IPCS

UNEP//ILO//WHO

国際化学物質簡潔評価文書

Concise International Chemical Assessment Document

No.46 Carbon Disulfide(2002)

二硫化炭素

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

2008

目　次

序　言
1. 要　約 ---------- 4
2. 物質の特定および物理的・化学的性質 ---------- 6
3. 分析方法 ---------- 6
4. ヒトおよび環境の暴露源 ---------- 7
4.1 自然界での発生源
4.2 人為的発生源
4.3 生産と用途
5. 環境中の移動・分布・変換 ---------- 9
5.1 大　気
5.2 水　圏
5.3 底質および土壌
5.4 生物相
5.5 環境モデリング
6. 環境中の濃度とヒトの暴露量 ---------- 12
6.1 環境中の濃度
6.1.1 大　気
6.1.2 室内空気
6.1.3 地表水および地下水
6.1.4 飲料水
6.1.5 土壌および底質
6.1.6 食　品
6.1.7 消費者製品
6.1.8 ヒト組織および体液
6.2 ヒトの暴露量：環境性
6.3 ヒトの暴露量：職業性
7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較 ---------- 18
8. 実験哺乳類および *in vitro* 試験系への影響 ---------- 19
8.1 単回暴露
8.2 短期･中期･長期暴露
8.2.1 吸入暴露
8.2.2 経口暴露
8.3 発がん性
8.4 遺伝毒性および関連エンドポイント

8.5　生殖毒性
8.6　重要影響の発現機序
9.　ヒトへの影響 ---------- 25
9.1　急性影響
9.2　長期暴露の影響
9.2.1　神経系への影響
9.2.2　心血管系疾患
9.2.3　心血管系疾患のリスク因子
9.2.4　眼への影響
9.2.5　発がん性
9.2.6　生殖および発生への影響
9.2.7　その他の影響
10.　実験室および自然界の生物への影響 ---------- 33
10.1　陸生生物
10.2　水生生物
11. 影響評価 ---------- 35
11.1　健康への影響評価
11.1.1　危険有害性の特定
11.1.2　暴露反応分析および耐容摂取量／濃度の設定基準
11.1.3　一般住民へのリスクの総合判定例
11.1.4　不確実性および信頼度
11.2　環境への影響評価
11.2.1　陸生生物
11.2.2　水生生物
11.2.3　不確実性の考察
12.　国際機関によるこれまでの評価 ---------- 42

参考文献 ---------- 43

APPENDIX 1　SOURCE DOCUMENT ---------- 64
APPENDIX 2　CICAD PEER REVIEW ----------66
APPENDIX 3　CICAD FINAL REVIEW BOARD ---------- 67
APPENDIX4　CALCULATION OF THE BMC ----------70

国際化学物質安全性カード　　二硫化炭素(ICSC0022) ----------76

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

No.46 Carbon Disulfide
(二硫化炭素)

序 言

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

１．要　約

二硫化炭素に関する本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部門が、カナダ環境保護法(Canadian Environmental Protection Act： CEPA)の優先物質評価計画の一環として同時に作成された資料に基づく。CEPAに基づく優先物質評価の目的は、一般環境中で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。これらのレビューでは1999 年5 月末までに確認されたデータが検討されている[1]。これらの原資料のピアレビューと入手方法に関する情報をAppendix 1 に示す。健康・環境影響に関するその他の資料文書には、IPCS(1979)、Nofer 研究所(Rolecki & Tarkowski, 2000)、および英国環境省(Crookes et al., 1993)によって作成された報告がある。さらに調査したその他のレビューにはBUA(1993)とATSDR(1996) がある。本CICADのピアレビューに関する情報をAppendix 2に示す。本CICAD は2001年の10月29日～11 月1日にカナダのオタワ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加者をAppendix 3に示す。IPCS が作成した二硫化炭素に関する国際化学物質安全性カード(ICSC 0022)(IPCS, 2000)も本CICADに転載する。

二硫化炭素(CAS 番号 : 75-15-0)の全世界の生産能力はおよそ100 万トンである。大部分はビスコース繊維とセロファンフィルムの製造で使用されている。石油・天然ガスの処理工程における副産物としても放出される。そのほかの工業からの放出は、化学工業での使用とタイヤ製造に起因する。ほとんど全ての人為的および自然への放出は大気中である。また、二硫化炭素は土壌・底質の微生物、草木・森林・牧草の火災、および火山によって

[1] この評価の主要な結論に影響する可能性を示し、最新のものにするための優先順位を考慮するために、新しい重要な情報を詳しく調べた。これによって国内外の数段階のレビューおよびそれに続く国際的なレビューを通して完全に確認されたデータベースに照らした適切な考察が保障された。危険有害性の判定あるいは暴露反応分析にそれほど重要でない最近の情報も、レビューアーによって情報提供のために加えるべきとされたものは加えた。

自然に放出される。世界的に見て、放出量の少なくとも40%そしておそらく80%ほどが自然の活動あるいは生命活動の結果である。

二硫化炭素は環境中で至る所に存在し、大気、水域、底質、および土壌中で検出されている。しかし、主として大気中に存在している。本CICADの資料作成国(カナダ)の大気中二硫化炭素の最高濃度は、工場発生源の近く、とくに天然ガス処理工場および硫黄含有天然ガスの炎が存在する近くで測定されている。二硫化炭素は、主にヒドロキシラジカルとの反応により、1～2 週間の半減期で除去される。この大気中での半減期によって、二硫化炭素は長距離移動の候補となるが、速やかに自然のバックグラウンドレベルまで希釈される。二硫化炭素は速やかに生物によって代謝され、生物濃縮は起こらない。

ヒトの二硫化炭素に対する暴露を推定する入手可能なデータはきわめて限られている。しかし、一般集団の人々に対しては大気が暴露の主要経路であると考えられる。工場の点源近傍の集団への大気暴露は高いと推定される。

二硫化炭素は吸入によって大部分が吸収されるが、皮膚を介しても吸収される。二硫化炭素は数種の代謝物に代謝され、そのうちの一つの2-チオチアゾリジン-4-カルボン酸は作業場における暴露の生物学的モニタリングの基準である。

二硫化炭素による刺激または感作の可能性を評価する根拠として役立つ入手可能なデータは限られている。眼と皮膚に激しい刺激性があることが、以前に行われた限界があると考えられる試験の補助的な説明の中で報告されているが、これらのデータを確かめることはできない。ビスコースレーヨン工場における吸入は呼吸器系を含む粘膜に刺激性があるが、これらの作用が誘起される際の硫化水素と硫酸への同時暴露の役割は分かっていない。

二硫化炭素に暴露した作業員に関する調査結果および動物について行われた実験による補強データに基づくと、神経系が二硫化炭素誘発毒性(末梢神経の伝導速度低下と精神運動性試験での機能低下として頻繁に発現する)の重要標的のようである。二硫化炭素に暴露したヒトの証拠の重みがかなりあるその他の影響には、心血管系疾患のリスク増大に関係する血清脂質と血圧の変化、色覚への影響と網膜の血管損傷を含む全身性の眼科的影響、および(高濃度暴露によって)心臓疾患による死亡率の上昇がある。

限られた疫学的研究では発がん性の証拠は認められていない。実験動物による発がん性の長期試験は報告されていない。*in vivo*あるいは*in vitro*で、染色体異常誘発能の弱いあるいは明確でない若干の証拠はあるが、遺伝毒性の明確な証拠はない。

高濃度の二硫化炭素に職業上暴露された男性の性欲減退やインポテンスについてのいくつかの報告があるが、その他のヒトの生殖に及ぼす有害影響についての限られた調査に基づいた確実な証拠はない。実験動物では、二硫化炭素は高濃度で胎児毒性および胚毒性があり、母獣に毒性を及ぼす暴露濃度で先天異常を引き起こす。

リスクの総合判定例では、一般集団および点源近傍の集団の二硫化炭素に対する推定平均大気暴露は、耐容濃度の100 µg/m³よりもかなり低い。この耐容濃度は、最も敏感な反応変数 —すなわち、ビスコースレーヨン作業員の運動神経伝導速度(MCV)[2]— について、連続暴露(24 時間／日、7 日／週)に調整し、総不確実係数50 を適用し、異常反応の5%超過リスク(重要試験の非暴露作業員の5パーセンタイルに基づいて定義)に対して推定されたベンチマーク濃度に基づき設定された。

ほとんどすべての二硫化炭素は大気中に放出されるため、環境影響に関して、最大の危険にさらされているのは工場の発生源近傍の陸生生物である。排出地点近くの水生生物も影響を受ける可能性がある。しかしながら、リスクの総合判定例に基づく、推定暴露値の無作用値との慎重な比較によって、二硫化炭素が陸生または水生の生物に対して有害影響を引き起こすことはないことが分かる。

2. 物質の特定および物理的・化学的性質

二硫化炭素(carbon disulphide、carbon bisulfide、carbon sulfide[硫化炭素]、dithiocarbonic anhydride[ジチオ炭酸無水物]ともいう)は、室温で、透明な無色あるいはかすかに黄色がかった流動性の液体である。分子量は 76.14、CAS 番号は 75-15-0、化学物質毒性登録(RTECS)番号は FF6650000 である。引火性および揮発性がきわめて高く、蒸気圧は 48.210 kPa(25℃)、水への溶解度は 2100 mg/L(20℃)である。log オクタノール／水分配係数(log *Kow*)は 2.14、ヘンリー定数は 1748 Pa・m³/mol(25℃)である(Environment Canada & Health Canada, 2000)。さらなる物理･化学的性質についての情報は本文書に転載した国際化学物質安全性カード(ICSC)にある。二硫化炭素の変換係数[3]は、1 ppm = 3.125 mg/m³(20℃、101.3 kPa)である。

---

[2] 同研究の NOEL に基づく耐容濃度 13 mg/m³ に極めて近い値と言えるであろう。

[3] 国際(SI)単位で測定値を表示する WHO の方針に従い、CICAD シリーズでは大気中の気体化合物の濃度をすべて SI 単位で表示する。原著や原資料が SI 単位で表示した濃度は、そのまま引用する。原著や原資料が容積単位で表示した濃度は、上記の変換係数(20℃、101.3 kPa)を用いて変換を行う。有効数字は 2 桁までとする。

二硫化炭素の分子式：S = C = S

3. 分析方法

通常、大気中の二硫化炭素は、吸着管へ予備濃縮し、熱脱離あるいは溶媒脱着の後、ガスクロマトグラフィー(質量分析、電子捕獲、光イオン化、あるいは炎光光度検出器)を用いて分析する。検出限界は 0.6 ng/m^3～10 µg/m^3 である(ATSDR, 1996)。水あるいは土壌中の二硫化炭素の分析には、パージトラップの後、ガスクロマトグラフィー(GC)と質量分析器(MS)を用いる場合が多い。検出限界は、低レベルの µg/L(あるいは kg)、あるいは mg/L(あるいは kg)である(ATSDR, 1996)。食品中の二硫化炭素は、通常アセトンで抽出し、GC(電子捕獲型あるいは Sievers 化学発光検出器)で分析する。検出限界は 1 サンプルあたり ng の範囲である(ATSDR, 1996)。生体液の場合は、種々のパージトラップ、あるいは溶媒抽出の後、高速液体クロマトグラフィー、あるいは GC／MS で分析する。検出限界は ng/L の範囲である(ATSDR, 1996)。

二硫化炭素の生物学的モニタリングには、主として職場において、尿中の代謝物である 2-チオチアゾリジン-4-カルボン酸(2-thiothiazolidine-4-carboxylic acid, TTCA)を分析する方法が広く使われている。もっとも頻繁に使われる方法は、高速液体クロマトグラフィーによるもので、検出限界は＜0.1 mg/L であり、0.3 mg/m^3 未満(訳注：31 mg/m^3＝0.03 mg/L の誤記と思われる)の 8 時間加重平均値(TWA)の評価に適している(Lowry, 1996)。

4. ヒトおよび環境の暴露源

発生源や放出物のデータは、可能な限り世界的な状況を記載した。これらの情報が確認できなかった場合は、本 CICAD が情報源としたカナダのアセスメント情報を例として取り上げた。

4.1 自然界での発生源

二硫化炭素は自然界の広範囲の発生源から環境中に放出される。土壌、湿地、沿岸地域は、生物活動によるもっとも大きな発生源である。土壌や植物由来の二硫化炭素は、細菌や植物の生長期の代謝活動によって自然に生成される。土壌湿度、気温、有機物の含有量、光などの増大は、土壌からの生成率を直接上昇させる(Staubes et al., 1987)。これらの自然源からのみで、毎年 35000 トンにのぼる二硫化炭素がカナダの環境中に加わることにな

る(Environment Canada, 1980)。世界的にみると、年に最高 2280 トンの二硫化炭素が、硫化鉱物の風化によって、環境に放出されると推定されている(Stedman et al., 1984)。さらに森林や草原の火災、火山によっても生成される。

二硫化炭素の放出量の世界的な推定には、多くの不確実性があるが、放出量の少なくとも 40%、あるいは 80%までもが、自然の営み、あるいは生物活動によってもたらされる(Environment Canada & Health Canada, 2000)。

4.2 人為的発生源

二硫化炭素は、おもにビスコースレーヨン(約 65%)およびセロファン(約 10～12%)製造業で溶剤に使用されている(BUA, 1993; ATSDR, 1996)。ビスコース繊維およびセロファンフィルムの製造では、二硫化炭素は最終製品に結合していない。そのため、適切な処置をしないと、これらの工程で使用された二硫化炭素の大部分が大気中に放出されてしまう。世界の生産量約 1000000 トンのほぼ 75%がこれらの 2 物質の製造に使われるとすれば(§ 4.3 参照)、年にほぼ 700000 トンが放出されることになる。

1999 年の有害化学物質排出目録(Toxic Release Inventory)によれば、米国では 1999 年に二硫化炭素が製造・加工施設から環境中に約 16000 トン排出された。事実上このすべてが大気中に放出された(TRI, 1999)。英国におけるビスコース繊維およびセロファンフィルム製造による二硫化炭素推定排出量は、年約 15000～21000 トンである(Crookes et al., 1993)。

カナダの産業からは、1996 年に 2120～2465 トンの二硫化炭素が排出された。この大半がガス産業部門からの大気中への排出である。その他の商業生産、流通、使用を含むすべての産業から報告されている二硫化炭素の総放出量は 100 トン以下である(Environment Canada, 1997b)。

二硫化炭素は、保存穀物の燻蒸剤として使用されてきたが、この使用目的での登録は多くの国で中止されている(C. Warfield, personal communication, 1996)。二硫化炭素は紙巻きタバコの煙からも環境へ放出される。

4.3 生産と用途

二硫化炭素の世界生産量は、1984 年で 1025000 トン、1990 年で 900000 トンと推定されている(Rolecki & Tarkowski, 2000)。1985 年には、米国のみでほぼ 143000 トン生産さ

れている(ATSDR, 1996)。1992 年以前の英国における生産量は年 25000～35000 トンと推定されている(Crookes et al., 1993)。

二硫化炭素の世界におけるおもな用途は、ビスコース(レーヨン)繊維(65%)およびセロファンフィルム(10～15%)の製造である(Rolecki & Tarkowski, 2000)。そのほかの用途は、四塩化炭素(carbon tetrachloride)(現在はおそらくごく少量)、亜硫酸ナトリウム(sodium sulfite)、鉱物浮遊剤、キサントゲン酸塩、メルカプタン、チオ尿素(thiourea)などの製造である。さらに、油脂、脂質、樹脂、ゴム、一塩化硫黄(sulfur monochloride)、白リンの溶剤として使用される(Crookes et al., 1993)。

カナダでは、二硫化炭素は 1996 年に 3100 トンが商業目的で生産された(Environment Canada, 1997b)。Camford Information Services(1995)は、カナダの国内生産量は 1976 年には 25000 トンであったが、1993 年には 10900 トンに減少したと報告している。最近の低い生産量は、二硫化炭素のおもな用途であったレーヨンおよびセルロース繊維生産からの撤退を反映している。

カナダでは、1996 年に 1700 トン近くの二硫化炭素がキサントゲン酸塩製造において、前駆物質、すなわち鉱物精製の浮遊剤として使われた(Environment Canada, 1997b)。また油井やガス井の効率や生産力の妨げとなるワックスを溶解するための泥水掘削添加剤、車両用のタイヤ製造に用いるゴムの硬化促進剤などにも使われる(Camford Information Services, 1995)。

5. 環境中の移動・分布・変換

5.1 大　気

大気中では、二硫化炭素は、おもにヒドロキシラジカルとの反応によって、さらには三重項酸素 $O(^3P)$がかかわる第二の経路によって、光酸化され分解される。ヒドロキシラジカルの推定濃度 $5\times10^5/cm^3$ に基づき、速度定数 1.1×10^{-12}～2.9×10^{-12} cm^3/分子/秒から半減期 5.5～15 日が算出される(BUA, 1993)。Wine ら(1981)は、同様に対流圏における光酸化による大気中半減期を 7～14 日と推算した。反応生成物には、硫化カルボニル(carbonyl sulfide)および二酸化硫黄(sulfur dioxide)が含まれる。硫化カルボニルの大気中寿命(2 年)は二硫化炭素よりかなり長い。

二硫化炭素の対流圏での光分解は、波長 290 nm を超える放射線によって生じる。大気

中寿命は、日照時間 12 時間と推定して、11 日(半減期 7.7 日)と算出された(Peyton et al., 1976)。Wood と Heichlen(!971)は、313 nm での直接光分解は、光酸化反応と同様の反応生成物ーすなわち一酸化炭素、硫化カルボニル、二酸化硫黄、および未確認の高分子物質を生成する。二硫化炭素は水との相互作用が弱いため、大気からの湿性沈着は、除去プロセスとしておそらく重要ではない(Lovejoy, 1989)。

二硫化炭素の大気中の反応性に基づいた総合的半減期は、ChemCAN 4 定常状態フガシティモデリングによってほぼ 1 週間と推定されている(§ 5.5) (DMER & AEL, 1996)。

二硫化炭素が、大気環境に影響を及ぼす可能性は少ないと考えられる。ハロゲン化されていないため、オゾン破壊性はまったくなく、成層圏オゾンの破壊には関与しない。二硫化炭素が地球温暖化に関わる可能性は、対照化合物である CFC-11 の 1%未満と推定されており、そのため気候変動に関与することはないと考えられる(二硫化炭素は、おもな大気中変換物質である硫化カルボニルによって、気候変動に間接的に影響を及ぼす可能性があるが、その影響は小さいと考えられている)。強力な点源に近い場合を除いて、二硫化炭素の年平均大気中濃度は、同様の光化学的オゾン発生能を有し、地表面オゾン生成にもっとも寄与する揮発性有機化合物の濃度に比較して低い。したがって、二硫化炭素が地表面オゾン生成に果たす役割は重要ではないと考えられる(Environment Canada & Health Canada, 2000)。

5.2 水 圏

二硫化炭素は、ヘンリー定数 1748 Pa·m³/mol(25°C)、および蒸気圧 48.2 kPa(25℃)に基づき、水中に放出されると、水中(飽和溶液)半減期 11 分～モデル河川での半減期 2.6 時間で気化すると予期される(Peyton et al., 1976; Howard, 1989)。生理学的 pH レベル内(4～10)の水中では加水分解されず、pH 9 での加水分解半減期は 1.1 年と推定される(Peyton et al., 1976)。水中での予測生物分解速度は、地表水からの気化速度に比べれば無視できる程度である(ATSDR, 1996)。DMER と AEL(1996)のフガシティモデリングのために想定した平均分解半減期(§ 5.5)5500 時間(7.4 ヵ月)は、Abrams ら(1975)による生物分解半減期の推定に基づいている。

5.3 底質および土壌

二硫化炭素は、有機化合物への収着親和性が低いため(有機炭素／水分配係数[log *Koc*]=1.79)、底質への分配あるいは残留はきわめて低いと考えられる。ある研究では、土壌／底質の微生物チオバシラス・チオパルス(*Thiobacillus thioparus*) (好気的生育、嫌気

的培養)は二硫化炭素を代謝し硫化カルボニルおよび硫化水素を生成した(Smith & Kelly, 1988)。このように生物分解もある程度生じる。Abrams ら(1975)による生物分解半減期の推定に基づき、フガシティモデリングのために想定した平均反応半減期(§5.5)は、5500 時間(7.4 ヵ月)である。

文献では、二硫化炭素の土壌中半減期の推定値は確認されていない。二硫化炭素はチオバシラス・チオパルス株によって好気的に分解されている。この株は加水分解で二硫化炭素を硫化カルボニルおよび硫化水素に連続的に酸化し、すべての炭素は二酸化炭素として放出され、硫化物は酸化して硫酸塩を生成する(Smith & Kelly, 1988)。DMER と AEL (1996)は、Abrams ら(1975)による生物分解半減期の推定に基づいて、フガシティモデリングのための土壌中の平均分解半減期(§5.5)を 5500 時間と推定した。自然界では、二硫化炭素は土壌中の移動性が高く(log K_{oc} = 1.79)、急速に気化しやすいため、特筆すべき生物分解が生じるほど長く土壌中にとどまる可能性は低い。

5.4 生物相

二硫化炭素は、その比較的低い log *K*ow 値(2.14)、およびほとんどの動物での急速な代謝によって、生物相で生物蓄積や濃縮が生じる可能性は低いかまったくないと考えられる(Beauchamp et al., 1983)。

