IPCS

UNEP//ILO//WHO

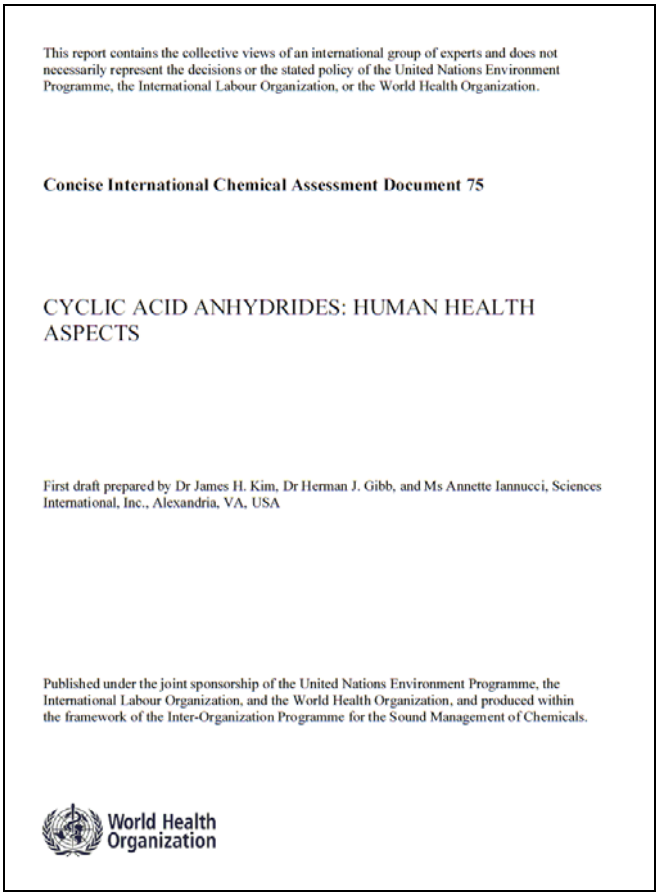
世界保健機関　国際化学物質安全性計画

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

No. 75 Cyclic Acid Anhydrides
Human Health Aspects

環状酸無水物
ヒト健康影響

(2009)



This report contains the collective views of an international group of experts and does not necessarily represent the decisions or the stated policy of the United Nations Environment Programme, the International Labour Organization, or the World Health Organization.

Concise International Chemical Assessment Document 75

CYCLIC ACID ANHYDRIDES: HUMAN HEALTH ASPECTS

First draft prepared by Dr James H. Kim, Dr Herman J. Gibb, and Ms Annette Iannucci, Sciences International, Inc., Alexandria, VA, USA

Published under the joint sponsorship of the United Nations Environment Programme, the International Labour Organization, and the World Health Organization, and produced within the framework of the Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals.

World Health Organization

国立医薬品食品衛生研究所　安全情報部

2011 年 7 月

1. 要約

環状酸無水物に関する本国際化学物質評価簡潔文書（CICAD）[1]は、サイエンス・インターナショナル社（Sciences International Inc.）が作成したものであり、Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals（化学物質による健康リスク判断基準文書に関する北欧専門家グループ）および Dutch Expert Committee on Occupational Standards（労働基準に関するオランダ専門家委員会）が行った論評に基づいている（Keskinen, 2004）。当該論評に引用されていない文献を探し出すため、いくつかのオンライン・データベースの包括的文献検索を 2006 年 6 月に実施した。 原資料およびそれらの専門家による評価に関する情報を Appendix 2 に収録した。 本 CICAD の専門家による評価に関する情報を Appendix 3 に収録した。本 CICAD は、フィンランドのヘルシンキにおいて 2007 年 3 月 26～29 日まで開催された最終検討委員会の会合において、国際的評価と判断・認定された。最終検討委員会の参加者を Appendix 4 に収録した。国際化学物質安全性計画 （IPCS）が作成した、数種類の環状酸無水物に関する国際化学物質安全性カードも、本文書中に再掲載している（IPCS, 2000a,b,c,d, 2005a,b,c,d,e, 2006）（訳注：本翻訳文書では 1 種類のみ掲載）。

環状酸無水物は、化学産業において広く利用されている。酸無水物は刺激性物質であり、とりわけ強力な感作性物質である。本文書が対象とするのは、以下の懸念される無水物である：
無水フタル酸、無水トリメリット酸、無水マレイン酸、ヘキサヒドロ無水フタル酸、メチルヘキサヒドロ無水フタル酸、メチルテトラヒドロ無水フタル酸、テトラヒドロ無水フタル酸、テトラクロロ無水フタル酸、無水ピロメリット酸、無水ハイミック酸、無水コハク酸、ドデセニル無水コハク酸、無水クロレンド酸、およびテトラブロモ無水フタル酸。

環状酸無水物蒸気の捕集には、固体状吸着剤充填チューブ（固体捕集管）、バブラー、インピンジャーが使用される。バブラーおよびインピンジャーは、無水物を対応する酸として捕集する。微粒子の試料採取には、インピンジャーまたはバブラー法、もしくは、ポリ塩化ビニル（PVC）製フィルターまたはテフロン製フィルターを固体捕集管と直列させたものを使用する方法が採られる。微粒子と蒸気の両方を回収するため、曝露状態が不明の調査の場合、両方法を使用した試料採取法が推奨されている。試料分析は、ガスクロマトグラフィー（GC）と、フレームイオン化検出（FID）、電子捕獲検出（ECD）または質量分析（MS）検出のいずれかを組み合わせたもので実施する。

尿中の様々な無水物は、ジカルボン酸部位をエステル化後、GC-ECD および GC-MS によ

[1] 本報告書で使用されている頭字語や略語の全覧は、Appendix 1 を参照のこと。

り分析される。血漿中の無水物の分析法も開発されてきている。

環状酸無水物は、主に、ポリエステル樹脂、アルキド樹脂、可塑剤の製造に使用され、またエポキシ樹脂硬化剤として使用されている。環状酸無水物は、主に粉末や結晶として存在する。

環状酸無水物の環境における移動、分布、変換に関する情報は得られていない。水環境および湿潤土壌中では、無水フタル酸は、その化学的性質に基づき、フタル酸へ急速加水分解すると予想される。無水フタル酸は、その低い蒸気圧に基づき、水または土壌から著しく揮発することはないと思われる。大気中では、無水フタル酸は、水酸基ラジカルと反応すると考えられる。

環状酸無水物は、主に吸入によって体内へ吸収されるが、経皮吸収も報告されている。ヒトにおける環状酸無水物の吸入試験により、対応するジカルボン酸が尿中へ排泄されることが明らかとなった。環状酸無水物の組織分布を検討した動物試験において、当該無水物は、鼻部および気管の粘膜に最も高濃度で含まれていたことが判明した。

無水部位は、アミノ酸と容易に反応し、血清アルブミン複合体などのタンパク質複合体を形成する。職業曝露された作業員は、曝露量に相関した、測定可能な濃度の血漿中タンパク質／アルブミン付加体を有している。タンパク質化学試験により、環状酸無水物が結合している主要なアミノ酸は、リジンであることが明らかとなった。

ヒト尿中の環状酸無水物の半減期は、ヘキサヒドロフタル酸の 2 時間～3 時間から、フタル酸の 14 時間までと様々である。血漿中半減期は、ヘキサヒドロフタル酸で 1.7～1.8 時間と報告されている。

動物での急性毒性データは、半数致死量（LD_{50} 値）として、経口、吸入、経皮、ないしは腹腔内の投与経路において、75.5 mg/kg 体重（bw）～15800 mg/kg bw 以上の範囲である。無水フタル酸および無水マレイン酸の経口 LD_{50} 値は最も低い。動物試験から、無水マレイン酸と無水トリメリット酸は、眼に対して非常に強い刺激物であることが明らかとなった。

動物での中期曝露により、過形成および化生という形で鼻腔組織刺激性が現れた。このような鼻腔組織での炎症性変化は、可逆的影響であると判明した。

動物を対象とした環状酸無水物への長期曝露および発がん性試験データはほとんど得られていない。げっ歯類を対象とした無水フタル酸の長期給餌試験からは、発がん性の証拠は得られていない。ラットに無水コハク酸を皮下注射した限定的な試験では、注射部位において皮下肉腫が観察された。

環状酸無水物の変異原性および遺伝毒性に関するデータベースはわずかしかない。いくつかの環状酸無水物に関して、エームス・ネズミチフス菌（*Salmonella typhimurium*）試験および染色体異常試験が行われているが、変異原性および遺伝毒性は示されていない。

生殖・発生毒性に関するデータベースも貧弱である。無水マレイン酸を、妊娠期間中に妊娠動物へ投与した場合では、生殖・発生毒性は観察されなかった。無水フタル酸および無水コハク酸を用いた 1 件の発生試験において、マウスを妊娠期間中に曝露させたところ、母体毒性がある用量でのみではあったが奇形が確認された。しかしながら、この試験は、被験物質の腹腔内投与、つまりヒトにおける意義が疑わしい曝露経路を用いて実施されたものである。

多くの動物試験により、こうした化学物質の感作性が検討され、免疫反応パターンや指標の特性が明らかとなり、また作用機序が解明された。複数の試験で、環状酸無水物は、げっ歯類において、アレルギー性接触皮膚炎を引き起こさないと結論付けられている。感作性試験では、通常、被験動物を環状酸無水物に感作させ、血清アルブミンと当該無水物の複合体を用いてチャレンジを行う。具体的には、抗体濃度および出血性肺病巣を観察して、チャレンジ後の免疫反応が評価される。環状酸無水物への曝露と免疫反応との間に、有意な用量－反応関係が観察された。通常、感作およびチャレンジ後に増加する抗体は、免疫グロブリン E（IgE）および IgG であり、これらは、試験対象の無水物－アルブミン複合体に対して反応性がある。無水トリメリット酸で感作およびチャレンジを行ったラットでは、出血性肺病巣および気管支反応性の亢進が観察された。

環状酸無水物の感作性を検討する別の手法として、免疫系および免疫反応の特定の機序を阻害し、感作も阻害されるかどうか観察するというものがある。コブラ毒による補体活性化阻害試験では、即時型気管支収縮または血管透過性亢進に対する影響はなかったが、無水トリメリット酸誘発喘息時における炎症細胞浸潤が阻害された。クロドロネートは、肺において肺胞マクロファージ枯渇を導き、環状酸無水物誘発による肺機能低下を緩和することが明らかとなった。しかし、この枯渇により、チャレンジ後 24 時間での、組織損傷と炎症が増大した。

ヒトでの作用機序研究により、環状酸無水物は IgE 媒介じんましんおよびアレルギー性喘息を引き起こすことが見出された。アレルギー性喘息は、IgE 媒介鼻結膜炎に続いて生じることが多い。動物実験から、ヒスタミンおよびトロンボキサン A_2 は、無水トリメリット酸に対する即時性および遅発性気管支収縮反応に関与していることが明らかとなった。ロイコトリエンおよびヒスタミンは、気道における滲出を媒介することが判明した。様々な免疫抑制処置により、気道の反応性亢進、肺病巣形成、および環状酸無水物への抗体反応が抑制された。

ヒトにおいては、環状酸無水物は、皮膚や粘膜への直接接触または吸入曝露により、刺激や感作を引き起こすことがある。環状酸無水物が水と反応して生成したジカルボン酸により、刺激が引き起こされる。最もよく見られるアレルギー性疾患は、鼻結膜炎と喘息であり、両方とも即時型 IgE 媒介アレルギーである。

環状酸無水物のこのような感作性のため、Environmental Health Criteria no. 170 に準拠した許容濃度を設定することはできない。様々な無水物への職業曝露リスクを評価するための指針として、データが得られている様々な化合物に関して、感作などの影響を引き起こす濃度範囲が提示されている。それらの環状酸無水物全体では、影響が生じた最低濃度は、5 μg/m³（メチルテトラヒドロ無水フタル酸）である。対照的に、無水フタル酸では、影響生じた最低濃度は 1500 μg/m³ である。

2. 特定および物理的・化学的性質

環状酸無水物は、主に粉末または結晶として存在する。メチル置換により、油状液体に転換される。分子中にハロゲン原子（塩素や臭素）が存在すると、難燃性が付与される。

本文書の議論の対象となる環状酸無水物の化学的・物理的性質を Table 1 に示した。また、対象化合物の化学構造を Figure 1 に示した。一部の化合物の詳細については、本文書に再掲載した国際化学物質安全性カードで提示した（訳注：本翻訳文書では 1 種類のみ掲載）。

Table 1: Physical and chemical properties of selected acid anhydrides.[a]

Acid anhydride	CAS No.	Relative molecular mass	Molecular formula	Melting point (°C)	Solubility
Phthalic anhydride	85-44-9	148.12	$C_8H_4O_3$	130.8	0.62 g/100 ml water; soluble in alcohol and ether
Trimellitic anhydride	552-30-7	192.13	$C_9H_4O_5$	161–163.5	Soluble in acetone, ethyl acetate, and dimethylformamide
Maleic anhydride	108-31-6	98.06	$C_4H_2O_3$	53	40 g/100 ml water; soluble in acetone, ethyl acetate, chloroform, and benzene
Hexahydrophthalic anhydride	85-42-7	154.17	$C_8H_{10}O_3$	Becomes a glassy solid at 35–36	Miscible with benzene, toluene, acetone, carbon tetrachloride, chloroform, ethanol, and ethyl acetate; slightly soluble in petroleum ether
Methyl hexahydrophthalic anhydride	25550-51-0	168.19	$C_9H_{12}O_3$	−29	No information available
Methyl tetrahydrophthalic anhydride$_{44}$[b]	26590-20-5	166.19	$C_9H_{10}O_3$	No information available	No information available
Tetrahydrophthalic anhydride	85-43-8	152.16	$C_8H_8O_3$	101.9	Slightly soluble in petroleum ether and ethyl ether; soluble in benzene
Tetrachlorophthalic anhydride	117-08-8	285.88	$C_8Cl_4O_3$	No information available	No information available
Pyromellitic dianhydride	89-32-7	218.13	$C_{10}H_2O_6$	286	Soluble in some organic solvents; 13.0 mg/100 ml water at 25 °C (estimated)
Himic anhydride	2746-19-2	164.16	$C_9H_8O_3$	No information available	No information available
Succinic anhydride	108-30-5	100.07	$C_4H_4O_3$	119.6	2.4 g/100 ml water at 25 °C; 2.56 g/100 ml ethanol at 25 °C; 0.64 g/100 ml ether at 25 °C; 0.87 g/100 ml chloroform at 25 °C
Dodecenylsuccinic anhydride	25377-73-5	281.44	$C_{16}H_{26}O_3$	No information available	No information available
Chlorendic anhydride	115-27-5	370.84	$C_9H_2Cl_6O_3$	239	0.86 mg/100 ml at 25 °C (estimated); readily soluble in acetone, benzene, and toluene; slightly soluble in water, *n*-hexane, and carbon tetrachloride
Tetrabromophthalic anhydride	632-79-1	463.71	$C_8Br_4O_3$	279.5–280.5	Insoluble in water and alcohol; slightly soluble in benzene and other organic solvents; soluble in nitrobenzene

CAS, Chemical Abstracts Service

[a] Physical and chemical properties of phthalic anhydride, trimellitic anhydride, maleic anhydride, hexahydrophthalic anhydride, methyl hexahydrophthalic anhydride, methyl tetrahydrophthalic anhydride, tetrahydrophthalic anhydride, and tetrachlorophthalic anhydride were derived from the source document. Properties for all other acid anhydrides were derived from the Hazardous Substances Data Bank (http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB).

[b] 4-Methyl-delta 4-tetrahydrophthalic anhydride. Commercial products also contain the isomers 3-methyl-delta 4-tetrahydrophthalic anhydride (MTHPA$_{34}$) and 4-methyl-delta 3-tetrahydrophthalic anhydride (MTHPA$_{43}$) (Lindh & Jönsson, 1997).

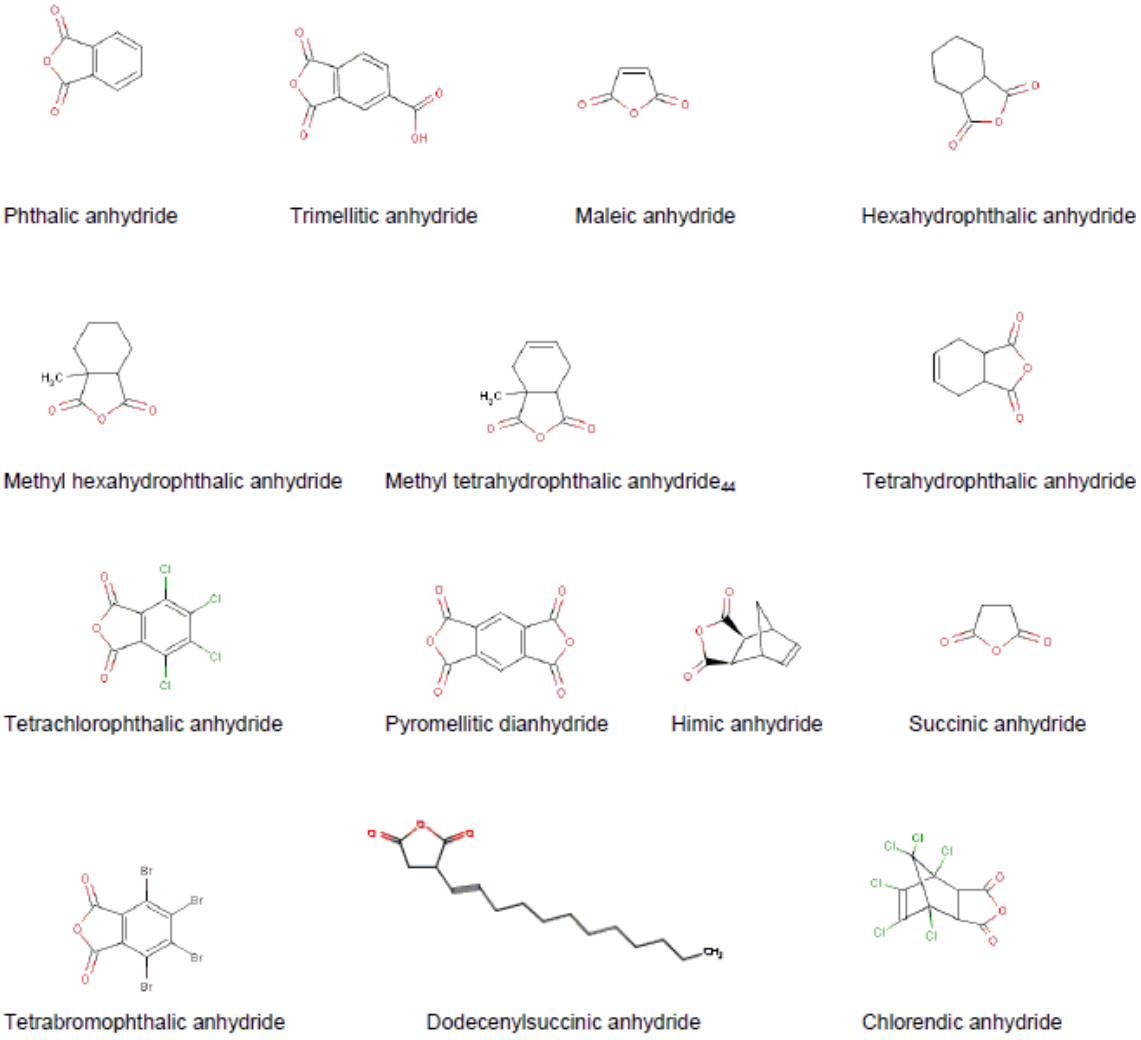


Figure 1: Structures of selected acid anhydrides.

