

## 総 説

## トナー粒子における新たな生体影響調査と労働衛生管理について

森本泰夫<sup>1</sup>, 喜多村紘子<sup>1</sup>, 空閑玄明<sup>1</sup>, 井手玲子<sup>1</sup>, 明星敏彦<sup>1</sup>,  
東 敏昭<sup>1</sup>, 佐藤敏彦<sup>2</sup>, 相澤好治<sup>2</sup><sup>1</sup>産業医科大学産業生態科学研究所, <sup>2</sup>北里大学医学部

抄録：トナー粒子における新たな生体影響調査と労働衛生管理について：森本泰夫ほか。産業医科大学産業生態科学研究所—トナーの加熱印字（プリントアウト）を行う際にナノ粒子のような微細粒子や volatile organic compounds (VOC) の発生を伴うことが社会問題になったため、トナー自体の影響だけでなく、これらの付加的化学物質の影響もふまえた生体影響調査が必要となった。しかし、どのようなナノ粒子が発生したのか不明であること、及びその測定法も確立されたものがないことより、対応に苦慮した。このような状況を鑑み、トナーの構成成分より考えられる浮遊化学物質をリストアップし、疫学的及び動物試験等の知見を収集し、これを元に労働衛生管理の対応を検討した事例を紹介する。トナーの主成分のカーボンブラック、及び表面付着物質のナノ粒子である二酸化チタンやアモルファスシリカ、VOCを想定される対象化学物質として、生体影響の文献調査を行った。これらの微細化学物質やVOCのデータを基に、有効な曝露指標の検索、環境曝露や測定法についてまとめた。その結果から、微細粒子またはVOC曝露のバイオマーカーとして高感度CRP、尿中8ヒドロキシデオキシグアノシン、心拍間変動係数が有用であること、加熱印字の際のVOC濃度は低かったこと、ナノ粒子などの微細粒子が発生したこと、微細粒子の測定法として、scanning mobility particle sizer (SMPS) による個数基準計測が多く報告されていることが認められた。これらの結果をふまえ、トナーの印字により発生する付加的化学物質に対する労働衛生管理を展開することが検討されている。

(産衛誌 2009; 51: 1-10)

キーワード：Toner, Nanoparticle, Volatile organic compounds, Occupational Health, Carbon black, PM2.5

## トナーに関する生体影響

近年、数万といわれる既存化学物質に加え、毎年数百の新規の化学物質が国の認可を受け、使用されている状況である。化学物質は、混合されたり、様々な加工を加えられて、より企業価値の高いものに変換されている。このような様々なプロセスにより、製造された化学物質は、通常とは異なる物理化学的特性を示したり、付加的に他の化学物質が発生したりすることがある。我々はこのような事例としてトナー粒子を例に挙げ、新たに生じた化学物質の問題をふまえたトナーにおける労働衛生管理のための対応について報告する。

トナーは、カーボンブラックを主成分とした有機粉体であり、オフィスでも家庭でもプリンターとして広く利用されている。多くの企業においては、トナー自体の生体影響に関して、独自の試験または調査を行っていた。しかし、印刷する際には、加熱印字を行うため、オゾン、可塑剤や難燃材、用紙などから微細粒子、様々なVOC (volatile organic compounds：揮発性有機化合物) が放出され、トナーやトナー表面の微細粒子が発生することが報告されている<sup>1-3)</sup>。また、こうした印字に伴う様々な臨床症状が、ドイツにおいて報告され、社会的にも大きな反響を呼んだ。このような状況を鑑み、トナーにおける新たな問題に対応すべく、まずトナー自体およびプリンター使用により発生しうる化学物質の生体影響を把握し、この情報をもとに必要な労働衛生管理について検討した。

2008年9月24日受付；2008年12月16日受理

J-STAGE 早期公開日：2008年12月25日

連絡先：森本泰夫 〒807-8555 福岡県北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1 産業医科大学産業生態科学研究所呼吸病態学 (e-mail: yasuum@med.uoeh-u.ac.jp)

## 新たな労働衛生管理の方針

まずトナー自体による生体影響を把握するために、あらためて疫学調査だけでなく動物試験を含めた知見を収集した。さらにプリンターからの付加的に放出される物質、または、放出されることが想定される物質、つまり VOC と微細粒子の知見も含めて収集した。次にこれらの知見から、トナーに関する労働衛生管理の新たな方針を検討した。まず、健康管理としては、曝露のバイオマーカーの検討と関連症状の把握を行った。つまり、VOC や微細粒子の曝露のバイオマーカー候補の検索、症状としては、VOC 関連症状および関連領域として化学物質過敏症の疾患診断に至る質問票として有用性を検討した。作業環境管理としては、VOC や微細粒子の測定について、およびその実態、作業管理としてマスクなどの有用性について検討した。

### 1) トナーによる疫学調査や動物試験からの知見

トナー製造工場における唯一の論文として、Nakadate ら<sup>4)</sup> は、日本のトナー作業員 600 人、対照群 212 人を対象に胸部レントゲン写真、肺機能検査、質問票による断面調査を行った。その結果、20 年以上の作業従事歴のトナー作業員において呼吸器症状の発症率の増加傾向や胸部レントゲン写真上の軽度の線維化像を認めたが、これらの異常は、曝露量との関連は認めない。つまり、トナーによる明らかな客観的肺障害を認めない。現在、日本のトナー企業は、業界として連携し、コホート研究を展開中である。これらの初年度の断面研究としては数社が報告しており、いずれもトナーによる客観的肺障害性を認めない。動物試験において、トナーの気管内注入試験や吸入曝露試験が行われており、肺への障害性は少ないことが報告されている<sup>5, 6)</sup>。Morimoto ら<sup>5)</sup> は、2 年間の吸入曝露試験 (15 mg/m<sup>3</sup>) を行い、肺の腫瘍発生はなく、軽度の線維化を示したことを報告した。Muhle ら<sup>6)</sup> も、ハムスターに 18 ヶ月間の吸入曝露を行い、肺腫瘍の有意な形成を認めなかった。しかし、Pott ら<sup>7)</sup> は、10 mg 及び 20 mg のトナーを計 6 回にわたり、ラットに気管内注入 (計 60 mg, 120 mg) を行い、高率に肺腫瘍を認めたことを報告した。一般に細胞毒性の少ない化学物質でも、過剰に動物に曝露すればクリアランスが遅延し、発がん、線維化などを引き起こすと考えられている<sup>8)</sup>。Muhle ら<sup>6)</sup> は、ラットに 3 ヶ月間吸入曝露試験を行い、3 mg/肺の肺内沈着を認め、その後のクリアランスが遅延したことを報告した。数 mg でクリアランスの障害を認めたことは、数十 mg の気管内注入による肺腫瘍形成には、過剰投与が関与したことが考えられる。