5.5 環境モデリング

フガシティモデルは、二硫化炭素の重要な反応、コンパートメント相互、および移流(ある系から離れる動き)の経路、ならびに環境中の分布についての全体像を示す(DMER & AEL, 1996)。定常状態非平衡 EQC モデル(フガシティモデルレベルⅢ)は、Mackay(1991)ならびに Mackay と Paterson(1991)による方法で実施された。モデリングに用いられた物理／化学的性質の数値は§2 に、種々の媒体中の半減期は、§5.1～5.3 に記載されている。モデリングは 10000 km^2 の水表面積(深度 20 m)を含む 100000km^2 の領域への 1000 kg/時の想定デフォルト排出量に基づいた。大気の高度は 1000 m である。底質および土壌の有機炭素含有量はそれぞれ 4%および 2%で、深度は 1 cm および 10 cm である。このモデルで予測された推定分布率は想定排出量による影響は受けない。

モデルによれば、二硫化炭素は、放出された媒体に依存して異なる分配をする。たとえば、大気中に放出されると、その 99.8%は大気中に存在し、土壌に放出されると大気中への割合は 73%に減少し、残りの大部分は土壌中に留まる。水中に放出されると、おもに水中(85%)に留まり、大気中への割合はより少なくなる(15%) (DMER & AEL, 1996)。この

ように、二硫化炭素が大気中に放出されると媒体間の移動は少ないと予測されるが、土壌および水(程度はより低いが)への放出では、大気へかなりの量が移動する可能性がある(§5.1～5.3 参照)。

6. 環境中の濃度とヒトの暴露量

本 CICAD が基づいた国内評価の原資料作成国(カナダ)の環境中濃度データをリスクの総合判定例として提示する。確認された場合は他の国のデータも提示する。

6.1 環境中の濃度

6.1.1 大 気

酸性ガス処理施設(二硫化炭素は酸性ガスの処理過程で排出されるガスの一部)の近傍 2 ヵ所および遠隔区域における、大気中二硫化炭素の 2 年間にわたる連続モニタリングによると、大半(遠隔地の試料の 85～90%)の試料で不検出であり、酸性ガス排出地点ではいくらか頻繁に検出された。従来のガスクロマトグラフィーによる多量のデータ、および 8 分間の試料採取時間に感度のよい冷却フォーカシング(cryofucusing)によって集められた限られたデータを併用すると、二硫化炭素の平均および最高濃度は、酸性ガス施設近傍(風上でそれぞれ 0.61 および 88 μg/m^3、風下で 1.40 および 156 μg/m^3)で遠隔地(0.51 および 12.5 μg/m^3)より高かった(Legge et al., 1990a, 1990b)。

別のあるガス処理施設の風下の大気中濃度は、ISC 3 view(Industrial Source Complex, version 3) プルーム拡散モデル(plume dispersion model)によって予測されている(1995 年の大気中放出は 1287 トンと報告。その年に報告されたカナダの最大放出。NPRI, 1996)。1 km 風下の算定された大気中最高濃度(1 時間平均)は約 114 μg/m^3 であった。10 km 風下の地表面 24 時間平均最大濃度は 14.3 μg/m^3 であった(The, 1998)。

ほかの研究のモデリング結果によると、酸性ガス井については、より小さい井の近傍のほうが低濃度であることが示された。アルバータ州中央部の酸性ガス施設のフレアガスで測定した二硫化炭素濃度、およびプルーム拡散モデルに基づいて、Strosher(1996)は最大着地濃度の 1 日平均値を 2.02 μg/m^3、年平均値を 0.16 μg/m^3 と予測した。

アルバータ州 Fort Saskatchewan の Prospec Chemicals 社の敷地内の二硫化炭素濃度も高かった。同施設では、キサントゲン酸塩の供給原料として二硫化炭素を使用している。

1997 年夏、施設の境界線(拡散モデリングで予測された影響が及ぶ限界線) の外側の大気モニタリングの月平均濃度は 3～6 μg/m^3、1 時間当たりの最高濃度は 56～100 μg/m^3 であった(L. Fu, personal communication, 1997; E. Weiss, personal communication, 1998)。

ある小規模な調査では、米国ニューヨーク市の屋外空気 6 サンプルの平均二硫化炭素濃度は 0.30 μg/m^3 であった(Phillips, 1992)。米国および欧州では、それぞれ最高 1.1 および 1.2 μg/m^3 の大気濃度が測定されている(Sandalls & Penkett, 1977; Maroulis & Bandy, 1980; Crookes et al., 1993; ATSDR, 1996)。

6.1.2 室内空気

ある小規模な調査では、米国ニューヨーク市のある病院の室内空気 9 サンプルすべてから二硫化炭素が検出された。平均濃度は 0.63 μg/m^3 で、屋外空気の 6 サンプル(0.30 μg/m^3)と比較して著しく高くはなかった(Phillips, 1992)。

米国の数棟のオフィスビル内の空気試料では、二硫化炭素濃度は検出限界を下回っていた(Fuortes, 1990; Oldaker et al., 1995)。

6.1.3 地表水および地下水

地表水中の二硫化炭素の濃度については、カナダ、オンタリオ州南部のデータに限られる。オンタリオ州の辺鄙な地域の、おもに生命活動によって発生した二硫化炭素のバックグランウドレベルは 0.005～0.4 μg/L である(Caron & Kramer, 1994)。オンタリオ湖で 1981 年に測定された濃度の中央値は 0.4 μg/L、最高値は 3.9 μg/L であった(Kaiser et al., 1983)。著者らは、開放湖の低いほうの値は生命活動による可能性が高く、高い値はおもに近くの都市・工業地帯の影響によるものと考えられるとしている(B. Scott, personal communication, 1998)。地表水の最高測定濃度、25.0 μg/L はナイアガラ地域の Thompson Creek の化学工場に関係していたが、その後工場は閉鎖された(Kaiser & Comba, 1983)。

海水については、Lovelock(1974)がアイルランド沿岸沖の大西洋外洋で 0.52 および 0.78 ng/L、アイルランドの淀んだ湾の水で 5.4 ng/L の濃度を報告している。Leck と Rodhe(1991)は、バルチック海および北海の沖合いの二硫化炭素測定値を 0.83～1.18 ng/L と報告している。Kim と Andreae(1987)は、北大西洋の表層水の濃度を 0.01～4.6 ng/L と報告している。

地下水の濃度のデータは確認できなかった。

6.1.4 飲料水

水道水に含まれる二硫化炭素濃度について確認できたデータは非常に少ない。オンタリオ州の 10 の自治体の 1982～1983 年の未処理水および処理水試料の調査では、春、夏、冬の各試料から低濃度の二硫化炭素がしばしば検出された。3 シーズンの濃度は、ほとんどの都市で不検出(＜0.1 μg/L)～痕跡量、Cornwall では不検出～0.2 μg/L、Hamilton では不検出～0.3 μg/L であった(Otson, 1987; R. Otson, personal communication, 1996)。

6.1.5 土壌および底質

土壌中の二硫化炭素濃度については，限られたデータしか確認されなかった。オンタリオ州トロントの西部の石油化学精製施設周辺で 1985～1986 年に行われたバックグラウンド地域調査では、Port Credit の 5 ヵ所中 1 ヵ所で 0.00011 μg/g 検出されたが、6 ヵ所を調べた Oakvill/Burlington ではまったく検出されなかった(Golder Associates, 1987)。同じ自治体のバックグラウンド地域の表面土壌の有機化合物について 1987 年に行った調査では、Port Credit、Oakville、Burlingrton の都市住宅地域および公園地域 30 ヵ所中 3 ヵ所で二硫化炭素がそれぞれ 0.10、0.10、0.14 μg/g 検出された(Golder Associates, 1987)。しかし、報告された濃度は測定方法の検出下限値(0.10 μg/g)に近く、メソッドブランクで観察された汚染による修正はされていなかった。

1988 年には、オンタリオ州 Burlington 近傍でオンタリオ湖から、およびオンタリオ州 Huntsville 近傍で Harp 湖から採取した底質懸濁液から二硫化炭素が測定された。Caron と Kramer(1994)は、硫黄特異的ガスクロマトグラフィー法を用いて、オンタリオ湖の底質から硫化炭素 5.9 ng /L を、Harp 湖の底質から 9.7 ng/L を、それぞれ検出することができた。

6.1.6 食　品

食品からの二硫化炭素暴露の推定をする根拠となる信頼すべきデータは確認されなかった。二硫化炭素は保存穀物の燻蒸剤として使用されてきたが、多くの国でこの目的のための使用についての登録が取り消された(C. Warfield, personal communication, 1996)。二硫化炭素は、ある種の殺虫剤、たとえばジチオカーバマート系の植物あるいは土壌中の代謝によって生成される。また、二硫化炭素は、天然に存在する硫黄化合物から植物によって生成される代謝物でもある(§ 4.1)。

米国の複数の食品調査によって確認された食品中の二硫化炭素濃度が公表されている(Heikes & Hopper, 1986; Daft, 1987, 1988, 1989; Heikes, 1987)。しかし、これらの調査が、二硫化炭素が穀物燻蒸剤としての使用が取り消される以前に行われたとみられることや分析方法の感度が比較的低いことなどから、その結果の妥当性は限られたものと考えられる。

6.1.7 消費者製品

市販および実験的な紙巻タバコ 7 件、葉巻およびマリファナタバコ各 1 件の主流煙の分析に基づくと、これらの製品の、それぞれタバコ／葉巻 1 本あたり生成される二硫化炭素は約 2 µg であった(Horton & Guerin, 1974)。

6.1.8 ヒトの組織および体液

いくつかの調査で、職業暴露がないとされるほとんどの被験者の呼気、血液、尿、母乳から二硫化炭素(mg/L あるいは mg/m^3 レベル)およびその代謝物である TTCA が検出されている(Pellizzari et al., 1982; Phillips, 1992; Brugnone et al., 1994)。二硫化炭素や TTCA は、ジスルフィラム(disulfiram)、キャプタン(captan)、あるいはジチオカーバマート系の防カビ剤などといった物質の代謝物として知られているため、少なくとも一部は暴露した他の化合物に由来すると考えられ、また TTCA はアブラナ科の野菜に天然に存在するため、摂取後には尿に 10 µmol/L を超える濃度で検出される可能性がある(Simon et al., 1994, and references therein; Kivisto, 2000)。

6.2 ヒトの暴露量：環境性

住民の二硫化炭素暴露の推定例作成の基本となる環境媒体中濃度のデータは、カナダおよび米国の少数の地点での限られた大気の調査、および二硫化炭素はほとんど検出されなかったカナダの飲料水と土壌の限られたデータしかない。したがって、意味のある確率論的評価は不可能である。このセクションでは、カナダの一般住民の大気、水、および土壌からの環境性二硫化炭素取込みの決定論的な平均推定値を算出した。続いて、きわめて限られたデータに基づき、カナダの点源近傍住民の大気暴露の平均推定値を考察した。

カナダの住民を年齢別に 6 群に分け、二硫化炭素の 1 日総摂取量の推定値を、おもに種々の媒体の相対的寄与を解明するために算出した(Table 1)。推定値から、環境中での暴露による二硫化炭素の取込みは事実上すべて吸入によることが示された。大気が暴露の主たる経路であることは、大気中(カナダにおける産業性排出の大半が大気への放出である)に放

出された二硫化炭素の事実上すべてがコンパートメント内に留まるという EQC フガシティモデリングの結果からも裏づけが得られる。大気からの取込みに比べると、飲料水の摂取および土壌からの暴露は無視してもよいと考えられる。食品への二硫化炭素の登録された使用がないこと、およびアルバータ州南部についてのフガシティモデリングの結果、すなわち生物相には極めて低いレベルでしか蓄積しない(＜1×10^{-6} μg/g)という予測(Environment Canada & Health Canada, 2000)から、食品からの暴露は無視できる程度であると推測された。喫煙者では、紙巻タバコによって二硫化炭素の取込みが数倍になると推定されている。

カナダのいくつかの点源近傍では、大気中の二硫化炭素濃度が上昇していることが知られている(§5.1)。カナダの天然ガス処理施設近傍(1.40 μg/m³; Legge et al., 1990b)、およびキサントゲン酸塩製造施設近傍(3～6 μg/m³; L. Fu, personal communication, 1997; E. Weiss, personal communication, 1998)の平均濃度に基づくと、そういった施設の近傍での吸入による平均暴露濃度は、一般住民の 2～10 倍になる可能性がある。

6.3 ヒトの暴露量：職業性

レーヨン繊維製造における二硫化炭素への職業暴露のデータベースは充実している。入手可能な疫学研究(Price et al., 1997)によって、この産業界における二硫化炭素の濃度は数十年間でかなり低下したことが分かった(Price et al., 1997)。下記の数値は、異なる国々の比較的最近(1990 年代のみ)の試験から挙げた。

フィンランドの空気中二硫化炭素の平均濃度(8 時間 TWA)は、ビスコースレーヨン繊維工場で 9.4 mg/m³ (4.7～25 mg/m³)、ビスコース繊維シート製造工場では 13 mg/m³ (0.6～28 mg/m³)であった(Riihimaki et al., 1992)。ユーゴスラビアのビスコース繊維工場で、個人別サンプルで測定した二硫化炭素暴露濃度(TWA)は、紡糸部門で 63 mg/m³、ビスコース製造部門で 19 mg/m³ であった(Krstev et al., 1993)。台湾のビスコースレーヨン工場の空気中の定位置二硫化炭素濃度は、裁断部門で 470～940 mg/m³、紡糸部門で 47～310 mg/m³ であった。繊維裁断区域の推定 8 時間 TWA 濃度は 125～210 mg/m³ であった(Chu et al., 1995)。ポーランドの合成繊維工場の二硫化炭素濃度は、9.4～23 mg/m³ であった(Kuligowski, 1996)。シンガポールのレーヨン工場の二硫化炭素の幾何平均濃度は 8.4～63 mg/m³ であった(Yang et al., 1996a)。台湾のビスコース製造、セロファン加工・熟成、紡糸、などの作業員が暴露する二硫化炭素濃度は、熟成でもっとも高く(170 mg/m³)、紡糸では 61 mg/m³ であった(Kuo et al., 1997)。ドイツのビスコースレーヨン工場では、濃度は不安定で、＜0.6～210 mg/m³ の変動があった(Reinhardt et al., 1997b)。ベルギーのレ

Table 1: Estimated mean intakes of carbon disulfide for the general population.

	Mean intake of carbon disulfide (µg/kg body weight per day)					
	0–0.5 years[a]	0.5–4 years[b]	5–11 years[c]	12–19 years[d]	20–59 years[e]	60+ years[f]
Outdoor air[g]	0.01	0.02	0.02	0.01	0.01	0.01
Indoor air[h]	0.15	0.33	0.26	0.15	0.13	0.11
Drinking-water[i]	0.007	0.003	0.002	0.001	0.001	0.001
Soil[j]	1×10^{-7}	2×10^{-7}	7×10^{-8}	2×10^{-8}	1×10^{-8}	1×10^{-8}
Total intake (not food or cigarettes)	0.17	0.36	0.28	0.16	0.14	0.12
Intake by cigarette smokers[k]	–	–	–	0.67	0.57	0.57

[a] Assumed to weigh 7.5 kg, breathe 2.1 m^3 of air per day, drink 0.8 litres of water used in the preparation of powdered infant formula per day, and ingest 30 mg of soil per day (EHD, 1998).

[b] Assumed to weigh 15.5 kg, breathe 9.3 m^3 of air per day, drink 0.7 litres of water per day, and ingest 100 mg of soil per day (EHD, 1998).

[c] Assumed to weigh 31.0 kg, breathe 14.5 m^3 of air per day, drink 1.1 litres of water per day, and ingest 65 mg of soil per day (EHD, 1998).

[d] Assumed to weigh 59.4 kg, breathe 15.8 m^3 of air per day, drink 1.2 litres of water per day, and ingest 30 mg of soil per day (EHD, 1998).

[e] Assumed to weigh 70.9 kg, breathe 16.2 m^3 of air per day, drink 1.5 litres of water per day, and ingest 30 mg of soil per day (EHD, 1998).

[f] Assumed to weigh 72.0 kg, breathe 14.3 m^3 of air per day, drink 1.6 litres of water per day, and ingest 30 mg of soil per day (EHD, 1998).

[g] Based on the mean concentration of carbon disulfide in ambient (outdoor) air (0.30 µg/m^3) at six randomly selected sites in New York, USA (Phillips, 1992; section 6.1.2), assuming 3 of 24 h are spent outdoors daily (EHD, 1998).

[h] Based on the mean concentration of carbon disulfide in nine samples of indoor air (0.63 µg/m^3) from a hospital office room in New York, USA (Phillips, 1992; section 6.1.2), assuming that 21 of 24 h are spent indoors daily (EHD, 1998).

[i] Based on the average concentration of carbon disulfide over three seasons (0.065 µg/litre) reported in treated drinking-water samples from a 1982–1983 survey of 10 Ontario municipalities (Otson, 1987; R. Otson, personal communication, 1996). In calculating the mean, a value of one-half the detection limit (i.e., half of 0.1 µg/litre, or 0.05 µg/litre) was assigned to samples that did not contain detectable levels of carbon disulfide.

[j] Based on analysis of a limited number of samples of urban soils removed from point sources in a 1985–1986 survey conducted in Port Credit and in Oakville/Burlington, Canada, in which carbon disulfide was detected at one of five sites in Port Credit at 0.000 11 µg/g (Golder Associates, 1987). In calculating the mean, a value of one-half the detection limit (0.000 015 µg/g) was assigned to samples that did not contain detectable levels of carbon disulfide.

[k] Based on the approximate content of carbon disulfide in mainstream smoke from cigarettes reported by Horton & Guerin (1974) (2 µg/cigarette) and consumption of 20 cigarettes per day, the approximate number smoked by regular Canadian smokers aged 15 years or older as of 1995 (M. Kaiserman, personal communication, 1997).

ーヨン工場の暴露濃度は、3.1 mg/m³(遠心分離機オペレーター)～150 mg/m³ (紡糸)であった(Vanhoorne et al., 1991)。ブルガリアのビスコースレーヨン製造施設での濃度は、9.4～63 mg/m³ であった(Kotseva & De Bacquer, 2000)。カナダの化学工場では、二硫化炭素のピーク暴露は、ほぼ 310～630 mg/m³ 程度であった(Guidotti & Hoffman, 1999)。中国の職場の二硫化炭素の平均濃度は、最近の数十年で、ほぼ 10 mg/m³ まで減少した(Yang et al., 1996b; Sun et al., 1998; Lu & Wang, 1999; Q. Wang et al., 1999; Wang & Shiu, 2000)。

作業によっては、職業暴露のかなりの部分を経皮吸収が占めると考えられるが、定量的データは確認されなかった。ドイツのビスコースレーヨン作業員の調査で、Drexler ら(1995)は、個人別空気の二硫化炭素濃度と尿中 TTCA の回帰分析の勾配は、紡糸作業員がほかの作業員より有意に大きく、とくに作業員が皮膚疾患や皮膚刺激を有している場合に顕著で、著者らは、生理的要件および作業による皮膚暴露の可能性が高いためとしている。

さらに実験室の研究員も、二硫化炭素を分析用溶媒として使用することが多いため暴露していると考えられるが、定量的データは確認されなかった。

7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較

二硫化炭素は、おもに肺経路で吸収されるが、皮膚からも吸収される。暴露の初めには、肺に 80%滞留するが、徐々に減少し、2 時間以内にほぼ 40%の停滞状態になる。広汎な皮膚吸収は液体、さらには気体状の二硫化炭素から生じるが、十分なデータはない。Dutkiewicz と Baranowska (1967)は、被験者の手を 1 時間浸した二硫化炭素溶液の分析から、吸収速度を 0.232～0.789 mg/m²/時と報告している。実験手順は簡単に報告されているだけであり、これらの結果に影響したかもしれない要因(経皮吸収以外の)、たとえば蒸発などを考慮したかどうか明らかではない。胃腸管からの吸収は実験動物、およびヒトの症例報告で観察されている(Environment Canada & Health Canada, 2000)。

二硫化炭素は大規模に代謝され、おもな代謝物は、2-メルカプト- 2-チアゾリノン-5 (2-mercapto-2-thiazolinone-5)、チオカーバミド(thiocarbamide)、TTCA である。TTCA はヒトが吸収する総二硫化炭素量の 2～6%を占め、バイオモニタリングに用いられている。二硫化炭素の代謝についての情報はいささか限られている。ヒトの生体内変換についてのデータは少ししか入手できず、すべての代謝物が知られているわけではない。入手できるデータからは、二硫化炭素の代謝はヒトと動物でおおむね類似していることが示唆される

が、いくつかの動物の調査結果とは逆に、ヒトでは無機硫酸塩への顕著な酸化は生じないと考えられる(ATSDR, 1996)。別の調査では、二硫化炭素への大気暴露 8 時間 TWA と尿中 TTCA 濃度に密接な相関関係が示されている。8 時間 TWA が 31mg/m^3 である就労週の終わりの作業シフト後の尿サンプルの TTCA 濃度は、約 4 mmol/mol クレアチニンであった (Lowry, 1996; Rolecki & Tarkowski, 2000)。

二硫化炭素は、肝でチトクロム P-450 モノオキシゲナーゼ系に代謝され不安定な酸素中間体になり、これが硫黄原子、硫化カルボニル、二酸化炭素を自然生成するか、あるいは加水分解して硫黄原子およびモノ-チオ炭酸(mono-thiocarbonate)を生成し、呼気に硫化カルボニルおよび二酸化炭素を、尿中に無機硫化物および有機硫黄化合物をもたらす。そのほかには、ヒトおよび動物でアミノ酸との反応でジチオカーバマートが生成され、二硫化炭素あるいは硫化カルボニルと内因性グルタチオンの抱合によって TTCA あるいは 2-オキシチアゾリジン-4-カルボン酸が生成され、それらは尿から排泄される(ATSDR, 1996)。

