

許容濃度の暫定値 (2007 年度) の提案理由

平成 19 年 4 月 25 日
日本産業衛生学会
許容濃度等に関する委員会

ホルムアルデヒド HCHO

[CAS No. 50-00-0]

許容濃度 0.1 ppm (0.12 mg/m³)
最大許容濃度 0.2 ppm (0.24 mg/m³)
感作性物質 (気道第 2 群, 皮膚第 1 群)

1. 物理化学的性質

ホルムアルデヒドは、分子量 30、融点 -118℃、沸点 -19.5℃ で常温では、無色可燃性の刺激性の強い気体として存在し、常温で容易に重合ガスとなる。水、アルコールに溶けやすく、通常 30～50% の水溶液として入手でき、37%ホルムアルデヒド水溶液はホルマリンと呼ばれている。ホルムアルデヒドは還元性が強く、様々な物質を共重合させる化学的特性を持つ^{1, 2)}。

2. 用途

ホルムアルデヒドは、1850年ソビエトの化学者 A. M. Butlerov により発見され、1888年ドイツにおいてその製造が初めて工業化されるようになったが、当初はもっぱら消毒剤または防腐剤として使用され、その需要も僅少であった。

1910年以降アメリカ合衆国においてベークライトの生産が工業化されるようになってから、さらに尿素樹脂やメラミン樹脂等の合成樹脂が開発されるに及んでその需要が急激に増大するようになった³⁾。合板やフローリング等に使用される尿素系、メラミン系、フェノール系等の合成樹脂や接着剤の原料となるほか、洗剤、化粧品などの原料として、また消毒剤、防腐剤など広い分野で使用されている⁴⁾。

その他、ホルムアルデヒドは、病院や研究施設において消毒剤や保存剤として使用されたり、タバコ煙や暖房器具などから発生する燃焼排気ガス中にも存在する。最近、ホルムアルデヒドを使用した製品が普及するにつれて、これらから発生するホルムアルデヒドによる健康障害が増加している⁵⁻⁷⁾。

3. 代謝

ホルムアルデヒドは経気道的、経口的、経皮的に吸収される。鼻粘膜を含む呼吸器や胃腸管においては直ちに

吸収され、経皮的にはごく少量が吸収される。体内に吸収されるとホルムアルデヒドは各組織で直ちに分解され、蟻酸に酸化されたあと、二酸化炭素や尿素として呼気中に排出されるか、あるいは蛋白等の巨大分子と結合する。曝露組織においてはDNA-蛋白架橋結合が観察され、その反応量は、吸着部位に近いほど多いとされる⁸⁾。

4. 生体影響

4. 1. 実験的研究

4. 1. 1. 短期曝露

ラットやマウスに高濃度 (120 mg/m³ = 約 100 ppm) のホルムアルデヒドを吸入させた場合、流涎や呼吸困難、嘔吐、痙攣、死を引き起こす⁹⁾。

ほとんどの短～中期間の曝露実験はラットで行われ、3.1 ppm 以上の濃度において、鼻腔上皮の過形成、化生、炎症、びらん、潰瘍形成などの病理組織学的変化や、増殖反応があるといわれている。より低い濃度において、鼻腔内の上皮細胞の増殖の報告^{10, 11)}もあるものの、一般的には 1 ppm や 2 ppm では観察されないとされている。

4. 1. 2. 長期曝露

ホルムアルデヒドの長期吸入による主要な非腫瘍性変化は、鼻腔および上気道における化生、過形成および炎症などの病理組織学的変化である。ほとんどの慢性曝露吸入研究はラットで行われ、鼻腔内の病理組織学的変化は 2 ppm 以上のホルムアルデヒド濃度の曝露において認められた¹²⁻¹⁵⁾。

これらの調査における曝露反応関係は非線形であり、6 ppm (Monticello *et al* は 10 ppm と提案しているが) を超える濃度のホルムアルデヒド曝露が、鼻腔内の腫瘍性変化を顕著に増加させると報告している。

また、高濃度のホルムアルデヒド曝露では、ラットを用いた実験で鼻腔の発がん性が証明されており、Monticello らの長期発がん性試験¹²⁾では、0, 0.7, 2, 6, 10, 15 ppm のホルムアルデヒドに 6 時間/日、5 日/週で最大 24 ヶ月まで曝露させた場合に、ラットに鼻部扁平上皮がんの発生率はそれぞれ 0/90, 0/90, 0/90, 1/90 (1%), 20/90 (22%), 69/147 (47%) であった。腫瘍は主として前部外側鼻洞、後部外側鼻洞、中隔に発生していた。

4. 2. 人体への影響

4. 2. 1. 急性曝露

ヒトのホルムアルデヒド曝露による量・影響からみた主な症状は、曝露濃度が高くなるとともに不快感を伴う、眼、鼻および喉の刺激、流涙、流涕、咳、吐き気、呼吸困難を生じ、最後には死を引き起こすとしている。扁平上皮化生および軽い異型性のような鼻粘膜の障害がヒト

においても報告されているが、WHOによれば、これらは他の物質の曝露との相互影響の可能性があるとされている¹⁷⁾。

ホルムアルデヒドによるヒトへの反応には個人差があり、健康な人で刺激症状が明らかに増加するのは0.08 ppm以上と推定されるが、1 ppmを超える濃度で症状が発現したとする報告が多い^{3, 17, 21)}。

ホルムアルデヒドは眼や鼻咽頭を含む呼吸器系を刺激する物質として知られている。室内空気中に含まれるホルムアルデヒドは、まず刺激臭として感知され(閾値0.05～1 ppm)、続いて眼や上気道の粘膜刺激症状を引き起こす。水城らによれば、0.13 ppmを超える濃度のホルムアルデヒドに曝露すると上気道の刺激が増加すると報告している¹⁸⁾。また、Kulle *et al.*¹⁹⁾の研究では、19人の健康人を対象に3時間のホルムアルデヒドを曝露させたとき、目と鼻の刺激症状が有意に増加傾向を示すのは0.2 ppmであったと報告している。Weber-Tschopp *et al.*²⁰⁾の研究では33人の健康人を対象に35分間のホルムアルデヒドに曝露した場合、1.2 ppmの濃度ではコントロール群と曝露群に目と鼻の刺激症状に有意な差は認めなかったが、2.1 ppmの濃度では症状の発現率に有意な差が認められたと報告している。

ホルムアルデヒド濃度が5 ppm以上の高濃度になると、可逆性の気管支攣縮が引き起こされ、咳、胸内苦悶感、呼吸困難などの下気道症状を引き起こすことがある。更に50 ppm以上では肺水腫などの重篤な気道障害を惹起する³⁾。

4. 2. 2. 慢性曝露

ホルムアルデヒドの慢性職業性曝露は、ヒトの上気道、下気道および眼の刺激を引き起こし、ヒトや動物の鼻粘膜に細胞変性、炎症、過形成を引き起こすと言われている。1～36年間、0.17 ppm (0.03～0.4 ppm)のホルムアルデヒドに曝露した66人の労働者のうち約50%の労働者に刺激症状が報告されている(Wilhelmsson and Holmstrom)²¹⁾。36人の対照群は官庁の事務員で、0.06 ppmのホルムアルデヒドに曝露されていた。

Edlingら²²⁾の研究では、0.1～1.1 ppm (0.12～1.3 mg/m³)のホルムアルデヒドに平均7年間曝露した20名のパーティクルボード製造者では、25名の職業性曝露のない対照群に比べて、鼻粘膜上皮の組織学的変化を有意に認めたと報告している。

更に、Edlingら²³⁾の報告によれば、0.07～0.7 ppmのホルムアルデヒドに10.5年間曝露された75名の木製品製造労働者に対して鼻粘膜上皮バイオプシーを行った。病理診断医による9段階の形態学的変化の評価では、線毛消失および杯細胞過形成(11%)、扁平上皮化生(78%)および軽度の異形性(8%)などの鼻粘膜上皮の組織障害が観察されている。正常な粘膜であったのは

わずか3名であった。曝露作業員から目および上気道にホルムアルデヒドに関連する症状が高頻度に聴取された。

Ritchie and Lehnen²⁴⁾は2000戸の住宅において、目および喉の刺激症状や、頭痛などの健康障害が量依存性に増加することをロジスティックス分析により報告した。刺激症状の訴えの増加は0.1 ppmのホルムアルデヒド濃度で観察された。

上記のWilhelmsson and Holmstrom²¹⁾の研究では、化学工場作業員を対象とした産業保健調査を行い、上皮感作反応試験(epicutaneous tests)での血清IgEの測定(RAST)結果から、0.17 ppm (0.03～0.4 ppm)のLOAELおよび0.06 ppm (0.07 mg/m³)のNOAELが提唱されている。鼻および目の刺激、鼻づまり、下気道の違和感、鼻炎、扁平上皮化生および異形性を含む鼻粘膜の病理組織学的変化が重要な影響であるとしている。

4. 2. 3. アレルギー

ホルムアルデヒドの吸入により職業的曝露(平均4.8 mg/m³)で上気道の刺激作用、喘息症状などの発生(Burge *et al.*)²⁵⁾、感作による疾患を誘発する可能性(Grammer *et al.*)²⁶⁾が指摘されている。ホルムアルデヒドによる、下気道の症状を調べた報告の中には、刺激性を持たないような低濃度のホルムアルデヒドで症状を認めたという報告があり、免疫を介して呼吸器症状が引き起こされたのではないかという議論がなされている²⁷⁾。ホルムアルデヒドのアレルギー疾患に対する関与は(1)抗原としての役割、(2)感作促進因子としての役割、(3)増悪因子としての役割があげられる。まず抗原としての役割は、ホルムアルデヒドがハプテンとなりIgEやIgG抗体の産生がおこるといことである。この関連を示唆するいくつかの報告がある²⁵⁻²⁸⁾。

血液透析患者で透析回路からホルムアルデヒドが体内に侵入してアナフィラキシーショックを起こした例から特異的IgE抗体が認められた³⁰⁾。また同様な透析患者において特異的IgG抗体が認められたという報告もある³¹⁾。歯科に用いるホルムアルデヒドを含有する充填剤からアナフィラキシーショックを引き起こした例からもやはり特異的IgE抗体が認められた^{32, 33)}。一方、Kriebelらは0.059～0.29 ppmの低濃度の曝露群からは、IgE抗体は検出されなかったと報告している³⁴⁾。このようにホルムアルデヒドに対するIgE、IgG抗体は産生されるがその臨床的役割はいまだ不明である。一方、アトピー性皮膚炎の一部にはホルムアルデヒドによる感作が病因として関わっている可能性があるという報告もある³⁵⁾。

ホルムアルデヒドが抗体産生に対して促進的に作用するという点に関しては、マウス³⁶⁾やモルモット³⁷⁾を用いた動物実験で報告されている。Smedjeら³⁸⁾は、

校舎内のホルムアルデヒド濃度と喘息患者罹患率が正の相関を持つことから、ホルムアルデヒドによる免疫修飾作用が喘息罹患率増加の一因になっている可能性があるとしている。増悪因子としての役割については、上記のように健康人でもある程度の気管支攣縮をおこすと報告されている³⁰⁾ ことから可能性は否定できない。

皮膚感作性については、ホルムアルデヒドに起因するとされる接触皮膚炎の症例が数多く報告されている³⁹⁻⁴²⁾。Shelley はホルムアルデヒドに起因する光過敏性皮膚炎で、急性の日焼け反応に似た症状を呈することを報告している⁴³⁾。Rudzki らは、医療機関に従事する 152 名の皮膚炎症状を有する医療食の内、24 例にホルムアルデヒドに対する職業性の接触皮膚炎と診断できるパッチテストの結果を報告しており、一例は極めて重篤な症状であったとしている³⁹⁾。Lee らは、モルモットを用いたホルムアルデヒド (20 μ l2% 生食溶液) の背側皮下への注入では、気道過敏性症状の発生やホルムアルデヒドに対する血中抗体の生成は観察されなかったが、皮膚の炎症を主体とする過敏性が観察されたと報告している⁴⁴⁾。

4. 2. 4. 発がん性

・発がんのメカニズム

ホルムアルデヒドがラットの呼吸器に腫瘍性変化を引き起こすメカニズムは、まだ完全には解明されていない。粘液線毛クリアランスの障害が 2 ppm を越えるホルムアルデヒドの急性曝露で観察された^{45a, 45b)}。曝露期間に関係なく、2 ppm のホルムアルデヒド濃度におけるラットへの吸入曝露実験では、鼻腔上皮細胞の増殖は認められていない。ホルムアルデヒドの曝露を受けたラットにおいては、鼻腔内の呼吸器上皮細胞増殖は合計累積曝露量よりも、曝露された濃度と密接に関係があった⁴⁶⁾。また、鼻の組織内におけるグルタチオンを介したホルムアルデヒドの解毒作用は、ラットの場合 4 ppm 以上の曝露で飽和してしまうという報告がある⁴⁷⁾。

この細胞毒性および変異の結果現れる鼻再生上皮細胞の持続的増殖は、不十分ながらもラットにおけるホルムアルデヒドで生ずる鼻腔組織の腫瘍のマーカーとして有用であると考えられる。

・発がん性

IARC は、ヒトに対するホルムアルデヒドの発がん性について 2004 年にグループ 2A からグループ 1へ変更し、鼻咽頭がんや白血病を起こす強い証拠があると発表しているが、ホルムアルデヒドの発がん性に関しては、これまで多くのコホート研究や症例対照研究が行われ、メタアナリシスも報告されてきた。ほとんどの疫学研究では、ホルムアルデヒド曝露と呼吸器がんの関連性についての検討が行われており、ホルムアルデヒドへ職業性曝露と、鼻咽頭および副鼻腔がんの増加には関連性があるという報告がなされている⁴⁸⁻⁵⁰⁾。

いくつかの症例対照研究においてリスクの増加を認める報告^{51, 52)} があり、Vaughan らは、1~9年間のホルムアルデヒド曝露および10年間以上のホルムアルデヒド曝露において、鼻咽頭がんのオッズ比がそれぞれ 2.1, 5.5 と有意に増加したと報告している (曝露濃度の記載なし)⁵³⁾。

616 名を対象に、質問紙を用いたホルムアルデヒド曝露と鼻腔の腺がんとの関連性について調査した症例対照研究が報告されているが、鼻腔の腺がんの発生率増加は有意ではなかった⁵⁴⁾。

曝露-反応関係を調べた最も大規模な調査においては、潜伏期間によって層別して、曝露労働者での悪性腫瘍の発生と曝露量との間に有意な関連はなく、また曝露群における有意な肺がんの増加は見られなかった。ホルムアルデヒドへの曝露濃度、期間、累積曝露において「すべての呼吸器がん」において統計的に有意な増加はなかった⁵⁵⁾。

死体腐敗処理者、葬儀屋、病理学者などの専門職および鉄鋼業などの産業労働者に関するより小さな集団研究では、気管、気管支あるいは肺がん (Hayes *et al.*⁵⁶⁾, Andjelkovich *et al.*⁵⁷⁾), および頬粘膜あるいは鼻咽頭がんの有意な増加はなかった (Matanoski⁵⁸⁾, Hayes *et al.*⁵⁹⁾)。

英国の 6 つの化学工場とプラスチック工場で働く 14,000 人の労働者の集団におけるコホート研究では、その集団の 35% が 2 ppm 以上のホルムアルデヒドに曝露していたが、1965 年以前に雇用された労働者における肺がんの発生に有意な増加を認めなかった⁶⁰⁾。

Blair らによるアメリカの 10 のホルムアルデヒド精製工場 25,619 人の労働者を対象としたコホート研究⁶⁰⁾ では、曝露者 (8 hTWA: 0.45 ppm) は一般集団と比較して統計学的に有意な鼻咽頭がんの過剰死亡が認められ (非曝露群 SMR1.56 に対し曝露群 SMR2.10, 95% 信頼区間 1.05~4.21), 累積曝露 (1.5~5.5 ppm-year/5.5 ppm-year 以上 = RR1.19/RR4.14) およびピーク濃度 (4 ppm 以上 = RR1.83) との間に量反応関係を認めたものの、曝露期間との間には有意な増加は認められなかったと報告している。また肺がんや膵臓がん、頭蓋内腫瘍にホルムアルデヒド曝露との関連性は認められなかった。

1975 年から 1991 年の間に公表された疫学研究を用いたメタアナリシスが、Blair *et al.*⁴⁸⁾ および Partanen⁴⁹⁾ によって報告されたが、どちらのメタアナリシスにおいても、最も曝露の大きな群においては鼻咽頭がんの相対危険度は有意に増加し (RR = 2.1~2.74), 低~中曝露の群では、鼻咽頭がんの相対危険度は RR = 1.10~1.59 で変動していた。

Acheson ら⁶¹⁾ は、ホルムアルデヒド樹脂を製造する英国の工場作業員 7,680 名を対象としたコホート研究で

は、鼻腔や肺がんに関連する有意な差は認められなかったとしている。

Collins ら⁶²⁾ は、1975 年から 1995 年の間に報告された症例対照研究およびコホート研究のデータによるメタアナリシスを行い、ホルムアルデヒド曝露と関連があると思われる鼻部、鼻咽頭、肺がんの累積相対危険度を報告した。鼻部がんでは、コホート研究、症例対照研究の相対危険度はそれぞれ RR = 1.0, および RR = 1.3 であった。この報告は Blair ら⁴⁸⁾ および Partanen ら⁴⁹⁾ の報告とは対照的に、ホルムアルデヒド曝露に関連して鼻咽頭がんの明らかな増加はないと結論づけたものとなっている。

Hauptman ら⁶¹⁾, Pinkerton ら⁶³⁾ によって、ホルムアルデヒドと白血病との関連性が示唆されたコホート研究の報告が発表されたが、工場作業者の大規模コホートである Coggon ら⁶⁴⁾ の研究では関連性は見出されなかった。Coggon らの研究における工場作業の方がよりホルムアルデヒドの曝露濃度が高いことを考えると白血病との関連性は信頼性に欠けると考えられる。

Collins らのホルムアルデヒドとすい臓がんの関連性についてのメタアナリシスでは⁶⁵⁾、死体腐敗処理者や組織学者、解剖学者において、わずかなすい臓がんのリスクの増加を見出したが、より高い平均曝露とピーク曝露を受けている工場作業者においてリスクの増加が見られないとしている。これは、すい臓がんとホルムアルデヒド曝露の間に関係がないことを示唆していると考えられている。

以上、ホルムアルデヒドの発がん性については、鼻咽頭がんについて因果関係が示唆されている一方、その他のがんについてはいまだ統一した結論にはいたっていない。

5. 許容濃度の提言

ホルムアルデヒドは人への発がん性物質である可能性があること、また、強い感作作用を持つことなどを考慮して、その曝露はできる限り最小限に抑えるべきである。

高濃度のホルムアルデヒド曝露では、ラットを用いた実験で鼻腔の発がん性が証明されており、長期発がん性試験では、ラットに扁平上皮がんを主とする鼻腔腫瘍が 15 ppm (18 mg/m³) 群で 147 例中 69 例に、10 ppm (12 mg/m³) 群で 90 例中 20 例に、6 ppm (7.2 mg/m³) 群で 90 例中 1 例にみられている。一方、2 ppm (2.4 mg/m³) ではなんら変化も認めないと報告している¹²⁾。ラットとヒトの間には、呼吸器官の解剖学および生理学的な違いはあるものの、呼吸器官の防御メカニズムは類似している。それゆえ、ホルムアルデヒドに対する人間の呼吸器粘膜の反応がラットのそれに似ているだろうと仮定することは合理的である。したがって、

