

アクリロニトリルに係る健康リスク評価について

1. 物質に関する基本的事項

(1) アクリロニトリルの物理化学的性質

アクリロニトリルは、水及びアセトン、ベンゼンに可溶であり、メタノール、トルエン、キシレン、酢酸エチル、四塩化炭素、エチルエーテル、石油エーテル等と混合できる。アクリロニトリルの主な物理化学的性質は表 1 のとおりである。

表 1 アクリロニトリルの物理化学的性質

分子量	: 53.06
比重	: 0.8060 (20)
融点	: -83.55
沸点	: 77.3
蒸気圧	: 83 mmHg (20)
水に対する溶解度	: 7.35 g/ 100 g water (20)
分配係数	: log Pow = 0.12
換算係数	: 1 ppm = 2.17 mg/m ³ (25) , 1 mg/m ³ = 0.461 ppm (25)

(2) アクリロニトリルの用途・使用実態

アクリロニトリルは、アクリル系合成繊維、炭素繊維、合成ゴム、ABS 樹脂、AS 樹脂、接着剤、塗料、有機合成原料として使用される。その他、天然樹脂の変成剤などにも使用される。平成 12 年の生産量は、732,089 t、輸出量は 134,497 t、輸入量は、114,713 t であった。

(3) 代謝及び体内動態

アクリロニトリルの第一段階の代謝に関しては、(1) グルタチオン(GSH)との抱合(GSH 抱合)、(2) チトクローム P450 による酸化と 2-cyanoethylene oxide (CEO)の生成(ACN エポキシド化)である(Woutersen(1998)、Whysner et al. (1998)、Kedderis et al. (1993)、Guengerich et al.(1981) Lambotte-Vandepaer and Bogaert(1984)、Solomon and Segal(1989))。その代謝経路は概ね図 1 のように表される。Nerland et al. (2001)は、SD ラットに ¹⁴C 標識 アクリロニトリルを皮下投与し、共有結合する肝のタンパクを求めた結果、rGSTM1 の cysteine 86 と共有結合していることが明らかになった。Sumner et al. (1999)、Wang et al. (2002)は、CYP2E1-null マウス、wild-type マウス、CYP2E1 阻害剤を同時投与した wild-type マウスの代謝を比較検討した結果、CYP2E1 が酸化反応に關与する唯一の CYP であることを示唆した。

CEO は変異原物質で、アクリロニトリルよりもずっと早く DNA と反応することから、アクリロニトリルの発がん性について、重要な役割をもっていると考えられる(Woutersen(1998))。0.13ppm (およそ 60 μg/m³) の蒸気曝露の労働者では、アクリロニトリルは尿中に排出され、曝露期間の最後で最大量となり、労働期間外では急速に濃度は減少した(排出量は、2 ~ 152 μg-

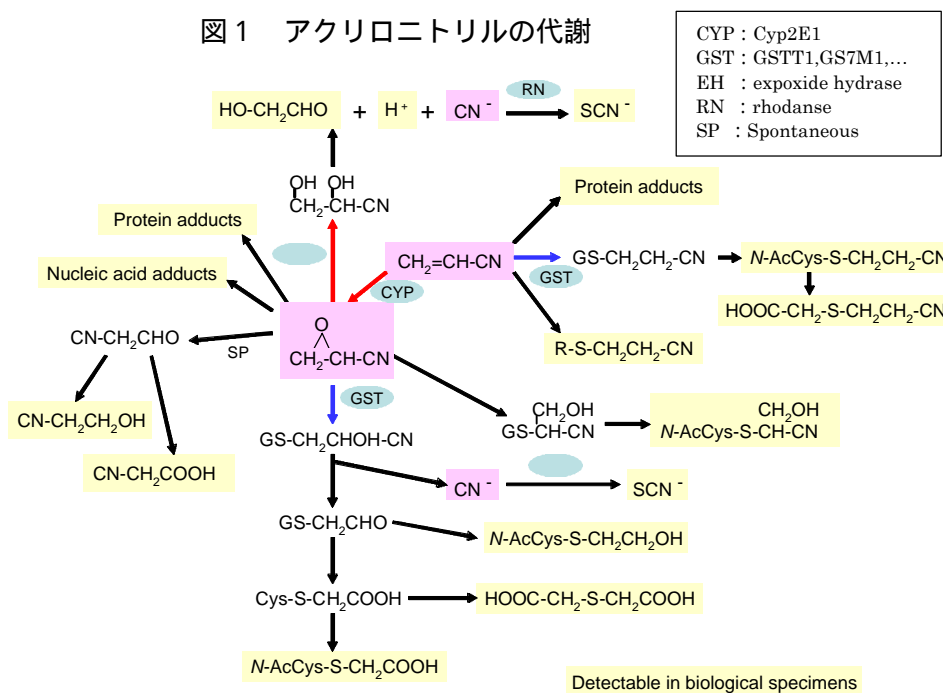
acrylonitrile/g-creatinine)。ヒトの前腕に塗布したアクリロニトリルの経皮吸収率は、0.6mg/cm²/hであった。

種々の実験動物では、アクリロニトリルは経皮、経口、吸入により容易に吸収され、これらの経路から全身的な影響が起こりうる。(WHO(1983)、Woutersen(1998))

実験動物体内ではアクリロニトリルは全身に分布し、曝露を続けても実験動物の特定の器官に有意に蓄積することはない。(WHO(1983)、Woutersen(1998))。なお、放射性元素でラベルしたアクリロニトリルを用いた実験では、主要な分布器官として、Wistar ラットで、腹腔内注入、経口では、赤血球、肝、腎 (Sepota et al. (1982))、F344 ラットでは、投与後 24 時間後で広く組織にわたって分布し、高い濃度を示したのは、血液、前胃、膀胱 (Buruka et al. (1994))であった。この際、Phenobarbitone によるラット前処理ではアクリロニトリルの分布と排出に影響はないが、CYP inhibitor SKF-525A では著しい変化が見られ、排出が少なくなり、組織内 (特に、血液、肝、腎、肺、前胃、glandular 胃、small intestine、膀胱) における停滞が大きくなった (Buruka et al. (1994))。

in vivo ではアクリロニトリルは主として肝臓で代謝され、主要な代謝産物は mercapturic acids であり、mercapturic acids の尿中排出量はアクリロニトリルの体内濃度と比例する (WHO (1983))。排出の主要経路は、尿を経由したもので、呼気からのアクリロニトリルの排泄は無視できる程度の量である。排出パターンは投与ルートにはよらないとされている。CO₂ への酸化は主要でない経路である。(WHO(1983)、Kedderis et al. (1993)、Sapota et al. (1982))。一方、F344 ラットの呼気から CO₂ として投与量の 11% が排出されたとの報告もある (Buruka et al. (1994))。

図1 アクリロニトリルの代謝



(4) 種差・個体差について

人の急性中毒症例やヘモグロビンアダクトの研究で、代謝の個体差を示唆した報告がある。Leng and Lewalter (2002)は、アクリロニトリル non-conjugator ある GST μ - の人では血液中の HCN 濃度が著明に上昇し、臨床的に重症になり、チオ硫酸ナトリウムによる治療が必要としている。Their et al. (2000 arc Tox) は、人では CYP2E1 による CEO の産生と epoxidehydrase(EH)による cyanide 産生が中毒の原因であり、アクリロニトリル急性中毒の治療には、抗酸化剤としての N-acetylcysteine と抗 CN 剤としての チオ硫酸ナトリウムおよび 4-dimethylaminophenol の併用が理論的であり重要であると述べている。Their et al. (1999, 2001, 2002) は、59 名の軽度のアクリロニトリル曝露者を対象に、hGSTT1, hGSTM1, hGSTM3, hGSTP1, CYP2E1 遺伝子多型とヘモグロビンアダクトの関連について調査した結果、hGSTP1 の codon 104 の変異がアクリロニトリルの解毒の一部に影響している可能性を示し、GSTT1 の多型が内的 ethylene oxide 由来の N-(hydroxyethyl)-valine ヘモグロビンアダクトの background level に影響していることを確認した (Their et al. 1999: Their et al. 2001, Their et al. 2002)。

Roberts et al(1991)の報告によれば、肝ミクロソームによるアクリロニトリルからの CEO の生成はヒトとラットでほぼ同じであるが、マウスではヒトとラットの約 4 倍である。しかしアクリロニトリルを経口投与した時の血液中の CEO 濃度はマウスではラットの 3 分の 1 であることから、CEO の解毒機構の種差が代謝の重要な要因であると示唆された。CEO 経由の代謝物 (ACN エポキシド化) と GSH 抱合との割合は、ラットよりもマウスが 2 倍程度高い (Kedderis et al. (1993), Woutersen (1998))。Kedderis and Batra (1993) は、解毒機構の一つとして CEO 加水分解酵素である EH に着目し、ヒト、ラット、マウスの肝ミクロソームについて調べたところ、ラット、マウスでは EH 活性が認められず (ただし誘導可能) ヒトの肝のみが CEO を効率的に加水分解することを示した。CEO の解毒機構は、齧歯類(rodents)では主として GSH 抱合を経由するものであり、一方、ヒトでは EH を経由するものが重要な役割を持つと考えられている (Woutersen (1998))。

2. 有害性評価

2 - 1 発がん性および遺伝子障害性 (変異原性)

(1) 定性評価

a. 発がん性

主要論文の概要

< 発がんに関する疫学的研究 >

アクリロニトリルの発がん性を評価する目的に用い得る主要な疫学的研究を、表 1 にまとめた。アクリロニトリル曝露者で、がんの有意の過剰発生を認めた報告は、O'Berg (1980)(肺がん) O'Berg et al. (1985)(前立腺がん) Chen et al. (1987)(前立腺がん) Chen et al. (1988a)(前立腺がん) があるが、同じコホートを追跡した Wood et al. (1998) では有意な過剰死亡は認められなかった。がんの有意の過剰死亡を認めた報告は、Thiess et al.(1980)(肺がん) Werner and Carter (1981)(胃がん) Delzell and Monson (1982)(肺がん) Blair et al. (1998) であり、Werner and Carter (1981) のコホートを追跡した Benn and Osborn (1998) であった。がんの過剰死亡を認め

なかった報告は、Kiesselbach et al. (1979)、Chen et al. (1988b)、Collins et al. (1989)、Swaen et al. (1992、1998)、Mastrangelo (1993)であった。

O'berg(1980)が観察したコホートについては、O'berg (1980) が最初に見出した肺がん発生の増加は、更に追跡したその後の O'berg et al (1985)、Chen et al (1988a) の2つの報告においては明確に認められなくなった。前立腺がんの過剰発生が O'berg et al (1985)、Chen et al (1988a) において認められたが、曝露濃度との関連性が認められなかったこと、時の経過により前立腺がんのオッズ比が減少し有意差が消失していること、Chen et al (1987) のデュポン社の別のコホートでも有意な過剰発生が観察されたもののデュポン社以外のコホートでは前立腺がんの過剰発生が認められていないことなどが問題点として指摘される。このコホートでは、ジメチルホルムアミドとの混合曝露であった点にも注意を要する。これらの報告ではがんの死亡について有意な過剰発生は認められなかった。これらの報告と同じコホートを追跡した Wood et al.(1998)の報告では、曝露との関連を考慮した解析によっても、がんの罹患、死亡の有意な過剰発生は認められなかった。これらの報告から当該コホートではアクリロニトリル曝露によるがんの罹患、死亡の有意な過剰発生については否定的であると考えられる。

がんの過剰死亡を認めた報告はいずれも肺がんの増加を示唆したものである。Thiess et al. (1980) と Delzell and Monson (1982) による成績は、他に多種類の発がん性が示唆される物質への混合曝露があるので、アクリロニトリルへの単独曝露による影響であるかどうかは判断し難い。Werner and Carter (1981) は肺、気管、気管支のがんが 15-44 歳というサブコホートのみにおいて期待値より増加していることを記載した。しかしこのサブコホートは、曝露期間と曝露開始からの観察期間のいずれもが短いグループであった。曝露レベルのより高い他のサブコホートではがんの増加が認められなかったことから、この結果は偶然の有意所見であった可能性も考えられる。Werner and Carter (1981) はまた胃がんの増加も認めたが、著者ら自身は、これはアクリロニトリルではなく地域要因によるものであろうと述べている。その後、Werner and Carter (1981) と同じコホートを追跡した。Benn and Osborne(1998)は高濃度曝露作業従事者群の一部において肺がんの有意な過剰死亡を認めた。彼らはこの研究の限界として、喫煙習慣に関する情報がないことと曝露データが非常に限られたものであることを挙げています。また、一部の群で認められた肺がんの有意な過剰死亡については、曝露開始時期、雇用期間、工場間の比較等より詳細な解析からはアクリロニトリルの曝露とがん死亡との関連を支持するだけの一貫性がないとしている。Blair et al.(1998)は、暴露量見積、喫煙調整などの情報に高い信頼を置ける点、外部のレビューを受けつつ研究を進めている点など客観性の高い、丁寧な解析のなされた疫学調査を実施し、一部の高い累積曝露群に肺がんの死亡率の増加を認め、このうち、曝露から 20 年またはそれ以上の群については有意な増加を認めたが、この超過については、曝露群別に詳細な解析を行い、多くの曝露推定手法のどれをとっても有意な量 - 反応関係が認められないことなどから、アクリロニトリル曝露と肺がんの関連があるとまではいえないとしている。なお、より検出力を高めるため、フォローアップ調査の実施が必要であるとしている。

アクリロニトリルとがん死亡との関連を認めなかった報告について、特に Collins et al.(1989) および Swaen et al. (1992) によるものは、コホートサイズが比較的大きく、アクリロニトリル曝露の程度、喫煙状況に関する情報なども解析に加えており、信頼性の高い疫学調査であると判断される。また、その後、Swaen et al. (1992) については Swaen et al.(1998)が、同一コホートについて継続した観察を実施しており、その結果においてもがんの有意な過剰死亡は認められなかった。

