

許容濃度の暫定値 (2006 年度) の提案理由

平成 18 年 5 月 9 日
日本産業衛生学会
許容濃度等に関する委員会

吸入性結晶質シリカ 許容濃度 **0.03 mg/m³** 発がん分類 **第 1 群**

1. 緒言

現在, 日本産業衛生学会が採用している粉塵の許容濃度は「許容濃度の勧告 (2005 年度)」に表 I-3 として示されている¹⁾. 同勧告の基になった提案理由は 1981 (昭和 56) 年に出されたもの²⁾であり, 以来, 今日に至るまで 24 年が経過している. この間, 次に述べるような相互に関連する重要な動きが起きている.

まず, 1997 年に国際がん研究機関 (以下 IARC) が結晶質シリカ (以下, シリカと略記することもある) についてそれまでの発がん分類 2A [おそらく発がん性]³⁾ から 1 [発がん物質] へ改訂を行った⁴⁾. 日本産業衛生学会においても許容濃度委員会の検討を経て, 2001 年 4 月に IARC 評価を支持する提案を行い⁵⁾, 1 年の周知期間の後, 2002 年 4 月にシリカを発がん物質分類 1 群 (発がん物質) に分類した⁶⁾. 両者の判断ともに, 関連の 200 前後の広義の疫学研究を鉱石採掘・採石・セラミックス・鋳物・珪肺症者のカテゴリーに分類し, カテゴリー別に評価した結果と総合判断に基づいている^{5,7)}. しかし, IARC 自身も「発がん性がすべての産業で認められた訳ではない」と注釈をつけたこと等から, シリカ自体の発がん性に関する議論は続いている⁸⁾.

厚生労働省は IARC 見解および 2001 年 4 月の日本産業衛生学会による IARC 支持の提案を受け, 同年 7 月に「肺がんを併発するじん肺の健康管理等に関する検討会」を立ち上げ, 2002 年 8 月に至る 1 年間に, 既存の疫学研究を 3 つのカテゴリーに分類した上でメタ・アナリシスを実施するなどして, 以下の結論を導いた.

『じん肺病変を介さない結晶質シリカそのものの発がん性を明らかに肯定する知見は得られなかったものの, じん肺有所見者では原発性肺がんリスクの有意な上昇が認められるとの結論が出されたことから, 平成 14 年 11 月 8 日の労働政策審議会安全衛生分科会じん肺部会における審議を経て, じん肺症の合併症として, 「原発性肺がん」を追加し, じん肺健康診断の際に, じん肺有所見者 (じん肺管理区分が管理 2 又は管理 3 の者) に対し, 肺がんに関する検査として胸部らせん CT 検査および喀

痰細胞診を併せて行うよう, じん肺法施行規則を改正し』た⁹⁾.

管理濃度については, 平成 17 年 3 月末日までは許容濃度と同じ式が採用されていたが, 厚生労働省管理濃度検討会の審議を経て, 平成 17 年 4 月 1 日以降, 新たに $3.0 \text{ mg/m}^3 / (0.59Q + 1)$ が適用されるに至った. 本式に基づけば, silica 含有量 $Q = 100\%$ で 0.05 mg/m^3 , $Q = 10\%$ で 0.43 mg/m^3 , [$Q = 0\%$ (非シリカ粉塵)] で 3.0 mg/m^3 となる. これは ACGIH の混合物に対する曝露限界の考え方を踏まえたものとされている.

以上の経緯を踏まえ, 本提案では遊離珪酸含有 10% 以上の粉塵 (吸入性) (吸入性結晶質シリカ (Respirable Crystalline Silica-RCS)) の許容濃度の提案を行うこととする.

なお, 「吸入性」粉塵の定義については, 粉塵の許容濃度を定めた現行表において, P : 透過率, D : 粉塵の相対沈降径 (μm), D_0 : $7.07 \mu\text{m}$ として $P = 1 - D^2/D_0^2$ ($D \leq D_0$), $P = 0$ ($D > D_0$) の特性を有する分粒装置を通過した粒子として定義されている. この分粒装置は, 粉塵の相対沈降径が $5 \mu\text{m}$ のときに透過率が 50% となる (いわゆる $5 \mu\text{m}$ 50% カット) 特性を有するものである. しかしながら, 1995 年に ISO において規格化された分粒装置は, 相対沈降径が $4 \mu\text{m}$ のときに透過率が 50% となる (いわゆる $4 \mu\text{m}$ 50% カット) 特性を有するものであり, 現行の作業環境測定基準では後者の規格が採用され, 同特性を有する分粒装置を通過した粒子として定義されるに至った. 本提案の「吸入性」粉塵の定義はこれに従うものとする.

結晶質シリカ健康影響については, 各国でシリカが様々な産業と密接に関連し曝露人口が多く, 長い潜伏期間を経てじん肺やがん等の問題を引き起こすため労働衛生分野で重要課題であり続けたことから, 膨大な疫学的知見が蓄積されている¹⁰⁾. ただし, 関連の疫学研究で実施されてきた曝露評価については厳密でない面がある. 許容濃度委員会はシリカについて発がん物質 (暫定) の提案理由を行った 2001 年に総説を行っており⁵⁾, さらに, 以下に述べるように各国諸機関がこれらの知見を基に詳細な検討を行っていることから, 本提案理由では二次文献を収集検討することとした.

2. 各国諸機関の動向

米国環境保護庁 EPA は, 一般環境大気中濃度に焦点を当て, 「現在の知見は, 呼吸器疾患を有さない健康人を想定し, 直径 10 ミクロン以下の粒子状物質 (以下, PM_{10}) 中の結晶質シリカ含有割合が 10% 未満であることが期待される一般大気環境に対して, 現行の PM_{10} に関する国家大気環境基準 (National Ambient Air Quality Standards; NAAQS または EPA-NAAQS と略すこともある) として $50 \mu\text{g/m}^3$ (0.05 mg/m^3) を維持

することは、一般大気中の結晶質シリカ曝露による珪肺症惹起効果を防ぐのに適切である」と結論づけている。なお、本EPA文書では結晶質シリカの発がん性の問題は取り上げていない¹¹⁾。

米国産業衛生専門家会議 ACGIH はシリカの発がん性について、線維化が肺がんの必要条件とした上で、A2-Suspected Human Carcinogen (ヒト発がん物質の疑いあり) に分類している。TLV-TWA は珪肺症の発生を防ぐ目的があることを明言した上で、respirable silica (吸入性シリカ) として 0.05 mg/m^3 を採用している。従来の 0.1 mg/m^3 から基準値を半減させた理由は、 0.1 mg/m^3 付近の曝露を有する労働者において、胸部単純レントゲン写真 (以下、胸写) 上では検出できず剖検で初めて認められる線維化 fibrosis があるとの疫学的知見¹²⁾ を根拠としている。この胸写上検出できない線維化および肺がんリスク要因としての線維化の役割に対する懸念があるため、ACGIH は基準値を 0.1 mg/m^3 から 0.05 mg/m^3 へ下げることがを勧告した、と述べている¹³⁾。

米国国立労働安全衛生研究所 NIOSH は結晶質シリカの発がん性について、ILO 1/1 以上の珪肺症が肺がん発生の前提条件であり、珪肺症発生を抑制すれば肺がん発生は抑制できるとの立場をとっている。同時に非喫煙者である珪肺症有所見者あるいは珪肺症所見のないシリカ曝露者における肺がんリスクに関する知見の不足を指摘している。NIOSH の recommended exposure limit (REL) は 1974 年に示された 0.05 mg/m^3 ($50 \mu\text{g/m}^3$) が現在も有効である。一方、複数の疫学的知見を基に、勤続 40～45 年間で TWA 0.025 mg/m^3 で 1% 以上の珪肺症発生 (100 労働者当たり 1～7 例) がある点も強調している¹⁴⁾。

米国労働安全衛生局 OSHA に関して、ウェブ上に掲載された OSHA Regulations (Standards-29CFR) 等を総括すると、OSHA-PEL は、結晶質シリカ石英 (吸入性) として、 $10 \text{ mg/m}^3/\% \text{ SiO}_2 + 2$ の計算式を採用している。これは 100% で 0.098 mg/m^3 、10% で 0.83 mg/m^3 に相当する。ただし、PEL を定めた具体的根拠は示されていない。一方、最近の研究に基づけば、現行 PEL での曝露が 45 年間続いた場合、珪肺症に罹患するリスクは 35～47% と計算されるため、見直しを進める必要があることも強調している。なお、OSHA の複数の公式文書で国際がん研究機関 IARC が 1996 年に結晶質シリカがヒトに対して発がん性を有するとして分類したことに言及している¹⁵⁾。

英国安全衛生庁 Health and Safety Executive (HSE) が採用した考え方^{16,17)} は本提案理由と密接に関連しているため、次に詳しく述べる。

英国 HSE は、職業曝露限界 OEL として、1) 職業曝露基準 Occupational Exposure Standard (OES) と 2)

最大曝露限界 Maximum Exposure Limit (MEL) を採用している。なお、OES は職業的に毎日曝露しても安全なレベル、MEL はがんや喘息等を引き起こし安全レベルが決められないか、それが非現実的レベルになる物質について定める、としている。現行の結晶質シリカの MEL は 1997 年以降 0.4 mg/m^3 から 0.3 mg/m^3 (8-h TWA) へ改訂されたが、再改訂を予定している。ハザード評価文書¹⁶⁾ (Phase 1 文書) は同基準値に関連して、線維原性の幅をもたらす要因や珪肺症の発生に係る量-反応関係を評価することを目的としている。

珪肺症の量-反応関係について信頼できる知見を得るために、曝露データや珪肺症診断の信頼性の点で最も確度の高い研究を同定した上で、珪肺症の発生進行に関する曝露反応関係の根拠として、スコットランド炭鉱夫に関する研究¹⁸⁻²⁰⁾ が最も信頼性が高いとして採用した。その理由は、通常の炭鉱曝露と異なり、ほぼ純粋の石英からなる砂岩に曝露したことが既知で、石英の新鮮裁断表面を有する吸入性石英粉塵曝露が確実にあるとされたためである。読影誤差を考慮し、珪肺症の診断基準 (カットオフ値) を ILO 2/1 以上 (以下 2/1+) に設定した。

珪肺症を防止するための曝露評価値は次のように導くことができる。スコットランド炭鉱夫研究での曝露評価値と珪肺症 (2/1+) 発生の関係は表 1 のように定量化できる。同研究によると、8-h TWA 0.02 mg/m^3 の 15 年曝露 (累積曝露量 $0.3 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{年}$) での珪肺症 (2/1+) 発生リスクは 0.25% と計算される。同様に 0.04 mg/m^3 の 15 年曝露 (累積曝露量 $0.6 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{年}$) での珪肺症 (2/1+) 発生リスクは 0.5%、 0.1 mg/m^3 の 15 年曝露 (累積曝露量 $1.5 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{年}$) での珪肺症 (2/1+) 発生リスクは 2.5%、 0.3 mg/m^3 の 15 年曝露 (累積曝露量 $4.5 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{年}$) での珪肺症 (2/1+) 発生リスクは 20% である^{16, p.5, Table 1)}。

この間および両側に若干延長した曝露量に対する珪肺症 (2/1+) リスク (R1) との間の関係が量-反応関係を示した曲線となる^{16, p.45, Fig.1)}。一方、他の研究との比較を可能にするため、上記の量-反応関係に基づき、珪肺症 (1/0+) 発生に対するリスク (R2) も統計的に

表 1 スコットランド炭鉱夫研究に基づき珪肺症 ILO 2/1+ を発症するリスク

RCS · 8h-TWA mg/m^3	15 年間の 累積曝露量 $\text{mg/m}^3 \cdot \text{年}$	珪肺症 ILO 2/1+ を 発症するリスク R1 (%)
0.02	0.3	0.25
0.04	0.6	0.5
0.1	1.5	2.5
0.3	4.5	20.0

導くことが可能であり推定値が求められる (値は後述)。

HSEは、本研究の観察曝露期間から、例えば曝露期間40年に延長して結果を外挿するには問題があり、これに代わる方法が必要、としている¹⁶⁾。また、HSEはRCS曝露者に関する最近の10のコホート研究に関するメタアナリシスに基づき、肺がんの発がん防止を前提とした曝露評価値の算出法を例示¹⁷⁾ (Phase 2文書), p.12, p.14) しているが、同時にこれらの研究における曝露評価値は十分ではないため評価値は不確実であると述べている。

以上、各国諸機関の動向を要約すると、各国で吸入性結晶質シリカのOEL等の曝露限界値は低減の方向にあり、曝露限界を示すためにシリカ含有割合を変数にもつ数式として示している例は少なく、吸入性シリカの定量値として示す例が多い。その範囲は0.05mg/m³を最頻値とするが、上限は0.1~0.3mg/m³まで分布している。ただし、後者の比較的高値を採用している機関では、リスク抑制が不充分として、より低値への改訂を予定していることも述べている。

3. 許容濃度の導出

初めに、産衛許容濃度委員会における粉じん-じん肺の算定方式としては、過去に「粉塵曝露期間25年(勤続年数40年)、じん肺2型を5%以下に抑える」を条件とした経緯がある。

一方、前述のように、最近の疫学的知見に基づいて、肺がん発生を防止できるための曝露評価値を求めるには現段階において合理的根拠が十分に存在するとは言いがたい。そこで本提案理由では、胸写上の珪肺症を防止できる濃度を達成すれば肺がんの発生を実質的に防ぐことができるという立場をとり、珪肺症を防止するための曝露評価値を求めることとする。さらに本許容濃度委員会ではHSEによる文献的考察がこのような目的を達成する上で最も合理的な根拠を提示していると判断し、許容濃度を導出する根拠とした。

Grahamらは、1988年に報告された米バーモント州花崗岩 (granite) の置き場 (shed) と採石場 (quarry) 労働者5,414名に関する死亡調査²¹⁾を延長した^{22,23)}。

1940年以前の石切り場は平均気中濃度が石英として0.2mg/m³、圧搾空気式のみpneumatic chiselを使った作業者は同0.6mg/m³に曝露した。この濃度は1940年以降低下し、1955年に石英として0.05~0.06mg/m³付近で安定した。ここでの砒素等他物質による交絡はないが、喫煙は一般的であった。1996年末でコホートの47%が死亡したが、1940年以降のみに曝露した者で珪肺症死亡者はいなかった。すなわち曝露濃度低下の効果を示した²⁰⁾。

本研究の観察結果 (表1) についてHSEは「0.06mg/m³ (8h TWA) の環境濃度に20~40年間曝露した労働者が珪肺症 (2/1) を起こすリスクは低い (<1%)」ことが示されたとの解釈を採用している¹⁶⁾ p.5, p.39, Table 1)。

ここで、同研究結果を前述のスコットランド炭鉱夫研究に外挿することにより、以下の関係式を導出できる。変更条件として、①曝露期間25ないし50年間、②発症率5%、③珪肺症1/0+となる濃度を逆算する。③の条件を導出するために表2に示したリスク比を適用する。すなわち、本観察結果はILO 2/1に対するものであることからILO 1/0に変換するためには前述の表2におけるR1とR2のリスク比を適用する。また0.06mg/m³は表で0.04~0.1mg/m³の間に相当するから、2/1+→1/0+の変換に際して36倍~10倍の間の倍率を適用する。なお、一般に同じ数値であればILO分類のほうが日本のじん肺分類よりもじん肺症としての程度が強いことが知られていることを考慮する必要がある。

ここで0.06mg/m³に対応する期間 (20~40年) の中央値をとって30年とし、曝露期間25年間 (勤続年数40年)・5%・ILO 1/0+に変換するため、0.06×(30/25)年×(5/1)×(1/10~1/36)mg/m³=0.036~0.010mg/m³ (8h TWA)を導くことができる。

この範囲を基に値を単純化する必要があるが、現行水準との比較および安全性を考慮して、0.03mg/m³が珪肺症を防止できる濃度であると判断する。

表2 スコットランド炭鉱夫研究に基づき珪肺症ILO 2/1+およびILO 1/0+を発症するリスク比 [珪肺症ILO 1/0+を発症するリスクの推定値 (原文は文中のみに記載あり) R2およびR1に対するR2のリスク比 (R2/R1) (原文にはない) を最右欄に追加]

RCS・8h-TWA mg/m ³	15年間の累積 曝露量 mg/m ³ ・年	珪肺症ILO 2/1+を 発症するリスク R1 (%)	珪肺症ILO 1/0+を 発症するリスク R2 (%)	リスク比 R2/R1 (倍)
0.02	0.3	0.25	16	64
0.04	0.6	0.5	18	36
0.1	1.5	2.5	25	10
0.3	4.5	20	54	2.7

4. 結 論

許容濃度委員会は、吸入性結晶質シリカ (RCS) について、じん肺症を防止できる許容濃度として 0.03 mg/m^3 を提案する。

文 献

- 1) 日本産業衛生学会許容濃度委員会. 許容濃度等の勧告 (2005年度), 平成 17 年 4 月 20 日, 表 I-3. 粉塵の許容濃度. 産衛誌 2005, 47: 156.
- 2) 日本産業衛生学会許容濃度委員会粉塵班. 粉塵. 産業医学 1981, 23(5): 579-582.
- 3) International Agency for Research on Cancer. IARC Mongographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 42 Silica and some silicates. Lyon, France, 1987.
- 4) International Agency for Research on Cancer. IARC Mongographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 68 Silica, some silicates, coal dust and para-aramid fibrils. Lyon, France, 1997.
- 5) 許容濃度等の勧告 (2001年度), 平成 13 年 4 月 6 日. 産衛誌 2001; 43: 133-144.
- 6) 許容濃度等の勧告 (2002年度), 平成 14 年 4 月 11 日. 産衛誌 2002; 44: 148-149. 表 III-1. 発がん物質.
- 7) 高橋 謙. シリカの発ガン性に関する疫学研究—IARC と日本産業衛生学会が重視した研究—. エアロゾル研究 2001; 16(4): 280-284.
- 8) Takahashi K. The silica carcinogenicity issue in Japan (letter). Occup Environ Med 2003; 60: 897-898.
- 9) 厚生労働省労働基準局編. 平成 17 年度労働衛生のしおり. 31.
- 10) 高橋 謙. シリカ・アスベスト曝露による職業がん—最近の研究から—. 岸 玲子監修. 職業・環境がんの疫学—低レベル曝露でのリスク評価. 東京: 篠原出版, 2004: 71-84.
- 11) EPA Ambient Levels and Noncancer Health Effects of Inhaled Crystalline and Amorphous Silica: Health Issue Assessment (EPA, 1996)
- 12) Hnizdo E, Sluis-Cremer Gk. Risk of silicosis in a cohort of white South African gold miners. Am J Ind Med 1993; 24(4): 447-457.
- 13) ACGIH. 2001 document. Silica, crystalline-Quartz. Cincinnati: ACGIH.
- 14) NIOSH. NIOSH Hazard Review—Health Effects of Occupational Exposure to Respirable Crystalline Silica. April 2002. DHHS (NIOSH) Publication No. 2002-129.
- 15) OSHA. <http://www.osha.gov>
- 16) Health and Safety Executive. Respirable Crystalline Silica—Phase 1. Variability in fibrogenic potency and exposure-response relationships for silicosis. Hazard assessment document EH75/4 (HSE-Phase 1 と記すこともある).
- 17) Health and Safety Executive. Respirable Crystalline Silica—Phase 2. Carcinogenicity. Hazard assessment document EH75/5 (HSE-Phase 2 と記すこともある).
- 18) Miller BG, Hagen S, Love RG, et al. A follow up study of coalminers exposed to unusual concentrations of quartz. Unpublished report. Technical Memorandum Series. IOM Report TM/95/03. Edinburgh: Institute of Occupational Medicine.
- 19) Miller BG, Hagen S, Love RG, et al. Risks of silicosis in coalworkers exposed to unusual concentrations of respirable quartz. Occup Environ Med 1998; 55: 52-58.
- 20) Buchanan D, Miller BG, Soutar CA. Quantitative relationships between exposure to respirable quartz and risk of silicosis at one Scottish colliery. Unpublished Research Report TM/01/03. Edinburgh: Institute of Occupational Medicine.
- 21) Costello J, Graham WGB. Vermont granite workers' mortality study. Am J Ind Med 1988, 13: 483-497.
- 22) Graham WGB, Vacek PM, Morgan WKC, Muir DCF, Sico-Cheng B. Radiographic abnormalities in long-tenure Vermont granite workers and the permissible exposure limit for crystalline silica. J Occup Med 2001, 43: 412-417.
- 23) Graham WGB, Ashikaga T, Hemenway D, Weaver S, O'Grady RV. Radiographic abnormalities in Vermont granite workers exposed to low levels of granite dust. Chest 1991, 100: 1507-1514.

