

**グルタルアルデヒド**  
**OHC(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CHO**  
**[CAS No. 111-30-8]**  
**最大許容濃度 0.03 ppm**  
**感作性物質 (気道第 1 群, 皮膚第 1 群)**

1. 物理化学的性質<sup>1,2)</sup>

グルタルアルデヒド (GA) は分子量 100.1, 比重: 0.72 (水 = 1), 沸点 187~189℃, 融点 -14℃, 蒸気圧 2.3kPa (20℃), 相対蒸気密度 3.45 (空気 = 1) で, 水・アルコール・エーテルなどに溶解する溶液である。

2. 主な用途

医療器具の殺菌消毒剤, 皮膚組織標本, 組織学的固定の補填, X線フィルムの現像, 架橋剤, なめし剤, 有機薬品の原料など, 医学・科学・産業の分野で幅広く用いられている。

3. 吸収・代謝・排泄

GAの体内動態に関する研究は少なく, 殊に経口・経気道曝露によるものはヒト・動物とも見当らなかった。

Sprague-Dawley ラットに [<sup>14</sup>C] GA10 μCi を頸静脈投与すると, 投与後 5分~3日では赤血球からは血漿の 2~3倍の<sup>14</sup>Cが検出され, いずれも 3日後には 5分後の 1/6まで濃度が減少した<sup>3)</sup>。尿中には最初の 1時間で投与量の 14%, 6時間で 29%が排出されたが, 3日後でも腎臓から<sup>14</sup>Cが検出された。

[<sup>14</sup>C] GA (0.075~0.75%溶液) をラット (0.2ml) とウサギ (2.5ml) に静脈内投与すると, 投与後 24時間でラットでは 64.4~78.0%, ウサギでは 22.4~70.9%が<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>として呼出された<sup>4)</sup>。尿中への排出率はこれより少なく, ラットは 7.3~12.0%, ウサギは 15.5~28.1%であった。GA溶液をラット (0.075~7.5%溶液, 0.2ml) とウサギ (0.75~0.75%溶液, 2.5ml) の背面に 24時間密閉貼付すると, ラットでは 45.1~60.6%, ウサギでは 31.0~45.0%の [<sup>14</sup>C] が皮膚から回収され, 最終的に経皮吸収された GA はラットで 0.3~2.1%, ウサギで 2.5~15.6%であった。また半減期は静脈内投与ではラット 9.6~12.0時間, ウサギ 14.1~29.2時間, 経皮投与ではラット 39.4~112.4時間, ウサギ 17.3~99.0時間であった。

Frantzら<sup>5)</sup> はヒトと他の動物の皮膚を用いて *in vitro* で 0.75%と 7.5%の [<sup>14</sup>C] GA溶液の透過性を検討している。皮膚透過率は検討したすべての種において 0.05~1.55%で, ヒトは動物より低く, いずれの溶液濃度においても約 0.2%であった。

主な代謝経路は肝・腎のアルデヒドデヒドロゲナーゼによる酸化で, グルタル-γ-セミアルデヒドからグルタル酸が生成する。その後, グルタル CoA を合成し,

グルタコニル CoA, クロトニル CoA, β-ヒドロキシブチリル CoA, アセチル CoA を経て CO<sub>2</sub> へと代謝される<sup>6)</sup>。

4. 動物における毒性情報

(1) 急性毒性

GAの急性毒性については, 各種の動物を用いて調べられており<sup>6,7-9)</sup>, 1~50% GA濃度における GA溶液経口投与時の LD<sub>50</sub> は 12.3~1.19 ml/kg と希釈倍率に比例して増加するが, mg GA/kg で表した場合には, 99~733 mg GA/kg と希釈倍率が上昇すると値が減少している。したがって高濃度の溶液を誤飲した場合に水分を摂取すると, 毒性が強くなる可能性があると考えられる<sup>7)</sup>。

25~50% GA濃度の GA水溶液を経皮的に接触させたときの LD<sub>50</sub> は 16.0~1.59 ml/kg, 4,256~89 mg GA/kg で<sup>7,9)</sup>, 生存動物では解剖学的に大きな病変は見られず, 死亡動物においては肝・腎・脾・肺の鬱血のみが認められた<sup>7)</sup>。経口摂取時と異なり希釈倍率は LD<sub>50</sub> (mg GA/kg) と関連しなかった。これは皮膚毒性に関しては接触する絶対量よりも濃度の方が重要であることを示唆している<sup>7)</sup>。

ラットを GAの飽和蒸気に 4時間曝露させた場合<sup>7)</sup>, 23℃では気中濃度は 22.2 ppm になり死亡動物はいなかったが, 65℃では 23.0 ppm で雌雄併せて 12匹のうち 4匹, 60℃では 28.0 ppm で 10匹のうち 2匹が死亡したことから, GAを揮発させる温度を高温にすると有害物質が発生し, 毒性が増す可能性があると考えた。

(2) 刺激性

ウサギの皮膚を用いた実験では症状の程度は溶液の濃度に依存している<sup>7,9)</sup>。ウサギに 1% GAを 4h塗布では何の影響も見られなかったが, 50% GAでは壊死, 発赤, 水腫が見られた。

雌のアルビノ Hartley モルモットと雌の B6C3F<sub>1</sub> マウスに 0.3~3.0%の GA溶液を塗布して感作させ, 10%溶液で誘発試験を行った場合でも用量依存的な接触過敏反応が見られた<sup>10)</sup>。また溶液の酸性度によって影響に差が見られており, 非緩衝液 (酸性, pH約 4) と緩衝液 (アルカリ性, pH約 8) との比較実験によると, 2.2%水溶液では緩衝液・非緩衝液とも皮膚に対する刺激性があるが, 感作性は非緩衝液の方が強かった<sup>11)</sup>。