以上、アクリロニトリルがヒトに対して発がん性を有する可能性を示唆する限定的な疫学的データがある一方で、それを否定する疫学的証拠及びレビューが多数報告されている。アクリロニトリルがヒトに対して発がん性（肺がん）を有する可能性を示唆する疫学研究の報告は一部のコホートの報告に限られ、一部の曝露群で肺がんについて有意な増加が認められたものの、量反応関係が見られず、アクリロニトリルと肺がんの関連性があることに対する一貫した説明は出来なかった。また、追跡調査によって発がん性を否定する結果となった報告があること、発がん性を否定する報告は信頼のおける客観性の高いものであると考えられることなどからも、総合的にみて、現時点でヒトの発がん性を示す疫学的証拠は得られていないと判断される。なお、今後とも、発がん性に関する疫学研究に注目する必要がある。

表 1 ヒトの疫学に関する報告の概要

コホート	報告の概要
西独バイエル社の 16 の工場	<p>Kiesselbach et al. (1979) は、1950 年から 1977 年 7 月末までの期間に 1 年以上アクリロニトリルの製造その他に従事し、アクリロニトリルに曝露した男性作業員 884 人について、全死亡と部位別がん死亡を調査した。西独の Nordrhein-Westfalen 州を標準人口として計算した死亡期待値 104.3 に対し、観察値は 58 であった。全がんについては死亡期待値 20.4 に対し観察値 20、呼吸器のがんについては死亡期待値 6.9 に対し観察値 6 で、がんの過剰発生は認められなかった。</p>
米国ノースカロライナ州にあるデュポン社のアクリル繊維製造工場	<p>O'Berg (1980) は、1950 年の操業開始から 1966 年末までの期間に、アクリロニトリルに曝露する可能性のある職種に従事した男性作業員 1,345 人（大部分が白人）について、1976 年末までの罹患と死亡の状況を調査した。標準人口としてはデュポン社の全従業員が用いられた。コホート全体でのがん発生は期待値 20.5 に対し観察値 25 であった。1,345 人のうち 1,172 人を占める時給労働者（wage roll workers）で、1950-1952 年に就業し少なくとも 6 ヶ月以上アクリロニトリルに曝露した者に限定すると、全がんの期待値 11.2 に対し観察値 20 でこの差は有意であった（$p < 0.05$, one-tailed）。時給労働者の肺がんは期待値 3.4 に対し観察値 8（$p < 0.05$, one-tailed）特に 1950-1952 年に就業した者では期待値 2.6 に対し観察値 8（$p < 0.01$, one-tailed）で、時給労働者で肺がんの過剰発生が認められた。またこの研究では曝露期間が長く曝露レベルが高いほど、リスクが高くなる傾向が認められた。がん死亡については有意の過剰発生は認められなかった。なおこのコホートの多くの作業員は、アクリル繊維製造の過程で溶剤として使われるジメチルホルムアミドにも同時に曝露していた。</p> <p>O'Berg et al (1985) は 1980 年に肺がんの有意の過剰発生を報告した 1,345 人のコホートについて、前回は 1976 年末までの観察であったのを、がん罹患については 1983 年末まで、死亡については 1981 年末まで観察を延長して報告した。期待値の計算には前回と同様にデュポン社の疾病、死亡統計が用いられた。がん発生は期待値 37.1 に対し観察値 43 であった。前回は有意の過剰発生を認めた肺がんは、期待値 7.2 に対し観察値 10 でやや多い傾向は残っていたが有意ではなかった。一方、前立腺がんについて期待値 1.8 に対し観察値 6 で有意の過剰発生を認めた（$p < 0.05$, two-tailed）。全がんによる死亡は期待値 31.6 に対し観察値 36、肺がん</p>

による死亡は期待値 11.6 に対し観察値 14、前立腺がんによる死亡は期待値 1.0 に対し観察値 1 であった。結局、この Update の報告では 1980 年の報告で認めた肺がんの過剰を否定し、新たに前立腺がん罹患の過剰発生を見いだす結果になっている。

Chen et al. (1988a) は、過去のアクリロニトリルに関する疫学では大部分のアクリロニトリル作業者が他の化学物質への混合曝露を受けていること、特にアクリル繊維製造では、溶剤であるジメチルホルムアミドへの曝露があることが問題であることを指摘し、以下の研究を行った。デュポン社で O'Berg (1980)、O'Berg et al. (1985) が観察した 1,345 人のコホートに加えて、同じくデュポン社でジメチルホルムアミドのみに 1950 年から 1970 年までの間に曝露のあった作業員 2,530 人について 1950 年から 1984 年までのがん罹患を観察した。標準人口としてはデュポン社および全米人口が用いられたが結果に大差はなかったため、デュポン社人口による期待値が引用されている。アクリロニトリル作業員とされていた 1,345 人のコホートのうち、1,329 人はジメチルホルムアミドにも曝露しており、アクリロニトリルのみの曝露者は僅かに 16 人であった。アクリロニトリルとジメチルホルムアミドに曝露する者で、全がん罹患数は 41 (期待値 39.8)、肺がん 10 (期待値 9.4)、前立腺がん 6 (期待値 2.7)、その他のがんでも有意の差は認められなかった。時給労働者に限定すると前立腺がん罹患数は 6 (期待値 2.3, $p < 0.10$, two-tailed) であった。しかし、著者らは、前立腺がんが曝露レベルの高い者、曝露期間の長い者により多く発生するという傾向はみられなかったと述べている。なお、ジメチルホルムアミドのみに曝露するコホートでは、口腔・咽頭がんの罹患数が有意に多かったが ($9/1.6$, $p < 0.01$, two-tailed)、この場合も曝露レベル、期間との関係は認められなかった。Chen et al. (1988b) は上記 (Chen et al, 1988a) と同じコホートについて 1950 年から 1982 年までの死亡状況を観察した。結果はアクリロニトリルとジメチルホルムアミドの混合曝露者、ジメチルホルムアミドのみ曝露者のいずれのコホートにおいても有意の過剰死亡は認められなかった。

Wood et al. (1998) は、これらのコホートを継続して観察しており、May plant について、1950~80 年までの間にアクリロニトリルに曝露されたと考えられる 1426 人の労働者を工場の閉鎖された 1991 年まで、Waynesboro plant について、1944~70 年までアクリロニトリルに曝露されたと考えられる 1143 人の労働者を工場の閉鎖された 1990 年まで、追跡調査した。標準人口としては全デュポン社人口及び全米人口を用いた。解析に当たっては曝露の指標として、latency, duration of exposure, highest level of exposure, cumulative exposure を用いた。アクリロニトリルの平均曝露期間は 7.6 年、累積曝露は 57.6ppm 年であった。結果、全死亡数は 454 人、SMR は、69 (全米人口)、91 (デュポン人口) であった。全がんについての死亡率も、全米、デュポン人口のものより低く、部位別に見ても、SMR で有意な差のあるものはなかった。全がん、前立腺がん、呼吸器系がん、消化器系がんの死亡率の曝露指標による解析によっても、特に関連のある有意な増加は見られなかった。罹患率についても同様であった。特に、最も高い曝露を受けた集団 (100ppm-年以上) においても、呼吸器がんを含め、すべての人で有意の増加を認めず、同じコホートについて過去に

	<p>認められた知見 (O'berg(1980)) を否定する結果であった。</p> <p>当該コホートは1,345人中1,329人がジメチルホルムアミドにも曝露していたこと (Chen et al, 1988a) について一応の注意が必要である。なお、ジメチルホルムアミドには変異原性 (Antoin et al, 1983; Purchase and Ray, 1981) や実験動物に対する発がん性 (Druckrey et al, 1967; Carnaghan, 1967; Herrold, 1969) は認められていないが、曝露作業者に精巣がんのクラスターが見いだされている (Ducatman, 1986; Levine et al, 1987)</p>
<p>米国バージニア州にあるアクリル繊維製造工場</p>	<p>Chen et al. (1987) は、1944 年から 1970 年までの期間にアクリロニトリルに曝露する機会があった男性作業員 1,083 人を、死亡については 1981 年まで、がん罹患については 1983 年まで追跡した。がんによる死亡は 21 例であり、全国期待値 36.3、デュポン社期待値 30.0 より少なかった。部位別にみても期待値より多いがん死亡は観察されなかった。全がん罹患数はデュポン社期待値 36.5 に対し 37、肺がんは 6.9 に対し 5、前立腺がんは 1.9 に対し 5 であった。5 例の前立腺がん患者のうち 4 例が時給労働者で 1975-1983 年に発病しており、期待値 0.9 に対して有意の過剰発生とされた (有意水準の記載なし)。他の全ての部位のがんには過剰発生を認めなかった。前立腺がんの過剰発生を認めたことについて、著者らは多重比較による偶然の結果かもしれないと述べたが、O'Berg et al. (1985) も前立腺がんの過剰発生を認めたことに言及し、今後の追跡の必要性を指摘した。</p> <p>アクリロニトリルの曝露濃度、他の化学物質への混合曝露、喫煙状況についてはなにも記載されていないが、ジメチルホルムアミドへの曝露はあったものと考えられる (この工場は O'Berg 及び O'Berg et al. が調査の対象とし、1980 年と 1985 年にその結果を報告した工場とは異なる)</p>
<p>西独の 12 の工場</p>	<p>Thiess et al. (1980) は、アクリロニトリルの使用が開始された 1956 年頃から 1978 年 5 月 15 日まで、アクリロニトリルを含むポリマーの製造に 6 ヶ月以上従事した男性作業員 1,469 人について死亡状況を調査した。この 1,469 人のうち 1,081 人はドイツ人、388 人は外国人であり、追跡率はそれぞれ 98 % と 56 % であった。標準人口としては西独の三つの地域 (Ludwigshafen 市、Rheinhausen-Pfalz 州、および西独全体) が選ばれた。全死亡は期待値 92.3、96.4、99.0 に対し、観察値 89 であり、全がんによる死亡は西独全体による期待値 20.5 に対し観察値 27 であった。肺がんによる死亡は期待値 5.65 (西独全体)、5.92 (Rheinhausen-Pfalz 州) に対し観察値 11 で有意の過剰死亡 ($p < 0.05$) が認められた。なおこのコホートの作業員は塩化ビニル、多環炭化水素を含む蒸留残滓、α-ナフチルアミン、硫酸ジメチル、エピクロルヒドリン、カドミウムなどの発がん性を持つか、その疑いのある化学物質への混合曝露を受けていた。著者らは、1 工場が発がん性の証明されている物質に曝露していた者 78 人を全体から除いて計算しても有意の肺がん過剰死亡はあり ($9/4.37, p < 0.05$)、リンパ系のがんの過剰死亡 ($4/1.38, p < 0.05$) も認めたと報告した。</p> <p>しかし、上記の各種物質の混合曝露の影響を全て排除し得たかどうかは疑問がある。また、喫煙についての記載は不完全であり、アクリロニトリルの曝露濃度は不明である。</p>
<p>英国の 6 工場</p>	<p>Werner and Carter (1981) は、アクリロニトリルの重合やアクリル繊維の紡糸作</p>

<p>(Scotland と Northern Ireland にそれぞれ 1 工場、England and Wales に 4 工場)</p>	<p>業に 1950 年から 1968 年末までの期間に 1 年以上従事した作業員 934 人の死亡を、1978 年末まで追跡調査した。期待値は England and Wales の同時期の死亡統計を用いて計算した。全死亡は期待値 72.4 に対し観察値 68、全がん死亡は期待値 18.6 に対し観察値 21 であった。部位別にみると胃がんのみ有意の過剰死亡を示した (5/1.9, $p < 0.05$)。肺、気管、気管支のがんによる死亡は、15-44 歳の群という曝露年数の短いサブコホートにおいてのみ有意に多かった (3/0.7, $p < 0.05$)。著者らは胃がんの過剰死亡は職業というより地域性の要因によるのではないかと述べ、肺がんについてもなお継続的な観察が必要としている。</p> <p>Benn and Osborne (1998)は、このコホートに 1968 年～78 年までの新しい対象者を加えて、1950 年～78 年までの期間に 1 年以上従事した作業員男性 2736 人について、1991 年まで追跡調査を行った。全体としてみると、がんの死亡の期待値を超過したものはなかった。高濃度曝露作業に従事している労働者においてがんの死亡に超過が見られたが、45 歳より下の年齢の労働者の肺がんの超過以外では統計的にみて通常有意とされるレベルには至らなかった。有意な過剰死亡が見られた事例については、さらに詳細な解析を行ったが、曝露開始時期がより高い曝露になると考えられる観察期間のうちの最初期では無かったこと、雇用期間が平均と比べて特に高いということはないこと、また、複数工場を対象としているため職種分布に相違があり各工場の曝露等の要因の相違が攪乱要因になっていることなどから、偶然の有意所見であるとすることが最もあり得る説明であるとしている。結論としてアクリロニトリルの曝露と発がんの関連を支持する結果は得られなかったとし、この調査における限界は、喫煙に関する情報の欠如と、曝露評価がかなり限定されていることであるとした。曝露評価としては、threshold limit value (8hr TWA)が 1979 年までは 20ppm であり、1981 年までに 2ppm まで順次下げられたこと、実測例として、1970 年代後半に平均して 0.4～2.7ppm (8hr TWA、nd～20ppm)であったこと等が記載されている。また、共存物質については記載はなかった。</p>
<p>米国のゴム製造工場</p>	<p>Delzell and Monson (1982)は、1940 年 1 月 1 日から 1971 年 7 月 7 日までの期間に 2 年以上アクリロニトリルへの曝露の機会があった白人男性作業員 327 人について 1978 年 7 月 1 日まで追跡調査した。期待死亡数は同時期の米国白人男性の死亡統計により計算した。全死亡は期待値 89.5 に対し観察値 74 であった。全がん死亡は期待値 17.9 に対し観察値 22、肺がん死亡は期待値 5.9 に対し観察値 9 でこれらの差は有意ではなかった。有意の過剰死亡は従業期間 5-14 年で 15 年以上追跡されたサブコホートで肺がんについてのみ認められた (4/0.8, $p < 0.01$)。</p> <p>ゴム製造の過程では、アクリロニトリル以外にも多種類の発がん物質への曝露の可能性があることが知られており、またアクリロニトリルの曝露濃度についての記載がないので、この報告で記載された過剰死亡が作業環境によるとしても、アクリロニトリルがどの程度寄与しているかは評価し難い。</p>
<p>American Cyanamid Compan の 2 工場</p>	<p>Collins et al. (1989)は、操業開始時(アクリロニトリル製造は 1951 年、アクリル繊維製造は 1957 年)から 1973 年末までの期間に在籍した全男性従業員 2,671 人の死亡状況を 1983 年末まで追跡し、アクリロニトリル曝露濃度および喫煙に関するデータも用いて解析した。結果は、全がんおよび部位別がんのいずれにおいても過剰死亡を認めず、曝露レベルとの関係もみられなかった。</p>

