Work Environ Health 1979b; 5: 232-248.
- Sedivec V, Flek J. The absorption, metabolism and excretion of xylenes in man. Int Arch Occup Environ Health 1976; 37: 205-217.
- Kawai T, Mizunuma K, Yasugi T, Horiguchi S, Uchida Y, Iwami O, Iguchi H, Ikeda M. Urinary methylhippuric acid isomer levels after occupational exposure to a xylene mixture. Int Arch Occup Environ Health 1991; 63: 69-75.
- Engstroem K, Husman K, Pfaeffli P, Riihimaeki V. Evaluation of occupational exposure to xylene by blood,

- exhaled air and urine analysis. *Scan J Work Environ Health* 1978; 4: 114-121.
- 12) Engstroem K, Riihimaeki 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.
  - 13) Gonzalez-Reche LM, Schettigen T, Angerer J. New approaches to the metabolism of xylenes; verification of the formation of phenylmercapturic acid metabolites of xylenes. *Arch Toxicol* 2003; 77: 80-85.
  - 14) Miller MJ, Edwards JW. Possible preferential metabolism of xylene isomers following occupational exposure to mixed xylenes. *Int Arch Occup Environ Health* 1999; 72: 89-97.
  - 15) Inoue O, Seiji K, Kawai T, Watanabe T, Jin C, Cai S-X, Chen Z, Qu Q-S, Zhang T, Ikeda M. Excretion of methylhippuric acids in urine of workers exposed to a xylene mixture; comparison among three xylene isomers and toluene. *Int Arch Occup Environ Health* 1993; 64: 533-539.
  - 16) Huang M-Y, Jin C, Liu Y-T, Li B-H, Qu Q-S, Uchida Y, Inoue O, Nakatsuka H, Watanabe T, Ikeda M. Exposure of workers to a mixture of toluene and xylenes. I metabolism. *Occup Environ Med* 1994; 51: 42-46.
  - 17) Ernstgard L, Sjoegren B, Warholm M, Johanson G. Sex difference in toxicokinetics of inhaled solvent vapors in humans. I. *m*-Xylene. *Toxicol Appl Pharmacol* 2003; 193: 147-157.
  - 18) Tardif R, Sato A, Lapare S, Brodeur J. Ethanol induced modification of *m*-xylene toxicokinetics in humans. *Occup Environ Med* 1994; 51: 187-191.
  - 19) Riihimaeki V, Savolainen K, Pfaeffli P, Pekari K, Sippel HW, Laine A. Metabolic interaction between m-xylene and ethanol. *Arch Toxicol* 1982; 49: 253-263.
  - 20) Tardif R, Lapare S, Krishnan K, Brodeur J. A descriptive and mechanistic study of the interaction between toluene and m-xylene in humans. *Int Arch Occup Environ Health* 1993; 65: S135-S137.
  - 21) Lundberg I, Sollenberg J. Correlation of xylene exposure and methyl hippuric acid excretion in urine among paint industry workers. *Scan J Work Environ Health* 1986; 12: 149-153.
  - 22) Ogata M, Taguchi T. Quantitative analysis of urinary glycine conjugates by high performance liquid chromatography; excretion of hippuric acid and methylhippuric acids in the urine of subjects exposed to vapours of toluene and xylenes. *Int Arch Occup Environ Health* 1986; 58: 121-129.
  - 23) Cho B-M. Urinary concentration of hippuric acid and methylhippuric acid after occupational exposure to a mixture of toluene and xylene. *J Pusan Med Coll* 1989; 29: 109-119 (in Korean with English abstract).
  - 24) Sakai T, Takeuchi Y, Ikeya Y, Araki T, Ushio K. Method for simultaneous determination of six metabolites of toluene, xylene and ethylbenzene, and application to exposure monitoring of workers in a printing factory with gravure machines. *Jpn J Ind Health* 1989; 31: 9-16 (in Japanese with English abstract).
  - 25) Kawai T, Yasugi T, Mizunuma K, Horiguchi S, Iguchi H, Uchida Y, Iwami O, Ikeda M. Comparative evaluation of urinalysis and blood analysis as means of detecting exposure to organic solvents at low concentrations. *Int Arch Occup Environ Health* 1992; 64: 223-234.
  - 26) Jang J-Y, Droz PO, Kim S. Biological monitoring of workers exposed to ethylbenzene and co-exposed to xylene. *Int Arch Occup Environ Health* 2001; 74: 31-37.
  - 27) Jacobson GA, McLean S. Biological monitoring of low level occupational xylene exposure and the role of recent exposure. *Ann Occup Hyg* 2003; 47: 331-336.
  - 28) Alessio L, Berlin A, Dell'Orto A, Toffoletto F, Ghezzi I. Reliability of urinary creatinine as a parameter used to adjust values of urinary biological indicators. *Int Arch Occup Environ Health* 1985; 55: 99-106.
  - 29) Ikeda M. Solvents in urine as exposure markers. *Toxicol Lett* 1999; 108: 99-106.
  - 30) Kawai T, Mizunuma K, Yasugi T, Horiguchi S, Ikeda M. Toluene in blood as a marker of choice for low-level exposure to toluene. *Int Arch Occup Environ Health* 1994; 66: 309-315.
  - 31) Kawai T, Mizunuma K, Okada Y, Horiguchi S, Ikeda M. Toluene itself as the best marker of toluene exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 1996; 68: 289-297.
  - 32) Takeuchi A, Kawai T, Zhang Z-W, Miyama Y, Sakamoto K, Higashikawa K, Ikeda M. Toluene, xylenes and xylene isomers in urine as biological indicators of low-level exposure to each solvent; a comparative study. *Int Arch Occup Environ Health* 2002; 75: 387-393.
  - 33) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG). Biological Exposure Values for Occupational Toxicants and Carcinogens: Critical Data Evaluation for BAT and EKA Values. Vol.2, pp.107-115. VCH, Weinheim, 1995.
  - 34) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). 2004 TLVs<sup>®</sup> and BEIs<sup>®</sup>. ACGIH, Cincinnati, 2004.
  - 35) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG). List of MAK and BAT values, 2003. Wiley-VCH, Weinheim, 2003.

