IPCS

UNEP/ILO/WHO

国際化学物質簡潔評価文書

Concise International Chemical Assessment Document

No.47 Arsine　(2002)

アルシン

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

2004

目　次

序 言 ---- 4
1. 要 約 ---- 4
2. 物理的･化学的性質 ---- 7
3. 分析方法 ---- 8
4. ヒトおよび環境の暴露源 ---- 9
5. 環境中の移動・分布・変換 ---- 10
6. 環境中濃度およびヒトの暴露量 ---- 10
6.1 環境中濃度 ---- 10
6.2 ヒトの暴露量 ---- 10
7. 実験動物およびヒトでの体内動態･代謝の比較 ---- 13
7.1 動 物 ---- 13
7.2 ヒ ト ---- 14
7.3 生体内モニタリング ---- 16
8. 実験哺乳類および *in vitro*(試験管内)試験系への影響 ---- 17
8.1 単回暴露 ---- 17
8.2 反復暴露 ---- 18
8.3 発がん性 ---- 21
8.4 皮膚および眼への刺激作用および感作 ---- 22
8.5 生殖毒性 ---- 22
8.6 遺伝毒性 ---- 22
8.7 毒性のメカニズム／作用様式 ---- 22
9. ヒトへの影響 ---- 24
9.1 急性毒性 ---- 25
9.1.1 直接影響 ---- 25
9.1.2 後発影響 ---- 26
9.2 長期暴露 ---- 27
9.3 臓器への影響 ---- 27
9.3.1 血液および造血組織 ---- 27

9.3.2 腎 臓 ---- 28
9.3.3 肝 臓 ---- 29
9.3.4 神経系 ---- 30
9.3.5 呼吸および循環系 ---- 30
9.4 生殖毒性 ---- 31
9.5 発がん性 ---- 31
10. 影響評価 ---- 31
10.1 健康への影響の評価 ---- 31
10.1.1 ハザードの特定および用量反応評価 ---- 32
10.1.2 アルシンの指針値設定基準 ---- 34
10.1.3 リスクの総合判定例 ---- 34
10.1.4 ハザードの特定における不確定要素 ---- 34
11. 国際機関によるこれまでの評価 ---- 35

REFERENCES ---- 36

APPENDIX 1 — SOURCE DOCUMENTS ---- 47
APPENDIX 2 — CICAD PEER REVIEW ---- 48
APPENDIX 3 — CICAD FINAL REVIEW BOARD ---- 50

国際化学物質安全性カード
アルシン(ICSC0222) ---- 54

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

No.47 Arsine
(アルシン)

序言

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

1. 要 約

本 CICAD のアルシン(ヒ化水素)に関するヒトの健康面への見解の第一草稿は、Nofer Institute of Occupational Medicine, Lodz, Poland の Dr. S. Czerczak により作成され、2000 年 6 月までに確認されたデータが網羅されている。米国環境保護庁(US Environmental Protection Agency)の IRIS (Integrated Risk Information System)(US EPA, 1994b)およびドイツの MAK(Greim, 2001)が追加の原資料として使用された。これらの原資料およびそのピアレビューを Appndix 1 に、本 CICAD のピアレビューを Appendix 2 に示す。本 CICAD は 2002 年 9 月 16～19 日に、イギリスのモンクスウッド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 が別のピアレビュー過程で作成したアルシンの国際化学物質安全性カード(ICSC 0222) (IPCS, 2001b)も本 CICAD に転載する。

本 CICAD で提供する情報はアルシンの短期暴露による影響に焦点を当てる。アルシンは生体内で酸化され、他のヒ素種になる。ヒ素およびヒ素化合物への暴露による影響(とくにがんおよび遺伝毒性への影響)は最近 IPCS(2001a)によりレビューされている。ヒ素およびヒ素化合物はヒトに対して発がん性を示し、実験系およびヒトにおいて遺伝毒性を引き起こす。

アルシン(CAS 番号: 7784-42-1)は無色、刺激性のない気体で、わずかにニンニク臭があ

る。ヒ素存在下発生期の水素の放出、あるいは金属ヒ化物と水の反応により発生する。強還元剤で、光や湿気に曝されるとヒ素を蒸着し、As(III), As(IV)など他の酸化ヒ素状態に変換されやすい。蒸気は空気より重く、地面や床近くに集積し、炎や火花による遠距離引火の可能性がある。

作業場の空気中のアルシンを測定するには、ヒ素化合物エーロゾルを除去するためセルロースフィルターを装着した活性炭のチューブに空気試料を捕集する。硝酸で脱着した後、黒鉛炉原子吸光分光法で測定、マトリックス修飾剤としてニッケルを用いる。本方法での変動範囲は、空気サンプル 10L 中 1～200 $\mu g/m^3$ であった。1 $\mu g/m^3$ の感度で連続的に記録する測定器は市販されていて入手可能である。

微生物による生体内変換により、亜ヒ酸塩やヒ酸塩の様な非揮発性のヒ素化合物から生成される可能性がある。

主な人為的発生源は、不純物としてヒ素を含む還元性金属と酸の反応による生成である。主として亜鉛、銅、カドミウムなど非鉄金属の精錬中の副生成物として発生する。有害廃棄物堆積所などといった環境中で生成されることが予想される。

ヒ化ガリウムのエピタキシャル成長やシリコンベース電子装置の潤滑剤ドーピングのため半導体工業や発光ダイオード製造で広範囲に使用されている。

環境中で、他のヒ素化合物に変換される。

環境中の濃度についての報告はない。また、職業上の暴露濃度に関する報告は少ない。

ヒトや動物では肺や気道の粘膜表面から吸収される。暴露後、血液中のアルシン濃度は速やかに上昇するが、肝臓、腎臓や他の臓器への分布は非常に遅い。

ヒトや動物において 3 価のヒ素(As(III))および 5 価のヒ素(As(V))に代謝される。3 価のヒ素はメチル化されてモノメチルアルソン酸およびジメチルアルシン酸になる。代謝物は

主に尿を経由して排泄される。

ヒトをはじめとする様々な種における急性毒性は強い。アルシン中毒の標的器官は、造血系、とくに赤血球である。溶血を引き起こし、ヘモグロビン尿、続いて腎障害をもたらす。ヒトの致命的な中毒は多数報告されており、現在も継続して発生している。マウスの LD_{50} は 10 分間では 250 mg/m^3 である。マウスが 16 mg/m^3 を 6 時間吸入すると脾重量の増加、30 mg/m^3、1 時間ではヘマトクリット値の低下が起こる。脾臓の組織病理学的変化はヘモジデリン沈着や髄外造血活性などであった。

皮膚、眼、感受性に対する刺激原としての影響についての研究や関連データはない。

繰り返し暴露すると、ラットとマウスでは 1.6 mg/m^3 以上で、Syrian Golden ハムスターでは 8.1 mg/m^3 以上で、持続性の脾腫や骨髄赤血球前駆体の僅かな抑制がみられた。メトヘモグロビン血症がマウスの 8.1 mg/m^3 において観察された。ラット、マウス、Syrian Golden ハムスターの血液への最低影響量(LOAEL)は 1.6 mg/m^3 であった。無毒性量(NOAEL)は 0.08 mg/m^3 と設定されたが、有害作用とは考えられない平均赤血球容積(MCV)の可逆的、代償性の変化が、試験したうちの最低暴露量においてもマウスで観察されていた。

唯一の公表された試験によると、マウス、ラットで脾腫を引き起こす暴露濃度では発生毒性を引き起こしていなかった。

ヒトの血漿中のヘモグロビン、鉄、カリウム濃度を上昇させ、溶血、続いて貧血、腎障害を引き起こす。これらの影響を引き起こす暴露濃度についての確かな情報は入手できない。心筋や肺の機能不全もアルシン中毒での死因であるとの報告がある。重篤な肝障害はまれである。

貧血の程度は様々であり、ハインズ-エーリッヒ(Heinz-Ehrlich)小体や白血球増加を伴う。尿中にはヘモグロビン、ヘモジデリン、赤血球、たんぱく質、円柱が見いだされた。

低濃度での長期暴露影響の特性は十分に示されていない。ヒトや実験動物における発がん性や突然変異についてのデータはない。代謝により生成された他のヒ素化合物への暴露は、ヒトの肺、膀胱、腎臓、皮膚にがんを誘発する。

NOAEL の 0.08 mg/m^3 から、不確定係数の 300 を用い、暴露パターンに合わせて調整すると、指針値の 0.05 μg/m^3 が得られる。

2. 物理的・化学的性質

アルシン(CAS 番号：7784-42-1)(AsH_3)はニンニク臭をもつ、無色で非常に燃えやすい気体である(臭気閾値は 1.5 mg/m^3 ; Stokinger, 1981)。この気体は空気より重く、地面や床近くに集積し、炎や火花により遠距離引火の可能性がある。空気中の爆発限界は 4.5～78%である。アルシン(arsine)の最も一般的な別名はヒ化水素(arsenic hydride、arsenic trihydride、hydrogen arsenide、arsenous hydride)である。分子量は 77.95、沸点は－62℃、20℃における蒸気圧は 1043 kPa である。ベンゼン、クロロホルムに可溶、アルコールやアルカリに僅かに溶ける。水への溶解度は 200 ml/L である。そのほかの物理的・化学的特性については本 CICAD 中に転載した国際化学物質安全性カード(ICSC 0222)に示されている。

空気中のアルシン(20℃、101.3 kPa)の換算係数[1]は以下の通りである：

1 mg/m^3 = 0.309 ppm

1 ppm = 3.24 mg/m^3

---

[1] 測定値を SI 単位で示すという WHO の方針に沿って、CICAD シリーズでは空気中で気体である全ての化学物質濃度について SI 単位系で表示する。原著や資料文書が濃度を SI 単位系で表示している場合は、それらをそのまま引用する。濃度が体積百万分率など体積単位で表示されている場合は、温度 20℃、圧力 101.3kPa と仮定して表示された換算係数を用いて換算する。換算結果の有効数字は 2 桁までとする。

3. 分析方法

大気や作業場での空気(すなわち、労働者の呼吸領域)のアルシンの測定に対して、多くの方法が開発されてきた。もっとも幅広く用いられているのは、比色法、分光光度測定法(Mazur et al., 1983)、黒鉛炉原子吸光分光法(Denyszyn et al., 1978; NIOSH, 1985, 1994)やX線蛍光分光法(Keech & West, 1980)などである。

Mazurら(1983)の方法の基礎は、アルシンがモリブデン試薬と反応し、生成する青色の反応生成物を800 nmで分光測光法により測定することにある。空気試料は、過マンガン酸カリウムと硫酸中を細かい気泡として通過させることにより収集した。検出限界は0.05 mg/m^{3}であった。しかし、本法ではアルシンに特異的な分析結果は得られない。

黒鉛炉原子吸光分光法において、Matsumura(1988)は試料の収集に合成樹脂系活性炭を使用し、Denyszynら(1978)とNIOSH(1985, 1994)は活性炭を使用した。三者とも硝酸中でアルシンを脱着し、マトリックス修飾剤としてニッケルを用いた。NIOSH(1985, 1994)はさらにセルロースフィルターを用い、ヒ素化合物エーロゾルが吸着剤に入らないようにした。検出限界はMatsumura(1988)の方法で1 μg/m^3、Denyszynら(1978)の方法で15 Lの空気試料で2 μg/m^3、NIOSH(1985, 1994)の方法では10 Lの空気試料で1～200 μg/m^{3}であった。

作業場での空気中のアルシン含有量はX線蛍光分光法により測定できる。アルシンガスは硝酸銀を染み込ませたろ紙に集め、X線蛍光分析に適用した。60 Lの空気試料における本方法の検出限界は4 μg/m^{3}であった(Keech & West, 1980)。

1 μg/m^{3}の感度で連続的に記録する測定器は市販されていて入手可能である(G. Franz, 私信、2002)。

尿、血液、毛髪、爪中のヒ素濃度はヒ素暴露の生物学的モニタリングに用いられている。しかし、これらの測定方法はアルシン暴露に特異的ではなく、得られた値が他のヒ素種へ

の暴露を混同した結果となっているかもしれない。これらの詳細はヒ素の環境保健クライテリア(EHC)に記述されている(IPCS, 2001a)。

4. ヒトおよび環境の暴露源

アルシンはある種の菌類やバクテリアにより他のヒ素化合物から生成される(Cheng & Focht, 1979;Tamaki & Frankenberger, 1992)。1979 年、Cheng と Focht は、ヒ素化合物(ヒ酸塩、亜ヒ酸塩、モノメチルアルソン酸、ジメチルアルシン酸)を 3 種類の土壌に加え、アルシンの生成量を調べた。*Psedomonas*、*Alcaligenes* は嫌気的条件下、ヒ酸塩と亜ヒ酸塩を還元しアルシンを生成した。嫌気性の下水汚泥から分離された多くの微生物もアルシンを生成する(Michalke et al., 2000)。しかし、沈泥によるジメチルアルシン酸とモノメチルアルソン酸からのアルシンの遊離は、ヒ素化合物に関する主要な分解経路である無機質化(70 日で 3～87%)と比較すると非常にわずか(0.4%以下)であった(Goa & Burau, 1997)。