ウサギの眼を用いた実験では, 眼症状の発現は GA濃度と用量-反応関係にあった。1% GAを 0.1 ml ウサギの目に入れた場合, 何の影響も見られなかったが, 45% GAでは角膜損傷および浮腫がみられた。

通常使われている 2% GAにおいては, 緩衝液 (アルカリ性) の方が非緩衝液 (酸性) より角膜障害能が強<sup>11)</sup>, 動物実験においては 2% GA緩衝液によって重度の角膜混濁, 結膜炎, 虹彩炎が引き起こされている<sup>12)</sup>。

雄の Hartley モルモットを用いた感作性の実験では,

13.9 ppm の蒸気を 1 時間/日で連続 5 日間吸入させたのち、4.4 ppm の蒸気を 14, 21, 35 日後に吸入させたが、感受性を示す証拠は特に認められなかった<sup>13)</sup>。

### (3) 慢性毒性

NTP は F344 ラットと B6C3F<sub>1</sub> マウスを用いて、62.5 ~ 1,000 ppb の GA に 13 週間にわたり吸入曝露させる実験を行った<sup>14)</sup>。ラットでは曝露による死亡はなかったが、マウスでは 1,000 ppb 曝露群の全匹と 500 ppb 曝露群の 2 匹の雌が実験終了前に死亡した。組織学的あるいは臨床病理学的な観点からは、ラットとマウスのいずれにおいても GA が全身性の毒性をもっている証拠は認められなかったが、呼吸器に曝露と関連する病変が見られた。マウスはラットより敏感な反応を示したが、これは鼻腔容量が小さく、細胞残屑やケラチンで容易に閉塞されるためであると考えられた。

Gross ら<sup>15)</sup> が行った F344 ラットと B6C3F<sub>1</sub> マウスを用いた同様の吸入実験 (62.5 ~ 1,000 ppb, 1 日 ~ 13 週間) では鼻前庭扁平上皮への好中球浸潤が見られ、曝露時間と比例して重症化していた。GA によるこのような病変はホルムアルデヒドによるものよりさらに鼻腔の前部に見られた。

SLC-SD 系ラットの背部皮下に体重 1 kg 当たりの投与量が 1 ~ 125 mg となるよう調製した GA を 35 日間連続投与した実験では、25, 125 mg/kg 投与群において投与部位に著名な炎症と壊死が生じた。また用量に依存して白血球、リンパ球等の血液学的変化と脾・胸腺・前立腺・腎の組織学的変化が認められた<sup>8)</sup>。

0.5 ~ 5% GA 含有の餌を 3 か月摂取、あるいは 0.25% GA の飲水を 11 週摂取したラットにおいては、何の変化も見られなかった<sup>6)</sup>。

### (4) 発癌性

F344/N ラットと B6C3F<sub>1</sub> マウスを GA の蒸気に曝露させた実験が報告されている<sup>16,17)</sup>。ラットは 250 ~ 750 ppb, マウスは 62.5 ~ 250 ppb の濃度で 6 時間/日、週 5 日、104 週間曝露された。ラットでは病理組織学的変化は鼻腔内膜に局限しており、曝露濃度と関連した扁平上皮の過形成、扁平上皮化生、炎症、杯細胞の過形成、嗅上皮のヒアリン変性が見られた。炎症細胞数と浸潤の程度は曝露濃度と関連しており、扁平上皮の過形成と炎症はすべての曝露レベルにおいて認められた。マウスでも同様の病理組織学的変化が生じていた。さらに上気道の扁平上皮化生は雄、雌それぞれ 250 ppb 以上、125 ppb 以上で増加し、上気道上皮のヒアリン変性は雌においてすべての曝露濃度で増加していたが、用量-反応関係はなかった。これらの研究では、以上のような条件下では曝露に関連した発癌性は認められないと結論付けられている。

Zissu ら<sup>18)</sup> による B6C3F<sub>1</sub> マウスを用いた実験

(100 ppb, 52, 78 週間) でも同様の病理組織学的所見が見られており、鼻前庭の背側扁平上皮の過形成、鼻腔の扁平上皮乳頭腫、炎症性剥離、表皮性のびらんと潰瘍が曝露期間と比例して進行していた。

F344 ラットに 50, 250, 1,000 ppm の範囲で 52 ~ 104 週間、飲水投与した場合 (摂取量はそれぞれ雄 4, 17, 64 mg/kg, 雌 6, 25, 86 mg/kg), 特に 1,000 ppm で 104 週曝露あるいは実験途中で死亡したラットにおいて、胃に肉眼的・組織学的な炎症所見が見られた<sup>19)</sup>。骨髄過形成と腎尿細管の色素沈着も生じたが、これは溶血性貧血を伴う低悪性度の大型顆粒リンパ球性白血病 (LGLL) に続発したものと考えられる<sup>20)</sup>。またすべての曝露レベルにおいて 104 週曝露後、雌の LGLL 発生率が有意に上昇していたが、雌のみで上昇していたこと、F344 ラットでは LGLL が自然発生することなどから<sup>21)</sup>、GA による発生とは断定できないとされていた。

### (5) 遺伝毒性・変異原性

動物における遺伝毒性については多数報告されている<sup>6,16)</sup>。*in vitro* の変異原性試験では陽性・陰性いずれの結果も得られているが<sup>22)</sup>、*in vivo* ではほとんどが陰性の結果を示している<sup>16,22)</sup>。