## コバルトおよびコバルト無機化合物 (酸化コバルトを除く)

**Co**

**[CAS No. 7440-48-4]**

**(elemental cobalt)**

**尿中コバルト 35  $\mu\text{g}/\text{I}$**

**血中コバルト 3  $\mu\text{g}/\text{I}$**

**試料採取時期：週末の作業終了前 2 時間以内**

### 1. 吸収, 代謝, 排泄

コバルトとその無機化合物は主として, 呼吸器と消化器から吸収される. ヒトの経肺吸収率に関する実験データはない. 職業的曝露の報告<sup>3-5)</sup>によると吸入コバルトの大部分は肺に滞留し徐々に吸収される. 皮膚吸収に関する情報は無い. 消化管吸収の個人差は大きく, アイソトープでラベルされた塩化コバルトのヒト経口投与実験では, 回収量は投与量の 5~45% という報告や<sup>6,7)</sup>, 投与量の 18% (9~23%) が 24 時間以内に尿中に排泄された<sup>8)</sup> という報告がある.

赤血球内では, 遊離およびヘモグロビン結合コバルトとして存在する<sup>12,13)</sup>. コバルトはタンパクやアミノ酸のチオール (SH 基) と結合し, 繰り返し摂取すると細胞内グルタチオン濃度に変化する. alcohol dehydrogenase, lactate dehydrogenase, carboxypeptidase A, carbonic anhydrase 等の 2 価亜鉛イオンを有する酵素では, 2 価コバルトイオンが置換し, 酵素活性が変化する.

吸収されたコバルトは主に尿中に排泄される. 排泄は急性相と遅延相の二相性で, 半減期はどの吸収経路 (経気道, 注射, 経口) でも類似している<sup>7,9-11)</sup>. 吸収コバルトの大部分は急性相で排泄されるが, 遅延相の半減期は 5 年から 15 年である<sup>10,11)</sup>. 遅延相が 2 年という報告もある<sup>7)</sup>. Morsey と EL-Assaly<sup>9)</sup> は, 誤って<sup>60</sup>CoCl<sub>2</sub> を飲み込んだ作業者を body scanning した. 体内からの排泄は三相性であり, 半減期は 0.5 日, 2.7 日, 59 日であった.<sup>60</sup>CoCl<sub>2</sub> を静脈内投与し 1,000 日間追跡した研究では, 90% は数日以内に排泄され, 残り 10% の生物学的半減期は約 2 年だった<sup>7)</sup>.

非職業性の曝露については, 飲食物がヒトの主なコバルト曝露源である. 食事からのコバルト摂取量は国によって 5~100  $\mu\text{g}/\text{day}$  と異なり, 50% が吸収される<sup>1)</sup>. 摂取コバルトのほとんどは無機化合物であり, Vit B<sub>12</sub> 中のコバルトはわずかである. 食事からのコバルトの摂取は生物学的モニタリングに影響しない.

一般集団の尿中コバルト平均濃度の結果は, 0.4  $\mu\text{g}/\text{I}$  (0.2-1.2)<sup>3)</sup>, 0.18  $\mu\text{g}/\text{I}$ <sup>4)</sup>, 0.38  $\mu\text{g}/\text{I}$  (0.1-0.75)<sup>15)</sup>, 0.41  $\mu\text{g}/\text{I}$  or 0.28  $\mu\text{g}/\text{gCr}$ <sup>16)</sup>, 2.0  $\mu\text{g}/\text{I}$ <sup>7)</sup>, 0.07  $\mu\text{g}/\text{I}$  (median)<sup>4)</sup>, 0.57  $\mu\text{g}/\text{I}$  (N = 468)<sup>18)</sup> である. 尿中コバルト濃度は喫

煙により上昇するが<sup>19)</sup>, 生物学的モニタリングでは無視できる.

一般集団の血中コバルト濃度は 1  $\mu\text{g}/\text{I}$  未満<sup>4)</sup> である. Voltametry 法で 0.09~0.2  $\mu\text{g}/\text{I}$ , GF-AAS 法で 0.05~0.6  $\mu\text{g}/\text{I}$  という報告がある. Minoia ら<sup>18)</sup> は 441 人の血中コバルトを測定し平均 0.39  $\mu\text{g}/\text{I}$  (0.01~0.91  $\mu\text{g}/\text{I}$ ) であった. Ichikawa ら<sup>17)</sup> は, 少し高い値 (約 2.0  $\mu\text{g}/\text{I}$ ) を報告し Swennen ら<sup>21)</sup> と Lison ら<sup>20)</sup> も普通 2  $\mu\text{g}/\text{I}$  未満としている.

外科手術で体内に埋め込まれるインプラントはクロムとの合金でコバルトが約 62% を占める<sup>1)</sup>. インプラントを埋め込まれた患者の尿中コバルトは 75  $\mu\text{g}/\text{I}$  に達する. コバルト含有製剤による貧血治療時には尿中・血液中のコバルトは上昇し, 生物学的モニタリングに影響する.

### 2. 許容濃度

日本産業衛生学会は, 平均曝露濃度 0.06  $\text{mg}/\text{m}^3$  ないしそれ以上で気道の閉塞と気道の刺激症状がみられたことより<sup>25)</sup>, 許容濃度として 0.05  $\text{mg}/\text{m}^3$  を勧告している<sup>27)</sup>. ACGIH は, ビールの泡消し剤に含まれるコバルトによるビール飲み心筋症の報告<sup>26)</sup> もあり, 喘息, 肺機能障害, 心筋に対する作用を低く抑えることが期待できる TLV-TWA として 0.02  $\text{mg}/\text{m}^3$  を勧告している.

### 3. 尿中コバルト

#### (1) サンプルングの時期と保存

コバルト曝露作業では, 1 週間通じて尿中コバルトはゆっくり上昇する<sup>3,19-21)</sup>. Alexandersson and Lidumus によると, 8 時間作業終了後の尿中コバルト濃度は作業開始前の約 2 倍になり, 1 週間を通じて上昇した<sup>3)</sup>. 週の後半の作業終了前に採取した尿の尿中コバルト濃度は累積的な曝露と直近の曝露の指標であるので, 尿は週の後半作業終了前に採取する. 採取した尿は冷蔵し 7 日以内に分析する. それ以上の場合は冷凍保存する.

#### (2) コバルト曝露濃度との関係

コバルト曝露濃度と尿中コバルト濃度が有意な相関を示した報告がある<sup>3,16,17,19)</sup>.

