

チウラム
(チラム, テトラメチルチウラムジスルフィド)
C₆H₁₂N₂S₄
[CAS No. 137-26-8]
許容濃度 **1 mg/m³**
感作性物質 (皮膚第 1 群)

1. 用途

チウラムは、別名チラム、テトラメチルチウラムジスルフィドとも呼び、殺菌剤としてリンゴ畑での黒星病、黒点病などの病害の防除を目的に使用されてきた。また、トマト、キュウリその他の作物の病害予防を目的とした播種前の種子消毒、あるいは土壌処理用の殺菌剤としても用いられる。さらにゴルフ場をはじめとする芝生にも葉枯病、ブラウンパッチの防除を目的に使用される。

一方、製造業においては、チウラムはゴムの加硫剤、加硫促進剤として利用されている。

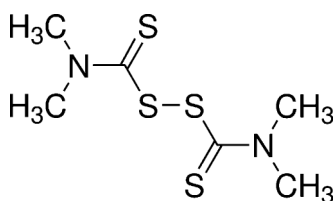
チウラムの作用機序として、脂肪酸合成系のSH酵素の阻害が考えられているが、薬量反応曲線に特徴があり、二つのピークを有し、高濃度では分子の形で作用し、低濃度ではイオンの形で作用すると考えられている^{1, 2)}。

1999年の国内生産量は、原体で313t、殺菌剤で338tである³⁾。農薬チウラム製剤は、2004年にジラム・チウラムとして461t、チウラム・ベフラゾエートとして204t、チウラム・TPN (chlorothalonil)として226t出荷されている⁴⁾。

2. 物理・化学的性質

チウラムは、組成式C₆H₁₂N₂S₄、分子量240.44⁴⁾、融点155～156℃⁵⁾、沸点129℃ (20mmHg)⁶⁾、蒸気圧1.725 × 10⁻⁵ mmHg (25℃)⁷⁾、水溶解度30mg/l⁸⁾、比重1.29 (20℃)⁹⁾、白色透明粉末で特異臭を有する¹⁰⁾。

チウラムはジチオ酸誘導体の一つで、ジメチルジチオカルバミン酸ナトリウム塩の酸化反応により生成される¹¹⁾。加熱や燃焼により分解し、一酸化炭素、窒素酸化物、硫黄酸化物などを生じる。土中での主要な代謝物質は、ジメチルジチオカルバミン酸銅、ジチオカルバメート、ジメチルアミンと二硫化炭素である¹²⁾。



チウラムの構造式

3. 曝露, 吸収, 代謝, 排泄

農業労働者がチウラムを農薬として散布する場合や散布されたチウラムが付着した花などを扱う場合^{13, 14)}、

皮膚や呼吸器を通じてチウラムへの曝露が起こる。これらの文献によれば、チウラム単独ではないが、chlorothalonil, thiophanate-methyl, zinebなどとともに総量で農業労働者の温室内曝露量を推定している。花をカットする場合で皮膚曝露が10.1 mg/H、花を分類して束ねる場合で7.3 mg/H、花をカットしている間の空気中の濃度は、0.07 mg/m³であったとしている。農業以外でも、チウラムを用いてゴム製造などを行う労働者¹⁵⁾などで曝露の可能性がある。また、製品であるゴム手袋を装着して作業を行う者でも汗の中に溶け出し、皮膚が曝露する危険性について報告があり、家庭用と手術用のゴム手袋からのチウラム漏出は、人工汗液200 mlあたり0～4.3 mgであったとしている¹⁶⁾。手袋から空气中に飛散したチウラムを吸入するルートも考えられる¹⁷⁾。チウラムは、腸管や肺から直ちに吸収され、体内の器官に広く分布する¹⁸⁾。体内に分布したチウラムには、いくつかの代謝経路が存在し、ジチオカルバメートとして尿中に排泄される¹⁹⁾など、最終的に主に尿と糞便を通じて排泄される。

雄ラットを用いたチウラムの二硫化炭素への代謝過程における肝細胞毒性影響研究において、チウラム投与量の増加による呼気中の二硫化炭素量の増加が確認され、二硫化炭素がチウラムの生体内の代謝物質であり、肝毒性の原因となる可能性も示唆されている²⁰⁾。