8. 実験哺乳類および *in vitro* 試験系への影響

ヒトでの神経・心血管系への重要影響に関するデータベースは比較的多いため、毒性データは、生物学的妥当性、作用機序、およびヒトでの調査が限られている、あるいは入手できないその他のエンドポイントの評価に寄与するかどうかに焦点を当ててレビューした。

8.1 単回暴露

二硫化炭素を 60 分吸入暴露した雄マウスの LC_{50} は約 690 mg/m^3(Gibson & Roberts, 1972)であったが、一方 2470 mg/m^3 に 15 時間暴露したラットに、神経への影響は観察されたが致死例はなかった(HSE, 1981)。マウスへの 24 時間にわたる経口暴露での LC_{50} は 3020 mg/kg 体重であった。マウスへの 1260 mg/kg 体重までの単回経口投与では、致死も明確な毒性も生じず、解剖でわずかな病変がみられただけであった(HSE, 1981; ATSDR, 1996)。

初期の限られた試験の二次的な報告では、二硫化炭素は眼および皮膚への刺激があると報告されている(CEC, 1988)が、これらのデータの検証はできなかった。

8.2 短期、中期、長期暴露

8.2.1 吸入暴露

二硫化炭素の反復暴露の毒性については、おもに神経系への影響が専門的に研究されている。ラットへ二硫化炭素を暴露(800～2500 mg/m^3)した数多くの中・長期試験で、末梢神経あるいは脊髄の神経伝導速度の低下との関連が認められている(Environment Canada & Health Canada, 2000)。これらの試験では、この影響が後に神経学的障害および後ろ足の萎縮にまで及び、暴露中止後も部分的な回復しかしなかった例もある。二硫化炭素または硫化水素のどちらか、あるいは両方をラットに暴露したところ、末梢神経伝導速度の低下は二硫化炭素暴露群にのみ観察され、化合物間の相互作用はなかった(Gagnaire et al., 1986)。神経伝導速度の低下は、2500 mg/m^3 に 11～15 週間暴露したラットの体知覚・視覚・脳幹聴覚誘発電位の反応の潜時延長および振幅減衰で示されるように、中枢神経系や視覚経路でも観察されている(Rebert & Becker, 1986; Hirata et al., 1992)。Hirata らの試験では、630 mg/m^3 でも脳幹聴覚誘発電位の一部に一過性の反応の潜時延長がみられた(Hirata et al., 1992)。Bokina ら(1976, 1979)は、0.2 あるいは 2 mg/m^3 に 6 週間暴露したウサギの視覚誘発電位のずれを観察したが、これらの結果は報告が限られて十分でないため厳密に評価できない。しかしこの評価項目は、Rebert と Becker (1986)によるラットの試験(質が高い報告)ではこれよりずっと高濃度(2500 mg/m^3)でのみ影響が現れたことに注目すべきである。

動物実験で観察される神経伝導速度の低下は、軸索の特徴的な組織病理学的損傷を伴っている。多くの実験で、二硫化炭素 800～2500 mg/m^3 を 3～15 ヵ月間暴露したラットは、末梢神経や脊髄に軸索変性をきたした(Environment Canada & Health Canada, 2000)。最大かつ最長の有髄軸索(伝導がもっとも速い軸索)の遠位部が最初に影響を受ける。ランヴィエ絞輪近位の崩れたニューロフィラメント塊からなる大きな軸索腫大によって構造変化が進み、さらに腫大近位および遠位に軸索萎縮およびウォラー様変性が生じる。これらは、ヘキサンの神経毒性を有する代謝物である 2,5-ヘキサンジオンといった他の化合物に誘発される巨大なニューロフィラメント軸策変性に特徴的である(Graham et al., 1995)。

神経行動学的影響は、多くのラットの実験で観察されている。神経筋への影響、とくに目立つのは握力の低下および歩行の変化、は 2～4 週間の 1600 および 2500 mg/m^3 暴露後に観察された。13 週間にわたる 160 mg/m^3 暴露後では歩行に著しい影響があったが、試験の値は通常正常範囲内であった(Moser et al., 1998)。610 mg/m^3～ほぼ 800 mg/m^3 以上の暴露では、短期試験において回避行動を抑制し(Goldberg et al., 1964a, 1964b)、長期試験では自発運動の測定値に影響した(Frantik, 1970; Opacka et al., 1984)。回復期間を設けた試験では、これらの神経行動学的影響は可逆性であった。

二硫化炭素によって相次いで生じる神経毒性作用は、米国環境衛生科学研究所(US

National Institute for Environmental Health Sciences)の共同研究によって最近明らかにされた。この研究では、ラットに 160、1600、あるいは 2500 mg/m^3 を 6 時間/日、5 日/週、13 週間まで暴露したところ、早くも 2～4 週間後、全暴露レベルで脊髄の神経フィラメントのタンパク質架橋が観察された(Valentine et al., 1997, 1998)。そのほかに初期に現れたのは、坐骨神経の神経成長因子受容体 mRNA の発現の増大(軸索−シュワン細胞の関係の変化の指標) (Toews et al., 1998)、および歩行の異常(Moser et al., 1998)である。4 週間目までに、神経運動障害は進行し前後下肢の握力が減退した(Moser et al., 1998)。末梢神経や脊髄の軸索腫脹および変性(Sills et al., 1998)、および電気生理学的変性(Herr et al., 1998)は試験の後半でのみ、そして 2 つの高濃度レベルでのみ生じた。

二硫化炭素の脂質代謝への影響が詳細に調べられている。ラットに 6～15 ヵ月間にわたって 230～1700 mg/m^3 暴露した数件の試験では、血清中コレステロール値(しばしばリン脂質およびトリグリセリドも)が有意に上昇した。ラットおよびウサギの大動脈の総コレステロールおよびコレステロールエステルは、1000 mg/m^3 の中期および長期.暴露で有意に上昇した。1000 mg/m^3.の暴露は、血清・心臓・冠動脈壁中の脂質レベルへの粥腫発生性食餌の影響を増幅させた(Environment Canada & Health Canada, 2000)。

二硫化炭素吸入によるそのほかの影響については限られた証拠しかない。米国環境衛生科学研究所の共同研究では、160～2500 mg/m^3 の中期暴露では、さまざまな器官(脳、心臓、大動脈、肺、雌の生殖器官)に組織病理学的損傷は生じなかったが、例外は末梢神経系および脊髄であった(Sills et al., 1998)。しかしながら、1 m^3 あたり数百 mg 以上の高濃度暴露では、サルおよびラットの視覚機能および視神経／網膜細胞構造、マウスおよびウサギの腎臓の病理組織、ラットおよびマウスの肝代謝に影響を及ぼすという複数の報告がある(BUA, 1993; ATSDR, 1996)。

8.2.2 経口暴露

二硫化炭素の心血管系への影響は、動脈硬化性の影響による二次的なものとしばしば推測されているが、ラットによる数件の研究結果から、心臓への直接的な影響によることが示唆された。抑制し麻酔したラットへの 126～253 mg/kg 体重/日の短期暴露で、左心室収縮力低下、血圧の上昇、エピネフリン、あるいはノルエピネフリン投与後に心筋虚血を示唆する心電図の変化などといった電気生理学的および機械的パラメーターに現れる心筋抑制作用がみられた(Hoffmann & Klapperstück, 1990; Hoffmann & Müller, 1990; Klapperstück et al., 1991)。しかし、意識があり非抑制の正常血圧のラットでは、体重は有意に減少したが、平均動脈圧および心拍数に変化がなかった(Hoffmann & Klapperstück, 1990)。

二硫化炭素 300 mg/kg 体重/日をマウスに短期投与したところ、肝毒性はみられなかったが、肝ミクロソームチトクロム P-450 含量の減少、および関連するモノオキシゲナーゼ数種の活性低下が生じた(Masuda et al., 1986)。

マウスへの 138～1102 mg/kg 体重/日の短期投与によって胸腺重量が変化したが、白血球分画、脾臓重量、ナチュラルキラー細胞活性で示されるような免疫毒性はみられなかった(Keil et al., 1996)。

8.3 発がん性

二硫化炭素の発がん性を評価するには、入手可能なデータでは不十分である。確認されたデータは、A 系マウスによる肺腫瘍誘発に関するスクリーニング試験 1 件のみであった(Adkins et al., 1986)。

8.4 遺伝毒性および関連エンドポイント

二硫化炭素の遺伝毒性について *in vitro* 試験からは明確な証拠は得られない(Environment Canada & Health Canada, 2000)。細菌による数件の試験では、二硫化炭素は、代謝活性化の有無にかかわらずネズミチフス菌(*Salmonella typhimurium*)あるいは大腸菌(*Escherichia coli*)でも、点突然変異を誘発しなかった。哺乳類の細胞を代謝活性系の存在下で暴露した試験では、ヒトリンパ球の染色分体間隙、ヒト胚性肺組織由来の二倍体 WI-38 細胞の不定期 DNA 合成、ヒトリンパ球の姉妹染色分体交換におけるわずか、あるいははっきりしない増大がみられた。ある試験(Le & Fu, 1996)では、ヒト精子を二硫化炭素に *in vitro* で暴露したところ、染色体異常の頻度および染色体切断の頻度が有意に増大した。

二硫化炭素の遺伝毒性について、入手できる *in vivo* データは限られている。二硫化炭素を 63 あるいは 125 mg/m^3、7 時間/日、1 日あるいは 5 日吸入した雌雄のラットでは、骨髄細胞の染色体異常頻度の有意な上昇はなかった(Belisles et al., 1980)。一方、Vasil'eva (1982)は経口暴露した雌ラットの骨髄細胞、および妊娠 10～13 日に暴露したラット胚の染色体異常および倍数細胞を報告した。報告が簡単で(しばしば統計的有意性が示されていない)、作用量について LD_{50} の 1/10 量としか報告されていないため、これらの所見の有効性を評価するのは難しい。

雄ラットに 63～125 mg/m^3、7 時間/日、5 日間暴露したが、優性致死突然変異の有意な

増加はなく、同じプロトコルで暴露したラットおよびマウスに、用量依存性の精子異常の増加はなかった(Belisles et al., 1980)。しかし、陽性対照ラットに精子異常への影響がみられなかったためこれらの観察の重要性はいくらか損なわれている。

8.5 生殖毒性

少数の試験で、雄ラットに 1875 mg/m^3 (1090 mg/m^3 は調査せず)を 5 時間/日、5 日/週で数週間暴露したところ、交尾行動に影響がみられ、マウントおよび排精の回数が減少した。精子数、血中生殖ホルモン濃度、あるいは精巣組織への明らかな影響はなかった(Tepe & Zenick, 1984; Zenick et al., 1984)。

ある初期の試験では、10 mg/m^3 以上を 4 ヵ月間暴露したラットの発情周期の延長が報告された(Acadzhanova, 1978)。しかし最近の試験(WIL Research Laboratories, Inc., 1992)では、1560 mg/m^3 までの濃度を 6 時間/日、交尾前、交尾期間中および妊娠期間中暴露したラットの発情周期、交尾率、あるいは受胎率に影響がなかった。この用量は、母ラットの体重および体重増加に有害影響をおよぼし、出生仔の死亡率上昇、出生仔の生存能力低下、および 1 腹の生存仔数の減少をもたらしたが、出生仔の発育には影響しなかった。780 mg/m^3 では、妊娠期間が少し延長(1560 mg/m^3 でも)したが、既存対照値の範囲内であった。

妊娠中に 2000 mg/m^3 を 2 時間/日暴露したラットおよびマウスの生存能力のある胎仔数は有意に減少した。この高濃度暴露による母動物の肉眼で分かる著しい毒性影響は報告されていない(Yaroslavskii, 1969)。初期の頃の一連のラットによる試験では、妊娠中の 100 あるいは 200 mg/m^3、数時間/日の吸入暴露で、胎仔毒性および奇形の発生が報告されており、もっとも頻繁に生じた奇形は内反足および水頭症であった(Tabacova et al., 1978, 1983)。一方、10 mg/m^3 では生後の生存数の減少、生後の節目における発育の遅滞、運動協調の障害などが生じた(Tabacova et al., 1981)。

出生仔の行動の変化は、オープンフィールド試験における探索行動の低下にもっともよく現れるが、これも濃度 0.03～200 mg/m^3 で報告されている(Hinkova & Tabacova, 1978; Tabacova et al., 1978, 1981, 1983)。二世代にわたる暴露では、二硫化炭素の催奇形性に対する感受性が極めて高くなり、第一世代で 100 mg/m^3 で生じた奇形が、第二世代では 0.03 mg/m^3 という低濃度で生じた(Tabacova et al., 1983)。一般的には、100 mg/m^3 以下の暴露では、著しい母体毒性は報告されていない。しかし、このような所見の有効性を評価するのは難しい。種々の試験は、簡単にしか報告されておらず、重要な情報(各ケースにおける母体毒性など)が提供されていないことが多い。また所見に矛盾がある場合もある。

たとえば、Tabacova ら(1981)は、0.03 および 10 mg/m³ の *in utero* 暴露で、オープンフィールド試験における運動活動が増大したと報告する一方、同じ著者らの別の複数の試験では同用量で運動活動が損なわれたとしている。その上、後に続く試験は、大半が行き届いた報告をしているが、概して Tabacova らの報告した催奇形性を確認できていない。しかし、これらの研究者らによる試験には、試験計画が若干異なる(二世代にわたる暴露など)ものもあることに留意する必要がある。1250 あるいは 2500 mg/m³ を *in utero* で暴露したラットでは、内反足の発生率はそれほど上昇しなかったが、母体および胎児毒性、軽微な骨奇形が生じた(Saillenfait et al., 1989) (625 mg/m³.では影響がなかった)。他の試験(Belisles et al., 1980; Hardin et al., 1981)では、63 あるいは 125 mg/m³.を暴露したラットに胚・胎仔毒性あるいは催奇形性の証拠はみられなかった。しかしながら、10～2000 mg/m³ を *in utero* 暴露したラットの条件回避反応の潜時が、用量反応関係はないものの有意に延長したとする Lehotzky ら(1985)の小規模試験によって、初期の試験で報告された行動への影響が不十分ながら裏付けられる。

ウサギでは、器官形成中の 1875 あるいは 3750 mg/m³ の吸入暴露によって、胚重量が減少し、着床後の喪失が増加した。さらに、母体毒性が生じる高用量レベルでは内臓および骨格の奇形が増加した(PAI, 1991)。別の試験で、妊娠前および妊娠中のはるかに低い濃度(63 あるいは 125 mg/m³)への暴露では、ウサギに胚・胎仔毒性あるいは催奇形性の証拠はみられなかった(Belisles et al., 1980; Hardin et al., 1981)。しかしながら、二硫化炭素暴露と明らかに無関係の原因によって複数の母ウサギが死亡したため、これらの結果の妥当性を評価するのは困難である。

ラットに母体毒性を及ぼす濃度(100～600 mg/kg 体重/日)の二硫化炭素を器官形成期に経口暴露したが、二硫化炭素に関連する奇形の増加はなく、胚あるいは胎仔毒性の明らかな証拠はなかった。200 mg/kg 体重/日以上の暴露では胚重量の低下がみられた(Jones-Price et al., 1984a)。対照的に、ウサギに 25、75、150 mg/kg 体重/日を胃管投与したところ、すべての用量レベルで胚・胎仔毒性(再吸収率の上昇、および非生存胚、非生存かつ奇形などの影響がある胚の増加)が認められたが、高用量 2 群では母体毒性を伴っていた。最高用量では奇形胚の頻度が有意に上昇した(Jones-Price et al., 1984b)。

8.6 重要影響の発現機序

Graham ら(1995)のレビューによれば、二硫化炭素によって生じる中枢-末梢神経障害の基礎となる軸索変性は、二硫化炭素と硫化カルボニルのタンパク質アミノ基との反応の結果、最初は付加物(ジチオカーバマート誘導体)を生成すると仮定された。付加物は分解して求電子剤(二硫化炭素はイソチオシアナート、硫化カルボニルはイソシアナート)になり、

さらにニューロフィラメントのタンパク質求核剤と反応してタンパク架橋する(このような架橋は *in vitro*、および二硫化炭素を暴露したラットの赤血球のスペクトリンとニューロフィラメントで実証されている[Valentine et al., 1993, 1995, 1997])。ニューロフィラメントの架橋は軸索輸送中に進行し、共有結合的に架橋されたニューロフィラメント塊が、ランヴィエ絞輪で軸索輸送を閉塞し、最終的に軸索腫大および変性をもたらすと考えられる。

9. ヒトへの影響

9.1 急性影響

初期の 1560～3125 mg/m^3 の肺暴露後の中毒に関する複数の報告では、一連の精神障害が報告されている一方、ほぼ 15625 mg/m^3 の暴露では、中枢神経系の抑制、昏睡、呼吸麻痺、死亡が生じている。数件の症例報告では、約 18 g の摂取で神経学的徴候、チアノーゼ、末梢血管虚脱、低体温などが生じ、続く中枢神経系抑制および呼吸麻痺によって数時間以内に死に至った(HSE, 1981)。

9.2 長期暴露の影響

入手可能な疫学研究の大半は、ビスコースレーヨン製造工業の作業員のもので、空気中の二硫化炭素への暴露、および工程中のいくつかの段階におけるより低濃度の硫化水素への暴露である[4]。この製造工業における二硫化炭素濃度は、入手できる疫学調査で網羅した数十年間にかなり低下したことが知られており(Price et al., 1997)、調査の結果から二硫化炭素に引き起こされた影響(末梢神経伝導速度の低下など)には完全には回復しないものもあることが示唆されている。さらに、暴露が他の一般作業員より際立って高い作業(紡糸機械の操作など)があることが明らかになった。したがって、以下のセクションでは、可能な場合は、暴露や工程が長年変わらなかった場合の調査と、個人別のモニタリングデータが集められたものに重点を置いた。

初期の臨床報告には、ゴムおよびビスコースレーヨン工業における二硫化炭素への高濃度であるが詳細不明の、単回あるいは長期暴露後の顕著な心理学的および中枢神経系障害

---

[4] これらの作業現場では、一般的に硫化水素が存在するが、二硫化炭素よりはるかに低濃度であり、その影響の特性は二硫化炭素とは明らかに異なっている(ATSDR, 1999)。さらに、セクション 11. 1. 1 で考察するが、入手できる情報では、重要影響は硫化水素ではなく、二硫化炭素によって生じることがわかる。

に関するものが多くある。こういった条件下での長期の暴露によって、精神病、下肢の多発性神経障害、胃腸障害、腓筋ミオパシー、神経衰弱症候群、視神経炎、アテローム硬化型脳血管障害などを特徴とする慢性的な二硫化炭素中毒が認識されることとなった(IPCS, 1979; O'Donoghue, 1985)。職場における暴露は、こういった顕在する毒性を防ぐために低減された。以下の考察はこれらの低減された暴露レベルによる影響が詳細に調べられた最近の調査に焦点を当てている。

9.2.1 神経系への影響

末梢神経および中枢神経系への神経生理学的影響、ならびに行動および神経病理学的影響は、ビスコースレーヨン工業で二硫化炭素に暴露している作業員についての多くの横断的研究で報告されている。もっとも頻繁に観察されているのは末梢神経系への影響に関してであり、もっとも多いのが運動神経、場合によっては感覚神経、一般的にはさらに遠位部(下肢など)の伝導速度の低下を特徴とする。

初期のある神経生理学的研究では、フィンランドのビスコースレーヨン工場で、31～94 mg/m^3(ピーク濃度および過去の濃度はより高い)の二硫化炭素および硫化水素に長年暴露していた作業員と、暴露がない製紙工業の作業員を同様の年齢構成で比較した(Seppäläinen & Tolonen, 1974)。暴露作業員には、全体的に深部腓骨・後脛骨・尺骨神経の運動神経伝導速度(MCV)、および深部腓骨・尺骨の遅い運動神経線維伝導速度の有意な低下がみられた。これらの結果は、暴露が続いている作業員および何年間か暴露していない作業員にも同様にみられた。

末梢神経系の伝導への影響も二硫化炭素への低濃度暴露が関与していることが、米国のビスコースレーヨン工場で少なくとも 1 年(実働平均 12.2 年)働いた白人男性 156 人の横断的研究でわかった(Johnson et al., 1983)。ほかの神経毒性を生じる暴露／状態(糖尿病、過度のアルコール摂取、あるいは高い血中鉛濃度)の可能性がある作業員を除外し、年齢を調整した後の暴露作業員は、同施設内の 2 つの合成繊維工場で働く硫化炭素非暴露の 233 人と比較し、腓骨神経刺激後の MCV および筋活動電位の振幅比が有意に低下し、腓腹神経の MCV が低下、神経活動電位の不連続振幅が増大していた。これらの相違は、研究時に 8 時間平均個人別空気中濃度中央値 24 mg/m^3 というもっとも高い暴露であった作業員で主として観察されたが、両神経の伝導速度は、暴露が中等度(中央値 13 mg/m^3)および低度(中央値 3 mg/m^3)の作業員ではわずかに低かった(腓骨神経の平均 MCV は、高・中・低暴露で、それぞれ 43.7、43.4、41.8 m/秒、非暴露では 45.3 m/秒)。個人別空気サンプル採取は、広範囲の健康への影響調査と同時に行われた。暴露作業員の 81.8%が、同工場雇用中ずっと現在の職務に就いており、試料に基づくと、暴露レベルは研究時までの 20 年間