グルタルアルデヒド
OHC(CH₂)₃CHO
[CAS No. 111-30-8]
最大許容濃度 0.03 ppm
感作性物質 (気道第 1 群, 皮膚第 1 群)

1. 物理化学的性質^{1,2)}

グルタルアルデヒド (GA) は分子量 100.1, 比重: 0.72 (水 = 1), 沸点 187~189℃, 融点 -14℃, 蒸気圧 2.3kPa (20℃), 相対蒸気密度 3.45 (空気 = 1) で, 水・アルコール・エーテルなどに溶解する溶液である。

2. 主な用途

医療器具の殺菌消毒剤, 皮膚組織標本, 組織学的固定の補填, X線フィルムの現像, 架橋剤, なめし剤, 有機薬品の原料など, 医学・科学・産業の分野で幅広く用いられている。

3. 吸収・代謝・排泄

GAの体内動態に関する研究は少なく, 殊に経口・経気道曝露によるものはヒト・動物とも見当らなかった。

Sprague-Dawley ラットに [¹⁴C] GA10 μCi を頸静脈投与すると, 投与後 5分~3日では赤血球からは血漿の 2~3 倍の ¹⁴C が検出され, いずれも 3日後には 5分後の 1/6 まで濃度が減少した³⁾。尿中には最初の 1 時間で投与量の 14%, 6 時間で 29% が排出されたが, 3 日後でも腎臓から ¹⁴C が検出された。

[¹⁴C] GA (0.075~0.75% 溶液) をラット (0.2ml) とウサギ (2.5ml) に静脈内投与すると, 投与後 24 時間でラットでは 64.4~78.0%, ウサギでは 22.4~70.9% が ¹⁴CO₂ として呼出された⁴⁾。尿中への排出率はこれより少なく, ラットは 7.3~12.0%, ウサギは 15.5~28.1% であった。GA 溶液をラット (0.075~7.5% 溶液, 0.2ml) とウサギ (0.75~0.75% 溶液, 2.5ml) の背面に 24 時間密閉貼付すると, ラットでは 45.1~60.6%, ウサギでは 31.0~45.0% の [¹⁴C] が皮膚から回収され, 最終的に経皮吸収された GA はラットで 0.3~2.1%, ウサギで 2.5~15.6% であった。また半減期は静脈内投与ではラット 9.6~12.0 時間, ウサギ 14.1~29.2 時間, 経皮投与ではラット 39.4~112.4 時間, ウサギ 17.3~99.0 時間であった。

Frantz ら⁵⁾ はヒトと他の動物の皮膚を用いて *in vitro* で 0.75% と 7.5% の [¹⁴C] GA 溶液の透過性を検討している。皮膚透過率は検討したすべての種において 0.05~1.55% で, ヒトは動物より低く, いずれの溶液濃度においても約 0.2% であった。

主な代謝経路は肝・腎のアルデヒドデヒドロゲナーゼによる酸化で, グルタル-γ-セミアルデヒドからグルタル酸が生成する。その後, グルタル CoA を合成し,

グルタコニル CoA, クロトニル CoA, β-ヒドロキシブチリル CoA, アセチル CoA を経て CO₂ へと代謝される⁶⁾。

4. 動物における毒性情報

(1) 急性毒性

GA の急性毒性については, 各種の動物を用いて調べられており^{6,7-9)}, 1~50% GA 濃度における GA 溶液経口投与時の LD₅₀ は 12.3~1.19 ml/kg と希釈倍率に比例して増加するが, mg GA/kg で表した場合には, 99~733 mg GA/kg と希釈倍率が上昇すると値が減少している。したがって高濃度の溶液を誤飲した場合に水分を摂取すると, 毒性が強くなる可能性があると考えられる⁷⁾。

25~50% GA 濃度の GA 水溶液を経皮的に接触させたときの LD₅₀ は 16.0~1.59 ml/kg, 4,256~89 mg GA/kg で^{7,9)}, 生存動物では解剖学的に大きな病変は見られず, 死亡動物においては肝・腎・脾・肺の鬱血のみが認められた⁷⁾。経口摂取時と異なり希釈倍率は LD₅₀ (mg GA/kg) と関連しなかった。これは皮膚毒性に関しては接触する絶対量よりも濃度の方が重要であることを示唆している⁷⁾。

ラットを GA の飽和蒸気に 4 時間曝露させた場合⁷⁾, 23℃ では気中濃度は 22.2 ppm になり死亡動物はいなかったが, 65℃ では 23.0 ppm で雌雄併せて 12 匹のうち 4 匹, 60℃ では 28.0 ppm で 10 匹のうち 2 匹が死亡したことから, GA を揮発させる温度を高温にすると有害物質が発生し, 毒性が増す可能性があると考えられた。

(2) 刺激性

ウサギの皮膚を用いた実験では症状の程度は溶液の濃度に依存している^{7,9)}。ウサギに 1% GA を 4h 塗布では何の影響も見られなかったが, 50% GA では壊死, 発赤, 水腫が見られた。

雌のアルビノ Hartley モルモットと雌の B6C3F₁ マウスに 0.3~3.0% の GA 溶液を塗布して感作させ, 10% 溶液で誘発試験を行った場合でも用量依存的な接触過敏反応が見られた¹⁰⁾。また溶液の酸性度によって影響に差が見られており, 非緩衝液 (酸性, pH 約 4) と緩衝液 (アルカリ性, pH 約 8) との比較実験によると, 2.2% 水溶液では緩衝液・非緩衝液とも皮膚に対する刺激性があるが, 感作性は非緩衝液の方が強かった¹¹⁾。

ウサギの眼を用いた実験では, 眼症状の発現は GA 濃度と用量-反応関係にあった。1% GA を 0.1 ml ウサギの目に入れた場合, 何の影響も見られなかったが, 45% GA では角膜損傷および浮腫がみられた。

通常使われている 2% GA においては, 緩衝液 (アルカリ性) の方が非緩衝液 (酸性) より角膜障害能が強¹¹⁾, 動物実験においては 2% GA 緩衝液によって重度の角膜混濁, 結膜炎, 虹彩炎が引き起こされている¹²⁾。

雄の Hartley モルモットを用いた感作性の実験では,

13.9 ppm の蒸気を 1 時間/日で連続 5 日間吸入させたのち、4.4 ppm の蒸気を 14, 21, 35 日後に吸入させたが、感受性を示す証拠は特に認められなかった¹³⁾。

(3) 慢性毒性

NTP は F344 ラットと B6C3F₁ マウスを用いて、62.5 ~ 1,000 ppb の GA に 13 週間にわたり吸入曝露させる実験を行った¹⁴⁾。ラットでは曝露による死亡はなかったが、マウスでは 1,000 ppb 曝露群の全匹と 500 ppb 曝露群の 2 匹の雌が実験終了前に死亡した。組織学的あるいは臨床病理学的な観点からは、ラットとマウスのいずれにおいても GA が全身性の毒性をもっている証拠は認められなかったが、呼吸器に曝露と関連する病変が見られた。マウスはラットより敏感な反応を示したが、これは鼻腔容量が小さく、細胞残屑やケラチンで容易に閉塞されるためであると考えられた。

Gross ら¹⁵⁾ が行った F344 ラットと B6C3F₁ マウスを用いた同様の吸入実験 (62.5 ~ 1,000 ppb, 1 日 ~ 13 週間) では鼻前庭扁平上皮への好中球浸潤が見られ、曝露時間と比例して重症化していた。GA によるこのような病変はホルムアルデヒドによるものよりさらに鼻腔の前部に見られた。

SLC-SD 系ラットの背部皮下に体重 1 kg 当たりの投与量が 1 ~ 125 mg となるよう調製した GA を 35 日間連続投与した実験では、25, 125 mg/kg 投与群において投与部位に著名な炎症と壊死が生じた。また用量に依存して白血球、リンパ球等の血液学的変化と脾・胸腺・前立腺・腎の組織学的変化が認められた⁸⁾。

0.5 ~ 5% GA 含有の餌を 3 か月摂取、あるいは 0.25% GA の飲水を 11 週摂取したラットにおいては、何の変化も見られなかった⁶⁾。

(4) 発癌性

F344/N ラットと B6C3F₁ マウスを GA の蒸気に曝露させた実験が報告されている^{16,17)}。ラットは 250 ~ 750 ppb, マウスは 62.5 ~ 250 ppb の濃度で 6 時間/日、週 5 日、104 週間曝露された。ラットでは病理組織学的変化は鼻腔内膜に局限しており、曝露濃度と関連した扁平上皮の過形成、扁平上皮化生、炎症、杯細胞の過形成、嗅上皮のヒアリン変性が見られた。炎症細胞数と浸潤の程度は曝露濃度と関連しており、扁平上皮の過形成と炎症はすべての曝露レベルにおいて認められた。マウスでも同様の病理組織学的変化が生じていた。さらに上気道の扁平上皮化生は雄、雌それぞれ 250 ppb 以上、125 ppb 以上で増加し、上気道上皮のヒアリン変性は雌においてすべての曝露濃度で増加していたが、用量-反応関係はなかった。これらの研究では、以上のような条件下では曝露に関連した発癌性は認められないと結論付けられている。

Zissu ら¹⁸⁾ による B6C3F₁ マウスを用いた実験

(100 ppb, 52, 78 週間) でも同様の病理組織学的所見が見られており、鼻前庭の背側扁平上皮の過形成、鼻腔の扁平上皮乳頭腫、炎症性剥離、表皮性のびらんと潰瘍が曝露期間と比例して進行していた。

F344 ラットに 50, 250, 1,000 ppm の範囲で 52 ~ 104 週間、飲水投与した場合 (摂取量はそれぞれ雄 4, 17, 64 mg/kg, 雌 6, 25, 86 mg/kg), 特に 1,000 ppm で 104 週曝露あるいは実験途中で死亡したラットにおいて、胃に肉眼的・組織学的な炎症所見が見られた¹⁹⁾。骨髄過形成と腎尿細管の色素沈着も生じたが、これは溶血性貧血を伴う低悪性度の大型顆粒リンパ球性白血病 (LGLL) に続発したものと考えられる²⁰⁾。またすべての曝露レベルにおいて 104 週曝露後、雌の LGLL 発生率が有意に上昇していたが、雌のみで上昇していたこと、F344 ラットでは LGLL が自然発生することなどから²¹⁾、GA による発生とは断定できないとされていた。

(5) 遺伝毒性・変異原性

動物における遺伝毒性については多数報告されている^{6,16)}。*in vitro* の変異原性試験では陽性・陰性いずれの結果も得られているが²²⁾、*in vivo* ではほとんどが陰性の結果を示している^{16,22)}。

哺乳類細胞の試験では、Chinese hamster ovary (CHO) 細胞を使った突然変異試験や姉妹染色分体交換 (SCE) 試験、*in vitro* の染色体異常試験においては GA によって異常は引き起こされなかった^{22,23)}。一方、高濃度 (3.6 ~ 16 mg/l) の GA では、CHO 細胞に代謝活性化なしで SCE や低レベルの染色体異常が生じた。マウスの L5178 tk +/tk - 白血病細胞²⁴⁾ とヒトの TK6 白血病細胞²⁵⁾ では遺伝子突然変異が誘導された。

in vivo の標準的方法 (小核試験・優性致死試験・ショウジョウバエ試験) では遺伝毒性活性は見られなかった¹⁶⁾ が、マウスに GA を腹腔内投与した実験では骨髄細胞に染色体異常が増加した¹⁶⁾。またマウスに GA を胃内投与した場合、末梢血小核試験では小核多染性赤血球の増加はなく、ラットに胃内投与した場合も骨髄細胞に染色体異常の増加は見られなかった²²⁾。さらに F344 ラットと B6C3F₁ マウスへの胃内投与では不定期 DNA 合成を誘発することはできなかった²⁶⁾。

(6) 生殖毒性

CD ラットに 2 世代にわたり GA を 50 ~ 1,000 ppm で 10 週間飲水投与した場合、投与量は親世代 (F0) で平均 4.25 ~ 98.37 mg/kg/day, 第 1 世代 (F1) で 4.53 ~ 99.56 mg/kg/day であった²⁷⁾。1,000 ppm 投与では F0 や F1 において体重減少、摂食・飲水量低下などが認められたが、いずれの世代においても親の受胎能力、交配行動、仔の生存力や大きさに影響はなく、生殖毒性も見られなかった²⁷⁾。

CD-1 マウスを使った実験では、妊娠 6 ~ 15 日に

Sonacide (GA2%含有) 16~100 mg/kg/day を強制経口投与したところ, 100 mg/kg/day 投与群で母体の死亡増加・有意な体重増加抑制が見られた²⁸⁾. このとき発育が阻害された胎児数は有意に増加しており, 形態異常発生率も上昇していた.

Wistar ラットを用いた実験²⁹⁾でも, 妊娠6~15日にGA25~100 mg/kg/day を胃内投与したところ, 100 mg/kg/day 投与群において母体の死亡増加, 体重増加抑制と摂食量の減少, および胎児重量の減少が見られた. いずれの投与群にも奇形は見られなかったことから, GA は母体への毒性が重大な投与量でも催奇形性はないと結論付けている.

5. ヒトにおける情報

(1) 急性毒性

ヒトに関しての報告は偶発的なものが数例ある. 手術中に誤って100 mlのGA (Cidex) を顔に浴びた小児の例では, 曝露から6時間後には発熱, 嘔吐, 頻呼吸, 頻脈といった症状が見られ, 化学性肺炎と診断されたが, 最終的には障害なく回復している³⁰⁾. 内視鏡にGAが残留していたために生じた腸炎の症例も報告されている^{31,32)}.

(2) 刺激性

ヒトの眼に対する刺激性についてはNIOSHによる医療施設における調査報告がある³³⁻³⁶⁾. 病院で週1回以上GAを使用する作業員44名のうち64%が眼の刺激を訴えたとしている³⁴⁾.

2% GA 緩衝液の洗浄・除去が不完全な医療器具を用いたために生じた角膜症³⁷⁾ や結膜炎³¹⁾ の症例も報告されている.

GAには発汗抑制作用があるため, 多汗症の治療薬として使用されており, 皮膚科領域においても研究されている. これらの実験結果からはGAによる刺激性・感作性は低いと考えられるが, Juhlinら³⁸⁾ はホルムアルデヒドに過敏な人も含めてアレルギー反応は生じていないものの, 本実験系での投与量 (1~10%, 非密閉塗布) は少ないため感作性は評価できないとしている. GAは疣贅の治療にも用いられているが^{39,40)}, 10%溶液では感作性は見られないものの⁴¹⁾, 20%溶液では壊死が生じることがある⁴²⁾. またGAに対する反応は皮膚の厚さにも影響され, 足首の前面・側面より足首の後面と踵の方が耐性がある⁴³⁾.

NIOSHによる調査では呼吸器への刺激が報告されており^{34,35)}, GA使用者44名に対する質問紙調査では鼻の刺激 (64%), 喉の刺激 (41%), 喉の痛み (16%) が挙げられている.

(3) 感作性

気中濃度0.2 ppm以下のGAが発生する工場では, 186名の作業員の医療記録からはGA起因性の皮膚感作

と思われる症状は見られなかった⁴⁴⁾.

GAによるアレルギー性接触皮膚炎は, 1968年にはすでに症例報告されており⁴⁵⁾, 現在までに数多くの発症例がある⁴⁶⁻⁴⁸⁾. GAを用いて器具を滅菌する, あるいは滅菌された器具を使用するといった職業性の発症が大半を占めているが, 皮膚科疾患の治療に付随して起きている例も見られる.

またGAとホルムアルデヒドの交差反応についての検討もなされている^{45,49)}. 被験者にGA水溶液を用いて感作を行ったところ反応を示したが, その後ホルムアルデヒド水溶液を用いてパッチテストを行ってもまったく反応しなかったため, これらの実験系では交差反応はなかったとされている. 一方, GAによる接触皮膚炎を起こした患者では, ホルムアルデヒドに対しても反応する例が見られている⁵⁰⁻⁵³⁾.

GA発生作業場 (気中濃度0.2 ppm以下) で働く186名の男性に関する調査では呼吸器の感作性は認められていない⁴⁴⁾.

GAの蒸気吸入による職業性喘息については, 1984年に内視鏡室の就労者において呼吸機能の低下例⁵⁴⁾ が報告されて以来, 様々な症例が報告されている.

内視鏡室で就労したために喘息と鼻炎の症状を呈した4名の看護婦に誘発試験を実施したところ, 2名が陽性であった⁵⁵⁾.

職場を離れると呼吸機能が改善する気管支鏡技師に対して, 職場においてGAに曝露させる「職場誘発試験」を実施したところ一秒量の低下が見られた⁵⁶⁾.

喘息または職業性呼吸器障害と診断されたGA曝露作業員20名のRASTおよびTotal IgEを測定し, 21名の非曝露群のそれと比較した結果, 曝露群の平均RAST結合率は有意に高かったが, 特異抗体の検出率は低かった⁵⁷⁾.

職業性喘息を疑わせる症状のある46歳の内視鏡室勤務の看護婦に吸入試験を行ったところ, 一秒量が3.6 lから1.5 lへと大幅に減少した⁵⁸⁾. さらに0.01~0.32 ppmの範囲で行った二重盲検吸入試験では, 0.032 ppm以上の濃度域で喘息反応が生じた. しかしながら, 3週間後に同様の負荷試験を実施したときには明らかな反応は認められず, 明瞭な診断は困難であったとされた.

職業性喘息が疑われた8名に対して0.016~0.020 ppmの2% GA曝露による気管支誘発試験が実施されている⁵⁹⁾. 陽性を示した7名は全て遅延型反応を示し, そのうち2名は二相型の反応であった. また, 7名中3名がホルムアルデヒドにも反応した. ピークフロー検査では全員に職業性喘息が示唆された. 彼らのうち3名が看護師であり, 13病院における濃度は短時間個人曝露の中央値が0.039 ppm (95% CI: 0.029~0.166), 長時間個

人曝露濃度が 0.010 mg/m^3 (95% CI: 0.004 ~ 0.034), 短時間定点測定値が 0.042 ppm (95% CI: 0.029 ~ 0.061)であった。換気の悪い内視鏡室で3回GAを半自動タンクに入れた場合 0.636 ppm の濃度となった。一方X線の暗室6カ所における濃度は 0.002 ppm 以下であった。

52名のボランティアの背面の2箇所 $0.005 \sim 0.05\%$ GA溶液を24時間密閉貼付し, そのうちの1箇所にUVA (24 J/cm^2)を照射した実験では, 光毒性は見られなかった⁶⁰⁾。

99名のボランティアの背面に $0.1 \sim 0.5\%$ GA溶液を3週間に6回貼付し, 紅斑を生じる量の紫外線 (290 ~ 400 nm) を2回照射し, 10 ~ 13日後に離れた部分の皮膚に同様にGAを貼付し, 6 J/cm^2 のUVA (320 ~ 400 nm)を照射したが, 光過敏性の徴候は認められていない⁶⁰⁾。

(4) 慢性毒性

GAによる内視鏡の滅菌を行っている看護師135名(手術室勤務105名)を対象とした南オーストラリアの26病院での横断研究では, 症状に関する質問紙調査と環境測定が実施されている⁶¹⁾。3病院では 2% 溶液, それ以外は 1% 溶液を使用していた。個人曝露濃度は幾何平均 0.032 ppm , 環境気中濃度は 0.008 ppm と低かった。局所排気装置がある場合の個人曝露濃度は手術室 0.014 ppm , 内視鏡室 0.022 ppm と低い, ない場合は手術室 0.034 ppm , 内視鏡室 0.093 ppm と高い傾向にあった。これらの曝露群はGAと接しない対照群の看護師132名より, 頭痛, 倦怠感, 皮膚・眼・喉の症状が有意に多かった。しかし皮膚以外の症状の頻度は曝露濃度と反比例しており, 曝露と症状の用量-反応関係は明らかでなかった。著者らは曝露群の中にGAに耐性のある人が多かった可能性があると推測している。

英国の内視鏡室勤務看護師348名と健康上の理由で離職した18名の看護師を対象として自覚症状, 肺機能検査(FVC, FEV_1), 免疫学検査(プリック試験, 総IgE, ラテックス特異的IgE, GA特異的IgE)を行うとともに, 個人曝露測定と室内環境濃度測定が実施されている⁶²⁾。その結果によると, 全ての離職看護師と91.4%の現職看護師がGAに曝露していた。GA作業と関連する接触皮膚炎は離職および現職看護師においてともに約44%であったが, 眼, 鼻, 下部気道の症状の発症率は, 離職看護師では50%, 61.1%, 66.6%と半数以上に見られたが, 現職看護師においては13.5%, 19.8%, 8.5%であった。肺機能検査では喫煙者と非喫煙者に差は見られなかったが, 離職看護師14名のpercentage predicted FEV_1 (ppFEV_1)の平均は93.82%と, 現職看護師301名の104.08%に比べ有意に低かった。プリック試験ではラテックス陽性者は6%であり, 眼の症状または皮膚炎があるものにおいては陽性率が高かった。GA特異的

IgEは一人だけ陽性であったが, ラテックス特異的IgEは13/321 (4.0%)が陽性であった。ピーク濃度(殺菌液の交換作業)の平均は 0.015 ppm (範囲 $< 0.0002 \sim 0.264 \text{ ppm}$), バックグラウンド濃度(交換作業がない時)の平均は 0.002 ppm (範囲 $< 0.0004 \sim 0.024 \text{ ppm}$)であった。気中GA濃度は洗浄ユニットと換気の種類との組み合わせに依存し, 最も高濃度だったのは洗浄ユニットと陰圧換気の組み合わせであった。

日本における気中GAと健康影響に関する調査は少ない。日本の165病院における内視鏡洗浄剤としてのGAの使用率を調べた調査では, 解析対象とした112病院(回収率71.5%)のうち, 29.5%が単独で使用しており, オルトフタルアルデヒドや過酢酸等の薬剤と併用しているものも含めると44.7%が使用していた⁶³⁾。

Kodaら⁶⁴⁾が実施した内視鏡室での調査では, 適切な換気をしている室内ではGAは検出されなかった(0.2 ppm 未満)が, 換気をしていない室内では $0.1 \sim 0.8 \text{ ppm}$ だったとしている。この換気をしていない部屋の作業員に見られた症状は, 頭痛, 眼・鼻・喉の刺激, 皮膚症状(乾燥・ひび割れ・紅斑)であった。また換気システムを切った状態での呼吸域の濃度は最高 2.6 ppm であった。

内視鏡の洗浄法には容器に機具を浸けて殺菌・消毒する浸漬法と自動洗浄機による機械法とがあり, 密閉性の低い浸漬法の方が気中濃度は高いと予想される。日本の一地域のGAを使用している19病院において内視鏡洗浄時の室内濃度を測定したところ, 平均値(範囲)は機械法($n = 13$)が 2.9 ($0.03 \sim 14.6$) ppb, 浸漬法($n = 6$)が 10.3 ($2.0 \sim 36.1$) ppbであり, 浸漬法での濃度が高い傾向が見られるものの, 機械法の方が高いケースも見受けられた⁶³⁾。このとき洗浄作業員($n = 19$)の訴えた症状は, 手荒れ(5名), 咽頭痛(3名), また薬液交換時の眼痛(3名), 手の掻痒(2名)であった(複数回答)。重度の有症者は職場を異動することもある⁶²⁾ため, 実際の有症者数はさらに多いと考えられる。

イギリスでは1980年代からX線技師において, 眼・鼻・喉の症状, 頭痛といった様々な自覚症状を訴えるものが増え, 暗室病(darkroom disease, DRD)として問題となっている⁶⁵⁻⁶⁸⁾。

X線フィルムの現像定着液にはGA, ホルムアルデヒド, ブチルアルデヒド, トルエン, 酢酸, 塩酸, 二酸化硫黄, チオ硫酸アンモニウムなどといった様々な薬品が含まれている⁶⁹⁻⁷²⁾。また現像定着液に含まれる銀(塩化銀)の使用量を減少させるためにGAの含有量が以前より増加しており^{59, 71)}, 蒸気の曝露による放射線技師の職業性喘息に関する報告もなされている。呼吸域のGA濃度は 0.002 ppm 未満であったが⁵⁹⁾, 現像定着液のタンクの上のGA濃度は 0.13 ppm となっていた⁷²⁾。

アンケート調査により放射線技師 588 名と理学療法士 628 名における自覚症状の訴え率を比較した報告⁶⁶⁾では、息苦しさなど非特異的気道過敏の発症率が放射線技師では理学療法士の約 2 倍で有意に高く、不適切な換気下や臭いが感じられる場合はさらにオッズ比が高くなっていることから、取り扱う化学物質曝露と関係があるされているが、曝露に関する情報はない。

一方、アイルランドの放射線技師 295 名と理学療法士 250 名における DRD で見られる 15 種の自覚症状の訴え率を比較した報告⁶⁸⁾では、放射線技師に有意に高かったのは悪臭と目の痛みで、理学療法士が有意に高かったのは喉の痛みと鼻詰まりであったことから、化学物質曝露とは関係がないとされている。

さらに、放射線技師および理学療法士のいずれの群においても DRD 症状を訴えるヒトは、症状のないヒトより社会心理的なストレスが有意に高かったことから、これらのストレスが症状と関与しているとされている⁶⁷⁾。

(5) 発癌性

ヒトにおける発癌性に関する報告は 1 報のみである。気中濃度 0.2 ppm 以下の GA が発生する工場 で 1959 ~ 1978 年に就労していた 186 名の作業員においては、死亡率や悪性腫瘍の増加は見られていない⁴⁴⁾。

