IPCS

UNEP//ILO//WHO

国際化学物質簡潔評価文書

Concise International Chemical Assessment Document

No.53　Hydrogen Sulfide: Human Health Aspects(2003)

硫化水素：ヒトの健康への影響

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

2007

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 ---- 7
4. ヒトおよび環境の暴露源 ---- 8
5. 環境中の移動・分布・変換 ---- 8
6. 環境中の濃度とヒトの暴露量 ---- 9
6.1 環境中の濃度 ---- 10
6.2 ヒトの暴露量 ---- 11
7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較 ---- 11
8. 実験哺乳類および *in vitro* 試験系への影響 ---- 13
8.1 単回暴露 ---- 13
8.2 短期暴露 ---- 15
8.3 中期暴露 ---- 16
8.4 長期暴露と発がん性 ---- 17
8.5 遺伝毒性および関連エンドポイント ---- 17
8.6 生殖毒性 ---- 18
8.6.1 生殖能への影響 ---- 18
8.6.2 発生毒性 ---- 18
8.7 毒性発現機序 ---- 20
9. ヒトへの影響 ---- 21
9.1 眼 ---- 22
9.2 呼吸器系 ---- 23
9.3 神経系 ---- 25
9.4 心臓血管系 ---- 27
9.5 代 謝 ---- 27
9.6 生殖・発生 ---- 28
9.7 が ん ---- 28
10 健康への影響評価 ---- 29
10.1 危険有害性の特定と用量反応の評価 ---- 29
10.2 耐容摂取量の設定基準 ---- 30
10.3 リスクの総合判定例 ---- 32
10.4 ヒトの健康リスク分析の不確実性 ---- 32
11 国際機関によるこれまでの評価 ---- 33

参考文献 ---------- 34

添付資料１　原資料 ----------50
添付資料２　CICAD ピアレビュー ---------- 51
添付資料３　CICAD 最終検討委員会 ---------- 53
添付資料４　略語および頭字語 ---------- 57
添付資料５　用語解説 ---------- 59

国際化学物質安全性カード　硫化水素(ICSC 番号 0165) ---------- 60

国際化学物質簡潔評価文書(Concise International Chemical Assessment Document)
No.53 Hydrogen Sulfide: Human Health Aspects
(硫化水素：ヒトの健康への影響)

序　言

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

1. 要　約

硫化水素に関する本CICAD は、米国の毒性物質疾病登録局(US Agency for Toxic Substances and Disease Registry)によって作成された。原資料となった文書(ATSDR, 1999)では、1998年の時点までに確認されたデータが検討されている。この文書の作成後に公表された関連参考文献の確認のために、数種のオンラインデータベースで網羅的な文献検索が2002年3月に行われた。原資料のピアレビューの経過および入手に関する情報を添付資料１に、本CICADのピアレビューに関する情報を添付資料2 に示す。本CICADは、2002年9月16日～19日に英国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。最終検討委員会の参加者を添付資料3に示す。IPCSが作成した硫化水素に関する国際化学物質安全性カード(ICSC 0165) (IPCS, 2000)も本CICADに転載する。

硫化水素(CAS番号：7783-06-4)は、無色、引火性の気体で独特の腐卵臭をもつ。硫化水素は、自然に、また人間の活動の結果として発生する。自然発生源には硫酸塩およびイオウ含有有機化合物類の非特異的あるいは嫌気性細菌による還元がある。硫化水素は原油、天然ガス、火山ガス、温泉中に自然に存在し、地下水にも見出される。淀んだ水や汚染された水、および糞尿堆肥や炭坑から放出される。

硫化水素は種々の工業的方法により生成される。重要な供給源は、天然ガスと精油所ガスの精製における副産物の回収である。硫化水素はクラフトパルプと紙の製造工程および二硫化炭素(carbon disulfide)製造の副産物でもある。硫酸(sulfuric acid)および無機硫化物の製造中間体および農業用消毒剤として使用される。また、硫化水素は、キサントゲン酸塩(鉱業で使用される)が水と接触するときに、キサントゲン酸塩の分解物として生成される。

これらの工程から発生した物質の放出事故や不適切な廃棄が硫化水素の排出をもたらしている可能性がある。環境への放出は主として大気への排出であり、大気中にはおそらく1 日間も留まらないが、冬季には42 日間もの長い間残留することもある。硫化水素は

温度やpH によるが、水中から容易に蒸発する。食物連鎖における生物濃縮は起こらないと考えられる。

非汚染地域の大気中の硫化水素濃度は、0.03～0.1 μg/m^3 と非常に低い。

ヒトは内因性および外部の発生源からの硫化水素に暴露されている。大部分の体内の生成は、腸管内および口腔内に存在する細菌によるスルフヒドリル基含有アミノ酸(システインなど)の代謝によって起こる。また、硫化水素は脳やいくつかの平滑筋(胸大動脈、回腸、門脈など)において、これらの組織に存在する酵素によって産生される。ラットでは、内因性硫化水素の濃度は脳で50～160 μmol/L、回腸で1 mmol/L である。

外因性の硫化水素に対するヒトの暴露は主として吸入を介しており、そのガスは肺を通じて迅速に吸収される。硫化水素は3 種の経路で代謝される。すなわち、酸化、メチル化、および金属タンパク質またはジスルフィド含有タンパク質との反応である。肝臓における酸化が主要解毒経路である。主要な酸化生成物はチオ硫酸塩であり、次に硫酸塩に変換され、そして尿中に排泄される。メチル化経路も解毒経路としての機能を果たす。硫化水素の毒性は金属酵素との反応で生じる。ミトコンドリアでは、呼吸鎖における終末酵素であるチトクロムオキシダーゼが硫化水素によって阻害される。すなわち、この阻害が電子伝達鎖を破壊し、酸化的代謝を損なう。酸素要求量が最も高い神経および心臓の組織は、酸化的代謝の破壊にとくに敏感である。中枢神経系では、この作用が呼吸停止による死亡につながることがある。

実験動物では、硫化水素への単回吸入暴露が、死、および呼吸、免疫系／リンパ網内系、心臓血管系、神経系への影響を招く。動物での短期暴露による健康への影響には、眼、心臓血管、神経、代謝、肝臓、および発生への作用が報告されている。中期吸入試験では、呼吸、神経、および嗅覚への影響が報告されている。動物による長期吸入試験は行われていない。動物への中期暴露の場合、もっとも敏感な標的器官は鼻の嗅粘膜である。鼻粘膜病変が42 あるいは110 mg/m^{3}の硫化水素に暴露されたSprague-Dawley CD ラットで報告されている。なお、無毒性量(NOAEL)は14 mg/m^{3}であった。このNOAELが中期暴露の耐容濃度の設定根拠として使用されている。

ヒトのデータは、その大部分が急性中毒の症例報告、職業性暴露、および限られた地域調査で得られたものである。臭気閾値は個人によって異なっており、幾何平均値は11 μg/m^{3}である。140 mg/m^{3}を超える濃度では嗅覚麻痺が起こって、硫化水素を非常に危険なものにする。700 mg/m^{3}では数回の呼吸で死に至ることがあるからである。高濃度の硫化水素への短期吸入暴露は多くの器官系で健康への影響を引き起こす。すなわち硫化水素

暴露によるヒトでの既報の健康影響には、死、および呼吸、眼、神経、心血管、代謝、生殖への影響などがある。ヒトの吸入暴露によるもっとも感受性が高いエンドポイントは、呼吸、神経、および眼への影響である。呼吸器系および神経系への影響の場合、最小毒性量(LOAEL)は喘息患者で2.8 mg/m^{3}である。このLOAELが短期暴露の耐容濃度の設定根拠として使用されている。

経口摂取にはヒトとの関連性がない。ヒトの経口摂取データはない。

硫化水素の遺伝毒性は十分に検討されておらず、陰性の結果がでた1件のサルモネラ変異原性試験があるに過ぎない。長期の動物試験が見当たらず、ヒト集団についての調査も不十分なために、硫化水素の発がん性を評価することはできない。

硫化水素の大気中の耐容濃度として100 μg/m^3 と20 μg/m^{3}が、それぞれ短期(1～14 日の暴露期間)および中期(最長90日の暴露期間)の吸入暴露に基づいて得られた。

悪臭の強い排出物への環境暴露は通常、イオウ含有ガスの混合物への暴露である。これらのタイプの混合物中の正確な硫化水素濃度を定量することはできない。暴露量を推定するにあたって、暴露量と暴露持続期間に関する不確実性もある。限られた情報に基づくと、げっ歯類はヒトよりも硫化水素に対する感受性が低いようである。気道は硫化水素の毒性の主要な標的器官であるから、喘息患者、高齢者、および呼吸機能に障害がある小児は感受性の高い亜集団に相当する。硫化水素では、極めて短時間の高濃度暴露に重篤な毒性があるため、どのような暴露も避けるべきである。

2. 物質の特定および物理的・化学的性質

硫化水素(H_2S; CAS No.7783-06-4)は、hydrogen sulfide のほか hydrosulfuric acid、hydrogen sulfuric acid(両者とも硫化水素酸)、hepatic gas、stink damp、sulfur hydride、sulfurated hydrogen、dihydrogen monosulfide、dihydrogen sulfide、sewage gas などとも称されている(HSDB, 1998)。構造式は H-S-H で表される。

硫化水素は、無色の引火性の気体で特徴的な腐卵臭をもつ。相対分子量は 34.08 である。蒸気圧は 21.9℃で 1929 Pa である。水溶性で、水への溶解度は 20℃で 1 g/242 mL である。硫化水素の水中味覚閾値は 0.05～0.1 mg/L である(WHO, 1993)。硫化水素は、アルコール、エーテル、グリセロール、ガソリン、ケロシン(灯油)、原油、二硫化炭素にも溶ける。ヘンリー定数は 20℃で 468 atm/モル分率とされている(ATSDR, 1999)。そのほか

の物理的・化学的性質は、本文書に転載された国際化学物質安全性カード(ICSC 165)に記されている。

大気中の硫化水素の変換係数[1](20℃、101.3 kPa)は下記のとおりである。

1 mg/m^3=0.71 ppm

1 ppm=1.4 mg/m^3

3. 分析方法

硫化水素は、ヒトの呼気、生体組織、血液や唾液をはじめとする体液などの生体試料中で測定することができる。　通常用いられる方法は、水素炎イオン化検出器付きガスクロマトグラフィー(GC/FID)、ヨウ素滴定法、イオン選択性電極を用いた電位差測定法、光度分析法、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)などである。

大気、水、底質、汚泥、などといった環境試料中の硫化水素の測定にもっとも一般的に用いられるのは、炎光光度検出ガスクロマトグラフィー(GC/FPD)、電気化学検出ガスクロマトグラフィー(GC/ECD)、ヨウ素法、メチレンブルー法による比色分析あるいは光度分析法、酢酸鉛(lead acetate)あるいは塩化水銀(Ⅱ)(meruric chloride)を含浸させた紙やタイルを用いるスポット法、熱伝導度検出器付きイオンクロマトグラフィー、硫化物イオン選択性電極を用いた電位差滴定法などである。水中の硫化水素の正確な測定は、ほかの硫化物が存在するため大変難しい。排水中の硫化物濃度を、硫化水素にまず変換してから原子吸光分析法(AAS)で測定する方法が公表されている(Parvinen & Lajunen, 1994)。

硫化水素分析のための検出限界は、空気(呼気)中からの 10 μg/m^3(GC/FID)、0.2 μg/m^3(光度分析)、1 μg/m^3(ヨウ素滴定)、5～13 μg/m^3(GC/FPD)、0.7 μg/m^3(塩化水銀[Ⅱ]を含浸させた紙フィルターを用いるスポット法)など、血液からの検出限界は、40 μg/L(1.2 μmol/L)(ヨウ素滴定)、10 μg/L(0.3 μmol/L)(GC/ECD)などが報告されている。尿中のチオ硫酸塩の検出限界は、10 μg/L(0.3 μmol/L)(GC/ECD)、および 680～1704 μg/L(20～50 μmol/L)(HPLC)が報告されている(ATSDR, 1999)。作業環境気中濃度の測定について、米国国立職業安全衛生研究所 NIOSH(1977)は小型インピンジャーによる呼吸空間試料の捕集およびメチレンブルー／光度分析を勧めている。検出限界は 0.2 μg/m^3、サンプリング

[1] SI 単位を使用するという WHO の方針に沿い、CICAD シリーズでは、大気中の気体の化学物質の濃度はすべて SI 単位で記載する。元の試験や原資料が濃度を SI 単位で示している場合はそのまま記載する。元の試験や原資料が容量単位で濃度を示しているものは、気温 20℃、気圧 101.3 kPa と推定し、ここに示した変換係数を用いて変換する。有効数字は 2 桁までとする。

時間は 10 分間である。職業安全衛生局 OSHA(2002)が推奨するメソッド 141(硝酸銀／示差パルスポーラログラフィー法)による作業環境の空気からの検出限界は 0.56 mg/m^3、サンプリング時間は、ピーク天井濃度で 15 分間、時間加重平均(TWA)濃度で 60 分間である。水中の硫化水素検出限界は、2×10^{-5} μg/L(0.6 pmol/L)(GC/FPD)(Radford-Knoery & Cutter, 1993)、および水・汚泥中の 25 μg(AAS)(Parvinen & Lajunen, 1994)である。

4. ヒトおよび環境の暴露源

硫化水素は、自然に、また人間の活動の結果として発生する。大気中の硫化水素のほぼ 90%は自然発生源からである(US EPA, 1993)。硫化水素は、自然界で硫酸塩やイオウを含有する有機化合物が、非特異的嫌気性細菌によって還元されて発生する(Hill, 1973)。おもに気体として放出され、原油、天然ガス、火山性ガス、温泉などに存在する。さらに地下水中にも存在する(OSU, 2001)。

硫化水素は、淀んだ水や汚染された水、酸素含有量の少ない糞尿堆肥や炭坑から放出される。ある種の植物からは亜硫酸塩代謝の副産物として放出される(Wilson et al., 1978; Takemoto et al., 1986)。硫化水素の陸生放出推定量は、年にイオウとして 5300～10000 万トンである(Hill, 1973)。海洋からの放出推定量は、年にイオウ 2700～15000 万トンとされている(Hill, 1973)。

硫化水素は、希硫酸を亜硫酸鉄(iron sulfite)と反応させる、水素とイオウを気相まで熱する、イオウとパラフィンを熱するなど種々の工程で工業的に生成される。硫化水素の重要な供給源は、天然ガスおよび製油所ガスの精製における副産物としてである(Beauchamp et al., 1984)。硫化水素は、クラフトパルプと紙の製造および二硫化炭素製造の副産物でもある。硫酸および無機硫化物の製造中間体として(Tyagi et al., 1988; Kauppinen et al., 1997; HSDB, 1998)、および農業用消毒剤として用いられる。また硫化水素は、鉱業に使用されるキサントゲン酸塩が水と接触した時の分解産物でもある(NICNAS, 1995)。これらの工程でこれらの物質の事故による偶発的な放出や不適切な廃棄が発生すれば、硫化水素が放出される可能性がある。ごみ埋立地近くの大気中硫化水素濃度から推して、ごみ埋立地も硫化水素発生源と考えられる(HazDat, 1997)。

5. 環境中の移動・分布・変換

硫化水素は、大気圧で気体として存在するため、環境中へ放出された後には空気に分配

する可能性が高い。一方、水や油に溶解するため、表層水、地下水、あるいは湿性土壌などへの分配も生じ、遠距離を移動すると考えられる。さらに、大気中から土壌へ(Cihacek & Bremner, 1993)、あるいは植物の葉へ(De Kok et al., 1983, 1988, 1991)の収着が生じると考えられる。

硫化水素は、気温や pH などの因子に依存するが、水から蒸発しやすい。一般的に、pH が低く気温が高いと蒸発しやすい傾向がある(HSDB, 1998)。

硫化水素は、その溶解性のため湿性土壌や淡水・海水などの水環境で容易に移動する。また粘土や有機物へも吸着すると考えられる。土壌・淡水・海水の微生物種に、硫化水素を酸化してイオウ元素にする種が存在するため、これらの環境中の半減期は通常 1 時間から数時間である(Jørgensen, 1982)。食物連鎖および生物濃縮が生じることはないと考えられる(HSDB, 1998)。

