

許容濃度の暫定値 (2009 年度) の提案理由

平成 21 年 5 月 20 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メチルエーテル



[CAS No. 109-86-4]

許容濃度 0.1 ppm
(0.31 mg/m³) (皮)

1. 別名

2-メトキシエタノール, メチルセロソルブ.

2. 物理化学的性質

エチレングリコールモノメチルエーテル (以下 EGME と略記) は分子量 76.1, 比重 0.96, 融点 -85℃, 沸点 124.2℃ の, 常温では無色透明の液体である¹⁾.

3. 用途

溶剤, 水分測定, 皮革の染色, 速乾性油等, ジェット燃料の水結防止に使用する. ニトロセルロース, セルロースアセテート, 合成樹脂等の溶剤, 写真フィルムの製造, 香料の固定剤, 半導体やマイクロフィルム等, 業界での用途がある²⁾. 1998 年から 2002 年の国内供給量 (製造量 + 輸入量 - 輸出品) は 7,920 t であった³⁾.

4. 吸収・代謝・排泄

雄ラットに¹⁴C-EGME を経口単回投与した実験においては, 投与 48 時間以内におよそ 50-60% がメトキシ酢酸として尿中に, また 12% が CO₂ として呼気中に, それぞれ排泄された⁴⁾. 同様に雄ラットに経口投与した実験において, 50-60% がメトキシ酢酸として, また 18-25% がメトキシアセチルグリシンとして尿中に排泄された⁵⁾. EGME からメトキシ酢酸へ速やかに変換される (半減期 36 分) が, 血漿中の放射能全体の半減期は約 20 時間であり, メトキシ酢酸の半減期は比較的長いことが示唆された⁵⁾. ヒトについては, ボランティアの吸入曝露に際して尿中メトキシ酢酸の消失する半減期が 77 時間という報告がある⁶⁾.

5. 動物実験

1) 急性毒性

経口 LD₅₀ は, ラットが 3.4 g/kg, ウサギが 0.89 g/kg, モルモットが 0.95 g/kg である⁷⁾. 吸入 LC₅₀ は, マウス

において 1,480 ppm, 経皮 LD₅₀ は, ウサギで 1.29-3.9 g/kg という報告がある⁷⁾. マウスに対する EGME の致死濃度単回曝露 (1,300-6,800 ppm ; 7 時間) では肺と腎の障害が死因と推定されている⁷⁾.

雄マウスに 250-1,000 mg/kg の EGME を胃カニューレを用いて週 5 日, 5 週間経口投与すると, 250 mg/kg 以上で精巣重量低下, 500 mg/kg 以上で末梢白血球数低下, 1,000 mg/kg 以上で赤血球数およびヘモグロビン濃度の低下がみられた⁸⁾. 精巣重量低下に対応して病理学的に精細管萎縮がみられた. 雄ラットに 100 mg/kg または 500 mg/kg を 4 日間経口投与した実験では, 胸腺萎縮, リンパ球数減少, および好中球数減少がみられた⁹⁾. また 500 mg/kg では精巣萎縮がみられた.

2) 亜急性毒性

妊娠第 6-15 日のラットに EGME を 0, 3, 10, 50 ppm, 1 日 6 時間曝露させたところ, 3 ppm 以上でヘモグロビン濃度の有意な低下がみられた¹⁰⁾. しかし, 非妊娠ラット, マウスでは, 1 日 6 時間, 11 日のうち 9 日 300 ppm と 1,000 ppm 曝露にて, 精巣や骨髄等における細胞数の減少がみられたが, 100 ppm ではこれらの変化はみられなかった¹¹⁾. 雌雄のラットおよびウサギに 0, 30, 100, 300 ppm の EGME に, 1 日 6 時間, 5 日/週, 13 週間の曝露を行ったところ, 300 ppm では, ヘモグロビン濃度, 白血球数, 血小板数の低下と赤血球数の低下傾向がみられたが, 30 ppm と 100 ppm ではこれらの有意な変化はみられなかった¹²⁾.

3) 生殖毒性・発生毒性

吸入曝露による精巣萎縮は, ラットに対する 300 ppm × 6 時間/日 × 5 日/週 × 13 週間蒸気曝露, およびウサギに対する 30 ppm × 6 時間/日 × 5 日/週 × 13 週間蒸気曝露において確認されている¹²⁾. 妊娠第 6-17 日のラットを 6 時間/日曝露させた実験では死産と胎児死亡を指標として LOAEL が 100 ppm と報告されている¹³⁾. 雌雄のラットを 6 時間/日, 5 日/週, 13 週間曝露した実験では, 300 ppm 曝露で雄ラットの受精能低下がみられ NOAEL は 100 ppm であった¹⁴⁾.

EGME 経口投与では, マウスに妊娠第 7-14 日に 1,000 mg/kg/日またはその 1/2-1/32 量を反復経口投与した場合 31.25 mg/kg およびそれ以上の投与量では骨格異常の発生増加が, 125 mg/kg およびそれ以上の投与量では胎仔の低体重が, また 250 mg/kg およびそれ以上の投与量では 1 腹当りの生仔数の減少が認められた¹⁵⁾.

ラットの妊娠第 7-15 日に 7 時間/日曝露した実験において, 200 ppm では 100% の胚が吸収され, 100 ppm では 53% の胚が吸収された. 50 ppm および 100 ppm において, 胎仔毒性および骨格奇形や心奇形等の奇形頻度の上昇がみられた¹⁶⁾. ウサギ (妊娠第 6-18 日) およびラット (妊娠第 6-15 日) を 3, 10, 50 ppm に, マウス (妊娠

第6-15日)を10および50 ppmにそれぞれ6時間/日反復曝露した。50 ppmに曝露したラットおよびマウスでは胎仔毒性は認められたが催奇形性は認められなかったのに対し、ウサギでは50 ppm曝露で胎仔毒性、催奇形性ともに顕著であった。10 ppmでは3種の動物いずれも影響がみられなかった¹⁰⁾。しかし、ウサギのみ、10 ppm曝露により有意な胸骨骨化の遅延が認められた¹⁰⁾。妊娠ラットを25 ppmに反復曝露した場合、母獣には毒性を認めなかったが、生まれた仔に行動学的変化および神経化学的変化が観察されたことが報告されている¹⁷⁾。

6. 遺伝毒性と発がん性

Ames試験、UDS試験、ラット骨髄染色体異常試験、ショウジョウバエ劣性致死試験、マウスリンフォーマ試験のいずれも陰性であった^{7, 18)}。

7. ヒトへの影響

シャツの襟の特殊加工にEGME (33%)とエタノール (67%)の混液を使用していた職場での調査によれば作業者 (19名)に強い疲労感 (7名)、振せん (11名)、大球性貧血 (8名)、白血球左方移動 (19名)がみられた。この職場の気中EGME濃度は25-76 ppmと推定されている¹⁹⁾。またEGME61-3,960 ppmが検出された職場で働いていた6症例では、眠気、会話の了解不能、不安感、人格の変化などの中枢神経症状および手指の振せん、食欲低下、体重減少、貧血などの症状を認めたと記載されている²⁰⁾。

EGMEを合成・出荷する職場で働く53名の男性労働者のうち曝露群40名と対照群25名について調査が行われた²¹⁾。曝露群 (6名)で対照群 (9名)にくらべて率丸が小さい傾向がみられた以外には、血液像、血中ホルモン濃度および精子数は両群間で差を認めなかった。回帰分析においては白血球数が高濃度曝露で減少する可能性が示唆されたがヘモグロビン濃度等の差はみられなかった。曝露レベルの最も高い職場での気中濃度は、個人曝露濃度 (時間荷重平均値) 5.4-8.5 ppm、職場環境濃度 4-20 ppmであった。

Welchらは、造船事業所において、EGMEおよび2-エトキシエタノール (EGEE) への曝露群の塗装作業従事労働者と、対照群の事務系労働者との比較を行った²²⁻²⁴⁾。曝露群のEGME平均環境濃度は0.8 ppmであり、EGME個人曝露濃度は高い人では5.6 ppmに及んでいた。またEGEEへの個人曝露濃度は平均で2.6 ppm、高い人では21.5 ppmに及んでいた。曝露群では、精子減少症 (oligospermia) が73人中24人 (対照群40人中8人)に、また無精子症 (azospermia) が69人中4人 (対照群40人中0人)にみられたが、有意差には至らなかった。また、ヘモグロビン濃度、白血球数、血小板数には

差はみられなかった。

Shihら (2003) は、塗装工程でEGMEに曝露していた労働者29名 (男性24名、女性5名)を対照群90名とともに追跡・比較を行った²⁵⁾。平均曝露レベルは35.7 ppm (対照群0.19 ppm)であった。尿中メトキシ酢酸は曝露群が平均57.7 mg/g・Cr、対照群が平均1.02 mg/g・Crであった。曝露レベル低減対策により、曝露群の平均曝露レベルは、2ヶ月後に平均2.65 ppm、4ヶ月後には平均0.55 ppmまで減少した。これに伴い曝露群の尿中メトキシ酢酸は、2ヶ月後に平均24.6 mg/g・Cr、4ヶ月後には平均13.5 mg/g・Crに減少した。曝露群の男性24名では、調査開始時点で、曝露群の平均ヘモグロビン値が13.7 g/dlで対照群男性67名の15.5 g/dlに比較して有意に低値であった。曝露群は、2ヶ月後に15.2 g/dl、4ヶ月後には15.5 g/dlと対照群と同様のレベルに回復がみられた。曝露群にみられた貧血の速やかな回復は、EGMEの吸入曝露レベルの低下および部分的には経皮的曝露の減少によるものと著者らは考察している。

ラジオ・テレビ用のコンデンサー製造事業所において1970-1977年の間EGMEに平均4.6年間曝露していた女性労働者28人について追跡調査が行われた²⁶⁾。この28人から41人の子どもが生まれた。そのうち妊娠中には曝露していなかった女性労働者23人から生まれた35人の子どもを対照群とした。その結果、曝露群では先天異常および染色体構造異常の頻度が有意に高かったとしているが、過去および調査時点での曝露レベルが不明であることと、本物質は遺伝毒性が陰性であり、観察された染色体構造異常頻度上昇には他の物質との混合曝露の影響も考えられることから慎重な解釈が必要と思われる。

8. 許容濃度の提案

以前の提案では、精巣萎縮の予防に注目し許容濃度5 ppmと設定したが、妊娠ラットにおいては3 ppm曝露で造血管障害が示唆されている¹⁰⁾。ヒトでは35.7 ppm曝露で貧血の出現があり、0.55 ppmへの曝露レベル低減により貧血が回復したことが報告された²⁵⁾。また妊娠ウサギの10 ppm曝露により有意な胸骨骨化の遅延が認められた¹⁰⁾。PBPKモデルによればヒトはげっ歯類と比べて約13倍EGME曝露への感受性が高いことが示唆されている¹⁷⁾。妊娠ラットでは3 ppm曝露で影響がみられているため3 ppmを13で除して0.23 ppm以下の曝露レベルが安全と考えられる。またヒトでは0.19 ppmの曝露レベルでは貧血もみられず尿中メトキシ酢酸濃度も低値を示している²⁵⁾。以上のことより、今回、造血管毒性、生殖・発生毒性の予防のために許容濃度を0.1 ppm (0.31 mg/m³)と変更することを提案する。経皮吸収も重要な曝露経路であるため引き続き「皮」

