

生物学的許容値の暫定値 (2001) の提案理由

平成 13 年 4 月 6 日
日本産業衛生学会
許容濃度等に関する委員会

アセトン CH_3COCH_3 [CAS No.67-64-1] 尿中アセトン濃度 40 mg/l 試料採取時期：作業終了前 2 時間以内

- 別名：ジメチルケトン，メチルアセチル，2-プロパノン
- 用途：樹脂の製造，医薬の原料，塗料の溶剤や洗浄用溶剤として用いられている。また化学工業原料として有用である。
- 物理・化学的性質¹⁾：無色流動性液体，分子量 58.08，比重 0.788 (25℃)，屈折率 1.3591 (20℃)，融点 -94℃，沸点 56℃，蒸気圧 24.5 (kPa)，水，各種溶剤に可溶，引火点 -20℃，発火点 465℃，爆発限界 2.1 から 13%，常温で引火性の蒸気を発散し容易に引火する。
- 吸収・代謝・排泄²⁾：作業現場における労働者の主な吸収経路は経気道であるが，一部経皮吸収も考えられる。吸収されたアセトンの多くは未変化のまま呼気に排泄されるが少量は二酸化炭素に代謝される。また，その一部のアセトンは代謝されずに未反応のまま尿中に排泄される。尿中へのアセトンの排泄は約 3% である³⁾。
- 尿中アセトンと曝露濃度との関係：アセトンに曝露されると未反応のアセトンが尿中に排泄されることが知られている。尿中アセトン濃度は，曝露とともに上昇することが報告されている。このことから尿中アセトンの測定はアセトンの曝露指標としての有用性が指摘されている。表 1 には尿中アセトンとアセトン曝露濃度との関係を示した。Fujino ら⁶⁾ はアセトン単一溶剤曝露時の尿中アセトンとの関係を示している。他の報告はステレンやヘキサンの混合曝露である。Fujino らはアセトン曝露の最高濃度 1,212 ppm で，他は TWA 200 ppm 以下の報告である。いずれの報告も，尿中アセトンとアセトン曝露濃度との相関は有意な相関 (0.72 から 0.98) が見られている。Kawai ら^{3,5)}，田淵ら⁴⁾，Mizunuma ら⁸⁾ は尿の濃淡の影響を見るために尿比重，クレアチニン補正を行い，尿中アセトンとアセトン曝露濃度との関連を調べているが，相関係数は実測値 (非補正值) と比べて改善が見られていない。実測値の回帰式からアセトン TWA 200 ppm 値の尿中アセトンを計算し，単純に平均

すると (N = 6)，TWA 200 ppm のアセトン曝露を受けた場合の作業終了時における尿中アセトン (スポット尿) 濃度は約 41 mg/l (標準偏差 22.4 mg/l) となる。冷蔵保存後の尿アセトン分析値を平均すると (N = 3) 42 mg/l，冷蔵保存後を平均すると (N = 2) 51 mg/l となる。Kumagai ら^{9,10)} はファルマコキネティクスモデルに基づくシミュレーションを用いて，アセトン曝露濃度と血液，尿，呼気中のアセトン濃度の関係を明らかにし，また労働強度との関係についても考慮し，TWA 200 ppm のアセトン曝露を受けた場合の作業終了時の尿中アセトン濃度を 19.6 から 37.1 mg/l としている。なお，モデルとなった作業は FRP 作業場である。

- 非曝露作業者の尿中アセトン濃度：職業的に溶剤の曝露を受けなくても尿中にアセトンが排泄される。平島ら¹¹⁾ は職業的に有機溶剤を取り扱っていない健康な男子 74 名のスポット尿について，実測値の幾何平均値 0.27 mg/l，95% 上限値 1.26 mg/l と報告している。Wang ら¹²⁾ は 49 名男子で幾何平均値 0.508 mg/l，95% 上限値 2.206 mg/l と報告している。
- アセトン以外の溶剤の影響：イソプロピルアルコール，2-ブromopropan などの溶剤の曝露指標として尿中アセトンが測定されている^{13,14)}。このことはアセトン曝露に対する尿中アセトンを曝露指標として用いる場合これらの溶剤が混合されている場合や，その他の化学物質についても代謝されてアセトンになる場合があるので注意が必要である。
- 生体試料の採取時期および測定方法：生体試料の採取時期は作業終了時に高値となる^{9,10)}。採取後は直ちに密閉容器に保存し，冷蔵し，短時間内に分析することが望ましい。アセトンの凝固点は尿の凝固点 (0℃) よりも低く一般の冷凍器 (0℃) では凝固しない。すなわち解凍時，凝固温度の異なりからアセトンは尿上部層に存在し，分析のための定量採取時に蒸発，高濃度試料の採取となり得る。尿中アセトンの分析方法はダイレクト注入・ガスクロマトグラフ法¹¹⁾，ヘッドスペース・ガスクロマトグラフ法¹⁴⁾ や高速液体クロマト法¹⁵⁾ による分析方法がある。
- 生物学的許容値の提案：アセトン曝露に対する生物学的許容値として，尿中アセトン 40 mg/l (採取時期作業終了前 2 時間以内)。なお，この値を用いるに当たっては，作業者の曝露溶剤にアセトンに代謝される溶剤がないことを確認することが必要である。