4. ヒトにおける影響

ゴム製品によるアレルギーには、チウラム等の加硫促進剤が原因となって症じるIV型(遅延型)と天然ゴムに含まれる蛋白質が原因となるI型(即時型)の二種類があり、近年問題となったラテックスアレルギーの主原因は後者によるものと考えられている。チウラムが洗浄あるいは濾過工程で除去されないと、ゴム製品によるアレルギー性接触皮膚炎が生じる²¹⁾。

Bauerらは、1992年から1999年にかけてドイツの皮膚科情報ネットワーク (IVDK) に属する33施設から情報を得て、食品加工会社において職業病としてのアレルギー性接触皮膚炎を疑う873例についてパッチテストの解析を行った。873例の内訳は、製パン業340例、調理師403例、製肉業130例であった。最終的にアレルギー性接触皮膚炎と診断された従事者数は213例(24.4%)であった。アレルゲンとの関係を詳細に分析したところ、全被験母集団と比較して食品加工会社の従事者は、ゴムの加硫促進剤として用いられたチウラム混合物への感受性が4.9% (全被験母集団2.6%)と有意に高い結果を示した。食品加工従事者においてゴム手袋を介したチウラムの影響が示唆された²²⁾。医療関係者にも同様の報告があり、16年間、450人の医療関係者についてIV型チウラムアレルギーの変化と後ろ向きのパッチテスト分析を行い、天然ゴムラテックス製品の使用、特に手袋を介

するチウラム曝露との関連性を認めた²³⁾。歯科医²⁴⁾を含め手袋を多用する医療関係者のアレルギーに関する報告は多い²⁵⁾。

ゴムに対する感作性は、チウラムによって最もよく起こるとされているが、ゴム手袋による化学物質曝露集団で、チウラム誘導体による感作の頻度は2.8%程度と報告されている²⁶⁾。また、チウラムによるアレルギー性接触皮膚炎を診断するため、リンパ球芽球化試験を実施した報告によると、チウラム混合物のパッチテストに陽性を示し、テトラメチルチウラムモノスルフィド単独、またはテトラメチルチウラムモノスルフィドとチウラムの両方に感作された患者の末梢血単核細胞が有意に増殖反応を示した²⁷⁾。

農薬としてチウラムを散布、あるいはチウラムが残留する農産物に接触することによるチウラム曝露の影響も認められ、同様に接触皮膚炎としていくつかの論文に報告されている²⁸⁻³⁰⁾。

そのほか、チウラムが関係した接触皮膚炎の症例報告がいくつかある。コルネットやトランペットを演奏する12歳の少年に、繰り返す口唇の腫脹が出現し、楽器ケースを介するチウラムとの接触が疑われた³¹⁾。ゴム製品を介するアレルギーは、子供にも発生しうるもので、家庭や学校にも原因が潜んでいる³²⁾。

チウラム系化合物は加硫工程で熱分解してジチオカルバメイト系化合物になるという報告もある。市販ゴム製品を分析したところ、チウラム系化合物は検出されず、ジチオカルバメイト系化合物のみが検出されたという³³⁻³⁴⁾。ゴム皮膚炎28例について検討した結果³³⁾では、チウラム系化合物であるチウラム 6/28、テトラメチルチウラムモノスルフィド 8/28、テトラエチルチウラムジスルフィド 6/28と高い陽性率を示した。この患者のうち2名は多重感作されており、チウラム系、ジチオカルバメイト系いずれにも陽性反応を示した。チウラム系、ジチオカルバメイト系ともジアルキルアミノ基を持っており、両化合物とも陽性反応を示す傾向が認められたため、ジアルキルアミノ部分が抗原決定に関与し、交叉反応を引き起こす可能性が示唆された。このため、チウラム自体ではなく、熱分解して生成したジチオカルバメイト系化合物が間接的にチウラムの影響を示している可能性もある。

皮膚以外では、ゴム製造工場労働者において、呼吸器のアレルギー症状の報告がある³⁵⁾。この報告によれば、あるゴム製造工場の労働者の内、24.5%がアレルギー性疾患に罹患しており、9.3%が皮膚のアレルギーで、2.8%が気管支喘息であったとしている。アレルギー性疾患患者の14.1%が複数の化学物質アレルギーの皮膚テスト陽性であった。

チウラムのヒトにおける影響は、アレルギー症状以外

の報告は少ないが、チウラムやジメチルジチオカルバミン酸亜鉛、テトラエチルチウラムジスルフィドなどに曝露する勤務歴3~12年のゴム製造工場の労働者の末梢血リンパ球を調べたところ、曝露のないコントロールと比較し、曝露期間に関わらず染色体の損傷やギャップが有意に増加したという報告もある³⁶⁾。

