

## 感作性物質の表 (改) の提案理由

平成 24 年 5 月 30 日  
日本産業衛生学会  
許容濃度等に関する委員会

表 IV-1 に追加する物質につき、以下に物質ごとにその文献と根拠を記している。

### 1. クロロタロニル

気道第 2 群, 皮膚第 1 群

気道感作性に関しては、日本の農家の 48 歳の男性が呼吸困難で受診し、ビニールハウスでクロロタロニルを充満させた気道誘発試験により一秒量が 2 分後には 50% 以上低下したことが報告されている<sup>1)</sup> (Honda *et al.*, 1992). イギリスの 53 歳の農薬工場に勤める男性が呼吸困難で受診し、クロロタロニルの気道誘発試験で一秒量の約 30% の低下を報告している<sup>2)</sup> (Draper *et al.*, 2003).

皮膚感作性に関しては、スエーデンの 53 歳の男性がペンキを塗られた山小屋に滞在してペンキ中から揮発したクロロタロニルにより顔面の皮膚炎を起こした症例でパッチテストが陽性となっている<sup>1)</sup> (Liden, 1990). パナマのパナナ農園で働く 281 名を対象に農薬のパッチテストを施行し、最も陽性率が高かったのは抗真菌剤のクロロタロニルであった<sup>2)</sup> (Penagos, 2002). 動物実験 LLNA でも SI 値が 19.2, 27.2 と強感作性であることが示唆されている<sup>3)</sup> (Boman *et al.*, 2000).

### 文 献

気道

- 1) Honda I, Kohrogi H, Ando M, et al. Occupational asthma induced by the fungicide tetrachloroisophthalonitrile. *Thorax* 1992; 47: 760-1.
- 2) Draper A, Cullinan P, Campbell C, Jones M, Newman Taylor A. Occupational asthma from fungicides fluazinam and chlorothalonil. *Occup Environ Med* 2003; 60: 76-7.

皮膚

- 1) Liden C. Facial dermatitis caused by chlorothalonil in a paint. *Contact Dermatitis* 1990; 22: 206-11.
- 2) Penagos HG. Contact dermatitis caused by pesticides among banana plantation workers in Panama. *Int J Occup Environ Health* 2002; 8: 14-8.
- 3) Boman A, Montelius J, Rissanen RL, Liden C. Sensitizing potential of chlorothalonil in the guinea pig and the mouse. *Contact Dermatitis* 2000; 43: 273-9.

### 2. アニリン

皮膚第 1 群

ドイツの皮膚科情報ネットワーク (IVDK) によれば、1,119 人中 25 名がアニリンに陽性であった。ただし、24 名は他のパラアミノ化合物である p-phenylenediamine や p-aminoazobenzene にも陽性で交差反応が疑われたが、多くの疫学データや動物実験を考察し、皮膚感作性物質であると結論している<sup>1-3)</sup> (Uter *et al.*, 2007, Angelini *et al.*, 1975, Scapra and Ferrea, 1966). 一方、動物実験である guinea-pig maximization test (GPMT) では陽性の報告<sup>4,5)</sup> (Basketter *et al.*, 1995, Goodwin *et al.*, 1981) がある。

### 文 献

- 1) Uter W, Stropp G, Schnuch A, Lessmann H. Aniline-a 'historical' contact allergen? Current data from the IVDK and review of the literature. *Ann Occup Hyg* 2007; 51: 219-26.
- 2) Angelini G, Rantuccino F, Meneghini CL. Contact dermatitis in patients with leg ulcer. *Contact Dermatitis* 1975; 1: 81-7.
- 3) Scapra C, Ferrea F. Group variation in reactivity to common contact allergens. *Arch Derm* 1966; 94: 589-91.
- 4) Basketter DA, Chamberlain M. Validation of skin sensitization assays. *Food Chem Toxicol* 1995; 33: 1057-9.
- 5) Goodwin BF, Crevel RWR, Johnson AW. A comparison of three guinea-pig sensitization procedures for the detection of 19 reported human contact sensitizers. *Contact Dermatitis*, 1981; 7: 248-58.

