

化学物質 最終評価シート(告示への新たな症状又は障害の追加について)

※1 (◎:必ず追加すべき ○:追加すべき ×:追加すべきでない △:評価保留)

No.	化学物質名	安衛法の規制	現在の告示に記載されている症状又は障害	医学的知見報告書頁	評価(※1)	評価の結果及び理由	新たな症状又は障害		文献名(症例報告等)	評価		これまでの分討会での検討結果
							告示上の表記	具体的な内容		評価	評価の理由	
1	弗化水素酸(弗化水素含む)	特化則第2類	皮膚障害、前眼部障害、気道・肺障害	26 報告書 41頁	○	組織壊死と低カルシウム血症を示す症例は多数ある。低マグネシウム血症も認められるが、症例数は少なく、またそれらの症例の多くは低カルシウム血症を伴っている。骨壊死は組織壊死の一つと考えられ、告示上の表記に加えなくともよい。	低カルシウム血症	フッ化水素酸は浸透性が高く、組織の深部まで浸透する。その際腐食作用により組織壊死を生じる。また、遊離したフッ素イオンはカルシウムイオンと結合することにより低カルシウム血症をきたす。	新里泰一ほか、経皮的に吸収されたフッ化水素酸により遷延性の血清カルシウムイオンの低下を呈した一例。日集中医誌 2011;18:651~652 Wu M-L et al. Acute hydrofluoric acid exposure reported to Taiwan Poison Control Center, 1991-2010. Hum Exp Toxicol 2014; 33 (5), 449-54. Fang H et al. Potentially fatal electrolyte imbalance caused by severe hydrofluoric acid burns combined with inhalation injury: A case report. World J Clin Cases 2019; 7 (20), 3341-3346. Capitani EM, et al. Finger burns caused by concentrated hydrofluoric acid, treated with intra-arterial calcium gluconate infusion: case report. Sao Paulo Med J 2009. PMID 20512294 Free article.	○	(評価の理由) 腎障害:高濃度の吸入曝露により、腎臓の病理的变化、無尿などが生じる。また動物実験では高濃度で腎障害作用は示す。但し腎障害が単独で起こることは、現在の日本のフッ化水素酸の曝露状況においては起こりえないので△でも良い。 (文献等) Braun (1984)に加えTakase et al. (2004), Legal Medicine, 6, 197-200に事故例の腎臓の病理学的変化の記述(文献等にある職業ばく露の状況) 弗化水素酸を用いた洗浄作業	事故例については多数あり、低カルシウム血症や組織壊死、骨壊死等の症状は重いものである。告示に記載すべき症状等の通達上の整理を再確認の上、文献を再検索し再検討。追記する場合には、「告示上の表記」についても検討が必要。 【通達の記載】 「通常労働の場において発生しうると医学経験則上評価できるものを列挙疾病として規定した。したがって、症例の報告があるものでも、それが事故的原因による疾病や総取扱量が極めて少ない化学物質による疾病のように、一般的には業務上疾病として発生することが極めて少ないものは除かれている。」
					○	急性曝露事故を想定して追加するのであれば低カルシウム血症は重要であり、これによって続発性QT延長が生じ致死性不整脈に至る(MacKeeら)。腎障害についてはフッ化水素曝露で生じる臓器障害の一つとして挙げられているが、直接的な因果関係を証明したものが見当たらない。Ohtaniらはフッ化水素酸曝露で死亡した患者の剖検より、腎臓についてはうっ血と組織像にて近位尿細管および集合管上皮細胞における好酸球増加および核濃縮を見出しているが、フッ化水素自体によるものかは判断できない。よって低カルシウム血症の追加を提案する。	低カルシウム血症	血清カルシウム濃度の低下	McKee D, et al. A review of hydrofluoric acid burn management. Plast Surg (Oakv). 2014;22(2):95-8. Ohtani M, et al. Pathological demonstration of rapid involvement into the subcutaneous tissue in a case of fatal hydrofluoric acid burns. Forensic Sci Int. 2007;167(1):49-52.	×	(評価の理由) 事故的曝露によるものである。一方で、曝露形態が、液体の事故的曝露が報告されている。報告されている腎障害の1例は高濃度の吸入曝露であるが、症例報告から、一次性的腎障害であるか断定できない。 (文献等) Braun (1984) (文献等にある職業ばく露の状況) 弗化水素酸による洗浄作業。液体および高濃度の蒸気曝露。	
					○	急性あるいは事故的曝露でも、現場で多く認められるものを含める方針であれば、低カルシウム血症と組織壊死を加える。	低カルシウム血症 組織壊死	骨、歯の障害	今西ら。Biomed Res Trace Elements 20(1): 55-61, 2009	◎	急性中毒ではあるが通常労働現場で多発している。メカニズムに書かれているように全身症状を示し、低カルシウム血症、腐食作用(組織壊死)といった記述が必要となる。腎障害は組織壊死の続発症であり、明記すべきか検討が必要である。	
