急性曝露ガイドライン濃度 (AEGL)

Carbon disulfide (75-15-0)

二硫化炭素

Table　AEGL 設定値

Carbon disulfide　75-15-0 (Final)					
ppm					
	10 min	30 min	60 min	4 hr	8 hr
AEGL 1	17	17	13	8.4	6.7
AEGL 2	200	200	160	100	50
AEGL 3	600	600	480	300	150

設定根拠（要約）：

純粋な二硫化炭素（CS_2）は、無色、流動性、高屈折率の液体で、クロロホルムに似たやや甘い芳香臭がある。工業等級と試薬等級の二硫化炭素は、黄色がかっており、腐りかけたラディッシュや煮すぎたカリフラワーのような、胸の悪くなる不快臭がある。CS_2は、揮発性が高く、引火点が低く、自然発火温度も低く、空気中での爆発可能な濃度域が広いため、深刻な火災や爆発を引き起こす危険性がある。CS_2の最も重要な工業用途は、ビスコース法による再生セルロースレーヨンの製造である。

CS_2の臭気閾値については、0.0243 mg/m³～23.1 mg/m³（0.0078 ppm～7.4 ppm）と幅広い値が報告されている。AmooreとHautala（1983）は、空気中臭気閾値の幾何平均値を0.11 ppm（標準誤差0.058 ppm）とし、Leonardosら（1969）は、臭気認知閾値を0.21 ppmとしている。米国工業衛生協会（AIHA，1997）は、化学物質の臭気閾値の比較検討報告において、引用した一連の値（0.016～0.42 ppm）をすべて示している。CS_2については、幾何平均値も「許容値の範囲」も示されておらず、また、0.21 ppmという閾値が示されているが、それは100%認知濃度であるため、その値を採用することはできない。臭気問題を引き起こすCS_2の濃度については、データがほとんど得られていない。1件のヒトにおける対照を置いた試験（Lehmann 1894）では、180～240 ppmの濃度で「中等度の臭気問題」が引き起こされたことが、また、1件のトキシコキネティクス試験（Rosier et al. 1987）では、10～20 ppmの濃度で苦痛は訴えられなかったことが報告されている。

データベースは、特異的臭気認知濃度（level of distinct odor awareness、LOA）を計算するには不十分である。また、CS_2は、光と空気の影響を受けて急速に分解され、生成された分解産物が強力な悪臭を放つことも考慮する必要がある。CS_2は、この分解産物の存在や生成と

ともに、臭気閾値と臭気の快・不快度が著しく変化する。CS_2は、気道から急速に吸収されて全身に分布するが、濃度が最も高くなるのは、脂質の多い組織中である。ジチオカルバミン酸塩や同様の生成物は、そのCS_2部位がアミノ酸やタンパク質やアミンのNH_2基、SH基、ならびにOH基と反応することで、いわゆる「酸解離性」CS_2を形成する。曝露終了後、結合反応にあずらなかったCS_2は速やかに排泄されるが、酸解離性CS_2は、半減期がより長いため、曝露の繰り返しとともに蓄積する可能性がある。

急性曝露の場合、CS_2は、ヒトや動物の中枢神経系（CNS）に作用する。ヒトでは、曝露によるCNSへの急性の影響として、浮動性めまい、頭痛、自律神経系反応、悪心、回転性めまい、嘔吐、中枢性麻痺、ナルコーシスが現れる。動物（ラット、マウス、ウサギ、ネコ、およびイヌ）では、急性曝露によって活動減少が起こるだけでなく、興奮性亢進、昏迷、運動失調、振戦、痙攣、深いナルコーシスも起こり、最終的に呼吸停止や死亡に至る場合もある。CNSへの影響がみられる濃度でのみ、眼や粘膜への刺激も起こる。ただし、CNSへの顕著な影響がみられない低い濃度でも、肝臓において、生体異物の生体内変換反応の阻害、アルコール脱水素酵素（ADH）およびアルデヒド脱水素酵素（ALDH）経路を介したエタノール代謝の阻害、炭水化物代謝の変化、エネルギー代謝の変化が生ずる。

