

特集：これまでの環境リスクとこれからの環境リスク

<総説>

職場における未知の中毒発生事例から今後の環境リスク対応を考える

上島通浩¹⁾, 柴田英治²⁾

¹⁾ 名古屋市立大学大学院医学研究科環境労働衛生学分野

²⁾ 愛知医科大学衛生学講座

Countermeasures against unforeseeable chemically induced occupational illnesses as future environmental risks

Michihiro Kamijima¹⁾, Eiji Shibata²⁾

¹⁾ Department of Occupational and Environmental Health, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

²⁾ Department of Health and Psychosocial Medicine, Aichi Medical University

抄録

化学物質による中毒の歴史は対策の後追いの歴史である。本稿では環境リスクへの対応の観点から、未知の毒性による職業病としての中毒性疾患予防のために何が必要か、有機溶剤中毒事例を中心に考察する。

1950年代の慢性ベンゼン中毒多発によるベンゼンの規制により、1960年代にはより安全と考えられたノルマルヘキサンに溶剤が転換され、当時は未知の毒性であった末梢神経障害が多発した。その背景には、エネルギー革命に伴うノルマルヘキサンの大量供給があった。

1995年には韓国の電子部品工場で、洗浄用溶剤の切り替え後に生殖機能障害や造血器障害が多発した。新しい洗浄剤の主成分は2-ブロモプロパンで、当時その毒性は未知であった。この中毒発生の背景には、地球のオゾン層保護のためオゾン破壊係数の小さい洗浄剤の必要性があった。また、1990年代半ば以降、トリクロロエチレンによる典型的な急性・慢性中毒とは異なる過敏症候群が、中国南部で多発するようになった。その背景には2-ブロモプロパンによる中毒発生と同様に、オゾン破壊係数の小さいトリクロロエチレンの大量使用があった。

2012年には、校正印刷を行う職場での胆管がんの多発が社会問題になった。1,2-ジクロロプロパンまたはジクロロメタンに長期間、高濃度曝露することにより発症すると結論されたが、曝露量が多くなった背景には、1,2-ジクロロプロパンを使用する事業場で作業環境測定や有機溶剤健康診断の実施義務が課されていなかったことがある。

有機溶剤中毒とは異なるが、今世紀になって2-エチル-1-ヘキサノールの室内濃度が高く、シックビル症状を引き起こす部屋が存在が知られるようになった。プラスチック製の床材がセメントコンクリートに直接接着された部屋では、プラスチック可塑剤等が加水分解して2-エチル-1-ヘキサノールが生成・放散することが解明された。

今日では法が規定する化学物質管理は充実してきているが、法制定以前から使われている既存化学物質については、未知の毒性がある可能性をふまえた曝露管理が必要である。予期しない物質に曝露される問題の解決には、医学と工学の連携が必要であり、将来に向けて、大学工学部において化学物

連絡先：上島通浩

〒467-8601 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1

1 Kawasumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya 467-8601, Japan.

Tel: 052-853-8171

E-mail: kamijima@med.nagoya-cu.ac.jp

[平成30年7月10日受理]

質の健康影響に関する教育をより充実させることを提唱したい。また、労働衛生管理が不十分になりがちな国々での職業性中毒の発生状況にも注意を配る必要がある。

キーワード：化学物質，中毒，職業性疾患，化学物質管理

Abstract

The history of chemical intoxication shows that the countermeasures started only after miserable events occurred. This review discusses the necessary frameworks to counteract an environmental risk as chemically induced occupational diseases due to unknown toxicity, focusing mainly on solvent intoxication. In the 1950s, frequent occurrences of chronic benzene intoxication led to the restriction of benzene use as a solvent. Accordingly, benzene was replaced by n-hexane, considered safer at that time, which, in turn, resulted in frequent occurrences of peripheral polyneuropathy that had not been reported before. In 1995, reproductive toxicity and hematotoxicity were discovered in a Korean electronics factory after a degreaser had been replaced with a new one as a measure to mitigate ozone layer depletion on earth. The main component of the solvent was 2-bromopropane the toxicity of which was unknown. Since the late 1990s, a wave of occurrences of trichloroethylene hypersensitivity syndrome, which was different from typical acute/chronic trichloroethylene intoxication, has been recognized in the southern part of China. Trichloroethylene was used extensively in the area as a degreaser with low ozone depletion potential, as 2-bromopropane was used in Korea. In 2012, a cluster of cholangiocarcinoma among proof-printing workers became a public concern. It was concluded that the disease was due to long-term and high-level exposure to 1,2-dichloropropane or dichloromethane. The extensive exposure of the affected workers was attributed to the lack of regulation regarding enforced environmental measurements and health checkups for workers exposed to 1,2-dichloropropane. Another issue is 2-ethyl-1-hexanol that is detected at high concentration in certain rooms, which likely causes sick building syndrome. 2-Ethyl-1-hexanol is emitted from the floor by the hydrolysis of the compounds including phthalate plasticizers when flooring materials made of plastic have a direct contact with cement concrete. Today, although chemical management enforced by laws has been developed, exposure management based on the assumption that the chemical in use has unknown toxicity is necessary, especially if the chemical was commercially available when the law enforcement started. Cooperation between specialists in the field of medical science and technology is necessary to solve the problem of exposure to unexpected chemicals. The authors propose the advancement of curriculums in schools of technology in Japan, from the perspective of health, that is, toxicity of chemicals. In addition, attention must be paid to occurrences of chemically induced occupational diseases in industrializing countries that need to substantially develop occupational safety and health measures.

keywords: chemical, intoxication, occupational illness, chemical management

(accepted for publication, 10th July 2018)

I. はじめに

環境リスクの管理で重要な位置を占める化学物質管理に関して、ハザード（有害性）である中毒の歴史を紐解くと、予期しない中毒をいかに防ぐかがテーマの1つであることが容易に見てとれる。中毒の歴史は対策の後追いの歴史である。特に未知の毒性については、それによって苦しむ人が出てから曝露と発症との因果関係の追求が行われ、新しい中毒性疾患の発生と認識されて初めて対策が始まる、ということが繰り返されてきた。

