IPCS

UNEP/ILO/WHO

国際化学物質簡潔評価文書

Concise International Chemical Assessment Document

No.40 Formaldehyde(2002)

ホルムアルデヒド

世界保健機関　国際化学物質安全性計画

国立医薬品食品衛生研究所　安全情報部

2005

目　次

序　言
1. 要 約 ---- 6
2. 物質の特定および物理的・化学的性質 ---- 8
3. 分析方法 ---- 10
4. ヒトおよび環境の暴露源 ---- 10
4.1 自然発生源 ---- 10
4.2 人為的発生源 ---- 12
4.3 二次的生成 ---- 13
4.4 製造と用途 ---- 14
5. 環境中の移動・分布・変換 ---- 16
5.1 大 気---- 16
5.2 水 圏 ---- 18
5.3 底 質 ---- 19
5.4 土 壌 ---- 19
5.5 生物相 ---- 19
5.6 環境媒体間の分配 ---- 19
6. 環境中の濃度とヒトの暴露量 ---- 20
6.1 環境中の濃度 ---- 20
6.1.1 大 気 ---- 20
6.1.2 屋内の空気 ---- 21
6.1.3 水 圏 ---- 21
6.1.3.1 飲料水 ---- 22
6.1.3.2 表層水 ---- 22
6.1.3.3 廃 水 ---- 22
6.1.3.4 地下水 ---- 22
6.1.3.5 大気中の水 ---- 23
6.1.4 底質と土壌 ---- 23
6.1.5 生物相 ---- 24
6.1.6 食 物 ---- 24
6.1.7 消費者製品 ---- 26
6.1.7.1 衣類と織物 ---- 27
6.1.7.2 建築材料 ---- 27
6.2 ヒトの暴露量：環境性---- 29
6.3 ヒトの暴露量：職業性---- 32

7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較 ---- 34
8. 実験哺乳類および *in vitro* 試験系への影響 ---- 35
8.1 単回暴露 ---- 35
8.2 短期および中期暴露 ---- 36
8.2.1 吸 入 ---- 36
8.2.2 経口暴露 ---- 36
8.3 長期暴露と発がん性 ---- 36
8.3.1 長期暴露 ---- 36
8.3.2 発がん性 ---- 40
8.3.2.1 吸 入 ---- 40
8.3.2.2 経口暴露 ---- 42
8.4 遺伝毒性および関連エンドポイント ---- 43
8.5 生殖毒性 ---- 44
8.6 免疫系への影響と感作 ---- 45
8.7 作用機序 ---- 46
9. ヒトへの影響 ---- 48
9.1 症例報告と臨床研究 ---- 48
9.2 疫学研究 ---- 49
9.2.1 が ん ---- 49
9.2.2 遺伝毒性 ---- 57
9.2.3 呼吸器の刺激性と機能 ---- 57
9.2.4 免疫系への影響 ---- 59
9.2.5 その他の影響 ---- 60
10. 実験室および自然界の生物への影響 ---- 61
10.1 水生環境 ---- 61
10.2 陸生環境 ---- 63
11. 影響評価 ---- 64
11.1 健康への影響評価 ---- 65
11.1.1 危険有害性の特定 ---- 65
11.1.1.1 遺伝毒性 ---- 65
11.1.1.2 発がん性 ---- 66
11.1.1.2.1 吸入 ---- 66
11.1.1.2.2 経口暴露 ---- 69
11.1.1.3 非腫瘍性影響 ---- 69
11.1.2 暴露－反応解析 ---- 70
11.1.2.1 吸 入 ---- 70

11.1.2.1.1 非腫瘍性影響 ---------- 70
11.1.2.1.2 発がん性 ---------- 71
11.1.2.2 経口暴露 ---------- 73
11.1.3 健康リスクの総合判定例 ---------- 74
11.1.4 健康への影響評価の不確実性 ---------- 75
11.2 環境影響の評価 ---------- 76
11.2.1 評価のエンドポイント ---------- 76
11.2.1.1 水生生物のエンドポイント ---------- 76
11.2.1.2 陸生生物のエンドポイント ---------- 77
11.2.2 環境リスクの総合判定例 ---------- 77
11.2.2.1 水生生物 ---------- 77
11.2.2.1.1 廃水解析 ---------- 78
11.2.2.1.2 地下水解析 ---------- 78
11.2.2.2 陸生生物 ---------- 79
11.2.2.3 不確実性---------- 81
12. 国際機関によるこれまでの評価 ---------- 81

参考文献 ---------- 83

添付資料 1　原資料 ----------124
添付資料 2　CICAD ピアレビュー ----------127
添付資料 3　CICAD 最終検討委員会 ----------129
添付資料 4　がんの生体系に起因する事例―固有モデル ----------132
添付資料 5　腫瘍発生濃度の推定値 $_{05}(TC_{05})$ ----------137
添付資料 6　環境リスク判定に関する追加情報 ----------138
国際化学物質安全性カード
ヒルムアルデヒド(ICSC0275)---------- 142

国際化学物質簡潔評価文書 (Concise International Chemical Assessment Document)

No.40 ホルムアルデヒド(Formaldehyde)

序 言

http://www.nihs.go.jp/hse/cicad/full/jogen.html を参照

1. 要約

ホルムアルデヒドに関する本 CICAD は、カナダ厚生省環境保健部およびカナダ環境省商業化学物質評価支部が連帯して、カナダ環境保護法(Canadian Environmental Protection Act :CEPA)の優先物質の一部として作成された資料に基づき作成された。CEPA に基づく優先物質評価の目的は、一般環境中への間接的な暴露によるヒトの健康および環境への影響の可能性を評価することにある。本 CICAD には職業暴露に関する情報も含まれている。1999 年 12 月末(環境への影響)および 1999 年 1 月末(ヒトの健康への影響)時点で確認されたデータが本レビューで検討されている[1]。さらに調査したその他のレビューには、IARC(1981, 1995)、IPCS(1989)、RIVM(1992)、BIBRA Toxicology International(1994)、ATSDR(1999)などがある。原資料(Environmental Canada & Health Canada, 2001)のピアレビューの経過と入手方法、およびその補完文書に関する情報を添付資料 1 に示す。その中で示されているように、本 CICAD に含まれているがんの暴露反応分析のための生物学的誘因による個別モデル(biologically motivated case-specific model)は、米国環境保護庁(EPA)、カナダ厚生省、化学工業毒性学研究所(CIIT)、およびその他の機関よりなる共同作業の成果である。この共同努力の成果は、1992 年以前に公表された健康に関連する毒性情報に基づいて、米国 EPA の汚染防止有害物質部 Office of Pollution Prevention and Toxics of the US EPA によって前もって作成されたホルムアルデヒドに関する CICAD 草案の内容を更新させた。本 CICAD のピアレビューに関する情報を添付資料 2 に示す。本 CICAD は 2001 年 1 月 8～12 日にスイスのジュネーブで開催された最終検討委員会で国際評価として承認された。最終検討委員会の会議参

---

[1] レビュアーが注目した、あるいは最終検討委員会に先立つ文献検索で得られた新しい情報は、主として検討優先順位を決める目的で詳しく調べ、本評価の本質的な結論に及ぼしうる影響を明らかにした。危険有害性判定や暴露反応分析に重要ではないごく最近の情報も、情報内容を充実させるとレビュアーが認めたものについては追加した。

加者を添付資料 3 に示す。IPCS が作成したホルムアルデヒドに関する国際化学物質安全性カード(ICSC 0275)(IPCS, 2000)を本 CICAD に転載する。

ホルムアルデヒド(CAS 番号：50-0-0)は、30～50%(重量)の水溶液として市販されている無色の強い引火性気体である。ホルムアルデヒドは、自然発生源(森林火災を含む)、および自動車や他の燃料の燃焼、産業での使用現場のような直接的な人為発生源から環境中に入る。大気中に存在している天然および人為改変の有機化合物の酸化によって、二次的生成も起こる。環境中で測定されるもっとも高い濃度は人為発生源近くで生じている。これらはヒトおよび他の生物相の暴露にとって最大の関心事である。自動車は、本 CICAD のおもな情報提供国であるカナダの環境中におけるホルムアルデヒドの最大の直接的な人為発生源である。産業プロセスからの放出はかなり低い。ホルムアルデヒドの産業的用途は樹脂と肥料の製造がある。

ホルムアルデヒドが放出されたり、大気中で生成されたりすると、その大部分は分解し、ごく少量が水圏に移動する。水圏に放出されると、他の媒体に移動することはなく、分解される。ホルムアルデヒドは環境中に残存しないが、放出・生成の発生源近くでは間断ない放出と生成が長期暴露をもたらしている。

大気以外の媒体中の濃度に関する代表的なデータの欠如と、経口摂取による影響データが限られているのが主な原因となって、ヒトの健康評価の焦点は大気を介した暴露である。

カナダにおける工業地帯、都会、郊外、農村、僻地での大気中ホルムアルデヒド濃度は、広範囲にわたる最近のデータが入手できる。高濃度である屋内空気中の濃度に関するデータが少数ではあるが、なおかなりの数がある。水中濃度データはもっと限られている。ホルムアルデヒドは各種の食料品の天然成分であるが、モニタリングは一般に散発的でかつ発生源に注目したものである。入手されたデータによれば、食品で自然に生じるホルムアルデヒドのもっとも高い濃度は数種の果物と海産魚に見られる。食品製造での静菌剤としての使用、および取扱適性向上のための動物飼料への添加が原因となって、ホルムアルデヒドが食品にも存在している可能性がある。ホルムアルデヒドとホルムアルデヒド誘導体は、微生物汚染による腐敗を防ぐために、多種多様な消費者製品にも存在している。一般集団は、タバコや料理など燃焼からの放出、および圧縮木材製品のような数種の建築材料からの排出にも暴露されている。

ホルムアルデヒドおよびその中間代謝物も水溶性で、生体高分子と反応性が強く、迅速に代謝されるので、暴露による有害影響はホルムアルデヒドが最初に接触する組織または器官(吸入または経口摂取後の口腔粘膜や胃腸粘膜を含む気道と気管食道領域)でおもに認

められている。

ホルムアルデヒドによる眼と気道の感覚刺激が、職業性および住居環境における臨床研究と疫学的調査で一貫して認められている。一般に感覚刺激に関係するとされる濃度よりも高濃度では、ホルムアルデヒドは肺機能に対して小さな可逆的影響を誘発する原因となることもある。

一般集団の場合、およそ 1～2%(10,000～20,000mg/L)のホルムアルデヒドの溶液に対する皮膚暴露は皮膚刺激をもたらすと考えられる。しかし、感受性が高い場合、0.003%(30mg/L)程度の濃度のホルムアルデヒドへの暴露によっても接触皮膚炎が起こることがある。北アメリカの場合、接触皮膚炎を呈している患者のうち、10%未満がホルムアルデヒドに対して免疫学的に過敏であると考えられている。ホルムアルデヒド誘発喘息は免疫学的機序によるものであることが複数の症例報告で示唆されているが、明らかな証拠は確認されていない。しかし、実験動物を用いて行われた試験で、ホルムアルデヒドは吸入アレルゲンに対する感作を増強している。

ホルムアルデヒドは、実験動物に吸入させると、マウスとサルで非腫瘍性作用、ラットで鼻腔腫瘍を引き起こしている。*in vitro* で、ヒトおよびげっ歯類細胞に DNA－タンパク架橋結合、DNA 単鎖切断、染色体異常、姉妹染色分体交換、および遺伝子突然変異を誘発した。ラットに吸入または強制経口で投与されたホルムアルデヒドは、肺細胞の染色体異常と胃腸粘膜の小核を *in vivo* で誘発した。職業暴露を受けた集団における疫学調査結果は、遺伝毒性に対する弱い陽性反応パターンと呼応しており、接触部位作用のはっきりした証拠となっている(例えば、小核を有する口腔または鼻粘膜細胞)。遠位の(すなわち、全身性)作用の証拠ははっきりしていない。全体としては、動物とヒトの双方での研究に基づくと、ホルムアルデヒドは弱い遺伝毒性を示している。ただし、接触部位での作用にははっきりした証拠があるが、遠位の部位では説得性に欠ける証拠しかない。呼吸器系のがん、特に上気道のがんのリスク増加の可能性は入手可能なデータに基づくと排除できないが、全般をみれば、疫学調査はホルムアルデヒド暴露とヒトのがんの間の因果関係に対する有力な証拠を与えてはいない。したがって、実験室での試験から得たデータにおもに基づいて、細胞毒性と持続的な細胞の再生増殖を誘起する条件下でのホルムアルデヒドの吸入はヒトに対する発がん性の危険を与えると考えられている。

一般集団の大多数は、感覚刺激に関係する大気中濃度(0.083 ppm [0.1 mg/m3])よりも低いホルムアルデヒドの大気中濃度に暴露されている。しかしながら、屋内区域では、ヒトにおける眼と気道の感覚刺激に関係する濃度に達することもある。カナダの暴露シナリオに基づいて算出した一般集団の大気からの暴露量の場合、生物学的誘因による個別モデル

に基づき推定される発がんリスクは極めて低い。このモデルは二段階クローン性増殖モデルを組み入れており、鼻部の種々の部位におけるホルムアルデヒド流量の計算流体力学モデル、および下気道でのシングルパス・モデルによる量計測で裏付けられている。

環境毒性データは広範囲の陸生および水生生物に対して入手できる。カナダの暴露シナリオにおける大気、表層水、廃水、および地下水中の測定された最高濃度と、陸生および水生生物相の実験データから導かれた推定無影響値に基づくと、ホルムアルデヒドは陸生または水生生物に有害作用をもたらすことはないであろう。

2. 物質の特定および物理的・化学的性質

ホルムアルデヒド(CH_2O)は、メタナール(methanal)、メチレンオキシド(methylene oxide)、オキシメチレン(oxymethylene)、メチルアルデヒド(methylaldehyde)、オキソメタン(formic aldehyde)、およびギ酸アルデヒド(formic aldehyde)としても知られている。CAS 番号は 50-00-0 である。

室温では、ホルムアルデヒドは鼻をつく刺激臭を有する無色のガスである。反応性に富み、重合を受けやすく、引火性が高く、空気中で爆発性の混合物を生成することがある。150 °C 以上で分解する。水、アルコール、およびその他の極性溶媒に容易に溶解する。水溶液中では、ホルムアルデヒドは水和して重合し、メチレングリコール(methylene glycol)、ポリオキシメチレン、およびヘミホルマール(hemiformal)として存在することがある。ホルムアルデヒドの高濃度(＞30%)溶液は、重合体が沈殿するにつれて濁ってくる(IPCS, 1989)。反応性のアルデヒドとして、ホルムアルデヒドは多くの自己会合反応を受けることがあり、水と結合して純粋な単分子物質の場合とは異なる性質を有するいろいろな化学種を生成する。これらの会合はホルムアルデヒドの高濃度でもっとも起こりやすい。したがって、高濃度での性状に関するデータは希釈状態の場合には該当しない。

ホルムアルデヒドの物理的・化学的性質の報告値を表 1 に示す。さらなる物理的・化学的性質が、本文書に転載した国際化学物質安全性カードに示されている。

純ホルムアルデヒドは市販されていないが、30～50%(重量)水溶液として販売されている。ホルマリン(37%CH_2O)はもっとも一般的な溶液である。その溶液には、通常、ホルムアルデヒドの重合しやすい性質を減らすため、メタノールあるいはその他の物質が安定剤として加えられる(IPCS, 1989; Environment Canada, 1995)。固体状では、ホルムアルデヒドはトリオキサン[trioxane($(CH_2O)_3$]とその重合体のパラホルムアルデヒド(ホルムアル

表 1　文献に報告されているホルムアルデヒドの物理的・化学的性質[a]

性質	報告値の範囲[b]
相対分子質量(分子量)	30.03
融点(°C)	−118～−92
沸点(°C、101.3 kPa)	−21～−19
蒸気圧(計算値)（Pa、25 °C）	516,000
水溶性(mg/L、25 °C)[c]	400,000～550,000
ヘンリーの法則定数(Pa·m³/mol、25 °C)	2.2×10^{-2}～3.4×10^{-2}
オクタノール／水分配係数(log K_{ow})	−0.75～0.35
有機炭素／水分配係数(log K_{oc})	0.70～1.57
換算係数	1 ppm = 1.2 mg/m³

[a] 重合とその他の反応のため、報告値を判断または利用する際には注意を払うべきである。本文も参照のこと。

[b] 実験値と計算値は次の文献による。
Hansch & Leo (1979, 1981); Karickhoff et al. (1979); Kenaga & Goring (1980); Weast (1982–1983); Verschueren (1983); Perry & Green (1984); Dean (1985); US EPA (1985); Betterton & Hoffmann (1988); Deneer et al. (1988); Howard (1989); Sangster (1989); Zhou & Mopper (1990); Mackay et al. (1995); Staudinger & Roberts (1996).

[c] 物質の水溶性は、規定温度、圧力、および pH で水に溶解する物質の最大量として定義されている。
1,220,000 mg/L (Dean, 1985)と 1.0×10^8 mg/L (DMER & AEL, 1996)のような結果が引用されている。およそ 55%以上の濃度では重合体が沈殿するにつれて溶液は濁るので、これらの値は偽溶解度である。

デヒドの 8～100 単位を有する)(IPCS, 1989)として市販されている。

表2　空気および食品中のホルムアルデヒドの分析方法[a]

試料のマトリックス／調製法	測定方法	検出限界	参考文献
空気			
パラロザニリンと亜硫酸ナトリウム水溶液を含むインピンジャーを通して空気を吸引する。	S	0.0035 ppm (0.01 mg/m³)	Georghiou et al., 1995
亜硫酸水素ナトリウム溶液でそれぞれ処理された PTFE フィルターとインピンジャーを通して空気を吸引し；クロモトロプ酸と硫酸で発色させ；580 nm での吸光度を読む。	S	0.025 ppm (0.05 mg/m³)	Eller, 1989a
XAD-2 樹脂を 10%の 2-(ヒドロキシメチル)ピペリジンで処理した固相吸収管を通して空気を吸引し；トルエンで脱着させる。	GC/FID GC/NSD	0.25 ppm (0.5 mg/m³) 0.017 ppm (0.02 mg/m³)	Eller, 1989b US OSHA, 1990
Nafion(半透性)でできている、より小さな共心円筒(この円筒を通って水が逆方向に流れ、ホルムアルデヒドをトラップさせる）を有する管を通して空気を吸引する；1,3-シクロヘキサジオンの酸性酢酸アンモニウム溶液を加えてフローインジェクション分析法におけるジヒドロピリジン誘導体を形成させる。	蛍光(FIA)	9 ppt (0.011 μg/m³)	Fan & Dasgupta, 1994
塩酸／2,4-ジニトロフェニルヒドラジン試薬とイソオクタンを入れたインピンジャーを通して空気を吸引し；ヘキサン／ジクロロメタンで抽出する。	HPLC/UV	0.0017 ppm (0.002 mg/m³)	US EPA, 1988a
酸性 2,4-ジニトロフェニルヒドラジン試薬でコートされたシリカゲルを通して空気を吸引する。	HPLC/UV	0.0017 ppm (0.002 mg/m³)	US EPA, 1988b
少なくとも 2 ppm-h 用パッシブモニター(Du Pont Pro-Tek のホルムアルデヒド用測定バッジ)をさらす。製造者の仕様書に従って分析する。	クロモトロプ酸試験	0.085 ppm (0.1 mg/m³)	Kennedy & Hull, 1986; Stewart et al., 1987
食品			
試料を蒸留する；1,8-ジヒドロキシナフタレン-3,6-ジスルホン酸の硫酸溶液を添加する；紫色はホルムアルデヒドの存在を示す。	クロモトロプ酸試験	NR	Helrich, 1990
試料を蒸留する；冷硫酸に添加する；アルデヒドが含まれないミルクを加える；臭素水和物の溶液を加える；紫がかったピンク色はホルムアルデヒドの存在を示す。	Hehner-Fulton 試験	NR	Helrich, 1990
建材			
大規模チャンバー試験		0.085 ppm (0.1 mg/m³)	European Commission, 1989; STM, 1990; Groah et al., 1991; Jann, 1991
蒸留水に吸収されたホルムアルデヒドがクロモトロプ酸ー硫酸溶液と特異的に反応する。	2 時間デシケータ試験	NR	National Particleboard Association, 1985; Groah et al., 1991
小さい試料をトルエン中で煮沸させ、ホルムアルデヒドを抽出したトルエンを蒸留／脱イオン水により水蒸気蒸留してホルムアルデヒドを吸収する；その水試料を次いでアセチルアセトンまたはパラロザニリン法により分光光度的に定量分析する。	パーフォレータ法	NR	British Standards Institution, 1989
水中のホルムアルデヒドを硫酸溶液と過剰のヨウ素を添加して測定する；ヨウ素がホルムアルデヒドを酸化し、過剰のヨウ素をチオ硫酸ナトリウムで逆滴定する。	ヨウ素滴定法	NR	British Standards Institution, 1989

[a] IARC (1995)より。

[b] 使用された略語：GC/FID＝ガスクロマトグラフィー／フレームイオン化検出器；GC/NSD＝ガスクロマトグラフィー／窒素選択的検出器；FIA＝蛍光免疫測定法；HPLC/UV＝高速液体クロマトグラフィー／紫外線検出器；NR＝未報告；PTFE＝ポリテトラフルオロエチレン；S＝分光分析

3. 分析方法

大気、食品、および建材中のホルムアルデヒドの定量に用いられる方法を表 2(IARC, 1995)に示す。ホルムアルデヒドの検出にもっとも広く利用される方法は分光光度法であるが、比色分析、蛍光分析、高速液体クロマトグラフィー、ポーラログラフィー、ガスクロマトグラフィー､赤外線ガス検出法､およびガス検知管のような他の方法も利用される。有機ならびに無機の化学薬品、例えば二酸化硫黄や他のアルデヒド類、アミン類はこれらの検出法を妨害することがある。これらの方法のうちもっとも感度がよいのはフローインジェクション分析法(Fan & Dasgupta, 1994)であり、9 ppt(0.011 μg/m^3)の検出限界を有する。もう一つの通常用いられている方法は高速液体クロマトグラフィーであり、検出限界はは 0.0017 ppm(0.002 mg/m3)である(IARC, 1995)。ガス検知管および赤外線ガス分析計は作業場の空気のモニタリングにしばしば使用され、約 0.33～0.42 ppm(0.4～0.5 mg/m3)の感度がある(IARC, 1995)。

4. ヒトおよび環境の暴露源

本 CICAD が根拠とした国内評価資料を作成した情報源の国(カナダ)からおもに得られた暴露源および排出に関する情報を一つの例としてここに示す。他の国々での暴露源あるいは排出形態は似たようなものであるが、定量値は皆異なっている。

ホルムアルデヒドは有機物質の燃焼と自然および人為的な種々の活動によっておもに生成される。大気中でのホルムアルデヒドの二次的生成は、天然および人工的な揮発性有機化合物(VOC)の酸化を介して起こる。自然発生源からの放出および二次的生成に対する信頼し得る推定値は出されていないものの、これらは人為的な活動からの直接的な排出よりもはるかに大であると見てよいだろう。しかしながら、例えば自動車や産業排出物のような重要な人為的発生源の近くでもっとも高い濃度が測定されている(§6.1.1 参照)。

4.1 自然発生源

ホルムアルデヒドは環境中で自然に発生し、多くの自然のプロセスの産物である。ホルムアルデヒドは森林や藪の火災のようなバイオマスの燃焼中に放出される(Howard, 1989; Reinhardt, 1991)。水中では、ホルムアルデヒドは腐植物質の日光照射によっても生成される(Kieber et al., 1990)。

代謝中間体として、ホルムアルデヒドはほとんどの生物中に低濃度で存在する(IPCS,

1989; IARC, 1995)。ホルムアルデヒドは細菌、藻類、プランクトン、および草木により排出される(Hellebust, 1974; Zimmermann et al., 1978; Eberhardt & Sieburth, 1985; Yamada & Matsui, 1992; Nuccio et al., 1995)。

4.2 人為的発生源

ホルムアルデヒドの人為的発生源には、燃料の燃焼、産業での使用現場、および建築材料と消費者製品からの放出廃気 off-gassing のような直接的な発生源がある。

ホルムアルデヒドはガソリンには存在しないが、不完全燃焼の産物であり、結果として内燃機関から放出される。生成量は、主として燃料の構成、エンジンの種類、使用された排出制御法、作動温度、および車両の年数や修理の状況などに左右される。したがって、排出率は一定でない(Environment Canada, 1999a)。

1997 年に汚染物質放出インベントリーNational Pollutant Release Inventory より報告されたデータに基づくと、道路上を走る自動車がカナダの環境に放出されるホルムアルデヒドの最大の直接的な発生源である。Environment Canada(1996)に概説された仮定に基づいて、路上自動車からの放出データがモデル(Mobile 5C モデル)を用いて推定された。(1997 年に)路上自動車からの放出モデルによる 1997 年の推定量は 11,284 トンであった(Environment Canada, 1999b)。Environment Canada(1999b)はガソリンエンジンによる車両とディーゼルエンジンによる車両を区別しなかったが、これらの車両からの排出データに基づいて、それぞれの排出量はおよそ 40%と 60%を占めるものと推定された。航空機が推定量 1,730 トンを排出し、海上輸送領域が約 1,175 トンを放出していた(Environment Canada, 1999b)。自動車からのホルムアルデヒドの放出割合が変化してきており、今後も変化が続くものと予想される。すなわち、自動車排出規制技術とガソリン品質に対する多くの最新の計画的改良が、ホルムアルデヒドおよびその他の揮発性有機化合物(VOC)の放出の減少に繋がるであろう(Environment Canada, 1999b)。

その他の人為的燃焼発生源(木材からプラスチックまでの一連の燃料)には、薪を燃やすストーブ、暖炉、火炉、発電装置、農業関連の焼却、廃棄物焼却炉、喫煙、食品の調理などが含まれる(Jermini et al., 1976; Kitchens et al., 1976; Klus & Kuhn, 1982; Ramdahl et al., 1982; Schriever et al., 1983; Lipari et al., 1984; IPCS, 1989; Walker & Cooper, 1992; Baker, 1994; Guski & Raczynski, 1994)。カナダにおける喫煙は、推定排出率(IPCS, 1989)と年間およそ 500 億本のタバコ消費(Health Canada, 1997)に基づいて、1 年間に 84 トン未満のホルムアルデヒドを排出すると見積もられている。カナダの石炭発電所は、米国の排出係数(Lipari et al., 1984; Sverdrup et al., 1994)、燃料の高い発熱量、および 1995

年におけるカナダの石炭消費量に基づいて、年間 0.7～23 トンを排出すると見積もられている(D. Rose, personal communication, 1998)。カナダにおける地方自治体廃棄物、有害廃棄物、および医用廃棄物からのホルムアルデヒド総排出量の概算は、オンタリオ州の 1 ヶ所の自治体焼却場からの実測排出率に基づくと、1 年間に 10.6 トンである(Novamann International, 1997; Environment Canada, 1999a)。

ホルムアルデヒドの産業からの放出は、製造、使用、保管、輸送、あるいはホルムアルデヒドが残留している製品の処分中のいずれの段階でも起こり得る。ホルムアルデヒドは、化学薬品製造工場(Environment Canada, 1997b,c, 1999a)、パルプ・製紙工場、林産物工場(US EPA, 1990; Fisher et al., 1991; Environment Canada, 1997b, 1999a; O'Connor & Voss, 1997)、タイヤ・ゴム工場(Environment Canada, 1997a)、石油精製と石炭加工工場(IARC, 1981; US EPA, 1993)、織物工場、自動車製造工場、および金属製品工業(Environment Canada, 1999a)からの排気中に検出されている。

カナダにおける 101 の施設からの環境への 1997 年の総放出量は 1,423.9 トンであり、以下のような種々の媒体への既報放出がある：大気へ 1,339.3 トン、深井戸注入へ 60.5 トン、表層水へ 19.4 トン、および土壌へ 0 トン。1979 年から 1989 年にかけて、35 件の偶発的な事例の結果、約 77 トンがカナダで漏洩したと報告されている。墓地で埋葬された死体の防腐処理液から地下水へのホルムアルデヒドの放出は、オンタリオ州の地下水試料と 6 ヶ所の墓地の推定負荷に基づいて、極めて少ないと見積もられている(Chan et al., 1992)。1992 年、米国ではある種の企業から環境媒体へのホルムアルデヒドの総放出量はおよそ 8,960 トンであり、そのうちのおよそ 58%、39%、2%、および 1%がそれぞれ大気、地下注入サイト、表層水、および土壌への放出であった(TRI, 1994)。

木製パネル、ラテックス塗料、新品カーペット、織物製品、および樹脂製品のようなホルムアルデヒド製品の放出廃気 off-gassing 中にホルムアルデヒドが検出されている。これらの発生源のいくつかについては排出率が推定されているが、総放出量を推定するためのデータは不十分である(Little et al., 1994; NCASI, 1994; Environment Canada, 1995)。数カ国で、建築材料と家具からの排出を規制する法的・自主的イニシアティブがあるのは、これらが屋内空気中のホルムアルデヒドの高濃度の主要な発生源であることによる。

4.3 二次的生成

ホルムアルデヒドは対流圏中で多くの種類の有機化合物の光化学的酸化によって生成される。それらの自然に生じてくる有機化合物には例えば、メタン(IPCS, 1989; US EPA, 1993)やイソプレン(Tanner et al., 1994)、およびアルカン類、エテン、プロペンなどアル

ケン類、アセトアルデヒド、アクロレインなどアルデヒド類、アリルアルコール、メタノール、エタノールなどアルコール類(US EPA, 1985; Atkinson et al., 1989, 1993; Grosjean, 1990a,b, 1991a,b,c; Skov et al., 1992; Grosjean et al., 1993a,b, 1996a,b; Bierbach et al., 1994; Kao, 1994)のような移動性・静止性の発生源からの汚染物質がある。

都市部の大気中のホルムアルデヒド前駆物質の多様性と豊富さを考えると、二次的な大気での生成が、特に光化学的空気汚染のエピソードの間に、燃焼発生源からの直接排出をしばしば上回り、そしてそれが総大気中ホルムアルデヒドの 70～90%までなるかもしれない(Grosjean, 1982; Grosjean et al., 1983; Lowe & Schmidt, 1983)。米国のカリフォルニア州で、Harley および Cass(1994)は、ロサンゼルスにおける光化学的生成は調査された夏期の昼間では直接排出よりも重要であり、冬季または夜間および早朝では、直接排出の方が重要になることを推測した。日本でも同様に、中央山岳地帯のホルムアルデヒド濃度は自動車排気に直接的に関係せず、むしろ人為的汚染物質の長距離移動によってそこで生じる光化学的酸化に関係していることが観察された(Satsumabayashi et al., 1995)。

4.4 製造と用途

ホルムアルデヒドはメタノールから商業的に製造される。主要なメタノール酸化工程は金属触媒(現在では銀、以前は銅)または酸化金属触媒(ATSDR, 1999)を用いる。同様の製造法が世界的に多くの国々で利用されている。表 3 は選択した国々によるホルムアルデヒドの製造量を示しているが、最大量は米国と日本である。

カナダのホルムアルデヒドの国内製造量は 1996 年でおよそ 22 万 2,000 トンであった(Environment Canada, 1997bc)；米国の国内製造量は 1994 年で 360 万トンであった(Kirschner, 1995)。1992 年における世界のホルムアルデヒドの製造量はおよそ 1,200 万トンと推定された(IARC, 1995)。

ホルムアルデヒドのカナダの総内需は 1996 年で約 19 万 1,000 トンと報告された(Environment Canada, 1997b)。ホルムアルデヒドは大部分が樹脂の合成に使用されており、尿素-ホルムアルデヒド(UF)樹脂、フェノール-ホルムアルデヒド樹脂、ペンタエリスリトール、およびその他の樹脂などがあり、これらでカナダの内需の約 92%を占める。約 6%は肥料生産に関係し、他方、ホルムアルデヒドの 2%が種々の他の目的、例えば防腐剤や消毒剤に使用されていた(Environment Canada, 1997b)。ホルムアルデヒドはいろいろな産業において使用されており、例えば、医療、洗剤、化粧品、食品、ゴム、肥料、金属、木材、皮革、石油、および農産業などの分野(IPCS, 1989)で、さらに石油操業での硫化水素の捕捉剤(Tiemstra, 1989)として使用される。

表 3　おもな国におけるホルムアルデヒドの製造量[a]

国または地域	製造量（キロトン）[b]		
	1982	1986	1990
ブラジル	152	226	N/A
カナダ	70	117	106
中国	286	426	467
旧チェコスロバキア	254	274	N/A
デンマーク	N/A	3	0.3
フィンランド	N/A	5	48
フランス	79	80	100
ドイツ	630	714	680
ハンガリー	13	11	N/A
イタリア	125	135	114
日本	N/A	1,188	1,460
メキシコ	83	93	N/A
ポーランド	219	154	N/A
ポルトガル	N/A	70	N/A
大韓民国	N/A	122	N/A
スペイン	N/A	91	136
スウェーデン	N/A	223	244
台湾	N/A	204	215
トルコ	N/A	21	N/A
英国	107	103	80
米国[c]	2,185	2,517	3,048
旧ユーゴスラービア	108	99	88

[a] IARC (1995)より

[b] N/A =不明

[c]重量で 37%

ホルムアルデヒドはしばしば化粧品に添加されて、防腐剤および抗菌剤として作用する。化粧品でのホルムアルデヒドの使用は統制または自主規制されている。例えばカナダでは、ホルムアルデヒドは 0.2%を超えない濃度であれば、非エアゾール化粧品での使用は容認

される(R. Green, personal communication, 1994)。ホルムアルデヒドは Cosmetic Notification Hot List に含まれており、指爪の硬化剤での最大濃度 5%の適用を除いては、0.3％未満までの化粧品中濃度制限が勧告されている(A. Richardson, personal communication, 1999)。

農業では、ホルムアルデヒドは、小麦中の白カビ・スペルトおよびオート麦の腐敗に対する予防燻蒸剤として使用されている。ホルムアルデヒドは植物および野菜の殺菌剤や防カビ剤、ハエや他の昆虫の殺虫剤としても使用されている。カナダでは、ホルムアルデヒドが病害虫防除製品法 *Pest Control Products Act* で農薬として登録されており、毎年約 131 トンが利用されている。緩効性肥料のおよそ 80%がユリア樹脂含有製品に基づいている(ATSDR, 1999; HSDB, 1999)。カナダには、有害生物管理規制庁 Pest Management Regulatory Agency に登録されている 59 品目のホルムアルデヒド含有病害虫防除製品が現在ある。ホルムアルデヒドが製剤化剤としてこれらの製品の 56 品目に存在し、その濃度は重量で 0.02%～1%の範囲である。ホルムアルデヒドは残りの 3 製品では有効成分であり、市販品では 2.3%～37%の濃度範囲である(G. Moore, personal communication, 2000)。

ホルムアルデヒドは食品原料加工で抗菌剤としても使用される。例えば、食品薬品法 *Food and Drugs Act* は、カナダにおけるカエデのタップホール(樹液抽出口)中の細菌増殖阻止のため使用するパラホルムアルデヒドによるメープルシロップ中のホルムアルデヒドを 2 ppm(2mg/kg)まで許可している(M. Feeley, personal communication, 1996)。ホルムアルデヒドはカナダの飼料法 *Feed Act* で飼料としても登録されている。

5. 環境中の移動・分布・変換

ここでは環境へ放出されたホルムアルデヒドの分布と挙動に関する入手可能な情報を要約している。さらに詳細な挙動についての情報は Environment Canada(1999a)に示されている。

5.1 大気

大気へ排出されたホルムアルデヒドは、おもに、光化学的に生成したヒドロキシラジカルと対流圏中で反応するか、あるいは直接的な光分解を受ける(Howard et al., 1991; US EPA, 1993)。マイナーなプロセスとしては、硝酸ラジカル、ヒドロペルオキシルラジカル、過酸化水素、オゾン、および塩素との反応がある(US EPA, 1993)。一部分のホルムアルデ

ヒドは、雨、霧、雲にも移動したり、あるいは乾性沈着によって除去されたりする(Warneck et al., 1978; Zafiriou et al., 1980; Howard, 1989; Atkinson et al., 1990; US EPA, 1993)。

ヒドロキシラジカルとの反応は、速度定数と反応物質の濃度に基づいて、もっとも重要な光酸化プロセスであると考えられている(Howard et al., 1991; US EPA, 1993)。ホルムアルデヒドの大気中寿命に影響する因子、例えば、時刻、日光の照射強度、温度、等が主としてヒドロキシラジカルと硝酸ラジカルの利用可能度に影響を及ぼす因子である(US EPA, 1993)。ホルムアルデヒドの大気中半減期は、ヒドロキシラジカルの反応速度定数に基づき、7.1～ 71.3 時間であると算出されている(Atkinson, 1985; Atkinson et al., 1990)。ヒドロキシラジカル反応による生成物には、水、ギ酸、一酸化炭素、およびヒドロペルオキシラジカル/ホルムアルデヒド付加体がある(Atkinson et al., 1990)。

光分解は 2 種の経路をとり得る。主要な経路は安定な分子状水素と一酸化炭素を生成させる。もう一つの経路はホルミルラジカルと水素原子を生成させ(Lowe et al., 1980)、これらは直ちに酸素と反応してヒドロペルオキシルラジカルと一酸化炭素を生成する。多くの条件下で、ホルムアルデヒドの光分解によるラジカルはスモッグ発生のもっとも重要な究極の発生源である(US EPA, 1993)。これらの反応の速度を化学放射の推定値と組み合わせると、光分解によるホルムアルデヒドの推定半減期は低対流圏では 40°の太陽天頂角で 1.6 時間である(Calvert et al., 1972)。模擬日光では 6 時間の半減期が測定された(Lowe et al., 1980)。

ホルムアルデヒドの夜間の破壊は硝酸ラジカルとの気相反応によって起こると予想されている(US NRC, 1981)。このことが都市部においてさらに重要であるのは、農村地域よりも硝酸ラジカルの濃度が高いからである(Altshuller & Cohen, 1964; Gay & Bufalini, 1971; Maldotti et al., 1980)。軽度に汚染された都心を代表する平均大気中硝酸ラジカル濃度を用いて 160 日の半減期が算出された(Atkinson et al., 1990)が他方、実測反応速度定数に基づき 77 日の半減期が推定された(Atkinson et al., 1993)。硝酸とホルミルラジカルがこの反応の生成物として確認されている。これらの反応生成物は大気中の酸素と迅速に反応して、ホルムアルデヒドとの反応でギ酸を生成させる一酸化炭素とヒドロペルオキシルラジカルを生成させる。しかしながら、この迅速な逆反応のため、ホルムアルデヒドと硝酸ラジカルの反応は対流圏条件下での主要な消失過程であるとは予想されていない。

大気中のホルムアルデヒドの全般的半減期は種々の条件下でかなり変動する。米国の数ヶ所の都市における大気中滞留時間の推定値は、冬季の雨降りの夜のような条件下での 0.3 時間から、夏季の晴れた夜のような条件下での 250 時間に及んでいた(ヒドロペルオキシラジカルとの反応がないと仮定して)(US EPA, 1993)。晴天下の日中では、ホルムアル

デヒドの滞留時間はおもにヒドロキシラジカルとの反応によって決まる。光分解は除去の僅か 2～5%でしかない。

日中滞留時間が概して短いことを斟酌すれば、本化合物の長距離移動の可能性は通常限られる。しかしながら、有機性の前駆物質が長距離を移動するという場合には、前駆物質の実際の人為的発生源から遠く離れて、ホルムアルデヒドの二次生成が起こるかもしれない(Tanner et al., 1994)。

水溶性が高いために、ホルムアルデヒドは雲と(降)雨に移動する。25 °C でのウォッシュアウト比(雨中濃度/大気中濃度)73,000 が Atkinson(1990)によって見積もられている。105 より大きいウォッシュアウト比を有する気相有機化合物は、能率的にレインアウトされると一般に予測されている(California Air Resources Board, 1993)。ウォッシュアウト比に基づくと、ホルムアルデヒドの湿性沈着(降雨による気体と微粒子の除去)は対流圏での消失過程として重要であろう(Atkinson, 1989)。しかしながら、Zafiriou ら(1980)は、レインアウトはメタンの酸化によって大気中で生成されたホルムアルデヒドのうちの僅か 1%%の除去をもたらすに過ぎないと推定した。Warneck ら(1978)は、ウォッシュアウトは汚染領域においてのみ重要であることを明らかにした。それにもかかわらず、気相過程のみから算出された場合よりも、湿性沈着はホルムアルデヒドの対流圏における寿命をいくぶん短くすると考えられる。

5. 2　水圏

水中で、ホルムアルデヒドは迅速に水和されてグリコールを生成する。平衡はグリコールに有利に働く(Dong & Dasgupta, 1986)；非水和ホルムアルデヒドの 0.04%(重量)未満が高度に濃縮された溶液中に見出される(Kroschwitz, 1991)。表層水または地下水中で、ホルムアルデヒドは生分解される(US EPA, 1985; Howard, 1989)。大気圏における水循環に取り込まれると、ホルムアルデヒドまたはその水和物は酸化される。

ホルムアルデヒドは汚泥や汚水から得られた種々の混合微生物培養によって分解される(Kitchens et al., 1976; Verschueren, 1983; US EPA, 1985)。湖水中のホルムアルデヒドは、20 °C の好気条件下でおよそ 30 時間、嫌気条件下ではおよそ 48 時間で分解した(Kamata, 1966)。Howard ら(1991)は、科学的判断と推定の水相好気的生分解半減期に基づいて、表層水では 24～168 時間、地下水では 48～336 時間の半減期を見積もった。

大気から雲水、霧水、あるいは雨の中へ取り込まれると、ホルムアルデヒドは酸素の存在下で水溶性ヒドロキシラジカルと反応して、ギ酸、水、およびヒドロペルオキシド(水溶

性の)を生成する。ホルムアルデヒド・グリコールはオゾンとも反応する(Atkinson et al., 1990)。

5.3 底質

その低い有機炭素/水分配係数(K_{oc})と高い水溶性のために、ホルムアルデヒドは水から浮遊固体類および底質にほとんど吸着されないと予測される。生物的並びに非生物的分解が底質におけるホルムアルデヒドの挙動に影響する重要なプロセスであると予測されている(US EPA, 1985; Howard, 1989)。

5.4 土壌

ホルムアルデヒドは、推定 K_{oc} に基づくと、土壌微粒子に多量に吸着するとは予測されず、土壌中では流動的であると考えられる。Kenaga(1980)によれば、<100 の K_{oc} を有する化合物は中等度に流動的であると考えられる。ホルムアルデヒドは流出によって表層水へ運ばれ、浸出によって地下水へ運ばれる。K_{oc} 以外のホルムアルデヒドの地下水への浸出に影響する要素には、土壌の種類、降雨の量と頻度、地下水の深度、およびホルムアルデヒドの分解度合いがある。ホルムアルデヒドは種々の土壌微生物による分解を受け易い(US EPA, 1985)。Howard ら(1991)は、推定の水相好気的生分解半減期に基づいて、24～168 時間の土壌半減期を推定した。