### 3. 4,4'-ジアミノジフェニルメタン

皮膚第 1 群

ジアミノジフェニルメタンは、ジフェニルメタンジイソシアネート (MDI) の原料、エポキシ樹脂の硬化剤、ゴムの添加剤としてなど、多くの製品に使用されていて、1960 年代頃から現在まで、職業性のアレルゲンとして多数の症例報告があり<sup>1-3)</sup> (Goossens *et al.*, 2002, Jolanki *et al.*, 1994, Emmet 1976), 接触皮膚炎を疑った患者のパッチテスト結果の集計による当物質の陽性率は、1.9-8.5% とされ、種々のパラアミノ化合物、たとえばパラフェニレンジアミン、ベンゾカイン、アゾ染料などと交差反応する<sup>4,5)</sup> (Uter *et al.*, 2002, Fontina *et al.*, 2001). さらに、プラスチックの時計バンドに使われていたポリウレタンの接着剤や、靴など日用品曝露による接触皮膚炎の症例報告も散見される<sup>6,7)</sup> (Grimalt *et al.*, 2009, Alomar 1986).

### 文 献

- 1) Goossens A, Detienne T, Bruze M. Occupational allergic contact dermatitis caused by isocyanates. *Contact*

Dermatitis 2002; 47: 304-8.

- 2) Jolanki R, Kanereva L, Estlander T, Tarvainen K. Concomitant sensitization to triglycidyl isocyanurate, diaminodiphenylmethane and 2-hydroxyethyl methacrylate from silk-screen printing coatings in the manufacture of circuit boards. *Contact Dermatitis* 1994; 30: 12-5.
- 3) Emmet EA. Allergic contact dermatitis in polyurethane plastic moulders. *J Occup Med* 1976; 18: 802-4.
- 4) Uter W, Lessmann H, Geier J, Becker D, Fuchs T, Richter G. IVDK Study Group. German Contact Dermatitis Research Group (DKG). The spectrum of allergic (cross-)sensitivity in clinical patch testing with 'para amino' compounds. *Allergy* 2002; 57: 319-22.
- 5) Fortina AB, Piaserico S, Larese F, et al. Diaminodiphenylmethane (DDM): frequency of sensitization, clinical relevance and concomitant positive reactions. *Contact Dermatitis* 2001; 44: 283-8.
- 6) Grimalt R, Vilaplana J, Romaguera C. Three cases of allergic contact dermatitis to 4,4'-diaminodiphenylmethane. *Contact Dermatitis* 2009; 60: 346-7.
- 7) Alomar A. Contact dermatitis from a fashion watch. *Contact Dermatitis* 1986; 15: 44-5.

#### 4. 2,4-ジニトロクロロベンゼン (DNCB)

##### 皮膚第1群

DNCBの貼付量と感作率及び皮膚反応の程度を調べた報告が複数されている。

143人の既往歴のないボランティアを対象に行われた研究では、2,000  $\mu\text{g}$ の単回経皮暴露により、139人(97.2%)の人が感作されたと報告され、更に50  $\mu\text{g}$ の単回経皮暴露よりも、より早く、より強い皮膚反応が認められたと報告されている<sup>1)</sup>(Catalona *et al.*, 1972)。165人を対象に、62.5  $\mu\text{g}$ , 125  $\mu\text{g}$ , 250  $\mu\text{g}$ , 500  $\mu\text{g}$ , 1,000  $\mu\text{g}$ のDNCBを48時間閉塞貼付し、4週間後に25  $\mu\text{g}$ 以下のDNCBを24時間貼付して皮膚反応を調べた報告では、感作に用いたDNCBの濃度依存的に感作率の上昇が認められ、62.5  $\mu\text{g}$ を用いた場合、およそ8%の感作率であったのが、500  $\mu\text{g}$ 以上では100%の被験者に感作反応が確認され、ED50 (50% effective dose)は116  $\mu\text{g}$ と報告されている<sup>2)</sup>(Friedmann *et al.*, 1983)。Friedmanらはさらに、低用量のDNCBを投与した試験で、惹起反応が生じなかった被験者に、免疫応答が生じているか調べる目的で、再惹起を行う試験を行っている。その結果、1度目の惹起で反応を示さなかった被験者も2度目の惹起時には反応したことを示している<sup>3)</sup>(Friedman *et al.*, 1990)。Friedmannの報告はいずれも、DNCB非投与群を儲けた試験であり、前向き疫学研究と考えられる。また、DNCBの暴露で生じる生体の免疫応答やアレルギー性炎症を利用して、皮膚に生じるウイルス性のいぼ等を治療した報告などがされている<sup>4,5)</sup>(Georgala

