

感作性分類基準（暫定）の提案理由

平成 22 年 5 月 26 日
日本産業衛生学会
許容濃度等に関する委員会

従来の分類では、人間における疫学研究および症例報告の情報を基に化学物質を 2 群に分類してきた。これは、人間への感作性を問題にした場合に極めて直接的な分類根拠であり、動物実験の結果の取り扱いにおいて常に問題となる、人間への外挿の不確実性を考慮する必要がなく、簡便で合理的な分類基準である。しかしながら、一方で近年の動物を用いる試験手法は大きな進歩をとげた。それにより明らかになってきた人間での試験結果との相関に関する報告をみた場合、限られた物質のデータではあるが、動物実験の結果と人間の結果に、従来の定性的相関に加え、定量的相関もあることが示唆されている。更に、原理の異なる複数の試験手法が確立されたことにより、ひとつの化学物質に対して、多面的な考察を行うことも可能となった。一方、呼吸器感作性に関しては、これまでのところ公的に認められた、確立した試験手法はない。しかしながら、動物においても呼吸器アレルギー反応は検出されている。皮膚感作性試験と比較して、評価された物質の種類が少なく、比較しうるヒトでの情報も少ないことから、現時点で評価に値する試験手法を特定はできないが、逆にすべてを棄却することも適当ではないと判断した。即ち、皮膚感作性および呼吸器感作性のいずれにおいても、化学物質の人間に対する感作性を、動物実験の結果をもとに予測することは、科学的にみて十分根拠があり、労働災害の予防の立場からも望ましいと判断した。

以上の基本的立場から、人間における皮膚感作性及び呼吸器感作性の予測における動物実験の情報の利用について、以下に提案する。今回は、あくまで人間に対する感作性の分類という観点から、従来の第 1 群の判断基準は変更しないが、皮膚感作性に関しては確立した動物実験法があるため第 3 群の判断基準に動物実験を取り入れた。呼吸器感作性に関しては、評価に値する結果を得るための、動物実験法の基準を示す形で、第 3 群の判断基準に取り入れた。第 1 群は人間に対して明らかに、第 2 群は人間に対しておそらく感作性がある物質で、第 3 群は動物試験などにより人間に対して感作性が懸念される物質である。

感作性物質リストは感作性の強さによってではなく、その確からしさによって分類したものであり、専門家が文献的考察を行って決めるものである。また本分類で感作性ありと分類されないことは、感作性がないというこ

と同意ではない。許容濃度の表に掲載されている全ての物質を調べたわけではない。掲載されている許容濃度値は感作を必ずしも考慮したものではない。

本分類の参考文献の中には、現代の倫理観では不適切な実験を含む論文もあるが、感作性の判断を行なう上で、ほかに参考文献として適当な論文がなかったためにやむを得ず引用したことを、補足させていただく。

文 献

[気道]

気道第 1 群

(1) グルタルアルデヒド

- 1) Curran AD, Burge PS, Wiley K. Clinical and immunologic evaluation of workers exposed to glutaraldehyde. *Allergy* 1996; 51: 826-32.
- 2) Gannon PF, Bright P, Campbell M, O'Hickey SP, Burge PS. Occupational asthma due to glutaraldehyde and formaldehyde in endoscopy and x-ray departments. *Thorax* 1995; 50: 156-9.
- 3) Chan-Yeung M, McMurren T, Catonio-Begley F, Lam S. Occupational asthma in a technologist exposed to glutaraldehyde. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 974-8.
- 4) Corrado OJ, Osman J, Davies RJ. Asthma and rhinitis after exposure to glutaraldehyde in endoscopy units. *Hum Toxicol* 1986; 5: 325-8.

(2) コバルト

- 1) Baik JJ, Yoon YB, Park HS. Cobalt-induced occupational asthma associated with systemic illness. *J Korean Med Sci* 1995; 10: 200-4.
- 2) Pisati G, Zedda S. Outcome of occupational asthma due to cobalt hypersensitivity. *Sci Total Environ* 1994; 150: 167-71.
- 3) Kusaka Y, Nakano Y, Shirakawa T, Morimoto K. Lymphocyte transformation with cobalt in hard metal asthma. *Ind Health* 1989; 27: 155-63.
- 4) Shirakawa T, Kusaka Y, Fujimura N, et al. Occupational asthma from cobalt sensitivity in workers exposed to hard metal dust. *Chest* 1989; 95: 29-37.
- 5) Shirakawa T, Kusaka Y, Fujimura N, Goto S, Morimoto K. The existence of specific antibodies to cobalt in hard metal asthma. *Clin Allergy* 1988; 18: 451-60.
- 6) Kusaka Y, Yokoyama K, Sera Y, et al. Respiratory diseases in hard metal workers: an occupational hygiene study in a factory. *Br J Ind Med* 1986; 43: 474-85.

(3) コロホニウム（ロジン）

- 1) Cullen RT, Cherrie B, Soutar CA. Immune responses to colophony, an agent causing occupational asthma. *Thorax* 1992; 47: 1050-5.
- 2) Randem B, Smolensky MH, His B, Albright D, Burge S. Field survey of circadian rhythm in PEF of electronics workers suffering from colophony-induced asthma. *Chronobiol Int* 1987; 4: 263-71.
- 3) Burge PS, Edge G, Hawkins R, et al. Occupational asthma in a factory making flux-cored solder containing

- colophony. *Thorax* 1981; 36: 828-34.
- 4) Fawcett IW, Taylor AJ, Pepys J. Asthma due to inhaled chemical agents—fumes from 'Multicore' soldering flux and colophony resin. *Clin Allergy* 1976; 6: 577-85.
- (4) ジフェニルメタン-4,4'-ジイソシアネート (MDI)
- 1) Liss GM, Bernstein DI, Moller DR, Gallagher JS, Stephenson RL, Bernstein LI. Pulmonary and immunologic evaluation of foundry workers exposed to methylene diphenyldiisocyanate (MDI). *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 55-61.
 - 2) Mapp CE, Dal Vecchio L, Boschetto P, Fabbri, L M. Combined asthma and alveolitis due to diphenylmethane diisocyanate (MDI) with demonstration of no crossed respiratory reactivity to toluene diisocyanate (TDI). *Ann Allergy* 1985; 54: 424-9.
 - 3) Pezzini A, Riviera A, Paggiaro P, et al. Specific IgE antibodies in twenty-eight workers with diisocyanate-induced bronchial asthma. *Clin Allergy* 1984; 14: 453-61.
 - 4) Zammit-Tabona M, Sherkin M, Kijek K, Chan H, Chan-Yeung M. Asthma caused by diphenylmethane diisocyanate in foundry workers. Clinical, bronchial provocation, and immunologic studies. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 226-30.
 - 5) Malo JL, Zeiss CR. Occupational hypersensitivity pneumonitis after exposure to diphenylmethane diisocyanate. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125: 113-6.
- (5) トルエンジイソシアネート類
- 1) Yoshizawa Y, Ohtsuka M, Noguchi K, Uchida Y, Suko M, Hasegawa S. Hypersensitivity pneumonitis induced by toluene diisocyanate: sequelae of continuous exposure. *Ann Int Med* 1989; 110: 31-4.
 - 2) Karol MH. Concentration-dependent immunologic response to toluene diisocyanate (TDI) following inhalation exposure. *Toxicol Appl Pharmacol* 1983; 68: 229-41.
 - 3) Karol MH. Survey industrial workers for antibodies to toluenediisocyanate. *J Occup Med* 1981; 23: 741-7.
 - 4) White WG, Morris MJ, Sugden E, Zapata E. Isocyanate-induced asthma in a car factory. *Lancet* 1980; 8171: 756-60.
 - 5) Karol MH, Ioset HH, Alarie YC. Toly-specific IgE antibodies in workers with hypersensitivity to toluene diisocyanate. *Am Ind Hyg Assoc J* 1978; 39: 454-8.
 - 6) Butcher BT, Jones RN, O'Neil CE, et al. Longitudinal study of workers employed in the manufacture of toluene-diisocyanate. *Am Rev Respir Dis* 1977; 116: 411-21.
- (6) 白金
- 1) Merget R, Kulzer R, Dierkes-Globisch A, et al. Exposure-effect relationship of platinum salt allergy in a catalyst production plant: conclusions from a 5-year prospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 364-70.
 - 2) Calverley AE, Rees D, Dowdeswell RJ, Linnett PJ, Kielkowski D. Platinum salt sensitivity in refinery workers: incidence and effects of smoking and exposure. *Occup Environ Med* 1995; 52: 661-6.
 - 3) Bolm-Audorff U, Bienfait HG, Burkhard J, et al. Prevalence of respiratory allergy in a platinum refinery. *Int Arch Occup Environ Health* 1992; 64: 257-60.
- 4) Merget R, Schultze-Werninghaus G, Bode F, et al. Quantitative skin prick and bronchial provocation tests with platinum salt. *Br J Ind Med* 1991; 48: 830-7.
 - 5) Merget R, Schultze-Werninghaus G, Muthorst T, Friedrich W, Meier-sydow J. Asthma due to the complex salts of platinum—a cross-sectional survey of workers in a platinum refinery. *Clin Allergy* 1988; 18: 569-80.
 - 6) Ørbaek P. Allergy to the complex salts of platinum. A review of the literature and three case reports. *Scand J Work Environ Health* 1982; 8: 141-5.
 - 7) Pepys J, Parish WE, Cromwell O, Hughes EG. Passive transfer in man and the monkey of type I allergy due to heat labile and heat stable antibody to complex salts of platinum. *Clin Allergy* 1979; 9: 99-108.
- (7) ヘキサン-1,6-ジイソシアネート
- 1) Redlich CA, Stowe MH, Wisniewski AV, et al. Subclinical immunologic and physiologic responses in hexamethylene diisocyanate-exposed auto body shop workers. *Am J Ind Med* 2001; 39: 587-97.
 - 2) Vandenplas O, Cartier A, Lesage J, et al. Prepolymers of hexamethylene diisocyanate as a cause of occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 850-61.
 - 3) Cartier A, Grammer L, Malo JL, et al. Specific serum antibodies against isocyanates: association with occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 507-14.
 - 4) Innocenti A, Mariano A, Valiani M. Occupational hexamethylene diisocyanate (HDI) asthma. *Med Lav* 1986; 77: 191-4.
- (8) ベリリウム
- 1) Stanton ML, Henneberger PK, Kent MS, Deubner DC, Kreiss K, Schuler CR. Sensitization and chronic beryllium disease among workers in copper-beryllium distribution centers. *J Occup Environ Med* 2006; 48: 204-11.
 - 2) Newman LS, Kreiss K, King TE Jr, Seay S, Campbell PA. Pathologic and immunologic alterations in early stages of beryllium disease. Re-examination of disease definition and natural history. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 1479-86.
 - 3) Rossman MD, Kern JA, Elias JA, et al. Proliferative response of bronchoalveolar lymphocytes to beryllium A test for chronic beryllium disease. *Ann Intern Med* 1988; 108: 678-93.
 - 4) Cullen MR, Kominsky JR, Rossman MD, et al. Chronic beryllium disease in a precious metal refinery. *Am Res Respir Dis* 1987; 135: 201-8.
 - 5) Rom WN, Lockey JE, Bang KM, Dewitt C, Johns RE Jr. Reversible beryllium sensitization in a prospective study of beryllium workers. *Arch Environ Health* 1983; 38: 302-7.
- (9) 無水トリメリット酸
- 1) Zeiss CR, Michell JH, Peenen V, et al. A clinical and immunologic study of employees in a facility manufacturing trimellitic anhydride. *Allergy Proc* 1992; 13: 193-8.
 - 2) Zeiss CR, Michell JH, Van Peenen PF, Harris J, Levitz D.