<p>米国の 8 工場 (アクリロニトリル製造、アクリル繊維製造及び合成樹脂製造)</p>	<p>Blair et al. (1998)は、米国においてアクリロニトリルを製造・使用している全部で 8 工場について、1950 年代から 1983 年までに雇用された 25,460 人(白人男性 18,079 人、白人女性 2,191 人、非白人男性 2,191 人、非白人女性 897 人)について 1989 年まで追跡した。累積曝露、平均、peak、intensity、期間、lagged exposure 等種々の曝露指標による解析から、stomach, brain, breast, prostate, lymphatic and hematopoietic system のがんのリスクの増加は見られなかった。肺がんの死亡率は最も高い累積曝露者で超過が見られ、非曝露従事者との相対リスクは、1.5 (95%CI: 0.9-2.4)、特に、曝露から 20 年またはそれ以上の群については、2.1 (95%CI: 1.2-3.8) と有意だった。この超過については、upper quintile exposure の相対リスクが小さく、およそ random statistical variation の範囲内であること、相対リスクが upper quintile exposure の様々のサブカテゴリーで増加を続けていないこと、多くの曝露推定手法のどれをとっても有意な量 - 反応関係が認められないことなどから、アクリロニトリル曝露と肺がんの関連があるとはいえないとしている (the association may not be casual)。なお、喫煙調整を行うと相対リスクはわずかに減少した。なお、暴露推定量としては、様々な区分があるが、概ね、低い曝露区分で 0.13ppm-years 以下、高い曝露区分で 8.00ppm-years 以上、濃度では、average で 0.03ppm 以下から 1.00ppm 以上、intensity で 0.40ppm 以下から 7.00ppm 以上と推定されている。共存物質は明記されていないが、アスベスト曝露の可能性のある職種が含まれるとの記載がある。以上より、完全に否定することは出来ないものの、肺がんとアクリロニトリル曝露の因果関係について強いあるいは一貫した証拠は得られなかった。著者は、この調査の優れた点として、丁寧な暴露量の見積を行っていること、喫煙情報があること、コホートの非曝露従業員との比較を行っていること、外部諮問委員会によるレビュー、手法の保証、助言を得ている点を挙げている。</p> <p>Marsh et al. (2001)は、Blair et al. (1998)の NCI-NIOSH コホート(曝露者 25460 名、死亡数 1217 名)を再解析した結果、肺がんについては外部対照と内部対照で数値に差はあるが、増加していないと述べている。</p>
<p>オランダの 8 つの化学工場</p>	<p>Swaen et al. (1992) は、1956 年から 1979 年 6 月までの期間に 6 ヶ月以上アクリロニトリルに曝露する機会があった作業員 2,842 人の死亡状況を 1987 年末まで追跡し、過去の曝露に関する情報も用いて解析した。結果は、全がんおよび部位別がんのいずれにおいても過剰死亡を認めず、曝露レベルとの関係もみられなかった。</p> <p>Swaen et al. (1998)は、このコホートに加えて、同じ時期の窒素固定工場の 3961 人の合計 6803 人の労働者について、1996 年 1 月 1 日まで追跡を行った。過去の暴露量、防護器具、他の発がんの可能性のある物質への曝露について量的に評価を行った。量 - 反応関係は、3 つの曝露カテゴリーと 3 つの latency について検討された。結果、がんの死亡率はわずかに変化が見られるものの、アクリロニトリルの曝露に関連する発がんの超過は見られなかった。</p> <p>当該コホートは、アクリロニトリル、アクリル繊維、ラテックスゴム、アクリルアミド、各種ポリマー、各種合成樹脂の製造等の化学工場である。</p>

イタリアのアクリル繊維製造工場	Mastrangelo et al. (1993) は、1959 年の操業開始以来少なくとも 12 ヶ月以上アクリロニトリルに曝露の機会があった作業員 671 人について、1959 年から 1990 年末までの死亡を追跡した。571 人はジメチルアセトアミドの混合曝露を受けていた。標準人口には工場所在地の一般人口を用いた。有意の過剰死亡は腸・大腸がんのみで認められたが (4/0.38) この過剰死亡は曝露期間 1-4 年で観察期間 1-9 年のサブコホートのみでみられたため、著者らはアクリロニトリル・ジメチルアセトアミドの混合曝露とがん死亡との関係は認められないと結論した。
米国 Lima の BPC 工場	Marsh et al. (1999)は、BPC Lima 工場における白人曝露男性 518 名、7797 人年の後ろ向きコホート研究を実施し、肺がん以外は有意な増加はなく、肺がんについては長期間追跡で解明できるかもしれないと述べている。

レビュー

Rothman による評価	Mastrangelo (1993) の報告を除き、Zhou & Wang (1991) を加えた 12 の疫学研究についてのレビューを行った報告が Rothman (1994) によりなされており、これらの情報からすべての部位で発がんによる死亡の増加がないことを示すには十分でないが、アクリロニトリルに暴露された労働者の全がんや呼吸器系がんの死亡率に明確な増加は認められないとしている。
Collins and Aeguabella による評価	アクリロニトリル曝露作業員に関する 25 の疫学研究をレビューし、メタアナリシスを行った。10 種類のがんのうち、膀胱がんを除くすべてのがんで、有意の増加は認められなかった。肺がんは、メタ相対危険率 0.9 (95%CI, 0.9-1.1)、脳の悪性腫瘍は 1.2 (95%CI, 0.8-1.7)、前立腺がんは 1.0 (95%CI, 0.7-1.4)、であった。膀胱がんは、メタ相対危険率 1.8 (95%CI, 1.0-3.4)、と有意の増加を示したが、曝露量との相関性を認めず、しかも他の芳香族アミン化合物への混合曝露のある工場に限られていたので、アクリロニトリルによる増加とは考えにくいと解釈した。以上より、1998 年までの疫学研究の結果からは、アクリロニトリルの人に対する発がん性の証拠は得られていないと結論した。

< 発がんに関する動物実験 >

ラットでは、がん発生部位が中枢神経系、ジンバル腺、舌、乳腺、胃、小腸、と多臓器にわたっているのが注目される。しかも中枢神経系（脳及び脊髄の星状細胞腫）とジンバル腺については各実験間の一致が極めて高い。また発がんをもたらしたアクリロニトリル濃度が比較的低いことも注意すべき点である。マウスでは、Ghanayem et al. (2002)が NTP の強制経口投与実験結果を報告し、雌雄で前胃の papilloma と carcinoma および雄で Harderian 腺腫・がんが量依存的に増加し、雌で卵巣の良性・悪性 granulosa cell 腫瘍および肺胞・気管支腺腫・がんが量依存性は無かったが equivocal に発生した。

以上の成績からアクリロニトリルがラットおよびマウスに対して発がん性を持つことは確実である。

表2 動物実験に関する概要

飲料水による経口投与実験

<p>Quast et al. (1980a) は、Sprague-Dawley ラット(以下、「SD ラット」という。)を 0、35、100、300 ppm のアクリロニトリルを含む飲料水で 24 ヶ月飼育し、中枢神経系(脳及び脊髄の星状細胞腫)、ジンバル腺、胃、乳腺、舌等に、悪性腫瘍の過剰発生を認めた。</p>
<p>Bio/Dynamics Inc. (1980a) は、SD ラットを 0、1、100 ppm のアクリロニトリルを含む飲料水で 22 ヶ月(雄)(雌は 19 ヶ月)飼育し、中枢神経系(脳及び脊髄の星状細胞腫)、ジンバル腺、胃に、悪性腫瘍の過剰発生を認めた。</p>
<p>Bio/Dynamics Inc. (1980b) は、Fischer 344 ラットを 0、1、3、10、30、100 ppm のアクリロニトリルを含む飲料水で 26 ヶ月(雄)(雌は 23 ヶ月)飼育し、中枢神経系(脳及び脊髄の星状細胞腫)、ジンバル腺等に、悪性腫瘍の過剰発生を認めた。</p>

強制経口投与実験

<p>Bio/Dynamics Inc. (1980c) は、SD ラットに 0、0.1、10 mg/kg/day のアクリロニトリルを週 5 日、20 ヶ月強制経口投与し、中枢神経系(脳の星状細胞腫)、ジンバル腺、胃、乳腺等に、悪性腫瘍の過剰発生を認めた。</p>
<p>Ghanayem et al. (2002)は、雌雄 B6C3F₁ マウスに 0、2.5、10、20 mg/kg/day、5d/w、2 年間強制経口投与した NTP の発がん実験結果を報告した。雌雄で前胃の papilloma と carcinoma および雄で Harderian 腺腫・がんが量依存的に増加し、雌で卵巣の良性・悪性 granulosa cell 腫瘍および肺胞・気管支腺腫・がんが量依存性は無かったが equivocal に発生した。</p>

吸入実験

<p>Maltoni et al. (1977) は、SD ラットに 0、5、10、20、40 ppm のアクリロニトリルを含む空気を、1 日 4 時間、週 5 日、52 週吸入させ、胃、乳腺に、悪性腫瘍の過剰発生を認めた(別紙表 5)。</p>
<p>Quast et al. (1980b) は、SD ラット(雌雄、各濃度 100 匹)に 0、20、80 ppm のアクリロニトリルを含む空気を、1 日 6 時間、週 5 日、24 ヶ月吸入させ、中枢神経系(脳及び脊髄の星状細胞腫)、ジンバル腺、小腸、乳腺、舌に、悪性腫瘍の過剰発生を認めた(表 2)。</p>

まとめ

以上より、疫学的知見からはアクリロニトリルが人に発がん性を有するという適切な証拠があるとはいえず、また人に対する遺伝子障害性については、in vivo の成績が不明確である。しかし、動物実験ではラットとマウスに対して発がん性を有する十分な証拠があることから人に対する発がんの可能性を完全に除外はできないものの、その可能性は小さいと判断する。

b . 遺伝子障害性(変異原性)

主要論文の概要

アクリロニトリルの変異原性については、in vivo では、アクリロニトリル曝露労働者の末梢リンパ球の染色体異常では変化が見いだせず(一部報告例があるが曝露評価が不十分である)動物においては、染色体異常、小核試験、優性致死試験のいずれにおいても陽性の結果は報告されていない。一方、

in vitro では、微生物や哺乳動物の培養細胞を用いた変異原性試験では、特に、代謝による活性後に明らかに陽性の結果が出ている。遺伝子レベルの検討では、アクリロニトリルの代謝物の DNA 付加物等が検出されている。以上から、アクリロニトリルは DNA と直接に相互作用することはほとんどなく、DNA と作用する物質は CEO であると考えられ、これはアクリロニトリルが主として代謝活性後に遺伝子障害性を示すこととも関連すると考えられる。なお、in vivo の実験系で陽性の結果が報告されていないのは、GSH 抱合を経由する CEO の効果的な解毒作用によって説明できるかもしれないとの推察がなされている。

ラット astrocyte 変異培養細胞系および肝 primary cell を用いて gap junctional intercellular communication(GJIC)の傷害を調査した実験では、標的細胞である前者では GJIC が傷害されたが、非標的臓器である後者は傷害されず、抗酸化剤で GJIC 障害が修復されることから、アクリロニトリルによる酸化ストレスが発がんの要因であることが示唆された(Kamenduliset al., 1999)。Syrian hamster embryo (SHE)細胞を用いた実験では(Zhang et al. 2000, 2001)、アクリロニトリルの発がん性は酸化ストレスと酸化損傷に関連し、一過性の抗酸化剤の減少とアクリロニトリルの酸化代謝により媒介される xanthine oxidase の活性化によるものであることを示唆した。

まとめ

以上より、微生物や細胞レベルではアクリロニトリルが遺伝子障害性を持つことは確実といえる。しかし in vivo の成績は不明確であり、前述のとおり発がん性には種差があることから、ヒトに対する遺伝子障害性は、否定することはできないものの、定量的には明らかでない。

表3 変異原性に関する概要
in vivo の変異原性試験

<p>Thiess and Fleig (1978) は、おおよそ 1.5-5 ppm と推定されるアクリロニトリルに平均 10-15 年曝露した工場労働者について、末梢リンパ球の染色体異常の増加があるかどうかを調べたが変化を見出だし得なかった。</p> <p>Borba et al. (1996)は、ヒトの末梢リンパ球について検討し、姉妹染色分体交換は検出されず、染色体異常を検出したとしている。しかし、曝露濃度は最近の調査であるので低いと推察されるものの、不明である。</p> <p>Rabello-Gay and Ahmed (1980) はアクリロニトリルを 7-21 mg/kg/day を 4-30 日間経口投与したマウスの骨髄細胞で染色体異常を調べたが有意の増加を認めなかった。</p> <p>Leonard et al. (1981) はマウスの赤血球で小核試験を、マウス雄生殖細胞で優勢致死試験を行ったがいずれも陰性であった。</p> <p>Working et al. (1987) もラットで優勢致死試験を 60mg/kg/day まで経口投与して行ったが陰性であった。</p> <p>Drosophila (ショウジョウバエ) については、genetic crossing over or recombination は陰性であったが、体細胞突然変異、異数体の生成について陽性であった (Wuegler et al. (1985), Vogel (1985), Fujikawa et al. (1985), Osgood et al. (1991))。</p>