フォトコピーを使用する際の粉じん発生は、トナー製

造作業における状況とは異なる。レーザープリンターやコピー機の使用時は、高温で感熱させるため、印字や用紙から発生するホルムアルデヒドやアセトアルデヒドなどの VOC の放出や微細粉じんが報告されている<sup>1-3)</sup>。VOC の発生で認められる粘膜刺激症状、呼吸器症状、皮膚症状などシックハウス・シックビルディング症候群様症状が、コピー機のある室内で認められたことが報告されている。

他のトナーによる病態として、アレルギー反応も報告されている。新聞社にて編集委員が過敏性肺炎に罹患した症例報告が Lancet に掲載された<sup>9)</sup>。また、アメリカとアフリカの混血の血縁関係による断面調査においてトナーの曝露によるサルコイドーシスの発症率が上昇した<sup>10)</sup>。皮膚に関しても、接触皮膚炎が報告されており<sup>11)</sup>、これらは、いずれも IV 型アレルギーが主病態である。ドイツの報告<sup>12)</sup> において、1,000 例でトナーが気道血管の炎症に関わることが報告されているが、詳細は不明である。

### 2) 関連疾患の検索

トナーから発生しうる化学物質として、微細粒子を想定した。その場合、トナーの主な成分であるカーボンブラックなどの破片粒子、表面に付着しているナノ粒子、つまり、二酸化チタンやアモルファスシリカが発生することが考えられる。

カーボンブラック (ミクロンサイズ) の生体影響に関して、カーボンブラック製造工業における疫学的調査がヨーロッパとアメリカで行われた<sup>13-16)</sup>。ヨーロッパにおいてカーボンブラックが有意に肺がんの発症を誘発するといった報告もあるが、調整すると有意ではなかった。ヨーロッパもアメリカの研究においても、最終的にはカーボンブラックと肺がんの関連を認めない。

Wellman ら<sup>13)</sup> は、ドイツのカーボンブラック取り扱い作業員 1,535 名に対して 1976 年から 1998 年までの死亡原因を調査した。カーボンブラック取扱者に肺がんによる死亡率が有意に高かったが、カーボンブラック従事歴と死亡率の間に因果関係は認めない。また、Morfeld<sup>14-16)</sup> らも同様にカーボンブラック曝露による肺がん死亡のリスクの上昇を認めたが、他の曝露因子による調整を行ったところ、いずれもカーボンブラックの曝露と肺がんによる死亡リスクとの関連を認めなかった。また、Gardiner ら<sup>17)</sup> は、西ヨーロッパの 3,086 名のカーボンブラック作業員に対して呼吸器症状の質問票、呼吸機能検査、レントゲン検査を行い、咳、痰、慢性気管支炎の症状、また、肺機能の軽度低下を認めた。また、対象者の 25% に胸部レントゲンで 0/1 以上の粒状影を認めた。動物試験では、慢性吸入曝露試験、気管内注入試験にて肺腫瘍を発症させることが報告されており、

International Agency for Research on Cancer (IARC) では Group II B に分類されている<sup>18)</sup>。しかし、動物曝露試験において陰性対照として使用されることも少なくない。

一方、微細なカーボン粒子に関しては、筆者等が知る限り、疫学的報告はない。しかし、カーボンが主体で、比較的微細な粒子である大気中粉じんPM<sub>2.5</sub>についてはヨーロッパと米国で大規模な調査がなされている<sup>19), 20)</sup>。米国における6都市を対象としたPM<sub>2.5</sub>と死亡率の関係を調査した研究<sup>19)</sup>では、自動車の排気ガスおよび石炭燃焼により生じるPM<sub>2.5</sub>は死亡率の上昇に関与していることが報告されている。フランスの研究<sup>20)</sup>では、自動車の排気ガスや工場からの排気によるPM<sub>2.5</sub>の慢性的な曝露は肺がん発生のリスクに寄与していることが報告されている。ドイツ、フィンランド、英国での慢性呼吸器疾患患者を対象としたコホート調査では、大気中PM濃度の上昇に伴い、患者のピークフローの減少、呼吸器自覚症状の悪化、治療導入の増加をファインパーティクル (FP)、ウルトラファインパーティクル (UFP) 曝露ともに認めたこと、特にドイツの調査ではFPよりもUFPが強く影響していたことも報告されている。日本の13の大都市での浮遊粒子状物質 (SPM) が呼吸器疾患による死亡率、心血管系疾患による死亡率及び総死亡率に与える急性影響の調査では<sup>21)</sup>、SO<sub>2</sub>、CO、NO<sub>x</sub>、気温、湿度を調整した結果、10 μg/m<sup>3</sup>のSPMの増加は、それぞれ総死亡率：1.0077、呼吸器系疾患による死亡率：1.0109、心血管系疾患による死亡率：1.0091と増加させることが報告されている。動物試験において<sup>22)</sup>、カーボンブラック微細粒子の気管内注入曝露試験では、肺の炎症が亢進することが報告されている。FPおよびUFPをラットの気管内に注入した結果、FPよりもUFPの曝露により肺への好中球の遊走を中心とした炎症反応が強く誘発されたことを認めた。しかし、これらの動物試験における報告では、キャラクターゼーションに関する記載がされていない。

トナーの表面に付着する微細ナノ粒子として、二酸化チタンとアモルファスシリカが代表である。二酸化チタンに関しては<sup>23)</sup>、ミクロンサイズでは、有害性が少ないがナノサイズになると炎症誘発作用を示すことが報告されている。動物試験において<sup>23)</sup>、直径20 nm、250 nmの2種類の吸入曝露試験の結果、小さな粒子は、大きな粒子より肺内の滞留性が高く、肺胞腔内好中球浸潤が亢進することを示した。しかし、比表面積を基準とした曝露用量にて表すと粒子の比表面積は、粒子サイズにこだわらず、BALFの好中球比率 (肺内炎症) と正の相関することを報告している。試験管内試験においても<sup>23)</sup>、マクロファージのセルラインを用いて二酸化チタンの粒子サイズを検討したところ、UFPがFPよりも tumor

necrosis factor (TNF) や macrophage inflammatory protein-2 (MIP-2) を産生亢進させることを報告した。しかし、Warheit<sup>24)</sup>らは、比表面積の異なるサイズの二酸化チタン (ルチル型やアナターゼ型) を気管内注入した結果、ナノサイズの粒子は、大きなサイズの粒子より細胞毒性反応、炎症反応、肺胞上皮細胞の増殖作用が強くないこと、しかも一過性の反応であることを示した。試験管内試験においても<sup>25)</sup>、結晶構造の異なる二酸化チタン (ルチル型、アナターゼ型) をヒトの線維芽細胞や肺がん細胞とともに培養し、アナターゼ型がルチル型よりも100倍以上も細胞毒性が強かったことを報告している。これらの肺内反応は、粒径や表面積のみに依存するものではなく、他の要因も含めて考えなければならないことを示唆した。

