

## 許容濃度の暫定値 (2016) の提案理由

平成 28 年 5 月 24 日  
日本産業衛生学会  
許容濃度等に関する委員会

**2-エチル-1-ヘキサノール**  
(2-エチルヘキシアルコール)  
**C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>O**  
[CAS No. 104-76-7]  
許容濃度 **1 ppm (5.3 mg/m<sup>3</sup>)**

1. 物理化学的性質ならびに用途<sup>1-3)</sup>

2-エチル-1-ヘキサノールは、沸点 184.34℃、融点 -76℃、密度 0.8344 g/cm<sup>3</sup> (20℃)、分子量 130.22、蒸気密度 4.5、飽和蒸気圧 0.36 mmHg (20℃) の特徴的な臭気のある無色透明な液体である。水にはほとんど溶解しないが、多くの有機溶媒に溶解する。臭覚閾値としては 0.075-0.137 ppm (0.4~0.73 mg/m<sup>3</sup>)<sup>4)</sup>あるいは 0.013 ppm (70 μg/m<sup>3</sup> (20℃))<sup>5)</sup>とする報告がある。濃度単位の換算 (25℃, 1013 hPa) は 1 ppm = 5.32 mg/m<sup>3</sup> である。ポリ塩化ビニルの主な可塑剤であるフタル酸ビス (2-エチルヘキシル) やアジピン酸ビス (2-エチルヘキシル)、アクリル酸 2-エチルヘキシルの原料、接着剤や塗料として使用されている<sup>6)</sup>。食品添加物や化粧品類の香料としても使用されている<sup>7,8)</sup>。

## 2. 吸収, 代謝, 分布, 蓄積, 排泄

2-エチル-1-ヘキサノールは、消化管から速やかに吸収される。皮膚からも吸収され、吸収速度には種差がある。体内に吸収された 2-エチル-1-ヘキサノールは、アルコール脱水素酵素によって速やかに水酸基が酸化されて 2-エチル-1-ヘキサノールになる。さらに酸化されて 2-エチル-1-ヘキサン酸に代謝され、主に尿中からグルクロン酸抱合体として排泄される。

ウサギに経口投与後、24 時間後の尿中に 2-エチル-1-ヘキサン酸のグルクロン酸抱合体が確認された<sup>9)10)</sup>。ラットに経口投与された 2-エチル-1-ヘキサノールは効率良く吸収され、二酸化炭素として呼気中 (6-7%) に、代謝物としてふん便 (8-9%) および尿 (80-82%) 中に急速に排泄される。尿中の主代謝物は 2-エチル-1-ヘキサン酸であった。投与後 28 時間以内に 96.1% が排泄された<sup>11)</sup>。ラットに 500 および 50 mg/kg 単回経口投与及び連続投与した場合、その多くは 24 時間以内に尿中に排泄された。1 g/kg の 6 時間経皮曝露では 5% しか吸収されなかった。経口及び経皮的にラットに投与された 2-エチル-1-ヘキサノールの尿中代謝物は主に 2-エチルヘキサン酸などの 2-エチル-1-ヘキサノールの酸化代謝物で、尿中にグルクロン

ン酸抱合体として急速に排泄された<sup>12)</sup>。

健康な成人 54 名の呼気 987 試料の 17.6% から 2-エチル-1-ヘキサノールが検出され、幾何平均は 0.0008 ppm (4 μg/m<sup>3</sup>) であった<sup>13)</sup>。

ラット皮膚での浸透速度 (220 μg/cm<sup>2</sup>・時間) はヒト皮膚 (38 μg/cm<sup>2</sup>・時間) より 5.8 倍大きかった<sup>14)</sup>。

## 3. ヒトに対する影響

## 3.1 職業的曝露

職業的曝露による重大な健康影響は観察されていない。濃度不明の急性曝露により頭痛、目まい、疲労、腸障害、軽度の血圧低下が生じると報告されている<sup>1)</sup>。

## 3.2 一般的な建物室内環境での曝露

床が多湿でフタル酸ビス (2-エチルヘキシル) の分解物である 2-エチル-1-ヘキサノールが 0.0009-0.0037 ppm (5-20 μg/mg<sup>3</sup>) の濃度で検出される建物では、検出限界値未満の建物に比べて建物使用者の鼻粘膜からのリゾチーム分泌と眼と鼻の症状の訴えが有意に多かった<sup>15)</sup>。在室者の喘息様症状は、コンクリート床中湿度の増加と可塑剤のアルカリ加水分解を示す 2-エチル-1-ヘキサノールの室内濃度に関連があった<sup>16)</sup>。鼻粘膜炎症が引き起こされた多湿の建物ではカビや細菌が多かったが、2-エチル-1-ヘキサノール濃度も平均 0.0018 ppm (9.8 μg/mg<sup>3</sup>) (最大 0.0031 ppm (17 μg/mg<sup>3</sup>)) と増加していた<sup>17)</sup>。咳、喉や眼の刺激感を主訴とする、多種の化学物質にパッチテスト陽性であった化学物質過敏症患者の発生した日本の大学の室内では、測定した揮発性有機化合物の中で 2-エチル-1-ヘキサノールの濃度が 0.077-0.204 ppm (408-1,086 μg/mg<sup>3</sup>) と突出して高く、この濃度の高低は他の有訴者の粘膜刺激症状等からなるシックビル症状の有無とも関連していた<sup>18)</sup>。ポリ塩化ビニル製床材から 2-エチル-1-ヘキサノールが放散し室内濃度が平均 0.0004 ppm (2 μg/mg<sup>3</sup>) の多湿の建物では、追跡した 4 年間の喘息罹患のリスク比がフィンランドの同種の職域集団に比べ 9.2 倍であった<sup>19)</sup>。ポリ塩化ビニル製床材から 2-エチル-1-ヘキサノールが放散し、濃度が 0.292 ppm (1,556 μg/mg<sup>3</sup>) に達したフィンランドの多湿の学校では、気道や眼の刺激症状が 2-エチル-1-ヘキサノールを主とする室内空気汚染と関連していた<sup>20)</sup>。日本の大学の調査でも、やはりプラスチック床材とコンクリート下地との接触により 2-エチル-1-ヘキサノールが発生することが示された。また、エチル-1-ヘキサノール濃度が 0.012 ppm (65.5 μg/mg<sup>3</sup>) に達する講義室と 0.0009 ppm (4.8 μg/mg<sup>3</sup>) の講義室との間で学生の有訴率の有意な差はみられなかったが、鼻やのど、下気道の症状は濃度の高いビル講義室だけでみられた。測定値が 0.063 ppm (336 μg/mg<sup>3</sup>) 以上の会議室に出入りする教職員の有訴率が高い調査結果とあわせ、集団として症状が過剰に出現する閾値は 0.012-

0.063 ppm (65.5-336  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) の間にあると推定した<sup>21)</sup>。スウェーデンのヘルステア施設では、床での湿気ならびに2-エチル-1-ヘキサノールの室内への放散を確認した。湿った床材では放散量の顕著な増加があったが、室内濃度は0.00006-0.00011 ppm (0.3-0.6  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) と痕跡的であり低かった。ヘルステア職員では、眼、鼻、気道症状の増加と鼻腔開存減少がみられた<sup>22)</sup>。日本の新築大学校舎では、2-エチル-1-ヘキサノールの室内濃度が0.0029-0.012 ppm (15.5-62.1  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) から0.0008-0.005 ppm (4.2-27.0  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) に低下するとともに、体調の悪化を訴える者および具体的な自覚症状の訴えは減少していた<sup>23)</sup>。

以上のように、一般生活環境においても室内で2-エチル-1-ヘキサノールが発生する場合があります。気道や鼻腔などの粘膜に刺激や炎症を生じうるという複数の研究グループからの報告がある。しかし、日本と北欧の多くの報告の間には報告された空气中濃度に若干の差がある。また、他の物理化学的因子の寄与の有無が同一かなど、不明な点も存在する。

### 3.3 ヒトボランティアを対象とした実験的曝露

眼に対する刺激を評価するために、化学物質過敏症と自己申告した男性群と対照者群 (各群 n=8-12) に2-エチル-1-ヘキサノールを時間加重平均濃度 1.5 ppm, 10 ppm, 20 ppm で4時間、濃度変動条件下 (後2者のピーク濃度各20および40 ppm) あるいは濃度一定条件下で曝露した。化学物質過敏症群と対照群との間に瞬目回数に有意差はなかったが、曝露濃度変動の有無を問わず、両群ともに濃度依存的な回数の増加が認められた。刺激への慣れは認められず、2-エチル-1-ヘキサノールの眼への刺激作用は強いことが示されるとともに、症状が問題となる濃度は短時間ピーク濃度曝露として20 ppm, 1時間曝露で10-20 ppmの間、4時間曝露で10 ppm未満であることが示唆された<sup>24)</sup>。

自覚症状と刺激感覚の尺度としての生理的マーカーとの関連を調べるために、若い男性24名に2-エチル-1-ヘキサノールの気体を4時間曝露した (平均・範囲, 低濃度群: 1.53・1.39-1.58 ppm, 中濃度群: 10.63・1.23-20.2 ppm, 高濃度群: 21.88・1.76-42.07 ppm)。眼と鼻の刺激・嗅覚症状・イライラ感を4時間曝露の前後と途中で評価した結果、2-エチル-1-ヘキサノールに起因する、鼻腔流速の低下と鼻腔洗浄液中のサブスタンスP増加で示される鼻の刺激は、高濃度曝露群で有意に強かった<sup>25)</sup>。

神経行動学的作業に及ぼす影響を検討するために、2-エチル-1-ヘキサノールを1.5 ppm, 10 ppm, 20 ppmで、濃度変動条件 (24名) または濃度一定条件 (22名) で4時間気中曝露した研究では、刺激感が濃度依存的に増加した。また、多種化学物質過敏症を自己申告した者では、一部の神経行動学的テストで濃度依存的に正確さが低下したが、全体としては確実な低下と結論するには至らな

かった。10 ppmではイライラ感と鼻刺激が時間とともに増加し、20 ppmではイライラ感が顕著となった。また、注意力低下は約20 ppmで生じると考えられた<sup>26)</sup>。

急性影響を評価するために、男性16名、女性14名に2-エチル-1-ヘキサノールを0.19 ppm (1 mg/m<sup>3</sup>), 2時間気中曝露した。臭気感覚と眼の不快刺激感は曝露中に有意に増加した。鼻および咽喉の刺激、頭痛、呼吸困難、疲労、目まい、悪心、酪酐は0 mg/m<sup>3</sup>の時と有意差がみられなかった。瞬き回数、眼の涙液層破壊時間、角膜及び結膜の生体染色、鼻腔洗浄液のバイオマーカー、一酸化炭素肺拡散能力、スパイロメーター、ライノメーターの測定結果に曝露の影響はなかった。性差とアトピー有無による症状の違いはみられなかった<sup>27)</sup>。

2-エチル-1-ヘキサノールの感作性を評価するために、ボランティア29名に2-エチル-1-ヘキサノールを4%含むワセリンを皮膚に塗布した実験では軽微な炎症があったが、感作性はみとめられなかった<sup>28)</sup>。

## 4. 実験動物における毒性

### 4.1 急性毒性

経口投与による半数致死量 (以下, LD50) は、ラットでは3.3 g/kg<sup>29)</sup>, 2.049 g/kg<sup>30)</sup>, 2.05 (1.52-2.77) g/kg<sup>31)</sup>, 7.1 (5.5-9.1) g/kg<sup>32)</sup>, 3.2 g/kg<sup>33)</sup>, 3.29 (2.87-3.79) g/kg<sup>34)</sup> および3.73 g/kg<sup>35)</sup>, マウスでは、2.500 g/kg<sup>31)</sup>であった。

経皮投与によるLD50は、ラットでは2.38 (1.51-2.76) g/kg<sup>32)</sup>, ウサギでは2.6 g/kg超<sup>36)</sup>, 1.970 g/kg<sup>31)</sup>であった。ラットに妊娠第6~15日に0~3 ml/kg/day (0~2.520 mg/kg/day) を1日6時間、反復貼付した実験では、252 mg/kg以上で母動物に皮膚の炎症が認められた<sup>37)</sup>。

腹腔内投与によるLD50は、ラットでは0.67 g/kg, マウスでは0.78 g/kgであった<sup>30)</sup>。

ラット, マウス, モルモットに227 ppm (1,210 mg/m<sup>3</sup>) で単回6時間気中曝露した実験では、粘膜刺激症状, 中枢神経抑制, 努力性呼吸が観察され、これらの症状は曝露中止によって速やかに消失した。なお、剖検では肺に軽度の出血が認められた<sup>36)</sup>。

ウサギに点眼した場合の刺激性は強度であった<sup>32)36)38)39)</sup>。

### 4.2 吸入曝露による嗅覚系への影響

マウスに0, 20, 60, 150 ppmで1日8時間7日間, 1日8時間週5日1ヶ月間または3ヶ月間吸入曝露した実験<sup>40)</sup>では、1週間曝露後には好中球浸潤による鼻腔嗅上皮の炎症と変性が濃度依存的に認められ、嗅覚受容体を発現している神経と球状基底細胞の減少が20 ppm以上で有意であった。1ヶ月曝露後には変性した嗅上皮は再生したが、3ヶ月曝露後にはリンパ球浸潤による炎症が濃度依存的に見られ、嗅覚受容体発現神経が20 ppm以上で有意に減少していた。3ヶ月曝露後には嗅神経が投

射する嗅球系球体の直径, 嗅神経の密度, 嗅神経ニューロンの抑制性シナプスの濃度依存的な減少, ミクログリアおよび新生ニューロンの増加がみとめられ, 嗅神経密度の減少は 60 ppm 以上で有意であった。すなわち, 2-エチル-1-ヘキサノールは嗅覚器系への毒物であり, 嗅覚に影響を与えることが示唆された<sup>40)</sup>。

#### 4.3 反復投与毒性

マウスおよびラットに, 0, 25, 125, 250, 500 mg/kg/day の用量で 13 週間経口投与した実験では, マウス, ラットともに 250 mg/kg/day 以上の群で影響がみられた。雄マウスで肝および胃の相対重量の有意な増加, 雌雄ラットで腎, 肝の相対重量の有意な増加が認められた。ラットでは 250 mg/kg/day 以上の群で血液生化学指標の変化があったが, マウスでは有意な変化はみられなかった。ペルオキシソーム増加 (パルミトイル CoA 酸化酵素の増加) はラットの 500 mg/kg/day 群のみでみられた。この実験での NOAEL は 125 mg/kg/day と評価された<sup>41)</sup>。

マウス (7 週齢) に, 0, 50, 200, 750 mg/kg/day を 18 か月間, 週 5 回強制経口投与し, その間の死亡率, 体重変化, 飼料摂取量, 状態変化, 血液学的所見, 剖検による各種臓器重量と顕微鏡所見などを検討した。体重増加抑制は雄では 200 mg/kg/day 以上の群で量依存的に, 雌では 750 mg/kg/day の群にみられた。精巣の相対重量は 50 mg/kg/day 以上の群でわずかに上昇した。750 mg/kg/day 投与されたマウスでは体重減少, 肝と胃の相対重量の増加, 肝の脂肪蓄積の増加, 肝の好塩基性細胞巢がみられ, 死亡率が高かった<sup>42)</sup>。同様に, 雌雄の F344 ラット (6 週齢) に 0, 50, 150, 500 mg/kg/day を 24 か月間, 週 5 回経口投与した実験では, 50 mg/kg/day の投与では変化はなかった。150 および 500 mg/kg/day 投与されたラットでは体重減少を伴い, 500 mg/kg/day 投与された雌ラットでの死亡率が高かった<sup>42)</sup>。

2-エチル-1-ヘキサノールを 2% 含む餌を雄ラットに 3 週間混餌投与した実験では, 血清中のコレステロールとトリグリセリドが有意に減少した<sup>43)</sup>。

0, 15, 40, 120 ppm の 2-エチル-1-ヘキサノールを 1 日 6 時間, 90 日間ラットに吸入曝露した実験では, 死亡率, 体重増加, 臓器重量, 臨床生化学的検査, 血液学的検査, 臓器の肉眼的・顕微鏡的検査において曝露が原因とみられる変化は認められなかった。この試験での無毒性量 (NOAEL) は 120 ppm (638 mg/m<sup>3</sup>) であった<sup>44)</sup>。

#### 4.4 発がん性

マウスに 0, 50, 200, 750 mg/kg/day で 18 か月間, ラットに 0, 50, 150, 500 mg/kg/day で 24 か月間, 週 5 回経口投与した実験では, 雌マウスの 750 mg/kg/day 投与群で肝細胞癌の有意な増加がみられたが, 生物学的変動の範囲内と解釈された。ラットでは腫瘍の発生率の

増加はみられなかった<sup>41)</sup>。

#### 4.5 生殖毒性・催奇形性

生殖次世代影響に関して, ヒトにおける報告はない。動物実験では胎児の成長や骨格形成に影響がみられるとする報告がある。

雄ラットに 350 mg/kg, 5 日間経口投与した実験では, 精巣への影響はみられなかった<sup>45)</sup>。雄ラットに 0, 50, 150, 500 mg/kg/day・24 か月間, 雄マウスに 0, 50, 200, 750 mg/kg/day・18 か月間経口投与した実験において, ラットでは体重が対照群に比べ有意に低かった。500 mg/kg/day 群で精巣の相対重量が増加し, 前立腺萎縮発現率が増加した。マウスでは 750 mg/kg/day 群で体重が対照群に比べ有意に低く, 50, 200, 750 mg/kg/day 群で精巣の相対重量が増加した<sup>42)</sup>。雌ラットの妊娠第 12 日に 1 ml/kg (830 mg/kg) 又は 2 ml/kg (1,660 mg/kg) 経口投与した実験では, 胎児奇形の増加が観察され, 催奇形性陽性と判断された<sup>46)</sup>が, この研究では対照群との適切な比較が行われているかはっきりしない。雌マウスの妊娠 6-15 日の間に 1,525 mg/kg/day 経口投与した実験では, 母動物 49 匹中 17 匹が死亡し, 母体重減少, 出生児数, 児の生存率および重量が有意に減少した<sup>47)</sup>。雌ラットの妊娠 6-15 日の間に 0, 1, 5, 10 mmol/kg (0, 130, 650 and 1,300 mg/kg) を強制経口投与した実験では, 10 mmol/kg (1,300 mg/kg) 群で顕著な母動物に対する毒性 (10 匹中 6 匹が死亡, 生存母動物の有意な体重減少) と着床後吸収胚の増加, 胎児体重の減少とともに, 骨格奇形, 骨格変異, 骨化遅延のみみられる胎児割合の有意な上昇を認めた。5 mmol/kg (650 mg/kg) 群では投与による母動物の死亡や体重減少はみられなかったが, 胎児体重は有意に減少し, 骨格変異増加および骨化遅延の傾向がみられた。母体・胎児への NOAEL は 130 mg/kg/day であった<sup>48)</sup>。

雌ラット (妊娠 6-15 日) に 0-3.0 ml/kg/day (0-2,520 mg/kg/day) を 6 時間/日皮膚に塗布した実験では, 252 mg/kg 以上で母動物に皮膚の炎症が, 1,680 mg/kg 以上では母動物体重増加抑制が認められたが, 胎児の奇形はなかった。母体の皮膚炎症に基づいた NOAEL は 252 mg/kg/day, 母体の全身毒性に基づいた NOAEL は 840 mg/kg/day, 胎児への催奇形性に基づいた NOAEL は 2,520 mg/kg/day であった。母体に毒性を生じない濃度でのラットへの皮膚塗布では生殖毒性 (催奇形性) を生じなかった<sup>37)</sup>。

雌ラットに妊娠期間 19 日間, 160 ppm (850 mg/m<sup>3</sup>) で 7 時間/日経気道曝露した実験では, 餌摂取量は減少したが, 胎児数・胎児重量に変化はなく・胎児に奇形はなかった<sup>49)</sup>。

#### 4.6 遺伝毒性・変異原性

*In vitro*でのサルモネラ菌突然変異試験についてはいく

つかの報告があるが, Seed JL (1982) が陽性と報告<sup>50)</sup>した以外は全て陰性であった<sup>51)~56)</sup>. 2-エチル-1-ヘキサノールそのものによる試験ではないが, ラットに1,000 mg/kg/day, 15日間経口投与し, その尿を用いて行ったAmes試験は陰性であった. また, ラット肝ミクロゾーム添加の有無, アリルスルファターゼや $\beta$ -グルクロニダーゼによる前処理の有無に関係なく変異原性を示さなかった<sup>57)</sup>.

雄ラットに0.02, 0.07, 0.21 ml/kg/day (16.7, 58.4, 175 mg/kg/day) を5日間経口投与した実験では, 染色体異常は生じず<sup>58)</sup>, チャイニーズハムスター卵巣由来細胞に対して染色体異常誘発活性を示さなかった<sup>59)</sup>. Ames試験やマウスリンパ腫細胞を用いた変異原性試験においても, S-9添加による代謝活性化の有無にかかわらず有意な変異原性を示さなかった<sup>54)</sup>.

#### 4.7 刺激性・腐食性

ウサギ下腹に24時間塗布した場合, 中等度の炎症がみられた<sup>32)</sup>. ウサギ腹部に0.10, 0.316, 1.00, 3.16 ml/kgを24時間塗布した場合, ウサギの皮膚に対する刺激性は軽度~中等度であった<sup>36)</sup>. 雌ラットに妊娠第6~15日に0~3 ml/kg/日 (0~2,520 mg/kg/日) 反復皮膚貼付 (6時間/日) した実験では, 252 mg/kg以上で母動物に皮膚の炎症が認められた<sup>37)</sup>.

ウサギに点眼した場合, 10段階で第5段階の刺激であった<sup>32)38)</sup>. ウサギに点眼した場合の刺激性は強度であった<sup>36)</sup>. 1%, 3%, 10%, 30%, 100%の2-エチル-1-ヘキサノールをウサギに点眼した実験では, 全ての濃度で眼の炎症を観察した<sup>39)</sup>.

マウスでのRD50 (気道刺激のために呼吸数が1/2になる濃度) は44 ppm (234 mg/m<sup>3</sup>) であった<sup>60)</sup>.

#### 4.8 神経毒性

神経毒性検索を目的とした動物実験の結果は報告がない. ラット, マウス, モルモットに227 ppmで単回6時間経気道曝露した実験では, 粘膜刺激症状, 中枢神経抑制, 努力性呼吸が観察された. これらの症状は曝露中止によって速やかに消失した<sup>36)</sup>.

### 5. 許容濃度の提案

体内に吸収された2-エチル-1-ヘキサノールは速やかに代謝されて尿中に排泄され, 生体内に蓄積する可能性はほとんどない. 作業者は通常, 吸入により曝露されることをふまえ, 2-エチル-1-ヘキサノールの許容濃度は, 眼や呼吸器など粘膜組織への刺激性や嗅覚器系への毒性影響をエンドポイントとして設定する. ヒトでは刺激症状の予防が問題となる. 感作性試験結果は陰性であった<sup>28)</sup>. ボランティアに対する4時間の実験的気中曝露による眼への刺激のLOAELは, ピーク濃度20 ppmでの濃度変動条件下で10 ppmであった<sup>24)</sup>. また, 4時間曝露による

イライラ感と鼻刺激のLOAELは10 ppmであった<sup>26)</sup>. これらの刺激症状を予防するための濃度は, LOAELを用いることによる不確実係数を10として考慮すれば1 ppmになる. 一方, 動物実験では, 発がん性はラットとマウスにおいて陰性<sup>42)</sup>で, マウスに吸入曝露を行ったときの鼻腔嗅上皮の変性が毒性影響として最も低い濃度で観察される変化である. 嗅覚受容体発現神経の減少のLOAELは20 ppm<sup>40)</sup>であるが, 齧歯類とヒトでは鼻腔の構造が異なり, マウスでは嗅上皮の占める面積 (約50%) がヒト (約3%) に比べ広く, より鼻孔に近い部分にまで嗅上皮が分布すること, また, 齧歯類は鼻呼吸のみを行うがヒトでは鼻呼吸と口呼吸を行うことをふまえ, 種差の不確実係数は考慮しないこととする. すなわち, LOAELを使用することによる不確実係数10のみを採用すると, 2 ppmとなる.

以上より, 本学会は2-エチル-1-ヘキサノールの許容濃度として1 ppm (5.3 mg/m<sup>3</sup>) を提案する. これは, ヒトに0.19 ppm (1 mg/m<sup>3</sup>) で2時間経気道曝露した場合に, 鼻や咽頭の刺激や頭痛などが生じなかったという報告<sup>27)</sup>と矛盾せず, また, この許容濃度のもとでは20 ppm気中曝露でマウスで確認されている鼻腔嗅上皮の変性<sup>40)</sup>も生じないと考えられる. ただし, 生活環境曝露においては1 ppm以下の濃度においても眼, 気道の症状や体調不良が生じているとする報告が複数存在するので, 許容濃度以下で生じるそのような訴えには注意を払う必要がある.

### 6. 他機関の提案値

ヨーロッパ委員会<sup>61)</sup>は8時間職業的曝露限界 (Occupational Exposure Limits) として1 ppmを勧告している. ドイツ研究振興協会 (Deutsche Forschungsgemeinschaft, DFG) は最大許容濃度 (Maximale Arbeitsplatz Konzentration, MAK) として10 ppm (54 mg/m<sup>3</sup>) を設定している<sup>62)</sup>. 米国産業衛生専門家会議 (American Conference of Governmental Industrial Hygienists, ACGIH) ではThreshold Limit Value (TLV) を設定していない.

国連食糧農業機関 (Food and Agriculture Organization, FAO)/世界保健機関 (World Health Organization, WHO) の合同食品添加物専門家委員会 (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, JECFA) は1997年に評価を行い, ヒトに対する1日摂取許容量 (ADI) を0~0.5 mg/kg体重とした<sup>63)</sup>.

国際がん研究機関 (International Agency for Research on Cancer : IARC) では評価されていない.