呼吸器官の組織が繰り返して破壊されていない場合は、細胞毒性が認められない程度の低濃度のホルムアルデヒド曝露の発がん性は極めて低いものであるといえる。上記の Wilhelmsson and Holmstrom²¹⁾ らの研究においては鼻および目の刺激、鼻づまり、下気道の違和感、鼻炎、扁平上皮化生および異型性を含む鼻粘膜の病理組織学的変化が重要な影響であるとして、0.17 ppm (0.03 ~ 0.4 ppm) の LOAEL および 0.06 ppm (0.09 mg/m³) の NOAEL を示している。また、Edling *et al.*^{22, 23)} の研究では長期のホルムアルデヒド曝露において、0.1 ~ 1.1 ppm (0.12 ~ 1.3 mg/m³) が組織学的にみでの LOAEL として報告されている。

以上より、ホルムアルデヒドでは、発がん性を主体としたユニットリスクの設定は量反応関係が明確でなく、刺激性を認めないレベル以下では悪性腫瘍の増加を認められた報告はないことから、一般の中毒影響をもつ物質と同様の許容濃度を提案した。

(許容濃度提案値)

時間加重平均値： 0.1 ppm (0.12 mg/m³)

最大許容濃度： 0.2 ppm (0.24 mg/m³)

感作性： 気道 第2群 皮膚 第1群

今回の評価に用いた論文は、1990 年以前のものであり、曝露の測定精度は現在に比べて高いものではなく低濃度域での誤差は大きいと考えられる。

なお、空気中のホルムアルデヒドに対するガイドライン値を評価しているワーキンググループは、IPCS の推奨値を採用し、母集団全体にわたって知覚刺激を防ぐため、0.08 ppm を空気中のガイドライン値と推奨すると結論を下している⁶⁶⁾。このガイドライン値はヒトにおける鼻粘膜の細胞障害を引き起こすしきい値より更に一桁低い濃度が推奨されるので、またヒトの上気道における発がんを防げる濃度とみることができるとしている。

参考：他の機関からの勧告値

ACGIH	STEL/CEIL (C)	C0.3 ppm	
		C0.37 mg/m ³	SEN
OSHA	TWA	0.75 ppm	
	STEL/CEIL (C)	2 ppm	
		See 29 CFR 1910.1048	
NIOSH	TWA	0.016 ppm	
	STEL/CEIL (C)	C0.1 ppm *	* 15-min
DFG	TWA	0.3 ppm	0.37 mg/m ³
	PEAK	I (2) C1	1.2 (Sh); (C); (5)

発がん性分類；EPA-B1, IARC-1, MAK-4, NIOSH-Ca, NTP-R, OSHA-Ca, TLV-A2

文 献

- 1) 工藤雄一朗. ホルムアルデヒドの健康影響. 産業医学ジャーナル 2002; 25: 104-108.
- 2) 櫻田尚樹. 解剖学実習室における気中ホルムアルデヒド濃度評価と自覚症状調査. 産業医科大学雑誌 2004; 26: 337-348.
- 3) Samet JM, Marbury MC, Spengler JD: Health effect and sources of indoor air pollution. Part II. Am Rev Respir Dis 1998; 137: 221.
- 4) 谷 孝之. ホルムアルデヒドの健康影響. 神奈川県衛生研究所報告 1999; 29: 11-19.
- 5) 石川 哲, 宮田幹夫, 難波龍人, 西本浩之. 化学物質過敏症診断基準について. 日本医事新報 1998; 3857: 25-29.
- 6) 荒記俊一, 坂井 公, 佐藤 元, 金子哲也, 酒井亮二, 横山和仁. 本態性多種化学物質過敏状態 (Multiple Chemical Sensitivities) 疾病概念, 発現機序, およびアレルギー, 中毒, 心因疾患との異同について. 日本公衆衛生学雑誌 1999; 46: 769-778.
- 7) 相澤好治, 遠乗秀樹. 化学物質過敏症 (本態性環境不寛容状態) について—労働衛生とのかかわり—. 産業医学レビュー 2000; 12: 171-185.
- 8) Toxicological Profile for Formaldehyde July 1999. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, United States Public Health Service, 1999.
- 9) Swenberg JA, Gross EA, Martin J, Popp JA. Mechanisms of formaldehyde toxicity. In: Gibson JE, ed. Formaldehyde toxicity. Washington, DC: Hemisphere Publishing, 1983: 132-147.
- 10) 後藤 稔, ほか編. 産業中毒便覧. 東京: 医歯薬出版株式会社.
- 11) Zwart A, Woutersen RA, Wilmer JWGM, et al. Cytotoxic and adaptive effects in rat nasal epithelium after 3-day and 13-week exposure to low concentrations of formaldehyde vapour. Toxicology 1988; 51: 87-99.
- 12) Monticello TM, Swenberg JA, Gross EA, et al. Correlation of regional and nonlinear formaldehyde-induced nasal cancer with proliferating populations of cells. Cancer Res 1996; 56: 1012-1022.
- 13) Kerns WD, Pavkov KL, Donofrio DJ, et al. Carcinogenicity of formaldehyde in rats and mice after long-term inhalation exposure. Cancer Res 1983; 43: 4382-4391.
- 14) Kamata E, Nakadate M, Uchida O, et al. Results of a 28-month chronic inhalation toxicity study of formaldehyde in male Fischer-344 rats. J Toxicol Sci 1997; 22: 239-254.
- 15) Wouterson RA, van Garderen-Hoetmer A, Bruijntjes JP, et al. Nasal tumors in rats after severe injury to the nasal mucosa and prolonged exposure to 10 ppm formaldehyde. J Appl Toxicol 1989; 9: 39-46.
- 16) Monticello TM, Miller FJ, Morgan KT: Regional increase in rat nasal respiratory epithelial cell proliferation following acute and subacute inhalation of formaldehyde. Toxicol Appl Pharmacol 1991; 111: 409-421.
- 17) IARC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol. 62: Wood dusts and formaldehyde. Lyon: World Health Organization, 1995.
- 18) 水城まさみ. 人体解剖実習中のホルムアルデヒド暴露による身体症状発現とアトピー性素因との関連について. アレルギー 2001; 50: 21-28.
- 19) Kulle TJ, Sauder LR, Hebel JR, et al. Formaldehyde dose-response in healthy nonsmokers. J Air Pollut Control Assoc 1987; 37: 919-924.
- 20) Weber-Tschopp A, Fischer T, Grandjean E. Irritating effects of formaldehyde on men. Int Arch Occup Environ Health 1977; 39: 207-218 (in German).
- 21) Wilhelmsson B, Holmstrom M. Possible mechanisms of formaldehyde induced discomfort in the upper airways. Scand J Work Environ Health 1992; 18: 403-407.
- 22) Edling C, Odkvist L, Hellquist H. Formaldehyde and the nasal mucosa. Br J Ind Med 1985; 42: 570-571.
- 23) Edling C, Hellquist H, Odkvist L. Occupational exposure to formaldehyde and histopathological changes in the nasal mucosa. Br J Ind Med 1988; 45: 761-765.
- 24) Burge PS, Harries MG, Lam WK, et al. Occupational asthma due to formaldehyde. Thorax 1985; 40: 255-260.
- 25) Grammer LC, Harris KE, Cugell DW, et al. Evaluation of a worker with possible formaldehyde-induced asthma. J Allergy Clin Immunol 1993; 92: 29-33.
- 26) Hendrick DJ, Lane DJ. Occupational formalin asthma. Br J Ind Med 1977; 34: 11-18.
- 27) Ritchie IM, Lehnen RG. Formaldehyde-related health complaints of residents living in mobile and conventional homes. Am J Public Health 1987; 77: 323-328.
- 28) Patterson R, Paterase V, Grammer LC, et al. Human antibodies against formaldehyde-human serum albumin conjugates or human serum albumin in individuals exposed to formaldehyde. Int Arch Allergy Appl Immunol 1986; 79: 53-59.
- 29) Dykewicz MS, Patterson R, Cugell DW, et al. Serum IgE and IgG to formaldehyde-human serum albumin: lack of relation to gaseous formaldehyde exposure and symptoms. J Allergy Clin Immunol 1991; 87: 48-57.
- 30) Maurice F, Rivory J-P, Larsson PH, et al. Anaphylactic shock caused by formaldehyde in a patient undergoing long-term hemodialysis. J Allergy Clin Immunol 1986; 77: 594-597.
- 31) Patterson R, Dykewicz MS, Evans R, et al. IgG antibody against formaldehyde human serum proteins: a comparison with other IgG antibodies against inhalant proteins and reactive chemicals. J Allergy Clin Immunol 1982; 24: 893-897.
- 32) Ebnel H, Kraft D. Formaldehyde-induced anaphylaxis after dental treatment? Contact Dermatitis 1991; 24: 307-309.
- 33) Wantke F, Hemmer W, Haglmuller T, et al. Anaphylaxis after dental treatment with a formaldehyde containing tooth-filing material. Allergy 1995; 50: 274-276.
- 34) Kriebel D, Same SR, Cocanour B. Reversible pulmonary responses to formaldehyde. Am Rev Respir Dis 1993; 148: 1509.
- 35) Torii S, Sakamoto T, Hayashi Y. The role of formalde-

- hyde and metals on atopic dermatitis. *Environ Dermatol* 1998; (Suppl 2): 85-91.
- 36) Tarkowski MG, Orski P. Increased IgE antivalbumin level in mice exposed to formaldehyde. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 106: 422-424.
 - 37) Riedel F, Hasenauer E, Barth PJ, et al. Formaldehyde exposure enhances inhalative allergic sensitization in the guinea pig. *Allergy* 1996; 51: 94-99.
 - 38) Smedje G, Norback D, Rdling C. Asthma among secondary schoolchildren in relation to school environment. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 1270.
 - 39) Rudzki E. Occupational dermatitis among health service workers. *Derm Beruf Umwelt* 1979; 27: 112-115.
 - 40) Zemtsov A, Taylor JS, Evey P, et al. Allergic contact dermatitis from formaldehyde in a liquid soap. *Cleve Clin J Med* 1990; 57: 301-303.
 - 41) Cronin E. Formaldehyde is a significant allergen in women with hand eczema. *Contact Dermatitis* 1991; 25: 276-282.
 - 42) Garcia Bracamonte B, Ortiz de Frutos FJ, Iglesias Díez L. Occupational allergic contact dermatitis due to formaldehyde and textile finish resins. *Contact Dermatitis* 1995; 33: 139-140.
 - 43) Shelley WB. Immediate sunburn-like reaction in a patient with formaldehyde photosensitivity. *Arch Dermatol* 1982; 118: 117-118.
 - 44) Lee HK, Alarie Y, Karol MH, et al. Induction formaldehyde sensitivity in guinea pigs. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984; 75: 147-155.
 - 45a) Morgan KT, Gross EA, Patterson DL. Distribution, progression, and recovery of acute formaldehyde-induced inhibition of nasal mucociliary function of F-344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1986a; 86: 448-456.
 - 45b) Morgan KT, Patterson DL, Gross EA. Responses of the nasal mucociliary apparatus of F-344 rats to formaldehyde gas. *Toxicol Appl Pharmacol* 1986b; 82: 1-13.
 - 46) Swenberg JA, Kerns WD, Mitchell RI, et al. Induction of squamous cell carcinomas of the rat nasal cavity by inhalation exposure to formaldehyde vapor. *Cancer Res* 1980; 40: 3398-3402.
 - 47) Casanova M, Heck Hd'A. Further studies of the metabolic incorporation and covalent binding of inhaled [3H]- and [14C] formaldehyde in Fischer-344 rats: effects of glutathione depletion. *Toxicol Appl Pharmacol* 1987; 89: 105-121.
 - 48) Blair A, Saracci R, Stewart PA, Hayes RB, Shy C. Epidemiologic evidence on the relationship between formaldehyde exposure and cancer. *Scand J Work Environ Health* 1990b; 16: 381-393.
 - 49) Partanen T. Formaldehyde exposure and respiratory cancer—a meta-analysis of the epidemiologic evidence. *Scand J Work Environ Health* 1993; 19: 8-15.
 - 50) McLaughlin JK. Formaldehyde and cancer: a critical review. *Int Arch Occup Environ Health* 1994; 66: 295-301.
 - 51) Roush GC, Walrath J, Stayner LT, et al. Nasopharyngeal cancer, sinonasal cancer, and occupations related to formaldehyde: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1987; 79: 1221-1224.
 - 52) West S, Hildesheim A, Dosemeci M. Non-viral risk factors for nasopharyngeal carcinoma in the Philippines: Results from a case-control study. *Int J Cancer* 1993; 55: 722-727.
 - 53) Vaughan TL, Strader C, Davis S, et al. Formaldehyde and cancers of the pharynx, sinus and nasal cavity: I. Occupational exposures. *Int J Cancer* 1986; 38: 677-683.
 - 54) Luce D, Gerin M, Leclerc A, et al. Sinonasal cancer and occupational exposure to formaldehyde and other substances. *Int J Cancer* 1993; 53: 224-231.
 - Matanoski GM. 1989. Risks of pathologists exposed to formaldehyde. DHHS grant no. 5 RO1 OHO1511-03. PB91-173682.
 - 55) Partanen T, Kauppinen T, Hernberg S, et al. Formaldehyde exposure and respiratory cancer among woodworkers—an update. *Scand J Work Environ Health* 1990; 16: 394-400.
 - 56) Hayes RB, Blair A, Stewart PA, et al. Mortality of U.S. embalmers and funeral directors. *Am J Ind Med* 1990; 18: 641-652.
 - 57) Andjelkovich DA, Janszen DB, Brown MH, et al. Mortality of iron foundry workers: IV. Analysis of a sub-cohort exposed to formaldehyde. *J Occup Environ Med* 1995; 37: 826-837.
 - 58) Matanoski, GM. Risks of pathologists exposed to formaldehyde. DHHS grant no. 5 RO1 OHO1511-03. PB91-173682.
 - 59) Gardner MJ, Pannett B, Winter PD, Cruddas AM. A cohort study of workers exposed to formaldehyde in the British chemical industry: an update. *Br J Ind Med* 1993; 50: 827-834.
 - 60) Hauptmann M, Lubin JH, Stewart PA, Hayes RB, Blair A. Mortality from solid cancers among workers in formaldehyde industries. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 1117-1130.
 - 61) Acheson ED, Barnes HR, Gardner MJ, Osmond C, Pannett B, Taylor CP. Formaldehyde in the British chemical industry. *Lancet* 1984; 1: 611-616.
 - 62) Collins JJ, Acquavella JF, Esmen NA. An updated meta-analysis of formaldehyde exposure and upper respiratory tract cancers. *J Occup Environ Med* 1997; 39: 639-651.
 - 63) Pinkerton LE, Hein MJ, Stayner LT. Mortality among a cohort of garment workers exposed to formaldehyde. *Occup Environ Med* 2004; 61: 193-200.
 - 64) Coggon D, Harris EC, Poole J, Palmer KT. Extended follow-up of a cohort of British chemical workers exposed to formaldehyde. *J National Cancer Institute* 2003; 95: 1608-1615.
 - 65) Collins JJ, Esmen NA, Hall TA. A review and meta-analysis of Formaldehyde exposure and pancreatic cancer. *Am J Ind Med* 2001; 3: 336-345.
 - 66) 桜井治彦. 職域におけるシックハウス症候群対策; 働く人の安全と健康. 日本: 中災防, 2003.

ホルムアルデヒド (気道)

- 1) Hendrick DJ, Lane DJ. Occupational formalin asthma. *Br J Ind Med* 1977; 34: 11-18.
- 2) Burge PS, Harries MG, Lam WK, et al. Occupational asthma due to formaldehyde. *Thorax* 1985; 40: 255-260.
- 3) Patterson R, Paterase V, Grammer LC, et al. Human antibodies against formaldehyde-human serum albumin conjugates or human serum albumin in individuals exposed to formaldehyde. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1986; 79: 53-59.
- 4) Grammer LC, Harris KE, Cugell DW, et al. Evaluation of a worker with possible formaldehyde-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 29-33.
- 5) Dykewicz MS, Patterson R, Cugell DW, et al. Serum IgE and IgG to formaldehyde-human serum albumin: lack of relation to gaseous formaldehyde exposure and symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 48-57.

ホルムアルデヒド (皮膚)

- 1) Rudzki E. Occupational dermatitis among health service workers. *Derm Beruf Umwelt* 1979; 27: 112-115.
- 2) Shelley WB. Immediate sunburn-like reaction in a patient with formaldehyde photosensitivity. *Arch Dermatol* 1982; 118: 117-118.
- 3) Lee HK, Alarie Y, Karol MH, et al. Induction formaldehyde sensitivity in guinea pigs. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984; 75: 147-155.
- 4) Zemtsov A, Taylor JS, Evey P, et al. Allergic contact dermatitis from formaldehyde in a liquid soap. *Cleve Clin J Med* 1990; 57: 301-303.
- 5) Cronin E. Formaldehyde is a significant allergen in women with hand eczema. *Contact Dermatitis* 1991; 25: 276-282.
- 6) Bracamonte GB, de Frutos OFJ, Diez IL, et al. Occupational allergic contact dermatitis due to formaldehyde and textile finish resins. *Contact Dermatitis* 1995; 33: 139-140.