酸素による硫化水素の酸化は表層水で容易に起こる。過酸化水素による酸化も、過酸化水素濃度が比較的高い雨水や海洋エーロゾルでおもに生じる可能性がある(Millero et al., 1989)。廃水中の硫化水素は、反応させて無害な物質を生成する酸化剤を加えることでコントロールが可能である(Tomar & Abdullah, 1994)。マンホールや重力下水溝など高温多湿の環境では、無機栄養細菌によって酸化され硫酸になると考えられる(Boon, 1992)。

水中での硫化水素のイオン化は、おもに pH 依存的に起こると考えられる。標準的な環境条件下で優勢な化学形態は硫化水素であるが、pH が上昇するにつれ、スルフヒドリルアニオン(SH^-)が増加する(Hill, 1973)。

大気中の硫化水素は、酸素分子およびヒドロキシ基によって酸化され、スルフヒドリル基を生成し、最終的に二酸化イオウ(sulfur dioxide)あるいは硫酸塩化合物になる(Hill, 1973; NSF, 1976)。二酸化イオウおよび硫酸塩は、植物や土壌への吸着や沈殿によって大気中から除去される。硫化水素の大気中滞留時間は通常 1 日以内である(Hill, 1973)が、冬季には 42 日になることもある(Bottenheim & Strausz, 1980)。

土壌は、かなりの量の硫化水素を大気中から吸着し、その大部分をイオウ元素として保持すると考えられる(Cihacek & Bremner, 1993)。硫化水素をイオウ元素あるいはサルファートに分解する多くの微生物が発見されている。その中には、二硫化メチル(dimethyl disulfide)順化泥炭から単離された従属栄養細菌(Cho et al., 1992)、従属栄養真菌(Phae & Shoda, 1991)、海洋性等脚類 *Saduria(Mesidotea)entomon*(Vismann, 1991)などがある。

6. 環境中の濃度とヒトの暴露量

6.1 環境中の濃度

自然発生源由来の大気中硫化水素濃度は、0.14～0.4 μg/m^3 と推定されている(US EPA, 1993)。米国コロラド州の非汚染地域での測定濃度は 0.03～0.1 μg/m^3 であった(Hill, 1973)。ニュージーランドの活発な火動から噴出する地熱によるイオウを含んでいる湖の、周辺の地表面近くから捕集した試料の硫化水素濃度は 175～5000 μg/m^3 であった(Siegel et al., 1986)。

オーストラリアの廃水処理プラントで、酢酸鉛(lead acetate)のテープを用いて測定した時間加重平均硫化水素濃度は、一次清澄槽および注入口付近で 1.4～2.8 mg/m^3、10 ヘクタールの工場のさまざまな地点の測定値は 1.4 mg/m^3 未満であった(Koe, 1985)。しかしながら、用いられたのは、半定量的で種々の干渉がある方法であったため、測定値 1.4～2.8 mg/m^3 は不正確と考えられる。埋め立てごみ処理場も大気環境中の硫化水素の発生源である。米国の全国優先浄化リスト(National Priorities List)に挙げられているいくつかの汚染地域の大気中濃度は、1.3～1130 mg/m^3 である(HazDat, 1997)。

硫化水素は、表層水から容易に気化し、酸化度が高い水にとどまる可能性は低く、このような環境中の濃度は低いものと考えられる。米国コロラド州の酸性鉱山排水が流入する地域の地下水試料の硫化水素濃度は平均 0.9 mg/L で、ある発電所からの試料では平均 0.03 mg/L であった(Patterson & Runnells, 1992)。

排水の硫化水素濃度は、硫化物イオウとして 3.1～5.1 mg/L と報告されている(Parvinen & Lajunen, 1994)。米国ミシシッピ河の試料の総硫化物濃度は約 0.92 mg/L、ミネソタ州 St. Paul の池および井戸水では、それぞれ 1.6 および 1.9 mg/L であった(Slooff et al., 1991)。

ルイジアナ州の田圃の土壌溶液の濃度は 11.7 mg/L と高かった(Hollis, 1985)。これら試料中の硫化水素の濃度は標準的な溶解度に対して予期される濃度より高いが、特有の悪臭を伴っていないのは、硫化水素がコロイド粘土あるいは有機体に結合しているためと推定される。インディアナ州の工業地帯を流れる Grand Calumer 川の底質の間隙水には硫化水素が 0.2～1.5 μg/L 含まれていた(Hoke et al., 1993)。一般的に、人間の手が加わっていない無酸素性の底質間隙水は 100 μg/L までの硫化水素を含むが、人工的に乱された底質では間隙水の硫化水素濃度は 1～30 μg/L である(Dillon et al., 1993)。

全国優先浄化リストに挙げられている複数の汚染地域からの試料の土壌ガス中硫化水素濃度は 110～66000 mg/m^3 であった(HazDat, 1997)。

硫化水素は、石炭および石油の鉱床に存在し、これらの資源に人間の手が加わると移動する。

6.2 ヒトの暴露量

ヒトは、外部の発生源および生体内における生成の両方から硫化水素に暴露している。ある種の工業地域の近傍では硫化水素が問題になることがある。一般住民は、居住地区に近い天然ガス井の掘削作業時に、偶発的な放出事故によって暴露するかもしれない(Layton & Cederwall, 1986; Leahey & Schrodder, 1986)。2 件の酸性ガス井からの噴出による硫化水素の地表面最大風下濃度は 3 および 20 mg/m^3 と推定された。作業者は職業上、発酵した糞尿堆肥から(Morse et al., 1981)、淀んだ井戸から(McDonald & McIntosh, 1951)、あるいは換気が不十分な施設での下水処理(NIOSH, 1984, 1985a, 1990)、射出型ゴム製造(NIOSH,1985b)、石油精製(NIOSH, 1982a, 1982b)などで危険な濃度の硫化水素に暴露していると考えられる。報告された硫化水素濃度は、淀んだ井戸で>310 mg/m^3、石油精製工場の屋外保守点検場で 70～300 mg/m^3、死亡事故が発生した下水処理施設で >700 mg/m^3 などである。

排水管洗浄に酸性と塩素系(アルカリ性)洗剤を混ぜたり、ヘドロで詰まった排水管に酸性の洗浄液を使用したりして暴露は起きているが、このような事例はまれにしか起こらない(Oderda, 1975)。硫化水素は、下水管の中の亜硫酸ナトリウム(sodium sulfite)と硫酸が反応すると生成されると考えられる。

硫化水素は、システインからシスタチオニン β-合成酵素(cystathionine β-synthetase)によって脳内で生成される(Abe & Kimura, 1996)。ラットでは、内因性の硫化物脳内濃度は約 1.6 mg/kg と報告されており(Warenycia et al., 1989)、内因性硫化水素濃度は 50～160 μmol/L である(Hosoki et al., 1997)。硫化水素は、平滑筋(胸部大動脈、回腸、門脈)の組織内に存在する酵素によっても生成される。ラットの内因性硫化水素濃度は回腸で 1 mmol/L である(Abe & Kimura, 1996; Hosoki et al., 1997)。硫化水素は、哺乳類の大腸でも嫌気性細菌によってスルフヒドリル基含有タンパクから生成される。腸内ガスの平均硫化水素濃度は 1.4～5.6 mg/m^3 と報告されている(US EPA, 1978; Beauchamp et al., 1984)。ヒトの口腔内でも細菌の腐敗によって生成される。口腔内では、気体濃度 1.4～140 μg/m^3 が検出されている(Rosenberg et al., 1991)。

7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較

硫化水素の外因性暴露でもっとも多いのが吸入によるものである。ヒトでは、肺を経て急速に吸収される。消化管を通しても吸収される(ATSDR, 1999)。生理的 pH では、硫化水素は循環中に硫化水素アニオンに分離するが、それが吸収される形態であると考えられる(WHO, 2000)。動物でも肺を経て容易に急速に吸収される(Beck et al., 1979; Khan et al., 1990; Kage et al., 1992)。吸入された硫化水素の分布は急速で広範囲であり、急速な代謝と排出のため体内保持は限られている(Nagata et al., 1990)。硫化水素 110 mg/m^3 を吸入器から、20、40、60 分間吸入させた雄 Wistar ラットは、吸入持続時間に関係なく、基本的に同程度の分布を示した。硫化水素の濃度は、心臓でもっとも高く、脳では肺、肝臓、腎臓、脾臓と同レベルであった。吸入 20 分後の組織内濃度は、血液 10 μg/mL、脳 25 μg/g、肺 20 μg/g、心臓 37 μg/g、肝臓 20 μg/g、脾臓 25 μg/g、腎臓 30 μg/g であった(Kohno et al., 1991)。5 分間のタンク内作業後、死亡したヒトの剖検では、血液 0.92 μg/g、脳 1.06 μg/g、腎臓 0.34 μg/g、肝臓 0.38 μg/g の硫化水素濃度が検出された(Winek et al., 1968)。事故後のタンク内硫化水素濃度は 2700～8500 mg/m^3 であった。

硫化水素は、酸化、メチル化、および金属タンパク質あるいはジスルフィドを含むタンパク質との反応の 3 つの経路で代謝される(Beauchamp et al., 1984)。硫化水素の解毒の主たる代謝経路は肝臓での酸化で、硫化物のおもな酸化生成物はチオ硫酸塩であり、さらにサルファートに変換し、尿中に排泄される(Bartholomew et al., 1980)。メチル化経路も解毒ルートとなる(Weisiger & Jacoby, 1980; US EPA, 1987)。金属タンパク質との反応は、硫化水素の重要な毒性発生機序である。水素もタンパク質のジスルフィド架橋を還元する。酸化グルタチオンは硫化水素による毒性を防ぐ働きをする(§8.7 参照)。硫化水素はサルファート(遊離サルファートあるいはチオ硫酸塩)として尿から排泄される。呼気あるいは糞便や腸内ガス中から未変化で排出される。尿中のチオ硫酸塩は硫化水素暴露の有用な指標である(Kage et al., 1997)。自発的被験者に硫化水素 11、25、あるいは 42 mg/m^3 を 30～40 分間暴露しチオ硫酸塩排出量を、ペルト加工工場の非暴露の対照群と比較した(Kangas & Savolainen, 1987)。全暴露被験者の結果をまとめた報告はされていないが、25 mg/m^3 に 30 分間暴露した 1 被験者の尿中チオ硫酸塩濃度は、暴露後 1、2、5、15、17 時間で、それぞれ約 2、4、7、50、5 mmol/mol クレアチニンであった。対照群(n=29)の尿中チオ硫酸塩排出量は 2.9±2.5(標準偏差[SD])mmol/mol クレアチニンであった。すなわち、この被験者の尿中チオ硫酸塩濃度の最高値は暴露 15 時間後で、17 時間後までに対照群レベルまで下がった。吸収された硫化水素の大半は暴露後 15 時間までに酸化されていた。遅延酸化生成物のチオ硫酸塩の蓄積は、硫化水素の少なくとも 2 段階の酸化を含む代謝経路と矛盾しない(Beauchamp et al., 1984)。

硫化水素のメチル化の証拠は、第一に Sprague-Dawley ラットの腸粘膜 *in vitro* 試験によるものである(Weisiger et al., 1980)。 チオール *S*-メチルトランスフェラーゼ(thiol *S*-methyltransferase)が硫化水素からメタンチオール(methanethiol, CH_3SH)へのメチル化を触媒する。メタンチオールは、やはりチオール *S*-メチルトランスフェラーゼが触媒となって硫化ジメチル(dimethyl sulfide, CH_3SCH_3)を生成するメチル化の基質として作用する(Weisiger & Jacoby, 1980; US EPA, 1987)。チオール *S*-メチルトランスフェラーゼの活性は、広く分布し、最大の活性は盲腸および結腸の粘膜、肝臓、肺、腎臓にみられる。酵素活性は、腸のほかの部位や胃、脾臓、心臓、骨格筋でもみられる。糞便では酵素活性は検出されない。メチル化は、ヒト腸内で生成されるガスの成分である硫化水素の解毒の方法であるとされているが、外部の発生源からの硫化水素の毒性をメチル化でどの程度弱められるかについては解明されていない。

8. 実験哺乳類および *in vitro* 試験系への影響

8.1 単回暴露

動物への硫化水素単回吸入試験で、死亡のほか、呼吸器系、免疫／リンパ網内系、循環器系、神経系への影響が観察された。動物への単回吸入暴露では、呼吸器系がもっとも感受性が高い器官である。実験哺乳類への硫化水素単回暴露試験を表 1 にまとめた。

Sprague-Dawley ラットへの硫化水素吸入暴露では、2300 mg/m^3 で 3 分以内に 5 匹すべてが死に至った(Lopez et al., 1989)。雄 Fischer-344 ラット(4～6 匹)では、700～1000 mg/m^3 に 4 時間暴露するとすべてが死亡した(Khan et al., 1990)。雄 Wistar ラットは、1100 mg/m^3 へ 7～19.3 分(平均 10.5 分)暴露後に意識を失い、意識を失って 1 分以内に呼吸停止した(Beck et al., 1979)。Sprague-Dawley、Fischer-344、および Long-Evans ラットへの 2～6 時間暴露の LC_{50} 値は 470～820 mg/m^3 と報告されている(Prior et al., 1988)。硫化水素 1000 mg/m^3 に 50 分暴露したマウス 6 匹は全数死亡、2600 mg/m^3 では 10 分でマウス 6 匹が全数死亡した(Smith & Gosselin, 1964)。日本白色種ウサギ 5 匹に、700～1400 mg/m^3 を暴露したところ 30 分以内に全数死亡した(Kage et al., 1992)。Fischer-344 ラットに 560 mg/m^3 を 4 時間暴露し、嗜眠がみられたとの報告がある(Lopez et al., 1988b)。交雑種のウサギに 100 mg/m^3 を 1.5 時間暴露したところ意識を失った(Kosmider et al., 1967)。

Wistar ラットへの硫化水素 140～280 mg/m^3、1 時間の暴露で、呼吸数の増加、呼吸器

表 1:硫化水素単回暴露の影響.

