

許容濃度の暫定値 (2008 年度) の提案理由

平成 20 年 6 月 24 日
日本産業衛生学会
許容濃度等に関する委員会

マンガン及びマンガン化合物 (有機マンガン化合物は除く)

Mn

[CAS No. 7439-96-5]

許容濃度: **0.2 mg/m³**

1. 物理化学的性質¹⁾

マンガンは、岩石・土壌・水に存在し、食物にも含有されている。ヒトの必須元素である。

マンガンは赤灰色または銀色の金属である。鉄に類似しているが、堅くてもろい。電気的には、鉄よりさらに陽性である。酸に溶けやすく、空气中で表面が酸化される。

原子量: 54.94, 融点: 1,245℃, 沸点: 2,150℃, 比重: 7.43

α型, β型, γ型, θ型の4つの同素体がⅡあり, 比電気抵抗が異なる。

マンガン粉末は爆発の危険性がある。水または水蒸気と反応して水素を生ずる。アルミニウム粉じんと激しく反応して火災や爆発の可能性をもたらす。

・主なマンガン化合物

塩化マンガン (Ⅱ), Manganous chloride, MnCl₂

硫酸マンガン (Ⅱ), Manganese sulfate, MnSO₄

酸化マンガン, Manganese (Ⅲ) oxide, Mn₂O₃

二酸化マンガン, Manganese dioxide, MnO₂

過マンガン酸カリウム, Potassium permanganate, KMnO₄

ホウ酸マンガン, Manganese borate, MnB₄O₇

炭酸マンガン (Ⅱ), Manganese (Ⅱ) carbonate, MnCO₃

2. 主な用途

2002年における国内生産量は二酸化マンガンとして約46,000トンである。

用途としては、ステンレス、特殊鋼の脱酸および添加材、アルミニウム、銅などの非鉄金属の添加材および溶接棒の被覆材用が主で、化学用は全体の5%前後である。二酸化マンガンは、乾電池・酸化剤（有機溶剤製造）、フェライト、ガラス工業（着色および脱色）等、塩化マンガン (Ⅱ) は、染色工業・医・塩化物合成の触媒薬品等、硫酸マンガン (Ⅱ) は、乾燥剤（塗料や印刷用インキ）・窯業用顔料等に使われている。

3. 吸収・分布・排泄

マンガンの吸収、分布および排泄といった毒物動態はヒトと動物の両方で検討されてきた。経口吸収率はヒトでは3~5%であった^{2, 3)}が、その率は年令や食物中の鉄・マンガンレベルによって変わってくる⁴⁻⁸⁾。動物実験によると吸収は摂取したマンガンの化学的形態や投与経路によっても左右されると考えられる⁹⁾。塩化マンガンは経口、腹腔内または気管内注入のいずれの投与方法においても速やかに吸収され、脳に様々な濃度で分布したが、二酸化マンガンの経口投与ではそうではなかった。気管内注入では二酸化マンガンよりも塩化マンガンを投与したほうが、組織内のマンガン濃度は高かった。以上のことより、二酸化マンガンは塩化マンガンよりも吸収されにくく注入部位に長く留まっている。吸入の場合は、肺におけるマンガンの取り込み（気道から粘液線毛輸送により運ばれて消化管で起こる取り込みとは別）の速度と程度は測定されていないが、ヒトの曝露データからは速やかに吸収されると考えられる¹⁰⁾。

マンガンは脳を含むすべての組織に分布すると考えられる⁴⁻⁷⁾。マンガンの排泄は主に便を通じてなされる¹¹⁾。

塩化マンガンまたは酸化マンガンを吸入したヒトでは、その約60%が4日以内に便中に排泄された。同様に気管内投与により塩化マンガンまたは酸化マンガンに曝露されたラットでは3~7日以内に投与量の約50%が便中に排泄された¹¹⁾。塩化マンガン (⁵⁴Mn) エアロゾールに曝露されたサルはマンガンのほとんどを排泄し、その半減期は0.4~0.9日であった¹²⁾。しかし、一部は、(おそらく細胞内あるいはマンガン含有蛋白に結合した状態で) 肺や脳に留まった。このマンガンのクリアランスは緩慢で、半減期は12~250日であった。これらのデータでは、吸入曝露後便中に排泄されたマンガンのうちどの位が最初吸収された後胆汁を経て排泄されたのか、更に、気道から粘液線毛輸送により消化管へと輸送された割合がどのくらいかは、不明である。

放射能標識マンガン（通常は塩化マンガンを使用）をヒトが経口摂取した場合、全身での半減期は13~37日であった^{3, 13)}。ヒトがサブミクロンの⁵⁴MnO₂粒子を吸入した場合、半減期は平均66日と算出されている¹⁰⁾。ラットに塩化マンガンを静注したとき、1日以内に投与量の50%が便中に排泄され¹⁴⁾、23日目までに85%が排泄された¹⁵⁾。これらの結果は胆汁への排泄がマンガンのクリアランスの主要経路であることを示している。5日までの尿中排泄量は投与量の0.1%未満とごくわずかであった¹⁴⁾。胆汁中のマンガンレベルを直接測定したところ、そのレベルは血漿濃度の最大150倍であった。このことは活発な輸送系の存在¹⁴⁾あるいはある種の捕捉機構の存在¹⁶⁾を示す。Thompson and Klaassen¹⁷⁾によると、血中に負荷されたマンガンの約2/3は肝臓を経

る各ルートから排泄された事から、ほとんどは肝臓をへて胆汁に排泄されると考えられる。胆汁中のマンガンはどんな化学状態にあるかは不明であるが、ある種の結合あるいは錯体の形で存在する部分とかなりあると考えられる¹⁶⁾。胆汁中のマンガンは遊離 Mn (+2) よりも効率的に腸から再吸収されるので、この物質は腸肝循環の道をたどると考えられるが循環の意義は不明である¹⁴⁾。

胆汁中への排泄がマンガンの腸への主要排泄経路と考えられるが、血液中から腸壁を経て直接輸送されることも起こりうると考えられる¹⁸⁻²⁰⁾。この経路で排泄される割合がどの程度かは明らかではないが、胆汁経由の排泄に比べてごく小さいとみなされる¹⁸⁾。

4. 動物における毒性情報

(1) 急性毒性

齧歯類の動物実験では、一回の吸入曝露 (2.8~43 mg/m³, 二酸化マンガンを manganese tetroxide の粒子) で肺の炎症が観察されている。しかし、これらの炎症性反応は吸入性粒子状物質で共通に起きる性質のものであって、マンガンを含有粒子に特異的なものではないことに注意する必要がある。

Maigetter ら²¹⁾ は、二酸化マンガンのマンガンの濃度として 69 mg/m³ に 1 日 3 時間、1 日~4 日間曝露したマウスで、肺炎に対する高感受性を報告した。

経口単回投与の LD50 は、塩化マンガンを 275~804 mg/kg とラットの系で異なる。硫酸マンガンを 782 mg/kg と酢酸マンガンの LD50 は、それぞれ 782 mg/kg と 1,082 mg/kg であった。

(2) 慢性毒性

Kristensson ら⁷⁾ は 150 mg マンガン/kg/day (MnCl₂ として) を生後 44 日間投与されたラットが 2~3 週後に硬直性の不安定な歩行を見せるようになったと報告しているが、この徴候は一時的なもので 7 週後までには消滅した。動物におけるそのほかの研究のほとんどは、活動性の変化 (低下あるいは亢進) あるいは脳における神経伝達物質レベルの変化を検出するに留まっている。

4 匹の猿に 5 ヶ月間に皮下注射して合計 8 g の酸化マンガンを反復投与し、その後 1 週間から 6 ヶ月後に解剖した実験では、全ての動物は、投与をはじめ約 2 ヶ月後に行動が活発となり、5 ヶ月後には不安定歩行で活動性は低下し、そして、その後、数匹に動作時における振顫が現れた。上下肢は脱力し、手足の動きは鈍かった。血清中マンガンの濃度は曝露前の 10~40 倍高くなっており、脳内のマンガンの濃度は 10 倍以上で、淡蒼球と被殻が最も高濃度であった。淡蒼球と被殻において神経化学的影響が最も強く、ホモバニリン酸含有量はほぼ不変であったが、ドパミンと 3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸の顕著な減少が見られた。神経細胞の顕著な消失が淡蒼球で見られたが黒質の着色細胞量は正常であった。これは

ヒトのマンガンの神経病理結果と一致する。ドパミン合成酵素であるドパミンデカルボキシラーゼの活性が低下したのでドパミン作動性神経終末の減少が示唆された²²⁾。

このような活動性の変化や脳内の神経伝達物質濃度の変化は約 10~600 mg マンガン/kg/day (MnCl₂ として) の経口曝露時に報告されている²³⁻²⁵⁾。新生仔を用いた動物実験ではこれより若干低い投与レベル (1~10 mg マンガン/kg/day) で視床下部におけるドパミンの減少やチロシン水酸化酵素活性の低下などの生化学的変化がみられ^{26, 27)}、若齢の動物のほうが成獣よりもマンガンの感受性が高いことを示している。

(3) 発がん性

Stoner ら²⁸⁾ は硫酸マンガンを 6~8 週令の A/Strong mice (雌雄各 10 匹) に週に 3 回、7 週連続、0, 6, 15 mg/kg を腹腔内投与した。注射終了後 22 週観察した結果、肺腫瘍は、7/20, 7/20, 12/20 の頻度で出現したが、統計学的には有意な増加でなかった。各マウスの肺腺腫 (pulmonary adenoma) の数は、増加しており高用量群ではコントロール (0 mg/kg) に比べて有意に増加していた。

Furst²⁹⁾ は、F344 ラット (雌雄各 25 匹) に筋肉注射または胃ゾンデでマンガンを粉末、二酸化マンガンを Manganese (II) acetylacetonate (MAA) を投与し、雌のスィスマウス (雌雄各 25 匹) に筋肉注射によりマンガンを粉末、二酸化マンガンを投与したが、いずれの投与によっても腫瘍の増加は見られていない。しかしながら、50 mg の MAA を筋肉注射により 6 回投与したラットでは、注射部位に線維肉腫が増加していた (雌 24%, 雄 40%)。なお、コントロール群では雌雄とも 4% であった。

NTP³⁰⁾ による発がん実験では、F344/N 雌雄ラットおよび B6C3F₁ マウス 1 群各 70 匹に硫酸マンガンをマンガンの濃度として 0, 1,500, 5,000, 15,000 ppm 添加した餌を 103 週間摂取させた。雄ラットの最高濃度では死亡率が高くなっていったが、この群全ての動物に腎症が起こっていた。膵臓における過形成が 0/52, 2/50, 2/51, 3/51, 腺腫が 0/52, 3/50, 4/51, 3/51 と投与群で見られたが有意な増加ではなく量-反応関係も見られなかったことからラットでは発がん性はなしとされた。マウスでは、甲状腺の濾胞細胞の過形成が雄では 5/50, 2/49, 8/51, 27/50, 雌では 3/50, 15/50, 27/49, 43/51 と量に比例して増加していたが、腺腫は雄では 0/50, 0/49, 0/51, 3/50, 雌では 2/50, 1/50, 0/49, 5/51 と、量との関係が明白ではなかったことから、「曖昧」な証拠とされた。

以上、動物実験によるとマウスでは明白な結果が得られていないが、ラットでは発がん性はなしと NTP によ

り評価されている。

(4) 遺伝毒性・変異原性

硫酸マンガンは、代謝活性化の有無 (S9 +/-) に関わらず、TA97, TA98, TA100, TA1535, TA1537 で突然変異原性は陰性であった³¹⁾。しかし、TA97では突然変異原性有りとする報告³²⁾もある。塩化マンガンは、TA98, TA100, TA1535 で突然変異原性は陰性である。しかし、TA1537では突然変異原性有り、TA102では矛盾する結果が見られている³³⁾。酵母 (*Saccharomyces cerevisiae* strain D7) を使った試験 (a fungal gene conversion/reverse mutation assay) では、硫酸マンガンは突然変異原性が陽性となっている³⁴⁾。

塩化マンガンは、mouse lymphoma assay で陽性³⁵⁾、ヒトリンパ球を使ったコメットアッセイで DNA 損傷を誘発するが、S9mix が存在するとそうではない³³⁾。硫酸マンガンは、S9mix の存在の有無に関わらず Chinese hamster ovary (CHO) 細胞の姉妹染色分体交換 (SCE) を誘発した³⁶⁾。染色体異常は、S9mix (-) で誘発され、(+) では誘発されていない。塩化マンガンは、FM3A 細胞を使い代謝活性化しない場合には、染色体異常誘発性はみられなかった³⁷⁾。過マンガン酸カリウムは、FM3A 細胞で染色体異常が見られている³⁷⁾ が、シリアンハムスターの初代胚細胞では、そうでなかった³⁸⁾。

マウスに硫酸マンガンまたは過マンガン酸カリウムを経口投与した場合、骨髄細胞に小核及び染色体異常が見られた³⁹⁾ が、塩化マンガンではラットの骨髄細胞及び精原細胞に染色体異常は起らなかった⁹⁾。

in vitro による試験では、少なくともある種のマンガン化合物に変異原性があるという報告がある。しかしながら、動物を用いた *in vivo* の試験では、結果が一致していないので、マンガン化合物に曝露されたヒトに対する遺伝毒性に関する結論は出せない⁹⁾。

(5) 生殖毒性

動物実験によれば、マンガンは精子の運動能の低下と精子数の減少⁴⁰⁾、胎仔死亡⁴¹⁾、精巣重量の低下および吸収の増加⁴²⁾、と生殖能への悪影響が見られている。

雄マウスに酢酸マンガンを 7.5, 15.0, 30.0 mg/kg/day, 43 日間経口投与し、生殖器重量、精巣の病理検査、精子数、精子運動能等を検査した結果、15.0 および 30.0 mg/kg/day 群では、精子運動能の低下と精子数の減少が見られたが、妊孕力の低下および精巣組織の病理変化は見られなかった⁴⁰⁾。

妊娠マウスに 0, 1, 2 mg/kg/day の塩化マンガンを経口投与し、妊娠第 6~18 日に皮下注射した実験⁴¹⁾ によると、2 mg/kg/day 群では胎仔死亡が有意に増加しており、開眼や睪丸の下降の遅滞もみられたが、母獣では、活動性や学習能力に何も異常は見られなかった。

雄ラットに 1,000 ppm の硫酸マンガンを経口投与させたとき、精巣と貯精嚢重量の低下および性行動の抑制 (挿入や射精に至るまでの時間の顕著な延長) が見られ、雌ラットにおける胚吸収数が増加した⁴²⁾。

5. ヒトにおける毒性情報

(1) 急性毒性

二酸化マンガンや四酸化マンガンの粒子を吸入すると、肺に炎症性の変化が起きる。肺への刺激が、咳、気管支炎、肺臓炎や肺機能の低下をもたらす。肺炎が急性および長期にわたる曝露でも起きることが報告されている⁴³⁾。

(2) 慢性毒性

マンガン中毒の初期の症状は、主観的で非特異的な全身の衰弱感、脚の重い感じないしは固い・動かし難い感じ (stiffness)、食思不振、筋肉痛、神経質、易刺激性、頭痛などである。これらの徴候は、しばしば、無気力・だるさやインポテンツや性欲減退を伴う。それらに加えて、特に鉱夫の場合には、興奮すなわち攻撃的あるいは破壊的な行動や情動の不安定、奇異な強制行動が初期から伴うこともある。

マンガン中毒の次の時期の症状としては、脳基底核に特異的な症状がもっと目立つようになる。例えば、遅くて断続的で単調なしゃべり方、感情の無い表情や遅くて不器用そうな四肢の動きや歩行、細かい振戦などが見られるようになる。

さらに病状が進行すると、特徴的な跛行 ("Cock walk" と呼ばれ (いばったように) つま先立ちになりひじを曲げて脊柱はまっすぐ) によって歩行は困難になる。筋は高緊張性で、無意識の動きが細かい振戦を伴って出てくる。時には、manganese mania, manganese psychosis と言われる心理的な障害が、最終的な病期にあらわれる。これらの症状はほとんど回復しないと考えられるが、曝露の中止で一部回復するとも言われている。

これらの症状はパーキンソン病に類似していると言われ、マンガン中毒を「パーキンソン様」と呼ぶこともある。しかしマンガン中毒患者に見られる低運動性 (hypokinesia) と振戦は、パーキンソン病患者のそれとは異なる⁴⁴⁾。病理学的にも、マンガン中毒とパーキンソン病は異なっている。マンガン中毒のほうがパーキンソン病にくらべてより病巣が広がっており、主に淡蒼球・尾状核・被殻やさらには皮質まで及ぶが、パーキンソン病では黒質と色素のある部位に限定されている⁴⁴⁾。さらにパーキンソン病では黒質に Lewy 体が見出されるが、マンガン中毒では、そのようなことは無い⁴⁵⁾。マンガン中毒患者では、核磁気共鳴映像法 (MRI) で脳へのマンガン蓄積が見られるが、パーキンソン病ではそうではない⁴⁶⁾。また、フルオロドーパ

(FDOPA) によるポジトロンエミッショントモグラフィ (PET) では, マンガン中毒患者は正常であるが, パーキンソン病患者は異常である^{47, 48)}.

最近の報告⁴⁹⁾によると, 溶接工におけるパーキンソン病様患者 15 名は本態性パーキンソン病患者 (IP) 100 名に比べ発症年齢が有意に若い (46 歳 vs 63 歳) 以外は臨床的に差がなく, levodopa 投与にも全員が反応し, 2 名であるが FDOPA-PET の結果も IP 同様に被殻における非対称性の取込みが見られた. これらの症状は, 比較的長期にわたる吸入曝露 (濃度としては, 2~22 mg/m³ のマンガングラスト) によって惹き起こされたものである.

上述の研究よりさらに低濃度曝露の影響も報告されている. スウェーデンの鋳物製造所の調査^{50, 51)}では, 1~35 年間工場に勤務した男性作業員 30 名の神経行動学的検査を行なった結果, 曝露作業員では, 単純反応試験 (simple reaction test), digit span, タッピングの成績が有意に低値であった. これらの工場の直近 17~18 年の気中マンガングラド度 (濃度) は平均で 0.25 mg/m³, メディアンで 0.14 mg/m³ であった.

Roels ら⁵²⁾は, 乾式アルカリ電池工場で二酸化マンガングラドに曝露している作業員群 (交代制勤務者) 92 名 (年齢 31.3 ± 7.4 歳, 曝露期間 5.3 ± 3.5 年) と彼らとマッチした対照群 101 名 (年齢 29.3 ± 8.0 歳) において, 神経心理学および呼吸器症状の訴え, 肺活量, 神経行動学的検査 (視覚反応時間, 目-手共同運動, 手の震え, 聴覚言語性短期記憶), および幾つかの生物学的指標 (血清中のカルシウム, 鉄, 黄体ホルモン (LH), 卵巣刺激ホルモン (FSH), プロラクチン, 血球数, 血中および尿中マンガングラド度) を測定した. 潜在的な交絡要因となりうる趣味活動, 以前の雇用, 個人の習慣 (喫煙, コーヒー, アルコール摂取), 既往歴は質問紙および面接によって情報を得て統御された. 調査時の対象者の健康状態は良好であり, 全員血中鉛は 35 μg/100 mL 以下, 亜鉛プロトポルフィリンは 2.5 μg/gHb 以下, 尿中カドミウムは 2 μg/g creatinine 以下, 尿中水銀は 10 μg/g creatinine 以下であった. 勿論, 対象者全員が呼吸器疾患に罹っていなかったし, その既往もなかった. 当該電池工場では, 作業員が現在の気中マンガングラドに曝露している量は個人サンプラーを用いて測定され, その吸入性および総粉塵のマンガングラドの幾何平均値は 215 μg/m³ と 948 μg/m³ であった. 血中および尿中マンガングラド度 (MnB と MnU) の幾何平均値は対照群 (MnB 0.68 μg/100 mL, MnU 0.09 μg/g creatinine) と比べマンガングラド曝露作業員群 (MnB 0.81 μg/100 mL, MnU 0.84 μg/g creatinine) では有意に高かった. MnB および MnU は外部曝露指標 (曝露期間, 現在の曝露量, 生涯推定気中マンガングラド曝露量) と有意な関連を示さなかつ

た. 他の生物学的指標 (血清カルシウム, LH, FSH, プロラクチン値) に関して曝露群と対照群で明らかな差を認めなかった. 貧血指標および血清鉄は両群とも正常範囲内にあったが, マンガン曝露作業員群で統計的に有意に低い傾向があった. 神経心理学および呼吸器に関する自覚症状の訴え, 肺機能指標, 聴覚言語性短期記憶得点は曝露群および対照群の間で有意な差がなかった. 一方, マンガン曝露作業員群は他の神経行動学的検査 (視覚反応時間, 目-手共同運動, 手の震え) が対照群よりも成績が良くなかった. これら検査に対し, 異常な結果の発生率は総および吸入性マンガングラドの生涯推定曝露量と関連があった. 神経機能への軽度な影響は総粉塵として 6,000 μg/m³ × 年数, 吸入性粉塵として 1,200 μg/m³ × 年数で起るとされ, ロジスティック回帰分析の結果, 末梢の振戦が増加する危険は生涯推定マンガングラドの総粉塵量が 3,575 μg/m³ × 年数あるいは吸入性粉塵が 730 μg/m³ × 年数を越えると存在すると推定された. その後 1995 年まで観察した結果によると, 低濃度群は 400 μg/m³ から 130 μg/m³ に下がっており, 手-前腕運動 (hand-forearm movement) 値は正常になっていたが, 中, 高濃度群 (400, 2,000 μg/m³) におけるサブクリニカルな影響については, 明白でなかった⁵³⁾.

Chia ら⁵⁴⁾は, 神経行動学的検査バッテリーをマンガングラド曝露作業員 17 名 (シンガポールにあるマンガングラド砕石工場袋詰作業員, 年齢 36.6 ± 12.2 歳) と年齢, 教育年数をマッチさせた対照群 (病院補修作業員, 年齢 35.7 ± 12.1 歳) に実施した. 袋詰め作業員は平均 7.4 (1~14) 年の曝露歴を持ち, 血中マンガングラド度は 25.3 (15~92.5) μg/L であった. 神経系に関連する 37 の症状のうち 20 が曝露作業員群で高頻度に報告されたが, 有意に高頻度であったのは不眠と多汗に関連したものだけであった. 正中神経と尺骨神経の知覚および運動神経伝導速度には有意な差は認められなかった. 曝露作業員群は, 運動速度, 視覚走査 (visual scanning), 視覚運動共同動作 (visuomotor coordination), 視覚運動および反応速度が有意に低下していた. しかしながら, これらの神経行動学的検査バッテリーの結果と全血, 血清および尿中マンガングラド度との相関はいずれも有意でなかった.