哺乳類細胞の試験では、Chinese hamster ovary (CHO) 細胞を使った突然変異試験や姉妹染色分体交換 (SCE) 試験、*in vitro* の染色体異常試験においては GA によって異常は引き起こされなかった<sup>22,23)</sup>。一方、高濃度 (3.6 ~ 16 mg/l) の GA では、CHO 細胞に代謝活性化なしで SCE や低レベルの染色体異常が生じた。マウスの L5178 tk +/tk - 白血病細胞<sup>24)</sup> とヒトの TK6 白血病細胞<sup>25)</sup> では遺伝子突然変異が誘導された。

*in vivo* の標準的方法 (小核試験・優性致死試験・シヨウジョウバエ試験) では遺伝毒性活性は見られなかった<sup>16)</sup> が、マウスに GA を腹腔内投与した実験では骨髄細胞に染色体異常が増加した<sup>16)</sup>。またマウスに GA を胃内投与した場合、末梢血小核試験では小核多染性赤血球の増加はなく、ラットに胃内投与した場合も骨髄細胞に染色体異常の増加は見られなかった<sup>22)</sup>。さらに F344 ラットと B6C3F<sub>1</sub> マウスへの胃内投与では不定期 DNA 合成を誘発することはできなかった<sup>26)</sup>。

### (6) 生殖毒性

CD ラットに 2 世代にわたり GA を 50 ~ 1,000 ppm で 10 週間飲水投与した場合、投与量は親世代 (F0) で平均 4.25 ~ 98.37 mg/kg/day, 第 1 世代 (F1) で 4.53 ~ 99.56 mg/kg/day であった<sup>27)</sup>。1,000 ppm 投与では F0 や F1 において体重減少、摂食・飲水量低下などが認められたが、いずれの世代においても親の受胎能力、交配行動、仔の生存力や大きさに影響はなく、生殖毒性も見られなかった<sup>27)</sup>。

CD-1 マウスを使った実験では、妊娠 6 ~ 15 日に

Sonacide (GA2%含有) 16~100 mg/kg/day を強制経口投与したところ, 100 mg/kg/day 投与群で母体の死亡増加・有意な体重増加抑制が見られた<sup>28)</sup>. このとき発育が阻害された胎児数は有意に増加しており, 形態異常発生率も上昇していた.

Wistar ラットを用いた実験<sup>29)</sup>でも, 妊娠6~15日にGA25~100 mg/kg/day を胃内投与したところ, 100 mg/kg/day 投与群において母体の死亡増加, 体重増加抑制と摂食量の減少, および胎児重量の減少が見られた. いずれの投与群にも奇形は見られなかったことから, GA は母体への毒性が重大な投与量でも催奇形性はないと結論付けている.

## 5. ヒトにおける情報

### (1) 急性毒性

ヒトに関する報告は偶発的なものが数例ある. 手術中に誤って100 mI のGA (Cidex) を顔に浴びた小児の例では, 曝露から6時間後には発熱, 嘔吐, 頻呼吸, 頻脈といった症状が見られ, 化学性肺炎と診断されたが, 最終的には障害なく回復している<sup>30)</sup>. 内視鏡にGAが残留していたために生じた腸炎の症例も報告されている<sup>31,32)</sup>.

### (2) 刺激性

ヒトの眼に対する刺激性についてはNIOSHによる医療施設における調査報告がある<sup>33-36)</sup>. 病院で週1回以上GAを使用する作業員44名のうち64%が眼の刺激を訴えたとしている<sup>34)</sup>.

2% GA 緩衝液の洗浄・除去が不完全な医療器具を用いたために生じた角膜症<sup>37)</sup>や結膜炎<sup>31)</sup>の症例も報告されている.

GAには発汗抑制作用があるため, 多汗症の治療薬として使用されており, 皮膚科領域においても研究されている. これらの実験結果からはGAによる刺激性・感作性は低いと考えられるが, Juhlinら<sup>38)</sup>はホルムアルデヒドに過敏な人も含めてアレルギー反応は生じていないものの, 本実験系での投与量(1~10%, 非密閉塗布)は少ないため感作性は評価できないとしている. GAは疣贅の治療にも用いられているが<sup>39,40)</sup>, 10%溶液では感作性は見られないものの<sup>41)</sup>, 20%溶液では壊死が生じることがある<sup>42)</sup>. またGAに対する反応は皮膚の厚さにも影響され, 足首の前面・側面より足首の後面と踵の方が耐性がある<sup>43)</sup>.

NIOSHによる調査では呼吸器への刺激が報告されており<sup>34,35)</sup>, GA使用者44名に対する質問紙調査では鼻の刺激(64%), 喉の刺激(41%), 喉の痛み(16%)が挙げられている.

### (3) 感作性

気中濃度0.2 ppm以下のGAが発生する工場では, 186名の作業員の医療記録からはGA起因性の皮膚感作

と思われる症状は見られなかった<sup>44)</sup>.

GAによるアレルギー性接触皮膚炎は, 1968年にはすでに症例報告されており<sup>45)</sup>, 現在までに数多くの発症例がある<sup>46-48)</sup>. GAを用いて器具を滅菌する, あるいは滅菌された器具を使用するといった職業性の発症が大半を占めているが, 皮膚科疾患の治療に付随して起きている例も見られる.

またGAとホルムアルデヒドの交差反応についての検討もなされている<sup>45,49)</sup>. 被験者にGA水溶液を用いて感作を行ったところ反応を示したが, その後ホルムアルデヒド水溶液を用いてパッチテストを行ってもまったく反応しなかったため, これらの実験系では交差反応はなかったとされている. 一方, GAによる接触皮膚炎を起こした患者では, ホルムアルデヒドに対しても反応する例が見られている<sup>50-53)</sup>.

