

これはアメリカ化学工業協会（American Chemistry Council）のポリウレタン工業会（Center for the Polyurethane Industry）が中心となって作成された“Health Effects of Diisocyanates: Guidance for Medical Personnel”を翻訳したものです。英語の原文は American Chemistry Council のホームページから入手できます。

Health Effects of Diisocyanates: Guidance for Medical Personnel

ジイソシアネートの健康への影響： 医療従事者のためのガイダンス

まえがき

この指針書は、特に医療関係者のために、ジイソシアネート曝露による潜在的な健康への影響に関する最近の情報を提供し、かつその医学的診断と管理を支援するために作成された。

ここでは、広く用いられている2つのジイソシアネート、ジフェニルメタンジイソシアネート（MDI）とトルエンジイソシアネート（TDI）に焦点をあてる。

このガイダンスは医学研究者、産業医、メーカーおよび他の知識の豊富なエキスパー

トの最近の科学知識および経験を反映しているが、課題の全てにわたって詳細には論
ずるつもりはなく概要についてである。

医療関係者および保健専門家は、メーカーや供給者の作製した製品安全書（例えば、
物質安全性データシート (SDSs) と同様に最近の科学文献を調べることにより、この分
野での最近の進展状況を把握することができる。

(1) ジイソシアネートは2つのイソシアネート基 (-NCO) を持つ有機化合物である。ジ
イソシアネートはフォーム、エラストマー、塗料、接着剤やポリウレタン系高分子材
料の製造過程で一番多く使われる。

(2) MDI は大部分は2,4-TDI と2,6-TDI のイソマー比が80:20の混合物から作られる
(CAS# 26471-62-5)

(3) MDI はメチレンジフェニルジイソシアネートモノマーの省略名である。(CAS#
101-68-6)

MDI 重合体は一般的には30-70%のジフェニルメタン・ジイソシアネートモノマーを高
分子量留分 (CAS # 5873-54-1) でバランスさせたもので、MDI の重合体を一般的に MDI
と呼んでいる。

(4) TDI と MDI の取り扱いに関するさらに詳しい情報については、米国化学工業協会
のポリウレタン産業センターの次の公報を見るのがよい。：

www.polyurethane.org.やMDIおよびMDI重合体の作業ガイダンスには（AX-205）。TDIの作業ガイダンス（AX-202）を参照。

POTENTIAL HEALTH HAZARDS

潜在的な健康被害

RESPIRATORY EFFECTS

呼吸器系への影響

MDIとTDIの顕著な健康への影響は呼吸器系である。両方の化学物質は吸引門脈毒性を示す。

ベーパー、ミストの吸引

MDI：

常温でMDIは他の有機化合物と比べ蒸気圧は相対的に低い。MDIの蒸気圧は、ほとんどの適用中で検知できないほど大気中の濃度は非常に低いとされている。研究ではMDIの大気濃度は暖房（華氏100度以上）、またはスプレー（アエロゾル化）をともなうプロセスのみに関係していることを示している。

TDI：

TDIの蒸気圧はMDIより高く、一般的な室温（70° F）で大気中のベーパー濃度はMDIより高い。また、室温（70° F）では、空気中の濃度は、20ppbのOSHA許容暴露限界（PEL）を超

える。したがって、大気中のTDI濃度が分からないところでは常に、例えば部分的排気換気、適切な個人用保護具(例えば呼吸の保護)の使用などの技術的防護、あるいは作業所の手法(例えば固有な取り扱いおよび貯蔵法)に従うなどの保護対策を取る。

加熱あるいは散布されたジイソシアネート：

加熱されたジイソシアネートの曝露は、高濃度になるだけでなく、凝縮し浮遊微小粒子になる可能性もあり、非常に危険である。それは目、皮膚および呼吸器官を害する恐れがある。同様に、スプレーミストも健康上非常に有害である。

臭気限界(しきい値)：

報告されている化学物質の臭気しきい値は、しきい値試験が歴史的にも一貫したアプローチにかけていることもあって、幅広い範囲で表現される。報告されている臭気しきい値が異なる理由は、化学物質の純度、独自の報告様式、どのように臭いが入ってくるかの外的要因の影響や観測者のタイプ(年齢、性別、人種)によるものである。

MDI と TDI に関する臭気しきい値に関する2つの研究を紹介する。

- MDI: 報告されたMDIのための信頼できる臭気しきい値はない。

しかしながら、報告された0.4ppm(400ppb)の値は、MDIが臭いによって検知され、それは過度な曝露が起きていることを示している。(Woolrich, 1982)