ヒトにおけるいくつかのトキシコキネティクス試験では、数名の被験者を17～51 ppmの濃度で曝露した際、一部の被験者に軽微な頭痛が起こったこと以外に、自覚症状はなかったことが報告されている（Harashima and Masuda 1962; Teisinger and Soucek 1949）。ヒトをCS_2に6時間曝露した試験では、適用した最低濃度である10 ppmで生体内変換阻害が起こったことが報告されている（Mack et al. 1974）。ラットにおける8時間曝露試験でも、適用した最低濃度である20 ppmで薬物と溶剤の生体内変換の阻害と、肝臓のグリコーゲン量の減少がみられている。すべての影響が約24時間以内に速やかに消失し、肝酵素の血清中濃度の増加はみられなかったことが報告されている（Freundt and Dreher 1969; Freundt and Kuttner 1969; Kürzinger and Freundt 1969; Freundt and Schauenburg 1971; Freundt et al. 1974b, 1976a; Freundt and Kürzinger 1975）。ヒトにおける対照試験（Lehmann 1894）では、約180 ppm～3,000 ppm以上の濃度で、2名の健康志願者を曝露した。この試験では、260～420 ppmの濃度で、CNS症状と眼・喉の刺激症状が起こった。CNS症状は、曝露の濃度および時間に比例して重症度が増大した。約2,000 ppmの濃度では、CNSへの重度の影響がみられ、曝露終了後も持続した。2,000 ppm～3,000 ppm以上の濃度では、半麻酔状態と不規則呼吸が引き起こされている。

AEGL-1値は、ヒトを対象としてCS_2によるエタノール代謝阻害を調べた試験（Freundt and Lieberwirth 1974a; Freundt et al. 1976b）に基づいた。この対照試験では、健康志願者に、CS_2を20 ppmの濃度で8時間吸入曝露させ、曝露中または曝露後にアルコール飲料を摂取させ、0.75 g/L（75 mg/dL）の血中アルコール濃度が得られるようにした。この試験は、被験者自

身を対照としている。CS_2の曝露によって、血中アセトアルデヒド濃度は、曝露前に比較して50〜100%上昇した。血中アセトアルデヒド濃度の上昇は、CS_2曝露中にアルコールを摂取した場合にも、曝露終了後8時間経ってからアルコール摂取を開始した場合にも認められている。アルコール代謝の第2段階、すなわちALDHによるアセトアルデヒドの酸化の段階で、CS_2がエタノールの代謝を阻害しているものと思われる。対照試験で認められたアセトアルデヒド濃度の上昇は無症候性であり、ジスルフィラム様作用（「アンタビュース様症候群」とも言い、顔面紅潮、低血圧、頻脈などを伴う）は認められていない。ただし、濃度は不明であるが（おそらくは高濃度で）CS_2の職業曝露を受けた労働者において、アルコール不耐性が何度も報告されており、ドイツの労働・環境医学学会（German Society for Occupational and Environmental Medicine）のガイドラインでは、アルコール不耐性は、CS_2によって誘発されるさらなる有害作用に含まれている（Drexler 1998）。

ALDHには異なるタイプが存在し、それぞれ活性が異なっている。ALDH2-2対立遺伝子（アジア人には一般的であるが、白人には極めて少ないか欠如している）を持つ人は、ALDHの活性が低く、アルコール摂取後の血中アセトアルデヒド濃度が、正常なALDHを持つ人よりも高くなる。ALDH2-2のホモ接合型の人は、エタノールに対する感受性が非常に高い（まったく酒が飲めない人が多い）と考えられるが、ALDHのヘテロ接合型の人は、正常集団内の感受性の高い亜集団とみなされる。この亜集団の人は、CS_2によってALDHが阻害され、アセトアルデヒド濃度がさらに上昇すると、ジスルフィラム様作用（アンタビュース様症候群）の出現や、別の軽度の症状の悪化が起こる。

