

## 許容濃度の暫定値の提案理由 (2010 年度)

平成 22 年 5 月 26 日  
日本産業衛生学会  
許容濃度等に関する委員会

トリクロロホン  
(ジメチル=2,2,2-トリクロロ-1-  
ヒドロキシエチルホスホナート)  
 $C_4H_8Cl_3O_4P$  (分子量 257.44)  
[CAS No. 52-68-6]  
許容濃度 0.2 mg/m<sup>3</sup> (皮)

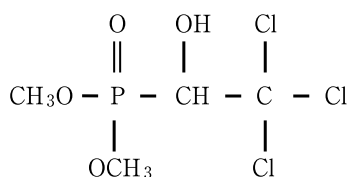
## 1. 用途

ディプテックスの商品名で流通しており、水稻、野菜、果樹などの農耕地、また家庭用殺虫剤として広く利用されている。一方、フェニトロチオンと並んで公園の樹木や街路樹への散布に利用されることが多く、散布事業者の曝露や周辺住宅地域への飛散も問題となっている。ディプテックス製造工程を含め、工場内の曝露にも注意する必要がある。なおトリクロロホンは、メトリホナート (Metrifonate) の名でヒトの住血吸虫症の治療薬としても用いられてきた。

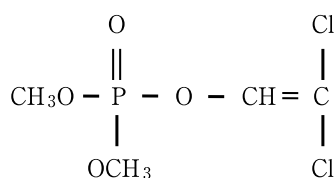
2006 年の輸入量は、原体で約 290 t<sup>1)</sup>、2006 年度の PRTR データでは、環境中への排出量は 224 t と推定されている<sup>2)</sup>。

## 2. 物理・化学的性質

トリクロロホンは、沸点 100 °C (0.1 mmHg)<sup>3)</sup>、融点 83 ~ 84 °C<sup>4)</sup>、比重 1.73 (20 °C/4 °C 水)<sup>4)</sup>、蒸気圧  $7.8 \times 10^{-6}$  mmHg (20 °C)<sup>5)</sup>、水溶解度 120 g/l (20 °C) の無色の結晶である<sup>6)</sup>。金属に対して腐食性を有する<sup>3, 7)</sup>。



トリクロロホンの構造式



ジクロロボスの構造式

## 3. 曝露, 吸収, 代謝, 排泄

トリクロロホンは、経口・経皮・吸入いずれの曝露経路でも容易に吸収され、速やかに体組織に分布し排泄される。マウスに経口投与すると 12 時間後には 70-80% が排泄され、生物学的半減期は 80 分程度である<sup>8, 9)</sup>。

トリクロロホンは、水中、体液中及び体組織内で加水分解及び脱塩化水素反応を受ける。暖めたり pH6 以上の環境下では、さらに早く分解が進む。トリクロロホン自身は、アセチルコリンエステラーゼ阻害が非常に弱い。この反応によって生じるジクロロボス (dichlorvos, DDVP) は強く阻害する<sup>10, 11)</sup>。トリクロロホンを腹腔内に投与したマウスの脳にジクロロボスが検出された報告がある。また、牛の皮膚及び胃内にトリクロロホンを投与したところ、投与後 22 日まで、母乳中にトリクロロホンとジクロロボスが検出された<sup>9)</sup>。

健康な成人男性ボランティアにトリクロロホンを 2, 5, 7.5, 12 mg/kg 経口摂取してもらい、体内動態を調べた報告がある<sup>12)</sup>。トリクロロホンの最高血中濃度は摂取後 12 分-2 時間の間で、血中半減期は約 2 時間であった。血中ジクロロボスの濃度は、トリクロロホンの濃度依存性に増加し、投与量にかかわらずトリクロロホンの 1/100 であった。トリクロロホンは、8 時間後まで検出され、ジクロロボスはそれ以前に検出限界以下に低下した。ジクロロボスの半減期は約 3.8 時間であった。

トリクロロホンとその代謝物は、主に尿中に排泄される。<sup>32</sup>P ラベルしたトリクロロホンをラット腹腔内に投与すると、尿中には主に dimethyl phosphate が排泄され、monomethyl phosphate や orthophosphate, o-demethyl trichlorfon などが検出された<sup>13)</sup>。

## 4. ヒトにおける影響

1985 年の最初の 9 ヶ月に、カリフォルニアの農薬散布に従事した 542 人の農業従事者で、コリンエステラーゼ活性を調査した報告がある。トリクロロホンを含む有機リンやカーバメート殺虫剤を 30 日間に 3 時間以上使用した場合に記録をとった。26 人 (4.8%) が、これ以上の曝露を禁止するカリフォルニアの基準 (赤血球でベースラインの 60%, 血漿でベースラインの 50% より低くなった場合) 以下に低下しており、この内の 8 人が、何らかの殺虫剤が原因である疾患に罹患していた<sup>14)</sup>。

50 歳の男性が、有機リン殺虫剤を服用して死亡した事例報告がある。胃の内容物からトリクロロホンとメチダチオンが検出された。心臓血液中のトリクロロホンとメチダチオン濃度は、それぞれ 409 と 1.9 µg/ml で、大腿静脈で 281 と 0.4 µg/ml、大脳で 430 と 5.8 µg/g、脳幹部で 385 と 5.1 µg/g、右肺尖部で 256 と 2.8 µg/g、左肺基部で 449 と 15.1 µg/g、肝臓で 856 と 131 µg/g、右腎臓で 460 と 1.6 µg/g、左腎臓で 390 と 1.9 µg/g、脾臓

で 524 と 3.4  $\mu\text{g/g}$ , 大腿部の筋肉で 152 と 0.6  $\mu\text{g/g}$ , 尿中で 207 と 0.9  $\mu\text{g/ml}$ , 胃の内容物で 20,000 と 19,400  $\mu\text{g/g}$ であった。死因は, 急性のトリクロロホンおよびメチダチオン中毒と診断された<sup>15)</sup>。

1983-1984年の断面調査と1977年から1982年までの間に収集したサーベイランス調査結果とを比較した報告がある。対象者は, トリクロロホンを容器詰めする作業に従事する36人から110人までの様々な労働者集団であった。1977-1982年の平均曝露濃度は, 0.95-3.30  $\text{mg/m}^3$ であったが低下傾向を示し, 中毒事例も減少傾向を示した。1983-1984年の調査結果では, 曝露濃度は, 1  $\text{mg/m}^3$  近辺または未満で, 皮膚表面積あたりの濃度は, 0.50-5.92  $\mu\text{g/cm}^2$ の範囲であった。対象者において, 曝露前と比較し雇用3ヶ月後の血中コリンエステラーゼ(原文では“blood cholinesterase”)活性は, 一様に有意に抑制された。また, 1977年から1982年の各年のトリクロロホンの気中濃度の中央値は, 0.28  $\text{mg/m}^3$  から 2.48  $\text{mg/m}^3$  の間であった。0.5  $\text{mg/m}^3$  の濃度で, 血中コリンエステラーゼ活性が軽度だが明白に抑制された。呼吸器からの吸入に加え, 夏の暑い時期には皮膚からの吸収も多かったものと考察している。著者らは, この結果から最大許容濃度として 0.5  $\text{mg/m}^3$  を提案している<sup>16)</sup>。

この報告の中の一つに, 中国において, トリクロロホンを精製し容器に詰める作業に従事する110人(男性37人, 女性73人, 年齢17-62歳)の労働者と75人の対照者で影響を比較したものがある。曝露グループは, 作業工程で分けられ, それぞれのトリクロロホンの環境濃度の中央値は, 1.54  $\text{mg/m}^3$  (精製加工工程: 高濃度群), 0.98  $\text{mg/m}^3$  (容器詰め工程: 中濃度群), 0.52  $\text{mg/m}^3$  (付随作業: 低濃度群) の3つのサブグループに分けられた。曝露濃度と血中コリンエステラーゼ活性低下との関連では, 低濃度群が平均でコントロール群の83%, 中濃度群が50%, 高濃度群40%に低下した。脳波の変化では, コントロール群で1.3%, 低濃度群で10.5%, 中濃度群で11.5%, 高濃度群で30.8%に認められ, それぞれ量—影響ないし量—反応関係が認められた。曝露を中止してから4ヶ月後, ほとんどの所見が沈静化し, 血中コリンエステラーゼも回復したが, 神経症様症状と脳波の変化が曝露群の何人かになお認められた。これらの結果から, 著者らは, 中国における現在の最大許容濃度 1  $\text{mg/m}^3$  の引き下げを提案している<sup>17)</sup>。

## 5. 実験動物等における毒性

LD<sub>50</sub> は, 438  $\text{mg/kg}$  (ラット, 経口)<sup>18)</sup>, 250  $\text{mg/kg}$  (ラット, 腹腔)<sup>18)</sup>, 579  $\text{mg/kg}$  (マウス, 経口)<sup>18)</sup>, 500  $\text{mg/kg}$  (マウス, 腹腔)<sup>18)</sup>, 400  $\text{mg/kg}$  (ラット, 皮下)<sup>19)</sup>, 267  $\text{mg/kg}$  (マウス, 皮下)<sup>19)</sup>, > 5,000  $\text{mg/kg/24h}$  (ラット, 経皮)<sup>20)</sup>, などいくつかの報告がある。吸入

曝露では, LC<sub>50</sub>: 533  $\text{mg/m}^3/4\text{h}$  (ラット, 吸入)<sup>21)</sup> がある。

### 1) 急性及び亜急性毒性

トリクロロホンを 0, 12.7, 35.4, 103.5  $\text{mg/m}^3$  の濃度で, 1日6時間, 3週間, 合計15回ラットに曝露させたところ, 体重増加, 血液学的検査, 臨床化学検査, 尿検査では, どの濃度でも影響は見られなかった。103.5  $\text{mg/m}^3$  の濃度で, 雄において血漿, 赤血球, 脳のコリンエステラーゼ活性が, それぞれ42, 31, 22%抑制された。メスにおいては量依存性に, 35.4  $\text{mg/m}^3$  では, それぞれ39, 26, 26%の抑制, 103.5  $\text{mg/m}^3$  では, 48, 44, 47%の抑制が認められた。唯一相対的臓器重量の有意な変化が認められたのは雄の脾臓で, 35.4, 103.5  $\text{mg/m}^3$  の濃度でそれぞれ約20, 25%量依存性に増加した。異常な組織学的所見は, どの組織においても観察されなかった<sup>22)</sup>。

トリクロロホンを繰り返し曝露させたラットの坐骨神経の電気生理学的活動性を測定した報告がある。量依存性に坐骨神経のアクションポテンシャルの立ち上がり時間 (rise time), 相対的面积 (relative area), 不応期 (refractory period) の持続に変化が生じた。これら観察された変化は, 神経の興奮性増加を示していたが, 神経の組織学的な変化は生じなかった<sup>23)</sup>。

また, 鶏 (Isabrown) に1夜絶食後午前8-9時の間に 80  $\text{mg/kg}$  のトリクロロホンを管を用いて経口1回投与したところ, 36時間後に, すべての鶏で80-90%の血漿及び血中コリンエステラーゼ活性の抑制が生じた。しかし, 脳のNeuropathy Target Esteraseの抑制は20%未満で, 遅発性神経毒性の臨床的徴候は見られなかった<sup>24)</sup>。

### 2) 慢性毒性

ラットにトリクロロホンを 100, 500, 2,500 ppm 食餌に加えて13週にわたって観察した報告がある。体重減少は, 雄の2,500 ppm群で認められたが, 雌では認められなかった。餌の摂取量は, 雄雌とも500と2,500 ppmで低下した。この実験では, 神経毒性の評価を functional observational battery (FOB) と臨床所見の観察で行っている。FOBは, まず動物のケージの中における姿勢や歩き方, 活動性, 間代性あるいは強直性の動き, 異常な行動や明らかな中毒の徴候など詳細な観察から始まり, 移動や扱いに対する反応が評価される。そして様々な臨床徴候, たとえば, 流涎, 流涙, 瞳孔の大きさや筋緊張などを観察する。次にケージから出して地面の上で同様の観察と呼吸の状態を見る。残りの2分で, 出現した出来事の累積, 尿量, 便量を記録する。そして動物たちは, 視覚, 聴覚, 触覚の刺激に対する反応が評価され, 最後に障害の評価のための空中立ち直り反射 (aerial righting reflex), 握力, 着地における開脚

(landing foot splay), 結腸温, 体重などが測定される。

雄では, 神経筋の異常として空中立ち直りの障害が FOB で 2,500 ppm において出現, 自律神経症状として肛門周囲の変色が FOB と臨床所見観察の両方で 2,500 ppm において出現したため, 最大無作用量 (Non Observed Effect Level: NOEL) を FOB と臨床所見観察両方とも 500 ppm とした。雌では, 尿の変色が FOB と臨床所見観察の両方とも 2,500 ppm で出現したため, こちらも NOEL を FOB と臨床所見観察両方とも 500 ppm とした。

2,500 ppm において雄雌とも運動活動性が低下した。2,500 ppm において赤血球コリンエステラーゼが雄で 44%, 雌で 76%, 脳コリンエステラーゼが雄で 29%, 雌で 64%, 血漿コリンエステラーゼが雄で 21%, 雌で 77% 抑制された。500 ppm において赤血球コリンエステラーゼが雄では抑制が認められなかったが, 雌で 18%, 脳コリンエステラーゼが雄で 9%, 雌で 17%, 血漿コリンエステラーゼが雄で 8%, 雌で 24% 抑制された。100 ppm において赤血球コリンエステラーゼは雄では抑制が認められなかったが, 雌で 6%, 脳コリンエステラーゼは雄雌とも抑制が認められなかったが, 血漿コリンエステラーゼが雄のみ 8% 抑制された。眼科学的所見は, どの濃度でも認められなかったが, 神経病理学的所見では, 脊髄神経根のミエリン変性が雄雌とも 2,500 ppm のみで観察されたことから NOEL を 500 ppm とした<sup>25)</sup>。原文では, NOEL としているが, 内容的にこれは最大無毒性量 (Non Observed Adverse Effect Level: NOAEL) と表現すべきと考え, 以下 NOAEL を用いる。