サルモネラを用いるエームス試験では、アクリロニトリルの変異原性を陰性とする報告（Litton Bionetics, 1975; Stanford Research Institute, 1976; Venitt et al, 1977; Florin et al, 1980 等）と、陽性とする報告（Haskel Laboratory, 1975; Milvy and Wolff, 1977; de Meester et al, 1978, 1979; Lijinsky and Andrews, 1980; Duverger-van Bogaert et al, 1981; Ivanov, 1981; Zhurkov et al, 1983 等）がある。Milvy and Wolff（1977） de Meester et al.（1978, 1979） Duverger-van Bogaert et al.（1981）及び Ivanov（1981）は、アクリロニトリルの蒸気にサルモネラを曝露して明かな陽性結果を認めた。また、Zhurkov et al.（1983）は、アクリロニトリル濃度依存性の変異原性を報告した。多くの実験では肝ミクロソーム分画の添加が必要であったが、必ずしも絶対条件ではなかった。なお、いくつかの陰性報告は実験条件が適切ではなく変異原性を検出し得なかったためと考えられる。特にアクリロニトリルの揮発性により陰性側に傾いた結果になった可能性がある。

他の微生物としては、Venitt et al.（1977）が大腸菌で、Rizzi et al.（1983） Carls and Schiestl（1994）がイースト菌で突然変異の誘発を認めた等の報告がある。

アクリロニトリルを腹腔内注射したラットとマウスの尿は、S-9 mix 無添加でエームス試験陽性であった（Lambotte-Vandepaer et al, 1980, 1981）。これはラットにアクリロニトリルを経口投与した場合も同様であった（Lambotte-Vandepaer et al, 1985）。Fennell et al.（1990）はアクリロニトリルの尿中代謝物を分析し、ラットではその約 60%、マウスではその約 80%が、発がん性に関連するエポキシドである CEO 経由の代謝物であることを明らかにした。

哺乳動物の培養細胞を用いた試験としては、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞における姉妹染色分体交換に関する研究においてアクリロニトリルのみを添加した系では姉妹染色分体交換に有意な増加は見られなかったが、freshly isolated rat hepatocytes とアクリロニトリルを一緒に加えた系では有意な増加が見られ、肝細胞によるアクリロニトリルの代謝物が CHO 細胞に移行したと推察している（Ved-Brad and Williams, 1982）。この他、シリアン・ゴールデンハムスター胚細胞の細胞変換（Parent and Casto, 1979） HeLa 細胞における修復合成の誘導（Rizzi et al, 1983） C3H マウス由来胚細胞の C3H/10T1/2 細胞、及び NIH/3T3 マウス繊維芽細胞の試験管内細胞変換（Banerjee and Segal, 1986）については陽性所見が認められた。

遺伝子レベルの検討（特に、代謝により生じる CEO との関連について）

Guengerich et al（1981）は、アクリロニトリルが代謝されて生じるエポキシドの CEO が、直接発がん性を有する代謝物であると想定している。

Solomon and Segal（1989）は、CEO を試験管内で仔牛胸腺 DNA と反応させて数種類の DNA 付加物が生成することを証明した。

Yates et al.（1993）は、CEO とデオキシチミジンの単一の反応生成物を同定し、CEO を試験管内で仔牛胸腺 DNA と反応させて同じ反応生成物を検出した。

Robbiano et al.（1994）は、人とラット肝細胞の一次培養系にアクリロニトリル（1.0-5.6 mM）を作用させ、DNA single-strand の断裂が用量依存的に起こることを報告した。

Ahmed et al.（1992）は、ラットに [¹⁴C] アクリロニトリルを経口投与し、肺 DNA とアクリロニトリル由来の放射活性物質が共有結合していることを明らかにした。また彼らは肺での DNA 修復がアクリロニトリル投与後に約 2 倍に増加していることを観察した。

Recio et al.（1990）は、ヒト TK6 リンパ芽球に CEO を作用させて生成する hprt mutants の DNA を分子解析し、点突然変異の位置を明らかにした。

遺伝子障害性に関するレビューがなされており、Woutersen et al. (1998)は、変異原性 (mutagenicity)、遺伝子障害性(genotoxicity)に関する試験結果 (アクリロニトリルは代謝活性されて遺伝子障害性を示すという種々の観察例) から、アクリロニトリルが直接 DNA と作用することはほとんどなく、DNA と作用するのは CEO であると推察している。また、in vivo 系では遺伝子障害性が認められていないのは GSH 抱合を經由した CEO の効果的な解毒作用によって説明できるかも知れないとしている。

また、Whysner et al. (1998)は、in vitro 系で CEO に曝露された単離 DNA において塩基対に影響を及ぼすアダクトが形成されたこと、アクリロニトリルに曝露されたラットの肝の DNA (ラットでは標的臓器ではない) には低レベルの 7-(2-oxoethyl)guanine 及び塩基対に干渉するとは考えられないアダクトが含まれていたこと、アクリロニトリルに曝露されたラットの脳の DNA にはアダクトが検出されないため、脳の腫瘍はアクリロニトリルと DNA の反応以外の機構によって発生していることが示唆されること、genotoxicity assays では発がん性機構は明確に示されていないこと、

Salmonella typhimurium HisG46 base substitution tester strains の reverse mutagenesis が陽性であったのは CEO が貢献していること、その他の in vitro の遺伝子障害性試験では代謝活性化の一貫した影響(consistent effect)無しでは結果は明確でなかったこと、いくつかの遺伝子障害性陽性のデータは人工物、または、非 DNA 反応性機構によるものと思われること、in vivo の小核試験、染色体異常、不定期 DNAsynthesis ではアクリロニトリルは陰性であったこと、ラットの脳においてアクリロニトリル-DNA アダクトが形成されないことは後成的機構 (epigenetic mechanism) の働きであることが示唆されることなどと推察している。

(2) 定量評価

発がん性の用量 - 反応アセスメントについては、過去において、米国 EPA の報告 (EPA (1983))、WHO 欧州事務局の報告 (WHO (1987)) が評価を行っている。また、定性的な評価として、IARC(1998) の報告がある。

EPA (1983) はその時点までに報告された疫学的研究をレビューし、O'Berg (1980) が記載した肺がん発生の増加 (中等度以上の曝露者で、15 年以上の潜伏期を経た者のみについて、喫煙調整を行い、期待値 1.6 に対し観察値 5 と計算した) のみがリスク評価に用い得るデータであるとして、これと曝露レベルの推定値をもとに平均相対リスクモデルを用いてユニットリスクを推定し、 $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ の大気中濃度への生涯曝露による発がんの生涯リスクを、 6.8×10^{-5} と計算している。一日あたりの平均生涯曝露濃度については、O'Berg (1980) の調査したコホートにおける時間加重平均曝露濃度として、15ppm ($33\text{mg}/\text{m}^3$) が妥当であるとして算定している。また、EPA(1983)は、この評価にあたって、いくつかの仮定をもとに喫煙調整を行った結果からユニットリスクを算定しているが、その方法については妥当と判断できる。

また、EPA (1983) は、前述の 3-2(1)で示したデータをもとに、Linearized Multistage Model (以下、「LMS モデル」という。)を用いて、アクリロニトリル $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (空気) または $1 \mu\text{g}/\text{L}$ (飲料水) あたりのユニットリスクの推定を行っている。その結果、ユニットリスクの 95% 信頼区間上限値は、Quast et al (1980b) による吸入曝露実験の結果 (表 2) をもとに計算すると、 $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (空気) あたり雄のデータを使用すると、 1.2×10^{-5} 、雌では、 1.5×10^{-5} であった。ユニットリスクの計算に際しては 1 個所以上の臓器または組織に腫瘍を持つラットの出現率 (0 ppm、20 ppm、80 ppm に対して、

雄では 5% (5/100)、9% (9/100)、47% (47/100)、雌では 0% (0/100)、9% (9/100)、31% (31/100) が用いられた。なお、飲料水による経口曝露実験の結果 (Quast et al, 1980a; Bio/Dynamics Inc., 1980a; Bio/Dynamics Inc., 1980b) を用いると、1 μ g/L (飲料水) あたり $8.2 \times 10^{-6} \sim 2.8 \times 10^{-5}$ であった。なお、低濃度外挿法については二、三検討されているところである。しかし、LMS モデル手法を用いて算定されたユニットリスクについては、例えば、最近発表された米国 EPA の発がん物質リスクアセスメント・ガイドライン最終案におけるデフォルトオプションにしたがった計算値は、低濃度で線形を仮定した場合には LMS モデルによるこれまでの手法による計算値と大きな隔たりがないとされていることから、その算定手法は妥当であると考えられる。

WHO 欧州地域事務局 (1987) では、O'berg(1980)のデータを人の肺がんの最も明確な証拠として考え、その後の O'berg (1985) の調査結果が 1980 の調査結果ほど高くはないが依然として超過が認められるとして、O'berg(1980)のデータから平均相対リスクモデルを用いて算定したユニットリスク 1.7×10^{-5} 、Quast et al (1980b) の動物実験からのユニットリスク 1.5×10^{-5} (EPA (1983)) から、ユニットリスクを 2×10^{-5} と推定している。なお、平均相対リスクモデルについては、過去の人における曝露データであることから、個々の曝露形態は様々で、たとえ累積曝露が同じ程度であっても曝露濃度や曝露期間が異なっている。動物実験におけるデータの精度・均一性と異なるこのようなデータの性質を考えると、低濃度への外挿にあたっては平均暴露量と相対リスクを用いる、WHO 欧州地域事務局でも採用されている平均相対リスクモデルの使用が適切であると考えられる。なお、このリスク推定値は 2000 年度の改訂 (WHO , 2000) においてもそのまま採用されている。

IARC (1998) は、発がん性については、ヒトの疫学的研究について、1987 年の限定的(limited)な証拠は有りとした評価を、その後の疫学的知見を含めて再評価し、発がん性の証拠は不適切(inadequate)であるとし、がん原性分類について、2A (probably carcinogenic to humans)から 2B (possibly carcinogenic to humans)に見直している。

2 - 2 発がん性以外の有害性

(1) 定性評価

・主要論文の概要

a . 急性毒性

アクリロニトリルによる主な急性中毒症状は、皮膚、粘膜に対する刺激とシアン中毒に類似した化学性窒息性の症状である。その他に肝、腎、胃などの臓器に対する急性毒性が報告されている。

表 4 急性毒性に関する概要

ヒトに関するデータ

ヒトの急性吸入曝露時の症状

化学実験中に災害性に高濃度のアクリロニトリル蒸気に曝露した一例では、頭痛、めまい、嘔吐、

震え、不随意運動、痙攣を起こした。吐き気と嘔吐はその後 24 時間続き、軽度の肝腫大もみられた

が、数日後には諸臓器に異常を残さず回復した (Sartorelli,1966)
やや高い濃度のアクリロニトリルに曝露した工場労働者の症状としては、頭痛、めまい、吐き気、嘔吐、衰弱感、目、鼻、のどの刺激、胸部の圧迫感、不安感、焦燥感などが訴えられている (Wilson, 1944; Zeller et al, 1969)
アクリル繊維製造工場の操業初期に比較的高濃度のアクリロニトリルに曝露した作業者は目と上気道粘膜の刺激をしばしば経験し、なかでも典型的な症状は鼻水が出ることであったという (Sakurai et al, 1978)

ヒトに対するアクリロニトリルの液体または高濃度の蒸気の皮膚に対する刺激性

皮膚にアクリロニトリル液が接触すると、すこし後で熱感とともに皮膚が赤くなり、更に水泡、かさぶたが出来ることがある (Dudley and Neal, 1942; Wilson et al, 1948; Babanov, 1957; Zeller et al, 1969)
液との接触によりアレルギー性皮膚炎が起こり得ることも示唆されている (Hashimoto and Kobayashi, 1961; Balda, 1975) 。
タンク内作業などで高濃度のアクリロニトリル蒸気に触れると陰囊の皮膚に刺激を感じるがあるという (Sakurai et al, 1978)。これはアクリロニトリルの水溶性が比較的高いために起こることであろうと判断される。
一部の作業者は皮膚の痒みを訴えることがある (Zeller et al, 1969)

ヒトに関するその他の報告

このうち化学実験中の事例を除いては、急性曝露ではなく亜急性または慢性曝露であったと思われるが、アクリロニトリルへの急性曝露もヒトの肝障害を起こす可能性があることを示唆している。しかし動物実験でこれを証明した報告はない。

アクリロニトリルが工業的に使用されるようになって間のない頃に高濃度曝露を受けた作業者が軽い黄疸を起こしたこと (Wilson, 1944; Wilson et al,1948)
アクリロニトリル作業者の肝機能がやや異常の側にシフトする傾向がみられたこと (Suzuki, 1961; Sakurai and Kusumoto, 1972)
アクリロニトリル作業者の腹部触診で対照者よりも肝臓を触れる率が高い傾向がみられたこと (Sakurai et al, 1978)
化学実験中の急性中毒で軽い肝腫大がみられたこと (Sartorelli, 1966)

ヒトの量 - 反応関係に関するデータ

Jakubowski et al. (1987) の報告では、ヒト志願者 (男性 6 人) に対して 2.3 および 4.6 ppm のアクリロニトリルを 8 時間吸入させて尿中への代謝物排泄を調べたが、その際志願者は従来アクリロニトリル曝露によって起こることが知られていた頭痛、吐き気、脱力などの自覚症状を一切訴えなかった。

動物実験データ

急性毒性の種差等 (急性毒性の強さには動物種によって大きな差がある)

経口 LD50 は、マウスで 25-48 mg/kg (Benes and Cerna, 1959; American Cyanamid Company, 1951; Tullar, 1947) モルモットで 50-85 mg/kg (Carpenter et al, 1949; Tullar, 1947) ラットで 72-186 mg/kg (Tullar, 1947; Benes and Cerna, 1959; Borchardt et al, 1970; Smyth and Carpenter, 1948; Paulet and Vidal, 1975; Zeller et al, 1969; Monsanto, 1975) ウサギで 93 mg/kg (Lefaux, 1966) である。

