

化学物質の初期リスク評価書

Ver. 1.0

No. 71

ホルムアルデヒド

Formaldehyde

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-310

CAS 登録番号：50-00-0

2006年2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。

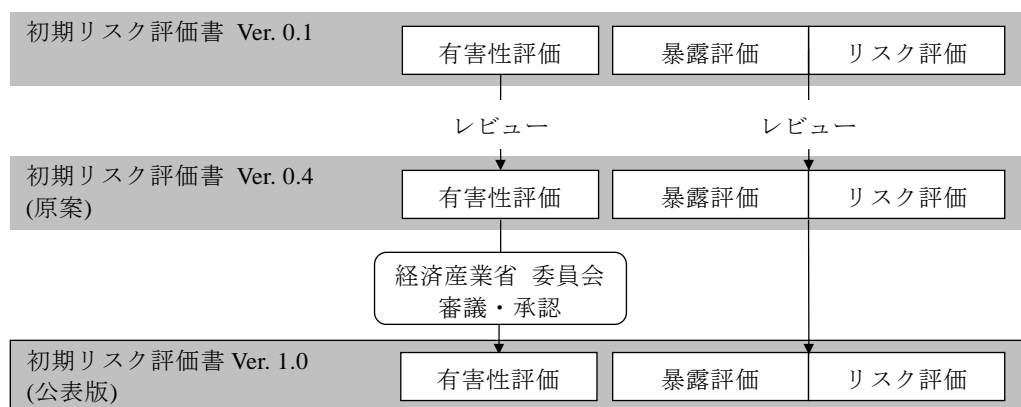
「化学物質の初期リスク評価書」では、環境中の生物及びヒト健康に対する化学物質のリスクについてスクリーニング評価を行い、その結果、環境中の生物あるいはヒト健康に悪影響を及ぼすことが示唆されると判断された場合は、その化学物質に対して更に詳細な調査、解析及び評価等の必要とされる行動の提案を行うことを目的とする。

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

ホルムアルデヒドには、フェノール樹脂、ポリアセタール樹脂や接着剤に用いられるユリア樹脂やメラミン樹脂等の合成樹脂原料、4,4'-ジフェニルメタンジイソシアネート等の合成原料や医薬品類の用途がある。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、ホルムアルデヒドの届出排出・移動量は、2001年度1年間に全国で、大気に549トン、公共用水域に83トン、土壌に36kg排出され、廃棄物として884トン、下水道へ115トン移動している。届出外排出量として対象業種の届出外事業者から1,130トン、非対象業種から915トン、家庭から1トン、移動体から25,207トン排出されたと推計されている。

環境中の生物に対する暴露マージンと初期リスク評価:ホルムアルデヒドの河川水中濃度には、環境庁における1999年度の水質調査結果があり、河川の利水目的類型AA～C水質基準点での河川水中濃度の95パーセンタイルは $2.6\mu\text{g/L}$ 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、 $2.6\mu\text{g/L}$ 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、甲殻類であるミジンコの遊泳阻害に対する48時間 EC_{50} の 5.8mg/L を採用した。暴露マージン(MOE)2,200は、本評価における不確実係数積100より大きく、現時点ではホルムアルデヒド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(室内空気: $140\mu\text{g/m}^3$)、飲料水($76\mu\text{g/L}$ (測定値))、食物($0.49\mu\text{g/g}$ (測定値))を経由したヒトの体重1kgあたりの1日摂取量を吸入、経口経路及び両経路の合計としてそれぞれ56、23、 $79\mu\text{g/kg/日}$ と推定した。慢性影響について、ホルムアルデヒド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として、吸入経路ではサルの26週間吸入暴露試験の鼻甲介粘膜の化生を指標としたNOAEL 0.2 ppm(換算値: 0.039mg/kg/日)を採用し、経口経路では、ラットの2年間飲水投与試験の腺胃の過形成、前胃の限局性角化亢進及び胃炎を指標としたNOAEL 15mg/kg/日 を用いた。また、ホルムアルデヒドを閾値のある発がん物質と仮定し、ラットの24か月間吸入暴露試験における鼻腔の扁平上皮がんの発生増加を指標としたNOAELの6 ppm(換算値: 0.96mg/kg/日)を採用する。その結果、ホルムアルデヒドの経口経路のMOE 650は、ヒト健康に対する評価に用いた毒性試験結果の不確実係数積100より大きい。しかし、吸入経路のMOE 0.70は、不確実係数積200より小さく、ホルムアルデヒドは現時点ではヒト健康に悪影響を及ぼすことが示唆され、優先的に詳細な調査、解析及び評価等を行う必要がある候補物質である。特に、室内空気中濃度について詳細な評価をする必要がある。

なお、ホルムアルデヒドの発がんのメカニズムは十分に理解されていないが、架橋形成と細胞増殖活性が腫瘍発生と密接な関係にあり、ホルムアルデヒドの刺激性に起因する炎症性病変も腫瘍形成に重要な役割を果たしていると推察されることから、閾値が存在するとの見解もある。そこで閾値のある発がん物質と仮定した場合、発がんに対するMOE 17は、不確実係数積

1,000 より小さいため、発がん性についてもホルムアルデヒドはヒト健康に悪影響を及ぼすことが示唆され、詳細なリスク評価が必要な候補物質である。

また、ホルムアルデヒドは、ヒトへの急性影響として上気道への刺激に対する NOAEL が 0.1 mg/m^3 と考えられ、室内空気中濃度がその値を上回っている場合がある。したがって、短期間の高濃度暴露により刺激性のリスクを生じる可能性がある。

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	3
4.1 製造・輸入量等.....	3
4.2 用途情報	3
4.3 排出源情報	4
4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源.....	4
4.3.2 その他の排出源.....	6
4.4 排出経路の推定.....	6
5. 環境中運命	7
5.1 大気中での安定性.....	7
5.2 水中での安定性.....	7
5.2.1 非生物的分解性.....	7
5.2.2 生分解性.....	7
5.2.3 下水処理による除去.....	8
5.3 環境水中での動態.....	8
5.4 生物濃縮性	8
6. 暴露評価	9

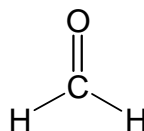
6.1 環境中分布予測.....	9
6.2 環境中濃度	9
6.2.1 環境中濃度の測定結果	9
6.2.2 環境中濃度の推定	13
6.3 水生生物生息環境における推定環境濃度.....	15
6.4 ヒトへの暴露シナリオ	15
6.4.1 環境経由の暴露.....	15
6.4.2 消費者製品経由の暴露	15
6.5 推定摂取量	15
7. 環境中の生物への影響.....	16
7.1 水生生物に対する影響.....	16
7.1.1 微生物に対する毒性.....	16
7.1.2 藻類に対する毒性.....	17
7.1.3 無脊椎動物に対する毒性.....	17
7.1.4 魚類に対する毒性.....	18
7.1.5 その他の水生生物に対する毒性	20
7.2 陸生生物に対する影響.....	21
7.2.1 微生物に対する毒性.....	21
7.2.2 植物に対する毒性.....	21
7.2.3 動物に対する毒性.....	22
7.3 環境中の生物への影響 (まとめ).....	22
8. ヒト健康への影響.....	22
8.1 生体内運命	22
8.2 疫学調査及び事例.....	26
8.3 実験動物に対する毒性.....	35
8.3.1 急性毒性.....	35
8.3.2 刺激性及び腐食性.....	35
8.3.3 感作性	36
8.3.4 反復投与毒性.....	36
8.3.5 生殖・発生毒性.....	41
8.3.6 遺伝毒性.....	42
8.3.7 発がん性.....	45
8.4 ヒト健康への影響 (まとめ)	50
9. リスク評価	52
9.1 環境中の生物に対するリスク評価	52
9.1.1 リスク評価に用いる推定環境濃度	52

9.1.2	リスク評価に用いる無影響濃度	52
9.1.3	暴露マージンの算出	53
9.1.4	環境中の生物に対するリスク評価結果.....	53
9.2	ヒト健康に対するリスク評価	53
9.2.1	ヒトの推定摂取量.....	53
9.2.2	リスク評価に用いる無毒性量	54
9.2.3	暴露マージンの算出	55
9.2.4	ヒト健康に対するリスク評価結果	56
文 献	57

1. 化学物質の同定情報

化学物質排出把握管理促進法におけるホルムアルデヒドは、ホルムアルデヒド及びその水溶液であるホルマリンの総称として用いられている。本評価書では、特に断りがない限り、ホルムアルデヒドとはホルムアルデヒド及びホルマリンの総称を指す。ホルムアルデヒド又はホルマリンを指す場合には、その都度明記する。

- 1.1 物質名 : ホルムアルデヒド
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 2-482
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-310
1.4 CAS登録番号 : 50-00-0
1.5 構造式



- 1.6 分子式 : CH₂O
1.7 分子量 : 30.03

2. 一般情報

2.1 別名

メタナール、メチルアルデヒド、オキシメタン、オキシメチレン、メチレンオキシド
水溶液：ホルマリン

2.2 純度

87～99%以上 (ホルマリンの水分を除いた純度、一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2002)

2.3 不純物

ギ酸 (ホルマリン、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

メタノール^{注)} (～12.5%) (ホルマリン、一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2003)

注：ホルムアルデヒドはホルマリン中では水が付加したメチレングリコール及びその重合体 (HO(CH₂O)_nH) として存在し析出しやすい。メタノールを添加して CH₂(OH)OCH₃ の形にして安定化している (化学物質評価研究機構, 2003)。

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

消防法：指定可燃物可燃性液体類、貯蔵等の届出を要する物質 (含有量 1%以下を除く)

毒劇物取締法：劇物（含有量 1%以下を除く）
 薬事法：劇薬（含有量 1%以下を除く）、化粧品基準 配合禁止（ホルマリン）
 労働基準法：疾病化学物質
 労働安全衛生法：危険物引火性の物、第二種有機溶剤、特定化学物質等第三類物質（含有量 1%以下を除く）、名称等を表示すべき有害物（含有量 1%以下を除く）、名称等を通知すべき有害物
 水道法：水質基準 0.08 mg/L
 大気汚染防止法：特定物質、有害大気汚染物質（優先取り組み物質）
 海洋汚染防止法：有害液体物質 C 類（含有量が 45%以下のもの）
 船舶安全法：腐食性物質（国連番号 2209 のもの：含有量が 25%以上のもの）
 引火性液体類（国連番号 1198 のもの：引火点 60.5℃以下のもの）
 航空法：腐食性物質（国連番号 2209 のもの）
 引火性液体（国連番号 1198 のもの）
 港則法：引火性液体類（国連番号 1198 のもの）
 家庭用品規制法：基準 ① 検出せず（繊維製品のうちおしめ、おしめカバー、よだれ掛け、下着、寝衣、手袋、靴下、中衣、外衣、帽子、寝具であって生後 24 か月以下の乳幼児用のもの）
 ② 75 μg/g（繊維製品のうち下着、寝衣、手袋、靴下、足袋、並びにかつら、つけまつげ、つけひげ又は靴下どめに使用される接着剤）
 建築物衛生法：空気環境に係る維持管理基準 0.1 mg/m³
 水質基準 0.08 mg/L
 建築基準法：規制対象物質 指針値 0.1 mg/m³

3. 物理化学的性状

外 観	：無色気体	(Merck, 2001)
融 点	：-92℃	(Merck, 2001)
沸 点	：-19.5℃	(Merck, 2001)
引 火 点	：可燃性気体	(IPCS, 2000)
	83℃ (37%水溶液、密閉式)	(IPCS, 2000)
	85℃	(NFPA, 2002)
	60℃ (37%水溶液)	(Merck, 2001)
発 火 点	：430℃	(IPCS, 2000)
	300℃	(Merck, 2001)
爆 発 限 界	：7～73 vol% (空气中)	(IPCS, 2000)
比 重	：0.815 (-20℃/4℃)	(Merck, 2001)
蒸 気 密 度	：1.04 (空気 = 1)	

蒸気圧：517 kPa (25°C) (U.S. NLM:HSDB, 2002)

分配係数：オクタノール/水分分配係数 $\log K_{ow} = 0.35$ (測定値)、0.35 (推定値) (SRC:KowWin, 2002)

解離定数：pKa = 13.3 (25°C) (SRC:PhysProp, 2002)

スペクトル：主要マススペクトルフラグメント
 m/z 29 (基準ピーク = 1.0)、30 (0.58) (NIST, 1998)

吸脱着性：土壌吸着係数 $K_{oc} = 1$ (推定値) (SRC:PcKocWin, 2002)

溶解性：水：55% (Merck, 2001)
 アルコール、エーテルなどの有機溶媒：可溶 (Merck, 2001)

ヘンリー定数： $3.41 \times 10^{-2} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ ($3.37 \times 10^{-7} \text{ atm} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$) (25°C、測定値)
 (SRC:PhysProp, 2002)

換算係数：(気相、20°C) $1 \text{ ppm} = 1.25 \text{ mg}/\text{m}^3$ 、 $1 \text{ mg}/\text{m}^3 = 0.800 \text{ ppm}$

その他：加熱により重合しパラホルムアルデヒドを生じる (IPCS, 2000)
 水と反応してメチレングリコール及びパラホルムアルデヒドを生じる
 (U.S. NLM:HSDB, 2002)

一般的なホルマリンは 29～52 %水溶液である (化学物質評価研究機構, 2003)

4. 発生源情報

4.1 製造・輸入量等

ホルムアルデヒドの1997年から2001年までの5年間の製造量、輸入量等を表4-1に示す (通商産業省, 1998-2000; 経済産業省, 2001,2002; 財務省, 2003)。

表4-1 ホルムアルデヒドの製造・輸入量等 (トン)

年	1997	1998	1999	2000	2001
製造量	1,408,756	1,232,149	1,263,881	1,234,264	1,063,047
輸入量	217	4	4	1	2
輸出量	671	728	1,007	741	885
国内供給量	1,408,302	1,231,425	1,262,878	1,233,524	1,062,164

(製造量: 通商産業省, 1998-2000; 経済産業省, 2001,2002、輸出入量: 財務省, 2003)

4.2 用途情報

ホルムアルデヒドの用途及びその使用割合を表4-2に示す (製品評価技術基盤機構, 2003)。ホルムアルデヒドは、主にポリアセタール樹脂やフェノール樹脂、接着剤に用いられるユリア樹脂及びメラミン樹脂等の合成樹脂原料として用いられ、また、ペンタエリスリトール、4,4'-ジフェニルメタンジイソシアネートやパラホルムアルデヒド等の合成原料や医薬品類等に使用されている。

表4-2 ホルムアルデヒドの用途別使用量の割合

用途	詳細用途	割合 (%)
合成樹脂原料	ポリアセタール樹脂	29.5
	ユリア樹脂及びメラミン樹脂接着剤	18.4
	フェノール樹脂	6.3
	合成ゴム	5.9
	メラミン樹脂 (接着剤を除く)	1.1
	ユリア樹脂 (接着剤を除く)	1.0
	その他樹脂	0.9
合成原料	4,4'-ジフェニルメタンジイソシアネート (MDI)	7.6
	ペンタエリスリトール	5.8
	1,1,3,3-テトラメトキシプロパン、トリメチロールエタン及びネオペンチルグリコール	5.3
	パラホルムアルデヒド	3.5
	ウロトロピン (ヘキサメチレンテトラミン)	1.7
	ヘミホルマール	0.8
その他	その他 (1,4-ブタンジオール、電子部品メッキ工程溶剤)	7.9
	医薬品類 (消毒用、死体防腐剤を含む)	2.0
	繊維処理剤及び紙力増強剤	1.0
	土木建築材料	0.8
	キレート剤	0.3
	農薬合成原料	0.2
合計		100

(製品評価技術基盤機構, 2003)

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、ホルムアルデヒドは1年間に全国合計で届出事業者から大気へ549トン、公共用水域へ83トン、土壌へ36kg排出され、廃棄物として884トン、下水道に115トン移動している。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1,130トン、非対象業種から915トン、家庭から1トン、移動体から25,207トンが推計されている。

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、ホルムアルデヒドの対象業種別の環境媒体(大気、公共用水域、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、公共用水域、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, 2005)。

表4-3 ホルムアルデヒド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	公共用水域	土壌	下水道	廃棄物	大気	公共用水域	土壌	排出計 ³⁾	割合 (%)
化学工業	119	40	<0.5	92	583	654	98	<0.5	911	52
輸送用機械器具 製造業	167	<0.5	0	0	13	9	1	<0.5	177	10
繊維工業	59	<0.5	0	19	3	70	11	<0.5	140	8
木材・木製品 製造業	34	0	0	0	<0.5	52	8	<0.5	94	5
金属製品製造業	44	0	0	2	2	31	5	<0.5	79	4
電気機械器具 製造業	38	4	0	<0.5	164	17	3	<0.5	62	4
窯業・土石製品 製造業	46	6	0	2	2	9	1	<0.5	62	4
パルプ・紙・紙加 工品製造業	9	27	0	0	<0.5	6	1	0	44	2
プラスチック 製品製造業	26	6	0	<0.5	74	3	<0.5	0	35	2
その他 ²⁾	8	<0.5	0	<0.5	44	131	20	<0.5	159	9
合計 ³⁾	549	83	<0.5	115	884	982	148	<0.5	1,763	100

(製品評価技術基盤機構, 2005)

- 1) 大気、公共用水域、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、合計があてない場合がある。
- 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年のホルムアルデヒド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) からホルムアルデヒドの製造段階における排出量は、大気へ46トン、公共用水域へ88トン、土壌への排出はないと推定される (製品評価技術基盤機構, 2005)。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ホルムアルデヒド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データに基づき、ホルムアルデヒドの非対象業種、家庭及び移動体からの排出量を表4-4に整理した。その際、経済産業省及び環境省による排出量推計値は環境媒体別とはなっていないため、用途及び物理化学的性状から環境媒体別の排出量を推定した (製品評価技術基盤機構, 2005)。

ホルムアルデヒドは、医薬品 (滅菌薬剤等) に含まれるとして、非対象業種の事業者 (医療業) から環境中へ817トンの排出量があると推計されている。この全量は、用途から公共用水域へ排出されると仮定した。また、ホルムアルデヒドは接着剤にも未反応の樹脂原料として含まれているとされ、非対象業種の事業者から98トン、家庭から1トンが環境中へ排出されると

推計されている。これらの排出は、その物理化学的性状から全量が大気へ放出されると仮定した。さらに、ホルムアルデヒドは、移動体から 25,207 トンが環境中へ排出されると推計されている（経済産業省，環境省，2003b）。これらは、排ガスとしての排出であることから、ここでは大気への排出と仮定した。

表4-4 ホルムアルデヒドの非対象業種、家庭及び移動体からの環境媒体別排出量（トン/年）

	大気	公共用水域	土壌
非対象業種 ¹⁾	98	817	0
家庭 ¹⁾	1	0	0
移動体 ²⁾	25,207	0	0
合計	25,306	817	0

（製品評価技術基盤機構，2005）

1) 大気、公共用水域、土壌への配分は用途及び物理化学的性状から判断して行った。

2) すべて大気への排出とした。

0.5 トン未満の排出量はすべて「<0.5」と表記した。

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ホルムアルデヒドの排出源として、自然発生源が挙げられている。その中では、炭化水素の OH ラジカルやオゾンとの酸化による生成や植物の生長に伴いテルペンやイソプレンを排出する際に中間生成すること、また微生物による分解の際に生成するとの報告（Calvert, 1980; Eberhardt and Sieburth, 1985; Hellebust, 1974; Lowe et al., 1981; Nuccio et al., 1995; Yamada and Matsui, 1992; Zimmermann et al., 1978）があり、山火事などの植物の燃焼（Howard, 1989; Reinhardt, 1991）や水中での日光によるフミン質からの生成（Kieber et al., 1990）が報告されている。

自然発生源の他には、自動車等の排気ガス、たばこの煙や燃料等の燃焼などによる発生があると報告されている（Environment Canada, Health Canada, 2001; IARC, 1995; IPCS, 1989,2002）。なお、2001 年度には推計されていないが、2002 年度 PRTR データでは、届出外排出量として「たばこの煙に係わる排出量」が年間 139 トンと推計されている（経済産業省，環境省，2004）。

室内における排出源については、たばこ、パーティクルボードや合板、家具や建造物が主たる排出源との報告がある（IPCS, 1989）。さらに、厚生労働省の「シックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会 中間報告書 第 6 回～7 回まとめ」において、ユリア系、メラミン系、フェノール系等の接着剤からの未反応物もしくは分解物の放散を要因に、接着剤が用いられた建材、木製家具、壁紙、カーペット等をホルムアルデヒドの排出源として推定している（厚生労働省，2003）。

また、ソフトドリンク、アルコール飲料、マーマレードのような食品、それに肉、肉加工食品などにホルムアルデヒドが含まれているとの報告がある（Nijboer, 1984,1985）。

4.4 排出経路の推定

ホルムアルデヒドは、用途情報及び 2001 年度 PRTR データ等から判断して、大気への主たる排出経路は、移動体からの排出であり、水域への主たる排出経路は、医薬品としての使用から

の排出と考えられる。また、室内環境における主たる排出経路はホルムアルデヒドを合成原料とした接着剤を用いた製品等からの排出と考えられる。

ホルムアルデヒドの放出シナリオとして、1年間に全国で、大気へ26,837トン、公共用水域へ1,048トン、土壌へ100kg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、ホルムアルデヒドとOHラジカルとの反応速度定数は $9.4 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/\text{分子}/\text{秒}$ (25°C、測定値)である (SRC:AopWin, 2002)。OHラジカル濃度を $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6 \text{ 分子}/\text{cm}^3$ とした時の半減期は20～40時間と計算される。生成物はギ酸であり雨水に溶解する (U.S.NLM:HSDB, 2002)。

b. オゾンとの反応性

対流圏大気中では、ホルムアルデヒドとオゾンとの反応速度定数は $2.1 \times 10^{-24} \text{ cm}^3/\text{分子}/\text{秒}$ (25°C、測定値)である (SRC: AopWin, 2002)。オゾン濃度を $7 \times 10^{11} \text{ 分子}/\text{cm}^3$ とした時の半減期は1億5千年と計算される。しかがって、ホルムアルデヒドはオゾンと事実上反応しない。

c. 硝酸ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、ホルムアルデヒドと硝酸ラジカルとの反応速度定数は $5.8 \times 10^{-16} \text{ cm}^3/\text{分子}/\text{秒}$ (25°C、測定値)である (SRC:AopWin, 2002)。硝酸ラジカル濃度を $2.4 \times 10^8 \sim 2.4 \times 10^9 \text{ 分子}/\text{cm}^3$ (10～100 ppt)とした時の半減期は0.2～2か月と計算される。

d. 直接光分解

ホルムアルデヒドは360 nm以上の光を吸収するので、大気環境中では直接光分解される (U.S.NLM:HSDB, 2002)、直接光分解半減期は0.23日との報告がある (Verschueren, 2001)。

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

ホルムアルデヒドには加水分解を受けやすい化学結合はないので、環境水中では加水分解されない。しかし、ホルムアルデヒドは水と反応してメチレングリコール (Dong and Dasgupta, 1986) 及びパラホルムアルデヒドを生じる。ホルムアルデヒドは水中の溶存酸素により酸化されてギ酸を生じる (U.S. NLM:HSDB, 2002)。

5.2.2 生分解性

ホルムアルデヒドは、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2週間の条件において、生物化学的酸素消費量

(BOD) 測定での分解率は 91% であり、良分解性と判定されている。なお、溶存有機炭素 (DOC) 測定での分解率は 97% で、ガスクロマトグラフ (GC) 測定での分解率は 100% であった (通商産業省, 1989)。温度や栄養源などの条件が調べば、微生物により 48~72 時間で完全に分解されるとの報告 (Kitchens et al, 1976)、ホルムアルデヒドを唯一の炭素源としてシュウドモナス属の菌は資化するとの報告 (Grabinska-Loniewska, 1974) がある。ホルムアルデヒドは、活性汚泥から分離した微生物によって生分解されることが多くの研究者によって報告されている。

また、ホルムアルデヒドは嫌気条件下においても、微生物によって 48 時間で分解されるとの報告がある (Kamata, 1966)。

ホルムアルデヒドについては、生分解半減期が表流水中で 24~168 時間、地下水中で 48~336 時間と見積られるとの報告がある (Howard et al, 1991)。

5.2.3 下水処理による除去

ホルムアルデヒドの下水処理による除去については、調査した範囲内では報告されていない。

5.3 環境水中での動態

ホルムアルデヒドは、土壌吸着係数 K_{oc} の値 1 (3 章参照) から、水中の懸濁物質及び底質には吸着され難いと推定される。ホルムアルデヒドについては、蒸気圧は 517 kPa (25°C) と大きい、水への溶解度は 55% と大きく、ヘンリー定数は $0.0341 \text{ Pa}\cdot\text{m}^3/\text{mol}$ (25°C) と小さい (3 章参照)。したがって、ホルムアルデヒドは水環境から大気へ揮散され難いと推定される。

以上及び 5.2 より、環境水中にホルムアルデヒドが排出された場合は、主に生分解により除去されると推定される。水中から大気中への揮散や、水中の懸濁物質への吸着と底質への移行は小さいと考えられる (Environment Canada, Health Canada, 2001)。

5.4 生物濃縮性

ホルムアルデヒドの生物濃縮係数 (BCF) の測定値は、調査した範囲内では報告されていない。しかし、ホルムアルデヒドは、魚やエビに濃縮されなかったことが報告されている (Environment Canada, Health Canada, 2001)。オクタノール/水分配係数 $\log K_{ow}$ の値 0.35 から計算されたホルムアルデヒドの BCF は 3.2 (SRC: BcfWin, 2002) であり、水生生物への濃縮性は低いと推測される。

6. 暴露評価

6.1 環境中分布予測

ホルムアルデヒドが、大気、水域又は土壌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、土壌表面積比率 80%、土壌中平均分布の深さ 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、水域及び土壌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)。

ホルムアルデヒドは 2001 年度 PRTR データによると、移動体 (自動車) を含めて主として大気に放出され、一部が水域に放出される。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主として水域に、また、土壌に放出された場合は、主として土壌に分布するものと予測される。

表 6-1 ホルムアルデヒド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)	91.8	7.8	0.3	0.0
シナリオ 2 (水域中に 100% 放出)	5.3	94.3	0.0	0.4
シナリオ 3 (土壌中に 100% 放出)	7.5	13.0	79.4	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

ホルムアルデヒドの大気中濃度として、環境省による 2001 年度の地方公共団体等における有害大気汚染物質モニタリング調査結果を表 6-2 に示す (環境省, 2002a)。測定地点は一般環境、固定発生源周辺及び沿道の 3 区分から選定されている。測定は、各地点において年複数回行われており、その測定結果の算術平均値が求められている。この調査結果ではホルムアルデヒドの濃度は、年平均の算術平均では、一般環境と比べ、沿道と発生源周辺でやや高い傾向にあるが、3 種類の地域分類での差は比較的小さく、発生源が多様であると考えられる。2001 年度は 334 地点で測定されており、地域分類全体における年平均の最大値は $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。

表 6-2 ホルムアルデヒドの大気中の濃度

調査年度	地域分類	地点数	検体数	年平均の算術平均 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	年平均の最大値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
2001	一般環境	203	2,123	3.3	10
	発生源周辺	49	534	3.7	7.9
	沿道	82	903	4.2	10
	全体	334	3,560	3.6	10

(環境省, 2002a)

また、大気中のホルムアルデヒド濃度の経年的変化をみると、表 6-3に示したように概ね同レベルで推移している。

表 6-3 ホルムアルデヒドの大気中濃度の検出状況経年変化

調査年度	地点数	検体数	年平均値の 算術平均 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	年平均値の 最小値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	年平均値の 最大値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
1997	269	1,717	4.0	0.15	31
1998	296	2,964	3.6	0.58	23
1999	309	3,261	3.1	0.24	8.7
2000	319	3,415	3.5	0.37	14
2001	334	3,560	3.6	0.26	10

(環境省, 2002a)

ホルムアルデヒドは厚生労働省において室内空気中濃度の指針値 $100\mu\text{g}/\text{m}^3$ (30分平均値)が設定されており、室内空気中濃度の調査が行われている。東京都の2001年度の調査結果を表 6-4(東京都衛生局, 2002) 及び2000年度から2001年度の調査結果を表 6-5(東京都衛生研究所, 2002) に示す。これらの調査では外気より室内空気中に高濃度で検出されており、また、冬季より夏季に室内で高い濃度で検出されていることから、室内の温度に関連した建築資材等からの放散が発生源であることが考えられた。

また、2000年から2001年の調査におけるホルムアルデヒドの室内空気中濃度の95パーセンタイルは $140\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。

表 6-4 ホルムアルデヒドの室内及び外気中濃度の測定結果

調査年度	調査時期	検出数/ 測定数	検出範囲 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	平均値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	中央値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	標準 偏差	検出限界 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
2001	夏季	室内	68/68	7.4-109	34.7	24.5	23.0
		外気	17/17	2.2-19.6	10.3	9.2	5.3
	冬季	室内	68/68	2.8-66.1	21.7	18.4	13.5
		外気	17/17	5.5-20.4	9.7	9.0	4.3

(東京都衛生局, 2002)

室内濃度指針値： $100\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.08 ppm)

表 6-5 ホルムアルデヒドの東京及び近郊における住宅室内空気中の濃度

調査年度	検体数	最小値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	最大値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	幾何平均値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	中央値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	95パーセンタイル ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
2000-2001	103	2.8	569	31.8	31.0	140

(東京都衛生研究所, 2002)
検出限界不明

また、建築後の経過期間による室内空気中のホルムアルデヒド濃度の違いを比較した結果(東京都衛生研究所, 2002)を表 6-6に示した。

表 6-6 ホルムアルデヒドの新築住宅及び既設住宅の室内空気中の濃度 (1997~1998年)

住宅の分類	平均築年数 (築後の期間)	幾何平均値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	最大値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
新築住宅 (戸建 6/集合 1)	2 か月 (6 か月以内)	64.9	320
既設住宅 (戸建 1/集合 6)	8.3 年 (1.7-16 年)	37.7	53.8

(東京都衛生研究所, 2002)
検出限界不明

大阪府での築後年数の違いによる住居内空気の汚染実態調査 (1997~1998 年: 各季節に調査) において、ホルムアルデヒド濃度が築後年数の長い住宅 2 軒 (13 年と 27 年) で $7.5\sim 17.5\mu\text{g}/\text{m}^3$ (6~14 ppb) であったのに対して、築後年数の短い住宅 4 軒 (築年数: 3 か月~2 年) では $20\sim 137.5\mu\text{g}/\text{m}^3$ (16~110 ppb) であった。また、築年数が 3 か月の住宅では、経日的な減少がみられ、ホルムアルデヒドの放散量の減少が顕著に現れていると報告している (吉田ら, 2001)。

一方、札幌市の調査では新築 (築 3 か月以内) 6 戸 (集合住宅、戸建各 3) と中古住宅 (築 3 か月以上) 4 戸 (集合住宅、戸建各 2) の調査において、新築では $32.0\sim 120\mu\text{g}/\text{m}^3$ (幾何平均 $84.2\mu\text{g}/\text{m}^3$)、中古では $36.0\sim 120\mu\text{g}/\text{m}^3$ (幾何平均 $63.6\mu\text{g}/\text{m}^3$) であった。新築住宅におけるホルムアルデヒド濃度は、中古住宅より比較的高いと報告されている (立野ら, 1999)。

b. 公共用水域中の濃度

ホルムアルデヒドの公共用水域中の濃度として、環境庁による 1999 年度の水環境中の要調査項目存在状況調査結果を表 6-7に整理する (環境省, 2002b)。この調査は、環境省が水環境中で一定の検出率を超えて検出されている物質、水環境を経由して人の健康や生態系に有害な影響を与える可能性がある物質等を要調査項目に選定し、その水環境中の存在状況を全国的に調査したものである。