シリカに関しては、アモルファスシリカの試験管内試験では、15 nmと46 nmのシリカ粒子 (Degussa社製) 両者ともスタンダードの結晶質シリカであるMin-U-Sil<sup>®</sup>5より肺胞上皮細胞において酸化ストレスを介した高い細胞毒性を用量依存性に示した<sup>26)</sup>。また、動物曝露試験において、過剰投与ではあるが、ウルトラファインシリカがマウス肺に炎症亢進作用があることを報告している。一方、結晶質シリカの気管内注入試験では、スタンダードシリカであるMIN-U-SIL<sup>®</sup>5 (幾何平均径1.8 μm) よりサブミクロンシリカ (幾何平均径0.7 μm)の方が肺の炎症が強いことが報告されており、他の粒子とは異なる傾向にあった<sup>27)</sup>。

### 3) 健康管理としての病態および曝露バイオマーカーの検索

一般的には、バイオマーカーは大きく3つに分類される。曝露量を反映するマーカー、病態を反映するバイオマーカー、個体の感受性を反映するマーカーである。ここでは、化学物質の曝露量の把握をすることから考え、曝露指標のマーカーを中心に報告する<sup>28)</sup>。トナーなどの粉じんによるバイオマーカーの検討以外に、VOCと微細粒子の曝露マーカーとしての有用性についても検討した。しかし、後者の対象微細粒子、つまりトナー構成成分としての微細粒子の報告は少ないので、PM<sub>2.5</sub>を代用して検討を行った。

#### (1) 1秒量や肺活量の経年変化量

1秒量や肺活量の異常は、病態がかなり進行しないと、肺機能障害としての異常は、認められない。軽度のじん肺においても、肺機能は、正常のことが多い。しかし、これらの肺機能の経年変化量に関しては、喫煙者而非喫煙者間で有意な差異を認めている。よって、これらは、機能異常を呈する前の喫煙指標と考えられ、感度の高いマーカーと思われる。粉じんの曝露に関しては、Cowieら<sup>29)</sup>は、英国の炭坑夫7,000名以上を対象に肺機能検



査を行った。吸入性粉じん、 $3\text{ mg/m}^3$ の生涯曝露を行った場合、60歳で非曝露者が1秒量25%の減少に対して34%低下すること、さらに喫煙者で非曝露者が44%であるのに対して喫煙でかつ曝露者は、54%低下することを報告した。Bakkeら<sup>30)</sup>は、ノルウェーにおける建設作業員651名の肺機能を追跡調査した。トンネル建設作業員は、野外コンクリート作業員、作業長、技師などの低濃度曝露者よりも1秒量の経年低下量が20-31 ml多いことを報告した。また、二酸化窒素の蓄積曝露量が肺機能低下の大きな要因であることを示唆した。北部アメリカのカーボンブラックの22工場における解析では、総粉じん $1\text{ mg/m}^3$ の曝露に対して1秒量は、1年で2 ml、吸入性粉じんであれば0.7 ml低下することを報告した<sup>31)</sup>。コークス曝露作業員のコホート研究においても、毎年1秒量では1.5 ml、努力肺活量では1.8 mlのさらなる減少を示したことを報告した。よって、肺機能の経年変化量、特に1秒量変化量は、粉じん曝露を反映することが示唆される。しかし、加齢による変化量、喫煙による変化量は、これを上回ることもあるため、個人の曝露指標のマーカーとしての有用性に関しては、検討の余地がある。

#### (2) 高感度C-reactive protein (CRP)

PM<sub>2.5</sub>などの環境汚染から引き起こされる気道炎症は、全身性の凝固能を亢進させることが、報告されている。単球の活性化により炎症性サイトカインが放出され、肝細胞からCRPやフィブリノーゲンが、循環性の急性期蛋白として放出される。特に高感度CRPは、将来の冠動脈のイベントに強力な独立した予測因子とされている<sup>32)</sup>。Seatonら<sup>32)</sup>は、市街地に居住する112名の高齢者におけるPanel研究において、PM<sub>10</sub>がIL-6、白血球とは関連がなかったが、高感度CRPとのみ相関を認めたと報告した。Popeら<sup>32)</sup>はユタ州のpanel研究において、サブミクロン粒子であるPM<sub>2.5</sub>  $100\text{ }\mu\text{g/m}^3$ 増加により、CRPが0.81増加することを報告した。Riedikerらは、同様に道路料金回収作業のpanel研究において、PM<sub>2.5</sub>が $10\text{ }\mu\text{g/m}^3$ 増加するとCRPが32%増加した。さらにドイツのAusburgにおけるコホート研究<sup>32)</sup>においても、TSP  $26\text{ }\mu\text{g/m}^3$ の増加は、CRPの80%値の上昇(Odds ratio 1.31 (95% CI, 0.97-1.67))と血清viscosityが増加した。このように多くの報告において高感度CRPは環境汚染曝露物質の曝露指標マーカーとして有用であることを示唆している。

また、他のバイオマーカーとして、フィブリノーゲンなどの凝固関連因子が報告されている。Schwartzら<sup>32)</sup>は、断面調査研究(NHANES IIIのコホート研究)において、PM<sub>10</sub>の $26\text{ }\mu\text{g/m}^3$ の増加(4分位間範囲)は、フィブリノーゲンの $13\text{ }\mu\text{g/dl}$ の増加と関連することを報告した。一方、Pekkanenら<sup>32)</sup>は、ロンドンの断面調査研究においてPM<sub>10</sub>とフィブリノーゲンの間には有意な

