急性曝露ガイドライン濃度 (AEGL)

NITROGEN OXIDES
窒素酸化物

Table　AEGL 設定値

Nitric oxide*　10102-43-9　(Final)					
ppm					
	10 min	30 min	60 min	4 hr	8 hr
AEGL 1	NR	NR	NR	NR	NR
AEGL 2	NR	NR	NR	NR	NR
AEGL 3	NR	NR	NR	NR	NR

NR: データ不十分により推奨濃度設定不可
80 ppm 未満の NO への短期間曝露では、健康被害を起こさないと考えられる。
* 緊急事態に対する対策の立案には、二酸化窒素の AEGL 値を使用すべきである。

Nitrogen dioxide　10102-44-0　(Final)					
ppm					
	10 min	30 min	60 min	4 hr	8 hr
AEGL 1	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50
AEGL 2	20	15	12	8.2	6.7
AEGL 3	34	25	20	14	11

Nitrogen Tetroxide　10544-72-6　(Final)					
ppm					
	10 min	30 min	60 min	4 hr	8 hr
AEGL 1	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
AEGL 2	10	7.6	6.2	4.1	3.5
AEGL 3	17	13	10	7.0	5.7

設定根拠(要約):

窒素酸化化合物は、自然起源と人為起源のいずれからも生じる。二酸化窒素(NO_2)は、窒素酸化物の中で最も広範に分布し、最もヒトの健康への影響が大きい。四酸化二窒素(N_2O_4)は、ロケット燃料の成分の一つである。N_2O_4 の吸入毒性データは、ほとんど得られていない。一酸化窒素(NO)は、内因性分子の一つで、内皮細胞に由来する弛緩因子の生物学的作用を仲介

する。NO の毒性には、メトヘモグロビンの生成や、NO_2 への酸化が関係している。NO は、大気汚染成分の一つでもあることから、一般的に総窒素酸化物（$NO+NO_2$）の項目の中で測定される。

窒素酸化物の反応は、温度依存性で通常 NO_2 の生成を助長する反応経路からなる。N_2O_4 と NO の大半は、NO_2 に転換されると考えられる。NO_2 は、窒素酸化物の中で最も広範に分布し、最も毒性が高いため、NO_2 の毒性データから導出された AEGL 値は、いずれの窒素酸化物にも適用できると考えられる。NO_2 は、NO_2 と N_2O_4 の平衡混合物として存在するが、その二量体は、大気中濃度では重要ではない〔米国環境保護庁（EPA） 1993〕。N_2O_4 が放出されると気化して NO_2 に分離するので、大気圧、大気温下では、N_2O_4 が生成されて深刻な濃度に達することは、極めて高い濃度で NO_2 が発生されなければ、まずあり得ない。このため、N_2O_4 に関する吸入毒性のデータは、ほとんど得られていない。また、三酸化二窒素（N_2O_3）の挙動に関するデータは、見つけることができなかった。

NO は、空気中では不安定であり、自然酸化を受けて NO_2 になるため、試験における影響を独立して認識することや、試験を実施することが難しいものとなっている（EPA 1993）。医療用途における NO から NO_2 への転換に関する試験によって、この転換は、大気中酸素濃度（20.9%）および室温において顕著であることが明らかにされている。NO は、空気中の酸素と反応して NO_2 になり、さらに水と反応して硝酸になる〔労働安全衛生研究所（NIOSH） 1976〕。このため、NO を治療目的で 80 ppm 以上の濃度で使用する場合は、特に酸素と併用する際には、NO_2 濃度を注意して監視することが推奨されている（Foubert et al. 1992; Miller et al. 1994）。実験室規模での閉鎖系試験により、NO_2 が発生する可能性が明確に示されているが、大規模に大気中に放出･分散された場合の、NO の転換に関する化学反応速度論については、十分検討されてない。偶発的に放出された場合の濃度等値線を推定するには、化学速度定数に関していくつかの仮定を行うとともに、有限要素モデルを使用する必要がある。このため、大気中放出時における NO から NO_2 への転換については、緊急時の対策を練る上で、十分に考慮すべきである。光化学スモッグ中では、NO_2 は 290～430 nm の波長の太陽光を吸収し、NO と酸素に分解する（EPA 1993）。

AEGL 値は、窒素酸化物の多くを占める NO_2 の試験データに基づいて導出した。導出した AEGL 値は、いずれの窒素酸化物にも適用できると考えられる。N_2O_4 に関する値（ppm 単位）は、通例、分子数を基準にして計算されている。NO_2 への転換は大気中で起こると予想されることと、NO_2 は NO よりも毒性が高いため、NO に関して緊急時対策を立案する場合には、NO_2 の AEGL 値を使用することを推奨する。ただし、米国諮問委員会（National Advisory Committee）では、80 ppm 未満の NO への短時間曝露について、健康被害の恐れはないことを認めている。