この調査について、1999 年度における河川の利水目的類型 AA~C 水質基準点での測定値の 95 パーセンタイルを求めると $2.6\mu\text{g}/\text{L}$ となる。

表 6-7 ホルムアルデヒドの公共用水域中の濃度

調査年度	水域		検出地点数/ 調査地点数	検出範囲 ($\mu\text{g/L}$)	95 パーセンタイル ($\mu\text{g/L}$)
1999	河川	AA-C 類型	35/90	nd - 4	2.6
		D, E, 無指定	25/34	nd - 12	5
	湖沼		4/6	nd - 2	2
	海域 (内湾)		6/17	nd - 2	1.2
	地下水		7/23	nd - 8	5.7

(環境省, 2002b)

nd: 不検出 (検出限界: $1\mu\text{g/L}$)

不検出地点は検出限界の 1/2 の値として幾何平均及び 95 パーセンタイルを算出

c. 水道水中の濃度

ホルムアルデヒドの水道水中の濃度として、水道技術研究センターによる 2000 年度から 2002 年度の有害化学物質等測定結果及び 1996 から 2002 年度の水道水質管理計画に基づく報告による測定結果を表 6-8 に整理する (水道技術研究センター, 2003)。有害化学物質等測定結果は監視項目対象物質、ダイオキシン類、環境ホルモン及び農薬類を対象とした調査結果であり、水道水質管理計画に基づく報告による測定結果は、監視項目対象物質及び農薬類を対象とした調査結果である。2 調査とも水道水原水と浄水について調査されている。

この水道水についての調査結果によると、2002 年度の浄水中濃度の最大値は $76\mu\text{g/L}$ であった。

表 6-8 ホルムアルデヒドの水道水中濃度の検出状況

調査年度	種類	検出地点数/ 調査地点数	測定範囲 ($\mu\text{g/L}$)
1996	原水	6/275	nd - 34
	浄水	81/1,238	nd - 67
1997	原水	4/225	nd - 18
	浄水	66/1,242	nd - 44
1998	原水	7/284	nd - 54
	浄水	65/1,290	nd - 60
1999	原水	9/218	nd - 110
	浄水	35/1,098	nd - 37
2000	原水	12/322	nd - 22
	浄水	81/1,363	nd - 180
2001	原水	1/280	nd - 9
	浄水	63/1,218	nd - 80
2002	原水	12/309	nd - 76
	浄水	61/1,233	nd - 76

(水道技術研究センター, 2003)

nd: 不検出

検出限界: $8\mu\text{g/L}$

d. 食物中の濃度

ホルムアルデヒドの食物中濃度として、環境庁による 1999 年度の食事からの化学物質暴露量に関する調査がある。この調査は一世帯の任意の連続 3 日間の朝食、昼食、夕食等を陰膳方式

で採取し、全国9地域の各5世帯の計45試料を分析し、食物中の化学物質の暴露状況を把握することを目的としたものである(日本食品分析センター, 2000)。

この調査結果によると、ホルムアルデヒドの食物中の濃度は、調査した45試料中44試料から検出され、最大で1.5 μg/g、幾何平均値は0.24 μg/g、95パーセンタイルは0.49 μg/gであった(不検出試料は検出限界の1/2の値を用いて算出した。検出限界: 0.02 μg/g)。

また、調査した範囲ではホルムアルデヒドの魚体内濃度に関する測定結果は得られなかった。

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(製品評価技術基盤機構, 2005)。

届出外排出量については、対象業種届出外事業者からの排出量は、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、非対象業種からの排出量は、該当する業種の事業所数をもとに、家庭からの排出量は、夜間人口分布をもとに、移動体からの排出量は、交通指標等をもとにそれぞれメッシュ毎に割り振った。また、環境媒体別の排出量については、対象業種届出外事業者からの排出量は届出排出量の環境媒体別排出割合を用いて、非対象業種、家庭及び移動体からの排出量は、物理化学的性状及び用途を考慮して推定した(製品評価技術基盤機構, 2005)。

ホルムアルデヒドの全国における環境媒体別排出量を表6-9に整理した(製品評価技術基盤機構, 2005)。

表 6-9 ホルムアルデヒドの全国における環境媒体別排出量 (トン/年)

排出区分	大気	公共用水域	土壌
届出	549	83	<0.5
対象業種届出外 ¹⁾	982	148	<0.5
非対象業種 ²⁾	98	817	0
家庭 ²⁾	1	0	0
移動体 ³⁾	25,207	0	0
合計	26,837	1,048	<0.5

(製品評価技術基盤機構, 2005)

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

2) 大気、公共用水域、土壌への排出量は、物理化学的性状及び用途から推定した。

3) 移動体からの排出は、すべて大気へ排出されると推定した。

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。推定した大気中濃度は、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。

ホルムアルデヒドの地域別の大気への排出量及びその排出密度を表 6-10に示す。ホルムアルデヒドは、関東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、関東地域における大気中濃度の年間平均の最大値は、 $3.0 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった（製品評価技術基盤機構, 2005）。

表 6-10 ホルムアルデヒド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 ($\text{トン}/\text{km}^2/\text{年}$)	排出密度 順位
北海道	1,400	83,500	0.0168	11
東北	2,180	64,000	0.034	10
北陸	1,150	17,900	0.0642	6
関東	7,220	32,100	0.225	1
中部	1,660	21,000	0.0533	8
東海	3,110	28,400	0.171	2
近畿	3,610	27,200	0.133	3
中国	1,970	31,800	0.0621	7
四国	861	18,800	0.0458	9
九州	3,040	39,900	0.0762	5
沖縄	200	2,270	0.088	4
全国	26,400	378,000 ¹⁾	0.0699	

（製品評価技術基盤機構, 2005）

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

ホルムアルデヒドの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公共用水域への排出量1,048トン/年のうち、河川への排出量は1,010トン/年と推定される。そのうち、関東地域における河川への排出量は204トン/年であった。

ホルムアルデヒドの主な排出源は、関東地域にあるため、利根川水系、荒川水系及び多摩川水系について濃度を推定する。

推定には河川中化学物質濃度分布予測モデル（化学物質評価研究機構, 2002,2003）を使用し、対象化学物質の上記の方法で推計したメッシュ毎の公共用水域への排出量、物理化学的性状及び関東3河川（利根川、荒川、多摩川）水域の水文データ（流量、流域）及び気象データ等を用いた。

推定の結果、ホルムアルデヒドの河川の利水目的類型AA～Cの水質基準点での河川水中濃度の最大値は、利根川水系で $4.3 \mu\text{g}/\text{L}$ 、荒川水系で $4.0 \mu\text{g}/\text{L}$ 、多摩川水系で $0.79 \mu\text{g}/\text{L}$ であった（化学物質評価研究機構, 2003）。

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。

AA～C 類型の河川水中濃度は、環境庁の 1999 年度の調査における 95 パーセンタイルが $2.6 \mu\text{g/L}$ であった。また、2001 年度 PRTR データから推定した関東地域 3 河川の利水目的類型 AA～C の水質基準での最大値は利根川水系の $4.3 \mu\text{g/L}$ であった。

そこで、本評価書では公共用水域中濃度の測定結果が、調査年度が新しく、測定地点数も多いことから EEC に採用する濃度として適切であると判断し、EEC として、調査結果より算出した 95 パーセンタイル $2.6 \mu\text{g/L}$ 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

ホルムアルデヒドの環境経由のヒトへの暴露経路は、呼吸からの吸入経路と飲料水及び食事からの経口経路が考えられる。

6.4.2 消費者製品経由の暴露

ホルムアルデヒドの消費者製品からの暴露の一部は、建材や家具等からの放散による室内空気からの暴露に包括されると判断する。また、たばこの主流煙中に $3.46\sim 104 \mu\text{g/本}$ 、副流煙中に $420\sim 544 \mu\text{g/本}$ のホルムアルデヒドが含まれていたとの分析結果が報告されている (厚生労働省, 2002)。したがって、喫煙 (喫煙者の近傍での生活者を含む) によってもホルムアルデヒドを摂取することになる。この発生量は、たばこの銘柄と燃焼条件によって異なる。また、喫煙は嗜好等による個人差が大きいなど多くの不確定要因を含み、喫煙に特化して評価するのが適切と判断し、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 L/人/日 、食物摂食量を $2,000 \text{ g/人/日}$ と仮定した。

推定摂取量の算出は、以下の仮定に従って求めた。

ホルムアルデヒドは、屋外大気中濃度より室内空気中濃度の方が高いので、室内空気中濃度を用いて暴露評価を行う。室内空気中のホルムアルデヒド濃度は建築後 1 年程度で顕著に低下することが報告されている (6.2.2a 参照) ので、長期的に生活することを考慮して建築後の年数が 1 年以上経過している住宅での調査結果を用いて暴露量を評価するのが適切と考える。しかし、この条件に合致する測定値は必ずしも多くない。そこで、築後年数による分類はされていないが、比較的多くの標本数が確保されている 2000 年から 2001 年の東京都の調査における 95 パーセンタイルである $140 \mu\text{g/m}^3$ を採用した。

飲料水は水道水を摂取するものと仮定する。水道水についての調査結果における最大値 $76 \mu\text{g/L}$ を水道水中のホルムアルデヒド濃度として採用した。

食物中濃度として、食事中的ホルムアルデヒド濃度が調査されている。そこで、食事からの

ホルムアルデヒドの摂取量として食事時の濃度調査における 95 パーセンタイル 0.49 $\mu\text{g/g}$ を採用した。

これらの仮定を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 (室内空気) からの摂取量 : $140 (\mu\text{g}/\text{m}^3) \times 20 (\text{m}^3/\text{人}/\text{日}) = 2,800 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$
 飲料水からの摂取量 : $76 (\mu\text{g}/\text{L}) \times 2 (\text{L}/\text{人}/\text{日}) = 150 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$
 食事からの摂取量 : $0.49 (\mu\text{g}/\text{g}) \times 2000 (\text{g}/\text{人}/\text{日}) = 980 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$

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 : $2,800 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}) / 50 (\text{kg}/\text{人}) = 56 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$
 経口摂取量 : $(150 + 980) (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}) / 50 (\text{kg}/\text{人}) = 23 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$
 合計摂取量 : $56 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}) + 23 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}) = 79 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$

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

ホルムアルデヒドの微生物に対する毒性試験結果を表 7-1に示す。

ホルムアルデヒドはタンパク質凝固作用と還元作用による殺菌力を有する物質である。細菌及び原生動物に対する毒性が報告されており、最小の毒性値は、細菌では海洋性発光細菌の発光阻害を指標とした 25 分間 EC_{50} の 2.5 mg/L であり (Chou and Que Hee, 1992)、原生動物では鞭毛虫類 (*Chilomonas paramecium*) の増殖阻害を指標とした 48 時間毒性閾値 (EC_5) が 1.6 mg/L であった (Bringmann et al., 1980)。

表 7-1 ホルムアルデヒドの微生物に対する毒性試験結果

生物種	温度 ()	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
細菌 <i>Pseudomonas putida</i> (シュドモナス)	25	16 時間毒性閾値 ¹⁾	増殖阻害	4.9 (n)	Bringmann & Kuhn, 1977
<i>Photobacterium phosphoreum</i> (海洋性発光細菌)	ND	25 分間 EC_{50}	発光阻害	2.5	Chou & Que Hee, 1992
原生動物 <i>Chilomonas paramecium</i> (鞭毛虫類)	20	48 時間毒性閾値 ²⁾	増殖阻害	1.6 (n)	Bringmann et al., 1980
<i>Entosiphon sulcatum</i> (鞭毛虫類)	25	72 時間毒性閾値 ²⁾	増殖阻害	7.7 (n)	Bringmann, 1978
<i>Uronema parduczi</i> (繊毛虫類)	25	20 時間毒性閾値 ²⁾	増殖阻害	2.3 (n)	Bringmann & Kuhn, 1980

ND: データなし、(n) 設定濃度

1) 対照区と比較して 3% の影響を与える濃度 (EC_3)

2) 対照区と比較して 5% の影響を与える濃度 (EC_5)

7.1.2 藻類に対する毒性

ホルムアルデヒドの藻類に対する毒性試験結果を表 7-2に示す。

淡水緑藻のセネデスムス及び海産褐藻を用いた生長阻害試験が報告されている。

セネデスムスの生長阻害を指標とした 24 時間 EC₅₀ は 14.7 mg/L であった (Tisler and Zagorc-Koncan, 1997)。また、生長阻害を指標とした 8 日間毒性閾値 (EC₃) は 0.9 mg/L であった (Bringmann and Kuhn, 1977) が、この試験は OECD 等の公定法とは異なるエンドポイントが用いられており、評価できない。さらに褐藻の配偶子の生長阻害を指標とした 96 時間 LOEC が、受精後 1 日で 0.1 mg/L、96 時間 NOEC が、受精後 7 日で 1 mg/L であった (Burrige et al., 1995) が、この試験では試験生物種やエンドポイント等が公定法と異なるため、評価できない。

表 7-2 ホルムアルデヒドの藻類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 生長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
淡水							
<i>Scenedesmus quadricauda</i> (緑藻、セネデスムス)	ND	止水	27	8 日間毒性閾値 ¹⁾	生長阻害	0.9 (n)	Bringmann & Kuhn, 1977
	ND	APHA ²⁾ 止水	20	24 時間 EC ₅₀	生長阻害 生長速度	14.7 (n)	Tisler & Zagorc-Koncan, 1997
海水							
<i>Phyllospora comosa</i> (褐藻、ホンダワラの近縁種)	受精後 1 日	止水	15	96 時間 LOEC	生長阻害	0.1	Burrige et al., 1995
				96 時間 NOEC		<0.1 (n)	
	受精後 7 日			96 時間 LOEC		10	
				96 時間 NOEC		1 (n)	

ND: データなし、(n): 設定濃度

1) 対照区と比較して 3%の影響を与える濃度 (EC₃)、2) 米国公衆衛生協会 (American Public Health Association) テストガイドライン

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

ホルムアルデヒドの無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 7-3に示す。

無脊椎動物に対するホルムアルデヒドの毒性については、淡水種を用いた報告があり、96 時間 LC₅₀あるいは48時間 EC₅₀ (遊泳阻害) は、ミジンコ類、カイミジンコ目の一種 (*Cypridopsis* sp)、巻貝、二枚貝、淡水エビ、昆虫類に対しそれぞれ 5.8~29、0.36、32、43、160、287 mg/L であった (Bills et al., 1977; Janssen and Pensoone, 1993; Lagerspetz et al., 1993; Tisler and Zagorc-Koncan, 1997)。このうち甲殻類のカイミジンコ目の一種に対する 96 時間 LC₅₀ の 0.36 mg/L が最も低い値であったが、この試験は再現性がなかったとの報告があり (Hohreiter and Rigg, 2001; OECD SIDS, 2002)、信頼性に問題がある。また、海産種ではブラインシュリンブに対する 48 時間 LC₅₀ が 398 mg/L であった (Espiritu et al., 1995)。

調査した範囲では淡水の長期試験での毒性試験の報告は得られていない。

表 7-3 ホルムアルデヒドの無脊椎動物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 (°C)	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、 マダニシロ)	ND	DIN ¹⁾ 38412-11 止水	20-22	16	7.6-8	24 時間 EC ₀ 24 時間 EC ₅₀ 24 時間 EC ₁₀₀ 遊泳阻害	33 42 53 (n)	Bringmann & Kuhn, 1982
	幼生	OECD 202 止水	20	ND	ND	24 時間 EC ₅₀ 48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	57 ²⁾ 29 ²⁾ (n)	Janssen & Pensoone, 1993
	ND	止水	ND	ND	ND	24 時間 EC ₅₀ 48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	5 14	Lagerspetz et al., 1993
<i>Daphnia pulex</i> (甲殻類、 マダニシロ)	生後 24 時間以内	ND	20	127	8.4	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	5.8 (n)	Tisler & Zagorc- Koncan, 1997
<i>Cypridopsis</i> sp. (甲殻類、カイマダニシロ 目の一種)	ND	止水	16	20	6.5	96 時間 LC ₅₀	0.36 ³⁾ (n)	Bills et al., 1977
<i>Helisoma</i> sp. (貝類、ヒラマキガイ科 の一種)	ND					96 時間 LC ₅₀	32 ²⁾ (n)	
<i>Corbicula</i> sp. (貝類、シジミ科の 一種)	ND					96 時間 LC ₅₀	43 ²⁾ (n)	
<i>Palaemonetes kadiakensis</i> (甲殻類、テナカエビ 科の一種)	ND					96 時間 LC ₅₀	160 ²⁾ (n)	
<i>Notonecta</i> sp. (昆虫類、マツモムシ科 の一種)	ND					96 時間 LC ₅₀	287 ²⁾ (n)	
<i>Corbicula manilensis</i> (貝類、シジミ科の 一種)	1.0-2.7 g	流水	16	16-26	ND	96 時間 LC ₅₀	35.2 (n)	Chandler & Marking, 1979
海水								
<i>Artemia</i> sp (甲殻類、 ブラインシュリンゴ)	2-3 齢 幼生	止水	25	(25%) ⁴⁾	ND	48 時間 LC ₅₀	398 ²⁾ (n)	Espiritu et al., 1995

ND: データなし、(n): 設定濃度

1) ドイツ規格協会 (Deutsches Institut für Normung) テストガイドライン

2) 試験に使用したホルマリン溶液の濃度か、ホルムアルデヒド濃度として表した換算値なのか不明

3) 37%ホルマリン溶液 1 μL/L が、ホルムアルデヒド溶液 0.34 mg/L に相当するとして換算した値 (IPCS, 2002)

4) ()の中は塩分濃度

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

ホルムアルデヒドの魚類に対する毒性の試験結果を表 7-4に示す。

淡水魚としては、ブルーギル、ニジマス、カワマス、レークトラウト、アメリカナマズ、ブラックブルーヘッド、大西洋サケ、ブラウンマス等に関する急性毒性データ (24~96 時間) があ

る。その中で最小値は、ブラックブルヘッドに対する 96 時間 LC₅₀ の 24.8 mg/L であった (Bills et al., 1977)。

海水魚としてはストライプトバス、アジ科の一種 (*Trachinotus carolinus*) に関する急性毒性データがあり、96 時間 LC₅₀ はそれぞれ 6.7 及び 25.6 mg/L であった (Birdsong and Avault, 1971; Wellborn, 1969)。

なお、ストライプトバスを用いて異なる硬度 (塩分濃度: 0~15‰) で実施した急性毒性試験での 96 時間 LC₅₀ が 1.81~5.71 mg/L であったという報告もあるが (Reardon and Harrell, 1990)、この試験では試験前と本試験での飼育条件について希釈水及び硬度 (塩分濃度) が異なり、生理的な要因も毒性に含まれると判断されることから評価できない。

長期毒性については、OECD テストガイドラインに準じたニジマスの成長試験が報告されており、成長及び致死を指標とした 28 日間 NOEC は 15.0 mg/L であった (環境省, 2003)。

表 7-4 ホルムアルデヒド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 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
急性毒性 淡水								
<i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル)	ND	止水	12	42	ND	24 時間 LC ₅₀ 48 時間 LC ₅₀	68.5 51.8 (n)	Willford, 1966
	ND	ND	ND	ND		72 時間 LC ₅₀	30.4	Helms, 1967
	0.5 g 幼魚	流水	12	40-48	7.2- 7.6	24 時間 LC ₅₀ 96 時間 LC ₅₀	84.4 40.0 (n)	Bills et al., 1977
	ND	ND	ND	ND	ND	48 時間 LC ₅₀ 96 時間 LC ₅₀	34.0 25.2	Schneider, 1979
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	卵 発眼卵	止水	12	46-48	6.5- 9.5	96 時間 LC ₅₀	656-1,020	McKim et al., 1976
				ND	6.5- 9.5	96 時間 LC ₅₀	198-435	
				40-48	7.5	96 時間 LC ₅₀	214-7,200	
				30-245	7.5- 8.2	96 時間 LC ₅₀	440-618	
	ふ化仔魚 幼魚	止水	12	ND	6.5- 9.5	96 時間 LC ₅₀	89.5-112	Brungs et al., 1978
						96 時間 LC ₅₀	61.9-106	
	ND	流水	12	20	ND	96 時間 LC ₅₀	118	
	幼魚	止水	12	40-48	7.5	24 時間 LC ₅₀ 96 時間 LC ₅₀	120 47.2 (n)	Bills et al., 1977
幼魚 0.3755g	流水	10	ND	6.95	96 時間 LC ₅₀	51.6 (n)	Van Heerden et al., 1995	
<i>Morone saxatilis</i> (ストライプトバス、 ハタ科)	1.8-3.5 g 1-2 か月 齢	止水	26	44-68 (0‰) ¹⁾	8.2- 8.5	96 時間 LC ₅₀	1.81 (n)	Reardon & Harrell, 1990
<i>Micropterus dolomieu</i> (ヨクチバス)	幼魚	流水	12	40-48	7.2- 7.6	24 時間 LC ₅₀ 96 時間 LC ₅₀	88.8 54.4 (n)	Bills et al., 1977
<i>Micropterus salmoides</i> (オクチバス)	幼魚	流水	12	40-48	7.2- 7.6	24 時間 LC ₅₀ 96 時間 LC ₅₀	113 57.2 (n)	
<i>Salvelinus fontinalis</i> (カリマス)	ND	止水	12	42	ND	24 時間 LC ₅₀ 48 時間 LC ₅₀	72.5 58.1 (n)	Willford, 1966

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献	
<i>Salvelinus namaycush</i> (レフトトラウト)	ND	止水	12	42	ND	24 時間 LC ₅₀ 48 時間 LC ₅₀	81.4 61.8 (n)		
	0.50 g 幼魚	止水	12	40-48	7.2- 7.6	24 時間 LC ₅₀ 96 時間 LC ₅₀	56.4 40.0 (n)	Bills et al., 1977	
<i>Ictalurus punctatus</i> (アメリカナマス)	ND	止水	17	42	ND	24 時間 LC ₅₀ 48 時間 LC ₅₀	50.7 35.5 (n)	Willford, 1966	
	ND	ND	ND	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	25.5	Clemens & sneed, 1958; 1959	
	幼魚	流水	12	40-48	7.5	24 時間 LC ₅₀ 96 時間 LC ₅₀	48.8 26.3 (n)	Bills et al., 1977	
<i>Ictalurus melas</i> (フックフルヘッド、 アメリカナマス科)	ND	ND	ND	ND	ND	72 時間 LC ₅₀	17.1	Helms, 1967	
	幼魚	流水	12	8	6.5	24 時間 LC ₅₀ 96 時間 LC ₅₀	69.2 24.8 (n)	Bills et al., 1977	
<i>Anguilla rostrata</i> (アメリカナギ)	114-340 g	止水	22	40-48	7.2- 7.6	96 時間 LC ₅₀	122.0 (n)	Hinton & Eversole, 1980	
<i>Salmo salar</i> (大西洋サケ)	0.6 g	止水	12	ND	6.5	96 時間 LC ₅₀	173	McKim et al., 1976	
	0.60 g 幼魚	流水	12	40-48	7.2- 7.6	24 時間 LC ₅₀ 96 時間 LC ₅₀	156 69.2 (n)	Bills et al., 1977	
<i>Salmo trutta</i> (トラウトマス)	ND	止水	12	42	ND	24 時間 LC ₅₀ 48 時間 LC ₅₀	120.3 68.5 (n)	Willford, 1966	
急性毒性 海水									
<i>Moronesaxatilis</i> (ストライプトマス、 ハタ科)	1.8-3.5 g 1-2 か月 齢	止水	26	619-666 (5%) ¹⁾		8.2- 8.5	96 時間 LC ₅₀	5.01	Reardon & Harrell, 1990
				1,385-1,647 (10%) ¹⁾				5.71	
2,110-2,445 (15%) ¹⁾				4.01 (n)					
	60 mm 2.7 g	止水	21	(35%)¹⁾		8.2	24 時間 LC ₅₀ 48 時間 LC ₅₀ 96 時間 LC₅₀	31.8 11.8 6.7 (n)	Wellborn, 1969
<i>Trachinotus carolinus</i> (アジ科の 一種)	25 mm 0.25 g	止水	20-25	(30%) ¹⁾		ND	24 時間 LC ₅₀ 48 時間 LC ₅₀ 96 時間 LC ₅₀	28.8 27.3 25.6 (n)	Birdsong & Avault, 1971
長期毒性 淡水									
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (シマス)	1.5-1.8 g	OECD 215 流水	23 ±1	30.6		6.8- 7.4	28 日間 LC ₅₀ 28 日間 NOEC 成長、致死	22.8 15.0 (m)	環境省, 2003

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度、1) ()の中は塩分濃度
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

ホルムアルデヒドの両生類に対する毒性試験結果を表 7-5に示す。

ホルムアルデヒドの両生類に対する毒性はヒョウガエル、ウシガエル、ヒキガエルの幼生 (オタマジャクシ) に対する急性毒性試験データがあり、72 時間 LC₅₀ は 8.0~17.9 mg/L の範囲にあった (Helms, 1964)。

また、9.2～30.5 mg/L のホルムアルデヒドに対するリオ・グランデヒョウカエルのオタマジヤクシの 24 時間後における死亡率は 13～100%であり LC₀ は 6.0 mg/L より大きかった (Carmichael, 1983)。

表 7-5 ホルムアルデヒドの両生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 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Rana pipiens</i> (ヒョウカエル)	幼生 (オタマジヤクシ)	ND	ND	ND	ND	24 時間 LC ₅₀	8.4	Helms, 1964
						48 時間 LC ₅₀	8.0	
						72 時間 LC ₅₀	8.0	
72 時間 LC ₁₀₀	11.4							
<i>Rana catesbeiana</i> (ウシガエル)		ND	ND	ND	ND	24 時間 LC ₅₀	20.1	
						48 時間 LC ₅₀	17.9	
						72 時間 LC ₅₀	17.9	
						72 時間 LC ₁₀₀	30.4	
<i>Bufo</i> sp. (ヒキガエル類)		ND	ND	ND	ND	72 時間 LC ₅₀	17.1	
						72 時間 LC ₁₀₀	19.0	
<i>Rana berlandieri</i> (リオ・グランデヒョウカエル、アカガエル科)	幼生 (オタマジヤクシ)	ND	ND	ND	ND	24 時間 LC ₀	>6.0	Carmichael, 1983

ND: データなし

7.2 陸生生物に対する影響

7.2.1 微生物に対する毒性

比較的高濃度 (100 mg/L 程度) のホルムアルデヒド水溶液は、細菌、ウイルス等の微生物に対する殺菌剤であることが知られている (IPCS, 1989)。

アスペルギルス属 (*Aspergillus* sp.)、スコプラリオプシス属 (*Scopulariopsis* sp.) 及び *Penicillium crustosum*等の菌株にガス状ホルムアルデヒド 2 ppm (2.4 mg/m³) を 24 時間暴露した実験で、胞子が 100% 死滅した (Dennis and Gaunt, 1974)。

バチルス (*Bacillus globigii*) 胞子に対してホルムアルデヒドを暴露した実験で、ホルムアルデヒド濃度を 42～330 ppm (52.5～412.5 mg/m³) まで増加させるにつれて、胞子の死亡率が増大した。また湿度が 50% を超えると胞子の死亡を早めた (Cross and Lach, 1990)。

7.2.2 植物に対する毒性

培地に蒔いたテッポウユリの花粉にホルムアルデヒドを所定時間暴露し、24 時間後に花粉管の伸長を測定した実験で、ホルムアルデヒド 440 μg/m³ を 5 時間、あるいは 2,880 μg/m³ を 1 時間暴露すると花粉管の長さの減少がみられた (Masaru et al., 1976)。

アルファルファ、ハウレンソウ、テンサイ及びカラスムギにホルムアルデヒド 840 μg/m³ を 5 時間暴露した実験で、アルファルファのみで不可逆的な損傷がみられた (Haagen-Smit et al., 1952)。

コムギ、ハコヤナギ属の一種、カブラ、及びマツ科の一種の苗に、ホルムアルデヒド 0、9、27 mg/L (ヘンリー定数に基づく気相推定濃度: 0、18、54 μg/m³) を 40 日間 (4.5 時間/1 晩、3 晩/週) 暴露した実験で、カブラのみで、葉の面積、葉及び茎の乾燥重量、花の数の減少がみら

れた (Barker and Shimabuku, 1992)。

7.2.3 動物に対する毒性

陸生動物への影響としては、泥炭中の線虫はホルムアルデヒド溶液370 g/Lを179 mL/m³程度燻蒸することによって死亡したとの報告がある (Lockhart, 1972)。

その他、0.37%ホルムアルデヒド水溶液 (投与量不明) で、牛糞尿中の線虫類、*Ostertagia ostertagi*と*Cooperia oncophora*の卵が死滅し、1.85%水溶液で幼虫に影響がみられたとの報告がある (Persson, 1973)。

7.3 環境中の生物への影響 (まとめ)

ホルムアルデヒドの環境中の生物に対する毒性影響については、致死、遊泳阻害、生長阻害などを指標に検討されたデータがある。

微生物に関しては、細菌や原生動物での毒性影響が報告されており、最小の毒性値は、細菌では海洋性発光細菌の発光阻害を指標とした25分間EC₅₀の2.5 mg/L、原生動物では鞭毛虫類 (*Chilomonas paramecium*) の増殖阻害を指標とした48時間毒性閾値 (EC₅) が1.6 mg/Lであった。

藻類の生長阻害試験では、セネデスムスの生長阻害を指標とした24時間EC₅₀は14.7 mg/Lであり、GHS急性毒性有害性区分IIIに相当し、有害性を示す。

無脊椎動物に対する急性毒性は、淡水種を用いた96時間LC₅₀あるいは48時間EC₅₀ (遊泳阻害) は、ミジンコ類、巻貝、二枚貝、淡水エビ、昆虫類に対してそれぞれ5.8~29、32、43、160、287 mg/Lで、ミジンコに対する48時間EC₅₀ (遊泳阻害) の5.8 mg/LはGHS急性毒性有害性区分IIに相当し、強い有害性を示す。

魚類に対する急性毒性は、淡水魚としてブルーギル、ニジマス、カワマス、レークトラウト、アメリカナマズ、ブラックブルヘッド、大西洋サケ、ブラウンマス等、海水魚としてストライプトバス、アジ科の一種に関する急性毒性データ (24~96時間) があり、そのうちの最小値は、ストライプトバスに対する96時間LC₅₀の6.7 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。長期毒性については、OECDテストガイドラインに準じたニジマスの成長試験が報告されており、成長及び致死を指標とした28日間NOECは15.0 mg/Lであった。

その他、陸生生物に関しては、菌類、植物、無脊椎動物の試験報告がある。

以上から、ホルムアルデヒドの水生物に対する急性毒性は、甲殻類及び魚類に対して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物に対する最小値は、甲殻類であるミジンコに対する48時間LC₅₀の5.8 mg/Lである。