ロジウム (可溶性化合物)

Rh

[CAS No. 7440-16-6]

許容濃度: 0.001 mg/m³

(可溶性化合物, Rhとして)

感作性物質 (皮膚第1群)

1. 物理化学的性質

ロジウムは、原子番号 45, 原子量 102.905, 比重 12.41, 融点 1,966 °C, 沸点 3,727 °C で、周期律表第 VIII 族 (白金族) の銀白色で硬く展性がある金属である。通常水や全ての酸に不溶、微細な金属粉末なら王水や濃硫酸に少し溶ける¹⁾。水溶性のロジウム化合物には、塩化ロジウム三水和物 (RhCl₃), 塩化ロジウムナトリウム (Na₃RhCl₆), 塩化ロジウム五アミン (III) ([Rh(NH₃)₅Cl]₂) 等があり、カルボニルアセチル酢酸ロジウム (I) は高い水溶性を示す。不溶性のロジウム化合物は、二酸化ロジウム・硫化ロジウム・無水塩化ロジウム等である²⁾。

2. 主たる用途

ロジウムは白金や金の合金として産し、南アフリカとロシアによって供給され世界中で使用されている。耐摩耗性の高いコーティングとなるロジウムの産業用途は、紡績突起、合成化学繊維のブッシュ (摩滅防止用の金属内筒)、高温度溶解炉の巻上げ、実験室のろつば、反射器の表面のコーティングとして使われる。白金より硬いので白金の硬化に使われる。電気的接続、科学機器、硝酸製造の過程でアンモニアの酸化のような反応において触媒として、ロジウム-白金合金が使われる。またロジウムは宝石としても使われる。ロジウムの需要の多くが自動車触媒で、日本はアメリカとともにロジウムの大消費国である^{1, 3, 4)}。

3. 動物実験

1) 急性毒性

ロジウムの動物実験や職業的曝露のデータは限られている。用途の広いロジウム化合物である塩化ロジウム、塩化ロジウムナトリウム、塩化ロジウム五アミン (III) の経口 LD₅₀ は 500 mg/kg よりも大きく、急性経口毒性は低いと考えられる⁵⁾。Landolt ら⁶⁾ は、塩化ロジウムのラットとウサギへの一回静脈投与で、LD₅₀ はそれぞれ 198 mg/kg と 215 mg/kg であったと報告している。Plant⁷⁾ と Van Arsdell⁸⁾ は、ラットとウサギとに塩化ロジウム 60 mg/kg を静脈投与して毒性は無かったと報告している。カルボニルアセチル酢酸ロジウムのラットの経口 LD₅₀ は 50 から 200 mg/kg の間にあり、マウス

の腹腔内投与でのLD₅₀は18 mg/kgであった⁵⁾。

カルボニルアセチル酢酸ロジウム (I) は目に対して刺激性がある。遅延型感作試験であるMagnussonとKligmanのmaximization test⁹⁾で、0.1 mlの水に溶かした試験物質の飽和水溶液、0.1 mlのアジュバント、アジュバントによってエマルジョン化した試験物質の飽和水溶液0.05 mlで前処置されたモルモット10匹で、1%溶液が陽性反応を示し(感作率は80~100%)、カルボニルアセチル酢酸ロジウム (I) はモルモットに対してgrade 5の強力な皮膚感作物質であった⁵⁾。しかし、塩化ロジウム五アミン(III)と塩化ロジウムナトリウムは、同試験で感作性陰性であった。

2) 発がん性

SchroederとMitchener¹⁰⁾は、雌雄各54匹のSwissマウスに塩化ロジウムを含む飲水(ロジウム濃度として5ppm)を離乳時から自然死するまで与えた。その結果、白血病性リンパ腫(対照群2匹、ロジウム投与群10匹)、肺の腺がんや乳頭状腺がん(対照群1匹、ロジウム投与群3匹)等の悪性腫瘍の発生が観察され、ロジウム投与群は対照群に比較して悪性腫瘍の発生が有意($p < 0.05$)に増加したと報告した(対照群13.8%、ロジウム投与群28.8%)。この結果から著者らはロジウムがマウスに対し軽度な発がん性を示したと考察している。しかし、この研究は実験方法(1用量群だけの実験)、病理検査(検査動物数や検査臓器が少ない)、統計解析(性別、腫瘍別の解析を行っていない)が不十分であるため、ロジウムの発がん性を評価することは限界があると考えられる。

3) 変異原性

ロジウム化合物に対する*in vitro*の短期変異原性試験は陽性であった。Kanematsuら¹¹⁾は細菌(Bacillus subtilis, 枯草菌)を使った変異原性試験であるRec assayで塩化ロジウムを“変異原性あり”とした。Warrenら¹²⁾は、大腸菌を使った変異原性試験とサルモネラ菌を使った変異原性試験で19のロジウム化合物をテストし、10の化合物で両アッセイとも陽性と報告している。

4. ヒトにおける研究

ロジウムは感作性は無い金属と考えられてきたので、貴金属使用時のニッケルやコバルトによる感作予防のためロジウムメッキを用いたりした¹⁴⁾。ところが、近年ロジウム感作の報告がある。今井、中山¹³⁾がロジウム化合物の職業的曝露による気道症状を伴う職業性皮膚炎例を報告した。今井、中山によると、貴金属メッキ工場に主に触媒回収精製(白金、パラジウム、ロジウム等の回収精製を行うユニット)部門で働く作業員の34%に掻痒性紅斑(皮膚症状)、くしゃみ、鼻水、咳(気道症状)がみられた。精査した12名のうち9名がスクラッ

チテスト(即時型)、パッチテスト(遅延型)で白金化合物、塩化ロジウムにそれぞれ陽性であった。ロジウムに陽性だった作業員は全員プラチナにも陽性であった。ただし曝露濃度の記載はない。またモルモットを用いてMaximization test⁹⁾を行って、ロジウムがニッケルよりも皮膚感作能力が強いことを示した¹³⁾。その後、Bedelloら¹⁴⁾は、hexachlororhodate(塩化ロジウム酸)溶液を扱う47歳の金細工職人の男性の手指に接触皮膚炎ができパッチテストでもロジウム感作が確かめられた症例を報告した。同様にDe la Caudraら¹⁵⁾も、ロジウム硫酸塩を扱う29歳の金細工職人の女性の手指の接触皮膚炎で、パッチテストでロジウムが抗原となっていることを確かめた症例報告をした。文献14, 15)の症例とも塩化コバルトのパッチテストにも陽性であった。de la Fuenteら¹⁶⁾は、ロジウム硫酸塩を扱う59歳の宝石工場の女性で手指に紅斑性皮膚炎があり、パッチテストでは他の白金族には陰性で2%ロジウム硫酸塩だけに陽性であった症例報告をした。Cristaudoら¹⁷⁾は、触媒製造回収工場の153人の作業員に対して白金化合物、塩化イリジウム、塩化ロジウムのプリックテストを行い、2名が塩化ロジウムに対して陽性で喘息症状もあった。また2名とも白金化合物のプリックテストでも陽性であった。以上、何れの報告も曝露濃度の記載はない。

5. 許容濃度の提案

1) 諸外国の提案

ACGIHのTLVは、同族であるプラチナとその化合物が毒性を持つことに基づいている。1965年可溶性ロジウム化合物のTLV0.001 mg/m³と金属及びフュームのTLV0.1 mg/mg³が提案されたが、アレルギーを含む健康障害の報告が無いことから、1982年それぞれ0.01 mg/m³、1 mg/m³に引き上げられた。OSHAはロジウム金属フュームと不溶性ロジウム塩のPEL-TWA 0.1 mg/m³をロジウムの可溶性塩についてPEL-TWA 0.001 mg/m³を提案している。NIOSHはPEL-TWAをロジウム金属ならびに不溶性塩に対して、ロジウムとして0.1 mg/m³を、可溶性のロジウム塩に対して0.001 mg/m³をOSHAに一致して確立した。

なおOSHAは、ACGIHがTLVを引き上げた根拠が私信(a personal communication)に基づいており不十分であると批判している。その私信とは、白金の精錬所において白金に感作している作業員がロジウム化合物に曝露して何等問題がないことである。更にACGIHは白金以外に白金のような呼吸器症状を起こす白金族金属の報告がない。以上を考慮してACGIHがTLVsを10倍に引き上げた。OSHAは、ACGIHが引用している根拠は不十分だと批判して、ロジウムとしてPEL0.1 mg/m³を、可溶性のロジウム塩に対してPEL0.001 mg/m³を保持す

べきである, としている. NIOSH も OSHA に同意する, としている¹⁸⁾. MAK はロジウムの許容濃度を勧告していない. 文献 13) は日本語の論文 (英文要旨無し), 文献 17) は 2005 年の論文のため, それ以前のレビューしかない ACGIH, MAK, NIOSH, OSHA ともロジウムを感作性物質に挙げていない.

2) 許容濃度の勧告

Maximization test⁹⁾ でカルボニルアセチル酢酸ロジウム (I) はモルモットに対して grade 5 と強力な皮膚感作物質だったこと⁵⁾ や文献 13) ~ 17) の複数の症例報告及び疫学的報告から作業者に皮膚感作症状が起きているので, 皮膚感作性物質第 I 群を提案する. なお, 気道感作性については 13), 17) の気道感作症状の報告によりロジウムによる感作を否定し得ない. ただし, 同時に白金に曝露しているため, ロジウムのみとは判定できない. 従って, 気道感作性物質第 II 群の判定は保留せざるを得ない. 前述のように, ロジウムの動物実験や職業的曝露の曝露濃度データは限られている. 職場での水溶性ロジウム化合物によるアレルギー性皮膚炎の報告¹³⁻¹⁷⁾, ロジウムがアレルギーとなっていることを否定し得ないアレルギー性気道症状の報告¹³⁾ が 1980 年代以降増えてきた. これらアレルギー性症状の発生を低く抑える事が期待できるロジウムの許容濃度として, 白金の許容濃度を参考に, ロジウム 0.001 mg/m³ (水溶性化合物, Rh ロジウムとして) を提案する.

文 献

- American Conference of Governmental Industrial Hygienists. 2001 TLVs[®] and BEI[®]. Rhodium and Compounds. Cincinnati: ACGIH, 2001.
- 後藤 稔, 池田正之, 原 一郎, 編. 産業中毒便覧 (増補版). 東京: 医歯薬出版, 1986: 475-476.
- 下中邦彦, 編. 大百科事典 15: 1154. 東京: 平凡社, 1985.
- 相賀徹夫, 編. 万有大百科事典 15 化学: 668-669. 東京: 小学館, 1979.
- Chase BJ. Biological effects of rhodium metal and compounds. Maternal Safety Report N5 81-48. Reading, UK: Johnson, Matthey and Co., Ltd., 1981.
- Landolt RR, Berk HW, Russell HT. Short communication: studies on the toxicity of Rhodium trichloride in rats and rabbit. Toxicol Appl Pharmacol 1972; 21: 589-590.
- Plant OH. The toxicity of rhodium. J Pharm Exp Ther 1936; 58: 428-430.
- Van Arsell PM. Toxicity of chemicals in electroplating. Metal Finishing 1947; 45: 79-83.
- Magnusson B, Kligman AM. The identification of contact allergens by animal assay. The guinea pig maximization test. J Invest Dermatol 1969; 52: 268-276.
- Schroeder HA, Mitchener M. Scandium, chromium (VI), Gallium, Yttrium, Rhodium, Palladium, Indium in mice: effects on growth and life span. J Nutrition 1971; 101: 1431-1438.
- Kanematsu N, Hara M, Kada T. Rec assay and mutagenicity studies on metal compounds. Mut Res 1980; 77: 109-116.
- Warren G, Abbott E, Schultz P, Bennett K, Rogers S. Mutagenicity of a series of hexacoordinate rhodium (III) compounds. Mut Res 1981; 88: 165-173.
- 今井 民, 中山秀夫. ロジウム・アレルギーによる気道症状を伴う職業性皮膚炎について. 皮膚臨床 1982; 24: 1033-1041.
- Bedello PG, Goitre M, Roncarolo G, Bundino S, Cane D. Contact dermatitis to rhodium. Contact Dermatitis 1987; 17: 111-112.
- De La Caudra J, Grau-Massanes M. Occupational contact dermatitis from rhodium and cobalt. Contact Dermatitis 1991; 25: 182-184.
- De La Fuente EG, Alvarez JG, Vicente FJ, Sols M, Naz E, Lopez-Esteban JL. Letters to the editor: occupational contact dermatitis caused by rhodium. Am J Contact Dermatitis 2003; 14: 172-175.
- Cristaudo A, Sera F, Severino V, De Rocco M, Di Lella E, Picardo M. Occupational hypersensitivity to metal salts, including platinum, in the second industry. Allergy 2005; 60: 159-164.
- Preamble to Occupational Safety and Health Administration final rule revising workplace air contamination limits. Rules and Regulations. 16. Substances for which current ACGIH TLVs less stringent than existing OSHA PELs. Federal Register 1989; 54: 2695-2701.

生物学的許容値の暫定値 (2007 年度) の提案理由

平成 19 年 4 月 25 日
日本産業衛生学会
許容濃度等に関する委員会

メチルイソブチルケトン



[CAS No. 108-10-1]

尿中メチルイソブチルケトン濃度 1.7 mg/l
試料採集時期：作業終了時

この数値は気中メチルイソブチルケトンの許容濃度 50 ppm (200 mg/m³) に対応する値として設定されている。

1. 別名

4-メチルペンタ-2-オン, ヘキソン, イソプロピルアセトン

2. 用途¹⁾

セルローズ・合成樹脂・ラッカーなどの溶剤

3. 物理化学的性質²⁾

分子量 100.16, 融点 -84.7℃, 沸点 117~118℃, 引火性 (引火点 23℃ (密閉式))

常温常圧では弱いケトン臭のある無色透明な液体。水に 1.91% 溶ける。多くの有機溶剤と混和する。

4. 吸収・代謝・排泄

MIBK は肺から吸収され, その吸収率は 60% であったと報告されている³⁾。経皮吸収についての報告は見当たらないが, メチルエチルケトン⁴⁾ の類推から吸収率はおそらく大きくないと考えられる。

モルモットに MIBK を投与した実験では血清中からケトン基が還元された 4-メチルペンタノールと 4-メチルに水酸基が付いた 4-メチル-4-ヒドロキシペンタ-2-オンが検出されたが⁵⁾, 志願者 (男子) を MIBK に 200 mg/m³ (約 50 ppm) × 2 時間曝露した実験では尿中から両代謝物ともに検出されなかった (検出下限 5 n mol/l ≒ 0.5 μg/l)³⁾。

MIBK に対する職業的曝露を受けた人の尿中からは後述するように定量可能な濃度の MIBK (未変化体) が検出されている。50 ppm (200 mg/m³) 8 時間曝露終了時の出納について横断的に計算すると呼吸量 10 l/分, 尿量 1 ml/分と想定⁶⁾ した場合, 呼吸に伴う吸収量は吸収

率を 60%³⁾ と考えると

$$200 \text{ (mg/m}^3\text{)} \times 10/10^3 \text{ (m}^3\text{/分)} \times 0.6 = 1.2 \text{ mg/分}$$

尿中への排泄量は

$$1,700 \text{ } \mu\text{g/l} \times 10^{-2} \text{ l/分} = 1.7 \text{ mg/分}$$

を得る。吸収量・排泄量はともにいくつかの仮定に基づいて計算されているが, 数値は大小関係が逆転しているものの相互に極めて近似し, 吸収された MIBK の相当部分が尿中に排泄されていることを示唆する。

上述の 50 ppm × 2 時間曝露を受けた志願者の場合, 血清中の MIBK 濃度は曝露終了後の 0~30 分の間は半減期 α 相: 11~13 分, 60~180 分の間は半減期 β 相: 59~81 分で速やかに低下した。また尿中 MIBK 濃度は曝露終了後 150 分で約 1/3 にまで速やかに低下した³⁾。

5. 代謝を修飾する要因

代謝を修飾する要因についての報告は見当たらない。ただし後述のように多くの職場での調査例では MIBK のほかにトルエンその他種々の溶剤への混合曝露を受けているが, ほぼ同一の尿中 MIBK 濃度が得られているので, 混合曝露による代謝修飾の可能性は小さいと思われる。

6. MIBK の蒸気曝露に伴う尿中 MIBK 濃度の上昇

志願者を MIBK 蒸気に曝露した実験としては Hjelm *et al.* (1990)³⁾ と Ogata *et al.* (1991)⁷⁾ の 2 報がある。Hjelm *et al.* (1990)³⁾ の研究では男子 8 名を 50 W の運動負荷の下に MIBK 2.5, 25, 50 ppm に 2 時間曝露した結果, 曝露終了 30 分後に収集した尿から 37, 324, 605 μg/l (いずれも 8 例の算術平均値) が検出された。この実験結果から⁸⁾ は $y = 21.2 \times x$ (x は気中 MIBK, 単位 ppm; y は尿中 MIBK, 単位 μg/l: 以下同様) の式を得ているが, 上記の平均値からでなくオリジナル・データから計算が行われた可能性がある。また Ogata *et al.* (1995)⁷⁾ の曝露実験は論文としては記述されていないが, Ogata *et al.* (1995)⁷⁾ の紹介によれば志願者 2 名 (性別不明) の 6 時間の結果, $y = 47.3 \times x$ の式が得られており, Ogata *et al.* (1995)⁷⁾ は一次式の係数が上昇したことを説明する要因として曝露時間の違い (2 時間対 6 時間) とともに人種差を含めた個人差を挙げている。

職業的曝露に対する産業職場の調査例としては Ogata *et al.* (1990)⁸⁾, Ogata *et al.* (1995)⁷⁾ および Kawai *et al.* (2003)⁹⁾ の 3 報があり, これらはいずれも日本人従業員を対象とした調査で人種差を考慮する必要は無い。

Ogata *et al.* (1990)⁸⁾ の調査した 36 名の従業員 (性別不明) は MIBK (時間負荷平均値: AM ± ASD; 16.7 ± 13.4 ppm) とともにトルエン (15.2 ± 8.8) およびキシレン (13.9 ± 10.9) の混合曝露を受けていた。こ

の調査結果は $y = -127.7 + 39.9 \times x$ ($r = 0.91$), 0 点を通ると想定した場合には $y = 35.2 \times x$ ($r = 0.91$) と要約されている。Ogata *et al.* (1995)⁷⁾ に記述されている調査は 36 名 (性別不明) を対象に週の後半に行われ, 従業員は MIBK 8 時間荷重平均値の幾何平均値 12.5 ppm の他にトルエン (14.6 ppm) およびキシレン類 (13.9 ppm) にも混合曝露を受けていた。作業終了時に尿と気中 MIBK 濃度の関係は $y = 35 \times x$ ($n = 36$, $r = 0.90$) と要約されている。

Kawai *et al.* (2003)⁹⁾ の調査は家具製造に従事する 27 名 (男子 19 名, 女子 8 名) を対象に週の後半に行われた。作業者は MIBK (8 時間荷重平均値の幾何平均値 0.7 ppm) とともにメチルエチルケトン (0.7 ppm), アセトン (3.1 ppm), 酢酸ブチル (2.7 ppm), 酢酸イソブチル (0.2 ppm), トルエン (7.5 ppm), キシレン類 (1.7 ppm) およびエチルベンゼン (2.3 ppm) の混合曝露を受けていた。作業終了時の尿と気中 MIBK 濃度との関係は $y = 12.2 + 29.2 \times x$ ($n = 27$, $r = 0.98$, $p < 0.01$) と要約されている。

7. 生物学的許容値の提案

上記の 5 報のうち, 曝露時間の短い Hjelm *et al.* (1990)³⁾ および被験者数の少ない Ogata *et al.* (1991)⁷⁾ の 2 報を除外して 3 報に基づいて MIBK 50 ppm 曝露に伴う作業終了時尿中 MIBK 濃度を求めると (著者, 例数および尿中 MIBK の順)

Ogata *et al.* (1990)⁸⁾ 36 名, 1,867 (または 1,760) $\mu\text{g}/\text{I}$

Ogata *et al.* (1995)⁷⁾ 36 名, 1,750 $\mu\text{g}/\text{I}$

Kawai *et al.* (2000)⁹⁾ 27 名, 1,472 $\mu\text{g}/\text{I}$

となり, 平均値として 1,696 (または 1,660) $\mu\text{g}/\text{I}$ を得る。

いずれの調査例も MIBK 単独曝露例ではなく, MIBK 平均曝露濃度も調査例間で大差があり, かつ作業者の性別も異なるにもかかわらず, 3 報とも尿中濃度の気中濃度に対する相関は 0.81, 0.91 (または 0.90), 0.98 と極めて高く, 気中 MIBK 50 ppm に対応する尿中 MIBK 濃度が極めて近似している点は注目に値する。

以前の所見に基づき, かつ数値を単純化して MIBK の許容濃度 50 ppm に対する生物学的許容値として 1,700 $\mu\text{g}/\text{I}$ (非補正值) を提案する。

前述のように MIBK の血中半減期は短く (Hjelm *et al.* 1990)³⁾, 尿中半減期も短いと推定されるため, 採尿時期は週の後半である必要はないが, 作業終了時であることを守る必要がある。MIBK は約 2% の濃度で水に溶解, 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 MIBK による汚染の両面を避ける必要がある (Ikeda 1999)¹⁰⁾。

8. 非曝露者における尿中 MIBK 濃度

Kawai *et al.* (2003)⁹⁾ は非曝露者を対象に尿中 MIBK を分析し, 検出し得なかったと報告している。しかし MIBK は家庭用品 (ことに塗料) に含まれている可能性があり, 職業的曝露を受けていない人の尿中からも検出されることもあり得ると思われる。

9. その他の生物学的曝露指標

提案できる指標はない。

10. 他の機関の設定した生物学的許容値

American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2006)¹¹⁾ では MIBK の TLV (気中許容濃度) 50 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) を示している。

また Deutsche Forschungsgemeinschaft (2005)¹²⁾ では MAK (気中許容濃度) 100 ppm に対応する BAT (生物学的許容値) として 3.5 mg/I (作業終了時採尿) を示している。

文 献

- 1) 化学工業日報社. 14906 の化学商品. 東京: 化学工業日報社, 2006: 610-611.
- 2) Budavari S, O'Neil MJ, Smith A, Heckelman PE, Kinneary JF. The Merck Index, 12th ed. NJ, USA: Merck, Whitehouse Station, 1996: 889.
- 3) Hjelm EW, Hagberg M, Iregren A, Löf A. Exposure to methyl isobutyl ketone: toxicokinetics and occurrence of irritative and CNS symptoms in man. *Int Arch Occup Environ Health* 1990; 62: 19-26.
- 4) 本産業衛生学会 許容濃度等に関する委員会. 生物学的許容値の暫定値 (2006 年度) の提案理由 メチルエチルケトン. *産衛誌* 2006; 48: 147-151.
- 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) Yasugi T, Kawai T, Mizunuma K, et al. Exposure monitoring and health effect studies of workers occupationally exposed to cyclohexane vapor. *Int Arch Occup Environ Health* 1994; 65: 343-350.
- 7) Ogata M, Taguchi T, Horike T. Evaluation of exposure to solvents from their urinary excretions in workers coexposed to toluene, xylene, and methyl isobutyl ketone. *Appl Occup Environ Hyg* 1995; 10: 913-920.
- 8) Ogata M, Taguchi T, Hirota N, Shimada Y, Nakae S. Database for biological monitoring of aromatic solvents. In: Fiserova-Bergerova V, Ogata M, eds. *Biological Monitoring of Exposure to Industrial Chemicals. Proceedings of the United States - Japan Cooperative Seminar on Biological Monitoring*. Cincinnati: ACGIH,

1990: 119-125.