					×	腎障害を追加するかどうか問題で放ったが、Bajraktarova-Valjakove et al (2018) のレビュー文献を例として、多くの全身性の影響が挙げられているが、腎臓の症候は限られている。腎障害として引用されている論文でも、皮膚障害他が重く、腎障害はメインと言えず(Ohtani(2007)で腎の出血、Onohara(2015)は腎不全)致死例である。			Bajraktarova-Valjakove et al (2018) Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences, 6, 2257-2269. Onohara, T. et al. (2015) Global Dermatology, 2, 215-217. Ohtani, et al. (2007) Forensic Science International, 167, 49-52.	×	事故的曝露によるもののみ(上記の圓藤先生ご指摘については異論無し)	
					○	症例報告も比較的豊富で、その症状は重篤かつ特徴的であり、現場への警鐘が必要であるため。						

No.	化学物質名	安衛法の規制	現在の告示に記載されている症状又は障害	医学的知見報告書頁	評価 (※1)	評価の結果及び理由	新たな症状又は障害		文献名 (症例報告等)	評価の理由		これまでの分討会 での検討結果
							告示上の表記	具体的な内容		評価	評価の理由	
10	砒化水素		血色素尿、黄疸、溶血性貧血	26 報告書177頁	○	金属溶錬作業場において、硫酸を用いて金属残留物を除去する作業で発生した砒化水素による腎障害が報告されている。また、砒化水素は吸収されると酸化され、血液中では亜砒酸が最も多く、次第にメチル化されるとの報告がある。ACGIH(2007)では、低濃度の砒素化合物の慢性ばく露により腎障害をもたらすとされている。ついで、症状又は障害として「腎障害」を追加することが適当と考えられる。	腎障害	急性腎障害 血清クレアチニンの上昇	<ul style="list-style-type: none"> Lee JY et al. Acute kidney injury by arsine poisoning: the ultrastructural pathology of the kidney. Ren Fail. 2013; 35(2):299-301. Yoshimura Y et al. Acute arsine poisoning confirmed by speciation analysis of arsenic compounds in the plasma and urine by HPLC-ICP-MS J Occup Health 2011; 63(1): 45-49. ACGIH:TLV Documentation for arsine. 2007. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ (評価の理由) 腎障害は共通的に現れた障害である。腎障害は一般に溶血を伴う。砒化水素は吸収されると酸化され、血液中では亜砒酸が最も多く、次第にメチル化される。ACGIH(2007)は低濃度の砒素化合物の慢性曝露により腎障害をもたらすとされている。(文献等)腎障害 ○ Lee JY et al. Acute kidney injury by arsine poisoning: the ultrastructural pathology of the kidney. Ren Fail. 2013; 35(2):299-301. Yoshimura Y et al. Acute arsine poisoning confirmed by speciation analysis of arsenic compounds in the plasma and urine by HPLC-ICP-MS J Occup Health 2011; 63(1): 45-49. ACGIH:TLV Documentation for arsine. 2007. (文献等にある職業ばく露の状況) 急性腎障害 血清クレアチニンの上昇 	新たな症状等として、「腎障害」を追加。 理由等を再確認。	
										<ul style="list-style-type: none"> ○ (評価の理由) 血液検査の結果から急性砒化水素中毒および慢性カドミウム中毒と診断されている。腎生検からは、砒素による障害と一致する尿細管細胞のミトコンドリア変性があり、全体としては急性間質性腎炎の所見であったことから、溶血による腎障害だけでなく砒化水素中の砒素による直接的な腎障害を生じていると考えられる。(文献等) ○ Lee et al. Acute kidney injury by arsine poisoning: the ultrastructural pathology of the kidney. Ren Fail.2013;35(2):299-301. (文献等にある職業ばく露の状況) 金属溶錬作業場にて、硫酸を用いて金属残留物を除去する作業に従事していた3名の作業員。作業中に砒化水素が発生したと考えられる。 		