### 7. 勧告の履歴

2016年度 (新設)

許容濃度 1 ppm (5.3 mg/m<sup>3</sup>)

## 文 献

- 1) Bevan C. Monohydric alcohols-C7 to C18, aromatic, and other alcohols. In: Bingham E, Cohns B, Powell CH, eds. *Patty's Toxicology*. 5<sup>th</sup> ed. New York: John Wiley & Sons, 2001: 470-476.
- 2) National Institutes of Health (NIH). Hazardous Substance Data Bank (HSDB), 2014.
- 3) 製品評価技術基盤機構 (NITE). 化学物質総合情報提供システム (CHRIP), 2014.
- 4) Ruth JH. Odor thresholds and irritation levels of several chemical substances: a review. *Am Ind Hyg Assoc J* 1986; 47: A142-151.
- 5) におい・かおり環境協会. <http://www.orea.or.jp/about/ThresholdsTable.html>
- 6) 16615の化学商品, 2-エチル-1-ヘキサノール. 東京: 化学工業日報社, 2015: 441-442.
- 7) IPCS. 2-Ethyl-1-hexanol. <http://www.inchem.org/documents/jacfa/jecmono/v32je04.htm>
- 8) McGinty D, Scognamiglio J, Letizia CS, Api AM. Fragrance material review on 2-ethyl-1-hexanol. *Food Chem Toxicol* 2010; 48: S115-S129.
- 9) Kamil IA, Smith JN, Williams RT. Studies in detoxication. 46. The metabolism of aliphatic alcohols. The glucuronic acid conjugation of acyclic aliphatic alcohols. *Biochem J* 1953; 53: 129-136.
- 10) Kamil IA, Smith JN, Williams RT. Studies in detoxication. 47. The formation of ester glucuronides of aliphatic acids during the metabolism of 2-ethylbutanol and 2-ethylhexanol. *Biochem J* 1953; 53: 137-140.
- 11) Albro PW. The metabolism of 2-ethylhexanol in rats. *Xenobiotica* 1975; 5: 625-636.
- 12) Deisinger PJ, Boatman RJ, Guest D. Metabolism of 2-ethylhexanol administered orally and dermally to female Fischer 344 rat. *Xenobiotica* 1994; 24: 429-440.
- 13) Krotoszynski BK, Bruneau GM, N'Neil HJ. Measurement of chemical inhalation exposure in urban population in the presence of endogenous effluents. *J Analyt Toxicol* 1979; 3: 225-234.
- 14) Barber ED, Teetsel NM, Kolberg K, Guest D. A comparative study of the rates of in vitro percutaneous absorption of eight chemicals using rat and human skin. *Fund Appl Toxicol* 1992; 19: 493-497.
- 15) Wieslander G, Norbäck D, Nordström K, Wälinder R, Venge P. Nasal and ocular symptoms, tear film stability and biomarkers in nasal lavage, in relation to building-dampness and building design in hospitals. *Int Arch Occup Environ Health* 1999; 72: 451-461.
- 16) Norbäck D, Wieslander G, Nordström K, Wälinder R. Asthma symptoms in relation to measured building dampness in upper concrete floor construction, and 2-ethyl-1-hexanol in indoor air. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4: 1016-1025.
- 17) Wälinder R, Wieslander G, Norbäck D, Wessen B, Venge P. Nasal lavage biomarkers: effects of water damage and microbial growth in an office building. *Arch Environ Health* 2001; 56: 30-36.
- 18) Kamijima M, Sakai K, Shibata E, et al. 2-Ethyl-1-hexanol in indoor air as a possible cause of sick building symptoms. *J Occup Health* 2002; 44: 186-191.
- 19) Tuomainen A, Seuri M, Sieppi A. Indoor air quality and health problems associated with damp floor coverings. *Int Arch Occup Environ Health* 2004; 77: 222-226.
- 20) Putus T, Tuomainen A, Rautiala S. Chemical and microbial exposures in a school building: adverse health effects in children. *Arch Environ Health* 2004; 59: 194-201.
- 21) 上島通浩, 柴田英治, 酒井 潔, ほか. 2-エチル-1-ヘキサノールによる室内空気汚染: 室内濃度, 発生源, 自覚症状について. *日本公衛誌* 2005; 52: 1021-1031.
- 22) Wieslander G, Kumlin A, Norbäck D. Dampness and 2-ethyl-1-hexanol in floor construction of rehabilitation center: health effects in staff. *Arch Environ Occup Health* 2010; 65: 3-11.
- 23) 森美穂子, 原 邦夫, 宮北隆志, 石竹達也. 新築大学校舎の室内空気質と利用者の体調との関連. *日衛誌* 2011; 66: 122-128.
- 24) Kiesswetter E, van Thriel C, Schaper M, Blaszkewicz M, Seeber A. Eye blinks as indicator for sensory irritation during constant and peak exposures to 2-ethylhexanol. *Environment Toxicol Pharmacol* 2005; 19: 531-541.
- 25) Van Thriel C, Seeber A, Kiesswetter E, Blaszkewicz M, Golka K, Wiesmuller GA. Physiological and psychological approaches to chemosensory effects of solvents. *Toxicol Lett* 2003; 140-141: 261-271.
- 26) Van Thriel C, Kiesswetter E, Schaper M, et al. From neurotoxic to chemosensory effects: new insights on acute solvent neurotoxicity exemplified by acute effects of 2-ethylhexanol. *Neurotoxicol* 2007; 28: 347-355.
- 27) Ernstgård L, Norbäck D, Nordquist T, Wieslander G, Wälinder R, Johanson G. Acute effects of exposure to 1 mg/m<sup>3</sup> of vaporized 2-ethyl-1-hexanol in humans. *Indoor Air* 2010; 20: 168-175.
- 28) Opdyke DLJ. 2-Ethylhexanol. *Food Cosmetic Toxicol* 1979; 17 Suppl: 775-777.
- 29) Hodge HC. Acute toxicity for rats and mice of 2-ethyl hexanol and 2-ethyl hexyl phthalate. *Proc Soc Experiment Biol Med* 1943; 53: 20-23.
- 30) 西村 浩, 斎藤昇二, 岸田文雄, 松尾昌季. 溶解パラメータ(δ)による化学物質の哺乳動物に対する急性毒性(LD<sub>50</sub>)の解析(1) ラットの急性経口毒性. *産業医学* 1994; 36: 314-323.
- 31) 西村 浩, 斎藤昇二, 岸田文雄, 松尾昌季. 溶解パラメータ(δ)による化学物質の哺乳動物に対する急性毒性(LD<sub>50</sub>)の解析(2) マウスの急性経口毒性. *産業医学* 1994; 36: 421-427.
- 32) Smyth HF, Carpenter CP, Weil CS, Pozzani UC, Striegel JA, Nycum JS. Range-finding toxicity data: List VII. *Am Ind Hyg Assoc J* 1969; 30: 470-476.
- 33) Shaffer CB, Carpenter CP, Smyth HF. Acute and subacute toxicity of di (2-ethylhexyl) phthalate with note upon its metabolism. *J Ind Hyg Toxicol* 1945; 27: 130-135.
- 34) Dave G, Lidman U. Biological and toxicological effects of solvent extraction chemicals. *Hydrometallurgy* 1978; 3: 201-216.
- 35) Schmit P, Gohlke R, Rothe R. Arbeitshygiene und Arbeitsschutz. *Z Gesamte Hyg* 1973; 19: 485-490.
- 36) Scala RA, Burtis EG. Acute toxicity of homologous series of branched-chain primary alcohols. *Am Ind Hyg Assoc J* 1973; 340: 493-499.
- 37) Tyl RW, Fisher LC, Kubena MF, et al. The developmental toxicity of 2-ethylhexanol applied dermally to pregnant

- Fischer 344 rats. *Fund Appl Toxicol* 1992; 19: 176-185.
- 38) Carpenter CP, Smyth HF. Chemical burns of the rabbit cornea. *Am J Ophthalmol* 1946; 29: 1363-1372.
  - 39) Kennah HE, Hignet S, Laux PE, Dorko JD, Barrow CS. An objective procedure for quantitating eye irritation based upon corneal thickness. *Fund Appl Toxicol* 1989; 12: 258-268.
  - 40) Miyake M, Ito Y, Sawada M, et al. Subchronic inhalation exposure to 2-ethyl-1-hexanol impairs the mouse olfactory bulb via injury and subsequent repair of the nasal olfactory epithelium. *Arch Toxicol* 2016; 90: 1949-1958.
  - 41) Astill BD, Deckardt K, Gemhardt C, et al. Prechronic toxicity studies on 2-ethylhexanol in F334 rats and B6C3F1 mice. *Fund Appl Toxicol* 1996; 29: 31-39.
  - 42) Astill BD, Gingell R, Guest D, et al. Oncogenicity testing of 2-ethylhexanol in Fischer 344 rats and B6C3F1 mice. *Fund Appl Toxicol* 1996; 31: 29-41.
  - 43) Moody DE, Reddy J. Serum triglyceride and cholesterol contents in male rats receiving diets containing plasticizers and analogues of the ester 2-ethylhexanol. *Toxicology Lett* 1982; 10: 379-383.
  - 44) Klimisch HJ, Deckardt K, Gemhardt C, Hildebrand. Subchronic inhalation toxicity study of 2-ethylhexanol vapour in rats. *Food Chem Toxicol* 1998; 36: 165-168.
  - 45) Sjöberg P, Bondesson U, Gray TJB, Ploen L. Effects of di-(2-ethylhexyl) phthalate and five of its metabolite on rat testis *in vivo* and *in vitro*. *Acta Pharmacol Toxicol* 1986; 58: 225-233.
  - 46) Ritter EJ, Scott WJ, Randall JL, Ritter JM. Teratogenicity of di (2-ethylhexyl) phthalate, 2-ethylhexanol, 2-ethylhexanoic acid, and valproic acid, and potentiation by caffeine. *Teratology* 1987; 35: 41-46.
  - 47) Hardin BD, Schuler RL, Burg JR, et al. Evaluation of 60 chemicals in a preliminary developmental toxicity test. *Teratogene Carcinogen Mutagen* 1987; 7: 29-48.
  - 48) Hellwig J, Jackh R. Differential prenatal toxicity of one straight-chain and five branched-chain primary alcohols in rats. *Food Chem Toxicol* 1997; 35: 489-500.
  - 49) Nelson BK, Brightwell WS, Khan A, Krieg EF, Hoberman AM. Developmental toxicology evaluation of 1-pentanol, 1-hexanol, and 2-ethyl-1-hexanol administered by inhalation to rats. *J Am College Toxicol* 1989; 8: 405-410.
  - 50) Seed JL. Mutagenic activity of phthalate esters in bacterial liquid suspension assays. *Environ Health Perspect* 1982; 45: 111-114.
  - 51) Warren JR, Lalwani ND, Reddy JK. Phthalate esters as peroxisome proliferator carcinogens. *Environ Health Perspect* 1982; 45: 35-49.
  - 52) Tomita I, Nakamura Y, Aoki N, Inui N. Mutagenic/carcinogenic potential of DEHP and MEHP. *Environ Health Perspect* 1982; 45: 119-125.
  - 53) Zeiger E, Haworth S, Speck W, Mortelmans K. Phthalate ester testing in the national toxicology program's environmental mutagenesis test development program. *Environ Health Perspect* 1982; 45: 99-101.
  - 54) Kirby PE, Pizzarello RF, Lawlor TE, Haworth SR, Hodgson JR. Evaluation of di-(2-ethylhexyl) phthalate and major metabolites in the Ames test and L5178Y mouse lymphoma mutagenicity assay. *Environ Mutagen* 1983; 5: 657-663.
  - 55) Shimizu H, Suzuki Y, Takemura N, Goto S, Matsushita H. The results of microbial mutation test for forty-three industrial chemicals. *産業医学* 1985; 27: 400-419.
  - 56) Agarwal DK, Lawrence WH, Nunez LJ, Austian NJ. Mutagenicity evaluation of phthalic acid esters and metabolites in *Salmonella Typhimurium* cultures. *J Toxicol Environ Health* 1985; 16: 61-69.
  - 57) DiVincenzo GD, Hamilton ML, Mueller KR, Donish WH, Barber ED. Bacterial mutagenicity testing of urine from rats dosed with 2-ethylhexanol derived plasticizers. *Toxicology* 1985; 34: 247-259.
  - 58) Putman DL, Moore WA, Schechtman LM, Hodgson JR. Cytogenetic evaluation of di-(2-ethylhexyl) phthalate and its major metabolites in Fischer 344 rats. *Environ Mutagen* 1983; 5: 227-231.
  - 59) Phillips BJ, James TEB, Gangolli SD. Genotoxicity studies of di (2-ethylhexyl) phthalate and its metabolites in CHO cells. *Mut Res* 1982; 102: 297-304.
  - 60) Schaper M. Development of a database for sensory irritants and its use in establishing occupational exposure limits. *Am Ind Hyg Assoc J* 1993; 54: 488-544.
  - 61) European Commission. Employment, Social Affairs and Inclusion. Recommendation from the Scientific Committee on occupational exposure limits for 2-ethylhexanol. 2011.
  - 62) DFG. List of MAK and BAT values 2012.
  - 63) International Programme on Chemical Safety. 786. Ethyl-1-hexanol, 2-. (WHO Food Additive Series 32). <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v32je04.htm>

## ジメチルアミン



[CAS No. 124-40-3]

許容濃度 2 ppm (3.7 mg/m<sup>3</sup>)

感作性分類 第3群

別名 N-メチルメタンアミン, N,N-ジメチルアミン,  
Dimethylamine, N-methylmethanamine, DMA

## 1. 物理化学的性質ならびに用途

分子量 45.1, 融点 -92.2°C, 沸点 7.0°C, 比重 0.7, 蒸気圧 203 kPa (25°C), 水への溶解度 354 g/100 ml, 発火温度 400°C, 爆発限界 2.8~14.4 vol% (空気中), log Pow (オクタノール/水分配係数) -0.2, アンモニア様の刺激臭を有する常温で無色の気体。気体は空気より重く地面あるいは床に沿って移動することがある。燃焼すると分解して窒素酸化物などの有毒なフュームを生じる。銅, 亜鉛合金, アルミニウム, 亜鉛めっき表面, プラスチックを侵す。この物質の水溶液は強塩基のため酸と激しく反応し, 腐食性を示す<sup>1)</sup>。1 ppm = 1.84 mg/m<sup>3</sup> (25°C 気体); 1 mg/m<sup>3</sup> = 0.54 ppm (25°C · 760 torr)<sup>2)</sup>。臭気閾値は 0.033 ppm<sup>3)</sup> または 0.046 ppm<sup>4)</sup>, 刺激閾値は 94 ppm<sup>4)</sup> と報告されている。N,N-ジメチルホルムアミドの製造原料が主な用途であり, その他, ゴムの加硫促進剤, 殺虫・殺菌剤, 抗ヒスタミン剤などの医薬品, 界面活性剤, 溶

剤などの原料に使用されている<sup>5)</sup>。毒物及び劇物取締法により劇物に指定されている。

## 2. 吸収, 代謝, 分布, 蓄積, 排泄

雄の Fischer 344 ラットに<sup>14</sup>C でラベルした 10 ppm と 175 ppm の DMA を 6 時間吸入曝露させた結果, いずれの濃度においても 72 時間後に 90% 以上が尿と糞中, 1.5% が呼気中に排泄され, 体内残留率は 10 ppm 群で 8.0%, 175 ppm 群で 6.7% であった。尿中の 98% 以上は未変化の DMA であった。曝露直後の<sup>14</sup>C の放射活性は呼吸上皮で最も高く, 次いで嗅上皮で高く, 肝臓, 肺, 腎臓, 脳, 精巣では嗅上皮に比べて約 2 桁低かった。175 ppm 群で血漿中の放射活性は二相性で減少し, 第二相の半減期は 44.6 時間または 63.6 時間であった<sup>6)</sup>。吸入された DMA の大半は未変化のまま排泄されるが<sup>6)</sup>, 一部は呼吸上皮と嗅上皮でホルムアルデヒドへの酸化的代謝を生じていた<sup>7)</sup>。

ヒトで<sup>14</sup>C でラベルした DMA の塩酸塩を経口投与した結果, 24 時間で 87% が尿中に排泄され, 72 時間では尿中に 94%, 糞中に 2%, 呼気中に 2% が排泄された。脱メチル化でメチルアミンに代謝されたのは 5% で残りは未変化であった<sup>8)</sup>。同様に雄の Wistar ラットと CD1 マウスで DMA の塩酸塩を経口投与した結果, 両種とも 24 時間で 91% が尿中に排泄され, 72 時間では尿中に 93%, 糞中に 2%, 呼気中に 1% が排泄され, 体内残留は約 1% とわずかであった。脱メチル化によるメチルアミンへの代謝はわずかであり, 尿中では 96% が未変化であった<sup>9)</sup>。

## 3. ヒトに対する影響

現在までのところ, ヒトでの疫学調査は極めて少なく, ヒトでの感作性, 神経毒性, 生殖・発生毒性, 発がん性等其他の毒性もほとんど知られていない。

労働組合の要請により, 米国ミシガン州の化学工場において, ホルムアルデヒド, エピクロロヒドリン, DMA, アンモニア, 塩酸, スチレン, 無水マレイン酸, アクリルアミド, 硫酸, ビス(クロロメチル)エーテルへの曝露と労働者における障害との関係が調査された。その結果, DMA の濃度は最大 0.63 mg/m<sup>3</sup> であり, OSHA の許容濃度を下回っていた。労働者の障害発生率は州内の発生率の 4 倍であり, 0.04~1.91 mg/m<sup>3</sup> の濃度で検出されたホルムアルデヒドとともに, 装置の故障や化学品の漏洩に起因する DMA とホルムアルデヒドへの過度の曝露による潜在的な健康への有害影響が懸念されたが, 労働者に高い割合で障害が発生した原因は不明であった<sup>10)</sup>。

医療用ゴム手袋の使用歴があり, 手や腕にアレルギー性接触皮膚炎を生じた医療従事者 3 名において, そのうち 1 名は DMA のパッチテストで陽性反応を示し, パッチテストで陽性反応を示した手袋から DMA が検出された。他ではチウラム系化合物とジメチルジチオカーバ

メート亜鉛 (ZDMC) で陽性反応を示し, 手袋から ZDMC が検出された。他の 1 名は, パッチテストで陽性反応を示した手袋から DMA が検出されたが DMA のパッチテストでは陰性であった。他ではジエチルアミンとピペリジンで陽性反応を示した。残りの 1 名はパッチテストで陽性反応を示した手袋から DMA は検出されず, DMA のパッチテストでは 2 日後陰性, 3 日後擬陽性であった。他ではチウラム系化合物と ZDMC で陽性反応を示した<sup>11)</sup>。

DMA に対するヒトの曝露は, 魚や発酵飲料の摂取で主に生じる。体内では, ヒトで発がん性が懸念される N-ニトロソジメチルアミン (IARC グループ 2A, 1987 年) へ代謝される可能性が懸念されている。通常レベルの 50 倍の DMA を含む魚をヒトに摂取させたところ, N-ニトロソジメチルアミンの生成量は検出限界未満であり, DNA のアルキル化物である尿中 3-メチルアデニン濃度も増加せず遺伝子の損傷はみられなかった<sup>12)</sup>。

## 4. 動物に対する影響

### 1) 急性毒性

LD<sub>50</sub> (経口) は, ラットで 1,000 mg/kg, 698 mg/kg, マウスで 316 mg/kg, モルモットで 240 mg/kg, ウサギで 240 mg/kg であった。経気道曝露による LC<sub>50</sub> はラットで 4,540 ppm (8,354 mg/m<sup>3</sup>) (6 hr), 4,700 ppm (8,800 mg/m<sup>3</sup>) (4 hr), マウスで 7,650 ppm (14,076 mg/m<sup>3</sup>) (2 hr) であった。ラットで 600~6,000 ppm の DMA に単回 (6 hr) で吸入曝露を行って気道への影響を評価したところ, 鼻炎, 気管炎及び肺気腫から潰瘍や壊死までの影響が濃度に関連してみられた。経皮曝露の LD<sub>50</sub> はラットで 3,900 mg/kg であった<sup>13)</sup>。

### 2) 刺激性

DMA は感覚刺激を有し, 10 分曝露での 50% 呼吸数抑制濃度の RD<sub>50</sub> はラットで 573 ppm (1,070 mg/m<sup>3</sup>), マウスで 511 ppm (950 mg/m<sup>3</sup>) であり, マウスでは 15 分曝露で 70 ppm (130 mg/m<sup>3</sup>) の RD<sub>50</sub> も報告されている<sup>13)</sup>。マウスとウサギの皮膚では腐食性, マウスとウサギの目では刺激性が報告されている<sup>13)</sup>。皮膚吸収性に関する知見はこれまで報告されていない<sup>2)</sup>。

### 3) 感作性

Hartley 系白色雌モルモット 6 匹の側腹部に吸水軟膏に配合した 0.5 モルの DMA を 48 時間塗布し, これを週に 3 回 2 週間反復し, その後 2 週間の休止期間を設け, 次いで側腹部に DMA を 48 時間塗布して惹起したところ, 0.5 モルで惹起した場合の感作の陽性率は 100%, 0.05 モルでは 64% であった<sup>14)</sup>。呼吸器感作性に関する情報はみあたらなかった。

### 4) 亜急性・慢性毒性

雌雄の Fischer 344 ラット (各群 10 匹) に, 0, 10,

30, 100 ppm を 6 時間/日, 5 日/週, 90 日間吸入曝露した実験では, 初めの 1 週で 100 ppm 群の雌雄及び 30 ppm 群の雄において, 軽度だが有意な体重減少を認め, 100 ppm 群の雄では翌週の体重も有意に低かったが, それ以降の体重にはいずれの群にも有意な差はみられなかった. 血液や血液生化学, 尿のパラメーターでわずかに有意な変化がみられ, 100 ppm 群で眼の病変がみられたが, 曝露に関連したものではないと考えられた. 主要臓器の重量には濃度に依存した変化はみられず, 脳, 肺, 鼻甲介などの組織では曝露に関連した損傷はみられなかった<sup>15)</sup>.

雌雄の Fischer 344 ラット (各群 10 匹) に, 0, 5, 10, 20, 40, 80 ppm を 6 時間/日, 5 日/週, 90 日間吸入曝露した実験では, 80 ppm 群の雌雄で有意な体重増加の抑制と肺の相対重量の増加がみられた. 赤血球, 平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH), 白血球, 好中球, 血小板のパラメーターが 40 ppm 及び 80 ppm 群の雌雄で有意に増加した. 40 ppm 及び 80 ppm 群では, 総タンパク量と尿素窒素が雄で有意に増加し, クレアチンキナーゼと総タンパク量が雌で有意に増加した. 腎臓では曝露に関連した組織変化はなかったが, 80 ppm 群の雌雄の肺で過形成と鬱血がわずかにみられた<sup>16)</sup>.

雌雄の Fischer 344 ラット及び B6C3F1 マウス (各群 95 匹) に, 0, 10, 50, 175 ppm を 6 時間/日, 5 日/週, 2 年間吸入曝露した実験では, 2 週目から 175 ppm 群のラットで有意な体重増加の抑制がみられ, その状態はマウスでより顕著であった. 曝露に関連した組織の変化は, 濃度に依存した鼻腔の病変に限られ, 雌雄のラットとマウスにおいて, 鼻甲介の前庭付近と背面の端部に沿った呼吸上皮, 背部の鼻孔の嗅上皮などでみられた. 鼻甲介と鼻中隔の局所破壊, 呼吸上皮の局所炎症と扁平上皮化生がラットとマウスでみられ, 杯細胞の過形成がラットでみられた. 嗅上皮では嗅覚細胞数の減少が明白にみられ, 嗅神経の消失や嗅腺の肥大もみられた. また隣接する外分泌腺の導管では好酸性物質の蓄積もみられた. 175 ppm 群において, これらの病変はマウスよりもラットで顕著であった. 6 ヶ月から 12 ヶ月にかけてこれらの病変の進行は微小であったが, 10 ppm 群では 6 ヶ月後にはなかった嗅上皮における軽度の変化が 12 ヶ月後にみられた. ラットとマウスにおける鼻腔粘膜の損傷は, 10 ppm 群では局所的で軽度, 50 ppm 群では中程度, 175 ppm 群では重度であった<sup>17)18)</sup>.

雄の Fischer 344 ラット (各群 6 匹) に, 0, 175 ppm を 6 時間/日で 1, 2, 4, 9 日及び 2 年間吸入曝露して鼻腔への影響を評価した結果, 175 ppm の短期及び長期間曝露で鼻甲介や上顎甲介前縁部の浸食, 鼻中隔での穿孔などがみられた. 短期間と長期間のいずれにおいても鼻腔組織の損傷は鼻の前部で最も顕著であった<sup>19)</sup>.

## 5) 生殖毒性

DMA の吸入曝露による生殖・発生毒性に関する研究は, 現在までのところみあたらない. 雌の Swiss マウス (各群 12 匹) に, 0, 13, 45, 135 mg/kg を妊娠 8 日に腹腔内投与し, 妊娠 18 日に屠殺して母マウスと胎児への影響を調べた実験では, 未着床率, 胎児の体重, 産児数, 胎盤重量, 母体重量について, 投与に関連した影響はいずれの群にもみられなかった<sup>20)</sup>.

雌の CD-1 マウス (対照群 29 匹, 曝露群各 9~13 匹) に, 0, 0.25, 1.0, 2.5, 5.0 mmol/kg/day (0, 11, 45, 113, 226 mg/kg/day) を妊娠 1 日から 17 日まで腹腔内投与し, 妊娠 18 日に屠殺して母マウスと胎児への影響を調べた実験では, 胎児の体重, 胎児の死亡数, 産児数, 胎盤重量, 母体重量等について, 投与に関連した影響はいずれの群にもみられなかったが, 226 mg/kg/day 群では吸収胚数が対照群に比べて有意に多かった. 妊娠 8 日の未処置の雌から取り出した胎児 (各群 5~12 匹) に, 0, 0.5, 0.75, 1.0, 2.0 mmol の濃度の培養液中で 48 時間培養した実験では, 胎児の頭殿長, 頭長, 卵黄嚢の直径, 生存率, DNA, RNA, タンパク質含有量が濃度に依存して減少した<sup>21)</sup>.

## 6) 遺伝毒性

*in vitro* 試験系では, TA1531, TA1532, TA1964 のサルモネラ菌株を用いた Ames 試験<sup>22)</sup>, TA98, TA100 を用いた Ames 試験<sup>23)</sup>, TA98, TA100, TA1538 を用いた Ames 試験<sup>24)</sup>, TA1535, TA1537, TA98, TA100 を用いた Ames 試験<sup>25)</sup>では, 代謝活性化系 (S9) の添加の有無に関わらず陰性であった. 但し S9 添加の TA1530 のみ弱い突然変異原性を示した<sup>22)</sup>. S9 の添加の有無に関わらず枯草菌を用いた DNA 損傷性試験<sup>23)</sup>, 大腸菌<sup>26)</sup>, チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞<sup>27)</sup>, 出芽酵母<sup>28)29)</sup>を用いた遺伝子突然変異試験はいずれも陰性であった. S9 無添加の大腸菌で遺伝子突然変異を誘発しなかった<sup>30)</sup>. 但し S9 添加の出芽酵母で突然変異原性を示した<sup>31)</sup>.

S9 添加の有無に関わらずチャイニーズハムスター肺細胞で姉妹染色分体交換及び染色体異常を誘発しなかった<sup>23)</sup>. S9 添加の有無は不明だが, チャイニーズハムスター肺細胞 (D-6)<sup>32)</sup>, チャイニーズハムスター肺細胞 (KC-1) と吉田腹水肉腫細胞<sup>36)</sup>で姉妹染色分体交換及び染色体異常を誘発しなかった. S9 無添加の CHO 細胞で染色体異常<sup>27)33)</sup>及び姉妹染色分体交換を誘発しなかった<sup>27)</sup>. S9 添加ではわずかにそれらを誘発したが, 何らかの汚染によるものと考えられた<sup>27)</sup>. S9 無添加のラットの肝細胞で不定期 DNA 合成の増加はなかった<sup>34)</sup>.

*in vivo* 試験系では, マウスでサルモネラ菌株を用いた宿主経由試験で遺伝子突然変異を誘発しなかった<sup>22)35)36)</sup>. 経口投与したマウスの精巣で DNA 合成阻害をおこさなかった<sup>37)</sup>.



## 7) 発がん性

雌雄の Fischer 344 ラット及び B6C3F1 マウス (各群 95 匹) に, 0, 10, 50, 175 ppm を 6 時間/日, 5 日/週, 2 年間吸入曝露した実験では, ラットとマウスで曝露に関連した腫瘍の発生率の増加はなかった<sup>17)18)</sup>.

ラットに 0, 0.16% の濃度 (各群 27 匹) で 2.5 年間混餌投与した実験では腫瘍の発生はなかった<sup>38)</sup>.

## 5. 許容濃度の提案

DMA の許容濃度としては, 1979 年に 10 ppm (18 mg/m<sup>3</sup>) を提案している. 今回はそれ以降の報告を検討した.

前回の提案後に報告されたヒトの疫学調査では, 定量的な評価はできなかった. 動物実験では, ラットとマウスの 2 年間の吸入曝露実験において, 10 ppm の曝露濃度で鼻腔内の組織における局所的な病変がラットとマウスで観察され, その状態は曝露濃度の上昇とともに広範に悪化した<sup>17)18)</sup>. この結果から 10 ppm を LOAEL とした. ヒトへの推定に際しては, ラットとマウスにおける 10 ppm での鼻腔内での影響が呼吸上皮と嗅上皮において局所的で軽度であったことから, LOAEL から NOAEL と種差の dynamics を総じて不確実係数を 5 とし, 許容濃度として 2 ppm を提案する. DMA を取り扱うヒトでは感作が報告されていないが, パッチテストによる症例研究でアレルギー性接触皮膚炎の原因となる可能性が報告されており<sup>11)</sup>, モルモットを用いた皮膚感作性実験で高い感作の陽性率が報告されていることから<sup>14)</sup>, ヒトに対する感作性が懸念されるため, 皮膚感作性を第 3 群とする.