以上の結果から NOAEL はだいたい 500 ppm あたりと考えられるが, 実際のトリクロロホンの摂取量に換算すると, 雄は 31.2 mg/kg/day, 雌は 35.4 mg/kg/day に相当する。

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

を用い, 労働時間 8 時間の成人の呼吸量を  $10 \text{ m}^3$ , NOAEL を 31.2-35.4 mg/kg/day の範囲で考え, ヒトの体重 60 kg でこの曝露量に相当する気中濃度は, 不確実係数を 200 (種差で 10, 個体差で 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,  $0.94 \sim 1.06 \text{ mg/m}^3$  と計算される。

環境省平成 20 年度農薬吸入毒性評価手法確立調査によりラットを用いたトリクロロホンの 28 日間吸入毒性試験が実施された。投与経路は全身曝露による経気道投与であった。ラットを吸入チャンパーに入れ, 水溶液の

ミストを送り込み全身に曝露させた。投与期間は 1 日 6 時間, 1 週 5 日の曝露で, 28 日間行った。投与濃度は, 10, 30, 100 mg/m<sup>3</sup> で, 対照群は正常空気による換気のみとした。この濃度のトリクロロホンで死亡するラットはいなかった。一般状態の観察, 体重及び食餌摂取量の測定, 血液学的検査 (赤血球数, ヘモグロビン濃度, ヘマトクリット値, 平均赤血球容積, 平均赤血球ヘモグロビン量, 平均赤血球ヘモグロビン濃度, 血小板数, 網赤血球比, 白血球数, 白血球分類), 血液生化学的検査 (総蛋白, アルブミン, A/G 比, 総ビリルビン, グルコース, 総コレステロール, トリグリセライド, リン脂質, AST, ALT, LDH, ALP,  $\gamma$ -GTP, CK, 尿素窒素, クレアチニン, ナトリウム, カリウム, クロール, カルシウム, 無機リン), リンパ球サブセットの測定 (全血 T 細胞: CD4+, CD8+, CD4/CD8 比, 胸腺 T 細胞: CD4+, CD8+, CD4+/CD8+ double positive, CD4-/CD8- double negative, 脾臓 T 細胞: CD4+, CD8+), 剖検観察, 臓器重量の測定及び病理組織学的検査では, 毒性影響は見られなかった。アセチルコリンエステラーゼ活性の測定では, 雄では血漿で全投与群, 脳と赤血球で  $30 \text{ mg/m}^3$  以上の群に, 雌では脳と血漿で  $30 \text{ mg/m}^3$  以上の群に低下がみられた。この結果から, 雄の  $100 \text{ mg/m}^3$  群の赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性が 20% 以上 (25%) 抑制されたことから, この変化を毒性影響と考え, NOAEL を  $30 \text{ mg/m}^3$  とした<sup>26)</sup>。この結果に不確実係数を 100 (種差で 10, 個体差で 10) として計算すると,  $0.30 \text{ mg/m}^3$  と計算される。先の経口摂取の実験結果と比較して低い値となっているが, この結果の内容から見ると NOAEL というより NOEL に近いものと判断される上, 全身曝露のため, 実際には吸入曝露に加え経皮, 経口曝露も生じているものと推測されるため, 妥当な結果と考えた。

### 3) 発がん性

人に対する発がん性については, 評価ができる報告が見あたらない。動物実験においては, ラットを用い, 白血病移植モデル (leukemia transplant model) で, 腫瘍の進展 (tumor progression) を見たものがある。2 年間飲料水に入れて飲ませると, 2.5 または 5.0 mg/ml の濃度で, 脾臓肥大と赤血球数やヘモグロビン濃度等の低下が見られ, 潜在的な発がん性に注意が必要と述べている<sup>27)</sup>。しかし, 発がん性の証拠を得るには報告が少なく, 情報が不十分である。

### 4) 変異原性 遺伝毒性

トリクロロホンは, 突然変異誘発前の DNA アルキル化を引き起こすと報告されている<sup>28)</sup>。

卵胞に細胞封入されたマウスの卵母細胞のホルモン刺激減数分裂回復期に,  $100 \mu\text{g/ml}$  のトリクロロホンを加えると, *in vitro* 排卵の 16 時間前の最初の細胞分裂にお

いて染色体非分離が有意に増加した。より低い濃度の  $6\mu\text{g}/\text{ml}$  では、極体形成が阻害された。卵胞成熟期における慢性的なトリクロロン曝露によって、卵母細胞が、受精後にアンバランスな染色体を持つ着床前胚子を形成する素因を持つかもしれない<sup>29)</sup>。

チャイニーズハムスターの卵巣細胞を使って、トリクロロンを含む5つの有機リン殺虫剤で遺伝毒性を調べた研究では、姉妹染色分体交換の誘発が、アセテート、トリクロロン、モノクロトホス、メタミドホス、ジクロロボスの順に強かったが、トリクロロンで染色体異常は生じなかった<sup>30)</sup>。

ヒトリンパ芽球セルラインで、トリクロロンによる有糸分裂異数体の誘発を調べたところ、 $\text{pH}5.5$  の環境下で染色体欠損と染色体非分離が生じた。 $20\mu\text{g}/\text{ml}$  以上の濃度において、動原体欠損小核産生を伴う染色体の構造的損傷も生じた<sup>31)</sup>。

以上のように、*in vitro* における変異原性試験では複数の陽性の報告があるが、*in vivo* 試験では、シリアハムスターに  $\text{LD}_{50}$ 、その  $1/2$ 、 $1/5$ 、 $1/10$  を腹腔に投与し、陽性コントロールに  $40\text{mg}/\text{kg}$  シクロフォスファミドを使って骨髓細胞の染色体異常を見たものがあるが、結果は陰性で<sup>32)</sup>、陽性と判断できる報告はなかった。

#### 5) 催奇形性

妊娠したメスのマウスに、 $100$  および  $200\text{mg}/\text{kg}$ 、腹腔内にトリクロロンを投与し、妊娠 3、9、17 日目に屠殺すると、両投与群ともコントロール群と比較して胎児の平均細胞数、体節数が有意に減少し、平均小核数と 1 染色体、3 染色体を含むモザイク異数体の頻度が有意に増加した。しかし、胎児の体重に差は認められず、外部の奇形も観察されなかった<sup>33)</sup>。

ラットの 3 世代繁殖試験では、 $3,000\text{ppm}$  (約  $150\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ ) 食餌に入れて飼育した群では、著名な妊娠の減少、児の早期死亡が生じ、 $1,000\text{ppm}$  (約  $50\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ ) では、腹子あたりの児の数、児の体重が減少した。 $300\text{ppm}$  (約  $15\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ ) では、影響が認められず、 $300\text{ppm}$  が NOEL と考えられたが、どの群においても催奇形性は観察されなかった<sup>34)</sup>。

一方、モルモットに対し妊娠 36、37、38、51、52、53 日目にトリクロロン  $100\text{mg}/\text{kg}$  投与し、出産児を観察したところ、異なる腹子の児で著名な震え、運動系の障害、骨格筋の対称性の萎縮、心血管系の異常、全脳や小脳重量の減少が認められた<sup>35)</sup>。

また、マウスに妊娠 7-16 日目に胃管を使って  $200$ 、 $300$ 、 $400\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$  投与したところ、 $300$ 、 $400\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$  投与群において、催奇形性、胎児毒性、死亡が認められた。この量は、母親にとっても致死的であった。以上の結果から、母親の致死量に近い高用量投与で催奇形性が認められる可能性がある<sup>36)</sup>。

#### 6) 生殖毒性

妊娠した (妊娠 6-15 日の器官形成期) メスのマウスに、トリクロロンを  $12.5$ 、 $25$ 、 $50\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$  水に溶解して胃管にて投与した実験では、17 日目に屠殺して観察すると、母親の体重、臓器重量、黄体、着床部位、生殖成功 (reproductive success) に影響を与えなかった。児の外形や骨の異常も認められなかった。 $50\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$  以下の投与では、生殖毒性は認められないとした<sup>37)</sup>。

一方、前述のラットの 3 世代繁殖試験で、 $1,000\text{ppm}$  (約  $50\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ ) 以上の投与で、妊娠の減少、児の早期死亡、腹子あたりの児の数、児の体重の減少が認められた<sup>34)</sup>。

また、雌ウサギに妊娠 6-18 日の間、胃管を使って  $0$  (蒸留水)、 $10$ 、 $35$ 、 $110\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$  トリクロロンを投与したところ、 $110\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$  投与群は、妊娠 18 日目に 25 匹中 14 匹が死亡した。 $35$  及び  $110\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$  投与群の症状として、振戦、呼吸速迫、運動失調、流涎、虚脱が認められた。この症状をもとに母親の NOEL を  $10\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$  とし、子の発達 (胎児体重) における NOEL を  $35\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$  とした。また、児吸収増加の NOEL を  $110\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$  とした<sup>38)</sup>。

#### 7) 感作性

住血吸虫感染者にメトリフォナート (トリクロロン) を投与してその副作用を見た報告があるが、眼の刺激性は認められなかったが、1 人の住血吸虫重症患者が 6 時間後に喘息を起こした<sup>39)</sup>。ヒトの皮膚及び呼吸器における感作性の報告はほとんどない。

ウサギの眼に投与すると、短時間の縮瞳が認められたが、刺激性はほんのわずかか、ほとんどなかったとしている<sup>40)</sup>。ヒト同様、動物実験においても、感作性を判断する上で十分な報告は行われていない。

## 6. 結果の要約

ヒトの健康被害報告から LOAEL 又は LOEL は、 $0.5\text{mg}/\text{m}^3$  程度と考えられるが、動物実験の慢性毒性の結果からは、NOAEL 又は NOEL を  $0.30\sim 1.06\text{mg}/\text{m}^3$  の範囲で検討が必要と考える。生殖毒性のウサギの実験において、母親の症状から NOEL が  $10\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$  とされたが、前述の計算式に当てはめると  $0.30\text{mg}/\text{m}^3$  と計算される。また、催奇形性の結果で、催奇形性は認められなかったが、生殖毒性と思われる徴候に関する NOEL が  $300\text{ppm}$  (約  $15\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ ) と推定され、これを前述の計算式に当てはめると、 $0.45\text{mg}/\text{m}^3$  と計算される。以上の結果から、ヒトにおけるトリクロロンの NOAEL 又は NOEL は、 $0.30\text{mg}/\text{m}^3$  程度とするのが妥当と判断される。

## 7. 許容濃度の勧告

### 1) 許容濃度の提案

ヒトにおける血中コリンエステラーゼ活性低下の認められる最小濃度  $0.52 \text{ mg/m}^3$  より、許容濃度はその  $1/2$  以下の濃度 ( $< 0.25 \text{ mg/m}^3$ ) が望ましいと考えられる。また、慢性毒性影響のラット実験 (吸入曝露 6 時間/日) で NOAEL  $30 \text{ mg/m}^3$  より不確実係数を 100、さらに 6 時間曝露を 8 時間曝露へ換算する  $0.225 \text{ mg/m}^3$  となる。それらから総合的に判断して、許容濃度、時間加重平均 (Time Weighted Average: TWA) として、 $0.2 \text{ mg/m}^3$  を提案する。

アレルギー性接触皮膚炎、呼吸器のアレルギー症状についての報告は少なく、まだ十分検討されているとは言えず、感作性物質の分類は现阶段では困難と思われる。

発がん性に関しても、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提案を行った。

### 2) 諸機関における情報

米国産業衛生専門家会議 (American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Inc.: ACGIH) は、曝露限界 (Threshold Limit Value: TLV) を TWA として、 $1 \text{ mg/m}^3$  を勧告している (2004)。ドイツ研究審議会 (Maximale Arbeitsplatz-Konzentration: MAK) では設定されていない。世界保健機関 (World Health Organization: WHO) は、トリクロロホンの工業製品についてクラス III (軽度の危険性を有する物質) と分類した (1990)。

国連食糧農業機関 (Food and Agriculture Organization: FAO) / WHO の合同残留農薬専門家委員会は、1971 年、1975 年、1978 年に評価を行い、ヒトに対する 1 日許容摂取量 (ADI) を  $0 \sim 0.01 \text{ mg/kg}$  体重とした。

国際がん研究機関 (International Agency for Research on Cancer: IARC) のワーキンググループは、ヒトにおける発がん性のデータがなく、実験動物による発がん性の証拠も不十分とし、グループ 3 (ヒトに対する発がん性の評価がされていない物質) とした (1983, 1987)。ACGIH では、A4 (ヒトに対する発がん性の評価ができない物質) に分類されている (2004)。