5. 実験動物等における毒性

LD₅₀は、1,350 mg/kg (マウス, 経口)³⁷⁾, 1,500~2,000 mg/kg (マウス, 経口)³⁸⁾, 560 mg/kg (ラット, 経口)³⁹⁾, 640 mg/kg (ラット, 経口)⁴⁰⁾, 210 mg/kg (ウサギ, 経口)³⁸⁾, >1,000 mg/kg (ラット, 経皮)⁴¹⁾などいくつかの報告がある。労働者の多くが経験する吸入曝露については報告が少ないが、LC₅₀: 500 mg/m³/4 H (ラット, 吸入)⁴²⁾がある。

1) 急性毒性

皮膚及び眼に刺激作用があることが知られている⁴³⁾。ウサギの眼に対して中等度の刺激性を有するとされ、ウサギの眼刺激性が100 mg/24 Hで認められている⁴⁴⁾。

2) 慢性毒性

雄と雌ラット (Wistar) それぞれ64匹に104週間にわたってチウラムを食餌に混ぜて 0, 3, 30, and 300 ppm (雄: 0, 0.1, 1.2, and 11.6 mg/kg/day, 雌: 0, 0.1, 1.4, and 13.8 mg/kg/day) 与え、さらに、雄と雌犬 (Beagle) それぞれ1グループ4匹に同じく104週間にわたってチウラムを0, 0.4, 4, 40 mg/kg/day 与えた実験がある⁴⁵⁾。毎日40 mg/kg 与えた犬では、吐き気、嘔吐、流涎および間代性痙攣など激しい有害性を示し、投与開始後203日より前にすべて死亡した。犬は、眼底出血、縮瞳および網膜の落屑など眼科学病変を示した。高用量グループのラットでは、食物摂取量が減少して成長が遅れた。貧血は、高用量の雌のラット、および中間用量および高用量の犬に著明であった。雄と雌犬の肝不全および雌犬の腎臓障害は、血液生化学および組織病理学検査によって中間用量および高用量グループに発生した。また、ふくらはぎの筋肉の萎縮を伴った坐骨神経の退行性変化の発生増加が、高用量グループの雌ラットだけに見られた。

この研究では、両動物種とも低用量にあたるラットの0.1 mg/kg/day と犬の0.4 mg/kg/day が、NOEL (No Observed Effect Level) に相当すると考察している。また、軽度であるが毒性を示すレベルは、ラットの体重増加抑制の観察から、高用量の300 ppm (雄11.6 mg/kg/day, 雌13.8 mg/kg/day) 程度と推定している。犬においては、中用量の4 mg/kg/day 投与では死亡はなく、臨床的にも検査データからも明らかに毒性変化が認められる量と述べられている。血液生化学検査で104週目のみ、雄ラットの高用量と雌ラットの中用量のGOT (Glutamic Oxaloacetic Transaminase), 雄雌

ラットとも低, 中, 高用量の GPT (Glutamic Pyruvic Transaminase) が高値となっているが, 雌ラットの中用量及び高用量で, 乳腺線維腺種と皮膚腫瘍 (skin masses) の発生が逆に抑制されており, LOEL (Lowest Observed Adverse Effect Level) に相当するレベルの判断はできなかった。

2年間, ラット (Wistar) にチウラムを投与し, 臨床的, 生化学的, 病理形態学的に検討した結果, NOEL を 5 mg/kg と提案した報告がある⁴⁶⁾。また同様に, 2年間, 24匹のラット (系は不明) に 0, 100, 300, 1,000, 2,500 ppm のチウラムを投与した実験結果があり⁴⁷⁾, 300, 1,000, 2,500 ppm において, 虚弱, 運動失調, 様々な程度の後肢麻痺, 脳底神経節と小脳における石灰化がみられた。これらの結果を元に, 神経毒性についての NOEL を 100 ppm diet (5 mg/kg/day), LOEL (Lowest Effect Level) を 300 ppm diet (15 mg/kg/day) としている。

3) 発がん性

これまでの発がん性分類では, IARC (International Agency for Research on Cancer: 国際がん研究機関): 3 (ヒトに対する発がん性の評価がされていない物質), ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Inc.: 米国産業衛生専門家会議): A4 (ヒトに対する発がん性の評価ができない物質) とされている。