- 9) Kawai T, Zhang Z-W, Takeuchi A, Miyama Y, Sakamoto K, Higashikawa K, Ikeda M. 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.
- 10) Ikeda M. Solvents in urine as exposure markers. *Toxicol Lett* 1999; 108: 99-106.
- 11) American Conference of Governmental Industrial Hygienists. 2006 TLVs[®] and BEIs[®]. Cincinnati: ACGIH, 2006.
- 12) Deutsche Forschungsgemeinschaft. List of MAK and BAT values 2005. Report No. 40. Weinheim: Wiley-VCH, 2005.

クロロベンゼン



[CAS No. 108-90-7]

尿中 4-クロロカテコール濃度 140 mg/g

クレアチニン (加水分解後)

試料採集時期：作業終了時

この数値は気中クロロベンゼンの許容濃度 10 ppm (46 mg/m³) に対応する値として設定されている。

1. 別名

モノクロロベンゼン

2. 用途¹⁾

染料中間体等の合成原料，ワニス・ラッカー等の溶剤など。ただし溶剤としての使用頻度は低い²⁾。

3. 物理化学的性質³⁾

分子量 112.56，融点 -45℃，沸点 131～132℃，引火性 [引火点 29.4℃ (密閉式)]

常温常圧では無色のキラキラした液体。水には溶けなが多く有機溶剤と混和する。

4. 吸収・代謝・排泄

試験管内研究によれば 37℃におけるクロロベンゼンの血液/空気分配係数は 30.8 と高く，例えばトリクロロエチレンの 9.5 よりも 3 倍以上の高値であってクロロベンゼンはこの値から容易に肺で血液に吸収されると考えられる⁴⁾ が，実際に肺での吸収率を測定した報告は無い。

生体内でのクロロベンゼンの代謝には動物間で種差がある。腹腔内投与 (0.5～2 m mol/kg または 56～225 mg/kg) した場合にはラット・マウスの主尿中代謝物は 4-クロロフェニルメルカプソル酸 (4-CPMA) [4-クロロカテコール (4-CC) の 6～9 倍] であるのに対してウサギは両代謝物の比は 1.5～2 にとどまり，0.3 m mol/kg (約 34 mg/kg) の経口摂取時には 4-CPMA/4-CC 比はラットで 2.9 であるのに対してヒトでは 0.002 と低い⁵⁾。

志願者 (日本人男子 5 名) を 11.8 または 60.2 ppm のクロロベンゼン蒸気に 2 時間曝露した実験では曝露後 8 時間以内に尿中に排泄される主な代謝物は 4-クロロカテコール (4-CC) 次いで p-クロロフェノール (4-CP) (いずれも抱合体) であってその比は大略 4-CC/4-CP = 6 と 4-CC が優位であった^{6, 7)}。

化学工場で約 3 ppm のクロロベンゼンに 8～11 時間曝露を受けている男子従業員の作業終了時の尿中からは

4-クロロカテコール (4-CC; 76.9%) のほかに4-クロロフェノール (4-CP; 12.4%), 3-Cp (7.17%), 2-Cp (3.27%) および4-CPMA (0.47%) が検出された (4-CCおよびCpはいずれも抱合体)⁸⁾.

Ogata and Shimada (1983)⁵⁾ はクロロベンゼン曝露を受けていた従業員2名の尿中から4-CCおよび4-CPが検出された事例を報告しているが, この2例についてはHaraより情報提供を受けたと述べており, 上記Yoshida *et al.* (1986)⁸⁾ の調査例の一部である可能性がある.

尿中排泄の半減期 (4-CC, 4-CP) の第一期は2.7と3.0時間, 第二期は17.3と12.2時間であった^{6, 7)}.

5. クロロベンゼン代謝を修飾する要因

クロロベンゼン代謝を修飾する要因についての研究は見当たらない.

6. クロロベンゼン蒸気曝露に伴う尿中代謝物質濃度の上昇

クロロベンゼン曝露と尿中代謝物濃度との関係を検討した研究には志願者の実験的曝露1報⁷⁾ と産業職場調査報告2報^{8, 9)} が報告されている.

Ogata *et al.* (1951) の曝露実験の場合⁷⁾ 志願者 (男子5名) を11.8 ppm または3.9 ppm のクロロベンゼン蒸気 (延べ人数10名) に午前3時間 (1時間中断) 次いで午後4時間曝露した実験では曝露期間中に尿中に排泄された4-CCおよび4-CPとクロロベンゼン曝露濃度との間にはいずれも有意な一次相関が観察されている.

Yoshida *et al.* (1986) はクロロベンゼン曝露を受けていたA工場男子7名 (平均3.16 ppm, 最高5.78 ppm) およびB工場男子4名 (平均3.14 ppm, 最高3.68 ppm) の作業終了時尿を解析した.

この調査研究によれば気中クロロベンゼン濃度 (x ; 単位 ppm \times 曝露時間) と作業終了時尿4-CC濃度 (y ; 単位 $\mu\text{mol}/\text{mg}$ クレアチニン) の間には $y = -0.00683 + 0.0155 \times x$ ($r = 0.87, p < 0.01$) の関係が観察された. 8時間労働を前提とし, 4-CCの単位を mg/g クレアチニンに改めると

$y = -0.77 + 14.0x$ (x : ppm, y : mg/g クレアチニン) を得る.

Kuster and Lauwerys (1990)⁹⁾ によるジフェニルメタン-4,4'-ジイソシアネート合成工場勤務作業員44名 (延べ251名) を対象にした調査⁹⁾ では, 気中クロロベンゼン (CB) 濃度 (ppm; 中央値1.2, 最高106) と作業終了時尿中4-CC (mg/g クレアチニン, 中央値1.4, 最高21.1) および4-CP (mg/g クレアチニン, 中央値3.3, 最高57.9) の間には

$$\log (4\text{-CC}) = 0.53 + 0.58 \log (\text{CB})$$

$$r = 0.72, p < 0.01$$

および

$$\log (4\text{-CP}) = 0.22 + 0.43 \log (\text{CB})$$

$$r = 0.65, p < 0.01$$

の関係が見出された.

7. 生物学的許容値の提案

上記3報のうち第二相の半減期が10時間以上と反復曝露による蓄積が考えられるため実験的曝露の報告を除いたYoshida *et al.* (1986)⁸⁾ とKuster and Lauwerys (1990)⁹⁾ の2報告に注目して, それぞれの相関式にクロロベンゼン濃度10 ppmを導入すると

前者からは4-CC 139 mg/g クレアチニン

後者からは4-CC 12.9 mg/g クレアチニンと4-CP 4.5 mg/g クレアチニンを得る.

Ogata *et al.* (1991)⁷⁾ の曝露実験では気中のクロロベンゼンと曝露の最後の2時間に排泄された尿中4-CCおよび4-CPとの間には

$$4\text{-CC (mg/g クレアチニン)} = 6.47 \times (\text{CB})$$

$$4\text{-CP (mg/g クレアチニン)} = 1.15 \times (\text{CB})$$

の関係が見出され, クロロベンゼン10 ppmに対応する値としては4-CC 64.7 mg/g クレアチニン, 4-CP 11.5 mg/g クレアチニンが算出される. 反復曝露に伴う上昇を考慮に入れるとYoshida *et al.* (1986)⁸⁾ の値とOgata *et al.* (1991)⁷⁾ の値は著しくは離れていず, 反面Kuster and Lauwerys (1990)⁹⁾ の示す値は極めて小さい.

この所見に基づきYoshida *et al.* (1986)⁸⁾ の値を採用し, かつ数値を単純化して4-クロロカテコール140 mg/g クレアチニンを提案する.

8. 非曝露者における尿中4-クロロカテコール濃度

分析例は報告されていないが, おそらく検出されないと思われる.

9. その他の生物学的曝露指標

4-クロロフェノールは4-クロロカテコールに次ぐ代謝物であるが, 数値を提案できる根拠に乏しい.

10. 他の機関の設定した生物学的許容値

American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2006)¹⁰⁾ ではクロロベンゼンのTLV (気中許容濃度) 10 ppmに対応するBEI (生物学的許容値) として4-クロロカテコール 150 mg/g クレアチニン, 4-クロロフェノール 25 mg/g クレアチニン (いずれも作業終了時採尿) を示している.

またDeutsche Forschungsgemeinschaft (2005)¹¹⁾ ではMAK (気中許容濃度) 10 ppmに対応するBAT

(生物学的許容値)として4-クロロカテコール 175 mg/g クレアチニン, 4-クロロフェノール 35 mg/g クレアチニン (いずれも作業終了時採尿)を示している。

文 献

- 1) 化学工業日報社. 14906の化学商品. 東京: 化学工業日報社, 2006: 936-937.
- 2) 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* 2006; 79: 558-567.
- 3) Budavari S, O'Neil MJ, Smith A, Heckelman PE, Kinnear JF. *The Merck Index*, 12th ed. NJ, USA: Merck, Whitehouse Station, 1996: 35.
- 4) Sato A, Nakajima T. A structure-activity relationship of some chlorinated hydrocarbons. *Arch Environ Health* 1979; 34: 69-79.
- 5) Ogata M, Shimada Y. Differences in urinary monochloroene metabolites between rats and humans. *Int Arch Occup Environ Health* 1983; 53: 51-57.
- 6) Ogata M, Taguchi T, Hirota N, Shimada Y, Nakae S. Database for biological monitoring of aromatic solvents. In: Fiserova-Bergerova V, Ogata M, eds. *Biological Monitoring of Exposure to Industrial Chemicals. Proceedings of the United States - Japan Cooperative Seminar on Biological Monitoring*. Cincinnati: ACGIH, 1990: 119-125.
- 7) Ogata M, Taguchi T, Hirota N, Shimada Y, Nakae S. Quantitation of urinary chlorobenzene metabolites by HPLC: concentrations of 4-chlorocatechol and chlorophenols in urine of chlorobenzene in biological specimens of subjects exposed to chlorobenzene. *Int Arch Occup Environ Health* 1991; 63: 121-128.
- 8) Yoshida M, Sunaga M, Hara I. Urinary metabolites levels in workers exposed to chlorobenzene. *Ind Health* 1986; 24: 255-258.
- 9) Kusters E, Lauwerys R. Biological monitoring of exposure to monochlorobenzene. *Int Arch Occup Environ Health* 1990; 62: 329-331.
- 10) American Conference of Governmental Industrial Hygienists. 2006 TLVs[®] and BEIs[®]. Cincinnati: ACGIH, 2006.
- 11) Deutsche Forschungsgemeinschaft. List of MAK and BAT values 2005. Report No. 40. Weinheim: Wiley-VCH, 2005.

スチレン



[CAS No. 100-42-5]

尿中マンデル酸濃度と尿中フェニルグリオキシル酸濃度の合計 **430 mg/l**
試料採集時期: 週後半の終業時

血中スチレン濃度 **0.20 mg/l**
試料採集時期: 週後半の終業時

1. 新しい生物学的曝露指標提案の背景

アメリカ ACGIH の TLV-TWA は 1997 年に, 末梢及び中枢神経系の変化と, 聴覚及び視機能の変化を防ぐために 20 ppm (85 mg/m³) と定められた¹⁾. スチレンは経皮吸収の可能性が無視できないため, 生物学的モニタリングは職場環境の総合的な曝露評価として推奨されている. マンデル酸とフェニルグリオキシル酸はスチレンの主な代謝物である. ACGIH では 2001 年に, Biological Exposure Indices (BEI) はマンデル酸+フェニルグリオキシル酸の合計で 400 mg/g クレアチニンを推奨している²⁾. 我が国では 1999 年にスチレンの許容濃度を 50 ppm から 20 ppm に下げた. 本提案では最近の人への影響に関する知見を踏まえて代謝および排泄に関する最近の知見を整理し, スチレン曝露による生物学的曝露指標推奨値を提案する.

2. 化学的性質と単位

労働現場におけるスチレン曝露は一般的に蒸気によるものだが, 液体状態でもまた発生する可能性がある. スチレンの沸点は 145.2 °C, 蒸気圧は 0.67 kPa (20 °C). においを感じ始めるのは 1 ppm 以下と報告されている. 室温における水への溶解度は 0.3 mg/ml, 有機溶剤によく溶解する. 分子量は 104.14 である^{1, 3)}.

スチレン: 1 mg/m³ = 0.231 ppm

1 ppm = 4.26 mg/m³ at 25 °C 気体

3. 産業界での用途と職業以外の曝露

スチレンはエチルベンゼンの脱水化触媒作用によって作られる. 主な用途はポリスチレンプラスチックや樹脂の生産である. 樹脂は絶縁体または強化プラスチックボートやバスタブの本体として製造工場に使われている. スチレン-アクリルニトリル, アクリロニトリルブタジエンスチレン, スチレンブタジエンゴムのようなコポリマーの製造にも使われている. スチレン製品はパイプ製造, 自動車部品, 食品コンテナ, カーペット裏材などに使われている.

職業以外での曝露の可能性としては, 低濃度であるが

環境中, 室内の空気, 飲料水に含まれる^{4, 5)}. 低濃度のスチレンは果物, 野菜, ナッツ類, 飲料, 肉類など様々な食物にも自然に存在する. スチレンによる曝露は, 建材, たばこの煙, 消費者の生成物からのスチレン蒸気で汚染された室内の空気を吸うことによっても起こる可能性もある. このように, 人は環境汚染(住宅からの汚染)から ppb レベルの曝露を受けておりこれらの曝露を排除することは難しく, 生体には微量のスチレン, およびその代謝物が存在する可能性がある. これらのバックグラウンド値の測定は分析機器の精度, 感度によって明らかになると考えられるがその報告は少ない. 職業的にスチレン曝露のないイタリア人(129名)の MA と PGA を HPLC/MS を用いての値として 0.443 mg/gCreat, (GSD 2.34), 0.107 mg/gCreat, (GSD 3.49) が示されている⁶⁾.

4. 人への曝露影響評価

職業性曝露労働者についてのフィールド研究は国内外で多数報告され^{5, 7)}, 長期間のスチレン曝露を受けると, 皮膚及び粘膜, 中枢及び末梢神経系および肝への影響が特に重要である.

労働現場のスチレン濃度が 50 ppm 以上になると人体に刺激性の影響が現れる. 眼の刺激は濃度 100 ppm から起こる. 主に過去にスチレンばく露を受けていない労働者が強く粘膜刺激を訴えるので, 曝露には慣れが一つの役割を果たしていると思われる. 粘膜刺激の程度と曝露濃度レベルの間に関係はみられなかった⁸⁾ という報告もある. 液体スチレンの皮膚への度重なる曝露は, 時に中毒性皮膚炎を引き起こすが, スチレンによるアレルギーの可能性は低い^{1, 2)}.

スチレン曝露を受けた労働者についての横断研究は, 頭痛, めまい, 被刺激性, 集中障害のような自覚症状が用量依存的に増加することを示している (Flodin *et al.*, 1992⁹⁾; Lilis *et al.*, 1978¹⁰⁾; Edling *et al.*, 1993¹¹⁾). スチレンに職業的に曝露された場合の主な人への影響は色覚障害 (Fallas *et al.*, 1992¹²⁾; Eguchi *et al.*, 1995¹³⁾; Campagna *et al.*, 1996¹⁴⁾; Kishi *et al.*, 2001¹⁵⁾; Gong *et al.*, 2002¹⁶⁾) の他, 末梢及び自律神経系障害 (Cherry *et al.*, 1990¹⁷⁾; Yuasa *et al.*, 1996¹⁸⁾; Lilis *et al.*, 1978¹⁰⁾; Murata *et al.*, 1991¹⁹⁾; Moller *et al.*, 1990²⁰⁾), 神経行動学的な影響 (Lindstrom *et al.*, 1976²¹⁾; Mutti *et al.*, 1984²²⁾; Lets *et al.*, 1990²³⁾; Yokoyama *et al.*, 1992²⁴⁾; Jégaden *et al.*, 1993²⁵⁾; Viaene *et al.*, 2001²⁶⁾; Seeber *et al.*, 2004²⁷⁾), 脳波異常 (Matikainen *et al.*, 1993²⁸⁾; Seppalaine *et al.*, 1976²⁹⁾), 短期記憶障害 (Schoenhuber *et al.*, 1989³⁰⁾) などが報告されている.

スチレンによる神経影響は, スチレンが親油性であることからその影響が持続する傾向にある. 後天的色覚障害は低濃度曝露では一時的で, スチレン曝露による障害

が起きた後, 2ヶ月から2年間, 曝露を中止すれば改善される. しかし濃度が 50 ppm を超えた場合は影響が持続する¹⁶⁾. スチレンによって生じる色覚の障害や高周波数帯の聴力障害は, 中枢神経系における神経路の機能低下を反映している. 球後視神経炎は希なケースに限定される. 濃度影響関係としては, 20~100 ppm のスチレン曝露後には末梢神経伝達速度と知覚振幅の低下が起こる. そして 20 ppm 程度の低い曝露でも色覚や反応時間の遅れが生じる可能性は指摘されるが¹⁵⁾, 20 ppm 以下の低濃度での閾値はいまだ十分なデータがない.