3. 分析法

3.1 労働環境の空気試料採取と分析

環状酸無水物蒸気試料の採取には、固体捕集管（Tenax, XAD-2）を使用する。バブラーやインピンジャーも利用可能であり、両装置とも、無水物を対応する酸として採取する。インピンジャー法およびバブラー法は、粒子を採取するのにも効率が良いが、微小粒子を採取するのには効率が良くない。

粒子試料採取のための他の選択肢として、固体捕集管と直列にポリ塩化ビニル（PVC）製

またはテフロン製フィルターを結合したものを使用する手法が挙げられる。粒子と蒸気を両方とも回収するためには、曝露状態が不明な調査の場合、両方法を用いた試料採取が推奨される（Jönsson et al., 1996a,b）。

試料の分析には、ガスクロマトグラフィー（GC）を、フレームイオン化検出（FID）、電子捕獲検出（ECD）、または質量分析（MS）検出のいずれかと組み合わせたものが使用される。溶出過程および分析過程での試料の安定性を高めるため、溶出溶液に無水酢酸を加えても良い（Jönsson et al., 1996a,b）。

無水フタル酸の大気試料は、Tenax ポリマー管を用いて採取し、^{63}Ni-ECD を用いた GC により分析する。検出限界（LOD）は、12 リットル試料で 0.4 μg/m^3 であった（Pfäffli, 1986 b, 1994）。無水フタル酸は、逆相高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により、対応するフタル酸として分析することもできる（Nielsen et al., 1988）。

米国（USA）の国立労働安全衛生研究所（NIOSH）による無水トリメリット酸の試料採取・分析法では、試料採取に PVC 共重合膜フィルターを用いている。フィルターをメタノールと三フッ化ホウ素で処理した後、無水トリメリット酸を、GC-FID によりトリメチルエステルとして分析する（NIOSH, 1994）。 Pfäffli（1994）は、ガラス繊維フィルターと Tenax 管を直列させて NIOSH 法を修正した。分析は GC-ECD により実施した。検出限界は、12 リットルの空気で試料採取速度が 0.2 リットル／分の場合で 0.6 μg/m^3 であった。Geyer ら（1986）は、ガラス繊維フィルター一上に試料を採取し、無水トリメリット酸を、0.05 mol/L の水酸化ナトリウム溶液で酸に転化させた。分析は、HPLC-紫外（UV）検出により実施した。定量可能な最小量は、1 フィルター試料上では、1μg であった（試料容積は明記されてない）。

無水マレイン酸については、NIOSH 分析法では、大量の空気を吸引して 15 mL の蒸留水を含む小型バブラーを通過させる。マレイン酸は、HPLC-UV 検出により分析する。LOD は 1 試料当たり 15 μg/m^3 と推定されている。本方法は、無水マレイン酸とマレイン酸を区別せず、試料安定性も制限される（NIOSH, 1994）。Geyer と Saunders（1986）は、同様の方法において 0.1%リン酸蒸留水溶液を吸収液として用いた。無水マレイン酸（マレイン酸として測定）の定量可能な最小濃度は、0.1 m^3 試料に対して 100 μg/m^3 であった。米国の職業安全衛生管理局（OSHA)は、試料採取を *p*-アニシジン処理 XAD-2 を用いて実施し、分析を ECD により実施する方法を提示している。LOD は、12 リットル試料に対して 0.1 μg/m^3 である。

Jönsson ら（1991a, 1996a）は、XAD-2 または Tenax 管を用いてヘキサヒドロ無水フタル酸を試料採取する方法を報告した。分析は GC-FID で実施した。LOD は、脱着溶液 1 mL

当たり 0.1 μg であった。ガラス繊維試料採取法では、Tenax 法と同等の結果が得られた（Jönsson et al., 1996b）。ヘキサヒドロ無水フタル酸は、水酸化ナトリウム水溶液を含むバブラーでも試料採取され、ジメチルエステル転化後、GC-FID または電子イオン化 MS により分析された。電子イオン化 MS による LOD は、大気試料 60 リットルに対して、1 試料当たり 0.01 μg であった（Jönsson et al., 1991a, 1996a,b）。ヘキサヒドロ無水フタル酸のピークレベルを直接測定するために、フーリエ変換赤外分光計で試験した。LOD は 120 μg/m^3 であった（Lindh et al., 1996）。

メチルヘキサヒドロ無水フタル酸を、Tenax 管で試料採取し、GC-ECD により分析した（Pfäffli et al., 1989）。XAD-2 管および GC-FID 分析による LOD は、1 試料当たり 0.1 μg であった（試料容積の記載なし）。LOD は、メチルヘキサヒドロ無水フタル酸のシス異性体およびトランス異性体に関して同等であった（Jönsson et al., 1996b）。

メチルテトラヒドロ無水フタル酸を、アンバーライト XAD-2 固体捕集管を用いて試料採取し、GC-FID により分析した（Welinder & Gustavsson, 1992）。大気試料についての LOD は、試料量 20 リットルに対して 10 μg/m^3 であった。感度は、工業用途の純度において、異性体間に差は無かった（Lindh & Jönsson, 1994）。Johyama ら（1999）は、メチルテトラヒドロ無水フタル酸の試料採取にシリカゲル管、およびその分析に GC-ECD を用いた。試料採取速度 1 L/分での試料採取開始 20 分後において、1.0 μg/m^3 を超える濃度の場合、定量が可能であった。

テトラヒドロ無水フタル酸を XAD-2 管で試料採取し、GC-FID で分析した。検出限界は、1 試料当たり 0.1 μg であったが、試料容積は明記されていなかった（Jönsson et al., 1996b）。

3.2 尿試料および血漿試料の分析

Pfäffli ら（1989）は、尿中の無水フタル酸、ヘキサヒドロ無水フタル酸、メチルヘキサヒドロ無水フタル酸、テトラヒドロ無水フタル酸のジカルボン酸を定量する方法を報告した。それらのジカルボン酸は、2,2,2-トリクロロエタノールでエステル化され、GC-MS で分析された。検出限界は、尿 1 mL 当たり、脂肪酸および脂環式酸で 2 ng ～4 ng、フタル酸で 15 ng であった。

Pfäffli ら（1986a）は、無水フタル酸に曝露される作業員から尿試料を、作業前、作業後、夕方およびその翌朝に採取した。試料は、三フッ化ホウ素およびメタノールでエステル化し、GC-ECD で分析した。LOD は、0.05 μmol/L（10 mL の尿試料）であった。尿試料中フタル酸濃度と大気中フタル酸濃度との間には、有意な相関関係が認められた。曝露量が

約 1800 μg/m³ の時、体内負荷量は一晩では排除されなかった。

ヘキサヒドロ無水フタル酸に曝露される作業員に関して、大気中のヘキサヒドロ無水フタル酸の時間加重濃度と作業後の尿中ヘキサヒドロ無水フタル酸濃度との相関が認められた（r_s = 0.93、P < 0.023）。尿中 LOD は、20 ng/mL であった。分析法として、メタノールと三フッ化ホウ素によるエステル化と GC-MS を使用した。研究者らは、本方法により、約 1～2 μg/m³ の大気中ヘキサヒドロ無水フタル酸が観測可能であると推測している（Jönsson & Skarping, 1991; Jönsson et al., 1991b）。

Lindh と Jönsson（1994）は、本方法を、尿中メチルテトラヒドロ無水フタル酸を分析できるように、さらに発展させた。工業用のメチルテトラヒドロ無水フタル酸については、3 種類の異性体全体の LOD は 6 ng/mL 未満であった。

Jönsson と Lindh（1996）は、本方法を、作業を軽減し、尿中 LOD を、ヘキサヒドロ無水フタル酸で 11 ng/mL、メチルヘキサヒドロ無水フタル酸で 17 ng/mL となるように進展させた。

Lindh と Jönsson（1997）は、血漿中のヘキサヒドロフタル酸およびメチルヘキサヒドロフタル酸を同時に測定可能な方法を開発した。LOD は、ヘキサヒドロフタル酸で 0.4 ng/mL、メチルヘキサヒドロフタル酸で 0.3 ng/mL であった。

4. ヒト曝露源

有機酸無水物は、人工の化学物質であり、無水物の種類にもよるが、液体や結晶として高純度で市販されている。有機酸無水物は、天然には存在しないが、環境汚染物質として存在する可能性がある（Venables, 1989）。

無水フタル酸の世界全体での年間生産量は、この 10 年間で約 220 万トンであり、この内、欧州での生産量は約 82 万トンである。1996 年の無水フタル酸生産量は、アジアで約 83 万トン、北アメリカで約 42 万トン、南アメリカで約 15 万トンである。ベルギー、アメリカ、イタリアは、無水マレイン酸の主要生産国であり、1997 年では、それぞれ、5 万 8 千トン、4 万 4 千トン、2 万 5 千トンを生産した（国連欧州経済委員会, 1998）。

環状酸無水物は、主に、ポリエステル樹脂、アルキド樹脂、可塑剤の製造に使用され、またエポキシ樹脂硬化剤として使用される。作業員は、様々な製造工程で粉末状の酸無水物に曝露される。例えば、合成過程、または酸無水物を熱硬化性製品の開始剤として使用す

る場合などである。また作業員は、発熱工程で無水物蒸気にも曝露される。例えば、エポキシ樹脂の硬化時、ポリエステル系塗料の硬化時、アルキドまたはポリエステル塗布金属表面の溶接時、塗面が焼ける時などである。

5. 環境における移動、分布および変換

原資料には、環境におけるの環状酸無水物の移動、分布および変換に関して利用可能なデータはない。無水フタル酸に関する以下の情報は、米国環境保護庁（USEPA）の有害物質汚染防止局から得たものである（USEPA, 1994）。

無水フタル酸の大気移行に関して、有用な情報はない。無水フタル酸の水溶性から、可溶性が低いフタル酸に変化する前に、湿性沈着が起こる可能性が示唆されている。

無水フタル酸の水中移行に関して、有用な情報はない。無水フタル酸は、水媒体中で、フタル酸へ急速加水分解されるため、親化合物が著しく移行することはないと思われる。蒸気圧の低さ（0.069 Pa）およびヘンリー則定数（1.6×10^{-3} Pa·m³/mol）から、水からの揮発は遅いことが示唆される。高い溶解性（6200 mg/L、25℃）および小さい吸着係数（K_{oc}、推定で 36）から、沈殿形成や粒子への吸着の可能性は低いことが示唆される。

土壌における無水フタル酸の移行に関して、有用な情報はない。湿潤土壌条件下では、無水フタル酸はフタル酸へ加水分解される。

多量の流出の場合を除き、著しい浸出が生じることはまずない。蒸気圧の低さから、土壌からの揮発はまず起こらない。

無水フタル酸は、大気中で水酸基ラジカルと反応する。その反応速度定数は、5.0×10^{-13} cm³/分子/秒と推定される。水酸基ラジカルの大気中濃度が 10^6 個/cm³ であると仮定すると、本反応による推定半減期は 21 日である。

無水フタル酸は、土壌中で生分解すると予想される。好気性土壌条件下では、無水フタル酸の推定半減期は 14 日以上である。

無水フタル酸は、水中で、加水分解または生分解により著しく分解されると考えられる。加水分解半減期は、約 1.5 分である。USEPA が推定した、様々な廃水処理条件での生分解値は、以下の通りである：

1） 5 日で 44%～78%の無機化（生物学的酸素要求量の理論値に基づく）；

2) 5 日で約 21%の分解（標準廃水処理希釈法による）;
3) 約 18%の分解（海水希釈法による）;
4) 24 時間で 33%の分解（化学酸素要求量除去法による）; および
5) 2 週間で 30%を超える分解（日本の通商産業省（MITI）試験による）。

米国ミシシッピ川の水を用いた生分解性試験（river die-away test）では、フタル酸は、1.5 週間で 50%分解した。

6. ヒトにおける曝露

6.1 職業性曝露

労働環境での曝露データは乏しく、労働に関連する健康問題上、測定が急がれている。試料採取にフィルターが使用されない場合、粒子を介した曝露は見落とされる可能性がある。高濃度曝露は、特に、無水フタル酸、テトラクロロ無水フタル酸、無水トリメリット酸といった固体の無水物の、化学反応装置における剥離作業、袋詰作業、材料投入作業および充填作業時などで見られた。この 10 年間での曝露量は、一般的に、それ以前の曝露量より低くなっているが、これは有害性が認識されたこと、労働衛生基準が改善されたことを示している。無水物含有製品が加熱された場合、無水物の蒸気物と昇華物が労働環境空気中に検出される。処理工程では、数種類の無水物および他の感作性物質や刺激性物質が含まれているいることが多いため、曝露を評価するのが難しくなっている。

過去に行われた無水フタル酸製造中の調査では、特に「処理工程における問題」や反応装置への投入作業が生じた場合に、非常に高い曝露濃度（320 μg/m^3～17400 μg/m^3）が測定された（Pfäffli, 1986b; Nielsen et al., 1988）。これより後の調査では、粒子と蒸気の両方が試料採取されたが、アルキド樹脂製造中に採取した全ての作業時間帯の作業員の試料において、10 倍～100 倍低い濃度でしか含まれておらず、無水フタル酸の最高濃度は、1860 μg/m^3 以下であった（Van Tongeren et al., 1995）。

弾性床板材の製造中での無水トリメリット酸の測定では、粒子および蒸気の両方を試料採取した場合に、曝露濃度の最高値が得られた（150 μg/m^3～ 20433 μg/m^3）。こうした試料採取法をとらなかった場合は、数例だけしか職業曝露限度値の 40 μg/m^3 を超過しなかったが、この結果は、1 作業環境あたりわずか 1～4 試料に基づくものである（Van Tongeren et al., 1995）。

無水マレイン酸の曝露濃度は、アルキド樹脂製造における充填作業時でも低値である（Van Tongeren et al., 1995）。

エポキシ樹脂分離を行っている 2 つの工場では、メチルヘキサヒドロ無水フタル酸が 130～500 μg/m^3 の濃度で検出された。この内の 1 つの工場では、成形工程において、メチルヘキサヒドロ無水フタル酸が 403 μg/m^3 の最高曝露濃度で検出された。成形工程では、固体もしくは半固体の無水物硬化剤（メチルテトラヒドロ無水フタル酸、ヘキサヒドロ無水フタル酸、およびメチルヘキサヒドロ無水フタル酸）が加熱され、成分が気化する。こうした工場での主要な曝露源は、それに続く硬化過程における乾燥機からの漏出であると考えられる（Welinder et al., 1994）。

容器製造において、エポキシ樹脂が湿潤環境での工程で取り扱われる際に、380 μg/m^3 のメチルテトラヒドロ無水フタル酸が測定されたが、硬化前の加熱中の未乾燥材料の近傍では、メチルテトラヒドロ無水フタル酸が 3000 μg/ m^3 の最高曝露量で検出された（Welinder et al., 1990）。

コンデンサー製造における組立工程および硬化工程中のメチルテトラヒドロ無水フタル酸濃度は、36.5～695 μg/m^3 の範囲であった（幾何平均）（Johnyama et al., 1999）。

ソレノイドコイル製造の労働環境において、テトラクロロ無水フタル酸が 140～590 μg/ m^3 の曝露濃度で測定された。この化合物は、エポキシ樹脂を硬化するために使用される。労働環境衛生状態改善後、濃度は 10 μg/m^3 未満～110 μg/m^3 まで減少した（Liss et al., 1993）。

残存モノマー（つまり、未反応の開始剤）や環状オルトジカルボキシ酸のエステルを含む製品を加熱する場合、外気中に無水物が放出されたり昇華したりしやすい。こうした問題は、いくつかの作業工程、例えば、不飽和ポリエステル類を含むポリエステル粉体塗料を高温で硬化する場合などに発生する。無水フタル酸は、エステル可塑剤であるフタル酸ジエチルヘキシルを加熱した際に検出される（Pfäffli, 1986b）。環状無水物は、塗装された鋼鉄から発生する溶接煙にも検出されている（Henriks-Eckerman et al., 1990; Keskinen et al., 2000 年）。

6.2 消費者における曝露

Moffitt と Sansom（2002）は、アレルギー性接触皮膚炎に罹患している 33 歳の女性の症例について報告した。パッチテストから、マニキュア液内に存在する無水フタル酸／無水トリメリット酸／グリコール共重合体（1%）成分に対する陽性反応が見られた。これが環状酸無水物への消費者曝露の唯一の報告例である。

7. 実験動物およびヒトでの動態と代謝の比較

7.1 吸収

5 人の健康な志願者を、80 μg/m^3 の濃度のヘキサヒドロ無水フタル酸に 8 時間曝露させた（Jönsson & Skerfving, 1993）。曝露中、呼気中に 1%～4%が検出された。 Jönsson と Skarping（1991）は、30 μg/m^3 の 8 時間時間加重平均濃度で曝露された作業員（1 人）から、尿を 24 時間採取し、分析した。吸入量の 85%以上が、ヘキサヒドロフタル酸として尿中に排泄された。

Jönsson ら（1993）は、3 人の志願者に対して、無水ヘキサヒドロフタル酸を背中の皮膚に 48 時間塗布処置し、経皮吸収を評価した。被験化学物質は、ワセリンを媒体として投与した。尿を、志願者から 72 時間採取した。ヘキサヒドロフタル酸の排泄量は、それぞれ、3 被験者に塗布された総用量の 1.4%～4.5%、0.2%～1.3%、0%～0.4%であった。このことは、この無水物の吸収がごく微量であることを示している。ヘキサヒドロフタル酸の排泄量が最高（1.4%～4.5%）であった被験者は、試験物質を除去した後、淡い紅斑を示した。このことは、炎症を起こした皮膚では、吸収が高まることを示唆している。