NO_2 は粘膜に対して刺激性があり、曝露されると咳や呼吸困難が引き起こされる可能性がある。比較的軽度の曝露後でも、症状が沈静化するまでに数時間かかることがある（NIOSH

1976)。比較的重度の曝露では、胸痛、咳、呼吸困難、チアノーゼ、聴診における湿性ラ音といった徴候の発現に続き、肺水腫が起こる(NIOSH 1976; Douglas et al. 1989)。NO_2の吸入による死亡は、低酸素血症や、さらに呼吸性アシドーシスや代謝性アシドーシス、酸化ヘモグロビン解離曲線の左方移動、動脈性低血圧などに合わせて、気管支痙攣や肺水腫が生じることによって起こる(Douglas et al. 1989)。NO_2中毒の急性期後の特徴は、見かけ上の回復期があることであり、この期間の後、遅発性の細気管支損傷が、閉塞性線維性細気管支炎として発現する(NIOSH 1976; NRC 1977; Hamilton 1983; Douglas et al. 1989)。また、実験動物を用いた試験によって、NO_2に曝露されると、感染に対する感受性が高まることが示されており(Henry et al. 1969; EPA 1993)、これは、曝露を受けた動物の肺における防御機構が変化することにある程度起因していると考えられる(Gardner et al. 1969)。。

AEGL-1 値については、すべての曝露時間における濃度を 0.5 ppm とした。NO_2に対する喘息患者の反応は変化するが、喘息患者は、潜在的に感受性の高い集団であることが確認されている。0.3～0.5 ppm の濃度の NO_2に曝露されたときに、喘息患者によっては、自覚症状もしくは臨床的に重要でない肺機能の軽微な変化を伴った反応を示すとする根拠が挙げられている。その一方、0.5～4 ppm の濃度の NO_2に反応を示さなかった喘息患者がいたことも報告されている。証拠の重み付けにより、Kerr et al.(1978, 1979)の試験が、AEGL-1 値の導出に最も適切であると判断した。この試験では、喘息患者を 0.5 ppm で 2 時間曝露した結果、13 名中 7 名で眼の軽微な灼熱感、軽微な頭痛、運動負荷による胸部絞扼感または努力性呼吸が認められたことが報告されている。また、被験者は、当初この濃度の NO_2の臭いを知覚することができたが、およそ 15 分後にはわからなくなっていた。曝露室での曝露直後には、肺機能試験における変化は何も認められなかった(Kerr et al. 1978, 1979)。したがって、0.50 ppm を、喘息患者集団に対する無毒性濃度とみなした。喘息患者が最も感受性の高い集団であり得るため、不確実係数は適用しなかった。軽度の感覚刺激に対しては適応が起こるため、時間スケーリングは行わなかった。このことに加え、NO_2 曝露に対する動物の反応が、時間よりも濃度にはるかに大きく依存していることが示されているため、2 時間の濃度を 8 時間まで適用しても、ヒトにおける反応は増悪しないと考えられる。

AEGL-1 の影響に関する裏付け試験でも、AEGL-1 導出の根拠とした試験と同様の知見が報告されている。NO_2に 0.3 ppm で 4 時間曝露された喘息患者では、運動負荷後、努力呼気肺活量(1 秒量:FEV1)および特異的気道コンダクタンスの群平均値に有意な減少が認められ(前者は、空気で-10.0%であったのに対して NO_2では-17.3%、後者は、空気で-8.5%であったのに対して NO_2で-13.5%)、6 名中 1 名に胸部絞扼感と喘鳴が生じた(Bauer et al. 1985)。曝露を経口−経鼻吸入によって行うと、経口吸入した場合と比較して、影響の発現が遅れており、これは、上気道内の洗い流し作用によるものである可能性がある。同様の試験において、喘息患者に、安静状態で 0.3 ppm、30 分間の曝露が施された後、10 分間の運動が負荷された。その結果、有意に大幅な減少が、FEV1(空気で-4%であったのに対して NO_2で-10%)および部分呼気流量率(総肺気量の 60%における値)について認められたが、症状の発現は何も報告されていない(Bauer et al. 1986)。喘息患者 13 名を 0.3 ppm で 110 分間曝露した予備的な試験では、軽微な

咳、口や喉の乾燥、および FEV1 の有意に大幅な減少（空気で-7%であったのに対して NO_2 で-11%）が、運動負荷後に認められている。しかし、これより規模の大きな試験では、喘息患者 21 名を最大 0.6 ppm の濃度で 75 分間曝露したが、肺機能の変化は認められておらず、症状も報告されていない（Roger et al. 1990）。