(6) 遺伝毒性・変異原性

ヒトにおける遺伝毒性に関する知見は得られていない。

(7) 生殖毒性

GA やホルムアルデヒド、エチレンオキシドによる医療器具の滅菌に携わる女性の流産率は 11.3% で、コントロールの 10.6% と有意差はなかった⁷³⁾。妊娠中に滅菌作業をした場合は 16.7% と、妊娠時非曝露者の 5.6% と比し高率であったが、この増加はエチレンオキシドの曝露と関連があった。また奇形の発生率も増加していなかった⁷⁴⁾。しかしこれらの研究では曝露に関する情報はインタビューにより得ており、気中濃度の測定は行っていない。

6. 各国における許容濃度

厚労省は 2005 年 2 月に最高濃度 0.05 ppm を指針値として通達を出している⁷⁵⁾。

諸外国も天井値や短時間曝露値を設定しており、米国 ACGIH⁷⁶⁾ は天井値として 0.05 ppm、英国 HSE⁷⁷⁾ は 8 時間平均濃度および短時間曝露のいずれも 0.05 ppm、およびドイツ DFG⁷⁸⁾ は 8 時間平均濃度 0.05 ppm および天井値を 0.2 ppm に設定している。

7. 提案

GA の問題となる毒性は、眼、皮膚および呼吸器への刺激性と感作性である⁷⁹⁾ ことから、最高濃度を設定することが適切と考えられる。個人曝露濃度の幾何平均が 0.032 ppm の群で有意に症状が多い⁶¹⁾ こと、短時間個

人曝露濃度の中央値が 0.039 ppm である病院で職業性喘息が発症している⁵⁹⁾ こと、及び内視鏡洗浄時の環境気中 GA 濃度が 36.1 ppb 以下において咽頭痛の訴えがあることから、0.032 ppm より低い濃度が望ましい。

以上のことから、0.03 ppm を最大許容濃度として提案する。

文 献

- 1) 化学物質評価研究機構. 化学物質安全性 (ハザード) 評価シート. 東京: 化学物質評価研究機構. 2002.
- 2) IPCS. Glutaraldehyde. International Chemical Safety Cards No.0158, 2000.
- 3) Ong TH, Tan KL, Lee HS, Eng P. A case report of occupational asthma due to glutaraldehyde exposure. Ann Acad Med Singapore 2004; 33: 275-278.
- 4) McKelvey JA, Garman RH, Anuszkiewicz CM, Tallant MJ, Ballantyne B. Percutaneous pharmacokinetics and material balance studies with glutaraldehyde. J Toxicol Cutan Ocul Toxicol 1992; 11: 341-367.
- 5) Frantz SW, Beskitt JL, Tallant MJ, Futrell JW, Ballantyne B. Glutaraldehyde; species comparisons of in vitro skin penetration. J Toxicol Cutan Ocul Toxicol 1993; 12: 349-361.
- 6) Beauchamp RO, Jr, St Clair MB, Fennell TR, Clarke DO, Morgan KT. A critical review of the toxicology of glutaraldehyde. Crit Rev Toxicol 1992; 22(3-4): 143-174.
- 7) Ballantyne B, Myers RC. The acute toxicity and primary irritancy of glutaraldehyde solutions. Vet Hum Toxicol 2001; 43: 193-202.
- 8) 上満信男, 川崎 一, 古橋忠和, ほか. Glutaraldehyde の急性・亜急性毒性および眼粘膜・皮膚刺激試験. 応用薬理 1976; 12: 11-32.
- 9) Australian Government. NICNA Scheme, Glutaraldehyde. Full Public Report, in Priority Existing Chemical No. 3. Australia: Australian Government Publishing Service, 1994.
- 10) Stern ML, Holsapple MP, McCay JA, Munson AE. Contact hypersensitivity response to glutaraldehyde in guinea pigs and mice. Toxicol Ind Health 1989; 5: 31-43.
- 11) Ballantyne B, Myers RC, Blaszcak DL. Influence of alkalization of glutaraldehyde biocidal solutions on acute toxicity, primary irritancy, and skin sensitization. Vet Hum Toxicol 1997; 39: 340-346.
- 12) Miner NA, McDowell JW, Willcockson GW, Bruckner NI, Stark RL, Whitmore EJ. Antimicrobial and other properties of a new stabilized alkaline glutaraldehyde disinfectant/sterilizer. Am J Hosp Pharm 1997; 34: 376-382.
- 13) Werley MS, Burleigh-Flayer HD, Ballantyne B. Respiratory peripheral sensory irritation and hypersensitivity studies with glutaraldehyde vapor. Toxicol Ind Health 1995; 11: 489-501.
- 14) US Department of Health and Human Services, Public Health Service, NIH, NTP. Glutaraldehyde (CAS No. 111-30-8) administered by inhalation to F344/N rats and

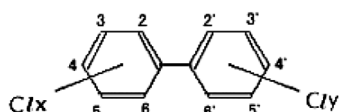
- B6C3F1 mice. 1993.
- 15) Gross EA, Mellick PW, Kari FW, Miller FJ, Morgan KT. Histopathology and cell replication responses in the respiratory tract of rats and mice exposed by inhalation to glutaraldehyde for up to 13 weeks. *Fundam Appl Toxicol* 1994; 23: 348-362.
 - 16) NTP. Toxicology and carcinogenesis studies of glutaraldehyde (CAS No. 111-30-8) in F344/N rats and B6C3F1 mice (Inhalation studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser* 1999; 490: 1-234.
 - 17) van Birgelen A, Chou BJ, Renne RA, et al. Effects of glutaraldehyde in a 2-year inhalation study in rats and mice. *Toxicol Sci* 2000; 55(1): 195-205.
 - 18) Zissu D, Bonnet P, Binet S. Histopathological study in B6C3F1 mice chronically exposed by inhalation to glutaraldehyde. *Toxicol Lett* 1998; 95: 131-139.
 - 19) Van Miller JP, Hermansky SJ, Losco PE, Ballantyne B. Chronic toxicity and oncogenicity study with glutaraldehyde dosed in the drinking water of Fischer 344 rats. *Toxicology* 2002; 175: 177-189.
 - 20) Stromberg PC, Vogtsberger LM, Marsh LR, Wilson FD. Pathology of the mononuclear cell leukemia of Fischer rats. II. Hematology. *Vet Pathol* 1983; 20: 709-717.
 - 21) Losco PE, Ward JM. The early stage of large granular lymphocyte leukemia in the F344 rat. *Vet Pathol* 1984; 21: 286-291.
 - 22) Vergnes JS, Ballantyne B. Genetic toxicology studies with glutaraldehyde. *J Appl Toxicol* 2002; 22(1): 45-60.
 - 23) Slesinski RS, Hengler WC, Guzzie PJ, Wagner KJ. Mutagenicity evaluation of glutaraldehyde in a battery of in vitro bacterial and mammalian test systems. *Food Chem Toxicol* 1983; 21: 621-629.
 - 24) McGregor DB, Brown A, Cattanach P, Edwards I, McBride D, Caspary WJ. Responses of the L5178Y tk+/tk- mouse lymphoma cell forward mutation assay: II. 18 coded chemicals. *Environ Mol Mutagen* 1988; 11: 91-118.
 - 25) St. Clair MB, Bermudez E, Gross EA, Butterworth BE, Recio L. Evaluation of the genotoxic potential of glutaraldehyde. *Environ Mol Mutagen* 1991; 18: 113-119.
 - 26) Mirsalis JC, Tyson CK, Steinmetz KL, et al. Measurement of unscheduled DNA synthesis and S-phase synthesis in rodent hepatocytes following in vivo treatment: testing of 24 compounds. *Environ Mol Mutagen* 1989; 14(3): 155-164.
 - 27) Neeper-Bradley TL, Ballantyne B. Two-generation reproduction study by dosing with glutaraldehyde in the drinking water of CD rats. *J Toxicol Environ Health A* 2000; 61: 107-129.
 - 28) Marks TA, Worthy WC, Staples RE. Influence of formaldehyde and Sonacide (potentiated acid glutaraldehyde) on embryo and fetal development in mice. *Teratology* 1980; 22: 51-58.
 - 29) Ema M, Itami T, Kawasaki H. Teratogenic assessment of glutaraldehyde in rats by gastric intubation. *Toxicol Lett* 1992; 63: 147-153.
 - 30) Anadol D, Ozcelik U, Kiper N, Gocmen A. Chemical pneumonia caused by glutaraldehyde. *Pediatr Int* 2001; 43: 701-702.
 - 31) Murray WJ, Ruddy MP. Toxic eye injury during induction of anesthesia. *South Med J* 1985; 78: 1012-1013.
 - 32) Zissin R, Gayer G, Maor-Kendler Y. CT findings of glutaraldehyde colitis: a report of two cases. *Clin Radiol* 1999; 54: 123-125.
 - 33) Pryor P. Health hazard evaluation report. National Jewish Hospital, Denver, Colorado. 1986, NIOSH, Hazard Evaluations and Technical Assistance Branch.
 - 34) Crandall MS. Health hazard evaluation report. Montgomery Hospital, Norristown, Pennsylvania. 1987, NIOSH, Hazard Evaluations and Technical Assistance Branch.
 - 35) Pryor P. Mercy Medical Center, Denver, Colorado. 1987, NIOSH, Hazard Evaluations and Technical Assistance Branch.
 - 36) Burkhardt JE. Monongalia General Hospital, Morgantown, West Virginia. 1991, NIOSH, Hazard Evaluations and Technical Assistance Branch.
 - 37) Dailey JR, Parnes RE, Aminlari A. Glutaraldehyde keratopathy. *Am J Ophthalmol* 1993; 115: 256-258.
 - 38) Juhlin L, Hansson H. Topical glutaraldehyde for plantar hyperhidrosis. *Arch Dermatol* 1968; 97: 327-330.
 - 39) Hirose R, Hori M, Shukuwa T, et al. Topical treatment of resistant warts with glutaraldehyde. *J Dermatol* 1994; 21: 248-253.
 - 40) 宿輪哲生, 広瀬察二, 山本憲嗣. 尋常性疣贅に対するグルタルアルデヒド療法の治療効果. *西日本皮膚科* 1989; 51: 739-744.
 - 41) London ID. Buffered glutaraldehyde solution for warts. *Arch Dermatol* 1971; 104: 96-97.
 - 42) Prigent F, Iborra C, Meslay C. Cutaneous necrosis secondary to topical treatment of wart with 20 p.100 glutaraldehyde solution. *Ann Dermatol Venereol* 1996; 123: 644-646.
 - 43) Reifenrath WG, Prystowsky SD, Nonomura JH, Robinson PB. Topical glutaraldehyde- percutaneous penetration and skin irritation. *Arch Dermatol Res* 1985; 277: 242-244.
 - 44) Teta MJ, Avashia BH, Cawley TJ, Yamin AT. Absences of sensitizations and cancer increases among glutaraldehyde workers. *Toxic Substance Mechanisms* 1995; 14: 293-305.
 - 45) Sanderson KV, Cronin E. Glutaraldehyde and contact dermatitis. *Br Med J* 1968; 3: 802.
 - 46) Ballantyne B, Berman B. Dermal sensitizing potential of glutaraldehyde: a review and recent observations. *J Toxicol Cut Ocular Toxicol* 1984; 3: 251-262.
 - 47) Ballantyne B, Jordan SL. Toxicological, medical and industrial hygiene aspects of glutaraldehyde with particular reference to its biocidal use in cold sterilization procedures. *J Appl Toxicol* 2001; 21(2): 131-251.
 - 48) 清水秀樹, 原田 晋, 足立厚子. グルタルアルデヒドによる職業性アレルギー性接触皮膚炎. *皮膚病診療* 2004; 26: 833-836.

- 49) Maibach H. Glutaraldehyde: cross-reactions to formaldehyde? *Contact Dermatitis* 1975; 1: 326-332.
- 50) Goncalo S, Brandao FM, Pecegueiro M, Moreno JA, Sousa I. Occupational contact dermatitis to glutaraldehyde. *Contact Dermatitis* 1984; 10: 183-184.
- 51) Tam M, Freeman S. Occupational allergic contact dermatitis due to glutaraldehyde: a study of six cases due to Wavicide and Aldecyde. *J Occup Health Safety Austr* 1989; 5: 487-491.
- 52) Martin L, Guennoc B, Machet L, Dupin M. Non-occupational contact allergy to glutaraldehyde. *Contact Dermatitis* 1997; 37: 137.
- 53) Nethercott JR, Holness DL, Page E. Occupational contact dermatitis due to glutaraldehyde in health care workers. *Contact Dermatitis* 1988; 18: 193-196.
- 54) Benson WG. Exposure to glutaraldehyde. *J Soc Occup Med* 1984; 34: 63-64.
- 55) Corrado OJ, Osman J, Davies RJ. Asthma and rhinitis after exposure to glutaraldehyde in endoscopy units. *Hum Toxicol* 1986; 5(5): 325-328.
- 56) Chan-Yeung M, McMurren T, Catonio-Begley F, Lam S. Occupational asthma in a technologist exposed to glutaraldehyde. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 974-978.
- 57) Curran AD, Burge PS, Wiley K. Clinical and immunologic evaluation of workers exposed to glutaraldehyde. *Allergy* 1996; 51(11): 826-832.
- 58) Stenton SC, Beach JR, Dennis JH, Keaney NP, Hendrick DJ. Glutaraldehyde, asthma and work—a cautionary tale. *Occup Med (Lond)* 1994; 44: 95-98.
- 59) Gannon PF, Bright P, Campbell M, O’Hickey SP, Burge PS. Occupational asthma due to glutaraldehyde and formaldehyde in endoscopy and X ray departments. *Thorax* 1995; 50(2): 156-159.
- 60) Greim H. Glutaraldehyde, in occupational toxicants, critical data evaluation for MAK values and classification of carcinogens. Wiley-VCH, Weinheim: 1997.
- 61) Pisaniello DL, Gun RT, Tkaczuk MN, Nitschke M, Crea J. Glutaraldehyde exposures and symptoms among endoscopy nurses in South Australia. *Appl Occup Environ Hyg* 1997; 12: 171-177.
- 62) Vyas A, Pickering CA, Oldham LA, et al. Survey of symptoms, respiratory function, and immunology and their relation to glutaraldehyde and other occupational exposures among endoscopy nursing staff. *Occup Environ Med* 2000; 57(11): 752-759.
- 63) 坂野紀子, 王 炳玲, 山崎雪恵. 内視鏡消毒剤使用作業場の環境調査—グルタルアルデヒド気中濃度測定と作業形態および自覚症状調べ—. *日職災医誌* 2004; 42(臨増): 219.
- 64) Koda S, Kumagai S, Ohara H. Environmental monitoring and assessment of short-term exposures to hazardous chemicals of a sterilization process in hospital working environments. *Acta Med Okayama* 1999; 53: 217-223.
- 65) Smedley J, Inskip H, Wield G, Coggon D. Work related respiratory symptoms in radiographers. *Occup Environ Med* 1996; 53: 450-454.
- 66) Dimich-Ward H, Wymer M, Kennedy S, Teschke K, Rousseau R, Chan-Yeung M. Excess of symptoms among radiographers. *Am J Ind Med* 2003; 43(2): 132-141.
- 67) Tarlo SM, Liss GM, Greene JM, et al. Work-attributed symptom clusters (darkroom disease) among radiographers versus physiotherapists: associations between self-reported exposures and psychosocial stressors. *Am J Ind Med* 2004; 45(6): 513-521.
- 68) Nallon AM, Herity B, Brennan PC. Do symptomatic radiographers provide evidence for ‘darkroom disease’? *Occup Med (Lond)* 2000; 50(1): 39-42.
- 69) Cullinan P, Hayes J, Cannon J, Madan I, Heap D, Taylor AN. Occupational asthma in radiographers. *Lancet* 1992; 340: 1477.
- 70) Trigg CJ, Heap DC, Herdman MJ, Davies RJ. A radiographer’s asthma. *Respir Med* 1992; 86: 167-169.
- 71) Hewitt PJ. Occupational health problems in processing of X-ray photographic films. *Ann Occup Hyg* 1993; 37: 287-295.
- 72) Scobbie E, Dabill DW, Groves JA. Chemical pollutants in X-ray film processing departments. *Ann Occup Hyg* 1996; 40: 423-435.
- 73) Hemminki K, Mutanen P, Saloniemä I, Niemi ML, Vainio H. Spontaneous abortions in hospital staff engaged in sterilising instruments with chemical agents. *Br Med J* 1982; 285: 1461-1463.
- 74) Hemminki K, Kyyronen P, Lindbohm ML. Spontaneous abortions and malformations in the offspring of nurses exposed to anaesthetic gases, cytostatic drugs, and other potential hazards in hospitals, based on registered information of outcome. *J Epidemiol Community Health* 1985; 39: 141-147.
- 75) 厚生労働省：医療機関におけるグルタルアルデヒドによる労働者の健康障害防止について。基発第0224007号。2005.
- 76) ACGIH. Glutaraldehyde. Documentation of the TLVs and BEIs with other world wide occupational exposure values CD-ROM 2002, 2001.
- 77) HSE: Glutaraldehyde. HSE Review 1997.
- 78) DFG: List of MAK and BAT Values 2004. Weinheim: Wiley-VCH, 2004.
- 79) Takigawa T, Endo Y. Effects of glutaraldehyde exposure on human health. *J Occup Health* 2006; 48(2): 75-87.

許容濃度および生物学的許容値 (2006 年度) の提案理由

平成 18 年 5 月 9 日
日本産業衛生学会
許容濃度等に関する委員会

ポリ塩素化ビフェニル (PCB)
 $C_{12}H_{10-n}Cl_n$ ($n = 1-10$)
[CAS No. 42 % 塩素化の PCB: 53469-21-9,
54 % 塩素化の PCB: 11097-69-1]



許容濃度 **0.01 mg/m³** (総 PCB として) (皮)
生物学的許容値 **血中総 PCB 濃度 25 μg/l**
試料採取時期 特定せず

1. 物理化学的性質

ポリ塩素化ビフェニル (PCB) はビフェニルの水素を塩素に置換したものであり、塩素の数 (1~10 個) と置換位置の違いにより 209 種類の同属体がある。分子量は 188.7~498.7 である。一般に、塩素が多くなるほど、融点 (25~306℃) および沸点 (285~456℃) は高くなり、常温での性状は液体から固体になる。水には不溶で、油や有機溶剤に可溶である¹⁾。

市販されていた PCB は同属体の混合物である。わが国の産業現場で主に使用されてきたのはカネクロール 300, 400, 500 および 600 (商品名, 略して KC300, KC400, KC500, KC600) であり、それぞれ三塩素化ビフェニル, 四塩素化ビフェニル, 五塩素化ビフェニル, 六塩素化ビフェニルが主成分である²⁾。また、カネクロール 1000 も使用されてきたが、これはカネクロール 500 とトリクロロベンゼンの混合物である。海外では Aroclor 1016, 1242, 1248, 1254 および 1260 (商品名) がよく使用されてきたが、それぞれ KC300, KC300, KC400, KC500 および KC600 に相当する¹⁾。その他に Clophen, Phenoclor, Pyralene, Fenclor, Delor などの商品名がある¹⁾。

市販の PCB は同属体の混合物であり、ダイオキシン類であるコプラナー PCB も含まれている。また、不純物としてポリ塩素化ジベンゾフラン (PCDF) およびポリ塩素化ダイオキシン (PCDD) も含まれ、コプラナー PCB と合わせた毒性等量 (2,3,7,8-四塩素化ダイオキシンとして) は、カネクロールの場合 1,500~18,000 ng TEQ/g, 保管 PCB 廃棄物の場合 0.00029~30,000 ng

TEQ/g が示されている²⁾。

2. 用途と現状^{3,4)}

PCB は 1929 年に米国で生産が開始された。わが国では、1954 年に生産が始まり、1972 年までに輸入も含めて約 54,000 トンを使用した。主な用途は、絶縁油 (トランス, コンデンサーなど), 熱交換器の熱媒体, 潤滑油, 可塑剤, 感圧複写紙, 塗料などである。しかし、1968 年にカネミ油症事件が発生し、PCB の毒性が明らかになったため、1972 年に製造が中止され、各事業者には保管が義務付けられた。1975 年に「化学物質の審査および製造等の規制に関する法律」が制定され、製造, 輸入, 使用が原則禁止された。その後、1987 年から 1989 年にかけて液状廃 PCB 約 5,500 トンの高温焼却処理が行われた。また、2000 年からは民間企業 4 社が脱塩素化分解法を用いて自社保管の PCB の処理を始めている。しかし、自社で処理できる場所は少なく、多くの事業所では長期間保管しており、その間に、紛失や漏洩が起こり、早急な対策が迫られていた。2001 年に「ポリ塩化ビフェニル廃棄物の適正な処理の推進に関する特別措置法」が制定され、2016 年までに PCB の処理を完了することが義務付けられた。このため、国が 100% 出資して設立した日本環境安全事業株式会社が 2004 年より処理を開始した。

今後、PCB に曝露される可能性のある労働者は、各事業所で PCB を保管管理している労働者、最終処理施設に PCB を運搬する労働者、最終処理施設で PCB を処理する労働者である。また、家電メーカーなどが、最終処理施設に処理を委託する前に、蛍光灯の安定器などからコンデンサーを分別する場合があります。この作業を行う労働者も PCB に曝露され得る。

3. 体内動態⁵⁻⁹⁾

ラットやサルを使った経口投与実験が行われており、体内取込率は 60~90% である。また、ラットを使ったエアロゾルの吸入試験も行われており、肺から直ちに吸収されたと報告されている。皮膚からの吸収も比較的大きく、120 時間曝露で投与量の 15~50% である。取り込まれた PCB は全身に分布し、その濃度は脂肪組織や肝臓で高く、脳ではより低い。脂肪組織/血漿-分配係数は 50~370 である。血液中での PCB の分布に関するデータは少ない。ラットの場合、数種類の PCB について検討されており、血液中の PCB の概ね 50~80% が血漿中に存在している¹⁰⁾。ヒトでは 2,4,5,2',4',5',六塩素化ビフェニルで検討され 70~75% が血漿中に存在している¹¹⁾。

代謝経路は主にチトクロム酵素による水酸化と引き続くグルクロン酸などによる抱合である。代謝速度は一般に塩素の数が少ないほど大きく、低塩素化 PCB は水酸化され排泄されやすい。しかし、高塩素化 PCB は代謝

されにくく、脂肪組織に蓄積される。また、塩素の置換位置によっても代謝速度が大きく異なり、隣接するメタ位およびオルト位が水素の PCB はより早く代謝される。排泄経路は主に胆汁を経由して糞便中であり、尿中への排泄は僅かである。また、雌では、胎盤経由の胎児への移行と母乳経由の排泄がある。

4. 動物に対する影響⁵⁻⁹⁾

PCB の経口 LD₅₀ (ラット) は、Aroclor1254 の 1.0 g/kg から Aroclor1262 の 11.3 g/kg までに及ぶ。静脈内投与による Aroclor1254 の LD₅₀ は 0.4 g/kg (ラット)、腹腔内投与による Aroclor1254 の LD₅₀ は 0.9 ~ 1.2 g/kg (マウス) である。Aroclor1260 (コーンオイル中) および Aroclor1242 (未希釈) の経皮 LD₅₀ (ウサギ) は 1.3 ~ 2.0 g/kg および 0.8 ~ 1.3 g/kg である。