環状酸無水物の経口または消化管吸収に関して、ヒトのデータは得られていない。

7.2 分布

Lindh ら（1999）は、モルモットおよびラットにおけるヘキサヒドロ無水フタル酸の分布について、($^3H_2$)-ヘキサヒドロ無水フタル酸に 3～8 時間吸入曝露させて評価した（濃度の記載なし）。オートラジオグラフィーを用いて、組織中の放射活性レベルを特定した。肺組織中に含まれていた放射活性レベルは無視できるほどであったが、鼻部および気管の粘膜では、中から高レベルであった。消化管および結膜は、組織定着放射活性を有していたが、数値は記載されていなかった。低レベルの組織定着放射活性が、ラットの腎臓皮質で検出されたが、モルモットでは検出されなかった。放射活性は、曝露終了後、少なくとも 7 日間存続した。組織定着放射活性は、有機溶剤や水では、ほんの一部だけしか抽出することができなかった。このことは、放射性化学物質は、共有結合的に組織高分子と結合していたことを示唆している。透析血漿中の放射活性は、主に、アルブミンと同じ画分で検出された。

7.3 代謝と排泄

ヒトの血清アルブミンで明らかとなったように、酸無水物の無水部位は、アミノ酸と容易に反応し、タンパク質と結合する（Zeiss et al., 1977; Taylor et al., 1987）。37℃での *in vitro* 試験では、無水トリメリット酸は、ヒトの血清アルブミンと 1 分で急速に結合した（Zeiss et al., 1977）。

ヘキサヒドロ無水フタル酸およびメチルヘキサヒドロ無水フタル酸に曝露された作業員から採取した血清には、曝露と相関する、測定可能な濃度の血漿タンパク質・アルブミン付加体検出された（Rosqvist et al., 2000）。こうした付加体の *in vivo* での半減期は、約 20 日であった。

モルモットの肺に対する *in vitro* および i*n vivo* 曝露試験では、メチルテトラヒドロ無水フタル酸は、主に、コラーゲン中のリジンと結合することが見出された（Jönsson et al., 1995）。ヒトの赤血球を用いてヘキサヒドロ無水フタル酸またはメチルヘキサヒドロ無水フタル酸に曝露させた試験では、ヘモグロビンと結合することが明らかとなった。ヘキサヒドロ無水フタル酸に結合する主要なアミノ酸は、リジンであった（Lindh & Jönsson, 1998）。

酸無水物は、対応するジカルボン酸として尿中に排泄される。

140～310 μg/m^3 の濃度のメチルヘキサヒドロ無水フタル酸に曝露された作業員から勤務終了時に採取した血液検体における濃度は、3.4～10.7 nmol/L であった（Pfäffli & Savolainen, 1991）。曝露されたのと同じメチルヘキサヒドロ無水フタル酸のシス体が血液検体中に検出され、遊離酸は検出されなかった。

Pfäffli（1986a）は、無水フタル酸に曝露される作業員の尿中フタル酸排泄を、作業前、作業中、作業後、夕方、および翌朝に測定した。大気での無水フタル酸への曝露濃度が低い（150 μg/m^3 ; 30～330 μg/m^3 の範囲）場合、作業前のフタル酸尿中濃度は、職業的に曝露されない作業員と同等であった（クレアチニン 1 mmol 当たり 0.34 μmol ; クレアチニン 1 mmol 当たり 0.02 l～0.89 μmol の範囲）。無水フタル酸に高濃度（1630 μg/m^3 ± 130 μg/m^3）で曝露される作業員の測定結果から、尿中にフタル酸が蓄積されることが明らかとなった。こうした作業員の作業前尿中フタル酸濃度は、クレアチニン 1 mmol 当たり 1.02 μmol ± 0.25 μmol であった。曝露濃度が 10500 μg/m^3 の場合、作業前尿中フタル酸濃度は、クレアチニン 1 mmol 当たり 4.8 μmol であった。これは、曝露量が低い作業員で検出された値より、14 倍高い値であった。フタル酸のグルクロン酸抱合体は検出されなかった。

Jönsson と Skarping（1991）は、30 μg/m^3（時間加重平均）の濃度のヘキサヒドロ無水フタル酸に曝露された作業員（1 人）の検尿結果から、吸入量の 85%以上がヘキサヒドロフ

タル酸として排泄されたことを明らかにした。

無水フタル酸に曝露された作業員の尿中フタル酸の半減期は、約 14 時間であった（Pfäffli, 1986a）。対応するジカルボキシ酸の半減期の推定値は、低濃度のメチルヘキサヒドロ無水フタル酸に曝露された作業員で 7 時間、またヘキサヒドロ無水フタル酸とテトラヒドロ無水フタル酸に曝露された作業員で 14 時間であった（Pfäffli, 1989）。Pfäffli ら（1989）は、また、メチルヘキサヒドロ無水フタル酸の吸収とその対応酸の尿中排泄は、曝露 4 時間後に、116 μg/m^3 の濃度で平衡状態に達したと報告した。Jönsson と Skarping（1991）は、ヘキサヒドロ無水フタル酸に曝露された作業員の尿中ヘキサヒドロフタル酸の半減期は、2～3 時間であると報告した。Jönsson と Skerfving（1993）は、80 μg/m^3 の濃度のヘキサヒドロ無水フタル酸へ 8 時間曝露させた 2 人の男性志願者の血漿中でのヘキサヒドロフタル酸では、半減期は 1.7 時間～1.8 時間であると報告した。Lindh と Jönsson（1994）は、業務用のメチルテトラヒドロ無水フタル酸に曝露された作業員（1 人）の検尿を実施し、3 つの異性体である、3-メチル-デルタ 4-テトラヒドロ無水フタル酸、4-メチル-デルタ 4-テトラヒドロ無水フタル酸および 4-メチル-デルタ 3-テトラヒドロ無水フタル酸の半減期を、それぞれ 3 時間、3 時間、6 時間と報告している。

本節に要約した試験・調査から、環状酸無水物は、血漿タンパク質およびヘモグロビンと結合し、主要な結合アミノ酸は、リジンと考えられることが明らかとなった。メチルヘキサヒドロ無水フタル酸付加体の半減期は 20 日であった。環状酸無水物は加水分解されて対応するジカルボン酸になり、尿中に効率的に排泄される。無水フタル酸のジカルボン酸の尿中半減期は、14 時間であったが、ヘキサヒドロ無水フタル酸、メチルヘキサヒドロ無水フタル酸、およびメチルテトラヒドロ無水フタル酸のジカルボン酸半減期は、概して、これより短かかった（2～7 時間）。

8. 実験用哺乳動物や *in vitro* 試験系への影響

8.1 単回曝露

環状酸無水物の急性致死率データを、Table 2 に示した。致死量の中央値（LD_{50} 値）は、無水フタル酸と無水マレイン酸が最も低かった。ラットでは、経口 LD_{50} 値は、無水フタル酸で 1530 mg/kg 体重（bw）、無水マレイン酸で 400 mg/kg bw であった。テトラクロロ無水フタル酸は、急性毒性が最も低い無水物であり、ラットにおける経口投与での LD_{50} 値は 15800 mg/kg bw を超えている。

Table 2: Mean lethal doses (LD_{50} values) and concentrations (LC_{50} values) for cyclic acid anhydrides.

Acid anhydride	Species	Route of administration	LD_{50} (mg/kg bw) or LC_{50} (mg/m^3)	Reference
Phthalic anhydride	Cat	Oral	800	NIOSH (2001)
	Rat	Oral	1530	NIOSH (2001)
	Mouse	Oral	1500	NIOSH (2001)
	Mouse	Intraperitoneal	75.5	Fabro et al. (1982)
Trimellitic anhydride	Mouse	Oral	1900	Batyrova & Uzhdavini (1970)
	Rat	Oral	2730	OECD (2002)
	Rabbit	Oral	5600	NIOSH (2001)
	Rat	Inhalation	2330	OECD (2002)
	Rabbit	Dermal	>2000	OECD (2002)
	Rat	Dermal	5600	OECD (2002)
Maleic anhydride	Rat	Oral	400	NIOSH (2001)
	Guinea-pig	Oral	390	NIOSH (2001)
	Mouse	Oral	465	NIOSH (2001)
	Rabbit	Oral	875	NIOSH (2001)
	Rabbit	Dermal	2620	Vernot et al. (1977)
	Rat	Intraperitoneal	97	NIOSH (2001)
Methyl tetrahydrophthalic anhydride	Rat	Oral	2140	Smyth et al. (1969)
Tetrahydrophthalic anhydride	Rat	Oral	5410	Sax & Lewis (1987)
Tetrachlorophthalic anhydride	Rat	Oral	>15 800	Sax & Lewis (1987)
	Rabbit	Dermal	<5000	Sax & Lewis (1987)

8.2 短期曝露

短期曝露に関する試験報告が 1 つだけ為されている。この試験では、コーンオイルを媒体として 25000、100000、250000、もしくは 500000 µg/kg bw の用量でテトラクロロ無水フタル酸をラットに 7 日間経口投与したところ、弱いが、広範なミクロソーム酵素が誘導されたことが明らかとなった（Ridley et al., 1988）。この効果は、マウスでは観察されなかった。

8.3 中期曝露

ラット（各群雌雄 15 匹ずつ）、ハムスター（各群雌雄 15 匹ずつ）、サル（各群雌雄 3 匹ずつ）を対象に、1100～9800 µg/m^3 の濃度の無水マレイン酸蒸気を吸入させた 6 ヵ月間にわたる試験では、曝露に関連した影響は、肺、肝臓、脾臓、骨髄、腎臓の病理組織学的評価では観察されなかった（Short et al., 1988）。ラットとハムスターの鼻腔組織の病理学的評価により、過形成および化生が認められ、刺激性を有することが明らかとなった。化生は、立方形から低円柱状の上皮が、過形成上皮や偽重層上皮になる変化として認められた。さ

らに、非角化扁平上皮への変化も観察された。化生は全用量で観察され、発生率は非線形的に増加した。3 種の動物全て、鼻腔組織の炎症性変化を示した。しかしながら、こうした影響は、可逆的であると認められた。無水マレイン酸が原因と思われる全身毒性の所見は得られなかった。

ラットを 34300、68600、137300 μg/m^3 の濃度のヘキサヒドロ無水フタル酸蒸気へ、1 日 6 時間、週 5 日の頻度で 2 週間から 11 週間曝露させたところ、137300 μg/m^{3}2 週間の曝露で、脳および小脳のアセチルコリンエステラーゼ活性が、対照ラットと比較して著しく減少した (Savolainen & Pfäffli, 1986)。11 週間では、この活性は、対照水準まで正常化していた。曝露 11 週間において、クレアチンキナーゼ活性は、小脳組織で増加していた。

体重 1kg あたり 1000～10000 mg の無水トリメリット酸を、ラットに対して食餌 (50～500 mg/kgbw/日）で 90 日間与えて曝露させたが、悪影響は示さなかった（Hill Top Research, 1969a; IBT, 1970; OECD, 2002)。ラットにおける白血球の用量依存的増加（無影響量［NOEL］= 50 mg/kg bw/日）が、1 つ目の試験では認められたが（Hill Top Research, 1969a）2 つ目の試験（IBT, 1970）では認められなかった。しかしながら、3 つ目の試験で処置群および対照群の両方において気管支炎、気管支周囲炎、ないしは巣状肺炎の発症数の増加が報告されており（OECD, 2002)、白血球数の増加はそれらが原因である可能性がある。イヌを 13 週間で体重 1kg あたり 1000～20000 mg の用量で給餌曝露（25～500 mg/kgbw/日）させた試験（Hill Top Research, 1969b）から、副腎重量がわずかに増加することが明らかになったが、各用量のイヌの数がわずか 2 頭であり、この評価項目の意義を検討するのには不十分であった（OECD, 2002)。

8.4 長期曝露と発がん性

環状酸無水物の発がん性に関する情報は、ほとんどない。無水フタル酸のげっ歯類への長期給餌投与試験からは、発がん性の証拠は得られなかった（Kluwe et al., 1982; Shelby & Stasiewicz, 1984; Kluwe, 1986; Haseman et al., 1987)。これらの試験では、他の評価項目に関する報告は為されていない。

6 匹のラットを対象とした限定的な試験では、0.5 mL のラッカセイ油を媒体として 2000 μg の無水コハク酸を、週に 2 度、65 週間皮下注射したところ、93 週間～106 週間生存した 3 匹のラットにおいて、注射部位に皮下肉腫が発生した（IARC, 1977)。ラッカセイ油のみを注射し、45 週間～106 週間生存した 24 匹の対照ラットでは、腫瘍は観察されなかった。本試験では、他の評価項目に関する報告は為されていない。

8.5 遺伝毒性と関連評価項目

無水フタル酸、テトラクロロ無水フタル酸、テトラブロモ無水フタル酸、および無水トリメリット酸に関して、ネズミチフス菌（*Salmonella typhimurium*）を用いたエームズ試験では、変異原性は観察されなかった（Macgregor & Friedman, 1977; Zeiger et al., 1985; OECD, 2002）。無水フタル酸とテトラクロロ無水フタル酸は、チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞やラットの肝細胞を用いた *in vitro* 分析では、染色体異常誘発に関して陰性であった（Phillips et al., 1986; Galloway et al., 1987）。

無水フタル酸およびテトラクロロ無水フタル酸を用いて、チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞における姉妹染色分体交換に関して試験したところ、陰性であった（Galloway et al., 1987）。これより後に、細胞毒性が認められる高濃度の無水フタル酸（10 mmol/L）を用いて染色体異常試験が行われているが、異常数増加は、対照の 3%に対して、18.5%であった（Hilliard et al., 1998）。無水トリメリット酸は、代謝活性系（ラット肝 S9）の有無にかかわらず、ネズミチフス菌（TA98、TA100、TA1535、TA1537 株）の変異原性試験で陰性であった（San & Wagner, 1991）。無水トリメリット酸は、代謝活性の有無に関わらず、チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞における *HGPRT* 突然変異および染色体異常試験でも陰性であった（Bigger & Sigler, 1991; Putnam & Morris, 1991）。上記以外の遺伝毒性および変異原性データは報告されていない。

8.6 生殖・発生毒性

無水トリメリット酸（550000 µg/kg）を、CD-1 マウスへ妊娠日（GD）7～14 日まで経口投与させたが、何の影響も示さなかった（Hazelden, 1983）。0.5 mg/m^3 の無水トリメリット酸に、モルモットを GD 6～15 日まで吸入曝露させたが、胎仔毒性および催奇形性の徴候を全く示さなかった（Ryan, 1988; OECD, 2002）。この試験では、同様に処置された妊娠ラットが、抗体値の増加を示したことも見出された。新生仔ラットでは、抗体値の増加を示したが、胎仔毒性や催奇形性は示さなかった。産後曝露により、無水トリメリット酸曝露から回復していなかった母体からの子孫にのみ、肺病巣が生じた。肺病巣は、成体になった子孫では観察されなかった。

無水フタル酸と無水コハク酸のマウスに対する催奇形性を、0.2～0.6 mmol/kg bw/日の用量を GD 8～10 日に連日腹腔内注射で投与して検討した（Fabro et al., 1982）。母体毒性を発生させる曝露量においてのみ、奇形が観察された。

140000 µg/kg bw/日の用量の無水マレイン酸を、ラットへ GD 6～15 日まで経口投与した

が、投与に関連した胎仔発生に対する影響は全く示されなかった（Short et al., 1986）。2世代試験において、55000 µg/kg bw/日までの用量では、無水マレイン酸投与に関連した発生への影響は全く観察されなかった（Short et al., 1986）。

8.7 他の毒性

環状酸無水物の刺激性および感作性は、ヒトの労働に関連する最も大きな懸念である。本節では、こうした評価項目を検討した動物における試験を取り上げる。

8.7.1 刺激性

動物試験では、無水マレイン酸と無水トリメリット酸は、無水フタル酸よりも刺激性が強いことが明らかとなった（Table 3）。50%無水フタル酸油性溶液にウサギの耳を 20 時間曝露しても、刺激性を示さなかった（DFG, 1986/1987）。Potokar ら（1985）は、ウサギの皮膚に 500 mg の無水フタル酸を 1 時間または 4 時間パッチ塗布したところ、1、24、48、72 時間後および 7 日後の評価では、刺激性は認められなかった。ウサギの眼に、無水フタル酸のポリエチレングリコール 400 溶液（5%）を 1 滴たらしたところ、わずかに刺激性を示したが、0.5%溶液では刺激性は見られなかった（DFG, 1986/1987）。Gad ら（1986）は、無水フタル酸は、皮膚に対して低刺激性であり、眼に対して中等度刺激性であると報告している。Batyrova と Uzhdavini（1970）は、無水トリメリット酸（50%）へ、マウスやラットを、単回皮膚曝露または 2 時間反復皮膚曝露させたところ、可逆性の軽度の皮膚炎が生じたと報告した。

動物試験から、無水マレイン酸と無水トリメリット酸は、眼に対して非常に強い刺激性を示すことが明らかとなった。1%の無水マレイン酸を、ウサギの眼に投与したところ、数分以内に、角膜混濁および結膜充血が生じた（Winter & Tullius, 1950）。翌朝には眼は回復した。無水マレイン酸の 5%溶液では、より強烈な刺激が 1 週間継続した。ウサギの眼にごく少量の無水マレイン酸粉末を投与したところ、長期にわたる障害と角膜の血管新生が引き起こされた。50 mg の無水トリメリット酸粉末をウサギの眼に投与したところ、可逆的な結膜充血、流涙、および眼瞼けいれんが引き起こされた（Batyrova & Uzhdavini, 1970）。

Arts ら（2001）は、ブラウンノルウェーラットおよびウィスターラットにおいて、無水トリメリット酸誘発呼吸器刺激について検討した。ラットは、10～300 mg/m^3 の濃度で 30 分間曝露させた。ブラウンノルウェーラットは、29 mg/m^3 以上の濃度で呼吸パターンが変化し、60 mg/m^3 以上で呼吸数が低下した。ウィスターラットでは、こうした呼吸パターンや

呼吸数への影響は、34 mg/m^{3}以上で現れたた。こうした変化は、可逆的であり、上気道よりもむしろ下気道が刺激されていることを示唆しているものと思われた。両ラット種において気道刺激が観察されなかった最高濃度は、14 mg/m^{3}であった。

Short ら（1988）は、ラット、ハムスター、サルを対象に、無水マレイン酸の 6 ヵ月間吸入試験を実施した。曝露は、0 、1100、3300、9800 µg/m^3 の濃度で 1 日 6 時間、週 5 日実施した。全用量において、眼球刺激性および鼻腔刺激性が、濃度依存的に観察された。鼻腔組織の病理組織学的所見では、げっ歯類で過形成や化生などの刺激性変化が認められ、全動物種において、炎症性変化があることが明らかとなった。しかしながら、全影響が可逆的であることがわかった。

8.7.2 アレルギー性接触皮膚炎

モルモットでの閉塞パッチ試験（Buehler 試験）およびマウス耳介腫脹試験から、無水フタル酸は、中等度の感作性物質であることが明らかとなった（Gad, 1988）。局所感作後のサイトカイン産生パターンを評価するため、いくつかの試験が実施された（Dearman & Kimber, 1991, 1992; Dearman et al., 2000）。こうした試験から、IV 型接触性アレルギー誘発に関して、無水フタル酸、無水トリメリット酸、無水マレイン酸、ヘキサヒドロ無水フタル酸およびメチルテトラヒドロ無水フタル酸は、陰性であることが見出された。

8.7.3 抗体介在感作

抗体介在感作試験データを、Table 4 にまとめた。本節に記載の試験から、抗体反応が、環状酸無水物によって、気管支、皮下、皮内および非経口の各曝露経路で誘発されることが明らかとなった。アレルギー性呼吸器疾患の発症は、特異的抗体の産生に起因している。本節で述べるいくつかの試験により、環状酸無水物による感作後に、アレルギー性呼吸器反応が生じることが明らかとなった。

Sarlo ら（1994）は、モルモットを、500、1000、もしくは 5000 µg/m^3 の濃度の無水フタル酸粉塵に、1 日当たり 3 時間、5 日連続吸入曝露させ、感作させた。2 週間後、モルモットに、無水フタル酸－モルモット血清アルブミン（2000 µg/m^3）でチャレンジを施したところ、即時呼吸反応を示し、プレスチモグラフィーで確認された。無水フタル酸粉塵の吸入によるチャレンジ（5000 µg/m^3）では、即時反応は起こらなかったが、モルモットは、非常に多数の出血性肺病巣を有していた。こうした肺病巣は、無水フタル酸－モルモット血清アルブミンでチャレンジを行ったモルモットでは観察されなかった。曝露した全モル

モットの血清において、抗無水フタル酸－モルモット血清アルブミン免疫グロブリン G（IgG）が検出され、有意な用量反応関係が認められた。

Zeiss ら（1987）は、吸入試験において、ラットを、0、10、30、100、300 μg/m^3 の濃度の無水トリメリット酸粉塵に、1 日当たり 6 時間の割合で、5 日もしくは 10 日間曝露させた。30～300 μg/m^3 、10 日間の曝露で、出血性肺病巣が生じた。曝露濃度、出血性肺病巣の出現率、および肺重量と相関する、抗無水トリメリット酸－ラット血清アルブミン抗体結合反応が認められた。曝露後 12 日目までに肺病変は治癒したが、反復曝露により病変が再発した（Zeiss et al., 1987）。肺病変の組織学的所見では、主にマクロファージによる広範な細胞浸潤、肺胞出血、肺炎があることが示された。

こうした影響は、用量依存的に生じた。影響を受けた唯一の臓器が、肺であった（Leach et al., 1987）。

Table 3: Irritation effects of phthalic anhydride, trimellitic anhydride, and maleic anhydride.

