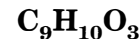


だし、石綿繊維および1%以上の結晶質シリカを含まないこと、とする。

文 献

- 1) Carr FP et al. Calcium carbonate. In: Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology. Vol. 4, 4th edition. John Wiley & Sons, 1992; 796-801.
- 2) Oates T. Lime and limestone. In: Ulmann's encyclopedia of industrial chemistry. 5th edition. Vol. A15. VCH Verlagsgesellschaft, 1990; 317-345.
- 3) Tennessee Department of Public Health: Limestone dust; a possible cause of silicosis, AMA Archives of Industrial Health 1956; 13: 96-97.
- 4) Wright GW. The pulmonary effects of inhaled inorganic dust. In: Patty's industrial hygiene and toxicology, GD Clayton et al eds, 4th ed. Vol. 1, partA, John Wiley & Sons, 1991; 308-309.
- 5) Doig AT. Disabling pneumoconiosis from limestone dust, Brit J Indust Med 1955; 12: 206-216.
- 6) 高城靖夫. 石灰石粉塵吸入に関する実験的研究. 福岡医誌 1958; 49: 2933-2944.
- 7) Davis SB, Nagelschmidt G. A report on the absence of pneumoconiosis among workers in pure limestone, Br J Ind Med 1965; 13: 6-8.
- 8) Raymond PW. Occupational lung disorders. Butterworths. 1982: 113-133.
- 9) Huuskonen MS, Tossavainen A, Koskinen H, Zitting A, Korhonen O, Nickels J, Korhonen K, Vaaranen V. Wollastonite exposure and lung fibrosis, Environmental Research 1983; 30: 291-304.
- 10) Heikki HO, Nordman HL, Zitting AJ, Suoranta HT, Anttila SL, Taikina-aho OSA, Luukkonen RA. Fibrosis of the lung and pleura and long-term exposure to wollastonite, Scand J Work Environ Health 1997; 23: 41-47.
- 11) 大藪貴子, 石松維世, 大和 浩ほか. 石灰石粉末の肺内滞留性. 日本災害医学会会誌 1996; 44: 559-563.
- 12) 大藪貴子, 笠井孝彦, 石松維世ほか. 石灰石粉末の吸入曝露による肺線維化について, 日本災害医学会会誌 1996; 44: 438-441.
- 13) 計良 徹, 荻部ひとみ, 相澤好治ほか. 石灰石粉末による細胞障害性の検討, 日本災害医学会会誌 1996; 44: 313-318.
- 14) 岡田充史, 計良 徹, 相澤好治. 石灰石粉末の気管内注入による家兎肺への影響評価, 日本災害医学会会誌 1996; 44: 682-687.

メチルテトラヒドロ無水フタル酸



[CAS No. 11070-44-3]

許容濃度 0.007 ppm (0.05 mg/m³)

最大許容濃度 0.015 ppm (0.1 mg/m³)

感作性物質 (気道, 第1群)

1. 物理化学的性質^{1, 2)}

別名: methyltetrahydrophthalic anhydride, MTHPA, methyl cyclohexene-dicarboxylic anhydride, 1,3-イソベンゾフランジオン, テトラヒドロメチルテトラヒドロメチル-1, 3-イソベンゾフランジオン.

分子量 166.18, 異性体の混合物, 淡黄色透明液体 (各異性体の純品は全て固体), 融点 -15℃, 沸点 290℃, 蒸気圧 0.0033 mmHg (25℃), 水に難溶, アセトン, ジメチルスルホキシドには易溶.

2. 主な用途¹⁾

主な用途は不飽和ポリエステル樹脂およびアルキド樹脂の原料, エポキシ樹脂の硬化剤である. 主に電子・電気部品に使用されており, その1995年における国内推定生産量は7,000トンで, 半分が輸出され, 半分が国内で使用されている.

3. 吸収, 代謝, 排泄³⁾

11 μg/m³のメチルテトラヒドロ無水フタル酸 (以下MTHPAと略す) 曝露をうけた作業者の尿を24時間観察した報告によると, 体内に摂取されたMTHPAの70% (吸気量を10 m³と仮定) は, メチルテトラヒドロフタル酸として尿中から排泄され, その半減期は異性体によって異なるが3-6時間であった.