5.5 生物相

オクタノール/水分配係数(K_{ow})の常用対数値の 0.65(Veith et al., 1980; Hansch & Leo, 1981)に基づいて、生物濃縮係数が非常に低い 0.19 であることを考えると、ホルムアルデヒドは生物濃縮をしないと考えられる。調査した魚類あるいは小エビでは生物濃縮は認められなかった(Stills & Allen, 1979; Hose & Lightner, 1980)。

5.6 環境媒体間の分配

フガシティーモデリングがホルムアルデヒドの主な反応、環境区分、移流(ある系からの移動)の経路および環境中での全体の分布に関する概要を把握するために行われた。Mackay(1991)と Mackay および Paterson ら(1991)によって開発された方法を用い、定常状態下で、非平衡状態にあるモデル(レベル III フガシティーモデル)が実施された。前提条件、指標の設定および結果に関しては、Mackay ら(1995)および Environment Canada(1999a) に示されている。

ホルムアルデヒドの物理的・化学的性質に基づき、レベル III フガシティーモデルは、ホルムアルデヒドがある媒体に絶え間なく排出されるときは、(ホルムアルデヒド)その大部分はその媒体に存在すると予測されることを示している(Mackay et al., 1995; DMER & AEL, 1996)。しかし、ホルムアルデヒドの場合、擬溶解性の使用、水中での水和、および複雑な大気中での生成と分解プロセスに関係する不確定性を考えると、全体分布の定量的推算は確かとは考えられない。

6. 環境中の濃度とヒトの暴露量

本 CICAD の基礎となった国家評価の情報源の国(カナダ)よりおもに得られた環境中濃度データをリスクの総合判定の根拠としてここに示す。他の国における暴露形態も、定量的に違いがあるものの、これに類似している。

6.1 環境中の濃度

6.1.1 大気

ホルムアルデヒドが、1989 年 8 月～1998 年 8 月に調査された 6 州の 16 地域で採取した農村、郊外、および都会の 3,842 の 24 時間試料のうちの 3,810 試料で検出(検出限界は 0.042 ppb [0.05 μg/m^3])された(Environment Canada, 1999a)。濃度は検出限界(0.042 ppb [0.05 μg/m^3])から、最高値としては、8 都会地域で 22.9 ppb(27.5 μg/m^3)、2 郊外地域で 10.03 ppb(12.03 μg/m^3)、都会および/または産業の影響を受けたと考えられる 2 農村地域で 7.59 ppb(9.11 μg/m^3)、および典型的な 4 農村地域で 8.23 ppb(9.88 μg/m^3)の範囲に及んでいた。これらの地域の長期間(1 ヵ月～1 年)の平均濃度は 0.65～7.30 ppb(0.78～8.76 μg/m^3)であった。測定された 24 時間最高濃度は、1995 年 8 月 8 日にオンタリオ州のトロントで採取した都会試料の 22.9 ppb(27.5 μg/m^3)であった。入手データによるとレベルは 7 月と 8 月の間がもっとも高いことが分かり、この 9 年間にこれらの地域でホルムアルデヒド濃度が系統立って増大または低下しているという証拠はない(Health Canada, 2000)。

1992 年の暗い冬と太陽に照らされた春の間に、Nunavut 準州の Alert での非常に遠隔地の大気測定値は、5 分間ベース(検出限界は 0.033ppb [0.04 μg/m^3])で 0.033～0.70 ppb(0.04 to 0.84 μg/m^3)であり、平均値は 0.40 ppb(0.48 μg/m^3)であった(De Serves, 1994)。

カナダのある林産業プラント近くの空気の場合、1995 年 3 月～1996 年 3 月の 3 回の 3

ヵ月間サンプリングの 24 時間平均濃度の最高は 1.43～3.67 ppb(1.71～4.40 μg/m^3)(検出限界は記載なし)であった(Environment Canada, 1997b)。

6.1.2 屋内の空気

1989～1995 年にカナダで行われた 7 件の試験による住宅の屋内空気中のホルムアルデヒド濃度に関するデータが調査された(Health Canada, 2000)。サンプリングの方法と期間の違い(24 時間の吸引法または 7 日間の浸透法)にもかかわらず、濃度分布は 5 件の試験で類似していた。これらの 5 件の調査をプールしたデータ(n = 151 試料)の中央値、算術平均、95 パーセンタイル濃度、および 99 パーセンタイル濃度はそれぞれ 25、30、71、および 97 ppb(30、36、85、および 116 μg/m^3)であった(Health Canada, 2000)。省エネのため平均換気回数が低いカナダの住居構造では屋内発生源が希釈される可能性が少ないことを考えると、もっと温暖な気候に位置する住居での屋内空気中のホルムアルデヒド濃度はより低いものと予測される。しかしながら、他の国々における作業場ではない屋内空気の実測値はここに報告されている値に類似している。

カナダの住宅の屋外・屋内空気の 24 時間同時測定結果がこれらの調査のいくつかから入手できた。ホルムアルデヒドの平均濃度は屋内空気の場合が屋外空気よりも一桁以上高かった。このことはホルムアルデヒドの屋内発生源の存在を示しており、かつ、他の国々における類似の調査結果を確認するものである(IPCS, 1989; ATSDR, 1999)。家庭における環境中のタバコの煙(environmental tobacco smoke ： ETS)の存在に関する情報がこれらの調査(の幾つ)から入手できた。しかし、ETS が存在する家庭でホルムアルデヒドの濃度が高いという明確な示唆はなかった。ホルムアルデヒドというよりむしろアセトアルデヒドが、タバコの主流煙と副流煙中のもっとも豊富なカルボニル化合物である。米国およびその他の国のデータに基づくと、喫煙率が高くて換気率が最小限の地域を除いて、ETS は屋内空気のホルムアルデヒド濃度を増大させていない(Godish, 1989; Guerin et al., 1992)。

いくつかの調査データは、各種の調理活動が屋内空気に時たま見られるホルムアルデヒド濃度の上昇に寄与する可能性を示している(Health Canada, 2000)。米国の最近の調査において、ある商業施設での天然ガス燃料グリルを用いる肉の炭火焼によるホルムアルデヒドの排出率(調理肉 1 kg 当たり 1.38 g)は、エチレン以外の他の全ての測定された揮発性有機化合物(VOC)よりも高かった(Schauer et al., 1999)。

6.1.3 水圏

6.1.3.1 飲料水

カナダにおける飲料水中の濃度に関する代表的なデータは入手できなかった。飲料水中のホルムアルデヒド濃度はおそらく、原水の質と浄水ステップに左右される(Krasner et al., 1989)。オゾン処理は飲料水中のホルムアルデヒドのレベルを僅かに上昇させる可能性があるが、次の浄水ステップが上昇した濃度を減じさせる可能性がある(Huck et al., 1990)。ポリアセタールL字、T字配管を設置された米国の住宅で濃度上昇が測定されている。通常、内側の保護塗装が水のポリアセタール樹脂との接触を防いでいる(Owen et al., 1990)。しかしながら、もし供給ラインへの日常的応力が塗装の崩壊または破砕をもたらすと、水は樹脂に直接接触する可能性がある。水中のそうしてできたホルムアルデヒドの濃度は、配管中での水の滞留時間によってほぼ決まる。Owen ら(1990)は、居住住居における普通の水の使用率で、水中のそうしてできたホルムアルデヒドの濃度が約 20 µg/L であると推定した。一般に、飲料水中のホルムアルデヒド濃度は 100 µg/L 未満であると推定されている(IPCS, 1989; IARC, 1995)。

6.1.3.2 表層水

ノース・サスカチワン川 North Saskatchewan River からの原水中のホルムアルデヒド濃度がカナダ・アルバータ州エドモントン市にある Rossdale 飲料水処理場で測定された。1989 年の 3～10 月の濃度は平均で 1.2 µg/L、ピーク値が 9.0 µg/L であった。これらの濃度は湧水の流出、大降雨、および冬の訪れのような気候事象により影響される。すなわち、湧水の流出や大降雨の期間の濃度上昇、河川凍結後の濃度低下(<0.2 µg/L)である(Huck et al., 1990)。

Anderson ら(1995)は、カナダのオンタリオ州にある 3 ヶ所の飲料水処理パイロット・プラントの原水中のホルムアルデヒド濃度を測定した。その調査は、特性と地域影響が明白に異なる 3 つのタイプの表層水についてであった。すなわち、農業の影響を受ける中等度硬度の水路(ブラントフォードのグランド川)、軟質で着色した川(オタワ市のオタワ川)、および五大湖水路の典型であって大部分のパラメータが中程度の値を有する川(ウィンザー市のデトロイト川)であった。デトロイト川から 1993 年 12 月 2 日と 1994 年 2 月 15 日に採取された原水試料の濃度は、それぞれ検出限界(1.0 µg/L)および 8.4 µg/L よりも低かった。オタワ川の場合、1994 年 4 月 12 日から 6 月 7 日の間に得られた 3 種のプロファイルで、濃度は検出限界(1.0 µg/L)未満であった。グランド川の場合、1994 年 5 月 11 日から 6 月 21 日の間の 7 回のサンプリング日に対して、1.1 µg/L の平均濃度が得られた。

6.1.3.3 廃水

1997 年の放出を報じている(Environment Canada, 1999b)4 ヶ所のプラントのうち 1 ヶ所のプラントにおける最高報告濃度は、1 日平均が 325 µg/L で、4 日間の平均が 240 µg/L であった(Environment Canada, 1999a)。

6.1.3.4 地下水

1991 年 11 月から 1992 年 2 月までにホルムアルデヒドが製造、使用されたカナダのある場所でなされた地下水の広範なモニタリングでは、10 試料でホルムアルデヒド濃度が検出限界(50 µg/L)未満、43 試料で 65～690,000 µg/L(2 回測定の平均)であった(Environment Canada, 1997b)。当該施設による地下水汚染の境界を確認するためのモニタリング・プログラムの一部としてデータが既に集められていて、それらのデータは地下水封じ込め・回復システムを設計するために利用された。汚染地域の外側から採取された試料ではホルムアルデヒドは検出されなかった。

UF 樹脂を製造するカナダの工場地所の 5 ヶ所のモニタリング井戸に関する年 4 回の分析が 1996～1997 年に実施された。濃度は検出限界(50 µg/L)未満から 8,200 µg/L までの範囲に及び、全体での中央値が 100 µg/L であった。それぞれの井戸の濃度は、汚染源に近い井戸からの分散をほとんど示さなかった(Environment Canada, 1997b)。

カナダのオンタリオ州にある 6 ヶ所の共同墓地の井戸の下流から採取された地下水試料は、1～30 µg/L のホルムアルデヒド濃度(検出限界は明記されていない)を含んでいたが、これらの分析においては空試験試料が 7.3 µg/L を含んでいた(Chan et al., 1992)。

6.1.3.5 大気中の水

雨中のホルムアルデヒド濃度は 0.44 µg/L(メキシコシティー近傍)から 3,003 µg/L(ベネズエラにおける植物焼却季；人為的発生源)の範囲であった。平均濃度は 77 µg/L(ドイツ)から 321 µg/L(ベネズエラにおける植物の非焼却季)まで及んだ。雪では、米国のカリフォルニア州でホルムアルデヒド濃度は 18～901µg/L であった。ドイツの平均濃度は 4.9 µg/L が報告されている。霧水では、イタリアのポー峡谷で 480～17,027 µg/L の濃度が測定されており、平均は 3,904 µg/L であった(Environment Canada, 1999a)。

6.1.4 底質と土壌

カナダにおける底質中のホルムアルデヒド濃度に関するデータは確認されなかった。

土壌中の濃度がフェノール/ホルムアルデヒド樹脂を使用する製造工場で測定された。ベニヤ合板工場で 1991 年に採取された 6 つの土壌試料は、73～80mg/kg のホルムアルデヒド濃度を含み、その平均は 76mg/kg(検出限界は明記されていない)であった(G. Dinwoodie, personal communication, 1996)。硝子繊維断熱材工場で、1996 年に 4 工業地域の現場の 6 深層から採取された土壌試料にはホルムアルデヒドは検出されなかった(検出限界は 0.1mg/kg)。その工場から 120 km 離れた非工場用地から採取された試料にもホルムアルデヒドは検出されなかった。

6.1.5 生物相

カナダにおける生物相中のホルムアルデヒド濃度に関するデータは確認されなかった。

6.1.6 食物

集団暴露量の推定根拠として、食料品のホルムアルデヒドレベルに関する体系的研究はなされていない(Health Canada, 2000)。ホルムアルデヒドは各種の食料品の天然成分であるが(IPCS, 1989; IARC, 1995)、モニタリングは一般に散発的でかつ発生源に向けられたものであった。入手されたデータは、食品中で自然に生じるホルムアルデヒド濃度がもっとも高い(最大で 60mg/kg)のは数種の果物(Mohler & Denbsky, 1970; Tsuchiya et al., 1975)と海産魚(Rehbein, 1986; Tsuda et al., 1988)であることを示唆している。

海産魚と甲殻類では死後にホルムアルデヒドが発生するが、これはトリメチルアミンオキシド(trimethylamine oxide)からホルムアルデヒドとジメチルアミン(dimethylamine)への酵素的還元によるものである(Sotelo et al., 1995)。魚肉の時間経過と劣化の間にホルムアルデヒドが生成されている可能性があるのに、高レベルが魚の組織に蓄積しないのは、生成されたホルムアルデヒドがその後に他の化学化合物に変換されるためである(Tsuda et al., 1988)。しかしながら、タラ、ポラック、およびハドックを含む数種の魚種の凍結貯蔵の間に、ホルムアルデヒドは蓄積する(Sotelo et al., 1995)。魚の体内で生成されたホルムアルデヒドは、タンパク質と反応して筋肉硬化を引き起こす(Yasuhara & Shibamoto, 1995)が、このためホルムアルデヒドの最高レベル(10～20mg/kg)を含有する魚はヒトの食物源として口当たりがいいとは考えられない。

ホルムアルデヒドの高濃度(800mg/kg まで)がブルガリアで果物と野菜ジュース中に報告された(Tashkov, 1996)。しかしながら、これらの上昇したレベルが加工の間に生じるのかどうかは明確でない。ホルムアルデヒドは、製糖業でジュース製造の間に細菌増殖を抑

制するために使用されている(ATSDR, 1999)。カナダ農務省 Agriculture Canada による調査において、タップホール(樹液抽出口)の細菌増殖を阻止するためにパラホルムアルデヒド(paraformaldehyde)で処理されたカエデの木から得られた樹液のホルムアルデヒドの濃度は高かった(Baraniak et al., 1988)。無処理の木から得られたメープルシロップでは 1mg/kg 未満であったのに比べ、得られたメープルシロップは最高で 14mg/kg までの濃度を含んでいた。

他の加工食品では、スモークハムの外側の層(Brunn & Klostermeyer, 1984)と、静菌剤としてのホルムアルデヒド使用が許可されているイタリアの数種類のチーズでもっとも高い濃度(267mg/kg)が報告されている(Restani et al., 1992)。ヘキサメチレンテトラアミン(hexamethylenetetramine)(ホルムアルデヒドとアンモニアの複合体であって、酸性条件下ではその各成分にゆっくりと分解する)が北欧諸国ではニシンやキャビアなどの魚製品での食品添加物として使用されている(Scheuplein, 1985)。

種々のアルコール飲料の中のホルムアルデヒド濃度は、日本では 0.04～1.7mg/L(Tsuchiya et al., 1994)、ブラジルでは 0.02～3.8mg/L(de Andrade et al., 1996)の範囲であった。カナダで実施された以前の調査で、Lawrence および Iyengar(1983)は瓶詰・缶詰のコーラソフトドリンク(7.4～8.7mg/kg)およびビール(0.1～1.5mg/kg)中のホルムアルデヒドのレベルを比較して、金属容器のプラスチックの内被による缶詰飲料のホルムアルデヒド含量の有意な増加はないと結論した。レギュラーコーヒー中の 3.4 と 4.5mg/kg、およびインスタントコーヒー中の 10 と 16mg/kg の濃度が米国で報告されている(Hayashi et al., 1986)。これらの濃度は消費される際の飲料中のレベルに反映する。

ホルムアルデヒドは動物飼料業界で使用されており、取扱適性を改良するために反芻動物の飼料に加えられる。混合飼料は 1%未満のホルムアルデヒドを含んでおり、動物は飼料で 0.25%ほどのホルムアルデヒドを摂取する(Scheuplein, 1985)可能性がある。ホルマリンが防腐剤として英国でブタに与えられるスキムミルクに添加され(Florence & Milner, 1981)、カナダでは子ウシと乳牛に与えられる液状ホエイ(チェダーチーズとコテージチーズの製造からの)に添加されている。ホルマリンの最大レベル(0.15%)のホエイを与えられた乳牛の乳中の最高濃度は、ホルマリンを添加しないホエイを与えられた対照の乳牛の乳中のレベルよりも最大で 10 倍(0.22mg/kg)も高かった(Buckley et al., 1986, 1988)。もっと最近の調査で、市販の 2%乳と典型的な北米の酪農用完全混合飼料を与えられた乳牛からの新鮮乳中のホルムアルデヒド濃度が定量された。新鮮乳(ホルスタイン乳牛の朝の搾乳)中の濃度は 0.013～0.057mg/kg であり、平均濃度(n = 18)が 0.027mg/kg であったのに対して、加工乳(2%乳脂肪、部分的脱脂、低温殺菌)中の濃度は 0.075～0.255mg/kg であり、平均濃度(n = 12)が 0.164mg/kg であった。市販の 2%乳の幾分高い濃度は加工、包装、

および保存の結果と考えられたが、これらの要因は詳細には評価されなかった(Kaminski et al., 1993)。

各種食品中のホルムアルデヒド摂取後の生体内利用度は不明である。

6.1.7 消費者製品

ホルムアルデヒドとホルムアルデヒド誘導体は、製品を微生物汚染による損傷から保護するために多様な消費者製品に存在している(Preuss et al., 1985)。ホルムアルデヒドは防腐剤として、家庭用洗浄剤、食器用洗剤、柔軟仕上げ剤、靴の手入れ剤、車のシャンプー・ワックス、カーペット洗浄剤等で使用されている(IPCS, 1989)。カナダで入手可能な台所用洗剤と液体の身体用洗浄剤のホルムアルデヒドのレベルは 0.1%(w/w)未満である(A. McDonald, personal communication, 1996)。

ホルムアルデヒドは化粧品業界において 3 つの主要な領域で使用されている：化粧品の製品と保存原料の微生物汚染対策、指の爪の強化のような特定の身だしなみ用品、および工場・設備の衛生(Jass, 1985)。ホルムアルデヒドは抗菌剤として頭髪用化粧品、日焼け止めローションや乾燥肌用ローションなどローション剤、化粧品、および口内洗浄剤でも使用されており、さらにハンドクリーム、入浴剤、マスカラなどアイメークアップ用品、表皮軟化剤、爪クリーム、バギナ用デオドラント、およびひげそり用クリームにも入っている(IPCS, 1989; ATSDR, 1999)。

いくつかの防腐剤はホルムアルデヒドの放出剤である。防腐剤の分解時のホルムアルデヒドの放出は主として温度と pH に依存している。ホルムアルデヒドを含む化学製品とホルムアルデヒド放出剤の製品カテゴリーと典型的な濃度に関する情報は、Flyvholm および Andersen(1993)によってデンマーク製品登録データベース Danish Product Register Data Base(PROBAS)から得られた。ホルムアルデヒド放出剤でもっとも多い製品カテゴリーは、工業用と家庭用の洗浄剤、石鹸、シャンプー、塗料/ラッカー、および切削液である。ホルムアルデヒド放出剤でもっとも多く登録されているのはブロモニトロプロパンジオール(bromonitropropanediol)、ブロモニトロジオキサン(bromonitrodioxane)、およびクロロアリルヘキサミニウムクロリド(chloroallylhexaminium chloride)の 3 種であった(Flyvholm & Andersen, 1993)。

ホルムアルデヒドはタバコ製品の燃焼から生じる煙に存在している。主流煙と副流煙および ETS によるホルムアルデヒドの排出係数(μg/タバコ)の推定値が数カ国でさまざまな異なる手順で割り出されている。

主流煙の排出係数として 73.8～283.8 µg/タバコが 26 の米国の銘柄で報告され、それらの銘柄は様々な長さの非フィルター、フィルター、およびメントール入りのタバコを含んでいた(Miyake & Shibamoto, 1995)。濃度の差はタバコの種類と銘柄の違いを反映している。カナダのタバコの 11 銘柄について行われた試験によるさらに最近の情報がブリティッシュコロンビア州の保健省 British Columbia Ministry of Health から入手できる。標準状態下で試験されたとき、主流煙の排出係数は 8～50 µg/タバコであった。[2]

ホルムアルデヒドのレベルは主流煙よりも副流煙で高い。人気のある市販の米国タバコは副流煙で、約 1,000～2,000 µg ホルムアルデヒド/タバコをもたらすと Guerin ら(1992)が報告した。Schlitt および Knoppel(1989)はイタリアの一銘柄の副流煙で 2,360 µg/タバコの平均(n=5)ホルムアルデヒド含量を報告した。カナダのタバコの 11 銘柄で実施された試験についてのブリティッシュコロンビア州の保健省 British Columbia Ministry of Health からの情報は、副流煙の排出係数は 368～448 µg/タバコであったことを示している。[2]

主流煙または副流煙からよりもむしろ ETS から、有毒化学物質に対する排出係数が割り出されている。このことは次の事柄に一部分関係している。すなわち、副流煙の排出係数を測定するのに使用される種々の機器での損失のために、ホルムアルデヒドのような反応性化学物質に対しては副流煙の排出係数があまりにも低くなる可能性がある。Daisey ら(1994)は、6 種の米国の市販のタバコのホルムアルデヒドに対する ETS の排出係数は 958～1,880 µg/タバコで、平均は 1,310 ± 349 µg/タバコであることを示した。カナダのタバコによる ETS のホルムアルデヒド排出係数に関するデータは確認されなかった。

6.1.7.1 衣類と繊物

ホルムアルデヒド放出剤は、繊維に防しわ性、寸法安定性、および難燃性を付与し、捺染での結合剤としての機能を果たす(Priha, 1995)。ホルムアルデヒドを含有する耐久プレス樹脂または永久プレス樹脂が着用および洗浄の間に防しわ性を与えるため、1920 年代の半ば以来木綿と木綿/ポリエステル混紡布に使用されている。Hatch および Maibach(1995)は使用されている 9 種の主要な樹脂を確認した。これらは着用時のホルムアルデヒドの放

[2] カナダのタバコの 11 銘柄の主流煙と副流煙からの有毒化学物質の排出係数に関するブリティッシュコロンビア州保健省のウェブサイト(www.cctc.ca/bcreorts/results.htm)によるデータ。Victoria, British Columbia, 1998.

出性が異なっている。

Priha(1995)は、UF 樹脂のようなホルムアルデヒドを原料にした樹脂が防しわ性処理にかつてはもっと一般的に使用されていたが、最近ではホルムアルデヒド放出の低い良好な表面処理剤が開発されていることを示した。完全にホルムアルデヒド・フリーの架橋剤が現在は入手可能であり、数カ国が織物製品のホルムアルデヒド含有を法的に制限している。1990 年に米国で製造されていたパーマネントプレス織物(高いホルムアルデヒド放出性があると格付けされた樹脂で表面処理の割合は 27%であったが、これは Hatch および Maibach(1995)によると 1980 年の 2 分の 1 である。米国製の織物に含まれる平均レベルはおよそ 100～200 µg 遊離ホルムアルデヒド/g であると報告されている(Scheman et al., 1998)。

Piletta-Zanin ら(1996)は、湿性の乳児用おしり拭き中のホルムアルデヒドの存在を調べ、スイスでもっともよく売れている製品の 10 種を検査した。ホルムアルデヒド含有量は 1 製品で 100 µg/g を超え、5 種で 30～100 µg/g、残りの 4 製品で 30 µg/g 未満であった。

6.1.7.2　建築材料

建築材料からのホルムアルデヒドの排出は、屋内空気中にしばしば測定されるホルムアルデヒドの高濃度の重要な発生源として久しく認識されている。歴史的に見ると、建物および建築で使用される多くの材料のうちでもっとも重要な屋内発生源は、UF 樹脂と硬化触媒を含有する水性界面活性剤溶液の混合物の曝気により製造される尿素ホルムアルデヒド発泡断熱材(UFFI)であった(Meek et al., 1985)。UFFI は 1980 年にカナダで、そして 1982 年には米国で使用禁止されたが、米国の禁止令はその後になって覆された。

圧縮木材製品(パーティクルボード、中質繊維板、および硬質合板)が現在では、住宅のホルムアルデヒド汚染の主要な発生源と考えられている(Godish, 1988; Etkin, 1996)。圧縮木材製品は UF 樹脂で接着され、屋内空気中へのホルムアルデヒド排出の原因であるのはこの粘着部分である。その排出率は材料の性質により強く影響を受ける。一般的に、ホルムアルデヒドの放出は新規に作られた木工製品からがもっとも高い。その後、時間が経てば排出は低下し、数年後には非常に低くなる(Godish, 1988)。

屋内空気の中のホルムアルデヒドの濃度は、発生源の強度(単位時間当たりまたは単位面積当たりに放出される物質の総量)、負荷(発生源が存在する閉鎖領域[室内など]の体積に対する発生源の表面積[パーティクルボードパネルなど]の比)、および発生源の組み合わせなど種々の因子によっておもに決定される(Godish, 1988)。排出チャンバー検査によりカナ

ダ(Figley & Makohon, 1993; Piersol, 1995)、英国(Crump et al., 1996)、および米国(Kelly et al., 1999)で測定された圧縮木材製品からのホルムアルデヒドの排出率は現在では概して 1 時間当たり 0.3mg/m² 未満である(Health Canada, 2000)。

圧縮木材からのホルムアルデヒド放出は通常の住宅の場合よりもトレーラーハウスで多い。それはトレーラーハウスのほうがこれらの材料の積載率が一般的に高い(1 m²/m³ 以上)ためである。さらに、トレーラーハウスの換気や断熱は必要最小限であり、遮るものがなく、気温が両極端になりやすい場所にしばしば位置しているためである(Meyer & Hermanns, 1985)。

ホルムアルデヒドの放出をコントロールする手段の一つとして、硬化処理中の未反応のホルムアルデヒドを化学的に取り除くための尿素など補促剤の使用が検討されている。その他の反応物質を、ホルムアルデヒドを無毒の誘導体に化学的に変えるか、または非揮発性の反応製品に変換させるのに使用できるであろう。樹脂を有効にシールして残留ホルムアルデヒドが蒸発するのを防ぐための研究もある(Tabor, 1988)。表面の被覆と処理(例えば、紙およびビニール表面仕上化粧板)は放出廃気の発生に有意に影響を及すことができ、時には圧縮木材製品からのホルムアルデヒドの排出率の一桁の低下をもたらすことができる(Figley & Makohon, 1993; Kelly et al., 1999)。一方、幾種かの市販の変換ワニス(酸－触媒ワニスとしても知られている)の硬化中にホルムアルデヒドの高い排出が報告されている。ある製品について、ホルムアルデヒドの初期の排出率が 1 時間当たり 29mg/m² と測定された(McCrillis et al., 1999)。

カナダにおいては、カーペット・カーペット裏地、ビニール床仕上げ材、および壁紙材からのホルムアルデヒドの排出率は現在では一般に 1 時間当たり 0.1mg/m² 未満である(Health Canada, 2000)。

6.2 ヒトへの暴露：環境性

この暴露量推定は、本 CICAD がリスク判定のための根拠としている国内評価資料を作成したカナダから得られた環境濃度に関するデータにおもに基づいている。ほとんどの国でもおそらく同様と思われるホルムアルデヒドの遍在的発生源のために、ここで示されている種々の暴露源の相対的寄与の総括的な大きさは、世界のほかの地域におけるものをかなり代表すると予想される。

カナダの一般集団の 6 つの年齢層によるホルムアルデヒドの一日総摂取量の推定値が、主として種々の媒体からの相対寄与を確定するために明らかにされた。これらの推定値は、

吸入を介するホルムアルデヒドの一日摂取量が食料品の摂取に対して推定された一日摂取量よりも一貫して少ないことを示している。しかしながら、ホルムアルデヒドへの暴露に関連している重要影響は主として最初の接触部位(すなわち、吸入後の気道および摂取後の口腔粘膜と胃腸粘膜を含む気道・消化管)で起こり、そして総摂取量よりもむしろヒトが暴露される個々の媒体中のホルムアルデヒド濃度に関連していることに留意しなければならない。この理由により、吸入と摂取による暴露の影響は別々に取り扱われる。

経口摂取による暴露判定の根拠として入手可能なデータが本来限られているため、評価の主要な焦点は大気暴露である。経口摂取に関するデータは、少数の食品中のホルムアルデヒド濃度を比較したもので、それも耐容濃度のものであって、経口摂取の評価の目安としては十分ではない。

カナダの一般集団が屋外空気の吸入を介して現在暴露されていると思われる濃度の範囲と分布を表すために、国家大気汚染監視計画 National Air Pollution Surveillance program からのデータのサブセットが選択された(表 4)。

1989～1995 年のカナダにおける住居の屋内空気で測定されたホルムアルデヒド濃度の 5 件の調査のプールデータ(n = 151)は、カナダの一般集団が屋内空気の吸入を介して現在暴露されていると思われる濃度の範囲と分布の根拠であった(Health Canada, 2000)(表 4)。

屋外で過ごした時間の分布は、2 時間の算術標準偏差を有する正規分布であると任意に仮定されている。確率的なシミュレーションで、この分布は 0 時間と 9 時間で切断されている。屋内で過ごした時間は、24 時間から屋外で過ごした時間を差し引いて算出されている。より温暖な気候に居住する個人は屋外でより多くの時間を過ごす可能性がある。

一般集団が暴露されるホルムアルデヒドの時間加重 24 時間濃度分布の推定値が、Crystal Ball™ Version 4.0(Decisioneering, Inc., 1996)と 10,000 回試行のシミュレーションによる単純無作為抽出法(モンテカルロ解析)を用いて示された。

2 つのシミュレーションが実施された。シミュレーションのためのパラメータと、これらの確率論的シミュレーションから測定されたホルムアルデヒドの 24 時間時間加重平均濃度分布の中央値、算術平均、および上側パーセンタイルの推定値を表 5 に要約する。これらの確率論的シミュレーションの基礎となる仮定に基づいて、表 5 に要約された推定値は、2 人に 1 人は空気中のホルムアルデヒドの 24 時間平均濃度(すなわち、中央値の濃度)の 20～24 ppb(24～29 μg/m^3)以上に暴露されることを示唆している。同様に、20 人に 1 人(すなわち、95 パーセンタイル)が空気中のホルムアルデヒドの 24 時間平均濃度の 67～

表 4　カナダにおける屋外空気および屋内空気中のホルムアルデヒド濃度

暴露の媒体	試料数	分布の中点 (μg/m³)		濃度分布の上側パーセンタイル(μg/m³)			
		中央値	平均[a]	75 パーセンタイル	90 パーセンタイル	95 パーセンタイル	97.5 パーセンタイル
屋外空気– NAPSデータ[b]	2819	2.8	3.3	4.1	6.0	7.3	9.1
屋外空気–妥当な最悪の場合の現場[c]	371	2.9	4.0	4.8	7.3	10.4	17.3
屋内空気–5 調査[d]	151	29.8	35.9	46.2	64.8	84.6	104.8
屋内空気–対数正規分布[e]	–	28.7	–	46.1	70.7	91.2	113.8

[a] これらは算術平均濃度である。ホルムアルデヒドが試料の 99%以上で検出されたので、検出限界のためのデータの検閲は必要でなかった。

[b] データは 1990～1998 年の国内大気汚染監視National Air Pollution Surveillance (NAPS)計画(T. Dann, unpublished data, 1997, 1999)の選択された郊外(n=4)および都市(n = 4)の場合である。濃度は郊外現場のサブセットで僅かに低く、都市のサブセットで僅かに高い。分布は正に歪んでいる。

[c] 4 つの都市の現場のうちの 1 つ（すなわち、トロントのNAPS現場 060418）が妥当な最悪の場合の現場目的のために選択された。

[d] 屋内空気中のホルムアルデヒド濃度に関する 5 件の調査からデータがプールされた。これらの調査は 1989～1995 年の間にカナダの様々な場所で実施された。

[e] 5 件の調査からのプールデータ(n = 151)の相乗平均と標準偏差が計算された。同じ相乗平均と標準偏差を有する対数正規分布が作成されて、この分布の上側パーセンタイルが推定された。

78 ppb(80～94 μg/m³)以上に暴露されると考えられる。

米国からの限られたデータに基づくと、水処理中のオゾン処理によるホルムアルデヒドの生成またはポリアセタール配管からのホルムアルデヒドの浸出が寄与する個々の濃度についてのデータがないが、飲料水中の濃度は最高でおよそ 10 μg/L である。この濃度の二分の一(すなわち、5 μg/L)は、(ほかのデータが入手できないため、カナダの飲料水中のホルムアルデヒドの平均濃度の妥当な推定値であると判断された。家庭のポリアセタール配管からのホルムアルデヒドの浸出を査定した米国の調査で、100 μg/L にも達する濃度が観

表 5　空気中のホルムアルデヒドの 24 時間加重平均濃度の確率的推定値

	分布の中点(μg/m³)		濃度分布の上側パーセンタイル(μg/m³)および相対標準偏差(%)			
	中央値	平均[a]	75 パーセンタイル	90 パーセンタイル	95 パーセンタイル	97.5 パーセンタイル
シミュレーション 1[b]	29	36	46 (± 0.5%)	62 (± 1.3%)	80 (± 1.9%)	97 (± 0.7%)
シミュレーション 2[c]	24	33	45 (± 1.2%)	75 (± 1.2%)	94 (± 1.6%)	109 (± 1.3%)

a　これは算術平均濃度である。

b　シミュレーション 1 では、ホルムアルデヒドの濃度の分布は 5 件の選択調査(n = 151 試料)からプールしたデータの頻度ヒストグラムで表される。

c　シミュレーション 2 の場合、濃度の対数正規分布(150 μg/m³で切断されている)が想定されている。この対数正規分布には、5 件の選択調査のプールしたデータの濃度分布と同じ相乗平均(28.7μg/m³)と標準偏差(2.92) がある。

測されており、この濃度は妥当な最悪の場合の代表値であるとみなされている。

同様に、カナダの一般集団が暴露される食品中のホルムアルデヒドの濃度の範囲と分布を推定できるデータは極めて少ない。限られた入手可能なデータによると、食品中のホルムアルデヒドの濃度には大幅な相違がある。カナダにおける食品中のホルムアルデヒド含量に関する少数の試験では、ホルムアルデヒド濃度は<0.03～14mg/kg の範囲内であった(Health Canada, 2000)。しかしながら、食品中のホルムアルデヒドの生体内で利用可能な割合は不明である。ホルムアルデヒドはメタノールの代謝物である(IPCS、1997)。

6.3　ヒトの暴露量：職業性

原資料の主要な焦点は一般環境における暴露であったため、以下のホルムアルデヒドに対する職業性暴露に関する記述は簡潔な概観のみである。ホルムアルデヒドへの職業性暴露は、燃焼など発生源が至る所に存在するため、あらゆる作業場で起こる。世界中でホルムアルデヒドに職業上暴露された人々の数を正確に見積もるのは可能でないが、先進工業国だけでおそらく数百万である(IARC, 1995)。暴露の可能性が非常に大きい業界としては、

医療保健施設、事業サービス、印刷・出版、化学薬品と関連製品の製造、衣料と関連製品、製紙と関連製品、専門サービス、事務係以外の機械器具製造、輸送設備、および家具・備品がある(IARC, 1995)。

ホルムアルデヒドはおもにガスとして職場環境で生じる。また、パラホルムアルデヒドまたは粉末樹脂が作業場で使用されているとき、ホルムアルデヒドを含む粒子が吸入されることがある(IARC, 1995)。これらの樹脂は木材粉塵のような担体に付着することもある。また、ホルマリン溶液か液状樹脂が皮膚と接触すると、暴露が経皮的に起こることもある。

暴露濃度は作業場間で大幅に変動する。ホルムアルデヒドを原料にした樹脂を製造している工場の空気中の報告された平均濃度は<1 から>10 ppm(<1.2～>12 mg/m3)と変動している(IARC, 1995)。ホルムアルデヒドを原料にした接着剤が、ベニヤ合板とパーティクルボードの組立品に 30 年以上使用されており、これらの工場における濃度は、1970 年代の前半までは通常>1 ppm(>1.2 mg/m3)であったが、最近はそのレベルよりも低くなっている(IARC, 1995)。ホルムアルデヒド含量が低い接着剤の開発および換気の改善によって、濃度を約 1 ppm(1.2 mg/m3)以下に低下させている(Kauppinen & Niemela, 1985)。家具ワニスは有機溶媒に溶解された UF 樹脂を含有するかもしれない。その結果、作業員は平均(レベルが)約 1 ppm(1.2 mg/m3)の濃度に絶えず暴露されているが、そのレベルは 1975 年以来僅かに減少している(Priha et al., 1986)。製紙工場で使用されるコーティング剤と他の化学物質は殺菌剤としてホルムアルデヒドを含むかもしれない。米国、スウェーデン、およびフィンランドの製紙工場における紙の貼り合わせと含浸に関連する平均濃度は通常 1 ppm(1.2 mg/m3)未満であったが、使用される樹脂の種類と製造された製品によって変動が生じ得る(IARC, 1995)。

ホルムアルデヒドは防皺加工および難燃性の織物を製造するために繊維工業で使用されている。これらの織物は工場の空気中にホルムアルデヒドを放出しており、1970 年代後半と 1980 年代には平均濃度で 0.2～2 ppm(0.24～2.4 mg/m3)であった。1980 年代以降の測定値は、織物中のホルムアルデヒドの含量低下によって濃度が低下していることを示している(IARC, 1995)。

ホルムアルデヒドを原料にした樹脂は鋳物類におけるコア･バインダとして通常使用されている。スウェーデンとフィンランドでは、コア形成操作およびコア形成後操作におけるホルムアルデヒドの 1980 年代の平均レベルは通常 1 ppm(1.2 mg/m3)未満であった。ホルムアルデヒドを原料にしたプラスチックは電気部品、食器類および他の様々な製品の製造で使用される。そのような工業で測定された濃度は通常 1 ppm(1.2 mg/m3)未満であるが、特に成形プラスチック製品を作る工場でははるかに高い濃度が生じる可能性がある

(IARC, 1995)。写真フィルムのコーティングおよび現像と同様に、ベーク乾燥ペンキとはんだ付けの加熱は、作業場に少量のホルムアルデヒドの放出をもたらすが、通常 1 ppm(1.2 mg/m3)未満である(IARC, 1995)。毛皮、皮革、大麦、砂糖大根の保存中、および他の多くの工業操作中に、ホルムアルデヒドを放出または生成することがある。これらのホルムアルデヒドの放出・生成が、場合によっては 1 日に何度もピーク暴露を伴った重度の暴露をもたらす。

ホルムアルデヒドは組織の防腐・消毒剤として防腐処置液で使用される。死体防腐処理の間の空気中のホルムアルデヒドの濃度は様々であるが、平均レベルは約 1 ppm(1.2 mg/m3) である(IARC, 1995)。病院で測定されたホルムアルデヒドの平均濃度は 0.083～0.83 ppm(0.1～1.0 mg/m3)の範囲であるが、その測定は通常比較的短時間で行われる消毒時になされていた。ホルマリン溶液は組織病理学検査施設で組織の標本を保存するのに通常使用される。濃度は時々高いが、暴露の平均レベルは約 0.5 ppm(0.6 mg/m3) である(IARC, 1995)。

ホルムアルデヒドへの職業暴露は建設業、農業、林業、およびサービス業でも起こる可能性がある。専門の作業員は非常に高い濃度に暴露されることがある。例えば、木の床にワニスを塗る作業員は、各塗装の間に平均レベルで 2～5 ppm(2.4～6.0 mg/m3)に暴露される。各作業員は一日当たり 5～10 回の塗装を終える(IARC, 1995)。ホルムアルデヒドは家畜飼料用の防腐剤として、また育雛舎用の消毒剤として農業で使用される。適用時の暴露(7～8 ppm [8.4～9.6 mg/m3])は高いが、この発生源からの年間暴露は非常に低くとどまっている(Heikkila et al., 1991)。木こりもチェーンソーの排気からのホルムアルデヒドに暴露される；しかしながら、スウェーデンとフィンランドでの平均暴露は<0.1 ppm(<0.12 mg/m3)であった(IARC, 1995)。

7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較

ホルムアルデヒドはアミノ酸と生体異物の代謝が行われている間に内因性に生成される。*In vivo* では、大部分のホルムアルデヒドはおそらく高分子に結合(可逆的に)している。

生体高分子との反応性のために、吸入されるホルムアルデヒドの大部分は最初に接触する上気道に沈着して吸収される(Heck et al., 1983; Swenberg et al., 1983; Patterson et al., 1986)。鼻呼吸が必須のげっ歯類においては、沈着と局所の吸収がおもに鼻孔で起こる；サルやヒトなど口鼻呼吸の生き物では、沈着と局所の吸収はおそらく鼻孔と口腔粘膜でおもに起こるが、気管と気管支でも起こる。ホルムアルデヒド取り込みの実際の部位および

上気道の関連病変における種特異性は、鼻腔構造、換気、および(鼻呼吸対口鼻呼吸などの呼吸パターン間の複雑な相互作用によって決まる(Monticello et al., 1991)。

ホルムアルデヒドは、接触部位での吸収により、タンパク質と核酸内での分子内架橋および分子間架橋を起こさせる(Swenberg et al., 1983)。また、ホルムアルデヒドは、多くの広範に分布する細胞の酵素群(もっとも重要なのは NAD^+依存性のホルムアルデヒド脱水素酵素である)によって速やかにギ酸塩(formate)に代謝される。ホルムアルデヒド脱水素酵素による代謝はホルムアルデヒド - グルタチオン抱合体の生成に続いて起こる。ホルムアルデヒド脱水素酵素はヒトの肝臓と赤血球、およびラットの気道・嗅上皮、腎臓、および脳などの多くの組織で検出されている。

ホルムアルデヒドのおもに気道での沈着と速やかな代謝のため、ヒト、ラット、およびサルにホルムアルデヒドをそれぞれ 1.9 ppm(2.3 mg/m3)、14.4 ppm(17.3 mg/m3)、6 ppm(7.2 mg/m3)で暴露させても血液中のホルムアルデヒド濃度の上昇をもたらさない(Heck et al., 1985; Casanova et al., 1988)。

動物の場合、循環血液中のホルムアルデヒド(静脈内に投与)の半減期はおよそ 1～1.5 分の範囲である(Rietbrock, 1969; McMartin et al., 1979)。ホルムアルデヒドとギ酸塩はタンパク質と核酸の生合成に関係している 1 - 炭素パスウエイに取り込まれる。ホルムアルデヒドの速やかな代謝のために、ホルムアルデヒドの多くは暴露のすぐ後に呼気中に排出(二酸化炭素として)される。尿へのギ酸塩の排泄はホルムアルデヒドの排出のもう一つの主要経路である(Johansson & Tjalve, 1978; Heck et al., 1983; Billings et al., 1984; Keefer et al., 1987; Upreti et al., 1987; Bhatt et al., 1988)。