Mergler ら⁵⁵⁾は, 長期マンガングラド曝露に関する神経系障害を早期に検出するために, 一連の神経機能検査をマッチドペアデザインで行った. 対象は, ある鉄マンガングラドシリカマンガングラド合金工場に働いている労働者 74 名 (年齢 43.4 ± 5.4 歳, 教育年数 11.0 ± 1.8 年, 地域での居住歴 35 ± 11 年) が曝露群であり, マンガン曝露者と同一の地域に住み, 職場での神経毒物による曝露歴のない労働者 74 名 (年齢 43.2 ± 5.6 歳, 教育年数 10.9 ± 2.0 年, 地域での居住歴 33 ± 13 年) が対照群であった. マッチ

ングに考慮された変数は、年齢（前後3歳以内）、教育年数（前後2年以内）、喫煙状態、子供の数であった。マンガン合金工場の環境としては、一連の8時間TWA環境測定でダストの総マンガンレベルが0.014～11.48 mg/m³（幾何平均値0.889 mg/m³）、吸入性マンガングダスト量は0.001～1.273 mg/m³（幾何平均値0.035 mg/m³）であった。全血マンガン量は幾何平均値として、曝露群で1.03 μg/100 ml、対照群で0.68 μg/100 mlと両群間では $p < 0.001$ で有意差が認められた。尿中マンガン量は幾何平均値として曝露群で0.73 μg/g creatinine、対照群で0.62 μg/g creatinineで両群間に有意差はなかった。単変量検定（対応のある t 検定、符号付き順位検定、McNemar検定）を行うと、自覚症状、感情状態、運動機能、認知力および視覚認知閾値で有意差が認められたが、言語の流暢さ、基本算術、読解力、注意力については差が見られなかった。

Lucchiniら⁵⁶⁾はマンガン曝露による神経障害の初期徴候を検出するために、鉄合金製造工場でマンガン酸化物に曝露している作業員35名を無作為抽出した横断的研究を行った。曝露作業員は交代制勤務者であり、年齢は39.4 ± 8.4歳、曝露年数は14.5 ± 7.7（5～29）年であった。対照群は神経毒性化学物質の曝露がなく、かつ年齢やその他の交絡要因のマッチした電機会社社員37名であった（年齢43.2 ± 7.3歳）。マンガン曝露の程度は中等度、すなわち総ダスト中の気中マンガン濃度の幾何平均値は193 μg/m³（範囲26～750 μg/m³）であった。但し、1987～88年に製造工程の大幅な変更や排気設備等の改善を実施し、溶鉱炉付近における気中総マンガン濃度は幾何平均値1,590（900～2,600）μg/m³から545（280～980）μg/m³に低減している。血中および尿中マンガン濃度はマンガン曝露作業員群（幾何平均値、血中マンガン9.84 μg/l（範囲4.6～23.4 μg/l）、尿中マンガン3.04 μg/l（範囲0.5～23 μg/l）の方が対照群（各々、6.78 μg/l（範囲4.8～10.9 μg/l）、0.43 μg/l（範囲0.1～2 μg/l））と比べ有意に高かった。マンガン曝露作業員の気中濃度および曝露歴をもとに算出された累積曝露指標（CEI）と血中マンガン濃度の間には有意な相関（ $r = 0.52$, $p = 0.002$ ）が見られた（尿中マンガン濃度との関連は認められなかった）。精神運動機能得点はマンガン曝露作業員群で低く、Aiming得点はマンガン曝露作業員群で血中マンガン濃度と有意な負の相関があった。マンガン曝露作業員群の尿中マンガン濃度と嗅覚閾値との間には負の相関が見られたが、嗅覚閾値そのものには両群間に有意差を認めなかった。マンガン曝露作業員群の白血球数（7,980 ± 1,970/μl）は対照群（6,590 ± 1,560/μl）と比べ有意に多かった（好中球、リンパ球も同様に多かった）。著者らはこのような影響が見られたのは、過去における高濃度曝露の累積が重要な役割を占

めているのではないかとコメントしている。

Myersら⁵⁷⁾によると、0.2 mg/m³の曝露では、サブクリニカルな神経毒性は見られていない。2つのマンガン鉱山の486名の曝露作業員についての断面調査で総マンガン粉塵濃度、血中マンガン濃度、Swedish Q16質問票、神経行動学的検査（Luria-Nebraska battery, WHO-NCTB, SPES battery）、運動機能検査を実施した。曝露年数は10.8 ± 5.5年（1～41年）、Mn曝露濃度は0.21 ± 0.14 mg/m³（0～0.99 mg/m³）、血中Mn濃度は8.5 ± 2.8 μg/l（2.2～24.1 μg/l）、累積曝露量は2.2 ± 2.2 mg/m³ per year（0～20.8 mg/m³ per year）であった。質問票、検査結果、臨床所見のいずれも曝露指標と関連せず、低濃度のマンガン曝露ではサブクリニカルな影響は見られなかった。

同様に総マンガン粉塵0.18 ± 0.21 mg/m³、吸入性マンガン粉塵0.066 ± 0.059 mg/m³の曝露では神経学的検査ではコントロールとの差が見られなかった⁵⁸⁾。

平均曝露濃度が0.4 mg/m³（< 0.01～2.67 mg/m³）の労働者75名においては、神経系の障害は見られなかったが、視覚誘発電位試験では、21.3%に異常が見られ、P100とN2潜時が総曝露量と関連しており、自覚症状では怒りっぽい、不眠、知覚異常の訴えが、対照群より有意に多かった等サブクリニカルな変化は見られている⁵⁹⁾。

以上のように、Lucchiniらの結果は過去の高濃度曝露の影響が大きいと考えられるので、神経行動学的検査などによりサブクリニカルな変化が見られている総マンガン粉塵濃度の平均濃度は0.25～0.948 mg/m³という曝露レベルであり、NOAELはMeyersらの0.2 mg/m³と考えられる。用量反応関係は明確でないが、神経毒性の初期兆候は、総マンガン粉塵量が0.25～1 mg/m³までの範囲の吸入曝露で観察され、明白なマンガン中毒は、2～22 mg/m³までの範囲の吸入曝露で観察された。これらの神経学的影響は、1～35年までの曝露期間を経て見られた。

Boojarら⁶⁰⁾はマンガン鉱山の労働者145名の呼吸機能と呼吸器症状に関するコホート調査を報告している。入社時、4年目および7年目の3時点において環境濃度、血液および尿中濃度、飲水濃度、呼吸機能、呼吸器症状を喫煙の有無に分けて調査した。対照群は同一地域に居住する年齢や社会経済的状況がマンガン労働者と似ており、粉塵曝露がなく飲水中のマンガン濃度が2.89 μg/l未満である65名を選んだ。作業環境中の総マンガン濃度の平均が62, 94, 114 mg/m³、吸入性マンガン濃度の平均が27.6, 38.1, 43.3 mg/m³、飲水中のマンガン濃度は283, 311, 268 μg/lと3時点において差は見られなかった。入社時の血中マンガン濃度は1.73 μg/dlと、対照群1.89 μg/dlと差がなかったが、時間経過とともに13.72, 16.72 μg/dlと濃度が有意に上昇した。尿中も同

様の傾向であった。喫煙による濃度への影響は両群ともに見られなかった。曝露4年目と7年目の呼吸機能はFVC, FEV1, FEV1%のいずれも入社時および対照群に比べ有意に低下しており, 喫煙者は非喫煙者よりも有意に低下していた。検査結果から, 入社時においては喫煙由来と考えられる軽度な拘束性障害が8%に見られたが, 時間経過に伴い, 中等度および重度が増え, 閉塞性障害も有意に増加した。呼吸器症状としては, 曝露群の4年目では喘息, 肺炎, 気管支炎および鼻カタルの発症率が対照群に比べ有意に高く, 喫煙者では喘息以外はより高い発症率であった。7年目ではさらに持続性の咳, 息切れ, 胸苦しき, 喘鳴も有意に高くなっていた。

マンガン曝露によるホルモンおよび免疫系への影響が, マンガン合金労働者100名と年齢, 居住地, 労働状態をマッチングさせたコントロール100名との比較により検討されている⁶¹⁾。吸入性マンガン粉塵の個人曝露濃度の幾何平均値は $301 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (範囲 $9 \sim 11,457 \mu\text{g}/\text{m}^3$) であり, 血清中のプロラクチン, 黄体化ホルモン, 甲状腺ペロオキシダーゼ抗体の平均濃度は, コントロール群より有意に高く, 多変量回帰解析によるとこれらは曝露濃度と有意な正の相関があった。

(3) 発がん性

Nakataら⁶²⁾は, 群馬県における前立腺がん発生に関する疫学調査を実施した。1985～1992年における前立腺がん患者1,411名と1981～1992年に前立腺がんで死亡した656名を地域, 年齢および年代により分け検討したところ, マンガン鉱山のあった地域における年齢調整発症率は10万人当たり12.0, 死亡率は4.4, とマンガン鉱山のない地域の発症率10.5および死亡率3.8より高くなっていたが, 亜鉛鉱山のあった地域は逆に低くなっていた。

その後フェロマンガンおよびシリコンマンガン製造工場労働者における発がんに関するコホート研究が報告された⁶³⁾。1933～1991年の間に最低6か月間働いた労働者6,363名を対象に1953～1991年におけるがんの発症者をノルウェー癌登録により把握した。雇用期間の中央値は5.7年, 追跡期間の中央値は24.2年, 153,565人年であった。575名に607例のがんが発症し, 期待値は596例であった。1953年以前に就業した労働者の全がん標準化発症率(SIR)は1.14 (95%CI: 1.03～1.26) と有意に高かった。溶鉱炉作業員においては, 鼻腔・副鼻腔がんとその他のがんのSIRが4.23 (95%CI: 1.15～10.8) および1.85 (95%CI: 1.13～2.85) と有意に上昇していた。溶鉱炉以外の作業員においては膀胱がんおよび喉頭がんのSIRが1.91 (95%CI: 1.07～3.15) および2.60 (95%CI: 1.12～5.13) と有意に上昇していた。

しかしながら, 曝露濃度に関する情報はなく, これら

のがんがマンガン曝露によるのかは不明である。

(4) 遺伝毒性・変異原性

これに関する報告は見当たらない。

(5) 生殖毒性

マンガンの慢性曝露による生殖系への影響には, 性欲の減退, インポテンツ, ヒトにおける受精率の低下などが含まれるが, 女性の生殖能力に対する情報はない。

マンガン中毒の症状にインポテンツや性欲減退はよく認められている。その結果, 男性における生殖力の低下(reduced reproductive success)が見られている。1～19年間 $0.97 \text{mg}/\text{m}^3$ のマンガンに曝露されて, 特に明らかなマンガン中毒症状のない男性作業員において妊孕力(fertility, 夫婦ひと組の子供数の減少)の低下が見られた⁶⁴⁾。Gennartら⁶⁵⁾によると, 平均濃度が $0.71 \text{mg}/\text{m}^3$ の曝露を6.2年受けた場合では, 生殖への影響は見られなかった。女性の生殖能力に対する情報はない。

6. 各国における許容濃度

ACGIHはマンガン(単体)及びその無機化合物 Mnとして $0.2 \text{mg}/\text{m}^3$, Manganese cyclopentaadienyl tricarbonyl Mnとして $0.1 \text{mg}/\text{m}^3$ を設定している。DFGはマンガン(単体)及びその無機化合物 Mnとして $0.5 \text{mg}/\text{m}^3$ (最大許容濃度), Manganese cyclopentaadienyl tricarbonyl Sh (皮膚の感作性)を勧告し, 日本産業衛生学会は1985年にマンガン及びその化合物(ただし有機化合物を除く) Mnとして $0.3 \text{mg}/\text{m}^3$ 勧告した。

7. 提案

神経毒性は総マンガン粉塵平均濃度が $0.25 \sim 0.95 \text{mg}/\text{m}^3$ の職業性曝露で神経行動学的検査などによりサブクリニカルな変化が見られているが, 免疫毒性については, $0.3 \text{mg}/\text{m}^3$ の職業性曝露でプロラクチン, 黄体化ホルモンの増加が報告されている, 生殖毒性は男性生殖器への影響が $0.97 \text{mg}/\text{m}^3$ の職業性曝露で起こるといふ報告がある。明白なマンガン中毒は, 2から $22 \text{mg}/\text{m}^3$ までの範囲の吸入曝露で観察されている。

最も低濃度で影響が見られているのは神経毒性であり, このNOAELは $0.2 \text{mg}/\text{m}^3$ となる。

発がんに関しては, 最近のコホート研究結果からもがんの発生がマンガン曝露によるとの明白な証拠が得られていないので評価できない。

以上の結果から, 許容濃度として総マンガンとして $0.2 \text{mg}/\text{m}^3$ を勧告する。

文 献

- 1) 化学大辞典編集委員会編. マンガン. 化学大辞典, 東京: 共立出版, 1964: 908-909.
- 2) Davidsson L, Cederblad A, Hagebo E, et al. Intrinsic and extrinsic labeling for studies of manganese absorption in humans. J Nutr 1988; 118: 1517-1521.
- 3) Davidsson L, Cederblad A, Lonnerdal B, et al. Manganese

- retention in man: a method for estimating manganese absorption in man. *Am J Clin Nutr* 1989; 49: 170-179.
- 4) Rehnberg GL, Hein JF, Carter SD, et al. Chronic manganese oxide administration to preweanling rats: manganese accumulation and distribution. *J Toxicol Environ Health* 1980; 6: 217-226.
 - 5) Rehnberg GL, Hein JF, Carter SD, et al. Chronic ingestion of Mn_3O_4 by young rats: tissue accumulation, distribution, and depletion. *J Toxicol Environ Health* 1981; 7: 263-272.
 - 6) Rehnberg GL, Hein JF, Carter SD, et al. Chronic ingestion of Mn_3O_4 by rats: tissue accumulation and distribution of manganese in two generations. *J Toxicol Environ Health* 1982; 9: 175-188.
 - 7) Kristensson K, Eriksson H, Lundh B, et al. Effects of manganese chloride on the rat developing nervous system. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1986; 59: 345-348.
 - 8) Thomson AB, Olatunbosun D, Valverg LS. Interrelation of intestinal transport system for manganese and iron. *J Lab Clin Med* 1971; 78: 642-655.
 - 9) IPCS. Manganese and its compounds. In: IPCS, ed. Concise International Chemical Assessment Document. Geneva: WHO, 1999.
 - 10) ACGIH. Manganese and inorganic compounds. In: ACGIH, ed. Documentation of the TLVs and BEIs. Cincinnati: ACGIH, 2001.
 - 11) Drown DB, Oberg SG, Sharma RP. Pulmonary clearance of soluble and insoluble forms of manganese. *J Toxicol Environ Health* 1986; 17: 201-212.
 - 12) Newland MC, Cox C, Hamada R, et al. The clearance of manganese chloride in the primate. *Fundam Appl Toxicol* 1987; 9: 314-328.
 - 13) Sandstrom B, Davidsson L, Cederblad A, et al. Manganese absorption and metabolism in man. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1986; 59(Suppl 7): 60-62.
 - 14) Klaassen CD. Biliary excretion of manganese in rats, rabbits, and dogs. *Toxicol Appl Pharmacol* 1974; 29: 458-468.
 - 15) Dastur DK, Manghani DK, Raghavendran KV. Distribution and fate of ^{54}Mn in the monkey: Studies of different parts of the central nerves system and other organs. *J Clin Invest* 1971; 50: 9-20.
 - 16) Tichy M, Cikrt M. Manganese transfer into the bile in rats. *Arch Toxicol* 1972; 29: 51-58.
 - 17) Thompson TN, Klaassen CD. Presystemic elimination of manganese in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1982; 64: 236-243.
 - 18) Bertinchamps AJ, Miller ST, Cotzias GC. Interdependence of routes excreting manganese. *Am J Physiol* 1966; 211: 217-224.
 - 19) Garcia-Aranda JA, Wapnir RA, Lifshitz F. In vivo intestinal absorption of manganese in the rat. *J Nutr* 1983; 113: 2601-2607.
 - 20) Garcia-Aranda JA, Lifshitz F, Wapnir RA. Intestinal absorption of manganese in experimental malnutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984; 3: 602-607.
 - 21) Maigetter RZ, Ehrlich R, Fenters JD, et al. Potentiating effects of manganese dioxide on experimental respiratory infections. *Environ Res* 1976; 11: 386-391.
 - 22) Eriksson H, Magiste K, Plantin LO, et al. Effects of manganese oxide on monkeys as revealed by a combined neurochemical, histological and neurophysiological evaluation. *Arch Toxicol* 1987; 61: 46-52.
 - 23) Bonilla E, Prasad AL. Effects of chronic manganese intake on the levels of biogenic amines in rat brain regions. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1984; 6: 341-344.
 - 24) Chandra SV. Psychiatric illness due to manganese poisoning. *Acta Psychiatr Scand* 1983; (Suppl303): 49-54.
 - 25) Nachtman JP, Tubben RE, Commissaris RL. Behavioral effects of chronic manganese administration in rats: locomotor activity studies. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1986; 8: 711-715.
 - 26) Chandra SV, Shukla GS. Manganese encephalopathy in growing rats. *Environ Res* 1978; 15: 28-37.
 - 27) Deskin R, Bursian SJ, Edens FW. Neurochemical alterations induced by manganese chloride in neonatal rats. *Neurotoxicology* 1981; 2: 65-73.
 - 28) Stoner GD, Shimkin MB, Troxell MC, et al. Test for carcinogenicity of metallic compounds by the pulmonary tumor response in strain A mice. *Cancer Res* 1976; 36: 1744-1747.
 - 29) Furst A. Tumorigenic effect of an organomanganese compound on F344 rats and Swiss albino mice. *J Natl Cancer Inst* 1978; 60: 1171-1173.
 - 30) NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Manganese (II) Sulfate Monohydrate (CAS No. 10034-96-5) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Feed Studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser* 1993; 428: 1-275.
 - 31) Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T, et al. *Salmonella* mutagenicity tests: II. Results from testing of 270 chemicals. *Environ Mutagenesis* 1986; 8: 1-26.
 - 32) Pagano DA, Zeiger E. Conditions for detecting the mutagenicity of divalent metals in *Salmonella typhimurium*. *Environ Mol Mutagen* 1992; 19: 139-146.
 - 33) De Meo M, Laget M, Castegnaro M, et al. Genotoxic activity of potassium permanganate in acidic solutions. *Mutat Res* 1991; 260: 295-306.
 - 34) Singh I. Induction of gene conversion and reverse mutation by manganese sulphate and nickel sulphate in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat Res* 1984; 137: 47-49.
 - 35) Oberly TJ, Pyper CE, McDonald DS. Mutagenicity of metal salts in the L5178Y mouse lymphoma assay. *J Toxicol Environ Health* 1982; 9: 367-376.
 - 36) Galloway SM, Armstrong MJ, Reuben C, et al. Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: evaluations of 108 chemicals. *Environ Mol Mutagen* 1987; 10: 1-175.
 - 37) Umeda M, Nishimura M. Inducibility of chromosomal aberrations by metal compounds in cultured mammalian cells. *Mutat Res* 1979; 67: 221-229.
 - 38) Tsuda H, Kato K. Chromosomal aberrations and morphological transformation in hamster embryonic cells treated with potassium dichromate in vitro. *Mutat Res*

- 1977; 46: 87-94.
- 39) Joarder M, Sharma A. Comparison of clastogenicity of inorganic Mn administered in cationic and anionic forms *in vivo*. *Mutat Res* 1990; 240: 159-163.
- 40) Ponnappakkam TP, Bailey KS, Graves KA, et al. Assessment of male reproductive system in the CD-1 mice following oral manganese exposure. *Reprod Toxicol* 2003; 17: 547-551.
- 41) Torrente M, Colomina MT, Domingo JL. Effects of prenatal exposure to manganese on postnatal development and behavior in mice: influence of maternal restraint. *Neurotoxicol Teratol* 2002; 24: 219-225.
- 42) Bataineh H, Al-Hamood MH, Elbetieha AM. Assessment of aggression, sexual behavior and fertility in adult male rat following long-term ingestion of four industrial metals salts. *Hum Exp Toxicol* 1998; 17: 570-576.
- 43) Akbar-Khanzadeh F. Short-term respiratory function changes in relation to workshift welding fume exposures. *Int Arch Occup Environ Health* 1993; 64: 393-397.
- 44) Barbeau A. Manganese and extrapyramidal disorders (a critical review and tribute to Dr. Cotzias GC). *Neurotoxicology* 1984; 5: 13-35.
- 45) Calne DB, Chu NS, Huang CC, et al. Manganism and idiopathic parkinsonism: similarities and differences. *Neurology* 1994; 44: 1583-1586.
- 46) Nelson K, Golnick J, Korn T, et al. Manganese encephalopathy: utility of early magnetic resonance imaging. *Br J Ind Med* 1993; 50: 510-513.
- 47) Kim JW, Kim Y, Cheong HK, et al. Manganese induced parkinsonism: a case report. *J Korean Med Sci* 1998; 13: 437-439.
- 48) Wolters EC, Huang CC, Clark C, et al. Positron emission tomography in manganese intoxication. *Ann Neurol* 1989; 26: 647-651.
- 49) Racette BA, McGee-Minnich L, Moerlein SM, et al. Welding-related parkinsonism: clinical features, treatment, and pathophysiology. *Neurology* 2001; 56: 8-13.
- 50) Iregren A. Psychological test performance in foundry workers exposed to low levels of manganese. *Neurotoxicol Teratol* 1990; 12: 673-675.
- 51) Wennberg A, Iregren A, Struwe G, et al. Manganese exposure in steel smelters a health hazard to the nervous system. *Scand J Work Environ Health* 1991; 17: 255-262.
- 52) Roels HA, Ghyselen P, Buchet JP, et al. Assessment of the permissible exposure level to manganese in workers exposed to manganese dioxide dust. *Br J Ind Med* 1992; 49: 25-34.
- 53) Roels HA, Ortega Eslava MI, Ceulemans E, et al. Prospective study on the reversibility of neurobehavioral effects in workers exposed to manganese dioxide. *Neurotoxicology* 1999; 20: 255-271.
- 54) Chia SE, Foo SC, Gan SL, et al. Neurobehavioral functions among workers exposed to manganese ore. *Scand J Work Environ Health* 1993; 19: 264-270.
- 55) Mergler D, Huel G, Bowler R, et al. Nervous system dysfunction among workers with long-term exposure to manganese. *Environ Res* 1994; 64: 151-180.
- 56) Lucchini R, Bergamaschi E, Smargiassi A, et al. Motor function, olfactory threshold, and hematological indices in manganese-exposed ferroalloy workers. *Environ Res* 1997; 73: 175-180.
- 57) Myers JE, teWaterNaude J, Fourie M, et al. Nervous system effects of occupational manganese exposure on South African manganese mineworkers. *Neurotoxicology* 2003; 24: 649-656.
- 58) Gibbs JP, Crump KS, Houck DP, et al. Focused medical surveillance: a search for subclinical movement disorders in a cohort of U.S. workers exposed to low levels of manganese dust. *Neurotoxicology* 1999; 20: 299-313.
- 59) Sinczuk-Walczak H, Jakubowski M, Matczak W. Neurological and neurophysiological examinations of workers occupationally exposed to manganese. *Int J Occup Med Environ Health* 2001; 14: 329-337.
- 60) Boojar MM, Goodarzi F. A longitudinal follow-up of pulmonary function and respiratory symptoms in workers exposed to manganese. *J Occup Environ Med* 2002; 44: 282-290.
- 61) Ellingsen DG, Haug E, Gaarder PI, et al. Endocrine and immunologic markers in manganese alloy production workers. *Scand J Work Environ Health* 2003; 29: 230-238.
- 62) Nakata S, Sato J, Imai K, et al. Epidemiological characteristics of prostate cancer in Gunma Prefecture, Japan. Gunma University Urological Oncology Study Group. *Int J Urol* 1995; 2: 191-197.
- 63) Hobbesland A, Kjuus H, Thelle DS. Study of cancer incidence among 6363 male workers in four Norwegian ferromanganese and silicomanganese producing plants. *Occup Environ Med* 1999; 56: 618-624.
- 64) Lauwerys R, Roels H, Genet P, et al. Fertility of male workers exposed to mercury vapor or to manganese dust: a questionnaire study. *Am J Ind Med* 1985; 7: 171-176.
- 65) Gennart JP, Buchet JP, Roels H, et al. Fertility of male workers exposed to cadmium, lead, or manganese. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 1208-1219.

酢酸ペンチル類
CH₂COOC₅H₁₁
許容濃度 50 ppm
最大許容濃度 100 ppm

酢酸ペンチル類には酢酸ペンチルのほか、酢酸 2-ペンチル、酢酸 3-ペンチル、酢酸 イソペンチル、酢酸 1,1-ジメチルプロピル、酢酸 2-メチルブチル、酢酸 2,2-ジメチルプロピルなどの異性体があるが、代表的なものは酢酸ペンチルと酢酸 イソペンチルである。

CAS No: 626-38-0 (酢酸ペンチル), 123-92-2 (酢酸 イソペンチル), 626-38-0 (酢酸 2-ペンチル), 620-11-1 (酢酸 3-ペンチル), 625-16-1 (酢酸 1,1-ジメチルプロピル), 624-41-9 (酢酸 2-メチルブチル), 926-41-0 (酢酸 2,2-ジメチルプロピル)

化学式: CH₂COOC₅H₁₁

別名: 酢酸ペンチル: 酢酸 n-ペンチル, 酢酸アミル, 酢酸 n-アミル, 1-ペンチルアセテート. 酢酸 イソペンチル: 酢酸 イソアミル, イソアミルアセテート, 3-メチルブチルアセテート.