相関は認めなかった。よって、今後のさらなる検討が期待される。

#### (3) 心拍間変動係数

心拍間変動係数 Heart rate variability (HRV) は、非侵襲性に心血管の自律神経制御評価として広く使用されている。HRVは、異なる周波数のバンドで表され、心迷走神経遠心路を反映する0.25 Hzを中心とした高周波成分 high-frequency (HF) band (0.15-0.4 Hz) と交感神経と副交感神経の混合の影響を反映する0.1 Hzを中心とした低周波成分 lower-frequencies (0.04-0.15 Hz) に分けられる。これらのHRVが減少、つまり心拍変動の低下が、心筋梗塞後の死亡率の増加や突然の不整脈死などに関わってくるのが報告されており、心疾患の発症などの疾患予測に有用と考えられる<sup>32-34)</sup>。Holguinら<sup>32)</sup>はメキシコ市におけるpanel studyでは、個人のPM<sub>2.5</sub>が $10\text{ }\mu\text{g/m}^3$ 増加すれば、HFが5%低下したことを、野外のPM<sub>2.5</sub>より室内のPM<sub>2.5</sub>との関連が強いことを認めた。さらにノースカロライナの道路料金回収作業員においても排気ガスのPM<sub>2.5</sub>と翌日までHFと関連することが報告された。また、心拍間変動係数の時間領域であるstandard deviation of normal-to-normal intervals (SDNN) や副交感神経調整の時間領域であるroot of the mean of squared differences between adjacent NN intervals (r-MSSD) に関する報告もされている。Popeら<sup>32)</sup>はユタ州の高齢者88名に対して行った研究では、PM<sub>2.5</sub>が $100\text{ }\mu\text{g/m}^3$ 増加するとSDNNが35 msec、r-MSSDが42 msec減少することを報告している。溶接ヒュームやオイル燃焼物によるPM<sub>2.5</sub> (laser photometer light scatterによる3時間平均) が $100\text{ }\mu\text{g/m}^3$ 増加すると5分のSDNNが1.4%減少することが報告、道路料金回収作業員においてもSDNNとの関連が指摘されている。また、台湾においてもNC<sub>0.02-1</sub>サイズの個人曝露において $10,000\text{ particles/cm}^3$ の増加は、SDNNの0.68-1.35%の減少、r-MSSDにおいては1.85-2.58%の減少につながることが報告されている<sup>34)</sup>。このように心拍感変動係数は微細粒子の曝露指標として有用ではあるが、心拍変動を観察するには、一定の検査時間が必要である。たとえば、健康診断と並行して本検査を行う場合は、時間的制約をいかに解決するか検討の余地がある。

また、血圧や心拍数においても、サブミクロンの大気汚染粒子であるPM<sub>10</sub>が $10,000\text{ particles/cm}^3$ 増加するならば、収縮期血圧が1.4-3.4 mmHg、拡張期血圧が1.4-2.2 mmHg、心拍数が0.3-3.5拍増加することから、これらの因子も曝露指標として有用であることが示唆された<sup>34)</sup>。

#### (4) 尿中8ヒドロキシデオキシグアノシン

酸化的ストレスによる代表的DNA損傷である8-hydroxydeoxyguanosine (8OHdG) では、尿中定量が、

様々な疾患の病態の活動性マーカーとして報告されている<sup>35)</sup>。尿中8OHdGは、肺がんや間質性肺炎患者においても増加するのみならず、生活習慣である喫煙や飲酒などの病態のハイリスクグループにおいても疾患レベルではないが上昇を示す。

曝露に関して、石綿曝露作業員において上昇したことが報告されている。また、Kimら<sup>28)</sup>は、ボイラー作業員におけるPanel studyでは、PM<sub>2.5</sub>が1mg/m<sup>3</sup>の上昇とともに尿中8OHdGは1.67μg/gが増加することを報告した。これらのことから8OHdGは、肺障害誘発物質の曝露指標として有用であることが示唆される。また、Luら<sup>36)</sup>は、台北の高層ビルのオフィスワーカーにおいてシックビルディング症候群の症状に関する自己記入式質問票と尿中8OHdGの検討を行った。シックビルディング症候群の症状の有するオフィスワーカーは、症状のないワーカーより有意に尿中8OHdGが高かった。さらに、尿中8OHdG量は症状の発症数と正の相関を示し、症状のうち、特に目や皮膚の乾燥、鼻の掻痒感、くしゃみ、咽頭痛などの上気道症状と相関した。また、総VOC濃度、室内外の二酸化炭素濃度格差、尿中のコチニン濃度とも相関した。以上より尿中8OHdGは、シックビルディング症候群の病態のマーカーにも有用であることが示唆された。

#### (5) SP-A, SP-D, KL-6

Surfactant protein-A (SP-A), surfactant protein-D (SP-D), sialylated carbohydrate antigen KL-6 (KL-6)は、過敏性肺炎や間質性肺炎の病態のマーカーとして知られている。これらは、主に肺胞上皮細胞から産生され、間質性疾患の診断、疾患活動性などに使用されている。曝露に関しては、Hamaguchi<sup>37)</sup>らは、間質性肺炎などが報告されているインジウム取り扱い作業員におけるこれらの3マーカーの曝露との反応性を評価した。血中SP-A, SP-D, KL-6濃度が、インジウム作業員において上昇することを認めた。特にKL-6とSP-Dに関しては、血中のインジウム濃度と直線上の正の相関を認め、肺障害誘発物質の曝露指標としても有用であることが示唆された。

#### (6) CTによるLow attenuation area

胸部CT撮影では、肺組織におけるLow attenuation area (LAA)は、肺機能が正常である喫煙者においても、40歳以上の男性が10%以上に認められ、経年的に増加する。さらに、LAA領域が拡大するとCOPD(慢性閉塞性肺疾患: chronic obstructive pulmonary diseases)に進展し、この領域とCOPDの病態は相関する。故にLAAは、COPDの病態を反映するとともにCOPDを発症する前から認められるので、COPDの予防や早期発見にも有効であると考えられる。

河西ら<sup>38)</sup>は、COPD患者においてCTによる胸郭横

断面の面積、肺機能、呼吸困難度の関連を検討した。胸郭横断面の面積は、機能的残気量、残気量とも正の相関を示した。さらに胸郭横断面の面積を身長<sup>2</sup>で除した値は、呼吸困難度の大きい患者(Fletcher-Hugh-Jones分類Ⅳ度 対Ⅱ+Ⅲ度)で高いことが認められた。以上より、CTによる胸郭横断面面積はCOPDの呼吸困難や残気量とも相関したことより、肺機能が十分に遂行できない人においてもCT検査による肺機能予測は、有用かもしれない。

#### (7) 尿中Clara cell secretory protein濃度

Clara cell secretory protein (CC16)は末梢気道上皮細胞のクララ細胞が特異的に産生するサイトカインであるが、サルコイドーシスなどの肺疾患で血中レベルが亢進すること、また、環境曝露においては消防士が煙曝露後、血中レベルが亢進することが報告されており、肺疾患や曝露マーカーとして期待される。Timonen<sup>39)</sup>らは、ヨーロッパにおける心疾患患者1,249名の尿を解析した結果、アムステルダムやErfurtではPM<sub>2.5</sub>と尿中CC16濃度において相関は認められなかったが、ヘルシンキにおいて有意な相関を認めた。さらに、ヘルシンキにおけるPM<sub>2.5</sub>が10μg/m<sup>3</sup>増加すると、CC16は20.2%上昇することを報告した。地域を通して一貫した傾向は認められなかったことから、曝露指標としては、さらなる検討が必要と考えられる。

