

二硫化炭素**[CAS No.75-15-0]****測定対象 尿中 2- ジチオチアゾリジン -4- カルボ
キシル酸****生物学的許容値 0.5 mg /g · Cr****試料採取時期 作業終了時 (ただし, アブラナ科植
物を摂取しない時期)****1. 物理化学的性質ならびに用途**

常温では気化しやすい無色の気体。融点 -111.5℃, 沸点 46.5℃, 飽和蒸気圧 48.2 kPa [≒ 362 mmHg (25℃, 1 気圧)]¹⁾。分子量 76.14。

ビスコース・レーヨン用溶剤, ゴム加硫促進剤などの用途がある²⁾。

2. 吸収, 代謝, 分布, 蓄積, 排泄

二硫化炭素は蒸気が呼吸器・皮膚³⁻⁴⁾のいずれからも吸収される。

体内ではグルタチオン抱合その他の抱合反応を受

け代謝物の一部は尿中に2-ジチオチアゾリジン-4-カルボキシル酸 (2-dithiothiazolidine-4-carboxylic acid: TTCA) として排泄される⁵⁾。

体外への排泄は早く⁶⁾, 尿中 TTCA の生物学的半減期は約4時間⁷⁾である。高濃度 (35-45 ppm) 曝露では蓄積が観察されている⁸⁾が, 6-11 ppm の職場では週末に向かった蓄積は無い⁹⁾。

3. 曝露と生物学的指標との関係

ヒトでの二硫化炭素代謝に関する研究はきわめて初期から行われている¹⁰⁾。しかし過去の高濃度曝露職場で行われた二硫化炭素曝露-TTCA 排泄についての研究 (例えば Rosier *et al.*¹¹⁾, 最高 58 ppm; Riihimäki *et al.*¹²⁾, 最高 16 ppm) では曝露-排泄間に直線関係が存在することは示しているが 1 ppm 曝露に対応する尿中 TTCA 濃度を求めるには適していない。この目的に適した研究として Meuling *et al.*¹³⁾ と Drexler *et al.*¹⁴⁾ の2報告が得られた。

Meuling *et al.*¹³⁾ はビスコース・レーヨン工場勤務者 29 名 (性別不明) の 8 時間作業中平均二硫化炭素曝露濃度 (拡散型個人サンプラー使用) の対数値と作業終了時尿中 TTCA 濃度の対数値の間に下記の直線関係を得た。

$$\log \text{TTCA (mmol/mol cr)} = -1.10 + 0.84 \log [\text{CS}_2 \text{ (mg/m}^3\text{)}]$$

CS_2 1 ppm = 3.13 mg/m³, TTCA 1 mol/mol cr = 1.4 mg/g·cr (cr: クレアチニン) を用いて 1 ppm の CS_2 に対応する TTCA 濃度を求めると 0.29 mg/g·cr を得る。

Drexler *et al.*¹⁴⁾ はビスコース・レーヨン工場に勤務する 363 名の男子労働者より作業終了時尿中 TTCA 濃度と作業中曝露平均濃度 (拡散型個人サンプラー使用) との関係を探り 回帰直線として 次の式を得た。

$$\text{TTCA (mg/g·cr)} = 0.59 + [0.315 \times \text{CS}_2 \text{ (ppm)}]$$

この式に二硫化炭素 1 ppm を代入すると TTCA = 0.905 mg/g·cr を得る。

我が国のビスコース・レーヨン工場に勤務する男子労働者 432 (Omae *et al.*¹⁵⁾; 1993 年時の値を採用), 432 (Takebayashi *et al.*¹⁶⁾), 432 (Takebayashi *et al.*¹⁷⁾), 217 名 (Nishiwaki *et al.*¹⁸⁾) を対象にした調査によれば二硫化炭素曝露 8 時間曝露平均値 (拡散型サンプラー使用) (幾何平均値) はそれぞれ 3.36, 4.4 (中央値), 5.0, 4.9 ppm。作業終了時尿中 TTCA 濃度は 3.42, 1.61 (中央値), 1.6, 1.6 mg/g·cr と報告されていて, 二硫化炭素濃度と TTCA 濃度の間に比例関係を想定すると二硫化炭素 1 ppm に対応する TTCA 濃度はそれぞれ 0.40, 0.37, 0.33, 0.33 mg/g·cr と算出される。これらのうち Takebayashi *et al.*¹⁶⁾, Takebayashi *et al.*¹⁷⁾ と Nishiwaki *et al.*¹⁸⁾ の調査対象は基本的には同一集団

であるため, 被験者数のもっとも多い Takebayashi *et al.*¹⁶⁾ の調査に基づく 0.37 と Omae *et al.*¹⁵⁾ の 0.47 を採用することとした。

Korinth *et al.*¹⁹⁾ はビスコースレーヨン工場で二硫化炭素 6.04 ppm (中央値) の曝露を受けている作業員 325 名 (性別不明) の尿中 TTCA 濃度として 1.14 mg/g·cr (中央値) を報告した。この値から 1 ppm 曝露に対する TTCA 濃度として 0.19 mg/g·cr が算出される。