アルシンの人為的発生源は、とくに化学工業や、亜鉛、銅、カドミウムなど非鉄金属冶金業などによる意図しない生成をはじめとして、アルシンそのものの製造あるいは半導体製造中のドーピング剤としての使用(Wald & Becker, 1986; Badman & Jaffe, 1996; Aposhian, 1997; Winski et al., 1997)、鉛合金を用いた蓄電池製造においてなどである Wald & Becker, 1986)。ヒ素が不純物として非常に少量存在しても、危険量のアルシンを生成することがあるので、アルシン中毒は予測できない場合が多い(Johnson, 1953)。アルシンは鉛蓄電池使用によっても生成する(Marr & Smaga, 1987)。アルシンは有害廃棄物堆積所などといった環境中で生成することが予想される。

Richardson(1990)は、アルシンの暴露と乳幼児突然死症候群の関係を調べ、ポリ塩化ビニールを張った乳幼児用ベッドのマットレスからアルシンを検出した。検討した全てのマットレスから *Scopulariopsis brevicaulis* 菌が培養できた。これらのアルシン耐性微生物によって、防腐剤としてポリ塩化ビニールに使用されている 10,10'-オキシビスフェノキシアルシン(10,10'-oxybisphenoxyarsine)がアルシンに変換されていることが考えられる(Richardson, 1990)。

アルシンは、工業用には水や塩酸とヒ化アルミニウムとの反応や酸性溶液中のヒ素化合物の電気化学的分解で生成する。米国、ベルギー、イタリア、ドイツにおいて製造されている(IARC, 1980)。

アルシンはヒ化ガリウムのエピタキシャル成長やシリコンベース電子装置の潤滑剤ドーピングのために半導体工業で広範囲に使用されている(Zukauskas & Gavriusinas, 2002)。有機合成(Lewis,1993)や、発光ダイオード製造の試薬として、またある種のガラス染料製造にも使用されている(HSDB, 1999)。化学兵器として研究されたが、使われた記録はない(Lewis, 1993; Suchard & Wu, 2001)。

5. 環境中の移動・分布・変換

アルシンの環境中の媒体間の移動や分布に関して有用なデータはない。アルシンは光への暴露、あるいは空気中の湿気との接触により分解し、黒く輝くヒ素が沈殿する(Windholz, 1983)。水中においては、速やかに加水分解されて他のヒ素化合物になる(HSDB, 1999)。

6. 環境中濃度およびヒトの暴露量

6.1 環境中濃度

環境中のアルシンそのものの存在に関する有用なデータはない。環境中濃度は IPCS の環境保健クライテリア(EHC)に記載されている(2001a)。

6.2 ヒトの暴露量

作業中を除きアルシンの暴露に関する定量的なデータはなく、職業上の暴露に関する情報ですら非常に限定されている。Table 1 は急性アルシン中毒を引き起こすのに通常十分

な量の暴露が発生したいくつかの作業状況や場所を示す。暴露濃度に関する情報が入手可能な調査について以下に簡単に記す。

アルシンは、亜鉛、鉛、銅、カドミウム、アンチモン、金、銀、スズなどの多くの鉱石が混入物としてヒ素を含んでいることから、主にそれらの冶金産業で故意にではなく生成される。これらのヒ素を含む鉱石や金属に酸が接触すると、アルシンが生成する(Stokinger, 1981; Suess et al., 1985)。電気分解による精錬、亜鉛メッキ、はんだ合金、エッチング、鉛製品、金属溶融や抽出をはじめとする多くの過程において、労働者は中毒濃度のアルシンに暴露される。

光電子工学的、マイクロ波や集積回路製品製造にヒ化ガリウムを使用する電子産業の労働者はアルシンに暴露する可能性がある(Sheehy & Jones, 1993)。アルシンは塩酸の存在下、ヒ化ガリウムから生成することも証明されている(Scott et al., 1989)。ヒ素およびアルシン濃度の評価は NIOSH Method 6001(NIOSH, 1985, 1994)により 3 つの電子産業施設で実施された。ヒ素(すなわちアルシン)分析のために集められた個人の試料は微粒子およびガス状のヒ素種への暴露が存在することを示しているが、アルシンや他のヒ素種の定量については報告されていない(Sheehy & Jones, 1993)。

真ちゅう製品のブロンズ処理工場において、ブロンズタンク中のアルシンの濃度は 2.6 mg/m^3 で、ふたを開け、作業を始めた時のタンクの注ぎ口の濃度と一致していたが、作業中に 0.28 mg/m^3 に下がった。ブロンズ処理労働者の呼吸領域での濃度は 0.08 mg/m^3 であった(Clay, 1977)。

鉛蓄電池製造プラントの作業室の呼吸領域におけるアルシン濃度は無検出～49 μ g/m^3(8 時間加重平均値)であることがわかった。アルシン暴露の最大値は鉛-ヒ素合金と蓄電池の酸との接触による電気化成中に記録された(Landrigan et al., 1982)。

Jones と Gamble(1984)は鉛蓄電池工場関連の 5 プラント中のアルシン濃度を報告している。アルシンは充電作業区域や成形作業区域で検出され、区域試料中の濃度は無検出～0.18mg/m^3 であった(平均 43 μ g/m^3)。

Table 1: Workplace conditions that may lead to arsine exposure.[a]

Workplace	Particular conditions	References
Slag-washing plant	Process of washing arsenic-contaminated slag during copper–aluminium alloy production. From this slag, arsine can be generated by: - hydrolysis of aluminium arsenide; - the production of nascent hydrogen by finely separated aluminium in an alkaline medium; or - an electrolytic action between the revolving iron drum and the aluminium.	Kipling & Fothergill, 1964
Chemical manufacturing company	An antifreeze concentrate containing water, caustic, and sodium arsenate was loaded into an aluminium tank. A worker periodically placed his head into the dome opening to check the fill level. Arsine was evolved in a reaction between antifreeze concentrate and the aluminium tank.	Konzen & Dodson, 1966
Trucking company	An aluminium tank trailer was cleaned with a phosphoric acid solution. The tank had been used previously for storage of sodium arsenite solution. Most probably, arsenic was deposited on the aluminium and was converted to arsine when acid was added.	Elkins & Fahy, 1967
Handling and transporting cylinders containing arsenic compounds	A solution containing sodium hydroxide and arsenic trioxide was removed from an aluminium tank by workers who entered the tank and flushed out the residue with water for about 30 min. Most probably, arsine was evolved in the reaction of the aluminium wall of the tank with sodium hydroxide and arsenic trioxide.	Muehrcke & Pirani, 1968
Chemical plant, in which a herbicide was synthesized by reacting methyl chloride with sodium arsenite	An aluminium ladder was placed into a tank with a moist mixture containing sodium arsenite. The three ingredients necessary for the evolution of arsine gas were present in the tank: arsenic, water and/or acid, and aluminium. The workers saw "bubbling" at the foot of the ladder.	De Palma, 1969
Copper smelting and refinery	A galvanized bucket was accidentally used instead of a plastic one to transfer sulfuric acid containing both arsenic and antimony impurities. It was estimated that the interior of the galvanized pail could produce 2300 mg of arsenic (in the form of arsine) as a result of reaction with sulfuric acid solution.	Pinto, 1976
"Bronzing" process	During the technological process of bronze plating, the alloy containing zinc was by mistake placed in the bronzing solution, instead of brass. The solution was composed of arsenic and ferric chlorides in concentrated hydrochloric acid. This reaction led to arsine formation.	Clay et al., 1977
Chemical company — cleaning a clogged drain	Arsine was formed by the action of a drain cleaner containing sodium hydroxide, sodium nitrate, and aluminium chips on an arsenic residue. It is not clear whether the arsenic came mainly from the liquid in the storage tank (1% solution arsenical herbicide) or from arsenic residue in the drain, which had collected arsenic trioxide.	Parish et al., 1979
Transistor industry	The valve on one of the cylinders containing arsine was half opened and leaking during its delivery to a semiconductor division and the process of unloading the cylinders.	Kleinfeld, 1980
Zinc metallurgical plants	Arsine was generated in a zinc refining furnace and during furnace repair.	Braszczynska et al., 1983
Blackening operations on zinc/aluminium alloy parts	Arsine was formed when zinc/aluminium alloy parts ware treated with acid solutions.	Marchiori et al., 1989
Transmission repair shop	Aluminium transmission casings of trucks used for arsenical herbicide applications were cleaned in a hot acidic detergent bath. Arsenic-containing pesticides were deposited on the casings after spraying. The acidic detergent caused rapid evolution of arsine gas.	Risk & Fuortes, 1991
Ferrous metal foundry	An immediate increase of arsine concentration was recorded when hot dross, which contained arsenical impurity, was coated with water.	Mora et al., 1992
Burnishing of metals	Small zinc–tin alloy components were treated with solutions containing hydrochloric acid and arsenous anhydride. Arsenic compounds were reduced to arsine in the presence of nascent hydrogen in an acid environment.	Romeo et al., 1997

[a] Quantitative data are not available for the incidents described; rather, they are illustrative of situations where arsine exposures have been so high that acute intoxications have been produced.

Mora ら(1992)の製鉄所のアルシン濃度に関する報告によると、作業環境中のアルシン濃度をドレーゲル検知管を用いて連続測定したところ、乾燥大気中のアルシン濃度は 0.2～0.8 mg/m^3 で、鉱滓に水を注ぐと瞬間的に 200 mg/m^3 に上昇し、労働者の呼吸領域における最高濃度は 1～1.5 時間平均で 0.081 mg/m^3 であった。

亜鉛精錬過程で二次的に生産されるカドミウム回収のため浸出作業に従事した何人かの労働者でアルシン中毒が疑われた。周囲の空気中のアルシンは種々の試験によると陽性であった。アルシン中毒が疑われる労働者の尿中アルシン濃度は 0.6、0.7、1.0、1.0、1.0、2.0 mg/L であった。他のシフトでの労働者の尿中アルシン濃度は通常 0.05～0.2 mg/L で

あった(この試験でみられた健康への影響は 9.2 節参照)(Johnson, 1953)。

Uldall ら(1970)による硫酸亜鉛溶液でタンクを洗浄する必要のある冶金工業に従事する労働者 3 人の急性中毒についての報告がある。アルシンはおそらくタンクを開け亜鉛を添加した時放出されたと考えられた。中毒労働者のヒ素濃度は爪で 1.6～8.2 mg/kg、毛髪で 2～8 mg/kg であった。同じ工場で、ある非暴露者の毛髪中のヒ素濃度は 1 mg/kg であった。これらの濃度は急性被毒後に測定されたのだが、アルシン中毒は以前にも同じ設備で観察されており、アルシンへの暴露は単回短時間のできごとに限られてはいないようである。

7. 実験動物とヒトの体内動態ならびに代謝の比較

実験動物およびヒトでのアルシンの動態ならびに代謝については、定量に関する数少ない情報しか公開されていない。ヒトでの総ヒ素に関する旧来の研究において、組織や尿が主として分析されていることに注意すべきであろう。

7.1 動物

かなり以前のものであるが注意深く管理された試験によると、マウスにアルシンを 0.40 分～24 時間、25～2500 mg/m^3 で吸入させたところ、平均 64%が吸収された(Levvy, 1947)。

Blair ら(1990b)は 1 日 6 時間で 90 日間、0.08、1.6、8.1 mg/m^3 のアルシンをラットの雌雄に暴露した後、肝臓中のヒ素含量を測定した。肝臓中のヒ素濃度は空気中のアルシン濃度とともに上昇し、雄より雌の方が高かった。8.1 mg/m^3 で 90 日暴露後 3～4 日での肝臓中のヒ素濃度は 6～8 μg/g であった(対照ではおよそ 1.5 μg/g)。

アルシンをウサギに暴露すると、高濃度のヒ素が肝臓、肺、腎臓でみられた。940 mg/m^3 を 5 分間暴露後のヒ素濃度は肝臓で 4.6 mg/kg(湿潤重量)、肺で 3.6 mg/kg、腎臓で 1.2 mg/kg であった。960 mg/m^3、20 分間暴露では、ヒ素濃度換算値は肝臓で 22 mg/kg、肺

で 9.9 mg/kg、腎臓で 8.9 mg/kg であった(Levvy, 1947)。

アルシンは代謝後、おもに尿から排出される。アルシンに暴露したマウスにおけるヒ素の排出について、亜ヒ酸ナトリウム暴露の排泄結果と比較した。静脈内投与された亜ヒ酸からのヒ素は単指数関数的に排泄され、残存量は 24 時間後には投与量の 10%にみたないことがわかった。これに対して、アルシンを 20 分間、180 mg/m^3 吸入暴露した場合、ヒ素はより遅く排泄され、24 時間後でも約 45%が残存した(Levvy, 1947)。

ラットにアルシン 4～80 mg/m^3 を 1 時間暴露させた場合の主な代謝産物は、3 価のヒ素、５価のヒ素、モノメチルアルソン酸、ジメチルアルシン酸であった。重要なことはアルセノベタインが検出されなかったことである(7.2 節参照)。60 mg/m^3 を超えると尿中排泄が比例して増加し、アルシン/ヒ素結合が飽和していることを示している(Buchet et al., 1998)。

7.2　ヒト

アルシンは気道を経て血液中に速やかに吸収される。ヒトにおける定量情報は入手不可能である(Thienes & Haley, 1972; Venugopal & Luckey, 1978)。

アルシン中毒は最初の数日中は血液中にヒ素が検出される。致命的なアルシン中毒では、多量のヒ素が肝臓、腎臓、脾臓に、また職業被爆労働者では少量のヒ素が毛髪に見いだされる(Lazariew,　1956)。