Alexandersson ら<sup>3,19)</sup> は, 10 人のコバルト曝露作業者の尿中・血中濃度と曝露濃度を 1 週間 (7 日間) モニターし, 10 人の曝露作業者の金曜日の作業終了後の Air/urine と Air/blood の有意な相関から回帰式を出した. 超硬合金産業の作業者 10 名の金曜午後後に採取した尿の尿中コバルト濃度とコバルト曝露濃度との回帰式は  $Y (\mu\text{g}/\text{I}) = 0.70X (\mu\text{g}/\text{m}^3) + 0.7 \dots (1)$  であった.

Ichikawa ら<sup>17)</sup> は, 175 名の超硬合金産業の作業者の作業終了前に採取した尿の尿中コバルト濃度とコバルト曝露濃度との関係は  $Y (\mu\text{g}/\text{I}) = 0.67X (\mu\text{g}/\text{m}^3) + 0.9 \dots (2)$  であった. また, 尿中コバルト濃度は血中コバルト

濃度より半減期が短いため、尿の採取時期には特に注意が必要である、とした。

Scansetti ら<sup>16)</sup> は、超硬合金産業の作業員 26 名の金曜日に採取した尿の尿中コバルト濃度とコバルト曝露濃度との関係は、 $Y (\mu\text{g}/\text{I}) = 0.7X (\mu\text{g}/\text{m}^3) + 0.8 \dots (3)$  であった。なお、月曜日のデータにおける回帰式は、 $Y (\mu\text{g}/\text{I}) = 0.29X (\mu\text{g}/\text{m}^3) + 0.8$  であり、金曜日の式の傾きは月曜日の式の傾きより倍以上深い。

Swennen ら<sup>21)</sup> と Lison ら<sup>20)</sup> の研究によれば、尿中コバルト濃度は金属コバルト、塩、超硬合金の可溶性の粉末等の最近の曝露を反映する。コバルト曝露濃度と金曜日に測定した尿中コバルト濃度との関係は、 $\log \text{Co-U} (\mu\text{g}/\text{g creatinine}) = 0.44 + 0.63 \log \text{cobalt in air} (\mu\text{g}/\text{m}^3) \dots (4)$  であった。

以上の (1), (2), (3), (4) の回帰式によれば  $0.05 \text{ mg}/\text{m}^3$  の曝露濃度に相当する尿中コバルト濃度は 36, 35, 36  $\mu\text{g}/\text{I}$  及び 32  $\mu\text{g}/\text{g creatinine}$  である。

なお、酸化コバルト曝露濃度と尿中コバルト濃度には相関が認められないため、これらの式は酸化コバルト曝露には適用できない。従って、尿中コバルトの生物学的許容値は酸化コバルト曝露に対しては適用できない。

### (3) 生物学的許容値の提案

尿中コバルト濃度の生物学的許容値として 35  $\mu\text{g}/\text{I}$  を提案する。これは許容濃度である 50  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  のコバルト曝露に相当する尿中濃度である。この生物学的許容値は酸化コバルト以外の金属コバルトおよび無機コバルトの曝露が対象となる。尿の採取時期（週末の作業終了前 2 時間以内）と汚染の防止は重要である。クレアチニンによる補正は必要ない。

## 4. 血中コバルト

### (1) サンプリング時期

Alexandersson は<sup>19)</sup>、超硬合金産業の 5 名の高曝露群（平均  $0.09 \text{ mg}/\text{m}^3$ ）と 5 名の低曝露群（平均  $0.01 \text{ mg}/\text{m}^3$ ）のコバルト曝露作業員の血中コバルト濃度を週の後半作業終了時と週の初め作業前に測定した。高曝露群の週の後半作業終了時の血中コバルト濃度は  $10.5 \pm 10.9$  (Mean  $\pm$  SD)  $\mu\text{g}/\text{I}$  だったが、次週の初め作業前には 76% 減少した。低曝露の週の後半作業終了時の血中コバルト濃度は  $0.7 \pm 0.2 \mu\text{g}/\text{I}$  だったが、週の初めには 91% 減少した。4 週間の休暇後にも、尿中・血中コバルト濃度とも低下した。尿中濃度と血中濃度は良く相関する<sup>17,19)</sup>。

Ichikawa ら<sup>28)</sup> は、超硬合金産業コバルト曝露作業員の血中、尿中コバルト濃度を 15 ヶ月にわたって追跡調査した。どちらも月曜作業前に比べて金曜作業終了後にはコバルト濃度は上昇したが、15 ヶ月の追跡調査で蓄積されることは無かった。但し、血中コバルトでは、金

曜作業終了後に比べて 6 から 8 日間の休日後でも血中コバルト濃度が低下しなかった作業員が 1 人いた。

一般に作業終了前に採血した血中コバルト濃度は週内の最近の曝露の指標と考えられ、週の後半の作業終了前にサンプリングするべきである。

### (2) コバルト曝露濃度との関係

Alexandersson と Lidmus<sup>3,19)</sup> は、超硬合金産業の作業員の血中コバルト濃度を測定した。金曜日の午後作業終了後に採血した。高曝露群の作業員のコバルト曝露の TWA は  $90 \mu\text{g}/\text{m}^3$  で血中コバルト濃度は  $10.5 \pm 10.9$  (mean  $\pm$  SD)  $\mu\text{g}/\text{I}$ 、低曝露群 ( $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) の作業員の血中コバルト濃度は  $0.7 \pm 0.2 \mu\text{g}/\text{I}$  であった。コバルト曝露と血中コバルト濃度は有意に相関していた ( $r = 0.87$ ,  $N = 10$ )。曝露濃度  $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$  に相当する血中コバルト濃度は高曝露群、低曝露群でそれぞれ  $5.8 \mu\text{g}/\text{I}$ ,  $3.5 \mu\text{g}/\text{I}$  であった。

Ichikawa ら<sup>17)</sup> は、175 名のコバルト曝露作業員の呼吸域のコバルト曝露濃度と作業中の血中コバルト濃度を測定した。曝露濃度と血中コバルト濃度を個人毎に対応させず、10 カ所の作業場所毎に比較した。作業場所毎の平均血中コバルト濃度は  $2.6 \pm 1 \mu\text{g}/\text{I}$  から  $18.7 \pm 19.6 \mu\text{g}/\text{I}$ 、曝露濃度は  $28 \sim 367 \mu\text{g}/\text{m}^3$  であった。血中コバルト濃度とコバルト曝露濃度との関係は、 $Y (\mu\text{g}/\text{I}) = 0.044X (\mu\text{g}/\text{m}^3) + 0.23$  であった。