1. 物理化学的特性

酢酸ペンチル類は果実臭を有する無色透明、爆発性のある液体である¹⁾。特に酢酸 イソペンチルはバナナ臭を有し、バナナオイルとも呼ばれている。酢酸ペンチルと酢酸 イソペンチルの主な物理化学的性質は以下に示すとおりである。

	酢酸ペンチル	酢酸 イソペンチル
分子量	130.19	130.19
融点	-70.8℃	-78℃
沸点	149.2℃	140~142℃
飽和蒸気圧	3.5 mmHg (25℃)	5 mmHg (25℃)
爆発範囲	1.1~7.5%	1~7.5%
発火点	380℃	360℃
密度	0.876 g/cm ³	0.871 g/cm ³
溶解性	水にわずかに溶ける。エタノール、エーテルには可溶	

1 ppm = 5.325 mg/m³, 1 mg/m³ = 0.188 ppm (25℃, 760 mmHg)

酢酸ペンチルの臭いの閾値としては、0.18 ppm ± 0.03 ppm が報告されている²⁾。

2. 製造と用途

酢酸ペンチルはペンチルアルコール (アミルアルコール) と酢酸のエステル化により合成される。工業的に用いられる酢酸ペンチルは上に示す酢酸ペンチル類の混合物であることが多い。酢酸ペンチルはラッカー、塗料、

写真フィルム、マネキュア液、蛍光灯の蛍光物質等の溶剤、香料、ベニシリンの抽出、ドライクリーニングの染み抜き、殺虫剤等に広く用いられている¹⁾。また、酢酸 イソペンチルは塗料、印刷インキ用溶剤、油脂、ワニス、ラッカー、靴クリーム、医薬品の抽出精製溶剤、果実エッセンス、ニトロセルロースの溶剤等に使用されている^{1, 3)}。

3. 生産量

酢酸ペンチルの生産量は 200 トン (平成 13 年推定)、酢酸 イソペンチルの生産量は 100,000 kg (100 トン) (平成 13 年) である³⁾。

4. 動物実験

1) 急性毒性

酢酸ペンチル類の単回経口投与における LD₅₀ はラットで 5~16.6 g/kg^{4, 5-7)}、ウサギで 7.4 g/kg⁵⁾ と報告されている。酢酸ペンチルの飽和蒸気に曝露されたラットは 8 時間後に死亡したが、4 時間では死亡はなかった⁷⁾。ネコに 2,200 ppm の酢酸ペンチルを 3.5 時間、10,600 ppm の蒸気 (30℃における飽和濃度に相当する) を 1 時間吸入曝露するといずれも流涎が観察され、10,600 ppm 曝露群では 1 時間後に流涎、呼吸の乱れの増加、1.5 時間後には反射作用の消失が観察された^{4, 7)}。5,000 ppm の酢酸ペンチルをラットに 30 分間吸入曝露するとこん睡状態になった⁸⁾。モルモットに 320 mg/m³ (約 1,700 ppm) の酢酸ペンチルを吸入曝露すると脳波に軽度の影響が見られたが、45 日以内に正常に戻った¹⁾。

酢酸ペンチル類は動物の眼、皮膚、気管に刺激を与える。酢酸ペンチルは皮膚を脱脂し、長時間接触すると炎症を起こす⁹⁾。しかし、モルモットにおける皮膚感作試験では、炎症反応はほとんど認められず、24 時間後に 20 匹中 4 匹に軽度の浮腫が認められたが、48 時間後には消失していた¹⁰⁾。ウサギに対する 24 時間の皮膚浸透テストにおける LD₅₀ は > 20 mg/kg であった⁷⁾。ウサギの眼に酢酸ペンチルを点眼すると、軽度で可逆的な角膜上皮の障害が起こった¹¹⁾。ウサギの眼 (角膜) に対する炎症試験では、酢酸ペンチル原液は 10 段階評価で 2 (弱いほうから 2 番目) と評価された⁷⁾。

酢酸ペンチル 0.75 g/kg または 1.5 g/kg をオスのモルモットに腹腔内注入を行い、肝毒性について調べたところ、1.5 g/kg 投与群では、4 匹中 3 匹が死亡した¹³⁾。投与群の血漿中のオルニチンカルバミルトランスフェラーゼ活性は増加していた。肝臓の病理組織学的検査では、1.5 g/kg 投与群のみに脂質の沈着が見られ、酢酸ペンチルは軽度の肝毒性があると結論付けている¹⁴⁾。酢酸ペンチルはコリン作用を持つ神経構造とアセチルコリン受容体に影響を与える¹⁵⁾。

マウスで呼吸量が 50% になる酢酸ペンチルの濃度 (RD₅₀) は 1,438~1,562 ppm であった¹⁶⁾。Kane ら¹⁷⁾

は、多くの刺激性物質について、マウスに対する RD_{50} の値を求め、濃度が $0.1 \times RD_{50}$ ではわずかに眼、鼻、喉に刺激を感じ、濃度が $0.01 \times RD_{50}$ では影響が見られないことから、感覚器の刺激に関する安全曝露レベルは $0.01 \times RD_{50}$ と $0.1 \times RD_{50}$ の間すなわち 14～156 ppm であると推定している。Schaper¹⁶⁾ は許容濃度 (TWA) の値として $0.01 \times RD_{50}$ と $0.1 \times RD_{50}$ の対数平均値である $0.3 \times RD_{50}$ の値を推奨している。これに基づく許容濃度に相当する曝露レベルは 43～47 ppm と推定される。

2) 亜慢性

酢酸ペンチルの亜慢性実験は少ないが、酢酸エステル類は、これに対応するアルコール類と溶解度が類似しており、酢酸エステル類が代謝されるとアルコールと酢酸になるので、酢酸ペンチルの亜慢性の影響は、アミルアルコールと類似していると考えられている⁴⁾。ラットにイソアミルアルコールを 0, 50, 150 または 1,000 mg/kg/day で 13 週、経口摂取させた研究では、特に影響は見られなかった¹⁸⁾ ことから、アミルアルコール類のラットに対する NOEL は 1,000 mg/kg/day 以上と考えられ、酢酸ペンチル類もこれと同程度と推定される。

3) 中枢・末梢神経

マウスに 500, 1,000, 2,000 または 4,000 ppm の酢酸ペンチルを 20 分間吸入曝露し、motor activity, FOB 試験を行った結果¹⁹⁾、locomotor activity についてはいずれの濃度でも影響はなかったが、FOB 試験では、曝露直後では中枢神経系に影響が見られた。また、2,000 ppm と 4,000 ppm では覚醒の低下が見られ、4,000 ppm ではハンドリング時の反応も有意に高かった。しかし、曝露後 2 分経過すると回復し、差は認められなくなった。

ラットに濃度 300 ppm, 600 ppm, 1,200 ppm の酢酸ペンチルを 1 日 6 時間、週 4～5 日、65 回以上吸入曝露し、中枢、末梢神経系への影響を調べたところ、600 ppm と 1,200 ppm 曝露では、最初の 2 週間の曝露中は活動度は低かったが、体重変化や食餌量には変化はなく、FOB 試験及び automated motor activity measurement、神経解剖学的検査では、曝露による影響は見られなかった²⁰⁾。このことから、この試験における亜慢性曝露におけるラットの NOAEL は 1,200 ppm と考えられる。

4) 慢性、発がん性

これまで、酢酸ペンチルに関する慢性毒性や発がん性に対する報告は見当たらない。

5) 生殖毒性、発達毒性

酢酸ペンチル類に関する生殖毒性や発達毒性については報告されていないが、ACGIH (2001)²¹⁾ は MAK

documentation に示された 2 つの動物実験に対する未発表データを紹介している。ひとつは F344 ラットに 500, 1,000, 1,500 ppm の 65% の酢酸ペンチルと 35% の酢酸イソペンチルの混合蒸気を毎日 6 時間、妊娠後 6～15 日目に曝露し、仔ラットへの影響について調べたもので、1,000 ppm と 1,500 ppm 曝露群では雌胎仔の体重が対照群に比較して有意に低く、骨格異常の増加が見られたが、500 ppm では影響は見られなかったことから、発達毒性に基づく NOAEL は 500 ppm であった。もうひとつは、ウサギに 500, 1,000, 1,500 ppm の酢酸ペンチルを 1 日 6 時間、妊娠後 6～18 日目に曝露した結果、母性の NOAEL は 1,000 ppm で、発達毒性の NOAEL は 1,500 ppm であった。

6) 遺伝毒性

酢酸ペンチルはサルモネラ菌を使った Ames 試験や、桿菌を用いた遺伝子組み換え試験では変異原性は認められなかった^{3, 23)}。

5. ヒトでの知見

酢酸ペンチル蒸気を吸入すると、頭痛、疲労感、粘膜刺激、流涎、流涙、鼻、のどの刺激の増加、胸の圧迫感、ときおり漠然とした不安感になる^{3, 7, 22)}。また、Inserra¹²⁾ は、酢酸ペンチルを使用していた作業者に結膜炎などの眼の異常が観察され、30 人中 4 人に視神経の軽い萎縮が見られたこと、また、これはウサギを使った実験でも確認され、酢酸ペンチルは視神経に影響を与えることを報告している。しかし、職業曝露における量-反応関係あるいは量-影響関係に関するデータは見当たらない。酢酸ペンチルに慢性的に曝露された労働者に麻酔作用と上気道の刺激が現れることが報告されている¹⁾。一般にエステルの加水分解により生成する酸が刺激作用を及ぼし、アルコールが麻酔作用を及ぼすと考えられている²⁴⁾。

Nelson²⁵⁾ は、ヒトでは 200 ppm の酢酸ペンチルの曝露で強いどの刺激が現れること、100 ppm 曝露ではわずかに喉の不快感があることを報告している。また、酢酸ペンチルは 300 ppm で眼に著しい刺激を与える²⁵⁾。1 ヶ月～30 年酢酸ペンチルに曝露された作業者は目の刺激と羞明を訴えている¹⁰⁾。

20% の酢酸イソペンチルと 20% 酢酸ペンチルを 211 名の被験者にパッチテストをした結果、接触過敏等の悪影響を及ぼすという証拠は見当たらなかった⁴⁾。酢酸イソペンチルと酢酸ペンチルの光毒性に関する研究では紫外線 (UV-A 及び UV-B) と同時に曝露されても悪影響はなかった⁴⁾。

なお、酢酸ペンチル類には多くの異性体があるが、刺激性について異性体間で顕著な差は見られていない²¹⁾。その他の指標についても、特に異性体によって影響に差があるとの報告はない。

6. 他国における許容濃度

ACGIH では酢酸ペンチル類 (すべての異性体を含む) の TLV-TWA として 50 ppm (266 mg/m³), TLV-STEL として 100 ppm (532 mg/m³) が勧告されている。MAK や欧州委員会²⁶⁾ でも同じ値が勧告されている。

7. 許容濃度の提案値

酢酸ペンチルはすみやかに代謝されてペンチルアルコールと酢酸になるので, 生体内に蓄積する可能性はほとんどない⁴⁾。酢酸ペンチル類は眼と粘膜への刺激があり, 高濃度では麻酔作用がある。また, ラットにおける発達毒性の NOAEL は 500 ppm であったとの報告がある。神経系への影響や肝毒性は刺激作用よりも高濃度で起こる。したがって, 粘膜や眼の刺激, 発達毒性が酢酸ペンチル類の曝露における許容濃度の重要な指標と考えられる。異性体間での顕著な差は見られていないこと, 発達毒性に基づくラットにおける酢酸ペンチルの NOAEL が 500 ppm であることから, 種差による安全係数 10 を考慮し, 酢酸ペンチル類の許容濃度として 50 ppm (TWA) を提案する。この値は, RD₅₀ の値から換算した安全曝露レベルの予測値 43~47 ppm と一致する。また, ヒトでの知見で, 100 ppm では弱いどのの不快感があり, 200 ppm の曝露で強いどのの刺激があることから, 最大許容濃度として 100 ppm を提案する。

文 献

- Esters BM. In: Clayton G, Clayton F, eds. Patty's Industrial hygiene and toxicology, 4th ed., Vol. II, Part D. New York: John Wiley and Sons, 1994: 2967-3118.
- Laing DG. Characterisation of human behavior during odour perception. *Perception* 1982; 11: 221-230.
- 化学工業日報社編. 14303 の化学商品. 東京: 化学工業日報社, 2003.
- Final report on the safety assessment of amyl acetate and isoamyl acetate. *J Am Coll Toxicol* 1988; 7: 705-719.
- Munch J. Aliphatic alcohols and alkyl esters: narcotic and lethal potencies to tadpoles and to rabbits. *Ind Med* 1972; 41: 31-33.
- Jenner P, Hagen E, Taylor J, et al. Food flavorings and compounds of related structure. I. Acute oral toxicity. *Food Cosmet Toxicol* 1964; 2: 327.
- Smyth H, Carpenter C, West C, et al. Range finding toxicity data: list VI. *Am Ind Hyg Assoc J* 1962; 23: 95-107.
- Sandmeyer E, Esters KC. In: Clayton G, Clayton F, eds. Patty's Industrial hygiene and toxicology, 3rd ed., Vol. II, Part A. New York: John Wiley and Sons, 1981: 2267-2278.
- American Industrial Hygiene Association. Hygienic Guide Series: Amyl acetate. Fairfax: AIHA, 1965.
- Ballantyne B, Tyler TR, Auletta CS. The sensitizing potential of primary amyl acetate in the guinea pig. *Veterinary Human Toxicol* 1986; 28: 213-215.
- Grant WM, Schuman J. Toxicology of the Eye, 4th ed. Springfield: Charles C Thomas, 1993.
- Inserra A, Malfitano D, Guardabasso B. Ocular pathology of industrial solvents — Note II: Clinical and comparative experimental studies of amyl acetate poisoning. *Folia Medica* 1969; 52: 348-361.
- Divincenzo G, Krasavage W. Serum ornithine carbamyl transferase as a liver response test for exposure to organic solvents. *Am Ind Hyg Assoc J* 1974; 35: 21-29.
- Takagi K, Takayanagi I. The effects of acetates of aliphatic alcohols on the cholinergic nerve structures and the acetylcholine receptor of the guinea pig ileum. *J Pharm Pharmacol* 1966; 18: 795-800.
- Holmberg B, Jakobson I, Malmfors T. The effect of organic solvents on erythrocytes during hypotonic hemolysis. *Environ Res* 1974; 7: 193-205.
- Schaper M. Development of a database for sensory irritants and its use in establishing occupational exposure limits. *Am Ind Hyg Assoc J* 1993; 54: 488-544.
- Kane LE, Barrow CS, Alarie Y. A short term test to predict acceptable levels of exposure to airborne sensory irritants. *Am Ind Hyg Assoc J* 1979; 40: 207-229.
- Butterworth KR, Gaunt IF, Heading CE, Grasso P, Gangolli SD. Short-term toxicity of n-amyl alcohol in rats. *Food Cosmet Toxicol* 1978; 16: 203-207.
- Bowen SE, Balster RL. A comparison of the acute behavioral effect of inhaled amyl, ethyl, and butyl acetate in mice. *Fundam Appl Toxicol* 1997; 35: 189-196.
- Gill MW, Tyler TR, Beyrouthy PC. Subchronic inhalation neurotoxicity study of amyl acetate in rats. *J Appl Toxicol* 2000; 20: 463-469.
- ACGIH. Pentyl acetate (All Isomers), TLV Chemical Substances, 7th ed., Documentation, Cincinnati: ACGIH, 2001.
- Zimmermann FK, Mayer VW, Scheel I, Resnick MA. Acetone, methyl ethyl ketone, ethyl acetate, acetonitrile and other polar aprotic solvents are strong inducers of aneuploidy in *saccharomyces cerevisiae*. *Mutat Res* 1985; 149: 339-351.
- NIOSH Pocket guide to chemical hazards. Washington DC: U.S. Dept. of Health and Human Services, National Institute for Occupational Safety and Health, 1985: 50-51.
- Dahl AR, Bond JA, Petridou-Fischer J, Sabourin PJ, Whaley SJ. Effects of the respiratory tract on inhaled materials. *Toxicol Appl Pharmacol* 1988; 93: 484-492.
- Nelson KW, Ege JF, Ross M, Woodman LE, Silverman L. Sensory response to certain industrial solvent vapors. *J Ind Hyg Toxicol* 1943; 25: 282-285.
- European Commission: Occupational Exposure Limits — Recommendations of the Scientific Expert Group. Directorate-General, Luxembourg: Employment, Industrial Relations and Social Affairs, 1991-92: 8-11.

チウラム
(チラム, テトラメチルチウラムジスルフィド)
C₆H₁₂N₂S₄
[CAS No. 137-26-8]
許容濃度 **1 mg/m³**
感作性物質 (皮膚第 1 群)

1. 用途

チウラムは、別名チラム、テトラメチルチウラムジスルフィドとも呼び、殺菌剤としてリンゴ畑での黒星病、黒点病などの病害の防除を目的に使用されてきた。また、トマト、キュウリその他の作物の病害予防を目的とした播種前の種子消毒、あるいは土壌処理用の殺菌剤としても用いられる。さらにゴルフ場をはじめとする芝生にも葉枯病、ブラウンパッチの防除を目的に使用される。

一方、製造業においては、チウラムはゴムの加硫剤、加硫促進剤として利用されている。

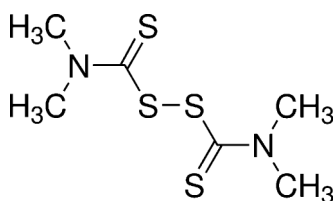
チウラムの作用機序として、脂肪酸合成系のSH酵素の阻害が考えられているが、薬量反応曲線に特徴があり、二つのピークを有し、高濃度では分子の形で作用し、低濃度ではイオンの形で作用すると考えられている^{1, 2)}。

1999年の国内生産量は、原体で313t、殺菌剤で338tである³⁾。農薬チウラム製剤は、2004年にジラム・チウラムとして461t、チウラム・ベフラゾエートとして204t、チウラム・TPN (chlorothalonil)として226t出荷されている⁴⁾。

2. 物理・化学的性質

チウラムは、組成式C₆H₁₂N₂S₄、分子量240.44⁴⁾、融点155～156℃⁵⁾、沸点129℃ (20mmHg)⁶⁾、蒸気圧1.725 × 10⁻⁵ mmHg (25℃)⁷⁾、水溶解度30mg/l⁸⁾、比重1.29 (20℃)⁹⁾、白色透明粉末で特異臭を有する¹⁰⁾。

チウラムはジチオ酸誘導体の一つで、ジメチルジチオカルバミン酸ナトリウム塩の酸化反応により生成される¹¹⁾。加熱や燃焼により分解し、一酸化炭素、窒素酸化物、硫黄酸化物などを生じる。土中での主要な代謝物質は、ジメチルジチオカルバミン酸銅、ジチオカルバメート、ジメチルアミンと二硫化炭素である¹²⁾。



チウラムの構造式

3. 曝露, 吸収, 代謝, 排泄

農業労働者がチウラムを農薬として散布する場合や散布されたチウラムが付着した花などを扱う場合^{13, 14)}、

皮膚や呼吸器を通じてチウラムへの曝露が起こる。これらの文献によれば、チウラム単独ではないが、chlorothalonil, thiophanate-methyl, zinebなどとともに総量で農業労働者の温室内曝露量を推定している。花をカットする場合で皮膚曝露が10.1 mg/H、花を分類して束ねる場合で7.3 mg/H、花をカットしている間の空気中の濃度は、0.07 mg/m³であったとしている。農業以外でも、チウラムを用いてゴム製造などを行う労働者¹⁵⁾などで曝露の可能性がある。また、製品であるゴム手袋を装着して作業を行う者でも汗の中に溶け出し、皮膚が曝露する危険性について報告があり、家庭用と手術用のゴム手袋からのチウラム漏出は、人工汗液200 mlあたり0～4.3 mgであったとしている¹⁶⁾。手袋から空气中に飛散したチウラムを吸入するルートも考えられる¹⁷⁾。チウラムは、腸管や肺から直ちに吸収され、体内の器官に広く分布する¹⁸⁾。体内に分布したチウラムには、いくつかの代謝経路が存在し、ジチオカルバメートとして尿中に排泄される¹⁹⁾など、最終的に主に尿と糞便を通じて排泄される。

雄ラットを用いたチウラムの二硫化炭素への代謝過程における肝細胞毒性影響研究において、チウラム投与量の増加による呼気中の二硫化炭素量の増加が確認され、二硫化炭素がチウラムの生体内の代謝物質であり、肝毒性の原因となる可能性も示唆されている²⁰⁾。

4. ヒトにおける影響

ゴム製品によるアレルギーには、チウラム等の加硫促進剤が原因となって症じるIV型(遅延型)と天然ゴムに含まれる蛋白質が原因となるI型(即時型)の二種類があり、近年問題となったラテックスアレルギーの主原因は後者によるものと考えられている。チウラムが洗浄あるいは濾過工程で除去されないと、ゴム製品によるアレルギー性接触皮膚炎が生じる²¹⁾。

Bauerらは、1992年から1999年にかけてドイツの皮膚科情報ネットワーク (IVDK) に属する33施設から情報を得て、食品加工会社において職業病としてのアレルギー性接触皮膚炎を疑う873例についてパッチテストの解析を行った。873例の内訳は、製パン業340例、調理師403例、製肉業130例であった。最終的にアレルギー性接触皮膚炎と診断された従事者数は213例(24.4%)であった。アレルゲンとの関係を詳細に分析したところ、全被験母集団と比較して食品加工会社の従事者は、ゴムの加硫促進剤として用いられたチウラム混合物への感受性が4.9% (全被験母集団2.6%)と有意に高い結果を示した。食品加工従事者においてゴム手袋を介したチウラムの影響が示唆された²²⁾。医療関係者にも同様の報告があり、16年間、450人の医療関係者についてIV型チウラムアレルギーの変化と後ろ向きのパッチテスト分析を行い、天然ゴムラテックス製品の使用、特に手袋を介

するチウラム曝露との関連性を認めた²³⁾。歯科医²⁴⁾を含め手袋を多用する医療関係者のアレルギーに関する報告は多い²⁵⁾。

ゴムに対する感作性は、チウラムによって最もよく起こるとされているが、ゴム手袋による化学物質曝露集団で、チウラム誘導体による感作の頻度は2.8%程度と報告されている²⁶⁾。また、チウラムによるアレルギー性接触皮膚炎を診断するため、リンパ球芽球化試験を実施した報告によると、チウラム混合物のパッチテストに陽性を示し、テトラメチルチウラムモノスルフィド単独、またはテトラメチルチウラムモノスルフィドとチウラムの両方に感作された患者の末梢血単核細胞が有意に増殖反応を示した²⁷⁾。

農薬としてチウラムを散布、あるいはチウラムが残留する農産物に接触することによるチウラム曝露の影響も認められ、同様に接触皮膚炎としていくつかの論文に報告されている²⁸⁻³⁰⁾。

そのほか、チウラムが関係した接触皮膚炎の症例報告がいくつかある。コルネットやトランペットを演奏する12歳の少年に、繰り返す口唇の腫脹が出現し、楽器ケースを介するチウラムとの接触が疑われた³¹⁾。ゴム製品を介するアレルギーは、子供にも発生しうるもので、家庭や学校にも原因が潜んでいる³²⁾。

チウラム系化合物は加硫工程で熱分解してジチオカルバメイト系化合物になるという報告もある。市販ゴム製品を分析したところ、チウラム系化合物は検出されず、ジチオカルバメイト系化合物のみが検出されたという³³⁻³⁴⁾。ゴム皮膚炎28例について検討した結果³³⁾では、チウラム系化合物であるチウラム 6/28、テトラメチルチウラムモノスルフィド 8/28、テトラエチルチウラムジスルフィド 6/28と高い陽性率を示した。この患者のうち2名は多重感作されており、チウラム系、ジチオカルバメイト系いずれにも陽性反応を示した。チウラム系、ジチオカルバメイト系ともジアルキルアミノ基を持っており、両化合物とも陽性反応を示す傾向が認められたため、ジアルキルアミノ部分が抗原決定に関与し、交叉反応を引き起こす可能性が示唆された。このため、チウラム自体ではなく、熱分解して生成したジチオカルバメイト系化合物が間接的にチウラムの影響を示している可能性もある。

皮膚以外では、ゴム製造工場労働者において、呼吸器のアレルギー症状の報告がある³⁵⁾。この報告によれば、あるゴム製造工場の労働者の内、24.5%がアレルギー性疾患に罹患しており、9.3%が皮膚のアレルギーで、2.8%が気管支喘息であったとしている。アレルギー性疾患患者の14.1%が複数の化学物質アレルギーの皮膚テスト陽性であった。

チウラムのヒトにおける影響は、アレルギー症状以外

の報告は少ないが、チウラムやジメチルジチオカルバミン酸亜鉛、テトラエチルチウラムジスルフィドなどに曝露する勤務歴3~12年のゴム製造工場の労働者の末梢血リンパ球を調べたところ、曝露のないコントロールと比較し、曝露期間に関わらず染色体の損傷やギャップが有意に増加したという報告もある³⁶⁾。

5. 実験動物等における毒性

LD₅₀は、1,350 mg/kg (マウス, 経口)³⁷⁾, 1,500~2,000 mg/kg (マウス, 経口)³⁸⁾, 560 mg/kg (ラット, 経口)³⁹⁾, 640 mg/kg (ラット, 経口)⁴⁰⁾, 210 mg/kg (ウサギ, 経口)³⁸⁾, >1,000 mg/kg (ラット, 経皮)⁴¹⁾などいくつかの報告がある。労働者の多くが経験する吸入曝露については報告が少ないが、LC₅₀: 500 mg/m³/4 H (ラット, 吸入)⁴²⁾がある。