## 文 献

- 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 2007. 東京: 社団法人日本植物防疫協会, 2007.
- 経済産業省・環境省. 平成 18 年度 PRTR: 届出外の事業者等からの排出源別・対象化学物質別届出外排出量推計結果 (平成 18 年度; 全国). [Online]. 2007 [cited 2009 Feb 1]; Available from: URL: <http://www.prtr.nite.go.jp/prtr/pdf/estimation18/gaiyo/soukatu.pdf#search>
- Sax NI, Ed. Dangerous properties of industrial materials report Vol. 7, No. 2. Bi-monthly Updates. New York: Van Nostrand Reinhold Company, Inc, 1987. p.95-101.
- Sax NI, Lewis RJ, Eds. Hawley's Condensed Chemical Dictionary. 11th Ed. New York: Van Nostrand Reinhold, 1987. p.1174.
- Verschuere K. Handbook of environmental data on organic chemicals. 2nd ed. New York: Van Nostrand Reinhold, 1983. p.566-7.
- Tomlin CDS. Trichlorfon. In: The pesticide manual 14th ed. Hampshire, UK: British Crop Production Council, 2006. 1066-7.
- Hartley D, Kidd H, eds. The Agrochemicals Handbook. 2nd Ed. Nottingham (England): The Royal Society of Chemistry, 1987. p.A408
- Lewis RJ, Ed. Hawley's Condensed Chemical Dictionary. 12th ed. New York: Van Nostrand Rheinhold Co., 1993. p.1169.
- IARC. Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to man. Geneva: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, 1972-PRESENT. (Multivolume work), 1983. p.V30: 216.
- Hartley D, Kidd H, eds. The Agrochemicals handbook. 2nd ed. Lechworth, Herts. England: The Royal Society of Chemistry, 1987. p.A408.
- 佐藤仁彦, 宮本 徹, 編. 農薬学. 東京: 朝倉書店, 2003. p.105.
- Storm, JE. Chapter 95, Organophosphorus Compounds, 31.0 Trichlorfon. In Bingham E, Cohrssen B, Powell CH eds. Patty's Toxicology 5th ed. Volume 7. New York: John Wiley & Sons, 2001. p.926-35.
- Menzie CM. Metabolism of Pesticides, An Update. U.S. Department of the interior, fish, wild-life service, Special scientific report—wildlife No. 184, Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 1974. p.370.
- Ames RG, Brown SK, Mengle DC, Kahn E, Stratton JW, Jackson RJ. Cholinesterase activity depression among California agricultural pesticide applicators. Am J Ind Med 1989; 15: 143-50.
- Arao T, Fuke C, Takaesu H, Morinaga Y, Miyazaki T. A case of fatal trichlorfon and methidathion poisoning. Leg Med 2002; 4: 182-6.
- Hu XH, Lu YP, Xue SZ, Ling YX, Gu XQ. Toxicity of dipterex: a field study. Br J Ind Med 1986; 43: 414-9.
- Lu YP, Lu PK, Xue SZ, Gu XQ. Investigation on the chronic effects of dipterex in occupational exposure. Med Lav 1984; 75: 376-84.
- Hayes WJ, Laws ER, Eds. Handbook of pesticide toxicology. volume 2. Classes of pesticides. New York: Academic Press, Inc, 1991. p.1001.
- Lewis RJ. Sax's dangerous properties of industrial materials. 9th ed. Volumes 1-3. New York: Van Nostrand Reinhold, 1996. p.3237.
- Tomlin CDS, Ed. Trichlorfon (52-68-6). In: The e-pesticide manual, 13th Edition Version 3.2. Surrey (UK): British Crop Protection Council, 2005-2006.

- 21) Storm, JE. Chapter 95, Organophosphorus Compounds, Table 95.1 "Summary of 1,2 Acute Toxicity of 30 Organophosphates." In Bingham E, Cohns B, Powell CH eds. *Patty's Toxicology* 5th ed. Volume 7. New York: John Wiley & Sons, 2001. p.770.
- 22) WHO. *Environ Health Criteria* 132: Trichlorfon, 1992. p.54.
- 23) Averbook BJ, Anderson RJ. Electrophysiologic changes associated with chronic administration of organophosphates. *Arch Toxicol* 1983; 52: 167-72.
- 24) Honorato de Oliveira G, Moreira V, Ribeiro Goes SP. Organophosphate induced delayed neuropathy in genetically dissimilar chickens: studies with tri-ortho-cresyl phosphate (TOCP) and trichlorfon. *Toxicol Lett* 2002; 136: 143-50.
- 25) Sheets LP, Hamilton BF, Sangha GK, Thyssen JH. Subchronic neurotoxicity screening studies with six organophosphate insecticides: an assessment of behavior and morphology relative to cholinesterase inhibition. *Fundam Appl Toxicol* 1997; 35: 101-19.
- 26) 中央労働災害防止協会. 日本バイオアッセイ研究センター. トリクロロホンのラットを用いた吸入による28日間毒性試験. 環境省平成20年度農薬吸入毒性評価手法確立調査報告書. 2009.
- 27) Dieter MP, Maronpot RR, Jameson CW, Ward SM. The effects of iodinated glycerol, trichlorfon, and acetaminophen on tumor progression in a Fischer rat leukemia transplant model. *Cancer Detect Prev* 1992; 16: 173-83.
- 28) Badawi AF, Awney HA, Mostafa MH. Formation of pro-mutagenic methylation damage in tissue-DNA of mice treated with antischistosomal agents. *Cancer Lett* 1993; 75: 167-73.
- 29) Sun F, Betzendahl I, Van Wemmel K, et al. Trichlorfon-induced polyploidy and nondisjunction in mouse oocytes from preantral follicle culture. *Mutat Res* 2008; 651: 114-24.
- 30) Wang TC, Lin CM, Lo LW. Genotoxicity of methoxyphosphinyl insecticide in mammalian cells. *Zoological Studies* Volume 42, Issue 3. 2003. P.462-9.
- 31) Doherty AT, Ellard S, Parry EM, Parry JM. A study of the aneugenic activity of trichlorfon detected by centromere-specific probes in human lymphoblastoid cell lines. *Mutat Res* 1996; 372: 221-31.
- 32) Dzwonkowska A, Hubner H. Induction of chromosomal aberrations in the Syrian hamster by insecticides tested in vivo. *Arch Toxicol* 1986; 58: 152-6.
- 33) Tian Y, Ishikawa H, Yamauch T. Analysis of cytogenetic and developmental effects on pre-implantation, mid-gestation and near-term mouse embryos after treatment with trichlorfon during zygote stage. *Mutat Res* 2000; 471: 37-44.
- 34) Bingham E, Cohns B, Powell CH. *Patty's toxicology*. Volume 1, 2nd ed. San Diego: Academic Press, 2001. p.399.
- 35) Berge GN, Nafstad I, Fonnum F. Prenatal effects of trichlorfon on the guinea pig brain. *Arch Toxicol* 1986; 59: 30-5.
- 36) Courtney KD, Andrews JE, Springer J. Assessment of teratogenic potential of trichlorfon in mice and rats. *J Environ Sci Health* 1986; Part B 21: 207-27.
- 37) Tian Y, Dai F, Shen L, et al. The effects of trichlorfon on maternal reproduction and mouse embryo development during organogenesis. *Ind Health* 2009; 47: 313-8.
- 38) Department of pesticide regulation, California environmental protection agency. Toxicology data review summaries. [Online]. 2006 [cited 2010 Feb 1]; Available from: URL: <http://www.cdpr.ca.gov/docs/toxsums/pdfs/88.pdf> on Trichlorfon as of February 23, 2006.
- 39) Fuglsang H, Anderson J. Effects of a single dose of metrifonate on the forest strain of *Onchocerca volvulus* in Cameroon. *Tropenmed Parasitol* 1977; 28: 439-46.
- 40) Grant WM. *Toxicology of the Eye*. 3rd ed. Springfield: Charles C. Thomas Publisher, 1986. p.933.

## 生物学許容値の暫定値の提案理由

平成 22 年 5 月 26 日  
日本産業衛生学会  
許容濃度等に関する委員会

**メタノール**  
**CH<sub>3</sub>OH**  
**[CAS No:67-56-1]**  
**尿中メタノール濃度 20mg/l**  
**試料採集時期：作業終了時**

この数値は気中メタノールの許容濃度 200 ppm (260 mg/m<sup>3</sup>) に対応する値として設定されている。

### 1. 別名

メチルアルコール, 木精

### 2. 用途<sup>1)</sup>

メタノールはホルムアルデヒド, メチル・t-ブチルエーテル (MTBE), 酢酸, メタクリル酸メチルおよびテレフタル酸ジメチルなどの化学物質の製造に用いられる。またメタノールはニス, ペンキ, 不凍剤, 接着剤および窓用洗浄液など多様な消費者用製品にも用いられている。

### 3. 物理化学的性質<sup>2)</sup>

分子量 32.04, 外観 無色透明の液体, 沸点 64.7℃, 引火点 15.6℃, 凝固点 -97.68℃, 比重 0.7915 (20℃)

### 4. 吸収・代謝・排泄

体内に吸収されたメタノールは, ホルムアルデヒド, ギ酸を経て炭酸ガスとなるのが主な代謝物である。メタノールの一部は抱合を受けずに未反応のまま尿や呼気から排泄される。ギ酸も代謝物として尿中に排泄される。なお, ホルムアルデヒドからギ酸への代謝速度は早いとされている<sup>1-5)</sup>。

### 5. 非曝露作業員からの排泄と分析方法

メタノールはヒト体内でも自然発生する化学物質で, 呼気および体液から検出される。外部からの進入は食生活からと環境からである。新鮮な果物および野菜の中にも自然に存在する<sup>1)</sup>。

尿中メタノールの分析は通常水素イオン化検出器のついたガスクロマトグラフ (GC-FID) を用いる。GC への導入方法には直接法とヘッドスペース法がある。尿中ギ

酸の分析にはエステル化後ヘッドスペース GC-FID を用いる<sup>4)</sup>。ホルムアルデヒドも尿中に少量排泄され, その分析には誘導化剤による反応後, ヘッドスペース GC-ECD (ECD: 電子捕獲検出器) を用いる<sup>6)</sup>。

職業的なメタノール曝露のない作業員から尿へ排泄される尿中メタノール, 尿中ギ酸濃度を表 1 にまとめた<sup>7-12)</sup>。尿中メタノール濃度は算術平均で 1.1~2.4 mg/l, 95% 上限値は 2.1~4.8 mg/l である。職業的なメタノール曝露のない大学生 25 名の算術平均値と標準偏差は 1.8 ± 1.1 mg/l との報告がある<sup>13)</sup>。尿中ギ酸は 12.7~26.4 mg/l で 95% 上限値は 32.0~47.8 mg/l である。これらの値から職業的なメタノール曝露のない作業員の尿中メタノールは 5 mg/l 以下, 尿中ギ酸は 50 mg/l 以下と推測される。尿中メタノール, 尿中ギ酸の排泄に男女差は見られない。尿中ホルムアルデヒドは男女 13 名の算術平均値 79.3 μg/l (範囲 56.9~144.6 μg/l) と報告されている<sup>6)</sup>。血液中メタノールは 0.6 mg/l 以下 (男子 20 名)<sup>7)</sup>, その他, 職業的なメタノール曝露のない作業員の血液中メタノールの範囲として 0.3~2.4 mg/l (男性 4 名, 女性 4 名) との報告もある<sup>14)</sup>。

### 6. メタノール曝露の曝露指標物質と生物学的許容値

メタノール曝露の曝露指標物質として血液中メタノール, 血清中メタノール, 血液中ギ酸, 尿中メタノール, 尿中ギ酸, 呼気中メタノール, 唾液中メタノールなどが測定されている。これら研究は大きく分けて二種類の報告に分類できる。研究室でボランティアに曝露し曝露指標物質の関係を動態学 (kinetic) 的に調べた報告<sup>5, 14-17)</sup>と, 作業場での調査報告である<sup>8, 9, 12, 18-21)</sup>。

ボランティアを用いた曝露研究では, メタノール空気を呼吸した場合, 肺から 50~57.7% が体内に吸収される。半減期は尿中メタノールで 1.5~2.0 時間, 血液中で 1.4 時間, その他唾液中で 1.3 時間, 血清中で 2.2 時間ある。気中メタノール 200 ppm, 8 時間曝露に対応する値として尿中メタノールは 6.3~13 mg/l, 血液中メタノールは 4.9~10.3 mg/l となる。Stuart *et al.*<sup>15)</sup> のデータでは 800 ppm, 8 時間曝露で尿中メタノールの算術平均値 ± 標準偏差は 74.0 ± 33.5 mg/l としている。この値を 200 ppm, 8 時間に換算すると 18.5 mg/l となる。メタノールの曝露指標としては血液, 尿中メタノールが良いと報告されている<sup>4, 5, 14-17)</sup>。

一方作業場での調査事例で Ogata and Iwamoto (1990)<sup>9)</sup> は作業場の環境濃度 120 ppm の作業員 8 名の作業終了時の尿中メタノールは 35.8 ± 41.5 mg/l, 尿中ギ酸は 123.3 ± 168.1 mg/l としている。Heinrich and Angerer (1982)<sup>8)</sup> は作業場の幾何平均濃度が 93 ppm (濃度範囲 37~231 ppm) の作業員 (男子 20 名) の血液中メタノール, 尿中メタノール, 尿中ギ酸の算術平均

表 1. 職業的なメタノール曝露のない作業員からの排泄

|                | N   | 平均値   | 標準偏差  | 幾何平均値 | 幾何標準偏差 | 95%上限値 | 文献    |
|----------------|-----|-------|-------|-------|--------|--------|-------|
| 尿中メタノール (mg/l) |     |       |       |       |        |        |       |
| 男性             | 36  | 2.05  |       |       |        | 3.3    | No.7  |
| 男性             | 26  | 1.1   | 0.9   |       |        | 2.6*   | No.8  |
| 男性             | 30  |       |       | 1.34  | 1.66   | 3.9    | No.9  |
| 男性と女性          | 84  | 2.26  | 1.26  | 1.92  |        | 4.8    | No.10 |
| 男性             | 31  | 2.03  | 1.21  | 1.72  |        | 4.0*   | No.10 |
| 女性             | 53  | 2.39  | 1.28  | 2.05  |        | 4.5*   | No.10 |
| 男性と女性          | 91  | 1.9   | 0.76  | 1.73  | 1.616  | 3.2*   | No.11 |
| 男性             | 71  | 2.06  | 0.74  | 1.9   | 1.576  | 3.3*   | No.11 |
| 女性             | 20  | 1.33  | 0.49  | 1.2   | 1.539  | 2.1*   | No.11 |
| 男性と女性          | 149 | 1.89  | 0.93  | 1.65  | 1.72   | 3.4*   | No.12 |
| 男性             | 79  | 1.65  | 0.97  | 1.85  | 1.73   | 3.3*   | No.12 |
| 女性             | 70  | 1.89  | 0.93  | 1.46  | 1.66   | 3.4*   | No.12 |
| 尿中ギ酸 (mg/l)    |     |       |       |       |        |        |       |
| 男性             | 26  | 12.7  | 11.7  |       |        | 32.0*  | No.8  |
| 男性と女性          | 149 | 26.17 | 12.17 | 23.41 | 1.63   | 46.3*  | No.12 |
| 男性             | 79  | 26.36 | 12.98 | 23.37 | 1.65   | 47.8*  | No.12 |
| 女性             | 70  | 25.96 | 11.18 | 23.46 | 1.61   | 44.4*  | No.12 |

\* : 95%上限値は算術平均値と標準偏差から計算.