Angerer ら<sup>29)</sup> は、コバルト鋳造場の 40 名の作業員の血中コバルト濃度と 7 カ所の作業場のコバルト曝露濃度を測定した。曝露濃度は  $49 \sim 1,046 \mu\text{g}/\text{m}^3$  で、血中コバルト濃度は  $4.9 \sim 47.9 \mu\text{g}/\text{I}$  であり両者は有意に相関していた ( $r = 0.67$ )。血中コバルト濃度とコバルト曝露濃度との関係は  $Y (\mu\text{g}/\text{I}) = 0.0425X (\mu\text{g}/\text{m}^3) + 0.476$  であった。

Lison ら<sup>20)</sup> は、コバルト精錬所における金属コバルト、酸化コバルト、コバルト塩、超硬合金の曝露作業員の横断的調査を行った。金曜日のコバルトの曝露濃度は、金属コバルト曝露作業員で  $17 \sim 10,767 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （幾何平均  $383 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ）、酸化コバルト曝露作業員で  $23 \sim 7,772 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （幾何平均  $467 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ）であった。血中コバルト濃度は金属コバルト曝露作業員で  $2 \sim 190 \mu\text{g}/\text{I}$ （幾何平均  $28 \mu\text{g}/\text{I}$ ）、酸化コバルト曝露作業員で  $7 \sim 76 \mu\text{g}/\text{I}$ （幾何平均  $19 \mu\text{g}/\text{I}$ ）であった。コバルトに曝露していない一般集団の血中コバルト濃度は、用いた測定法の検出限界の  $2 \mu\text{g}/\text{I}$  未満であった。酸化コバルト曝露作業員の生物学的モニタリングでは血中コバルト濃度は非曝露作業員に対して高い値を示すが、最近の曝露を反映していない（曝露濃度と相関していない）。逆に、金属コバルト、コバルト塩、超硬合金の曝露作業員の最近の曝露の評価として、週の後半作業終了 2 時間前の血中コバルト測定が適している。コバルト曝露濃度と血中コ

バルト濃度の相関係数は金属コバルト曝露作業で  $r = 0.73$ , コバルト塩で  $r = 0.62$  であった。

以上の結果から,  $0.05 \text{ mg/m}^3$  の曝露濃度に相当する血中コバルト濃度は  $2.4, 2.6, 3.5, 5.8 \mu\text{g/l}$  であった。

フィールド調査の報告であるがコバルト曝露実験としては Ichikawa らの報告<sup>24)</sup> がある。ボランティア7名に超硬合金製造工場の低濃度のコバルト曝露  $19.4 \pm 5.5 \mu\text{g/m}^3$  ( $10 \sim 28 \mu\text{g/m}^3$ ) の作業場に6時間座ってもらい, 尿(72時間後まで計測)と血液(最初と曝露終了時の2回)のコバルト濃度を測定した。血中コバルト濃度は曝露前も曝露終了時にも有意差はなく正常人の値だった。尿中コバルト濃度は, 低曝露にもかかわらず曝露終了後, 急速に低下した後72時間目まで低下した。生物学的半減期は補正なしで15.4時間, 1.024の尿比重の補正では14.9時間, クレアチニン補正では11.8時間であった。この半減期は $\text{Co}^{60}$ の注入実験<sup>7,10)</sup>により得られた3相の生物学的半減期0.3~1日, 3日, 60日の初期相に相当する。

なお, 血中コバルトは酸化コバルト曝露濃度を反映しないため, 生物学的許容値の適応外とする。

### (3) 生物学的許容値の提案

全血中コバルト濃度の生物学的許容値として  $3 \mu\text{g/l}$  を提案する。これは許容濃度である  $0.05 \text{ mg/m}^3$  のコバルト曝露に相当する血中濃度である。この生物学的許容値は, 酸化コバルト以外の金属コバルトおよび無機コバルトを対象とする。コバルトを含む体内埋め込みインプラントやコバルトを含む歯科インプラント<sup>30)</sup> や貧血の薬からのコバルトの吸収も考慮すべきである。

血中コバルト濃度は極低濃度であるため, 熟練されたスタッフと精巧な測定器が必要である。感度が  $0.1 \mu\text{g/l}$  以上の測定器は生物学的モニタリングにふさわしくない。職業的曝露のない一般集団の正常上限値は  $1 \mu\text{g/l}$  に近い場合がある (ACGIHで'Sq')。SI単位では生物学的許容値  $17 \text{ nmol/l}$  ( $1.0 \mu\text{g/l}$ ) とされている。

なお, 血清や血漿中のコバルト濃度のデータは不十分である。

### 5. 諸外国の生物学的許容値

ACGIH (TLV-TWA  $0.02 \text{ mg/m}^3$ ) では, BEIとして尿中コバルト  $15 \mu\text{g/l}$ , 血中コバルト  $1 \mu\text{g/l}$  (採取時期は週末の作業終了時), DFGは, コバルトとその化合物を発がん物質としてBAT (biological tolerance value) 値ではなくて, EKA (exposure equivalents for carcinogenic substances) 値が出されており, 曝露濃度  $0.05 \text{ mg/m}^3$  に対応する血中コバルト濃度は  $2.5 \mu\text{g/l}$  で尿中コバルト濃度は  $30 \mu\text{g/l}$  である。試料採取の時間の指定はない。