生物種／株	暴露濃度 (mg/m^3)	持続時間	影響	参考文献
Wistarラット	1100	12 min	10/10 死亡	Beck et al., 1979
Fischer-344ラット	700–1000	4 h	6/死亡	Khan et al., 1990
Sprague-Dawleyラット	820	2 h	LC_{50}	Prior et al., 1988
Fischer-344ラット	700	4 h	LC_{50}	
Long-Evansラット	470	6 h	LC_{50}	
CD-1ラット	1000	50 min	6/6 死亡	1964
Japanese Whiteウサギ	700–1400	min	5/5 死亡	Kage et al., 1992
Fischer-344ラット	280	4 h	血管周囲浮腫の病巣、肺胞にタンパク質様物質	Green et al., 1991
Wistarラット	140	1 h	血圧および呼吸数上昇、呼吸器系組織および体液に生化学的変化	Fukamachi, 1977
	280	2 h	条件回避行動の反応率の低下	
Fischer-344ラット	14	4 h	NOAEL	Khan et al., 1990
	70	4 h	肺チトクロム酸化酵素活性の低下(15%)	
	280	4 h	コハク酸酸化酵素の阻害	
Fischer-344ラット	70	4 h	NOAEL	Khan et al., 1991
	280	4 h	生存肺胞マクロファージの減少	
Wistarラット	110	1 h	心不整脈	Kohno et al., 1991
	110	1 h	軽度の肺水腫	
Fischer-344ラット	14	4 h	鼻洗浄液中の細胞数の増加	Lopez et al., 1987
	280	4 h	乳酸デヒドロゲナーゼ活性の上昇	
	560	4 h	気管支肺胞洗浄液中のアルカリフォスファターゼ活性の上昇	
Fischer-344ラット	>280	4 h	呼吸器系および嗅覚上皮細胞の重度の炎症および壊死	Lopez et al., 1988b
	560	4 h	嗜眠	
Fischer-344ラット	120	4 h	軽度の血管周囲浮腫	Lopez et al., 1988a
Fischer-344ラット	530	4 h	肺水腫	Prior et al., 1990
交雑種ウサギ	100	1.5 h	意識消失、心室再分極	Kosmider et al., 1967

系組織および体液の組織学的および生化学的変化が生じた(Higuchi & Fukamachi, 1977)。雄 Fischer-344 ラットに 14、280、あるいは 560 mg/m^3 を 4 時間暴露し、1、20、あるいは 44 時間後に鼻・気管支肺胞洗浄液および肺胞マクロファージへの細胞毒性を調べた(Lopez et al., 1987)。乳酸脱水素酵素およびアルカリフォスファターゼの変化および鼻・気管支肺胞洗浄液中の上皮細胞細胞形態学的所見が細胞障害の指標に用いられた。鼻洗浄液の細胞充実度は、14、280、560 mg/m^3 暴露後 1 時間で、それぞれ 139%、483%、817%上昇していた。しかし、14 および 280 mg/m^3 群では細胞計数は暴露 20 時間後にはベースライン値に戻っていた。14 mg/m^3 群では、有意と観察された変化は鼻洗浄液の細胞計数のみであった。560 mg/m^3 群では、肺血管浸透性に変化が認められたが、暴露 20 時間後には消散した。280 と 560 mg/m^3 群の乳酸脱水素酵素活性の上昇、および 560 mg/m^3 群の気管支肺胞洗浄液中のアルカリフォスファターゼ活性の上昇は、肺上皮への毒作用を示唆している。Fischer-344 ラットにおけるこれらの呼吸器系への作用は、雄 Fischer-344 ラットへの 280、および 400 mg/m^3、4 時間の暴露で洗浄液中のタンパク質濃度および乳酸脱水素酵素活性の有意な上昇を報告した Green ら(1991)によって確認されている。暴露したラットでは、肺に血管周囲性水腫巣および肺胞にタンパク性物質がみられた。

Fischer-344 ラットでは、4 時間の暴露で鼻腔に生じた組織学的変化が報告されている

(Lopez et al., 1988b)。280 mg/m^3 を超える濃度では、暴露 1 時間後に呼吸・嗅粘膜細胞の壊死および剥離が観察され、20 時間後には壊死が気道上皮を潰瘍化し基底膜を露出させた。Fischer-344 ラットへの 120 あるいは 610 mg/m^3 の暴露でも、肺に組織学的変化が生じたと報告されている(Lopez et al., 1988a)。Fischer-344 ラットへの 525±87、あるいは 559±144 mg/m^3、4 時間の暴露で中程度からきわめて重度の肺水腫が明らかになり(Prior et al., 1990)、雄 Wistar ラットへの 110 mg/m^3、1 時間の暴露では軽度の肺うっ血がみられた(Kohno et al., 1991)。

Fischer-344 ラットへの 70、280、560 mg/m^3、4 時間の暴露で、肺ミトコンドリアのチトクロム酸化酵素活性は、対照群と比較して有意にそれぞれ 15、43、68%低下した(Khan et al., 1990)。280 および 560 mg/m^3 では、コハク酸オキシダーゼ活性も有意に阻害された。コハク酸－チトクロム *c* 還元酵素あるいは NADH チトクロム *c* 還元酵素活性への影響は観察されなかった。

ラットへの 280 mg/m^3、4 時間の暴露で、雄の肺洗浄液中の生存肺胞マクロファージ数が有意に減少した(Khan et al., 1991)。この実験では、280 あるいは 560 mg/m^3 の暴露で、肺胞マクロファージのチモサン誘発性の呼吸数への刺激が完全に抑えられた。これらの変化は、致死量に近い高濃度の暴露による作用であったことを指摘せねばならない。70 mg/m^3 の暴露ではなんら変化はみられなかった。

交雑種ウサギへの 100 mg/m^3、1.5 時間の吸入暴露では、心室再分極が生じた(Kosmider et al., 1967)。心筋細胞の組織化学的染色でアデノシン三リン酸(ATP)リン酸ヒドロラーゼおよび $NADPH_2$ 酸化還元酵素の減少が明らかになった。100 mg/m^3 に 60 分まで暴露した雄ラットでは、不整脈が観察された(Kohno et al., 1991)。これらの動物の暴露中および暴露 1 時間後の心拍数も、対照より 10～27%少なかった。雄 Wistar ラットに 140～280 mg/m^3 を 1 時間暴露したところ一過性であるが著しい血圧上昇がみられた(Higuchi & Fukamachi, 1977)。

雄 Wistar ラットに亜致死濃度の硫化水素を暴露し、行動への影響を評価した。280 mg/m^3 以上で 2 時間の暴露では、Sidman 型条件回避および弁別型回避試験で条件回避行動が抑制された(Higuchi & Fukamachi, 1977)。

8.2 短期暴露

動物への硫化水素短期吸入実験では、眼、心臓血管、代謝、生殖、および発生への影響が報告されている。実験の最低暴露濃度は 28 mg/m^3 であった。

モルモットへの硫化水素 28 mg/m^3、1 日 1 時間、11 日間の暴露では、眼への刺激、疲労、傾眠、めまい、掻痒が生じ、大脳半球および脳幹の総脂質およびリン脂質が減少した(Haider et al., 1980)。

交雑種のウサギへの 100 mg/m^3、1 日 0.5 時間、5 日間の暴露では、不整脈が生じた(Kosmider et al., 1967)。心電図は暴露 5 日目に撮影された。

Sprague-Dawley の母ラットへの妊娠 1 日～出産後 21 日目までの 28、70、110 mg/m^3、1 日 7 時間の暴露では、全暴露濃度で血糖値が約 50%上昇したが、出産仔の血糖値への影響はなかった(Hayden et al., 1990a)。70 mg/m^3 では、出産後 21 日目に、出生仔の血清トリグリセルド値が 20%、母ラットでは 25%低下していた。血清タンパク、乳酸デヒドロゲナーゼ、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミラーゼ(GOT)、あるいはアルカリフォスファターゼの活性に変化はなかった。110 mg/m^3 に暴露した母ラットの出産後 21 日目の肝臓コレステロールレベルは上昇していた(2.88±0.11mg/g 組織、P<0.05)が、70 mg/m^3 では変化はなかった。母ラットの体重増加量、あるいは肝重量に対照と比較した有意な変化はなかった(Hayden et al., 1990b)。分娩時間は、対応対照群と比較して、28、70、110 mg/m^3 で、それぞれ 10、20、40%長引いた。

8.3 中期暴露

硫化水素の動物への中期吸入暴露試験からは、呼吸器系、神経系、および嗅覚系への影響が報告されている。動物への中期暴露で、もっとも感受性の高い標的器官は鼻の嗅粘膜である。

B6C3F1 マウス(各群、雄 10 匹、雌 12 匹)に 14、43、110 mg/m^3 を 1 日 6 時間、週 5 日、90 日間暴露した(CIIT, 1983a)。対照群のマウスには清浄な空気のみ暴露した。110 mg/m^3 の雄 89%および雌 78%で、鼻の前部の粘膜に軽微から軽度の炎症がみられた。43 mg/m^3 群および対照群では鼻の病変はみられなかった。脳、腎臓、脾臓、肝臓、心臓、卵巣／精巣など他の器官も検査した。硫化水素暴露に起因する可能性がある注目すべき組織病理学的損傷は存在しなかった。すべての検査は、医薬品安全性試験実施基準(GLP)に準拠して実施された。この実験の呼吸器系への影響についての NOAEL は 43 mg/m^3 である(CIIT, 1983a)。眼への刺激はみられなかった。神経機能の評価には、姿勢、歩行、顔面の筋緊張、伸筋推進力、交差性伸筋反射が含まれた。110 mg/m^3 群の 2 匹は人工光刺激に反応せず、さらに 2 匹は不規則な歩行がみられた。110 mg/m^3 群では、平均体重増加率の 7～14%低下も観察された。

Fischer-344 ラット(各群雌雄 15 匹)に、前述の B6C3F1 マウスと同様の暴露をしたが、有意な呼吸器系への影響は観察されなかった(CIIT, 1983b)。

Sprague－Dawley ラット(各群雌雄 15 匹)に、前述の B6C3F1 マウスと同様の暴露をしたところ、110 mg/m^3 群で体重増加率の低下が認められた(CIIT, 1983c)。神経機能(姿勢および歩行、顔面の緊張、乳頭反射、眼瞼反射、伸筋推進力、交差性伸筋反射)への有意な影響はみられなかった。血液学的パラメータ、骨格筋、骨髄、骨、脾臓あるいはリンパ節、腎臓、下垂体、副腎、甲状腺、副甲状腺、皮膚などにも暴露に関連した変化はみられなかった。

成長した雄 Sprague-Dawley CD ラットへの中期吸入暴露で嗅覚器官への影響があったと最近報じられた(Brenneman et al., 2000)。各群 12 匹のラットに、0、14、42、110 mg/m^3 の硫化水素を 1 日 5 時間、週 7 日、10 週間、吸入暴露室で暴露させた。42 mg/m^3 群の 11 匹、および 110 mg/m^3 群の 12 匹の嗅粘膜の病変の有意な増加が観察された。病変は、嗅覚ニューロンの欠損、基底細胞の過形成などである。それらは多病巣性で吻側尾側に分布し両側対称的であった。背・内側鼻道および篩骨洞の背・内側の部分が影響を受けた。嗅覚ニューロンの欠損の重症度は、42 mg/m^3 群で軽度から中等度、110 mg/m^3 群で中等度から重度であった。この実験の嗅覚器官損傷の NOAEL は 14 mg/m^3 であった。鼻・嗅覚系のほかのエンドポイントの評価は行われていない。セクション 10.2 に述べる中期耐容濃度の算出の根拠にはこの実験の結果が用いられた。

交雑種のブタ 3 匹に、12 mg/m^3 を吸入暴露室で連続 17 日間暴露した(Curtis et al., 1975)。代表的に取り上げ検査した気道組織には組織病理学的変化はみられなかった。体重増加率にも影響しなかった。

8.4 長期暴露と発がん性

動物への硫化水素の長期暴露の影響を調べた試験はない。動物の暴露による発がん作用に関する試験も見当たらない。

8.5 遺伝毒性および関連エンドポイント

硫化水素の遺伝毒性についてのこれまでの試験は不十分である。ただ 1 件の入手できる試験は *Salmonella typhimurium* TA97、TA98、TA100 株、および 17、57、175、582、1750μg/プレートの硫化水素を用いて、雄 Syrian Golden ハムスターあるいは

Sprague-Dawley ラットの 500 mg/kg 体重の Aroclor1254 で誘発した肝 S9 分画の存在下あるいは非存在下で行った Ames 試験であるが、変異原性は観察されなかった(US EPA, 1984)。この試験では硫化水素の毒性は検定されていない。

8.6 生殖毒性

8.6.1 生殖能への影響

Fischer-344 ラット、Sprague-Dawley ラット、B6C3F1 マウスに 14、43、110 mg/m^3 の硫化水素を 1 日 6 時間、週 5 日、90 日間暴露したが、雌雄の生殖器官に暴露に関連する組織病理学的変化は観察されなかった(CITT, 1983a, 1983b, 1983c)。

Sprague-Dawley の妊娠ラットに、妊娠第 6 日から出産後 21 日目まで、28、70、110 mg/m^3 を 1 日 7 時間暴露したところ、同じ条件で飼育管理した対応対照群に比較して、用量依存的に平均分娩時間の延長および難産の増加(それぞれ 10、20、42%)がみられた(Hayden et al., 1990b)。分娩時間が長引いたのは、全暴露濃度の 18 匹中 6 匹で、対照群では 17 匹中 1 匹であった。分娩時間への影響の閾値は決定できなかった。しかし、対照群でも分娩時間はさまざまで(平均 82.5～124 分)、28 mg/m^3 の対照群で 95.2±7.6 分、70 mg/m^3 の対照群で 124±32 分、220 mg/m^3 の対照群で 82.5±7.5 分であり、統計的分析はなされなかった。暴露群の平均分娩時間は 105～148.8 分であった。暴露群と対照群に母ラットの体重増加量の相違はなかった。このほかには母体毒性のデータは確認されなかった。

Dorman ら(2000)が最近行った生殖・発生毒性試験では、雌雄の Sprague-Dawley ラット(各濃度群雌雄各 12 匹)に、0、14、42、110 mg/m^3 を交尾 2 週間前に 1 日 6 時間、週 7 日暴露した。2 週間の交尾期間、および妊娠 0 日から 19 日目まで暴露を継続した。母ラットと出生仔への暴露を出産 5 日～18 日後までの間再開した。雄の成長ラットには 70 日間連続して暴露した。暴露した雌の F_0 ラットでは、生存出生仔をもつ母親数、同腹仔数、平均妊娠期間、妊娠雌あたりの着床数で評価した生殖毒性は観察されなかった。暴露した雄の F_0 ラットでは、運動精子率、正常精子率、1 日精子産生量、精巣上体尾部精子数、あるいは生殖系器官の組織重量で評価した生殖毒性は観察されなかった。しかし、110 mg/m^3 群では、対照群(17%)に比較して(統計的に有意でないが)高率(42%)の精巣細管の変性がみられた。この試験の発生神経毒性の所見はセクション 8.6.2 で述べる。

8.6.2 発生毒性

硫化水素 28、70、110 mg/m^3 を 1 日 7 時間、*in utero* および出生から 21 日目まで、暴

露した Sprague-Dawley ラットでは、28 mg/m^3 群で耳介展開までの時間の有意な短縮、28 および 70 mg/m^3 群で発毛までの時間の有意な短縮がみられた(Hayden ,et al., 1990b)。そのほかの切歯萌出、眼瞼開裂、および平面立ち直りなど発達に関する変化は、出生 21 日後までに観察されなかった。この試験の発生毒性に対する LOAEL は 28 mg/m^3 であった。

発生毒性評価のための用量設定試験において、妊娠した Sprague-Dawley ラットに、210 mg/m^3 を妊娠 6 日目から 20 日目まで 1 日 6 時間、暴露したところ、母ラットの体重減少はあったものの、胎仔の外観上の異常は観察されなかった(Saillenfait et al., 1989)。胎仔の体重の有意な(P<0.01)、しかし軽微な(対照の 4%)減少がみられた。

硫化水素 28～70 mg/m^3 を妊娠 5 日目から出生後 21 日目まで、1 日 7 時間暴露した Sprague-Dawley の仔ラットについて、小脳のプルキンエ細胞の形態学的検査をしたところ、対照群と比較して、プルキンエ細胞樹状突起の構造および成長の特徴に極めて大きな変化がみられた(Hannah & Roth, 1991)。この所見は、低濃度の硫化水素に暴露した発達中のニューロンに重度の欠陥が生じるリスクがあることを示唆するものである。この試験の発生への影響の LOAEL は 28 mg/m^3 である。

Hannah らは、2 件の試験(1989, 1990)で、硫化水素への出生前暴露が脳内のアミノ酸の濃度に及ぼす影響を調べた。第 1 の試験では、Sprague-Dawley の妊娠ラットに妊娠 5 日目から出産後 21 日まで 110 mg/m^3 を 1 日 7 時間暴露した(Hannah t al., 1989)。大脳および小脳のアスパラギン酸、グルタミン酸、γアミノ酪酸の濃度は、出産後 21 日目までに対照群と比べて約 20%低下した。出生仔のタウリン濃度は当初対照群より 25%高かったが、出生 21 日目までに対照群の範囲に戻った。母ラットのタウリン濃度は測定されなかった。第 2 の試験では、妊娠ラットは、妊娠 6 日目から出産後 21 日まで 70 mg/m^3 に 1 日 7 時間暴露した。母ラットの血漿タウリン濃度は対照より 30%高かった。出生仔のタウリン濃度は測定されなかった。そのため、これらの濃度を 1989 年に測定された出生仔の高タウリン濃度に関連付けても、それは推論にすぎない。発生の重要な段階で脳内のアミノ酸濃度が変化することは行動および構造的異常を導くことになりかねない。

