

メタノール Methanol (原著、全 180 頁、1998 年発行)

1. 要約

1.1 同定、物理的・化学的特性および分析方法

純メタノールは穏やかなアルコール臭のある無色透明で、揮発性の引火性液体である。水および多くの有機溶媒と混和し、多くの二成分共沸混合物を形成する。

フレイムイオン化検出器(FID)付きガスクロマトグラフィー(GC)を主に用いる分析法は、種々の環境媒体(大気、水、土壌および底質)および食品中のメタノールの測定と体液および組織中のメタノールとその主代謝物であるギ酸の測定に使用できる。GC-FID の他、比色定量で行う酵素法も血液、尿および組織中のギ酸の定量に利用されている。

作業所中のメタノールの測定に際しては、通常、シリカゲルを用いた捕集と濃縮、水性溶媒抽出と抽出液中のメタノールの GC-FID または GC-マススペクトロメトリーによる分析が必要である。

1.2 ヒトへの曝露源

メタノールはヒト、動物および植物に天然に存在するもので、血液、尿、唾液および呼気中の常成分である。曝露されていないヒトでの尿中の平均メタノール濃度は 0.73 mg/l(0.3 - 2.61 mg/l の範囲)、呼気中濃度は 0.06 から 0.32 μ g/l の範囲であることが報告されている。

メタノールおよびギ酸のバックグラウンドの身体負荷の 2 つの最も重要な曝露源は飲食物と代謝過程である。メタノールは主に、新鮮な果物と野菜、フルーツジュース(平均 140 mg/l, 12 から 640 mg/l の範囲)、発酵飲料(1.5 g/l まで)および食事制限食(主にソフトドリンク)などの飲食物から入る。人工甘味料のアスパルテムは広く使用されているが、加水分解によって、その分子の 10%(重量)が遊離型のメタノールになり、吸収される。

1991 年におけるメタノールの世界の生産量は約 2,000 万トンで、加圧合成ガス(水素、二酸化炭素と一酸化炭素)の触媒を用いた転化によって製造されている。1995 年までに、世界の生産量を 3,000 万トンに上げるように計画された。

メタノールは主に、第三級メチルブチルエーテル(MTBE)、ホルムアルデヒド、酢酸、グリコールメチルエーテル類、メチルアミン、ハロゲン化メチルおよびメタクリル酸メチルなど、多くの重要な有機化合物の工業的製造に使用されている。

メタノールは市販の多くの溶剤と、塗料、セラック shellac、ワニス、塗料の希釈液、洗浄液、不凍液、自動車のフロントガラスの洗浄液と防氷剤、複写液、エタノールの変性剤、趣味および手芸用の接着剤などの消費者製品に含まれる成分である。メタノールを大量に使用する可能性があるのは、燃料、ガソリンへの混合またはガソリンの増量剤として直接使用することである。メタノール含有混合物の意図的または事故による経口摂取が、最も高い

罹患率と死亡率に関係していることに注目すべきである。

メタノールはガソリンおよびディーゼルエンジン両者の排気ガスおよび喫煙中に確認されている。

1.3 環境中濃度とヒトへの暴露

種々の工業用および家庭用溶剤の使用、メタノール製造、と最終製品の製造と大量の貯蔵および取り扱いロスによって、メタノールが主に排出される。

職業的な場合、メタノールへの暴露は吸入または皮膚への接触によって起こる。多くの国々の職業的健康暴露限度として、1日8時間および週40時間、メタノール 260 mg/m^3 (200 ppm)の時間加重平均値を越えない暴露であれば、有害影響から作業者を保護できると考えられている。

大気からの一般の人々への現在の暴露は職業的限度より 10,000 倍低い。地方の大気では 0.001 mg/m^3 (0.8 ppb)以下、都市部の大気ではおおよそ 0.04 mg/m^3 (30 ppb)のメタノールに一般の人々が暴露されている。

浄水後の飲料水中のメタノール濃度に関するデータは限られているが、工業廃水中にメタノールがしばしば検出されている。

燃料の代替品として、または燃料への混合物として、メタノールの計画的な利用が著しく増加すれば、メタノール燃料車からの排気ガスの吸入、またはメタノール燃料または混合品の吸い上げ、または経皮吸収によって、メタノールへの暴露が広まることが予想される。