哺乳類に対する PCB の主な標的臓器は、肝臓、皮膚、甲状腺、免疫系、生殖系である。肝臓への影響としては、肥大、脂肪変性、ポルフィリン症、線維症、胆管肥厚、嚢胞、各種の酵素誘導が、皮膚への影響としては、発疹、瘡瘍、上皮の肥厚・角質化、マイボーム腺の腫脹などがある。甲状腺への影響としては、血漿甲状腺ホルモン濃度の低下が、免疫系への影響としては、胸腺や脾臓の萎縮、リンパ球減少などがある。生殖系への影響としては、雌では発情周期の延長、着床部位の減少、子宮萎縮、血清黄体ホルモン濃度の低下、雄ではテストステロン代謝異常などがある。

遺伝毒性については、多くの変異原性試験の報告があるが、陰性である。ただし、一部の PCB は DNA 損傷試験や染色体切断試験で陽性である。例えば、3,4,3',4'-四塩素化ビフェニルが染色体切断を引き起こすことが、ヒトリンパ球で見られた。催奇形性については、ラットおよびサルでは見られていない。マウスについては、3,5,3',5'-四塩素化ビフェニルや 3,4,5,3',4',5'-六塩素化ビフェニルによる催奇形性 (口蓋裂、水腎) が見られている。

発がん試験では、KC500 および Aroclor 1254 を投与したマウスに肝細胞腺腫・癌 (adenoma, carcinoma) の増加が、Aroclor 1254 および 1260, Clophen A30 を投与されたラットに肝細胞腺腫・癌 (adenoma, carcinoma) の増加が認められている。また、発がん物質をあらかじめ投与された動物において、PCB が発がんの促進作用、あるいは抗発がん作用を示すとする報告もある。

5. ヒトに対する影響

油症 (Yusho, Yu-Cheng) の場合は、PCB が変性して生成されたポリ塩素化ジベンゾフランなどの毒性の影響が大きく¹²⁾、通常使用されていた PCB の影響だけではない。したがって、ここでは職業曝露の疫学調査に焦点を当てて考察する。

なお、以下に、「低塩素化 PCB」および「高塩素化

PCB」という語句がでてくるが、それぞれ三塩素化ビフェニルあるいは四塩素化ビフェニルを主成分とする PCB、および五塩素化ビフェニルあるいは六塩素化ビフェニルを主成分とする PCB を指す。ただし、この分類は厳密なものではなく、バックドカラムを用いて PCB を測定していた時期には、リテンションタイムが 2,2-ビス (*p*-クロロフェニル)-1,1-ジクロロエチレン (*p,p'*-DDE) よりも早いものを低塩素化 PCB、遅いものを高塩素化 PCB に分類しており、結果として、低塩素化 PCB の中に一部の五塩素化ビフェニルが、逆に高塩素化 PCB の中に一部の四塩素化ビフェニルが含まれている。

1) 健康影響調査

表 1 に PCB 曝露労働者を対象とした健康影響調査の概要をまとめた。

Meigs ら¹³⁾ は、PCB (Aroclor) を熱媒体に使用している化学工場において、配管から漏れ出た PCB により、0.1 mg/m³ 程度の曝露を受けていた労働者の調査を行い、14 名中 7 名に塩素瘡瘍の発生が見られたことを報告している。

原ら¹⁴⁾ は 1966 年から 72 年まで KC600 および KC400 を用いて船底塗料を製造していた工場の労働者 30 名について、曝露中止 3 年後および 5 年後に調査を行っている。1 回目の血中総 PCB 濃度は平均 19 μg/l であり、2 回目の測定ではわずかに低下したのみであった。自覚症状としては頭痛、痰、咳などが多いが、有機溶剤の曝露もあったため、PCB の影響かは明確でないと述べている。瘡瘍 2 名、黒色面皰 2 名、にきび様皮疹 1 名、毛囊炎痕跡 1 名が見られた。肝機能および血清トリグリセライドは異常がなかった。

長谷川ら¹⁵⁾ は PCB (KC200 ~ 600) を製造していた工場の労働者 23 名の調査を行っている。気中 PCB 濃度は 0.05 ~ 0.2 mg/m³ であり、血清中総 PCB 濃度は平均で 360 μg/l であった。2 名に皮膚所見が見られたが、肝機能異常および脂質代謝異常はなかった。

長谷川ら¹⁵⁾ は、KC300 を使用していた 4 ヶ所のコンデンサー製造工場の労働者 51 名の調査を行っている。気中 PCB 濃度は 0.1 ~ 6.7 mg/m³ であり、血清中総 PCB 濃度は平均で 400 μg/l であった。皮膚所見の有症率は 37% であったが、肝機能異常および脂質代謝異常はなかったと述べている。

原¹⁶⁾ は KC500 および KC300 を使用していたコンデンサー製造工場において 10 年間の調査を行い、全期間を通じて 10 ~ 20% の労働者に塩素瘡瘍が発症し、特に PCB 取扱量が急増した時期には有症率は 50% に達したと報告している。KC500 を使用していた時期の気中 PCB 濃度は 0.37 ~ 6.75 mg/m³ であった。

Hara¹⁷⁾ は KC500 および KC300 を使用していたコン

表1 健康影響調査の要約

職種	PCBの種類	調査時期	対象者数 ()は非曝露群	曝露期間 ()は範囲	曝露濃度 (mg/m ³) ()は範囲	血中(全血⑧、血漿⑨、血清⑩) PCB濃度 (ppb) ()は範囲, []は95%区間	皮膚症状	肝臓の所見, 生化学検査など	文献
化学合成 熱媒体として使用 (ハイブから漏れる)	Aroclor	使用期間中	14	平均12.9月 (5-19月)	0.1	記載なし	塩素痤瘡 50%	1名がチモール混濁反応とセプ タリン縮状反応で正常値上限	Meigs, et al. ¹³⁾
船底塗料製造	KC600	使用中止後	30	平均 4.8年	記載なし	⑧ 平均 19	有所見率 20% (痤瘡2名, 黒色面皰2名, にきび 様皮疹1名, 毛囊炎痕跡1名)	異常なし	原ら ¹⁴⁾
PCB製造	KC200, KC300, KC400, KC500, KC600	使用期間中	23	(1-18年)	(0.05-0.2)	⑨ 平均 360 (60-920)	有所見率 9% (学会抄録より)	肝機能および脂質代謝異常なし	長谷川ら ¹⁵⁾
コンデンサー製造	KC300	使用期間中 使用中止後	51	(1-16年)	(0.1-6.7)	⑨ 平均 400 (90-740)	有所見率 37% (学会抄録より)	肝機能および脂質代謝異常なし	長谷川ら ¹⁵⁾
コンデンサー製造	KC500, KC300	使用期間中	12-42	(0-10年)	(0.37-6.75)	記載なし	塩素痤瘡 10-20% 取扱量が急増した時期は50%	肝触知率19-50% 尿中ウロビリノーゲン 陽性率 30-40%	原 ¹⁶⁾
コンデンサー製造	KC500, KC300	使用中止後	52-155	平均 6.4年 (1-24年)	記載なし	⑧ 平均 34	使用期間中 黒面皰・痤瘡40% 皮膚刺激・紅斑13%	血中PCBが50 ppb以上で血清ト リグリセラライドの異常率が上昇	Hara ¹⁷⁾
コンデンサー製造	Aroclor 1242, 1254	使用期間中	326	(1-25年以上)	低曝露群 (0.07-0.41) 中曝露群 (0.41-0.60) 高曝露群 (0.60-1.10)	⑨ PCB (L) PCB (H) 低曝露群 平均 73 41 中曝露群 平均 171 25 高曝露群 平均 266 82	病歴: 男性45%, 女性55% 有所見率: 男性41%, 女性38% (紅斑, 腫脹, 乾癬, 肥厚など) 有所見率は血漿中PCB (H) が 50ppbを超えると高くなった	血漿中PCB (H) が75 ppbを超 えると, あるいは血漿中PCB (L) が200 ppbを超えると, 血 清GOTの異常率が上昇	Fischbein, et al. ^{18,20)}
コンデンサー製造	Aroclor 1242, 1254	使用期間中 使用中止後	310 181	(1-25年以上)	記載なし	⑨ 使用中 中止後 PCB (L) 中央値 63 49 PCB (H) 中央値 18 18	眼・喉の所見 使用中9.4%, 中 止後13.3% 症状の有無で分けた群間で血漿 中PCB濃度には有意差なし	症状の有無で分けた群間で肝機 能および血清脂質には有意差な し	Fischbein, et al. ²⁰⁾
コンデンサー製造	Aroclor1242	使用期間中	34 (30)	平均 5.7年 (0.1-23)	(0.32-2.22)	⑧ 平均 1482	塩素痤瘡 3%, 発疹15% 眼・顔・皮膚の灼熱感の訴え多数 血中PCBの高い人に皮膚症状あり	肝機能検査の平均値は正常範囲	Ouw, et al. ²¹⁾
コンデンサー製造	Pyralene 3010 Apirolite	使用期間中	80	平均 12年	(0.05-0.28)	⑧ 平均 320 (41-1319)	有所見率 (塩素痤瘡, 毛囊炎, にきびなど) 19% 塩素痤瘡 5%	血中PCBが150 ppb以上で肝機能 検査の異常率が上昇 肝異常 (肝腫脹など) 16名の血 中PCB濃度は有意に高い	Marioni, et al. ^{22,23)}
コンデンサー製造	Aroclor 1016, 1242, 1254	使用期間中 使用中止後	194	平均 17年 (2-35)	平均 0.17 (0.024-0.39)	⑨ 使用中 中止後 PCB (L) 幾何平均 363 68 [57-2270] [12-392] PCB (H) 幾何平均 30 19 [6-142] [4-108]	塩素痤瘡なし 接触皮膚炎の病歴49名 (16年間の医療記録より)	血清ビリルビンは血清中PCBと 負の相関 血清γGTPは血清中PCBと正の 相関	Lawton, et al. ²⁴⁾
コンデンサー製造	Aroclor 1242, 1016, 1256	使用中止後	205	平均12.9年	記載なし	⑨ 幾何平均 18 (ND-424)	PCB曝露に関連した皮膚所見なし	血清 コレステロールは血清中 PCBと正の相関	Acquavella, et al. ²⁵⁾

PCB (L) : 低塩素化PCB, 三塩化, 四塩化が主成分, PCB (H) : 高塩素化PCB, 五塩化, 六塩化が主成分. ND: 検出限界以下

表1 健康影響調査の要約 (つづき)

職種	PCBの種類	調査時期	対象者数 ()は非曝露群	曝露期間 ()は範囲	曝露濃度 (mg/m ³) ()は範囲	血中(全血⑥, 血漿⑦, 血清⑧) PCB濃度 (ppb) ()は範囲, []は95%区間	皮膚症状	肝臓の所見, 生化学検査など	文献
コンデンサー製造	Aroclor 1254 Pyralene 3010	使用期間中	51 (141)	平均 10年 (1-30)	記載なし	⑥ 幾何平均 308 (88-1,359)	記載なし	曝露群で血清γGTP, 尿中D-glucuronic acid, 尿中ボルフェイリンが有意に高い, 血中PCBとは相関しない	Marioni, et al. ²⁰
コンデンサー製造	Aroclor 1242, 1016	使用中・後	81 (140)		中央値 0.081 (ND-0.26)	⑤ 製造 保守管理 PCB (L) 幾何平均 502 (237-51) PCB (H) 幾何平均 44	塩素痤瘡なし 症状の有無 (眼の刺激・灼熱感, 食欲不振, 発疹・皮膚炎, 手の痛み, 咳) は血清中PCBと関連あり	血清GOT, γGTP, コレステロール, トリグリセライドは血清中PCBと正の相関	
トランス保守・修理	Aroclor 1254, 1260	使用期間中	14 (32)	記載なし	(ND-0.215)	⑤ PCB (L) 幾何平均 14 (5-52) PCB (H) 幾何平均 24 (7-240)		血清HDLコレステロールは血清中PCBと負の相関 血清トリグリセライドは血清中PCBと正の相関	Smith, et al. ²¹
トランス保守・修理	Aroclor 1254, 1260	使用期間中	25 (22)		(0.0004-0.082)	⑤ PCB (L) 幾何平均 22 (9-48) PCB (H) 幾何平均 29 (7-250)		血清GOT, コレステロールは血清中PCBと正の相関	
トランス保守・修理	Aroclor 1260, 1254 1242	使用期間中	55 (56)	平均 3.8年	(0.00001-0.024)	⑤ 幾何平均 9.7 (1-300)	曝露労働者2名に黒色腫の既往症 曝露群で有症率 (眼の刺激, 流涙, 歩行時の胸痛, 喘鳴, 食欲不振, 頭痛, 睡眠障害, 記憶障害, 面皰) が有意に高い	血清γGTPは血清中PCBと正の相関 尿中17水酸化コルチコステロイドは脂肪組織中PCBと負の相関	Emmett, et al. ^{28,30}
トランス保守・修理	Pyranol, Inerteen Aroclor	使用期間中	101 (19)	平均 15.0年	記載なし	⑦ 高曝露群平均 33.4 (10-312) 低曝露群平均 14.2 (10-30) 非曝露群平均 12.0 (10-27)	高曝露群で塩素痤瘡が数名 血漿中PCBとの関連は明確でない	血清GOTおよびトリグリセライドは血漿中PCBと正の相関	Chase, et al. ²²

PCB (L) : 低塩素化PCB, 三塩化, 四塩化が主成分, PCB (H) : 高塩素化PCB, 五塩化, 六塩化が主成分, ND: 検出限界以下

デンサー製造工場 (長谷川の調査した4工場の中の1工場) の労働者について, 曝露中止後の追跡調査を行っている. 対象者数は年度によって異なり, 52~155名である (対象者数が長谷川の調査 (19名) よりも多く, Haraの調査の方が包括的と考えられる). 曝露中止1年後の血中総PCB濃度は一般人の10~100倍であり, KC300のみの含浸部門では29.1 μg/l, その他の部門では男性31.8 μg/l, 女性21.1 μg/l, KC300およびKC500の含浸部門では70.5 μg/l, その他の部門では男性117.0 μg/l, 女性99.0 μg/lであった. 自覚症状としては, PCB使用期間中は腹痛, 吐き気, 胸やけの訴えがあったが, 曝露中止で減少していった. 皮膚症状としては, PCB使用期間は黒面皰・痤瘡が40%の労働者に, 皮膚刺激・紅斑が13%に見られた. 黒面皰および痤瘡は曝露中止1年後にも残っており, 1980年 (曝露中止8年後) にかけて減少していった. また, 血中総PCB濃度が50 μg/lを超えると血清トリグリセライドの異常率 (正常上限値140 mg/l) が増加した.

Fischbeinら^{18,19)} は, 主にAroclor 1242および1254を使用していた2つのコンデンサー製造工場の男性労働者168名および女性労働者158名について調査を行った. 作業環境濃度は低曝露群, 中曝露群および高曝露群でそれぞれ0.07~0.41 mg/m³, 0.41~0.60 mg/m³および0.60~11.0 mg/m³であり, 血漿中低塩素化PCB濃度の平均値はそれぞれ73, 171および266 μg/l, 血漿中高塩素化PCB濃度の平均値はそれぞれ41, 25および82 μg/lであった. 自覚症状としては, 頭痛 (男性20%, 女性28%), 疲労感 (男性10%, 女性23%), 不安感 (男性12%, 女性31%) などが見られた. 皮膚症状の病歴は, 男性労働者45%, 女性労働者55%にあり, 発疹 (39%), 皮膚の灼熱感 (25%), 痤瘡 (11%) などが多かった. しかし, 血漿中PCB濃度との関連は明確ではなかった. また, 男性労働者41%, 女性労働者38%に, 紅斑, 腫脹, 乾燥, 肥厚などの皮膚所見が見られ, その有症率は血漿中高塩素化PCB濃度が50 μg/lを超えると高くなった. 結膜の充血や眼の過度の色素沈着など, 眼や眼の異常は15%の労働者に見られた. 肝機能検査では, 血漿中高塩素化PCB濃度が75 μg/lを超えると, あるいは血漿中低塩素化PCB濃度が200 μg/lを超えると, GOTの異常率 (正常上限値50 IU/l) が高くなった.

Fischbeinら²⁰⁾ は, 上記と同じコンデンサー

製造工場 2 ヶ所で追跡調査 (PCB 使用中止 2.5 年後 181 名) を行い, 上記の調査と合わせて, 眼と瞼の症状に関する検討を行っている。血漿中の低塩素化 PCB 濃度の中央値は使用期間中および使用中止後でそれぞれ 63 および 49 $\mu\text{g}/\text{l}$, また高塩素化 PCB 濃度はそれぞれ 18 および 18 $\mu\text{g}/\text{l}$ であった。PCB 関連の眼・瞼の有所見率は使用期間中 9.4% および使用中止後 13.3% であったが, これらの症状の有無で分けた群間で血漿中 PCB 濃度には有意差は見られなかった。

Ouw ら²¹⁾ は, Aroclor1242 を用いてコンデンサーを製造する工場労働者 34 名 (男性 15 名, 女性 19 名) の調査を行っている。曝露濃度は 0.32 ~ 2.22 mg/m^3 であり, 血中総 PCB 濃度は平均で 1,482 $\mu\text{g}/\text{l}$ であった。明らかな肝臓障害は見られなかったが, 眼・顔・皮膚の灼熱感を訴えるものが多く, 1 名は塩素瘡, また 5 名は手と脚部に発疹が見られた。これらの皮膚症状は 1 mg/m^3 以下でも発症していた。また, 血中総 PCB 濃度が 200 $\mu\text{g}/\text{l}$ 以下では健康影響は見られなかった。

Maroni ら^{22,23)} は, 主に Pyralene 3010 および Apirolio を使用していた 2 ヶ所のコンデンサー製造工場の労働者 80 名の調査を行っている。環境中濃度は 0.048 ~ 0.275 mg/m^3 であり, 血中総 PCB 濃度は 41 ~ 1,319 $\mu\text{g}/\text{l}$ であった。また, 経皮曝露の指標として手のひらの PCB 濃度も測定しており, 2 ~ 28 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ であった。皮膚症状は 15 名に見られ, このうち 4 名が塩素瘡であったが, 血中 PCB 濃度との関連は明確ではなかった。肝腫脹などの肝異常は 16 名に見られ, それら労働者の血中 PCB 濃度は異常のない 64 名と比較して有意に高かった。また, 血中 PCB 濃度の増加とともに肝機能 (GOT, GPT, γGTP , OCT (ornithincarbamoyl transferase), PCH (pseudocholinesterase)) の異常率が上昇し, 血中総 PCB 濃度が 150 $\mu\text{g}/\text{l}$ 以上では異常率 (2 工場で異なる正常上限値を使用して判定, GOT: 12 または 20, GPT: 12 または 17, γGTP : 28 または 22, OCT: 10 または 4.7, PCH: 36, いずれも単位の記載なし) が 20% 程度となった。

Lawton ら²⁴⁾ は, コンデンサー製造労働者 194 名の調査を PCB (Aroclor 1016, 1242, 1254) 使用時期と使用中止 2 年後に行っている。1 回目の血清中 PCB 濃度の幾何平均値は低塩素化 PCB で 363 $\mu\text{g}/\text{l}$ (95% 区間 57 ~ 2,270 $\mu\text{g}/\text{l}$), 高塩素化 PCB で 30 $\mu\text{g}/\text{l}$ (同 6 ~ 142 $\mu\text{g}/\text{l}$) であり, 2 回目の血清中 PCB 濃度の幾何平均値は低塩素化 PCB で 68 $\mu\text{g}/\text{l}$ (同 12 ~ 392 $\mu\text{g}/\text{l}$), 高塩素化 PCB で 19 $\mu\text{g}/\text{l}$ (同 4 ~ 108 $\mu\text{g}/\text{l}$) であった。肝機能との関連では, ビリルビンは血清中 PCB 濃度と負の相関が, γGTP は血清中 PCB 濃度と正の相関が見られた。ただし, γGTP は全体としてはほぼ正常範囲であった。

Acquavella ら²⁵⁾ は, コンデンサー製造工場の労働者

約 500 名中 205 名の調査を行った。使用していた PCB は主に Aroclor 1242 および 1016 であり, Aroclor 1256 もあった。PCB 曝露と関連した皮膚および肝臓の異常は見られなかった。血清中総 PCB 濃度の幾何平均値は 18.2 $\mu\text{g}/\text{l}$ (ND ~ 424 $\mu\text{g}/\text{l}$) であり, 70% 以上が 30 $\mu\text{g}/\text{l}$ 以下であった。また, 血清中 PCB 濃度は勤続年数, 累積曝露期間, 魚消費, コレステロールレベルと関連していた。

Maroni ら²⁶⁾ は Aroclor 1254 および Pyralene 3010 を使用していたコンデンサー製造工場の曝露労働者 51 名の調査を行った。血中総 PCB 濃度の幾何平均値は 308 $\mu\text{g}/\text{l}$ (範囲 88 ~ 1,359 $\mu\text{g}/\text{l}$) であり, 血清 γGTP , 尿中 D-GLA (glucaric acid) および尿中ポルフィリンは非曝露群よりも有意に高かった。ただし, 血中 PCB 濃度と相関は見られなかった。

Smith ら²⁷⁾ は 3 ヶ所の工場の曝露労働者 120 名および非曝露労働者 194 名の調査を行っている。1 ヶ所は Aroclor 1242 および 1016 を使用していたコンデンサー製造工場であり, PCB 曝露濃度は中央値で 0.081 mg/m^3 (ND ~ 0.264 mg/m^3) であった。労働者の血清中低塩素化 PCB 濃度の幾何平均値は, 製造労働者および保守管理労働者でそれぞれ 502 および 237 $\mu\text{g}/\text{l}$, 血清中高塩素化 PCB 濃度の幾何平均値はそれぞれ 44 および 51 $\mu\text{g}/\text{l}$ であった。血清中 PCB 濃度と GOT, γGTP , コレステロールおよびトリグリセライドの間に正の相関が見られた。経皮曝露の指標として顔面の PCB 濃度も測定しており, 0.1 ~ 6.68 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ であった。

2 つ目は Aroclor 1254 および 1260 入りのトランスの保守・修理を行う工場であり, PCB 曝露濃度は ND ~ 0.215 mg/m^3 であった。血清中低塩素化および高塩素化 PCB 濃度の幾何平均値はそれぞれ 14 および 24 $\mu\text{g}/\text{l}$ であり, 血清中 PCB 濃度と HDL コレステロールの間に負の相関が, また, 血清中 PCB とトリグリセライドの間に正の相関が見られた。

3 つ目は Aroclor 1254 および 1260 入りのトランスの保守・修理を行う工場であり, PCB 曝露濃度は 0.0004 ~ 0.082 mg/m^3 であった。血清中低塩素化および高塩素化 PCB 濃度の幾何平均値はそれぞれ 22 および 29 $\mu\text{g}/\text{l}$ であり, 血清中 PCB 濃度と GOT およびコレステロールの間に正の相関が見られた。手や顔面の PCB 濃度も測定しており, 0.05 ~ 4.87 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ であった。

3 つの工場を合わせた解析では, 症状の有無 (眼の刺激・灼熱感, 食欲不振, 発疹・皮膚炎, 手の痛み, 咳) は血清中 PCB 濃度と関連が見られた。

Emmett ら²⁸⁻³⁰⁾ は, トランスの保守・修理労働者 55 名と非曝露労働者 56 名の調査を行った。Aroclor1260 を主に扱い, Aroclor1254 および 1242 も少し扱った。曝露濃度は 8 時間 TWA で 0.00001 ~ 0.024 mg/m^3 であった。