#### (8) 健康管理としての症状の把握

プリンターやコピー機等の事務機器の稼働により、頭痛、悪心、くしゃみ、鼻水、咳、等の不特定の症状が認められたことが報告されている。これらの症状はシックビルディング(ハウス)症候群あるいは化学物質過敏症(Multiple chemical sensitivities, MCS)に類似した症状であり、多くの場合、対象とする場所から離れることで軽減する急性、可逆性の症状である。また、これらの自覚症状は、眼の充血や鼻水等を除き、多くの場合、客観的に評価することが難しく、質問票による自己申告によってのみ評価可能のものである。また、症状が特異的ではないために、曝露との関連性を評価することが困難である。

化学物質過敏症は未だ確立された概念ではないが、ホルムアルデヒド等のVOCへの曝露が引き金の一つとなると言われている。事務機器から排出される物質としてはトナーダストの他、VOCやオゾンがあるが、排出物質曝露と症状の関係は明らかではなく、シックハウス症候群あるいは化学物質過敏症の診断に用いられる症状の把握が有用となると思われる。化学物質過敏症の診断のため開発されたQuick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory (QUEESI)は1)化学物質曝露(Chemical Exposure)、2)その他の化学物質曝露による反応(Other Exposure)、3)症状(Symptoms)、4)

症状のマスキング (Masking Index), 5) 日常生活の障害の程度 (Impact of Sensitivities) の5つの項目に対し, 各10問, 計50問から成り立っている<sup>40-42)</sup>。

QUEESIは化学物質過敏症患者の判定のみならず化学物質に対する高感受性群のスクリーニングにも有用であるとも考えられている。しかし, 日本において有害物質に曝露する可能性のある工場労働者を対象とした調査では, 高感受性者の頻度が米国より低く, 人種や生活スタイルの差異などが関与することも考えられ, 日本において高感受性者をスクリーニングする目的で使用することには尚検討の余地がある<sup>43)</sup>。Nakadate<sup>4)</sup>らは, トナー取り扱い作業に長年従事した600人の男性を対象とした研究によりトナー粉じん曝露作業において有意に痰を伴う咳, 息切れ等の呼吸器症状が有意に多いことを示したが, これらの呼吸器症状も特異的な症状ではなく, トナー曝露による影響かどうかを判定するのは困難である。

粉じん曝露による呼吸器症状 (慢性気管支炎をベースとした症状) に関して, 曝露との関連では<sup>31)</sup>, コークス曝露作業者のコホート研究において, 764作業者の解析にて, 咳 (Odds ratio = 2.37), 痰 (Odds ratio = 2.55), 息切れ (Odds ratio = 1.52) のリスクが増加したことが報告されている。COPDに関しては, 臨床症状, 年齢, 喫煙状況などを中心とした8項目の非常に簡便な自己記入式質問票 (COPD質問票) が, COPDのスクリーニングに有用と考えられる。日本人の場合では結果が17点以上であるとCOPD疑いがある患者が約94%検出, 40%がCOPDと診断され, 20点以上であれば, 疑いのある患者が約85%, うちCOPDが約65%診断される。トナーによるCOPDの発症は考えにくい, 喫煙者が多い現状をふまえ, COPDの発症予防に有用と考える。

#### 4) 環境中の微細粒子やVOCの測定の現状とその対策 (作業環境管理と作業管理)

##### (1) 微細粒子の測定と関連職場における測定結果

作業環境中のナノ粒子 (粒径 $0.1\mu\text{m}$ 以下) を含む微小粒子に注目した計測の研究は多くない。既報の研究では, 溶接ヒューム, 溶鋸屑, 燃焼パーナードなどから発生したナノ粒子の濃度や粒度分布を測定した報告, カーボンブラック, カーボンナノチューブやフラーレンなどナノ粒子として知られている物質を取り扱っている作業環境を測定した報告がある<sup>44-47)</sup>。測定装置としては微小粒子の電気移動度の違いで粒径別に粒子を分級して, その粒子の個数濃度を凝縮核計数装置で計数する scanning mobility particle sizer (SMPS) と呼ばれる装置が広く用いられている。他にカスケードインパクターを減圧状態で運転し, ナノ粒子まで捕集可能な electrical

low pressure impactor (ELPI) なども使用されている。これらの装置はほぼリアルタイムの粒度分布測定が可能である。

Kuhlbuschら<sup>47)</sup>は複数のカーボンブラック製造工場について, 袋詰め作業工程周辺で粒子を計測した。測定装置は, 個数濃度と個数基準の粒度分布を求める装置としてSMPSを中心に他にミクロンサイズの粒度分布測定装置, 環境中の粒子状物質の質量濃度測定装置などを用いている。始業前, 午前中, 昼休み, 午後, 終業後について, ミクロン粒子, サブミクロン粒子およびナノ粒子の濃度の時間変化を測定した。サブミクロン粒子とナノ粒子の個数濃度はミクロン粒子に比べ高いこと, またミクロン粒子は始業前や昼休みには減少し, 生産活動に対応するが, サブミクロン粒子とナノ粒子の個数濃度は作業の有無によらないことがわかった。

環境中の微小粒子の測定においては計測項目として質量基準, 表面積基準, 個数基準の濃度, 粒度分布など多項目にわたること, これらの測定装置では個人曝露量測定は容易ではないこと, 外気に含まれるナノ粒子 (ディーゼル排ガス粒子など) の影響が作業環境中の粒子の濃度に影響を与えることがいえる。またナノ材料が必ずしもナノ粒子として気中に浮遊しているわけではないこともわかる。

##### (2) 複写機等からの粒子の発生とその環境の評価

近年, 複写機 (またはプリンター) に用いられるトナー粒子はフルカラー化, 高画質化の要求に従って小粒径化 ( $6\mu\text{m}$ 以下) が進んでいる。製造方法としては大きくは混練粉碎法とケミカル製法に分けられ, 各社で異なる方法で製造している。このトナーを用いた情報機器の室内空気質に与える影響について関心が高まっている。複写機等からの汚染物質に関する規格としてドイツのブルーエンジェル規格 (RAL-UZ62 RAL-UZ 85) や日本環境協会のエコマークラベルが知られている。

複写機等からの粒子やVOCの発生に関する研究では, 密閉した空間で複写機等を運転して発生する微小粒子やVOC・オゾンなどを評価するチャンバ法や室内に設置した複写機等から発生する微小粒子やVOCなどを評価する方法が採用されている。また微小粒子の測定装置は前出のSMPSなどが用いられる。並木ら, Kagiら, Heら<sup>1-3)</sup>の研究では, 複写機の機種によってナノ粒子を発生するものがあることが報告されている。また定着プロセスで加熱によりVOC, 特にスチレン, キシレンなどを発生していることが報告されている。Henschelら<sup>48)</sup>も複写機等から発生するスチレンについて報告している。