- TDI：1つの研究 (Henschler et al., 1962) において、TDI のにおいの認識は0.05ppm (50ppb) TDI でボランティアの90%が認めた。従って、もし TDI が臭いにより検出されるならば、十中八九過度な曝露が起こっている。

呼吸器刺激

呼吸器系とジイソシアネートの反応は高濃度において刺激と炎症を引き起こす。刺激物質は、ハツカネズミとネズミの呼吸数の減少を引き起こす。

MDI の RD50 (呼吸速度の50%減少) はハツカネズミで32mg/m³ (Weyel and Schaffer, 1985)。

また、TDI の RD50は、ハツカネズミ中の1.4mg/m³ (0.2ppm) (Sangha and Alarie, 1979)。

呼吸器感作

呼吸器感作はアレルゲンの吸入による気道過敏性症状である。感作性には2つのフェーズが含まれる。

最初の段階はアレルゲンの曝露による個体に特殊な免疫記憶の誘発。二番目のフェーズは、誘出、すなわち、細胞媒介あるいはアレルゲンの曝露による感作固体でのアレル

ギー抗体媒体の生産。作業所にはジイソシアネートを含め呼吸感作を引き起こす複数の化学物質がある。呼吸器感作の1つは職業喘息である。

MDI および TDI 関連の職業喘息は、作業所の過剰過度な曝露により引き起こされる場合がある。

ジイソシアネートは呼吸器官の気管支反応性症状、喘鳴、息切れ、および以前に過敏症になったものは胸部圧迫感を引き起こすことが実証されている。これらの症状は曝露後、直ぐにあるいは6から8時間後に引き起こす可能性がある。即時および遅延型対応の両方に関する報告がある。

補完研究ではジイソシアネート関連の喘息が初期に診断された場合、それ以上の曝露を回避すると完全に回復することを実証したとしている。(Tarlo, 1997; Pisati, 2007)

しかしながら、ジイソシアネート曝露が継続する場合は慢性喘息、肺機能の減少は進行する。その結果さまざまな重症度の慢性肺機能障害が起きる。したがって、繰り返される曝露からの早急に逃れるための医療モニタリングはジイソシアネート関連喘息からの回復を助けることができる。死亡は以前に暴露ジイソシアネートの曝露で感作された人の中でおきる。(Carino, 1997; Fabbri, 1988, NIOSH, 1996) .

診断

ジイソシアネートに起因する職業性喘息を正しく診断することが重要である。「ジイソシアネート喘息」診断の基礎は、喘息診断を確認し、ジイソシアネート曝露による反応

なのか、他の刺激物による反応なのかを確かめることである。

初段階の診断にあたっては以下の点に注意を払う。

- 1) 喘息と一致する病歴は
- 2) 週末あるいは休暇中に症状緩和はあるか、また仕事に戻った時の再発は
- 3) 勤務時間終了時に症状悪化の傾向は

注意深く制御されたジイソシアネートの誘発吸入試験は有効かもしれないが、通常、簡単ではない。そのような気管支刺激試験には精巧な曝露設備および熟練技能者を必要とする。作業所での曝露で肺機能減少を示す業務上の気管支収縮作用を実証することとは、推定診断を確認または矛盾させるのに十分である。

血清中のジイソシアネートに特異な IgE および IgG 試験を含む免疫試験は標準化されていない。その結果として診断用の適切な感度と特異性を示さなかった。(Budnik, 2012)。

肺胞炎または過敏性肺臓炎

稀に肺胞炎または過敏性肺炎はジイソシアネート曝露に起因する。気管支喘息とは対照的に、細胞炎は過度の曝露があった場合の報告と分けて報告されている。症状は曝露後6~8時間で現われ、不快、関節痛、熱、咳および息切れを伴う可能性がある。胸部 X 線は、肺に“影”を映す。疾患は、通常曝露を避けることでおさまる。

症状の診断は次の基準を必要とする。：熱を持つ症状（インフルエンザ様症候群）、息切れ、(X線写真術(肺浸潤細胞)、生理学(肺機能中の拘束性パターン)、免疫性(特定のIgG抗体の存在)。(Baur, 1995)。

他の研究者はすべてのケースで IgG 抗体を見つけておらず、疾患の感受性指標とし刺激性の少ないジイソシアネートの濃度での臨床症候群とした。(Vandenplas, 1993)。

兆候と症状は通常曝露を避けることで、数日で消える。ただし、曝露が続くと、慢性的な肺線維症、ガス交換障害、呼吸困難そして体力減少が進む。

SKIN EFFECTS

皮膚への影響

皮膚刺激性

液体ジイソシアネートとの繰り返し接触は皮膚を変色させ、赤み、炎症、腫れまたは水疱を引き起こす。ジイソシアネートを誤って皮膚に接触させた場合、は、すぐに石鹼水で洗浄する。