## 6. 他機関の提案値

ACGIH: TLV-TWA 5 ppm (9.2 mg/m<sup>3</sup>); TLV-STEL 15 ppm (27.6 mg/m<sup>3</sup>); DSEN, A4 (ヒトに対する発がん性を分類できない)<sup>2)</sup>

NIOSH: REL-TWA 10 ppm (18 mg/m<sup>3</sup>)<sup>39)</sup>

OSHA: PEL-TWA 10 ppm (18 mg/m<sup>3</sup>)<sup>39)</sup>

EC: TWA 2 ppm (3.8 mg/m<sup>3</sup>); STEL 5 ppm (9.4 mg/m<sup>3</sup>)<sup>40)</sup>

EC SCOEL: TWA 2 ppm (3.8 mg/m<sup>3</sup>); STEL 5 ppm (9.4 mg/m<sup>3</sup>)<sup>41)</sup>

DFG (ドイツ): MAK: 2 ppm (3.7 mg/m<sup>3</sup>); 15 分平均値 = 4 ppm (最大曝露限界分類 I, 係数 2) 生殖毒性分類 D (データ不十分で分類できない); 経皮吸収及び感作性の分類なし<sup>42)43)</sup>

HSE (英国): TWA 2 ppm (3.8 mg/m<sup>3</sup>); STEL 6 ppm (11 mg/m<sup>3</sup>)<sup>44)</sup>

IARC 発がん性について評価対象としていない<sup>45)</sup>

## 7. 勧告の履歴

2016 年度 (改定案)

許容濃度 2 ppm (3.7 mg/m<sup>3</sup>)

1979 年度 (新設)

許容濃度 10 ppm (18 mg/m<sup>3</sup>)

## 文 献

- 1) IPCS. Dimethylamine. International Chemical Safety Cards 0260. Geneva: International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, 2003.
- 2) ACGIH. 2015 Guide to Occupational Exposure Values. Cincinnati: American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 2015.
- 3) Nagata Y. Measurement of Odor Threshold by Triangle Odor Bag Method. Odor Measurement Review. Tokyo: Ministry of the Environment, 2003: 118-127.
- 4) Ruth JK. Odor Thresholds and Irritation Levels of Several Chemical Substances: A Review. Am Ind Hyg Assoc J 1986; 47: A142-151.
- 5) 化学工業日報社. メチルアミン. 2015 年版 16615 の化学商品 PDF. 東京: 化学工業日報社, 2015: 630-631.
- 6) McNulty MJ, Heck HD. Disposition and pharmacokinetics of inhaled dimethylamine in the Fischer 344 rat. Drug Metab Dispos 1983; 11: 417-420.
- 7) McNulty MJ, Casanova-Schmitz M, Heck HD. Metabolism of dimethylamine in the nasal mucosa of the Fischer 344 rat. Drug Metab Dispos 1983; 11: 421-425.
- 8) Zhang AQ, Mitchell SC, Barrett T, Ayeshe R, Smith RL. Fate of dimethylamine in man. Xenobiotica 1994; 24: 379-387.
- 9) Zhang AQ, Mitchell SC, Smith RL. Fate of dimethylamine in rat and mouse. Xenobiotica 1994; 24: 1215-1221.
- 10) McGlothlin JD, Schulte P, Van Wagenen H. Health Hazard Evaluation Report No. HETA 80-190-1135, American Cyanamid Company, Kalamazoo, Michigan. Cincinnati: National Institute for Occupational Safety and Health, 1982.
- 11) Kaniwa M, Isama K, Nakamura A, et al. Identification of causative chemicals of allergic contact dermatitis using a combination of patch testing in patients and chemical analysis. Application to cases from rubber gloves. Contact Dermatitis 1994; 31: 65-71.
- 12) Fay LB, Leaf CD, Gremaud E, et al. Urinary excretion of 3-methyladenine after consumption of fish containing high levels of dimethylamine. Carcinogenesis 1997; 18: 1039-1044.
- 13) IUCLID. IUCLID Dataset. Substance ID: 124-40-3, dimethylamine. Brussels: European Commission-European Chemicals Bureau, 2000.
- 14) 関東裕美, 石原 勝, 伊藤正俊, 細野久美子, 西村 誠. ゴム製品中のアレルギー. 皮膚 1985; 27: 501-509.
- 15) Mitchell RI, Pavkov KL, Kerns WD, Connell MM. A 90-day inhalation toxicology study in rats exposed to dimethylamine. Docket No. 216N2, NTIS/OTS00002130. Research Triangle Park, NC: Chemical Industry Institute of Toxicology, 1982.
- 16) Song KS, Park KH, Kim JH, et al. 90-Day Inhalation Toxicity of Dimethylamine in F344 Rats. J Toxicol Pub Health 2005; 21: 179-186.
- 17) Buckley LA, Morgan KT, Swenberg JA, James RA, Hamm TE

- Jr, Barrow CS. The toxicity of dimethylamine in F-344 rats and B6C3F1 mice following a 1-year inhalation exposure. *Fundam Appl Toxicol* 1985; 5: 341-352.
- 18) Swenberg JA. Twenty four month final report. Inhalation toxicity of dimethylamine in F-344 rats and B6C3F1 mice and third party audit report summary. Docket #11957. NTIS/OTS0530078. Research Triangle Park, NC: Chemical Industry Institute of Toxicology, 1990.
- 19) Gross EA, Patterson DL, Morgan KT. Effects of acute and chronic dimethylamine exposure on the nasal mucociliary apparatus of F-344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1987; 90: 359-376.
- 20) Varma DR, Guest I, Smith S, Mulay S. Dissociation between maternal and fetal toxicity of methyl isocyanate in mice and rats. *J Toxicol Environ Health* 1990; 30: 1-14.
- 21) Guest I, Varma DR. Developmental toxicity of methylamines in mice. *J Toxicol Environ Health* 1991; 32: 319-330.
- 22) Green NR, Savage JR. Screening of safrole, eugenol, their ninhydrin positive metabolites and selected secondary amines for potential mutagenicity. *Mutat Res* 1978; 57: 115-121.
- 23) Kawachi T, Yahagi T, Kada T, et al. Cooperative programme on short-term assays for carcinogenicity in Japan. *IARC Sci Publ* 1980; 27: 323-330.
- 24) Khudoley VV, Mizgirev IV, Pliss GB. Mutagenic activity of carcinogens and other chemical agents in Salmonella typhimurium tests. *Vopr Onkol* 1986; 32: 73-80.
- 25) Zeiger E, Anderson A, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W. Salmonella mutagenicity tests: III. Results from the testing of 255 chemicals. *Environ Mutagen* 1987; Suppl 9: 1-110.
- 26) Odashima S. Cooperative development in Japan of methods for screening chemicals for carcinogenicity. *IARC Sci Publ* 1976; 12: 61-75.
- 27) Hsie AW, San Sebastian JR, Perdue SW, Schenley RL, Waters MD. Multiple-endpoint mutagenesis with Chinese hamster ovary (CHO) cells: evaluation with eight carcinogenic and non-carcinogenic compounds. *Mol Toxicol* 1987; 1: 217-234.
- 28) Mayer VW. Mutagenicity of dimethylnitrosamine and diethylnitrosamine for *Saccharomyces* in an in vitro hydroxylation system. *Mol Gen Genet* 1971; 112: 289-294.
- 29) Mayer VW. Induction of mitotic crossing over in *Saccharomyces cerevisiae* by breakdown products of dimethylnitrosamine, diethylnitrosamine, 1-naphthylamine and 2-naphthylamine formed by an in vitro hydroxylation system. *Genetics* 1973; 74: 433-442.
- 30) Szybalski W. Special microbiological systems. II. Observations on chemical mutagenesis in microorganisms. *Ann N Y Acad Sci* 1958; 76: 475-489.
- 31) Galli A, Paolini M, Lattanzi G, Cantelli-Forti G, Bronzetti G. Genotoxic and biochemical effects of dimethylamine. *Mutagenesis* 1993; 8: 175-178.
- 32) Abe S, Sasaki M. Studies on chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges induced by chemicals. *Proc Japan Acad* 1977; 53: 46-49.
- 33) Ishidate M Jr, Odashima S. Chromosome tests with 134 compounds on Chinese hamster cells in vitro—a screening for chemical carcinogens. *Mutat Res* 1977; 48: 337-354.
- 34) Martelli A, Fugassa E, Voci A, Brambilla G. Unscheduled DNA synthesis induced by nitrosated ranitidine in primary cultures of rat hepatocytes. *Mutat Res* 1983; 122: 373-376.
- 35) Couch DB, Friedman MA. Interactive mutagenicity of sodium nitrite, dimethylamine, methylurea and ethylurea. *Mutat Res* 1975; 31: 109-114.
- 36) Whong WZ, Speciner ND, Edwards GS. Mutagenicity detection of in vivo nitrosation of dimethylamine by nitrite. *Environ Mutagen* 1979; 1: 277-282.
- 37) Friedman MA, Staub J. Inhibition of mouse testicular DNA synthesis by mutagens and carcinogens as a potential sample mammalian assay for mutagenesis. *Mutat Res* 1976; 37: 67-76.
- 38) Rubenchik BL, Romanenko AM, Gulich MP, Karpilovskaia ED, Pliss MB. Possibility of endogenous dimethylnitrosamine synthesis in rats administered dimethylamine and nitrite with the food. *Vopr Pitan* 1980; 3: 50-54.
- 39) NIOSH. NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards. DHHS (NIOSH) Publication No. 2005-149. Cincinnati: National Institute for Occupational Safety and Health, 2010.
- 40) EC. Commission Directive 2000/39/EC-indicative occupational exposure limit values. Official Journal of the European Communities. Brussels: European Commission, 2000; L142/47-50.
- 41) EC SCOEL. Occupational Exposure Limits, Recommendations of the Scientific Expert Group 1991-92, Dimethylamine. Brussels: European Commission-The Scientific Committee on Occupational Exposure Limits, 1994; 30-32.
- 42) DFG. Dimethylamine [MAK Value Documentation, 1996]. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. Weinheim: Wiley-VCH, 2012; 76-89.
- 43) DFG. List of MAK and BAT values 2015. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area, Report No. 51. Weinheim: Wiley-VCH, 2015.
- 44) HSE. EH40/2005 Workplace exposure limits. Health and Safety Executive, 2011.
- 45) IARC. IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2015.

鉛および鉛化合物（アルキル鉛を除く）  
(Pb) として

Pb

[CAS No. 7439-92-1]

許容濃度 0.03 mg/m<sup>3</sup>

発がん性分類 第2群B

日本産業衛生学会の許容濃度は、1982年に0.1 mg/m<sup>3</sup>に定められ<sup>1)</sup>、生物学的許容値（血液）は、2013年に15 µg/100 mlが提案された<sup>2)</sup>。よって、生物学的許容値に対応する許容濃度を検討した。また、IARC<sup>3)</sup>では、1987年以後のデータをもとに、2006年に鉛（無機）を発がん分類2Aに、有機鉛を3に分類している。こちらに関しても見直しを検討した。

## 1. 物理化学的性質ならびに用途

鉛は、原子番号 82, 原子量 207.2, 融点 327.5°C, 沸点 1,749°C, 比重 11.34 (20°C) を示す青灰色または銀灰色を呈する柔らかい金属である。4 種の安定な自然同位元素 (質量数 204, 206, 207, 208) があり, 主に硫化物である方鉛鉱として産出する。鉛の化合物には 2 価と 4 価があり, 2 価の化合物 (第一鉛化合物) の方が安定で, 第一鉛化合物が酸化されると 4 価の第二鉛化合物が得られる。無機の鉛塩, 硫化鉛及び鉛の酸化物は水に対する溶解度が低いが, 硝酸塩と塩酸鉛塩は例外的に易溶性である。鉛の有機酸塩のうち酢酸鉛は易溶性であるが, シュウ酸鉛は不溶性である。

鉛は低融点で柔らかく加工しやすいこと, また高比重で水中でも腐食されにくく, 採鉱・精錬も簡単であることから, 古代より陶磁器の釉薬, 料理器具, 塗料, 化粧品, 水道管などに幅広く用いられてきた。国内でも昭和の後半まで水道配管やガソリンのオクタン価改質剤として使用されてきたが, 徐々に無鉛化が進められ, 現代では鉛蓄電池の電極, 合金, 光学レンズやクリスタルガラスの鉛ガラス, 車錆止顔料 (鉛丹, 亜鉛化鉛, クロム酸鉛), 銃弾, 防音・制振シート, 放射線遮断材, 美術工芸品などに用いられている。現在の年間の鉛消費量は 29.8 万 t (2014 年, 非鉄金属等需給動態統計) で, 蓄電池用がそのほとんどである。特殊健康診断受診者数は, 59,057 名 (2014 年) であり, 近年減少傾向にある。血中鉛検査結果の濃度分布は, 分布 1 (20  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  以下) が 95.2%, 分布 2 (20~40  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  以下) が 4.0%, 分布 3 (40  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  超過) が 0.8% であった<sup>4)</sup>。作業環境測定結果 (2013 年) は, 管理濃度が 0.05  $\text{mg}/\text{m}^3$  に対し, 第 1 管理区分が 77.4%, 第 2 管理区分が 11.8%, 第 3 管理区分が 10.8% であった<sup>5)</sup>。

## 2. 吸収・分布・蓄積・排泄

職業性曝露の際には, 無機鉛は経気道および経口・消化管により吸収されるが, 特に呼吸器からの吸入が重視される。空気中鉛の濃度が低い場合は, 消化管から吸収は無視できない<sup>6)</sup>。空気中鉛の成人肺内沈着率は 30~50% であり<sup>7)</sup>, 肺胞に達した鉛粒子の 40~50% が吸収される<sup>8)</sup>。塩化鉛と水酸化鉛 (粒径 0.25  $\mu\text{m}$ ) の沈着率は各々 23% と 26% であり<sup>9)</sup>, また酸化鉛では粒径 0.04  $\mu\text{m}$  で 45%, 0.09  $\mu\text{m}$  で 30% とされる<sup>10)</sup>。吸収されなかった鉛はいずれも気道粘膜細胞の繊毛運動あるいはマクロファージの捕捉等により肺外に排出される。経口的に摂取された鉛は約 10% が吸収されるが, 絶食状態やカルシウム, セレン, 亜鉛等の栄養素不足の場合に吸収率が高くなる。吸収された鉛は, 血液および肝・腎臓等の軟部組織へ速やかに取り込まれた後, 骨組織に緩慢に再分布される。骨はヒトの生涯期間の大部分を通じて鉛を蓄積

し, 鉛の内生的な曝露源となり, 鉛作業からの離脱後であっても骨中鉛濃度を測定することにより過去の鉛曝露状況を推定できる。鉛は主に腎と消化管から排泄され, 汗, 脱落毛, 落屑皮膚へも若干の鉛が排出される。血中鉛の半減期は約 28~36 日であり, ヒトの骨中鉛の生物学的半減期は約 7 年といわれている<sup>11)</sup>。

気中鉛濃度と血中鉛濃度の関係に関する研究は, 1970 年ころから, 盛んに行われているが, 近年の研究は多くない。1970 年代の一般住民を対象にした調査や実験的な曝露実験の結果から, 気中鉛濃度  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (X) と血中鉛濃度  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  (Y) の回帰式が得られている<sup>12)</sup>。成人男性を対象とした実験的な 3 つの曝露実験では, 回帰式の傾きは, 1.25 から 2.14 であった。これらのデータをプールした回帰式の傾きは,  $1.64 \pm 0.22$  であった。一般住民の調査では, 傾きは 1.32 であった。Snee<sup>13)</sup> も, 気中鉛濃度が 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  程度またはそれ以下での気中濃度と血中濃度の関係を検討した論文のレビューを行っている。成人男性のデータを見てみると, Azar らは 150 名の個人曝露測定を行っているが, 気中濃度は 0.2~9.1  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  のとき, 回帰式の傾きは,  $0.9 \pm 0.5$  であった。以下は個人曝露でなく定点の気中鉛測定と住民の血中鉛から, 回帰式の傾きを見たものである。Johnson は, 気中鉛濃度 6.34 と 0.64  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  の 2 地区の住民 65 名から, 傾き  $0.8 \pm 0.7$  を得た。Nordman は, 気中濃度 0.025~1.32  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  の地区の住民 536 名から, 傾き  $1.2 \pm 1.0$  を得た。また Tuchiya らは, 傾き  $3.1 \pm 2.2$  を, Fugas らは 0.08~3.0  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  の気中濃度から, 傾き  $2.2 \pm 0.7$  を得ている。以上の結果から回帰式の傾きの加重平均を  $1.0 \pm 0.3$  としている。切片は 0~6  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  程度とばらつく。しかし, これらのデータは一般住民を対象としたものであり, 曝露レベルが低く曝露作業者の推定には使えないであろう。

一方, 1980 年代の職業性曝露による気中鉛と血中鉛との関連が報告されている。曝露レベルは今よりかなり高かったと思われる。King ら<sup>14)</sup> は, 3 つの鉛工場で調査を行い, 気中鉛濃度  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (X) と血中鉛濃度  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  (Y) の回帰式の傾きは, 0.014~0.068, 切片は 30~46 を得ているが, 曝露濃度が高く, 血中鉛の範囲は 20~90  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  程度で, 我々が検討目的にしている血中鉛 15  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  付近のデータはない。Garside ら<sup>15)</sup> も, 同様に回帰式  $Y = 0.0514X + 38.54$  を得ているが, これも血中鉛 30  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  以上の集団で, 15  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  付近のデータはない。Bishop と Hill<sup>16)</sup> の結果も同様である。

近年では, Kononen ら<sup>17)</sup> は, 自動車工場作業員約 1 万人の血中鉛と約 2000 名の個人曝露測定を, 4 つのプラント別に 1980~85 年にかけて報告している。そのうち最新の 85 年の 4 プラントの平均血中鉛 (Y) は, 11.8~23.6  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ , 気中鉛はばらつきが非常に大きく, その中央値は 8.1~13.6  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (X) であった。4 つのプラント

の結果をプロットすると、 $Y=1.26X+4.97$  が得られた。この式から、 $15 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  に対応する気中鉛濃度は  $9 \mu\text{g}/\text{m}^3$  程度である。Ibiebele ら<sup>18)</sup>の蓄電池工場での調査は、10名の作業者について、年2回、6か所の作業場所での気中鉛濃度  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (X) と血中鉛  $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$  (Y) の関係をみている。2回の測定の間帰式はほぼ重なり、 $Y=0.32X+7.29$ ,  $Y=0.28x+8.99$  が得られ、 $15 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  に対応する気中鉛濃度は 22 から  $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$  程度である。Park and Paik<sup>19)</sup>の12工場、117名の個人曝露調査では、気中総鉛濃度  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (X) と、血中鉛  $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$  (Y) では  $Y=15.3 \log X+7.6$ , 吸入性鉛濃度  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (X) では、 $Y=19.2 \log X+13.1$  が得られており、血中鉛  $15 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  に対応する気中鉛は 1 から  $3 \mu\text{g}/\text{m}^3$  となる。しかし、曝露レベルが  $1 \text{ mg}/\text{m}^3$  とかなり高いものも含めた回帰式である。Karita ら<sup>20)</sup>は、銅精錬工場における鉛曝露者の調査を行っている。4つの作業場所の123名の平均血中鉛濃度 (Y) は、8.9 から  $25.7 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  であり、作業場所の平均気中鉛濃度 (X) は、7 から  $313 \mu\text{g}/\text{m}^3$  であった。血中鉛 (Y) と気中鉛 (X) の回帰式は、 $Y=10.34 \log X-0.64$  であった。この式から、 $15 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  に対応する気中鉛濃度は  $32 \mu\text{g}/\text{m}^3$  となる。これらの調査の保護具の使用の有無は、詳細は不明である。

### 3. ヒトに対する影響

ヒトの鉛曝露には、鉛を取り扱う産業現場で鉛粒子を肺から吸収する場合と鉛含有物を経口的に消化管から吸収する場合がある。いずれの場合でも、鉛曝露量が多くなると、造血系 (ヘム合成系デルタアミノレブリン酸脱水酵素抑制、貧血等)、神経系 (末梢神経障害、脳症等)、消化器系 (疝痛等)、腎臓 (腎症等) の障害が起こる<sup>21)</sup>。この他、高血圧を含む心血管系の影響も報告されている。

#### 1) 生物学的許容値

日本産業衛生学会の生物学的許容値 (血液) は、2013年に  $15 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  が提案された<sup>2)</sup>。曝露作業者の LOAEL および BMDL (BMD95% 信頼下限値) から、臨界臓器を神経系と考えた。神経系に影響を及ぼす血中鉛の BMDL, BMD は、各研究の標本数加重平均値から 10.7 および  $17.5 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  と推定された。この根拠となる研究結果は以下である。Araki と Honma<sup>22)</sup>による鉛作業 38名の正中および後脛骨神経の最大運動神経伝導速度測定から、BMDL (BMD) を計算した結果、それぞれ  $7.5$  (11.6),  $8.2$  (13.1)  $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$  であった<sup>23)</sup>。同様に、Seppäläinen ら<sup>24)</sup>の112名の正中神経の運動神経伝導速度の結果から、BMDL (BMD) は  $8.4$  (12.0)  $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$  と計算できた<sup>23)</sup>。Chuang ら<sup>25)</sup>は鉛蓄電池工場作業 217名から、振動感覚閾値を用いた知覚神経障害の BMD は、 $31 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  と推定した。砲金作業 22名の事象関連電位 P300 潜時延長が観察され<sup>22)</sup>、その BMDL (BMD)

は、 $6.1$  (11.3)  $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$  であった<sup>23)</sup>。Iwata ら<sup>27)</sup>は鉛作業 121名において、身体重心動揺検査増加の BMDL (BMD) は、 $12.1\sim 16.9$  (平均  $14.3$ )  $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$  ( $18.3\sim 30.7 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ ) としている。血清プロラクチンの異常が現れ始める血中鉛濃度 (BMDL 相当) は  $11.2 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  (BMD 相当値  $21.7 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ ) と推定された<sup>28)</sup>。下垂体ホルモン FSH, LH, TSH なども、 $30\sim 40 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  以上の鉛作業で異常値を示している<sup>29)</sup>。ガラス細工業に従事する女性労働者 36名 (血中鉛濃度、 $25.8\sim 79.3 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ ) と紡績工の女性労働者 15名 ( $4.7\sim 8.6 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ ) の調査<sup>30)</sup>から、心電図 RR 間隔変動の BMDL (BMD) を推定すると、 $10.3\sim 15.4$  ( $15.2\sim 27.8$ )  $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$  であった<sup>19)</sup>。

#### 2) 生殖毒性

米国 NTP<sup>31)</sup>は、女性の鉛曝露について  $>5 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  の母体血中鉛レベルで胎児の成長遅延や出生体重の低下との関連を示す十分な証拠があるとし、また男性では  $\geq 15 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  で精子・精液への有害影響との関連を示す。さらに  $\geq 20 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  で配偶者の妊娠までの期間の延長との関連を示す十分な証拠があると総括している。よって、鉛はヒトにおいて生殖毒性を有すると考えられ、日本産業衛生学会でも、生殖毒性第1群に分類している<sup>28)</sup>。

#### 3) 発がん性

日本産業衛生学会では、鉛および鉛化合物 (無機) を 2B に分類している。IARC<sup>3)</sup>では、1987年以後のデータをもとに、2006年に鉛 (無機) を 2A に、有機鉛を 3 に分類していることから、見直しを検討した。鉛の発がん分類に関しては、動物実験では、いくつかの陽性の結果が出ているが、疫学調査の結果をどう評価するかが論点となる。

IARC は疫学調査の結果では、鉛の高濃度曝露がある6つコホート研究結果の評価が、重要であると考えている。英国<sup>33)</sup>と米国<sup>34)</sup>の蓄電池作業 者、米国<sup>34,35)</sup>、スウェーデン<sup>36)~38)</sup>、イタリア<sup>39)40)</sup>の溶解作業 者であり、また、フィンランドでの生物学的モニタリング調査を主体としたコホート研究<sup>41)42)</sup>も重視している。Faninng ら<sup>33)</sup>は、蓄電池作業 者群 867名の死因を 1,206名の対照者群と比較し、全がんで OR 0.95、肺がんで OR 0.93、胃がんで OR 1.34を得たが、統計学的に有意ではなかった。Wong and Harris<sup>34)</sup>は、蓄電池作業 者群 4,518名を 1947~95年に追跡し、全がんの SMR 104.7 (CI 96.6-113.2)、胃がん SMR 152.8 (111.5-204.5)、肺がん SMR 113.9 (99.0-130.4)を得ている。しかし、nested ケースコントロール研究では、有意な差は得られていない。この集団の平均血中鉛濃度は、 $63 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ 、尿中鉛濃度は  $130 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  であった。蓄電池作業は、他に強い発がん因子曝露はないと思われる集団であるが、胃がんに関しては、人種、食習慣、

ヘリコバクター感染, 社会経済因子の影響は無視できないとしている。

いくつかの鉛溶解業者では, 有意な結果もあるが, 有意でないか, あるいは鉛曝露と弱い関連が見られるという報告がある。Wong & Harris<sup>34)</sup>は, 2,300名のコホートを1947~95年に追跡した。全がんのSMR101.8 (90.1-114.6), 胃がんSMR 133.4 (74.6-220.2), 肺がんSMR121.5 (99.5-146.8)であった。平均血中鉛濃度は, 80  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ , 尿中鉛は173  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ であった。しかし, 鉛以外に, カドミウム, ヒ素, 二酸化硫黄の曝露もあり, 他の要因の影響は無視できない。上記の蓄電池作業群と合わせた解析でも, 有意な結果は得られなかった。別の米国の1,990名の男性コホート<sup>35)</sup>からは, 全がんのSMR 98 (84-112), 胃がんSMR 136 (74-224), 肺がんSMR 118 (92-148)を得ている。この集団の内, 高濃度曝露のサブコホート(気中鉛0.2  $\text{mg}/\text{m}^3$ )での分析でも, SMRは変わらなかったが, 腎がんはSMR239 (103-471)と有意な増加を見ている。個々人の鉛曝露のデータはないが, 1975年の鉛の8時間個人曝露濃度は3.1  $\text{mg}/\text{m}^3$ , ヒ素は14  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。ヒ素の環境濃度は, ヒ素による肺がん発生がみられる集団より低い。Gerhardsson<sup>36)</sup>は, スウェーデンの男性コホート3,832名を, 1950~81年に追跡した。うち高濃度曝露者のサブコホート集団437名の血中鉛は, 1950年の58  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ から1974年の34  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ に低下しているが, 全がんのSMR 114 (100-128), 胃がんSMR 143 (105-191), 肺がんSMR 218 (176-269)を得ている。しかし, サブコホートでの分析では, 全がんSMR 87 (55-131), 胃がんSMR 94 (19-274), 肺がんSMR160 (69-315)となった。ヒ素, クロム, ニッケル曝露も確認されており, 喫煙の情報は不足している。継続調査<sup>37)</sup>では, 全がんSMR 120 (100-150), 肺がんSMR280 (200-380)を得ている。また, SIRは, 全がん110 (90-120), 肺がん340 (220-520)であった。しかし, 喫煙の影響は不明である。また, Englystら<sup>38)</sup>の継続調査では, 鉛以外の重金属曝露の有無で, 2群に分けても, 肺がんの有意な増加を認めているが, ヒ素の曝露の可能性はなお残る。イタリアの男性1,345名のコホートが, 1973~91年に追跡された。しかし, 期待値以上のがん発生は得られなかった<sup>39)</sup>。別のイタリアのコホート1,388名<sup>40)</sup>からも, 期待値以上のがん発生は得られなかった。フィンランドでは, 生物学的モニタリング調査を主体としたコホート調査が実施された<sup>41, 42)</sup>。対象者は20,741名(男18,329, 女2,412)で, 63,700件のモニタリング測定が1973~83年に行われた。発病が1990年まで追跡された。血中鉛の年平均値は, 1973年の1.4  $\mu\text{mol}/\text{l}$  (29  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ )から82年の0.7  $\mu\text{mol}/\text{l}$  (14  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ )に半減した。1,082名の死亡が観察され, 469名にがんが発症した。全がんのSIRは99 (90-108)であったが, 血中

鉛レベルで3曝露群に分けると, 全がんのSIRは, 曝露が低い方から80 (70-100), 120 (100-140), 100 (70-140)であった。同様に肺がんのSIRは, 70 (50-110), 140 (100-190), 110 (60-200)であった。この集団のNested ケースコントロール研究では, 肺がん発症と鉛累積曝露との関連が, コホートと同様に見られたが, 有意ではなかった。胃がんや, 腎臓がんでは関連は見られなかった。しかし, 脳神経系では, 16例のグリオーマの有意な増加が見られた( $p=0.037$ )。

動物実験においては, ほとんどの実験は経口投与であり, 経気道曝露実験はごく一部である。化学形態は, 酢酸鉛, 塩基性酢酸鉛, 酸化鉛, リン酸鉛が使われている。クロム酸鉛のデータもあるが, クロムの発がん性の区別ができない。主な結果を見ると, 酢酸鉛の経口摂取によるラット腎臓がんおよびグリオーマが多く見られている<sup>43)~51)</sup>。以下概要を示す。Boylandら<sup>43)</sup>は, 20匹のWistarラットに1%酢酸鉛食を1年投与し, 14匹の腎carcinomaを報告した。Schroederら<sup>44, 45)</sup>は, 50匹の雌雄LongEvantsラットに5 ppm 飲水を生涯投与したが, 対照群との間に発がんに有意な差はなかった。Zawirska and Medras<sup>46)</sup>は, 酢酸鉛をWisterラット雄94匹, 雌32匹に, 鉛として3  $\text{mg}/\text{日}$ , 2か月投与し, 続けて4  $\text{mg}/\text{日}$ で16か月投与した。雄で, 腎腫瘍58匹(腺腫43, 癌腫15), 副腎腫瘍23匹(腺腫22, 癌腫1), 精巣腫瘍23匹, 前立腺腫瘍22匹(腺腫21, 癌腫1)などが観察された。雌では, 腎腫瘍14匹(腺腫12, 癌腫2), 副腎腫瘍9匹が見られた。同じくZawirskとMedras<sup>47)</sup>は, 47匹の雌雄Wisterラットに, 3  $\text{mg}/\text{日}$ で, 60~504日酢酸鉛を投与し, 雌雄計94匹から, 102の腫瘍を得た。内訳は腎腺腫12, 肺腺腫15, 下垂体17, 脳glioma10, 甲状腺11, 乳腺8などであった。Azarら<sup>48)</sup>は, 50匹の雌雄ラットに10, 50, 100, 500 ppm 酢酸鉛を, 20匹の雌雄ラットに1000, 2000 ppm 酢酸鉛を2年間投与した。対照群は, 雌雄各100匹であった。腎腫瘍の発症率は, 雄ラットにおいて500, 1000, 2000 ppm 投与群で, 5/50, 10/20, 16/20であった。雌では, 0/50, 0/20, 7/20であった。対照群は発症していない。組織系は, 主に腺腫であった。血中鉛は, 対照群で12.7  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ , 10 ppm 群で11.0, 50 ppm 群で18.5, 100 ppm 群で35.2, 500 ppm 群で77.8であった。Waszynski<sup>49)</sup>は, 各群約20匹の雌雄Wisterラットに, 3  $\text{mg}/\text{日}$ の酢酸鉛を18か月投与し, 14匹の腎腫瘍(内5匹は癌腫)および雌1匹に癌腫をみた。Nogueira<sup>50)</sup>は, Wisterラットに, 0, 0.5, 1.0%酢酸鉛( $n=10-12$ )を24週投与し, 1%群で10匹に腎腫瘍を認めた。Fears<sup>51)</sup>らは, 24匹の雌雄Fischerラットに, 鉛として500, 2000, 8000 ppmの酢酸鉛を与えた。腎がんの発症は, 500 ppm 群0/24, 2000 ppm 群11/24, 8000 ppm 群19/24であり, 雌は, 同じく各群0/24, 1/24, 4/24であった。この実験では, ニト

ロアミン, アフラトキシン, チオウラシルの並行投与も行われたが, 相互作用は見られなかった. 塩基性酢酸鉛<sup>52)~56)</sup>の経口投与でも, 腎臓がんが見られた. 鉛粉の経口投与では, 発がんは見られていない<sup>57)</sup>. 酸化鉛の経気道投与が Monchaux らにより行われた<sup>58)</sup>. 12W 齢, 50 匹のラットに, チャンバー内の鉛濃度として,  $5.3 \pm 1.7 \text{ mg/m}^3$  で, 6 時間/日, 週 5 日, 1 年間投与した. 投与レベルは, Azar ら<sup>48)</sup>が腎臓がんを観察した経口投与実験と同レベルと考えている. 投与群から, 結果として肺がんは見られず, 1 例の腎臓がんが見られた. 対照群では, 肺がん, 腎臓がんの発症率は 0.64% であった ( $n=785$ ). 今実験では, 酸化鉛投与前の中性子照射, 投与後のベンゾフラボン投与による, 鉛のイニシエーター, プロモーター作用を検討したが, そのような効果は見られなかった. また, 生存期間の減少もなかった.