ラット (Wistar) に 104 週間にわたってチウラムを食餌に混ぜて与えた実験では, 腫瘍の発生増加は認められていない⁴⁵⁾。また, 雄雌それぞれ 50 匹ずつのラット (F344) に, 0.1% (1,000 ppm) と 0.05% (500 ppm) の濃度のチウラムを食餌とともに 104 週間与え, 112 週目に屠殺して観察した結果, 発がん性は認められなかったとする報告がある⁴⁸⁾。

一方, 発がん関与の可能性を示唆する報告もある。亜硝酸ナトリウム 2,000 ppm とともにチウラム 500 ppm をラット (F344) に 104 週間食餌に混ぜて与え, N-nitroso 誘導体の発がん性誘発の可能性を調べた研究があり, 雄 24 匹中 18 匹, 雌 24 匹中 15 匹と極めて高い確率で鼻腔に腫瘍が出現した⁴⁹⁾。何も投与しなかったコントロールラットや 500 ppm のチウラム単独または 2,000 ppm の亜硝酸ナトリウム単独投与群には, 鼻腔腫瘍は発生しなかった。

マウス (Swiss albino) を使った局所曝露実験で, チウラムは背中皮膚の腫瘍のイニシエーションに関与し, 12-*O*-tetradecanoyl phorbol 13-acetate がプロモーションの働きをすること, また, 発がん性を示さない量の dimethylbenzanthracene を 1 回投与し, チウラムのプロモーション効果を乳頭腫の出現で報告した論文がある⁵⁰⁾。

4) 変異原性 遺伝毒性

Ames テストなどを用いて変異原性についての報告が盛んに行われており, チウラムは変異原性物質と考えられている⁵¹⁻⁵³⁾。Salmonella typhimurium の 4 つのヒストジン要求株 (TA1535, TA100, TA1538, TA98) を用いて代謝活性化の有無で変異原性を調べた実験⁵⁴⁾ では, TA1535 株と TA100 株においてチウラムは代謝活性化なしで変異原性を示した。しかし, ラット肝臓ミクロゾーム分画とシステイン及びグルタチオン存在下では, この変異原性が失われた。一方, TA1538 株と TA98 株では, 変異原性の発現に代謝活性化が必要であった。システインなどメルカプト基を持つ物質の存在下でこれらの株においても同様に変異原性が失われた。

また, マウス (Swiss albino) 腹腔内に 100 mg/kg 体重チウラムを 1 回投与すると, 30 及び 48 時間で骨髓細胞に小核形成が起こり, その変化は, 50 及び 25 mg/kg 投与でも確認された⁵⁵⁾。この結果から 25 mg/kg が LOEL と判断される。同様のチウラムによる小核変性に関する報告がいくつか認められる^{56, 57)}。

雄マウス (Swiss albino) に, 総量 80, 200, 320 mg/kg 体重チウラムを胃管栄養によって 3 日間連続して投与し, 精子細胞の染色体異常や頭部の形態学的異常の観察を行った結果, すべての量で両方の異常が出現した⁵⁸⁾。総量 80 mg/kg が LOEL に相当すると考えられ, 1 日あたりの量に換算すると 27 mg/kg 程度となる。

5) 催奇形性

チウラムを 0, 1, 4 及び 16 mg/kg の量で妊娠 6~18 日 (器官形成期) の雌ウサギ (日本白色種) に 13 日間, 毎日 1 回強制経口投与し, 母胎及び胎仔への影響を検討した結果, 胎仔毒性を示す 16 mg/kg の用量を用いても, 胚, 胎仔の死亡率は増加したが, 催奇形性は認められなかったとする報告¹¹⁾ がある。

一方, 鶏 (White Leghorn) の胎仔に催奇形性を認めた報告もある。その報告では, 産卵 3 日目の卵に 3 種類のチウラム類を注入して 14 日目まで観察し, 投与後 2 日までの早期の死亡, 奇形を伴う後期の死亡, 奇形を伴わない後期の死亡, 奇形を伴う生存の 4 つのカテゴリーで影響を観察している。投与量は, チウラム 5, 10, 20, 40, 60, 80, 100 nmol/egg, テトラメチルチウラムモノスルフィド 15, 25, 40, 50, 100 nmol/egg, テトラエチルチウラムジスルフィド 40, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 300 nmol/egg であった。毒性の強さは, チウラム, テトラメチルチウラムモノスルフィド, テトラエチルチウラムジスルフィドの順であった。最も奇形の発生率が高くなった投与量は, チウラムが 20 nmol/egg で 40%, テトラメチルチウラムモノスルフィドが 100 nmol/egg で 15%, テトラエチルチウラムジスルフィドが 100 nmol/egg で 34% であった。チウラ