A twelve-year clinical and immunologic evaluation of workers involved in the manufacture of trimellitic anhydride (TMA). *Allergy Proc* 1990; 11: 71-7.

- 3) Letz G, Wugofski L, Cone JE, Patterson R, Harris KE, Grammer LC. Trimellitic anhydride exposure in a 55-gallon drum manufacturing plant: clinical, immunologic, and industrial hygiene evaluation. *Am J Ind Med* 1987; 12: 407-17.
 - 4) Zeiss CR, Patterson R, Pruzansky JJ, Miller MM, Rosenberg M, Levitz D. Trimellitic anhydride-induced airway syndromes: clinical and immunologic studies. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 60: 96-103.
- (10) 無水フタル酸
- 1) Gutiérrez-Fernández D, Fuentes-Vallejo MS, Rueda-Ygueravides MD, et al. Contact urticaria to phthalic anhydride. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007; 17: 422-3.
 - 2) Angelucci M, Fuciarelli R. Occupational asthma in carpenters: Exposure to isocyanates and phthalic anhydride. *Giornale Italiano di Medicina del Lavoro ed. Ergonomia* 2006; 28: 86-7.
 - 3) Wernfors M, Nielsen J, Schutz A, Skerfving S. Phthalic anhydride-induced occupational asthma. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1986; 79: 77-82.
- (11) メチルテトラヒドロ無水フタル酸
- 1) Drexler H, Jönsson BA, Göen T, Nielsen J, Lakemeyer M, Welinder H. Exposure assessment and sensitisation in workers exposed to organic acid anhydrides. *Int Arch Occup Environ Health* 2000; 73: 228-34.
 - 2) Yokota K, Johyama T, Yamaguchi K, Takeshita T, Morimoto K. Exposure-response relationships in rhinitis and conjunctivitis caused by methyltetrahydrophthalic anhydride. *Int Arch Occup Environ Health* 1999; 72: 14-8.
 - 3) Nielsen J, Welinder H, Skerfving S. Allergic airway disease caused by methyl tetrahydrophthalic anhydride in epoxy resin. *Scand J Work Environ Health* 1989; 15: 154-5.

気道第2群

- (1) エチレンジアミン
- 1) Asakawa H, Araki T, Yamamoto N, et al. Allergy to ethylenediamine and steroid. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2000; 10: 372-4.
 - 2) David I, Bernstein MD. Allergic reactions to workplace allergens. *JAMA* 1997; 278: 1907-13.
 - 3) Terzian CG, Simon PA. Aminophylline hypersensitivity apparently due to ethylenediamine. *Ann Emerg Med* 1992; 21: 312-4.
 - 4) Ng TP, Lee HS, Lee FY, Wang YT, Tay VL, Tan KT. Occupational asthma due to ethylene diamine. *Ann Acad Med Singapore* 1991; 20: 399-402.
 - 5) Nakazawa T, Matsui S. Ethylenediamine-induced late asthmatic responses. *J Asthma* 1990; 27: 207-12.
- (2) クロム
- 1) Fernandez-Nieto M, Quirce S, Carnés J, Sastre J. Occupational asthma due to chromium and nickel salts.

Int Arch Occup Environ Health 2006; 79: 483-6.

- 2) Park HS, Yu HJ, Jung KS. Occupational asthma caused by chromium. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 676-81.
 - 3) Olaguibel JM and Basomba A. Occupational asthma induced by chromium salts. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1989; 17: 133-6.
- (3) ニッケル
- 1) Gül U, Cakmak SK, Olcay I, Kiliç A, GoANnül M. Nickel sensitivity in asthma patients. *J Asthma* 2007; 44: 383-4.
 - 2) Fernández-Nieto M, Quirce S, Carnés J, Sastre J. Occupational asthma due to chromium and nickel salts. *Int Arch Occup Environ Health* 2006; 79: 483-6.
 - 3) Estlander T, Kanerva L, Tupasela O, Keskinen H, Jolanki R. Immediate and delayed allergy to nickel with contact urticaria, rhinitis, asthma and contact dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 306-10.
 - 4) Sunderman FW Jr. Nickel. In: Clarkson TW, Friberg L, Nordberg GF, Sager PR, eds. *Biomedical Monitoring of Toxic Metals*. New York: Plenum Press; 1988. p265-82.
 - 5) Cirila AM, Bernabeo F, Ottoboni F, Ratti R. Nickel induced occupation asthma: immunological and clinical aspects. In: Brown SS, Sunderman FW Jr, eds. *Progress in Nickel Toxicology*. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1985. p165-8.
 - 6) Cragle DL, Hollis DR, Newport TH, Shy CM. A retrospective cohort mortality study among workers occupationally exposed to metallic nickel powder at the Oak Ridge Gaseous Diffusion Plant. *IARC Sci Publ.* 1984; 53: 57-63.
 - 7) Block GT, Yeung M. Asthma induced by nickel. *JAMA* 1982; 247: 1600-2.
 - 8) Enterline PE, Marsh GM. Mortality among workers in a nickel refinery and alloy manufacturing plant in West Virginia. *J Natl Cancer Inst* 1982; 68: 925-33.
 - 9) Cox JE, Doll R, Scott WA, Smith S. Mortality of nickel workers: experience of men working with metallic nickel. *Br J Ind Med* 1981; 38: 235-9.
 - 10) Godbold JH Jr, Tompkins EA. A long-term mortality study of workers occupationally exposed to metallic nickel at the Oak Ridge Gaseous Diffusion Plant. *J Occup Med* 1979; 21: 799-806.
- (4) ピペラジン
- 1) Quirce S, Pelta R, Sastre J. Occupational asthma due to piperazine citrate. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; 16: 138-9.
 - 2) Högstedt B, Bratt I, Holmén A, Hagmar L, Skerfving S. Frequency and size distribution of micronuclei in lymphocytes Stimulated with phytohemagglutinin and poke-weed mitogen in workers exposed to piperazine. *Hereditas* 1988; 109: 139-42.
 - 3) Welinder H, Hagmar L, Gustavsson C. IgE antibodies against piperazine and N-methyl-piperazine in two asthmatic subjects. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1986; 79: 259-62.
 - 4) Hagmar L, Welinder H. Prevalence of specific IgE antibodies against piperazine in employees of a chemical

- plant. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1986; 81: 12-6.
- 5) Hagmar L, Bellander T, Ranstam J, Skerfving S. Piperazine-induced airway symptoms: exposure-response relationships and selection in an occupational setting. *Am J Ind Med* 1984; 6: 347-57.
 - 6) Hagmar L, Bellander T, Bergö B, Simonsson BG. Piperazine-induced occupational asthma. *J Occup Med* 1982; 24: 193-7.
 - 7) Fregert S. Respiratory symptoms with piperazine patch testing. *Contact Dermatitis* 1976; 2: 61-2.
 - 8) McCullagh SF. Allergenicity of piperazine: a study in environmental aetiology. *Br J Ind Med* 1968; 25: 319-25
- (5) ホルムアルデヒド
- 1) Mendell MJ. Indoor residential chemical emissions as risk factors for respiratory and allergic effects in children: a review. *Indoor Air* 2007; 17: 259-77.
 - 2) Casset A, Marchand C, Purohit A, et al. Inhaled formaldehyde exposure: effect on bronchial response to mite allergen in sensitized asthma patients. *Allergy* 2006; 61: 1344-50.
 - 3) Doi S, Suzuki S, Morishita M, et al. The prevalence of IgE sensitization to formaldehyde in asthmatic children. *Allergy* 2003; 58: 668-71.
 - 4) Fransman W, McLean D, Douwes J, et al. Respiratory symptoms and occupational exposures in New Zealand plywood mill workers. *Ann Occup Hyg* 2003; 47: 287-95.
- (6) 無水マレイン酸
- 1) Baur X, Czuppon AB, Rauluk I, et al. A clinical and immunological study on 92 workers occupationally exposed to anhydrides. *Int Arch Environ Health* 1995; 67: 395-403.
 - 2) Gannon PFG, Burge PS, Hewlett C, et al. Haemolytic anaemia in a case of occupational asthma due to maleic anhydride. *Br J Ind Med* 1992; 49: 142-3.
 - 3) Durham SR, Graneek B, Hawkins R, et al. The temporal relationship between increases in airway responsiveness to histamine and late asthmatic responses induced by occupational agents. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79: 398-406.
 - 4) Topping MD, Venables KM, Luczynska CM, Howe W, Taylor AJ. Specificity of the human IgE response to inhaled acid anhydrides. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 834-42.
- (7) メタクリル酸メチル
- 1) Wittczak T, Palczynski C, Szule B, et al. Bronchial asthma with inflammation of the nose mucous membrane induced by occupational exposure to methyl methacrylate in a dental technician. (Polish). *Medycyna Pracy* 1996; 47: 259-66.
 - 2) Pickering CA, Bainbridge D, Griffiths DL. Occupational asthma due to methyl methacrylate in an orthopaedic theatre sister. *Br Med J* 1986; 292: 1362-3.
 - 3) Lozewicz S, Davison AG, Hopkirk A, et al. Occupational asthma due to methyl methacrylate and cyanoacrylates. *Thorax* 1985; 40: 836-9.
 - 4) Jedrychowski WA, Fonte R. Chronic respiratory symp-
- tomatology and obstructive syndrome in workers of a chemical industry. (Italian) *G Ital Med Del Lav* 1984; 6: 225-33.
- 皮膚第 1 群
- (1) 過酸化ジベンゾイル
- 1) Treudler R, Simon JC. Benzoyl peroxide: is it a relevant bone cement allergen in patients with orthopaedic implants? *Contact Dermatitis* 2007; 57: 177-80.
 - 2) Forschner K, Zuberbier T, Worm M. Benzoyl peroxide as a cause of airborne contact dermatitis in an orthopaedic technician. *Contact Dermatitis* 2002; 47: 241.
 - 3) Minamoto K, Nagano M, Inaoka T, Futatsuka M. Occupational dermatoses among fibreglass-reinforced plastics factory workers. *Contact Dermatitis* 2002; 46: 339-47.
 - 4) Greiner D, Weber J, Kaufmann R, et al. Benzoyl peroxide as a contact allergen in adhesive tape. *Contact Dermatitis* 1999; 41: 233.
- (2) グルタルアルデヒド
- 1) Anonymous. Glutaraldehyde. Health-based recommended occupational limit. Health Council of the Netherlands (Gezondheidsraad) (2005) p140.
 - 2) Ravis SM, Shaffer MP, Shaffer CL, Dehkhaghani S, Belsito DV. Glutaraldehyde-induced and formaldehyde-induced allergic contact dermatitis among dental hygienists and assistants. *J Am Dent Assoc* 2003; 134: 1072-8.
 - 3) Shaffer MP, Belsito DV. Allergic contact dermatitis from glutaraldehyde in health-care workers. *Contact Dermatitis* 2000; 43: 150-6.
 - 4) Rastogi SK, Pangtey BS. Occupational health risks of glutaraldehyde. A review. *Inhal Toxicol* 1998; 10: 27-31.
 - 5) Hilton J, Dearman RJ, Harvey P, et al. Estimation of relative skin sensitizing potency using the local lymph node assay: a comparison of formaldehyde with glutaraldehyde. *Am J Contact Dermat* 1998; 9: 29-33.
- (3) クロム
- 1) Hansen MB, Rydin S, Menné T, Dues Johansen J. Quantitative aspects of contact allergy to chromium and exposure to chrome-tanned leather. *Contact Dermatitis* 2002; 47: 127-34.
 - 2) Nethercott J, Paustenbach D, Adams R, et al. A study of chromium induced allergic contact dermatitis with 54 volunteers: implications for environmental risk assessment. *Occup Environ Med* 1994; 51: 371-80.
 - 3) Stern AH, Bagdon RE, Hazen RE, Marzulli FN. Risk assessment of the allergic dermatitis potential of environmental exposure to hexavalent chromium. *J Toxicol Environ Health* 1993; 40: 613-41.
- (4) コバルト
- 1) Basketter DA, Angelini G, Ingber A, Kern PS, Menné T. Nickel, chromium and cobalt in consumer products: revisiting safe levels in the new millennium. *Contact Dermatitis* 2003; 49: 1-7.
 - 2) Midtgård U, Binderup ML. The Nordic expert group for criteria documentation of health risks from chemi-