血清中総PCB濃度の幾何平均値は、曝露労働者および非曝露労働者でそれぞれ9.7および4.6 $\mu\text{g}/\text{l}$ 、皮下脂肪中総PCB濃度の幾何平均値はそれぞれ1.6および0.6 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。血清中PCB濃度と血清 γGTP に正の相関が、脂肪中PCB濃度と尿中17水酸化コルチコステロイドに負の相関が見られた。曝露群では、眼の刺激、流涙、歩行時の胸痛、喘鳴、食欲不振、頭痛、睡眠障害、記憶障害、面皰の有症率が非曝露群と比べ有意に高かった。曝露労働者2名に黒色腫の既往症があった。Leeら³¹⁾は、同工場において労働者の皮膚表面のPCB濃度を測定し、中央値は0.006 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ (ND~0.06 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$)であったと報告している。さらに、これらのデータを解析し、経皮吸収量がかなり大きい可能性があるとして述べている。

Chaseら³²⁾は、トランスの保守・修理工場にPCB (Pyranol, Inerteen, Arochlor) を含むトランス油に曝露された労働者101名および非曝露労働者19名の調査を行っている。直接曝露群、間接曝露群および非曝露群の血漿中総PCB濃度の平均値はそれぞれ33.4 $\mu\text{g}/\text{l}$ (10~312 $\mu\text{g}/\text{l}$)、14.2 $\mu\text{g}/\text{l}$ (10~30 $\mu\text{g}/\text{l}$) および 12.0 $\mu\text{g}/\text{l}$ (10~27 $\mu\text{g}/\text{l}$) であり、皮下脂肪中総PCB濃度は5.6 $\mu\text{g}/\text{g}$ (1.0~21.6 $\mu\text{g}/\text{g}$)、1.4 $\mu\text{g}/\text{g}$ (1.0~1.8 $\mu\text{g}/\text{g}$) および 1.3 $\mu\text{g}/\text{g}$ (1.0~2.0 $\mu\text{g}/\text{g}$) であった。直接曝露群で数名に塩素瘡などの皮膚症状が見られたが、血漿中PCB濃度との関連は明確ではなかった。血漿中PCBと血清トリグリセライドおよびGOTには正の相関があった。この研究では、脂肪中PCB濃度も測定されているが、脂肪中PCBと血清トリグリセライドには相関がなかったため、著者らは、血漿中PCBと血清トリグリセライドの正の相関は、PCBの脂質への溶けやすさの反映にすぎないと解釈している。

表には示していないが、Warsawら³³⁾は、PCB曝露労働者に拘束性の肺機能障害が一般人と比較して多いことを報告している。ただし、血中PCB濃度との関連は検討していない。また、Eloら³⁴⁾は、事故によるPCB曝露により呼吸器の急性の刺激が起こることを見出した。PCB曝露労働者に不定愁訴(頭痛、眩暈、吐き気、意気消沈、眠気、記憶障害、緊張、疲れ、無気力)も多く見られる^{5,17,27,34,35)}。Bercoviciら³⁶⁾、Wassermannら³⁷⁾ および Taylorら³⁸⁾はPCB曝露と稽留流産、早産および新生児の体重との関連を検討しているが、明確な結論はでない。

2) 死亡調査

表2にPCB曝露労働者の死亡調査の概要をまとめた。

Brownら³⁹⁾ および Brown⁴⁰⁾ は、Arochlor1254, 1242, 1016を使用していた2つのコンデンサー製造工場にコホート調査を行っている。対象者は、工場1で1946年から1977年までに3ヶ月以上勤務した労働者、および工場2で1938年から1977年までに3ヶ月以上勤務した

労働者であり、合計、男性労働者1,270名および女性労働者1,318名である。工場1における1975年のPCB曝露濃度は0.36~2.00 mg/m^3 、1977年は0.024~0.393 mg/m^3 であり、工場2のPCB曝露濃度は0.170~1.26 mg/m^3 であった。全がんの死亡数は期待値より低かったが (SMR = 0.78)、肝臓・胆嚢・胆管がん (liver, gall bladder and biliary tract cancer) による死亡のSMRは2.63と有意に高かった。しかし、この過剰死亡とPCB曝露期間および初回曝露から死亡までの期間との関連は見られなかった。著者らは、肝臓・胆嚢・胆管がんによる死亡数が5名と少ないため、この結果の解釈は難しいと述べている。

Bertazziら⁴¹⁾ および Tironiら⁴²⁾ は、Arochlor 1254, Pyralene 1476, 3010, 3011を使用していたコンデンサー製造工場に1946年から1978年までに1週間以上勤務した男性労働者544名および女性労働者1,556名のコホート調査を実施している。気中PCB濃度は1954年が5.2~6.8 mg/m^3 、1977年が0.048~0.275 mg/m^3 であり、血中PCB濃度は1977年が低塩素化PCBで142 $\mu\text{g}/\text{l}$ 、高塩素化PCBで283 $\mu\text{g}/\text{l}$ であった。全がんの死亡数は、男性労働者および女性労働者のいずれも期待値と同程度であった。部位別では、統計的に有意ではないが、男性労働者では消化管がん (gastrointestinal tract cancers) および hematological neoplasms による死亡は、SMRがそれぞれ1.95および2.02と期待値より多く、女性労働者では hematological neoplasms のSMRが1.41と上昇していた。

Gustavssonら^{43,44)} は、Arochlor 1242および Fenclor 42を使用していたコンデンサー製造工場に1965年から1978年までに6ヶ月以上勤務した男性労働者242名のコホート調査を実施している。1973年の気中PCB濃度は0.1 mg/m^3 程度であり、1960年代はもっと高かったと述べている。全がんおよび部位別のがんの過剰死亡はいずれも見られなかった。しかし、高曝露作業に5年以上従事し、かつ初回曝露から20年以上の群では、循環器系疾患による死亡のSMRが3.28と有意に高かった。また、肝臓・胆管がん (liver and bile ducts cancer) の罹患者が2名あり、有意ではないが期待値 (0.78名) よりも多かった。

Sinksら⁴⁵⁾ は、Arochlor 1242および1016を使用していたコンデンサー製造工場に1957年から1977年までに1日以上勤務した男性労働者2,742名および女性労働者846名の死亡調査を行った。工場を区域1, 2, 3および5に分けて、1977年の気中PCB濃度を示しているが、それぞれの平均値は0.016, 0.048, 0.059および0.076 mg/m^3 であった。同時期の血清中総PCB濃度については、区域1はデータなし、区域2, 3および5はそれぞれ199, 98および305 $\mu\text{g}/\text{l}$ であった。全がんの観

表 2 死亡調査の要約

職種	PCBの種類	対象者の条件	対象者数	追跡期間	曝露濃度 (mg/m ³)	血中(全血 ^⑥ , 血漿 ^⑦ , 血清 ^⑧) PCB濃度 (ppb)	全癌死亡 [] は95%信頼区間	部位別癌死亡 [] は95%信頼区間	文献
コンデンサー製造	Aroclor 1254, 1242, 1016	工場1 1946-1977年 工場2 1938-1977年 3ヶ月以上勤務	男性 1,270名 女性 1,318名	1982年まで	工場1 1975年: 0.36-2.00 1977年: 0.024-0.393 工場2 1977年: 0.17-1.26	⑤ 工場1 1976年: PCB (L) 1470 PCB (H) 84 1979年: PCB (L) 277 PCB (H) 54 工場2 記載なし	SMR = 0.78	肝臓・胆嚢・胆管の癌 SMR = 2.63 (p < 0.05) ただし, PCB曝露期間および初回曝露からの期間と関連なし	Brown, et al. ³⁹⁾ Brown ⁴⁰⁾
コンデンサー製造	Aroclor 1254, Pyralene 1476, 3010, 3011	1946-1978年 1週間以上勤務	男性 544名 女性 1,556名	1954-91年	1954年: 5.2-68 1977年: 0.048-0.275	⑥ 1977年 PCB (L) 142 (SD = 75) PCB (H) 283 (SD = 163)	男性 SMR = 1.09 [0.67-1.68] 女性 SMR = 1.18 [0.71-1.84]	有意な過剰死亡なし	Bertazzi, et al. ⁴¹⁾ Tironi, et al. ⁴²⁾
コンデンサー製造	Aroclor 1242 Fenclor 42	1965-1978年 6ヶ月以上勤務	男性 242名	1965-91年	1973年: 0.1程度	記載なし	男性 SMR = 1.33 [0.76-2.16]	有意な過剰死亡なし	Gustavsson, et al. ^{43,44)}
コンデンサー製造	Aroclor 1242, 1016	1957-1977年 1日以上勤務	男性 2,742名 女性 846名	1957-86年	1977年 区域1: 0.016 区域2: 0.048 区域3: 0.059 区域5: 0.076, 0.094	⑤ 1977年 区域1: 記載なし 区域2: 199 (SD = 377) 区域3: 98 (SD = 45) 区域5: 305 (SD = 479)	SMR = 0.80 [0.60-1.10]	皮膚癌: SMR = 4.10 [1.80-8.00] 全て悪性黒色腫 ただし, PCB累積曝露レベルとの間 に関連なし	Sinks, et al. ⁴⁵⁾
コンデンサー製造	Aroclor 1254, 1242, 1016	1946-1977年 90日以上勤務	男性 4,062名 女性 3,013名	1998年まで	1975年: 0.227-1.50 1977年: PCB使用区域: 0.170-0.576 PCB非使用区域: 0.003-0.050	記載なし	時間給労働者 男性 SMR = 0.98 [0.84-1.12] 女性 SMR = 1.10 [0.94-1.26] 固定給労働者 男性 SMR = 0.77 [0.61-0.95] 女性 SMR = 0.84 [0.55-1.22]	女性固定給労働者 Connective tissueの癌: SMR = 9.56 [1.15-34.51] ただし, 2名中1名は pericytoma であり, 悪性とは限らない	Kimbrough, et al. ^{46,47)}
コンデンサー製造	Aroclor 1254, 1242, 1016	1944-1977年 1日以上勤務	2,885名	2000年まで	記載なし	記載なし	男性 SMR = 1.14 [0.95-1.36] 女性 SMR = 1.08 [0.95-1.23]	男性 胃癌 SMR = 2.25 [1.03-4.27] 中状腺癌 SMR = 15.22 [3.14-44.50] 女性 肝臓・胆管癌 SMR = 2.27 [1.04-4.31]	Mallin, et al. ⁴⁸⁾
トランス製造	記載なし	1946-1975年 1ヶ月以上勤務	男性 2,222名	1950-95年	記載なし	記載なし	SMR = 1.23 [0.99-1.52]	膵臓癌 SMR = 3.56 [1.90-6.09] 全癌の罹患 SIR = 1.17 [1.00-1.36] 膵臓癌の罹患 SIR = 2.68 [1.29-4.94] 胆嚢癌の罹患 SIR = 5.07 [1.36-13.0]	Yassi, et al. ^{49,50)}
電力会社	記載なし	1950-1986年 6ヶ月以上勤務	男性 138,905名	1988年まで	記載なし	記載なし	SMR = 0.86 [0.84-0.89]	悪性黒色腫 累積曝露時間が長くなるほど相対危険 度が高くなった	Loomis, et al. ⁵¹⁾

PCB (L) : 低塩素化PCB, 三塩化, 四塩化が主成分, PCB (H) : 高塩素化PCB, 五塩化, 六塩化が主成分

察死亡数は期待値よりも少なかった (SMR = 0.80)。皮膚がん (skin cancer) による死亡数は期待値と比較して有意に多く (SMR = 4.10), すべてが悪性黒色腫 (malignant melanoma) であった。ただし, PCB 累積曝露レベルとの関連は見られなかった。また, 統計的に有意ではないが, 脳・神経系のがん (cancer of the brain and nervous system) による死亡数は期待値よりも多く (SMR = 1.80), これら死亡者の PCB 累積曝露レベルはそれ以外の者より高かった。

Kimbrough ら^{46,47)} は, コンデンサー製造工場で 1946 年から 1977 年までに 90 日以上勤務した男性労働者 4,062 名および女性労働者 3,013 名の死亡調査を行っている。全がんについては, 時間給労働者でも, 固定給労働者でも有意な過剰死亡は見られなかった。また, 部位別では, 女性の固定給労働者の connective tissue の腫瘍による死亡数が期待値よりも有意に多かった (SMR = 9.56) が, 2 名のうち 1 名は pericytoma であり, 悪性とは限らないと述べている。

Mallin ら⁴⁸⁾ は, Aroclor 1242, 1254 および 1016 を使用していたコンデンサー製造工場で 1944 年から 1977 年までに 1 日以上勤務した労働者 2,885 名の死亡調査を行っている。全がんの死亡数は期待値と同程度であった (男性 SMR = 1.14, 女性 SMR = 1.08)。男性では, 胃がん (stomach cancer) および甲状腺がん (thyroid cancer) による死亡数が期待値に比較し有意に多かった (SMR = 2.25, 15.22)。女性労働者では, 肝臓・胆管がん (liver/biliary cancer) による死亡数が期待値に比較し有意に多かった (SMR = 2.27)。

Yassi ら^{49,50)} は, トランス製造工場で 1946 年から 1975 年までに 1 ヶ月以上勤務した男性労働者 2,222 名の死亡調査を行っている。全がんの死亡数は期待値と同程度であったが (SMR = 1.23), 膵臓がん (pancreatic cancer) による死亡数は期待値よりも有意に多かった (SMR = 3.56)。また, がんの観察罹患数は, 全がん, 膵臓がん (pancreatic cancer), および胆管がん (gall bladder cancer) で期待値よりも有意に多かった。著者らは, PCB 曝露だけでなく, 鉱油曝露による影響の可能性も示唆している。

Loomis ら⁵¹⁾ は, 米国の 5 つの電力会社で 1950 年から 1986 年までに 6 ヶ月以上勤務した男性労働者 138,905 名の死亡調査を行い, 全がんおよび部位別のがんによる有意な過剰死亡はいずれも見られなかったと報告している。さらに, 職種と PCB 曝露時間に基づき, 各労働者の PCB 曝露レベルを評価し, 死亡との関連を検討した。その結果, 全がん死亡数は PCB 曝露と関連していなかったが, 悪性黒色腫 (malignant melanoma) については, 累積曝露時間が長くなるほど相対危険度が高くなった。また, 肝臓がん (liver cancer) については, PCB

曝露との関連は見られなかった。

以上のように, 肝臓・胆管・胆管がん, 悪性黒色腫, 胃がん, 甲状腺がん, 膵臓がんによる有意な過剰死亡が見られるが, 各調査の結果にばらつきがある。

6. 諸外国の勧告

米国産業衛生監督官会議 (ACGIH)⁵²⁾ および米国労働安全衛生局 (OSHA)⁵³⁾ は, 許容濃度 (Threshold Limit Value) として, 塩素含有率 42% の PCB (KC300 および Aroclor 1242 に相当) で 1 mg/m^3 , 塩素含有率 54% の PCB (KC500 および Aroclor 1254 に相当) で 0.5 mg/m^3 を勧告している。米国労働安全衛生研究所 (NIOSH)⁵⁴⁾ は, PCB が発がん性物質の可能性のある (potential carcinogens) とし, 推奨曝露限界 (Recommended Exposure Limit) として測定下限値である 0.001 mg/m^3 を勧告している。国際がん研究機関 (IARC)⁵⁵⁾ は, コンデンサー製造工場労働者の疫学調査^{39,40,41,43)} と油症の疫学調査, および動物実験の結果を基にグループ 2A に分類している。

7. 許容濃度および生物学的許容値の設定

1) 設定の方針

設定方法には, ①動物実験より無毒性量を求め, 安全係数を掛けて算出する方法, ②疫学調査よりヒトでの量-反応関係を求めて算出する方法があるが, 後者の方が望ましい。PCB の場合, 多くの疫学調査があるので, それを基礎に許容濃度および生物学的許容値を設定する。一般的な考え方は, まずエンドポイントを選び, 疫学調査から曝露濃度と有症率の関係を導き, そして許容濃度を決定する。また, 生体試料中濃度と有症率の関係を導き, 生物学的許容値を決定する。ただし, 曝露濃度は日間変動が大きいため, モニタリング回数が少ない場合は, 測定値が長期間の平均曝露レベルを適切に表していない可能性がある。それに対して, 血中濃度は, PCB のように体内に蓄積する物質の場合には, 長期間の平均曝露レベルをより適切に表していると考えられる。また, PCB は皮膚からの吸収も比較的大きいため, 疫学調査で見られる健康影響は呼吸による取り込みと皮膚からの取り込みの総量の結果であり, このため曝露濃度と有症率の関係には経皮吸収という修飾因子が含まれている。一方, 血中 PCB 濃度は経皮吸収分も含めた総取込量に対応するので, 健康影響との関係はより対応がよいと考えられる。したがって, まず, 血中 PCB 濃度と有症率の関係から, 生物学的許容値を定め, 次に, PCB の体内動態を基に相当する曝露濃度を求め, 許容濃度として定めることとする。

2) 血中総 PCB 濃度の生物学的許容値

皮膚症状に関しては, 皮膚刺激感・灼熱感, 発疹, 紅斑, 黒面皰, 瘡瘡などが曝露集団に多いという点ではほとんどの研究が一致しているが, 血中 PCB 濃度と皮

膚所見の関係については明確な結果が得られなかったとする報告^{20,32)}もある。一方、血中PCB濃度との関連が見られたとする報告もあり^{18,19,21,27)}、Fischbeinら¹⁸⁾は、血漿中高塩素化PCB濃度が $50\mu\text{g}/\text{I}$ を超えると皮膚所見の有症率が高くなることを示している。この調査の対象者では、血漿中低塩素化PCB濃度は高塩素化PCB濃度の1~7倍なので、血漿中高塩素化PCB濃度 $50\mu\text{g}/\text{I}$ は血漿中総PCB濃度 $100\mu\text{g}/\text{I}$ 以上に相当すると考えられる。血中のPCBの75%が血漿中に存在すると仮定すると^{10,11)}、血中総PCB濃度としては約0.7倍になるので、 $70\mu\text{g}/\text{I}$ 以上に相当する。

生化学検査に関しては、血中PCB濃度が上昇すると、血清GOT、 γ GTP、トリグリセライドおよびコレステロールが上昇するとの報告が多い。Hara¹⁷⁾は、血中総PCB濃度が $50\mu\text{g}/\text{I}$ 以上で血清トリグリセライドの異常率が上昇することを示している。また、Fischbeinら¹⁸⁾は、血漿中高塩素化PCB濃度が $75\mu\text{g}/\text{I}$ 以上、あるいは血漿中低塩素化PCB濃度が $200\mu\text{g}/\text{I}$ 以上で血清GOTの異常率が上昇すること示している。血中のPCBの75%が血漿中に存在すると仮定すると、血中高塩素化PCB濃度で $50\mu\text{g}/\text{I}$ 以上、あるいは血中低塩素化PCB濃度で $140\mu\text{g}/\text{I}$ 以上となる。この調査の対象者では、低塩素化PCB濃度は高塩素化PCB濃度の1~7倍なので、血中高塩素化PCB濃度 $50\mu\text{g}/\text{I}$ は血中総PCB濃度 $100\mu\text{g}/\text{I}$ 以上に、血中低塩素化PCB濃度 $140\mu\text{g}/\text{I}$ は血中総PCB濃度 $160\mu\text{g}/\text{I}$ 以上に相当する。また、Maroniら²³⁾は血中総PCB濃度が $150\mu\text{g}/\text{I}$ 以上で肝機能検査の異常率が上昇することを示している。ただし、トリグリセライドやコレステロールなどの血清脂質の増加については、PCBの脂質への溶けやすさの反映にすぎないとの解釈もある。

以上を総合すると、血中総PCB濃度 $50\mu\text{g}/\text{I}$ がひとつの目安になる。血中総PCB濃度の平均値が $50\mu\text{g}/\text{I}$ 以下の集団でも、皮膚所見があるとの報告や生化学検査値と血中PCB濃度との関連が見られるとの報告^{25,27-30,32)}があるが、各集団の血中総PCB濃度の最高値はいずれも $100\mu\text{g}/\text{I}$ を超えており、 $50\mu\text{g}/\text{I}$ 以下の対象者のみの集団について、皮膚症状や生化学検査の異常率の上昇が見られたとの記述はない。したがって、血中総PCB濃度 $50\mu\text{g}/\text{I}$ を最小毒性量とし、安全を見込んで半分の $25\mu\text{g}/\text{I}$ を生物学的許容値とする。

3) 相当する脂肪組織中PCB濃度

血液中のPCBの75%が血漿中に存在しているとする、血中総PCB濃度 $25\mu\text{g}/\text{I}$ は血漿中総PCB濃度で約 $35\mu\text{g}/\text{I}$ に相当する。

Wolffら⁵⁶⁾は28種類のPCBについて脂肪組織/血漿-分配係数を算出し、中央値170(範囲50~370)を示している。Chaseの調査³²⁾から計算すると、脂肪組織/

血漿-分配係数は各群でそれぞれ168, 99および108, Emmettの調査²⁸⁾から計算すると脂肪組織/血清-分配係数は172, 141および130である。総合すると150程度である。したがって、血清中総PCB濃度 $35\mu\text{g}/\text{I}$ は脂肪組織中総PCB濃度で $5.3\mu\text{g}/\text{g}$ に相当する。

4) PCBの半減期

Phillipsら⁵⁷⁾およびWolffら⁵⁸⁾は、曝露中止後の血中PCB濃度の減少について検討し、使用中止時点の血中PCB濃度が高いほど半減期が短くなること、また曝露期間が長いほど半減期は長くなることを示している。また、曝露中止後1年以内は減少速度が速く、それ以降遅くなることも示している。原因としては、①血中PCB濃度が高い時は酵素誘導により代謝が速くなる、②曝露期間が長いケースでは、以前に曝露されたPCBの中で代謝されにくいものが体内に蓄積されているので、半減期が長くなる、③曝露中止後1年程度は、代謝されやすいものが排泄され、その後は代謝されにくいものが徐々に排泄されることなどが考えられる。つまりPCBが酵素誘導を引き起こすこと、および同属体の混合物であることが現象を複雑にしており、疫学調査から推定される半減期はばらつきが大きい。

喜多村ら⁵⁹⁾は、曝露中止直後、3ヵ月後、6ヵ月後に血中PCB濃度を測定し、半減期0.25年を示している。Hara¹⁷⁾は、血中PCB濃度を使用中止1年後と9年後の2回測定したデータを示し、低塩素化PCB曝露労働者で38.9%に減少したと述べており、このデータから1-コンパートメントモデルを用いて半減期を算出すると、半減期は5.9年となる。ただし、使用中止時点のデータ(長谷川ら¹⁵⁾が同じ労働者のPCB使用中止時の血中濃度を測定している)を含めた図¹⁷⁾では、使用中止1年後で約15%まで低下しており、半減期は約0.3年である。Phillipsら⁵⁷⁾は疫学調査から半減期を算出しており、低塩素化PCBで2.6年、高塩素化PCBで4.8年としている。Wolffら⁵⁸⁾も疫学調査から半減期を算出しており、低塩素化PCBで5~9年、高塩素化PCBで15年を示している。Lawtonらの調査²⁴⁾ではPCB使用期間と使用中止2年後の血漿中濃度を測定している。このデータから上記と同様に半減期を算出すると、低塩素化PCBで0.8年、高塩素化PCBでは3.0年になる。