										<ul style="list-style-type: none"> △ 神経障害は過去の古い事例であり、どの程度信頼性を担保できるか不安がある。腎障害(Lee 2013)は砒化水素による溶血によって排泄されるヘモグロビンによる二次的な障害でないか。二次的な障害を含むかどうか不確かなので△とした。 		
										<ul style="list-style-type: none"> ○ 症例の文献3の急性腎障害は溶血性腎不全と従来通りに考えることができるが、腎臓に直接毒作用を及ぼすことが証明されている(この文献があった方が良かった)ために腎障害を加えても良いと思う。神経系は古い論文で、事故的曝露かつ特異的な神経障害ではなく全身症状によると考える。 		

No.	化学物質名	安衛法の規制	現在の告示に記載されている症状又は障害	医学的知見報告書頁	評価 (※1)	評価の結果及び理由	新たな症状又は障害		文献名 (症例報告等)	評価の理由		これまでの分討会 での検討結果
							告示上の表記	具体的な内容		評価	評価の理由	
18	ホスフィン		頭痛、めまい、嘔吐等の自覚症状又は気道・肺障害	27'報告書66頁	×	ホスフィン是有機リン剤のひとつでコリンエステラーゼ阻害剤である。しかしながらMisra, 1988は多彩な症状を記載しているが速やかに回復している。Wilson, 1980は死亡例や重篤な障害をならびに知覚障害59%を挙げているが、重大災害であり、頻発する事故ではない。			Misra UK et al. Occupational Phosphine Exposure in Indian Workers. Toxicol Lett 1988; 42 (3), 257-63. Wilson et al. Acute phosphine poisoning aboard a grain freighter. Epidemiologic, clinical, and pathological findings. JAMA 1980; 244 (2), 148-50.	△	(評価の理由) 「末梢神経障害: 吸入曝露によりコリンエステラーゼ阻害作用を介した末梢神経障害が生じる」と燻蒸技術協会のマニュアルにあるが、論文では明確にコリンエステラーゼ阻害の症状を示しているとは言えない。しびれや知覚障害をどう評価するか。 (文献等) Mehrpour, 2012, Anaud, 2011共にシステマティックレビュー。 Misra, 1988, Wilson, 1980をどう評価するか。 (文献等にある職業ばく露の状況) 燻蒸作業による吸入 (Misra, 1988, Wilson, 1980)	コリンエステラーゼ阻害作用による症例報告が複数例あるか、文献検索をした上で再検討。
					×	ホスフィンを発生するリン化アルミニウムの曝露事例の報告(Anandら、Tehraniら、Gurjarら、Proudfootら、Loddéら)からは、ホスフィンの毒性発現機序としてはコリンエステラーゼ阻害作用ではなく、チトクロムCオキシダーゼの阻害によるミトコンドリア呼吸鎖障害の可能性が示唆されている。 コリンエステラーゼ阻害作用による症例報告は見当たらなかったため、今回は追加の必要はないと判断する。		Anand R, et al. Mitochondrial electron transport chain complexes, catalase and markers of oxidative stress in platelets of patients with severe aluminum phosphide poisoning. Hum Exp Toxicol. 2013 Aug;32(8):807-16. Tehrani H, et al. Protective effects of N-acetylcysteine on aluminum phosphide-induced oxidative stress in acute human poisoning. Clin Toxicol (Phila). 2013;51(1):23-8. Gurjar M, et al. Managing aluminum phosphide poisonings. J Emerg Trauma Shock. 2011;4(3):378-84. Proudfoot AT. Aluminium and zinc phosphide poisoning. Clin Toxicol (Phila). 2009;47:89-100. Loddé B, et al. Acute phosphine poisoning on board a bulk carrier: analysis of factors leading to a fatal case. J Occup Med Toxicol 2015;10:10	×	(評価の理由) 動物実験によるコリンエステラーゼ阻害の機序は確立している。一方で、人の症例で確認されない場合もある。また、そのことによる具体的な症例報告上の症状が明確でないか。 (文献等) Mehrpour, 2012 (文献等にある職業ばく露の状況) 事後的曝露。経気道曝露。		
					×	事後的曝露あるいは急性曝露が多いと想定され、今回は追加しない。	神経障害	知覚障害		○	コリンエステラーゼ阻害作用があることから有機リン剤と同一の神経症状と障害の記載が必要	