Shih *et al.*⁹⁾ がビスコース・レーヨン工場に勤務する作業員を対象に行った調査のうち 8 時間勤務者 5 名 (性別不明) の時間荷重曝露濃度 (活性炭管法) の算術平均値は 6.30 mg/m³ (=2 ppm), 作業終了時の尿中 TTCA 濃度は 3.24 mg/g·cr と報告されている。二硫化炭素濃度 1 ppm に対応する TTCA 濃度として 1.6 mg/g·cr が算出されるが, 気中濃度の測定法が異なる。

二硫化炭素 1 ppm に対応する作業終了時尿中 TTCA 濃度 (mg/g·cr) として値の近似する Meuling *et al.*¹³⁾ による 0.29 mg/g·cr, Drexler *et al.*¹⁴⁾ の 0.905 mg/g·cr, Omae *et al.*¹⁵⁾ の 0.40 mg/g·cr, Takebayashi *et al.*¹⁶⁾ の 0.37 mg/g·cr の算術平均値として 0.491 mg/g·cr を得る。この計算に基づき生物学的許容値として 0.5 mg/g·cr を提案する。

4. 生物学的指標と健康影響との関係

この生物学的許容値 0.5 mg/g·cr は許容濃度 1 ppm に対応する値として設定されている。

5. 測定上の注意

尿中 TTCA 分析には高速液体クロマト法が用いられている²⁰⁻²²⁾。

非曝露者の尿中からは TTCA は検出されない²³⁾。ある種の食品 (例えば キャベツ・レタス・カブラなどの十字花科植物²⁴⁾) を摂取すると尿中に TTCA が排泄される。日本人での研究によれば, 生キャベツ 100 g を摂取すると 1-2 時間後に尿中に 0.02-0.06 mg/時間の TTCA が観察された²⁵⁾。尿中クレアチニン (cr) 排泄を 50 mg/時間と推定するとこの値は 0.4-1.2 mg/g·cr に相当する。また抗酒癖剤であるジスルフィラム (250 mg) の投与を受けた患者の尿からは 0.3-0.4 mg/g·cr の TTCA が検出されている²⁶⁾。皮膚疾患のある人では経皮吸収が高まっていることがある^{27,28)}。

6. 生物学的許容値の提案

許容濃度 1 ppm に対応する値として, 0.5 mg/g·Cr を提案する。

7. 他機関の提案値

ACGIH²⁹⁾ 0.5 mg/g·Cr (2015) [TLV=1 ppm]

DFG³⁰⁾ BAT = 2 mg/g · Cr (2014) [MAK = 5 ppm]

8. 報告の履歴

2015 年度 (新設)

生物学的許容値 尿中 2-ジチオチアゾリジン-4-カルボキシル酸 0.5 mg /g · Cr
試料採取時期 作業終了時 (ただし, アブラナ科植物を摂取しない時期)