と標準偏差を  $8.9 \pm 14.7$ ,  $31.8 \pm 20.0$ ,  $29.9 \pm 28.6$  mg/l としている.

気中メタノールの捕集はシリカゲル管にポンプで吸引する方法であるが, メタノールが水溶性の溶剤であることを利用し, 水を捕集剤とした拡散型サンプラーが Kawai *et al.* (1991, 1990)<sup>11, 22)</sup> によって開発された.

この拡散法で得られた気中メタノールと血液中メタノール, 尿中メタノール, 尿中ギ酸の関係について表2に示す. これらの物質は気中メタノール濃度に対応して増加し, 有意な相関が得られている. また尿中メタノール, 尿中ギ酸の実測値の相関係数とクレアチニン補正後, 尿比重補正後の相関係数とを比較しても有意な改善は得られていない.

メタノールの許容濃度 200 ppm に対応する値を回帰式から求めると, 血液中メタノールは 10 mg/l と 18.9 mg/l が得られる. 尿中メタノールは平均値  $28.4 \pm 8.97$  mg/l (N = 6) で範囲は 17.9 ~ 41.4 mg/l と対応する値に約 3 倍の差がある. これは回帰式の傾きが 0.073 から 0.146 と 2 倍の差であること, 切片が 2.8 ~ 23.6 mg/l と約 8 倍の差が見られることによる. また高濃度のメタノール曝露作業員 (4,000 ppm 以上) から得られた回帰式の切片が高い値を示している.

次に, 回帰式の切片の値は職業的曝露のない時の濃度値 (非曝露濃度値) となることから, 切片が非曝露作業員の 95% 上限値を越える回帰式を省くと  $24.0 \pm 5.81$  mg/l (N = 4) となる. また気中メタノールが許容濃度の 10 倍を超える曝露作業員がみられる. 本来, 許

容濃度と対応する値を求めるには許容濃度付近で曝露する作業員の値を用いることが望ましいと考えられる. これらの回帰式から求めた対応する値は  $23.1 \pm 7.95$  mg/l (N = 3) となる.

Liesivuori and Savolainen (1987)<sup>23)</sup> は気中メタノールと尿中ギ酸との回帰式  $Y = 5.03 + 0.29X$   $r : 0.81$  (Y : 尿中ギ酸 mg/g creatinine, X : 気中メタノール  $\mu\text{g/l}$  N = 13) を示している. この式からメタノール 200 ppm の尿中ギ酸の対応する値を求めると 63.03 mg/g creatinine が得られる. 表2に示す対応する値は 38.6 mg/l と 43.0 mg/l であるがこの値は非曝露作業員の 95% 上限値の値よりも低い.

## 7. 他の機関の設定した生物学的許容値

American Conference of Government Industrial Hygienists (2008) では, 気中許容濃度 200 ppm に対応する BEI (生物学的許容値) として尿中メタノール 15 mg/l (作業終了時) を示している. この値は主に Sedivec *et al.* (1981)<sup>17)</sup> の研究室での曝露研究を参考に許容値を求めている.

また Deutsche Forschungsgemeinschaft (1994) では, MAK (気中許容濃度)  $200 \text{ ml/m}^3$  (200 ppm) に対応する BAT (生物学的許容値) として 30 mg/l (作業終了時) を示している. この値は Heinrich and Angerer (1982)<sup>8)</sup> の作業場の調査と Sedivec *et al.* (1981)<sup>17)</sup> の研究室での曝露研究を参考に許容値を求めている.



表 2. メタノール曝露濃度と血液中ないしは尿中メタノール濃度あるいは尿中代謝物濃度との関連性

| 性別                  | N   | 回帰式                  | 実測値の<br>相関 | クレアチニン<br>補正値の相関 | 比重 (1.016)<br>補正値の相関 | 最大曝露      | 許容濃度 200 ppm<br>対応値 mg/l | 引用論文   |
|---------------------|-----|----------------------|------------|------------------|----------------------|-----------|--------------------------|--------|
| Y 軸は血液中メタノール (mg/l) |     |                      |            |                  |                      |           |                          |        |
|                     | 25  | $Y = 0.05X$          | 0.752      |                  |                      | 135       | 10                       | No. 19 |
| 男性                  | 34  | $Y = 3.78 + 0.08X$   | 0.464      |                  |                      | 176       | 18.9                     | No. 18 |
| Y 軸は尿中メタノール (mg/l)  |     |                      |            |                  |                      |           |                          |        |
| 男性                  | 18  | $Y = 3.254 + 0.073X$ | 0.904      | —                | —                    | 400       | 17.9                     | No. 21 |
| 男性                  | 34  | $Y = 3.7 + 0.078X$   | 0.455      | 0.336            | 0.381                | 178       | 19.3                     | No. 18 |
| 男性                  | 132 | $Y = 2.75 + 0.119X$  | 0.942      | 0.764            | 0.784                | 2,000     | 26.6                     | No. 12 |
| 女性                  | 105 | $Y = 14.70 + 0.092X$ | 0.837      | 0.736            | 0.813                | 4,000     | 33.1                     | No. 12 |
| 男性と女性               | 146 | $Y = 3.078 + 0.146X$ | 0.738      | 0.702            | 0.704                | 200 未満    | 32.3                     | No. 19 |
| 男性と女性               | 78  | $Y = 23.56 + 0.089X$ | 0.82       | 0.69             | 0.695                | 5,000 超える | 41.4                     | No. 11 |
| Y 軸は尿中ギ酸 (mg/l)     |     |                      |            |                  |                      |           |                          |        |
| 男性                  | 132 | $Y = 25.16 + 0.089X$ | 0.798      | 0.643            | 0.659                | 2,000     | 43                       | No. 12 |
| 女性                  | 105 | $Y = 28.84 + 0.049X$ | 0.888      | 0.841            | 0.832                | 4,000     | 38.6                     | No. 12 |

X: 気中メタノール曝露濃度 (ppm).

## 8. 尿の採尿時期と保存

尿の採尿時期は実験室での曝露研究では曝露計画に従って採尿されているが、曝露最終時に、または2時間以内に採尿されている。作業場の調査では作業終了時の尿が用いられている。また、尿中メタノールの半減期が2時間以内と短いことから、作業終了時の尿を用いることが望ましいと考える。

採尿後の分析までの保存は研究室での実験、および事業所での調査事例では採尿、採血後、直ちに密閉容器に保存し分析（一般的にはヘッドスペース用バイアル瓶に密閉保存し、ガスクロ分析されている）している。一報告では採尿後直ちに冷蔵保存後に分析している<sup>8)</sup>。

最近、ACGIHのBEIが決められている5種類揮発性溶剤について採尿後のサンプリングタイミングと分析までの保存時間について詳細な研究がなされている。これによるとメタノールは採尿後60分以内に密閉する必要があるとしている。また、採尿と運搬についても簡易的な方法を示している<sup>30)</sup>。

## 9. 注意事項

酢酸メチルは血液中で加水分解し、一部がメタノールとなる<sup>26)</sup>。メタクリル酸メチル<sup>27)</sup>、メチルホルメイト<sup>28,29)</sup>は曝露指標としてメタノールが用いられている。メチルエステル基を含む化合物をメタノールと混合して使用している場合は、尿中メタノールの評価については注意が必要である。

## 10. 生物学的許容値の提案

気中メタノールからの曝露指標値の提案は次の事項を考慮して決定する。

1. 生物学的曝露指標による曝露管理は作業場の作業者を評価することであり、作業場の調査事例から得られた値を用いる。
2. 気中メタノールの個人曝露測定データがあるものを用いる。
3. 曝露評価値として、主に血液中メタノール、尿中メタノール、尿中ギ酸等が報告されている。血液中メタノールは採血に医師の関与と作業者の負担がある。また曝露調査の報告が少ない。尿中ギ酸も報告例が少ないことと、曝露後の尿中ギ酸濃度が非曝露時に比べて上昇が少ないこと<sup>12)</sup>から今回の提案から省く。
4. 曝露指標は許容濃度(200 ppm)付近の濃度を用いることが最良であり、この付近で曝露測定の実施された回帰式を用いる。

以上のことから、メタノール 200 ppmの尿中メタノール対応する値は23.1 mg/l (17.9, 19.3, 32.3 mg/lの平均値)となる。しかし、実験室での曝露による対応する値が事業所での調査事例よりも低いことと安全側への配慮により、気中メタノール曝露 200 ppm曝露に対する尿中メタノールの対応する値を20 mg/lと提案する。

## 文 献

- 1) Center for the evaluation of risks to Human Reproduction. NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of methanol. NIH Publication No. 03-4478 [Online]. 2003 [cited 2009 Nov 2]; Available from: URL: [http://cerhr.niehs.nih.gov/chemicals/methanol/Methanol\\_Monograph.pdf](http://cerhr.niehs.nih.gov/chemicals/methanol/Methanol_Monograph.pdf)
- 2) 日本生化学会編 細胞機能と代謝マップ I 細胞の代謝物質の動態: 編集委員会 委員長 西尾泰美, 東京化学同

- 人 第1版 第3刷, 2000. 210-11.
- 3) U.S. Environmental Protection Agency (EPA) INTERIM ACUTE EXPOSURE GUIDELINE LEVELS (AEGLs) METHANOL (CAS Reg. No. 67-56-1) For NAS/COT Subcommittee for AEGLs [Online]. 2005 [cited 2009 Dec 7]; Available from: URL: [http://www.epa.gov/oppt/aegl/pubs/methanol\\_interim4\\_february2005\\_c.pdf](http://www.epa.gov/oppt/aegl/pubs/methanol_interim4_february2005_c.pdf)
  - 4) International Programme on Chemical Safety (IPCS) Environmental health criteria 196 methanol, World Health Organization, Geneva, 1997.
  - 5) Bouchard M, Brunet RC, Droz PO, Carrier G. A biologically based dynamic model for predicting the disposition of methanol and its metabolites in animals and humans. *Toxicol Sci* 2001; 64: 169-84.
  - 6) Takeuchi A, Takigawa T, Abe M, et al. Determination of formaldehyde in urine by headspace gas chromatography. *Bull Environ Contam Toxicol* 2007; 79: 1-4.
  - 7) 河合俊夫, 平島次郎, 堀口俊一. ガスクロマトグラフ直接注入法による尿中メタノールの定量と正常値: 生活衛生 1986; 30: 260-2.
  - 8) Heinrich R, Angerer J. Occupational chronic exposure to organic solvents. X. Biological monitoring parameters for methanol exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 1982; 50: 341-9.
  - 9) Ogata M, Iwamoto T. Enzymatic assay of formic acid and gas chromatography of methanol for urinary biological monitoring of exposure to methanol. *Int Arch Occup Environ Health* 1990; 62: 227-32.
  - 10) Passarelli MM, Paoliello MM, Matsuo T, Turin CA, Nascimento ES. Methanol reference values in urine from inhabitants of Brazil. Passarelli MM, Paoliello MM, Matsuo T, Turin CA, Nascimento ES. *Sci Total Environ* 1999; 15: 349-52.
  - 11) Kawai T, Yasugi T, Mizunuma K, et al. Methanol in urine as a biological indicator of occupational exposure to methanol vapor. *Int Arch Occup Environ Health* 1991; 63: 311-8.
  - 12) Yasugi T, Kawai T, Mizunuma K, et al. Formic acid excretion in comparison with methanol excretion in urine of workers occupationally exposed to methanol. *Int Arch Occup Environ Health* 1992; 64: 329-37.
  - 13) 伊藤実幸, 繁永大輔, 高橋拓也, ほか. 職業性曝露, 日常飲酒がない若年者の尿中メタノール濃度及びその日間変動. 信州公衆衛生雑誌 2010; 4: 25-8.
  - 14) Ernstgård L, Shibata E, Johanson G. Uptake and disposition of inhaled methanol vapor in humans. *Toxicol Sci* 2005; 88: 30-8.
  - 15) Batterman SA, Franzblau A, D'Arcy JB, Sargent NE, Gross KB, Schreck RM. Breath, urine, and blood measurements as biological exposure indices of short-term inhalation exposure to methanol. *Int Arch Occup Environ Health* 1998; 71: 325-35.
  - 16) Osterloh JD, D'Alessandro A, Chuwers P, Mogadeddi H, Kelly TJ. Serum concentrations of methanol after inhalation at 200 ppm. *J Occup Environ Med* 1996; 38: 571-6.
  - 17) Sedivec V, Mráz M, Flek J. Biological monitoring of persons exposed to methanol vapours. *Int Arch Occup Environ Health* 1981; 48: 257-71.
  - 18) Kawai T, Yasugi T, Mizunuma K, et al. Monitoring of workers exposed to a mixture of toluene, styrene and methanol vapours by means of diffusive air sampling, blood analysis and urinalysis. *Int Arch Occup Environ Health* 1992; 63: 429-35.
  - 19) Kawai T, Yasugi T, Mizunuma K, et al. Comparative evaluation of urinalysis and blood analysis as means of detecting exposure to organic solvents at low concentrations. *Int Arch Occup Environ Health* 1992; 64: 223-34.
  - 20) Imbriani M, Ghittori S. Gases and organic solvents in urine as biomarkers of occupational exposure: a review. *Int Arch Occup Environ Health* 2005; 78: 1-19.
  - 21) 河合俊夫. ボタン製造工場から. 労働衛生 1989; 30: 76-8.
  - 22) Kawai T, Yasugi T, Uchida Y, Ikeda M. Personal diffusive sampler for methanol, a hydrophilic solvent: *Bull Environ Contam Toxicol* 1990; 44: 514-20.
  - 23) Liesivuori J, Savolainen H. Urinary formic acid as an indicator of occupational exposure to formic acid and methanol. *Am Ind Hyg Assoc J* 1987; 48: 32-4.
  - 24) ACGIH Documentation of TLVs and BEIs. Cincinnati: ACGIH, 2005.
  - 25) Deutsche Forschungsgemeinschaft; Bioblogical exposure values for occupational toxicants and carcinogens. Critical data evaluation for BAT and EKA values 1994 Volume 1. Metanol 99-114.
  - 26) Mizunuma K, Kawai T, Yasugi T, Horiguchi S, Iwami O, Ikeda M. In vitro hydrolysis of methyl acetate, a limitation in application of head-space gas-chromatography in biological monitoring of exposure. *Toxicol Lett* 1992; 62: 247-53.
  - 27) Mizunuma K, Kawai T, Yasugi T, et al. Biological monitoring and possible health effects in workers occupationally exposed to methyl methacrylate. *Int Arch Occup Environ Health* 1993; 65: 227-32.
  - 28) Nihlén A, Droz PO. Toxicokinetic modelling of methyl formate exposure and implications for biological monitoring. *Int Arch Occup Environ Health* 2000; 73: 479-87.
  - 29) Berode M, Sethre T, Läubli T, Savolainen H. Urinary methanol and formic acid as indicators of occupational exposure to methyl formate. *Int Arch Occup Environ Health* 2000; 73: 410-4.
  - 30) Kawai T, Sumino K, Ohashi F, Ikeda M. Use of a holder-vacuum tube device to save on-site hands in preparing urine samples for head-space gas-chromatography, and its application to determine the time allowance for sample sealing. *Ind Health* 2010 (in press).