環境による中毒性疾患の典型例は、職業病としての中毒と公害病としての中毒であるが、この両者は全く無関係ではない。職域においては、工場内など比較的狭い範囲で一定の化学物質を大量に使用するため、中毒発生の

リスクが一般生活環境に比べはるかに高く、リスク管理が不十分であれば実際に職業性中毒が発生する。しかし、曝露源がはっきりしているため対策は比較的たてやすい。一方、公害病としての中毒は生活環境で生じるため、曝露と発症の関係、あるいは汚染源と被害者との関係が見えにくく、問題の同定や対策の立案に時間がかかる。このように、職業性中毒と公害性中毒とは発見や対応の枠組みや道筋が異なるが、未知の毒性のリスク管理の視点から見た時、両者には接点が存在する。例えば、大気環境や室内空気環境の基準値・指針値の策定根拠には、職域での中毒性疾患や健康リスクについての疫学研究から得られた知見が数多く採用されている。また、公害病の中には、同じ病態の中毒が先に工場内での職業病として発生している事例がある。1950年代に発見された水俣

病を例に挙げれば、魚食による有機水銀摂取と疾患との因果関係が認識される以前に、職業病としての有機水銀中毒事例が1920年代にすでに報告されているので、その知見に早い段階で注目すべきだったとの指摘がある[1].

したがって、ハザードとして顕在化しやすい職業性中毒のリスク管理策を十分に検討することは、職業病の予防だけでなく、よりひろく環境リスクへの対応を考えるうえで役立つであろう。予期しない疾患がなぜ生じるのか、リスク対応策の鍵となる概念・教訓を、探索的にくみとる努力が必要である。

職場において中毒が生じるほど曝露量が多くなるのには、さまざまな理由がある。例えば、中毒原因となった物質の毒性が未知である、あるいは既知であっても労働現場では危険有害性が認識されていない、またはその物質を管理する法的規制がないといったことが、作業者の曝露を増やし中毒発生の引き金となりうる。また、今日、職業性中毒の発生現場は中小企業・小規模事業場が多くを占めていることはほぼ疑いがない。その背景には、現場における有害物取扱に関する正しい知識・情報や教育の欠如、特に50人未満の小規模事業場では産業医の選任義務がなく、産業保健スタッフによる産業保健サービスが供給されないこと、あるいは有効な労働衛生対策を行うためのノウハウや資金の欠如といった課題が横たわっている[2]。こうした状況が適切な曝露管理の欠如に結びついていることは、想像に難くないであろう。

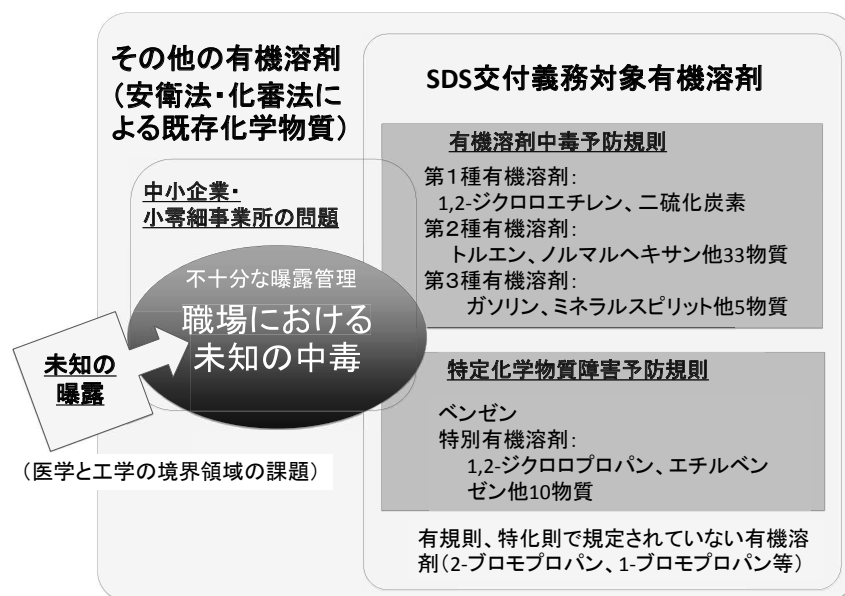
本稿では、未知の毒性による中毒性疾患をいかに防ぐかという視点から、有機溶剤中毒の事例を中心に化学物

質管理上の課題を探る。有機溶剤中毒全体のレビューではないため、トルエン中毒をはじめ重要性の高い中毒であっても本稿では触れない中毒があることを、中小企業特有の課題には深入りしないこととともに最初にお断りしておく。

II. 有機溶剤中毒予防のための法規制

有機溶剤は産業現場で最もよく使われる化学物質のひとつで、その脂溶性および揮発性を利用して金属製品等の脱脂洗浄用溶剤や塗料、インキ、接着剤等の溶剤として用いられてきたほか、物質によっては工業製品の原料や中間体としても利用されている。非常に有用な物質群である一方で、その揮発性の高さにより作業場での気中濃度が高くなりやすく、わが国の工業化発展の中で多くの事故や中毒患者が発生してきた。したがって、これらの予防は伝統的に労働安全衛生の重要な課題であり、職場における健康面での管理、すなわち職業性有機溶剤中毒の予防に関しては、労働安全衛生法（以下、安衛法）の規定や安衛法施行令、労働安全衛生規則、有機溶剤中毒予防規則（以下、有機則）、特定化学物質障害予防規則（以下、特化則）等で定められている。

有機則制定の起源は、1957～59年に大阪のビニルサンダル製造作業者の間で慢性ベンゼン中毒が多発し[3,4]、原因となったベンゼンを含有するゴムのりの製造販売が禁止されたことに遡る。当時は、労働基準法（安衛法の公布は1972年）による特殊健康診断が始まった時期で