ムでは、奇形を伴う後期の死亡が70%に見られた。奇形で最も多かったのは、眼の欠損と、体腔の開放であった。死亡した個体の多くは、複数の奇形を伴っていた。死亡例において、Hamburger-Hamilton scaleの25/26と29ステージで、胎仔の成長が停止していた⁵⁹⁾。

6) 生殖毒性

チウラムを0, 10及び100 ppm含有する飼料でラット(Wistar)を2世代にわたって飼育し、繁殖性に及ぼす影響について検討した結果、100 ppm投与群において育成期と繁殖期を通じて雌雄の親動物に有意な体重の増加抑制がみられたが、妊娠率、交尾率、出産率に及ぼす影響は認められなかった¹¹⁾。この実験結果からは、LOELが100 ppm (5 mg/kg/day)程度と判断される。10 ppm (0.5 mg/kg/day)では変化なく、この値がNOELと考えられる。

雄マウス(B6C3F1)を用いた実験でも、腹腔内にオイルに溶かしたチウラムを1回(75 mg/kg)と5日間連続(25 mg/kg)の2種類の方法で投与し、14, 28, 35, 56日目に観察した報告があるが、この曝露量では、分化した精原細胞や精母細胞段階における細胞毒性を引き起こさなかった⁶⁰⁾。

一方、ヒトとラットの精巣細胞を用い、ヒト100 microM以上、ラット(Wistar)30 microM以上のチウラム濃度でsingle-strand DNAの損傷が生じたとする報告⁶¹⁾があり、さらに、雌のラット(Long-Evans hooded)に陰発情前期の1,245時間目に50 mg/kgチウラムを腹腔内に投与し、その後雄と交配させたところ排卵が遅れ、24時間遅れて排卵されたoocyteの受精能力に変化が生じたとする報告もある⁶²⁾。この報告によれば、チウラムによって排卵が遅れた未受精の成熟oocyteにおいて、明白な形態学的な違いは観察されなかったが、受精oocyteの割合の有意な減少、polyspermic zygoteの著しい増加、卵黄周囲腔に10倍も余分な精子の増加などが観察された。

6. 結果の要約

慢性毒性に関する報告から、ラットの0.1 mg/kg/dayと犬の0.4 mg/kg/dayがNOELに相当し、ラットにおける生殖毒性試験から、0.5 mg/kg/dayがNOELと考えられる。これらの結果から、NOELは0.1~0.5 mg/kg/dayの範囲と判断した。

これまでの動物実験の結果から、吸入曝露に関する許容濃度を算出できる明確な根拠は見出しえない。動物実験で用いられる経口曝露の結果を用いて、労働者が経験するチウラム類の吸入曝露の許容気中濃度が推定値として算出されている⁶³⁾。この論文では、雌のラット(Wistar)にテトラメチルチウラムモノスルフィドを経口曝露させた影響を報告している。26 mg/kgを1回経口投与すると、hexobarbitalによる睡眠時間が延長した。

26 mg/kgを1週間に連続5日間、4週間経口投与したところ、肝機能は正常であったが血中赤血球数やヘモグロビン値が低下し、肝重量と体重の減少、食餌摂取量の減少が生じ、組織学的には肝細胞と腎尿細管の膨化が観察されたとしている。テトラメチルチウラムモノスルフィドのLOEL/LOAELは、この26 mg/kgより低い値と推定された。この値を用いて75 kg体重の場合の総曝露量を1,950 mgとし、労働時間8時間の成人の呼吸量を10 m³として、このラットの経口曝露と同等のヒトの呼吸器からの曝露を引き起こす気中濃度195 mg/m³を算出し、不確実性を考え、この1/39にあたる1 m³あたり5 mgはテトラメチルチウラムモノスルフィドの許容濃度として妥当だとしている。不確実性係数を50にすれば3.9 mg/m³、100にすれば2.0 mg/m³と計算される。

