

急性曝露ガイドライン濃度 (AEGL)

Sulfur Mustard (505-60-2)

硫黄マスタード

Table AEGL 設定値

Sulfur Mustard 505-60-2 (Final)					
ppm [mg/m ³]					
	10 min	30 min	60 min	4 hr	8 hr
AEGL 1	0.060 [0.40]	0.020 [0.13]	0.010 [0.067]	0.0030 [0.017]	0.0010 [0.0083]
AEGL 2	0.090 [0.60]	0.030 [0.20]	0.020 [0.10]	0.0040 [0.025]	0.0020 [0.013]
AEGL 3	0.59 [3.9]	0.41 [2.7]	0.32 [2.1]	0.080 [0.53]	0.040 [0.27]

設定根拠（要約）：

硫黄マスタード（薬物HD）は、アルキル化剤として作用する化学物質であり、接触到及んだいかなる上皮表面をも冒して水疱・糜爛を生じる。化学兵器として開発、使用された経緯がある。活性成分は、ビス（2-クロロエチル）スルフィド（CAS登録番号：505-60-2）である。常温では液体であるが、揮発性が高く、急速に気化してニンニク臭のある蒸気となる。水溶解度が低いため、環境中で分解されにくい。臭気閾値として、1 mg・min/m³、0.15 mg/m³、0.6 mg/m³という値が報告されている。現在、米国では様々な軍事施設で、約17,018.1トンの硫黄マスタード（薬物HD）が廃棄待ちの状態にある。

硫黄マスタードの蒸気に曝露されると、眼、気道、皮膚に刺激と損傷が生じる。硫黄マスタードの毒性作用の強さは、温度と湿度に左右される。曝露量が同じであれば、温度や湿度が高いほど毒性は強くなる。潜伏期間は、曝露量や曝露経路によっても異なるが、数時間～数日間であるとされている。眼と上気道には、皮膚や全身よりも症状が早く現れる傾向がある。ヒトのデータでも動物のデータでも、最も感受性の高い器官または組織は眼であることが示されているが、硫黄マスタードへの曝露による死亡は、経気道曝露によるものが多い。硫黄マスタードの毒性作用は、少なくとも短時間は、曝露時間や曝露濃度と直線関係があるように思われるため、入手できたほとんどの曝露-反応データも、累積曝露量

(Ct) で示されている。

ヒトが $12\sim 30\text{ mg}\cdot\text{min}/\text{m}^3$ の濃度で曝露されると、軽微な眼刺激症状（炎症を伴わない結膜充血）が生じる。また、 $60\sim 75\text{ mg}\cdot\text{min}/\text{m}^3$ では結膜炎、眼の炎症および羞明、 $100\text{ mg}\cdot\text{min}/\text{m}^3$ では重度の眼の刺激炎症といった、より重篤な影響が現れる。ヒトにおける蒸気吸入の LCt_{50} は、 $900\sim 1,500\text{ mg}\cdot\text{min}/\text{m}^3$ の範囲である。

硫黄マスタードに急性曝露させた動物では、約 $600\sim 1,500\text{ mg}\cdot\text{min}/\text{m}^3$ の累積曝露量で死亡がみられている。非致死的影响はヒトにおけるものと同様であり、眼、気道、皮膚への影響などである。 $0.03\text{ mg}/\text{m}^3$ の濃度へ長期曝露したイヌ、ラット、モルモットでは、眼と気道における軽微な刺激の徴候しか報告されていない。最大 $16.9\text{ mg}/\text{m}^3$ の濃度で1時間曝露したマウスでは、呼吸パラメータへの顕著な影響がみられ、 $58\text{ mg}/\text{m}^3\sim 389\text{ mg}/\text{m}^3$ の濃度（Ctは $2,300\text{ mg}\cdot\text{min}/\text{m}^3$ 以上）で20分間～12時間急性曝露したウサギでは、重篤な気道損傷がみられている。