発生への神経化学的影響を Skrajny ら(1992)も調査している。Sprague-Dawley の妊娠ラットに妊娠 5 日目から出産後 21 日まで 28 あるいは 110 mg/m^3 を 1 日 7 時間暴露した。各暴露群にそれぞれ対照群を用意した。110 mg/m^3 では、出産後 14 日から 21 日に対照群と比べて小脳および前頭皮質のセロトニンおよびノルエピネフリンレベルが有意に高かった。28 mg/m^3 では、出産後 14 日目と 21 日目にノルエピネフリンレベルが対照群より低く、前頭皮質のセロトニンレベルが 21 日目に上昇していた。同じ暴露方法を用いた後

続の試験で Roth ら(1995)は、脳のさまざまな部位のモノアミンレベルを出産後 60 日目まで追跡し、21 日目に測定したモノアミンレベルが 45 日までに対照群のレベルに徐々に戻ったことを観察した。モノアミンは神経の発生に影響するため、モノアミンレベルの変化が神経の発達に変化をもたらす可能性がある。発生の重要な段階でのモノアミンレベルの変化で、影響を受けた神経の発達が暴露中止後に改善可能かどうかについては分かっていない。

セクション 8.6.1 に既述の出生前後に硫化水素 0、14、42、あるいは 110 mg/m^3 に暴露した Sprague-Dawley の仔ラット(Dorman et al., 2000)は、出生後 60～62 日に運動行動、受動回避、機能観察バッテリー、音に対する驚愕反応、および神経病理学等の評価を受け、その成長、発達、あるいは行動遂行に影響がなかったことが明らかになった。この試験の母体毒性についてはセクション 8.6.1 を参照。

8.7 毒性発現機序

吸入した硫化水素は、迅速に循環系に入り、一部は解離して硫化水素イオンになる。血液中に残った遊離硫化水素は、金属タンパク質、ジスルフィド含有タンパク質、およびチオ-*S*-メチルトランスフェラーゼと相互に作用し、硫化メチルを生成する(Beauchamp et al., 1984; Guidotti, 1996; Hoffman & Guiotti, 1997)。硫化水素イオンはヘム化合物と結合し、酸化によって代謝されサルファートになる。硫化水素イオンとメトヘモグロビンの相互作用は、スルフメトヘモグロビンを生成するが、これは解毒経路のひとつである(Smith & Gosselin, 1979)。メチル化も解毒経路と考えられる。硫化水素の毒性は、第一に細胞ミトコンドリア呼吸に決定的に重要な酵素であるチトクロム酸化酵素の阻害の結果と提議されている(Khan et al., 1990)。しかし、多くの酵素の複雑な反応の結果だとする説も多い

(Reiffenstein et al., 1992)。ミトコンドリアでは、呼吸鎖における終末酵素であるチトクロム酸化酵素は、含有されたヘムのひとつが硫化水素によって酸素還元されるため、その活性が阻害される(Chance & Schoener, 1965; Nicholls, 1975; Smith et al., 1977)。このように、酸素が終末電子受容体として働くのを阻害し、酸化的代謝をブロックし、嫌気的代謝、細胞エネルギー生成阻害に伴う ATP 生成の減少、および乳酸の生成に至り、電子伝達系が崩壊する。酸素要求量がもっとも多い神経・心臓組織は、酸化的代謝の崩壊にとくに敏感に反応する(Ammann, 1986)。中枢神経系では、この作用の影響で呼吸停止によって死にいたることもある。硫化水素は、さらにタンパク質中のジスルフィド架橋を減退させる(コハク酸デヒドロゲナーゼなど)。酸化グルタチオンは、おそらくはヒドロスルフィ

表２：さまざまな濃度の硫化水素によるヒトの健康への影響

暴露濃度 (mg/m^3)	影響 /観察事項	参考文献
0.011	臭気閾値	Amoore & Hautala, 1983
2.8	喘息患者の気管支狭窄	Jappinen et al., 1990
5	眼の不調の増加	Vanhoorne et al., 1995
7 あるいは 14	血中乳酸濃度の上昇、骨格筋クエン酸シンターゼ活性の低下、酸素摂取量の減少	Bhambhani & Singh, 1991; Bhambhani et al., 1996b, 1997
5～29	眼への刺激	IPCS, 1981
28	疲労、食欲不振、頭痛、易刺激性、記憶力減退、めまい	Ahlhorg, 1951
>140	嗅覚麻痺	Hirsch & Zavala, 1999
>560	呼吸困難	Spolyar, 1951
≥700	死亡	Beauchamp et al., 1984

ドとジスルフィドとの結合の反応によって硫化水素中毒を防ぎ、それによってさらに危険なほかの酵素との反応を防いでいる(Beauchamp et al., 1984)。水硫化ナトリウムを注入したラットで、硫化水素のおもな作用部位は脳ではなく、肺であることが示された。肺からの求心性神経信号が迷走神経を経由して無呼吸を誘発する(Almeida & Guidotti, 1999)。水硫化ナトリウムを腹腔内に注入したラットで、ニューロンによる呼吸コントロールをつかさどる脳幹の神経伝達物質であるアミノ酸に顕著な変化がみられた(Kombian et al., 1988)。これらの変化によって中枢性無呼吸に至る可能性がある。硫化ナトリウムも *in vitro* で哺乳類の脳のニューロンのチトクロム酸化酵素および炭酸脱水酵素を強く抑制し、呼吸およびミトコンドリアの機能を崩壊させることが観察されている(Nicholson, et al., 1998)。

9. ヒトへの影響

硫化水素が気体であるため、暴露のおもな経路は吸入である。ヒトのデータは、大部分が急性中毒の症例報告、職業性暴露、および少数の地域調査である。ヒトの急性中毒は閉鎖空間内で依然として続いている。高濃度の硫化水素の単回吸入暴露によって、体内の多くの器官系に健康影響を及ぼす。硫化水素への暴露によって生じたヒトの健康への影響は、死亡のほか、呼吸器・眼・神経・心臓血管・代謝・生殖器などへの影響である。呼吸器系、神経系、および眼への作用は吸入暴露後の感受性のもっとも高いエンドポイントである。発がん性についての十分なデータはない。硫化水素暴露後のヒトの健康への影響を表 2 にまとめてある。

高濃度(≧700mg/m^3)の硫化水素の単回暴露によるヒトの死亡について、多くの事例報告がある(Beauchamp et al., 1984)。大部分の死亡例は比較的閉鎖された空間で起きてい

る。硫化水素を吸入してすぐに、時にはわずか 1～2 回の呼吸で、被害者は意識を失っている(いわゆる“食肉処理場の牛刀”効果)。多くの事例研究は、暴露濃度・持続時間が分からない事故による中毒と推定される暴露に関連している。高濃度への単回暴露による死亡は、呼吸不全あるいは呼吸停止の結果と考えられ、大部分の事例は、呼吸不全、非心原性肺水腫、昏睡、チアノーゼなどの症状がまず現れている。

男性 3 人が、硫化水素が充満している下水管に入って意識を失い死亡した。剖検ではチアノーゼおよび肺水腫がみられた(Adelson & Sunshine, 1966)。糞尿溜めに隣接した浴室で硫化水素に暴露した男性は、吐き気、嘔吐、めまい、呼吸困難を起こし数時間後に死亡した。死因は出血性気管支炎および窒息であった(Parra et al., 1991)。皮なめし工場の保守整備員 2 人が下水マンホールに入って卒倒し 45 分もしないうちに死亡した。事故の 6 日後にマンホールから入ったあたりで測定した硫化水素濃度は 280 mg/m^3 であった(NIOSH, 1991)。家禽の羽毛加工工場で、作業員が硫化水素ガスに推定約 15～20 分暴露して死亡した(Breysse, 1961)。暴露が生じた場所で後に調べたところ、硫化水素濃度は 2800～5600 mg/m^3 であった。剖検では肺・頭蓋内・大脳水腫およびチアノーゼが認められた。

カナダのアルバータで 5 年間(1969～1973)に硫化水素暴露の損害賠償を請求した、主として石油化学工業の作業員 221 人中死者は 14 人であった(Burnett et al., 1977)。急性症状は、昏睡、平衡失調、肺水腫を伴う呼吸不全などである。1979～1983 年に硫化水素に暴露した 250 人の作業者の記述的後ろ向き分析によると、中枢神経系および呼吸器系が関与する死亡が 7 人であり、肝うっ血および心臓の点状出血もみられた(Arnold et al., 1985)。

Bates ら(1997)は、ニュージーランドの Rotorua 市が、暖房に地熱エネルギーを利用するなど地熱活動が盛んな地域であることを活かして、Rotorua 市とニュージーランドの他地域の住民の特定の疾患による死亡率を比較する生態学的疫学調査を行った。1970 年代にモニターした硫化水素の濃度は、高くて 1 mg/m^3、中央値は 30 μg/m^3、測定値の 35%は>70 μg/m^3、10%は>400 μg/m^3 であった。呼吸器系による死亡率は、有意に高い標準化死亡比(SMR=1.18、P<0.001)を示した。Rotorua 市の人口構成は、同国のほかの地域に比較して、かなりマオリ族の比率が高く、マオリ族の有病率や死亡率も高いことから、民族性で調整してさらなる分析が行われた。データを性別および民族で層化するとマオリの女性の SMR は 1.61(P=0.001)であった。しかし、著者らは、交絡要因となりうる喫煙率が評価されなかったこと、および研究対象者の民族性の分類に誤りがあったかもしれないことを指摘している。

9.1 眼

硫化水素は刺激物である。眼への作用は、硫化水素ガスと眼との直接的な接触によるものと考えられている。眼への影響は、ほかの観察されうる全身性作用がほとんどない濃度で生じるためかなり重要な問題である(NIOSH, 1977)。濃度 5 mg/m^3 を超える硫化水素に暴露している作業員から、暴露していない作業員より有意に高率で眼の異常の訴えがあると報告されている(Vanhoorne et al., 1995)。

硫化水素ガスに高濃度で短時間暴露したヒトは、角結膜炎、角膜点状びらん、眼瞼けいれん、流涙、羞明などを発現する(Ahlborg, 1951; Luck & Kaye, 1989)。急性の職業性中毒では、刺すような痛みの報告もある(Audeau et al., 1985)。濃度 15～29 mg/m^3 に 6～7 時間暴露した作業員の眼の刺激感が報告されている(IPCS, 1981)。70 mg/m^3 を越える濃度に 1 時間以上暴露すると眼の組織に重度の損傷が生じる可能性がある(Riffat et al., 1999)。硫化水素暴露で損害賠償を請求したカナダの作業員 250 人の 18%が、結膜炎を発現し、数日間持続した事例も多い(Arnold et al., 1985)。

製紙工場の近傍で硫化水素に暴露している住民は、暴露がない地域の住民の 12 倍も眼の刺激感の訴えがあると Jaakkola ら(1990)が報告している。これらの影響は、年間平均硫化水素濃度 6 μg/m^3 で観察された。しかし、これらの報告された眼の症状は、硫化水素のピーク濃度で生じたものかもしれず(日常のピーク濃度は高いときは 100 μg/m^3)、あるいはメチルメルカプタンや硫化メチルとの同時暴露によるものかもしれない。ほかの化合物との同時暴露のため、この調査を LOAEL 値の根拠として役立てることはできない。

Bates ら(1998)は、特定の疾患について、Rotorua 市とニュージーランドの他の地域の住民の 1981～1990 年の病院の入・通院記録による発症率を比較した。Rotorua 市の住民の標準化発病比(SIR)は、他地域のそれと比べて統計的に有意に高く、白内障(SIR=1.26、P<0.001)、結膜疾患(SIR=2.09、P<0.001)、眼窩の異常(SIR=1.69、P=0.005)であった。硫化水素濃度の中央値は 30 μg/m^3、測定値の 35%は>70 μg/m^3、10%は>400 μg/m^3 であった(Bates et al., 1997)。水銀やラドンなどほかの地熱ガスの大気中濃度についてのデータがないため、暴露データとして不十分であり、さらにデータの記録について系統的なバイアスが懸念された。

9.2 呼吸器系

高濃度の硫化水素への1回の暴露事故による数多くの呼吸器系への影響が観察されている。700 mg/m^3 を超える濃度では 1 回の暴露で急激な呼吸不全が起きると考えられる(Beauchamp et al., 1984)。56 mg/m^3 を超えた濃度での 25 分以内の暴露で、作業員 2 人

が呼吸困難になった(Spolyer, 1951)。硫化水素の高濃度単回暴露による呼吸器への影響は、非心原性肺水腫、咽頭痛、咳、呼吸困難などもある。喘息の患者 10 人に 2.8 mg/m^3 で 30 分暴露し肺機能検査を行った(Jappinen et al., 1990)。患者は 1～13 年(平均 3.7 年)気管支喘息を患っており、投薬を受けていた。硫化水素暴露の 2 日前から投薬を止める必要があるため、重症の喘息患者は研究に加えなかった。気道抵抗(R_{aw})および特異的気道コンダクタンス(SG_{aw})を体プレチスモグラフで、換気能をフローボリューム肺活量計で評価した。R_{aw} は 2 人で軽度に低下し、8 人で上昇していた。その差は－5.95%～＋137.78%で、平均値は 26.3%の上昇であった。暴露後の R_{aw} の平均値は 25%上昇した。SG_{aw} は 6 人で低下し、4 人で上昇し、その差は－57.7%～＋28.9%で、平均値は 8.4%の低下であった。これらの値はグループとしては統計的有意差ではなかった。しかし 10 人中 2 人は R_{aw} および SG_{aw} が 30%を超える変化を示し、著者らはこの変化は気管支閉塞を示すものと考えた。努力肺活量(FVC)、1 秒間努力呼気肺活量(FEV_1)、および努力呼気流量に変化はなかった。パルプ工場で以前 1 日に 14 mg/m^3 以下の職業性暴露を受けていた作業員 26 人に同じ試験計画で暴露したが、肺機能に影響はなかった。FVC、FEV_1、あるいはヒスタミンによる負荷に対する気管支の反応性にも有意な変化はなかった。この試験の呼吸器系への影響の LOAEL 2.8 mg/m^3 がセクション 10.2 の短期耐容濃度導出のベースに用いられた。

放出事故で濃度不明の硫化水素に暴露した 47 人の作業員の肺機能の検査では、作業員の 23%にほかの肺機能のパラメータは正常であったが、残気量(RV)の減少がみられた(Buick et al., 2000)。RV 平均値(SD)は 1.57(0.51)であった。SD の予測値 1.65 に入らない指数は異常と考えられた。正常な肺機能指数が存在して RV が減少するのは硫化水素の無症候性中毒の発現と示唆された。

健康な男女への 2.8～14 mg/m^3、16～30 分の暴露では、肺機能への影響は起きない。健康な男性の自発的被験者へ、疲れ切るまで段階的運動負荷後、経口吸入で 7 mg/m^3 までの硫化水素を 16 分間以上暴露した(Bhambhani & Singh, 199)。呼気換気量や最大仕事率への影響はなかった。しかし 7 mg/m^3 の暴露では、対照群に比較して最大酸素要求量が有意に増加した。2.8 mg/m^3 および 7 mg/m^3 の暴露では、呼吸交換率(RER)が有意に低下した。著者らは、これを酸素摂取量が増加し、二酸化炭素排出が減少する有意でない傾向に起因すると考えた。もう 1 件の研究では、7 mg/m^3 の吸入による呼吸器系の生理学的パラメータへの影響を調べ、自発的被験者の男女の 30 分間の亜最大運動中の、酸素分圧、二酸化炭素分圧、酸素摂取量、酸素摂取率、二酸化炭素摂取量、RER などに変化がないことがわかった(Bhambhani et al., 1994)。3 件目の研究では、代謝および換気率が上昇した状態における 14 mg/m^3、15 分間の吸入で、男女とも肺機能に有意な変化は生じなかった(Bhambhani et al., 1996a)。被験者達は、経口吸入で暴露させられたため、硫化水素を嗅