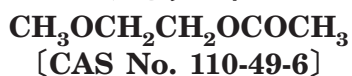
を付す。

なお海外では ACGIH が許容濃度として 0.1 ppm (0.3 mg/m³) を提案している¹⁾。

文 献

- 1) ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists). 2006 TLVs and BEIs: Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices. Cincinnati: ACGIH, 2006.
- 2) 環境省. 平成 13 年度 (2001 年度) 「化学物質と環境」概要版. 2002.
- 3) 製品評価技術基盤機構, 化学物質評価研究機構. 化学物質の初期リスク評価書. Ver 1.0. No.88 エチレングリコールモノメチルエーテル. 2007.
- 4) Miller RR, Hermann EA, Langvardt PW, McKenna MJ, Schwetz BA. Comparative metabolism and disposition of ethylene glycol monomethyl ether and propylene glycol monomethyl ether in male rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1983; 67: 229-37.
- 5) Moss EJ, Thomas LV, Cook MW, et al. The role of metabolism in 2-methoxyethanol-induced testicular toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 1985; 79: 480-9.
- 6) Groeseneken D, Veulemans H, Masschelein R, Van Vlem E. Experimental human exposure to ethylene glycol monomethyl ether. *Int Arch Occup Environ Health* 1989; 61: 243-7.
- 7) Boatman RJ, Knaak JB. Chapter 86. Ethers of ethylene glycol and derivatives. In: Bingham E, Cohns B, Powell CH (eds). *Patty's Toxicology*. John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; pp.73-270.
- 8) Nagano K, Nakayama E, Koyano M, Ohbayashi H, Adachi H, Yamada T. Mouse testicular atrophy induced by ethylene glycol monoalkyl ethers. *Jpn J Ind Health* 1979; 21: 29-35.
- 9) Grant D, Slish S, Jones HB, et al. Acute toxicity and recovery in hematopoietic system of rats after treatment with ethylene glycol monomethyl and monobutyl ethers. *Toxicol Appl Pharmacol* 1985; 77: 187-200.
- 10) Hanley Jr TR, Yano BL, Nitschke KD, et al. Comparison of the teratogenic potential of inhaled ethylene glycol monomethyl ether in rats, mice, and rabbits. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984; 75: 409-22.
- 11) Miller RR, Ayres JA, Calhoun LL, Young JT, McKenna MJ. Comparative short-term inhalation toxicity of ethylene glycol monomethyl ether and propylene glycol monomethyl ether in rats and mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1981; 61: 368-77.
- 12) Miller RR, Ayres JA, Young JT, McKenna MJ. Ethyleneglycol monomethyl ether. I. Subchronic vapor inhalation study with rats and rabbits. *Fundam Appl Toxicol* 1983; 3: 49-54.
- 13) Doe JE, Samuels DM, Tinston DJ, de Silva Wickramaratne GA. Comparative aspects of the reproductive toxicology by inhalation in rats of ethylene glycol monomethyl ether and propylene glycol monomethyl ether. *Toxicol Appl Pharmacol* 1983; 69: 43-7.
- 14) Rao KS, Cobel-Giard SR, Young JT, et al. Ethylene glycol monomethyl ether II. Reproductive and dominant lethal studies in rats. *Fundam Appl Toxicol* 1983; 3: 80-5.
- 15) Nagano K, Nakayama E, Oobayashi H, et al. Embryotoxic effects of ethylene glycol monomethyl ether in mice. *Toxicology* 1981; 20: 335-43.
- 16) Nelson BK, Setzer JV, Brightwell WS, et al. Comparative inhalation teratogenicity of four glycol ether solvents and an amino derivative in rats. *Environ Health Perspect* 1984; 57: 261-71.
- 17) Nelson BK, Brightwell WS. Behavioral teratology of ethylene glycol monomethyl and monoethyl ethers. *Environ Health Perspect* 1984; 57: 43-6.
- 18) McGregor DB, Willins MJ, McDonald P, Holmström M, McDonald D, Niemeier RW. Genetic effects of 2-methoxyethanol and bis (2-methoxyethyl) ether. *Toxicol Appl Pharmacol* 1983; 70: 303-16.
- 19) Greenburg L, Mayers MR, Goldwater LJ, Burke WJ, Moskowitz S. Health hazards in the manufacture of "fused collars". I. Exposure to ethylene glycol monomethyl ether. *J Ind Hyg Toxicol* 1938; 20: 134-47.
- 20) Zavon MR. Methyl cellosolve intoxication. *Am Ind Hyg Assoc J* 1963; 24: 36-41.
- 21) Cook RR, Bodner KM, Kolesar RC, et al. A cross-sectional study of ethylene glycol monomethyl ether process employees. *Arch Environ Health* 1982; 37: 346-51.
- 22) Sparer J, Welch LS, McManus K, Cullen MR. Effects of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters: I. Evaluation of exposure. *Am J Ind Med* 1988; 14: 497-507.
- 23) Welch LS, Schrader SM, Turner TW, Cullen MR. Effects of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters: II. Male reproduction. *Am J Ind Med* 1988; 14: 509-26.
- 24) Welch LS, Cullen MR. Effect of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters: III. Hematologic effects. *Am J Ind Med* 1988; 14: 527-36.
- 25) Shih TS, Hsieh AT, Chen YH, et al. Follow up study of haematological effects in workers exposed to 2-methoxyethanol. *Occup Environ Med* 2003; 60: 130-5.
- 26) El-Zein RA, Abdel-Rahman SZ, Morris DL, Legator MS. Exposure to ethylene glycol monomethyl ether: Clinical and cytogenetic findings. *Arch Environ Health* 2002; 57: 371-6.
- 27) Sweeney LM, Tyler TR, Kirman CR, et al. Proposed occupational exposure limits for select ethylene glycol ethers using PBPK models and Monte Carlo simulations. *Toxicol Sci* 2001; 62: 124-39.

エチレングリコールモノメチルエーテル アセテート



許容濃度 0.1 ppm
(0.48 mg/m³) (皮)

1. 別名

酢酸 2-メトキシエチル.

2. 物理化学的性質

エチレングリコールモノメチルエーテルアセテート (以下 EGMEA と略記) は分子量 118.13, 比重 1.007, 融点 -65.1℃, 沸点 144.5℃の, 常温では無色透明の液体である¹⁾.

3. 用途

写真フィルム, ラッカーの製造, ニトロセルロース, セルロースアセテート, 合成樹脂等の溶剤に使用する. 半導体や電子部品製造, 印刷, 塗装, 自動車修理等の業界で用いられている¹⁾. 1998年から2002年の国内平均使用量は940tであった²⁾.

4. 吸収・代謝・排泄

皮膚, 肺, 及び消化器から容易に吸収される. 体内では, カルボキシエステラーゼにより速やかに加水分解され, エチレングリコールモノメチルエーテル (EGME) を生成する²⁾. 以後の代謝, 排泄は基本的には EGME 曝露時と同様と考えられる.

5. 動物実験

1) 急性毒性

基本的に EGME と同程度の毒性と考えられる. 経口投与による LD₅₀ は, ラットで 4.3 g/kg, モルモットで 1.25 g/kg であった²⁾. また, ウサギの経皮曝露では LD₅₀ が 5.6 g/kg と報告されている³⁾.

2) 反復投与毒性

胃カニューレを用いて EGMEA をマウスに 62.5, 125, 250, 500, 1,000, 2,000 mg/kg/日 × 5 日/週 × 5 週間 (計 25 回) 反復経口投与した実験では 62.5, 125, 250 mg/kg では明らかでないが, 500 mg/kg では精巣重量が, また 1,000 および 2,000 mg/kg 群では精巣重量と末梢白血球数が, いずれも有意 ($p < 0.01$) にかつ投与量に比例して低下すること, 精巣重量の低下に対応して病理組織学的にも精細管萎縮が顕著となることが明らかにされている⁴⁾.

6. 遺伝毒性・発がん性

Ames 試験, 染色体異常試験, 姉妹染色分体交換試験において, 高用量で陽性を示したが, *in vivo* の染色体異常試験, 小核試験は陰性であった²⁾. 発がん性に関する報告はみあたらない.

7. 許容濃度の提案

EGMEA に関するデータは少ないが, 体内で速やかに加水分解を受けて EGME を生成するため, EGMEA の許容濃度は, 基本的には EGME と同様でよいと考えられる. 今回, EGME と同様に, 造血器毒性, 生殖・発生毒性の予防のために許容濃度を 0.1 ppm (0.48 mg/m³) と変更することを提案する. 経皮吸収は重要な曝露経路のひとつであるため「皮」を付す.

なお, 海外では, ACGIH が TLV-TWA として 0.1 ppm (0.5 mg/m³) を提案している.

文 献

- 1) ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists). 2006 TLVs and BEIs: Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices. Cincinnati: ACGIH, 2006.
- 2) 製品評価技術基盤機構, 化学物質評価研究機構. 化学物質の初期リスク評価書. Ver 1.0. No.101 酢酸 2-メトキシエチル. 2008.
- 3) Johanson G. Toxicity review of ethylene glycol monomethyl ether and its acetate ester. Crit Rev Toxicol 2000; 30: 307-45.
- 4) 長野嘉介, 中山栄基, 小谷野道子, 大林久雄, 安達秀美, 山田 勉. エチレングリコールモノアルキルエーテル類によるマウス精巣の萎縮. 産業医学 1979; 21: 29-35.

ニッケルおよびニッケル無機化合物
(ニッケルカルボニルは除く)
Ni : CAS No. 7440-02-0

ニッケル化合物 (製錬粉塵)
評価値; $10 \mu\text{g Ni/m}^3$
(10^{-3} 過剰発がん生涯リスクレベル)

$1 \mu\text{g Ni/m}^3$
(10^{-4} 過剰発がん生涯リスクレベル)

製錬粉塵以外

水溶性ニッケル化合物 0.01 mg Ni/m^3

水溶性以外のニッケル化合物 0.1 mg Ni/m^3

[発がん物質分類]

ニッケル化合物 (製錬粉塵); 第1群

上記以外のニッケル化合物および金属ニッケル; 第2群B

[感作性物質分類]

皮膚; 第1群, 気道; 第2群

1. 物理化学的性質および分類

表 1. ニッケルの物理化学的性質

原子番号	28
原子量	58.71
融点	1,455 °C
沸点	2,730 °C
比重	8.90 (20 °C)
硬度	4.0

出典 ICSC

ニッケルは光沢のある白色で展延性に富み, 結晶は面心立方構造を持ち常温で安定, 強磁性体(鉄よりは弱い)である. ニッケルは生体にとって必須元素である一方, 化学種と化学形態により異なる毒性や健康影響が報告されている. 化学形態・物性により, 以下に示すように大きく5つのグループに分類される.

- 1) 金属ニッケル: ニッケル (Ni); 水に不溶, 硫酸・塩酸および薄い硝酸には溶ける
フェロニッケル (Fe-Ni), ニッケル含有鋼 (オーステナイト系などのステンレススチール); アンモニア・アルカリ水酸化物に難溶
- 2) ニッケル酸化物・水酸化物: 一酸化ニッケル (NiO); 反応性の高い black Nickel oxide と不活性の green Nickel oxide がある. 水に難溶, 酸や水酸化アンモニウムに可溶
水酸化ニッケル (Ni(OH)₂); 水に殆ど不溶, 酸や水酸化アンモニウムに可溶
- 3) ニッケル硫化物: 二硫化ニッケル (NiS₂); 水に不溶

一硫化ニッケル (NiS); 水に不溶, 硝酸に可溶, 無結晶

二硫化三ニッケル (ニッケルサブサルファイド, Ni₃S₂); 水に殆ど不溶, 硝酸に可溶

- 4) ニッケル塩: 酢酸ニッケル (Ni(OCOCH₃)₂); 水に可溶, エタノールに難溶

炭酸ニッケル (NiCO₃); 淡緑色の結晶, 水に難溶, 酸に可溶

塩化ニッケル (NiCl₂); 水・エタノール・水酸化アンモニウムに可溶, 硝酸に難溶

硫酸ニッケル (NiSO₄); 無水体は緑黄色結晶, 水に可溶, エタノール・エーテルに難溶. 水和物は青～緑色結晶, 水・エタノールに可溶

硝酸ニッケル (Ni(NO₃)₂); 水・エタノール・水酸化アンモニウムに可溶

- 5) ニッケルカルボニル (Ni(CO)₄); 常温で揮発性の液体

ここではニッケルカルボニルを除く 1) 金属ニッケルと 2) ~ 4) のニッケル無機化合物を評価の対象とする.

2. 主な用途

ニッケルの世界年間生産量は約 142 万トン (2006 年) であり, うち約 19 万トンがわが国で消費されている. 全ニッケルの約 9 割がステンレス鋼・合金鋼・ニッケル合金・鋳物などの製造に使用され, その他めっき製品, 溶接, 化成品・触媒・電池・硬貨・顔料など多くの用途がある.

ニッケルは耐食性が高いため, ステンレス鋼や硬貨などの原料やコーティング, 装飾, 家具, エンジニアリング用のめっきや, ニッケル・水素蓄電池やニッケル・カドミウム蓄電池等の二次電池の正極に使われるほか, 不飽和炭素結合に対する水素付加の不均一系触媒として工業でも使用されている. ニッケル・鉄の合金 (インバー) は熱膨張率が非常に小さく, またニッケル・鉄・コバルトの合金 (エリンバー) は温度による弾性率の変化が非常に小さいため, 機械式時計などの精密機械に用いられている. また, ニッケル・鉄・モリブデン・クロムの合金 (パーマロイ) は, 優れた軟磁性材料であることから, 変圧器の鉄心や磁気ヘッドに使われている.