曝露-反応データが、AEGLに関して設定されたいずれの曝露時間についても得られなかったため、各曝露時間のAEGL値を導出するために、時間外挿を行った。全身に作用する刺激性の蒸気やガスの多くは、曝露の濃度-時間関係を $C^n \times t = k$ の式で表すことができ、指数 n は $0.8\sim 3.5$ の値をとる（ten Berge et al. 1986）。AEGL-1レベルの影響に関するデータは、Reed（1918）、Reedら（1918）、Guildら（1941）、Anderson（1942）によって報告されており、それらによると、曝露時間が数時間以内の場合は、曝露の濃度-時間関係は直線関係（すなわち $Cn \times t = k$ において $n = 1$ であるHaberの法則の関係式）に近く（ n の値は 1.11 および 0.96 であることが示されている。したがって、AEGL-1値とAEGL-2値の導出には、このように経験的に導出された硫黄マスタード固有の推定値 $n = 1$ を用いた。しかしながら、硫黄マスタード固有の致死データが無いため、AEGL-3値の導出に際しては、短い曝露時間には指数関数外挿（ $n = 3$ ）、長い曝露時間には直線外挿（ $n = 1$ ）を用いて時間スケールングを行った。この方法で導出されるAEGL-3値は、眼への刺激に基づいて n 値を1つだけ用いて得られるAEGL-3値よりも、やや慎重な（すなわち保護的な）推算値となる。

AEGL-1値の導出は、Anderson（1942）のデータに基づいており、硫黄マスタードにヒト志願者を急性曝露したところ、曝露濃度と曝露時間の積として $12\text{ mg}\cdot\text{min}/\text{m}^3$ が、機能低下を伴わない軽微な不快感と結膜充血に関する閾値であることが判明した。潜在的に感受性の高い集団を保護するために、種内不確実係数3を適用した。この適用は、作用メカニズムが主として全身毒性よりもむしろ眼組織表面への接触刺激である化学物質への急性曝露に対して、適切であると考えられた。また、Anderson（1942）の試験で、眼の反応に被験者間のバラツキがほとんど認められなかったことから、種内不確実係数3の適用は妥当であると思われる。

AEGL-2値の導出も、Anderson (1942) のデータに基づいた。Andersonは、軍事的な災害を特徴づける、十分に重篤な眼への影響（視力障害や炎症）が認められた最低のCt値は、約 $60 \text{ mg} \cdot \text{min}/\text{m}^3$ であったことを報告している。 $60 \text{ mg} \cdot \text{min}/\text{m}^3$ は、逃避する能力も損なわれるほど重篤な影響を引き起こし、不可逆的ではないが、さらなる損傷も引き起こす可能性のある急性曝露量であるため、この曝露量に基づいてAEGL-2値を導出した。Anderson (1942) は、 $60 \text{ mg} \cdot \text{min}/\text{m}^3$ というCt値を、軍事行動（任務完了に必要な行動）が果たせなくなり、最長1週間の治療が必要となることもある濃度-影響範囲の下限とみなしている。眼は一般に硫黄マスタードへの曝露指標として最も感度が高く、また眼への刺激は、発疱作用や重篤な肺への作用がみられない場合にも起こる可能性があるため、眼への刺激や損傷は、AEGL-2のレベルの閾値を推算するためにやはり適切であると考えられた。ヒトのデータに基づいてAEGL-2値を導出するため、種間不確実係数の適用は必要ないと判断した。感受性の高い集団を保護するため、種内不確実係数3を適用した。硫黄マスタードの主要な作用メカニズムは、眼表面への直接的な作用が関わっており、また、反応の個人差はそれほど大きくないと想定して、種内不確実係数は3を採用した。Andersonは、眼の反応に被験者間のバラツキがほとんど認められなかったことも指摘している。眼または呼吸器に長期間の影響が起こる可能性を考慮して、修正係数3を適用した。Andersonの報告に長期追跡調査のデータがなく、眼や気道における恒久的な損傷の発生の有無を確認または否定できないため、修正係数3の適用は妥当であると判断される。総修正係数（種内不確実係数と修正係数の積）は10となった〔それぞれの係数3は、10の対数平均（3.16）を丸めたものであり、よって、 $3.16 \times 3.16 = 10$ 〕。