GA発生作業場(気中濃度0.2 ppm以下)で働く186名の男性に関する調査では呼吸器の感作性は認められていない<sup>44)</sup>.

GAの蒸気吸入による職業性喘息については, 1984年に内視鏡室の就労者において呼吸機能の低下例<sup>54)</sup>が報告されて以来, 様々な症例が報告されている.

内視鏡室で就労したために喘息と鼻炎の症状を呈した4名の看護婦に誘発試験を実施したところ, 2名が陽性であった<sup>55)</sup>.

職場を離れると呼吸機能が改善する気管支鏡技師に対して, 職場においてGAに曝露させる「職場誘発試験」を実施したところ一秒量の低下が見られた<sup>56)</sup>.

喘息または職業性呼吸器障害と診断されたGA曝露作業員20名のRASTおよびTotal IgEを測定し, 21名の非曝露群のそれと比較した結果, 曝露群の平均RAST結合率は有意に高かったが, 特異抗体の検出率は低かった<sup>57)</sup>.

職業性喘息を疑わせる症状のある46歳の内視鏡室勤務の看護婦に吸入試験を行ったところ, 一秒量が3.6 lから1.5 lへと大幅に減少した<sup>58)</sup>. さらに0.01~0.32 ppmの範囲で行った二重盲検吸入試験では, 0.032 ppm以上の濃度域で喘息反応が生じた. しかしながら, 3週間後に同様の負荷試験を実施したときには明らかな反応は認められず, 明瞭な診断は困難であったとされた.

職業性喘息が疑われた8名に対して0.016~0.020 ppmの2% GA曝露による気管支誘発試験が実施されている<sup>59)</sup>. 陽性を示した7名は全て遅延型反応を示し, そのうち2名は二相型の反応であった. また, 7名中3名がホルムアルデヒドにも反応した. ピークフロー検査では全員に職業性喘息が示唆された. 彼らのうち3名が看護師であり, 13病院における濃度は短時間個人曝露の中央値が0.039 ppm (95% CI: 0.029~0.166), 長時間個

人曝露濃度が $0.010 \text{ mg/m}^3$  (95% CI: 0.004 ~ 0.034), 短時間定点測定値が $0.042 \text{ ppm}$  (95% CI: 0.029 ~ 0.061)であった。換気の悪い内視鏡室で3回GAを半自動タンクに入れた場合 $0.636 \text{ ppm}$ の濃度となった。一方X線の暗室6カ所における濃度は $0.002 \text{ ppm}$ 以下であった。

52名のボランティアの背面の2箇所 $0.005 \sim 0.05\%$ GA溶液を24時間密閉貼付し, そのうちの1箇所にUVA ( $24 \text{ J/cm}^2$ )を照射した実験では, 光毒性は見られなかった<sup>60)</sup>。

99名のボランティアの背面に $0.1 \sim 0.5\%$ GA溶液を3週間に6回貼付し, 紅斑を生じる量の紫外線 (290 ~ 400 nm) を2回照射し, 10 ~ 13日後に離れた部分の皮膚に同様にGAを貼付し,  $6 \text{ J/cm}^2$ のUVA (320 ~ 400 nm)を照射したが, 光過敏性の徴候は認められていない<sup>60)</sup>。

#### (4) 慢性毒性

GAによる内視鏡の滅菌を行っている看護師135名(手術室勤務105名)を対象とした南オーストラリアの26病院での横断研究では, 症状に関する質問紙調査と環境測定が実施されている<sup>61)</sup>。3病院では $2\%$ 溶液, それ以外は $1\%$ 溶液を使用していた。個人曝露濃度は幾何平均 $0.032 \text{ ppm}$ , 環境気中濃度は $0.008 \text{ ppm}$ と低かった。局所排気装置がある場合の個人曝露濃度は手術室 $0.014 \text{ ppm}$ , 内視鏡室 $0.022 \text{ ppm}$ と低い, ない場合は手術室 $0.034 \text{ ppm}$ , 内視鏡室 $0.093 \text{ ppm}$ と高い傾向にあった。これらの曝露群はGAと接しない対照群の看護師132名より, 頭痛, 倦怠感, 皮膚・眼・喉の症状が有意に多かった。しかし皮膚以外の症状の頻度は曝露濃度と反比例しており, 曝露と症状の用量-反応関係は明らかでなかった。著者らは曝露群の中にGAに耐性のある人が多かった可能性があると推測している。

英国の内視鏡室勤務看護師348名と健康上の理由で離職した18名の看護師を対象として自覚症状, 肺機能検査(FVC, FEV<sub>1</sub>), 免疫学検査(プリック試験, 総IgE, ラテックス特異的IgE, GA特異的IgE)を行うとともに, 個人曝露測定と室内環境濃度測定が実施されている<sup>62)</sup>。その結果によると, 全ての離職看護師と91.4%の現職看護師がGAに曝露していた。GA作業と関連する接触皮膚炎は離職および現職看護師においてともに約44%であったが, 眼, 鼻, 下部気道の症状の発症率は, 離職看護師では50%, 61.1%, 66.6%と半数以上に見られたが, 現職看護師においては13.5%, 19.8%, 8.5%であった。肺機能検査では喫煙者と非喫煙者に差は見られなかったが, 離職看護師14名のpercentage predicted FEV<sub>1</sub> (ppFEV<sub>1</sub>)の平均は93.82%と, 現職看護師301名の104.08%に比べ有意に低かった。プリック試験ではラテックス陽性者は6%であり, 眼の症状または皮膚炎があるものにおいては陽性率が高かった。GA特異的