不変であった。脚の神経の所見と対照的に、尺骨神経の神経生理学的変化に二硫化炭素暴露との関係が全くみられなかった。暴露作業員が神経行動学的不調を訴える頻度が有意に高いにもかかわらず、この集団の行動試験では、心理、精神運動、認知−知覚、視覚などにとくに目立つ所見はなかった(Putz-Anderson et al., 1983)。

暴露の特性が充分明らかにされている別の研究では、二硫化炭素に暴露している作業員(個人別空気中央値 13 mg/m^3)で、交絡の可能性がある因子(年齢、体重、身長、耐糖能、喫煙、飲酒)の調整後、腓骨神経の MCV が有意に低下していた。さらに、低暴露作業員に比べて高暴露では腓腹神経の感覚神経伝導速度(SCV)の低下がみられた(Reinhardt et al., 1997a)。著者らは、主として他の神経生理学的パラメーターに影響がないこと、および暴露作業員に有意な用量反応関係がみられないことから、これらの結果の重要性を疑問視した。しかし、Reinhardt ら(1997a)が観察した変化は、二硫化炭素に関係した影響と考えられている。

他の数件の研究結果は、平均濃度 15～＜30 mg/m^3 の二硫化炭素暴露が末梢神経、とくにしばしば下肢の神経の MCV および SCV の低下に関与していることを確認しているが、これらの研究の大半では、暴露の特性が充分明らかにされていない(Vasilescu & Florescu, 1980; Sandrini et al., 1983; Hirata et al., 1996; Takebayashi et al., 1998)。

一方、これよりわずかに低い濃度(大半が 10 mg/m^3 未満)の二硫化炭素に暴露しているイタリアのビスコースレーヨン作業員の小規模な研究では、末梢神経系への影響はほとんど現れていなかった(Cirla & Graziano, 1981)。この研究では、よくマッチさせた対照群にくらべて暴露作業員の腓骨神経の MCV は有意ではないが遅かった。針筋電図検査および神経学的診断に基づくと、暴露作業員 50 人中 5 人に末梢神経障害がみられたが、対照では 50 人中 2 人であった。作業員の半数に行った知能、動作／行動、記憶についての神経心理学的検査の結果に有意差はなかった。

かなり高濃度の暴露での数件の研究では、広範囲にわたる神経(上肢も含めて)の MCV および SCV 低下やそのほかの末梢神経生理学的変化などで示されるように、末梢神経系への影響が目立っていた(Gilioli et al., 1978; Ruijten et al., 1993; Chu et al., 1995; Vanhoorne et al., 1995)。これらの研究の一部であるサブグループ分析では、暴露反応関係が認められ、暴露作業員の腓骨 MCV の低下は、暴露濃度と関連しているか(Gilioli et al., 1978; Vanhoorne et al., 1995)、あるいは二硫化炭素にもっとも高度に暴露する可能性が高い職種の作業員に目立っていた(Chu et al., 1995)。

Chu ら(1996)は、TWA 濃度 125～209 mg/m^3 に暴露しているビスコースレーヨン製造

の男性作業員に、末梢神経障害の臨床的および神経生理学的徴候を伴う組織病理学的所見を報告している。腓腹神経生検の結果、二硫化炭素に暴露した動物が示す末梢神経系の変化(ニューロフィラメントの乱れを伴う軸策変性)と同様の超構造変化が明らかになった(§8.2.1)。

約 30～90 mg/m^3 の二硫化炭素(過去にはそれ以上の場合もしばしばであった)に長期間暴露していた作業員についての 4 件の研究では、非暴露の作業員と比較して、種々の精神行動学的検査、とくに精神運動検査における運動速度あるいは機敏さで有意に劣っていた(Hänninen, 1971; Cassitto et al., 1978; Hänninen et al., 1978; De Fruyt et al., 1998)。低濃度暴露によるこれらの影響についての証拠には矛盾があるが、同様のあるいはわずかに高い濃度の二硫化炭素に暴露している作業員についての数件の詳細に記録された研究では、広範囲な精神行動学的検査の結果に目立つ相違はなかった(Cirla & Graziano, 1981; Putz-Anderson et al., 1983; Reinhardt et al., 1997b; Takebayashi et al., 1998)。しかし、これらの研究のいくつかでは、中枢神経系の症状の頻度が有意に上昇したという報告もある(Cirla & Graziano, 1981; Putz-Anderson et al., 1983; Takebayashi et al., 1998)。

二硫化炭素暴露の作業員に対する脳波検査では明確な影響の証拠は得られなかった(Environment Canada & Health Canada, 2000)が、この評価項目については、まだ調査が行き届いていない。

二硫化炭素の神経系への影響についてとくに調べた複数の疫学研究では、平均 15～30 mg/m^3 の濃度では、前庭の変性、脳幹の聴覚誘発電位の波形の変化、およびドーパミン作動系への影響などがかかわっていた。しかし、これらすべての研究のグループの対象人数がかなり少なく、過去により高濃度の暴露がある場合が多かった(Environment Canada & Health Canada, 2000)。

9.2.2 心血管系疾患

Hernberg らは初期の研究(1970, 1971, 1973; Tolonen et al., 1975)で、フィンランドのビスコースレーヨン工場で二硫化炭素に暴露している作業員 343 人は、よくマッチさせた製紙工場で働く対照作業員に比較して、最初の 5 年間で冠状動脈性心疾患での有意な過剰死があったことを報告している(死亡：暴露 14 人、非暴露 3 人、相対リスク[RR]4.8、$P<$ 0.007)。さらに、心血管系の罹患率(非致命的心筋梗塞、胸痛)、および冠状動脈性心疾患のリスク因子(血圧上昇)の指標が有意に増大していた。研究が始まった当時、作業員は、空気中濃度 31～94 mg/m^3 の二硫化炭素に暴露していたが、短期暴露および過去の暴露の濃度はさらに高かった。これらの結果が報告された後、暴露は 31 mg/m^3 未満に抑えられ、

作業員の大半は暴露を避けられるようになった。その後の追跡調査(13 年間) (Tolonen et al., 1979; Hernberg & Tolonen, 1981; Nurminen et al., 1982)では、冠状動脈性心疾患による有意な過剰死が依然として存在したが、これはほぼ 5 倍の過剰がみられた最初の 5 年間に起因するものであった。

英国のビスコースレーヨン工場で働く男性作業員 2939 人の場合、もっとも高濃度暴露の作業員で心血管系による死亡率が有意に高かった(Sweetnam et al., 1987)。雇用期間が少なくとも 10 年で、連続的にもっとも長く暴露したと考えられる紡糸作業員では、一般住民と比べて、すべての原因による過剰死がみられた。虚血性心疾患(死亡 73 人、標準化死亡比[SMR]172、P＜0.001)、および他の種々の循環器系疾患(死亡 33 人、SMR 165、P＜0.01)などである。さらに作業工程にかかわらない整備担当員でも、虚血性心疾患による有意な過剰死があった(死亡 9 人、SMR 290、P＜0.01)。長期間就労の高年齢作業員の虚血性心疾患による死亡率と、累積暴露スコアあるいは最近 2 年間の暴露スコアとの間に有意な傾向がみられた。離職した、あるいは暴露が 10 年未満の作業員ではこの傾向ははっきりしなかった。初期の追跡調査の報告によると、紡糸区域の濃度は、しばしば 63 mg/m^3 を超えていた(Tiller et al., 1968)。工場では、同時に硫化水素への暴露もあったが、高濃度の二硫化炭素のみの暴露でも、硫化水素との 2 物質同時暴露でも、虚血性心疾患による過剰死はほとんど同じであった。

米国のビスコースレーヨンの 4 工場(のひとつ)で、少なくとも 1 年以上就労していた 10418 人の男性作業員からなる大規模コホートでも同様の所見がみられた(MacMahon & Monson, 1988)。もっとも高濃度暴露(主として紡糸および裁断など職種にもとづく)の作業員では、一般住民に比べて、動脈硬化性心疾患による有意な過剰死がみられた(死亡 242 人、SMR 124、P ＜0.01)。これはおもに 15 年以上就労していた作業員であった。二硫化炭素あるいはその他の化学物質への暴露のデータも、心疾患の既知のリスク因子についてのデータも報告されていない。

オランダのビスコースレーヨン工場の男性作業員 3322 人の歴史的コホート研究では、二硫化炭素に暴露している 1434 人で循環系疾患による死亡が一般住民に比べて有意に増加していた(Swaen et al., 1994)。連続的に二硫化炭素に暴露している漂白および紡糸に携わる作業員では、心血管系疾患による死亡が有意に過剰で(死亡 103 人、 SMR 126、 95%信頼区間[CI] 103～154)、虚血性心疾患による死亡は有意ではないが過剰であった(死亡 65 人、SMR 125、CI 96～162)。これらの作業員では、心血管系疾患および虚血性心疾患による死亡は、累積暴露と逆相関の関係を示したが、累積暴露量は、調査期間の後半に個人別空気サンプルから推定されたもので、過去の暴露はそれより高濃度であった可能性が高い。心血管系疾患のリスクは、最初の暴露後 20～30 年でもっとも顕著であったと報告さ

れている。他の研究(Hernberg & Tolonen, 1981; Sweetnam et al., 1987)とは対照的に、心血管系の死亡のリスクは暴露が終了しても低減しなかった。心疾患への他のリスク因子についての情報はないが、ライフスタイルは同様であると考えられる非暴露の作業員には心血管系疾患の過剰はなかった。

Mancuso(1981)は、米国のビスコースレーヨン工場の作業員男女 9000 人以上の歴史的コホート研究を行った。26 年間の追跡調査で、男性に冠状動脈性心疾患による有意な過剰死があった(死亡 453 人、 SMR 111、CI 101～122)。定量的暴露データはないが、冠動脈疾患の SMR は、暴露期間の長期化とともに増大し、高濃度暴露と考えられる職種(紡糸、撚糸、保守、整備)で 10 年以上働く男性作業員では有意に増大していた。女性では、所見は同様であったが、顕著ではなく、一般に統計的な有意性はなかった。

ポーランドのビスコースレーヨン工場の歴史的コホート、慢性二硫化炭素中毒と診断された 2291 人では、虚血性心疾患(SMR 137、CI 114～164)、および脳血管疾患(SMR 188, CI 143-242)を含む循環系疾患による有意な過剰死(SMR 139、CI 125～154)がみられ、男性作業員には動脈硬化による有意ではない過剰死(SMR 120、CI 94～151)がみられた(Peplonska et al., 1996)。女性作業員でも同様の結果であったが、症例が少なく、統計的に有意でない場合が多かった。二硫化炭素への暴露については、高暴露であることは確かであったが、その詳細は十分に明らかにされていない。

横断的研究では、心血管系への顕在的な毒性の証拠が、とくに狭心症あるいは非致命的な心筋梗塞、心電図の異常などの頻度の上昇としてしばしば報告されている。しかし、その上昇は有意でないことが多く、症例も少なく、各研究に共通した明白な用量反応関係はない(これらの研究の大半では暴露の特性の報告も不十分である) (Environment Canada & Health Canada, 2000)。

Drexler ら(1995)が考察したように、ビスコース製造で一般的な交代勤務制には、心血管系疾患の一連のリスク因子が関与している傾向があるため、疫学的調査の交絡因子になる可能性がある。しかし、交代勤務が考慮に入れられているこれらの研究でも(Vanhoorne et al., 1992; Drexler et al., 1995)、他の研究と同様の結果が得られている(Environment Canada & Health Canada, 2000)。

9.2.3 心血管系疾患のリスク因子

Egeland ら(1992)の報告によれば、合成繊維 3 工場の非暴露作業員と比較して、米国のビスコース工場で 3～24 mg/m^3 の二硫化炭素に暴露している男性作業員では、交絡因子の

可能性を調整後、低比重リポプロテインコレステロール(LDL-C)の血清中濃度および拡張期血圧の上昇と二硫化炭素への暴露の増加に有意な関係が認められた。暴露と高比重リポプロテインコレステロール(HDL-C)、トリグリセリド、血糖値、収縮期血圧には関係がなかった。LDL-C、総コレステロール、拡張期血圧の値は、低暴露群に比較して、高暴露では有意に高かった。作業区域のサンプリングの結果から、調査の 20 年以上前から暴露濃度は一定であったことがわかる。

ポーランドのビスコース繊維製造で、二硫化炭素に同程度の暴露(16～22 mg/m^3)をしている 237 人の女性の研究(Stanosz et al., 1994)では、対照の同年齢の繊維工場の女性に比較して、暴露した女性は総コレステロール、LDL-C が有意に上昇し、HDL-C は有意に低下していた。これらの血中脂質への影響は、40～55 歳と 10 年以上の暴露歴のあるものに限られていた。暴露レベルによる亜群の分析は行われていない。

上記の所見は、二硫化炭素への暴露濃度が 31 mg/m^3 を超えたビスコースレーヨン作業員では、血清コレステロールおよび LDL-C が有意に上昇し、HDL-C が低下するという 2 件の研究(Wronksa-Nofer & Laurman, 1987; Vanhoorne et al., 1992)で裏付けられている。後者の研究では、交絡の可能性があるいくつかの因子を調整した後、血圧上昇の関与も指摘されている。

上記の諸研究とは対照的に、米国の作業員を Egeland ら(1992)が調査した暴露レベルよりわずかに低い濃度での 2 件の調査では陰性の所見であった。ドイツの、中央値 13 mg/m^3 の個人別空気濃度に暴露した男性ビスコースレーヨン作業員の研究(Drexler et al., 1995)では、暴露の種々の指標(暴露カテゴリー、個人空気の濃度あるいは尿中 TTCA 濃度)と、血圧あるいは血中コレステロール値、LDL-C、HDL-C、トリグリセリド、アポリポタンパク質、電解質、グルコースに関係が認められなかった。HDL-C およびアポリポタンパク質のレベルは暴露がかかわる職種での雇用期間と関係しているが、これらは対照群でも観察されており、著者らは長期間の交代勤務が原因であろうと示唆している。同様に、Cirla と Graziano (1981)は、平均二硫化炭素濃度 5.0～20 mg/m^3 に暴露している作業員と、年齢やライフスタイルの一連の因子をよくマッチさせた対照群とでは、血圧、血清脂質濃度やリポタンパクに有意な相違がないと報告している。

二硫化炭素中毒の重症患者では、耐糖能の低下および糖尿病の有病率が上昇するという初期の臨床報告がいくつか存在する(reviewed in Candura et al., 1979; HSE, 1981)。複数の横断的研究では、濃度不明の二硫化炭素に暴露したビスコースレーヨン作業員で糖尿病の有病率が有意に上昇(Goto & Hotta, 1967)、あるいは耐糖能が低下(Goto et al., 1971; Candura et al., 1979)した。しかしながら、暴露の特性が詳細にわかっている類似のいく

つかの研究では、平均あるいは中央値 3～90 mg/m^3 の濃度に暴露した作業員で、過去にはしばしばより高い濃度の暴露を受けた場合でも、二硫化炭素暴露と耐糖能に関係がなかった(Hernberg et al., 1971; Cirla & Graziano, 1981; Franco et al., 1981, 1982; Egeland et al., 1992; Chrostek Maj & Czeczotko, 1995; Drexler et al., 1995; Takebayashi et al., 1998)。

9.2.4 眼への影響

複数の横断的研究によると、31 mg/m^3 を超える二硫化炭素への暴露は、眼の微細動脈瘤および出血など網膜毛細血管への傷害にかかわっている。しかし、この感受性は検査母体によってかなりの違いがあるようであり、また二硫化炭素の濃度が低い場合、網膜症とかかわっている明白な証拠はない。さらに、これらの影響の臨床的意味もはっきりしていない(Environment Canada & Health Canada, 2000)。

二硫化炭素への暴露が眼に及ぼすその他の影響については十分に調査されていない。31 mg/m^3 を超える二硫化炭素に現在あるいは過去暴露したビスコースレーヨン作業員の色覚への影響が 2 件報告されている(Raitta et al., 1981; Vanhoorne et al., 1996)が、より低濃度暴露の作業員では色覚に影響はなかった(Albright et al., 1984; Ruijten et al., 1990)。これらの集団では、視力、視野、眼球運動、奥行き知覚、瞳孔反応などの視力測定値への影響はなかった。

9.2.5 発がん性

心血管系以外を原因とする死亡についての疫学的研究では、すべてのがん、または特定の部位のがんの双方で一貫した過剰死は認められなかった。しかし、そもそもこれらすべての研究においては、いかなる部位であっても、がんによる死亡数は少ないか、あるいは目立たなかった (Environment Canada & Health Canada, 2000)。

9.2.6 生殖および発生への影響

二硫化炭素に(おもに)高濃度暴露している男性ビスコースレーヨン作業員の性欲減退やインポテンスの報告数件(Cirla et al., 1978; Cirla & Graziano, 1981; Wägar et al., 1981; Vanhoorne et al., 1994)を除いて、ヒトの生殖および発生への影響の明確な証拠はみあたらない。

入手した研究中で記録がしっかりしている研究では、男性ビスコースレーヨン作業員の

精液品質、受胎能、妊娠結果は、二硫化炭素への暴露に関係がなかった(Meyer, 1981; Selevan et al., 1983; Vanhoorne et al., 1994)。二硫化炭素の女性の生殖への影響については十分に研究されておらず、中国の女性ビスコースレーヨン作業員集団の生理期間の異常や生理痛／出血の頻度については相反する報告がある(Cai & Bao, 1981; Zhou et al., 1988; He et al., 1996; Q. Wang et al., 1999; Zhang et al., 1999)。フィンランドで初期に行われた重複する 2 件の予備的小規模研究(Hemminki et al., 1980; Hemminki & Niemi, 1982)で、親のビスコースレーヨン工場での就労と自然流産の頻度の増大が関係あるとする所見は、強固にデザインされた研究を含めたその後の数件の研究で確認されなかったが、すべての調査において、そもそも流産例は少数であった(Cai & Bao, 1981; Selevan et al., 1983; Zhou et al., 1988; Bao et al., 1991; Lindbohm et al., 1991; He et al., 1996; Q. Wang et al., 1999; Zhang et al., 1999).[5]

中国のビスコース工場で少なくとも 6 ヵ月以上就労した女性作業員について要約が報告されている研究では、すべての出生異常の発生率が上昇(RR 2.0、CI 1.1～3.6)しており、交絡の可能性がある複数の因子の調整後も差は残ったが、暴露推定値との関係はなかった(＞10 対＜10.mg/m^3) (Bao et al., 1991)。同様に報告が不十分な中国の 3 件の小規模研究でも、先天異常の影響は観察されていない(He et al., 1996; Q. Wang et al., 1999; Zhang et al., 1999)。

9.2.7 その他の影響

二硫化炭素への暴露と他のさまざまな影響との関係について多くの疫学的調査が行われているが、甲状腺ホルモン、性腺刺激ホルモン、あるいは副腎／精巣ホルモンの血中レベルの変化、および糖尿病有病率の増大や耐糖能の低下に関するものがもっとも多い(Environment Canada & Health Canada, 2000)。しかし、これらの影響についての入手可能な研究の所見は一致しておらず、時にはまったく正反対であり、研究デザインが強固で報告が詳細である研究によっても確認されていない。

10. 実験室および自然界の生物への影響

二硫化炭素の毒性発生機序は種によって異なる。微生物では、硝化細菌類の通常の代謝、

---

[5] 中国で二硫化炭素に暴露している女性の一連の研究(区域平均濃度：21 mg/m^3 [Li et al., 1999]、9 mg/m^3 [Wang et al., 1997]、24 mg/m^3 [Z. Wang et al., 1999])では、研究デザインや実施方法、とくに暴露および暴露評価が記録されていないが、晩期妊娠やごく早期の流産(ヒト絨毛生性腺刺激ホルモンの連続測定のみによる検出)が報告されている。

あるいは一次酸化反応を妨げる。より高度の生物形態では、二硫化炭素は金属をキレートするジチオカーバマートを、あるいは肝臓内での酸化的脱硫時に硫黄元素を形成することがある(Beauchamp et al., 1983)。急性毒性は主として神経毒性作用に限られている。

10.1 陸生生物

哺乳類には、二硫化炭素への単回あるいは短期の暴露に対して比較的高い耐容性があると考えられる(Crookes et al., 1993)。野生哺乳類への影響についての調査報告はないが、実験哺乳類への影響については広く研究されている。Gibson と Roberts(1972)による.マウスを用いた流入式吸入試験で、蒸気暴露の 1 時間 LC_{50} は約 690 mg/m^3 と推定された。この数値は文献から確認された最低急性毒性値である(§8.1 参照)。

Taylor と Selvidge(1984)は、ツルナシインゲンマメ(*Phaseolus vulgaris*)への二硫化炭素蒸気の影響を密閉式で暴露(0.42×10^6～5.6×10^6 μg/m^3 を 6 時間)を 3 回繰り返して調査し、どの濃度でも蒸散および光合成に影響がなく、また分析評価した唯一の測定濃度(1.0×10^7 μg/m^3)でも眼に見える傷害がなかったことを報告している。ほかの研究では、植物 3 種(ツルナシインゲンマメ[*Phaseolus vulgaris*]、ダイズ[*Glycine max*]、トマト[*Lycopersicon esculentum*])を用いて還元硫黄ガスについて調べた中で、二硫化炭素が葉の表面から内部への流動速度がもっとも遅かった(Taylor et al., 1983)。化合物が葉に傷害を及ぼす作用は、葉の内部への流動がもっとも重要な決定要素であるため、これは、他の硫黄ガスに比較して二硫化炭素の相対的な毒性の低さをある程度示すものと考えられる。