- cals. 114. Cobalt and cobalt compounds. Arbetsmiljöinstitutet, Föreläsningsanst, 171 84 Solna (Sweden), 1994. p66
- 3) Menne T. Relationship between cobalt and nickel sensitization in females. *Contact Dermatitis* 1980; 6: 337-40.
 - (5) コロホニウム (ロジン)
 - 1) Quain RD, Militello G, Crawford GH. Allergic contact dermatitis caused by colophony in an epilating product. *Dermatitis* 2007; 18: 96-8.
 - 2) Oestmann E, Philipp S, Zuberbier T, Worm M. Colophony-induced contact dermatitis due to ECG electrodes in an infant. *Contact Dermatitis* 2007; 56: 177-8.
 - 3) Sharma PR. Allergic contact stomatitis from colophony. *Dent Update* 2006; 33: 440-2.
 - 4) Elms J, Fishwick D, Robinson E, et al. Specific IgE to colophony? *Occup Med (London)* 2005; 55: 234-7.
 - 5) Rademaker M. Allergic contact dermatitis to a sanitary pad. *Australas J Dermatol* 2004; 45: 234-5.
 - 6) Lieberman HD, Fogelman JP, Ramsay DL, Cohen DE. Allergic contact dermatitis to propolis in a violin maker. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46 (S2): S30-S1.
 - 7) Kanerva L, Estlander T. Occupational allergic contact dermatitis from colophony in 2 dental nurses. *Contact Dermatitis* 1999; 41: 342-3.
 - (6) 水 銀
 - 1) Weidinger S, Krämer U, Dunemann L, Möhrenschräger M, Ring J, Behrendt H. Body burden of mercury is associated with acute atopic eczema and total IgE in children from southern Germany. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 457-9.
 - 2) Camisa C, Taylor JS, Bernat JR Jr, Helm TN. Contact hypersensitivity to mercury in amalgam restorations may mimic oral lichen planus. *Cutis* 1999; 63: 189-92.
 - 3) Strömberg R, Langworth S, Söderman E. Mercury inductions in persons with subjective symptoms alleged to dental amalgam fillings. *Eur J Oral Sci* 1999; 107: 208-14.
 - 4) Thomas P. Airborne allergic contact dermatitis from mercury in a chemistry student. *Contact Dermatitis* 1997; 37: 297-8.
 - 5) 佐藤一博, 日下幸則, 柳原 誠, 上田恵一, 森 富男, 宮越伸治. 水銀感作に関連する要因についての疫学的研究. *アレルギー* 1995; 44: 86-92.
 - (7) チウラム
 - 1) Filon FL, Radman G. Latex allergy: a follow up study of 1,040 healthcare workers. *Occup Environ Med* 2006; 63: 121-5.
 - 2) Spiewak R. Kobnerizing occupational contact allergy to thiuram in a farmer with psoriasis. *Contact Dermatitis* 2004; 51: 214-5.
 - 3) Bauer A, Geier J, Elsner P. Type IV allergy in the food processing industry: sensitization profiles in bakers, cooks and butchers. *Contact Dermatitis* 2002; 46: 228-35.
 - 4) Saunders H, Watkins F. Allergic contact dermatitis due to thiuram exposure from a fungicide. *Australas J Dermatol* 2001; 42: 217-8.
 - 5) Gibbon KL, McFadden JP, Rycroft RJ, Ross JS, Chinn S, White IR. Changing frequency of thiuram allergy in healthcare workers with hand dermatitis. *Br J Dermatol* 2001; 144: 347-50.
 - 6) Wallenhammar LM, Ortengren U, Andreasson H et al. Contact allergy and hand eczema in Swedish dentists. *Contact Dermatitis* 2000; 43: 192-9.
 - 7) Knudsen BB, Menne T. Contact allergy and exposure patterns to thiurams and carbamates in consecutive patients. *Contact Dermatitis* 1996; 35: 97-9.
 - 8) Kimber I, Quirke S, Cumberbatch M, et al. Lymphocyte transformation and thiuram sensitization. *Contact Dermatitis* 1991; 24: 164-71.
 - 9) Jung HD, Honemann W, Kloth C, et al. Contact eczema caused by pesticides in East Germany. *Dermatol Monatsschr* 1989; 175: 203-14.
 - 10) 鹿庭正昭. 製品と安全. 1989; 34: 2-23 (製品安全協会).
 - (8) テレピン油
 - 1) Lear JT, Heagerty HM, Tan BB, Smith AG, English JSC. Transient re-emergence of oil of turpentine allergy in the pottery industry. *Contact Dermatitis* 1996; 35: 169-172.
 - 2) Cachão P, Brandao M, Carmo M, et al. Allergy to oil of turpentine in Portugal. *Contact Dermatitis* 1986; 14: 205-8.
 - 3) Förström L, Pirtla V. 27 years of occupational dermatology in Finland. *Berufsdermatosen* 1975; 23: 207-13.
 - 4) Kligman AM. The identification of contact allergens by human assay. III. The maximization test: a procedure for screening and rating contact sensitizers. *J Invest Dermatol* 1966; 47: 393-409.
 - (9) ニッケル
 - 1) Benamran S, Votadoro A, Sleth JC. Acute systemic contact dermatitis in a patient with nickel hypersensitivity: contamination from an intravenous catheter? *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51: 647-8.
 - 2) Starace M, Militello G, Pazzaglia M, Vincenzi C, Tosti A. Allergic contact dermatitis to nickel in a hair clasp. *Contact Dermatitis* 2007; 56: 290.
 - 3) Magen E, Mishal J, Schlesinger M. Sensitizations to allergens of TRUE test in 864 consecutive eczema patients in Israel. *Contact Dermatitis* 2006; 55: 370-1.
 - 4) Fernández-Nieto M, Quirce S, Carnés J, Sastre J. Occupational asthma due to chromium and nickel salts. *Int Arch Occup Environ Health* 2006; 79: 483-6.
 - 5) Lai DW, Saver JL, Araujo JA, Reidl M, Tobis J. Pericarditis associated with nickel hypersensitivity to the Amplatz occluder device: a case report. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 66: 424-6.
 - 6) Dou X, Liu LL, Zhu XJ. Nickel-elicited systemic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2003; 48: 126-9.
 - 7) Mortz CG, Lauritsen JM, Bindslev-Jensen C, Andersen KE. Nickel sensitization in adolescents and association with ear piercing, use of dental braces and hand eczema. The Odense Adolescence Cohort Study on Atopic Diseases and Dermatitis (TOACS). *Acta Derm Venereol* 2002; 82: 359-64.
 - 8) Romaguera C, Vilaplana J. Contact dermatitis in children: 6 years experience (1992-1997). *Contact Dermatitis* 1998;

39: 277-80.

(10) 白金

- 1) Leguy-Seguín V, Jolimoy G, Coudert B, et al. Diagnostic and predictive value of skin testing in platinum salt hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 726-30.
- 2) Cristaudo A, Sera F, Severino V, De Rocco M, Di Lella E, Picardo M. Occupational hypersensitivity to metal salts, including platinum, in the secondary industry. *Allergy* 2005; 60: 159-64.
- 3) Dastychová E, Semrádová V. A case of contact hypersensitivity to platinum salts. *Contact Dermatitis* 2000; 43: 226.
- 4) Koch P, Baum HP. Contact stomatitis due to palladium and platinum in dental alloys. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 253-7.
- 5) Niezborala M, Garnier R. Allergy to complex platinum salts: a historical prospective cohort study. *Occup Environ Med* 1996; 53: 252-7.
- 6) Calverley AE, Rees D, Dowdeswell RJ, Linnett PJ, Kielkowski D. Platinum salt sensitivity in refinery workers: incidence and effects of smoking and exposure. *Occup Environ Med* 1995; 52: 661-6.

(11) ヒドラジン

- 1) Wrangsjö K, Martensson A. Hydrazine contact dermatitis from gold plating. *Contact Dermatitis* 1986; 15: 244-5.
- 2) Suzuki Y, Ohkido M. Contact dermatitis from hydrazine derivatives. *Contact Dermatitis* 1979; 5: 113-4.
- 3) Kligman AM. The identification of contact allergens by human assay. III. The maximization test: a procedure for screening and rating contact sensitizers. *J Invest Dermatol* 1966; 47: 393-409.