IgEは一人だけ陽性であったが, ラテックス特異的IgEは13/321 (4.0%)が陽性であった。ピーク濃度(殺菌液の交換作業)の平均は $0.015 \text{ ppm}$ (範囲 $< 0.0002 \sim 0.264 \text{ ppm}$ ), バックグラウンド濃度(交換作業がない時)の平均は $0.002 \text{ ppm}$ (範囲 $< 0.0004 \sim 0.024 \text{ ppm}$ )であった。気中GA濃度は洗浄ユニットと換気の種類との組み合わせに依存し, 最も高濃度だったのは洗浄ユニットと陰圧換気の組み合わせであった。

日本における気中GAと健康影響に関する調査は少ない。日本の165病院における内視鏡洗浄剤としてのGAの使用率を調べた調査では, 解析対象とした112病院(回収率71.5%)のうち, 29.5%が単独で使用しており, オルトフタルアルデヒドや過酢酸等の薬剤と併用しているものも含めると44.7%が使用していた<sup>63)</sup>。

Kodaら<sup>64)</sup>が実施した内視鏡室での調査では, 適切な換気をしている室内ではGAは検出されなかった( $0.2 \text{ ppm}$ 未満)が, 換気をしていない室内では $0.1 \sim 0.8 \text{ ppm}$ だったとしている。この換気をしていない部屋の作業員に見られた症状は, 頭痛, 眼・鼻・喉の刺激, 皮膚症状(乾燥・ひび割れ・紅斑)であった。また換気システムを切った状態での呼吸域の濃度は最高 $2.6 \text{ ppm}$ であった。

内視鏡の洗浄法には容器に機具を浸けて殺菌・消毒する浸漬法と自動洗浄機による機械法とがあり, 密閉性の低い浸漬法の方が気中濃度は高いと予想される。日本の一地域のGAを使用している19病院において内視鏡洗浄時の室内濃度を測定したところ, 平均値(範囲)は機械法( $n = 13$ )が $2.9$  ( $0.03 \sim 14.6$ ) ppb, 浸漬法( $n = 6$ )が $10.3$  ( $2.0 \sim 36.1$ ) ppbであり, 浸漬法での濃度が高い傾向が見られるものの, 機械法の方が高いケースも見受けられた<sup>63)</sup>。このとき洗浄作業員( $n = 19$ )の訴えた症状は, 手荒れ(5名), 咽頭痛(3名), また薬液交換時の眼痛(3名), 手の掻痒(2名)であった(複数回答)。重度の有症者は職場を異動することもある<sup>62)</sup>ため, 実際の有症者数はさらに多いと考えられる。

イギリスでは1980年代からX線技師において, 眼・鼻・喉の症状, 頭痛といった様々な自覚症状を訴えるものが増え, 暗室病(darkroom disease, DRD)として問題となっている<sup>65-68)</sup>。

X線フィルムの現像定着液にはGA, ホルムアルデヒド, ブチルアルデヒド, トルエン, 酢酸, 塩酸, 二酸化硫黄, チオ硫酸アンモニウムなどといった様々な薬品が含まれている<sup>69-72)</sup>。また現像定着液に含まれる銀(塩化銀)の使用量を減少させるためにGAの含有量が以前より増加しており<sup>59, 71)</sup>, 蒸気の曝露による放射線技師の職業性喘息に関する報告もなされている。呼吸域のGA濃度は $0.002 \text{ ppm}$ 未満であったが<sup>59)</sup>, 現像定着液のタンクの上のGA濃度は $0.13 \text{ ppm}$ となっていた<sup>72)</sup>。

アンケート調査により放射線技師 588 名と理学療法士 628 名における自覚症状の訴え率を比較した報告<sup>66)</sup>では、息苦しさなど非特異的気道過敏の発症率が放射線技師では理学療法士の約 2 倍で有意に高く、不適切な換気下や臭いが感じられる場合はさらにオッズ比が高くなっていることから、取り扱う化学物質曝露と関係があるされているが、曝露に関する情報はない。

一方、アイルランドの放射線技師 295 名と理学療法士 250 名における DRD で見られる 15 種の自覚症状の訴え率を比較した報告<sup>68)</sup>では、放射線技師に有意に高かったのは悪臭と目の痛みで、理学療法士が有意に高かったのは喉の痛みと鼻詰まりであったことから、化学物質曝露とは関係がないとされている。

さらに、放射線技師および理学療法士のいずれの群においても DRD 症状を訴えるヒトは、症状のないヒトより社会心理的なストレスが有意に高かったことから、これらのストレスが症状と関与しているとされている<sup>67)</sup>。

#### (5) 発癌性

ヒトにおける発癌性に関する報告は 1 報のみである。気中濃度 0.2 ppm 以下の GA が発生する工場 で 1959 ~ 1978 年に就労していた 186 名の作業員においては、死亡率や悪性腫瘍の増加は見られていない<sup>44)</sup>。

#### (6) 遺伝毒性・変異原性

ヒトにおける遺伝毒性に関する知見は得られていない。

#### (7) 生殖毒性

GA やホルムアルデヒド、エチレンオキシドによる医療器具の滅菌に携わる女性の流産率は 11.3% で、コントロールの 10.6% と有意差はなかった<sup>73)</sup>。妊娠中に滅菌作業をした場合は 16.7% と、妊娠時非曝露者の 5.6% と比し高率であったが、この増加はエチレンオキシドの曝露と関連があった。また奇形の発生率も増加していなかった<sup>74)</sup>。しかしこれらの研究では曝露に関する情報はインタビューにより得ており、気中濃度の測定は行っていない。