8. 実験哺乳類および *in vitro* 試験系への影響

ホルムアルデヒドへの実験動物の反復吸入または経口暴露に関連する非腫瘍性の影響に関する情報を表 6 と表 7 にそれぞれまとめる。

8.1 単回暴露

ホルムアルデヒドの吸入によるげっ歯類の 50％致死濃度(LC_{50})の報告値は 414 ppm(497 mg/m3)(マウスで 4 時間暴露)から 820 ppm(984 mg/m3)(ラットで 30 分暴露)に及ぶ(IPCS, 1989)。ラットとモルモットの場合は、経口 50％致死量(LD_{50})として 800 と 260mg/kg 体重(の経口 LD_{50})が報告されている(IPCS, 1989)。動物へ高濃度のホルムアル

デヒド(例えば、>100 ppm [>120 mg/m3])を急性吸入暴露すると、嘔吐、流涎過多、筋痙攣、および死亡をもたらす(IPCS, 1989)。>2.2 ppm(>2.6 mg/m3)に急性暴露させたラットで、鼻腔内の粘液線毛クリアランスの変化と組織病理学的変化が観察された(Monteiro-Riviere & Popp, 1986; Morgan et al., 1986a; Bhalla et al., 1991)。

8.2 短期および中期暴露

8.2.1 吸入

ホルムアルデヒドを実験動物に 13 週間にわたって反復暴露させたところ、鼻腔と気道で組織病理学的変化と細胞増殖の増大が観察された。ほとんどの短期および中期の吸入試験はラットで実施され、3.1 ppm(3.7 mg/m3)以上で鼻腔における組織病理学的影響(例えば、過形成、扁平上皮化生、炎症、びらん、潰瘍形成、配列不整)と長期的な増殖反応が観察された。低濃度で僅かな一過性の上皮細胞増殖について時たま報告があるが、1 または 2 ppm(1.2 または 2.4 mg/m3)では一般に影響は認められなかった(Swenberg et al., 1983; Zwart et al., 1988)。本物質の反応性のためと、げっ歯類と霊長類の間の呼吸パターンの相違のために、げっ歯類におけるホルムアルデヒドの短時間の吸入暴露後の有害影響が一般に鼻腔に限られるのに対して、霊長類における影響は気道内でのより深いところで認められることがある。ラットの鼻腔における組織病理学的変化の発現および/または上皮細胞増殖の増大は、動物へのホルムアルデヒドの総用量(すなわち、累積暴露)よりも、(動物に対する)ホルムアルデヒド暴露濃度に密接に関係しているようである(Swenberg et al., 1983, 1986; Wilmer et al., 1987, 1989)。

8.2.2 経口暴露

短期の経口暴露から起こる毒性影響に関するデータは、1 日当たり 25mg/kg 体重を 4 週間にわたって飲料水で摂取した Wistar ラットで、噴門洞に組織病理学的影響が認められなかったという一件の試験に限られている(Til et al., 1988)。実験動物のホルムアルデヒドへの中期の経口暴露の毒性影響に関する情報は、目標摂取が達成されているか疑問があるラットとイヌでの単一試験に限られている(Johannsen et al., 1986)。両種での体重増加の低下は 1 日当たり 100mg/kg 体重で認められた ; 無作用量(NOEL)は 1 日当たりそれぞれ 50 と 75mg/kg 体重であった。

8.3 長期暴露と発がん性

8.3.1 長期暴露

表6　動物におけるホルムアルデヒドの非腫瘍性影響量(吸入)の一覧

プロトコール	影響量(mg/m^3) 無作用(毒性)量	最小作用(毒性)量	重要影響 [コメント]
短期毒性			
F344ラットとB6C3F$_1$マウスが、0、0.5、2、6、15 ppm (0、0.6、2.4、7.2、18 mg/m^3)のホルムアルデヒドに6時間／日で3日間暴露された。	2.4(ラット) 7.2(マウス)	7.2(ラット) 18(マウス)	鼻腔における細胞増殖の上昇。ラットでは、0.6 mg/m^3（および2.4 mg/m^3より少ない程度まで）に暴露すると、細胞増殖の僅かな一過性の上昇が暴露1日後のみに認められた[動物の数と性は明記されてない]。
6匹よりなる雄性F344ラット群が、0、0.5、2、5.9、14.4 ppm (0、0.6、2.4、7.1、17.3 mg/m^3) のホルムアルデヒドに6時間／日、5日／週、1、2、4、9、14日間暴露された。	2.4	7.1	鼻腔における組織病理学的な影響。粘液線毛クリアランスの抑制。
10匹よりなる雄性Wistarラット群が、0、5、10 ppm (0、6、12 mg/m^3)のホルムアルデヒドに8時間／日（連続暴露）、或いは10または20 ppm (12または24 mg/m^3) のホルムアルデヒドに30分間隔で8回の30分間の暴露（間欠暴露）を5日／週、4週間行われた。		6	鼻腔における組織病理学的影響と細胞増殖の上昇。ホルムアルデヒドへの等しい1日累積暴露量の動物で、断続的に高濃度に暴露された動物において影響が大きかった。
3匹よりなる雄性アカゲザルの群が、0または6 ppm (0または7.2 mg/m^3) のホルムアルデヒドに6時間／日、5日／週、1週間或いは6週間暴露された。		7.2	鼻腔と上気道における組織病理学的影響と細胞増殖の上昇。[ホルムアルデヒドへの暴露は肺や他の内臓には組織病理学的影響を与えなかった]
10匹よりなる雄性Wistarラット群が、0、0.3、1.1、3.1 ppm (0、0.36、1.3、3.7 mg/m^3) のホルムアルデヒドに22時間／日、連続の3日間暴露された。	1.3	3.7	鼻腔における組織病理学的影響と細胞増殖の上昇。
36匹よりなる雄性F344ラット群が、0、0.7、2、6.2、9.9、14.8 ppm (0、0.84、2.4、7.4、11.9、17.8 mg/m^3) のホルムアルデヒドに6時間／日、5日／週、1、4、9日間または6週間暴露された。	2.4	7.4	鼻腔における組織病理学的影響と細胞増殖の上昇。[ホルムアルデヒドへの暴露は肺、気管、気管分岐部には組織病理学的影響を与えなかった]
5～6匹よりなる雄性Wistarラット群が、0、1、3.2、6.4 ppm (0、1.2、3.8、7.7 mg/m^3) のホルムアルデヒドに6時間／日、連続の3日間暴露された。	1.2	3.8	鼻腔における組織病理学的影響と細胞増殖の上昇。

表6 続き

プロトコール	影響量(mg/m³) 無作用(毒性)量	最小作用(毒性)量	重要影響 [コメント]	参考文献
亜慢性毒性				
10匹よりなる雌雄のWistarラット群が、0、 1、 9.7、 19.8 ppm (0、 1.2、 11.6、 23.8 mg/m³) のホルムアルデヒドに6時間／日、5日／週、13週間暴露された。	1.2	11.6	鼻腔における組織病理学的な影響。[23.8 mg/m³への雌の暴露が有意ではない組織病理学的影響の発生を喉頭で起こさせた。1.2 mg/m³に暴露された少数の動物（2/10雄、1/10雌）において、気道上皮内に限局性の扁平上皮化生の増加を著者らは認めている]	Woutersen et al., 1987
10匹よりなる雄性Wistarラット群が、0、 0.1、 1.0、 9.4 ppm (0、 0.12、 1.2、 11.3 mg/m³) のホルムアルデヒドに6時間／日、5日／週、13週間暴露された。	1.2	11.3	鼻腔における組織病理学的な影響。[ホルムアルデヒドへの暴露は肝臓のタンパクやグルタチオンのレベルに影響しなかった]	Appelman et al., 1988
50匹よりなる雌雄のWistarラット群が、0、 0.3、 1、 3 ppm (0、 0.36、 1.2、 3.6 mg/m³)のホルムアルデヒドに6時間／日、5日／週、13週間暴露された。	1.2	3.6	鼻腔における組織病理学的影響と細胞増殖の上昇。[ほとんどが、鼻腔における組織病理学的変化の定性的な説明。より低濃度での細胞増殖の一過性の増大についての証拠が提示されている]	Zwart et al., 1988
25匹よりなる雄性Wistarラット群が、0、 1、 2 ppm (0、 1.2、 2.4 mg/m³) のホルムアルデヒドに8時間／日（連続暴露）、或いは2または 4 ppm (2.4 または 4.8 mg/m³) のホルムアルデヒドに30分間隔で8回の30分間の暴露（間欠暴露）を5日／週、13週間行われた。	2.4	4.8	鼻腔における組織病理学的な影響。ホルムアルデヒドへの等しい累積暴露量（すなわち、1日当たり19.2 mg/m³-時間）の動物で、気道上皮における物質関連の組織病理学的な変化の発生率が断続的に高濃度に暴露された動物で増大した。[ホルムアルデヒドのこれらの濃度は鼻腔の細胞増殖に有意な影響を示さなかった]	Wilmer et al., 1989
10匹よりなる雄性F344ラット群が、0、 0.7、 2.0、 5.9、 10.5、 14.5 ppm (0、 0.84、 2.4、 7.1、 12.6、 17.4 mg/m³) のホルムアルデヒドに6時間／日、5日／週、11週間と4日間暴露された。	2.4	7.1	鼻腔における組織病理学的影響と細胞増殖の上昇。	Casanova et al., 1994

表6 続き

プロトコール	影響量(mg/m³) 無作用(毒性)量	影響量(mg/m³) 最小作用(毒性)量	重要影響 [コメント]	参考文献
慢性毒性				
カニクイザル（6頭の雄）、ラット（20匹の雄と雌）、およびハムスター（10匹の雄と雌）が0、 0.2、 1、 3 ppm (0、 0.24、 1.2、 3.6 mg/m³) のホルムアルデヒドに22時間／日、7日／週、26週間暴露された。	1.2	3.6	サルとラット(鼻腔の組織病理学的影響)。同等の影響が両種で認められた。	Rusch et al., 1983
およそ120匹よりなる雌雄のF344ラットおよびB6C3F$_1$マウスの群が、0、 2.0、 5.6、 14.3 ppm (0、 2.4、 6.7、 17.2 mg/m³)のホルムアルデヒドに6時間／日、5日／週、24ヶ月間まで暴露され、その後6ヶ月間観察された。	2.4(マウス)	2.4(ラット)	ラットとマウス(鼻腔の組織病理学的影響)。	Swenberg et al., 1980; Kerns et al., 1983
10匹よりなる雄性Wistarラット群が、0、 0.1、 1.0、 9.4 ppm (0、 0.12、 1.2、 11.3 mg/m³) のホルムアルデヒドに6時間／日、5日／週、52週間暴露された。	1.2	11.3	鼻腔の組織病理学的影響。	Appelman et al., 1988
30匹よりなる雄性Wistarラット群が、0、 0.1、 1、 9.8 ppm (0、 0.12、 1.2、 11.8 mg/m³) のホルムアルデヒドに6時間／日、5日／週、28ヶ月間暴露された。	1.2	11.8	鼻腔の組織病理学的影響。	Woutersen et al., 1989
30匹よりなるWistarラット群が、0、 0.1、 1、 9.2 ppm (0、 0.12、 1.2、 11.0 mg/m³) のホルムアルデヒドに6時間／日、5日／週、3ヶ月間暴露され、その後さらに25ヶ月の期間観察された。	1.2	11	鼻腔の組織病理学的影響。[比較的短い期間のホルムアルデヒド暴露]	Woutersen et al., 1989
90～150匹よりなる雄性F344ラット群が、0、 0.7、 2、 6、 10、 15 ppm (0、 0.84、 2.4、 7.2、 12、 18 mg/m³) のホルムアルデヒドに6時間／日、5日／週で、最大24ヶ月間まで暴露された。	2.4	7.2	鼻腔における組織病理学的影響と細胞増殖の上昇。	Monticello et al., 1996
32匹よりなる雄性F344ラット群が、0、 0.3、 2.17、 14.85 ppm (0、 0.36、 2.6、 17.8 mg/m³) のホルムアルデヒドに6時間／日、5日／週で、最大28ヶ月間まで暴露された。	0.36	2.6	鼻腔の組織病理学的影響。[中間屠殺と最終屠殺の期間に調べられた全ての動物についての累計発生率]	Kamata et al., 1997

表7　動物におけるホルムアルデヒドの非腫瘍性影響量(経口暴露)の一覧

プロトコール	影響量 (1日当たりのmg/kg体重) 無毒性量	最小作用(毒性)量	重要影響 [コメント]	参考文献
短期毒性				
10匹よりなる雌雄のWistarラット群が、1日当たり0、5、25、125 mg/kg体重の目標摂取量を与えるのに十分であると推定されたホルムアルデヒド量を含む飲料水を4週間投与された。	25	125	噴門洞における組織病理学的影響と相対的な腎重量の増加。[ホルムアルデヒドへの暴露は肝臓または腎臓に対して影響しなかった]	Til et al., 1988
亜慢性毒性				
15匹よりなる雌雄のSprague-Dawleyラット群が、1日当たり0、50、100、150 mg/kg体重の目標投与量を与えるのに十分であると推定されたホルムアルデヒド量を含む飲料水を13週間投与された。	50	100	体重増加の低下。[ホルムアルデヒドへの暴露は、血液や尿に影響せず、内臓の組織病理学的変化（胃腸粘膜を含め）をもたらさなかった；調べられたエンドポイントの数が限られていた；目標摂取が達成されていないかもしれない]	Johannsen et al., 1986
4匹よりなる雌雄のビーグル犬の群が、1日当たり0、50、75、100 mg/kg体重の目標投与量を与えるのに十分であると推定されたホルムアルデヒド溶液を90日間投与された。	75	100	体重増加の低下。[ホルムアルデヒドへの暴露は、血液学的または臨床的パラメータ、或いは器官（胃腸粘膜を含む）の組織病理に影響を及ぼしていなかった；調べられたエンドポイントの数が限られていた；目標摂取が達成されていないかもしれない]	Johannsen et al., 1986
慢性毒性				
70匹よりなる雌雄のWistarラット群が、1日当たり0～125 mg/kg体重の範囲の目標摂取を達成させるように調整されたホルムアルデヒド量を含む飲料水を2年間投与された。[飲料水中の平均ホルムアルデヒド濃度は、対照群、低用量群、中用量群、高用量群でそれぞれ0、20、260、1,900 mg/Lであった。]	15	82	噴門洞と胃腺部における組織病理学的影響。体重増加の低下。[ホルムアルデヒドへの暴露は血液学的パラメータに対して影響しなかった]	Til et al., 1989
20匹よりなる雌雄のWistarラット群が、0、 0.02%、0.1%、 0.5% (0、 200、 1000、 5000 mg/L)のホルムアルデヒドを含む飲料水を24ヶ月間投与された（およその摂取量はそれぞれ1日当たり0、10、50、300 mg/kg体重）。	10	300	体重増加の低下、臨床的パラメータの変化、および噴門洞と胃腺部における組織病理学的影響。[群サイズが小さい]	Tobe et al., 1989

ホルムアルデヒドに吸入暴露した動物に対する主要な非腫瘍性の影響は、鼻腔と上気道の組織病理学的変化(例えば、扁平上皮化生、基底細胞過形成、鼻炎)である。ほとんどの慢性吸入毒性試験はラットで実施され、2 ppm(2.4 mg/m3)以上で鼻腔への組織病理学的影響が認めらた(Swenberg et al., 1980; Kerns et al., 1983; Rusch et al., 1983; Appelman et al., 1988; Woutersen et al., 1989; Monticello et al., 1996)。経口暴露による主要な非腫瘍性の影響は噴門洞と胃腺部内の組織病理学的変化であり、ラットでは 1 日当たり 82mg/kg 体重で認められた(Til et al., 1989; Tobe et al., 1989)。

8.3.2　発がん性

鼻腔における腫瘍発生率の増加が、6.0 ppm(7.2 mg/m3)を超える高濃度のホルムアルデヒドに吸入暴露させたラットにおける 5 件の研究で認められた。現在、ホルムアルデヒドが実験動物に経口的に投与されたときに、発がん性があることを示す決定的な証拠はない。慢性の皮膚毒性試験(Krivanek et al., 1983; Iversen, 1988)と、ホルムアルデヒドを動物に注射した旧来の研究(IPCS, 1989)は、動物におけるホルムアルデヒドの発がん性に対する証拠に重みをほとんど加えていない。

8.3.2.1　吸入

鼻腔腫瘍発生率の増加が認められたラットの吸入経路による発がん性バイオアッセイの結果を図 1 に示した。これらの研究における暴露－反応は類似し、かつ、6 ppm(7.2 mg/m3)を超える高いホルムアルデヒド濃度でのみ鼻腔の腫瘍発生率の急増が生じる極めて非線形性であった。鼻腔の種々の部位の上皮における増殖反応を調べたもっとも広範なバイオアッセイは Monticello ら(1996)によるものである。

雌雄の F344 ラット群を 0、2.0、5.6、14.3 ppm(0、2.4、6.7、17.2 mg/m3)のホルムアルデヒドに 6 時間/日、5 日/週で、最大 24 ヵ月間まで暴露して、その後 6 ヵ月間観察した試験で、非暴露の対照群と比べた鼻腔における扁平上皮がんの発生率は高濃度群でのみ著明に増大した。 この腫瘍の発生率は、対照、低濃度、中濃度、高濃度群で各々、雄では 0/118、0/118、1/119(1%)、51/117(44%)、雌では 0/118、0/118、1/116(1%)、 52/119(44%)であった(Kerns et al., 1983)。ホルムアルデヒドの最高濃度に暴露された動物では、鼻腔の扁平上皮腫瘍の半分以上が鼻甲介の側面および鼻前部の近接する鼻腔外壁に位置していることが精確な組織病理学的解析によって判明した(Morgan et al., 1986c)。高濃度群では、鼻部のがん 2 例(雌雄のラット)および 2 例の未分化がんまたは肉腫(雄ラット)も認められた。

追跡調査で、Monticello ら(1996)は雄の F344 ラットを 0、0.7、2、6、10、15 ppm(0、

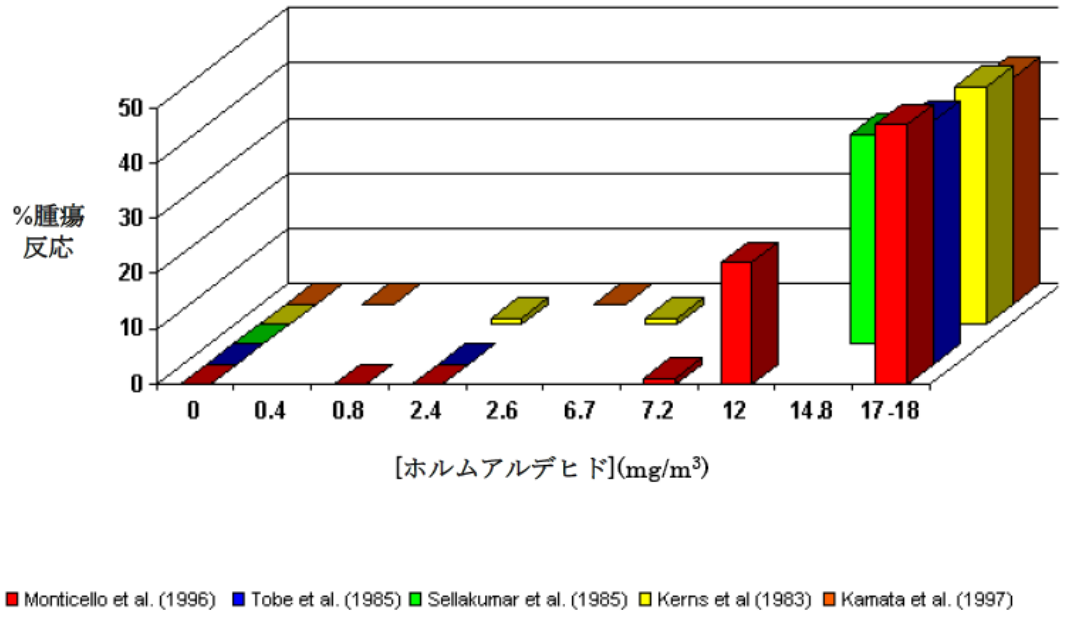

図1　ホルムアルデヒドの発がん性

0.84、2.4、7.2、12、18 mg/m3)のホルムアルデヒドに 6 時間/日、5 日/週で、最大 24 ヵ月間まで暴露させた。鼻腔内の 7 部位での上皮細胞増殖(前部外側鼻道、後部外側鼻道、前部中隔、後部中隔、前部背側中隔、内側上顎甲介、および上顎洞)が暴露の 3、6、12、および 18 ヵ月後に測定された。0、0.7、2、6、10、15 ppm(0、0.84、2.4、7.2、12、18 mg/m3)のホルムアルデヒドに暴露された動物の鼻部扁平上皮がんの全体的な発生率は、それぞれ 0/90、0/90、0/90、1/90(1%)、20/90(22%)、69/147(47%)であった。腫瘍は主として前部外側鼻道、後部外側鼻道、中隔に生じた。

用量反応関係が調べられていない限定的試験で、Sellakumar ら(1985)は雄の Sprague-Dawley ラットを 0 または 14.8 ppm(0 または 17.8 mg/m3)のホルムアルデヒドに 6 時間/日、5 日/週で、約 2 年間暴露させた。著者らは、鼻部扁平上皮がんの発生率の著明な増大、すなわち、対照動物で 0/99 と暴露動物で 38/100 を報告している。これらの腫瘍は主として鼻上顎甲介と鼻中隔から生じたと考えられた。鼻部扁平上皮がんの発生率の増大は Tobe ら(1985)による試験でも報告されており、その報告では雄の F344 ラット群が 0、0.3、2、14 ppm(0、0.36、2.4、17 mg/m3)のホルムアルデヒドに 6 時間/日、5 日/週で、28 ヵ月間暴露され、鼻部扁平上皮がんは非暴露(対照)、低濃度、中濃度群では発生しなかったが、高濃度群の 32 匹中 14 匹(44%)で発生していた。雄の F344 ラットを 0、0.3、2.2、

14.8 ppm(0、0.36、2.6、17.8 mg/m3)のホルムアルデヒドに 6 時間/日、5 日/週で、最大 28 ヵ月間まで暴露させた他の 1 件の試験では、鼻部扁平上皮がんの発生率の増大が高濃度群で認められた(Kamata et al., 1997)；これらのホルムアルデヒド暴露動物の鼻部腫瘍の全体的な発生率は(死亡、あるいは試験中の 12、18、24、および 28 ヵ月目に屠殺されたが)13/32(41%)であったのに、非暴露対照の 2 群では 0/32 と 0/32 であった。

非暴露対照に比べ、鼻部扁平上皮がんの発生率は 0.1、1、9.8 ppm(0.12、1.2、11.8 mg/m3)のホルムアルデヒドに 6 時間/日、5 日/週で、28 ヵ月間暴露された雄の Wistar で有意に増大しなかった(すなわち、鼻部扁平上皮がんが発生したのは、対照動物で 0%、9.8 ppm [11.8 mg/m3]暴露動物で 4%であった)(Woutersen et al., 1989)。しかしながら、ホルムアルデヒドで誘発される鼻部の腫瘍における組織損傷の仮説的役割と呼応して、電気凝固法によって損傷を鼻に受けた動物が同様に暴露された場合、この種の腫瘍の発生率は高濃度群で著明に増大した(すなわち、0、0.1、1、9.8 ppm [0、0.12、1.2、11.8mg ホルムアルデヒド/m^3]に暴露された動物では、それぞれ 1/54、1/58、0/56、15/58)(Woutersen et al., 1989)。

ラットにおける他の試験では、鼻腔の腫瘍発生率の有意ではないがわずかな増大が、20 ppm(24 mg/m3)に 13 週間毎日暴露させて、その後 130 週まで観察したラットで認められているが(Feron et al., 1988)、9.4 ppm(11.3 mg/m3)に 52 週間(Appelman et al., 1988)あるいは 12.4 ppm(14.9 mg/m3) に 104 週間(木材粉塵 25 mg/m3 の存在または非存在のどちらの場合も)(Holmström et al., 1989a)暴露させたラットでは認められていない。これらの研究において腫瘍発生率の統計的に有意な増大が認められなかったのは、群のサイズが小さかったためや暴露期間が短かったためかもしれない。

雌雄の B6C3F_1 マウスの群がホルムアルデヒド 0、2.0、5.6、14.3 ppm(0、2.4、6.7、17.2 mg/m3)に 6 時間/日、5 日/週、24 ヵ月間にわたり暴露され、その後 6 ヵ月間観察された試験で、非暴露の対照群に比べ、鼻腔腫瘍の発生率の統計学的に有意な増大はなかった(Kerns et al., 1983)。(ホルムアルデヒドへの)24 ヵ月の暴露後に、高濃度群の 2 匹の雄マウスで鼻腔の扁平上皮がんが認められた。42～60 匹の C3H マウス(性別不明)の群に 0、42、83、167 ppm(0、50、100、200 mg/m3)で、1 週間当たり 1 時間暴露を 3 回、35 週間行った初期の試験の場合、肺腫瘍の発生率は増大しなかったが、高い死亡率のため高用量群の投与は第 4 週目に中止されて、鼻部組織の評価はなされなかった(Horton et al., 1963)。(132 匹の対照に比較すると、)10 ppm(12 mg/m3)のホルムアルデヒドに一生涯暴露された 88 匹の雄の Syrian ハムスターの気道腫瘍の発生率は、132 匹の対照群に比較して増大しなかった(Dalbey, 1982)。

8.3.2.2 経口暴露

1 日当たり最大で 125mg/kg 体重の目標摂取量を達成させると推定されたホルムアルデヒドを含む飲料水を最長で 2 年間投与した雌雄の Wistar ラットで確認されたもっとも広範囲の試験では、非暴露の対照に比較して腫瘍発生率の有意な増大はなかった(Til et al., 1989)。データは提示されなかったが、Tobe ら(1989)も非暴露の対照に比較して、最高で 5,000mg/L のホルムアルデヒドを含む飲料水を投与(すなわち、1 日当たり最高 300mg/kg 体重の摂取量)した雌雄の Wistar ラットの小群で腫瘍発生率は増大しないことを報告した。

これとは対照的に、Soffritti ら(1989)が行った Sprague-Dawley ラットに 0～1,500mg/L のホルムアルデヒドを含む飲料水を 104 週間投与して、ラットが死ぬまで観察した試験(推定摂取量は 1 日当たり最高およそ 200mg/kg 体重)では、造血系の腫瘍の増加が報告された。1,500mg/L を含む飲料水を摂取したラットの場合、白血病(全てが「血リンパ細網系新生物 haemolymphoreticular neoplasias」、すなわち、リンパ芽球性リンパ腫とリンパ肉腫、免疫芽球性リンパ肉腫、および「他」の白血病)を有する雄と雌の割合は、対照ではそれぞれ 4%および 3%であったが、それぞれ 22%と 14%に増大した。非暴露の対照と比較して、ホルムアルデヒドを摂取したラットで胃腫瘍の発生率の用量依存性の増大はなかった。本試験の限界は、腫瘍をタイプ別に分類しないでプールしたこと、統計解析の不足、および非腫瘍性エンドポイント試験が限られていたことにある。補足的には、骨髄性白血病、全身性組織球肉腫など造血系腫瘍の発生率が、飲料水で 1 日当たりホルムアルデヒド 109mg/kg 体重を最大で 2 年間摂取した Wistar ラットで増大しなかったことに留意すべきである(Til et al., 1989)。

8.4 遺伝毒性および関連エンドポイント

多種類のエンドポイントがホルムアルデヒドの遺伝毒性の *in vitro* アッセイで評価されている(IARC, 1995 を参照)。一般的に、これらの試験の結果は、ホルムアルデヒドが細菌および哺乳動物細胞の双方で *in vitro* の遺伝毒性(点突然変異と大規模突然変異の双方を含む)があることを示していた(IARC, 1995)。ホルムアルデヒドはネズミチフス菌と大腸菌で突然変異を誘発し、代謝活性化系の存在または非存在のどちらでも陽性結果が得られている。ホルムアルデヒドは、様々な種類のげっ歯類とヒトの細胞で、染色分体/染色体異常、姉妹染色分体交換、および遺伝子変異の頻度を増加させる。ホルムアルデヒドへの暴露は、ヒトの線維芽細胞とラットの気管上皮細胞で DNA 損傷(鎖切断)を増加させ、ラットの鼻甲介と上顎甲介細胞での不定期 DNA 合成を増加させている。

大部分のホルムアルデヒドは最初に接触する部位に沈着して吸収されるから、吸入または摂取後に遠位の部位での遺伝毒性作用は予想されない。雄の Sprague-Dawley ラットを

0.5、3、15 ppm(0.6、3.6、18 mg/m3)のホルムアルデヒドへの 6 時間/日、5 日/週で、1 または 8 週間の暴露は、非暴露対照に比較して細胞遺伝学的異形(例えば、染色分体または染色体の切断、中心粒融合を有する骨髄細胞の割合に影響しなかったが、最高濃度群のラットは非暴露対照に比較して染色体異常のある肺臓マクロファージの割合において、わずかな(1.7～1.8 倍の)統計学的に有意($P < 0.05$)な増大(それぞれ約 7%と 4%)を示した(Dallas et al., 1992) 。しかしながら、Kitaeva ら(1990)は、低濃度のホルムアルデヒドに 4 時間/日で 4 ヵ月間暴露された雌の Wistar ラットで、染色体異常(染色分体または染色体の切断)を有する骨髄細胞の割合の統計学的に有意な増大を認めた(0、0.42、1.3 ppm(0、0.5、1.5 mg/m3)に暴露されたラットで、それぞれおよそ 0.7%、2.4%、4%)。以前の試験で、雌雄の F344 ラットをおよそ 0.5、5.9、14.8 ppm(0.6、7.1、17.8 mg/m3)のホルムアルデヒドに 6 時間/日で連続 5 日間暴露させたが、姉妹染色分体交換または染色体異常の頻度および血中のリンパ球の分裂指数に影響しなかった(Kligerman et al., 1984)。小核および核の異常(例えば、核崩壊、核凝縮、空胞形成)を有する細胞の割合の統計学的に有意($P< 0.05$)な増加が、雄の Sprague-Dawley ラットにホルムアルデヒドを 200mg/kg 体重を強制経口投与後 30 時間以内に胃、十二指腸、回腸、および結腸で認められた(Migliore et al., 1989)。さらに以前、ホルムアルデヒドを種々の系統のマウス腹腔内に注射した試験では、骨髄細胞、脾細胞、精母細胞の遺伝毒性(例えば、小核、染色体異常)の有意な証拠は報告されなかった(Fontignie-Houbrechts, 1981; Gocke et al., 1981; Natarajan et al., 1983)。

ホルムアルデヒドによる突然変異プロファイルは、細胞の種類および細胞の *in vitro* 暴露された濃度によって異なっており、点突然変異と大規模突然変異の双方がある。ヒトのリンパ芽球では、X 連鎖 *hprt* 遺伝子座での突然変異の約半分が *hprt* 遺伝子バンドの一部あるいは全てを欠失していた；他の半分は点突然変異を有するものと推定された(Crosby et al., 1988)。それに続く試験では、正常な制限酵素断片パターンを持つ 7 つのホルムアルデヒド誘発突然変異体のうちの 6 つが AT 部位で点突然変異を有しており、これら 6 つの突然変異体うちの 4 つがある特定の部位で生じていた(Liber et al., 1989)。Crosby ら(1988)も大腸菌の gpt 遺伝子でのホルムアルデヒドによって誘発される突然変異スペクトルを調べた。ホルムアルデヒド 4 mmol/L への 1 時間暴露が、大きな挿入(41%)、大きな欠失(18%)、および点突然変異(41%)を含む突然変異スペクトルを誘発し、それの大部分が GC 塩基対で起こる塩基転換であった。ホルムアルデヒドの濃度を 40 mmol/L まで増加させると、はるかに均質なスペクトルになり、突然変異の 92%が点突然変異によってもたらされ、その点突然変異の 62%が一 AT 塩基対での塩基転位であった。これらの知見とは対照的に、gpt 遺伝子を含む naked plasmid DNA をホルムアルデヒドで処理してから大腸菌に導入すると、突然変異の大部分はフレームシフトであることがわかった。

8.5 生殖毒性

妊娠 Sprague-Dawley ラットに 0、5.2、9.9、20、39 ppm(0、6.2、11.9、24.0、46.8 mg/m3)のホルムアルデヒドを妊娠 6 日目から 20 日目まで 6 時間/日で暴露すると、最高濃度群の母獣の有意な(P <0.01)体重減少および胎児の平均重量の 21%の低下以外は、同腹当たりの生存胎児、吸収、および着床部位あるいは胎児消失の平均数には影響しなかった；胸骨分節の欠損と胸椎の骨化遅延が最高濃度群の胎児で増加したが、これらの増加は統計学的に有意ではなく(P>0.05)、濃度依存性でもなかった(Saillenfait et al., 1989)。

同様に、妊娠 Sprague-Dawley ラットにおよそ 2、5、10 ppm(2.4、6、12 mg/m^3)のホルムアルデヒドを妊娠 6 日目から 15 日目まで 6 時間/日で暴露すると、最高濃度の母獣では体重増加が有意に(P< 0.05)減少したが、際立った奇形や骨格異常を示す胎児数への被験物質関連の影響はなかった； 5 ppm 以上に暴露された母獣からの胎児における恥骨と坐骨の骨化低下は、同腹児数の多さと胎児重量の低さに起因していた。黄体、着床部位、生存胎児、吸収の数など胚毒性の指標はホルムアルデヒド暴露によって影響を受けなかった(Martin, 1990)。

8.6 免疫系への影響と感作

15 ppm(18 mg/m^3)のホルムアルデヒドに暴露されたマウスでの 1 試験(Jakab, 1992)で細菌の肺での生存率の有意な(P< 0.05) 9%の増加、および 1 日当たり 40 または 80mg/kg 体重を 5 日/週で 4 週間経口投与されたマウスでの血清中の IgM 抗体価の統計学的に有意な(P≤ 0.05 または 0.01)低下(Vargová et al., 1993)以外は、ホルムアルデヒドに暴露されたラットまたはマウスで細胞性または液性の免疫反応に有害作用は一般に認められていない(Dean et al., 1984; Adams et al., 1987; Holmström et al., 1989b)。1～15 ppm(1.2～18 mg/m3)のホルムアルデヒド暴露を行った(これらの)試験(Dean et al., 1984; Adams et al., 1987; Holmstrom et al., 1989b)で検討されたエンドポイントは、脾臓または胸腺の重量、骨髄細胞密度、脾臓の B 細胞と T 細胞の割合、NK 細胞活性、リンパ球増殖、腹腔マクロファージの数、機能、成熟度、および抗体(IgG と IgM)の誘導を介した B 細胞の機能であった。

実験動物での試験結果は、ホルムアルデヒドは吸入されたアレルゲンへの感作を高める可能性があることを示している。オボアルブミンに感作された雌の BALB/c マウスの場合、IgE 抗オボアルブミン抗体の血清抗体価が、ホルムアルデヒドを 2.0 mg/m3 の濃度で 10 日連続日に 6 時間/日、あらかじめ暴露されたマウスでおよそ 3 倍増大した(Tarkowski & Gorski, 1995)。同様に、大気中のオボアルブミンに感作された雌の Dunkin-Hartley モルモットを 0.3 mg/m3 のホルムアルデヒドに暴露させると、気管支感作の有意な(P< 0.01)3

倍増、および血清中の抗オボアルブミン抗体の有意な(P<0.01)1.3 倍増をもたらした(Riedel et al., 1996)。

8.7 作用機序

ホルムアルデヒドがラットの気道で腫瘍を誘発する機序は十分に理解されているというわけではない。2 ppm(2.4 mg/m3)を超えるホルムアルデヒド濃度に急性暴露されたラットで、粘液線毛クリアランスの抑制が認められている(Morgan et al., 1986a)。ラットの鼻部組織におけるグルタチオン媒介のホルムアルデヒドの解毒は、4 ppm(4.8 mg/m3)を超える吸入暴露で飽和状態になるという証拠もある(Casanova & Heck, 1987)。このことは、このレベルを超えた暴露での DNA 蛋白架橋結合形成の非線形増加と相関している。

細胞毒性および突然変異から生じる鼻部上皮細胞の再生増殖の長期的増加は、DNA 蛋白架橋が腫瘍性のマーカーとして機能しているが、ホルムアルデヒドによって引き起こされるラットの鼻部腫瘍誘発に)寄与する可能性がある因子として確認されている。この仮説は、これら 3 つのエンドポイント(DNAータンパク架橋、細胞増殖の長期的増大、および腫瘍)の全てが一貫性のある非線形の用量ー反応相関を示していることと、これらの影響の発生率が鼻腔部位の全体にわたって一致していることに主として基づいている(表 8)。

上皮細胞毒性の結果としての細胞増殖の増大は腫瘍の進行に関するもっとも重要な決定因子である。ホルムアルデヒド暴露のがラットの呼吸上皮内の細胞増殖に及ぼす影響は、多数の短期、中期、および長期の試験で調べられている(Swenberg et al., 1983; Wilmer et al., 1987, 1989; Zwart et al., 1988; Reuzel et al., 1990; Monticello et al., 1991, 1996; Casanova et al., 1994)。鼻部上皮細胞の増殖の長期的増大は、暴露期間のいかんを問わず、≤2 ppm(≤2.4 mg/m3)では認められていない。ホルムアルデヒドに暴露されたラットで、鼻腔の気道上皮細胞の増殖増大は総投与量よりも暴露濃度に密接に関係していた(Swenberg et al., 1983)。増殖反応増大の相対的大きさは鼻腔内の特定部位に依存しており、必ずしも暴露期間の長さには直接関係していない(Swenberg et al., 1986; Monticello et al., 1991, 1996; Monticello & Morgan, 1994)。ホルムアルデヒドへの暴露による発がん反応の程度も、鼻腔の特定部位にある標的細胞集団の大きさに依存している(Monticello et al., 1996)。

しかしながら、その反応はホルムアルデヒドの発がん性(すなわち、ラットの鼻腫瘍誘発において)に関してもっとも重要な最初の接触部位でのゲノムとの相互作用である。ホルムアルデヒドで誘発される DNAータンパク架橋は、ラットの鼻部上皮(Casanova & Heck, 1987; Heck & Casanova, 1987; Casanova et al., 1989, 1994)、および吸入により暴露され

表８　ホルムアルデヒド暴露の細胞増殖、DNA－タンパク架橋、および腫瘍発生率への影響比較

ホルムアルデヒド濃度 mg/m3 (ppm)	細胞増殖 ([3H]thymidine-標識細胞／mm基底膜)a			DNA－タンパク架橋結合形成 (pmol [14C] ホルムアルデヒド結合／mgDNA)b		鼻部のがんの発生率[c]			
	前部外側鼻道	後部外側鼻道	前部中隔	「高腫瘍部位」	「低腫瘍部位」	全部位	前部外側鼻道	後部外側鼻道	前部中隔
0 (0)	10.11	7.69	6.58	0	0	0/90	0/90	0/90	0/90
0.84 (0.7)	10.53	7.82	8.04	5	5	0/90	0/90	0/90	0/90
2.4 (2)	9.83	11.24	12.74	8	8	0/96	0/96	0/96	0/96
7.2 (6)	15.68	9.96	4.15	30	10	1/90	1/90	0/90	0/90
12 (10)	76.79	15.29	30.01	–	–	20/90	12/90	2/90	0/90
18 (15)	93.22	59.52	75.71	150	60	69/147	17/147	9/147	8/147

[a] ホルムアルデヒドの提示濃度に6時間／日、5日／週で、3ヶ月間暴露された雄性F344ラットの鼻部上皮の3部位で測定された細胞増殖(Monticello et al., 1996)。

[b] ホルムアルデヒドの提示濃度に6時間／日、5日／週で、約12週間暴露された雄性F344ラットにおける鼻腔の2部位（呼吸粘膜）で測定されたDNA－タンパク架橋結合形成の程度；外側鼻道の全部が「高腫瘍部位」に指定された；「低腫瘍部位」は、鼻甲介と上顎甲介、後部外側壁、嗅覚部位を除く後部背側中隔、および鼻咽腔道の内側の様相を包括した(Casanova et al., 1994)。引用された文献におけるグラフ表示からデータを得た。

[c] ホルムアルデヒドの提示濃度に6時間／日、5日／週で、24ヶ月間暴露された雄性F344ラットにおける鼻腔全体または前部外側鼻道、後部外側鼻道、前部中隔内の鼻部腫瘍発生率(Monticello et al., 1996)。

たサルの気道上皮(Casanova et al., 1991)で認められている。DNA-タンパク架橋は、DNA複製エラーを起こさせて突然変異をもたらす可能性があるため、変異原性のマーカーであるとみなされる。ホルムアルデヒドの暴露反応関係は極めて非線形であり、反復暴露しても蓄積しないが、4 ppm(4.8 mg/m3)を超える濃度(表 8 も参照)では、DNA-タンパク架橋が急増する(Casanova et al., 1994)。また、ホルムアルデヒドは種々のヒトとラットの細胞型で DNA－タンパク架橋の形成をもたらしている(Saladino et al., 1985; Bermudez & Delehanty, 1986; Snyder & van Houten, 1986; Craft et al., 1987; Heck & Casanova, 1987; Cosma et al., 1988; Olin et al., 1996)。15 ppm(18 mg/m3)のホルムアルデヒドに最長 2 年間暴露されたラットで生じた扁平上皮がんの 11 例のうち 5 例で、p53 cDNA 配列における GC 塩基対で点突然変異があった(Recio et al., 1992)。

ヒトでの直接的証拠は欠けているが、吸入によってホルムアルデヒドに暴露されたサルでは上気道内で上皮細胞増殖(気道・嗅上皮)および DNA－タンパク架橋形成(中鼻甲介、側壁・中隔、および鼻咽頭)の増大が認められている(Monticello et al., 1989; Casanova et al., 1991)。同じレベルの暴露では、DNA-タンパク架橋量はラットの場合よりもサルの場合におよそ 1 桁低かった。ラットでは、DNA-タンパク架橋の累積形成量が短期および中期暴露で同等であったので、速やかな修復を示唆していた(Casanova et al., 1994)。ヒトの気管気管支の上皮細胞を生着させたラットの気管を胸腺欠損マウスに異種移植したモデル・システムを用いて、ホルムアルデヒドへの *in situ*(原位置)暴露後にヒトの上皮細胞増殖が増大することを Ura ら(1989)が報告している。

9. ヒトへの影響

9.1 症例報告と臨床研究

ホルムアルデヒドの急性吸入暴露後の死亡に関する報告は確認されなかった。口腔粘膜および胃腸粘膜を含む気管食道領域に沿った潰瘍形成と損傷が、ホルムアルデヒドを摂取した場合に認められている(Kochhar et al., 1986; Nishi et al., 1988; IPCS, 1989)。家庭用・身だしなみ用(および歯科用)の製品、衣服・織物、紙幣用紙、および治療・医療機器に存在するホルムアルデヒド(またはホルムアルデヒドを含有する樹脂)に起因する全身性(例えば、アナフィラキシー)反応あるいは非常に多くの局在性(例えば、接触性皮膚炎)アレルギー反応に関するいくつもの報告がある(Maurice et al., 1986; Feinman, 1988; Ebner & Kraft, 1991; Norton, 1991; Flyvholm & Menné, 1992; Fowler et al., 1992; Ross et al., 1992; Vincenzi et al., 1992; Bracamonte et al., 1995; El Sayed et al., 1995; Wantke et al., 1995)。