1.4 環境中の分布と移動

メタノールは環境中では光酸化と生分解過程 biodegradation process により容易に分解される。メタノールとヒドロキシルラジカルとの大気中での反応では、半減期が 7-18 日であると報告されている。

多くの種属と株 genera and strains の微生物はメタノールを成長栄養基質 growth substrate として利用できる。淡水と海水、底質と土壌、地下水、帯水層物質 aquifer material および工業廃水などの種々の環境媒体中で、メタノールは好気的および嫌気的条件下で、容易に分解される；下水中では、メタノールの 70%が通常、5 日以内に分解される。

メタノールは多くの土壌微生物の通常の成長栄養基質であり、土壌微生物はメタノールを二酸化炭素と水に完全に分解できる。

メタノールの土壌への吸収量はかなり少なく、殆どの生物における生体中濃度は低い。

水生生物と陸生生物に対するメタノールの毒性は低く、流出させた場合以外、メタノールの環境への暴露による影響はみられないと思われる。

1.5 吸収、分布、生体内変化、排泄

メタノールは吸入、経口摂取、皮膚への暴露により容易に吸収され、体液の分布に従って、組織中へ速やかに分布する。メタノールの少量は未変化体として肺と腎臓から排泄される。

経口摂取後、30-90 分以内に血清中濃度がピークに達し、約 0.6 litre/kg の分布容積で、メタノールが全身に分布する。

メタノールは主に肝臓において、ホルムアルデヒド、ギ酸および二酸化炭素へと連続的に酸化される。最初の反応は肝アルコールデヒドロゲナーゼによるホルムアルデヒドへの酸化であり、飽和される律速の過程である。エタノールとメタノールのアルコールデヒドロゲナーゼに対する相対的な親和性は約 20:1 である。第 2 段階で、ホルムアルデヒドはホルムアルデヒドデヒドロゲナーゼによってギ酸またはギ酸塩に酸化され、この反応は pH に依存している。第 3 段階で、ギ酸は葉酸依存性反応により二酸化炭素へ解毒される。

メタノールの血液から尿および呼気中への排泄と代謝による消失は、特にエタノールと比較した場合、全ての動物種で遅いようである。1 g/kg 以上の用量では半減期が 24 時間あるいはそれ以上、0.1 g/kg 以下の用量では半減期が 2.5-3 時間で、消失が進行することが報告されている。代謝による解毒、すなわち、ギ酸の排除はゲッ歯動物と霊長類間で大きな差異があり、ゲッ歯動物と霊長類間にみられるメタノールの毒性の劇的な差異の原因になっている。

1.6 実験用哺乳動物および *in vitro* 試験系に及ぼす影響

1.6.1 全身毒性

メタノールの急性および短期毒性は種々の動物種間で著しく異なり、ギ酸の代謝能が相対的に低い動物種では毒性が強く現れる。ギ酸の代謝活性が低い場合、代謝性アシドーシスと神経毒性による致命的なメタノール中毒を発現させる。ところが、ギ酸を速やかに代謝する動物では、通常、中枢神経機能低下(昏睡、呼吸不全など)が死因となる。感受性の強い霊長類(ヒトおよびサル)ではメタノールに暴露されるとギ酸の血中濃度の上昇が起こるが、抵抗性のあるゲッ歯類、ウサギおよびイヌではこの上昇が起こらない。ヒトおよびヒト以外の霊長類はメタノールの毒性に特に感受性が高い。全体的に、霊長類でない動物におけるメタノールの急性毒性は低い。経口暴露後の LD₅₀ 値および最小致死量は、ラット、マウス、ウサギおよびイヌでは 7,000 から 13,000 mg/kg であり、サルでは 2,000 から 7,000 mg/kg である。

メタノール 6,500 mg/m³ (5,000 ppm) までの濃度に、6 時間/日、5 日/週で 4 週間暴露させたラットにおいては、鼻および眼周囲に分泌物が増加した以外は、暴露に関連した影響はみられなかった。上部呼吸器系の刺激によると考えられた。

メタノールの蒸気、13,000 mg/m³ (10,000 ppm) の濃度まで、6 時間/日、5 日/週で 6 週間暴露させたラットにおいては肺毒性が証明できなかった。