参照 ACGIH (1999)¹⁶⁾ の TWA は 500 ppm，BEI は 50 mg/l (採取時期作業終了時)
DFG (1996)¹⁷⁾ の MAK は 500 ppm，BAT は 80 mg/l (採取時期作業終了時)

表 1. 尿中アセトンと曝露濃度の関係

項目	回帰式	相関係数	参考文献
1) 実測値	$Y=0.40X+0.10$	0.9	Kawai, 1990 ³⁾
尿比重	$Y=0.21X+0.20$	0.89	
クレアチニン	$Y=0.35X+0.35$	0.81	
2) 実測値	$Y=0.082X+0.549$	0.911	田淵ら, 1994 ⁴⁾
クレアチニン	$Y=0.047X+3.206$	0.837	
3) 実測値	$Y=0.20X+0.20$	0.83	Kawaiら, 1992 ⁵⁾
尿比重	$Y=0.12X+0.56$	0.72	
クレアチニン	$Y=0.15X+0.51$	0.75	
4) 実測値	$Y=0.1X+1.61$	0.71	Fujinoら, 1992 ⁶⁾
5) 実測値	$Y=0.22X+2.4$	0.98	河合1990 ⁷⁾
6) 実測値	$Y=0.201X+0.322$	0.911	Mizunumaら, 1993 ⁸⁾
尿比重	$Y=0.155X+0.164$	0.873	
クレアチニン	$Y=0.171X+0.099$	0.861	

Y: 尿中アセトン濃度 X: アセトン曝露濃度 (単位 ppm)

尿比重は尿比重1.016で補正 (単位 mg/l)

クレアチニンは尿中クレアチニンで補正 (単位 mg/g cr.)

実測値 (単位 mg/l)

項目	TWA 200 ppm に対応する尿中アセトン	その他	参考文献
1) 実測値	80.10 mg/l	作業員 (男子) 38名 曝露最大値45.4 ppm スチレンとの混合曝露 尿分析まで冷凍保存	Kawai, 1990 ³⁾
尿比重	42.20 mg/l		
クレアチニン	70.35 mg/g cr.		
2) 実測値	16.95 mg/l	作業員 (男子) 30名 曝露最大値128.6 ppm スチレンとの混合曝露 尿分析まで保存不明	田淵ら, 1994 ⁴⁾
クレアチニン	12.61 mg/g cr.		
3) 実測値	40.20 mg/l	作業員 (男子) 45名 曝露最大値68 ppm スチレンとの混合曝露 尿分析まで冷蔵保存	Kawaiら, 1992 ⁵⁾
尿比重	24.56 mg/l		
クレアチニン	30.51 mg/g cr.		
4) 実測値	21.61 mg/l	作業員 (男子) 207名 曝露最大値1,212 ppm 単一曝露 尿分析まで冷凍保存	Fujinoら, 1992 ⁶⁾
5) 実測値	46.4 mg/l	作業員 (男子) 10名 曝露最大値125 ppm ヘキサンの混合曝露 尿分析まで冷蔵保存	河合1990 ⁷⁾
6) 実測値	40.52 mg/l	作業員 (男子) 60名 曝露最大値165 ppm スチレンとの混合曝露 尿分析まで冷蔵保存	Mizunumaら, 1993 ⁸⁾
尿比重	31.164 mg/l		
クレアチニン	34.299 mg/g cr.		

文 献

- 1) 化学物質安全性データブック. 化学物質安全情報研究会, 株式会社オーム社, 1997; 28-29.
- 2) 環境科学辞典 東京化学辞典 1985.
- 3) Kawai T, Yasugi T, Uchida Y, Iwami O, Ikeda M. Urinary excretion of unmetabolized acetone as an indicator of occupational exposure to acetone. Int Arch Occup Environ Health 1990; 62: 165-169.
- 4) 田淵武夫, 熊谷信二, 松永一郎. FRP 成形作業員におけるスチレンおよびアセトン曝露と尿中代謝物の関係. 近畿産業衛生学会地方会, 1994; 105.
- 5) Kawai T, Yasugi T, Mizunuma K, Horiguchi S, Iguchi