職場に有機溶剤を新しく導入する際に問題になる可能性のある中毒と法による予防管理との関係。有機則、特化則の対象溶剤およびそれ以外のSDS交付義務対象溶剤では一定の危険性・有害性が確認されているが、既存化学物質の中には未知の毒性が隠れている可能性がある。この場合、曝露管理が不十分であると新しい中毒が発生する。また一般の職業性中毒とは異なるが、予想の困難な物質が自然発生して未知の曝露源となる場合がある。

図 1

あった。そして、労働安全衛生規則に規定されていない事項等を具体的に定めた有機則が1960年に公布された。安衛法および安衛法施行令の規定に基づく現行の有機則は、労働基準法の安全及び衛生に関する規定が安衛法として独立した1972年に制定された。ベンゼンは白血病の原因となることが判明し、有規則から特化則に移された。1989年には、有機溶剤中毒予防規則に大きな変更が加えられ、トルエン、キシレン等8物質を対象とした健康診断で尿中代謝物の測定（生物学的モニタリング）が始まり、有機溶剤職場における労働衛生管理は大きく前進した。2013年には、印刷事業場で発生した胆管がんの原因物質と認められた1,2-ジクロロプロパン（以下、1,2-DCP）が特定化学物質として指定され、これを契機として、翌年には発がん性のおそれがある有機溶剤10物質が有機則から特化則の対象に移行し、従来特別規則による規制がなかったエチルベンゼンも1,2-DCPとともに計12の「特別有機溶剤」として管理されるようになった。

ところで、有機則の対象となる有機溶剤は、物性として有機溶剤の性質を持つ物質の一部（現在は44物質）である。これらは、第1種（毒性が強く、使用する場合には作業者に触れないように注意するもの）、第2種（比較的毒性が弱く、広く使われて、我が国で中毒事例のあるもの）、第3種（主として石油系混合溶剤）に分類されて列記されている。この他に、特化則の対象となる有機溶剤がある。物性としては有機溶剤の性質を持っていても両規則の対象ではない物質や、列記された物質であってもその含有率が規定された濃度以下の液体は両規則の管理の対象にならない（図1）。また、管理の対象となる業務は具体的に規定され、それ以外の業務については両規則による規制はない。

III. 環境リスク管理の視点に示唆を与える職業性有機溶剤中毒および関連事例

1. ビニルサンダル製造作業における有機溶剤中毒の発生

わが国は戦後の復興期、比較的豊富な資源であった石炭を掘り出して、燃料や化学原料として使用した。石炭からはベンゼンが乾留により取り出され、有機溶剤として使用された結果、ベンゼン中毒が多発した。前項で述べた1950年代後半のビニルサンダル製造作業はベンゼンで生ゴムを溶かした接着剤を使用し、その結果、高濃度のベンゼンに曝露されて重篤な再生不良性貧血が発生した[5]。その後、1960年代には各地に石油コンビナートが作られて、石炭から石油へのエネルギーの転換が行われ、産業の高度成長がもたらされた。石油精製の過程ではノルマルヘキサンが安く大量生産されて、市場に出回るようになった。当初はノルマルヘキサンが多発神経炎を引き起こすことは未知であり、ベンゼンの使用をやめて毒性の低い溶剤とされるノルマルヘキサンに転換したため、末梢神経障害が多数例発生した[6]。これは、毒

性の強い物質から低い物質に転換したつもりであっても、代替物質に予想もしない毒性があってそれが中毒として顕在化した代表的事例である。

2. ブロモプロパンによる中毒の発生

1995年秋、韓国の電子部品工場の限られた範囲の女性労働者に月経停止と汎血球減少が、男性労働者に乏精子症または無精子症が集中して発生していることが発見された[7]。患者はすべて、工場での洗浄用溶剤の切り替え後に発生しており、使用されていた洗浄剤の主成分（97.4%）が2-ブロモプロパン（以下、2-BP）であったことから、2-BPによる職業性中毒が疑われた。2-BPはそれ以前より、医薬、農薬、感光剤の中間原料として使われていたが、当時、精巣・卵巣・造血器への毒性については文献情報がなく、構造の類似した農薬1,2-ジプロモ-3-クロロプロパンに精巣毒性の報告があるのみであった。わが国には当時の労働省経由で中毒発生の情報がもたらされ[8]、未知の毒性を解明するためにラットを用いた吸入曝露実験が行われた。2-BPは雄で精祖細胞を傷害すること[9,10]、雌では始原卵胞の卵子にアポトーシスを誘導し、卵胞閉鎖を来して性周期が停止すること[11]、また、造血系については骨髄が低形成となって脂肪細胞に置換されること[12]が明らかになった。韓国で行われた研究[13]でも同様の結果が得られ、当該工場での2-BPへの曝露後、無月経または不規則月経を訴えた女性16名を2年後に追跡した調査では、前述の動物実験に対応した所見であった[14]。なお、この中毒事例にあたっては、日韓の政府、研究者が協力して対応し、中毒情報が正確・迅速に伝達され、国際協力のもとに的確な対策が立てられた[8]。

ところで、この中毒事例発生の背景には地球のオゾン層破壊物質を規制するモントリオール議定書の締結がある。当時、多くの企業で、洗浄用溶剤として使用されていたフロンや1,1,1-トリクロロエタンの代替品導入が課題となっていた。中毒が発生した工場では、1,1,2-トリフルオロトリクロロエタン（フロン113）の代替洗浄剤として、オゾン破壊係数の小ささとハロゲン化炭化水素としての物性から2-BPが選択された。工場の労働者は2-BPを含有する新しい洗浄剤は毒性がほとんどないと信じており、かなりの高濃度曝露を受けたとされる[15]。

明らかにされた2-BPの毒性情報をもとに、日本産業衛生学会は2-BPの許容濃度を1 ppmに設定した[16]。このため、揮発性の高い2-BPは事実上使用が困難となり、新たな代替溶剤への転換が模索された。そうして現れてきた代替品のひとつが2-BPの異性体1-ブロモプロパン（以下、1-BP）である。1-BPの変異原性は2-BPに比べて低く、この転換は合理的と思われていた[17]が、動物実験では予想に反して1-BPは強い神経毒性を有することが明らかになり[18]、そして実際に曝露労働者の神経障害患者が国内外で報告された[19-22]。