### 文 献

- 1) International Agency for Research on Cancer: IARC monograph on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol.52, Cobalt and cobalt compounds. IARC, Lyon, France, 1991.
- 2) Savigni DL, Morgan EH. Transport mechanisms for iron and other transition metals in rat and rabbit erythroid cells. *J Physiol* 1988; 508: 837-850.
- 3) Alexandersson R, Lidumus V. Studies on the effects of exposure to cobalt. VII. Cobalt concentrations in blood and urine as exposure indicators (in Swedish). *Arbete Halsa* 1979; 8: 2-23.
- 4) Angerer J, Heinrich-Ramma R, Lehnert G. Occupational exposure to cobalt and nickel. Biological monitoring. *Int Environ Anal Chem* 1989; 3: 81-88.
- 5) 日下幸則. 感作性物質としての金属による健康障害. *産業医学* 1993; 35: 75-87.
- 6) Valberg LS, Ludwig J, Olatunbosun D. Alteration in cobalt absorption in patients with disorders of iron metabolism. *Gastroenterology* 1969; 56: 241-251.
- 7) Smith T, Edmonds CJ, Barnaby CF. Absorption and retention of cobalt in man by whole-body counting. *Health Phys* 1972; 22: 359-367.
- 8) Sorbie J, Olatunbosun D, Corbett WEN, et al. Cobalt excretion test for the assessment of body iron store. *Can Med Assoc* 1971; 104: 777-782.
- 9) Morsey SM, El-Assaky. Body elimination rates of  $^{134}\text{Cs}$ ,  $^{60}\text{Co}$  and  $^{203}\text{Hg}$ . *Health Phys* 1970; 19: 769-773.
- 10) Newton D, Rundo J. The long-term retention of inhaled cobalt-60. *Health Phys* 1971; 21: 377-384.
- 11) Hedge AG, Thakker DM, Bhat LS. Long-term clearance of inhaled  $^{60}\text{Co}$ . *Health Phys* 1979; 36: 732-734.
- 12) Schumacher-Willkopf E. Characterization of cobalt-binding protein in occupational exposure. *Toxicol Environ Chem* 1984; 8: 185-193.
- 13) Merril K, Brown SA, Sharkey NA. The binding of metal salts and corrosion products to cells and proteins in vitro. *J Biomed Mat Res* 1984; 18: 1005-1015.
- 14) Kennedy A, Dorman JD, King R. Fatal myocardial disease associated with industrial exposure to cobalt. *Lancet* 1981; 1: 412-414.
- 15) Schumacher-Wittkopf E, Angerer J. A practical method for the determination of cobalt in urine (in German). *Int Arch Occup Environ Health* 1981; 49: 77-81.
- 16) Scansetti O, Lamon S, Talarco S, et al. Urinary cobalt as a measure of exposure in the hard metal industry. *Int Arch Environ Health* 1985; 57: 19-26.
- 17) Ichikawa Y, Kusaka Y, Goto S. Biological monitoring of cobalt exposure, based on cobalt concentrations in blood and urine. *Int Arch Environ Health* 1985; 55: 269-276.
- 18) Minoia C, Sabbioni E, Apostoli P, et al. Trace element reference value in tissue from inhabitants of the European community. I. A study of 46 elements in urine, blood and serum of Italian subjects. *Sci Total Environ* 1990; 95: 89-105.
- 19) Alexandersson R. Blood and urinary concentrations as



estimators of cobalt exposure. Arch Environ Health 1988; 43: 299-303.

- 20) Lison D, Buchet J-P, Swennen B, et al. Biological monitoring of workers exposed to cobalt metal, salt, oxide, and hard metal dust. Occup Environ Med 1994; 51: 447-450.
- 21) Swennen B, Buchet J-P, Stanescu D, et al. Epidemiological survey of workers exposed to cobalt oxides, cobalt salts, and cobalt metal. Br J Ind Med 1993; 50: 835-842.
- 22) Hennig FF, Raithel HJ, Schaller KH, Dohler JR. Nickel-, chrom-, and cobalt-concentrations in human tissue and body fluids of hip prosthesis patients. J Trace Elem Electrolytes Health Dis 1992; 6: 239-243.
- 23) Schaller KH, Angerer J, Lehnert G. Internal and external quality control in the toxicological analysis of blood and urine samples in the Federal Republic of Germany. Int Arch Occup Environ Health 1991; 62: 537-542.
- 24) Ichikawa Y, Kusak Y, Ogawa Y, Goto S. Changes of blood and urinary levels of cobalt during single exposure to cobalt. Jpn J Ind Health 1988; 30: 208-209.
- 25) Alexandersson R, Atterhog JM. Studies of the effects of cobalt in the Swedish hard metal industry. VII. Arbete och Hals No.9, 1980 (in Swedish with English summary).
- 26) Kesteloot H, Roelant J, Willems J, Claes JH, Joossens JV. An Enquiry into the role of cobalt in the heart disease of chronic beer drinkers. Circulation 1968; 37: 854-864.
- 27) 日本産業衛生学会許容濃度等委員会：許容濃度等の勧告。産業医学 1992; 34: 391-394.
- 28) Ichikawa Y, Kusaka Y, Ogawa Y, Goto S. Changes of cobalt concentrations in blood and urine during a single exposure and repeated one-year exposure to cobalt. J Science Labour 1991; 67(11): 11-20.
- 29) Angerer J, Heinrich R, Szadkowski D, Lehnert G. Occupational exposure to cobalt powder and salt—Biological monitoring and health effects. In: TD Lekkas ed. Proceeding of a international conference on heavy metals in the environment, Athens, September, Luxembourg: Commission of the European Communities, 1985; 2: 11-13.
- 30) Lugowski SJ, Smith DC, McHugh AD, Van Loon JC. Release of metal ions from dental implant materials in vivo: determination of Al, Co, Cr, Mo, Ni, V, and Ti in organ tissue. J Biomed Mater Res 1991; 25: 1443-1458.

## ジクロロメタン



[CAS No. 75-09-2]

尿中ジクロロメタン濃度 0.2 mg/l

試料採取時期：作業終了時

この数値は気中ジクロロメタンの許容濃度 50 ppm (170 mg/m<sup>3</sup>) (皮)<sup>1)</sup> に対応する値として設定されている。ただし、液体および蒸気状のジクロロメタンは経皮的にも吸収される可能性があるため、経皮吸収に伴う曝露量の増加にも配慮する必要がある。なおジクロロメタンは発がん物質分類上第2群Bに分類されている<sup>1)</sup>。

### 1. 別名

塩化メチレン, 二塩化メチレン

### 2. 用途

ペイントやワニスの剥離剤, プリント基板の洗浄剤, 金属洗浄剤, 発泡剤, 噴射剤, 低沸点溶剤など。

### 3. 物理化学的性質

分子量 84.9, 融点 -95℃, 沸点 39.75℃, 非引火性。常温常圧では無色の液体, 水には2%程度溶解する。

### 4. 吸収, 代謝, 排泄およびその修飾要因

蒸気曝露に伴い, 肺から速やかに, かつ少なくとも 100 ppm までは蒸気濃度に対応した量が吸収される<sup>2)</sup>。志願者を安静状態でジクロロメタン蒸気 100 ppm に 2 時間曝露した実験では吸収率は約 30%<sup>3)</sup>, 別の実験で 50 あるいは 250 ppm に 30 分間曝露した場合, 安静時には 55%, 50-150 W の運動負荷を課した場合には 30-40% であった<sup>4)</sup>。安静状態での実験的反复曝露により吸収率は 70% に達し, 曝露中の運動負荷により運動強度に反比例して 47% にまで低下したとする報告もある<sup>5)</sup>。

