

急性曝露ガイドライン濃度 (AEGL)

Methanol (67-56-1)

メタノール

Table AEGL 設定値

Methanol 67-56-1 (Interim) ^a					
ppm					
	10 min	30 min	60 min	4 hr	8 hr
AEGL 1	670 (880 mg/m ³)	670 (880 mg/m ³)	530 (690 mg/m ³)	340 (450 mg/m ³)	270 (350 mg/m ³)
AEGL 2	11000 ^b (14000 mg/m ³)	4000 (5200 mg/m ³)	2100 (2800 mg/m ³)	730 (960 mg/m ³)	520 (680 mg/m ³)
AEGL 3	#	14000 ^b (18000 mg/m ³)	7200 ^b (9400 mg/m ³)	2400 (3100 mg/m ³)	1600 (2100 mg/m ³)

a : 皮膚吸収が起こる可能性があるため、液体への直接の皮膚接触は避けるべきである。

b : 10 分間の AEGL-2 値、30 分間および 1 時間の AEGL-3 値は、空気中のメタノールの爆発下限値 (LEL = 55000、1/10 LEL = 5500 ppm) の 1/10 より高い。したがって、爆発の危険性に対する安全性への配慮が必要である。

: 10 分間の AEGL-3 の値 40000ppm は、空気中のメタノールの爆発下限値 (LEL = 55000 ppm、LEL の 50 % = 27500 ppm) の 50 % より高い。従って、爆発の危険性に対する極端な安全配慮が必要である。

設定根拠(要約):

メタノール (別名: 木精) は、無色透明で揮発性の可燃性液体であり、甘い香りがする。塗料除去剤、ウインドウォッシャー液、自動車燃料、不凍液に使用され、工業用溶剤として、また多くの商業的に重要な有機化合物を製造する際の原料として使用されている。メタノールは、通常、の身体代謝の過程で少量生成され、呼気中に含まれる。

メタノールは、摂取または吸入すると急速に吸収される。経皮吸収もかなりのものである。急性メタノール毒性は、主に代謝の違いにより、種によって大きく異なる。非常に高い吸入濃度では、げっ歯類は霊長類よりはるかに高い血中メタノール濃度を示す。霊長類は、重要な毒性代謝物であるギ酸 (血漿中では陰イオンであるギ酸塩と平衡状態にある) をより多く蓄積する。霊長類ではギ酸の蓄積量が多いため、霊長類はげっ歯類よりも感受性が高い。メタノールを摂取した人 (多くはエタノールを摂取したと誤解していた) の臨床経験から、感受性に著しい個人差があり、重篤で明白な毒性が遅れて発現することが示されている。酪酐の初期段階はエタノール摂取後に見られるものと似ているが、通常は軽度で一過性であり、その後、一般に何事もなく初期回復が続く。最も重要な臨床的影響は、最初の曝露から6時間から30時間の間に発現する。

反応に個人差が大きいのは、肝臓でメタノールからギ酸が生成される速度に個人差があるため

だと考えられる。肝疾患（例えば肝硬変）の既往がある人は、メタノールからギ酸への変換が比較的非効率であるため、メタノール中毒に耐性があるように見えることが多い。霊長類におけるギ酸の蓄積は、身体の正常な重炭酸緩衝能の枯渇、遅発性代謝性アシドーシスおよび急性脳浮腫、中枢神経抑制、昏睡を伴う死亡につながる。中毒の重症度と患者の予後は、この代謝性アシドーシスの主な原因であるギ酸及び乳酸の生成の程度に直接関係している。初期段階を生き延びた被害者の間では、視力が著しく損なわれ、ギ酸誘発性の網膜浮腫、側頭網膜の脱髄、大脳基底核の出血性壊死、神経頭部の蒼白に続いて永続的な失明に至る可能性がある。肺炎は急性腹痛と関連している。狭い場所や換気が不十分な作業室での職業的メタノール曝露は、反復性のめまい（軽度の吸気）、頭痛、吐き気、不眠症、かすみ目、結膜炎と関連している。メタノール中毒の霊長類に見られる症状の発現遅延、強力な眼球変性、代謝性アシドーシスはげっ歯類では観察されない。げっ歯類では、メタノールは胎児毒性や催奇形性を引き起こす可能性がある。予備研究では、サルにおける発達への影響についてのいくつかのエビデンスが得られている。