多くの臨床的研究で、0.25～3.0 ppm(0.30～3.6 mg/m3)のホルムアルデヒドに短時間暴露したボランティアが、おおむね軽度～中等度の眼、鼻、および咽喉の刺激を経験した(Andersen & Mølhave, 1983; Sauder et al., 1986, 1987; Schachter et al., 1986; Green et al., 1987, 1989; Witek et al., 1987; Kulle, 1993; Pazdrak et al., 1993) 。ボランティアを0.25 ppm(0.30 mg/m3)のホルムアルデヒドに暴露させると、鼻腔前部の粘液線毛クリアランスが低下した(Andersen & Mølhave, 1983)。実験的研究の結果に基づくと、健康人および喘息のある人で、最高 3.0 ppm(3.6 mg/m3)のホルムアルデヒドへの短時間(最長で 3 時間)の暴露は、肺機能に対して臨床的に有害な影響を有意に及ぼさなかったように見える(Day et al., 1984; Sauder et al., 1986, 1987; Schachter et al., 1986, 1987; Green et al., 1987; Witek et al., 1987; Harving et al., 1990)。

9.2 疫学研究

9.2.1 がん

ホルムアルデヒドと様々な器官のがんの考え得る関連性について、職業上暴露された集団での疫学的研究で広範囲に調べられている。実際に、病理学者と死体防腐処理者の専門家、および企業労働者に関する 30 件以上のコホート並びに症例対照研究がある。さらに、数人の著者が有効なデータのメタ解析を実施している。

最近の症例対照研究とコホート研究からの関連リスク測度を表 9 と表 10 にそれぞれに示した。

大部分の疫学的研究で、ホルムアルデヒドへの暴露と気道のがんの関連性が調べられている。しかしながら、いくつかの症例対照研究とコホート研究において、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、眼の黒色腫、脳、結合組織、膵臓、白血病、リンパ系、造血系、結腸のがんなど気道以外の種々のがんのリスクの増大が時折認められている。因みに、そのような発生率の増大は、散発的にしか報告されておらず、一貫したパターンはほとんどない。そのうえ、実験動物とヒトでの毒物動態学と代謝研究の結果は、吸入されたホルムアルデヒドのほとんどが上気道内に沈着することを示している。したがって、気道以外の部位でのこれらの腫瘍に対する入手できる証拠は、疫学的研究で認められた関連性に対する因果関係の従来の基準(一貫性、生物学的妥当性)を満たしていないので、本節の残りの部分は証拠の重みがもっとも大きい腫瘍―先ず鼻の腫瘍、次いで肺の腫瘍について記述する。

症例対照研究(表 9 を参照)で、全体的なリスクの増大は認められない(Vaughan et al.,

1986a)のに、鼻咽腔がんリスクの有意な増大(最大で 5.5 倍)が 4 件の調査のうちの 3 件において 10～25 年間の暴露または最高暴露カテゴリーの作業員の間で認められたが(Vaughan et al., 1986a; Roush et al., 1987; West et al., 1993)、表 9 で指摘されているように、これらの大部分の研究には限界があった。やはり限界があると考えられる追加調査において、鼻咽腔がんの発生率の増大はなかった(Olsen & Asnaes, 1986)。ホルムアルデヒドと鼻部扁平上皮がんの関連性が調べられた 3 件の調査中、2 件(Olsen & Asnaes, 1986; Hayes et al., 1990)では統計学的に有意ではない増大があり、他の 1 件(Luce et al., 1993)では全く増大はしなかったが、これらの調査の全てに限界(表 9 で指摘されているように)があった。ホルムアルデヒドへの暴露と鼻腔の腺がんの関連性を調べた唯一の調査で、木材粉塵の存在により悪化させられた有意ではない増大(Luce et al., 1993)があったが、木材粉塵による残差交絡の可能性を除外できなかった。

ホルムアルデヒドに職業上暴露される専門職や企業労働者の集団に関するコホート研究において、鼻咽腔がん増大リスクの説得力のある証拠はほとんどないが、全ての試験でのこの稀ながんの症例の総数が少ないこと(表 10 の全ての試験でおよそ 15 症例、一部重複がある)に留意しなければならない。解剖学者や遺体安置所作業員の小規模試験(Hayes et al., 1990)または企業労働者における比例発生率に関する調査でリスクは増大していなかった；しかしながら、後者の試験では、鼻腔のがんの場合の標準化比例発生率は高暴露の労働者で有意に上昇(3 倍)した。11,000 人の衣料品作業員のコホートでは、鼻腔のがんによる死亡数は(あまりにも)少なくて評価できないと考えられた(Stayner et al., 1988)。英国の 6 ヶ所の化学・プラスチック工場で雇用された 14,000 人の作業員のコホートで、そのコホートの 35%が>2 ppm(>2.4 mg/m3)に暴露され、1 例のみ(予測での 1.7 に対して)の鼻腔がんが認められた(Gardner et al., 1993)。米国の 10 ヶ所の工場で 1966 年以前に最初に雇用された 26,561 人の作業員に関する最大の企業コホート(コホートの 4%が 2 ppm [≥2.4 mg/m3]に暴露された)死亡率調査の結果は、ホルムアルデヒドへの職業上の暴露に関係した鼻咽腔がんに起因するおよそ 3 倍の超過死亡を示した(Blair et al., 1986)。しかしながら、その後の解析は、7 例の認められた死亡中 5 例は微粒子にも暴露しており；7 例中の 4 例はある特定の工場で起こったことを明らかにした(Blair et al., 1987; Collins et al., 1988; Marsh et al., 1996)。鼻咽腔がんに起因する 7 例の認められた死亡のうちの 3 例は 1 年未満の雇用者で起こっており(Collins et al., 1988)、ある特定の工場での 4 例の死亡は短期および長期の作業員の双方で等しく起こっていた(Marsh et al., 1996)。

大部分の症例対照研究で、肺がん発生率の増大はなかった(Bond et al., 1986; Gérin et al., 1989; Brownson et al., 1993; Andjelkovich et al., 1994)。暴露－反応を調べた単一の試験で、「長期－高濃度」の職業上の暴露に対する肺腺がん発生率の有意な増大はなかった；オッズ比は肺がんの場合よりも大であったが、この観察の基となる症例数は少なかっ

表9　症例対照研究からのリスク測度の要約

がん／調査対象集団	ホルムアルデヒド暴露	リスク測度 (95% CI)	参考文献（コメント）
中咽頭または 下咽頭 米国ワシントン州のSEERa集団	10年以上の職業性暴露 職業性暴露スコア[b]が20以上	OR = 1.3 (0.7-2.5) OR = 1.5 (0.7-3.0)	Vaughan et al., 1986a （国際がん研究機関の作業部会は、対象者の近親者と対照で実施されたインタビューの割合が異なったことがオッズ比に影響したかもしれないことを指摘した）
鼻咽頭 米国ワシントン州のSEER集団	暴露スコアが20以上	OR = 2.1 (0.6-7.8)	Vaughan et al., 1986a （国際がん研究機関の作業部会は、対象者の近親者と対照で実施されたインタビューの割合が異なったことがオッズ比に影響したかもしれないことを指摘した）
鼻咽頭 米国ワシントン州のSEER集団	住環境下における暴露＞10年 住環境下における暴露＜10年	OR = 5.5 (1.6-19.4) OR = 2.1 (0.7-6.6)	Vaughan et al., 1986b （国際がん研究機関の作業部会は、移動住宅居住者は暴露調査の対象としてあまりよくない代表と考えた）
鼻部扁平上皮がん オランダの病院	「なんらかの」職業性暴露；アセスメントA 「なんらかの」職業性暴露；アセスメントB	OR = 3.0 (1.3-6.4)[f] OR = 1.9 (1.0-3.6)[f]	Hayes et al., 1986 （国際がん研究機関の作業部会は、近親者と対照ではインタビューされた割合が違い、近親者は電話インタビューがなされておらず、対照では10％であったことを指摘。差はあるものの、暴露アセスメントA とBd はともに陽性であると指摘した）
鼻腔／副鼻腔の扁平上皮がん デンマークのがん登録	木材粉塵への暴露がない職業性暴露	OR = 2.0 (0.7-5.9)	Olson & Asnaes, 1986 （国際がん研究機関の作業部会は、腺がんの場合に木材粉塵による交絡に対する不完全な調整を指摘し；木材粉塵との明瞭な関係がないため、扁平上皮がんは影響されないと感じた） （少数の症例）
鼻咽頭 コネチカット州がん登録、米国	最高の潜在暴露カテゴリー 最高の潜在暴露カテゴリーおよび68歳以上で死亡	OR = 2.3 (0.9-6.0) OR = 4.0 (1.3-12)	Roush et al., 1987
口腔／中咽頭 イタリアのトリノ市の集団	「なんらかの」職業性暴露 「推定または明確な」職業性暴露	OR = 1.6 (0.9-2.8) OR = 1.8 (0.6-5.5)	Merletti et al., 1991
喉頭 米国ワシントン州のSEER集団	「高濃度」職業性暴露 10年以上の職業性暴露 職業性暴露スコア[b]が20以上	OR = 2.0 (0.2-19.5) OR = 1.3 (0.6-3.1) OR = 1.3 (0.5-3.3)	Wortley et al., 1992
鼻腔／副鼻腔（扁平上皮がん） フランスの集団	おそらくホルムアルデヒドに暴露された男性 暴露期間が下記の男性 最初の暴露から20年以下 最初の暴露から20年を超える	OR = 0.96 (0.38-2.42) OR = 1.09 (0.48-2.50) OR = 0.76 (0.29-2.01)	Luce et al., 1993 （国際がん研究機関の作業部会は、木材粉塵への暴露による残差交絡の可能性を指摘
鼻咽頭 フィリピンの病院	暴露が15年未満 最初の暴露から25年を超える 最初の暴露時の年齢が25歳未満	OR = 2.7 (1.1-6.6) OR = 2.9 (1.1-7.6) OR = 2.7 (1.1-6.6)	West et al., 1993 （国際がん研究機関の作業部会は、鼻咽腔がんとの強い関連性が以前に認められたエプスタイン・バーウイルス抗体の存在に対する対照がないことを指摘した）
肺 米国テキサス州の化学作業員のネステッドコホート	おそらく職業性暴露	OR = 0.62 (0.29-1.36)	Bond et al., 1986

表9 続き

がん／調査対象集団	ホルムアルデヒド暴露	リスク測度 (95% CI)	参考文献（コメント）
肺 カナダのケベック州モントリオール市の集団	「長期 - 高濃度」職業性暴露 （がん対照／ 集団対照）	 OR = 1.5 (0.8-2.8)[f] OR = 1.0 (0.4-2.4)	Gérin et al., 1989
肺（腺がん） カナダのケベック州モントリオール市の集団	「長期 - 高濃度」職業性暴露 （がん対照／ 集団対照）	 OR = 2.3 (0.9-6.0)[f] OR = 2.2 (0.7-7.6)	Gérin et al., 1989
呼吸器系のがん フィンランドの木工作業員のネステッドコホート	最低10年の誘導期間を伴わない、3.6 mg/m^3-月間以上の累積暴 最低10年の誘導期間を伴う、3.6 mg/m3-月間以上の累積暴露 木材粉塵中のホルムアルデヒドへの暴露	OR = 0.69 (0.21-2.24)[f] OR = 0.89 (0.26-3.0)[f] OR = 1.19 (0.31-4.56)[f]	Partanen et al., 1990 （国際がん研究機関の作業部会は、有意義な解析のためには肺以外の部位でのがんはあまりにも少ないことを指摘した）
肺 米国ミズーリ州の集団	暴露されているかも知れない非喫煙者	OR = 0.9 (0.2-3.3)	Brownson et al., 1993
肺 米国の自動鋳造作業員のネステッドコホート	次の潜伏期間を伴った職業性暴露 0年 10年 15年 20年	OR = 1.31 (0.93-1.85) OR = 1.04 (0.71-1.52) OR = 0.98 (0.65-1.47) OR = 0.99 (0.60-1.62)	Andjelkovich et al., 1994
多発性骨髄腫 米国におけるがん予防（件）研究の追跡調査での偶発的症例	おそらく暴露された	OR = 1.8 (0.6-5.7)	Boffetta et al., 1989
多発性骨髄腫 デンマークのがん登録	おそらく職業性暴露の男性 おそらく職業性暴露の女性	OR = 1.1 (0.7-1.6) OR = 1.6 (0.4-5.3)	Heineman et al., 1992; Pottern et al., 1992
非ホジキンリンパ腫 米国のアイオワ州健康登録	「低い程度」の暴露の可能性がある 「高い程度」の暴露の可能性がある	OR = 1.2 (0.9-1.7) OR = 1.3 (0.5-3.8)	Blair et al., 1993
眼の黒色腫 米国のカリフォルニア大学サンフランシスコ眼腫瘍部で診断または治療された症例	ホルムアルデヒドへの「繰り返し」暴露	OR = 2.9 (1.2-7.0)	Holly et al., 1996

a SEER =米国国立がん研究所の監視疫学遠隔成績プログラム(Surveillance, Epidemiology and End Results programme of the US National Cancer Institute)

b 各仕事に対する推定ホルムアルデヒド暴露レベルと一致する重みづけを付して、各仕事で過ごされた年数の加重和

c カッコ内のデータは90%信頼区間を表す。

d ホルムアルデヒドへの暴露の2つの独立した評価で、アセスメントAおよびアセスメントBと呼ばれている。

表10　コホート研究からのリスク測度の一覧

暴露されたコホート	がん	リスク測度[a]	参考文献（コメント）
男性の解剖学者	脳 白血病 「他のリンパ組織」 鼻腔および副鼻腔 喉頭 肺	SMR = 270 (130-500): *10* SMR = 150 (70-270): *10* SMR = 200 (70-440): *6* SMR = 0 (0-720): *0* SMR = 30 (0-200): *1* SMR = 30 (1-50): *12*	Stroup et al., 1986 （おそらく他の物質にも暴露；暴露に関する定量的データがない）
男性の研磨剤製造作業員	多発性骨髄腫 リンパ腫 膵臓 肺	SIR = 4 (0.5-14): *2* SIR = 2 (0.2-7.2): *2* SIR = 1.8 (0.2-6.6): *2* SIR = 0.57 (0.1-2.1): *2*	Edling et al., 1987 （それぞれ僅かに2症例に基づいた増加）
衣料品製造作業員	口腔 結合組織 気管、気管支、および肺 咽頭	SMR = 343 (118-786)[b]: *4* SMR = 364 (123-825)[b]: *4* SMR = 114 (86-149)[b]: *39* SMR = 111 (20-359)[b]: *2*	Stayner et al., 1988
樹脂製造作業員	消化管 胃 肝 肺	SMR = 134 ($P > 0.05$): *11* SMR = 164 ($P > 0.05$): *5* SMR = 244 ($P > 0.05$): *2* SMR = 69: *6*	Bertazzi et al., 1989 （主に低濃度に暴露された小さなコホート；ほとんど死亡はない）
男性の病理学者	口腔および咽頭 呼吸器系 下咽頭 膵臓 白血病	SMR = 52 (28-89): *13* SMR = 56 (44-77): *77* SMR = 470 (97-1340): *3* SMR = 140 (104-188): *47* SMR = 168 (114-238): *31*	Matanoski, 1989
男性の遺体安置所作業員	口腔および咽頭 鼻咽頭 リンパおよび造血系 結腸 気管、気管支、および肺	PMR = 120 (81-171): *30* PMR = 216 (59-554): *4* PMR = 139 (115-167): *115* PMR = 127 (104-153): *111* PMR = 94.9: *308*	Hayes et al., 1990
1965 年以前に雇用された男性の化学工場作業員	肺 口腔 咽頭	SMR = 123 (110-136): *348* SMR = 137 (28-141): *3* SMR = 147 (59-303): *7*	Gardner et al., 1993 （>2 ppm [>2.4 mg/m³]に暴露されたコホートの35%）
ある特定の工場で>2 ppm (>2.4 mg/m³)に暴露された作業員	肺	SMR = 126 (107-147): *165*	Gardner et al., 1993
男性の企業労働者	鼻腔 鼻咽頭 肺 喉頭 口腔および咽頭	SPIR = 2.3 (1.3-4.0): *13* SPIR = 1.3 (0.3-3.2): *4* SPIR = 1.0 (0.9-1.1): *410* SPIR = 0.9 (0.6-1.2): *32* SPIR = 1.1 (0.7-1.7): *23*	Hansen & Olsen, 1995
ベースラインレベルを超過して暴露された男性の企業労働者	鼻腔	SPIR = 3.0 (1.4-5.7): *9*	Hansen & Olsen, 1995
男性の自動車製造作業員	口腔および咽頭 気管、気管支、および肺	SMR = 131 (48-266): *6* SMR = 120 (89-158): *51*	Andjelkovich et al., 1995 （>1.5 ppm [>1.8 mg/m³]に暴露されたコホートの25%）
≥0.1 ppmのホルムアルデヒドに暴露された白人の男性企業労働者	鼻咽頭	SMR = 270 ($P < 0.05$): *6*	Blair et al., 1986 （≥2 ppm [≥2.4 mg/m³]に暴露されたコホートの4%）
次の累積暴露を有する白人の男性企業労働者： 0 ppm-年 <0.5 ppm-年 0.51-5.5 ppm-年 >5.5 ppm-年	鼻咽頭	 SMR = 530: *1* SMR = 271 ($P > 0.05$): *2* SMR = 256 ($P > 0.05$): *2* SMR = 433 ($P > 0.05$): *2*	Blair et al., 1986 （≥2 ppm [≥2.4 mg/m³]に暴露されたコホートの4%）

表 10 続き

微粒子に混合暴露された白人の男性企業労働者で次のホルムアルデヒドの累積暴露を有する： 0 ppm-年 <0.5 ppm-年 0.5-<5.5 ppm-年 ≥5.5 ppm-年	鼻咽頭	 SMR = 0: *0* SMR = 192: *1* SMR = 403: *2* SMR = 746: *2*	Blair et al., 1987
白人の男性企業労働者： <1 年間の暴露 ≥1 年間の暴露 ある工場で微粒子に暴露された	鼻咽頭	 SMR = 517 (P 0.05): *3* SMR = 218 ($P > 0.05$): *3* SMR = 1031 ($P \leq 0.01$): *4*	Collins et al., 1988
1947～1956 年の間に雇われ、ある特定の工場で雇用された白人の男性労働者： <1 年 ≥1 年	鼻咽頭	 SMR = 768 ($P > 0.05$): *2* SMR = 1049 ($P < 0.05$): *2*	Marsh et al., 1996
≥0.1 ppmのホルムアルデヒドに暴露された白人の男性企業労働者	肺	SMR = 111 (96-127): *210*	Blair et al., 1986 (≥2 ppm [≥2.4 mg/m³]に暴露されたコホートの4%)
最初の暴露以来、≥20 年暴露の白人の男性企業労働者	肺	SMR = 132 ($P \leq 0.05$): *151*	Blair et al., 1986 (≥2 ppm [≥2.4 mg/m³]に暴露されたコホートの4%)
次の累積暴露を有する白人の男性企業労働者： 0 ppm-年 ≤0.5 ppm-年 0.51-5.5 ppm-年 >5.5 ppm-年	肺	 SMR = 68 (37-113): *14* SMR = 122 (98-150): *88* SMR = 100 (80-124): *86* SMR = 111 (85-143): *62*	Blair et al., 1986 (≥2 ppm [≥2.4 mg/m³]に暴露されたコホートの4%)
ホルムアルデヒドと他の物質に暴露された企業コホートにおける賃金労働者の白人男性	肺	SMR = 140 ($P \leq 0.05$): *124*	Blair et al., 1990a
ホルムアルデヒドに暴露された企業コホートにおける賃金労働者の白人男性	肺	SMR = 100 ($P > 0.05$): *88*	Blair et al., 1990a
65 歳未満の企業コホートで次の累積暴露を有する： <0.1 ppm-年 0.1-0.5 ppm-年 0.5-2.0 ppm-年 >2.0 ppm-年	肺	 RR = 1.0 RR = 1.47 (1.03-2.12)[b] RR = 1.08 (0.67-1.70)[b] RR = 1.83 (1.09-3.08)[b]	Sterling & Weinkam, 1994
65 歳未満の企業コホートにおける男性で次の累積暴露を有する： <0.1 ppm-年 0.1-0.5 ppm-年 0.5-2.0 ppm-年 >2.0 ppm-年	肺	 RR = 1.0 RR = 1.50 (1.03-2.19)[b] RR = 1.18 (0.73-1.90)[b] RR = 1.94 (1.13-3.34)[b]	Sterling & Weinkam, 1994
累積暴露が>2 ppm-年で次の暴露期間を有する企業コホートにおける白人の賃金労働者の男性： <1 年 1-<5 年 5-<10 年 >10 年	肺	 SMR = 0: *0* SMR = 110 ($P > 0.05$): *9* SMR = 280 ($P < 0.05$): *17* SMR = 100 ($P > 0.05$): *10*	Blair & Stewart, 1994

表 10 続き

ある特定の工場で以下の期間雇用された白人の男性労働者： <1 年 ≥1 年	肺	 SMR = 134 ($P < 0.05$): *63* SMR = 119 ($P > 0.05$): *50*	Marsh et al., 1996 (>0.7 ppm [>0.84 mg/m³]に 25%が暴露された)
次の累積暴露を有する企業コホートにおける白人の男性 0 ppm-年 0.05-0.5 ppm-年 0.51-5.5 ppm-年 >5.5 ppm-年	肺	 RR = 1.00 RR = 1.46 (0.81-2.61) RR = 1.27 (0.72-2.26) RR = 1.38 (0.77-2.48)	Callas et al., 1996

[a] 別途記載のない限り、カッコ内の値は 95%信頼区間または統計学的有意水準である。リスク測度の基準は引用された参考文献で報告された書式で示している。イタリック体の数字は、引用された参考文献で特定されている場合の認められた死亡または症例の数である。略語は以下の通りである。
SMR =標準化死亡比 standardized mortality ratio
SIR =標準化発生比 standardized incidence ratio
PMR =比例死亡率 proportionate mortality ratio
SPIR =標準化比例発生率 standardized proportionate incidence ratio
RR =相対危険率 relative risk

[b] カッコ内の値は 90%信頼区間を表す。

た(Gérin et al., 1989)。潜伏期間と相対危険率(RR)の関連性はなかった(Andjelkovich et al., 1994)。暴露反応関係に関するもっとも広範囲の調査で、潜伏期間によって分割された作業員で肺がんの増加はなかったが、木材粉塵に混合暴露された作業員の場合に統計学的に有意ではない増大があった。「全ての呼吸器系のがん」に対するリスクは、1 つのカテゴリーを除いて、レベル、期間、累積暴露、ピークレベルに達するまでの反復暴露の期間、塵埃媒介性のホルムアルデヒドへの暴露期間によって統計学的に有意な上昇はみられなかった(Partanen et al., 1990)。

職業暴露を受ける専門職と企業労働者に関するより小規模のコホート研究(表 10)では、気管、気管支、または肺(Hayes et al., 1990; Andjelkovich et al., 1995)、頬粘膜または咽頭(Matanoski, 1989; Hayes et al., 1990; Andjelkovich et al., 1995)、肺(Stroup et al., 1986; Bertazzi et al., 1989; Hansen & Olsen, 1995)、呼吸器系(Matanoski, 1989)のがんの有意な過剰はない。11,000 人の衣料品作業員のコホートでは、気管、気管支、肺、頬粘膜、または咽頭のがんの増加はなかった(Stayner et al., 1988)。英国の 6 ヶ所の化学・プラスチック工場で雇用された 14,000 人の作業員(のコホートで、そのコホート)の 35%が >2 ppm(>2.4 mg/m3)に暴露されたのであるが、統計学的に有意ではない肺がんの過剰(同地域の住民の発症率に比較して)が 1965 年以前に最初に雇用された作業員に見られた。個々の工場で雇用されたグループの間で、肺がんの標準化死亡比は、ある工場での「高度に暴露された」サブグループでのみ有意に増大した。しかしながら、雇用年数または累積暴露との有意な関係はなかった(Gardner et al., 1993)。このコホートには、頬粘膜や咽頭のがん発生率の過剰はなかった。

米国の 10 ヶ所の工場で 1966 年以前に最初に雇用された 26,561 人の作業員に関する最

大の産業コホート死亡率調査(コホートの 4%が≥2 ppm [≥2.4 mg/m3]に暴露)の結果において、Blair ら(1986)は、最初の暴露から 20 年経過している白人男性産業労働者のサブコホートで肺がんに起因する僅かではあるが有意な(1.3 倍の)超過死亡を認めた。しかしながら、この産業グループ内の多数の追跡調査の結果は、他の物質が存在する場合を除いて、暴露反応関係に関する追加(すなわち、蓄積、平均、ピーク、期間、強度)証拠をほとんど提供していない(Blair et al., 1986, 1990a; Marsh et al., 1992, 1996; Blair & Stewart, 1994; Callas et al., 1996)。

1975～1991 年に発表された疫学的研究からのデータのメタ解析が Blair ら(1990b) および Partanen(1993) によって実施された。Blair ら(1990b)が鼻腔がんの累積相対危険率はホルムアルデヒドへの低(RR = 0.8)または高(RR = 1.1)暴露では有意に増大しないことを示したのに対して、Partanen(1993)はホルムアルデヒドへの大量暴露で副鼻腔がんの累積相対危険率が有意に増大(すなわち、RR = 1.75)すると報告した。両者のメタ解析において、ホルムアルデヒドへの暴露のもっとも高いカテゴリーで鼻咽腔がんの累積相対危険率の有意な増大(2.1～2.74 まで及ぶ)があった；低または低－中暴露のカテゴリーでは、鼻咽腔がんの累積相対危険率が 1.10～1.59 であった(Blair et al., 1990b; Partanen, 1993)。Blair ら(1990b)および Partanen(1993)における暴露－反応の解析は、鼻咽腔がんのリスク増大が認められた 3 件および 5 件の研究にそれぞれ基づくものである。

両者のメタ解析はホルムアルデヒドに暴露する専門職の間での肺がんのリスク増大を明らかにしなかったが、産業労働者の間での肺がんの累積相対危険率は、高暴露(RR = 1.0)または相当大量の暴露(RR = 1.1)に比べ)、低および低～中等度暴露(両者共に RR = 1.2)の場合に僅かに(しかし有意に)増大した(Blair et al., 1990b; Partanen, 1993)。

さらに最近では、Collins ら(1997)が、1975～1995 年に公表された症例対照およびコホート研究からのデータのメタ解析に基づき、ホルムアルデヒドへの潜在的暴露に関係した鼻部、鼻咽腔、および肺がんによる死亡の累積相対危険率を割り出した。鼻部がんに関しては、コホート研究および症例対照研究に基づくと、累積相対危険率(メタ RR と命名される)はそれぞれ 0.3(95%信頼区間[CI]=0.1～0.9)と 1.8(95%CI=1.4～2.3)であった。Blair ら(1990b)と Partanen(1993)の知見とは対照的に、Collins ら(1997)はホルムアルデヒド暴露に関連する鼻咽腔がんのリスク増大の証拠はないと結論した。結果が異なる原因は、結果が陰性であった最近の追加研究(特に、Gardner et al., 1993)を含めたことと、期待率の過少報告を修正したためであった。また、著者らが暴露－反応の以前の解析が疑わしいとみなしたのは、1 件のコホート研究のみを重点的に取り扱っており、さらに症例対照研究の数量化できてない中/高レベル暴露群が 1 件の陽性コホート研究の数量化された最高の暴露群と結合されていることによる。暴露－反応の解析は Collins ら(1997)によって実施

されなかったが、症例対照データは低暴露コホートデータと結合されるべきであると考えた。産業労働者、病理学者、および死体防腐処理者に関するコホート調査のこれらの結果に基づくと、肺がんの相対危険率はそれぞれ 1.1(95% CI=1.0～1.2)、0.5(95% CI=0.4～0.6)、および 1.0(95% CI=0.9～1.1)であった；症例対照研究から得られた肺がんの相対危険率は 0.8(95%CI=0.7～0.9)であった。

9.2.2 遺伝毒性

職業的にホルムアルデヒドへの暴露を受けた人達に関するいくつかの調査で、小核を有する口腔細胞または鼻粘膜細胞の発生率の増大が報告されている(Ballarin et al., 1992; Suruda et al., 1993; Kitaeva et al., 1996; Titenko-Holland et al., 1996; Ying et al., 1997)。ホルムアルデヒド蒸気に暴露された人達の末梢血リンパ球における遺伝的影響(すなわち、染色体異常、姉妹染色分体交換)の証拠も数件の研究で報告されているが(Suskov & Sazonova, 1982; Bauchinger & Schmid, 1985; Yager et al., 1986; Dobiáš et al., 1988, 1989; Kitaeva et al., 1996)、他の研究(Fleig et al., 1982; Thomson et al., 1984; Vasudeva & Anand, 1996; Zhitkovich et al., 1996) では報告されていない。入手可能なデータは、複合暴露の寄与を排除できないが、最初の接触部位での影響の有力な証拠と全身的影響の疑わしい証拠がある弱い陽性反応パターンで一致している。

9.2.3 呼吸器の刺激性と機能

職業的および非職業的環境の双方でホルムアルデヒド(および他の化合物)へ暴露された集団の研究で、呼吸器刺激性の症状と肺機能への影響が調べられている。

暴露を一人ひとりについて観察した調査では、樹脂加工繊維ガラス(Kilburn et al., 1985a)、化学物質、および家具・木製品(Alexandersson & Hedenstierna, 1988, 1989; Holmström & Wilhelmsson, 1988; Malaka & Kodama, 1990)の製造で暴露された作業員、あるいは葬儀サービス企業での雇用(Holness & Nethercott, 1989)によって暴露された作業員は、種々の非暴露対照群に比べて、眼と気道の刺激を主とする症状が現れる比率が高かった。しかしながら、暴露作業員の数(38～84)が少ないため、これら大部分の研究の暴露－反応を有意義に調べることはできなかった。暴露反応関係を検討した 1 件の調査(Horvath et al., 1988)で、ホルムアルデヒドは眼、鼻、および咽喉の刺激症状、痰、咳、および胸部の病訴に関する統計学的に有意な判断材料であった。これらの研究における作業員の平均暴露濃度は 0.17 ppm(0.20 mg/m3)以上であった。

職業上暴露された集団の肺機能に及ぼす影響調査の結果は若干矛盾している。肺機能パ

ラメータ(例えば、努力肺活量、努力呼気肺活量、努力呼気流速度)の最大で 12%のシフト前の減少(慢性的な職業上の暴露を暗示していると考えられる)が、化学物質、家具、およびベニヤ板を扱う作業員に関する多くの小規模研究で報告された(Alexandersson & Hedenstierna, 1988, 1989; Holmström & Wilhelmsson, 1988; Malaka & Kodama, 1990; Herbert et al., 1994)。一般に、肺機能へのこれらの影響は交代制勤務の間は小さくて一過性であり、数ヵ年に及ぶ累積影響はあるが、これは暴露がなくなれば比較的短期間(例えば、4 週間)後に元に戻る；これは喫煙者に比べて非喫煙者でより明白であった(Alexandersson & Hedenstierna, 1989)。これらの調査のサブセット(すなわち、Malaka & Kodama, 1990 の調査のみを除き)では暴露が一人一人に対してモニターされていて、作業員は平均濃度 0.3 ppm(0.36 mg/m3)以上のホルムアルデヒドに暴露していた。ホルムアルデヒドへの暴露と肺機能の低下の間の用量反応関係を調べた唯一の調査では、相関が認められた(Alexandersson & Hedenstierna, 1989)。しかしながら、木製品(ホルムアルデヒドの暴露(量)と相関する交代勤務後も残る影響、プレシフトの影響は相関していない)(Horvath et al., 1988)や樹脂(Nunn et al., 1990)の製造、あるいは葬儀サービス企業(Holness & Nethercott, 1989)での雇用を介してホルムアルデヒドに暴露された多数の作業員(84～254)に関する研究では、肺機能低下の証拠は認められなかった。これらの作業員群の平均暴露濃度は>2 ppm(>2.4 mg/m3)であった。

米国ミネソタ州の住居調査で、居住者間での鼻・咽喉刺激の罹患率は、0.1 ppm(0.12 mg/m3)未満への暴露の場合は低かったが、0.3 ppm(0.36 mg/m3)を超えるレベルでは無視できない値であった(Ritchie & Lehnen, 1987)。この研究はホルムアルデヒドの実測レベルと、397 のトレーラーハウスおよび 494 の在来型住宅におけるほぼ 2,000 人の居住者の報告症状の関係を解析している。同時に 2 室で採取された試料中のホルムアルデヒドの分析が行われ、2 試料の平均値に基づき、「低」(<0.1 ppm [<0.12 mg/m3])、「中」(0.1～0.3 ppm [0.12～0.36 mg/m3])、および「高」(>0.3 ppm [>0.36 mg/m3])と分類された。回答者(モニタリング結果を知らない)の各々は、健康影響に対する 4 種の従属変数(眼の刺激、鼻/咽喉の刺激、頭痛、および皮膚発疹に対する有/無)と 4 種の潜在的説明変数(年齢、性別、喫煙状態、およびホルムアルデヒドに対する低・中・高の暴露)によって分類された。全(症)例で、ホルムアルデヒドの影響は、0.3 ppm(0.36 mg/m3)未満よりも、0.3 ppm(0.36 mg/m3)を超える濃度でかなり甚大であった。眼刺激の報告がもっとも頻繁であり、鼻/咽喉の刺激、頭痛、および皮膚発疹と続いた。0.3 ppm(0.36 mg/m3)を超える濃度で眼、鼻、咽喉の刺激または頭痛を報告する集団の割合は高い(71～99%)のに、0.1 ppm(0.12 mg/m3)よりも低いとそれらの報告の割合は低かった(眼刺激の場合が 1～2%、鼻または咽喉の刺激の場合が 0～11%、頭痛の場合が 2～10%)。皮膚発疹の罹患率は、>0.3 ppm(>0.36 mg/m3)では 5～44%、<0.1 ppm(<0.12 mg/m3)では 0～3%であった。

ホルムアルデヒドの濃度が比較的低い住居環境における小児の肺機能に及ぼす影響には事前徴候があって、そのさらに詳しい研究が必要とされている。自己記入問診票で示された症状(慢性の咳と痰、喘鳴、息切れ発作)の増加はなかったが、家庭で 60～140 ppb(72～168 μg/m^3)濃度に暴露された 6～15 歳の 298 人の小児では、医師によって報告された慢性の気管支炎または喘息の罹患率が増加上昇し、特に、ETS にも暴露された小児の間で著明であった(Krzyzanowski et al., 1990)。屋内濃度を<40 ppb(<48 μg/m^3)、41～60 ppb(48～72 μg/m^3)、および >60 ppb(>72 μg/m^3)の 3 群にわけた下位区分に基づく暴露と反応の間に関連性があったが、中および最高暴露群の集団の割合は小さかった(それぞれ、<10%と<4%)。ホルムアルデヒドへの暴露は、台所、主要な生活の場、および各被験者の寝室の 2 回に及ぶ 1 週間モニタリングに基づいて特定された。問診に応じるとき、回答者がモニタリングの結果に盲検的であったかどうかについては示されていなかった。最大呼気流速度(PEFR)のレベルも暴露に伴って直線的に減少し、60 ppb(72 μg/m^3)での減少は非暴露小児の PEFR のレベルの 22%に相当している；この値は高々30 ppb(36 μg/m^3)のレベル時での 10%であった。より大きな標本である 613 人の成人での影響はそれほど明らかではなく、症状や呼吸器疾患の増加は起こらず、そして午前中のみで、かつおもに喫煙者での PEFR の僅かな一過性の低下(その有意性は不明)があった。成人での暴露-反応解析の結果は提示されなかった。

UFFI を使用している家の 1,726 人の居住者および対照の家の 720 人の居住者に関する調査で、健康問診、および肺機能、鼻気道抵抗、嗅覚、鼻腔面細胞診に関する一連の客観的検査が実施された(Broder et al., 1988)。この集団の年齢層分布は、16 歳以上、10 歳未満、10～15 歳がそれぞれ 80%、10%、10%であった；問診は 10 歳未満の小児のみ完了した。ホルムアルデヒドのモニタリングは、これらの居住者の家で 2 日間連続して(そのうちの 1 日は居住者が検査を受けた日)居間、全ての寝室、および庭で行われた。解析により、主として 0.12 ppm(0.14 mg/m3)を超えるホルムアルデヒド値で症状の発生率の増大があったが、これらの影響に関連する UFFI とホルムアルデヒドの相互作用の証拠があった。UFFI を除去させる意向がある UFFI 使用者での鼻部上皮の扁平上皮化生の微増を除き、検討されたその他のパラメータへの影響はなかった。UFFI の家のホルムアルデヒドの中央値の濃度は 0.038 ppm(0.046 mg/m3)(最大、0.227 ppm [0.272 mg/m3])であった；対照の家で、対応する値は 0.031 ppm(0.037 mg/m3)(最大、0.112 ppm [0.134 mg/m3])であった。とりわけ UFFI の家の居住者の健康不具合報告は汚染修復後に有意に減少したが、ホルムアルデヒドのレベルは変わらなかった。

9.2.4 免疫系への影響

免疫系に及ぼすホルムアルデヒド暴露の影響に関する疫学的研究は、おもにアレルギー

反応に焦点を合わせている(reviewed in Feinman, 1988; Bardana & Montanaro, 1991; Stenton & Hendrick, 1994)。全身あるいは局所のアレルギー反応の症例報告は様々な製品に存在するホルムアルデヒドに起因している。ホルムアルデヒドは気道に対する刺激物であり、そしてホルムアルデヒド吸入後の気管支喘息の発症は免疫学的機序によるものであることを数件の報告が示している。個々人の固有の特性と同様に暴露の具体的条件は、ホルムアルデヒドへの吸入暴露が免疫介在性の肺機能への有害作用をもたらすか否かを決定付けるおそらく重要な要因である。ホルムアルデヒドへの皮膚暴露から生じる免疫性の作用(例えば、接触性皮膚炎)はより明確にされている。過敏な人達での接触性皮膚炎を誘起させるホルムアルデヒドの濃度は 30mg/L 程度である。北アメリカで実施された調査結果に基づくと、接触性皮膚炎を呈している患者の 10%未満はホルムアルデヒドに対して免疫学的に過敏である可能性がある。

9.2.5　その他の影響

職業上ホルムアルデヒド蒸気に暴露された作業員の鼻部上皮内の組織病理学的な変化が調査された(Berke, 1987; Edling et al., 1988; Holmström et al., 1989c; Boysen et al., 1990; Ballarin et al., 1992)。

これらの研究のうちのもっとも限定的な 1 件(Berke, 1987)を除いた全ての研究で、鼻部上皮化生の罹患率が、主として職業上ホルムアルデヒドに暴露された集団で、年齢を一致させた対照集団と比較して増大していた；時折、異形成変化もホルムアルデヒドに暴露されたこれらの集団で報告されていた。これらの研究のうちもっとも広範囲で、かつ、個人・地域抽出に基づく個別の暴露推定値があった唯一の研究(Holmström et al., 1989c)において、平均組織学的スコアがおもにホルムアルデヒドに暴露(平均 0.25 ppm、標準偏差 0.13 ppm[平均 0.30 mg/m3、標準偏差 0.16 mg/m3])された 70 人の作業員では 36 人の非暴露の対照に比べて増加していた。交絡因子が調べられたが、その影響は明らかではなかった。例えば、Holmström ら(1989c)によるもっとも広範な研究では、木材粉塵－ホルムアルデヒドへの暴露についても調べられた集団での変化は有意ではなかった。Edling ら(1988)は、ホルムアルデヒドと木材粉塵の双方に暴露された作業員の平均組織学的スコアを、ホルムアルデヒドのみに暴露された作業員の(平均組織学的)スコアと比較して違いを認めなかった。木材粉塵－ホルムアルデヒドへの暴露を調べた症例において、暴露期間と組織学的スコアの関係はなかったが、これはサブグループの数が少なかったことに起因しているかもしれない(Edling et al., 1988)。

したがって、入手可能なデータは、ホルムアルデヒドが鼻部のこれらの組織病理学的病変誘発の主因であるという仮説と矛盾しない。しかしながら、例えば暴露反応関係につい

て適切な研究が可能ではない比較的小さな作業員集団に関する限られた数の研究であったために、因果関係の証拠の重み(weight of evidence)は弱い。

疫学的研究に基づくと、ホルムアルデヒドに対する母親の暴露(Hemminki et al., 1985; John et al., 1994; Taskinen et al., 1994)または父親の暴露(Lindbohm et al., 1991)が自然流産のリスクの増加に関連しているという明らかな証拠はない。[3]

ホルムアルデヒドが職業上暴露された集団で神経毒性を示すという説得力のある証拠はほとんどないが、不眠症、集中力欠如、物忘れ、および気分・平衡の変容の他に、同じ研究者による症例報告および横断的調査での食欲不振のような神経行動学的障害の発症における作用物質として関係しているとみなされている(Kilburn et al., 1985a,b, 1987, 1989; Kilburn & Warshaw, 1992; Kilburn, 1994)。しかしながら、自己報告による症状(総合して解析された行動、神経、および皮膚の症状の頻度)の増加、あるいは神経行動学的機能のより客観的な測度への報告された影響は、おもに組織学的検査の作業を行う者に限られていた。この群におけるホルムアルデヒドによる影響の特定は複合暴露によって複雑になっている；実際、少数の組織学的検査室での標本抽出と解析が、作業員がおそらく暴露されたであろう広い範囲の濃度のホルムアルデヒド、キシレン、クロロホルム、およびトルエンを確認した。さらに、ホルムアルデヒドへの暴露と溶剤類への暴露との区別は作業員自身が種々の仕事に費やした時間を思い出すことによるという大ざっぱな方法に関する検証がなかった。

10. 実験室および自然界の生物への影響

10.1 水生環境

ホルムアルデヒドの水生生物毒性データは非常に多い。確認された水生生物へのもっとも敏感な影響は海草で認められた。オーストラリア南東部固有種の褐色大型海藻である *Phyllospora comosa* の受精後 1 日の接合子において、水中のホルムアルデヒド濃度が 0.1 および 1mg/L の場合、96 時間後の死亡率は 40～50％であった。全例(100％)死亡が 100mg/L、24 時間および 10mg/L、96 時間の暴露で生じた。同じ種の 7 日齢胚の 96 時間の無影響濃度(NOEC)および最小影響濃度(LOEC)(パーセント死亡率は明記されていない)

[3] 女性におけるホルムアルデヒド暴露の生殖への影響に関する疫学的研究(Taskinen et al., 1999)がカナダの原文書への包含締切日後に確認された。女性のホルムアルデヒドへの職業性暴露が受胎能への有害作用と関係があるというこの報告の示唆により、この領域は健康影響に関するその後の再調査では優先的に検討されるべきである。

はそれぞれ 1 および 10mg/L と報告され、日齢が高いと耐性が高いことを示唆していた(Burridge et al., 1995a)。また、0.1、1、および 10mg/L の濃度は、接合子と胚の発芽率および成長率を低下させた(Burridge et al., 1995b)。

細胞増殖抑制試験に基づくと、淡水藻はホルムアルデヒドへの耐性が若干高いと考えられる(Bringmann & Kühn, 1980a)。毒性閾値(平均細胞数が対照よりも 3%低い)はホルムアルデヒド 0.9mg /L(2.5mg ホルマリン/L)であった(Bringmann & Kühn, 1980a)。