植物に関する研究はほかには少ししか見当たらない。しかし、2 人の研究者が薫蒸剤として使用した二硫化炭素の種子への影響を個々に調べている(Kamel et al., 1975; Verma, 1991)。もっとも感受性が高いのは、Giza 135 というコムギの種子であった。含水率 15%のコムギを二硫化炭素 5.05×10^8 μg/m^3 に暴露すると、発芽が 55%減少した(Kamel et al., 1975)。一般に水分含量が高い種子ほど感受性が高かった。総合すれば、二硫化炭素 2.53×10^8 μg/m^3 を 24 時間暴露しても、コムギの種子の含水量が 15%を超えなければ影響はないと考えてよい。

二硫化炭素の薫蒸は、無脊椎動物のすべてのライフステージに程度はさまざまであるが毒性影響を与える(Crookes et al., 1993)。もっとも感受性が高い種であると確認されたダニ *Lepidoglyphus destructor* の 7 日間 LC_{50} は 1.1×10^6 μg/m^3 であった(Barker, 1982)。

土壌中で二硫化炭素が硝化へ及ぼす影響について密閉容器を用いた 5 日間の実験を行った Bremner と Bundy(1974)は、名目濃度 0.5 μg/g という低い濃度でほぼ 100%抑制され

たことを報告している。しかしながら、試験土壌中の濃度は測定されておらず、試験期間を 14 日間に延ばすと抑制作用はほとんどなくなるため、この結果の生態学的意義は不確かである。

10.2 水生生物

van Leeuwen ら(1985)は、二硫化炭素の影響を藻類やグッピー*Poecilia reticulata* など数種の水生生物で調査した。蒸発による損失を防止するため、密閉容器中で管理したが、もっとも感受性が高かったのはオオミジンコ(*Daphnia magna*)で、48 時間 LC_{50} は 2.1 mg/L であった。3 mg/L 以上の高濃度では、孵化の減少および発達への影響で、とくに脊索の変形などがヒメアマガエル(*Microhyla ornate*)で観察された(Ghate, 1985)。調査した魚類中もっとも感受性が高いのはグッピーで 96 時間 LC_{50} は 4 mg/L であった(van Leeuwen et al., 1985)。緑藻類 *Chlorella pyrenoidosa* の生長抑制に基づいた 96 時間 EC_{50} は 21 mg/L であった(van Leeuwen et al., 1985)。

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

危険有害性の特性を示すデータとしてもっとも適切なのは、職場で二硫化炭素に暴露している集団の疫学的研究のデータである。本セクションでは、重要と考えられるこれらの影響(神経系および心血管系への影響)に関して入手できるデータを、疫学的研究における従来の因果関係の基準に照らして評価する。(二硫化炭素暴露と網膜毛細血管の傷害との関連[§9.2.4]に関する疫学的データは、因果関係の基準を一部満たしているが、この影響は臨床的意味合いが不確かであると考えられている。発がん性、遺伝毒性、生殖・発生および他の全身的あるいは臓器系への影響など、§8 および 9 で考察したその他のカテゴリーの影響に対する証拠の重みは不十分であると考えられる。)

ビスコースレーヨン作業員についての多くの横断的研究から神経生理学的、行動学的、病理学的影響を含む神経系への影響が報告されている(§9.2.1)。もっとも一般的な一貫性のある所見は、運動および知覚神経の伝導速度の低下であり、一般に神経系の遠位部分(下肢など)でもっとも著しい。高濃度の二硫化炭素に暴露している作業員では、神経心理学的検査、とくに運動速度や機敏さなど精神運動検査で機能低下も少数報告されている。

研究集団のサブグループが別々に分析されたほとんどのケースで、最高濃度へ暴露した作業員、最高濃度の暴露を伴うとされる職種の作業員、あるいは蓄積暴露が最大であった作業員で、神経伝導速度の低下がもっとも際立っていた。もっとも信頼がおける複数の研究を通して、最高濃度の暴露では上肢を含む広範囲の神経の伝導速度の低下、中等度から低暴露では下肢のみの伝導速度の低下、もっとも暴露が少ない集団では伝導速度に目立つ影響がないというように、反応に明白な勾配がみられた。さらに、末梢神経伝導速度への影響は、同一研究内、あるいは研究間で、一般にそのほかの影響、とくに精神運動への影響より低濃度で観察された。いくつかの研究では、数年間暴露しなかった作業員の神経伝導速度の低下は、現在も暴露している作業員よりも目立たなくなっていたが、他の研究では相違がなかった。

報告された末梢神経系への影響は、中期および長期吸入暴露した動物実験の結果からも裏づけられている。これらの試験では、軸索変性を起こす他の化合物(ヘキサンの神経毒性を生じる代謝物である 2,5-ヘキサンジオンなど)が誘発するのと同様の組織病理学的病変および生化学的変性を伴う末梢神経あるいは脊髄の神経伝導速度の一貫した低下がみられた(§8.2.1)。ラットによる数件の研究では、二硫化炭素への暴露は神経行動学的テストの成績に影響し、あるいは脳や副腎中のカテコールアミン量に変化をもたらした(§8.2.1)。

神経系への影響が観察されたビスコースレーヨン作業員の集団は、二硫化炭素と硫化水素へ同時に暴露していたが、入手可能な証拠では、末梢神経伝導速度の低下は二硫化炭素のみが原因であることが示されている。これらの研究では、硫化水素の濃度は概して二硫化炭素濃度よりはるかに低い。ある研究では、ラットの尾部神経の運動神経伝導速度は、二硫化炭素暴露によって低下したが、硫化水素単独では影響がなく、複合暴露においても硫化水素が二硫化炭素の影響を左右することはなかった。最大 114 mg/m^3(体重を減少させる濃度)の二硫化炭素に中期暴露させた Spraque-Dawley ラットに神経病理学的変化はなかった(CIIT, 1983)。

二硫化炭素に暴露したビスコースレーヨン作業員のいくつかの集団で冠状動脈性心疾患による過剰死が観察されている。心疾患への影響が知られている因子(喫煙など)への考慮が不十分な研究がほとんどであるが、より強力な研究のすべてで一貫して過剰死が認められている。関連性の強度は中等度から高度で、相対リスク(RR)は 1.1～4.8 である。用量反応関係を調べた研究では、ほとんどでその証拠が得られた。一般に暴露の中止あるいは低減によって過剰死はそれほど目立たなくなっていた。

交絡の可能性がある因子を考慮に入れたいくつかの横断的研究で、二硫化炭素への職業

暴露には、血圧上昇、血清総コレステロールおよびLDL-Cの上昇、血清HDL-Cの低下を含む心疾患のリスクを上昇させる臨床的変化との関連性が認められた。これらの研究で内部比較がなされたものでは、これらの影響は、暴露の程度に関係していたが、この点について研究間でいくつかの矛盾があった。入手した研究には、二硫化炭素暴露の作業員における狭心症および心電図の異常など心疾患の明らかな徴候の増大の報告があったが、暴露の程度についての正確な情報がないことが多く、増大に有意性がないか、あるいは症例が少数であった。

二硫化炭素暴露と心疾患に関する臨床的変化あるいは有害な転帰の関連性の生物学的妥当性は、ラットへの大気中硫化炭素への高濃度長期暴露が一貫して脂質代謝を変化させ、血清コレステロールおよび他の血中脂質を上昇させ、高脂質食による粥腫発生作用を悪化させるという動物実験の結果によって裏づけされている。したがって、疫学研究で観察された関連性で、二硫化炭素暴露と心血管系への影響との関連性については少なくともある程度従来の因果関係の基準が満たされている。

高濃度の二硫化炭素へ職業暴露している男性の性欲減退やインポテンスについていくつかの報告があるが、ヒトの生殖への有害影響についての限られた研究では一貫性のある証拠はない。実験動物では、二硫化炭素は高濃度で胚・胎仔毒性があり、母動物に毒性を及ぼす濃度の暴露では奇形が生じる。

11.1.2　暴露反応の分析および耐容摂取量／濃度の設定基準

神経伝導速度の低下とそれによる機能喪失の程度との定量的関係を確認するのは現在のところ不可能である。しかしながら、神経伝導速度は、二硫化炭素の神経への影響の指標としては、比較的大雑把であることに留意すべきである。なぜなら、脱髄誘発または伝導に直接影響を及ぼす化合物とは異なり、(二硫化炭素では)軸索変性が実際に生じるまで機能は障害されないからである。さらなる懸念は、二硫化炭素は中枢／末梢神経の遠位軸策変性を生じさせるため、影響が末梢神経系で測定された場合でも、中枢神経系の長い軸索も影響を受けている可能性があることである。その上、末梢神経系の再生の可能性は低く、中枢神経系ではさらに低いのである。要するに、神経伝導速度の低下(入手した主要な研究では無症候性)自体は、有害な健康への作用をもたらしていないかもしれないが、ほかの明らかに有害な変化を示唆する、あるいは変化の前ぶれであって、限られた可逆性しかないことから、予防的アプローチが必要である。したがって、暴露反応関係の特性を判定するための重要影響は、二硫化炭素暴露に関係した末梢神経の伝導速度の統計的に有意な低下と定義される。

暴露したヒトの末梢神経伝導速度の低下に関連する最低濃度は、主要な研究(暴露や作業工程が長年にわたって一定であると報告され、個人別モニタリングデータが採集されているもの)で極めて類似しており、13～＜31 mg/m^3 である。主要な研究では、有意な影響がない濃度についても類似しており、＜10～13 mg/m^3 であった。が、統計的に有意でないとはいえ、このような低濃度でも腓骨神経や腓腹神経の伝導速度に低下がみられた。

入手できる疫学研究中、二硫化炭素への暴露と末梢神経伝導速度低下の関係が示された研究で、唯一研究対象集団の暴露の特性が十分示され、定量的暴露反応関係の分析が可能であるのは Johnson ら(1983)の研究報告である。さらに、Johnson ら(1983)の研究デザインは入手できる研究中もっとも強力である。すなわちこの研究では、対象集団がかなり大きく、暴露濃度は個人別サンプリングを用いて十分明らかにされているうえ 20 年以上安定しており、除外基準や分析には交絡の可能性がある種々の因子を考慮に入れたと考えられ、さらに末梢神経系症状や神経行動学的テストなど他の神経系への影響発現の調査も含んでいる。

Johnson ら(1983)の研究報告に基づいて、二硫化炭素暴露と末梢神経伝導への影響との関係に対するベンチマーク濃度(BMC)が暴露反応関係の指標として算出された(Appendix 4)。

連続的エンドポイントを意味のあるベンチマークドーズが導出できる量子的(quantal)エンドポイントに換算するには、“異常な”反応の定義付けが必要である。この場合の異常な反応は、暴露していない集団の 5 パーセンタイルと定義される(すなわち、これ以上極端な値は異常と考えられた)。結果としてベンチマーク値は、異常反応の過剰リスクが 5%となる濃度と定義される。これに基づいた $BMCL_{05}$(BMC_{05} の 95%CL 下限値)は、腓骨 MCV で 20 mg/m^3(6.3 ppm)、腓腹 SCV で 31 mg/m^3(9.9 ppm)である(Table A-1、計算の詳細は Appendix 4 参照)[6]。血清 LDL-C 値も二硫化炭素暴露と有意に関係しているが、心血管系への影響の証拠の重みは、神経系への影響の場合ほど強くなく、このエンドポイントに対し算出された BMC は腓骨 MCV の BMC より高かった。耐容濃度 100 μg/m^3 は、もっとも感受性が高い反応変数－腓骨 MCV[7]－の 20 mg/m^3(6.3 ppm)の 5 パーセンタイルで定義された異常に対し推定された $BMCL_{05}$ に基づき、連続暴露(24 時間/日、7 日/週)で

---

[6] 非暴露作業員の 1 パーセンタイルを異常としてカットオフとした BMC 推定値を Appendix 4 の Table-A-1 に示した。

[7] 同研究の NOEL に基づく耐容濃度 13 mg/m^3 に極めて近い値と言えるであろう。

調整し、総合的不確実係数 50(種内[個体間]変動[8]×10、耐容濃度導出のベースには不十分であるが、限られたデータによる、発達中の出生仔は二硫化炭素の神経系作用に感受性が高いという示唆によって、神経行動学的発達への影響の可能性×5)を適用して導出された。生涯暴露より短いことに対するさらなる不確実係数は、耐容濃度のベースとなった集団の暴露が長期間(平均 12.2 年)であること、回帰分析によると腓骨 MCV と蓄積暴露の関係が弱いこと、さらに軸索を横切るニューロフィラメントのライフスパン(約 3〜8 ヵ月)が限られていることから必要なしとされた。そのほかの影響(生殖など)のデータが不十分であるための不確実係数は、重要影響が限られている可能性が高いことが入手したデータから示唆されているため考慮されなかった。

入手可能なデータの限界から、二硫化炭素の経口暴露の許容摂取量は導出されなかった。しかし、Jones-Price ら(1984b)のウサギを用いた研究で、最小有害作用量(LOAEL)から導出した発達毒性に対する許容摂取量 25 mg/kg 体重/日は、カナダのさまざまな年齢層の住民の大気吸入量および体重を考慮に入れて、上記の耐容濃度から導出される許容摂取量とほとんど同じと考えられる。

11.1.3　一般住民へのリスクの総合判定例

二硫化炭素へのヒトの暴露量を推定するベースとなるデータは限られている。しかし、大気がおもな暴露源である可能性が高い(Table 1)。飲料水および土壌は、大気に比べれば無視できる程度である。資料提供国であるカナダで、食品への二硫化炭素の登録された使用がないこと、および生物相への二硫化炭素蓄積が極めて低濃度(＜1×10^{-6} μg/g)であると予測したアルバータ州南部についてのフガシティモデリングの結果(Environment Canada & Health Canada, 2000)から、食品を通しての暴露は無視してよいとみなされた。喫煙者については、中等度の喫煙(紙巻きタバコ 20 本/日)で二硫化炭素の取り込みは数倍に上昇する。

二硫化炭素の点発生源近傍の長期濃度とあまり異ならない平均室内空気濃度 0.63 μg/m^3 および大気中濃度 0.30 μg/m^3(Phillips, 1992)に基づいて一般住民の暴露が推定された。

---

[8]　この不確実係数の要素としてのデフォルト値をデータから導出される値に差し替えるには入手可能な定量的データが不十分である(IPCS, 1994 参照)。たとえば、親化合物および酸化代謝物の重要影響へのそれぞれの寄与についての知識が不十分である(§7)。さらに、二硫化炭素の代謝、とくにヒトに関しては、完全に解明されておらず、職業性の疫学研究では、感受性の強い亜集団(高齢者[加齢による神経伝導速度の低下のため、余裕がない]、糖尿病患者[多発性神経障害になりやすい]など)が入っていない可能性がある。

人々が 1 日平均屋内で 21 時間、屋外で 3 時間過ごす(EHD, 1998)と想定すると、TWA 濃度 0.58 μg/m^3 に暴露していることになる。この濃度は、上記の許容濃度の 1 /172 である。カナダの点発生源近傍の大気中平均濃度は、限られた研究結果では 1.4～6 μg/m^3,であり、一方カナダの最大人為的発生源の拡散モデルで予測された最高 24 時間平均濃度は 14 μg/m^3 であった。これは許容濃度の 1/7～1/71 の濃度である。

11.1.4 不確実性および信頼度

暴露データに若干限りがあることを既述したが、本 CICAD では、国際的な状況の観点からもっとも意味がある情報である暴露の影響についてのデータの不確実性に注意を向けた。CICAD の暴露推定値およびその結果のリスクの総合判定は例に過ぎない。

Johnson ら(1983)の研究は、広範囲のエンドポイントを(二硫化炭素暴露と従来から関係があるとされた項目も含めて) 大きな集団で調査した大規模調査の一部であり、暴露範囲や交絡の可能性のある因子をかなり明白にしており、その結果には大きな信頼がおける。さらに、この研究で確認された重要影響(すなわち末梢神経伝導速度の低下)は、比較的に暴露濃度が低い(Johnson ら[1983]の研究と同様に)他の厳正な疫学的研究の結果、および重要影響の性格やもっとも妥当と考えられる作用機序を調べた動物実験の結果によって裏付けられている。しかしながら、この重要な研究の暴露特性は、雇用期間中大部分がほとんど同一の職種についていた集団の個人別モニタリングに基づいているが、個人別モニタリングは研究時のわずか数日間、研究対象者のほんの一部について行われたものである。さらに、Johnson らの原論文(1983)および本文書の暴露反応分析では、個々の作業員には、その職種の個別の空気の平均濃度が割り当てられているが、職種によっては測定された濃度の範囲に 2 桁以上の差があることが分かっている(Egeland et al., 1992)。

さらなる不確実性は、重要影響(末梢神経の伝導速度低下)は軸索傷害に続く神経系への影響のいくらか大雑把な指標であることである。その上、中枢神経系の長い軸索でも同様の影響が生じている可能性がある(たしかに、Hirata ら[1992]は、末梢神経伝導速度に影響を与えるより少し低い濃度に暴露させたラットで、聴覚脳幹誘発電位の一部の[反応]潜時への影響を観察している)。しかしこれは末梢神経系ほど詳細には研究されていない。

最終的に、入手できるデータベースの限界から、とくに二硫化炭素の神経行動学的発達への影響について、かなりの不確実性が生じている。動物への二硫化炭素による影響の神経行動学的エンドポイントは、発達中の新生仔(Hinkova & Tabacova, 1978; Tabacova et al., 1981, 1983; Lehotzky et al., 1985)では成獣(Goldberg et al., 1964a, 1964b; Frantik, 1970; Opacka et al., 1984; Moser et al., 1998)に比べて一貫して低濃度でかなりの影響が

みられるが、これについては、様々なエンドポイントの様々な時点での調査、不適切な用量段階の設定、主要な研究での報告の不備などといったデータの限界から、用量反応関係を十分明らかにすることはできなかった。二硫化炭素暴露による生殖への影響に関するデータも不十分ではあるが、生殖への影響は、神経学的な重要影響に比較して高い暴露レベルが関与している可能性があり、これらの研究に限界があるとは考えられない。二硫化炭素の遺伝毒性の明らかな証拠はないが、この分野は十分に研究されておらず、陽性結果がみられるのは孤立したいくつかの研究のみである。発がん性についての適切な研究は見当たらない。

11.2 環境への影響評価

二硫化炭素はほとんどすべてが大気中に放出される。したがって、産業発生源近傍に棲息する陸生生物が、もっとも暴露の可能性が高く、もっとも影響を受けると考えられる。排出源に近い水生生物も影響を受ける可能性がある。

11.2.1 陸生生物

陸生植物、無脊椎動物、脊椎動物に関する研究結果が確認された。これらの研究でもっとも感受性が高い生物として認められたのはマウスである。

陸生生物の critical toxicity value(CTV、最小毒性値)は、マウスの二硫化炭素吸入暴露による 1 時間 LC_{50} の 6.9×10^5 μg/m^3 である。この CTV を適用係数 100(LC_{50} の長期無影響量への変換、実験室から野外条件への外挿、感受性の種間･種内変動)で割った推定無影響量(ENEV) は 6.9×10^3 μg/m^3 である。

陸生生物の推定暴露量(EEV)は 156 μg/m^3、ガス工場の風下で 8 分間測定した最高大気中測定濃度である。短期(急性)暴露量を長期(慢性)影響の推定値で割った EEV/ENEV は $156/(6.9 \times 10^3) = 0.023$ である。この商は 1 未満であるため、二硫化炭素はカナダの陸生生物集団に有害影響を与えることはないと考えられる。

11.2.2 水生生物

藻類、ミジンコ類、水陸両生種、数種の魚類に関する結果が確認された。これらの研究で、もっとも感受性が高いとされた生物は無脊椎動物のオオミジンコ(*Daphnia magna*)である。水生無脊椎動物は水中食物網の重要な摂取者であり、また他の無脊椎動物や脊椎動物に摂取されもする。

CTV は 2.1×10^3 μg/L、もっとも感受性が高い水生無脊椎動物 *Daphnia magna* の 48 時間 LC_{50} である。CTV を係数 100(LC_{50} の長期無影響量への変換、実験室から野外条件への外挿、やや限られた毒性データセット) (Environment Canada, 1997a)で割った ENEV は 21 μg/L である。

水生生物相の EEV は 3.9 μg/L(オンタリオ湖で 1981 年に測定された二硫化炭素の最高濃度)である。二硫化炭素の環境への排出は 1980 年代初頭からかなり減少しており、この値は慎重な値と考えられる。EEV/ENEV は 3.9/21 で 0.19 である。この商の値は I 未満であり、二硫化炭素がカナダの水生生物集団に有害作用を及ぼす可能性はないと考えられる。

11.2.3 不確実性の考察

二硫化炭素の陸生および水生生物への影響に関して、入手可能な急性毒性のデータから、生態系への長期作用を予想する外挿には不確実性が存在する。野生種、とくに小型の哺乳類については、実験動物の吸入暴露が、野外の実際の暴露の代理として用いられた。水生毒性データセットには、多岐にわたる生態的地位や分類群の生物の研究が含まれているが、無脊椎動物あるいは魚類の長期試験はなかった。

12. 国際機関によるこれまでの評価

世界保健機関 WHO の二硫化炭素の大気品質ガイドラインは 24 時間で平均 100 μg/m^3 である(WHO, 2001)。これは、職業環境において有害影響が観察されるほぼ 10 mg/m^3 と考えられる最低濃度と、一般住民の感受性にばらつきが予想されることを考慮した不確実係数 100 を用いて導出された数値である。二硫化炭素の感覚機能への影響に基づいて、指針値として 20 μg/m^3(平均時間、30 分)が推奨された。

参考文献

Abrams EF, Derkics D, Fong CV, Guinan DK, Slimak KM (1975) *Identification of organic compounds in effluents from industrial sources.* Washington, DC, US Environmental Protection Agency (EPA-560/3-75-002; PB 241 641 OBA).