1) 急性毒性

皮膚及び眼に刺激作用があることが知られている⁴³⁾。ウサギの眼に対して中等度の刺激性を有するとされ、ウサギの眼刺激性が100 mg/24 Hで認められている⁴⁴⁾。

2) 慢性毒性

雄と雌ラット (Wistar) それぞれ64匹に104週間にわたってチウラムを食餌に混ぜて 0, 3, 30, and 300 ppm (雄: 0, 0.1, 1.2, and 11.6 mg/kg/day, 雌: 0, 0.1, 1.4, and 13.8 mg/kg/day) 与え、さらに、雄と雌犬 (Beagle) それぞれ1グループ4匹に同じく104週間にわたってチウラムを0, 0.4, 4, 40 mg/kg/day 与えた実験がある⁴⁵⁾。毎日40 mg/kg 与えた犬では、吐き気、嘔吐、流涎および間代性痙攣など激しい有害性を示し、投与開始後203日より前にすべて死亡した。犬は、眼底出血、縮瞳および網膜の落屑など眼科学病変を示した。高用量グループのラットでは、食物摂取量が減少して成長が遅れた。貧血は、高用量の雌のラット、および中間用量および高用量の犬に著明であった。雄と雌犬の肝不全および雌犬の腎臓障害は、血液生化学および組織病理学検査によって中間用量および高用量グループに発生した。また、ふくらはぎの筋肉の萎縮を伴った坐骨神経の退行性変化の発生増加が、高用量グループの雌ラットだけに見られた。

この研究では、両動物種とも低用量にあたるラットの0.1 mg/kg/day と犬の0.4 mg/kg/day が、NOEL (No Observed Effect Level) に相当すると考察している。また、軽度であるが毒性を示すレベルは、ラットの体重増加抑制の観察から、高用量の300 ppm (雄11.6 mg/kg/day, 雌13.8 mg/kg/day) 程度と推定している。犬においては、中用量の4 mg/kg/day 投与では死亡はなく、臨床的にも検査データからも明らかに毒性変化が認められる量と述べられている。血液生化学検査で104週目のみ、雄ラットの高用量と雌ラットの中用量のGOT (Glutamic Oxaloacetic Transaminase), 雄雌

ラットとも低, 中, 高用量の GPT (Glutamic Pyruvic Transaminase) が高値となっているが, 雌ラットの中用量及び高用量で, 乳腺線維腺種と皮膚腫瘍 (skin masses) の発生が逆に抑制されており, LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level) に相当するレベルの判断はできなかった。

2年間, ラット (Wistar) にチウラムを投与し, 臨床的, 生化学的, 病理形態学的に検討した結果, NOEL を 5 mg/kg と提案した報告がある⁴⁶⁾。また同様に, 2年間, 24匹のラット (系は不明) に 0, 100, 300, 1,000, 2,500 ppm のチウラムを投与した実験結果があり⁴⁷⁾, 300, 1,000, 2,500 ppm において, 虚弱, 運動失調, 様々な程度の後肢麻痺, 脳底神経節と小脳における石灰化がみられた。これらの結果を元に, 神経毒性についての NOEL を 100 ppm diet (5 mg/kg/day), LOEL (Lowest Effect Level) を 300 ppm diet (15 mg/kg/day) としている。

3) 発がん性

これまでの発がん性分類では, IARC (International Agency for Research on Cancer: 国際がん研究機関): 3 (ヒトに対する発がん性の評価がされていない物質), ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Inc.: 米国産業衛生専門家会議): A4 (ヒトに対する発がん性の評価ができない物質) とされている。

ラット (Wistar) に 104 週間にわたってチウラムを食餌に混ぜて与えた実験では, 腫瘍の発生増加は認められていない⁴⁵⁾。また, 雄雌それぞれ 50 匹ずつのラット (F344) に, 0.1% (1,000 ppm) と 0.05% (500 ppm) の濃度のチウラムを食餌とともに 104 週間与え, 112 週目に屠殺して観察した結果, 発がん性は認められなかったとする報告がある⁴⁸⁾。

一方, 発がん関与の可能性を示唆する報告もある。亜硝酸ナトリウム 2,000 ppm とともにチウラム 500 ppm をラット (F344) に 104 週間食餌に混ぜて与え, N-nitroso 誘導体の発がん性誘発の可能性を調べた研究があり, 雄 24 匹中 18 匹, 雌 24 匹中 15 匹と極めて高い確率で鼻腔に腫瘍が出現した⁴⁹⁾。何も投与しなかったコントロールラットや 500 ppm のチウラム単独または 2,000 ppm の亜硝酸ナトリウム単独投与群には, 鼻腔腫瘍は発生しなかった。

マウス (Swiss albino) を使った局所曝露実験で, チウラムは背中皮膚の腫瘍のイニシエーションに関与し, 12-*O*-tetradecanoyl phorbol 13-acetate がプロモーションの働きをすること, また, 発がん性を示さない量の dimethylbenzanthracene を 1 回投与し, チウラムのプロモーション効果を乳頭腫の出現で報告した論文がある⁵⁰⁾。

4) 変異原性 遺伝毒性

Ames テストなどを用いて変異原性についての報告が盛んに行われており, チウラムは変異原性物質と考えられている⁵¹⁻⁵³⁾。Salmonella typhimurium の 4 つのヒスチジン要求株 (TA1535, TA100, TA1538, TA98) を用いて代謝活性化の有無で変異原性を調べた実験⁵⁴⁾ では, TA1535 株と TA100 株においてチウラムは代謝活性化なしで変異原性を示した。しかし, ラット肝臓ミクロゾーム分画とシステイン及びグルタチオン存在下では, この変異原性が失われた。一方, TA1538 株と TA98 株では, 変異原性の発現に代謝活性化が必要であった。システインなどメルカプト基を持つ物質の存在下でこれらの株においても同様に変異原性が失われた。

また, マウス (Swiss albino) 腹腔内に 100 mg/kg 体重チウラムを 1 回投与すると, 30 及び 48 時間で骨髓細胞に小核形成が起こり, その変化は, 50 及び 25 mg/kg 投与でも確認された⁵⁵⁾。この結果から 25 mg/kg が LOAEL と判断される。同様のチウラムによる小核変性に関する報告がいくつか認められる^{56, 57)}。

雄マウス (Swiss albino) に, 総量 80, 200, 320 mg/kg 体重チウラムを胃管栄養によって 3 日間連続して投与し, 精子細胞の染色体異常や頭部の形態学的異常の観察を行った結果, すべての量で両方の異常が出現した⁵⁸⁾。総量 80 mg/kg が LOAEL に相当すると考えられ, 1 日あたりの量に換算すると 27 mg/kg 程度となる。

5) 催奇形性

チウラムを 0, 1, 4 及び 16 mg/kg の量で妊娠 6~18 日 (器官形成期) の雌ウサギ (日本白色種) に 13 日間, 毎日 1 回強制経口投与し, 母胎及び胎仔への影響を検討した結果, 胎仔毒性を示す 16 mg/kg の用量を用いても, 胚, 胎仔の死亡率は増加したが, 催奇形性は認められなかったとする報告¹¹⁾ がある。

一方, 鶏 (White Leghorn) の胎仔に催奇形性を認めた報告もある。その報告では, 産卵 3 日目の卵に 3 種類のチウラム類を注入して 14 日目まで観察し, 投与後 2 日までの早期の死亡, 奇形を伴う後期の死亡, 奇形を伴わない後期の死亡, 奇形を伴う生存の 4 つのカテゴリーで影響を観察している。投与量は, チウラム 5, 10, 20, 40, 60, 80, 100 nmol/egg, テトラメチルチウラムモノスルフィド 15, 25, 40, 50, 100 nmol/egg, テトラエチルチウラムジスルフィド 40, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 300 nmol/egg であった。毒性の強さは, チウラム, テトラメチルチウラムモノスルフィド, テトラエチルチウラムジスルフィドの順であった。最も奇形の発生率が高くなった投与量は, チウラムが 20 nmol/egg で 40%, テトラメチルチウラムモノスルフィドが 100 nmol/egg で 15%, テトラエチルチウラムジスルフィドが 100 nmol/egg で 34% であった。チウラ

ムでは、奇形を伴う後期の死亡が70%に見られた。奇形で最も多かったのは、眼の欠損と、体腔の開放であった。死亡した個体の多くは、複数の奇形を伴っていた。死亡例において、Hamburger-Hamilton scaleの25/26と29ステージで、胎仔の成長が停止していた⁵⁹⁾。

6) 生殖毒性

チウラムを0, 10及び100 ppm含有する飼料でラット(Wistar)を2世代にわたって飼育し、繁殖性に及ぼす影響について検討した結果、100 ppm投与群において育成期と繁殖期を通じて雌雄の親動物に有意な体重の増加抑制がみられたが、妊娠率、交尾率、出産率に及ぼす影響は認められなかった¹¹⁾。この実験結果からは、LOELが100 ppm (5 mg/kg/day)程度と判断される。10 ppm (0.5 mg/kg/day)では変化なく、この値がNOELと考えられる。

雄マウス(B6C3F1)を用いた実験でも、腹腔内にオイルに溶かしたチウラムを1回(75 mg/kg)と5日間連続(25 mg/kg)の2種類の方法で投与し、14, 28, 35, 56日目に観察した報告があるが、この曝露量では、分化した精原細胞や精母細胞段階における細胞毒性を引き起こさなかった⁶⁰⁾。

一方、ヒトとラットの精巣細胞を用い、ヒト100 microM以上、ラット(Wistar)30 microM以上のチウラム濃度でsingle-strand DNAの損傷が生じたとする報告⁶¹⁾があり、さらに、雌のラット(Long-Evans hooded)に陰発情前期の1,245時間目に50 mg/kgチウラムを腹腔内に投与し、その後雄と交配させたところ排卵が遅れ、24時間遅れて排卵されたoocyteの受精能力に変化が生じたとする報告もある⁶²⁾。この報告によれば、チウラムによって排卵が遅れた未受精の成熟oocyteにおいて、明白な形態学的な違いは観察されなかったが、受精oocyteの割合の有意な減少、polyspermic zygoteの著しい増加、卵黄周囲腔に10倍も余分な精子の増加などが観察された。

6. 結果の要約

慢性毒性に関する報告から、ラットの0.1 mg/kg/dayと犬の0.4 mg/kg/dayがNOELに相当し、ラットにおける生殖毒性試験から、0.5 mg/kg/dayがNOELと考えられる。これらの結果から、NOELは0.1~0.5 mg/kg/dayの範囲と判断した。

これまでの動物実験の結果から、吸入曝露に関する許容濃度を算出できる明確な根拠は見出しえない。動物実験で用いられる経口曝露の結果を用いて、労働者が経験するチウラム類の吸入曝露の許容気中濃度が推定値として算出されている⁶³⁾。この論文では、雌のラット(Wistar)にテトラメチルチウラムモノスルフィドを経口曝露させた影響を報告している。26 mg/kgを1回経口投与すると、hexobarbitalによる睡眠時間が延長した。

26 mg/kgを1週間に連続5日間、4週間経口投与したところ、肝機能は正常であったが血中赤血球数やヘモグロビン値が低下し、肝重量と体重の減少、食餌摂取量の減少が生じ、組織学的には肝細胞と腎尿細管の膨化が観察されたとしている。テトラメチルチウラムモノスルフィドのLOEL/LOAELは、この26 mg/kgより低い値と推定された。この値を用いて75 kg体重の場合の総曝露量を1,950 mgとし、労働時間8時間の成人の呼吸量を10 m³として、このラットの経口曝露と同等のヒトの呼吸器からの曝露を引き起こす気中濃度195 mg/m³を算出し、不確実性を考え、この1/39にあたる1 m³あたり5 mgはテトラメチルチウラムモノスルフィドの許容濃度として妥当だとしている。不確実性係数を50にすれば3.9 mg/m³、100にすれば2.0 mg/m³と計算される。

$$\text{計算式} \quad \frac{\text{NOEL (mg/kg)} \times \text{体重 (kg)}}{8 \text{時間呼吸量 (m}^3\text{)} \times \text{不確実係数}}$$

チウラムのNOELを0.1~0.5 mg/kg/dayの範囲で考え、テトラメチルチウラムモノスルフィドと同様の吸収の特性があるものと仮定してこの計算式を用いると、体重60 kgでこの曝露量に相当する気中濃度は、不確実係数を20(種差で10, 経口曝露の結果を吸入曝露に換算した場合の吸収効率、肝臓における代謝の影響、体内動態の違い等を2)と判断し、0.03~0.15 mg/m³と計算される。

7. 許容濃度の勧告

1) 許容濃度の提案

ヒトに関する報告は少なく、許容濃度が算定できる結果が十分得られていない現状から、動物実験の結果を用いざるをえなかった点、経口曝露量をそのまま吸入曝露にあてはめた点、チウラムとテトラメチルチウラムモノスルフィドの性質が多少異なる点等、不確実な問題は残るが、一方でNOAEL(No Observed Adverse Effect Level)ではなく、NOELを元にチウラムの許容濃度を考えるとすれば、かなり厳しい値になることも予想される。従って、NOELの範囲0.03~0.15 mg/m³の中間の値を取って、TLV(TWA)0.1 mg/m³とするのが妥当と判断した。

アレルギー性接触皮膚炎についての報告は多く、ヒトにおける影響の結果を総合して、皮膚感作性物質第1群と判断される。呼吸器のアレルギー症状についての報告もあるが、まだ十分検討されているとは言えず、気道感作性物質の分類は現段階では困難と思われる。

発がん性に関しては、まだ十分に検討されているとは言えず、今回は、発がん性について考慮せず、慢性毒性、生殖毒性の結果からのみ提案を行った。

2) 諸機関における情報

諸外国における規制値または勧告値として、ACGIH

は, TLV (Threshold Limit Value) を TWA として, $1\text{mg}/\text{m}^3$ を勧告した. OSHA (Occupation Safety & Health Administration: 米国職業安全, 及び保健管理局) は, PEL (Permissible Exposure Limit) を TWA として, $5\text{mg}/\text{m}^3$ を勧告した. MAK (Maximale Arbeitsplatz-Konzentration: ドイツ研究審議会) は, $5\text{mg}/\text{m}^3$ を勧告している.

そのほか, NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health: 米国国立労働安全衛生研究所) は, IDLH (Immediately Dangerous to Life and Health) を $100\text{mg}/\text{m}^3$ に設定し, REL を, TWA として $5\text{mg}/\text{m}^3$ を勧告している.

文 献

- 有江 力. 殺菌剤の作用機構. 佐藤仁彦, 宮本 徹編. 農業学. 東京: 朝倉書店, 2003: 54-68.
- 日本植物防疫協会. 農業ハンドブック 2001 年版. 2001.
- 植村振作, 河村 宏, 辻万千子, 富田重行, 前田静夫. 農業毒性の事典. 東京: 三省堂, 2002: 118.
- 農林水産省消費・安全局農産安全管理課, 植物防疫課. 社団法人日本植物防疫協会編. 農業要覧 2005. 東京: 社団法人日本植物防疫協会, 2005.
- Drugs and Biologicals. In: Budavari S, ed. The Merck Index — encyclopedia of chemicals. Rahway: Merck and Co., Inc., 1989: 1476.
- CRC handbook of chemistry and physics. 75th ed. Lide DR, ed. Boca Raton: CRC Press Inc., 1994-1995.
- The pesticide manual — world compendium. 10th ed. Tomlin CDS, ed. Surrey: The British Crop Protection Council, 1994: 989.
- Yalkowsky SH, Dannenfelser RM. Aquasol database of aqueous solubility. Version 5, 1992.
- Weast RC, Astle MJ. CRC handbook of data on organic compounds, Vol. I and II. Boca Raton: CRC Press Inc., 1985: V1 564.
- Lewis RJ, Sr, ed. Hawley's condensed chemical dictionary, 12th ed. New York: Van Nostrand Reinhold Co., 1993: 1146.
- 大内新興化学工業株式会社. チウラムの毒性試験の概要. 日本農業学会誌 1990; 15: 507-510.
- Verschueren K. Handbook of environmental data on organic chemicals, Vol. 1-2, 4th ed. New York: John Wiley & Sons, 2001: 1999.
- Brouwer DH, Brouwer R, De Mik G, Maas CL, van Hemmen JJ. Pesticides in the cultivation of carnations in greenhouses: part I—exposure and concomitant health risk. Am Ind Hyg Assoc J 1992; 53: 575-581.
- Brouwer R, Brouwer DH, Tijssen SC, van Hemmen JJ. Pesticides in the cultivation of carnations in greenhouses: part II—Relationship between foliar residues and exposures. Am Ind Hyg Assoc J 1992; 53: 582-587.
- Sollonova LG, Smulevich VB, Turbin EV, Krivosheyeva LV, Plotnikov JV. Carcinogens in rubber production in the Soviet Union. Scand J Work Environ Health 1992; 18: 120-123.
- Knudsen BB, Larsen E, Egsgaard H, Menne T. Release of thiurams and carbamates from rubber gloves. Contact Dermatitis 1993; 28: 63-69.
- Maini P, Boni R. Gas chromatographic determination of dithiocarbamate fungicides in workroom air. Bull Environ Contam Toxicol 1986; 37: 931-937.
- Neurotoxicity of industrial and commercial chemicals, Vol. II. O'Donoghue JL, ed. Boca Raton: CRC Press, Inc., 1985: 48.
- ACGIH. Documentation of threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices for 2001. Cincinnati: ACGIH, 2001.
- Dalvi RR, Deoras DP. Metabolism of a dithiocarbamate fungicide thiram to carbon disulfide in the rat and its hepatotoxic implications. Acta Pharmacol Toxicol 1986; 58: 38-42.
- 鹿庭正昭. 製品と安全. 東京: 製品安全協会, 1989: 34: 2-23.
- Bauer A, Geier J, Elsner P. Type IV allergy in the food processing industry: sensitization profiles in bakers, cooks and butchers. Contact Dermatitis 2002; 46: 228-235.
- Gibbon KL, McFadden JP, Rycroft RJ, Ross JS, Chinn S, White IR. Changing frequency of thiuram allergy in healthcare workers with hand dermatitis. Br J Dermatol 2001; 144: 347-350.
- Wallenhammar LM, Ortengren U, Andreasson H, et al. Contact allergy and hand eczema in Swedish dentists. Contact Dermatitis 2000; 43: 192-199.
- Filon FL, Radman G. Latex allergy: a follow up study of 1040 healthcare workers. Occup Environ Med 2006; 63: 121-125.
- Knudsen BB, Menne T. Contact allergy and exposure patterns to thiurams and carbamates in consecutive patients. Contact Dermatitis 1996; 35: 97-99.
- Kimber I, Quirke S, Cumberbatch M, et al. Lymphocyte transformation and thiuram sensitization. Contact Dermatitis 1991; 24: 164-171.
- Jung HD, Honemann W, Kloth C, et al. Contact eczema caused by pesticides in East Germany. Dermatol Monatsschr 1989; 175: 203-214.
- Saunders H, Watkins F. Allergic contact dermatitis due to thiuram exposure from a fungicide. Australas J Dermatol 2001; 42: 217-218.
- Spiewak R. Kobnerizing occupational contact allergy to thiuram in a farmer with psoriasis. Contact Dermatitis 2004; 51: 214-215.
- Hallai N, Meirion Hughes T, Stone N. Contact allergy to thiuram in a musician. Contact Dermatitis 2004; 51: 154.
- Dieguez Pastor MC, Anton Girones M, Blanco R, Pulido Z, Muriel A, de la Hoz Caballer B. Latex allergy in children: a follow-up study. Allergol Immunopathol (Madr) 2006; 34: 17-22.
- 鹿庭正昭, 小嶋茂雄, 中村晃忠, 関東裕美, 伊藤正俊, 石原 勝. 市販ゴム手袋中のジチオカルバメイト系加硫促進

- 剤の分析およびパッチテスト陽性率. 衛生化学 1986; 32: 197-211.
- 34) 鹿庭正昭, 五十嵐良明, 小嶋茂雄, 中村晃忠, 白田俊和, 柴田啓子. 手術用ゴム手袋中の老化防止剤および加硫促進剤. 衛生化学 1988; 34: 325-334.
- 35) Sidorenko EN, Buslenko AI, Baïda NA, Kozintseva PV, Ivanova SI. Allergic diseases in the rubber industry. *Vrachebnoe Delo* 1980; 12: 14-16.
- 36) Prasad MH, Pushpavathi K, Reddy PP. Cytogenetic damage in lymphocytes of rubber industry workers. *Environ Res* 1986; 40: 199-201.
- 37) Arkhangel'skaya LN, Roshchina TA. Toxicological characterization of furfuralamide, a new vulcanization accelerator. *Gig Sanit* 1964; 29: 37-42.
- 38) The pesticide manual — A world compendium, 8th ed. Worthing CR, Walker SB, eds. Thornton Heath: The British Crop Protection Council, 1987: 807.
- 39) Weiss LR, Orzel RA. Some comparative toxicologic and pharmacologic effects of dimethyl sulfoxide as a pesticide solvent. *Toxicol Appl Pharmacol* 1967; 11: 546-557.
- 40) The Merck Index, 10th ed. Rahway: Merck Co., Inc., 1983: 1343.
- 41) The agrochemicals handbook, 2nd ed. Hartley D, Kidd H, eds. Lechworth: The Royal Society of Chemistry, 1987: A399.
- 42) Marhold J. *Prehled Prumyslove Toxikologie, Organické Latky*. Prague: Avicenum, 1986: 1027.
- 43) International working group on the toxicology of rubber additives. Rubber chemicals safety data and handling precautions, Section 4, WTR 46. Belgium, 1984.
- 44) Marhold J. *Sbornik Vysledku Toxikologickeho Vysetreni Latek A Pripravku, Institut Pro Vychovu Vedoucinc Pracovniku Chemického Prumyclu Praha*, 1972: 278.
- 45) Maita K, Tsuda S, Shirasu Y. Chronic toxicity studies with thiram in Wistar rats and beagle dogs. *Fundam Appl Toxicol* 1991; 16: 667-686.
- 46) Knapek R, Kobes S, Kita K, Kita I. Chronic toxicity of thiram in rats. *Z Gesamte Hyg* 1989; 35: 358-360.
- 47) EI duPont de Nemours & Co., Inc. MRID. No. 0045162. HED Doc. No. 004550. Available from EPA. Write to FOI, EPA, Washington, DC 20460, 1954.
- 48) Hasegawa R, Takahashi M, Furukawa F, et al. Carcinogenicity study of tetramethylthiuram disulfide (thiram) in F344 rats. *Toxicology* 1988; 51: 155-165.
- 49) Lijinsky W. Induction of tumors of the nasal cavity in rats by concurrent feeding of thiram and sodium nitrite. *J Toxicol Environ Health* 1984; 13: 609-614.
- 50) Shukla Y, Baqar SM, Mehrotra NK. Carcinogenic and co-carcinogenic studies of thiram on mouse skin. *Food Chem Toxicol* 1996; 34: 283-289.
- 51) Yamazaki H, Inoi M, Yamaguchi T, Yamauchi A, Kakiuchi Y, Tai H. Rubber additives inhibit the calcium ionophore and thrombin induced activation of rabbit platelets. *Chemosphere* 1991; 22: 859-867.
- 52) Andrews AW, Fornwald JA, Lijinsky W. Nitrosation and mutagenicity of some amine drugs. *Toxicol Appl Pharmacol* 1980; 52: 237-244.
- 53) Hedenstedt A, Rannug U, Ramel C, Wachtmeister CA. Mutagenicity and metabolism studies on 12 thiuram and dithiocarbamate compounds used as accelerators in the Swedish rubber industry. *Mutat Res* 1979; 68: 313-325.
- 54) Zdzienicka M, Zielenska M, Tudek B, Szymczyk T. Mutagenic activity of thiram in Ames tester strains of *Salmonella typhimurium*. *Mutat Res* 1979; 68: 9-13.
- 55) Agrawal RC, Shukla Y, Mehrotra NK. Assessment of mutagenic potential of thiram. *Food Chem Toxicol* 1997; 35: 523-525.
- 56) Paschin YuV, Bakhitova LM. Mutagenic effects of thiram in mammalian somatic cells. *Food Chem Toxicol* 1985; 23: 373-375.
- 57) Dulout FN, Olivero OA, Pastori MC. The mutagenic effect of thiram analysed by the micronucleus test and the anaphase-telophase test. *Mutat Res* 1982; 105: 409-412.
- 58) Prasad MH, Pushpavathi K, Rita P, Reddy PP. The effect of thiram on the germ cells of male mice. *Food Chem Toxicol* 1987; 25: 709-711.
- 59) Korhonen A, Hemminki K, Vainio H. Application of the chicken embryo in testing for embryotoxicity. Thiurams. *Scand J Work Environ Health* 1982; 8: 63-69.
- 60) Traina ME, Ade P, Urbani E. No evidence of effect on male mice germ cells after acute treatment with thiram. *Biomed Environ Sci* 1994; 7: 320-326.
- 61) Bjorge C, Brunborg G, Wiger R, et al. A comparative study of chemically induced DNA damage in isolated human and rat testicular cells. *Reprod Toxicol* 1996; 10: 509-519.
- 62) Stoker TE, Jeffay SC, Zucker RM, Cooper RL, Perreault SD. Abnormal fertilization is responsible for reduced fecundity following thiram-induced ovulatory delay in the rat. *Biol Reprod* 2003; 68: 2142-2149.
- 63) Alanis OT, Freundt KJ, Liebaltdt GP. Toxicity studies on tetramethylthiuram monosulfide. *Environ Res* 1982; 28: 199-211.