アルシン中毒になった石油産業での労働者の組織、血液、尿でヒ素が検出された。致命的な中毒の場合、ヒ素の濃度は肺で 400 μg/L(おそらく μg/kg を意味する)、尿で 260 μg/L、血液で 434 μg/L であった。胃内容物にヒ素は検出されなかった。暴露量と暴露時間に関しては述べられていない(Teitelbaum & Kier, 1969)。

亜鉛プラントでの労働者のアルシン中毒の致命的なケースの場合、ヒ素は肝臓で 11.8 mg/g、脾臓で 7.9 mg/g、腎臓で 3.2 mg/g、脳で 0.6 mg/g、尿で 0.6 mg/g、血液で痕跡量

が検出された(Fowler & Weissberg, 1974)。

致命的なアルシン中毒の場合、肝臓でのヒ素濃度が 15 mg/kg であり、腎臓や脾臓では 1 mg/kg 以上であった(Macaulay & Stanley,1956)。

吸入したアルシンは体液中に速やかに溶解された後、酸化され 3 価のヒ素となる(Pershagen et al., 1982)。ヒ素暴露から 1～2 日後、ヒト尿中に 5 価のヒ素がみられることで示されるように、3 価のヒ素の一部はさらに酸化され 5 価のヒ素となる。(Romeo et al., 1997)。3 価のヒ素はメチル化されモノメチルアルソン酸、ジメチルアルシン酸となる。

種々の形態のヒ素は主に尿を経由して排泄される(24 時間で約 60%)(Apostoli et al., 1997)。アルシン暴露後のヒト体内のヒ素除去に関する情報は入手できない。職業性急性アルシン中毒の後、尿中排泄量が最大になるのは暴露後最初の 5 日間である。尿クリアランスは体重 1 kg あたり 7.8 ml/h である。他の経路(非尿中排泄)では体重 1 kg あたり 5.27 ml/h である。動物での実験の場合と同様、無機ヒ素種への暴露後、ほとんどの場合、ジメチルアルシン酸、モノメチルアルソン酸、3 価ヒ素、少量の 5 価ヒ素がヒト尿中で検出された。(Apostoli et al., 1997; Romeoet al., 1997)。また、Apostoli と共同研究者ら(1997)は急性アルシン中毒後のヒトの尿中にアルセノベタインの存在を報告しているが、この物質が食物由来であることも考えられるとしている。

アルシン入りのシリンダーの荷下ろし(おおよその暴露時間は 1～2 分)の際に中毒した運転手の場合、尿中総ヒ素レベルは暴露当日で 0.72 mg/L に達し 、4 日目までに 0.01 mg/L に減少した(Kleinfeld, 1980)。

詰まった排水管を洗浄するのに水酸化ナトリウムとアルミニウムチップを含む洗剤を用いた 2 人の労働者の急性アルシン中毒について、Parish ら(1979)の報告がある。2 人の労働者は急性造血性貧血と腎不全のため入院した。尿中のヒ素濃度を入院後 3 日以内に分析した(交換輸血及び透析後)ところ、尿中で 0.85、0.97 mg/kg、血中で 0.18、0.20 mg/kg であった。排水管の近くで作業していた他の 2 人では、尿中で 0.30 mg/kg、0.12 mg/kg、血中で 0.082 mg/kg 未満、0.96 mg/kg 未満であった。

7.3　生体内モニタリング

尿、血液、毛髪、爪中のヒ素濃度はヒ素暴露の生体内モニタリングに用いられている。しかし、これらはアルシン暴露に対して特異的ではなく、他のヒ素種による暴露もその結果に紛れ込んでいるかもしれない(Vahter, 1988; Aitio et al., 1996)。

尿中のヒ素濃度は、通常アルシンの職業上の暴露指標として用いられている。アルシンに暴露したヒトで、ヒ素の尿中排泄量と職業上の暴露濃度の間に正の相関があると報告されている(Elkins & Fahy, 1967;　Landrigan et al., 1982;　Apostoli et al., 1997)。尿中のヒ素のスペシエーションは、生体内モニタリングの結果から有意義な解釈をするための必要条件である(Aitio et al., 1996)。

鉛蓄電池製造工場の労働者の尿中ヒ素濃度とアルシン暴露濃度の間には密接な関係がみられた(N=47, γ=0.84,　P=0.001) (Landrigan et al. 1982)。この関係から、空気中のアルシン濃度が 15.6 μg/m^3 以上の場合は、尿中の総ヒ素濃度は 0.67 μmol を越えると見積もられた。

血液中のヒ素濃度はアルシン暴露の指標としては信頼できない。ヒト血液中の大部分のヒ素化合物は速やかに消失するので、血液中のヒ素濃度がアルシンの暴露を反映するのは短時間に限る(Romeo et al., 1997)。

3 価の形態のヒ素は硬タンパク質のケラチンのチオール基と結合して毛髪中に蓄積されるので、比較的短期のアルシン暴露のみを反映する尿中に対して、毛髪中のヒ素量は長期暴露のモニタリングに用いられる。しかし、大気中のヒ素への暴露指標として毛髪中のヒ素濃度の測定には限界がある。毛髪中のヒ素を、外部暴露の結果吸着されたヒ素と個人の体内での吸収や代謝によるヒ素とを識別する信頼できる方法はないからである。

作業場の空気中のヒ素やアルシンに暴露したヒトに陰毛や足指の爪におけるヒ素濃度の上昇がみられる。真ちゅう製品のブロンズ処理に従事していた労働者でアルシン中毒とな

った 2 症例が報告された(Clay et al., 1977)。その呼吸領域の空気試料採取時間 35～40 分間のアルシン濃度は 0.08　mg/m^3 であった。ヒ素濃度は毛髪で 10.8～76.1 mg/kg、陰毛で 8.6～63.1 mg/kg、指の爪で 15～188 mg/kg、足指の爪で 37.1～60.9 mg/kg であった。他の部門で真ちゅう製品のブロンズ処理に従事していた労働者にはアルシン中毒の症例はみられず、ヒ素濃度は低く、毛髪で 3.33～16.0 mg/kg、陰毛で 5.61～38.5 mg/kg、指の爪で 9.03～53.3 mg/kg、足指の爪で 1.06～5.79 mg/kg であった。仕事場でヒ素に暴露していない成人のヒ素濃度は通常毛髪で 1 mg/kg 未満、爪では 3 mg/kg 未満であった(Vahter, 1988)。

8.　実験哺乳類および *in vitro*(試験管内)試験系への影響

8.1　単回暴露

吸入した急性毒性を Table 2 に、LC_{50} と暴露時間との関係を Table 3 に示す。

動物における急性毒性は主に溶血作用に起因する。*in vitro*(8.6 節参照)でも溶血を誘発する。ラットおよびイヌの赤血球を 0.56 mmol/L のアルシンの存在下、2 時間定温放置すると約 20%の溶血が観察された(Hatlelid et al., 1995)。

Morgan(1992)は、Fisher-344 ラット、$B6C3F_1$、C57BL/6 マウス、Syrian Golden ハムスターを用いてアルシンの急性毒性について調べた。全ての種で死亡率が 100%であったのは 81 mg/m^3、6 時間暴露した場合であった。

Peterson と Bhattecharyya(1985)は、アルシン 16～84 mg/m^3、1 時間の暴露に対するマウスの造血器官の反応について調べた。24 時間におけるヘマトクリット値の減少は暴露濃度の上昇と直線性を有し、30 mg/m^3 以上で統計的に有意で、赤血球数の変化はヘマトクリット値の変化に相関していた。

$B6C3F_1$ マウスでは、1.6、8.1、16 mg/m^3、6 時間の吸入暴露では雌雄どちらとも体重

Table 2: Acute toxicity of inhaled arsine in different species.

Species	Parameter	Exposure concentration (mg/m^3)	Duration of exposure (min)
Rat	LC_{50}	390	10
Mouse	LC_{50}	250	10
Dog	LC_{50}	350	30
Rabbit	LC_{50}	650	10

Table 3: Dependence of acute inhalation LC_{50} of arsine on the duration of exposure in mice. [a]

LC_{50} (mg/m^3)	Duration of exposure (min)
2500	0.40
1000	1.18
500	2.4
250	12
100	50
25	1440

[a] From Levvy (1947).

増加に対する変化は観察されなかった。暴露に関連のある脾重量の有意な増加は全ての暴露グループでみられた。16 mg/m^3 で 6 時間暴露した雌マウスで 2 日後著しい脾臓肥大がみられた(Blair et al., 1990b)。

8.2　反復暴露

アルシンを動物へ反復暴露すると、急性アルシン中毒の場合と同様に血液がおもに影響を受け、溶血、赤血球数の減少やヘモグロビンレベルの変化などが生じる、る(Stokinger, 1981)。

米国の国立環境健康科学研究所(Hong et al., 1989; Rosenthal et al., 1989; Blair et al., 1990a,b,)における、マウス、ラット、Syrian Golden ハムスターに対する 1～90 日間にわたるアルシンの吸入暴露に関する一連の研究が、アルシンのハザード判定の根拠となって

いる(10.1.1 節参照)。

エンドポイントとして末梢血のみを調べたマウスでの研究で、0.08、1.6、8.1 mg/m^3 のアルシンを 1 日 6 時間、1 週間に 5 日間、5～90 日間暴露した(Blair et al., 1990a)ところ、軽度の貧血が最高濃度でみとめられ、網赤血球数、平均赤血球容積(MCV)や平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)が増加していた。暴露を継続しても貧血はひどくならなかったが、網赤血球数の代償性増加が顕著であった。メトヘモグロビン濃度の上昇は 8.1 mg/m^3 で観察された。この研究によると、NOAEL は 1.6 mg/m^3、LOAEL は 8.1 mg/m^3 である(Blair et al., 1990a)。

Blair ら(1990b)は、雌雄の B6C3F$_1$ マウスに 14、90 日間、Fisher-344 ラットに 14、28、90 日間、Syrian Golden ハムスターに 28 日間、1 日 6 時間、1 週間に 5 日間アルシンを暴露した。アルシン濃度は短期では 1.6、8.1、16 mg/m^3、90 日間では 0.08、1.6、8.1 mg/m^3 を用いた。

全ての種を含む 29(雄)および 31(雌)の臓器を組織病理学的に調べたところ、骨髄、肝臓、脾臓のみに影響がみられた。体重増加の減少は、1.6 mg/m^3 を 28 日間暴露した雄ラットにおいてのみ観察された。肝重量の一貫性のない増加が 8.1 mg/m^3 以上で観察された。

ラットにおいて、用量依存性の相対的脾重量の有意な増加が、1.6 mg/m^3 以上で記録され、1.6mg/m^3、90 日間暴露では、雌で 35%、雄で 20%の増加がみられた。ヘモジデリン沈着、脾造血の増加、髄質過形成が 16 mg/m^3 で観察された。

ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数の減少など貧血は、暴露した雌すべてで観察され、0.08～8.1 mg/m^3 ではヘモグロビンが 4～18%減少していた。しかし、低濃度暴露で、暴露後回復期間 3 日あるいは 4 日の他の 2 グループでは観察されなかった。貧血は 1.6 mg/m^3 以上での雄 でも観察され、ヘモグロビンが 7～16%減少していた。平均赤血球容積(MCV)や平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)、赤血球中のアミノレブリン酸脱水酵素活性は、1.6 mg/m^3 以上暴露したラットで上昇し、血液中の網赤血球の割合が代償増加していることを示している(Blair et al., 1990b)。

Blair ら(1990b)は、最低濃度(0.08 mg/m^3)で重大な貧血がみとめられると結論づけた。この結論は、アルシンを 80～81 日間暴露された雌で、ヘモグロビン、赤血球細胞数、ヘマトクリットが 4～5%(P＜0.05)が減少している(雄ではみとめられなかった)ことに基づくものである。しかし、雌ラットに 90 日間暴露した 3 日後、ヘマトクリットへの影響は観察されなかった。同様に、90 日間暴露した 4 日後に分析したほかのグループでも影響は観察されなかった。したがって、0.08 mg/m^3 はラットにおいて LOAEL ではなく NOAEL とみなされる。LOAEL は 1.6 mg/m^3 である。

マウスにおいて、用量依存性の相対的脾重量の有意な増加が 1.6 mg/m^3 以上暴露した雄で記録され、1.6 mg/m^3 では 20～30%であった。雌においても同様のことが 14 日後に観察され、90 日後、脾重量の増加は、暴露後回復期間 3 日および 4 日のグループにおいて調べたうちの最高濃度の 8.1 mg/m^3 でのみ有意であった。充填赤血球量の一貫した減少は 8.1 mg/m^3 以上で観察された。アミノレブリン酸脱水酵素活性の上昇は 1.6 mg/m^3 で最初に見られ、8.1 mg/m^3 以上で一貫して見られた。肝臓小管内の胆汁鬱滞が、8.1 mg/m^3 で 90 日間(90 日間では最高濃度)暴露したマウスで観察された。

同様の暴露パターン(1.6、8.1、16 mg/m^3 で 14 日間吸入、あるいは 0.08、1.6、8.1 mg/m^3 で 12 週間吸入、1 日 6 時間、1 週間に 5 日間)(Hong et al., 1989)を用いた、同系の雌マウスに関する機序解明試験において、貧血が 2 週間あるいは 12 週間で最高濃度の 8.1 mg/m^3 で同様に観察されたが、この影響は 2 週間で静まった。平均赤血球容積(MCV)の 2%(P＜0.05)増加も 0.08 mg/m^3 で 12 週間暴露後観察された。Blair ら(1990b)と対照的に、脾臓の絶対重量(24%)および相対重量(25%)の増加が最も低濃度の 0.08 mg/m^3 で 12 週間暴露後回復期間 4 日の群で観察され(P＜0.05)たが、回復期間を 17 日延長した群では正常に戻っていた。注目すべきは、脾重量が異なる対照群で著しく相違し、12 週間暴露後回復期間 4 日の対照群では低かったことである(回復期間を 17 日延長した群では正常レベルまで戻った)。