Acadzhanova AA (1978) Occupational hygiene of women in viscose fibre production. *Gigiena Truda i Professional'naya Zabolevaniya*, 4:10-13.

Adkins B Jr, Van Stee EW, Simmons JE, Eustis SL (1986) Oncogenic response of strain A/J mice to inhaled chemicals. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 17:311-322.

Albright BE, Burg JR, Fagen J, Johnson BL, Lee ST, Leffingwell S, Meyer CR, Putz-Anderson VR, Smith AB (1984) *Health effects of occupational exposures to carbon disulfide.* Cincinnati, OH, National Institute for Occupational Safety and Health (NTIS PB85-110229).

ATSDR (1996) *Toxicological profile for carbon disulfide (update).* Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 219 pp.

ATSDR (1999) *Toxicological profile for hydrogen sulfide*. Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, 179 pp.

Bao YS, Cai S, Zhao SF, Xhang XC, Huang MY, Zheng OM, Jiang H (1991) Birth defects in the offspring of female workers occupationally exposed to carbon disulfide in China. *Teratology*, 43(5):451-452.

Barker PS (1982) Control of a mite, *Lepidoglyphus destructor*, including hypopi, in wheat with carbon disulfide. *Journal of Economic Entomology*, 75:436-439.

Beauchamp RO, Bus JS, Popp JA, Boreiko CJ, Goldberg L (1983) A critical review of the literature on carbon disulfide toxicity. *CRC Critical Reviews in Toxicology*, 11:169-278.

Belisles RP, Brusick DJ, Melcher FJ (1980) *Teratogenic-mutagenic risk of workplace contaminants: trichloroethylene, perchloroethylene, and carbon disulphide.* Report

prepared by Litton Bionetics Inc. for the National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, May (NTIS PB82-185075).

Bokina AI, Eksler ND, Semenenko AD, Merkur'yeva RV (1976) Investigation of the mechanism of action of atmospheric pollutants on the central nervous system and comparative evaluation of methods of study. *Environmental Health Perspectives*, 13:37-42.

Bokina AI, Merkur'yeva RV, Eksler ND, Oleynik AA, Pinigina II (1979) Experimental study of the mechanism and indices of harmful effects of certain chemical substances on the central nervous system. *Environmental Health Perspectives*, 30:31-38.

Bremner JM, Bundy LG (1974) Inhibition of nitrification in soils by volatile sulfur compounds. *Soil Biology and Biochemistry*, 6:161-165.

Brugnone F, Perbellini L, Giuliari C, Cerpelloni M, Soave M (1994) Blood and urine concentrations of chemical pollutants in the general population. *Medicina del Lavoro*, 85:370-389.

BUA (1993) *Carbon disulfide*. German Chemical Society, GDCh Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (Beratergremium für Umweltrelevante Alstoffe). Stuttgart, S. Hirzel Verlag (Report No. 83).

Cai SX, Bao YS (1981) Placental transfer, secretion into mother [sic] milk of carbon disulphide and the effects on maternal function of female viscose rayon workers. *Industrial Health*, 19:15-29.

Camford Information Services (1995) *CPI product profiles: Carbon disulfide*. Don Mills, Ontario, Camford Information Services Inc.

Candura F, Franco T, Malamani T, Piazza A (1979) Altered glucose tolerance in carbon disulfide exposed workers. *Acta Diabetologica Latina*, 16:259-263.

Caron F, Kramer JR (1994) Formation of volatile sulfides in freshwater environments. *The Science of the Total Environment*, 153:177-194.

Cassitto MG, Bertazzi PA, Camerino D, Bulgheroni C, Cirla AM, Gilioli R, Graziano C, Tomasini M (1978) Subjective and objective behavioural alterations in carbon disulphide workers. *Medicina del Lavoro*, 69(2):144-150.

CEC (1988) *Draft summary record of Meeting 23 of the Working Group "Classification and Labelling of Dangerous Substances," Brussels, 14-15 January*. Brussels, Commission of the European Communities.

Chrostek Maj J, Czeczotko B (1995) The evaluation of the health state of the workers occupationally exposed to low concentration of carbon disulphide (CS_2). Part one: General medical examination and laboratory tests. *Przeglad Lekarski*, 52(5):249-251.

Chu C-C, Huang C-C, Chen R-S, Shih T-S (1995) Polyneuropathy induced by carbon disulphide in viscose rayon workers. *Occupational and Environmental Medicine*, 52(6):404-407.

Chu C-C, Huang C-C, Chu N-S, Wu T-N (1996) Carbon disulfide induced polyneuropathy: sural nerve pathology, electrophysiology, and clinical correlation. *Acta Neurologica Scandinavica*, 94:258-263.

CIIT (1983) *90-day vapor inhalation toxicity study of hydrogen sulfide in Sprague-Dawley rats.* Report prepared by Toxigenics, Inc., for the Chemical Industry Institute of Toxicology, Research Triangle Park, NC (CIIT Docket No. 32063) [cited in ATSDR, 1999].

Cirla AM, Graziano C (1981) Health impairment in viscose-rayon workers with carbon disulfide risk below 30 mg/m^3. An exposed-controls study. *Giornale Italiano di Medicina del Lavoro*, 3:69-73.

Cirla AM, Bertazzi PA, Tomasini M, Villa A, Graziano C, Invernizzi R, Gilioli R (1978) Study of endocrinological functions and sexual behaviour in carbon disulphide workers. *Medicina del Lavoro*, 69(2):118-129.

Crookes MJ, Diment J, Dobson S (1993) *Environmental hazard assessment: carbon disulfide.* Garston, Watford, United Kingdom Department of the Environment, Building Research Establishment (TSD/14).

Crump K (1995) Calculation of benchmark doses from continuous data. *Risk Analysis*, 15(1):79-89.

Daft J (1987) Determining multifumigants in whole grains and legumes, milled and low-fat grain products, spices, citrus fruit, and beverages. *Journal of the Association of Official Analytical Chemists*, 70:734-739.

Daft JL (1988) Rapid determination of fumigant and industrial chemical residues in food. *Journal of the Association of Official Analytical Chemists*, 71:748-760.

Daft JL (1989) Determination of fumigants and related chemicals in fatty and nonfatty foods. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 37:560-564.

De Fruyt F, Thiery E, De Bacquer D, Vanhoorne M (1998) Neuropsychological effects of occupational exposures to carbon disulfide and hydrogen sulfide. *International Journal of Occupational and Environmental Health*, 4:139-146.

DMER, AEL (1996) *Pathways analysis using fugacity modeling of carbon disulfide for the second Priority Substances List.* Peterborough, Ontario, Don Mackay Environmental Research; and Don Mills, Ontario, Angus Environmental Limited.

Drexler H, Ulm K, Hubmann M, Hardt R, Goen T, Mondorf W, Lang E, Angerer J, Lehnert G (1995) Carbon disulphide. III. Risk factors for coronary heart diseases in workers in the viscose industry. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 67:243-252.

Dutkiewicz T, Baranowska B (1967) The significance of absorption of carbon disulphide through the skin in the evaluation of exposure. In: Brieger H, Teisinger J, eds. *Toxicology of carbon disulphide.* Proceedings of a symposium, Prague, 15-17 September 1966. Amsterdam, Excerpta Medica Foundation, pp. 50-51.

Egeland GM, Burkhart GA, Schnorr TM, Hornung RW, Fajen JM, Lee ST (1992) Effects of exposure to carbon disulphide on low density lipoprotein cholesterol concentration and diastolic blood pressure. *British Journal of Industrial Medicine*, 49:287-293.

EHD (1998) *Exposure factors for assessing total daily intake of priority substances by the general population of Canada*. Ottawa, Ontario, Health Canada, Environmental Health Directorate, Bureau of Chemical Hazards, Priority Substances Section, March.

Environment Canada (1980) *National inventory of natural sources and emissions of sulphur compounds*. Ottawa, Ontario, Environment Canada, Environmental Protection Service, Air Pollution Control Directorate (Report EPS 3-AP-79-2).

Environment Canada (1997a) *Environmental assessments of priority substances under the Canadian Environmental Protection Act. Guidance manual Version 1.0 (March 1997).* Ottawa, Ontario, Environment Canada.

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

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

Franco G, Malamani T, Adami V, Germani L, Suraci A, Tempini G, Tornaghi G, Aliotta A (1981) Glucose tolerance, glycosylated haemoglobin and blood lipids in viscose workers exposed to 30 mg/m^3. *Giornale Italiano di Medicina del Lavoro*, 3:113-116.

Franco G, Malamani T, Germani L, Candura F (1982) Assessment of coronary heart disease risk among viscose rayon workers exposed to carbon disulfide at concentrations of about 30 mg/m^3. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 8:113-120.

Frantik E (1970) The development of motor disturbances in experimental chronic carbon disulphide intoxication. *Medicina del Lavoro*, 61(5):309-313.

Fuortes L (1990) A sick house syndrome, possibly resulting from a landfill geologic effluvia. *Veterinary and Human Toxicology*, 32(6):528-530.

Gagnaire F, Simon P, Bonnet P, De Ceaurriz J (1986) The influence of simultaneous exposure to carbon disulfide and hydrogen sulfide on the peripheral nerve toxicity and metabolism of carbon disulfide in rats. *Toxicology Letters*, 34:175-183.

Ghate HV (1985) Toxicity and teratogenic effects in the frog embryo. *Rivista di Biologia*, 78:129-131.

Gibson JD, Roberts RJ (1972) Effect of carbon disulfide on liver function *in vivo* and in the isolated perfused liver. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 181(1):176-182 [cited in ASTDR, 1996].

Gilioli R, Bulgheroni G, Bertazzi PA, Cirla AM, Tomasini M, Cassitto MG, Jacovone MT (1978) Study of neurological and neurophysiological impairment in carbon disulphide workers. *Medicina del Lavoro*, 69(2):130-143.

Goldberg ME, Johnson HE, Pozzani UC, Smyth HF Jr (1964a) Effect of repeated inhalation of vapors of industrial solvents on animal behaviour. I. Evaluation of nine solvent vapors on pole-climb performance in rats. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 25:369-375.

Goldberg ME, Johnson HE, Pozzani UC, Smyth HF Jr (1964b) Behavioural response of rats during inhalation of trichloroethylene and carbon disulphide vapours. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 21:36-44.

Golder Associates (1987) *Testing of specific organic compounds in soils in background urban areas – Port Credit and Oakville/Burlington, Ontario.* Working paper prepared for Shell Canada Limited and Texaco Canada Limited.

Goto S, Hotta R (1967) The medical and hygienic prevention of carbon disulphide poisoning in Japan. In: Brieger H, Teisinger J, eds. *Toxicology of carbon disulphide.* Proceedings of a symposium, Prague, 15-17 September 1966. Amsterdam, Excerpta Medica Foundation, pp. 219-230.

Goto S, Hotta R, Sugimoto K (1971) Studies on chronic carbon disulfide poisoning. Pathogenesis of retinal microaneurysms due to carbon disulfide, with special reference to a subclinical defect of carbohydrate metabolism. *Internationales Archiv für Arbeitsmedizin*, 28:115-126.

Environment Canada, Health Canada (2000) *Canadian Environmental Protection Act – Priority Substances List assessment report – Carbon disulfide.* Ottawa, Ontario, Health Canada; and Hull, Quebec, Environment Canada.

Graham DG, Amarnath V, Valentine WM, Pyle SJ, Anthony DC (1995) Pathogenetic studies of hexane and carbon disulfide neurotoxicity. *Crititcal Reviews in Toxicology*, 25(2):91-112.

Guidotti TL, Hoffman H (1999) Indicators of cardiovascular risk among workers exposed to high intermittent levels of carbon disulphide. *Occupational Medicine (London)*, 49(8):507-515.

Hänninen H (1971) Psychological picture of manifest and latent carbon disulphide poisoning. *British Journal of Industrial Medicine*, 28:374-381.

Hänninen H, Nurminen M, Tolonen M, Martelin T (1978) Psychological tests as indicators of excessive exposure to carbon disulfide. *Scandinavian Journal of Psychology*, 19:163-174.

Hardin BD, Bond GP, Sikov MR, Andrew FD, Belisles RP, Niemeier RW (1981) Testing of selected workplace chemicals for teratogenic potential. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 7(Suppl. 4):66-75.

He F, Shi M, Xiu R (1996) [Investigation on the impact of carbon disulfide exposure on menstruation and reproduction in female workers.] *Industrial Medicine*, 13:128 (in Chinese).

Heikes DL (1987) Purge and trap method for determination of volatile hydrocarbons and carbon disulfide in table-ready foods. *Journal of the Association of Official Analytical Chemists*, 70:215-226.

Heikes DL, Hopper ML (1986) Purge and trap method for determination of fumigants in whole grains, milled grain products, and intermediate grain-based foods. *Journal of the Association of Official Analytical Chemists*, 69:990-998.

Hemminki K, Niemi ML (1982) Community study of spontaneous abortions: relation to occupation and air pollution by sulfur dioxide, hydrogen sulfide, and carbon disulfide. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 51:55-63.

Hemminki K, Franssila E, Vainio H (1980) Spontaneous abortions among female chemical workers in Finland. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 45:123-126.

Hernberg S, Tolonen M (1981) Epidemiology of coronary heart disease among viscose rayon workers. *Giornale Italiano di Medicina del Lavoro*, 3:49-52.

Hernberg S, Partanen T, Nordman C-H, Sumari P (1970) Coronary heart disease among workers exposed to carbon disulphide. *British Journal of Industrial Medicine*, 27:313-325.

Hernberg S, Nordman C-H, Partanen T, Christiansen V, Virkola P (1971) Blood lipids, glucose tolerance and plasma creatinine in workers exposed to carbon disulphide. *Work, Environment, Health*, 8:11-16.

Hernberg S, Nurminen M, Tolonen M (1973) Excess mortality from coronary heart disease in viscose rayon workers exposed to carbon disulphide. *Work, Environment, Health*, 10:93-99.

Herr DW, Vo KT, Morgan DL, Sills RC (1998) Carbon disulfide neurotoxicity in rats: VI. Electrophysiological examination of caudal tail nerve compound action potentials and nerve conduction velocity. *Neurotoxicology*, 19(1):129-146.

Hinkova L, Tabacova S (1978) Open field exploration in two successive generations of rats treated with carbon disulphide throughout gestation. *Activitas Nervosa Superior (Praha)*, 20(1):12-14.

Hirata M, Ogawa Y, Okayama A, Goto S (1992) Changes in auditory brainstem response in rats chronically exposed to carbon disulfide. *Archives of Toxicology*, 66(5):334-338.

Hirata M, Ogawa Y, Goto S (1996) A cross-sectional study on nerve conduction velocities among workers exposed to carbon disulphide. *Medicina del Lavoro*, 87(1):29-34.

Hoffmann P, Klapperstück M (1990) Effects of carbon disulfide on cardiovascular function after acute and subacute exposure of rats. *Biomedica Biochimica Acta*, 49(1):121-128.

Hoffmann P, Müller S (1990) Subacute carbon disulfide exposure modifies adrenergic cardiovascular actions in rats. *Biomedica Biochimica Acta*, 49(1):115-120.

Horton AD, Guerin MR (1974) Quantitative determination of sulfur compounds in the gas phase of cigarette smoke. *Journal of Chromatography*, 90:63-70.

Howard P (1989) *Handbook of environmental fate and exposure data for organic chemicals. Volume 2. Solvents.* Boca Raton, FL, Lewis Publishers.

HSE (1981) *Toxicity review 3. Carbon disulphide*. London, Health and Safety Executive, 42 pp.

IPCS (1979) *Carbon disulfide*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 10).

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 (Environmental Health Criteria 170).

IPCS (2000) *International Chemical Safety Card – Carbon disulfide.* Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 0022).

Johnson BL, Boyd J, Burg JR, Lee ST, Xintaras C, Albright BE (1983) Effects on the peripheral nervous system of workers' exposure to carbon disulfide. *Neurotoxicology*, 4(1):53-66.

Jones-Price C, Wolkowski-Tyl R, Marr MC, Kimmel CA (1984a) *Teratologic evaluation of carbon disulfide (CAS No. 75-15-0) administered to CD rats on gestational days 6 through 15.* Contract report prepared by the Chemistry and Life Sciences Unit, Research Triangle Institute, Research Triangle Park, NC, for the Division of Teratogenesis Research, National Center for Toxicological Research, Jefferson, AK (NTIS PB84-192343).

Jones-Price C, Wolkowski-Tyl R, Marr MC, Kimmel CA (1984b) *Teratologic evaluation of carbon disulfide (CAS No. 75-15-0) administered to New Zealand white rabbits on gestational days 6 through 19.* Contract report prepared by the Chemistry and Life Sciences Unit, Research Triangle Institute, Research Triangle Park, NC, for the

Division of Teratogenesis Research, National Center for Toxicological Research, Jefferson, AK (NTIS PB84-192350).

Kaiser KLE, Comba ME (1983) Volatile contaminants in the Welland River watershed. *Journal of Great Lakes Research*, 9:274-280.

Kaiser KLE, Comba ME, Huneault H (1983) Volatile halocarbon contaminants in the Niagara River and in Lake Ontario. *Journal of Great Lakes Research*, 9:212-223.

Kamel AH, Fam EZ, Mahdi MT, Sheltawi EM (1975) The phytotoxic effect of carbon bisulfide, methyl bromide, and hydrogen phosphide on the germination of seeds of certain field crops. *Bulletin of the Entomological Society of Egypt, Economic Series,* 8:75-80 [cited in BUA, 1993].

Keil DE, Padgett EL, Barnes DB, Pruett SB (1996) Role of decomposition products in sodium methyldithiocarbamate-induced immunotoxicity. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 47:479-492.

Kim KH, Andreae MO (1987) Carbon disulfide in sea water and the marine atmosphere over the North Atlantic. *Journal of Geophysical Research*, 92(D12):14 733-14 738.

Kivisto H (2000) TTCA measurements in biomonitoring of low-level exposure to carbon disulphide. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 73(4):263-269.

Klapperstück M, Müller S, Hoffman P (1991) Carbon disulfide exposure attenuates adrenergic inotropic response in rats. *Journal of Hygiene, Epidemiology, Microbiology, and Immunology*, 35(2):113-120.

Krstev S, Perunicic B, Farkic B, Varagic M (1993) Environmental and biological monitoring in carbon disulfide exposure assessment. *Medicina del Lavoro*, 84(6):473-481.

Kuligowski D (1996) [The influence of chronic exposure to carbon disulfide on metabolism of catecholamines and serotonin in women.] *Annales Academiae Medicae Stetinensis*, 42(6):139-156 (in Polish).

Kuo H-W, Lai J-S, Lin M, Su E-S (1997) Effects of exposure to carbon disulfide (CS_2) on electrocardiographic features of ischemic heart disease among viscose rayon factory workers. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 70:61-66.

Leck C, Rodhe H (1991) Emissions of marine biogenic sulfur to the atmosphere. *Journal of Atmospheric Chemistry*, 12:63-86.

Le JY, Fu XM (1996) Human sperm chromosome analysis – study on human sperm chromosome mutagens induced by carbon disulfide. *Biomedical and Environmental Sciences*, 9:37-40.

Legge AH, Nosal M, Peake E, Strosher M, Hansen M, Lefohn AS (1990a) *Air quality of an area proximal to anthropogenic emissions*. In: Legge AH, Krupka SV, eds. *Acidic deposition: Sulphur and nitrogen oxides – the Alberta government/industry Acid Deposition Research Program (ADRP).* Chelsea, MI, Lewis Publishers, pp. 249-345.

Legge AH, Peake E, Strosher M, Nosal M, McVehil GE, Hansen M (1990b) *Characteristics of the background air quality*. In: Legge AH, Krupka SV, eds. *Acidic deposition: Sulphur and nitrogen oxides – the Alberta government/industry Acid Deposition Research Program (ADRP).* Chelsea, MI, Lewis Publishers, pp. 129-240.

Lehotzky K, Szeberényi JM, Ungváry G, Kiss A (1985) Behavioural effects of prenatal exposure to carbon disulphide and to Aromatol in rats. *Archives of Toxicology,* Supplement 8:442-446.

Li P, Wang Z, Han L, Qiu Y, Zhang G, Ho G, Wu Z (1999) [Life-table analysing the effects of carbon disulphide on pregnancy probability.] *Journal of Weifang Medical College*, 27:244-246 (in Chinese).

Lindbohm M-L, Hemminki K, Bonhomme MG, 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.

Lovejoy ER (1989) *The kinetics and products of the OH initiated oxidation of CS_2 and O_2.* PhD thesis, University of Colorado, Boulder, CO.

Lovelock JE (1974) CS_2 and the natural sulfur cycle. *Nature*, 248:625-626.

Lowry LK (1996) Carbon disulfide. In: *Biological monitoring of chemical exposure in the workplace. Volume 1.* Geneva, World Health Organization, pp. 156-167.

Lu, KF, Wang YB (1999) [Observation on the neurological effects on male workers associated with CS_2 exposure.] *Journal of Labour and Medicine*, 16(3):167-168 (in Chinese).

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.

MacMahon B, Monson RR (1988) Mortality in the US rayon industry. *Journal of Occupational Medicine*, 30(9):699-705.