Stefaniak<sup>49)</sup>によれば, 3カ所のコピーセンターにおけるVOCを固定サンプラーと個人サンプラーを用いて測定した結果, 固定サンプラーでは44種のVOCが検出

され、最高濃度はトルエンの 1,132 ppb、個人サンプラーでは 38 種の VOC が検出され、0.1 ppb レベルから 689.6 ppb (トルエン) までであった。しかし、これらの VOC の濃度は基準濃度の 100 分の 1 以下であった。

### (3) 微粒子への対策

#### 呼吸用保護具

呼吸用保護具の一つである防じんマスクは溶接作業など粉じんやヒュームが発生する作業で、作業者の粉じん曝露を防止するため用いられている。防じんマスクには、取替え式防じんマスク（隔離式、直結式）と使い捨て式防じんマスクがある<sup>50, 51)</sup>。この防じんマスクは機械等検定規則に基づいて厚生労働大臣またはその指定するものにより型式検定が行われている。防じんマスクは性能によって取替え式防じんマスクでは RS1, RS2, RS3, RL1, RL2, RL3, 使い捨て式マスクでは DS1, DS2, DS3, DL1, DL2, DL3 のそれぞれ 6 種類に区分される。この区分は粒子捕集効率で 80% 以上 (1)、95% 以上 (2) 及び 99.9% 以上 (3) の 3 種類に設定される。

防じんマスクの規則<sup>52)</sup>では、ろ過材の性能試験用粒子は、塩化ナトリウムと DOP (オイルミスト) であり、その平均粒径は 0.06–0.1  $\mu\text{m}$  と 0.15–0.25  $\mu\text{m}$ 、幾何標準偏差は 1.8 以下と 1.6 以下である。個数基準で幾何平均径が 0.1  $\mu\text{m}$  (100 nm) で幾何標準偏差が 1.8 である場合、質量基準では幾何平均径は 0.25  $\mu\text{m}$  となる。フィルタのもっとも通過しやすい粒径を 0.3  $\mu\text{m}$  として評価している。通常の防じんマスクろ過材は VOC の除去能力がないので、必要に応じて防じん機能付きの防毒マスクや活性炭の入った防じんマスク用ろ過材を検討する必要がある。

#### 微小粒子からの作業者の呼吸保護

防じんマスクのろ過材のろ過捕集効率だけでは着用者の呼吸保護の状態は決まらない。つまり、マスクの中に有害物が侵入する経路はろ過材だけではない。呼吸保護の目的は、呼吸用保護具内部の空気（または呼吸用ガス）に含まれる有害物質が管理濃度や許容濃度などの規制値を上回らないことである。ここでは濃度倍率と防護係数が因子としてあげられる。

濃度倍率と防護係数の関係は以下のようである。

防護係数 > 濃度倍率 の場合 呼吸保護は良好

防護係数 < 濃度倍率 の場合 呼吸保護は危険

濃度倍率：呼吸用保護具を使用する環境を記述する因子であり、環境中に存在する有害物質の最悪の場合における濃度の、管理濃度や許容濃度など曝露限界濃度に対する比率。

防護係数：呼吸用保護具の防護性能を表す因子であり、環境中に存在する有害物質の保護具への漏れ率（密着の良否による面体等と顔の隙間からの漏れと、ろ過式保護具の場合はろ過材からの漏れの和である全漏れ率）の逆

数である。防護係数を求めるには、全漏れ率を実測する場合と、定められた値（指定防護係数）を用いる場合がある。

指定防護係数：実験室内で測定された多数の防護係数の代表値であり、訓練された着用者が正常に機能する呼吸用保護具を着用した場合に少なくとも得られるであろうと期待される値である。この値については各国の政府や各工業標準によって異なった値を示している。日本では JIS T 8150 に値が示されている。99.9% の捕集効率のろ過材付きの半面マスクの防護係数は 1,000 (= 100 / (100 - 99.9)) と考えるかもしれないが、実際には防護係数は 10 と見なされている。つまりろ過材以外の漏れを含み全体では 90% の効率と見なされている。情報機器から発生する粒子についても、保守作業をする場合や製造工場の作業者は防じんマスクの着用が勧められるが、保護具のみに頼ることは望ましくない。

### 5) 終わりに：現在の課題

上述のように、現状では職域におけるトナー曝露による健康影響の実態、大きさについての疫学研究は少なく、評価は困難であるが、総じて粒子自体の一貫した陽性の影響は確立されたものとはいえない。評価にあたっては、固体自体が有害であるか否かだけでなく、曝露条件を考慮した評価が重要で、安全性とはハザード、リスクの両面で確保するものであることはいままでもない。現在、平行して進められている研究が粉体としてのトナーの人体に対する健康影響について重要な位置を占めることは間違いない。一方、調査はアレルギー性疾患の発生についての評価では、対象集団の特性と規模、調査指標の点から課題が残っている部分もある。また、現時点までに確認されている事項から、有効性が低いと考えられるマーカーと有効なマーカーの交換などの見直し、アレルギー関連項目の組み入れなどの改変も必要な時期に来ていると考える。調査デザインは、時代の変遷とともに進歩し、導入されたトナー粒子の影響を総じて評価するものである。影響がないとする陰性の結果であった場合は、その結果の意味を適用できる範囲を規定する。一方、陽性の場合については、より精密な曝露状況（発生粒子の物理化学的特性における時間的な特性変化を含めた評価・確認、濃度、混合曝露、混絡要因（喫煙など）の把握・評価、動物実験などによる想定有害要因のハザード評価も必要となろう。

石綿問題による教訓から、建材、各種部品を含む、各種メーカーで使用素材の安全性に大きな関心を示すようになってきた。呼吸器内では、食細胞が侵入した異物を包み込むことにより外来異物を体外に排除する仕組みがあるが、今までの実験研究で約 20  $\mu\text{m}$  より長くまっすぐな繊維については食細胞が包み込むことができないた

め排除できず, その結果として局所に反応を起こして組織に炎症を生じ, 肉芽生成変化を生じ腫瘍の誘因となるとしている。これは, 粒子の化学組成, サイズ (径) ばかりでなく, 形状が大きな問題であることを示す。こうした問題について広くセンサーをもって, 製品開発に生かすことが必要である一方, 消費者からの不安に対する対応を含み, 的確な問題把握と評価を行って回答することも必要である。