以上をまとめると、低塩素化PCBでは0.25~9年、高塩素化PCBでは3.0~15年であり、中央値はそれぞれ約1.5年および5年である。上記のように、PCBの排泄が2相性を示すことから、低塩素化PCBの半減期0.25年および高塩素化PCBの半減期3.0年は短い方の半減期に相当し、低塩素化PCBの半減期9年および高塩素化PCBの半減期15年は長い方の半減期に相当し、そして中央値はそれらを総合した半減期と考えることができる。

5) 相当する曝露濃度

脂肪組織中 PCB 濃度 $5.3 \mu\text{g/g}$ に相当する曝露濃度を 1-コンパートメントモデルを用いて算出する。まず、吸入した PCB の 100% が体内に取り込まれ、脂肪組織中に蓄積し、かつ均一になると仮定する。PCB の半減期を T 年、曝露期間を t 年とすると、脂肪組織中 PCB 濃度 (C) は次式で表される。

$$C (\mu\text{g/g}) = \text{PCB 摂取量} (\mu\text{g/年}) / \text{脂肪組織量} (\text{g}) / [\alpha \times (1 - \exp(-\alpha t))]$$

ここで PCB 摂取量 ($\mu\text{g/年}$) = 曝露濃度 (mg/m^3) \times 8 時間の呼吸量 (m^3) \times 曝露日数 (日/年) \times 1000

$$\text{脂肪組織量} (\text{g}) = \text{体重} (\text{g}) \times \text{体脂肪率}$$

$$\alpha = (\ln 2) / T$$

この式に、体重 = $50,000 \text{ g}$ 、体脂肪率 = 0.25 、8 時間の呼吸量 = 10 m^3 、曝露日数 = 250 日/年 、 $C = 5.3 \mu\text{g/g}$ 、 $T = 0.25 \text{ 年}$ 、1.5 年および 9 年 (低塩素化 PCB)、あるいは 3.0 年、5 年および 15 年 (高塩素化 PCB)、 $t = 40 \text{ 年}$ を代入して曝露濃度を求めると、低塩素化 PCB でそれぞれ 0.073 、 0.012 および 0.002 mg/m^3 、高塩素化 PCB でそれぞれ 0.006 、 0.004 および 0.001 mg/m^3 となる。半減期の違いにより、許容される曝露濃度は異なるが、半減期として中央値を採用すると、低塩素化 PCB で 0.012 mg/m^3 、高塩素化 PCB で 0.004 mg/m^3 となる。PCB の処理期間が 2016 年までとすると曝露期間は 10 年であり、 $t = 10 \text{ 年}$ を代入すると、低塩素化 PCB で 0.012 mg/m^3 、高塩素化 PCB で 0.005 mg/m^3 となり、大きな差はない。

図 1 は、疫学調査から PCB 曝露濃度と血中総 PCB 濃度の関係を示したものである。調査間のばらつきが大きい。

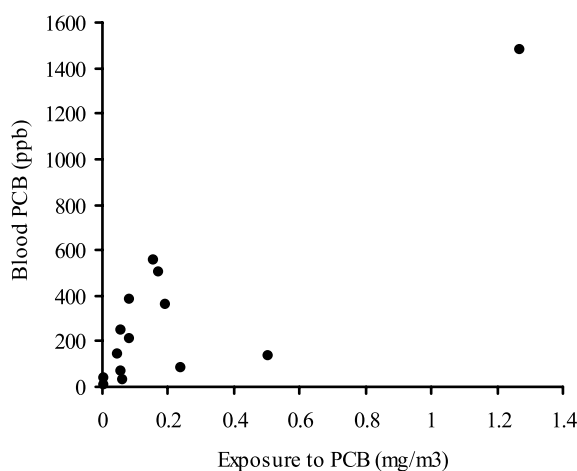


図 1 気中 PCB 濃度と血中 PCB 濃度の関係

文献 18, 21, 22, 24, 27, 28, 45 より、気中 PCB 濃度および血中 PCB 濃度が示されている 14 集団の平均値あるいは幾何平均値をプロットした。曝露濃度が範囲で示されている場合は、最小値と最大値の平均値あるいは幾何平均値を用いた。血清中および血漿中 PCB 濃度は 0.7 倍して血中 PCB 濃度とした。

く、血中濃度 $25 \mu\text{g/l}$ に相当する曝露濃度は $0.005 \sim 0.1 \text{ mg/m}^3$ と幅が大きい。モデル推定値である低塩素化 PCB 0.012 mg/m^3 および高塩素化 PCB 0.004 mg/m^3 はほぼこの範囲に入っている。

なお、PCB は経皮吸収もあるが、許容濃度は経皮吸収がないことを前提として提案されている数値であるため、上記の計算では考慮していない。

6) 許容濃度および生物学的許容値の提案

許容濃度については、低塩素化および高塩素化 PCB の許容濃度をそれぞれ 0.012 mg/m^3 および 0.004 mg/m^3 とするか、あるいは総 PCB として 0.01 mg/m^3 とするかこの 2 つの方式が考えられる。生物学的許容値を血中の総 PCB 濃度で設定したこと、および、今後、PCB に曝露されるのは、PCB 処理にかかわる労働者であり、低塩素化および高塩素化 PCB のいずれも取り扱うことが多いことを考慮すれば、別々に許容濃度を設定するよりも、総 PCB として設定する方が現実的と考えられるため、総 PCB として許容濃度 0.01 mg/m^3 を提案する。なお皮膚吸収がある場合は曝露濃度をより低く管理する必要がある。

生物学的許容値については、血中総 PCB 濃度として $25 \mu\text{g/l}$ を提案する。採血のタイミングは特定しないが、食事および作業中に取り込まれた PCB は血中濃度を一時的に高め、時間とともに脂肪組織等に移行する⁶³⁾。したがって、血中 PCB 濃度が体内蓄積 PCB 量の指標となるためには、体内で平衡に達していることが必要であり、作業終了から一定時間後 (例えば、翌日の作業開始前)、かつ空腹時に採血することが望ましい。また、血中 PCB 濃度の表示法として血中の脂質 1 g 当たりの PCB 量 ($\mu\text{g/g lipid}$) として表すことも多く、食事後の血清中性脂肪の増加による見かけの PCB 濃度の変化を避ける点からも空腹時の採血が望ましい。

IARC⁵⁵⁾ では PCB を 2A に分類しているが、上記の設定では発がんについては考慮していない。Brown ら^{39,40)} および Sink ら⁴⁵⁾ のコホート調査では、コンデンサー製造労働者に肝臓・胆嚢がん・胆管がん、あるいは悪性黒色腫による過剰死亡が見られたが、曝露濃度は $0.024 \sim 2.00 \text{ mg/m}^3$ および $0.016 \sim 0.094 \text{ mg/m}^3$ であり、許容濃度 0.01 mg/m^3 はこれらの曝露範囲より低い。また、Mallin ら⁴⁸⁾ および Yassi ら^{49,50)} のコホート調査では、曝露データは示されていない。

わが国の食品衛生調査会⁶⁰⁾ は、PCB の暫定耐用 1 日摂取量 (暫定 TDI) を $5 \mu\text{g/kg/日}$ と定めている。わが国における食物からの PCB 摂取量は $0.011 \mu\text{g/kg/日}$ あるいは $0.005 \mu\text{g/kg/日}$ と報告されているので^{61,62)}、作業環境から取込みが許される量は $4.99 \mu\text{g/kg/日}$ である。経気道での取込率 100%、体重 50 kg 、8 時間の呼吸量 10 m^3 と仮定すると、曝露濃度 0.01 mg/m^3 の場合、1 日

摂取量は $2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ であり, 暫定 TDI 以下となる。

冒頭で述べたように, 市販されていた PCB にはダイオキシン類が含まれており, カネクロールの毒性等量は $1,500 \sim 18,000 \text{ ng TEQ}/\text{g}$ 程度, 保管 PCB 廃棄物の毒性等量は $0.00029 \sim 30,000 \text{ ng TEQ}/\text{g}$ 程度である。したがって, PCB の曝露濃度 $0.01 \text{ mg}/\text{m}^3$ はダイオキシン類で $0.0000029 \sim 300 \text{ pg TEQ}/\text{m}^3$ に相当する。取込率, 体重および呼吸量を上記と同様とすれば, 1 日摂取量は $0.00000058 \sim 60 \text{ pg TEQ}/\text{kg}/\text{日}$ となり, ダイオキシン類の TDI ($4 \text{ pg TEQ}/\text{kg}/\text{日}$) を超えるケースがありえる。したがって, 同時にダイオキシン類としての管理も不可欠である。

文 献

- Erickson MD. PCB properties, uses, occurrence, and regulatory history. In: Robertson LW and Hansen LG, eds. PCBs: Recent advances in environmental toxicology and health effects. Kentucky: University Press of Kentucky, 2001: xi-xxx.
- 野馬幸生, 石川 紫, 能勢和聡, ほか. 保管 PCB 廃棄物の PCBs およびダイオキシン類. 環境化学 2004; 14: 501-518.
- 小泉 明. PCB 廃棄物の収集・運搬技術と課題. 安全工学 2001; 40: 346-352.
- 野馬幸生, 安原昭夫, 酒井伸一. PCB の処理技術と分析方法. 安全工学 2001; 40: 353-361.
- WHO. Environmental Health Criteria 140. Polychlorinated biphenyls and terphenyls, 2nd ed. Geneva: WHO, 1993.
- 土井史子訳. ポリクロロビフェニル, ポリプロモビフェニル. 内藤裕史, 横手規子監訳, 化学物質毒性ハンドブック IV. 東京: 丸善. 2000: 19-54. (Benya TJ, Philip L. Halogenized cyclic hydrocarbon. In: Clayton GD and Clayton FE, eds. Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, 4th ed. Vol. II, Part D. New York: John Wiley & Sons. Inc.)
- 古賀信幸, 吉村英敏. PCB と関連化学物質の代謝並びに代謝物の毒性. 小栗一太, 赤峰昭文, 古江増隆編, 油症研究 30 年の歩み. 福岡: 九州大学出版会. 2000: 93-110.
- 西住昌裕. PCBs, PCDFs, PCDDs ならびに関連化学物質の毒性. 小栗一太, 赤峰昭文, 古江増隆編, 油症研究 30 年の歩み. 福岡: 九州大学出版会, 2000: 77-90.
- 吉原新一, 吉村英敏. 実験動物による PCB および関連化学物質による肝臓酵素の誘導作用と毒性. 小栗一太, 赤峰昭文, 古江増隆編, 油症研究 30 年の歩み. 福岡: 九州大学出版会, 2000: 111-142.
- Parham FM, Kohn MC, Matthews HB, DeRosa C, Portier CJ. Using structural information to create physiologically based pharmacokinetic models for all polychlorinated biphenyls. Appl Pharmacol 1997; 144: 340-347.
- Vomachka MS, Vodcink MJ, Lech JJ. Characteristics of 2,4,5,2',4',5'-hexachlorobiphenyl distribution among lipoproteins in Vitro. Toxicol Appl Pharmacol 1983; 70: 350-361.
- 増田義人. 油症を起こした原因化学物質. 小栗一太, 赤峰昭文, 古江増隆編, 油症研究 30 年の歩み. 福岡: 九州大学出版会, 2000: 47-74.
- Meigs JW, Albom JJ. Chloroacne from an unusual exposure to Arochlor. JAMA 1954; 24: 1417-1418.
- 原 一郎, 平田 衛, 渡辺 功, 薬師寺積, 高橋光雄, 西谷宣雄. 塗料製造工場における PCB 作業者の健康調査. 大阪府立公衛研所報, 1979; 17: 11-21.
- 長谷川弘道, 佐藤光男, 鶴田 寛. PCB 取り扱い事業所の従業員における血中 PCB 量について. 労働衛生 1972; 13: 50-55.
- 原 一郎. 某コンデンサー製造工場における塩化ジフェニル作業の健康管理. 大阪府立公衛研所報, 1969; 7: 26-31.
- Hara I. Health status and PCBs in blood of workers exposed to PCBs and of their children. Environ Health Perspectives 1985; 59: 85-90.
- Fischbein A, Wolff MS, Lillis R, Thornton J, Selikoff IJ. Clinical findings among PCB-exposed workers in a capacitor manufacturing facility. Ann NY Acad Sci 1979; 320: 703-715.
- Fischbein A, Wolff MS, Bernstein J, Selikoff IJ, Thornton J. Dermatological findings in capacitor manufacturing workers exposed to dielectric fluids containing polychlorinated biphenyls (PCBs). Arch Environ Health 1982; 37: 69-74.
- Fischbein A, Rizzo JN, Solomon SJ, Wolff MS. Oculodermatological findings in workers with occupational exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs). Br J Ind Med 1985; 42: 426-430.
- Ouw HK, Simpson GR, Siyali DS. Use and health effects of Aroclor 1242, a PCB in an electrical industry. Arch Environ Health 1976; 31: 189-196.
- Maroni M, Columbi A, Cantoni S, Ferioli E, Foa V. Occupational exposure to polychlorinated biphenyls in electrical workers. I. Environmental and blood polychlorinated biphenyl concentrations. Br J Ind Med 1981; 38: 9-54.
- Maroni M, Columbi A, Arbosti G, Cantoni S, Foa V. Occupational exposure to polychlorinated biphenyls in electrical workers II. Health effects. Br J Ind Med 1981; 38(1): 55-60.
- Lawton RW, Ross MR, Feingold J, Brown JF, Jr. Effects of PCB exposure on biochemical and hematological findings in capacitor workers. Environ Health Perspect 1985; 60: 165-184.
- Acquavella JF, Hanis NM, Nicolich MJ, Phillips SC. Assessment of clinical, metabolic, dietary, and occupational correlations with serum polychlorinated biphenyl levels among employees at an electrical capacitor manufacturing plant. J Occup Med 1986; 28: 1177-1180.
- Maroni M, Colombi A, Ferioli A, Foa V. Evaluation of porphyrinogenesis and enzyme induction in workers exposed to PCB. Med Lav 1984; 75: 188-199.
- Smith AB, Schlomer J, Lowry LK, et al. Metabolic and health consequences of occupational exposure to polychlorinated biphenyls. Br J Ind Med 1982; 39: 361-369.

- 28) Emmett EA. Polychlorinated biphenyl exposure and effects in transformer repair workers. *Environ Health Perspect* 1985; 60: 85-192.
- 29) Emmett EA, Maroni M, Schmith JM, Levin BK, Jefferys J. Studies of transformer repair workers exposed to PCBs: I. Study design, PCB concentrations, Questionnaire, and clinical examination results. *Am J Ind Med* 1988; 13: 415-427.
- 30) Emmett EA, Maroni M, Jeffers J, Schmith J, Levin BK, Alvares A. Studies of transformer repair workers exposed to PCBs: II. Results of clinical laboratory investigations. *Am J Ind Med* 1988; 14: 47-62.
- 31) Lees PSL, Corn M, Breyse PN. Evidence for dermal absorption as the major route of body entry during exposure of transformer maintenance and repairmen to PCBs. *Am Ind Hyg Assoc J* 1987; 48: 257-264.
- 32) Chase KH, Wong O, Thomas D, Berney BW, Simon RK. Clinical and metabolic abnormalities associated with occupational exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs). *J Occup Med* 1982; 24: 109-114.
- 33) Warshaw R, Fischbein A, Thornton I, Miller A, Selikoff IJ. Decrease in vital capacity in PCB-exposed workers in a capacitor manufacturing facility. *Ann NY Acad Sci* 1979; 320: 277-283.
- 34) Elo O, Vuojolahti P, Janhunen H, Rantanen J. Recent PCB accidents in Finland. *Environ Health Perspect* 1985; 60: 315-319.
- 35) Schecter A, Tiernan T. Occupational exposure to polychlorinated dioxins, polychlorinated furans, polychlorinated biphenyls, and biphenylenes after an electrical panel and transformer accident in an office building in Binghamton, N.Y. *Environ Health Perspect* 1985; 60: 305-313.
- 36) Bercovici B, Wassermann M, Cucos S, Ron M, Wassermann D, Pines A. Serum levels of polychlorinated biphenyls and some organochlorine insecticides in women with recent and former missed abortions. *Environ Res* 1983; 30: 169-174.
- 37) Wassermann M, Ron M, Bercovici B, Wassermann D, Cucos S, Pines A. Premature delivery and organochlorine compounds: PCB and some organochlorine insecticides. *Environ Res* 1982; 28: 106-112.
- 38) Taylor PR, Lawrence CE, Hwang HL, Paulson AS. Polychlorinated biphenyls: Influence on birth weight and gestation. *Am J Public Health* 1984; 74: 1153-1154.
- 39) Brown DP, Jones M. Mortality and industrial hygiene study of workers exposed to polychlorinated biphenyls. *Arch Environ Health* 1981; 36: 120-129.
- 40) Brown DP. Mortality of workers exposed to polychlorinated biphenyls—An update. *Arch Environ Health* 1987; 42: 333-339.
- 41) Bertazzi PA, Riboldi L, Pesatori A, Radice L, Zocchetti C. Cancer mortality of capacitor manufacturing workers. *Am J Ind Med* 1987; 11: 165-176.
- 42) Tironi A, Pesatori A, Consonni D, Zocchetti C, Bertazzi PA. Mortality di lavoratrici esposte a PCB (Mortality among women workers exposed to PCB). *Epidemiol Prev* 1996; 20: 200-202.
- 43) Gustavsson P, Hogstedt C, Rappe C. Short-term mortality and cancer incidence in capacitor manufacturing workers exposed to polychlorinated biphenyls (PCBs). *Am J Ind Med* 1986; 10: 341-344.
- 44) Gustavsson P, Hogstedt C. A cohort study of Swedish capacitor manufacturing workers exposed to polychlorinated biphenyls (PCBs). *Am J Ind Med* 1997; 32: 234-239.
- 45) Sinks T, Steele G, Smith AB, Watkins K, Shults RA. Mortality among workers exposed to polychlorinated biphenyls. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 389-398.
- 46) Kimbrough RD, Doemland ML, LeVois ME. Mortality in male and female capacitor workers exposed to polychlorinated biphenyls. *J Occup Environ Med* 1999; 41: 161-171.
- 47) Kimbrough RD, Doemland ML, Mandel JS. A mortality update of male and female capacitor workers exposed to polychlorinated biphenyls. *J Occup Environ Med* 2003; 45: 271-282.
- 48) Mallin K, McCann K, D'Aloisio A, et al. Cohort mortality study of capacitor manufacturing workers, 1944-2000. *J Occup Environ Med* 2004; 46: 565-576.
- 49) Yassi A, Tate R, Fish D. Cancer mortality in workers employed at a transformer manufacturing plant. *Am J Ind Med* 1994; 25: 425-437.
- 50) Yassi A, Tate R, Routledge M. Cancer incidence and mortality in workers employed at a transformer manufacturing plant: update to a cohort study. *Am J Ind Med* 2003; 44: 58-62.
- 51) Loomis D, Browning SR, Schenck AP, Gregory E, Savitz DA. Cancer mortality among electric utility workers exposed to polychlorinated biphenyls. *Occup Environ Med* 1997; 54: 720-728.
- 52) American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. Cincinnati: ACGIH, 2003.
- 53) Occupational Safety and Health Administration, U.S. Department of Labor. Regulations (Standards - 29 CFR), Air contaminants - 1915.1000. OSHA, 2005.
- 54) National Institute for Occupational Safety and Health. Current intelligence bulletin 45. DHHS (NIOSH) publication no. 86-111. Cincinnati, OH: NIOSH, 1986.
- 55) International Agency for Research on Cancer. Overall evaluations of carcinogenicity: and updating of IARC monographs, vol. 1 to 42. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans: Suppl 7. IARC, 1987; 7: 1-440.
- 56) Wolff MS, Thornton J, Fischbein A, Lillis R, Selikoff IJ. Disposition of polychlorinated biphenyl congeners in occupationally exposed persons. *Toxicol Appl Pharmacol* 1982; 62: 294-306.
- 57) Phillips DL, Smith AB, Burse VW, Steele GK, Needham LL, Hannon WH. Half-life of polychlorinated biphenyls in occupationally exposed workers. *Arch Environ Health* 1989; 44: 351-354.

- 58) Wolff MS, Fischbein A, Selikoff IJ. Changes in PCB serum concentrations among capacitor manufacturing workers. Environ Res 1992; 59: 202-216.
- 59) 喜多村正次, 塚本利之, 住野公昭, ほか. 某電機工業の従業員の血中 PCB. 第 46 回日本産業衛生学会抄録集 1973: 354-355.
- 60) 食品衛生調査会. 食品中に残留する PCB の規制について (答申). 食調第 2 号, 1972.
- 61) Maitani T. Evaluation of exposure to chemical substances through food-exposure to pesticides, heavy metals, dioxins, acrylamide and food additives in Japan. J Health Sci 2004; 50: 205-209.
- 62) Koizumi A, Yoshinaga T, Harada K, et al. Assessment of human exposure to polychlorinated biphenyls and polybrominated diphenyl ethers in Japan using archived samples from the early 1980s and mid-1990s. Environ Research 2005; 99: 31-39.
- 63) Kuwabara K, Yakushiji T, Watanabe I, Yoshida S, Yoyama K, Kunita N. Increase in the human blood PCB levels promptly following ingestion of fish containing PCBs. Bull Environ Contam Toxicol 1979; 21: 273-278.

生物学的許容値の暫定値 (2006 年度) の提案理由

平成 18 年 5 月 8 日
日本産業衛生学会
許容濃度等に関する委員会

メチルエチルケトン



[CAS No. 78-93-3]

尿中メチルエチルケトン濃度 (非補正值)

5 mg/l

試料採集時期：作業終了時または高濃度曝露
後数時間以内

この数値は気中メチルエチルケトンの許容濃度 200 ppm (588 mg/m³) に対応する値として設定されている。

1. 別名

エチルメチルケトン, 2-ブタノン

2. 用途

インキ, 表面加工剤, 接着剤などの溶剤・シンナーの成分, 各種合成樹脂の溶剤^{1,2)}。

3. 物理化学的性質

分子量 72.12, 融点 -85.9℃, 沸点 79.6℃, 蒸留圧 (25℃) 105 hPa, 引火性 [引火点 -5.6℃ (開放式)]

常温常圧ではアセトン臭を有する無色の液体 水 (室温) に 22.6%³⁾ あるいは 35.3%⁴⁾ 溶ける。

4. 吸収・代謝・排泄

モルモットにメチルエチルケトン 40 mg/kg を 1 回腹腔内投与した実験によれば, 2 の位置のケトン基が還元された 2-ブタノール, 3 の位置に水酸化を受けた 3-ヒドロキシ-2-ブタノンおよび後者からさらに 2 の位置のケトン基の還元を受けた 2,3-ブタンジオールを生成することが確認されている⁵⁾。

志願者を 200 ppm のメチルエチルケトンに 4 時間曝露した実験では肺吸収率は 53% であった⁶⁾。

志願者をメチルエチルケトン 100, 200, 400 ppm に 4 時間曝露した実験⁷⁻⁹⁾ では血中のメチルエチルケトン濃度は曝露濃度にほぼ比例して上昇し, 男子 (4 μg/ml) では女子 (3 μg/ml) よりも高値を示した⁸⁾。

志願者曝露実験による血中メチルエチルケトンの半減期 α 期および β 期はそれぞれ 30 分および 81 分であった¹⁸⁾。呼気からメチルエチルケトンが, また尿中からメチルエチルケトンと 2,3-ブタンジオールがそれぞれ体内吸収量の 2.8%, 0.2% および 3.5% 検出された⁶⁾。

志願者 (性別不明) の前腕部 (91.5 cm : 内側・背側

不明)¹⁰⁾ に液体のメチルエチルを最高 180 分接触 (密閉系) させた実験では, 接触開始 3 分後にすでに呼気中からメチルエチルケトンが検出され, 最高 8 時間接触させた実験では接触開始 75 分後にはほぼ平衡状態に達した¹¹⁾. 平衡状態時の呼気中メチルエチルケトン濃度は 12 名の志願者 (性・年齢不明) の間で 3~13 $\mu\text{g}/\text{l}$ と大きな個人差が認められた. いずれの実験においても血中メチルエチルケトンは測定されていない.