親指を液状のジクロロメタンに 30 分間浸けた実験では呼気からジクロロメタンが検出され<sup>6)</sup>, またラットを蒸気に経皮曝露した実験では血中からジクロロメタンが検出された<sup>7)</sup>。しかし実際の作業での蒸気の吸入曝露と液体・蒸気の経皮曝露との量的関係についてはなお明らかではない。

水溶液を経口投与した場合, 消化管からも吸収される<sup>8)</sup>。

志願者を 50-200 ppm のジクロロメタン蒸気に 7.5 時間/日, 5 日間反復曝露した実験では, 吸収されたジクロロメタンの 3.4% ないし 5.2% が曝露終了後に未変化のまま呼気に呼出され, かつその割合は濃度に依存しなかった<sup>9)</sup>。ただし曝露中に一度吸収されてかつ曝露中に呼気中に排出された量はこの値には含まれていないことになる。また一部分は尿中にも未変化のまま排出されるが, 作業終了時の断面的な計算によれば, 肺から吸収された量の 0.1% 以下と推定される<sup>10)</sup>。

生体内ではジクロロメタンは P-450 による酸化的経路

とグルタチオン-S-トランスフェラーゼによる還元的経路の2経路によって代謝される<sup>11)</sup>。前者ではジクロロメタノール (CHCl<sub>2</sub>OH), 塩化ホルミル (CHClO) を経て一酸化炭素に, また塩化ホルミルから蟻酸を経て二酸化炭素に代謝される。後者の経路ではクロロメチルグルタチオン, ついでメタノールおよびホルムアルデヒドのグルタチオン抱合体から蟻酸を経て二酸化炭素に代謝される。代謝には種差があり, ヒトでは前者が主な代謝経路であり, 生成した一酸化炭素によりCOヘモグロビンを生じることが観察されている<sup>5, 12-15)</sup>。ジクロロメタン曝露によるCOヘモグロビン濃度は志願者を100ppmに2時間曝露した場合では15%<sup>13)</sup>に, また職業的な曝露(平均277ppm)では13.5%まで<sup>17)</sup>上昇した例が報告されている。代謝は種差, 曝露濃度による変化のほか, 動物実験では関連する酵素, ことにグルタチオン-S-トランスフェラーゼの多型性によっても修飾を受けることが知られている<sup>18-21)</sup>。

事故に伴う高濃度曝露後の呼気中ジクロロメタン濃度減衰の半減期は4時間程度<sup>3)</sup>, 200ppm×2時間曝露<sup>22)</sup>, あるいは500ppm×2時間(1時間+20分中断+1時間)曝露<sup>4)</sup>後の血中ジクロロメタン濃度の半減期は約30分あるいはそれ以下と計算される。尿中ジクロロメタン濃度の半減期は明らかでないが, 呼気中・血中ジクロロメタン濃度の減衰から類推すると数時間を越えないと推定される。職域での終日曝露の場合, 後述するように尿中ジクロロメタン濃度は午前より午後が高くなることが観察されている<sup>10, 22)</sup>。

喫煙, 飲酒あるいは他の溶剤との混合曝露による代謝修飾についての報告は見当たらない。

##### 5. ジクロロメタン蒸気曝露に伴う尿中ジクロロメタン濃度の上昇

尿中ジクロロメタンを指標とする生物学的許容値を定める為に活用可能な産業職域調査例としてはGhittori *et al.*<sup>24)</sup>, Ukai *et al.*<sup>10)</sup> およびSakai *et al.*<sup>23)</sup> の3報告がある。

このうちGhittori *et al.*<sup>24)</sup> の調査対象は製薬会社に勤務する男子20名であって, 午前中の4時間作業について平均気中ジクロロメタン曝露濃度を求め, 4時間作業終了時の尿中のジクロロメタンとの相関を検討した。これに対してUkai *et al.*<sup>10)</sup> の調査は印刷工場でのロール洗浄にジクロロメタンを使用していた男子46名, 女子15名, 計61名を, またSakai *et al.*<sup>23)</sup> は印刷工場に勤務する男子50名, 女子45名, 計95名を対象にそれぞれ8時間平均ジクロロメタン蒸気曝露濃度と作業終了時尿中ジクロロメタン濃度を求めて解析をおこなった。3調査いずれの場合にも作業者は保護手袋を使用していたか, または液体が皮膚に接触する機会はきわめて小さいことが確認されている。さらにUkai *et al.*<sup>10)</sup> とSakai *et*

*al.*<sup>23)</sup> の研究では気中ジクロロメタン蒸気濃度と尿中ジクロロメタン濃度との量的関係に男女差が無く, またSakai *et al.*<sup>23)</sup> の調査ではP-450 (CYP2E1) およびグルタチオン-S-トランスフェラーゼ (GSTT1) の多型間で回帰式に差を認めなかった。従って以下の解析では男女を合わせ, かつ多型性は考慮しないこととした。

表1から明らかなように, 上述の3研究いずれの場合にも気中ジクロロメタン濃度と尿中ジクロロメタン濃度の間には高い相関(相関係数0.7あるいはそれ以上)が得られているが, 尿中ジクロロメタン濃度をクレアチニンあるいは比重で補正した値(表1ではDM-U<sub>cr</sub>およびDM-U<sub>sg</sub>)の相関係数は観測値(非補正值:表1ではDM-U<sub>ob</sub>)の相関係数よりもむしろ小さくなっている(表1)。したがって補正值でなく非補正值を用いるほうが良いと考えられる。