3. 吸収・蓄積・排泄

硫酸ニッケルや塩化ニッケルなどの水溶性ニッケル塩類は肺から血流へ吸収され, 数時間から数日の半減期で尿中に排泄される. 高濃度の水溶性ニッケルに曝露されたニッケルめっき作業員では, 尿中ニッケルの半減期は 17-39 時間, 血清中では 20-34 時間と報告されている¹⁾. 米国 NTP (National Toxicology Program) の実験動物を用いた研究では, 肺に吸入された硫酸ニッケルの半減

期は1-3日, 二硫化三ニッケルでは4-5日と報告している²⁻⁴⁾。酸化ニッケルなどの不溶性ニッケル化合物は, 経気道吸収が遅く, 長期にわたり肺に蓄積され, 鼻粘膜に貯留したニッケルの生物学的半減期は数ヶ月から数年と推定されている⁵⁾。ニッケル製錬作業者のクレアチニン補正した尿中ニッケル濃度は, 環境中の総ニッケル濃度とは関連せず, 水溶性ニッケル濃度とのみ相関があるといわれている⁶⁾。

人の皮膚に塩化ニッケルを塗布して行った実験では, 144時間後の浸透量は塗布量の0.23%, 表皮側の被検体を気密シールで覆った場合では3.5%であり, ニッケルイオンは塩化物溶液では硫酸塩溶液より約50倍の速さで皮膚を浸透した⁷⁾。経口摂取による腸管内吸収率は, 摂取食物の種類や胃内残留物の種類と量により異なり, 空腹時にニッケルを飲料水から取り込むと吸収率は25%高くなるが, 朝食からの吸収率の上昇は1%程度である⁸⁾。

血中のニッケルは主に血清アルブミンと結合して輸送され, ニッケルイオンは体内蛋白と結合して高ニッケル金属蛋白 (nickel-rich metalloprotein) を生成することもある⁹⁾。組織剖検の結果によると, ヒト体内のニッケル濃度は肺, 甲状腺で高く, 腎, 心, 肝臓, 脳, 脾, 膵臓の順で低くなっていた¹⁰⁾。

4. 実験動物に対する影響

4-1 毒性 (発がん性以外)

ニッケルの化学形態別に動物実験で報告された有害影響を以下に示す (発がん性は4-2)。ニッケル酸化物やニッケル塩の投与や吸入曝露で, これまで実験動物に催奇形性は認められていない¹¹⁻¹³⁾。またニッケル化合物を用いたバクテリアや動物細胞での *in vivo* 実験で, 遺伝子障害性・変異原性に関する明確な証拠は示されていない¹⁴⁻¹⁸⁾。 *in vitro* および *in vivo* 実験により, 一部のニッケル化合物は細胞内で他の DNA 損傷物質と共存すると共変異原 (comutagen) となる可能性があるといわれている。

1) 金属ニッケル

ラットに 0, 100, 1,000, 2,500 ppm (0, 5, 50, 125 mg Ni/kg BW) の金属ニッケルを餌に混ぜ2年間経口投与したところ, 1,000 ppm 以上で対照群に比べ, 有意な体重減少を認めた¹¹⁾。0.13 mg/m³ の金属ニッケル粉塵を1日6時間, 週5日間, 4ヶ月および8ヶ月間にわたりウサギへ曝露させたところ, 肺胞洗浄液中のリン脂質の産生増加が見られた¹⁹⁾。

2) ニッケル酸化物

マウスに 5 mg Ni/m³ までの酸化ニッケルのエアロゾルを1日6時間, 週5日間, 104週間にわたり吸入曝露させたところ, 肺胞の細気管支化, 炎症, 気管支リンパ

節の過形成と色素沈着が認められた²⁾。また酸化ニッケル 53 mg/m³ をハムスターに吸入させたところ, 曝露早期から肺気腫が認められ, 長期間の曝露では塵肺病像が観察された²⁰⁾。0.2 mg Ni/m³ 濃度の酸化ニッケルを1年間ラットに曝露させたところ, 肺炎と気管上皮の異形成が認められた²¹⁾。これらの非腫瘍性病変に対する NOAEL は特定されていない。

3) ニッケル硫化物

ラットとマウスに 1.8 mg Ni/m³ の二硫化三ニッケルを1日6時間, 12日間曝露させたところ, どちらの動物にも精巣の変性を認めたが, 0.9 mg Ni/m³ の曝露では変化は見られなかった²²⁾。1.8 mg Ni/m³ 以下の二硫化三ニッケルに長期間 (13週間) 曝露させても, ラットやマウスに有害影響は認められなかった²³⁾。ラットおよびマウスに 0.88 mg Ni/m³ までの二硫化三ニッケルを104週間吸入曝露させたところ肺胞上皮過形成および肺線維症, 気管支リンパ節におけるリンパ過形成と鼻部上皮の炎症が認められた^{3, 4)}。これらの非腫瘍性病変に対する NOAEL は特定されていない。

4) ニッケル塩

塩化ニッケル: ラットに毎日12時間, 2週間にわたり 0.1 mg/m³ 吸入曝露させたところ, 肺胞上皮細胞の過形成を認めた²⁴⁾。ウサギに1日6時間, 週5日, 1ヶ月間にわたり 0.3 mg Ni/m³ を曝露させたところ, 肺胞上皮細胞の増生やリン脂質の産生増加が見られた²⁵⁾。ラットに91日間 8.6 mg Ni/kg/day を強制給餌したところ, 肺炎と心重量の変化が起り, 25 mg Ni/kg/day では潰瘍性胃腸炎が観察された²⁶⁾。妊娠ラットに 250 ppm までの塩化ニッケルを11週間飲水投与したところ (平均投与量 31.6 mg Ni/kg/day) 体重の減少とプロラチンの低下がみられ, 死亡胎仔数の増加が見られた²⁷⁾。

硫酸ニッケル: ラットに 0.11 mg Ni/m³ までの硫酸ニッケルのエアロゾルを1日6時間, 週5日間, 104週間にわたり吸入曝露させたところ, 肺の慢性炎症が認められた⁴⁾。1日6時間計12日間 0.7 および 1.6 mg Ni/m³ を雄ラットに吸入曝露させると, 1.6 mg Ni/m³ の濃度のみ精巣上皮細胞の変性が観察された²⁸⁾。0.05 mg/m³ の硫酸ニッケルを13週間ラットに曝露させた実験では, 有害作用は認められなかった²³⁾。

4-2 発がん性

煙煤粉塵および各ニッケル化合物曝露による実験動物での発がん性の知見を, 以下にまとめる。吸入曝露実験では, 高濃度の二硫化三ニッケルと一部のニッケル酸化物を除くニッケル化合物単体で, 動物の呼吸器系に発がん性が認められたという明確な証拠は示されていない。

1) 製錬粉塵

Port Colborne 製錬所の煙煤粉塵 (硫酸ニッケル 20%, 二硫化三ニッケル 57%, 酸化ニッケル 6.3%, ほか不明)

をラットへ筋肉内注射したところ、注射部位に高率に肉腫が生じた²⁹⁾。金属ニッケル、二硫化三ニッケル、ニッケル酸化物が混在するニッケル製錬所の煙煤粉塵 70 mg/m^3 をラットに1日5時間、6ヶ月間吸入させたところ、生存した5匹のうち2匹に肺の扁平上皮がんがみられ、同粉塵の腹腔内注入 ($90\text{--}150 \text{ mg/匹}$) でも生存ラット 39 匹中6匹に肉腫がみられた³⁰⁾。なお、製錬粉塵中の多環芳香族炭化水素類やヒ素化合物等のほかの発がん性物質組成に関する分析データは存在しない。

2) 金属ニッケル

金属ニッケル粉末をラットに週1回、 0.9 mg/匹 を10週間または 0.3 mg/匹 を20週間気管内注入し、2.5年観察したところ、それぞれ32匹中8匹、39匹中10匹に肺の扁平上皮がんまたは腺がんが生じた³¹⁾。ラットの胸膜および腹腔内注入でも肉腫が生じた例があったが、腎内注射（発がん性検出のために開発された実験系）では腫瘍はみられなかった³²⁾。

3) ニッケル酸化物

ラットに green Nickel oxide を $0.5\text{--}2.0 \text{ mg Ni/m}^3$ の濃度で1日6時間、週5日、最大2年間吸入曝露したところ、肺胞・細気管支の腺腫やがん、副腎髄質の褐色細胞腫（良性および悪性）の発生増加が見られた²⁾。同様の実験をマウスに行ったところ、雌にのみがんの発生が観察された。また 0.3 ml の生食にニッケルとして5または 15 mg となる酸化ニッケルを溶かし、ラットに週1回、10週間気管内注入したところ、124週後までに、それぞれ37匹中10匹、38匹中12匹に肺の扁平上皮がん、腺がん等が生じた³¹⁾。NiPERA（ニッケル生産者環境研究協会）から供給された green Nickel oxide と black Nickel oxide³³⁾ をラットに平均 1.1 mg Ni/m^3 と 1.3 mg Ni/m^3 の濃度で6ヶ月間吸入曝露させ、12ヶ月後に剖検したところ、腫瘍等の発生頻度は対照群と差が認められなかった³⁴⁾。

米国 NTP が実施したマウスへの慢性吸入実験では、発がんの徴候は観察されなかった²⁾。ニッケル酸化物は体液への溶解度が小さく、ニッケルイオンが標的部位となる細胞核には容易に運搬されないため、発がんの潜在的能力が少ないと考えられている³⁵⁾。

4) ニッケル硫化物

0.79 mg Ni/m^3 の二硫化三ニッケルをラットへ78週間曝露させ、30週間経過観察したところ、208匹中14匹の肺にがんの発生を認めた³⁶⁾。Pottらは、ラットの肺の扁平上皮がん・腺がんが二硫化三ニッケルを気管内注入した曝露群のみでみられることを報告した³¹⁾。

Haratakeらの二硫化三ニッケルの吸入曝露実験では、ラットの腫瘍発生頻度は対照群との間に有意差が認められなかった³⁴⁾。米国の NTP 研究では、 2.5 mg Ni/m^3 までの二硫化三ニッケルをラットに1日6時間、週5日、

最大2年間吸入曝露したところ、細気管支の腺腫や腺がん、副腎髄質の褐色細胞腫の発生増加を認めたのに対し、マウスに 0.6 または 1.2 mg Ni/m^3 曝露した場合には発がん性は観察されなかった³⁾。NTPは、二硫化三ニッケルはラットに対する発がん性を示す明らかな証拠はあるが、マウスではないと結論している。

5) ニッケル塩

1 mg/匹 の塩化ニッケル、硫酸ニッケル、酢酸ニッケル、水酸化ニッケルをそれぞれ50回ラットの腹腔内に反復注入し、生食投与群と比較したところ、30ヶ月までに塩化・硫酸および酢酸ニッケル投与群で腹腔内肉腫の有意な増加を認めたが、筋肉内注射では腫瘍増加はみられなかった^{37, 38)}。硫酸ニッケルの六水和物 $0.03, 0.06, 0.11 \text{ mg Ni/m}^3$ を1日6時間、週5日、112週ラットに吸入させた実験、あるいは同様に $0.06, 0.11, 0.22 \text{ mg Ni/m}^3$ をマウスに吸入させた実験では発がん性は観察されなかった³⁹⁾。NTPによるラットへの長期（2年間）吸入曝露実験によっても、発がん性を示す証拠は認められていない⁴⁾。

5. ヒトに対する影響

5-1 感作性

金属ニッケルやニッケルの水溶性塩類を含む物質から溶出したニッケルが皮膚に接触すると、皮膚感作が起こり、アレルギー性接触皮膚炎を誘発することがある。アレルギー性接触皮膚炎はニッケルに過敏な者で非職業性の曝露の結果見られることが多く、ニッケルめっきされたピアスや腕時計のバンドなどが主な原因となる。しかしヒトへの感作経路や曝露量の推定は困難である⁴⁰⁾。

ニッケル電気分解槽のエアロゾルに曝露する作業者の眼に対する刺激は良く知られているが、ニッケルに起因するというより酸を含んでいるためと考えられる⁴¹⁾。その他、ニッケル精錬やニッケルメッキ作業者に鼻炎、副鼻腔炎、鼻中隔穿孔、鼻粘膜異形成の症例報告がある。

ニッケル粉塵やヒュームに曝露する作業者にみられるがん以外の呼吸器影響として、気管支喘息^{42, 43)} や肺線維症^{44, 45)} の症例報告があるが、ニッケル単独曝露の症例数は非常に少なく、因果関係を特定するには不十分である⁴⁶⁾。ニッケル酸化物や金属ニッケルの 0.04 mg/m^3 以上の濃度に長期曝露されている作業員では、呼吸器疾患で死亡する確率が高いといわれている^{47, 48)}。