鉛の人における変異原性に関しては, 様々なアッセイが行われている. 結果は, 血中鉛との相関で評価されているが, 他の変異原物質との混合曝露が多く, 鉛単独の評価は難しいといえる. 細菌では, 酢酸鉛, 塩化鉛での変異原性は見られないが, クロム酸鉛, ヨウ化鉛では陽性である. 培養細胞では, 鉛塩による遺伝子損傷の結果があるが, 実験条件により反応の違いはある.

#### 4. 許容濃度の提案

鉛の許容濃度を決定するために気中鉛と血中鉛の量反応関係から, 生物学的許容値である血中鉛  $15 \text{ } \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  に対応する気中鉛濃度を推定することとした. 有機溶剤曝露研究のように作業環境濃度と健康影響を比較した研究は, 鉛ばく露に関してはほとんどなく, 多くは血中鉛が曝露指標として使われている. そのため, 個人ばく露濃度を測定した結果はわずかである. 場の測定を使った結果を利用せざるを得ない. 吸収・分布・蓄積・排泄の項で, 記載したように, 気中濃度と血中濃度の回帰式の傾きは, 気中鉛の曝露レベルによりばらつきが大きい. 1970~80 年代の曝露調査は, 曝露濃度レベルが高く, 今日のわが国の状況には当てはまらないと思われるので採用しない. また低濃度曝露の住民調査から  $15 \text{ } \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  の曝露を推定することも難しい. そこで近年の低濃度曝露作業者の結果から評価した. 血中鉛  $15 \text{ } \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  に対応する気中鉛濃度は, Ibiebele の式からは  $22 \sim 25 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3$ , Karita らの調査からは  $32 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3$  が得られている. Park and Paik の調査からは  $3.0 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3$  が得られたが, 曝露レベルがかなり高いものも含むので除く. これらの数値から  $30 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3$  程度が妥当ではないか. しかし, 今回血中鉛  $15 \text{ } \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  から推定したが, 生殖毒性の評価からは,  $15 \text{ } \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  以下での影響があることも示唆されているので, 今後の見直しも検討課題である.

発がん分類は, IARC は, 人に対する発がんの事実は,

疫学調査から限定的ではあるが存在し, 動物実験では十分であるとの評価から 2A と判断している. これらの動物実験では, 経口曝露が主体で, 主に腎臓がんが発生している. しかし, 一例だけであるが経気道曝露実験では, 発がんは観察されていない. 一方, 経気道曝露での疫学調査では, 胃がん, 肺がんが主で, 腎臓がんは多くない. また有意でない結果もある. 有意なものでも, 他の発がん要因の十分な検証が行われているとは, 言えないのではないか. これより疫学の結果は限定的で, 動物実験の結果は十分でないとし, 2B のままとする考えもある. 有機鉛は, 3 の評価であるが, 4 エチル鉛, 4 メチル鉛の記載があるが, 国内では職業性曝露の機会はほとんどない.

#### 5. 他機関の提案値

ACGIH は, BEI 血中鉛  $30 \text{ } \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  に対応する値として  $\text{TLV}0.05 \text{ mg}/\text{m}^3$  を提案しているが, 血中鉛  $10 \text{ } \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  以上の女性の子の認知機能低下に関して注意書きがある. OSHA は  $50 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3$  を提案している. MAK は, 環境濃度でなく血中鉛濃度を指標としている. 発がん分類は, ACGIH は A3 としている.

#### 6. 勧告の履歴

2016 年度 (改定案)

許容濃度  $0.03 \text{ mg}/\text{m}^3$

発がん性分類 第 2 群 B

1982 年度 (新設)

許容濃度  $0.1 \text{ mg}/\text{m}^3$

発がん分類 第 2 群 B

#### 文 献

- 1) 日本産業衛生学会許容濃度等に関する委員会. 許容濃度, 許容基準暫定値 (1982) の提案理由. 鉛および鉛化合物 (アルキル鉛を除く). 産業医学 1982; 24: 542-544.
- 2) 日本産業衛生学会許容濃度等に関する委員会. 生物学的許容値 (2013) の提案理由. 鉛および鉛化合物 (アルキル鉛を除く) Pb として. 産業医学 2013; 55: 214-221.
- 3) IARC (2006). Summary of Data Reported and Evaluation: Inorganic and Organic Lead Compounds, volume 87: 370-378.
- 4) 平成 26 年度労働安全衛生法による健康診断結果について. 労働衛生管理 2015; 26: 8-14.
- 5) 労働衛生のしおり 平成 27 年度, 2015.
- 6) Karita K, Shinozaki T, Tomita K, Yano E. Possible oral lead intake via contaminated facial skin. Sci Total Environ 1997; 199: 125-131.
- 7) IPCS (International Programme on Chemical Safety). Environmental health criteria 165: inorganic lead. Geneva: World Health Organization, 1995.
- 8) Booker DV, Chamberlain AC, Newton D, Stott AN. Uptake of radioactive lead following inhalation and injection. Br J Radiol 1969; 42: 457-466.
- 9) Morrow PE, Beiter H, Amato F, Gibb FR. Pulmonary retention of lead: an experimental study in man. Environ Res 1980; 21:

- 373-384.
- 10) US EPA (U.S. Environmental Protection Agency). Air Quality Criteria Document for Lead. Volume III of IV (EPA-600/8-83/028cF). Washington, DC: Air Quality Planning and Standards, 1986.
  - 11) Christoffersson JO, Ahlgren L, Schütz A, Skerfving S, Mattsson S. Decrease of skeletal lead levels in man after end of occupational exposure. *Arch Environ Health* 1986; 41: 312-318.
  - 12) U.S. Environmental Protection Agency. Air Quality Criteria for Lead Vol1-4. EPA Assessment office. Research triangle park NC (1986).
  - 13) Snee RD. Evaluation of studies of the relationship between blood lead and air lead. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 1981; 48: 219-242.
  - 14) King E, Conchie A, Hiett D, Milligan B. Industrial lead absorption. *Ann Occup Hyg* 1979; 22: 213-239.
  - 15) Gartside PS, Buncher CR, Lerner S. Relationship of air lead and blood lead for workers at an automobile battery factory. *Int Arch Occup Environ Health* 1982; 50: 1-10.
  - 16) Bishop L, Hill WJ. A study of the relationship between blood levels and occupational air lead levels. *Am Stat* 1983; 37: 471-475.
  - 17) Kononen DW, Kintner HJ, Bivol KR. Air lead exposures and blood lead levels within a large automobile manufacturing workforce, 1980-1985. *Arch Environ Health* 1989; 44: 244-251.
  - 18) Ibiebele DD. Air and blood lead levels in a battery factory. *Sci Total Environ* 1994; 152: 269-273.
  - 19) Park DU, Paik NW. Effect on blood lead of airborne lead particles characterized by size. *Ann Occup Hyg* 2002; 46: 237-243.
  - 20) Karita K, Shinozaki T, Yano E, Amari N. Blood lead levels in copper smelter workers in Japan. *Ind Health* 2000; 38: 57-61.
  - 21) 堀口俊一. 鉛—環境中の鉛と生体影響. 川崎: 労働科学研究所出版部, 1993.
  - 22) Araki S, Honma T. Relationships between lead absorption and peripheral nerve conduction velocities in lead workers. *Scand J Work Environ Health* 1976; 2: 225-231.
  - 23) Murata K, Iwata T, Dakeishi M, Karita K. Lead toxicity: does the critical level of lead resulting in adverse effects differ between adults and children? *J Occup Health* 2009; 51: 1-12.
  - 24) Seppäläinen AM, Hernberg S, Kock B. Relationship between blood lead levels and nerve conduction velocities. *Neurotoxicology* 1979; 1: 313-332.
  - 25) Chuang HY, Schwartz J, Tsai SY, Lee MLT, Wang JD, Hu H. Vibration perception thresholds in workers with long term exposure to lead. *Occup Environ Med* 2000; 57: 588-594.
  - 26) Araki S, Murata K, Yokoyama K, Uchida E. Auditory event-related potential (P300) in relation to peripheral nerve conduction in workers exposed to lead, zinc, and copper: effects of lead on cognitive function and central nervous system. *Am J Ind Med* 1992; 21: 539-547.
  - 27) Iwata T, Yano E, Karita K, Dakeishi M, Murata K. Critical dose of lead affecting postural balance in workers. *Am J Ind Med* 2005; 48: 319-325.
  - 28) Mutti A, Smargiassi A. Selective vulnerability of dopaminergic systems to industrial chemicals: risk assessment of related neuroendocrine changes. *Toxicol Ind Health* 1998; 14: 311-323.
  - 29) ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). Toxicological profile for lead. [Online]. 2007 [cited 2012 Nov. 30]; Available from: URL: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp13.pdf>
  - 30) Murata K, Araki S, Yokoyama K, et al. Autonomic and central nervous system effects of lead in female glass workers in China. *Am J Ind Med* 1995; 28: 233-244.
  - 31) National Toxicology Program. NTP monograph on health effects of low-level lead. Office of Health Assessment and Translation, National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services, 2012.
  - 32) 日本産業衛生学会許容濃度等に関する委員会. 生殖毒性提案理由 (2013) の提案理由. 鉛および鉛化合物 (アルキル鉛を除く) Pb として. *産業医学* 55; 36: 258-259.
  - 33) Fanning D. A mortality study of lead workers, 1926-1985. *Arch Environ Health* 1988; 43: 247-251.
  - 34) Wong O, Harris F. Cancer mortality study of employees at lead battery plants and lead smelters, 1947-1995. *Am J Ind Med* 2000; 38: 255-270.
  - 35) Cocco P, Carta P, Flore C, et al. Mortality of lead smelter workers with the glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient phenotype. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev* 1996; 5: 223-225.
  - 36) Cocco P, Hua F, Boffetta P, et al. Mortality of Italian lead smelter workers. *Scand J Work Environ Health* 1997; 23: 15-23.
  - 37) Gerhardsson L, Lundström N, Nordberg G, Wall S. Mortality and lead exposure: A retrospective cohort study of Swedish smelter workers. *Br J Ind Med* 1986; 43: 707-712.
  - 38) Lundström NG, Nordberg G, Englyst V, et al. Cumulative lead exposure in relation to mortality and lung cancer morbidity in a cohort of primary smelter workers. *Scand J Work Environ Health* 1997; 23: 24-30.
  - 39) Englyst V, Lundström NG, Gerhardsson L, Rylander L, Nordberg G. Lung cancer risks among lead smelter workers also exposed to arsenic. *Sci total Environ* 2001; 273: 77-82.
  - 40) Steenland K, Selevan S, Landrigan P. The mortality of lead smelter workers: An update. *Am J public Health* 1992; 82: 1641-1644.
  - 41) Anttila A, Heikkilä P, Pukkala E, et al. Excess lung cancer among workers exposed to lead. *Scand J Work Environ Health* 1995; 21: 460-469.
  - 42) Anttila A, Heikkilä P, Nykyri E, et al. Risk of nervous system cancer among workers exposed to lead. *J Occup Environ Med* 1996; 38: 131-136.
  - 43) Boyland E, Dukes CE, Grover PL, Mitchley BCV. The induction of renal tumours by feeding lead acetate to rats. *Br J Cancer* 1962; 16: 283-288.
  - 44) Schroeder HA, Balassa JJ, Vinton WH Jr. Chromium, cadmium and lead in rats: Effects of life span, tumors and tissue levels. *J Nutr* 1965; 86: 51-66.
  - 45) Kanisawa M, Schroeder HA. Life term studies on the effect of trace elements on spontaneous tumors in mice and rats. *Cancer Res* 1969; 29: 892-895.
  - 46) Zawirska B, Medras K. Tumors and disorders of porphyrin metabolism in rats with chronic experimental lead poisoning. I. Morphological studies. 1968 *Zdrav Allg Pathol*; 111: 1-12 (in German).

- 47) Zawirska B, Medras K. The role of the kidneys in disorders of porphyrin metabolism during carcinogenesis induced with lead acetate. *Arch Immunol Ther exp* 1972; 20: 257-272.
- 48) Azar A, Trochimowicz HJ, Maxfield ME. (1973) Review of lead studies in animals carried out at Haskell Laboratory: Two-year feeding study and response to hemorrhage study. In: *Environmental health aspects of lead*. In: *Proceedings of an International Symposium, October 2-6 1972 Amsterdam*: 199-210.
- 49) Waszynski E. Nonneoplastic and neoplastic changes in the kidneys and other organs in rodents fed lead acetate and sulfathiazole chronically. *Pathol pol* 1977; 28: 101-111.
- 50) Nogueira E. Rat renal carcinogenesis after chronic simultaneous exposure to lead acetate and N-nitrosodiethylamine. *Virchows Arch* 1987; B53: 365-374.
- 51) Fears TR, Elashoff RM, Schneiderman MA. The statistical analysis of carcinogen mixture experiment. III Carcinogens with different target systems, aflatoxins B1, N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine, lead acetate, and thiouracil. *Toxicol ind Health* 1989; 5: 1-23.
- 52) Van Esch GJ, Van Genderen H, Vink HH. The induction of renal tumours by feeding of basic lead acetate to rats. *Cancer* 1962; 16: 289-297.
- 53) Mao P, Molnar JJ. The fine structure and histochemistry of lead-induced renal tumors in rats. *Am J Pathol* 1967; 50: 571-603.
- 54) Oyasu R, Battifora HA, Clasen RA, McDonald JH, Hass GM. Induction of cerebral gliomas in rats with dietary lead subacetate and 2-acetylaminofluorene. *Cancer Res* 1970; 30: 1248-1261.
- 55) Ito N, Hiasa Y, Kamamoto Y, Makiura S, Sugihara S, Marugami M. Histopathological analysis of kidney tumors in rats induced by chemical carcinogens. *Gann* 1971; 62: 435-444.
- 56) Kasprzak KS, Hoover KL, Poirier LA. Effects of dietary calcium acetate on lead subacetate carcinogenicity in kidneys of male Sprague-Dawley rats. *Carcinogenesis* 1985; 6: 279-282.
- 57) Furst A, Schlauder M, Sasmore DP. Tumorigenic activity of lead chromate. *Cancer Res* 1976; 36: 1779-1783.
- 58) Monchaux G, Morin M, Morlier JP, Olivier MF. Long-term effects of combined exposure to fission neutrons and inhaled lead oxide particles in rats. *Ann occup Hyg* 1977; 41 (Suppl. 1): 630-635.

ノルマル-ブチル-2,3-エポキシプロピルエーテル  
C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>

[CAS No. 2426-08-6]

許容濃度 0.25 ppm (1.33 mg/m<sup>3</sup>) (皮)

発がん性分類 第2群B

感作性分類 皮膚2群

生殖毒性分類 第3群

別名 *n*-ブチルグリシジルエーテル (*n*-Butyl glycidyl ether, BGE)

1-ブトキシ-2,3-エポキシプロパン

1. 物理化学的性質ならびに用途<sup>1~3)</sup>

常温では臭気のある無色の液体で、分子量130.2、比重0.91、融点-31℃、沸点164℃、飽和蒸気圧0.43 kPa (25℃)、水への溶解性2 g/100 ml (20℃)、引火性があり(引火点54℃)、空気と接触すると爆発性過酸化物を生成することがある。

エポキシ樹脂やアルキド樹脂の反応性希釈剤、塩素系溶剤の安定剤(樹脂農薬など)、分散染料、木綿・羊毛などの改質剤、反応性染料の染色性改良剤などに用いられる。

2. 吸収, 代謝, 分布, 蓄積, 排泄<sup>4~6)</sup>

ヒトでの体内動態に関する報告は見当たらないが、動物での経口投与実験では速やかに吸収・代謝・排泄されることが知られている。<sup>14</sup>Cでラベルしたノルマル-ブチル-2,3-エポキシプロピルエーテル(以下BGE)を単回経口投与した実験では、マウスで64~73%、ラットで84~92%、ウサギで78%のBGEが24時間以内に尿中排泄された。ラット経口投与実験での主な尿中代謝産物は、3-ブトキシル-2-アセチルアミノプロピオン酸(23%)、ブトキシ酢酸(10%)、3-ブトキシル-2-ヒドロキシプロピオン酸(9%)であった。ウサギでは3-ブトキシル-2-ヒドロキシプロピオン酸(35%)、ブトキシ酢酸(5%)として尿中排泄されたが、3-ブトキシル-2-アセチルアミノプロピオン酸は排泄されなかった。生物体内では、ブチル2,3-エポキシプロピルエーテルが加水分解されることで始まる反応系と生体内アンモニウムやアミンによりアミノ化されて始まる反応系の、2種の代謝経路があると推測されている。

3. ヒトに対する影響

ヒトでは事故症例、および皮膚感作性・刺激性を調べた報告のみがあり、疫学調査は行われていない。

誤って床に撒き散らしたBGE含有注入剤(濃度不明; 缶3/4量)を清掃した21歳の男性が、1~15時間後に眼・鼻の刺激症状、咳、頭痛、吐き気を訴えた。入院後



も嘔吐が18時間止まず、頭痛は6~7日間、食欲不振は10日間続き、9週間後まで嘔吐と吐血が繰り返され、その後激しい下腹部痛と盲腸炎を発症した。一緒に清掃を行ったもう一人の42歳の男性作業者は1時間半後にめまい・立ちくらみを自覚したため、休憩して2時間の睡眠をとったが悪心と吐き気で目覚めた。その後病院を受診した時点で嘔吐、咳、ふらつき、激しい頭痛、充血眼、複視などの症状があった。眼の症状は翌日緩和したが、頭痛と集中力低下はその後1週間続き、4週間後には労働中に吐血と下血により昏倒した。潰瘍や炎症症状は見られなかったが、ヘモグロビン値の低下と断続的な頭痛、無気力、食欲不振、嘔吐が約3ヶ月間続いた<sup>7)</sup>。

23~35歳の白人男女5名を対象に、BGEをワセリンに含ませた脱脂綿を背中に48時間塗布(閉塞)し、皮膚への刺激性を調べたところ、100%原液を適用した全員の皮膚に潰瘍、水疱丘疹、水腫、紅斑などの強い皮膚刺激反応がみられた。BGE濃度10%の場合は68%(17/25人)、濃度5%では32%(8/25人)、濃度2.5%では4%(1/25人)に皮膚刺激症状が確認されたが、濃度1.25%では一人も症状はみられなかった<sup>8)</sup>。

18~50歳の男性24人(うち白人2名)における皮膚感作試験で、10% BGE溶液1mlを48時間、隔日で5回、額に貼付したところ、19人に皮膚感作性(5段階評価で4の強度)が認められた<sup>9)</sup>。

皮膚症状があり接着剤や樹脂類への職業性曝露が疑われた310人の患者に対し、白色ワセリン基剤0.25% BGEの48時間閉塞貼布によるパッチテストを行ったところ、2名にBGEへの陽性反応が認められた<sup>10)</sup>。

#### 4. 動物に対する影響

##### 1) 急性毒性

LD<sub>50</sub>(経口)はマウスで1,530 mg/kg体重、ラットで1,660 mg/kg体重であり、7時間経皮LD<sub>50</sub>はウサギで4,930 mg/kg体重、また、8時間吸入LC<sub>50</sub>はラットで1,030 ppmと報告されている<sup>11)</sup>。

ラットに4000 ppmのBGE蒸気を単回曝露させた場合では、中枢神経抑制による呼吸困難症状がみられ、4週間後に6匹中1匹が死亡しており<sup>12)</sup>、また1030 ppmのBGE蒸気に8時間曝露されたラット、および3500 ppmに4時間曝露されたマウスでは、肝臓に炎症細胞が観察された<sup>13)</sup>。

##### 2) 慢性毒性

雌雄ラットにBGE蒸気18.5, 92.5, 185 ppm(各群200~450匹)を6時間/日・5日/週で計28日間曝露させたところ、すべての群でリンパ球が有意に増加したほか、92.5 ppm以上の群では鼻腔粘膜の変性および気道線毛上皮に過形成・化生性の病変がみられ、それらは特に雄ラットで顕著であった。18.5 ppm以上の群の雄では曝露

2週間後に体重低下と肝臓・脳重量の低下が認められた<sup>14)</sup>。

雌雄ラットにBGE蒸気12.5, 25, 50, 100, 200 ppm(各群10匹)を6時間/日・5日/週で計13週間吸入曝露させたところ、100 ppm以上の群で体重増加抑制がみられ、剖検観察では200 ppm群で胸線の萎縮が、また100 ppm以上の群の雄と200 ppm群の雌で胸線重量の低下、および100 ppm以上の群の雌で副腎重量の増加が認められた。病理組織学的検査では、200 ppm群で鼻腔、眼球、胸腺、精巣、腎臓に変化がみられ、鼻腔の病変(上皮傷害、炎症、修復・増殖性変化など)は50 ppm群までみられたが、25 ppm以下の群ではみられなかった<sup>15)</sup>。

雌雄マウスにBGE蒸気12.5, 25, 50, 100, 200 ppm(各群10匹)を6時間/日・5日/週で計13週間吸入曝露させたところ、50 ppm以上の群の雄と100 ppm以上の群の雌では体重増加抑制がみられ、剖検では胸腺と脾臓重量の低下が認められた。病理組織学的検査では、100 ppm以上の群で鼻腔の変化と前胃過形成がみられ、鼻腔の変化は主に呼吸上皮の壊死、嗅上皮の萎縮、呼吸上皮化生および壊死であり25 ppm群までみられたが、12.5 ppm群では認められなかった<sup>16)</sup>。

##### 3) 遺伝毒性(変異原性)

微生物を用いた変異原性試験(エームス試験)における最大比活性値は $2.2 \times 10^3$  revertants/mg [TA100, S9(-)], ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験のD<sub>20</sub>値は0.075 mg/mL [CHL, S9(+)]であった<sup>17)</sup>。またヒト白血球細胞の*in vitro*実験では、BGEは不定期DNA合成を有意に増加させた<sup>18)</sup>。その他複数の復帰突然変異試験、不定期DNA合成試験および染色体異常試験において、BGEは*in vitro*試験系で明らかな変異原性を示している<sup>17)~19)</sup>。

雄マウスを用いた*in vivo*優性致死試験では、BGE1.5および3.0 g/kgをバリカンで剃毛した背部に週3度、計16週間(計48回)貼付して吸収させ、処置完了後に生殖能力のある雌マウスと1:3の割合で毎週(計3週間)交配させたところ、両処置群ともに着床率と妊娠率の低下がみられ(2週間後の妊娠率はトリエチレンメラミン処置対照群で83.5%, BGE処置群75.8%; p=0.05)、3.0 g/kg処置群では胚・胎児死亡率が対照群より有意に高かった<sup>18)19)</sup>。

雄マウスを用いた*in vivo*優性致死試験では、BGE0.375, 0.75, 1.5 g/kgを週3度(月・水・金曜)、計8週間皮膚に貼付・吸収させ、毎週生殖能力のある雌マウスと1:3の割合で計3週間(1週間ごとに、計3回)交配させた。妊娠率や着床率はいずれの群も対照群と差はみられなかったが、1.5 g/kg投与群(処置雄計39匹)では1週間後、処理群の初回交配時の胚・胎児死亡率が対照群(36匹)の5.2%(41/794)に対し7.8%(68/874)と

有意に高かった。処置2週および3週間後交配時での胚・胎児死亡率はBGE処置群・対照群ともに4%となり、有意差はみられなかった<sup>20)</sup>。

雌マウスを用いた *in vivo* 小核試験では、BGE 225, 450, 675, 900 mg/kg を2日間(計2回)腹腔内投与したところ、初回および2回目投与時ともに675 mg/kg 以上の群で骨髄細胞の小核形成の有意な増加を示した。BGE 200 mg/kg を雌マウスに5日間経口投与した実験では、小核試験結果は陰性であった<sup>19)</sup>。

#### 4) 発がん性

安衛法およびOECD GLP (優良試験所規範) に準拠して実施された日本バイオアッセイ研究センターのがん原性試験<sup>21)</sup>において、雌雄ラットに0, 10, 30, 90 ppm のBGE蒸気を6時間/日・5日/週で2年間(104週間、各群50匹)全身吸入曝露したところ、雌雄とも鼻腔に腫瘍の発生増加が認められた。90 ppm 群では雌雄に扁平上皮癌の有意な発生増加がみられ(雄35/50, 雌28/50匹)、さらに雄に扁平上皮乳頭腫、鼻腔神経上皮腫が、また雌に腺扁平上皮癌、鼻腔神経上皮腫及び肉腫の発生がみられた(雌の鼻腔神経上皮腫は2例、他は各1例)。30 ppm 群では雌雄とも鼻腔の腺腫の発生増加がみられた(雄5/50, 雌2/50匹)。また鼻腔の呼吸上皮(扁平上皮化生、異型を伴う扁平上皮過形成、炎症、呼吸部の移行上皮の過形成)、嗅上皮(萎縮、呼吸上皮化生、扁平上皮化生)および粘膜下腺(過形成)に病変がみられたほか、角膜炎の発生も認められた。

同様のGLP対応の試験<sup>22)</sup>で、雌雄マウスに0, 5, 15, 45 ppm のBGE蒸気を6時間/日・5日/週で2年間(104週間、各群50匹)全身吸入曝露したところ、雄は5 ppm 以上、雌は15 ppm 以上の群で鼻腔に血管腫の発生が有意に増加し(雄5 ppm 群: 2/49匹, 15 ppm: 14/50, 45 ppm: 8/49, 雌5 ppm: 0/50, 15 ppm: 2/50, 45 ppm: 7/50)、雄2例、雌1例に鼻腔に扁平上皮癌の発生が認められた。そのほか鼻腔の呼吸上皮(立方化、呼吸部の移行上皮の結節状過形成、エオジン好性変化の増強)、呼吸上皮下の血管(血管拡張)、嗅上皮(呼吸上皮化生)および粘膜下腺(呼吸上皮化生)に病変の発生がみられた。

#### 5) 感作性

モルモットに10% BGE 0.1 mL を隔日3回/週で8回反復皮下注射したところ、17匹中16匹に皮膚感作性が認められた<sup>12)</sup>。また、皮膚感作能の評価のためのマキシマイゼーション法を用いて、10%のBGE 0.1mL をモルモットに皮下注射し、1週間後に0.1%BGE惹起用パッチを48時間閉塞適用したところ、12匹中6匹に陽性反応がみられた<sup>23)</sup>。一方、モルモット10匹の剃毛腹部にBGE 0.1 mL を10日間で4回皮膚適用し、3回目以降に0.2 mL のフロインドアジュバントを同部位に皮下投与した実験では、2週間の観察期間中に陽性反応はみられなかつ

た<sup>24)5)</sup>。

#### 6) 生殖毒性

雄ラットにBGE蒸気38, 75, 150, 300 ppm (各群10匹)を7時間/日・5日/週で計10週間吸入曝露させたところ、300 ppm 群では曝露50日までに5匹が死亡し、生存した5匹のうち4匹のラット精巣に萎縮が観察された。精巣萎縮がみられた300 ppm 群のラットでは1匹を除くすべてに肺炎と限局性肝病変も認められた。75 ppm 群では1匹の精巣に軽度の限局性萎縮病変が認められ、150 ppm 群では9匹中1匹に精巣萎縮と体重増加抑制がみられた<sup>26)27)</sup>。