Acid anhydride	Species	Route of administration	Exposure data	Effect	Reference
Phthalic anhydride	Rabbit	Eye application	50 mg	Moderate irritation	NIOSH (2001)
	Rabbit	Eye application	0.5% or 5%	Slight irritation at 5%	DFG (1986/1987)
	Rabbit	Dermal patch	500 mg (1 or 4 h)	No skin irritation	Potokar et al. (1985)
	Rabbit	Dermal, ears	50% (20 h)	No irritation	DFG (1986/1987)
Trimellitic anhydride	Rabbit	Eye application	50 mg	Conjunctival hyperaemia, lacrimation	Batyrova & Uzhdavini (1970)
Maleic anhydride	Rabbit	Eye application	1% and 5%	Cloudiness of cornea and conjunctival hyperaemia	Winter & Tullius (1950)

Table 4: Summary of antibody-mediated sensitization studies in animals exposed to cyclic acid anhydrides.

Acid anhydride/ species	Route of administration	Exposure	Effect	Reference
Phthalic anhydride				
Guinea-pig	Inhalation	500, 1000, or 5000 µg phthalic anhydride dust/m^3, 3 h/day for 5 days; challenged with phthalic anhydride (5000 µg/m^3) or phthalic anhydride–guinea-pig serum albumin (2000 µg/m^3)	IgG antibodies in lowest exposure > air exposure control; dose–response of IgG antibodies; haemorrhagic lung foci in highest exposure and phthalic anhydride challenge	Sarlo et al. (1994)
Rabbit	Subcutaneous	0.25 ml phthalic anhydride–rat serum albumin/week for 12 weeks	High IgG titre to phthalic anhydride–rat serum albumin and phthalic anhydride–human serum albumin	Hatanaka et al. (1997)
Mouse	Cutaneous	Phthalic anhydride 4:1 in acetone:olive oil, 50 µl on both flanks; after 7 days, 1:1 dilution of 25 µl × 2 on both ears	IgE elevated after 14 days; IgE antihapten antibodies; IgG_{2b} antihapten antibodies	Dearman & Kimber (1992)
Rat	Intradermal	0.1 ml of 0.2 mol phthalic anhydride/l	Specific IgE and IgG antibodies	Zhang et al. (1998b)
Trimellitic anhydride				
Guinea-pig	Intravenous immunization; inhalation challenge	21–28 days after immunization challenge with 50 µl 1% trimellitic anhydride–guinea-pig serum albumin	Specific IgG_1 and IgE antibodies; increased lung resistance and airway microvascular leakage	Hayes et al. (1992a)
Guinea-pig	Intradermal	0.1 ml of 30% trimellitic anhydride	Specific IgE and IgG antibodies	Botham et al. (1989)
Guinea-pig	Intradermal immunization; intratracheal challenge	Immunization with 0.1 ml of 0.3% trimellitic anhydride; challenge with 50 µl 0.5% trimellitic anhydride–guinea pig serum albumin at 1, 2, 3, 5, or 8 weeks after immunization	Increased lung resistance, extravasation, and specific IgG_1 antibodies, which correlated with extravasation	Arakawa et al. (1993b)

Table 4 (continued)

Acid anhydride/ species	Route of administration	Exposure	Effect	Reference
Rat	Inhalation	10–300 µg dust/m^3, 6 h/day for 5 or 10 days	At ≥30 µg/m^3, haemorrhagic lung foci and trimellitic anhydride–rat serum albumin antibodies after 10 days	Zeiss et al. (1987)
Rat	Inhalation	100 µg powder/m^3, 6 h/day, 5 days/week for 2 weeks	Haemorrhagic foci, antibodies in bronchoalveolar lavage fluid, and detection of anti-trimellitic anhydride–rat serum albumin IgG, IgA, and IgM	Chandler et al. (1987)
Rat	Inhalation	330 µg powder/m^3, 6 h/day on days 1, 5, and 10; challenge on day 22 for 6 h with 330 µg powder/m^3	Fewer haemorrhagic lung foci in unchallenged compared with challenged animals; lung injury correlated with antibodies in challenged animals	Zeiss et al. (1989)
Rat	Inhalation	500 µg powder/m^3, 6 h/day on days 1, 5, and 10; challenge on day 29, 6 h to 540 µg/m^3	IgG–, IgM–, and IgA–trimellitic anhydride–rat serum albumin antibodies; haemorrhagic foci, mean 216 per lung	Zeiss et al. (1989)
Rat	Inhalation	500 µg powder/m^3, 6 h/day on days 1 and 5; challenge on day 29, 6 h to 500 µg/m^3	Haemorrhagic foci, mean 112 per lung, good correlation with antibody activity (P = 0.027)	Zeiss et al. (1989)
Rat	Intradermal immunization; inhalation challenge	After 3 weeks' challenge with 0.003% or 0.03% trimellitic anhydride–rat serum albumin (15 min) in 1 or 7 days	High levels of specific IgE and IgG; significant rise in bronchial hyperreactivity after repeated challenges; slight damage to airway epithelium in repeat-challenged groups	Cui et al. (1997)
Rat	Inhalation	0.04, 0.4, 4, or 40 mg aerosol/m^3, 10 min, once per week for 10 weeks; challenged with 40 mg/m^3	Specific IgE response, early- and late-phase airway responses, and histopathological changes	Zhang et al. (2006)
Rat	Dermal sensitization; inhalation challenge	Sensitization with 50% w/v and then 25% w/v trimellitic anhydride; inhalation challenge 0.2–250 mg/m^3	Elevated total IgE, laryngeal inflammation, squamous epithelial metaplasia, pulmonary haemorrhages, increase in nonspecific airway responsiveness, decrease in breathing frequency	Arts et al. (2004)
Rat	Intradermal sensitization; inhalation challenge	Sensitization with 1, 5, or 25% trimellitic anhydride applied 2 times at weekly intervals, challenge with 25–30 mg trimellitic anhydride at 17, 24, 41, 47, 55, and 56 days after sensitization	In groups sensitized with ≥5%, altered breathing patterns and increased airway responsiveness	Pauluhn (2003)
Mouse	Inhalation	5000 µg dust/m^3, 1 h/day for 3 days	IgG–trimellitic anhydride–mouse serum albumin antibodies after 1 week, IgE–trimellitic anhydride–mouse serum albumin antibodies after 2 weeks	Dearman et al. (1991)
Hexahydrophthalic anhydride or methyl tetrahydrophthalic anhydride				
Guinea-pig	Intradermal immunization; inhalation challenge	Four weeks after immunization, challenged with hexahydrophthalic anhydride– or methyl tetrahydrophthalic anhydride–guinea-pig serum albumin, 3 ml (nebulizer) or 0.01–1000 µg/kg bw (intravenous)	Decrease in static compliance and arterial oxygen level, increase in inspiratory resistance after 10 min; critical dose 40 µg/kg bw	Zhao et al. (1997)

w/v, weight by volume

Chandler ら（1987）は、ラットを、無水トリメリット酸粉末に、100 μg/m³ の濃度で、1日 6 時間、週 5 日で 2 週間吸入曝露させた。剖検では、肺の表面に出血性病巣が見られた。気管支肺胞洗浄液内の総抗体濃度は、血清内よりも高かった。抗無水トリメリット酸－ラット血清アルブミン IgG、IgA および IgM が検出された（Chandler et al., 1987）。気管支肺胞および血清内の抗体量は、肺損傷と大きな相関が見られた（Zeiss et al., 1988）。

2 つの別個の試験において、Zeiss ら（1989）は、ラットに対して、無水トリメリット酸粉末に、330 または 500 μg/m³ の濃度で、1、5、10 日目に、1 日当たり 6 時間吸入曝露させ、22 日目に 330 μg/m³、29 日目に 540 μg/m³ の無水トリメリット酸でチャレンジさせた。500 μg/m³ 曝露群では、抗無水トリメリット酸－ラット血清アルブミン IgM および IgA が 5 日目に増加し始め、20 日目にピークを迎えた。IgG 抗体は、7 日目に増加し始め、これも 20 日目にピークを迎えた。こうしたラットには、平均で 216 個の出血性肺病巣があった。低濃度曝露群（330 μg/m³）では、チャレンジさせていないラットの肺病巣は、チャレンジを行ったラットより少なかった。チャレンジさせたラットでは、抗体測定量と肺損傷との間に高い相関性が認められた。別群のラットを、1 および 5 日目に 500 μg/m³ で曝露させ、29 日目に同濃度にてチャレンジさせた。本群では、平均して 112 個の出血性肺病巣が検出された。抗体反応と肺損傷の間に優れた相関が認められた。

Zhang ら（2006）は、ブラウンノルウェーラットを、0.04、0.4、4、もしくは 40 mg/m³ の濃度の無水トリメリット酸エアロゾルに、週に 1 度 10 分間、10 週以上にわたり曝露させた。そして、ラットを、40 mg/m³ の無水トリメリット酸エアロゾルでチャレンジさせた。40 mg/m³ で感作させたラットでは、特異的 IgE が発現し、早期と後期の両方の気道反応が生じた。4 mg/m³ 群のラットは、低いが、安定した特異的 IgE 反応を示したが、即時性および遅発性の気道反応は、40 mg/m³ でチャレンジさせた後にのみ観察され、40 mg/m³ 感作群で観察された場合より強度であった。組織細胞学的変化は曝露濃度依存性であり、好酸球性肉芽腫性間質性肺炎、血管周囲好酸球浸潤、気管支関連リンパ組織過形成、および細気管支細胞周囲形質細胞浸潤などが観察された。

Dykewicz ら（1988）は、無水トリメリット酸喘息および高力価の抗無水トリメリット酸－ヒト血清アルブミン IgE、IgG、IgA を有する作業員から採取した血清で、2 匹のアカゲザルを気管支内感作させた。アカゲザルを、無水トリメリット酸－ヒト血清アルブミンエアロゾルでチャレンジさせたところ、気管支けいれんを発症した。1 週間後では、チャレンジさせても陰性であった。受動皮膚アナフィラキシー（プラウスニッツ・キュストナー反応試験による）は、陽性であった。

Hatanaka ら（1997）は、ウサギを、無水フタル酸－ラット血清アルブミンに皮下感作させた。抗無水フタル酸－ラット血清アルブミン IgG は、抗無水フタル酸－ヒト血清アルブ

ミン IgG および抗ヒト血清アルブミン IgG と同様、高力価で観察された。抗無水フタル酸－ヒト血清アルブミン抗体は、ヘキサヒドロ無水フタル酸－ヒト血清アルブミン、メチルヘキサヒドロ無水フタル酸－ヒト血清アルブミンおよびメチルテトラヒドロ無水フタル酸－ヒト血清アルブミンと交差反応性を示した。

Hayes ら（1992a）は、無水トリメリット酸誘発気道過敏症のモルモットモデルを開発した。モルモットを、コーンオイルを媒体とした濃度 0.3%の無水トリメリット酸 0.1 mL で皮内感作させた。特異的血清 IgG_1 抗体濃度は、感作させた全モルモットで増加した。IgE 抗体は、感作させたモルモット 8 匹中、6 匹で検出された。21 日目～28 日目において、モルモットを 1%無水トリメリット酸－モルモット血清アルブミンを 50 µL 気管に投与してチャレンジさせたところ、感作させてないモルモットと比較して、感作させたモルモットの肺抵抗が増加していた。エバンス・ブルーを用いた観察から、感作させたモルモットで気道の微小血管における漏出があったことが明らかとなった。12000 µg/m^3 の無水トリメリット酸への 30 分間鼻腔吸入によるチャレンジを実施した結果、曝露後 8 時間で好酸球性炎症性滲出液を伴う気管支反応が著しく強まった。

Arakawa ら（1993b）は、モルモットに対し、コーンオイルを媒体とした濃度 0.3%の無水トリメリット酸 0.1 mL の皮内注射を 2 回実施して感作させ、免疫反応および気道反応の経時変化を調べた。感作後、1、2、3、5、8 週間目に、0.5%無水トリメリット酸－モルモット血清アルブミン 50 µL でチャレンジさせた。このチャレンジにより、肺抵抗が著しく増大し、1 週間の群では、2.5 分で最大値に、他の群では、5～6 分で最大値に達した。著しい溢出物が観察され、これは 8 週間目まで増大した。3、5、8 週間の各群の全モルモットにおいて、特異的 IgG_1 抗体が検出された。これは、溢出物量と相関性があったが、肺抵抗の増大とは相関性がなかった。

Zhang ら（1998b）は、無水フタル酸、無水トリメリット酸、無水マレイン酸、ヘキサヒドロ無水フタル酸、メチルヘキサヒドロ無水フタル酸およびメチルヒドロ無水フタル酸の皮内試験で誘発された特異的 IgE および IgG 抗体を見出した。

Cui ら（1997）は、ブラウンノルウェーラットを、無水トリメリット酸に皮内感作させた後、無水トリメリット酸－ラット血清アルブミンで 1 回または 7 回チャレンジさせた。抗無水トリメリット酸 IgE および IgG は、感作させた全ラットにおいて、対照と比較して高濃度で観察された。アレルゲンに反復チャレンジさせた場合は、感作させたラットに著しい気管支過敏性が引き起こされたが、単回チャレンジでは引き起こされなかった。すなわち、低用量で反復チャレンジさせた場合には、10 倍用量で単回チャレンジさせた場合よりも重篤な過敏反応が生じた。感作後に単回チャレンジさせたラットでは、気管支における好酸球集簇が認められたが、感作・チャレンジのいずれもさせなかったラット、および反

復チャレンジさせた感作ラットでは認められなかった。

Arts ら（1998）は、無水トリメリット酸に皮内感作させたブラウンノルウェーラットを、吸入チャレンジさせ、即時性気管支収縮の誘発を認めた。感作されたラットは、肺における好酸球凝集、杯細胞異常増殖・肥大、および出血の誘発を示した。非感作ラットでは、チャレンジ後、肺における好酸球浸潤の程度はそれほど著しくはなかった。

Arts ら（2004）は、無水トリメリット酸に感作させたブラウンノルウェーラットおよびウィスターラットの気道反応を調べた。ラットの皮膚に、50%の容積重量（w/v）の無水トリメリット酸、その後 25% w/v の無水トリメリット酸を塗布して感作させた。全ラットを、最初の感作後 3 週間目に、様々な濃度の無水トリメリット酸（ブラウンノルウェーラットで 0.2～61 mg/m^3；ウィスターラットで 15～250 mg/m^3）でチャレンジさせた。感作させたブラウンノルウェーラットは、総 IgE 濃度が高くなり、2 mg/m^3 以上での吸入チャレンジでは、扁平上皮化成および肺出血を伴う喉頭部の炎症が引き起こされた。呼吸数の低下および呼吸パターンの変化には、濃度関連性があった。12 mg/m^3 以上での吸入チャレンジでは、肺重量の増加が見られた。非特異的な気道反応性の亢進が、46 mg/m^3 および 61 mg/m^3 で認められた。非感作ブラウンノルウェーラットは、扁平上皮化成（高濃度でのチャレンジにおいて）、呼吸数の低下、および刺激により典型的に現れる呼吸パターンを示した。感作させたウィスターラットは、チャレンジにより、気道の炎症および肺出血を示したが、刺激を引き起こした最高濃度でも機能変化は示さなかった。研究者らは、最低 NOEL は 0.2 mg/m^3 であると結論付けた。

Pauluhn（2003）は、ブラウンノルウェーラットを皮内感作・吸入チャレンジさせ、用量反応分析および経時評価を実施した。感作は、アセトン／オリーブオイルを媒体とした濃度 1、5 および 25%の無水トリメリット酸を、1 週間おきに 2 度投与して実施した。吸入チャレンジは、17、24、41、47、55、66 日目に、25～30 mg/m^3 の無水トリメリット酸で 30 分間実施した。呼吸パターンの変化は、5 および 25%無水トリメリット酸で感作させたラットのみに観察された。これらラットでは、無水トリメリット酸チャレンジ（17 日目のみ）翌日にメタコリンエアロゾルでチャレンジさせたところ、反応性が増大したことも明らかになった。無水トリメリット酸については、5%が最小感作濃度であることが確定された。気道反応性は、時間に関連して増大することが観察された。最後のチャレンジ（66 日目）後では、呼吸反応および肺重量は、反復チャレンジを行った対照群（非皮内感作）に観察されたものと同等であった。

Zhang ら（1997, 1998a）は、アレルギーの機序を検討するため、モルモットをヘキサヒドロ無水フタル酸へ皮内感作させるプロトコルを開発した。オリーブオイルを媒体とした濃度 0.02、0.1、0.5、5、10%のヘキサヒドロ無水フタル酸混合液 0.1 mL を、モルモットに