8. ヒト健康への影響

8.1 生体内運命

a. 吸収・分布

吸入暴露では、ホルムアルデヒドの大部分は暴露 (接触) 部位で吸収される (Heck et al., 1983)。

ホルムアルデヒドはラットではほぼ完全に鼻腔で吸収されたのに対して (Chang et al., 1983; Heck et al., 1983)、サルでは鼻腔の他に気管や気管支でも吸収が認められた (Casanova et al., 1991; Monticello et al., 1989)。ホルムアルデヒドの吸収は、げっ歯類では鼻呼吸が支配的であるため、主に鼻腔で起きるのに対して、口鼻呼吸を行う霊長類では、その沈着及び吸収領域は、鼻腔や口腔粘膜から気管、気管支に及び、その沈着及び吸収が起こる部位の種特異性は鼻の解剖学的要因、換気及び呼吸パターンに依存すると推定された (Monticello et al., 1991)。

ホルムアルデヒドはアミノ酸や生体異物を代謝する際、内因的に生成し (Hutson, 1970)、ホルムアルデヒドに暴露されていない人でも、血液中ホルムアルデヒド濃度が $2.61 \pm 0.14 \mu\text{g/g}$ との報告がある (Heck et al., 1985)。同様にF344ラット及びサルの内因的ホルムアルデヒドの血液中濃度は、それぞれ $2.24 \pm 0.07 \mu\text{g/g}$ 、 $2.04 \pm 0.40 \mu\text{g/g}$ であった。また、吸入暴露後のホルムアルデヒドの血液中濃度は、ヒト、ラット、サルともに暴露前に比較して有意な増加はみられなかったことから、ホルムアルデヒドの代謝は非常に速やかであることが示唆されている (Casanova et al., 1988; Heck et al., 1985)。

吸入暴露以外の投与経路による吸収に関連する報告は限られているが、ヒトにホルムアルデヒド 50~60 mg を経口投与した実験で、ホルムアルデヒドの血液中濃度の半減期が 45 分であったとの報告がある (Malorny, 1965, 1969)。ラット、モルモット、ウサギ、ネコにホルムアルデヒド 1.17 mmol を皮下投与した実験で、ホルムアルデヒドの血液中濃度の半減期は 1~1.5 分間の範囲にあったと報告されている (McMartin et al., 1979; Rietbrock, 1969)。

また、具体的な数値データはないが、ホルムアルデヒドはヒトの皮膚に浸透、吸収してアレルギー性接触皮膚炎を引き起こすという報告がある (Maibach, 1983)。

b. 代謝

接触部位で吸収されたホルムアルデヒドは、タンパク質との共有結合や核酸内部で分子内あるいは分子間相互作用を生じる (Swenberg et al., 1983)。その他、数種類の酵素の触媒作用により、速やかにギ酸塩に代謝される (Strittmatter and Ball, 1955; Uotila and Koivusalo, 1974a, b)。

ホルムアルデヒドの代謝経路を図 8-1に示す。ホルムアルデヒド (I) は速やかにグルタチオンと反応し、ヒドロキシメチルグルタチオン (II) を生成する。続いて、ヒドロキシメチルグルタチオン (II) は、 NAD^+ を補酵素としたホルムアルデヒド脱水素酵素によって酸化され、S-ホルミルグルタチオン (III) が生成する。さらに、S-ホルミルグルタチオン (III) は、S-ホルミルグルタチオン加水分解酵素によってギ酸塩 (IV) に加水分解され (Uotila and Koivusalo, 1974a, b)、二酸化炭素と水に分解され、呼気中排泄あるいは尿中排泄される他、タンパク質や核酸の生合成のための one-carbon pool に取り込まれる (Bhatt et al., 1988; Billings et al., 1984; Heck et al., 1983; Johansson and Tjalve, 1978; Keefer et al., 1987; Upreti et al., 1987)。

ホルムアルデヒド脱水素酵素は人の肝臓と赤血球で、またラットの鼻粘膜や嗅上皮粘膜、腎臓、脳で検出されている (Casanova-Schmitz et al., 1984; Koivusalo et al., 1982)。

c. 排泄

F344ラットに ^{14}C -ホルムアルデヒド 0.63、13.1 ppm (0.8、16.0 mg/m^3) を6時間吸入暴露した実験で、70時間後に約40%が ^{14}C -二酸化炭素として呼気中排泄され、17%は尿として、5%は糞

として排泄された。また35~39%は体内に残存した (Heck et al., 1983)。

その他、ラットに¹⁴C-ホルムアルデヒドを皮下投与した実験では81% (Du Vigneaud et al., 1950)、またラットに腹腔内投与した実験では82%が、いずれも呼気中のCO₂として検出され (Neely, 1964)、呼気中排泄が尿及び糞中排泄に比べて非常に大きいことが示された。

d. 生体高分子との反応

ホルムアルデヒドは極めて反応性が高く、ラット及びサルにホルムアルデヒドを吸入暴露した実験で、接触部位である鼻粘膜等で速やかに DNA-タンパク質との架橋を形成するが、架橋はラットの嗅上皮粘膜や骨髄では検出されなかったことが報告されている (Casanova-Schmitz and Heck, 1983; Casanova-Schmitz et al., 1984)。

ホルムアルデヒドに 6 時間/日、5 日/週、81 日間暴露されたラット及び非暴露ラットに、ホルムアルデヒド 0.7、2、6、15 ppm を 3 時間吸入暴露後、側鼻道 (lateral meatus)、中鼻道 (medial meatus) 及び後部鼻道 (posterior meatus) の DNA-タンパク質との架橋量を測定した実験で、暴露経験の有無に関わらず、架橋量 (¹⁴C-ホルムアルデヒド結合量 [pmol] / DNA 量 [mg]) は、6 ppm 群で有意な増加がみられ、15 ppm 群で急激な増加がみられた (Casanova et al., 1994)。

また 81 日間暴露されたラットは非暴露ラットに比べて DNA-タンパク質との架橋量が約 1/2 と推算され、81 日間暴露されたラットでは、細胞増殖活性が亢進し、DNA 量が増加するためと考えられた。部位別では、中鼻道、後部鼻道は、側鼻道に比べて架橋量が少なく、Morganらのラットを用いた反復投与試験によってみられた炎症性病変の部位とその程度によく一致した (Morgan et al., 1986a, b, c)。

サルにホルムアルデヒド 0.7、2、6 ppm を 6 時間吸入暴露した直後に DNA-タンパク質との架橋量を測定した実験で、架橋量は鼻中甲介 (middle turbinates) で最も多く、続いて鼻中隔側壁 (lateral wall-septum)、鼻咽頭 (nasopharynx) の順であった (Casanova et al., 1991)。これはサルに 6 ppm のホルムアルデヒドを吸入暴露した実験で、炎症性病変がみられた部位と程度において良く一致した (Monticello, 1989)。気道や気管軟骨 (carina) でもわずかに架橋が検出されたが、上顎洞では検出されなかった。サルに対する実験で得られた架橋量はラットのそれに比べて 1 桁少なかったが、分時拍出量 (minute volume) や暴露された組織の性質に対する種差が大きいことによると推定された。これらの結果を薬物動態モデルを用いて解析した結果、ヒトの鼻部における DNA-タンパク質との架橋量は、サルやラットに比べて少ないと予想された (Casanova et al., 1991)。

F344 ラットとサルの鼻粘膜における架橋形成の部位特異性を解剖学に基づく薬物動態モデルを用いて解析した報告によれば (Casanova et al., 1991)、約 3 ppm 以下のホルムアルデヒドを吸入暴露した場合、暴露量の約 90%が主要な代謝経路によって除去され、10%が副次的代謝経路によって除去され、暴露量の 10⁻⁴%が DNA-タンパク質と暴露後速やかに架橋形成されると推算された。モデルは、架橋の部位特異性が代謝の部位特異性より、鼻腔内の気流と吸収パターンに依存しているとの仮定に基づく。

また、ホルムアルデヒドとアクロレインの複合暴露によるグルタチオンの消費により、ホルムアルデヒドと DNA-タンパク質との架橋量が増加したとの報告があり、ホルムアルデヒドの毒性影響は、暴露 (接触) 部位で吸収されたホルムアルデヒドが代謝による細胞防御機構の飽

和によって過剰となり、DNA-タンパク質架橋が形成されることによって生じると考えられた (Lam et al., 1985; Casanova and Heck, 1987)。

以上の結果から、ホルムアルデヒドは、経口、吸入、皮下のいずれの暴露経路からも吸収される。吸入暴露では、ホルムアルデヒドの大部分が暴露 (接触) 部位で吸収され、接触部位で吸収されたホルムアルデヒドは、タンパク質との共有結合や核酸内部での分子内あるいは分子間相互作用、あるいは数種類の酵素の触媒作用により、速やかにギ酸塩に代謝され、最終的には二酸化炭素と水に分解される。暴露 (接触) 部位で吸収されたホルムアルデヒドとDNA-タンパク質との架橋形成が、毒性影響を発現する一因であると考えられる。DNA-タンパク質との架橋形成には非線形性がみられている。薬物動態モデルでは、ヒトの鼻部におけるDNA-タンパク質との架橋量は、サルやラットに比べて少ないと予想された。

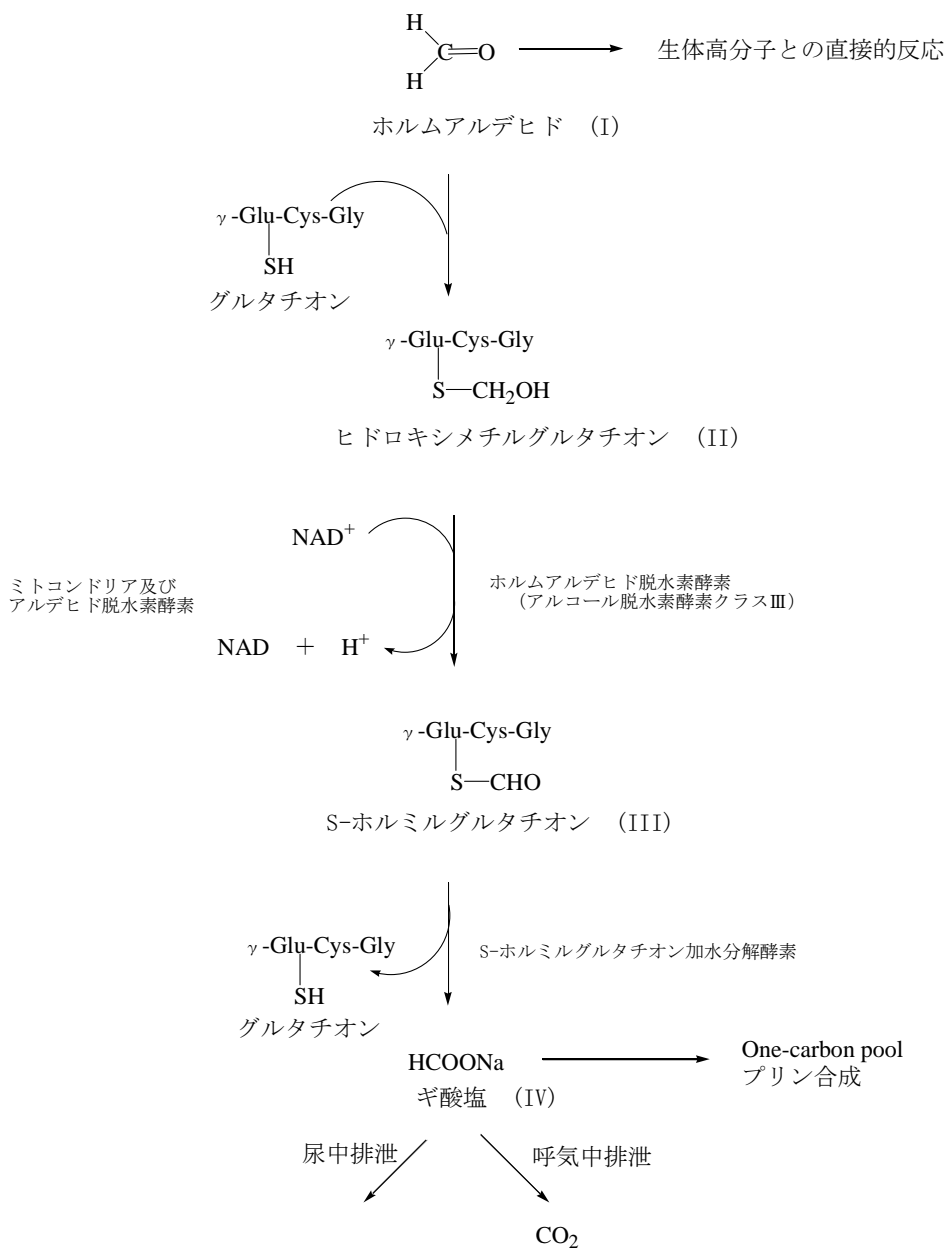


図 8-1 ホルムアルデヒドの代謝経路 (IPCS, 1989; IARC, 1995)

8.2 疫学調査及び事例

a. 知覚器官及び呼吸器官への刺激と肺機能への影響

ホルムアルデヒドのヒトに対する短期暴露による主な症状は、眼、鼻、喉への刺激で、濃度依存的に不快感、流涙、くしゃみ、咳、吐気、呼吸困難を伴い、死に至る場合もある。症状は暴露開始直後に現れ、時間と共に消失することが多い (WHO Regional Office for Europe, 2001)。

ホルムアルデヒドの疫学調査及び事例 (1) 知覚器官への影響を表 8-1に示す。臭気は 0.03 mg/m^3 (0.02 ppm) 以上で検出され (Berglund and Nordin, 1992)、鼻及び喉への刺激性は 0.6 mg/m^3 (0.48 ppm) (Kulle et al., 1987)、眼への刺激性は 1.0 mg/m^3 (0.8 ppm) 以上で認められた (Andersen and Molhave, 1983)。

表 8-1 ホルムアルデヒドの疫学調査及び事例 (1) 知覚器官への影響

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文 献
被験者 非喫煙者 22 人 喫煙者 22 人 女性	ND	ND	非喫煙者集団： $0.03\text{-}0.18 \text{ mg/m}^3$ ：臭いを検出 喫煙者集団： $0.03\text{-}0.58 \text{ mg/m}^3$ ：臭いを検出	Berglund & Nordin, 1992
被験者 男性 35 名 女性 13 名	30 m^3 チャンバー 1.5分間 4回	$0.04\text{-}4.8 \text{ mg/m}^3$ (0.03-4 ppm)	眼及び鼻の刺激に対する閾値： $1.2\text{-}2.4 \text{ mg/m}^3$ 喉の刺激に対する閾値： $>2.4 \text{ mg/m}^3$	Weber-Tschopp et al., 1977
被験者 男性 24 名 女性 9 名	30 m^3 チャンバー 37分間	$0.04\text{-}4.8 \text{ mg/m}^3$ (0.03-4 ppm)	眼及び鼻の刺激に対する閾値： $1.2\text{-}2.4 \text{ mg/m}^3$ 喉の刺激に対する閾値： $>2.4 \text{ mg/m}^3$	
被験者 28 人	17 m^3 チャンバー 6分間 5回	$0.01\text{-}1.2 \text{ mg/m}^3$ (0.01-1 ppm)	1.2 mg/m^3 ：眼に対する刺激	Bender et al., 1983
被験者 男性 11 名 女性 5 名	チャンバー 5分間 4回	$0.3\text{-}2.0 \text{ mg/m}^3$	1.0 mg/m^3 以上：眼、鼻、喉に対する刺激	Andersen & Molhave, 1983
被験者 非喫煙者	ND	$0.6\text{-}3.7 \text{ mg/m}^3$	0.6 mg/m^3 以上：鼻、喉に対する刺激 1.2 mg/m^3 以上：眼に対する刺激	Kulle et al., 1987

ND: データなし

呼吸器官に対する刺激によってみられる症状と肺機能への影響が、ホルムアルデヒド (他の化合物を含む) に職業暴露あるいは一般環境経由によって暴露された集団に対してみられている。

ガラス繊維強化樹脂 (Kilburn et al., 1985a, b)、化学製品、家具及び木材製品 (Alexandersson and Hedenstierna, 1988, 1989; Holmstrom and Wilhelmsson, 1988; Malaka and Kodama, 1990) の製造工程でホルムアルデヒドに暴露した従業員や、葬儀産業従事者 (Holness and Nethercott, 1989) に対する比較的小規模な調査 (38~84人) では、非暴露対照集団に比べて、眼と呼吸器への一次刺激がより高い発生率でみられた。しかしながら、暴露者数が少ないために、大部分の調査で用量相関は得られていない。用量相関が得られた調査では 0.17 ppm 以上 (0.2 mg/m^3) のホルムアルデヒドに暴露された労働者に眼、鼻、喉への刺激や、痰・咳がみられた (Horvath et al., 1988)。

その他、化学物質、家具、ベニヤ板等を取り扱う労働者に対する小規模な調査によって、肺

機能への影響が報告されている (Alexandersson and Hedenstierna 1988, 1989; Herbert et al., 1994; Holmstrom and Wilhelmsson, 1988; Malaka and Kodama, 1990)が、2 ppm (2.4 mg/m³) 暴露された労働者に対して肺機能への影響はみられなかった。

また、最大3.6 mg/m³のホルムアルデヒドを短期暴露 (最大3時間) された健康なヒト及び喘息を持つヒトで、肺機能への臨床学的影響はみられていない (Day et al., 1984; Green et al., 1987; Harving et al., 1990; Sauder et al., 1986, 1987; Schachter et al., 1986, 1987; Witek et al., 1987)。

ホルムアルデヒドガスに職業暴露された集団に対する鼻の扁平上皮の組織病理学的試験で、ホルムアルデヒドが鼻粘膜の組織学的損傷や細胞毒性を誘発することが示唆されたが、暴露人数が少なく、他の物質や木材粉塵による影響が排除できないことから、因果関係は明らかでない (Ballarin et al., 1992; Berke, 1987; Boysen et al., 1990; Edling et al., 1988; Holmstrom et al., 1989a)。

建材の接着剤に用いられるホルムアルデヒドは、室内空気中で検出される揮発性有機化合物である。ホルムアルデヒドは、化学物質の室内空気汚染等により、新築・改築後の住宅やビルの居住者に様々な体調不良が生じる、所謂、シックハウス症候群及びシックビルディング症候群の原因物質として社会的に大きな関心が集まっている (厚生省, 1997)。

室内のホルムアルデヒド濃度と居住者の健康影響との関連を検討するために、米国ミネソタでは、移動住宅と従来型住宅の約2,000人の居住者をホルムアルデヒドの屋内濃度によって、低暴露 (0.1 ppm [0.12 mg/m³]未満)、中暴露 (0.1~0.3 ppm [0.12~0.36 mg/m³])、高暴露 (0.3 ppm [0.36 mg/m³]超) に分類し、アンケート方式の健康調査 (眼、鼻、喉への刺激、頭痛および吹き出物の有無) が行われた (Ritchie and Lehnen, 1987)。高暴露集団では調査項目それぞれに対して重篤な影響を訴える居住者が多く (集団の71~99%)、低暴露集団でも少数ながら、眼、鼻、喉への刺激、頭痛を訴える居住者がいた (眼への刺激: 1~2%、鼻、喉への刺激: 0~11%、頭痛: 2~10%)。

住宅環境による子供の肺機能への影響を調べた調査では、自己申告によるアンケートからは、慢性の咳・痰、息切れ等の症状の増加はみられなかった。しかし、医師の診断によれば、ホルムアルデヒドの室内濃度が60~140 ppb (72~168 µg/m³) の住宅に住む6~15才の298人の子供において慢性の気管支炎や喘息の発生増加がみられた。同時に613人の成人に対して実施された調査では肺機能への影響はみられなかった (Krzyzanowski et al., 1990)。

ホルムアルデヒドが接着剤として用いられている建材が使用されている家屋に居住する1,726人と、対照群720人に対して、健康アンケート、肺機能、嗅覚、鼻の表面細胞学試験が行われた (Broder et al., 1988)。年齢層は16才以上、10才未満、10~15才がそれぞれ80%、10%、10%で、10才未満の子供にはアンケートのみが行われた。ホルムアルデヒドのモニタリングは、連続した2日間、これらの居住者の家で行われ、ホルムアルデヒドの平均濃度は0.038 ppm (0.046 mg/m³)、対照群の家の平均濃度は0.031 ppm (0.037 mg/m³) であった。ホルムアルデヒドの室内濃度が0.12 ppm (0.14 mg/m³) 以上の住宅の居住者で鼻粘膜の扁平上皮化生の発生率が僅かに増加したが、調査された他のパラメータに対して影響はみられなかった。

以上より、ホルムアルデヒドによるヒトの眼、上気道への刺激、呼吸器系への影響がみられる濃度には、試験条件、個人差等により大きな幅がみられ、明確な閾値を求めることが難しい。

国際化学物質安全性計画 (IPCS) は、一般のヒトに対して鼻、喉への刺激がみられる濃度を、 $0.1\sim 3.1\text{ mg/m}^3$ の間にあると推定している (IPCS, 1989)。また2001年に欧州空気質ガイドライン第2版を公表したWHO欧州地域専門家委員会は、IPCSが報告した一般の健康なヒトが上気道に刺激を感じる最低濃度 0.1 mg/m^3 に基づいて、ホルムアルデヒドの室内濃度指針値を「30分平均値で 0.1 mg/m^3 以下」と設定した (WHO Regional Office for Europe, 2001)。我が国でも、厚生省が、WHO欧州地域専門家委員会が公表する以前より、評価結果の妥当性を考察しており、一般の健康なヒトに対して明らかな刺激感覚を防ぐことを指標とし、「30分平均値で 0.1 mg/m^3 以下」を室内濃度指針値として提案している (厚生省, 1997)。

よって本評価では、個別のデータより明確な閾値を求めることはできないが、一般の健康なヒトの上気道に刺激がみられる最低濃度が 0.1 mg/m^3 であったことから、一般の健康なヒトの上気道への刺激に対するNOAELを 0.1 mg/m^3 と判断する。

b. 皮膚への刺激、感作

家庭や個人の治療器具(歯)、衣服や繊維、紙幣、医療器具や装置などに存在するホルムアルデヒド (ホルムアルデヒドを含む樹脂) に起因する全身性の変化 (例えば、アナフィラキシー) や、限局型アレルギー反応 (例えば、接触皮膚炎)の事例が多数報告されている (Maurice et al., 1986; Feinman, 1988; Ebner and Kraft, 1991; Norton, 1991; Flyvholm and Menné, 1992; Fowler et al., 1992; Ross et al., 1992; Vincenzi et al., 1992; Bracamonte et al., 1995; El Sayed et al., 1995; Wantke et al., 1995)。

ホルムアルデヒドは皮膚に対する既知の感作性物質であるが、経皮、呼吸器、または全身感作に関する閾値は決定されていない (DFG, 1987)。

空気中のホルムアルデヒドあるいはホルムアルデヒド溶液によって眼粘膜のアレルギー反応が誘発されるとするデータはないが、ホルムアルデヒドによって気管支喘息の兆候が誘発されたとの事例がある。ホルムアルデヒド溶液との長時間の接触、あるいはそれが繰り返されると皮膚刺激またはアレルギー性接触皮膚炎を引き起こす場合がある。ホルムアルデヒド溶液はアレルギー性接触皮膚炎を誘発する一次皮膚感作物質である (IV 型、遅延型 T 細胞介在性) が、またアレルギー性接触蕁麻疹 (I 型、免疫グロブリン介在性) を引き起こす可能性もある (IPCS, 1989)。

マウスに卵白アルブミンを感作させる実験で、抗原をホルムアルデヒドと同時に吸入させると IgE 抗体の産生を増強した。しかしホルムアルデヒドを吸入しながら皮下注射で抗原感作をしても IgE 抗体の産生は増強されず、ホルムアルデヒドがアレルギー感作のアジュバント (アレルギーを誘発し、悪化させる作用) として働き、その作用は全身性のものでなく化学物質と抗原に暴露される場に限定したメカニズムによるとみられている (Tarkowski and Gorski, 1995)。

c. 免疫系への影響

ホルムアルデヒド暴露による免疫系への影響としては、アレルギー反応に注目した疫学研究が報告されており (Bardana and Montanaro, 1991; Feinman, 1988; Stenton and Hendrick, 1994)、全身、または局所的アレルギー反応の症例はさまざまな製品中に存在するホルムアルデヒドの寄与とみられている。またホルムアルデヒドの吸入暴露によって気管支喘息が誘発されたとの事

例は、免疫メカニズムに起因するとみられている。動物を用いた吸入暴露試験でホルムアルデヒドと抗原を同時に吸入すると感作を増強させるとの報告がある (Tarkowski and Gorski, 1995)。今後、ホルムアルデヒドの吸入暴露が免疫システムを介して肺機能へ悪影響をもたらすかどうかを決定するためには、個人の特性及び暴露状態の特定が必要不可欠である (IPCS, 2002)。

ホルムアルデヒドの経皮暴露による免疫系に及ぼす影響としては、接触皮膚炎が確認されており、過敏なヒトに接触皮膚炎反応を引き起こし得るホルムアルデヒドの濃度は、0.003%水溶液程度と報告されている。因みに一般のヒトが経皮暴露した際皮膚刺激がみられるのは1~2%水溶液である。北米で行われた調査によれば、接触皮膚炎の患者の10%未満がホルムアルデヒドに免疫学的に過敏であるという (IPCS, 2002)。

d. 遺伝毒性

職場等でホルムアルデヒドに吸入暴露されたヒトの末梢血リンパ球や、口腔・鼻粘膜細胞の染色体異常やDNA損傷が調べられている。ホルムアルデヒドの疫学調査及び事例 (1) 遺伝毒性を表 8-2に示す。

ヒトの末梢血リンパ球の染色体異常及び姉妹染色分体交換試験では、陽性を示す報告がある (Bauchinger and Schmid, 1985; Dobias et al., 1988; Kitaeva et al., 1996; Yager et al., 1986, 1989)。一方で、陰性を示す報告も多数ある (Fleig et al., 1982; Thomson et al., 1984; Vasudeva and Anand, 1996)。

それに対して、口腔・鼻粘膜細胞の小核試験では、大部分の報告で小核細胞の出現頻度の増加が認められており (Ballarin et al., 1992; Kitaeva et al., 1996; Suruda et al., 1993; Titenko-Holland et al., 1996; Ying et al., 1997)、暴露されたヒトに対する遺伝毒性は全身より暴露 (接触) 部位でより明確な証拠が得られた。

表 8-2 ホルムアルデヒドの疫学調査及び事例 (2) 遺伝毒性

対象集団 性別・人数	暴露状況・暴露量	試験系	試験材料	結果	文献
合板工場作業 非喫煙者 15 人	製造部分: 0.1 mg/m ³ 倉庫部分: 0.39 mg/m ³	小核	鼻粘膜細胞	+	Ballarin et al., 1992
死体防腐保存学(mortuary science) の学生男性 22 人、女性 7 人 平均年齢 23.6 才	平均 1.75 mg/m ³ 0.2-5.4 mg/m ³ 8 時間 TWA 値: 0.4 mg/m ³ 9 週間実習前後	小核	末梢血リンパ球 口腔細胞 鼻粘膜細胞	(+) + -	Suruda et al., 1993
死体防腐保存学 (mortuary science) の学生 男性 28 人、女性 7 人	0.2-1.2 mg/m ³	小核	口腔細胞 鼻粘膜細胞	+ -	Titenko-Holland et al., 1996
解剖実習 男子学生 15 人 女子学生 12 人	寮: 0.012 mg/m ³ 実習室: 0.508 mg/m ³	小核	鼻粘膜細胞	+	Ying et al., 1997
解剖学教室のスタッフ	ND	小核	口腔細胞	+	Kitaeva et al., 1996
解剖実習の受講学生	ND	小核	口腔細胞	+	
窒素肥料工場従業員	ND	染色体異常	末梢血リンパ球	+	Bauchinger & Schmid, 1985
製糸工場従業員 勤務年数 2-30 年	ND	染色体異常 姉妹染色分体交換	末梢血リンパ球	+ -	
解剖学学生	ND	姉妹染色分体交換	末梢血リンパ球	+	Yager et al., 1986

対象集団 性別・人数	暴露状況・暴露量	試験系	試験材料	結果	文献
作業員 30 人 (樹脂加工作業員 15 人) 平均年齢: 50 才 平均勤務年数: 28 年	1971 年以前: 6.3 mg/m ³ 未満 1971 年以降: 1.3 mg/m ³ 未満	染色体異常	末梢血リンパ球	—	Fleig et al., 1982
病理検査スタッフ 6 人	ND	染色体異常 姉妹染色分体交換	末梢血リンパ球	— —	Thomson et al., 1984
木材加工工場 20 人	0.55-10.36 mg/m ³	染色体異常	末梢血リンパ球	—	Vagova et al., 1992
子供 20 人 (1984 年調査) 16 人 (1985 年調査)	0.32 mg/m ³ (1984 年) 0.13 mg/m ³ (1985 年)	染色体異常	末梢血リンパ球	+	Dobias et al., 1988, 1989
解剖実習 女子学生 30 人	1.3 mg/m ³ 未満	染色体異常	末梢血リンパ球	—	Vasudeva & Anand, 1996

ND: データなし、+: 陽性、 -: 陰性、 (+): 弱陽性

e. がん

ホルムアルデヒド暴露と多種多様ながんとの相関は、病理学者、死体防腐処理者及び産業労働者等に対するケースコントロール研究やコホート研究によって検討され、さらには利用可能なデータを用いてメタ分析が行われている。表 8-3 に発がん性に関する疫学調査及び事例のうちケースコントロール研究について、表 8-4 にコホート研究について示す。

大部分の疫学研究は、ホルムアルデヒド暴露と上気道がん (鼻咽頭がん; nasopharyngeal cancer、鼻の扁平上皮がん; nasal squamous cell carcinomas、鼻腔腺がん; adenocarcinoma of the nasal cavity、肺がん; lung cancer) との関連性を指摘しているが、数件のケースコントロール研究やコホート研究では、気道以外のがん (多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、眼の黒色腫や、脳、結合組織、膵臓、白血病、リンパ性、造血性及び大腸原発の腫瘍) の発生増加を報告している。しかし、ホルムアルデヒド暴露と気道以外のがんとの間には一貫性がみられず、散発的に報告されているのみである。また、ヒトと実験動物に対するホルムアルデヒドの代謝とトキシコキネティクスに関する試験結果は、吸入されたホルムアルデヒドの大部分が上気道に沈着し、吸収されることを示しており (8.1 生体内運命参照)、よって、気道以外の部位の腫瘍形成は、一貫性あるいは、生物学的妥当性といった疫学研究における因果関係を示す基準を満たしていない (IPCS, 2002)。以下にホルムアルデヒド暴露と気道がんとの相関を検討した研究をまとめる。

e-1. 鼻咽頭がん、鼻の扁平上皮がん、及び鼻腔腺がん

ケースコントロール研究では、鼻咽頭がんのリスク増加が、勤続10～25年の高暴露群でみられたとの報告がある (Roush et al., 1987; Vaughan et al., 1986a, b; West et al., 1993)。しかし、リスク増加がみられなかったとの報告もあり (Olsen and Asnaes, 1986)、ホルムアルデヒド暴露と鼻咽頭がんとの相関は明確でない。

その他、鼻の扁平上皮がんや鼻腔腺がんホルムアルデヒド暴露との相関が検討されているが、有意なリスク増加が認められないか、木材粉塵暴露による寄与を排除できなかった (Hayes et al., 1986; Luce et al., 1993; Olsen and Asnaes, 1986)。