類似の細胞増殖試験で、その他の淡水微生物も同じように感受性があった。腐生性鞭毛原生動物 *Chilomona paramaecium* の場合、48 時間毒性閾値(対照の平均細胞数より 5%少ない)は 1.6mg ホルムアルデヒド/L(4.5mg ホルマリン、35% CH_2O w/w)(Bringmann et al., 1980)、原生動物の *Entosiphon sulcatum* の場合、72 時間毒性閾値(細胞増殖の阻害が 25℃で 3%以上)は 7.7mg/L(22mg ホルマリン、35% CH_2O w/w)であった(Bringmann & Kühn, 1980b)。細菌の場合、16 時間毒性閾値(細胞増殖の阻害が≧3%)はシュードモナス属菌の *Pseudomonas putida* についてはホルムアルデヒド 4.9mg /L(14mg ホルマリン、35 % CH_2O w/w)(Bringmann & Kühn, 1980a)、発光細菌の *Photobacterium phosphoreum* の Microtox 試験での 25 分間 50%有効濃度 EC_{50}(発光抑制)はホルムアルデヒド 2.5mg /L ホルマリン(242 µmol /L、37% CH_2O w/w)であった(Chou & Que Hee, 1992)。

ホルムアルデヒドへの淡水無脊椎動物の感受性は非常に様々である。貝虫類カイミジンコの *Cypridopsis* sp.がもっとも感受性があるようにみえ、96 時間 EC_{50}(不動化)はホルムアルデヒド 0.36mg /L(ホルマリン 1.05 µl /L、37% CH_2O w/w)である。巻貝の *Helisoma* sp.、二枚貝 *Corbicula* sp.、淡水エビ *Palaemonetes hadiakensis*、およびマツモムシ *Notonecta* sp.は、1 µl ホルマリン/L=ホルムアルデヒド 0.34mg /L であると想定すると、96 時間 EC_{50} 値(不動化、触覚刺激に対する遅延反応)がそれぞれ 32、43、160、および 287 µg/L(93、126、465、および 835 µl ホルマリン/L、37%CH_2O w/w)である(Bills et al., 1977)。オオミジンコ *Daphnia magna* の(既報の)24 時間 LC_{50} 値は 2～1,000mg/L である(IPCS, 1989)。

魚類に対する毒性も様々である。もっとも感受性がある淡水魚はシマスズキ(*Roccus saxatilis*)の幼魚であった。Reardon および Harrell(1990)は、0、5、10、および 15%の塩分濃度の水に溶かしたホルムアルデヒドの 96 時間 LC_{50} 値がそれぞれ 1.8、5.0、5.7、および 4.0mg/L(4.96、13.52、15.48、および 10.84mg ホルマリン/L、37%CH_2O w/w)であることを報告した。これらの値はプロビット解析を用いて名目上の試験濃度から計算された。塩分濃度はホルムアルデヒドに対するシマスズキの耐性に影響を及ぼしている可能

性がある。シマスズキが試験の前に 10～30%の塩分濃度の水に馴化されていたが、等浸透圧性メディウム(9～10%)中のホルムアルデヒドにもっとも耐性があった。対照は塩分濃度の変化によって影響を受けなかったので、魚の生存率に及ぼす化学因子と環境因子(例えば、塩分濃度)の相互作用による複合影響があるのかもしれない。Wellborn(1969)は止水条件下でのシマスズキに対する 96 時間 LC_{50} を 6.7mg/L と報告した。その他の短期(3～96 時間)の LC_{50} 値として、10～10,000mg/L が淡水魚の 19 種と 3 段階のライフステージで報告された(US EPA, 1985; IPCS, 1989)。数件の試験で、ホルムアルデヒドは正常なえら機能の破壊を引き起こした(Reardon & Harrell, 1990)。

海産魚で確認された唯一のデータは海洋コバンアジ(*Trachinotus carolinus*)の幼魚の場合であり、30%塩分濃度で 24、48、および 72 時間 LC_{50} 値がそれぞれ 28.8、27.3、および 25.6mg ホルムアルデヒド/L(78.0、73.7、および 69.1mg ホルマリン/L、37% CH_2O を含むと想定して)であった。塩分濃度(10、20、30%)は魚のホルムアルデヒドに対する耐性に有意に影響しなかった(Birdsong & Avault, 1971)。

ホルムアルデヒドに対する両生類の感受性は魚類の感受性に類似している。ヒョウガエル(*Rana pipiens*)の幼生の場合、24、48、および 72 時間 LC_{50} 最低値はそれぞれ 8.4、8.0、および 8.0mg/L であった。ウシガエル(*Rana catesbeiana*)のオタマジャクシはもっと耐性があるようで、24、48、および 72 時間 LC_{50} 値はそれぞれ 20.1、17.9、および 17.9mg/L であった。ヒキガエル *Bufo* sp.の幼生は、72 時間 LC_{50} と LC_{100} 値がそれぞれ 17.1 と 19.0mg/L であった(Helms, 1964)。Rio Grande ヒョウガエル(*Rana berlandieri*) のオタマジャクシの死亡(13～100%)はホルムアルデヒド濃度(9.2～30.5mg/L)で)24 時間後に観察された(Carmichael, 1983)。6.0mg/L の NOEC(死亡率)が報告された。

10.2 陸生環境

大気中ホルムアルデヒドへの暴露による陸生生物でもっとも敏感な影響は、ごく一般的な豆(インゲンマメ *Phaseolus vulgaris)*の茎葉部(根ではなく)の生長の増進であり、それは大気中(日中：25 °C、湿度 40%；夜間：14 °C、湿度 60%)の平均実測濃度が 65、107、199、および 365 ppb(78、128、239、および 438 μg/m^3)で 7 時間/日、3 日/週、発芽 20 日後に、最初に花芽が見え始めた時点から 4 週間、暴露して影響が現れた(Mutters et al., 1993)。Mutters らは短期での有害影響はないと結論を下したが、茎葉部と根の生長の間の不均衡により、干ばつなどの環境ストレスに対する脆弱性が増大する可能性が示唆されており、それは根系が健全な植物の生長のための水と栄養の供給が十分でないためと考えられる(Barker & Shimabuku, 1992)。陸生植物に対するその他の敏感な影響には、大気中濃度 367 ppb(440 μg/m^3)に 5 時間暴露後のユリ(テッポウユリ *Lilium longiflorum*)の花粉

管の長さの有意な減少で、花粉管伸張の完全抑制は 1,400 ppb(1,680 μg/m^3)で起こった(Masaru et al., 1976)。700 ppb(840 μg/m^3)への 5 時間暴露はムラサキウマゴヤシ(*Medico sativa*)で(損傷の)軽い異常徴候を引き起こしたが、ホウレンソウ(*Spinacia oleracea*)、テンサイ(*Beta vulgaris*)、カラスムギ(*Avena sativa*)には傷害を引き起こさなかった(Haagen-Smit et al., 1952)。

また、植物への影響は霧水中のホルムアルデヒドへ暴露させて調べられた。冬小麦(*Triticum aestivum*)の苗、ハコヤナギ(*Populus tremuloides*)、アブラナ(*Brassica rapa*)、およびスラッシュパイン(*Pinus elliotti*)が、霧水中の濃度 0、9,000、27,000 μg/L のホルムアルデヒドに 4.5 時間/晩、3 晩/週、40 日間暴露された。明示されてないヘンリーの法則定数に基づくと、計算された大気中の気相ホルムアルデヒド濃度は、それぞれ 0、15、および 45 ppb(0、18、および 54 μg/m^3)であった。ホルムアルデヒドの霧で生長したアブラナでは、葉の面積、葉の乾燥重量、茎の乾燥重量、花の数、および成熟している長角果(種子を産出する種子のさや)の数が対照のアブラナに比べて有意($P \leq 0.1$)に減少していた。スラッシュパインは針と茎の生長の有意な増加を示した。試験濃度では、小麦やハコヤナギに影響は認められなかった(Barker & Shimabuku, 1992)。

ホルムアルデヒドは、細菌、ウイルス、真菌などの微生物、および寄生虫を比較的高い濃度で殺す有効な消毒薬であることが知られている(IPCS, 1989)。2 ppm(2400 μg/m^3)のガス状ホルムアルデヒドへの 24 時間暴露は、アスペルギルス属とスコプラリオプシス属の種々の菌種および *Penicillium crustosum* の培養された胞子を 100%殺した(Dennis & Gaunt, 1974)。*Bacillus globigii* の胞子の燻蒸試験では、ホルムアルデヒド濃度が 42,000 から 330,000 ppb(50,000 から 400,000 μg/m^3)へ高くなると死亡率も上昇した。湿度(>50%)は死亡を早めるようである(Cross & Lach, 1990)。

陸生無脊椎動物の場合、泥炭土中の線虫は 370 g/L ホルムアルデヒド溶液の燻蒸剤の適用(燻蒸濃度は 179 ml/m^3[66 g/m^3])により殺された(Lockhart, 1972)。1%と 5%ホルマリン(37%ホルムアルデヒド)はそれぞれ、牛糞液肥中のウシの寄生虫 *Ostertagia ostertagi* と *Cooperia oncophora* の卵を破壊し、幼虫に影響を及ぼした(Persson, 1973)。

急性または慢性毒性データは、野生哺乳類、鳥類、爬虫類、陸生無脊椎動物では確認されなかった。実験用哺乳動物への影響は§8 に既述。

11. 影響評価

11.1　健康への影響評価

11.1.1　危険有害性の特定

ホルムアルデヒドへの一般集団のおそらく主要な暴露経路である吸入が、ヒトと実験動物における本物質の影響に関する大部分の研究の焦点となっている。ホルムアルデヒドの経口あるいは経皮暴露後の影響に関する入手可能なデータは限られている。ホルムアルデヒドは水溶性で、生体高分子と反応性が強く、迅速に代謝されるので、暴露による有害影響はホルムアルデヒドが最初に接触する組織または器官(すなわち、吸入および経口摂取後の口腔粘膜や胃腸粘膜を含む気道と気管食道領域)でおもに認められている。

したがって、おもに接触部位で起こる吸入後の影響がここでの主要な焦点である。

11.1.1.1　遺伝毒性

職業的に暴露を受けた集団における疫学的研究結果は、遺伝毒性に対する弱い陽性反応パターンと呼応しており、接触部位への作用のはっきりした証拠もある(例えば、小核を有する口腔または鼻粘膜細胞)。遠位(すなわち、全身性)の影響の証拠は疑わしい(末梢血リンパ球の染色体異常と姉妹染色分体交換)。観察された影響への複合暴露の寄与は除外できない。

種々のエンドポイントに関する多数の *in vitro* アッセイの結果は、細菌および哺乳動物細胞の双方で、ホルムアルデヒドが高濃度で遺伝毒性があることを示している。ホルムアルデヒドで誘起される突然変異のスペクトルは、細胞の種類および細胞が暴露される濃度によって異なるが、点突然変異と大規模突然変異の双方を含んでいる。ホルムアルデヒドは、*in vitro* DNA－タンパク架橋結合、DNA 単鎖切断、染色体異常、姉妹染色分体交換、および遺伝子突然変異をヒトおよびげっ歯類細胞で誘発した。げっ歯類細胞では細胞形質転換も誘発した。動物での *in vivo* 研究の結果はヒトの場合と類似しており、接触部位での影響が認められる(例えば、*in vivo* でラットに吸入または強制経口投与後に、肺細胞における染色体異常、胃腸管における小核、および精子の奇形の増加)。遠位(全身性)の影響の証拠はそれほど説得力がない。実際、吸入によりホルムアルデヒドに暴露されたラットの試験の大部分で、末梢血リンパ球または骨髄細胞内の遺伝的影響は認められていない。

また、ホルムアルデヒドは、*in vitro* で種々のヒトとラットの細胞、および吸入後のラットの鼻腔とサルの気道の上皮で DNA－タンパク架橋形成を誘発しており、DNA－タンパク架橋の形成は DNA 複製の誤りを介する突然変異をもたらし、ラット鼻腔内のホルム

アルデヒドの発がん性の原因となっている可能性がある。

全体的に見て、ホルムアルデヒドには遺伝毒性があり、その影響は *in vivo* でアルデヒドが最初に接触する組織または器官の細胞で認められる可能性がもっとも高い。

11.1.1.2 発がん性

11.1.1.2.1 吸入

症例対照研究で、因果関係の従来の基準を少なくとも一部は満たしている鼻部または鼻咽腔のがんとホルムアルデヒド暴露の関連性が認められている；最大の暴露レベルあるいは暴露期間であった作業員の場合に関連性の有意に高いオッズ比が見出された。しかしながら、これらの集団に基づく調査における暴露の測度は、職業上暴露された集団のもっと大規模でもっとも広範囲のコホート研究の場合よりもやや信頼性が薄く、その上方法論的限界がいくつかの症例対照研究の解釈を複雑にしていることに留意しなければならない。鼻部または鼻咽腔のがんの過剰発生はコホート研究で一貫して認められているわけではない。がんの過剰がある場合に、認められた腫瘍の総数が少ないとは言え、暴露反応関係に関する証拠がほとんどなかった。職業上暴露された集団の疫学的研究では、ホルムアルデヒド暴露と肺がんの間の因果関係に関する証拠がほとんどなかった。確かに、コホートと症例対照研究に関するかなり広範囲のデータベースにおける調査結果は、関連の一貫性、関連の強さ、および暴露反応関係の点で因果関係の従来の基準を満たしていない。死亡率や発生率の増加は一貫しては認められておらず、そしてよく調べた場合、暴露反応関係の証拠は一貫して存在しなかった。

ホルムアルデヒドについての 5 件の発がん性バイオアッセイが、吸入暴露したラットで発がん性があるという一貫性がある証拠をもたらした(Kerns et al., 1983; Sellakumar et al., 1985; Tobe et al., 1985; Monticello et al., 1996; Kamata et al., 1997)。鼻部の腫瘍の発生率は吸入暴露したマウスでは有意に増加しなかった(Kerns et al., 1983)。これは、ホルムアルデヒドに暴露したマウスではラットの場合よりも毎分換気量の減少が大きく(Chang et al., 1981; Barrow et al., 1983)、その結果ラットの場合よりもマウスでは低暴露になったのが一因である(Barrow et al., 1983)。

接触部位での腫瘍の観察結果は毒物動態的検討結果と一致している。ホルムアルデヒドは接触部位では局所的に直ちに吸収される高度に水溶性で高反応性の気体である。ホルムアルデヒドは速やかに代謝されるため、高濃度の大気中ホルムアルデヒドへの暴露でも血中ホルムアルデヒド濃度の増加をもたらさない。

§8.7 で述べたように、ホルムアルデヒドがラットで鼻部の腫瘍を引き起こす機序は完全に理解されているというわけではない。しかしながら、細胞毒性による上皮細胞の再生増殖の長期的増大は、腫瘍の誘発機序での不可欠な前兆であると想定されている。DNA－タンパク架橋の形成が潜在性のマーカーとして役立っている突然変異もラットの鼻腔でホルムアルデヒドの発がん性に寄与している可能性がある。作用機序の評価に関する研究にはがんのバイオアッセイ(Monticello et al., 1996)があって、中間エンドポイント(鼻部上皮の種々の部位における増殖反応)が調べられている。関連データベースは多くの短期あるいは短時間の試験も含んでおり、その中でラットやその他の種の鼻部上皮における増殖反応と DNA－タンパク架橋の形成が、がんのバイオアッセイにおける方法としばしば同様の方法で暴露を行って調べられている(Swenberg et al., 1983; Casanova & Heck, 1987; Heck & Casanova, 1987; Casanova et al., 1989, 1991, 1994; Monticello et al., 1989, 1991)。もっとも、がんのバイオアッセイにおける中間エンドポイントに関するデータが限られているため、中間病変(すなわち、細胞毒性と DNA－タンパク架橋の測度としての増殖反応)の発生率と腫瘍の直接比較の根拠として利用できる情報は、表 8 に示している情報に限られていることに留意しなければならない。

しかしながら、不可欠ではあるが必ずしも十分とはいえない前兆事象に対して予想されるように、がんは必ずしも長期的な細胞毒性と再生増殖に関連しているとは限らない(Monticello et al., 1991, 1996)。同様に、同一の種では、短期あるいは短時間の試験で DNA－タンパク架橋の増加が認められた濃度でのみ腫瘍が観察された(Casanova & Heck, 1987; Heck & Casanova, 1987; Casanova et al., 1989, 1994)。

加えて、増殖反応(Monticello et al., 1991, 1996)および DNA－タンパク架橋(Casanova et al., 1994)を鼻腔の様々な部位で調べたところ、増加がみられる部位は腫瘍が観察されている部位と同じであった。DNA－タンパク架橋、細胞毒性、増殖反応、および腫瘍に対する濃度反応関係は極めて非線形であり、4 ppm(4.8 mg/m3)以上では全てのエンドポイントの有意な増大がある(表 8)。このことは、粘液線毛クリアランスが阻害されてグルタチオン媒介の代謝が飽和される濃度(すなわち、4 ppm [4.8 mg/m3])とよく相関している。組織学的変化、上皮細胞増殖の増大、および DNA－タンパク架橋は全て、ホルムアルデヒドの総累積摂取量または用量よりも暴露濃度により密接に関係している(Swenberg et al., 1983; Casanova et al., 1994)。

ラットの鼻部の腫瘍誘発における DNA－タンパク架橋、突然変異、および細胞増殖のそれぞれの役割が十分には明確にされていないが、その一方、発がん性に関する仮説的機序は、長期の再生細胞増殖が化学物質による発がん性の原因メカニズムであり得るという

生物学的妥当性を支持する一連の証拠と一致している。ホルムアルデヒド誘発の細胞毒性による再生細胞増殖は DNA 複製数を増やし、それが故に DNA 複製エラーを開始させる DNA－タンパク架橋の確率を増大させて、突然変異をもたらす。この提案されている作用機序は、高濃度暴露時のラット鼻部における DNA 複製の観測された抑制(Heck & Casanova, 1995)と呼応し、ホルムアルデヒドに暴露されたラットの鼻部の腫瘍における p53 腫瘍抑制遺伝子の点突然変異(Recio et al., 1992) 、さらに前がん状態の病変における p53 発現の増大(Wolf et al., 1995)とも呼応している。

ホルムアルデヒドによる腫瘍の誘発機序は、一貫性、中間的エンドポイントの全てにわたる暴露反応関係の一致、およびデータベースの生物学的妥当性と首尾一貫性などの証拠の重みの評価基準をかなり満たしていて、少なくとも質的にはヒトに当てはめることができると考えられる。ホルムアルデヒド蒸気に暴露させたサルの上気道の上皮内で、細胞増殖の亢進(Monticello et al., 1989)と DNA－タンパク架橋形成(Casanova et al., 1991)が)認められている。因果関係を推論する根拠として十分でないが、職業環境で主としてホルムアルデヒドに暴露されたヒトの鼻部における組織病理学的病変に関する直接的証拠は、ホルムアルデヒドに対するヒトおよび実験動物の上気道の質的に類似の反応と呼応している。ホルムアルデヒドへの *in situ* 暴露後にヒトの上皮細胞増殖が増大することが、ヒトの気管気管支の上皮細胞(で占められたラットの気管)を胸腺欠損マウスの気管に異種移植し生着させたモデル・システムでも認められた(Ura et al., 1989)。

ホルムアルデヒドは接触部位で極めて反応性が強いため、鼻腔と気道の解剖学的特徴並びに吸入空気の流動パターンがかなり異なった種族間で外挿するとき、暴露量測定が決定的に重要である。他の霊長類と同様にヒトは、鼻呼吸が必須の生物であるラットに比べると、口鼻呼吸の生物であるから、ホルムアルデヒドの吸入に関連した影響は気道のより深い部分を含むより広い領域におよぶと考えられる。確かに、中程度レベルのホルムアルデヒドに暴露されたラットでは、組織病理学的変化、上皮細胞増殖の増大、および DNA－タンパク架橋形成が鼻腔に限られているが、サル(ヒトの代理として)では、これらの影響がさらに上気道内に沿って認められている。疫学的研究は全体としてはホルムアルデヒド暴露とヒトがんの間の因果関係に対する有力な証拠を提供していないが、入手できるデータに基づくと、呼吸器系のがんのリスクの増加の可能性、特に上気道のリスクの増加の可能性を排除することはできない。

したがって、実験室での試験から得たデータにおもに基づいて、細胞毒性と長期的な細胞の再生増殖を誘起する条件下でのホルムアルデヒドの吸入はヒトに対して発がんの危険性を有していると考えられる。

11.1.1.2.2　経口暴露

ホルムアルデヒド摂取に関連した潜在的発がんの危険性についての疫学的研究は確認されなかった。現在のところ、ホルムアルデヒドが実験動物に経口的に投与されたとき、発がん性があることを示す決定的な証拠はない。しかしながら、最初に接触する組織または器官の生体高分子とのホルムアルデヒドの既知の反応性に一致して、口腔粘膜や胃腸粘膜を含む気管食道領域内の組織病理学的並びに細胞毒性の変化が経口的にホルムアルデヒドを投与されたラットで認められている。これらの所見とホルムアルデヒドによる腫瘍の誘発機序に関する追加検討は、ある暴露条件下ではホルムアルデヒド摂取に関連した潜在的発がん性の危険を排除することはできないとの結論を導いている。

11.1.1.3　非腫瘍性影響

ホルムアルデヒドによる眼と気道の感覚刺激が、職業および住居環境における臨床的研究と疫学的(主として横断的)調査で一貫して認められている。影響パターンは最低濃度で報告される症状の増加と一致しており、眼が一般にもっとも敏感である。

一般に感覚刺激に関係する濃度よりも高い濃度では、肺機能への一般に小さな可逆的影響が見られているが、肺機能の累積低下の証拠は限られている。

作業員の横断的研究における結果は、ホルムアルデヒドに起因する鼻部上皮の組織学的変化の罹患率上昇と一致している(Edling et al., 1988; Holmström et al., 1989c; Boysen et al., 1990; Ballarin et al., 1992)。因果関係に関する証拠の重みに対する生物学的妥当性の評価基準は、サル(Rusch et al., 1983)とげっ歯類における上気道内の組織病理学的変化(細胞毒性と一致した退行性変化)の説得力のある証拠によっても確信されている。多量のホルムアルデヒドの急性摂取後に認められた胃上皮の損傷(Kochhar et al., 1986; Nishi et al., 1988; IPCS, 1989)以外は、ホルムアルデヒドを長期間摂取したヒトの場合の、口腔粘膜や胃腸粘膜を含む気管食道領域内の潜在的変化についての研究は確認されていない。しかしながら、ラットの口腔粘膜や胃腸粘膜を含む気管食道領域の表層の上皮の組織学的変化(例えば、糜爛および/または潰瘍、過角化症、過形成、胃炎)が、高濃度のホルムアルデヒドを飲料水で長期間経口暴露させた後に認められている(Til et al., 1989; Tobe et al., 1989)。

ホルムアルデヒドは、接触部位で健康に影響をおよぼす暴露レベルよりも低いレベルでは生殖または発生に影響する可能性はない。職業上暴露された人達に関する最近の疫学的研究に基づくと、母か父のいずれかによるホルムアルデヒドへの暴露が自然流産のリスク

増大に関連していることを示す明確な証拠はない(Hemminki et al., 1985; Lindbohm et al., 1991; John et al., 1994; Taskinen et al., 1994)。吸入(Saillenfait et al., 1989; Martin, 1990)または経口投与(Seidenberg & Becker, 1987; Wickramaratne, 1987)により暴露された実験動物の試験で、ホルムアルデヒドは接触部位で著しい健康障害を引き起こす暴露レベルよりも低いレベルでは生殖または胎児の発生に影響しなかった。

入手可能な限られたデータに基づくと、ホルムアルデヒドへの暴露は免疫反応の抑制に関係している様子はない。実際、動物での試験結果と同様に、ホルムアルデヒドに対する(幾人かの)皮膚過敏症は、ホルムアルデヒド暴露に関係して免疫反応が高まったことを示している。ホルムアルデヒド暴露に関連した免疫反応の抑制に関する疫学的研究の情報は確認されなかった。実験動物で行われた試験において、細胞性または液性免疫反応のいずれかに対する一貫した有害影響は認められていない(Dean et al., 1984; Adams et al., 1987; Holmström et al., 1989b; Jakab, 1992; Vargová et al., 1993)。複数の症例報告で示唆されているものの、ホルムアルデヒド - 誘発の喘息が免疫機構に起因していたという明確な証拠は確認されていない。しかしながら、実験動物による試験はホルムアルデヒドが吸入されたアレルゲンに対する感作を高める可能性を明らかにした(Tarkowski & Gorski, 1995; Riedel et al., 1996)。

一般集団の場合、ほぼ 1～2%(10,000～20,000mg/L)(近く)のホルムアルデヒドへの皮膚暴露が皮膚刺激を引き起こすと考えられるが、過敏な人達では、せいぜい 0.003%(30mg/L)の暴露で接触性皮膚炎が起こることがある。北アメリカでは、接触性皮膚炎を呈している患者の 10%未満がホルムアルデヒドに対して免疫学的に過敏であることが考えられる。

11.1.2　暴露反応解析

証拠の重みは、ホルムアルデヒドが細胞毒性に関係した増殖性再生反応の必須の前駆病変を誘発する濃度でのみ発がん性があることを示しているが、DNA との相互作用も考慮されねばならない。他の評価との一貫性と説明の容易さのために、発がん性と非発がん性の影響はここでは別々に考察されているが、作用機序を考慮するとそれらは緊密に関係している。

11.1.2.1　吸入

11.1.2.1.1　非腫瘍性影響

実験動物で実施された実証研究による裏付けになる所見ばかりでなく、ヒトの集団の臨

床研究と横断的調査の十分なデータが、ホルムアルデヒドは非常に低い濃度で眼、鼻、および咽喉への刺激作用を起こすことを示している。個人による感受性並びに温度、湿度、期間、他の刺激物への複合暴露といった暴露条件が反応が生じる濃度におそらく影響を及ぼすが、信頼すべき研究の結果では、≦0.1 ppm(≦0.12 mg/m3)のホルムアルデヒドで暴露後に刺激を感じるのは集団のほんの一部である。この濃度は、ヒトのボランティアでの臨床研究で鼻腔前部の粘液線毛クリアランスを低下させる濃度(0.25 ppm [0.30 mg/m3])、そしてまた暴露された作業員に関する横断的研究での鼻部上皮の組織病理学的影響を誘起する濃度(0.25 ppm [0.30 mg/m3])よりも低い。より低濃度(40～60 ppb [48～72 μg/m^3])のホルムアルデヒドの住居環境における小児の肺機能への影響を示唆した予備的試験結果(Krzyzanowski et al., 1990)の追加調査が必要である。

11.1.2.1.2　発がん性

このセクションで取り扱う用量反応モデルには 2 つのアプローチ法がある。生物学的誘因による個別モデルとデフォルトの曲線当てはめ法である。がんリスクのもっとも納得できる推定値を与えると考えられているのは生物学的誘因による個別モデルである。このモデルは多くの選択肢の中からのパラメータの選択および単純化した仮説の利用を必要とするなどがん生物学の単純化を必然的に伴うが、できるだけ多くの生物学的データを取り込むとデフォルト法に勝ると考えられている。

よく用いられる生物学に基づく方法は、二段階クローン性増殖モデリング、並びに鼻部の種々の部位におけるホルムアルデヒド流量の計算流体力学モデリングおよび下気道でのシングルパス・モデリングによる暴露量測定を組み込んでいる。

モデルパラメータのうちどれがもっとも大きい影響をリスク推定に与えるかを決定するために、またはこの生物学的誘因による個別モデルに対しどのパラメータがもっとも確実であるかを確認するために実施された感度解析は、クローン性増殖の数個のパラメータ(すなわち、時間遅延、ラットの鼻への最大流量時の分配率、DNA－タンパク架橋相関濃度、および細胞世代当たりの突然変異の確率)および暴露量測定(流量ビンの数)成分に限られていた。しかしながら、モデルの結果は、ヒトの集団で感覚刺激[14]が起こらないように講じられた対策が発がん性に関して十分に保護をしていることを裏付ける根拠として妥当であ*ると考えられる*。

4　粘液線毛クリアランスへの影響またはヒトの鼻に対する組織病理学的障害よりも低濃度で起こる。

生物学的誘因による個別モデルから導かれた結果は、実験的範囲における腫瘍発生濃度の推定のための実証的なデフォルト方法論に基づいて導かれた結果と比較されている(Health Canada, 1998)。その上、物学的誘因による個別モデルをここで明らかに重要視し、かつ優先している点から見て、デフォルト方法論による腫瘍発生濃度の計算(例えば、ラットに対する実証的用量測定基準を導くための用量・時間依存性)に生物学的データを一層多く取り込む意図はなかった。

1)　生物学的誘因による個別モデル

ホルムアルデヒドはラットで吸入後に発がん性を示し、その発がん反応は接触部位(例えば、げっ歯類の鼻孔)に限られるという疑う余地のない証拠がある。作用機序はよく理解されていないが、実験室での研究から得られたデータに主として基づくと、細胞毒性に関連している再生増殖はホルムアルデヒドによるがん誘発において必須の中間ステップであるようである。DNA－タンパク架橋に起因する突然変異の可能性は不明であるが、遺伝物質との相互作用(その可能性は DNA－タンパク架橋によって暗示される)もおそらく一因であろう。

しかしながら、ホルムアルデヒドは接触部位で極めて反応性が強いことから、実験動物とヒトとの間の鼻腔と気道のかなり異なった解剖学的特徴に起因する組織への流量および局部組織の感受性の関数としての反応の種間変動を予測するのに、暴露量測定は決定的に重要である。

生物学的誘因による個別モデルは、再生細胞増殖、および変異原性(DNA－タンパク架橋により特に規定されていない)の寄与を組み込んでいる。再生細胞増殖はホルムアルデヒドによる腫瘍誘発における必須ステップであり、変異原性は、がんに対する複雑な機能関係のモデリングでは、ホルムアルデヒドの作用による突然変異、細胞複製、およびクローン増殖の急上昇によって、低暴露で最大の影響を及ぼすとされている。その組み込まれているクローン増殖モデリングは、他の生物学に基づく二段階クローン増殖モデル(MVK モデルとしても知られている)に等しく、正常増殖、細胞周期時間、および危険にさらされた細胞(気道の様々な部位の)に関する情報を組み込んでいる。暴露量測定の種間変動は、鼻部の種々の部位におけるホルムアルデヒド流量の計算流体力学モデリングおよびヒトの下気道のシングルパス・モデルにより考慮されていれる(CIIT, 1999)。

用量反応関係モデルの誘導と種々のパラメータの選択は添付資料 4 にまとめられており、また CIIT(1999)で詳細に提示されている。生物学的誘因による個別モデルの開発は鼻腔の

みの解析を必要としていたが、ヒトの場合には、発がんリスクは全気道に沿った部位へのホルムアルデヒド量(すなわち、局所流量)の推定値に基づいた。

2) デフォルトモデリング

ちなみに、ホルムアルデヒドの腫瘍発生濃度 $_{05}$(TC_{05})(バックグラウンドよりも腫瘍発生率を 5%増加させる濃度)が 7.9 ppm(9.5 mg/m3)(95%信頼下限界[LCL] = 6.6 ppm [7.9 mg/m3])であることが、用量反応がもっともよく分かっている単一試験(すなわち、Monticello et al., 1996)でのホルムアルデヒド暴露ラットにおける鼻部の扁平上皮腫瘍発生率に関するデータから導かれた。[5] 添付資料 5 で TC_{05} の推定に関する情報がさらに詳細に提示されている

11.1.2.2 経口暴露

経口摂取したホルムアルデヒドの潜在的発がん性の証拠欠如によって、発がん性に対する暴露反応関係の解析はなされていない。

ホルムアルデヒドの経口摂取に関係する非腫瘍性の影響に関するデータは、吸入の場合よりもはるかに限られている。ホルムアルデヒドの反応性のために、経口摂取後の最初の接触組織(すなわち、口腔粘膜や胃腸粘膜を含む気管食道領域)における非腫瘍性の影響は、累積(総)摂取量よりもむしろ摂取されたホルムアルデヒドの濃度に関係すると考えられる。ヒトに関する研究から得られる情報は、ホルムアルデヒドの長期摂取に関係する毒性影響についての想定される暴露反応関係を確認するには不十分である。しかしながら、摂取された製品中のホルムアルデヒドの耐容濃度(TC)は、ラットの口腔粘膜や胃腸粘膜を含む気管食道領域における組織学的変化の発生に対する NOEL に基づいて以下のように導出される：

TC = 260mg/L/100
= 2.6mg/L

---

[5] [1]Kerns ら(1983)および Monticello ら(1996)により実施された試験からのデータを合わせたホルムアルデヒド暴露ラットにおける鼻部の腫瘍発生率に基づくと、腫瘍発生率を 5%増加させるホルムアルデヒド濃度(最尤推定値)はおよそ 6.1 ppm(7.3 mg/m3)であった(CIIT, 1999)。

ただし：

260mg/L は、2 年間飲料水中のホルムアルデヒドをラットに投与して実施されたもっとも広範囲の試験(Til et al., 1989)で、口腔粘膜や胃腸粘膜を含む気管食道領域での影響(すなわち、組織病理学的変化)に対する NOEL であり、そして

100 は不確実係数(種間変動が×10、種内変動が×10)である。[6]

11.1.3 健康リスクの総合判定例

ホルムアルデヒドへの暴露に関連するヒトの健康リスク判定は、影響がおもに最初の接触組織で認められること、そして総全身摂取量よりもむしろ暴露濃度に関連していることから、1 日総摂取量自体の推定値よりもむしろ大気および数種の食品中のホルムアルデヒド濃度の分析に基づいている。

カナダの環境におけるホルムアルデヒド吸入に関連する健康リスク判定の場合の強調点は、もっとも低い濃度で起こる非腫瘍性の影響(すなわち、感覚刺激)に関するものである。発がん性に対する保護の方法の妥当性は、§11.1.2.1.2 の(生体系に起因する事例－固有モデル)生物学的誘因による個別モデルに関する記述で考察されている。

ヒト(実験動物のみならず)でも、眼および上気道の感覚刺激の徴候(が大体)の多くは 100 ppb(120 μg/m^3)を超す暴露で認められている。カナダの大気中ホルムアルデヒドへの推定の中央値(20～24 ppb [24～29 μg/m^3])および平均(28～30 ppb [34～36 μg/m^3])(の)24 時間加重(平均)暴露濃度は、(高々)もっとも高くてもこの値の 1/3 である。また、この値は集団の 95%→%が暴露されている推定(の)時間加重平均暴露濃度(67～78 ppb [80～94 μg/m^3])よりも大きい。しかしながら、(ある特定の屋内区域)屋内では、ヒトにおける眼と気道の感覚刺激に関係する濃度に達することもある。

生物学的誘因による個別モデルに基づくと、0.004 ppm(0.0048 mg/m3) のホルムアルデヒドに 80 年間継続して暴露され、そしてさらに 1 ppm(1.2 mg/m3) のホルムアルデヒドに職業上の暴露(8 時間/日、5 日/週)を 40 年間受けた非喫煙作業員の場合に、上気道がんが予測される付加的リスクは 8.8×10^{-6} であった(CIIT, 1999)。一般集団の場合、0.001～ 0.1

---

[6] 入手可能なデータは、特定の化合物のデータに基づき導出された値を用いて、不確実性の構成要素である体内毒性動態・毒力学的側面を詳しく評価するのには不十分であり、現在のガイダンスは(IPCS, 1994)、伝達濃度が関係している影響に対するキネティック構成要素のより一般化された置換について明白に述べていない。

ppm(1.2 ～120 μg/m^3)のホルムアルデヒドに 80 年間継続して暴露された場合、非喫煙者に対する上気道がんの予測される付加的リスクは、(0.001～ 0.1 ppm(1.2 ～120 μg/m^3)のホルムアルデヒドレベルに 80 年間継続して暴露されればすると、それぞれ)2.3×10^{-10} ～ 2.7×10^{-8} である(CIIT, 1999)。カナダの大気中ホルムアルデヒドの中央値、平均、および 95 パーセンタイルの濃度への暴露に関連した生物学的誘因による個別モデルによって予測された上気道がんリスクは、やはり極めて低い(すなわち、$<2.7 \times 10^{-8}$)。

入手可能な情報は、カナダまたは他のところのヒトの食料品中のホルムアルデヒドへの暴露を完全に判定するには不十分であると考えられる。しかしながら、限られた情報に基づくと、飲料水中のホルムアルデヒドの濃度(すなわち、最大で 10 μg/L)は耐容濃度(2.6mg/L)よりも 2 桁以上低い。数種の食品中のホルムアルデヒド濃度は耐容濃度を超えているようであるが、食品中のホルムアルデヒドの生物学的利用能の程度は不明である。

11.1.4 健康への影響評価の不確実性

毒性に関して、重要影響が明確にされている点での信頼度は高い。ヒトと動物の双方の比較的広範なデータベースは、重要影響がホルムアルデヒドへの暴露の最初の部位で起こることを示している。低濃度のホルムアルデヒド(の低レベル)に暴露された小児の呼吸機能への影響に関する未確認報告の追加検討は望まれるが、ヒトのデータベースは一貫してもっとも低濃度で起こる影響(すなわち、感覚刺激)に関する確定的結論の根拠として十分に頑健である。

ホルムアルデヒドの発がん性の機序は不明であるが、ラットの鼻部の腫瘍誘発における再生増殖の必須の役割を支持するデータベースの信頼度は中等度ないし高度である。がんリスクの推定のための生物学的誘因による個別モデルは、できるだけ多くの生物学的データを取り込むために明らかに推奨されているが、CIIT(1999)においてより詳細に説明され、かつ、ここで簡潔に要約されている(感度解析は実施されなかったが)多くの不確実性が存在する。暴露量測定の場合、感度解析が適切と思われる不確実性の要因には、一般集団の立場を表すものとして個別のラット、霊長類、およびヒトの鼻部解剖構造の使用、肺障害のある人達を代表するものとして典型的気道(特定の気道サイズ)のヒト肺構造の使用、肺に対する対称的な Weibel モデルの使用、ヒトにおける扁平・嗅上皮並びに粘液被覆・粘液非被覆鼻部の位置と範囲の推定、および質量移動係数と分散係数の値があげられる。クローン増殖構成成分の重要なパラメータの値におけるホルムアルデヒド関連の変化に関するヒトのデータの欠如が、生物学的誘因による個別モデルにおける大部分の不確実性の要因である。

腫瘍誘発の作用機序をもっとよく明確にするためには、DNA－タンパク架橋と突然変異との定量的な関係および DNA－タンパク架橋の喪失の時間経過の精緻化が望まれる。再生増殖反応の濃度反応関係の形態についての追加特性化もまた参考になるであろう。

生物学的誘因による個別モデルの出力結果と、デフォルト方法論の場合の比較できる値(すなわち、実験範囲に近接している腫瘍発生濃度の推定値)の出力結果との比較では、前者の場合の値は後者の場合の値よりも少なくとも 3 桁少ないことが分かる。

11.2　環境影響の評価

11.2.1　評価エンドポイント

ホルムアルデヒドは、おもに自然および人為的な燃焼による発生、産業での使用現場からの放出、ホルムアルデヒド製品の放出廃気、および大気中の人為的並びに天然の有機化合物の酸化の結果としての二次的生成を介して、カナダの環境に入る。周囲の環境中のほとんど全ての放出と生成は大気中であるが、水域へも少量が放出されている。

物理的･化学的特性を考えると、ホルムアルデヒドは大気中で様々な過程によって分解され、ごく少量が水域へ移行している。水域または土壌域へ放出された場合、ホルムアルデヒドは放出の最初のコンパートメントにまず留まり、そしてそこで様々な生物学的および物理的分解過程を受けるものと考えられる。ホルムアルデヒドは環境の如何なるコンパートメントにおいても生物濃縮性または難分解性ではない。

周辺環境中のホルムアルデヒドの発生源と挙動に基づくと、生物相はおもに大気中のホルムアルデヒドに暴露され、そして少量は水域中のホルムアルデヒドに暴露されていると予想される。土壌生物または底生生物の暴露はほとんど予想されない。ホルムアルデヒドは動植物で自然に発生するが、容易に代謝されて、生物中で生物濃縮しない。したがって、環境リスク判定は、大気および水中の環境ホルムアルデヒドに直接暴露されている陸生および水生の生物が焦点になるであろう。

11.2.1.1　水生生物のエンドポイント

水生生物毒性に関するデータは、様々な藻、微生物、無脊椎動物、魚、および両生類について入手できる(§10.1)。確認されている感度のよいエンドポイントには、藻類と無脊椎動物の発育と生存率(Bills et al., 1977; Bringmann & Kühn, 1980a; Burridge et al., 1995a,b)、原生動物類の細胞増殖の抑制(Bringmann & Kühn, 1980a)、甲殻類の遊泳阻害

(Bills et al., 1977)、および魚類の死亡率(Reardon & Harrell, 1990)がある。

藻類は水生系の第一次生産者であって、水生食物連鎖の基礎を形成するが、他方、原生動物類および甲殻類を含む動物性プランクトンは多くの種の無脊椎動物と脊椎動物によって消費される。魚類は水生群落における消費者であり、また同時に魚類自身が食魚性魚類、鳥類、および哺乳類に消費される。

11.2.1.2　陸生生物のエンドポイント

陸生生物毒性に関するデータは、哺乳類の毒性試験(§8)からのみならず、様々な微生物、無脊椎動物、植物、および無脊椎動物について入手できる(§10.2)。もっとも感受性の高いと確認されたエンドポイントとしては主として植物の生育への影響が挙げられる(Haagen-Smit et al., 1952; Barker & Shimabuku, 1992; Mutters et al., 1993)。

細菌と真菌は陸生生態系に遍在しており、腐生菌として栄養循環に不可欠である。陸生植物は一次生産者であり、動物に食物や隠れ場を提供し、水分の蒸散や腐食を減らす覆土を提供する。無脊椎動物は陸生生態系の重要な構成要素であり、植物質と動物質の双方を消費する傍ら、他の動物の食料として役立っている。脊椎動物の野生生物種は大部分の陸生生態系の重要な消費者である。

したがって、限られてはいるが、入手できる毒性試験は、種々の分類群と生態学的地位の沢山の生物を対象としており、陸生生物相に対するリスク評価には適切であると考えられる。これらのすべてのエンドポイント中で感度がもっとも高い反応が、陸生影響に対するリスク判定の場合の critical toxicity value(CTV、最小毒性値)に使用されることになる。

11.2.2　環境リスクの総合判定例

二番手の(すなわち、「保守的な」)分析結果を以下に示す。その理由は、CTV を適用係数で除して決定された推定無影響値(ENEV)と推定暴露値(EEV)との比較に基づく超保守的分析は 1 よりも大きな超保守的指数(EEV/ENEV)になるからである。環境リスクの総合判定に関連した追加情報を添付資料 6 に示す。

11.2.2.1　水生生物

水中ホルムアルデヒドに対する環境暴露は、大気中ホルムアルデヒドの濃度が高く、その一部が大気から水中へ分配される可能性がある領域近く、および漏洩または廃水排出口

近くで最大であると予想されている。廃水と地下水について実測濃度がカナダで入手できる。

11.2.2.1.1 廃水解析

ある産業廃水で確認された最高の 1 日濃度は 325 µg/L であった(Environment Canada, 1997b)。その廃水による推定暴露値(EEV)は、生物が排出現場でも生きることができるという保守的仮定に基づいていた。