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

チウラムのNOELを0.1~0.5 mg/kg/dayの範囲で考え、テトラメチルチウラムモノスルフィドと同様の吸収の特性があるものと仮定してこの計算式を用いると、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20(種差で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、0.03~0.15 mg/m³と計算される。

7. 許容濃度の勧告

1) 許容濃度の提案

ヒトに関する報告は少なく、許容濃度が算定できる結果が十分得られていない現状から、動物実験の結果を用いざるをえなかった点、経口曝露量をそのまま吸入曝露にあてはめた点、チウラムとテトラメチルチウラムモノスルフィドの性質が多少異なる点等、不確実な問題は残るが、一方でNOAEL(No Observed Adverse Effect Level)ではなく、NOELを元にチウラムの許容濃度を考えるとすれば、かなり厳しい値になることも予想される。従って、NOELの範囲0.03~0.15 mg/m³の中間の値を取って、TLV(TWA)0.1 mg/m³とするのが妥当と判断した。

アレルギー性接触皮膚炎についての報告は多く、ヒトにおける影響の結果を総合して、皮膚感作性物質第1群と判断される。呼吸器のアレルギー症状についての報告もあるが、まだ十分検討されているとは言えず、気道感作性物質の分類は現段階では困難と思われる。

発がん性に関しては、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、慢性毒性、生殖毒性の結果からのみ提案を行った。

2) 諸機関における情報

諸外国における規制値または勧告値として、ACGIH

は, TLV (Threshold Limit Value) を TWA として, $1\text{mg}/\text{m}^3$ を勧告した. OSHA (Occupation Safety & Health Administration: 米国職業安全, 及び保健管理局) は, PEL (Permissible Exposure Limit) を TWA として, $5\text{mg}/\text{m}^3$ を勧告した. MAK (Maximale Arbeitsplatz-Konzentration: ドイツ研究審議会) は, $5\text{mg}/\text{m}^3$ を勧告している.

そのほか, NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health: 米国国立労働安全衛生研究所) は, IDLH (Immediately Dangerous to Life and Health) を $100\text{mg}/\text{m}^3$ に設定し, REL を, TWA として $5\text{mg}/\text{m}^3$ を勧告している.