今後, 原料製造, トナー製造工程, エミッションなどで曝露の可能性があると問題となる可能性があるのが超微粒子である。ナノ粒子全体の課題として, 多くの形状があること, シリカ, チタン, 炭素, 各種金属など組成成分が多様であることから, 粒子としての物理的性状の他, 固有の成分の影響, 混合物の作用など, いまだにわかっていないことが多いのが現状である。また, 粒子の形状を反映する比較的正確で簡便な測定方法の開発も今後の課題である。現状では, 危険性はあるものとしての対応を組み込んでの開発が, 加工方法, 製品開発, 廃棄された後の曝露の少ない処置など製品のライフサイクル全般を視野に入れて行うことが重要となる。新素材の問題はトナーばかりでなく, コピー, プリンター機器の製造における導入の妥当性をライフサイクル全体から検証する必要性を示すものであり, 提供する製品, サービス全体としての安全性を考慮するものであろう。

## 文 献

- 1) He C, Morawska L, Taplin L. Particle emission characteristics of office printers. *Environ Sci Technol* 2007; 41: 6039-45.
- 2) Kagi N, Fujii S, Horiba Y, et al. Indoor air quality for chemical and ultrafine particle contaminants from printers. *Building and Environment* 2007; 42: 1949-54.
- 3) 並木則和, 大谷吉生, 藤井修二, 鍵 直樹. オフィス用プリンタからの超微小粒子の発生. *エアロゾル研究* 2006; 21: 59-65.
- 4) Nakadate T, Yamano Y, Omae K, et al. A cross sectional study of the respiratory health of workers handling printing toner dust. *Occup Environ Med* 2006; 63: 244-9.
- 5) Morimoto Y, Kim H, Oyabu T, et al. Negative effect of long-term inhalation of toner on formation of 8-Hydroxydeoxyguanosine in DNA in the lungs of rats in vivo. *Inhal Toxicol* 2005; 17: 749-53.
- 6) Muhle H, Bellmann B, Creutzenberg O, et al. Pulmonary response to toner, TiO<sub>2</sub>, and crystalline silica upon chronic. Inhalation exposure in Syrian golden hamsters. *Inhal Toxicol* 1998; 10: 699-729.
- 7) Gminski R, Mersch-Sundermann V. Gesundheitliche bewertung der exposition gegenüber tonerstäuben und gegenüber emissionen aus laserdruckern und kopiergeräten-aktueller erkenntnisstand. *Umweltmed Forsch Prax* 2006; 11: 269-300 (in German).
- 8) Dankovic D, Kuempel E, Wheeler M. An approach to risk assessment for TiO<sub>2</sub>. *Inhal Toxicol* 2007; 19(Suppl 1): 205-12.
- 9) Armbruster C, Dekan G, Hovorka A. Granulomatous pneumonitis and mediastinal lymphadenopathy due to photocopier toner dust. *Lancet* 1996; 348: 690.
- 10) Rybicki BA, Amend KL, Maliariki MJ, Iannuzzi MC. Photocopier exposure and risk of sarcoidosis in African-American sibs. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004; 21: 49-55.
- 11) Zina AM, Fanan E, Bundino S. Allergic contact dermatitis from formaldehyde and quaternium-15 in photocopier toner. *Contact Dermatitis* 2000; 43: 241.
- 12) Stelting HJ. Krank durch Toner-Erfahrungen mit einer Nanopathologie. *Umweltmed Forsch Prax* 2006; 11(5): 329-37 (in German).
- 13) Wellmann J, Weiland SK, Neiteler G, Klein G, Straif K. Cancer mortality in German carbon black workers 1976-98. *Occup Environ Med* 2006; 63: 513-21.
- 14) Morfeld P, Buchte SF, McCunney RJ, Piekarski C. Lung cancer mortality and carbon black exposure: uncertainties of SMR analyses in a cohort study at a German carbon black production plant. *J Occup Environ Med* 2006; 48: 1253-64.
- 15) Buchte SF, Morfeld P, Wellmann J, Bolm-Audorff U, McCunney RJ, Piekarski C. Lung cancer mortality and carbon black exposure: a nested case-control study at a German carbon black production plant. *J Occup Environ Med* 2006; 48: 1242-52.
- 16) Morfeld P, Buchte SF, Wellmann J, McCunney RJ, Piekarski C. Lung cancer mortality and carbon black exposure: cox regression analysis of a cohort from a German carbon black production plant. *J Occup Environ Med* 2006; 48: 1230-41.
- 17) Gardiner K, Tongeren M van, Harrington M. Respiratory health effects from exposure to carbon black: results of the phase 2 and 3 cross sectional studies in the European carbon black manufacturing industry. *Occup Environ Med* 2001; 58: 496-503.
- 18) IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Carbon black, titanium dioxide and non-asbestiform talc. 93. Lyon: IARC (in press).
- 19) Laden F, Neas LM, Dockery DW, Schwartz J. Association of fine particulate matter from different sources with daily mortality in six U.S. cities. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 941-7.
- 20) Ibaldo-Mulli A, Wichmann HE, Kreyling W, Peters A. Epidemiological evidence on health effects of ultrafine particles. *J Aerosol Med* 2002; 15: 189-201.
- 21) Omori T, Fujimoto G, Yoshimura I, Niita H, Ono M. Effect of particulate matter on daily mortality in 13 Japanese cities. *J Epidemiology* 2003; 13: 314-22.
- 22) Renwick LC, Brown D, Clouter A, Donaldson K. Increased inflammation and altered macrophage chemotactic responses caused by two ultrafine particle types.