吸入 LC50 は、マウスで 300 mg/m³ (138 ppm) (4hr) ラットで 470 mg/m³ (217 ppm) (4hr) モルモットで 990 mg/m³ (456 ppm) (4hr) である (Knobloch et al, 1971) Dudley and Neal (1942) によると 4 時間吸入曝露による最小致死濃度が、イヌ、ウサギ、ラット、モルモット、ネコでそれぞれ 65、260、315、575、600 ppm でおおよそ 10 倍の差があり、イヌが最も感受性が高かった。

動物の高濃度吸入時の急性中毒症状

ほとんどの動物種の高濃度吸入時の急性中毒症状は、始めに呼吸刺激がみられ、そのあと浅く速い呼吸に移り、ゆっくりしたあえぎ呼吸、呼吸停止、痙攣、昏睡を経て死に至る。その間に嘔吐する動物も多い。また動物種によって若干の違いがあるが、耳、鼻、足の皮膚の発赤 (サルでは、顔の赤みの増強もみられる) 涙、鼻汁、唾液の増加が認められる。しかしアクリロニトリルに対して比較的抵抗力の強いモルモットでは、吸入曝露中の呼吸停止はみられず、気道と肺への刺激症状が前面にたち曝露終了後に肺水腫によって死亡する (Dudley and Neal, 1942)。

その他の動物実験データ

ラットに 30mg/kg または 50 mg/kg のアクリロニトリルを皮下注射し、3 時間後に胃粘膜を観察すると高率に粘膜糜爛が認められ、障害の程度は胃粘膜のグルタチオン濃度と逆相関していた。スルフィドリル基を有するグルタチオン、システイン等の前投与によりこの病変は予防できた (Ghanayem et al, 1985)。

この成績は、アクリロニトリル作業者が、食欲不振、悪心、嘔吐、胸やけなど慢性曝露によると思われる消化器系の自覚症状を、対照作業員より多く訴えるという後述の報告 (Kaneko and Omae, 1992) と考えあわせ興味ある知見である。

b. 慢性毒性

アクリロニトリルに曝露する作業員については、肝障害及び種々の自覚症状の増加が報告されている。ただし、アクリロニトリル曝露と肝障害との関連については必ずしも明らかになっていない。

表5 慢性毒性に関する概要

肝障害について

現在までのヒトの観察結果からはアクリロニトリル曝露による肝障害を証明することが出来ない。後述の長期動物曝露実験でも肝障害は見いだされていない。

アクリロニトリルを使用する工場の操業初期に、黄疸症例の発生や (Wilson, 1944; Wilson et al, 1948) 肝機能異常者の増加傾向 (Suzuki, 1961; Sakurai and Kusumoto, 1972) などが報告され

た。しかしアクリロニトリル曝露との因果関係は必ずしも明確ではなかった。

Sakurai et al (1978) は 1975 年から 1976 年にかけて、当時日本に存在した 7 つのアクリル繊維製造会社が所有する 8 つの工場のうち、最も小さな 2 つを除いた 6 工場で、アクリロニトリルの健康影響に関する断面疫学調査を実施した。アクリロニトリル取扱い作業者は総数で 1,124 人、非アクリロニトリル作業員でアクリロニトリル作業員と同様の勤務状況（現場作業、交替性など）の者は総数で 571 人で、両群とも全て男性であった。アクリロニトリル作業員の内、アクリロニトリル曝露歴が 5 年未満の者（453 人）、アクリロニトリル以外の有害物曝露があった者（333 人）、非交替性勤務者（384 人）及び管理職者（4 人）の総数 828 人を除く 296 人を曝露群の母集団とし、この中から各工場 20 人づつ無作為に抽出した 120 人を多項目臨床化学検査を含む医学的検査の対象とした。また対照群としては、上記 571 人の中から曝露群と年齢をマッチさせた者を、各工場 10 人づつ合計 60 人無作為抽出した。この内曝露群 119 人、対照群 58 人に対して医学的検査を実施し得たが、曝露群の 13 人の曝露歴が 5 年未満であり、4 人が非曝露者である事が判明したため、最終的に曝露群 102 人、対照群 62 人となった。6 工場はアクリロニトリル濃度のレベルにより 3 群に分けられ、個人サンプラーによる曝露濃度測定値の平均は、最良の 3 工場で 0.1 ppm、中間の 2 工場で 0.5 ppm、最悪の 1 工場で 4.2 ppm であった。検査項目は常用の血液学的検査、臨床化学的検査、インドシアニングリーン排泄試験、尿蛋白定量であったが、これら全ての項目でアクリロニトリル作業員と対照者の間に有意の差を認めなかった。身体所見では目と咽頭の発赤と、触診により肝を触れる者の率が曝露者でやや多い傾向があったが、その差は有意ではなかった。医学的検査の結果は全ての項目についてアクリロニトリル作業員と対照者の間に有意の差を認めなかった。目と上気道の刺激症状と、触診により肝を触れる者の率が曝露者でやや多い傾向があったが、その差は有意ではなかった。この研究結果から 4 ppm 程度以下の曝露では、肝機能異常を含め通常の臨床化学検査によって検出されるような健康障害は起こらないことがわかる。

より古い研究結果をみると高濃度の曝露では肝障害が起こり得るのではないかと考えられるが、現在までのヒトの観察結果からはそれを証明することが出来ない。後述の長期動物曝露実験でも肝障害は見いだされていない。

自覚症状に関する報告

自覚症状としては前述の目と上気道の刺激症状以外に、頭痛、頭重、全身倦怠感、易疲労感、いらいら、食欲不振、悪心、嘔吐、胸やけ、胃腸の調子が悪い、息切れ、鼻出血、睡眠障害、腕のたるさ、発汗過多、喉がつまる、胸部の痛みなど、重症ではないにしてもかなり多彩な症状がアクリロニトリル作業員によって訴えられている（Babanov et al, 1959; Sakurai and Kusumoto, 1972; Zotova, 1975; Kaneko and Omae, 1992）。これらの症状には急性症状も混在していると思われるが、慢性症状が中心であろう。

特に Kaneko and Omae (1992) が報告した自覚症状検査は、上述の Sakurai et al (1978) と同じ時期に、同じ対象工場のほぼ全アクリロニトリル作業員に対して行われたものであり、当時客観的な諸検査では変化が無かったが自覚症状の有意の増加があったことが明らかになっている。

Muto et al (1992) が 1988 年に日本のアクリル繊維製造 7 工場、アクリロニトリル作業員 157 人と対照作業員 537 人を対象に行った肝機能及び自覚症状調査では、アクリロニトリルによると考えられる影響を見いだすことはできなかった。この調査時のアクリロニトリル曝露濃度は 0.53 ppm (N=113, 0.01 ~ 2.80 ppm) であった。

この成績から、アクリロニトリル濃度が 0.5 ppm 以下であれば、自覚症状、肝機能などに対する影響はみられないことがわかる。

実験動物に対する発がん以外の慢性影響

発がんの証拠について前述したいくつかのラット生涯曝露実験からデータが得られている。特に Quast et al (1980b) の吸入曝露実験は重要と考えられるので以下に詳しく述べる。

SD ラット(雌雄、各濃度 100 匹)に 0、20、80 ppm のアクリロニトリルを含む空気を、1 日 6 時間、週 5 日、24 ヶ月吸入させた。累積死亡率は 80 ppm 群で有意に高く、曝露 360 日で 0、20、80 ppm 群の累積死亡率はそれぞれ 3、6、18% であり、最終の 735 日で、82、86、96% であった。平均体重も 80 ppm 群で有意に低下していた。曝露期間中に定期的に血液学的検査、臨床化学的検査、及び尿検査を行ったが、肝、腎、造血器などに関連した異常所見でアクリロニトリル曝露によると判断されるものは認められなかった。最初の 6 ヶ月にアクリロニトリル曝露ラットは対照ラットより多くの水を飲み、尿比重も低い傾向が認められた。これはアクリロニトリル作業者が発汗過多を訴えていた (Kaneko and Omae, 1992) ことと関係があるかもしれない。40 種以上の臓器、組織の病理組織学的検索によると、腫瘍性の所見以外に、アクリロニトリル曝露濃度と明かな量反応関係のある病的変化を示した組織は鼻粘膜上皮のみであった。すなわち、20 ppm、80 ppm のいずれの群でも、アクリロニトリルの刺激作用によると思われる鼻粘膜呼吸上皮の変性、及び炎症性変化が認められた。20 ppm 群の雄では、鼻腔の呼吸上皮過形成の発生率が有意ではないがやや増加し (0; 20; 80 ppm でそれぞれ 0/11; 4/12; 10/10) 粘液分泌細胞の過形成が有意に増加していた (0/11; 7/12; 8/10) 20 ppm 群の雌では、鼻腔粘膜の炎症所見の有意の増加 (2/11; 6/10; 7/10) と鼻腔の呼吸上皮の扁平化所見の有意の増加 (1/11; 7/10; 8/10) が認められた。80 ppm 群では、影響がより強く現れ、好中球遊走を伴う鼻炎所見の他、呼吸上皮の過形成、巣状糜爛、扁平上皮化生などが認められた。嗅上皮や気管以下の気道には異常はみられなかった。この実験は 20 ppm のアクリロニトリル慢性曝露により鼻粘膜の慢性炎症が起こることを明らかにした。

c . 発生毒性

発生毒性に関する報告として、以下のものがある。

表 6 胎児への影響に関する概要

Murray et al. (1978) は、妊娠ラットにアクリロニトリルを経口及び吸入曝露させて、胎児への影響を調べた。妊娠第 6 日から第 15 日まで 0、10、25、65 mg/kg/day を経口投与したところ、65 mg/kg/day では母で対照群と比して有意な妊娠率の低下や体重増加量の低下等の毒性、胎児で対照群と比して有意な体重の低下等の毒性及び胎児の奇形の増加がみられた。25 mg/kg/day では有意差はないものの催奇形性が示唆された。また、10 mg/kg/day では異常がなかった。同じく妊娠第 6 日から第 15 日まで 0、40、80 ppm (0, 87, 174 mg/m³) を 1 日 6 時間吸入させた場合は、80 ppm で対照群と比して有意な胎児の奇形の増加が見られたが、40 ppm では母で対照群と比して有意な体重増加量の低下が見られたものの、胎児の奇形の増加は見られなかった。

Scheufler (1976, 1980) はマウスで、Willhite (1981a,b) はモルモットで、アクリロニトリルの胎児毒性を記載している。

d . 生殖毒性

生殖毒性に関しては動物実験において生殖機能への影響が観察されたとする報告がある。

表 7 生殖毒性に関する概要

<p>Tandon et al. (1988) によると、マウスに 10 mg/kg を 60 日間連続に経口投与すると、精巣のソルピトールデヒドロゲナーゼと酸ホスファターゼの活性低下および乳酸脱水素酵素と $\hat{\alpha}$-グルクロニダーゼの活性上昇が認められた。病理組織学的には精細管の変性と精巣上体中の精子数の 45% の減少が認められた。</p> <p>この成績はアクリロニトリルが男性生殖能に対して影響を与える可能性があることを示唆している。</p>
<p>Abdel Naim et al. (1994)によると、ラットにアクリロニトリルを含む飼料 (0, 10.5, 23, 46mg/(kg body weight · d)) 4 週間にわたり与えたところ、体重及び精巣の重量が投与量と関連して減少した。精子数及び精子の運動能は有意に減少した。病理組織学的には 23, 46mg/(kg body weight · d) で精母細胞、精子細胞の数が減少したことがわかった(この濃度はラットの LD50 に近い濃度)。このような影響は長期間の吸入や飲料水経口実験では見いだされなかった。</p>

(2) 定量評価

発がん性以外の毒性については、量 - 反応関係を評価するために用いる報告として、急性毒性については、Jakubowski et al (1987)、慢性毒性については、Muto et al (1992)及び Quast et al (1980b) がある。

アクリロニトリルの主な急性毒性は、皮膚、粘膜に対する刺激とシアン中毒に類似した化学性窒息作用であるが、これらについての量 - 反応関係はまだ明確にされていない。ただし、4.6ppm のアクリロニトリルを 8 時間吸入したことによっても、頭痛、吐き気、脱力などの自覚症状をいっさい訴えなかったとの Jakubowski et al (1987) の報告から、人の急性吸入曝露におけるアクリロニトリルの最大無作用量 (NOEL) は 4.6 ppm 程度の濃度域にあるといえる。

アクリロニトリルの慢性曝露については、ヒトのデータとして、Muto et al (1992)、動物データとして、Quast et al (1980b)、Murray et al (1978)の報告を用いて以下のように参照濃度が計算される。

ヒトのデータについては、平均 0.53 ppm (N=113, 0.01 ~ 2.80 ppm, 1.15mg/m³) のアクリロニトリルに曝露する作業員及び対照作業員の自覚症状および肝機能検査を含む多項目臨床検査では全く異常が認められなかった Muto ら (1992) の研究結果を用いることとすると、職業的曝露者の発がん以外の毒性に対する最大無作用量 (NOEL) を 1.15mg/m³ 程度の濃度域に設定することは妥当であると考えられる。ただし、一つの研究報告のみの結果を用いていることを考慮する必要があると考えられる。

動物実験データについては、EPA (1983) はその時点までの文献情報からは発がん性以外の毒性についての最大無作用量が得られていないと判断している。Quast ら (1980b) の報告では 20ppm, 80ppm でラットの鼻粘膜の慢性炎症が起こることが明らかになっており、この結果からは 20ppm 以下の濃度域に最大無作用量 (NOEL) があると判断できる。EPA (1983) は、この Quast ら

(1980b)の動物実験結果を用いて、影響が観察された最も小さい曝露濃度であった 20ppm (43mg/m³) を最小影響濃度 (Lowest observed adverse effect level; LOAEL) として、慢性吸入曝露に対する参照濃度 (Reference concentration for chronic inhalation exposure; RfC) の算出を試みた。すなわち、実験条件である断続曝露から連続曝露への換算、ラットとヒトの鼻粘膜面積及び呼吸量についての換算等を行った後、不確実係数 (Uncertainty factor; UF) を 1,000 として、RfC = 2 µg/m³ という数値を得た。しかし、実験動物に対する LOAEL を基に多くの仮定を使って算出されたこの数値の意義は大きいとはいえない。なお、アクリロニトリルの催奇形性については、Murray et al (1978) の報告において、妊娠ラットに 80ppm を妊娠 6 日から 15 日まで 1 日 6 時間吸入させると胎仔の奇形が有意に増加するが 40ppm では異常が無かったことから、最大無作用量 (NOEL) が 40ppm 程度の濃度域と見積もられる。