5. 代謝を修飾する要因

メチルエチルケトン 100 ppm にアセトン 125 ppm を混合曝露 (4 時間) した実験ではメチルエチルケトンの血中濃度はアセトン混合曝露によって修飾されなかった⁸⁾. また志願者をメチルエチルケトン 200 ppm とキシレン 100 ppm に 4 時間曝露した実験では, メチルエチルケトンは血中キシレン濃度を抑制したが, キシレンはメチルエチルケトンの血中濃度に影響を与えなかった¹²⁾.

志願者を用いた実験でメチルエチルケトン 200 ppm \times 4 時間曝露の直前にエタノール 0.8 g/kg 体重を経口摂取した実験では, 呼気中および尿中へのメチルエチルケトン排出, 尿中への 2,3-ブタンジオール排出が 2~3 倍 (吸収量の 2.8% \rightarrow 8.2%, 0.2% \rightarrow 0.6%, 3.5% \rightarrow 8.3%) 上昇した¹³⁾.

合成皮革生産工程で気中ジメチルホルムアミド (9.8 ppm), メチルエチルケトン (60 ppm), トルエン (6 ppm) (いずれも 8 時間平均値の幾何平均値) の混合曝露を受けていた作業員 (性別未詳) の尿中モノメチルホルムアミド濃度はジメチルホルムアミド (7.8 ppm), メチルエチルケトン (2 ppm), トルエン (1 ppm) の混合曝露を受けていた作業員 (性別未詳) での濃度に比して約 1/3 に低下していた. ただし尿中ジメチルホルムアミド濃度はほぼ同じレベルにあった. また両群ともにジメチルホルムアミドに対する皮膚曝露があったが, その程度はほぼ同じであった¹⁴⁾. 著者によれば, この所見はメチルエチルケトンに対する混合曝露がジメチルホルムアミドの代謝を抑制することを示す所見である. ただしジメチルホルムアミドのメチルエチルケトン代謝に及ぼす影響については検討されていない.

ラットをヘキサン 1,000 ppm, ヘキサン 1,000 ppm + メチルエチルケトン 1,000 ppm に 8 時間/日与曝露した実験では混合曝露時の尿中ヘキサン代謝物濃度はヘキサン単独曝露時に比して抑制されていた¹⁵⁾.

以上の成績は①メチルエチルケトンの代謝はキシレン混合曝露によっては修飾されない, ②大量飲酒によってメチルエチルケトンの排泄促進をみる. ③メチルエチルケトンは混合曝露によってヘキサンの代謝を抑制する. ④メチルエチルケトンはトルエンとの共存下にジメチルホルムアミドの代謝を抑制する (ただしその効果がメチルエチルケトンとトルエンとのいずれに由来するかは明

らかでない) ことを示している.

6. メチルエチルケトンの蒸気曝露に伴う尿中メチルエチルケトン濃度の上昇

尿中メチルエチルケトンを指標とする生物学的許容濃度を定めるために活用可能な産業職場調査例としては Miyasaka et al.¹⁶⁾, Perbellini et al.¹⁷⁾, Ghittori et al.¹⁸⁾, Imbriani et al.¹⁹⁾, Ong et al.²⁰⁾, Jang et al.²¹⁾, Yoshikawa et al.²²⁾, Kawai et al.²³⁾ の 8 論文がある. このほかに Brugnone et al.²⁴⁾ の報告があるが内容は Perbellini et al.¹⁷⁾ の報告の一部と同一である. また Perbellini et al.¹⁷⁾ の調査方法・分析方法は Brugnone et al.²⁵⁾ に記述されているが, どの時間帯に職場の空気を捕集したのかはなお明らかでない. これらの 8 報のうち Miyasaka et al.¹⁶⁾, Yoshikawa et al.²²⁾, Kawai et al.²³⁾ の 3 報は我が国での調査例, Ong et al.²⁰⁾ はシンガポール, Jang et al.²¹⁾ は韓国, Perbellini et al.¹⁷⁾, Ghittori et al.¹⁸⁾, Imbriani et al.¹⁹⁾ の 3 報はイタリアでの調査例であり, これら以外の国からの報告は見当たらない.

調査対象となった溶剤職場での作業内容は多様であり (表 1), またメチルエチルケトンは一般に混合溶剤の成分として用いられる^{26,27)} ので Imbriani et al.¹⁹⁾ の 1 報告を除けばすべて混合溶剤曝露例である. 曝露濃度は最高 300 ppm 以上, 高低 5.6 ppm と調査例によって著しく異なる. さらに Miyasaka et al.¹⁶⁾, Jang et al.²¹⁾, Yoshikawa et al.²²⁾, Kawai et al.²³⁾ の 5 報では 8 時間曝露の平均濃度と曝露終了時の尿中濃度とが比較されているが, Perbellini et al.¹⁷⁾, Ghittori et al.¹⁸⁾, Imbriani et al.¹⁹⁾ の 3 報では 4 時間曝露の平均濃度と曝露終了時の尿中濃度とが比較されている (但し Perbellini et al.¹⁷⁾ については推定).

1 報告当りの被験者数は最小 14 名²¹⁾ から最多 78 名¹⁹⁾ の範囲にある. 性別については記載のない報告^{17,18,19)} もあるが, 判明している範囲では女子数は Kawai et al.²³⁾ の 27 名中 8 名が例外的に多く, 他は 0~1 名と少なく大部分は男子労働者である.

Ong et al.²⁰⁾ を除く 7 報ではメチルエチルケトン蒸気曝露濃度と尿中メチルエチルケトン濃度 (いずれも非補正值) の間に直線関係があると想定した計算により, 有意 [$p < 0.01$, ただし Jang et al.²¹⁾ では $p < 0.05$] な相関を示す回帰直線が得られている (表 2). Ong et al.²⁰⁾ では両者について両対数直線回帰が想定されており, その結果有意 ($p < 0.01$) な相関が得られている (表 2).

7. 生物学的許容値の提案

前述のように実験的研究によれば⁸⁾ 同一濃度で曝露した場合, 血中メチルエチルケトン濃度は男子のほうが女子よりも高値となることが知られており, 尿中メチルエチルケトン濃度についても同様に性差を生じる可能性

表 1 職場調査 8 報告の調査対象となった作業と曝露調査・採尿条件

報告者	被験者数			年齢範囲 (歳)	最高曝露 濃度 (ppm)	作業内容	共存溶剤	曝露調査・採尿条件
	男	女	計					
Miyasaka et al. (1982)	62	0	62	記述なし	93	印刷用ロール製造と印刷	メチルエチルケトンが主要溶剤	曝露 8 時間, 作業終了時に採尿.
Perbellini et al. (1984)	?	?	27	記述なし	96	記載なし	他にアセトンとシクロヘキサン	曝露観察終了時採尿と推定されるが未詳.
Ghittori et al. (1987)	?	?	65	記述なし	317	印刷, 製靴など	混合溶剤曝露 (詳細不明)	曝露観察 4 時間. 曝露観察終了時採尿.
Imbriani et al. (1989)	?	?	78	平均 42.8	269	レザーシューズ生産	無しとの記述あり	曝露観察 4 時間. 曝露観察終了時採尿.
Ong et al. (1991)	59	0	59	18-52	300	プラスチックの袋, ビデオテープ製造	詳細不明	曝露 8 時間, 作業終了時に採尿.
Jang et al. (1993)	14	0	14	20-29	356	表面加工	詳細不明	曝露 8 時間, 作業終了時に採尿.
Yoshikawa et al. (1995)	71	1	72	18-66	224	印刷	トルエン (最高 162 ppm), イソプロピルアルコール (最高 222 ppm), 酢酸エチル (最高 99 ppm)	曝露 8 時間, 作業終了時に採尿.
Kawai et al. (2003)	19	8	27	21-65	5.6	家具製造	トルエン (最高 54 ppm), アセトン (最高 51 ppm), エチルベンゼン (最高 46 ppm), キシレン (最高 27 ppm), 酢酸ブチル (最高 20 ppm) など	曝露 8 時間, 作業終了時に採尿.

表 2 職場調査 8 報告に記述された回帰式

報告者	被験者数	最高曝露濃度 (ppm)	測定時間 (時間)	原著に報告された値						単位を換算した回帰直線 ^b	
				Y の単位	X の単位	回帰直線 ^a		相関係数	p	切片 (α)	勾配 (β)
						切片 (α)	勾配 (β)				
Miyasaka et al. (1982)	62	96	8	$\mu\text{g}/\text{l}$	ppm	53	26.3	0.74	< 0.01	53	26.3
Perbellini et al. (1984)	27	962	4	$\mu\text{g}/\text{l}$	$\mu\text{g}/\text{l}$	196	3.2	0.69	< 0.01	196	9.4
Ghittori et al. (1987)	65	317	4	mg/l	mg/m^3	0.32	0.032	0.91	< 0.01	320	9.4
Imbriani et al. (1989)	78	269	4	mg/l	mg/m^3	0.118	0.004	0.93	< 0.01	118	11.8
Ong et al. (1991) ^c	59	300	8	$\mu\text{mol}/\text{l}$	ppm	- 1.22	0.83	0.77	< 0.01		
Jang et al. (1993)	14	356	8	mg/l	ppm	0.656	0.00389	0.65	< 0.05	656	3.89
Yoshikawa et al. (1995)	72	224	8	mg/l	ppm	- 0.056	0.026	0.89	< 0.01	- 56	26
Kawai et al. (2003)	27	5.6	8	$\mu\text{g}/\text{l}$	ppm	36.8	33.4	0.79	< 0.01	36.8	33.4

1 ppm = 2.94 mg/m³, 1 μmol = 72.10 $\mu\text{g}/\text{l}$

^a: $Y = \alpha + \beta X$; X は気中メチルエチルケトン濃度 (ppm), Y は尿中メチルエチルケトン濃度 ($\mu\text{g}/\text{l}$) (作業終了時採尿, 非補正值).

^b: X の単位を ppm に, Y の単位を $\mu\text{g}/\text{l}$ に換算.

^c: Ong et al. 1991 は両対数直線回帰式を想定している.

があるが, 資料とする 8 報ではいずれも両性をあわせた結果のみが報告されているので本解析でもこれに従うことにした.

各報告原著に示された回帰直線式とその X 軸・Y 軸の単位を表 2 の左半分に引用する. 因みに尿中メチルエチルケトン濃度のクレアチニン補正・比重補正によって相関は向上しない [例えば Miyasaka et al.¹⁶⁾, Kawai et al.²³⁾] ので, 表中には非補正值による場合のみを引用した. 表より明らかなように単位は一樣でなく, 両軸の単位をそれぞれ X 軸は ppm (1 ppm = 2.94 mg/m³),

Y 軸は $\mu\text{g}/\text{l}$ (1 ppm = 72.10 $\mu\text{g}/\text{l}$) に換算すると表 2 の左半分の値を得る. これらの回帰直線を用いると気中メチルエチルケトン 200 ppm に対応する尿中メチルエチルケトン濃度として表 3 左列の値を得る.

表 3 中央列の 8 例の値の背景にある被験者数は 14 ~ 78 名と多様, 最高濃度も 6 ~ 317 ppm と異なるが等価な値と考える. しかし Ong et al.²⁰⁾ は他報と異なり両対数直線回帰を想定しており生物学的許容値として得られた結果は他報に比して著しく低値である. また Jang et al.²¹⁾ の回帰直線は他例よりも勾配が著しく小さく,

表 3 職場調査報告に記述された回帰式からの生物学的許容値の推定

報告者	生物学的許容値 ^a ($\mu\text{g}/\text{I}$)			
	元の値	8時間補正值		
		全8例 (A)	全8例 (B)	6例選抜
Miyasaka et al. (1982)	5,313	5,313	5,313	5,313
Perbellini et al. (1984)	2,076	4,152 ^b	4,152 ^b	4,152 ^b
Ghittori et al. (1987)	2,200	4,400 ^b	4,400 ^b	4,400 ^b
Imbriani et al. (1989)	2,470	4,940 ^b	4,940 ^b	4,940 ^b
Ong et al. (1991) ^c	1,739 ^d	1,739 ^d	355 ^e	
Jang et al. (1993)	1,434	1,434	1,434	
Yoshikawa et al. (1995)	5,144	5,144	5,144	5,144
Kawai et al. (2003)	6,717	6,717	6,717	6,717
算術平均	3,387	4,230	4,057	5,111
算術標準偏差	2,014	1,803	2,115	903
最小	1,434	1,434	355	4,152
最大	6,717	6,717	6,717	6,717

^a: メチルエチルケトンの許容濃度 200 ppm に対応する尿中メチルエチルケトン濃度 (非補正值).

^b: 4時間値から8時間値への外挿.

^c: Ong et al. 1991 は両対数直線回帰式を想定している.

^d: 自然対数と考えた場合の値.

^e: 常用対数と考えた場合の値.

切片が著しく大きいことから技術的な問題が残されている可能性がある. これらの理由から Ong et al.²⁰⁾ と Jang et al.²¹⁾ の2報を除外すると表3右列の6例を得, その平均値として 5,111 $\mu\text{g}/\text{I}$ が算出される.

前述のようにメチルエチルケトンの血中半減期は短く^{6,12)}, 尿中半減期も短いことと推定されるため, 採尿時期を厳密に守る必要がある. メチルエチルケトンは有機溶剤中では例えばトルエンに比して水溶性は高いが, 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, あるいは気中メチルエチルケトンによる汚染の両面を避ける必要がある²⁶⁾.

8. 非曝露者における尿中メチルエチルケトン濃度

メチルエチルケトン曝露を受けていないヒトの尿中メチルエチルケトン濃度についての報告は見当たらないが, おそらく検出されないものと推定される.

9. その他の生物学的曝露指標

志願者曝露尿からは 2,3-ブタンジオール (遊離体と思われる) が検出されている¹²⁾. 2,3-ブタンジオールは n-ブタノールの代謝²⁷⁾ の類推から抱合体としても尿中に排出されると推定されるが, 遊離体・抱合体のいずれについても尿中 2,3-ブタンジオールとメチルエチルケトン曝露との量的関係に関する研究は見当たらない.

10. 他の機関の設定した生物学的許容値

American Conference of Governmental Industrial Hygienists⁴⁾ ではメチルエチルケトンに対する TLV

(気中許容濃度) 200 ppm に対応する BEI (生物学的許容値) として 2 mg/I (作業終了時採尿: 非補正值) を示している (註: この許容値算出にあたっては 4 時間曝露値から 8 時間曝露値への外挿に際しての補正は行われていない).

Deutsche Forschungsgemeinschaft²⁸⁾ ではメチルエチルケトンに対する MAK (気中許容濃度) 200 ppm に対する BAT として 5 mg/I (作業終了時採尿: 非補正值) を示している.

文 献

- 1) Samoto H, Fukui Y, Ukai H, et al. Field survey on types of organic solvents used in enterprises of various sizes. *Int Arch Occup Environ Health* (in press).
- 2) Ukai H, Inui S, Takada S, et al. Types of organic solvents used in small- to medium-scale industries in Japan: a nationwide field survey. *Int Arch Occup Environ Health* 1997; 70: 385-392.
- 3) 化学大辞典編集委員会. 化学大辞典 (縮刷版) 1 巻. 東京: 共立出版, 1963, 904.
- 4) American Conference of Governmental Industrial Hygienists. 2005 TLVs[®] and BEIs[®]. Cincinnati: ACGIH, 2005.
- 5) DiVincenzo GD, Kaplan CJ, Dedinas J. Characterization of the metabolites of methyl n-butyl ketone, methyl isobutyl ketone, and methyl ethyl ketone in guinea pig serum and their clearance. *Toxicol Appl Pharmacol* 1976; 36: 511-522.

- 6) Liira J, Riihimäki V, Pfäffli P. Kinetics of methyl ethyl ketone in man: absorption, distribution and elimination in inhalation exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 1988a; 60: 195-200.
- 7) Brown WD, Setzer V, Dick RB, Phipps FC, Lowry LK. Body burden profiles of single and mixed solvent exposures. *J Occup Med* 1987; 29: 877-883.
- 8) Dick RB, Brown WD, Setzer JV, Taylor BJ, Shukla R. Effects of short duration exposure to acetone and methyl ethyl ketone. *Toxicol Lett* 1988; 43: 31-49.
- 9) Liira J, Johanson G, Riihimäki V. Dose-dependent kinetics of inhaled methyl ethyl ketone in man. *Toxicol Lett* 1990a; 50: 195-201.
- 10) Wurster DE, Munies R. Factors influencing percutaneous absorption II Absorption of methyl ethyl ketone. *J Pharmaceut Sci* 1965; 54: 554-556.
- 11) Munies R, Wurster DE. Investigation of some factors influencing percutaneous absorption III Absorption of methyl ethyl ketone. *J Pharmaceut Sci* 1965; 54: 1281-1284.
- 12) Liira J, Riihimäki V, Engström K, Pfäffli P. Coexposure of man to *m*-xylene and methyl ethyl ketone. *Scand J Work Environ Health* 1988b; 14: 322-327.
- 13) Liira J, Riihimäki V, Engström K. Effects of ethanol on the kinetics of methyl ethyl ketone in man. *Br J Ind Med* 1990b; 47: 325-330.
- 14) Chang H-Y, Yun Y-D, Yu Y-C, et al. The effects of simultaneous exposure to methyl ethyl ketone and toluene on urinary biomarkers of occupational *N,N*-dimethylformamide exposure. *Toxicol Lett* 2005; 155: 385-395.
- 15) Iwata M, Takeuchi Y, Hisanaga N, Ono Y. Changes of *n*-hexane metabolites in urine of rats exposed to various concentrations of *n*-hexane and to its mixture with toluene or MEK. *Int Arch Occup Environ Health* 1983; 53: 1-8.
- 16) Miyasaka M, Kumai M, Koizumi A, et al. Biological monitoring of occupational exposure to methyl ethyl ketone by means of urinalysis for methyl ethyl ketone itself. *Int Arch Occup Environ Health* 1982; 50: 131-137.
- 17) Perbellini L, Brugnone F, Mozzo P, Cocheo V, Caretta D. Methyl ethyl ketone exposure in industrial workers: Uptake and kinetics. *Int Arch Occup Environ Health* 1984; 54: 73-81.
- 18) Ghittori S, Imbriani M, Pezzagno G, Capodaglio E. The urinary concentration of solvents as a biological indicator of exposure: Proposal for the biological equivalent exposure limit for nine solvents. *Am Ind Hyg Assoc J* 1987; 48: 786-790.
- 19) Imbriani M, Ghittori S, Pezzagno G, Capodaglio E. Methyl ethyl ketone (MEK) in urine as biological index of exposure. *G Ital Med Lav* 1989; 11: 255-261.
- 20) Ong CN, Sia GL, Ong HY, Phoon WH, Tan KT. Biological monitoring of occupational exposure to methyl ethyl ketone. *Int Arch Occup Environ Health* 1991; 63: 319-324.
- 21) Jang J-Y, Kang S-K, Chung HK. Biological exposure indices of organic solvents for Korean workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1993; 65: S219-S222.
- 22) Yoshikawa M, Kawamoto T, Murata K, Arashidani K, Katoh T, Kodama Y. Biological monitoring of occupational exposure to methyl ethyl ketone in Japanese workers. *Arch Environ Contam Toxicol* 1995; 29: 135-139.
- 23) Kawai T, Zhang ZW, Takeuchi A, et al. Methyl isobutyl ketone and methyl ethyl ketone in urine as biological markers of occupational exposure to these solvents at low levels. *Int Arch Occup Environ Health* 2003; 76: 17-23.
- 24) Brugnone F, Perbellini L, Apostoli P, Caretta D, Cocheo V. Environmental and biological monitoring of occupational methylethyl ketone exposure. *Dev Toxicol Environ Sci* 1983; 11: 571-574.
- 25) Brugnone F, Perbellini L, Gaffuri E, Apostoli P. Biomonitoring of industrial solvent exposures in workers' alveolar air. *Int Arch Occup Environ Health* 1980; 47: 245-261.
- 26) Ikeda M. Solvents in urine as exposure markers. *Toxicol Lett* 1999; 108: 99-106.
- 27) Kawai T, Okada Y, Odachi T, et al. Monitoring of occupational exposure to 1-butanol by diffusive sampling and urinalysis. *Int Arch Occup Environ Health* 1997; 69: 266-272.
- 28) Deutsche Forschungsgemeinschaft. List of MAK and BAT values 2005. Report No. 41. Weinheim: Wiley-VCH, 2005.