Viaene *et al.*²⁵⁾ は, ミクロソームエポキシ加水分解酵素 (mEH) 活性に関係する労働者の不定愁訴の持続について調査した. 自覚的症状は可逆的であるが, いくつかの症状や視覚運動機能や知覚スピードの機能障害は持続する. mEH フェノタイプの活性はスチレンの神経系への影響を調節する役目を果たすと思われる. その結果, スチレン平均気中濃度 155 mg/m³ (40 ppm) に 10 年未満曝露すると, 結果として神経系の影響が持続することが示唆された. また, Arata *et al.*³¹⁾ は日本国内の FRP (バスタブ製造) 工場労働者を対象に過去の曝露と神経系への影響について調査を行った. その結果, 神経行動バッテリーでは, Vocabulary test score, Digit symbol, Digit span において CEI > 5.0 年 (単位は 20 ppm) の高曝露群とコントロール群との間に有意な差が見られ, 作業中のスチレン濃度をより低くする必要があることを示した.

一方スチレン曝露でも, 代謝における肝の重大な役割から潜在的な肝障害があることが示唆されている. すなわち近年の研究では, 50 ppm 以下のスチレン曝露は, 肝臓のトランスアミナーゼ濃度の緩やかな上昇と関連し, また, 抱合型ビリルビンの肝臓でのクリアランス低下と関連する. この変化は穏やかな「胆汁鬱滞」にも関連していると思われる. これらの知見は低濃度スチレン曝露によって, サブクリニカルな損傷と関係していることを示している³²⁾.

ヒトのスチレン曝露による遺伝毒性のデータについては一致したデータが得られていない. IARC のスチレンコホート (1930 年から 1990 年までにスチレンプラスチック向上で 1 年以上雇われた 35,067 人の男女労働者を対象) によると全死亡率も, 肺がん, 上皮性がん, 非ホジキンリンパ腫による死亡率も有意な増加は認められなかったが, 白血病やリンパ種のリスクの増加は認められた. しかしながら曝露の量反応関係は認められなかったとされている^{33, 34)}.

5. 吸収と分布

スチレンは肺や皮膚を経て取り込まれる. 職場での吸入の主要な経路は肺である. ボランティアによる混合蒸

気中のスチレン濃度の測定は、肺での停留は少なくとも吸入量の約 65～93%と報告されている³⁵⁻³⁸⁾。肺の取り込みは生理学的パラメーター、すなわち労働者の活動及び体脂肪によって影響を受ける。

スチレンの物理化学的特性は皮膚からの吸収も重要であることを示している。予想浸透率は 0.52 mg/cm²/h (log = 2.95)、液体もしくは濃縮溶液の皮膚接触がスチレンの生物学的レベルを上げるだろうと予測された。しかし、Sedivec *et al.*³⁹⁾ は肺からの吸収と比較して皮膚からの吸収はほんの僅かであると報告した。この見解は Berode *et al.*⁴⁰⁾ によって追試され、9 人の男性ボランティアの一方の手に液体スチレンを 10 分から 30 分間浸漬させ、0.5～1 μg/cm²/min という吸収率を算出した。このようにスチレン蒸気の経皮吸収については、体表面での濃縮が起こらない限り、吸入曝露単独ほど有意に生物学的レベルが増加しないと思われる。ACGIH TLV もドイツ MAK もスチレンの皮膚マークに対する表記はない。

口からの取り込みは労働現場においてそれほど重要ではないが、万一経口曝露が起こった場合には、著しい量が吸収される。放射標識された経口量の 90%以上がラットの尿から検出された⁴¹⁾。生理学的薬物動態力学 (PBPK) モデリングは、種によって経口取込の著しい違いはないことを示した⁴²⁾。

ヒト及び動物における吸入研究の結果、スチレンは脂肪中に最も高濃度で分布した。3 名の脂肪細胞中における半減期は 24～96 時間 (予想平均時間 72 時間) であった⁴³⁾。スチレンまたはその代謝物であるマンデル酸やフェニルグリオキシル酸などと結びつく有意なタンパク質は報告されていない。しかし、スチレン 7, 8 オキシド (スチレンオキシド) についてはよく知られている。また、スチレンは胎盤を通過する⁴⁴⁾。

6. 代謝と排出およびそれに影響する要因

スチレンの生体での主な代謝はスチレン 7, 8 オキサイドからマンデル酸、フェニルグリオキシル酸になるコースと 1-フェニルエタノール、1-フェニルエタノールになり⁴⁵⁾、これらの一部は尿から排泄される。呼吸や尿中に変化せず排出されるスチレンの量は 1%以下で、無視してよいほどわずかな量である^{37, 46, 47)}。肺からの排出半減期は 13～52 分と 4～20 時間の二相性を示す^{46, 48)}。さらに半減期約 3 日目のさらなる減衰は、脂肪貯蔵分の排除に由来するものである⁴⁹⁾。8 時間曝露における吸入量の約 95%は、代謝物として尿中に排泄される。また少量は未変化のまま尿や呼吸から排泄される。マンデル酸は尿中に最初に現れ^{39, 50)} そのため尿中のマンデル酸とフェニルグリオキシル酸の濃度割合は曝露開始からの時間とともに変化する³⁹⁾。

マンデル酸はヒトの主なスチレン代謝物である。8 時間曝露で吸収されたスチレンの量の約 56%はマンデル酸として尿中に排出され、約 33%はフェニルグリオキシル酸として尿中に排出される。マンデル酸とフェニルグリオキシル酸で 90%になる⁵¹⁾。スチレンの生物学的モニタリングのレビューの中で、Guillemin and Berode⁵¹⁾ は、労働現場の曝露が時間とともに大きく変動する場合、労働シフト終了時に採取されたサンプル単独よりも、次の労働時間の前にも採取し、2 回の合計の方が信頼できる高い相関 (0.766) であることを示した⁵²⁾。しかしながら、労働シフト直後のサンプリングは直前の曝露をより反映しており、中枢神経系への影響は濃度に依存している。

スチレン 7, 8 オキシドは最も早い段階での代謝物で、代謝されなかったスチレンは脂肪親和性が高いので神経細胞膜に直接働きかけるものと思われる。スチレンの大部分はミクロソーム NADPH チトクロム P450 dependent モノオキシゲナーゼによってスチレン 7, 8 エポキシドに代謝され、スチレン 7, 8 オキシドは glutathione transferase または epoxide hydrolase を経由して無毒化されるが、後者がヒトにとってより重要である。エポキシドはミクロソームエポキシドヒドロラーゼによって水和し、フェニルエチレングリコール (スチレングリコール) になる。グリコールは酸化してマンデル酸に、それからアルコールの脱水素酵素作用によってフェニルグリオキシル酸になる。グリコールはまた、安息香酸や馬尿酸としても代謝されるが、ヒトにとっては主ではない経路でマンデル酸やフェニルグリオキシル酸はヒトの主要な尿中代謝物である⁴³⁾。

作業現場で日頃みられる空气中濃度で、曝露レベルと代謝物の生物学的レベル間の関係は比例している。しかし、高濃度 (150 ppm 以上) の場合、代謝は飽和に達し、代謝物レベルから曝露度を線形外挿することは不相当である^{47, 53, 54)}。Lof *et al.*⁵⁵⁾ は、スチレン慢性曝露を受けている労働者ではスチレンそれ自身の誘導によって、スチレンの半減期とその代謝物の濃度レベルを変えてしまう可能性を示唆した。

以下の 5 つの因子がマンデル酸及びフェニルグリオキシル酸の生物学的モニタリングレベルに影響を与える。

1) エチルベンゼン、スチレングリコール、methyl phenyl ketone、 α -phenylaminoacetic acid、フェナセツル酸、フェニルグリオキシル酸、フェニルグリコールまたは、それらと同様の化学構造を持ち、代謝されてマンデル酸またはフェニルグリオキシル酸として排出される化学物質による曝露もしくは混合曝露。たとえば有機溶剤の一つであるエチルベンゼンの代謝物はフェニルグリオキシル酸、とマンデル酸^{56, 57)} でありエチルベンゼンの曝露評価として応用されている。このエチルベンゼン

は単独で使われることは少なく工業用のキシレンの中に必ず混入している。

2) 他の有機溶剤, たとえばトルエン, キシレン, トリクロロエチレン等のスチレン代謝と競合する可能性のある物質の混合曝露

有機溶剤の混合曝露の場合に, 同様の競合的抑制が報告されている^{58, 59}。現場において, スチレンとブタジエンの同時曝露があるので, それらが4-phenylglycol-hexeneを形成するのに影響し合うのかもしれない⁵⁵。

3) アルコール類の摂取による酵素誘導の影響

代謝物はミクロソーム酵素誘導物質によって増加する⁶⁰。エタノールの存在下では, スチレン代謝物の生成は抑制される^{61, 62}。Wilson *et al.*⁶² は, アルコールがヒトにおけるマンデル酸の排出動態に影響を及ぼすことを明らかにした。エタノールはマンデル酸の排出を最大約3時間遅らせるため, スチレンの生体内変化を抑制する。この効果はアルコール(約体重70 kg当たり25 g)摂取後に見られる。マンデル酸の排出はフェニルグリオキシル酸の排出よりも影響を受ける^{61, 62}。従ってアルコール摂取やその他の有機溶剤, 例えば同様の構造を持ったスチレングリコール, スチレンオキシド, フェニルグリコール, アセトフェノン, その他の曝露影響の元で, 得られたサンプルの測定値は作業現場のスチレン曝露の定量評価に用いるべきではない。

4) 経皮曝露

もし, 測定された尿試料中のマンデル酸及びフェニルグリオキシル酸濃度と労働現場の気中スチレン濃度の割合がBEI/TLV比より大きい場合は, 経皮曝露と1)の化学物質の混合曝露について検討することが望ましい。また, もしそれらの濃度の割合が低ければアルコール摂取や2)の化学物質混合曝露の検討が適切である。

5) 人種による差と遺伝的な個体差

東洋人とコーカシアン系の人々のスチレン代謝率や生理学的パラメーター値の民族的違いは, 曝露標識で予測された濃度との差異が発生する原因となる可能性がある。コーカシアンと東洋人との間でスチレン曝露のバイオロジカルマーカーの濃度に違いがあることが, Jang *et al.*⁶³ によって立証された。8人の健康な中国人男性ボランティアを平均環境濃度11 ppmで4時間スチレンに曝露させた。尿サンプルは曝露終了後20時間連続して収集し, 尿中マンデル酸とフェニルグリオキシル酸の濃度を測定した⁶⁴。マンデル酸は半減期2.1時間(尿中クレアチニン補正で1.9時間)で急速に尿中に排出された。フェニルグリオキシル酸の排出は半減期8.1時間(尿中クレアチニン補正で5.1時間)でマンデル酸に続いた。これらの半減期は過去の報告と比べかなり短かった。違いは主としてコーカシアンの中で代謝率がより高いことによる⁶⁵。また, 同じ人種内でも Haufroid *et*

*al.*⁶⁶, Ma *et al.*⁶⁷ は CYP2E1 * 1B 対立遺伝子を持った人はスチレン代謝物の尿中濃度が増加することを立証した。

7. 曝露スチレンと血液中・尿中スチレン, 尿中代謝物との関係から推奨される BEI 値

生物学的曝露指標としては生体中物質としての血液中スチレン, 呼気中スチレン, 尿中スチレン, 代謝物としての尿中マンデル酸, 尿中フェニルグリオキシル酸が主に用いられる。

Ong *et al.*⁶⁸ らは呼気中スチレンとの回帰式 $Y = 0.047X + 0.28$ $r : 0.76$ (y : 呼気濃度 ppm) を示している。スチレンの許容濃度 20 ppm に対して呼気中スチレン 1.2 ppm となる。作業時間が約 8 時間の血液中スチレン, 尿中スチレン, 尿中代謝物と曝露スチレンの関係を表 1 に示した。いずれの曝露評価物質も気中スチレン濃度に対応して増加し, 有意な相関が得られている。尿中スチレン, 尿中代謝物は実測値の相関係数とクレアチニン補正後, 尿比重補正後の相関係数と比較しても有意な改善は得られていない。またこれら尿中代謝物の測定は高速液体クロマトグラフ (HPLC) で行われている。

スチレン 20 ppm に対応する生体試料中物質それぞれの値を単純に平均すると, 血液中スチレンは 0.355 mg/l (N = 4) となるが一文献の値が 0.833 mg/l と高値であり, これを省くと 0.196 mg/l となる。尿中スチレンは 0.055 mg/l (N = 2) である。尿中マンデル酸は実測値 412 mg/l (N = 7), 尿中フェニルグリオキシル酸は実測値 220 mg/l (N = 7) となる。尿中マンデル酸と尿中フェニルグリオキシル酸の排出比割合をスチレン 20 ppm 曝露対応値で見ると 0.35 から 0.79 (PhG (mmol/l)/MA (mmol/l)) である。本来化学構造式の異なる物質を単純に合計することは出来ないが尿中マンデル酸 (MW152.15) と尿中フェニルグリオキシル酸 (MW150.13) は分子量がほぼ同じであることから単純合計すると 632 mg/l となる。

この 7 つの論文の曝露形態はスチレン単一曝露と他の溶剤との混合曝露である。単一曝露の場合尿中代謝物の平均は (N = 3) マンデル酸実測値 353 mg/l, (クレアチニン補正值 270 mg/g creat., 尿比重補正值 325 mg/l), フェニルグリオキシル酸 144 mg/l, (104 mg/g creat., 154 mg/l) が得られ, 排出比割合は 0.41 (PhG (mol/l)/MA (mol/l)) (SD : 0.056) であった。尿中マンデル酸と尿中フェニルグリオキシル酸の合計は実測値 497 mg/l, クレアチニン補正值 374 mg/g creat., 尿比重補正值 497 mg/l となる。

混合曝露の場合 (N = 7) はマンデル酸実測値 457 mg/l, (クレアチニン補正值 325 mg/g creat., 尿比重補正值 332 mg/l), フェニルグリオキシル酸 277 mg/l,

表 1. 気中スチレン濃度と曝露評価物質の関係およびスチレン 20 ppm 対応値

調査 人数	曝露形態	実測値 (mg/l)			クレアチニン補正 (mg/g creat)	尿比重補正 (mg/l)	スチレン 20 ppm に 対応する値 (実測値)	排出割合	
		傾き	切片	相関係数	相関係数	相関係数	血液中スチレン mg/l	PhG/MA	論文番号
気中スチレンと血液中スチレン									
23	単一	0.009	0.0018	0.67			0.182		69
34	混合	0.0098	0.0064	0.83			0.202		71
41	混合	0.007	0.064	0.81			0.204		74
30	単一	0.0319	0.195	0.87			0.833		68
気中スチレンと尿中スチレン									
41	混合	0.0006	0.058	0.52	0.56	0.58	尿中スチレン mg/l 0.07		74
39	単一	0.00056	0.032	0.25			0.04		68
気中スチレンと尿中マンデル酸 (MA)									
23	単一	15	56	0.53	0.60	0.58	MA mg/l 356		69
118	単一	10.1	118	0.84	0.86	0.70	320		70
34	混合	26.5	135	0.52	0.52	0.64	665		71
39	混合	14.8	56	0.66	0.66	0.63	352		72
28	混合	23.09	-99	0.89			363		73
41	混合	16	128	0.91	0.89	0.92	448		74
39	単一	16.16	58.9	0.59	0.83	0.86	382		68
気中スチレンと尿中フェニルグリオキシル酸 (PhG)									
23	単一	5	64	0.54	0.61	0.60	PhG mg/l 164	0.33	69
118	単一	3	52	0.65	0.82	0.54	112	0.25	70
34	混合	14.4	18	0.62	0.73	0.76	306	0.33	71
39	混合	3.9	144	0.42	0.23	0.32	222	0.45	72
28	混合	6.46	155	0.81			284	0.56	73
41	混合	7	156	0.81	0.88	0.88	296	0.47	74
39	単一	7.09	14	0.72	0.84	0.80	156	0.29	68

尿比重補正は 1.016 で行った。

論文 74 の尿比重補正は 1.018 であるが 1.016 に計算した。

論文 69 と 70 はスチレン単一曝露である。論文 68 は記載が無いが論文に示されたマトグラフから単一曝露。

その他の論文はスチレンと他の溶剤との混合曝露である。(71:トルエン, メタノール, 72:メタノール, 酢酸メチル, 73:アセトン, 74:アセトン)

PhG (mol/l)/MA (mo/l)

スチレン 20 ppm に対応する値: 実測値の一次回帰式から計算

(186 mg/g creat., 186 mg/l), 排出比割合 0.61 (PhG (mmol/l)/MA (mmo/l) (SD: 0.135) であった。混合曝露の割合値は軽度に高値で標準偏差 (SD) が大きい。尿中マンデル酸と尿中フェニルグリオキシル酸の合計は実測値 734 mg/, (クレアチニン 511 mg/g creat., 尿比重 518 mg/l), となる。

生物学的な曝露指標は単一曝露との関係が基礎となり, 次に混合曝露における当該物質の曝露関係を明らかにする必要がある。作業現場を対象とした論文でも単一曝露と混合曝露についての比較はなされているがその明確な違いの説明や考察は得られていない。

Kawai ら⁶⁹⁾ は生体試料を用いた測定値が評価できる曝露下限値について報告し, 血中スチレン, 尿中スチレンを用いての曝露評価下限値は 19.5 ppm, 尿中マンデル酸, 尿中フェニルグリオキシル酸は非曝露作業者の値

を考慮して求めた評価下限値として 12.6 ppm, 9.8 ppm を報告している。この値からスチレン曝露濃度 20 ppm での評価は可能であると考ええる。

曝露指標値の提案は下記の内容を考慮して提案する。

- 1) 一般的に曝露指標値は単一曝露の値を基準とする。
- 2) 単一曝露と混合曝露についての当該物質排泄量の違いは明らかでない。
- 3) 人種差 (遺伝子) による当該物質の排泄パターンの違いが考えられる。
- 4) スチレン曝露により尿中マンデル酸 (MA), 尿中フェニルグリオキシル酸 (PhG) は増加し, HPLC 法で同時分析が可能である。また両物質はスチレンの主な代謝物質で合計は尿中代謝物 90% を占める。
- 5) スチレン 20 ppm での生体物質での曝露評価は可

能である。

- 6) 曝露濃度と尿中代謝物の関係は実測値, 尿クレアチニン補正, 尿比重補正をしても相関係数に著しい改善は認められない。
- 7) PhG/MA の割合は曝露パターンに影響する (Guillemin and Berode⁵¹⁾).

