

- leukocytes of workers occupationally exposed to 1-bromopropane. *Mutation research* 2006;603(1):1–14.
- 6) Ishikawa H, Tian Y, Yamauchi T. Induction of micronuclei formation in preimplantation mouse embryos after maternal treatment with 2-bromopropane. *Reproductive toxicology* 2001;15(1):81–5.
 - 7) Maeng SH, Lee J-Y, Yu IJ. A study on carcinogenicity of non-mutagenic chemicals – the induction of micronucleus in hepatocytes of rats by 2-bromopropane. Republic of Korea: Department of Industrial Toxicology, Industrial Health Research Institute, KISCO. [Online]. 1996 [cited 2024 Apr 3]; Available from: <https://www.kosha.or.kr>
 - 8) Maeng SH, Yu IJ. Mutagenicity of 2-bromopropane. *Industrial health* 1997;35(1):87–95.
 - 9) Easley CA, Bradner JM, Moser A, et al. Assessing reproductive toxicity of two environmental toxicants with a novel in vitro human spermatogenic model. *Stem cell research* 2015;14(3):347–55.
 - 10) Huang F, Ning H, Xin QQ, et al. Melatonin pretreatment attenuates 2-bromopropane-induced testicular toxicity in rats. *Toxicology* 2009;256(1–2):75–82.
 - 11) Chan WH. Resveratrol protects against 2-bromopropane-induced apoptosis and disruption of embryonic development in blastocysts *Int J Mol Sci* 2011;12(8):4991–5010.
 - 12) Wu X, Faqi AS, Yang J, et al. 2-Bromopropane induces DNA damage, impairs functional antioxidant cellular defenses, and enhances the lipid peroxidation process in primary cultures of rat Leydig cells. *Reprod Toxicol* 2002;16(4):379–84.
 - 13) Jeong TC, Lee ES, Chae W, et al. Immunotoxic effects of 2-bromopropane in male Sprague-Dawley rats: a 28-day exposure study. *J Toxicol Environ Health A* 2002;65(5–6):383–94.
 - 14) Lee HS, Kang BH, Son HY, et al. A 4-week oral toxicity study of 2-bromopropane in Sprague-Dawley male rats. *J Toxicol Pub Health* 1998;14(2):129–41.
 - 15) Nakajima T, Shimodaira S, Ichihara G, et al. 2-Bromopropane-induced hypoplasia of bone marrow in male rats. *J Occup Health* 1997;39(3):228–33.
 - 16) Ichihara G, Abdallah N, Kumazawa T, et al. Testicular and hematopoietic toxicity of 2-bromopropane, a substitute for ozone layer depleting chlorofluorocarbons. *J Occup Health* 1997;39(1):5–63.
 - 17) Kim Y, Jung K, Hwang T, et al. Hematopoietic and reproductive hazards of Korean electronic workers exposed to solvents containing 2-bromopropane. *Scand J Work Environ Health* 1996;22(5):387–91.

感作性物質 (2024) の提案理由

2024年 5 月22日
日本産業衛生学会
許容濃度等に関する委員会

5-クロロ-2-メチル-4- イソチアゾリン-3-オン/ 2-メチル-4-イソチアゾリン -3-オンの混合物 C₄H₄ClNOS/C₄H₅NOS [CAS No. 55965-84-9] 感作性分類皮膚第 1 群

5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン (MCI) と2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン (MI) の混合物 (MCI/MI) は、他のイソチアゾリン系化合物と同様に、幅広く防腐剤・防カビ剤などとして使用されている。化粧品、塗料、接着剤、切削油、革製品等に広く含有されている¹⁾。

塗料や接着剤の結合剤を製造する事業場において職業性皮膚疾患に関する疫学調査が行われた²⁾。結合剤の成分のうち、酢酸ビニルやアクリル酸化合物などは遠隔操作でパイプラインを通して反応タンクに送られる。一方、開始剤、安定剤、pH調整剤、一部の防腐剤は手作業で扱われる。85人の労働者のうち76人が調査に参加した。76人の内訳は、製造現場（化学物質を扱い曝露する）の労働者51人、実験室勤務又は清掃作業（化学物質に曝露する可能性がある）の労働者17人、事務系（化学物質曝露がない）の労働者8人であった。作業によるアレルギー性接触皮膚炎（ACD）は、製造現場の12人と、実験室勤務又は清掃作業の1人にみられた。事務系の労働者の中にはみられなかった。多数の可能性のある化学物質についてパッチテストを実施した結果、製造現場の12人のうち9人がMCI/MIに陽性を示した。それ以外の3人のうち2人はメタクリル酸化合物及びN-isobutoxymethylacrylamideに陽性を示し、もう1人はホルムアミドに陽性を示した。実験室勤務又は清掃作業の1人は、以前製造現場で働いており、メタクリル酸化合物とN-isobutoxymethylacrylamideに陽性を示した。以上より、MCI/MI陽性のACDは、製造現場では51人中9人にみられ、実験室勤務又は清掃作業と事務系を合わせた25人中0人であった。（両群の割合には統計学的有意差（ $p = 0.021$ ）がみられる。）なお、製造現場でのMCI/MI陽性のACD発症者9人のうち4人は、過去に高濃度のMCI/MIに誤って曝露して化学熱傷を発症していた。