パーフロロオクタン酸 (PFOA)



[CAS No. 335-67-1]

許容濃度 0.005 mg/m³

(妊娠可能な女性には適用しない)

1. 物理化学的性質

化学名: Perfluorooctanoic acid

分子式: C₈HF₁₅O₂

分子量: 414

構造式: F-(CF₂)₇-C(=O)-OH

CAS No. 335-67-1

蒸気圧: 10 mmHg (25 °C)

沸点: 189 ~ 192 °C (736 mmHg)

水への溶解: 3.4 g/l

pKa: 2.5

pH (1 g/l): 2.6

環境中で分解されることはない。

水オクタノール分配係数: 測定不能

2. 主な用途

パーフロロオクタン酸 (PFOA) は、表面活性剤あるいは、フッ素ポリマーの製造過程での中間体として利用される。また、通常アンモニウムあるいはカリウム、ナトリウムの塩として販売されている。2000年の推計でPFOAとしての国内生産量の推定はおおよそ年間100トン未満である。

3. 吸収・代謝・排泄

ラットに¹⁴C-PFOA (4 mg/kg) を腹腔内に投与したところ、雌ラットでは24時間以内に尿中に91%が回収され、雄では6%が回収された¹⁾。雄では、肝臓中に蓄積が認められたが、投与後6時間での観察では胆汁中への排泄は1%以下であった。抱合体や代謝産物は認められなかった¹⁾。

また、¹⁴C-PFOA アンモニウム塩を、ラット、ハムスター、家兎およびマウスに強制経口投与し、その後120時間(家兎では160時間)にわたり経過を追跡し、種差および性差を検討した²⁾。ラット雌では、投与された¹⁴C放射性活性の99%以上が120時間に排泄され、雄では39%が排泄された。ハムスターでは、雄では99%以上、雌では60%、家兎では、雄雌とも99%以上、マウスでは、雄雌とも21%が排泄され、明らかに種差、性差が存在した。経路については、ラット、ハムスターおよび家兎では、尿中排泄が主たる経路であり(25~90%)、胆汁中(5~30%)への経路がそれに次ぐ。マウスでは、尿中排泄と糞便中排泄が同程度であり、約5%である。排泄における種差および性差は、尿中排泄の程度に帰することができる。

雌雄のCynomolgus Monkey³⁾の6ヶ月の経口投与が行われた。投与濃度は、0, 3, 10, 20 (mg/kg)であった。分布容積は大よそ0.2 l/kgであり、腸管からの吸収率は90%以上であり、投与後の消失経過から算出した半減期は両性で大差なく、14~42日であった。

ヒトに於ける血中半減期は、4~5年と推定されている⁴⁾。またヒトにおいては、尿中排泄はほとんど認められない⁵⁾。

生物学的半減期は、ラット雄5.63日、雌0.08日、サル(Japanese Macaque)雄5.6日、雌2.7日、ヒト4.3年と報告されている⁶⁾。Cynomolgus Monkey³⁾では性差が著明でなく14~42日であった。

PFOAは自然界あるいは生物による代謝および分解も受けない⁷⁾。

4. 動物における毒性情報

(1) 急性毒性

LD50(経口)は、ラット雄で500~1,000 mg/kg、雌で250~1,000 mg/kgと報告されている⁶⁾。皮膚塗布によるLD50は、2,000 mg/kg以上と報告されている⁶⁾。

(2) 亜慢性毒性

13週のラットを用いたPFOAアンモニウム塩を投与した研究が報告されている⁸⁾。食餌に混ぜ、0, 1, 10, 30, 100 ppmに調整したPFOAを雄ラットに13週投与した。体重あたりの投与量は、0, 0.06, 0.64, 1.94, 6.5 (mg/kg/day)に相当する。影響は、体重、肝重量、肝のPalmitoyl CoA oxidase、血清estradiol、LH、testosteroneで評価し、PFOA濃度を同時に測定した。

体重の減少は、100 ppmで認められ、肝重量の増加、肝のPalmitoyl CoA oxidaseの活性の増加は、10 ppm群で認められた。血清ホルモンのレベルは変化が認められなかった。NOAELは、1 ppm群であり用量として0.06 (mg/kg/day)と考えられ、対応する血清中濃度は7.1 mg/lであった。

雄のサル(Cynomolgus monkey)の26週にわたる投与実験が報告されている⁹⁾。投与経路は経口、用量は、0, 3, 10, 20, 30 (mg/kg/day)とし、一群6匹で開始されたが、30 mg/kg/dayでは、極度の体重減少、食物の摂取量の減少が認められたので、用量を20 mg/kgへと減少させた。しかし、20 mg/kg/dayのグループでも3匹のサルに、極度の体重減少と、摂食の抑制がでたため、この群では、投与を中止した。3 mg/kg/dayにおいても137日目に1匹、体重減少、食物摂取の抑制、後肢の麻痺、運動失調、疼痛刺激に反応しない無為があったため賭殺した。投与開始後の6週における測定では、血清の濃度は、3 mg/kg/dayで飽和していた。肝臓中濃度も3 mg/kg/dayで飽和していた。血清生化学検査で、糖、コレステロール、トリグリセライド、ALT、総ビリルビンは投与群で増加は認められなかつ

たが、投与により TSH の増加, Total thyroxine, Free thyroxine の減少が, 3 mg/kg/day および 10 mg/kg/day に認められた。Total triiodothyronine, testosterone, estradiol, cholestokininine において差は認められなかった。また実験終了後に観察した 0, 3, 10 mg/kg/day の 2 匹では、投与終了後 90 日で、対照群レベルにまで低下していた。

以上から LOAEL は 3 mg/kg/day と考えられる。

(3) 慢性毒性

Biegel *et al.*¹⁰⁾ によって、雄ラットを用いて検討された。投与経路は、経口とし PFOA のアンモニウム塩を 300 ppm 含有する食事を与えた。平均摂取量は 13.6 mg/kg/day であった。また同時に peroxisome の増殖誘発剤である Wyeth-14,643 の投与群を設け、腫瘍のプロファイルの異動をみた。その結果、肝臓では, adenoma + carcinoma が対照群では、2/80, 300 ppm 10/76, Wyeth-14,643 17/67, こう丸の Leydig cell adenoma は、対照群では 0/80, 300 ppm 8/76, Wyeth-14,643 16/67, 膵臓の外分泌腺腫では、対照群では 0/80, 300 ppm 8/76, Wyeth-14,643 25/67 であった。以上から、Wyeth-14,643 と同様に、PFOA は、肝臓、こう丸、膵臓の腫瘍を引き起こすことが確認され、その腫瘍の臓器分布は peroxisome の増殖誘発剤に共通したものと考えられた。

PFOA を 2 週にわたり雄ラットに経口で投与したところ、血清 testosterone の低下と estradiol の上昇が認められた¹⁰⁾。Biegel *et al.*¹¹⁾ は、Leydig cell tumor 誘導の原因と考えられる血清中の estradiol の測定を投与後、1, 3, 6, 9, 12 ヶ月に行った。投与群では、Estradiol 濃度は有意に高く、その後、15, 18, 21 ヶ月でも高い傾向は持続した。Testosterone および FSH においては、一定の傾向は認められなかった。

(4) 遺伝毒性及び変異原性

ヒトの肝細胞がん培養細胞系である HepG2 は、第 1 相および 2 相の代謝酵素活性を有する培養細胞株である。この系を用いて DNA strand break (Comet Assay)、小核の形成 (Micronucleus test)、3 時間の曝露の後 Peroxisome による H₂O₂ 形成に由来する Reactive oxygen species (ROS) の生成、その生成の結果生じる DNA の損傷 (8-OHdG) が評価されている¹²⁾。

その結果、PFOA は、50 ~ 400 μM で用量依存的に DNA strand break の頻度を高め、小核の形成は 100 ~ 400 μM で用量依存的に認められた。ROS および 8-OHdG の形成も曝露により増加した。

以上から、PFOA は、ROS の形成を通じて DNA の損傷を引き越すと考えられた。

(5) 催奇形性毒性・発達毒性・生殖毒性

マウスを用いた検討が報告されている。投与用量は、

5, 10, 20 および 40 mg/kg PFOA を妊娠 1 日から 17 日まで連続的に経口投与したところ、40 mg/kg では、100% の仔の吸収が認められたが、外表奇形は認められなかった¹³⁾。

Butenhoff ら¹⁴⁾ は、交配前の両性のラットに、日齢 70 日より 1, 3, 10, 30 mg/kg を経口で投与し、性周期、精子数および質、交配、妊娠、自然分娩、仔の生存、発達、臓器の重量等について 2 世代試験で評価した。この結果、生殖にかかわる指標では、交配率、妊娠率、分娩数は、2 世代とも影響は認められなかった。仔への影響については生存率、体重の減少、性的成熟の遅れが、30 mg/kg で認められ、肝重量の絶対的増加を伴う肝重量の体重比の増加が、1 mg/kg でみとめられた。以上から、LOAEL は 1 mg/kg であった。

(6) 刺激性

0.5 g の PFOA を 24 時間のあいだ皮膚に塗布したところ、軽度の刺激性が家兎では認められたが、ラットでは認められなかった¹⁵⁾。

(7) 細胞レベルでの毒性情報

PFOA は、核内受容体である peroxisome proliferator activated receptor-alpha (PPAR-α) に親和性が高く¹⁶⁾、肝細胞で特に顕著にパーオキシゾームの増殖を引き起こす¹⁷⁻¹⁹⁾。PFOA の血中コレステロールおよび中性脂肪を減少させる作用は、PPAR-α を介する作用と考えられている²⁰⁾。

また、界面活性作用を有することから、脂質を主成分とする細胞膜の性質を変えることが知られている。さらに、細胞間のコミュニケーションを担う gap junction を濃度依存的に抑制することが報告されている²¹⁾。

また、PFOA は、浅い膜電位下で L-type Ca²⁺ チャンネルの抑制作用を有することが筋細胞と神経細胞で報告されている²²⁾。この作用の発現は、マイクロモラーオーダーであり薬理作用と考えられる。PFOA は、陰イオン界面活性剤であり、細胞のリン脂質との相互作用が考えられ、この膜作用は、界面活性剤としての強さに比例している²³⁾。

5. ヒトにおける毒性情報

1947 年から 1983 年までに在職した 3M の従業員および退職者を対象とした後ろ向きコホート研究が行われた²⁴⁾。転帰の確認は死亡診断書を用い、追跡率は 99.5% で、曝露強度は、職種で分類した。化学部門に 1 ヶ月以上在職したものは曝露ありとし、それ以外のものを曝露なしと区分した。3,537 名 (男性 2,788 名, 女性 749 名) が参加した。死亡は 398 名であり、年齢、性、人種で調整し、ミネソタ州あるいは米国民の SMR で死亡率を比較したところ男性で前立腺がん死亡が高かった (SMR = 2.03, 95% CI 0.55-4.55)。職業との関連を見るために、さらに在職年数との関連で検討された。化学部

門に在職した期間と前立腺がん死亡率との関係は相関した ($p = 0.03$). 曝露を要因とし, Proportional hazard model で解析したところ, 前立腺がんで1年の在職によるハザードリスクは, 1.13 (95% CI 1.01-1.27) であった. さらに, 10年間では, 3.3 (95% CI 1.02-10.6) であった.

PFOAの曝露指標として血清の有機フッ素濃度を採用し, 肝機能 (GOT, GPT) および HDL, LDL, 総コレステロールの濃度を115名の作業員で観察した²⁵⁾. 1985~1989年に製造に従事したすべての作業員に呼びかけたが, 推定で80%以上の参加率で115名の参加者を得た. その結果, 有機フッ素濃度と測定指標との間には相関はなく, 曝露による影響は認められなかった.

PFOAを含む Peroxisome proliferators の投与により, 動物において estradiol を増加することが報告されている^{10, 11)}. Olsen *et al.* (1998)²⁶⁾ は, 生殖ホルモンを変動させるリスクを評価するために1993年, 1995年にそれぞれ111名, 80名の参加者を得て, cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate, estradiol, FSH, 17 α -hydroxyprogesterone (testosterone の前駆体), free testosterone, total testosterone, LH, prolactin, TSH, sex hormone-binding globulin の血清濃度と曝露濃度との関連を検討した. PFOAの血中のレベル (0 < 1 ppm, 1 < 10 ppm, 10 < 30 ppm, 30 ppm > =) は, 測定されたホルモンの変化と有意に相関しなかったと, 著者等は報告している.

1993年および1995年, さらに1997年に引き続き調査が行われた. これら3回の調査で参加人員は必ずしも同一ではない. PFOAの血清濃度, 肝機能 (Alkaline phosphatase, γ -GTP, AST, ALT, Total bilirubin, Direct bilirubin), 血清脂質 (Cholesterol, HDL, LDL, Triglyceride) を測定した. その結果, 1993年の血清PFOAレベルは, 中央値1.1 ppm (レンジ: 0.0~80.0 ppm), 1995年の血清PFOAレベルは, 中央値1.2 ppm (レンジ: 0.0~114.1 ppm), 1997年の血清PFOAレベルは1.3 ppm (レンジ: 0.1~81.3 ppm) であった. これらの集団を, 血清濃度が1 ppm未満, 1~10 ppm, 10 ppm以上の3群に分け検討した. 肝機能, 血清脂質のいずれにおいても用量反応関係はなく, いずれのグループにおいても正常範囲であった²⁷⁾.

その後, 血中の脂質および肝機能に与える影響について, PFOAの製造に従事する506名の男性従業員が参加して2000年に行われた. この調査では, 血清中のPFOA濃度とこれら指標との間において有意な関連は認められなかった. また最も血清PFOA濃度が高い (参加者の血清中PFOA濃度は, 算術平均で12.15 mg/l) 集団50名においても, 血清脂質および肝機能の上昇が認められなかった²⁸⁾. また, 他の主たる製造元でも長

期コホートに参加している作業員454名を対象にしたコホート疫学研究²⁹⁾と, 2004年時点でPFOAの製造に従事している作業員1,025名を対象した横断研究³⁰⁾が行われた. 血清中濃度と血中の総コレステロールの値との正の相関が繰り返し2つの研究で認められたが, 他の血清脂質, 肝機能などの指標では相関が再現されたものはなかった. 横断研究³⁰⁾での血清PFOA濃度の最高値は, 9.6 mg/lであった.

我が国における一般人口の血清中PFOA濃度には地域差が存在し, 関西の住民の濃度が最も高く, 血清の濃度の幾何平均値 (幾何標準偏差) ($\mu\text{g/l}$, 男性 (n = 27) では, 11.8 (1.4) レンジ5.8~19.8, 女性 (n = 33) では, 8.5 (1.5) レンジ3.3~20.6であった³¹⁾.

2つの独立した研究で, 低濃度の胎内曝露でも出生新生児の体重との間に負の相関があることが示された^{32, 33)}. 米国での研究³²⁾は, ボルチモア市内の病院ベースの横断研究であり, 2004年11月から翌年の3月にかけて行われた. 参加者は, 293名で出産時に臍帯血を採取しPFOAおよびPFOSを測定した. 参加者のPFOAの臍帯血濃度の中央値は, 1.6 $\mu\text{g/l}$ (レンジ: 0.3~7.1 $\mu\text{g/l}$) PFOSの臍帯血濃度の中央値は, 5 $\mu\text{g/l}$ (レンジ: 定量下限以下~34.8 $\mu\text{g/l}$) であった. 種々の絞絡因子で調整した後においても, PFOAでは2.7倍の増加により109 g, PFOSは2.7倍の増加により69 gの有意な出生体重の減少が, 各々独立して予測された. この研究では, 在胎週数との相関は両物質とも認められなかった.

デンマークの研究³³⁾は1,400名の対象にした大規模コホート研究である. 妊娠4~14週に採取した妊婦の血清中濃度は, Perfluorooctane sulfateでは, 算術平均で35.3 $\mu\text{g/l}$, PFOAでは算術平均で5.6 $\mu\text{g/l}$ であった. PFOA濃度と新生児の出生体重との間に有意な負の相関が認められた (1 $\mu\text{g/l}$ の血清中濃度の増加により10.63 gの体重の減少). しかし, 早産, 低出生体重, あるいは在胎期間に比して体重が小さい児などの頻度の増加はPFOAの濃度の増加との相関は認められなかった.

我が国においても, 514名の妊婦の参加により出生時体格と母体血中のPFOA, PFOSの濃度との関係が報告されている³⁴⁾. 本研究では, 双胎, 妊娠中毒症, 糖尿病, 高血圧, 胎盤機能不全, 胎児心不全を除く382例を解析した. その結果, 母体血中のPFOS濃度と新生児体重との間に有意な相関をみとめたが, PFOAとの間には有意な相関は認められなかった.

6. 各国における許容濃度

職域での曝露に対して, 上記結果を踏まえ, ACGIHはPFOAを「動物における発がん物質 (A3)」として, 許容濃度 (TLV) として10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ と設定した. またドイツにおいても Deutsche ForschungsgemeinschaftによりMAKとして5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ が設定されている. 皮膚吸収

(H) ; ピーク暴露限度カテゴリー : II (8) ; 発がん性カテゴリー : 4 ; 妊娠中のリスクグループ : C.である.

7. 提案

PFOA はげっ歯類を用いた慢性毒性試験で発がん性が認められる¹⁰⁾. また胎児の発達毒性が認められる^{13,14)}. しかし, PFOA の体内動態は, 動物種により大きく異なり, げっ歯類およびサルでは, 体内からの排泄速度がヒトに比べて格段に早い⁴⁾. 従って職域での曝露による PFOA によるリスク評価において, 動物の結果を外挿することはできない. ヒトでの疫学調査で, 前立腺がん死亡リスクの増加が示唆されているが²⁴⁾, 交絡因子や曝露濃度が不明であり評価は困難である. 現在まで2つの主たる製造元において行われた取扱い作業者の参加する疫学研究²⁵⁻³⁰⁾ がもっとも信頼性が高く, 肝機能障害を指標として判断すれば, 血清濃度 10 mg/l を無作用量と考えることができる. この濃度をもとに, 生物学的半減期を4年⁴⁾, 肺及び腸管からの吸収率を100%, 分布容積率を体重の20%⁴⁾ とすると, およそ 5.5 $\mu\text{g}/\text{day}$ に相当する. 週40時間, 作業時間8時間とし, 作業中の呼吸量の総量を 10 m³ と仮定し体重を 50 kg とすると, ほぼ 5.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ となる. そこで, 気中濃度 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を提案する. ただし, 動物実験における胎児の発達毒性^{13, 14)} があること, 2つの疫学調査³²⁻³³⁾ で特に職業性の曝露が認められない一般集団の妊婦において, PFOA 曝露の増加が新生児の体重の減少に相関する可能性が強く示唆されたことから, 胎児の成長に影響する無作用量は極めて低く, 厳重な管理が必要と考えられるため, 妊娠可能な女性にはこの値は適応しない.

文 献

- Vanden Heuvel JP, Kuslikis BI, Van Rafelghem MJ, Peterson RE. Tissue distribution, metabolism, and elimination of perfluorooctanoic acid in male and female rats. *J Biochem Toxicol* 1991; 6: 83-92.
- Hundley SG, Sarrif AM, Kennedy GL. Absorption, distribution, and excretion of ammonium perfluorooctanoate (APFO) after oral administration to various species. *Drug Chem Toxicol* 2006; 29: 137-145.
- Butenhoff JL, Kennedy GL Jr, Hinderliter PM, et al. Pharmacokinetics of perfluorooctanoate in cynomolgus monkeys. *Toxicol Sci* 2004; 82: 394-406.
- Olsen G, Ehresman D, Froehlich J, Burris JM, Butenhoff J. Evaluation of the half-life (T_{1/2}) of elimination of perfluorooctanesulfonate (PFOS), perfluorohexanesulfonate (PFHS), and perfluorooctanoate (PFOA) from human serum. *Toxicologist*. (online), available from <<http://www.chem.utoronto.ca/symposium/fluoros/pdfs/TOX017Olsen.pdf.2005>>, (accessed 2006-03-26).
- Harada K, Inoue K, Morikawa A, Yoshinaga T, Saito N, Koizumi A. Renal clearance of perfluorooctane sulfonate and perfluorooctanoate in humans and their species-specific excretion. *Environ Res* 2005; 99: 253-261.
- Nakayama S, Harada K, Inoue K, et al. Distributions of perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctane sulfonate (PFOS) in Japan and their toxicities. *Environ Sci* 2005; 12: 293-313.
- Prevedouros K, Cousins IT, Buck RC, Korzeniowski SH. Sources, fate and transport of perfluorocarboxylates. *Environ Sci Technol* 2006; 40: 32-44.
- Perkin RG, Butenhoff JL, Kennedy GL Jr, Palazzolo MJ. 13-week dietary toxicity study of ammonium perfluorooctanoate (APFO) in male rats. *Drug Chem Toxicol* 2004; 27: 362-378.
- Butenhoff J, Costa G, Elcombe C, et al. Toxicity of ammonium perfluorooctanoate in male cynomolgus monkeys after oral dosing for 6 months. *Toxicol Sci* 2002; 69: 244-257.
- Cook JC, Murray SM, Frame SR, Hurtt ME. Induction of Leydig cell adenomas by ammonium perfluorooctanoate: a possible endocrine-related mechanism. *Toxicol Appl Pharmacol* 1992; 113: 209-217.
- Biegel LB, Hurtt ME, Frame SR, O'Connor JC, Cook JC. Mechanisms of extrahepatic tumor induction by peroxisome proliferators in male CD rats. *Toxicol Sci* 2001; 60: 44-55.
- Yao X, Zhong L. Genotoxic risk and oxidative DNA damage in HepG2 cells exposed to perfluorooctanoic acid. *Mut Res* 2005; 587: 38-44.
- Lau C, Thibodeaux RG Jr, Hanson RG, Rogers JM. Effects of perfluorooctanoic acid exposure during pregnancy in the mouse. In: Abstracts of Teratology Society. 2004; #57.
- Butenhoff JL, Kennedy GL, Frame SR, O'Connor JC, York RG. The reproductive toxicology of ammonium perfluorooctanoate (APFO) in the rat. *Toxicology* 2004; 196: 95-116.
- Kennedy GJ. Dermal toxicity of ammonium perfluorooctanoate. *Toxicol Appl Pharmacol* 1985; 81: 348-355.
- Vanden Heuvel JP, Thompson JT, Frame SR, Gillies PJ. Differential activation of nuclear receptors by perfluorinated fatty acid analogs and natural fatty acids: a comparison of human, mouse, and rat peroxisome proliferator-activated receptor-alpha, -beta, and -gamma, liver X receptor-beta, and retinoid X receptor-alpha. *Toxicol Sci* 2006; 92: 476-489.
- Maloney EK, Waxman DJ. Trans-Activation of PPARalpha and PPARgamma by structurally diverse environmental chemicals. *Toxicol Appl Pharmacol* 1999; 161: 209-218.
- Intrasuksri U, Rangwala SM, O'Brien M, Noonan DJ, Feller DR. Mechanisms of peroxisome proliferation by perfluorooctanoic acid and endogenous fatty acids. *Gen Pharmacol* 1998; 31: 187-197.
- Okochi E, Nishimaki-Mogami T, Suzuki K, Takahashi A. Perfluorooctanoic acid, a peroxisome-proliferating hypolipidemic agent, dissociates apolipoprotein B48 from lipoprotein particles and decreases secretion of very low

- density lipoproteins by cultured rat hepatocytes. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1437: 393-401.
- 20) Haugom B, Spydevold O. The mechanism underlying the hypolipemic effect of perfluorooctanoic acid (PFOA), perfluorooctane sulphonic acid (PFOSA) and clofibrate acid. *Biochim Biophys Acta* 1992; 1128: 65-72.
 - 21) Upham BL, Deocampo ND, Wurl B, Trosko JE. Inhibition of gap junctional intercellular communication by perfluorinated fatty acids is dependent on the chain length of the fluorinated tail. *Int J Cancer* 1998; 78: 491-495.
 - 22) Harada K, Xu F, Ono K, Iijima T, Koizumi A. Effects of PFOS and PFOA on L-type Ca^{2+} currents in guinea-pig ventricular myocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 329: 487-494.
 - 23) Matsubara E, Harada K, Inoue K, Koizumi A. Effects of perfluorinated amphiphiles on backward swimming in *Paramecium caudatum*. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 339: 554-561.
 - 24) Gilliland FD, Mandel JS. Mortality among employees of a perfluorooctanoic acid production plant. *J Occup Med* 1993; 35: 950-954.
 - 25) Gilliland FD, Mandel JS. Serum perfluorooctanoic acid and hepatic enzymes, lipoproteins, and cholesterol: a study of occupationally exposed men. *Am J Ind Med* 1996; 29: 560-568.
 - 26) Olsen GW, Gilliland FD, Burlew MM, Burris JM, Mandel JS, Mandel JH. An epidemiologic investigation of reproductive hormones in men with occupational exposure to perfluorooctanoic acid. *J Occup Environ Med* 1998; 40: 614-622.
 - 27) Olsen GW, Burris JM, Burlew MM, Mandel JH. Plasma cholecystokinin and hepatic enzymes, cholesterol and lipoproteins in ammonium perfluorooctanoate production workers. *Drug Chem Toxicol* 2000; 23: 603-620.
 - 28) Olsen GW, Zobel LR. Assessment of lipid, hepatic, and thyroid parameters with serum perfluorooctanoate (PFOA) concentrations in fluorochemical production workers. *Int Arch Occup Environ Health* 2007; 81: 231-46.
 - 29) Sakr CJ, Leonard RC, Kreckmann KH, Slade MD, Cullen MR. Longitudinal study of serum lipids and liver enzymes in workers with occupational exposure to ammonium perfluorooctanoate. *J Occup Environ Med* 2007; 49: 872-9.
 - 30) Sakr CJ, Kreckmann KH, Green JW, Gillies PJ, Reynolds JL, Leonard RC. Cross-sectional study of lipids and liver enzymes related to a serum biomarker of exposure (ammonium perfluorooctanoate or APFO) as part of a general health survey in a cohort of occupationally exposed workers. *J Occup Environ Med* 2007; 49: 1086-1096.
 - 31) Harada K, Koizumi A, Saito N, et al. Historical and geographical aspects of the increasing perfluorooctanoate and perfluorooctane sulfonate contamination in human serum in Japan. *Chemosphere* 2007; 66: 293-301.
 - 32) Apelberg BJ, Witter FR, Herbstman JB, et al. Cord serum concentrations of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) in relation to weight and size at birth. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 1670-1676.
 - 33) Fei C, McLaughlin JK, Tarone RE, Olsen J. Perfluorinated chemicals and fetal growth: a study within the Danish National Birth Cohort. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 1677-1682.
 - 34) 鷺野考揚, 小西早苗, 加藤静恵, ほか: 母体血有機フッ素化合物濃度の新生児体格への影響. *J Epidem* 2007; 17(Supple): 145.