ウサギでは、メタノールが中程度の眼刺激性を示す。Maximization 試験法の変法による皮膚感作性はみられなかった。

メタノールを暴露させた霊長類にみられる毒性は代謝性アシドーシスと眼毒性であり、この毒性は葉酸が十分に存在するゲッ歯類では通常みられない。毒性の差異はメタノールの代謝物であるギ酸の代謝速度の差異による。例えば、暴露された霊長類の血液からのギ酸のクリアランスはゲッ歯類より少なくとも 50% 遅い。

3,000 mg/kg より高用量のメタノールを胃管を用いて投与されたサルは、投与後数時間以内に、運動失調、脱力および嗜眠を発現した。これらの徴候は 24 時間以内に消失する傾向

にあったが、サルのあるものは一過性の昏睡を起こした。

6,500 mg/ m³ (5,000 ppm)のメタノールに週5日、6時間/日で、20回反復暴露されたサルでは眼毒性を引き起こさなかった。

1.6.2 遺伝毒性および発がん性

メタノールは細菌および酵母を用いた遺伝子突然変異試験に陰性であったが、アスペルギルスにおいて染色体分離異常(chromosomal malsegregation)を誘発した。チャイニーズハムスター細胞は *in vitro* で姉妹染色分体交換を誘発しなかったが、L5178Y マウスリンパ腫細胞における突然変異の頻度を有意に増加させた。

マウスへのメタノール吸入で染色体の傷害を起こさなかった。マウスへの経口投与または腹腔内投与で染色体傷害の出現率が高まることが証明されている。

適切な動物モデルのないことが知られているが、メタノールは発がん物質であると示唆できる動物試験データはない。

1.6.3 生殖毒性、胚毒性および催奇形性

6週間までのメタノールの吸入による性腺刺激ホルモンとテストステロン濃度に及ぼす影響に関して、相反する結果が報告されている。

妊娠ゲッ歯動物への胚形成の全期間を通してのメタノールの吸入で、広範囲の濃度依存性催奇形性作用と胚致死効果を誘発している。妊娠7-15日間、26,000 mg/ m³ (20,000 ppm)のメタノールに7時間/日、暴露させたラットの胎児に、暴露に関連した奇形、主に、過剰または痕跡状頸肋と泌尿器または心血管の異常がみられた。この暴露レベルで、母体に対する軽度な毒性がみられたが、6,500 mg/m³ (5,000 ppm)を暴露させた動物では、母体または出生児に有害な影響はみられず、この濃度がこの試験系における無毒性量(NOAEL)であると解釈された。

メタノール、6,500 mg/m³ (5,000 ppm)またはそれ以上の濃度に、妊娠6-15日に7時間/日暴露させたCD-1マウスの出生児に脱出脳症(exencephaly)と口蓋裂の発生率の増加がみられた。9,825 mg/m³ (7,500 ppm)またはそれ以上の濃度で、胚/胎児の死亡率が高まり、全同産児の吸収(full-litter resorption)の発生率が高まった。13,000と19,500 mg/m³ (10,000または15,000 ppm)で胎児重量の低下がみられた。発生毒性におけるNOAELはメタノール1,300mg/m³ (1,000 ppm)であった。9,000 mg/m³ (7,000 ppm)以下のメタノールの暴露濃度では母体に及ぼす毒性発現の証拠はなかった。

メタノール4 g/kgを経口投与された妊娠CD-1系マウスの同腹子の吸収、口蓋裂を含む外部異常と胎児重量に及ぼす有害作用の発生頻度は、13,000 mg/m³ (10,000 ppm)を吸入暴露した際にみられた発生頻度と同じであり、これはマウスの呼吸数が多いためと考えられる。メタノールを吸入した場合の発生毒性に対し、マウスはラットより感受性が高い。

一過性の神経徴候と体重の減少は器官形成期(妊娠6-15日)を通して、19,500 mg/m³ (15,000ppm)に6時間/日、暴露したCD-1系の母親マウスにみられた。13,000と19,500 mg/m³ (10,000と15,000 ppm)の暴露群にみられた胎児の奇形は神経および眼の異常、口蓋裂、水腎症と四肢の異常であった。