コホート研究では、米国の10か所のプラントに1966年以前に従事していた26,561人の労働者

(その内の4%が2 ppmに暴露)に対する最大規模の調査で、鼻咽頭がんによる死亡率が増加した (Blair et al., 1986)。しかし、追調査の結果、7例のうち5例が微粒子にも暴露されており、また7例のうち4例が特定の1か所のプラントで起きていたことが明らかになった (Blair et al., 1987; Collins et al., 1988; Marsh et al., 1996)。さらに、7例のうち3例は、暴露1年未満の従業員に鼻咽頭がんが発生し (Collins et al., 1988)、特定のプラントで発生した4例は1年未満及び1年以上の暴露集団それぞれに等しく起きており (Marsh et al., 1996)、ホルムアルデヒド暴露と鼻咽頭がんとの因果関係は本調査では明らかにならなかった。

その他、解剖学者や死体防腐処理者を対象とした小規模な調査 (Hayes et al., 1990; Stroup et al., 1986) や、産業労働者を対象とした調査 (Hansen and Olsen, 1995)では、鼻咽頭がんのリスク増加はみられなかったが、後者の研究では、鼻腔がん (cancers of the nasal cavity)のリスク増加が高暴露群でみられた(Hansen and Olsen, 1995)。しかし、11,030人の衣料メーカーの労働者に対するコホート研究では、鼻腔がんのリスク増加は認められなかった (Stayner et al., 1988)。

e-2. 肺がん及びその他の呼吸器系がん

ケースコントロール研究では、暴露濃度・期間別に用量関係が調べられた調査もあるが、いずれの報告でも肺がんによる死亡率の増加はみられなかった (Andjelkovich et al., 1994; Bond et al., 1986; Brownson et al., 1993; Gérin et al., 1989; Partanen et al., 1990)。

コホート研究では、産業労働者を対象とした小規模な調査で、気管、気管支または肺のがんの有意な増加はなかった (Andjelkovich et al., 1995; Hayes et al., 1990)。

その他、上顎洞、咽頭(Andjelkovich et al., 1995; Hayes et al., 1990; Matanoski, 1989)、肺 (Bertazzi et al., 1989; Hansen and Olsen, 1995; Stroup et al., 1986) または、呼吸器系 (Matanoski, 1989) のがんの有意な増加はなかった。

しかし、11,030人の衣料メーカーの労働者を対象としたコホート研究では、口腔及び結合組織のがんに死亡率の増加がみられた (Stayner et al., 1988)。

英国6か所の化学品製造工場の従業員 (14,000人; その内、35%が2 ppmを超えるホルムアルデヒドに暴露)を対象としたコホート研究で、肺がんの有意な増加はみられなかった。1か所のプラントの高濃度で暴露している下位集団だけで、肺がんの標準化された死亡率比 (SMR) が有意に増加したが、従事期間や累積暴露との相関はなかった。その他、口腔及び咽頭がんの増加もなかった (Gardner et al., 1993)。

米国10か所のプラントに1966年以前に従事していた25,561人の労働者 (その内の4%が2 ppmに暴露)に対する最大規模の調査で、20年以上の暴露群で、肺がんによる死亡の有意な増加がみられた。しかし、この暴露集団の追加調査では、他の物質との複合暴露が示唆され、用量相関に関する追加の証拠は得られていない (Blair et al., 1986, 1990a; Blair and Stewart, 1994; Callas et al., 1996; Marsh et al., 1996)。

e-3. メタ分析

1975年から1991年の間に報告された疫学データを利用して、メタ分析¹⁾が行われた (Blair et al., 1990b; Partanen, 1993)。BlairらとPartanenの両研究では高暴露群で鼻咽頭がんの累積相対リスクの増加がみられた [Blairら: RR=2.1 (95%信頼区間CI=1.1~3.5)、Partanen: RR=2.7 (95%の

CI=1.4~5.6)。一方、両研究共に肺がんリスクの増加はみられなかった。また、Blairらが中暴露群と高暴露群で、鼻部のがん (nasal cancer) の累積相対リスクの増加がみられなかったと評価した (中暴露群: RR=0.8、高暴露群: RR=1.1) のに対して、Partanenは、高暴露群で、副鼻腔がん (dionasal cancer) の累積相対リスクの増加がみられた (RR=1.75) と評価した。

最近、Collinsらは、1975年から1995年の間に報告されたケースコントロール研究及びコホート研究データを利用してメタ分析を行い、鼻部、鼻咽頭、及び肺がんの累積相対リスクを評価した (Collins et al., 1997)。その結果、ホルムアルデヒド暴露に関連づけられる鼻咽頭がんのリスク増加は認められなかったと結論した。BlairらとPartanenがホルムアルデヒド暴露と鼻咽頭がんとの相関を認めたのに対して、Collinsらが否定的であったのは、より最近のコホート研究 (特にGardnerの報告) がリスク増加を否定したことと、未報告データを調査し、採用したことによる。その他、産業労働者、病理学者及び死体防腐処置者に対する肺がんの累積相対リスクは各々、1.1 (95%のCI=1.0~1.2)、0.5 (95%のCI=0.4~0.6)、1.0 (95%のCI=0.9~1.1)と評価され、鼻部のがんの累積相対リスクは各々、0.3 (95%信頼区間CI=0.1~0.9) 、1.8 (95%のCI=1.4~2.3) と評価された。

ホルムアルデヒド暴露と最も有力視される鼻咽頭がんとの因果関係は、より最近のメタ分析が否定的に評価した。また高暴露群においてホルムアルデヒドの暴露と副鼻腔がんとの相関が指摘されているが、明確な証拠は得られていない。

1) 信頼性が高い結論に達するためにこれまでに発表された多くの研究結果を統合した統計分析

表 8-3 ホルムアルデヒドの疫学調査及び事例 (3-1) 発がん性 (ケースコントロール研究)

対象集団 性別・人数	暴露状況 暴露量	結 果 オッズ比 (95%信頼区間)	文献
腫瘍登録者 米国 男性 1935-75年	高暴露集団	鼻咽頭 OR = 2.3 (0.9-6.0)	Roush et al., 1987
	高暴露集団 (68才以上で死亡)	OR = 4.0 (1.3-12)	
腫瘍登録者 米国ワシントン州 1979-81年	職業暴露 10年以上	中咽頭又は下咽頭 OR = 1.3 (0.7-2.5)	Vaughan et al., 1986a
	職業暴露 20年以上	OR = 1.5 (0.7-3.0)	
	暴露スコア 20年以上	鼻咽頭 OR = 2.1 (0.6-7.8)	Vaughan et al., 1986b
	屋内暴露 10年以上	鼻咽頭 OR = 5.5 (1.6-19.4)	
屋内暴露 10年未満	OR = 2.1 (0.7-6.6)		
男性 平均年齢46才 フィリッピン 76人	暴露期間15年未満	鼻咽頭 OR = 2.7 (1.1-6.6)	West et al., 1993
	暴露開始年齢25才以上	OR = 2.9 (1.1-7.6)	
	暴露開始年齢25才未満	OR = 2.7 (1.1-6.6)	
製材業 オランダ 1978-81年	職業暴露A集団	鼻部扁平上皮がん OR = 3.0 (1.3-6.4)	Hayes et al., 1986
	職業暴露B集団	OR = 1.9 (1.0-3.6)	
腫瘍登録者 デンマーク 1970-82年 759件(対照 2,465件)	職業暴露(木材粉塵未暴露)	扁平上皮がん (鼻腔/副鼻腔) OR = 2.0 (0.7-5.9)	Olsen & Asnaes, 1986

対象集団 性別・人数	暴露状況 暴露量	結 果		文 献
		オッズ比 (95%信頼区間)		
男性 フランス		鼻腔/副鼻腔 (扁平上皮がん)		Luce et al., 1993
	暴露の可能性のある集団	OR = 0.96 (0.38-2.42)		
	暴露期間 20年以上 20年未満	OR = 1.09 (0.48-2.50) OR = 0.76 (0.29-2.01)		
イタリア、トリノ	暴露の可能性のある集団	口腔/中咽頭 OR = 1.6 (0.9-2.8)		Merletti et al., 1991
	職業暴露	OR = 1.8 (0.6-5.5)		
腫瘍登録者 米国ワシントン州		喉頭		Wortley et al., 1992
	高濃度職業暴露集団	OR = 2.0 (0.2-19.5)		
	職業暴露 10年以上 職業暴露スコア 20年以上	OR = 1.3 (0.6-3.1) OR = 1.3 (0.5-3.3)		
化学物質取扱者 米国	暴露の可能性のある集団	肺 OR = 0.62 (0.29-1.36)		Bond et al., 1986
35-70 才 カナダ 1979-85 年 3,726 人	高濃度・長期暴露集団	肺 OR = 2.3 (0.9-6.0)		Gérin et al., 1989
製材業 従業員 フィンランド 3,500人 1957-82年	1か月あたりの暴露期間 10年未満 累積暴露3.6 mg/m ³ 以上	呼吸器がん OR = 0.69 (0.21-2.24)		Partanen et al., 1990
	暴露期間 10年以上	OR = 0.89 (0.26-3.0)		
	木材粉塵との複合暴露	OR = 1.19 (0.31-4.56)		
自動車製造業 従業員 1950-89年	職業暴露(期間別)	0年	OR = 1.31 (0.93-1.85)	Andjelkovich et al., 1994
		10年	OR = 1.04 (0.71-1.52)	
		15年	OR = 0.98 (0.65-1.47)	
		20年	OR = 0.99 (0.60-1.62)	
米国	非喫煙者で暴露の可能性のある集団	肺 OR = 0.9 (0.2-3.3)		Brownson et al., 1993

表 8-4 ホルムアルデヒドの疫学調査及び事例 (3)-2) 発がん性 (コホート研究)

対象集団 性別・人数	暴露状況 暴露量	結 果		文 献	
		標準化死亡比(SMR) (95%信頼区間)	死亡数		
死体防腐処理者 男性	口腔、咽頭	PMR = 120 (81-171)	30	Hayes et al., 1990	
	鼻咽頭	PMR = 216 (59-554)	4		
	リンパ腺、造血系	PMR = 139 (115-167)	115		
	大腸	PMR = 127 (104-153)	111		
	気管、気管支、肺	PMR = 94.9	308		
製造業 男性 デンマーク、10年以上従事	鼻腔	SPIR = 2.3 (1.3-4.0)	13	Hansen & Olsen, 1995	
	鼻腔(基準値以上暴露した集団)	SPIR = 3.0 (1.4-5.7)	9		
	鼻咽頭	SPIR = 1.3 (0.3-3.2)	4		
	肺	SPIR = 1.0 (0.9-1.1)	410		
	喉頭	SPIR = 0.9 (0.6-1.2)	32		
製造業 白人 男性 1934-80年 26,561人	0.1 ppm以上暴露	鼻咽頭	SMR = 270 (P < 0.05)	Blair et al., 1986	
	累積暴露別	鼻咽頭	0 ppm/年		SMR = 530
		0.5 ppm/年以下	SMR = 271 (P > 0.05)		2
		0.51-5.5 ppm/年	SMR = 256 (P > 0.05)		2
		5.5 ppm/年以上	SMR = 433 (P > 0.05)		2

対象集団 性別・人数	暴露状況 暴露量	結 果		文 献		
		標準化死亡比(SMR) (95%信頼区間)	死亡数			
ホルムアルデヒドと粒子と複合暴露	鼻咽頭	0 ppm/年	SMR = 0	0	Blair et al., 1987	
		0.5 ppm/年未満	SMR = 192	1		
		0.5 ppm/年以上5.5 ppm/年未満	SMR = 403	2		
		5.5 ppm/年以上	SMR = 746	2		
製造業 白人 男性	鼻咽頭	暴露1年未満	SMR = 517 ($P \leq 0.05$)	3	Collins et al., 1988	
		暴露1年以上	SMR = 218 ($P > 0.05$)	3		
		特定の工場に粒子と複合暴露	SMR = 1031 ($P \leq 0.01$)	4		
	特定の工場に 1947-56年の間に 勤務した白人男 性	鼻咽頭	暴露1年未満	SMR = 768 ($P > 0.05$)	2	Marsh et al., 1996
			暴露1年以上	SMR = 1049 ($P < 0.05$)	2	
		肺	暴露1年未満	SMR = 134 ($P < 0.05$)	63	
		暴露1年以上	SMR = 119 ($P > 0.05$)	50		
研磨加工 男性 521 人 1955-83 年 5 年以上従事	多発性骨髄腫	SIR = 4 (0.5-14)	2	Edling et al., 1987		
	リンパ腫	SIR = 2 (0.2-7.2)	2			
	膵臓	SIR = 1.8 (0.2-6.6)	2			
	肺	SIR = 0.57 (0.1-2.1)	2			
自動車製造業 男性	口腔、咽頭	SMR = 131 (48-266)	6	Andjelkovich et al., 1995		
	気管、気管支、肺	SMR = 120 (89-158)	51			
病理学者 男性 6,411 人	口腔、咽頭	SMR = 52 (28-89)	13	Matanoski, 1989		
	呼吸器系	SMR = 56 (44-77)	77			
	下咽頭	SMR = 470 (97-1,340)	3			
	膵臓	SMR = 140 (104-188)	47			
	白血病	SMR = 168 (114-238)	31			
解剖学者 男性	脳	SMR = 270 (130-500)	10	Stroup et al., 1986		
	白血病	SMR = 150 (70-270)	10			
	その他のリンパ腫	SMR = 200 (70-440)	6			
	鼻腔 (副鼻腔)	SMR = 0 (0-720)	0			
	喉頭	SMR = 30 (0-200)	1			
	肺	SMR = 30 (1-50)	12			
樹脂製造	消化管	SMR = 134 ($P > 0.05$)	11	Bertazzi et al., 1989		
	胃	SMR = 164 ($P > 0.05$)	5			
	肝臓	SMR = 244 ($P > 0.05$)	2			
	肺	SMR = 69	6			
衣料産業 1953-77 年 3 か月以上従事 11,030 人	口腔	SMR = 343 (118-786) ¹⁾	4	Stayner et al., 1988		
	結合組織	SMR = 364 (123-825) ¹⁾	4			
	気管、気管支、肺	SMR = 114 (86-149) ¹⁾	39			
	咽頭	SMR = 111 (20-359) ¹⁾	2			
化学品製造業 男性、1965 年以前	肺	SMR = 123 (110-136)	348	Gardner et al., 1993		
	口腔	SMR = 137 (28-141)	3			
	咽頭	SMR = 147 (59-303)	7			
特定の工場に勤務する労働者	肺	SMR = 126 (107-147)	165	Gardner et al., 1993		
製造業 白人 男性 1934-80年 26,561人	0.1 ppm以上のホルムアルデヒドに暴露	肺	SMR = 111 (96-127)	210	Blair et al., 1986	
		暴露20年以上	SMR = 132 ($P \leq 0.05$)	151		
	累積暴露量別	0 ppm/年	SMR = 68 (37-113)	14		
		0.5 ppm/年以下	SMR = 122 (98-150)	88		
		0.51-5.5 ppm/年	SMR = 100 (80-124)	86		
5.5 ppm/年超	SMR = 111 (85-143)	62				

対象集団 性別・人数	暴露状況 暴露量	結 果		文献		
		標準化死亡比(SMR) (95%信頼区間)	死亡数			
他の物質との 複合暴露	肺		SMR = 140 ($P \leq 0.05$)	124	Blair et al., 1990a	
		累積暴露量 2 ppm以上	1年未満	SMR = 0		0
		1年以上5年未満	SMR = 110 ($P > 0.05$)	9		
		5年以上10年未満	SMR = 280 ($P < 0.05$)	17		
		10年以上	SMR = 100 ($P > 0.05$)	10		
製造業 65才未満	累積暴露量別	肺	0.1 ppm/年未満	RR = 1.0	Sterling & Weinkam, 1994	
			0.1-0.5 ppm/年	RR = 1.47 (1.03-2.12) ¹⁾		
			0.5-2.0 ppm/年	RR = 1.08 (0.67-1.70) ¹⁾		
			2.0 ppm/年超	RR = 1.83 (1.09-3.08) ¹⁾		
製造業 男性 65才未満	累積暴露量別	肺	0.1 ppm/年未満	RR = 1.0	Callas et al., 1996	
			0.1-0.5 ppm/年	RR = 1.50 (1.03-2.19) ¹⁾		
			0.5-2.0 ppm/年	RR = 1.18 (0.73-1.90) ¹⁾		
			2.0 ppm/年超	RR = 1.94 (1.13-3.34) ¹⁾		
製造業 男性	暴露期間別	肺	0 ppm/年	RR = 1.00	Callas et al., 1996	
			0.05-0.5 ppm/年	RR = 1.46 (0.81-2.61)		
			0.51-5.5 ppm/年	RR = 1.27 (0.72-2.26)		
			5.5 ppm/年超	RR = 1.38 (0.77-2.48)		

PMR (proportionate mortality ratio): 比例死亡比

SPIR (standardized proportionate incidence ratio): 標準化比例発生比

SIR (standardized incidence ratio): 標準化発生比

1) ()の中の値は90%信頼区間

8.3 実験動物に対する毒性

8.3.1 急性毒性

ホルムアルデヒドの急性毒性試験結果を表 8-5に示す (IPCS, 1989; IPCS, 2002)。

吸入暴露により、気道抵抗の増加、鼻及び口蓋神経の感受性低下、眼及び呼吸器系への刺激、視床下部の変化が観察されている (Kane and Alarie, 1977)。暴露濃度が100 ppm を超えた場合には流涎、急性の呼吸困難、嘔吐、痙攣、死亡が報告されている (Bitron and Aharonson, 1978; Horton et al., 1963; Skog, 1950)。

表 8-5 ホルムアルデヒドの急性毒性試験結果

	マウス	ラット	モルモット	ウサギ
経口LD ₅₀ (mg/kg)	660	800	260	ND
吸入LC ₅₀ (ppm)	405 (4 h)	801 (30 min) 471 (4 h)	ND	ND
経皮LD ₅₀ (mg/kg)	ND	ND	ND	270
皮下LD ₅₀ (mg/kg)	300	420	ND	ND
腹腔内LD ₅₀ (mg/kg)	ND	87	ND	ND

ND: データなし

8.3.2 刺激性及び腐食性

ホルムアルデヒドは皮膚及び眼に対して一次刺激があり、投与量の増加に伴い、局所的組織反応が増加することが知られている。しかし、刺激性についての動物実験は少なく、ヒトでの事

例証拠に基づいてホルムアルデヒドの刺激性が確認されている。唯一存在する試験結果はウサギの眼に刺激がみられたという報告である (Carpenter and Smyth, 1946)。

8.3.3 感作性

ホルムアルデヒドの感作性試験結果を表 8-6に示す。

異なる系統種のもるもットを用いて、2か所 (コペンハーゲンとストックホルム) の研究所で行われた皮膚アレルギー性試験、マキシマイゼーション (maximization) 法で、両系統種共に陽性の結果を示した (Andersen et al., 1985)。その他のもるもットを用いたマキシマイゼーション法、Epicutaneous法、Cumulative contact enhancement法で、いずれも陽性であった (Guillot and Gonnet, 1985; Maibach, 1983; Tsuchiya et al., 1985)。

表 8-6 ホルムアルデヒドの感作性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与 期間	投与量	結 果	文 献
もるもット 15匹/群	Maximization法 異なる系統種を用いて、2か所(コペンハーゲンとストックホルム)の研究所で実施	ND	感作：0.01-3% 惹起：0.1、1%	両系統種共に陽性	Andersen et al., 1985
もるもット	Epicutaneous法 開放系	ND	感作：0.1、0.3、1、3、10、30% 惹起：1%	陽性 (0/6、2/6、2/6、3/8、5/8、2/7)	Maibach, 1983
もるもット	Maximization法 epicutaneous法	ND	感作：5% 惹起：5%	陽性 (7/20)	Guillot & Gonnet, 1985
もるもット 9匹	Cumulative contact enhancement法	ND	感作：0.2、1、5、10% 惹起：1%	陽性 (0/10、0/10、2/10、3/10)	Tsuchiya et al., 1985
			感作：0.2、1、5、10% 惹起：0.2%	陽性 (0/0、0/0、0/10、1/10)	

ND: データなし

8.3.4 反復投与毒性

ホルムアルデヒドの反復投与毒性試験結果を表 8-7に示す。

経口投与

雌雄の Wistar ラットにホルムアルデヒド 0、5、25、125 mg/kg/日相当を 4 週間経口投与 (飲水)した実験では、125 mg/kg 投与群で血漿タンパクの減少、前胃の角化亢進及び腺胃の炎症が観察された (Til et al., 1988)。また同著者らが行った雌雄の Wistar ラットに 0、20、260、1,900 mg/L (0、1.2、15、82 mg/kg/日相当) を 2 年間経口投与 (飲水) した実験では、1,900 mg/L 投与群で腺胃の過形成、前胃の限局性角化亢進が観察された。NOAEL は 260 mg/L (15 mg/kg/日相当) と報告されている (Til et al., 1989)。

その他、雌雄の SD ラットにホルムアルデヒド 0、50、100、150 mg/kg/日を 13 週間経口投与 (飲水) した実験、及び雌雄のイヌにホルムアルデヒド 0、50、75、100 mg/kg/日を 90 日間経口投与 (飲水) した実験では最高投与群でわずかに成長が抑制されたが、胃には変化がみられなかった

(Johannsen et al., 1986)。

吸入暴露

マウス及びラットにホルムアルデヒドを吸入暴露した中期・長期試験の大部分で、暴露（接触）部位である上気道に刺激による炎症性の病変（潰瘍、過形成、扁平上皮化生、配列不正 disarrangement 等）がみられた。これらの病変は 1~2 ppm (1.2~2.4 mg/m³) の吸入暴露ではみられていない。最も低濃度で影響が確認されたのは、雄の F344 ラットにホルムアルデヒド 0、2.0、5.6、14.3 ppm (0、2.4、6.7、17.2 mg/m³) を 6 時間/日、5 日/週で、24 か月間吸入暴露した実験で、2 ppm 以上に鼻腔と近位気管（proximal trachea）の限定した範囲で、鼻炎（rhinitis）、扁平上皮異形成、化生がみられ、暴露量が増加するに従い、病変の範囲は広がり、程度は大きくなった（Kerns et al., 1983）。

同様に、雄の F344 ラットにホルムアルデヒド 0、0.3、2、15 ppm (0、0.36、2.6、17.8 mg/m³) を 6 時間/日、5 日/週で、28 か月間吸入暴露した実験で、鼻腔に過形成を伴わない扁平上皮化生、化生を伴う扁平上皮過形成が 2 ppm で認められた（各々 5 例、7 例）。15 ppm では化生を伴う扁平上皮過形成が 29 例で認められた他、上皮細胞角化亢進（hyperkeratosis）、洗顔行動、咳、うずくまり、流涙、毛の変色、摂餌量減少、肝臓重量減少、トリグリセリド量減少がみられた。NOAEL は 0.3 ppm と報告されている（Kamata et al., 1997）。

サルにホルムアルデヒド 0、0.2、1、3 ppm (0、0.24、1.2、3.7 mg/m³) を 26 週間吸入暴露した実験で、1 ppm 以上で鼻甲介粘膜において扁平上皮化生がみられた（Rusch et al., 1983）。本評価書では NOAEL を 0.2 ppm (0.24 mg/m³) と判断する。

また、鼻粘膜の細胞増殖活性試験が行われ、鼻粘膜の特定部位における細胞増殖活性（³H）チミジン取り込み率）の亢進が報告されている。鼻粘膜の部位別に増殖性変化を調べた細胞増殖活性試験では、6 ppm 以上の群で前方側鼻道、後方側鼻道及び前方中部鼻中隔に有意な細胞増殖活性の亢進が認められ、扁平上皮がんが発生した部位と非常に良く一致した（Monticello et al., 1996）。

サルに対してホルムアルデヒド 0、6 ppm (0、7.4 mg/m³) を 1 週間あるいは 6 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入暴露した実験では、投与群で鼻腔から気管及び気管支に至る広範囲な領域で病理組織学的変化がみられた。また鼻腔、気管及び気管軟骨で認められた細胞増殖活性の亢進は、6 週間暴露した方がより鼻腔の広範囲の領域で認められた（Monticello et al., 1989）。ラットに比べて気管及び気管支に至る広範囲の領域で影響がみられたのは、げっ歯動物と霊長類との呼吸様式の違いにより、霊長類では気管のより深い場所にも沈着するためと推察されている（IPCS, 2002）。

また、鼻粘膜の組織病理学的変化及び細胞増殖活性の亢進と、暴露濃度及び時間との関係が調べられている。雄の Wistar ラットにホルムアルデヒド 0、5、10 ppm を 4 週間（8 時間/日）連続吸入暴露した実験とホルムアルデヒド 10、20 ppm を 1 日あたり 30 分暴露と 30 分休憩を 8 回繰り返した間欠試験では、すべての暴露群で鼻粘膜の組織病理学的変化と細胞増殖活性の亢進がみられたが、暴露濃度が高いほどより影響が大きく、暴露総量よりピーク暴露濃度の方が鼻粘膜における炎症性病変と密接に関連していると考えられた（Wilmer et al., 1986）。

以上の結果より、ホルムアルデヒドの反復投与毒性では、暴露（接触）部位である気道や胃に刺激性に起因する炎症性の病変がみられている。吸入暴露試験では、雄の F344 ラットを用いた 28 か月間吸入暴露試験の NOAEL が 0.3 ppm (0.36 mg/m³) (Kamata et al., 1997) である。また、サルを用いた 26 週間吸入暴露試験の NOAEL が 0.2 ppm (0.24 mg/m³) (Rusch et al., 1983) である。

ラットに対する経口投与試験では、前胃及び腺胃に組織的変化がみられ、Wistar ラットを用いた 2 年間経口投与（飲水）試験の NOAEL は 15 mg/kg/日 (Til et al., 1989) である。

表 8-7 ホルムアルデヒドの反復投与毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット Wistar 雌雄 週齢不明 10 匹/群	経口投与 (飲水)	4 週間	0、5、25、125 mg/kg/日	125 mg/kg/日： 腎臓相対重量の増加、 血漿タンパクの減少、 前胃の角化亢進及び腺胃の 炎症	Til et al., 1988
ラット SD 雌雄 週齢不明 15 匹/群	経口投与 (飲水)	13 週間	0、50、100、150 mg/kg/日	100 mg/kg/日以上： 体重増加抑制	Johannsen et al., 1986
ラット Wistar 雌雄 週齢不明	経口投与 (飲水)	24 か月間	0、0.02、0.1、0.5% (0、10、50、300 mg/kg/日相当)	0.5%： 前胃及び腺胃の組織病理 学的変化、体重増加抑制、 臨床化学的变化	Tobe et al., 1989
ラット Wistar 雌雄 週齢不明 70 匹/群	経口投与 (飲水)	2 年間	0、20、260、1,900 mg/L (0、1.2、15、82 mg/kg/日相当)	1,900 mg/L： 腺胃の過形成、前胃の限局 性角化亢進、胃炎 NOAEL：260 mg/L (15 mg/kg/日相当)	Til et al., 1989
イヌ ビーグル 雌雄 週齢不明 4 匹/群	経口投与	90 日間	0、50、75、100 mg/kg/日	100 mg/kg/日： 体重増加抑制 (胃への組織病理学的影響 なし)	Johannsen et al., 1986
マウス B6C3F1 雌雄 週齢不明	吸入暴露	3 日間 6 時間/日	0、0.5、2、6、15 ppm (0、0.6、2.4、7.2、18 mg/m ³)	15 ppm： 鼻粘膜における組織病理 学的変化	Swenberg et al., 1983, 1986
マウス B6C3F ₁ 雌雄 6 週齢 119-121 匹/群	吸入暴露 (全身)	24 か月間 6 時間/日 5 日間/週	0、2.0、5.6、14.3 ppm (0、2.4、6.7、17.2 mg/m ³)	5.6 ppm 以上： 鼻炎、扁平上皮異形成、 化生	Kerns et al., 1983 7.3.7 発がん性参照
ラット F344 雄 週齢不明	吸入暴露	3 日間 6 時間/日	0、0.5、2、6、15 ppm (0、0.6、2.4、7.2、18 mg/m ³)	6 ppm 以上： 鼻粘膜の組織病理学的変化	Swenberg et al., 1983, 1986
ラット Wistar 性別不明 週齢不明 5-6 匹/群	吸入暴露	3 日間 6 時間/日	0、1、3.2、6.4 ppm (0、1.2、3.8、7.7 mg/m ³)	3.2 ppm 以上： 鼻粘膜及び呼吸器上部の 組織病理学的変化、細胞 増殖活性の亢進	Cassee et al., 1996

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット Wistar 雄 週齢不明 10匹/群	吸入暴露	3日間 22時間/日	0、0.3、1.1、3.1 ppm (0、0.36、1.3、3.7 mg/m ³)	3.1 ppm : 鼻粘膜の組織病理学的変化、細胞増殖活性の亢進	Reuzel et al., 1990
ラット F344 雄 週齢不明 6匹/群	吸入暴露 (全身)	14日間 6時間/日 5日間/週	0、0.5、2、6、15 ppm (0、0.6、2.4、7.1、17.3 mg/m ³)	5 ppm 以上 : 鼻粘膜の組織病理学的変化、粘液線毛クリアランス (mucociliary function) の抑制	Morgan et al., 1986a, b, c
ラット F344 雄 8-9週齢 36匹/群	吸入暴露	1、4、9日間、6週間 6時間/日 5日/週 組織病理学検査及び細胞増殖試験 [³ H]チミジンを用いたオートラジオグラフィ法	0、0.7、2、6、10、15 ppm (0、0.84、2.4、7.4、11.9、17.8 mg/m ³)	6 ppm 以上 : 鼻粘膜及び上気道の組織病理学的変化、細胞増殖活性の亢進 (肺や気管には影響なし)	Monticello et al., 1991
ラット Wistar 雄 週齢不明 10匹/群	吸入暴露	4週間 連続試験 : 8時間/日 間欠試験 : 1日に30分暴露、30分休憩を8回	連続試験 : 0、5、10 ppm (0、6、12 mg/m ³) 間欠試験 : 10、20 ppm (12、24 mg/m ³)	すべての暴露群で鼻粘膜の組織病理学的影響と細胞増殖活性がみられた。暴露濃度が高いほど、より影響が大きかった。	Wilmer et al., 1986
			連続試験 : 0、1、2 ppm (0、1.2、2.4 mg/m ³) 間欠試験 : 2、4 ppm (2.4、4.8 mg/m ³)	4 ppm : 鼻粘膜の組織病理学的変化	
ラット F344 雄 週齢不明 10匹/群	吸入暴露	4日間 11週間 6時間/日 5日/週	0、0.7、2.0、5.9、10.5、14.5 ppm (0、0.84、2.4、7.1、12.6、17.4 mg/m ³)	5.9 ppm 以上 : 鼻粘膜の組織病理学的変化、細胞増殖活性の亢進	Casanova et al., 1994
ラット Wistar 雌雄 週齢不明 30匹/群	吸入暴露	3か月間 6時間/日 5日/週	0、0.1、1、9.2 ppm (0、0.12、1.2、11.0 mg/m ³)	9.2 ppm : 鼻粘膜の組織病理学的変化	Woutersen et al., 1989
ラット Wistar 雌雄 週齢不明 10匹/群	吸入暴露	13週間 6時間/日 5日/週	0、1、9.7、19.8 ppm (0、1.2、11.6、23.8 mg/m ³)	9.7 ppm 以上 : 鼻粘膜の組織病理学的変化	Woutersen et al., 1987
ラット Wistar 雄 週齢不明 10匹/群	吸入暴露	13週間 6時間/日 5日/週	0、0.1、1.0、9.4 ppm (0、0.12、1.2、11.3 mg/m ³)	9.4 ppm : 鼻粘膜の組織病理学的変化	Appelman et al., 1988
ラット Wistar 雌雄 週齢不明 50匹/群	吸入暴露	13週間 6時間/日 5日/週 組織病理	0、0.3、1、3 ppm (0、0.36、1.2、3.6 mg/m ³)	3 ppm : 鼻部前方に局所的に扁平上皮過形成・化生・配列不正がみられた。	Zwart et al., 1988