(12) p-フェニレンジアミン

- 1) Gerberick GF, Ryan CA, Kern PS, et al. Compilation of historical local lymph node data for evaluation of skin sensitization alternative methods. *Dermatitis* 2005; 16: 157-202.
- 2) Scnuch A, Geier J, Uter W, et al. National rates and regional differences in sensitization to allergens of the standard series. Population-adjusted frequencies of sensitization (PAFS) in 40,000 patients from a multicenter study (IVDK). *Contact Dermatitis* 1997; 37: 200-9.
- 3) Weller R, Ormerod A. Water tester's dermatitis due to a para-phenylenediamine derivative. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 138-9.
- 4) Santucci B, Cristaudo A, Cannistraci C, Amantea A, Picardo M. Hypertrophic allergic contact dermatitis from hair dye. *Contact Dermatitis* 1994; 31: 169-71.
- 5) Liden C, Brehmer-Andersson E. Occupational dermatoses from colour developing agents. Clinical and histopathological observations. *Acta Derm Venereol* 1988; 68: 514-22.
- 6) Matsunaga K, Hosokawa K, Suzuki M, Arima Y, Hayakawa R. Occupational allergic contact dermatitis in beauticians. *Contact Dermatitis* 1988; 18: 94-6.

(13) ホルムアルデヒド

- 1) Basketter DA, Wright ZM, Warbrick EV, et al. Human potency predictions for aldehydes using the local lymph node assay. *Contact Dermatitis* 2001; 45: 89-94.
- 2) Frankild S, Vølund A, Wahlberg JE, Andersen KE. Comparison of the sensitivities of the Buehler test and the guinea pig maximization test for predictive testing of contact allergy. *Acta Derm Venereol* 2000; 80: 256-62.
- 3) García Bracamonte B, Ortiz de Frutos FJ, Iglesias Díez L. Occupational allergic contact Dermatitis due to formaldehyde and textile finish resins. *Contact Dermatitis* 1995; 33: 139-40.
- 4) Nethercott JR, Holness DL. Contact dermatitis in funeral service workers. *Contact Dermatitis* 1988; 18: 263-7.
- 5) O'Quinn SE, Kennedy CB. Contact dermatitis due to formaldehyde in clothing textiles. *JAMA* 1965; 194: 593-6.
- 6) Berrrens L, Young E, Jansen LH. Free formaldehyde in textiles in relation to formalin contact sensitivity. *Br J Dermatol* 1964; 76: 110-5.

(14) レゾルシノール

- 1) Basketter DA, Sanders D, Jowsey IR. The skin sensitization potential of resorcinol: experience with the local lymph node assay. *Contact Dermatitis* 2007; 56: 196-200.
- 2) Massone L, Anonide A, Borghi S, Usiglio D. Contact dermatitis of the eyelids from resorcinol in an ophthalmic ointment. *Contact Dermatitis* 1993; 28: 49.
- 3) Frosch PJ, Burrows D, Camarasa JG, et al. Allergic reactions to a hairdressers': results from 9 European centres. *Contact dermatitis* 1993; 28: 180-3.
- 4) Guerra L, Tosti A, Bardazzi F, Botella R, Latasa JM. Contact dermatitis in hairdressers: the Italian experience. *Contact Dermatitis* 1992; 26: 101-7.
- 5) Serrano G, Fortea JM, Millan F, Botella R, Latasa JM. Contact allergy to resorcinol in acne medications: report of three cases. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 502-4.
- 6) Guerra L, Bardazzi F, Tosti A. Contact dermatitis in a hairdressers' clients. *Contact Dermatitis* 1992; 26: 108-11.
- 7) Villaplana J, Romaguera C, Grimalt F. Contact dermatitis from resorcinol in a hair dye. *Contact Dermatitis* 1991; 24: 151-2.
- 8) Langeland T, Braathen LR. Allergic contact dermatitis from resorcinol. *Contact Dermatitis* 1987; 17: 126.

皮膚第2群

(1) アクリル酸ブチル

- 1) Dearman RJ, Betts CJ, Farr C, et al. Comparative analysis of skin sensitization potency of acrylates (methyl acrylate, ethyl acrylate, butyl acrylate, and ethylhexyl acrylate) using the local lymph node assay. *Contact Dermatitis* 2007; 57: 242-7.
- 2) Hambly EM, Wilkinson DS. Contact dermatitis to butyl acrylate in spectacle frames. *Contact Dermatitis* 1978; 4: 115.
- 3) Kanerva L, Estlander T, Jolanki R. Sensitization to patch test acrylates. *Contact Dermatitis* 1988; 18: 10-5.

- (2) アクリル酸メチル
- 1) Dearman RJ, Betts CJ, Farr C, et al. Comparative analysis of skin sensitization potency of acrylates (methyl acrylate, ethyl acrylate, butyl acrylate, and ethylhexyl acrylate) using the local lymph node assay. *Contact Dermatitis* 2007; 57: 242-7.
 - 2) Kanerva L, Jolanki R, Estlander T. Accidental occupational sensitization caused by methyl acrylate. *Eur J Dermatol* 1993; 3: 195-8.
 - 3) Cavelier C, Jelen G, Herve-Bazin B, Fousseureau J. Irritation and allergy to acrylates and methacrylates. — part I: common monoacrylates and monomethacrylates (author's transl). *Ann Dermatol Venereol* 1981; 108: 549-56.
- (3) ウスニック酸
- 1) Sheu M, Simpson EL, Law SV, Storrs FJ. Allergic contact dermatitis from a natural deodorant: a report of 4 cases associated with lichen acid mix allergy. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 332-7.
 - 2) Aalto-Korte K, Lauerma A, Alanko K. Occupational allergic contact dermatitis from lichens in present-day Finland. *Contact Dermatitis* 2005; 52: 36-8.
 - 3) Rademaker M. Allergy to lichen acids in a fragrance. *Australas J Dermatol* 2000; 41: 50-1.
 - 4) Julian CG, Bowers PW, Paton JA. *Frullania dermatitis*. *Contact Dermatitis* 2000; 43: 119-21.
 - 5) Rafanelli S, Bacchilega R, Stanganelli I, Rafanelli A. Contact dermatitis from usnic acid in vaginal ovules. *Contact Dermatitis* 1995; 33: 271-2.
- (4) エチレンオキシド
- 1) Caroli UM, Berner D, Volz T, Röcken M, Biedermann T. Delayed-type hypersensitivity dermatitis to ethylene oxide. *Contact Dermatitis* 2005; 53: 303-4.
 - 2) Dagregorio G, Guillet G. Allergic suture material contact dermatitis induced by ethylene oxide. *Allergy* 2004; 59: 1239.
 - 3) Boonk WJ, van Ketel WG. A possible case of delayed hypersensitivity to ethylene oxide. *Clin Exp Dermatol* 1981; 6: 385-90.
- (5) エチレンジアミン
- 1) Kimber I, Hilton J, Dearman RJ, et al. Assessment of the skin sensitization potential of topical medicaments using the local lymph node assay: an interlaboratory evaluation. *J Toxicol Environ Health Part A* 1998; 53: 563-79.
 - 2) Sasseville D, Al-Khenaizan S. Occupational contact dermatitis from ethylenediamine in a wire-drawing lubricant. *Contact Dermatitis* 1997; 36: 228-9.
 - 3) Dias M, Fernandes C, Pereira F, Pacheco A. Occupational dermatitis from ethylenediamine. *Contact Dermatitis* 1995; 33: 129-30.
 - 4) Robinson MK, Fletcher ER, Johnson GR, Wyder WE, Maurer JK. Value of the cutaneous basophil hypersensitivity (CBH) response for distinguish weak contact sensitization reactions in the guinea pig. *J Invest Dermatol* 1990; 94: 636-43.
 - 5) Hogan DJ, Hill M, Lane PR. Results of patch testing of 542 patients in Saskatoon, Canada. *Contact Dermatitis* 1988; 19: 120-4.
 - 6) Babiuk C, Hastings KL, Dean JH. Induction of ethylenediamine hypersensitivity in the guinea pig and the development of ELISA and lymphocyte blastogenesis techniques for its characterization. *Fundam Appl Toxicol* 1987; 9: 623-34.
 - 7) Petrozzi JW, Shore RN. Generalized exfoliative dermatitis from ethylenediamine. *Arch Dermatol* 1976; 112: 525-6.
- (6) ジクロロプロパン
- 1) Baruffini A, Cirila AM, Pisati G, Ratti R, Zedda S. Allergic contact dermatitis from 1,2-dichloropropane. *Contact Dermatitis* 1989; 20: 379-80.
 - 2) Grzywa Z, Rudzki E. Dermatitis from dichloropropane. *Contact Dermatitis* 1981; 7: 151-2.
- (7) 銅
- 1) Hostynek JJ, Maibach HI. Copper Hypersensitivity: dermatologic aspects-an overview. *Rev Environ Health* 2003; 18: 153-83.
 - 2) Wöhrl S, Hemmer W, Focke M, Götz M, Jarisch R. Copper allergy revisited. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 863-70.
 - 3) van Joost T, Habets JM, Stolz E, Naafs B. The meaning of positive patch tests to copper sulphate in nickel allergy. *Contact Dermatitis* 1988; 18: 101-2.
- (8) トルエンジイソシアネート類
- 1) Woolhiser MR, Munson AE, Meade BJ. Comparison of mouse strains using the local lymph node assay. *Toxicology* 2000; 146: 221-7.
 - 2) Schröder C, Uter W, Schwanitz HJ. Occupational allergic contact dermatitis, partly airborne, due to isocyanates and epoxy resin. *Contact Dermatitis* 1999; 41: 117-8.
 - 3) Zissu D, Binet S, Limasset JC. Cutaneous sensitization to some polyisocyanate prepolymers in guinea pigs. *Contact Dermatitis* 1998; 39: 248-51.
 - 4) Huang J, Wang XP, Ueda A, Aoyama K, Chen BM, Matsushita T. Allergologic evaluation for workers exposed to toluene diisocyanate. *Ind Health* 1991; 29: 85-92.
- (9) ヒドロキノン
- 1) Kimber I, Hilton J, Dearman RJ, et al. Assessment of the skin sensitization potential of topical medicaments using the local lymph node assay: an interlaboratory evaluation. *J Toxicol Environ Health Part A* 1998; 53: 563-79.
 - 2) Camarasa JG, Serra-Baldrix E. Exogenous ochronosis with allergic contact dermatitis from hydroquinone. *Contact Dermatitis* 1994; 31: 57-8.
 - 3) Basketter DA, Scholes EW. Comparison of the local lymph node assay with the guinea-pig maximization test for the detection of a range of contact allergens. *Food Chem Toxicol* 1992; 30: 65-9.
 - 4) Goncalo S. Allergic contact dermatitis from *Bowdichia nitida* (sucupira) wood. *Contact Dermatitis* 1992; 26: 205.