### 6. 各国における許容濃度

厚労省は 2005 年 2 月に最高濃度 0.05 ppm を指針値として通達を出している<sup>75)</sup>。

諸外国も天井値や短時間曝露値を設定しており、米国 ACGIH<sup>76)</sup> は天井値として 0.05 ppm、英国 HSE<sup>77)</sup> は 8 時間平均濃度および短時間曝露のいずれも 0.05 ppm、およびドイツ DFG<sup>78)</sup> は 8 時間平均濃度 0.05 ppm および天井値を 0.2 ppm に設定している。

### 7. 提案

GA の問題となる毒性は、眼、皮膚および呼吸器への刺激性と感作性である<sup>79)</sup> ことから、最高濃度を設定することが適切と考えられる。個人曝露濃度の幾何平均が 0.032 ppm の群で有意に症状が多い<sup>61)</sup> こと、短時間個

人曝露濃度の中央値が 0.039 ppm である病院で職業性喘息が発症している<sup>59)</sup> こと、及び内視鏡洗浄時の環境気中 GA 濃度が 36.1 ppb 以下において咽頭痛の訴えがあることから、0.032 ppm より低い濃度が望ましい。

以上のことから、0.03 ppm を最大許容濃度として提案する。

### 文 献

- 1) 化学物質評価研究機構. 化学物質安全性 (ハザード) 評価シート. 東京: 化学物質評価研究機構. 2002.
- 2) IPCS. Glutaraldehyde. International Chemical Safety Cards No.0158, 2000.
- 3) Ong TH, Tan KL, Lee HS, Eng P. A case report of occupational asthma due to glutaraldehyde exposure. Ann Acad Med Singapore 2004; 33: 275-278.
- 4) McKelvey JA, Garman RH, Anuskiewicz CM, Tallant MJ, Ballantyne B. Percutaneous pharmacokinetics and material balance studies with glutaraldehyde. J Toxicol Cutan Ocul Toxicol 1992; 11: 341-367.
- 5) Frantz SW, Beskitt JL, Tallant MJ, Futrell JW, Ballantyne B. Glutaraldehyde; species comparisons of in vitro skin penetration. J Toxicol Cutan Ocul Toxicol 1993; 12: 349-361.
- 6) Beauchamp RO, Jr, St Clair MB, Fennell TR, Clarke DO, Morgan KT. A critical review of the toxicology of glutaraldehyde. Crit Rev Toxicol 1992; 22(3-4): 143-174.
- 7) Ballantyne B, Myers RC. The acute toxicity and primary irritancy of glutaraldehyde solutions. Vet Hum Toxicol 2001; 43: 193-202.
- 8) 上満信男, 川崎 一, 古橋忠和, ほか. Glutaraldehyde の急性・亜急性毒性および眼粘膜・皮膚刺激試験. 応用薬理 1976; 12: 11-32.
- 9) Australian Government. NICNA Scheme, Glutaraldehyde. Full Public Report, in Priority Existing Chemical No. 3. Australia: Australian Government Publishing Service, 1994.
- 10) Stern ML, Holsapple MP, McCay JA, Munson AE. Contact hypersensitivity response to glutaraldehyde in guinea pigs and mice. Toxicol Ind Health 1989; 5: 31-43.
- 11) Ballantyne B, Myers RC, Blaszcak DL. Influence of alkalization of glutaraldehyde biocidal solutions on acute toxicity, primary irritancy, and skin sensitization. Vet Hum Toxicol 1997; 39: 340-346.
- 12) Miner NA, McDowell JW, Willcockson GW, Bruckner NI, Stark RL, Whitmore EJ. Antimicrobial and other properties of a new stabilized alkaline glutaraldehyde disinfectant/sterilizer. Am J Hosp Pharm 1997; 34: 376-382.
- 13) Werley MS, Burleigh-Flayer HD, Ballantyne B. Respiratory peripheral sensory irritation and hypersensitivity studies with glutaraldehyde vapor. Toxicol Ind Health 1995; 11: 489-501.
- 14) US Department of Health and Human Services, Public Health Service, NIH, NTP. Glutaraldehyde (CAS No. 111-30-8) administered by inhalation to F344/N rats and