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
		学 検 査 及 び 細 胞 増 殖 試 験 (³ H)チミ ジン標識 法)		また影響がみられた部位 で細胞増殖活性の亢進が 認められた。	
ラット	吸入暴露	26週間 22時間/日 7日間/週	0、0.2、1、3 ppm (0、0.24、1.2、3.7 mg/m ³)	3 ppm 以上： 体重増加抑制、鼻腔呼吸 上皮の扁平上皮化生及び 基底細胞の過形成	Rusch et al., 1983
ラット Wistar 雄 週齢不明 10匹/群	吸入暴露	52週間 6時間/日 5日/週	0、0.1、1.0、9.4 ppm (0、0.12、1.2、11.3 mg/m ³)	9.4 ppm： 鼻粘膜の組織病理学的変 化	Appelman et al., 1988
ラット F344 雌雄 7週齢 119-120 匹/群	吸入暴露 (全身)	24か月間 6時間/日 5日間/週	0、2.0、5.6、14.3 ppm (0、2.4、6.7、17.2 mg/m ³)	2.0 ppm 以上： 鼻腔と近位気管(proximal rachea)に限定的に鼻炎、 平上皮異形成、化生がみ られ、範囲と程度は暴露 量に依存した。	Kerns et al., 1983 7.3.7 発が ん性参照
ラット F344 雄 週齢不明 90-150匹 /群	吸入暴露	24か月間 6時間/日 5日/週	0、0.7、2、6、10、15 ppm (0、0.84、2.4、7.2、12、18 mg/m ³)	6 ppm 以上： 鼻粘膜の組織病理学的変 化、細胞増殖活性の亢進 は、主に前方側鼻道、後 方側鼻道、前方中部鼻中 隔でみられた。	Monticello et al., 1996 7.3.7 発が ん性参照
		[³ H]チミジンを用いた オートラジオグラフィ ー法を用いて鼻腔内の 7か所(前方側鼻道、後 方側鼻道、前方中部鼻 中隔、後方中部鼻中隔、 後方背部鼻中隔、顎骨 甲介、上顎洞)の上皮細 胞増殖を定量分析	細胞増殖 (個数/mm)	ppm 0 0.7 2 6 10 15 10.11 10.53 9.83 15.68 76.79 93.22 7.69 7.82 11.24 9.96 15.29 9.52 6.58 8.04 12.74 4.15 30.01 75.71	
ラット Wistar 雄 週齢不明 30匹/群	吸入暴露	28か月間 6時間/日 5日/週	0、0.1、1、9.8 ppm (0、0.12、1.2、11.8 mg/m ³)	9.8 ppm： 鼻粘膜の組織病理学的影 響	Woutersen et al., 1989
ラット F344 雄 5週齢 32匹/群	吸入暴露	28か月間 6時間/日 5日/週	0、0.3、2、15 ppm (0、0.36、2.6、17.8 mg/m ³)	2 ppm 以上： 過形成を伴わない扁平上 皮化生、化生を伴う扁平 上皮過形成 15 ppm： 上皮細胞角化亢進 (hyperkeratosis)、洗顔行 動、咳、うずくまり、流 涙、毛の変色、摂餌量減 少、肝臓重量減少、トリ グリセリド量減少 NOAEL: 0.3 ppm	Kamata et al., 1997 7.3.7 発が ん性参照
サル 雄 4-5年齢 3匹/群	吸入暴露	1、6週間 6時間/日 5日間/週 (対照群は6 週間のみ)	0、6 ppm (0、7.4 mg/m ³)	6 ppm： 鼻腔から気管及び気管支 に至る広範囲で組織病理 学的変化(緩慢な変性と 上皮化生)がみられた。 鼻腔、気管及び気管軟骨 で細胞増殖活性の亢進が	Monticello et al., 1989

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
				認められ、6週間暴露した方がより鼻腔の広範囲でみられた。	
サル 6匹/群	吸入暴露	26週間 22時間/日 7日間/週	0、0.2、1、3 ppm (0、0.24、1.2、3.7 mg/m ³)	1 ppm 以上： 鼻甲介粘膜の化生 (1ppm：1例、3ppm：6例) NOAEL：0.2 ppm (本評価書の判断)	Rusch et al., 1983
ハムスター	吸入暴露	26週間 22時間/日 7日間/週	0、0.2、1、3 ppm (0、0.24、1.2、3.7 mg/m ³)	いずれの群でも影響はみられていない。	Rusch et al., 1983

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

ホルムアルデヒドの生殖・発生毒性試験の結果を表 8-8に示す。

雌SDラットの妊娠6～20日目にホルムアルデヒド0、5.2、9.9、20、39 ppm (0、6.2、11.9、24.0、46.8 mg/m³相当) を1日6時間で吸入暴露し、21日目に帝王切開した実験で、39 ppm群で母動物に、体重増加抑制がみられ、胎児に平均体重の低値 (21%) がみられた。それ以外の生存児数、吸収胚数に影響がみられなかった (Saillenfait et al., 1989)。

雌SDラットの妊娠6～15日目にホルムアルデヒド2、5、10 ppm (2.4、6、12 g/m³相当) を、1日あたり6時間吸入暴露した実験で、10 ppm群の母動物に、体重増加抑制がみられた。奇形や骨格異常を持つ胎児数に暴露の影響はみられなかった。また胎児毒性への指標 (生存児数、吸収胚数) に対しても暴露による影響はみられなかった (Martin, 1990)。

その他、雌CD-1マウスにホルムアルデヒド0、74、148、185 mg/kg/dayを妊娠6～15日目に飲水投与した実験及びハムスターの妊娠8～11日に37%ホルムアルデヒド溶液0.5 mLを投与した実験が報告されているが、ホルムアルデヒドによる明確な生殖・発生毒性はみられていない (Marks, 1980; Overman, 1985)。

表 8-8 ホルムアルデヒドの生殖・発生毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス CD-1 雌	経口投与 (飲水)	妊娠6-15日	0、74、148、185 mg/kg/日	母動物： 185 mg/kg群で34匹中22匹が死亡(防 腐剤として添加したメタノール (60-75mg/kg/day相当)による可能性が 大きい) 胎児： 影響なし	Marks et al., 1980
ラット SD 雌	吸入暴露 1日あたり 6時間	妊娠6-20日	0、5.2、9.9、20、39 ppm (0、6.2、11.9、24.0、46.8 mg/m ³ 相当)	母動物： 39 ppm群で体重増加減少 胎児： 39 ppm群で平均体重の減少(21%)生 存児数、吸収胚数に影響なし	Saillenfait et al., 1989
ラット SD 雌	吸入暴露 1日あたり 6時間	妊娠6-15日	2、5、10 ppm (2.4、6、12 mg/m ³ 相当)	母動物： 10 ppm群で体重増加減少胎児： 生存児数、胚吸収数に影響なし	Martin, 1990
ハムスター 雌	経皮投与	妊娠8-11日	37%ホルムアルデヒド 溶液 0.5 mL	胚吸収の増加(投与によるストレスが 原因)、 投与による胎児重量に対する影響や、奇 形の増加はみられていない。	Overman, 1985

8.3.6 遺伝毒性

ホルムアルデヒドの遺伝毒性試験結果を表 8-9に示す。

ホルムアルデヒドは *in vitro* の様々な試験で陽性の結果が報告されている。

ホルムアルデヒドはネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験において復帰突然変異を誘発し (Connor et al., 1983; Haworth et al., 1983; Le Curieux et al., 1993; Marnett et al., 1985; Nishioka, 1973; O'Donovan and Mee, 1993; Pool et al., 1984; Schmid et al., 1986; Takahashi et al., 1985)、V79細胞やヒト細胞で遺伝子突然変異を誘発した (Crosby et al., 1988; Grafström, 1990; Goldmacher and Thilly, 1983; Grafström et al., 1993; Liber et al., 1989)。

またCHO細胞及びヒトリンパ細胞で姉妹染色分体交換が認められ (Basler et al., 1985; Kreiger and Garry, 1983; Natarajan et al., 1983; Obe and Beek, 1979; Schmid et al., 1986)、染色体異常の誘発が認められた (Dresp and Bauchinger, 1988; Ishidate et al., 1981; Levy et al., 1983; Miretskaya and Shvartsman, 1982; Natarajan et al., 1983; Schmid et al., 1986)。

*in vivo*試験系では、ショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験及び優性致死試験において陽性を示した (表8-9) (Auerbach and Moser, 1953; Khan, 1967; Ratnayake, 1970; Sram, 1970)。

ホルムアルデヒドを吸入暴露したラット及びサルの鼻粘膜及び気道粘膜で、DNA-タンパク質との架橋形成が認められ (Casanova et al., 1987, 1989; Casanova et al., 1991; Cosma et al., 1988; Heck et al., 1989; Lam et al., 1985)、吸入暴露したラットの肺細胞で染色体異常を示し (Dallas et al., 1992)、経口投与されたラットの胃腸管の細胞で、小核細胞の出現頻度の増加がみられた (Migliore et al., 1989)。一方、吸入暴露あるいは腹腔内投与したげっ歯動物のリンパ球や骨髄細胞を用いた姉妹染色分体交換試験 (Kligerman et al., 1984)、染色体異常試験 (Dallas et al., 1992; Kligerman et al., 1984; Fontignie-Houbrechts, 1981; Natarajan et al., 1983) 及び小核試験 (Gocke et al., 1981; Natarajan et al., 1983) が陰性を示し、暴露されたヒトの末梢血リンパ球、ヒトの口腔・

鼻腔細胞を用いた試験結果 (8.2 ヒトの疫学調査と事例参照) と同様に、暴露 (接触) 部位でより明確な遺伝毒性が認められた。

以上、ホルムアルデヒドは *in vitro* で遺伝子突然変異、染色体異常、姉妹染色分体交換等、多くの試験で陽性の結果が得られている。また、ホルムアルデヒドは反応性が高く、生体高分子と付加体を形成することが知られており、*in vivo* では吸入暴露によりラット及びサル、の鼻粘膜及び気道粘膜でDNA-タンパク質との架橋形成がみられている。したがって、ホルムアルデヒドは遺伝毒性を有すると判断する。

表 8-9 ホルムアルデヒドの遺伝毒性試験結果

試験系	試験材料	処理条件	用量 ¹⁾	結果		文献	
			(LED/HID) ²⁾	-S9	+S9		
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA100	Arclor 誘導ラット	30	(+)	+	Connor et al., 1983
		TA98	ト肝臓由来 S9 プレート法	30	-	(+)	
	ネズミチフス菌	TA100	プレート法	30	-	-	Gocke et al., 1981
		TA1535		30	-	-	
		TA1537		30	-	-	
		TA1538		30	-	-	
		TA98		30	-	-	
	ネズミチフス菌	TA100	ND	16.6	-	+	Haworth et al., 1983
		TA1535		50	-	-	
		TA1537		50	-	-	
		TA98		16.6	-	(+)	
	ネズミチフス菌	TA100	ND	10	+	ND	Le Curieux et al., 1993
		TA102		10	+	ND	
		TA98		10	+	ND	
	ネズミチフス菌	TA100	ND	25	(+)	ND	Marnett et al., 1985
		TA102		10	+	ND	
		TA104		10	+	ND	
		TA97		5	+	ND	
		TA98		5	+	ND	
	ネズミチフス菌	TA100	プレインキュベーション法	9.3	+	ND	O'Donovan & Mee, 1993
TA102		35.7		+	ND		
TA1535		143		-	ND		
TA1537		143		-	ND		
TA1538		143		-	ND		
TA98		17.9		+	ND		
ネズミチフス菌	TA100	ND	4.5	+	+	Pool et al., 1984	
	TA1535		9	ND	-		
	TA98		3	ND	(+)		
ネズミチフス菌	TA100	プレート法	3	(+)	+	Schmid et al., 1986	
ネズミチフス菌	TA100	プレート法	7.5	+	ND	Takahashi et al., 1985	
<i>Escherichia coli</i>	WP2	ND	1.2	+	ND	Nishioka, 1973	
<i>Escherichia coli</i>	WP2 <i>uvrA</i> (pKM101)	ND	17.9	+	ND	O'Donovan & Mee, 1993	
	WP2 (pKM101)	ND	35.7	+	ND		
<i>Escherichia coli</i>	WP2 <i>uvrA</i>	ND	15	+	ND	Takahashi et al., 1985	
	WP2	ND	60	+	ND		
姉妹分体交換試験	CHO細胞	ND	1	+	ND	Obe & Beek, 1979	
	CHO細胞	ND	3.2	+	+	Natarajan et al., 1983	
	CHO細胞	ND	1.8	+	+	Basler et al., 1985	
	ヒトリンパ細胞	ND	5.4	+	ND	Obe & Beek, 1979	

試験系	試験材料	処理条件	用量 ¹⁾	結果		文献	
			(LED/HID) ²⁾	-S9	+S9		
染色体異常試験	ヒトリンパ細胞	ND	5	+	ND	Kreiger & Garry, 1983	
	ヒトリンパ細胞	ND	3.75	+	+	Schmid et al., 1986	
	CHO細胞	ND	6.5	+	+	Natarajan et al., 1983	
	CHO細胞	ND	18	+	ND	Ishidate et al., 1981	
	ヒト線維芽細胞	ND	60	+	ND	Levy et al., 1983	
	ヒトリンパ細胞	ND	10	+	ND	Miretskaya & Shvartsman, 1982	
	ヒトリンパ細胞	ND	7.5	+	+	Schmid et al., 1986	
遺伝子突然変異試験	ヒトリンパ細胞	ND	3.75	+	ND	Dresp & Bauchinger, 1988	
	ハムスターV79細胞HPRT	ND	9	+	ND	Grafström et al., 1993	
	ヒト細胞	ND	3.9	+	ND	Goldmacher & Thilly, 1983	
	ヒト細胞	ND	4.5	+	ND	Crosby et al., 1988	
	ヒトリンパ芽球細胞	ND	4.5	+	ND	Liber et al., 1989	
DNA 単鎖切断、架橋	ヒト気管支上皮細胞	ND	3	+	ND	Grafström, 1990	
	マウスL1210白血球	ND	3.75	+	ND	Ross et al., 1981	
	ラット肝細胞 (DNA単鎖切断)	ND	22.5	+	ND	Demkowicz-Dobrzanski & Castonguay, 1992	
	動物細胞	ND	7.5	+	ND	O'Connor & Fox, 1987	
	ヒト口腔細胞 (架橋)	ND	24	+	ND	Fornace et al., 1982	
	ヒト線維芽細胞	ND	0.1-1mM	+	ND	Snyder & Van Houten, 1986	
	ヒト細胞	ND	3	+	ND	Saladino et al., 1985	
不定期DNA合成	ヒト気管支上皮細胞	ND	12	+	ND	Grafstrom, 1990	
	ラット気管支上皮細胞	ND	3 μg/L	-	ND	Doolittle & Butterworth, 1984	
	ラット鼻腔上皮細胞	ND	ND	+	ND	Bermudez & Delahanty, 1986	
	ヒト気管支上皮線維芽細胞	ND	ND	+	ND	Grafstrom et al., 1983	
トランスフォーメーション試験	ヒト線維芽細胞	ND	ND	+	ND	Levy et al., 1983	
	C3H 10T1/2マウス細胞	ND	0.5	+	0	Ragan & Boreiko, 1981	
in vivo	伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ成虫	注入投与	2380	+	Ratnayake, 1970	
		ショウジョウバエ成虫	ND	420	+	Khan, 1967	
	優性致死試験	ショウジョウバエ成虫	ND	1940	+	Auerbach & Moser, 1953	
		ショウジョウバエ成虫	ND	1400	+	Šrám, 1970	
	DNA-タンパク質架橋形成試験	F344ラット鼻粘膜	吸入暴露 6時間	1.5 mg/m ³	(+)		Lam et al., 1985
		ラット気管支	ND	2 mg/ml.	+		Cosma et al., 1988
F344ラット気道粘膜 嗅粘膜 骨髄		吸入暴露 6時間	0.08	+	- -	Casanova et al., 1987, 1989	

試験系	試験材料	処理条件	用量 ¹⁾	結果		文献
			(LED/HID) ²⁾	-S9	+S9	
染色体異常試験	サル 鼻甲介細胞	吸入暴露 6時間	0.05		+	Heck et al., 1989; Casanova et al., 1991
	ラット 末梢血リンパ球	吸入暴露 4時間/日 4か月	0.07		+	Kitaeva et al., 1990
	SDラット 末梢血リンパ球 肺細胞	吸入暴露 6時間/日 5、8週間	3.9 3.9		- +	Dallas et al., 1992
	CBAマウス 末梢血リンパ球 脾臓細胞	腹腔内投与 1回	25 25		- -	Natarajan et al., 1983
	マウス 精母細胞	腹腔内投与 1回	50		-	Fontignie- Houbrechts, 1981
	F344ラット 白血球	腹腔内投与 6時間/日 5日間	3.9		-	Kligerman et al., 1984
姉妹染色 分体交換 試験 ³⁾	F344ラット リンパ球	吸入暴露 6時間/日 5日間	3.9		-	Kligerman et al., 1984
優性致死 試験 ³⁾	ラット 胚細胞	吸入暴露 4時間/日 120日間	0.2		(+)	Kitaeva et al., 1990
	マウス	腹腔内投与 1回	50		(+)	Fontignie- Houbrechts, 1981
	マウス	腹腔内投与 1回	20		-	Epstein et al., 1972
小核試験	SDラット(雄) 胃腸管	経口投与 1回	200		+	Migliore et al., 1989
	CBAマウス(雄) 骨髄細胞	腹腔内投与 1回	25		-	Natarajan et al., 1983
	NMRIマウス(雄) 骨髄細胞	腹腔内投与 1回	30		-	Gocke et al., 1981
精子形態 試験	ラット	経口投与 1回	200		+	Cassidy et al., 1983
	B6C3F ₁ マウス	経口投与 5回	100		-	Ward et al., 1984
	ヒト	吸入暴露 8時間 TWA 値	0.2		-	Ward et al., 1984

ND: データなし; +: 陽性; -: 陰性; (+): 弱陽性

1) *in vitro*: $\mu\text{g/mL}$ *in vivo*: mg/kg 2) LED: 最小作用量 Lowest effective dose HID: 最大無作用量 Highest ineffective dose 3) ヒトのデータについては表 8-2 を参照

8.3.7 発がん性

ホルムアルデヒドの発がん性試験結果を表 8-10に示す。

経口投与

SDラットにホルムアルデヒド0~1,500 ppmを104週間経口投与(飲水)した実験で、用量に依存した白血病(リンパ芽球性白血病及びリンパ肉腫、及び免疫芽球性リンパ肉腫等)の発生率の増加がみられた(Soffritti et al., 1989)が、他のラットに対する経口投与(飲水)試験では投与に関連した腫瘍の発生はみられなかった(Til et al., 1989; Tobe et al., 1989)。

吸入暴露

ラットを用いた吸入暴露試験において鼻腔に腫瘍の発生が報告されている。

雌雄のF344ラット(7週齢)にホルムアルデヒド 0、2.0、5.6、14.3 ppm (0、2.4、6.9、17.6 mg/m^3)

を24か月間（6時間/日、5日/週）吸入暴露した実験で、14.3 ppm投与群のみに鼻腔に扁平上皮がんの発生が、雄で117例中51例、雌で115例中52例みられた（Kerns et al., 1983）。

雄F344ラットにホルムアルデヒド 0、0.7、2、6、10、15 ppm（0、0.84、2.4、7.2、12、18 mg/m³）を24か月間（6時間/日、5日/週）吸入暴露した実験で、鼻腔の扁平上皮がんが6 ppm投与群に90例中1例、10 ppm投与群に90例中20例、15 ppm投与群に147例中69例みられた。本実験では上皮細胞における細胞増殖活性の亢進が暴露3、6、12、18か月後、鼻腔内の数か所で認められ、扁平上皮がんの発生部位とよく一致した（Monticello et al., 1996）。

ラットを用いた吸入暴露による他の発がん試験でも鼻腔に扁平上皮がんの発生が認められている（Sellakumar et al., 1985; Tobe et al., 1989; Kamata et al., 1997）。

一方、マウスを用いた吸入暴露試験では、14.3 ppm投与群で投与に関連した腫瘍とみられる2例の鼻腔の扁平上皮がんの発生がみられたのみであった（Kerns et al., 1983）。マウスにホルムアルデヒドを吸入暴露した実験で、ラットに比べて鼻腔の扁平上皮がんの発生が非常に少ないのは、吸入暴露されたマウスの方がより著しく分時拍出量が減少し、暴露量が減少することに起因すると考えられた（Barrow et al., 1983; Chang et al., 1983）。

またハムスターを用いた吸入暴露試験では投与に関連した腫瘍の発生はみられていない（Dalbey, 1982）。

既知の発がん物質の発がん性に対するホルムアルデヒドの影響を調べる試験が行われている。CBAマウスにN-ニトロソジメチルアミン（NDMA）と共にホルムアルデヒドを経口投与した実験では、NDMA単独投与群に比べて肝臓、腎臓、肺に腫瘍の発生増加がみられた（Litvinov et al., 1984）。

マウスに7,12-ジメチルベンズアントラセン（DMBA）をイニシエーターとした実験では、ホルムアルデヒドのプロモーター活性は陰性であったが、扁平上皮がん等の皮膚の腫瘍の潜伏期間を減少させた（Iversen, 1986）。

N-メチルN'-ニトロN-ニトロソグアニジン（MNNG）とホルムアルデヒドをラットに飲水投与した実験では、腺胃がん（glandular stomach, adenocarcinoma）の発生を増加させた（Takahashi et al., 1986）。

ハムスターにN-ニトロソジエチルアミン（NDEA）の皮下投与後、ホルムアルデヒドを吸入暴露した実験で、気管支において腫瘍の発生増加がみられた（Dalbey, 1982）。

腫瘍生成のメカニズム

吸入暴露によるラットの鼻腔の腫瘍発生は、低濃度では全くみられなかったが、約10 ppm以上で急激に増加が認められ、非直線的な用量反応相関を示した。ホルムアルデヒドによるラットの鼻腔における腫瘍生成のメカニズムは、十分には理解されていない。しかし、DNA-タンパク質との架橋形成と細胞増殖活性の亢進が腫瘍発生と非常によく似た用量反応曲線を示し、架橋形成と細胞増殖活性が確認された部位と発生部位も一致していることから、これらの影響が腫瘍発生と密接な関係にあると推察されている。さらに反復投与毒性試験でみられた刺激に起因する炎症性病変は、腫瘍形成に重要な役割を果たしていると推察され、閾値の存在が示唆されている（IARC, 1995; IPCS, 2002）。

ホルムアルデヒド暴露とヒトのがん（鼻咽頭がん、副鼻腔がん等）との因果関係は、疫学調

査から明らかにされていない。しかし、サルにホルムアルデヒドを吸入暴露した実験で、上気道及び気管・気管支で細胞増殖活性の亢進やDNA-タンパク質との架橋形成がみられ、腫瘍生成が起こり得ることが示唆されていることから、ヒトでも高濃度暴露に伴って腫瘍生成が起こる可能性がある。

以上、ラットを用いた吸入暴露試験では鼻腔の扁平上皮がんの発生増加が認められたが、マウス及びハムスターを用いた吸入暴露試験では明確な影響が認められなかった。また、ラットを用いた経口投与試験では白血病の発生増加や胃に乳頭腫がみられたとの報告があるが、影響がないとの報告もあり、明確ではない。

国際機関等でのホルムアルデヒドの発がん性評価を表 8-11に示す。

ヒトでの発がん性に関しては十分な証拠がないとしているものの、ラットを用いた吸入暴露試験で明瞭な発がん性が認められていることから、IARC は、グループ 2A (ヒトに対して恐らく発がん性がある物質) に分類している^{注)}。

米国 EPA は、ホルムアルデヒドを閾値のない発がん物質として、用量反応関係の低用量外挿に線形多段階モデルを適用し、F344 ラットの吸入暴露試験の結果に基づき、発がんのユニットリスクを $1.3 \times 10^{-5} / (\mu\text{g}/\text{m}^3)$ 、 10^{-6} の生涯過剰発がんリスクに対応する大気中濃度を $0.08 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、同じく 10^{-5} の大気中濃度を $0.8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ と報告している (U.S. EPA, 2002b)。また同機関は、ホルムアルデヒドによる腫瘍形成に対する最近の知見に基づいたモデルを開発し、低用量における用量反応関係の推定を試みている (CIIT, 1999)。

注) 2004年にIARCは、以前の評価以降に入手した新たな情報により、ヒトの鼻咽頭がんに対する十分な科学的根拠が得られ、また鼻腔と副鼻腔のがんに対する限定された証拠と、白血病に対する強い関連が認められるが十分ではない証拠が得られたとして、グループ 2A (ヒトに対しておそらく発がん性がある物質) から、グループ 1 (ヒトに対して発がん性がある物質) に変更した (IARC, 2004)。ただし、現時点でモノグラフは発表されておらず、分類変更の根拠となったデータの詳細は不明である (IARC, 2004)。

表 8-10 ホルムアルデヒドの発がん性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献																				
経口																									
ラット Wistar 雌雄 6-7 週齢 70 匹/群	経口 投与 (飲水)	2 年間	0、20、260、1,900 mg/L (雄：0、1.2、15、82 mg/kg/日；雌：0、1.8、 21、109 mg/kg/日相当)	発がんなし	Til et al., 1989																				
ラット Wistar 雌雄 4 週齢 20 匹/群	経口 投与 (飲水)	2 年間	0、0.02、0.1、0.5% (0、200、1,000、5,000 mg/L) (0、10、50、300 mg/kg/ 日相当)	発がんなし	Tobe et al., 1989																				
ラット SD 雌雄 7 週齢 50 匹/群	経口 投与 (飲水)	生涯	0、10、50、100、500、 1,000、1,500 ppm	雌雄共に用量に依存した白血病（リンパ芽球 性白血病及びリンパ肉腫、及び免疫芽球性リン パ肉腫等）の発生率の増加 (0、10、50、100、500、1,000、1,500 ppm 群: 7/20、 3/100、9/100、9/100、12/100、13/100、18/100) ¹⁾ 消化器官（胃及び腸）に悪性及び良性の腫瘍 の発生	Soffritti et al., 1989																				
吸入																									
マウス B6C3F ₁ 雌雄 6 週齢 119-121 匹/群	吸入 暴露 (全身)	2 年間 6 時間/日 5 日/週	0、2.0、5.6、14.3 ppm (0、2.5、6.9、17.6 mg/m ³)	雌雄共に発がんなし (但し、雄の14.3 ppm群に鼻腔に扁平上皮がん を2例確認)	Kerns et al., 1983 8.3.4 反復 毒性参照																				
ラット F344 雌雄 7 週齢 119-120 匹/群	吸入 暴露 (全身)	24 か月間 6 時間/日 5 日間/週	0、2.0、5.6、14.3 ppm (0、2.4、6.9、17.6 mg/m ³)	雌雄共に鼻腔の扁平上皮がんの発生増加 <table border="1" style="width:100%; text-align:center;"> <tr><td colspan="5">ppm</td></tr> <tr><td>0</td><td>2.0</td><td>5.6</td><td>14.3</td><td></td></tr> <tr><td>雄</td><td>0/118</td><td>0/118</td><td>1/119</td><td>51/117*</td></tr> <tr><td>雌</td><td>0/114</td><td>0/118</td><td>1/116</td><td>52/115*</td></tr> </table>	ppm					0	2.0	5.6	14.3		雄	0/118	0/118	1/119	51/117*	雌	0/114	0/118	1/116	52/115*	Kerns et al., 1983 8.3.4 反復 毒性参照
ppm																									
0	2.0	5.6	14.3																						
雄	0/118	0/118	1/119	51/117*																					
雌	0/114	0/118	1/116	52/115*																					
ラット F344 雄 週齢不明 90-150 匹/ 群	吸入 暴露	24 か月間 6 時間/日 5 日/週	0、0.7、2、6、10、15 ppm (0、0.84、2.4、7.2、 12、18 mg/m ³)	鼻腔の扁平上皮がんの発生増加、腫瘍は主に 前方側鼻道、後方側鼻道、前方中部鼻中隔で みられた <table border="1" style="width:100%; text-align:center;"> <tr><td colspan="6">ppm</td></tr> <tr><td>0</td><td>0.7</td><td>2</td><td>6</td><td>10</td><td>15</td></tr> <tr><td>0/90</td><td>0/90</td><td>0/90</td><td>1/90</td><td>20/90*</td><td>69/147*</td></tr> </table>	ppm						0	0.7	2	6	10	15	0/90	0/90	0/90	1/90	20/90*	69/147*	Monticello et al., 1996 8.3.4 反復 毒性参照		
ppm																									
0	0.7	2	6	10	15																				
0/90	0/90	0/90	1/90	20/90*	69/147*																				
ラット SD	吸入 暴露	2 年間 6 時間/日 5 日/週	0、14.8 ppm (0、17.8 mg/m ³)	鼻腔の扁平上皮がん (0、14.8 ppm 群: 0/99、38/100*)	Sellakumar et al., 1985																				
ラット Wistar 雌雄 週齢不明	吸入 暴露	28 か月間 6 時間/日 5 日/週	0、0.3、2、14 ppm (0、0.36、2.4、17 mg/m ³)	14 ppm 群で鼻腔の扁平上皮がんの発生増加(32 匹；44%)	Tobe et al., 1989																				
ラット F344 雄 5 週齢 32 匹/群	吸入 暴露	28 か月間 6 時間/日 5 日/週	0、0.3、2、15 ppm (0、0.36、2.6、17.8 mg/m ³)	15 ppm 投与群で鼻腔の扁平上皮がんの発生(13 例、他の投与群及び対照群では発生なし)	Kamata et al., 1997 8.3.4 反復 毒性参照																				
ラット F344 雄 週齢不明 180 匹/群	吸入 暴露 暴露前に電気凝固 法により鼻粘膜を 傷つけ、有傷群と する	28 か月間 6 時間/日 5 日/週	0、0.1、1.0、10 ppm (0、0.1、1.2、12.3 mg/m ³)	有傷群に鼻腔の扁平上皮がんの発生増加 <table border="1" style="width:100%; text-align:center;"> <tr><td colspan="5">ppm</td></tr> <tr><td>0</td><td>0.1</td><td>1.0</td><td>10</td><td></td></tr> <tr><td>無傷群</td><td>0/26</td><td>1/26</td><td>1/28</td><td>1/26</td></tr> <tr><td>有傷群</td><td>1/54</td><td>1/58</td><td>0/56</td><td>15/58*</td></tr> </table>	ppm					0	0.1	1.0	10		無傷群	0/26	1/26	1/28	1/26	有傷群	1/54	1/58	0/56	15/58*	Woutersen et al., 1989
ppm																									
0	0.1	1.0	10																						
無傷群	0/26	1/26	1/28	1/26																					
有傷群	1/54	1/58	0/56	15/58*																					