5-2 変異原性

鼻腔がんが報告された Outokumpu 製錬所で、作業員の口腔粘膜上皮細胞の小核細胞割合を調べたところ、対照群との間に有意差はなかった⁴⁹⁾。Senftらは化学工場にニッケル化合物に曝露 (0.05 mg Ni/m^3 以上) している作業員21人の染色体異常について調べたところ、難溶性のニッケル酸化物曝露群で染色体異常頻度が高く、

硫酸ニッケル曝露群では高くなかった⁵⁰⁾。末梢リンパ球の染色体変異, 姉妹染色分体交換 (SCE), DNA 合成障害について調べた他の作業者を対象とした研究では, 混在するクロムなど別の化学物質への曝露もあり, ニッケル化合物曝露に帰することのできる明確な結果は得られていない。

動物細胞を用いた実験系でニッケル化合物の変異原性は証明されていないが⁵¹⁾, ニッケルの化学形態にかかわらず種々の培養細胞で形質転換が引き起こされることが報告されており, 哺乳類の培養細胞で DNA 合成障害, 染色体異常, SCE 等の変異原性が認められている³²⁾。

5-3 発がん性

英国の疫学者 Richard Doll を座長とする「ヒトにおけるニッケルの発がん作用に関する国際委員会」(International Committee on Nickel Carcinogenesis in Man, 1990; 以下 Doll 委員会) では, ヒトへのニッケル曝露影響に関する既存の疫学調査を詳細に検討し, 欧米諸国の 10 事業所からのコホートを選んで作業工程別のニッケル粉塵の化学形態と曝露濃度を推定した⁵²⁾。ニッケル取り扱い職場でこれまで発がんが確認されているのは, ニッケル製錬所においてのみであり, それら発がんの大部分は 20 世紀前半に見られ, 原因物質の環境中濃度測定はほとんど行われておらず, ニッケル化学形態別の曝露に関する情報もない。Doll 委員会は, 現在の作業工程における測定値と過去の工程についての記述から, 個人ごとの化学形態別曝露量を独自に推計したが, 作業者の工程間の移動もあり, 誤分類がかなり混在している可能性がある。加えて喫煙習慣やその他の交絡因子に関する情報の欠如があることを前提とした上で, 無機ニッケルの発がん性について, Doll 委員会の報告書を中心に最近の知見をあわせて化学形態別にまとめる。

1) 金属ニッケル

金属ニッケルのみに曝露された米国 Oak Ridge Gaseous Diffusion Plant 作業者の追跡調査によると, 1 mg Ni/m^3 以下の濃度の曝露で呼吸器がんが増加する証拠はなく, 英国やノルウェーなど他製錬所のコホートでも, 金属ニッケル曝露量と呼吸器がんの間に関連は認められなかった。Doll 報告書以後に行われたカナダでのコホート調査においても, 金属ニッケルのみに曝露した作業者 718 名の曝露濃度とがんによる死亡率との間に有意な関連は見られない⁵³⁾。

2) ニッケル酸化物

ニッケル酸化物が主な曝露物質であるノルウェー Kristiansand の熔錬工程で肺がんのリスクが高まったが, 過剰死亡の程度は小さく, 過剰リスクと曝露期間との相関も弱い。英国の Clydach の調査ではニッケル酸化物への $50 \text{ mg Ni/m}^3 \times$ 年以上の累積曝露, または精銅工程で 10 mg Ni/m^3 以上の濃度に曝露された作業者で

肺がんリスクが明らかに高くなり, 鼻腔がんも 15 年以上炉作業を行った者に見られた。

米国の高ニッケル合金 (high nickel alloys) 製造業における 1998 年の報告では, 金属ニッケルとニッケル酸化物の両方 (濃度範囲 $0.006\text{--}1.5 \text{ mg Ni/m}^3$) に曝露された作業者 31,000 人の肺がんリスクは, 全米集団に比べ 13% 高かったが, 居住地域に関連する非職業性因子の調整のためニッケル作業者の居住・就業地域に限定した地方対照群と比べると, 肺がん死亡率に有意差は認められなかった⁵⁴⁾。また, 英国のニッケル合金製造工場で 5 年間以上働く 1,999 人に対する調査においても, 全英死因と比較して各種がんの標準化死亡比に有意差はないと報告されている⁵⁵⁾。

3) ニッケル硫化物

高濃度ニッケル硫化物 (二硫化三ニッケル) に主に曝露されたカナダ INCO 社・Copper Cliff の焼結工程, 同 Port Colborne の溶出・溶焼・焼結工程, および英国 Clydach の焙焼工程では, 肺がんと鼻腔がんの死亡率が明らかに高かったが, これらの工程では混在するニッケル酸化物や水溶性ニッケルも高濃度であった。ニッケル硫化物濃度が 9 mg Ni/m^3 以上の Clydach では累積曝露量と発がんの間に量反応関係が認められたのに対し, 推定濃度が 4 mg Ni/m^3 以下の Huntington Alloy (米国) や 2 mg Ni/m^3 の Kristiansand では関連が明らかでなかった。その後の Kristiansand における症例対照研究で, 計測値に基づき 4 つの化学形態別のニッケル累積曝露量について検討を行っているが, 金属ニッケル, ニッケル酸化物, ニッケル硫化物のいずれも肺がん発症率との間に量反応関係は認められなかった⁵⁶⁾。

4) 水溶性ニッケル

$1\text{--}5 \text{ mg Ni/m}^3$ 以上の水溶性ニッケルに曝露された Kristiansand 製錬所の電解工程では, 作業者に明らかな過剰死亡が認められ, 肺がんリスクは水溶性ニッケルへの曝露期間と相関し, 10 年以上の曝露では非曝露者に比べ 3 倍以上のリスクであった。同レベルの水溶性ニッケルに曝露された Clydach の湿式製錬作業者でも肺がんが多く認められたが, 量反応関係は明らかでなかった。Clydach の銅工程作業では, 1 mg Ni/m^3 以上の水溶性ニッケルと高濃度のニッケル酸化物に混合曝露された作業者に, 肺と鼻腔がんの発生頻度が高まった。水溶性ニッケルは他の化学形態のニッケル化合物と相互作用を起こし, 発がんリスクを高めている可能性があり, Kristiansand でのニッケル酸化物と水溶性ニッケルの混合曝露者, および Clydach のニッケル硫化物と水溶性ニッケルの混合曝露者でも同様の現象が報告された。メカニズムとして, 水溶性ニッケルにより気道上皮の natural barrier が傷害され, 本来吸収されにくい難溶性ニッケル化合物が生体内に侵入されやすくなることが考えられ

ており、また、水溶性ニッケルの細胞毒性により肺内の細胞増殖が促進され、ニッケル酸化物や硫化物の発がん作用を高めるともいわれている³⁵⁾。

Kristiansand, Clydach, カナダ Ontario の INCO 社およびフィンランド Outokumpu 社の作業員で鼻腔がんが認められた者は、主に水溶性ニッケルに曝露しており、難溶性ニッケルへの曝露は少ないといわれていたが、その後の研究で、電解工程の反応層底に溜まった二硫化三ニッケルに混合曝露されていた可能性があることが指摘された⁵⁷⁾。Doll 報告書以降の調査では、フィンランド Harjavalta のニッケル製錬所で水溶性の硫酸ニッケルに曝露された作業員 (0.5 mg/m³ 程度、その他微量ニッケル化合物に混合曝露) で、肺と鼻腔がんが有意に増加したことが報告された⁵⁸⁾。また前出の Kristiansand の製錬作業員 5,389 人を対象に、ニッケルの化学形態別に累積曝露量を見直した患者対照研究では、肺がん発症率と水溶性ニッケル曝露量と間のみ明確な量反応関係が認められた (対数累積曝露量 (mg Ni/m³ × 年) 1 ユニット増加でのオッズ比 = 1.7, 95% 信頼区間: 1.3-2.2)⁵⁶⁾。同じ研究グループが引き続いて行ったコホート調査によると、個人曝露データの存在する 1967 年以降に主に水溶性ニッケルに曝露された労働者に限っても、曝露量に依存して肺がんのリスクが高まっていた⁵⁹⁾。英国 Clydach のコホートに新しいデータを加えて再解析した最近の報告では、1953 年以降に雇用された労働者でも作業歴が 20 年以上になると鼻腔がんや肺がんが明確に増加していることが示された⁶⁰⁾。Andersen らは、喫煙やニッケル硫化物等の交絡因子を調整した上で、水溶性ニッケルへの曝露が発がんの過剰リスクを高める可能性を示した⁶¹⁾。いずれの研究対象グループにおいても、水溶性ニッケルのみに曝露された集団は存在しない。

5) 発がん性のまとめ

ニッケル製錬所での呼吸器がん発症の有無に関して、金属ニッケルの曝露では関連は見られないが、ニッケル酸化物と硫化物では高濃度で曝露されると肺や鼻腔がんが発生する可能性がある。製錬粉塵への曝露とがん発症リスクの増加には有意な関連が認められている。

また水溶性ニッケルには発がんプロモーション作用があり、共存すると難溶性ニッケルのがん発症リスクをも高める可能性がある。但し報告されたいずれの製錬所においても、各種ニッケル化合物のほかに、使用する鉱石によりクロム、砒素、マンガン、コバルト、銅、鉄などが混在しており、ニッケルのみの健康影響評価が困難である。ニッケルの化学形態の決定やニッケル化合物間の相互作用が明確でない上、鼻腔がんでは、精錬工程で使用される硫酸や亜硝酸による影響も否定できない。ニッケル製錬のプロセスにおいてがんの発生率が高まる環境が作り出されたことは確かであるが、既存文献から混合

曝露や喫煙の影響を判定しきれないため、各無機ニッケル化合物種の単独の発がん性に関して、現時点で決定的な結論を下すことはできない。

6. 評価値の提案

ニッケルの毒性として問題になるのは発がん性であり、ヒトのデータでは、2 種類以上のニッケル化合物 (特に水溶性と難溶性のニッケル) が混在した製錬粉塵に曝露されると肺と鼻腔がんが起りやすくなるが、既存データから混合化合物中の単独要素の発がんリスクを決定することは困難である。従って、無機ニッケル化合物では製錬粉塵に限定して発がん性が疑われるとし、過剰発がん生涯リスクレベルを設定することが妥当と考えられる。それ以外のニッケル化合物については、ヒトでの非がん毒性に関する有用なデータがないため、動物実験結果を外挿して許容濃度を定めることとする。

1) 製錬粉塵中ニッケル化合物の評価値

これまでの疫学研究で報告された高濃度曝露・ハイリスク群のニッケル曝露集団では、英国 Clydach, カナダ Copper Cliff, ノルウェー Kristiansand の 3 ヶ所の製錬所が代表的であり⁶²⁻⁶⁴⁾、これら既存文献の研究デザインやコホートの規模、調査期間等に問題なく、追跡調査も行われているという点で信頼できる^{61, 65)}。この 3 つのコホート・データを採用し、肺がんと鼻腔がんをエンドポイントとして、WHO や EPA で使用されている平均相対リスクモデル $UR = P_0 (RR-1)/X$ (P_0 : 非曝露群の発がん率, RR : 相対危険度, X : 平均曝露濃度, 曝露労働期間 40 年) によりユニットリスク値を導く。 P_0 は日本人の肺がん死亡確率 0.07 (20-59 歳; 2005 年) を用いることとする。これにより Clydach では平均曝露期間 10.5 年、曝露濃度が 10 mg/m³ で、労働期間中平均曝露濃度が 2.6 mg/m³ と算出され、推定された発がんの相対危険度 6.2 より UR は $1.39 \times 10^{-4}/\mu\text{g}/\text{m}^3$ が導かれる。同様に Copper Cliff では期間 6 年、100 mg/m³ の曝露濃度で、平均曝露濃度が 15 mg/m³、相対危険度 8.7 より UR は $3.6 \times 10^{-5}/\mu\text{g}/\text{m}^3$ となり、また、Kristiansand では期間 17.5 年 (曝露期間不明のため生涯 (70 歳) の 4 分の 1 と推定)、3 mg/m³ の曝露濃度で、平均曝露濃度が 1.3 mg/m³、相対危険度 3.7 より UR は $1.44 \times 10^{-4}/\mu\text{g}/\text{m}^3$ が導かれる。各コホートから推計されたこれら 3 つの UR 、すなわち 1.39×10^{-4} , 3.6×10^{-5} , $1.44 \times 10^{-4}/\mu\text{g}/\text{m}^3$ の幾何平均値として $8.96 \times 10^{-5}/\mu\text{g}/\text{m}^3$ が算出される。また Andersen らは、Kristiansand のコホートを追跡調査し、肺がん発症要因となる喫煙曝露を考慮した評価を行った⁶¹⁾。この報告によりさらに、曝露期間を 19.8 年 (1968-1987 年)、ニッケル化合物の曝露濃度を 2.5 mg/m³、推定相対危険度を 1.9 とし^{61, 65)}、労働期間中平均曝露濃度が 1.24 mg/m³ となり、 UR は $5.1 \times 10^{-5}/\mu\text{g}/\text{m}^3$ と