(10) フタル酸ジブチル

- 1) Chowdhury MM, Statham BN. Allergic contact dermatitis from dibutyl phthalate and benzalkonium chloride in Timodine[®] cream. *Contact Dermatitis* 2002; 46: 57.
- 2) Wilkinson SM, Beck MH. Allergic contact dermatitis from dibutyl phthalate, propyl gallate and hydrocortisone in Timodine[®]. *Contact Dermatitis* 1992; 27: 197.
- 3) Husain SL. Dibutyl phthalate sensitivity. *Contact Dermatitis* 1975; 1: 395.

(11) ベリリウム

- 1) Berlin JM, Taylor JS, Sigel JE, Bergfeld WF, Dweik RA. Beryllium dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 939-41.
- 2) Zissue D, Binet S, Cavelier C. Patch testing with beryllium alloy samples in guinea pigs. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 196-200.
- 3) Basketter DA, Scholes EW, Kimber I. The performance of the local lymph node assay with chemicals identified as contact allergens in the human maximization test. *Food Chem Toxicol* 1994; 32: 543-7.
- 4) Haberman AL, Pratt M, Storrs FJ. Contact dermatitis from beryllium in dental alloys. *Contact Dermatitis* 1993; 28: 157-62.
- 5) Vilaplana J, Romaguera C, Grimalt F. Occupational and non-occupational allergic contact dermatitis from beryllium. *Contact Dermatitis* 1992; 26: 295-8.

(12) ポリ塩化ビニル可塑剤

- 1) Aalto-Korte K, Alanko K, Henriks-Eckerman M-L, Jolanki R. Antimicrobial allergy from polyvinyl chloride gloves. *Arch Dermatol* 2006; 142: 1326-30.
- 2) Aalto-Korte K, Alanko K, Henriks-Eckerman M-L, Estlander T, Jolanki R. Allergic contact dermatitis from bisphenol A in PVC gloves. *Contact Dermatitis* 2003; 49: 202-5.
- 3) Sugiura M, Hayakawa R, Sugiura K, Sasaki K, Shamoto M. Some components of adipic polyesters induce allergic contact dermatitis. *Environ Dermatol* 2002; 9: 98-104.
- 4) Sugiura K, Sugiura M, Hayakawa R, Shamoto M, Sasaki K. A case of contact urticaria syndrome due to di(2-ethylhexyl) phthalate (DOP) in work clothes. *Contact Dermatitis* 2002; 46: 13-6.
- 5) Tamiya S, Kawakubo YO, Nuruki H, Asakura S, Ozawa A. Contact dermatitis due to patient identification wrist band. *Contact dermatitis* 2002; 46: 307-8.
- 6) Estlander T, Jolanki R, Kanerva L. Dermatitis and urticaria from rubber and plastic gloves. *Contact Dermatitis* 1986; 14: 20-5.

(13) 無水マレイン酸

- 1) Dearman RJ, Warbrick EV, Humphreys IR, Kimber I. Characterization in mice of the immunological properties of five allergenic acid anhydrides. *J Appl Toxicol* 2000; 20: 221-30.
- 2) Nakamura Y, Higaki T, Kato H, et al. A quantitative

comparison of induction and challenge concentrations inducing a 50% positive response in three skin sensitization tests; the guinea pig maximization test, adjuvant and patch test and Buehler test. *J Toxicol Sci* 1999; 24: 123-31.

- 3) Motolese A, Truzzi M, Giannini A, Seidenari S. Contact dermatitis and contact sensitization among enamellers and decorators in the ceramics industry. *Contact Dermatitis* 1993; 28: 59-62.

(14) メタクリル酸メチル

- 1) Betts CJ, Dearman RJ, Heylings JR, Kimber I, Basketter DA. Skin sensitization potency of methyl methacrylate in the local lymph node assay: comparisons with guinea-pig data and human experience. *Contact Dermatitis* 2006; 55: 140-7.
- 2) Fowler JF Jr. Late patch test reaction to acrylates in a dental worker. *Am J Contact Dermatitis* 1999; 10: 224-5.
- 3) Jackson EM. The sensitization potential of methyl methacrylate and ethyl methacrylate. *Am J Contact Dermatitis* 1999; 10: 49-50.
- 4) Kassis V, Vedel P, Darre E. Contact dermatitis to methyl methacrylate. *Contact Dermatitis* 1984; 11: 26-8.

(15) ヨウ素

- 1) Nishioka K, Seguchi T, Yasuno H, Yamamoto T, Tominaga K. The results of ingredient patch testing in contact dermatitis elicited by povidone-iodine preparations. *Contact Dermatitis* 2000; 42: 90-4.
- 2) van Ketel WG, van den Berg WH. Sensitization to povidone-iodine. *Dermatol Clin* 1990; 8: 107-9.

(16) ロジウム

- 1) de la Fuente EG, Alvarez JG, Vicente FJ, Sols M, Naz E, Lopes-Estebarez JL. Occupational contact dermatitis caused by rhodium. *Am J Contact Dermatitis* 2003; 14: 172-3.
- 2) Bedello PG, Goitre M, Roncarolo G, Bundino S, Cane D. Contact Dermatitis to rhodium. *Contact Dermatitis* 1987; 17: 111-2.
- 3) 今井 民, 中山秀夫. ロジウム・アレルギーによる気道症状を伴う職業性皮膚炎について. *皮膚臨床* 1982; 24: 1033-41.
- 4) Chase BJ. Biological effects of rhodium metal and compounds. *Material Safety Report N5* 81-48. Johnson. Matthey and Co., Ltd., Reading, UK, 1981.

皮膚第3群

(1) *o*-フェニレンジアミン

- 1) Ishihara M, Nogami T, Itoh M, Nishimura M. Sensitization potency of dye intermediates and modifiers in guinea pigs. *Hifu* 1985; 27: 585-90.
- (2) *m*-フェニレンジアミン
 - 1) Gerberick GF, Ryan CA, Kern PS, et al. Compilation of historical local lymph node data for evaluation of skin sensitization alternative methods. *Dermatitis* 2005; 16: 157-202.

許容濃度の暫定値 (2007 年度) の提案理由

平成 19 年 4 月 25 日
日本産業衛生学会
許容濃度等に関する委員会

ホルムアルデヒド HCHO

[CAS No. 50-00-0]

許容濃度 0.1 ppm (0.12 mg/m³)
最大許容濃度 0.2 ppm (0.24 mg/m³)
感作性物質 (気道第 2 群, 皮膚第 1 群)

1. 物理化学的性質

ホルムアルデヒドは、分子量 30、融点 -118℃、沸点 -19.5℃ で常温では、無色可燃性の刺激性の強い気体として存在し、常温で容易に重合ガスとなる。水、アルコールに溶けやすく、通常 30～50% の水溶液として入手でき、37%ホルムアルデヒド水溶液はホルマリンと呼ばれている。ホルムアルデヒドは還元性が強く、様々な物質を共重合させる化学的特性を持つ^{1, 2)}。

2. 用途

ホルムアルデヒドは、1850年ソビエトの化学者 A. M. Butlerov により発見され、1888年ドイツにおいてその製造が初めて工業化されるようになったが、当初はもっぱら消毒剤または防腐剤として使用され、その需要も僅少であった。

1910年以降アメリカ合衆国においてベークライトの生産が工業化されるようになってから、さらに尿素樹脂やメラミン樹脂等の合成樹脂が開発されるに及んでその需要が急激に増大するようになった³⁾。合板やフローリング等に使用される尿素系、メラミン系、フェノール系等の合成樹脂や接着剤の原料となるほか、洗剤、化粧品などの原料として、また消毒剤、防腐剤など広い分野で使用されている⁴⁾。

その他、ホルムアルデヒドは、病院や研究施設において消毒剤や保存剤として使用されたり、タバコ煙や暖房器具などから発生する燃焼排気ガス中にも存在する。最近、ホルムアルデヒドを使用した製品が普及するにつれて、これらから発生するホルムアルデヒドによる健康障害が増加している⁵⁻⁷⁾。

3. 代謝

ホルムアルデヒドは経気道的、経口的、経皮的に吸収される。鼻粘膜を含む呼吸器や胃腸管においては直ちに

吸収され、経皮的にはごく少量が吸収される。体内に吸収されるとホルムアルデヒドは各組織で直ちに分解され、蟻酸に酸化されたあと、二酸化炭素や尿素として呼気中に排出されるか、あるいは蛋白等の巨大分子と結合する。曝露組織においてはDNA-蛋白架橋結合が観察され、その反応量は、吸着部位に近いほど多いとされる⁸⁾。

4. 生体影響

4. 1. 実験的研究

4. 1. 1. 短期曝露

ラットやマウスに高濃度 (120 mg/m³ = 約 100 ppm) のホルムアルデヒドを吸入させた場合、流涎や呼吸困難、嘔吐、痙攣、死を引き起こす⁹⁾。

ほとんどの短～中期間の曝露実験はラットで行われ、3.1 ppm 以上の濃度において、鼻腔上皮の過形成、化生、炎症、びらん、潰瘍形成などの病理組織学的変化や、増殖反応があるといわれている。より低い濃度において、鼻腔内の上皮細胞の増殖の報告^{10, 11)}もあるものの、一般的には 1 ppm や 2 ppm では観察されないとされている。

4. 1. 2. 長期曝露

ホルムアルデヒドの長期吸入による主要な非腫瘍性変化は、鼻腔および上気道における化生、過形成および炎症などの病理組織学的変化である。ほとんどの慢性曝露吸入研究はラットで行われ、鼻腔内の病理組織学的変化は 2 ppm 以上のホルムアルデヒド濃度の曝露において認められた¹²⁻¹⁵⁾。

これらの調査における曝露反応関係は非線形であり、6 ppm (Monticello *et al* は 10 ppm と提案しているが) を超える濃度のホルムアルデヒド曝露が、鼻腔内の腫瘍性変化を顕著に増加させると報告している。

また、高濃度のホルムアルデヒド曝露では、ラットを用いた実験で鼻腔の発がん性が証明されており、Monticello らの長期発がん性試験¹²⁾では、0, 0.7, 2, 6, 10, 15 ppm のホルムアルデヒドに 6 時間/日、5 日/週で最大 24 ヶ月まで曝露させた場合に、ラットに鼻部扁平上皮がんの発生率はそれぞれ 0/90, 0/90, 0/90, 1/90 (1%), 20/90 (22%), 69/147 (47%) であった。腫瘍は主として前部外側鼻洞、後部外側鼻洞、中隔に発生していた。