					×	ホスフィンのコリンエステラーゼ阻害の証拠は特に職業曝露に限定するとヒトでは乏しい。Sciuto et al. (2016)の総説に引用されているヒトでのコリンエステラーゼの活性低下は意図的撰取による。Nato et al. (2011)の総説に引用されている、ヒトでのホスフィンによるコリンエステラーゼ活性低下の証拠はひとつはin vitro、もう一つはinitial studyによると、ホスフィン使用者にも低下がみられるとするものであり、十分な証拠ではない(Potter, et al., 1993)。神経症状で引用されている貨物船の症例は主に子供			Sciuto, et al. (2016) Ann N Y Acad Sci, 1374, 41-51. Nath, et al. (2011) J Toxicol 2011, 494168 Potter WT et al. (1993) Toxicol Appl Pharmacol, 119, 150-155 Wilson R et al., (1980) JAMA, 244, 148-150.	△	症例報告は急性曝露である。疫学報告のうち、システマティックレビュー2報については職業曝露との関連を確認する必要があるか？	
					×							

No.	化学物質名	安衛法の規制	現在の告示に記載されている症状又は障害	医学的知見報告書頁	評価(※1)	評価の結果及び理由	新たな症状又は障害		文献名(症例報告等)	評価		これまでの分討会での検討結果
							告示上の表記	具体的な内容		評価	評価の理由	
20	塩化ビニル	特化則第2類	頭痛、めまい、嘔吐等の自覚症状、皮膚障害、中枢神経系抑制、レイノー現象、指端骨溶解又は門脈圧亢進	27'報告書79頁	×	肝機能障害あるいは肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)は、肝血管肉腫や門脈圧亢進の前駆症状あるいは続発症としてありうる。しかし、独立した障害名とする根拠に欠ける。脂肪性肝炎(NASH)はCaveらの論文のみである。			Cave M et al. Toxicant-associated steatohepatitis in vinyl chloride workers. Hepatology. 2010 Feb;51(2):474-81.	△	(評価の理由) 肝障害:慢性的な吸入曝露により肝臓の病理的変化を伴う肝機能障害が起こるとされているが、非腫瘍性のメカニズムは不明、門脈圧亢進の続発症以外とする根拠がやや乏しい。 (文献等) Ho, 1991, Tamburro, 1984. (文献等にある職業ばく露の状況) 塩化ビニルまたはポリ塩化ビニルの製造中の吸入曝露	Ho, 1991, Tamburro, 1984.Cave et al. 2010の文献を再確認した上で、「肝障害」について再検討。 なお、「門脈圧亢進」は既に告示に記載されており、通達において、「門脈圧亢進」とは、「門脈(胃、腸等の消化管からの静脈血を集めて、肝臓に運ぶ静脈をいう。)が圧迫されて末梢側の静脈圧が亢進した状態をいい、このため、食道静脈瘤や脾腫等がみられる。多くが肝硬変になる。門脈圧亢進を生じさせる化学物質としては塩化ビニルがある。」と記載されている。
					×	2019年のJournal of Hepatologyに“EASL (European Association for the Study of the Liver) Clinical Practice Guideline: Occupational liver diseases”が発表される。塩化ビニル曝露によるTASHについても記載されているが、NAFLD(非アルコール性脂肪性肝疾患)がベースにあると、塩化ビニルのような産業化学物質の曝露によりTASHに進行しやすい、という記載であり、塩化ビニル曝露が直接TASH(NASH)の原因となる、とまでは言っていない。他の文献も再度検索したが、塩化ビニル曝露による脂肪性肝障害については動物実験レベルでの論文が多く、ヒトにおけるNASH(TASH)との関連を直接示しているのはCaveらの論文だけのようである。よって今回NASHを加えるだけのエビデンスはまだ不十分であり、脂肪肝炎という形での追加の必要はない。 前述したガイドラインの中に、塩化ビニル曝露と肝硬変の関連についての記述があったが、塩化ビニル曝露と肝硬変との関連に対してどちらかという否定的な見解で、むしろ塩化ビニル長期曝露と門脈周囲線維化(periportal fibrosis)との関連の方が明らかである、という内容だった。 紹介があったFedeliらの論文とはむしろ逆の印象があるが、このガイドラインにはそのFedeliらの論文が引用されていないようで、論文が発表された時期の問題なのか、意図的に引用しなかったのかはわからない。後者であれば臨床的にはエビデンスレベルとしてまだ低い、とガイドライン作成側が判断しているのかもしれない。また、ここに出てくる門脈周囲線維化が門脈圧亢進症の原因になると断定することもできない。 塩化ビニル曝露によるTAFLD/TASHを受け入れるとしても、血液検査から区別することは困難であり、メタボリック症候群としてのNAFLD/NASHが問題となっている中では混乱を招く恐れが高いと思われるので、肝機能障害という表現は使わない方がいい。				○	(評価の理由) 肝障害:慢性的な塩化ビニル曝露で、肝臓の病理的変化を伴う肝機能障害が生じる可能性がある。血液生化学的な検査で、非曝露者、他の化学物質曝露者と比し、Cytokine18が塩化ビニル曝露で有意に高いなど、塩化ビニル曝露特有の肝障害の可能性が示唆された(Cave 2010)。ただし、肝血管肉腫との因果が明確でない点には留意する必要がある。 (文献等) Cave et al. 2010 Tamburro 1984 (文献等にある職業ばく露の状況) 塩化ビニル重合プラントにおいて塩化ビニルに高濃度でばく露されていた。	