ぐことはできず、眼がガスにさらされることもなかった。

Hessel ら(1997)は、カナダの石油・ガス工場に雇用されていた作業員 175 人について、硫化水素暴露による肺の健康への影響を調査した。硫化水素への暴露は、呼吸器症状の発生についてのアンケートで評価した。肺の健康状態については、肺活量測定および一般的な 6 種の抗原による皮膚プリックテストによって評価した。作業員は 3 つの暴露群に分けられた。暴露なし(n=110)、症状がおきるに十分な暴露(n=51)、ノックダウン(n=14、意識不明が生じる十分な暴露歴)である。紙巻タバコの喫煙パック - 年、および雇用期間に群間で有意差はなかった。肺機能指標(FEV_1、FVC、あるいは FEV_1/FVC)に 3 群間で有意差はなかった。呼吸器症状に対するオッズ比(OR)が有意に上昇していたのは、ノックダウン群のみで、平地を急いで歩く、あるいはなだらかな坂を上るときの過剰な息切れ(OR=3.55; 95%信頼区間[CI]=1.02～12.4)、胸部絞扼感をともなう喘鳴(OR=5.15; 95% CI=1.29～20.6)、喘鳴発作(OR=5.08; 95%CI=1.28～20.2)などの症状である。

下水作業員と水処理工場の作業員の横断的研究で、Richardson(1995)は、肺活量測定によって硫化水素暴露の肺機能低下への関与を評価した。職種・位を用いて下水作業員を高、中、低暴露群に分類した。水処理作業員で職業上硫化水素に暴露していない者を選んで対照群とした。肺活量(FEV_1/FVC)には、下水作業員と水処理作業員に、あらゆる年齢層で、喫煙の有無や程度にかかわらず有意な相違がみられたが、喫煙は統計的有意差をいくらか減退させていた。非喫煙の水処理作業員と比較した、非喫煙者で高濃度暴露が推定される下水作業員の閉塞性肺疾患の有病率 OR は、21.0(95%CI=2.4～237.8)であった。有病率 OR は年齢、身長、人種、喫煙習慣で調整した。

1986 年から始まった一連の South Karelia Air Pollution Study(Jaakola et al., 1990; Haahtela et al., 1992; Marttila et al., 1994a, 1994b, 1995; Partti-Pellinen et al., 1996)は、フィンランドの South Karelia のパルプ工場からの低濃度混合大気汚染物質がヒトの健康に及ぼす影響についての結果を報告している。混合汚染物質には、微粒子状物質、二酸化イオウ、および硫化水素、メチルメルカプタン(methyl mercaptan)、硫化メチル(methyl sulfide)などの悪臭の強い物質が含まれていた。一連の研究中の初期の研究では、硫化水素、二酸化イオウ、微粒子状物質、およびメチルメルカプタンの濃度は個別に報告された。後期の研究では、“悪臭の強いイオウ成分”の複合混合物は、総還元性イオウ(TRS)としてモニターされた。まず二酸化イオウを分離し、TRS 化合物を酸化して二酸化イオウにして、その結果を μg/m^3 で表す方法である。硫化水素が TRS に占める割合を著者らは約 2/3 としているが、提供された情報からは正確な実際の割合を知ることはできない(Marttila et al., 1994a)。これらの研究は、低濃度の硫化水素が、ほかのイオウ含有汚染物質、およびことによると微粒子状物質や二酸化イオウと組み合わさって呼吸器へ有害作

用を起こすのであろうことを示している。しかし、これらの所見に関与しているのが、1～2 μg TRS/m^3 という低い年間平均濃度であるのか、あるいは 56 μg TRS/m^3 という 1 日平均濃度であるのかは現時点で解明することはできない。最近の追跡調査で、悪臭の強いイオウ化合物への長期間の低濃度暴露が急性の呼吸器感染症および気道症状のリスクを高める証拠が提供されている(Jaakkola et al., 1999)。

9.3 神経系

高濃度硫化水素への単回暴露が、吐き気、頭痛、せん妄、平衡障害、記憶力減退、神経行動学的変化、嗅覚麻痺、意識喪失、振戦、けいれんなどを引き起こすことがある。長期間硫化水素に暴露している作業員で、疲労、記憶力減退、めまい、興奮性が観察されている(Beauchamp et al., 1984)。硫化水素の腐卵臭の臭気閾値は個人によって異なる。入手できる文献の極端な値および重複した引用を除いた幾何平均値は 11 μg/m^3、標準誤差は 2.1 である(Amoore & Hautala, 1983)。140 mg/m^3 を超える濃度では、嗅覚麻痺がおこり、臭気を認識できなくなる。700 mg/m^3 では、ほんの 1、2 回の呼吸で死に至るため、この事実が硫化水素をきわめて危険なものにしている。高濃度硫化水素への単回暴露によって、嗅覚障害が生じた作業員の事例が、暴露後 3 年目に報告されている(Hirsch & Zavala, 1999)。

高濃度硫化水素への単回暴露によるヒトの神経毒性について入手できる情報は、おもに症例報告である。多くの事例で、暴露濃度は不明あるいは推定値である。偶発事故で 350 mg/m^3 を超える濃度に暴露した 3 人の作業員は数分で意識を失った(McDonald & McIntosh, 1951)。推定濃度 700～2800 mg/m^3 の硫化水素に暴露して意識を失った報告もある(Spolyar, 1951; Milby, 1962; Krekel, 1964; Deng & Chang, 1987)。そのほかの神経学的影響の症例報告には、平衡障害、吐き気、頭痛、記憶力減退、不眠、易刺激性、せん妄、回転性めまい、異常発汗、神経心理学的症状、けいれん、振戦などがある(Krekel, 1964; Arnold et al., 1985)。

高濃度硫化水素への単回暴露による神経学的影響は、不可逆的であるか、あるいは持続する。濃度不明の硫化水素に暴露して意識を失った作業員数人の 5～10 年の追跡再検査では、視覚・記憶障害、硬直した動作、運動機能の低下、軽度の振戦、運動失調、精神病、学習・記憶・運動機能の異常、軽度の脳萎縮などといった永続的な神経学的症状が明らかになった(Tvedt et al., 1991a, 1991b)。これらのうち 1 人の推定暴露濃度は、暴露後 2.5 時間に測定した 280 mg/m^3 を超えていたものと考えられる。

低濃度暴露によって生じ得る影響についての研究では、密閉室で 2.8 mg/m^3 に 30 分暴

露した自発的被験者の喘息患者 10 人中 3 人が頭痛を訴えた(Jappinen et al., 1990)。このデータは自己申告による報告であった。

オイルシェール工業において硫化水素の長期間暴露で生じた神経学的影響の報告がある(Ahlborg, 1951)。1 日に 28 mg/m^3 を超えることが多い濃度に暴露している作業員の症状として、疲労、食欲不振、頭痛、易刺激性、記憶力減退、めまいが観察された。疲労は、雇用期間が長期化、および硫化水素暴露の程度によって頻度が上昇した。

セクション 9.2 で詳細に報告した South Karelia Air Pollution Study では、すべての研究結果が、大気汚染された地域では、非汚染地域と比べて、頭痛あるいは偏頭痛の発症率が有意に高いことを示した(Jaakkola et al., 1990; Marttila et al., 1994b, 1995; Partti-Pellinen et al., 1996)。汚染地域の住民は、非汚染地域の住民と比べて、年齢、性別、喫煙の有無、アレルギー性疾患の既往、教育歴、配偶者の有無で調整後でも、調査までの 4 週間(OR=1.83; 95%CI=1.06～3.15)、および 12 ヵ月間(OR=1.70; 95%CI1.01～2.64)の頭痛の発症リスクが有意に高かった。

地熱エネルギーを工業および家庭の暖房に利用しているニュージーランドの Rotorua 市の住民は、神経系および感覚器官の疾患発生率が、ニュージーランドの他地域の住民に比較して有意に高かった(標準化発病比 SIR=1.11; P<0.001)(Bates et al., 1998)。データを性別と民族性で層化したところ、非マオリ族の男性を除いて、高発生率のリスクはやはり有意であった。神経系疾患を更なる疾患に細分化して発症率を調べると、ほかの中枢神経系(SIR=1.22; P<0.001)、および末梢神経系の障害(SIR=1.35; P<0.001)にも有意なリスクの上昇がみられた。疾患別では、脳性小児麻痺、偏頭痛、そのほかの脳の症状、上下肢の単発神経炎、多発単神経炎に統計的に有意に高い SIR がみられた。セクション 9.1 で既述したとおり、硫化水素濃度の中央値は 30 μg/m^3 で、測定値の 35%が>70 μg/m^3、10%が >400 μg/m^3 であった(Bates et al., 1997)。水銀やラドンなどほかの地熱ガスの大気中濃度についてのデータがないため、暴露データとして不十分であり、さらに著者らはデータの記録について系統的なバイアスを懸念していた。

9.4 心臓血管系

高濃度の硫化水素への単回吸入暴露後の胸痛や徐脈が報告されている(Arnold et al., 1985)。短時間の暴露による作業員の不整脈、そのほかの心臓の症状、血圧の上昇が報告されている(Krekel, 1964; Thoman, 1969; Audeau et al., 1985)。しかし、濃度についての情報がない。健康な自発的被験者に、30 分の亜最大運動中に、7 あるいは 14 mg/m^3 の硫化水素を経口吸入で暴露したが、心臓血管系への有害影響はみられなかった(Bhambhani

et al., 1994, 1997)。

9.5 代　謝

健康な自発的被験者に 50%有酸素パワーで最大運動中に、7 あるいは 14 mg/m^3 の硫化水素の 30 分口呼吸暴露を 2 セッション行ったが、血中乳酸濃度の上昇、酸素摂取量の減少、骨格筋クエン酸シンターゼ活性の低下がみられ、運動時の筋肉の有酸素容量の抑制、および骨格筋の代謝プロファイルを有酸素から無酸素代謝へ切り替える傾向を示すものであった(Bhambhani & Sing, 1991; Bhambhani et al., 1996b, 1997)。被験者は、おもに大学生あるいは院生で、平均年齢 25 歳の男性 13～16 人、平均年齢 22 歳の女性 12～13 人であった。代謝への影響については、男性のほうが感受性が高く、7 mg/m^3 で軽度の反応があったが、女性は 14 mg/m^3 まで影響がみられなかった。酸素摂取量の減少は、男性の 73%、女性の 70%で観察された。減少率は 5%～18%であった。

9.6 生殖・発生

硫化水素への職業性暴露は、自然流産率の上昇に関係する証拠がある。フィンランドの Hemminki と Niemi(1982)は、フィンランドの工業地域で、母親および父親の職業、および住居環境と自然流産率の関係を調査した。レーヨン線維および紙製品関係の職業の女性の自然流産率は高く(P<0.10)、夫がレーヨン線維および化学処理関係の職業の女性の場合も同様であった。調査した汚染物質は、二酸化イオウ、硫化水素、二硫化炭素であった。年間硫化水素濃度が 4 μg/m^3 を超える地域では、自然流産数がさらに多かった。しかし、統計的有意差を示すほどではなかった。中国の大きな集団の女性が働く石油化学工業での自然流産の後ろ向き研究では、Xu ら(1998)は、年齢、教育レベル、工場、作業シフト、立位・座位作業時間、騒音レベル、粉塵濃度、受動喫煙、食事など可能性がある交絡因子を調整後、石油化学製品に頻繁に暴露していると自然流産のリスクが有意に高くなると報告している(OR=2.7; 95%CI= 1.8～3.9)。具体的な個々の化学物質へのリスクの関与を調査すると、硫化水素への暴露の OR は 2.3(95%CI=1.2～4.4)であった。自然流産の有意に高いリスクは、ベンゼンおよびガソリンへの暴露であった。妊娠第 1 期の暴露濃度についての情報はない。

9.7 が ん

カナダ、アルバータの天然ガス精製所の風下に住む住民コホート研究で、1970～1984 年にがんの発症率の上昇は認められなかった(Schechter et al., 1989)。地熱エネルギーを工業および家庭の暖房に利用しているニュージーランド Rotorua 市の 1981～1990 年のが

ん登録を利用した後ろ向き疫学調査で、Bates ら(1998)は、硫化水素の毒性の既知の標的器官系におけるがんリスクを調査した。地熱源からの硫化水素および水銀への暴露は、健康への影響があると考えられる。Rotorua 市の住民は、ニュージーランドの他地域の住民に比較して、鼻部のがんのリスクの有意な上昇が認められた(SIR=3.17; *P*=0.01)。しかし、これは稀ながんで、4 例の発症にのみ基づいた所見であった。Rotorua 市では、他地区と比較してマオリ族が人口の高い割合を占めているため、著者らはデータを民族性および性別で層化したところ、Rotorua 市のマオリの女性は、他地域のマオリの女性より、気管、気管支、および肺のがんの有意に高いリスクを有することが認められた(SIR=1.48; P=0.02)。このふたつの集団の喫煙歴の相違は、観察されたリスクの相違を説明するには不十分であった。著者らは、硫化水素とがん発症との間に因果関係があるという結論を導くには、暴露データが十分ではないとの結論を得た。総じて、硫化水素の発がん性をヒトの研究に基づいて評価することは不可能である。

10. 健康への影響評価

10.1 危険有害性の特定と用量反応の評価

ヒトは、生体内で生成された硫化水素および外部発生源からの硫化水素の両方に暴露していると考えられる。内因性の硫化水素の大部分は、腸内あるいは口腔内に存在する細菌によるスルフヒドリル含有アミノ酸(システインなど)の代謝によって生成される(Tonsetich & Carpenter, 1971; Beauchamp et al., 1984))。硫化水素は、脳内および平滑筋(胸大動脈、回腸、門脈など)の組織に存在する酵素によっても生成される(Abe & Kimura, 1996; Hosoki et al., 1997)。ラットでは、生体内の硫化水素濃度は、脳内で 50～160 μmol/L、回腸で 1 mmol/L である(Abe & Kimura, 1996)。

外因性硫化水素暴露のおもな経路は吸入である。経口経路にはヒトとの関連性がない。ヒトが高濃度の硫化水素に短時間吸入暴露した場合の健康へのおもな有害作用は、呼吸器系および神経系への作用である。呼吸不全のため死に至ることもある。硫化水素は眼および気道への刺激物でもある。また暴露によって自然流産の発生率が上がるとする証拠もないことはない。喘息患者が暴露室で 30 分暴露して呼吸器系の影響を受ける単回暴露の LOAEL は 2.8 mg/m^3 である(Jappinen et al., 1990)。

観察された動物への影響は、ヒトで観察されていた影響と同様である。高濃度の吸入暴露によって動物の死も観察された。単回の短期あるいは中期の暴露で、動物の呼吸器系、嗅覚器官、心臓血管系、神経系、肝臓、発生・神経化学的などさまざまな影響、さらに発

達中の小脳プルキンエ細胞の発達異常などが生じる。ヒトでの中期暴露のデータはない。動物のデータによると、呼吸器系がもっとも感受性の高いエンドポイントである。B6C3 マウスへ、1 日 6 時間、週 5 日、90 日間暴露した鼻粘膜炎症の LOAEL は 110 mg/m^3、NOAEL は 43 mg/m^3 であった(CIIT, 1983a)。最近、雄 Sprague-DawleyCD ラットへ、1 日 6 時間、週 7 時間、10 週暴露した鼻の嗅覚障害の LOAEL は 42 mg/m^3、NOAEL は 14 mg/m^3 であった(Brenneman et al., 2000)。

動物の長期暴露試験はない。ヒト集団の長期にわたる低濃度暴露における健康への影響は、数種の化合物への同時暴露あるいは暴露評価が不十分であったため、耐容摂取量設定の基準にはできない(§10.2 参照)。