保守的な解析の場合、希釈を考えることができる。したがって、排出口近くのホルムアルデヒドの周辺濃度を推定するために、超保守的推定暴露値(EEV)の 325 µg/L を全ての種類の水域に対し導出された包括的かつ保守的な希釈係数の 10 で割ることができる。この結果、廃水の保守的推定暴露値(EEV) 32.5 µg/L が得られる。

水生生物の場合、360 µg/L の CTV (貝虫類カイミジンコの *Cypridopsis* sp.での不動化の 96 時間 EC_{50})(Bills et al., 1977)が、少なくとも 34 の淡水種の水生藻類、微生物、無脊椎動物、魚類、および両生類について実施された毒性試験で構成されている大規模データ・セットから、もっとも感度の高いエンドポイントとして選択された。保守的解析の場合、推定無影響値(ENEV)は CTV を係数 10 で除して導出される。この係数は、EC_{50} から長期無影響濃度への外挿、実験室から野外条件への外挿、および感度における種間および種内変動に関する不確実性に相当する。得られる推定無影響値(ENEV)は 36 µg/L である。

保守的指数は次のように、推定暴露値(EEV)を推定無影響値(ENEV)で除して算出される。

指数 = EEV / ENEV
= 32.5 µg/L / 36 µg/L
= 0.9

保守的指数が 1 未満であるから、廃水の排出から生じる水中の暴露濃度がカナダの水生生物の集団に有害作用を引き起こしている可能性はないと考えられる。

11.2.2.1.2 地下水解析

地下水の質のリアルな再現は地下水中の濃度の中央値 100 µg/L を用いてできる。地下水

の推定暴露値(EEV)は、地下水は直接そのままの濃度で表層水へ涵養するという保守的仮定に基づいていた。廃水が水域へ流入する場合に希釈されるのと同様に希釈されると仮定して、表層水涵養の場合の濃度として、中央値を一般的かつ保守的希釈係数の 10 で除すことで保守的な推定値を得ることができる。その結果として、地下水の推定暴露値(EEV)は 10 µg/L である。

保守的指数は次のように、推定暴露値(EEV)を推定無影響値(ENEV) で除して(上記のように)算出される。

指数 = EEV / ENEV
= 10 µg/L / 36 µg/L
= 0.28

保守的指数が 1 未満であるから、地下水中のホルムアルデヒドの濃度がカナダの水生生物の集団に有害作用を引き起こしている可能性はないと考えられる。

11.2.2.2 陸生生物

大気中のホルムアルデヒドへの環境暴露は、ホルムアルデヒドの間断ない放出と生成に近い地域、すなわち都市中心部とホルムアルデヒドを放出している工場施設の近辺で最大であると予想されている。保守的解析の場合、推定暴露値(EEV)として選定される濃度は 7.48 µg/m^3 であり、これは 1989 年 12 月 6 日～1997 年 12 月 18 日にカナダのオンタリオ州トロントで実施された 354 回の測定から計算された最高の 90 パーセンタイル値を表している。

大気中のホルムアルデヒドへの陸生生物の暴露の場合、CTV は 18 µg/m^3 であるが、これは 1 夜当たり 4.5 時間、1 週間に 3 夜、40 日間暴露されたアブラナ(*Brassica rapa*)の成長と生殖に影響を及ぼす霧中の相当量(9,000 µg/L)に基づいている(Barker & Shimabuku, 1992)。この値は、大気や霧水に暴露された陸上植物、微生物、無脊椎動物、および哺乳動物の少なくとも 18 種について行われた急性および慢性毒性試験より成る中等度のデータセットからの最低の値である。18 µg/m^3 の CTV に係数 2 を適用すると、陸生生物に対する暴露シナリオの保守的解析の場合には、9 µg/m^3 の推定無影響値(ENEV)をもたらす。

保守的指数は次のように、推定暴露値(EEV)を推定無影響値(ENEV)で除して算出される。

指数　=　EEV / ENEV

=　7.48 µg/L / 9 µg/L

=　0.83

保守的解析の場合のもう一つの方法として、霧における暴露から逆算するよりもむしろ、大気の気相中のホルムアルデヒド暴露による毒性試験からの CTV を用いる方がもっと現実的であるかもしれない。大気中のホルムアルデヒドへの陸生生物暴露の保守的解析の場合、CTV は 78 µg/m^3 であり、これは 7 時間/日、3 日/週、4 週間にわたって大気(日中:25 °C、湿度 40%；夜間：14 °C、湿度 60%)中に暴露されたインゲンマメ(*Phaseolus vulgaris*)での新芽と根の成長でわずかな不均衡を引き起こした最低の平均濃度に基づいている(Mutters et al., 1993)。この値は、大気や霧水に暴露された陸上植物、微生物、無脊椎動物、および哺乳動物の少なくとも 18 種について行われた急性および慢性毒性試験より成る中等度のデータセットから、感度がもっとも高いエンドポイントとして選択された。

影響濃度の非影響濃度値への変換、実験室から野外条件への外挿、および感度における種間および種内変動に関する不確実性をあらわす係数 10 で CTV を除すと、得られる推定無影響値(ENEV)は 7.8 µg/m^3 である。これは以下の保守的指数をもたらす：

指数　=　EEV / ENEV

=　7.48 µg/L / 7.8 µg/L

=　0.96

この指数は 1 に非常に近い。

アブラナの超保守的な CTV およびインゲンマメの場合に観察されたさらに軽度の影響(Mutters et al. [1993]らはホルムアルデヒドの有害作用については結論を出していない)の適用係数を減少させるという議論の存在を前提にすると、適用係数を 10 から 2 に減少させることができ、より現実的な 39 µg/m^3 という推定無影響値(ENEV)が得られる。これはさらに低い保守的指数である。

指数　=　EEV / ENEV

= 7.48 µg/L / 39 µg/L

= 0.19

すべての 3 つの保守的指数が 1 未満であるので、大気中のホルムアルデヒドがカナダの陸生生物に有害作用を引き起こす可能性はないと考えられる。

11.2.2.3 不確実性

この環境リスク評価には多くの潜在的な不確実性要因がある。陸生および水生生物へのホルムアルデヒドの影響に関して、利用可能な毒性データから潜在的な生態系への影響を外挿するのには不確実性が含まれている。毒性データセットは種々の生態学的な分野と分類群の生物に関する研究を含んでいたが、利用できる良好な長期暴露試験は比較的わずかしかない。これらの不確実性を考慮に入れるために、推定無影響値(ENEV)を導出する環境リスク解析では適用係数が用いられた。

大気中の暴露に関しては、本評価で利用された測定は受容できるものと考えられる。何故ならば、それらの測定が、カナダにおいてホルムアルデヒドを使用し、かつ放出している工場地域またはその近辺の地域からのデータを含む、都市・その他の場所についての最近の大気モニタリングの広範なデータセットから選択されたからである。これらの場所は、ホルムアルデヒドの二次生成と関係がある高濃度の揮発性有機化合物(VOC)にも関連がある。したがって、大気中の濃度に関する入手可能なデータは、カナダで遭遇すると思われる大気中の最高濃度を代表すると考えられる。

水域の場合には限られたデータしか入手できないが、確認された媒体への限られた放出および大気からこれらのコンパートメントへのホルムアルデヒドの分配は限られているために、ホルムアルデヒドの濃度は低いと予想されている。地下水の中の濃度に関する入手可能なデータは、ホルムアルデヒドを使用する工場用地のデータを含んでいる。汚染している地下水の表層涵養に関するデータを入手できないので、最小の希釈で評価した地下水濃度に等しい濃度で涵養が起こっているものと評価は極めて保守的に推定した。

12. 国際機関によるこれまでの評価

国際がん研究機関(IARC, 1995)は、ヒトにおける限られた証拠と動物における十分な証拠に基づいて、ホルムアルデヒドをグループ 2A(ヒトに対しておそらく発がん性を示す)

に分類した。

大気環境指針値の 0.1 mg/m3 はヒトにおける鼻と咽喉の刺激の発症にもとづいて導出された。この指針値は平均暴露時間が 30 分で用いられる(WHO, 2000)。飲料水ガイドライン値の 900 μg/L は、15mg/kg 体重の無毒性量(NOAEL)を不確実係数の 100 で除し、かつ、水からの摂取が 20%と仮定して導出された(IPCS, 1996)。

参考文献

Adams DO, Hamilton TA, Lauer LD, Dean JH(1987) The effect of formaldehyde exposure upon the mononuclear phagocyte system of mice. *Toxicology and applied pharmacology*, 88:165–174.

Alexandersson R, Hedenstierna G(1988) Respiratory hazards associated with exposure to formaldehyde and solvents in acid-curing paints. *Archives of environmental health*, 43:222–227.

Alexandersson R, Hedenstierna G(1989) Pulmonary function in wood workers exposed to formaldehyde: a prospective study. *Archives of environmental health*, 44:5–11.

Altshuller AP, Cohen IR(1964) Atmospheric photooxidation of the ethylene nitric oxide system. *International journal of air and water pollution*, 8:611–632.

Andersen I, Mølhave L(1983) Controlled human studies with formaldehyde. In: Gibson JE, ed. *Formaldehyde toxicity*. Washington, DC, Hemisphere Publishing, pp. 155–165.

Andersen M(1999) *Final report: Review of revised edition(s) of the formaldehyde hazard characterization and dose–response assessment.* Fort Collins, CO, Colorado State University(unpublished).

Anderson WB, Huck PM, Douglas IP, Van Den Oever J, Hutcheon BC, Fraser JC, Jasim SY, Patrick RJ, Donison HE, Uza MP(1995) Ozone byproduct formation in three different types of surface water. In: *Proceedings of the 1994 Water Quality Technology Conference, November 6–10, 1994, San Francisco, CA. Vol. 2.* Denver, CO, American Water Works Association, pp. 871–908.

Andjelkovich DA, Shy CM, Brown MH, Jansen DB, Richardson RB(1994) Mortality of iron foundry workers. III. Lung cancer case–control study. *Journal of occupational medicine*, 36:1301–1309.

Andjelkovich DA, Jansen DB, Brown MH, Richardson RB, Miller FJ(1995) Mortality of iron foundry workers. IV. Analysis of a subcohort exposed to formaldehyde. *Journal of occupational and environmental medicine*, 36:1301–1309.

Appelman LM, Woutersen RA, Zwart A, Falke HE, Feron VJ(1988) One-year inhalation toxicity study of formaldehyde in male rats with a damaged or undamaged nasal mucosa. *Journal of applied toxicology*, 8:85–90.

ASTM(1990) *Standard test method for determining formaldehyde levels from wood products under defined test conditions using a large chamber(Method E 1333-90).* Philadelphia, PA, American Society for Testing and Materials.

Atkinson R(1985) Kinetics and mechanisms of the gas-phase reactions of the hydroxyl radicals with organic compounds under atmospheric conditions. *Chemical reviews*, 85:69–201.

Atkinson R(1989) *Atmospheric lifetimes and fate of acetaldehyde.* Sacramento, CA, California Environmental Protection Agency, Air Resources Board, Research Division; Riverside, CA, University of California, Statewide Air Pollution Research Center(Contract No. A732-107).

Atkinson R(1990) Gas-phase tropospheric chemistry of organic compounds: A review. *Atmospheric environment*, 24A:1–41.

Atkinson R, Aschmann SM, Tuazon EC, Arey J, Zielinska B(1989) Formation of 3-methylfuran from the gas-phase reaction of OH radicals with isoprene and the rate constant for its reaction with the OH radical. *International journal of chemical kinetics*, 21:593–604.

Atkinson R, Arey J, Aschmann SM, Long WD, Tuazon EC, Winer AM(1990) *Lifetimes and fates of toxic air contaminants in California's atmosphere, March 1990.* Sacramento, CA, California Environmental Protection Agency, Air Resources Board, Research Division(Contract No. A732-107).

Atkinson R, Arey J, Harger WP, Kwok ESC, Long WD(1993) *Lifetimes and fates of toxic air contaminants in California's atmosphere, June 1993.* Sacramento, CA, California Environmental Protection Agency, Air Resources Board, Research Division(Contract No. A032-055).

ATSDR(1999) *Toxicological profile for formaldehyde.* Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.

Baker DC(1994) Projected emissions of hazardous air pollutants from a Shell coal gasification process-combined-cycle power plant. *Fuel*, 73(7):1082–1086.

Ballarin C, Sarto F, Giacomelli L, Bartolucci GB, Clonfero E(1992) Micronucleated cells in nasal mucosa of formaldehyde-exposed workers. *Mutation research*, 280:1–7.

Baraniak Z, Nagpal DS, Neidert E(1988) Gas chromatographic determination of formaldehyde in maple syrup as 2,4-dinitrophenylhydrazone derivative. *Journal of the Association of Official Analytical Chemists*, 71(4):740–741.

Bardana EJ Jr, Montanaro A(1991) Formaldehyde: an analysis of its respiratory, cutaneous, and immunologic effects. *Annals of allergy*, 66:441–452.

Barker JR, Shimabuku RA(1992) *Formaldehyde-contaminated fog effects on plant growth.* Presented at the 85th Annual Meeting and Exhibition of the Air and Waste Management Association, 21–26 June 1992, Kansas City, MO, 13 pp.(Air and Waste Management Association Report 92-150.01).

Barrow CS, Steinhagen WH, Chang JF(1983) Formaldehyde sensory irritation. In: Gibson JE, ed. *Formaldehyde toxicity.* Washington, DC, Hemisphere Publishing, pp. 16–25.

Bauchinger M, Schmid E(1985) Cytogenetic effects in lymphocytes of formaldehyde workers of a paper factory. *Mutation research*, 158:195–199.

Berke JH(1987) Cytologic examination of the nasal mucosa in formaldehyde-exposed workers. *Journal of occupational medicine*, 29:681–684.

Bermudez E, Delehanty LL(1986) The effects of *in vitro* formaldehyde treatment on the cells of the rat nasal epithelium. *Environmental mutagenesis*, 8(Suppl. 6):11.

Bertazzi PA, Pesatori A, Guercilena S, Consonni D, Zocchetti C(1989) [Cancer risk among workers producing formaldehyde-based resins: extension of follow-up.] *Medicina del Lavoro*, 80:111–122(in Italian).

Betterton EA, Hoffmann MR(1988) Henry's law constants of some environmentally important aldehydes. *Environmental science and technology*, 22:361–367.

Bhalla DK, Mahavni V, Nguyen T, McClure T(1991) Effects of acute exposure to formaldehyde on surface morphology of nasal epithelia in rats. *Journal of toxicology and environmental health*, 33:171–188.

Bhatt HS, Lober SB, Combes B(1988) Effect of glutathione depletion on aminopyrine and formaldehyde metabolism. *Biochemical pharmacology*, 37:1581–1589.

BIBRA Toxicology International(1994) *Formaldehyde.* Contract report prepared for Health Canada, Ottawa, Ontario, 181 pp.

Bierbach A, Barnes I, Becker KH, Klotz B, Wiesen E(1994) OH-radical initiated degradation of aromatic hydrocarbons. In: Angeletti G, Restelli G, eds. *Physico-chemical behaviour of atmospheric pollutants.* Proceedings of the 6th European Symposium, Varese, 18–22 October 1993. Brussels, Commission of the European Communities, pp. 129–136(CEC Report EUR 15609/1 EN).

Billings RE, Ku RH, Brower ME, Dallas CE, Theiss JC(1984) Disposition of formaldehyde(CH_2O) in mice. *Toxicologist*, 4:29.

Bills D, Marking L, Chandler H Jr(1977) *Investigation in fish control. 73. Formalin: Its toxicity to nontarget aquatic organisms, persistence and counteraction.* Washington, DC, US Department of the Interior, Fish and Wildlife Service, pp. 1–7.

Birdsong CL, Avault JV Jr(1971) Toxicity of certain chemicals to juvenile pompano. *The progressive fish-culturist*, 33(2):76–80.

Blair A, Stewart PA(1994) Comments on the Sterling and Weinkam analysis of data from the National Cancer Institute formaldehyde study. *American journal of industrial medicine*, 25:603–606.

Blair A, Stewart P, O'Berg M, Gaffey W, Walrath J, Ward J, Bales R, Kaplan S, Cubit D(1986) Mortality among industrial workers exposed to formaldehyde. *Journal of the National Cancer Institute*, 76:1071–1084.

Blair A, Stewart PA, Hoover RN, Fraumeni JF, Walrath J, O'Berg M, Gaffey W(1987) Cancers of the nasopharynx and oropharynx and formaldehyde exposure. *Journal of the National Cancer Institute*, 78:191–192.

Blair A, Stewart PA, Hoover RN(1990a) Mortality from lung cancer among workers employed in formaldehyde industries. *American journal of industrial medicine*, 17:683–699.

Blair A, Saracci R, Stewart PA, Hayes RB, Shy C(1990b) Epidemiologic evidence on the relationship between formaldehyde exposure and cancer. *Scandinavian journal of work, environment and health*, 16:381–393.

Blair A, Linos A, Stewart PA, Burmeister LF, Gibson R, Everett G, Schuman L, Cantor KP(1993) Evaluation of risks for non-Hodgkin's lymphoma by occupation and industry exposures from a case–control study. *American journal of industrial medicine*, 23:301–312.

Boffetta P, Stellman SD, Garfinkel L(1989) A case–control study of multiple myeloma nested in the American Cancer Society prospective study. *International journal of cancer*, 43:554–559.

Bond GG, Flores GH, Shellenberger RJ, Cartmill JB, Fishbeck WA, Cook RR(1986) Nested case–control study of lung cancer among chemical workers. *American journal of epidemiology*, 124:53–66.

Boysen M, Zadig E, Digernes V, Abeler V, Reith A(1990) Nasal mucosa in workers exposed to formaldehyde: a pilot study. *British journal of industrial medicine*, 47:116–121.

Bracamonte BG, Ortiz de Frutos FJ, Diez LI(1995) Occupational allergic contact dermatitis due to formaldehyde and textile finish resins. *Contact dermatitis*, 33:139–140.

Bringmann G, Kühn R(1980a) Comparison of the toxicity thresholds of water pollutants to bacteria, algae and protozoa in the cell multiplication inhibition test. *Water research*, 14:231–241.

Bringmann G, Kühn R(1980b) [Determination of the harmful effect on protozoa of substances endangering water quality. II. Bacteria-consuming ciliates.] *Zeitschrift für Wasser und Abwasser Forschung*, 1:26–31(in German).

Bringmann G, Kühn R, Winter A(1980) Determination of biological damage from water pollutants to protozoa. III. Saprozoic flagellates. *Zeitschrift für Wasser und Abwasser Forschung*, 13(5):170–173.

British Standards Institution(1989) *Standard No. 22. Determination of extractable formaldehyde(BS 5669:1989).* London, British Standards Institution, pp. 31–37.

Broder I, Corey P, Cole P, Lipa M, Mintz S, Nethercott JR(1988) Comparison of health of occupants and characteristics of houses among control homes and homes insulated with urea formaldehyde foam. II. Initial health and house variables and exposure–response relationships. *Environmental research*, 45:156–178.

Brownson RC, Alavanja MCR, Chang JC(1993) Occupational risk factors for lung cancer among nonsmoking women: a case–control study in Missouri(United States). *Cancer causes and control*, 4:449–454.

Brunn W, Klostermeyer H(1984) [Detection and determination of formaldehyde in foods.] *Lebensmittelchemie und Gerichtliche Chemie*, 38:16–17(in German) [cited in Buckley et al., 1988].

Buckley KE, Fisher LJ, Mackay VG(1986) Electron capture gas chromatographic determination of traces of formaldehyde in milk as the 2,4-dinitrophenylhydrazone. *Journal of the Association of Official Analytical Chemists*, 69(4):655–657.

Buckley KE, Fisher LJ, Mackay VG(1988) Levels of formaldehyde in milk, blood, and tissues of dairy cows and calves consuming formalin-treated whey. *Journal of agricultural and food chemistry*, 36:1146–1150.

Burridge TR, Lavery T, Lam PKS(1995a) Effects of tributyltin and formaldehyde on the germination and growth of *Phyllospora comosa*(Labillardiere) C. Agardh(Phaeophyta: Fucales). *Bulletin of environmental contamination and toxicology*, 55:525–532.

Burridge TR, Lavery T, Lam PKS(1995b) Acute toxicity tests using *Phyllospora comosa*(Labillardiere) C. Agardh(Phaeophyta: Fucales) and *Allorchestes compressa* Dana(Crustacea: Amphipoda). *Bulletin of environmental contamination and toxicology*, 55:621–628.

California Air Resources Board(1993) *Acetaldehyde as a toxic air contaminant. Part A. Exposure assessment.* Sacramento, CA, California Environmental Protection Agency, Air Resources Board, Stationary Source Division, November.

Callas PW, Pastides H, Hosmer DW(1996) Lung cancer mortality among workers in formaldehyde industries. *Journal of occupational and environmental medicine*, 38:747–748.

Calvert JG, Kerr JA, Demerjian KL, McQuigg RD(1972) Photolysis of formaldehyde as a hydrogen atom source in the lower atmosphere. *Science*, 175:751–752.

Cantoni C, Milva E, Bazzani M(1987) [Formaldehyde content in foods of animal origin.] *Industrie Alimentari*, 26(2):123–126, 132(in Italian).

Carmichael G(1983) Use of formalin to separate tadpoles from large-mouth bass fingerlings after harvesting. *The progressive fish-culturist*, 45:105–106.

Casanova M, Heck H d'A(1987) Further studies of the metabolic incorporation and covalent binding of inhaled [^{3}H]- and [^{14}C]formaldehyde in Fischer-344 rats: effects of glutathione depletion. *Toxicology and applied pharmacology*, 89:105–121.

Casanova M, Heck H d'A, Everitt JI, Harrington WW Jr, Popp JA(1988) Formaldehyde concentrations in the blood of rhesus monkeys after inhalation exposure. *Food and chemical toxicology*, 26:715–716.

Casanova M, Deyo DF, Heck H d'A(1989) Covalent binding of inhaled formaldehyde to DNA in the nasal mucosa of Fischer 344 rats: analysis of formaldehyde and DNA by high-performance liquid chromatography and provisional pharmacokinetic interpretation. *Fundamental and applied toxicology*, 12:397–417.

Casanova M, Morgan KT, Steinhagen WH, Everitt JI, Popp JA, Heck H d'A(1991) Covalent binding of inhaled formaldehyde to DNA in the respiratory tract of rhesus monkeys: pharmacokinetics, rat-to-monkey interspecies scaling, and extrapolation to man. *Fundamental and applied toxicology*, 17:409–428.

Casanova M, Morgan KT, Gross EA, Moss OR, Heck H d'A(1994) DNA–protein cross-links and cell replication at specific sites in the nose of F344 rats exposed subchronically to formaldehyde. *Fundamental and applied toxicology*, 23:525–536.

Cassee FR, Groten JP, Feron VJ(1996) Changes in the nasal epithelium of rats exposed by inhalation to mixtures of formaldehyde, acetaldehyde, and acrolein. *Fundamental and applied toxicology*, 29:208–218.

Chan GS, Scafe M, Emami S(1992) *Cemeteries and groundwater: An examination of the potential contamination of groundwater by preservatives containing formaldehyde.* Toronto, Ontario, Ontario Ministry of the Environment, Water Resources Branch.

Chang JCF, Steinhagen WH, Barrow CS(1981) Effect of single or repeated formaldehyde exposure on minute volume of B6C3F1 mice and F-344 rats. *Toxicology and applied pharmacology*, 61:451–459.

Chapman PM, Fairbrother A, Brown D(1998) A critical evaluation of safety(uncertainty) factors for ecological risk assessment. *Environmental toxicology and chemistry*, 17(1):99–108.

Chou CC, Que Hee SS(1992) Microtox EC_{50} values for drinking water by-products produced by ozonolysis. *Ecotoxicology and environmental safety*, 23:355–363.

CIIT(1999) *Formaldehyde: Hazard characterization and dose–response assessment for carcinogenicity by the route of inhalation*, rev. ed. Research Triangle Park, NC, Chemical Industry Institute of Toxicology.

Collins JJ, Caporossi JC, Utidjian HMD(1988) Formaldehyde exposure and nasopharyngeal cancer: re-examination of the National Cancer Institute study and an update of one plant. *Journal of the National Cancer Institute*, 80:376–377.

Collins JJ, Acquavella JF, Esmen NA(1997) An updated meta-analysis of formaldehyde exposure and upper respiratory cancers. *Journal of occupational and environmental medicine*, 39:639–651.

Cosma GN, Jamasbi R, Marchok AC(1988) Growth inhibition and DNA damage induced by benzo[*a*]pyrene and formaldehyde in primary cultures of rat tracheal epithelial cells. *Mutation research*, 201:161–168.

Craft TR, Bermudez E, Skopek TR(1987) Formaldehyde mutagenesis and formation of DNA protein crosslinks in human lymphoblasts *in vitro*. *Mutation research*, 176:147–155.

Crosby RM, Richardson KK, Craft TR, Benforado KB, Liber HL, Skopek TR(1988) Molecular analysis of formaldehyde-induced mutations in human lymphoblasts and *E. coli*. *Environmental and molecular mutagenesis*, 12:155–166.

Cross GLC, Lach VH(1990) The effects of controlled exposure to formaldehyde vapours on spores of *Bacillus globigii* nctc 10073. *Journal of applied bacteriology*, 68(5):461–470.

Crump DR, Yu CWF, Squire RW, Atkinson M(1996) Small chamber methods for characterizing formaldehyde emission from particleboard. In: Tichenor BA, ed. *Characterizing sources of indoor air pollution and related sink effects*. Philadelphia, PA, American Society for Testing and Materials, pp. 211–214(ASTM Special Technical Publication 1287).

Daisey JM, Mahanama KRR, Hodgson AT(1994) *Toxic volatile organic compounds in environmental tobacco smoke: Emission factors for modelling exposures of California populations*. Prepared for Research Division, Air Resources Board, California Environmental Protection Agency, Sacramento, CA, 109 pp.(Contract No. A133-186).

Dalbey WE(1982) Formaldehyde and tumours in hamster respiratory tract. *Toxicology*, 24:9–14.

Dallas CE, Scott MJ, Ward JB Jr, Theiss JC(1992) Cytogenetic analysis of pulmonary lavage and bone marrow cells of rats after repeated formaldehyde inhalation. *Journal of applied toxicology*, 12:199–203.

Day JH, Lees REM, Clark RH, Pattee PL(1984) Respiratory response to formaldehyde and off-gas of urea formaldehyde foam insulation. *Canadian Medical Association journal*, 131:1061–1065.

Dean J(1985) *Lange's handbook of chemistry*, 13th ed. New York, NY, McGraw-Hill.

Dean JH, Lauer LD, House RB, Murray MJ, Stillman WS, Irons RD, Steinhagen WH, Phelps MC, Adams DO(1984) Studies of immune function and host resistance in B6C3F_1 mice exposed to formaldehyde. *Toxicology and applied pharmacology*, 72:519–529.

de Andrade JB, Bispo MS, Rebouças MV, Carvalho MLSM, Pinheiro HLC(1996) Spectrofluorimetric determination of formaldehyde in liquid samples. *American laboratory*, 28(12):56–58.

Decisioneering, Inc.(1996) *Crystal Ball Version 4.0. User manual.* Denver, CO, Decisioneering, Inc., 286 pp.

Deneer JW, Seinen W, Hermens W(1988) The acute toxicity of aldehydes to the guppy. *Aquatic toxicology*, 12:185–192.

Dennis C, Gaunt H(1974) Effect of formaldehyde on fungi from broiler houses. *Journal of applied bacteriology*, 37:595–601.

De Serves C(1994) Gas phase formaldehyde and peroxide measurements in the Arctic atmosphere. *Journal of geophysical research*, 99(D12):25 391–25 398.

DMER, AEL(1996) *Pathways analysis using fugacity modelling of formaldehyde for the second Priority Substances List.* Prepared for Chemicals Evaluation Division, Commercial Chemicals Evaluation Branch, Environment Canada, by Don Mackay Environmental Research, Peterborough, Ontario, and Angus Environmental Limited, Don Mills, Ontario, March.

Dobiáš L, Hanzl J, Rössner P, Janča L, Rulíšková H, Andělová S, Klementová H(1988) [Evaluation of the clastogenic effect of formaldehyde in children in preschool and school facilities.] *Ceskoslovenska Hygiena*, 33:596–604(in Czechoslovakian).

Dobiáš L, Janča L, Lochman I, Lochmanova A(1989) Genotoxic action of formaldehyde in exposed children. *Mutation research*, 216:310.

Dong S, Dasgupta PK(1986) Solubility of gaseous formaldehyde in liquid water and generation of trace standard gaseous formaldehyde. *Environmental science and technology*, 20:637–640.

Eberhardt MA, Sieburth J(1985) A colorimetric procedure for the determination of aldehydes in seawater and in cultures of methylotrophic bacteria. *Marine chemistry*, 17:199–212.

Ebner H, Kraft D(1991) Formaldehyde-induced anaphylaxis after dental treatment? *Contact dermatitis*, 24:307–309.

Edling C, Jarvholm B, Andersson L, Axelson O(1987) Mortality and cancer incidence among workers in an abrasive manufacturing industry. *British journal of industrial medicine*, 44:57–59.

Edling C, Hellquist H, Ödkvist L(1988) Occupational exposure to formaldehyde and histopathological changes in the nasal mucosa. *British journal of industrial medicine*, 45:761–765.

Eller PM, ed.(1989a) Method 3500. In: *NIOSH manual of analytical methods*, 3rd ed. *Supplement 3.* Washington, DC, US Government Printing Office, pp. 3500-1 – 3500-5(DHHS(NIOSH) Publication No. 84-100).

Eller PM, ed.(1989b) Method 2541. In: *NIOSH manual of analytical methods*, 3rd ed. *Supplement 3.* Washington, DC, US Government Printing Office, pp. 2541-1 – 2541-4(DHHS(NIOSH) Publication No. 84-100).

El Sayed F, Seite-Bellezza D, Sans B, Bayle-Lebey P, Marguery MC, Bazex J(1995) Contact urticaria from formaldehyde in a root-canal dental paste. *Contact dermatitis*, 33:353.

Environment Canada(1995) *Technical briefing note on composite wood panels.* Report prepared for Environmental Choice Program, Environment Canada, Ottawa, Ontario, 18 May 1995.

Environment Canada(1996) *Summary report — 1994. National Pollutant Release Inventory(NPRI).* Hull, Quebec, Environment Canada, Pollution Data Branch.

Environment Canada(1997a) Notice respecting the second Priority Substances List and di(2-ethylhexyl) phthalate. *Canada Gazette*, Part I, 15 February 1997, pp. 366–368.

Environment Canada(1997b) *Results of the CEPA Section 16 Notice to Industry respecting the second Priority Substances List and di(2-ethylhexyl) phthalate.* Hull, Quebec, Environment Canada, Commercial Chemicals Evaluation Branch, Use Patterns Section.

Environment Canada(1997c) *VOC emissions survey of adhesives, sealants and adhesive tape manufacturers in Canada*. Draft report prepared for Pollution Data Branch, Environment Canada, Hull, Quebec.

Environment Canada(1999a) *Canadian Environmental Protection Act — Priority Substances List — Supporting document for the environmental assessment of formaldehyde.* Hull, Quebec, Environment Canada, Commercial Chemicals Evaluation Branch.

Environment Canada(1999b) *Summary report — 1997. National Pollutant Release Inventory(NPRI). Canadian Environmental Protection Act.* Hull, Quebec, Environment Canada.

Environment Canada, Health Canada(2001) *Canadian Environmental Protection Act. Priority Substances List assessment report — Formaldehyde.* Ottawa, Ontario, Minister of Public Works and Government Services.

Etkin DS(1996) *Volatile organic compounds in indoor environments.* Arlington, MA, Cutter Information Corp., 426 pp.

European Commission(1989) *Formaldehyde emission for wood based materials: Guideline for the determination of steady state concentrations in test chambers*. Luxembourg, European Commission(EUR 12196 EN; Report No. 2 of the European concerted action: Indoor air quality and its impact on man, COST Project 613).

Fan Q, Dasgupta PK(1994) Continuous automated determination of atmospheric formaldehyde at the parts per trillion level. *Analytical chemistry*, 66(4):551–556.

Feinman SE, ed.(1988) *Formaldehyde sensitivity and toxicity*. Boca Raton, FL, CRC Press.

Feron VJ, Bruyntjes JP, Woutersen RA, Immel HR, Appelman LM(1988) Nasal tumours in rats after short-term exposure to a cytotoxic concentration of formaldehyde. *Cancer letters*, 39:101–111.

Figley DA, Makohon JT(1993) Efficacy of post-manufacture surface coatings to reduce formaldehyde emissions from composite wood products. In: *Proceedings of the 86th Annual Meeting of the Air and Waste Management Association, Denver, CO, June*

1993. Vol. 11A. Health risk: human and ecological. Pittsburgh, PA, Air and Waste Management Association, 11 pp.(Paper No. 93-MP-3.01).

Fisher PW, Foster JA, Deb K(1991) Development of toxic air pollutant emissions for thirteen pulp and paper mills in Wisconsin. In: *TAPPI Proceedings 1991 Environmental Conference.* Atlanta, GA, Technical Association of the Pulp and Paper Industry, pp. 469–481.

Fleig I, Petri N, Stocker WG, Theiss AM(1982) Cytogenetic analysis of blood lymphocytes of workers exposed to formaldehyde in formaldehyde manufacturing and processing. *Journal of occupational medicine*, 24:1009–1012.

Fletcher JS, Johnson FL, McFarlane JC(1990) Influence of greenhouse versus field testing and taxonomic differences on plant sensitivity to chemical treatment. *Environmental toxicology and chemistry*, 9:769–776.

Florence E, Milner DF(1981) Determination of free and loosely protein-bound formaldehyde in the tissues of pigs fed formalin-treated skim milk as a protein supplement. *Journal of the science of food and agriculture*, 32:288–292.

Flyvholm M-A, Andersen P(1993) Identification of formaldehyde releasers and occurrence of formaldehyde and formaldehyde releasers in registered chemical products. *American journal of industrial medicine*, 24:533–552.

Flyvholm M-A, Menné T(1992) Allergic contact dermatitis from formaldehyde. *Contact dermatitis*, 27:27–36.

Fontignie-Houbrechts N(1981) Genetic effects of formaldehyde in the mouse. *Mutation research*, 88:109–114.

Fowler JF, Skinner SM, Belsito DV(1992) Allergic contact dermatitis from formaldehyde resins in permanent press clothing: An underdiagnosed cause of generalized dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 27:962–968.

Fredberg JJ, Wohl ME, Glass GM, Dorkin HL(1980) Airway area by acoustic reflections measured at the mouth. *Journal of applied physiology*, 48(5):749–758.

Gardner MJ, Pannett B, Winter PD, Cruddas AM(1993) A cohort study of workers exposed to formaldehyde in the British chemical industry: an update. *British journal of industrial medicine*, 50:827–834.

Gay BW Jr, Bufalini JJ(1971) Nitric acid and the nitrogen balance of irradiated hydrocarbons in the presence of oxides of nitrogen. *Environmental science and technology*, 5:422–425.

Georghiou PE, Winsor L, Sliwinski JF, Shirtliffe CJ(1993) Method 11. Determination of formaldehyde in indoor air by a liquid sorbent technique. In: Seifert B, van de Wiel H, Dodet B, O'Neill IK, eds. *Environmental carcinogens: Methods of analysis and exposure measurement. Vol. 12. Indoor air contaminants.* Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 245–249(IARC Scientific Publications No. 109).

Gérin M, Siemiatycki J, Nadon L, Dewar R, Krewski D(1989) Cancer risks due to occupational exposure to formaldehyde: results of a multi-site case–control study in Montreal. *International journal of cancer*, 44:53–58.

Gocke E, King M-T, Eckhardt K, Wild D(1981) Mutagenicity of cosmetics ingredients by the European Communities. *Mutation research*, 90:91–109.

Godish T(1988) Residential formaldehyde contamination: sources and levels. *Comments on toxicology*, 2(3):115–134.

Godish T(1989) Formaldehyde exposures from tobacco smoke: a review. *American journal of public health*, 79(8):1044–1045.

Green DJ, Sauder LR, Kulle TJ, Bascom R(1987) Acute response to 3.0ppm formaldehyde in exercising healthy nonsmokers and asthmatics. *American review of respiratory disease*, 135:1261–1266.

Green DJ, Bascom R, Healey EM, Hebel JR, Sauder LR, Kulle TJ(1989) Acute pulmonary response in healthy, nonsmoking adults to inhalation of formaldehyde and carbon. *Journal of toxicology and environmental health*, 28:261–275.

Groah WJ, Bradfield J, Gramp G, Rudzinski R, Heroux G(1991) Comparative response of reconstituted wood products to European and North American test methods for

determining formaldehyde emissions. *Environmental science and technology*, 25:117–122.

Grosjean D(1982) Formaldehyde and other carbonyls in Los Angeles ambient air. *Environmental science and technology*, 16:254–262.

Grosjean D(1990a) Atmospheric chemistry of toxic contaminants. 2. Saturated aliphatics: acetaldehyde, dioxane, ethylene glycol ethers, propylene oxide. *Journal of the Air and Waste Management Association*, 40(11):1522–1531.

Grosjean D(1990b) Gas-phase reaction of ozone with 2-methyl-2-butene: Dicarbonyl formation from Criegee biradicals. *Environmental science and technology*, 24:1428–1432.

Grosjean D(1991a) Atmospheric chemistry of toxic contaminants. 4. Saturated halogenated aliphatics: methyl bromide, epichlorhydrin, phosgene. *Journal of the Air and Waste Management Association*, 41(1):56–61.

Grosjean D(1991b) Atmospheric chemistry of toxic contaminants. 5. Unsaturated halogenated aliphatics: Allyl chloride, chloroprene, hexachlorocyclopentadiene, vinylidene chloride. *Journal of the Air and Waste Management Association*, 41(2):182–189.

Grosjean D(1991c) Atmospheric fate of toxic aromatic compounds. *The science of the total environment*, 100:367–414.

Grosjean D, Swanson R, Ellis C(1983) Carbonyls in Los Angeles air: contribution of direct emissions and photochemistry. *The science of the total environment*, 28:65–85.

Grosjean D, Grosjean E, Williams EL II(1993a) Atmospheric chemistry of unsaturated alcohols. *Environmental science and technology*, 27:2478–2485.

Grosjean D, Grosjean E, Williams EL(1993b) The reaction of ozone with MPAN, $CH_2=C(CH_3)C(O)OONO_2$. *Environmental science and technology*, 27:2548–2552.

Grosjean E, Grosjean D, Seinfeld JH(1996a) Atmospheric chemistry of 1-octene, 1-decene cyclohexene: gas-phase carbonyl and peroxyacyl nitrate products. *Environmental science and technology*, 30(3):1038–1047.

Grosjean E, de Andrade JB, Grosjean D(1996b) Carbonyl products of the gas-phase reaction of ozone with simple alkenes. *Environmental science and technology*, 30(3):975–983.

Guerin MR, Jenkins RA, Tomkins BA(1992) *The chemistry of environmental tobacco smoke: composition and measurement.* Boca Raton, FL, Lewis Publishers.

Guski ME, Raczynski DT(1994) *Evaluation of air toxic emissions and impacts from an urban wood waste to energy facility*. Presented at the 87th Annual Meeting and Exhibition of the Air and Waste Management Association, Cincinnati, OH, 15 pp.(Presentation 94-RP130.04).

Haagen-Smit AJ, Darley EE, Zaitlin M, Hull H, Noble WM(1952) Investigation on injury to plants from air pollution in the Los Angeles area. *Plant physiology*, 27:18–34.

Hansch C, Leo A(1979) *Substituent constants for correlation analysis in chemistry and biology*. New York, NY, John Wiley and Sons.

Hansch C, Leo AJ(1981) *MEDCHEM Project*. Claremont, CA, Pomona College(Issue No. 19).

Hansen J, Olsen JH(1995) Formaldehyde and cancer morbidity among male employees in Denmark. *Cancer causes and control*, 6:354–360.

Harley RA, Cass GR(1994) Modeling the concentrations of gas-phase toxic organic air pollutants: direct emissions and atmospheric formation. *Environmental science and technology*, 28(1):88–98.

Harving H, Korsgaard J, Pedersen OF, Mølhave L, Dahl R(1990) Pulmonary function and bronchial reactivity in asthmatics during low-level formaldehyde exposure. *Lung*, 168:15–21.

Hatch KL, Maibach HI(1995) Textile dermatitis: an update(I). Resins, additives and fibers. *Contact dermatitis*, 32:319–326.

Hayashi T, Reece CA, Shibamoto T(1986) Gas chromatographic determination of formaldehyde in coffee via thiazolidine derivative. *Journal of the Association of Official Analytical Chemists*, 69(1):101–105.

Hayes RB, Raatgever JW, de Bruyn A, Gerin M(1986) Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses, and formaldehyde exposure. *International journal of cancer,* 37:487–492.

Hayes RB, Blair A, Stewart PA, Herrick RF, Mahar H(1990) Mortality of U.S. embalmers and funeral directors. *American journal of industrial medicine*, 18:641–652.

Health Canada(1997) Health Canada 1994 Survey on Smoking in Canada. *Chronic diseases in Canada*, 18(3):120–129.

Health Canada(1998) *Report of Health Canada/U.S. EPA External Peer Review Workshop on Formaldehyde.* Ottawa, Ontario, Health Canada(unpublished).

Health Canada(2000) *Draft supporting documentation for PSL2 assessments. Human exposure assessment for formaldehyde.* Ottawa, Ontario, Health Canada, Health Protection Branch, Priority Substances Section, January 2000.

Heck H d'A, Casanova M(1987) Isotope effects and their implications for the covalent binding of inhaled [^{3}H]- and [^{14}C]formaldehyde in the rat nasal mucosa. *Toxicology and applied pharmacology*, 89:122–134.

Heck H d'A, Casanova M(1995) Nasal dosimetry of formaldehyde: Modeling site specificity and the effects of preexposure. In: Miller FJ, ed. *Nasal toxicity and dosimetry of inhaled xenobiotics: Implications for human health*. Washington, DC, Taylor & Francis, pp. 159–175.

Heck H d'A, Chin TY, Schmitz MC(1983) Distribution of [^{14}C]formaldehyde in rats after inhalation exposure. In: Gibson JE, ed. *Formaldehyde toxicity*. Washington, DC, Hemisphere Publishing, pp. 26–37.

Heck H d'A, Casanova-Schmitz M, Dodd PB, Schachter EN, Witek TJ, Tosun T(1985) Formaldehyde(CH_2O) concentrations in the blood of humans and Fischer-344 rats exposed to CH_2O under controlled conditions. *American Industrial Hygiene Association journal,* 46:1–3.

Heikkilä P, Priha E, Savela A(1991) [*Formaldehyde*.] Helsinki, Finnish Institute of Occupational Health and Finnish Work Environment Fund(Exposures at Work No. 14)(in Finnish) [cited in IARC, 1995].

Heineman EF, Olsen JH, Pottern LM, Gomez M, Raffn E, Blair A(1992) Occupational risk factors for multiple myeloma among Danish men. *Cancer causes and control*, 3:555–568.