Ghittori *et al.*<sup>24)</sup> の報告は午前中4時間曝露の解析, Ukai *et al.*<sup>10)</sup> とSakai *et al.*<sup>23)</sup> の報告は8時間曝露の解析に基いている。Ukai *et al.*<sup>10)</sup> は午前4時間と午後4時間についても解析しており, その結果によれば午前にくらべて午後の方が回帰式の勾配が大きくなる傾向が見られる。尿中ジクロロメタン濃度が午前に比して午後に高くなる傾向はSakai *et al.*<sup>23)</sup> によっても観察されている。Ukai *et al.*<sup>10)</sup> の値とSakai *et al.*<sup>23)</sup> の値は相互に近く, 差は主として切片に由来して勾配は極めて近似している。これに対してGhittori *et al.*<sup>24)</sup> の場合の勾配は他の2者に比して2倍あるいはそれ以上に高値で, Ukai *et al.*<sup>10)</sup> の午前4時間調査の結果と比べると5倍近い。

##### 6. 生物学的許容値の提案

非補正值の回帰式を用いて気中ジクロロメタン濃度50ppmに対応する尿中ジクロロメタン濃度(表1ではDM-U50)を求めると, Ghittori *et al.*<sup>24)</sup> (4時間曝露), Ukai *et al.*<sup>10)</sup> (8時間曝露), Sakai *et al.*<sup>23)</sup> (8時間曝露)では4時間曝露と8時間曝露の違いを無視して計算するとそれぞれ582, 169, 240 $\mu$ g/lを得る。

これら3つの研究のうち, Ghittori *et al.*<sup>24)</sup> の研究は他の2研究(8時間曝露)と異なり4時間曝露調査に基いていること, および他の2研究はいずれも日本人労働者を対象とした研究であることを考慮してUkai *et al.*<sup>10)</sup> の169 $\mu$ g/lとSakai *et al.*<sup>23)</sup> の240 $\mu$ g/lのみを採用すると, 両値の平均値として204.5 $\mu$ g/lを得る。数値の簡略化を考慮して0.2mg/lを生物学的許容値とする。後者は例数加重平均値 [(169×61+240×95)/(61+95)]=212 $\mu$ g/lとほぼ等しい。

ジクロロメタンは有機溶剤の中では例えばトルエンに比して水溶性が高いが, なお検体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・ガスクロマト用バイアル瓶)に必要量を密閉し, 蒸散による損失(場合によっては気中ジクロロメタンなどによる汚染)を避け

表 1. 産業職場における尿中ジクロロメタン濃度の上昇

報告者	職場	被調査者			曝露濃度	調査時間	DM-U <sup>a</sup>	回帰式 <sup>b</sup>			DM-U50 <sup>c</sup>
		男	女	計				$\alpha$	$\beta$	$\gamma$	
Ghittori <i>et al.</i> <sup>24)</sup>	製薬会社	20	0	20	最高 約 60 ppm	午前	DM-U <sub>ob</sub>	26.8	11.1	0.90	582
						4 時間	DM-U <sub>cr</sub>	11.3	9.7	0.72	496
Ukai <i>et al.</i> <sup>10)</sup>	印刷ロール洗浄	46	15	61	最高 約 190 ppm 幾何平均 9.9 ppm	午前	DM-U <sub>ob</sub>	23.2	2.09	0.811	128
						4 時間	DM-U <sub>cr</sub>	19.0	1.44	0.713	91
							DM-U <sub>sg</sub>	17.8	1.50	0.784	93
						午後	DM-U <sub>ob</sub>	17.3	3.72	0.865	203
						4 時間	DM-U <sub>cr</sub>	9.8	2.86	0.847	153
							DM-U <sub>sg</sub>	11.7	2.78	0.870	151
Sakai <i>et al.</i> <sup>23)</sup>	印刷工場	50	45	90	最高 約 270 ppm	終日	DM-U <sub>ob</sub>	54.5	3.7	0.924	240
						8 時間	DM-U <sub>cr</sub>	65.5	2.9	0.671	211
							DM-U <sub>sg</sub>	72.5	3.2	0.690	233

<sup>a</sup> DM-U ; 尿中ジクロロメタン濃度 : DM-U<sub>ob</sub> ; 観測 (非補正) 値 ( $\mu\text{g}/\text{L}$ ), DM-U<sub>cr</sub> ; クレアチニン補正值 ( $\mu\text{g}/\text{g cr}$ ), DM-U<sub>sg</sub> ; 比重 (1.016 補正) 値 ( $\mu\text{g}/\text{L}$ ).

<sup>b</sup>  $\text{DM-U} = \alpha + \beta\text{DM-A}$  DM-U, 尿中ジクロロメタン濃度 ( $\mu\text{g}/\text{L}$  または  $\mu\text{g}/\text{g cr}$ ) ; DM-A, 気中ジクロロメタン濃度 (ppm) ;  $\alpha$ , 切片 ;  $\beta$ , 勾配 ; r, 相関係数.

<sup>c</sup> DM-U50 ; 気中ジクロロメタン濃度 50 ppm に対応する尿中ジクロロメタン濃度 ( $\mu\text{g}/\text{L}$  または  $\mu\text{g}/\text{g cr}$ ).

る必要がある<sup>25)</sup>.

#### 7. 非曝露者における尿中ジクロロメタン濃度

ジクロロメタン曝露を受けていないヒトの尿中からはジクロロメタンは検出されない<sup>10)</sup>.

#### 8. その他の生物学的曝露指標

ジクロロメタン曝露に伴い, 前述のように CO ヘモグロビン濃度の上昇を見ることが知られているが, CO ヘモグロビンは一酸化炭素曝露のほか喫煙によっても上昇するため, ジクロロメタン曝露に対する生物学的モニタリングの指標としては適当でない.

また Deutsche Forschungsgemeinschaft<sup>26)</sup> はジクロロメタンを発がん性に関して 3A (ヒトに対する発がん性についての懸念はあるが証拠はなお不十分) に分類して MAK (気中許容濃度) と BAT (生物学的許容値) をいずれも設定せず [気中濃度については TRK (Technical Exposure Limit ; 技術的曝露限界) も設定されていない], 気中ジクロロメタン 10, 20, 50, 100 ppm に対応する血中ジクロロメタン濃度として 0.1, 0.2, 0.5, 1.0 mg/L (作業開始後最低 2 時間経過した時点で採血) を示している. しかし, 血中ジクロロメタン濃度の半減期は短く, また一般論として血液を生物学的モニタリングの試料とすることの可否はなお検討を要する為, 今回は生物学的モニタリングに血中ジクロロメタン濃度を用いることは提案しない.

