

化学物質の初期リスク評価書

Ver. 1.0

No. 10

二硫化炭素

Carbon disulfide

化学物質排出把握管理促進法政令号番号: 1-241

CAS 登録番号: 75-15-0

2005 年 5 月

新エネルギー・産業技術総合開発機構

委託先 財団法人 化学物質評価研究機構

委託先 独立行政法人 製品評価技術基盤機構

序 文

目的

「化学物質の初期リスク評価書」は、独立行政法人 新エネルギー・産業技術開発機構から委託された化学物質総合評価管理プログラムの一環である「化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発」プロジェクトの成果である。このプロジェクトは、「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」（化学物質排出把握管理促進法）の対象化学物質を中心に有害性情報、排出量等の暴露情報など、リスク評価のための基礎データを収集・整備するとともに、これらを利用したリスク評価手法を開発し、評価するものである。

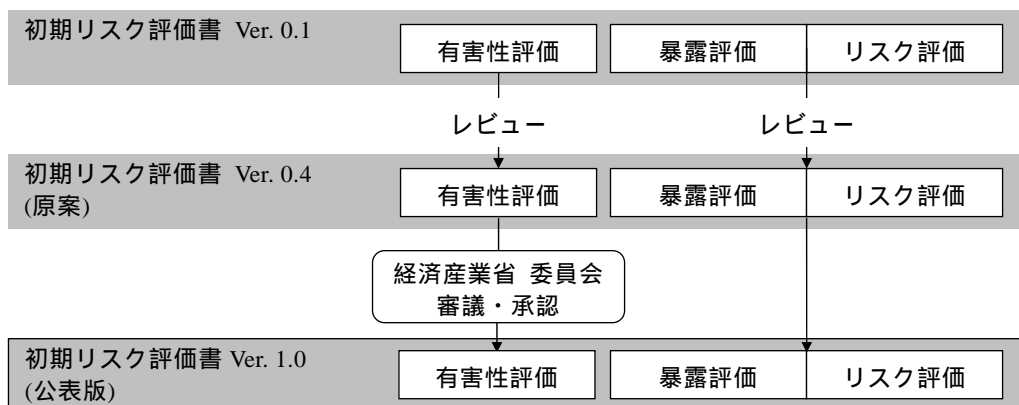
「化学物質の初期リスク評価書」では、環境中の生物及びヒト健康に対する化学物質のリスクについてスクリーニング評価を行い、その結果、環境中の生物あるいはヒト健康に悪影響を及ぼすことが示唆されると判断された場合は、その化学物質に対して更に詳細な調査、解析及び評価等の必要とされる行動の提案を行うことを目的とする。

初期リスク評価の対象

化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質のうち、生産量、環境への排出量及び有害性情報などを基に選択した化学物質を初期リスク評価の対象とする。環境中の生物への影響については、有害性評価手法が国際的に整えられている水生生物を対象とする。ヒト健康への影響については、我が国の住民を対象とし、職業上の暴露は考慮しない。

公表までの過程

財団法人 化学物質評価研究機構及び独立行政法人 製品評価技術基盤機構が共同して評価書案を作成し、有害性評価（環境中の生物への影響及びヒト健康への影響）については外部の有識者によるレビューを受け、その後、経済産業省化学物質審議会管理部会・審査部会安全評価管理小委員会の審議、承認を得ている。また、暴露評価及びリスク評価については独立行政法人 産業技術総合研究所によるレビューを受けている。本評価書は、これらの過程を経て公表している。



なお、本評価書の作成に関する手法及び基準は「化学物質の初期リスク評価指針 Ver. 1.0」及び「作成マニュアル Ver. 1.0」として、ホームページ (<http://www.nite.go.jp/>) にて公開されている。

要 約

二硫化炭素には、合成原料、ゴム加硫促進剤、医薬品原料、溶剤及び浮遊選鉱剤の用途がある。化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 13 年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」によると、二硫化炭素の届出排出・移動量は、2001 年度 1 年間に全国で、大気へ 6,938 トン、公共用水域へ 141 トン排出され、廃棄物として 21 トン、下水道に 16 トン移動している。土壌への排出はない。届出外排出量として対象業種の届出外事業者から 2 トン排出していると推計されている。非対象業種、家庭、移動体からの排出量は推計されていない。

環境中の生物に対する暴露マージンと初期リスク評価: 二硫化炭素の河川水中濃度は、環境庁による 2000 年度の水質調査結果によると、AA～C 類型の河川水中濃度の 95 パーセンタイルは $0.35 \mu\text{g/L}$ であった。そこで、環境中の水生生物に対するリスクを評価する推定環境濃度 (EEC) として、 $0.35 \mu\text{g/L}$ を採用した。水生生物に対して最も強い有害性を示すデータとして、甲殻類であるオオミジンコの遊泳阻害に対する 48 時間 EC_{50} の 2.1 mg/L を採用した。暴露マージン (MOE) 6,000 は本評価における不確実係数積 1,000 より大きく、現時点では二硫化炭素が環境中の水生生物に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

ヒト健康に対する暴露マージンと初期リスク評価: 大気 ($65 \mu\text{g/m}^3$ (推定値))、飲料水 (地下水: $0.52 \mu\text{g/L}$)、食物 (魚類: $48 \mu\text{g/kg}$ (推定値)) を経由したヒトの体重 1 kg あたりの 1 日摂取量を吸入、経口それぞれの経路として 26 及び $0.14 \mu\text{g/kg/日}$ と推定した。二硫化炭素のヒトにおける定量的な健康影響データは得られていないため、ヒト健康への影響のリスク評価には長期の動物試験データを用いた。吸入経路では、ラットの 3 か月間吸入試験における心筋の水腫及び出血を指標とした NOAEL 3.2 ppm (換算値 1.1 mg/kg/日) を用いた。経口投与では、NOAEL は得られておらず、1 用量群のみの試験であるが、ラットを用いて 60 日間経口投与した実験で貧血、好酸球の減少、網状赤血球数の増加を指標とした LOAEL 25 mg/kg/日 がある。しかし、この試験については論文が入手できず、信頼性を確認出来ないため、本評価書では採用しなかった。生殖・発生毒性において、妊娠 6～19 日目のウサギに 14 日間経口投与した実験の吸収胚の増加を指標とした LOAEL 25 mg/kg/日 をリスク評価に用いた。二硫化炭素の吸入の MOE 42 は不確実係数積 500 より小さいため、ヒト健康に悪影響を及ぼしていることが示唆され、詳細な調査、解析及び評価等を行う必要がある候補物質である。また、生殖・発生毒性の MOE 180,000 は不確実係数積 1,000 より大きいいため、現時点ではヒト健康に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

目 次

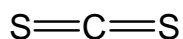
1. 化学物質の同定情報.....	1
1.1 物質名	1
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号.....	1
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号.....	1
1.4 CAS 登録番号.....	1
1.5 構造式	1
1.6 分子式	1
1.7 分子量	1
2. 一般情報	1
2.1 別 名	1
2.2 純 度	1
2.3 不純物	1
2.4 添加剤又は安定剤.....	1
2.5 現在の我が国における法規制	1
3. 物理化学的性状.....	2
4. 発生源情報	2
4.1 製造・輸入量等.....	2
4.2 用途情報	3
4.3 排出源情報	3
4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源.....	3
4.3.2 その他の排出源.....	4
4.4 排出経路の推定.....	4
5. 環境中運命	5
5.1 大気中での安定性.....	5
5.2 水中での安定性.....	5
5.2.1 非生物的分解性.....	5
5.2.2 生分解性.....	6
5.2.3 下水処理による除去	6
5.3 環境水中での動態.....	6
5.4 生物濃縮性	6
6. 暴露評価	6

6.1 環境中分布予測.....	6
6.2 環境中濃度	7
6.2.1 環境中濃度の測定結果	7
6.2.2 環境中濃度の推定	8
6.3 水生生物生息環境における推定環境濃度.....	10
6.4 ヒトへの暴露シナリオ	10
6.4.1 環境経由の暴露.....	10
6.4.2 消費者製品経由の暴露	10
6.5 推定摂取量	10
7. 環境中の生物への影響.....	11
7.1 水生生物に対する影響	11
7.1.1 微生物に対する毒性.....	11
7.1.2 藻類に対する毒性.....	11
7.1.3 無脊椎動物に対する毒性	12
7.1.4 魚類に対する毒性.....	12
7.1.5 その他の水生生物に対する毒性	13
7.2 陸生生物に対する影響	13
7.2.1 微生物に対する毒性.....	13
7.2.2 植物に対する毒性.....	13
7.2.3 動物に対する毒性.....	13
7.3 環境中の生物への影響 (まとめ).....	13
8. ヒト健康への影響.....	14
8.1 生体内運命	14
8.2 疫学調査及び事例.....	21
8.3 実験動物に対する毒性.....	32
8.3.1 急性毒性.....	32
8.3.2 刺激性及び腐食性.....	33
8.3.3 感作性	33
8.3.4 反復投与毒性.....	33
8.3.5 生殖・発生毒性.....	42
8.3.6 遺伝毒性.....	45
8.3.7 発がん性.....	47
8.4 ヒト健康への影響 (まとめ)	47
9. リスク評価	48
9.1 環境中の生物に対するリスク評価	48

9.1.1	リスク評価に用いる推定環境濃度	48
9.1.2	リスク評価に用いる無影響濃度	48
9.1.3	暴露マージンの算出	49
9.1.4	環境中の生物に対するリスク評価結果	49
9.2	ヒト健康に対するリスク	49
9.2.1	ヒトの推定摂取量	49
9.2.2	リスク評価に用いる無毒性量	50
9.2.3	暴露マージンの算出	51
9.2.4	ヒト健康に対するリスク評価結果	52
文 献	53

1. 化学物質の同定情報

- 1.1 物質名 : 二硫化炭素
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 1-172
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-241
1.4 CAS登録番号 : 75-15-0
1.5 構造式



- 1.6 分子式 : CS_2
1.7 分子量 : 76.14

2. 一般情報

2.1 別名

二硫炭、硫化炭素、硫炭

2.2 純度

97% 以上 (一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2002)

2.3 不純物

不揮発分 (0.007% 以下) (一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2002)

2.4 添加剤又は安定剤

無添加 (一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2002)

2.5 現在の我が国における法規制

化学物質排出把握管理促進法 : 第一種指定化学物質

化学物質審査規制法 : 指定化学物質 (第二種監視化学物質)

消防法 : 危険物第四類特殊引火物

毒劇物取締法 : 劇物

労働安全衛生法 : 危険物引火性の物、名称等を表示すべき有害物、名称等を通知すべき有害物、第一種有機溶剤

大気汚染防止法 : 特定物質

海洋汚染防止法 : 有害液体物質 B 類

高圧ガス保安法 : 可燃性ガス、毒性ガス

船舶安全法 : 引火性液体類

航空法 : 引火性液体

港則法：引火性液体類

3. 物理化学的性状

外 観:	無色液体	(U.S.NLM:HSDB, 2002)
融 点:	-111.6	(Merck, 2001)
沸 点:	46.5	(Merck, 2001)
引 火 点:	-30 (密閉式)	(IPCS, 2000 ; Merck, 2001)
発 火 点:	90	(IPCS, 2000)
爆 発 限 界:	1 ~ 50 vol% (空气中)	(IPCS, 2000 ; Merck, 2001)
比 重:	1.2632 (20 /4)	(Merck, 2001)
蒸 気 密 度:	2.62 (空気 = 1)	
蒸 気 圧:	26.4 kPa (10), 39.8 kPa (20), 58.0 kPa (30)	(Verschueren, 2001)
分 配 係 数:	オクタン-1/水分配係数 log Kow = 1.94 (測定値)、1.94 (推定値)	(SRC:KowWin , 2002)
解 離 定 数:	解離基なし	
スペクトル:	主要マススペクトルフラグメント	
	m/z 76 (基準ピーク = 1.0)、78 (0.09)、44 (0.17)	(NIST, 1998)
吸 脱 着 性:	土壌吸着係数 Koc = 270 (推定値)	(U.S.NLM:HSDB, 2002)
溶 解 性:	水：2,860 mg/L (25)	(Merck, 2001)
ハッリー定数:	$1.46 \times 10^3 \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ ($1.44 \times 10^{-2} \text{ atm} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$) (24 、測定値)	(SRC:HenryWin, 2002)
換 算 係 数:	(気相、20) 1 ppm = 3.17 mg/m ³ 、1 mg/m ³ = 0.316 ppm	

4. 発生源情報

4.1 製造・輸入量等

二硫化炭素の2001年度の製造・輸入量は29,620トンと報告されている(経済産業省, 2003)。また、別途調査したところ、二硫化炭素の1997年から2001年までの5年間の製造量、輸入量等は表4-1の通りであった(製品評価技術基盤機構, 2002; 化学工業日報社, 2003; 財務省, 2003)。

表 4-1 二硫化炭素の製造・輸入量等 (トン)

年	1997	1998	1999	2000	2001
製造量	50,000	40,000	40,000	40,000	32,092
輸入量	600	440	0	0	200
輸出量	2	1	368	414	372
国内供給量	50,598	40,439	39,632	39,586	31,920

(製造量: 製品評価技術基盤機構, 2002; 化学工業日報社, 2003, 輸出入量: 財務省, 2003)

4.2 用途情報

二硫化炭素の用途及びその使用割合は表 4-2の通りである (製品評価技術基盤機構, 2002)。二硫化炭素は主に溶剤及びゴム加硫促進剤、農薬・医薬品の合成原料として用いられている。

また、その他の用途として、医薬品原料、浮遊選鉱剤などがある (化学物質評価研究機構, 2002)。

表 4-2 二硫化炭素の用途別使用量の割合

用途		割合 (%)
溶剤	ビスコース繊維	38.5
	セロハン	18.9
ゴム加硫促進剤		24.1
農薬・医薬品の合成原料		7.9
その他		10.6
合計		100

4.3 排出源情報

4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源

化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 13 年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」(経済産業省, 環境省, 2003a) (以下、2001 年度 PRTR データ) によると、二硫化炭素は 1 年間に全国合計で届出事業者から大気へ 6,938 トン、公共用水域へ 141 トン排出され、廃棄物として 21 トン、下水道に 16 トン移動している。土壌への排出はない。また届出外排出量としては対象業種の届出外事業者から 2 トンと推計されている。非対象業種、家庭、移動体からの排出量は推計されていない。

a. 届出対象業種からの排出量と移動量

2001 年度 PRTR データに基づき、二硫化炭素の対象業種別の環境媒体 (大気、水域、土壌) への排出量と移動量を表 4-3に整理した。その際、経済産業省及び環境省による届出外事業者からの排出量推計値は環境媒体別とはなっていないため、業種ごとの大気、水域、土壌への配分は届出データと同じ配分と仮定し、環境媒体別の排出量を推定した (製品評価技術基盤機構, 2004)。

表 4-3 二硫化炭素の届出対象業種別の環境媒体への排出量等 (トン/年)

業種名	届出					届出外			届出と届出外の 排出量合計	
	排出量			移動量		排出量 (推計) ¹⁾				
	大気	水域	土壌	下水道	廃棄物	大気	水域	土壌	排出計 ³⁾	割合 (%)
パルプ・紙・紙加工品製造業	3,713	1	0	0	<0.5	-	-	-	3,714	52
繊維工業	1,730	112.	0	0	0	-	-	-	1,842	26
化学工業	940	28	0	16	21	-	-	-	968	14
プラスチック製品製造業	530	0	0	0	0	<0.5	<0.5	0	530	7
その他 ²⁾	24	0	0	0	0	2	<0.5	0	26	0
合計 ³⁾	6,938	141	0	16	21	2	<0.5	0	7,080	100

(製品評価技術基盤機構, 2004)

1) 大気、水域、土壌への配分を届出データと同じ配分と仮定し、推計した。

2) 「その他」には、上記以外の届出対象業種の合計排出量を示した。

3) 四捨五入のため、表記上、合計があていない場合がある。

- :推計されていない。

0.5トン未満の排出量及び移動量はすべて「<0.5」と表記した。

なお、2001年の二硫化炭素の製造量及びその製造段階での排出原単位（日本化学工業協会、2002）から二硫化炭素の製造段階における排出量は、大気へ6トン、水域へ1トンと推定される（製品評価技術基盤機構、2004）。したがって、2001年度PRTRデータに基づく届出対象業種からの二硫化炭素の排出量のほとんどは、製造段階ではなく、使用段階での排出と考えられる。

b. 非対象業種、家庭及び移動体からの排出量

2001年度PRTRデータでは、二硫化炭素の非対象業種、家庭、移動体からの排出量は推計対象となっていない（経済産業省、環境省、2003b）。

4.3.2 その他の排出源

2001年度PRTRデータで推計対象としている以外の二硫化炭素の排出源として、土壌、沼地、湖および火山からの放出（GDCh BUA, 1991）があると報告されている。しかし、これらの詳細についての情報は、調査した範囲では入手できなかった。

4.4 排出経路の推定

二硫化炭素は、大部分が溶剤として使用されているという用途情報及び2001年度PRTRデータ等から判断して、主たる排出経路は、二硫化炭素あるいは二硫化炭素を含む製品を使用する段階からの排出と考えられる。なお、土壌、沼地、湖および火山からの放出についての報告があるが、詳細な情報を入手できなかったため考慮しなかった。

二硫化炭素の放出シナリオとして、1年間に全国で、大気へ6,939トン、水域へ141トン排

二硫化炭素の放出シナリオとして、1年間に全国で、大気へ6,939トン、水域へ141トン排出されると推定した。ただし、廃棄物としての移動量及び下水道への移動量については、各処理施設における処理後の環境への排出を考慮していない。

5. 環境中運命

5.1 大気中での安定性

a. OHラジカルとの反応性

対流圏大気中では、二硫化炭素とOHラジカルとの反応速度定数が 2.9×10^{-12} cm³/分子/秒 (24) である (U.S.NLM: HSDB, 2002; ATSDR, 1996)。OHラジカル濃度を $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$ 分子/cm³とした時の半減期は3~6日と計算される。

b. オゾンとの反応性

二硫化炭素とオゾンとの反応性については、調査した範囲内では報告されていない。

c. 硝酸ラジカルとの反応性

二硫化炭素と硝酸ラジカルとの反応性については、調査した範囲内では報告されていない。

d. 直接光分解性

二硫化炭素は317 nmに弱い紫外線吸収帯をもつので、大気環境中では直接光分解される可能性がある (U.S.NLM: HSDB, 2002)。

e. 酸化分解性

対流圏大気中では、二硫化炭素と原子状の酸素との反応速度定数が 3.6×10^{-12} cm³/分子/秒 (25) である (U.S.NLM: HSDB, 2002)。原子状の酸素濃度を 2.5×10^5 分子/cm³とした時の半減期は8.9日と計算される。空気酸化による生成物は二酸化硫黄、硫化カルボニル及び一酸化炭素であった (ATSDR, 1996)。

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

水中では、二硫化炭素とOHラジカルとの反応速度定数が 8.0×10^{-12} cm³/分子/秒 (24) である。OHラジカル濃度を 1×10^{-20} 分子/cm³とした時の半減期は100日と計算される (U.S.NLM: HSDB, 2002)。

また、二硫化炭素は塩基性水溶液中では加水分解され、pH9での半減期は1.1年(測定値外挿)と推定されている。加水分解生成物は二酸化炭素と硫化水素である (U.S.NLM: HSDB, 2002)。

したがって、二硫化炭素は一般的な水環境中での加水分解は無視できるが、OHラジカルとの反応により除去されると推定される。

5.2.2 生分解性

二硫化炭素は化学物質審査規制法に基づく好氣的生分解性試験では、被験物質濃度 100 mg/L、活性汚泥濃度 30 mg/L、試験期間 4 週間の条件において、ガスクロマトグラフ (GC) 測定での分解率は 2% であり、難分解性と判定されている (通商産業省, 1988)。なお、二硫化炭素はソーダ石灰と反応するので、揮発性物質用改良型培養瓶を用いた酸素消費量の測定は現状では不可能と判断され、GC 測定による直接定量法により分解率を測定している。

また、二硫化炭素は土壤消毒剤としてバクテリアに対して毒性を示すため、微生物分解は期待できない。

5.2.3 下水処理による除去

下水処理場での汚泥硝化プロセスで 72% 除去されるとの報告がある (Verschuieren, 2001)。

5.3 環境水中での動態

ヘンリー定数を基にした水中から大気中への二硫化炭素の揮散については、水深 1 m、流速 1 m/秒、風速 3 m/秒のモデル河川での半減期は 2.6 時間で、水深 1 m、流速 0.05 m/秒、風速 0.5 m/秒のモデル湖水での半減期は 3.5 日間と推算される (Lyman et al., 1990)。なお、二硫化炭素は沸点が 46.5 °C の液体で、蒸気圧は 39.8 kPa (20 °C) と極めて大きく、ヘンリー定数も $1.46 \text{ kPa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ (25 °C) と極めて大きい (3章参照)。

以上及び 5.2.2 より、環境水中に二硫化炭素が排出された場合は、生分解は期待できないが、高い揮発性のために速やかに大気に揮散すると考えられる。

5.4 生物濃縮性

二硫化炭素は化学物質審査規制法のコイを用いた 6 週間の濃縮度試験で、水中濃度が 0.05 mg/L 及び 0.005 mg/L における濃縮倍率はそれぞれ 6.1 未満及び 60 未満であり、濃縮性がない又は低いと判定されている (経済産業省, 1988)。

6. 暴露評価

6.1 環境中分布予測

二硫化炭素が、大気、水域又は土壤のいずれかに定常的に放出されて定常状態に到達した状態での環境中での分布をフガシティモデル・レベル III (Mackay et al., 1992) によって予測した (表 6-1)。変動要因として、物理化学的性質及び環境中での移動、分解速度を考慮し、環境因子は関東地域 100 km × 100 km を想定して大気の高さ 1,000 m、土壤表面積比率 80%、土壤中平均分布の深さ 20 cm、水圏表面積 20%、平均水深 10 m、底質層平均深さ 5 cm とした。環境への放出は、大気、水域及び土壤の各々に個別に放出される 3 つのシナリオを設定した (化学物質評価研究機構, 2001)。

二硫化炭素は、大気に放出された場合は、主として大気に分布、水域に放出された場合は大

気に約 3 割、水域に約 7 割分布、また、土壌に放出された場合は、主として大気に分布するものと予測される。

表 6-1 二硫化炭素のフガシティモデル・レベル III による環境中分布予測結果

シナリオ	分布 (%)			
	大気	水域	土壌	底質
シナリオ 1 (大気中に 100% 放出)	99.8	0.1	0.0	0.0
シナリオ 2 (水域中に 100% 放出)	32.9	66.5	0.0	0.6
シナリオ 3 (土壌中に 100% 放出)	84.2	0.4	15.4	0.0

(化学物質評価研究機構, 2001)

6.2 環境中濃度

6.2.1 環境中濃度の測定結果

a. 大気中の濃度

二硫化炭素の大気中濃度として、環境庁による一般環境における 1992 年度の調査結果を表 6-2 に整理した (環境庁, 1993)。この調査における 95 パーセンタイルを求めると、 $0.78 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。

表 6-2 二硫化炭素の大気中濃度

調査年度	検出地点数/ 調査地点数	検出数/ 検体数	検出範囲 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	算術平均 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	幾何平均 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	95 パーセンタイル ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	検出限界 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
1992	5/17	12/51	nd-1.9	0.31	0.18	0.78	0.0006-0.5

(環境庁, 1993)

nd: 不検出

不検出検体は検出限界の 1/2 の値として算術平均、幾何平均及び 95 パーセンタイルを算出

b. 公共用水域中の濃度

二硫化炭素の公共用水域中濃度として、環境庁による一般環境における 1977 年度の調査の水質と底質の測定結果を表 6-3 に示す (環境省, 2001a)。

表 6-3 二硫化炭素の水質及び底質中の濃度

調査年度	水質				底質			
	検出地点数/ 調査地点数	検出数/ 検体数	検出範囲 ($\mu\text{g}/\text{L}$)	検出限界 ($\mu\text{g}/\text{L}$)	検出地点数/ 調査地点数	検出数/ 検体数	検出範囲 ($\mu\text{g}/\text{g-dry}$)	検出限界 ($\mu\text{g}/\text{g-dry}$)
1977		0/6	nd	0.056-0.1		0/6	nd	0.0015-0.01

(環境省, 2001a)

nd: 不検出

また環境庁による 2000 年度の要調査項目の測定結果を表 6-4 に整理する。河川 (AA ~ C 類型) での 95 パーセンタイルは $0.35 \mu\text{g}/\text{L}$ 、海域での 95 パーセンタイルは $0.80 \mu\text{g}/\text{L}$ 、地下水で

の 95 パーセンタイルは 0.52 $\mu\text{g/L}$ であった (環境省, 2001b)。

表 6-4 二硫化炭素の公共用水域中の濃度

水域		検出数/ 検体数	検出範囲 ($\mu\text{g/L}$)	算術平均 ($\mu\text{g/L}$)	幾何平均 ($\mu\text{g/L}$)	95 パーセンタイル ($\mu\text{g/L}$)	検出限界 ($\mu\text{g/L}$)
河川	AA-C 類型	44/44	0.01-0.39	0.090	0.057	0.35	0.01
	D,E,無指定	15/15	0.03-1.1	0.22	0.098	0.22	0.01
河川及び湖沼		65/65	0.01-1.1	0.12	0.062	0.39	0.01
海域		11/11	0.05-1.20	0.28	0.19	0.80	0.01
地下水		11/15	0.01-0.65	0.11	0.029	0.52	0.01

(環境省, 2001b)

不検出検体は検出限界の 1/2 の値として算術平均、幾何平均及び 95 パーセンタイルを算出

c. 水道水中の濃度

調査した範囲において、二硫化炭素の水道水中の濃度に関する測定結果は入手できなかった。

d. 食物中の濃度

調査した範囲において、二硫化炭素の食物中の濃度に関する測定結果は入手できなかった。

6.2.2 環境中濃度の推定

a. メッシュ毎の排出量の推計

濃度推定に必要な大気、公共用水域及び土壌の各環境媒体のメッシュ毎の排出量を、化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 13 年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」(経済産業省, 環境省, 2003a) (以下、「2001 年度 PRTR データ」という。) をもとに、推定する。