## 発がん物質暫定物質の提案理由

平成 22 年 5 月 26 日  
日本産業衛生学会  
許容濃度等に関する委員会

### タバコ煙

#### 第 1 群 (ヒトに対して発がん性がある)

IARC は 1986 年にその Monographs 38 巻で Tobacco Smoking を取り上げており、タバコ煙の発がん性については発がん物質表のグループ 1 (ヒトへの発がん物質) に分類された。さらに 2002 年の IARC Monographs 83 巻は Tobacco Smoke and Involuntary Smoking と題され、再びタバコ煙が取り上げられている。近年受動喫煙による発がんの増加について、ほぼ認識が一致してきたことと、飲食店従業員など数百万人の労働者が業務中にタバコ煙に曝露されることが注目されるようになった。そこで本許容濃度等委員会は今回、職業上で不随意に曝露する有害物質として「タバコ煙」を検討した。

なおタバコ煙そのものの発がん性についてはすでに確定しており、喫煙者の家族などにおける不随意喫煙のがんリスク一般についても膨大な知見に基づき多数のレビューがあるので、ここでは職業上のタバコ煙曝露労働者の発がんについての疫学研究に限定して、IARC の報告の妥当性を検討した。

その結果、職業上のタバコ煙曝露によるヒトでの発がんの疫学研究は、肺がんについての症例対照研究に限られ、その結果は様々であったが、曝露量反応関係を分析した研究では一般に、職場の受動喫煙曝露の増加に伴い肺がんの相対危険度の増加が示され、最も高曝露の群では相対危険度が統計学的に有意に増加していた。曝露評価や研究デザインが適切な研究では関連性がより強かった。

職場でのタバコ煙曝露による非喫煙者の肺がんの増加について、メタアナリシスの結果も様々であった。しかし長期の曝露情報、情報源の信頼性、過去喫煙歴や他の発がん物質への曝露、解析に耐える十分なデータの提示のあるものに限った 5 論文の統合リスクは 1.4 (95% 信頼区間 (CI), 1.2-1.7) であった (Wells *et al.* 1998)。またより最近の研究も加えた 19 論文のメタアナリシスでは、非喫煙女性の職場での受動喫煙の肺がんリスクは相対危険度が 1.19 (95% CI, 1.09-1.30) であった。男性の肺がんリスクも相対危険度が 1.12 (95% CI, 0.80-1.56) と増加していたが、論文数と症例数が少なく有意ではなかった (IARC 2002)。

IARC Monographs 83 巻 (2002) では不随意のタバコ煙曝露により発生する肺がん以外のヒトのがんとして、全がん、乳がん、子宮頸がん、消化器がん、鼻咽頭がん、脳神経系腫瘍などを検討しているが、職業性の曝露に対応する研究はない。

以上から、タバコ煙の職場における曝露は労働者の肺がんリスクを増加させる十分な証拠があると考え、発がん物質表の 1 群に収載する。

なお、2004 年 3 月 29 日にアイルランドはバーやレストランを含むすべての屋内職場を完全に禁煙とする法律 (Smoke-free Law) を施行した。Allwright ら (2005) は同法施行前 6 ヶ月と 1 年後のバー従業員について調査した結果、非喫煙バー従業員の唾液中コチニン濃度は同法導入後 80% 減少したが、対照とした英国の北アイルランドでは同時期に 20% 減少しただけであった。また呼吸器症状の訴えはアイルランドでは有意に減少していたが、北アイルランドでは変化がなかった。さらに交絡因子の調整後では、呼吸器症状減少はアイルランドが北アイルランドより有意に大きく、コチニンの減少は 2 倍であった。現在においても法改正が従業員のがんを減少させたか否かを直接観察するにはまだ十分な時間が経過していないが、これらの研究は飲食店の全面禁煙が肺がんを抑制することを期待させる結果である。

### 文 献

- 1) WHO-IARC. IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, Vol. 38, Tobacco Smoking, Lyon: IARC Press, 1986.
- 2) WHO-IARC. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol.83, Tobacco Smoke and Involuntary Smoking, Lyon: IARC Press, 2002.
- 3) Wells, A.J. (1998) Lung cancer from passive smoking at work. *Am J Public Health* 88, 1025-9.
- 4) Allwright S, Paul G, Greiner B, et al. (2005), Legislation for smoke-free workplaces and health of bar workers in Ireland: before and after study *BMJ* 331: 1117-20. full version: [Online]. 2005; Available from: URL: <http://bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.38636.499225.55>

## 感作性分類基準（暫定）の提案理由

平成 22 年 5 月 26 日  
日本産業衛生学会  
許容濃度等に関する委員会

従来の分類では、人間における疫学研究および症例報告の情報を基に化学物質を 2 群に分類してきた。これは、人間への感作性を問題にした場合に極めて直接的な分類根拠であり、動物実験の結果の取り扱いにおいて常に問題となる、人間への外挿の不確実性を考慮する必要がなく、簡便で合理的な分類基準である。しかしながら、一方で近年の動物を用いる試験手法は大きな進歩をとげた。それにより明らかになってきた人間での試験結果との相関に関する報告をみた場合、限られた物質のデータではあるが、動物実験の結果と人間の結果に、従来の定性的相関に加え、定量的相関もあることが示唆されている。更に、原理の異なる複数の試験手法が確立されたことにより、ひとつの化学物質に対して、多面的な考察を行うことも可能となった。一方、呼吸器感作性に関しては、これまでのところ公的に認められた、確立した試験手法はない。しかしながら、動物においても呼吸器アレルギー反応は検出されている。皮膚感作性試験と比較して、評価された物質の種類が少なく、比較しうるヒトでの情報も少ないことから、現時点で評価に値する試験手法を特定はできないが、逆にすべてを棄却することも適当ではないと判断した。即ち、皮膚感作性および呼吸器感作性のいずれにおいても、化学物質の人間に対する感作性を、動物実験の結果をもとに予測することは、科学的にみて十分根拠があり、労働災害の予防の立場からも望ましいと判断した。

以上の基本的立場から、人間における皮膚感作性及び呼吸器感作性の予測における動物実験の情報の利用について、以下に提案する。今回は、あくまで人間に対する感作性の分類という観点から、従来の第 1 群の判断基準は変更しないが、皮膚感作性に関しては確立した動物実験法があるため第 3 群の判断基準に動物実験を取り入れた。呼吸器感作性に関しては、評価に値する結果を得るための、動物実験法の基準を示す形で、第 3 群の判断基準に取り入れた。第 1 群は人間に対して明らかに、第 2 群は人間に対しておそらく感作性がある物質で、第 3 群は動物試験などにより人間に対して感作性が懸念される物質である。

感作性物質リストは感作性の強さによってではなく、その確からしさによって分類したものであり、専門家が文献的考察を行って決めるものである。また本分類で感作性ありと分類されないことは、感作性がないというこ

と同意ではない。許容濃度の表に掲載されている全ての物質を調べたわけではない。掲載されている許容濃度値は感作を必ずしも考慮したものではない。

本分類の参考文献の中には、現代の倫理観では不適切な実験を含む論文もあるが、感作性の判断を行なう上で、ほかに参考文献として適当な論文がなかったためにやむを得ず引用したことを、補足させていただく。

## 文 献

[気道]

### 気道第 1 群

#### (1) グルタルアルデヒド

- 1) Curran AD, Burge PS, Wiley K. Clinical and immunologic evaluation of workers exposed to glutaraldehyde. *Allergy* 1996; 51: 826-32.
- 2) Gannon PF, Bright P, Campbell M, O'Hickey SP, Burge PS. Occupational asthma due to glutaraldehyde and formaldehyde in endoscopy and x-ray departments. *Thorax* 1995; 50: 156-9.
- 3) Chan-Yeung M, McMurren T, Catonio-Begley F, Lam S. Occupational asthma in a technologist exposed to glutaraldehyde. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 974-8.
- 4) Corrado OJ, Osman J, Davies RJ. Asthma and rhinitis after exposure to glutaraldehyde in endoscopy units. *Hum Toxicol* 1986; 5: 325-8.

#### (2) コバルト

- 1) Baik JJ, Yoon YB, Park HS. Cobalt-induced occupational asthma associated with systemic illness. *J Korean Med Sci* 1995; 10: 200-4.
- 2) Pisati G, Zedda S. Outcome of occupational asthma due to cobalt hypersensitivity. *Sci Total Environ* 1994; 150: 167-71.
- 3) Kusaka Y, Nakano Y, Shirakawa T, Morimoto K. Lymphocyte transformation with cobalt in hard metal asthma. *Ind Health* 1989; 27: 155-63.
- 4) Shirakawa T, Kusaka Y, Fujimura N, et al. Occupational asthma from cobalt sensitivity in workers exposed to hard metal dust. *Chest* 1989; 95: 29-37.
- 5) Shirakawa T, Kusaka Y, Fujimura N, Goto S, Morimoto K. The existence of specific antibodies to cobalt in hard metal asthma. *Clin Allergy* 1988; 18: 451-60.
- 6) Kusaka Y, Yokoyama K, Sera Y, et al. Respiratory diseases in hard metal workers: an occupational hygiene study in a factory. *Br J Ind Med* 1986; 43: 474-85.

#### (3) コロホニウム（ロジン）

- 1) Cullen RT, Cherrie B, Soutar CA. Immune responses to colophony, an agent causing occupational asthma. *Thorax* 1992; 47: 1050-5.
- 2) Randem B, Smolensky MH, His B, Albright D, Burge S. Field survey of circadian rhythm in PEF of electronics workers suffering from colophony-induced asthma. *Chronobiol Int* 1987; 4: 263-71.
- 3) Burge PS, Edge G, Hawkins R, et al. Occupational asthma in a factory making flux-cored solder containing