4. 2. 人体への影響

4. 2. 1. 急性曝露

ヒトのホルムアルデヒド曝露による量・影響からみた主な症状は、曝露濃度が高くなるとともに不快感を伴う、眼、鼻および喉の刺激、流涙、流涕、咳、吐き気、呼吸困難を生じ、最後には死を引き起こすとしている。扁平上皮化生および軽い異型性のような鼻粘膜の障害がヒト

においても報告されているが、WHOによれば、これらは他の物質の曝露との相互影響の可能性があるとされている¹⁷⁾。

ホルムアルデヒドによるヒトへの反応には個人差があり、健康な人で刺激症状が明らかに増加するのは0.08 ppm以上と推定されるが、1 ppmを超える濃度で症状が発現したとする報告が多い^{3, 17, 21)}。

ホルムアルデヒドは眼や鼻咽頭を含む呼吸器系を刺激する物質として知られている。室内空気中に含まれるホルムアルデヒドは、まず刺激臭として感知され(閾値0.05～1 ppm)、続いて眼や上気道の粘膜刺激症状を引き起こす。水城らによれば、0.13 ppmを超える濃度のホルムアルデヒドに曝露すると上気道の刺激が増加すると報告している¹⁸⁾。また、Kulle *et al.*¹⁹⁾の研究では、19人の健康人を対象に3時間のホルムアルデヒドを曝露させたとき、目と鼻の刺激症状が有意に増加傾向を示すのは0.2 ppmであったと報告している。Weber-Tschopp *et al.*²⁰⁾の研究では33人の健康人を対象に35分間のホルムアルデヒドに曝露した場合、1.2 ppmの濃度ではコントロール群と曝露群に目と鼻の刺激症状に有意な差は認めなかったが、2.1 ppmの濃度では症状の発現率に有意な差が認められたと報告している。

ホルムアルデヒド濃度が5 ppm以上の高濃度になると、可逆性の気管支攣縮が引き起こされ、咳、胸内苦悶感、呼吸困難などの下気道症状を引き起こすことがある。更に50 ppm以上では肺水腫などの重篤な気道障害を惹起する³⁾。

4. 2. 2. 慢性曝露

ホルムアルデヒドの慢性職業性曝露は、ヒトの上気道、下気道および眼の刺激を引き起こし、ヒトや動物の鼻粘膜に細胞変性、炎症、過形成を引き起こすと言われている。1～36年間、0.17 ppm (0.03～0.4 ppm)のホルムアルデヒドに曝露した66人の労働者のうち約50%の労働者に刺激症状が報告されている(Wilhelmsson and Holmstrom)²¹⁾。36人の対照群は官庁の事務員で、0.06 ppmのホルムアルデヒドに曝露されていた。

Edlingら²²⁾の研究では、0.1～1.1 ppm (0.12～1.3 mg/m³)のホルムアルデヒドに平均7年間曝露した20名のパーティクルボード製造者では、25名の職業性曝露のない対照群に比べて、鼻粘膜上皮の組織学的変化を有意に認めたと報告している。

更に、Edlingら²³⁾の報告によれば、0.07～0.7 ppmのホルムアルデヒドに10.5年間曝露された75名の木製品製造労働者に対して鼻粘膜上皮バイオプシーを行った。病理診断医による9段階の形態学的変化の評価では、線毛消失および杯細胞過形成(11%)、扁平上皮化生(78%)および軽度の異形性(8%)などの鼻粘膜上皮の組織障害が観察されている。正常な粘膜であったのは

わずか3名であった。曝露作業員から目および上気道にホルムアルデヒドに関連する症状が高頻度に聴取された。

Ritchie and Lehnen²⁴⁾は2000戸の住宅において、目および喉の刺激症状や、頭痛などの健康障害が量依存性に増加することをロジスティックス分析により報告した。刺激症状の訴えの増加は0.1 ppmのホルムアルデヒド濃度で観察された。

上記のWilhelmsson and Holmstrom²¹⁾の研究では、化学工場作業員を対象とした産業保健調査を行い、上皮感作反応試験(epicutaneous tests)での血清IgEの測定(RAST)結果から、0.17 ppm (0.03～0.4 ppm)のLOAELおよび0.06 ppm (0.07 mg/m³)のNOAELが提唱されている。鼻および目の刺激、鼻づまり、下気道の違和感、鼻炎、扁平上皮化生および異形性を含む鼻粘膜の病理組織学的変化が重要な影響であるとしている。

4. 2. 3. アレルギー

ホルムアルデヒドの吸入により職業的曝露(平均4.8 mg/m³)で上気道の刺激作用、喘息症状などの発生(Burge *et al.*)²⁵⁾、感作による疾患を誘発する可能性(Grammer *et al.*)²⁶⁾が指摘されている。ホルムアルデヒドによる、下気道の症状を調べた報告の中には、刺激性を持たないような低濃度のホルムアルデヒドで症状を認めたという報告があり、免疫を介して呼吸器症状が引き起こされたのではないかという議論がなされている²⁷⁾。ホルムアルデヒドのアレルギー疾患に対する関与は(1)抗原としての役割、(2)感作促進因子としての役割、(3)増悪因子としての役割があげられる。まず抗原としての役割は、ホルムアルデヒドがハプテンとなりIgEやIgG抗体の産生がおこるとのことである。この関連を示唆するいくつかの報告がある²⁵⁻²⁸⁾。

血液透析患者で透析回路からホルムアルデヒドが体内に侵入してアナフィラキシーショックを起こした例から特異的IgE抗体が認められた³⁰⁾。また同様な透析患者において特異的IgG抗体が認められたという報告もある³¹⁾。歯科に用いるホルムアルデヒドを含有する充填剤からアナフィラキシーショックを引き起こした例からもやはり特異的IgE抗体が認められた^{32, 33)}。一方、Kriebelらは0.059～0.29 ppmの低濃度の曝露群からは、IgE抗体は検出されなかったと報告している³⁴⁾。このようにホルムアルデヒドに対するIgE、IgG抗体は産生されるがその臨床的役割はいまだ不明である。一方、アトピー性皮膚炎の一部にはホルムアルデヒドによる感作が病因として関わっている可能性があるという報告もある³⁵⁾。

ホルムアルデヒドが抗体産生に対して促進的に作用するという点に関しては、マウス³⁶⁾やモルモット³⁷⁾を用いた動物実験で報告されている。Smedjeら³⁸⁾は、

校舎内のホルムアルデヒド濃度と喘息患者罹患率が正の相関を持つことから、ホルムアルデヒドによる免疫修飾作用が喘息罹患率増加の一因になっている可能性があるとしている。増悪因子としての役割については、上記のように健康人でもある程度の気管支攣縮をおこすと報告されている³⁰⁾ ことから可能性は否定できない。

皮膚感作性については、ホルムアルデヒドに起因するとされる接触皮膚炎の症例が数多く報告されている³⁹⁻⁴²⁾。Shelley はホルムアルデヒドに起因する光過敏性皮膚炎で、急性の日焼け反応に似た症状を呈することを報告している⁴³⁾。Rudzki らは、医療機関に従事する 152 名の皮膚炎症状を有する医療食の内、24 例にホルムアルデヒドに対する職業性の接触皮膚炎と診断できるパッチテストの結果を報告しており、一例は極めて重篤な症状であったとしている³⁹⁾。Lee らは、モルモットを用いたホルムアルデヒド (20 μ l2% 生食溶液) の背側皮下への注入では、気道過敏性症状の発生やホルムアルデヒドに対する血中抗体の生成は観察されなかったが、皮膚の炎症を主体とする過敏性が観察されたと報告している⁴⁴⁾。

4. 2. 4. 発がん性

・発がんのメカニズム

ホルムアルデヒドがラットの呼吸器に腫瘍性変化を引き起こすメカニズムは、まだ完全には解明されていない。粘液線毛クリアランスの障害が 2 ppm を越えるホルムアルデヒドの急性曝露で観察された^{45a, 45b)}。曝露期間に関係なく、2 ppm のホルムアルデヒド濃度におけるラットへの吸入曝露実験では、鼻腔上皮細胞の増殖は認められていない。ホルムアルデヒドの曝露を受けたラットにおいては、鼻腔内の呼吸器上皮細胞増殖は合計累積曝露量よりも、曝露された濃度と密接に関係があった⁴⁶⁾。また、鼻の組織内におけるグルタチオンを介したホルムアルデヒドの解毒作用は、ラットの場合 4 ppm 以上の曝露で飽和してしまうという報告がある⁴⁷⁾。

この細胞毒性および変異の結果現れる鼻再生上皮細胞の持続的増殖は、不十分ながらもラットにおけるホルムアルデヒドで生ずる鼻腔組織の腫瘍のマーカーとして有用であると考えられる。

・発がん性

IARC は、ヒトに対するホルムアルデヒドの発がん性について 2004 年にグループ 2A からグループ 1へ変更し、鼻咽頭がんや白血病を起こす強い証拠があると発表しているが、ホルムアルデヒドの発がん性に関しては、これまで多くのコホート研究や症例対照研究が行われ、メタアナリシスも報告されてきた。ほとんどの疫学研究では、ホルムアルデヒド曝露と呼吸器がんの関連性についての検討が行われており、ホルムアルデヒドへ職業性曝露と、鼻咽頭および副鼻腔がんの増加には関連性があるという報告がなされている⁴⁸⁻⁵⁰⁾。

いくつかの症例対照研究においてリスクの増加を認める報告^{51, 52)} があり、Vaughan らは、1~9年間のホルムアルデヒド曝露および10年間以上のホルムアルデヒド曝露において、鼻咽頭がんのオッズ比がそれぞれ2.1, 5.5と有意に増加したと報告している (曝露濃度の記載なし)⁵³⁾。

616名を対象に、質問紙を用いたホルムアルデヒド曝露と鼻腔の腺がんとの関連性について調査した症例対照研究が報告されているが、鼻腔の腺がんの発生率増加は有意ではなかった⁵⁴⁾。

曝露-反応関係を調べた最も大規模な調査においては、潜伏期間によって層別して、曝露労働者での悪性腫瘍の発生と曝露量との間に有意な関連はなく、また曝露群における有意な肺がんの増加は見られなかった。ホルムアルデヒドへの曝露濃度、期間、累積曝露において「すべての呼吸器がん」において統計的に有意な増加はなかった⁵⁵⁾。

死体腐敗処理者、葬儀屋、病理学者などの専門職および鉄鋼業などの産業労働者に関するより小さな集団研究では、気管、気管支あるいは肺がん (Hayes *et al.*⁵⁶⁾, Andjelkovich *et al.*⁵⁷⁾), および頬粘膜あるいは咽頭がんの有意な増加はなかった (Matanoski⁵⁸⁾, Hayes *et al.*⁵⁹⁾)。

英国の6つの化学工場とプラスチック工場で働く14,000人の労働者の集団におけるコホート研究では、その集団の35%が2ppm以上のホルムアルデヒドに曝露していたが、1965年以前に雇用された労働者における肺がんの発生に有意な増加を認めなかった⁶⁰⁾。