- Occup Environ Med 2004; 61: 442-7.
- 23) Ferin J, Oberdorster G, Penney DP. Pulmonary retention of ultrafine and fine particles in rats. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1992; 6: 535-42.
  - 24) Warheit DB, Webb TR, Sayes CM, Colvin VL, Reed KL. Pulmonary instillation studies with nanoscale TiO<sub>2</sub> rods and dots in rats: toxicity is not dependent upon particle size and surface area. *Toxicol Sci* 2006; 91: 227-36.
  - 25) Sayes CM, Wahi R, Kurian PK, et al. Correlating nanoscale titania structure with toxicity: a cytotoxicity and inflammatory response study with human dermal fibroblasts and human lung epithelial cells. *Toxicol Sci* 2006; 92: 174-85.
  - 26) Lin W, Huang Y, Zhou XD, Ma Y. In vitro toxicity of silica nanoparticles in human lung cancer cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006; 217: 252-9.
  - 27) 森本泰夫, 田中勇武. ナノ粒子の有害性評価. *産衛誌* 2008; 50: 37-48.
  - 28) Kim JY, Mukherjee S, Ngo LC, Christiani DC. Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine as a biomarker of oxidative DNA damage in workers exposed to fine particulates. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 666-71.
  - 29) Cowie HA, Miller BG, Rawbone RG, Soutar CA. Dust related risks of clinically relevant lung functional deficits. *Occup Environ Med* 2006; 63: 320-5.
  - 30) Bakke B, Ulvestad B, Stewart P, Eduard W. Cumulative exposure to dust and g ases as determinants of lung function decline in tunnel construction workers. *Occup Environ Med* 2004; 61: 262-9.
  - 31) Harber P, Muranko H, Solis S, Torossian A, Merz B. Effect of carbon black exposure on respiratory function and symptoms. *J Occup Environ Med* 2003; 45: 144-55.
  - 32) Delfino RJ, Sioutas C, Malik S. Potential role of ultrafine particles in associations between airborne particle mass and cardiovascular health. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 934-46.
  - 33) Chuen-Chau C, Ijng-Shiang H, Chang-Chuan C, Peng Yau W, Tsuey-Hwa H, Tsun-Jen C. Effect of concentrated ambient particles on heart rate variability in spontaneously hypertensive rats. *J Occup Health* 2005; 47: 71-80.
  - 34) Kai-Jen Chuang, Chang-Chuan Chan, Guang-Ming Shiao, Ta-Chen Su. Associations between submicrometer particles exposures and blood pressure and heart rate in patients with lung function impairments. *J Occup Environ Med* 2005; 47: 1093-8.
  - 35) 山内 博. 酸化的DNA損傷と尿中8-OHdG. *Jpn J Hyg* 2005; 60: 204.
  - 36) Lu CY, Ma YC, Lin JM, Li CY, Lin RS, Sung FC. Oxidative stress associated with indoor air pollution and sick building syndrome-related symptoms among office workers in Taiwan. *Inhal Toxicol* 2007; 19: 57-65.
  - 37) Hamaguchi T, Omae K, Chonan T, et al. Exposure to hardly soluble indium compounds in ITO production and recycling plants is a new risk for interstitial lung damage. *Occup Environ Med* 2008; 65: 51-5.
  - 38) 河西富彦, 山田峰彦, 成島道昭, 鈴木 一. 慢性閉塞性肺疾患患者におけるCTを用いた胸郭計測値と肺機能, 呼吸困難度との関連. *日本呼吸器学会誌* 2003; 41: 526-30.
  - 39) Timonen K L, Hoek G, Pekkanen J, et al. Daily variation in fine and ultrafine particulate air pollution and urinary concentrations of lung Clara cell protein CC16. *Occup Environ Med* 2004; 61: 908-14.
  - 40) Hojo S, Yoshino H, Ishikawa S, et al. Use of QEESI<sup>®</sup> questionnaire for a screening study in Japan. *Toxicol Ind Health* 2005; 21: 113-24.
  - 41) Hojo S, Kumano H, Ishikawa S. Application of Quick Environment Exposure Sensitivity Inventory (QEESI<sup>®</sup>) for Japanese population: study of reliability and validity of the questionnaire. *Toxicol Ind Health* 2003; 19: 41-9.
  - 42) Miller CS, Prihoda TJ. The environmental exposure and sensitivity inventory (EESI): a standardized approach for measuring chemical intolerances for research and clinical applications. *Toxicol Ind Health* 1999; 15: 370-85.
  - 43) 加藤貴彦, 黒田嘉紀, 小宮康裕. 工場労働者における化学物質過敏状態の質問票調査. *産衛誌* 2007; 49: 98-9.
  - 44) Martie JA, Tongeren V, Gardiner K. Determinants of inhalable dust exposure in the European carbon black manufacturing industry. *Applied Occup Environ Hyg* 2001; 16: 237-45.
  - 45) Brouwer DH, Gijssbers JHJ, Lurvink MWM. Personal exposure to ultrafine particles in the workplace: exploring sampling techniques and strategies. *Ann Occup Hyg* 2004; 48: 439-53.
  - 46) Peters TM, Heitbrink WA, Evans DE, Slavin TJ, Maynard AD. The mapping of fine and ultrafine particle concentrations in an engine machining and assembly facility. *Ann Occup Hyg* 2006; 50: 249-57.
  - 47) Kuhlbusch TA, Fissan H. Particle characteristics in the reactor and palletizing area of carbon black production. *J Occup Environ Hyg* 2006; 3: 558-67.
  - 48) Henschel DB, Fortmann RC, Roache NF, Liu X. Potential for reducing indoor styrene exposure from copied paper through use of low-emitting toners. *J Air Waste Manag Assoc* 2003; 53: 1347-54.
  - 49) Stefaniak AB, Breyse PN, Murray MP, Rooney BC, Schaefer J. An evaluation of employee exposure to volatile organic compounds in three photocopy centers. *Environ Res* 2000; 83: 162-73.
  - 50) 防じんマスクの選択, 使用等について. 基発第0207006号. 厚生労働省労働基準局, 2005.
  - 51) JIS T 8150 呼吸用保護具の選択, 使用及び保守管理方法. 日本工業規格, 日本工業標準調査会, 2003.
  - 52) 労働省告示88号 官報 防じんマスクの規格. 平成12年9月11日.

## New Investigation of the Effect of Toner and Its By-Products on Human Health and Occupational Health Management of Toner

Yasuo MORIMOTO<sup>1</sup>, Hiroko KITAMURA<sup>1</sup>, Hiroaki KUGA<sup>1</sup>, Reiko IDE<sup>1</sup>, Toshihiko MYOJO<sup>1</sup>, Toshiaki HIGASHI<sup>1</sup>, Toshihiko SATOH<sup>2</sup> and Yoshiharu AIZAWA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Industrial Ecological Sciences, University of Occupational and Environmental Health, Japan, 1-1 Iseigaoka, Yahatanishi, Kitakyushu, Fukuoka 807-8555, Japan and <sup>2</sup>Kitasato University School of Medicine

**Abstract:** We need a new investigation of the effect of not only toner but also of its by-products on human health, because of the generation of fine particles and the release of volatile organic compounds (VOC) in the process of photocopy. Therefore, we gathered epidemiological and animal data on toner and its by-products, and examined the occupational health management of toner. We examined the effect of carbonblack as the main component of toner, and titanium dioxide and amorphous silica as surface-adhesive nanomaterials, and VOC on human health, and reviewed them. We summarize the results as follows.

1) High sensitive c-reactive protein in serum, 8-hydroxydeoxyguanosine in urine, and heart rate variability (HRV) are useful for biological monitoring of exposure to toner and its by-products. 2) Particle number concentrations have been often measured by scanning mobility particle sizer (SMPS) compared with other apparatus, although this is not measurement gold standard. Taken together, we have examined whole occupational health management of toner and its by-products.

(*San Ei Shi* 2009; 51: 1-10)