- B6C3F1 mice. 1993.
- 15) Gross EA, Mellick PW, Kari FW, Miller FJ, Morgan KT. Histopathology and cell replication responses in the respiratory tract of rats and mice exposed by inhalation to glutaraldehyde for up to 13 weeks. *Fundam Appl Toxicol* 1994; 23: 348-362.
  - 16) NTP. Toxicology and carcinogenesis studies of glutaraldehyde (CAS No. 111-30-8) in F344/N rats and B6C3F1 mice (Inhalation studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser* 1999; 490: 1-234.
  - 17) van Birgelen A, Chou BJ, Renne RA, et al. Effects of glutaraldehyde in a 2-year inhalation study in rats and mice. *Toxicol Sci* 2000; 55(1): 195-205.
  - 18) Zissu D, Bonnet P, Binet S. Histopathological study in B6C3F1 mice chronically exposed by inhalation to glutaraldehyde. *Toxicol Lett* 1998; 95: 131-139.
  - 19) Van Miller JP, Hermansky SJ, Losco PE, Ballantyne B. Chronic toxicity and oncogenicity study with glutaraldehyde dosed in the drinking water of Fischer 344 rats. *Toxicology* 2002; 175: 177-189.
  - 20) Stromberg PC, Vogtsberger LM, Marsh LR, Wilson FD. Pathology of the mononuclear cell leukemia of Fischer rats. II. Hematology. *Vet Pathol* 1983; 20: 709-717.
  - 21) Losco PE, Ward JM. The early stage of large granular lymphocyte leukemia in the F344 rat. *Vet Pathol* 1984; 21: 286-291.
  - 22) Vergnes JS, Ballantyne B. Genetic toxicology studies with glutaraldehyde. *J Appl Toxicol* 2002; 22(1): 45-60.
  - 23) Slesinski RS, Hengler WC, Guzzie PJ, Wagner KJ. Mutagenicity evaluation of glutaraldehyde in a battery of in vitro bacterial and mammalian test systems. *Food Chem Toxicol* 1983; 21: 621-629.
  - 24) McGregor DB, Brown A, Cattanach P, Edwards I, McBride D, Caspary WJ. Responses of the L5178Y tk+/tk- mouse lymphoma cell forward mutation assay: II. 18 coded chemicals. *Environ Mol Mutagen* 1988; 11: 91-118.
  - 25) St. Clair MB, Bermudez E, Gross EA, Butterworth BE, Recio L. Evaluation of the genotoxic potential of glutaraldehyde. *Environ Mol Mutagen* 1991; 18: 113-119.
  - 26) Mirsalis JC, Tyson CK, Steinmetz KL, et al. Measurement of unscheduled DNA synthesis and S-phase synthesis in rodent hepatocytes following in vivo treatment: testing of 24 compounds. *Environ Mol Mutagen* 1989; 14(3): 155-164.
  - 27) Neeper-Bradley TL, Ballantyne B. Two-generation reproduction study by dosing with glutaraldehyde in the drinking water of CD rats. *J Toxicol Environ Health A* 2000; 61: 107-129.
  - 28) Marks TA, Worthy WC, Staples RE. Influence of formaldehyde and Sonacide (potentiated acid glutaraldehyde) on embryo and fetal development in mice. *Teratology* 1980; 22: 51-58.
  - 29) Ema M, Itami T, Kawasaki H. Teratogenic assessment of glutaraldehyde in rats by gastric intubation. *Toxicol Lett* 1992; 63: 147-153.
  - 30) Anadol D, Ozcelik U, Kiper N, Gocmen A. Chemical pneumonia caused by glutaraldehyde. *Pediatr Int* 2001; 43: 701-702.
  - 31) Murray WJ, Ruddy MP. Toxic eye injury during induction of anesthesia. *South Med J* 1985; 78: 1012-1013.
  - 32) Zissin R, Gayer G, Maor-Kendler Y. CT findings of glutaraldehyde colitis: a report of two cases. *Clin Radiol* 1999; 54: 123-125.
  - 33) Pryor P. Health hazard evaluation report. National Jewish Hospital, Denver, Colorado. 1986, NIOSH, Hazard Evaluations and Technical Assistance Branch.
  - 34) Crandall MS. Health hazard evaluation report. Montgomery Hospital, Norristown, Pennsylvania. 1987, NIOSH, Hazard Evaluations and Technical Assistance Branch.
  - 35) Pryor P. Mercy Medical Center, Denver, Colorado. 1987, NIOSH, Hazard Evaluations and Technical Assistance Branch.
  - 36) Burkhardt JE. Monongalia General Hospital, Morgantown, West Virginia. 1991, NIOSH, Hazard Evaluations and Technical Assistance Branch.
  - 37) Dailey JR, Parnes RE, Aminlari A. Glutaraldehyde keratopathy. *Am J Ophthalmol* 1993; 115: 256-258.
  - 38) Juhlin L, Hansson H. Topical glutaraldehyde for plantar hyperhidrosis. *Arch Dermatol* 1968; 97: 327-330.
  - 39) Hirose R, Hori M, Shukuwa T, et al. Topical treatment of resistant warts with glutaraldehyde. *J Dermatol* 1994; 21: 248-253.
  - 40) 宿輪哲生, 広瀬察二, 山本憲嗣. 尋常性疣贅に対するグルタルアルデヒド療法の治療効果. *西日本皮膚科* 1989; 51: 739-744.
  - 41) London ID. Buffered glutaraldehyde solution for warts. *Arch Dermatol* 1971; 104: 96-97.
  - 42) Prigent F, Iborra C, Meslay C. Cutaneous necrosis secondary to topical treatment of wart with 20 p.100 glutaraldehyde solution. *Ann Dermatol Venereol* 1996; 123: 644-646.
  - 43) Reifenrath WG, Prystowsky SD, Nonomura JH, Robinson PB. Topical glutaraldehyde- percutaneous penetration and skin irritation. *Arch Dermatol Res* 1985; 277: 242-244.
  - 44) Teta MJ, Avashia BH, Cawley TJ, Yamin AT. Absences of sensitizations and cancer increases among glutaraldehyde workers. *Toxic Substance Mechanisms* 1995; 14: 293-305.
  - 45) Sanderson KV, Cronin E. Glutaraldehyde and contact dermatitis. *Br Med J* 1968; 3: 802.
  - 46) Ballantyne B, Berman B. Dermal sensitizing potential of glutaraldehyde: a review and recent observations. *J Toxicol Cut Ocular Toxicol* 1984; 3: 251-262.
  - 47) Ballantyne B, Jordan SL. Toxicological, medical and industrial hygiene aspects of glutaraldehyde with particular reference to its biocidal use in cold sterilization procedures. *J Appl Toxicol* 2001; 21(2): 131-251.
  - 48) 清水秀樹, 原田 晋, 足立厚子. グルタルアルデヒドによる職業性アレルギー性接触皮膚炎. *皮膚病診療* 2004; 26: 833-836.