届出排出量については、事業所毎の排出量、事業所の所在地の情報をもとに、メッシュ毎に割り振った。届出外排出量については、対象業種届出外事業者 (裾切り) からの排出量が推計されており、その排出量を対象業種の全事業所数から届出事業所数を引いた事業所数をもとにメッシュ毎に割り振るとともに、環境媒体別の排出量を届出排出量の環境媒体別排出割合を用いて推定した (製品評価技術基盤機構, 2004)。

二硫化炭素の全国における環境媒体別排出量を表 6-5 に整理した (製品評価技術基盤機構, 2004)。

表 6-5 二硫化炭素の全国における環境媒体別排出量 (トン/年)

排出区分	大気	水域	土壌
届出	6,938	141	0
対象業種届出外 ¹⁾	2	<0.5	0
合計	6,939	141	0

(製品評価技術基盤機構, 2004)

0.5 トン未満の排出量は「<0.5」と表記した。

1) 大気、水域、土壌の排出量は、届出排出量の排出割合と同じと仮定し、推定した。

b. 大気中濃度の推定

6.2.2 a の方法で推定したメッシュ毎の大気への排出量、物理化学的性状及び 2001 年の気象データをもとに、AIST-ADMER ver. 1.0 (産業技術総合研究所, 2003; 東野ら, 2003) を用いて、5 km メッシュ毎の年間平均の大気中濃度を推定する。推定する大気中濃度は、全国各地域 (北海道、東北、北陸、関東、中部、東海、近畿、中国、四国、九州、沖縄) のうち、大気への排出密度 (2001 年度 PRTR データから求めた地域別の大気への排出量 / 当該地域面積) が最も高い地域の濃度とする。

二硫化炭素の地域別の大気への排出量及びその排出密度を表 6-6に示す。二硫化炭素は、中部地域における大気への排出密度が最も大きいため、この地域における大気中濃度を推定した。推定の結果、中部地域における大気中濃度の年間平均の最大値は、 $65 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった (製品評価技術基盤機構, 2004)。

表 6-6 二硫化炭素の地域別大気への排出量及び排出密度

地域名	大気への排出量 合計(トン/年)	地域面積 (km^2)	大気への排出密度 (トン/ km^2 /年)	排出密度 順位
北海道	0.0735	83,500	0.00000088	11
東北	33.2	64,000	0.000519	8
北陸	0.0666	17,900	0.00000372	10
関東	55.4	32,100	0.00173	6
中部	3,640	21,000	0.117	1
東海	18.2	28,400	0.001	7
近畿	100	27,200	0.00368	5
中国	1,476	31,800	0.0464	3
四国	983	18,800	0.0523	2
九州	633	39,900	0.0159	4
沖縄	0.0127	2,270	0.00000559	9
全国	6,939	378,000 ¹⁾	0.0184	

(製品評価技術基盤機構, 2004)

1) 全国の面積には都県にまたがる境界未定地域を含む。

太字は大気中濃度を推定した地域を示す。

c. 河川水中濃度の推定

二硫化炭素の 2001 年度 PRTR データ (届出及び届出外排出量) から推定した全国における水域への排出量 141 トン/年のうち、河川への排出量は 139 トン/年と推定される。

ここでは、河川への排出量が最も多い事業所に着目し、その排出先である河川水中濃度を推定する。推定には PRTR 対象物質簡易評価システム (日本化学工業協会, 2002b) を使用し、対象化学物質の上記事業所における公共用水域への届出排出量、物理化学的性状及び対象河川の流量データを用いた。

推定の結果、二硫化炭素の河川水中濃度は、 $350 \mu\text{g}/\text{L}$ であった (製品評価技術基盤機構, 2004)。ただし、推定対象事業所は河口付近にあり、すぐに海域に流れ出ていると考えられることから、推定値が過大であると考えられる。

6.3 水生生物生息環境における推定環境濃度

水生生物が生息する環境の推定環境濃度 (EEC) を、6.2.1 b 及び 6.2.2 c の公共用水域中の濃度から求める。

二硫化炭素の公共用水域中の濃度としては、環境庁による 2000 年度の要調査項目の測定結果があり、AA～C 類型での 95 パーセンタイルは $0.35 \mu\text{g/L}$ であった。

また、二硫化炭素の PRTR 対象物質簡易評価システムを用いて河川水中濃度を推定した結果、 $350 \mu\text{g/L}$ であった。

そこで本評価書では EEC として、調査年度も新しく測定地点も多いことから、公共用水域中濃度の測定結果が適切であると判断し、環境庁の 2000 年度の測定結果における AA～C 類型での 95 パーセンタイルである $0.35 \mu\text{g/L}$ を採用する。

6.4 ヒトへの暴露シナリオ

6.4.1 環境経由の暴露

二硫化炭素の環境経由のヒトへの暴露経路は、主として呼吸からの吸入暴露と飲料水及び食物からの経口暴露が考えられる。食物中の濃度に関する測定結果は入手できなかったため、ここでは食物として魚類のみを考慮する。

6.4.2 消費者製品経由の暴露

入手した用途情報からは、二硫化炭素の消費者製品からの暴露はないものと考えられるので、本評価書においては考慮しない。

6.5 推定摂取量

本評価書において各経路からの摂取量を推定する際、成人の空気吸入量を $20 \text{ m}^3/\text{人/日}$ 、飲料水摂水量を $2 \text{ L}/\text{人/日}$ 、魚類摂食量を $120 \text{ g}/\text{人/日}$ とした。

推定摂取量の算出は、以下の仮定に従って求めた。

二硫化炭素の大気中の測定濃度としては、環境庁による 1992 年度の調査結果があり、その 95 パーセンタイルは $0.78 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。二硫化炭素の AIST-ADMER モデルを用いた中部地域の推定大気中濃度の最大値は、 $65 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。ここでは、測定結果が 10 年以上前の結果であるため、両者を比較して高い方の $65 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を用いる。

飲料水については、二硫化炭素の水道水 (浄水) 中濃度の測定結果を入手できなかったため、井戸水を摂取するとし、地下水中濃度を採用する。二硫化炭素の地下水中の測定濃度としては、調査年度も新しく測定地点も多いことから、環境庁による 2000 年度の調査結果が適切であると判断し、この調査結果より算出した 95 パーセンタイル $0.52 \mu\text{g/L}$ を採用した。

魚体内濃度は、測定結果を入手できなかったため、海域 (内湾) に生息する魚類の体内に濃縮されると考える。二硫化炭素の内湾での測定濃度は、環境庁による 2000 年度の調査結果があり、その 95 パーセンタイルは $0.80 \mu\text{g/L}$ であった。そこで、魚体内濃度は、内湾での調査結果から 95 パーセンタイルである $0.80 \mu\text{g/L}$ に生物濃縮係数 (BCF) として 60 (5.4 参照) を乗じた

値を用いた。

これらの仮定のもとに推定したヒトでの摂取量は、以下のとおりである。

大気からの摂取量： $65 (\mu\text{g}/\text{m}^3) \times 20 (\text{m}^3/\text{人}/\text{日}) = 1,300 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$

飲料水からの摂取量： $0.52 (\mu\text{g}/\text{L}) \times 2 (\text{L}/\text{人}/\text{日}) = 1.0 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$

魚類からの摂取量： $0.80 (\mu\text{g}/\text{L}) \times 60 (\text{L}/\text{kg}) \times 0.12 (\text{kg}/\text{人}/\text{日}) = 5.8 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$

成人の体重を平均 50 kg と仮定して、体重 1 kg あたりの摂取量を求めると次のようになる。

吸入摂取量： $1,300 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}) / 50 (\text{kg}/\text{人}) = 26 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$

経口摂取量： $(1.0 + 5.8) (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}) / 50 (\text{kg}/\text{人}) = 0.14 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$

合計摂取量： $26 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}) + 0.14 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}) = 26 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$

7. 環境中の生物への影響

7.1 水生生物に対する影響

7.1.1 微生物に対する毒性

二硫化炭素の微生物に対する毒性試験結果を表 7-1に示す。

細菌の試験報告があり、最小の毒性影響は活性汚泥中の細菌混合系を用い、酸素消費を指標とした 24 時間 EC₅₀ の 12 mg/L であった (Krebs,1991)。

表 7-1 二硫化炭素の微生物に対する毒性試験結果

生物種	試験条件	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
細菌 <i>Photobacterium phosphoreum</i> (海洋性発光細菌)	15°C	15 分間 EC ₅₀	発光阻害	341	van Leeuwen et al., 1985
<i>Nitrosomonas/Nitrobacter</i> (硝化細菌)	ND	3 時間 LOEC	硝化作用阻害	28	van Leeuwen et al., 1985
活性汚泥中の細菌混合系	20°C	24 時間 EC ₁₀ 24 時間 EC ₅₀	酸素消費	6 12	Krebs, 1991

ND: データなし

7.1.2 藻類に対する毒性

二硫化炭素の藻類に対する毒性試験結果を表 7-2に示す。

クロレラの生長阻害を指標とした 96 時間 EC₅₀ は 10.6 mg/L (バイオマス) 及び 21 mg/L (生長速度) であった (van Leeuwen et al., 1985)。

表 7-2 二硫化炭素の藻類に対する毒性試験結果

生物種	試験法/ 方式	温度 ()	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
淡水						
<i>Chlorella pyrenoidosa</i> (緑藻、ケクレ)	OECD 201 止水	20±1	96 時間 EC ₅₀	生長阻害 バイオマス 生長速度	10.6 21 (n)	van Leeuwen et al., 1985
<i>Scenedesmus</i> sp. (緑藻、セネズムス)	閉鎖系	20	24 時間 EC ₁₀ 24 時間 EC ₅₀	酸素生成	32 76 (n)	Krebs, 1991

ND: データなし、(n): 設定濃度、閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.3 無脊椎動物に対する毒性

二硫化炭素の甲殻類に対する毒性試験結果を表 7-3に示す。

閉鎖系の半止水方式で実施した甲殻類のオオミジンコの48時間EC₅₀(遊泳阻害)は2.1 mg/Lであった(van Leeuwen et al., 1985)。

表 7-3 二硫化炭素の甲殻類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 ()	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、オオミジンコ)	生後 24 時間以内	OECD 202 半止水 閉鎖系	18- 20	ND	ND	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	2.1 (n)	van Leeuwen et al., 1985

ND: データなし、(n): 設定濃度、閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態
太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.4 魚類に対する毒性

二硫化炭素の魚類に対する毒性試験結果を表 7-4に示す。

閉鎖系の半止水方式で実施したグッピーの96時間LC₅₀は4.0 mg/Lであった(van Leeuwen et al., 1985)。その他、ニジマスの異なる発生段階の受精卵を用いて二硫化炭素 100 mg/L の死亡及び催奇形性に関する半数影響時間 (ET₅₀) を調べ、0 日齢 ET₅₀: 0.7 時間、7 日齢 ET₅₀: 14 時間、10 日齢 ET₅₀: 25 時間及び 14 日齢 ET₅₀: 15 時間であったとする報告もある(van Leeuwen et al., 1986)。

表 7-4 二酸化炭素の魚類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 ()	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水								
<i>Poecilia reticulata</i> (グッピー)	ND	OECD 203 半止水 閉鎖系	21-25	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	4.0 (n)	van Leeuwen et al., 1985
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	0 日齢	止水	ND	ND	ND	100 mg/L での ET ₅₀ ¹⁾ 致死、催奇形 性	0.7 時間	van Leeuwen et al., 1986
	7 日齢						14 時間	
	10 日齢						25 時間	
	14 日齢						15 時間	

ND: データなし、(n): 設定濃度、閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態
太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.5 その他の水生生物に対する毒性

調査した範囲内では、二酸化炭素のその他の水生生物（両生類等）に対する毒性に関する試験報告は得られていない。

7.2 陸生生物に対する影響

7.2.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内では、二酸化炭素の微生物（土壌中の細菌や菌類等）に対する毒性に関する試験報告は得られていない。

7.2.2 植物に対する毒性

二酸化炭素の植物に対する毒性に関して下記の報告がある。

水分含量 9～15% のトウモロコシ、コムギ、ワタの種を用いて、二酸化炭素のガス状濃度 200～400 cc/m³ (250～500 g/m³) での発芽率を調べた結果、高濃度ほど、また水分含量が高いほど発芽率に影響があった (Kamel et al., 1975)。

二酸化炭素 0.5～6.2 mg/m³ の濃度範囲でインゲンマメに 6 時間暴露した結果、葉の枯死や光合成についての影響はみられなかった (Taylor and Selvidge, 1984)。

7.2.3 動物に対する毒性

二酸化炭素の動物に対する毒性として下記の報告がある。

オスのキロショウジョウバエに二酸化炭素 (200～1000 mg/kg) を含んだ餌を与え、24 時間後の影響を調べた結果、650 mg/kg 以下では死亡はなく、800 mg/kg で約 80% 及び 1000 mg/kg で 100% の死亡が認められた (Donner et al., 1981)。

7.3 環境中の生物への影響 (まとめ)

二酸化炭素の環境中の生物に対する毒性については、生長阻害、遊泳阻害、致死、酸素消費、

発芽などを指標に検討が行われている。

二硫化炭素は、高い揮発性を有し、特に水生生物の試験においては本来の毒性を得るためには閉鎖系あるいは密閉条件で試験を実施するのが好ましい。信頼性の高いデータは少ないが、微生物に関して最小の毒性値は、活性汚泥中の細菌混合系を用いて酸素消費を指標とした 24 時間 EC₅₀ の 12 mg/L であった。

藻類、甲殻類及び魚類に関しては、淡水種の信頼できる急性毒性データがある。3 生物種のうち影響を受けやすい種はオオミジンコとグッピーであり、その急性毒性値は、2.1 ~ 4.0 mg/L であり、GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。また、海産生物及び長期試験について信頼できる報告はない。

陸生生物に関しては、トウモロコシ、コムギ、ワタの種を用いて発芽率を調べた報告、インゲンマメの枯死や光合成の影響を調べた報告がある。また、キイロショウジョウバエの経口投与試験では 650 mg/kg 以下では死亡はなく、1000 mg/kg では 100% の死亡が認められた。

以上から、二硫化炭素の水生生物に対する急性毒性は、甲殻類、魚類に対して GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、甲殻類であるオオミジンコの遊泳阻害を指標とした 48 時間 EC₅₀ の 2.1 mg/L である。

8. ヒト健康への影響

8.1 生体内運命

二硫化炭素の生体内運命を表 8-1 に示す。

a. 吸収

二硫化炭素はヒト及び実験動物において、吸入暴露により速やかに吸収されるだけでなく、蒸気または液体での経皮吸収も認められる。

ヒトでは 17 ~ 51 ppm (54 ~ 162 mg/m³ 相当) の吸入暴露により、吸気及び呼気中の濃度は約 1 時間で平衡状態に達し、この時点で吸入量の約 40% 前後が吸収される (Teisinger and Soucek, 1949)。また 20、25 ppm (63、79 mg/m³ 相当) の吸入暴露により、血中濃度は 1.5 ~ 2.1 時間で飽和に達し、飽和濃度は 40 ~ 65 ppm (127 ~ 206 mg/m³ 相当) であった (McKee et al., 1943)。イヌでは 25 ~ 60 ppm (79 ~ 190 mg/m³ 相当) の吸入暴露により、血中濃度は 0.5-2 時間で飽和に達し、飽和濃度は 50 ~ 250 ppm (159 ~ 793 mg/m³ 相当) であり (McKee et al., 1943)、ラットでは 2.5 時間の暴露終了後、血中濃度は 8 時間で飽和に達している (Freundt et al., 1975)。

ヒトの手に 0.33 ~ 1.67 g/L を 1 時間経皮暴露した実験では、吸収速度は 0.232 ~ 0.789 mg/cm²/時間と算出されている (Dutkiewicz and Baranowska, 1967)。

この他、ラットに 10 mg/kg の強制経口投与により、37% が吸収されたと報告されている (De Matteis and Seawright, 1973)。

b. 分布

二硫化炭素は、その親油性から脳や肝臓のような脂肪に富んだ器官や組織に分布する (Santodonato et al., 1985)。³⁵S で放射標識した二硫化炭素をモルモットに心臓内 (intracardial) 投与した実験では肝臓中に比較的高濃度の ³⁵S が検出されているが、蒸気暴露した実験では血中及び脳からも比較的高濃度の ³⁵S が検出されている (Strittmatter et al., 1950)。ラットに 0.632 ppm (2 mg/mL 相当) を 8 時間吸入暴露した実験では、暴露終了後の遊離体は脂肪中に最も高レベルで見られ、次いで副腎、肝臓、血液、腎臓、脳、筋肉、心臓の順となった (McKeena and Distefano, 1977)。同じくラットに 19 mg/kg 腹腔内投与した実験では、投与 3 時間後 1-2% が肝臓、肺、腎臓、脳、脾臓、心臓に残留した (Snyderwine and Hunter, 1987)。ラットに 50 mg/kg 静脈内投与した実験では、見かけの分布容積 (Vd) は 4.2 L/kg であったと報告されている (Moorman et al., 1998)。妊娠マウスに吸入暴露した実験では、胎盤移行性が示されている (Danieleson et al., 1984)。

ヒトでは、職業暴露された母親の母乳中に二硫化炭素が含まれていることが報告されている (Cai and Bao, 1981)。

c. 代謝及び排泄

吸収された二硫化炭素の 1% 以下が未変化体で尿中に排泄され、その残余はアミノ酸と反応してジチオカルバメートを生ずるか、あるいはグルタチオン抱合を受ける。

また主に肝の小胞体においてシトクロム P450 によって酸化され (Chengelis and Neal, 1987)、硫化カルボニル、モノチオカルボネートや硫黄を生じた後、前二者は二酸化炭素及び硫化水素へと分解されることが示されている。二硫化炭素の代謝物は主に尿中排泄され、チオウレア、2-メルカプト-2-チアゾリン-5-カルボン酸や 2-チオチアゾリジン-4-カルボン酸が尿中代謝物として同定されている (ATSDR, 1996)。

二硫化炭素の血中濃度の減少は遊離体の方がタンパク質に結合した酸に不安定な結合体よりも早いことが示されている (Lam and Distefano, 1982)。ラットに 0.632 ppm (2 mg/mL 相当) を 8 時間吸入暴露した実験で、暴露終了後、血中の遊離体濃度は指数関数的に減少し、2.5 時間後に定常状態に達しており、結合体は脳、心臓、腎臓において蓄積がみられている (McKeena and Distefano, 1977)。

ヒトに 28.3 ~ 51.5 ppm (90 ~ 163 mg/m³ 相当) を 30 ~ 120 分間吸入暴露した実験で、呼気からの排泄量は 23.2%、皮膚からの排泄量は 0.28%、尿中の排泄量は 0.073% であった (Harashima and Masuda, 1962)。マウスに 2.2 mg/kg を ³⁵S または ¹⁴C で標識後吸入暴露した実験で、尿路及び腸内含有物から高い放射能が検出されたため、¹⁴C を含む代謝物が尿及び胆汁から排泄されていることが示されている (Bergman et al., 1984)。

ヒトに 0.33-1.67 g/L の二硫化炭素水溶液を 1 時間経皮投与した実験で、肺から吸収された場合は吸収量の 25% が排泄されるが、皮膚から吸収された場合は 3% であったと報告されている (Dutkiewicz and Baranowska, 1967)。

マウスに腹腔内投与した実験では、投与量の 13 ~ 23% が呼気中に排泄されている (Strittmatter et al., 1950)。同様にラットに 19 mg/kg を腹腔内投与した実験では、投与後 3 時間

で投与量の 58 ~ 83 % が未変化体として呼気から排泄されている (Snyderwine and Hunter, 1987)。

表 8-1 二硫化炭素の生体内運命

動物種・性別・週齢	投与条件	投与量	結 果	文献
ヒト	吸入暴露	17 ~ 51 ppm (54 ~ 162 mg/m ³ 相当)	吸気及び呼気中の濃度は約 1 時間で平衡状態に達し、この時点で吸入量の約40%前後が吸収。	Teisinger and Soucek, 1949
ヒト 男性	吸入暴露 30-120分	28.3-51.5 ppm (90 ~ 163 mg/m ³)	排泄：28.3-51.5 ppm (平均39.8 ppm) でヒトに30-120分間吸入暴露した実験で、暴露濃度に対する呼気中のCS ₂ 濃度は最初の10分では51%、次の10分では56%、暴露開始から40分後では約65%に増加しているが、暴露終了後50-100分で暴露濃度の1/10程度に低下。理論的に算出した保持量は平均23.0 mgであり、これに対する呼気からの排泄量は23.2%、皮膚からの排泄量は0.28%、尿中排泄は0.073%。	Harashima & Masuda, 1962
モルモット	³⁵ Sで標識 intracardial及び蒸気暴露	intracardial:不明、蒸気暴露: 13.6、20.6、25.7 ppm	分布： ³⁵ Sで放射標識したCS ₂ をモルモットにintracardial投与した実験では肝臓中に比較的高濃度の ³⁵ Sが検出されているが、蒸気暴露した実験では血中及び脳からも比較的高濃度の ³⁵ Sが検出。	Strittmatter, et al., 1950
マウス	³⁵ Sで標識 単回腹腔内投与	30.2、28.4、41.9 μg	排泄： ³⁵ Sで放射標識したCS ₂ をマウスに腹腔内投与した実験では投与量の13から23%に相当する ³⁵ Sが呼気中に排泄。	Strittmatter, et al., 1950
イヌ	吸入暴露 単回	158、758 ppm または180 ppm (0.5、2.4 mg/L または 0.57 mg/L)	吸収：0.5及び2.4 mg/Lで4時間吸入暴露した実験で血中濃度は用量に依存。0.57 mg/mLで血中濃度は4 ~ 24時間吸入暴露した実験では8時間後から10時間後まで急激に増加し、24時間後まで緩やかな増加。排泄：血中濃度は暴露終了1時間後及び2時間後にはそれぞれ初期値の47%及び30%まで低下。暴露終了12時間後から16時間後では血中から未検出。	E.I. DuPont de Nemous & Co. 1937
ラット (White Rat)	単回吸入暴露	632 ppm (2 mg/L)	排泄：2 mg/L で 1 時間単回吸入暴露した実験で、暴露終了直後の CS ₂ 濃度は血液、肝臓、全身(呼気の濃度から計算)において 160-175 nmoles/g であり、ほぼ。全身負荷量は指数関数的に減少し、その半減期は 35 分。血液及び肝臓中 CS ₂ 濃度の経時的推移から、少なくとも 2 つの代謝経路の存在が明らかである。半減期 10 分の早い代謝に続いて遅い代謝が起こる。	Magos et.al., 1974
ヒト	吸入、経皮 (ビスコースレーヨン工場内での暴露)	0.20-65.7 ppm	排泄：労働者の暴露を評価する指標として相対内部暴露(RIE)指数が用いられている。RIE指数はCS ₂ の尿中代謝物である2-チオチアゾリジン-4-カルボン酸(TTCA)のクレアチニン1g当たりの量を空気中のCS ₂ 濃度(ppm)で除したものである。この値が大きいほど内部暴露量が多いことを示す。RIE指数はビスコースレーヨン工場労働者362人の平均が0.495 mg(g creatinine · ppm) ⁻¹ 、紡績工の平均値が0.515 mg(g creatinine · ppm) ⁻¹ 、それ以外の平均値が0.464 mg(g creatinine · ppm) ⁻¹ であった。紡績工が他の労働者よりも高い値を示しているが、これは重労働による毎分呼吸量の増加及び、経皮吸収によると思われる。RIE指数は年齢、総暴露期間、出勤日、アルコール及びニコチンの摂取には依存しない。被験者が肥満であった場合、CS ₂ が脂肪組織に分布して尿中TTCA濃度が低下するためRIE指数では過小評価となる可能性がある。また、被験者の皮膚に疾患や炎症がある場合は正常な状態よりもCS ₂ を吸収しやすいため作業環境中のCS ₂ 濃度の測定だけでは暴露量を過小評価する可能性がある。	Drexler et.al. 1995a

動物種・性別・週齢	投与条件	投与量	結 果	文献
ラット 雄 肝ミクロソーム	¹⁴ C又は ³⁵ Sあるいは ³⁴ Sで標識 肝ミクロソームと混合してインキュベーション	2×10 ⁻⁴ M	代謝： <i>in vitro</i> において ³⁵ Sで放射標識したCS ₂ とラットから単離した肝ミクロソームをインキュベーションした実験で、タンパク質と ³⁵ Sの結合はNADPH添加によって促進され、一酸化炭素によって阻害されることから、CS ₂ は肝混合機能酸化酵素の基質であることを示唆。 ¹⁴ Cで放射標識したCS ₂ と ³⁵ Sで放射標識したCS ₂ をそれぞれ基質とした場合、タンパク質と結合した ¹⁴ CはNADPHの添加によって約2倍程度増加するが ³⁵ Sは6倍以上促進されることから、結合している ³⁵ Sの大部分はCS ₂ の炭素原子から遊離したものであることを示唆。 NADPHとCS ₂ をミクロソームとともにインキュベーションした際の気相から硫化カルボニル(COS)を検出。NADPH存在下でラット肝ミクロソームによりCS ₂ はCOSに代謝物され、この際に放出される反応性の遊離の硫黄がタンパク質と結合。	Dalvi et al., 1974
イヌ 雌雄	気管から吸入 暴露	25、30、35、40、50、60 ppm (79 ~ 190 mg/m ³)	吸収：血中のCS ₂ 濃度は0.5-2時間で飽和に達し、飽和濃度は50-250 ppm。 排泄：CS ₂ の血中濃度は2.25-6.25時間でほぼ消失。呼気から排泄されたCS ₂ は保持された量の7.9-12.8%。尿中に排泄された総CS ₂ は0.002-0.006 mg。	McKee et al., 1943
ヒト	吸入暴露	20、25 ppm (63、79 mg/m ³)	吸収：血中のCS ₂ 濃度は1.5-2.1時間で飽和に達し、飽和濃度は40-65 ppm。 排泄：CS ₂ の血中濃度は3-8.25時間でほぼ消失。尿中に排泄された総CS ₂ は0.005-0.029 mgであり、保持されたCS ₂ の0.5%に相当。	McKee et al., 1943
ウサギ	注射及び吸入 暴露	2 cc(注射) 2,000 ppm(吸入)	排泄：注射及び吸入暴露の両方において暴露後における尿中の無機硫酸塩及び総硫黄排泄量が。	McKee et al., 1943
ウサギ 雄 3ヶ月齢	チャンパー内で蒸気を経皮 暴露	1,550 ppm(単回)、 約1,500 ppm(反復)、 約150 ~ 約2,500 ppm (1時間10分で単回)	排泄： 1,550 ppm(3時間、単回): 呼気から排泄されるCS ₂ 濃度は暴露開始直後から約2.5 ppmまで上昇。 1,500 ppm(8日間反復): 呼気から排泄されるCS ₂ 濃度は暴露開始2日目から8日目まで緩やかな上昇傾向が見られ、反復投与による蓄積が示唆。 約150 ~ 約2,500 ppm(1時間10分、単回): CS ₂ 濃度の上昇に依存して呼気中に排泄されるCS ₂ 濃度の増加。 チャンパー内濃度が150 ppm以下では呼気中のCS ₂ は未検出。これらことからCS ₂ 蒸気が皮膚から吸収されることが示された。	Cohen et al., 1958
ヒト	レーヨン工場での暴露	20 ppm以上	代謝：微量な尿中代謝物の一つが Thio 体 (2-thio-5-thiazolidinone) と Mercapto 体 (2-mercapto-5-thiazolidone) の 互変異性体であることが同定。	Pergal et al., 1972a