1.7 ヒトに及ぼす影響

ヒト(およびヒト以外の霊長類)はメタノール中毒に対して特有の感受性を示し、ギ酸血症、代謝性アシドーシス、眼毒性、神経系の抑制、失明、昏睡と死亡という特徴的な毒性を示す。ヒトにおけるメタノールの毒性に関する入手しうる情報の殆んど全ては、慢性暴露よりむしろ急性暴露の結果に関してである。メタノールに関連する中毒の大多数は、メタノールを混じた飲料とメタノール含有製品によって起こっている。経口摂取は中毒発生の最も多い経路であるが、高濃度のメタノール蒸気吸入と液状メタノールの経皮吸収も急性毒性発現に際して、経口摂取と同じ様な効果を示す。低濃度のメタノールに長期間暴露された場合の最も注目すべき健康影響は眼に及ぼす広範囲な影響である。

メタノールの毒性はメタノールからギ酸への変換と続いて起こる葉酸経路におけるギ酸の二酸化炭素への代謝の両者を左右する要因に基づいている。ギ酸の代謝速度より速くギ酸が生成されれば、毒性が現れる。

ヒトについてのメタノールの致死量は明らかにされていない。中毒に対する処置を施さない場合のメタノールの最小致死量は 0.3 から 1 g/kg の間である。永久的な視力障害を起こす最小用量は不明である。

代謝性アシドーシスの重篤度は変動し、メタノールの摂取量にはあまり相関しない。毒性用量の個体間の変動がメタノールの急性中毒の重要な特徴である。

メタノールの毒性に対するヒトの感受性の 2 つの重要な決定要因は、(1)メタノールが代謝経路に入るのを遅延させるエタノールの同時摂取、(2)ギ酸の解毒速度を左右する肝臓における葉酸の状態と思われる。

約 12 時間から 24 時間の無症状期までは発現しないメタノール中毒の症状と徴候には、視力障害、悪心、腹部および筋肉の疼痛、めまい、衰弱と昏睡から間代性発作に至る意識障害が含まれる。視力障害は、通常、メタノール摂取後 12 時間から 48 時間の間に発現し、軽度の羞明、霧視から著しい視力の低下と完全な失明に至る。極端な場合には死亡する。主要な臨床的特徴はアニオンギャップ型 anion-gap type の重篤な代謝性アシドーシスである。アシドーシスは主としてメタノールの代謝で生じるギ酸に起因している。

内因性メタノールの正常な血中濃度は 0.5 mg/l (0.02 mmol/l) であるが、食物摂取でメタノールの血中濃度が上昇することがある。通常、メタノールの血中濃度が 200 mg/l (6 mmol/l) 以上で中枢作用が発現する；眼症状は 500 mg/l (16 mmol/l) 以上で現れ、メタノールの初期の濃度が 1,500-2,000 mg/l (47-62 mmol/l) の範囲の患者を処置しない場合には死亡する。

健康人または中程度に葉酸を欠乏しているヒトが 260 mg/m³ 以下のメタノール蒸気を急性的に吸入するか、20 mg/kg までのメタノールを経口摂取した場合には、内因性のレベル以上にギ酸が蓄積されることはない。

幾つかの種類の見覚障害(かすんだ視力、視野の狭窄、色覚の変化、および一過性または永久的な失明)が約 1,500 mg/m³ (1,200 ppm) またはそれ以上の大気中のメタノールに暴露された作業場で報告されている。

広く用いられているメタノールの職業的暴露限界は 260 mg/m³ (200 ppm) で、これはメタノールによるギ酸の代謝性アシドーシスと眼および神経毒性から作業者を保護するように設定されている。

260 mg/m³ (200 ppm) 以上の暴露で、軽度の皮膚と眼刺激を起こす以外は、ヒトにおけるメタノールのその他の有害な影響は報告されていない。

1.8 環境中の生物に及ぼす影響

水生生物における LC₅₀ 値は、無脊椎動物に対しては 1,300 から 15,900 mg/l (48 時間および 96 時間暴露)の範囲であり、魚類に対しては 13,000 から 29,000 mg/l (96 時間暴露)の範囲である。

水生生物に対するメタノールの毒性は低く、メタノールの環境への暴露による影響は流出させた場合以外はみられるとは考えられない。

2. ヒトの健康と環境に及ぼす影響の評価

2.1 ヒトの健康リスクの評価

暴露

メタノールはヒト、動物および植物で天然に生成される。ヒトは飲食物(果物、野菜、フルーツジュースおよび人工甘味料のアスパルテムを含む食品)と代謝過程の両者から低濃度のメタノールに日常、曝されている。急性毒性量の大量のメタノールへのヒトの経口暴露は、主として、比較的少数のヒトについて示されており、一般に、密造または混合したアルコール飲料中のメタノールを事故により、あるいは意図的に摂取した結果である。