以上から尿中代謝物の曝露指標はスチレン単一曝露の値を用い, 日本人作業者の測定値を採用する。MA と PhG はスチレンの主代謝物質で曝露によって増加すること, 尿クレアチニン補正, 尿比重補正による相関に著しい改善が無いこと, 同時に分析が可能であること, また PhG/MA の割合は曝露パターンに影響することを考慮して MA と PhG の合計の実測値で評価する。これら日本人の値として 2 つのデータ (520 mg/l と 432 mg/l) があるが安全を見越して 430 mg/l を採用する。またスチレン混合曝露作業者の場合も安全側にあることや, 排泄比割合にばらつきがあることも考慮して尿中マンデル酸と尿中フェニルグリオキシル酸を合計した値を用いることは有用である。

血液中スチレンについては単一曝露と混合曝露の違いについての論文は見当たらないので回帰式から得られたスチレン 20 ppm に対応する日本人の血中スチレン濃度の平均 0.196 mg/l を用いて, 0.20 mg/l を採用する。尿中スチレンについては報告例が少なく提案は行わない。

8. 尿の採尿時期と保存, 測定

(1) 採尿時期

ボランティアによる実験研究では, スチレン曝露から最初の 3 日間だけ僅かに排出物が増加したが³⁴⁾, 排出パターンからみて, 週労働時間を越えて体内にスチレンやその代謝物が蓄積することはほとんどないとされてきた。しかしスチレンとアセトンの混合曝露作業員 19 名の曝露量と尿中代謝物を月曜から次の週の月曜まで作業前, 作業後に採尿し測定した事例において, 作業後の代謝物の排泄量が増加し, 金曜日の作業後が最も高値となり, 蓄積が認められている。曝露濃度は月曜日がスチレン 87.3 mg/m³, アセトン 361 mg/m³, 金曜日が 43.7 mg/m³, 156 mg/m³であった⁷⁵⁾。このことから週後半の作業終了時に採尿することを推奨する。

(2) 保存

サンプルは冷蔵保存し, 収集後 2 日以内に分析されるべきである^{52, 76)}。長期保存するにはサンプル収集後 -20℃ で冷凍しなければならない⁵⁰⁾。

9. 我が国における現行の健康管理

現在, 有機溶剤中毒予防規則によりスチレンの場合, その重量の 5% を超えて含有するものを使用する業務に常時従事する労働者に対し, 事業者は雇入れの際, 当該

業務への配置替えの際及びその後六月以内ごとに一回, 定期的に, 業務経歴の調査やスチレンによる自覚症状または他覚症状の有無の検査, 尿中タンパクの有無の検査等の項目に加えて尿中マンデル酸量の検査と医師による健康診断を行う。代謝物の検査は, 尿中マンデル酸濃度を測定し, 分布区分は, 分布 1 が 0.3 g/l 以下, 分布 2 が 0.3-1.0 g/l, 分布 3 が 1.0 g/l 超である。クレアチニン補正は行っていなかった。なお事業者は健康診断の結果に基づき, 有機溶剤等健康診断個人票を作成し, これを五年間保存しなければならないこととされている。

10. 勧告

日本産業衛生学会はスチレン曝露の指標として, 週後半の作業終了時に採尿された尿中マンデル酸と尿中フェニルグリオキシル酸の合計 430 mg/l, または血中スチレン 0.20 mg/l を推奨するこれらの測定は吸入と経皮による曝露両方を反映する。この値は環境気中濃度 20 ppm に相当する。

11. 他機関の生物学的許容値

ACGIH は 400 mg マンデル酸 + フェニルグリオキシル酸/g クレアチニンである。MAK 20 ppm に対し, German Biological Tolerance Value (BAT) は, 曝露終了時, 週労働時間終了時に収集された 600 mg マンデル酸 + フェニルグリオキシル酸/g クレアチニンである⁷⁷⁾。

文 献

- 1) ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists). 1997 TLVs[®] and BEIs[®]: Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices. Cincinnati: ACGIH, 1997.
- 2) ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists). Styrene, Monomer. In: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices, 7th ed. Cincinnati: ACGIH, 2001.
- 3) 環境省. 19. スチレン, 化学物質の環境リスク評価 第 1 巻. 東京: 環境省環境リスク評価室, 2002.
- 4) Lenvik K, Osvoil PO, Woldback T. Occupational exposure to styrene in Norway, 1972-1996. Appl Occup Environ Hyg 1999; 14: 1665-1670.
- 5) Cohen JT, Carlson G, Charnley G, et al. A comprehensive evaluation of the potential health risk associated with occupational and environmental exposure to styrene. J Toxicol Environ Health 2002; 5: 1-263.
- 6) Manini P, Palma De G, Andreoli R, Goldoni M, Mutti A. Determination of urinary styrene metabolites in the general Italian population by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Int Arch Environ Health 2004; 77: 433-436.

- 7) World Health Organization. *Styrene*. Environmental Health Criteria. Geneva; WHO, 1983.
- 8) Härkönen H. Relationship of symptoms to occupational styrene exposure and to the findings of electroencephalographic and psychological examinations. *Int Arch Occup Environ Health* 1977; 4: 231-239.
- 9) Flodin U, Ekberg K, Andersson L. Neuropsychiatric effects of low exposure to styrene. *Br Ind Med* 1989; 46: 805-808.
- 10) Lillis R, Lorimer WV, Diamond S, et al. Neurotoxicity of styrene in production and polymerization workers. *Environ Res* 1978; 15: 133-138.
- 11) Edling C, Anundi H, Johanson G, Nilsson K. Increase in neuropsychiatric symptoms after occupational exposure to low levels of styrene. *Br J Ind Med* Sep 1993; 50: 843-850.
- 12) Fallas C, Fallas J, Maslard P, Dally S. Subclinical impairment of colour vision among workers exposed to styrene. *Br J Ind Med* 1992; 49: 679-682.
- 13) Eguchi T, Kishi R, Harabuchi I, et al. Impaired colour discrimination among workers exposed to styrene: relevance of a urinary metabolite. *Occup Environ Med* 1995; 52: 534-538.
- 14) Campagna D, Gobba F, Mergler D, et al. Color vision loss among styrene-exposed workers neurotoxicological threshold assessment. *Neurotoxicology* 1966; 2: 367-373.
- 15) Kishi R, Eguchi T, Yuasa J, et al. Effects of low-level occupational exposure to styrene on color vision: dose relation with a urinary metabolite. *Environ Res* 2001; 85: 25-30.
- 16) Gong YY, Kishi R, Katakura Y, et al. Relationship between color vision loss and occupational styrene exposure level. *Occup Environ Med* 2002; 59: 824-829.
- 17) Cherry NM, Gautrin D. Neurotoxic effects of styrene: further evidence. *Br J Ind Med* 1990; 47: 29-37.
- 18) Yuasa J, Kishi R, Eguchi T, et al. Study of urinary mandelic acid concentration and peripheral nerve conduction among styrene workers. *Am J Ind Med* 1996; 30: 41-47.
- 19) Murata K, Araki S, Yokoyama K. Assessment of the peripheral, central and autonomic nervous system function in styrene workers. *Am J Ind Med* 1991; 20: 775-784.
- 20) Moller C, Odkvist L, Larsby B, et al. Otoneurological findings in workers exposed to styrene. *Scand J Work Environ Health* 1990; 16: 189-194.
- 21) Lindstrom K, Harkonen H, Hernberg S. Disturbances in psychological functions of workers occupationally exposed to styrene. *Scand J Work Environ Health* 1976; 3: 129-139.
- 22) Mutti A, Mazzucchi A, Rustichelli P, et al. Exposure-effect and exposure-response relationships between occupational exposure to styrene and neuropsychological functions. *Am J Ind Med* 1984; 5: 275-286.
- 23) Letz R, Mahoney FC, Hershman DL, et al. Neurobehavioral effects of acute styrene exposure in fiberglass boat builders. *Neurotoxicol Teratol* 1990; 12: 665-668.
- 24) Yokoyama K, Araki S, Murata K. Effects of low level styrene exposure on psychological performance in FRP boat laminating workers. *Neurotoxicology* 1992; 13: 551-556.
- 25) Jegaden D, Amann D, Simon JF, et al. Study of the neurobehavioral toxicity of styrene at low levels of exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 1993; 64: 527-531.
- 26) Viaene MK, Pauwels W, Veulemans H, et al. Neurobehavioral changes and persistence of complaints in workers exposed to styrene in a polyester boat building plant: influence of exposure characteristics and microsomal epoxide hydrolase phenotype. *Occup Environ Med* 2001; 58: 103-112.
- 27) Seeber A, Blaszkewicz M, Golka K, et al. Neurobehavioral effects of experimental exposure to low level of styrene. *Toxicol Lett* 2004; 151: 183-192.
- 28) Matikainen E, Forsman-Gruholm L, Pfaffli P, et al. Neurotoxicity in workers exposed to styrene. *IARC Sci Pub* 1993; 127: 153-161.
- 29) Seppalainen AM, Harkonen H. Neurophysiological findings among workers occupationally exposed to styrene. *Scand J Work Environ Health* 1976; 3: 140-146.
- 30) Schoenhuber R, Gentilini M. Influence of occupational styrene exposure on memory and attention. *Neurotoxicol Teratol* 1989; 11: 585-586.
- 31) Kishi R, Arata Y, Eguchi T, et al. Neurobehavioral effects of acute and chronic occupational exposure to low level of styrene. Abstract of International Congress on Occupational Health, Nice, 1993.
- 32) Brodtkin CA, Moon J-D, Camp J, et al. Serum hepatic biochemical activity I two populations of workers exposed styrene. *Occup Environ Med* 2001; 58: 95-102.
- 33) Kogevinas M, Ferro G, Sarracci R, et al. IARC multicentric cohort study of workers exposed to styrene. In: *Proceedings of International Symposium on Health Hazards of Butadiene and Styrene*. Helsinki: Finnish Institute of Occupational Health, 1993: 63.
- 34) Heseltine E, Peltonen K, Sorsa M, et al. Assessment of the health hazards of 1,3-butadiene and styrene. *J Occup Med* 1993; 35: 1089-1095.
- 35) Fernandez J, Caperos J. Styrene exposure. An experimental study of pulmonary absorption and excretion (author's transl). *Int Arch Occup Environ Health* 1997; 40: 1-12 (in French).
- 36) Wigaeus E, Lof A, Bjurström R, et al. Exposure to styrene. Uptake, distribution, metabolism and elimination in man. *Scand J Work Environ Health* 1983; 9: 479-488.
- 37) Fiserova-Bergerova V, Teisinger J. Pulmonary styrene vapor retention. *Ind Med Surg* 1965; 34: 620-622.
- 38) Bardodej Z, Bardodejova E. Biotransformation of ethylbenzene, styrene and alpha-methyl styrene in man. *Am Ind Hyg Assoc J* 1970; 31: 206-209.
- 39) Sedivec V, Flek J, Mraz M. Urinary excretion of mandelic and phenylglyoxylic acids after human exposure to styrene vapours. *Pracovni Lekarstvi* 1983; 35: 365-373 (in Czech).

- 40) Berode M, Droz PO, Guillemin M. Human exposure to styrene: VI. Percutaneous absorption in human volunteers. *Int Arch Occup Environ Health* 1985; 55: 331-336.
- 41) Sauerhoff MW, Madrid EO, Braun WH. The fate of orally administered styrene in rats. Michigan: Dow Chemical Company, Toxicology Research Laboratory Midland, 1976 (cited by ACGIH TLV in reference 4).
- 42) Csanady GA, Mendrala AL, Nolan RJ, Filser JG. A physiologic pharmacokinetic model for styrene and styrene-7-8-oxide in mouse rat and man. *Arch Toxicol* 1994; 68: 143-157.
- 43) Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological Profile for Styrene. TP-91/25. Atlanta: ATSDR, U.S. Public Health Service, 1992.
- 44) Lindbohm M-L, Taskinen H, Sallman M, Hemminki K. Spontaneous abortions among women exposed to organic solvents. *Am J Ind Med* 1990; 17: 449-463.
- 45) Guillemin MP, Berode M. Biological monitoring of styrene: a review. *Am Ind Hyg Assoc J* 1988; 49: 497-505.
- 46) Stewart RD, Dodd HC, Baretta ED, et al. Human exposure to styrene vapor. *Arch Environ Health* 1968; 16: 656-662.
- 47) Landry TD, Miller RR, McKenna MJ, et al. Applications of pharmacokinetic principles to problems in inhalation toxicology. In: Fiserova-Bergerova V, ed. Modeling of inhalation exposure to vapors: uptake, distribution, and elimination, Vol. II. Boca Raton: CRC Press, 1983: 39-65.
- 48) Ramsey JC, Young JD, Karbowski RJ, et al. Pharmacokinetics of inhaled styrene in human volunteers. *Toxicol Appl Pharmacol* 1980; 53: 54-63.
- 49) Engstrom J, Bjurstrom R, Astrand I, et al. Uptake, distribution and elimination of styrene in man. Concentration in subcutaneous tissue. *Scand J Work Environ Health* 1978; 4: 1-9.
- 50) Guillemin MP, Bauer D. Human exposure to styrene. III. Elimination kinetics of urinary mandelic and phenylglyoxylic acids after single experimental exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 1979; 44: 249-263.
- 51) Guillemin MP, Berode M. Biological monitoring of styrene: a review. *Am Ind Hyg Assoc J* 1988; 49: 497-505.
- 52) Guillemin MP, Bauer D. Biological monitoring of exposure to styrene by analysis of combined urinary mandelic and phenylglyoxylic acids. *Am Ind Hyg Assoc J* 1978; 39: 873-879.
- 53) Gotell P, Axelson O, Lindelof B. Field studies on human styrene exposure. *Work Environ Health* 1972; 9: 76-83.
- 54) Härkönen, H, Kalliokoski P, Hietala S, et al. Concentrations of mandelic and phenylglyoxylic acid in urine as indicators of styrene exposure. *Work Environ Health* 1974; 11: 162-169.
- 55) Lof A, Lundgren E, Nordqvist MB. Kinetics of styrene in workers from a plastics industry after controlled exposure: a comparison with subjects not previously exposed. *Br J Ind Med* 1986b; 43: 537-543.
- 56) Engstrom K, Riihimäki V, Laine A. Urinary disposition of ethylbenzene and m-xylene in man following separate and combined exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 1984; 54: 355-363.
- 57) Engstrom KM. Metabolism of inhaled ethylbenzene in rats. *Scand J Work Environ Health* 1984; 10: 83-87.
- 58) Ikeda M, Hirayama T. Possible metabolic interaction of styrene with organic solvents. *Scand J Work Environ Health* 1978; 4(Suppl. 2): 41-46.
- 59) Vainio H, Zitting A. Interaction of styrene and acetone with drug biotransformation enzymes in rat liver. *Scand J Work Environ Health* 1978; 4(Suppl. 2): 47-52.
- 60) Ohtsui H, Ikeda M. The metabolism of styrene in the rat and the stimulatory effect of phenobarbital. *Toxicol Appl Pharmacol* 1971; 18: 321-328.
- 61) Berode M, Droz PO, Boillat MA, et al. Effect of alcohol on the kinetics of styrene and its metabolites in volunteers and in workers. *Appl Ind Hyg* 1986; 1: 25-28.
- 62) Wilson HK, Robertson SM, Waldron HA, et al. Effect of alcohol on the kinetics of mandelic acid excretion in volunteers exposed to styrene vapour. *Br J Ind Med* 1983; 40: 75-80.
- 63) Jang JY, Droz PO, Berode M. Ethnic differences in biological monitoring of several organic solvents. I. Human exposure experiment. *Int Arch Occup Environ Health* 1997; 69: 343-349.
- 64) Shi CY, Chua SC, Lee BL, et al. Kinetics of styrene urinary metabolites: a study in a low-level occupational exposure setting in Singapore. *Int Arch Occup Environ Health* 1994; 65: 319-323.
- 65) Kim H, Wang RS, Elovaara E, et al. Cytochrome P450 isozymes responsible for the metabolism of toluene and styrene in human liver microsomes. *Xenobiotica* 1997; 27: 657-665.
- 66) Haufroid V, Buchet JP, Gardinal S, et al. Importance of genetic polymorphism of drug metabolizing enzymes for the interpretation of biomarkers of exposure to styrene. *Biomarker* 2001 (in press).
- 67) Ma M, Umemura T, Mori Y, et al. Influence of genetic polymorphisms of styrene-metabolizing enzymes and smoking habits on levels of urinary metabolites after occupational exposure to styrene. *Toxicology Letters* 2005; 160: 84-91.
- 68) Ong CN, Shi CY, Chia SE, et al. Biological monitoring of exposure to low concentrations of styrene. *Am J Ind Med* 1994; 25: 719-730.
- 69) Kawai T, Yasugi T, Mizunuma K, et al. Comparative evaluation of urinalysis and blood analysis as means of detecting exposure to organic solvents at low concentrations. *Int Arch Occup Environ Health* 1992; 64: 223-234.
- 70) Ikeda M, Koizumi A, Miyasaka M, Watanabe T. Styrene exposure and biological monitoring in FRP boat production plants. *Int Arch Occup Environ Health* 1982; 49: 325-339.
- 71) Kawai T, Yasugi T, Mizunuma K, et al. Monitoring of workers exposed to a mixture of toluene, styrene and methanol vapours by means of diffusive air sampling

blood analysis and urinalysis. *Int Arch Occup Environ Health* 1992; 63429-63435.

- 72) Kawai T, Mizunuma K, Yasugi T, et al. Effects of methanol on styrene metabolism among workers occupationally exposed at low concentrations. *Arch Environ Contam Toxicol* 1995; 28: 543-546.
- 73) Kawai T, Mizunuma K, Yasugi T, Horiguchi S, Ikeda M. Effective prevention of styrene monomer exposure by protective respirators in fiber-reinforced plastics work. *Occup Hygiene* 1994; 1: 153-161.
- 74) Mizunuma K, Yasugi T, Kawai T, Horiguchi S, Ikeda M. Exposure-excretion relationship of styrene and acetone in factory workers: a comparison of a lipophilic solvent and a hydrophilic solvent. *Arch Environ Contam Toxicol* 1993; 25: 129-133.
- 75) Apostoli P, Alessandro G, Placidi D, Alessio L. Metabolic interferences in subjects occupationally exposed to binary styrene-acetone mixtures. *Int Arch Occup Environ Health* 1998; 71: 445-452.
- 76) Flek J, Sedivec V. Simultaneous gas chromatographic determination of urinary mandelic and phenylglyoxylic acids using diazomethane derivatization. *Int Arch Occup Environ Health* 1980; 45: 181-188.
- 77) Deutsche Forschungsgemeinschaft: List of MAK and BAT Values 2002. Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area, Report No. 38. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH, 2002: 189.