Blair らによるアメリカの10のホルムアルデヒド精製工場25,619人の労働者を対象としたコホート研究⁶⁰⁾では、曝露者 (8 hTWA: 0.45 ppm) は一般集団と比較して統計学的に有意な鼻咽頭がんの過剰死亡が認められ (非曝露群 SMR1.56 に対し曝露群 SMR2.10, 95%信頼区間 1.05~4.21), 累積曝露 (1.5~5.5 ppm-year/5.5 ppm-year 以上 = RR1.19/RR4.14) およびピーク濃度 (4 ppm 以上 = RR1.83) との間に量反応関係を認めたものの、曝露期間との間には有意な増加は認められなかったと報告している。また肺がんや膵臓がん、頭蓋内腫瘍にホルムアルデヒド曝露との関連性は認められなかった。

1975年から1991年の間に公表された疫学研究を用いたメタアナリシスが、Blair *et al.*⁴⁸⁾ および Partanen⁴⁹⁾ によって報告されたが、どちらのメタアナリシスにおいても、最も曝露の大きな群においては鼻咽頭がんの相対危険度は有意に増加し (RR = 2.1~2.74), 低~中曝露の群では、鼻咽頭がんの相対危険度は RR = 1.10~1.59 で変動していた。

Acheson ら⁶¹⁾ は、ホルムアルデヒド樹脂を製造する英国の工場作業員 7,680 名を対象としたコホート研究で

は、鼻腔や肺がんに関連する有意な差は認められなかったとしている。

Collins ら⁶²⁾ は、1975 年から 1995 年の間に報告された症例対照研究およびコホート研究のデータによるメタアナリシスを行い、ホルムアルデヒド曝露と関連があると思われる鼻部、鼻咽頭、肺がんの累積相対危険度を報告した。鼻部がんでは、コホート研究、症例対照研究の相対危険度はそれぞれ RR = 1.0, および RR = 1.3 であった。この報告は Blair ら⁴⁸⁾ および Partanen ら⁴⁹⁾ の報告とは対照的に、ホルムアルデヒド曝露に関連して鼻咽頭がんの明らかな増加はないと結論づけたものとなっている。

Hauptman ら⁶¹⁾, Pinkerton ら⁶³⁾ によって、ホルムアルデヒドと白血病との関連性が示唆されたコホート研究の報告が発表されたが、工場作業者の大規模コホートである Coggon ら⁶⁴⁾ の研究では関連性は見出されなかった。Coggon らの研究における工場作業の方がよりホルムアルデヒドの曝露濃度が高いことを考えると白血病との関連性は信頼性に欠けると考えられる。

Collins らのホルムアルデヒドとすい臓がんの関連性についてのメタアナリシスでは⁶⁵⁾、死体腐敗処理者や組織学者、解剖学者において、わずかなすい臓がんのリスクの増加を見出したが、より高い平均曝露とピーク曝露を受けている工場作業者においてリスクの増加が見られないとしている。これは、すい臓がんとホルムアルデヒド曝露の間に関係がないことを示唆していると考えられている。

以上、ホルムアルデヒドの発がん性については、鼻咽頭がんについて因果関係が示唆されている一方、その他のがんについてはいまだ統一した結論にはいたっていない。

5. 許容濃度の提言

ホルムアルデヒドは人への発がん性物質である可能性があること、また、強い感作作用を持つことなどを考慮して、その曝露はできる限り最小限に抑えるべきである。

高濃度のホルムアルデヒド曝露では、ラットを用いた実験で鼻腔の発がん性が証明されており、長期発がん性試験では、ラットに扁平上皮がんを主とする鼻腔腫瘍が 15 ppm (18 mg/m³) 群で 147 例中 69 例に、10 ppm (12 mg/m³) 群で 90 例中 20 例に、6 ppm (7.2 mg/m³) 群で 90 例中 1 例にみられている。一方、2 ppm (2.4 mg/m³) ではなんら変化も認めないと報告している¹²⁾。ラットとヒトの間には、呼吸器官の解剖学および生理学的な違いはあるものの、呼吸器官の防御メカニズムは類似している。それゆえ、ホルムアルデヒドに対する人間の呼吸器粘膜の反応がラットのそれに似ているだろうと仮定することは合理的である。したがって、

呼吸器官の組織が繰り返して破壊されていない場合は、細胞毒性が認められない程度の低濃度のホルムアルデヒド曝露の発がん性は極めて低いものであるといえる。上記の Wilhelmsson and Holmstrom²¹⁾ らの研究においては鼻および目の刺激、鼻づまり、下気道の違和感、鼻炎、扁平上皮化生および異型性を含む鼻粘膜の病理組織学的変化が重要な影響であるとして、0.17 ppm (0.03 ~ 0.4 ppm) の LOAEL および 0.06 ppm (0.09 mg/m³) の NOAEL を示している。また、Edling *et al.*^{22, 23)} の研究では長期のホルムアルデヒド曝露において、0.1 ~ 1.1 ppm (0.12 ~ 1.3 mg/m³) が組織学的にみでの LOAEL として報告されている。

以上より、ホルムアルデヒドでは、発がん性を主体としたユニットリスクの設定は量反応関係が明確でなく、刺激性を認めないレベル以下では悪性腫瘍の増加を認められた報告はないことから、一般の中毒影響をもつ物質と同様の許容濃度を提案した。

(許容濃度提案値)

時間加重平均値： 0.1 ppm (0.12 mg/m³)

最大許容濃度： 0.2 ppm (0.24 mg/m³)

感作性： 気道 第2群 皮膚 第1群

今回の評価に用いた論文は、1990 年以前のものであり、曝露の測定精度は現在に比べて高いものではなく低濃度域での誤差は大きいと考えられる。

なお、空気中のホルムアルデヒドに対するガイドライン値を評価しているワーキンググループは、IPCS の推奨値を採用し、母集団全体にわたって知覚刺激を防ぐため、0.08 ppm を空気中のガイドライン値と推奨すると結論を下している⁶⁶⁾。このガイドライン値はヒトにおける鼻粘膜の細胞障害を引き起こすしきい値より更に一桁低い濃度が推奨されるので、またヒトの上気道における発がんを防げる濃度とみることができるとしている。

参考：他の機関からの勧告値

ACGIH	STEL/CEIL (C)	C0.3 ppm	
		C0.37 mg/m ³	SEN
OSHA	TWA	0.75 ppm	
	STEL/CEIL (C)	2 ppm	
		See 29 CFR 1910.1048	
NIOSH	TWA	0.016 ppm	
	STEL/CEIL (C)	C0.1 ppm *	* 15-min
DFG	TWA	0.3 ppm	0.37 mg/m ³
	PEAK	I (2) C1	1.2
		(Sh); (C); (5)	

発がん性分類；EPA-B1, IARC-1, MAK-4, NIOSH-Ca, NTP-R, OSHA-Ca, TLV-A2

文 献

- 1) 工藤雄一朗. ホルムアルデヒドの健康影響. 産業医学ジャーナル 2002; 25: 104-108.
- 2) 樺田尚樹. 解剖学実習室における気中ホルムアルデヒド濃度評価と自覚症状調査. 産業医科大学雑誌 2004; 26: 337-348.
- 3) Samet JM, Marbury MC, Spengler JD: Health effect and sources of indoor air pollution. Part II. Am Rev Respir Dis 1998; 137: 221.
- 4) 谷 孝之. ホルムアルデヒドの健康影響. 神奈川県衛生研究所報告 1999; 29: 11-19.
- 5) 石川 哲, 宮田幹夫, 難波龍人, 西本浩之. 化学物質過敏症診断基準について. 日本医事新報 1998; 3857: 25-29.
- 6) 荒記俊一, 坂井 公, 佐藤 元, 金子哲也, 酒井亮二, 横山和仁. 本態性多種化学物質過敏状態 (Multiple Chemical Sensitivities) 疾病概念, 発現機序, およびアレルギー, 中毒, 心因疾患との異同について. 日本公衆衛生学雑誌 1999; 46: 769-778.
- 7) 相澤好治, 遠乗秀樹. 化学物質過敏症 (本態性環境不寛容状態) について—労働衛生とのかかわり—. 産業医学レビュー 2000; 12: 171-185.
- 8) Toxicological Profile for Formaldehyde July 1999. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, United States Public Health Service, 1999.
- 9) Swenberg JA, Gross EA, Martin J, Popp JA. Mechanisms of formaldehyde toxicity. In: Gibson JE, ed. Formaldehyde toxicity. Washington, DC: Hemisphere Publishing, 1983: 132-147.
- 10) 後藤 稠, ほか編. 産業中毒便覧. 東京: 医歯薬出版株式会社.
- 11) Zwart A, Woutersen RA, Wilmer JWGM, et al. Cytotoxic and adaptive effects in rat nasal epithelium after 3-day and 13-week exposure to low concentrations of formaldehyde vapour. Toxicology 1988; 51: 87-99.
- 12) Monticello TM, Swenberg JA, Gross EA, et al. Correlation of regional and nonlinear formaldehyde-induced nasal cancer with proliferating populations of cells. Cancer Res 1996; 56: 1012-1022.
- 13) Kerns WD, Pavkov KL, Donofrio DJ, et al. Carcinogenicity of formaldehyde in rats and mice after long-term inhalation exposure. Cancer Res 1983; 43: 4382-4391.
- 14) Kamata E, Nakadate M, Uchida O, et al. Results of a 28-month chronic inhalation toxicity study of formaldehyde in male Fischer-344 rats. J Toxicol Sci 1997; 22: 239-254.
- 15) Wouterson RA, van Garderen-Hoetmer A, Bruijntjes JP, et al. Nasal tumors in rats after severe injury to the nasal mucosa and prolonged exposure to 10 ppm formaldehyde. J Appl Toxicol 1989; 9: 39-46.
- 16) Monticello TM, Miller FJ, Morgan KT: Regional increase in rat nasal respiratory epithelial cell proliferation following acute and subacute inhalation of formaldehyde. Toxicol Appl Pharmacol 1991; 111: 409-421.
- 17) IARC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol. 62: Wood dusts and formaldehyde. Lyon: World Health Organization, 1995.
- 18) 水城まさみ. 人体解剖実習中のホルムアルデヒド暴露による身体症状発現とアトピー性素因との関連について. アレルギー 2001; 50: 21-28.
- 19) Kulle TJ, Sauder LR, Hebel JR, et al. Formaldehyde dose-response in healthy nonsmokers. J Air Pollut Control Assoc 1987; 37: 919-924.
- 20) Weber-Tschopp A, Fischer T, Grandjean E. Irritating effects of formaldehyde on men. Int Arch Occup Environ Health 1977; 39: 207-218 (in German).
- 21) Wilhelmsson B, Holmstrom M. Possible mechanisms of formaldehyde induced discomfort in the upper airways. Scand J Work Environ Health 1992; 18: 403-407.
- 22) Edling C, Odkvist L, Hellquist H. Formaldehyde and the nasal mucosa. Br J Ind Med 1985; 42: 570-571.
- 23) Edling C, Hellquist H, Odkvist L. Occupational exposure to formaldehyde and histopathological changes in the nasal mucosa. Br J Ind Med 1988; 45: 761-765.
- 24) Burge PS, Harries MG, Lam WK, et al. Occupational asthma due to formaldehyde. Thorax 1985; 40: 255-260.
- 25) Grammer LC, Harris KE, Cugell DW, et al. Evaluation of a worker with possible formaldehyde-induced asthma. J Allergy Clin Immunol 1993; 92: 29-33.
- 26) Hendrick DJ, Lane DJ. Occupational formalin asthma. Br J Ind Med 1977; 34: 11-18.
- 27) Ritchie IM, Lehnen RG. Formaldehyde-related health complaints of residents living in mobile and conventional homes. Am J Public Health 1987; 77: 323-328.
- 28) Patterson R, Paterase V, Grammer LC, et al. Human antibodies against formaldehyde-human serum albumin conjugates or human serum albumin in individuals exposed to formaldehyde. Int Arch Allergy Appl Immunol 1986; 79: 53-59.
- 29) Dykewicz MS, Patterson R, Cugell DW, et al. Serum IgE and IgG to formaldehyde-human serum albumin: lack of relation to gaseous formaldehyde exposure and symptoms. J Allergy Clin Immunol 1991; 87: 48-57.
- 30) Maurice F, Rivory J-P, Larsson PH, et al. Anaphylactic shock caused by formaldehyde in a patient undergoing long-term hemodialysis. J Allergy Clin Immunol 1986; 77: 594-597.
- 31) Patterson R, Dykewicz MS, Evans R, et al. IgG antibody against formaldehyde human serum proteins: a comparison with other IgG antibodies against inhalant proteins and reactive chemicals. J Allergy Clin Immunol 1982; 24: 893-897.
- 32) Ebnel H, Kraft D. Formaldehyde-induced anaphylaxis after dental treatment? Contact Dermatitis 1991; 24: 307-309.
- 33) Wantke F, Hemmer W, Haglmuller T, et al. Anaphylaxis after dental treatment with a formaldehyde containing tooth-filing material. Allergy 1995; 50: 274-276.
- 34) Kriebel D, Same SR, Cocanour B. Reversible pulmonary responses to formaldehyde. Am Rev Respir Dis 1993; 148: 1509.
- 35) Torii S, Sakamoto T, Hayashi Y. The role of formalde-