生物学的許容値の暫定値 (2008 年度) の提案理由

平成 20 年 6 月 24 日
日本産業衛生学会
許容濃度等に関する委員会

エチレングリコールモノブチルエーテル (BE) およびエチレングリコールモノブチル エーテルアセテート (BEA)

BE: C₄H₉OCH₂CH₂OH
[CAS No. 7580-85-0],

BEA: C₄H₉OCH₂CH₂OOCCH₃
[CAS No. 112-07-2]

尿中総ブトキシ醋酸濃度
200 mg/g クレアチニン

(BE, BEA に共通)

試料採集時期: 作業終了時 (曜日は不問)

この数値は気中 BE および BEA に共通の許容濃度 20 ppm に対応する値として設定されている。

アルコキシエタノールの醋酸エステルは生体内に吸収されると容易にアルコキシエタノールと醋酸に加水分解されると考えられている¹⁾。従って、BE の毒性および代謝 (生物学的モニタリングを含めて) はすべて BEA にもあてはまると考えることができる。BEA 自体を対象とした研究報告は少ない。

- 1) エチレングリコールモノブチルエーテルの別名
ブトキシエタノール (BE), ブチルセロソルブ[®]
- 2) エチレングリコールモノブチルエーテルアセテートの別名
醋酸ブトキシエチル (BEA)

2. 用途

BE・BEA ともに塗料 (BE はことに水性塗料), シンナー, インキの成分である²⁾。産業職場では電気泳動 (BE), スクリーン印刷 (BE・BEA), 捺染 (BE・BEA), 自動車塗装 (BE・BEA), 金属容器塗装 (BE・BEA), インキ製造 (BE・BEA), ビル塗装 (BE・BEA), IC 基盤製造 (BE・BEA) などの職場で検出されている³⁾。さらにカナダからは BE が家庭用のガラス・クリーナーや爪のエナメル用クリーナーに 9~91% 含有されていた例が報告されており⁴⁾、種々の既開発国から意図的に経口摂取した家庭用クリーナーに BE が含まれていた症例が報告されている⁵⁻⁸⁾。

3. 物理化学的性質 [BE について, BEA についての値は () 内に記載]^{2, 9)}

分子量 118.18 (160.2), 融点 -120℃ 以下 (64.6℃), 沸点 152.5℃ (191.5℃), 比重 (20/4℃) 0.901 (0.898), 常温常圧では BE・BEA ともに無色の液体。BE は水に溶け, また多種の有機溶剤に容易に溶けるので水性塗料に適している²⁾。BEA の水への溶解度は 16 g/l (20℃)²⁾。

4. 代謝

男子志願者 7 名を 20 ppm BE に (50 W の運動負荷を課しながら) 2 時間曝露した実験では呼吸器からの吸収率は 57%, 曝露終了後の血中 BE 半減期は 40 分で, 尿中に排泄された BAA および BE は吸収量の 17~55% (但し抱合型は測定していない) および 0.03% であった¹⁰⁾。

今一つの重要な吸収経路は皮膚である。50 ppm の BE 蒸気に男子志願者 4 名を呼吸器からのみと皮膚からのみ (最小限の衣服着用) の曝露を 2 時間行った実験¹¹⁾ では, 呼吸器のみ曝露でも血中 BE 濃度の上昇 (2 時間の平均値 284 μg/l) をみるが, 皮膚のみの曝露では 745 μg/l にまで上昇した (30℃, 湿度 29%)。高温 (33℃) 高湿 (71%) の条件では経気道吸収・経皮吸収ともに上昇した (血中濃度は 1.5~2 倍に上昇)。しかし志願者 (性別不明) 6 名を 25 ppm BE 蒸気に 8 時間曝露した実験では全身の皮膚からの吸収は呼吸を含めた全吸収量の 15~27%, 頭と腕のみの皮膚の曝露では 1~8% と小さい値が得られている¹²⁾。

T シャツと短ズボンを着用した 4 名の志願者 (男子と思われる) に室温 25℃, 湿度 40% の条件下で BE 50 ppm に 2 時間皮膚のみ, または呼吸+皮膚の曝露を行った実験¹³⁾ では経皮吸収は全吸収量の 11% であったが, 衣服をつけても経皮吸収は下がらなかった。高温 (30℃), 高湿 (65%) により経皮吸収の割合は 14%, 13% に上昇した。

液状の BE も皮膚から吸収される。剪毛したラットの背面に放射性 BE 原液を接触させた実験では, 2 時間後に血中放射能はピークとなり, 48 時間以内に投与量の 25~29% が吸収された¹⁴⁾。

男子作業者が手指を 2~4 本, 100% BE 液に 2 時間浸けた曝露実験では 0.8~11.3 mg BE/分/cm² の吸収を見, ヒトでも経皮吸収量は大きいと判断される¹⁵⁾。

遺体より入手したヒト腹部の皮膚を用いた試験管内での皮膚透過実験¹⁶⁾ によれば BE の透過はメチル体 [メトキシエタノール (ME)] およびエチル体 [エトキシエタノール (EE)] に比して低く, ME: EE: BE = 3: 0.8: 0.2 の割合となった。しかし形成外科手術に伴って入手し得たヒトの胸部の皮膚を用いた試験管内実験では BE (液体) はエトキシエタノールよりも良く経

皮吸収された¹⁷⁾。

4名の男子志願者を用いた実験によれば90% BE水溶液 (BE 90%, 水10%) に比して50% BE水溶液の方が良く経皮吸収される。皮膚組織でのBEからBAA (ブトキシ醋酸) への代謝は極めて小さい¹⁸⁾。

水溶液中の濃度によって経皮吸収率が異なることは動物実験でも確認されている。すなわち各種濃度のBE水溶液をBEをモルモットの背面剪毛部 (3.14 cm²) に接触させて血中BE濃度上昇を観察した実験¹⁹⁾ では、BE濃度上昇はBEとして5~20%の液では100%の液 (液状のBE原体) と変わらないが40および80%液では約2倍に上昇していた。

男子志願者6名の前腕内側の皮膚40 cm²に50%, 90%または100% BE (前二者は水溶液) を4時間接触させ、曝露開始後24時間以内に尿中に排泄された総BAA用量 (遊離型+抱合型) を求めた研究²⁰⁾ では、BEの吸収速度はそれぞれ1.84, 0.92, 0.26 mg/cm²/時と推定された。著者は前二者の値から50%あるいは90%液に皮膚1,000 cm²が60分接触した場合、BE経皮吸収量は20 ppm × 8時間曝露に伴う経気道吸収量の約4倍に達すると推定している。

¹⁴Cで均一にラベルした放射性BEを180~2,590 mg/lの濃度で添加した水をラットに24時間自由に摂取させた実験²¹⁾ では投与開始後27時間以内に50~60%が尿中にBAA (遊離型と推定される) として、8~10%が呼気中にCO₂として排出された。

ラットに¹⁴CでラベルしたBE 125 mgを胃管を用いて経口投与した実験では投与量の75%が尿中にBAA (遊離型のみか抱合型を含むか不明) として排泄され、BEのグルクロン酸抱合体および硫酸抱合体がこれに次いだ。一部は呼気中にCO₂として排出された。さらに一部は胆汁中にBEのグルクロン酸抱合体として排出された。投与量を500 mgに増加した場合にはCO₂として呼出される割合は低下した²²⁾。

ラットにBE 295 mg/kgを腹腔内投与したあとの血中BE濃度はエタノール 921 mg/kgを同時に腹腔内投与すると相対的に高濃度に維持された²³⁾。

ラットにピラゾール (アルコールデヒドロゲナーゼ阻害剤) あるいはシアナミド (アルデヒドデヒドロゲナーゼ阻害剤) を同時に投与すると、BE投与時に見られる末梢血の溶血および尿中BAA排泄はともに抑制された²⁴⁾。

ラット (最高125 ppm) ・マウス (最高250 ppm) を6時間/日 × 5日/週 × 18ヶ月反復曝露ののち血中BEおよびBAAの濃度低下を比較観察したところ、半減期はラット10分以下に比してマウスでは5分以下であり、代謝速度に種差がみられた。あわせて性差の存在 (メスの方が代謝速度は遅い) などが観察された²⁵⁾。

男子志願者5名をBE 20 ppmに2時間曝露し、血中BAA (遊離型のみ測定したと推定される) 濃度を観察したところ、BAAは曝露開始後2~4時間で頂点に達し、以降の半減期は約4時間であった²⁶⁾。

体内に吸収されたBEはその大部分が尿中にBBAとして排出されるが、尿中BBAは相当部分がグルタミンと抱合している²⁷⁾。グルタミン抱合体 (N-ブトキシアセチルグルタミン) としての排泄がまだ明らかにされる以前の研究 (ことに職場調査) では、尿中BBAは遊離型のみが分析されていた (表1参照) ことに留意を要する。その後、遊離型のBAAとBAAグルタミン抱合体を弁別定量する方法²⁷⁾、あるいは尿を酸分解処理することにより遊離型BAAと抱合型BAAを合わせて総BBAとして定量する方法²⁸⁾ が開発された。

ラッカーを用いる作業でBE曝露を受けている作業者の尿のGC分析により遊離型のBAAとともにBAAのグルタミン抱合体が検出されている。遊離型BAAの総BAA (遊離型+グルタミン抱合体) に占める割合は0.36~0.84と個体差が大きく、平均52%であった。比は金曜日午後に低く (従って抱合型が多い)、月曜日は朝には逆に高い値 (遊離型が多い) をとり、従って採尿時期によっても変動した²⁷⁾。

6名の男子志願者に50% BE水溶液を前腕部内側の皮膚40 cm²に4時間接触させた実験では遊離型BAA/総BAAの比は曝露初期 (総BAA約300 mg/l) には55%、曝露開始48時間後 (総BAA約10 mg/l) には8%と著変を示した。また6名の男子志願者をBEに20 ppm × 30分曝露し、曝露開始後24時間にわたって採尿した実験でも曝露直後には遊離型BAAが63%を占めた (総BAA 15 mg/l) が、24時間後には遊離型BAAはほとんど0%となった (総BAA 約2 mg/l)。経皮曝露終了後の尿中濃度半減期は総BAA 5.1時間、遊離型BAA 3.8時間と両者で異なっていた²⁹⁾。

尿中遊離型BAA/総BAAの比は0~100%と著しい個体差を示す。労働者では平均57%、95%信頼区間は44~70%であった。曝露終了後の尿中排泄は遊離型BAA・抱合型BAAともに6~12時間後に頂点に達し、半減期は遊離型・抱合型ともに約6時間であった¹³⁾。

5. BE曝露と尿中BAAの関係

ワニス製造工程に従事してBEに曝露されていた17名 (男子15名、女子2名) の作業者の作業終了時の血中からはBEが検出されたが、尿中BAA濃度は気中BE濃度と相関せず、経皮吸収の割合が大きいと推定された³⁰⁾。分析された尿中BAAは分析方法からおそらく遊離型と思われる。

BEを0.9~21.2%含有 (他は水、イソプロピルアルコール、醋酸エチルなど) する洗浄液を用いて、新車・中古車・オフィスの窓などを洗浄していた作業者11名

表1 20 ppm BE 曝露に対応する8時間作業終了時尿中BAA濃度

引用文献	尿中指標 (Y) (単位)	BE 最大値 (ppm)	遊離型BAA 最大値 (mg/g cr)	総BAA ^a 最大値 (mg/g cr)	BE 20 ppm に対 応する総または 遊離型BAA (mg/g cr)	総BAA ^a (mg/g cr)
調査例						
Vincent <i>et al.</i> ³¹⁾	log 遊離型BAA (mg/g cr)	7.3	371	681	197.1	362
Sakai <i>et al.</i> ³²⁾	総BAA (mg/l)					
Sakai <i>et al.</i> ³²⁾	遊離型BAA (mg/l)					
Sakai <i>et al.</i> ³²⁾	総BAA (mg/g cr)	0.8	19	19	342.5	343
Sakai <i>et al.</i> ³²⁾	遊離型BAA (mg/g cr)	0.8	10	18	88.5	162
Vincent <i>et al.</i> ³⁾	遊離型BAA (mg/g cr)	0.8	18	33	471.5	865
Haufroid <i>et al.</i> ³³⁾	遊離型BAA (mg/g cr)	1.2	51	94	429.5	788
Laitinen <i>et al.</i> ³⁴⁾	遊離型BAA (mmol/mol cr) ^b	2.3	68	125	265.0	486
Laitinen ³⁷⁾	遊離型BAA (mmol/mol cr) ^b	2.2	47	86	345.7	634
	算術平均値					520
	算術標準偏差					255
	中央値					486
	最小値					162
	最大値					865
PBPK モデルによる推定						
Franks <i>et al.</i> ³⁸⁾	BE 25 ppm に対応する総BAA : 250 mmol/mol cr ^b					234

^a遊離型BAA × 100/54.5 ; 推定には遊離型BAA / 総BAA = 52% (Rettenmeier *et al.* 1993) と 57% (Jones and Cocker 2003) の算術平均値 54.5%を用いた.

^bBAA 分子量 132 ; クレアチニン 分子量 113

(性別不明, 大部分は保護手袋を使用せず) を対象にした調査³¹⁾ によれば, 気中BE (X ppm) と作業終了後尿中BAA (Y mg/g cr : 分析方法から遊離型と推定される) の間には

$$\log Y = 1.41 + 0.68 \log X, \quad r = 0.603, \quad p < 0.01$$

の関係が得られた.

樹脂の重合反応に使われていたBE (時間荷重平均0.1 ~ 0.8 ppm) に曝露された6名の作業員から作業終了後に尿検体を反復採取して得た22例について解析した調査³²⁾ では, 尿中BAA分析に先立って塩酸酸性下に100℃ 60分間加熱して抱合型BAAを水解して総BAA (mg/lまたはmg/g cr) を求め, 非水解尿分析による遊離型BAA (mg/lまたはmg/g cr) と比較した (定量下限0.05 mg/l). 但し保護手袋使用については言及されていない. 気中BE (ppm) をXとすると

BAA非補正值については

$$\text{遊離型BAA} = 1.2 + 6.3 X \quad r = 0.50, \quad p < 0.05$$

$$\text{総BAA} = 2.3 + 27.5 X \quad r = 0.76, \quad p < 0.01$$

BAAクレアチニン補正值については

$$\text{遊離型BAA} = 0.5 + 4.4 X \quad r = 0.46, \quad p < 0.05$$

$$\text{総BAA} = 0.5 + 17.1 X \quad r = 0.78, \quad p < 0.01$$

の相関が得られた. この結果によれば総BAA分析の方が遊離型BAA分析よりも高い相関係数を与える. また

0.5 ppm曝露時における遊離型BAA/総BAAの比として, 非補正值では4.35/16.05 = 27%, クレアチニン補正值では2.7/9.05 = 30%を得た.

各種のアルコキシエタノールとその醋酸エステルに対する混合曝露を受けていた15種類の作業³⁾ のうち, BE (BEAを含む) およびBAA (遊離型のみ) の平均値 (おそらく算術平均値) が共に定量下限 (0.1 ppm, 2 μg/g cr) を上廻る6職場 (電気泳動・捺染・染料製造等: 職場ごとの人数, 性別ともに不明, 保護具使用の有無も不明) を選択し, 単相関を求めたところ, 気中BE + BEA時間荷重平均値 (X ppm) と作業終了時尿中BAA (遊離型; Y mg/g cr) の間の相関式として

$$Y = -3.52 + 23.75 X, \quad r = 0.874, \quad p < 0.05, \quad n = 6$$

を得た. 飲料包装工場に勤務し平均0.74 ppm (範囲0.4-1.2 ppm) のBEに曝露 (保護手袋使用の有無不明) されていた31名の男子労働者についての調査³³⁾ によれば作業終了時尿中にはBAA (使用分析方法から遊離型のみと推定される) 12.2 mg/g cr (範囲0-51.4 mg/g cr) が検出された. 気中BE (X ppm) と尿中BAA (Y mg/g cr) の間には論文に掲載された相関図から

$$Y = -2.52 + 21.6 X, \quad r = 0.55, \quad p < 0.01$$

の関係が見出された.

シルクスクリーン印刷に従事し 0～2.5 ppm の BE (BEA を含む) 曝露 (他にエトキシエタノール + 醋酸エトキシエチル 10 ppm の混合曝露あり) を受けていた男子 37 名と女子 15 名の解析によれば, 気中 BE + BEA (X : ppm) と作業終了時尿中 BAA (Y : mmol/mol cr) の間には

$Y = 0.95 + 11.29 X$, $r = 0.55$, $n = 52$, $p < 0.01$ と有意な相関が観察された³⁴⁾. この調査では液状 BE + BEA の皮膚接触が明らかな作業者は除外されているが, 調査対象者の保護具使用については明記されていない. 用いられた尿分析方法^{35, 36)} から遊離型 BAA が測定されたと推定される.

種々の作業に従事し BE + BEA (合計 12.1 ppm 以下) の他に醋酸メトキシエチルあるいは醋酸エトキシエチルの醋酸エステルにも混合曝露を受けていた 38 名の作業 (性別不明) について, 週 5 日間の各曜日作業中平均曝露濃度 (X ppm) と作業終了時尿中 BAA 濃度 (Y mmol/mol cr ; 分析方法から遊離型と推定される) を比較した調査³⁷⁾ によれば

$Y = 1.489 + 14.717 X$, $r = 0.779$, $p < 0.01$ の関係が報告されている. この調査対象のうち特定の作業に従事した労働者については保護手袋を使用したことが記されているが, 他の作業業者での使用の有無については明記されていない.

ヒトのパラメータを用いた PBPK モデルが構築されており, このモデルの妥当性を検討する目的で Jones and Cocker¹³⁾ の 50 ppm BE 2 時間曝露時の尿中 BAA 排泄測定値と比較した結果では, 全身曝露・皮膚のみの曝露のいずれの場合とも数例の測定値のうちの中央値より高めの値と良く一致した³⁸⁾. この PBPK モデルによる計算では 25 ppm BE に対する 8 時間曝露終了時の尿中総 BAA 濃度は 250 mmol/mol cr と推定されている³⁸⁾.

BAA は職業的に BE に曝露されていない人の尿からも検出されている. 日本人職業的非曝露者 40 名 (性別不明) の尿中から BAA (遊離型と推定される) が $0.08 \pm 0.14 \mu\text{g/g cr}$ (AM \pm ASD) [この値から moment method によれば GM (GSD) = $0.04 \mu\text{g/g cr}$ (2.02) を得る] [最小 0.0 (検出下限未詳) ~ 最大 $0.6 \mu\text{g/g cr}$] が検出されている²⁸⁾.

日本人の職業的非曝露者 20 例 (性別不明) の尿中から総 BAA 非補正值として 0.69 ± 1.30 (最小 0 ~ 最大 6.1) mg/I [moment method により GM (GSD) = 0.32 mg/I (2.13)], 総 BAA クレアチニン補正值として 0.65 ± 1.17 (0 ~ 4.0) mg/g cr [GM (GSD) = 0.32 mg/g cr (2.06)] 検出されたことが報告されている³²⁾.

6. 生物学的許容値の提案

職業的な BE 曝露とそれに伴う作業終了時の尿中 BAA 濃度との関係を検討した報告は前項に要約したよ

うに多数存在する (表 1). しかしいずれの報告も① BE は経皮吸収性が高い物質であるにも拘らず経皮吸収の可能性を除外できていないこと, ② BE 蒸気曝露濃度の時間加重平均値は Vincent *et al.*³¹⁾ の報告を除けばすべて 2 ppm あるいはそれ以下で許容濃度提案値をはるかに下回っていること, ③ 遊離型 BAA/総 BAA の比には個体差が著しく^{13, 27)}, 吸収量を示す指標としては総 BAA 測定が望ましい^{13, 28, 29, 32)} にも拘らず³²⁾ を除いて遊離型 BAA が測定されていることなどの共通した問題点を含んでいる. これらの報告に基づき (経皮吸収による摂取量増加を配慮せずに) 20 ppm BE 曝露に対応する尿中総 BAA 濃度を算出して表 1 に示す. ただし遊離型 BAA が測定されている Vincent *et al.*^{3, 31)}, Harufroid *et al.*³³⁾, Laitinen³⁷⁾ および Laitinen *et al.*³⁴⁾ については遊離型 BAA/総 BAA = 52%²⁷⁾ 或いは 57%¹³⁾ の算術平均値 54.5% を用いて遊離型 BAA 濃度から総 BAA 濃度を推定した. BAA 濃度が mg/I 単位で表示された 2 例³²⁾ (これらの 2 例は mg/g cr 単位でも示されている) を除いた mg/g cr 表示の 7 例の総 BAA 濃度の算術平均値と中央値はそれぞれ 520 mg/g cr と 486 mg/g cr で, 大略 500 mg/g cr を示す. 7 例中の最小値は Sakai *et al.*³²⁾ の遊離型 BAA から推定した総 BA 162 mg/g cr であるが, 同じ調査で総 BAA を直接分析した結果は 343 mg/g cr であった. 162 mg/g cr に次いで小さい総 BAA 値はこの Sakai *et al.*³²⁾ の 343 mg/g cr および Vincent *et al.*³¹⁾ の 363 mg/g cr であったが, いずれの調査でも経皮吸収関与の可能性は除外されていない.