					×	疫学論文により、非アルコール性のsteatohepatitis(脂肪性肝炎)との関連が指摘されているが、まだ十分な証拠ではない			Cave et al. HEPATOLOGY2010;51:474-481.	○	肝血管肉腫の前駆症状として、肝障害がある。	
					○	肝障害に関して、Fedeli et al. (2019)のレビューによると、慢性肝障害(肝硬変)は、門脈圧亢進の続発症状とされていない。塩化ビニル労働者の肝硬変が報告され、それはウイルス感染がある者、cytochrome P450"E1の多型でリスクが高まるとしている。また一方で、肝機能検査は、塩化ビニルに関連する肝障害の検出には適していないとの報告も引用されている。以上より肝硬変を単独で載せても良い。	肝硬変	肝硬変	Fedeli, U., et al. (2019) Occupational exposure to vinyl chloride and liver diseases. World J Gastroenterol 25, 4885-4891. Maroni, et al. (2003) Occup Environ Med, 60, 60-65. Hsieh, et al. (2007) Toxicology, 239, 34-44. Du et al. (1998) Occup Environ Med, 55, 528-532.	×	一貫した疫学知見なし	
					×	○とするのに十分な論文があるとは言えない。						

No.	化学物質名	安衛法の規制	現在の告示に記載されている症状又は障害	医学的知見報告書頁	評価(※1)	評価の結果及び理由	新たな症状又は障害		文献名(症例報告等)	評価		これまでの分討会での検討結果
							告示上の表記	具体的な内容		評価	評価の理由	
29	トリクロロエチレン	特化則第2類	頭痛、めまい、嘔吐等の自覚症状、中枢神経系抑制、前眼部障害、気道・肺障害、視神経障害、三叉神経障害、末梢神経障害又は肝障害	27 報告書152頁	○	トリクロロエチレンによる皮膚障害な多数報告されており、今日ではその病態、作用機序について多く議論されている。 HLAとの関連性については今後の検討課題であるが、皮膚障害は多数認められている。	皮膚障害		Zhong YF et al. [Analysis on the occupational poisoning case of trichloroethylene reported in Dongguan during 2002 to 2009]. Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi. 2011 Oct;29(10):770-2. Watanabe H. Hypersensitivity syndrome due to trichloroethylene exposure: a severe generalized skin reaction resembling drug-induced hypersensitivity syndrome. J Dermatol. 2011 Mar;38(3):229-35. Xu X et al. Severe hypersensitivity dermatitis and liver dysfunction induced by occupational exposure to trichloroethylene. Ind Health. 2009 Apr;47(2):107-12.	○	(評価の理由) HLA-B*1301アレルを保有する場合トリクロロエチレンによる重症薬疹の発症率が高くなる。 (文献等) Li et al. HLA-B*1301 as a biomarker for genetic susceptibility to hypersensitivity dermatitis induced by trichloroethylene among workers in China. (文献等にある職業ばく露の状況) TCE-induced hypersensitivity dermatitisの患者121名のHLAタイピングによる解析。	HLAとの関連が示唆される皮膚障害について、文献再度精査し、再検討。
					◎	池岡ら、Watanabeら、福地らによる日本人のTCE曝露による皮膚障害の報告あり。加えてWatanabeらは症例の患者がHLA-B*1301アレル保有者であったと報告している。よって、日本からの症例報告もあるので、皮膚障害の追加を提案する。	皮膚障害	薬剤過敏症候群(DIHS)に類似した症状。	池岡俊幸, 他 トリクロロエチレン曝露後に発症したDrug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)の1例 日内会誌 2009;98:1120-1123 Watanabe H, et al. Occupational trichloroethylene hypersensitivity syndrome with human herpesvirus-6 and cytomegalovirus reactivation. Dermatology. 2010 Aug;221(1):17-22. 福地 達, 他 トリクロロエチレン曝露による薬剤過敏症候群の1例 日内会誌 2017;106:598-604	△	(評価の理由) 皮膚障害(ただし、HLAとの関連が示唆される新しいタイプの皮膚障害であり、扱い方については要検討)。 (文献等にある職業ばく露の状況) 慢性、吸入ばく露	