この試験の機序解明に関係するのは、骨髄細胞密度、顆粒球マクロファージコロニー形成細胞(CFU-GM)、赤芽球コロニー形成細胞(CFU-E)(Hong et al., 1989)や種々のリンパ球

集団の相対的存在量(Rosenthal et al., 1989)についてである。骨髄細胞密度の変化は観察されなかった。CFU-GM は 14 日間暴露で最も低濃度である 1.6 mg/m^3 以上で 14 日間暴露後、用量依存的減少が 8%以上みられたが、12 週間の長期暴露ではみられなかった。CFU-E は 1.6 mg/m^3 以上で暴露すると同様に用量依存的に 11%以上と大きく減少したが、12 週間暴露を継続しても完全になくなることはなかった。

脾臓中のリンパ球の総数に影響はなかったが、全ての暴露グループでの総細胞中のリンパ球の割合は減少した(対照群では 83.4%、16 mg/m^3 のグループでは 45.6%に)。脾臓中の T 細胞の割合は全てのアルシン暴露グループにおいて同じように減少したが、B 細胞は高濃度、14 日間暴露グループのみで減少した(Rosenthal et al., 1989)。

平均赤血球容積(MCV)の代償性、可逆的な 2%の増加(Hong et al., 1989)は悪影響と考えられず、Hong ら(1989)の研究で観察された 0.08 mg/m^3 で脾重量への影響が、20 倍の高濃度でも同様の影響がみられないという Blair ら(1990b)の調査結果と著しく相違を示していたので、マウスにおいては 0.08 mg/m^3 は LOAEL ではなく NOAEL であり、LOAEL は 1.6 mg/m^3 であると結論された。

Syrian Golden ハムスターにおいて、相対的脾重量の用量依存性増加が 8.1 mg/m^3 以上に暴露した雌雄で記録され、試験したうちの最低暴露濃度(1.6 mg/m^3)から充填赤血球量は用量依存性減少を、赤血球中のアミノレブリン酸脱水酵素活性は用量依存性の上昇を示した。8.1 mg/m^3 以上では脾臓は腫脹し、黒ずんできた。これらから Syrian Golden ハムスターの LOAEL を 1.6 mg/m^3 と推定した。この値は調べたうちの最低濃度なので、NOAEL は確認できなかった(Blair et al., 1990b)。

高濃度のアルシン(Nau, 1948; Lazariew, 1956)を用いた以前の研究で、溶血性の貧血における用量反応関係がイヌとモルモットで報告されている。

8.3　発がん性

実験動物によるアルシンの発がん性に関するデータは確認されていない。要約として唯

一公表された研究によると、26 月齢の C57B1/6J マウスにヒ酸ナトリウムを飲料水に加えて(500 μg/L)投与すると腸管、肺、肝臓で腫瘍発生が増加し、その他の臓器でも腫瘍発生が少し増加した。ラットにジメチルアルシン酸を飲料水に加えて投与すると、膀胱腫瘍の発生の用量依存性増加が誘発された(IPCS, 2001a)。

8.4　皮膚および眼への刺激作用および感作

アルシンの皮膚および眼への刺激作用、皮膚および気道における感作に対する有用な動物のデータはない。

8.5　生殖毒性

Swiss(CD-1)マウスと Fischer-344 ラットに妊娠 6 日から 15 日まで 0.08、1.6、8.1 mg/m^3 のアルシンを吸入させた。ラットにおいて脾腫(8.1 mg/m^3 グループ)と充填赤血球量の減少が雌親でみられた。発生毒性は見られなかった。マウスにおいては、8.1　mg/m^3 を吸入した雌親は重大な脾腫を発症したが、生存胚の数、胎児の平均体重、同腹中の再吸収や奇形の割合は対照での所見と違いはなかった(Morrissey et al., 1990)。

8.6　遺伝毒性

アルシンそのものでの遺伝毒性に関連した有用な研究はない。無機ヒ素は突然変異を引き起こさないが、染色体の構造と数、核内倍加、姉妹染色分体の変化など *in vitro* で染色体異常を引き起こし、メチル化と DNA の修復に影響を及ぼす。限られた研究によるが、亜ヒ酸塩が *in vivo* で染色体異常を誘発するという(IPCS, 2001a)。

8.7　毒性のメカニズム／作用様式

ヒトおよび動物におけるアルシンの毒性のメカニズムおよび作用様式は詳しく調べられていない。何人かが酸化的ストレスを仮定しているが(Pernis & Magistretti, 1960; Blair et al., 1990a; Hatlelid et al., 1995, 1996; Harlelid & Carter, 1997)、他はスルフヒドリル

基の反応によるメカニズムを示唆している(Levinsky et al.,1970; Winski et al., 1997)。

Hatlelid と Carter(1997)は、アルシンの溶血活性は以下の式に従って、過酸化水素およびアルシンとヘモグロビンの付加物生成による酸化的ストレスとかかわり合いを持つと仮定した。

$$H_2As\text{-}H + HbO_2 \rightarrow H_2As^* + Hb\text{-}O_2\text{-}H$$

次にこれらの生成物は、メトヘモグロビンと過酸化アルシンを生成するか、過酸化水素と H_2As-Hb あるいは H_2As-haem といったヒ素付加物を生成するかのどちらかの反応をする可能性がある。

$$H_2As^* + Hb\text{-}O_2\text{-}H \rightarrow \text{ヒ素付加物} + H_2O_2$$

この様な付加物はおそらくヘモグロビン分子を障害し、たんぱく質の急速な変性および沈殿を引き起こす可能性がある(Hatlelid & Carter, 1997)。

たんぱく質の変性、沈殿した分子の凝集とこれらの赤血球細胞(Heinz bodies)の内部表面への結合は膜たんぱく質の再分布と膜硬直性の亢進を引き起こす。ヘム鉄の酸化はヘミンの生成を惹起し、膜たんぱく質中のスルフヒドリル基の酸化、膜骨格たんぱく質の解離、膜イオン勾配の混乱を起こす(Hatlelid et al., 1996)。最終的に、Heinz 体およびヘミンは赤血球細胞膜のもろさを増進し、細胞の破砕傾向を増加させる(Weed & Reed, 1966)。このように、ヘモグロビンの分解が溶血を引き起こすことがある。

いくつかの研究でグルタチオンのスルフヒドリル基がヘモグロビンの酸化を阻止することが示されているように、グルタチオンのスルフヒドリル基は完全な赤血球構造を維持するために必須である(Blair et al., 1990a)。*in vitro* の研究で、ヒト赤血球細胞中のグルタチオン濃度の減少はアルシンの溶血作用と関連のあることが見いだされた(Pernis & Magistretti, 1960)。Blair ら(1990a)は *in vitro* で、アルシンに暴露させた赤血球中のグルタチオンレベルの 60%減少を記録した。しかし、Hatlelid ら(1995)は後の研究でイヌの赤

血球細胞中のグルタチオン減少は、溶血に先行することも同時に起こることもないことを示した。

アルシン毒性のスルフヒドリル基依存メカニズムの仮説(Levinsky et al., 1970)によれば、アルシンは Na^+K^+-ATPase のスルフヒドリル基と反応してナトリウム-カリウムポンプメカニズムを損傷し、その後赤血球の膨張および溶血を引き起こす。スルフヒドリル基と 3 価のアルシンの親和力はよく知られている。しかし、Na^+K^+-ATPase を持たないイヌの赤血球がアルシンの暴露時に溶血を起こした(Hatlelid et al., 1995)。このことは、Na^+K^+-ATPase は、赤血球損傷の原因のほんの一部分であることを示唆している(Hatlelid et al., 1995; Winski et al., 1997)。

Winski ら(1997)は、アルシン暴露赤血球で、カリウムの漏出、ナトリウムの流入、ヘマトクリット値の上昇によって現れた膜の微細構造および赤血球容積の直接で深刻な異常を観察した。また、ATP レベルの著しい減少はなく、ATPase はアルシンに阻害されなかった。Winski ら(1997)はその結果、アルシンに暴露した赤血球の溶血は、決定的な毒種である、アルシン-ヘモグロビン代謝物により引き起こされた膜崩壊によるとした。

アルシン中毒による腎不全は、遊離ヘモグロビンや分解生成物の影響によると一般に考えられているが、アルシンは腎臓の糸球体および尿細管に直接毒作用を及ぼすことが証明されている(Ayala-Fierro et al., 2000)。

9. ヒトへの影響

アルシンのヒトに対する毒性は、1815 年にドイツの研究者が実験中にアルシンガスを吸入し、1 時間たたないうちに具合が悪くなり死亡し劇的に実証された(Vallee et al., 1960)。その後、1974 年までに 454 件のアルシン中毒例が報告された(Elkins & Fahy, 1967; Guajardo et al., 1967; Levinsky et al., 1970; Fowler & Weissberg, 1974; Wilkinson et al., 1975)。そのうち 207 例は 1928 から 1974 年に発表され(年間 4.5 例)、その 25%は致命的なものであった(Fowler & Weissberg, 1974)。1974 年より前は、高濃度への短時間暴

露によって引き起こされる無尿症が一般的な死因であった。1974 から 1986 年の間にさらに約 30 例報告され(年間 2.5 件)、死亡者はなかった(Guajardo et al., 1970; Hocken & Bradshaw, 1970; Levinsky et al., 1970; Wilkinson et al., 1975; Conrad et al., 1976; Frank, 1976; Pinto, 1976; Levy et al., 1979; Parish et al., 1979; Rathus et al., 1979; Kleinfeld, 1980; Williams et al., 1981; Dlhopolcek et al., 1882; Gosselin et al., 1982; Rogge et al., 1983; Phoon et al., 1984; Togaybayev et al., 1984; Hesdorffer et al., 1986; Wald & Becker, 1986; Marchiori et al., 1989; Hotz & Boillat, 1991; Mora et al., 1992; Pairon et al., 1992; US EPA, 1994a,b; Romeo et al., 1997)。

作業場の大気中のアルシン濃度に関するデータは比較的乏しい(6 節参照)。10～32 mg/m^3 を数時間吸入すると中毒症状が誘発されるが、810 mg/m^3、30 分間の暴露は致命的であるかもしれないと指摘した報告がある(Steel & Feltham, 1950)。Morse と Setterland (1950)はアルシン 230～970 mg/m^3 は死に結びつくと報告した。

9.1 急性毒性

9.1.1 直接影響

多くの研究で暴露後 1～24 時間(通常数時間以内)でアルシン中毒の臨床症状が現れることが示されている 。潜伏期間は濃度および暴露時間に依存している。初期の症状は頭痛、倦怠、脱力、呼吸困難、めまい、腹痛、吐き気や嘔吐などである。尿は暴露後通常 4～6 時間で暗赤色になり、皮膚や粘膜の黄疸は暴露後 24～48 時間で見られる(Kipling & Fothergill, 1964; Jenkins et al., 1965; Anthonisen et al., 1968; De Palma, 1969; Guajardo et al., 1970; Levinski et al., 1970; Fowler & Weissberg, 1974; Rogge et al., 1983)。肋椎角の圧痛を伴う肝腫や脾腫、発熱、頻脈、頻呼吸を起こす場合もある (Klimecki & Carter, 1995)。観察されたこれらの影響に関係する空気中のアルシン濃度や暴露の持続についての情報はほとんど入手できない。

溶血性貧血はヒトでの最も一般的な所見である(Levinsky et al., 1970; Fowler & Weissberg, 1974; Wald & Becher, 1986)。重症のヘモグロビン尿症は無尿症を誘発し、も

し治療しなければしばしば死に至る(Uldall et al., 1970; Fowler & Weissberg, 1974; Klimecki & Carter, 1995)。中枢および末梢神経系もまた影響を受ける(Anhonisen et al., 1968; De Palma, 1969; Risk & Fuortes, 1991)。中毒性肺水腫や急性循環障害もアルシン中毒の死因として報告されている(Vallee et al., 1960; Stokinger, 1981; Matthews, 1989)。

9.1.2　後発影響

急性のアルシン中毒の後発影響としては、慢性腎障害(Muehrcke & Pirani, 1968)、血液学的変化(Muechrcke & Pirani, 1968)、多発性神経炎(De Palma, 1969; Frank, 1976; Gosselin et al.,1982)や過敏、錯乱、記憶喪失、激越、見当識障害などの神経心理学的症状がある(De Palma, 1969; Levinski et al., 1970)。

Muehrcke と Pirani(1968)は、アルシンで惹起された無尿症のトラック運転手の腎臓の形態学的変化について報告している。アルシン中毒となって 6 ヶ月後、その患者は貧血および窒素血症を患っていた。急性腎不全回復 23 ヶ月後、局所性間質性線維症および腎不全を伴う重度の腎硬化が観察された。

Gosselin ら(1982)は暴露 3 ヶ月後にみられた上、下肢の可逆的な多発生神経炎について記述している。末梢神経障害は暴露から 6 ヶ月後でもまだ観察された(De Palma, 1969;Levinsky et al., 1970)。