発がん物質表収載物質への表示 (ψ) に関する提案理由

ψ , 発がん物質表第1群および第2群に分類された物質のうち、発がん以外の健康影響を指標として許容濃度が示されている物質

平成18年5月9日

日本産業衛生学会
許容濃度等に関する委員会

1. エチレンオキシド (酸化エチレン)

許容濃度は、滅菌作業労働者の神経機能への影響 (末梢神経および中枢神経) を根拠に、OEL-Cとして1ppmである。発がん性については、エチレンオキシド曝露作業者を対象とした多くの疫学研究を通じて一貫して白血病のリスクの上昇が見られ、曝露作業での多くの変異原性研究で陽性の結果がある。遺伝毒性ありの試験結果と併せ、発がんに関値があると報告はない。以上より、発がんが観察される濃度レベルが、発がん以外の健康影響がみられる濃度よりも十分に高いという明らかな証拠はないと判断される。

2. 塩化ビニル

許容濃度は、1975年に提案理由を伴わない暫定値として2.5ppmが設定されている。発がん性については、塩化ビニルに曝露された労働者にがん (ことに肝血管肉腫) の発生増加をみることにについては十数報に上る疫学研究がある。遺伝毒性ありの試験結果と併せ、発がんに関値はないと考えるのが妥当である。以上より、発がんが観察される濃度レベルが、発がん以外の健康影響がみられる濃度よりも十分に高いという明らかな証拠はないと判断される。

3. カドミウムおよびカドミウム化合物

許容濃度は、酸化カドミウム曝露作業労働者の腎機能への影響を根拠に、OEL-Cとして0.05mg/m³である。発がん性については、カドミウムおよびカドミウム化合物曝露作業者を対象とした疫学研究で肺がんのリスクの上昇がみられる。遺伝毒性ありの試験結果と併せ、発がんに関値はないと考えるのが妥当である。以上より、発がんが観察される濃度レベルが、発がん以外の健康影響がみられる濃度よりも十分に高いという明らかな証拠はないと判断される。

4. 6価クロム化合物

許容濃度は、クロム酸曝露作業労働者の鼻中隔や上気道への影響を根拠に、OEL-Cとして0.05mg/m³ (6価クロム化合物)、0.01mg/m³ (ある種の6価クロム化合物) である。発がん性については、クロム酸顔料工場での疫学研究で肺がんのリスクの上昇がみられる。遺伝毒

性ありの試験結果と併せ、発がんに関値はないと考えるのが妥当である。以上より、発がんが観察される濃度レベルが、発がん以外の健康影響がみられる濃度よりも十分に高いという明らかな証拠はないと判断される。

5. 吸入性結晶質シリカ

許容濃度は、スコットランドの炭坑夫の調査での珪肺症 (ILO分類1/0以上) を根拠に、0.03mg/m³ (2006年度暫定値) である。発がん性については、吸入性結晶質シリカ曝露作業労働者のコホート研究で肺がんのリスク上昇がみられる。この機序として珪肺を前提にする考え方と前提としない考え方があがるが、文献のシステマティックレビューの結果で発がん性は珪肺の有無に関係し曝露量や珪肺の程度とは関係していなかったことと遺伝毒性が認められないことから、珪肺の発症機序に関連してがんが生じていると考えることができる。しかしながら、発がんが観察される濃度レベルと発がん以外の健康影響がみられる濃度レベルとの関係については、証拠は一致していない。以上より、発がん以外の健康影響がみられる濃度よりも十分に高いという明らかな証拠はないと判断される。

6. 鉱油ミスト

許容濃度は、鋼板製造工場作業労働者での肺野の軽度線状影を根拠に3mg/m³である。発がん性については、疫学研究で陰嚢がん、皮膚がん、消化器がん、膀胱がんの増加が報告されている。また肺がんについては、増加、軽度増加、増加しないと結果が分かっている。

発がんの増加が認められた報告では曝露濃度の記載がない一方、オイルミスト濃度0.07~110mg/m³ (中央値1.5mg/m³) および5~21mg/m³と濃度の記載のある研究では、呼吸器がんの増加を認めていない。動物試験では反復皮膚塗布による皮膚がんの発生が認められているものの、許容濃度の10倍以上の濃度のオイルミスト曝露でも発がん性は認められていない。しかしながら、遺伝毒性は多くの試験で陽性であり発がんに関値はないと考えるのが妥当であることと、発がんの増加が認められた疫学研究では濃度の記載がないため少なくとも発がんが許容濃度より十分に高い濃度であったという明らかな証拠はないことから、発がんが観察される濃度レベルが、発がん以外の健康影響がみられる濃度よりも十分に高いという明らかな証拠はないと判断される。

紫外放射の許容基準 (2006 年度) の提案理由

平成 18 年 5 月 9 日
日本産業衛生学会
許容濃度等に関する委員会

紫外放射 30 J/m² (実効照度の 1 日 8 時間の 時間積分値として)

ただし,

- ・レーザー放射には適用されない。
- ・角膜, 結膜, 皮膚に対する急性障害の防止に関する許容値である。

実効照度は, 次式によって定義される。

$$E_{eff} = \sum_{\lambda=180\text{ nm}}^{400\text{ nm}} E_{\lambda} S(\lambda) \Delta\lambda$$

ここで, E_{eff} は実効照度, E_{λ} は曝露面における紫外放射の分光放射照度, $S(\lambda)$ は表 1 に示す相対分光効果値, $\Delta\lambda$ は積和をとる際の波長幅である。表 1 に示されていない波長の相対分光効果値が必要な場合には, 内挿補間によって求める。

1. 定義, 性質, 発生源など

紫外放射は, 可視光よりも短く, X 線よりも長い波長をもつ電磁波である。波長の上限は 360 ~ 400 nm, 下限は 1 nm 程度である。180 ~ 200 nm 以下の波長の紫外放射は, 空気中を透過しないため, 環境中に放出されることはない。習慣的に, 波長 100 nm 以上の紫外放射を, 100 ~ 280 nm, 280 ~ 315 nm, 315 ~ 400 nm の 3 波長域に分け, それぞれ UVC, UVB, UVA と呼ぶことが行われている。ただし, この分け方には, 生物学的な意味はあまりない。紫外放射は, 目には見えないが, 直進性, 反射性など可視光と似た伝播の性質をもつ。また, 強い光化学的作用をもち, これによって種々の健康障害を引き起こすが, その一方, 殺菌, 洗浄, 樹脂の硬化, 医療など多くの目的に使用される。

紫外放射が人体へ入射した場合, 一般に, 波長が長いほど深部へ到達する。たとえば, 目の場合には, 波長約 280 nm 以下の紫外放射は, 角膜で吸収され, 眼深部へは到達しないが, 波長約 300 nm 以上の紫外放射は, 一部が角膜を透過, 水晶体へ到達し, 吸収される。

紫外放射による主な急性障害としては, 紫外眼炎 (photokeratoconjunctivitis, photokeratitis) と紫外皮膚炎 (photodermatitis), 遅発性障害としては白内障,

表 1 相対分光効果値

波長 (nm)	相対分光効果値	波長 (nm)	相対分光効果値
180	0.012	310	0.015
190	0.019	313	0.006
200	0.030	315	0.003
205	0.051	316	0.0023
210	0.075	317	0.0020
215	0.094	318	0.0016
220	0.120	319	0.0012
225	0.150	320	0.0010
230	0.190	322	0.00067
235	0.230	323	0.00054
240	0.300	325	0.00050
245	0.360	328	0.00044
250	0.430	330	0.00041
254	0.500	333	0.00037
255	0.520	335	0.00034
260	0.650	340	0.00027
265	0.810	345	0.00023
270	1.000	350	0.00020
275	0.970	355	0.00016
280	0.880	360	0.00013
285	0.770	365	0.00011
290	0.640	370	0.000094
295	0.540	375	0.000077
297	0.460	380	0.000064
300	0.300	385	0.000053
303	0.120	390	0.000044
305	0.060	395	0.000036
308	0.025	400	0.000030

皮膚がん, 皮膚の老化がある¹⁾。紫外放射の発がん性に関しては, IARC (International Agency for Research on Cancer)²⁾ は, 太陽放射を Group 1 に, UVA, UVB, UVC, sunlamp と sunbed (人工紫外放射を用いた日焼け設備) の使用による曝露を Group 2A に, 蛍光灯照明への曝露を Group 3 に分類している。

紫外放射の主な発生源は, 太陽, アーク溶接およびプラズマ切断のアーク, 殺菌灯などの低圧水銀ランプ, 工業用紫外ランプとして用いられる各種の高圧放電ランプ, 紫外域レーザーである。その中では, アーク溶接が, 産業衛生上特に重要である。奥野ら³⁾ は, 作業場においてアーク溶接が発生する紫外放射を ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) の許容基準⁴⁾ に従って測定, 評価し, アークから距離 50 cm における実効照度は 0.68 ~ 63 W/m² の範囲にあり, これに対応する 1 日あたりの許容曝露時間はわずか 0.48 ~ 44 秒になることを報告している。

2. 急性障害

紫外眼炎は, 原因がアーク溶接やプラズマ切断のアーク, 殺菌灯などの放電ランプの場合には電気性眼炎, 太

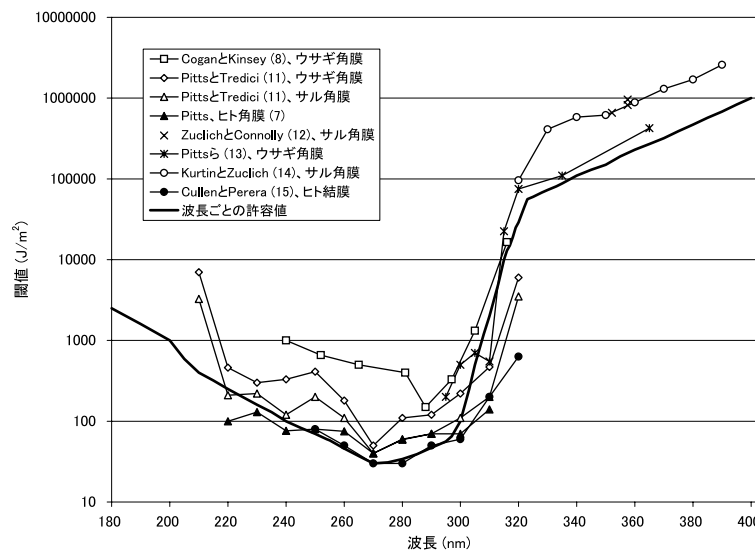


図1 眼障害に関する閾値

陽光の紫外放射の雪面における反射の場合に雪眼炎とも呼ばれる。眼痛、異物感、羞明、眼瞼痙攣、流涙、結膜充血などの症状が、通常、曝露から数時間後に現れ、1日程度で自然消失する。紫外皮膚炎は、原因が太陽光の紫外放射の場合には、日光皮膚炎と呼ばれる。紅斑が、通常、曝露から数時間後に現れ、2、3日で自然消失する。重篤な場合には、浮腫や水泡が形成される。

一般環境および作業環境中の紫外放射によって、実際に多くの急性障害が発生していると考えられるが、これについての報告は少ない。日本溶接協会⁵⁾は、溶接作業場で働く作業員に対し、紫外眼炎に関するアンケート調査を行い、有効回答者1,667名のうち86%もが過去に紫外眼炎を経験しており、さらに、その約半数が現在でも1ヶ月に1回以上の頻度でこれを経験していることを報告している。Emmettら⁶⁾は、アーク溶接を行っているある工場において、白人男性の皮膚を調べ、溶接作業場以外で働く作業員56名では紅斑は認めず、溶接作業場で働く非溶接作業員では75名中わずか4名に紅斑を認めたのに対し、溶接作業員では77名中31名に紅斑を認めている。

3. 急性障害に関する紫外放射の閾値

少なくとも数時間以内の時間では、紫外放射への曝露は、生体に対し完全に蓄積的に作用するので、その影響の有無や程度は、紫外放射の照度ではなく、その時間積分値である radiant exposure に依存する。したがって、紫外放射の閾値も、radiant exposure によって表される。

紫外放射による角膜障害に関しては、Pitts⁷⁾がヒトについて、CoganとKinsey⁸⁾、PittsとKay⁹⁾、Pitts¹⁰⁾、PittsとTredici¹¹⁾、ZuclichとConnolly¹²⁾、Pittsら¹³⁾、KurtinとZuclich¹⁴⁾が動物について、角膜上皮の granule や hazeなどを指標とする閾値を実験的に求めている

(図1)。結膜障害に関しては、CullenとPerera¹⁵⁾が、顕微鏡を用いる標準的無侵襲検査によって、ヒトに対する閾値を求めている(図1)。どちらの閾値も、紫外放射の波長に強く依存し、一般に波長270nm付近で最小値をとり、そこから短波長、長波長側に向かって増加する。波長270nmにおける閾値は、ヒトでは30~40J/m²程度である。

皮膚障害に関しては、Luckieshら¹⁶⁾、Coblentzら¹⁷⁾、Magnus¹⁸⁾、Everettら¹⁹⁾、Sayreら²⁰⁾、Freemanら²¹⁾、Bergerら²²⁾、CrippsとRamsay²³⁾、佐藤²⁴⁾、MackenzieとFrain-Bell²⁵⁾、Parrishら²⁶⁾、Gangeら²⁷⁾、Diffey²⁸⁾、Andersら²⁹⁾、Menagéら³⁰⁾、Kolliasら³¹⁾、Youngら³²⁾が、ヒトについて、紅斑を指標とする閾値を実験的に求めている(図2)。ただし、240nm以下の波長におけるデータはない。Freemanら²¹⁾は、ウサギについて、240nm以下の波長も含めて、同様に閾値を求めている(図2)。日本人に対する閾値²⁴⁾とコーカソイドに対する閾値^{16,19,20,22,23,26-32)}の間では、特に大きな差は認められない。紅斑以外の指標については、紫外放射の波長ごとに求めた閾値の報告は無い。

皮膚障害に関する閾値は、紫外放射の波長に強く依存し、一般に、250~260nm付近または290~300nm付近において最小値または極小値をとるか、または、波長の増加とともに単調に増加する。どちらの場合にも、約300nmから長波長側では、急激に増加する。ヒトの閾値は、値が大きく離れているCoblentzら¹⁷⁾のデータを除外すると、波長250~260nmでは30~330J/m²程度、波長290~300nmでは40~480J/m²程度である。一般に、皮膚障害に関する閾値は、個人差が非常に大きい。

4. 実効値

一般に、紫外放射は、さまざまな波長成分から成るが、

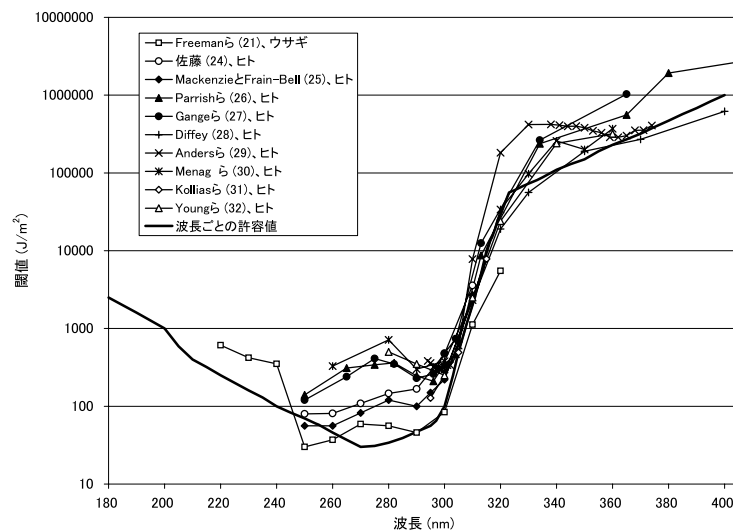


図2 皮膚障害に関する閾値

ヒトのデータは、1973年以降に報告されたデータのみをプロットした。ひとつの文献の中に、被験者や観察の条件が異なる2組以上のデータが報告されている場合には、値が最も小さいデータ1組のみをプロットした。

各波長成分は、同じ物理的強度であっても、有害性の強さが異なる。このため、紫外放射の有害性の強さは、一般に、その物理的強度で表すことができない。そこで、紫外放射の有害性の評価では、有害性の強さを表す量として、物理的強度の代わりにその実効値を用いる。実効値は、紫外放射を波長成分に分け、各波長成分の物理的強度にその波長の相対的な有害性の強さを表す量である相対分光効果値をかけ、ふたたび足し合わせた量である。一般に、異なった相対分光効果値に基づいて定義された実効値の間では、原理的に、直接の比較ができず、さらに換算することもできない。実際の評価では、通常、照度の実効値である実効照度が用いられる。

5. 既存の許容基準など

ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists)⁴⁾ は、レーザー放射以外の紫外放射の急性障害に関する許容基準として、相対分光効果値を定め、これに基づく実効照度の1日8時間の時間積分値のTLVを 30 J/m^2 としている。ただし、このTLVは、光過敏性の個人または光増感物質へ曝露している個人には適用されない。また、無水晶体眼(白内障手術の結果、水晶体を取り除いた状態の目)の個人の場合にも、網膜障害の危険性があるため適用されない。

紫外放射の許容基準としては、ほかにICNIRP (International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection)のもの³³⁻³⁶⁾があるが、その内容は、ACGIHの基準とほぼ同等である。

許容基準ではないが、「有害紫外放射の測定方法」JIS Z 8812³⁷⁾では、ACGIHの相対分光効果値を相対分光有害作用としてそのまま採用し、ACGIHの実効照度と同

じ量である有害放射照度を測定することによって紫外放射の有害性の評価を行うとしている。

6. 提案

本学会の許容基準は、表1に示す相対分光効果値を用いて定義される実効照度の1日8時間の時間積分値の許容値を 30 J/m^2 とすることを提案する。

この許容基準から求められる波長ごとのradiant exposureの許容値は、実験的に求められた眼障害および皮膚障害に関する閾値の多くよりも低く、または、これと同程度の大きさであり(図1, 2)、特に、実験上の精度や条件などを考慮すると、おおむね適切であると考えられる³⁸⁾。これは、この評価基準の妥当性を示している。また、この許容基準の相対分光効果値は、ACGIH⁴⁾およびICNIRP³³⁻³⁶⁾の許容基準の相対分光効果値と同じである。このため、この許容基準の実効照度は、国内外で広く使用されているACGIHまたはICNIRPの許容基準の実効照度と同じであり、両者の値を直接比較することができる。

文 献

- 1) WHO. Ultraviolet Radiation. Environmental health criteria. Geneva: WHO, 1994.
- 2) IARC. Solar and Ultraviolet Radiation. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon: IARC, 1992.
- 3) 奥野 勉, 齊藤宏之, 北条 稔, 神山宣彦. アーク溶接などの作業が発生する紫外放射の有害性の評価. 産業医学ジャーナル 2005; 28(6): 65-71.
- 4) ACGIH. TLVs and BEIs. Cincinnati: ACGIH, 2004.
- 5) 沼野雄志. 溶接アークによる眼障害に関する調査結果. 労

- 働衛生工学 1986; 25: 9-20.
- 6) Emmett EA, Buncher CR, Suskind RB, Rowe KW. Skin and eye diseases among arc welders and those exposed to welding operations. *J Occup Med* 1981; 23: 85-90.
 - 7) Pitts DG. The human ultraviolet action spectrum. *Am J Optom Physiol Optics* 1974; 51: 946-960.
 - 8) Cogan DG, Kinsey VE. Action spectrum of keratitis produced by ultraviolet radiation. *Arch Ophthalmol* 1946; 35: 670-677.
 - 9) Pitts DG, Kay RK. The photo-ophthalmic threshold for the rabbit. *Am J Optom Arch Am Acad Optom* 1969; 46: 561-572.
 - 10) Pitts DG. A comparative study of the effects of ultraviolet radiation on the eye. *Am J Optom Arch Am Acad Optom* 1970; 47: 535-546.
 - 11) Pitts DG, Tredici TJ. The effects of ultraviolet on the eye. *Am Ind Hyg Assoc J* 1971; 32: 235-246.
 - 12) Zuclich JA, Connolly JS. Ocular damage induced by near-ultraviolet laser radiation. *Invest Ophthalmol* 1976; 15: 760-764.
 - 13) Pitts DG, Cullen AP, Hacker PD. Ocular effects of ultraviolet radiation from 295 to 365 nm. *Invest Ophthalmol Visual Sci* 1977; 16: 932-939.
 - 14) Kurtin WE, Zuclich JA. Action spectrum for oxygen-dependent near-ultraviolet induced corneal damage. *Photochem Photobiol* 1978; 27: 329-333.
 - 15) Cullen AP, Perera SC. Sunlight and human conjunctival action spectrum. *SPIE* 1994; 2134B: 24-30.
 - 16) Luckiesh M, Holladay LL, Taylor AH. Reaction of untanned skin to ultraviolet radiation. *J Opt Soc Am* 1930; 20: 423-432.
 - 17) Coblentz WW, Stair R, Hogue JM. The spectral erythemic reaction of the human skin to ultra-violet radiation. *Proc Nat Acad Sci US* 1931; 17: 401-405.
 - 18) Magnus IA. Studies with a monochromator in the common idiopathic photodermatoses. *Br J Derm* 1964; 76: 245-264.
 - 19) Everett MA, Olsen RL, Sayer RM. Ultraviolet erythema. *Arc Derm* 1965; 92: 713-719.
 - 20) Sayre RM, Olson RL, Everett MA. Quantitative studies on erythema. *J Invest Derm* 1966; 46: 240-244.
 - 21) Freeman RG, Owens DW, Knox JM, Hudson HT. Relative energy requirements for an erythematous response of skin to monochromatic wave lengths of ultraviolet present in the solar spectrum. *J Invest Derm* 1966; 47: 586-592.
 - 22) Berger D, Urbach F, Davies RE. The action spectrum of erythema induced by ultraviolet radiation. Preliminary report. *Proceedings 13th International Congress of Dermatology, Munich 1967*. New York: Springer-Verlag, 1968: 1112-1117.
 - 23) Cripps DJ, Ramsay CA. Ultraviolet action spectrum with a prism-grating monochromator. *Br J Derm* 1970; 82: 584-592.
 - 24) 佐藤吉昭. 紫外線の生体への効果, 皮膚. *照明学会雑誌* 1973; 57: 222-228.
 - 25) Mackenzie LA, Frain-Bell W. The construction and development of a grating monochromator and its application to the study of the reaction of the skin to light. *Br J Derm* 1973; 89: 251-264.
 - 26) Parrish JA, Jaenicke KF, Anderson PR. Erythema and melanogenesis action spectra of normal human skin. *Photochem Photobiol* 1982; 36: 187-191.
 - 27) Gange RW, Park Y-K, Auletta M, Kagetsu N, Blackett AD, Parrish JA. Action spectra for cutaneous responses to ultraviolet radiation. In: Urbach F, Gange RW, eds. *The Biological Effects of UVA Radiation*. New York: Praeger Publishers, 1986: 57-65.
 - 28) Diffey BL. Observed and predicted minimal erythema doses: a comparative study. *Photochem Photobiol* 1994; 60: 380-382.
 - 29) Anders A, Altheide H-J, Knälmann M, Tronnier H. Action spectrum for erythema in humans investigated with dye lasers. *Photochem Photobiol* 1995; 61: 200-205.
 - 30) Menagé Hdu P, Harrison GI, Potten CS, Young AR, Hawk JLM. The action spectrum for induction of chronic actinic dermatitis is similar to that for sunburn inflammation. *Photochem Photobiol* 1995; 62: 976-979.
 - 31) Kollias N, Malallah YH, Al-Ajmi H, Baqer A, Johnson BE, González S. Erythema and melanogenesis action spectra in heavily pigmented individuals as compared to fair-skinned Caucasians. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1996; 12: 183-188.
 - 32) Young AR, Chadwick CA, Harrison GI, Nikaido O, Ramsden J, Potten CS. The similarity of action spectra for thymine dimers in human epidermis and erythema suggests that DNA is the chromophore for erythema. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 982-988.
 - 33) ICNIRP. Guidelines on limits of exposure to ultraviolet radiation of wavelengths between 180 nm and 400 nm (incoherent optical radiation). *Health Phys* 1985; 49: 331-340.
 - 34) ICNIRP. Proposed change to the IRPA 1985 Guidelines on limits of exposure to ultraviolet radiation. *Health Phys* 1989; 56: 971-972.
 - 35) ICNIRP. Guidelines on UV radiation exposure limits. *Health Phys* 1996; 71: 978.
 - 36) ICNIRP. Guidelines on limits of exposure to ultraviolet radiation of wavelengths between 180 nm and 400 nm (incoherent optical radiation). *Health Phys* 2004; 87: 171-186.
 - 37) 日本規格協会. 有害紫外放射の測定方法 JIS Z 8812-1987. 1987.
 - 38) Chaney EK, Sliney DH. Re-evaluation of the ultraviolet hazard action spectrum —the impact of spectral bandwidth. *Health Phys* 2005; 89: 322-332.