文 献

- 有江 力. 殺菌剤の作用機構. 佐藤仁彦, 宮本 徹編. 農業学. 東京: 朝倉書店, 2003: 54-68.
- 日本植物防疫協会. 農業ハンドブック 2001 年版. 2001.
- 植村振作, 河村 宏, 辻万千子, 富田重行, 前田静夫. 農業毒性の事典. 東京: 三省堂, 2002: 118.
- 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 2005. 東京: 社団法人日本植物防疫協会, 2005.
- Drugs and Biologicals. In: Budavari S, ed. The Merck Index — encyclopedia of chemicals. Rahway: Merck and Co., Inc., 1989: 1476.
- CRC handbook of chemistry and physics. 75th ed. Lide DR, ed. Boca Raton: CRC Press Inc., 1994-1995.
- The pesticide manual — world compendium. 10th ed. Tomlin CDS, ed. Surrey: The British Crop Protection Council, 1994: 989.
- Yalkowsky SH, Dannenfelser RM. Aquasol database of aqueous solubility. Version 5, 1992.
- Weast RC, Astle MJ. CRC handbook of data on organic compounds, Vol. I and II. Boca Raton: CRC Press Inc., 1985: V1 564.
- Lewis RJ, Sr, ed. Hawley's condensed chemical dictionary, 12th ed. New York: Van Nostrand Reinhold Co., 1993: 1146.
- 大内新興化学工業株式会社. チウラムの毒性試験の概要. 日本農業学会誌 1990; 15: 507-510.
- Verschueren K. Handbook of environmental data on organic chemicals, Vol. 1-2, 4th ed. New York: John Wiley & Sons, 2001: 1999.
- Brouwer DH, Brouwer R, De Mik G, Maas CL, van Hemmen JJ. Pesticides in the cultivation of carnations in greenhouses: part I—exposure and concomitant health risk. Am Ind Hyg Assoc J 1992; 53: 575-581.
- Brouwer R, Brouwer DH, Tijssen SC, van Hemmen JJ. Pesticides in the cultivation of carnations in greenhouses: part II—Relationship between foliar residues and exposures. Am Ind Hyg Assoc J 1992; 53: 582-587.
- Sollonova LG, Smulevich VB, Turbin EV, Krivosheyeva LV, Plotnikov JV. Carcinogens in rubber production in the Soviet Union. Scand J Work Environ Health 1992; 18: 120-123.
- Knudsen BB, Larsen E, Egsgaard H, Menne T. Release of thiurams and carbamates from rubber gloves. Contact Dermatitis 1993; 28: 63-69.
- Maini P, Boni R. Gas chromatographic determination of dithiocarbamate fungicides in workroom air. Bull Environ Contam Toxicol 1986; 37: 931-937.
- Neurotoxicity of industrial and commercial chemicals, Vol. II. O'Donoghue JL, ed. Boca Raton: CRC Press, Inc., 1985: 48.
- ACGIH. Documentation of threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices for 2001. Cincinnati: ACGIH, 2001.
- Dalvi RR, Deoras DP. Metabolism of a dithiocarbamate fungicide thiram to carbon disulfide in the rat and its hepatotoxic implications. Acta Pharmacol Toxicol 1986; 58: 38-42.
- 鹿庭正昭. 製品と安全. 東京: 製品安全協会, 1989; 34: 2-23.
- 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: 228-235.
- 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: 347-350.
- Wallenhammar LM, Ortengren U, Andreasson H, et al. Contact allergy and hand eczema in Swedish dentists. Contact Dermatitis 2000; 43: 192-199.
- Filon FL, Radman G. Latex allergy: a follow up study of 1040 healthcare workers. Occup Environ Med 2006; 63: 121-125.
- Knudsen BB, Menne T. Contact allergy and exposure patterns to thiurams and carbamates in consecutive patients. Contact Dermatitis 1996; 35: 97-99.
- Kimber I, Quirke S, Cumberbatch M, et al. Lymphocyte transformation and thiuram sensitization. Contact Dermatitis 1991; 24: 164-171.
- Jung HD, Honemann W, Kloth C, et al. Contact eczema caused by pesticides in East Germany. Dermatol Monatsschr 1989; 175: 203-214.
- Saunders H, Watkins F. Allergic contact dermatitis due to thiuram exposure from a fungicide. Australas J Dermatol 2001; 42: 217-218.
- Spiewak R. Kobnerizing occupational contact allergy to thiuram in a farmer with psoriasis. Contact Dermatitis 2004; 51: 214-215.
- Hallai N, Meirion Hughes T, Stone N. Contact allergy to thiuram in a musician. Contact Dermatitis 2004; 51: 154.
- Dieguez Pastor MC, Anton Girones M, Blanco R, Pulido Z, Muriel A, de la Hoz Caballer B. Latex allergy in children: a follow-up study. Allergol Immunopathol (Madr) 2006; 34: 17-22.
- 鹿庭正昭, 小嶋茂雄, 中村晃忠, 関東裕美, 伊藤正俊, 石原 勝. 市販ゴム手袋中のジチオカルバメイト系加硫促進