AEGL-1は、ヒトのボランティアが800 ppmのメタノールを8時間吸入した研究に基づいている（Batterman et al., 1998）。これは薬物動態学的研究であったため、健康への影響は正式には評価されなかった。共著者であるDr. Alfred Franzblauは、個人的なコミュニケーションの中で、一部の被験者には個々の症状を尋ね、他の被験者には症状があるかどうか全般的に尋ねただけで、一部の曝露セッションでは被験者に質問しなかった可能性があるとして述べた。Dr. Franzblauによると、症状を報告した被験者はいなかった。NIOSH（1980）とFrederick et al.（1984）は、1060 ppm（平均濃度）での職業曝露後、頭痛、めまい、目のかすみの頻度が有意に高くなったと報告している。NIOSH（1981）は、1025 ppmで25分間曝露した作業員の目の炎症を報告している。1000 ppmのレベルはすでに不快なレベルであると考えられたため、Batterman et al.（1998）の研究による8時間の曝露800 ppmが、AEGL導出の出発点として選ばれた。局所刺激作用は、血中メタノール濃度ではなく、空気中のメタノール濃度によって決定されるため、AEGL-1値の導出は、Batterman et al.（1998）が報告した曝露終了時の血中メタノール濃度30.7 mg/lに基づく薬物動態モデル（AEGL-2および-3について行われたもの）を用いて行われなかった。その代わりに、AEGL-1導出の基礎として800 ppm、8時間の曝露が用いられた。わずかな中枢神経系への影響（頭痛など）に関して個体間変動が存在する可能性が高いこと（既存の実験的・疫学的研究からは正確に定量化できないが）、葉酸の状態が最適でない亜集団はメタノールの健康影響を受けやすい可能性があることから、種間変動には係数3を適用した。この値は、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、曝露期間が短い場合はデフォルトの $n=3$ を使用し、用量反応回帰式 $C^n \times t = k$ に従って適切な曝露期間にスケールアップされた。10分間のAEGL-1については、970 ppm（10分間の外挿値となる）において、感受性の高い部分集団を含む一般集団に（刺激に関して）顕著な不快感がないことを実証した研究がなかったため、30分間の値を適用した。

HellmanとSmall（1974）が報告した臭気検出閾値に基づき、メタノールの明瞭な臭気認知レベル（LOA）を8.9 ppmとした。LOAは、曝露された人口の半数以上が少なくとも明瞭な臭気強度を経験し、人口の約10%が強い臭気強度を経験すると予測される濃度を示す。LOAは、化学物質の緊急対応者が臭気知覚による曝露に対する一般の意識を評価する際に役立つはずである。

AEGL-2値は発生毒性に基づいている。マウスでは、妊娠6日から15日の間に7時間/dayの曝露を繰り返すと、2000 ppm以上で用量に関連した有意な頸肋骨の増加が認められ、5000 ppm以上では、外脳や口蓋裂などの他の奇形が濃度依存的に発生した（Rogers et al., 1993）。10000 ppm（Rogers et al., 1997）を7時間単回曝露したところ、同様の奇形が認められた。これまで正式に発表されていなかった別の研究では、Rogersと共同研究者（Rogers et al. 1995, abstract; Rogers, 1999,

personal communication) が妊娠7日目のマウスに異なる濃度と時間の組み合わせを曝露した。最も感度の高いエンドポイントは頸肋誘発であり、15000 ppm・h以上の濃度時間製品で発生したが、15000 ppm・h未満の濃度時間製品では発生しなかった(すなわち、2000 ppmで5時間、2000 ppmで7時間、5000 ppmで2時間は影響が観察されなかった;著者はCxT値のみでデータを表現した)。したがって、7時間2000 ppmは反復曝露試験(Rogers et al., 1993)ではLOELであったが、単回曝露ではNOELであった。単回曝露試験は報告上の欠点があったが、十分に立証された反復曝露試験と非常に一致していた。したがって、AEGL-2導出の出発点として、2000 ppm、7時間の曝露を用いることが適切であると考えられた。NOELを7時間2000 ppm(Rogers et al. 1995, abstract; Rogers, 1999, personal communication)とした場合、曝露終了時の血中メタノール濃度は487 mg/l(Rogers et al., 1993)と測定された。総不確実係数は10を使用した。AEGL-2値の導出に感受性の高い種が使用されたことと、曝露濃度の算出に薬物動態モデルを使用して種間のトキシコキネティクスの違いを考慮したことから、種間変動に不確実係数1が適用された。メタノールのヒトに対する発生毒性に関する情報が得られておらず、他の化学物質についても発生毒性に対するヒトの感受性の変動が十分に特徴づけられていないため、種間変動には不確実係数10が用いられた。さらに、妊婦は最適な葉酸状態に満たない亜集団であるため、メタノールの健康への影響を受けやすい可能性がある。総不確実係数10を用いて、血中メタノール濃度48.7 mg/lが曝露濃度の算出の基礎として導出された。不確実係数を血中メタノール濃度に適用することが好ましいのは、算出された大気中曝露濃度が、薬物動態モデルが検証された濃度範囲によくとどまり、曝露期間が長いほどメタノール代謝の影響がより適切に考慮されるからである。対照的に、まず血中メタノール濃度が487 mg/lになる曝露濃度を算出し、導出された曝露濃度に係数10を適用すると、代謝経路が飽和する第一段階で極めて高い濃度を算出することになる。不確実係数を適用すると、濃度は飽和レベルを下回ることになり、曝露終了時のメタノール濃度は AEGL-2曝露濃度-時間の組み合わせによって異なることになる。Perkins et al. (1995a) の薬物動態モデルを用いて、曝露時間終了時の血中メタノール濃度が48.7 mg/lとなる適切な時間の吸入曝露濃度を算出した。算出された曝露濃度はAEGL-2値とした。