メタノールは多くの国で大量に生産されており、工業用溶剤、化学薬品の中間体(主に、第三級メチルブチルエーテル(MTBE)、ホルムアルデヒド、酢酸、グリコールエーテル類の製造)、エタノールの変性剤として、また、種々の消費者製品に広く用いられている。

メタノールへの職業的暴露の最も重要な経路は吸入である。職業的暴露源には主として、種々の溶剤の使用、メタノール製造、最終製品の製造および大量の貯蔵と取り扱い中に起こるメタノールの節制のない排出が含まれている。

メタノールのメタノール混合ガソリンへの計画的な利用の増大の結果、環境中のメタノールに暴露される可能性があるヒトが多くなるであろう。排気ガス、蒸発による放出とエンジンの正常な加熱 normal heating により、メタノールへの暴露が多くなるであろう。全運搬車両が 100%、メタノール燃料を動力源としたシミュレーションモデルで、市街地の道路、高速道路、鉄道のトンネル、車庫中のメタノール濃度を予測すると、低いところの 1 mg/m³ (0.77 ppm) から高いところの 60 mg/m³ (46 ppm) となる。車両用燃料の補給中の濃度の予測値は 30 から 50 mg/m³ (23-38.5 ppm) の範囲である。比較対照として、多くの国々におけるメタノールの最近の職業的暴露限度は 1 日 8 時間の労働時間で、260 mg/m³ (200 ppm) となっている。

ヒトにおけるメタノールの皮膚への暴露に関するデータは限られているが、自動車燃料としてのメタノールの利用が増大すれば、多くの人々の皮膚に暴露される可能性が高まるであろう。

2.2 ヒトの健康への影響

メタノールは吸入、経口摂取、皮膚への暴露により容易に吸収され、体液の分布に従って、組織中へ速やかに分布する。暴露量とメタノールおよびその代謝物であるギ酸の血中濃度はヒトに発現する毒性の重要な決定因子である。

メタノールの急性および短期毒性は動物種間で大きく異なり、ギ酸を代謝する活性が相対的に低い動物種では毒性が強く現れる。メタノールの大量を実験動物に急性経口投与した試験が最も良く調べられており、ヒトにおいては経口摂取の事例報告として調べられている。一般に、ヒトと霊長類はそのような暴露により、一過性の中枢神経系(CNS)の抑制(中毒)を起こし、無症候性の潜伏期に続いて、代謝性アシドーシスと重篤な眼毒性(失明)が最高に達する。

ゲッ歯類のような非霊長動物は、ヒト以外の霊長類とヒトにもみられる全身麻酔作用を発現するが、通常、メタノールの暴露による代謝性アシドーシスと失明は発現しない。暴露された霊長類の血液からのギ酸のクリアランスは少なくともゲッ歯類より50%遅い。内因性の生体物質であるギ酸はテトラヒドロ葉酸(THF)-依存性の代謝経路を介する数段階の経路でCO₂に解毒される。肝THF活性の高いゲッ歯類のような動物種はヒトおよびその他の霊長類のように肝THF活性の低い動物種よりメタノールの毒性に対する感受性が弱い。ギ酸の除去速度が速いということは、ゲッ歯類は内因性の濃度以上にギ酸を蓄積させないため、メタノールで引き起こされる代謝性アシドーシスまたは眼毒性に対する感受性がないことを意味している。

ヒトおよびその他の霊長類におけるメタノールの代謝を触媒する主な酵素経路はアルコールデヒドロゲナーゼであり、ラットではカタラーゼ-ペルオキシダーゼ系である。入手し得るデータから、ラットとヒトの両方で、体循環からのメタノールの消失能には限界があることが推定できる。

13 から 2,601 mg/m³ (10 から 2,001 ppm)の範囲のメタノール濃度に暴露されたヒトおよびその他の霊長類についての調査と広く用いられている260 mg/m³ (200 ppm)の職業的暴露限度から、メタノール燃料を正規に使用した場合のメタノール蒸気への暴露では健常人に対して容認できない程のリスクを引き起こさないと推定される。一般の人々の大気(あまり測定されていないが)からのメタノールへの暴露は職業的限度より1,000倍以上低い。