					○	化学物質によるhypersensitivity dermatitisについて、皮膚障害として追加する	皮膚障害			○	尿管障害、皮膚障害	
					○	有機溶剤としての性質上、皮膚障害があるし、また近年報告されているtrichloroethylene hypersensitivity syndromeは、皮膚炎を主な症候とし、また特定のHLAと関連しているとされているものの、中国、韓国、日本の作業場で報告されているので、告知に加えて良い	皮膚障害	皮疹	Nakajima, et al. (2018) Industrial Health, 56, 300-307. Kang, YJ et al. (2018) J Korean Med Sci 33, e106. Dai, Y et al. (2020), Occup Environ Med, 77, 201-206.	○	皮膚疾病は多く、これとは別に中国などにおいて全身性皮膚障害が報告されていることから皮膚障害	
					○	HLAが原因と特定できなが、皮膚障害は報告として十分である。	皮膚障害					

No.	化学物質名	安衛法の規制	現在の告示に記載されている症状又は障害	医学的知見報告書頁	評価 (※1)	評価の結果及び理由	新たな症状又は障害		文献名 (症例報告等)	評価の理由		これまでの分討会 での検討結果
							告示上の表記	具体的な内容		評価	評価の理由	
30	沃化メチル	特化則第2類	頭痛、めまい、嘔吐等の自覚症状、視覚障害、言語障害、協調運動等の神経障害、せん妄、躁状態等の精神障害又は意識障害	27 報告書177頁	×	少数例の皮膚障害があるものの、告示するに至らない。			Naiditch J et al. Occupational exposure to methyl iodide. <i>Dermatitis</i> . 2007 Mar;18(1):49-51. ZSCHUNKE E. [Dermatitis after contact with methyl iodide]. [Article in German] <i>Dermatol Wochenschr</i> . 1961 Mar 25;143:307-9.	○	(評価の理由) 報告書にあるNaiditch & Zirwasの報告に加え、Heldらは沃化メチルによる化学熱傷の症例を報告している。またLetters to EditorではあるがKnudsen & Nielsen による接触性皮膚炎の報告がある。 (文献等) Held M, Medved F, Rothenberger J, Rahmanian-Schwarz A, Schaller HE. Methyl Iodide Exposure Presenting as Severe Chemical Burn Injury with Neurological Complications and Prolonged Respiratory Insufficiency. <i>J Burn Care Res</i> . 2016 ;37(6):e592-e594. Knudsen HE, Nielsen NH. Irritant contact dermatitis caused by methyl iodide. <i>Am J Contact Dermat</i> . 1999;10(2):98-9. (文献等にある職業ばく露の状況) いずれも事故的な急性曝露	既に臭化メチルについては「皮膚障害」が記載されているが、同様の扱いなのかも含め、文献を再検討。
					×	臭化メチルの皮膚障害と揃える必要がなければ、追加せずとの判断で異論はない。			△	(評価の理由) 皮膚障害は事故的な曝露によるcase reportによる。もしこれを○とするなら、あわせて臭化メチルも検討すべきではないか。 (文献等) Naiditch Jらの報告は、case report (文献等にある職業ばく露の状況) 経皮ばく露		
					×	皮膚障害について、本物質としてのエビデンスは不十分			○	皮膚障害(Naiditch,2007)		
					×	Naiditch の報告に極めてまれ、という表現もあり、他に症例が見つからない。			○	有機物に共通する毒性ではあるが、皮膚障害の追加(Naiditch)		
					×	皮膚障害の論文は多くないため。						

No.	化学物質名	安衛法の規制	現在の告示に記載されている症状又は障害	医学的知見報告書頁	評価 (※1)	評価の結果及び理由	新たな症状又は障害		文献名 (症例報告等)	評価の理由		これまでの分討会 での検討結果
							告示上の表記	具体的な内容		評価	評価の理由	
31	アクリル酸ブチル		皮膚障害	27報告書 184頁	×	Bhardwaj(2012)は気道障害を示しているものの、限定される。			Bhardwaj R1 et al. Chronic pulmonary dysfunction following acute inhalation of butyl acrylate. W V Med J. 2012 Nov-Dec;108(6):28-32.	×	(評価の理由) 気道障害について、相応の因果関係があるとは判断できない。 (文献等にある職業ばく露の状況) 急性・吸入ばく露	Bhardwaj, 2012の論文を再評価した上で、再検討。