多量のアルシンに暴露した 2 人の患者で、極度の情動不安、記憶喪失、激越、見当識障害が暴露後数日でみられ、10 日間継続した(Levinski et al., 1970)。

アルシン暴露労働者の気管支肺胞洗浄において総細胞数とマクロファージの増加が見られた。肺の拡散能力の漸進的向上は処置 2 ヶ月後にようやく観察された(Romeo et al., 1997)。

Pint ら(1950)は、一例で心電図(ECG)の変化が 10 ヶ月継続したと報告している。

爪の垂直な白い線(Mee's lines)がアルシン暴露直後 10 日間～3 週間で多くの症例で観察された(Vallee et al., 1960; De Palma, 1969; Levinsky et al., 1970)。

More ら(1992)はアルシン中毒患者において急性の溶血後 20 日目に肝炎を認めている。

9.2　長期暴露

長期暴露は急性中毒患者で観察されたものと似た症状を引き起こす(Klimecki & Carter, 1995)。急性中毒とのおもな違いは、末梢神経障害の発現と進行の遅延(Stokinger, 1981)、胃腸管障害 (Mueller & Benowitz, 1989)や溶血および腎障害 (Kensler et al., 1946; Risk & Fuortes, 1991)の発現の遅延である。

金をシアン化物で抽出する施設のアルシンに暴露した労働者の貧血の程度は暴露の期間と比例していることがわかった(Bulmer et al., 1940)。

長期アルシンに暴露し、尿中ヒ素量が 0.2 mg/L 未満(分析方法は明示されていない)、亜鉛製錬工にもヘモグロビンレベルの低下がみられた。これらの尿中濃度は空気中のアルシン濃度 0.16 mg/m^3 以下に相当すると推定されているが、この関係の根拠は示されていない。特別に換気システムを取り付けると、製錬工のヘモグロビンレベルは徐々に正常値に戻った(Johnson,1953)。

9.3　臓器への影響

9.3.1　血液および造血組織

数時間以内の急激な進行性血管内溶血はアルシン中毒の特徴である(Fowler & Weissberg, 1974; Gosselin et al., 1982)。ヒト血液の変化は、実験動物でみられた変化と一致し、貧血、赤血球の障害(好塩基性斑点、ハインズ-エールリッヒ体、赤血球不同、奇形赤血球、赤血球破砕、赤血球影や網赤血球増多)や白血球増多などで、血漿中遊離ヘモグロビン、鉄やカリウム濃度の上昇を伴う(Jenkins et al., 1965; Teitelbaum & Kier, 1969;

Levinsky et al., 1970; Fowler & Weissberg, 1974; Wilkinson et al., 1975; Parish et al., 1979; Kleinfeld, 1980; Bogdanicka, 1988; Klimecki & Carter, 1995)。アルシン暴露による重度の中毒ではほとんど完全な溶血がみられ、ヘマトクリット値が 0、血清ヘモグロビン濃度が 70 g/L であった(Wilkinson et al., 1975)。

Wilkinson ら(1975)は血小板数の減少や網状赤血球数の 1%未満のレベルへの減少が 2 週間ほど続き、20 日後に 4.5%に増加したことを報告している。12 週間後、ヘモグロビンレベルは増加し始めた。

アルシン誘発性溶血の用量-反応関係についての情報は限られている。重度の溶血(ヘマトクリット 0.25 に低下)を示す急性中毒の場合、尿中ヒ素レベルは 3940 μg/L、血中ヒ素レベルは 1150 μg/L(暴露後 およそ 24 時間)を記録した。尿中のヒ素濃度(暴露停止後 24 時間)は空気中のアルシン濃度およそ 1.6 mg/m^3 に相当すると推定された(Romeo et al., 1997)。

9.3.2 腎 臓

急性中毒では、遊離ヘモグロビン、ヘモシデリン、赤血球、タンパク質や円柱(Kipling & Fothergill, 1964)のほかにメトヘモグロビンも尿中に認められる例がある(Uldall et al., 1970; Fowler & Weissberg, 1974)。重度のヘモグロビン尿は尿細管閉塞、乏尿や無尿さえも誘発する(Klimecki & Carter, 1995)。無尿は暴露後 2 日以内に発現することがある。重症のアルシン中毒が引き起こす腎不全を放置すると死に至る(Fowler & Weissberg, 1974)。何例かの腎組織における持続性の形態学的、機能的変化が報告されている(Muehrcke & Pirani, 1968; Teitelbaum & Kier, 1969)。

2 例のアルシン中毒患者の診察で、1 例で急性乏尿による腎不全、他の 1 例で腎機能の軽度の低下が明らかとなった(Pedersen et al., 1968)。腎の血流量は乏尿症で約 6 分の 1、非乏尿で約 3 分の 1 に減少した。腎の血流量の変化は発病 24 時間後に観察され、平均血液循環時間は延長し、血管容積は減少する。腎機能の低下は溶血の重症度と関係がある(Pedersen et al., 1968)。

Muehcke と Pirani(1968)は、32 歳のトラック運転手のアルシンによる腎の障害を 23 ヶ月以上、臨床病理学的に研究、観察した。運転手は水酸化ナトリウムでタンクのアルミニウム壁を掃除中、壁中のヒ素が反応し生成したアルシンに暴露した。無尿は暴露 24 時間後に観察されたが、暴露後最初の週は腎糸球体のいかなる変化も観察されなかった。利尿回復期、腎糸球体の尿細管基底膜に進行性の肥厚が観察された。 最も重大な障害は腎皮質の近位および遠位尿細管に現れ、尿細管における変化は退行性、修復性、再生性であった。近位曲尿細管の細胞は暴露 66 日後でも正常のようにはみえなかった。暴露 6 ヶ月後、患者は無尿と高窒素血となった。23 ヶ月後、局所性内皮肥厚や普通の腎硬化が観察され、患者は慢性腎不全に苦しんだ。

アルシン中毒で無尿が発現した場合、透析をしないと死亡率はほぼ 100%であろう。生存は正しい治療法が前提となる。すなわち、早期の交換輸血や透析が救命治療であると思われる(Muehrcke & Pirani, 1968; Teitelbaum & Kier,　1969; Hesdorffer et al., 1986)。

9.3.3　肝 臓

アルシン中毒の結果として、重度の肝障害がしばしば認められる(Vallee et al., 1960; Anthonisen et al., 1968; Fowler & Weissberg, 1974; Stokinger　1981; Togaybayev et al., 1984)。

急性のアルシン中毒では、急性黄疸や肝臓の圧痛が 24 時間後に認められる(Vallee et al., 1960)。アルシン中毒生存者の暴露 1 ヶ月後の血清中のアラニントランスフェラーゼレベルは正常であった(Parish et al., 1979)。ある暴露例では、6 ヶ月後、肝臓は触知可能かつ圧痛があったが、暴露 12 ヶ月後には臨床的に正常であった(Hocken & Bradshaw, 1970)。

アルシン中毒患者の研究において、Teitelbaum と Kier(1969)はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニントランスフェラーゼ、乳酸デヒドロゲナーゼレベルの上昇を認めた。輸血、血液透析、ジメルカプロールの投与により酵素活性は速やかに正常にもどった。また、乳酸デヒドロゲナーゼレベルの上昇は赤血球残屑からの酵素の放出による

ことがわかった。

9.3.4　神経系

中枢および末梢神経系への影響は、見当識障害、悪寒、痙攣や知覚異常などの症状として、高濃度暴露後短時間に出現する(Anthonisen et al., 1968; De Palma, 1969; Risk & Fuortes, 1991)。

アルシン中毒後､末梢神経障害の症状は 10 日(Wilkinson et al., 1975)から 6 ヶ月(Frank, 1976)の潜伏期間を経て出現する。中毒性多発神経炎や軽度の精神器質性症候群が急性アルシン中毒後の 6 人の労働者で報告された。これらの症状の激しさは暴露の時間と直接関係していた。神経生検でミエリン断片化や軸策の萎縮が明らかになった(Frank, 1976)。

Wilkinson ら(1975)はあるアルシン中毒患者の錯乱や見当識障害を報告している。これらの症状は交換輸血やデキサメサゾンの投与により消失した。暴露後 10 日目、患者は知覚異常、手や足の灼熱感、また後になって四肢の筋無力を訴えた。30 日目、脱力は進み患者は歩行出来なくなった。筋肉の萎縮は近位から遠位まで及ぶが、感覚の変化は四肢の末梢に限られていた｡感覚および運動神経における伝導速度や振幅は上下の四肢で低下した。神経障害は 7 週間後に後退し始めたが、6 ヶ月後でさえ歩行困難であった。

Gsselin ら(1982)は、アルシン中毒者の暴露 3 ヶ月後の四肢の退行性多発神経炎について追加の報告をしている。

9.3.5　呼吸および循環系

アルシン中毒における死因として中毒性肺水腫や急性循環不全が報告されている(Vallee et al. 1960; Stokinger,　1981; Matthews, 1989)。

アルシンは心機能に直接的な影響を及ぼす(Rosenman, 1979)。Pinto ら(1950)は 13 人の男性のアルシン中毒者について、検査結果および剖検所見から、13 人そのうち 4 人の死

亡原因は貧血ではなく急性心筋障害であると報告している。頻脈や心電図異常(主に高カリウム血症を反映する S-T 部分および T 波の変化など再分極の変化)が急性のアルシン中毒で報告されている(Pinto et al., 1950; Konzen & Dodson, 1966; Pint, 1976; Parish et al., 1979; Togaybayev et al., 1984; Klimecki & Carter, 1995)。Pinto と共同研究者ら(1950)による 9 人の生存者に関する一連の研究によると、約 2 週間で全員が正常な状態に戻るが、著しい心電図の変化は数週間以上持続していた。一例では、明確な変化が 10 ヶ月にわたって観察された。

9.4 生殖毒性

アルシンの生殖毒性について有用と判断される情報はない。

9.5 発がん性

アルシンそれ自体が人に発がん性を示す証拠に関する報告は無い。

作業中、空気中のヒ素化合物に暴露すると、用量依存的に肺がんが誘発される。肺がんのリスクの統計的に有意な上昇は、1 年間に 75 mg/m^3 の累積暴露後みとめられるが、これはヒ素濃度が平均 50 μg/m^3 の空気への 15 年間暴露に相当する(IPCS, 2001a)。

飲料水中の無機ヒ素への暴露は、ヒトで肺、腎臓、膀胱、皮膚のがんを引き起こす。肺と膀胱がんのリスクの上昇は、飲料水中のヒ素濃度がそれぞれ 30～50 および 10～50 μg/L のコホート群で観察される(IPCS)。

10. 影響評価

10.1 健康への影響の評価

アルシンに関する本 CICAD において示される情報は、短期暴露の影響について重点を

置く。生体内でアルシンは酸化され他のヒ素種になる。ICPS(2001a)は最近、ヒ素やヒ素化合物への暴露の影響(特にがんや遺伝毒性への影響)について検討した。ヒ素やヒ素化合物はヒトに対して発がん性を示し、実験系やヒトに遺伝毒性を誘発する。

10.1.1　ハザードの特定および用量反応評価

アルシン中毒の標的器官は造血系、特に赤血球である。アルシンは溶血を誘発し、ヘモグロビン尿、続いて腎障害を引き起こす。致命的な中毒について多数の記述があり、しかもその発生は継続している。

ヒトおよび実験動物においてアルシンの発がん性に関するデータはない。しかしアルシンは、発がん性のハザードを示すことが知られているヒ素化合物に飲料水あるいは吸入により暴露した後みられるのと同じ 3 価や 4 価の状態のヒ素に酸化される。

アルシンの遺伝毒性に関するデータはない。アルシンの酸化生成物はバクテリアや哺乳動物の細胞で突然変異を誘発しないが、*in vitro* では染色体異常誘発性があり、*in vivo* で実験動物やヒトでは突然変異を誘発しない。

13 週間のラットとマウス、28 日間のハムスターの吸入試験(Blair et al., 1990a,b)、12 週間のマウスの吸入試験(Hong et al., 1989)の結果から、アルシンのマウス、ラット、Syrian Golden ハムスターへの影響は質的な違いはなく、暴露の最も感度の高いエンドポイントは、溶血の増加、赤血球の形態異常、脾重量の増加、代償性赤血球生成障害であることが指摘された。これらの影響は損傷赤血球除去や脾臓の造血の亢進による脾臓の変化をもたらす。

ラットにおいて、相対的脾重量の用量依存性の有意な増加が 1.6 mg/m^3 以上のアルシンに暴露した雌雄で記録された。ヘモジデリン沈着、脾臓の造血亢進と髄質過形成が 16 mg/m^3 で観察された。雄ラットでは、貧血が 1.6 mg/m^3 以上で観察された。雌ラットでは、ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数の 4～5%の低下が低濃度グループ(0.08 mg/m^3)で暴露 80～81 日目に観察された。しかし、90 日の暴露終了後、回復期間 3 あるいは 4 日

の、2 組の低暴露群の雌ではヘマトクリットの低下がみられなかった。これらの所見に再現性がないこと、暴露濃度 0.08 mg/m^3 での所見の臨床的有意性が確かでないこと、用量反応曲線が平らなこと(20 倍の高暴露濃度でもヘマトクリットへの影響 10%未満)から、0.08 mg/m^3 はラットでは LOAEL ではなく NOAEL であるとみなされた。LOAEL は 1.6 mg/m^3 である。