メタノールと共に、ギ酸もある種の食物中に天然に存在し、また、ヒスチジンとトリプトファンの分解など、幾つかの代謝経路の副生成物として産生されるため、血液中に低濃度の内因性のギ酸が存在する。ヒトにおけるギ酸のバックグラウンドの濃度は3 から 19 mg/l (0.07-0.4 mM)の範囲であることが示されている。

急性メタノール中毒に対するヒトの感受性は著しく異なる。入手し得るヒトの事例報告に基づけば、治療処置を受けない場合の最小致死量は0.3 から 1 g/kg の範囲である。メタノールの毒性に対するヒトの感受性の重要な決定因子はメタノールが代謝経路に入るのを遅らせる、エタノールの同時摂取と、ギ酸の解毒速度を左右する肝THFの状態である。

ヒトのある集団では葉酸欠乏のリスクが高まっている。妊婦、高齢者、品質の悪い食事を摂取している人々、アルコール中毒者、ある種の治療を受けているか、疾病に罹っている人々がそれである。

メタノールの慢性または反復暴露によるヒトまたは実験動物の健康影響に関するデータはさらに少ない。暴露の詳細(たとえば、期間、濃度)に欠けているが、長期暴露の影響

は吐き気、めまいからかすみ目 blurred vision、一過性または永久的失明と幅があり、質的には急性暴露について報告されているものと非常に良く似ていると考えられる。480-4,000 mg/m³ (365-3,080 ppm)のメタノール蒸気に慢性的に暴露された場合、頭痛、めまい、吐き気とかすみ目を起こす。

メタノール暴露による発がん性、遺伝毒性、生殖または発生に及ぼす影響に関するヒトについての報告はない。

リスク評価への取り組み方

慢性暴露のリスクの評価には、適切な動物種を用いた定量的動物試験データによる用量-反応に関する情報が必要であり、入手できる場合には、適切なヒトの疫学データと臨床データが必要である。メタノールの場合には、メタノールとその代謝物であるギ酸の両者がヒトを含めた全ての動物種において内因性中間代謝物であるということで、暴露のリスク評価を困難にしている。従って、重大なリスクを発現させないメタノールの暴露濃度があると仮定すべきである。メタノール暴露に関する有害性の決定に際しては、動物を用いた慢性毒性試験の適切で、総括的なデータがないということが、さらに複雑なものにしている。メタノールの代謝には種差があるため、正常ラットで得られたデータはヒトにおけるメタノールの有害作用の特徴づけに用いることは不適切と思われる。葉酸欠乏ゲッ歯動物モデルの研究は、メタノールの、特に、急性暴露に関連して、機序、体内動態と毒性学的影響に関する重要な情報を提供するであろう。しかし、葉酸欠乏自身とそのようなラットの背景にある栄養状態が慢性試験に有害な影響を及ぼすということが、長期暴露の毒性学的評価に用いる際の本質的な弱点となるであろう。メタノールの代謝には霊長類間で類似性があることから、ヒトにおけるメタノールの有害性の決定に、ヒト以外の霊長類の使用がより適しているであろうと考えられるが、慢性暴露に関しては適切な知見はやはりない。メタノール暴露のヒトについてのデータは多いが、急性暴露と中毒時の臨床結果が主になっている。ヒトのこれらの情報は、ヒトにおける毒性学的反応の個体間変動の大きいことが目立っているので、亜慢性から慢性のメタノール暴露に関する限られた包括的情報を含むに過ぎない。

総合すれば、上記の考察は従来の安全性、すなわち、リスクの評価はふさわしいものとは思われず、現時点では不十分であると思われる。代わりとなる取り組み方としては、最も毒性の強い代謝物であるギ酸の血中濃度を考慮に入れる方法であろう。ヒトにおいてギ酸は自然にも存在するので、正常なバックグラウンドレベルは健康にいかなるリスクも引き起こさず、従って、ギ酸の血中濃度がバックグラウンドレベル以上にならないようなヒトへの暴露レベルは極くわずかなリスクのみを引き起こすと考えられる、と仮定することは理にかなっていると思われる。この点で、ヒトにおける限られた調査の情報に基づいて、現在の暴露限度(約 260 mg/m³)への職業的暴露、または約 20 mg/kg 体重での単回経口暴露はこのカテゴリーの範囲に収まると結論できるであろう。