ヒトでの経口暴露のデータはない。報告された唯一の動物の経口暴露試験(Wetterau et al., 1964)は有効性がはっきりとしていない。

発がん性あるいは遺伝毒性の可能性の評価については、不十分なデータしかない。

10.2 耐容濃度の設定基準

環境中の硫化水素への暴露の主な経路は吸入である。硫化水素は、ミトコンドリアの電子伝達系を混乱させるため、すべての器官系に影響すると予期されているが、もっとも感受性の高いのは呼吸器系および中枢神経系である。硫化水素はさらに眼および気道への刺激物でもある。高濃度での単回暴露では、毒性の誘引となるのは暴露濃度であって、持続時間はあまり問題ではない。硫化水素に催奇形性はない。硫化水素暴露によるヒトのがん発症について、はっきりした証拠を示す研究はない。したがって、硫化水素の耐容濃度は、入手可能な研究から、もっとも感受性の高いエンドポイントについて非発がん性の影響を基にしなければならない。ヒトでのデータがより好ましいが、動物のデータも用いることが可能である。ここで算定された耐容濃度は環境中の許容濃度設定に適切と考えられる。

短期耐容濃度は、喘息の患者に気管支閉塞を起こした LOAEL 値 2.8 mg/m^3 を基に導出できる(Jappinen et al., 1990)。短期耐容濃度は、暴露持続期間が 1～14 日のためのものである。喘息患者 10 人(男性 3 人、女性 7 人)に暴露室で 2.8 mg/m^3 を 30 分暴露して、呼吸機能へ及ぼす影響を評価した。患者らは 1～13 年間(平均 3.7 年)喘息を患い投薬を受けていた。患者らは硫化水素に暴露する前の 2 日間投薬を中止するため、重篤な喘息患者は研究に参加させなかった。R_{aw}(気道抵抗)および SG_{aw}(特異的気道コンダクタンス)を体プレチスモグラフで評価し、換気能をフローボリューム肺活量計で測定した。個々の患者の FVC、FEV_1、あるいは努力呼気流量に統計的に有意な変化はみられなかった。平均 R_{aw}

は 26.5%上昇し、SG_{aw} は 8.4%低下した。これらの変化は統計的に有意ではなかった。しかし、2 人の患者では、R_{aw} および SG_{aw} の変化が 30%以上であり、気道閉塞を示唆していた。10 人中 3 人が暴露後に頭痛を訴えた。

喘息患者は、感受性の高い集団を代表しており、観察された影響はヒトのすべての集団にも関与すると考えられる。ゆえにこの試験は、耐容濃度の導出に適切である。不確実係数(UF)30、すなわち、LOAEL 使用に 10、ヒトの多様性に 3、を LOAEL 値 2.8 mg/m^3 に適用すると、短期耐容濃度は約 100 μg/m^3(LOAEL/UF=2.8 mg/m^3/30≒100 μg/m^3)となる。不確実係数 3 は、もっとも感受性の高い集団(重篤な喘息患者など)を含めてすべての集団を保護するためにヒトの多様性に用いられた。高濃度への単回暴露では、硫化水素の毒性は暴露持続時間よりむしろ濃度依存的であるため、LOAEL は、24 時間暴露への時間加重はなされなかった(Guidotti, 1996)。

中期耐容濃度は、Brenneman ら(2000)が行った雄 Sprague-Dawley CD ラットに 1 日 6 時間、週 7 日、10 週間の暴露試験で得た鼻の嗅粘膜の損傷の NOAEL 値 14 mg/m^3 を基にして導出できる。中期耐容濃度は、90 日間までの暴露に対するものである。ラット(各群 12 匹)は、硫化水素 0、14、42、110 mg/m^3 に暴露した。42 および 110 mg/m^3 群で嗅粘膜の損傷が有意に増加した。病変は、嗅覚ニューロンの欠損、基底細胞の過形成などである。それらは多病巣性で吻側尾側に分布し両側対称的であった。背・内側鼻道および篩骨洞の背側・内側部分が影響を受けた。NOAEL は、断続的暴露に調整された：

$NOAEL_{ADJ}$＝14 mg/m^3×6h/24h=3.5 mg/m^3

NOAEL のヒト相当濃度($NOAEL_{HEC}$)は、胸郭外領域の“ガス：呼吸”への影響に対して下記のように算定された(US EPA, 1994)：

胸郭外領域の局所ガス用量比(RGDR[ET])は：

$RGDR(ET)= (V_E/SA[ET])a \div (V_E/SA[ET])h$

V_E=分時拍出量、SA(ET)=ラット(a)およびヒト(h)の胸郭外表面積

$V_{E(a)}$=0.275 m^3/日
$V_{E(h)}$=20 m^3/日
SA(ET)a=15 cm^2
SA(ET)h=200 cm^2

RGDR(ET)=(0.275/15)÷(20/200)=0.18

$NOAEL_{HEC}=NOAEL_{ADJ}\times RGDR(ET)=3.5\ mg/m^3\times 0.18=0.63\ mg/m^3$

不確実係数 30 は、以下によって適用：動物からヒトへの外挿に 3、ヒトの多様性に 10。生物種間の外挿に不確実係数 3 を用いたのは、$NOAEL_{HEC}$ を算出するさいに用量調整をしたためである。不確実係数 10 は、感受性の高い集団を保護するためにヒトの多様性に対して用いられた。したがって、中期耐容濃度は 20 $\mu g/m^3$ となる：

$NOAEL_{HEC}\div UF= 0.63\ mg/m^3\div 30=0.02\ mg/m^3=20\ \mu g/m^3$

10.3　リスクの総合判定例

米国の大気中硫化水素濃度は、0.14～0.4 $\mu g/m^3$ である(US EPA, 1993)。この濃度は、短期および中期耐容濃度、100 および 20 $\mu g/m^3$ をかなり下回っている。一般住民は、住居地域近くで行われる掘削作業などで偶発的な天然ガスの放出に暴露することもある(Layton & Cederwall, 1986; Leahey & Schroeder, 1986)。酸性ガス井からの噴出事故 2 件の最大地表面風下の硫化水素濃度は、推定 2.8 および 20 mg/m^3 であった。発酵した糞尿(Morse et al., 1981)、あるいは淀んだ井戸(McDonald & McIntosh, 1941)、さらに換気が不十分な下水処理施設(NIOSH, 1984, 1985a, 1990)、射出成型ゴム工場(NIOSH, 1985b)、石油精製工場(NIOSH, 1982a, 1982b)などからも危険有害レベルの暴露を作業者が職業的に受けることがある。報告された硫化水素濃度は淀んだ井戸で>310 mg/m^3、石油精製工場の屋外保守点検場で 70～280 mg/m^3、下水処理施設で>700 mg/m^3 であった。米国の硫化水素暴露の現行勧告許容濃度(REL)は 10 分間 14 mg/m^3 である(NIOSH, 1997)。

10.4　ヒトの健康リスク評価における不確実性

悪臭が強い放出物への環境中暴露は、通常イオウ含有ガスへの暴露である。これらの混合物質の正確な硫化水素濃度は測定不可能である。暴露の推定には、暴露量や持続時間についての不確実性も存在する。限られた情報に基づくと、げっ歯類は硫化水素への感受性がヒトより低い。硫化水素の毒性のおもな標的器官が気道であるため、喘息患者、老齢者、呼吸機能に障害を有する幼児などが感受性の強い集団を代表する。

Jappinen ら(1990)による研究の、喘息患者 10 人中 2 人の気管支閉塞の LOAEL 値 2.8 mg/m^3 は、短期耐容濃度を導出する基として選択された。10 人中 3 人が暴露後の頭痛も

訴えた。研究対象者は、1～13 年気管支喘息を患っており、投薬を受けていた。暴露の 2 日前から薬の服用を中止しなければならないため、重症の喘息患者は研究に加えなかった。被験者は暴露室で 30 分暴露した。喘息患者は、感受性が高い集団を代表しており、さらに暴露経路も妥当である。この研究は、被験者が少ないこと、試験が反復されなかったこと、あきらかな臨床症状がなかったことなどから限られたものであった。しかし、重篤な喘息患者を高濃度硫化水素に暴露させることは動義に反することである。Bhambhani と Singh(1991)、および Bhambhani ら(1996b, 1997)は、硫化水素 7 mg/m^3 に 30 分暴露した健康な自発的被験者に代謝への影響がでたことを報告している。しかし、Bhambhani と Singh(1991)、および Bhambhani ら(1996b, 1997)は暴露に経口経路を選択していた。被験者は硫化水素の臭気を嗅ぐことができず、かれらの眼も暴露しなかった。このため、この LOAEL 値は短期耐容濃度の基として用いられなかった。これらの研究から導出した短期耐容濃度の数値に著しい相違はなかった。

高濃度硫化水素への暴露は、きわめて短期の暴露でも重大な毒性作用がかかわるため、すべての暴露を避けるべきである。ヒトの短期および中期の低濃度暴露の毒性データは存在しない。しかし、有害な廃棄物処理サイトやそのほかの温泉や下水処理施設など排出源となりうる場所の近傍の住民にとって、こういったデータは硫化水素暴露の健康リスクを評価するために優先度の高いデータである。

11. 国際機関によるこれまでの評価

WHO の硫化水素の大気ガイドラインは、24 時間にわたる平均濃度を 150 μg/m^3 としている。健康へのエンドポイントは眼への刺激であった。悪臭による不快感を避けるため、30 分平均大気濃度が 7 μg/m^3 を超えないよう勧告されている(WHO, 2000)。

WHO の飲料水ガイドライン(WHO, 1993)は、硫化水素が有害な濃度で混入している飲料水をヒトが摂取することはあり得ないとして、健康に基づいたガイドラインは提案されていない。しかし、飲料水中に、味や臭気で硫化水素が検出されてはいけないと述べられており、水中の硫化水素の味あるいは臭気の閾値は 0.05～0.1 mg/L と考えられている。

参考文献

Abe K, Kimura H (1996) The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous neuromodulator. *Journal of Neuroscience*, 16:1066–1071.

Adelson L, Sunshine I (1966) Fatal hydrogen sulfide intoxication: report of three cases occurring in a sewer. *Archives of Pathology*, 81:375–380.

Ahlborg G (1951) Hydrogen sulfide poisoning in shale oil industry. *Archives of Industrial Hygiene and Occupational Medicine*, 3:247–266.

Almeida AF, Guidotti TL (1999) Differential sensitivity of lung and brain to sulfide exposure: a peripheral mechanism for apnea. *Toxicological Sciences*, 50:287–293.

Ammann HM (1986) A new look at physiologic respiratory response to hydrogen sulfide poisoning. *Journal of Hazardous Materials*, 13:369–374.

Amoore JE, Hautala E (1983) Odor as an aid to chemical safety: odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *Journal of Applied Toxicology*, 3:272–290.

Arnold IM, Dufresne RM, Alleyne BC, Stuart PJ (1985) Health implication of occupational exposures to hydrogen sulfide. *Journal of Occupational Medicine*, 27(5):373–376.

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

Audeau FM, Gnanaharan C, Davey K (1985) Hydrogen sulphide poisoning: associated with pelt processing. *New Zealand Medical Journal*, 98:145–147.

Bartholomew TC, Powell GM, Dodgson KS, Curtis CG (1980) Oxidation of sodium sulphide by rat liver, lungs and kidney. *Biochemical Pharmacology*, 29:2431–2437.

Bates MN, Garrett N, Graham B, Read D (1997) Air pollution and mortality in the Rotorua geothermal area. *Australia and New Zealand Journal of Public Health*, 21:581–586.

Bates MN, Garrett N, Graham B, Read D (1998) Cancer incidence, morbidity and geothermal air pollution in Rotorua, New Zealand. *International Journal of Epidemiology*, 27:10–14.

Beauchamp RO Jr, Bus JS, Popp JA, Boreiko CJ, Andjelkovich DA (1984) A critical review of the literature on hydrogen sulfide toxicity. *Critical Reviews in Toxicology*, 13:25–97.

Beck JF, Cormier F, Donini JC (1979) The combined toxicity of ethanol and hydrogen sulfide. *Toxicology Letters*, 3:311–313.

Bhambhani Y, Singh M (1991) Physiological effects of hydrogen sulfide inhalation during exercise in healthy men. *Journal of Applied Physiology*, 71:1872–1877.

Bhambhani Y, Burnham R, Snydmiller G, MacLean I, Martin T (1994) Comparative physiological responses of exercising men and women to 5 ppm hydrogen sulfide exposure. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 55:1030–1035.

Bhambhani Y, Burnham R, Snydmiller G, MacLean I, Lovlin R (1996a) Effects of 10-ppm hydrogen sulfide inhalation on pulmonary function in healthy men and women. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 38:1012–1017.

Bhambhani Y, Burnham R, Snydmiller G, MacLean I, Martin T (1996b) Effects of 5 ppm hydrogen sulfide inhalation on biochemical properties of skeletal muscle in exercising men and women. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 57:464–468.

Bhambhani Y, Burnham R, Snydmiller G, MacLean I (1997) Effects of 10-ppm hydrogen sulfide inhalation in exercising men and women. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 39:122–129.

Boon AG (1992) Septicity in sewers: causes, consequences and containment. *Journal of Water Engineering and Management*, 6:79–90.

Bottenheim JW, Strausz OP (1980) Gas-phase chemistry of clean air at 55°N latitude. *Environmental Science and Technology*, 14:709–718.

Brenneman KA, James A, Gross EA, Dorman DC (2000) Olfactory neuron loss in adult male CD rats following subchronic inhalation exposure to hydrogen sulfide. *Toxicologic Pathology*, 28:326–333.

Breysse PA (1961) Hydrogen sulfide fatality in a poultry feather fertilizer plant. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 22:220–222.

Buick JB, Lowry RC, Magee TR (2000) Is a reduction in residual volume a sub-clinical manifestation of hydrogen sulfide intoxication. *American Journal of Industrial Medicine*, 37:296–299.

Burnett WW, King EG, Grace M, Hall WF (1977) Hydrogen sulfide poisoning: Review of 5 years' experience. *Canadian Medical Association Journal*, 117:1277–1280.

Chance B, Schoener B (1965) High and low energy states of cytochromes. I. In mitochondria. *Journal of Biological Chemistry*, 241:4567–4573.

Cho KS, Hirai M, Shoda M (1992) Degradation of hydrogen sulfide by *Xanthomonas* sp. strain DY44 isolated from peat. *Applied Environmental Microbiology*, 58:1183–1189.

Cihacek LJ, Bremner JM (1993) Characterization of the sulfur retained by soils exposed to hydrogen sulfide. *Communications in Soil Science and Plant Analysis*, 24:85–92.

CIIT (1983a) *90 day vapor inhalation toxicity study of hydrogen sulfide in B6C3F$_1$ mice.* Report to the Chemical Industry Institute of Toxicology, Research Triangle Park, NC, by ToxiGenics, Inc. (CIIT Docket No. 42063).

CIIT (1983b) *90 day vapor inhalation toxicity study of hydrogen sulfide in Fischer 344 rats.* Report to the Chemical Industry Institute of Toxicology, Research Triangle Park, NC, by ToxiGenics, Inc. (CIIT Docket No. 22063).

CIIT (1983c) *90 day vapor inhalation toxicity study of hydrogen sulfide in Sprague-Dawley rats.* Report to the Chemical Industry Institute of Toxicology, Research Triangle Park, NC, by ToxiGenics, Inc. (CIIT Docket No. 32063).

Curtis SE, Anderson CR, Simon J, Jensen AH, Day DL, Kelley KW (1975) Effects of aerial ammonia, hydrogen sulfide and swine-house dust on rate of gain and respiratory-tract structure in swine. *Journal of Animal Science*, 41:735–739.

De Kok LJ, Thompson CR, Mudd JB, Kats G (1983) Effect of hydrogen sulfide fumigation on water-soluble sulfhydryl compounds in shoots of crop plants. *Zeitschrift für Pflanzenphysiologie und Bodenkunde*, 111:85–89.

De Kok LJ, Maas FM, Stulen I, Juiper PJC (1988) Sulfur containing air pollutants and their effects on plant metabolism. *Commission of European Communities*, 11244:620–625.

De Kok LJ, Rennenberg H, Kuiper PJC (1991) The internal resistance in spinach leaves to atmospheric hydrogen sulfide deposition is determined by metabolic processes. *Plant Physiology and Biochemistry*, 29:463–470.

Deng JF, Chang SC (1987) Hydrogen sulfide poisonings in hotspring reservoir cleaning: two case reports. *American Journal of Industrial Medicine*, 11:447–451.