3 . 曝露評価

(1) 大気中のアクリロニトリルの起源

アクリロニトリルは自然界では生成せず (WHO 1983) 専ら製造・使用されたものが環境中に排出され、揮発性であることから主に大気中に放出される。特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律(以下「PRTR 法」という。)による 2001 年度の全国の届出排出量・移動量の集計結果によれば、排出量合計の 952 t のうち 880 t、公共用水域への排出の 10 倍以上のアクリロニトリルが大気に放出されたと届出されている (経済産業省と環境省 2003)。業種別に見ると、化学工業、繊維工業、プラスチック製品製造業など、アクリロニトリルやその誘導体の製造に係る業種から多くのアクリロニトリルの大気への排出が届出されたが、アクリロニトリルを保管・貯蔵する倉庫業からもアクリロニトリルの大気への放出が届出されている。さらに窯業・土石製品製造業からも多くのアクリロニトリルの大気への放出が届出されている。このほかに、届出外排出量 (推計値) として媒体ごとに把握されていないものの、届出量とほぼ同じ 956 t の排出が見積もられている。業種別には 99% 以上が化学工業からの排出である。

アクリロニトリルは大気中ではガス状で存在し、主に OH ラジカルとの反応で分解されると考えられる。大気中での半減期は 2~4 日とされているが (化学品検査協会 1997)、9~10 時間とする報告もある (Suta 1979)。

(2) 大気モニタリング

わが国の大気中のアクリロニトリル濃度については、化学物質環境汚染実態調査の中で 1987 年度と 1991 年度に調査が行われている (環境庁環境保健部 1988, 1993)。1987 年度には 12 地点で夏と冬に採取された合計 65 検体が測定され、そのうち 7 地点、16 検体から 0.042~2.4 µg/m³ のアクリロニトリルが検出されている。一方、1991 年度の調査では 14 地点の合計 40 検体の測定が行われ、7 地点、15 検体からアクリロニトリルが検出されている。検出範囲は 0.046~0.39 µg/m³ であり、1987 年度調査と比べて大きな変化は認められなかった。

また、環境庁の未規制大気汚染物質モニタリング調査では 1995 及び 1996 年度にアクリロニトリル

の大気濃度が調査されている（環境庁大気保全局 1997, 1997）。1995 年度には一般環境 8 地点、バックグラウンド 1 地点で調査が行われ、バックグラウンドは $0.01 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下で不検出であったが、一般環境では 6 地点で検出され、平均濃度は $0.032 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。一方、1996 年度調査では工業地帯に近い一般環境 2 地点で調査が行われ、それぞれ 0.37 及び $0.56 \mu\text{g}/\text{m}^3$ が検出された。

1997 年度からは改正大気汚染防止法に基づき、地方公共団体等による有害大気汚染物質の大気環境モニタリングが始まり、この中でアクリロニトリルの大気濃度もモニタリングされている。毎年約 280 ~ 360 地点で、約 1,700 ~ 3,800 あまりの検体が調査されている（環境省環境管理局 2002）。各測定地点の年間平均濃度の全国平均値は $0.1 \sim 0.2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ の範囲にあるが、1999 年度頃から低下傾向にある（表 8）。

有害大気汚染物質モニタリング調査では、調査地点を一般環境、発生源周辺及び沿道の 3 つに分類している。2001 年度の調査結果を見ると、一般環境では、平均で $0.12 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、最大で $1.2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （231 地点： $0.0036 \sim 1.2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ）であった。発生源周辺（注 1）では、平均で $0.21 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、最大で $1.6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （72 地点： $0.00015 \sim 1.6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ）であった。また、沿道においては、平均で $0.11 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、最大で $0.29 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （56 地点： $0.010 \sim 0.29 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ）であった（表 9）。平均値は発生源周辺が一般環境や沿道よりも明らかに高いが、最大値は一般環境でも高濃度を示す地点が見られる。

（注 1）一般住民が居住している地域又は居住が可能な地域であって、測定対象物質を製造、使用等している工場・事業場の周辺で行われた測定結果である。

表 8 アクリロニトリルの有害大気汚染物質モニタリング調査結果の経年変化 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)

	地点数	検体数	平均	最小	最大
1997 年度	283	1,696	0.21	0.020	5.8
1998 年度	319	3,305	0.21	0.0050	2.6
1999 年度	332	3,564	0.17	0.0025	2.5
2000 年度	338	3,701	0.15	0.0047	2.2
2001 年度	359	3,840	0.14	0.00015	1.6

表 9 地域分類別のアクリロニトリルの 2001 年度有害大気汚染物質モニタリング調査結果($\mu\text{g}/\text{m}^3$)

	地点数	平均	最小	最大
全地区	359	0.14	0.00015	1.6
一般環境	231	0.12	0.0036	1.2
沿道	56	0.11	0.010	0.29
発生源周辺	72	0.21	0.00015	1.6

測定地点の濃度別の頻度分布を見ても、沿道では高濃度を示す地点は見られないが、発生源周辺だけでなく、一般環境でも $1.0 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を超えるアクリロニトリルが検出されている（図 2）

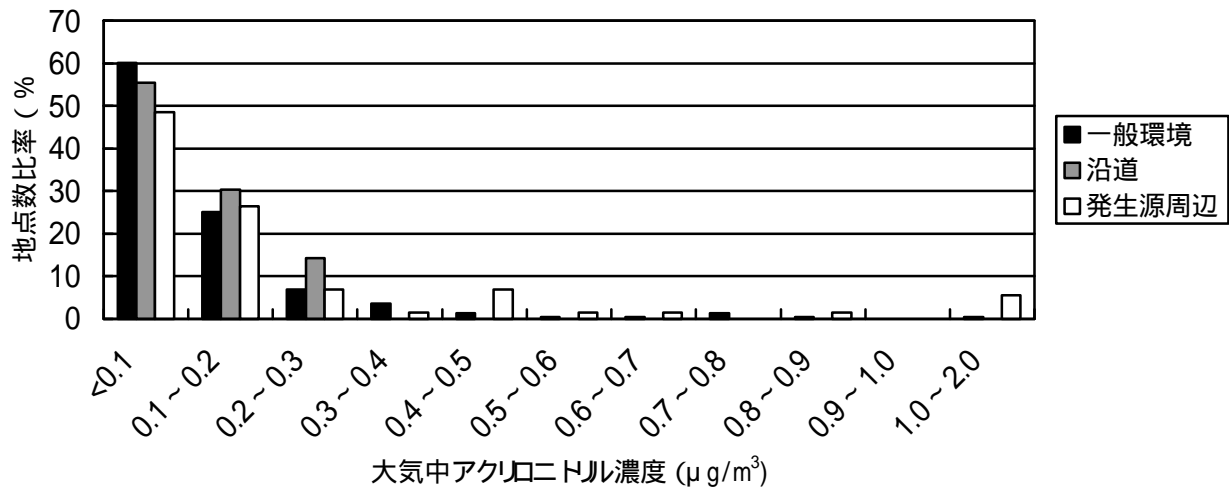


図 2 アクリロニトリルに係る有害大気汚染物質モニタリング調査結果（濃度分布）

（ 3 ）発生源周辺

地方公共団体による有害大気汚染物質モニタリング調査結果では、化学工業に近い発生源周辺の測定地点の年間平均濃度が最大値 $1.6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を示した（環境省環境管理局 2002）。この地点と別の化学工業の近くで検出された $5.8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ が 2001 年度調査における最大検出濃度である。1997 年度にこれまでの最大の $5.8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ の年平均濃度を示したのも化学工業の発生源周辺の測定地点である。この地点では最大で $17 \mu\text{g}/\text{m}^3$ のアクリロニトリルが検出されているが、2001 年度の調査では、年平均値で $1.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、最大値で $4.7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ と濃度は低下したものの、依然として高い濃度を示している。

環境省及び地方公共団体が実施した 1993 年以降、2001 年までの調査結果を収集・解析したところでは、敷地境界（注 2）においては、平均で $9.0 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （89 地点： $<0.020 \sim 400 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ）であり、有害大気汚染物質モニタリング調査の発生源周辺で検出された最大値とほぼ同じレベルである。

（注 2）測定対象物質を製造、使用等している工場・事業場の敷地境界で行われた測定結果であり（一般住民が居住できる地点の測定結果ではない）、24 時間平均濃度である。

（ 4 ）アクリロニトリルの曝露評価

大気中のアクリロニトリルのヒトへの曝露はほとんどが呼吸に伴って起こると考えられる。有害大気汚染物質モニタリング調査結果に基づいて、呼吸量を大人 15m^3 、子供 6m^3 として、呼吸に伴う吸入量を算定すると、一般環境での平均値に対して大人 $1.8 \mu\text{g}/\text{日}$ 、子供 $0.72 \mu\text{g}/\text{日}$ 、発生源周辺の最大値に対して大人 $24 \mu\text{g}/\text{日}$ 、子供 $9.6 \mu\text{g}/\text{日}$ と計算される。これを大人の体重 50kg 、子供の体重 10kg として、体重あたりに換算すると、平均値に対して大人 $0.036 \mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{日}$ 、子供 $0.072 \mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{日}$ 、発生源周辺を含めた最大値として大人 $0.48 \mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{日}$ 、子供 $0.96 \mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{日}$ となる（表 10）。

環境リスク初期評価の曝露評価のために行われた食事中的アクリロニトリルの分析結果は、45 検体

のいずれからも 0.0005 $\mu\text{g/g}$ の検出下限で検出されなかった（日本食品分析センター 2000）。この結果から、食事経由のアクリロニトリルの曝露量は 1 $\mu\text{g/日}$ 未満と見積もられる。

表 10 大気からの肺へのアクリロニトリルの吸入量の算定（ $\mu\text{g/kg}\cdot\text{日}$ ）

	大人		子供	
	平均値	最大値	平均値	最大値
一般環境	0.036	0.36	0.072	0.72
発生源周辺	0.063	0.126	0.48	0.96

一方、わが国の飲料水中のアクリロニトリルの調査結果は見あたらない。表流水については環境省が 2000 年度に淡水 65 地点、海水 11 地点で要調査項目の調査を行っており、それぞれ 8 地点と 6 地点でアクリロニトリルが検出されている（住化分析センター 2001）。最大値はそれぞれ 0.24 及び 0.39 $\mu\text{g/L}$ である。仮にこの最大値のアクリロニトリルを含む淡水をそのまま大人が 2L、子供が 1L 飲むとすると、アクリロニトリルの曝露量は大人で 0.48 $\mu\text{g/日}$ 、子供で 0.24 $\mu\text{g/日}$ となる。しかし、アクリロニトリルは浄水処理によって一部は除かれるものと考えられ、実際には表流水を水源とする水道水の飲用による曝露量は原水濃度からの算定した、これらの値よりも小さいと考えられる。

また、その性状から考えてアクリロニトリルは魚介類に濃縮されるとは考えにくく、1992 年度の化学物質環境汚染実態調査の魚類の調査では 144 検体のいずれからもアクリロニトリルは検出されなかった（0.01mg/kg 未満）（環境庁環境保健部 1993）。これから、魚介類の摂取を通じての曝露も小さいものと考えられる。

一方、2000 年度の要調査項目の調査では全国 15 地点で地下水も調査されているが、1 検体から 0.27 $\mu\text{g/L}$ のアクリロニトリルが検出された（住化分析センター 2001）。仮にこの地下水をそのまま飲用するとすると、大人で 0.54 $\mu\text{g/日}$ 、子供で 0.27 $\mu\text{g/日}$ のアクリロニトリルを曝露されることになる。

アクリロニトリルは、食事からの曝露はわずかであり、また、一般には飲料水を通じての曝露も小さいと考えられる。アクリロニトリルは主に大気から呼吸を通じて曝露され、発生源周辺では高濃度のアクリロニトリルに曝露されるおそれがある。

4 . 総合評価

アクリロニトリルの量反応アセスメントについては、以下の理由より、発がん性について十分考慮しつつ、ヒトの発がん性以外の毒性に関するデータを基本として量 - 反応アセスメントを実施することが適当である。

- ・アクリロニトリルの疫学的知見からはアクリロニトリルが人に発がん性を示すという適切な証拠があるとはいえないこと
- ・動物実験ではラットおよびマウスに発がん性を有する十分な証拠はあること
- ・ヒトに対する遺伝子障害性については、in vivo の成績が不明確であること
- ・発がんに関与すると思われる CEO の代謝に種差があること

アクリロニトリルの慢性影響に関するデータを中心に、種々のデータから総合的に判断すると、労働者についておそらく健康への悪影響が見られないと期待できるレベルとして 1 mg/m^3 とする。

不確実係数については、一般的な不確実係数の考え方を基本に、さらにヒトの労働環境におけるデータを用いて、一般環境における数値に換算するための係数を含めることとし、

- ・一般環境には労働環境と違い、乳幼児、高齢者などの高感受性者が存在すること
- ・労働環境（一般に 1 日 8 時間、週 40 時間の断続曝露）と一般環境では曝露時間及び曝露の状況が異なること
- ・労働者におそらく健康への悪影響がみられないと期待できる濃度を使用し、また可能性は小さいもののヒトの発がん性を完全に除外することはできないこと

等の点を考慮し、総合的な係数とし 500 を用いることが適当と考える。

以上より、アクリロニトリルの指針値は年平均値 $2 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ 以下と算出される。