2.3 環境に及ぼす影響の評価

メタノールはその製造、貯蔵、輸送および使用中に大量が環境中へ放出されるであろう。メタノールは環境中で光酸化により容易に分解される。メタノールとヒドロキシルラジ

カルとの大気中での反応では、半減期が 7-18 日であると報告されている。

メタノールは種々の環境媒体中で、好気的および嫌気的条件下で、容易に生分解される。多くの種属と株の微生物はメタノールを成長栄養基質として利用できる。下水中では、メタノールの 80%が通常、5 日以内に生分解される。

メタノールは多くの土壌微生物の通常の成長栄養基質であり、土壌微生物はメタノールを二酸化炭素と水に完全に分解できる。

メタノールは水生生物と陸生生物に対する毒性が低く、生物蓄積はみられない。流出の場合のように大量が環境中へ放出されない限り、メタノールの環境への暴露による影響はみられないと思われる。

要約すると、高濃度が放出されない限り、メタノールが環境中に残存し、生物蓄積するとは思われないであろう。低レベルの放出は環境に有害な影響を及ぼさないであろう。

3. ヒトの健康および環境保全のための勧告

3.1 ヒトの健康保全

- a) メタノールおよびメタノールの混合物には、メタノールの急性毒性に関する注意を明確に表示すべきである。ラベルには"メタノール"と記述すべきである。
- b) 貯蔵、加工および乾燥施設は火災と爆発の危険性および職員のメタノール暴露を防ぐように設計すべきである。
- c) メタノールを取り扱う作業所には吸入暴露を最小限度にするように適当な換気装置を設置すべきである。必要に応じ、メタノール取扱者には皮膚への汚染を防ぐのに適した防護衣を備えるべきである。
- d) 医師はメタノールへの暴露、特に、経口摂取後の潜伏期および徴候と症状を知っておくべきである。葉酸欠乏でリスクが高まるなど、感受性の高いヒトがいるということも思い出すべきである。
- e) 誤用を避けるため、燃料に使用するメタノールを変性させ、色素添加物を加えるべきである。

3.2 環境保全

メタノールは環境中で速やかに分解し、水生生物に対する急性毒性は低い、大量のメタノールの流出を防ぐための注意を払うべきである。地表水に達するようなメタノールの流出を防ぐよう特別な注意を払うべきである。

4. 今後の研究

- a) メタノールで引き起こされる視覚毒性の発現機序と病因を解明するための今後の研究が必要である。
- b) 諸動物に低濃度を単回および反復暴露させた場合の神経毒性、神経行動および眼毒性の評価項目を用い、繊細な CNS 機能についての、用量-反応の相関性に関する信頼できる研究が必要である。

- c) 諸暴露条件下での、脳、網膜、視覚神経および精巣などの標的器官におけるメタノールとギ酸の代謝研究が必要である。
- d) メタノールの長期暴露で、母親と胎児におけるメタノールとギ酸の挙動が変わるかどうかを定めるため、妊娠動物におけるメタノールとギ酸の体内動態を適当な動物モデルを用いて調べるべきである。
- e) メタノール、ギ酸またはその両者がメタノールで引き起こされる発生毒性の原因になっているかどうかを解明するための研究がさらに必要である。
- f) 特定のシナリオにおける暴露の暴露濃度と経路を推定するため、暴露モデルの開発と妥当性の確認を行うべきである。暴露の分布区域を決めるため、周囲の環境と住民についてのモニタリングを実施すべきである。
- g) ヒトまたは適切なモデルにおけるメタノールまたはそれから生じるギ酸の急性と慢性の両作用に関する用量-作用と時間-推移の関係は確証されていないが、適切にリスクの評価にはこれが不可欠である。
- h) メタノール中毒の感受性の変化に関係すると思われる栄養、代謝、遺伝および年齢に関連する要因についての研究が必要である。
- i) 染色体異常誘発性かどうかを決めるため、メタノールの遺伝毒性をさらに調べるべきである。
- j) メタノール中毒の早期診断には、血液および組織中のギ酸の迅速で、実用的で、低廉な測定法が必要である。
- k) ギ酸で引き起こされる視覚神経毒性を回復させるため、4-methylpyrazole および新しい薬剤の開発を含め、改良された治療法が必要である。