単回ないしは追加皮内注射して、免疫性を与えた。0.5%未満の濃度での単回注射では、特異的 IgE または IgG 抗体は産生されなかった。5%混合液の単回注射により、14 日後に IgG が最適濃度になった。0.5～10%のヘキサヒドロ無水フタル酸注射では、IgE 力価は低値であり、陽性であったのは、モルモットの 40～50%のみであった。IgE の誘導は、追加注射を行った場合でのみ生じた（Zhang, 1997）。ヘキサヒドロ無水フタル酸感作したモルモットをアレルゲンでチャレンジさせることにより、特異的 IgG_1 の血清濃度に関連した、気道閉塞および血漿溢出反応が引き起こされた（Zhang et al., 1997, 1998a）。

モルモットを、ヘキサヒドロ無水フタル酸またはメチルテトラヒドロ無水フタル酸に感作させ、吸入または静脈注射により、対応するモルモットアルブミン複合体でチャレンジさせたところ、アナフィラキシー性気管支収縮を発症した（Zhao et al., 1997）。限界用量は、40 µg/kg bw と求められた。

Dearman と Kimber（1991）は、化学物質をアレルゲン性のタイプ別に区分するためのマウスモデルを開発した。被験化学物質をアセトン：オリーブオイル（=4:1）混合物に混ぜ、マウスの剃毛した脇腹に塗布し、閉塞パッチ状態で 48 時間局所感作させた。5 日後に耳の厚さを測定し、両耳の裏側を、被験化学物質である無水トリメリット酸と 2,4-ジニトロクロロベンゼン 25 µL で処置した。2,4-ジニトロクロロベンゼンは、呼吸器感作性がない、強力な接触アレルゲンである。無水トリメリット酸と 2,4-ジニトロクロロベンゼンは、同程度の接触感作性および抗ハプテン IgG を誘発した。しかしながら、IgE 産生を誘発したのは無水トリメリット酸のみであった。さらに、無水トリメリット酸は、IgG_{2a} よりも IgG_{2b} を誘発したが、逆の事象が 2,4-ジニトロクロロベンゼンで観察された。これは、被験化学物質に対する T リンパ球応答（Th_1 対 Th_2）の相違が原因である可能性がある。同様の反応が、無水フタル酸、無水マレイン酸、ヘキサヒドロ無水フタル酸、メチルテトラヒドロ無水フタル酸で観察された（Dearman & Kimber, 1992; Dearman et al., 2000）。Arts ら（1997）は、ブラウンノルウェーラットを対象に、無水トリメリット酸、ジニトロクロロベンゼン、ホルムアルデヒド、メチルサリチル酸を用いて同様の試験を行った。無水トリメリット酸への曝露後、血清 IgE の著しい増加が観察されたが、他の化学物質への曝露後では観察されなかった。

8.8 作用機序

環状酸無水物は、皮膚、および目や呼吸器官の粘膜に対する刺激性物質である。これは、水との急速な反応により、対応する酸を生成し、これが刺激の原因となるからである。

感作動物による試験から、無水物特異的 IgE および IgG 抗体が形成されることが明らかと

なった。上述（8.7 節）したように、感作させた動物を、無水フタル酸、無水トリメリット酸、ヘキサヒドロ無水フタル酸でチャレンジさせたところ、閉塞性気管支反応が生じた。

遮断薬を用いた動物試験により、ヒスタミンおよびトロンボキサン A_2 は、無水トリメリット酸に対する即時性および遅発性気管支収縮反応の主要な原因であることが明らかとなった（Hayes et al., 1992b, 1995; Arakawa et al., 1993a, 1994b）。ロイコトリエンおよびヒスタミンは、気道における滲出を介在することが見出された。感作させたモルモットを、抗炎症性コルチコステロイドであるブデソニドで前処理したところ、気道反応性の亢進が著しく阻害されたが、無水トリメリット酸粉塵への曝露で引き起こされる好酸球性炎症は阻害されなかった（Hayes et al., 1993）。免疫抑制剤であるシクロホスファミドで前処理したラットは、95 μg/m^3 の無水トリメリット酸に、1 日 6 時間、週 5 日の頻度で 2 週間曝露させた後でも、肺病変や抗体反応を発現しなかった（Leach et al., 1988）。この結果から、T および B リンパ球機能が除去されることで、無水トリメリット酸誘発病変の発現が抑止され得ることが明らかとなった。モルモットをシクロスポリン A で前処理したところ、無水トリメリット酸誘発免疫付与過程が阻害されたが、ベタメタゾンおよびアゼラスチンは阻害しなかった（Arakawa et al., 1994a）。しかしながら、ブラウンノルウェーラットを対象とした Pullerits ら（1997）の試験では、感作期間中に投与されたベタメタゾンおよびシクロスポリン A の両方とも、無水トリメリット酸特異的 IgE および IgG 生成を阻害した。

Yan ら（1995）は、モルモットを感作させ、無水トリメリット酸－モルモット血清アルブミンでチャレンジさせることにより、気管支組織内で誘導型一酸化窒素合成酵素が活性化されることを明らかにした。

Fraser ら（1995）は、モルモットをコブラ毒で前処理したが、これにより、無水トリメリット酸－モルモット血清アルブミンチャレンジ後の気管支肺胞洗浄液内の補体成分 C_3 が減少した。コブラ毒による前処理は、即時性気管支収縮および微小血管漏出のどちらにも影響しなかったが、無水トリメリット酸により誘発される、単核細胞数、総白血球数や赤血球数、および赤血球ペルオキシダーゼ活性の増加を、著しく低減させた。こうした結果から、コブラ毒による補体活性阻害は、無水トリメリット酸誘発喘息における炎症性細胞浸潤を抑制することが示された。

Larsen ら（2001）は、モルモットの肺での、無水トリメリット酸誘発アレルギー性反応における補体系の役割についても検討した。モルモットを、無水トリメリット酸を皮内注射して感作させた。無水トリメリット酸－モルモット血清アルブミンで気管内にてチャレンジしたところ、感作および非感作モルモットの両方の気管支肺胞洗浄液内で、補体活性化産物 C_{3a} が検出された。感作させたモルモットでは、このチャレンジにより、肺での好酸球、好中球およびマクロファージの著しい増加、さらに気腔での赤血球およびタンパク質の増

加が引き起こされた。Larsen と Regal (2002) は追跡試験を行い、そこではチャレンジに、モルモット血清アルブミンに結合した無水トリメリット酸の代わりに、1 mg の無水トリメリット酸粉塵を用いた。粉塵チャレンジは、気管内通気法により行った。非感作モルモットは、チャレンジ後、肺抵抗の著しい増加、および動的肺コンプライアンスと血圧の減少を示した。感作モルモットにおいては、非感作モルモットと比較して非常に大きな影響が示された。感作モルモットおよび非感作モルモットとも、粉塵チャレンジにより、肺組織の好酸球が増加した。本試験から、無水トリメリット酸粉塵は、非感作動物において、著しい気道閉塞と好酸球増加、また感作動物ではさらに大きな影響を引き起こすことが明らかとなった。

Valstar ら (2006a) は、無水トリメリット酸によって引き起こされた喘息様症状における、肺胞マクロファージの役割を検討した。雌のブラウンノルウェーラットに対し、無水トリメリット酸を 0 日目と 7 日目に皮膚適用して感作させた。無水トリメリット酸への吸入チャレンジ（21 日目）の前日（20 日目)、ラットを対照群と他群に分け、前者は空リポソームで気管内処置を施し、後者はクロドロネート（ジクロロメチレン二リン酸）含有リポソームで気管内処置を施して肺から肺胞マクロファージを枯渇させた。感作させたラットは、非感作ラットと比較して、チャレンジ中およびチャレンジ後 1 時間以内において、肺機能パラメータの低下を示した。肺胞マクロファージを枯渇させた群では、シャム対照群と比較して、無水トリメリット酸により誘発された肺機能パラメータの低下が緩和され、迅速な回復がもたらされたが、チャレンジ終了後 24 時間では、無水トリメリット酸誘発性の組織障害・炎症が引き起こされた。この結果から、肺胞マクロファージは、急性的には肺機能の低下を助長したが、24 時間後には炎症反応を抑制したため、2 つの役割を持つと結論付けられた。Valstar ら（2006 b）は、同じ試験を、無水トリメリット酸－ウシ血清アルブミンの吸入チャレンジを採用して実施した。その結果、肺胞マクロファージの枯渇とは無関係に、感作ラットでは、非感作ラットとは対照的に、即時性喘息反応が引き起こされた。さらに、チャレンジにより、感作とは無関係に、肺胞マクロファージを枯渇させた場合にのみ炎症や組織損傷が誘発された。こうしたデータから、肺胞マクロファージは、無水トリメリット酸－ウシ血清アルブミンでのチャレンジにより引き起こされる、非特異的損傷や肺への炎症性細胞の集簇を阻害することが示された。

Regal ら（2001）は、BALB/c マウスを 0.1 mL の 3%無水トリメリット酸または 0.3%卵白アルブミン（陽性対照）のいずれかで皮内感作させ、肺への好酸球浸潤を評価した。マウスは、3 週間後に、30 µg または 400 µg の無水トリメリット酸－マウス血清アルブミン、または 30 µg の卵白アルブミンを気道内滴下してチャレンジさせた。気管支肺胞洗浄液中の好酸球数および好中球数は、それぞれ、好酸球ペルオキシダーゼ活性およびミエロペルオキシダーゼ活性により測定した。無水トリメリット酸感作マウスでは、無水トリメリッ

ト酸－マウス血清アルブミンチャレンジにより、好酸球ペルオキシダーゼ活性が著しく増加した。非感作マウスでも、わずかではあるが、有意な増加が観測された。血漿および気管支肺胞洗浄液中の総 IgE は、無水トリメリット酸で感作されたマウスでは、非感作マウスよりも著しく高かった。こうした反応の程度は、卵白アルブミン感作およびチャレンジによって誘発された反応と同等であった。

9. ヒトへの影響

ヒトでは、環状酸無水物は、皮膚や粘膜への直接接触、また吸入曝露により、刺激や感作を引き起こすことがある（Zeiss et al., 1999）。高濃度の粉塵や蒸気への曝露直後に、刺激症状（そう痒、流涙、くしゃみ、鼻漏、咳、呼吸困難）が現れはじめる。最もよく現れるアレルギー性疾患は、鼻結膜炎と喘息であり、両方とも、即時型 IgE 媒介アレルギーである。また、特異的 IgG 抗体による遅発性呼吸器症状も報告されている。より頻度低い影響は、肺疾患－貧血症候群と呼ばれる重篤疾患、接触湿疹、接触じんましん、アレルギー性喉頭炎、およびアレルギー性肺胞炎である。

9.1 刺激と感作

結膜刺激、鼻刺激、気管支刺激は、酸無水物への曝露直後によく現れる特徴である（Baader, 1955; Menschick, 1955; Zeiss et al., 1977; Nielsen et al., 1988, 1994a）。粘膜および発汗している皮膚上では、酸無水物は水和して酸になり、刺激、発赤、角膜損傷、腐食性皮膚炎および火傷を引き起こす（Menschick, 1955; Malten & Zeilhuis, 1964）。

ヒトの鼻に刺激を生じる閾値は、無水フタル酸で 30000 µg/m^3、無水マレイン酸で 5480 µg/m^3 と報告されているが、曝露期間、粒子の発生状況や大きさについては報告されていない（Ruth, 1986）。

刺激性出血性鼻炎が、無水マレイン酸への曝露により生じると報告されている（Baur et al., 1995）。

9.2 反復曝露の影響

皮膚や結膜のアレルギー反応、およびアレルギー性呼吸器症状は、環状酸無水物への職業曝露による影響としてよく知られている。呼吸器疾患としては、職業アレルギー性鼻結膜

炎や職業喘息が挙げられる。喘息より先に、じんましんやアレルギー性鼻結膜炎が起こることも多い。出血性肺胞炎、出血性貧血、アレルギー性肺胞炎、およびアレルギー性喉頭炎も、無水物曝露との関連で報告されている症例がある。

9.2.1 アレルギー性皮膚炎

環状酸無水物によるアレルギー性接触皮膚炎は稀有であり、遅延型接触アレルギーに関する症例報告が 2 件あるのみである。その内の 1 件は、1 人の実験技師が、ドデセニル無水コハク酸に感作されたものである。遅延型アレルギー反応が、パッチテストで陽性を示したことで確認された。対照 15 人のテスト結果は陰性であった（Goransson, 1977）。他の 1 件は、1 人の作業員が、メチルヘキサヒドロ無水フタル酸に曝露されて、アレルギー性接触皮膚炎を発症したものである。パッチテスト反応は、曝露－反応パターンに従っていた。免疫組織化学的観察および電子顕微鏡的観察から、パッチテスト反応は、定型的な遅延型アレルギー反応であることが示された。当該患者は、即時型接触皮膚炎にも罹患しており、それは皮膚プリックテストにおける陽性反応および IgE 抗体の存在から確認された（Kanerva et al., 1997）。

ある報告において、2 ヵ月間にわたって眼瞼腫脹に付随して眼の周りや首にかゆみを伴う断続的な発疹を起こしていた 33 歳の女性についての症例が紹介されている（Moffitt & Sansom, 2002）。パッチテストから、マニキュア液中の無水フタル酸／無水トリメリット酸／グリコール共重合体（1%）成分に対して陽性反応を示すことが明らかとなった。またこの女性は、この成分を含んでいる 5 種類の着色基剤に対するテストでも、陽性反応を示した。この女性は、化粧品誘発アレルギー性接触皮膚炎の典型的な原因物質である、トシルアミド／ホルムアルデヒド樹脂に対しては、陰性反応を示した。同様の処置をした対照 12 人は、陰性であった。

5 箇所のセラミック工場において、190 人の作業員に対し、パッチテストを実施した。パッチテストの対象物質には、無水マレイン酸と無水フタル酸が含まれていた。作業員 2 人が無水マレイン酸に対してパッチテスト陽性反応を示した。また、著者は、作業員 3 人が、過去に無水マレイン酸により皮膚感作されていたと報告している（Motolese et al., 1993）。

IgE 媒介接触じんましんは、環状無水物への接触、または大気曝露でも誘発されることが知られている。

じんましん反応は、無水フタル酸製造に携わる作業員の間で起こることが報告されている（Baader, 1955; Menschick, 1955）。酸無水物による即時型皮膚炎の症例は、いくつか報告

されている。Jolanki ら（1987）は、電子部品をメチルヘキサヒドロ無水フタル酸硬化エポキシ樹脂で被覆する工場で働く 1 人の作業員が発症した、メチルヘキサヒドロ無水フタル酸誘発接触じんましんの症例について報告している。

Tarvainen ら（1995）は、接触じんましんの症例 2 件について報告している。1 件は、メチルテトラヒドロ無水フタル酸、もう 1 件は、メチルテトラヒドロ無水フタル酸によるものである。両症例とも、空気中暴露である。じんましん症状は、曝露後 2 ヵ月目で現れ始めた。その後、結膜炎、鼻炎、および喘息症状へと進行した。IgE 媒介アレルギーであることが、皮膚プリックテストおよび特異的 IgE 抗体検査により診断された（Tarvainen et al., 1995）。

Kanerva ら（1999 年）は、電子部品産業に携わる 1 人の作業員が、メチルヘキサヒドロ無水フタル酸およびヘキサヒドロ無水フタル酸曝露により、空気接触じんましんを起こした 1 症例について報告している。

無水クロレンド酸を含む塩素化ポリエステル塗料の溶接煙に曝露された 1 人の溶接工が、接触じんましんを発症した。IgE 媒介アレルギーであることが、皮膚プリックテストおよび特異的 IgE 抗体検査により確認された。無水クロレンド酸を用いたオープンテストでも陽性であった（Keskinen et al., 2000）。

あるポリエステル樹脂製造会社の 1 人の技師が、無水マレイン酸粉塵曝露後に、じんましんを発症した（Kanerva & Alanko, 2000）。

9.2.2 呼吸器アレルギー

様々な種類の環状酸無水物について、それらへの職業上の曝露による喘息や鼻結膜炎の症例が多数報告されている。症状は、職業喘息や鼻炎に典型的なものである。潜伏期間（無症状）を経た後、作業員が曝露されると症状が現れた。この診断は、曝露状況、症状、および免疫試験やチャレンジテストにより判明した因果関係に基づいている。

酸無水物による即時型喘息や鼻炎における IgE 媒介の証拠は、説得力のあるものである。様々な酸無水物に対する特異的 IgE が見つかっており、それらは、無水フタル酸、無水トリメリット酸、無水マレイン酸、テトラクロロ無水フタル酸、ヘキサヒドロ無水フタル酸、無水ハイミック酸、メチルヘキサヒドロ無水フタル酸、メチルテトラヒドロ無水フタル酸、および無水クロレンド酸に対する特異的 IgE である（Maccia et al., 1976; Sale 1981; Zeiss et al., 1982; Howe et al., 1983; Moller et al., 1985; Topping et al., 1986; Rosenman et al.,

1987; Nielsen et al., 1988; 1992; Welinder et al., 1990, 1994, 2001; Liss et al., 1993; Drexler et al., 1994; Yokota et al., 1997)。

ヘキサヒドロ無水フタル酸、メチルヘキサヒドロ無水フタル酸、ないしはメチルテトラヒドロ無水フタル酸に曝露された作業員を追跡調査したところ、特異的 IgE 抗体が陽性になるまでの期間は、8.8 ヵ月であった（1 ヵ月～35 ヵ月の範囲)。阻害試験および受身伝達試験により、IgE 抗体の特異性が支持されたが、一部の酸無水物の間での交差反応性が報告されている（Topping et al., 1986; Welinder & Nielsen, 1991; Drexler et al., 1994; Lowenthal et al., 1994)。

特異的IgG抗体については､特に無水トリメリット酸への感作との関連で検討されている。無水トリメリット酸－ヒト血清アルブミンに対する特異的 IgG 抗体は、無水トリメリット酸による遅発性職業喘息と相関している (Patterson et al., 1978, 1979, 1982; Turner et al., 1980; Sale et al., 1981)。無水トリメリット酸－ヒト血清アルブミン複合体に対する IgG 抗体の特異性の検討では、無水フタル酸、無水マレイン酸、ヘキサヒドロ無水フタル酸、またはテトラクロロ無水フタル酸との交差反応性は見出されていない（Gerhardsson et al., 1993)。