4. 動物における毒性情報

(1) 急性毒性⁴⁾

LD₅₀: ラット経口 2.14 ml/kg, ウサギ経皮 1.14 ml/kg,

(2) 亜急性および慢性毒性

雄雌SDラットに2週間, コーン油に溶解したMTHPA 0, 100, 300, 1,000 mg/kgを胃ゾンデにて経口投与した結果, 1,000 mg/kg群において雌雄各1例の死亡, 体重増加抑制傾向, 摂餌量の減量, 白血球数の増加, 赤血球数の減少, 総タンパク質およびアルブミンの減少, 前胃粘膜の肥厚および白色点, 副腎重量の増加など明らかな毒性兆候が認められた. これらのうち, 前胃粘膜の肥厚は 300 mg/kg群においてもみられた. 以上のことから, 2週間投与における無影響量は雌雄とも100 mg/kg/dであった²⁾.

同様に, 雄に49日間, 0, 30, 100, 300 mg/kgを経口投与した結果, 300 mg/kg群で前胃粘膜の肥厚が見

られ、組織学的には扁平上皮の過形成および粘膜下組織の肉芽腫性炎症が11/12に、扁平上皮の空胞化および扁平上皮から粘膜下組織の浮腫が10/12に見られた。100 mg/kg群では肉眼的変化は見られなかったが、前胃の扁平上皮過形成が1/12に見られた。以上のことから、雄の7週間投与における無影響量は30 mg/kg/dであった²⁾。

(3) 発がん性

報告は見当たらない。

(4) 変異原性、遺伝毒性

細菌を用いた復帰突然変異試験は、サルモネラ菌3種、大腸菌2種において実施されており、S 9 mix無添加では62.5-200 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 、S 9 mix添加では313-5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ の濃度範囲で変異原性は陰性であった²⁾。

チャイニーズハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験では、S 9 mix存在下の短時間処理(6h曝露)で全ての処置群に異数性細胞の誘発が1.25-1.88%の頻度でみられた。異数性細胞の発生頻度は低いが、2系列で有意に誘発が確認されたため、疑陽性とされた。高濃度群(0.3 mg/ml)の24h曝露で染色体の構造異常が見られたが、発生頻度が低く(4.0%)、処理時間の延長による有意増加がなかったことから、陰性と判断された²⁾。

(5) 生殖毒性、その他

雄に交配前14日間、雌には交配の14日前から哺育3日まで、0, 30, 100, 300 mg/kgのMTHPAを胃ゾンデにて経口投与した結果、平均発情回数は順に3.9, 3.5, 3.2, 3.5回、交尾率は全群100%、受胎率は順に92, 100, 92, 91%と異常は見られなかった。出生率(出生仔数/着床痕数)は順に94.7, 84.3, 88.4, 89.6%と、30および100 mg/kg群で減少が見られたが、バックグラウンドデータの範囲内であり、平均出生仔数は順に14.7, 14.4, 15.4, 14.8匹と差はなかった。また、出生仔体重、出生仔の外表検査のいずれにおいても異常は見られなかった。以上のことから、ラットにおける生殖発生毒性の無影響量は300 mg/kg/d以上であった²⁾。

(6) 免疫毒性、その他

マウスにおける免疫応答では、Th2優位な応答が見られ、喘息や気道アレルギーがI型アレルギーであることを示した⁵⁾。

モルモットに気管内チューブで8.4 μmol の¹⁴C-MTHPAを投与したとき、肺組織内の蛋白付加物は0-0.12 nmol MTHPA/g wet tissueであり、その12-15%はリジンと結合していた⁶⁾。

5. ヒトにおける情報

(1) 急性中毒

報告は見当たらない。

(2) 慢性毒性

アレルギー性の眼結膜炎や鼻炎、咳嗽、喘息などに関

する疫学調査が報告されている。

Yokota *et al*⁷⁾によると、幾何平均気中MTHPA濃度が25.5-63.9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (範囲7.47-421 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)と4.93-5.49 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (範囲0.68-22.4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)の異なる2工場において、MTHPA特異的IgE抗体(MTHPA-IgE)陽性者(specific IgE > 0.35 UA/ml)率はいずれも約65%と変わらなかったが、週2回以上眼や鼻の症状が起こる作業者の率は前者が51%(19/37)に対し、後者は5%(3/58)とMTHPA濃度の高い工場のほうが発症頻度が有意に高かった。著者らによるとこれらの工場は、過去にかなり高濃度曝露があったとのことである。また前者の工場においては、連続曝露者(45名)と間歇曝露者(28名)との間に鼻症状の訴え率(62% vs 61%)やMTHPA-IgE陽性率(58% vs 71%)に差はない⁸⁾とされている。