2-BPや1-BPによる中毒発生は、地球環境保護のため

に生産現場で使用する化学物質を変更したことにより、未知の毒性が中毒として顕在化した事例である。

3. トリクロロエチレンによる過敏症候群の発生

トリクロロエチレン（以下、TCE）は大きい蒸気密度と脱脂力をもつ有機溶剤で、金属加工部品などの脱脂洗浄溶剤、化学品の製造原料、油脂、樹脂、ゴム、塗料などの溶剤等として使われる。1970年代まで非常に多用されたが、麻酔作用が強く急性中毒が多数発生し、国内では有機則の第1種有機溶剤として規制が強化された。また、1976年には米国国立がん研究所がTCEはマウスで肝がんを引き起こすことを発表し、毒性への懸念が強まった。そのため、TCEの多くは1980年代までに1,1,1-トリクロロエタンやテトラクロロエチレンに転換されたが、1,1,1-トリクロロエタンがオゾン層破壊物質として全廃されたため、TCEは復権してきている[23]。そして1990年代半ば以降、中国を中心とするアジア諸国のTCE取り扱い職場から、TCEの典型的な急性・慢性中毒とは様相の異なる重篤な全身性皮膚障害の発生が報告されるようになった[24,25]。それ以前は症例報告が散発的にあるものの、この疾患はほとんど注目されていなかった。

この疾患は臨床的特徴（感受性の個体差の大きさ、皮疹の形状、肝障害の合併、表在リンパ節の腫脹等）は重症薬疹に酷似するが、原因はTCE曝露である。患者では、突発性発疹の原因ウイルスで乳児期の初感染後に潜伏感染するヒトヘルペスウイルス6型（HHV-6）が再活性化する[26,27]。この病態は、重症薬疹の1種である薬剤性過敏症候群（drug-induced hypersensitivity syndrome, DIHS）と同一であり、本疾患はTCEによる過敏症候群と呼ばれる。感受性に寄与する遺伝子多型 $HLA-B^*13:01$ が報告されている（オッズ比27.5, 95%信頼区間13.5-55.7）[28]。職業性中毒の病態のひとつに、化学物質への過敏反応に伴う潜伏感染ウイルスの再活性化があるという新しい概念が、この疾患で明らかになった。

この過敏症候群が中国南部で多発するようになったのは、オゾン層破壊係数の大きい1,1,1-トリクロロエタンのかわりにTCEが洗浄剤として使われたこと、そして、急速な工業化進展地域でTCEの使用が急増し、曝露労働者数が著しく増えたことによると考えられている[29]。

4. 1,2-ジクロロプロパンによる胆管がんの発生

2012年5月、校正印刷を行う企業の従業員に胆管がんが多発していることが報道され、大きな社会問題になった。職場従業員の調査結果の第一報では、校正印刷従事者の標準化死亡比（SMR）が5000（95%信頼区間（95% CI）1600-12000）、前室作業では960（95% CI 24-5400）、全体のSMRは2900（95% CI 1100-6400）と際だって大きく[30]、使用していた洗浄用溶剤1,2-DCPまたはジクロロメタンに長期間、高濃度曝露することに

より発症しうると結論された[31]。この事例については、臨床的特徴・病態、患者発生の疫学、職場での溶剤の使用状況や作業者の曝露状況について多くの報告がなされているので、詳細はそれらに譲り、ここでは患者が多発するほど1,2-DCPの曝露量が多くなった背景についてのみ述べる。当時、1,2-DCPは有機則、特化則ともに管理対象物質でなかったため、作業環境測定や有機溶剤健康診断の実施義務が事業主に課されていなかった。すなわち、特別規則の対象でないことが不十分な曝露管理につながった原因の一つとされている[32]。また、本件では局所排気装置、全体換気装置が設置されていたものの外気の取入れをしていなかった。結果として地下一階の作業場内で1,2-DCPで汚染された空気を循環させていたという、不適切な作業環境管理が胆管がん多発の主因をなすものであった。産業保健専門職の目が届かなかったことが重大な結果をもたらしたといえる[33]。

5. 2-エチル-1-ヘキサノールによるシックビル症状の発生

この健康課題は有機溶剤中毒とは異なるが、予期せぬ中毒予防のためのリスク管理という視点では参考になるので、述べておきたい。

2-エチル-1-ヘキサノール（以下、2E1H）は、プラスチック可塑剤フタル酸ジ-2-エチルヘキシル（以下、DEHP）や接着剤や塗料等に用いられるアクリル酸エステル等の中間原料として用いられる[34]。経口、経皮、経気道曝露による急性毒性は低いが刺激性があり、特に、眼に対する強い刺激作用が報告されている[35]。遺伝子毒性はなく、経口投与による発がん性試験では雌マウスで弱い催腫瘍作用が認められたが、ヒトにおいて実際に発がん性があるかについては議論がある[36]。

室内空気汚染物質である揮発性有機化合物（以下、VOC）としての2E1Hに関しては、DEHPの加水分解によって生じうるため、欧米では、カーペット、コンピューター、塩化ビニル製品等が室内空気への放散源として認識されてきた[37,38]。そして今世紀に入り、2E1Hが検出される建物において使用者の症状と2E1Hとの関連が注目され始めた[39]。わが国では、特定の室内で乾性咳嗽、のどや目の刺激を主訴とする大学教員の事例[40]をきっかけに、2E1H濃度が他のVOCに比べ際だって高い部屋が存在が知られるようになった[40-42]。濃度の高い部屋では、使用者の18~25%に目や気道の刺激症状など何らかの訴えがみられ[40]、床からの2E1Hの放散量が多い部屋ではタイルカーペットやプラスチック長尺シートがセメントコンクリートに直接接着され、下地水分率が一般的な接着工法を推奨する目安とされる8%より高かった。室内の2E1H濃度は夏に上昇、冬に下降するサイクルを繰り返し、床材の裏打ち材に含まれる2-エチル-1-ヘキシル基を持つ化合物が、コンクリート中の強アルカリ性水分と床材裏面、接着剤層、またはコンクリート中で接触して加水分解し、2E1Hを放散させると考えられた[41,43]。この2E1H発生機序は、同時期に日本、ヨーロッパで独