9.2.2.1 無水フタル酸

Wernfors ら（1986）は、アルキド樹脂または不飽和ポリエステル樹脂を製造する 4 つの工場において、現役作業員 48 人と、元作業員 70 人を対象に横断調査を実施した。化学反応装置への材料投入時または包袋取扱中に、無水フタル酸粉塵濃度は上昇して、13000 µg/m^3 まで達した。8 時間加重平均は、約 400 µg/m^3 であった。呼吸性粉塵の画分は約 40%であった。作業員 28 人（24%）は、職業性の鼻炎を、21 人（18%）は喘息を、13 人（11%）は慢性気管支炎の症状を示した。曝露期間は、2 ヵ月～40 年の範囲であった。喘息患者 21 人中 10 人では、喘息症状より先に鼻炎が生じた。呼吸器症状発現前の潜伏期は、1 ヵ月～16 年の範囲であった。喘息患者 11 人中 3 人が、皮膚掻爬試験の結果陽性であったが、非喘息患者では 1 人も陽性ではなかった。

アルキド樹脂または不飽和ポリエステル樹脂の製造に従事していた作業員を対象とした調査において、Nielsen ら（1988）は、高曝露群（無水フタル酸濃度が 1500～17400 µg/m^3）の作業員の 46%は結膜炎を、40%は鼻炎を、14%は喘息を発症していたことを見出した。低曝露群（100 µg/m^3 未満）では、20%が結膜炎と鼻炎を、0%が喘息を発症していた。特異的 IgE 抗体と無水フタル酸曝露との間の関連性はなかった。

無水フタル酸に曝露された作業員を対象とした調査において、曝露量が低い（測定値 8.9 ～ 11.9 µg/m³）場合、感作は稀有であることが見出された （Barker et al., 1998)。

9.2.2.2 無水トリメリット酸

Letz ら（1987）は、ある容器製造工場において、呼吸域濃度が 1700 µg/m³～3600 µg/m³ の無水トリメリット酸に曝露された作業員 9 人全員を検査した。作業員 4 人が、無水トリメリット酸誘発刺激による影響を示した。3 人は、遅発性呼吸器症状に相応する症状と IgE 量を示し、1 人は無水トリメリット酸に対する特異的 IgE 抗体を有し、そして 1 人は無症状であった。

エポキシ樹脂塗料を調製する工場の作業員 11 人についての 2 年間にわたる調査では、無水トリメリット酸関連疾患は認められなかった。その無水トリメリット酸曝露量は、180 µg/m³ 未満であった（McGrath et al., 1984)。

Zeiss ら（1990）は、無水トリメリット酸製造産業における作業員 196 人を対象に、12 年間（1976～1987）にわたる臨床的・免疫学的調査を実施した。作業員は、問診票による調査と、総無水トリメリット酸抗体および無水トリメリット酸特異的 IgE に対するテストを受けた。作業員 21 人に、IgE 媒介即時型喘息と鼻炎が見つかり、作業員 10 人に遅発性喘息が認められた。計 113 人の作業員は、刺激症状を示したのみで、46 人は無症状であった。曝露状況に関するデータは得られていないが、労働環境の改善により、感作される作業員数は年々減少した。

1988～1989 年にかけて、Zeiss ら（1992）は、上記の調査（1990）と同じ工場の作業員 474 人を対象とした横断調査を実施した。職歴や個々人についての観察結果に基づき、産業衛生管理者が 5 つの曝露群に振り分けた。無水トリメリット酸特異的 IgE 抗体は、高曝露群（0.54～6500 µg/m³、幾何平均 = 170 µg/m³）でのみ検出された。無水トリメリット酸による感作および疾患は、最も高い 3 曝露群に集中した（170 µg/m³〔幾何平均〕; 87 µg/m³〔幾何平均〕; および 0.44 µg/m³～0.55 µg/m³)。総抗体量と、現在または過去の喫煙との関連性は見出されたが、年齢、性別、採用時期との関連性は見出されなかった（P= 0.01)。感作された作業員 29 人については、曝露量が低い仕事に移動してから 1 年経つと症状と肺機能は改善し、特異的抗体量は減少した（Grammer ら、1993 年)。

Barker ら（1998）は、無水トリメリット酸に曝露された作業員 63 人を調査した。感作率および職業性の症状の保有率は、曝露量の増加とともに増加した。皮膚プリックテストにおける、10 µg/m³ 未満で曝露された作業員に対する、10 ～40 µg/m³ で曝露された作業員

および 40 µg/m³ 以上で曝露された作業員の、陽性率のオッズ比は、それぞれ、10.0 と 20.7 であった。 10～40 µg/m³ で曝露された作業員および 40 µg/m³ を超える量で曝露された作業員の、職業性の呼吸器症状のオッズ比は、それぞれ 5.9 と 7.4 であった。感作率や有症率は、喫煙やアトピーによる増加は示さなかった。

9.2.2.3 ヘキサヒドロ無水フタル酸

Moller ら（1985）は、エポキシ樹脂成型作業によりヘキサヒドロ無水フタル酸に曝露された作業員 27 人について報告した。作業員の 11 人は、平均 3800 µg/m³（1300～8200 µg/m³ の範囲）で曝露され、作業員の 16 人は、1900 µg/m³（600 µg/m³～3100 µg/m³ の範囲）で曝露されたと報告されている。高曝露群の 11 人の内、1 人は喘息を、9 人は鼻炎／結膜炎を罹患した。低曝露群の内、4 人は喘息を、13 人は鼻炎／結膜炎を罹患した。

Grammer と Shaughnessy（1996）は、ヘキサヒドロ無水フタル酸誘発喘息または鼻炎を罹患した作業員 28 人を、曝露状態がなくなってから少なくとも 1 年間追跡調査した。1 人を除く全作業員で、症状は治まり、肺活量は正常化した。労働者 25 人において、ヘキサヒドロ無水フタル酸－特異的 IgE が減少した。

特異的ヘキサヒドロ無水フタル酸誘発喉頭炎の稀有な症例が、1 人の電気技師について報告されている。皮膚プリックテストでは陽性であり、複合体に対する特異的 IgE 抗体が検出された。喉頭での反応は、チャレンジテストで確認された（Sala et al., 1996）。

9.2.2.4 ヘキサヒドロ無水フタル酸およびメチルヘキサヒドロ無水フタル酸

Welinder ら（1994）は、ヘキサヒドロ無水フタル酸およびメチルヘキサヒドロ無水フタル酸に、10 µg/m³ 未満、10～50 µg/m³、ないしは 50 µg/m³ 以上の各濃度で曝露された作業員が特異的 IgE 抗体を有していることを見出したが、用量－反応の関連性についての所見は得られなかった。

Welinder ら（2001）は、ヘキサヒドロ無水フタル酸およびメチルヘキサヒドロ無水フタル酸に曝露された作業員を、平均 33 ヵ月間（1 ヵ月～85 ヵ月の範囲）追跡調査したところ、27%が感作され、特異的 IgE 抗体を有していたことを見出した。別の 21%は、対応するヘキサヒドロ無水フタル酸複合体での皮膚プリックテストに対して陽性反応を示した。平均曝露量は、38.7 µg/m³（1～187 µg/m³ の範囲）と報告されている。アトピーと特異的 IgE 抗体との間に関連性が認められたが、喫煙による影響は有意ではなかった。

Nielsen ら（2001）は、ヘキサヒドロ無水フタル酸およびメチルヘキサヒドロ無水フタル酸について、曝露－反応関係、さらには特異的 IgE や IgG 抗体および職業性の症状の発現に関して検討した。この調査では、エポキシ樹脂を使用するある工場における、曝露される作業員 154 人と対照群 57 人を対象とした。上記無水物の空気中濃度は、GC-MS により求められた。空気中濃度は、ヘキサヒドロ無水フタル酸で 1 μg/m^3 未満～94 μg/m^3、メチルヘキサヒドロ無水フタル酸で 3 μg/m^3 未満～77 μg/m^3 の範囲であった。曝露される作業員では、感作率が高く（IgE, 22%; IgG, 21%）、曝露量と相関していた。本リスクは、アトピーや喫煙で高まることはなかった。目への刺激、鼻への刺激、鼻出血および下部気道刺激などの、職業性の症状も、対照群と比較して、曝露される作業員では高頻度で認められた。

9.2.2.5 メチルテトラヒドロ無水フタル酸

Nielsen ら（1992, 1994b）は、メチルテトラヒドロ無水フタル酸エポキシ硬化剤を取り扱う現役作業員 140 人および元作業員 26 人で、対照 33 人と比較して、喘息、あるいは目、鼻、咽頭の職業性症状の保有率が高いことを見出した。喘息有病率は、現役作業員と元作業員で 11%であったのに対し、対照で 0%であった。現役作業員と元作業員の眼、鼻、喉頭の各症状の保有率は、対照に対して、それぞれ 31% 対 0%、53% 対 9%、26% 対 6%であった。皮膚プリックテスト、特異的 IgE 抗体および特異的 IgG 抗体が陽性であった現役作業員と元作業員の割合は、それぞれ 16、18、および 12%であったが、対照者の試験結果は全て陰性であった。目と上気道の症状、乾性咳嗽、皮膚プリックテスト陽性反応、および特異的 IgE や IgG 抗体産生には、統計学的に有意な曝露－反応関係が認められた。メチルテトラヒドロ無水フタル酸曝露濃度は、150 μg/m^3 未満であった。感作性と、アトピーや喫煙との間には関連性は認められなかった。

Yokota ら（1996）は、メチルテトラヒドロ無水フタル酸をエポキシ樹脂絶縁における硬化剤として使用していた 2 つの工場の作業員 28 人を対象とした調査を実施した。空気中濃度は、1.09～22.4 μg/m^3 の間であると報告された。作業員 9 人（32%）の尿中に、特異的 IgE 抗体が検出されたが、この内 8 人は鼻症状を有していた。総 IgE 濃度は、特異的 IgE を有する群で顕著に高かった。

同じ母集団による、さらに大規模な調査では、作業員 148 人の内、66%が特異的 IgE 抗体を有していることが明らかとなった（Yokota et al., 1997）。喫煙者では、メチルテトラヒドロ無水フタル酸－特異的 IgE 濃度が高まる相対リスクが 4.1 であることが示された。

曝露－反応関係の検討により、Yokota ら（1999 年）は、メチルテトラヒドロ無水フタル酸曝露が職業性の症状を引き起こす最小濃度は、15～22 μg/m^3 であることを見出した。

平均濃度が 10.1 µg/m³（範囲：9～38 µg/m³）および 5.9 µg/m³（範囲：0～50 µg/m³）のメチルテトラヒドロ無水フタル酸に曝露された作業員を対象とした調査において、特異的 IgE 抗体の陽性率は、それぞれ 8.6%と 8.9%であり、皮膚プリックテスト陽性率は、それぞれ 4.2%と 2.2%であった（Welinder et al., 2001）。2 つの曝露群の観察時間は、26 ヵ月（2～38 ヵ月の範囲）と、40 ヵ月（1～105 ヵ月の範囲）であった。最高曝露濃度の面からは、用量－反応関係の知見は得られなかった。

Drexler ら（1994, 1999）は、メチルテトラヒドロ無水フタル酸やヘキサヒドロ無水フタル酸に曝露された作業員 110 人を検査し、皮膚プリックテストおよび特異的 IgE 測定により、20 人が感作されていることを明らかにした。職業喘息および鼻炎が、6 症例確認された。空気中の無水物濃度は、1995 年まで測定されていなかった（0.5 µg/m³ 未満～36 µg/m³）。

9.2.2.6 テトラクロロ無水フタル酸

電子部品を製造し、テトラクロロ無水フタル酸をエポキシ樹脂硬化剤として使用していたある工場における、職業性喘息 7 症例が報告された。この診断は、吸入チャレンジ試験により確定された。特異的皮膚プリックテストは陽性であり、テトラクロロ無水フタル酸－ヒト血清アルブミンに対する特異的 IgE 抗体が検出された（Venables et al., 1987; Barker et al., 1998）。

テトラクロロ無水フタル酸は、特異的 IgE 抗体産生においてアトピーと影響を及ぼしあうことが見出された（Venables et al., 1985）。

テトラクロロ無水フタル酸に職業曝露されたことで喘息を罹患した 4 人に対し、8 段階のテトラクロロ無水フタル酸曝露量による粉塵チャレンジテストを行った。4.1 ～66.7 µg/m³ の範囲において、強制呼気量の顕著な減少が、曝露量に関連して認められた（Venables & Newman Taylor 1990）。

Liss ら（1993）は、テトラクロロ無水フタル酸硬化エポキシ樹脂を使用するある工場の作業員 52 人を対象とした調査により、職業性呼吸器症状の発症率が、喘鳴で 27%、息切れで 29%、胸部圧迫で 39%であることを見出した。職業性喘息は、アンケート結果に基づき、作業員の 35%が罹患していると報告された。作業員の 31%は、テトラクフロロ無水フタル酸－ヒト血清アルブミンに対する特異的 IgE を有し、39%は、テトラクフロロ無水フタル酸－ヒト血清アルブミンに対する特異的 IgG を有していた。テトラクロロ無水フタル酸の平均濃度は、210～390 µg/m³ の範囲であった。特異的 IgE の保有率は、曝露量が最も高かった作業員で最も高かった。施設に喚気制御装置を導入したことにより、曝露量が、140

μg/m³～590 μg/m³ の範囲から 1 桁減少した。喚気制御装置導入後、症状が著しく低減し、新たな職業性喘息症例はなかった。

9.2.2.7 無水ピロメリット酸

Meadway（1980）は、無水ピロメリット酸硬化エポキシ樹脂への曝露による喘息の 2 症例を報告した。両作業員とも、チャレンジテストは陽性であった。

Baur ら（1995）は、主に無水ピロメリット酸や、無水フタル酸、無水マレイン酸、および無水トリメリット酸に曝露された作業員 92 人を対象に、横断調査を実施した。曝露期間が 1 年以内の作業員の内、56 人は職業性症状を示した。18 人が呼吸困難を示し、8 人が気管支閉塞を示した。特異的 IgE 抗体が 15 人の作業員で検出され、この内 12 人が症状を示した。曝露期間が 15 年以上の作業員で、出血性鼻炎が 11 例認められた。この内、1 例のみ特異的 IgE 陽性であった。約 8～9 ヵ月の作業期間後に曝露されなくなった作業員においては、その症状は可逆的であった。

Czuppon ら（1994）は、無水ピロメリット酸に曝露された患者における、貧血を伴った急性出血性肺胞炎の 1 症例について報告した。

9.2.2.8 他の無水物

過去に無水マレイン酸が関与した喘息症状を有していた、無水マレイン酸製造に携わる 1 人の作業員が、重度の溶血性貧血を発症した。この作業員は、翌年、仕事に復帰すると 2 週間後に症状が再発した。以後、この作業員は、無水マレイン酸に曝露されない状態であれば、安定を保っていた。この作業員は、高力価の無水マレイン酸特異的 IgE 抗体を有していたが、IgG 抗体は有していなかった（Gannon et al., 1992; Jackson & Jones, 1993）。

無水マレイン酸に曝露された作業員を対象とした調査から、1.8～2.8 μg/m³ と測定された低い曝露量では、感作はほとんど見られないことが判明した（Barker et al., 1998）。

難燃剤製造において無水ハイミック酸粉末に曝露された 1 人の作業員は、着任から 1 年後、鼻炎、じんましん、喘鳴を発症した。その工場で検査を受けた作業員 20 人の内、症状を有している作業員が 6 人おり、その内 3 人が、無水フミン酸－ヒト血清アルブミン複合体に対する特異的 IgE 抗体を有していた（Rosenman et al., 1987）。

ある溶接工が、硬化剤として使用された環状酸無水物により、職業性のじんましんや喘息

症状を発症した。環状酸無水物－ヒト血清アルブミン複合体を用いた皮膚プリックテストは陽性であり、じんましんに対するオープンテストも陽性であった。特異的 IgE 抗体も検出された（Keskinen et al., 2000）。

9.2.3 他の影響

Riboli ら（1983）は、主としてアセチレン、無水フタル酸およびそれらの誘導体を製造している化学工場が位置するイタリアのある町において、肺がんに関する症例対照調査を実施した。この化学工場における他の曝露物質としては、フタル酸エステルとすすが含まれていた。症例群は、町に住んでいて、1976 年～1979 年に肺がんでなくなった男性である。対照群は、同じ町に住んでいて、同じ時期に、肺がん以外の疾患でなくなった男性である。年齢と喫煙歴を加味すると、全く職業曝露を受けていない男性と比較して、当該化学工場で働いていたことによる肺がんのオッズ比は、5.6 であった（95%信頼区間[CI]=1.9～16.2）。当該工場以外の労働環境においては、肺がん誘発物質に曝露されるリスクは、1.7 であった（95%CI=0.9～3.5）。

ヒトを対象とした生殖・遺伝毒性を評価した試験データは得られなかった。

9.3 ヒトでの作用機序

無水フタル酸は、IV 型アレルギー性接触皮膚炎を引き起こす中等度の感作性物質と分類されている（Gad, 1988）。サイトカイン刺激を用いた後年の研究により、無水フタル酸、無水トリメリット酸、無水マレイン酸、ヘキサヒドロ無水フタル酸、およびメチルテトラヒドロ無水フタル酸は、接触性アレルゲンでないと結論付けられた（Dearman & Kimber, 1991, 1992; Dearmann et al., 2000）。環状酸無水物によるアレルギー性接触皮膚炎のヒトでの症例報告は少なく、これは、環状酸無水物の誘発性が低いことを示唆している（Kanerva et al., 1997; Kanerva & Alanko, 2000）。

環状酸無水物が、ヒトに IgE 媒介接触じんましんを引き起こす例が認められている。例えば、メチルヘキサヒドロ無水フタル酸、メチルテトラヒドロ無水フタル酸、ヘキサヒドロ無水フタル酸、無水クロレンド酸、および無水マレイン酸は、曝露された作業員に接触じんましんを誘発した（Jolanki et al., 1987; Tarvainen et al., 1995; Kanerva et al., 1999; Kanerva & Alanko, 2000; Keskinen et al., 2000）。皮膚接触がない大気曝露による接触じんましんの症例がいくつか報告されている（Tarvainen et al., 1995; Kanerva et al., 1999）。

アレルギー性喘息は、労働者における環状酸無水物曝露による疾患としてよく報告されている。アレルギー性喘息の前に、鼻結膜炎が生じることが多い。曝露された作業員における IgE 媒介性感作が、環状酸無水物とヒト血清アルブミンとの複合体による皮膚プリックテストにより確認された。気管支過敏反応性は、特異的感作と相関していた（Barker et al., 2000）。

感作の第一段階として、タンパク質付加体の形成が想定される。このことは、曝露された作業員の血漿に、ヘキサヒドロ無水フタル酸やメチルヘキサヒドロ無水フタル酸の総タンパク質付加体やアルブミン付加体が存在することによって明らかとなった（Rosqvist et al., 2000）。

Flaherty ら（1988）は、環状酸無水物過敏症発症中に、伝達物質が放出されることを明らかにした。無水フタル酸またはテトラクロロ無水フタル酸－ヒト血清アルブミン複合体で *in vitro* でチャレンジさせた好塩基球により、ヒスタミン放出がもたらされた。