動物種・性別・週齢	投与条件	投与量	結 果	文献
ラット SD 1,5,10日齢 は雌雄、 20,30,40日 齢は雄の み	¹⁴ C又は ³⁵ Sで 標識 単回腹腔内 投与	19 mg/kg	<p>分布：投与3時間後において¹⁴C-CS₂投与量の1-2%が全ての日齢で肝臓、肺、腎臓、脳、脾臓、心臓に残留。³⁵S-CS₂は1-20日齢の方が30-40日齢よりも多く残留。³⁵Sの放射能は肺、脾臓、心臓、肝臓ではほぼ同レベルであるが、脳では有意に低い。¹⁴Cの放射能は肝臓及び腎臓において高レベルで検出。³⁵S放射能は全ての組織において1-20日齢の方が30-40日齢よりも2-7倍高いが、¹⁴Cの放射能は日齢による変動がほとんどみられない。³⁵Sの血漿中及び肝臓レベルは40日齢よりも1日齢の方が有意に高いが、¹⁴Cの血漿中レベルは日齢による差がほとんどない。</p> <p>代謝：日齢によって異なるが¹⁴C-CS₂投与後3時間で投与量の4-9%が二酸化炭素(CO₂)として呼気から排泄。このことから肝混合機能酸化酵素によるCO₂への代謝は早くも1日齢から観察されることが示された。</p> <p>肝ミクロソームを用いた<i>in vitro</i>の実験ではCOSの生成は1日齢から20日齢まで増加し、20日齢から40日齢までは減少。</p> <p>1日齢のラットは40日齢のラットよりも有意に高いレベルの共有結合³⁵S-CS₂当量を示している。また、24時間後の放射能の分布においても硫黄含有代謝物の排泄は1日齢の方が40日齢よりも遅い。</p> <p>排泄：¹⁴C-CS₂投与後3時間で投与量の58-83%が未変化体として呼気から排泄。排泄量は1日齢から20日齢までに大きな変化はないが、20日齢から40日齢にかけては減少傾向。CO₂としての呼気からの排泄量は1日齢から20日齢までと比較して30日齢及び40日齢では有意に増加。呼気から排泄されたCS₂及びCO₂の合計は1,5,10,20日齢では投与量の80-87%、30日齢では75%、40日齢では65%。</p> <p>硫化カルボニル(COS)はどの日齢のラットの呼気中からも未検出。</p>	Snyderwine & Hunter, 1987
ヒト	レーヨン工場での暴露 8時間	20 ppm以上	<p>代謝：尿中代謝物の一つが thiocarbamide であることが同定。これは 2-mercapto-2-thiazolinone-5 よりも多量に存在。</p>	Pergal et al., 1972b

動物種・性別・週齢	投与条件	投与量	結 果	文献
マウス NMRI 雄	³⁵ Sまたは ¹⁴ C で標識 単回吸入暴露	2.2 mg/kg	<p>分布：³⁵S で放射標識した本物質を吸入暴露した実験で暴露終了直後において放射能は脂肪、鼻粘膜、血液、肝臓、腎臓、肺において非常に高いレベルで検出されているが、脳からはわずかしが検出されていない。³⁵S を含む不揮発性の代謝物は吸入暴露終了直後に血液、肺、肝臓、腎臓において多量に存在している。暴露直後における硫黄原子を含む代謝物の組織への結合は腎臓の外皮及び肝臓でみられている。暴露 8 時間後の ³⁵S 放射能の測定で不揮発性代謝物が腸内の内容物に高いレベルでみられた。また、軟骨及び咽頭の粘液腺にも多く取り込まれている。¹⁴C で放射標識した本物質を吸入暴露した実験では暴露終了直後に脂肪、血液、肝臓、腎臓、肺において非常に高レベルの放射能が検出されている。¹⁴C を含む不揮発性の代謝物は吸入暴露終了 2 時間後まで組織中に検出されており、鼻粘膜、骨、気管支、副腎、膵臓、甲状腺、精巣において比較的多量に含まれる。特に甲状腺小胞においては不揮発性の代謝物が暴露終了 48 時間後まで高濃度で保持されている。暴露 48 時間後の放射能の測定で本物質由来の硫黄原子を含む代謝物は軟骨に結合し、炭素原子を含む代謝物は鼻粘膜、甲状腺、肝臓に結合していることが示された。</p> <p>排泄：尿路及び腸内含物から高い放射能が検出されたため ¹⁴C を含む代謝物が尿及び胆汁から排泄されていることが示されている。</p>	Bergman et al., 1984
ヒト 男性	レーヨン工場 内で8時間労働 ・3日間	1.3、 2.2、 32.2、 35.3、 44.9 、 ppm (4、 7、 102、 112、 142、 mg/m ³) (作業環境モニタ リング結果)	<p>その他：レーヨン工場の紡績部門及び漂白部門に勤務する労働者の尿を 3 日間連続して 8 時間勤務の前後で採取し、チオケトンを含む代謝物の存在を示すヨウ素-アジド試験(IAT)を行ったところ、常に高濃度の CS₂(112 mg CS₂/m³)に暴露される紡績工(12 名)では勤務前においてはいずれも陰性であったが、勤務後は初日に 7 例、2 日目に 7 例、3 日目に 5 例が陽性。</p> <p>紡績部門労働者の勤務前における尿中2-チオチアゾリジン-4-カルボン酸(TTCA)は初日に対して2日目、3日目では有意な増加。一方勤務後のTTCA濃度は初日、2日目に対して3日目では有意な減少。</p>	Poucke et al., 1990
ヒト 男性	経皮 1時間	0.33-1.67 g/L水 溶液	<p>吸収：暴露前後の水溶液中濃度の差から吸収量を求める直接法で吸収量の評価を行った結果、直接法は間接法よりも10倍高い。直接法による吸収速度は 0.232-0.789 mg/cm²/hour。</p> <p>排泄：呼気からの排泄量は吸収経路によって全く異なり、肺から吸収された場合は吸収量の25%排泄されるが、皮膚から吸収された場合は3%。</p> <p>その他：また、ビスコースレーヨン工場では洗浄槽中の濃度が0.1 mg/Lに達し、この条件下で1時間片手を浸した場合吸収量は17.5 mgであるのに対して、同時に0.01 mg/Lの雰囲気から肺が吸収する量は2.5 mgに過ぎない。これらから空気中の濃度及び肺からの吸収だけで暴露の評価を行うことは不十分であると結論。</p>	Dutkiewicz & Baranowska, 1967

動物種・性別・週齢	投与条件	投与量	結 果	文献
ラット SD 雄	吸入	0、0.158、0.316、0.632、0.948、1.26 ppm (0、0.5、1.0、2.0、3.0、4.0 mg/L)	<p>吸収：遊離体、結合体ともに血中濃度が暴露濃度に依存して直線的に増加。 2.0 mg/L で暴露した実験では遊離体の濃度は2時間以内にほぼ定常状態に達したが、結合体は4時間後まで直線的に増加。 分布：血中の遊離体、結合体ともに大部分が赤血球に含まれていることから本物質は主に赤血球によって組織に運ばれる。 排泄：血中濃度の減少は遊離体の方が結合体よりも早い。排泄は遊離体、結合体ともに速度の違う2つの一次過程が関与しており、その半減期は遊離体が8.7及び55.2分、結合体が2.2及び42.7時間。 その他：8.0 mg/L で4時間暴露した後採血し、4で透析した実験で、結合体については24時間後において血漿からはほとんど消失しないが、溶血物からは10%消失。この消失は定常状態に達し、72時間後では血漿からは8%、溶血物からは38%消失。全血の透析では遊離体及び結合体の離脱は温度に依存。</p>	Lam & Distefano 1982
ラット F344 13週齢	単回静脈内投与 (側尾静脈)	50 mg/kg	<p>分布：見かけの分布容積(Vd)は4.2 L/kg。 代謝：全身クリアランスは112 mL/min/kg、消失半減期は24分、時間曲線下面積(AUC)は408(μg/kg)min。</p>	Moorman et al., 1998
ラット F344 13週齢	単回吸入暴露 (180分間・鼻部)	50、500、800 ppm	<p>吸収：吸収のhalf-time は500 ppmでは雄が9分で雌が7分、800 ppm群では雄が8分で雌が6分であり、速やかに吸収。 分布：投与180分後の血中濃度は50 ppm 群では雄が0.8 μg/mL、雌が6.9 μg/mL、500 ppm 群では雄が11.2 μg/mL、雌が6.9 μg/mL、800 ppm 群では雄が19.3 μg/mL、雌が11.2 μg/mL。 排泄：消失半減期は500 ppm 群では雄が54分で雌が77分、800 ppm 群では雄が74分で雌が41分。 その他：時間曲線下面積(AUC)は500 ppm 群では雄が2,033 ppm min、雌が1,181 ppm min、800 ppm 群ではAUCは雄が3,110 ppm min、雌が2,041 ppm min。</p>	Moorman et al., 1998
ラット F344 8-9週齢	反復吸入暴露 (2、4、8、13週、6時間/日×5日/週、全身、最後から2番目の暴露のみ鼻部)	0、50、500、800 ppm	<p>分布：投与2、4、8、13週間後における用量1 ppm 当たりに換算した血中濃度は50 ppm 群では雄の場合16.2、14.6、16.6、13.3 ng/mL/ppm であり、雌の場合は20.4、15.3、17.1、14.3 ng/mL/ppm。500 ppm 群では雄の場合に22.6、28.3、21.8、22.9 ng/mL/ppm であり、雌の場合は28.8、25.6、24.3、22.9 ng/mL/ppm。800 ppm 群では雄の場合に2週間後で24.6、19.1、24.3、21.1 ng/mL/ppm であり、雌の場合は28.9、26.9、22.5、21.2 ng/mL/ppm。 代謝：尿中に排泄された本物質の代謝物であるThiazolidine-2-Thione-4-Carboxylic Acid(TTCA)濃度は用量に依存して直線的に増加せず、用量1 ppm 当たりに換算した値は高用量群よりも50 ppm 群の方が有意に高い。 その他：高用量での排泄経路の飽和が示唆されている。</p>	Moorman et al., 1998
ウサギ	皮下注射	原体0.2 mL、0.5 mL	<p>本物質をウサギに0.2及び0.5 mL皮下注射したところ尿中のヨードアザイド反応が通常の3及び8倍を示したことから、生体内でアミノ基と反応して生じたジチオカルバミン酸が分解してイソチオシアン酸エステルあるいはチオケトンが生成していることを示唆。</p>	Yoshida, 1955

動物種・性別・週齢	投与条件	投与量	結 果	文献
ラット SD	吸入、2.5時間、8時間 麻酔下、 気管カニューレ	0.632 ppm (2 mg/mL)	<p>吸収： 2.5 時間吸入暴露した実験で、遊離体の血中濃度は指数関数的に上昇し、90 分後に定常状態に達している。暴露中の取り込みは一次過程の特徴を示し、half-life は 19.3 ± 2.1 分。</p> <p>分布： 8 時間吸入暴露した実験で、暴露終了後の遊離体は脂肪中に最も高レベルで見られ、次いで副腎、肝臓、血液、腎臓、脳、筋肉、心臓の順となっているが、結合体は副腎において他の組織よりも高レベルであることが検出。遊離体の濃度は脳と脂肪以外では暴露中に定常状態に達しているが、結合体の濃度は全ての組織において暴露中に増加。</p> <p>排泄： 暴露終了後、血中の遊離体濃度は指数関数的に減少し、2.5 時間後に定常状態に達し、遊離体の消失には 2 つの一次過程が関与。</p> <p>呼気からは暴露終了後 9.5 時間で総量として 5.3 mg が排泄されており、肺からの消失は一次過程で、半減期は 85 分。</p> <p>8 時間吸入暴露した実験で、尿中代謝物である 2 価の硫黄濃度は暴露終了後から減少し、12 から 14 時間後にコントロールレベルに達している。</p> <p>遊離体はほとんどの器官において暴露終了後速やかに消失しているが肝臓と腎臓では定常状態に達し、8 時間後においても暴露終了後の濃度のそれぞれ 25% 及び 29% を保持。結合体の排泄は遊離体よりも遅く脂肪と筋肉を除き、脳、心臓、腎臓において蓄積。</p>	Mckeena & Distefano, 1977
ラット SD 肝ミクロ ソーム	¹⁴ Cまたは ³⁵ S で標識 <i>in vitro</i> で肝ミ クロソームま たは肝細胞と インキュベー ション	0.05-0.2 mM または 0.316-0.474 ppm(1-1.5 mg/ml)(0.6mM)	<p>代謝：¹⁴Cまたは³⁵Sで放射標識したCS₂とラット肝ミクロソームを37℃でNADPH生成系の存在下においてインキュベーションした実験で、代謝物である硫化カルボニル(COS)及び不揮発性の含硫黄代謝物の生成はP450誘導剤であるフェノバルビタール前処置によって促進され、塩化コバルトによる前処置によって阻害。これらのことからCS₂の最初の酸化代謝の大部分はシトクロームP450を含むモノオキシゲナーゼ系によって触媒される。</p> <p>ミクロソームとインキュベーションした場合COSが優先的に生成され、COSの酸素原子は水に由来することが確認。</p> <p>肝細胞とインキュベーションした場合、主な揮発性代謝物は二酸化炭素(CO₂)。</p> <p>CS₂がラット肝臓中でCOSに代謝される際に不安定な中間体としてモノチオカルボネートが存在し、溶液中ではCOSと平衡状態にあることが示唆。</p>	Chengelis & Neal, 1987

8.2 疫学調査及び事例

二硫化炭素の疫学調査及び事例を表 8-2に示す。

二硫化炭素は、古くからゴム及びレーヨン工場で使用されており、多くの急性中毒及び慢性中毒の報告がある。職業暴露の報告は、ほとんどが吸入暴露である。

急性中毒では 3,160 ppm (10,000 mg/m³) 以上の高濃度暴露で昏睡及び死亡が、また、948 ~ 1,580 ppm (3,000 ~ 5,000 mg/m³) の短時間暴露で著明な刺激性、興奮、情緒不安定、せん妄、幻覚、妄想、自殺願望等の精神障害がみられたと報告されている (Henschler, 1975)。また、タン

ク車両の爆発事故で頭痛、めまい、火傷による喉、唇、皮膚の痛みが (Spyker et al., 1982)、またコンテナの火事では非常に高い濃度の暴露により 1 名で大脳の萎縮及び知能低下を伴う脳症が報告された (Kruse et al., 1982)。

ボランティアに短期間吸入暴露した実験では 316 ppm 以上 ($1,000 \text{ mg/m}^3$ 以上、8 時間) で頭痛がみられ、1,138 ppm ($3,600 \text{ mg/m}^3$ 、30 分) でめまい、2,022 ~ 3,160 ppm ($6,400 \sim 10,000 \text{ mg/m}^3$ 、30 分) で麻酔性作用、激しい頭痛がみられた (Henschler, 1975)。

経口摂取の報告は殆どないが、約 18 g の摂取で 3 名の死亡例の報告があり、けいれん性振戦、疲弊、下痢、チアノーゼ、末梢血管の虚脱、低体温、散瞳、けいれん、昏睡等を呈したとされている (Gosselin et al., 1984)。

二硫化炭素の慢性中毒症状は、高濃度暴露において中枢性の錐体及び錐体外路の障害 (おそらく動脈硬化による) を伴う脳症や、躁うつ病、多発性神経障害、神経衰弱、筋障害などの中枢及び末梢神経系の障害、視覚及び聴覚の障害、心筋梗塞、狭心症などの心血管系の障害、生殖器への影響などがみられる (GDCh BUA, 1991)。

中枢及び末梢神経障害として観察される症状は、3 ppm (10 mg/m^3) 以上の慢性暴露で頭痛、眩暈 (Lewey, 1941; Lilis, 1974; Putz-Anderson et al., 1983) などの他、記憶障害、知的障害、構音障害、神経衰弱様症状、性格の変化、情緒不安定、悪夢、幻覚などが報告されている (Cassitto et al., 1993; Frumkin, 1998; Gherase, 1976; Huang et al., 1996; Lilis, 1974; Nakamura et al., 1974; Putz-Anderson et al., 1983)。6.3 ppm (20 mg/m^3) 以上で視神経障害が観察され、それに伴う視野狭窄 (Gherase, 1976; Nakamura et al., 1974) や色覚異常 (DeLaey et al., 1980; Gherase, 1976) が報告されている。また 10 ppm (32 mg/m^3) 前後から多発性神経障害が多く報告されており (Chu et al., 1995; Corsi et al., 1983; Huang et al., 1996; Lancranjan et al., 1969; Lewey, 1941; Vanhoorne, 1981)、反射の異常 (Nakamura et al., 1974; Vanhoorne, 1981)、運動障害、振戦、筋硬直又はれん縮、パーキンソン病様症状、知覚障害、四肢の疼痛 (Nakamura et al., 1974)、手足のふるえ、しびれ、硬直、麻痺 (Lewey, 1941)、筋力の減退、筋萎縮 (Corsi et al., 1983; Lilis, 1974; Vasilescu and Florescu, 1980)、動作の協調性の減少 (Gherase, 1976)、平衡障害、性欲及び性的能力の減退 (Frumkin, 1998; Lewey, 1941; Lilis, 1974) など多くの報告がある。また、15 ppm 以上で瞳孔反射及び角膜反射の減退、眼振 (Lewey, 1941; Savic, 1967) が報告されている。

脳の障害としては、10 ppm (32 mg/m^3) 前後から大脳のアテローム性動脈硬化症 (Huang et al., 1996; Lilis, 1974)、大脳の萎縮、大脳の局所的な血流量の不均衡 (Aaserud et al., 1990)、皮質萎縮、基底核及び放射冠に小梗塞巣が疑われる多発性の病変 (Huang et al., 1996)、オリブ核-橋-小脳の萎縮 (Frumkin, 1998) が報告されている。

また、末梢神経伝導速度の遅延及び活動電位の低下 (Chu et al., 1995; Corsi et al., 1983; Johnson et al., 1983; Seppalainen and Tolonen, 1974; Takebayashi et al., 1998) は 1.4 ppm (4 mg/m^3) の低濃度暴露でもみられる。

心血管系障害による死亡率の増加は 7 ppm (22 mg/m^3) 以上の慢性暴露で多く報告され (Balcarova et al., 1991; E.I. Dupont de Nemours & Co., 1991; Nurminen and Hernberg, 1985; Swaen et al., 1994)、3.5 ppm (11 mg/m^3) 以上で虚血性心疾患 (Peplonsca et al., 1996; Stanosz et al., 1994; Sweetnam et al., 1987)、心筋梗塞 (Stanosz et al., 1994)、10 ppm (32 mg/m^3) 未満から冠動脈性心

臓病 (Hernberg et al., 1970, 1973; Nurminen, 1976; Tiller et al., 1968; Tolonen et al., 1975)、動脈硬化 (MacMahon and Monson, 1988) 及びアテローム動脈硬化 (Peplonsca et al., 1996) が報告されている。また 1.5 ppm (5 mg/m³) 以上でその他の心血管系の異常として高血圧 (Stanosz et al., 1994; Tolonen et al., 1976)、心電図の異常 (Lewey, 1941)、狭心症 (Hernberg et al., 1970; Sugimoto et al., 1984; Tolonen et al., 1975)、5 ppm で心電図上での虚血性所見 (Takebayashi et al., 2003b) も報告されている。

生殖系への影響については、71 ~ 94 ppm (225 ~ 298 mg/m³) で男性での精子の異常 (Lancranjan, 1969)、58 ~ 166 ppm (183 ~ 525 mg/m³) でテストステロン代謝の異常 (Cavalleri et al., 1967)、女性では 0.54 ppm (1.7 mg/m³) 以上で月経障害の増加 (Cai and Bao, 1981; Zhou et al., 1988)、12 ~ 18 ppm (37 ~ 56 mg/m³) で妊娠中毒症の増加 (Cai and Bao, 1981) が報告されている。なお、0.54 ppm (1.7 mg/m³) 以上の慢性暴露を受けた母親の臍帯及び母乳から本物質が検出され、出生児の尿中にも検出されているが、奇形や発育異常等の影響はみられていない (Cai and Bao, 1981; Zhou et al., 1988)。

その他の影響としては、糸球体硬化、尿細管変性などの腎障害 (Nakamura et al., 1974; Sakurai, 1982) 山形ら, 1966 や、肝肥大 (Lewey, 1941) の報告がある。また、男女で甲状腺刺激ホルモンの低下がみられている (Cavalleri et al., 1967)。1.5 ppm (5 mg/m³) 以上で眼底の動脈硬化像、赤斑、微細動脈瘤 (Nakamura et al., 1974; Omae et al., 1998; Sugimoto et al., 1977; 1984; Takebayashi et al., 2003b)、15 ppm 以上で網膜障害 (Sugimoto et al., 1976; Sugimoto et al., 1978) が報告されている。この他、聴覚障害の報告もある (Nakamura et al., 1974)。

表 8-2 二硫化炭素の疫学調査及び事例

対象集団・性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文献
不明	経口摂取	約18 g	3名死亡 けいれん性振戦、疲弊、下痢、チアノーゼ、末梢血管の虚脱、低体温、散瞳、けいれん、昏睡等	Gosselin et al., 1984
ボランティア	30分-8時間	158-3,160 ppm (500-10,000 mg/m ³)	158-221 ppm: 影響なし 316-379 ppm × 8時間: 頭痛、眠気 474-506 ppm × 8時間: 頭痛、血管運動の障害 790 ppm × 1.5-3時間: 激しい頭痛 1,138 ppm × 0.5時間: めまい 1,138 ppm × 1.5-3時間: 感覚障害 2,022-3,160 mg/m ³ × 0.5時間: 昏睡、激しい頭痛	Henschler, 1975
ゴム、レーヨン工場労働者	不明(複数の事例のまとめ)	不明	3,160 ppm (10,000 mg/m ³)以上 昏睡及び死亡 948-1,580 ppm (3,000-5,000 mg/m ³)短時間暴露 著明な刺激性、興奮、情緒不安定、せん妄、幻覚、妄想、自殺願望等の精神障害	Henschler, 1975
警察官・消防士27名	タンク車両の爆発事故	不明	頭痛、めまい、火傷による喉、唇、皮膚の痛み、呼吸困難及び呼吸に伴う痛み、インポテンツ、吐気	Spyker et al., 1982
不明	コンテナの火事	401-47,400 ppm (1,270-150,000 mg/m ³)	大脳の萎縮及び知能低下を伴う脳症が1名にみられた。	Kruse et al., 1982

対象集団・性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文 献
インド 123名	ビスコースレーヨン工場の事故による流出	不明 硫化水素、硫酸も含む	77名に呼吸困難	Kamat, 1994
男性9名、 女性7名	1、2、3、4、 24 時間	1.0 g	男性：甲状腺刺激ホルモン、卵胞刺激ホルモンの分泌量低下 女性：甲状腺刺激ホルモン、黄体形成ホルモンの分泌量低下	Cavalleri et al., 1967
ビスコース・レーヨン工場労働者、 120名	13-19 年間	ND	発現した症状により、4つのグループに分類している。 ；軽症 (40%) 視神経障害：瞳孔反射、角膜反射の減退、眼振 中枢及び末梢神経障害：性欲、性的能力の減退、空腹時の呼吸不全、悪心、前頭部と後頭部の頭痛、眩暈、睡眠の減少、手のしびれ、腕にさすような痛み、右手のトレムネル徴候、膝蓋とアキレス腱反射の機能亢進、末端神経筋の病理学的電気被刺激性 その他の障害：心電図の異常、肝臓の肥大、歯齦の出血及び出血斑 ；中等症 (30%) 視神経障害：眼振 末梢神経障害：ふるえ ；重症 (18.3%) 中枢及び末梢神経障害：不安、不穏、不眠状態、睡眠中に痙攣、めまい、食欲減退、悪心、手足のしびれ、右腕の硬直、麻痺 ；極めて重症 (8.3%) 視神経障害：瞳孔反射の減退、眼振 中枢及び末梢神経障害：単神経障害、多発神経障害、末端神経の圧痛、痛覚過敏、運動失調、ロンベルグ徴候、電気的な興奮性、舌の異常	Lewey, 1941
ビスコース・レーヨン工場精錬紡糸工程勤務17名、30-49歳、男性	吸入暴露、 平均12年 (8-21年)	ND	結節性糸球体硬化 (高度結節型5例、軽度結節型2例、結節形成初期型3例)、びまん性糸球体硬化 (7例)、係蹄、ポウマン嚢および遠位尿細管等の基底膜肥厚 (ほぼ全例)、浸出性病変 (fibrin cap4例およびcapsular drop7例)、輸入動脈 (全例) および輸出動脈 (7例) の高度の硝子化	山形ら、 1966
ユーゴスラビアのビスコース工場、 185名	吸入暴露、 5-6年間	約20 ppm、最高56 ppm (約62 mg/m ³ 、最高176 mg/m ³) 約95 ppm、最高316 ppm (約300 mg/m ³ 、最高1,000 mg/m ³)	約20 ppm、最高56 ppm 目の焼灼感、羞明、seeing of colors、dim vision、鳥目、光に対する瞳孔の反応の遅延 約95 ppm、最高316 ppm 球後視神経炎、そのうち一名で片眼の中心に暗点の出現、視野の求心的狭窄	Savic, 1967
人工繊維工場労働者 (レーヨン製造部署) 81名	1か月-8年	58-166 ppm、最高290 ppm (183-525 mg/m ³ 、最高918 mg/m ³)	対象者：1か月-1年 (18名、26歳)、1年以上-4年未満 (22名、30歳)、6.5-8年 (30名、33歳)、二硫化炭素による病歴保有者 (1.5-7.5年、ただし実験当時は暴露されていない) (11名、36歳) 症状：テストステロンの尿中主代謝物である17-ケトステロイド及び17-ヒドロキシコルチコステロイドの排出量が暴露期間に比例して減少。	Cavalleri et al., 1967