立して注目・検討され、実験データとしても確認されている[44-47]。ヒトボランティアを用いた曝露実験結果[48,49]や動物実験による鼻腔嗅上皮や嗅神経（嗅球）への影響[50]をふまえ、2016年、日本では職場での許容濃度が1 ppmに設定され[51]、また、厚生労働省はシックハウス症候群対策として2E1Hの室内濃度の指針値案130 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.02 ppm) について、パブリックコメントを実施した[52]。

この他に2E1Hと同様の問題として、フタル酸ジ（またはイソ）ブチルの加水分解により発生する2-ブタノールの室内濃度が高くなる事例も報告されている[53,54]。また、コンクリートからアンモニアガスが発生する場合があることが、1990年代よりコンクリート工学領域で一般的に認知され、セメントや添加材、骨材中のイオン性窒化物がアンモニアの起源であることが指摘されている[55,56]。寒冷地でコンクリート打設後の初期凍害を防ぐために混和される尿素系耐寒促進剤については、室内で大人や子どもが吸入するアンモニア曝露量が評価され[57]、また、微粉炭の燃焼ガスから回収されたフライアッシュを混合したコンクリートから発生するアンモニアやVOCにより、実験動物の喘息が増悪したとの研究報告がある[58]。

すなわち、強度が求められるセメントコンクリートには健康へのリスクという点で盲点がある。2E1H、2-ブタノール、アンモニアのように、製品としては含有していない物質が施工されて自然に生成放散し、室内空気を汚染することは、医学と工学の境界領域の問題といえる。

IV. 考察

1. 職場において未知の中毒が発生するリスク要因

(図1)

ここまで、有機溶剤中毒を中心にそれぞれの時代の中で新たに浮かび上がってきた健康問題を取りあげ、それぞれの背景を含めて概観した。これらの問題が生じる上で重要な役割を果たすリスク要因を、本稿では以下のように分類する。これらが独立して、あるいは複合的に作用した結果、職場で未知の中毒が発生している。

第1の要因は、業界全体に押し寄せる変革の潮流や技術革新であり、これが新しい中毒のリスクとなる。有機溶剤中毒の場合は、職場に新たに導入される有機溶剤の毒性がそれまでのものとは異なることにより、従前の溶剤と同様に使用することで未知の中毒が発生するパターンが繰り返されている。ノルマルヘキサン中毒の場合、石炭産業から石油産業に重点が移るエネルギー革命の中で、ガムのりの溶剤が、有害性が確認されたベンゼンから当時は毒性が低いと考えられたノルマルヘキサンに転換され、予期せぬ末梢神経障害が多発することになった。また、2-BPや1-BPについては、地球のオゾン層破壊物質の規制の中で、フロン代替品としての導入により重大な中毒が発生した。2-BPはタンク内で化学品の原料として使

用される範囲においては毒性が問題になることはなかったが、洗浄用溶剤という新しい用途に開放系空間で使用された結果、作業者が高濃度で曝露されて中毒患者が発生した。TCEによる過敏症候群は、オゾン層破壊係数が低いTCEを1,1,1-トリクロロエタンの代わりに使用することで発生し、リスクが認識されるようになった。技術革新による予期せぬ中毒の発生は有機溶剤中毒以外にもあり、液晶ディスプレイ部品製造で使用されるインジウム化合物により間質性肺炎が発生した事例[59]が知られている。

未知の中毒発生のリスクとなる第2の要因は、法律の列記（列挙）主義の抜け穴である。わが国の職場における化学物質管理に関わる法律には、安衛法以外にも化学物質排出把握管理促進法、毒物及び劇物取締法、消防法その他さまざまな法律があるが、いずれにおいても管理の対象物質は明確に定義され、行うべき管理が定められている。管理の対象物質・方法が明確で、企業の法令遵守意識に働きかけた実効性のあるリスク管理策といえるが、一方で例えば、「有機則で列挙されていない有機溶剤」は有機溶剤ではない（有機則で定められた管理は必要ない）、という企業側の認識に結びつく場合がある。そして現実には、有機則や特化則の対象物質リストになかった1,2-DCPによる胆管がんが発生した。2-BPによる中毒が生じたのは海外であったが、これら特別規則の対象溶剤ではないことにより事業者が十分に管理しない状況があれば、国内でも中毒例が生じる可能性があった。

第3のリスク要因は、不十分な労働衛生管理である。中毒の発生しやすい中小企業・小規模事業場に課題が多いことは本稿の冒頭で述べたが、50人未満の事業場が全事業場の95%を超える多数を占め、労働衛生行政の徹底や、有害物取扱の実態の把握が困難であるという事情が背景にある。さらに最近では多重請負を通じて非正規雇用労働者に有害危険業務を外注することも常態化しており、実態の把握はさらに困難になっている[60]。このような事業場で上に挙げた要因が重なると、リスクが職業性中毒として顕在化するおそれが高くなる。

そして最後に、意図しない物質が化学反応により発生放散する未知の事象がある。これは予測が難しく、問題発生の把握も容易ではない。建物の設計者・使用者、建材製造事業者ともに使用している意識がなかった2E1Hが自然発生し、シックビル症状が問題となった事例は、未知の環境リスクへの対処を考える上で示唆的である。

2. 未知の中毒予防のためのリスク管理

それでは、現時点において上記のリスク要因への対応はどうなっているのだろうか。残されている課題がないか点検してみたい。

第1のリスク要因である、時代の背景の中で新しい化学物質が職場に導入される際の問題であるが、化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（以下、化審法）や安衛法では、予期しない毒性発現を予防するための規