マウスについて、相対的脾重量の用量依存性増加が 1.6 mg/m^3 以上で暴露した雄で記録された。雌の低暴露(0.08 mg/m^3)での脾重量の増加が 1 試験で報告された。しかし、同系のマウスを用い、暴露期間が同様の他の試験では、脾重量の増加は試験したうちの最高濃度の 16 mg/m^3 でのみ有意であった。充填赤血球量の一貫した減少が 8.1 mg/m^3 以上に暴露した動物で観察された。アミノレブリン酸脱水酵素活性の上昇が 1.6 mg/m^3 に暴露した動物で最初に見られた。肝臓中の小肝管内胆汁うっ滞が 8.1 mg/m^3 に暴露したマウスで観察された。貧血は 8.1 mg/m^3 に暴露した動物で観察された。12 週間の 0.08 mg/m^3 の暴露後、MCV(平均赤血球容積)の 2%(P＜0.05)の増加が雌のマウスで観察されたが、他の臨床血液学的な評価項目に変化はなかった。骨髄の細胞質に変化は観察されなかった。CFU-GM(顆粒球/マクロファージコロニー形成細胞)と CFU-E(赤芽球コロニー形成細胞)が、試験したうちの最低濃度すなわち 1.6 mg/m^3 以上で 14 日間の暴露後減少した。

MCV の代償性、可逆性の２%増加は有害作用と考えられず、Hong et al.(1989)の試験で観察された 0.08 mg/m^3 暴露での脾重量への影響は Blair et al.(1990b)の試験の 20 倍の暴露で同様の影響なしという見解と著しい相違があったので、0.08 mg/m^3 は LOAEL ではなく NOAEL であり、LOAEL は 1.6 mg/m^3 と結論付けられた。

Syrian Golden ハムスターにおいて、8.1 mg/m^3 以上に暴露した雌雄で用量依存性の脾重量の有意な増加が記録され、試験したうちの最低暴露濃度(1.6 mg/m^3)から充填赤血球量は用量依存性減少を、赤血球のアミノレブリン酸脱水酵素活性は用量依存性上昇を示した。8.1 mg/m^3 以上で脾臓は腫脹し、黒ずんできた。これらから Syrian Golden ハムスターの LOAEL を 1.6 mg/m^3 と推定した。これは調査したうちの最低濃度なので、NOAEL は確認できなかった。

これらの研究の分析結果を Table 4 に示す。これらの試験から NOAEL として 0.08 mg/m^3、LOAEL として 1.6 mg/m^3 が支持される。

10.1.2　アルシンの指針値設定基準

NOAEL 0.08 mg/m^3 から非発がん性のエンドポイントの指針値を導く：

指針値＝NOAEL・時間調整／不確定因子

＝0.08 mg/m^3・5/7・6/24/300

＝0.05　μ g/m^3

全体の不確定因子は 300（ヒトの個人間の違いに 10、人種間の外挿に 3［人種間における溶血への直接的な影響の違いは小さいと実証されている］、や長期とはいえない暴露とデーターベースの不足［特に、二世代にわたる生殖試験の欠如］の両方で複合因子として 10）とした。因子 5/7 と 6/24 は実験的暴露パラメーターをコンスタントな暴露にあわせた

10.1.3　リスクの総合判定例

暴露データが欠如していては、リスクの総合判定例を挙げることはできない。特に非鉄金属工業において、重篤で致命的ともいえるアルシン中毒の発生が継続している。

10.1.4　ハザードの特定における不確定要素

アルシンの国内評価におけるアプローチの仕方が国によって異なっている。特に、溶血に関する重要な試験での 0.08 mg/m^3 という暴露濃度が NOAEL、LOAEL どちらを表示するかという点である。このことは、この濃度で見られた小さな影響の意義について科学的にいかなる一致も得られないということではなく、むしろ指針値を明らかにするのに NOALE/LOAEL からアプローチすることの限界を反映している。アルシンの指針値の設定には代わりとなる用量反応関係に基づく他の方法がより適切である場合がないとはいえないであろう。

二番目のおもな不確定要素のみなもとは指針値が非発がん性のエンドポイントのみに基

Table 4: Basis for the derivation of a guidance value for arsine.[a]

Species, sex	Study duration	NOAEL (mg/m^3)	LOAEL (mg/m^3)	Reference
Mouse, female	14–90 days	0.08	1.6	Hong et al., 1989; Rosenthal et al., 1989; Blair et al., 1990a,b
Mouse, male	14–90 days	0.08	1.6	Blair et al., 1990b
Rat, female	14–90 days	0.08	1.6	
Rat, male	14–90 days	0.08	1.6	
Syrian Golden hamster, female	28 days	–	1.6[b]	
Syrian Golden hamster, male	28 days	–	1.6[b]	

[a] In all studies, the critical end-point was haemolysis and its sequelae (anaemia, increased splenic weight, etc.).
[b] Lowest concentration studied.

づいていることである。アルシンの突然変異誘発性や発がん性について、ヒト、実験系どちらについても情報がない。しかしながら、アルシンは酸化され他のヒ素種になるとヒトに対して発がん性を示し、実験系やヒトに遺伝毒性を誘発する。

ヒトへの暴露に対して量に関する情報はないに等しい。

11. 国際機関によるこれまでの評価

IARC(1980, 1987)は無機ヒ素化合物を評価し、“ヒ素とヒ素化合物”について、「ヒトに対して発がん性を示す」十分な証拠と、「実験動物に対して発がん性を示す」限られた証拠があるとの結論を得た。総合的結論は「ヒ素とヒ素化合物はヒトに対して発がん性を示す物質である(Group 1)」となった。この評価にあたって IARC は、この評価は化学物質グループ全体として適用されるものであり、必ずしもグループ中の個々の化学物質に対して適用されるものではないと記述している(IARC, 1987)。

REFERENCES

Aitio A, Hakala E, Pyy L (1996) Arsenic. In: *Biological monitoring of chemical exposure in the workplace. Vol. 2*. Geneva, World Health Organization, pp. 18–34.

Anthonisen P, Nielsen B, Pedersen K, Raaschou F (1968) Clinical picture and treatment in arsine poisoning. *Acta Medica Scandinavica, Supplementum*, 496:14–22.

Aposhian HV (1997) Enzymatic methylation of arsenic species and other new approaches to arsenic toxicity. *Annual Reviews of Pharmacological Toxicology*, 37:397–419.

Apostoli P, Alessio L, Romeo L, Buchet JP, Leone R (1997) Metabolism of arsenic after acute occupational arsine intoxication. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 52(4):331–342.

Ayala-Fierro F, Baldwin AL, Wilson LM, Valeski JE, Carter DE (2000) Structural alterations in the rat kidney after acute arsine exposure. *Laboratory Investigation*, 80(1):87–97.

Badman DG, Jaffe ER (1996) Blood and air pollution: State of knowledge and research needs. *Otolaryngology — Head and Neck Surgery*, 114(2):205–208.

Blair PC, Thompson MB, Bechtold M, Wilson RE, Moorman MP, Fowler BA (1990a) Evidence for oxidative damage to red blood cells in mice induced by arsine gas. *Toxicology*, 63(1):25–34.

Blair PC, Thompson MB, Morrissey RE, Moorman MP, Sloane RA, Fowler BA (1990b) Comparative toxicity of arsine gas in B6C3F$_1$ mice, Fischer 344 rats, and Syrian Golden hamsters: system organ studies and comparison of clinical indices of exposure. *Fundamental and Applied Toxicology*, 14(4):776–787.

Bogdanicka T (1988) [*Clinical toxicology*.] Warsaw, Panstwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, pp. 393–394 (in Polish).

Braszczyńska Z, Linscheid D, Osińska R, Kłopotowski J (1983) Evaluation of the exposure to arsenic compounds in zinc smelters. *Medycyna Pracy*, 34(5–6): 413–417.

Buchet JP, Apostoli P, Lison D (1998) Arsenobetaine is not a major metabolite of arsine gas in the rat. *Archives of Toxicology*, 72:706–710.

Bulmer FMR, Rothwell HE, Polack SS, Stewart DW (1940) Chronic arsine poisoning among workers employed in the cyanide extraction of gold: A report of fourteen cases. *Journal of Industrial Hygiene and Toxicology*, 22:111–124.

Cheng CN, Focht DD (1979) Production of arsine and methylarsines in soil and in culture. *Applied Environmental Microbiology*, 38(3):494–498.

Clay JE, Dale I, Cross JD (1977) Arsenic absorption in steel bronze workers. *Journal of the Society of Occupational Medicine*, 27(3):102–104.

Conrad ME, Mazey RM, Reed JE (1976) Industrial arsine poisoning: report of three cases. *Alabama Journal of Medical Sciences*, 13:65–66.

Denyszyn RB, Grohse PM, Wagoner DE (1978) Sampling and atomic absorption spectrometric determination of arsine at the 2 μg/m^3 level. *Analytical Chemistry*, 50(8):1094–1096.

De Palma AE (1969) Arsine intoxication in a chemical plant. Report of three cases. *Journal of Occupational Medicine*, 11(11):582–587.

Dlhopolcek P, Hrnciar J, Dalik R, Kolacny J, Find'o P, Szentivanyi M (1982) [Acute industrial poisoning with arsine.] *Vnitrni Lekarstvi*, 28:393–398 (in Slovak).

Elkins HB, Fahy JP (1967) Arsine poisoning from aluminum tank cleaning. *Industrial Medicine and Surgery*, 36:747–749.

Fowler BA, Weissberg JB (1974) Arsine poisoning. *New England Journal of Medicine*, 291(22):1171–1174.

Frank G (1976) Neurologische und psychiatrische Folgesymptome bei akuter Arsen-Wasserstoff-Vergiftung. *Journal of Neurology*, 213:59–70.

Gao S, Burau RG (1997) Environmental factors affecting rates of arsine formation from and mineralization of arsenicals in soil. *Journal of Environmental Quality*, 26: 753–763.

Gosselin B, Mathieu D, Desprez-Nolf M, Cosson A, Goudemand J, Haguenoer JM, Wattel F (1982) [Acute arsenious hydride intoxication. Four cases.] *Nouvelle Presse Medicale*, 11(6):439–442 (in French).

Greim H, ed. (2001) *Critical data evaluation for MAK values and classification of carcinogens.* Weinheim, German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area (Occupational Toxicants, Vol. 15).

Guajardo AS, García AM, Heredia EM, Sicilia LS (1970) Hemolisis y fracaso renal agudo en intoxicacion colectiva por arsina. *Revista Clinica Espanola*, 119(6):525–532.

Hatlelid KM, Carter DE (1997) Reactive oxygen species do not cause arsine-induced hemoglobin damage. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 50:463–474.

Hatlelid KM, Brailsford C, Carter DE (1995) An *in vitro* model for arsine toxicity using isolated red blood cells. *Fundamental and Applied Toxicology*, 25:302–306.

Hatlelid KM, Brailsford C, Carter DE (1996) Reactions of arsine with hemoglobin. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 47:145–157.

Hesdorffer CS, Milne FJ, Terblanche J, Meyers AM (1986) Arsine gas poisoning: the importance of exchange transfusions in severe cases. *British Journal of Industrial Medicine*, 43:353–355.

Hocken AG, Bradshaw G (1970) Arsine poisoning. *British Journal of Industrial Medicine*, 27(1):56–60.

Hong HL, Fowler BA, Boorman GA (1989) Hematopoietic effects in mice exposed to arsine gas. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 97(1):173–182.

Hotz P, Boillat MA (1991) Acute poisoning with arsine and with phosphine. *Revue Medicale de la Suisse Romande*, 111:169–173.

HSDB (1999) *Hazardous Substances Data Bank*. Bethesda, MD, US National Library of Medicine (Chem-Bank CD-ROM).

IARC (1980) Arsenic and arsenic compounds. In: *Some metal and metallo compounds*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 39–42 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 23).

IARC (1987) Arsenic and arsenic compounds. In: *Overall evaluation of carcinogenicity: an updating of IARC monographs volumes 1 to 42*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 100–106 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Supplement 7).

IPCS (2001a) *Arsenic and arsenic compounds*, 2nd ed. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 224).

IPCS (2001b) *International Chemical Safety Card — Arsine*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 0222).

Jenkins GC, Ind JE, Kazantzis G, Owen R (1965) Arsine poisoning: massive haemolysis with minimal impairment of renal function. *British Medical Journal*, 2(5433):78–80.

Johnson GA (1953) An arsine problem — engineering notes. *Industrial Hygiene Quarterly*, 14(3):188–190.

Jones W, Gamble J (1984) Epidemiological-environmental study of lead acid battery workers. *Environmental Research*, 35(1):1–10.

Keech DJ, West NG (1980) The determination of arsine in workplace air by X-ray fluorescence spectrometry. *Annals of Occupational Hygiene*, 23(3):273–282.

Kensler CJ, Abels JC, Rhoads CP (1946) Arsine poisoning, mode of action and treatment. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 88:99–108.

Kipling MD, Fothergill R (1964) Arsine poisoning in a slag-washing plant. *British Journal of Industrial Medicine*, 21:74–77.

Kleinfeld MJ (1980) Arsine poisoning. *Journal of Occupational Medicine*, 22(12):820–821.

Klimecki WT, Carter DE (1995) Arsine toxicity: Chemical and mechanistic implications [invited review]. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 46:399–409.

Konzen JL, Dodson VN (1966) Arsine — a cause of hemolytic anaemia. *Journal of Occupational Medicine*, 8(10):540–541.