対象集団・性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文献
ビスコースレーヨン工場労働者 35-64 歳で死亡した男性397名	慢性暴露	不明	全死因に対する冠動脈疾患による死亡の% 工程作業員 (ビスコースの製造、紡績工程): 42% 非工程作業員 (事務、営業): 24% 他の地方の男性: 14% (イングランド及びウエールズの3つの工場)	Tiller et al., 1968
人工繊維製造工場 (裁断室) 労働者 33 名、平均年齢22歳	平均暴露期間; 21 か月	平均13-25 ppm、最高246 ppm (平均40-80 mg/m ³ 、最高780 mg/m ³)	対象: 本物質に暴露され多発性神経炎に罹患している労働者 精子無力症、低精子症、奇形精子症、総中性17ケトステロイド及び総ゴナドトロピンの尿中排出減少	Lancranjan et al., 1969
410名、男性	吸入暴露、5年以上	10-40 ppm以上	最高及び最低血圧の上昇、狭心症の罹患率、冠動脈疾患による死亡率の増加	Hernberg et al., 1970
ビスコース・レーヨン工場労働者、214名、男性、19-55歳	0-30年	ND	プレドニゾロン糖負荷試験 (GTT) において、1、または2時間のグルコース投与後の血糖値が高く、この値は暴露期間が長い程高い。またプレドニゾロンGTTの異常値は前者で21%であったのに対し、後者では4.4%であり、網膜の細動脈瘤はそれぞれ55.9%、15.4%。	Goto et al., 1971
紡績レーヨン工場の労働者	; 平均 2 年 10 ヶ月 (7 か月-3.3 年) ; 平均 19 年 (12-31 年)	; 最大許容濃度 (4.7 ppm (15 mg/m ³)) の 15-20 倍 ; 最大許容濃度の4-6倍	工場 ; 89名、平均年齢29歳 (18-48歳) 工場 ; 20名、平均年齢41歳 (35-51歳) 甲状腺の変性、甲状腺の機能不全による脂質代謝障害はみられていない	Lancranjan et al., 1972
ビスコースレーヨン工場労働者、男性、343名、25-64歳	少なくとも 5 年間	約10 ppm-60 ppm	冠動脈心臓病による死亡率の増加	Hernberg et al., 1973
ビスコースレーヨン工場労働者、男性、118名、平均年齢50歳 (33-68歳)	中央値 15 年	20 ppm 未満 (1958年まで)、10 ppm未満 (1962まで)	神経伝導速度の遅延	Seppalainen & Tolonen, 1974

対象集団・性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文献
慢性CS ₂ 中毒患者 17例	詳細不明	詳細不明	対象者：1958年から1973年にかけて神経精神科の入院・外来で経験した慢性CS ₂ 中毒と思われる17例。 全例とも同一工場において長期にCS ₂ ガスに暴露されていた（8-24年）。 中枢・末梢神経障害：脳神経症状、構音障害、共同運動障害、振戦、筋硬直、パーキンソン病様症状、筋痙縮、固有反射亢進、病的反射、粗大力低下、症状の左右差、末梢性知覚障害、筋・四肢の疼痛、発作性症状、自律神経症状、卒中様発作、神経衰弱様状態、心身故障の訴え、不安・焦燥感、刺激亢進、気分易変、情意減弱状態、精神活動の緩慢、幻覚・妄想、異常体験、多動・多弁状態、落ち着きのない状態、知的機能障害、性格変化、感情失禁、軽い意識障害 視神経障害：視力障害、視野狭窄、眼底に動脈硬化像、赤斑、微細動脈瘤、視神経萎縮 聴神経障害：聴力障害 その他の障害：胃腸障害、腎障害、心障害	Nakamura et al., 1974
ビスコース・レーヨン工場 20歳未満-25歳 138名、 平均年齢 42.1歳	吸入暴露 6年未満 平均14.5年 間	60 ppm以上 平均7-15 ppm	頭痛、不安感、傾眠、悪夢、被刺激性、記憶と知的集中力の減退、限定された抑うつ性的変化、性欲と性的能力の減退、末端感覚神経失調、腱（足首、膝）反射の亢進、減退、筋力（屈筋、伸筋）の減退、筋萎縮、電気筋運動記録の変化 大脳のアテローム性動脈硬化症、網膜血管の変化	Lilis, 1974
ビスコースレーヨン工場労働者、343名、男性	吸入暴露、 5年以上 (1942-1967年)	10-40 ppm	冠動脈性心臓病による死亡率（14名、対照群3名）、非致死性の梗塞（11名、対照群4名）、狭心症（25%、対象者13%）の増加	Tolonen et al., 1975
ビスコースレーヨン工場労働者 417名、 日本人男性（35-54歳） 237名、 フィンランド人男性（35-54歳）	吸入暴露	5-32 ppm（グラフより） 5-60 ppm ただし、CS ₂ とH ₂ Sの混合	冠動脈の心電図、狭心症の罹患率に差はない。 最高、最低血圧に差がみられた。	Tolonen et al., 1976
ビスコースレーヨン工場労働者、343名、25-64歳、男性	吸入暴露、 5年以上	10 ppm未満	冠動脈性心臓病による死亡率の増加	Nurminen, 1976

対象集団・性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文献						
二硫化炭素に暴露され、毒性兆候が現われた労働者、50名、平均年齢34.4歳	6か月-7年	6.3-22 ppm (20-70 mg/m ³)、時々28 ppm (90 mg/m ³) を超えた	視神経障害：視野狭窄（特に外側）、色覚異常 中枢及び末梢神経障害：情緒不安定、手足の動作及び視覚による動作の協調性減少、知的容量、記憶力及び注意力の減少、思考力の低下、解析力及び抽象化力の減少、無気力、眠気、抵抗力低下、痴呆、抑うつ傾向などの心身症、衝動的で偏執的な行動のずれなどの強度で不均衡な心身症	Gherase, 1976						
ビスコースレーヨン工場の男性労働者、289名、18-54才(平均42.1才)	慢性暴露、1-27年(平均10.8年)	紡績、セルロースキサントゲン酸ナトリウム製造、裁断及び脱硫現場(H-群)では20 ppm以上、溶解及び熟成現場(L-群)では20 ppm未満	暴露期間及び暴露濃度に伴う網膜症の発生率の増加及び重症化(年齢の影響はなかった)	Sugimoto et al., 1976						
ビスコースレーヨン工場労働者 日本、男性419名、34-55才(平均41.1才) フィンランド、男性188名、22-64才(平均45.2才)	慢性暴露 1-31年(平均17.0年) 1-33年(平均14.2年)	不明	網膜の赤色点(微小動脈瘤及び又は小出血)の発生頻度の増加 <table border="1"> <tr> <td>暴露群</td> <td>24.6%</td> <td>3.7%</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>3.8%</td> <td>2.6%</td> </tr> </table> 暴露群: ビスコースレーヨン工場男性労働者419名、34-55才(平均41.1才) 対照群: 近くの銅アンモニアレーヨン製造工場男性労働者391名、平均42.1才 暴露群: ビスコースレーヨン工場男性労働者188名、22-64才(平均45.2才) 対照群: 同工場に勤務する二硫化炭素に暴露されたことのない男性労働者76名、24-63才(平均40.9才)	暴露群	24.6%	3.7%	対照群	3.8%	2.6%	Sugimoto et al., 1977
暴露群	24.6%	3.7%								
対照群	3.8%	2.6%								
男性、390名	平均17.0年	15-30 ppm (1955年以前)、5-15 ppm (1955年以降)	網膜障害の増加(24%、対照群3.8%)	Sugimoto et al., 1978						
慢性の二硫化炭素中毒男性患者30名、31-55才(平均41才)	慢性暴露、10-16年間	4.7 ppm (15 mg/m ³)	末梢神経障害の症状(特に下肢)、知覚運動性神経障害(触覚・温度・痛覚障害)、末梢筋の軽度の萎縮、アキレス反射の減少又は消失、歩行による下肢末梢筋肉の疲労、末梢刺激による末梢筋の筋肉誘発電位の低下、感覚線維の伝達速度及び誘発電位の低値、末梢運動の低興奮性	Vasilescu & Florescu, 1980						
ビスコースレーヨン工場男性労働者、70名	慢性暴露、1-37年間	1.6-11 ppm (5-35 mg/m ³)	トロンボグロブリン、血小板因子、2抗プラスミン、フィブリノーゲン、因子抗原、抗トロンピン値の差はみられなかった。	Candura et al., 1981						
工場男性労働者、86名	慢性暴露 暴露期間1年以上	2-10 ppm以上	暴露濃度によって群をもうけ、さらに対照群と比較したが、精子数、精液量、精子形態、精子数の累積パーセント分布に差はみられなかった。	Meyer, 1981						
ビスコースレーヨン工場労働者(紡績室)、12名、(硫化室)、8名	慢性暴露 10年以上	紡績室; ±31.6 ppm (100mg/m ³)、硫化室; ±16 ppm (50 mg/m ³)	16 ppm以上 血圧の上昇、腱反射の変化、多発性神経炎、眼科的検査(ERGとEOG)でL/D比減少、視覚及び聴覚による注意力、言語記憶に変化 大脳への影響は明らかに疑われると報告されている。	Vanhoorne, 1981						

対象集団・性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文献
ビスコー スレー ヨン工場 女性紡績 工	慢性暴露 1年以上	夏：7-43 ppm (22-135 mg/m ³)、 平均18 ppm (56 mg/m ³)、 冬：3.5-29 ppm (11-92 mg/m ³)、 平均12 ppm (37 mg/m ³)	月経についての調査:1-6年勤務、18-32才、183名 欠勤頻度、欠勤日数の増加、月経障害の増加(44.8%、 対照群24.9%、特に月経周期の異常、月経痛) 妊娠中毒症及び異常分娩についての調査:1年以上 勤務、100名 妊娠中毒症の増加(12.7%、対照群3.6%)、妊娠後期 の妊娠中毒症。自然流産及び死産数に差はなかつ た。 母乳中の二硫化炭素濃度測定及び影響調査:38名及 びその紡績工の母乳だけで育てられた乳児10名 母乳中二硫化炭素濃度は2.8-18.6 µg/100 mL (平均 6.9 µg/100 mL)。勤務から離れて23-56日後でも母乳 中に検出された。 乳児5/10名の尿中に1.6-7.1 µg/100 mLの二硫化炭 素が検出された。 新生児の臍帯血中二硫化炭素濃度測定:紡績工の新 生児3名 分娩1.5又は2か月前に仕事を離れていた母親の新生 児の臍帯血中には二硫化炭素は検出されなかつた が、分娩当日まで働いていた母親の新生児の臍帯血 中からは5 µg/100 mLの二硫化炭素が検出された。	Cai & Bao, 1981
Clinton、セ ロファン 工場、また Tecumseh、 セロファン 工場 勤務した 男性	慢性暴露 吸入、経皮	10 ppm以下(8時 間-時間加重平 均)	Clinton工場 心筋梗塞発生数、冠状動脈性心臓病による死亡率に 差はなかつた。 血圧と暴露経歴に相関はみられなかつた。 Tecumseh工場 心筋梗塞発生数、冠状動脈性心臓病による死亡率 は低値を示した。	E. I. Dupont de Nemours & Co., 1982
ビスコー スレー ヨン製 造工場 及び隣 接する 製糸工 場の 男性 630名	慢性暴露	不明	Non-CS2群: 非暴露 CS2-1群: 低濃度暴露、暴露期間10年未満 CS2-2群: 低濃度暴露、暴露期間10年以上 CS2-3群: 高濃度暴露、暴露期間10年未満 CS2-4群: 高濃度暴露、暴露期間10年以上 CS2-4群で、腎臓病及び高血圧性疾患、虚血性心疾 患の罹患率の増加、脳血管障害、糖尿病及び神経疾 患の罹患率の増加傾向 (Non-CS2群及びCS2-1群を対照とする)	Sakurai, 1982
ビスコー スレー ヨン工 場の 労働者 33名	慢性暴露 8年以上	A群: 許容濃度 である30 mg/ml の6-7倍の濃度で 継続的に暴露 B群: 低濃度	12名: 末梢神経系の変化(末梢感覚の消失、腱反射の 変化、筋力の減少、筋萎縮)及び運動伝導速度の減少 から、確かな神経障害と診断された。 二硫化炭素暴露中止6年及び10年後に腓骨神経の緩 徐繊維運動伝導速度を測定した結果、6年後の結果 と比較して10年後では2名に改善がみられたが、1 名は悪化し、9名には変化はみられなかつた。 11名: 運動伝導速度の減少のみがみられ、潜在的な 神経障害と診断された。 10名: 正常	Corsi et al., 1983
ビスコー スレー ヨン工 場労働 者、男 性、 156名	平均12.1年 (±6.9 S.D.)	1.4-7.6 ppm	腓腹神経の知覚伝導速度と腓骨神経の運動神経伝 導速度の低下、腓骨神経の刺激作用を得るのに必要 な筋活動電位の振幅比の減少、腓骨神経伝導速度の 減少。	Johnson et al., 1983

対象集団・性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文献
ビスコースレーヨン製造工場労働者、男性、131名	詳細不明	3-7.1 ppm	疲労、不眠、記憶障害、めまい、目のかすみ、手のふるえ、過労	Putz-Anderson et al., 1983
上海、レーヨン生産工場、男女376名 (男女比6:1)	慢性暴露、4-20年以上、平均: 10.0年	0.22-4.9 ppm (0.7-15.6 mg/m ³) 平均1.5 ppm (4.5 mg/m ³)	網膜の微小動脈瘤、狭心症の発生率の増加 血圧と血中コレステロール濃度の増加傾向	Sugimoto et al., 1984
フィンランド、ビスコースレーヨン工場男性労働者343名	慢性暴露 暴露期間5年以上 (中央値:11年)	9.5-19 ppm (30-60 mg/m ³) 以下	血管の疾患による死亡率の増加 (63%、対照群48%) ガンによる死亡率の減少 (21%、対照群34%) 心血管及び脳血管の疾患による死亡率の増加傾向 (対照群の1.6倍であるが有意差なし)	Nurminen & Hernberg, 1985
ベルギー、ビスコースレーヨン工場男性労働者20名、32-58才から4年後	慢性暴露	16-31.6 ppm (50-100 mg/m ³)	1979年の調査 緊張性瞳孔、視力低下、緑色弱、赤色盲、眼底の眼球後極の散在性色素変化、軽度な網膜血管のねじれ、静脈うっ滞型の中心静脈閉塞、点状又は線状出血又は小動脈瘤、類脂質の滲出、EOG (電気眼球運動記録法) で正常以下、明順応における正常以下あるいは正常を超えるERG(網膜電位) 1983年の調査 眼底の色素、血管の病変の増悪、EOG (電気眼球運動記録法) での平均の明暗比率の減少傾向、ERG (網膜電位) の改善傾向、律動様小波の消失 (改善) 傾向	De Laey et al., 1980; De Rouck et al., 1986
ビスコースレーヨン工場、男性、1664名	慢性暴露、10年以上	不明	暴露に伴う全要因及び虚血性心疾患による死亡率の増加 ただし、65才以上では虚血性心疾患による死亡率に暴露の増加に伴って減少する傾向がみられた。これは、現在も勤務している者では暴露の増加に伴う死亡率の有意な増加がみられたのに対し、すでに退職した者にはその傾向がみられなかったことから、二硫化炭素の影響は可逆性であることを支持する。	Sweetnam et al., 1987
アメリカ、レーヨン工場男性労働者、10,418名	慢性暴露 (1年以上)	非暴露-高濃度の暴露	死亡数に有意差は認められなかった。 死因別では、高濃度暴露群では、動脈硬化性の心臓病による死亡数の増加。 1/4工場では高濃度暴露群で自殺による死亡数が増加。	MacMahon & Monson, 1988
上海のビスコースレーヨン製造工場女性労働者、1年間以上勤務、265名	慢性暴露 1-4年: 104名、 5-9年: 88名、 10年以上: 72名	0.54-4.68 ppm (1.7-14.8 mg/m ³) (1970-1985年の5施設各々における平均値)	暴露濃度に伴う月経障害の増加 (35.9%、対照群18.2%、月経周期の乱れや不正出血) 妊娠中毒症、嘔吐、自然流産、死産、早産、分娩の遅延、先天異常の発生率及び新生児体重には差はなかった。	Zhou et al., 1988

対象集団・性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文献
ノルウェー、ビスコースレーヨン製造工場労働者、16名	慢性暴露 10-35年	1948-1968年: 6.3-28 ppm (20-90 mg/m ³) 1969-1981年: 3.16-9.5 ppm (10-30 mg/m ³)	臨床神経学的検査の異常15/16、神経心理学的検査での、標的と考えられる器官由来の障害14/16、大脳の萎縮13/16、筋電図の異常6/16、神経検査の異常11/16、大脳の局所的な血流量の不均衡8/16。 頭蓋外の頸動脈及び椎骨動脈のドップラー調査、脳造影、刺激に対する反応はほとんど正常であった。 これらの結果による診断 8名：二硫化炭素による脳障害 6名：二硫化炭素が部分的な原因と考えられる脳障害 7名：二硫化炭素による神経障害 3名：二硫化炭素が部分的な原因と考えられる神経障害	Aaserud et al., 1990
オランダ、ビスコース織物工場労働者3,322名	慢性暴露	7 ppm (22 mg/m ³)	762/3,322名の死亡。心臓又は血管疾患による死亡率の増加傾向	E. I. Dupont de Nemours & Co., 1991
チェコスロバキア、ビスコースレーヨン製造工場労働者、251名	慢性暴露、 10年	9.6-48 ppm以下 (30 mg/m ³ 以下)	死亡率の有意な増加 循環器系障害に起因した死亡率の有意な増加 高濃度暴露群で心筋梗塞による死亡率の有意な増加 (非暴露対照群124名との比較)	Balcarova et al., 1991
ビスコースレーヨン工場労働者、男性、115名	1年以上	1.3-35 ppm (4-112 mg/m ³)	高密度リポプロテイン-コレステロール、高密度リポプロテインコレステロール/アポリipoprotein A1、低密度リポプロテインコレステロール/アポリipoprotein B比の有意な減少、血圧、低密度リポプロテイン-コレステロール、アポリipoprotein A1、Bの有意な増加 複合直線回帰解析における年齢範囲、ボディマス指数(肥満度)、喫煙、アルコール摂取、労働時のストレスと緊張、勤務形態、騒音、教育レベルなどが、本物質暴露の影響に有意に関与していると報告されている。 狭心症罹患率、心筋梗塞の病歴、虚血による間欠は行及び心電図への影響はみられない	Vanhoorne et al., 1992
ビスコースレーヨン工場労働者	15年 (1974-1990)	0.7-2.6 ppm (2.32-8.30 mg/m ³)	8 mg/m ³ 未満 15年間の神経行動学的解析の結果、放心及び理解力低下が報告されている。	Cassitto et al., 1993
オランダビスコースレーヨン製造工場	慢性暴露	7 ppm以上	循環器系障害に起因する死亡率が約15%増加 20-30年暴露をうけた集団で特に高い。	Swaen et al., 1994
化学繊維工場労働者 15,136名、男女	慢性暴露 11年	3.5-5.5 ppm (10.99-17.27 mg/m ³)	高血圧症、虚血性の心臓病、神経系及び呼吸器系への罹患率増加、死亡率の増加(特に高血圧、心筋梗塞、脳血栓による)	Stanosz et al., 1994

対象集団・性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文献
ビスコースレーヨン工場従事者、男性、116名	慢性暴露 10年間	95 ppm (300 mg/m ³ 以上)	性欲及び性交能力の減退	Vanhoorne, 1994
ビスコース製造工場労働者、男性、247名、年齢中央値33才(21-56才)	中央値66か月(4-220か月)	中央値4.0 ppm (0.2 ppm未満-65.7 ppm)	異常は見られなかった。 (高血圧症、強度の高リポタンパク質血症、高密度リポタンパク質(HDL)の低値、A-Iアポリポタンパク質の低値、血糖値の高値、心臓に対する毒性の指標、血液凝固障害の兆候)	Drexler et al., 1995b
ビスコースレーヨン製造工場労働者163名	慢性暴露	1群: 150-300 ppm 2群: 15-100 ppm	1群: 裁断作業員17名 2群: 紡績又は修理作業員69名 3群: セルロース及びビスコース 生産作業員を含むその他の作業員77名 多発神経障害またはその疑い、神経伝達速度の遅延(1群11/17、2群9/69、3群8/77)	Chu et al., 1995
ビスコースレーヨン製造工場労働者10名、41-49才	4-23年	40-67 ppm	対象者: 二硫化炭素に暴露され、多発神経障害を持つ工場労働者10名 自覚症状: 頭痛、悪夢、記憶障害、倦怠感、食欲不振、情緒不安定、発作 脳の異常: 軽度の皮質萎縮4/10、基底核及び放射冠に多発性の病変4/10、頭蓋外の血管に斑を伴う軽度のアテローム動脈硬化症6/10、大脳皮質下の白質に多発性の病変2/10 頭蓋外頸動脈の流速及び流量に有意差なし。脳波に異常なし。	Huang et al., 1996
ポーランド、ビスコースレーヨン製造工場労働者	慢性暴露	不明	死亡数: 男性658/2122名、女性21/169名 男性: 循環器系疾患、虚血性心臓病、脳血管の疾患及び結腸ガンによる死亡率の増加 女性: アテローム動脈硬化による死亡率の増加	Peplonsca et al., 1996
ビスコース製造工場労働者、男性、222名、年齢中央値35才(23-59才)	中央値6年 (1年未満-18年)	10 ppm未満	異常は見られなかった。 (主観的な症状の増加、臨床神経学的検査及び神経心理学的試験病理学的所見)	Reinhardt et al., 1997
ビスコースレーヨン工場勤務(紡績工)、男性1名	慢性暴露 34年	10-20 ppm (31-62 mg/m ³) (時々30 ppm (93 mg/m ³))	60歳を過ぎて進行性の平衡障害、インポテンス、被刺激性、情緒不安定 64歳時にオリブ核-橋-小脳の萎縮 (25歳から34年間暴露)	Frumkin, 1998
ビスコースレーヨン製造工場労働者、男性432名(19.1-47.8歳)	0.3-29.0年 (平均13.4年)	平均 4.48 ppm (1993年)	血圧、血清脂質、大動脈波伝播速度、頸動脈血流速度および動脈壁の柔軟性、血液凝固及び線溶因子、脳のMRI、心電図異常は認められなかった。 網膜動脈での微細動脈瘤発生率が有意に増加(対照群3.4%、暴露群8.1%)	Omae et al., 1998

対象集団・性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文献
ビスコー スレー ヨン製 造工 場労働 者、 男性 432名 (紡績・ 精製 工309 名、 その他 123 名)	紡績・精製工： 平均 13.8 年 その他： 平均 12.6 年		神経伝達速度への影響： 紡糸・精練で神経伝達速度の低下 心理学的・神経行動への影響： 暴露群で抑うつ度 (self-rated depression scale scores)の有意な増加、短期記憶容量(digit span)の低下 自覚症状 頭重感、立ちくらみ、振戦、鈍重感、四肢の皮膚の感覚亢進、握力低下、性欲減退、肌荒れ 内分泌系への影響： 暴露群で血清インスリン濃度の低下(血糖値は異常なし)、glycosylated hemoglobin濃度の増加(視床下部-下垂体ホルモン、性ホルモン、甲状腺ホルモン、その他の生化学的検査項目は異常なし)	Takebayashi et al., 1998
ビスコー スレー ヨン製 造工 場労働 者、 男性 392名 (継続的 暴露群 259名、 暴露中 断群133 名) Omae et al., 1998 Takebayashi et al., 1998の追 跡調査	総暴露期間 19.3 ± 8.1 年) または平均 2 年間暴露後非 暴露環境へ移 行(総暴露期 間 15.6 ± 8.5 年)	継続的暴露群： 5.02 ppm (6年間) 曝露中断群： 2.9 ppm (2年間)	内分泌系への影響 糖代謝、下垂体及び生殖腺機能、甲状腺機能に異常なし 継続的暴露群 心血管系への影響： 血液生化学的検査項目：HDLコレステロール及びアポリポタンパク質A1の増加を除いて脂質代謝に異常なし、血液凝固及び線溶因子に異常なし 血圧：軽度上昇 眼底検査及び心電図への影響： 眼底検査：網膜微細動脈瘤発生率が有意に増加 心電図：虚血性所見の発生率が有意に増加 曝露中断群 対照群と比較して有意な所見なし	Takebayashi et al., 2003a Takebayashi et al., 2003b