AEGL-2 値も、ヒトにおけるデータを用いて導出した。Henschler et al.（1960）の試験では、3 名の健康な男性ボランティアを 30 ppm の NO_2 に 2 時間曝露したところ、不快感が報告されている。30 ppm で 2 時間の曝露を受けた 3 名とも、曝露室入室時には強い臭いを知覚したが、臭いに対する知覚は急速に衰え、25～40 分間後には完全に消失した。鼻と喉の粘膜における軽微なくすぐり感が、曝露から 30 分後に 1 名で、40 分後に残り 2 名で報告されている。70 分間以上になると、3 名ともその後の 10～20 分間の間に灼熱感を感じるようになり、ひどく咳込むようになっていったが、100 分間以降には、咳は減少した。ただし、灼熱感は持続し、場所が気道下部に移動し、最後には胸の奥に感じるようになった。この時には、著しい痰の分泌と呼吸困難が認められている。曝露終了近くになると、被験者から、曝露が辛く、かろうじて耐えられる状態であることが伝えられた。圧迫感と痰分泌量増加が、曝露終了後も数時間持続した（Henschler et al. 1960）。被験者に生じた影響は、回避する能力を損なうものではなく、曝露終了後に可逆的に消失したことから、この濃度が出発点となり、AEGL-2 の影響に関する閾値とみなせると考えられる。

AEGL-3 値は、動物におけるデータに基づいて導出した。この根拠の妥当性は、ヒトの事例報告によって支持される。サルを NO_2 に 10～50 ppm の濃度で 2 時間曝露した試験（Henry et al. 1969）のデータを用いて、AEGL-3 値を導出した。50 ppm や 35 ppm で曝露されたサルでは、顕著な呼吸数の増加と 1 回喚起量の減少が認められたが、15 ppm や 10 ppm では、軽微な影響しか認められなかった。10 ppm と 15 ppm では、肺に軽度の病理組織学的変化が認められ、35 ppm と 50 ppm では、肺構造に著しい変化が認められている。肺胞では膨張と隔壁の壁厚減少が認められ、気管支では炎症とともに表面上皮の増殖またはびらんが認められ、また、リンパ球浸潤が浮腫を伴って認められた。肺へのこれらの影響の他に、心臓組織の間質線維化（35 ppm）と浮腫（50 ppm）、腎臓の糸球体係蹄の腫脹（35 ppm と 50 ppm）、腎臓や肝臓におけるリンパ球浸潤（50 ppm）、肝臓のうっ血と小葉中心性壊死（50 ppm）も認められている。

得られた AEGL-3 値は、1 件の溶接従事者の事例によって支持される。約 90 ppm の NO_2 に最長で 40 分間曝露された結果、肺水腫が生じたことが報告されており、この肺水腫は、X 線で確認することができ、また医学的介入を必要とするものであった（Norwood et al. 1966）。この曝露事例に基づいて、不確実係数 3 を適用して AEGL-3 値を導出すると、得られた値は、サルにおけるデータを用いて導出した値にほぼ等しくなる。また、この AEGL-3 値は、5 種の動物における試験で、1 例目の死亡が起きた条件（イヌが 75 ppm で 4 時間、ウサギが 75 ppm で 1 時間、モルモットが 50 ppm で 1 時間、ラットとマウスが 50 ppm で 24 時間）を下回った（Hine et al. 1970）。

AEGL-2 および AEGL-3 の 10 分間、30 分間、1 時間、4 時間、8 時間の各値は、式 $C^n \times t = k$ を用い、n の値を 3.5 として算出した（ten Berge et al. 1986）。n の値は、Hine et al.（1970）による 5 種の実験動物のデータを用いて、ten Berge et al.（1986）に基づいて求めた。総不確実係数として 3 を適用した（種内不確実係数として 3、種間不確実係数として 1）。種内不確実係数については、3 より大きくする必要はないと判断した。その理由は、直接的に作用する呼吸器刺激物質の作用機序は、個人間でそれほど大きく異ならないと考えられるためである（呼吸器毒性の機序に関する詳細な情報についてはセクション 4.2 を参照）。種間不確実係数を 1 とした理由は、ヒトにおけるデータを AEGL-2 値導出の出発点としていること、サルを用いた試験における評価項目が、AEGL-3 の定義よりも弱い影響であること、ヒトにおけるデータによって、AEGL-3 の出発点とした値および導出された AEGL-3 値が支持されていること、肺胞を標的器官とした作用機序が、動物種間で異ならないこと、およびヒトとサルの気道が類似していること、などによる。

導出した NO_2、NO、および N_2O_4 の AEGL 値を、Table に示す。

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（四酸化二窒素のICSCは認められない）。

日本語ICSC

https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p_lang=ja&p_card_id=1311&p_version=2

https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p_lang=ja&p_card_id=0930&p_version=2

AEGL（原文）

https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-11/documents/nitrogen_oxides_volume_11.pdf