文 献

- Ahmed AE, Abdl-Aziz AH, Abdel-Rahman SZ, Haque AK, Nouraldeem AM, Shouman SA (1992). Pulmonary toxicity of acrylonitrile: covalent interaction and effect on replicative and unscheduled DNA synthesis in the lung. *Toxicol* 76: 1-14.
- American Cyanamid Company (1951). The chemistry of acrylonitrile. In: Nitrogen Chemicals Digest, New York, American Cyanamid Company, Vol. 5. (cited from WHO, 1983)
- Antoine JL, Arany J, Leonard A et al (1983). Lack of mutagenic activity of dimethylformamide. *Toxicol* 26: 207-212.
- Babanov GP (1957). Local manifestation of the action of acrylonitrile on the skin and mucosa. *Vrach Delo* 5: 511-514. (in Russian)
- Babanov GP, Kljuchikov VN, Karajeva NI, Lileeva ZV (1959). Clinical symptoms of chronic poisoning by acrylonitrile. *Vrach Delo* 8: 833-836. (in Russian)
- Balda BR (1975). Acrylonitrile as a contact allergen. *Hautarzt* 26: 599-601. (in German)
- Banerjee S, Segal A (1986). In vitro transformation of C3H/10T1/2 and NIH/3T3 cells by acrylonitrile and acrylamide. *Cancer Let* 32: 293-304.
- Benes V, Cerna V (1959). Acrylonitrile: Acute toxicity and mechanisms of action. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 3: 106-116. (in German) (cited from WHO, 1983)
- Benn T, Osborne K (1998). Mortality of United Kingdom acrylonitrile workers - an extended and updated study. *Scand J Work Environ Health* 24; suppl 2
- Bio/Dynamics Inc (1980a). A twenty-four month oral toxicity/carcinogenicity study of acrylonitrile administered to Spartan rats in the drinking water. Vols 1 and 2 of Final Report. Prepared by Bio/Dynamics Inc, Division of Biology and Safety Evaluation, East Millstone, NJ, under Project No 77-1745 for Monsanto Company, St Louis, MO.
- Bio/Dynamics Inc (1980b). A twenty-four month oral toxicity/carcinogenicity study of acrylonitrile administered in the drinking water to Fischer 344 rats, Vols 1-4 of Final Report. Prepared by Bio/Dynamics Inc, Division of Biology and Safety Evaluation, East Millstone, NJ, under Project No 77-1744 (BDN-77-27) for Monsanto Company, St Louis, MO.
- Bio/Dynamics Inc (1980c). A twenty-four month oral toxicity/carcinogenicity study of acrylonitrile administered by intubation to Spartan rats. Vols 1 and 2 of Final Report. Prepared by Bio/Dynamics Inc, Division of Biology and Safety Evaluation, East Millstone, NJ, under Project No 77-1746 for Monsanto Company, St Louis, MO.
- Blarir A, Stewart PA, Zaebst DD, Pottner L, Zey JN, Bloom TF, Miller B, Ward E, Lubin J (1998). Mortality of industrial workers exposed to acrylonitrile. *Scand J Work Environ Health* 24; suppl 2
- Borchardt K, Franzen E, Hartman B (1970). Acute oral intoxication with acrylonitrile in animals. *Z Ges Hyg* 16: 316-319. (in German) (cited from WHO, 1983)
- Carnaghan RB (1967). Hepatic tumors and other chronic changes in rats following a single administration of aflatoxin. *Brit J Cancer* 21: 811-814.
- Carls N, Schiestl RH (1994). Evaluation of the yeast DEL assay with 10 compounds selected by

- the International Program on Chemical Safety for the evaluation of short-term tests for carcinogens. *Mut Res* 320: 293-303.
- Carpenter CP, Smyth HF, Pozzani UC (1949). The assay of acute vapour toxicity and the grading and interpretation of results on 96 chemical compounds. *J Indust Hyg Toxicol* 31: 343-346.
- Chen JL, Walrath J, O'Berg MT, Burke CA, Pell S (1987). Cancer incidence and mortality among workers exposed to acrylonitrile. *Am J Ind Med* 11: 157-163.
- Chen JL, Fayerweather WE, Pell S (1988a). Cancer incidence of workers exposed to dimethylformamide and/or acrylonitrile. *J Occup Med* 30: 813-818.
- Chen JL, Fayerweather WE, Pell S (1988b). Mortality study of workers exposed to dimethylformamide and/or acrylonitrile. *J Occup Med* 30: 819-821.
- Collins JJ, Page LC, Caporossi JC, Utidjian HM, Lucas LJ (1989). Mortality patterns among employees exposed to acrylonitrile. *J Occup Med* 31: 368-371.
- Delzell E, Monson RR (1982). Mortality among rubber workers: VI Men with potential exposure to acrylonitrile. *J Occup Med* 24: 767-769.
- de Meester C, Poncelet F, Roberfroid M, Mercier M (1978). Mutagenicity of acrylonitrile. *Toxicol* 11: 19-27.
- de Meester C, Duverger-van Bogaert M, Lambotte-Vandepaer M, Roberfroid M, Poncelet F, Mercier M (1979). Liver extract mediated mutagenicity of acrylonitrile. *Toxicol* 13: 7-15.
- Druckrey H, Preussman R, Ivankovic S et al (1967). Organotropic carcinogenic effects of 65 different N-nitroso compounds on BD rats. *Z Krebsforsch* 60: 103-201.
- Ducatman AM, Conwill DE, Crawl J (1986). Germ cell tumors of the testicle among aircraft repairmen. *J Urol* 136: 834-836.
- Duverger-van Bogaert M, Lambotte-Vandepaer M, de Meester C, Rollmann B, Poncelet F, Mercier M (1981). Effect of several factors on the liver extract mediated mutagenicity of acrylonitrile and identification of four new in vitro metabolites. *Toxicol Let* 7: 311-319.
- Dudley HC, Neal PA (1942). Toxicology of acrylonitrile (vinyl cyanide). I. Study of the acute toxicity. *J Ind Hyg Toxicol* 24: 255-258.
- Environment Agency (1988). Chemical In the Environment. Environment Agency, Office of Health Studies, Environment Health Department.
- Environment Agency (1992). Chemical In the Environment. Environment Agency, Office of Health Studies, Environment Health Department.
- EPA (1983). Health Assessment Document for Acrylonitrile. US Environmental Protection Agency, Office of Health and Environmental Assessment, Washington DC.
- Fennell TR, Summer SC, Held SD et al (1990). Detection of urinary metabolites of [1,2,3- ¹³C] acrylonitrile in the rat and mouse detected by ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy. CITT, Research Triangle Park, NC. (cited from UHPHS, 1990)
- Florin I, Rutberg L, Curvall M, Enzell CR (1980). Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames test. *Toxicol* 18: 219-232.
- Gaffey WR, Strauss ME (1981). A mortality study of workers potentially exposed to acrylonitrile

- during startup, Monsanto Decatur Plant. Unpublished report. (cited from EPA, 1983)
- Gallagher GT, Maull EA, Kovacs K, Szabo S (1988). Neoplasms in rats ingesting acrylonitrile for two years. *J Am College Toxicol* 7: 603-615.
- Ghanayem BI, Boor PJ, Ahmed AE (1985). Acrylonitrile-induced gastric mucosal necrosis: role of gastric glutathion. *J Pharmacol Exp Ther* 2: 570-577.
- Ghanayem BI, Nyska A, Haseman JK, Bucher JR (2002) Acrylonitrile is a multisite carcinogen in male and female B6C3F1 mice. *Toxicol Sci* 68(1): 59-68
- Guengerich FP, Geiger LE, Hogy LL, Wright PL (1981). In vitro metabolism of acrylonitrile to 2-cyanoethylene oxide, reaction with glutathione, and irreversible binding to proteins and nucleic acids. *Cancer Res* 41: 4925-4933.
- Hashimoto K, Kobayashi (1961). A case of acute dermatitis caused by contact with acrylonitrile. *Q J Labor Res* 9: 21-24.
- Haskell Laboratory (1975). In vitro microbial mutagenicity studies of acrylonitrile. (Report No 351-357, EI Dupont de Nemours & Co, Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine). (cited from WHO, 1983)
- Herman DR (1981). Cohort mortality study of the Scotts Bluff/Baton Rouge Uniroyal Plant. Unpublished report. (cited from EPA, 1983)
- Herrold KM (1969). Aflatoxin-induced lesion of Syrian hamsters. *Brit J Cancer* 23: 655-660.
- Ivanov VV (1981). Evaluation of the significance of acrylonitrile metabolism in the mechanism of its toxicity. *Gig Tr Prof Zabol* 9: 48-50.
- Jakubowski M, Linhart I, Pielas G, Kopecky J (1987). 2-Cyanoethylmercapturic acid in the urine as a possible indicator of exposure to acrylonitrile. *Br J Ind Med* 44: 834-840.
- 化学工業日報社(2002). 14102 の化学商品
- 化学品検査協会(1997). 化学物質ハザード・データ集 .
- Kamendulis LM, Jiang J, Zhang H, deFeijter-Rupp H, Trosko JE, Klaunig JE (1999) The effect of acrylonitrile on gap junctional intercellular communication in rat astrocytes. *Cell Biol Toxicol* 15(3): 173-83
- Kaneko Y, Omae K (1992). Effect of chronic exposure to acrylonitrile on subjective symptoms. *Keio J Med* 41:25-32.
- 環境省環境管理局大気環境課・自動車環境対策課(2002). 平成 13 年度地方公共団体等における有害大気汚染物質モニタリング調査結果について .
- 環境庁環境保健部保健調査室(1988). 昭和 62 年版 化学物質と環境 .
- 環境庁環境保健部保健調査室(1993). 平成 5 年版 化学物質と環境 .
- 環境庁大気保全局大気規制課(1997). 平成 7 年度未規制大気汚染物質モニタリング調査結果 .
- 環境庁大気保全局大気規制課(1997). 平成 8 年度未規制大気汚染物質モニタリング調査結果 .
- Kedderis GL, Batra R, Koop DR (1993). Epoxidation of acrylonitrile by rat and human cytochromes P450. *Chem Res Toxicol* 6: 866-871.
- Kedderis GL, Batra R (1993). Species differences in the hydrolysis of 2-cyanoethylene oxide, the epoxide metabolite of acrylonitrile. *Carcinogenesis* 14: 685-689.

経済産業省・環境省(2003). 平成 13 年度 PRTR データの概要 - 化学物質の排出量・移動量の集計結果 - .

Kiesselbach N, Korallus U, Langa HJ, Neiss A, Zwingers T (1979). Acrylonitrile-epidmiological study, Bayer 1977. *Zentr. Arbeitsmed. Profyl* 29:257-259.

Knobloch K, Szendzikowsky S, Czajkowska T, Krysiak B (1971). Experimental studies on acute and subacute toxicity of acrylonitrile. *Med Pr* 22: 257-269. (in Polish) (cited from WHO, 1983)

Lambotte-Vandepaer M, Duverger-van Bogaert M, de Meester C, Poncelet F, Mercier M (1980). Mutagenicity of urine from rats and mice treated with acrylonitrile. *Toxicology* 16: 67-71.

Lambotte-Vandepaer M, Duverger-van Bogaert M, de Meester C, Rollmann B, Poncelet F, Mercier M (1981). Identification of two urinary metabolites of rats treated with acrylonitrile: influence of several inhibitors on the mutagenicity of those urines. *Toxicol Lett* 7: 321-327.

Lambotte-Vandepaer M, Duverger-van Bogaert M (1984). Genotoxic properties of acrylonitrile. *Mut Res* 134: 49-59.

Lambotte-Vandepaer M, Duverger-van Bogaert M, Rollmann B (1985). Metabolism and mutagenicity of acrylonitrile: An in vivo study. *Environmental Mutagenesis* 7: 655-662.

Lefaux R (1966). *Chemistry and Toxicology of Plastics*. Mainz, Krausskopf Verlag. (in German)

Leng G, Lewalter J (2002) Polymorphism of glutathione S-transferases and susceptibility to acrylonitrile and dimethylsulfate in cases of intoxication. *Toxicol Lett* 134(1-3):209-17

Leonard A, Garny F, Poncelet F, Mercier M (1981). Mutagenicity of acrylonitrile in mouse. *Toxicol Lett* 7: 329-334.

Levin SM, Baker DB, Landrigan PJ et al (1987). Testicular cancer in leather tanners exposed to demethylformamide. (Letter) *Lancet* 2: 1153.

Lijinsky W, Andrews AW (1980). Mutagenicity of vinyl compounds in *Salmonella typhimurium*. *Teratogen, Carcinogen, Mutagen* 1:259-267.

Litton Biometrics (1975). Mutagenicity evaluation of compounds MCA 730 (LBI Project No 2547, prepared for the Manufacturing Chemists Association). (cited from WHO, 1983)

Maltoni C, Ciliberti A, Dimaio V (1977). Carcinogenicity bioassays on rats of acrylonitrile administered by inhalation and by ingestion. *Med Lavoro* 68: 401-411.

Marsh GM, Gula MJ, Youk AO, Schall LC (1999) Mortality among chemical plant workers exposed to acrylonitrile and other substances. *Am J Ind Med* 36(4):423-36

Marsh GM, Youk AO, Collins JJ (2001) Reevaluation of lung cancer risk in the acrylonitrile cohort study of the National Cancer Institute and the National Institute for Occupational Safety and Health. *Scand J Work Environ Health* 27(1):5-13

Mastrangelo G, Serena R, Marzia V (1993). Mortality from tumours in workers in acrylic fibre factory. *Occup Med* 43: 155-158.

Milvy P, Wolff M (1977). Mutagenic studies with acrylonitrile. *Mut Res* 48: 271-278.

Monsanto (1975). Joint toxic action between acrylonitrile and potassium cyanide. St Louis, MO, Monsanto Co. Medical Department.