8.3 実験動物に対する毒性

8.3.1 急性毒性

実験動物に対する二硫化炭素の急性毒性試験結果を表 8-3及び付表(巻末)に示す。

二硫化炭素の実験動物への急性毒性として、経口投与のLD₅₀はマウスで2,780～3,020 mg/kg、ラットで3,188 mg/kg、吸入暴露のLC₅₀はマウスの1-2時間暴露で660～10,000 mg/m³である。急性の二硫化炭素中毒による一般症状の変化として流涎、不穏、興奮、振戦、昏睡などの中枢神経系への影響がみられている(Brieger, 1941; Ferrao et al., 1941)。器官への影響は経口投与、吸入暴露、腹腔内投与のいずれでも肝臓のシトクロム P450 の減少等酵素活性への影響がみられるものの(Bond et al., 1969; Green and Hunter, 1984; Jarvisalo et al., 1977; Simmons et al., 1988, 1989)、肝細胞の壊死は二硫化炭素単独の影響としてはみられず、フェノバルビタールの前処置をした場合にみられている(Magos and Butler, 1972; Moore, 1982; Simmons et al., 1988, 1989)。脳への影響としては、経口投与において300 mg/kg以上、吸入暴露において300 mg/m³(94.8 ppm)以上で脳内代謝が影響され(Caroldi et al., 1987; Henschler, 1975; Kanada. et al., 1994; Savolainen and Jarvisalo, 1977)、8,000 mg/m³(2,528 ppm)以上では脳の形態的变化がみられる(Ferrao et al., 1941)。心臓の機能及び形態への影響は経口投与において500 mg/kg以上、吸入暴露では4,000 mg/m³(1,264 ppm)でみられている(Chandra et al., 1972; Hoffman and Klapperstuck, 1990)。

表 8-3 二硫化炭素の急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ウサギ
経口LD ₅₀	2,780-3,020 mg/kg	3,188 mg/kg	2,550 mg/kg
吸入LC ₅₀	660 mg/m ³ (1h) 10,000 mg/m ³ (2h)	ND	ND
腹腔内LD ₅₀	1,890 mg/kg	583-1,545 mg/kg	ND

ND: データなし

8.3.2 刺激性及び腐食性

二硫化炭素の刺激性及び腐食性試験結果を表 8-4に示す。

二硫化炭素 2.58 mg をウサギ耳介に適用した実験で、汗腺及び局所神経終末の退行性変性と水泡、皮膚表面及び皮下の小胞及び潰瘍が観察された (Beauchamp et al., 1981)。

ラットに 1,660 ~ 81,100 ppm の濃度で 10 分間頭部暴露した実験では、最高濃度においても上部気道への刺激性はみられていない (E.I. DuPont de Nemours & Co., 1981)。

表 8-4 二硫化炭素の刺激性及び腐食性試験結果

動物種	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ウサギ	耳介に 適用	3-5日間	2.58 mg	汗腺及び局所神経終末の退行性変性と水泡、皮膚表面及び皮下の小胞及び潰瘍	Beauchamp et al., 1981
ラット SD 雄 7-8週齢 4匹/群	吸入 (頭部 暴露)	10分間	1,660、8,760、 35,100、81,100 ppm	81,100 ppmにおいても上部気道への刺激性なし	E.I. DuPont de Nemours & Co., 1981

8.3.3 感作性

調査した範囲内では実験動物での感作性に関する報告はない。

8.3.4 反復投与毒性

二硫化炭素の反復投与毒性試験結果を表 8-5に示す。

二硫化炭素の長期暴露により、各器官に特徴的な中毒症状がみられ、その症状は多くの動物種に共通してみられる。

中枢神経系では脳領域に神経の変性を伴う著しい変性を引き起こす。脊髄と末梢神経系における形態学的変化は、ニューロフィラメントの増加によって引き起こされる軸索の腫大がみられ、二次的变化としてミエリンの変性がみられる。筋肉の萎縮や麻痺は、末梢神経障害によって引き起こされる。神経伝達速度の低下などの神経の機能的変化は、形態学的な変性の結果として起こるとされている。さらにラットに 122 ppm (387 mg/m³) を暴露した実験では、暴露 9 週目以降に後肢の脚力低下がみられた (Pappolla et al., 1987)。またイヌに 400 ppm (1268 mg/m³) を 15 週間暴露した実験では麻痺、筋萎縮、正向反射消失がみられた (Lewey et al., 1941)。ラッ

トに 12.5 mg/kg/日を 1~4 週間経口投与後、筋肉を摘出し、毒性メカニズムの一端を解明する目的で実施した *in vitro* の実験でノルアドレナリン感受性の低下がみられた (Gandhi and Venkatakrishna-Bhatt, 1993)。軸索の腫脹はサルに 256 ppm (812 mg/m³) を 6 時間/日、5 日/週、36 日間以上暴露した実験でみられた (Eskin, et al., 1988)。

視神経及び聴神経に対する影響はヒトと同様の影響が実験動物で再現されている。視神経に対する影響としては、サルに 256 ppm (812 mg/m³) を 36 日間以上暴露した実験 (Eskin et al., 1988; Merigan et al., 1988) で中心網膜神経節細胞の変性、網膜の視神経軸索の腫脹、不可逆性の視力低下がみられた。聴神経に対する影響としては、ラットに 379~757 ppm (1,200~2,400 mg/m³) を 11 週間暴露した実験で、聴覚消失がみられた (Rebert and Becker, 1986; Rebert et al., 1986)。

心臓の機能的及び形態学的変化には心筋の壊死などがあるが、これらの影響は二硫化炭素の心臓に対する直接的作用と、コレステロール及びリポ蛋白の心脈管への取り込み量が増加し、そのためにおこる動脈硬化が原因となっている。心血管系に対する影響として、経口投与ではラットに 101、253 mg/kg/日をウレタン麻酔下で 4 週間投与した実験でアドレナリン作用性の変化、不整脈、房室伝達の遅延等の心機能への影響がみられた (Hoffmann and Muller, 1990)。

吸入暴露では、ラットに 0、3.2、16 ppm (0、10、50 mg/m³) を 5 時間/日、5 日/週、3 か月間暴露した実験で、16 ppm 群に心筋細胞の空胞変性が認められ、0、16、32、63 ppm (0、50、100、200 mg/m³) を 8 時間/日、5 日/週、6 か月間暴露した実験で、16 ppm 以上の群で心臓の水腫、出血、間質増生、血管拡張がみられた (Antov et al., 1985)。本評価では 3 か月間暴露の NOAEL を 3.2 ppm と判断した。

血液系への影響として、経口投与ではラットに 25 mg/kg/日を 60 日間経口投与した実験で貧血、好酸球の減少、網状赤血球数の増加がみられた (Pilarska et al., 1973)。なお、この試験については論文が入手できず、信頼性を確認出来ない。

吸入暴露では、ラットに 158 ppm (500 mg/m³) を 5 か月間暴露した実験で赤血球及び網状赤血球の増加 (Van der Hoeven et al., 1986)、血漿の線維素溶解性活性の低下 (Henschler, 1975) がみられた。血液生化学的パラメーターの変動がいくつか報告されているが、中毒の典型を示すものはない。

肝臓への影響としてみられる肝細胞壊死は、急性毒性と異なり、フェノバルビタールの前処置がなくても本物質単独の作用としてみられており、二硫化炭素の慢性暴露で肝細胞壊死が引き起こされることが示されている。ラットに 74~546 ppm (235-1,731 mg/m³) を 8 か月吸入暴露した実験では 161 ppm (510 mg/m³) でコレステロール合成の増加が (Wronska-Nofer, 1973)、ウサギに 252 ppm (800 mg/m³) を 330 日暴露した実験で肝臓の酵素活性の変化が (Henschler, 1975) みられている。腎臓への影響は多様であり、これらは二次的な反応と考えられている。また、ウサギに 200 ppm (633 mg/m³) で 6 か月暴露した実験で間質性腎炎、糸球体腎症がみられた (Van der Hoeven et al., 1986)。

その他の影響として、生殖器への影響としてマウスに 89 日間吸入暴露した実験で 800 ppm (2,536 mg/m³) で精巣及び卵巣重量の減少 (Phillips Petroleum Co., 1983b)、ラットに 600 ppm (1,902 mg/m³) を 10 週間暴露した実験で射精時間の短縮、精液中の精子数減少、前立腺重量の

減少 (Zenick et al., 1984)、雄ラットに 25 mg/kg を 1 回/2 日、60 ~ 120 日腹腔内投与した実験では、60 日で精巢の充血、血管拡張、実間質内の滲出液、精細管内精子数の減少、120 日で精細管の退行性変性と萎縮がみられている (Gondzik, 1971)。また、イヌに 400 ppm (1,268 mg/m³) を 15 週間暴露した実験で脾臓のヘモジデリン沈着、胃粘膜壊死 (Lewey et al., 1941)、ラットに 662 ~ 1,325 ppm (2,100 ~ 4,200 mg/m³) を暴露した実験で副腎の肥大 (Henschler, 1975)、ラットに 200 mg/kg を 3 ~ 4 回/週、30 日間皮下投与した実験で副腎の萎縮 (Van der Hoeven et al., 1986) がみられている。

以上の結果から、二硫化炭素は反復投与毒性試験において中枢及び末梢神経系、心臓、血液、肝臓、腎臓、生殖器など多くの器官に影響を及ぼしている。吸入暴露での NOAEL は、心臓への影響を指標としたラットを用いた 3 か月間吸入暴露実験の 3.2 ppm (Antov et al., 1985) である。経口投与では NOAEL を求めることができる試験は得られなかった。

表 8-5 二硫化炭素の反復投与毒性試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
ラット Wistar 雄 週齢不明 250-300 g	強制 経口	1、2、4 週間	12.5 mg/kg/日	12.5 mg/kg/日 肛門尾骨筋 (ancoccygeus) のノルアドレナリン感受性の低下 (<i>in vitro</i>)	Gandhi & Venkatakrisna-Bhatt, 1993
ラット Wistar	強制 経口	4 週間 5 日/週	130-260 mg/kg/日	心機能の低下、体重減少	Hoffman & Klapperstuck, 1990
ラット Wistar 雄 15-16 匹/群	強制 経口	4 週間 5 日/週 ウレタン麻酔下で投与	0、101、253 mg/kg/日	101 mg/kg 異常なし 253 mg/kg QRS の延長、左心室収縮期血圧低下、ウレタン麻酔の際、期外収縮、心室固有調律、心室粗動の発現までの時間遅延、最初の不整脈の発現までの時間短縮、生存率の低下	Hoffman & Klapperstuck, 1990
ラット Wistar	強制 経口	4 週間 5 日/週 ウレタン麻酔下で投与	0、101、253 mg/kg/日	最終投与後にアドレナリン (Ad, 1、4 µg/kg) およびノルアドレナリン (NAd, 2、10 µg/kg) を投与した実験で、高血圧性のアドレナリン作動性効果の増強、アドレナリン作動性強心効果の消失。 房室伝導の遅延。心電図では、カテコールアミン投与後に瞬間的にある T 波の増大。 用量依存性の不整脈の増加 (期外収縮など) がみられる。	Hoffman & Muller, 1990
ラット	強制 経口	60 日間	25 mg/kg/日	貧血、好酸球比率の減少、網状赤血球数の増加	Pilarska et al., 1973
ネコ	強制 経口	24 日 2-3 回/週	190 mg/kg/日	血液凝固の低下	Henschler, 1975
マウス B6C3F ₁ 雌雄 6 週齢	吸入	89 日間 6 時間/日 5 日/週 18 週間、90 日目に安楽	0、50、300、 800 ppm	800 ppm 雌雄: 体重増加抑制、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット値低下、血清総タンパク質の減少、脳重量の減少、脛骨神経および坐骨神経の変性、脊髄軸索の腫脹、腎尿細管上皮の多核巨細胞化、脾臓の	Phillips Petroleum Co., 1983

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
		殺)		褐色色素(ヘモジデリンと考えられる)貪食 マクロファージの増加 雄: 腎臓及び精巣重量の減少、腎症、鉱質沈着 雌: 摂餌量減少 (13週目に)、卵巣重量の減少	
ラット Porton- Wistar 雄 190-220 g	吸入	2-10 日間 4 時間/日 5 日/週	0、631 ppm (0、2,000 mg/m ³)	2 日暴露: 脳内ノルアドレナリン減少、脳内 ドーパミン増加。 5、10 日: 脳内ドーパミン濃度回復、ノルア ドレナリンの減少。 10 日: ノルアドレナリン減少、副腎のドー パミン増加	Magos & Jarvis, 1970
ラット SD 雄	吸入	14 日間 10 時間/日	0、600、800 ppm	600 ppm 以上 体重減少、麻酔様昏迷、回転運動、後方 突進、中等度の運動失調、軽度の後肢開脚 800 ppm 全身性振戦、重度の運動失調または後肢の 完全麻痺	Wilmarth et al., 1993
ラット SD 3 か月 齢 9-15 匹/群	吸入	2-22 週間	0、750 ppm	750 ppm: 坐骨神経の運動伝達速度の低下	Seppalainen & Linnoila, 1976
ラット F344 (CDF) 雌雄 7-8 週 齢 以 上	吸入	2、4、8、13 週間 6 時間/日 5 日/週	0、50、500、 800 ppm	500 ppm: 雄: 体重増加抑制 800 ppm 雌雄: 体重増加抑制、うずくまり等の姿勢 異常 FOB 検査 <2 週間> 50 ppm: 雄: 影響なし 雌: 非特異的刺激に対する反応低下 500 ppm: 雄: 影響なし 雌: 非特異的刺激に対する反応低下、ハ ンドリングに対する反応性の上昇 800 ppm: 雄: 運動失調 雌: 開脚着地 (神経性筋障害) <4 週間> 50 ppm 以上: 雌雄: 非特異的刺激に対する反応低下 500 ppm: 雄: 瞳孔反射 雌: 後肢の握力低下 (神経性筋障害) 500 ppm 以上: 雌雄: ハンドリングに対する反応性の 上昇 雄: 後肢の握力低下 (神経性筋障害) 雌: 歩行異常 (神経性筋障害) 800 ppm: 雄: 歩行異常、後肢の握力低下、前肢の 握力低下 (神経性筋障害)、運動失調、 反応の低下 (感覚 - 運動反射) 雌: 開脚着地 (神経性筋障害)、運動失調 (前庭機能) <8 週間> 500 ppm: 雌: 前肢の握力低下 (神経性筋障害)	Moser et al., 1998

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
				500 ppm 以上: 雄: 歩行異常 (神経性筋障害) 雌: 歩行異常 (神経性筋障害)、運動失調 (前庭機能) 800 ppm: 雄: 後肢の握力低下、前肢の握力低下 (神経性筋障害)、運動失調 (前庭機能) 雌: 瞳孔反射 (運動性機能) <13 週間> 50 ppm: 雄: 排便増加 (運動性機能) 雌: 影響なし 50 ppm 以上: 雄: 歩行異常 (神経性筋障害) 500 ppm: 雄: 排便増加 (運動性機能) 500ppm 以上: 雄: 歩行異常、後肢の握力低下、前肢の握力低下 (神経性筋障害)、運動失調 (前庭機能)、物を近づけたときの反応低下 (感覚 - 運動反射) 雌: 歩行異常、前肢の握力低下、運動失調 800 ppm: 雄: 振戦 (けいれん性反応) 雌: 振戦 (けいれん性反応)、瞳孔反射 (運動性機能) NOAEL: 50 ppm	
ラット	吸入	30 日間 4 時間/日	662-1,325 ppm (2,100-4,200 mg/m ³)	副腎の肥大	Henschler, 1975
ラット	吸入	: 3 か月間 5 時間/日 5 日/週 : 6 か月間 8 時間/日 5 日/週	: 0、3.2、 16 ppm (0、10、50 mg/m ³) : 0、16、 32、63 ppm (0、50、100、 200 mg/m ³)	: 16 ppm 心筋細胞の空胞変性 NOAEL: 3.2 ppm (本評価書の判断) : 16 ppm 以上 心臓の水腫、出血、間質増生、血管拡張 63 ppm 心筋細胞の変性、壊死及び肥大、冠状動脈の中膜肥厚、弾性線維の断片化	Antov et al., 1985
ラット Wistar	吸入	1-14 か月 間、5 時間/ 日	482 ppm	体重減少、軸索とミトコンドリアの膨張	Szendzikowski et al., 1973
ラット Wister 性別不明 対照群 60 匹 暴露群 80 匹 週齢不明	吸入	1-15 か月間 5 時間/日 6 日/週	0、473 ppm (0、1,500 mg/m ³)	473 ppm 筋力低下、姿勢の安定性消失、対麻痺、後肢の麻痺、筋萎縮、 腰部脊髓の前索、後索、側索、胸部脊髓の前索、側索、後索で軸索への影響、軸索の変性、初期のスポンジ様変性から髄鞘の変性、消失、進行したスポンジ様変性、 坐骨神経でオスミウム染色性成分を持つ線維、線維径の増加、線維の変性、結合組織の増加、神経線維被膜の肥厚、顕著な血管の変化	Szendzikowski et al., 1973

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット Long-Evans Hooded 雄 250-300 g	吸入	5、12 週間 6 時間/日 5 日/週	0、500 (±10) ppm	一般状態、気管支肺胞洗浄液中の炎症細胞、聴覚閾値に影響なし。 5 週間以上の暴露群で神経原性の筋機能低下	Clerici & Fechter., 1999
ラット	吸入	5 週-5 か月間 6 時間/日 5 日/週	473 ppm (1,500 mg/m ³)	軸索の空胞変性、ニューロフィラメントの増加、筋肉内神経末でのアセチルコリンエステラーゼの増加	Juntunen et al., 1974
ラット F344 雄 5-6 週齢 20 匹/群	吸入	6 週間 4 時間/日 5 日/週	0、589 ppm (0、2 mg/L)	589 ppm 体重増加抑制、後肢伸筋反応の減少 (低下)	Tilson et al., 1979
ラット F344-雌雄 8-9 週齢	吸入	2、4、8、13 週間 6 時間/日 5 日/週	0、50、500、800 ppm	Caudal tail nerve 尾骨神経への電気生理学的影響 < 2 週間 > 500 ppm: 雌雄: peak N1 (ネガティブ・ピーク; 脱分極) 潜伏期がわずかに増加 (2 mA の刺激で) 雄: P1P2 interpeak latency (P1P2 の潜伏期) のわずかな増加 800 ppm: 雄: P1P2 interpeak latency (P1P2 の潜伏期) のわずかな増加 < 4 週間暴露 > 500 ppm 以上: 雌雄: 複合神経活動電位 (compound nerve action potential) の peak P2 (活動電位後の再分極) の振幅の増加 (1 または 2 mA という低い刺激で) 800 ppm: 雌雄: peak N1 (ネガティブ・ピーク; 脱分極) 潜伏期がわずかに減少 (2 および 4 mA の刺激で) < 8 週間暴露 > 800 ppm: 雌雄: 800 ppm で第 1 の複合神経活動電位の peak P1 (初めのポジティブ・ピーク) の振幅の増加 peak N1 (ネガティブ・ピーク; 脱分極) 潜伏期の減少 < 13 週間暴露 > 500 ppm: 雌雄: 第 1 の複合神経活動電位の peak N1 (ネガティブ・ピーク; 脱分極) の振幅の増加 第 1 の複合神経活動電位の peak P2 (活動電位後の再分極) の振幅の増加 800 ppm: 雌雄: 神経伝導速度の低下 第 1 の複合神経活動電位の peak N1 の振幅の増加 peak N1 (ネガティブ・ピーク; 脱分極) 潜伏期の減少 雌: P1P2 interpeak latency (P1P2 間の潜	Herr et al., 1998

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
				伏期) の抑制 LOEL: 500 ppm	
ラット Long- Evans Hooded 雄 14 匹/群 10 週齢	吸入	10 週間 6 時間/日 5 日/週	0、600 ppm	600 ppm 体重の低値、射精時間の短縮、精液中の 精子数の減少、前立腺の絶対及び相対重量 の減少	Zenick et al., 1984
ラット Long- Evans	吸入	11 週間 7 時間/日 7 日/週	379-757 ppm (1,200-2,400 mg/m ³)	聴覚消失、視力の低下、体重減少	Rebert & Becker, 1986
ラット Wistar 7-10 週齢	吸入 腹腔 内	不明(11-13 週間?)	吸入 ; 0、122 ppm 腹腔内 ; 0、約 923.5 mg/kg/day	後肢の脚力低下 (9-10 週目) 視索の近位端、遠位端、上丘で軸索の腫大 (視神経ではみられない)。 軸索移動速度の上昇	Pappolla et al., 1987
ラット	吸入	12 週間 5 時間/日 5 日/週	662 ppm (2,100 mg/m ³)	脳シナプトソームでの ATPase 活性の減少	Maroni et al., 1979
ラット	吸入	4 か月間 6 時間/日 5 日/週	710 ppm (2,250 mg/m ³)	筋肉内神経末端の構造の変化	Juntunen et al., 1977
ラット	吸入	12 週間 5 時間/日 5 日/週	662 ppm (2,100 mg/m ³)	軸索の腫大、神経インパルス伝達速度の低 下 (18 週で回復)	Colombi, et al., 1981
ラット SD 雄 F344 雌	吸入	90 日間 6 時間/日 5 日/週	284-757 ppm (900-2,400 mg/m ³)	脊髄及び末梢神経の神経軸索の腫大と変 性、ニューロフィラメントの増加、神経細 管の減少、ミエリンの変化、シュワン細胞 の軸索原形質 (axoplasma) への侵入	Gottfried et al., 1985
ラット F344 SD	吸入	90 日間	設定値: 50, 300、800 ppm	(神経病理学所見のみ) 50 ppm 雌雄: 影響なし 300 ppm 雄: 筋神経の損傷(SD) 雌: 筋神経の損傷(F344) 800 ppm 雌雄: 筋神経軸索の腫大、筋神経の損 傷、ミエリン鞘の凝集及び欠損 神経病理学的 NOEL: 50 ppm	Elf Atochem North America Inc., 1983
ラット	吸入	10-26 週間 5 時間/日 4 日/週	662 ppm (1,330 mg/m ³)	剖検と血液生化学的検査から肝障害は見ら れない	Gregorczyk et al., 1975
ラット	吸入	6 週間 6 時間/日 5 日/週	379ppm (1,200 mg/m ³)	肝臓のシトクロム P450 の減少	Henschler, 1975
ラット	吸入	4 か月間 5 時間/日 6 日/週	473 ppm (1,500 mg/m ³)	血漿中アルカリホスファターゼ活性の低下	Henschler, 1975
ラット	吸入	22 週間 6 時間/日 5 日/週	757 ppm (2,400 mg/m ³)	脳波に異常は見られない	Formanek et al., 1976
ラット	吸入	5 か月間 5 時間/日	158 ppm (500 mg/m ³)	血漿中線維素溶解活性の低下	Henschler, 1975

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット	吸入	5 か月間 5 時間/日 6 日/週	158 ppm (500 mg/m ³)	赤血球、網状赤血球の増加	Van der Hoeven et al., 1986
ラット	吸入	5-14 か月間 5 時間/日 6 日/週	473 ppm (1,500 mg/m ³)	筋肉の萎縮、後肢の麻痺	Wronska- Nofer, 1973
ラット	吸入	6 か月間 6 時間/日 5 日/週	757 ppm (2,400 mg/m ³)	軸索の腫大、神経、筋肉内神経末、筋肉の 変性、ミエリン外筒の変化	Jirmanova & Lukas, 1984
ラット Wistar	吸入	8 か月間 5 時間/日 6 日/週	74-546 ppm (235-1,731 mg/m ³)	74 ppm: 血清脂質の上昇 161 ppm: 肝臓のコレステロール合成の増加 546 ppm: 体重減少、後肢麻痺	Wronska- Nofer, 1973
ラット Wistar	吸入	10 か月間 5 時間/日 6 日/週	記述なし	482 ppm 平衡感覚の消失、筋肉虚弱、後肢 麻痺	Tarkowski & Sobczak, 1971
ラット	吸入	12 か月間 44 時間/週	631 ppm (2,000 mg/m ³)	死亡、糸球体腎症	Isler, 1957
ラット Wistar 雌 匹数 不明 週齢 不明	吸入	12 or 15 か 月間 5 時間/日 6 日/週	252 ppm (800 mg/m ³)	12 か月暴露 末梢神経 (坐骨神経及び脛骨神経) 中の ベータグルクロニダーゼの増加 末梢神経のニューロフィラメントの増 加、軸索原形質の神経細管の減少、シュワ ン細胞の滑面小胞体の拡張、ゴルジ装置の 活性化、大量の遊離リボゾーム、シュワン 細胞による傷害を受けた線維の貪食 15 か月暴露 コレステロールエステル、コレステロー ル/遊離コレステロール比及びベータグルク ロニダーゼの増加、リン脂質の減少	Opacka et al., 1985
ウサギ	吸入	1-9 か月間 6 時間/日 5 日/週	237-710 ppm (750-2,250 mg/m ³)	間質性腎炎、髄質の線維化、糸球体の硬化、 副腎皮質の過形成	Cohen et al., 1958
ウサギ NZW 対照群 4 匹 暴露群 10 匹	吸入	10 週間 6 時間/日 5 日間/週	0, 750 ppm	750 ppm: 運動伝達速度の低下、後肢の麻痺、腓腹 筋の線維化	Seppalainen and Linnoila, 1975
ウサギ	吸入	12-39 週間 6 時間/日 5 日/週	226-711 ppm (750-2,250 mg/m ³)	大脳の神経細胞及び小脳のプルキンエ細胞 の変性、脊髄の軸索の変性と腫大、神経軸 索の腫大、神経管の減少、ニューロフィラ メントの増加、神経インパルス伝導率の低 下、血清中の垂鉛濃度の減少	Cohen et al., 1958
ウサギ	吸入	90 日間 1 時間/日	474 ppm (1,500 mg/m ³)	末梢での血管けいれん	Henschler, 1975
ウサギ	吸入	4 か月間 6 時間/日 5 日/週	347-568 ppm (1,100-1,800 mg/m ³)	肝臓の酵素活性の変化	Henschler, 1975
ウサギ 対照群: 2 匹/群, 暴露群: 3 匹/群 (雄 2 匹, 雌 1 匹)	吸入	120 日間 30 分/日	300 ppm	肝臓の肝細胞の配列不整及び核の大小不 同、肝細胞の再生像、脾臓の被膜肥厚及び 間質の過形成、腎臓のびまん性の充血、メ ザンギウムの増殖、尿細管主部上皮の混濁 腫脹、尿細管中の硝子様円柱	Wakatsuki and Higashikawa, 1959
ウサギ	吸入	5 か月間	404 ppm	肝臓の脂肪変性	Henschler,