硬化物は除くことは困難だが、最善な方法は、コーン油、ワセリンまたは工業用肌洗浄剤(e.g., D-TAMTM Safe Solvent: Colorimetric Laboratories, Inc.)で除去するという実際の経験が示している。

アレルギー性接触皮膚炎

ジイソシアネートの皮膚曝露はアレルギー性接触皮膚炎 (ACD) にもなる可能性がある。

ACD は MDI と TDI で起こることはめったにない。ACD は二つのプロセスがあり、最初のフェーズは、アレルゲンとの接触で固体の特殊な免疫記憶の誘発、2 番目のフェーズは誘出つまりアレルゲンへの個々の感作の再曝露によるアレルギー反応細胞媒介の生産。以前に感作された人は、かゆみ、腫れ、発疹を伴うアレルギー性皮膚炎になる。

動物実験は、繰り返される皮膚曝露は呼吸器感作の進行の役割を果たしていることを示している。TDI、MDI 両方とも、動物の皮膚への接触や注入は呼吸器の過敏性反応を引き起こす。これらの調査結果は、ジイソシアネートと皮膚の接触を避けることを推奨している。

CARCINOGENICITY

発がん性

危険有害性周知基準 OSHA 標準 29 CFR、PART 1910.1200 に、TDI は、国家毒性プログラム (NTP) および国際がん研究機関 (IARC) によって潜在的な発癌物質に挙げられている。両方の機関は、動物を用いた大量の経口投与試験が潜在的な癌を引き起こすという口頭発表の TDIT の評価に基づいている。この研究ではラットとマウスにコーンオイル中の TDI を大量に強制経口投与すると、動物発がん物質として知られているトルエンジアミ

ン (TDA) が生成するということが見い出された。TDI はがんを引き起こさないが、動物実験で、大量に吸入曝露したときにフリーの TDA が検出可能レベルで生成する。

(Loser, 1983)

MDIの潜在的発がん性と慢性毒性の判定のための研究が行われている。雄と雌のラットを1日6時間曝露、2年間、週5日、濃度0.2 mg/m³, 1.0 mg/m³, or 6.0 mg/m³で吸引できるMDIエアゾール中にさらした。(Reuzel et al., 1994)。タイプ II 細胞中で肺腫瘍の初期の低い発生率は、高濃度の時のみにみに見られた。もう一つの研究は雌のラットを1日7時間、2年間、週5日、0.23 mg/m³, 0.70 mg/m³ or 2.03 mg/m³の濃度で吸引可能なMDIにさらした。良性の肺腫瘍の始まりは2.03mg/m³の濃度で一匹のみ観察された。(Hoymann et al., 1995)

体外研究の幾つかは、TDIの急速な加水分解でムタゲンとして知られているジアミンを生成する溶媒を用いている。その結果は、無視されている (Herbold et al., 1998; Seel et al., 1999)。

生体外試験やアセスメントの重みは、TDIは変異原作用がないことを示したことである。MDIに関して行われた生体外の変異原作用の研究の多くは、迅速な加水分解をもたらす誘発物質として知られる溶剤を使用した場合以外は、変異原性潜在力を示さない。

(Herbold et al., 1998; Seel et al., 1999) これは変異原性の検出で説明できる。

違う溶媒を用いた研究の大多数は、変異原性が生じなかった。

これらの研究の結果は、肺腫瘍の発生や遅発性要因が MDI-DNA 付加体は腫瘍の器官に検出されないか、あるいは細胞増殖とむすびついたので非遺伝毒性モードと一致しているということを示唆している。

肺腫瘍は、認定されている職業性曝露ガイドラインよりも高い濃度においてのみ認められたことから、MDI は労働者ががんのリスクを引き起こす可能性が低い。

幾つかの疫学研究は、ポリウレタンの製造作業者と癌死亡の関係を示すことができなかった。：

- ・ イングランドとウェールズにおける TDI ポリウレタン フォーム製造の 40 年間のコホート研究 (Sorahan and Pope, 1993; Sorahan and Nichols, 2002)
- ・ US の TDI ポリウレタン フォーム製造の 37 年間のコホート研究 (Schnorr et al., 1996)
- ・ スウェーデンにおける TDI と MDI フォーム製造における 29 年間のコホート研究 (Hagmar et al., 1993a; Hagmar et al., 1993b)
- ・ TDI と MDI の 40 年間の研究。スウェーデンの Hagmar et al. によるフォローアップ研究。