Hellebust JA(1974) Extracellular products. In: Stewart WDP, ed. *Algal physiology and biochemistry*. Oxford, Blackwell Scientific Publications, pp. 838–863.

Helms DR(1964) *The use of formalin to control tadpoles in hatchery ponds.* M.Sc. Thesis. Carbondale, IL, Southern Illinois University, 28 pp.

Helrich K, ed.(1990) Method 931.08. In: *Official methods of analysis of the Association of Official Analytical Chemists*, 15th ed. *Vol. 2*. Arlington, VA, Association of Official Analytical Chemists, pp.1037–1038, 1149.

Hemminki K, Kyyrönen P, Lindbohm M-L(1985) Spontaneous abortions and malformations in the offspring of nurses exposed to anaesthetic gases, cytostatic drugs, and other potential hazards in hospitals, based on registered information of outcome. *Journal of epidemiology and community health*, 39:141–147.

Herbert FA, Hessel PA, Melenka LS, Yoshida K, Nakaza M(1994) Respiratory consequences of exposure to wood dust and formaldehyde of workers manufacturing oriented strand board. *Archives of environmental health*, 49:465–470.

Holly EA, Aston DA, Ahn DK, Smith AH(1996) Intraocular melanoma linked to occupations and chemical exposures. *Epidemiology*, 7:55–61.

Holmström M, Wilhelmsson B(1988) Respiratory symptoms and pathophysiological effects of occupational exposure to formaldehyde and wood dust. *Scandinavian journal of work, environment and health*, 14:306–311.

Holmström M, Wilhelmsson B, Hellquist H(1989a) Histological changes in the nasal mucosa in rats after long-term exposure to formaldehyde and wood dust. *Acta Oto-laryngologica*, 108:274–283.

Holmström M, Rynnel-Dagöö B, Wilhelmsson B(1989b) Antibody production in rats after long-term exposure to formaldehyde. *Toxicology and applied pharmacology*, 100:328–333.

Holmström M, Wilhelmsson B, Hellquist H, Rosén G(1989c) Histological changes in the nasal mucosa in persons occupationally exposed to formaldehyde alone and in combination with wood dust. *Acta Oto-laryngologica*, 107:120–129.

Holness DL, Nethercott JR(1989) Health status of funeral service workers exposed to formaldehyde. *Archives of environmental health*, 44:222–228.

Horton AW, Tye R, Stemmer KL(1963) Experimental carcinogenesis of the lung. Inhalation of gaseous formaldehyde or an aerosol of coal tar by C3H mice. *Journal of the National Cancer Institute*, 30:31–43.

Horvath EP Jr, Anderson H Jr, Pierce WE, Hanrahan L, Wendlick JD(1988) Effects of formaldehyde on the mucous membranes and lungs. A study of an industrial population. *Journal of the American Medical Association*, 259:701–707.

Hose JE, Lightner DV(1980) Absence of formaldehyde residues in penaeid shrimp exposed to formalin. *Aquaculture*, 21(2):197–202.

Howard PH(1989) *Handbook of environmental fate and exposure data for organic chemicals. Vol. 1. Large production and priority pollutants.* Chelsea, MI, Lewis Publishers, pp. 101–106.

Howard PH, Boethling RS, Jarvis WF, Meylan WM, Michalenko EM(1991) *Handbook of environmental degradation rates*. Chelsea, MI, Lewis Publishers.

Howe RB, Crump KS(1982) *GLOBAL82: A computer program to extrapolate quantal animal toxicity data to low doses.* Ruston, LA, Science Research Systems.

HSDB(1999) *Hazardous Substances Data Bank*. Bethesda, MD, US National Library of Medicine, National Toxicology Information Program, 3 March 1999.

Huck PM, Anderson WB, Rowley SM, Daignault SA(1990) Formation and removal of selected aldehydes in a biological drinking-water treatment process. *Journal of water supply research and technology – Aqua*, 39(5):321–333.

IARC(1981) *Wood, leather and some associated industries.* Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 1–412(IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Volume 25).

IARC(1995) *Wood dust and formaldehyde*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 217–375(IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 62).

ICRP(1994) Human respiratory tract model for radiological protection. *Annals of the International Commission on Radiological Protection*, 24(1–3)(ICRP Publication 66).

IPCS(1989) *Formaldehyde*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety, 219 pp.(Environmental Health Criteria 89).

IPCS(1994) *Assessing human health risks of chemicals: derivation of guidance values for health-based exposure limits*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety, 73 pp.(Environmental Health Criteria 170).

IPCS(1996) *Guidelines for drinking-water quality. Vol. 2. Health criteria and other supporting information.* Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety, 973 pp.

IPCS(1997) *Methanol*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety, 180 pp.(Environmental Health Criteria 196).

IPCS(2000) *International Chemical Safety Card — Formaldehyde*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety(ICSC 0275).

Iversen OH(1988) Formaldehyde and skin tumorigenesis in Sencar mice. *Environment international*, 14:23–27 [cited in IPCS, 1989].

Jakab GJ(1992) Relationship between carbon black particulate-bound formaldehyde, pulmonary antibacterial defenses, and alveolar macrophage phagocytosis. *Inhalation toxicology*, 4:325–342.

Jann O(1991) Present state and developments in formaldehyde regulations and testing methods in Germany. In: *Proceedings of the 25th International*

Particleboard/Composite Materials Symposium. Pullman, WA, Washington State University.

Jass HE(1985) History and status of formaldehyde in the cosmetics industry. In: Turoski V, ed. *Formaldehyde — analytical chemistry and toxicology*. Washington, DC, American Chemical Society, pp. 229–236(Advances in Chemistry Series 210).

Jermini C, Weber A, Grandjean E(1976) [Quantitative determination of various gas-phase components of the side-stream smoke of cigarettes in the room air as a contribution to the problem of passive smoking.] *International archives of occupational and environmental health*, 36:169–181(in German).

Johannsen FR, Levinskas GJ, Tegeris AS(1986) Effects of formaldehyde in the rat and dog following oral exposure. *Toxicology letters*, 30:1–6.

Johansson EB, Tjälve H(1978) Distribution of [^{14}C]dimethylnitrosoamine in mice. Autoradiographic studies in mice with inhibited and noninhibited dimethylnitrosoamine metabolism and comparison with the distribution of [^{14}C]formaldehyde. *Toxicology and applied pharmacology*, 45:565–575.

John EM, Savitz DA, Shy CM(1994) Spontaneous abortions among cosmetologists. *Epidemiology*, 5:147–155.

Kamata E(1966) Aldehydes in lake and seawater. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 36:1227.

Kamata E, Nakadate M, Uchida O, Ogawa Y, Suzuki S, Kaneko T, Saito M, Kurokawa Y(1997) Results of a 28-month chronic inhalation toxicity study of formaldehyde in male Fischer-344 rats. *Journal of toxicological science*, 22:239–254.

Kaminski J, Atwal AS, Mahadevan S(1993) Determination of formaldehyde in fresh and retail milk by liquid column chromatography. *Journal of the Association of Official Analytical Chemists international*, 76(5):1010–1013.

Kao AS(1994) Formation and removal reactions of hazardous air pollutants. *Journal of the Air and Waste Management Association*, 44:683–696.

Karickhoff SW, Brown DS, Scott TA(1979) Sorption of hydrophobic pollutants on natural sediments. *Water research*, 13:241–248.

Kauppinen T, Niemelä R(1985) Occupational exposure to chemical agents in the particleboard industry. *Scandinavian journal of work, environment and health*,(14):161–167 [cited in IARC, 1995].

Keefer LK, Streeter AJ, Leung LY, Perry WC, Hu HS-W, Baillie TA(1987) Pharmacokinetic and deuterium isotope effect studies on the metabolism of formaldehyde and formate to carbon dioxide in rats *in vivo*. *Drug metabolism and disposition*, 15:300–304.

Kelly TJ, Smith DL, Satola J(1999) Emission rates of formaldehyde from materials and consumer products found in California homes. *Environmental science and technology*, 33(1):81–88.

Kenaga EE(1980) Predicted bioconcentration factors and soil sorption coefficients of pesticides and other chemicals. *Ecotoxicology and environmental safety*, 4:26–38.

Kenaga EE, Goring CAI(1980) Relationship between water solubility, soil sorption, octanol–water partitioning, and concentration of chemicals in biota. In: Eaton JG, Parish PR, Hendricks AC, eds. *Aquatic toxicology*. Philadelphia, PA, American Society for Testing and Materials, pp. 78–115(ASTM Special Technical Publication 707).

Kennedy ER, Hull D(1986) Evaluation of Du Pont Pro-Tek Formaldehyde Badge and the 3M Formaldehyde Monitor. *American Industrial Hygiene Association journal*, 47:94–105.

Kepler GM, Richardson RB, Morgan KT, Kimbell JS(1998) Computer simulation of inspiratory nasal airflow and inhaled gas uptake in a rhesus monkey. *Toxicology and applied pharmacology*, 150:1–11.

Kerns WD, Pavkov KL, Donofrio DJ, Gralla EJ, Swenberg JA(1983) Carcinogenicity of formaldehyde in rats and mice after long-term inhalation exposure. *Cancer research*, 43:4382–4392.

Kieber RJ, Zhou X, Mopper K(1990) Formation of carbonyl compounds from UV-induced photodegradation of humic substances in natural waters: Fate of riverine carbon in the sea. *Limnology and oceanography*, 35(7):1503–1515.

Kilburn KH(1994) Neurobehavioral impairment and seizures from formaldehyde. *Archives of environmental health*, 49:37–44.

Kilburn KH, Warshaw RH(1992) Neurobehavioral effects of formaldehyde and solvents on histology technicians: repeated testing across time. *Environmental research*, 58:134–146.

Kilburn KH, Warshaw R, Boylen CT, Johnson S-JS, Seidman B, Sinclair R, Takaro T Jr(1985a) Pulmonary and neurobehavioral effects of formaldehyde exposure. *Archives of environmental health*, 40:254–260.

Kilburn KH, Seidman BC, Warshaw R(1985b) Neurobehavioral and respiratory symptoms of formaldehyde and xylene exposure in histology technicians. *Archives of environmental health*, 40:229–233.

Kilburn KH, Warshaw R, Thornton JC(1987) Formaldehyde impairs memory, equilibrium, and dexterity in histology technicians: effects which persist for days after exposure. *Archives of environmental health*, 42:117–120.

Kilburn KH, Warshaw R, Thornton JC, Husmark I(1989) An examination of factors that could affect choice reaction time in histology technicians. *American journal of industrial medicine*, 15:679–686.

Kimbell JS, Godo MN, Gross EA, Joyner DR, Richardson RB, Morgan KT(1997) Computer simulation of inspiratory airflow in all regions of the F344 rat nasal passages. *Toxicology and applied pharmacology*, 145:388–398.

Kirschner EM(1995) Production of top 50 chemicals rose in 1994. *Chemical & engineering news*, April 10, 1995, pp. 16–20.

Kitaeva LV, Kitaeva EM, Pimenova MN(1990) [Cytopathic and cytogenetic effects of chronic inhalation of formaldehyde on the female rat's germ and marrow cells.] *Tsitologiya*, 32:1212–1216(in Russian).

Kitaeva LV, Mikheeva EA, Shelomova LF, Shvartsman P Ya(1996) [Genotoxic effect of formaldehyde in somatic human cells *in vivo*.] *Genetika*, 32:1287–1290(in Russian).

Kitchens JF, Casner RE, Edwards GS, Harward WE, Macri BJ(1976) *Investigation of selected potential environmental contaminants: formaldehyde*. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, 204 pp.(EPA 560/2-76-009).

Kligerman AD, Phelps MC, Erexson GL(1984) Cytogenetic analysis of lymphocytes from rats following formaldehyde inhalation. *Toxicology letters*, 21:241–246.

Klus H, Kuhn H(1982) [Distribution of different components of tobacco smoke between main-current and side-current smoke.] *Beiträge zur Tabakforschung International*, 11:229–265(in German).

Kochhar R, Nanda V, Nagi B, Mehta SK(1986) Formaldehyde-induced corrosive gastric cicatrization: case report. *Human toxicology*, 5:381–382.

Krasner SW, McGuire MJ, Jacangelo JG, Patania NL, Reagan KM, Aieta EM(1989) The occurrence of disinfection by-products in US drinking water. *Journal of the American Water Works Association*, 81(8):41–53.

Krivanek ND, McAlack JW, Chromey NC(1983) Mouse skin painting-initiation-promotion study with formaldehyde solutions — preliminary results. *Toxicologist*, 3:144 [cited in IPCS, 1989].

Kroschwitz JI, ed.(1991) *Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology*, 4th ed. *Vol. 11*. New York, NY, John Wiley and Sons.

Krzyzanowski M, Quackenboss JJ, Lebowitz MD(1990) Chronic respiratory effects of indoor formaldehyde exposure. *Environmental research*, 52:117–125.

Kulle TJ(1993) Acute odor and irritation response in healthy nonsmokers with formaldehyde exposure. *Inhalation toxicology*, 5:323–332.

Lawrence JF, Iyengar JR(1983) The determination of formaldehyde in beer and soft drinks by HPLC of the 2,4-dinitrophenylhydrazone derivative. *International journal of environmental analytical chemistry*, 15:47–52.

Liber HL, Benforado K, Crosby RM, Simpson D, Skopek TR(1989) Formaldehyde-induced and spontaneous alterations in human *hprt* DNA sequence and mRNA expression. *Mutation research*, 226:31–37.

Lindbohm M-L, Hemminki K, Bonhommemg, Anttila A, Rantala K, Heikkilä P, Rosenberg MJ(1991) Effects of paternal occupational exposure on spontaneous abortions. *American journal of public health*, 81:1029–1033.

Lipari F, Dasch JM, Scruggs WF(1984) Aldehyde emissions from wood-burning fireplaces. *Environmental science and technology*, 18:326–330.

Little JC, Hodgson AT, Gadgil AJ(1994) Modeling emissions of volatile organic compounds from new carpets. *Atmospheric environment*, 28(2):227–234.

Lockhart CL(1972) Control of nematodes in peat with formaldehyde. *Canadian plant disease survey*, 52:104.

Lowe DC, Schmidt U(1983) Formaldehyde measurements in the nonurban atmosphere. *Journal of geophysical research*, 88:10 844–10 858.

Lowe DC, Schmidt U, Ehhalt DH(1980) A new technique for measuring tropospheric formaldehyde. *Geophysical research letters*, 7:825–828.

Luce D, Gérin M, Leclerc A, Morcet J-F, Brugère J, Goldberg M(1993) Sinonasal cancer and occupational exposure to formaldehyde and other substances. *International journal of cancer*, 53:224–231.

Mackay D(1991) *Multimedia environmental models: the fugacity approach.* Chelsea, MI, Lewis Publishers.

Mackay D, Paterson S(1991) Evaluating the multimedia fate of organic chemicals: a Level III fugacity model. *Environmental science and technology*, 25:427–436.

Mackay D, Shiu W-Y, Ma K-C(1995) *Illustrated handbook of physical-chemical properties and environmental fate of organic compounds. Vol. IV.* Chelsea, MI, Lewis Publishers.

Malaka T, Kodama AM(1990) Respiratory health of plywood workers occupationally exposed to formaldehyde. *Archives of environmental health*, 45:288–294.

Maldotti AC, Chionboli C, Bignozzi CA, Bartocci C, Carassiti V(1980) Photo-oxidation of 1,3-butadiene containing systems — rate constant determination for the reaction of acrolein with OH radicals. *International journal of chemical kinetics*, 12(12):905–919.

Marsh GM, Stone RA, Henderson VL(1992) Lung cancer mortality among industrial workers exposed to formaldehyde: a Poisson regression analysis of the National Cancer Institute study. *American Industrial Hygiene Association journal*, 53:681–691.

Marsh GM, Stone RA, Esmen NA, Henderson VL, Lee K(1996) Mortality among chemical workers in a factory where formaldehyde was used. *Occupational and environmental medicine*, 53:613–627.

Martin WJ(1990) A teratology study of inhaled formaldehyde in the rat. *Reproductive toxicology*, 4:237–239.

Masaru N, Syozo F, Saburo K(1976) Effects of exposure to various injurious gases on germination of lily pollen. *Environmental pollution*, 11:181–188.

Matanoski GM(1989) *Risks of pathologists exposed to formaldehyde*. Cincinnati, OH, National Institute for Occupational Safety and Health, 45 pp.(PB91-173682).

Maurice F, Rivory J-P, Larsson PH, Johansson SGO, Bousquet J(1986) Anaphylactic shock caused by formaldehyde in a patient undergoing long-term hemodialysis. *Journal of allergy and clinical immunology*, 77:594–597.

McCrillis RC, Howard EM, Guo Z, Krebs KA, Fortmann R, Lao H-C(1999) Characterization of curing emissions from conversion varnishes. *Journal of the Air and Waste Management Association*, 49:70–75.

McMartin KE, Martin-Amat G, Noker PE, Tephly TR(1979) Lack of a role for formaldehyde in methanol poisoning in the monkey. *Biochemical pharmacology*, 28:645–649.

Meek ME, Atkinson A, Sitwell J(1985) *Background paper on formaldehyde prepared for WHO working group on indoor air quality: radon and formaldehyde.* Ottawa,

Ontario, Health and Welfare Canada, Health Protection Branch, Bureau of Chemical Hazards, pp. 1–124.

Merletti F, Boffetta P, Ferro G, Pisani P, Terracini B(1991) Occupation and cancer of the oral cavity or oropharynx in Turin, Italy. *Scandinavian journal of work, environment and health*, 17:248–254.

Meyer B, Hermanns K(1985) Formaldehyde release from pressed wood products. In: Turoski V, ed. *Formaldehyde — analytical chemistry and toxicology.* Washington, DC, American Chemical Society, pp. 101–116(Advances in Chemistry Series 210).

Migliore L, Ventura L, Barale R, Loprieno N, Castellino S, Pulci R(1989) Micronuclei and nuclear anomalies induced in the gastro-intestinal epithelium of rats treated with formaldehyde. *Mutagenesis*, 4:327–334.

Miyake T, Shibamoto T(1995) Quantitative analysis by gas chromatography of volatile carbonyl compounds in cigarette smoke. *Journal of chromatography*, A 693:376–381.

Möhler K, Denbsky G(1970) [Determination of formaldehyde in foods.] *Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und -Forschung*, 142:109(in German) [cited in IPCS, 1989, but not listed among references; cited in Owen et al., 1990, as "Mohler, K. and Denby, G.(1970), as reported in Cantoni et al.(1987)"].

Monteiro-Riviere NA, Popp JA(1986) Ultrastructural evaluation of acute nasal toxicity in the rat respiratory epithelium in response to formaldehyde gas. *Fundamental and applied toxicology*, 6:251–262.

Monticello TM, Morgan KT(1994) Cell proliferation and formaldehyde-induced respiratory carcinogenesis. *Risk analysis*, 14:313–319.

Monticello TM, Morgan KT, Everitt JI, Popp JA(1989) Effects of formaldehyde gas on the respiratory tract of rhesus monkeys. Pathology and cell proliferation. *American journal of pathology*, 134:515–527.

Monticello TM, Miller FJ, Morgan KT(1991) Regional increases in rat nasal epithelial cell proliferation following acute and subchronic inhalation of formaldehyde. *Toxicology and applied pharmacology*, 111:409–421.

Monticello TM, Swenberg JA, Gross EA, Leininger JR, Kimbell JS, Seilkop S, Starr TB, Gibson JE, Morgan KT(1996) Correlation of regional and nonlinear formaldehyde-induced nasal cancer with proliferating populations of cells. *Cancer research*, 56:1012–1022.

Morgan KT, Patterson DL, Gross EA(1986a) Responses of the nasal mucociliary apparatus of F-344 rats to formaldehyde gas. *Toxicology and applied pharmacology*, 82:1–13.

Morgan KT, Gross EA, Patterson DL(1986b) Distribution, progression, and recovery of acute formaldehyde-induced inhibition of nasal mucociliary function in F-344 rats. *Toxicology and applied pharmacology*, 86:448–456.

Morgan KT, Jiang X-Z, Starr TB, Kerns WD(1986c) More precise localization of nasal tumors associated with chronic exposure of F-344 rats to formaldehyde gas. *Toxicology and applied pharmacology*, 82:264–271.

Mutters RG, Madore M, Bytnerowicz A(1993) Formaldehyde exposure affects growth and metabolism of common bean. *Journal of the Air and Waste Management Association*, 43:113–116.

Natarajan AT, Darroudi F, Bussman CJM, van Kesteren-van Leeuwen AC(1983) Evaluation of the mutagenicity of formaldehyde in mammalian cytogenetic assays *in vivo* and *vitro*. *Mutation research*, 122:355–360.

National Particleboard Association(1983) *Small scale test method for determining formaldehyde emissions from wood products — Two hour desiccator test.* Gaithersburg, MD, National Particleboard Association(Formaldehyde Test Method 1-1983).

NCASI(1994) *Evaluation of methods to estimate releasable formaldehyde from formaldehyde resin containing wood and paper product dusts.* Research Triangle Park, NC, National Council of the Paper Industry for Air and Stream Improvement(NCASI Technical Bulletin No. 664).

Nishi K, Yamada M, Wakasugi C(1988) Formaldehyde poisoning: report of an autopsy case. *Nippon Hoigaku Zasshi*, 42:85–89.

Norton LA(1991) Common and uncommon reactions to formaldehyde-containing nail hardeners. *Seminars in dermatology*, 10:29–33.

Novamann International(1997) *SWARU incinerator emission characterization for compliance with certificate of approval.* Prepared by Novamann(Ontario) Inc. for Regional Municipality of Hamilton-Wentworth and Laidlaw Technologies, Mississauga, Ontario.

Nuccio J, Seaton PJ, Kieber RJ(1995) Biological production of formaldehyde in the marine environment. *Limnology and oceanography*, 40(3):521–527.

Nunn AJ, Craigen AA, Darbyshire JH, Venables KM, Newman Taylor AJ(1990) Six year follow up of lung function in men occupationally exposed to formaldehyde. *British journal of industrial medicine*, 47:747–752.

O'Connor B, Voss R(1997) *Guidance with respect to PSL2 survey.* Pointe-Claire, Quebec, Pulp and Paper Research Institute of Canada, 2 April 1997.

Olin KL, Cherr GN, Rifkin E, Keen CL(1996) The effects of some redox-active metals and reactive aldehydes on DNA–protein cross-links *in vitro*. *Toxicology*, 110:1–8.

Olsen JH, Asnaes S(1986) Formaldehyde and the risk of squamous cell carcinoma of the sinonasal cavities. *British journal of industrial medicine*, 43:769–774.

Owen BA, Dudney CS, Tan EL, Easterly CE(1990) Formaldehyde in drinking water: Comparative hazard evaluation and an approach to regulation. *Regulatory toxicology and pharmacology*, 11:200–236.

Partanen T(1993) Formaldehyde exposure and respiratory cancer — a meta-analysis of the epidemiologic evidence. *Scandinavian journal of work, environment and health*, 19:8–15.

Partanen T, Kauppinen T, Hernberg S, Nickels J, Luukkonen R, Hakulinen T, Pukkala E(1990) Formaldehyde exposure and respiratory cancer among woodworkers — an update. *Scandinavian journal of work, environment and health*, 16:394–400.

Patterson DL, Gross EA, Bogdanffy MS, Morgan KT(1986) Retention of formaldehyde gas by the nasal passages of F-344 rats. *Toxicologist*, 6:55.

Pazdrak K, Górski P, Krakowiak A, Ruta U(1993) Changes in nasal lavage fluid due to formaldehyde inhalation. *International archives of occupational and environmental health*, 64:515–519.

Perry RH, Green DW, eds.(1984) *Perry's chemical engineers' handbook*, 6th ed. New York, NY, McGraw-Hill.

Persson L(1973) Studies on the influence of lime, formalin, formic acid and ammonium persulphate on the eggs and larvae of *Ostertagia ostertagi* and *Cooperia oncophora* in liquid cattle manure. *Zentralblatt für Veterinaermedizin*, 20:729–740.

Piersol P(1995) *Build Green and conventional materials off-gassing tests.* Prepared by ORTECH Corporation for Canada Mortgage and Housing Corporation, 6 February 1995, 24 pp.(Report No. 94-G53-B0106).

Piletta-Zanin PA, Pasche-Koo F, Auderset PC, Huggenberger D, Saurat J-H, Hauser C(1996) Detection of formaldehyde in ten brands of moist baby toilet tissue by the acetylacetone methods and high-performance liquid chromatography. *Dermatology*, 193:170.

Pottern LM, Heineman EF, Olsen JH, Raffn E, Blair A(1992) Multiple myeloma among Danish women: employment history and workplace exposures. *Cancer causes and control*, 3:427–432.

Preuss PW, Dailey RL, Lehman ES(1985) Exposure to formaldehyde. In: Turoski V, ed. *Formaldehyde — analytical chemistry and toxicology.* Washington, DC, American Chemical Society, pp. 247–259(Advances in Chemistry Series 210).

Priha E(1995) Are textile formaldehyde regulations reasonable? Experiences from the Finnish textile and clothing industries. *Regulatory toxicology and pharmacology*, 22:243–249.

Priha E, Riipinen H, Korhonen K(1986) Exposure to formaldehyde and solvents in Finnish furniture factories in 1975–1984. *Annals of occupational hygiene*, 30:289–294 [cited in IARC, 1995].

Ramdahl T, Alfheim I, Rustad S, Olsen T(1982) Chemical and biological characterization of emissions from small residential stove burning wood and charcoal. *Chemosphere*, 11(4):601–611.

Reardon IS, Harrell RM(1990) Acute toxicity of formalin and copper sulfate to striped bass fingerlings held in varying salinities. *Aquaculture*, 87(3/4):255–270.

Recio L, Sisk S, Pluta L, Bermudez E, Gross EA, Chen Z, Morgan K, Walker C(1992) *p53* mutations in formaldehyde-induced nasal squamous cell carcinomas in rats. *Cancer research*, 52:6113–6116.

Rehbein H(1986) [Formation of formaldehyde in fish products.] *Lebensmittelchemie und Gerichtliche Chemie,* 40:147–118(in German) [cited in IPCS, 1989].

Reinhardt TE(1991) *Monitoring firefighter exposure to air toxins at prescribed burns of forest and range biomass.* Portland, OR, US Department of Agriculture, Forest Service, Pacific Northwest Research Station, 8 pp.(Research Paper PNW-RP-441).

Restani P, Restelli AR, Galli CL(1992) Formaldehyde and hexamethylenetetramine as food additives: chemical interactions and toxicology. *Food additives and contaminants*, 9(5):597–605.

Reuzel PGJ, Wilmer JWGM, Woutersen RA, Zwart A, Rombout PJA, Feron VJ(1990) Interactive effects of ozone and formaldehyde on the nasal respiratory lining epithelium in rats. *Journal of toxicology and environmental health*, 29:279–292.

Riedel F, Hasenauer E, Barth PJ, Koziorowski A, Rieger CHL(1996) Formaldehyde exposure enhances inhalative allergic sensitization in the guinea pig. *Allergy*, 51:94–96.

Rietbrock N(1969) [Kinetics and pathways of methanol metabolism in rats.] *Experimental pathology and pharmacology*, 263:88–105(in German) [cited in IPCS, 1989].

Ritchie IM, Lehnen RG(1987) Formaldehyde-related health complaints of residents living in mobile and conventional homes. *American journal of public health*, 77:323–328.

RIVM(1992) *Exploratory report for formaldehyde.* Bilthoven, National Institute of Public Health and the Environment(RIVM Report No. 710401018).

Ross JS, Rycroft JG, Cronin E(1992) Melamine-formaldehyde contact dermatitis in orthopaedic practice. *Contact dermatitis*, 26:203–204.

Roush GC, Walrath J, Stayner LT, Kaplan SA, Flannery JT, Blair A(1987) Nasopharyngeal cancer, sinonasal cancer, and occupations related to formaldehyde: A case–control study. *Journal of the National Cancer Institute*, 79:1221–1224.

Rusch GM, Bolte HF, Rinehart WE(1983) A 26-week inhalation toxicity study with formaldehyde in the monkey, rat and hamster. In: Gibson JE, ed. *Formaldehyde toxicity*. Washington, DC, Hemisphere Publishing, pp. 98–110.

Saillenfait AM, Bonnet P, de Ceaurriz J(1989) The effects of maternally inhaled formaldehyde on embryonal and foetal development in rats. *Food and chemical toxicology*, 8:545–548.

Saladino AJ, Willey JC, Lechner JF, Grafstrom RC, LaVeck M, Harris CC(1985) Effects of formaldehyde, acetaldehyde, benzoyl peroxide, and hydrogen peroxide on cultured normal human bronchial epithelial cells. *Cancer research*, 45:2522–2526.

Sangster J(1989) Octanol–water partition coefficients of simple organic compounds. *Journal of physical and chemical reference data*, 18:1111–1230.

Satsumabayashi H, Kurita H, Chang YS, Carmichael GR, Ueda H(1995) Photochemical formations of lower aldehydes and lower fatty acids under long-range transport in central Japan. *Atmospheric environment*, 29(2):255–266.

Sauder LR, Chatham MD, Green DJ, Kulle TJ(1986) Acute pulmonary response to formaldehyde exposure in healthy nonsmokers. *Journal of occupational medicine*, 28:420–424.

Sauder LR, Green DJ, Chatham MD, Kulle TJ(1987) Acute pulmonary response of asthmatics to 3.0ppm formaldehyde. *Toxicology and industrial health*, 3:569–578.

Schachter EN, Witek TJ Jr, Tosun T, Leaderer BP, Beck GJ(1986) A study of respiratory effects from exposure to 2ppm formaldehyde in healthy subjects. *Archives of environmental health*, 41:229–239.

Schachter EN, Witek TJ Jr, Brody DJ, Tosun T, Beck GJ, Leaderer BP(1987) A study of respiratory effects from exposure to 2.0ppm formaldehyde in occupationally exposed workers. *Environmental research*, 44:188–205.

Schauer JJ, Kleeman ML, Cass GR, Simoneit BRT(1999) Measurement of emissions from air pollution sources. 1. C_1 through C_{29} organic compounds from meat charbroiling. *Environmental science and technology*, 33:1566–1577.

Scheman AJ, Carrol PA, Brown KH, Osburn AH(1998) Formaldehyde-related textile allergy: an update. *Contact dermatitis*, 38:332–336.

Scheuplein RJ(1985) Formaldehyde: The Food and Drug Administration's perspective. In: Turoski V, ed. *Formaldehyde — analytical chemistry and toxicology*. Washington, DC, American Chemical Society, pp. 237–245(Advances in Chemistry Series 210).

Schlitt H, Knöppel H(1989) Carbonyl compounds in mainstream and sidestream cigarette smoke. In: Bieva C, Courtois Y, Govaerts M, eds. *Present and future of indoor air quality*. Amsterdam, Excerpta Medica, pp. 197–206.

Schriever E, Marutzky R, Merkel D(1983) [Examination of emissions from small wood-fired combustion furnaces.] *Staub-Reinhaltung der Luft*, 43:62–65(in German).

Seidenberg JM, Becker RA(1987) A summary of the results of 55 chemicals screened for developmental toxicity in mice. *Teratogenesis, carcinogenesis, mutagenesis*, 7:17–28.

Sellakumar AR, Snyder CA, Solomon JJ, Albert RE(1985) Carcinogenicity of formaldehyde and hydrogen chloride in rats. *Toxicology and applied pharmacology*, 81:401–406.

Skov H, Hjorth J, Lohse C, Jensen NR, Restelli G(1992) Products and mechanisms of the reactions of the nitrate radical(NO_3) with isoprene, 1,3-butadiene and 2,3-dimethyl-1,3-butadiene in air. *Atmospheric environment*, 26A(15):2771–2783.

Snyder RD, van Houten B(1986) Genotoxicity of formaldehyde and an evaluation of its effects on the DNA repair process in human diploid fibroblasts. *Mutation research*, 165:21–30.

Soffritti M, Maltoni C, Maffei F, Biagi R(1989) Formaldehyde: an experimental multipotential carcinogen. *Toxicology and industrial health*, 5:699–730.

Sotelo CG, Piñeiro C, Pérez-Martín RI(1995) Denaturation of fish protein during frozen storage: role of formaldehyde. *Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und -Forschung*, 200:14–23.

Staudinger J, Roberts PV(1996) A critical review of Henry's law constants for environmental applications. *Critical reviews in environmental science and technology*, 26:205–297.

Stayner LT, Elliott L, Blade L, Keenlyside R, Halperin W(1988) A retrospective cohort mortality study of workers exposed to formaldehyde in the garment industry. *American journal of industrial medicine*, 13:667–681.

Stenton SC, Hendrick DJ(1994) Formaldehyde. *Immunology and allergy clinics of North America*, 14:635–657.

Sterling TD, Weinkam JJ(1994) Mortality from respiratory cancers(including lung cancer) among workers employed in formaldehyde industries. *American journal of industrial medicine*, 25:593–602.

Stewart PA, Cubit DA, Blair A, Spirtas R(1987) Performance of two formaldehyde passive dosimeters. *Applied industrial hygiene*, 2:61–65.

Stills JB, Allen JL(1979) Residues of formaldehyde undetected in fish exposed to formalin. *The progressive fish-culturist*, 41(2):67–68.

Stroup NE, Blair A, Erikson GE(1986) Brain cancer and other causes of death in anatomists. *Journal of the National Cancer Institute*, 77:1217–1224.

Subramaniam RP, Richardson RB, Morgan KT, Guilmette RA, Kimbell JS(1998) Computational fluid dynamics simulations of inspiratory airflow in the human nose and nasopharynx. *Inhalation toxicology*, 10:92–120.

Suruda A, Schulte P, Boeniger M, Hayes RB, Livingston GK, Steenland K, Stewart P, Herrick R, Douthit D, Fingerhut MA(1993) Cytogenetic effects of formaldehyde exposure in students of mortuary science. *Cancer epidemiology, biomarkers and prevention*, 2:453–460.

Suskov II, Sazonova LA(1982) Cytogenetic effects of epoxy, phenol-formaldehyde and polyvinylchloride resins in man. *Mutation research*, 104:137–140.

Sverdrup GM, Riggs KB, Kelly TJ, Barrett RE, Peltier RG, Cooper JA(1994) *Toxic emissions from a cyclone burner boiler with an ESP and with the SNOX demonstration and from a pulverized coal burner boiler with an ESP/wet flue gas desulfurization system.* Presented at the 87th Annual Meeting and Exhibition of the Air and Waste Management Association, Cincinnati, OH, 19–24 June 1994(94-WA73.02).

Swenberg JA, Kerns WD, Mitchell RI, Gralla EJ, Pavkov KL(1980) Induction of squamous cell carcinomas of the rat nasal cavity by inhalation exposure to formaldehyde vapor. *Cancer research*, 40:3398–3402.

Swenberg JA, Gross EA, Martin J, Popp JA(1983) Mechanisms of formaldehyde toxicity. In: Gibson JE, ed. *Formaldehyde toxicity.* Washington, DC, Hemisphere Publishing, pp. 132–147.

Swenberg JA, Gross EA, Martin J, Randall HA(1986) Localization and quantitation of cell proliferation following exposure to nasal irritants. In: Barrow CS, ed. *Toxicology of the nasal passages*. Washington, DC, Hemisphere Publishing, pp. 291–300.

Tabor RG(1988) Control of formaldehyde release from wood products adhesives. *Comments on toxicology*, 2(3):191–200.

Tanner RL, Zielinska B, Ueberna E, Harshfield G(1994) *Measurements of carbonyls and the carbon isotopy of formaldehyde at a coastal site in Nova Scotia during NARE. Final report.* Prepared by Desert Research Institute, Reno, NV, for the Office of Global Programs, National Oceanic and Atmospheric Administration, Silver Spring, MD, 25 pp.(DRI Document 3910-IFI).

Tarkowski M, Gorski P(1995) Increased IgE antiovalbumin level in mice exposed to formaldehyde. *International archives of allergy and immunology*, 106:422–424.

Tashkov W(1996) Determination of formaldehyde in foods, biological media and technological materials by head space gas chromatography. *Chromatographia*, 43(11/12):625–627.

Taskinen H, Kyyrrönen P, Hemminki K, Hoikkala M, Lajunen K, Lindbohm M-L(1994) Laboratory work and pregnancy outcome. *Journal of occupational medicine*, 36:311–319.

Taskinen HK, Kyyrönen P, Sallmén M, Virtanen SV, Liukkonen TA, Huida O, Lindbohm M-L, Anttila A(1999) Reduced fertility among female wood workers exposed to formaldehyde. *American journal of industrial medicine*, 36:206–212.

Thomson EJ, Shackleton S, Harrington JM(1984) Chromosome aberrations and sister-chromatid exchange frequencies in pathology staff occupationally exposed to formaldehyde. *Mutation research*, 141:89–93.

Tiemstra E(1989) *Gas pipeline contaminants*. Washington, DC, American Gas Association, pp. 545–548(89-DT-84).

Til HP, Woutersen RA, Feron VJ(1988) Evaluation of the oral toxicity of acetaldehyde and formaldehyde in a 4-week drinking water study in rats. *Food and chemical toxicology*, 26:447–452.

Til HP, Woutersen RA, Feron VJ, Hollanders VHM, Falke HE(1989) Two-year drinking-water study of formaldehyde in rats. *Food and chemical toxicology*, 27:77–87.

Titenko-Holland N, Levine AJ, Smith MT, Quintana PJE, Boeniger M, Hayes R, Suruda A, Schulte P(1996) Quantification of epithelial cell micronuclei by fluorescence *in situ* hybridization(FISH) in mortuary science students exposed to formaldehyde. *Mutation research*, 371:237–248.

Tobe M, Kaneko T, Uchida Y, Kamata E, Ogawa Y, Ikeda Y, Saito M(1985) *Studies on the inhalation toxicity of formaldehyde*. Tokyo, National Sanitary and Medical Laboratory Service, Toxicity, 43 pp.(TR-85-0236) [cited in IPCS, 1989].

Tobe M, Naito K, Kurokawa Y(1989) Chronic toxicity study on formaldehyde administered orally to rats. *Toxicology*, 56:79–86.

TRI(1994) *1992 Toxics Release Inventory, public data release.* Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics, p. 236.

Tsuchiya K, Hayashi Y, Onodera M, Hasegawa T(1975) Toxicity of formaldehyde in experimental animals — concentrations of the chemical in the elution from dishes of formaldehyde resin in some vegetables. *Keio journal of medicine*, 24:19–37.

Tsuchiya H, Ohtani S, Yamada K, Akagiri M, Takagi N, Sato M(1994) Determination of formaldehyde in reagents and beverages using flow injection. *Analyst*, 119:1413–1416.

Tsuda M, Frank N, Sato S, Sugimura T(1988) Marked increase in the urinary level of *N*-nitrosothioproline after ingestion of cod with vegetables. *Cancer research*, 48:4049–4052.

Upreti RK, Farooqui MYH, Ahmed AE, Ansari GAS(1987) Toxicokinetics and molecular interaction of [^{14}C]-formaldehyde in rats. *Archives of environmental contamination and toxicology*, 16:263–273.

Ura H, Nowak P, Litwin S, Watts P, Bonfil RD, Klein-Szanto AJ(1989) Effects of formaldehyde on normal xenotransplanted human tracheobronchial epithelium. *American journal of pathology*, 134:99–106.

US EPA(1985) *Health and environmental effects profile for formaldehyde.* Cincinnati, OH, US Environmental Protection Agency, Environmental Criteria and Assessment Office, Office of Health and Environmental Assessment, Office of Research and Development(EPA/600/X-85/362).

US EPA(1988a) Method TO5. In: *Compendium of methods for the determination of toxic organic compounds in ambient air*. Research Triangle Park, NC, US Environmental Protection Agency, Office of Research and Development, pp. TO5-1 – TO5-22(EPA Report No. EPA-600/4-89-017; US NTIS PB90-116989).

US EPA(1988b) Method TO11. In: *Compendium of methods for the determination of toxic organic compounds in ambient air*. Research Triangle Park, NC, US Environmental Protection Agency, Office of Research and Development, pp. TO11-1 – TO11-38(EPA Report No. EPA-600/4-89-017; US NTIS PB90-116989).

US EPA(1990) *Evaluation of emission factors for formaldehyde from certain wood processing operations. Final report, May–August 1989.* Research Triangle Park, NC, US Environmental Protection Agency, Office of Research and Development, Air and Energy Engineering Research Laboratory(EPA/600/8-90/052).

US EPA(1993) *Motor vehicle-related air toxics study*. Ann Arbor, MI, US Environmental Protection Agency, Office of Mobile Sources, Emission Planning and Strategies Division, April(EPA 420-R-93-005).

US NRC(1981) *Formaldehyde and other aldehydes*. Washington, DC, US National Research Council, National Academy Press, 340 pp.

US OSHA(1990) Method 52. In: *OSHA analytical methods manual*, 2nd ed. *Part 1, Vol. 2(Methods 29–54).* Salt Lake City, UT, US Occupational Safety and Health Administration, pp. 52-1 – 52-38.

Vargová M, Wagnerová J, Lisková A, Jakubovský J, Gajdová M, Stolcová E, Kubová J, Tulinská J, Stenclová R(1993) Subacute immunotoxicity study of formaldehyde in male rats. *Drug and chemical toxicology*, 16:255–275.

Vasudeva N, Anand C(1996) Cytogenetic evaluation of medical students exposed to formaldehyde vapor in the gross anatomy dissection laboratory. *Journal of the American College of Health*, 44:177–179.

Vaughan TL, Strader C, Davis S, Daling JR(1986a) Formaldehyde and cancers of the pharynx, sinus and nasal cavity: I. Occupational exposures. *International journal of cancer*, 38:677–683.

Vaughan TL, Strader C, Davis S, Daling JR(1986b) Formaldehyde and cancers of the pharynx, sinus and nasal cavity: II. Residential exposures. *International journal of cancer*, 38:685–688.

Veith GD, Macek KJ, Petrocelli SR, Carroll J(1980) An evaluation of using partition coefficients and water solubility to estimate bioconcentration factors for organic chemicals in fish. In: Eaton JG, Parrish PR, Hendricks AC, eds. *Aquatic toxicology*. Philadelphia, PA, American Society for Testing and Materials, pp. 116–129(ASTM Special Technical Publication 707).

Verschueren K(1983) *Handbook of environmental data on organic chemicals*, 2nd ed. New York, NY, Van Nostrand Reinhold.

Vincenzi C, Guerra L, Peluso AM, Zucchelli V(1992) Allergic contact dermatitis due to phenol-formaldehyde resins in a knee-guard. *Contact dermatitis*, 27:54.

Walker BL, Cooper CD(1992) Air pollution emission factors for medical waste incinerators. *Journal of the Air and Waste Management Association*, 42:784–791.

Wantke F, Hemmer W, Haglmuller T, Gotz M, Jarisch R(1995) Anaphylaxis after dental treatment with a formaldehyde-containing tooth filling material. *Allergy*, 50:274–276.

Warneck P, Klippel W, Moortgat GK(1978) [Formaldehyde in tropospheric clean air.] *Berichte der Bunsengesellschaft für Physikalische Chemie*, 82:1136–1142(in German).

Weast RC, ed.(1982–1983) *Handbook of chemistry and physics*, 62th ed. Boca Raton, FL, CRC Press.