Dillon TM, Moore DW, Gibson AB (1993) Development of a chronic sublethal bioassay for evaluating contaminated sediment with the marine polychaete worm *Nereis* (*Neanthes*) *arenaceodentata. Environmental Toxicology and Chemistry*, 12:589–605.

Dorman DC, Brenneman KA, Struve MF, Miller KL, James RA, Marshall MW, Foster PM (2000) Fertility and developmental neurotoxicity effects of inhaled hydrogen sulfide in Sprague-Dawley rats. *Neurotoxicology and Teratology*, 22:71–84.

Green FHY, Schurch S, De Sanctis GT, Wallace JA, Cheng S, Prior M (1991) Effects of hydrogen sulfide exposure on surface properties of lung surfactant. *Journal of Applied Physiology,* 70:1943–1949.

Guidotti TL (1996) Hydrogen sulphide. *Occupational Medicine*, 46:367–371.

Haahtela T, Marttila O, Vilkka V, Jappinen P, Jaakkola JJ (1992) The South Karelia Air Pollution Study: acute health effects of malodorous sulfur air pollutants released by a pulp mill. *American Journal of Public Health*, 82:603–605.

Haider SS, Hasan M, Islam F (1980) Effect of air pollutant hydrogen sulfide on the levels of total lipids, phospholipids & cholesterol in different regions of the guineapig brain. *Indian Journal of Experimental Biology*, 18:418–420.

Hannah RS, Roth SH (1991) Chronic exposure to low concentrations of hydrogen sulfide produces abnormal growth in developing cerebellar Purkinje cells. *Neuroscience Letters*, 122:225–228.

Hannah RS, Hayden LJ, Roth SH (1989) Hydrogen sulfide exposure alters the amino acid content in developing rat CNS. *Neuroscience Letters*, 99:323–327.

Hannah RS, Bennington R, Roth SH (1990) A relationship between hydrogen sulfide exposure and taurine levels in maternal rats. *Proceedings of the Western Pharmacology Society*, 33:177–179.

Hayden LJ, Goeden H, Roth SH (1990a) Exposure to low levels of hydrogen sulfide elevates circulating glucose in maternal rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 31:45–52.

Hayden LJ, Goeden H, Roth SH (1990b) Growth and development in the rat during subchronic exposure to low levels of hydrogen sulfide. *Toxicology and Industrial Health*, 6:389–401.

HazDat (1997) *Hazardous substance release and health effects database*. Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.

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.

Hessel PA, Herbert FA, Melenka LS, Yoshida K, Nakaza M (1997) Lung health in relation to hydrogen sulfide exposure in oil and gas workers in Alberta, Canada. *American Journal of Industrial Medicine*, 31:554–557.

Higuchi Y, Fukamachi M (1977) [Behavioral studies on toxicity of hydrogen sulfide by means of conditioned avoidance responses in rats.] *Folia Pharmacologica Japonica*, 73:307–319 (in Japanese).

Hill FB (1973) Atmospheric sulfur and its links to the biota. *Brookhaven Symposia in Biology*, 30:159–181.

Hirsch AR, Zavala G (1999) Long term effects on the olfactory system of exposure to hydrogen sulphide. *Occupational and Environmental Medicine*, 56:284–287.

Hoffman HE, Guidotti TL (1997) Natural gas. In: Greenberg MI, ed. *Occupational, industrial, and environmental toxicology.* Mosby, Philadelphia, PA, pp. 359–366.

Hoke RA, Giesy JP, Zabik M, Unger M (1993) Toxicity of sediments and sediment pore waters from the Grand Calumet River–Indiana Harbor, Indiana area of concern. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 26:86–112.

Hollis JP Jr (1985) Hydrogen sulfide in Louisiana rice fields. *Acta Phytopathologica Academiae Scientiarum Hungaricae*, 20:321–326.

Hosoki R, Matsuki N, Kimura H (1997) The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous smooth muscle relaxant in synergy with nitric oxide. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 237:527–531.

HSDB (1998) *Hazardous substances data bank*. Bethesda, MD, National Library of Medicine, National Toxicology Program, 25 February.

IPCS (1981) *Hydrogen sulfide*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 19).

IPCS (2000) *International Chemical Safety Card — Hydrogen sulfide.* Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 0165).

Jaakkola JJ, Vilkka V, Marttila O, Jappinen P, Haahtela T (1990) The South Karelia Air Pollution Study: the effects of malodorous sulfur compounds from pulp mills on respiratory and other symptoms. *American Review of Respiratory Diseases*, 142:1344–1350.

Jaakkola JJ, Partti-Pellinen K, Marttila O (1999) The South Karelia Air Pollution Study: changes in respiratory health in relation to emission reduction of malodorous sulfur compounds from pulp mills. *Archives of Environmental Health*, 54:254–263.

Jappinen P, Vilkka V, Marttila O, Haahtela T (1990) Exposure to hydrogen sulphide and respiratory function. *British Journal of Industrial Medicine*, 47:824–828.

Jørgensen BB (1982) Ecology of the bacteria of the sulphur cycle with special reference to anoxic–oxic interface environments. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B, Biological Sciences*, 298:543–561.

Kage S, Nagata T, Kimura K, Kudo K, Imamura T (1992) Usefulness of thiosulfate as an indicator of hydrogen sulfide poisoning in forensic toxicological examination: a study with animal experiments. *Japanese Journal of Forensic Toxicology*, 10(3):223–227.

Kage S, Takekawa K, Kurosaki K, Imamura T, Kudo K (1997) The usefulness of thiosulfate as an indicator of hydrogen sulfide poisoning: three cases. *International Journal of Legal Medicine*, 110:220–222.

Kangas J, Savolainen H (1987) Urinary thiosulphate as an indicator of exposure to hydrogen sulphide vapour. *Clinica Chimica Acta*, 164:710.

Kauppinen T, Teschke K, Savela A, Kogevinas M, Boffetta P (1997) International data base of exposure measurements in the pulp, paper and paper product industries. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 70:119–127.

Khan AA, Schuler MM, Prior MG, Yong S, Coppock RW, Florence LZ, Lillie LE (1990) Effects of hydrogen sulfide exposure on lung mitochondrial respiratory chain enzymes in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 103:482–490.

Khan AA, Yong S, Prior MG, Lillie LE (1991) Cytotoxic effects of hydrogen sulfide on pulmonary alveolar macrophages in rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 33:57–64.

Koe LCC (1985) Ambient hydrogen sulfide levels at a wastewater treatment plant. *Environmental Monitoring and Assessment*, 5:101–108.

Kohno M, Tanaka E, Nakamura T, Shimojo N, Misawa S (1991) [Influence of short-term inhalation of hydrogen sulfide in rats.] *Eisei Kagaku (Japanese Journal of Toxicology and Environmental Health)*, 37:103–106 (in Japanese).

Kombian SB, Warenycia MW, Mele FG, Reiffenstein RJ (1988) Effects of acute intoxication with hydrogen sulphide on central amino acid transmitter systems. *Neurotoxicology*, 9:587–596.

Kosmider S, Rogala E, Pacholek A (1967) Electrocardiographic and histochemical studies of the heart muscle in acute experimental hydrogen sulfide poisoning. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*,15:731–740.

Krekel K (1964) [Electrocardiographic (ECG) changes in two workers after hydrogen sulfide poisoning.] *Zentralblatt für Arbeitsmedizin und Arbeitsschutz*, 14:159–163 (in German).

Layton DW, Cederwall RT (1986) Assessing and managing the risks of accidental releases of hazardous gas: a case study of natural gas wells contaminated with hydrogen sulfide. *Environment International*, 12:519–532.

Leahey DM, Schroeder MB (1986) Predictions of maximum ground-level hydrogen sulfide concentrations resulting from two sour gas well blowouts. *Journal of the Air Pollution Control Association*, 36:1147–1149.

Lopez A, Prior M, Yong S, Albassam M, Lillie LE (1987) Biochemical and cytological alterations in the respiratory tract of rats exposed for 4 hours to hydrogen sulfide. *Fundamental and Applied Toxicology*, 9:753–762.

Lopez A, Prior M, Lillie LE, Gulayets C, Atwal OS (1988a) Histologic and ultrastructural alterations in lungs of rats exposed to sub-lethal concentrations of hydrogen sulfide. *Veterinary Pathology*, 25:376–384.

Lopez A, Prior M, Yong S, Lillie LE, Lefebvre M (1988b) Nasal lesions in rats exposed to hydrogen sulfide for four hours. *American Journal of Veterinary Research*, 49:1107–1111.

Lopez A, Prior M, Reiffenstein R, Goodwin LR (1989) Peracute toxic effects of inhaled hydrogen sulfide and injected sodium hydrosulfide on the lungs of rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 12:367–373.

Luck J, Kaye SB (1989) An unrecognized form of hydrogen sulphide keratoconjunctivitis. *British Journal of Industrial Medicine*, 46:748–749.

Marttila O, Haahtela T, Silakoski I, Vaittinen S, Suominen O (1994a) The South Karelia Air Pollution Study: relationship of outdoor and indoor concentrations of malodorous sulfur compounds released by pulp mills. *Journal of the Air and Waste Management Association*, 44:1093–1096.

Marttila O, Jaakkola JK, Vilkka V, Jäppinen P, Haahtela T (1994b) The South Karelia Air Pollution Study: the effects of malodorous sulfur compounds from pulp mills on respiratory and other symptoms in children. *Environmental Research*, 66:152–159.

Marttila O, Jaakkola JK, Partti-Pellinen K, Vilkka V, Haahtela T (1995) South Karelia Air Pollution Study: daily symptom intensity in relation to exposure levels of malodorous sulfur compounds from pulp mills. *Environmental Research*, 71:122–127.

McDonald JM, McIntosh AP (1951) Fatalities from hydrogen sulfide in wells. *Archives of Industrial Hygiene and Occupational Medicine*, 3:445–447.

Milby TH (1962) Hydrogen sulfide intoxication: review of the literature and report of an unusual accident resulting in two cases of nonfatal poisoning. *Journal of Occupational Medicine*, 4:431–437.

Millero FJ, LeFerriere A, Fernandez M, Hubinger S, Hershey JP (1989) Oxidation of hydrogen sulfide with H_2O_2 in natural waters. *Environmental Science and Technology*, 23(2):209–213.

Morse DL, Woodbury MA, Rentmeester K, Farmer D (1981) Death caused by fermenting manure. *Journal of the American Medical Association*, 245:63–64.

Nagata T, Kage S, Kimura K, Kudo K, Noda M (1990) Sulfide concentrations in postmortem mammalian tissues. *Journal of Forensic Sciences*, 35:706–712.

Nicholls P (1975) The effect of sulphide on cytochrome aa3. Isoteric and allosteric shifts of the reduced a-peak. *Biochimica et Biophysica Acta*, 396:24–35.

Nicholson RA, Roth SH, Jian Zheng AZ (1998) Inhibition of respiratory and bioenergetic mechanisms by hydrogen sulfide in mammalian brain. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 54:491–507.

NICNAS (1995) *Full public report: Sodium ethyl xanthate*. Canberra, Australian Government Printing Services (National Industrial Chemicals Notification Assessment Scheme Priority Existing Chemical No. 5).

NIOSH (1977*) Criteria for a recommended standard: occupational exposure to hydrogen sulfide*. Cincinnati, OH, US Department of Health and Human Services, National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH 77158; NTIS Publication No. PB274196).

NIOSH (1982a*) Control technology assessment for coal gasification and liquefaction processes, Rockwell International, Santa Susana, California*. Cincinnati, OH, US Department of Health and Human Services, National Institute for Occupational Safety and Health (NTIS Publication No. PB84-182724).

NIOSH (1982b*) Health hazard evaluation report HETA 81-327-1161, Caribbean Gulf Refining Corporation, Bayamon, Puerto Rico*. Cincinnati, OH, US Department of Health and Human Services, National Institute for Occupational Safety and Health (NTIS Publication No. PB84-150333).

NIOSH (1984) *Health hazard evaluation report HETA 83-440-1537, Papillion Creek Wastewater Treatment Plant, Omaha, Nebraska*. Cincinnati, OH, US Department of Health and Human Services, National Institute for Occupational Safety and Health (NTIS Publication No. PB85-208270).

NIOSH (1985a) *Fatal accident circumstances and epidemiology (FACE) report: Two sanitation employees die in confined space in Kentucky, August 24, 1985.* Morgantown, WV, US Department of Health and Human Services, National Institute for Occupational Safety and Health (Report No. FACE-85-44; NTIS Publication No. PB91-197848).

NIOSH (1985b*) Health hazard evaluation report HETA 80-13/81-147-1644, Schlegel Tennessee, Inc., Maryville, Tennessee*. Cincinnati, OH, US Department of Health and Human Services, National Institute for Occupational Safety and Health (NTIS Publication No. PB86-221355).

NIOSH (1990) *Hazard evaluation and technical assistance report HETA 89-379 and 90-282-L2074, Stone Container Corporation, Missoula, Montana*. Cincinnati, OH, US Department of Health and Human Services, National Institute for Occupational Safety and Health (NTIS Publication No. PB91212761).

NIOSH (1991) *Fatal accident circumstances and epidemiology (FACE) report: two maintenance workers die after inhaling hydrogen sulfide in manhole, January 31, 1989*. Morgantown, WV, US Department of Health and Human Services, National Institute for Occupational Safety and Health (NTIS Publication No. PB91212761).

NIOSH (1997) *NIOSH pocket guide to chemical hazards*. Cincinnati, OH, US Department of Health and Human Services, National Institute for Occupational Safety and Health (DHHS (NIOSH) Publication No. 94116).

NSF (1976) *Behavior of hydrogen sulfide in the atmosphere and its effects on vegetation*. Report to the National Science Foundation, Research Applied to National Needs, Washington, DC, by Thompson RC, University of California, Statewide Air Pollution Research Center, Riverside, CA (Report No. NSF/RA760398; NTIS Publication No. PB-262733).

Oderda GM (1975) Fatality produced by accidental inhalation of drain cleaner fumes. *Clinical Toxicology*, 8:547–551.

OSHA (2002) *Hydrogen sulfide in workplace atmospheres. Method number ID-141.* US Department of Labor, Occupational Safety & Health Administration, at website http://www.osha.gov/dts/sltc/methods/inorganic/id141/id141.html.

OSU (2001) *Ohio State University fact sheet: Wyandot County ground-water resources.* Columbus, OH, Ohio State University, at website (Fact Sheet No. AEX-490.88-97).

Parra O, Monso E, Gallego M, Morera J (1991) Inhalation of hydrogen sulphide: a case of subacute manifestations and long term sequelae. *British Journal of Industrial Medicine*, 48:286–287.

Partti-Pellinen K, Marttila O, Vilkka V, Jaakkola JK, Jäppinen P, Haahtela T (1996) The South Karelia Air Pollution Study: effects of low-level exposure to malodorous sulfur compounds on symptoms. *Archives of Environmental Health*, 51:315–320.

Parvinen P, Lajunen LHJ (1994) Determination of sulfide as hydrogen sulfide in water and sludge samples by gas phase molecular AS. *Atomic Spectroscopy*, 15:83–86.

Patterson CG, Runnells DD (1992) Dissolved gases in groundwater as indicators of redox conditions. In: Kharaka YK, Maest AS, eds. *Water–rock interaction, proceedings of the 7th international symposium, Vol. 1.* Rotterdam, A.A. Balkema, pp. 517–520.

Phae CG, Shoda M (1991) A new fungus which degrades hydrogen sulfide, methanethiol, dimethyl sulfide and dimethyl disulfide. *Biotechnology Letters*, 13:375–380.

Prior MP, Sharma AK, Yong S, Lopez A (1988) Concentration–time interactions in hydrogen sulphide toxicity in rats. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 52:375–379.

Prior M, Green F, Lopez A, Balu A, De Sanctis GT, Fick G (1990) Capsaicin pretreatment modifies hydrogen sulphide-induced pulmonary injury in rats. *Toxicologic Pathology*, 18:279–288.