- Monson RR (1978). Mortality and cancer morbidity among chemical workers with potential exposure to acrylonitrile. (cited from EPA, 1983)
- Murray FJ, Schwetz BA, Nitsche KD, John JA, Norris JM, Gehring PJ (1978). Teratogenicity of acrylonitrile given to rats by gavage or by inhalation. *Food Cosmet Toxicol* 16: 547-552.
- Muto T, Sakurai H, Omae K, Minaguchi H, Tachi M (1992). Health profiles of workers exposed to acrylonitrile. *Keio J Med* 41: 154-160.
- Nerland DE, Cai J, Pierce WM Jr, Benz FW. Covalent binding of acrylonitrile to specific rat liver glutathione S-transferases in vivo. *Chem Res Toxicol* 2001 Jul; 14(7): 799-806
- O'Berg MT (1980). Epidemiologic study of workers exposed to acrylonitrile. *J Occup Med* 22: 245-252.
- O'Berg MT, Chen JL, Burke CA, Walrath J, Pell S (1985). Epidemiologic study of workers exposed to acrylonitrile: An update. *J Occup Med* 27: 835-840.
- Parent RA, Casto BC (1979). Effect of acrylonitrile on primary Syrian golden hamster embryo cells in culture: Transformation and DNA fragmentation. *J Nat Cancer Inst* 62: 1025-1029.
- Paulet G, Vidal M (1975). De la toxicite de quelques esters acryliques et methacryliques de l'acrylamide et des polyacryliques. *Arch Mal Prof* 36: 58-60.
- Purchase IFH, Ray V (1981). Summary report in the performance of in vivo assays. *Prog Mut Res* 1: 86-95.
- Quast JF, Wade CE, Humiston CG, Carreon RM, Hermann EA, Park CN, Schwetz BA (1980a). A two-year toxicity and oncogenicity study with acrylonitrile incorporated in the drinking water of rats. Prepared by the Toxicology Research Laboratory, Health and Environmental Sciences, Dow Chemical USA, Midland, MI, for the Chemical Manufacturers Association, Washington, DC. Available from: CMA, Washington, DC.
- Quast JF, Schuetz DC, Balmer MF, Gushow TS, Park CN, McKenna MJ (1980b). A two-year toxicity and oncogenicity study with acrylonitrile following inhalation exposure of rats. Prepared by the Toxicology Research Laboratory, Health and Environmental Sciences, Dow Chemical USA, Midland, MI, for the Chemical Manufacturing Association, Washington, DC. Available from: CMA, Washington, DC.
- Rabello-Gay MN, Ahmed AE (1980). Acrylonitrile: In vivo cytogenetic studies in mice and rats. *Mut Res* 79: 249-255.
- Recio L, Simpson D, Cochrane J, Liber H, Skopek TR (1990). Molecular analysis of hprt mutants induced by 2-cyanoethylene oxide in human lymphoblastoid cells. *Mut Res* 242: 195-208.
- Rizzi R, Chiesara E, Cova D, Mattioli M, di Lernia R (1983). Acrylonitrile: mutagenicity in yeasts and genotoxicity in HeLa cells. European Environmental Mutagen Society 13th Annual Meeting, Montpellier (Abstract No 11-1-B-17) Sep 1983.
- Robbiano L, Allavena A, Bagarolo C, Martelli A, Brambilla G (1994). Comparison in human and rat hepatocytes of the DNA-damaging activity of five chemicals probably carcinogenic to humans. *Toxic in Vitro* 8: 131-137.
- Roberts AE, Kedderis GL, Turner MJ, Rickert DE, Swenberg JA (1991). Species comparison of

- acrylonitrile epoxidation by microsomes from mice, rats and humans: relationship to epoxide concentrations in mouse and rat blood. *Carcinogenesis* 12: 401-404.
- Rothman K J (1994). Cancer occurrence among workers exposed to acrylonitrile. *Scand J Work Environ Health* 20 : 313-321
- Rouisse L, Chakrabarti S, Tuchweber B (1986). Acute nephrotoxic potential of acrylonitrile in Fisher-344 rats. *Res Com Chem Pathol Pharmacol* 53: 347-360.
- Sakurai H, Kusumoto M (1972). Epidemiological study of health impairment among acrylonitrile workers. *J Science Labour* 48: 273-282. (in Japanese)
- Sakurai H, Onodera M, Utsunomiya T, Minakuchi H, Iwai H, Matsumura H (1978). Health effect of acrylonitrile in acrylic fibre factories. *Br J Indust Med* 35: 219-222.
- Sartorelli E (1966). Acute acrylonitrile intoxication. *Med Lavoro* 57:184-187. (in Italian)
- Scheufler H (1976). Experimental testing of chemical agents for embryotoxicity, teratogenicity and mutagenicity-- ontogenic reactions of the laboratory mouse to these injections and their evaluation-- a critical analysis method. *Biol Rundsch* 14: 227-229.
- Scheufler H (1980). On the embryotoxic effectiveness of acrylonitrile in the laboratory mouse. *Z Gesamt Hyg* 26: 564-565. (in German)
- Smyth HF, Carpenter CP (1948). Further experience with the range-finding test in the industrial toxicology laboratory. *J Ind Hyg Toxicol* 30: 63-68.
- Solomon JJ, Segal A (1985). Direct alkylation of calf thymus DNA by acrylonitrile. Isolation of cyanoethyl adducts of guanine and thymine and carboxyethyl adducts of adenine and cytosine. *Environ Health Perspect* 62: 227-230.
- Solomon JJ, Segal A (1989). DNA adducts of propylene oxide and acrylonitrile epoxide: hydrolytic deamination of 3-alkyl-dCyd to 3-alkyl-dUrd. *Environ Health Res* 81: 19-22.
- Stallard C (1982). Acrylonitrile epidemiology. Standard Oil Company of Ohio. Unpublished report. (cited from EPA, 1983)
- Stanford Research Institute (1976). Interim Report: In vitro microbiological mutagenicity studies of Dow Chemical Company Compounds (SRI Project No LSC-4378, prepared for Dow Chemical Company). (cited from WHO, 1983)
- 住化分析センター(2001).平成 12 年度水環境に係る要調査項目存在状況調査報告書(環境庁請負業務).
- Sumner SC, Fennell TR, Moore TA, Chanas B, Gonzalez F, Ghanayem BI. Role of cytochrome P450 2E1 in the metabolism of acrylamide and acrylonitrile in mice. *Chem Res Toxicol* 1999 Nov; 12(11): 1110-6
- Suta BE, 1979. Assessment of human exposure to atmospheric acrylonitrile. Prepared for Stanford Research Institute.
- Suzuki T (1961). Studies on occupational diseases in synthetic resin industries. 2. A study of acrylonitrile intoxication. *J Kansai Med School* 13: 545-551. (in Japanese)
- Swaen GMH, Bloemen LJM, Twisk J, Scheffers T, Slangen JJM, Sturmans F (1992). Mortality of workers exposed to acrylonitrile. *J Occup Med* 34: 801-809.
- Swaen GMH, Bloemen LJM, Twisk J, Scheffers T, Slangen JJM, Collins JJ, ten Berge WFJP,

- Sturmans F (1998)., Mortality update of workers exposed to acrylonitrile in the Netherlands. *Scand J Work Environ Health* 24; suppl 2:10-16
- Tandon R, Saxena DK, Chandra SV, Seth PK, Srivastava SP (1988). Testicular effects of acrylonitrile in mice. *Toxicol Lett* 42: 55-63.
- Thier R, Lewalter J, Kempkes M, Selinski S, Bruning T, Bolt HM (1999) Haemoglobin adducts of acrylonitrile and ethylene oxide in acrylonitrile workers, dependent on polymorphisms of the glutathione transferases GSTT1 and GSTM1. *Arch Toxicol* 73(4-5): 197-202
- Thier R, Lewalter J, Bolt HM (2000) Species differences in acrylonitrile metabolism and toxicity between experimental animals and humans based on observations in human accidental poisonings. *Arch Toxicol* 74(4-5): 184-9
- Thier R, Balkenhol H, Lewalter J, Selinski S, Dommermuth A, Bolt HM (2001) Influence of polymorphisms of the human glutathione transferases and cytochrome P450 2E1 enzyme on the metabolism and toxicity of ethylene oxide and acrylonitrile. *Mutat Res* 482(1-2): 41-6
- Thier R, Lewalter J, Selinski S, Bolt HM (2002) Possible impact of human CYP2E1 polymorphisms on the metabolism of acrylonitrile. *Toxicol Lett* 128(1-3): 249-55
- Thiess AM, Fleig I (1978). Analysis of chromosomes of workers exposed to acrylonitrile. *Arch Toxicol* 41: 149-152.
- Thiess AM, Frenzels-Beyme R, Link R, Wild H (1980). Mortality study in chemical workers in different production plants with exposure also to acrylonitrile. *Zentralbl. Arbeitsmed. Arbeitsschutz Prophyl. Ergonomie* 30: 259-267.
- Tullar PE (1947). Final report on the pharmacology and toxicology of acrylonitrile and acrylon. Washington, Palusowski Memorial Research Laboratory, George Washington University. (cited from WHO, 1983)
- USPHS (1990). Toxicological Profile for Acrylonitrile. Prepared by Life Systems Inc, for Agency for Toxic Substances and Disease Registry, US Public Health Service.
- Ved-Brat S, Williams GM (1982). Hepatocyte-mediated production of sister chromatid exchange in co-cultured cells by acrylonitrile: evidence for extracellular transport of a stable reactive intermediate. *Cancer Lett* 17: 213-216.
- Venitt S, Bushell CT, Osborne M (1977). Mutagenicity of acrylonitrile (cyanoethylene) in *Escherichia coli*. *Mut Res* 45: 283-288.
- Wang H, Chanas B, Ghanayem BI (2002) Cytochrome P450 2E1 (CYP2E1) is essential for acrylonitrile metabolism to cyanide: comparative studies using CYP2E1-null and wild-type mice. *Drug Metab Dispos* 30(8): 911-7
- Ward CE, Starr TB (1993). Comparison of cancer risks projected from animal bioassays to epidemiologic studies of acrylonitrile-exposed workers. *Regulatory Toxicol Pharmacol* 18: 214-232.
- Werner JB, Carter JT (1981). Mortality of United Kingdom acrylonitrile polymerisation workers. *Br J Ind Med* 38: 247-253.

- WHO (1983). Acrylonitrile. Environmental Health Criteria 28. International Program on Chemical Safety. World Health Organization, Geneva.
- WHO(1987) Regional Publication, European Series No.23, Air Quality Guidelines for Europe. Acrylonitrile.33-34
- Willhite CC (1981a). Inhalation toxicology of acute exposure to aliphatic nitriles. Clin Toxicol 18: 991-1003.
- Willhite CC (1981b). Teratogenic effects of aliphatic nitriles. Teratol 23: 317-323.
- Wilson RH (1944). Health hazards encountered in the manufacture of synthetic rubber. J Am Med Assoc 124: 701-703.
- Wilson RH, Hough GV, McCormick WE (1948). Medical problems encountered in the manufacture of American-made rubber. Ind Med 127: 199-207.
- Wood SM, Buffler PA, Burau K, Krivanek N,(1998)., Mortality and morbidity of workers exposed to acrylonitrile in fiber production. Scand J Work Environ Health 24; suppl 2
- Working PK, Bentley KS, Hurtt ME, Mohr KL (1987). Comparison of the dominant lethal effects of acrylonitrile and acrylamide in male Fischer 344 rats. Mutagenesis 2: 215-220.
- Woutersen RA(1998).;Toxicologic profile of acrylonitrile. Scand J Work Environ Health 24; suppl 2:5-9
- Yates JM, Summer SCJ, Turner MJ, Recio L, Fennell TR (1993). Characterization of an adduct and its degradation product produced by the reaction of cyanoethylene oxide with deoxythymidine and DNA. Carcinogenesis 14: 1363-1369.
- (財)日本食品分析センター(2000). 平成 11 年度食事からの化学物質暴露量に関する調査報告書 (環境庁請負業務).
- Zack JA (1980). Written communication from JA Zack, Monsanto, St Louis, MO, to WR Gaffey, Monsanto, St Louis, MO, dated June 26 1980, regarding; Acrylonitrile epidemiology study: Latent analysis. (cited from EPA, 1983)
- Zhang H, Kamendulis LM, Jiang J, Xu Y, Klaunig JE (2000) Acrylonitrile-induced morphological transformation in Syrian hamster embryo cells. Carcinogenesis 21(4): 727-33
- Zhang H, Kamendulis LM, Klaunig JE (2002) Mechanisms for the induction of oxidative stress in Syrian hamster embryo cells by acrylonitrile. Toxicol Sci 67(2): 247-55
- Zeller H, Hofmann HT, Thiess AM, Hey W (1969). Toxicity of nitriles. Results of animal experiments and industrial experiences during 15 years. Zent Arbeitsmed Arbeitsschutz 19: 226-238. (in German)
- Zhurkov VS, Shram RL, Dugan AM (1983). Analysis of mutagenic activity of acrylonitrile. Gig i Sanit 1: 71-72. (in Russian)
- Zotova LV (1976). Toxic effect of acrylonitrile on experimental animals following its absorption through the skin. Gig i Sanit 41: 103-105. (in Russian)

(資料) アクリロニトリルの有害性評価・法規制等の現状について

(1) 発がん性に関する評価

IARC (国際がん研究機関)

グループ 2B

米国 EPA

グループ B1、 ユニットリスク： 6.8×10^{-5} ($1 \mu\text{g}/\text{m}^3$) (IRIS)

ACGIH (米国産業衛生専門家会議)

グループ A3

日本産業衛生学会

第 2 群 A

WHO 欧州事務局大気質ガイドライン

ユニットリスク： 2×10^{-5} ($1 \mu\text{g}/\text{m}^3$)

(2) 大気に関する基準

オランダの基準

limit value $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$

target value $0.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$

(3) 職業曝露に関する基準

日本産業衛生学会許容濃度

2.0 ppm ($4.3 \text{mg}/\text{m}^3$)

ACGIH TLV-TWA

2.0 ppm ($4.3 \text{mg}/\text{m}^3$)

(4) その他法令による指定

化学物質排出把握管理促進法

第 1 種指定化学物質

海洋汚染防止法

B 類物質等

毒物及び劇物取締法

劇物

高压ガス保安法

毒性ガス、可燃性ガス

消防法

危険物第 4 類

労働安全衛生法

特定化学物質第 2 類、名称等を表示すべき有害物、名称等を通知すべき有害物