算出される。なお WHO では、Andersen らの研究を根拠に、一般大気中全ニッケル化合物のユニットリスク値を $3.8 \times 10^{-4}/\mu\text{g}/\text{m}^3$ (生涯曝露年数 70 年, $P_0 = 0.065$) として 2000 年に公表している⁶⁶⁾。

喫煙影響を考慮した UR は、これまでの 3ヶ所の製錬所データから算出された UR の範囲内に含まれ、3つの UR の幾何平均値に類似しており、幾何平均値の $8.96 \times 10^{-5}/\mu\text{g}/\text{m}^3$ は妥当な数値と判断される。よって過剰死亡リスク 10^{-4} に相当するニッケル濃度は $1.12 \mu\text{g}/\text{m}^3$ と算出され、この値に基づき 40 年間の製錬粉塵中のニッケル曝露による過剰死亡リスクを 10^{-4} に抑えるための評価値として $1 \mu\text{g Ni}/\text{m}^3$, 10^{-3} の生涯リスクレベルでは $10 \mu\text{g Ni}/\text{m}^3$ を提案する。

2) 製錬粉塵職場以外でのニッケルの許容濃度

最も質の高い動物実験データは米国 NTP による一連の吸入曝露研究であり²⁻⁴⁾、これらの試験で得られたラットでの肺の慢性炎症・線維化、気管支リンパ節のリンパ過形成、鼻部嗅上皮の炎症と委縮をエンドポイントとした LOAEL を算定に用いる。不確実性係数 UF に関しては、ニッケル粒子は一旦吸収され代謝を経て肺に影響するのではなく、標的部位である肺へ直接作用しているとみなされるため、鼻腔から肺までの種間の経路差のみ考慮するとして UF を 2.5 (欧州連合 REACH 規則におけるデフォルト値に準拠) とする。

水溶性ニッケル化合物では硫酸ニッケルを代表として、2年間の吸入性粒子曝露試験で得られた NOAEL が $0.027 \text{ mg Ni}/\text{m}^3$ であることより、UF 2.5 で除し、 $0.0108 \text{ mg Ni}/\text{m}^3$ が導かれる。また水溶性以外のニッケル化合物 (不溶性および難溶性化合物) については二硫化三ニッケルを代表として、LOAEL が $0.5 \text{ mg Ni}/\text{m}^3$ であることより、UF 5 (LOAEL から NOAEL の外挿 $2 \times$ ヒトへの外挿 2.5) とし、 $0.1 \text{ mg Ni}/\text{m}^3$ が導かれる。よって許容濃度として、水溶性ニッケル化合物では $0.01 \text{ mg Ni}/\text{m}^3$, 水溶性以外のニッケル化合物では $0.1 \text{ mg Ni}/\text{m}^3$ を勧告する。

なお、特定のニッケル化合物をサンプリングして化学形態を同定することは現状では困難であり、今後これを可能とする技術が開発されたり、あるいは、ニッケル化合物の有害性に関する新たな知見が集積された場合、それに即した評価値・許容濃度の設定を行う。

ニッケル化合物 (製錬粉塵*) 評価値;

10^{-3} 過剰発がん生涯リスクレベル $10 \mu\text{g Ni}/\text{m}^3$

10^{-4} の過剰発がん生涯リスクレベル $1 \mu\text{g Ni}/\text{m}^3$

製錬粉塵職場以外での許容濃度 (吸入性粒子);

水溶性ニッケル化合物 $0.01 \text{ mg Ni}/\text{m}^3$

水溶性以外のニッケル化合物 $0.1 \text{ mg Ni}/\text{m}^3$

[感作性物質分類] 皮膚; 第 1 群⁶⁷⁻⁷¹⁾, 気道; 第 2 群

[発がん物質分類] ニッケル化合物 (製錬粉塵*); 第 1 群
上記以外のニッケル化合物および金属ニッケル;
第 2 群 B

*: 実際のヒトの発がんは製錬職場以外では見られていないため限定する

7. 諸外国での規制または勧告値

世界的にニッケルの基準の取り扱いには一貫性が見られず、化合物種別を括って値を設定する例、あるいはユニットリスクを提示する例、許容濃度を設定していない例もある。

- 1) 米国: ACGIH では金属ニッケルを発がん性があるとはいえない物質 (A5) とし、ニッケル化合物は 3 つに分類し、不溶性ニッケルと二硫化三ニッケルを発がん性が確認されたもの (A1) とし、水溶性ニッケルを発がん性物質とは分類できない物質 (A4) としている。また吸引性粒子に対する TLV-TWA として、金属ニッケルで $1.5 \text{ mg}/\text{m}^3$, 不溶性ニッケル $0.2 \text{ mg}/\text{m}^3$, 二硫化三ニッケル $0.1 \text{ mg}/\text{m}^3$, 水溶性ニッケルは $0.1 \text{ mg}/\text{m}^3$ (A4) と定めている。OSHA は、水溶性、不溶性ニッケルともに $1.0 \text{ mg Ni}/\text{m}^3$ を設定しているのに対し、NIOSH および米国保健省 DHSS では、一括して浮遊性の時は発がん性有りとするべきとし、水溶性、不溶性ともに $0.015 \text{ mg}/\text{m}^3$ としている。EPA は、製錬粉塵と二硫化三ニッケルを発がん性あり (グループ A) とし、それぞれにユニットリスク 2.4×10^{-4} , $4.8 \times 10^{-4}/\mu\text{g}/\text{m}^3$ を設定したが、水溶性ニッケル (塩) については評価値が公表されておらず、現在、評価変更のための EPA 内部レビューが進められている。
- 2) ドイツ: MAK 委員会は既存の研究より発がん性に対する NOAEL を導き得ないとし、現在はニッケルに対する許容濃度を設定していない。発がん性はカテゴリー 1 (発がんリスクがあると推測できる物質) としている。
- 3) 英国: 健康安全局 HSE では最大曝露限界値 (MFL) を金属ニッケルと不溶性ニッケルに対し $0.5 \text{ mg Ni}/\text{m}^3$, 水溶性ニッケルに対し $0.1 \text{ mg Ni}/\text{m}^3$ としている。
- 4) カナダ: カナダ労働省は、時間加重平均曝露濃度 (TWA EV) の限界値を金属ニッケル・酸化物・硫化物に対し $1.0 \text{ mg Ni}/\text{m}^3$, 水溶性ニッケルに対し $0.1 \text{ mg Ni}/\text{m}^3$ と定めている。
- 5) オーストラリア: 全豪労働安全衛生委員会 (NOHSC) では TLV 勧告値を難溶性ニッケル化合物に対し $1.0 \text{ mg Ni}/\text{m}^3$, 水溶性ニッケルに対し $0.1 \text{ mg Ni}/\text{m}^3$ としている。
- 6) 国際機関: IARC では、全てのニッケル化合物は標

的臓器の細胞において発がん性のあるニッケルイオンを生じ得るとし、ニッケル化合物を一括してヒトにおける発がん物質（グループ1）としており、金属ニッケルのみを2B（発がん性の疑い有り）としている。WHOは大気中ニッケル $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ に対し、生涯リスクを 3.8×10^{-4} と設定している。

文 献

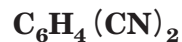
- 1) Tossavainen A, Nurminen M, Mutanen P, Tola S. Application of mathematical modeling for assessing the biological half-times of chromium and Nickel in field studies. *Br J Ind Med* 1980; 37: 285-91.
- 2) US DHHS, Public Health Service, National Institute of Health. National Toxicology Program Technical Report. Toxicology and carcinogenesis studies of nickel oxide in F344N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). Technical Report Series No. 451. NIH Pub. No.94-3363. NTP, Research Triangle Park, NC, 1994.
- 3) US DHHS, Public Health Service, National Institute of Health. National Toxicology Program Technical Report. Toxicology and carcinogenesis studies of nickel subsulfide in F344N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). Technical Report Series No. 453. NIH Pub. No.94-3369. NTP, Research Triangle Park, NC, 1994.
- 4) US DHHS, Public Health Service, National Institute of Health. National Toxicology Program Technical Report. Toxicology and carcinogenesis studies of nickel sulfate hexahydrate in F344N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). Technical Report Series No. 454. NIH Pub. No. 94-3370. NTP, Research Triangle Park, NC, 1995.
- 5) Torujussen W, Andersen I. Nickel concentration in nasal mucosa, plasma, and urine in active and retired nickel workers. *Ann Clin Lab Sci* 1979; 9: 289-98.
- 6) Werner MA, Thomassen Y, Hetland S, Norseth T, Berge SR, Vincent JH. Correlation of urinary nickel excretion with observed 'total' and inhalable aerosol exposures of nickel refinery workers. *J Environ Monit* 1999; 1: 557-62.
- 7) Fullerton A, Andersen JR, Hoelgaard A, Menne T. Permeation of nickel salts through human skin in vitro. *Contact Dermatitis* 1986; 15: 173-7.
- 8) Sunderman FW, Hopfer SM, Swenney KR, Marcus AH, Most BN, Creason J. Nickel absorption and kinetics in human volunteers. *Proc Soc Exp Biol Med* 1989; 191: 5-11.
- 9) Sunderman FW Jr, Aitio LO, Norseth T. Biological monitoring of nickel. *Tox Ind Health* 1986; 2: 17-78.
- 10) Rezuze WN, Knight JA, Sunderman FW Jr. Reference values for nickel concentrations in human tissue and bile. *Ann J Ind Med* 1987; 11: 419-26.
- 11) Ambrose AW, Larson DS, Borzelleca JR, HenNigar Jr GR. Long-term toxicologic assessment of nickel in rats and dogs. *J Food Sci Technol* 1976; 13: 181-7.
- 12) Schroeder HA, Mitchener M. Toxic effects of trace elements on the reproduction mice and rats. *Arch Environ Health* 1971; 23: 102-6.
- 13) Weischer CH, Korodell W, Hochrainer D. Effects of nickel chloride and nickel oxide on Wistar rats after oral uptake and inhalation exposure, respectively. *Zentral Bakteriell Microbiol Hyg* 1980; 171(B): 336-51.
- 14) Deknadt GH, Leonard A. Mutagenicity tests with nickel salts in the male mouse. *Toxicology* 1982; 25: 289-92.
- 15) Mathur AK, Datta KK, Tandon SK, Dikshith TSS. Effects of nickel sulphate on male rats. *Bill Environ Contam Toxicol* 1977; 17: 241-8.
- 16) Waksvik H, Boysen V. Cytogenetic analyses of lymphocytes from workers in a nickel refinery. *Mutat Res* 1982; 103: 185-90.
- 17) Rasmuson A. Mutagenic effects of some water-soluble metal compounds in a somatic eye-color test system in *Drosophila melanogaster*. *Mutat Res* 1985; 157: 157-62.
- 18) Rodriguez-Amaiz R, Ramos P. Mutagenicity of nickel sulphate in *Drosophila melanogaster*. *Mutat Res* 1986; 170: 115-7.
- 19) Curstedt T, Hagman M, Robertson B, Camner P. Rabbit lungs after long-term exposure to low nickel dust concentration. I. Effects on phospholipids concentration and surfactant activity. *Environ Res* 1983; 30: 89-94.
- 20) Wehner AP, Stuart BO, Sanders CL. Inhalation studies with Syrian golden hamsters. *Prog Exp Tumor Res* 1979; 24: 177-98.
- 21) Tanaka I, Horie A, Haratake J, Kodama Y, Tsuchiya K. Lung burden of green nickel oxide aerosol and histopathological findings in rats after continuous inhalation. *Biol Trace Elem Res* 1988; 16: 19-26.
- 22) Benson JM, Carpenter RL, Hahn FF, et al. Comparative toxicity of nickel subsulfide to F344N rats and B6C3F1 mice exposed for twelve days. *Fundam Appl Toxicol* 1987; 9: 251-65.
- 23) DunNick JK, Elwell JM, Benson CH, et al. Lung toxicity after 13-week inhalation exposure to nickel oxide, nickel subsulfide, or nickel sulfate hexahydrate in F344N rats and B6C3F1 mice. *Fund Appl Toxicol* 1989; 12: 584-94.
- 24) Bingham EW, Barkley W, Zerwas M, Stemmer K, Taylor P. Responses of alveolar macrophages to metals. I. Inhalation of lead and nickel. *Arch Environ Health* 1972; 25: 406-14.
- 25) Johansson A, Camner P, Jarstrand C, Wiernik A. Rabbit lungs after long-term exposure to low nickel dust concentration. II. Effects on morphology and function. *Environ Res* 1983; 30: 142-51.
- 26) ABC (American Biogenic Corporation). Ninety day gavage study in albino rats using nickel. Draft final report submitted to Research Triangle Institute and US EPA, Office of Solid Waste, 1988; Study 410-2520.
- 27) Smith MK, George EL, Stober JA, Feng HA, Kimmel GL. Perinatal toxicity associated with nickel chloride exposure. *Environ Res* 1993; 61: 200-11.
- 28) Benson JM, Burt DG, Carpenter RL, et al. Comparative toxicity of nickel sulfate to F344/N rats and B6C3F1 mice exposed for twelve days. *Fundam Appl Toxicol*