5. 国際機関によるこれまでの評価

FAO/WHO 合同食品添加物専門委員会により、1970年に抽出溶媒としてメタノールが評価された。

同委員会は、抽出溶媒として使用する場合、優良製造規範に従い、残留量を最小限に減らすべきであると勧告した。香辛料とホップ油の抽出溶媒としてのメタノールの使用制限で、これら由来の残留は飲食物中では微々たる量となったとみなした(FAO/WHO, 1971; WHO, 1971)。

1.1 物質の同定、物理的・化学的特性、分析方法

a 物質の同定

化学式： CH₃OH
化学構造 【省略】
分子量： 32.04
CAS 化学名: メタノール
その他の名称: methyl alcohol, carbinol, wood alcohol, wood spirits, wood naphtha, Columbian spirits, Manhattan spirits, colonial spirit, hydroxymethane, methylol, methylhydroxide, monohydroxymethane, pyroxylic spirit
CAS 登録番号: 67-56-1
RTECS 番号: PC 1400000

商業用メタノールの不純物には、アセトン、アセトアルデヒド、酢酸、および水が含まれる

b 物理的・化学的特性

(1) 物理的特性

メタノールは、純粋であれば、柔らかなアルコール性臭気を持ち、無色で、揮発性のある可燃性液体である。しかし、粗製品には、嫌悪を感じさせる刺激的臭気がある。メタノールは、水、アルコール、エステル、ケトン及び他のほとんどの溶媒とよく混合し、さらに多くの共沸混合物を生成する。油脂には、ほんのわずかな可溶性がある。(Clayton & Clayton, 1982; Windholz, 1983; Elvers et al., 1990).

メタノールの重要な物性定数および特性は、表 1 に要約される。

表 1 メタノール^a のいくつかの物理的特性

外観	無色透明の液体
臭気	純粋であれば、かすかなアルコール性; 粗製品は刺激性
沸点	64.7°C
引火点	15.6 °C (開放系) 12.2 °C (閉鎖系)
凝固点	-97.68 °C
比重	0.7915 (20/4 °C) 0.7866 (25 °C)

蒸気圧	at 30 °C 160 mmHg at 20 °C 92 mmHg
ヘンリー定数 (25 °C)	1.35 x 10 ⁻⁴ atm.m ³ /mole
log n-オクタノール / 水分配係数	-0.82; -0.77; -0.68 -0.66; -0.64
発火温度	470 °C
空气中爆発限界(体積%)	下限 5.5 上限 44
屈折率 n ₂₀	1.3284

データ出典: Clayton & Clayton, 1982; Elvers et al., 1990; Grayson, 1981; Howard, 1990; Windholz, 1983.

アメリカ合衆国においては、販売等級によるメタノールは、通常、次の仕様に適合せねばならない：

メタノール純度 (重量 %) 最小	99.85
アセトンおよびアルデヒド(ppm) 最大	30
酸(酢酸として) (ppm) 最大	30
水分(ppm) 最大	1.500
比重(d ₂₀ ²⁰)	0.7928
過マンガン酸塩時間, 最小	30
臭気	特有
101kPa での蒸留範囲	1 °C, 64.6 °C が含まれねばならない
色、プラチナコバルトスケール最高点	5
外観	無色透明
蒸発残渣, g/100 ml	0.001
炭化不純物、色	30
プラチナコバルトスケール、最高点	5

グレード AA の規格は、アセトンの最高(20ppm)、エタノールの最小(10ppm)、そしてより厳しい水分規格(最大 1.000ppm)において、違いがある (Grayson, 1981)。

(2) 化学的特性

メタノールは、化学品のクラスとして典型的なアルコール類の反応を示す。工業的に特に重要性のある反応には、以下が含まれる：ホルムアルデヒドを生成する銀またはモリブデン酸化鉄上の脱水素および酸化脱水素；メチルターシャリブチルエーテル (MTBE) を生成するイソブチレンとの酸-触媒反応；コバルトまたはロジウムの触媒作用による酢酸へのカルボニル化；有機酸および酸誘導体によるエステル化；エーテル化；さらに不飽和結合への付加および水酸基の置換(Grayson, 1981; Elvers et al., 1990)。

>>> End of File <<