Mancuso TF (1981) *Epidemiological study of workers employed in the viscose rayon industry.* Pittsburgh, PA, University of Pittsburgh (NTIS PB82-151275).

Maroulis PJ, Bandy AR (1980) Measurements of atmospheric concentrations of CS_2 in the eastern United States. *Geophysical Research Letters*, 7(9):681-684.

Masuda Y, Yasoshima M, Nakayama N (1986) Early, selective and reversible suppression of cytochrome P-450 dependent monooxygenase of liver microsomes following the administration of low doses of carbon disulfide in mice. *Biochemical Pharmacology*, 35(22):3941-3947.

Meyer CR (1981) Semen quality in workers exposed to carbon disulfide compared to a control group from the same plant. *Journal of Occupational Medicine*, 23(6):435-439.

Moser VC, Phillips PM, Morgan DL, Sills RC (1998) Carbon disulfide neurotoxicity in rats: VII. Behavioural evaluations using a functional observational battery. *Neurotoxicology*, 19(1):147-158.

Neter J, Wasserman W, Kutner M (1989) *Applied linear regression models,* 2nd ed. Homewood, IL, Irwin.

NPRI (1996) *Summary report 1995, National Pollutant Release Inventory, Canadian Environmental Protection Act.* Hull, Quebec, Environment Canada.

Nurminen M, Mutanen P, Tolonen M, Hernberg S (1982) Quantitated effects of carbon disulfide exposure, elevated blood pressure and aging on coronary mortality. *American Journal of Epidemiology*, 115(1):107-118.

O'Donoghue JL (1985) Carbon disulfide and organic sulfur-containing compounds. In: O'Donoghue JL, ed. *Neurotoxicity of industrial and commercial chemicals. Volume II.* Boca Raton, FL, CRC Press, pp. 39-60.

Oldaker GB, Taylor WD, Parrish KB (1995) Investigations of ventilation rate, smoking activity and indoor air quality at four large office buildings. *Environmental Technology*, 16:173-180.

Opacka J, Baranski B, Wronska-Nofer T (1984) Effect of alcohol intake on some disturbances induced by chronic exposure to carbon disulphide in rats. I. Behavioural alterations. *Toxicology Letters*, 23:91-97.

Otson R (1987) Purgeable organics in Great Lakes raw and treated water. *Journal of Environmental and Analytical Chemistry*, 31:41-53.

PAI (1991) *Developmental inhalation toxicity study of carbon disulfide in the New Zealand white rabbit.* Contract report prepared by Pathology Associates, Inc., Frederick, MD, for Akzo Chemicals Inc., Chicago, IL, 31 January.

Pellizzari E, Hartwell TD, Harris BSH III, Waddell RD, Whitaker DA, Erickson MD (1982) Purgeable organic compounds in mothers' milk. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 28:322-328.

Peplonska B, Szeszenia-Dabrowska N, Sobala W, Wilczynska U (1996) A mortality study of workers with reported chronic occupational carbon disulfide poisoning. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 9(3):291-299.

Peyton TO, Steele RV, Mabey WR (1976) *Carbon disulfide, carbonyl sulfide: literature review and environmental assessment.* Washington, DC, US Environmental Protection Agency (EPA-600/9-78-009).

Phillips M (1992) Detection of carbon disulfide in breath and air: a possible new risk factor for coronary artery disease. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 64:119-123.

Price B, Berner T, Henrich R, Stewart J, Moran E (1996) A benchmark concentration for carbon disulfide: analysis of the NIOSH carbon disulfide exposure database. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 24:171-176.

Price B, Bergman TS, Rodriguez M, Henrich RT, Moran EJ (1997) A review of carbon disulfide exposure data and the association between carbon disulfide exposure and ischemic heart disease mortality. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 26, Part 1:119-128.

Putz-Anderson V, Albright BE, Lee ST, Johnson BL, Chrislip DW, Taylor BJ, Brightwell WS, Dickerson N, Culver M, Zentmeyer D, Smith P (1983) A behavioral examination of workers exposed to carbon disulfide. *Neurotoxicology*, 4(1):67-78.

Raitta C, Teir H, Tolonen M, Nurminen M, Helpiö E, Malström S (1981) Impaired color discrimination among viscose rayon workers exposed to carbon disulfide. *Journal of Occupational Medicine*, 23(3):189-192.

Rebert CS, Becker E (1986) Effects of inhaled carbon disulfide on sensory-evoked potentials of Long-Evans rats. *Neurobehavioural Toxicology and Teratology*, 8:533-541.

Reinhardt F, Drexler H, Bickel A, Claus D, Angerer J, Ulm K, Lehnert G, Neundörfer B (1997a) Neurotoxicity of long-term low-level exposure to carbon disulphide: results of questionnaire, clinical neurological examination and neuropsychological testing. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 69:332-338.

Reinhardt F, Drexler H, Bickel A, Claus D, Ulm K, Angerer J, Lehnert G, Neundörfer B (1997b) Electrophysiological investigation of central, peripheral and autonomic nerve function in workers with long-term low-level exposure to chronic carbon disulphide in the viscose industry. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 70:249-256.

Riihimaki V, Kivisto H, Peltonen K, Helpio E, Aitio A (1992) Assessment of exposure to carbon disulfide in viscose production workers from urinary

2-thiothiazolidine-4-carboxylic acid determinations. *American Journal of Industrial Medicine*, 22:85-87.

Rolecki R, Tarkowski S (2000) *Draft document for carbon disulfide.* Lodz, The Nofer Institute of Occupational Medicine.

Ruijten MWMM, Sallé HJA, Verberk MM, Muijser H (1990) Special nerve functions and colour discrimination in workers with long term low level exposure to carbon disulphide. *British Journal of Industrial Medicine*, 47:589-595.

Ruijten MWMM, Sallé HJA, Verberk MM (1993) Verification of effects on the nervous system of low level occupational exposure to CS_2. *British Journal of Industrial Medicine*, 50:301-307.

Saillenfait AM, Bonnet P, de Ceaurriz J (1989) Effects of inhalation exposure to carbon disulfide and its combination with hydrogen sulfide on embryonal and fetal development in rats. *Toxicology Letters*, 48:57-66.

Sandalls FJ, Penkett SA (1977) Measurements of carbonyl sulphide and carbon disulphide in the atmosphere. *Atmospheric Environment*, 11:197-199.

Sandrini G, Bosso A, Biscaldi G, Malamani T, Franco G, Grampella D, Alfonsi E, Moglia A, Arrigo A (1983) Electromyographic investigation in early diagnosis of carbon disulphide neuropathy: a study on 216 workers with different degrees of exposure. *Giornale Italiano di Medicina del Lavoro*, 5:199-202.

Selevan SG, Hornung R, Fajen J, Cottrill C (1983) *Paternal exposure to carbon disulfide and spouse's pregnancy experience*. Cincinnati, OH, US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control, National Institute for Occupational Safety and Health (NTIS PB85-220754).

Seppäläinen AM, Tolonen M (1974) Neurotoxicity of long-term exposure to carbon disulfide in the viscose rayon industry. A neurophysiological study. *Work, Environment, Health*, 11:145-153.

Sills RC, Harry GJ, Morgan DL, Valentine WM, Graham DG (1998) Carbon disulfide neurotoxicity in rats: V. Morphology of axonal swelling in the muscular branch of the posterior tibial nerve and spinal cord. *Neurotoxicology*, 19(1):117-128.

Simon P, Nicot T, Dieudonné M (1994) Dietary habits, a non-negligible source of 2-thiothiazolidine-4-carboxylic acid and possible overestimation of carbon disulfide exposure. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 66:85-90.

Smith NA, Kelly DP (1988) Oxidation of carbon disulfide as the sole source of energy for the autotrophic growth of *Thiobacillus thioparus*, strain TK-m. *Journal of General Microbiology*, 134:3041-3048.

Stanosz S, Kuligowski D, Pieleszek A, Zuk E, Rzechula D, Chlubek D (1994) Concentration of dopamine in plasma, activity of dopamine beta-hydroxylase in serum and urinary excretion of free catecholamines and vanillylmandelic acid in women chronically exposed to carbon disulphide. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 7(3):257-261.

Staubes R, Georgii H-W, Ockelmann G (1987) Emissions of biogenic sulfur compounds from various soils. In: Angeletti G, Restelli G, eds. *Proceedings of the 4th European symposium on physico-chemical behaviour of atmospheric pollutants*. Dordrecht, D. Reidel Publishing Co., pp. 427-433 (EUR 10832).

Stedman DH, Creech MZ, Cloke PL, Kesler SE, Gardner M (1984) Formation of CS_2 and OCS from decomposition of metal sulfides. *Geophysical Research Letters*, 11:858-860.

Strosher M (1996) *Investigations of flare gas emissions in Alberta.* Final report to Environment Canada (Conservation and Protection), the Alberta Energy and Utilities Board, and the Canadian Association of Petroleum Producers. Calgary, Alberta, Alberta Research Council, Environmental Technologies, November.

Sun H, Zhang AG, Liu CF, Tao TF, Zhu J, Gao YH (1998) [The effects on cardiovascular system of workers associated with long-term low-level concentration exposure to CS_2.] *Journal of Labour and Medicine*, 15(1):28 (in Chinese).

Swaen GMH, Braun C, Slangen JJM (1994) Mortality of Dutch workers exposed to carbon disulfide. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 66:103-110.

Sweetnam PM, Taylor SWC, Elwood PC (1987) Exposure to carbon disulphide and ischaemic heart disease in a viscose rayon factory. *British Journal of Industrial Medicine*, 44:220-227.

Tabacova S, Hinkova L, Balabaeva L (1978) Carbon disulphide teratogenicity and postnatal effects in rat. *Toxicology Letters*, 2:129-133.

Tabacova S, Hinkova L, Nikiforov B, Balabaeva L (1981) Hazards for the progeny after maternal exposure to low carbon disulfide concentrations. *Giornale Italiano di Medicina del Lavoro*, 3:121-125.

Tabacova S, Nikiforov B, Balabaeva L (1983) Carbon disulphide intrauterine sensitization. *Journal of Applied Toxicology*, 3(5):223-229.

Takebayashi T, Omae K, Ishizuka C, Nomiyama T, Sakurai H (1998) Cross sectional observation of the effects of carbon disulphide on the nervous system, endocrine system, and subjective symptoms in rayon manufacturing workers. *Occupational and Environmental Medicine*, 55:473-479.

Taylor GE, Selvidge WJ (1984) Phytotoxicity in bush beans of five sulfur-containing gases released from advanced fossil energy technologies. *Journal of Environmental Quality*, 13:224-230.

Taylor GE Jr, McLaughlin SB Jr, Shriner DS, Selvidge WD (1983) The flux of sulfur-containing gases to vegetation. *Atmospheric Environment*, 17(4):789-796.

Tepe SJ, Zenick H (1984) The effects of carbon disulfide on the reproductive system of the male rat. *Toxicology*, 32:47-56.

The JL (1998) *Carbon disulfide study*. Waterloo, Ontario, Lakes Environmental Consultants Inc.

Tiller JR, Schilling RSF, Morris JN (1968) Occupational toxic factor in mortality from coronary heart disease. *British Medical Journal*, 4:407-411.

Toews AD, Harry GJ, Lowrey KB, Morgan DL, Sills RC (1998) Carbon disulfide neurotoxicity in rats: IV. Increased mRNA expression of low-affinity nerve growth

factor receptor – a sensitive and early indicator of PNS damage. *Neurotoxicology*, 19(1):109-116.

Tolonen M, Hernberg S, Nurminen M, Tiitola K (1975) A follow-up study of coronary heart disease in viscose rayon workers exposed to carbon disulphide. *British Journal of Industrial Medicine*, 32:1-10.

Tolonen M, Nurminen M, Hernberg S (1979) Ten-year coronary mortality of workers exposed to carbon disulfide. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 5:109-114.

TRI (1999) *Toxic Release Inventory.* US Environmental Protection Agency (http://www.epa.gov/tri/tridata/tri99/).

Valentine WM, Graham DG, Anthony DC (1993) Covalent cross-linking of erythrocyte spectrin by carbon disulfide *in vivo*. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 121:71-77.

Valentine WM, Amarnath V, Amarnath K, Rimmele F, Graham DG (1995) Carbon disulfide mediated protein cross-linking by *N,N*-diethyldithiocarbamate. *Chemical Research in Toxicology*, 8:96-102.

Valentine WM, Amarnath V, Graham DG, Morgan DL, Sills RC (1997) CS_2-mediated cross-linking of erythrocyte spectrin and neurofilament protein: dose-response and temporal relationship to the formation of axonal swellings. *Toxicology and Applied Pharma-cology*, 142:95-105.

Valentine WM, Amarnath V, Amarnath K, Erve JCL, Graham DG, Morgan DL, Sills RC (1998) Covalent modifications of hemoglobin by carbon disulfide: III. A potential biomarker of effect. *Neurotoxicology*, 19(1):99-108.

Vanhoorne M, Van Den Berge LP, Devreese A, Tijtgat E, Van Poucke L, Van Peteghem C (1991) Survey of chemical exposures in a viscose rayon plant. *Annals of Occupational Hygiene*, 36:619-631.

Vanhoorne M, De Bacquer D, De Backer G (1992) Epidemiological study of the cardiovascular effects of carbon disulphide. *International Journal of Epidemiology*, 21(4):745-752.

Vanhoorne M, Comhaire F, De Bacquer D (1994) Epidemiological study of the effects of carbon disulfide on male sexuality and reproduction. *Archives of Environmental Health*, 49(4):273-278.

Vanhoorne MH, Ceulemans L, De Bacquer DA, De Smet FP (1995) An epidemiologic study of the effects of carbon disulfide on the peripheral nerves. *Occupational and Environmental Health*, 1(4):295-302.

Vanhoorne M, De Rouck A, Bacquer D (1996) Epidemiological study of the systemic ophthalmological effects of carbon disulfide. *Archives of Environmental Health*, 51(3):181-188.

van Leeuwen CJ, Maas-Diepeveen JL, Niebeek G, Vergouw WHA, Griffioen PS, Luijken MW (1985) Aquatic toxicological aspects of dithiocarbamates and related compounds. I. Short-term toxicity tests. *Aquatic Toxicology*, 7:145-164.

Vasilescu C, Florescu A (1980) Clinical and electrophysiological studies of carbon disulphide polyneuropathy. *Journal of Neurology*, 224:59-70.

Vasil'eva IA (1982) Investigation of the action of carbon disulfide on the chromosome apparatus of adult and embryonic rat cells. *Tsitologiya i Genetica*, 16(2):57-59.

Verma BR (1991) Vacuum fumigation schedule for seed inhabiting chalcidoids. *Journal of Entomological Research*, 15:229-232.

Wägar G, Tolonen M, Stenman U-H, Helpiö E (1981) Endocrinologic studies in men occupationally exposed to carbon disulfide. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 7:363-371.

Wang Q, Fu K, Wu Q (1999) [Effects on fertility and menstrual cycle of female workers exposed to carbon disulfide.] *Chinese Public Health*, 15(3):215-217 (In Chinese).

Wang YF, Shiu YF (2000) [Investigation on eye injury of workers exposed to CS_2.] *Journal of Labour and Medicine*, 17(2):89 (in Chinese).

Wang Z, Hou G, Li P, Zhang C, Han L, Du J, Wang Z, Ren Y, Hong X (1997) [Time-to-pregnancy among women occupationally exposed to carbon disulphide.]

Chinese Journal of Industrial Hygiene and Occupational Disease, 15:288-290 (in Chinese).

Wang Z, Ho G, Li P, Zhang C, Han L, Du J, Zhang G, Cui Q, Qui Y, Ren Y, Hong X, Wang C (1999) [Very early pregnancy loss of women occupationally exposed to carbon disulphide.] *Chinese Journal of Industrial Hygiene and Occupational Disease*, 17:204-207 (in Chinese).

WHO (2001) *1999 WHO air quality guidelines for Europe*, 2nd ed. Copenhagen, World Health Organization, Regional Office for Europe (WHO Regional Publications, European Series; Internet address: http://www.who.int/peh/air/Airqualitygd.htm).

WIL Research Laboratories, Inc. (1992) *An assessment of reproduction in female rats exposed to CS_2 via inhalation.* Contract report prepared by WIL Research Laboratories, Inc., Ashland, OH, for Chemical Manufacturers Association, Washington, DC, 2 September (Sponsor Project No. CDS-2.0-REPRO/WIL).

Wine PH, Chameides WL, Ravishankara AR (1981) Potential role of CS photooxidation in tropospheric sulfur chemistry. *Geophysical Research Letters*, 8(5):543-546.

Wood WP, Heicklen J (1971) The photooxidation of carbon disulfide. *Journal of Physical Chemistry*, 75:854-860.

Wronska-Nofer T, Laurman W (1987) The lipid risk factor for coronary heart disease in human exposure to carbon disulphide. In: Foa V, ed. *Occupational and environmental hazards: Cellular and biochemical indices for monitoring toxicity.* Proceedings of a symposium. Chichester, E. Horwood; New York, NY, Halsted Press, pp. 187-191.

Yang XF, Lee BL, New AL, Ong HY, Ma L, Zhang Q, Ong CN (1996a) Urinary homovanillic acid and vanillylmandelic acid in workers exposed to carbon disulfide. *American Journal of Industrial Medicine*, 29:269-274.

Yang XF, Gao YH, Liang YX (1996b) [Neurobehavioural effects associated with occupational exposure to CS_2.] *Journal of Labour and Medicine*, 23(6):1-3 (in Chinese).

Yaroslavskii VK (1969) Toxic action of carbon disulphide on reproductive function and potentiation of the effect by tryptophan. *Byulleten Eksperimental'noi Biologii i Meditsiny*, 68:88-91.

Zenick H, Blackburn K, Hope E, Baldwin D (1984) An evaluation of the copulatory, endocrinologic, and spermatotoxic effects of carbon disulfide in the rat. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 73:275-283.

Zhang W, Lian X, Wang B, Liu B, Pan Z (1999) [Toxic effects of carbon disulfide on gonadal and reproductive health in occupationally exposed women.] *Chinese Public Health*, 15:217-218 (in Chinese).

Zhou SY, Liang YX, Chen ZQ, Wang YL (1988) Effects of occupational exposure to low-level carbon disulfide (CS_2) on menstruation and pregnancy. *Industrial Health*, 26:203-214.

APPENDIX 1 – SOURCE DOCUMENT

Environment Canada & Health Canada (2000)

Copies of the *Canadian Environmental Protection Act* Priority Substances List Assessment Report (Environment Canada & Health Canada, 2000) are available on the Internet at:

www.hc-sc.gc.ca/ehp/ehd/bch/env_contaminants/psap/psap.htm

Unpublished supporting documentation, which presents additional information, is available upon request from:

Commercial Chemicals Evaluation Branch
Environment Canada
14th Floor, Place Vincent Massey
351 St. Joseph Blvd.
Hull, Quebec
Canada K1A 0H3

or

Room 104, Environmental Health Centre
Health Canada
Tunney's Pasture
Ottawa, Ontario
Canada K1A 0L2

Initial drafts of the supporting documentation and Assessment Report for carbon disulfide were prepared by staff of Health Canada and Environment Canada. Sections of the supporting documentation and Assessment Report on genotoxicity were reviewed by D. Blakey (Environmental and Occupational Toxicology Division, Health Canada). L. Turner and H. Hirtle contributed additional information in the preparation of the draft CICAD.

Environmental sections of the Assessment Report and supporting documentation (Environment Canada, 1999) were reviewed externally by E. Moran, Chemical Manufacturers Association, USA; and C. Williams, CRW Consulting Inc.