AEGL-3の値は、ヒトにおける経口中毒に基づいている。いくつかの事例研究(Naraqi et al., 1979; Erlanson et al., 1965; Bennett et al., 1955; Gonda et al., 1978; Meyer et al., 2000)は、血中メタノール濃度の測定値と中毒から測定までの期間を報告している。メタノールの一部が代謝される血液サンプリングまでの経過時間を考慮すると、血中メタノール濃度のピークはすべての死亡例で1000 mg/lを超えていたと結論できる。メタノール中毒の広範な臨床経験に基づき、American Academy of Clinical Toxicology (AACT, 2002)はメタノール中毒の治療に関する臨床診療ガイドラインを発表した。これらのガイドラインによれば、血中メタノール濃度のピークが500 mg/lを超えると、血液透析が推奨される重篤な中毒を示す。ヒトでの経験に基づき、AEGL-3導出の基準として血中メタノールピーク濃度500 mg/lが選択された。総不確実係数3が用いられた。メタノール中毒の臨床経験が主に成人男性の症例に基づいている一方、女性、小児、高齢者については利用可能なデータが非常に少ないこと、葉酸の状態が最適でない亜集団はメタノールの健康影響を受けやすい可能性があることから、種間変動には不確実係数3を適用した。総不確実係数3を用いて、曝露濃度算出の基礎となる血中メタノール濃度167 mg/lが導出された。不確実係数を血中メタノール濃度に適用することが好ましいのは、算出された大気中曝露濃度が、薬物動態モデルが検証された濃度範囲によくとどまり、曝露期間が長いほどメタノール代謝の影響がより適切に考慮されるからである。対照的に、まず血中メタノール濃度が500 mg/lになる曝露濃度を算出し、導出された曝露濃度に係数3を適用すると、代謝経路が飽和する第一段階で極めて高い濃度が算出される。Perkins et al. (1995a) の薬物動態モデルを用いて、期間終了時の血中メタノール濃

度が167 mg/lとなる適切な期間の吸入曝露濃度を算出した。算出された曝露濃度はAEGL-3値とされた。

提案されたAEGL値を下表に示す。

SUMMARY TABLE OF PROPOSED AEGL VALUES FOR METHANOL ^a

Classification	10 min	30 min	1 h	4 h	8 h	End Point (Reference)
AEGL-1 (Nondisabling)	670 ppm (880 mg/m ³)	670 ppm (880 mg/m ³)	530 ppm (690 mg/m ³)	340 ppm (450 mg/m ³)	270 ppm (350 mg/m ³)	No headache or eye irritation (Batterman et al., 1998; pers. commun. Franzblau, 1999;2000; Frederick et al., 1984; NIOSH, 1980; 1981)
AEGL-2 (Disabling)	11000 ppm ^b (14000 mg/m ³)	4000 ppm (5200 mg/m ³)	2100 ppm (2800 mg/m ³)	730 ppm (960 mg/m ³)	520 ppm (680 mg/m ³)	No developmental toxic effects in mice Rogers et al. (1993; 1995, abstract; 1997); Rogers (1999, personal communication)
AEGL-3 (Lethal)	#	14000 ppm ^b (18000 mg/m ³)	7200 ppm ^b (9400 mg/m ³)	2400 ppm (3100 mg/m ³)	1600 ppm (2100 mg/m ³)	Lethality in humans after oral exposure (AACT, 2002)

^a Cutaneous absorption may occur; direct skin contact with the liquid should be avoided.

^b The 10-minute AEGL-2 value and the 30-minute and 1-hour AEGL-3 values are higher than 1/10 of the lower explosive limit (LEL) of methanol in air (LEL = 55,000; 1/10th LEL = 5500 ppm). Therefore, safety considerations against the hazard of explosion must be taken into consideration.

[#] The 10-minute AEGL-3 value of 40,000 ppm is higher than 50% of the lower explosive limit of methanol in air (LEL = 55,000 ppm; 50% of the LEL = 27,500 ppm). Therefore, extreme safety considerations against the hazard of explosion must be taken into account.

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=0057&p_version=2

AEGL (原文)

https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-07/documents/methanol_interim4_february2005_c.pdf