雌マウスの背部を剃毛し、BGE 0.375, 0.75, 1.5 g/kg 体重を1週間に3回計8週間皮膚に貼付・吸収させ、毎週生殖能力のある雌マウスと計3週間(1週間ごとに、計3回)交配させた。妊娠率や着床率はいずれの群も対照群と差はみられなかったが、1.5 g/kg 投与群(処置雄計39匹)では1週間後処理群の初回交配時の胚・胎児死亡率が対照群(36匹)の5.2%に対し7.8%へと有意に上昇した。処置2週および3週間後交配時での胚・胎児死亡率はBGE処置群・対照群ともに4%となり、有意差はみられなかった<sup>20)</sup>。

雌ラットの妊娠0~19日に0, 40, 100, 250 mg/kg 体重/日(各群25匹)のBGEを強制経口投与した実験で、母動物の体重増加量や摂餌量にはどの投与群とも差異はなかったが、250 mg/kg 投与群では胎児発育不全と胎児数および着床率の有意な減少がみられた<sup>28)</sup>。

### 5. 許容濃度の提案

BGEの職業性曝露に関する疫学研究がないため、動物実験のNOAELを外挿して許容濃度の提案を行う。雌雄マウスに12.5~200 ppm のBGEを6時間/日・5日/週で計13週間吸入曝露させたところ、25 ppm 群まで鼻腔の病変(呼吸上皮の壊死、嗅上皮の萎縮、呼吸上皮化生など)がみられたが、12.5 ppm 群では認められなかった<sup>16)</sup>。また、雌雄マウスに5, 15, 45 ppm のBGEを6時間/日・5日/週で2年間全身吸入曝露させた実験では、15 ppm 以上の群で鼻腔血管腫の発生が有意に増加した<sup>22)</sup>。よって後者の動物実験における最小曝露濃度5 ppm をNOAELとみなし、種差の不確実性係数はdynamicsを考慮して2、さらに動物での発がん影響の重大性を考慮した不確実係数10を加味し、許容濃度として0.25 ppm を提案する。

GLP準拠のがん原性試験で、ラット鼻腔での扁平上皮癌の発生増加、およびマウスの鼻腔血管腫と扁平上皮癌の発生を認めたが、疫学研究からの証拠が報告されていないため、発がん性分類を第2群Bとする。生殖毒性については、動物実験において限定的な証拠があることから、生殖毒性物質の第3群に分類する。感作性について

ヒトでの明白な疫学証拠はないが、症例報告と動物実験の結果から、皮膚感作性物質第2群を提案する。

## 6. 他機関の提案値

ACGIH では、雄マウスにおける吸入曝露実験<sup>26)27)</sup>で、生殖毒性(精巣萎縮)を指標とした NOAEL が 38 ppm であり、*in vitro*, *in vivo* での変異原性試験で陽性結果がでていることから、1981~2004 年まで 25 ppm であった許容濃度の設定値を見直し、2005 年に 3 ppm (TLV-TWA) へ変更した。また、ヒトや動物における経皮吸収と皮膚感作性が報告されていることから、“Skin ; SEN” としている<sup>29)</sup>。

DFG MAK では、1987 年まで許容濃度は 50 ml/m<sup>3</sup> とされていたが、入手可能なデータからは証明できないとして撤回され、現在設定はない(「経皮吸収および感作性注意」表示のみ)。化学構造と変異原性試験から、BGE はフェニルグリシジルエーテル、ジグリシジルエーテルと同様にがん原性の可能性が示唆されることに基づき、発がん性カテゴリーを 3B、生殖細胞変異原性グループ 2 に分類している(2005)<sup>30)</sup>。

NIOSH では、グリシジルエーテル類の *in vitro* 変異原性試験を基に、動物での精巣萎縮および造血障害の実験結果を考慮して、REL C 値を 5.6 ppm (30 mg/m<sup>3</sup>; 15 minute) と設定した(1978 年)。また、ラットで 10 週間吸入曝露試験を行った際の生殖毒性(精巣萎縮)に対する NOAEL が 38 ppm であったことより<sup>26)27)</sup>、(OSHA 設定の TWA 50 ppm を) 25 ppm に下げることが推奨されたとした<sup>3)11)</sup>。

発がん性については MAK で 3B としているほか、EU でヒト発がん性の疑いのある物質としてカテゴリー 3 に分類しているが、IARC, ACGIH では発がん性分類の情報を出していない。

## 7. 勧告の履歴

2016 年度(新設)

許容濃度 0.25 ppm (1.33 mg/m<sup>3</sup>) (皮)

発がん性分類 第2群 B

感作性分類 皮膚2群

生殖毒性分類 第3群

## 文 献

- 1) 化学工業日報社. 2015 年版 16315 の化学商品. 東京, 2015.
- 2) IPCS. 国際化学物質安全性カード (ICSC) 日本語版 ICSC 番号 0115, 2005.
- 3) National Institute of Occupational Safety and Health. NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards 2011.
- 4) Eadsforth CV, Hutson DH, Logan CJ, Morrison BJ. The metabolism of n-butyl glycidyl ether in the rat and rabbit. *Xenobiotica* 1985; 15: 579-589.
- 5) Eadsforth CV, Logan CJ, Page JA, Regan PD. n-Butylglycidyl ether: the formation of a novel metabolite of an epoxide. *Drug Metab Dispos* 1985; 13: 263-264.
- 6) Chen LJ, Lebetkin EH, Nwakpuda EI, Burka LT. Metabolism and disposition of n-butyl glycidyl ether in F344 rats and B6C3F1 mice. *Drug Metab Dispos* 2007; 35: 2218-2224.
- 7) Wallace E. Effects of n-butyl glycidyl ether exposure. *J Soc Occup Med* 1979; 29: 142-143.
- 8) Lea WA Jr, Block WD, Cornish HH. The irritating and sensitizing capacity of epoxy resins. *AMA Arch Derm* 1958; 78: 304-308.
- 9) 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.
- 10) Kanerva L, Jolanki R, Alanko K, Estlander T. Patch-test reactions to plastic and glue allergens. *Acta Derm Venereol* 1999; 79: 296-300.
- 11) NIOSH. Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) 2011.
- 12) Weil CS, Condra N, Haun C, Striegel JA. Experimental carcinogenicity and acute toxicity of representative epoxides. *Am Ind Hyg Assoc J* 1963; 24: 305-325.
- 13) Hine CH, Kodama JK, Wellington JS, Anderson HH, Dunlap MK. The toxicology of glycidol and some glycidyl ethers. *AMA Arch Ind Health* 1956; 14: 250-264.
- 14) Gatz RN. 28-day inhalation exposure to glycidyl n-butyl ether (TK-10408) in the rat. Toxic Substances Control Act Test Submission Database (TSCATS). Ciba-Geigy 1985. [submitted to the US EPA. Document No. 86-870001327]
- 15) 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. ブチル2,3-エポキシプロピルエーテルのラットを用いた吸入による13週間毒性試験報告書 2003: 試験番号0415; URL: [http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/gan/0415\\_MAIN.pdf](http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/gan/0415_MAIN.pdf)
- 16) 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. ブチル2,3-エポキシプロピルエーテルのマウスを用いた吸入による13週間毒性試験報告書 2003: 試験番号0416; URL: [http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/gan/0416\\_MAIN.pdf](http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/gan/0416_MAIN.pdf)
- 17) 厚労省・化学物質の健康障害防止に係わる検討会. ノルマルブチル-2,3-エポキシプロピルエーテルによる健康障害を防止するための指針, 指針予定8物質の物性等の一覧 2010; URL: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/04/dl/s0414-6f.pdf>
- 18) Pullin T, Legator MS. Integrated mutagenicity testing program. Report to the Dow Chemical Company. Midland Michigan from the University of Texas Medical Branch, Department of preventive Medicine and Community health, Division of Environmental Toxicology and Epidemiology. 1977. [Submitted to NIOSH by Dow, December, 1977]
- 19) DFG. Occupational Toxicants Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens. N-Butyl glycidyl ether 1992; Vol. 4.
- 20) Whorton EB Jr, Pullin TG, Frost AF, Onofre A, Legator MS, Folse DS. Dominant lethal effects of n-butyl glycidyl ether in mice. *Mutat Res* 1983; 124: 225-233.
- 21) 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. ブチル2,3-エポキシプロピルエーテルのラットを用いた吸入によるがん原性試験報告書 2005: 試験番号0437; URL: <http://>

- anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/gan/0437\_MAIN.pdf
- 22) 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. プチル 2,3 エポキシプロピルエーテルのマウスを用いた吸入によるがん原性試験報告書 2005: 試験番号 0438; URL: http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/gan/0438\_MAIN.pdf
- 23) Thorgeirsson A, Fregert S, Magnusson B. Allergenicity of epoxy-reactive diluents in the guinea pig. *Berufsdermatosen* 1975; 23: 178-183.
- 24) Magnusson B, Kligman AM. The identification of contact allergens by animal assay. The guinea pig maximization test. *J Invest Dermatol* 1969; 52: 268-276.
- 25) Rao KS, Betso JE, Olson KJ. A collection of guinea pig sensitization test results-grouped by chemical class. *Drug Chem Toxicol* 1981; 4: 331-351.
- 26) Anderson HH, Hine CH, Guzman RJ, Wellington JS. Chronic vapor toxicity of n-butyl glycidyl ether. Confidential Report to shell Development Company, Emeryville California from Department of Pharmacology and Experimental therapeutics, University of California School of Medicine, San Francisco, U.C. Report 1957; No.270 [Submitted to NIOSH by Shell, June 1978]
- 27) Hine H, Rowe VK, White ER, Darmer K, Youngblood GT. Epoxy compounds. In: Clayton GD, Clayton FE, eds. *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*, 3ed rev. ed., vol.2A, John Wiley and Sons, New York, Brisbane, Toronto, 1981, 2201.
- 28) United States Environmental Protection Agency (US EPA). International Uniform Chemical Information Dataset of CAS No. 2426-08-6 (IUCILID 201-16334), 2006.
- 29) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for n-Butyl glycidyl ether 2005. Cincinnati, USA.
- 30) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG). List of MAK and BAT values 2014. Wiley-VCH, Mannheim, Germany, 2014.

## 発がん性分類暫定物質 (2016) の提案理由

平成 28 年 5 月 24 日  
日本産業衛生学会  
許容濃度等に関する委員会

オルト-トルイジン  
 $C_6H_4(NH_2)CH_3$   
[CAS No. 95-53-4]  
発がん性分類 第 1 群

日本産業衛生学会では, 1991 年にオルト-トルイジン (以下, *o*-トルイジン) の許容濃度を設定<sup>1)</sup>し, 1986 年には発がん分類について第 2 群 A<sup>2)</sup>としてきたが 1995 年に第 2 群 B に引き下げ, 再度, 2001 年に第 2 群 A<sup>3)</sup>とした. その後コホート研究による発がん性に関する報告が増え, 2015 年 12 月には, わが国において *o*-トルイジン取扱作業者の膀胱癌の報告があり<sup>4)</sup>, また国際がん研究機関

(IARC) では 2010 年発行のモノグラフ vol.99 において発がん性について十分な証拠があるとして Group 1 に変更<sup>5)</sup>していることから, 発がん性分類について検討した.

### 1. IARC の発がん分類変更理由

IARC モノグラフ vol.99<sup>6)</sup>では, モノグラフ vol.77<sup>6)</sup>以降, ドイツ, イタリア, 英国, 米国などの 5 つのコホート研究が増え, ヒトにおける知見として, 膀胱癌について発がん性を示す十分な根拠があると判断した. また, 動物実験においても発がん性を示す十分な根拠があると判断された. これにより, 発がん分類を Group 1 に変更している.

### 2. ヒト発がんに関する知見

IARC では, 2010 年の発がん分類 Group 1 変更<sup>5)</sup>に加えて, 2012 年 (モノグラフ vol. 100F)<sup>7)</sup>においても再度検討している. 参照された主要なコホート研究および最新の再解析されたコホート研究について以下に検討した.

Rubino ら<sup>8)</sup>は, イタリアの 1922 年から 1970 年にかけて染料工場に従事していた *o*-トルイジンおよび 4,4'-メチレンビス (2-メチルアニリン) に曝露されていた作業員 53 名において, 5 名の膀胱癌死亡例が観察され, 標準化死亡比は 62.5 (95% 信頼区間: 20.3-145.9) であったとしているが, 混合曝露であるので正しく評価することは困難であると報告している. Stasik ら<sup>9)</sup>は, ドイツにおいて 1929 年から 1982 年にかけて 4-クロロ-*o*-トルイジン製造に従事していた男性作業員 335 名 (4 または 6-クロロ-*o*-トルイジン, N-アセチル-*o*-トルイジンおよび *o*-トルイジンの複合曝露) を 1986 年まで観察した結果, 8 名の膀胱癌死亡例が観察され, 標準化罹患比が 72.7 (95% 信頼区間: 31.4-143.3) と膀胱癌の増加を報告している. Ward ら<sup>10)</sup>は, 米国において 1957 年から 1988 年にゴム用薬品合成作業に従事していた作業員 1,749 名のうち, 明らかに *o*-トルイジンおよびアニリン曝露があった 708 名について解析した結果, 膀胱癌に罹患したものは 7 名で標準化罹患比が 6.48 (90% 信頼区間: 3.04-12.2) であり, これらを曝露期間で層別化すると曝露 5 年未満に比して 10 年以上の曝露者では標準化罹患比が 27.2 (90% 信頼区間: 11.8-53.7) となり, 明らかに曝露により膀胱癌の発生率が増加していることを報告している. なお, 1975 年以前の曝露濃度は不明であるが, 1988 年に NIOSH が室内空気中の濃度を測定しており, 1ppm 以下であったと報告している. Carreon ら<sup>11,12)</sup>は Ward ら<sup>10)</sup>のデータを用いて再評価を 2 度実施している. 1988 年までの解析結果<sup>11)</sup>では, 明らかに *o*-トルイジンおよびアニリン曝露があった男性作業員 962 名中 11 名の膀胱癌が観察され, 標準化罹患比は 5.8 (95% 信頼区間: 2.9-10.5), さらに 10 年以上の曝露者では標準化罹患比が 11.1 (95% 信頼区間:

5.07-21.05)であった。追跡期間を2007年まで延長して解析した結果<sup>12)</sup>, 900名中27名の膀胱癌が観察され, 標準化罹患比は3.90(95%信頼区間:2.57-5.68), *o*-トルイジンおよびアニリンに曝露されていない作業員562名では膀胱癌に罹患したものは5名未満であり, 標準化罹患比が0.59(95%信頼区間:0.07-2.12)であった。曝露濃度については, 1990年にNIOSHにより測定された呼吸エリアの*o*-トルイジンの個人曝露濃度は, 0.02-0.37 ppm(88-1628  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), GM:0.051-0.096 ppm(220-430  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )であったことが示されている。なお, このプラントは1970年には化学物質曝露を軽減させるため作業のプロセスなどを変更しているが, 膀胱癌の発生は明らかに増加している<sup>12)</sup>。

またWardら<sup>13)</sup>は, 1996年に上記同プラントのゴム用薬品合成作業に従事していた作業員73名(曝露群  $n=46$ , 対照群  $n=27$ )について, 作業前後の尿中*o*-トルイジン濃度を測定した結果, 曝露群の作業前が $15.4 \pm 27.1 \mu\text{g}/\text{L}$ であったのに対し, 作業後では $98.7 \pm 119.4 \mu\text{g}/\text{L}$ であった。また, *o*-トルイジンのヘモグロビン(Hb)付加体量は, 曝露群で $40,830 \pm 32,518$ , 対照群で $3,515 \pm 6,036 \text{ pg}/\text{gHb}$ であった。なお, Hb付加体が検出された群( $n=28$ )と検出されなかった群( $n=7$ )では, *o*-トルイジン曝露濃度は各々 $412 \pm 366 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ,  $516 \pm 513 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.09-0.12 ppm)で有意差はなかった。同対象者に対し, このプラントで複合曝露が考えられる発がん性の高い4-アミノビフェニルのHb付加体も測定した結果, 曝露の有無によって付加体濃度に有意差は認められず, 対照群(非喫煙)と同程度であった。またアニリンの発がん性も報告されていないことから, 膀胱癌への罹患の原因は*o*-トルイジン曝露ではないかと考察している<sup>7,13)</sup>。

Sorahanら<sup>14,15)</sup>は, 英国において1955年から1984年にかけてゴム用薬品合成作業に6ヶ月以上従事していた男性作業員2,160名中, 特に*o*-トルイジン曝露があった53名について評価している。3名の膀胱癌による死亡が観察され標準化死亡比が15.9(95%信頼区間:3.3-46.4)で, 5年以上曝露では相対危険度が7.7(95%信頼区間:1.0-56.9)と, 年齢や曝露期間で調整後も膀胱癌の有意なリスク増加が示されたとしている。

なお, Ottら<sup>16)</sup>は, 米国において1940年から1958年に染料合成工場に従事していた男性作業員342名中特に*o*-トルイジンに曝露されている117名について1975年まで観察した結果, 膀胱癌死亡者数は0人であり, また1948年当時の工場内の気中*o*-トルイジン濃度は0.5 ppm以下であったと報告したが, 膀胱癌との因果関係なしと結論づけるには対象者数が少なすぎるとIARC<sup>5)</sup>は評価している。

以上, コホート研究のいくつかでは膀胱癌の原因となり得る他の化学物質への曝露もあったが, 全体的な証拠

として*o*-トルイジンへの曝露による膀胱癌との関連について, 概ね一致した有意なリスク増加が観察され, *o*-トルイジンの発がん性については, 疫学研究からの証拠が十分であると考えられた。

### 3. 動物発がんに関する知見

動物実験における発がん性に関する情報については, *o*-トルイジンの塩酸塩の経口投与によりラットに脾臓や膀胱等の複数の臓器に悪性腫瘍の発生増加, またマウスに肝臓と腹腔に悪性腫瘍または良性と悪性を合わせた腫瘍の発生が増加することが複数の試験で報告されている。すなわち, F344ラット雌雄に*o*-トルイジンの塩酸塩を3,000, 6,000 ppmの濃度(ラットは1日に体重の5%の飼料を摂取すると仮定して約150, 300 mg/kg体重/日に相当)で101~104週間混餌投与した試験において, 脾臓や腹膜の間葉系腫瘍(血管肉腫, 線維腫, 線維肉腫, 骨肉腫等)が雌雄に, 腹膜や陰囊の中皮腫と皮下組織の線維腫が雄に, 膀胱の移行上皮癌と乳腺の線維腺腫が雌で発生増加したことが報告されている。膀胱の移行上皮癌の発生増加が認められた用量は3,000 ppm以上であり, この用量では雌雄とも膀胱に上皮の過形成がみられている<sup>17)</sup>。また, F344ラット雄に*o*-トルイジンの塩酸塩を0.028 mol/kg飼料(約4,000 ppm, 約200 mg/kg体重/日に相当)の濃度で72週間混餌投与した試験で腹膜に肉腫, 皮膚と脾臓に線維腫, 乳腺に線維腺腫の発生増加が報告されている<sup>18)</sup>。SDラット雄に*o*-トルイジンの塩酸塩を8,000, 16,000 ppmの濃度で3ヶ月, その後4,000, 8,000 ppmに濃度(約200, 400 mg/kg体重/日に相当)を下げ15ヶ月混餌投与した試験でも, 皮下に線維腫と線維肉腫を合わせた発生の増加, また, 膀胱に移行上皮癌の発生増加が報告されている<sup>19)</sup>。B6C3F1マウス雌雄に*o*-トルイジンの塩酸塩を1,000, 3,000 ppmの濃度(マウスは1日に体重の10%の飼料を摂取すると仮定して約100, 300 mg/kg体重/日に相当)で102~103週間混餌投与した試験では, 雄に腹腔の生殖器周囲(主に精巣上体周囲の脂肪組織)の血管肉腫の発生増加, 雌に肝臓の肝細胞腺腫と肝細胞がんを合わせた発生の増加が報告されている<sup>17)</sup>。また, ICRマウス雌雄に*o*-トルイジンの塩酸塩を16,000, 32,000 ppmの濃度で3ヶ月, その後8,000, 16,000 ppmに濃度(約800, 1,600 mg/kg体重/日に相当)を下げ15ヶ月混餌投与した試験でも, 雌雄とも腹部臓器に血管腫と血管肉腫を合わせた発生の増加が認められている<sup>19)</sup>。従って, *o*-トルイジンの発がん性は, 動物実験からの証拠が十分であると考えられる。

### 4. 発がんメカニズムについて

発がんメカニズムに係る事項として以下が報告されている<sup>5,7)</sup>。すなわち, *o*-トルイジンの吸収, 体内分布, 代

謝, 排泄が, 実験動物およびヒトにおいて明らかになっていること, 実験動物において *o*-トルイジンはヘモグロビン・アルブミン・DNA との付加体を形成し, 曝露者でも検出されていること, 実験動物において *o*-トルイジン代謝物の 4-アミノ-3-メチルフェノールは銅 (CuII) 存在下で, 8-オキソ-7,8-ジヒドロ-2'-デオキシグアノシンを生成すること, アルカリ溶出法により DNA 損傷が誘導されることなど, *o*-トルイジンによる腫瘍誘発には遺伝毒性が関与していると考えられる。

## 5. 発がん性分類の提案

日本産業衛生学会では, 1991 年に *o*-トルイジンの許容濃度を設定<sup>1)</sup>し, 1986 年には発がん性分類について第 2 群 A<sup>2)</sup>としてきたが, その後のコホート研究により発がん性に関する報告が増え, 膀胱癌についてはヒトに対する有意なリスク増加が確認されたことから, 疫学研究からの十分な証拠があると判断した。なお, 動物実験においても脾臓, 肝臓, 膀胱など複数の臓器において腫瘍の発生を認める十分な証拠があると判断した。また IARC は, 2000 年 (モノグラフ vol. 77) において Group 2A<sup>6)</sup>としていたが, 2010 年 (モノグラフ vol. 99)<sup>5)</sup>において発がん性について十分な証拠があると Group 1 に変更しており, 2012 年 (モノグラフ vol. 100F)<sup>7)</sup>でも再度検討し同様の結論を得ている。

以上より, *o*-トルイジンの発がん性分類を, 第 2 群 A から第 1 群へ変更することを提案する。

## 6. 許容濃度について

日本産業衛生学会では, 許容濃度 1 ppm (4.4 mg/m<sup>3</sup>) としているが, これはヒトへの吸入または皮膚接触によるメトヘモグロビン形成, 頭痛, 疲労感, 血尿などの中毒作用および, アニリンの許容濃度が現行 1 ppm であることや実際の管理面を考慮して設定されている<sup>1)</sup>。しかし, *o*-トルイジンの腫瘍発生は遺伝毒性が関与していると考えられることより, 表中に「ψ」のマークを付し, 発がん以外の健康影響を指標として許容濃度が設定されている物質として, 注意を喚起することとしたが, 許容濃度は別途検討する必要があると思われる。

## 7. 勧告の履歴

2016 年度 (改定案)	第 1 群
2001 年度 (改定)	第 2 群 A
1995 年度 (改定)	第 2 群 B
1986 年度 (新設)	第 2 群 A

## 文 献

- 1) 日本産業衛生学会. 許容濃度の暫定値 (1991) の提案理由書. 産業医学 1991; 33: 317-318.
- 2) 日本産業衛生学会. 許容濃度等の勧告 (1986). 産業医学 1986; 28: 221.
- 3) 日本産業衛生学会. 発がん物質暫定物質 (2001) の提案理由書. 産業衛生学雑誌 2001; 43: 158-160.
- 4) 厚生労働省. 「芳香族アミンによる健康障害の防止対策について」平成 27 年 12 月 18 日 基安発 1218 第 1 号 [online]. 2015 [cited Dec. 19, 2015]; Available from: <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000107468.html>.
- 5) IARC. Some aromatic amines, organic dyes, and related exposures. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2010; 99: 1-658.
- 6) IARC. Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: some industrial chemicals. 15-22 February 2000, Lyon, France. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2000; 77: 1-529.
- 7) IARC. Chemical agents and related occupations. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2012; 100F: 9-562.
- 8) Rubino GF, Scansetti G, Piolatto G, Pira E. The carcinogenic effect of aromatic amines: an epidemiological study on the role of *o*-toluidine and 4,4'-methylene bis (2-methylaniline) in inducing bladder cancer in man. Environ Res 1982; 27: 241-254.
- 9) Stasik MJ. Carcinomas of the urinary bladder in a 4-chloro-*o*-toluidine cohort. Int Arch Occup Environ Health 1988; 60: 21-24.
- 10) Ward E, Carpenter A, Markowitz S, Roberts D, Halperin W. Excess number of bladder cancers in workers exposed to ortho-toluidine and aniline. J Natl Cancer Inst 1991; 83: 501-506.
- 11) Carreon T, Hein MJ, Viet SM, Hanley KW, Ruder AM, Ward EM. Increased bladder cancer risk among workers exposed to *o*-toluidine and aniline: a reanalysis. Occup Environ Med 2010; 67: 348-350.
- 12) Carreon T, Hein MJ, Hanley KW, Viet SM, Ruder AM. Bladder cancer incidence among workers exposed to *o*-toluidine, aniline and nitrobenzene at a rubber chemical manufacturing plant. Occup Environ Med 2014; 71: 175-182.
- 13) Ward EM, Sabbioni G, DeBord DG, et al. Monitoring of aromatic amine exposures in workers at a chemical plant with a known bladder cancer excess. J Natl Cancer Inst 1996; 88: 1046-1052.
- 14) Sorahan T, Hamilton L, Jackson JR. A further cohort study of workers employed at a factory manufacturing chemicals for the rubber industry, with special reference to the chemicals 2-mercaptobenzothiazole (MBT), aniline, phenyl-beta-naphthylamine and *o*-toluidine. Occup Environ Med 2000; 57: 106-115.
- 15) Sorahan T. Bladder cancer risks in workers manufacturing chemicals for the rubber industry. Occup Med (Lond) 2008; 58: 496-501.
- 16) Ott MG, Langner RR. A mortality survey of men engaged in the manufacture of organic dyes. J Occup Med 1983; 25: 763-768.
- 17) National Cancer Institute (NCI). Bioassay of *o*-toluidine hydrochloride for possible carcinogenicity. Natl Cancer Inst Carcinog Tech Rep Ser 1979; 153: 1-147.
- 18) Hecht SS, El-Bayoumy K, Rivenson A, Fiala E. Comparative carcinogenicity of *o*-toluidine hydrochloride and *o*-nitrosotoluene in F-344 rats. Cancer Lett 1982; 16: 103-108.
- 19) Weisburger EK, Russfield AB, Homburger F, et al. Testing of

twenty-one environmental aromatic amines or derivatives for long-term toxicity or carcinogenicity. *J Environ Pathol Toxicol* 1978; 2: 325-356.