					×	Bhardwajらの論文にある3人の患者でBAの急性曝露と判断できるのはPt1のみか。Pt2は埋め立て地でのcontaminated soil and associated debrisからの蒸気であり、BA単独曝露と言えるか分からない。Pt3はfirst responderであり、BA曝露の可能性は高いが基礎疾患としてCOPDがあるので、BA単独の影響を判断するのは難しいのでは。そうなるとエビデンスとしては十分とはいえないと思われる。したがって今回は追加の必要はないと判断した。				○	(評価の理由) 事後的曝露であるものの、空气中に拡散した当該物質により、地域住民等が刺激性と考えられる症状を呈している。また、疫学研究でも気道障害と思われる症状のリスクであることが示されている。 (文献等) Bhardwaj, 2012	
					×	事後的曝露による報告				○	気道障害	
					×	Bhardwaj et al. は3人の患者を報告し、共通の症状があった、としているが、他に気道障害の報告がないため、極めてまれと考える。			Bhardwaj R et al. (2012) W V Med J, 108, 28-32	×	嗅覚障害については可能性があるが、単独曝露でないことなど証拠が弱い	
					×	論文が多数ではないため。						

No.	化学物質名	安衛法の規制	現在の告示に記載されている症状又は障害	医学的知見報告書頁	評価 (※1)	評価の結果及び理由	新たな症状又は障害		文献名 (症例報告等)	評価		これまでの分討会 での検討結果
							告示上の表記	具体的な内容		評価	評価の理由	
35	ニトログリセリン		頭痛、めまい、嘔吐等の自覚症状又は血管運動神経障害	28'報告書 44頁	○	作用機序として考えられるが、揮発性に乏しいが、皮膚吸収が考えられる。	(狭心症様発作)	皮膚吸収が考えられる		○	(評価の理由) いわゆるMonday morning anginalに代表される、慢性曝露からの離脱時に起こる心血管障害については、NTGの長期曝露による血管内皮機能不全が原因と考えられており、神経の障害ではないことから、血管運動神経障害と区別して追加すべき。 (文献等) Price AE. Heart disease and work. Heart. 2004;90(9):1077-1084. Daiber A, Münzel T. Organic Nitrate Therapy, Nitrate Tolerance, and Nitrate-Induced Endothelial Dysfunction: Emphasis on Redox Biology and Oxidative Stress. Antioxid Redox Signal. 2015;23(11):899-942.	既に「血管運動神経障害」は記載されているが、循環器障害について追加が必要かどうかも含め、再検討。 【通達の記載】 「血管運動神経障害」とは、血管を拡張させたり収縮させたりする神経(交感神経等の自律神経)の障害をいい、血圧低下、頻脈、脈圧の縮小、皮膚の紅潮、呼吸困難、視力低下等がみられる。血管運動神経障害を生じさせる化学物質としてはカルシウムシアナミド、ニトログリコール、ニトログリセリンがある。」
					○	血管内皮由来弛緩因子(EDRF)がFurchgottらにより発見され、血管内皮細胞機能が着目されるようになったのが1980年。さらにEDRFの実態が一酸化窒素NOであることをIgnarroらが1987年に報告した。NTGの血管運動神経障害の告示が昭和53年(1978年)であり、これら2論文の発表前であることから、NOによる機序が考慮されていないと思われる。よって、血管運動神経障害とは別に、血管内皮機能障害でも起こりうる「狭心症様発作」を追加することを提案する。	狭心症様発作 ニトログリコールに同じ	狭心症様発作 ニトログリコールに同じ	Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. Proc Natl Acad Sci U S A. 1987;84(24):9265-9.	△	(評価の理由) 狭心症様発作:慢性曝露により離脱時などに心筋虚血が起こる。ただし通達の解釈に従えば、血管運動神経障害になるので、含まれることになる。 (文献等) Przybojews, et al. 1983, Ben- David, 1989, Crony et al., 1996, RuDusky, 2001, Reeves et al. 1983, Hogsted et al. 1984, Stayner, et al. 1992 (文献等にある職業ばく露の状況) 爆薬製造における吸入曝露	
					×	血管運動神経障害との違いを明らかにするほどの知見はない	(狭心症様発作)			×	血管運動という用語が適切か。	
					○	1980年代に、ニトログリセリンが血管内皮細胞に作用して、一酸化窒素を産生させ、その一酸化窒素が、細胞に存在する可溶性グアニル酸シクラーゼを活性化し、cGMPの産生を促し、血管平滑筋の弛緩作用を発揮することがわかった(山下、2015)。以上より血管運動性障害とは一線を画す必要があり、狭心症性発作に変えるべき	狭心症様発作	慢性曝露により血管拡張が起こっており、離脱により狭心症様発作が起こる	山下智也(2015) 一酸化窒素(NO). Thrombosis Medicine, 5, 221-226.	◎	いずれの症例報告も、心筋梗塞の発症は一致しており、疫学研究により、曝露による死亡、罹患の増加が示唆されている。	