AEGL-3値の導出には、致死閾値の推定値として、マウスにおける1時間曝露濃度の $21.2 \text{ mg}/\text{m}^3$ (Kumar and Vijayaraghavan 1998) を用いた。この値は、Vijayaraghavan (1997) がマウスで報告している1時間LC₅₀値 ($42.5 \text{ mg}/\text{m}^3$) の95%信頼区間の下限にも近い。硫黄マスタードの急性吸入曝露による致死性は、上皮表面と直接接触したことによる肺損傷に応じたものと考えられることと、個体間に1桁の変動はないと思われることから、種内不確実係数は3に限定した。さらに、硫黄マスタードに対する致死反応の種間変動を考慮して、不確実係数3を適用した。以上より、総不確実係数は10となった。AEGL-2値の導出では、低濃度の硫黄マスタードの曝露による刺激作用の潜伏期および持続性に関する不確実性を考慮して、修正係数3を適用した。しかし、Vijayaraghavanによる先の試験（1997）では、曝露後14日目にマウスに対する致死性の評価が行われているため、AEGL-3値の導出にあたっては、修正係数を適用しなかった。AEGL-3値が、ヒトでは眼や気道への刺激しか報告されていない曝露濃度と等しいことから、追加の不確実係数や修正係数を適用する必要は別段ないと考えられる。

硫黄マスタードのAEGL値は、がん以外の評価項目に基づいている。硫黄マスタードは遺伝

毒性があり、ヒトでは、高濃度の単回曝露と、有害な影響を引き起こすのに十分な複数回曝露によって発がん反応が引き起こされている。入手できた硫黄マスタードのデータに基づくと、臨床徴候もみられておらず、ヒトにおける低濃度もしくは発疱が起こらない濃度での曝露では、発がん反応が引き起こされるという所見は得られていない。硫黄マスタードに曝露された個々人のがん発生率を集計したヒトのデータは、「戦場濃度」の硫黄マスタードの液体や蒸気との直接接触による損傷を受けた戦争用毒ガス工場労働者や軍人のものがほとんどである。様々なデータセットや手法を用いて導出された吸入スロープ係数の幾何平均に基づく発がんリスク評価によれば、10,000分の1 (10^{-4}) の過剰発がんリスクは、AEGL-3値と同等の曝露量と関係している可能性が示されている。8時間以内の単回急性曝露による過剰発がんリスク、有事の放出状況において曝露された比較的小さい集団、および排出に関連する潜在的リスクを評価する上で影響してくる不確実性のため、AEGL値の設定に際して過剰発がんリスクの推定値を使用することはできない。

AEGL-1値とAEGL-2値は、ヒトにおける曝露データに基づいており、各AEGLの影響濃度の閾値を示す曝露量の推定値として妥当であると考えられる。AEGL-1値とAEGL-2値の根拠となっている眼への刺激は、硫黄マスタードの蒸気に対する最も鋭敏な反応である。AEGL-3値によってCt値（約39～130 $\text{mg}\cdot\text{min}/\text{m}^3$ ）が得られるが、これは、ヒト被験者において中等度～重度の眼への刺激を引き起こし、気道刺激も引き起こし得るが、生命を脅かす健康影響や死亡は引き起こさないことが知られている積算値である。すべてのAEGL-1値とAEGL-2値と、4時間と8時間のAEGL-3値が、硫黄マスタードの臭気閾値以下であることに注意する必要がある。したがって、保護具を着用し、重要な標的組織（眼や気道など）を保護するのに使える時間は限られていると考えられる。

硫黄マスタードの急性吸入曝露に関するデータベースは、全体としては大きくないが、AEGL値は、このデータベースから得られたデータによって裏付けられるように思われる。既存の曝露-反応データが入念に評価されておらず、種々の導出された値とこれらのデータとの比較が行われていない状況では、10分間より短い曝露時間に外挿することは推奨されない。

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=0418&p_version=2

AEGL(原文)

<https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-11/documents/tsd45.pdf>