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献		
ラット SD 雌 11 週齢 15-16 匹/群	吸入 暴露	104 週間 6 時間/日 5 日/週	0、12.4 ppm (0、15.3 mg/m ³)	発がんなし (1 群あたりの動物数が少ない)	Holmstrom et al., 1989b		
ハムスター 雄 暴露群: 88 匹 対照群: 123 匹	吸入 暴露	生涯 5 時間/日 5 日/週	0、10 ppm (0、12.3 mg/m ³)	発がんなし	Dalbey, 1982		
ハムスター 雄 50 匹/群	吸入 暴露	生涯 5 時間/回 1 回/週	0、30 ppm (0、36.9 mg/m ³)	発がんなし			
既知の発がん物質の発がん性に対するホルムアルデヒドの影響							
マウス CBA 雌 週齢不明 50 匹/群	経口 投与 (飲水)	26、39 週 間	N-ニトロソジメチル アミン (NDMA) 10mg/L ホルムアルデヒド 0.5mg/L	肝臓、腎臓、肺に 腫瘍生成	Litvinov et al., 1984		
			NDMA とホル ムアルデヒド 混合投与	26週間 29週間		11/15 19/19	
		26、39 週 間	NDMA	NNDMA 単独投 与		26週間 39週間	17/30 20/25
		39 週間	ホルムアルデヒド	ホルムアルデ ヒド単独投与		39週間	腫瘍生成なし
マウス Oslo 雌雄 週齢不明	DMBA/アセトン 51.2 μg/100 μL、 1 回経皮適用の 9 日後、3 群に分けた			ホルムアルデヒドのプロモーター活性は陰性 であったが、扁平上皮がん等の皮膚の腫瘍の潜 伏期間を減少させた	Iversen, 1986		
	1 群	雌雄 16 匹/群	10%ホルムアルデヒ ド水溶液 200 μ/L 2 回/週				
	2 群	雌雄 16 匹/群	17 nmol TPA 2 回/週				
	3 群	176 匹	未投与				
ラット Wistar 雌 7 週齢 30 匹/群 雄 21 匹	経口 投与 (飲水)	8 週間	MNNG100 mg/L 10%塩化ナトリウム 含有の餌	MNNGとホルムア ルデヒド投与群	MNNGの みの投与 群	Takahashi et al., 1986	
			腺胃がん	4/17	1/30		
		32 週間	0、0.5%ホルムアルデ ヒド含有の飲料水	前胃の扁平 上皮乳頭腫	15/17		0/30
ハムスター Syrian 雄 週齢不明	吸入 暴露	5 時間/日 1 回/週	ホルムアルデヒド 30 ppm	腫瘍の発生なし		Dalbey, 1982	
	皮下 投与	NDEA 10 週間、1 回/週		呼吸気管における腫瘍発生 (実験動物数の 77%)			
		NDEA 10 週間、1 回/週に引き続 き、ホルムアルデヒド 30 ppm、 5 時間/日、週 1 回吸入暴露		気管支における腫瘍発生の増加			

NDMA: N-ニトロソジメチルアミン、DMBA: 7,12-ジメチルベンズアントラセン、TPA: 12-テトラデカノイル-ホルボール-13-アセテート、MNNG: N-メチルN'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン、NDEA: N-ニトロソジエチルアミン

*p<0.05、 1) 雌雄合計数

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

表 8-11 国際機関等でのホルムアルデヒドの発がん性評価

機関/出典	分類	分類基準
IARC (2002)	グループ 2A ¹⁾	ヒトに対しておそらく発がん性がある。
ACGIH (2002)	A2	ヒトに対して発がん性が疑われる物質。
日本産業衛生学会 (2002)	第2群 A	人間に対しおそらく発がん性があると考えられる物質である。証拠がより十分な物質。
U.S. EPA (2002a)	グループ B1	おそらくヒト発がん性物質。疫学研究から、ヒトへの発がん性の限定された証拠がある物質。
U.S. NTP (2001)	—	評価されていない。

1) 2004年にグループ1(ヒトに対して発がん性がある物質)に変更(IARC, 2004)。

8.4 ヒト健康への影響(まとめ)

ホルムアルデヒドは経口、吸入、皮下のいずれの暴露経路からも吸収される以外に、アミノ酸や生体異物(xenobiotics)が代謝する際、内因的に生成する。吸入暴露では気道に滞留し、全身循環への移行は少ない。接触部位で吸収されたホルムアルデヒドは、タンパク質との共有結合や核酸内部で分子内あるいは分子間相互作用を生じる他、数種類の酵素の触媒作用により、速やかにギ酸塩に代謝され、最終的には二酸化炭素と水に分解される。

ホルムアルデヒドはヒトの眼及び上気道に対して刺激性を示し、呼吸器系に影響を及ぼす。被検者に対する試験では、鼻及び喉への刺激性は 0.6 mg/m^3 、眼への刺激性は 1.0 mg/m^3 でみられた。ホルムアルデヒドに暴露された労働者に対しては、 0.2 mg/m^3 で眼、鼻、喉への刺激や、痰・咳がみられた。室内環境に関する健康調査では、 0.12 mg/m^3 未満の低暴露集団でも眼、鼻及び喉への刺激が認められ、さらに住宅環境の子供の肺機能への影響を調べた調査では、ホルムアルデヒド室内濃度 $0.072 \sim 0.168 \text{ mg/m}^3$ の住宅に住む子供で慢性の気管支炎や喘息の発生増加がみられた。ホルムアルデヒドによるヒトへの影響には大きな個人差がみられることから、個別の信頼できるデータより明確な閾値を求めることはできないが、一般の健康なヒトの上気道に刺激がみられる最低濃度が 0.1 mg/m^3 であったことから、一般の健康なヒトの上気道への刺激に対するNOAELを 0.1 mg/m^3 と判断する。

なお、WHO欧州地域専門家委員会及び厚生省は、ホルムアルデヒドの室内濃度指針値を「30分平均値で 0.1 mg/m^3 以下」と設定する際の根拠として、「一般の健康なヒトに対する上気道に刺激を感じる最低濃度が 0.1 mg/m^3 である」としている。

ホルムアルデヒド液は腐食性を示し、皮膚や眼への接触によって重篤な傷害を生じる。また、経皮吸収性もみられ、反復皮膚接触により生じたアレルギー性の接触性皮膚炎の例が報告されている。

ホルムアルデヒド暴露とがんとの因果関係は、臨床検査や疫学調査によって多数検討されている。職場等でホルムアルデヒドに吸入暴露されたヒトの末梢血リンパ球や、口腔・鼻粘膜細胞を用いた染色体異常試験や姉妹分体交換試験では、全身より暴露(接触)部位でより明確な遺伝毒性が示された。

ホルムアルデヒド暴露と多種多様ながんとの相関は、病理学者、死体防腐処理者及び産業労働者等に対するケースコントロール研究やコホート研究によって検討され、さらには利用可能

なデータを用いてメタ分析が行われている。ホルムアルデヒド暴露と最も有力視される鼻咽頭がんとの因果関係は、より最近のメタ分析が否定的に評価した。また高暴露群においてホルムアルデヒドの暴露と副鼻腔がんとの相関が指摘されているが、明確な証拠は得られていない。

実験動物ではホルムアルデヒドの急性毒性は、経口投与による LD₅₀ はマウスで 660 mg/kg、ラットで 800 mg/kg、吸入暴露による LC₅₀ はラットで 471 ppm 4 時間である。毒性としては、気道抵抗の増加、鼻及び口蓋神経の感受性低下、眼及び呼吸器系への刺激、暴露濃度が 100 ppm を超えた場合には流涎、急性の呼吸困難、嘔吐、痙攣、死亡が報告されている。

ホルムアルデヒド水溶液は実験動物に対して、眼、皮膚に刺激性を有す。皮膚感作性は陽性で、吸入暴露においても感作性を示す。なお、ホルムアルデヒドは劇物に指定されている。

ホルムアルデヒドの反復投与毒性では、暴露 (接触) 部位である気道や胃に刺激性に起因する炎症性の病変がみられ、吸入暴露試験の NOAEL は、雄の F344 ラットを用いた 28 か月間吸入暴露試験の 0.3 ppm (0.36 mg/m³) である。その他、サルの 26 週間吸入暴露試験の NOAEL が 0.2 ppm (0.24 mg/m³) である。ラットに対する経口投与試験では、前胃及び腺胃に組織的变化がみられ、Wistar ラットを用いた 2 年間飲水投与試験の NOAEL は 15 mg/kg/日である。

生殖発生毒性については、繁殖試験や催奇形性試験において親動物に重篤な毒性がみられない用量で児動物への影響は認められていない。

遺伝毒性については、*in vitro* で遺伝子突然変異、染色体異常、姉妹染色分体交換等、多くの試験で陽性の結果が得られている。*in vivo* では吸入暴露によりラット及びサルの鼻粘膜及び気道粘膜で DNA-タンパク質との架橋形成がみられている。また、ホルムアルデヒドは反応性が高く、生体高分子と付加体を形成することが知られている。以上の結果より、ホルムアルデヒドは遺伝毒性を有すると判断する。

発がん性については、系統の異なるラットの長期吸入暴露実験で、気道に組織傷害を起こす濃度以上で、鼻腔の扁平上皮がんの発生増加が認められた。マウス及びハムスターを用いた吸入暴露試験では明確な影響が認められず、ラット用いた経口投与試験では白血病の発生増加や胃に乳頭腫がみられたとの報告があるが、影響がないとの報告もあり、明確ではない。ヒトのがん (鼻咽頭がん、副鼻腔がん等) との因果関係は、疫学調査から明らかにされていない。しかし、サルにホルムアルデヒドを吸入暴露した実験で、上気道及び気管・気管支で細胞増殖活性の亢進や DNA-タンパク質との架橋形成がみられ、腫瘍生成が起こり得ることが示唆されていることから、ヒトでも高濃度暴露に伴って腫瘍生成が起こる可能性がある。ヒトでの発がん性に関しては十分な証拠がないとしているものの、ラットを用いた吸入暴露試験で明瞭な発がん性が認められていることから、IARC の評価は、グループ 2A (ヒトに対して恐らく発がん性がある物質) に分類している^{注)}。発がんのメカニズムは十分に理解されていないが、DNA-タンパク質との架橋形成と細胞増殖活性の亢進が腫瘍発生と非常によく似た用量反応曲線を示し、架橋形

注) 2004 年に IARC は、以前の評価以降に入手した新たな情報により、ヒトの鼻咽頭がんに対する十分な科学的根拠が得られ、また鼻腔と副鼻腔のがんに対する限定された証拠と、白血病に対する強い関連が認められるが十分ではない証拠が得られたとして、グループ 2A (ヒトに対しておそらく発がん性がある物質) から、グループ 1 (ヒトに対して発がん性がある物質) に変更した (IARC, 2004)。ただし、現時点でモノグラフは発表されておらず、分類変更の根拠となったデータの詳細は不明である (IARC, 2004)。

成と細胞増殖活性が確認された部位と発生部位も一致していることから、これらの影響が腫瘍発生と密接な関係にあると推察されている。またホルムアルデヒドの刺激に起因する炎症性病変が腫瘍形成に重要な役割を果たしているとの推察され、ヒトでも高濃度暴露に伴って腫瘍生成が起こる可能性がある。

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、ホルムアルデヒドのEECとして、環境庁による1999年度の河川（AA～C類型）90地点の測定結果が、調査年度が新しく、測定地点数も多いことからEECに採用する濃度として適切であると判断し、この調査結果より算出した95パーセンタイルである2.6 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ホルムアルデヒドの水生生物に対する無影響濃度等を表9-1に示した。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（Tisler & Zagorc-Koncan, 1997; Wellborn, 1969）を用いた。ニジマスを用いた長期毒性試験（環境省, 2003）においてNOEC 15.0 mg/Lという結果もあるが、より低い値であったストライプトバスを用いた急性毒性試験結果（Wellborn, 1969）を採用した。

これらの結果から、ホルムアルデヒドの環境中の水生生物に対するリスク評価に用いる影響濃度として、最も低濃度から影響のみられた甲殻類であるミジンコに対する遊泳阻害を指標とした48時間EC₅₀の5.8 mg/L（Tisler & Zagorc-Koncan, 1997）を採用した。

表 9-1 ホルムアルデヒド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>Scenedesmus quadricauda</i> (セネデスムス)	24 時間 EC ₅₀ 生長阻害 生長速度	14.7	Tisler & Zagorc-Koncan, 1997
甲殻類	<i>Daphnia pulex</i> (ミジンコ)	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	5.8	Tisler & Zagorc-Koncan, 1997
魚類	<i>Moronesaxatilis</i> (ストライプトバス、ハタ科)	96 時間 LC ₅₀	6.7	Wellborn, 1969

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

ホルムアルデヒド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 5.8 mg/L を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{EC}_{50} / \text{EEC} \\ &= 5,800 (\mu \text{g/L}) / 2.6 (\mu \text{g/L}) \\ &= 2,200 \end{aligned}$$

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)
試験の種類、質等により評価者の判断で追加する不確実係数 (0.1)*

*3 つの栄養段階を代表する 3 生物種の急性毒性値が得られており、一般的に低濃度から化学物質の影響が発現しやすい種 (ミジンコやエビ類) を含めて広い範囲の種のデータが得られているため

不確実係数積: 100

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 2,200 であり、不確実係数積 100 より大きく、ホルムアルデヒドの EEC においては、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。ホルムアルデヒドの吸入経路からの急性影響に関しては、ヒトに対する個別のデータより明確な閾値を求めることができないが、一般の健康なヒトの上気道に刺激がみられる最低濃度から、専門家によって合意された NOAEL 0.1 mg/m³ が得られている (8.2 参照)。

慢性毒性に関しては、ホルムアルデヒド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

ホルムアルデヒドは、主に大気 (室内空気)、飲料水及び食物を通じてヒトに摂取されると推定され、それぞれの経路からの 1 日推定摂取量を表 9-2 に示した (6.5 参照)。

吸入及び経口経路のヒトの体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 56 μg/kg/日、23 μg/kg/日をヒト健康に対するリスク評価に用いた。

表 9-2 ホルムアルデヒドの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 (室内空気)	2,800	56
経口	飲料水	150	23
	食物	980	
	小計	1,100	
全経路	合計	3,900	79

9.2.2 リスク評価に用いる無毒性量

ホルムアルデヒドによるヒトへの吸入経路からの急性影響については、一般の健康なヒトの上気道への刺激に対する NOAEL が $0.1 \text{ mg}/\text{m}^3$ と考えられる。これは WHO 欧州地域専門家委員会及び我が国の厚生労働省が、ホルムアルデヒドの室内濃度指針値を「30分平均値で $0.1 \text{ mg}/\text{m}^3$ 以下」と設定する際の根拠になっている (WHO Regional Office for Europe, 2001; 厚生省, 1997)。

慢性毒性に関しては、マウス、ラット、サル等を用いた反復投与毒性試験において、暴露部位である気道や胃への刺激性に起因する炎症性の病変がみられており、吸入経路では、サルを用いた 26 週間吸入暴露試験 (Rusch et al., 1983) の鼻甲介粘膜の化生を指標とした NOAEL 0.2 ppm ($0.24 \text{ mg}/\text{m}^3$) を採用した。この値は、22 時間/日、7 日/週の投与頻度で得られた値であるので、1 日推定吸入摂取量に換算すると、 $0.039 \text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$ ¹⁾となる。

経口経路に関しては、Wistar ラットを用いた 2 年間飲水投与試験の腺胃の過形成、前胃の限局性角化亢進及び胃炎を指標とした NOAEL $15 \text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$ (Til et al., 1989) を採用した。

ホルムアルデヒドの遺伝毒性については、*in vitro* での多くの試験結果で陽性の結果があり、また *in vivo* ではラット及びサルの鼻粘膜及び気道粘膜で DNA-タンパク質との架橋形成が見られている。また、職場等でホルムアルデヒドに吸入暴露されたヒトの末梢血リンパ球や、口腔・鼻粘膜細胞を用いた染色体異常試験や姉妹分体交換試験では、明確な遺伝毒性が示されており、ホルムアルデヒドは遺伝毒性を有すると判断する。

ホルムアルデヒドの発がん性については、ヒトの鼻咽頭がんに対する十分な科学的根拠が得られ、また鼻腔と副鼻腔のがんに対する限定された証拠と、白血病に対する強い関連が認められるが十分ではない証拠が得られたとして、2004 年に IARC は分類をグループ 2A から 1 に変更した。発がんのメカニズムは十分に理解されていないが、架橋形成と細胞増殖活性が腫瘍発生と密接な関係にあり、ホルムアルデヒドの刺激性に起因する炎症性病変も腫瘍形成に重要な役割を果たしていると推察されることから、閾値が存在するとの見解もある。そこで、ホルムアルデヒドを閾値のある発がん物質と仮定し、ラットの 24 か月間吸入暴露試験 (Monticello et al., 1996) における鼻腔の扁平上皮がんの発生増加を指標とした NOAEL の 6 ppm ($7.2 \text{ mg}/\text{m}^3$) を採用した。この値は 6 時間/日、5 日/週の投与頻度で得られた値であるので、1 日推定吸入摂取量に換算すると $0.96 \text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$ ²⁾となる。

¹⁾ NOAEL の換算値 = $0.24 (\text{mg}/\text{m}^3) \times 3.4 (\text{m}^3/\text{日呼吸量})^* \times 22 (\text{時間}) / 24 (\text{時間})$
 $\times 1.0 (\text{吸収率}) / 19.25 (\text{kg 体重})^* \quad * : \text{Reference Biological Values (U.S. EPA, 1988)}$
 $= 0.039 (\text{mg}/\text{kg}/\text{日})$

²⁾ NOAEL の換算値 = $7.2 (\text{mg}/\text{m}^3) \times 0.26 (\text{m}^3/\text{日呼吸量}) \times 6 (\text{時間}) / 24 (\text{時間}) \times 5 (\text{日}) / 7 (\text{日})$
 $\times 1.0 (\text{吸収率}) / 0.35 (\text{kg 体重}) = 0.96 (\text{mg}/\text{kg}/\text{日})$

なお、吸入経路に関して、IPCS の EHC では本評価書と同じ試験 (Rusch et al.,1983) の鼻甲介粘膜の化生を指標とした NOAEL 1 ppm (1.2 mg/m³) を用いており、OECD の SIAR ではラット、マウス及びサル等の吸入暴露試験 (Kerns et al., 1983; Monticello et al., 1989,1991; Rusch et al., 1983) の鼻炎、扁平上皮異形成等を指標とした NOAEL 1~2 ppm (1~2.5 mg/m³) を用いている。また、我が国の環境省では、WHO ガイドライン値が信頼性のある最小値として 0.1 mg/m³ を無毒性量として設定している。

経口経路に関しては、OECD、米国 EPA、IPCS の CICAD、カナダ環境省・保健省及び我が国の環境省において、本評価書と同じ試験結果 (Til et al., 1989) の NOAEL 15 mg/kg/日を用いている (Environment Canada, Health Canada, 2001; IPCS, 1989,2002; OECD/UNEP/WHO/ILO, 2002; U.S.EPA, 2002a; 環境省, 2002c)。

9.2.3 暴露マージンの算出

ホルムアルデヒドは、ヒトに対して主に吸入と経口の暴露経路からの摂取が推定される。ここでは各々の経路の摂取量から MOE を算出した。また、発がん性についても閾値のある発がん物質と仮定し、MOE を算出した (表 9-3)。

a. 反復投与毒性に対する吸入経路での暴露マージン

サルに対する 26 週間吸入暴露試験の鼻甲介粘膜の化生による NOAEL 0.24 mg/m³ (換算値: 0.039 mg/kg/日) を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{NOAEL の換算値} / \text{ヒト体重 1 kg あたりの 1 日推定吸入摂取量} \\ &= 39 (\mu \text{ g/kg/日}) / 56 (\mu \text{ g/kg/日}) \\ &= 0.70 \end{aligned}$$

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 (2)

不確実係数積: 200

b. 反復投与毒性に対する経口経路での暴露マージン

ラットの 2 年間飲水投与試験の NOAEL 15 mg/kg/日を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{NOAEL} / \text{ヒト体重 1 kg あたりの 1 日推定経口摂取量} \\ &= 15,000 (\mu \text{ g/kg/日}) / 23 (\mu \text{ g/kg/日}) \\ &= 650 \end{aligned}$$

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)

不確実係数積: 100

c. 発がん性に対する暴露マージン

ラットの 24 か月間吸入暴露試験の NOAEL 7.2 mg/m³ (換算値: 0.96 mg/kg/日) を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{NOAEL の換算値} / \text{ヒト体重 1 kg あたりの 1 日推定吸入摂取量} \\ &= 960 (\mu \text{ g/kg/日}) / 56 (\mu \text{ g/kg/日}) \\ &= 17 \end{aligned}$$

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)

発がん性 (10)

不確実係数積: 1,000

表 9-3 ホルムアルデヒド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 (μ g/kg/日)	NOAEL (mg/kg/日)	MOE	不確実係数積
一般毒性	吸入	56	0.039	0.70	200 ¹⁾
	経口	23	15	650	100 ²⁾
発がん	吸入	56	0.96	17	1,000 ³⁾

1) 種差 (10) × 個人差 (10) × 試験期間 (2)

2) 種差 (10) × 個人差 (10)

3) 種差 (10) × 個人差 (10) × 発がん性 (10)

9.2.4 ヒト健康に対するリスク評価結果

表 9-3 に示したようにホルムアルデヒドの経口経路の MOE 650 は、ヒト健康に対する評価に用いた毒性試験結果の不確実係数積 100 より大きい。しかし、吸入経路での反復投与毒性に対する MOE 0.70 は、不確実係数積 200 より小さく、現時点では、ホルムアルデヒドはヒト健康に悪影響を及ぼすことが示唆され、優先的に詳細な調査、解析及び評価等を行う必要がある候補物質である。特に、室内空気中濃度について詳細な評価をする必要がある。

なお、閾値のある発がん物質と仮定した場合の発がんに対する MOE 17 も不確実係数積 1,000 より小さいため、発がん性についてもホルムアルデヒドはヒト健康に悪影響を及ぼすことが示唆され、詳細なリスク評価が必要な候補物質である。

また、ホルムアルデヒドは、ヒトへの急性影響として上気道への刺激に対する NOAEL が 0.1 mg/m^3 と考えられ、室内空気中濃度がその値を上回っている場合がある。したがって、短期間の高濃度暴露により刺激性のリスクを生じる可能性がある。

文 献 (文献検索時期：2002年4月¹⁾)

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2002) TLVs and BEIs.
- Alexandersson, R. and Hedenstierna, G. (1988) Respiratory hazards associated with exposure to formaldehyde and solvents in acid-curing paints. *Arch. Environ. Health*, **43**, 222-227. (IPCS, 2002から引用)
- Alexandersson, R. and Hedenstierna, G. (1989) Pulmonary function in wood workers exposed to formaldehyde: a prospective study. *Arch. Environ. Health*, **44**, 5-11. (IPCS, 2002から引用)
- Andersen, I. and Molhave, L. (1983) Controlled human studies with formaldehyde. In: Gibson, J.E., ed., *Formaldehyde toxicity*, Washington D.C., Hemisphere Publishing, pp. 154-165. (IARC, 1995から引用)
- Andersen, K.E., Boman, A., Volund, A. and Wahlberg, J.E. (1985) Induction of formaldehyde contact sensitivity: dose-response relationship in the guinea-pig maximization test. *Acta dermato-venereol. (Stockholm)*, **65**, 472-478. (IPCS, 1989から引用)
- Andjelkovich, D.A., Jansen, D.B., Brown, M.H., Richardson, R.B. and F.J. Miller (1995) Mortality of iron foundry workers. IV. Analysis of a subcohort exposed to formaldehyde. *J. Occup. Environ. Med.*, **36**, 1301-1309. (IPCS, 2002から引用)
- Andjelkovich, D.A., Shy, C.M., Brown, M.H., Jansen, D.B. and Richardson, R.B. (1994) Mortality of iron foundry workers. III. Lung cancer case-control study. *Journal of occupational medicine*, **36**, 1301-1309. (IPCS, 2002から引用)
- Appelman, L.M., Woutersen, R.A., Zwart, A., Falke, H.E. and Feron, V.J. (1988) One-year inhalation toxicity study of formaldehyde in male rats with a damaged or undamaged nasal mucosa. *J. Appl. Toxicol.*, **8**, 85-90.
- Auerbach, C. and Moser, H. (1953) Analysis of the mutagenic action of formaldehyde on food. II. The mutagenic potentialities of the treatment. *Zeitschr. Indukt. Abstamm. Vererbungswiss.*, **85**, 547-563. (IARC, 1995から引用)
- Ballarin, C., Sarto, F., Giacomelli, L., Bartolucci, G.B. and Clonfero, E. (1992) Micronucleated cells in nasal mucosa of formaldehyde-exposed workers. *Mutat. Res.*, **280**, 1-7.
- Bardana, E.J. Jr. and Montanaro, A. (1991) Formaldehyde: an analysis of its respiratory, cutaneous, and immunologic effects. *Ann. Allergy*, **66**, 441-452. (IPCS, 2002から引用)
- Barker, J.R. and Shimabuku, R.A. (1992) Formaldehyde-contaminated fog effects on plant growth. Presented at the 85th Annual Meeting and Exhibition, June 21-26, 1992, Kansas City, Missouri. 13 pp. (Air and Waste Management Association Report 92-150.01). (IPCS, 2002から引用)
- Barrow, C.S., Steinhagen, W.H. and Chang, J.H. (1983) Formaldehyde sensory irritation. In: Gibson, J.E., ed., *Formaldehyde toxicity*. Washington, D.C., Hemisphere Publishing, pp.16-25. (IPCS, 2002から引用)

1) データベースの検索を2002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、キー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。

- Basler, A., Hude, W.V.D. and Scheutwinkel-Reich, M. (1985) Formaldehyde induced sister chromatid exchanges *in vitro* and the influence of the exogenous metabolizing systems S9 mix and primary rat hepatocytes. *Arch. Toxicol.*, **58**, 10-13. (IARC, 1995から引用)
- Bauchinger, M. and Schmid, E. (1985) Cytogenetic effects in lymphocytes of formaldehyde workers of a paper factory. *Mutat. Res.*, **158**, 195-199. (IPCS, 2002から引用)
- Bender, J.R., Mullin, L.S., Graepel, G.J. and Wilson, W.E. (1983) Eye irritation response of humans to formaldehyde. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **44**, 463-465. (IARC, 1995から引用)
- Berglund, B. and Nordin, S. (1992) Detectability and perceived intensity for formaldehyde in smokers and non-smokers. *Chem. Senses*, **17**, 291-306. (IARC, 1995から引用)
- Berke, J.H. (1987) Cytologic examination of the nasal mucosa in formaldehyde-exposed workers. *J. Occup. Med.*, **29**, 681-684. (IPCS, 2002から引用)
- Bermudez, E. and Delehanty, L.L. (1986) The effects of *in vitro* formaldehyde treatment on the cells of the rat nasal epithelium. *Environ. Mutagen.*, **8**, 11. (IARC, 1995から引用)
- Bertazzi, P.A., Pesatori, A. Guercilena, S., Consonni, D. and Zocchetti, C. (1989) Cancer risk among workers producing formaldehydebased resins: extension of follow-up. *Med. Lav.*, **80**, 111-122 (in Italian). (IPCS, 2002から引用)
- Bhatt, H.S., Lober, S.B. and Combes, B. (1988) Effect of glutathione depletion on aminopyrine and formaldehyde metabolism. *Biochem. Pharmacol.*, **37**, 1581-1589.
- Billings, R.E., Ku, R.H., Brower, M.E., Dallasand, C.E. and Theiss, J.C. (1984) Disposition of formaldehyde (CH₂O) in mice. *Toxicologist*, **4**, 29. (IPCS, 2002から引用)
- Bills, D., Marking, L. and Chandler, H. Jr. (1977) Investigation in fish control. 73. Formalin: Its toxicity to nontarget aquatic organisms, persistence and counteraction. Fish and Wildlife Service, U.S. Department of the Interior, Washington, D.C., pp. 1-7. (IPCS, 1989 から引用)
- Birdsong, C.L. and Avault, J.V. Jr. (1971) Toxicity of certain chemicals to juvenile pompano. *Prog. Fish Cult.* **33**, 76-80.
- Bitron, M.D. and Aharonson, E.F. (1978) Delayed mortality of mice following inhalation acute doses of CH₂O, SO₂, Cl₂, and Br₂. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **39**, 129-138. (IPCS, 1989から引用)
- Blair, A. and Stewart, P.A. (1994) Comments on the Sterling and Weinkam analysis of data from the National Cancer Institute formaldehyde study. *Am. J. Ind. Med.*, **25**, 603-606.
- Blair, A., Saracci, R., Stewart, P.A., Hayes, R.B. and Shy, C. (1990b) Epidemiologic evidence on the relationship between formaldehyde exposure and cancer. *Scand. J. Work Environ. Health*, **16**, 381-393.
- Blair, A., Stewart, P.A. and Hoover, R.N. (1990a) Mortality from lung cancer among workers employed in formaldehyde industries. *Am. J. Ind. Med.*, **17**, 683-699.
- Blair, A., Stewart, P.A., Hoover, R.N., Fraumeni, J.F., Walrath, M., O'Berg, J. and Gaffey, W. (1987) Cancers of the nasopharynx and oropharynx and formaldehyde exposure. *J. Natl. Cancer Inst.*, **78**, 191-192. (IPCS, 2002から引用)
- Blair, A., Stewart, P., O'Berg, M., Gaffey, W., Walrath, J., Ward, J., Bales, R., Kaplan, S. and Cubit, D. (1986) Mortality among industrial workers exposed to formaldehyde. *J. Natl. Cancer Inst.*, **76**,