WAYS TO ADDRESS POTENTIAL HEALTH EFFECTS

潜在的な健康影響への対応策

EXPOSURE GUIDELINES

曝露ガイドライン

炎症と感作は、ジイソシアネートの皮膚や吸入での曝露によるもので最も危険である。曝露限界は作業環境中での大気中のイソシアネート濃度を規定している機関によって確立されている。これらの値は毒物学者と産業医の最新のものを表わしているが、それらが絶対的な安全性の保証ではないという事を記憶に留めておく必要がある。

したがって、diisocyanates (TDIとMDIの両方を含んで)を扱う作業者は、それらの使用に係わる危険性を理解し、危険性を最小限にするための作業操作に従う必要がある。

曝露ガイドラインが労働衛生専門家によって定期的に評価し、新しい情報の指示で変わったときはジイソシアネートのユーザは最新のガイドラインおよび規則の情報を持つ必要がある。

炎症または感作の危険性を最小限にするために、MDI とTDIについて職業安全衛生管理局

(OSHA) は上限値として許容暴露限界 (PEL) を設定した。それは作業中を超えてはならない。

この上限値は、ヨーロッパ諸国で一般に使用される最大許容濃度 (MAC) に相当する。

アメリカでは、OSHA暴露限度の順守が求められている。

OSHAによって決められた暴露限度に加えて、米国産業衛生専門家会議 (ACGIH) はMDIとTDIの両方に対し、8時間の加重平均 (TWA) の限界値 (TLV) を採用した。

TWAは、正常な1日8時間労働、週40時間労働における大気中の濃度であり、全ての労働者が健康への悪影響なしで曝露できる条件を表している。ACGIHはTDIの15分間の短時間暴露限界 (STEL) についても採用した。

STELは上限値のように15分間のTWAの曝露として定義されているが、8時間のTWAがTLV以内であっても、作業中はいつでも超えてはならない。STELに関して考慮すべきことは： (1) STELの曝露は、1日当たり4回以上繰り返さないこと。また、(2) STELの連続曝露は少なくとも60分以内であるべきである。(表を参照)。

2,4-/2,6-Toluene Diisocyanate and 4,4' Methylene-diphenyl Diisocyanate の曝露限界値

	OSHA PEL-C	ACGIH TLV-TWA	ACGIH TLV-STEL
MDI	0.02ppm (0.214mg/m ³)	0.005ppm(0.051mg/m ³)	
	上限値	8時間TWA値	
TDI	0.02ppm (0.14mg/m ³)	0.005ppm(0.0361mg/m ³)	0.02ppm (0.14mg/m ³)
	上限値	8時間TWA値	8時間TWA値

以前の幾つかの文献は、ジイソシアネートに曝露された人のおよそ5%がジイソシアネートに関係した喘息になることを示した(Ott et al., 2003; Adams, 1975)。

Ottらは、1970年代中頃、8時間のTDI濃度がTWAとして5ppb未満に維持されたところは年間の職業喘息罹患率は非常に低く、1%未満であったと報告している。稀なケースとして、短期曝露が20ppb以上だった時、感作があった。(Ott et al., 2000; Weill et al., 1981)。

さらに、TDI OELの重要なデータ調査では、TDIの曝露濃度が10~20ppb未満に維持される場合、一般に、TDI喘息の新しいケースは観察されないとしている。(AGS, 2006)

反対に、大気中濃度のピークが、20ppb以上か、または大量の皮膚への曝露は感作過程に特別な役割を果たすと思われる。したがって、8時間のTWAだけで曝露を制御しても、感作を防げない場合がある。8時間のTWAガイドライン(5ppb)以下に曝露をコントロールするのに加え、OSHAの上限値以下に曝露をコントロールする(20ppb)。最後に、繰り返された皮膚への曝露は、動物実験の実証から呼吸器感作を進行させる役割を果たす可能性を示唆している。呼吸応答の誘出は連続した吸入曝露によって明示される。

一旦、人がジイソシアネートで感作されれば、1ppbもの低い惹起濃度での吸入曝露で喘息反応を促進される。(Lemiere et al. 2002)

INDUSTRIAL HYGIENE PRACTICES TO MINIMIZE EXPOSURE

暴露を最小限に抑えるための産業衛生措置

産業衛生慣習を通してのジイソシアネート曝露を回避することは、ジイソシアネート関連の健康問題を予防するための主要な手段である。

優れた技術的なコントロール、産業衛生慣習への順守、およびジイソシアネートの曝露を最小限にするためのメーカー推奨の取り扱い手法の従業員へのトレーニングは予防の基本である。