Franks *et al.*³⁸⁾ は PBPK モデルに基づき経気道的のみ 25 ppm の BE に 8 時間曝露された場合の作業終了時尿中総 BAA 濃度を 250 mmol/mol cr と推定している. この値を基礎に BAA およびクレアチニンの分子量をそれぞれ 132, 113 として 20 ppm 曝露時に比例計算すると 234 mg/g cr を得る [尿中総 BAA は BE 蒸気濃度に対して直線的に増加し (5. 項参照), かつ職業的非曝露者の尿中総 BAA 濃度は最大 4 mg/g cr で曝露者の値に比べると極めて低い³²⁾]. このモデルはしかし Jones and Cocker¹³⁾ の実験的 2 時間曝露の結果と照合すると平均値よりも高目の値を与えることが判っている (5. 項参照).

以上の考察により BE の許容濃度 20 ppm に対応する生物学的許容値として総 BAA 200 mg/g cr を提案する. 尿中 BAA 排泄の半減期は 4 時間ないし 6 時間¹³⁾ 程度であり, 採尿時期を週の後半或いは週末に限定する必要はない³²⁾.

因みに産業職場の調査例では BE の個人別時間加重平均曝露濃度は Vincent *et al.*³¹⁾ の報告した 7.3 ppm が最高で, 他はいずれも 2 ppm 前後あるいはそれ以下の低値であった (表 1). 尿中総 BAA 濃度も Vincent *et al.*³¹⁾ の

報告した値は例外的に高いが、それ以外の報告では経皮吸収分が加算されていると推定されるにも拘らず、上記の生物学的許容値提案値を上回る例は見当たらなかった。

7. 他の機関の設定した生物学的許容値

American Conference of Governmental Industrial Hygienists³⁹⁾ では BE の TLV 20 ppm に対応する BEI (生物学的許容値) として尿中 BAA (加水分解尿, 従って総 BAA) 200 mg/g クレアチニン (作業終了時尿) を提示している。

また Deutsche Forschungsgemeinschaft^{40, 41)} では BE および BEA の MAK 20 ppm に対応する MAK (生物学的許容値) として尿中 BAA (遊離型 BAA) 100 mg/l (数回以上の反復作業後の作業終了時尿) を提示している。

文 献

- Browning E. Ethylene glycol monoethyl ether acetate. Toxicity and Metabolism of Industrial Solvents. Amsterdam London and New York: Elsevier, 1965: 622.
- 14906 の化学商品. 化学工業日報社, 2006: 440-441.
- Vincent R, Rieger B, Subra I, Poirot P. Exposure assessment to glycol ethers by atmosphere and biological monitoring. *Occup Hyg* 1996; 2: 79-90.
- Zhu J, Cao X-L, Beauchamp R. Determination of 2-butoxyethanol emissions from selected consumer products and its application in assessment of inhalation exposure associated with cleaning tasks. *Environ Internat* 2001; 26: 589-597.
- Gijzenbergh FP, Jenco M, Veulemans H, Groeseneken D, Verberckmoes R, Delooz HH. Acute butoxyglycol intoxication: a case report. *Hum Toxicol* 1989; 8: 243-245.
- Gualtieri J, Harris C, Roy R, Corley R, Manderfield C. Multiple 2-butoxyethanol intoxications in the same patient: Clinical findings, pharmacokinetics, and therapy (Abstract No. 170). *J Toxicol Clin Toxicol* 1995; 33: 550-551.
- Gualtieri J, DeBoer L, Harris CR, Corley R. Repeated ingestion of 2-butoxyethanol: case report and literature review. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003; 41: 57-62.
- McKinney PE, Palmer RB, Blackwell W, Benson BE. Butoxyethanol intoxication with prolonged hyperchloremic metabolic acidosis treated with ethanol therapy. *Clin Toxicol* 2000; 38: 787-793.
- Budavari S, O'Neill MJ, Smith A, Heckelman PE, Kinneary JF. The Merck Index, 12th ed. Whitehouse Station: Merck & Co., 1996: 1594.
- Johanson G, Kronborg H, Näslund PH, Nordqvist MB. Toxicokinetics of inhaled 2-butoxyethanol (ethylene glycol monobutyl ether) in man. *Scand J Work Environ Health* 1986; 12: 594-602.
- Johanson G, Boman A. Percutaneous absorption of 2-butoxyethanol vapor in human subjects. *Brit J Industr Med* 1991; 48: 788-792.
- Corley RA, Markham DA, Banks C, Delorme P, Masterman A, Houle JM. Physiologically based pharmacokinetics and the dermal absorption of 2-butoxyethanol vapor by humans. *Fundam Appl Toxicol* 1997; 39: 120-130.
- Jones K, Cocker J. A human exposure study to investigate biological monitoring methods for 2-butoxyethanol. *Biomarkers* 2003; 8: 360-370.
- Bartnik FG, Reddy AK, Klecak G, Zimmermann V, Hostynek JJ, Kunstler K. Percutaneous absorption, metabolism, and hemolytic activity of *n*-butoxyethanol. *Fundam Appl Toxicol* 1987; 8: 59-70.
- Johanson G, Boman A, Dynésius B. Percutaneous absorption of 2-butoxyethanol in man. *Scand J Work Environ Health* 1988; 14: 101-109.
- Dugard PH, Walker M, Mawdsley SJ, Scott RC. Absorption of some glycol ethers through human skin in vitro. *Environ Health Perspect* 1984; 57: 193-197.
- Wilkinson SC, Williams FM. Effects of experimental conditions on absorption of glycol ethers through human skin in vitro. *Int Arch Occup Environ Health* 2002; 75: 519-527.
- Korinth G, Jakasa I, Wellner T, Kezic S, Krüse J, Schaller KH. Percutaneous absorption and metabolism of 2-butoxyethanol in human volunteers: a microdialysis study. *Toxicol Lett* 2007; 170: 97-103.
- Johanson G, Fernström P. Influence of water on the percutaneous absorption of 2-butoxyethanol in guinea pigs. *Scand J Work Environ Health* 1988; 14: 95-100.
- Jakasa I, Mohammadi N, Krüse J, Kezic S. Percutaneous absorption of neat and aqueous solutions of 2-butoxyethanol in volunteers. *Int Arch Occup Env Health* 2004; 77: 79-84.
- Medinsky MA, Singh G, Bechtold WE, et al. Disposition of three glycol ethers administered in drinking water to male F344/N rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1990; 102: 443-455.
- Ghanayem BI, Burka LT, Sanders JM, Matthews HB. Metabolism and disposition of ethylene glycol monobutyl ether (2-butoxyethanol) in rats. *J Pharmacol Exp Therap* 1987a; 15: 478-484.
- Römer KG, Balge F, Freundt KJ. Ethanol-induced accumulation of ethylene glycol monoalkyl ethers in rats. *Drug Chem Toxicol* 1985; 84: 255-264.
- Ghanayem BI, Burka LT, Matthews HB. Metabolic basis of ethylene glycol monobutyl ether (2-butoxyethanol) toxicity: role of alcohol and aldehyde dehydrogenases. *J Pharmacol Exp Therap* 1987b; 242: 222-231.
- Dill JA, Lee KM, Bates DJ, Anderson DJ, et al. Toxicokinetics of inhaled 2-butoxyethanol and its major metabolite, 2-butoxyacetic acid, in F344 rats and B6C3F1 mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998; 153: 227-242.
- Johanson G, Johnsson S. Gas chromatographic determination of butoxyacetic acid in human blood after exposure to 2-butoxyethanol. *Arch Toxicol* 1991; 65: 433-435.
- Rettenmeier AW, Hennings R, Wodarz R. Determination

- of butoxyacetic acid N-butoxyacetyl-glutamine in urine of lacquerers exposed to 2-butoxyethanol. *Int Arch Occup Environ Health* 1993; 65: S151-S153.
- 28) Sakai T, Araki T, Masuyama Y. Determination of urinary alkoxyacetic acids by a rapid and simple method for biological monitoring of workers exposed to glycol ethers and their acetates. *Int Arch Occup Environ Health* 1993; 64: 495-498.
- 29) Kezic S, Meuling WJA, Jakasa I. Free and total urinary 2-butoxyacetic acid following dermal and inhalation exposure to 2-butoxyethanol in human volunteers. *Int Arch Occup Environ Health* 2004; 77: 580-586.
- 30) Angerer J, Lichterbeck E, Begerow J, Jekel S, Lehnert G. Occupational chronic exposure to organic solvents. XIII. Glycoether exposure during the production of varnishes. *Int Arch Occup Environ Health* 1990; 62: 123-126.
- 31) Vincent R, Cicolella A, Subra I, Rieger B, Poirot P, Pierre F. Occupational exposure to 2-butoxyethanol for workers using window cleaning agents. *Appl Occup Environ Hyg* 1993; 8: 580-586.
- 32) Sakai T, Araki T, Morita Y, Masuyama Y. Gaschromatographic determination of butoxyacetic acid after hydrolysis of conjugated metabolites in urine from workers exposed to 2-butoxyethanol. *Int Arch Occup Environ Health* 1994; 66: 249-254.
- 33) Haufroid V, Thirion F, Mertens P, Buchet J-P, Lison D. Biological monitoring of workers exposed to low levels of 2-butoxyethanol. *Int Arch Occup Environ Health* 1997; 70: 232-236.
- 34) Laitinen J, Liesivuori J, Savolainen H. Urinary NAG and GAG as biomarkers of renal effects in exposure to 2-alkoxyalcohols and their acetates. *J Occup Environ Med* 1998; 40: 595-600.
- 35) Laitinen J. Biomonitoring of technical grade 1-alkoxy-2-propanol acetates by analyzing urinary 2-alkoxypropionic acids. *Sci Total Environ* 1997; 199: 31-39.
- 36) Laitinen J, Liesivuori J, Savolainen H. Biological monitoring of occupational exposure to 1-methoxy-2-propanol. *J Chromatogr B* 1997; 694: 93-98.
- 37) Laitinen J. Correspondence between occupational exposure limit and biological action level values for alkoxyethanols and their acetates. *Int Arch Occup Environ Health* 1998; 71: 117-124.
- 38) Franks SJ, Spendiff MK, Cocker J, Loizou GD. Physiologically based pharmacokinetic modelling of human exposure to 2-butoxyethanol. *Toxicol Lett* 2006; 162: 164-173.
- 39) American Conference of Governmental Industrial Hygienists 2007 TLVs[®] and BEIs[®]. Cincinnati: ACGIH, 2007.
- 40) Deutsche Forschungsgemeinschaft. Biological Exposure Values for Occupational Toxicants and Carcinogens. Vol. 3, 2-Butoxyethanol and 2-Butoxyethyl acetate. Weinheim: Wiley-VCH, 1998: 79-92, 93.
- 41) Deutsche Forschungsgemeinschaft. List of MAK and VAT Values 2006. Weinheim: Wiley-VCH, 2006.

クロロベンゼン



[CAS No. 108-90-7]

尿中 4-クロロカテコール (加水分解) 濃度

120 mg/g クレアチニン

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の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ツル酸 (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 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 : 1 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 (7.2%), 2-CP (3.3%) および 4-CPMA (0.5%) が検出された (4-CC および CP はいずれも加水分解値)⁸⁾。

Ogata and Shimada⁵⁾ 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.*⁸⁾ の調査例の一部である可能性がある。

志願者を対象にした曝露実験終了後の血中クロロベンゼン濃度低下半減期の第一相は 52.7 分、第二相は 150.3 分⁹⁾、また他の曝露実験による 4-CC・4-CP 尿中排泄の半減期の第一相は 2.7 と 3.0 時間、第二相は 17.3 と 12.2 時間であった^{6, 7)}。作業翌朝の尿中 4-CC 濃度は当日作業終了時の尿中濃度に比してそれ以前の日のクロロベンゼン曝露の影響を受け易く、指標としては適当でない⁹⁾。

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質濃度との関係を検討した研究には志願者の実験的曝露 2 報^{7, 10)} と産業職場調査報告 3 報^{8, 10-11)} が報告されている。

Ogata *et al.*⁷⁾ が志願者 (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、曝露の最後の 2 時間に排泄された尿中 4-CC (mg/g クレアチニン) および 4-CP (mg/g クレアチニン) とクロロベンゼン曝露濃度 (CB ; ppm) との間には

$$4\text{-CC} = 6.47 \times (\text{CB})$$

$$4\text{-CP} = 1.15 \times (\text{CB})$$

といずれも有意 ($p < 0.05$) な一次相関が観察されている。

Knecht and Weitowitz¹⁰⁾ は志願者 8 名 (男子 6 名, 女子 2 名) を平均 9.6 ppm のクロロベンゼンに 8 時間/日, 5 日間反復曝露して尿中 4-CC および 4-CP 排泄を解析した。曝露 8 時間中に毎時 10 分間の割合で自転車エルゴメータを用いて 8 名中 5 名には 75 W, 2 名には 50 W の運動負荷を課した (残る 1 名には運動負荷を課さなかった; いずれも性別は明らかでない)。報告されている実験結果から運動負荷の無い 1 名を除いた 7 名の第 1, 2, 3, 4, 5 日曝露終了時尿中 4-CC 濃度算術平均値は 117, 130, 134, 141, 139 mg/g クレアチニンと計算される。

Yoshida *et al.*⁸⁾ 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 (CB ; 単位 ppm × 暴露時間) と作業終了時尿 4-CC 濃度 [4-CC ; 単位 $\mu\text{mol}/\text{mg}$ クレアチニン]

の間には $4\text{-CC} = -0.00683 + 0.0155 \times \text{CB}$ ($r = 0.87$, $p < 0.01$) の関係が観察された。8 時間労働を前提とし (従って CB は ppm 単位), 4-CC の単位を mg/g クレアチニンに改めると

$$4\text{-CC} = -0.77 + 14.0 \times \text{CB}$$

を得る。

Kusters and Lauwerys¹¹⁾ の研究はジフェニルメタン-4,4'-ジイソシアネート合成工場に勤務する 44 名 (延べ 251 名) の作業員を対象にした調査で、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

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

$$r = 0.72, p < 0.01$$

および

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

$$r = 0.65, p < 0.01$$

の関係が見出された。

Kumagai and Matsunaga¹²⁾ は染料中間体合成工程に従事して最高約 40 ppm のクロロベンゼン曝露 (8 時間平均値) を受けていた日本人男子作業員 10 名を対象に調査を行い、気中クロロベンゼン曝露濃度 (CB ; ppm) と作業終了時尿中 4-CC および 4-CP 濃度との間に

$$4\text{-CC}_{\text{ob}} = 12.4 + 13.0 \times \text{CB} \quad (r = 0.86),$$

$$4\text{-CP}_{\text{ob}} = 3.18 + 2.27 \times \text{CB} \quad (r = 0.88);$$

$$4\text{-CC}_{\text{cr}} = 7.86 + 7.30 \times \text{CB} \quad (r = 0.97),$$

$$4\text{-CP}_{\text{cr}} = 1.93 + 1.30 \times \text{CB} \quad (r = 0.98);$$

$$4\text{-CC}_{\text{sg}} = 6.9 + 13.0 \times \text{CB} \quad (r = 0.92),$$

$$4\text{-CP}_{\text{sg}} = 1.92 + 2.31 \times \text{CB} \quad (r = 0.94)$$

の関係を認めた [ただし 4-CC, 4-CP はいずれも加水分解値で ob は非補正值 (mg/l), cr はクレアチニン補正值 (mg/g クレアチニン), sg は比重 (1.024) 補正值: r はいずれも $p < 0.01$].

7. 生物学的許容値の提案

以上の諸報告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、単回曝露である Ogata *et al.*⁷⁾ の報告を除いた Yoshida *et al.*⁸⁾, Kusters and Lauwerys¹¹⁾, Kumagai and Matsunaga¹²⁾ 及び Knecht and Weitowitz¹⁰⁾ の 4 報告に注目して、それぞれの相関式あるいは観察結果にクロロベンゼン濃度 10 ppm を導入すると

Yoshida *et al.*⁸⁾ からは 4-CC 139 mg/g クレアチニン
Kusters and Lauwerys¹⁰⁾ 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,

Kumagai and Matsunaga¹²⁾ からは

$$4\text{-CC}_{\text{ob}} 142 \text{ mg/l}, 4\text{-CP}_{\text{ob}} 26 \text{ mg/l};$$

4-CC_{cr} 81 mg/g クレアチニン, 4-CP_{cr} 14 mg/g クレアチニン;

4-CC_{sg} 137 mg/l, 4-CP_{sg} 25 mg/lを得る.

また Knecht and Woitowitz¹⁰⁾ の値はクロロベンゼン 9.6 ppm 8時間/日 5日間反復曝露の結果であり, 10 ppm 曝露の場合には比例計算から第1, 2, 3, 4, 5日には122, 136, 140, 147, 145 mg/g クレアチニンの濃度で排泄されると推定される. 尿中濃度が飽和に達したと思われる第4・5日の算術平均値として146 mg/g クレアチニンを得る.

Ogata *et al.*⁷⁾ の単回曝露実験で得られた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との関係性にクロロベンゼン10 ppmを入れると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. 4-CCに注目した場合, 反復曝露に伴う上昇を考慮に入れるとYoshida *et al.*⁸⁾, Kumagai and Matsunaga¹²⁾ およびKnecht and Woitowitz¹⁰⁾ の値とOgata *et al.*⁷⁾ の値は著しくは離れていないが, Kusters and Lauwerys⁹⁾ の示す値は極めて小さい. またこれらの報告に共通する値としてはクレアチニン補正值のみが挙げられる.

これらの所見に基づきYoshida *et al.*⁸⁾, Kumagai and Matsunaga¹²⁾ およびKnecht and Woitowitz¹⁰⁾ によるクレアチニン補正值 (4-CC 139 mg/g クレアチニン 81 mg/g クレアチニン, および147 mg/g クレアチニン) の算術平均値122.3 mg/g クレアチニンと幾何平均値118.3 mg/g クレアチニンを考慮に入れ, かつ数値を単純化して4-CC 120 mg/g クレアチニンを提案する. この値はKumagai and Matsunaga⁹⁾ がPBPKモデルを用いて推定した週の後半(木曜日)の作業終了前2時間に排泄される4-CC濃度114~115 mg/g クレアチニンに近い.

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と思われる.

9. その他の生物学的曝露指標

4-CPは量的には4-CCに次ぐ代謝物であるが, 数値を提案できる根拠はなお充分でない.

10. 他の機関の設定した生物学的許容値

American Conference of Governmental Industrial Hygienists¹⁰⁾ 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-CC 150 mg/g クレアチニン, 4-CP 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 Forschungsgemeinschaft¹¹⁾ 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-CC 175 mg/g クレアチニン, 4-CP 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. この4-CCの値 (175 mg/g クレアチニ

ン) はKnecht and Woitowitz¹⁰⁾ によれば作業終了時尿中濃度の95%上限値 (平均値は150 mg/g クレアチニン) である.

文 献

- 1) 14906の化学商品. 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, Kinneary JF. *The Merck Index* (12th ed.). Whitehouse Station, NJ: Merck, 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 and 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) Kumagai S, Matsunaga I. Effect of variation of exposure to airborne chlorobenzene on internal exposure and concentrations of urinary metabolite. *Occup Environ Med* 1995; 52: 65-70.
- 10) Knecht U, Woitowitz H-J. Human toxicokinetics of inhaled monochlorobenzene; latest experimental findings regarding re-evaluation of the biological tolerance value. *Int Arch Occup Environ Health* 2000; 73: 543-554.
- 11) Kusters E, Lauwerys R. Biological monitoring of exposure to monochlorobenzene. *Int Arch Occup Environ Health* 1990; 62: 329-331.
- 12) Kumagai S, Matsunaga I. Concentrations of urinary metabolites in workers exposed to monochlorobenzene and variation in the concentration during a workshift. *Occup Environ Med* 1994; 51: 120-124.
- 13) American Conference of Governmental Industrial Hygienists. 2006 TLVs[®] and BEIs[®]. Cincinnati: ACGIH, 2006.
- 14) Deutsche Forschungsgemeinschaft. List of MAK and BAT values 2005. Report No. 40. Weinheim: Wiley-VCH, 2005.

テトラヒドロフラン
C₄H₈O
[CAS No. 109-99-9]
尿中テトラヒドロフラン濃度 2 mg/l
試料採集時期：作業終了時

この数値は気中テトラヒドロフランの許容濃度 50 ppm (148 mg/m³; 時間的荷重平均) に対応する値として設定されている。

1. 別名

ジエチレンオキシド, テトラメチレンオキシド, オキソラン

2. 用途

ABS樹脂, ポリアクリレート, 天然ゴム, 天然樹脂など多くの樹脂を溶解する。このため特に塩化ビニル系樹脂の溶剤として表面コーティング, 保護コーティング, 接着剤, フィルム製造などに用いられている (化学工業日報社 2006)。

3. 物理化学的性質

分子量 72.10, 融点 -108.5℃, 沸点 66℃, 比重 (20/4℃) 0.886 ~ 0.889, 常温常圧では無色の液体。水に溶け, またアルコール・エステル・芳香族炭化水素・塩化脂肪族炭化水素など多種の有機溶剤に容易に溶ける^{1, 2)}。

きわめて引火しやすい [爆発限界 2.0 ~ 11.8% (空気中)]. 蒸気は比重が空気よりも重いので低い所に滞留し, また空気中で過酸化物を生成して, 爆発性の混合ガスを作りやすい。市販品には酸化防止剤 (内容不明) 0.025% を加えるか, 不活性ガスを封入して安定化したものがある²⁾。エーテル様の臭いがあり, においの感知下限は 2 ppm³⁾ あるいは 2.5 ppm⁴⁾ と報告されている。

4. 吸収, 代謝

日本人男子計 61 名, 女子計 9 名の志願者を 100 ~ 400 ppm の間の 6 濃度の THF に曝露し, 曝露開始 6 分間以内に THF の呼気中濃度 / 曝露濃度比を求めた実験によれば, 比は男子で 35%, 女子で 27% であった。この実験では呼気は安静状態 (曝露室内と思われる) で自然に呼吸する状態でバルブを介してテドラバッグ中に 1 ~ 3 呼出分を採取して検体とした。また男子 15 名を 50, 200 ppm × 3 時間 × 2 回曝露した場合の比は 40% であった⁵⁾。

日本人志願者 (男子 10 名) を 50, 200 ppm の THF に 3 時間曝露し, 呼気中の THF 濃度と曝露 THF 濃度と比較した実験 (曝露室内自然に呼吸しバルブを介してテドラバッグに 1 ~ 3 回呼出して検体とした) では, 曝露開始 30 分後 (第一回測定) から実験終了に到る間, 呼気中濃度 / 曝露濃度の比は著変を示さず, 50 ppm では

41.7%, 200 ppm では 38.3% と曝露濃度とはほぼ無関係に 40% 前後の値を示した⁶⁾。

剃毛したラットの体表面の 10% に THF を塗布すると死亡例を生じ⁷⁾, 液体の経皮吸収性は大きいと推定された。しかし志願者 4 名 (性別不明) に 150 ppm の THF 蒸気への 4 時間全身曝露 (従って呼吸器からの曝露と皮膚からの曝露の和) および皮膚のみの曝露を受けさせて総曝露量に対する経皮曝露の割合を推定した研究の場合, 血中濃度, 呼吸中濃度, 尿中濃度に基づく推定ではそれぞれ 3.3 ~ 5.9%, 0.4 ~ 2.6%, 0.5 ~ 4.0% であり, 蒸気曝露に伴う経皮吸収は無視できる⁸⁾。

試験管内実験によれば THF はミクロソーム局在性酵素によって環の酸素の隣接する炭素の酸化 (水酸基の生成) を受け, ついで可溶性分画の存在下にその炭素と酸素の間で環開裂を受けて γ -ヒドロキシ酪酸となる⁹⁾。この反応の *in vivo* での意義は未詳であるが, 大量の THF を経口摂取した患者より入院時に採取された血清から THF と γ -ヒドロキシ酪酸が 813 mg (11.3 mモル), 239 mg (2.3 mモル) / l, 尿中からは 850 mg (11.8 mモル), 2,977 mg (28.6 mモル) / l (数値は原著のまま) 検出された¹⁰⁾。

試験管内実験によれば THF はデオキシアデノシン, デオキシグアニンおよびデオキシシトシンと付加体を形成する¹¹⁾。

マウスを THF 4167 ppm × 6 時間 / 日 × 5 日間反復曝露した場合, 肝ミクロソームの P450 増加と脱アルキル酵素活性の上昇がもたらされるが, P450 による代謝をアミノベンゾトリアゾールで抑制すると, これらの変化は増強される。この所見から肝細胞の変化は THF の代謝物でなく, THF 自体による結果と推定された¹²⁾。