Wellborn TL(1969) Toxicity of nine therapeutic and herbicidal compounds to striped bass. *The progressive fish-culturist*, 31(1):27–32.

West S, Hildesheim A, Dosemeci M(1993) Non-viral risk factors for nasopharyngeal carcinoma in the Philippines: Results from a case–control study. *International journal of cancer*, 55:722–727.

WHO(2000) *Air quality guidelines for Europe*, 2nd ed. Copenhagen, World Health Organization, Regional Office for Europe(WHO Regional Publications, European Series, No. 91). Internet address: http://www.who.dk

Wickramaratne GA de S(1987) The Chernoff-Kavlock assay: its validation and application in rats. *Teratogenesis, carcinogenesis, mutagenesis*, 7:73–83.

Wilmer JWGM, Woutersen RA, Appelman LM, Leeman WR, Feron VJ(1987) Subacute(4-week) inhalation toxicity study of formaldehyde in male rats: 8-hour intermittent versus 8-hour continuous exposures. *Journal of applied toxicology*, 7:15–16.

Wilmer JWGM, Woutersen RA, Appelman LM, Leeman WR, Feron VJ(1989) Subchronic(13-week) inhalation toxicity study of formaldehyde in male rats: 8-hour intermittent versus 8-hour continuous exposures. *Toxicology letters*, 47:287–293.

Witek TJ Jr, Schachter EN, Tosun T, Beck GJ, Leaderer BP(1987) An evaluation of respiratory effects following exposure to 2.0ppm formaldehyde in asthmatics: lung function, symptoms, and airway reactivity. *Archives of environmental health*, 42:230–237.

Wolf DC, Gross EA, Lyght O, Bermudez E, Recio L, Morgan KT(1995) Immunohistochemical localization of p53, PCNA, and TFG-*alpha* proteins in formaldehyde-induced rat nasal squamous cell carcinomas. *Toxicology and applied pharmacology*, 132:27–35.

Wolverton BC, McDonald RC, Watkins EA Jr(1984) Foliage plants for removing indoor air pollutants from energy efficient homes. *Economic botany*, 38:224–228.

Wortley P, Vaughan TL, Davis S, Morgan MS, Thomas DB(1992) A case–control study of occupational risk factors for laryngeal cancer. *British journal of industrial medicine*, 49:837–844.

Woutersen RA, Appelman LM, Wilmer JWGM, Falke HE, Feron VJ(1987) Subchronic(13-week) inhalation toxicity study of formaldehyde in rats. *Journal of applied toxicology*, 7:43–49.

Woutersen RA, van Garderen-Hoetmer A, Bruijntjes JP, Zwart A, Feron VJ(1989) Nasal tumours in rats after severe injury to the nasal mucosa and prolonged exposure to 10ppm formaldehyde. *Journal of applied toxicology*, 9:39–46.

Yager JW, Cohn KL, Spear RC, Fisher JM, Morse L(1986) Sister-chromatid exchanges in lymphocytes of anatomy students exposed to formaldehyde-embalming solution. *Mutation research*, 174:135–139.

Yamada H, Matsui S(1992) Formation characteristics of formaldehyde and the formaldehyde precursors which release formaldehyde through thermal decomposition in water. *Water science and technology*, 25(11):371–378.

Yasuhara A, Shibamoto T(1995) Quantitative analysis of volatile aldehydes formed from various kinds of fish flesh during heat treatment. *Journal of agricultural and food chemistry*, 43:94–97.

Ying C-J, Yan W-S, Zhao M-Y, Ye X-L, Xie H, Yin S-Y, Zhu X-S(1997) Micronuclei in nasal mucosa, oral mucosa and lymphocytes in students exposed to formaldehyde vapor in anatomy class. *Biomedical and environmental sciences*, 10:451–455.

Zafiriou OC, Alford J, Herrera M, Peltzer ET, Gagosian RB, Liu SC(1980) Formaldehyde in remote marine air and rain: flux measurements and estimates. *Geophysical research letters*, 7:341–344.

Zhitkovich A, Lukanova A, Popov T, Taioli E, Cohen H, Costa M, Toniolo P(1996) DNA–protein crosslinks in peripheral lymphocytes of individuals exposed to hexavalent chromium compounds. *Biomarkers*, 1:86–93.

Zhou X, Mopper K(1990) Apparent partition coefficients of 15 carbonyl compounds between air and seawater and between air and freshwater: Implications for air–sea exchange. *Environmental science and technology*, 24(12):1864–1869.

Zimmermann PR, Chatfield RB, Fishman J, Crutzen PJ, Hanst PL(1978) Estimates on the production of CO and H_2 from the oxidation of hydrocarbon emissions from vegetation. *Geophysical research letters*, 5:679–682.

Zwart A, Woutersen RA, Wilmer JWGM, Spit BJ, Feron VJ(1988) Cytotoxic and adaptive effects in rat nasal epithelium after 3-day and 13-week exposure to low concentrations of formaldehyde vapour. *Toxicology*, 51:87–99.

添付資料１　原資料

Environment Canada & Health Canada(2001)

カナダ環境保護法 Canadian Environmental Protection Act・優先取組み物質リスト (Environment Canada & Health Canada, 2001) およびホルムアルデヒドに関する未刊の文書の写しは下記の機関から入手できる：
Commercial Chemicals Evaluation Branch
Environment Canada
14th floor, Place Vincent Massey
351 St. Joseph Blvd. Hull, Quebec
Canada K1A 0H3
または
Environment Canada
14th floor, Place Vincent Massey
351 St. Joseph Blvd. Hull, Quebec
Canada K1A 0H3

ホルムアルデヒドに関する文書と評価レポートの初期の草案は、カナダ保健省(Health Canada)およびカナダ環境省(Environment Canada)のスタッフにより作成された。カナダ保健省の H. Hirtle が追加関連情報を加えて CICAD 草案の作成を援助した。

環境評価はカナダ保健省の R. Chénier を中心に行われ、そしてカナダ環境省を代表して AMBEC Environmental Consultants の A. Bobra により調整された。

環境評価に関連する評価レポートおよび環境補完文書のセクションは外部から A. Day(Celanese Canada Inc.), D. Mackay(University of Toronto) 、および P. Makar(Environment Canada) により審査された。

カナダ保健省の Division of Biostatistics and Research Coordination の M. Walker および J. Zielenski、およびカナダ保健省の Environmental and Occupational Toxicology Division の D. Blakey and G. Douglas がそれぞれ、がんと遺伝毒性の用量反応解析に関するセクションの作成に貢献した。

外部レビューの第一段階で、ヒトの健康に関わる補完文書の背景セクションは、おもに文献調査範囲の妥当性を検討するために審査された。文書による意見が J.

Acquavella(Monsanto Company)、S. Felter(Toxicology Excellence for Risk Assessment)、O. Hernandez(US EPA)、R. Keefe(Imperial Oil Limited)、N. Krivanek(Dupont Haskell Laboratory)、J. Martin(顧問)、および F. Miller(CIIT)(June 1997)によって提供された。

1996 年に、出来るだけ多くのホルムアルデヒドに関する生物学的データベースを考慮したホルムアルデヒドの用量反応解析モデルを開発するために、官民運営委員会が米国で組織された。このパートナーシップには主として化学工業毒性学研究所(CIIT)と米国環境保護庁(US EPA)が関与した。Formaldehyde Epidemiology, Toxicology, and Environmental Group, Inc.により委託された Toxicology Excellence for Risk Assessment も参加して、危険性評価に関連した草案文書のセクションの作成を行った。カナダ保健省がこのパートナーシップ後に参加し、米国環境保護庁と共同して、外部ピアレビュー・ワークショップを組織して危険性評価に関連した草案文書のいくつかのセクション(特に、疫学的データの修正に貢献した。

この共同取り組みの成果が「ホルムアルデヒド：吸入経路による発がん性のハザード特定・用量反応解析 Formaldehyde: Hazard Characterization and Dose–Response Assessment for Carcinogenicity by the Route of Inhalation」(CIIT, 1999)という題名の草案文書であった。主として化学工業毒性学研究所(CIIT)により米国環境保護庁の J. Overton からの教えを受けて作成されたこの報告は、カナダのオンタリオ州オタワ市で 1998 年 3 月 18～20 日にカナダ保健省と米国環境保護庁によって招集された以下の外部ピアレビュアーによるワークショップで審査された(Health Canada, 1998)：

B. Allen, RAS Associates
M. Andersen, ICF Kaiser Engineering(Chair)
D. Blakey, Health Canada
A. Dahl, Lovelace Respiratory Research Institute
D. Gaylor, US Food and Drug Administration
J. Harkema, Michigan State University
D. Jacobson-Kram, MA BioServices
D. Krewski, Health Canada
R. Maronpot, National Institute of Environmental Health Sciences
G. Marsh, University of Pittsburgh
J. Siemiatycki, Institut Armand-Frappier
J. Ultman, Pennsylvania State University

文書による意見も S. Moolgavkar(Fred Hutchinson Cancer Research Center)により提供

された。

ワークショップ後に、報告は外部審査委員の意見を反映して修正され、そして再回覧された；その後の改訂草案についての文書による意見が外部審査委員会(November 1998)の全委員によって提出された。最終草案(1999 年 9 月 28 日付の)は、ワークショップの議長(M. Andersen)により再審査されて意見は十分に検討・対処された(Andersen, 1999)ことが確認された。

カナダ保健省の Environmental Toxicology Division の R. Vincent が評価レポートに関する意見を提出した。報告の正確さ、調査範囲の妥当性、およびハザード特定・用量反応解析に関する結論の頑健性が、M. Andersen(Colorado State University)、V. Feron(TNO-Nutrition and Food Research Institute)、および J. Swenberg(University of North Carolina)によってレビュー文書で考察された。

添付資料 2　CICAD ピアレビュー

ホルムアルデヒドに関する CICAD 草案を、IPCS の各国コンタクト・ポイントおよび参加機関と予め連絡を取って、国際化学物質安全性計画 IPCS により認定されている専門家ばかりでなく、機関および組織にも審査のために送付した。コメントを下記から受け取った：

A. Aitio, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Switzerland

A. Bartholomaeus, Therapeutic Goods Administration, Health and Aged Care, Australia

R. Benson, Drinking Water Program, US Environmental Protection Agency, USA

R. Cary, Health and Safety Executive, United Kingdom

R. Chhabra, National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health, USA

E. Dybing, National Institute of Public Health, Norway

H. Gibb, National Centre for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, USA

R.C. Grafstrom, Karolinksa Institute, Institute of Environmental Medicine, Sweden

I. Gut, National Institute of Public Health, Center of Occupational Diseases, Czech Republic

O. Harris, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, USA

R. Hertel, Federal Institute for Health Protection of Consumers and Veterinary Medicine, Germany

C. Hiremath, Environmental Carcinogenesis Division, US Environmental Protection Agency, USA

H. Nagy, National Institute of Occupational Safety and Health, USA

E.V. Ohanian, Office of Water, US Environmental Protection Agency, USA

R.J. Preston, Environmental Carcinogenesis Division, US Environmental Protection Agency, USA

J. Sekizawa, National Institute of Health Sciences, Japan

R. Touch, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, USA

D. Willcocks, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme, Australia

D.C. Wolf, Environmental Carcinogenesis Division, US Environmental Protection Agency, USA

K. Ziegler-Skylakakis, Advisory Committee for Existing Chemicals of Environmental Relevance(BUA), Germany

添付資料 3　CICAD 最終検討委員会

2001 年 1 月 8～12 日、スイス、ジュネーブ

委員

Dr A.E. Ahmed, Molecular Toxicology Laboratory, Department of Pathology, University of Texas Medical Branch, Galveston, TX, USA

Mr R. Cary, Health and Safety Executive, Merseyside, United Kingdom(*座長*)

Dr R.S. Chhabra, General Toxicology Group, National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health, Research Triangle Park, NC, USA

Dr S. Czerczak, Department of Scientific Information, Nofer Institute of Occupational Medicine, Lodz, Poland

Dr S. Dobson, Centre for Ecology and Hydrology, Cambridgeshire, United Kingdom

Dr O.M. Faroon, Division of Toxicology, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA, USA

Dr H. Gibb, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

Dr R.F. Hertel, Federal Institute for Health Protection of Consumers and Veterinary Medicine, Berlin, Germany

Dr A. Hirose, Division of Risk Assessment, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Dr P.D. Howe, Centre for Ecology and Hydrology, Cambridgeshire, United Kingdom(*報告者*)

Dr D. Lison, Industrial Toxicology and Occupational Medicine Unit, Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium

Dr R. Liteplo, Existing Substances Division, Bureau of Chemical Hazards, Health

Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Dr I. Mangelsdorf, Chemical Risk Assessment, Fraunhofer Institute for Toxicology and Aerosol Research, Hanover, Germany

Ms M.E. Meek, Existing Substances Division, Safe Environments Program, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada(*副座長*)

Dr S. Osterman-Golkar, Department of Molecular Genome Research, Stockholm University, Stockholm, Sweden

Dr J. Sekizawa, Division of Chem-Bio Informatics, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Dr S. Soliman, Department of Pesticide Chemistry, Faculty of Agriculture, Alexandria University, El-Shatby, Alexandria, Egypt

Dr M. Sweeney, Education and Information Division, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA

Professor M. van den Berg, Environmental Sciences and Toxicology, Institute for Risk Assessment Sciences, University of Utrecht, Utrecht, The Netherlands

オブザーバー

Dr W.F. ten Berge, DSM Corporate Safety and Environment, Heerlen, The Netherlands

Dr K. Ziegler-Skylakakis, Commission of the European Communities, Luxembourg

---

1) 招待されたが不参加

事務局

Dr A. Aitio, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Dr Y. Hayashi, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Dr P.G. Jenkins, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Dr M. Younes, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

添付資料 4　がんの生物学的誘因による個別モデル

用量反応モデルの導出と種々のパラメータの選択は CIIT(1999)で詳細に提示されている；ここでは簡潔な要約のみを示している。クローン増殖構成成分は、他の生物学に基づいた二段階クローン増殖モデル(図 A-1)(MVK モデルとしても知られている)に等しく、正常増殖、細胞周期時間、および危険にさらされた細胞(気道の様々な部位の)に関する情報を組み込んでいる。

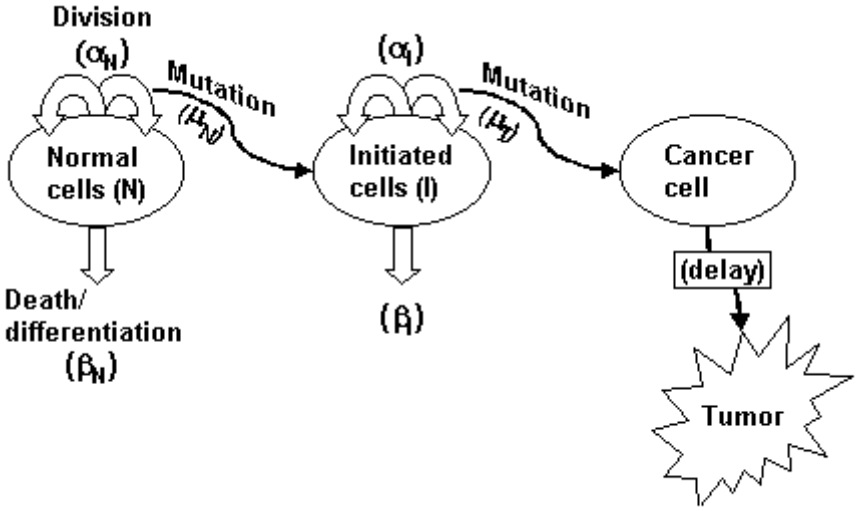

図 A-1：二段階クローン増殖モデル(“CIIT, 1999”から転載)

ホルムアルデヒドは DNA－タンパク架橋の推定組織濃度に比例すると考えられる影響を有する直接変異原として作用すると想定されている。DNA－タンパク架橋形成の濃度反応曲線は、低濃度暴露では直線的であり、高濃度では線形を超える増大を示し、げっ歯類の発がん性バイオアッセイにおける投与時の濃度反応関係に類似している。ホルムアルデヒド暴露に関係した細胞毒性とそれに続く再生細胞増殖の場合、高濃度での非線形の不均衡な反応増大が組み込まれる。ホルムアルデヒド暴露の突然変異誘発性(すなわち、DNA－タンパク架橋形成)および増殖性反応(すなわち、ホルムアルデヒド誘発細胞毒性に起因する再生細胞増殖)への影響に関連するパラメータの値は、ラットの場合に開発された二段階クローン増殖モデル(図 A-2)から導出された(このモデルはホルムアルデヒドに暴露された動物での鼻部の腫瘍形成を説明している)。

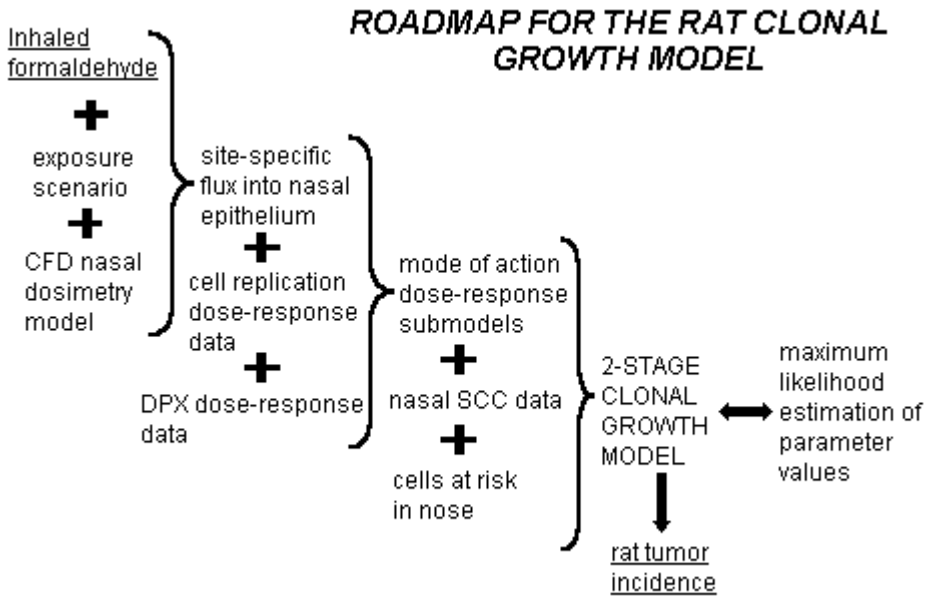

図 A-2：ラットのクローン増殖モデルのロードマップ

CFD = computational fluid dynamics(計算流体力学)
DPX = DNA–protein crosslinking(DNA–タンパク架橋)
SCC = squamous cell carcinoma(扁平上皮がん)

(“CIIT, 1999”から転載)。

また、実験動物とヒトにおける気道の様々な部位での種族特異的な暴露量測定が組み込まれた。局所暴露量は、吸入空気によって供給されたホルムアルデヒド量および気道の様々な部位における内壁の吸収特性の関数である。吸入空気によって供給されるホルムアルデヒド量は、主要気流パターン、空気相拡散、および空気/内壁境界面での吸収によって決まる。細胞へのホルムアルデヒドの「暴露量」(流量)は、空気/内壁境界面での吸収量、粘液/組織 - 相拡散、反応・溶解性のような化学的相互作用、およびクリアランス率によって決まる。これらの要因における種差が病変の部位特異的分布に影響を及ぼす。

ラット、霊長類、およびヒトの鼻腔の空気流と吸入気体に関する三次元の解剖的に正確な計算流体力学(CFD) モデルを開発するために、F344 ラットとアカゲザルの鼻部の片側の表層、そしてヒトの鼻部では両側の鼻部表層が高解像度でマップされた(Kimbell et al., 1997; Kepler et al., 1998; Subramaniam et al., 1998)。扁平上皮のおおよその位置と粘液で覆われた扁平上皮部分が、計算流体力学(CFD) モデルの再構成した鼻部形状上にマップ

された。これらの計算流体力学(CFD) モデルは、鼻孔壁に沿った部位に到達する吸入気体の量を推定するための方法を提供し、そして局所的な経鼻摂取を介する組織損傷に関連する暴露の動物からヒトへの直接的外挿を可能にする。ラットに対する二段階クローン性増殖モデリングの開発は鼻腔のみの解析を必要としたが、ヒトの場合には、発がんリスクは全気道に沿った部位へのホルムアルデヒド暴露量(すなわち、局所流量)の推定値に基づいていた。

ヒトのクローン性増殖モデリング(図 A-3)は、種々の暴露シナリオの下での気道内のホルムアルデヒド誘発がんの付加リスクを予測している。

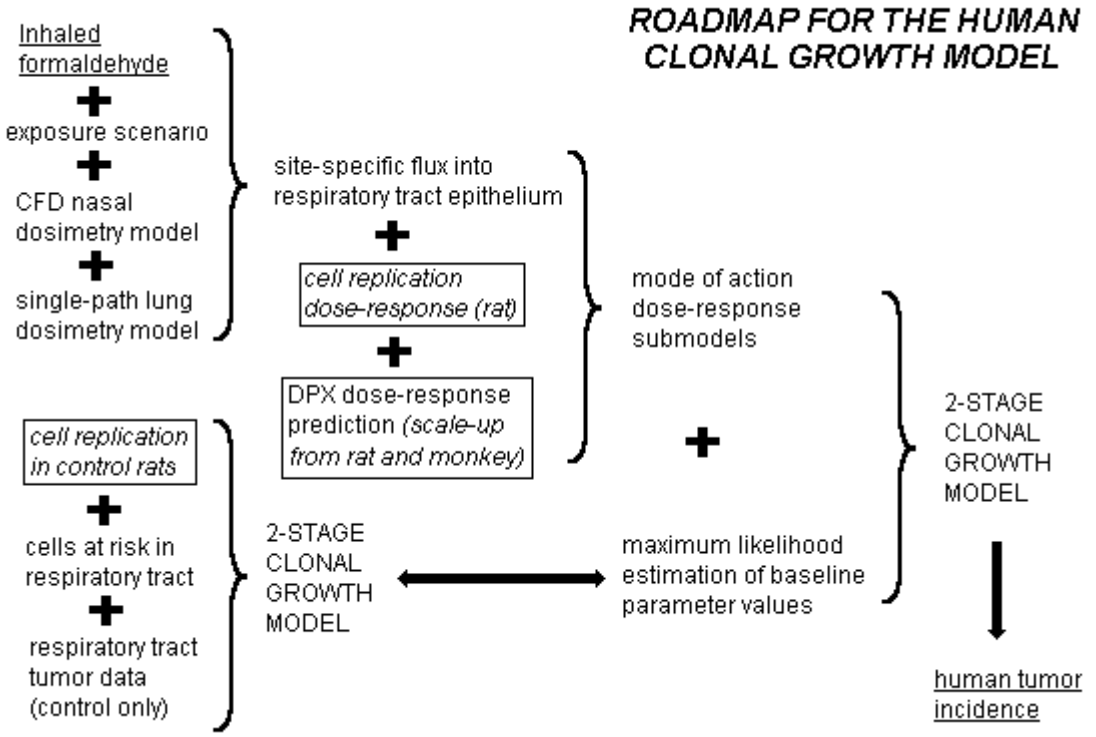

図 A-3：ヒトのクローン増殖モデルのロードマップ

CFD = computational fluid dynamics(計算流体力学)；
DPX = DNA–protein crosslinking(DNA–タンパク架橋)

(“CIIT, 1999”から転載)。

ヒトのクローン増殖モデルにおけるパラメータのうちの 2 つ—細胞分裂当たりの突然変異の確率と前がん細胞に対する増殖促進(両者ともホルムアルデヒドがない場合)—がモデルを非喫煙者の場合の年齢 5 歳階級別肺がん発生率データに当てはめて統計的に推定された。[7] 悪性細胞がクローン増殖し臨床的に検出可能な腫瘍になる時間に相当するパラメータは 3.5 年に定められた。

ヒトの鼻部計算流体力学(CFD) モデルに加えて、ホルムアルデヒド摂取の典型的経路の一次元モデル(CIIT, 1999 参照)が下気道に対して開発された。この後者のモデルは気管気管支と肺領域より成っていて、ホルムアルデヒド摂取は、ICRP(1994)の男性成人重労働者の場合の活動パターンに基づき、4 種の換気状態がシミュレートされた。下気道モデルにおける経鼻摂取は、ヒトの計算流体力学(CFD) モデルによって予測された総経鼻摂取に適合するようにキャリブレートされた。げっ歯類は、鼻呼吸のみに限定された動物であるが、ヒトは 35L/分前後のわずかな換気しか必要としない活動レベルでは口鼻呼吸に切り替える。このようにして、口および鼻呼吸を包含する上気道の解剖学的モデルが 2 種類開発されたが、いずれも基本的には管状幾何構造で構成されている。口腔の場合、管状幾何構造の選択は Fredberg ら(1980)と一致していた。鼻気道に対して単純な管状幾何構造を用いる理論的根拠は、主として、対応する三次元計算流体力学(CFD) シミュレーションと同じ割合で吸入空気からホルムアルデヒドを除去する必要があったからである。(しかし、発がんリスクの計算において、上気道の流量を割り出すために、シングルパス・モデルではなく、計算流体力学(CFD) シミュレーションによって予測された鼻気道の流量が用いられた)。

口鼻(の)呼吸を説明するのに、2 つのシミュレーションがあった。一つのシミュレーションでは、鼻気道モデルが近位上気道を示していたのに対し、もう一方のシミュレーションでは、口腔モデルがこの領域に対して用いられていた。両シミュレーションにおいて、口腔または鼻気道における部分気流速度が考慮された。近位上気道に対して遠位にある各セグメントの場合には、口鼻呼吸に対する推定暴露量を得るために、両シミュレーションによるホルムアルデヒドの暴露量(流量)が追加された。ヒトの気道へのホルムアルデヒドの部位特異的沈着は、局所の DNA－タンパク架橋および細胞増殖(動物での試験から導出された)(Casanova et al., 1994; Monticello et al., 1996)への影響に関するデータとともに、ヒトにおけるホルムアルデヒド吸入に関係した発がんリスクの予測に反映された。

ヒトのクローン増殖モデルを用いる発がんリスクの推定は、典型的な環境暴露(すなわち、

---

[7] 喫煙者の場合の上気道がんの予測リスクに関するデータは CIIT(1999)でも提示されている。

80 年間継続して 0.001～0.1 ppm [0.0012～0.12 mg/m3]範囲のホルムアルデヒド濃度に暴露)に対して開発された。ヒトのクローン増殖モデルは、≦0.1 ppm(≦0.12 mg/m3)のホルムアルデヒドのレベルに暴露されたヒトの場合の低暴露量の線形発がん反応を説明しており、細胞毒性と長期的な細胞の再生増殖は腫瘍誘発に影響を及ぼしてい(るようには見え)ない。実際、再生細胞増殖へのホルムアルデヒドの作用は、0.001～0.1 ppm(0.0012～0.12 mg/m3)の暴露では予測発がんリスクに重大な影響を示さなかった。2 件の疫学的研究(Blair et al., 1986； Marshet al., 1996)で調査されたある特定の工場でホルムアルデヒド暴露されたコホートにおけるヒトのクローン増殖モデルによって、過剰リスクは予測されなかった。これはそのコホートにおける気道がんの観察症例数(113 死亡観察数；120 期待死亡数)と矛盾しない。したがって、このモデルの結果は疫学的研究の結果と一致した。

添付資料 5　腫瘍発生濃度の推定値 $_{05}$(TC_{05})

TC_{05} は多段階モデルを暴露－反応データに先ず当てはめて計算される。多段階モデルは以下の式によって求められる。

$$P(d) = 1 - e^{-q_0 - q_1 d - \ldots - q_k d^k}$$

ただし、d は暴露量、k は試験における暴露群数から 1 を引いたもの、P(d)は暴露量 d で腫瘍を発症する動物の確率、および $q_i > 0$, i = 1,..., k は推定されるパラメータである。

モデルは GLOBAL82(Howe & Crump, 1982)を用いて当てはめられ、そして TC_{05} は次式を満足する濃度 C として算出された。

$$\frac{P(D) - P(0)}{1 - P(0)} = 0.05$$

三つのモデル当てはめの各々に対してカイ二乗不適合度検定が行われた。この検定の自由度は、推定値がゼロではない q_i の数を k から引いたものに等しい。 0.05 未満の P-値は有意な不適合を示す。この場合、カイ二乗= 3.7、df = 4、および P = 0.45 である。

添付資料 6　環境リスク判定に関する追加情報

水生生物

水中ホルムアルデヒドに対する環境暴露は、濃度が高い大気の近傍(大気中のホルムアルデヒドの一部が水中へ分配される可能性がある)、および漏洩または廃水排出口近くで最大であると予想されている。カナダで(表層水、廃水、および地下水の実測濃度が入手できる。表層水については、オンタリオ州とアルバータ州の都市部にある 4 ヶ所の飲料水処理工場での限られた試料のデータが入手できる。水圏へのホルムアルデヒドの放出を報告した 4 工場のうちの 1 工場での廃水中の実測濃度が入手できる。地下水については、オンタリオ州における漏洩または長期汚染に関係がある 4 ヶ所の工業施設および 6 ヶ所の墓地のデータが入手できる。

表層水で報告されたホルムアルデヒドの最高濃度は 9.0 µg/L であるが、これはアルバータ州のエドモントン市の処理場近くのノースサスカチュワン川 North Saskatchewan River から採取された試料によるものである(Huck et al., 1990)。工場廃水で確認された最高 1 日濃度は 325 µg/L であった(Environment Canada, 1997b)。種々の地下水試料において、ホルムアルデヒドの最高濃度はある工業施設での 690,000 µg/L であった(Environment Canada, 1997b)。表層水、廃水、および地下水中の水生生物の超保守的解析における推定暴露値(EEV)として、これらの値がそれぞれ使用された。廃水の推定暴露値(EEV)は、生物が排出現場でも生きることができるという保守的仮定に基づいていた。地下水の推定暴露値は、ホルムアルデヒドがそのままの濃度で表層水へ直接的に涵養を行い得るという保守的仮定に基づいていた。

地下水の場合、極めて高い濃度が検出されたある汚染地域は、以前に確認され封じ込められ改善されたはずの歴史的汚染に関連する地域であった(Environment Canada, 1999a)。地下水で報告された次に高い濃度はニューブランズウィック州における工業施設の場合であった(最高で 8,200 µg/L)。ある単一の調査地点での地下水が表層水へ直接的に涵養を行うことは到底起こりそうにない。 その地点での地下水の質のよりリアルな再現は、全ての調査地点の地下水の濃度の中央値を用いて達成できるであろう。1996～1997 年の期間に汚染地域の 5 ヶ所の井戸で得られた測定値の中央値は 100 µg/L であった。

保守的解析の場合、超保守的な解析で用いられた CTV のエンドポイント(オーストラリアに固有の海草に対する毒性に基づいた)よりももっと適切なエンドポイントが選択されねばならない。もっと有意義な値は淡水貝虫類の一種の貝虫類カイミジンコの *Cypridopsis* sp.に対する毒性を考慮して導出することが可能であり、360 µg/L の CTV を

もたらしている。

陸生生物

大気中のホルムアルデヒドへの環境暴露は、ホルムアルデヒドの間断ない放出と生成に近い場所、すなわち、都市中心部とホルムアルデヒドを放出している工場施設の近辺で最大であると予想されている。カナダにおける工業立地、都市、郊外、農村、および遠隔地の 27 地域を対象とした大気中ホルムアルデヒド濃度の最近の広範囲のデータが入手可能である。

保守的解析の場合、長期陸生暴露の妥当な推定値は各モニター地域に対して計算された 90 パーセンタイル値の最高値であろう。最高 90 パーセンタイル値はもっとも懸念される地域での上限濃度を表しているが、異常に高い測定値(それらのうちのいくつかは稀な環境条件または検知されてない分析エラーによって引き起こされたのかもしれない)は除外している。入手可能な豊富なデータの解析によって、超保守的な推定暴露値(EEV)のために平均値が選択された期間(1 ヵ月)に、カナダで測定されたそのような高い大気中濃度が過去 10 年に一度だけあったことが明らかになっている。これらのデータに基づき、最高 90 パーセンタイル値は 7.48 μg/m^3 であるが、この値は 1989 年 12 月 6 日～1997 年 12 月 18 日にカナダのオンタリオ州トロントで実施された 354 回の測定値から計算されたものである。この値は、陸生生物に対する暴露シナリオの保守的解析の場合の推定暴露値(EEV)として使用されるであろう。比較として、1997～1998 年になされた国内大気汚染監視 National Air Pollution Surveillance 計画での 3,842 回の測定値に対して計算された 90 パーセンタイル値は 5.50 μg/m^3 である。全体の平均値と中央値はそれぞれ 2.95 と 2.45 μg/m^3 である。

大気中のホルムアルデヒドへの陸生生物の暴露の場合、CTV は 18 μg/m^3 であるが、これは 1 夜当たり 4.5 時間、1 週間に 3 夜、40 日間暴露されたアブラナ(*Brassica rapa*)の成長と生殖に影響を及ぼす霧中の相当量(9,000 μg/L)に基づいている(Barker & Shimabuku, 1992)。この値は、大気や霧水に暴露された陸上植物、微生物、無脊椎動物、および哺乳動物の少なくとも 18 種について行われた急性および慢性毒性試験より成る中等度のデータセットからの最低の値である。

Fletcher ら(1990)によると、植物種の場合には野外と実験室での EC_{50} 値が際立って一致している。幅広い種類の植物における農薬感受性試験では、20 の野外 EC_{50} 値のうち僅かに 3 つが実験室 EC_{50} 値よりも 2 倍高く、そして 20 の実験室 EC_{50} 値のうち僅かに 3 つが野外 EC_{50} 値よりも 2 倍高かった。したがって、植物への影響の場合の実験室から野外への外挿に適用係数は必要でないかもしれない。さらに、ある属内の植物種の間での外挿

は不確実係数を用いずに確実に行えることをデータが示した。科内のある属から他の属へ外挿したとき、不確実係数 2 が潜在的変動性の 80%を捉えた。目内で科を越える外挿または綱内で目を越える外挿は思いとどまらねばならないが、必要の場合には、変動性の 80%を捉えるために目内および綱内の外挿にはそれぞれ 15 と 300 の係数を用いねばならない(Chapman et al., 1998)。CTV が選択された Barker(および)と Shimabuku(1992)の試験では、4 種の試験植物種は落葉樹(ハコヤナギ)、針葉樹(スラッシュマツ)、穀類(コムギ)、および種子穀物(アブラナ)より成っていて、4 つの目と 2 つの綱(単子葉植物と双子葉植物)からの多様な生育型と形態を表していた。これらのうちの 2 種の植物では、試験濃度で有害影響はなかったが、第 3 種目の植物(スラッシュマツ)では、最低濃度で先端部の成長におそらく間違いなく有害作用の増大があった。その他の試験によると、他の急性および慢性の影響は、発生段階においても、霧中のアブラナの場合よりも明らかに高い大気中の濃度でのみ起こり始めている(例えば、ユリ花粉の発芽に対する最小影響濃度(LOEC)が 440 μg/m^3)。したがって、アブラナの苗は種々の試験された植物種のうちで群を抜いてもっとも感受性が高い。データセットの多様性を考えると、種間外挿にはおそらく最小限の適用係数のみが必要かもしれない。影響濃度から無影響濃度への外挿に関して、Barker と Shimabuku(1992)は統計的有意性の比較的低い閾値(α= 0.1)を用いており、そしてアブラナへの影響は他の液相および気相のホルムアルデヒド試験で認められた壊死のような目に見える症候を何ら含んでいなかったことに留意しなければならない。それ故、このことがアブラナに対する CTV にはより小さな適用係数の使用を可能にする。したがって、18 μg/m^3 の CTV に係数 2 を適用すると、陸生生物に対する暴露シナリオの保守的解析の場合には、推定無影響値(ENEV) 9 μg/m^3 をもたらす。

保守的解析の場合のもう一つの方法として、霧における暴露から逆算するよりもむしろ、大気の気相中のホルムアルデヒド暴露による毒性試験からの CTV を用いる方がもっと現実的であるかもしれない。これを行う理由には、超保守的な CTV が選択された霧試験(Barker & Shimabuku, 1992)の探索的な性質(exploratory nature)がある。その試験における霧水中濃度の予測大気中濃度への変換は証明できなかった。それは変換に必要な変数(温度、蒸気圧、水溶性、ヘンリーの法則定数)が当該試験では明記されていなかったためである。報告暴露濃度は実験系で観察された分解率に基づいた推定平均を表していた。霧水中のホルムアルデヒドは容易に水和と分解を受けるから、霧水中のホルムアルデヒドの性状がホルムアルデヒドの毒性をどの程度変えるかは確かでない。入手できる陸生データセットの解析が、Barker および Shimabuku(1992)における霧の影響あるいはそのほかの影響に関する試験報告と同程度に敏感な試験報告は他にないことを示している。加えて、カナダにおける霧中のホルムアルデヒド濃度または都市部における霧発生の頻度に関するデータは、カナダの生物相が実験で用いられたような条件下でホルムアルデヒドに現在暴露されているという仮定を支持し得るものではなかった。また、その試験は、霧中のホル

ムアルデヒド暴露相互の間に、気相ホルムアルデヒド暴露を考慮しているようには思えなかった。大気中の気相ホルムアルデヒドへの長期暴露の試験がもっと現実的かもしれない。

大気中のホルムアルデヒドへの陸生生物暴露の保守的解析の場合、CTV は 78 μg/m^3 であり、これは 7 時間/日、3 日/週、4 週間にわたって大気(日中：25 °C、湿度 40%；夜間：14 °C、湿度 60%)中に暴露されたインゲンマメ(*Phaseolus vulgaris*)での新芽と根の成長でわずかな不均衡を引き起こした最低の平均濃度に基づいている(Mutters et al., 1993)。この値は、大気や霧水に暴露された陸上植物、微生物、無脊椎動物、および哺乳動物の少なくとも 18 種について行われた急性および慢性毒性試験より成る中等度のデータセットから、もっとも感度の高いエンドポイントとして選択された。

マメ科植物の 28 日間の間歇暴露は長期暴露と見なすことができる(当該生物のライフステージのかなりの部分を対象としている)。影響濃度の無影響濃度への変換、実験室から野外条件への外挿、および感度における種間および種内変動に関する不確実係数の 10 で CTV を除すと、得られる推定無影響値(ENEV)は 7.8 μg/m^3 である。

証拠の重み手法を考える際に、他のデータは、同様に大気暴露に関係する高リスクの可能性を示さない。根と芽の成長の不均衡のような敏感な影響に対する潜在的生態インパクトは何であるかは明らかではない。入手できる毒性データセットに基づくと、植物は初期成長期ではにもっとも感受性があるように見える。カナダでは、植物の感受性の高い初期成長期は通常春に現れる。ホルムアルデヒドのもっとも高い大気中濃度は一般に晩夏(8 月)に測定されており(Environment Canada, 1999a)、この時期に大気中ホルムアルデヒドの形成と光化学スモッグの形成が最大である。したがって、もっと耐性のある成熟植物のみが最高濃度に暴露されているように見える。さらに、上記の超保守的および保守的なシナリオで使用された以外の試験では、ホルムアルデヒド暴露へのかなり強い耐性があって(例えば、アルファルファに対しては 840 μg/m^3 よりも低い濃度で損傷はなかった；Haagen-Smit et al., 1952)、44 mg/m3 では植物に影響しない(Wolverton et al., 1984)。

国際化学物質安全性カード

ホルムアルデヒド

ICSC番号:0275

ホルムアルデヒド
FORMALDEHYDE
Methanal
Methyl aldehyde
Methylene oxide
(圧力容器)
H_2CO
分子量:30.0

CAS登録番号:50-00-0
RTECS番号:LP8925000
ICSC番号:0275

災害/暴露のタイプ	一次災害/急性症状	予防	応急処置/消火薬剤
火災	引火性がきわめて高い。	**裸火禁止、火花禁止、禁煙。**	供給源を遮断する。それが不可能でかつ周辺に危険が及ばなければ、燃え尽きるにまかせる。その他の場合は粉末消火薬剤、二酸化炭素を用いて消火する。
爆発	気体/空気の混合気体は爆発性である。	密閉系、換気、防爆型電気および照明設備。	火災時:水を噴霧して圧力容器を冷却する。
身体への暴露		**あらゆる接触を避ける!**	**いずれの場合も医師に相談!**
吸入	灼熱感、咳、頭痛、吐き気、息切れ。	換気、局所排気、または呼吸用保護具。	新鮮な空気、安静。半座位。人工呼吸が必要になることがある。医療機関に連絡する。
皮膚		保温用手袋	汚染された衣服を脱がせる。多量の水かシャワーで皮膚を洗い流す。医療機関に連絡する。
眼	催涙性。 発赤、痛み、かすみ眼。	安全ゴーグル、または呼吸用保護具と眼用保護具の併用。	数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。
経口摂取		作業中は飲食、喫煙をしない。	

漏洩物処理	貯蔵	包装・表示
・危険区域から立ち退く! ・専門家に相談する! ・換気。 ・すべての発火源を取り除く。 ・細かな噴霧水を用いてガスを除去する。 ・**下水に流してはならない**。 ・(個人用保護具:自給式呼吸器付完全保護衣)。	・耐火設備(条件)。 ・涼しい場所。	

重要データは 次ページ参照

Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety & the Commission of the European Communities © IPCS CEC 1993

国際化学物質安全性カード

ホルムアルデヒド

重要データ

物理的状態; 外観:
特徴的な臭気のある気体。

物理的危険性:
この気体は空気とよく混合し、爆発性混合物を生成しやすい。

化学的危険性:
加温すると重合する。
酸化剤と反応する。

許容濃度:
TLV:0.3 ppm(天井値):A2(感作物質)(ACGIH 2004)。
(訳注:詳細は ACGIH の TLVsand BEIs を参照)

MAK:0.3 ppm, 0.37 mg/m^3;(皮膚感作); ピーク暴露限度カテゴリー:I(2); 発癌性カテゴリー:4; 生殖細胞変異原性グループ:5; 妊娠中のリスクグループ:C (DFG 2004)
(訳注:詳細は DFG の List of MAK and BAT values を参照)

暴露の経路:
体内への吸収経路:吸入。

吸入の危険性:
容器を開放すると、空気中でこの気体はきわめて急速に有害濃度に達する。

短期暴露の影響:
眼を重度に刺激する。
気道を刺激する。吸入すると、肺水腫を起こすことがある(「注」参照)。

長期または反復暴露の影響:
人で発がん性を示す。

物理的性質

・沸点:−20℃
・融点:−92℃
・比重(水=1):0.8
・水への溶解性:非常によく溶ける
・相対蒸気密度(空気=1):1.08
・引火点:引火性ガス
・発火温度:430℃
・爆発限界:7〜73 vol%(空気中)

環境に関するデータ

注

・作業時のどの時点でも、許容濃度(天井値)を超えてはならない。
・肺水腫の症状は 2〜3 時間経過するまで現われない場合が多く、安静を保たないと悪化する。したがって、安静と経過観察が不可欠である。
・医師または医師が認定した者による適切な吸入療法の迅速な施行を検討する。

付加情報

© IPCS, CEC, 1993

訳注：掲載の ICSC 日本語版は本 CICAD 日本語版作成時のものです。ICSC は更新されることがあります。http://www.nihs.go.jp/ICSC/　を参照してください。