インジウムおよびその化合物

In

[CAS No. 7440-74-6]

血清インジウム濃度 3 $\mu\text{g/l}$

試料採集時期 特定せず

1. 物理化学的性質および用途

インジウムは、原子番号 49, 分子量 114.82, 比重 7.3 (20℃), 融点 156.6℃, 沸点 2072℃, 水に不溶の銀白色の金属である。2004年の我が国の需要推計は約 500 トンであり, 世界需要の約 75% を占めている。95% が薄層ディスプレイ用透明導電膜製造用セラミクス (以下 ITO, 酸化インジウムと酸化錫を混合し高温高压で焼結した高密度セラミクス) に, 残りがインジウムリン等の光デバイス用化合物半導体, 低融点ヒューズ, はんだ, 蓄電池添加物, 歯科用合金等に使用される。インジウムは希少金属であり, 廃棄インジウムの 90% 以上がリサイクルされているとされる。

なお, 医学の分野でも塩化インジウム (^{111}In) 注射液は, 骨髄の造血機能診断に使用される放射性医薬品となっている。 ^{111}In は幼若赤芽球細胞に集積し, 造血骨髄の分布や活性度の把握, 全身性・限局性の造血骨髄疾患の診断, 骨髄機能障害の診断に有用な情報を与える。

2. 吸収, 蓄積, 排泄

化合物により動態が異なる。皮膚, 筋, 骨に大部分が蓄積し, 気管リンパ節, 脾, 副腎, 腎, 肝にも高濃度蓄積する。酸化インジウム (In_2O_3) のラット経口投与では, 肺, 肝, 腎, 脾, 骨に数 ppm 検出され, イヌでは腸管吸収率が 0.2~0.4% である。三塩化インジウムの気管内投与では 2 週間で約 60% が肺から排泄され, その後は排泄速度が遅くなり, 9 週では 82% の排泄に留まる。クエン酸インジウムの皮下投与では, 85~90% が 2 日間で吸収される¹⁾。

National Toxicology Program (NTP)²⁾ は, ラットおよびマウス雌雄 50 匹へのインジウムリン (InP) の 2 年間吸入曝露実験を実施した。22 週または 21 週で一般状態の悪化から曝露を中断し経過観察した結果から, InP の肺での半減期を, マウス 0.1 mg/m³ 曝露群は 144 日, 0.3 mg/m³ 曝露群は 163 日, ラットでは, それぞれ 262 日と 291 日と評価している。

3. ヒトに対する影響

3.1 症例報告

平成 18 年 12 月現在, 6 例の症例 (症例 1~6) が学術誌に掲載され, 1 例 (症例 7) が学会発表されている。

Homma *et al.*³⁾ は, 1994 年より ITO 研磨作業に約 3

年間従事していた 28 歳の男性の症例を報告した。1998 年初に、増悪する乾性咳嗽や呼吸困難、寝汗、食欲低下、10 ヶ月間で 10 kg の体重減少を自覚し、某病院を受診した。喫煙歴は 10 本/日を 10 年間で、既往歴はなく、常用内服薬もなかった。パチ状指と呼吸音で fine crackle 聴取、胸部 X 線撮影では、全肺野のスリガラス状陰影 (ground-glass appearance, GGA)、胸部高解像度 CT (HRCT) では全肺野で胸膜直下の蜂窩肺と GGA を認めた。胸腔鏡下肺生検 (video-assisted thoracoscopic lung biopsy, VATS) で、肺胞腔内に赤血球、フィブリン、コレステロール結晶や微細粒子を貪食した肺胞マクロファージを認め、間質にはリンパ球と形質細胞が浸潤し、リンパ球小節がいたるところに存在していた。直径 1 μm 前後の微細粒子を肺胞腔内、肺胞中隔、気管支内腔で認められ、X 線分析によりインジウムとスズが検出され、ITO 粒子と同定された。血清中インジウム濃度 (In-S) は、290 $\mu\text{g}/\text{l}$ と著明に上昇していた。以上より ITO 粒子吸入による間質性肺炎と診断された。間質性肺炎に対してステロイドによる治療がおこなわれたが効果はなく、2001 年 4 月に両側気胸を併発し死亡した。

2 例目は 1 例目と同一職場の 30 歳の男性の報告である⁴⁾。喫煙歴は 3 本/日を 3 年間、1994 年より ITO 研磨作業に従事し、1997 年より乾性咳嗽、労作性呼吸困難を自覚した。健康上以外の理由で転勤し、定期健診で異常陰影を指摘され、2002 年 1 月に某病院受診した。胸部 X 線撮影で右上肺野に網状影、HRCT で、右上肺野の末梢側に浸潤影を認め、それに沿ってびまん性の GGA、全肺野に散在する小葉中心性の粒状影や気腫性変化が認められた。血清学的検査では、In-S は 51 $\mu\text{g}/\text{l}$ 、KL-6 は 799 U/mI (正常範囲: < 500 U/mI) であった。VATS で、胸膜直下の気腫状変化の部位にはびまん性に黄色の小結節が認められ、コレステロール結晶と茶色の細粒子を含んだ異物巨細胞を伴う小葉中心性気管支周囲の線維組織増殖像であった。また、コレステロール結晶と茶色の細粒子を含んだ異物巨細胞を伴う肺胞炎を認めた。茶色の細粒子の X 線分析でインジウムとスズが検出され、ITO 吸入による肺線維症、肺気腫と診断された。

症例 3~5 は、症例 1, 2 と同一職場であり、2002 年に実施されたインジウム呼吸器検診で発見された⁵⁾。症例 3~5 の年齢は 31, 39, 28 歳、喫煙歴は非喫煙、18 箱/年、非喫煙であった。症例 3 では、%D_{LCO} 軽度低下、胸部 HRCT で GGA、経気管支鏡生検 (transbronchial lung biopsy, TBLB) でコレステリン結晶を伴う線維性変化、In-S は 40 $\mu\text{g}/\text{l}$ 、KL-6 は 1,930 U/mI であった。症例 4 では、HRCT で GGA、TBLB でコレステリン結晶を伴う線維性変化、In-S は 127 $\mu\text{g}/\text{l}$ 、KL-6 は 3,750 U/mI であった。症例 5 では、閉塞性障害、%D_{LCO} 軽度低下、

HRCT で GGA、多発ブラ、線維性変化、右気胸、左気胸の既往、左気胸手術標本でコレステリン肉芽腫と肺胞上皮の肥厚、In-S は 99 $\mu\text{g}/\text{l}$ 、KL-6 は 1,190 U/mI であった。

症例 6 は 44 歳の非喫煙者である⁶⁾。2000 年にインジウム化合物の取り扱いを開始し、2002 年より咳嗽、喀痰出現、近医での投薬で自覚症状は一時改善したが、徐々に労作時呼吸困難を自覚するようになった。2005 年に実施したインジウム疫学調査で血液検査、胸部 HRCT で異常を指摘され、某病院受診し精査した。拘束性呼吸機能障害、D_{LCO} 低下、胸部 X 線で右優位の上肺野異常影、肺門上昇し上葉の収縮性、HRCT で上肺野優位の間質性陰影、著明な容積減少、牽引性の気管支拡張、下葉でも小葉隔壁の肥厚などの間質性変化を認めた。血清学的検査で KL-6 は 3,450 U/mI と著明に上昇し、SP-D も 346 ng/mI (正常範囲: < 110 ng/mI) も著明に上昇、TBLB による病理所見は、肺胞隔壁にびまん性に軽度の線維性肥厚が認められ、ごく軽度のリンパ球の浸潤が散見された。肺胞腔内には多数のコレステリン結晶の形成、それを貪食したマクロファージが認められた。また、In-S は 64.7 $\mu\text{g}/\text{l}$ であった。インジウムによる肺障害と診断された。

症例 7 は 20 年間、液晶薄膜材料の製造に従事していた喫煙歴は 20 本を 10 年の 47 歳男性の報告である⁷⁾。酸化インジウムを主に、スズ、亜鉛、アルミニウム、アンチモン他、多彩な金属を扱っていた。1998 年より咳を自覚、2002 年に某院で胸部異常陰影を精査するも原因不明であった。2003 年に某病院紹介受診、胸部 X 線、胸部 CT にて両側上肺野の容積減少と線状索状影、血清 LDH 462 IU/l、KL-6 6,395 U/mI と著明な上昇、TBLB で針状結晶物を取り囲む多核巨細胞、2004 年 VATS で肺表面の不整でびまん性線維化、病理所見は、間質に硝子化した線維組織とリンパ球の集積、肺胞内に針状のコレステリン結晶を認め、間質および肺胞内には褐色粒子が沈着し一部はマクロファージに貪食、褐色粒子を X 線分析施行したところ、In, Al, Cu, Fe, Mg, Si, Sn, Ti, Zn が検出された。In-S は 92 $\mu\text{g}/\text{l}$ であり、肺組織内の他の金属との複合影響は否定できないが、酸化インジウム吸入による間質性肺炎と考えられた。

3. 2 疫学調査

1975 年の EPA レポートの preliminary study を引用している ACGIH の提案理由⁸⁾によると、インジウム製造しているインジウム化合物曝露作業者に、齲歯、関節・骨痛、神経系・消化器系障害、心臓痛 (heart pain)、全身衰弱があったとの記述があるが、インジウム濃度、曝露期間は不明である。

Chonan *et al.*⁹⁾ は、症例 1~5 の事業場における初回のインジウム健康診断の結果を発表した。対象者は、曝露歴 1 年以上の男性 108 名 (うち 27 名が過去曝露者)、

および、HRCT と In-S の比較対照とした 38 名の成人男性である。18 名（うち 3 名は非喫煙者）が慢性の咳／痰、4 名がバチ状指、23 名（21%）が HRCT で網状影および／または GGA の間質性変化、14 名（13%）が気腫性変化、6 名が拘束性呼吸機能障害、4 名が閉塞性呼吸機能障害、4 名が D_{LCO} 低下、40 名（43%）が KL-6 高値（基準値 < 500）であり、In-S の幾何平均値（GM）は $7.9 \mu\text{g}/\text{l}$ （幾何標準偏差 GSD 4.3）と、対照群の GM 0.3（GSD 2.6）より有意に高かった。In-S を 4 分位（0.2 ~ 2.9, 3.2 ~ 8.0, 8.3 ~ 21.7, 22.2 ~ 126.8 $\mu\text{g}/\text{l}$ ）に分割し第 1 分位群と比較すると、KL-6 は第 2 分位群以上で有意に増加、% TLC と % D_{LCO} は第 4 分位群で有意に低下、KL-6、筆者考按による HRCT スコア（間質性変化、気腫性変化）、KL-6 有所見率、HRCT の間質性変化有所見率は、第 1 ~ 第 4 分位群で有意な正のトレンド、% VC、% TLC、% D_{LCO} は第 1 ~ 第 4 分位群で有意な負のトレンドがあった。

Hamaguchi *et al.*¹⁰⁾ は、ITO 製造およびインジウムリサイクル工場にて 1 年以上インジウム作業に従事している 93 名の男性曝露群と 104 名の男性非曝露群の時間断面研究を発表した。In-S ($\mu\text{g}/\text{l}$) の幾何平均（GM）（幾何標準偏差、GSD）は、曝露群で 8.3（4.6）、非曝露群で 0.3（3.0）であり、KL-6、SP-D、SP-A（正常範囲 < 43.8）は平均値、有所見率ともに曝露群で有意に高かったが、HRCT およびスパイロメトリーでは両群に差はなかった。In-S により $1.0 \mu\text{g}/\text{l}$ 未満（平均 0.5, 第 0 群）、 $1.0 \sim 4.9$ （2.5, 第 1 群）、 $5.0 \sim 9.9$ （7.5, 第 2 群）、 $10.0 \sim 19.9$ （13.5, 第 3 群）、 $20.0 \sim 29.9$ （24.2, 第 4 群）、 $30.0 \sim 49.9$ （41.2, 第 5 群）、50.0 以上（80.4, 第 6 群）に分割して第 0 群と平均値を比較すると、KL-6 は第 4 群以上、SP-D は第 5 群以上、SP-A は第 5 群以上で有意に高値であった。第 0 群 ~ 第 6 群の KL-6 の GM（有所見率）は、257.3（0.0%）、266.3（8.3%）、432.1（38.5%）、444.9（33.3%）、847.9（81.8%）、867.1（80.0%）、1951.0（100.0%）であり、非常に明瞭な量影響関係、量反応関係を示した。SP-D、SP-A、HRCT による間質性変化および気腫性変化についても、KL-6 よりは明瞭ではないが、有意な正のトレンドが観察された。

4. 動物に対する影響

4. 1. 1994 年以前の動物に対する毒性情報

1994 年以前の動物に対する毒性情報を、Patty's Toxicology¹⁾ より抜粋して示す。

4. 1. 1. 三塩化インジウム

ラット、ウサギ、イヌに一部クエン酸塩として三塩化インジウムを静注した時の致死量は、 $0.33 \sim 3.6 \text{ mg In/kg}$ である。 955 mg/kg （約 500 mg In/kg ）以上をラットに腹腔内投与したときは、9 日以内に全ラットが死

亡し、一部のラットは、 546 mg/kg （約 280 mg In/kg ）で死亡した。三塩化インジウムを餌に混合し 3 ヶ月与えた場合、2.4% 混合餌（In 約 1.25%）では軽度の成長の遅れ、4%（In 約 2.1%）では明らかな遅れがあった。ウサギに投与（経路不明）したとき、後肢の麻痺、生殖尿路系の変性変化、局所的痙攣、鼻出血、反射亢進が観察された。組織学的には、脳、心、副腎、脾に変化があった。その他、ラットでは貧血傾向、好中球増加、リンパ球減少、静注で腎近位尿細管変性が報告されている。

4. 1. 2. 酸化インジウム

酸化インジウムをウサギに静注すると、 100 mg/kg （約 83 mg In/kg ）で遅発性に（1 ~ 3.5 ヶ月）致死的であり、 $35 \sim 68 \text{ mg/kg}$ （約 $29 \sim 56 \text{ mg In/kg}$ ）投与では、3 週後から重篤な遅発性反応が起きた。一方、繰り返し静注で総静注量が 424 mg/kg （約 350 mg In/kg ）では、35 日以内には一羽のウサギも死亡しなかった。ラットに対する経口投与は致死的ではない。しかし、コロイド状水和物をマウスに静注した時の LD_{50} は 0.32 mg/kg であった。ラットに $24 \sim 97 \text{ mg/m}^3$ （約 $12.5 \sim 50 \text{ mg In/m}^3$ ）の三酸化インジウム（平均粒径 $0.5 \mu\text{m}$ ）を一日 4 時間 3 ヶ月曝露した実験では、非定型な肺炎反応が起きた。広範な肺胞浮腫が発生したが、肺胞液中には細胞成分は少なく、肺胞壁は紡錘状細胞に替わり、病変は曝露中も曝露 12 週後もほとんど変化はなく、線維化もなかった。肺胞蛋白症に類似した病変であった。

4. 1. 3. 硝酸インジウム

硝酸インジウムの腹腔内投与 LD_{50} は、マウス、ラットで $7.95, 5.55 \text{ mg/kg}$ であった。

4. 1. 4. インジウムアンチモニー（InSb）

ラットに 10 mg/kg （約 4.8 mg In/kg ）を気管内投与し 9 ヶ月後の検索では、肉眼的にも組織学的にも変化はなかった。

4. 1. 5. 金属インジウム

インジウムメッキした銀のディスクを、皮下、筋肉内、腹腔内に留置した実験では、異物反応が起きたのみであった。

4. 2. 1994 年以降の毒性情報

1994 年以降は、インジウムを含む化合物半導体および薄型ディスプレイ用透明導電膜製造材料の呼吸器毒性に重点をおいた気管内投与および曝露実験研究が報告されている。

4. 2. 1. 気管内投与による呼吸器毒性

Blazka ら¹¹⁾ は、雌 F344 ラットに 1.3 mg In/kg の三塩化インジウムを気管内単回投与し、1, 2, 4, 7, 14, 28, 56 日後に肺病理、気管支肺胞液（BAL）分析、インジウム濃度分析を実施した。加えて、 $0.00016, 0.00325, 0.065$ および 1.3 mg In/kg 投与し、14 日後に気管支肺胞液中の炎症細胞成分を比較した。 0.00325 mg

In/kg 投与群では, BAL 中細胞数増加 (有意ではない), 多核白血球割合が有意に増加し, 0.065, 1.3 mg In/kg 群では細胞数, 多核白血球割合ともに有意に増加した. 1.3 mg In/kg では炎症所見が 56 日後にも明らかであった. 28 日後には肺重量は 2.5 倍になり, 気管支肺胞液中の細胞成分は 32 倍になった. そのうち 67% は顆粒球であった. ハイドロキシプロリン含有量は 2 倍, フィブロンectin と TNF-alpha は 24 時間以内に急激に増加し, 56 日後でも増加していた. この結果から, 三塩化インジウムは重度の肺障害と線維化を引き起こすことが明らかになった.

Tanaka ら¹²⁾ は, 雄シリアンゴールデンハムスターに, 0.5 mg のインジウム砒素 (InAs, 0.3 mg In), インジウムリン (InP, 0.4 mg In) を週 1 回, 15 週間合計 7.5 mg 気管内投与をおこない, 全生涯期間観察した. InAs 群では体重増加の抑制が観察された. 肺病理では, 肺胞蛋白症様病変, 肺胞・気管支細胞過形成, 肺炎, 肺気腫, 化骨化生が両群で観察され, 両物質は肺に重篤な障害を生じた. 腫瘍病変は群間には差はなかったが, InAs 群で肺腺腫 1, 肝嚢胞腺腫 2, 膵腺がん 1, 副腎腺がん 1, 悪性リンパ腫 2, InP 群で副腎 pheochromocytoma 1, 対照群で肺腺腫 1, 前胃パピローマ 1 であった.

Tanaka ら¹³⁾ は, 雄シリアンゴールデンハムスターに, ガリウム砒素 (GaAs, 粒径 1.32 μm , 7.7 mg/kg), InAs (粒径 1.58 μm , 7.7 mg/kg, 4.7 mg In/kg), 三酸化二砒素 (1.3 mg/kg) を週 2 回, 計 16 回 (InAs は 14 回) 気管内投与し比較した実験では, InAs 投与群で最も強い炎症性変化 (好中球とマクロファージの集積, 分泌液, 胸膜肥厚, 線維増殖) が観察され, InAs 投与群でのみ, 体重増加抑制, 肺胞・気管支細胞過形成, 扁平上皮化生, 扁平上皮過形成が進展していた. 微弱～軽度の腎尿細管変化が, GaAs, InAs 投与群で観察された.

Yamazaki ら¹⁴⁾ は, Tanaka ら¹³⁾ の報告において InAs の発がん性が強く示唆される変化が認められたことから, その原因がインジウムであるかどうかについて, 同モルの InAs (11 回投与量; 4 mg as InAs/kg, 平均粒子径; 1.58 μm) および InP (同; 3 mg as InP/kg, 平均粒子径; 1.06 μm) をハムスターの気管内に週 2 回, 8 週間にわたって投与し, その後, 約 2 年間にわたって観察した. 投与期間中および観察期間中の体重の増加の推移に関し, InAs 群は InP 群および対照群に比べて有意に低く推移し, さらに, InP 群は対照群に比べて有意に低値であった. 各群の In-S は投与終了直後が最も高く, InAs 群のインジウム濃度は, 7.62 μM , InP 群では 3.17 μM で, 2 相性に減少し, InAs の第 1 相は 2.5 週, 第 2 相は 60.8 週, InP の第 1 相は 6.2 週, 第 2 相は 60.0 週であり, 半減期は長かった. 肺病変は, 投与終了直後, および 8 週目, 16 週目では限局性の肺胞および細気管

支上皮細胞の増生が観察されたが, 経時的に肺胞蛋白症様の病変に変化した. 炎症性変化は投与終了直後から 88 週目まで持続的に観察され, 線維化は 16 週目から顕著に観察された. InAs および InP の気管内投与によって催腫瘍性は確認できなかったが, これらの物質の肺障害性は非常に強く, 全身性の障害も発現した.