*et al.*, 1989, Eriksen *et al.*, 1980)。

#### 文 献

- 1) Catalona WJ, Taylor PT, Chretien PB. Quantitative dinitrochlorobenzene contact sensitization in a normal population. *Clin Exp Immunol* 1972; 12: 325-33.
- 2) Friedman PS, Moss C, Shuster S, Sympson JM. Quantitative relationships between sensitizing dose of DNCB and reactivity in normal subjects. *Clin. Exp. Immunol* 1983; 53: 709-15.
- 3) Friedman PS, Riss J, White SI, Matthews JN. Low-dose exposure to antigen induces sub-clinical sensitization. *Clin Exp Immunol* 1990; 81: 507-9.
- 4) Georgala S, Danopoulou I, Katsarou A. Dinitrochlorobenzene treatment of condylomata acuminata. *Australas J Dermatol* 1989; 30: 103-5.
- 5) Eriksen K. Treatment of the common wart by induced allergic inflammation. *Dermatologica* 1980; 160: 161-6.

#### 5. アクリルアミド

##### 皮膚第2群

アクリルアミドによる接触皮膚炎の報告が幾つかある。アメリカのプラスチック工場で、手袋をせずに原料を混ぜていた37歳の白人女性が手の掻痒性皮膚炎で受診し、パッチテストによりアクリルアミドに強陽性であった<sup>1)</sup>(Beyer *et al.*, 2000)。またベルギーの25歳女子学生は、実験でポリアクリルアミドゲル電気泳動を使用する際、ラテックス手袋はしていたがアクリルアミドに曝露し、手に湿疹が広がった。パッチテストで強陽性であった<sup>2)</sup>(Dooms-Goossens *et al.*, 1991)。ラテックス手袋は効果がなかった。ベルギーの38歳の実験技師の女性も、ポリアクリルアミドゲル電気泳動を6ヶ月操作していて、手袋をしていたがアクリルアミドに曝露し手に掻痒性皮膚炎が生じた。パッチテストによりアクリルアミドに強陽性であった<sup>3)</sup>(Lambert *et al.*, 1988)。

#### 文 献

- 1) Beyer DJ, Belsito DV. Allergic contact dermatitis from acrylamide in a chemical mixer. *Contact Dermatitis* 2000; 42: 181-2.
- 2) Dooms-Goossens A, Garmyn M, Degreef H. Contact allergy to acrylamide. *Contact Dermatitis* 1991; 24: 71-2.
- 3) Lambert J, Matthieu L, Dockx P. Contact dermatitis from acrylamide. *Contact Dermatitis* 1988; 19: 65.

#### 6. ジシクロヘキシルカルボジイミド

##### 皮膚第2群

ジシクロヘキシルカルボジイミド(dicyclohexylcarbodiimide: DCC)は、脱水縮合剤として使用され、研究所や工場で使われ、例としてアンギオテンシン生産などがある。その皮膚感作性については、Zschunkeら