- 1988; 10: 164-78.
- 29) Gilman JPW, Ruckerbauer GM. Metal carcinogenesis. 1. Observations on the carcinogenicity of a refinery dust, cobalt oxide, and colloidal thorium dioxide. *Cancer Res* 1962; 22: 152-7.
- 30) Saknyn AV, Blohkin VA. Development of malignant tumors in rats under the influence of nickel-containing aerosols. *Vopr Onkol* 1978; 24: 44-8 (in Russian).
- 31) Pott F, Ziem U, Reiffer FJ, Huth F, Mohr U. Carcinogenicity studies on fibres, metal compounds and some other dusts in rats. *Exp Pathol* 1987; 32: 129-52.
- 32) IARC. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol.49 Chromium, Nickel and Welding. Lyon: World Health Organization, 1989.
- 33) Sunderman FW Jr, Hopfer SM, Knight JA, et al. Physicochemical characteristics and biological effects of nickel oxides. *Carcinogenesis* 1987; 8: 305-13.
- 34) Haratake J, Horie A, Kodama Y, Tanaka I. Histopathologic examinations of rats treated by inhalations of various types of nickel compounds. *Inhal Toxicol* 1992; 4: 67-79.
- 35) Oller AR, Costa M, Oberdrster G. Carcinogenicity assessment of selected nickel compounds. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997; 1143: 152-66.
- 36) Ottolenghi AD, Haseman JK, Payne WW, Falk HL, MacFarland HN. Inhalation studies of nickel sulfide in Pulmonary carcinogenesis of rats. *J Natl Cancer Inst* 1974; 54: 1165-72.
- 37) Pott F, Rippe RM, Roller M, Csicsaky M, Rosenbruch M, Huth F. Tumours in the abdominal cavity of rats after intraperitoneal injection of nickel compounds. In: Vernet JP, ed. *Proceedings of the International Conference on Heavy Metals in the Environment*, Geneva, 12-15 September, Vol 2. Geneva: World Health Organization, 1989; 127-9.
- 38) Pott F, Rippe RM, Roller M, Csicsaky M, Rosenbruch M, Huth F. Carcinogenicity studies on nickel compounds and nickel alloys after intraperitoneal injection in rats. In: Nieboer E and Aitio A, eds., *Advances in Environmental Sciences and Toxicology, Nickel and Human Health: Current Perspectives*. New York: John Wiley & Sons, 1990.
- 39) Dunnick JK, Elwell MR, Radovsky AE, et al. Comparative carcinogenic effects of nickel subsulfide, nickel oxide, or nickel sulfate hexahydrate chronic exposures in the lung. *Cancer Res* 1995; 55: 5251-6.
- 40) Haber LT, Diamond GL, Zhao Q, Erdreich L, Dourson ML. Hazard identification and dose response of ingested nickel-soluble salts. *Regul Toxicol Pharmacol* 2000; 31: 231-41.
- 41) US National Academy of Sciences, Committee on Medical and Biological Effects of Environmental Pollutants. *Nickel*, p.97. Washington, DC: NAS, 1975.
- 42) Tolot F, Brodeur P, Neulat G. Asthmatic pulmonary disorder caused by inhalation exposure to chrome, nickel and aniline. *Arch Mal Tróf Med Trav Secur Soc* 1956; 18: 291-3 (in French).
- 43) McConnell LH, Fink JN, Shcluetter DP, Schmidt MG Jr. Asthma caused by nickel sensitivity. *Ann Intern Med* 1973; 78: 888-90.
- 44) Zislin DM, Ganiushkina SM, Dubilina ES, Tiushniakova NV. The residual volume of the lungs in complex assessment of the functional status of the respiratory system in initial and suspected pneumoconiosis. *Gig Tr Prof Zabol* 1969; 13: 26-9 (in Russian).
- 45) Jones JG, Warner CG. Chronic exposure to iron oxide, chromium oxide, and nickel oxide fumes of metal dressers in a steel works. *Br J Ind Med* 1972; 29: 169-77.
- 46) Morgan LG, Usher V. Health problems associated with nickel refining and use. *Ann Occup Hyg* 1994; 38: 189-98.
- 47) Cornell RG, Landis JR. Mortality patterns among nickel-chromium alloy foundry workers. In: *Nickel in the Human Environment*. Lyon: IARC Sci Publ, 1984, 87-93.
- 48) US DHHS, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). *Toxicological Profile for nickel*. US DHHS TP-9214, 1993.
- 49) Kiilunen M, Utela J, Rantanen T, et al. Exposure to soluble nickel in electrolytic nickel refining. *Ann Occup Hyg* 1997; 41: 167-88.
- 50) Senft V, Losan F, Tucek M. Cytogenetic analysis of chromosomal aberrations of peripheral lymphocytes of workers occupationally exposed to nickel. *Mutat Res* 1992; 279: 171-9.
- 51) International Programme on Chemical Safety (IPCS). *Nickel (Environmental Health Criteria 108)*. Geneva: World Health Organisation, 1991.
- 52) International Committee on Nickel Carcinogenesis in Man (Chairman Doll R). *Report of the International Committee on Nickel Carcinogenesis in Man*. *Scand J Work Environ Health* 1990; 16: 1-82.
- 53) Egedahl R, Carpenter M, Lundell D. Mortality experience among employees at a hydrometallurgical nickel refinery and fertiliser complex in Fort Saskatchewan, Alberta (1954-95). *Occup Environ Med* 2001; 58: 711-5.
- 54) Arena VC, Sussman NB, Redmond CK, Costantino JP, Trauth JM. Using alternative comparison populations to assess occupation-related mortality risk. Results for the high nickel alloys workers cohort. *J Occup Environ Med* 1998; 40: 907-16.
- 55) Sorahan T. Mortality of Workers at a Plant Manufacturing Nickel Alloys, 1958-2000. *Occup Med* 2004; 54: 28-34.
- 56) Grimsrud TK, Berge SR, Haldorsen T, Andersen A. Exposure to different forms of nickel and risk of lung cancer. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 1123-32.
- 57) Karjalainen S, Kerttula R, Pukkala E. Cancer risk among workers at a copper nickel smelter and nickel refinery in Finland. *Int Arch Occup Environ Health* 1992; 63: 547-51.
- 58) Anttila A, Pukkala E, Aitio A, Rantanen T, Karjalainen S. Update of cancer incidence among workers at a copper nickel smelter and nickel refinery. *Int Arch Occup Environ Health* 1998; 71: 245-50.
- 59) Grimsrud TK, Berge SR, Martinsen JI, Andersen A.

Lung cancer incidence among Norwegian nickel-refinery workers 1953–2000. *J Environ Monit* 2003; 5: 190–7.

- 60) Grimsrud TK, Peto J. Persisting risk of nickel related lung cancer and nasal cancer among Clydach refiners. *Occup Environ Med* 2006; 63: 365–6.
- 61) Andersen A, Berge SR, Engeland A, Norseth T. Exposure to nickel compounds and smoking in relation to incidence of lung and nasal cancer among nickel refinery workers. *Occup Environ Med* 1996; 53: 708–13.
- 62) Doll R, Mathews JD, Morgan LG. Cancer of the lung and nasal sinuses in nickel workers: a reassessment of the period of risk. *Br J Ind Med* 1977; 32: 102–5.
- 63) Chovil A, Sutherland RB, Halliday M. Respiratory cancer in a cohort of nickel sinter plant workers. *Br J Ind Med* 1981; 38: 327–33.
- 64) Magnus K, Andersen A, Hogetveit AC. Cancer of respiratory organs among workers at a nickel refinery in Norway. *Int J Cancer* 1982; 30: 681–5.
- 65) Andersen A. Recent follow-up of nickel refinery workers in Norway and respiratory cancer. In: Nieboer E, Nriagu JO, (eds.), *Nickel and human health*. New York: Wiley, 1992: 621–8.
- 66) World Health Organization. *Air Quality Guidelines for Europe— 2nd ed. Chapter 6.10 Nickel*. Geneva: WHO Regional Publications, European Series No.91, 2000.
- 67) Christensen OB, Moller H. Nickel allergy and hand eczema. *Contact Dermatitis* 1975; 1: 129–35.
- 68) Boss A, Menne T. Nickel sensitization from ear piercing. *Contact Dermatitis* 1982; 8: 211–3.
- 69) Rystedt I, Fischer T. Relationship between nickel and cobalt sensitization in hard metal workers. *Contact Dermatitis* 1983; 9: 195–200.
- 70) Zissu D, Cavelier C, De Ceaurriz J. Experimental sensitization of guinea pigs to nickel and patch testing with metal samples. *Food Chem Toxicol* 1987; 25: 83–5.
- 71) Gilboa R, Al Tawail NG, Marcusson JA. Metal allergy in cashiers. An in vitro and in vivo study for the presence of metal allergy. *Acta Derm Venereol* 1988; 68: 317–24.

o-フタロジニトリル



[CAS No.91-15-6]

許容濃度 0.01 mg/m³

(皮)

1. 物理化学的性質・用途

o-フタロジニトリルは1,2-ジシアノベンゼン, 1,2-ベンゼンジニトリルあるいは1,2-ベンゼンジカルボニトリルとも呼ばれ, 常温で黄白色の密度1.24 g/cm³の固体である¹⁾. 分子量は128.1, 融点は141℃, 沸点は304.5℃である¹⁾. 水には難溶性であるが, アセトン, エタノール, ベンゼンなどに溶ける²⁾. わが国では1957年から生産が始まり, 青色染料の中間体として使用されていた²⁾. 製造には無水フタル酸とアンモニアが用いられ, 反応後, 不純物を除去・精製し, さらに遠心分離, 乾燥, 篩の工程を経て製品となる²⁾. 現在の生産量についてはデータが見当たらないが, 2001年のOECDのSIDS初期評価プロファイルには, 化学中間体として1ヶ所で製造されていると記載されている³⁾.

2. 代謝・排泄

白ネズミに50 mg/kgを1回腹腔内投与した後, 血液, 肝臓, 腎臓および脳のo-フタロジニトリル濃度を経時的に測定した実験では, いずれの臓器でも1時間後に最高濃度に達し, 3日後には検出されなくなった⁴⁾. 臓器間の比較では, 血液および肝臓に比較的多かった. また, 尿中には大部分がフタル酸として排泄され, 一部はニトリルのまま排出された.