ペットボトル製造の事業場において、従事していた15人の労働者のうち8人がアレルギー性接触皮膚炎（ACD）

を発症した。8人のうち4人がパッチテストを含む調査に参加し、4人全員がMCI/MIに陽性を示した³⁾。1人はホルムアルデヒドにも陽性を示し、もう1人はDisperse dye mix およびプロピレングリコールにも陽性を示したが、これらの物質は作業によるACD発症との関連性はないと判断された。

この事業場は、ペットボトル製造のセクションと、ペットボトルに飲料を充填するセクションとに分かれている。ACDを発症した人は全員後者のセクションに所属していた。ペットボトルの製造工程では、射出成型機を用いるが、加熱したプラスチックレジジンから溶融した中空のチューブが作られ、冷却されてペットボトルが出来上がる。冷却には、密閉冷却水ループシステム(CWS)を用いる。8人のACD発症の4か月前に、会社は、冷却水のバイオサイド(殺生物剤)の供給元を変更する決定をした。バイオサイドはどちらも類似した組成であり、ともにMCI/MIを含んでいた。新しい供給元は、細菌レベルをゼロに抑えることに重点を置き、バイオサイドの濃度の確認は行っていなかった。労働者がACDを発症した後、バイオサイドの成分のMCI/MI濃度を測定したところ、365 ppmであった(推奨される濃度は35 ppm以下)。発症した労働者の話では、衣服や皮膚が冷却水に触れる機会があったという。また、発症した労働者のうち2人は、フォークリフト作業であったが、冷却水に直接触れる機会はなかったということであり、気中MCI/MIへの曝露により発症した可能性も考えられる(1人はアトピー性皮膚炎の既往が関与している可能性も考えられている)。すべての発症した労働者が、作業中止により症状が改善した。

皮膚炎の発症原因がMCI/MIであることが判明してから1週間のうちにMCI/MIはこの工程から完全に取り除かれた。発症した労働者が治療によりACDが軽快して職場に戻った後も、元の同じ作業に復帰することができ、適切な防護服を着用するようになりACDを再発することはなくなった³⁾。

21歳の女性が、ハンバーガーショップで働いていて、顔面の湿疹を発症した。彼女の仕事には、掃除用のエアロゾルスプレーを用いた清掃業務が含まれていた。パッチテストの結果、ニッケル、コバルト、tixocortol-21-pivalate、ホルムアルデヒド、MCI/MI、MIに陽性を示した⁴⁾。エアロゾルスプレーのSDSを調べた結果、MCI/MIを含有していることが判明した。ニッケルは、過去の曝露によるものであり、コバルトなど他の陽性であった物質はスプレーの成分には含まれておらず、今回の皮膚症状との関連は不明であった。以上より、今回の皮膚症状は、エアロゾルスプレーに含まれるMCI/MIへの曝露によるものと結論づけられた。彼女は2か月後に皮膚科外来を受診した時には、すでにハンバーガーショップを辞

めており、湿疹は特に治療することなく軽快していた。

53歳の男性が、イソチアゾリノン製造の化学工場の労働者として働き始めて5か月後に気管支喘息を発症した⁵⁾。この男性は、MCI/MIを含む様々なイソチアゾリノン製剤の水溶液を容器に充填する作業に従事していた。この作業は、換気装置を備えた密閉されたブースの中で行われていたが、彼は、容器の交換のために頻繁にブースのドアを開けていたため、気中の低濃度のイソチアゾリノンに曝露していた可能性がある。MCI/MIなど特定の化学物質に対する抗原特異的誘発試験は行われていないが、18日間職場を離れた後、職場環境に曝露して喘息が誘発されるかどうかをみる職場環境誘発試験では陽性の結果であったと報告されている。

以上のように、MCI/MI曝露とMCI/MIによると考えられる接触皮膚炎発症との有意な関連が疫学研究において示され、他の施設からもMCI/MI陽性を示す症例が報告されていることより、本物質を感作性分類皮膚第1群として提案する。MCI/MIの気道感作性に関しては、MCI/MIを含有するイソチアゾリノンへの曝露による感作の報告が1つあるだけであり、特定の原因物質の調査がなされていないため、現時点では分類はできない。

参考：他の機関の感作性物質分類
DFG 皮膚感作(Sh)

文献

- 1) Herman A, Aerts O, de Montjoye L, Tromme I, Goossens A, Baeck M. Isothiazolinone derivatives and allergic contact dermatitis: a review and update. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; 33:267-276. doi: 10.1111/jdv.15267.
- 2) Gruvberger B, Bruze M, Almgren G. Occupational dermatoses in a plant producing binders for paints and glues. *Contact Dermatitis*. 1998;38:71-7. doi: 10.1111/j.1600-0536.1998.tb05656.x.
- 3) Hollins LC, Hallock K, Disse M, et al. Occupationally induced allergic contact dermatitis to methylchloroisoithiazolinone/methylisothiazolinone among water bottle plant workers. *Dermatitis* 2020;31:265-267. doi: 10.1097/DER.0000000000000527
- 4) Todberg T, Opstrup MS, Johansen JD, Hald M. Occupational facial contact dermatitis caused by methylchloroisoithiazolinone/methylisothiazolinone in a stainless steel aerosol spray. *Contact Dermatitis*. 2017;77:173-174. doi: 10.1111/cod.12773.
- 5) Bourke SJ, Convery RP, Stenton SC, Malcolm RM, Hendrick DJ. Occupational asthma in an isothiazolinone manufacturing plant. *Thorax* 1997;52:746-8. doi: 10.1136/thx.52.8.746.