Landrigan PJ, Costello RJ, Stringer WT (1982) Occupational exposure to arsine; an epidemiologic reappraisal of current standards. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 8(3):169–177.

Łazariew NW (1956) [*Toxic substances in industry. Vol. 2.*] Warsaw, Panstwowe Wydawnictwa Techniczne, p. 163 (in Polish).

Levinsky WJ, Smalley RV, Hillyer PN, Shindler RL (1970) Arsine hemolysis. *Archives of Environmental Health*, 20:436–440.

Levvy GA (1947) A study of arsine poisoning. *Quarterly Journal of Experimental Physiology*, 34:47–67.

Levy H, Lewin JR, Ninin DT, Schneider HR, Milne FJ (1979) Asymptomatic arsine nephrotoxicity. *South African Medical Journal*, 56(5):192–194.

Lewis RJ Sr, ed. (1993) *Hawley's condensed chemical dictionary*, 12th ed. New York, NY, Van Nostrand Reinhold Co., p. 98.

Macaulay DB, Stanley A (1956) Arsine poisoning. *British Journal of Industrial Medicine*, 13:217–221.

Marchiori L, Rozio L, Bressan A, Biasoli S, Cesaro A, Peretti A, Tommasi I, Perbellini L (1989) [Occupational arsine poisoning: a case report.] *Medicina del Lavoro*, 80(4):330–334 (in Italian).

Marr JJ, Smaga JA (1987) Measurement of stibine and arsine generation from the Exide 3100-Ah lead-acid module. Washington, DC, US Department of Energy (Government Reports Announcements & Index, Issue 20; NTIS/DE7009461).

Matsumura Y (1988) Determination of airborne arsine by adsorption sampling with synthetic resin active carbon and graphite furnace AAS. *Industrial Health*, 26:135–146.

Matthews G (1989) Toxic gases. *Postgraduate Medical Journal*, 65(762):224–232.

Mazur IA, Pazynich VM, Mandrichenko BE, Chinchevich VI (1983) [Spectrophotometric determination of arsine in atmospheric air.] *Gigiena i Sanitariya*, 5:52–53 (in Russian).

Michalke K, Wickenheiser EB, Mehring M, Hirner AV, Hensel R (2000) Production of volatile derivatives of metal(loid)s by microflora involved in anaerobic digestion of sewage sludge. *Applied Environmental Microbiology*, 66:2791–2796.

Mora V, Pairon JC, Garnier R, Laureillard J, Lionnet F, Hoguet L, Schaeffer A, Efthymiou ML, Brochard P (1992) Acute arsine poisoning in a ferrous metal foundry. A report of two cases. *Archives des Maladies Professionelles, de Médecine du Travail et de Sécurité Social (Paris)*, 53(3):167–173 (in French).

Morgan DL (1992) *Mechanisms of arsine gas and gallium arsenide toxicity*. CRISP (Computer Retrieval of Information on Scientific Projects) database, National Institute of Environmental Health Sciences, US National Institutes of Health, at web site http://commons.cit.nih.gov/crisp3/CRISP_LIB.getdoc?textkey=3840995&p_grant_num=1Z01ES021090-07&p_query=&ticket=1865153&p_audit_session_id=9292954&p_keywords=.

Morrissey RE, Fowler BA, Harris MW, Moorman MP, Jameson CW, Schwetz BA (1990) Arsine: absence of developmental toxicity in rats and mice. *Fundamental and Applied Toxicology*, 15:350–356.

Morse KM, Setterlind AN (1950) Arsine poisoning in the smelting and refining industry. *Archives of Industrial Hygiene and Occupational Medicine*, 2:148–169.

Muehrcke RC, Pirani CL (1968) Arsine-induced anuria: A correlative clinicopathological study with electron microscopic observations. *Annals of Internal Medicine*, 68(4):853–866.

Mueller PD, Benowitz NL (1989) Toxicologic causes of acute abdominal disorders. *Emergency Medicine Clinics of North America*, 7:667–683.

Nau CA (1948) The accidental generation of arsine gas in industry. *Southern Medical Journal*, 41:1341–1344.

NIOSH (1985) Arsine. Method No. 6001. In: *Manual of analytical methods*, 3rd ed. Cincinnati, OH, National Institute for Occupational Safety and Health.

NIOSH (1994) Arsine. Method No. 6001. In: *Manual of analytical methods*, 4th ed. Cincinnati, OH, National Institute for Occupational Safety and Health.

Pairon JC, Mora V, Garnier R, Laureillard J, Hoguet L, Schaeffer A, Efthymiou ML, Brochard P (1992) Acute poisoning by arsine in a ferrous metal foundry. *Journal de Toxicologie Clinique et Experimentale*, 12:289–291.

Parish GG, Glass R, Kimbrough R (1979) Acute arsine poisoning in two workers cleaning a clogged drain. *Archives of Environmental Health*, 34(4):224–227.

Pedersen F, Ladefoged J, Winkler K, Baunøe B, Munck O (1968) The renal circulation in acute arsine poisoning. *Acta Medica Scandinavica, Supplementum*, 496:27–31.

Pernis B, Magistretti M (1960) A study of the mechanism of acute hemolytic anaemia from arsine. *Medicina del Lavoro*, 51(1):37–41.

Pershagen G, Lind B, Bjorklund NE (1982) Lung retention and toxicity of some inorganic arsenic compounds. In: Pershagen G, ed. *Arsenic and lung cancer with special reference to interacting factors.* Thesis, Department of Environmental Hygiene, Karolinska Institute and the National Institute of Environmental Medicine, Stockholm.

Peterson DP, Bhattecharyya MH (1985) Hematological responses to arsine exposure: quantitation of exposure response in mice. *Fundamental and Applied Toxicology*, 5:499–505.

Phoon WH, Chan MOY, Goh CH, Edmondson RPS, Kwek YK, Gan SL, Ngui SJ, Kwok SF (1984) Five cases of arsine poisoning. *Annals of the Academy of Medicine*, 13(2) (Supplement):394–398.

Pinto SS (1976) Arsine poisoning: evaluation of the acute phase. Case report. *Journal of Occupational Medicine*, 18(9):633–635.

Pinto SS, Petronella SJ, Johns DR, Arnold MF (1950) Arsine poisoning. *Archives of Industrial Hygiene*, 1:437–451.

Rathus E, Stinton RG, Putman JL (1979) Arsine poisoning, country style. *Medical Journal of Australia*, 1:163–166.

Richardson BA (1990) Cot mattress biodeterioration and SIDS. *The Lancet*, 335:670.

Risk M, Fuortes L (1991) Chronic arsenicalism suspected from arsine exposure: a case report and literature review. *Veterinary and Human Toxicology*, 33(6):590–595.

Rogge H, Fassbinder W, Martin H (1983) Arsin (AsH_3) - Intoxikation: Hämolyse und Nierenversagen. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 108:1720–1725.

Romeo L, Apostoli P, Kovacic M, Martini S, Brugnone F (1997) Acute arsine intoxication as a consequence of metal burnishing operations. *American Journal of Industrial Medicine*, 32:211–216.

Rosenman KD (1979) Cardiovascular disease and environmental exposure. *British Journal of Industrial Medicine*, 36(2):85–97.

Rosenthal GJ, Fort MM, Germolec DR, Ackermann MF, Lamm KR, Blair PC, Fowler BA, Luster MI, Thomas PT (1989) Effect of subchronic arsine inhalation on immune function and host resistance. *Inhalation Toxicology*, 1:113–127.

Scott N, Carter DE, Fernando Q (1989) Reaction of gallium arsenide with concentrated acids: formation of arsine. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 50(7):379–381.

Sheehy JW, Jones JH (1993) Assessment of arsenic exposures and controls in gallium arsenide production. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 54(2):61–69.

Steel M, Feltham DVG (1950) Arsine poisoning in industry: Report of a case. *The Lancet*, 1:108–110.

Stokinger HE (1981) Arsine, AsH_3. In: *Patty's industrial hygiene and toxicology*. New York, NY, Wiley-Interscience, pp. 1528–1530.

Suchard JR, Wu IY (2001*) Arsenicals, arsine.* eMedicine Journal 2, Internet communication of 10 December 2001 at web site http://www.emedicine.com/emerg/topic920.htm.

Suess MJ, Grefen K, Reinisch DW, eds. (1985) *Ambient air pollutants from industrial sources.* Amsterdam, Elsevier, pp. 419, 420, 457, 458.

Tamaki S, Frankenberger WT (1992) Environmental biochemistry of arsenic. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, 124:79–110.

Teitelbaum DT, Kier LC (1969) Arsine poisoning: Report of five cases in the petroleum industry and a discussion of the indications for exchange transfusion and hemodialysis. *Archives of Environmental Health*, 19(1):133–143.

Thienes C, Haley TJ (1972) *Clinical toxicology*, 5th ed. Philadelphia, PA, Lea and Febiger, pp. 171–175.

Togaybayev AA, Lapin VI, Sheynin GD, Sultanbayev BK, Shel FG (1984) [Intensive therapy of hydrogen arsenous poisoning.] *Anesthesiology and Reanimatology*, 4:46–47 (in Russian).

Uldall PR, Khan HA, Ennis JE, McCallum RI, Grimson TA (1970) Renal damage from industrial arsine poisoning. *British Journal of Industrial Medicine*, 27(4):372–377.

US EPA (1994a) Arsine (CASRN 7784-42-1). In*: IRIS (Integrated Risk Information System) database* at web site http://www.epa.gov/iris/subst/0672.htm. Washington, DC, US Environmental Protection Agency.

US EPA (1994b) *Toxicological review on arsine*. Washington, DC, US Environmental Protection Agency.

Vahter ME (1988) Arsenic. In: Clarkson TW, Friberg L, Nordberg GF, Sager PR, eds. *Biological monitoring of toxic metals*. New York, NY, Plenum Press, pp. 303–321.

Vallee BL, Ulmer DD, Wacker WEC (1960) Arsenic toxicology and biochemistry. *Archives of Industrial Health*, 21(2):56–75.

Venugopal B, Luckey TD (1978) Toxicity of group V metals and metalloids. In: *Metal toxicity in mammals. Vol. 2.* New York, NY, Plenum Press, pp. 207–213.

Wald PH, Becker CE (1986) Toxic gases used in the microelectronics industry. *Occupational Medicine*, 1(1):105–117.

Weed RI, Reed CF (1966) Membrane alterations leading to red cell destruction. *American Journal of Medicine*, 41:681–698.

Wilkinson SP, McHugh P, Horsley S, Tubbs H, Lewis M, Thould A, Winterton M, Parsons V, Williams R (1975) Arsine toxicity aboard the Asia freighter. *British Medical Journal*, 3:559–563.

Williams PL, Spain WH, Rubenstein M (1981) Suspected arsine poisoning during the restoration of a large cyclorama painting. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 42:911–913.

Windholz M, ed. (1983) *The Merck index*, 10th ed. Rahway, NJ, Merck & Co., pp. 117–118.

Winski SL, Barber DS, Rael LT, Carter DE (1997) Sequence of toxic events in arsine-induced hemolysis *in vitro*: Implications for the mechanism of toxicity in human erythrocytes. *Fundamental and Applied Toxicology*, 38:123–128.

Zukauskas A, Gavriusinas V (2002) Semiconductor device technology. In: *Functional combinations in solid states* at web site http://www.mtmi.vu.lt/pfk/funkc_dariniai/technology.htm.

APPENDIX 1 — SOURCE DOCUMENTS

US EPA (1994b): *Toxicological review on arsine*

Copies of the document may be obtained from:

EPA Risk Assessment Hotline
513-569-7254 (telephone)
513-569-7159 (fax)
rih.iris@epa.gov (e-mail address)
www.epa.gov/iris (IRIS web site)

This document received internal peer review by US Environmental Protection Agency (EPA) scientists, an external review by well qualified scientists, and consensus review by EPA Program Offices and the 10 Regional Offices. Summaries of significant comments from external peer review are included in an appendix to the document.

Greim (2001): *Critical data evaluation for MAK values and classification of carcinogens*

The scientific documents of the German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area (MAK) are based on critical evaluations of the available toxicological and occupational medical data from extensive literature searches and from well documented industrial data. The evaluation documents involve a critical examination of the quality of the database indicating inadequacy or doubtful validity of data and identification of data gaps. This critical evaluation and the classification of substances are the result of an extensive discussion process by the members of the Commission proceeding from draft documentation prepared by members of the Commission, by ad hoc experts, or by the Scientific Secretariat of the Commission. Scientific expertise is guaranteed by the members of the Commission, consisting of experts from the scientific community, industry, and employer associations.