3. 動物への影響

1) 急性毒性

マウスへの単回経口投与実験では, 投与後, 5–30分で挙尾, 異常発声, その後, 10–15秒の痙攣が起り, 30–60秒間隔で数回繰り返す, 投与後5時間以内で死亡などの記述がある^{5, 6)}. LD₅₀は, 腹腔内投与では34.5 mg/kg (ICR系雌マウス, ポリエチレングリコール(PEG)懸濁)⁶⁾, 62 mg/kg (マウス, アラビアゴム懸濁)⁴⁾, 皮下投与では7.94 mg/kg (d-d系マウス, Tween 20溶解)²⁾, 46.4 mg/kg (ICR系雌マウス, PEG懸濁)⁶⁾, 経口投与65.2 mg/kg (ICR系雌マウス, PEG懸濁)⁶⁾, 171 mg/kg (d-d系雌マウス, 寒天溶液懸濁)⁵⁾, 59–121 mg/kg (d-d系雌雄マウス, 寒天溶液懸濁)⁷⁾の報告がある. 痙攣のED₅₀は, 経口投与126 mg/kg (寒天溶液懸濁)⁵⁾ および45–115 mg/kg (d-d系雌雄マウス, 寒天溶液懸濁)⁷⁾の報告がある. なお, 異性体であるm-フタロジニトリルおよびp-フタロジニトリルのLD₅₀

はそれぞれ腹腔内投与 (ICR系雌マウス, PEG懸濁) で 481.3 mg/kg および 698.6 mg/kg であり, 急性毒性はオルト体がもっとも強い⁶⁾。

SD系ラットに *o*-フタロジニトリル 30, 60, 120, 240 および 480 mg/kg (カルボシキメチルセルロース (CMC)-Na 液懸濁) を経口投与した実験⁸⁾ では, 60 mg/kg 以上で自発運動の低下, 歩行異常, 痙攣および死亡例が見られ, 240 mg/kg 以上ではこれら症状に加えて腹臥位, 異常発声, 挙尾およびチアノーゼが見られた。LD₅₀ は 85 mg/kg (95% 信頼区間 50-143 mg/kg) であった。いずれの群でも剖検所見に異常は見られなかった。

Wistar ラットに *o*-フタロジニトリル 10, 30, 50 および 70 mg/kg (アラビアゴム懸濁) を腹腔内投与し, 脳と脊髄の変化を調べている⁹⁾。Nissl 染色, Bielschowsky 染色, Weigert 染色および HE 染色では病理所見は見られなかったが, Nauta-Gygax 法では 70 mg/kg 群に視床腹部と中脳および橋の網様体でかなりの変性が見られ, 乳頭視床路と大脳皮質で少し変化が見られた。50 mg/kg 群でも視床腹部と中脳・橋の網様体に同様の所見が認められた。

ウサギに *o*-フタロジニトリル 5, 10, 15, 20, 25, 30, 50, 80 および 100 mg/kg (Tween 20 溶解) を腹腔内投与した実験¹⁰⁾ では, 5 mg/kg では痙攣は見られなかったが, 10 mg/kg では 17 時間後に痙攣を起こす例があった。25 mg/kg 以上の群では全例に痙攣が見られ, 投与量が多いほど, 潜時は短くなる傾向があった。また, 30 mg/kg 以上の群では全例が死亡した。痙攣に至る過程では, 不安状態, 両耳のそばだて, 頭をふる, 前肢をつっぱる, 前方突進, 横倒が見られた。脳波の測定も行っているが, 30 mg/kg 以上の群では, 新皮質脳波にまず高振幅の徐波が出現し, 加えて鋭波, 棘波が見られている。ついで, 高振幅の棘波が連続して出現した後, 大発作波に至る。

ウサギに *o*-フタロジニトリル (寒天溶液懸濁) 50 および 300 mg/kg をカテーテルで胃に投与して, 前頭部皮質および後頭部皮質脳波を測定した実験がある¹¹⁾。50 mg/kg 投与では, 投与後, 後頭部皮質に徐波の出現, 前頭部皮質に棘波のまれな出現が見られている。そして, 痙攣が始まると後頭部皮質に発性波が見られ, 痙攣後は高振幅徐波の多いパターンとなる。300 mg/kg 投与では, 40 分後に単発性の棘波が見られ, その後, 徐波の群発が出現し, 60 分後に間欠性痙攣を起こした。

2) 慢性毒性

d-d 系マウスにほぼ毎日 80 mg/kg (CMC 液懸濁) を皮下投与した実験が報告されている¹²⁾。投与後 30 分で元気がなくなり, 呼吸は深く, 腹這い状態となるが, 外部からの刺激には非常に敏感になり, 跳ね回り, 続いて

強直性の痙攣を引き起こす。全例が 9-30 日で死亡した。病理組織学的所見は, 肝臓は小葉中心部の細胞が淡染, 膨大し, 周辺部の細胞がやや濃染し, 染色体融解が見られる。また, 中心部の細胞に空泡化が見られる。腎臓は出血, 糸球体の半月形成, 糸球体腎炎, ネフローゼ, 壊死を認める。また, 脳は, 小出血, 神経細胞の乏血性および萎縮性変化, 大脳皮質の萎縮が認められた。

白ネズミに毎日 0.01, 0.1, 1, 10 mg/kg (アラビアゴム懸濁) を 1 ヶ月間あるいは 3 ヶ月間, 腹腔内投与した実験⁴⁾ では, 餌摂取量, 体重増加, 血液所見 (赤血球, 血色素, ヘマトクリット, 白血球) および肝機能 (血清蛋白, 血清アルカリフォスタファアーゼ, TTT, GOT, GPT, グロス反応) はいずれも対照群と有意差は見られなかった。病理所見は, 10 mg/kg/day の 1 ヶ月投与群, 1 mg/kg/day の 3 ヶ月投与群, および 10 mg/kg/day の 3 ヶ月投与群で軽度の肝細胞変性が見られた。

Wistar 純系雄ラット (初期体重 80 g 前後) に毎日 0.01 mg (約 0.125 mg/kg/day 相当, Tween20 溶解) を 1 ヶ月間, 皮下投与した実験²⁾ では, 体重増加の抑制, 赤血球数減少が見られている。全血比重, 血色素量およびヘマトクリットの変化は少ないため, 著者は高色素性・大血球性の貧血であろうと述べている。チモール懸濁試験にも有意差が見られ, 肝機能障害の可能性を示唆している。

SD系ラットに, 交配前 14 日から交配を経て, 雄は計 44 日間, 雌は妊娠, 分娩を経て哺育 4 日まで, 毎日 1, 6, 30 mg/kg (CMC-Na 液懸濁) を経口投与する実験¹³⁾ が行われている。6 mg/kg/day 投与群では, 雌で総蛋白の増加が認められた。30 mg/kg/day 投与群では, 雌雄で体重増加の抑制および摂餌量減少が見られた。また, 30 mg/kg/day 投与群の雄では, 総コレステロールおよび総蛋白の増加, 血清尿素窒素の減少, 肝臓, 腎臓および精巣の器官重量の増加, 精巣上体の器官重量の減少, 肝臓の小葉中心性肝細胞肥大, 腎臓の近位尿細管上皮の硝子滴沈着および好塩基性尿細管の増加, 精巣の精細管の萎縮, 精巣上体の管腔内の細胞残渣出現, 精子の減少が見られている。著者らは, 肝細胞肥大は薬物代謝酵素の誘導によるのかもしれないと述べている。また, 腎臓の変化は α_2 ミクログロブリン腎症に類似している。30 mg/kg/day 投与群の雌では, 妊娠末期の妊娠 19-23 日に痙攣が見られ, 全例が死亡した。剖検所見では, 下顎リンパ節, 腸間膜リンパ節のリンパ球の萎縮, 胸腺・脾臓の萎縮, 腺胃のびらんおよび潰瘍, 前胃の角化亢進, 扁平上皮細胞の限局性過形成, 副腎皮質束状帯細胞の肥大が認められたが, これらは, ストレス状態の動物に見られる変化であり, 投与物質の直接的影響ではないとしている。また, 痙攣を確認した 2 例の脳と脊髄には LFB 染色では異常所見は見られなかった。

Wistar ラットに *o*-フタロジニトリル 0.01, 0.1, 1, 10 mg/kg (アラビアゴム懸濁) を毎日 1 ヶ月および 3 ヶ月にわたり腹腔内投与し, 脳と脊髄の変化を調べている¹⁴⁾. Bielschowsky 染色, Weigert 染色, HE 染色では病理所見はみられなかったが, Nauta 法では, 1 および 10 mg/kg/day 群で視床腹部と中脳・橋の網様体の変性が見られ, 視床核 (特に側部と背部) にもわずかな変化が見られた. Nissl 染色では 10 mg/kg/day 群で視床腹部における染色質融解, 細胞質と核のピクノーシス, 空泡変性, 均質化, 細胞の破壊を認めた. ただし, 各群 (投与量と染色法の組み合わせ) で使用したラットは 1 匹あるいは 2 匹と少ないため, これらの結果の評価は困難である.

ウサギに *o*-フタロジニトリル 5, 10, 15, 20 および 25 mg/kg (Tween 20 溶解) を 60-90 日間にわたり腹腔内投与した実験¹⁵⁾ では, 運動制限および過敏状態を示すものが多く, 10 mg/kg/day 以上の群で痙攣が見られた. 10 mg/kg/day 群について脳波の測定を行ったところ, 全例に新皮質脳波の徐波傾向が見られた. 海馬脳波は初期には覚醒水準の促進が見られたが, 60 日目には投与前と顕著な差はなくなった.

3) 生殖発生毒性

上記の SD 系ラットでの実験 (1, 6, 30 mg/kg/day 経口投与)¹³⁾ では, 生殖発生毒性についても検討している. 親動物では, いずれの投与群でも性周期, 交尾率, 受胎率, 黄体数, 着床数, 着床率に変化は見られなかった. 分娩率, 出産率, 妊娠期間, 分娩・哺育行動については, 雌の 30 mg/kg 投与群の場合, 妊娠末期に全例が死亡したため観察できなかったが, 6 mg/kg 投与群では, いずれの指標にも変化は見られなかった. 児動物では, 出産児数, 出生生児数, 性比, 出生率, 新生児 4 日生存率, 外表, 一般状態, 体重, 剖検所見に変化は見られなかった.

4) 遺伝毒性

チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験が行われている¹⁶⁾. 試験濃度 0.05-0.80 mg/ml で連続処理 (24 時間) では染色体構造異常は認められなかったが, 0.40 および 0.80 mg/ml で倍数性細胞の誘発頻度はそれぞれ 1.63% および 4.13% であり, 対照群より有意に高かった. また, 試験濃度 0.16-1.3 mg/ml で短時間処理 (6 時間) では, S9 mix 非存在下でも存在下でも染色体構造異常は認められなかった. しかし, 倍数性細胞の誘発はすべての濃度で見られ, その頻度は S9 mix 非存在下では 1.13-9.50%, S9 mix 存在下では 5.13-26.13% であった. したがって, 染色体異常 (倍数性細胞) を誘発することが確認された.

細菌を用いる復帰変異試験も行われている¹⁷⁾. 使用した菌は *Salmonella typhimurium* TA100, TA1535,

TA98, TA1537 および *Escherichia coli* WP2 uvrA である. 試験濃度 0.313-5.0 mg/plate で, 陰性対照値の 2 倍以上の復帰変異コロニー数の増加は見られなかった.

5) 発がん性

CC-57-W 系マウス雌雄および Rapallo breed sterile ラット雌雄を使用した発がん性試験が行われている¹⁸⁾. 経口投与 (週 5 回), 皮下投与 (10 日に 1 回) および皮膚塗布で 2 年間以上投与している. マウスでは, 1 回の投与量を初期の 5 ヶ月間減少させており, 経口投与では 2 mg/匹から 1 mg/匹に, 皮下投与では 2 mg/匹から 0.2 mg/匹に, また皮膚塗布では 2 mg/匹から 0.8 mg/匹にしている. ラットでは, 5 mg/匹の投与量で 3 年間以上, 経口投与および皮下投与している. これらの投与量はマウスでは約 10-100 mg/kg に, ラットでは約 25 mg/kg に相当する. Leukaemias (白血病様病変) の発症率が極めて高く, マウスで経口投与群 23 匹中 23 匹, 皮下投与群 22 匹中 20 匹, 皮膚塗布群 27 匹中 19 匹に, ラットでは経口投与群 18 匹中 6 匹, 皮下投与群 28 匹中 15 匹に見られている. しかし, 対照群での白血病様病変に関する情報はマウスで 6.8% であったと記述されているのみである. 白血病様病変の発症率が高いことは注目に値するが, 対照群に関する情報不足などのため, 結果の解釈が困難である.

OECD の SIDS 初期評価プロファイル³⁾ では, 上記の発がん性試験について, 対照群あるいはヒストリカルコントロールでの腫瘍の発生率ならびに死因の記述がないため有効でないとしており, 評価できないと考えるべきなのかもしれない.