定がある。化審法では、新たに製造又は輸入される化学物質（以下、新規化学物質）の利用に関して、厚生労働・経済産業・環境の各大臣の事前審査により規制対象となる化学物質であるか否かの判定を受けるまでは、原則として、製造又は輸入ができないことが定められている。また、安衛法では、新規化学物質については製造・輸入事業者に対して有害性の調査及び調査結果の厚生労働大臣への届出を義務付け、国は必要に応じ労働者の健康障害防止措置について指導を行っている。したがって、新規化学物質については、実験動物に発現する毒性とヒトに生じる中毒性疾患が完全には一致しない場合があるにしても、毒性の確認はひととおり行われている。ベンゼンからノルマルヘキサンへの転換により発生した中毒性多発神経炎のような問題は、今日、新規化学物質では起こりにくいと考えられよう。

しかし、1973（昭和48）年の化審法制定以前に製造・輸入が行われていた既存化学物質（約20,600物質）については課題が残る。実際、2-BPの中毒事例では、2-BPは既存化学物質であったために毒性試験が行われず、新規化学物質であれば明らかにされるはずの生殖毒性や血液毒性は、中毒発生当時は未知であった。既存化学物質に対しては、国は製造・輸入量や職場での曝露量、有害性に関する既存の知見等をふまえ、優先順位をつけてリスク評価やリスク管理を行う仕組みがあるが、未評価の物質には未知の毒性が隠れている可能性がある。したがって、既存化学物質を新しく職場に導入する際には、取り扱いが法規で定められていなくても未知の毒性がある可能性をふまえた曝露管理が必要であろう。

第2のリスク要因である列記主義の抜け穴については、2016（平成28）年6月に施行された労働安全衛生法の改正により、一定の対応がされている。この改正では、ヒトに対する一定の危険有害性が明らかになっている640種類の化学物質およびそれらの製剤（2018年8月現在では673物質）について、譲渡又は提供する際の容器又は包装へのラベル表示や安全データシート（SDS）の交付とともに、それらの物質を取り扱う際のリスクアセスメントの実施がすべての事業者に対して義務づけられた。すなわち事業者は、取り扱う物質のハザードの大きさをSDSにより知り、使用量や使用状況を考慮したリスクアセスメントの結果にもとづき、労働安全衛生規則、特化則、有機則等に規定がある場合はその措置を講じる義務が生じ、また、これらの法令に規定がない場合は、リスクアセスメント結果を踏まえた事業者の判断により、必要な措置を講じることが努力義務となった。リスクアセスメントの実施時期としては、設備等を新設・変更する時、原材料を新規に採用・変更する時、作業方法又は作業手順を新規に採用・変更する時が示されており、第1のリスク要因への対応も進むことが期待される。

第3の要因である中小企業・零細事業場における十分な労働衛生管理は、古くて新しい課題である。一筋縄では解決できないが、これへの処方箋については日本産

業衛生学会からの提言[2]を参照されたい。

最後に、意図しない物質が化学反応により発生放散する未知の事象への対応を考えたい。対策が事後的になるのはやむを得ない側面があるが、健康問題発生とその解決の必要性を適切に認識できるか、また、実際に対策にむけた行動をとれるかが、被害を最小にできるかの分岐点となる。ここで重要になるのは、医学と工学の連携である。床材とセメントコンクリートが接着されてはじめて2E1Hが発生する事例やコンクリートからアンモニアが発生する問題では、その場で生じる症状を医学領域の専門家に相談したとしても、原因の候補を具体的な化学物質に求めることは困難であろう。また、工学領域の専門家がこれらの化学物質の発生を認識したとしても、健康へのリスクになりうるという認識がなければ問題は医学領域の専門家に共有されない。したがって、将来に向けた対応として、大学工学部において化学物質の健康影響に関する教育をより充実させることを提唱したい。また、労働衛生学や環境衛生学の研究者の役割としては、2-BPやTCEの事例から明らかのように、未知の中毒が最初に発生しやすい労働現場、すなわち、労働衛生管理が不十分な職場に最新の技術が導入される海外の国々に注意を向け、職業性中毒の発生状況の情報を得る努力が望まれる。

V. おわりに

現在、世界的に取り組みが進められている「国際的な化学物質管理のための戦略的アプローチ（Strategic Approach to International Chemical Management, SAICM）」では、2020年までに化学物質の製造と使用によるヒトの健康と環境への悪影響の最小化がめざされ、SAICMの目的を達成するための世界行動計画（Global Plan of Action）の作業領域の1つに労働安全衛生が位置づけられている。また、持続可能な開発のための2030アジェンダ／持続可能な開発目標（Sustainable Development Goals, SDGs）における目標3「あらゆる年齢の全ての人々の健康的な生活を確保し、福祉を促進する」には、2030年までに有害化学物質による死亡や疾患を相当数減らすことが掲げられている。本稿では、職域での未知の中毒の予防という視点で事例から得られる教訓を考察したが、冒頭に述べたように、職業性中毒は公害性中毒に先立って発生する場合がある。職域における中毒性疾患の予防は、国内のみならず世界的な文脈の中でも環境リスクへの重要な取り組みに位置づけられていることを強調し、まとめの言葉とさせていただく。

謝辞

本論文の着想の背景には、名古屋大学、名古屋市立大学にかつて所属した、あるいは現在所属する多くの共同研究者との実験・調査や議論があり、また、ヒトを対象

とした研究では多くの方に研究参加者としてご協力いただいた。皆様に深く感謝申し上げます。本論文は日本学術振興会科学研究費補助金（課題番号18K19691）の助成を受けた。