- hyde and metals on atopic dermatitis. *Environ Dermatol* 1998; (Suppl 2): 85-91.
- 36) Tarkowski MG, Orski P. Increased IgE antivalbumin level in mice exposed to formaldehyde. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 106: 422-424.
 - 37) Riedel F, Hasenauer E, Barth PJ, et al. Formaldehyde exposure enhances inhalative allergic sensitization in the guinea pig. *Allergy* 1996; 51: 94-99.
 - 38) Smedje G, Norback D, Rdling C. Asthma among secondary schoolchildren in relation to school environment. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 1270.
 - 39) Rudzki E. Occupational dermatitis among health service workers. *Derm Beruf Umwelt* 1979; 27: 112-115.
 - 40) Zemtsov A, Taylor JS, Evey P, et al. Allergic contact dermatitis from formaldehyde in a liquid soap. *Cleve Clin J Med* 1990; 57: 301-303.
 - 41) Cronin E. Formaldehyde is a significant allergen in women with hand eczema. *Contact Dermatitis* 1991; 25: 276-282.
 - 42) Garcia Bracamonte B, Ortiz de Frutos FJ, Iglesias Díez L. Occupational allergic contact dermatitis due to formaldehyde and textile finish resins. *Contact Dermatitis* 1995; 33: 139-140.
 - 43) Shelley WB. Immediate sunburn-like reaction in a patient with formaldehyde photosensitivity. *Arch Dermatol* 1982; 118: 117-118.
 - 44) Lee HK, Alarie Y, Karol MH, et al. Induction formaldehyde sensitivity in guinea pigs. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984; 75: 147-155.
 - 45a) Morgan KT, Gross EA, Patterson DL. Distribution, progression, and recovery of acute formaldehyde-induced inhibition of nasal mucociliary function of F-344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1986a; 86: 448-456.
 - 45b) Morgan KT, Patterson DL, Gross EA. Responses of the nasal mucociliary apparatus of F-344 rats to formaldehyde gas. *Toxicol Appl Pharmacol* 1986b; 82: 1-13.
 - 46) Swenberg JA, Kerns WD, Mitchell RI, et al. Induction of squamous cell carcinomas of the rat nasal cavity by inhalation exposure to formaldehyde vapor. *Cancer Res* 1980; 40: 3398-3402.
 - 47) Casanova M, Heck Hd'A. 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* 1987; 89: 105-121.
 - 48) Blair A, Saracci R, Stewart PA, Hayes RB, Shy C. Epidemiologic evidence on the relationship between formaldehyde exposure and cancer. *Scand J Work Environ Health* 1990b; 16: 381-393.
 - 49) Partanen T. Formaldehyde exposure and respiratory cancer—a meta-analysis of the epidemiologic evidence. *Scand J Work Environ Health* 1993; 19: 8-15.
 - 50) McLaughlin JK. Formaldehyde and cancer: a critical review. *Int Arch Occup Environ Health* 1994; 66: 295-301.
 - 51) Roush GC, Walrath J, Stayner LT, et al. Nasopharyngeal cancer, sinonasal cancer, and occupations related to formaldehyde: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1987; 79: 1221-1224.
 - 52) West S, Hildesheim A, Dosemeci M. Non-viral risk factors for nasopharyngeal carcinoma in the Philippines: Results from a case-control study. *Int J Cancer* 1993; 55: 722-727.
 - 53) Vaughan TL, Strader C, Davis S, et al. Formaldehyde and cancers of the pharynx, sinus and nasal cavity: I. Occupational exposures. *Int J Cancer* 1986; 38: 677-683.
 - 54) Luce D, Gerin M, Leclerc A, et al. Sinonasal cancer and occupational exposure to formaldehyde and other substances. *Int J Cancer* 1993; 53: 224-231.
 - Matanoski GM. 1989. Risks of pathologists exposed to formaldehyde. DHHS grant no. 5 RO1 OHO1511-03. PB91-173682.
 - 55) Partanen T, Kauppinen T, Hernberg S, et al. Formaldehyde exposure and respiratory cancer among woodworkers—an update. *Scand J Work Environ Health* 1990; 16: 394-400.
 - 56) Hayes RB, Blair A, Stewart PA, et al. Mortality of U.S. embalmers and funeral directors. *Am J Ind Med* 1990; 18: 641-652.
 - 57) Andjelkovich DA, Janszen DB, Brown MH, et al. Mortality of iron foundry workers: IV. Analysis of a sub-cohort exposed to formaldehyde. *J Occup Environ Med* 1995; 37: 826-837.
 - 58) Matanoski, GM. Risks of pathologists exposed to formaldehyde. DHHS grant no. 5 RO1 OHO1511-03. PB91-173682.
 - 59) Gardner MJ, Pannett B, Winter PD, Cruddas AM. A cohort study of workers exposed to formaldehyde in the British chemical industry: an update. *Br J Ind Med* 1993; 50: 827-834.
 - 60) Hauptmann M, Lubin JH, Stewart PA, Hayes RB, Blair A. Mortality from solid cancers among workers in formaldehyde industries. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 1117-1130.
 - 61) Acheson ED, Barnes HR, Gardner MJ, Osmond C, Pannett B, Taylor CP. Formaldehyde in the British chemical industry. *Lancet* 1984; 1: 611-616.
 - 62) Collins JJ, Acquavella JF, Esmen NA. An updated meta-analysis of formaldehyde exposure and upper respiratory tract cancers. *J Occup Environ Med* 1997; 39: 639-651.
 - 63) Pinkerton LE, Hein MJ, Stayner LT. Mortality among a cohort of garment workers exposed to formaldehyde. *Occup Environ Med* 2004; 61: 193-200.
 - 64) Coggon D, Harris EC, Poole J, Palmer KT. Extended follow-up of a cohort of British chemical workers exposed to formaldehyde. *J National Cancer Institute* 2003; 95: 1608-1615.
 - 65) Collins JJ, Esmen NA, Hall TA. A review and meta-analysis of Formaldehyde exposure and pancreatic cancer. *Am J Ind Med* 2001; 3: 336-345.
 - 66) 桜井治彦. 職域におけるシックハウス症候群対策；働く人の安全と健康. 日本：中災防, 2003.

ホルムアルデヒド (気道)

- 1) Hendrick DJ, Lane DJ. Occupational formalin asthma. *Br J Ind Med* 1977; 34: 11-18.
- 2) Burge PS, Harries MG, Lam WK, et al. Occupational asthma due to formaldehyde. *Thorax* 1985; 40: 255-260.
- 3) Patterson R, Paterase V, Grammer LC, et al. Human antibodies against formaldehyde-human serum albumin conjugates or human serum albumin in individuals exposed to formaldehyde. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1986; 79: 53-59.
- 4) Grammer LC, Harris KE, Cugell DW, et al. Evaluation of a worker with possible formaldehyde-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 29-33.
- 5) Dykewicz MS, Patterson R, Cugell DW, et al. Serum IgE and IgG to formaldehyde-human serum albumin; lack of relation to gaseous formaldehyde exposure and symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 48-57.

ホルムアルデヒド (皮膚)

- 1) Rudzki E. Occupational dermatitis among health service workers. *Derm Beruf Umwelt* 1979; 27: 112-115.
- 2) Shelley WB. Immediate sunburn-like reaction in a patient with formaldehyde photosensitivity. *Arch Dermatol* 1982; 118: 117-118.
- 3) Lee HK, Alarie Y, Karol MH, et al. Induction formaldehyde sensitivity in guinea pigs. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984; 75: 147-155.
- 4) Zemtsov A, Taylor JS, Evey P, et al. Allergic contact dermatitis from formaldehyde in a liquid soap. *Cleve Clin J Med* 1990; 57: 301-303.
- 5) Cronin E. Formaldehyde is a significant allergen in women with hand eczema. *Contact Dermatitis* 1991; 25: 276-282.
- 6) Bracamonte GB, de Frutos OFJ, Diez IL, et al. Occupational allergic contact dermatitis due to formaldehyde and textile finish resins. *Contact Dermatitis* 1995; 33: 139-140.