- colophony. *Thorax* 1981; 36: 828-34.
- 4) Fawcett IW, Taylor AJ, Pepys J. Asthma due to inhaled chemical agents—fumes from 'Multicore' soldering flux and colophony resin. *Clin Allergy* 1976; 6: 577-85.
- (4) ジフェニルメタン-4,4'-ジイソシアネート (MDI)
- 1) Liss GM, Bernstein DI, Moller DR, Gallagher JS, Stephenson RL, Bernstein LI. Pulmonary and immunologic evaluation of foundry workers exposed to methylene diphenyldiisocyanate (MDI). *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 55-61.
  - 2) Mapp CE, Dal Vecchio L, Boschetto P, Fabbri, L M. Combined asthma and alveolitis due to diphenylmethane diisocyanate (MDI) with demonstration of no crossed respiratory reactivity to toluene diisocyanate (TDI). *Ann Allergy* 1985; 54: 424-9.
  - 3) Pezzini A, Riviera A, Paggiaro P, et al. Specific IgE antibodies in twenty-eight workers with diisocyanate-induced bronchial asthma. *Clin Allergy* 1984; 14: 453-61.
  - 4) Zammit-Tabona M, Sherkin M, Kijek K, Chan H, Chan-Yeung M. Asthma caused by diphenylmethane diisocyanate in foundry workers. Clinical, bronchial provocation, and immunologic studies. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 226-30.
  - 5) Malo JL, Zeiss CR. Occupational hypersensitivity pneumonitis after exposure to diphenylmethane diisocyanate. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125: 113-6.
- (5) トルエンジイソシアネート類
- 1) Yoshizawa Y, Ohtsuka M, Noguchi K, Uchida Y, Suko M, Hasegawa S. Hypersensitivity pneumonitis induced by toluene diisocyanate: sequelae of continuous exposure. *Ann Int Med* 1989; 110: 31-4.
  - 2) Karol MH. Concentration-dependent immunologic response to toluene diisocyanate (TDI) following inhalation exposure. *Toxicol Appl Pharmacol* 1983; 68: 229-41.
  - 3) Karol MH. Survey industrial workers for antibodies to toluenediisocyanate. *J Occup Med* 1981; 23: 741-7.
  - 4) White WG, Morris MJ, Sugden E, Zapata E. Isocyanate-induced asthma in a car factory. *Lancet* 1980; 8171: 756-60.
  - 5) Karol MH, Ioset HH, Alarie YC. Toly-specific IgE antibodies in workers with hypersensitivity to toluene diisocyanate. *Am Ind Hyg Assoc J* 1978; 39: 454-8.
  - 6) Butcher BT, Jones RN, O'Neil CE, et al. Longitudinal study of workers employed in the manufacture of toluene-diisocyanate. *Am Rev Respir Dis* 1977; 116: 411-21.
- (6) 白金
- 1) Merget R, Kulzer R, Dierkes-Globisch A, et al. Exposure-effect relationship of platinum salt allergy in a catalyst production plant: conclusions from a 5-year prospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 364-70.
  - 2) Calverley AE, Rees D, Dowdeswell RJ, Linnett PJ, Kielkowski D. Platinum salt sensitivity in refinery workers: incidence and effects of smoking and exposure. *Occup Environ Med* 1995; 52: 661-6.
  - 3) Bolm-Audorff U, Bienfait HG, Burkhard J, et al. Prevalence of respiratory allergy in a platinum refinery. *Int Arch Occup Environ Health* 1992; 64: 257-60.
- 4) Merget R, Schultze-Werninghaus G, Bode F, et al. Quantitative skin prick and bronchial provocation tests with platinum salt. *Br J Ind Med* 1991; 48: 830-7.
  - 5) Merget R, Schultze-Werninghaus G, Muthorst T, Friedrich W, Meier-sydow J. Asthma due to the complex salts of platinum—a cross-sectional survey of workers in a platinum refinery. *Clin Allergy* 1988; 18: 569-80.
  - 6) Ørbaek P. Allergy to the complex salts of platinum. A review of the literature and three case reports. *Scand J Work Environ Health* 1982; 8: 141-5.
  - 7) Pepys J, Parish WE, Cromwell O, Hughes EG. Passive transfer in man and the monkey of type I allergy due to heat labile and heat stable antibody to complex salts of platinum. *Clin Allergy* 1979; 9: 99-108.
- (7) ヘキササン-1,6-ジイソシアネート
- 1) Redlich CA, Stowe MH, Wisniewski AV, et al. Subclinical immunologic and physiologic responses in hexamethylene diisocyanate-exposed auto body shop workers. *Am J Ind Med* 2001; 39: 587-97.
  - 2) Vandenplas O, Cartier A, Lesage J, et al. Prepolymers of hexamethylene diisocyanate as a cause of occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 850-61.
  - 3) Cartier A, Grammer L, Malo JL, et al. Specific serum antibodies against isocyanates: association with occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 507-14.
  - 4) Innocenti A, Mariano A, Valiani M. Occupational hexamethylene diisocyanate (HDI) asthma. *Med Lav* 1986; 77: 191-4.
- (8) ベリリウム
- 1) Stanton ML, Henneberger PK, Kent MS, Deubner DC, Kreiss K, Schuler CR. Sensitization and chronic beryllium disease among workers in copper-beryllium distribution centers. *J Occup Environ Med* 2006; 48: 204-11.
  - 2) Newman LS, Kreiss K, King TE Jr, Seay S, Campbell PA. Pathologic and immunologic alterations in early stages of beryllium disease. Re-examination of disease definition and natural history. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 1479-86.
  - 3) Rossman MD, Kern JA, Elias JA, et al. Proliferative response of bronchoalveolar lymphocytes to beryllium A test for chronic beryllium disease. *Ann Intern Med* 1988; 108: 678-93.
  - 4) Cullen MR, Kominsky JR, Rossman MD, et al. Chronic beryllium disease in a precious metal refinery. *Am Res Respir Dis* 1987; 135: 201-8.
  - 5) Rom WN, Lockey JE, Bang KM, Dewitt C, Johns RE Jr. Reversible beryllium sensitization in a prospective study of beryllium workers. *Arch Environ Health* 1983; 38: 302-7.
- (9) 無水トリメリット酸
- 1) Zeiss CR, Michell JH, Peenen V, et al. A clinical and immunologic study of employees in a facility manufacturing trimellitic anhydride. *Allergy Proc* 1992; 13: 193-8.
  - 2) Zeiss CR, Michell JH, Van Peenen PF, Harris J, Levitz D.

A twelve-year clinical and immunologic evaluation of workers involved in the manufacture of trimellitic anhydride (TMA). *Allergy Proc* 1990; 11: 71-7.

- 3) Letz G, Wugofski L, Cone JE, Patterson R, Harris KE, Grammer LC. Trimellitic anhydride exposure in a 55-gallon drum manufacturing plant: clinical, immunologic, and industrial hygiene evaluation. *Am J Ind Med* 1987; 12: 407-17.
  - 4) Zeiss CR, Patterson R, Pruzansky JJ, Miller MM, Rosenberg M, Levitz D. Trimellitic anhydride-induced airway syndromes: clinical and immunologic studies. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 60: 96-103.
- (10) 無水フタル酸
- 1) Gutiérrez-Fernández D, Fuentes-Vallejo MS, Rueda-Ygueravides MD, et al. Contact urticaria to phthalic anhydride. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007; 17: 422-3.
  - 2) Angelucci M, Fuciarelli R. Occupational asthma in carpenters: Exposure to isocyanates and phthalic anhydride. *Giornale Italiano di Medicina del Lavoro ed. Ergonomia* 2006; 28: 86-7.
  - 3) Wernfors M, Nielsen J, Schutz A, Skerfving S. Phthalic anhydride-induced occupational asthma. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1986; 79: 77-82.
- (11) メチルテトラヒドロ無水フタル酸
- 1) Drexler H, Jönsson BA, Göen T, Nielsen J, Lakemeyer M, Welinder H. Exposure assessment and sensitisation in workers exposed to organic acid anhydrides. *Int Arch Occup Environ Health* 2000; 73: 228-34.
  - 2) Yokota K, Johyama T, Yamaguchi K, Takeshita T, Morimoto K. Exposure-response relationships in rhinitis and conjunctivitis caused by methyltetrahydrophthalic anhydride. *Int Arch Occup Environ Health* 1999; 72: 14-8.
  - 3) Nielsen J, Welinder H, Skerfving S. Allergic airway disease caused by methyl tetrahydrophthalic anhydride in epoxy resin. *Scand J Work Environ Health* 1989; 15: 154-5.

#### 気道第2群

- (1) エチレンジアミン
- 1) Asakawa H, Araki T, Yamamoto N, et al. Allergy to ethylenediamine and steroid. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2000; 10: 372-4.
  - 2) David I, Bernstein MD. Allergic reactions to workplace allergens. *JAMA* 1997; 278: 1907-13.
  - 3) Terzian CG, Simon PA. Aminophylline hypersensitivity apparently due to ethylenediamine. *Ann Emerg Med* 1992; 21: 312-4.
  - 4) Ng TP, Lee HS, Lee FY, Wang YT, Tay VL, Tan KT. Occupational asthma due to ethylene diamine. *Ann Acad Med Singapore* 1991; 20: 399-402.
  - 5) Nakazawa T, Matsui S. Ethylenediamine-induced late asthmatic responses. *J Asthma* 1990; 27: 207-12.
- (2) クロム
- 1) Fernandez-Nieto M, Quirce S, Carnés J, Sastre J. Occupational asthma due to chromium and nickel salts.

*Int Arch Occup Environ Health* 2006; 79: 483-6.

- 2) Park HS, Yu HJ, Jung KS. Occupational asthma caused by chromium. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 676-81.
  - 3) Olaguibel JM and Basomba A. Occupational asthma induced by chromium salts. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1989; 17: 133-6.
- (3) ニッケル
- 1) Gül U, Cakmak SK, Olcay I, Kiliç A, GoANnül M. Nickel sensitivity in asthma patients. *J Asthma* 2007; 44: 383-4.
  - 2) Fernández-Nieto M, Quirce S, Carnés J, Sastre J. Occupational asthma due to chromium and nickel salts. *Int Arch Occup Environ Health* 2006; 79: 483-6.
  - 3) Estlander T, Kanerva L, Tupasela O, Keskinen H, Jolanki R. Immediate and delayed allergy to nickel with contact urticaria, rhinitis, asthma and contact dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 306-10.
  - 4) Sunderman FW Jr. Nickel. In: Clarkson TW, Friberg L, Nordberg GF, Sager PR, eds. *Biomedical Monitoring of Toxic Metals*. New York: Plenum Press; 1988. p265-82.
  - 5) Cirila AM, Bernabeo F, Ottoboni F, Ratti R. Nickel induced occupation asthma: immunological and clinical aspects. In: Brown SS, Sunderman FW Jr, eds. *Progress in Nickel Toxicology*. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1985. p165-8.
  - 6) Cragle DL, Hollis DR, Newport TH, Shy CM. A retrospective cohort mortality study among workers occupationally exposed to metallic nickel powder at the Oak Ridge Gaseous Diffusion Plant. *IARC Sci Publ.* 1984; 53: 57-63.
  - 7) Block GT, Yeung M. Asthma induced by nickel. *JAMA* 1982; 247: 1600-2.
  - 8) Enterline PE, Marsh GM. Mortality among workers in a nickel refinery and alloy manufacturing plant in West Virginia. *J Natl Cancer Inst* 1982; 68: 925-33.
  - 9) Cox JE, Doll R, Scott WA, Smith S. Mortality of nickel workers: experience of men working with metallic nickel. *Br J Ind Med* 1981; 38: 235-9.
  - 10) Godbold JH Jr, Tompkins EA. A long-term mortality study of workers occupationally exposed to metallic nickel at the Oak Ridge Gaseous Diffusion Plant. *J Occup Med* 1979; 21: 799-806.
- (4) ピペラジン
- 1) Quirce S, Pelta R, Sastre J. Occupational asthma due to piperazine citrate. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; 16: 138-9.
  - 2) Högstedt B, Bratt I, Holmén A, Hagmar L, Skerfving S. Frequency and size distribution of micronuclei in lymphocytes Stimulated with phytohemagglutinin and poke-weed mitogen in workers exposed to piperazine. *Hereditas* 1988; 109: 139-42.
  - 3) Welinder H, Hagmar L, Gustavsson C. IgE antibodies against piperazine and N-methyl-piperazine in two asthmatic subjects. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1986; 79: 259-62.
  - 4) Hagmar L, Welinder H. Prevalence of specific IgE antibodies against piperazine in employees of a chemical