山口ら^{9, 10)}によると常時1.1-20.4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の作業場で働き、週に数回防護マスクを装着して短時間95-312 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の作業場で働く作業員10名においては最長14年間曝露されているが、抗体陽性者はおらず、鼻炎を訴える者もない。一方、常時5.3-50.3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の作業場で働き、週に数回防護マスクを装着して短時間1120-1550 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の作業場で働く作業員12名のうち4名は高濃度作業場での作業時に鼻症状を訴え、そのうち2名は抗体陽性である。保護具の平均漏洩率は15%と報告されている¹¹⁾ので、この率を当てはめるとマスク装着時の曝露濃度は前者では14-47 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、後者で168-233 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ に該当する。

Nielsen *et al*^{12, 13)}によると、MTHPA-IgE陽性者は平均TWAが85(20-150) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ では22%(12/55)、平均TWAが10 & 14(5-20) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ では16%(11/70)、コントロールでは0%(0/33)であったが、この調査の約1年前から環境改善が行われており、それ以前は約10倍高濃度だったと推定されている。85 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 群では改善前後の2回調査に参加した41名においては症状の頻度に変化は見られていない。また改善後に就業した中から新たに3人のMTHPA-IgE陽性者がでていた。なお、MTHPA-IgE陽性と皮膚プリック試験陽性とは良く一致したとされている。85 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 群、10 & 14 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 群、コントロール群における眼の有症率は順に42, 23, 0%、鼻は56, 53, 9%、喘息は11, 9, 0%、乾咳は18, 3, 3%と曝露濃度と有意に相関した。また、その発症までの期間は曝露開始の直後が30%、1年以内が47%、残り23%が4年以内であった。スパイロメトリーでVC、FEV_{1.0}を測定した結果においては、85 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 群とコントロール群の間に差は見られなかった。メサコリンテストでは、FEV_{1.0}の25%低下を限界値としたとき、85 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 群における陽性者は36%と最も多かったが、コントロール群(25%)と較べて有意な差ではなかった。

Drexler *et al*^{14, 15)}によると, 環境改善をして個人曝露濃度が $< 4.7-35.7$ (中央値 13) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ となって4年後の調査では, MTHPA-IgE陽性率は18/86 (21%)で改善前20/110 (18%)とほとんど変わらなかったが, 新たな陽性者 (0/6) は見られず, 有症者の症状も軽くなり, 呼吸機能検査では拘束性および閉塞性換気障害が見られなかった. また, 作業終了時のMTPH尿中濃度はMTHPA-IgEレベルと関連しなかったがMTHPA-IgGとは関連した.

症例報告¹⁶⁾によると, MTHPA取り扱い作業場に就業して4ヵ月で鼻汁, 鼻閉が起こり, その後暫くして胸悶感, 持続性の咳, 喘鳴がおこった. その後に環境改善が行われてから測定された気中濃度はTWA 0.1 mg/m^3 であった. 発症から約1年後の調査においては, 総IgEは235 kU/L , MTHPA-IgEは7.5, MTHPAプリック試験は陽性であった. 更に半年後の肺機能検査では異常は見られなかった (VC: 5.9 L, FEV_{1.0}: 5.5 L) が, メサコリン吸入試験ではPC₈₅=0.3 mg/ml と気道過敏性がみられている.

エポキシ製品製造工場の清掃担当者は, MTHPAを硬化剤として使用2年後に喘息を起こしている¹⁷⁾. この症例ではプリック試験およびMTHPA-IgEのいずれも陽性であった. 30分間のMTHPA曝露による誘発試験では, 0.2 mg/m^3 で誘発されず, 7 mg/m^3 で6時間後に喘鳴ラ音が生じたが, ピークフローの減少は10%だけであった.

接触性蕁麻疹の症例が報告されている¹⁸⁾. MTHPA, メチルヘキサヒドロ無水フタル酸 (MHHPA) および無水フタル酸 (PA) の曝露を受けた女子作業員1名は2ヶ月後に露出した肌に蕁麻疹を起し, その後, 結膜炎, 鼻炎, 咽頭痛, 咳, 喘息が起こった. パッチテストは全て陰性だったが, プリックテストと特異抗体は全て陽性で, プリックテスト15分後のピークフローは17%低下していた. 作業形態から高濃度のMTHPA曝露が推定されるが, 既存の知見^{17, 19, 20)}によると粉塵中のPAまたは気中のMHHPA蒸気によって蕁麻疹が誘起された可能性が高い. もう1症例も, 同様の症状と経過を示したが, 職場を離れて2-3時間すると症状は消え, 職場が変わって以降, 症状は出ていない.