- 剤の分析およびパッチテスト陽性率. 衛生化学 1986; 32: 197-211.
- 34) 鹿庭正昭, 五十嵐良明, 小嶋茂雄, 中村晃忠, 白田俊和, 柴田啓子. 手術用ゴム手袋中の老化防止剤および加硫促進剤. 衛生化学 1988; 34: 325-334.
- 35) Sidorenko EN, Buslenko AI, Baïda NA, Kozintseva PV, Ivanova SI. Allergic diseases in the rubber industry. *Vrachebnoe Delo* 1980; 12: 14-16.
- 36) Prasad MH, Pushpavathi K, Reddy PP. Cytogenetic damage in lymphocytes of rubber industry workers. *Environ Res* 1986; 40: 199-201.
- 37) Arkhangel'skaya LN, Roshchina TA. Toxicological characterization of furfuralamide, a new vulcanization accelerator. *Gig Sanit* 1964; 29: 37-42.
- 38) The pesticide manual — A world compendium, 8th ed. Worthing CR, Walker SB, eds. Thornton Heath: The British Crop Protection Council, 1987: 807.
- 39) Weiss LR, Orzel RA. Some comparative toxicologic and pharmacologic effects of dimethyl sulfoxide as a pesticide solvent. *Toxicol Appl Pharmacol* 1967; 11: 546-557.
- 40) The Merck Index, 10th ed. Rahway: Merck Co., Inc., 1983: 1343.
- 41) The agrochemicals handbook, 2nd ed. Hartley D, Kidd H, eds. Lechworth: The Royal Society of Chemistry, 1987: A399.
- 42) Marhold J. *Prehled Prumyslove Toxikologie, Organické Latky*. Prague: Avicenum, 1986: 1027.
- 43) International working group on the toxicology of rubber additives. Rubber chemicals safety data and handling precautions, Section 4, WTR 46. Belgium, 1984.
- 44) Marhold J. *Sbornik Vysledku Toxikologickeho Vysetreni Latek A Pripravku, Institut Pro Vychovu Vedoucinc Pracovniku Chemického Prumyclu Praha*, 1972: 278.
- 45) Maita K, Tsuda S, Shirasu Y. Chronic toxicity studies with thiram in Wistar rats and beagle dogs. *Fundam Appl Toxicol* 1991; 16: 667-686.
- 46) Knapek R, Kobes S, Kita K, Kita I. Chronic toxicity of thiram in rats. *Z Gesamte Hyg* 1989; 35: 358-360.
- 47) EI duPont de Nemours & Co., Inc. MRID. No. 0045162. HED Doc. No. 004550. Available from EPA. Write to FOI, EPA, Washington, DC 20460, 1954.
- 48) Hasegawa R, Takahashi M, Furukawa F, et al. Carcinogenicity study of tetramethylthiuram disulfide (thiram) in F344 rats. *Toxicology* 1988; 51: 155-165.
- 49) Lijinsky W. Induction of tumors of the nasal cavity in rats by concurrent feeding of thiram and sodium nitrite. *J Toxicol Environ Health* 1984; 13: 609-614.
- 50) Shukla Y, Baqar SM, Mehrotra NK. Carcinogenic and co-carcinogenic studies of thiram on mouse skin. *Food Chem Toxicol* 1996; 34: 283-289.
- 51) Yamazaki H, Inoi M, Yamaguchi T, Yamauchi A, Kakiuchi Y, Tai H. Rubber additives inhibit the calcium ionophore and thrombin induced activation of rabbit platelets. *Chemosphere* 1991; 22: 859-867.
- 52) Andrews AW, Fornwald JA, Lijinsky W. Nitrosation and mutagenicity of some amine drugs. *Toxicol Appl Pharmacol* 1980; 52: 237-244.
- 53) Hedenstedt A, Rannug U, Ramel C, Wachtmeister CA. Mutagenicity and metabolism studies on 12 thiuram and dithiocarbamate compounds used as accelerators in the Swedish rubber industry. *Mutat Res* 1979; 68: 313-325.
- 54) Zdzienicka M, Zielenska M, Tudek B, Szymczyk T. Mutagenic activity of thiram in Ames tester strains of *Salmonella typhimurium*. *Mutat Res* 1979; 68: 9-13.
- 55) Agrawal RC, Shukla Y, Mehrotra NK. Assessment of mutagenic potential of thiram. *Food Chem Toxicol* 1997; 35: 523-525.
- 56) Paschin YuV, Bakhitova LM. Mutagenic effects of thiram in mammalian somatic cells. *Food Chem Toxicol* 1985; 23: 373-375.
- 57) Dulout FN, Olivero OA, Pastori MC. The mutagenic effect of thiram analysed by the micronucleus test and the anaphase-telophase test. *Mutat Res* 1982; 105: 409-412.
- 58) Prasad MH, Pushpavathi K, Rita P, Reddy PP. The effect of thiram on the germ cells of male mice. *Food Chem Toxicol* 1987; 25: 709-711.
- 59) Korhonen A, Hemminki K, Vainio H. Application of the chicken embryo in testing for embryotoxicity. Thiurams. *Scand J Work Environ Health* 1982; 8: 63-69.
- 60) Traina ME, Ade P, Urbani E. No evidence of effect on male mice germ cells after acute treatment with thiram. *Biomed Environ Sci* 1994; 7: 320-326.
- 61) Bjorge C, Brunborg G, Wiger R, et al. A comparative study of chemically induced DNA damage in isolated human and rat testicular cells. *Reprod Toxicol* 1996; 10: 509-519.
- 62) Stoker TE, Jeffay SC, Zucker RM, Cooper RL, Perreault SD. Abnormal fertilization is responsible for reduced fecundity following thiram-induced ovulatory delay in the rat. *Biol Reprod* 2003; 68: 2142-2149.
- 63) Alanis OT, Freundt KJ, Liebaltdt GP. Toxicity studies on tetramethylthiuram monosulfide. *Environ Res* 1982; 28: 199-211.