無水トリメリット酸硬化エポキシ樹脂からの煙に曝露されたヒトは、出血性肺胞炎および特異的 IgG 抗体を伴う稀有な疾患である、肺疾患－貧血症候群を発症することが報告されている。動物試験において、同様の反応が明らかとなっている（Chandler et al., 1987; Leach et al., 1987）。

10. 健康への影響の評価

10.1 有害性の特定および用量反応の評価

環状酸無水物への曝露により生じる症状としてもっともよく見られるのは、粘膜への刺激である。

多くの環状酸無水物が、IgE 媒介感作を誘発し、続いてアレルギー疾患（例えば、アレルギー性結膜炎や気管支喘息を伴うことが多いアレルギー性鼻炎）を引き起こすことが知られている。

酸無水物によって引き起こされるアレルギー性皮膚疾患には、IgE 媒介接触じんましんが含まれるが、このような症例はまれである。アレルギー性接触皮膚炎は、さらにまれである。

環状酸無水物に、ヒトに対する発がん性があるという証拠は得られていない。また、環状酸無水物の、ヒトに対する発生・遺伝毒性に関する試験データも得られていない。

様々な環状酸無水物についてネズミチフス菌を用いた変異原性試験（エームス試験）を行ったところ、陰性であった。いくつかの環状酸無水物についてチャイニーズ・ハムスター卵巣細胞またはラット肝細胞を用いた染色体異常試験を行ったところ、陰性であった。こうしたデータから、環状酸無水物は、変異原性や遺伝毒性がないことが示唆された。

無水トリメリット酸、無水フタル酸、無水コハク酸および無水マレイン酸を対象として実施された生殖・発生毒性試験では、結果は陰性であった。胎児毒性および催奇形性の徴候は観察されなかった。

10.2 重大な影響をもたらす濃度

環状酸無水物による重大な影響は、感作と職業性症状と考えられる。感作および職業性呼吸器症状の症例は、無水トリメリット酸では 10～40 μg/m^3 の低濃度で報告されており（Barker et al., 1998）、ヘキサヒドロ無水フタル酸とメチルヘキサヒドロ無水フタル酸への混合曝露では 10～50 μg/m^3 の濃度で（Welinder et al., 1994）、メチルテトラヒドロ無水フタル酸への曝露では 5～20 μg/m^3 の濃度で報告されている（Nielsen et al., 1992; Yokota et al., 1999）。

無水フタル酸では、感作および職業性呼吸器症状が生ずる曝露濃度は上記よりも高く、1500～17400 μg/m^3 である（Nielsen et al., 1988）。

テトラクロロ無水フタル酸では、感作および職業性呼吸器症状が生ずる曝露濃度は、140～590 μg/m^3 と報告されている（Liss et al., 1993）が、職業性喘息を有する感作された作業員におけるチャレンジテストでは、より低い 4.1～66.7 μg/m^3 の濃度で喘息反応が誘発された（Venables & Newman Taylor, 1990）。

5 例の環状酸無水物または環状酸無水物の組み合わせについて、ヒトへの重大な影響とそれらがもたらされる曝露濃度を、Table 5 に示した。急性症状を引き起こす濃度は、概して、感作を引き起こし得る濃度よりも低いため、 Environmental Health Criteria no. 170（IPCS, 1994）に準拠した許容濃度を設定することはできない。それでもなお、Table 5 に示した曝露濃度は、職業曝露リスクを評価するための有益な指針として使用することができる。

Table 5: Critical effects in humans with corresponding exposure levels of cyclic acid anhydrides.

Acid anhydride	Exposure level (μg/m^3)	Critical effect	References
Phthalic anhydride	1500–17 400	Sensitization, asthma	Nielsen et al. (1988)
Tetrachlorophthalic anhydride	140–590	Sensitization, work-related asthma symptoms	Liss et al. (1993)
Trimellitic anhydride	10–40	Sensitization, work-related symptoms	Barker et al. (1998)
Hexahydrophthalic anhydride and methyl hexahydrophthalic anhydride	10–50	Sensitization	Welinder et al. (1994)
Methyl tetrahydrophthalic anhydride	5–20	Sensitization, rhinoconjunctivitis, asthma	Nielsen et al. (1992); Yokota et al. (1999)

10.3 健康へのリスク評価の不確実性

環状酸無水物による感作の危険因子としての、喫煙とアトピーの寄与は、十分判明していない。

感作作用があるいくつかの環状酸無水物については、用量－反応試験データは、ほとんどもしくは全く得られていない。

環状酸無水物による喘息の予後は不明である。

生産工程で環状酸無水物を使用して作られた製品による曝露については、ほとんど明るみになっていない（例えば、熱劣化による曝露）。

試料採取にフィルターが使用されない場合、粒子状物質による曝露は見落とされる可能性がある。実際、曝露濃度の最高値は、粒子が存在した場合に得られている。

環状酸無水物の発がん性に関するデータは数少ない。環状酸無水物のヒトに対する生殖・遺伝毒性に関する試験データは得られていない。

11. 化学物質の健全管理のための組織間プログラム（IOMC）の諸機関によるこれまでの評価

無水トリメリット酸およびトリメリット酸に関する、スクリーニング用情報データセット（SIDS）初期評価報告書が、2002 年、10 月 22 日～25 日にアメリカ、ボストンで開催された第 15 回 SIDS 初期評価会議用に作成されている（OECD, 2002）。

無水コハク酸は、1977 年に、国際がん研究機関（IARC）により評価されている（IARC, 1977）。IARC は、無水コハク酸をグループ 3（当該物質は、ヒトに対する発癌性が分類できない）に分類した。唯一の有用な試験データによると、無水コハク酸は、ラットへの皮下注射により、局所肉腫を引き起こした。

REFERENCES

Arakawa H, Kawikova I, Skoogh BE, Hayes J, Morikawa A, Löfdahl CG, Lötvall J (1993a) Role of arachidonic acid metabolites in airway responses induced by trimellitic anhydride in actively sensitized guinea pigs. *American Review of Respiratory Disease*, 147:1116–1121.

Arakawa H, Lötvall J, Kawikova I, Tee R, Hayes J, Löfdahl CG, Taylor AJ, Skoogh BE (1993b) Airway allergy to trimellitic anhydride in guinea pigs: Different time courses of IgG1 titer and airway responses to allergen challenge. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 92:425–434.

Arakawa H, Andius P, Kawikova I, Skoogh BE, Löfdahl CG, Lötvall J (1994a) Treatment with cyclosporin A during sensitization with trimellitic anhydride attenuates the airway responses to allergen challenge three weeks later. *European Journal of Pharmacology*, 252:313–319.

Arakawa H, Lötvall J, Linden A, Kawikova I, Löfdahl CG, Skoogh BE (1994b) Role of eicosanoids in airflow obstruction and airway plasma exudation induced by trimellitic anhydride conjugate in guinea-pigs 3 and 8 weeks after sensitization. *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 24:582–589.

Arts JH, Dröge SC, Spanhaak S, Bloksma N, Penninks AH, Kuper CF (1997) Local lymph node activation and IgE responses in Brown Norway and Wistar rats after dermal application of sensitizing and non-sensitizing chemicals. *Toxicology*, 117:229–234.

Arts JH, Kuper CF, Spoor SM, Bloksma N (1998) Airway morphology and function of rats following dermal sensitization and respiratory challenge with low molecular weight chemicals. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 152:66–76.

Arts JH, de Koning MW, Bloksma N, Kuper CF (2001) Respiratory irritation by trimellitic anhydride in Brown Norway and Wistar rats. *Inhalation Toxicology*, 13:719–728.

Arts JH, de Koning M, Bloksma N, Kuper C (2004) Respiratory allergy to trimellitic anhydride in rats: Concentration–response relationships during elicitation. *Inhalation Toxicology*, 16:259–269.

Baader EW (1955) Erkrankungen durch Phthalsäure und ihre Verbindungen. *Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene*, 13:419–453.

Barker RD, Van Tongeren MJ, Harris JM, Gardiner K, Venables KM, Newman Taylor AJ (1998) Risk factors for sensitisation and respiratory symptoms among workers exposed to acid anhydrides: A cohort study. *Occupational and Environmental Medicine*, 55:684–691.

Barker RD, Van Tongeren MJ, Harris JM, Gardiner K, Venables KM, Newman Taylor AJ (2000) Risk factors for bronchial hyperresponsiveness in workers exposed to acid anhydrides. *European Respiratory Journal: Official Journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*, 15:710–715.

Batyrova TF, Uzhdavini ER (1970) The toxicology of trimellitic acid and trimellitic anhydride. *Trudy Nauchno-Issledovatel'skii Institut Neftekhimicheskikh Proizvodstv*, 2:149–154.

Baur X, Czuppon AB, Rauluk I, Zimmermann FB, Schmitt B, Egen-Korthaus M, Tenkhoff N, Degens PO (1995) A clinical and immunological study on 92 workers occupationally exposed to anhydrides. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 67:395–403.

Bigger CA, Sigler CI (1991) *CHO/HGPRT mutation assay with confirmation. Final report*. Farmington Hills, MI, Microbiological Associates, Inc. (Laboratory Study No. TA039.332001).

Botham PA, Rattray NJ, Woodcock DR, Walsh ST, Hext PM (1989) The induction of respiratory allergy in guinea-pigs following intradermal injection of trimellitic anhydride: A comparison with the response to 2,4-dinitrochlorobenzene. *Toxicology Letters*, 47:25–39.

Chandler MJ, Zeiss CR, Leach CL, Hatoum NS, Levitz D, Garvin PJ, Patterson R (1987) Levels and specificity of antibody in bronchoalveolar lavage (BAL) and serum in an animal model of trimellitic anhydride–induced lung injury. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 80:223–229.

Cui ZH, Sjöstrand M, Pullerits T, Andius P, Skoogh BE, Lötvall J (1997) Bronchial hyperresponsiveness, epithelial damage, and airway eosinophilia after single and repeated allergen exposure in a rat model of anhydride-induced asthma. *Allergy*, 52:739–746.

Czuppon AB, Kaplan V, Speich R, Baur X (1994) Acute autoimmune response in a case of pyromellitic acid dianhydride–induced hemorrhagic alveolitis. *Allergy*, 49:337–341.

Dearman RJ, Kimber I (1991) Differential stimulation of immune function by respiratory and contact chemical allergens. *Immunology*, 72:563–570.

Dearman RJ, Kimber I (1992) Divergent immune responses to respiratory and contact chemical allergens: Antibody elicited by phthalic anhydride and oxazolone. *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 22:241–250.

Dearman RJ, Hegarty JM, Kimber I (1991) Inhalation exposure of mice to trimellitic anhydride induces both IgG and IgE anti-hapten antibody. *International Archives of Allergy and Applied Immunology*, 95:70–76.

Dearman RJ, Warbrick EV, Humphreys IR, Kimber I (2000) Characterization in mice of the immunological properties of five allergenic acid anhydrides. *Journal of Applied Toxicology*, 20:221–230.

DFG (1986/1987) *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-Arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. Deutsche Forschungsgemeinschaft. Weinheim, Wiley VCH.

Drexler H, Weber A, Letzel S, Kraus G, Schaller KH, Lenhert G (1994) Detection and clinical relevance of a type I allergy with occupational exposure to hexahydrophthalic anhydride and methyltetrahydrophthalic anhydride. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 65:279–283.

Drexler H, Schaller KH, Nielsen J, Weber A, Weihrauch M, Welinder H, Skerfving S (1999) Efficacy of measures of hygiene in workers sensitised to acid anhydrides and the influence of selection bias on the results. *Occupational and Environmental Medicine*, 56:202–205.

Dykewicz MS, Patterson R, Harris KE (1988) Induction of antigen-specific bronchial reactivity to trimellityl–human serum albumin by passive transfer of serum from humans to rhesus monkeys. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 111:459–465.

Fabro S, Shull G, Brown NA (1982) The relative teratogenic index and teratogenic potency: Proposed components of developmental toxicity risk assessment. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis*, 2:61–76.

Flaherty DK, Gross CJ, Winzenburger P, Compas MB, McGarity K, Tillman E (1988) In vitro immunologic studies on a population of workers exposed to phthalic and tetrachlorophthalic anhydride. *Journal of Occupational Medicine*, 30:785–790.

Fraser DG, Regal JF, Arndt ML (1995) Trimellitic anhydride–induced allergic response in the lung: Role of the complement system in cellular changes. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 273:793–801.

Gad SC (1988) A scheme for the prediction and ranking of relative potencies of dermal sensitizers based on data from several systems. *Journal of Applied Toxicology*, 8:361–368.

Gad S, Walsh R, Dunn B (1986) Correlation of ocular and dermal irritancy of industrial chemicals. *Journal of Toxicology. Cutaneous and Ocular Toxicology*, 5:195–213.

Galloway SM, Armstrong MJ, Reuben C, Colman S, Brown B, Cannon C, Bloom AD, Nakamura F, Ahmed M, Duk S, Rimpo J, Margolin B, Reshnick M, Anderson B, Zeiger E (1987) Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: Evaluations of 108 chemicals. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 10:1–175.

Gannon PF, Sherwood Burge P, Hewlett C, Tee RD (1992) Haemolytic anaemia in a case of occupational asthma due to maleic anhydride. *British Journal of Industrial Medicine*, 49:142–143.

Gerhardsson L, Grammer LC, Shaughnessy MA, Patterson R (1993) Immunologic specificity of IgG against trimellityl–human serum albumin in serum samples of workers exposed to trimellitic anhydride. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 121:792–796.

Geyer R, Saunders GA (1986) Determination of maleic anhydride in workplace air by reversed phase high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography*, 368:456–458.

Geyer R, Jones RC, Mezin N (1986) Determination of trimellitic anhydride in workplace air using reverse phase high performance liquid chromatography. *Journal of High Resolution Chromatography*, 9:308–309.

Goransson K (1977) Allergic contact dermatitis to an epoxy hardener: Dodecenyl-succinic anhydride. *Contact Dermatitis*, 3:277–278.

Grammer LC, Shaughnessy MA (1996) Study of employees with anhydride-induced respiratory disease after removal from exposure. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 38:771–774.

Grammer LC, Shaughnessy MA, Henderson J, Zeiss CR, Kavich DE, Collins MJ, Pecis KM, Kenamore BD (1993) A clinical and immunologic study of workers with trimellitic-anhydride-induced immunologic lung disease after transfer to low exposure jobs. *American Review of Respiratory Disease*, 148:54–57.

Haseman JK, Huff JE, Zeiger E, McConnell EE (1987) Comparative results of 327 chemical carcinogenicity studies. *Environmental Health Perspectives*, 74:229–235.

Hatanaka S, Imamura I, Terazawa Y, Kuroda K, Endo G (1997) The characteristics of specific IgG to phthalic anhydride (PA)–albumin conjugate. *Industrial Health*, 35:508–514.

Hayes JP, Lötvall JO, Baraniuk J, Daniel R, Barnes PJ, Taylor AJ, Chung KF (1992a) Bronchoconstriction and airway microvascular leakage in guinea pigs sensitized with trimellitic anhydride. *American Review of Respiratory Disease*, 146:1306–1310.

Hayes JP, Lötvall JO, Barnes PJ, Newman Taylor AJ, Chung KF (1992b) Involvement of inflammatory mediators in the airway responses to trimellitic anhydride in sensitized guinea-pigs. *British Journal of Pharmacology*, 106:828–832.

Hayes JP, Barnes PJ, Taylor AJ, Chung KF (1993) Effect of a topical corticosteroid on airway hyperresponsiveness and eosinophilic inflammation induced by trimellitic anhydride exposure in sensitized guinea pigs. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 92:450–456.

Hayes JP, Kuo HP, Rohde JA, Newman Taylor AJ, Barnes PJ, Chung KF, Rogers DF (1995) Neurogenic goblet cell secretion and bronchoconstriction in guinea pigs sensitised to trimellitic anhydride. *European Journal of Pharmacology*, 292:127–134.

Hazelden KP (1983) *Screening of priority chemicals for reproductive hazards.* Washington, DC, United States Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, pp. 1–127 (NIOSH Contract No. 219-81-6005).

Henriks-Eckerman M, Engström B, Ånäs E (1990) Thermal degradation products of steel protective paints. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 51:241–244.

Hilliard CA, Armstrong MJ, Bradt CI, Hill RB, Greenwood SK, Galloway SM (1998) Chromosome aberrations in vitro related to cytotoxicity of nonmutagenic chemicals and metabolic poisons. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 31:316–326.

Hill Top Research (1969a) *Thirteen week dietary administration of trimellitic anhydride to rats.* Cincinnati, OH, Hill Top Research (S-192).

Hill Top Research (1969b) *Dietary administration of trimellitic anhydride to dogs for 13 weeks.* Cincinnati, OH, Hill Top Research (S-260).

Howe W, Venables KM, Topping MD, Dally MB, Hawkins R, Law JS, Taylor AJ (1983) Tetrachlorophthalic anhydride asthma: Evidence for specific IgE antibody. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 71:5–11.

IARC (1977) *Succinic anhydride.* Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 265–271 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 15).

IBT (1970) *Ninety-day subacute oral toxicity study of trimellitic anhydride (TMA) in rats.* Northbrook, IL, Industrial Bio-Test Laboratories (No. B7989).

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

IPCS (2000a) *Tetrahydrophthalic anhydride.* Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (International Chemical Safety Card 1372).

IPCS (2000b) *Chlorendic anhydride*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (International Chemical Safety Card 1373).

IPCS (2000c) *Tetrachlorophthalic anhydride*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (International Chemical Safety Card 1374).

IPCS (2000d) *Pyromellitic dianhydride*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (International Chemical Safety Card 1375).

IPCS (2005a) *Maleic anhydride*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (International Chemical Safety Card 0799).

IPCS (2005b) *Phthalic anhydride*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (International Chemical Safety Card 0315).

IPCS (2005c) *Trimellitic anhydride*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (International Chemical Safety Card 0345).

IPCS (2005d) *Cyclohexanedicarboxylic acid anhydride*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (International Chemical Safety Card 1643).

IPCS (2005e) *Methyltetrahydrophthalic anhydride*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (International Chemical Safety Card 1645).

IPCS (2006) *Succinic anhydride*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (International Chemical Safety Card 1312).

Jackson J, Jones AH (1993) Comments on: *British Journal of Industrial Medicine* (1992), 49:142–143. Gannon PF, Sherwood Burge P, Hewlett C, Tee RD. Haemolytic anaemia in a case of occupational asthma due to maleic anhydride. *British Journal of Industrial Medicine*, 50:191–192.

Johyama Y, Yokota K, Fujiki Y, Takeshita T, Morimoto K (1999) Determination of methyltetrahydrophthalic anhydride in air using gas chromatography with electron-capture detection. *Industrial Health*, 37:364–368.

Jolanki R, Estlander T, Kanerva L (1987) Occupational contact dermatitis and contact urticaria caused by epoxy resins. *Acta Dermato-Venereologica, Supplementum*, 134:90–94.