- 1071-1084. (IPCS, 2002から引用)
- Bond, G.G., Flores, G.H. Shellenberger, R.J., Cartmill, J.B., Fishbeck, W.A., and Cook, R.R. (1986) Nested case-control study of lung cancer among chemical workers. *Am. J. Epidemiol.*, **124**, 53-66. (IPCS, 2002から引用)
- Boysen, M., Zadig, E. Digernes, V. Abeler, V. and Reith, A. (1990) Nasal mucosa in workers exposed to formaldehyde: a pilot study. *Br. J. Ind. Med.*, **47**, 116-121. (IPCS, 2002から引用)
- Bracamonte, B.G., Ortiz de Frutos, F.J. and Diez, L.I. (1995) Occupational allergic contact dermatitis due to formaldehyde and textile finish resins. *Contact Dermatitis*, **33**, 139-140. (IPCS, 2002から引用)
- Bringmann, G. (1978) Bestimmung der biologischen schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen protozoen I. bakterienfressende flagellaten. *Z. Wasser Abwasser Forschung*, **11**, 210-215.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1977) Grenzwerte der Schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen bakterien (*Pseudomonas putida*) und grunalgen (*Scenedesmus quadricauda*) im zellvermehrungshemmtest. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, **10**, 87-98.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1980) Bestimmung der biologischen schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen protozoen II. bakterienfressende ciliaten. *Z. Wasser Abwasser Forschung*, **1**, 26-31.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1982) Ergebnisse der schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen *Daphnia magna* in einem weiterentwickelten standardisierten testverfahren. *Z. Wasser Abwasser Forschung*, **15**, 1-6.
- Bringmann, G., Kuhn, R. and Winter, A. (1980) Bestimmung der biologischen schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen protozoen III. Saprozoische flagellaten. *Z. Wasser Abwasser Forsch*, **13**, 170-173.
- Broder, I., Corey, P., Cole, P., Lipa, M., Mintz, S. and Nethercott, J.R. (1988) Comparison of health of occupants and characteristics of houses among control homes and homes insulated with urea formaldehyde foam. II. Initial health and house variables and exposure-response relationships. *Environ. Res.*, **45**, 156-178. (IPCS, 2002から引用)
- Brownson, R.C., Alavanja, M.C.R. and Chang, J.C. (1993) Occupational risk factors for lung cancer among nonsmoking women: a case-control study in Missouri (United States). *Cancer Causes Control*, **4**, 449-454. (IPCS, 2002から引用)
- Brungs, W.A., Carlson, R.W., Horning, W.B., McCormick, J.H., Spehar, R.L and Yount, J.D. (1978) Effects of pollution on freshwater fish. *J. Water Pollut. Control Fed.*, **50**, 1582-1637.
- Burrige, T.R., Lavery, T. and Lam, P.K.S. (1995) Acute toxicity tests using *Phyllospora comosa* (Labillardiere) C.Agardh (Phaeophyta: Fucales) and *Allorchestes compressa* Dana (Crustacea: amphipoda). *Bull Environ. Contam. Toxicol.*, **55**, 621-628.
- Callas, P.W., Pastides, H. and Hosmer, D.W. (1996) Lung cancer mortality among workers in formaldehyde industries. *J. Occup. Environ. Med.*, **38**, 747-748.
- Calvert J.G. (1980) The homogeneous chemistry of formaldehyde: generation and destruction within the atmosphere, Washington, DC, Federal Aviation Agency, 153-190 (FAA-EE-80-20) (IPCS, 1989からの引用)

- Carmichael, G. (1983) Use of formalin to separate tadpoles from large-mouth bass fingerlings after harvesting. *Prog. Fish Cult.*, **45**, 105–106.
- Carpenter, C.P. and Smyth, H.F. Jr. (1946) Chemical burns of the rabbit cornea. *Am. J. Ophthalmol.*, **29**, 1363-1372. (IPCS, 1989から引用)
- Casanova, M. and Heck, H.d'A. (1987) Further studies of the metabolic incorporation and covalent binding of inhaled [³H]- and [¹⁴C]formaldehyde in Fischer-344 rats: effects of glutathione depletion. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **89**, 105-121.
- Casanova, M., Deyo, D.F. and Heck, H.d'A. (1989) Covalent binding of inhaled formaldehyde to DNA in the nasal mucosa of Fischer 344 rats: analysis of formaldehyde and DNA by highperformance liquid chromatography and provisional pharmacokinetic interpretation. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **12**, 397-417. (IARC, 1995から引用)
- Casanova, M., Heck, H.d'A., Everitt, J.I., Harrington, W.W. Jr and Popp, J.A. (1988) Formaldehyde concentrations in the blood of rhesus monkeys after inhalation exposure. *Food Chem. Toxicol.*, **26**, 715-716. (IPCS, 2002から引用)
- Casanova, M., Morgan, K.T., Gross, E.A., Moss, O.R. and Heck, H.d'A. (1994) DNA-protein cross-links and cell replication at specific sites in the nose of F344 rats exposed subchronically to formaldehyde. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **23**, 525-536.
- Casanova, M., Morgan, K.T., Steinhagen, W.H., Everitt, J.I., Popp J.A. and Heck. H.d'A. (1991) Covalent binding of inhaled formaldehyde to DNA in the respiratory tract of rhesus monkeys: pharmacokinetics, rat-to-monkey interspecies scaling, and extrapolation to man. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **17**, 409-428.
- Casanova-Schmitz, M. and Heck, H.d'A. (1983) Effects of formaldehyde exposure on the extractability of DNA from proteins in the rat nasal mucosa. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **70**, 121-132.
- Casanova-Schmitz, M., Starr, T.B. and Heck, H.d'A. (1984) Differentiation between metabolic incorporation and covalent binding in the labeling of macromolecules in the rat nasal mucosa and bone marrow by inhaled [¹⁴C]- and [³H] formaldehyde. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **76**, 26-44.
- Cassee, F.R., Groten, J.P. and Feron, V.J. (1996) Changes in the nasal epithelium of rats exposed by inhalation to mixtures of formaldehyde, acetaldehyde, and acrolein. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **29**, 208-218. (IPCS, 2002から引用)
- Cassidy, S.L., Dix, K.M. and Jenkins, T. (1983) Evaluation of a testicular sperm head counting technique using rats exposed to dimethoxyethyl phthalate (DMEP), glycerol -monochlorohydrin (GMCH), epichlorohydrin (ECH), formaldehyde (FA), or methyl methanesulphonate (MMS). *Arch. Toxicol.*, **53**, 71-78. (IARC, 1995から引用)
- Chandler, J.H.J. and Marking, L.L. (1979) Toxicity of fishery chemicals to the Asiatic clam, *corbicula manliensis*. *Prog. Fish-Cult.*, **41**, 148-151. (U.S. EPA, 2002b から引用)
- Chang, J.C.F., Gross, E.A., Swenberg, S.A. and Burrow, C.S. (1983) Nasal cavity deposition, histopathology and cell proliferation after single or repeated formaldehyde exposure in B6C3F1 mice and F-344 rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **68**, 161-176. (IPCS, 1989から引用)

- Chou, C.C. and Que Hee, S.S. (1992) Microtox EC₅₀ values for drinking water by-products produced by ozonolysis. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* **23**, 355-363. (IPCS, 2002 から引用)
- CIIT (1999) Chemical Industry Institute of Toxicology, Formaldehyde: Hazard characterization and dose-response assessment for carcinogenicity by the route of inhalation. Revised edition. Research Triangle Park, North Carolina. (IPCS, 2002 から引用)
- Clemens, H.P. and Sneed, K.E. (1958) The chemical control of some diseases and parasites of channel catfish. *Prog. Fish Cult.*, **20**, 8-15.
- Clemens, H.P. and Sneed, K.E. (1959) Lethal doses of several commercial chemicals for fingerling channel catfish, Washington, D.C., U.S. Department of the Interior (Spec. Sc1. Rep. Fish. No. 316). (IPCS, 1989 から引用)
- Collins, J.J., Acquavella, J.F. and Esmen, N.A. (1997) An updated meta-analysis of formaldehyde exposure and upper respiratory cancers. *J. Occup. Environ. Med.*, **39**, 639-651.
- Collins, J.J., Caporossi, J.C. and Utidjian, H.M.D. (1988) Formaldehyde exposure and nasopharyngeal cancer: re-examination of the National Cancer Institute study and an update of one plant. *J. Natl. Cancer Inst.*, **80**, 376-377.
- Connor, T.H., Barrie, M.D., Theiss, J.C., Matney, T.S. and Ward, J.B. Jr (1983) Mutagenicity of formalin in the Ames assay. *Mutat. Res.*, **119**, 145-149. (IARC, 1995から引用)
- Cosma, G.N., Jamasbi, R. and Marchok, A.C. (1988) Growth inhibition and DNA damage induced by benzo[a]pyrene and formaldehyde in primary cultures of rat tracheal epithelial cells. *Mutat. Res.*, **201**, 161-168. (IARC, 1995から引用)
- Crosby, R.M., Richardson, K.K., Craft, T.R., Benforado, K.B., Liber, H.L. and Skopek, T.R. (1988) Molecular analysis of formaldehyde induced mutations in human lymphoblasts and *E. coli*. *Environ. Mol. Mutagen.*, **12**, 155-166. (IARC, 1995から引用)
- Cross, G.L.C. and Lach, V.H. (1990) The effects of controlled exposure to formaldehyde vapours on spores of *Bacillus globigii* nctc 10073. *J. Appl. Bacteriol.*, **68**, 461-470. (IPCS, 2002 から引用)
- Dalbey, W.E. (1982) Formaldehyde and tumors in hamster respiratory tract. *Toxicology*, **24**, 9-14.
- Dallas, C.E., Scott, M.J., Ward, J.B. Jr. and Theiss, J.C. (1992) Cytogenetic analysis of pulmonary lavage and bone marrow cells of rats after repeated formaldehyde inhalation. *J. Appl. Toxicol.*, **12**, 199-203. (IARC, 1995から引用)
- Day, J.H., Lees, R.E.M., Clark, R.H. and Pattee, P.L. (1984) Respiratory response to formaldehyde and off-gas of urea formaldehyde foam insulation. *Can. Med. Assoc. J.*, **131**, 1061-1065. (IPCS, 2002から引用)
- Demkowicz-Dobrzanski, K. and Castonguay, A. (1992) Modulation by glutathione of DNA strand breaks induced by 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone and its aldehyde metabolites in rat hepatocytes. *Carcinogenesis*, **13**, 1447-1454. (IARC, 1995から引用)
- Dennis, C. and Gaunt, H. (1974) Effect of formaldehyde on fungi from broiler houses. *J. Appl. Bacteriol.*, **37**, 595-601. (IPCS, 2002 から引用)
- DFG (1987) [Maximum concentrations at the workplace and biological values for working materials,] Weinheim, Verlag Chemie, 99 pp (in German). (IPCS, 1989から引用)

- Dobias, L., Hanzl, J., Randoumlsner, P., Janca, L., Rulandiacuteskovandaacute, H., Andelovandaacute, S. and Klementovandaacute, H. (1988) Evaluation of the clastogenic effect of formaldehyde in children in preschool and school facilities. *Cesk. Hyg.*, **33**, 596-604 (in Czechoslovakian). (IPCS, 2002から引用)
- Dobias, L., Janca, L., Lochman, I. and Lochmanova, A. (1989) Genotoxic action of formaldehyde in exposed children. *Mutat. Res.*, **216**, 310.
- Dong, S. and Dasgupta, P.K. (1986) Solubility of gaseous formaldehyde in liquid water and generation of trace standard gaseous formaldehyde. *Environ. Sci. Technol.*, **20**, 637-640 (Environment Canada, Health Canada, 1999 から引用)
- Doolittle, D.J. and Butterworth, B.E. (1984) Assessment of chemically- induced DNA repair in rat tracheal epithelial cells. *Carcinogenesis*, **5**, 773-779. (IARC, 1995から引用)
- Dresp, J. and Bauchinger, M. (1988) Direct analysis of the clastogenic effect of formaldehyde in unstimulated human lymphocytes by means of the premature chromosome condensation technique. *Mutat. Res.*, **204**, 349-352. (IARC, 1995から引用)
- Du Vigneaud, V., Verly, W.G. and Wilson, J.E. (1950) Incorporation of the carbon of formaldehyde and formate into the methyl groups of choline. *J. Amer. Chem. Soc.*, **72**, 2819-2820. (IPCS, 1989から引用)
- Eberhardt MA, Sieburth J (1985) A colorimetric procedure for the determination of aldehydes in seawater and in cultures of methylotrophic bacteria. *Marine chemistry*, **17**, 199-212. (IPCS, 2002から引用)
- Ebner, H. and Kraft, D. (1991) Formaldehydeinduced anaphylaxis after dental treatment? *Contact Dermatitis*, **24**, 307-309. (IPCS, 2002から引用)
- Edling, C., Hellquist, H. and Odkvist, L. (1988) Occupational exposure to formaldehyde and histopathological changes in the nasal mucosa. *Br. J. Ind. Med.*, **45**, 761-765. (IPCS, 2002から引用)
- Edling, C., Jarvholm, B., Andersson, L. and Axelson, O. (1987) Mortality and cancer incidence among workers in an abrasive manufacturing industry. *Br. J. Ind. Med.*, **44**, 57-59. (IPCS, 2002から引用)
- El Sayed, F., Seite-Bellezza, D., Sans, B., Bayle- Lebye, P., Marguery, M.C. and Baziex, J. (1995) Contact urticaria from formaldehyde in a root-canal dental paste. *Contact Dermatitis*, **33**, 353. (IPCS, 2002から引用)
- Environment Canada, Health Canada (2001) Canadian Environmental Protection Act. Priority Substances List assessment report Formaldehyde. Ottawa, Ontario, Minister of Public Works and Government Services.
- Epstein, S.S., Arnold, E., Andera, J., Bass, W. and Bishop, Y. (1972) Detection of chemical mutagens by the dominant lethal assay in the mouse. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **23**, 288-325. (IARC, 1995から引用)
- Espiritu, E.Q., Janssen, C.R. and Persoone, G. (1995) Cyst-based toxicity test. VII. Evaluation of the 1-h enzymatic inhibition test (Fluotox) with *artemia nauplii*. *Environ. Toxicol. Water Qual.*, **10**,

25-34.

- Feinman S.E., ed. (1988) Formaldehyde sensitivity and toxicity. Boca Raton, FL, CRC Press. (IPCS, 2002から引用)
- Fleig, I., Petri, N., Stocker, W.G. and Theiss, A.M. (1982) Cytogenetic analysis of blood lymphocytes of workers exposed to formaldehyde in formaldehyde manufacturing and processing. *J. Occup. Med.*, **24**, 1009-1012. (IPCS, 2002から引用)
- Flyvholm, M.-A. and Menne, T. (1992) Allergic contact dermatitis from formaldehyde. *Contact dermatitis*, **27**, 27-36. (IPCS, 2002から引用)
- Fontignie-Houbrechts, N. (1981) Genetic effects of formaldehyde in the mouse. *Mutat. Res.*, **88**, 109-114. (IARC, 1995から引用)
- Fornace, A.J. Jr., Lechner, J.F., Grafstrom, R.C. and Harris, C.C. (1982) DNA repair in human bronchial epithelial cells. *Carcinogenesis*, **3**, 1373-1377. (IARC, 1995から引用)
- Fowler, J.F., Skinner, S.M. and Belsito, D.V. (1992) Allergic contact dermatitis from formaldehyde resins in permanent press clothing: An underdiagnosed cause of generalized dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **27**, 962-968.
- Gardner, M.J., Pannett, B., Winter, P.D. and Cruddas, A.M. (1993) A cohort study of workers exposed to formaldehyde in the British chemical industry: an update. *Br. J. Ind. Med.*, **50**, 827-834. (IPCS, 2002から引用)
- Gerin, M., Siemiatycki, J., Nadon, L., Dewar, R. and Krewski, D. (1989) Cancer risks due to occupational exposure to formaldehyde: results of a multi-site case-control study in Montreal. *Int. J. Cancer*, **44**, 53-58 (IPCS, 2002から引用)
- Gocke, E., King, M.-T., Eckhardt, K. and Wild, D. (1981) Mutagenicity of cosmetics ingredients by the European Communities. *Mutat. Res.*, **90**, 91-109. (IARC, 1995から引用)
- Goldmacher, V.S. and Thilly, W.G. (1983) Formaldehyde is mutagenic for cultured human cells. *Mutat. Res.*, **116**, 417-422. (IARC, 1995から引用)
- Grabinska-Loniewska, A. (1974) Studies on the activated sludge bacteria participating in the biodegradation of methanol, formaldehyde and ethylene glycol. *Acta microbiol. Pol. (Series B)*, **6**, 83-88. (IPCS, 1989 から引用)
- Grafstrom, R.C (1990) In vitro studies of aldehyde effects related to human respiratory carcinogenesis. *Mutat. Res.*, **238**, 175-184.
- Grafstrom, R.C., Fornace, A.J., Autrup, H., Lechner, J.F. and Harris, C.C. (1983) Formaldehyde damage to DNA and inhibition of DNA repair in human bronchial cells. *Science*, **220**, 216-218. (IPCS, 1989から引用)
- Grafstrom, R.C., Hsu, I.-C. and Harris, C.C. (1993) Mutagenicity of formaldehyde in Chinese hamster lung fibroblasts: synergy with ionizing radiation and N-nitroso-N-methylurea. *Chem.-biol. Interactions*, **86**, 41-49. (IARC, 1995から引用)
- Green, D.J., Sauder, L.R., Kulle, T.J. and Bascom, R. (1987) Acute response to 3.0 ppm formaldehyde in exercising healthy nonsmokers and asthmatics. *Am. Rev. Respir. Dis.*, **135**, 1261-1266. (IPCS, 2002から引用)

- Guillot, J.P. and Gonnet, J.F. (1985) The epicutaneous maximization test. *Curr. Prob. Dermatol.*, **14**, 220-247. (IPCS, 1989から引用)
- Haagen-Smit, A.J., Darley, E.E. Zaitlin, M. Hull, H. and Noble W.M. (1952) Investigation on injury to plants from air pollution in the Los Angeles area. *Plant Physiol.*, **27**, 18-34. (IPCS, 2002から引用)
- Hansen, J. and Olsen, J.H. (1995) Formaldehyde and cancer morbidity among male employees in Denmark. *Cancer Causes Control*, **6**, 354-360. (IPCS, 2002から引用)
- Harving, H., Korsgaard, J. Pedersen, O.F. Mandoslashhave, L. and Dahl, R. (1990) Pulmonary function and bronchial reactivity in asthmatics during low-level formaldehyde exposure. *Lung*, **168**, 15-21.
- Haworth, S., Lawlor, T., Mortelmans, K., Speck, W. and Zeiger, E. (1983) Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ. Mutag.*, **3** (Suppl 1), 142. (IARC, 1995から引用)
- Hayes, R.B., Blair, A., Stewart, P.A., Herrick, R.F. and Mahar, H. (1990) Mortality of U.S. embalmers and funeral directors. *Am. J. Ind. Med.*, **18**, 641-652.
- Hayes, R.B., Raatgever, J.W., De Bruyn, A. and Gerin, M. (1986) Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses, and formaldehyde exposure. *Int. J. Cancer*, **37**, 487-492. (IPCS, 2002から引用)
- Heck, H.d'A., Casanova, M., Steinhagen, W.H., Everitt, J.I., Morgan, K.T. and Popp, J.A. (1989) Formaldehyde toxicity: DNA-protein cross-linking studies in rats and nonhuman primates. In: Feron, V.J. and Bosland, M.C., eds., *Nasal Carcinogenesis in Rodents: Relevance to Human Risk*, Wageningen, Pudoc, pp. 159-164. (IARC, 1995から引用)
- Heck, H.d'A., Casanova-Schmitz, M., Dodd, P.B., Schachter, E.N., Witek, T.J. and Tosun, T. (1985) Formaldehyde (CH₂O) concentrations in the blood of humans and Fischer-344 rats exposed to CH₂O under controlled conditions. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **46**, 1-3.
- Heck, H.d'A., Chin, T.Y. and Casanova-Schmitz, M. (1983) Distribution of [¹⁴C] formaldehyde in rats after inhalation exposure. In: Gibson, J.E., ed., *Formaldehyde Toxicity*, Washington, D.C., Hemisphere, pp. 26-37. (IPCS, 2002から引用)
- Hellebust DR (1964) Extracellular products. In: Stewart WDP, ed. *Algal physiology and biochemistry*. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 838-863. (IPCS, 2002から引用)
- Helms, D.R. (1964) The use of formalin to control tadpoles in hatchery ponds. M.Sc. Thesis, Southern Illinois University, Carbondale, Illinois. pp. 28. (IPCS, 2002から引用)
- Helms, D.R. (1967) Use of formalin for selective control of tadpoles in the presence of fishes. *Prog. Fish Cult.*, **29**, 43-47.
- Herbert, F.A., Hessel, P.A. Melenka, L.S. Yoshida, K. and Nakaza, M. (1994) Respiratory consequences of exposure to wood dust and formaldehyde of workers manufacturing oriented strand board. *Arch. Environ. Health*, **49**, 465-470. (IPCS, 2002から引用)
- Hinton, M.J. and Eversole, A.G. (1980) Toxicity and Tolerance studies with yellow-phase eels: five chemicals. *Prog. Fish-Cult.*, **24**, 201-203.
- Hohreiter, D.W. and Rigg, D.K. (2001) Derivation of ambient water quality criteria for formaldehyde.

- Chemospher, **45**, 471-486.
- Holmstrom, M. and Wilhelmsson, B. (1988) Respiratory symptoms and pathophysiological effects of occupational exposure to formaldehyde and wood dust. Scand. J. Work Environ. Health, **14**, 306-311. (IPCS, 2002から引用)
- Holmstrom, M., Rynnel-Dagoo, B. and Wilhelmsson, B. (1989a) Antibody production in rats after longterm exposure to formaldehyde. Toxicol. Appl. Pharmacol., **100**, 328-333. (IPCS, 2002から引用)
- Holmstrom, M., Wilhelmsson, B. and Hellquist, H. (1989b) Histological changes in the nasal mucosa in rats after long-term exposure to formaldehyde and wood dust. Acta otolaryngol., **108**, 274-283.
- Holness, D.L. and Nethercott, J.R. (1989) Health status of funeral service workers exposed to formaldehyde. Arch. Environ. Health, **44**, 222-228. (IPCS, 2002から引用)
- Horton, A.W., Tye, R. and Stemmer, K.L. (1963) Experimental carcinogenesis of the lung. Inhalation of gaseous formaldehyde or an aerosol of coal tar by C3H mice. J. Natl. Cancer Inst., **30**, 31-43. (IPCS, 2002から引用)
- Horvath, E.P. Jr, Anderson, H. Jr, Pierce, W.E., Hanrahan, L. and Wendlick, J.D. (1988) Effects of formaldehyde on the mucous membranes and lungs. A study of an industrial population. J. Am. Med. Assoc., **259**, 701-707. (IPCS, 2002から引用)
- Howard, P.H., Boethring, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M. and Michalenko, E.M. (1991) Handbook of environmental degradation rates. Lewis Publishers Inc., Chelsea, Michigan, USA. (Environment Canada, 1999 から引用)
- Hutson, D.H. (1970) Mechanisms of biotransformation. In: Hathway, D.E., ed. Foreign compound metabolism in mammals, London, The Chemical Society, Vol. 1, pp. 314-395. (IPCS, 1989から引用)
- IARC (1995) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 62, Formaldehyde, In: wood dust and formaldehtde. Lyon, International agency for Research on Cancer, 1995, pp.217-362.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2002) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (<http://www.iarc.fr> から引用).
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2004) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (<http://www.iarc.fr> から引用).
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1989) Environmental Health Criteria, 89, Formaldehyde, WHO, Geneva.
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2000) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva. (<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2002) Formaldehyde. Concise International Chemical Assessment Document, 40, WHO, Geneva.
- Ishidate, M. Jr, Sofuni, T. and Yoshikawa, K. (1981) Chromosomal aberration tests *in vitro* as a

- primary screening tool for environmental mutagens and/or carcinogens. *Gann Monogr. Cancer Res.*, **27**, 95-108. (IARC, 1995から引用)
- Iversen, O.H. (1986) Formaldehyde and skin carcinogenesis. *Environ. Int.*, **12**, 541-544.
- Janssen, C.R. and Persoone, G. (1993) Rapid toxicity screening tests for aquatic biota. 1. Methodology and experiments with *Daphnia magna*. *Environ. Toxicol. Chem.*, **12**, 711-717.
- Johannsen, F.R., Levinskas, G.J. and Tegeris, A.S. (1986) Effects of formaldehyde in the rat and dog following oral exposure. *Toxicol. Lett.*, **30**, 1-6.
- Johansson, E.B. and Tjalve, H. (1978) Distribution of [¹⁴C]dimethylnitrosoamine in mice. Autoradiographic studies in mice with inhibited and noninhibited dimethylnitrosoamine metabolism and comparison with the distribution of [¹⁴C]formaldehyde. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **45**, 565-575.
- Kamata, E. (1966) Aldehyde in lake and seawater. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **36**, 1227. (IPCS, 1989 から引用)
- Kamata, E., Nakadate, M., Uchida, O., Ogawa, Y., Suzuki, S., Kaneko, T., Saito, M. and Kurokawa, Y. (1997) Results of a 28-month chronic inhalation toxicity study of formaldehyde in male Fischer-344 rats. *J. Toxicol. Sci.*, **22**, 239-254.
- Kane, L.E. and Alarie, Y. (1977) Sensory irritation to formaldehyde and acrolein during single and repeated exposures in mice. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **28**, 509-522. (IPCS, 1989から引用)
- Keefer, L.K., Streeter, A.J., Leung, L.Y., Perry, W.C. Hu, H.S.-W. and Baillie, T.A. (1987) Pharmacokinetic and deuterium isotope effect studies on the metabolism of formaldehyde and formate to carbon dioxide in rats in vivo. *Drug Metab. Dispos.*, **15**, 300-304. (IPCS, 2002から引用)
- Kerns, W.D., Pavkov, K.L., Donofrio, D.J., Gralla, E.J. and Swenberg, J.A. (1983) Carcinogenicity of formaldehyde in rats and mice after long-term inhalation exposure. *Cancer Res.*, **43**, 4382-4392.
- Khan, A.H. (1967) The induction of crossing over in the absence of mutation. *Sind Univ. Sci. Res. J.*, **3**, 103-106. (IARC, 1995から引用)
- Kieber RJ, Zhou X, Mopper K (1990) Formation of carbonyl compounds from UV-induced photodegradation of humic substances in natural waters: Fate of riverine carbon in the sea. *Limnology and oceanography*, **35**(7), 1503-1515. (IPCS, 2002から引用)
- Kilburn, K.H., Warshaw, R., Boylen, C.T., Johnson, S.-J.S., Seidman, B., Sinclair, R. and Takaro, T. Jr. (1985a) Pulmonary and neurobehavioral effects of formaldehyde exposure. *Arch. Environ. Health*, **40**, 254-260. (IPCS, 2002から引用)
- Kilburn, K.H., Seidman, B.C. and Warshaw, R. (1985b) Neurobehavioral and respiratory symptoms of formaldehyde and xylene exposure in histology technicians. *Arch. Environ. Health*, **40**, 229-233. (IPCS, 2002から引用)
- Kitaeva, L.V., Kitaev, E.M. and Pimenova, M.N. (1990) The cytopathic and cytogenetic effects of chronic inhalation of formaldehyde on female germ cells and bone marrow cells in rats. *Tsitologiya*, **32**, 1212-1216 (in Russian). (IPCS, 2002から引用)
- Kitaeva, L.V., Mikheeva, E.A., Shelomova, L.F. and Shvartsman, P.Ya. (1996) Genotoxic effect of

- formaldehyde in somatic human cells *in vivo*. *Genetika*, **32**, 1287-1290 (in Russian). (IARC, 1995から引用)
- Kitchens, J.F., Casner, R.E., Edwards, G.S., Harward, W.E. and Macri, B.J. (1976) Investigation of selected potential environmental contaminants: formaldehyde, Washington, D.C., US Environmental Protection Agency, pp. 204 (ARC-49-5681). (IPCS, 1989 から引用)
- Kligerman, A.D., Phelps M.C. and Erexson, G.L. (1984) Cytogenetic analysis of lymphocytes from rats following formaldehyde inhalation. *Toxicol. Lett.*, **21**, 241-246. (IARC, 1995から引用)
- Koivusalo, M., Koivula, T. and Uotila, L. (1982) Oxidation of formaldehyde by nicotinamide nucleotide dependent dehydrogenases. In: Weiner, H. and Wermuth, B., eds, *Enzymology of Carbonyl Metabolism. Aldehyde Dehydrogenase and Aldo/Keto Reductase*, New York, Alan R. Liss, pp. 155-168. (IARC, 1995から引用)
- Kreiger, R.A. and Garry, V.F. (1983) Formaldehyde-induced cytotoxicity and sister chromatid exchanges in human lymphocytes cultures. *Mutat. Res.*, **120**, 51-55. (IARC, 1995から引用)
- Krzyzanowski, M., Quackenboss, J.J. and Lebowitz, M.D. (1990) Chronic respiratory effects of indoor formaldehyde exposure. *Environ. Res.*, **52**, 117-125. (IPCS, 2002から引用)
- Kulle, T.J., Sauder, L.R., Hebel, J.R., Green, D.J. and Chatham, M.D. (1987) Formaldehyde dose. response in healthy nonsmokers. *J. Air Pollution Control Assoc.*, **37**, 919-924. (IARC, 1995から引用)
- Lagerspets, K.Y.H., Tiiska, A. and Senius, K.E.O. (1993) Low sensitivity of ciliary activity in the gills of *anoonta cygnea* to some ecotoxicals. *Comp. Biochem. Physiol.*, C **105**, 393-395.
- Lam, Ch.-W., Casanova, M. and Heck, H.d'A. (1985) Depletion of nasal mucosal glutathione to acrolein and enhancement of formaldehyde induced DNA-protein cross linking by simultaneous exposure to acrolein. *Arch. Toxicol.*, **58**, 67-71.
- Le Curieux, F., Marzin, D. and Erb, F. (1993) Comparison of three short-term assays: results on seven chemicals. Potential contribution to the control of water genotoxicity. *Mutat. Res.*, **319**, 223-236. (IARC, 1995から引用)
- Levy, S., Nocentini, S. and Billardon, C. (1983) Induction of cytogenetic effects in human fibroblast cultures after exposure to formaldehyde or X-rays. *Mutat. Res.*, **119**, 309-317. (IARC, 1995から引用)
- Liber, H.L., Benforado, K., Crosby, R.M., Simpson, D. and Skopek, T.R. (1989) Formaldehyde-induced and spontaneous alterations in human hprt DNA sequence and mRNA expression. *Mutat. Res.*, **226**, 31-37. (IARC, 1995から引用)
- Litvinov, N.N., Voronin, V.M. and Kazachkov, V.I. (1984) Concerning the modifying effect of aniline, lead nitrate, carbon tetrachloride and formaldehyde on chemical blastogenesis. *Vopr. Onkol.*, **30**, 56-60 (in Russian). (IARC, 1995から引用)
- Lockhart, C.L. (1972) Control of nematodes in peat with formaldehyde. *Can. Plant Dis. Surv.*, **52**, 104. (IPCS, 2002 から引用)
- Lowe, D.C., Schmidt, U., Ehhalt, D.H. (1981) The tropospheric distribution of formaldehyde, Julich, Kernforschungsanlage GmbH, 100 (Chemie Institut 3: No.1756). (IPCS, 1989から引用)

- Luce, D., Gandeacuterin, M., Leclerc, A., Morcet, J.-F., Brugandegravere, J. and Goldberg, M. (1993) Sinonasal cancer and occupational exposure to formaldehyde and other substances. *Int. J. Cancer*, **53**, 224-231.
- Mackay, D., Paterson, S. and Shiu, W.Y. (1992) Generic models for evaluating the regional fate of chemicals. *Chemosphere*, **24**, 695-717.
- Maibach, H. (1983) Formaldehyde: effects on animal and human skin. In: Gibson, J.E., ed., *Formaldehyde Toxicity*, Washington D.C., Hemisphere, pp. 166-174. (IPCS, 1989から引用)
- Malaka, T. and Kodama, A.M. (1990) Respiratory health of plywood workers occupationally exposed to formaldehyde. *Arch. Environ. Health*, **45**, 288-294. (IPCS, 2002から引用)
- Malorny, G. (1969) Metabolism tests with sodium formate and formic acid in man. *Z. Ernährungswiss.*, **9**, 340-348 (in German). (IPCS, 1989から引用)
- Malorny, G., Rietbrock, N. and Schneider, M. (1965) Oxidation of formaldehyde to formic acid in blood, a contribution to the metabolism of formaldehyde. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.*, **250**, 419-436 (in German). (IPCS, 1989から引用)
- Marks, T.A., Worthy, W.C. and Staples, R.E. (1980) Influence of formaldehyde and Sonacide R (potentiated acid glutaraldehyde) on embryo and fetal development in mice. *Teratology*, **22**, 51-58.
- Marnett, L.J., Hurd, H.K., Hollstein, M.C., Levin, D.E., Esterbauer, H. and Ames, B.N. (1985) Naturally occurring carbonyl compounds are mutagens in *Salmonella* tester strain TA104. *Mutat. Res.*, **148**, 25-34. (IARC, 1995から引用)
- Marsh, G.M., Stone, R.A., Esmen, N.A., Henderson, V.L. and Lee, K. (1996) Mortality among chemical workers in a factory where formaldehyde was used. *Occup. Environ. Med.*, **53**, 613-627. (IPCS, 2002から引用)
- Martin, W.J. (1990) A teratology study of inhaled formaldehyde in the rat. *Reprod. Toxicol.*, **4**, 237-239.
- Masaru, N., Syozo, F. and Saburo, K. (1976) Effects of exposure to various injurious gases on germination of lily pollen. *Environ. Pollut.*, **11**, 181-188. (IPCS, 2002から引用)
- Matanoski, G.M. (1989) Risks of pathologists exposed to formaldehyde. National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, Ohio. pp. 45 (PB91-173682). (IPCS, 2002から引用)
- Maurice, F., Rivory, J.-P., Larsson, P.H., Johansson, S.G.O. and Bousquet, J. (1986) Anaphylactic shock caused by formaldehyde in a patient undergoing long-term hemodialysis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **77**, 594-597. (IPCS, 2002から引用)
- McKim, J.M., Anderson, R.L., Benoit, D.A., Spehar, R.L., and Stokes, G.N. (1976) Effects of pollution on freshwater fish. *J. Water Pollut. Control. Fed.*, **48**, 1544-1620.
- McMartin, K.E., Martin-Amat, G., Noker, P.E. and Tephly, T.R. (1979) Lack of role for formaldehyde in methanol poisoning in the monkey. *Biochem. Pharmacol.*, **28**, 645-649. (IPCS, 2002から引用)
- Merck (2001) *The Merck Index*, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.