## ベリリウムおよびその化合物

Be

[CAS No. 7440-41-7]

発がん性分類 第 1 群

日本産業衛生学会では、1963年に許容濃度を設定<sup>1)</sup>し、1986年には発がん分類第2群A<sup>2)</sup>としてきたが、その後このコホート研究による発がん性に関する報告が増え、国際がん研究機関(IARC)においても1993年発行のモノグラフVol. 58において発がん性について十分な証拠があるとしてGroup 1に変更<sup>3)</sup>していることから、発がん性分類について検討した。

### 1. IARCの発がん分類変更理由

IARC monographでは、Supplement 7 (1987)<sup>4)</sup>以降、米国のベリリウム症例登録(Beryllium Case Registry)を中心とするコホート研究の追跡期間が延長され、金属ベリリウムと合金を扱う労働環境が肺がんのリスク増加の原因になる、との結論を支持しているとした。その理由として、肺がん死亡リスク比が安定して増加している、複数の場所で同様に増加している、1950年以前の曝露量が大きいと考えられる期間の従事者でよりリスクが高い、曝露量が高いと考えられる急性ベリリウム肺炎患者でよりリスクが高い、などをあげ、ヒトにおける発がん性について十分な証拠があると判断して、Group 1に変更している。

### 2. ヒト発がんに関する知見

疫学研究における発がん性に関する情報は、主として、米国のベリリウム症例登録の追跡調査<sup>5)6)</sup>と米国における7か所のベリリウム加工工場従業員のコホート研究<sup>7)</sup>に基づいており、肺がん死亡リスク増加が示されている。7か所の中には、過去に報告された個別の工場のコホート研究<sup>8)~10)</sup>のデータが含まれている。

ベリリウム症例登録では、689例の急性ベリリウム関連肺炎と慢性ベリリウム関連非腫瘍性疾患が登録された。ベリリウム曝露開始年と終了年の平均は、それぞれ1944年と1950年であった(平均ベリリウム曝露期間6年)。さらに死亡についても追跡され、1988年までに158例の死亡が観察された(平均観察期間20年)。このうち28例が肺がん死亡であり、標準化死亡比は2.00(95%信頼区間:1.33-2.89)であった。

7か所のベリリウム加工工場コホート研究では、1940年から1969年までの間に少なくとも2日間従事した

9,225人の従業員(従事期間1年未満4,583人、1-5年2,156人、5-10年727人、10年以上1,759人)が1988年まで追跡され、280例の肺がん死亡が観察された(平均観察期間30年)。標準化死亡比は1.26(95%信頼区間:1.12-1.42)であった。また、標準化死亡比の値は工場別にみても大きなばらつきはなく、従事期間の長い従業員でリスクが高い傾向があった。ただし、これはベリリウム症例登録のデータとオーバーラップしている。

さらに、7か所のベリリウム加工工場コホート研究のうち、過去の曝露情報が利用可能な2か所において、コホート内症例対照研究が実施された<sup>11,12)</sup>。142例の肺がん死亡症例と各5例の対照とで検討したところ、10年の潜伏期間を仮定した場合の曝露と肺がん死亡との関連が最も強く観察され、喫煙を調整した場合でも関連は変わらなかった。

これらの結果から、ベリリウムおよびその化合物の発がん性は、疫学研究からの証拠が十分であると考えられた。

### 3. 動物発がんに関する知見

動物実験における発がん性に関する情報については、ベリリウム金属、硫酸ベリリウム四水和物、水酸化ベリリウム、酸化ベリリウムおよびベリリウム鉱石を吸入曝露あるいは気管内投与したラットに肺の悪性腫瘍が発生したことが報告されている。

すなわち、ベリリウム金属およびパシベート処理(不動態化処理)したベリリウムの粒子をラットに、0.5、2.5 mgの用量で1回気管内投与した試験において、肺腫瘍(主に腺癌と腺腫)の発生が増加したことが報告されている<sup>13)</sup>。また、ベリリウム金属をラットに1回吸入曝露(410~980 mg/m<sup>3</sup>の濃度で8~48分)した結果、肺腫瘍(腺癌、腺扁平上皮癌、扁平上皮癌)が発生したと報告されている<sup>14)</sup>。なお、ヘテロ接合体*p53*ノックアウトマウスにベリリウム金属を34 µg/Lの濃度で112分間×3回吸入曝露した試験においても、肺腫瘍(扁平上皮癌、腺癌)の発生増加が報告されている<sup>15)</sup>。硫酸ベリリウム四水和物は、エアロゾルをラットに35.8 µg/m<sup>3</sup>(ベリリウムとして)の濃度で180日間吸入曝露した試験において、肺腫瘍(腺癌、腺腫、扁平上皮癌)の発生増加が報告されている<sup>16)</sup>。また、ラットに硫酸ベリリウム四水和物のエアロゾルを34.25 µg/m<sup>3</sup>(ベリリウムとして)の濃度で72週間吸入曝露した試験でも、肺腫瘍(腺癌)の発生増加が報告されている<sup>17)</sup>。水酸化ベリリウムは、ラットに50 µg(ベリリウムとして)の用量で1回気管内投与し、さらに10ヵ月後に25 µgを気管内投与した試験において、肺腫瘍(腺癌、腺腫、類表皮癌)の発生増加が報告されている<sup>13)</sup>。酸化ベリリウムは、ラットに1 mg(ベリリウムとして)の用量で1回/週、15週間、気管内投与

した試験において、肺腫瘍（腺癌、腺腫、扁平上皮癌）の発生が増加したことが報告されている<sup>18)</sup>。ベリリウム鉱石（ベリリウムとアルミニウムの珪酸塩）の粒子をラットに  $15 \text{ mg/m}^3$ （ベリリウムとして  $620 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ ）の濃度で 17 ヶ月吸入曝露した試験においても、肺腫瘍（細気管支肺胞上皮腺腫、細気管支肺胞上皮癌、類表皮腫瘍）の発生増加が報告されている<sup>19)</sup>。

これらの結果から、ベリリウムおよびその化合物の発がん性は、動物実験からの証拠が十分であると考えられる。

#### 4. 発がんメカニズムについて

データが少ないためメカニズムは明らかではないが、遺伝毒性はないか、あっても弱いことが示唆されており<sup>20)</sup>、慢性炎症に関連する複数のメカニズムが関与している可能性が指摘されている。

#### 5. 発がん性分類の提案

日本産業衛生学会では、1963年に許容濃度を設定<sup>1)</sup>しており、1986年に発がん分類第2群A<sup>2)</sup>としてきたが、その後の研究により、コホート研究による発がん性に関する報告が増え、肺がんについては有意なリスク増加が確認され、発がん性に関して十分な証拠があると判断した。また、動物実験においてもベリリウムおよびその化合物を経気道投与したラットにおいて悪性の肺腫瘍の発生増加を認める十分な証拠がある。またIARCは、1987年（Supplement 7）においてGroup 2A<sup>4)</sup>としていたが、1993年（vol. 58）において発がん性について十分な証拠があるとしてGroup 1<sup>3)</sup>に変更している。

以上より、ベリリウムおよびその化合物の発がん分類を第2群Aから第1群へ変更することを提案する。

#### 6. 許容濃度について

許容濃度  $0.002 \text{ mg/m}^3$ （1963年提案<sup>1)</sup>は、ヒトへの気道感作性をエンドポイントとして設定されている。発がん性に関するほとんどの疫学論文で曝露濃度が示されていない。動物実験においては、硫酸ベリリウム四水和物エアロゾル亜慢性吸入曝露  $35.8 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ <sup>16)</sup> または慢性吸入曝露  $34.25 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ <sup>17)</sup> で肺腫瘍の発生増加が報告されており、ベリリウム鉱石粒子慢性曝露では  $620 \text{ } \mu\text{g/m}^3$  で肺腫瘍の発生増加が報告されている<sup>19)</sup>。“これらの曝露濃度は、許容濃度よりも明らかに高値であるとまではいえないこと” および “動物実験では発がんの閾値が得られていないこと” により、表中に「 $\psi$ 」のマークを付し、発がん以外の健康影響を指標として許容濃度が設定されている物質として、注意を喚起することとした。

#### 7. 勧告の履歴

2016年度（改定案）	第1群
1986年度（新設）	第2群A

#### 文 献

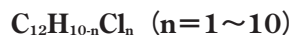
- 1) 産業医学 1972; 14: 50.
- 2) 産業医学 1986; 28: 221.
- 3) IARC monograph Volume 58 (1993) Beryllium and beryllium compounds.
- 4) IARC Monograph Supplement 7 (1987) Beryllium and beryllium compounds.
- 5) Steenland K, Ward E. Lung cancer incidence among patients with beryllium disease: a cohort mortality study. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 1380-1385.
- 6) Infante PF, Wagoner JK, Sprince NL. Mortality patterns from lung cancer and nonneoplastic respiratory disease among white males in the beryllium case registry. *Environ Res* 1980; 21: 35-43.
- 7) Ward E, Okun A, Ruder A, et al. A mortality study of workers at seven beryllium processing plants. *Am J Ind Med* 1992; 22: 885-904.
- 8) Mancuso T, editor, 1979. Occupational lung cancer among beryllium workers: Dusts and Disease. Park Forest, IL: Pathotox Publishers 1979.
- 9) Mancuso TF. Mortality study of beryllium industry workers' occupational lung cancer. *Environ Res* 1980; 21: 48-55.
- 10) Wagoner JK, Infante PF, Bayliss DL. Beryllium: an etiologic agent in the induction of lung cancer, nonneoplastic respiratory disease, and heart disease among industrially exposed workers. *Environ Res* 1980; 21: 15-34.
- 11) Sanderson WT, Ward EM, Steenland K, Petersen MR. Lung cancer case-control study of beryllium workers. *Am J Ind Med* 2001; 39: 133-144.
- 12) Schubauer-Berigan MK, Deddens JA, Steenland K, et al. Adjustment for temporal confounders in a reanalysis of a case-control study of beryllium and lung cancer. *Occup Environ Med* 2008; 65: 379-383.
- 13) Groth DH, Kommineni C, Mackay GR. Carcinogenicity of beryllium hydroxide and alloys. *Environ Res* 1980; 21: 63-84.
- 14) Nickell-Brady C, Hahn FF, Finch GL, Belinsky SA. Analysis of K-ras, p53 and c-raf-1 mutations in beryllium-induced rat lung tumors. *Carcinogenesis* 1994; 15: 257-262.
- 15) Finch GL, March TH, Hahn FF, et al. Carcinogenic responses of transgenic heterozygous p53 knockout mice to inhaled <sup>239</sup>PuO<sub>2</sub> or metallic beryllium. *Toxicol Pathol* 1998; 26: 484-491.
- 16) Schepers GW, Durkan TM, Delahant AB, Creedon FT. The biological action of inhaled beryllium sulfate: a preliminary chronic toxicity study on rats. *AMA Arch Ind Health* 1957; 15: 32-58.
- 17) Reeves AL, Deitch D, Vorwald AJ. Beryllium carcinogenesis. I. Inhalation exposure of rats to beryllium sulfate aerosol. *Cancer Res* 1967; 27: 439-445.
- 18) 石西 伸, 水ノ江元美, 稲益建夫, 久永 明. 気管内注入法による酸化ベリリウムと三酸化ヒ素のラット肺への発がん性について. *福岡医誌* 1980; 71: 19-26.
- 19) Wagner WD, Groth DH, Holtz JL, Madden GE, Stokinger HE. Comparative chronic inhalation toxicity of beryllium ores,



bertrandite and beryl, with production of pulmonary tumors by beryl. *Toxicol Appl Pharmacol* 1969; 15: 10-29.

20) IARC Monograph 100C (2012) Beryllium and beryllium compounds.

### ポリ塩素化ビフェニル類 (PCB)



[CAS No. PCB類: 1336-36-3, 42% 塩素化ビフェニル: 53469-21-9, 54% 塩素化ビフェニル: 11097-69-1]

#### 発がん性分類 第1群

日本産業衛生学会では、2006年にポリ塩化ビフェニル(以下、PCB)の許容濃度を設定<sup>1)</sup>し、発がん分類については1986年に第2群B<sup>2)</sup>、1991年に第2群A<sup>3)</sup>とした。その後、コホート研究および症例対照研究による発がん性に関する報告が増え、また国際がん研究機関(IARC)では2015年発行のモノグラフ vol.107でヒトへの発がん性について十分な証拠があるとしてGroup 1に変更<sup>4)</sup>していることから、発がん性分類について検討した。

#### 1. IARCの発がん分類変更理由

IARCは、1987年にPCBの発がん性評価をGroup 2Aと決定した<sup>5)</sup>。その後、コホート研究および症例対照研究が増えたため、2013年に再評価を行い、ヒトにおける知見として、悪性黒色腫を引き起こす十分な根拠があると判断した。またAryl hydrocarbon (Ah)受容体がメラニン形成を調整することから、メカニズム的にも関連性を説明できるとしている。一方、非ホジキンリンパ腫および乳がんのリスクが高まることにも言及している。ただし、これらはいずれも生物学的には生じうるが、疫学調査結果にばらつきがあり、証拠は限定的とみなされた。また、動物実験においても発がん性を示す十分な根拠があると判断した。これにより、発がん分類をGroup 1に変更している<sup>4)</sup>。

#### 2. ヒト発がんに関する知見

市販されていたPCBは同属体の混合物である。わが国の産業現場で主に使用されてきたのはカネクロール300、400、500および600(商品名、略してKC300、KC400、KC500、KC600)であり、それぞれ三塩素化ビフェニル、四塩素化ビフェニル、五塩素化ビフェニル、六塩素化ビフェニルが主成分である<sup>6)</sup>。海外ではAroclor 1016、1242、1248、1254および1260(商品名)がよく使用されてきたが、それぞれKC300、KC300、KC400、KC500およびKC600に相当する<sup>1)</sup>。その他にClophen、Phenoclor、Pyralene、Fenclor、Delorなどの商品名がある<sup>7)</sup>。なお、油症(Yusho, Yu-Cheng)については、PCBが変性して生成されたポリ塩素化ジベンゾフラン

などの毒性の影響が大きく<sup>8)</sup>、通常使用されていたPCBの影響だけではないため、検討対象としなかった。

#### 1) コホート研究

Princeら<sup>9)</sup>は、Aroclor1254、1242、1016を使用していた2つのコンデンサー製造工場の労働者の調査を行っている。この調査は、Princeら<sup>10)</sup>(Brownら<sup>11)</sup>およびBrown<sup>12)</sup>の最新版)の調査対象者とKimbroughら<sup>13,14)</sup>の調査対象者を合わせ、かつ対象範囲を拡張して実施したものである。対象者は、工場1で1946年から1977年、および工場2で1939年から1976年までに各々1週間以上勤務した者であり、男性6,497名および女性7,961名である。観察期間は1940年から1998年までである。全がんの過剰死亡は見られなかったが(SMR=1.00(95% CI: 0.94-1.06))、多発性骨髄腫および女性の大腸がん(直腸を除く、ICD-9: 152-153)のSMRがそれぞれ1.85(95% CI: 1.23-2.67)および1.31(95% CI: 1.02-1.66)と有意に高く、累積曝露(NIOSHのJob-exposure matrixに基づき、経気道および経皮取り込みを考慮して曝露推定している)の増加とともにリスクの上昇傾向が見られた。また、肝臓・胆管・胆嚢がん(ICD-9: 155-156)、男性の胃がんおよび前立腺がんについては、有意な過剰死亡は見られなかったが、累積曝露との間に正の関連が見られた。

Ruderら<sup>15)</sup>は、Aroclor 1242および1016を使用していたコンデンサー製造工場では1957年から1977年までに1日以上勤務した男性労働者2,717名および女性労働者852名の調査を行っている(Sinksら<sup>16)</sup>の調査の最新版)。観察期間は1957年から1998年までである。全がんの過剰死亡は見られなかったが(SMR=0.90(95% CI: 0.8-1.0))、悪性黒色腫および脳・神経系(ICD-9: 191-192)のがんのSMRがそれぞれ2.43(95% CI: 1.1-4.6)および1.91(95% CI: 1.0-3.3)と有意に上昇し、累積曝露との間には有意ではないが正の関連が見られた。

Ruderら<sup>17)</sup>は、上記2つの調査<sup>7,15)</sup>の対象者を合わせ、追跡期間を延長したコホート研究を行っている。対象者は、3つの工場で1日以上勤務した者であり、男性11,788名および女性13,077名である。観察期間は1960年から2008年までである。全がんの有意な過剰死亡が見られ(SMR=1.06(95% CI: 1.02-1.10))、3ヶ月以上の長期間勤務者では、悪性黒色腫のSMRが1.41(95% CI: 1.01-1.91)と有意に高かった。ただし累積曝露との関連は見られなかった。また、胃がんおよび多発性骨髄腫については、有意な過剰死亡は見られなかったが、累積曝露の増加とともにリスクの有意な上昇が見られた。

Mallinら<sup>18)</sup>は、Aroclor 1242、1254および1016を使用していたコンデンサー製造工場では1944年から1977年までに1日以上勤務した男性1,178名および女性1,707名の調査を行っている。観察期間は1979年から2000年までである。全がんの有意な過剰死亡(男SMR=1.14(95%

CI : 0.95-1.36), 女 SMR = 1.08 (95% CI : 0.95-1.23)) は見られなかったが, 男性の胃がんおよび甲状腺がんの SMR がそれぞれ 2.25 (95% CI : 1.03-4.27) および 15.2 (95% CI : 3.14-44.5) と有意に上昇していた. また肝臓・胆管・胆嚢がん (ICD-9 : 155.0, 155.1, 156) については, 女性の SMR が 2.27 (95% CI : 1.04-4.31) と有意に上昇しており, 男性の SMR も有意ではないが上昇が見られた (SMR = 2.60 (95% CI : 0.84-6.09)). また, 男女合わせた肝臓・胆管がんは, 勤務年数の増加と共にリスクが上昇していた.

Pesatori ら<sup>19)</sup>は, Aroclor 1254, Pyralene 1476, 3010, 3011 を使用していた 2 つのコンデンサー製造工場の労働者の調査を行っている. この調査は, Tironi ら<sup>20)</sup> (Bertazzi ら<sup>21)</sup>の最新版) の調査対象者と別の工場の労働者を合わせて実施したものである. 対象者は, 工場 1 で 1946 年から 1978 年までに 1 週間以上勤務した者, および工場 2 で 1950 年から 1982 年まで勤務した全員であり, 男性 917 名および女性 1,648 名である. 観察期間は 1954 年から 2006 年までである. 全がんの過剰死亡は見られないが (SMR = 1.0 (95% CI : 0.9-1.0)), 男性の胆道がん (ICD-9 : 156) の SMR が 3.91 (95% CI : 1.47-10.41) と有意に上昇していた<sup>5)</sup>.

Yassi ら<sup>22,23)</sup>は, トランス製造工場 で 1946 年から 1975 年までに 1 ヶ月以上勤務した男性労働者 2,222 名の調査を行っている. 観察期間は 1950 年から 1995 年までである. 全がんの有意な過剰死亡は見られなかったが (SMR = 1.23 (95% CI : 0.99-1.52)), 膵臓がんの SMR が 3.56 (95% CI : 1.90-6.09) と有意に上昇していた. また, がん罹患では, 全がん, 膵臓がん, および胆嚢がん で SIR が有意に上昇していた. 著者らは, PCB 曝露だけでなく, 鉱油曝露による影響の可能性も示唆している.

Loomis ら<sup>24)</sup>は, 米国の 5 つの電力会社で 1950 年から 1986 年までに 6 ヶ月以上勤務した男性労働者 138,905 名の調査を行っている. 観察期間は 1955 年から 1988 年までである. 全がんおよび部位別のがんによる有意な過剰死亡はいずれも見られなかった. さらに, 職種と PCB 曝露時間に基づいて各労働者の PCB 曝露評価を行い, 死亡との関連を検討した. その結果, 全がん死亡は PCB 曝露と関連していなかったが, 悪性黒色腫については, 累積曝露時間が長くなるほど相対危険度が高くなった.

以上のように, 研究結果にばらつきが見られるが, 2 つの研究の対象者を合わせた Ruder ら<sup>17)</sup>の研究を除くと, 3 つの研究で肝臓・胆道系の悪性腫瘍 (肝臓・胆管・胆嚢がん<sup>18,23)</sup>, 胆道がん<sup>19)</sup>) の有意なリスク上昇が報告され, また別の研究<sup>9)</sup>では累積曝露の増加とともに肝臓・胆管・胆嚢がんのリスクが上昇している. 悪性黒色腫については, 1 つの研究<sup>15)</sup>でリスクが有意に上昇し, 別の研究<sup>24)</sup>では曝露時間の増加と共にリスクが上昇している.

また胃がんについては, 1 つの研究<sup>18)</sup>で男性のリスクが有意に上昇し, 別の研究<sup>9)</sup>では曝露期間の増加と共にリスクが上昇している.

## 2) 症例対照研究

多くの症例対照研究があるが, 複数のコホート研究でリスク上昇が見られた肝臓・胆道系がん, 胃がんおよび悪性黒色腫に絞って検討する.

Ahrens ら<sup>25)</sup>は, 男性の肝外胆管がん患者 183 人およびコントロール 1,938 人 (年齢と地域でマッチング) を対象として症例対照研究を実施している. PCB を含む化学物質 (PCB 含有オイル, フタル酸, アルキルフェノール, 農薬, ビスフェノール A, クロロフェノール, フェニルフェノール, ホルモン類, 内分泌かく乱化学物質) への職業性の曝露に関する情報はインタビューにより取得した. 対象者を曝露の有無で分類し, 年齢, 地域, 胆石の有無で調整したオッズ比を算出している. PCB 含有オイルへの曝露のオッズ比は 2.8 (95% CI : 1.3-5.9) と有意に上昇していた. その他にはビスフェノール A および内分泌かく乱化学物質への曝露のオッズ比がそれぞれ 2.1 (95% CI : 1.0-4.3) および 1.7 (95% CI : 1.1-2.8) と有意に上昇していた.

Gallagher ら<sup>26)</sup>は, 白人の悪性黒色腫の患者 80 人およびコントロール 310 人 (年齢と居住地でマッチング) を対象として症例対照研究を実施している. 対象者を血漿中 PCB 濃度で 4 群に分類し, 年齢, 性別, 教育, 日射への皮膚感受性, 娯楽的日射時間 (recreational sun exposure hours) で調整したオッズ比を算出している. 総 PCB 濃度の最低群 (<98.01 ng/g 脂肪) に対する最高群 (213.44 ng/g 脂肪) のオッズ比は 6.02 (95% CI : 2.00-18.17) であり, 4 群間で有意な正のトレンドが見られた. ダイオキシン様 PCB および非ダイオキシン様 PCB についても同様の結果が得られた (最高群のオッズ比: ダイオキシン様 PCB 2.84 (95% CI : 1.01-7.97), 非ダイオキシン様 PCB 7.02 (2.30-21.43)). その他にヘキサクロロベンゼン, *cis*-ノナクロル (殺虫剤), *trans*-ノナクロル (殺虫剤) およびマイレックス (殺虫剤, 難燃剤) の最高群のオッズ比がそれぞれ 3.11 (95% CI : 1.05-9.18), 2.27 (95% CI : 1.11-4.62), 4.26 (95% CI : 1.37-13.26) および 2.71 (95% CI : 1.35-5.41) と有意に上昇していた.

胃がんについては, PCB 曝露との関連を検討した症例対照研究は見当たらなかった.

## 3. 動物発がんに関する知見

dd マウスの雌雄各 20 匹に 0, 100, 250, 500 ppm の KC300, KC400 または KC500 を含む食餌を 32 週間与える実験が行われている. KC500 の 500 ppm 群では, 肝腫瘍が雄 17 匹中 9 匹に, 雌 17 匹中 4 匹に認められ, 対照群 (雄 20 匹中 0 匹, 雌 12 匹中 0 匹) と比較して有意に

増加していた ( $p < 0.05$ )。一方, KC300 および KC400 では, 肝腫瘍はいずれの投与群にも認められなかった<sup>4,27)</sup>。

BALB/cJ マウスの雄 50 匹に 300 ppm の Aroclor 1254 を含む食餌を 11 ヶ月与える実験が行われている<sup>4,28)</sup>。投与群では, 生存した 22 匹中 9 匹に hepatoma が認められ, 対照群 (34 匹中 0 匹) と比較して有意に高かった ( $p < 0.001$ ) (IARC は, この研究の「hepatoma」について, 当時は良性あるいは悪性の肝腫瘍を表す用語であり, 論文にはどちらかは示されていないとしている)。

F344 ラットの雌雄各 24 匹に 0, 25, 50, 100 ppm の Aroclor 1254 を含む食餌を 105 週間与えた実験が行われている<sup>4,29)</sup>。肝細胞腺腫・がんは, 雄ではそれぞれ 0, 1, 2, 7 匹, 雌ではそれぞれ 0, 0, 3, 2 匹であり, 雄の最高投与群の発生率が有意に高かった ( $p < 0.05$ )。

Sherman ラットの雌 200 匹に 100 ppm の Aroclor 1260 を含む食餌を 21 ヶ月与えた実験が行われている<sup>4,30)</sup>。投与群では, 肝細胞がんが 184 匹中 26 匹に見られ, 対照群 (173 匹中 1 匹) と比較し有意に高かった ( $p < 0.0001$ )。

SD ラットの雌約 50 匹の 7 群に, 3,3',4,4',5-五塩化ビフェニル (PCB-126) の 0, 30, 100, 175, 300, 550, 1,000 ng/kg 体重を週 5 日間, 104 週間にわたり強制経口投与する実験が行われている<sup>4,31)</sup>。1,000 ng/kg 体重群では, 胆管がんが 53 匹中 22 匹 ( $p < 0.001$ ), 肝細胞腺腫が 53 匹中 7 匹 ( $p = 0.033$ ), 肺の嚢胞状角化上皮腫が 51 匹中 35 匹 ( $p < 0.001$ ), 口内粘膜の歯肉扁平上皮がんが 53 匹中 7 匹 ( $p = 0.01$ ) と対照群に比べ有意に増加しており, いずれも投与量とともに発生率も高くなる傾向が認められた (いずれも  $p < 0.001$ )。

SD ラットの雌約 50 匹の 6 群に, 2,3,4,4',5-五塩化ビフェニル (PCB-118) の 0, 100, 220, 460, 1,000, 4,600  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重を週 5 日間, 105 週間にわたり強制経口投与する実験が行われている<sup>4,32)</sup>。4,600  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重群では, 胆管がんが 49 匹中 36 匹 ( $p < 0.001$ ), 肝細胞腺腫が 49 匹中 24 匹 ( $p < 0.001$ ), 肺の嚢胞状角化上皮腫が 50 匹中 20 匹 ( $p < 0.001$ ) と対照群に比べ有意に増加しており, いずれも投与量とともに発生率も高くなる傾向が認められた (いずれも  $p < 0.001$ )。

これら以外にも多くの動物実験が実施されており, IARC はそれらの研究結果を総括した上で, PCB が動物に対して発がん性を持っていると結論している<sup>4)</sup>。

#### 4. 発がんメカニズムについて

多くの変異原性試験の報告があるが, ほとんどが陰性である<sup>4)</sup>。ただし, 一部の PCB は DNA 損傷試験や染色体切断試験で陽性である。例えば, 3,3',4,4'-四塩化ビフェニルが染色体切断を引き起こすことが, ヒトリンパ球で見られた<sup>33)</sup>。また, IARC は, Ah 受容体がメラニン形成を調整することから, PCB と悪性黒色腫の関連をメ

カニズム的にも説明できるとしている<sup>4)</sup>。

#### 5. 発がん性分類の提案

日本産業衛生学会では, 2006 年に PCB の許容濃度を設定<sup>1)</sup>し, 発がん分類については 1991 年に第 2 群 A<sup>3)</sup>としてきたが, その後コホート研究および症例対照研究による発がん性に関する報告が増え, 複数の疫学研究において, 肝臓・胆道系の悪性腫瘍および悪性黒色腫の有意な関連が報告されたことから, ヒトへの発がん性の十分な証拠があると判断した。一方, 動物実験においても, マウスおよびラットで肝細胞腺腫・がんの発生を認める証拠がある。また, 2013 年に, 国際がん研究機関 (IARC) は発がん性について十分な証拠があるとして Group 1 に変更<sup>4)</sup>している。

以上により, PCB の発がん性分類を, 第 2 群 A から第 1 群へ変更することを提案する。

#### 6. 許容濃度について

日本産業衛生学会では, 塩素痤瘡など皮膚への影響などに基づき, PCB の許容濃度を 0.01  $\text{mg}/\text{m}^3$  に設定している<sup>1)</sup>。今回検討したコホート研究の中で, 曝露濃度が示されているのは 3 論文であったが, その範囲は 0.016~6.8  $\text{mg}/\text{m}^3$  であった。これらの曝露濃度は, 許容濃度よりも明らかに高値であるとは言えないことにより, 表中に「 $\psi$ 」のマークを付し, 発がん以外の健康影響を指標として許容濃度が設定されている物質として, 注意を喚起することとした。

#### 7. 勧告の履歴

2016 年度 (改定案)	発がん性分類	第 1 群
1991 年度 (改定)	発がん性分類	第 2 群 A <sup>3)</sup>
1986 年度 (新設)	発がん性分類	第 2 群 B <sup>2)</sup>

#### 文 献

- 1) 日本産業衛生学会. 許容濃度および生物学的許容値 (2006 年度) の提案理由書. 産業衛生学会誌 2006; 48: 135-147.
- 2) 日本産業衛生学会. 許容濃度等の勧告 (1986). 産業医学 1986; 28: 220-222.
- 3) 日本産業衛生学会. 許容濃度等の勧告 (1991). 産業医学 1991; 33: 285-287.
- 4) International Agency for Research on Cancer. Overall evaluations of carcinogenicity: and updating of IARC monographs, volume 107. Polychlorinated and polybrominated biphenyls. 2015: 39-440.
- 5) International Agency for Research on Cancer. Overall evaluations of carcinogenicity of IARC monographs, volumes 1 to 42, Supplement 7. 1987: 322-326.
- 6) 野馬幸生, 石川 紫, 能勢和聡ら. 保管 PCB 廃棄物の PCBs およびダイオキシン類. 環境化学 2004; 14: 501-518.
- 7) Erickson MD. PCB properties, uses, occurrence, and regulatory history. In: Robertson LW, Hansen LG, eds. PCBs:

- Recent advances in environmental toxicology and health effects. Kentucky: University Press of Kentucky, 2001: xi-xxx.
- 8) 増田義人. 油症を起こした原因化学物質. 小栗一太, 赤峰昭文, 古江増隆編. 油症研究 30 年の歩み. 福岡: 九州大学出版会, 2000: 47-74.
  - 9) Prince MM, Ruder AM, Hein MJ, et al. Mortality and Exposure Response among 14,458 Electrical Capacitor Manufacturing Workers Exposed to Polychlorinated Biphenyls (PCBs). *Environ Health Perspect* 2006; 114: 1508-1514.
  - 10) Prince MM, Hein MJ, Ruder AM, et al. Update: cohort mortality study of workers highly exposed to polychlorinated biphenyls (PCBs) during the manufacture of electrical capacitors, 1940-1998. *Environmental Health: A Global Access Science Source* 2006; 5: 13.
  - 11) Brown DP, Jones M. Mortality and industrial hygiene study of workers exposed to polychlorinated biphenyls. *Arch Environ Health* 1981; 36: 120-129.
  - 12) Brown DP. Mortality of workers exposed to polychlorinated biphenyls-An update. *Arch Environ Health* 1987; 42: 333-339.
  - 13) Kimbrough RD, Doemland ML, LeVois ME. Mortality in male and female capacitor workers exposed to polychlorinated biphenyls. *J Occup Environ Med* 1999; 41: 161-171.
  - 14) Kimbrough RD, Doemland ML, Mandel JS. A mortality update of male and female capacitor workers exposed to polychlorinated biphenyls. *J Occup Environ Med* 2003; 45: 271-282.
  - 15) Ruder AM, Hein MJ, Nilsen N, et al. Mortality among Workers Exposed to Polychlorinated Biphenyls (PCBs) in an Electrical Capacitor Manufacturing Plant in Indiana: An Update. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 18-23.
  - 16) Sinks T, Steele G, Smith AB, Watkins K, Shults RA. Mortality among workers exposed to polychlorinated biphenyls. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 389-398.
  - 17) Ruder AM, Hein MJ, Hopf NB, et al. Mortality among 24,865 workers exposed to polychlorinated biphenyls (PCBs) in three electrical capacitor manufacturing plants: A ten-year update. *Int J Hyg Environ Health* 2014; 217 (0): 176-187.
  - 18) Mallin K, McCann K, D'Aloisio A, et al. Cohort mortality study of capacitor manufacturing workers, 1944-2000. *J Occup Environ Med* 2004; 46: 565-576.
  - 19) Pesatori AC, Grillo P, Consonni D, et al. Update of the mortality study of workers exposed to polychlorinated biphenyls (PCBs) in two Italian capacitor manufacturing plants. *Med Lav* 2013; 104: 107-114.
  - 20) Tironi A, Pesatori A, Consonni D, Zocchetti C, Bertazzi PA. Mortality di lavoratrici esposte a PCB. (Mortality among women workers exposed to PCB. *Epidemiol Prev* 1996; 20: 200-202.
  - 21) Bertazzi PA, Riboldi L, Pesatori A, Radice L, Zocchetti C. Cancer mortality of capacitor manufacturing workers. *Am J Ind Med* 1987; 11: 165-176.
  - 22) Yassi A, Tate R, Fish D. Cancer mortality in workers employed at a transformer manufacturing plant. *Am J Ind Med* 1994; 25: 425-437.
  - 23) Yassi A, Tate R, Routledge M. Cancer incidence and mortality in workers employed at a transformer manufacturing plant: update to a cohort study. *Am J Ind Med* 2003; 44: 58-62.
  - 24) Loomis D, Browning SR, Schenck AP, Gregory E, Savitz DA. Cancer mortality among electric utility workers exposed to polychlorinated biphenyls. *Occup Environ Med* 1997; 54: 720-728.
  - 25) Ahrens W, Mambetova C, Bourdon-Raverdy N, et al. Occupational exposure to endocrine-disrupting compounds and biliary tract cancer among men. *Scand J Work Environ Health* 2007; 33: 387-396.
  - 26) Gallagher RP, MacArthur AC, Lee TK, et al. Plasma levels of polychlorinated biphenyls and risk of cutaneous malignant melanoma: a preliminary study. *Int J Cancer* 2011; 128: 1872-1880.
  - 27) 長崎 弘, 富井莊輔, 妻鹿友一. BHC 及び PCBs によるマウス肝腫瘍発生の要因について. *日本衛生学雑誌* 1975; 30: 134.
  - 28) Kimbrough RD, Linder RE. Induction of adenofibrosis and hepatomas of the liver in BALB-cJ mice by polychlorinated biphenyls (Aroclor 1254). *J Natl Cancer Inst* 1974; 53: 547-552.
  - 29) National Toxicology Program. Bioassay of aroclor for possible carcinogenicity. *Natl Cancer Inst Carcinog Tech Rep Ser* 1978; 38: 1-62.
  - 30) Kimbrough RD, Squire RA, Linder RE, et al. Induction of liver tumor in Sherman strain female rats by polychlorinated biphenyl aroclor 1260. *J Natl Cancer Inst* 1975; 55: 1453-1459.
  - 31) National Toxicology Program. NTP toxicology and carcinogenesis studies of 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl (PCB 126) (CAS No. 57465-28-8) in female Harlan Sprague-Dawley rats (Gavage Studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser* 2006; 520: 4-246.
  - 32) National Toxicology Program. NTP toxicology and carcinogenesis studies of 2,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl (PCB 118) (CAS No. 31508-00-6) in female harlan Sprague-Dawley rats (gavage studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser* 2010; 559: 1-174.
  - 33) Sargent L, Roloff B, Meisner L. In vitro chromosome damage due to PCB interactions. *Mutat Res* 1989; 224: 79-88.