Tanaka ら¹⁵⁾ は, インジウム・スズ酸化物 (ITO, 平均粒子径; 0.95 μm) および InP (平均粒子径; 1.06 μm) の肺障害について, ハムスターの気管内に週 1 回, 16 週間にわたって投与し, それらの毒性の比較を行った. 1 回投与量は 6 mg/kg (ITO, InP の各粒子として) である. 投与期間中, InP 投与群では体重増加の抑制が観察されたが, ITO 投与群では対照群と同様の増加を示した. 肺炎や線維組織の増殖が両群で観察され, その程度は InP 投与群が重度であったが, ITO の気管内投与によっても肺障害が発現することが明らかになった.

Tanaka ら¹⁶⁾ は, ハムスターにおいては, InAs (平均粒子径; 1.58 μm), 1 回投与量 8 mg/kg を週 2 回, 7 週間にわたって投与した実験で, 16 匹中 3 匹に肺の扁平嚢腫の発生が認められ, InAs の発がん性が疑われた.

Uemura ら¹⁷⁾ は, 雄 F344 ラットに平均粒径 0.8 μm の InP 単結晶粉末を 0, 1, 10, 100 mg/kg (0, 0.79, 7.9, 79 mg In/kg) を単回気管内投与し, 翌日および 8 日後に BAL 分析および肺病理検索を実施した結果, いずれの群でも強い肺炎症所見を観察した. 100 mg/kg 投与群における血清インジウム濃度は, 翌日で ND ~ 11.5 ng/ml, 7 日後で 27.4 ~ 273.6 ng/ml であった.

Oda¹⁸⁾ は, 同様の粉末を 0, 1.2, 6.0, 62.0 $\mu\text{g/kg}$ (0, 0.9, 4.7, 48.8 μg In/kg) 単回気管内投与を実施した. 翌日の検査では, 軽度の SOD および LDH の上昇は観察されたが, 炎症細胞の増加や蛋白の増加は見られなかった. 8 日目の検査では, 62.0 $\mu\text{g/kg}$ 投与群でのみ好中球・リンパ球, 総蛋白, LDH 活性, リン脂質, コレステロールの増加等の炎症所見, 肺胞上皮の剥脱, 肺胞腔内浸出液が観察された.

Morgan ら¹⁹⁾ は, 銅-ガリウム-2セレン (CGS), 銅-インジウム-2セレン (CIS), カドミウム-テルル (CdTe) の呼吸器毒性比較をする目的で, 雌 SD ラットに 0, 12, 25, 50, 100 mg/kg (0, 4, 8.5, 17, 34 mg In/kg) 単回気管内投与し, 72 時間後に BAL 分析, 肺病理を実施した. 体重増加の抑制が 100 mg CIS 群と全 CdTe 群に観察された. 肺重量増加は全群で観察され, CdTe 群が最も大きかった. BAL 中の細胞数は CIS 100 mg 群で最も上昇した. マクロファージの比率が減少し多核白血球の比率が上昇した. LDH は増加し, 蛋白は CIS と CdTe で増加した. 病理では肺リンパ組織過形成, 肺胞タイプ II 細胞の過形成が全群で観察され,

CdTe 群では終末気管支上皮および肺胞気管支上皮の壊死が観察された。毒性はCdTeで最も強く、CISが中程度、CGSは軽度 (minimal) であった。続いてMorganら²⁰⁾は各物質70mM (8mg In) を単回気管内投与し、投与後1, 3.7, 14, 28日にBALを分析した。相対肺重量はどの時点でもCdTe, CUSで有意に上昇し、炎症はCdTeで最も強く、CISが中程度、CGSは軽度 (minimal) であった。2型肺胞細胞の過形成はCdTe, CISで観察された。

4. 2. 2. 吸入曝露による呼吸器毒性

Blazkaら²¹⁾は、雌F344ラットに0.2, 2.0, および20mg/m³ (約0.1, 1, 10mg In/m³) 三塩化インジウムエアロゾル (粒径幾何平均値: 0.075, 0.133, 0.750 μ m) を、1時間単回頭部曝露し、7, 42日後に検査した。肺重量は、7日後に全群で有意に増加し、42日後は2.0, 20mg/m³曝露群で有意であった。BAL中の細胞数の増加は7日後に全群で有意であり、42日後は2.0, 20mg/m³曝露群で有意であった。20mg/m³曝露群の7日後のBAL中細胞数、フィブロネクチン、TNF alpha レベルは、8, 40, 5倍であった。曝露7日後の肺障害と比例して拘束性肺病変とアセチルコリンに対する気道感受性の亢進が観察され、42日後には代償性に肺容量と一酸化炭素拡散能が20mg/m³曝露群で増加し、治癒をうかがわせた。42日後の肺コラーゲン濃度は、曝露濃度に依存して増加していた。肺中のインジウム濃度は、7日後は全群で曝露量に応じて有意に増加していたが42日後は減少し、0.2mg/m³曝露群ではコントロール群レベルであった。これらの結果は、三塩化インジウム曝露が急性の肺炎の原因であることを示している。

4. 2. 3. 発がん性・変異原性

NTP²⁾は、F344/NラットおよびB6C3F₁マウス雌雄50匹へのInPの6時間/日、5日間/週、2年間吸入曝露実験を実施した。平均空気力学的粒径1.2 μ m、曝露濃度は0 (対照群)、0.03 (低濃度)、0.1 (中濃度) および0.3 (高濃度) mg/m³であった。この濃度はインジウムとして約0.024, 0.079, 0.24mg/m³に相当する。中・高濃度曝露群は一般状態の悪化のため、ラットは22週目、マウスは21週目で曝露を中止し、以降はインジウム非曝露で観察した。低濃度曝露群は、ラット、マウスともに105週間曝露した。ラット・マウス雌雄ともに肺胞/気管支に腺腫およびがんの発生増加が見られ、50匹中の発生数はラット雄で7, 22, 30, 35, ラット雌で1, 10, 6, 26, マウス雄で18, 23, 24, 21, マウス雌で4, 11, 15, 14であった。ラットでは、肺胞蛋白症、間質線維化、慢性活動性炎症が雌雄とも殆どの曝露ラットで観察され、マウスでは、漿膜の線維化、慢性活動性炎症が雌雄とも殆どの曝露マウスで観察され、中・高濃度曝露群では曝露中断約80週後も肺の炎症が持続していること

が明らかとなった。その他、種および性に共通してはいないが、褐色細胞腫、単核球性白血病、線維性線腫、乳がんがInP曝露に関連するものとして報告されている。IARCはこの結果から、2006年にInPをGroup 2Aと分類した。

Gottschling *et al.*²²⁾はNTPの実験の雌ラット発がんメカニズムについて、慢性活動性炎症によって活性酸素種の増加および抗酸化物質の減少が起き、DNA、細胞膜、蛋白の酸化的障害が発生し、呼吸上皮・気管支上皮の過形成～発がんに至ると推定している。

変異原性に関する文献は見あたらなかった。

4. 2. 4. 生殖発生毒性

Chapinら²³⁾は、Swissマウスに三塩化インジウム250mg/kg以下 (130mg In/kg) の濃度を毎日強制経口投与したが、雄生殖能および肝機能に影響なかったが、尿中NAGは減少した。同様に雌については、受胎能には影響なかったが、雌の体重減少によると考えられる子宮内胎仔死亡は増加した。妊娠6～15日に塩化インジウム250mg/kg以下の濃度を強制経口投与した発生毒性試験では、胎仔奇形は増加しなかった。妊娠9日目の全胚培養による*in vitro*の試験では、5 μ M 48時間曝露でも奇形が増加し50 μ Mで直接毒性により胚死亡が発生した。

Nakajimaら²⁴⁾は、妊娠9日目Wistarラットに、静注 (0.1～0.4mg In/kg) または経口 (75～300mg In/kg) で三塩化インジウム単回曝露し、妊娠20日に胎仔の成長と奇形を観察した。0.4mg In/kg静注では、有意に胎仔体重が低下し、胎仔死亡、奇形発生は有意に増加した。尾と指の奇形発生頻度が最も高かった。経口曝露では、300mg In/kgでは対照群と有意な差はなかった。0.4mg In/kg静注直後、1日後、3日後、6日後の血清インジウム濃度は、6.3, 4.8, 3.0, 2.0mcg/ml (論文中のFig. 2より目分量)、300mg In/kg経口投与ではどの日も2mcg/mlを越えていなかった。次に、Nakajimaら²⁵⁾は、Wistarラットの9.5日胚または10.5日胚に三塩化インジウム25～200 μ Mを48時間培養曝露した結果、25 μ Mで卵黄嚢の縮小、神経管の縮小、奇形が観察され、インジウムは胚に直接毒性があることが解った。

Omuraら²⁶⁾はTanakaら¹²⁾の実験におけるハムスターの精巣毒性を検索したが、InAsでは影響はなかった。Omuraら²⁷⁾は、ラットに、GaAs (7.7mg/kg), InAs (7.7mg/kg, 4.6mg In/kg), 三酸化二砒素 (1.3mg/kg) を週2回、計16回気管内投与し、精巣毒性を観察した。三酸化二砒素は精巣毒性を示さず、GaAsは精子数減少、異常精子増加、後期精子細胞の変性が観察され、InAsではGaAsより弱いが精巣上体での精子数減少が見られた。GaまたはInが一定の役割を担っていると考えられた。Omuraら²⁸⁾はInPやInAs

をハムスターの気管内に投与し、約2年間観察した Yamazaki ら¹⁴⁾の同一実験系において、雄性生殖器官の重量の低下、精巣上体尾分の精子数の減少、重度の精巣の病理学的変化が観察され、InPやInAs投与によって明らかな精巣障害が認められた。Omura ら²⁹⁾は、ITO および InP をハムスターの気管内に投与した Tanaka ら¹⁵⁾の報告と同一の実験系において、精細管上皮の空胞化が両インジウム化合物の投与によって観察され、InP に比べて軽度ではあるが、ITO によっても精巣障害を認めている。

4. 2. 5. 造血器への影響

Conner ら³⁰⁾は、雄シリアンゴールデンハムスターに、砒酸ナトリウム (0.3, 3mg/kg) または 三塩化インジウム (1.5mg/kg, 0.78mg In/kg) を週3回4週間、および InAs 単回 (1,000mg/kg, 600mg In/kg) を皮下投与し、ヘム代謝に及ぼす影響を30日間検索した。インジウムについては、赤血球 ALAD 活性低下、腎 ALAD 活性低下があり、尿中 ALA やプロトポルフィリン分画の排泄が増加した。*In vitro* 実験結果からは、As より In が ALAD 阻害が強かった。

5. 生物学的許容値の提案

以上の生体影響情報より、労働環境において予防すべき健康影響は、KL-6、SP-D 等の上昇を影響指標とした肺間質性変化と考える。Chonan *et al.* および Hamaguchi *et al.* の2つの労働者集団の観察結果を総合的に判断し、インジウムおよびその化合物の生物学的許容値として、 $3\mu\text{g}/\text{l}$ (血清中インジウムとして、試料採集時期は特定せず) を提案する。

諸外国では生物学的許容値は設定されていない。ACGIH は TLV-TWA を $0.1\text{mg}/\text{m}^3$ ³⁸⁾ としているが、最近のヒト健康影響情報は提案理由中には含まれていない。

なお、現段階での人のインジウム化合物による健康影響情報は限定され、長期間観察情報はないことから、以下の点に留意しておく必要がある。

- 1) 肺におけるインジウム化合物粒子のクリアランスは遅いことが予想されるので²⁾、既に生物学的許容値を上回っている作業員の血清インジウム濃度の減少速度は緩徐であることが予想されること。
- 2) 肺インジウム負荷量が増加すれば血清インジウム濃度が増加するが、肺負荷量と血清インジウム濃度が直線関係にあるか否かについての情報は十分ではないこと。
- 3) 化合物の化学形により肺でのクリアランスや量影響関係が異なっている可能性があること。
- 4) NTP の InP 曝露実験で²⁾ ラット・マウスの肺がん発生が観察されているが、肺の慢性活動性炎症がそ

の基盤にあると考えられている²²⁾。生物学的許容値以下であれば、慢性活動性炎症は起きないことが期待されるが、既に肺負荷量が多いと考えられる作業員については、慢性活動性炎症が持続している可能性があり、長期にわたる追跡観察が必要であること。

なお、現在の国内法令ではインジウム取扱者の健康管理に関する規定はないが、今日まで得られた知見からは、本物質は不可逆性の肺間質性変化を比較的低い濃度で数年という比較的短期間に発生させると判断できることから、年に1回あるいは半年に1回程度、インジウムによる肺障害の早期検出を目的とした呼吸器の自主検診実施が必要であり、その実施を勧告する。毎回の必須検診項目として、曝露指標である血清インジウム濃度と影響指標である KL-6 を測定することが望ましい。スパイロメトリー等の呼吸機能検査および胸部 HRCT 撮影は、現在曝露者および過去曝露者ともに少なくとも1回は実施し、2回目以降の実施については、呼吸機能検査結果、HRCT 所見、血清インジウム濃度と KL-6 値およびその変動、X線曝露のデメリット等を産業医が総合的に判断し、インジウム曝露者毎に実施頻度や間隔を決めるべきであろう。

文 献

- 1) Beliles RP. 15 Indium. In: Clayton GD, Clayton FE, eds. Patty's Industrial Hygiene and Toxicology 4th ed. Vol II, Part C. New York: John Wiley & Sons, 1994: 2032-2038.
- 2) National Toxicology Program. Toxicology and carcinogenesis studies of indium phosphide (CAS No. 22398-80-7) in F344/N rats and B6C3F1 mice (Inhalation studies). Bethesda: U.S. Department of Health and Human Service, Public Health Service, 2001.
- 3) Homma T, Ueno T, Sekizawa K, Tanaka A, Hirata M. Indium-induced interstitial pneumonitis. J Occup Health 2003; 45: 137-139.
- 4) Homma S, Miyamoto A, Sakamoto S, Kishi K, Motoi N, Yoshimura K. Pulmonary fibrosis in an individual occupationally exposed to inhaled indium-tin oxide. Eur Respir J 2005; 25: 200-204.
- 5) 田口 治, 長南達也. インジウム肺の3例. 日本呼吸器学会誌 2006; 44: 532-536.
- 6) 中野真規子, 鎌田浩史, 斎藤史武, ほか. インジウム検診で発見されたインジウム肺の1例. 産業医学ジャーナル 2007; 30: 25-29
- 7) 武内浩一郎, 森川哲行, 打越 暁, ほか. インジウム吸入作業員の上葉中心型間質性肺炎. 第46回日本呼吸器学会学術集会, 2006.
- 8) ACGIH. Documentation of TLVs and BEIs. Cincinnati: ACGIH, 2001.
- 9) Chonan T, Taguchi O, Omae K. Interstitial pulmonary disease in indium-processing workers. Eur Respir J 2007; 29: 317-324 (Epub 2006 Dec 18).

- 10) Hamaguchi T, Omae K, Tanaka A, et al. Exposure to hardly soluble indium compounds in the ITO producing and recycling plants is a new potent risk of lung damage. *Occup Environ Med* 2007 (in press).
- 11) Blazka ME, Dixon D, Haskins E, Rosenthal GJ. Pulmonary toxicity to intratracheally administered indium trichloride in Fischer 344 rats. *Fundam Appl Toxicol* 1994; 22: 231-239.
- 12) Tanaka A, Hisanaga A, Hirata M, et al. Chronic toxicity of indium arsenide and indium phosphide to the lungs of hamsters. *Fukuoka Igaku Zasshi* 1996; 87: 108-115.
- 13) Tanaka A, Hirata M, Omura M, et al. Comparative study of the toxic effects of gallium arsenide, indium arsenide and arsenic trioxide following intratracheal instillations to the lung of Syrian golden hamsters. *Fukuoka Igaku Zasshi* 2000; 91: 21-33.
- 14) Yamazaki K, Tanaka A, Hirata M, et al. Lung term pulmonary toxicity of indium arsenide and indium phosphide instilled intratracheally in hamsters. *J Occup Health* 2000; 42: 169-178.
- 15) Tanaka A, Hirata M, Omura M, et al. Pulmonary toxicity of indium-tin oxide and indium phosphide after intratracheal instillations into the lung of hamsters. *J Occup Health* 2002; 44: 99-102.
- 16) Tanaka A, Hirata M, Omura M. Pulmonary squamous cyst induced by exposure to indium arsenide in hamsters. *J Occup Health* 2003; 45: 405-407.
- 17) Uemura T, Oda K, Omae K, et al. Effects of intratracheally administered indium phosphide on male Fischer 344 rats. *J Occup Health* 1997; 39: 205-210.
- 18) Oda K. Toxicity of a low level of indium phosphide (InP) in rats after intratracheal instillation. *Ind Health* 1997; 35: 61-68.
- 19) Morgan DL, Shines CJ, Jeter SP, et al. Acute pulmonary toxicity of copper gallium diselenide, copper indium diselenide, and cadmium telluride intratracheally instilled into rats. *Environ Res* 1995; 71: 16-24.
- 20) Morgan DL, Shines CJ, Jeter SP, et al. Comparative pulmonary absorption, distribution, and toxicity of copper gallium diselenide, copper indium diselenide, and cadmium telluride in Sprague-Dawley rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997; 147: 399-410.
- 21) Blazka ME, Tepper JS, Dixon D, Winsett DW, O'Connor RW, Luster MI. Pulmonary response of Fischer 344 rats to acute nose-only inhalation of indium trichloride. *Environ Res* 1994; 67: 68-83.
- 22) Gottschling BC, Maronpot RR, Hailey JR, et al. The role of oxidative stress in indium phosphide-induced lung carcinogenesis in rats. *Toxicol Sci* 2001; 64: 28-40.
- 23) Chapin RE, Harris MW, Hunter ES 3rd, Davis BJ, Collins BJ, Lockhart AC. The reproductive and developmental toxicity of indium in the Swiss mouse. *Fundam Appl Toxicol* 1995; 27: 140-148.
- 24) Nakajima M, Sasaki M, Kobayashi Y, Ohno Y, Usami M. Developmental toxicity of indium in cultured rat embryos. *Teratog Carcinog Mutagen* 1999; 19: 205-209.
- 25) Nakajima M, Takahashi H, Sasaki M, et al. Developmental toxicity of indium chloride by intravenous or oral administration in rats. *Teratog Carcinog Mutagen* 1998; 18: 231-238.
- 26) Omura M, Hirata M, Tanaka A, et al. Testicular toxicity evaluation of arsenic-containing binary compound semiconductors, gallium arsenide and indium arsenide, in hamsters. *Toxicol Lett* 1996; 89: 123-129.
- 27) Omura M, Tanaka A, Hirata M, et al. Testicular toxicity of gallium arsenide, indium arsenide, and arsenic oxide in rats by repetitive intratracheal instillation. *Fundam Appl Toxicol* 1996; 32: 72-78. *Fundam Appl Toxicol* 1997; 35: 142 (erratum).
- 28) Omura M, Yamazaki K, Tanaka A, Hirata M, Makita Y, Inoue N. Changes in the testicular damage caused by indium arsenide and indium phosphide in hamsters during two years after intratracheal instillations. *J Occup Health* 2000; 42: 196-204.
- 29) Omura M, Tanaka A, Hirata M, et al. Testicular toxicity evaluation of indium-tin oxide. *J Occup Health* 2002; 44: 105-107.
- 30) Conner EA, Yamauchi H, Fowler BA. Alterations in the heme biosynthetic pathway from the III-V semiconductor metal, indium arsenide (InAs). *Chem Biol Interact* 1995; 96: 273-285.