- Merletti, F., Boffetta, P., Ferro, G., Pisani, P., Terracini, B. (1991) Occupation and cancer of the oral cavity or oropharynx in Turin, Italy. *Scandinavian Journal of Work, Environ. Health*, **17**, 248-254. (IPCS, 2002から引用)
- Migliore, L., Ventura, L., Barale, R., Loprieno, N., Castellino, S. and Pulci, R. (1989) Micronuclei and nuclear anomalies induced in the gastro-intestinal epithelium of rats treated with formaldehyde. *Mutagenesis*, **4**, 327-334. (IARC, 1995から引用)
- Miretskaya, L.M. and Shvartsman, P.Y. (1982) Studies of chromosome aberrations in human lymphocytes under the influence of formaldehyde. 1. Formaldehyde treatment of lymphocytes *in vitro*. *Tsitologiya*, **24**, 1056-1060 (in Russian). (IARC, 1995から引用)
- Monticello, T.M., Miller, F.J. and Morgan, K.T. (1991) Regional increases in rat nasal epithelial cell proliferation following acute and subchronic inhalation of formaldehyde. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **111**, 409-421.
- Monticello, T.M., Morgan, K.T., Everitt, J.I. and Popp, J.A. (1989) Effects of formaldehyde gas on the respiratory tract of rhesus monkeys. Pathology and cell proliferation. *Am. J. Pathol.*, **134**, 515-527. (IPCS, 2002から引用)
- Monticello, T.M., Swenberg, J.A., Gross, E.A., Leininger, J.R., Kimbell, J.S., Seikop, S., Star, T.B., Gibson, J.E. and Morgan, K.T. (1996) Correlation of regional and nonlinear formaldehyde-induced nasal cancer with proliferating populations of cells. *Cancer Research*, **56**, 1012-1022.
- Morgan, K.T., Patterson, D.L. and Gross, E.A. (1986a) Responses of the nasal mucociliary apparatus of F-344 rats to formaldehyde gas. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **82**, 1-13.
- Morgan, K.T., Gross, E.A. and Patterson, D.L. (1986b) Distribution, progression, and recovery of acute formaldehyde-induced inhibition of nasal mucociliary function in F-344 rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **86**, 448-456.
- Morgan, K.T., Jiang, X.-Z. Starr, T.B. and Kerns, W.D. (1986c) More precise localization of nasal tumors associated with chronic exposure of F-344 rats to formaldehyde gas. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **82**, 264-271.
- Natarajan, A.T., Darroudi, F., Bussman C.J.M. and van Kesteren-van Leeuwen. A.C. (1983) Evaluation of the mutagenicity of formaldehyde in mammalian cytogenetic assays *in vivo* and *in vitro*. *Mutat. Res.*, **122**, 355-360.
- Neely, W.B. (1964) The metabolic fate of formaldehyde-¹⁴C intraperitoneally administered to the rat. *Biochem. Pharmacol.*, **13**, 1137-1142. (IPCS, 1989から引用)
- Nijboer, L. (1984) Residues of formaldehyde in foodstuffs., Groningen, Keuringsdienst van Waren. (Internal Report No.84.49) (IPCS, 1989から引用)
- Nijboer, L. (1985) Residues of formaldehyde in foodstuffs., Groningen, Keuringsdienst van Waren. (Internal Report No.85.05) (IPCS, 1989から引用)
- Nishioka, H. (1973) Lethal and mutagenic action of formaldehyde in Hcr+ and Hcr. strains of *Escherichia coli*. *Mutat. Res.*, **17**, 261-265. (IARC, 1995から引用)
- NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library,

- Gaithersburg, MD.
- Norton, L.A. (1991) Common and uncommon reactions to formaldehyde-containing nail hardeners. *Semin. Dermatol.*, **10**, 29-33.
- NRC (1980) Formaldehyde: An assessment of its health effects, Washington, D.C., National Research Council (Report NAS/ACT/P-881A).
- Nuccio J, Seaton PJ, Kieber RJ (1995) Biological production of formaldehyde in the marine environment. *Limnology and oceanography*, 40(3), 521-527. (IPCS,2002から引用)
- Obe, G. and Beek, B. (1979) Mutagenic activity of aldehydes. *Drug Alcohol Depend.*, **4**, 91-94. (IPCS, 1989から引用)
- O'Connor, P.M. and Fox, B.W. (1987) Comparative studies of DNA cross-linking reactions following methylene dimethanesulphonate and its hydrolytic product, formaldehyde. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **19**, 11-15. (IARC, 1995から引用)
- O'Donovan, M.R. and Mee, C.D. (1993) Formaldehyde is a bacterial mutagen in a range of Salmonella and Escherichia indicator strains. *Mutagenesis*, **8**, 577-581. (IARC, 1995から引用)
- OECD/UNEP/WHO/ILO (2001) Formaldehyde. Screening Information Data Set (SIDS).
- Olsen, J.H. and Asnaes, S. (1986) Formaldehyde and the risk of squamous cell carcinoma of the sinonasal cavities. *Br. J. Ind. Med.*, **43**, 769-774.
- Overman, O. (1985) Absence of embryotoxic effects of formaldehyde after percutaneous exposure in hamsters. *Toxicol. Lett.*, **24**, 107-110.
- Partanen, T. (1993) Formaldehyde exposure and respiratory cancer: a meta-analysis of the epidemiologic evidence. *Scand. J. Work Environ. Health*, **19**, 8-15.
- Partanen, T., Kauppinen, T., Hernberg, S., Nickels, J., Luukkonen, R., Hakulinen, T. and Pukkala, E. (1990) Formaldehyde exposure and respiratory cancer among woodworkers and an update. *Scand. J. Work Environ. Health*, **16**, 394-400.
- Persson, L. (1973) Studies on the influence of lime, formalin, formic acid and ammonium persulphate on the eggs and larvae of *Ostertagia ostertagi* and *Cooperia oncophora* in liquid cattle manure. *Zentralbl. Veterinaermed.*, **20**, 729-740. (IPCS, 2002 から引用)
- Pool, B.L., Frei, E., Plesch, W.J., Romruen, K. and Wiessler, M. (1984) Formaldehyde as a possible mutagenic metabolite of N-nitrodimethylamine and of other agents which are suggested to yield non-alkylating species in vitro. *Carcinogenesis*, **5**, 809-814. (IARC, 1995から引用)
- Ragan, D.L. and Boreiko, C.J. (1981) Initiation of C3H/10T1/2 cell transformation by formaldehyde. *Cancer Lett.*, **13**, 325-331. (IARC, 1995から引用)
- Ratnayake, W.E. (1970) Studies on the relationship between induced crossing-over and mutation in *Drosophila melanogaster*. *Mutat. Res.*, **9**, 71-83. (IARC, 1995から引用)
- Reardon, I.S. and Harrell, R.M. (1990) Acute toxicity of formalin and copper sulfate to striped bass fingerlings held in varying salinities. *Aquaculture*, **87**, 255-270.
- Reinhardt TE (1991) Monitoring of firefighter exposure to air toxins at prescribed burns of forest and range biomass. Portland, OR, US Department of Agriculture, Forest Service, Pacific Northwest Research Station, 8pp. (Research Paper PNW-RP-441) (IPCS, 2002から引用)

- Reuzel, P.G.J., Wilmer, J.W.G.M., Woutersen, R.A., Zwart, A., Rombout, P.J.A. and Feron, V.J. (1990) Interactive effects of ozone and formaldehyde on the nasal respiratory lining epithelium in rats. *J. Toxicol. Environ. Health*, **29**, 279-292.
- Rietbrock, N. (1969) Kinetics and pathways of methanol metabolism. *Exp. Pathol. Pharmacol.*, **263**, 88-105 (in German). (IPCS, 2002から引用)
- Ritchie, I.M. and Lehnen, R.G. (1987) Formaldehyde-related health complaints of residents living in mobile and conventional homes. *Am. J. Public Health*, **77**, 323-328. (IPCS, 2002から引用)
- Ross, J.S., Rycroft, J.G. and Cronin, E. (1992) Melamine-formaldehyde contact dermatitis in orthopaedic practice. *Contact Dermatitis*, **26**, 203-204. (IPCS, 2002から引用)
- Ross, W.E., McMillan, D.R. and Ross, C.F. (1981) Comparison of DNA damage by methylmelamines and formaldehyde. *J. Natl Cancer Inst.*, **67**, 217-221. (IARC, 1995から引用)
- Roush, G.C., Walrath, J., Stayner, L.T., Kaplan, S.A., Flannery, J.T. and Blair, A. (1987) Nasopharyngeal cancer, sinonasal cancer, and occupations related to formaldehyde: A case-control study. *J. Natl. Cancer Inst.*, **79**, 1221-1224.
- Rusch, G.M., Clay, J.J., Rinehart, W.E., (1983) A 26-week inhalation toxicity study with formaldehyde in the monkey, rat and hamster. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **68**, 329-343.
- Saillenfait, A.M., Bonnet, P. and de Ceaurriz, J. (1989) The effects of maternally inhaled formaldehyde on embryonal and foetal development in rats. *Food Chem. Toxicol.*, **8**, 545-548.
- Saladino, A.J., Willey, J.C., Lechner, J.F., Grafstrom, R.C., LaVeck, M. and Harris, C.C. (1985) Effects of formaldehyde, acetaldehyde, benzoyl peroxide, and hydrogen peroxide on cultured normal human bronchial epithelial cells. *Cancer Res.*, **45**, 2522-2526. (IARC, 1995から引用)
- Sauder, L.R., Chatham, M.D. Green, D.J. and Kulle, T.J. (1986) Acute pulmonary response to formaldehyde exposure in healthy nonsmokers. *J. Occup. Med.*, **28**, 420-424. (IPCS, 2002から引用)
- Sauder, L.R., Green, D.J. Chatham, M.D. and Kulle, T.J. (1987) Acute pulmonary response of asthmatics to 3.0 ppm formaldehyde. *Toxicol. Ind. Health*, **3**, 569-578. (IPCS, 2002から引用)
- Schachter, E.N., Witek, T.J. Jr., Brody, D.J., Tosun, T., Beck, G.J. and Leaderer, B.P. (1987) A study of respiratory effects from exposure to 2.0 ppm formaldehyde in occupationally exposed workers. *Environ. Res.*, **44**, 188-205. (IPCS, 2002から引用)
- Schachter, E.N., Witek, T.J. Jr., Tosun, T., Leaderer, B.P. and Beck, G.J. (1986) A study of respiratory effects from exposure to 2 ppm formaldehyde in healthy subjects. *Arch. Environ. Health*, **41**, 229-239. (IPCS, 2002から引用)
- Schmid, E., GandOuml Ggelmann, W. and Bauchinger, M. (1986) Formaldehyde-induced cytotoxic, genotoxic, and mutagenic response in human lymphocytes and *Salmonella typhimurium*. *Mutagenesis*, **1**, 427-431. (IARC, 1995から引用)
- Schneider, B.A. (1979) Toxicology handbook: Mammalian and aquatic data. Book 1: Toxicology data, Washington, D.C., U.S. Environmental Protection Agency (Report No. EPA-540/9-79-003A. NTIS PB-80-196876). (IPCS, 1989 から引用)
- Sellakumar, A.R., Snyder, C.A., Solomon, J.J. and Albert, R.E. (1985) Carcinogenicity of

- formaldehyde and hydrogen chloride in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **81**, 401-406.
- Skog, E. (1950) A toxicological investigation of lower aliphatic aldehydes. I. *Acta pharmacol.*, **6**, 299-318. (IPCS, 2002から引用)
- Snyder, R.D. and Van Houten, B. (1986) Genotoxicity of formaldehyde and an evaluation of its effects on the DNA repair process in human diploid fibroblasts. *Mutat. Res.*, **165**, 21-30. (IPCS, 2002から引用)
- Soffritti, M., Maltoni, C., Maffei, F. and Biagi, R. (1989) Formaldehyde: an experimental multipotential carcinogen. *Toxicol. Ind. Health*, **5**, 699-730.
- Spencer, A.B. and Colonna, G.R. (2002) *Fire Protection Guide to Hazardous Materials*, 13th ed., National Fire Protection Association, Quincy, MA.
- Sram, R.J. (1970) The effect of storage on the frequency of dominant lethals in *Drosophila melanogaster*. *Mol. Gen. Genet.*, **106**, 286-288. (IARC, 1995から引用)
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) *AopWin Estimation Software*, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) *BcfWin Estimation Software*, ver. 2.14, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) *KowWin Estimation Software*, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) *PcKocWin Estimation Software*, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) *PhysProp Database*, North Syracuse, NY.
(<http://esc.syrres.com./interkow/physdemo.htm> から引用)
- Stayner, L.T., Elliott, L., Blade, L., Keenlyside, R. and Halperin, W. (1988) A retrospective cohort mortality study of workers exposed to formaldehyde in the garment industry. *Am. J. Ind. Med.*, **13**, 667-681. (IPCS, 2002から引用)
- Stenton, S.C. and Hendrick, D.J. (1994) Formaldehyde. *Immunology and allergy clinics of North America*, **14**, 635-657.
- Sterling, T.D. and Weinkam, J.J. (1994) Mortality from respiratory cancers (including lung cancer) among workers employed in formaldehyde industries. *American Journal of Industrial Medicine*, **25**, 593-602. (IPCS, 2002 から引用)
- Strittmatter, P. and Ball, E.G. (1955) Formaldehyde dehydrogenase, a glutathione-dependent enzyme system. *J. Biol. Chem.*, **213**, 445-461. (IPCS, 1989から引用)
- Stroup, N.E., Blair, A. and Erikson, G.E. (1986) Brain cancer and other causes of death in anatomists. *J. Natl. Cancer Inst.*, **77**, 1217-1224.
- Suruda, A., Schulte, P., Boeniger, M., Hayes, R.B., Livingston, G.K., Steenland, K., Stewart, P., Herrick, R., Douthit, D. and Fingerhut, M.A. (1993) Cytogenetic effects of formaldehyde exposure in students of mortuary science. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, **2**, 453-460.
- Swenberg, J.A., Gross, E.A., Martin, J. and Popp, J.A. (1983) Mechanisms of formaldehyde toxicity. In: Gibson, J.E., ed., *Formaldehyde toxicity*. Hemisphere Publishing, Washington, D.C., pp.

- 132-147. (IPCS, 2002から引用)
- Swenberg, J.A., Gross, E.A., Martin, J. and Randall, H.A. (1986) Localization and quantitation of cell proliferation following exposure to nasal irritants. In: C.S. Barrow (ed.), Toxicology of the nasal passages. Hemisphere Publishing, Washington, D.C., pp. 291-300. (IPCS, 2002から引用)
- Takahashi, K., Morita, T. and Kawazoe, Y. (1985) Mutagenic characteristics of formaldehyde on bacterial systems. *Mutat. Res.*, **156**, 153-161.
- Takahashi, M., Hasegawa, R., Furukawa, F., Toyoda, K., Sato, H. and Hayashi, Y. (1986) Effects of ethanol, potassium metabisulfite, formaldehyde and hydrogen peroxide on gastric carcinogenesis in rats after initiation with N-methyl-N'-L-nitro-N-nitrosoguanidine. *Jpn. J. Cancer Res.*, **77**, 118-124.
- Tarkowski, M and Gorski, P (1995) Increased IgE antiovalbumin level in mice exposed to formaldehyde. *Int. Allergy Immun.*, **160**, 422-424. (IPCS, 2002から引用)
- Thomson, E.J., Shackleton, S. and Harrington, J.M. (1984) Chromosome aberrations and sister-chromatid exchange frequencies in pathology staff occupationally exposed to formaldehyde. *Mutat. Res.*, **141**, 89-93.
- Til, H.P., Woutersen, R.A. and Feron, V.J. (1988) Evaluation of the oral toxicity of acetaldehyde and formaldehyde in a 4-week drinking water study in rats. *Food Chem. Toxicol.*, **26**, 447-452. (IPCS, 2002から引用)
- Til, H.P., Woutersen, R.A., Feron, V.J., Hollanders, V.H.M. and Falke, H.E. (1989) Two-year drinking-water study of formaldehyde in rats. *Food Chem. Toxicol.*, **27**, 77-87.
- Tisler, T. and Zagorc-Koncan, J. (1997) Comparative assessment of toxicity of phenol, formaldehyde and industrial wastewater to aquatic organisms. *Water Air soil Pollut*, **97**, 315-322.
- Titenko-Holland, N., Levine, A.J., Smith, M.T., Quintann, P.J.E., Boeniger, M., Hayes, R., Suruda, A. and Schulte, P. (1996) Quantification of epithelial cell micronuclei by fluorescence in situ hybridization (FISH) in mortuary science students exposed to formaldehyde. *Mutat. Res.*, **371**, 237-248.
- Tobe, M., Naito, K. and Kurokawa, Y. (1989) Chronic toxicity study on formaldehyde administered orally to rats. *Toxicology*, **56**, 79-86.
- Tsuchiya, S., Kondo, M., Okamoto, K. and Takase, Y. (1985) The cumulative contact enhancement test. *Curr. Prob. Dermatol.*, **14**, 208-219. (IPCS, 1989から引用)
- Uotila, L. and Koivusalo, M. (1974a) Formaldehyde dehydrogenase from human liver. Purification, properties, and evidence for the formation of glutathione thiol esters by the enzyme. *J. Biol. Chem.*, **249**, 7653-7663.
- Uotila, L. and Koivusalo, M. (1974b) Purification and properties of S-formylglutathione hydrolase from human liver. *J. Biol. Chem.*, **249**, 7664-7672.
- Upreti, R.K., Farooqui, M.Y.H., Ahmed, A.E. and Ansari, G.A.S. (1987) Toxicokinetics and molecular interaction of [¹⁴C]-formaldehyde in rats. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **16**, 263-273.
- U.S. EPA (1988) Recommendations for and documentation of Biological values for use in risk assessment. EPA/600/6-87/008, PB88-179874.

- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2002a) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用).
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2002b) ECOTOX (ECOTOXicology) database (<http://www.epa.gov/ecotox/>から引用).
- U.S. NLM, U.S. 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)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2001) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program, 9th Report on Carcinogens Revised January 2001.
- Van Heerden, E., Van Vuren, J.H.J and Steyn, G.J. (1995) LC50 determination for malachite green and formaline on rainbow trout (*onchorhynchus mykiss*) juvenils. *Water S.A.*, **21**, 87-94.
- Vargova, M., Janota, S., Karellova, J., Barancokova, M. and Sulcova, M. (1992) Analysis of the health risk of occupational exposure to formaldehyde using biological markers. *Analysis*, **20**, 451-454.
- Vasudeva, N. and Anand, C. (1996) Cytogenetic evaluation of medical students exposed to formaldehyde vapor in the gross anatomy dissection laboratory. *J. Am. Coll. Health*, **44**, 177-179.
- Vaughan, T.L., Strader, C., Davis, S. and Daling, J.R. (1986a) Formaldehyde and cancers of the pharynx, sinus and nasal cavity: I. Occupational exposures. *Int. J. Cancer*, **38**, 677-683.
- Vaughan, T.L., Strader, C., Davis S. and Daling, J.R. (1986b) Formaldehyde and cancers of the pharynx, sinus and nasal cavity: II. Residential exposures. *Int. J. Cancer*, **38**, 685-688.
- Verschueren, K. (2001) Handbook of Environmental Data on Organic chemicals, 4th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY.
- Vincenzi, C., Guerra, L., Peluso, A.M. and Zucchelli, V. (1992) Allergic contact dermatitis due to phenol-formaldehyde resins in a kneeguard. *Contact Dermatitis*, **27**, 54. (IPCS, 2002 から引用)
- Wantke, F., Hemmer, W., Haglmuller, T., Gotz, M. and Jarisch, R. (1995) Anaphylaxis after dental treatment with a formaldehyde-containing tooth filling material. *Allergy*, **50**, 274-276. (IPCS, 2002から引用)
- Ward, J.B. Jr., Hokanson, J.A., Smith, E.R., Chang, L.W., Pereira, M.A., Whorton, E.B. Jr. and Legator, M.S. (1984) Sperm count, morphology and fluorescent body frequency in autopsy service workers exposed to formaldehyde. *Mutat. Res.*, **130**, 417-424. (IARC, 1995から引用)
- Weber-Tschopp, A., Fischer, T. and Grandjean, E. (1977) Irritating effects of formaldehyde (HCHO) in man. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **39**, 207-218 (in German). (IARC, 1995から引用)
- Wellborn, T.L. (1969) Toxicity of nine therapeutic and herbicidal compounds to striped bass. *Prog. Fish Cult.*, **31**, 27-32.
- West, S., Hildesheim, A. and Dosemeci, M. (1993) Non-viral risk factors for nasopharyngeal carcinoma in the Philippines: Results from a case-control study. *Int. J. Cancer*, **55**, 722-727. (IPCS, 2002から引用)
- WHO Regional Office for Europe (2001) Air quality guidelines second edition, Chapter 5.8 Formaldehyde. (http://www.euro.who.int/air/activities/20050223_4 から引用)

- Willford, W.A (1966) Toxicity of 22 therapeutic compounds to six fishes. In: *Investigations in fish control*, No. 18, Washington, D.C., U.S. Department of the Interior, Bureau of Sport, Fisheries and Wildlife, pp. 1-10 (Resource Publication 35). (IPCS, 1989 から引用)
- Wilmer, J.W., Appelman, L.M. and Woutersen, R.A. (1986) Subchronic (13-week) inhalation toxicity study of formaldehyde in male rats: 8- hour continuous versus 8-hour intermittent exposures, Zeist, Netherlands, CIVO Institutes Inc., pp. 1-35 (Report No. V86.361/250283). (IPCS, 1989 から引用)
- Witek, T.J. Jr., Schachter, E.N., Tosun, T., Beck, G.J. and Leaderer, B.P. (1987) An evaluation of respiratory effects following exposure to 2.0 ppm formaldehyde in asthmatics: lung function, symptoms, and airway reactivity. *Arch. Environ. Health*, **42**, 230-237. (IPCS, 2002から引用)
- Wortley, O., Vaughan, T.L., Davis, S., Morgan, M.S. and Thomas, D.B. (1992) A case-control study of occupational risk factors for laryngeal cancer. *British J. Industrial Medicine*, **49**, 837-844. (IPCS, 2002から引用)
- Woutersen, R.A., Appelman, L.M., Wilmer, J.W.G.M., Falke, H.E. and Feron, V.J. (1987) Subchronic (13-week) inhalation toxicity study of formaldehyde in rats. *J. Appl. Toxicol.*, **7**, 43-49.
- Woutersen, R.A., van Garderen-Hoetmer, A., Bruijntjes, J.P., Zwart, A. and Feron, V.J. (1989) Nasal tumours in rats after severe injury to the nasal mucosa and prolonged exposure to 10 ppm formaldehyde. *J. Appl. Toxicol.*, **9**, 39-46.
- Yager, J.W., Cohn, K.L., Spear, R.C., Fisher, J.M. and Morse, L. (1986) Sister-chromatid exchanges in lymphocytes of anatomy students exposed to formaldehyde-embalming solution. *Mutat. Res.*, **174**, 135-139. (IPCS, 2002から引用)
- Yamada H, Matsui S (1992) Formation characteristics of formaldehyde and the formaldehyde precursors which release formaldehyde through thermal decomposition in water. *Water science and technology*, 25(11), 371-378. (IPCS, 2002から引用)
- Ying, C.J., Yan, W.S., Zhao, M.Y., Ye, X.L., Xie, H., Yin, S.Y. and Zhu, X.S. (1997) Micronuclei in nasal muscosa, oral muscosa and lymphocytes in students exposed to formaldehyde vapor in anatomy class. *Biomedical Environ. Sciences*, **10**, 451-455.
- Zimmermann, P.R., Chatfield, R.B., Fishman, J., Crutzen, P.J., & Hanst, P.L. (1978) Estimates on the production of CO and H₂ from the oxidation of hydrocarbon emissions from vegetation. *Geophys. Res. Lett.*, **5**, 679-682 (IPCS, 1989から引用)
- Zwart, A., Woutersen, R.A., Wilmer, J.W.G.M., Spit, B.J. and Feron, V.J. (1988) Cytotoxic and adaptive effects in rat nasal epithelium after 3-day and 13-week exposure to low concentrations of formaldehyde vapour. *Toxicology*, **51**, 87-99.
- 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 年度通商産業省委託研究.
- 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_idx4.htm, http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home に記載あり)

化学物質評価研究機構 (2003) 調査資料 (未公表).

環境省 (2002a) 平成 13 年度 地方公共団体等における有害大気汚染物質モニタリング調査結果
(http://www.env.go.jp/air/osen/mon_h13/index.html から引用).

環境省 (2002b) 水環境中の要調査項目存在状況調査結果 (平成 11 年度調査)
(<http://www.env.go.jp/water/chosa/index.html> から引用).

環境省 (2002c) 化学物質の環境リスク評価, 第 1 巻, ホルムアルデヒド.
(<http://www.env.go.jp/chemi/report/h14-05/index.html> から引用)

環境省 (2003) 環境省請負事業結果報告書, 平成 14 年度水生生物魚類等毒性試験調査 (淡水域魚類)、化学物質評価研究機構.

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 から引用).

経済産業省, 環境省 (2004) 平成 14 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/14_pdf/14todokedegaisanshutudata.htm から引用).

厚生省 (1997) 快適で健康的な住居に関する検討会議「健康住宅関連基準策定専門部会化学物質小委員会報告書 (要旨)」(<http://www1.mhlw.go.jp/houdou/0906/h0613-2.html> から引用).

厚生労働省 (2002) 平成 11 12 年度たばこ煙の成分分析について (概要)
(<http://www.mhlw.go.jp/topics/tobacco/houkoku/seibun.html> から引用).

厚生労働省 (2003) シックハウス (室内空気汚染) 問題に関する検討会 中間報告書 第 6~7 回まとめ (<http://www.mhlw.go.jp/houdou/0107/h0724-1.html> から引用)

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

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/>).

水道技術研究センター (2003) 水道水源における有害化学物質等監視情報ネットワーク (平成 8~14 年度調査) (<http://www.jwrc-net.or.jp/suishitsu/index.html> から引用).

製品評価技術基盤機構 (2003) 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 14 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研究)

製品評価技術基盤機構 (2005) 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 16 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研究)

立野英嗣, 恵花孝昭, 山本優, 浦嶋幸雄, 小塚信一郎, 向原紀彦, 藤田晃三 (1999) 室内空気中のアルデヒド類・ケトン類濃度 (第 1 報) 札幌市衛生研究所年報, 26, 54-58.

通商産業省 (1989) 通商産業広報 (1989 年 12 月 28 日), 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報. (<http://www.nite.go.jp> から引用) [2002 年 10 月]

通商産業省 (1998) 平成 9 年化学工業統計年報.

通商産業省 (1999) 平成 10 年化学工業統計年報.

- 通商産業省 (2000) 平成 11 年化学工業統計年報.
- 経済産業省 (2001) 平成 12 年化学工業統計年報.
- 経済産業省 (2002) 平成 13 年化学工業統計年報.
- 東京都衛生局 (2002) 平成 12 年度室内環境中の揮発性有機化合物等の実態調査結果について
(<http://www.kenkou.metro.tokyo.jp/kankyo/news/h13/presskanshido0108063.html> から引用).
- 東京都衛生研究所 (2002) 化学物質による室内汚染の状況, ホルムアルデヒド・揮発性有機化合物による汚染. (http://www.tokyo-eiken.go.jp/kankyo/indoorair/S4_1.html から引用)
- 日本化学工業協会 (2002) (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).
- 日本産業衛生学会 (2002) 許容濃度等の勧告, 産衛誌, **44**, 140-164.
- 日本食品分析センター (2000) 平成 11 年度食事からの化学物質暴露量に関する調査報告書 (環境庁委託報告書).
- 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** (2), 100 ~ 115.
- 吉田俊明, 安藤剛, 松永一朗 (2001) 住居空气中ホルムアルデヒドおよび揮発性有機化合物の季節変動, 大阪府立公衆衛生研究所研究報告,**39** (<http://www.iph.pref.osaka.jp/>から引用).

化学物質の初期リスク評価書

No.71 ホルムアルデヒド

作成経緯

2003年3月	初期リスク評価書作成指針 Ver.3.0 に基づき原案作成
2003年10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17回安全評価管理小委員会 審議了承
2004年7月	初期リスク評価指針 Ver.1.0 ^{注)} に基づく修正、及び新たな情報の追加
2005年2月	有害性評価部分：初期リスク評価指針 Ver.1.0 ^{注)} に基づく修正、新たな情報の追加のため、経済産業省 化学物質審議会管理部・審査部会 第21回安全評価管理小委員会 再審議了承
	注)「初期リスク評価作成指針」を平成15年度に「初期リスク評価指針」として作成し直したため、Ver.1.0とした。
2006年2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)

神戸女学院大学人間科学部

川 合 真一郎

ヒト健康への影響 (8章)

国立医薬品食品衛生研究所

安全性生物試験研究センター

廣 瀬 雅 雄

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

石 井 聡 子

林 浩 次

三 浦 千 明

独立行政法人 製品評価技術基盤機構

平 井 祐 介

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

住所 〒151-0066 東京都渋谷区西原 2-49-10

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