引用文献

- [1] 石原信夫. 有機水銀化合物の毒性はいつ頃から明らかになったのか?—水俣病原因確定の遅れと文献検索—. 日本衛生学雑誌. 2011;66:746-749.
- [2] 日本産業衛生学会政策法制度委員会. 中小企業・小規模事業場で働く人々の健康と安全を守るために—行政, 関係各機関, 各専門職に向けての提言—. https://www.sanei.or.jp/images/contents/363/Proposal_SME_Policies_and_Regulations_Comittee.pdf (accessed 2018-07-05)
- [3] 池田正之. 工業薬品の人体への影響. 有機合成化学. 1975;33:347-369.
- [4] 全国労働衛生団体連合会. 有機溶剤健康診断のすすめ方. 東京: 全国労働衛生団体連合会. 1990.
- [5] 竹内康浩. 大学からの労働衛生管見(4) ベンゼン中毒の造血障害からトルエン中毒の中樞神経障害へ. 産業医学ジャーナル. 2016;39:85-89.
- [6] 竹内康浩. 大学からの労働衛生管見(7) ノルマルヘキサン中毒(1). 産業医学ジャーナル. 2017;40:83-87.
- [7] Kim Y, Jung K, Hwang T, Jung G, Kim H, Park J, et al. Hematopoietic and reproductive hazards of Korean electronic workers exposed to solvents containing 2-bromopropane. *Scand J Work Environ Health*. 1996;22:387-391.
- [8] 加藤桂一, 菅野誠一郎, 久永直見, 有藤平八郎. 2-Bromopropaneの生殖・造血毒性に関する情報検索. 中毒研究. 1997;10:93-94.
- [9] Ichihara G, Asaeda N, Kumazawa T, Tagawa Y, Kamijima M, Yu X, et al. Testicular and hematopoietic toxicity of 2-bromopropane, a substitute for ozone layer-depleting chlorofluorocarbons. *J Occup Health*. 1997;39:57-63.
- [10] Omura M, Romero Y, Zhao M, Inoue N. Histopathological evidence that spermatogonia are the target cells of 2-bromopropane. *Toxicol Lett*. 1999;104:19-26.
- [11] Kamijima M, Ichihara G, Kitoh J, Tsukamura H., Maeda KI, Yu X, et al. Ovarian toxicity of 2-bromopropane in the non-pregnant female rat. *J Occup Health*. 1997;39:144-149.
- [12] Nakajima T, Shimodaira S, Ichihara G, Asaeda N, Kumazawa T, Iwai H, et al. 2-Bromopropane-induced hypoplasia of bone marrow in male rats. *J Occup Health*. 1997;39:228-233.
- [13] Yu IJ, Chung YH, Lim CH, Maeng SH, Lee JY, Kim HY, et al. Reproductive toxicity of 2-bromopropane in Sprague Dawley rats. *Scand J Work Environ Health*. 1997;23:281-288.
- [14] Koh JM, Kim CH, Hong SK, Lee KU, Kim YT, Kim OJ, et al. Primary ovarian failure caused by a solvent containing 2-bromopropane. *Eur J Endocrinol*. 1998;138:554-556.
- [15] Park JS, Kim Y, Park DW, Choi KS, Park SH, Moon YH. An outbreak of hematopoietic and reproductive disorders due to solvents containing 2-bromopropane in an electronic factory, South Korea: epidemiological survey. *J Occup Health*. 1997;39:138-143.
- [16] 日本産業衛生学会許容濃度等に関する委員会. 2-ブロモプロパン. 産業衛生学雑誌. 1999;41:142-146.
- [17] Ichihara G. Neuro-reproductive toxicities of 1-bromopropane and 2-bromopropane. *Int Arch Occup Environ Health*. 2005;78:79-96.
- [18] Ichihara G, Kitoh J, Yu X, Asaeda N, Iwai H, Kumazawa T, et al. 1-Bromopropane, an alternative to ozone layer depleting solvents, is dose-dependently neurotoxic to rats in long-term inhalation exposure. *Toxicol Sci*. 2000;55:116-123.
- [19] Ichihara G, Miller J, Ziolkowska A, Itohara S, Takeuchi Y. Neurological disorders in three workers exposed to 1-bromopropane. *J Occup Health*. 2002;44:1-7.
- [20] Majersik JJ, Caravati EM, Steffens JD. Severe neurotoxicity associated with exposure to the solvent 1-bromopropane (n-propyl bromide). *Clin Toxicol*. 2007;45:270-276.
- [21] Raymond LW, Ford MD. Severe illness in furniture makers using a new glue: 1-bromopropane toxicity confounded by arsenic. *J Occup Environ Med*. 2007;49:1009-1019.
- [22] Samukawa M, Ichihara G, Oka N, Kusunoki S. A case of severe neurotoxicity associated with exposure to 1-bromopropane, an alternative to ozone-depleting or global-warming solvents. *Arch Intern Med*. 2012;172:1257-1260.
- [23] Doherty R. History of TCE. In: Gilbert K, Blossom S eds. *Trichloroethylene: toxicity and health risks*. London: Humana Press; 2014. p.1-14.
- [24] 久永直見, 城内博, 兪小忠, 小川康恭, 毛利一平, 上島通浩, 他. トリクロロエチレンおよびテトラクロロエチレンに曝露された労働者に発生する急性肝炎を伴うスチーブンス・ジョンソン症候群. 産業衛生学雑誌. 2002;44:34-49.
- [25] 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.
- [26] Huang H, Kamijima M, Wang H, Li S, Yoshikawa T, Lai