文 献

- 1) 製品評価技術基盤機構 CHRIP (Chemical Risk Information Platform) 2015.
- 2) 化学工業日报社. 2015年版 16615 の化学商品 PDF. 東京, 2015.
- 3) Cohen AE, Paulus H, Keenan RGScheel LD. Skin absorption of carbon disulfide vapor in rabbits. *AMA Arch Ind Health* 1958; 17: 164-9.
- 4) Dutkiewicz T, Baranowska B. The significance of absorption of carbon disulfide through the skin in the evaluation of exposure. H. Brieger, J. Teisinger (eds.) *Toxicology of Carbon Disulfide*. Excerpta Medica, Amsterdam, pp. 50-1. 1967.
- 5) Van Doorn R, Leijdekkers CM, Nossent SM, Henderson PT. Excretion of TTCA in human urine after administration of disulfirm. *Toxicol Lett* 1982; 12: 59-64.
- 6) McKee RW, Kiper C, Fountain JH, Riskin AM, Drinker P. Solvent vapor, carbon disulfide. *J Am Med Ass* 1943; 122: 217-22.
- 7) Chang HY, Chou TC, Wang PY, Shih T-S. Biological monitoring of carbon disulfide; kinetics of urinary 2-thiothiazolidine-4-carboxylic acid (TTCA) in exposed workers. *Toxicol Ind Health* 2002; 18: 1-14.
- 8) van Poucke L, van Peteghem, C, Vanhoorne M. Accumulation of carbon disulphide metabolites. *Int Arch Occup Environ Health* 1990; 62: 479-82.
- 9) Shih TS, Chou TC, Chang HY, et al. Accumulation of urinary 2- thiothiazolidine-4-carboxylic acid (TTCA) among workers occupationally exposed to carbon disulfide for 1 week. *Sci Total Environ* 2003; 308: 37-47.
- 10) Teisinger J, Souček B. Absorption and elimination of carbon disulfide in man. *J Ind Hyg Toxicol* 1949; 31: 67-73.
- 11) Rosier J, Vanhoorne M, Grosjean R, Van Der Walle E, Billmont G, Van Peteghem C. Preliminary evaluation of urinary 2- thiothiazolidine-4-carboxylic acid (TTCA) levels as a test for exposure to carbon disulfide. *Int Arch Occup Environ Health* 1982; 51: 159-67.
- 12) Riihimäki V, Kivistö H, Pdltonen K, Peltonen K, Helpiö E, Aitio A. Assessment of exposure to carbon disulfide in viscose production workers from urinary 2-thiothiazolidine-4-carboxylic acid determinations. *Am J Ind Med* 1992; 22: 85-97.
- 13) Meuling WJ, Bragt PC, Braun CL. Biological monitoring of carbon disulfide. *Am J Ind* 1990; 17: 247-54.
- 14) Drexler H, Göen Th, Angerer J, Abou-el-ela, Lehnert G. Carbon disulphide I. External and internal exposure to carbon disulphide of workers in viscose industry.. *Int Arch Occup Environ Health* 1994; 65: 359-65.
- 15) Omae K, Takebayashi T, Nomiyama T, et al. Cross sectional observation of the effects of carbon disulfide on arteriosclerosis in rayon manufacturing workers. *Occup Environ Med* 1998; 55: 468-72.
- 16) Takebayashi T, Nishiwaki Y, Nomiyama T, Uemura T, Yamauchi T, Tanaka S, Sakurai H, Omae K for the Japanese Rayon Worker's Health Study Group. Lack of a relationship between occupational exposure to carbon disulfide and endocrine dysfunction; a six-year study of the Japanese rayon workers. *J Occup Health* 2003; 45: 111-8.
- 17) Takebayashi T, Nishiwaki Y, Uemura T, et al. A six year follow up study of the subclinical effects of carbon disulfide exposure on the cardiovascular system. *Occup Environ Med* 2004; 61: 127-34.
- 18) Nishiwaki Y, Takebayashi T, O'Uchi T, et al. Six-year observational cohort study of the effect of carbon disulfide on brain MRI in rayon manufacturing workers. *Occup Environ Med* 2004; 61: 225-32.
- 19) Korinath G, G Göen T, Ulm K, Heardt R, Hubman M, Drexler H. Cardiovascular function of workers exposed to carbon disulphide. *Int Arch Occup Environ Health* 2003; 76: 81-5.
- 20) Ogata M, Taguchi T. Determination of rinary 2-thiothiazolidine-4-carboxylic acid by automated high performance liquid chromatography, as an index of carbon disulfide exposure. *Ind Health* 1989; 27: 31-5.
- 21) Simon P, Nicot T. Auromated column-switching high-pergormance liquid chromatography for 2-thiothiazolidine-4-carboxylic acid in urine. *Sci Total Environ* 1993; 620: 47-53.
- 22) Amarnath V, Amarnath K, araham DG, Valentine H, Zhang J, Valentine WM. Identification of a new urinary metabolite of carbon disulfide using an improved method for determination of 2-dithiothiazolidine-4-carboxylic acid. *Chem Res Toxicol* 2001; 14: 1277-83.
- 23) Tan X, Wang F, Bi Y, et al. The cross-sectional study of the health effects of occupational exposure to carbon disulfide in Chinese viscose plant. *Environ Toxicol* 2001; 6: 377-82.
- 24) Simon P, Nicot T, Dieudonne M. Dietary habits, a non-negligible source of 2-dithiothiazolidine-4-carboxylic acid and possible overestimation of carbon disulfide exposure. *Arch Occup Environ Health* 1994; 66: 85-90.
- 25) Kikuchi Y, Uemura T, Yamauchi T, et al. Urinary excretion of TTCA after intake of brasicca vegetables. *J Occup Health* 2002; 44: 151-5.
- 26) Van Doorn R, Delbressine LP, Leijdekkers CM, Vertin PG, Henderson PT Identification and determination of 2-thiothiazolidine-4-carboxylic acid in urine of workers

- exposed to carbon disulfide. Arch Toxicol 1981; 47: 51-8.
- 27) Drexler H, Göen Th, Angerer J. Carbon disulphide II. Investigation on the uptake of CS₂ and the excretion of its metabolite 2-thiothiazolidine-4-carboxylic acid after occupational exposure. Int Arch Occup Environ Health 1995; 67: 5-10.
- 28) Chou T-C, Shih T-S, Sheu H-M, Chang S-J, Huang C-C, Chang H-Y. The effect of personal factors on the relationship between carbon disulfide exposure and urinary 2-thiothiazolidine-4-carboxylic acid in rayon manufacturing workers. Sci Total Environ 2004; 322: 51-62.
- 29) American Conference of Governmental Industrial Hygienists. 2014 TLVs[®] and BEIs[®], ACGIH, Cincinnati OH, USA, 2014.
- 30) Deutsche Forschungsgemeinschaft. List of MAK and BAT Values 2014, Wiley-VCH, Mannheim, Germany, 2014.