- H, Ikeda M. Curvi-linear relation between acetone in breathing zone air and acetone in urine workers exposed to acetone vapor. *Toxicology Letters* 1992; 62: 85-91.
- 6) Fugino A, Satoh T, Takebayashi T, *et al.* Biological monitoring of workers exposed to acetone in acetate fiber plants. *British Journal of Industrial Medicine* 1992; 49: 645-657.
- 7) 河合俊夫, 水溶性溶剤に対する拡散型サンプラー. *労働衛生工学* 1992; 30: 1-5.
- 8) Mizunuma K, Yasugi T, Kawai T, Horiguchi S, Ikeda M. Exposure-excretion relationship of styrene and acetone in hydrophilic solvent. *Arch Environ Contam Toxicol* 1993; 25: 129-133.
- 9) Kumagai S, Matsunaga I. Physiologically based pharmacokinetic model for acetone. *Occup Environ Med* 1995; 52:344-352.
- 10) Kumagai S, Matsunaga I, Tabuchi T. Effect of variation in exposure to airborne acetone and difference in work load on acetone concentration in blood, urine, and exhaled air. *American Industrial Hygiene Association Journal* 1998; 59: 242-251.
- 11) 平島次郎, 河合俊夫, 堀口俊一. 尿中メタノール・アセトンの分析方法と正常値について. 第60回日本産業衛生学会 1887; S212.
- 12) Wang G, Maranelli G, Perellini L, Raineri E, Brugnone F. Blood acetone concentration in "normal people" and exposed workers 16h after the end of workshift. *Int Arch Occup Environ Health* 1994; 65: 285-289.
- 13) Kawai T, Yasugi T, Horiguchi S, *et al.* Biological monitoring of occupational exposure to isopropyl alcohol vapor by urinalysis for acetone. *Int Arch Occup Environ Health* 1990; 62: 409-413.
- 14) Kawai T, Okada Y, Odavhi T, *et al.* Diffusive sampling and Biological monitoring of 2-bromopropane. *Arch Environ Contam Toxicol* 1997; 33: 23-28.
- 15) Yoshikawa M, Arashidani K, Kodama Y. Analysis of acetone in urine by high-performance liquid chromatography. *Jpn J Ind Health* 1994; 36: 64-65.
- 16) ACGIH. TLVs and BEIs, Cincinnati: OH, 1999.
- 17) DEF. List of MAK and BAT values, Wiely-VCH, 1996.

発がん物質暫定物質 (2001) の提案理由

平成13年4月6日
日本産業衛生学会
許容濃度等に関する委員会

結晶質シリカ 発がん物質分類 第1群

1. IARCによる発がん分類評価の要約

International Agency for Research on Cancer (IARC) は, 従来, 結晶質シリカの発がん分類を Group 2A (おそらく発がん性がある probably carcinogenic to humans) としていた¹⁾ が, 1997年出版の monograph において Group 1 (発がん物質 carcinogenic to humans) へ評価を改訂した²⁾. すなわち, 発がん性評価において, 「石英またはクリストバライトとして結晶質シリカが職業曝露により吸入された場合, ヒトに対して発がん性がある (ただし非晶質シリカは Group 3 (発がん性が分類できない))」, と結論した. このうち, ヒトに関する知見として, 石英またはクリストバライトとして結晶質シリカが職業曝露により吸入された場合の発がん性について「十分な証拠 (sufficient evidence) がある」, と評価している.

IARCによる評価の方法は, シリカ曝露による発がん性評価のために検討した疫学研究について, 調査対象の特性別に5つのカテゴリー (うち4業種群, 1珪肺症群) に分類した上で, 各カテゴリーの中で個々の研究評価とカテゴリーとしての要約を行い, さらに, 疫学研究全体について総括的に評価する, というものである. 調査対象の特性に基づく5カテゴリーとは (1) 鉱石採掘 Ore mining, (2) 採石および花崗岩作業 Quarries and granite works, (3) セラミックス・陶器・耐火レンガ・珪藻土産業 Ceramics, pottery, refractory brick and diatomaceous earth industries, (4) 鋳物労働者 Foundry workers, および (5) 珪肺症者 Silicotics, である.

IARC ワーキンググループ (以下 WG) が採用したカテゴリー別の研究分類法は, これまでの研究実績を反映した合理的なものであり, 今後, 評価を蓄積していく上でも有用と考えられるため, 本提案理由でも従うこととする. この中で WG が最終的に妥当性の高い調査研究 (具体的には交絡因子が最も少ないことを指している) として重視した10の研究に対応する25編の論文 (以下「キー論文」)³⁻²⁷⁾ と主要知見を表にまとめた. さらに WG による各カテゴリー別の要約および総括を『』内