(3) 発がん性

発がん性に関する報告は見当たらない.

6. 諸外国における規制値または勧告値

許容濃度を設定している国は見当たらない.

7. 提案

MTHPAの毒性として問題になるのは感作性である.

気道の感作性については, 多くの疫学調査^{7, 8, 12-14, 21)}があり, 曝露濃度との関連が報告されているが, 過去における高濃度曝露および短時間高濃度曝露の影響を考慮

しなければならない. Drexler^{14, 15)}および山口ら^{9, 10)}の報告から, 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下ならば特異抗体は検出されず, 症状の惹起も見られないと考えられ, Nielsen¹⁶⁾の報告から380 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ または山口ら^{9, 10)}の報告とマスクの漏洩率¹¹⁾から168-233 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の短時間曝露で, 鼻炎や気道アレルギーが起こっていると考えられる.

連続曝露者と間歇曝露者との間に鼻症状などの有症率 (62% vs 61%) やMTHPA-IgE陽性率 (58% vs 71%) に差がない⁸⁾ことから, 特異抗体の産生や発症に関して, 最大濃度が関与していることが想定される.

皮膚に対する感作性については症例報告¹⁸⁾が1件あり, MTHPAプリック試験が陽性であったことから, I型アレルギー性蕁麻疹の可能性も考えられるが, 既存の知見からは, 混合曝露している他の酸無水物による可能性も考えられる.

以上のことから, 症状の起こらない濃度はTWAとしては50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下であると考えられる. MTHPAを気道感作性物質1群に分類し, 蒸気の状態で存在することから, 許容濃度0.007 ppm (0.05 mg/m^3) を提案する. 更に発症にはピーク値が関与していることから, 最大許容濃度として0.015 ppm (0.1 mg/m^3) を提案する.

文 献

- 1) 中原 武. 脂環式酸無水物. 新保正樹編. エポキシ樹脂ハンドブック. 東京: 日刊工業新聞社 1987: 185-200.
- 2) 厚生省生活衛生局企画課生活科学安全対策室. 1,3-イソベンゾフランジオン, テトラヒドロメチル. 化学物質毒性試験報告. 東京: 化学物質点検推進連絡協議会, 1997; 5: 727-758.
- 3) Lindh C. Method for analysis of methyltetrahydrophthalic acid in urine using gas chromatography and selected ion monitoring. J Chromatogr B Biomed App 1994; 660: 57-66.
- 4) NIOSH. RTECS Database. Springfield: Canadian Centre for Occupational Health and Safety. 1998.
- 5) Dearman R, Warbrick E, Humphreys I, Kimber I. Characterization in mice of the immunological properties of five allergenic acid anhydrides. J Appl Toxicol 2000; 20: 221-230.
- 6) Jonsson B. Lysine adducts between methyltetrahydrophthalic anhydride and collagen in guinea pig lung. Toxicol Appl Pharmacol 1995; 135: 156-162.
- 7) Yokota K, Johyama Y, Yamaguchi K, Takeshita T, Morimoto K. Exposure-response relationships in rhinitis and conjunctivitis caused by methyltetrahydrophthalic anhydride. Int Arch Environ Health 1999; 72: 14-18.
- 8) Yokota K. Specific antibodies against methyltetrahydrophthalic anhydride and risk factors for sensitization in occupationally exposed subjects. Scand J Work Environ Health 1997; 23: 214-220.
- 9) 山口恭平, 横田幸三, 城山 康, 藤木幸雄, 竹下達也, 森本兼義. 電子部品工程における鼻炎と免疫学的検査につい

て. 産業衛生学雑誌 1995; 37 (suppl): s489.