## シクロペンタ [c,d] ピレン



[CAS No. 27208-37-3]

発がん性分類 第 2 群 A

### 1. 発がん性分類の提案

IARC はシクロペンタ [c,d] ピレンをモノグラフ 32 「Polynuclear Aromatic Compounds, Part 1: Chemical, Environmental and Experimental Data」<sup>1)</sup> でマウスの皮膚への塗布で少数の腫瘍発生例およびイニシエータであるとの報告から動物での発がんは限定的な証拠があるとし, 2010 年のモノグラフ 92 「Some Non-heterocyclic Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Some Related Exposures」<sup>2)</sup> で追加のデータから Group 2A とした.

シクロペンタ [c,d] ピレンについてのヒトの疫学データは示されていない. 動物実験については, マウスでの腫瘍増加が報告されている. すなわち 9 週齢の雌 Swiss マウスにベンゾ (a) ピレンとともに週 2 回 48 週間に総量として 0, 5, 15 および 45  $\mu\text{g}$  を塗布したところ, 皮膚腫瘍の量反応関係が認められた<sup>3)</sup>. 新生仔の雌雄

Swiss-Webster BLU: ha マウスに 1/7, 2/7, 4/7 の割合で 3 回に分けて総量として 0, 350, 700, 1,050, 1,400 および 1,750  $\mu\text{g}$  を腹腔内投与した 26 週後に肺腫瘍が有意に増加した<sup>4)</sup>. 6 から 8 週齢の雄 A/J マウスへ 10, 50, 100 および 200  $\text{mg}/\text{kg}$  を 1 回腹腔内投与したところ 10  $\text{mg}/\text{kg}$  体重以上の腹腔内投与で 8 ヶ月後に肺腺腫が有意に増加した<sup>5,6)</sup>. 以上の結果より, シクロペンタ [c,d] ピレンの発がん性は動物実験の強い証拠があると考えられた.

シクロペンタ [c,d] ピレンは代謝され, 3,4-dihydrodiol 体および 9,10-dihydrodiol 体となるが, とくに 3,4-dihydrocyclopenta (c,d) pyrene の発がん性が指摘されている<sup>7)</sup>. 以上の結果より, シクロペンタ [c,d] ピレンは代謝活性化された物質が発がん性を示す証拠があると考えられた.

以上より, 日本産業衛生学会はシクロペンタ [c,d] ピレンを第 2 群 A とすることを提案する.

## 2. 勧告の履歴

2016 年度 (新設) 発がん性分類 第 2 群 A

## 文 献

- 1) IARC. Monograph 32 Polynuclear Aromatic Compounds, Part 1: Chemical, Environmental and Experimental Data. Lyon: IARC, 1983: 269-276.
- 2) IARC. Monograph 92 Some Non-heterocyclic Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Some Related Exposures. Lyon: IARC, 2010: 425-426.
- 3) Cavalieri E, Munhall A, Rogan E, Salmasi S, Patil K. Sincarcinogenic effect of the environmental pollutants cyclopenteno [cd] pyrene and benzo [a] pyrene in mouse skin. *Carcinogenesis* 1983; 4: 393-397.
- 4) Busby WF Jr, Stevens EK, Kellenbach ER, Cornelisse J, Lugtenburg, J. Dose-response relationships of the tumorigenicity of cyclopenta [cd] pyrene, benzo [a] pyrene and 6-nitrochrysene in a newborn mouse lung adenoma bioassay. *Carcinogenesis* 1988; 9: 741-746.
- 5) Nesnow S, Ross JA, Nelson G, et al. Cyclopenta [cd] pyrene-induced tumorigenicity, Ki-ras codon 12 mutations and DNA adducts in strain A/J mouse lung. *Carcinogenesis* 1994; 15: 601-606.
- 6) Ross JA, Nelson GB, Wilson KH, et al. Adenomas induced by polycyclic aromatic hydrocarbons in strain A/J mouse lung correlate with time-integrated DNA adduct levels. *Cancer Res* 1995; 55: 1039-1044.
- 7) Cavalieri E, Rogan E, Toth B, Munhall A. Carcinogenicity of the environmental pollutants cyclopenteno-[cd] pyrene and cyclopentano [cd] pyrene in mouse skin. *Carcinogenesis* 1981; 2 (4): 277-281.

## ジベンゾ [a,h] アントラセン



[CAS No. 53-70-3]

発がん性分類 第 2 群 A

### 1. 発がん性分類の提案

IARC は 1973 年のモノグラフ 3 「Certain Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Heterocyclic Compounds」<sup>1)</sup>において, ジベンゾ [a,h] アントラセンをヒトのデータはないが動物実験により多種動物での投与および皮膚への塗布により発がん性が認められているとし, モノグラフ 32 「Polynuclear Aromatic Compounds, Part 1: Chemical, Environmental and Experimental Data」<sup>2)</sup>で動物での発がんは十分な証拠があることを再確認し Group 2A に分類, 2010 年のモノグラフ 92 「Some Non-heterocyclic Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Some Related Exposures」<sup>3)</sup>で追加のデータをまとめた.

ジベンゾ [a,h] アントラセンについてのヒトの疫学データは示されていない. 動物実験については, マウス, ラットおよびハムスターなどでの腫瘍増加が報告されている. 4 から 5 週齢の雌 BALB/c マウスに 15  $\text{mg}$  を胃内投与で 60 週後に乳腺腺腫が有意に増加した<sup>4)</sup>. 30 日齢の雌 Sprague-Dawley ラットに週 3 回で 20 回投与で総量として 6  $\text{mg}$  を皮下投与で 37 週後に, 全匹に肉腫が発生した<sup>5)</sup>. 以上の結果より, ジベンゾ [a,h] アントラセンの発がん性は動物実験の強い証拠があると考えられた.

ジベンゾ [a,h] アントラセンは代謝活性化され, 代謝物の中でも 3,4-diol-1,2-epoxide 体の活性が高く<sup>6)</sup>, 7 から 8 週齢の雌 CD-1 マウスへの 0.28~45  $\mu\text{g}$  の 1 回皮膚塗布およびその後プロモータの皮膚塗布により皮膚がんの増加が示されている<sup>7)</sup>. 以上の結果より, ジベンゾ [a,h] アントラセンは代謝活性化された物質が発がん性を示す証拠があると考えられた.

以上より, 日本産業衛生学会はジベンゾ [a,h] アントラセンを第 2 群 A とすることを提案する.

### 2. 勧告の履歴

2016 年度 (新設) 発がん性分類 第 2 群 A

## 文 献

- 1) IARC. Monograph 3 Certain Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Heterocyclic Compounds. Lyon: IARC, 1973: 178-196.
- 2) IARC. Monograph 32 Polynuclear Aromatic Compounds, Part 1: Chemical, Environmental and Experimental Data. Lyon: IARC, 1983: 299-308.
- 3) IARC. Monograph 92 Some Non-heterocyclic Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Some Related Exposures. Lyon:

IARC, 2010: 428-431.

- 4) Biancifiore C, Caschera F. The relation between pseudopregnancy and the chemical induction by four carcinogens of mammary and ovarian tumours in BALB/C mice. *Br J Cancer* 1962; 16: 722-730.
- 5) Flesher JW, Horn J, Lehner AF. Comparative carcinogenicity of picene an dibenz [a,h] anthracene in the rat. *Biochem biophys Res Commun* 2002; 290: 275-279.
- 6) Wood AW, Levin W, Thomas PE, et al. Metabolic activation of dibenzo (a,h) anthracene and its dihydrodiols to bacterial mutagens. *Cancer Res* 1978; 38 (7): 1967-1973.
- 7) Buening MK, Levin W, Wood AW, et al. Tumorigenicity of the dihydrodiols of dibenzo (a,h) anthracene on mouse skin and in newborn mice. *Cancer Res* 1979; 39: 1310-1314.

**ジベンゾ [a,j] アクリジン**  
**C<sub>21</sub>H<sub>13</sub>N**  
**[CAS No. 224-42-0]**  
**発がん性分類 第 2 群 A**

### 1. 発がん性分類の提案

IARC は 1973 年のモノグラフ 3 「Certain Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Heterocyclic Compounds」<sup>1)</sup>において、ジベンゾ [a,j] アクリジンをヒトのデータはないがマウスの皮膚塗布で皮膚がん、皮下投与で肉腫、経口投与で肺腫瘍の発生が認められ動物での発がん性は十分な証拠があるとし、モノグラフ 32 「Polynuclear Aromatic Compounds, Part 1: Chemical, Environmental and Experimental Data」<sup>2)</sup>で動物での発がんは十分な証拠があり Group 2B に分類し、2013 年のモノグラフ 103 「Bitumens and Bitumen Emissions, and Some N- and S-Heterocyclic Polycyclic Aromatic Hydrocarbons」<sup>3)</sup>で追加のデータをまとめ Group 2A に分類した。

ジベンゾ [a,j] アクリジンについてのヒトの疫学データは示されていない。動物実験については、マウスでの腫瘍増加が報告されている。7 から 8 週齢の雌 Hsd : (ICR) BR マウスに 13.95 μg を週 2 回皮膚塗布し 99 週後に皮膚腫瘍が有意に増加した<sup>4)</sup>。7 から 8 週齢の雌 Hsd : (ICR) BR マウスに 55.8 μg を 1 回皮膚塗布した後、プロモータとして TPA (12-O-Tetradecanoylphorbol 13-acetate) を皮膚塗布した結果、皮膚の乳頭腫が有意に増加した<sup>5)</sup>。以上の結果より、ジベンゾ [a,j] アクリジンの発がん性は動物実験の証拠があると考えられた。

ジベンゾ [a,j] アクリジンの代謝物である trans-3,4-dihydroxy-anti-1,2-epoxy-1,2,3,4-tetrahydrodibenz [a,j] acridine が DNA アダクトに関与している<sup>6)</sup>ことが示されている。以上の結果より、ジベンゾ [a,j] アクリジンは代謝活性化された物質が発がん性を示す証拠があると考えられた。

以上より、日本産業衛生学会はジベンゾ [a,j] アクリ

ジンを第 2 群 A とすることを提案する。

### 2. 勧告の履歴

2016 年度 (新設) 発がん性分類 第 2 群 A

### 文 献

- 1) IARC. Monograph 3 Certain Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Heterocyclic Compounds. Lyon: IARC, 1973: 254-259.
- 2) IARC. Monograph 32 Polynuclear Aromatic Compounds, Part 1: Chemical, Environmental and Experimental Data. Lyon: IARC, 1983: 283-288.
- 3) IARC. Monograph 103 Bitumens and Bitumen Emissions, and Some N- and S-Heterocyclic Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. Lyon: IARC, 2013: 241-246.
- 4) Warshawsky D, Barkley W, Miller ML, et al. Carcinogenicity of 7H-dibenzo [c,g] carbazole, dibenz [a,j] acridine and benzo [a] pyrene in mouse skin and liver following topical application. *Toxicology* 1994; 93: 135-149.
- 5) Warshawsky D, Barkley W, Miller ML, et al. Comparative tumor-initiating ability of 7H-dibenzo (c,g) carbazole and dibenz (a,j) acridine in mouse skin. *Toxicology* 1992; 71: 233-243.
- 6) Xue W, Schneider J, Mitchell K, et al. trans-3,4-dihydroxy-anti-1,2-epoxy-1,2,3,4-tetrahydrodibenz [a,j] acridine involvement in dibenz [a,j] acridine DNA adduct formation in mouse skin consistent with Ha-ras mutation patterns in tumors. *Chem Res Toxicol* 2001; 14: 871-878.

**ジベンゾ [a,l] ピレン**

**C<sub>24</sub>H<sub>14</sub>**

**[CAS No. 191-30-0]**  
**発がん性分類 第 2 群 A**

### 1. 発がん性分類の提案

IARC はモノグラフ 32 「Polynuclear Aromatic Compounds, Part 1: Chemical, Environmental and Experimental Data」<sup>1)</sup>で動物での発がん性は十分な証拠があるとし Group 2B に分類し、2010 年のモノグラフ 92 「Some Non-heterocyclic Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Some Related Exposures」<sup>2)</sup>で追加のデータをまとめ Group 2A に分類した。

ジベンゾ [a,l] ピレンについてのヒトの疫学データは示されていない。動物実験については、マウスおよびラットなどで腫瘍増加が報告されている。8 週齢の雌 SENCAR マウスに各々 0.30, 1.2, 2.4 μg を週 1 回 40 週間皮膚塗布し 48 週間後に扁平上皮乳頭腫と癌および肺腺腫などが有意に増加した<sup>3)</sup>。8 週齢の雌 SENCAR マウスの皮膚でのイニシエーション・プロモーション試験で 242 μg を 1 回皮膚塗布し 26 週後に有意に乳頭腫が増加した<sup>4)</sup>。また、8 週齢の雌 SD ラットに各々 605, 2420 μg を乳腺内に 1 回投与し 24 週後に乳腺の腺癌と線維肉腫が

有意に増加した<sup>5)</sup>。以上の結果より、ジベンゾ [a,l] ピレンの発がん性は動物実験の強い証拠があると考えられた。

ジベンゾ [a,l] ピレンの一部は代謝活性化され anti-dibenzo [a,l] pyrene-11,12-diol-13,14-oxide-DNA アダクトを形成する<sup>6)</sup>ことが示されている。以上の結果より、ジベンゾ [a,l] ピレンは代謝活性化された物質が発がん性を示す証拠があると考えられた。

以上より、日本産業衛生学会はジベンゾ [a,l] ピレンを第2群 A とすることを提案する。

## 2. 勧告の履歴

2016 年度 (新設) 発がん性分類 第2群 A

### 文 献

- 1) IARC. Monograph 32 Polynuclear Aromatic Compounds, Part 1: Chemical, Environmental and Experimental Data. Lyon: IARC, 1983: 343-347.
- 2) IARC. Monograph 92 Some Non-heterocyclic Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Some Related Exposures. Lyon: IARC, 2010: 442-449.
- 3) Higginbotham S, RamaKrishna NVS, Johansson SL, Rogan EG, Cavalieri EL. Tumor-initiating activity and carcinogenicity of dibenzo [a,l] pyrene versus 7,12-dimethylbenz [a] anthracene and benzo [a] pyrene at low doses in mouse skin. *Carcinogenesis* 1993; 14: 875-878.
- 4) Cavalieri E, Rogan E, Higginbotham S, Cremonesi P, Salmasi S. Tumor-initiating activity in mouse skin and carcinogenicity in rat mammary gland of dibenzo [a] pyrenes: The very potent environmental carcinogen dibenzo [a,l] pyrene. *J Cancer Res clin Oncol* 1989; 115: 67-72.
- 5) Cavalieri EL, Higginbotham S, RamaKrishna NVS, et al. Comparative dose-response tumorigenicity studies of dibenzo [a,l] pyrene versus 7,12-dimethylbenz [a] anthracene, benzo [a] pyrene and two dibenzo [a,l] pyrene dihydrols in mouse skin and rat mammary gland. *Carcinogenesis* 1991; 12: 1939-1944.
- 6) Prahalad AK, Ross JA, Nelson GB, et al. Dibenzo [a,l] pyrene-induced DNA adduction, tumorigenicity, and Ki-ras oncogene mutations in strain A/J mouse lung. *Carcinogenesis* 1997; 18: 1955-1963.

### 1-ニトロピレン



[CAS No. 5522-43-0]

発がん性分類 第2群 A

#### 1. 発がん性分類の提案

IARC は 1989 年のモノグラフ 46 「Diesel and Gasoline Engine Exhausts and Some Nitroarenes」<sup>1)</sup>において、1-ニトロピレンを Group 2B に分類した。その後の動物実験による体内動態および代謝についての報告を踏まえ、2014 年のモノグラフ 105 「Diesel and Gasoline Engine Exhausts and Some Nitroarenes」<sup>2)</sup>で、動物実験について十分な証拠があると評価して、1-ニトロピレンを

Group 2A に分類した。

1-ニトロピレンについてのヒトの疫学データは示されていない。動物実験については、マウスおよびラットでの腫瘍増加が報告されている。新生仔の雄 CD-1 マウスに 1/7, 2/7, 4/7 の割合で 3 回に分けて総量として 173 あるいは 692  $\mu\text{g}$  を腹腔内投与した 1 年後に肝腫瘍が有意に増加した<sup>3)</sup>。また、6 から 8 週齢の雌雄 A/J マウスに 6 週間に 17 回に分けて総量として 175, 525 および 1,575 mg/kg 体重を各々腹腔内投与した結果、24 週後に高曝露群に肺腫瘍の有意な増加があった<sup>4)</sup>。また、雌 SD ラットに出生後 4 時間以内に 1 回、その後週 1 回、16 週間、1 回あたり 0, 24, 62 mg/kg 体重を経口投与した結果、96 週後、対照群に比べ乳腺癌が有意に増加し、高曝露群で肺腺腫および肺腺癌を合わせた発生が有意に増加した<sup>5)</sup>。以上の結果より、1-ニトロピレンの発がん性は動物実験の強い証拠があると考えられた。

1-ニトロピレンは環の酸化やニトロ基の還元によって代謝され、ヒドロキシルアミノ代謝物が DNA と付加体 (N-(deoxyguanosin-8-yl)-1-aminopyrene) を生成<sup>6,7)</sup>、サルモネラ菌あるいはヒト細胞で GC から TA への塩基置換による DNA ダメージを起こし<sup>8)</sup>、また酸化代謝物が変異原性を示す<sup>9)</sup>ことが示されている。以上の結果より、1-ニトロピレンは代謝活性化された物質が発がん性を示す証拠があると考えられた。

以上より、日本産業衛生学会は 1-ニトロピレンを第2群 A とすることを提案する。

## 2. 勧告の履歴

2016 年度 (新設) 発がん性分類 第2群 A

### 文 献

- 1) IARC. Monograph 46 Diesel and Gasoline Engine Exhausts and Some Nitroarenes. Lyon: IARC, 1987: 321-358.
- 2) IARC. Monograph 105 Diesel and Gasoline Engine Exhausts and Some Nitroarenes. Lyon: IARC, 2014: 621-688.
- 3) Wislocki PG, Bagan ES, Lu AY, et al. Tumorigenicity of nitrated derivatives of pyrene, benz [a] anthracene, chrysene and benzo [a] pyrene in the newborn mouse assay. *Carcinogenesis*. 1986 Aug; 7 (8): 1317-1322.
- 4) El-Bayoumy K, Hecht SS, Sackl T, Stoner GD. Tumorigenicity and metabolism of 1-nitropyrene in A/J mice. *Carcinogenesis* 1984 Nov; 5 (11): 1449-1452.
- 5) El-Bayoumy K, Rivenson A, Johnson B, DiBello J, Little P, Hecht SS. Comparative tumorigenicity of 1-nitropyrene, 1-nitrosopyrene, and 1-aminopyrene administered by gavage to Sprague-Dawley rats. *Cancer Res* 1988; 48 (15): 4256-4260.
- 6) Malia SA, Vyas RR, Basu AK. Site-specific frame-shift mutagenesis by the 1-nitropyrene-DNA adduct N-(deoxyguanosin-8-yl)-1-aminopyrene located in the (CG) 3 sequence: effects of SOS, proofreading, and mismatch repair. *Biochemistry* 1996; 35 (14): 4568-4577.

- 7) Watt DL, Utzat CD, Hilario P, Basu AK. Mutagenicity of the 1-nitropyrene-DNA adduct N-(deoxyguanosin-8-yl)-1-aminopyrene in mammalian cells. *Chem Res Toxicol* 2007; 20 (11): 1658-1664.
- 8) Silvers KJ, Eddy EP, McCoy EC, Rosenkranz HS, Howard PC. Pathways for the mutagenesis of 1-nitropyrene and dinitropyrenes in the human hepatoma cell line HepG2. *Environ Health Perspect* 1994; 102 Suppl 6: 195-200.
- 9) Rosser PF, Ramachandran P, Sangaiah R, Austin RN, Gold A, Ball LM. Role of O-acetyltransferase in activation of oxidised metabolites of the genotoxic environmental pollutant 1-nitropyrene. *Mutat Res* 1996; 369 (3-4): 209-220.

## 6-ニトロクリセン



[CAS No. 7496-02-8]

発がん性分類 第2群A

### 1. 発がん性分類の提案

IARC は 1989 年のモノグラフ 46「Diesel and Gasoline Engine Exhausts and Some Nitroarenes」において、6-ニトロクリセンを Group 2B に分類した。その後の動物実験の結果の体内動態および代謝についての報告を踏まえ、2014 年のモノグラフ 105「Diesel and Gasoline Engine Exhausts and Some Nitroarenes」<sup>2)</sup>で、動物実験について十分な証拠があると評価して、6-ニトロクリセンを Group 2A に分類した。

6-ニトロクリセンについてのヒトの疫学データは示されていない。動物実験については、マウスおよびラットでの腫瘍増加が報告されている。新生仔の雌雄 Swiss-Webster BLU-Ha マウスに 3 回に分けて総量として 0, 38, 189  $\mu\text{g}$  を腹腔内投与し 26 週後で肺腫瘍が有意に増加した<sup>3)</sup>。新生仔の雌雄 CD-1 マウスに 3 回に分けて総量として 0, 692  $\mu\text{g}$  を腹腔内投与した 1 年後に肝臓の腺腫と腺癌および悪性リンパ腫の有意な増加が見られた。また 10 週齢の雌雄 CD-1 マウスに 173  $\mu\text{g}$  を 1 回腹腔内投与した 1 年後に肝腫瘍、肺腫瘍および悪性リンパ腫が有意に増加した<sup>4)</sup>。50 から 55 日齢の雌 CD-1 マウスの皮膚に 10 回に分けて総量として 1 mg を塗布後、プロモータとして TPA (12-O-Tetradecanoylphorbol 13-acetate) を 25 週塗布した結果、扁平上皮乳頭腫が有意に増加した<sup>5)</sup>。また、30 日齢の雌仔 CD-1 ラットに毎週 1 回投与を 8 週間続けて総量として 0, 24.7, 49.5 および 989  $\mu\text{g}$  を経口投与した 23 週後に乳腺癌などが有意に増加した<sup>6)</sup>。以上の結果より、6-ニトロクリセンの発がん性は動物実験の強い証拠があると考えられた。

6-ニトロクリセンは環酸化などの代謝を経て、ヒドロキシルアミノ代謝物が DNA との付加体 5-(deoxyguanosin-N<sub>2</sub>-yl)-1,2-dihydroxy-1,2-dihydro-6-aminochryseneなどを生成する<sup>7,8)</sup>ことが示されている。以上の結果より、

6-ニトロクリセンは代謝活性化された物質が発がん性を示す証拠があると考えられた。

以上より、日本産業衛生学会は 6-ニトロクリセンを第 2 群 A とすることを提案する。

### 2. 勧告の履歴

2016 年度 (新設) 発がん性分類 第 2 群 A

### 文 献

- 1) IARC. Monograph 46 Diesel and Gasoline Engine Exhausts and Some Nitroarenes. Lyon: IARC, 1987: 267-276.
- 2) IARC. Monograph 105 Diesel and Gasoline Engine Exhausts and Some Nitroarenes. Lyon: IARC, 2014: 577-600.
- 3) Busby WF Jr, Garner RC, Chow FL, et al. 6-Nitrochrysene is a potent tumorigen in newborn mice. *Carcinogenesis* 1985; 6 (5): 801-803.
- 4) Wislocki PG, Bagan ES, Lu AY, et al. Tumorigenicity of nitrated derivatives of pyrene, benz [a] anthracene, chrysene and benzo [a] pyrene in the newborn mouse assay. *Carcinogenesis* 1986; 7 (8): 1317-1322.
- 5) El-Bayoumy K, Hecht SS, Hoffmann D. Comparative tumor initiating activity on mouse skin of 6-nitrobenzo [a] pyrene, 6-nitrochrysene, 3-nitroperylene, 1-nitropyrene and their parent hydrocarbons. *Cancer Lett* 1982; 16 (3): 333-337.
- 6) El-Bayoumy K, Desai D, Boyiri T, et al. Comparative tumorigenicity of the environmental pollutant 6-nitrochrysene and its metabolites in the rat mammary gland. *Chem Res Toxicol* 2002; 15 (7): 972-978.
- 7) El-Bayoumy K, Sharma AK, Lin JM, et al. Identification of 5-(deoxyguanosin-N<sub>2</sub>-yl)-1,2-dihydroxy-1,2-dihydro-6-aminochrysene as the major DNA lesion in the mammary gland of rats treated with the environmental pollutant 6-nitrochrysene. *Chem Res Toxicol* 2004; 17 (12): 1591-1599.
- 8) Boyiri T, Leszczynska J, Desai D, Amin S, Nixon DW, El-Bayoumy K. Metabolism and DNA binding of the environmental pollutant 6-nitrochrysene in primary culture of human breast cells and in cultured MCF-10A, MCF-7 and MDA-MB-435s cell lines. *Int J Cancer* 2002; 100 (4): 395-400.