ジイソシアネートによってもたらされる健康と安全性への潜在的危険な材料を扱う人すべてに知らせる。

すべての作業員に適切な訓練と緊急事態において適切な対応を身につけさせ、流出とリークを安全に浄化し、ジイソシアネート液体との直接的な接触あるいはジイソシアネート蒸気とエアロゾルの過度な曝露から自身を保護するために備える。

ジイソシアネートの一般的な経験は、健康な個人がジイソシアネート蒸気濃度0.02ppmを超えなければ影響されないということを証明した(Henschler et al., 1962)

従って、大気中の蒸気濃度には慎重にモニタリングし、正確なサンプリング操作と適切な機器と分析テクニックが必要である。作業員は、さらに適切な応急手当の方法を訓練する。

また、最後に、作業員は就業前にジイソシアネートの物質安全性データシート(SDS)、技術データシート(TDS)および同様のドキュメントを読み理解する。

8時間のTWAsは潜在的に感作を引き起す過度の曝露ピーク値0.02ppmをキャンセルできる。

したがって、多くの規制機関は作業日中いかなる時でも超えてはならない上限値あるいは最大許容濃度(MAC)を設定している。

MEDICAL SURVEILLANCE

医学的監視

医学的監視による健康効果の早期診断は、第2の予防法と考えられるが、曝露を取り除くことの重要性はジイソシアネート関連の喘息に対する最良の予後があるからである。

医学的監視は予備診断および定期的な検診からなる。検診は、呼吸の健康歴、臨床の評価、および肺機能テスト基準値を含む。追加の情報はメーカーに連絡する。

ジイソシアネートについて知識の豊富な内科医による注意深い個々の医学的アセスメントは、配置前に定期的な検査を通し、喘息歴のある労働者に対し新規または悪化した症状があるかを診断に先立って助言する。それは、前の喘息の再発かあるいはジイソシアネートの安全な取り扱い怠ったことによる呼吸器疾患かを定めるためである。個々の評価は、労働者の過去と現在の医学的診断と同じように作業所の曝露モニタリングを考慮に入れる。

アトピー(アレルギー体質)はジイソシアネートに引き起こされる喘息の進行の危険要因であることは実証されていない。(Redlich et al., 2002)

同様に、アトピーあるいは遺伝性アレルギーの人(皮膚および呼吸器系のアレルギー、花粉症、副鼻腔炎、一般のアレルギー誘発物質に対する陽性皮膚試験)または小児喘息歴を持った個々人はジイソシアネート関連喘息の進行に大きなリスクを持っていることが実証されていない。(Vandenplas et al., 1993)

MEDICAL MANAGEMENT

医療管理

FIRST AID FOLLOWING OVEREXPOSURE

過剰曝露後の応急処置

ジイソシアネートの過剰曝露を受けた個人を曝露源から離す。

染された衣類を取り外し、除染除去あるいは後で安全に壊すプラスチック袋に入れ、すぐに応急処置をとる。

- ・呼吸困難：直ちに医者の手当てを受ける。ただし、症状は曝露後数時間で発現するかもしれないと個人および医療関係者に通知する。
- ・目の汚染：洗眼ステーションで洗浄、いくつかの無菌の洗眼ボトルか大量の水道水を

使用。容易に除去可能な場合はコンタクトレンズを外し、15分以上洗浄を継続。医者

の手当てを受け

- 皮膚汚染:石鹼水で直ちに洗浄。固形物は除くのは難しいが、実際の経験はコーンオイル、グリースまたは工業用皮膚クリナー（(e.g., D-TAM™ Safe Solvent: Colorimetric Laboratories, Inc.）による良い方法幾つか提示されている。
- 飲み込み：嘔吐を引き起こさない。水で口のなかをよく洗う。

NOTE FOR GUIDANCE TO MEDICAL PERSONNEL

医療従事者への指針

ジイソシアネートは呼吸器や皮膚刺激と潜在的な感作物質である。特別な解毒剤はない。

処置法は、皮膚や粘膜の炎症、または気管支けいれん痙攣の症状になるはずである。

MDI と TDI は非常に低い経口毒性を持っている。事故後フォローアップは必要である。

より多くの具体的情報のために、関連する (M) SDS を見ること。

この指針書はポリウレタン産業のために米国化学工業協会の中心によって作成された。

これは、詳細なトレーニングあるいは他の必要条件の代わりとして役立つようには意図さ

れていない。また法的権利または義務を定義したものではない。