- plant. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1986; 81: 12-6.
- 5) Hagmar L, Bellander T, Ranstam J, Skerfving S. Piperazine-induced airway symptoms: exposure-response relationships and selection in an occupational setting. *Am J Ind Med* 1984; 6: 347-57.
  - 6) Hagmar L, Bellander T, Bergöö B, Simonsson BG. Piperazine-induced occupational asthma. *J Occup Med* 1982; 24: 193-7.
  - 7) Fregert S. Respiratory symptoms with piperazine patch testing. *Contact Dermatitis* 1976; 2: 61-2.
  - 8) McCullagh SF. Allergenicity of piperazine: a study in environmental aetiology. *Br J Ind Med* 1968; 25: 319-25
- (5) ホルムアルデヒド
- 1) Mendell MJ. Indoor residential chemical emissions as risk factors for respiratory and allergic effects in children: a review. *Indoor Air* 2007; 17: 259-77.
  - 2) Casset A, Marchand C, Purohit A, et al. Inhaled formaldehyde exposure: effect on bronchial response to mite allergen in sensitized asthma patients. *Allergy* 2006; 61: 1344-50.
  - 3) Doi S, Suzuki S, Morishita M, et al. The prevalence of IgE sensitization to formaldehyde in asthmatic children. *Allergy* 2003; 58: 668-71.
  - 4) Fransman W, McLean D, Douwes J, et al. Respiratory symptoms and occupational exposures in New Zealand plywood mill workers. *Ann Occup Hyg* 2003; 47: 287-95.
- (6) 無水マレイン酸
- 1) Baur X, Czuppon AB, Rauluk I, et al. A clinical and immunological study on 92 workers occupationally exposed to anhydrides. *Int Arch Environ Health* 1995; 67: 395-403.
  - 2) Gannon PFG, Burge PS, Hewlett C, et al. Haemolytic anaemia in a case of occupational asthma due to maleic anhydride. *Br J Ind Med* 1992; 49: 142-3.
  - 3) Durham SR, Graneek B, Hawkins R, et al. The temporal relationship between increases in airway responsiveness to histamine and late asthmatic responses induced by occupational agents. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79: 398-406.
  - 4) Topping MD, Venables KM, Luczynska CM, Howe W, Taylor AJ. Specificity of the human IgE response to inhaled acid anhydrides. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 834-42.
- (7) メタクリル酸メチル
- 1) Wittczak T, Palczynski C, Szule B, et al. Bronchial asthma with inflammation of the nose mucous membrane induced by occupational exposure to methyl methacrylate in a dental technician. (Polish). *Medycyna Pracy* 1996; 47: 259-66.
  - 2) Pickering CA, Bainbridge D, Griffiths DL. Occupational asthma due to methyl methacrylate in an orthopaedic theatre sister. *Br Med J* 1986; 292: 1362-3.
  - 3) Lozewicz S, Davison AG, Hopkirk A, et al. Occupational asthma due to methyl methacrylate and cyanoacrylates. *Thorax* 1985; 40: 836-9.
  - 4) Jedrychowski WA, Fonte R. Chronic respiratory symp-
- tomatology and obstructive syndrome in workers of a chemical industry. (Italian) *G Ital Med Del Lav* 1984; 6: 225-33.
- 皮膚第1群
- (1) 過酸化ジベンゾイル
- 1) Treudler R, Simon JC. Benzoyl peroxide: is it a relevant bone cement allergen in patients with orthopaedic implants? *Contact Dermatitis* 2007; 57: 177-80.
  - 2) Forschner K, Zuberbier T, Worm M. Benzoyl peroxide as a cause of airborne contact dermatitis in an orthopaedic technician. *Contact Dermatitis* 2002; 47: 241.
  - 3) Minamoto K, Nagano M, Inaoka T, Futatsuka M. Occupational dermatoses among fibreglass-reinforced plastics factory workers. *Contact Dermatitis* 2002; 46: 339-47.
  - 4) Greiner D, Weber J, Kaufmann R, et al. Benzoyl peroxide as a contact allergen in adhesive tape. *Contact Dermatitis* 1999; 41: 233.
- (2) グルタルアルデヒド
- 1) Anonymous. Glutaraldehyde. Health-based recommended occupational limit. Health Council of the Netherlands (Gezondheidsraad) (2005) p140.
  - 2) Ravis SM, Shaffer MP, Shaffer CL, Dehkhaghani S, Belsito DV. Glutaraldehyde-induced and formaldehyde-induced allergic contact dermatitis among dental hygienists and assistants. *J Am Dent Assoc* 2003; 134: 1072-8.
  - 3) Shaffer MP, Belsito DV. Allergic contact dermatitis from glutaraldehyde in health-care workers. *Contact Dermatitis* 2000; 43: 150-6.
  - 4) Rastogi SK, Pangtey BS. Occupational health risks of glutaraldehyde. A review. *Inhal Toxicol* 1998; 10: 27-31.
  - 5) Hilton J, Dearman RJ, Harvey P, et al. Estimation of relative skin sensitizing potency using the local lymph node assay: a comparison of formaldehyde with glutaraldehyde. *Am J Contact Dermat* 1998; 9: 29-33.
- (3) クロム
- 1) Hansen MB, Rydin S, Menné T, Dues Johansen J. Quantitative aspects of contact allergy to chromium and exposure to chrome-tanned leather. *Contact Dermatitis* 2002; 47: 127-34.
  - 2) Nethercott J, Paustenbach D, Adams R, et al. A study of chromium induced allergic contact dermatitis with 54 volunteers: implications for environmental risk assessment. *Occup Environ Med* 1994; 51: 371-80.
  - 3) Stern AH, Bagdon RE, Hazen RE, Marzulli FN. Risk assessment of the allergic dermatitis potential of environmental exposure to hexavalent chromium. *J Toxicol Environ Health* 1993; 40: 613-41.
- (4) コバルト
- 1) Basketter DA, Angelini G, Ingber A, Kern PS, Menné T. Nickel, chromium and cobalt in consumer products: revisiting safe levels in the new millennium. *Contact Dermatitis* 2003; 49: 1-7.
  - 2) Midtgård U, Binderup ML. The Nordic expert group for criteria documentation of health risks from chemi-

- cals. 114. Cobalt and cobalt compounds. Arbetsmiljöinstitutet, Förelagstjänst, 171 84 Solna (Sweden), 1994. p66
- 3) Menne T. Relationship between cobalt and nickel sensitization in females. *Contact Dermatitis* 1980; 6: 337-40.
  - (5) コロホニウム (ロジン)
  - 1) Quain RD, Militello G, Crawford GH. Allergic contact dermatitis caused by colophony in an epilating product. *Dermatitis* 2007; 18: 96-8.
  - 2) Oestmann E, Philipp S, Zuberbier T, Worm M. Colophony-induced contact dermatitis due to ECG electrodes in an infant. *Contact Dermatitis* 2007; 56: 177-8.
  - 3) Sharma PR. Allergic contact stomatitis from colophony. *Dent Update* 2006; 33: 440-2.
  - 4) Elms J, Fishwick D, Robinson E, et al. Specific IgE to colophony? *Occup Med (London)* 2005; 55: 234-7.
  - 5) Rademaker M. Allergic contact dermatitis to a sanitary pad. *Australas J Dermatol* 2004; 45: 234-5.
  - 6) Lieberman HD, Fogelman JP, Ramsay DL, Cohen DE. Allergic contact dermatitis to propolis in a violin maker. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46 (S2): S30-S1.
  - 7) Kanerva L, Estlander T. Occupational allergic contact dermatitis from colophony in 2 dental nurses. *Contact Dermatitis* 1999; 41: 342-3.
  - (6) 水 銀
  - 1) Weidinger S, Krämer U, Dunemann L, Möhrenschräger M, Ring J, Behrendt H. Body burden of mercury is associated with acute atopic eczema and total IgE in children from southern Germany. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 457-9.
  - 2) Camisa C, Taylor JS, Bernat JR Jr, Helm TN. Contact hypersensitivity to mercury in amalgam restorations may mimic oral lichen planus. *Cutis* 1999; 63: 189-92.
  - 3) Strömberg R, Langworth S, Söderman E. Mercury inductions in persons with subjective symptoms alleged to dental amalgam fillings. *Eur J Oral Sci* 1999; 107: 208-14.
  - 4) Thomas P. Airborne allergic contact dermatitis from mercury in a chemistry student. *Contact Dermatitis* 1997; 37: 297-8.
  - 5) 佐藤一博, 日下幸則, 柳原 誠, 上田恵一, 森 富男, 宮越伸治. 水銀感作に関連する要因についての疫学的研究. *アレルギー* 1995; 44: 86-92.
  - (7) チウラム
  - 1) Filon FL, Radman G. Latex allergy: a follow up study of 1,040 healthcare workers. *Occup Environ Med* 2006; 63: 121-5.
  - 2) Spiewak R. Kobnerizing occupational contact allergy to thiuram in a farmer with psoriasis. *Contact Dermatitis* 2004; 51: 214-5.
  - 3) 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: 228-35.
  - 4) Saunders H, Watkins F. Allergic contact dermatitis due to thiuram exposure from a fungicide. *Australas J Dermatol* 2001; 42: 217-8.
  - 5) 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: 347-50.
  - 6) Wallenhammar LM, Ortengren U, Andreasson H et al. Contact allergy and hand eczema in Swedish dentists. *Contact Dermatitis* 2000; 43: 192-9.
  - 7) Knudsen BB, Menne T. Contact allergy and exposure patterns to thiurams and carbamates in consecutive patients. *Contact Dermatitis* 1996; 35: 97-9.
  - 8) Kimber I, Quirke S, Cumberbatch M, et al. Lymphocyte transformation and thiuram sensitization. *Contact Dermatitis* 1991; 24: 164-71.
  - 9) Jung HD, Honemann W, Kloth C, et al. Contact eczema caused by pesticides in East Germany. *Dermatol Monatsschr* 1989; 175: 203-14.
  - 10) 鹿庭正昭. 製品と安全. 1989; 34: 2-23 (製品安全協会).
  - (8) テレピン油
  - 1) Lear JT, Heagerty HM, Tan BB, Smith AG, English JSC. Transient re-emergence of oil of turpentine allergy in the pottery industry. *Contact Dermatitis* 1996; 35: 169-172.
  - 2) Cachão P, Brandao M, Carmo M, et al. Allergy to oil of turpentine in Portugal. *Contact Dermatitis* 1986; 14: 205-8.
  - 3) Förström L, Pirtla V. 27 years of occupational dermatology in Finland. *Berufsdermatosen* 1975; 23: 207-13.
  - 4) Kligman AM. The identification of contact allergens by human assay. III. The maximization test: a procedure for screening and rating contact sensitizers. *J Invest Dermatol* 1966; 47: 393-409.
  - (9) ニッケル
  - 1) Benamran S, Votadoro A, Sleth JC. Acute systemic contact dermatitis in a patient with nickel hypersensitivity: contamination from an intravenous catheter? *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51: 647-8.
  - 2) Starace M, Militello G, Pazzaglia M, Vincenzi C, Tosti A. Allergic contact dermatitis to nickel in a hair clasp. *Contact Dermatitis* 2007; 56: 290.
  - 3) Magen E, Mishal J, Schlesinger M. Sensitizations to allergens of TRUE test in 864 consecutive eczema patients in Israel. *Contact Dermatitis* 2006; 55: 370-1.
  - 4) Fernández-Nieto M, Quirce S, Carnés J, Sastre J. Occupational asthma due to chromium and nickel salts. *Int Arch Occup Environ Health* 2006; 79: 483-6.
  - 5) Lai DW, Saver JL, Araujo JA, Reidl M, Tobis J. Pericarditis associated with nickel hypersensitivity to the Amplatz occluder device: a case report. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 66: 424-6.
  - 6) Dou X, Liu LL, Zhu XJ. Nickel-elicited systemic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2003; 48: 126-9.
  - 7) Mortz CG, Lauritsen JM, Bindslev-Jensen C, Andersen KE. Nickel sensitization in adolescents and association with ear piercing, use of dental braces and hand eczema. The Odense Adolescence Cohort Study on Atopic Diseases and Dermatitis (TOACS). *Acta Derm Venereol* 2002; 82: 359-64.
  - 8) Romaguera C, Vilaplana J. Contact dermatitis in children: 6 years experience (1992-1997). *Contact Dermatitis* 1998;



- 39: 277-80.
- (10) 白金
- 1) Leguy-Seguín V, Jolimoy G, Coudert B, et al. Diagnostic and predictive value of skin testing in platinum salt hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 726-30.
  - 2) Cristaudo A, Sera F, Severino V, De Rocco M, Di Lella E, Picardo M. Occupational hypersensitivity to metal salts, including platinum, in the secondary industry. *Allergy* 2005; 60: 159-64.
  - 3) Dastychová E, Semrádová V. A case of contact hypersensitivity to platinum salts. *Contact Dermatitis* 2000; 43: 226.
  - 4) Koch P, Baum HP. Contact stomatitis due to palladium and platinum in dental alloys. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 253-7.
  - 5) Niezborala M, Garnier R. Allergy to complex platinum salts: a historical prospective cohort study. *Occup Environ Med* 1996; 53: 252-7.
  - 6) Calverley AE, Rees D, Dowdeswell RJ, Linnett PJ, Kielkowski D. Platinum salt sensitivity in refinery workers: incidence and effects of smoking and exposure. *Occup Environ Med* 1995; 52: 661-6.
- (11) ヒドラジン
- 1) Wrangsjö K, Martensson A. Hydrazine contact dermatitis from gold plating. *Contact Dermatitis* 1986; 15: 244-5.
  - 2) Suzuki Y, Ohkido M. Contact dermatitis from hydrazine derivatives. *Contact Dermatitis* 1979; 5: 113-4.
  - 3) Kligman AM. The identification of contact allergens by human assay. III. The maximization test: a procedure for screening and rating contact sensitizers. *J Invest Dermatol* 1966; 47: 393-409.
- (12) p-フェニレンジアミン
- 1) Gerberick GF, Ryan CA, Kern PS, et al. Compilation of historical local lymph node data for evaluation of skin sensitization alternative methods. *Dermatitis* 2005; 16: 157-202.
  - 2) Scnuch A, Geier J, Uter W, et al. National rates and regional differences in sensitization to allergens of the standard series. Population-adjusted frequencies of sensitization (PAFS) in 40,000 patients from a multicenter study (IVDK). *Contact Dermatitis* 1997; 37: 200-9.
  - 3) Weller R, Ormerod A. Water tester's dermatitis due to a para-phenylenediamine derivative. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 138-9.
  - 4) Santucci B, Cristaudo A, Cannistraci C, Amantea A, Picardo M. Hypertrophic allergic contact dermatitis from hair dye. *Contact Dermatitis* 1994; 31: 169-71.
  - 5) Liden C, Brehmer-Andersson E. Occupational dermatoses from colour developing agents. Clinical and histopathological observations. *Acta Derm Venereol* 1988; 68: 514-22.
  - 6) Matsunaga K, Hosokawa K, Suzuki M, Arima Y, Hayakawa R. Occupational allergic contact dermatitis in beauticians. *Contact Dermatitis* 1988; 18: 94-6.
- (13) ホルムアルデヒド
- 1) Basketter DA, Wright ZM, Warbrick EV, et al. Human potency predictions for aldehydes using the local lymph node assay. *Contact Dermatitis* 2001; 45: 89-94.
  - 2) Frankild S, Vølund A, Wahlberg JE, Andersen KE. Comparison of the sensitivities of the Buehler test and the guinea pig maximization test for predictive testing of contact allergy. *Acta Derm Venereol* 2000; 80: 256-62.
  - 3) García Bracamonte B, Ortiz de Frutos FJ, Iglesias Díez L. Occupational allergic contact Dermatitis due to formaldehyde and textile finish resins. *Contact Dermatitis* 1995; 33: 139-40.
  - 4) Nethercott JR, Holness DL. Contact dermatitis in funeral service workers. *Contact Dermatitis* 1988; 18: 263-7.
  - 5) O'Quinn SE, Kennedy CB. Contact dermatitis due to formaldehyde in clothing textiles. *JAMA* 1965; 194: 593-6.
  - 6) Berrrens L, Young E, Jansen LH. Free formaldehyde in textiles in relation to formalin contact sensitivity. *Br J Dermatol* 1964; 76: 110-5.
- (14) レゾルシノール
- 1) Basketter DA, Sanders D, Jowsey IR. The skin sensitization potential of resorcinol: experience with the local lymph node assay. *Contact Dermatitis* 2007; 56: 196-200.
  - 2) Massone L, Anonide A, Borghi S, Usiglio D. Contact dermatitis of the eyelids from resorcinol in an ophthalmic ointment. *Contact Dermatitis* 1993; 28: 49.
  - 3) Frosch PJ, Burrows D, Camarasa JG, et al. Allergic reactions to a hairdressers': results from 9 European centres. *Contact dermatitis* 1993; 28: 180-3.
  - 4) Guerra L, Tosti A, Bardazzi F, Botella R, Latasa JM. Contact dermatitis in hairdressers: the Italian experience. *Contact Dermatitis* 1992; 26: 101-7.
  - 5) Serrano G, Fortea JM, Millan F, Botella R, Latasa JM. Contact allergy to resorcinol in acne medications: report of three cases. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 502-4.
  - 6) Guerra L, Bardazzi F, Tosti A. Contact dermatitis in a hairdressers' clients. *Contact Dermatitis* 1992; 26: 108-11.
  - 7) Villaplana J, Romaguera C, Grimalt F. Contact dermatitis from resorcinol in a hair dye. *Contact Dermatitis* 1991; 24: 151-2.
  - 8) Langeland T, Braathen LR. Allergic contact dermatitis from resorcinol. *Contact Dermatitis* 1987; 17: 126.
- 皮膚第2群
- (1) アクリル酸ブチル
- 1) Dearman RJ, Betts CJ, Farr C, et al. Comparative analysis of skin sensitization potency of acrylates (methyl acrylate, ethyl acrylate, butyl acrylate, and ethylhexyl acrylate) using the local lymph node assay. *Contact Dermatitis* 2007; 57: 242-7.
  - 2) Hambly EM, Wilkinson DS. Contact dermatitis to butyl acrylate in spectacle frames. *Contact Dermatitis* 1978; 4: 115.
  - 3) Kanerva L, Estlander T, Jolanki R. Sensitization to patch test acrylates. *Contact Dermatitis* 1988; 18: 10-5.