4. ヒトへの影響

1957 年から *o*-フタロジニトリルの生産を開始した神奈川県のある工場では, それから 1 年半の間に作業員 10 人が突発性の意識障害を発症した^{2, 19, 20)}. 不純物の精製, 遠心分離, 乾燥, 篩, 袋詰め作業中に飛散した粉塵の吸入および皮膚からの吸収が原因と考えられた. 発作は昼の休憩時間や帰宅途中, あるいは休日に突然あらわれ, その時には間代性の痙攣と除脈がみとめられ, 逆行性の健忘が一時的に見られることもあるが, 特別の後遺症もなく回復した. その後, マスク (種類の記載なし) の装着, 手洗い, うがいの励行により意識障害は見られなくなった. しかし, 作業員 3 人が黄疸を発症したため, 健康調査が 3 回行われている. 著しい所見は少ないとしているが, 1 回目の調査では塩基性顆粒赤血球数および容積指数の増大, 血清 A/G 比の減少, 紫斑数の増加の傾向が疑われると述べている. その後の健康調査結果では, 全血比重および血漿比重の減少, 色素指数の低下, チモール懸濁および黄疸指数の増加が見られている. 上田はこれらの結果から, 貧血および肝機能障害の可能性を指

摘している。

1963年から o -フタロジニトリルの試験製造を開始した大阪府の工場では、作業者が吐き気、頭痛、食欲減退、物忘れを訴え始め、2名が勤務終了直後、意識障害を発症した¹⁹⁻²¹。さらに1964年からは兵庫県の工場で本格生産を開始したが、同様の症状の訴えが始まり、4名が意識障害を発症した。その他にメニエル氏病と診断されたものや黄疸を発症するものが現れた。喜田村ら²²は、袋詰作業場における改善後の o -フタロジニトリル濃度が 0.08 mg/m^3 であり、防毒マスクおよび防護衣の着用と合わせて中毒発生を事実上防止できると述べている(1966年4月報告)。しかし、細川²¹は同工場で1966年7月にも1人が発症したと記載している。どの工程での曝露により発症したのかが不明なので、 0.08 mg/m^3 で症状がでるのかどうかはわからない。

ドイツの o -フタロジニトリル製造工場における中毒例が報告されている。プラント操作室での計測器監視と遠心分離機からの粉末の取り出しを行っていた労働者が意識を失って倒れているのを同僚が発見した。左耳および鼻から出血しており、時々癲癇様の痙攣をしていた。病院で治療を行っていたが、11日目に痙攣発作により転倒し頭蓋骨折により死亡した²³。

この例を含めた32の中毒症例も報告されている^{24, 25}。特に暑い夏期に、発汗を伴う作業をした後に、癲癇様の痙攣を生じることが多く、また、これらの発作はしばしば帰宅途上あるいは自宅でも起こっている。22名のべ34回の発作について検討し、曝露経路は吸入2回、皮膚29回、吸入および皮膚3回であり、潜伏期間は最短で10-20分、最長で24-48時間と推定されている。症状としては、意識喪失、痙攣、嘔吐、悪心、吐き気、めまい、皮膚粘膜刺激、頭痛、口からの泡吹き、外傷、舌噛み、逆行性記憶喪失などが見られている。急性中毒による死亡例の剖検では脳に病理学的所見は認められなかった。

o -フタロジニトリルの急性中毒患者11人を含む製造労働者81人(1-34年間勤務)に対して、記憶検査、神経検査、血液所見、肝機能検査および尿検査を行っているが、異常所見は見られていない²⁶。また、急性中毒患者11人を含む15人の脳波検査でも異常は見られなかった。 o -フタロジニトリルの急性中毒患者7人を含む作業員20人(32-62歳、2-24年間曝露)について、リンパ球の染色体試験を行ったが、対照との間に有意差は見られなかった²⁷。

o -フタロジニトリル製造工場の退職者83人(6ヶ月以上の曝露)のコホート研究が行われている²⁸。全死亡数は13人であり期待値(11.92人)との間に有意差は見られなかった。また、悪性腫瘍死亡は4人(肺がん2人、胃がん1人、骨髄性白血病1人)であり、やはり有意差

はなかった。

5. 他の機関における情報

ACGIH, OSHA および DFG では許容基準は設定されていない。わが国では、 o -フタロジニトリルは特定化学物質等障害予防規則において第2類物質に指定されており、局所排気装置の性能要件のひとつである抑制濃度は 0.1 mg/m^3 と設定されている。ただし、その根拠は明確でない。なお、異性体である m -フタロジニトリルについては、ACGIH (TLV) は 5 mg/m^3 を設定している²⁹。

6. 許容濃度の提案

o -フタロジニトリル曝露によるヒトへの影響としては、吐き気、嘔吐、悪心、めまい、皮膚粘膜刺激、頭痛などの自覚症状があり、さらに高濃度曝露では、意識喪失、痙攣、口からの泡吹き、舌噛み、逆行性記憶喪失がある^{19-21, 25}。また、貧血および肝機能障害も疑われている²。したがって、これらの症状の閾値がわかれば、その値を基に許容濃度を設定できる。作業現場での気中 o -フタロジニトリル濃度としては、上記のように、兵庫県の工場の袋詰作業場で 0.08 mg/m^3 との報告があり、防毒マスクおよび防護衣の着用と合わせて中毒発生を事実上防止できるとの記述がある²²。しかし、袋詰作業場であるかは不明であるが、同工場においてこれ以降も中毒事例の発症報告がある²¹。また、許容濃度は呼吸保護具を着用しないことを前提とした基準値であり、この値は許容濃度の設定に使用できない。以上のように、ヒトにおける量-反応関係に関する情報はほとんどないため、動物実験結果から許容濃度を設定せざるを得ない。

o -フタロジニトリルを反復投与した動物実験において用量に関連して見られた影響は、白ネズミへの腹腔内投与による肝細胞変性⁴、SD系ラットへの経口投与による体重増加抑制、摂餌量減少、総コレステロールおよび総蛋白の増加、血清尿素窒素の減少、肝臓、腎臓および精巣の重量増加、精巣上体の重量減少、小葉中心性肝細胞肥大、近位尿細管上皮の硝子滴沈着および好塩基性尿細管、精巣の精細管萎縮、精巣上体の管腔内の細胞残渣出現および精子の減少¹³、Wistar系ラットへの腹腔内投与による視床腹部の変性、中脳および橋の網様体の変性¹⁴、ウサギへの腹腔内投与による痙攣¹⁵である。各実験における最小毒性量 (LOAEL) はそれぞれ1, 6, 1および 10 mg/kg/day であり、無毒性量 (NOAEL) はそれぞれ0.1, 1, 0.1および 5 mg/kg/day である。Wistar純系雄ラットに約 0.125 mg/kg/day を皮下投与した実験²では、対照群と比較して体重増加抑制および赤血球数減少が見られているが、他の用量での検討を行っていないため、 o -フタロジニトリルによる影響であるか明確でない。

上記の NOAEL の中でもっとも低い 0.1 mg/kg/day (3ヶ月投与) を使用する。腹腔内投与と経気道曝露は同等と考えて不確実係数 (UF) は考慮しない。種差による UF を 10 とする。また、この実験の投与期間が3ヶ月と短いこと、および結果の信頼性は不十分であるが白血球様病変の罹患率が高い動物実験結果¹⁸⁾があることを考慮し、これらを合わせた UF として 5 を用いる。体重 50 kg、勤務中の呼吸量 10 m³ を仮定すると、0.01 mg/m³ (= 0.1 (mg/kg/day) × 50 (kg) / (10 (m³/day) × 10 × 5)) が算出される。この値を許容濃度として提案する。

また、発汗の伴う作業後に痙攣を生じることが多いとの記述から、皮膚吸収が重要な体内取込経路になっていることが伺われるため、皮膚マークを付ける。

文 献

- International Occupational Safety and Health Information Centre. 1,2-dicyanobenzene. International Chemical Safety Cards. [Online]. 2004. [cited 2008 Aug 31]; Available from: URL: http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/_icsc06/icsc0670.htm.
- 上田 久. フタロジニトリル中毒の衛生学的研究. 横浜市大誌 1970; 11: 1425-56.
- OECD. SIDS initial assessment profile. [Online]. 2001. [cited 2008 Aug 31]; Available from: URL: http://www.jetoc.or.jp/HP_SIDS/htmlfiles/91-15-6.htm. (邦訳)
- 喜田村正次, 塚本利之, 住野公昭ほか. フタロニトリルの実験的研究. 産業医学 1966; 8: 213.
- 深山智代, 勝沼晴雄. フタロ・ジニトリルの急性毒性に関する実験的研究. 産業医学 1966 8: 213-4.
- Yoshikawa H, Kawai K. Toxicity of phthalodinitrile and tetrachlorophthalodinitrile I. Acute toxicity in mice. Ind Health 1966; 4: 11-5.
- 勝沼晴雄. フタロジニトリルの致死量と痙攣誘発量に関する実験的研究—とくに個別飼育動物と群飼育動物の比較について—. 災害医学委託研究報告, 1966.
- 三菱化学安全科学研究所. 1,2-ジシアノベンゼンのラットを用いる単回経口投与毒性試験. [Online]. [cited 2008 Aug 31]; Available from: URL: http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/paper/paper91-15-6a.html
- Nakamura K, Ohyanagi H, Suzuki A. Histological studies on the rat brain in case of acute phthalodinitrile intoxication. Kobe J Med Sci 1965; 11: 63-72.
- 伊藤純一. フタロジニトリルの神経毒性作用に関する研究. 1編. フタロジニトリルによるけいれん発作とその向神経作用に関する電気生理学的検討. 関西医大誌 1971; 23: 93-101.
- 深山智代. 数種の工業中毒物質の中樞神経系におよぼす影響—動物における脳波の変化—. 産業医学 1968; 10: 531-43.
- 久保田重孝, 石津澄子, 山本和子, 加藤桃代. Phthalonitrile, Iso Phthalonitrile, Tere Phthalonitrile, m-Xylylenediamine, Carboxymethylcellulose の毒性に関する研究 (第二報). 中央労働災害防止協会・労働衛生サービセンター, 1970.
- 三菱化学安全科学研究所. 1,2-ジシアノベンゼンのラットを用いる反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験. [Online]. [cited 2008 Aug 31]; Available from: URL: <http://wwwdb.mhlw.go.jp/ginc/cgi-bin/view.pl?html=/ginc/dbfile1/paper/paper91-15-6d.html>.
- Nakamura K, Ohyanagi H, Suzuki A. Histological studies on the rat brain in case of chronic phthalodinitrile intoxication. Kobe J Med Sci 1965; 11: 139-50.
- 伊藤純一. フタロジニトリルの神経毒性作用に関する研究. 2編. 植え込み電極法によるフタロジニトリルくりかえし投与の影響に関する検討. 関西医大誌 1971; 23: 102-5.
- 食品薬品安全センター. 1,2-ジシアノベンゼンのチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験. <http://wwwdb.mhlw.go.jp/ginc/cgi-bin/view.pl?html=/ginc/dbfile1/paper/paper91-15-6f.html>. アクセス 2008.08.31
- 食品薬品安全センター. 1,2-ジシアノベンゼンの細菌を用いる復帰変異試験. <http://wwwdb.mhlw.go.jp/ginc/cgi-bin/view.pl?html=/ginc/dbfile1/paper/paper91-15-6e.html>. アクセス 2008.08.31
- Pliss GB, Volfson NI. On leukosogenic effect of phthalodinitrile. Vop Onkol 1972; 18: 81-6 (in Russian).
- 久保田重孝. フタロジニトリル中毒. 労働の科学 1965; 20: 27-9.
- 労働省労働衛生課. フタロジニトリル中毒 突然くる発症状態. 労働衛生 1965; 6: 302-4.
- 細川 汀. 新しい職業病の発生のしかた (実例). 細川汀編. 職業病と労働災害. 東京: 労働経済社, 1967: 153-6.
- 喜田村正次, 塚本利之, 住野公昭ほか. フタロニトリルの毒性に関する実験的研究. 第 39 回日本産業衛生学会抄録集, 1966.
- Zeller H, Hofmann HT, Thiess AM, Hey W. Zur Toxizität der Nitrile. Abl Arbeitsmed 1969; 19: 225-38.
- Chemie BG. o-Phthalodinitrile. Toxicological Evaluations 2. Springer Verlag, 1991: 75-86.
- Thiess VAM. Beobachtungen von Gesundheitsschädigungen und Vergiftungen durch Einwirkung von o-Phthalodinitrile. Zentralblatt für Arbeitsmedizin und Arbeitsschutz 1968; 18: 303-12.
- Kleinsorge H, Thiess AM, Zeller H. Untersuchungen zur Morbidität bei Mitarbeitern aus der ortho-Phthalodinitrile-Produktion] Zentralbl Arbeitsmed Arbeitsschutz Prophyl 1979; 29: 130-2.
- Fleig I, Thiess AM. Chromosomenuntersuchungen bei Mitarbeitern mit Exposition gegenüber ortho-Phthalodinitrile Zentralbl Arbeitsmed Arbeitsschutz Prophyl 1979; 29: 127-9.
- Frentzel-Beyme R, Thiess AM, Wieland R. Mortalitätsurvey bei Mitarbeitern aus der ortho-Phthalodinitrile-Produktion Zentralbl Arbeitsmed Arbeitsschutz Prophyl 1979; 29: 121-7.
- American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. Cincinnati: ACGIH, 2007.