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
		8 時間/日 6 日/週	(1,280 mg/m ³)		1975
ウサギ	吸入	6 か月間 3 時間/日	200 ppm (633 mg/m ³)	間質性腎炎、糸球体腎症	Van der Hoeven et al., 1986
ウサギ	吸入	330 日間 6 時間/日 5 日/週	252 ppm (800 mg/m ³)	肝臓の酵素活性の変化	Henschler, 1975
ネコ	吸入	20 日間 15 分/日	1,245 ppm (3,000 mg/m ³)	網膜電図の変化	Henschler, 1975
ネコ	吸入	24-92 日間 0.5-5 時間/日	2,524-3155 ppm (8,000-10,000 mg/m ³)	中枢神経系の神経細胞の変性	Ferraro et al., 1941
イヌ	吸入	2-6 週間、 8-10 週間、 10-15 週間 8 時間/日 5 日/週	379 ppm (1,200 mg/m ³)	大脳皮質及び基底核のグングリアの空胞化または変性、脊髄の細胞の腫脹、軸索の腫大、心電図の変化 血液生化学的変化なし 肝臓、肺の剖検所見で異常なし	Alpers & Lewey, 1940; Lewey, 1941
イヌ 性別、週齢 不明	吸入	15 週間	400 ppm (1,268 mg/m ³)	運動神経障害 後肢起立不全、腱反射増大による痙性麻痺、腱反射減少による弛緩性麻痺、強い筋萎縮、運動失調、正向反射消失、舞蹈病状、失禁症 視神経障害 瞳孔反射低下、角膜反射低下、神経幹圧痛覚の低下、位置感覚の消失、網膜血管けいれん 血液生化学的検査 血漿コレステロール値の増加、コレステロールエステル比の減少、血漿脂肪酸の増加、血漿 Cl の増加、血糖値の増加、アルブミン値の低下 剖検 心臓の内腔拡張及びうっ血、脂肪肝、脾臓のヘモジデリン沈着、胃粘膜壊死、胸骨の変形 卵巣、精巣及び副腎に異常なし	Lewey et al., 1941
サル macaque (<i>Macaca nemestrina</i>) 雌 週齢 不明(young adult)	吸入	36 日間以上 6 時間/日 5 日/週	0、256 ppm	中心網膜神経節細胞の変性、遠位軸索(網膜膝状線維)の腫脹、遠位視索などの軸索腫脹、遠位視索のミエリンの変性、軽度のアストログリアの肥大 軸索の腫脹は回復性がみられた。	Eskin et al., 1988
サル macaque Monkey 雌 対照群 1 匹/群 暴露群 5 匹/群	吸入	36 日間以上 6 時間/日 5 日間/週	0、256 ppm	256 ppm 全例において不可逆性の視力低下、コントラスト感度低下、網膜の神経節細胞の変性	Merigan et al., 1988
サル 若齢(詳細 不明)	吸入	12-21 か月 間 約 6 時間/日	不明	淡蒼球及び黒質網状帯の壊死、運動失調、振戦	Richter, 1945

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
4 匹		5 日/週			
サル	吸入	20 週間 6 時間/日 5 日/週	379 ppm (1,200 mg/m ³)	視神経軸索の腫脹、網膜の中樞神経節の変性	Eskin et al., 1988
ラット Mongrel 雄 2-5 か月齢 5-15 匹/群	腹腔 内	60 or 120 日 間 1 回/2 日	0、12.5、25.0 mg/kg/日	12.5 mg/kg 影響なし 25 mg/kg 精巢の充血、血管拡張、実間質内の滲出液、 精細胞内精子数の減少 (60 日間) 精細管の退行性変性と萎縮 (120 日間)	Gondzik, 1971
ラット	腹腔 内	3-6 か月間 1 回/週	25 mg/kg/日	心筋の壊死	Van der Hoeven et al., 1986
ラット	腹腔 内	100 日間 3 回/週	12-50 mg/kg/ 日	肝細胞壊死	Henschler, 1975
ラット F344 投与開始時: 237 g 12 匹/群	腹腔 内	11 週間 5 日間/週	0、172、286、 400 mg/kg/日	すべての試験群において体重増加抑制、握力の低下、有害なショックからの回避の妨害、視覚及び聴覚誘導電位の変化	Rebert et al., 1986
ラット	腹腔 内	11-13 週間 5 回/週	490-980 mg/kg/日	視神経軸索の腫脹	Papolla et al., 1987
ラット	皮下	30 日間 3-4 回/週	200 mg/kg/日	副腎の萎縮	Van der Hoeven et al., 1986

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

8.3.5 生殖・発生毒性

二硫化炭素の生殖・発生毒性試験結果を表 8-6に示す。

二硫化炭素に関する生殖・発生毒性試験の結果概要を以下に示す。

妊娠 6～15 日のラットに 0、100、200、400、600 mg/kg/日を 10 日間経口投与した実験で、200 mg/kg/日以上での投与群で胎児の体重低値、母動物の体重増加抑制、400 mg/kg/日以上での投与群で母動物の神経毒性症状、肝臓相対重量の増加がみられた。妊娠 6～19 日目のウサギに 0、25、75、150 mg/kg/日を 14 日間経口投与した実験で、25 mg/kg/日の投与群で吸収胚の増加が、75 mg/kg/日以上での投与群で母動物の体重増加抑制及び肝臓重量増加が、150 mg/kg/日投与群で生存胎児数の減少、胎児体重の低値、奇形がみられた (Jones-Price et al., 1984b)。よって、本評価では本試験の LOAEL を 25 mg/kg/日と判断した。

雄ラットに 0、568 ppm (0、1,800 mg/m³) を 5 時間/日もしくは 6 時間/日、5 日間/週、4～10 週間吸入暴露した実験で、568 ppm 群で精子数の減少、性行動の変化がみられたが、エンドクリンパラメーター (テストステロン、FSH、LH、HCG に対する反応) には変化がみられなかった (Tepe and Zenick, 1984; Zenick et al., 1984)。

妊娠 7-15 日目のラットに 0、3.15、221、631 ppm (0、10、700、2,000 mg/m³) を吸入暴露した実験で、F₀ の 631 ppm 投与群で 33% が死亡 (症状として振戦、筋脆弱化)、F₁ の 221 ppm 投与群で 35% が死亡、631 ppm 投与群で 50% が死亡、運動の協調不能、活動性の低下、学習行動への影響、またどちらの群でも児動物に易刺激性がみられている (Lehotzky et al., 1985)。

ラットに 0、100、200、400、800 ppm (0、317、634、1,268、2,536 mg/m³) を妊娠 6-20 日目

吸入暴露した実験で、F₀に400 ppm以上の投与群で体重増加抑制、F₁に400 ppm以上の投与群で体重減少、内反足、800 ppm投与群で胸骨の未骨化がみられているおり、著者らは本試験でのNOAELを200 ppm (634 mg/m³)としている (Saillenfait et al., 1989)。このほか、妊娠したラット及びマウスに631 ppm (2,000 mg/m³)を2時間/日吸入暴露した実験で、着床前の胚吸収の増加(5倍)がみられている (Yaroslavskii, 1969)。

ウサギに0、60、100、300、600、1,200 ppm (0、190、317、951、1,902、3,804 mg/m³)を妊娠6-18日目の13日間6時間/日吸入暴露した実験で、600 ppm以上で母動物の死亡率の増加及び体重増加抑制、吸収胚の増加、胎児の数と体重の減少が、1,200 ppmで胎児の奇形の増加が認められている (Gerhart et al., 1991)。しかし、0、19~38 (0、60~120 mg/m³)を7時間/日、5日/週、3週間吸入暴露した実験では母動物、児動物共に影響はみられていない (Beliles et al., 1980)。

雄ラットに0、25、50、100、200 mg/kgを30日間腹腔内投与した実験で、25 mg/kg以上の投与群で体重減少が、100 mg/kg以上の投与群でテストステロンの血中濃度減少、精細管基底膜の肥厚及び断裂、精原細胞の変性及び崩壊、ライディッヒ細胞の変性・萎縮がみられている (Patel et al., 1999)。また、雄ラットに25 mg/kgを1回/2日、60~120日腹腔内投与した実験では、60日で精巣の充血、血管拡張、実間質内の滲出液、精細管内精子数の減少、120日で精細管の退行性変性と萎縮がみられている (Gondzik, 1971)。

以上の結果から、二硫化炭素は生殖・発生毒性を示し、経口投与でのLOAELは、妊娠6~19日目のウサギに14日間経口投与した実験 (Jones-Price et al., 1984b)の25 mg/kg/日、吸入暴露でのNOAELは、妊娠6~20日目のラットに14日間吸入暴露した実験 (Saillenfait et al., 1989)の200 ppm (634 mg/m³)である。

表 8-6 二硫化炭素の生殖・発生毒性試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット SD 雌	強制経口	妊娠6-15日目 (20日目屠殺)	0、100、200、400、 600 mg/kg/日	< 母動物への影響 > 200 mg/kg/日以上: 体重増加抑制 400 mg/kg/日以上: 神経毒性症状(運動失調、円背位、嗜眠)、 被毛粗剛、肝臓相対重量増加 600 mg/kg/日: 神経毒性症状(後肢の硬直又は麻痺) < 児動物への影響 > 200 mg/kg/日以上: 胎児体重低値	Jones-Price et al., 1984a
ウサギ NZW 雌	強制経口	妊娠6-19日目 (30日目屠殺)	0、25、75、150 mg/kg/日	25 mg/kg/日 吸収胚の増加 75 mg/kg/日以上: 母動物の体重増加抑制 (投与期間中)、肝 臓重量の増加 150 mg/kg/日; 生存胎児数減少、胎児体重低値、奇形 LOAEL: 25 mg/kg/日(本評価書の判断)	Jones-Price et al., 1984b

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット 雄	吸入	4-10週間 5時間/日 5日/週	0、350、568 ppm (0、1,050、1,800 mg/m ³)	350 ppm 影響なし 568 ppm 精子数の減少、テストステロン含量の減少、性行動の変化 NOAEL: 350 ppm	Tepe & Zenick, 1984
ラット 雄	吸入	4-10週間 6時間/日 5日/週	0、568 ppm (0、1,800 mg/m ³)	射精時の精子数の減少、性行動の変化、 エンドクリンパラメーターの無変化 (テ ストステロン、FSH、LH、HCG に対する 反応)	Zenick et al., 1984
ラット CFY 雌 7匹/群	吸入	妊娠7-15日 6時間/日	0、3.15、221、631 ppm (0、10、700、 2,000 mg/m ³)	F ₀ : 0、3.15、221 ppm (0、10、700 mg/m ³): 影響なし 631 ppm (2,000 mg/m ³): 母動物の 33%が死亡 (症状として振戦、 筋脆弱化) F ₁ : 0、3.15 ppm (0、10 mg/m ³): 影響なし 221 ppm (700 mg/m ³): 35%死亡 雄児動物易刺激性 631 ppm (2,000 mg/m ³): 50%死亡 児動物易刺激性 運動の協調不能、活動性の低下、出生後 の学習行動への影響	Lehotzky et al., 1985
ラット 雌 20-23匹/群	吸入	妊娠6-20日 6時間/日	0、100、200、400、 800 ppm (0、317、634、 1,268、2,536 mg/m ³)	F ₀ : 0、100、200 ppm: 影響なし 400、800 ppm: 体重増加抑制 F ₁ : 0、100、200 ppm: 影響なし 400、800 ppm: 胎児体重の減少 内反足 800 ppm: 胸骨の未骨化 NOAEL: 200 ppm (634 mg/m ³)	Saillenfait et al., 1989
ラット 雌	吸入	2時間/日 妊娠全期間	0、631 ppm (0、2,000 mg/m ³)	着床前の吸収胚の増加 (5 倍)	Yaroslavskii, 1969
マウス 雌	吸入	3週間 7時間/日 5日/週 (妊娠 0-18 日 の前、もしくは 間)、20日目 屠殺	0、19-38 ppm (0、60-120 mg/m ³)	影響なし	Beliles et al., 1980
マウス 雌	吸入	2時間/日 妊娠全期間	0、631 ppm (0、2,000 mg/m ³)	着床前の吸収胚の増加 (5 倍)	Yaroslavskii, 1969

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ウサギ 雌	吸入	6時間/日 妊娠6-18日目 (29日目屠殺)	0、60、100、300、 600、1,200 ppm (0、190、317、951、 1,902、3,804 mg/m ³)	60、100、300 ppm 影響なし 600 ppm 以上 母動物の死亡率の増加及び体重増加抑制、 吸収胚の増加、胎児の数と体重の減少 1,200 ppm 胎児の奇形	Gerhart et al., 1991
ウサギ NZW 雌	吸入	13日間 6時間/日 妊娠6-18日目	ND	着床率低下	PAI, 1991
ウサギ 雌	吸入	3週間 7時間/日 5日/週 (妊娠 0-21 日 の前、もしくは 間)、30日目 屠殺	0、19-38ppm (60-120 mg/m ³)	影響なし	Beliles et al., 1980
ラット Charles- Foster、 雄 10匹/群	腹腔内	30日間	0、25、50、100、 200 mg/kg	25、50 mg/kg: わずかな体重減少 100、200 mg/kg 顕著な体重減少 テストステロンの血中濃度減少 精細管基底膜の肥厚及び断裂、精原細胞 の変性及び崩壊 ライディッヒ細胞の変性及び萎縮	Patel et al., 1999
ラット 雄	腹腔内	60-120日 1回/2日	0、12.5、25 mg/kg	12.5 mg/kg 影響なし 25 mg/kg 精巣の充血、血管拡張、間質内の滲出液、 精細胞内精子数の減少 (60 日間) 精細管の退行性変性と萎縮 (120 日間)	Gondzik, 1971

ND: データなし

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

8.3.6 遺伝毒性

二硫化炭素の遺伝毒性試験結果を表 8-7に示す。

バクテリアを用いた試験では、ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537 菌株及び大腸菌 WP2 *uvr A* を用いた復帰突然変異試験において、S9 の有無に関わらず陰性である (Donner et al., 1981; Haworth et al., 1983; Hedenstedt et al., 1979)。また、ネズミチフス菌 TA98 をラットに腹腔内投与した宿主経由法においても陰性と報告されている (Beliles et al., 1980)。

培養細胞を用いた試験では、それぞれ陰性と陽性の報告がある。ヒト W-38 細胞を用いた不定期 DNA 合成試験では S9 の有無にかかわらず陰性の結果である (Beliles et al., 1980)。ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験 (Garry et al., 1990) は陰性であるが、同じ細胞を用いた姉妹染色分体交換試験では S9 の添加で陽性と報告されている (Garry et al., 1990)。また、ヒト精子を用いた染色体異常試験も陽性と報告されている (Le and Fu, 1996)。

in vivo 試験では、陰性の報告が大多数であるが、陽性の報告も少数ある。SD ラットを用いた吸入暴露による染色体異常試験 (Beliles et al., 1980)、優性致死試験 (Beliles et al., 1980) 及びマウス、ラットを用いた精子形態異常試験 (Beliles et al., 1980)、また、キイロショウジョウバ

工を用いた伴性劣性致死試験 (Beliles et al., 1980; Donner et al., 1981) では陰性であるが、ラットに LD₅₀ の 1/10 の用量を経口投与した染色体異常試験は陽性と報告されている (U.S. NIOSH, 1985; Vasil'eva, 1982)。

表 8-7 二硫化炭素の遺伝毒性試験結果

	試験名	試験材料	処理条件	用量	結果 ^{a), b)}		文献
					- S9	+S9	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA100、 TA1535、TA1537	プレインキューベ ーション法	33.3-3,333.3 μ g/plate (SRI) 20.7-2,070 μ g/plate (EGG)	-	-	Haworth et al., 1983
		ネズミチフス菌 TA98、TA100 大腸菌 WP2 ^{uvrA}	不明	300-1,000 μ M (TA98, TA100) 20-600 μ M (WP2 ^{uvrA})	-	-	Donner et al., 1981
		ネズミチフス菌 TA100	Expt. : ガス状の CS ₂ の入 ったデシケータ 内で培養 Expt. : プレートに移し て培養する前に 試験管内で 1 時間 暴露	8,400 ppm (Expt.) 0.63-3.15 μ g (Expt.)	-	-	Hedenstedt et al., 1979
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	0.5 時間処理	3-60 μ g/mL	-	-	Garry et al., 1990
		ヒト精子	3-3.5 時間処理	1-10 μ mol/mL	+	(10 μ mol/L)	Le & Fu, 1996
	姉妹染色分体交換試験	ヒトリンパ球	0.5 時間処理	3-6 μ g/mL	-	+	(6 μ g/mL) Garry et al., 1990
	不定期 DNA 合成試験	ヒト WI-38 細胞	1.5 時間処理	0.1-5.0 μ g/mL	-	-	Beliles et al., 1980
<i>in vivo</i>	復帰突然変異試験 (宿主経由法)	宿主: SD ラット(雄雌) 指標菌: ネズミチフス菌 TA98	7 時間/日で 5 日間 吸入暴露したラ ットに TA98 を腹 腔内投与	20-40 ppm	-		Beliles et al., 1980
	染色体異常試験	Wistar ラット	15 日間以上の経 口投与	LD ₅₀ の 1/10、 1/100	+	(LD ₅₀ の 1/10)	Vasil'eva 1982; U.S. NISOH, 1985
		SD ラット(雄雌)	単回: 7 時間吸入暴露 し、6、24、48 時間 後に標本作製 反復: 7 時間/日 × 5 日間 吸入暴露し、6 時 間後に標本作製	20-40 ppm	-		Beliles et al., 1980
	伴性劣性致死試験	キイロショウジョ ウバエ	24 時間混餌投与	0、200、500、650、 800、1,000 ppm	-		Donner et al. 1981

		キイロショウジョウバエ	7 時間吸入暴露し、24 時間後各回 3 匹の雌と 2 日-3 日-3 日-2 日で連続交配	20-40 ppm	-	Beliles et al., 1980
	優性致死試験	SD ラット (雄雌)	雄を 7 時間/日×5 日間吸入暴露し、1-7 週間後に 5 日間雌と交配させる	20-40 ppm	-	Beliles et al., 1980
	精子形態異常試験	SD ラット (雄) ICR マウス (雄)	7 時間/日×5 日間吸入暴露し、1, 4, 10 週後に標本作製	20-40 ppm	-	Beliles et al., 1980

a) -: 陰性 +: 陽性

b) カッコ内は陽性反応が観察された用量

8.3.7 発がん性

短期発がん実験として、A/J マウスに二硫化炭素を 6 時間/日、5 日/週、6 か月間吸入暴露した実験で、300 ppm (951 mg/m³) の濃度で肺腺腫がわずかにみられたが、対照群でも増加しており背景病変の範囲内と考えられ、またそれ以外の肺及び他器官の腫瘍の発生頻度は増加していない (Adkins et al., 1986)。この実験の結果では、二硫化炭素は発がん性を有しないものと考えられている (GDCh BUA, 1991)。国際機関等では二硫化炭素の発がん性を評価していない。

8.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

二硫化炭素はヒト及び実験動物において、吸入暴露により速やかに吸収され、経皮吸収も認められ、その親油性から脳や肝臓のような脂肪に富んだ器官や組織に分布し、代謝される。ラットに 0.632 ppm を 8 時間吸入暴露した実験では、暴露終了後の遊離体は脂肪中に最も高レベルでみられ、次いで副腎、肝臓、血液、腎臓、脳、筋肉、心臓の順となっており、排泄量は呼気から 23.2%、皮膚から 0.28 %、尿中への排泄量は 0.073 % と報告されている。

二硫化炭素のヒトに対する影響は精神障害が主たるものであるが、長期暴露では慢性中毒症状として中枢性の錐体及び錐体外路の症状、多発性神経障害、筋障害、神経衰弱、視神経炎、慢性胃炎及び潰瘍性十二指腸炎を伴う躁うつ病や慢性の脳障害に特徴づけられ、中枢及び末梢神経系、心血管系、感覚器系、生殖器系、腎などに障害を生じる。また、本物質の毒性影響は生体分子との結合や種々の必須金属に対するキレート作用によるとされている。

二硫化炭素のヒトに対する強い刺激性が報告されており、実験動物でも同様の報告がある。感作性に関する報告はない。

二硫化炭素の哺乳動物に対する急性毒性は、経口投与では種々の動物で比較的弱く、LD₅₀ はラットで 3,188 mg/kg、マウスで 2,780 ~ 3,020 mg/kg である。

二硫化炭素は反復投与毒性試験において中枢及び末梢神経系、心臓、血液、肝臓、腎臓、生殖器など多くの器官に影響を及ぼしている。吸入暴露での NOAEL は、心臓への影響を指標としたラットを用いた 3 か月間吸入暴露実験の 3.2 ppm (Antov et al., 1985) である。経口投与では NOAEL を求めることができる試験は得られていない。

生殖毒性としては、妊娠 6-20 日目のラットに 0、100、200、400、800 ppm (0、317、634、1,268、2,536 mg/m³) を吸入暴露した実験で、F₀ の 400 ppm 以上の投与群で体重増加抑制、F₁ の 400 ppm 以上の投与群で体重減少、内反足、800 ppm の投与群で胸骨の未骨化がみられており、NOAEL は 200 ppm (634 mg/m³) である。経口投与での LOAEL は、妊娠 6~19 日目のウサギに 14 日間経口投与した実験の 25 mg/kg/日である。なお、本物質は胎盤通過性並びに乳汁移行性を有し、実験動物において母動物に対する毒性用量で催奇形性、また毒性用量に近い用量で胎児毒性を示す。

遺伝毒性については、二硫化炭素は、*in vitro* での遺伝子突然変異、染色体異常の試験、*in vivo* での染色体異常、優性致死、精子形態異常、伴性劣性致死等の多くの試験で陰性の結果が得られている。しかし、*in vitro* でのヒトリンパ球を用いた姉妹染色分体交換、*in vivo* でのラットに LD₅₀ の 1/10 の用量を経口投与した染色体異常試験は陽性の結果が得られており、遺伝毒性の有無については明確に判断できない。

発がん性については、ヒトでの報告はなく、実験動物で短期発がん実験として、A/J マウスに二硫化炭素を 6 か月間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入暴露した実験が報告されているが、肺腺腫がみられているもののその発生頻度が低く対照群と差がないことから、本物質は発がん性を有しないものと考えられている。国際機関等では二硫化炭素の発がん性を評価していない。

9. リスク評価

9.1 環境中の生物に対するリスク評価

環境中の生物に対するリスク評価は、水生生物を対象とし、その影響を 3 つの栄養段階 (藻類・甲殻類・魚類) で代表させる。リスク評価は、無影響濃度等 (NOEC、LC、EC) を推定環境濃度 (EEC) で除した値である暴露マージン (MOE) と無影響濃度等として採用した試験結果の不確実係数積を比較することにより行う。

9.1.1 リスク評価に用いる推定環境濃度

本評価書では、二硫化炭素の EEC として、環境庁の 2000 年度の測定結果を適切と判断し、AA~C 類型における測定値の 95 パーセンタイルである 0.35 µg/L を用いた (6.3 参照)。

9.1.2 リスク評価に用いる無影響濃度

リスク評価に用いる二硫化炭素の水生生物に対する無影響濃度等を表 9-1 に示す。3 つの栄養段階を代表する生物種 (藻類、甲殻類、魚類) のいずれについても急性毒性試験結果 (van Leeuwen et al, 1985) を用いた (7. 参照)。

これらの結果から、二硫化炭素の環境中の水生生物に対するリスク評価に用いる無影響濃度として、最も低濃度から影響のみられた甲殻類であるオオミジンコに対する遊泳阻害を指標とした 48 時間 EC₅₀ の 2.1 mg/L (van Leeuwen et al, 1985) を採用した。

表 9-1 二硫化炭素の水生生物に対する無影響濃度等

生物レベル	生物種	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
藻類	<i>Chlorella pyrenoidosa</i> (クロレラ)	96 時間 EC ₅₀ 生長阻害 (P'イマス)	10.6	van Leeuwen et al, 1985
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> (オミジノ)	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	2.1	van Leeuwen et al, 1985
魚類	<i>Poecilia reticulata</i> (グッピー)	96 時間 LC ₅₀	4.0	van Leeuwen et al, 1985

太字はリスク評価に用いたデータを示す

9.1.3 暴露マージンの算出

二硫化炭素の環境中の水生生物に対する MOE を、甲殻類の遊泳阻害を指標とした 48 時間 EC₅₀ の 2.1 mg/L を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{EC}_{50} / \text{EEC} \\ &= 2,100 (\mu\text{g/L}) / 0.35 (\mu\text{g/L}) \\ &= 6,000 \end{aligned}$$

不確実係数: 室内試験の結果から野外での影響を推定するための不確実係数 (10)

急性毒性試験結果から長期毒性試験結果を推定するための不確実係数 (100)

不確実係数積: 1,000

9.1.4 環境中の生物に対するリスク評価結果

算出された MOE は 6,000 であり、不確実係数積 1,000 より大きく、二硫化炭素の EEC において、現時点では環境中の水生生物に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

9.2 ヒト健康に対するリスク評価

ヒト健康に対するリスク評価は、我が国の住民を対象とする。二硫化炭素のヒトにおける定量的な健康影響データは限られているため、ヒト健康に対するリスク評価には動物試験データを用いることとする (8.参照)。リスク評価は、実験動物に対する無毒性量等 (NOAEL、LOAEL) を推定摂取量で除した値である MOE と、評価に用いた毒性試験結果の不確実係数積を比較することにより行う。