- (2) アクリル酸メチル
- Dearman RJ, Betts CJ, Farr C, et al. Comparative analysis of skin sensitization potency of acrylates (methyl acrylate, ethyl acrylate, butyl acrylate, and ethylhexyl acrylate) using the local lymph node assay. *Contact Dermatitis* 2007; 57: 242-7.
  - Kanerva L, Jolanki R, Estlander T. Accidental occupational sensitization caused by methyl acrylate. *Eur J Dermatol* 1993; 3: 195-8.
  - Cavelier C, Jelen G, Herve-Bazin B, Fousseureau J. Irritation and allergy to acrylates and methacrylates. — part I: common monoacrylates and monomethacrylates (author's transl). *Ann Dermatol Venereol* 1981; 108: 549-56.
- (3) ウスニック酸
- Sheu M, Simpson EL, Law SV, Storrs FJ. Allergic contact dermatitis from a natural deodorant: a report of 4 cases associated with lichen acid mix allergy. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 332-7.
  - Aalto-Korte K, Lauerma A, Alanko K. Occupational allergic contact dermatitis from lichens in present-day Finland. *Contact Dermatitis* 2005; 52: 36-8.
  - Rademaker M. Allergy to lichen acids in a fragrance. *Australas J Dermatol* 2000; 41: 50-1.
  - Julian CG, Bowers PW, Paton JA. *Frullania dermatitis*. *Contact Dermatitis* 2000; 43: 119-21.
  - Rafanelli S, Bacchilega R, Stanganelli I, Rafanelli A. Contact dermatitis from usnic acid in vaginal ovules. *Contact Dermatitis* 1995; 33: 271-2.
- (4) エチレンオキシド
- Caroli UM, Berner D, Volz T, Röcken M, Biedermann T. Delayed-type hypersensitivity dermatitis to ethylene oxide. *Contact Dermatitis* 2005; 53: 303-4.
  - Dagregorio G, Guillet G. Allergic suture material contact dermatitis induced by ethylene oxide. *Allergy* 2004; 59: 1239.
  - Boonk WJ, van Ketel WG. A possible case of delayed hypersensitivity to ethylene oxide. *Clin Exp Dermatol* 1981; 6: 385-90.
- (5) エチレンジアミン
- Kimber I, Hilton J, Dearman RJ, et al. Assessment of the skin sensitization potential of topical medicaments using the local lymph node assay: an interlaboratory evaluation. *J Toxicol Environ Health Part A* 1998; 53: 563-79.
  - Sasseville D, Al-Khenaizan S. Occupational contact dermatitis from ethylenediamine in a wire-drawing lubricant. *Contact Dermatitis* 1997; 36: 228-9.
  - Dias M, Fernandes C, Pereira F, Pacheco A. Occupational dermatitis from ethylenediamine. *Contact Dermatitis* 1995; 33: 129-30.
  - Robinson MK, Fletcher ER, Johnson GR, Wyder WE, Maurer JK. Value of the cutaneous basophil hypersensitivity (CBH) response for distinguish weak contact sensitization reactions in the guinea pig. *J Invest Dermatol* 1990; 94: 636-43.
  - Hogan DJ, Hill M, Lane PR. Results of patch testing of 542 patients in Saskatoon, Canada. *Contact Dermatitis* 1988; 19: 120-4.
  - Babiuk C, Hastings KL, Dean JH. Induction of ethylenediamine hypersensitivity in the guinea pig and the development of ELISA and lymphocyte blastogenesis techniques for its characterization. *Fundam Appl Toxicol* 1987; 9: 623-34.
  - Petrozzi JW, Shore RN. Generalized exfoliative dermatitis from ethylenediamine. *Arch Dermatol* 1976; 112: 525-6.
- (6) ジクロロプロパン
- Baruffini A, Cirila AM, Pisati G, Ratti R, Zedda S. Allergic contact dermatitis from 1,2-dichloropropane. *Contact Dermatitis* 1989; 20: 379-80.
  - Grzywa Z, Rudzki E. Dermatitis from dichloropropane. *Contact Dermatitis* 1981; 7: 151-2.
- (7) 銅
- Hostynek JJ, Maibach HI. Copper Hypersensitivity: dermatologic aspects-an overview. *Rev Environ Health* 2003; 18: 153-83.
  - Wöhrl S, Hemmer W, Focke M, Götz M, Jarisch R. Copper allergy revisited. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 863-70.
  - van Joost T, Habets JM, Stolz E, Naafs B. The meaning of positive patch tests to copper sulphate in nickel allergy. *Contact Dermatitis* 1988; 18: 101-2.
- (8) トルエンジイソシアネート類
- Woolhiser MR, Munson AE, Meade BJ. Comparison of mouse strains using the local lymph node assay. *Toxicology* 2000; 146: 221-7.
  - Schröder C, Uter W, Schwanitz HJ. Occupational allergic contact dermatitis, partly airborne, due to isocyanates and epoxy resin. *Contact Dermatitis* 1999; 41: 117-8.
  - Zissu D, Binet S, Limasset JC. Cutaneous sensitization to some polyisocyanate prepolymers in guinea pigs. *Contact Dermatitis* 1998; 39: 248-51.
  - Huang J, Wang XP, Ueda A, Aoyama K, Chen BM, Matsushita T. Allergologic evaluation for workers exposed to toluene diisocyanate. *Ind Health* 1991; 29: 85-92.
- (9) ヒドロキノン
- Kimber I, Hilton J, Dearman RJ, et al. Assessment of the skin sensitization potential of topical medicaments using the local lymph node assay: an interlaboratory evaluation. *J Toxicol Environ Health Part A* 1998; 53: 563-79.
  - Camarasa JG, Serra-Baldrich E. Exogenous ochronosis with allergic contact dermatitis from hydroquinone. *Contact Dermatitis* 1994; 31: 57-8.
  - Basketter DA, Scholes EW. Comparison of the local lymph node assay with the guinea-pig maximization test for the detection of a range of contact allergens. *Food Chem Toxicol* 1992; 30: 65-9.
  - Goncalo S. Allergic contact dermatitis from *Bowdichia nitida* (sucupira) wood. *Contact Dermatitis* 1992; 26: 205.

## (10) フタル酸ジブチル

- 1) Chowdhury MM, Statham BN. Allergic contact dermatitis from dibutyl phthalate and benzalkonium chloride in Timodine<sup>®</sup> cream. *Contact Dermatitis* 2002; 46: 57.
- 2) Wilkinson SM, Beck MH. Allergic contact dermatitis from dibutyl phthalate, propyl gallate and hydrocortisone in Timodine<sup>®</sup>. *Contact Dermatitis* 1992; 27: 197.
- 3) Husain SL. Dibutyl phthalate sensitivity. *Contact Dermatitis* 1975; 1: 395.

## (11) ベリリウム

- 1) Berlin JM, Taylor JS, Sigel JE, Bergfeld WF, Dweik RA. Beryllium dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 939-41.
- 2) Zissue D, Binet S, Cavelier C. Patch testing with beryllium alloy samples in guinea pigs. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 196-200.
- 3) Basketter DA, Scholes EW, Kimber I. The performance of the local lymph node assay with chemicals identified as contact allergens in the human maximization test. *Food Chem Toxicol* 1994; 32: 543-7.
- 4) Haberman AL, Pratt M, Storrs FJ. Contact dermatitis from beryllium in dental alloys. *Contact Dermatitis* 1993; 28: 157-62.
- 5) Vilaplana J, Romaguera C, Grimalt F. Occupational and non-occupational allergic contact dermatitis from beryllium. *Contact Dermatitis* 1992; 26: 295-8.

## (12) ポリ塩化ビニル可塑剤

- 1) Aalto-Korte K, Alanko K, Henriks-Eckerman M-L, Jolanki R. Antimicrobial allergy from polyvinyl chloride gloves. *Arch Dermatol* 2006; 142: 1326-30.
- 2) Aalto-Korte K, Alanko K, Henriks-Eckerman M-L, Estlander T, Jolanki R. Allergic contact dermatitis from bisphenol A in PVC gloves. *Contact Dermatitis* 2003; 49: 202-5.
- 3) Sugiura M, Hayakawa R, Sugiura K, Sasaki K, Shamoto M. Some components of adipic polyesters induce allergic contact dermatitis. *Environ Dermatol* 2002; 9: 98-104.
- 4) Sugiura K, Sugiura M, Hayakawa R, Shamoto M, Sasaki K. A case of contact urticaria syndrome due to di(2-ethylhexyl) phthalate (DOP) in work clothes. *Contact Dermatitis* 2002; 46: 13-6.
- 5) Tamiya S, Kawakubo YO, Nuruki H, Asakura S, Ozawa A. Contact dermatitis due to patient identification wrist band. *Contact dermatitis* 2002; 46: 307-8.
- 6) Estlander T, Jolanki R, Kanerva L. Dermatitis and urticaria from rubber and plastic gloves. *Contact Dermatitis* 1986; 14: 20-5.

## (13) 無水マレイン酸

- 1) Dearman RJ, Warbrick EV, Humphreys IR, Kimber I. Characterization in mice of the immunological properties of five allergenic acid anhydrides. *J Appl Toxicol* 2000; 20: 221-30.
- 2) Nakamura Y, Higaki T, Kato H, et al. A quantitative

comparison of induction and challenge concentrations inducing a 50% positive response in three skin sensitization tests; the guinea pig maximization test, adjuvant and patch test and Buehler test. *J Toxicol Sci* 1999; 24: 123-31.

- 3) Motolese A, Truzzi M, Giannini A, Seidenari S. Contact dermatitis and contact sensitization among enamellers and decorators in the ceramics industry. *Contact Dermatitis* 1993; 28: 59-62.

## (14) メタクリル酸メチル

- 1) Betts CJ, Dearman RJ, Heylings JR, Kimber I, Basketter DA. Skin sensitization potency of methyl methacrylate in the local lymph node assay: comparisons with guinea-pig data and human experience. *Contact Dermatitis* 2006; 55: 140-7.
- 2) Fowler JF Jr. Late patch test reaction to acrylates in a dental worker. *Am J Contact Dermatitis* 1999; 10: 224-5.
- 3) Jackson EM. The sensitization potential of methyl methacrylate and ethyl methacrylate. *Am J Contact Dermatitis* 1999; 10: 49-50.
- 4) Kassis V, Vedel P, Darre E. Contact dermatitis to methyl methacrylate *Contact Dermatitis* 1984; 11: 26-8.

## (15) ヨウ素

- 1) Nishioka K, Seguchi T, Yasuno H, Yamamoto T, Tominaga K. The results of ingredient patch testing in contact dermatitis elicited by povidone-iodine preparations. *Contact Dermatitis* 2000; 42: 90-4.
- 2) van Ketel WG, van den Berg WH. Sensitization to povidone-iodine. *Dermatol Clin* 1990; 8: 107-9.

## (16) ロジウム

- 1) de la Fuente EG, Alvarez JG, Vicente FJ, Sols M, Naz E, Lopes-Estebarez JL. Occupational contact dermatitis caused by rhodium. *Am J Contact Dermatitis* 2003; 14: 172-3.
- 2) Bedello PG, Goitre M, Roncarolo G, Bundino S, Cane D. Contact Dermatitis to rhodium. *Contact Dermatitis* 1987; 17: 111-2.
- 3) 今井 民, 中山秀夫. ロジウム・アレルギーによる気道症状を伴う職業性皮膚炎について. *皮膚臨床* 1982; 24: 1033-41.
- 4) Chase BJ. Biological effects of rhodium metal and compounds. *Material Safety Report N5* 81-48. Johnson. Matthey and Co., Ltd., Reading, UK, 1981.

## 皮膚第3群

(1) *o*-フェニレンジアミン

- 1) Ishihara M, Nogami T, Itoh M, Nishimura M. Sensitization potency of dye intermediates and modifiers in guinea pigs. *Hifu* 1985; 27: 585-90.
- (2) *m*-フェニレンジアミン
  - 1) Gerberick GF, Ryan CA, Kern PS, et al. Compilation of historical local lymph node data for evaluation of skin sensitization alternative methods. *Dermatitis* 2005; 16: 157-202.