- 10) 城山 康, 横田幸三, 山口恭平ほか. 環気中の酸無水物の測定について. 産業衛生学雑誌 1995; 37: s488.
- 11) 田中 茂, 仲座政宏, 田中正美, 木村一志, 関 幸雄. 防毒マスク面体の顔面への密着性に関する研究. 労働科学 1996; 72: 450-454.
- 12) Nielsen J, Welinder H, Horstmann V, Skerfving S. Allergy to methyltetrahydrophthalic anhydride in epoxy resin workers. Br J Ind Med 1992; 49: 769-775.
- 13) Welinder H, Nielsen J, Gustavsson C, Bensryd I, Skerfving S. Specific antibodies to methyltetrahydrophthalic anhydride in exposed workers. Clin Exp Allergy 1990; 20: 639-645.
- 14) Drexler H, Schaller K, Nielsen J, *et al.* Efficacy of measures of hygiene in workers sensitised to acid anhydrides and the influence of selection bias on the results. Occup Environ Med 1999; 56: 202-205.
- 15) Drexler H, Jonsson BAG, Goen T, Nielsen J, Lakemeyer M, Welinder H. Exposure assessment and sensitisation in workers exposed to organic acid anhydrides. Int Arch Environ Health 2000; 73: 228-232.
- 16) Nielsen J, Welinder H, Skerfving S. Allergic airway disease caused by methyl tetrahydrophthalic anhydride in epoxy resin. Scand J Work Environ Health 1989; 15: 154-155.
- 17) Kanerva L, Jolanki R, Tupasela O, *et al.* Immediate and delayed allergy from epoxy resins based on diglycidyl ether of bisphenol A. Scand J Work Environ Health 1991; 17: 208-215.
- 18) Tarvainen K, Jolanki R, Estlander T, Tupasela O, Pfaffli P, Kanerva L. Immunologic contact urticaria due to airborne methylhexahydrophthalic and methyltetrahydrophthalic anhydrides. Contact Dermatitis 1995; 32: 204-209.
- 19) Jolanki R, Estlander T, Kanerva L. Occupational contact dermatitis and contact urticaria cause by epoxy resins. Acta Dermtovenereol 1987; 134: 90-94.
- 20) Kanerva L, Hyry H, Jolanki R, Hytonen M, Estlander T. Delayed and immediate allergy caused by methylhexahydrophthalic anhydride. Contact Dermatitis 1997; 36: 34-38.
- 21) Yokota K, Yamaguchi K, Takeshita T, Morimoto K. The significance of specific IgG4 antibodies to methyltetrahydrophthalic anhydride in occupationally exposed subjects. Clin Exp Allergy 1998; 28: 694-701.

N-メチル-2-ピロリドン



[CAS: 872-50-4]

許容濃度 1 ppm (4 mg/m³) (皮)

1. 物理化学的性状

性状：液体で無色。臭気：アルカリ臭を呈する。融点：-24.4℃，沸点：202℃ (760 mmHg) 150℃ (162 mmHg)，蒸気密度：3.40 (空気1)，蒸気圧：0.29 mmHg 20℃ 飽和蒸気濃度：382 ppm，発火点：93℃，引火点：79℃，発火点：270℃，比重：1.027 (25℃)，溶解性：水および有機溶剤に溶解，反応性：安定

2. 国内生産および用途

抽出剤，合成樹脂の表面コーティング溶剤，反応溶媒，有機物および金属の洗浄剤，医療では水溶化溶媒，として利用されている。1987年のモンリオール議定書により有機塩素系溶剤がオゾン層破壊のため禁止されたため，代替品として導入されつつある。わが国の生産量はおよそ6,000トン/年 (1995)。

3. 動物における毒物動態

ラットを用いた動物実験において，経皮，腸管，および気道から吸収される^{1,2)}。吸収されたN-メチル-2-ピロリドン (NMP) の大部分は体内でより極性のある代謝産物に代謝される。主たる尿中の代謝産物は，5-hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidoneである³⁾。

45 mg/kg の¹⁴C-NMP,³H-NMPをラットに経静脈的に投与したところ，70%は12時間以内に，80%は24時間以内に尿中に排泄された。投与6時間後の放射活性は肝臓で2%，小腸で3%，その他の臓器にも広く分布していた。主たる代謝産物は (70-75%) は，n-methyl gamma amino benzoic acidであった⁴⁾。

4. 動物における急性毒性

1) 経口毒性

マウス: LD₅₀ 5,130 mg/kg⁵⁾ ラット: LD₅₀ 4,320 mg/kg⁶⁾

2) 刺激性

ウサギ：100%溶液は，眼の刺激性を有するが，恒久的な障害は生じない⁶⁾。

ウサギ：Draize testで6羽の白兎を用いて0.5 mlの100% NMPを脱毛した皮膚と脱毛しない皮膚に塗布し24時間および72時間後に判定したところ，刺激性は非常に弱い0.5と判定された⁶⁾。

3) 腹腔投与

マウス LD₅₀: 2,310 mg/kg⁷⁾ ラット LD₅₀: 3,050 mg/kg⁵⁾

5. 亜急性毒性

1) 経口毒性

1群10匹からなる雄雌マウスに，0，1,000，2,500，7,500 ppmの濃度で餌に混ぜ4週に渡り与えた。