#### 9. 他の機関の設定した生物学的許容値

American Conference of Governmental Industrial

Hygienists<sup>27)</sup> はジクロロメタンを発がん性に関して A3 (動物に対しては発がん性をしめすが, その所見のヒトに対する発がん性の有無との関連は不明) に分類するとともに TLV (気中許容濃度) 50 ppm (中枢神経抑制作用および酸素欠乏を指標として設定) に対応する BEI (生物学的許容値) (2004 年採択予定値 ; 作業終了時に採尿) として 0.3 mg/L (厳密に定量的ではない値として) を提案している.

#### 引用文献

- 1) 日本産業衛生学会. 許容濃度等の勧告. 産衛誌 2004; 46: 124-148.
- 2) Perbellini L, Brugnone F, Grigolini L, Cunegatti P, Tacconi A. Alveolar air and blood dichloromethane concentration in shoe sole factory workers. Int Arch Occup Environ Health 1977; 40: 241-247.
- 3) Riley EC, Fassett DW, Sutton WL. Methylene chloride vapor in expired air of human subjects. Am Ind Hyg Assoc J 1966; 27: 341-348.
- 4) Astrand I, Ovrup P, Carlsson A. Exposure to methylene chloride. I. Its concentration in alveolar air and blood during rest and exercise and its metabolism. Scand J Work Environ Health 1975; 1: 78-94.
- 5) DiVincenzo GD, Kaplan CJ. Effect of exercise or smoking on the uptake, metabolism, and excretion of methylene chloride vapor. Toxicol Appl Pharmacol 1981; 59: 141-148.
- 6) Stewart RD, Dodd HC. Absorption of carbon tetrachlo-

- ride, trichloroethylene, tetrachloroethylene, methylene chloride, and 1,1,1-trichloroethane through the human skin. *Am Ind Hyg Assoc J* 1964; 25: 439-446.
- 7) McDougal JN, Jepson GW, Clewell HJ III, MacNaughton MG, Andersen ME. A physiological pharmacokinetic model for dermal absorption of vapors in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1986; 85: 286-294.
  - 8) McKenna MJ, Zempel JA. The dose-dependent metabolism of  $^{14}\text{C}$  methylene chloride following oral administration to rats. *Food Cosmet Toxicol* 1981; 19: 73-78.
  - 9) DiVincenzo GD, Kaplan CJ. Uptake, metabolism and elimination of methylene chloride vapor by humans. *Toxicol Appl Pharmacol* 1981; 59: 130-140.
  - 10) Ukai H, Okamoto S, Takada S, Inui S, Kawai T, Higashikawa K, Ikeda M. Monitoring of occupational exposure to dichloromethane by diffusive vapor sampling and urinalysis. *Int Arch Occup Environ Health* 1998; 71: 397-404.
  - 11) Gargas ML, Clewell HJ III, Andersen ME. Metabolism of inhaled dihalomethanes in vivo: Differentiation of kinetic constants for two independent pathways. *Toxicol Appl Pharmacol* 1986; 82: 211-223.
  - 12) Stewart R, Fisher T, Hosko M. Carboxyhemoglobin elevation after exposure to dichloromethane. *Science* 1972; 176: 295-296.
  - 13) Stewart R, Fisher T, Hosko M, Peterson JE, Baretta ED, Dodd HC. Experimental human exposure to methylene chloride. *Arch Environ Health* 1972; 25: 342-348.
  - 14) Putz VR, Johnson BL, Setzer JV. A comparative study of the effects of carbon monoxide and methylene chloride on human performance. *J Environ Pathol Toxicol* 1976; 2: 97-112.
  - 15) Ott MG, Skory LK, Holder BB, Bronson JM, Williams PR. Health evaluation of employees occupationally exposed to methylene chloride: Clinical laboratory evaluation. *Scand J Work Environ Health* 1983; 9(Suppl 1): 17-25.
  - 16) Amsel J, Soden KJ, Sielken RL Jr, Valdez-Flora C. Observed versus predicted carboxyhemoglobin levels in cellulose triacetate workers exposed to methylene chloride. *Am J Ind Med* 2001; 40: 180-191.
  - 17) McCammon CS Jr, Glaser RA, Wells VE, Phipps FC, Halperin WE. Exposure of workers engaged in furniture stripping to methylene chloride as determined by environmental and biological monitoring. *Appl Occup Environ Hyg* 1991; 6: 371-379.
  - 18) Casanova M, Bell DA, Heck, Hd'A. Dichloromethane metabolism to formaldehyde and reaction of formaldehyde with nucleic acids in hepatocytes of rodents and humans with and without glutathione S-transferase T1 and M1 genes. *Fund Appl Toxicol* 1997; 37: 168-180.
  - 19) Thier R, Wiebel FA, Hinkel A, Burger A, Bruning T, Morgenroth K, Senge T, Wilhelm M, Schulz TG. Species differences in the glutathione transferase GSTT1-1 activity towards the model substrates methyl chloride and dichloromethane in liver and kidney. *Arch Toxicol* 1998; 72: 622-629.
  - 20) El-Masri HA, Bell DA, Portier CJ. Effects of glutathione transferase theta polymorphism on the risk estimates of dichloromethane to humans. *Toxicol Appl Pharmacol* 1999; 158: 221-230.
  - 21) Haber LT, Maier A, Gentry PR, Clewell HJ, Dourson ML. Genetic polymorphisms in assessing interindividual variability in delivered dose. *Reg Toxicol Pharmacol* 2002; 35: 177-197.
  - 22) DiVincenzo GD, Yanno FJ, Astill BD. Human and canine exposures to methylene chloride vapor. *Am Ind Hyg Assoc J* 1972; 33: 125-135.
  - 23) Sakai T, Morita Y, Wakui C. Biological monitoring of workers exposed to dichloromethane using head-space gas chromatography. *J Chromatogr B* 2002; 778: 245-250.
  - 24) Ghittori S, Marraccini P, Franco G, Imbriani M. Methylene chloride exposure in industrial workers. *Am Ind Hyg Assoc J* 1993; 54: 27-31.
  - 25) Ikeda M. Solvents in urine as exposure markers. *Toxicol Lett* 1999; 108: 99-106.
  - 26) Deutsche Forschungsgemeinschaft: List of MAK and BAT values 2004. p.205. Report No.40. Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2004.
  - 27) American Conference of Governmental Industrial Hygienists. 2004 TLVs<sup>®</sup> and BEIs<sup>®</sup>. p.95. ACGIH, Cincinnati, OH, U.S.A., 2004.