が1959年に3症例を報告して以来複数の症例報告がある。おもに化学工場の従業員が手や顔に掻痒感のある皮疹を生じる<sup>1)</sup> (Zshunke and Folesky, 1975)。Whiteらは、研究所の研究員の腕や手に皮疹が生じ、パッチテストにてDCCに強い陽性反応を確認している<sup>2)</sup> (White and MacDonald, 1979)。さらに、化学工場の従業員が手袋を着用せず、3週間この物質を扱ったために手に湿疹が発症した。パッチテスト陽性で作業を離れることにより症状は出なくなった<sup>3)</sup> (Davies, 1983)。また、Poesenらは、2例の症例報告を行っている。1例目は、化学の大学院生の手到手袋を装着していても皮疹が生じた。手袋の正しい使用方法を習得することで症状は消失した。2例目はDCCを扱う作業に従事し、手と頬に発疹を生じた。DCCを避けることにより症状は軽快した。両例ともDCCに対するパッチテストで、陽性を示している<sup>4)</sup> (Posen *et al.*, 1995)。

## 文 献

- 1) Zshunke E, Folesky H. Some effects of dicyclohexylcarbodiimide on human skin. *Contact Dermatitis* 1975; 1: 188.
- 2) White IR, MacDonald DM. Dicyclohexyl carbodiimide sensitivity. *Contact Dermatitis* 1979; 5: 275-6.
- 3) Davies MG. Contact allergy to dicyclohexylcarbodiimide. *Contact Dermatitis* 1983; 9: 318.
- 4) Poesen NA, de Moor A, Busschots A, Dooms-Goosens A. Contact allergy to dicyclohexyl carbodiimide and diisopropyl carbodiimide. *Contact Dermatitis* 1995; 32: 368-9.

## 7. ベノミル

### 皮膚第2群

パナマのバナナ農場で働く366名のうち、農薬による皮膚疾患が疑われる37名の作業者と皮膚疾患の無い23名に対して農薬のパッチテストを行なったところ、4名がベノミルに陽性であった<sup>1)</sup> (Penagos *et al.*, 2004)。3名の抗真菌剤であるベノミルの症例報告があるが、内2名は他の農薬にも陽性であった<sup>2)</sup> (van Joost *et al.*, 1982)。マッシュルーム摘み取りの62人のベノミル使用作業者のうち、2例が陽性であったが再検査では陰性

であった。弱皮膚感作性物質と結論している<sup>3)</sup> (Larsen *et al.*, 1990)。

## 文 献

- 1) Penagos H, Ruepert C, Partanen T, Wesseling C. Pesticide Patch Test Series for the Assessment of Allergic Contact Dermatitis among Banana Plantation Workers in Panama. *Dermatitis* 2004; 15: 137-45.
- 2) van Joost TH, Naafs B, van Ketel WG. Sensitization to benomyl and related pesticides. *Contact Dermatitis* 1983; 9: 153-4.
- 3) Larsen AI, Larsen A, Jepsen JR, Jorgensen R. Contact allergy to the fungicide benomyl? *Contact Dermatitis* 1990; 22: 278-81.

## 8. m-クロロアニリン

### 皮膚第3群

インドからの報告で、織物の染色工程に従事する労働者に発生した皮膚炎患者26人にパッチテストを実施して、14人が何らかの染料に陽性を示し、そのうち8人がm-クロロアニリンに陽性であった。しかしm-クロロアニリンのみに陽性の症例はなかった<sup>1)</sup> (Mathur *et al.*, 1985)。動物試験によってm-クロロアニリンの感作性を検討している論文があり、Local Lymph Node Assayにおいて、Test/control ratioが、最高濃度の10%で、4施設において1.8, 1.8, 3.3, 2.5となり、1施設においてのみではあるが3.0を超えていた<sup>2)</sup> (Scholes *et al.*, 1992)。また、他の動物試験 (Guinea Pig Maximization Test) においても60%の頻度で陽性であった<sup>2)</sup> (Scholes *et al.*, 1992)。

## 文 献

- 1) Mathur NK, Mathur A, Banerjee K. Contact dermatitis in tie and dye industry workers. *Contact Dermatitis* 1985; 12: 38-41.
- 2) Scholes EW, Basketter DA, Sharll AE, et al. The local lymph node assay: results of a final inter-laboratory validation under field conditions. *J Appl Toxicol* 1992; 12: 217-22.