9.2.1 ヒトの推定摂取量

二硫化炭素は、主に飲料水、食物及び大気を通じてヒトに摂取されることが推定され、それぞれの経路からの 1 日推定摂取量を表 9-2 に示す (6.5 参照)。

吸入、経口及び全経路のヒトの体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 26、0.14 及び 26 $\mu\text{g/kg/日}$ をヒト健康に対するリスク評価に用いた。

表 9-2 二硫化炭素の1日推定摂取量

摂取経路		1日推定摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	体重 1 kg あたりの 1日推定摂取量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)
吸入	大気 (呼吸)	1,300	26
経口	飲料水	1.0	0.14
	食物 (魚類)	5.8	
	小計	6.8	
全経路	合計	1,300	26

9.2.2 リスク評価に用いる無毒性量

二硫化炭素の反復投与毒性に関しては、中枢及び末梢神経系、心臓、血液、肝臓、腎臓、生殖器など多くの器官に影響を及ぼしている。

二硫化炭素の反復投与毒性試験において、吸入経路ではラットに5時間/日、5日/週、3か月間暴露させた実験での心筋の水腫及び出血を指標としたNOAEL 3.2 ppmを用いた (Antov et al., 1985)。暴露時間 (1日5時間、週5日) とラットの1日呼吸量 ($0.26 \text{ m}^3/\text{日}$)、平均体重 (0.35 kg)、吸収率 (100%) を用いて、24時間、週7日連続暴露に相当するNOAELに換算し直すと、 $1.1 (\text{mg}/\text{kg}/\text{日})^1$ となる。

経口投与では、NOAELは得られておらず、1用量群のみの試験であるが、ラットを用いて60日間経口投与した実験 (Pilarska et al., 1973) で貧血、好酸球の減少、網状赤血球数の増加がみられ、LOAEL 25 mg/kg/日がある。しかし、この試験については論文が入手できず、信頼性を確認出来ないため、本評価書では採用しなかった。

生殖・発生毒性として、吸入経路では、妊娠6~20日目のラットの吸入暴露試験で体重減少、内反足を指標としたNOAELは200 ppm ($634 \text{ mg}/\text{m}^3$) (Saillenfait et al., 1989) が得られている。また経口経路では、妊娠6~19日目のウサギに14日間経口投与した実験の吸収胚の増加を指標としたLOAEL 25 mg/kg/日 (Jones-Price et al., 1984b) が得られている。経口投与では、反復投与試験のNOAELは得られていないので、ウサギに14日間経口投与した実験のLOAEL 25 mg/kg/日をリスク評価に用いた。

なお、米国EPAは吸入経路では労働暴露のデータを、経口経路ではウサギの催奇形性試験のNOEL 20 ppmを用いている (Hardin et al., 1981)。また、カナダ環境省及び保健省は経口経路においてウサギの生殖発生毒性試験のLOAEL 25 mg/kg/日を用いている (Jones-Price et al., 1984b)。我が国の環境省では、吸入経路でヒトの10~15年間吸入試験のLOAEL $10 \text{ mg}/\text{m}^3$ (Martynova et al., 1976) を、経口経路では米国EPAと同試験結果のNOEL 20 ppmを用いている。

なお、IPCS、EU、オーストラリア保健・高齢者担当省では二硫化炭素のリスク評価を実施していない。

1) $10.14 (\text{mg}/\text{m}^3) \times 0.26 (\text{m}^3/\text{日}) \times 5 (\text{h}) / 24 (\text{h}) \times 5 (\text{日}) / 7 (\text{日}) \times 1 / 0.35 (\text{kg}) = 1.1 (\text{mg}/\text{kg}/\text{日})$

9.2.3 暴露マージンの算出

二硫化炭素は、ヒトに対して主に吸入経路からの摂取が推定される。ここでは吸入の摂取量に対する MOE を算出した (表 9-3)。なお、生殖・発生毒性については、吸入暴露では反復投与毒性以上の値であるが、経口投与では反復投与毒性試験の NOAEL は得られていないので、経口経路による MOE を算出した。

a. 反復投与毒性に対する吸入経路での暴露マージン

ラットを用いた 3 か月間吸入反復暴露試験の NOAEL 3.2 ppm (換算値:1.1 mg/kg/日)を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{NOAEL の換算値} / \text{ヒト体重 1 kg あたりの 1 日吸入摂取量} \\ &= 1,100 (\mu\text{g/kg/日}) / 26 (\mu\text{g/kg/日}) \\ &= 42 \end{aligned}$$

不確実係数: 動物とヒトの種差についての不確実係数 (10)

個人差についての不確実係数 (10)

試験期間についての不確実係数 (5)

不確実係数積:500

b. 生殖・発生毒性に対する暴露マージン

妊娠 6~19 日目のウサギに 14 日間経口投与した実験の LOAEL 25 mg/kg/日を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{LOAEL} / \text{ヒト体重 1 kg あたりの 1 日経口摂取量} \\ &= 25,000 (\mu\text{g/kg/日}) / 0.14 (\mu\text{g/kg/日}) \\ &= 180,000 \end{aligned}$$

不確実係数: 動物とヒトの種差についての不確実係数 (10)

個人差についての不確実係数 (10)

LOAEL を用いたことによる不確実係数 (10)

不確実係数積:1,000

表 9-3 二硫化炭素の暴露マージンと不確実係数積

毒性	摂取経路	体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 ($\mu\text{g/kg/日}$)	NOAEL (mg/kg/日)	MOE	不確実係数積
一般毒性	吸入	26	1.1 ¹⁾	42	500 ³⁾
	経口	0.14	-	-	-
発生毒性	経口	0.14	25 ²⁾	180,000	1,000 ⁴⁾

1) NOAEL の換算値 = $10.14 (\text{mg/m}^3) \times 0.26 (\text{m}^3/\text{日}) \times 5 (\text{h}) / 24 (\text{h}) \times 5 (\text{日}) / 7 (\text{日}) \times 1 / 0.35 (\text{kg})$
= 1.1 (mg/kg/日)

2) LOAEL の値を用いた

3) 種差 (10) \times 個人差 (10) \times 試験期間 (5)

4) 種差 (10) \times 個人差 (10) \times LOAEL の使用 (10)

9.2.4 ヒト健康に対するリスク評価結果

表 9-3 に示したように、二硫化炭素の吸入経路での MOE 42 は不確実係数積 500 より小さいため、現時点ではヒト健康に悪影響を及ぼすことが示唆され、詳細な調査、解析及び評価等を行う必要がある候補物質である。長期毒性試験を実施するとともに、高排出事業所周辺を中心とした詳細な暴露情報の収集、解析を行う必要がある。また、高い暴露が想定される場合には、疫学調査に基づいた詳細な検討が望ましい。なお、生殖・発生毒性の MOE 180,000 は不確実係数積 1,000 より大きいため、現時点ではヒト健康に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

文 献 (文献検索時期：2001年4月)¹⁾

- Aaserud, O., Hommeren, O.J., Tvedt, B., Nakstad, P., Mowe, G., Efskind, J., Russell, D., Jorgensen, E. B., Nyberg-Hansen, R.; Rootwelt, K. and Gjerstad, L. (1990) Carbon disulfide exposure and neurotoxic sequelae among viscose rayon workers. *Am. J. Ind. Med.*, **18**, 25-37.
- Adkins, B. Jr., Van Stee, E.W., Simmons, J.E. and Eustis, S.L. (1986) Oncogenic response of strain A/J mice to inhaled chemicals. *J. Toxicol. Environ. Health*, **17**, 311- 322.
- Alpers, B.J. and Lewey, F.H. (1940) Changes in the nervous system following carbon disulfide poisoning in animals and in man. *Arch Neural. Psychiat.*, **44**, 725-739.
- Antov, G., Kazakova, B., Spasovski, M., Zaikov, K., Parlapanova, M., Pavlova, S. and Stefanova, M. (1985) Effect of carbon disulphide on the cardiovascular system. *J. Hyg. Epidemiol., Microbiol. Immunol.*, **29**, 329-335.
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (1996) Toxicological profile for Carbon disulfide, Atlanta, GA.
- Balcarova, O. (1991) Ten year epidemiological study of ischaemic heart disease (IHD) in workers exposed to carbon disulfide. *Sci. Total Environ.*, **101**, 97-99.
- Beauchamp, R. O. Jr., Bus, J. S., Popp, J. A., Boreiko, C. J. and Goldberg, L. (1981) A critical review of the literature on carbon disulfide toxicity. *CRC Crit. Rev. Toxicol.*, **11**, 169-278.
- Beliles, R.P., Brusick, D.J. and Mecler, F.J. (1980) Teratogenic – mutagenic risk of workplace contaminants: trichloroethylene, perchloroethylene, and carbon disulfide. *Nat. Tech. Inform. Serv.* 1-225.
- Bergman, K., Danielsson, B.R.G. and d'Argy, R. (1984) Tissue disposition of carbon disulfide: I. Whole-body autoradiography of ³⁵S and ¹⁴C-labelled carbon disulfide in adult male mice. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **54**, 141-151.
- Bond, E.J., Butler, W. H., de Matteis, F. and Barnes, J. M. (1969) Effects of carbon disulphide on the liver of rats. *Brit. J. Ind. Med.*, **26**, 335-337.
- Brieger, H. (1941) The effects of carbon disulfide on the blood corpuscles. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, **23**, 388-396.
- Cai, S.X. and Bao, Y.S. (1981) Placental transfer, secretion into mother milk of carbon disulphide and the effects on material function of female viscose rayon workers. *Ind. Health*, **19**, 15-29.
- Candura, F., Mannucci, P.M., Craveri, A., Lanfredini, M. and Tornaghi, G. (1981) A study on blood coagulation factors, fibrinolysis and platelet function in workers exposed to carbon disulfide. *G. Ital. Med. Lav.*, **3**, 127-130.
- Caroldi, S. Magos, L., Jarvis, J., Forshaw, P. and Snowden, R. T. (1987) The potentiation of the non-behavioural effects of amphetamine by carbon disulphide. *J. Appl. Toxicol.*, **7**, 63-66.
- Cassitto, M.G., Camerino, D., Imbriani, M., Comtardi, T., Masera, L. and Gilioli, R. (1993) Carbon

¹⁾ データベースの検索を2001年4月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。また、2004年4月に国際機関等による新たなリスク評価書の公開の有無を調査し、ケーススタディとして採用すべき文献を入手した際には追加した。

- disulfide and central nervous system: A 15-year neurobehavioral surveillance of an exposed population. *Environ. Res.*, **63**, 252-263.
- Cavalleri, A., Djuric, D., Maugeri, U., Brankovic, D., Visconti, E. and Rezman, I. (1967) 17-Ketosteroids and 17-hydroxycorticosteroids in the urine of young workers to carbon disulphide, *Toxicology of carbon disulphide*, Amsterdam, Excerpta Medica, 86-91.
- Chandra, S. V., Butler, W. H. and Magos L. (1972) The effects of carbon disulphide on the myocardium of the rat. *Exp. Mol. Pathol.*, **17**, 249-259.
- Chengelis, C.P. and Neal, R.A. (1987) Oxidative metabolism of carbon disulfide by isolated rat hepatocytes and microsomes. *Biochem. Pharmacol.* **36**, 363-368.
- Chu, C.C., Huang, C.C., Chen, R.S. and Shih, T.S. (1995) Polyneuropathy induced by carbon disulphide in viscose rayon workers. *Occup. Environ. Med.*, **52**, 404-407.
- Clerici, W.J. and Fechter, L.D. (1999) Effects of chronic carbon disulfide inhalation on sensory and motor function in the rat. *Neurotoxicol. Teratol.*, **10**, 249-255.
- Cohen, A.E., Paulis, H.J., Keenan, R.G. and Scheel, L.D. (1958) Skin absorption of carbon disulfide vapor in rabbits. *Arch. Ind. Health*, **17**, 164-169.
- Colombi, A., Maroni, M., Picchi, O., Rota, E., Castano, P. and Foa, V. (1981) Carbon disulfide neuropathy in rats. A morphological and ultrastructural study of degeneration and regeneration. *Clin. Toxicol.*, **18**, 1463-1474.
- Corsi, G., Maestrelli, P., Picotti, G., Manzoni, S. and Negrin, P. (1983) Chronic peripheral neuropathy in workers with previous exposure to carbon disulphide. *Brit. J. Ind. Med.*, **40**, 209-211
- Dalvi, R.R., Poore, R.E. and Neal, R.A. (1974) Studies of the metabolism of carbon disulfide by rat liver microsomes. *Life Sci.*, **14**, 1785-1796.
- Danieleson, B.R., Bergman, K. and D'Argy, R. (1984) Tissue disposition of carbon disulfide: 2. Whole-body autoradiography ³⁵S- and ¹⁴C-labelled carbon disulfide in pregnant mice. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **54**, 233-240.
- De Laey, J.J., De Rouck, A., Priem, H. and Vanhoorne, M. (1980) Ophthalmological aspects of chronic CS₂ intoxication. *Int. Ophthalmol.*, **3**, 51-56.
- De Matteis, F. and Seawright, A. A. (1973) Oxidative metabolism of carbon disulphide by the rat: Effect of treatment which modify the liver toxicity of carbon disulphide. *Chem. Biol. Interact.*, **6**, 375-388.
- De Rouck, A., De Laey, J.J., Van Hoorne, M., Pahtak, A. and Devuyt, A. (1986) Chronic carbon disulphide poisoning: a year follow-up study of the ophthalmological signs. *Int. Ophthalmol.*, **9**, 17-27.
- Donner, M., Falck, K., Hemminki, K. and Sorsa, M. (1981) Carbon Disulfide is not Mutagenic in Bacteria or *Drosophila*. *Mutat. Res.*, **91**, 163-166.
- Drexler, H., Goen, T. and Angerer, J. (1995a) Carbon disulphide II. Investigations on the uptake of CS₂ and the excretion of its metabolite 2-thiothiazolidine-4-carboxylic acid of after occupational exposure. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **67**, 5-10.

- Drexler, H., Ulm, K., Hubmann, M., Hardt, R., Goen, T., Mondorf, W., Lang, E., Angerer, J. and Lehnert, G. (1995b) Carbon disulphide, . Risk factors for coronary heart diseases in workers in the viscose industry. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **67**,243-252.
- Dutkiewicz, T. and Baranowska, B. (1967) The Significance of absorption of carbon disulphide through the skin in the evaluation of exposure. *Toxicology of carbon disulphide.*, pp. 50-51.
- E.I. Dupont de Nemours & Co. (1982) Epidemiologic study of coronary heart disease among workers exposed to carbon disulfide at the Clinton and Tecumseh cellophane plants. EPA Doc. No. 86940000847S, NTIS OTS No. 0557257.
- E.I. Dupont de Nemours & Co. (1991) Mortality of Dutch workers exposed to carbon disulfide. EPA Doc. No. 86940000852, NTIS OTS No. 0557262
- E.I. DuPont de Nemours & Co.(1981) Upper respiratory tract irritation study of carbon disulfide in rats.Haskell Laboratory, EPA Doc.No. 86940000850, NTIS OTS No.0557260.
- E.I. DuPont de Nemous & Co. (1937) The absorption of carbon disulfide from air by dogs. EPA Doc. No.86940000858, NTIS OTS No.0557268.
- Elf Atochem North America Inc (1983) 90-day vapor inhalation toxicity study of carbon disulfide in fischer 344 rats, toxigenics, Study No. 420-0711A, EPA Doc. No. 86940000794, NTIS OTS No. 0557204.
- Eskin, T. A., Merigan, W. H. and Wood, R. W. (1988) Carbon disulfide effects on the visual system: II. Retinogeniculate degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **29**, 519-527.
- Ferraro, A., Jervis, G.A. and Flicker, D.J. (1941) Neuropathologic changes in experimental carbon disulfide poisoning in cats. *Arch Pathol.*, **32**, 723-738.
- Formanek, J., Vanickova, M., Plenova, J. and Holoubkova, E. (1976) The effect of some industrial toxic agents on EEG frequency spectra in rats. In: *Adverse effects of environmental chemicals and psychotropic drugs*. Vol. II. pp. 257-268. Horvath, M., Elsevier, Amsterdam.
- Freundt, K.J., Schnapp, E. and Dreher, W. (1975) Pharmacokinetics of inhaled carbon disulphide in rats in relation to inhibitory effect on the side-chain oxidation of hexobarbital. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **35**, 173-186.
- Frumkin, H (1998) Multiple system atrophy following chronic carbon disulfide exposure. *Environmental Health Perspectives.*, **106**, 611-613.
- Gandhi, D.N. and Venkatakrisna-Bhatt, H. (1993) Carbon disulphide induced sensitivity changes of rat anacoccygeus muscle noradrenaline (NA). *Biomed Environ Sci.*, **6**, 223-230.
- Garry, V.F., Nelson, R.L., Griffith, J. and Harkins, M. (1990) Preparation for human study of pesticide applicators: sister chromatid exchanges and chromosome aberrations in cultured human lymphocytes exposed to selected fumigants. *Teratog. Carcinog. Mutag.*, **10**, 21-29.
- GDCh BUA, German Chemical Society-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (1991) Carbon disulfide, BUA Report No.83, S. Hirzel Verlag, Stuttgart.
- Gerhart, J. M., Denny, K. H., Placke, M. E., Bisinger, E. C. (1991) Developmental inhalation toxicity of carbon disulfide (CS₂) in rabbits. *Society of Toxicology, Abstract for the 1991 Annual Meeting*,

Dallas, Texas, February 25- March 1.

- Gherase, G. (1976) Psychological changes in workers exposed to atmospheres containing carbon disulphide. Adverse effects of environmental chemicals and psychotropic drugs, neurophysiological and behavioral tests., **2**, 183-186 Amsterdam..
- Gondzik, M. (1971) Histology and histochemistry of rat testicles as affected by carbon disulfide. Polish Med. J. **10**, 133-139.
- Gosselin, R. E., Smith, R. P. and Hodge, H. C. (1984) Clinical toxicology of commercial products. 5th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, Vol. III, pp. 91.
- Goto, S., Hotta, R. and Sugimoto, K. (1971) Studies on chronic carbon disulfide poisoning.-pathogenesis of retinal microaneurysm due to carbon disulfide,with special reference to a subclinical defect of carbohydrate metabolism. Int. Arch. Arbeitsmed. **28**, 115-126.
- Gottfried, M. R., Graham, D. G., Morgan, M., Casey, H. W. and Bus, J. S. (1985) The morphology of carbon disulfide neurotoxicity. Neurotoxicology., **6**, 89-96.
- Green, E.C. and Hunter, A. (1984) Toxicity of carbon disulfide in developing rats: LD₅₀ values and effects on the hepatic mixed-function oxidase enzyme system., Toxicol. Appl. Pharmacol., **78**, 130-138.
- Gregorczyk, J., Kosmider, K., Wieckowski, B. and Wesolowska, T. (1975) Untersuchungen uber das ausmass der leberlasion der ratten bei experimenteller inhalationstoxikose mit kohlenstoffdisulfid. I. Die analyse der biochemischen veränderungen im blutserum. Int. Arch. Arbeitsmed., **34**, 65-80.
- Harashima, S. and Masuda, Y. (1962) Quantitative determination of absorption and elimination of carbon disulfide through different channels in human body. Int. Arch. Gewerbepath. Geberbehg., **19**, 263-269.
- Haworth, S., Lawlor, T., Mortelmans, K., Speck, W. and Zeiger, E. (1983) Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. Environ. Mutagen., Suppl. 1, 3-142.
- Hedenstedt, A., Rannug, U., Ramel, C. and Wachtmeister, A.C. (1979) Mutagenicity and metabolism studies of 12 thiuram and dithiocarbamate compounds used as in the Swedish rubber industry. Mutat.Res., **68**, 313-325.
- Henschler, D. (Hrsg.) (1975) Schwefelkohlenstoff – Toxikologisch – arbeitsmedizinische Begründungen von MAK – Werten. Verlag Chemie Weinheim.
- Hernberg, S., Nueminen, M. and Tolonen, M. (1973) Excess mortality from coronary heart disease in viscose rayon workers exposed to carbon disulfide. Work Environ. Health, **10**, 93-99.
- Hernberg, S., Partanen T., Nordman, C.H. and Sumari, P. (1970) Coronary heart disease among workers exposed to carbon disulphide. Br . J. Ind. Med., **27**, 313-325.
- Herr, D.W., Vo, K.T., Morgan, D.L. and Sills, R.C. (1998) Carbon disulfide neurotoxicity in rats: VI. Electrophysiological examination of caudal tail nerve compound action potentials and nerve conduction velocity. Neurotoxicology, **19**, 129-146.
- Hoffmann, P. and Muller, S. (1990) Subacute carbon disulfide exposure modifies adrenergic

- cardiovascular actions in rats. Biomed. Biochim. Acta, **49**, 115-120.
- Hoffmann, P. and Klapperstuck, M. (1990) Effects of carbon disulfide on cardiovascular function after acute and subacute exposure of rats. Biomed. Biochim. Acta, **49**, 121-128.
- Huang, C.C., Chu, C.C., Chen, R.S., Lin, S.K. and Shih, T.S. (1996) Chronic carbon disulfide encephalopathy. Eur. Neurol., **36**, 364-368.
- IPCS, The International Programme on Chemical Safety (2000) International Chemical Safety Cards, Geneva.
(<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- Isler, U. M. (1957) Die Nierenveränderungen bei der chronischen Schwefelkohlenstoffvergiftung der Ratte (Beitrag zur Frage der Gefäßtoxizität des CS₂). Z. Ges. Exp. Med., **128**, 314-328.
- Jarvisalo, J., Savolainen, H. and Elovaara, E. (1977) The *in vivo* toxicity of CS₂ to liver microsomes: Bindings of labeled CS, and changes of the microsomal enzyme activities. Acute Pharmacol. Toxicol., Suppl., **40**, 329-336.
- Jirmanova, I. and Lukas, E. (1984) Ultrastructure of carbon disulfide neuropathy. Acta Neuropathol., **63**, 255-263.
- Johnson, B.L., Boyd, J., Burg, J.R., Lee, S.T., Xintaras, C. and Albright, B.E. (1983) Effect on the peripheral nervous system of workers exposure to carbon disulfide. Neurotoxicology, **4**, 53-66.
- Jones-Price, C., Wolkowski-Tyl, R. and Marr, M. C. (1984a) Teratologic evaluation of carbon disulfide. Administered to CD rats on gestational days 6 through 15. NTIS Document No. PB84-192343 (Abstract).
- Jones-Price, C., Wolkowski-Tyl, R. and Marr, M. C. (1984b) Teratologic evaluation of carbon disulfide. Administered to New Zealand white rabbits on gestational days 6 through 19. NTIS Document No. PB84-192350, S. 1-54.
- Juntunen, J., Haltia, M. and Linnoila, I. (1974) Histochemically demonstrable non-specific cholinesterase as an indicator of peripheral nerve lesion in carbon disulfide-induced polyneuropathy. Acta Neuropathol., **29**, 361-366.
- Juntunen, J., Linnoila, I. and Haltia, M. (1977) Histochemical and electron microscopic observations on the myoneural junction of rats with carbon disulfide induced polyneuropathy. Scand. J. Work Environ. Health, **3**, 36-42.
- Kamat, S. R. (1994) Comparative medical impact study of viscose rayon workers and adjoining community in relation to accidental leak. Chemical Engineering World, **29**, 107-111.
- Kamel, A.H., Fam, E.Z., Mahdi, M.T. and Sheltawi, E.M. (1975) The Phytotoxic effect of carbon bisulphide, methyl bromide and hydrogen phosphide on the germination of seed of certain field crops, Bull. Entomol. Soc. Egypt, Econ Ser., **8**, 75-80.
- Kanada, M., Miyagawa, M., Sato, M., Hasegawa, H. and Honma, T (1994). Neurochemical profile of effects of 28 neurotoxic chemicals on the central nervous system in rats (1) effects of oral administration on brain contents of biogenic amines and metabolites. Ind. Health, **32**, 145-164.