					○	業務内外の鑑別が困難だが、症例で認められた報告に多い心筋梗塞で死亡の記載と、疫学で見られる虚血性心疾患による死亡の増加が見られる。	虚血性心疾患					

No.	化学物質名	安衛法の規制	現在の告示に記載されている症状又は障害	医学的知見報告書頁	評価 (※1)	評価の結果及び理由	新たな症状又は障害		文献名 (症例報告等)	評価の理由		これまでの分討会 での検討結果
							告示上の表記	具体的な内容		評価	評価の理由	
37	メタクリル酸メチル		皮膚障害、気道障害又は末梢神経障害	28'報告書 65頁	×	Nissen(1985)の論文は骨セメントの粉塵曝露の可能性があり採用できない。				○	(評価の理由) Nissen&Corydonの報告はオベ室看護師が骨セメント混合中にメタクリル酸メチルの蒸気に曝露したものである。通達における前眼部障害の定義から判断して、前眼部障害を追加してよい。 (文献等) Nissen JN, Corydon L. Corneal ulcer after exposure to vapours from bone cement (methyl methacrylate and hydroquinone). Int Arch Occup Environ Health. 1985;56(2):161-5. (文献等にある職業ばく露の状況) オベ室看護師が骨セメント混合中にメタクリル酸メチルの蒸気に曝露	Nissen論文意外にも症例報告があるか確認した上で、再検討。 なお、通達において、「前眼部障害」とは、化学物質の刺激作用によって生じる主として結膜又は角膜の障害をいい、結膜炎、角膜炎等がある。なお、酸又はアルカリが眼内に異物として侵入し、これらの物質の腐食作用によって起こる眼障害(第一号の規定が適用される。)と記載されており、また、別表第4号9の説明として、「この規定に該当するものとしては、例えば、「刺激性のガス又は蒸気による眼の疾患」(旧第三号)(第四号一及び第四号二に該当するものを除く。)及び「製糸紡績等の業務による手指の皮膚炎」(旧第一〇号)がある。」と記載されている。
					×	Nissen論文以外に関連する論文として Williams論文がある。この中では整形外科のオベ室内でMMAの環境濃度を測定しているが、症状についてはアンケート調査(25名中22名が回答)で症状を尋ねているのみ。Nissen論文以外にはMMA曝露による前眼部障害を示した報告はないと考えられるので、今回追加の必要はないと判断した。			Williams S, Syderham N. Exposure to methylmethacrylate in an orthopaedic operating theatre. Occup Med (Lond). 1996 Aug;46(4):322-3.	×	(評価の理由) Nissen論文のみでは、相応の因果関係と判断することは困難。	
					×					○	前眼部障害	
					×	前眼部障害については、懸念されているもの(ネイルサロンでの検出)、まだ報告が見当たらないので、告知にあげるほどではない。				×	頭痛は特異的で無い可能性あり。 循環器系疾患は、疫学で期外収縮の罹患が多いとされているが、症例報告では高血圧と一致しない。 △ △ 前眼部障害は刺激性から来る可能性もあり。 △ 虚偽性歯肉口内炎・蟻走は口内の刺激から生じる可能性もあるか。	
					×	症例はメタクリル酸メチルに特化できないため、						

No.	化学物質名	安衛法の規制	現在の告示に記載されている症状又は障害	医学的知見報告書頁	評価 (※1)	評価の結果及び理由	新たな症状又は障害		文献名 (症例報告等)	評価の理由		これまでの分討会 での検討結果
							告示上の表記	具体的な内容		評価	評価の理由	
54	ベンゼンの塩化物	有機則第2種 (クロロベンゼン等)	前眼部障害、気道 障害又は肝障害	28'報告書 198頁	×	共通する前眼部障害、気道障害又は肝障害以外の知見は認められない。				×	(評価の理由) 共通する前眼部障害、気道障害又は肝障害以外の知見は認められない。 パラジクロロベンゼンを使用して防虫剤を打錠成形する一連の作業については、高いばく露が見られるものの、当該事業場に限定的なリスクであると判断された。(詳細リスク評価書) (文献等) 表示義務及び通知義務の対象となる化学物質等 厚生労働省化学物質のリスク評価検討会. 詳細リスク評価書 No.56(詳細)パラジクロロベンゼン2012年8月	SDS交付対象物質である、オルトジクロロベンゼン、クロロベンゼン、1, 2, 4-トリクロロベンゼン、パラジクロロベンゼン、ヘキサクロロベンゼンについて、現在記載されている「前眼部障害、気道障害又は肝障害」以外にも追記する必要がある症例があるか、各物質を分けて記載する必要があるか等を再検討。
					×	現時点では化合物全体としての追加の検討、ということであれば、追加しなくてよい。				△	(評価の理由) 皮膚障害。個別の物質の扱いは、SDS交付物質のリストとの突き合わせが必要。	
					×	個別物質に分けるほどの根拠はなく、現時点では追加しない				△	皮膚障害、遺伝毒性に関する報告は文献の確認が必要か。	
					×	ジクロロベンゼン、モノクロロベンゼンの皮膚障害に関しては、ヒト、職業性曝露とすると該当報告が見当たらない。パラジクロロベンゼンの神経障害の報告はあるが、それは誤飲によるもので、職業性ではない。				○	皮膚障害は複数あり入れて良い。頭痛などの症状も化学構造から入れて良い。	
					×	皮膚障害をベンゼンの塩化物共通の障害とすることに違和感があるため。						