APPENDIX 2 — CICAD PEER REVIEW

The draft CICAD on arsine 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:

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

M. Baril, International Programme on Chemical Safety/Institut de Recherches en Santé et en Sécurité du Travail du Québec, Montreal, Quebec, Canada

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

J.P. Buchet, Industrial Toxicology and Occupational Medicine Unit, Catholic University of Louvain, Brussels, Belgium

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

P.C. Chan, National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health, Research Triangle Park, NC, USA

R. Chhabra, National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health, Research Triangle Park, NC, USA

C. Cooke, Health and Safety Executive, Bootle, Merseyside, United Kingdom

J. Descotes, Poison Centre, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France

H. Gibb, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, NC, USA

J. Gift, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, NC, USA

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

C. Hiremath, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, NC, USA

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

D. Lison, Industrial Toxicology and Occupational Medicine Unit, Catholic University of Louvain, Brussels, Belgium

R. Liteplo, Existing Substances Division, Environmental Contaminants Bureau, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

R. Lomax, Health and Safety Executive, Bootle, Merseyside, United Kingdom

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

M. Vojtísek, Centre of Industrial Hygiene and Occupational Diseases, Prague, Czech Republic

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

APPENDIX 3 — CICAD FINAL REVIEW BOARD

Monks Wood, United Kingdom,

16–19 September 2002

Members

Dr R. Benson, US Environmental Protection Agency, Region VIII, Denver, CO, USA

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

Dr R. Chhabra, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, USA

Dr S. Chou, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), Atlanta, GA, USA

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

Dr S. Dobson, Centre for Ecology and Hydrology, Monks Wood, Abbots Ripton, Huntingdon, Cambridgeshire, United Kingdom

Dr G. Dura, National Institute of Environmental Health, Jozsef Fodor Public Health Centre, Budapest, Hungary

Dr L. Fishbein, Fairfax, VA, USA

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

Dr Y. Hayashi, Division of Chem-Bio Informatics, National Institute of Health Sciences, Ministry of Health, Labour and Welfare, Tokyo, Japan

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

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

Mr P. Howe, Centre for Ecology and Hydrology, Monks Wood, Abbots Ripton, Huntingdon, Cambridgeshire, United Kingdom

Prof. J. Jeyaratnam, Colombo, Sri Lanka

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

Prof. Y.-X. Liang, School of Public Health, Fudan University, Shanghai Medical College, Shanghai, People's Republic of China

Dr R. Liteplo, Existing Substances Division, Environmental Contaminants Bureau, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Ms M.E. Meek, Existing Substances Division, Safe Environments Programme, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Mr F.K. Muchiri, Directorate of Occupational Health and Safety Services, Nairobi, Kenya

Dr O. Sabzevari, Department of Toxicology & Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

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

Dr F.P. Simeonova, Sofia, Bulgaria

Dr J. Stauber, CSIRO Energy Technology, Centre for Advanced Analytical Chemistry, Bangor, Australia

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

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

Resource Persons

Dr C. Cowles, Health and Safety Executive, Industrial Chemicals Unit HD, Bootle, Merseyside, United Kingdom

Dr C. Elliott-Minty, Health and Safety Executive, Industrial Chemicals Unit HD, Bootle, Merseyside, United Kingdom

Dr K. Fuller, Health and Safety Executive, Industrial Chemicals Unit HD, Bootle, Merseyside, United Kingdom

Observers

Mr A.G. Berends, Solvay S.A., Brussels, Belgium; European Chemical Industry Council / European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (CEFIC/ECETOC)

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

Mr C. Newsome, Dow Chemical Company Limited, West Drayton, Middlesex, United Kingdom; European Chemical Industry Council / European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (CEFIC/ECETOC)

Mr M.A. Pemberton, Wilmslow, United Kingdom; European Chemical Industry Council / European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (CEFIC/ECETOC)

Mr W. Stott, Dow Chemical Company, Midland, MI, USA; European Chemical Industry Council / European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (CEFIC/ECETOC)

Mr J.M. Waechter, Jr, The Dow Chemical Company, Midland, MI, USA; European Chemical Industry Council / European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (CEFIC/ECETOC)

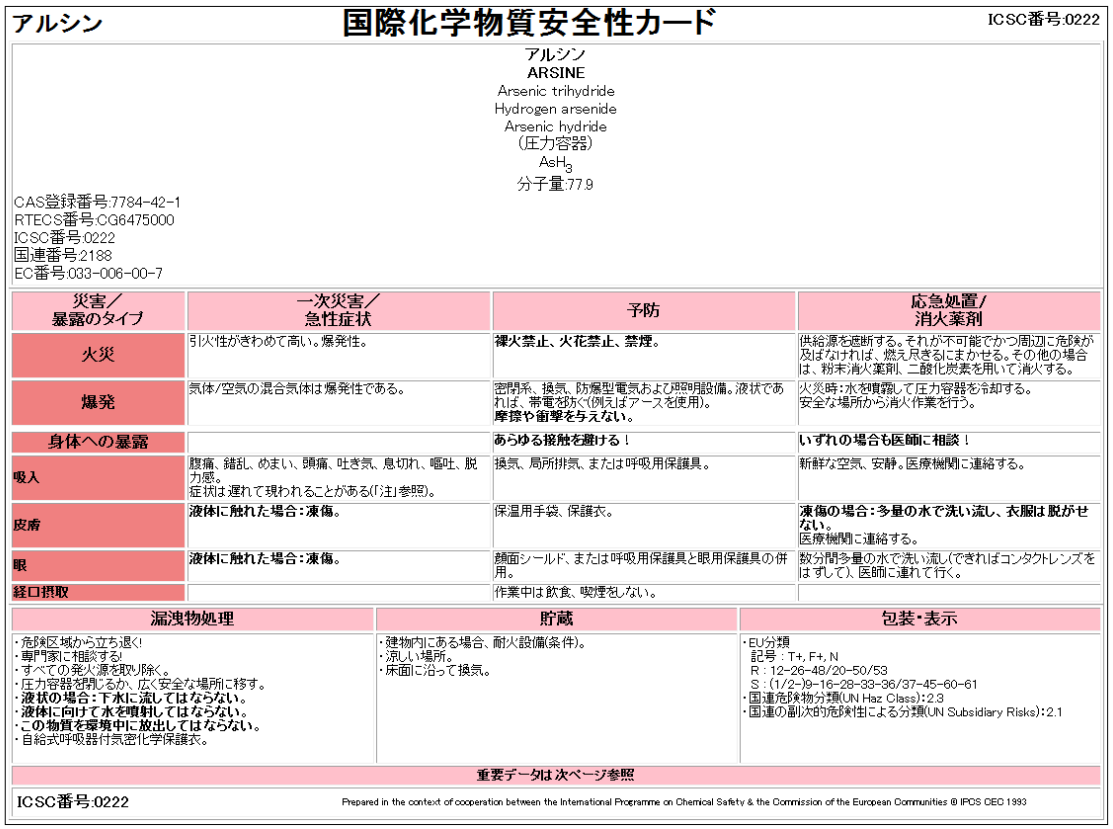
Secretariat

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

Mr H. Malcolm, Centre for Ecology and Hydrology, Monks Wood, Abbots Ripton, Huntingdon, Cambridgeshire, United Kingdom

Ms C. Vickers, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland



アルシン　国際化学物質安全性カード　ICSC番号:0222

アルシン
ARSINE
Arsenic trihydride
Hydrogen arsenide
Arsenic hydride
(圧力容器)
AsH_3
分子量:77.9

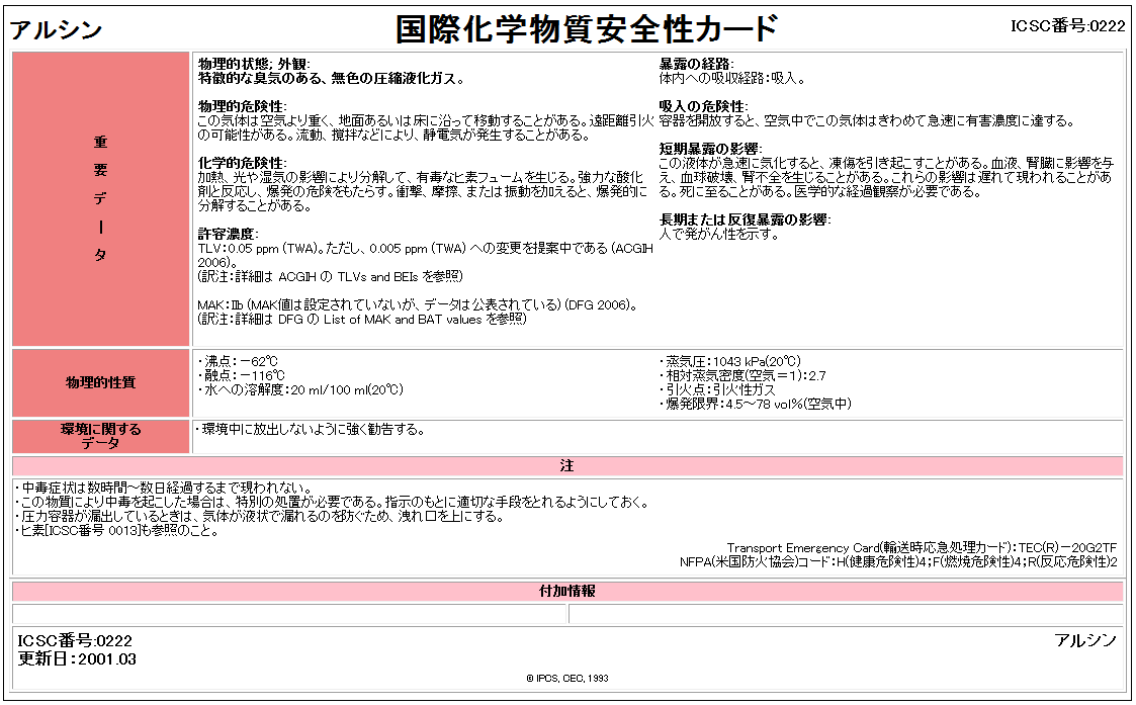
CAS登録番号:7784-42-1
RTECS番号:CG6475000
ICSC番号:0222
国連番号:2188
EC番号:033-006-00-7

災害／暴露のタイプ	一次災害／急性症状	予防	応急処置／消火薬剤
火災	引火性がきわめて高い。爆発性。	**裸火禁止、火花禁止、禁煙。**	供給源を遮断する。それが不可能でかつ周辺に危険が及ばなければ、燃え尽きるにまかせる。その他の場合は、粉末消火薬剤、二酸化炭素を用いて消火する。
爆発	気体/空気の混合気体は爆発性である。	密閉系、換気、防爆型電気および照明設備。液状であれば、帯電を防ぐ(例えばアースを使用)。**摩擦や衝撃を与えない。**	火災時:水を噴霧して圧力容器を冷却する。安全な場所から消火作業を行う。
身体への暴露		**あらゆる接触を避ける！**	**いずれの場合も医師に相談！**
吸入	腹痛、錯乱、めまい、頭痛、吐き気、息切れ、嘔吐、脱力感。症状は遅れて現われることがある(「注」参照)。	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	**液体に触れた場合:凍傷。**	保温用手袋、保護衣。	**凍傷の場合:多量の水で洗い流し、衣服は脱がせない。**医療機関に連絡する。
眼	**液体に触れた場合:凍傷。**	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		作業中は飲食、喫煙をしない。	

漏洩物処理	貯蔵	包装・表示
・危険区域から立ち退く! ・専門家に相談する! ・すべての発火源を取り除く。 ・圧力容器を閉じるか、広く安全な場所に移す。 ・**液状の場合:下水に流してはならない。** ・**液体に向けて水を噴射してはならない。** ・**この物質を環境中に放出してはならない。** ・自給式呼吸器付気密化学保護衣。	・建物内にある場合、耐火設備(条件)。 ・涼しい場所。 ・床面に沿って換気。	・EU分類 記号 : T+, F+, N R : 12-26-48/20-50/53 S : (1/2-)9-16-28-33-36/37-45-60-61 ・国連危険物分類(UN Haz Class):2.3 ・国連の副次的危険性による分類(UN Subsidiary Risks):2.1

重要データは 次ページ参照

ICSC番号:0222　Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety & the Commission of the European Communities © IPCS CEC 1993



アルシン　国際化学物質安全性カード　ICSC番号:0222

重要データ

物理的状態; 外観:
特徴的な臭気のある、無色の圧縮液化ガス。

物理的危険性:
この気体は空気より重く、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:
加熱、光や湿気の影響により分解して、有毒な七素フュームを生じる。強力な酸化剤と反応し、爆発の危険をもたらす。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。

許容濃度:
TLV:0.05 ppm (TWA)。ただし、0.005 ppm (TWA) への変更を提案中である (ACGIH 2006)。
(訳注:詳細は ACGIH の TLVs and BEIs を参照)

MAK:IIb (MAK値は設定されていないが、データは公表されている) (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。

吸入の危険性:
容器を開放すると、空気中でこの気体はきわめて急速に有害濃度に達する。

短期暴露の影響:
この液体が急速に気化すると、凍傷を引き起こすことがある。血液、腎臓に影響を与え、血球破壊、腎不全を生じることがある。これらの影響は遅れて現われることがある。死に至ることがある。医学的な経過観察が必要である。

長期または反復暴露の影響:
人で発がん性を示す。

物理的性質
・沸点:−62℃
・融点:−116℃
・水への溶解度:20 ml/100 ml(20℃)
・蒸気圧:1043 kPa(20℃)
・相対蒸気密度(空気=1):2.7
・引火点:引火性ガス
・爆発限界:4.5〜78 vol%(空気中)

環境に関するデータ
・環境中に放出しないように強く勧告する。

注
・中毒症状は数時間〜数日経過するまで現われない。
・この物質により中毒を起こした場合は、特別の処置が必要である。指示のもとに適切な手段をとれるようにしておく。
・圧力容器が漏出しているときは、気体が渦状で漏れるのを防ぐため、洩れ口を上にする。
・七素[ICSC番号 0013]も参照のこと。

Transport Emergency Card(輸送時応急処理カード):TEC(R)−20G2TF
NFPA(米国防火協会)コード:H(健康危険性)4;F(燃焼危険性)4;R(反応危険性)2

付加情報

ICSC番号:0222
更新日:2001.03
アルシン

© 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。