ラットを 0, 200, 1,000, 2,000 ppm の THF に 6 時間 / 日 × 5 日 / 週 × 2 ~ 18 週反復曝露すると, 長期間曝露とともに脳および腎周囲脂肪中の THF 濃度は相対的に低くなる。同時に第 2 週以降では肝および腎の 7-エトキシマリン-O-脱メチル酵素活性が上昇しており, THF 濃度の相対的低下は代謝酵素の誘導によると推定された¹³⁾。

THF は *in vitro* で添加すると 0.01 ~ 8.4 mM (0.72 ~ 606 mg/l) の濃度で肝ミクロソーム (エタノール投与ラットより調製) の O-脱アルキル反応を阻害する¹⁴⁾。

ラットに THF 0.1 ml (推定約 900 mg) を腹腔内投与した実験では, THF の濃度は血液 > 腎 > 脳 > 脂肪組織 > 筋肉の順を示した。投与量の約 40% が 24 時間以内に未変化のまま呼気中に排出され, その生物学的半減期は約 140 分であった。尿中への未変化体排泄は 0.1% にとどまった¹⁵⁾。

日本人男子志願者 10 名を 50, 200 ppm の THF に 1 時間休憩を挟んで, 3 時間 2 回 (延べ 6 時間) 曝露した場

合、曝露終了後の THF 半減期は尿中で 118 分、呼気中で 32 分であった。血中 THF 濃度の低下は一定の傾向を示さず、半減期は計算し得なかったが、終了 11 時間後にもなお血中から THF が検出された (Teramoto *et al.* 1994)。

5. THF 蒸気曝露と尿中 THF 排泄の相関

日本人男子志願者 10 名を (特に運動負荷を課さないで) 1 時間の休憩を挟んで 3 時間 × 2 回計 6 時間 THF 曝露した実験では、曝露終了時に採取された呼気および尿中から THF 50 ppm 曝露時には 1.16 ppm と 0.28 mg/l、200 ppm 曝露時には 2.19 ppm と 1.75 mg/l が検出された¹⁶⁾。

ドイツ人志願者 (性別不明) を休憩時間 (30 分または 1 時間) を挟んで 200 ppm の THF に 4 時間 × 2 回、計 8 時間毎時 10 分間 50 W の運動負荷を課しながら曝露し、曝露開始 7 時間後 (3 例)、8 時間後 (1 例)、9 時間後 (4 例) に採集した尿からは、それぞれ 10.6, 7.9, 7.6 mg/l の THF が検出された¹⁷⁾。

シンガポールに在住するビデオテープ製造作業員 58 名 (男子; 21 ~ 48 歳, 作業歴平均 7.2 年) を対象にした曝露調査と呼気・血液・尿を検体とした生物学的モニタリング調査が行われている¹⁸⁾。調査は週の間に行われ、8 時間の作業時間中の溶剤曝露濃度の測定には拡散型サンプラーが用いられた。呼気 (THF 100 ppb 以下の部屋で採取)、末梢血および尿検体は作業終了時に採取された。気中からは THF 2 ~ 150 ppm のほかに MIBK (同一工場の調査と思われる Chia *et al.*¹⁹⁾ では MEK)、トルエンおよびシクロヘキサノンが検出された。

気中 THF (X : ppm) に対する回帰直線として

血液 (B : $\mu\text{mol/l}$) $B = 3.03 + 0.15X$ ($r = 0.68$)

呼気 (A : ppm) $A = 0.53 + 0.03X$ ($r = 0.61$)

尿 (測定値 U_{ob} : $\mu\text{mol/l}$) $U_{ob} = 3.87 + 0.54X$ ($r = 0.86$)

尿 (比重補正 $1.018 U_{sg}$: $\mu\text{mol/l}$) $U_{sg} = 3.33 + 0.53X$ ($r = 0.88$)

尿 (クレアチニン補正 U_{cr} : $\mu\text{mol/g}$) $U_{cr} = 6.47 + 0.27X$ ($r = 0.50$)

が得られている¹⁸⁾。

ビデオテープ製造工場で 76 名の作業員 (男子と思われる) について作業中の平均 THF 気中濃度 (拡散型サンプラー使用) と作業終了時の尿中 THF との相関を検討した調査²⁰⁾ によれば気中 THF (X ppm) と尿中 THF (Y : mg/l) の間には

$Y = 0.026 + 0.022X$

の関係が見出されたと報告されている。但しこの報告は論文としては発表されていないため、相関係数その他詳細は不明である。

水・オリーブ油・血液と空気との THF 分配係数を 163.3, 226.2, 145.3 として PBPK モデルを用いて計算し

た結果では、THF 200 ppm 曝露を伴う作業の場合、作業終了時の生体試料中の濃度として呼気 5.1 ppm、静脈血 4.1 mg/l、尿 7.2 mg/l と推定されている²¹⁾。

6. 生物学的許容値の提案

資料が比較的豊富な尿中 THF (非補正值) について考察する。前述のように尿中 THF の生物学的半減期は 118 分¹⁶⁾ と短いので曝露開始後数時間で平衡状態に達すると推定でき、従って職業的曝露とともに数時間程度の実験的曝露に基づく成績も活用することができる。また THF 使用の実態からみて非職業的 THF 曝露は極めて小さいと考えられ、THF の生理的生成も報告されていないので、非職業的曝露に対する配慮は不必要と考えられる。

実験的曝露としては Teramoto *et al.*¹⁶⁾ の成績すなわち安静時 THF 50, 200 ppm 曝露に伴う尿中 THF 濃度 0.28, 1.75 mg/l から 50 ppm 曝露に対する尿中 THF として 0.36 mg/l を得る。

また Failing *et al.*¹⁷⁾ の 200 ppm 曝露 (毎時 10 分, 50 W 負荷) の値は採尿時期が必ずしも曝露 8 時間時点ではないが、前後 1 時間の差を無視すると尿中 THF 10.6, 7.9, 7.6 mg/l 各 3, 1, 4 例から 50 ppm 曝露に対応する平均値として 2.19 mg/l を得る。

職業的曝露例としては Ong *et al.*¹⁸⁾ と Lehnet *et al.*²⁰⁾ の 2 報がある。Ong *et al.*¹⁸⁾ の回帰式のうち U_{ob} の式に THF 50 ppm を代入すると尿中 THF (非補正值) として 30.87 $\mu\text{mol/l}$ を得、この値は THF の分子量 72.11 に基づいて換算すると 2.23 mg/l となる。また Lehnet *et al.*²⁰⁾ の式からは 1.13 mg/l が算出される。

これら 4 つの値のうち Teramoto *et al.*¹⁶⁾ の値 (0.36 mg/l) は他の 3 者 (2.19, 2.22, 1.13 mg/l) に比して小さいが、この値は運動負荷のない状態での値である点に留意しなければならない。この値を除外して 3 者を平均すると 1.85 mg/l となり、数値を単純化して尿中 THF 2 mg/l (作業終了時) を生物学的許容値として提案する。この値は Droz *et al.*²¹⁾ が THF 200 ppm 曝露に対する作業終了時尿中 THF 濃度として推定した 7.2 mg/l を THF 50 ppm 曝露に比例計算した値 (1.8 mg/l) とほぼ一致する²¹⁾。

大量経口摂取者の尿中から THF を上廻る濃度の γ -ヒドロキシ酪酸が検出されており¹⁰⁾、この物質を尿中曝露指標として活用できる可能性があるが、調査例はない。

7. 他の機関の設定した生物学的許容値

American Conference of Governmental Industrial Hygienists²²⁾ ではテトラヒドロフランの TLV (気中許容濃度) 50 ppm に対応する BEI (生物学的許容値) として尿中テトラヒドロフラン 2 mg/l (作業終了時採尿) を提案している (NIC : 変更予定値)。

また Deutsche Forschungsgemeinschaft²⁴⁾ では

MAK (気中許容濃度) 50 ppm に対応する BAT (生物学的許容値) として尿中テトラヒドロフラン 2 mg/l (作業終了時採尿) を示している。

文 献

- 1) Budavari S, O'Neill MJ, Smith A, Heckelman PE, Kinneary JF. The Merck Index, 12th ed., Whitehouse Station: Merck & Co.; 1996: 1574.
- 2) 14906の化学商品. 化学工業日報社. 2006; 845-846.
- 3) Amoores JE, Hautala E. Odor as an aid to chemical safety: odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *J Appl Toxicol* 1983; 6: 272-290.
- 4) Ruth JH. Odor thresholds and irritation levels of several chemical substances. *Am Ind Hyg Assoc J* 1986; 47: A142-A151.
- 5) 藤山 充. ヒトにおけるテトラヒドロフランの吸入曝露とその呼気からの排泄, 肺胞気と血液からの減衰. *阪市医誌* 1988, 37: 19-33.
- 6) Teramoto K, Horiguchi S, Kageyama M, et al. Expiratory elimination of tetrahydrofuran by humans. *J Sci Labour* 1988; 64: 54-57.
- 7) Zeller H, Hofman HT, Meinecke KH, Oettel H. Zur Toxizität von Tetrahydrofuran. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol* 1964; 247: 359-360.
- 8) Brooke I, Cocker J, Delic JI, et al. Dermal uptake of solvents from the vapor phase: an experimental study in humans. *Ann Occup Hyg* 1998; 42: 531-540.
- 9) Fujita T, Suzuoki Z. Enzymatic studies on the metabolism of the tetrahydrofurfuryl mercaptan moiety of thiamine tetrahydrofurfuryl disulfide. III. Oxidative cleavage of the tetrahydrofuran moiety. *J Biochem* 1973; 74: 733-738.
- 10) Cartigny B, Azaroual N, Imbenotte M, et al. ¹H NMR spectroscopic investigation of serum and urine in a case of acute tetrahydrofuran poisoning. *J Anal Toxicol* 2001; 25: 270-275.
- 11) Hermida SAS, Possari EPM, Souza DB, et al. 2'-Deoxyguanosine, 2'-deoxycytidine, and 2'-deoxyadenosine adducts resulting from the reaction of tetrahydrofuran with DNA bases. *Chem Res Toxicol* 2006; 19: 927-936.
- 12) van Ravenzwaay B, Gamer AO, Leibold E, Kaufmann W. Effect of cytochrome P-450 inhibition on tetrahydrofuran-induced hepatocellular proliferation in female mice. 2003; 77: 459-464.
- 13) Elovaara E, Pfäffli P, Savolainen H. Burden and biochemical effects of extended tetrahydrofuran vapour inhalation of three concentration levels. *Acta Pharmacol Toxicol* 1984; 54: 221-226.
- 14) Ullrich V, Weber P, Wollenberg P. Tetrahydrofuran — an inhibitor for ethanol-induced liver microsomal cytochrome P450. *Biochem Biophys Res Comm* 1975; 64: 808-813.
- 15) 寺本敬子, 藤山 充, 堀口俊一. ラットにおけるテトラヒドロフランの呼気からの排泄. *産業医学* 1984; 26: 653.
- 16) Teramoto K, Wakitani F, Kageyama M, Horiguchi S. Elimination of tetrahydrofuran in man. *Proceedings of the Second Asia-Pacific Symposium on Environmental and Occupational Health* 22-24 July, 1993, Kobe: Kobe University and National University of Singapore, 1994; 177-183.
- 17) Failing A, Knecht U, Weitowitz HJ. *Deutsche Forschungsgemeinschaft biological exposure values for occupational toxicants and carcinogens, vol. 2.* Weinheim: VCH, 1995: 105.
- 18) Ong CN, Chia SE, Phoon WH, Tan TK. Biological monitoring of occupational exposure to tetrahydrofuran. *Brit J Ind Med* 1991; 48: 616-612.
- 19) Chia SE, Ong CN, Phoon WH, Tan KT, Jeyaratnam J. Neurobehavioural effects on workers in a video tape manufacturing factory in Singapore. *Neurotoxicology* 1993; 14: 51-56.
- 20) Lehnert HCG. American Conference of Governmental Industrial Hygienists BEI document for tetrahydrofuran, 2001.
- 21) Droz PO, Berode M, Jang JY. Biological monitoring of tetrahydrofuran: Contribution of a physiologically based pharmacokinetic model. *AIHA J* 1999; 60: 243-248.
- 22) American Conference of Governmental Industrial Hygienists. 2007 TLVs[®] and BEIs[®]. Cincinnati: ACGIH, 2007.
- 23) Deutsche Forschungsgemeinschaft. List of MAK and BAT values 2005. Wiley-VCH, Weinheim: Wiley-VCH, 2005: 41.

フェノール (Phenol)



[CAS No. 108-95-2]

試料：尿

尿中総フェノール（遊離体，グルクロン酸抱合体，硫酸抱合体）濃度

250 mg/g creatinine

試料採取時期：作業終了時

この数値は気中フェノールの許容濃度 5 ppm (19 mg/m³) 曝露に対応する値として設定されている。

1. 物理化学的性質および主たる用途

1.1 別名：Carbolic acid (石炭酸), Phenyllic acid, Phenyl hydroxide

1.2 物理化学的性質¹⁾：

白色結晶塊状，焼けつくような味を持ち，特異なフェノール臭がある。腐食性がある。大気中から水分を吸収して液体となる。火災危険は中程度で，加熱，炎との接触に注意を要する。酸化剤と反応する。分子量：94.11，比重：1.071，沸点：182℃である。

1.3 主たる用途¹⁾：

用途として，医薬品（サリチル酸，フェナセチンなど），染料，可塑剤，香料，塗料，火薬，溶剤，ナイロン-6，ベークライト，除草剤 2,4-PA の製造原料として用いられる他，消毒殺菌剤，防腐剤，歯科用局所麻酔剤として用いられる。

2. 吸収・代謝・排泄

生体内でのフェノールの代謝には動物間で種差がある^{2,3)}。12.5 および 25 mg/kg の [¹⁴C] フェノールを羊，豚およびラットに経口投与したところ，8 時間で 80～90% が尿中に排泄され，25 mg/kg 投与の場合に，グルクロン酸抱合体および硫酸抱合体の割合が，羊で 49%，32%，同じく豚で 83%，1%，同じくラットで 42%，55% であり，羊ではリン酸抱合体が 12% あり，豚およびラットでは認められなかったと報告されている³⁾。

フェノールは，蒸気の経気道以外に皮膚からの吸収も速く^{4,5)}，7 名の男子被験者について行われた 5～25 mg/m³ (約 1.3～6.5 ppm) の蒸気曝露の実験では，経気道取込み率が 70～80% であり，また，吸入曝露を避けた全身曝露によっても気中濃度に対応した体内吸収（経皮吸収）が認められている⁴⁾。

体内に吸収されたフェノールは，呼気からの排泄は極わずかとされ，速やかにグルクロン酸および硫酸抱合体に代謝され，尿中に排泄されたと報告されている^{2,4-10)}。化繊の強化剤にフェノールを使用している工場の 5 ppm 以下の曝露を受けている労働者では，グルクロン酸抱合

体の方が硫酸抱合体より 1～3.7 倍多いことが報告されているが⁹⁾，ボランティアへの 0.01 mg/kg の投与では 77% が硫酸抱合体，16% がグルクロン酸抱合体，その他がヒドロキソンのグルクロン酸抱合体および硫酸抱合体と報告されている²⁾。このことは，抱合体の比率がフェノールの曝露量の違いによつて，高濃度曝露では硫酸抱合体の経路が飽和しグルクロン酸抱合体が主な代謝経路となることによつてと考えられている⁹⁾。フェノールの尿中代謝濃度から算出した生物学的半減期は 3.5 時間⁴⁾，4.3 時間¹¹⁾ が報告され，また，経気道吸収の場合には 16 時間⁴⁾，経皮吸収の場合には 24 時間以内に，ほとんど 100% が尿中へ排泄されると報告されている¹⁰⁾。なお，フェノールの蓄積性は低く，代謝を修飾する要因についての報告は見られない。

3. フェノール蒸気曝露に伴う尿中総フェノール濃度の上昇

遊離体，グルクロン酸抱合体，硫酸抱合体それぞれのフェノールの濃度を分離して定量できる方法は，ガスクロマトグラフ法，液体クロマトグラフ法などである。そのため，吸光光度法で尿中フェノール濃度を測定した報告は，分離分析ができていないため比較的高めの濃度値が示され¹²⁾，厳密な尿中濃度の評価においては望ましくない。

Piotrowski⁴⁾ により 7 名の男子被験者について行われた 5～25 mg/m³ (約 1.3～6.5 ppm) の経気道のみと経皮のみで別々に行われたフェノール蒸気曝露の実験では，尿中フェノールの分析は吸光光度法で行われているが，曝露の最後の 2 時間では尿への排泄速度 (mg/h) と取込量の相関が高く (y (尿への排泄速度 (mg/h)) = $0.44 + 0.108 \cdot x$ (取込量 (mg)))，経気道および経皮の曝露の両者を踏まえ， D (x : 取込量 (mg)) = C (気中濃度 (mg/m³)) \times T (曝露時間 (h)) \times $\{R$ (経気道取込み率 (%)) \times V (肺換気速度 (m³/h)) + S (経皮吸収係数 (m³/h)) $\}$ ，が示されている。この式に 19 mg/m³ (5 ppm) の気中濃度，8 時間労働，70% の経気道取込み率，0.8 m³/h の肺換気速度および 0.35 m³/h の経皮吸収係数を代入すると，取込量 (mg) は 138 mg となり，したがって尿への排泄速度は 15.3 mg/h となることが示されている。経気道のみと経皮のみで別々に行われて得られた尿への排泄速度 (mg/h) と尿中濃度 (mg/l) の関係を示す 2 つの図から，排泄速度が 5 mg/h の時に尿中フェノール濃度がほぼ 100 mg/l であり，排泄速度が 15.3 mg/h の場合に尿中フェノール濃度は 306 mg/l と推定される。

Ohtsuji and Ikeda¹³⁾ によるベークライト（フェノールとホルムアルデヒドの合成樹脂）製造工場で働く労働者（人数は示されていない）の調査では，尿中フェノールの分析は吸光光度法で行われているが，気中フェノール

ル濃度が0~10 mg/m³で7時間の労働時間の場合には尿中総フェノール濃度は55~262 mg/l となったと報告されている。気中濃度とクレアチニン補正值との関係を示した図の回帰直線から推定して、15 mg/m³の7時間曝露で約300 mg/g creatinine となり、5 ppm (19 mg/m³) で8時間曝露では約380 mg/g creatinine となると推定される。なお、相関関係については尿中総フェノール濃度の無補正值より、比重およびクレアチニン補正の方が相関が強い結果が示されている。

Ogata *et al.*⁹⁾ による20名のフェノール強化化繊の取扱い労働者の調査では、尿中フェノールの分析は液体クロマトグラフ法で行われ、8時間労働と考えた場合の曝露濃度1.22~4.95 ppmと尿中の硫酸およびグルクロン酸抱合体の合計である総抱合体フェノール濃度との関係から、5 ppmでは、フェノールとして495 mg/lあるいは251 mg/g creatinine となると報告されている。

4. 非曝露者における尿中総フェノール濃度

尿中フェノールは、アミノ酸の代謝産物として、一般健康人においても認められる⁶⁾。一般人の尿中総フェノール濃度は、ベンゼンの曝露者との比較のための対照群の濃度として報告されている例が見られる¹³⁻¹⁵⁾。日本の成人男子については、幾何平均値が8.6 mg/l (95%上限37.6 mg/l)¹⁶⁾と報告されている。

また、医薬品(サリチル酸フェニル)の経口摂取が尿中総フェノール濃度を大きく変動させるとの報告¹⁷⁾や殺菌用のフェノール含有塗布薬が経皮吸収を生じるとの報告⁸⁾がある。なお、タバコ1本あたりに含まれるフェノール量は、10~200 μgとされている¹⁸⁾。また、ベンゼン曝露による尿中総フェノール濃度との関係については多くの報告例があるが、1985年のACGIHの勧告は、10 ppmのベンゼン曝露に対応した生物学的基準値は50 mg/lとされた¹⁹⁾。したがって、フェノールを含む医薬品による尿中総フェノール濃度への影響以外には大幅なものではないといえる。

5. 生物学的許容濃度の提案

ヒトを対象にフェノール曝露と尿中フェノール濃度の関係を調査したPiotrowski⁴⁾、Ohtsujii and Ikeda¹³⁾およびOgata *et al.*⁹⁾の3報告に注目すると、5 ppmのフェノールの曝露濃度に相当する尿中総フェノール濃度は、それぞれ306 mg/l、約380 mg/g creatinine、251 mg/g creatinineとなる。Ogata *et al.*⁹⁾の尿中フェノール濃度分析のみが液体クロマトグラフ法であり、他の2調査の尿中総フェノール濃度は比較的高めに出るとされているため、ごく微量な遊離体フェノールも含め、数値を単純化して尿中総フェノール濃度として250 mg/g creatinineが気中フェノールの許容濃度5 ppm (19 mg/m³) 曝露に対応する生物学的許容値として妥当であると考えられる。尿試料の採取は、代謝速度が速いため、作業終了時

点が望ましく、また、クレアチニンによる補正が望ましい。

6. 他の機関からの勧告値

ACGIH²⁰⁾は、作業後の尿中総フェノール濃度として250 mg/g creatinineを勧告している。ドイツのBAT (German Biological Tolerance Value) は、作業後の尿中総フェノール濃度として300 mg/g creatinineを勧告している²⁰⁾。

文 献

- 1) 後藤 稔, 池田正之, 原 一郎. 産業中毒便覧. 東京: 医歯薬出版, 1981: 695-696.
- 2) Capel ID, French MR, Milburn M, et al. The fate of [¹⁴C]phenol in various species. *Xenobiotica* 1972; 2: 25-34.
- 3) Kao J, Bridges JW, Faulkner JK. Metabolism of [¹⁴C]phenol by sheep, pig and rat. *Xenobiotica* 1979; 9: 141-147.
- 4) Piotrowski JK. Evaluation of exposure to phenol: absorption of phenol vapour in the lungs and through the skin and excretion of phenol in urine. *Brit J Ind Med* 1971; 28: 172-178.
- 5) Foxall PJD, Bending MR, Gartland KPR, et al. Acute renal failure following accidental cutaneous absorption of phenol: Application of NMR urinalysis to monitor the disease process. *Human Toxicol* 1989; 8: 491-496.
- 6) Folin O, Denis W. The excretion of free and conjugated phenol derivatives. *J Biol Chem* 1915; 22: 309-320.
- 7) Powell GM, Miller JJ, Olavesen AH, et al. Liver as major organ of phenol detoxication? *Nature* 1974; 252: 234-235.
- 8) Miller JJ, Powell GM, Olavesen AH, et al. The toxicity of dimethoxyphenol and related compounds in the cat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1976; 38: 47-57.
- 9) Ogata M, Yamasaki Y, Kawai T. Significance of urinary phenyl sulfate and phenyl glucuronide as indices of exposure to phenol. *Int Arch Occup Environ Health* 1986; 58: 197-202.
- 10) Ruedeman R, Deichmann W. Blood phenol levels after topical application of phenol-containing preparations. *J Am Med Assoc* 1953; 152: 506-509.
- 11) Bieniek G. Concentrations of phenol, o-cresol, and 2,5-xyleneol in the urine of workers employed in the distillation of the phenolic fraction of tar. *Occup Environ Med* 1994; 51: 354-356.
- 12) Van Haaften AB, Sie ST. The measurement of phenol in urine by gas chromatography as a check on benzene exposure. *Am Ind Hyg Assoc J* 1965; 26: 52-58.
- 13) Ohtsujii H, Ikeda M. Quantitative relationship between atmospheric phenol vapour and phenol in the urine of workers in Bakelite factories. *Brit J Ind Med* 1972; 29: 70-73.
- 14) Bieniek G. Urinary excretion of phenols as an indicator of occupational exposure in the coke-plant industry. *Int Arch Occup Environ Health* 1997; 70: 334-340.
- 15) Ong CN, Kok PW, Lee BL, et al. Evaluation of biomarkers for occupational exposure to benzene. *Occup*

- Environ Med 1995; 52: 528-533.
- 16) 河合俊夫, 堀口俊一. 日本人一般成人男子の尿中フェノール排泄量の検討. 産業医学 1979; 21: 376-377.
 - 17) Fishbeck WA, et al. Elevated urinary phenol levels not related benzene exposure. Am Ind Hyg Assoc 1975; 36: 820-824.
 - 18) Hoffmann W. Tobacco and health: a societal change. New Eng J Med 1979; 300: 894-903.
 - 19) American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Phenol BEI 5th Documentation. Cincinnati: ACGIH, 1985.
 - 20) American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Phenol BEI 6th Documentation. Cincinnati: ACGIH, 1999.