- 49) Maibach H. Glutaraldehyde: cross-reactions to formaldehyde? *Contact Dermatitis* 1975; 1: 326-332.
- 50) Goncalo S, Brandao FM, Pecegueiro M, Moreno JA, Sousa I. Occupational contact dermatitis to glutaraldehyde. *Contact Dermatitis* 1984; 10: 183-184.
- 51) Tam M, Freeman S. Occupational allergic contact dermatitis due to glutaraldehyde: a study of six cases due to Wavicide and Aldecyde. *J Occup Health Safety Austr* 1989; 5: 487-491.
- 52) Martin L, Guennoc B, Machet L, Dupin M. Non-occupational contact allergy to glutaraldehyde. *Contact Dermatitis* 1997; 37: 137.
- 53) Nethercott JR, Holness DL, Page E. Occupational contact dermatitis due to glutaraldehyde in health care workers. *Contact Dermatitis* 1988; 18: 193-196.
- 54) Benson WG. Exposure to glutaraldehyde. *J Soc Occup Med* 1984; 34: 63-64.
- 55) Corrado OJ, Osman J, Davies RJ. Asthma and rhinitis after exposure to glutaraldehyde in endoscopy units. *Hum Toxicol* 1986; 5(5): 325-328.
- 56) Chan-Yeung M, McMurren T, Catonio-Begley F, Lam S. Occupational asthma in a technologist exposed to glutaraldehyde. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 974-978.
- 57) Curran AD, Burge PS, Wiley K. Clinical and immunologic evaluation of workers exposed to glutaraldehyde. *Allergy* 1996; 51(11): 826-832.
- 58) Stenton SC, Beach JR, Dennis JH, Keaney NP, Hendrick DJ. Glutaraldehyde, asthma and work—a cautionary tale. *Occup Med (Lond)* 1994; 44: 95-98.
- 59) 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(2): 156-159.
- 60) Greim H. Glutaraldehyde, in occupational toxicants, critical data evaluation for MAK values and classification of carcinogens. Wiley-VCH, Weinheim: 1997.
- 61) Pisaniello DL, Gun RT, Tkaczuk MN, Nitschke M, Crea J. Glutaraldehyde exposures and symptoms among endoscopy nurses in South Australia. *Appl Occup Environ Hyg* 1997; 12: 171-177.
- 62) Vyas A, Pickering CA, Oldham LA, et al. Survey of symptoms, respiratory function, and immunology and their relation to glutaraldehyde and other occupational exposures among endoscopy nursing staff. *Occup Environ Med* 2000; 57(11): 752-759.
- 63) 坂野紀子, 王 炳玲, 山崎雪恵. 内視鏡消毒剤使用作業場の環境調査—グルタルアルデヒド気中濃度測定と作業形態および自覚症状調べ—. *日職災医誌* 2004; 42(臨増): 219.
- 64) Koda S, Kumagai S, Ohara H. Environmental monitoring and assessment of short-term exposures to hazardous chemicals of a sterilization process in hospital working environments. *Acta Med Okayama* 1999; 53: 217-223.
- 65) Smedley J, Inskip H, Wield G, Coggon D. Work related respiratory symptoms in radiographers. *Occup Environ Med* 1996; 53: 450-454.
- 66) Dimich-Ward H, Wymer M, Kennedy S, Teschke K, Rousseau R, Chan-Yeung M. Excess of symptoms among radiographers. *Am J Ind Med* 2003; 43(2): 132-141.
- 67) Tarlo SM, Liss GM, Greene JM, et al. Work-attributed symptom clusters (darkroom disease) among radiographers versus physiotherapists: associations between self-reported exposures and psychosocial stressors. *Am J Ind Med* 2004; 45(6): 513-521.
- 68) Nallon AM, Herity B, Brennan PC. Do symptomatic radiographers provide evidence for 'darkroom disease'? *Occup Med (Lond)* 2000; 50(1): 39-42.
- 69) Cullinan P, Hayes J, Cannon J, Madan I, Heap D, Taylor AN. Occupational asthma in radiographers. *Lancet* 1992; 340: 1477.
- 70) Trigg CJ, Heap DC, Herdman MJ, Davies RJ. A radiographer's asthma. *Respir Med* 1992; 86: 167-169.
- 71) Hewitt PJ. Occupational health problems in processing of X-ray photographic films. *Ann Occup Hyg* 1993; 37: 287-295.
- 72) Scobbie E, Dabill DW, Groves JA. Chemical pollutants in X-ray film processing departments. *Ann Occup Hyg* 1996; 40: 423-435.
- 73) Hemminki K, Mutanen P, Saloniemä I, Niemi ML, Vainio H. Spontaneous abortions in hospital staff engaged in sterilising instruments with chemical agents. *Br Med J* 1982; 285: 1461-1463.
- 74) Hemminki K, Kyyronen P, Lindbohm ML. Spontaneous abortions and malformations in the offspring of nurses exposed to anaesthetic gases, cytostatic drugs, and other potential hazards in hospitals, based on registered information of outcome. *J Epidemiol Community Health* 1985; 39: 141-147.
- 75) 厚生労働省：医療機関におけるグルタルアルデヒドによる労働者の健康障害防止について。基発第0224007号。2005。
- 76) ACGIH. Glutaraldehyde. Documentation of the TLVs and BEIs with other world wide occupational exposure values CD-ROM 2002, 2001.
- 77) HSE: Glutaraldehyde. HSE Review 1997.
- 78) DFG: List of MAK and BAT Values 2004. Weinheim: Wiley-VCH, 2004.
- 79) Takigawa T, Endo Y. Effects of glutaraldehyde exposure on human health. *J Occup Health* 2006; 48(2): 75-87.