- G, 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.
- [27] Kamijima M, Wang H, Yamanoshita O, Ito Y, Xia L, Yanagiba Y, et al. Occupational trichloroethylene hypersensitivity syndrome: human herpesvirus 6 reactivation and rash phenotypes. *J Dermatol Sci*. 2013;72:218-224.
- [28] Li H, Dai Y, Huang H, Li L, Leng S, Cheng J, et al. HLA-B*1301 as a biomarker for genetic susceptibility to hypersensitivity dermatitis induced by trichloroethylene among workers in China. *Environ Health Perspect*. 2007;115:1553-1556.
- [29] Huang H, Li L, Chen B, Huang J, Kuang S. New problems caused by occupational trichloroethylene exposure. *Int J Immunopath Pharmacol*. 2002;15:30-32.
- [30] Kumagai S, Kurumatani N, Arimoto A, Ichihara G. Cholangiocarcinoma among offset colour proof-printing workers exposed to 1,2-dichloropropane and/or dichloromethane. *Occup Environ Med*. 2013;70:508-510.
- [31] 厚生労働省. 「印刷事業場で発生した胆管がんの業務上外に関する検討会」報告書. 2013. <https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r985200002x6at-att/2r985200002x6zy.pdf> (accessed 2018-07-02)
- [32] 柴田英治. 印刷工場における胆管癌多発事例から学ぶこと. *現代医学*. 2013;61:285-288.
- [33] 労働安全衛生総合研究所. 災害調査報告書A-2012-02 大阪府の印刷工場における疾病災害. 2012.
- [34] 2-エチル-1-ヘキサノール. 16817の化学商品: 化学工業日報社: 2017. p.449-50.
- [35] McGinty D, Scognamiglio J, Letizia CS, Api AM. Fragrance material review on 2-ethyl-1-hexanol. *Food Chem Toxicol*. 2010;48 Suppl 4:S115-129.
- [36] Belsito D, Bickers D, Bruze M, Calow P, Greim H, Hanifin JM, et al. A safety assessment of branched chain saturated alcohols when used as fragrance ingredients. *Food Chem Toxicol*. 2010;48(Suppl 4):S1-46.
- [37] Hodgson AT, Wooley JD, Daisey JM. Emissions of volatile organic compounds from new carpets measured in a large-scale environmental chamber. *Air Waste*. 1993;43:316-324.
- [38] Bako-Biro Z, Wargocki P, Weschler CJ, Fanger PO. Effects of pollution from personal computers on perceived air quality, SBS symptoms and productivity in offices. *Indoor Air*. 2004;14:178-187.
- [39] Norback D, Wieslander G, Nordstrom K, Walinder 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.
- [40] Kamijima M, Sakai K, Shibata E, Yamada T, Itohara S, Ohno H, et al. 2-Ethyl-1-hexanol in indoor air as a possible cause of sick building symptoms. *J Occup Health*. 2002;44:186-191.
- [41] 上島通浩, 柴田英治, 酒井潔, 大野浩之, 石原伸哉, 山田哲也, 他. 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—. *日本公衆衛生学雑誌*. 2005;52:1021-1031.
- [42] Sakai K, Kamijima M, Shibata E, Ohno H, Nakajima T. Indoor air pollution by 2-ethyl-1-hexanol in non-domestic buildings in Nagoya, Japan. *J Environ Monit*. 2006;8:1122-1128.
- [43] 上島通浩, 柴田英治, 酒井潔, 大野浩之, 那須民江. ビル建築の空气中2-エチル-1-ヘキサノールの発生源に関する検討. *室内環境学会誌*. 2003;6:160-163.
- [44] Bjork F, Eriksson C-A, Karlsson S, Khabbaz F. Degradation of components in flooring systems in humid and alkaline environments. *Constr Build Mater*. 2003;17:213-221.
- [45] 横田知博, 村上周三, 加藤信介, 安宅勇二, 朱清宇, 星野邦広. 塩化ビニル床材からの可塑剤分解物質等の放散メカニズムの解明 (その1) セルフレベリング材と床材から構成された複合建材からの放散量測定. *日本建築学会大会学術講演梗概集*. 2004. p.945-946.
- [46] Chino S, Kato S, Seo J, Ataka Y. Study on emission of decomposed chemicals of esters contained in PVC flooring and adhesive. *Build Environ*. 2009;44:1337-1342.
- [47] Tomoto T, Moriyoshi A, Sakai K, Shibata E, Kamijima M. Identification of the sources of organic compounds that decalcify cement concrete and generate alcohols and ammonia gases. *Build Environ*. 2009;44:2000-2005.
- [48] Kiesswetter E, Thriel C, Schaper M, Blaszkewicz M, Seeber A. Eye blinks as indicator for sensory irritation during constant and peak exposures to 2-ethylhexanol. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2005;19:531-541.
- [49] Van Thriel C, Kiesswetter E, Schaper M, Blaszkewicz M, Golka K, Juran S, et al. From neurotoxic to chemosensory effects: new insights on acute solvent neurotoxicity exemplified by acute effects of 2-ethylhexanol. *Neurotoxicology*. 2007;28:347-355.
- [50] Miyake M, Ito Y, Sawada M, Sakai K, Suzuki H, Sakamoto T, 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.
- [51] 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-エチルヘキシルアルコール). *産業衛生学雑誌*. 2017;59:212-218.
- [52] 厚生労働省. 室内空气中化学物質の指針値案に対する御意見の募集について. 2017. <http://search.e-gov.go.jp/servlet/Public?CLASSNAME=PCMMSTDE->

- TAIL&id=495170055&Mode=1 (accessed 2018-07-03)
- [53] 上島通浩, 酒井潔, 横山和仁, 石川仁, 柴田英治, 大野浩之, 他. ビル建築における床からの1-ブタノール放散. 第76回日本衛生学会学術総会: 2006.3.25-28: 宇部. 日本衛生学雑誌. 2006;61(2):250.
- [54] Uhde E, Salthammer T. Impact of reaction products from building materials and furnishings on indoor air quality: a review of recent advances in indoor chemistry. *Atmos Environ*. 2007;41:3111-3128.
- [55] 小林一輔. コンクリートにおけるアンモニア発生問題とその対策. *コンクリート工学*. 2000;38:22-28.
- [56] 田中勲, 梶間智明, 鈴木良延. コンクリートから発生するアンモニアの低減化に関する研究. 日本建築学会計画系論文集. 2000;537:57-62.
- [57] Bai Z, Dong Y, Wang Z, Zhu T. Emission of ammonia from indoor concrete wall and assessment of human exposure. *Environ Int*. 2006;32:303-311.
- [58] Cho A, Jang HS, Roh YS, Park HJ, Talha AF, So SY, et al. Detrimental effects of cement mortar and fly ash mortar on asthma progression. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2013;36:1087-1096.
- [59] Homma T, Ueno T, Sekizawa K, Tanaka A, Hirata M. Interstitial pneumonia developed in a worker dealing with particles containing indium-tin oxide. *J Occup Health*. 2003;45:137-139.
- [60] 佐賀一道. 「非正規大国」日本の雇用と労働. 東京: 新日本出版社; 2014.