In order to address primarily adequacy of coverage, sections of the supporting documentation pertaining to human health were reviewed externally by:

H. Drexler, Technical University at Aachen

S. Gabos, Alberta Health

D. Graham, Vanderbilt University Medical Center

R. Henrich, Akzo Nobel Chemicals Inc.

W. Valentine, Vanderbilt University Medical Center

M. Vanhoorne, State University of Ghent

Accuracy of reporting, adequacy of coverage, and defensibility of conclusions with respect to hazard characterization and dose-response analyses were considered in written review by staff of the Information Department of BIBRA International and by H. Kappus, Humbolt University, as well as at a panel meeting of the following members, convened by Toxicology Excellence in Risk Assessment (TERA), on 17 May 1999 in Ottawa, Ontario:

R. Bornschein, University of Cincinnati

J. Christopher, California Environmental Protection Agency

H. Clewell III, ICF Kaiser International

M. Dourson, TERA

M. Prince, National Institute of Occupational Safety and Health

W. Valentine, Vanderbilt University Medical Center

A draft of the Assessment Report was also made available for a 60-day public comment period (23 October to 22 December 1999) A summary of the comments and responses is available on the Internet at:

www.ec.gc.ca/cceb1/eng/public/index_e.html

APPENDIX 2 – CICAD PEER REVIEW

The draft CICAD on carbon disulfide was sent for review to institutions and organizations identified by IPCS after contact with IPCS national Contact Points and Participating Institutions, as well as to identified experts. Comments were received from:

American Chemistry Council, USA

M. Baril, International Programme on Chemical Safety/

Institut de Recherche en Santé et en Sécurité du Travail, Canada

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

C.D. Carrington, Food and Drug Administration, USA

R. Cary, Health and Safety Executive, United Kingdom

M Cikrt, National Institute of Public Health, Czech Republic

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

H. Drexler, University of Erlangen, Germany

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

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

J. Kielhorn, Fraunhofer Institute of Toxicology and Aerosol Research, Germany

M. Vanhoorne, Ghent University, Belgium

Dr K. Ziegler-Skylakakis, European Commission, Luxembourg

APPENDIX 3 – CICAD FINAL REVIEW BOARD

Ottawa, Canada, 29 October - 1 November 2001

Members

Mr R. Cary, Health and Safety Executive, Merseyside, United Kingdom

Dr T. Chakrabarti, National Environmental Engineering Research Institute, Nehru Marg, India

Dr B.-H. Chen, School of Public Health, Fudan University (formerly Shanghai Medical University), Shanghai, China

Dr R. Chhabra, National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health, Research Triangle Park, NC, USA (*teleconference participant*)

Dr C. De Rosa, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Department of Health and Human Services, Atlanta, GA, USA (*Chairman*)

Dr S. Dobson, Centre for Ecology and Hydrology, Huntingdon, Cambridgeshire, United Kingdom (*Vice-Chairman*)

Dr O. Faroon, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Department of Health and Human Services, Atlanta, GA, USA

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

Ms R. Gomes, Healthy Environments and Consumer Safety Branch, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Dr M. Gulumian, National Centre for Occupational Health, Johannesburg, South Africa

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

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

Mr P. Howe, Centre for Ecology and Hydrology, Huntingdon, Cambridgeshire, United Kingdom (*Co-Rapporteur*)

Dr J. Kielhorn, Fraunhofer Institute of Toxicology and Aerosol Research, Hanover, Germany (*Co-Rapporteur*)

Dr S.-H. Lee, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Ms B. Meek, Healthy Environments and Consumer Safety Branch, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Dr J.A. Menezes Filho, Faculty of Pharmacy, Federal University of Bahia, Salvador, Bahia, Brazil

Dr R. Rolecki, Nofer Institute of Occupational Medicine, Lodz, Poland

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

Dr S.A. Soliman, Faculty of Agriculture, Alexandria University, Alexandria, Egypt

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

Dr J. Temmink, Department of Agrotechnology & Food Sciences, Wageningen University, Wageningen, The Netherlands

Ms D. Willcocks, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS), Sydney, Australia

Representative of the European Union

Dr K. Ziegler-Skylakakis, European Commission, DG Employment and Social Affairs, Luxembourg

Observers

Dr R.M. David, Eastman Kodak Company, Rochester, NY, USA

Dr R.J. Golden, ToxLogic LC, Potomac, MD, USA

Mr J.W. Gorsuch, Eastman Kodak Company, Rochester, NY, USA

Mr W. Gulledge, American Chemistry Council, Arlington, VA, USA

Mr S.B. Hamilton, General Electric Company, Fairfield, CN, USA

Dr J.B. Silkworth, GE Corporate Research and Development, Schenectady, NY, USA

Dr W.M. Snellings, Union Carbide Corporation, Danbury, CN, USA

Dr E. Watson, American Chemistry Council, Arlington, VA, USA

Secretariat

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

Mr T. Ehara, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Dr P. Jenkins, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

APPENDIX 4 – CALCULATION OF THE BMC

Since all variables for critical end-points are of a continuous nature, an abnormal response was considered to be that outside of normal physiological range. This effectively reduces the continuous end-point to a quantal end-point. The BMC is then chosen as the concentration at which the risk of an abnormal response is increased by a specified quantity (Crump, 1995). The mean observed response may then be modelled as a function of other confounding factors (such as age, weight, and height). This method of computing BMCs was applied to the data from the study of workers exposed to carbon disulfide by Johnson et al. (1983).

The original study data[9] from the population studied by Johnson et al. (1983) were used to calculate the BMC. The data file contained measurements on 165 exposed and 245 unexposed workers. The measurements consisted of indicators (i.e., response variables) relating to ischaemic heart disease and the peripheral nervous system as well as potential confounding information[10]. Exposures were represented as either current job exposures to carbon disulfide in parts per million (ppm), cumulative exposure in ppm-months, or average exposure (ppm), defined as a worker's cumulative exposure divided by the duration of exposure.

Following Johnson et al. (1983) and Price et al. (1996), workers were eliminated from the nervous system analysis if they were diabetic, had excessive alcohol consumption ($\geq$35 units), or had high blood lead levels ($\geq$40 μg/dl). These conditions can cause peripheral neuropathy and therefore potentially mask an exposure-effect relationship. Following Egeland et al. (1992), workers were eliminated from the blood pressure analysis if they used antihypertensive drugs, from the fasting glucose analysis if they used hypoglycaemic drugs, and from the lipoprotein analysis if they used corticosteroids or lipid-lowering or thyroid medications.

---

[9] The cooperation of the Chemical Manufacturers Association in the provision of these data is gratefully acknowledged.

[10] For ischaemic heart disease: total serum cholesterol, LDL-C, HDL-C, triglyceride, fasting glucose, systolic and diastolic blood pressure. For peripheral nerve conduction: maximal MCV, distal latency, and amplitude ratio of the ulnar and peroneal nerves, and SCV, distal latency, and discrete amplitude ratio of the sural nerve. For confounders: age, height, weight, race, body mass index, education, current smoking status, current alcohol consumption, blood lead level, haemoglobin concentration, pulse rate, and diabetes.

Stepwise regression was performed to determine which confounding variables (including the three exposure measures – current, cumulative, and average) could be used to explain the response variables. For those responses showing a significant relationship with exposure, BMCs were calculated using the following procedure.

First, the regression was obtained of exposure and all other significant confounders on the response:

$$y = \underline{\beta}' \underline{x} + \gamma d \qquad (1)$$

where y is the response, d is exposure, $\underline{x}$ is a vector of confounding variables, and b and γ are parameters estimated in the regression. For the purpose at hand, the response y is thought of as the mean response as a function of exposure. That is, $y = \mu(d)$.

Next, the responses were discretized following the method of Crump (1995), modified to use excess risk rather than additional risk. In this method, it is assumed that a proportion, P_0, of the control group will be abnormal. This proportion is chosen to be small (e.g., 5% or 1%) so that most unexposed individuals will not be abnormal. This is equivalent to choosing a cut-off level x_0, above which a response in the control group would be considered abnormal. The probability of a response in the unexposed population being abnormal is described by

$$P(0) = P\{ x > x_0 \mid x \sim N(\mu(0), \sigma) \} = 1 - \Phi\{ x_0 - \mu(0) / \sigma \} = P_0 \qquad (2)$$

where Φ is the normal cumulative density function (i.e., $\Phi(z)$ is the probability that a standard normal variable is less than z), μ is the mean response as a function of exposure, and σ is the standard deviation, assumed to be constant for all exposures. As a consequence, equation 2 indicates that, knowing x_0, P_0 can be calculated from normal tables, and vice versa. For this analysis, P_0 is specified as either 1% or 5%. Given P_0 (and hence x_0), the probability of a response being abnormal at dose d is given by

$$P(d) = P\{ x > x_0 \mid x \sim N(\mu(0), \sigma) \} = 1 - \Phi\{ x_0 - \mu(0) / \sigma \} \qquad (3)$$

The BMC is computed by setting the excess risk equal to BMR, the specific benchmark risk level; that is,

$$\frac{P(\mathrm{BMC}) - P(0)}{1 - P(0)} = \mathrm{BMR} \qquad (4)$$

By solving equation 2 for x_0, substituting into equation 3, and then substituting equations 2 and 3 into 4, it can be shown that solving equation 4 for BMC is equivalent to solving

$$\mu(\mathrm{BMC}) - \mu(0) = M \cdot \sigma \qquad (5)$$

for BMC, with

$$M = \Phi^{-1}(1 - P_0) - \Phi^{-1}(1 - P_0 - (1 - P_0) \cdot \mathrm{BMR})$$

and μ defined by equation 1. This effectively reduces the continuous end-point to a quantal end-point; the BMC_{05} is chosen as the concentration at which the excess risk of an abnormal response is 5%.

Note that this argument assumes that larger responses are adverse. Blood pressure is an example of a case where a larger response is adverse, since higher blood pressure levels are associated with an increased risk of heart disease. If smaller responses are more severe, such as with nerve conduction velocities, where slower velocities are detrimental, a similar argument would hold and equation 5 would be identical, except that M would be replaced by $-M$.

The BMC was calculated by substituting equation 1 into 5, with $y = \mu(d)$ and solving for BMC. The $b - \underline{x}$ terms cancel, and the BMC is given by

$$\mathrm{BMC} = (-M \cdot \sigma) / \gamma \qquad (6)$$

Finally, BMCL, the lower bound on the BMC, was obtained using a standard formula in linear regression for the lower bound on an inverse prediction (i.e., when the response is known and the exposure is estimated by equation 6). This formula is presented, for example, in Neter et al. (1989). BMCs computed on the basis of

cumulative exposures were converted to a daily exposure in ppm by dividing by 12.2 years, which is the average exposure duration of exposed workers in the cohort.

The stepwise regression indicated that, of the nervous system outcomes, maximum MCV for the peroneal nerve and SCV for the sural nerve were significantly related to all three exposure measures. If given the choice, average exposure for peroneal MCV and cumulative exposure for sural SCV would be selected by the stepwise model. Average exposure was chosen to model both outcomes, however, since the model including cumulative exposure fit the sural SCV data nearly as well (r^2 of 0.166 versus r^2 of 0.158 for average exposure), and since average exposure gives a more accurate estimate of ambient levels for each worker (i.e., the cumulative exposure was divided by employment duration for each worker, as opposed to dividing the final BMC by the average employment duration for the entire exposed cohort). Sural distal latency was significantly related to current exposure; when one large outlier was removed (a value of 39.1, whereas the median sural distal latency for the cohort was 4.2), however, the relationship with exposure was no longer significant. As a result, sural distal latency was not utilized for BMC calculation. Among the risk factors for heart disease, LDL-C was significantly related to current exposure.

The variables selected for inclusion in the linear regression models by the stepwise procedure were age, height, race, and average exposure for the maximum MCV of the peroneal nerve; age, height, weight, and average exposure for the SCV of the sural nerve; and age, current exposure, weight, and height for LDL-C. For each of peroneal MCV, sural SCV, and LDL-C, the corresponding contributing variables were input into the linear regression in equation 1, and the resulting parameter estimates were obtained.

BMC_{05}s were calculated by applying equation 6 with M equal to either 0.77 for a 1% adverse response rate or 0.35 for a 5% adverse response rate, σ equal to the standard error, and γ equal to the regression coefficient for exposure. For an abnormal response based on the 5th percentile of the control population (i.e., a 5% adverse response), the $BMCL_{05}$s (the lower 95% confidence limits for the BMC_{05}s) were 20 mg/m^3 (6.3 ppm) for peroneal MCV and 31 mg/m^3 (9.9 ppm) for sural SCV. (While serum LDL-C was also significantly associated with exposure to carbon disulfide, it is noted that the weight of evidence for cardiovascular effects is not as great as for effects on the nervous system, and the BMC calculated for this end-point was greater than those for the peroneal MCV, in any case.) The BMC_{05} point estimates are quite similar to the lower bounds. If

nerve conduction velocities below the 1st percentile of the unexposed population are considered abnormal, the estimated BMC_{05}s and $BMCL_{05}$s are approximately 2-fold higher than those for a 5% adverse response (Table A-1).

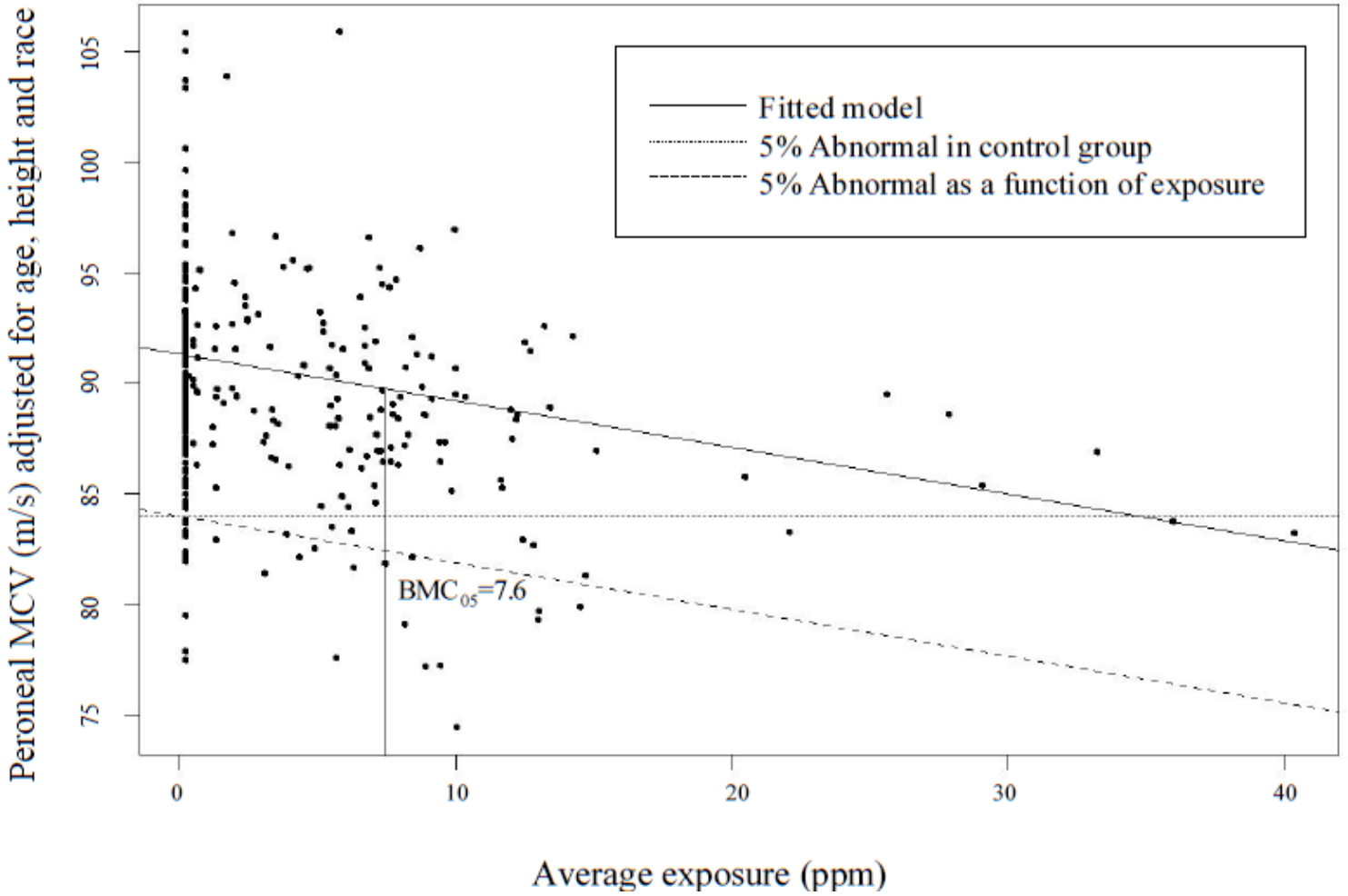
Table A-1: Final BMC_{05}s and $BMCL_{05}$s for selected outcome variables.[a]

	1st/99th percentile abnormal[b]		5th/95th percentile abnormal	
Outcome	BMC_{05} (ppm)	$BMCL_{05}$ (ppm)	BMC_{05} (ppm)	$BMCL_{05}$ (ppm)
Peroneal motor nerve conduction velocity	16.3	14.9	7.6	6.3
Sural sensory nerve conduction velocity	25.9	23.7	12.1	9.9
Low-density lipoprotein cholesterol	20.9	19.2	9.8	8.1

[a] Note that 1 ppm = 3.125 mg/m^3.
[b] An abnormal response was defined on the basis of a low (or, in the case of low-density lipoprotein cholesterol, high) percentile of the end-point in question in unexposed workers. For nerve conduction velocities, the 1st and 5th percentiles were used, while the 99th and 95th percentiles were used for low-density lipoprotein cholesterol. The benchmark concentration was chosen as the concentration at which the risk of an abnormal response is estimated to be increased by a specified quantity, in this case 5%.

For illustration, peroneal MCV (adjusted for age, height, and race) is plotted against average exposure to carbon disulfide in Figure A-1. The regression line is also plotted. There is considerable scatter among the data points, and, while the regression with exposure to carbon disulfide is significant, it explains a relatively small proportion of the variability in the data. Average exposure accounts for 5.0% of the total variation in the data, which is similar to the association with age (8.5%) and height (6.7%) and greater than that with race (1.1%).

Figure A1: Exposure-response relationship for peroneal MCV



二硫化炭素

国際化学物質安全性カード

ICSC番号:0022

二硫化炭素
CARBON DISULFIDE
Carbon disulphide
Carbon bisulfide
Carbon sulfide
CS_2
分子量:76.1

CAS登録番号:75-15-0
RTECS番号:FF6650000
ICSC番号:0022
国連番号:1131
EC番号:006-003-00-3

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	引火性が高い。多くの反応により、火災や爆発を生じることがある。火災時に刺激性もしくは有毒なフュームやガスを放出する。	**裸火禁止、火花禁止、禁煙。** **高温面との接触禁止。**	粉末消火薬剤、水噴霧、泡消火薬剤、二酸化炭素。
爆発	蒸気/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。帯電を防ぐ(例えばアースを使用)。 **充填、取り出し、取扱い時に圧縮空気を使用してはならない。** **摩擦や衝撃を与えない。**	火災時:水を噴霧して容器類を冷却する。
身体への暴露		**作業環境管理を厳密に！** **(妊娠中の)女性への暴露を避ける！**	**いずれの場合も医師に相談！**
吸入	めまい、頭痛、吐き気、息切れ、嘔吐、脱力感、被刺激性、幻覚。	換気、局所排気、または呼吸用保護具。	新鮮な空気、安静。医療機関に連絡する。
皮膚	**吸収される可能性あり！** 皮膚の乾燥、発赤。 他の症状については「吸入」参照。	保護手袋、保護衣。	多量の水で洗い流した後、汚染された衣服を脱がせ、再度洗い流す。医療機関に連絡する。
眼	発赤、痛み。	安全ゴーグル、顔面シールド、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	「吸入」参照。	作業中は飲食、喫煙をしない。	何も飲ませない。医療機関に連絡する。

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! ・すべての発火源を取り除く。 ・残留液を砂または不活性吸収剤に吸収させて安全な場所に移す。 ・**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)。 ・酸化剤、食品や飼料から離しておく。 ・涼しい場所。	・気密。 ・破損しない包装。破損しやすい包装のものは密閉式の破損しない容器に入れる。 ・食品や飼料と一緒に輸送してはならない。 ・EU分類 記号:F, T R:11-36/38-48/23-62-63 S:(1/2-)16-33-36/37-45 ・国連危険物分類(UN Haz Class):3 ・国連の副次的危険性による分類(UN Subsidiary Risks):6.1 ・国連包装等級(UN Pack Group):I

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

二硫化炭素

国際化学物質安全性カード

ICSC番号:0022

重要データ

物理的状態; 外観:
特徴的な臭気のある、無色の液体。

物理的危険性:
この物質の蒸気は空気より重く、地面あるいは床に沿って移動することがある。遠距離引火の可能性がある。流動、攪拌などにより、静電気が発生することがある。

化学的危険性:
衝撃、摩擦、または振動を加えると、爆発的に分解することがある。加熱すると、爆発することがある。高温の表面や空気に触れると自然発火し、有毒なフューム(二酸化イオウ[ICSC番号 0074])を生じることがある。酸化剤と激しく反応し、火災や爆発の危険をもたらす。ある種のプラスチック、ゴム、被覆材を侵す。

許容濃度:
TLV:1 ppm (TWA); (皮膚); A4 (人における発がん性が分類できていない物質) (ACGIH 2006)。
(訳注:詳細は ACGIH の TLVs and BEIs を参照)

MAK:5 ppm, 16 mg/m^3; 皮膚吸収(H); ピーク暴露限度カテゴリー:II(2); 妊娠中のリスクグループ:B (DFG 2006)。
(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、経皮、経口摂取。

吸入の危険性:
20℃で気化すると、空気が汚染されてきわめて急速に有害濃度に達することがある。

短期暴露の影響:
眼、皮膚、気道を刺激する。この液体を飲み込むと、肺に吸い込んで化学性肺炎を起こすことがある。中枢神経系に影響を与えることがある。意識低下を引き起こすことがある。200～500 ppmに暴露すると、死に至ることがある。

長期または反復暴露の影響:
反復または長期の皮膚への接触により、皮膚炎を引き起こすことがある。心血管系、神経系に影響を与え、冠動脈性心疾患、重度の神経行動学的症状、多発性神経炎、精神病を生じることがある。動物試験では人の生殖に毒性影響を及ぼす可能性があることが示されている。

物理的性質

・沸点:46℃
・融点:−111℃
・比重(水=1):1.26
・水への溶解度:0.2 g/100 ml(20℃)
・蒸気圧:48 kPa(25℃)
・相対蒸気密度(空気=1):2.63
・引火点:−30℃ (c.c.)
・発火温度:90℃
・爆発限界:1～50 vol%(空気中)
・log Pow (オクタノール/水分配係数):1.84

環境に関するデータ

・水生生物に対して毒性が強い。

注

・暴露の程度によっては、定期健診が必要である。

Transport Emergency Card(輸送時応急処理カード):TEC(R)−30S1131
NFPA(米国防火協会)コード:H(健康危険性)3;F(燃焼危険性)4;R(反応危険性)0;

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。

See Also:

Toxicological Abbreviations

Carbon disulfide (EHC 10, 1979)

Carbon disulfide (ICSC)

Carbon disulfide (PIM 102)

Carbon disulfide (FAO Meeting Report PL/1965/10/2)

Carbon disulfide (FAO/PL:1967/M/11/1)