感受性の高い亜集団を保護するために、種内不確実係数3を適用した。関係式$C^n \times t = k$（ここで、C = 曝露濃度、t = 曝露期間、k = 定数、nは化学物質固有の指数）を使用して、関連するAEGLの曝露期間に外挿した。短い曝露期間については、濃度指数を導出するための実験データがないため、デフォルト値（n = 3）を使用した。AEGL値は長い曝露期間（8時間）の試験に基づいて導出しており、また、裏付けとなる、短い曝露期間における濃度･時間-反応関係を特徴付ける試験がみつからなかったため、10分間AEGL-1値については、30分間AEGL-1値を適用した。導出されたAEGL-1値は、臭気閾値より高かったが、中等度の臭気問題を引き起こしたことが報告されている濃度（上述）より低かった。

AEGL-2値の導出は、CS_2に4時間曝露したラットの行動変化に関する無毒性量（NOEL）である1,000 ppm（Goldberg et al. 1964）を基準にした。NOELより1段高い曝露濃度の2,000 ppmでは、逃避（および回避）反応の抑制がみられている。総不確実係数10を適用した。CNSに影響を及ぼす化学物質によって引き起こされる急性の影響がヒトとげっ歯類で同等にみられるため、種間不確実係数は3に減らした。なお、ヒトを対象にした実験的試験では、80 ppmで6〜8時間曝露しても、重大な影響や逃避機能を障害する影響が曝露中も曝露後も認められておらず、デフォルトの種間不確実係数10を使用して値を得たとしても、得られた値

は否定される。感受性の高い人のために、種内不確実係数3を適用した。回帰式$C^n \times t = k$を用いて時間スケーリングを行った。濃度指数を導出するための適切な実験データがないため、nの値は、短い曝露期間（30分間および1時間）にはデフォルトの3を、長い曝露期間（8時間）には1を使用した。AEGL2値は長い曝露期間（4時間）の試験に基づいて導出しており、また、裏付けとなる、短い曝露期間における濃度･時間-反応関係を特徴付ける試験がみつからなかったため、10分間AEGL-2値については、30分間AEGL-2値を適用した。

AEGL-3値は、ラットを用いた試験（Du Pont 1966）に基づいた。この試験では、3,500 ppmで4時間曝露した6匹がすべて、曝露中または曝露後2時間以内に死亡したが、3,000 ppmで曝露した6匹はいずれも、曝露中および曝露後14日間の観察期間中に死亡しなかった。総不確実係数10を適用した。CNSへの急性の影響は、種間でそれほど異ならないと予想されるため、種間不確実係数3を適用した。なお、ヒトを対象にした実験的試験では、80 ppmで6～8時間曝露しても、生命を脅かす影響が曝露中も曝露後も認められておらず、デフォルトの種間不確実係数10を使用して値を得たとしても、得られた値は否定される。CNS機能障害の閾値は個体間でそれほど異ならないと予想されるため、感受性の高い人を考慮した種内不確実係数として3を適用した。回帰式$C^n \times t = k$を使用して、時間スケーリングを行った。濃度指数を導出するための適切な実験データがないため、nの値は、短い曝露期間（30分間および1時間）にはデフォルトの3を、長い曝露期間（8時間）には1を使用した。AEGL-3値は長い曝露期間（4時間）の試験に基づいて導出しており、また、裏付けとなる、短い曝露期間における濃度･時間-反応関係を特徴付ける試験がみつからなかったため、10分間AEGL-3値については、30分間AEGL-3値を適用した。Tableに、導出したAEGL値をまとめて示す。

注：本物質の特性理解のため、参考として国際化学物質安全性カード（ICSC）および急性曝露ガイドライン濃度（AEGL)の原文のURLを記載する。

日本語ICSC
https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p_lang=ja&p_card_id=0022&p_version=2
AEGL（原文）
https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-09/documents/carbon_disulfide_final_volume7_2009.pdf