## タングステンカーバイドを含むコバルト金属

Co [CAS No. 7440-48-4]

WC [CAS No. 12070-12-1]

発がん性分類 第 2 群 A

### 1. 発がん性分類の提案

日本産業衛生学会は、1995 年に「コバルトおよびコバルト化合物」を第 2 群 B としている<sup>1)</sup>。また、脚注として「発がんに関与する物質のすべてが同定されているわけではない」と記載している。その後のコホート研究による発がん性に関する報告が増え、国際がん研究機関 (IARC) においても、2006 年のモノグラフ (Vol. 86)<sup>2)</sup>において、「タングステンカーバイドを含むコバルト金属」を Group 2A に変更し、「タングステンカーバイドを含ま



ないコバルト金属」,「硫酸コバルトおよび他の水溶性コバルト (II) 塩」を Group2B と分類していることから, 発がん性分類について検討した。

コバルトは, 携帯電話やノートパソコン等に使用されるリチウムイオン二次電池として主に使われている。その他, 合金材料として幅広い用途で使われており, ニッケル, モリブデン, クロム, 鉄, タングステン等との合金は, 超硬合金として切削工具や耐磨工具に利用されたり, 特殊銅部品として工作機械部品や航空機エンジン部品等に利用されている。炭化タングステン (タングステンカーバイド) とコバルトを焼結させたものは, その代表的なものである。炭酸コバルトは, 永久磁石や VTR テープ等の磁性材料のほか, パソコン・携帯電話や電気自動車等の蓄電池, 重油脱硫用等の触媒等に使われている。酸化コバルトは, 古くから磁器の染付けに用いられている藍色の顔料 (呉須) の主な成分で, 塩化コバルトとともに陶磁器やガラスの青色の顔料, 触媒に使われている。塩化コバルト (無水和物) は, 塗料, 陶磁器の着色剤のほか, メッキ, インキ乾燥剤用原料等に使われているほか, 乾湿指示薬として利用されており, 乾燥剤のシリカゲルにも, 塩化コバルトを染み込ませている青いタイプのものである。また, 塩化コバルトは, 触媒の製造, 保健用医薬品, 毒ガスの吸着剤にも用いられている。硫酸コバルトは, 触媒, 磁性粉 (磁気テープの原料), 蓄電池やメッキ等の表面処理薬剤等に使われているほか, 食欲不振等を防ぐため家畜等の飼料にも添加されている<sup>3)</sup>。

## 2. IARC の発がん分類変更理由

2006 年のモノグラフ<sup>2)</sup>における疫学の証拠は, 超硬合金製造工場での「タングステンカーバイドを含むコバルト金属」の粉塵への曝露等による肺がんリスクの増加に基づいているが, これらの報告には喫煙や他の発がん物質による交絡等の可能性があると考えられることから限定された証拠と評価している。また, コバルト金属粉末は筋肉内投与によってラットに肉腫の発生が報告されている。

## 3. ヒト発がんに関する知見

スウェーデンとフランスの超硬合金工場作業員コホートの調査結果が報告されている。

スウェーデンの超硬合金工場作業員男性 3,163 名 (1940-82 年に従事) を, 1951 から 82 年に追跡した<sup>4)</sup>。曝露レベルは 4 段階で, 気中コバルト濃度が, 2 以下, 1~5, 10~30, 60~11,000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$  で, 粉じんは, タングステンカーバイドを含む。292 名の死亡がみられ, SMR は 0.96, がん死は 73 名で, SMR1.05 (0.82-1.32), その内肺がんは 17 名で, SMR1.34 (0.77-2.13) であった。曝露レ

ベルで差はなかったが, 10 年以上の従事者で, 曝露開始から 20 年以上の作業員では, 肺がんの SMR は 2.78 (1.11-5.72) であった。喫煙は一般集団と同じであったとされるが, 他の要因の調整は, 十分ではない。

フランスの 709 名の超硬合金男性作業員の 1956~89 年の追跡調査<sup>5)</sup>では, 曝露レベルを, 非曝露群, 低濃度曝露群 (気中コバルト濃度 < 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , 尿中コバルト 0.01~0.02  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ), 中濃度曝露群 (気中コバルト 15~40  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ; 尿中コバルト 0.01~0.10  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ), 高濃度曝露群 (気中コバルト > 50  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ; 尿中コバルト 0.02~0.28  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ) の 4 群に分けている。総死亡の SMR は 1.05 (0.82-1.31), 肺がん死 10 名の SMR は 2.13 (1.02-3.93), その内, 高濃度曝露群では, 肺がん死 6 名で SMR5.03 (1.85-10.95) であったが, 低, 中濃度曝露群では, それぞれ 0, 3 名であり有意ではなかった。

この継続調査<sup>6)</sup>では, 上記工場を含む 10 工場で, タングステンカーバイドを含むコバルト金属曝露者 7,459 名 (男 5,777, 女 1,682) を, 1945~91 年まで追跡し, 総死亡 684 名の SMR0.93, 肺がん死 63 名の SMR1.30 (1.00-1.66) を得ている。この中から, 肺がん 61 名, 対照 180 名の Nested case control 研究がなされた。タングステンカーバイドを含むコバルト金属曝露のオッズ比は, 1.93 (1.03-3.62) で, 累積曝露により 4 群に分けると, オッズ比は, 低い群から, 1.00, 2.64, 2.59, 4.13 であった。焼結前粉じんの曝露者ではオッズ比は 1.69 (0.88-3.27) であり, 累積曝露との関連があった。焼結後粉じん曝露者のオッズ比は 1.26 (0.66-2.40) で, 累積曝露との関連はなかった。タングステンカーバイドを含まないコバルト金属のみの曝露者では, オッズ比 2.21 (0.99-4.90) であった。

Wild らは<sup>7)</sup>, 上記 10 工場の内最大の工場で, より詳細な曝露推定を行い, 1968-92 年に, 2,860 名を追跡し, 総死亡 399 名から SMR1.02 (0.92-1.13), 肺がん死 46 名から SMR1.70 (1.24-2.26), 内, 低濃度曝露者では肺がん死 20 名から SMR1.41 (0.86-2.17), 高濃度曝露者では肺がん死 26 名から SMR2.02 (1.32-2.96) を得た。焼結前曝露では, 2.42 (1.10-4.59), 焼結後では 1.28 (0.41-2.98) であった。

国内では, 肺癌が合併したとみられるコバルトタングステン合金作業員のびまん性肺疾患の症例報告がある<sup>8)</sup>。

その他, コバルト金属製造工場<sup>9)</sup>, コバルト尖硝石工場<sup>10)</sup>の調査では, 肺がんに関して有意な結果を見ていない。

## 4. 動物発がんに関する知見

金属コバルトの吸入試験は NTP により実施されている<sup>11)</sup>。雌雄各 50 匹のラットとマウスに, 0, 1.25, 2.5, 5  $\text{mg}/\text{m}^3$  の濃度で 6 時間/日, 週 5 日, 計 105 週間曝露した。ラットは, 肺に細気管支-肺胞上皮がんが濃度依存的

に発生し (雄で 0, 16, 34, 36, 雌で 0, 9, 17, 30 匹), 雌雄とも最低濃度の 1.25 mg 群まで有意な増加であった。また, 副腎に良性と悪性の褐色細胞腫が雌雄で, 睪臓に睪島腫瘍が雄で濃度依存的に発生増加し, 主に 2.5 mg 以上の群で有意な増加が認められた。マウスでも肺に細気管支-肺胞上皮がんが濃度依存的に発生増加し (雄で 11, 38, 42, 46, 雌で 5, 25, 38, 43 匹), 雌雄とも最低濃度の 1.25 mg 群まで有意な増加であった。

コバルト金属の筋注投与試験が行われている。雌雄各 10 匹のラットに, コバルト金属粉末 28 mg を 1 回筋注した結果, 雄 4/10, 雌 5/10 の投与部に肉腫が見られた<sup>12)13)</sup>。2 群の 10 匹のラットで胸腔内 (横隔膜と肋間) に 28 mg コバルト金属粉末を投与し, 生存した 12 匹の内 4 匹に肉腫が見られた<sup>14)</sup>。ウサギ 15 から 20 匹に, コバルト金属粉末が, 大腿骨に投与され, 2 匹に肉腫が見られた<sup>15)</sup>。

コバルト-クロム-モリブデン合金 28 mg の, 80 匹雌ラットへの筋注では, 16 匹に肉腫が見られた<sup>16)17)</sup>。しかし, 同量のより大きな粒子の筋肉内移植では, ラット, モルモットに, 腫瘍は見られなかった<sup>18)</sup>。コバルト-クロム-モリブデン合金 2 mm 径ペレットの皮下投与では腫瘍は見られなかった<sup>19)</sup>。コバルトとクロム, ニッケル, モリブデン, タングステン, ジルコニウムの各合金が, ラットとウサギ大腿骨に投与されたが, 腫瘍はできなかった<sup>20)</sup>。コバルト-クロム-モリブデン合金を, ラット 20 匹の腹腔に, 600 mg/kg 投与し, 組織球腫, 肉腫が各 1 匹に見られた<sup>21)</sup>。

コバルト-アルミニウム-クロム尖硝石を, 50 匹のラットに, 10 mg/kg を 2 週ごと, 18 回気管内投与した実験では, 扁平上皮がんが雄 1, 雌 2 匹に見られた<sup>21)</sup>。

ラットに, 5 mg のコバルトおよびコバルト硫酸を, 腎投与したが, 腫瘍はできなかった<sup>22)</sup>。

## 5. 発がんメカニズムについて

遺伝毒性試験の結果は, 金属コバルトおよび合金は, DNA 鎖切断, コメットアッセイ, 小核試験で陽性を示している。発がんのメカニズムとしては, 活性酸素の生成や金属から溶出されるコバルトイオンにより修復酵素の成分である亜鉛が, コバルトに置き換わることによる活性の抑制が考えられ, 特にタングステンカーバイドと共存する場合は, コバルト単体の場合よりも活性酸素を作り, より強い変異原性を示すようである。

## 6. 発がん性分類の提案

日本産業衛生学会では, 1995 年に発がん分類第 2 群 B としてきた<sup>1)</sup>が, その後の研究により, コホート研究による「タングステンカーバイドを含むコバルト金属」の発がん性に関する報告が増え, 発がん性に関して限定的な証拠があり, 動物実験ではコバルト金属曝露により肺の

発がんを確認した。また IARC は, 1987 年において Group 2B としていたが, 2006 年 (Vol. 83) において発がん性について十分な証拠があるとして「タングステンカーバイドを含むコバルト金属」を Group 2A に変更している。タングステンカーバイドの有無が, 発がん作用に重要な役割を示すようであり, 従来のコバルト化合物とは, 別扱いとしたい。以上より, 「コバルトおよびコバルト化合物」として第 2 群 B としていたものとは別に, 「タングステンカーバイドを含むコバルト金属」を第 2 群 A とすることを新規に提案する。

## 7. 勧告の履歴

2016 年度 (新設) 発がん性分類 第 2 群 A

## 文 献

- 1) 日本産業衛生学会. 許容濃度等の勧告 (1995). 産業衛生学会誌 1995; 37: 269-270.
- 2) Cobalt in Hard Metals and Cobalt Sulfate, Gallium Arsenide, Indium Phosphide and Vanadium Pentoxide, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Vol 86, IARC, WHO, 2006.
- 3) 環境省 (2012). 化学物質ファクトシート—2012 年版—(<http://www.env.go.jp/chemi/communication/factsheet.html>).
- 4) Hogstedt C, Alexandersson R. Mortality among hard metal workers. *Arbete Hälsa* 1990; 21: 1-26.
- 5) Lasfargues G, Wild P, Moulin JJ, et al. Lung cancer mortality in a French cohort of hard-metal workers. *Am J Ind Med* 1994; 26: 85-595.
- 6) Moulin JJ, Wild P, Romazini S, et al. Lung cancer risk in hard metal workers. *Am J Epidemiol* 1998; 148: 241-248.
- 7) Wild P, Perdrix A, Romazini S, Moulin JJ, Pellet F. Lung cancer mortality in a site producing hard metals. *Occup Environ Med* 2000; 57: 568-573.
- 8) 日下幸則, 桑原 修, 北村 旦. 1984 超合金労働者に見られた肺癌合併のびまん性肺疾患の 1 例. *日本胸部疾患学会雑誌* 1984; 22: 804-808.
- 9) Moulin JJ, Wild P, Mur JM, Fournier-Betz M, Mercier-Gallay M. A mortality study of cobalt production workers: An extension of the follow-up. *Am J Ind Med* 1993; 23: 281-288.
- 10) Tüchsen F, Jensen MV, Villadsen E, Lynge E. Incidence of lung cancer among cobalt-exposed women. *Scand J Work Environ Health* 1996; 22: 444-450.
- 11) National Toxicology Program (NTP). NTP technical report on the toxicology studies of cobalt metal in F344/N rats and B6C3F1/N mice (Inhalation studies), NTP TR 581 NIH Publication No. 14-5923, (2013).
- 12) Heath JC. Cobalt as a carcinogen. *Nature* 1954; 173: 822-823.
- 13) Heath JC. The production of malignant tumours by cobalt in the rat. *Br J Cancer* 1956; 10: 668-673.
- 14) Heath JC, Daniel MR. The production of malignant tumours by cobalt in the rat: Intrathoracic tumours. *Br J Cancer* 1962; 16: 473-478.
- 15) Schinz HR, Uehlinger E. Metals: A new principle of carcinogenesis. *Z Krebsforsch* 1942; 52: 425-437.
- 16) Heath JC, Freeman MAR, Swanson SAV. Carcinogenic prop-

- erties of wear particles from prostheses made in cobalt-chromium alloy. *Lancet* 1971; 297: 564-566.
- 17) Swanson SAV, Freeman MAR, Heath JC. Laboratory tests on total joint replacement prostheses. *J Bone Joint Surg* 1973; 55B: 759-773.
  - 18) Meachim G, Pedley RB, Williams DF. A study of sarcogenicity associated with Co.Cr.Mo particles implanted in animal muscle. *J Biomed Mat Res* 1982; 16: 407-416.
  - 19) Mitchell DF, Shankwalker GB, Shazer S. Determining the tumorigenicity of dental materials. *J Dent Res* 1960; 39: 1023-1028.
  - 20) Memoli VA, Urban RM, Alroy J, Galante JO. Malignant neoplasms associated with orthopedic implant materials in rats. *J orthopaed Res* 1986; 4: 346-355.
  - 21) Steinhoff D, Mohr U. On the question of a carcinogenic action of cobalt-containing compounds. *Exp Pathol* 1991; 41: 169-174.
  - 22) Jasmin G, Riopelle JL. Renal carcinomas and erythrocytosis in rats following intrarenal injection of nickel subsulfide. *Lab Invest* 1976; 35: 71-78.

## 塩化ベンゾイル



[CAS No. 98-88-4]

### 発がん性分類 第2群B

#### 1. 発がん性分類の提案

IARC は、1999 年のモノグラフ vol.71<sup>1)</sup>で、英国と米国における  $\alpha$ -塩素化トルエン類と塩化ベンゾイルへの労働曝露についての小規模なコホート研究で肺がんの増加が報告されていることからヒトで限定された証拠があるとし、また、動物実験について塩化ベンジルとベンゾトリクロリドは十分な証拠、塩化ベンザルは限定された証拠、塩化ベンゾイルについては不十分な証拠と評価し、「 $\alpha$ -塩素化トルエン類と塩化ベンゾイルの混合曝露」として Group 2A に分類している。

日本産業衛生学会は、IARC の分類変更をうけて、2001 年に  $\alpha$ -塩素化トルエン類の発がん性分類の見直しを行い、塩化ベンジルと塩化ベンザルを第2群Bから第2群Aに変更した<sup>2,3)</sup>。なお、ベンゾトリクロリドについては、我が国の工場でベンゾトリクロリド合成作業者に高率に肺がんの発生を認め、動物実験で発がん性が確認され、遺伝毒性でも陽性の結果が得られていることから、肺がんはベンゾトリクロリド曝露に由来すると考えるのが妥当と判断し、第1群のままとした<sup>4)</sup>。しかし、塩化ベンゾイルについては検討されていなかったことから、今回その発がん性分類について検討した。

ヒトの知見については、日本における塩化ベンゾイル製造工場での肺がんの症例報告<sup>5,6)</sup>、および英国<sup>7,8)</sup>と米国<sup>9)</sup>における塩素化トルエン製造工程に従事した作業者の疫学調査での肺がん増加を示唆する報告がある。しかし、塩化ベンゾイルと各種塩素化トルエンへの混合曝露であ

り、その発がん性が塩化ベンゾイルに起因するか否かについては確認できないため、限定された証拠と考える。動物実験における発がん性に関する情報については、マウスを用いた吸入曝露<sup>10)</sup>および皮膚塗布<sup>11)</sup>による実験の報告があり、肺腫瘍と皮膚腫瘍の発生がみられている。しかし、いずれの腫瘍も発生匹数が少なく、統計学的有意差が認められないことから、限定された証拠と考える。遺伝毒性については、細菌を用いた試験で変異原性が陰性であることが報告されている<sup>12)</sup>。

以上より、IARC では Group 2A ( $\alpha$ -塩素化トルエン類と塩化ベンゾイルの混合曝露として)に分類しているが、日本産業衛生学会では塩化ベンゾイルの発がん性分類を第2群Bとするのが妥当と判断し、発がん性分類表の第2群Bに新規で掲載することを提案する。

#### 2. 勧告の履歴

2016 年度 (新設) 発がん性分類 第2群B

#### 文 献

- 1) IARC monograph Volume 71 (1999)  $\alpha$ -Chlorinated toluenes and benzoyl chloride
- 2) 日本産業衛生学会. 許容濃度の勧告 (2001) 塩化ベンジル. 産衛誌 2001; 43: 157-158.
- 3) 日本産業衛生学会. 許容濃度の勧告 (2001) 塩化ベンザル. 産衛誌 2001; 43: 156-157.
- 4) 日本産業衛生学会. 許容濃度の勧告 (2001) ベンゾトリクロリド. 産衛誌 2001; 43: 148-149.
- 5) Sakabe H, Matsushita H, Koshi S. Cancer among benzoyl chloride manufacturing workers. *Ann NY Acad Sci* 1976; 271: 67-70.
- 6) Sakabe H, Fukuda K. An updating report on cancer among benzoyl chloride manufacturing workers. *Industrial Health* 1977; 15: 173-174.
- 7) Sorahan T, Waterhouse JAH, Cooke MA, Smith EMB, Jackson JR, Temkin L. A mortality study of workers in a factory manufacturing chlorinated toluenes. *Ann Occup Hyg* 1983; 27: 173-182.
- 8) Sorahan T, Cathcart M. Lung cancer mortality among workers in a factory manufacturing chlorinated toluenes: 1961-84. *Br J Ind Med* 1989; 46: 425-427.
- 9) Wong O. A cohort mortality study of employees exposed to chlorinated chemicals. *Am J Ind Med* 1988; 14: 417-431.
- 10) 吉村博之, 竹本和夫, 福田一夫, 松下秀鶴. ベンゾトリクロリドおよび塩化ベンゾイルの吸入曝露によるマウス発癌性. 産業医学 1986; 28: 352-359.
- 11) Fukuda K, Matsushita H, Sakabe H, Takemoto K. Carcinogenicity of benzyl chloride, benzal chloride, benzotrighloride and benzoyl chloride in mice by skin application. *Gann* 1981; 72: 655-664.
- 12) Yasuo K, Fujimoto S, Katoh M, Kikuchi Y, Kada T. Mutagenicity of benzotrighloride and related compounds. *Mutat Res* 1978; 58: 143-150.

## 感作性物質暫定物質 (2016) の提案理由

平成 28 年 5 月 24 日  
日本産業衛生学会  
許容濃度等に関する委員会

トリクロロエチレン  
CHCl=CCl<sub>2</sub>  
[CAS No. 79-01-6]  
感作性分類 皮膚第 1 群

### 1. 感作性分類の変更理由

近年、トリクロロエチレン (TCE) の非特異的な神経系への影響以外に、Stevens-Johnson 症候群を含む感作性皮膚障害がアジア諸国で多発し、全身性皮膚・肝障害 (generalized dermatitis complicated with hepatitis) または TCE 過敏症候群 (hypersensitivity dermatitis あるいは hypersensitivity syndrome, HS) として知られている。この疾病は、抗生物質、カルバマゼピンやフェノバルビタール等の抗けいれん薬、アセチルサリチル酸やパラセタモール等の解熱鎮痛薬、アルベンダゾールやチニダゾール等の包虫駆除薬等の薬物やウイルス、マイコプラズマ、細菌感染によって引き起こされる。これらの医薬品以外の原因化学物質としては、TCE のみならず殺虫剤スプレー、9-ブロモフルオレン、ホルムアルデヒドなどが知られている<sup>1)2)</sup>。

国別発症を見ると、日本からの報告は多くないが、1960 年から 1980 年代にかけて、5 名の患者が発生した<sup>2)</sup>。加えて、2009 年に池岡ら<sup>3)</sup>により、2010 年には Watanabe ら<sup>4)5)</sup>により合計 2 名の症例が報告された。韓国では 1990 年代から 2000 年代にかけて 2 名報告され、さらに、2012 年に Jung ら<sup>6)</sup>により 1 例が報告されている。その他、フィリピンで 7 名、シンガポールで 8 名、タイで 3 名、アジア以外では、スペインで 1 名、米国で 5 名報告されている。報告数が圧倒的に多いのが中国であり、1990 年代から 2000 年代にかけて 200 名以上の患者が発生し、Huang et al<sup>7)</sup>の 30 症例等を合わせると、これまでに 300 名を超える症例が把握されている。治癒後職場に戻り TCE に再曝露して死亡した例もある<sup>6)</sup>。

HS 患者の皮膚病型は剥脱性皮膚炎が最も多く、全体の 50~70% である<sup>7)</sup>。次いで多形紅斑が 20~30% である。Stevens-Johnson 症候群と中毒性表皮壊死融解症は少なく、10% 以下である。仕事の内容は、脱脂洗浄、成型、包装、研磨、製品検査、溶接等であった。脱脂洗浄作業に従事していた者が圧倒的に多く、この作業が HS に対するリスクが高いと解される。

HS は TCE 使用開始から平均約 1 ヶ月後に発症している。性差はなく、比較的若い年齢層に発生している。肝

障害は全員に観察され、38℃以上の熱発、白血球、特に好酸球の増多、表在リンパ節の腫脹を伴うことが多い。7 割の患者で皮疹発症直前の薬物の使用は認められず、マイコプラズマ、単純ヘルペスウイルス、サイトメガロウイルス、風疹、肝炎ウイルスの急性感染は認めていない。患者 30 名中 2 名で麻疹の、また 28 名中 1 名で EB ウイルスの IgM 抗体が陽性であるが、対照群との有意差は認められない。一方、57 名中 14 名 (25%) でヒトヘルペスウイルス 6 型 (HHV6) の抗体価上昇を認め、乳児期の初感染後潜伏感染している同ウイルスの再活性化を認めた。HHV6 の再活性化は日本国内で発見された症例でも証明され、Watanabe ら<sup>4)</sup>が報告した症例では、HHV6 の再活性化に続き、サイトメガロウイルスの再活性化も見いだされている。これらの病態は、抗癌薬カルバマゼピン等により 5000 人に 1 人の頻度で発生する遅延型重症薬疹のサブタイプの 1 つ (drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) または drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)) と同一であり、DIHS/DRESS の中心的な特徴である HHV6 の再活性化は、この疾病の臨床経過に関係していると考えられている<sup>5)8)</sup>。

Phoon ら<sup>9)</sup>は 5% の TCE をオリーブ油に溶かして 1 名の患者にパッチテストを行ったが、結果は陰性であった。しかし、Nakayama ら<sup>10)</sup>は TCE、トリクロロエタノール (TCOH)、トリクロロ酢酸 (TCA) によるパッチテストを行った。10%、25% の TCE で弱陽性であったが、5% では陰性であった。0.005%~5% の TCOH では中程度の陽性であったが、5% の TCA は陰性であった。また、Watanabe ら<sup>4)</sup>は TCE とその代謝物 (抱水クロラール (CH)、TCOH、TCA) のパッチテストを行ったところ、全化学物質が陽性を示した。

Huang らは TCE による HS 患者 19 名、12 週間以上 TCE に曝露されたが過敏症候群を発症していない健康労働者 22 名、曝露期間が 12 週未満の健康労働者 20 名を対象として、TCE、代謝物の CH、TCOH および TCA のパッチテストを行った<sup>11)</sup>。患者において CH (5、10、15%) の陽性率は 100% であった。TCOH (0.05、0.5、5%) の陽性率は 52.6% から 89.5% で、用量依存的であった。TCE (5、10、25、50%) と TCA (0.5、5%) の陽性率は最高用量でそれぞれ 10.5% と 47.4% であった。22 名の健康労働者の陽性者は観察されず、20 名のトリクロロエチレン曝露 12 週間未満の労働者の CH の陽性率は 15% であった。

Tang ら<sup>12)</sup>は対照群 10 匹、TCE 群 50 匹の雌モルモット (FMMU 系) を用いて、Guinea Pig Maximization Test (GPMT) を行った。皮膚感作性が認められたのは 50 匹中 33 匹 (66%) であった。感作した動物の肝/体重比は増大し、血清 AST と ALT の上昇が認められた。感

作した動物の皮膚の病理を観察したところ、皮下に炎症細胞の浸潤が認められた。肝臓には HE 染色により、肝細胞のバルーニングが観察された。Hibino らは 10 匹の雌雄のモルモットを用いて TCE, TCA および TCOH の GPMT を行った<sup>13)</sup>。TCE の場合雌の 9 匹, 雄の 7 匹に, TCOH の場合, 雌の 5 匹に感作性が観察された。TCA には雌雄のモルモットに感作性は観察されなかった。

以上の結果より, TCE の感作性は疫学的にも動物実験でも明らかであり, 感作性分類を現行の皮膚第 2 群から皮膚第 1 群として提案する。

## 2. 許容濃度等

日本産業衛生学会 : 25 ppm<sup>14)</sup> (1997 年)

ACGIH : 10 ppm<sup>15)</sup> (2007 年)

## 3. 勧告の履歴

2016 年度 (改定案) 皮膚第 1 群

2015 年度 (新設) 皮膚第 2 群

## 文 献

- 1) Nakajima T, Yamanoshita O, Kamijima M, Kishi R, Ichihara G. *J Occup Health* 2003; 45: 8-14.
- 2) Kamijima M, Hisanaga N, Wang H, Nakajima T. Occupational trichloroethylene exposure as a cause of idiosyncratic generalized skin disorders and accompanying hepatitis similar to drug hypersensitivities. *Int Arch Occup Environ Health* 2007; 80: 357-370.
- 3) 池岡俊幸, 齊藤雄之, 保阪由美子, ほか. トリクロロエチレン暴露後に発症した Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) の 1 例. *日本内科学会雑誌* 2009; 98: 140-143.
- 4) Watanabe H, Tohyama M, Kamijima M, et al. Occupational trichloroethylene hypersensitivity syndrome with human herpesvirus-6 and cytomegalovirus reactivation. *Dermatology* 2010; 221: 17-22.
- 5) Watanabe H. Hypersensitivity syndrome due to trichloroethylene exposure: A severe generalized skin reaction resembling drug-induced hypersensitivity syndrome. *J Dermatol* 2011; 38: 229-235.
- 6) Jung HG, Kim HH, Song BG, Kim EJ. Trichloroethylene hypersensitivity syndrome: a case of fatal outcome. *Yonsei Med J* 2012; 53: 231-235.
- 7) Huang H, Kamijima M, Wang H, et al. Human herpesvirus 6 reactivation in trichloroethylene-exposed workers suffering from generalized skin disorders accompanied by hepatic dysfunction. *J Occup Health* 2006; 48: 417-423.
- 8) Kamijima M, Wang H, Yamanoshita O, et al. Occupational trichloroethylene hypersensitivity syndrome: human herpesvirus 6 reactivation and rash phenotypes. *J Dermatol Sci* 2013; 72: 218-224.
- 9) Phoon WH, Chan MOY, Rayan VS, Tan KJ, Thirumoorthy T, Goh GL. Stevens-Johnson syndrome associated with occupational exposure to trichloroethylene. *Contact Dermatitis* 1981; 10: 270-276.
- 10) Nakayama H, Kobayashi M, Takahashi M, Ageishi Y, Takano T. Generalized eruption with severe liver dysfunction associated with occupational exposure to trichloroethylene. *Contact Dermatitis* 1988; 19: 45-51.
- 11) Huang Y, Xia L, Wu Q, et al. Trichloroethylene Hypersensitivity Syndrome Is Potentially Mediated through Its Metabolite Chloral Hydrate. *PLoS One* 2015; 28; 10: e0127101.
- 12) Tang X, Que B, Song X, et al. *J Occup Health* 2008; 50: 114-121.
- 13) Hibino Y, Wang H, Naito H, et al. Sex differences in metabolism of trichloroethylene and trichloroethanol in guinea pigs. *J Occup Health* 2013; 55: 443-449.
- 14) Japan Society for Occupational Health. Provisional recommendation of occupational exposure limit for chemical substance (1997): Trichloroethylene. *Sangyo Eiseigaku Zasshi* 1997; 39: 150-154 (in Japanese).
- 15) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). 2007 TLVs and BEIs. Cincinnati (OH): ACGIH, 2007.