- Krebs, F. (1991) Determination of the Biologically Harmful Effects of Substances Endangering Water Quality with the Assimilation-Depletion Test (A-D Test). *Deutsche Gewasserkundliche Mitteilungen*, **35**, 161-170.
- Kruse, A., Borch-Johnsen, K. and Pedersen, L. M. (1982) Cerebral damage following a single high exposure to carbon disulphide. *J. Soc. Occup. Med.*, **32**, 44-45.
- Lam, C.W. and Distefano, V. (1982) Behavior and characterization of blood carbon disulfide in rats after inhalation. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **64**, 327-334.
- Lancranjan, I., Popescu, I. and Klepsch, J (1969) Changes of the gonadic function in chronic disulphide poisoning. *Med. Lavoro.*, **60**, 566-571.
- Lancranjan, I., Sukmansky, M., Stanuca, L., Antonescu, C. and Popescu, H. I. (1972) Study of the thyroid function in chronic carbon disulphide poisoning. *Med. Lavoro.*, **63**, 123-125.
- Lehotzky, K., Szeberenyi, J.M., Ungvary, Gy. and Kiss, A. (1985) Behavioural effects of prenatal exposure to carbon disulphide and to aromatol in rats. *Arch. Toxicol., Suppl.* **8**, 442-446.
- Le, J.-Y. and Fu, X.-M. (1996) Human sperm chromosome analysis - study on human sperm chromosome mutagenesis induced by carbon disulfide. *Biomed. Environ. Sci.*, **9**, 37-40.
- Lewey, F.H. (1941) Neurological medical and biochemical signs and symptoms indicating chronic industrial carbon disulfide absorption. *Ann. Int. Med.*, **15**, 869-883.
- Lewey, F. H., Alpers, B.J., Bellet, S., Creskoff, A.J., Drabkin, D.L., Ehrich, E., Frank, J.H., Jonas, L., McDonald, R., Montgomery, E. and Reinhold, J.G. (1941) Experimental chronic carbon disulfide poisoning in dog. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, **23**, 415-436.
- Lilis, R (1974) Behavioral effects of occupational carbon disulfide exposure. NIOSH 74-126 PB259-3 ,51-59.
- Lyman, W.J. et al. (1990) Handbook of Chemical Property Estimation Methods. Amer. Chem. Soc., Washington, DC. (U.S. NLM: HSDB, 2004 から引用)
- Mackay, D., Paterson, S. and Shiu, W.Y. (1992) Generic models for evaluating the regional fate of chemicals. *Chemosphere*, **24**, 695-717.
- MacMahon, B. and Monson R. R. (1988) Mortality in the US rayon industry. *J. Occup. Med.*, **30**, 698-705.
- Magos, L. and Butler, W. H. (1972) Effect of phenobarbitone and starvation on hepatotoxicity in rats exposed to carbon disulphide vapour. *Br. J. Ind. Med.*, **29**, 95-98.
- Magos, L., Green, A. and Jarvis, J.A.E. (1974) Half life of CS₂ in rats in relation to its effect on brain catecholamines. *Int. Arch. Arbeitsmed.*, **32**, 289-296.
- Magos, L. and Jarvis J.A.E. (1970) The effects of carbon disulphide exposure on brain catecholamines in rats. *Br. J. Pharmacol.* **39**, 26-33.
- Maroni, M., Colombi, A., Rota, E., Antonini, C., Picchi, O., Foa, V., Caimi, L., Tettamanti, G. and Castano, P. (1979) Biochemical and morphological investigations on nervous tissue of rats inhaling carbon disulfide. *Med. Lav.*, **70**, 443-451.
- McKee, R.W., Kiper, C., Fountain, J.H., Riskin, A.M. and Drinker, P. (1943) A solvent vapor, carbon

- disulfide absorption, elimination, metabolism and mode of action. *J. Am. Med. Assoc.*, **122**, 217-222.
- Mckenna, M.J. and Distefano, V. (1977) Carbon disulfide. I. The metabolism of inhaled carbon disulfide in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **202**, 245-252.
- Merck (2001) *The Merck Index*, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Merigan, W.H., Wood, R.W., Zehl, D. and Eskin, T.A. (1988) Carbon disulfide effects on the visual system. *Ophthalmol. Vis. Sci.* **29**, 512-518.
- Meyer, C.R. (1981) Semen quality in workers exposed to carbon disulfide compared to a control group from the same plant. *J. Occup. Med.*, **23**, 435-439.
- Moore, L. (1982) Carbon disulfide hepatotoxicity and inhibition of liver microsome calcium pump. *Biochem. Pharmacol.*, **31**, 1465-1467.
- Moorman, M.P., Sills, R.C., Collins B.J. and Morgan, D.L. (1998) Carbon disulfide neurotoxicity in rats: . Toxicokinetics. *Neuro Toxicology*, **19**, 89-98.
- Moser, V.C., Phillips, P.M., Morgan, D.L. and Sills, R.C. (1998) Carbon disulfide neurotoxicity in rats: VII. Behavioral evaluations using a functional observational battery. *Neurotoxicology.*, **19**, 147-158.
- Nakamura, K., Harada, M., Tatetsu, S., Miyagawa, T., Tsukayama, T., Kawano, K., Kabashima, K., Hirata, M. and Toya, G. (1974) A Clinical study on chronic carbon disulfide poisoning. *Psychiatr. Neurol. Jpn.*, **76**, 243-273.
- Nurminen, M. and Hernberg, S. (1985) Effects of intervention on the cardiovascular mortality of workers exposed to carbon disulphide: a 15 year follow up. *Brit. J. Ind. Med.*, **42**, 32-35.
- Nurminen, M. (1976) Survival experience of a cohort of carbon disulphide exposed workers from an eight-year prospective follow-up period. *Internat. J. Epidemiol.*, **5**, 179-185.
- Omae, K., Takebayashi, T., Nomiyama, T., Ishizuka, C., Nakashima, H., Uemura, T., Tanaka, S., Yamauchi, T., O'uchi, T., Horichi, T. and Sakurai, H. (1998) Cross-sectional observation of the effects of carbon disulfide on arteriosclerosis in rayon manufacturing workers. *Occup. Environ. Med.*, **55**, 468-472.
- Opacka, J., Wronska-nofer, T., Kolalowski, J. and Opalska, B. (1985) Effect of alcohol intake on some disturbances induced by chronic exposure to carbon disulphide in rats, . Biochemical and ultrastructural alterations in the peripheral nerves. *Toxicol. Lett.*, **24**, 171-177.
- PAI (1991) Developmental toxicology report: Developmental inhalation toxicity study of carbon disulfide in the New Zealand white rabbit. Frederick, MD: Pathology Associates, Inc.
- Pappolla, M., Penton, R., Weis, H.S., Miller, C.H. Jr., Sahenk, Z., Autilio-Gambetti, L. and Gambetti, P. (1987) Carbon disulfide axonopathy. Another experimental model characterized by acceleration of neurofilament transport and distinct changes of axonal size. *Brain Res.*, **424**, 272-280.
- Patel, K. G., Gautam, A. K. and Vaghasia, Y. V. (1999) Carbon disulphide induced impairments in male reproductive system in rats. *Ind. J. Physiol. Allied Sci.*, **53**, 22-28.
- Peplonsca, B., Dabrowska, N.D., Sobala, W. and Wilczynska, U. (1996) A mortality study of workers

- with reported chronic occupational carbon disulfide poisoning. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health*, **9**, 291-299.
- Pergal, M., Vukojevic, N. and Cirin-Popov, N. (1972a) Carbon disulfide metabolites excreted in the urine of exposed workers. *Arch. Environ. Health*, **25**, 38-41.
- Pergal, M., Vukojevic, N., Sad, N. and Djuric, D. (1972b) II. Isolation and identification of thiocarbamide. *Arch. Environ. Health*, **25**, 42-44.
- Phillips Petroleum Co. (1983) 90-day vapor inhalation toxicity study of carbon disulfide in B6C3F1 mice. Toxigenics INC., report No. 420-0711C. EPA Doc. No. 86940000267, NTIS OTS No. 0572370.
- Pilarska, K., Cwajda, H. and Woyke, M. (1973) [Effect of carbon disulfide on the hematopoietic system of rats. I. Evaluation of peripheral blood.] *Acta Haematol. Pol.* 4:1. (Polish, English summary)
- Poucke, L.V., Peteghem, C.V. and Vanhoorne, M. (1990) Accumulation of carbon disulfide metabolites. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **62**, 479-482.
- Putz-Anderson, V., Albright, B., Lee, S. T., Johnson, B. L., Chrislip, D. W., Taylor, B. J., Brightwell, W. S., Dickerson, N., Culver, M., Zentmeyer, D. and Smith, P. (1983) A behavioral examination of workers exposed to carbon disulfide. *Neurotoxicology*, **4**, 67-78.
- Rebert, C.S. and Becker, E. (1986) Effect inhaled carbon disulfide on sensory-evoked potentials of Long-Evans rats. *Neurobehavioral Toxicol. Teratol.* **8**, 533-541.
- Rebert, C.S., Sorenson, S.S. and Pryor, G.T. (1986) Effect inhaled carbon disulfide on sensory-evoked potentials of Fischer-344 rats. *Neurobehavioral Toxicol. Teratol.*, **8**, 543-549.
- Reinhardt, F., Drexler, H., Bickel, A., Claus, D., Angerer, J., Ulm, K., Lehnert, G. and Neundorfer, B. (1997) Neurotoxicity of long-term low-level exposure to carbon disulfide: results of questionnaire, clinical neurological examination and neuropsychological testing. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **69**, 332-338.
- Richter, R. (1945) Degeneration of the basal ganglia in monkeys from chronic carbon disulfide poisoning. *J. Neuropathol. Exp. Neural.*, **4**, 324-353.
- Sakurai, H. (1982) A morbidity of viscose rayon workers exposed to carbon disulfide. *Brit. J. Ind. Med.*, **39**, 39-44.
- Saillenfait, A.M., Bonnet, P. and de Ceaurriz, J. (1989) Effects of inhalation exposure to carbon disulfide and its combination with hydrogen sulfide on embryonal and fetal development in rats. *Toxicol. Lett.*, **48**, 57-66.
- Santodonato, J., Bosch, S., Meylan, W. et al. (1985) Monograph on human exposure to chemicals in the workplace: Carbon disulfide. Syracuse, NY: Syracuse Research Corporation, Center for Chemical Hazard Assessment. Report No. SRC-TC-84-986.
- Savic, S.M. (1967) Influence of carbon disulfide on the eye. *Arch. Environ. Health*, **14**, 325-326.
- Savolainen, H. and Jarvisalo, J. (1977) Effects of acute CS₂ intoxication on protein metabolism in rat brain. *Chem. Biol. Interact.*, **17**, 51-59.
- Seppalainen, A.M. and Linnoila, I. (1976) Electrophysiological findings in rats with experimental

- carbon disulphide neuropathy. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, **2**, 209-216.
- Seppalainen, A.M. and Tolonen, M. (1974) Neurotoxicity of long-term exposure to carbon disulfide in the viscose rayon industry A neurophysiological study. *Work Environ. Health*, **11**, 145-153.
- Simmons, J. E., Sloane, R. A. and Van Stee, E. W. (1988) Hepatic cholesterol metabolism as a function of carbon disulfide concentration and treatment with phenobarbital. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **49**, 427-433.
- Simmons, J. E., Sloane, R. A. and Van Stee, E. W. (1989) Hepatic cholesterol metabolism following exposure to carbon disulfide in phenobarbital-treated rats. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **18**, 678-687.
- Snyderwine, G.E. and Hunter, A. (1987) Metabolism and distribution of ¹⁴C-And ³⁵S-labeled carbon disulfide in immature rats of different ages. *Drug. Metab. Dispos.*, **15**, 289-294.
- Spyker, D. A., Gallanosa, A. G. and Suratt, P. M. (1982) Health effects of acute carbon disulfide exposure. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, **19**, 87-93.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) HenryWin Estimation Software, ver. 3.10, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- Stanosz, S., Bielewicz, W., Kuligowski, D. and Kosciuszkiwicz, B. (1994) Morbidity and mortality of workers chronically exposed to carbon disulfide. *Ann. Agric. Environ. Med.*, **1**, 36-38.
- Strittmatter, C.F., Peters, T.Jr. and McKee, R.W. (1950) Metabolism of labeled carbon disulfide in guinea pigs and mice. *Ind. Hyg. Occup. Med.*, **1**, 54-64.
- Sugimoto, K., Goto, S. and Hotta, R. (1976) An epidemiological study on retinopathy due to carbon disulfide – CS₂ exposure level and development of retinopathy. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **37**, 1-8.
- Sugimoto, K., Goto, S., Taniguchi, H., Baba, T., Raitta, Ch., Tolonen, M. and Hernberg, S. (1977) Ocular fundus photography of workers exposed to carbon disulfide – A comparative epidemiological study between Japan and Finland. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **39**, 97-101.
- Sugimoto, K., Goto, S., Kanda, S., Taniguchi, H., Nakamura, K. and Baba, T. (1978) Studies on angiopathy due to carbon disulfide- Retinopathy and index of exposure dosages. *Scand. J. Work Environ. Health*, **4**, 151-158.
- Sugimoto, K., Seki, Y., Goto, S., Karai, I., Lian, Y.X., Lu, P.K., Ding, X.J., Li, M.Q. and Gu, X.Q. (1984) An epidemiological study on carbon disulfide angiopathy in Chinese viscose rayon factory. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **54**, 127-134.
- Swaen, G. M., Braun, C. and Slangen, J. J. (1994) Mortality of Dutch workers exposed to carbon disulfide. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **66**, 103-110.
- Sweetnam, P.M., Taylor, S.W.C. and Elwood, P.C. (1987) Exposure to carbon disulphide and ischaemic heart disease in a viscose rayon factory. *Br. J. Ind. Med.*, **44**, 220-227.

- Szendzikowski, S., Stetkiewicz, J., Wroriska-Nofer, T. and Zdrajkowska, I. (1973) Structural Aspects of experimental carbon disulfide neuropathy. *Int. Arch.Arbeitsmed.*, **31**, 135-149.
- Takebayashi, T., Nishiwaki, Y., Nomiyama, T., Uemura, T., Yamauchi, T., Tanaka, S., Sakurai, H., Omae, K. and the Japanese Rayon Workers' Health Study Group. (2003a) Lack of relationship between occupational exposure to carbon disulfide and endocrine dysfunction: a six-year cohort study of the Japanese rayon workers. *J. Occup. Health*, **45**, 111-118
- Takebayashi, T., Nishiwaki, Y., Uemura, T., Nakashima, H., Nomiyama, T., Sakurai, H. and Omae, K. (2003b) A six-year follow-up study of the subclinical effects of carbon disulfide exposure on the cardiovascular system. *Occup. Environ. Med.* (in press)
- Takebayashi, T., Omae, K., Ishizuka, C., Nomiyama, T. and Sakurai, H. (1998) Cross-sectional observation of the effects of carbon disulfide on the nervous system, endocrine system, and subjective symptoms in rayon manufacturing workers. *Occup. Environ. Med.*, **55**, 473-479.
- Tarkowski, S. and Sobczak, H. (1971) Oxidation and phosphorylation processes in brain mitochondria of rats exposed to carbon disulfide. *J. Neurochem.*, **18**, 177-182.
- Taylor, G.E. and Selvidge, W.J. (1984) Phytotoxicity in bush bean of five sulfur-containing gases released from advanced fossil energy technologies. *J. Environ. Qual.*, **13**, 224-230.
- Teisinger, J. and Soucek, B. (1949) Absorption and elimination of carbon disulfide in man. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, **31**, 67-73.
- Tepe, S. J. and Zenick, H. (1984) The effects of carbon disulfide on the reproductive system of the male rat. *Toxicology*, **32**, 47-56.
- Tiller, J.R., Schilling, R.S.F. and Morris, J.N. (1968) Occupational toxic factor in mortality from coronary heart disease. *Brit. Med. J.*, **4**, 407-411.
- Tilson, H.A., Cabe, P.A., Ellinwood, E.H.Jr. and Gonzalez, L.P. (1979) Effects of carbon disulfide on motor function and responsiveness to d-amphetamine in rats. *Neurobehav. Toxicol.*, **1**, 57-63.
- Tolonen, M., Hernberg, S., Nordman, C.H., Goto, S., Sugimoto, K. and Baba, T. (1976) Angina pectoris, electrocardiographic findings and blood pressure in Finnish and Japanese workers exposed to carbon disulfide. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **37**, 249-264.
- Tolonen, M., Hernberg, S., Nurminen, M. and Tiitola, K. (1975) A Follow-up study of coronary heart disease in viscose rayon workers exposed to carbon disulfide. *Brit. J. Ind. Med.*, **32**, 1-10.
- U.S. NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health (1985) Assessment of the mutagenic potential of carbon disulfide, carbon tetrachloride, dichloromethane, ethylene dichloride, and methyl bromide: a comparative analysis in relation to ethylene dibromide., 4-7, EPA.
- U.S. NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library.
- U.S. NLM, National Library of Medicine (2002) HSDB, Hazardous Substances Data Bank, Bethesda, MD (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用).
- Van der Hoeven, J. C. M., Mak, J. K., Flohr, P. M. and van Knippenberg, J. A. J. (1986) Review of literature on carbon disulfide. Bericht der NOTOX, Hertogenbosch, und D. H. V., Amersfoort,

- an das niederländische Ministerium für Wohnen, Raumplanung und Umwelt, Bereich Umweltschutz; Der Bericht wurde erstellt im Rahmen der Prioritätensetzung unter Alten Stoffen. S., 1-78.
- van Leeuwen, C.J., Maas-Diepeveen, J.L., Niebeek, G., Vergouw, W.H.A., Griffioen, P.S. and Luijken, M.W. (1985) Aquatic toxicological aspects of dithiocarbamates and related compounds. I. Short-term toxicity tests. *Aquat. Toxicol.*, **7**, 145-164.
- van Leeuwen, C.J., Espeldoorn, A. and Mol, F. (1986) Aquatic toxicological aspects of dithiocarbamates and related compounds. . Embryolaval studies with rainbow trout (*Salmo gairdneri*). *Aquat. Toxicol.*, **9**, 129-145.
- Vanhoorne, M. (1981) Preliminary study on toxicity of carbon disulfide and hydrogen disulfide in the Belgian viscose industry., *G. Ital. Med. Lav.*, **3**,57-68.
- Vanhoorne, M. (1994) Epidemiological study of the effects of carbon disulfide on male sexuality and reproduction. *Arch. Environ. Health*, **49**, 273-278.
- Vanhoorne, M., de Bacquer, D. and de Backer, G. (1992) Epidemiological study of the cardiovascular effects of carbon disulfide. *Int. J. Epidemiol.*, **21**, 745-752.
- Vasil'eva, I.A. (1982) Investigation of the action of carbon disulfide on the chromosome apparatus of adult and embryonic rat cells. *Tsoitol. Genet.*, **16**, 57-59.
- Vasilescu, C. and Florescu, A. (1980) Clinical and electrophysiological studies of carbon disulphide polyneuropathy. *J. Neuropathy*, **224**, 59-70.
- Verschuieren, K (2001) Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY.
- Wakatsuki, T. and Higashikawa, H. (1959) Experimental studies on CS₂ and H₂S poisoning the histological changes in hemopoietic organs and other main internal organs. *Shikoku Igaku Zasshi*, **14**, 549-554.
- Wilmarth, K.R., Viana, M.E. and Abou-Donia, M.B. (1993) Carbon disulfide inhalation increases Ca⁺/calmodulin-dependent kinase phosphorylation of cytoskeletal proteins in the rat central nervous system. *Brain Res.*, **628**.293-300.
- Wronska-Nofer, T. (1973) Disturbances of lipids metabolism in rats in dependence upon carbon disulfide concentrations in the air. *Med. Lav.*, **64**, 8-12.
- Yaroslavskii, V. K. (1969) Toxic action of carbon disulfide on reproductive function and potentiation of the effect by tryptophan. *Bull. Exp. Biol. Med. (U.S.S.R.)*, **68**, 1158-1160.
- Zenick, H., Blackburn, K., Hope, E. and Baldwin, D. (1984) An evaluation of the copulatory, endocrinologic, and spermatotoxic effects of carbon disulfide in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **73**, 275-283.
- Zhou, S.Y., Liang, Y. X., Chen, Z.Q. and Wang, Y.L. (1988) Effects of occupational exposure to low-level carbon disulfide (CS₂) on menstruation and pregnancy. *Ind. Health*, **26**, 203-214.

化学工業日報社 (2003) 14303 の化学商品

化学物質評価研究機構 (2001) 化学物質有害性・リスク調査等報告書 - PRTR 法指定化学物質の

環境挙動・生態影響・健康影響 - , 平成 12 年度経済産業省委託研究.

化学物質評価研究機構編 (2002) 化学物質ハザード・データ集, 経済産業省化学物質管理課 監修, 第一法規出版, 東京 (http://www.cerij.or.jp/ceri_jp/koukai/sheet/sheet_indx4.htm, http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home).

環境庁 (1993) 平成 5 年版 化学物質と環境

環境省 (2001a) 平成 12 年度版 化学物質と環境

環境省 (2001b) 水環境中の要調査項目存在状況調査結果 (平成 12 年度調査) (<http://www.env.go.jp/water/>).

経済産業省 (2003) 告示第 53 号 (官報、平成 15 年 3 月 11 日).

経済産業省, 環境省 (2003a) 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 (化学物質排出把握管理促進法) に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について 排出年度: 平成 13 年度 .

経済産業省, 環境省 (2003b) 平成 13 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等の概要 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kohyo/todokedegaisanshutudata.htm).

財務省 (2003) 貿易統計 (<http://www.customs.go.jp/toukei/info/>).

産業技術総合研究所 (2003) 産総研 - 曝露・リスク評価大気拡散モデル (AIST-ADMER) (<http://unit.aist.go.jp/crm/admer/>)

製品評価技術基盤機構 (2002) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 13 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).

製品評価技術基盤機構 (2004) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 15 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).

日本化学工業協会 (2002a) (社) 日本化学工業協会のレスポンシブル・ケアによる PRTR の実施について - 2002 年度化学物質排出量調査結果 - (2001 年度実績).

日本化学工業協会 (2002b) PRTR 対象物質簡易評価システム version2.0

東野晴行, 北林興二, 井上和也, 三田和哲, 米澤義堯 (2003) 曝露・リスク評価大気拡散モデル (ADMER) の開発. 大気環境学会誌, **38**, 100-115.

山形陽, 湯田昭彦, 鈴木邦夫, 根元正, 高橋衛, 土田秀一, 斎藤邦夫, 楠信男 (1966) 二硫化炭素性腎硬化症、とくに糖尿病腎との類似性について-第 1 報腎正検所見, 日本糖尿病学会誌, **9**, 208-217.

吉田 (1955) 体内における二硫化炭素の運命について (第 2 報) チオケトン結合の生成について 労働科学, **31**, 209.

付表 二硫化炭素の急性毒性試験結果

動物種	投与方法	投与量	毒性症状	文献
ラット Wister 雄 250-400g 6-8匹	経口	122、251、373、503、 532 mg/kg	心電図への影響(ウレタン麻酔下) 503 mg/kg 以上:PR 間隔、QT 間隔の有意な延長 532 mg/kg: 心拍数の有意な減少	Hoffman & Klapperstuck, 1990
ラット Wister 雄 250-400g 9-12匹	経口	126、253、506 mg/kg	死亡なし 血圧への影響 126 mg/kg: 24 時間後に血圧上昇 253 mg/kg: 影響なし 506 mg/kg: 5 時間後に血圧低下 心拍数への影響 影響なし	Hoffman & Klapperstuck, 1990
ラット 雄 SD 14 週齢	経口	300 mg/kg (LD ₅₀ 1,200 mg/kg の 1/4)	中脳でのドーパの有意な増加 中脳、視床下部、延髄でのノルアドレナリンの有意な減少 延髄でのドーパミンの有意な増加	Kanada et al., 1994
ラット	経口	1,260 mg/kg	肝臓の肥大、外因性基質代謝の減少。肝細胞壊死は見られない。	Bond et al., 1969
ラット	経口	1,260 mg/kg	肝細胞壊死を伴う肝ミクロソーム Ca ポンプの阻害 (フェノバルビタール前処置)	Moore, 1982
ラット	吸入	101-632 ppm (320-2,000 mg/m ³) 0.5-4 時間	脳内モノアミノオキシダーゼ阻害	Henscher, 1975
ラット	吸入	94.8 ppm (300 mg/m ³) 2 時間	脳内のタンパク質代謝の減少	Savolainen & Jaervisalo, 1977
ラット	吸入	142 ppm (4,500 mg/m ³) 2 時間	肝ミクロソームのシトクロム P450 含量の 50%減少 (フェノバルビタール前処置)	Jarvisalo et al., 1977b
ラット	吸入	632 ppm (2,000 mg/m ³) 4-16 時間	視床下部、副腎におけるドーパミン ヒドロキシラーゼの阻害及びドーパミン含量の増加	Caroldi et al., 1987
ラット	吸入	632 ppm (2,000 mg/m ³) 4 時間	肝細胞壊死 (フェノバルビタール前処置)	Magos & Butler, 1972
ラット	吸入	1,264 ppm (4,000 mg/m ³) 4 時間 × 2 回	心筋におけるカテコールアミン誘発性壊死及び線維化の増加	Chandra et al., 1972
ラット	吸入	284-569 ppm (900-1,800 mg/m ³) 6時間/日 × 1 or 3 日	コレステロールの合成低下、肝細胞壊死 (フェノバルビタール前処置)	Simmons et al., 1988, 1989
ウサギ	吸入	19-63.2 ppm (60-200 mg/m ³)	興奮、呼吸困難、昏睡、麻痺、振戦、ヘモジデリン沈着	Brieger, 1941
ネコ	吸入	2,528-3,160 ppm (8,000-10,000 mg/m ³) 20-40 時間	流涎、不穏、興奮、振戦、中枢神経系における神経細胞のびまん性変性、血管の異常	Ferrao et al., 1941
ラット SD 雌雄 1-40 日齢	腹腔内	375 mg/kg	AST の有意な増加(30、40 日齢)、シトクロム P450、アニリンの水酸化の有意な減少(5、10、20、30、40 日齢)	Green & Hunter, 1984

動物種	投与方法	投与量	毒性症状	文献
ウサギ	皮下	150-2,000 mg/kg	興奮、呼吸困難、昏睡、麻痺、振戦、へモジデリン沈着	Brieger, 1941
ウサギ	筋肉内	150-2,000 mg/kg	興奮、呼吸困難、昏睡、麻痺、振戦、へモジデリン沈着	Brieger, 1941

化学物質の初期リスク評価書

No.10 二硫化炭素

作成経緯

2002年3月	原案作成
2002年12月	有害性評価部分 経済産業省 化学物質審議会管理部・審査部会 第14回安全評価管理小委員会 審議、了承
2003年9月	Ver.0.9(暫定版) 公表
2004年3月	PRTR データを用いた暴露・リスク評価見直し原案作成
2004年7月	有害性評価部分 初期リスク評価指針 Ver.1.0 に基づく修正、及び新たな情報の追加(経済産業省 化学物質審議会管理部・審査部会安全評価管理小委員会に報告)
2005年5月	Ver.1.0 公表

初期リスク評価責任者

プロジェクトリーダー

中西準子

有害性評価外部レビュー

環境中の生物への影響(7章)

九州大学大学院農学研究院

本城凡夫

ヒト健康への影響(8章)

奈良県立医科大学腫瘍病理学教室

堤雅弘

初期リスク評価実施機関, リスク評価担当者

財団法人 化学物質評価研究機構

今田中伸哉
奥田尚子
高久正昭
野坂俊樹
林浩次
飛松潤

独立行政法人 製品評価技術基盤機構

連絡先

財団法人 化学物質評価研究機構 安全性評価技術研究所

〒112-0004 東京都文京区後楽 1-4-25 日教販ビル 7F

tel. 03-5804-6136 fax. 03-5804-6149

独立行政法人 製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター リスク評価課

〒151-0066 東京都渋谷区西原 2-49-10

tel. 03-3468-4096 fax. 03-3481-1959