Radford-Knoery J, Cutter GA (1993) Determination of carbonyl sulfide and hydrogen sulfide species in natural waters using specialized collection procedures and gas chromatography with flame photometric detection. *Analytical Chemistry*, 65:976–982.

Reiffenstein RJ, Hulbert WC, Roth SH (1992) Toxicology of hydrogen sulfide. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 32:109–134.

Richardson DB (1995) Respiratory effects of chronic hydrogen sulfide exposure. *American Journal of Industrial Medicine*, 28:99–108.

Riffat R, Weeks JL, Brady P (1999) Safety alert. Research indicates that even long-term, low-level exposure to hydrogen sulfide emissions can cause significant health effects. *Industrial Wastewater*, May/June, pp. 31–34.

Rosenberg M, Septon I, Eli I, Bar-Ness R, Gelernter I, Brenner S, Gabbay J (1991) Halitosis measurement by an industrial sulphide monitor. *Journal of Periodontology,* 62:487–489.

Roth SH, Skrajny B, Reiffenstein RJ (1995) Alteration of the morphology and neurochemistry of the developing mammalian nervous system by hydrogen sulphide. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 22:379–380.

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.

Schechter MT, Spitzer WO, Hutcheon ME, Dales RE, Eastridge LM, Steinmetz M, Tousignant P, Hobbs C (1989) Cancer downwind from sour gas refineries: the perception and the reality of an epidemic. *Environmental Health Perspectives*, 79:283–290.

Siegel SM, Penny P, Siegel BZ, Penny D (1986) Atmospheric hydrogen sulfide levels at the Sulfur Bay Wildlife area, Lake Rotorua, New Zealand. *Water, Air, and Soil Pollution*, 28:385–391.

Skrajny B, Hannah RS, Roth SH (1992) Low concentrations of hydrogen sulphide alter monoamine levels in the developing rat central nervous system. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 70:1515–1518.

Slooff W, Bont PFH, Janus JA, Ros JPM (1991) *Exploratory report, hydrogen sulphide*. Bilthoven, National Institute of Public Health and Environmental Protection (Report No. RIVM710401011; PB92209105).

Smith L, Kruszyna H, Smith RP (1977) The effect of methemoglobin on the inhibition of cytochrome *c* oxidase by cyanide, sulfide or azide. *Biochemical Pharmacology*, 26:2247–2250.

Smith RP, Gosselin RE (1964) The influence of methemoglobinemia on the lethality of some toxic anions. II. Sulfide. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 6:584–592.

Smith RP, Gosselin RE (1979) Hydrogen sulfide poisoning. *Journal of Occupational Medicine*, 21:93–97.

Spolyar LW (1951) Three men overcome by hydrogen sulfide in starch plant. *Industrial Health Monthly*, 11:116–117.

Takemoto BK, Noble RD, Harrington HM (1986) Differential sensitivity of duckweeds (Lemnaceae) to sulfite: II. Thiol production and hydrogen sulphide emission as factors influencing sulphite phytotoxicity under low and high irradiance. *New Phytologist*, 103:541–548.

Thoman M (1969) Sewer gas: hydrogen sulfide intoxication. *Clinical Toxicology*, 2:383–386.

Tomar M, Abdullah THA (1994) Evaluation of chemicals to control the generation of malodorous hydrogen sulfide in waste water. *Water Research*, 28:2545–2552.

Tonzetich J, Carpenter PAW (1971) Production of volatile sulphur compounds from cysteine, cystine and methionine by human dental plaque. *Archives of Oral Biology*, 16:599–607.

Tvedt B, Edland A, Skyberg K, Forberg O (1991a) Delayed neuropsychiatric sequelae after acute hydrogen sulfide poisoning: affection of motor function, memory, vision and hearing. *Acta Neurologica Scandinavica*, 84:348–351.

Tvedt B, Skyberg K, Aaserud O, Hobbesland A, Mathiesen T (1991b) Brain damage caused by hydrogen sulfide: a follow-up study of six patients. *American Journal of Industrial Medicine*, 20:91–101.

Tyagi RD, Tran FT, Polprasert C (1988) Bioconversion of lignosulphonate into lignin and hydrogen sulfide by mutualistic bacterial system. *Journal of Microbial Biotechnology*, 3:90–98.

US EPA (1978) *Hydrogen sulfide*. Report to the Health Effects Research Laboratory, US Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, NC, by the Committee

on Medical and Biologic Effects of Environmental Pollutants, National Research Council, Washington, DC (EPA-600/1-78018; NTIS Publication No. PB278576).

US EPA (1984) *Validation of chemical and biological techniques for evaluation of vapors in ambient air/mutagenicity testing of twelve (12) vapor-phase compounds.* Report to the Health Effects Research Laboratory, US Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, NC, by Hughes TJ, Sparacino C, Frazier S, Research Triangle Institute, Research Triangle Park, NC (EPA-600/1-84-005; NTIS Publication No. PB84-164219).

US EPA (1987) *A new look at physiologic respiratory response to hydrogen sulfide poisoning.* Research Triangle Park, NC, US Environmental Protection Agency, Office of Research and Development.

US EPA (1993) *Report to Congress on hydrogen sulfide air emissions associated with the extraction of oil and natural gas.* Research Triangle Park, NC, US Environmental Protection Agency, Office of Air Quality Planning and Standards (EPA/453/R93045; NTIS Publication No. PB941312240).

US EPA (1994) *Methods for derivation of inhalation reference concentrations and application of inhalation dosimetry*. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Research and Development (EPA/600/8-90/066F).

Vanhoorne M, De Rouck A, De Bacquer D (1995) Epidemiological study of eye irritation by hydrogen sulfide and/or carbon disulphide exposure in viscose rayon workers. *Annals of Occupational Hygiene*, 3:307–315.

Vismann B (1991) Physiology of sulfide detoxification in the isopod *Saduria* (*Mesidotea*) *entomon*. *Marine Ecology Progress Series*, 76:283–293.

Warenycia MW, Goodwin LR, Benishin CG, Reiffenstein RJ, Francom DM, Taylor JD, Dieken FP (1989) Acute hydrogen sulfide poisoning: demonstration of selective uptake of sulfide by the brainstem by measurement of brain sulfide levels. *Biochemical Pharmacology*, 38:973–981.

Weisiger RA, Jakoby WB (1980) Thiol-*S*-methyltransferase from rat liver. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 196:631–637.

Weisiger RA, Pinkus LM, Jakoby WB (1980) Thiol *S*-methyltransferase: suggested role in detoxication of intestinal hydrogen sulfide. *Biochemical Pharmacology,* 29:2885–2887.

Wetterau H, Oekert W, Knape UG (1964) [Tests for the application of dried green fodder with higher hydrogen sulfide content (experiments with poultry and fattened pigs).] *Fetterung*, 5:383–393 (in German).

WHO (1993) *Guidelines for drinking-water quality*, 2nd ed. *Vol. 2. Health criteria and other supporting information.* Geneva, World Health Organization, p. 48.

WHO (2000) *Air quality guidelines for Europe*, 2nd ed. Copenhagen, World Health Organization Regional Publications, European Series.

Wilson LG, Bressan RA, Filner P (1978) Light-dependent emission of hydrogen sulfide from plants. *Plant Physiology*, 61:184–189.

Winek CL, Collom WD, Wecht CH (1968) Death from hydrogen sulfide fumes. *The Lancet*, 1:1096.

Xu X, Cho SI, Sammel M, You L, Cui S, Huang Y, Ma G, Padungtod C, Pothier L, Niu T, Christiani D, Smith T, Ryan L, Wang L (1998) Association of petrochemical exposure with spontaneous abortion. *Occupational and Environmental Medicine*, 55:31–36.

添付資料１　原資料

Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR, 1999)

米国の毒性物質疾病登録局(ATSDR)の硫化水素についての毒性プロファイル
Toxicological Profile for Hydrogen Sulfide (ATSDR, 1999)は下記から入手できる。

Agency for Toxic Substances and Disease Registry

Division of Toxicology/Toxicology Information Branch

1600 Clifton Road, NE, MS E-29

Atlanta, Georgia 30333, USA

このプロファイルは、下記の健康への影響レビュー、最小リスクレベルレビュー、およびデータニーズレビューといった ATSDR の内部レビューを受けた。さらに、Dr Alan Hall (University of Colorado)、 Mr Edwin Kinkead (私的顧問、USA)、Dr James Way (Texas A & M University)をはじめとするピアレビュー委員会が参集した。

添付資料 2　CICAD ピアレビュー

硫化水素の CICAD 文書草案は、検討のため、各国の IPCS 窓口機関や参加機関と連絡を取った上で IPCS が認定した機関・組織、および専門家に送られた。下記の関係諸氏からコメントが寄せられた。

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

S. Batt, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme, Sydney, Australia

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

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

N. Cherry, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada

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

S. Clark, Hydrogen Sulfide Panel, The American Chemistry Council, Arlington, VA, USA

J. Curless, National Institute of Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA

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

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

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

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

P.I. Rabbani, Division of Risk Assessment, US Food and Drug Administration, Washington, DC, USA

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

K. Ziegler-Skylakakis, GSF-Forschungszentrum für Umvelt und Gesundheit, Neuherberg, Oberschleissheim, Germany

添付資料 3　CICAD 最終検討委員会

英国、モンクス ウッド　　2002 年 9 月 16 日～19 日

メンバー

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

リソース・パーソン

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

オブザーバー

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)

事務局

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

添付資料 4　略語および頭字語

ATP	アデノシン三リン酸
CI	信頼区間
CICAD	国際簡潔評価文書
FEV_1	1 秒間努力呼気量
FVC	努力肺活量
ICSC	国際化学物質安全性カード
IPCS	国際化学物質安全性計画
LC_{50}	50%致死濃度
LOAEL	最小毒性量
NADH	還元型ニコチンアミド・アデニンジヌクレオチド
$NADPH_2$	還元型ニコチンアミド・アデニンジヌクレチオドリン酸
NOAEL	無毒性量
$NOAEL_{ADJ}$	断続的暴露のための無毒性量[調整]
$NOAEL_{HEC}$	無毒性量[ヒト相当量]
OR	オッズ比
R_{aw}	気道抵抗
REL	勧告暴露濃度
RER	呼吸交換率
RGDR(ET)	胸郭外領域局所ガス用量比
RV	残気量
$SA(ET)_a$	胸郭外領域表面積[動物]

$SA(ET)_h$	胸郭外領域表面積[ヒト]
SD	標準偏差
SG_{aw}	特異的気道コンダクタンス
SIR	標準化発病比
SMR	標準化死亡比
TRS	総還元イオウ
UF	不確実係数
$V_{E(a)}$	分時拍出量(動物)
$V_{E(h)}$	分時拍出量(ヒト)
WHO	世界保健機構

添付資料 5　用語解説

FEV_1 – 1 秒間努力呼気量。最大限に吸気して後、最初の 1 秒間に無理やりに吐き出すことができる量。

FVC –努力肺活量。最大限に吸気して後、無理やりに、かつ急速に吐き出すことができる最大量。

LC_{50} – 50%致死濃度。ある一定の時間の暴露によって限定された実験動物の 50%が死ぬとされる計算された化学物質の大気中濃度。

LOAEL – 最小毒性量。試験において、適切な対照群と比較して、暴露群の有害作用の頻度あるいは重症度が統計的あるいは生物学的に有意な上昇をもたらした化学物質の最低の暴露レベル。

中期暴露 – 動物の生存期間の 50%までの期間(たとえば 90 日間)持続する化学物質の暴露。

NOAEL – 無毒性量。適切な対照群と比較して、暴露集団の有害作用の頻度と重症度に統計的あるいは生物学的に有意な上昇がみられない化学物質の量。この用量で暴露の影響は現れるかもしれないが、有害とは考えられない影響である。

REL –勧告許容濃度。国立職業安全衛生研究所(NIOSH)の週 40 時間、1 日 10 時間までの時間加重平均濃度。

RGDR – 局所ガス用量比。実験動物の気道に入ったガス用量対ヒトのそれとの割合

短期暴露 –持続期間 28 日までの化学物質への暴露

単回暴露 – 24 時間までの化学物質への暴露

UF – 不確実係数。実験データから健康ガイダンス値を導出するために用いる係数。不確実係数は、ヒト集団の感受性の相違、動物のデータをヒトに外挿する不確実性、一生涯に足らない期間の研究で得られた暴露データから外挿する不確実性、NOAEL ではなく LOAEL のデータを用いる不確実性を考慮に入れるためのものである。

硫化水素 **国際化学物質安全性カード** ICSC番号:0165

硫化水素
HYDROGEN SULFIDE
Sulfur hydride
(圧力容器)
H_2S
分子量:34.1

CAS登録番号:7783-06-4
RTECS番号:MX1225000
ICSC番号:0165
国連番号:1053
EC番号:016-001-00-4

災害／暴露のタイプ	一次災害／急性症状	予防	応急処置／消火薬剤
火災	引火性がきわめて高い。	**裸火禁止、火花禁止、禁煙。**	供給源を遮断する;それが不可能でかつ周辺に危険が及ばなければ、燃え尽きるにまかせる;その他の場合は水噴霧、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)。**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。**	火災時:圧力容器に水を噴霧して冷却する。
身体への暴露		**あらゆる接触を避ける！**	**いずれの場合も医師に相談！**
吸入	頭痛、めまい、咳、咽頭痛、吐き気、息苦しさ、意識喪失。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。半座位。必要な場合には人工呼吸。マウス対マウスの人工呼吸禁止。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。	**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	発赤、痛み、重度の熱傷。	安全ゴーグル、または呼吸用保護具と眼用保護具の併用。	数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。
経口摂取		作業中は飲食、喫煙をしない。	

漏洩物処理	貯蔵	包装・表示
・危険区域から立ち退く! ・専門家に相談する! ・すべての発火源を取り除く。 ・換気。 ・細かな噴霧水を用いて気体を除去する。 ・(個人用保護具:自給式呼吸器付気密化学保護衣)	・耐火設備(条件)。 ・強酸化剤から離しておく。 ・涼しい場所。 ・換気のよい場所に保管。 ・警報装置付常時監視システムを設置する。	・EU分類 記号:F+, T+, N R:12-26-50 S:1/2-9-16-36-38-45-61 ・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:0165 Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety & the Commission of the European Communities © IPCS CEC 1993

硫化水素 **国際化学物質安全性カード** ICSC番号:0165

重要データ

物理的状態; 外観:
特徴的な臭気(腐敗した卵)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:
加熱すると、激しく燃焼または爆発することがある。燃焼すると分解し、有毒なガス(イオウ酸化物)を生じる。強酸化剤と激しく反応し、火災や爆発の危険をもたらす。多くの金属やある種のプラスチックを侵す。

許容濃度:
TLV:10 ppm(TWA);15 ppm(STEL) ただし1 ppm(TWA);5 ppm(STEL)への変更を提案中である。(ACGIH 2004)
MAK:10 ppm, 14 mg/m^3; Peak limitation category:II(2); Pregnancy risk group:IIc (DFG 2004) (訳注:詳細は DFG の List of MAK and BAT values を参照)

暴露の経路:
体内への吸収経路:吸入

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

短期暴露の影響:
眼、気道を刺激する。中枢神経系に影響を与えることがある。意識を喪失することがある。死に至ることがある。この気体を吸入すると、肺水腫を起こすことがある(「注」参照)。これらの影響は遅れて現われることがある。医学的な経過観察が必要である。この液体が急速に気化すると、凍傷を起こすことがある。

長期または反復暴露の影響:

物理的性質

・沸点:−60℃
・融点:−85℃
・水への溶解度:0.5 g/100 ml(20℃)
・相対蒸気密度(空気=1):1.19
・引火点:引火性ガス
・発火温度:260℃
・爆発限界:4.3〜46 vol%(空気中)

環境に関するデータ

・水生生物に対して毒性が非常に強い。

注

・肺水腫の症状は 2〜3 時間経過するまで現われない場合が多く、安静を保たないと悪化する。したがって、安静と経過観察が不可欠である。
・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。
・許容濃度を超えても、臭気として十分に感じないので注意すること。

Transport Emergency Card(輸送時応急処理カード):TEC(R)−20G2TF または 20S1053
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)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。