Jönsson B, Lindh C (1996) Determination of hexahydrophthalic and methylhexahydrophthalic acids in urine by gas chromatography–negative-ion chemical-ionisation mass spectrometry. *Chromatographia*, 42:647–652.

Jönsson B, Skarping G (1991) Method for the biological monitoring of hexahydrophthalic anhydride by the determination of hexahydrophthalic acid in urine using gas chromatography and selected-ion monitoring. *Journal of Chromatography*, 572:117–131.

Jönsson BA, Skerfving S (1993) Toxicokinetics and biological monitoring in experimental exposure of humans to gaseous hexahydrophthalic anhydride. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 19:183–190.

Jönsson B, Welinder H, Skarping G (1991a) Determination of hexahydrophthalic anhydride in air using gas chromatography. *Journal of Chromatography*, 558:247–256.

Jönsson B, Welinder H, Skarping G (1991b) Hexahydrophthalic acid in urine as an index of exposure to hexahydrophthalic anhydride. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 63:77–79.

Jönsson BA, Welinder H, Hansson C, Ståhlbom B (1993) Occupational exposure to hexahydrophthalic anhydride: Air analysis, percutaneous absorption, and biological monitoring. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 65:43–47.

Jönsson BA, Wishnok JS, Skipper PL, Stillwell WG, Tannenbaum SR (1995) Lysine adducts between methyltetrahydrophthalic anhydride and collagen in guinea pig lung. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 135:156–162.

Jönsson B, Welinder H, Pfäffli P (1996a) Determination of cyclic organic acid anhydrides in air using gas chromatography. 1. A review. *Analyst*, 121:1279–1284.

Jönsson B, Lindh C, Gustavsson CA, Welinder H, Pfäffli P (1996b) Determination of cyclic organic acid anhydrides in air using gas chromatography. 2. Sampling and determination of hexahydrophthalic anhydride, methylhexahydrophthalic anhydride, tetrahydrophthalic anhydride and octenylsuccinic anhydride. *Analyst*, 121:1285–1290.

Kanerva L, Alanko K (2000) Occupational allergic contact urticaria from maleic anhydride. *Contact Dermatitis*, 42:170–172.

Kanerva L, Hyry H, Jolanki R, Hytonen M, Estlander T (1997) Delayed and immediate allergy caused by methylhexahydrophthalic anhydride. *Contact Dermatitis*, 36:34–38.

Kanerva L, Alanko K, Jolanki R, Estlander T (1999) Airborne allergic contact urticaria from methylhexahydrophthalic anhydride and hexahydrophthalic anhydride. *Contact Dermatitis*, 41:339–341.

Keskinen H (2004) *The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals and the Dutch Expert Committee on Occupational Standards. 136. Cyclic acid anhydrides*. Stockholm, National Institute for Working Life, pp. 1–74 (Arbete och Hälsa NR 2004:15; http://www.inchem.org/documents/kemi/kemi/ah2004_15.pdf).

Keskinen H, Pfäffli P, Pelttari M, Tupasela O, Tuomi T, Tuppurainen M, Hameila M, Kanerva L, Nordman H (2000) Chlorendic anhydride allergy. *Allergy*, 55:98–99.

Kluwe WM (1986) Carcinogenic potential of phthalic acid esters and related compounds: Structure activity relationships. *Environmental Health Perspectives*, 65:271–278.

Kluwe WM, McConnell EE, Huff JE, Haseman JK, Douglas JF, Hartwell WV (1982) Carcinogenicity testing of phthalate esters and related compounds by the National Toxicology Program and the National Cancer Institute. *Environmental Health Perspectives*, 45:129–133.

Larsen CP, Regal JK (2002) Trimellitic anhydride dust induces airway obstruction and eosinophilia in nonsensitized guinea pigs. *Toxicology*, 178:89–99.

Larsen CP, Regal RR, Regal JF (2001) Trimellitic anhydride–induced allergic response in the guinea pig lung involves antibody-dependent and -independent complement system activation. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 296:284–292.

Leach CL, Hatoum NS, Ratajczak HV, Zeiss CR, Roger JC, Garvin PJ (1987) The pathologic and immunologic response to

inhaled trimellitic anhydride in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 87:67–80.

Leach CL, Hatoum NS, Ratajczak HV, Zeiss CR, Garvin PJ (1988) Evidence of immunologic control of lung injury induced by trimellitic anhydride. *American Review of Respiratory Disease*, 137:186–190.

Letz G, Wugofski L, Cone JE, Patterson R, Harris KE, Grammer LC (1987) Trimellitic anhydride exposure in a 55-gallon drum manufacturing plant: Clinical, immunologic, and industrial hygiene evaluation. *American Journal of Industrial Medicine*, 12:407–417.

Lindh CH, Jönsson BA (1994) Method for analysis of methyltetrahydrophthalic acid in urine using gas chromatography and selected ion monitoring. *Journal of Chromatography B, Biomedical Applications*, 660:57–66.

Lindh CH, Jönsson BA (1997) Determination of hexahydrophthalic acid and methylhexahydrophthalic acid in plasma after derivatisation with pentafluorobenzyl bromide using gas chromatography and mass spectrometric detection. *Journal of Chromatography B, Biomedical Sciences and Applications*, 691:331–339.

Lindh CH, Jönsson BA (1998) Quantification method of human hemoglobin adducts from hexahydrophthalic anhydride and methylhexahydrophthalic anhydride. *Journal of Chromatography B, Biomedical Sciences and Applications*, 710:81–90.

Lindh CH, Jönsson BA, Welinder HE (1996) Direct measurement of hexahydrophthalic anhydride in workplace air with a transportable Fourier transform infrared spectrometer. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 57:832–836.

Lindh CH, Jönsson BA, Johannesson G, Zhang XD, Welinder H, Brittebo EB (1999) Binding of the potent allergen hexahydrophthalic anhydride in the mucosa of the upper respiratory and alimentary tract following single inhalation exposures in guinea pigs and rats. *Toxicology*,134:153–168.

Liss GM, Bernstein D, Genesove L, Roos JO, Lim J (1993) Assessment of risk factors for IgE mediated sensitization to tetrachlorophthalic anhydride. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 92:237–247.

Lowenthal M, Shaughnessy MA, Harris KE, Grammer LC (1994) Immunologic cross-reactivity of acid anhydrides with immunoglobulin E against trimellityl–human serum albumin. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 123:869–873.

Maccia CA, Bernstein IL, Emmett EA, Brooks SM (1976) In vitro demonstration of specific IgE in phthalic anhydride hypersensitivity. *American Review of Respiratory Disease*, 113:701–704.

Macgregor JT, Friedman M (1977) Nonmutagenicity of tetrabromophthalic anhydride and tetrabromophthalic acid in the Ames *Salmonella*/microsome mutagenicity test. *Mutation Research*, 56:81–84.

Malten KE, Zielhuis RL (1964) *Industrial toxicology and dermatology in the production and processing of plastics.* Amsterdam, Elsevier Publishing Company (Elsevier Monographs on Toxic Agents).

McGrath KG, Roach D, Zeiss CR, Patterson R (1984) Four-year evaluation of workers exposed to trimellitic anhydride. A brief report. *Journal of Occupational Medicine*, 26:671–675.

Meadway J (1980) Asthma and atopy in workers with an epoxy adhesive. *British Journal of Diseases of the Chest*, 74:149–154.

Menschick H (1955) Gesundheitliche Gefahren bei der Herstellung von Phthalsäureanhydrid. *Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene*, 13:454–475.

Moffitt DL, Sansom, JE (2002) Allergic contact dermatitis from phthalic anhydride/trimellitic anhydride/glycols copolymer in nail varnish. *Contact Dermatitis*, 46:236.

Moller DR, Gallagher JS, Bernstein DI, Wilcox TG, Burroughs HE, Bernstein IL (1985) Detection of IgE-mediated respiratory sensitization in workers exposed to hexahydrophthalic anhydride. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 75:663–672.

Motolese A, Truzzi M, Giannini A, Seidenari S (1993) Contact dermatitis and contact sensitization among enamellers and decorators in the ceramics industry. *Contact Dermatitis*, 28:59–62.

Nielsen J, Welinder H, Schutz A, Skerfving S (1988) Specific serum antibodies against phthalic anhydride in occupationally exposed subjects. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 82:126–133.

Nielsen J, Welinder H, Horstmann V, Skerfving S (1992) Allergy to methyltetrahydrophthalic anhydride in epoxy resin workers. *British Journal of Industrial Medicine*, 49:769–775.

Nielsen J, Welinder H, Ottosson H, Bensryd I, Venge P, Skerfving S (1994a) Nasal challenge shows pathogenetic relevance of specific IgE serum antibodies for nasal symptoms caused by hexahydrophthalic anhydride. *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 24:440–449.

Nielsen J, Welinder H, Bensryd I, Andersson P, Skerfving S (1994b) Symptoms and immunologic markers induced by exposure to methyltetrahydrophthalic anhydride. *Allergy*, 49:281–286.

Nielsen J, Welinder H, Jönsson B, Axmon A, Rylander L, Skerfving S (2001) Exposure to hexahydrophthalic and methylhexahydrophthalic anhydrides—dose–response for sensitization and airway effects. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 27(5):327–334.

NIOSH (1994) *Manual of analytical methods*, 4th ed. Cincinnati, OH, United States Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health.

NIOSH (2001) *Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS)*. Cincinnati, OH, United States Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health.

OECD (2002) *Trimellitic anhydride and trimellitic acid SIDS Initial Assessment Report for 15th SIAM (Boston, USA, 22–25 October 2002)*. Paris, Organisation for Economic Co-operation and Development (http://www.inchem.org/documents/sids/sids/TLANA.pdf).

Patterson R, Zeiss CR, Roberts M, Pruzansky JJ, Wolkonsky P, Chacon R (1978) Human antihapten antibodies in trimellitic anhydride inhalation reactions. Immunoglobulin classes of antitrimellitic anhydride antibodies and hapten inhibition studies. *Journal of Clinical Investigation*, 62:971–978.

Patterson R, Addington W, Banner AS, Byron GE, Franco M, Herbert FA, Nicotra MB, Pruzansky JJ, Rivera M, Roberts M, Yawn D, Zeiss CR (1979) Antihapten antibodies in workers exposed to trimellitic anhydride fumes: A potential immunopathogenetic mechanism for the trimellitic anhydride pulmonary disease–anemia syndrome. *American Review of Respiratory Disease*, 120:1259–1267.

Patterson R, Zeiss CR, Pruzansky JJ (1982) Immunology and immunopathology of trimellitic anhydride pulmonary reactions. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 70:19–23.

Pauluhn J (2003) Respiratory hypersensitivity to trimellitic anhydride in Brown Norway rats: Analysis of dose–response following topical induction and time course following repeated inhalation challenge. *Toxicology*, 194:1–17.

Pfäffli P (1986a) Phthalic acid excretion as an indicator of exposure to phthalic anhydride in the work atmosphere. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 58:209–216.

Pfäffli P (1986b) Phthalic anhydride as an impurity in industrial atmospheres: Assay in air samples by gas chromatography with electron-capture detection. *Analyst*, 111:813–817.

Pfäffli P (1994) Determination of low concentrations of trimellitic anhydride in air. *Journal of Chromatography*, 684:269–275.

Pfäffli P, Savolainen H (1991) Determination of 4-methyl-*cis*-hexahydrophthalic anhydride in human blood by gas chromatography with electron-capture detection. *Analyst*, 116:1333–1336.

Pfäffli P, Savolainen H, Keskinen H (1989) Determination of carboxylic acids in biological samples as their trichloroethyl esters by gas chromatography. *Chromatographia*, 27:483–488.

Phillips BJ, Anderson D, Gangolli SD (1986) Studies on the genetic effects of phthalic acid esters on cells in culture. *Environmental Health Perspectives*, 65:263–266.

Potokar M, Grundler OJ, Heusener A, Jung R, Murmann P, Schobel C, Suberg H, Zechel HJ (1985) Studies on the design of animal tests for the corrosiveness of industrial chemicals. *Food and Chemical Toxicology*, 23:615–617.

Pullerits T, Dahlgren U, Skoogh BE, Lötvall J (1997) Development of antigen-specific IgE after sensitisation with trimellitic anhydride in rats is attenuated by glucocorticoids and cyclosporin A. *International Archives of Allergy and Immunology*, 112:279–286.

Putnam DL, Morris MJ (1991) *Chromosome aberrations in Chinese hamster ovary (CHO) cells. Final report.* Farmington Hills, MI, Microbiological Associates, Inc. (Laboratory Study No. TA039.337100).

Regal JF, Mohrman ME, Sailstad DM (2001) Trimellitic anhydride–induced eosinophilia in a mouse model of occupational asthma. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 175:234–242.

Riboli E, Bai E, Berrino F, Merisi A (1983) Mortality from lung cancer in an acetylene and phthalic anhydride plant. A case–referent study. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 9:455–462.

Ridley WP, Warren J, Nair RS (1988) Effect of tetrachlorophthalic anhydride on hepatic microsomal metabolism in rats and mice. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 24:217–227.

Rosenman KD, Bernstein DI, O'Leary K, Gallagher JS, D'Souza L, Bernstein IL (1987) Occupational asthma caused by himic anhydride. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 13:150–154.

Rosqvist S, Johannesson G, Lindh CH, Jonsson BA (2000) Quantification of protein adducts of hexahydrophthalic anhydride and methylhexahydrophthalic anhydride in human plasma. *Journal of Environmental Monitoring*, 2:155–160.

Ruth JH (1986) Odor thresholds and irritation levels of several chemical substances: A review. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 47:142–151.

Ryan BM (1988) *Teratological evaluation of trimellitic anhydride (TMA) in rats and guinea pigs.* Chicago, IL, Illinois Institute of Technology, School of Advanced Studies (Master's thesis).

Sala E, Hytonen M, Tupasela O, Estlander T (1996) Occupational laryngitis with immediate allergic or immediate type specific chemical hypersensitivity. *Clinical Otolaryngology*, 21:42–48.

Sale SR, Roach DE, Zeiss CR, Patterson R (1981) Clinical and immunologic correlations in trimellitic anhydride airway syndromes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 68:188–193.

San RH, Wagner VO (1991) Salmonella/*mammalian microsome plate incorporation mutagenicity assay (Ames test) with a confirmatory assay.* Farmington Hills, MI, Microbiological Associates, Inc. (Laboratory Study No. TA039.501014).

Sarlo K, Clark ED, Ferguson J, Zeiss CR, Hatoum N (1994) Induction of type I hypersensitivity in guinea pigs after inhalation of phthalic anhydride. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 94:747–756.

Savolainen H, Pfaffli P (1986) Biochemical effects and monitoring of exposure of rats to 4-methylcyclohexyl-1,6-dicarboxylic acid anhydride vapour. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 59:209–213.

Sax NI, Lewis RJ (1987) *Hawley's condensed chemical dictionary.* New York, NY, Van Nostrand Reinhold Co., p. 1288.

Shelby MD, Stasiewicz S (1984) Chemicals showing no evidence of carcinogenicity in long-term, two-species rodent studies: The need for short-term test data. *Environmental Mutagenesis*, 6:871–878.

Short RD, Johannsen FR, Levinskas GJ, Rodwell DE, Schardein JL (1986) Teratology and multigeneration reproduction studies with maleic anhydride in rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 7:359–366.

Short RD, Johannsen FR, Ulrich CE (1988) A 6-month multispecies inhalation study with maleic anhydride. *Fundamental and Applied Toxicology*, 10:517–524.

Smyth HF Jr, Carpenter CP, Weil CS, Pozzani UC, Striegel JA, Nycum JS (1969) Range-finding toxicity data: List VII. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 30:470–476.

Tarvainen K, Jolanki R, Estlander T, Tupasela O, Pfäffli P, Kanerva L (1995) Immunologic contact urticaria due to airborne methylhexahydrophthalic and methyltetrahydrophthalic anhydrides. *Contact Dermatitis*, 32:204–209.

Taylor AJ, Venables KM, Durham SR, Graneek BJ, Topping MD (1987) Acid anhydrides and asthma. *International Archives of Allergy and Applied Immunology*, 82:435–439.

Topping MD, Venables KM, Luczynska CM, Howe W, Taylor AJ (1986) Specificity of the human IgE response to inhaled acid anhydrides. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 77:834–842.

Turner ES, Pruzansky JJ, Patterson R, Zeiss CR, Roberts M (1980) Detection of antibodies in human serum using trimellityl-erythrocytes: Direct and indirect haemagglutination and haemolysis. *Clinical and Experimental Immunology*, 39:470–476.

United Nations Economic Commission for Europe (1998) *Chemical industry in 1998. Annual review. Production and trade statistics 1995–1997*. Geneva, United Nations.

USEPA (1994) *Phthalic anhydride fact sheet: Support document*. Washington, DC, United States Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics (OPPT Chemical Fact Sheets; EPA 749-F-95-016a).

Valstar DL, Schijf MA, Nijkamp FP, Storm G, Arts JH, Kuper CF, Bloksma N, Henricks PA (2006a) Alveolar macrophages have a dual role in a rat model for trimellitic anhydride–induced occupational asthma. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 211:20–29.

Valstar DL, Schijf MA, Arts JH, Kuper CF, Nijkamp FP, Storm G, Bloksma N, Henricks PA (2006b) Alveolar macrophages suppress non-specific inflammation caused by inhalation challenge with trimellitic anhydride conjugated to albumin. *Archives of Toxicology*, 80:561–571.

Van Tongeren MJ, Barker RD, Gardiner K, Harris JM, Venables KM, Taylor AJ, Harrington JM (1995) Exposure to acid anhydrides in three resin and one cushioned flooring manufacturing plants. *Annals of Occupational Hygiene*, 39:559–571.

Venables KM (1989) Low molecular weight chemicals, hypersensitivity, and direct toxicity: The acid anhydrides. *British Journal of Industrial Medicine*, 46:222–232.

Venables KM, Newman Taylor AJ (1990) Exposure–response relationships in asthma caused by tetrachlorophthalic anhydride. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 85:55–58.

Venables KM, Topping MD, Howe W, Luczynska CM, Hawkins R, Taylor AJ (1985) Interaction of smoking and atopy in producing specific IgE antibody against a hapten protein conjugate. *British Medical Journal (Clinical Research Edition)*, 290:201–204.

Venables KM, Topping MD, Nunn AJ, Howe W, Newman Taylor AJ (1987) Immunologic and functional consequences of chemical (tetrachlorophthalic anhydride)–induced asthma after four years of avoidance of exposure. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 80:212–218.

Vernot EH, MacEwen JD, Haun CC, Kinkead ER (1977) Acute toxicity and skin corrosion data for some organic and inorganic compounds and aqueous solutions. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 42:417–423.

Welinder H, Gustavsson C (1992) Methyltetrahydrophthalic anhydride in air—sampling and analysis. *Annals of Occupational Hygiene*, 36:189–197.

Welinder H, Nielsen J (1991) Immunologic tests of specific antibodies to organic acid anhydrides. *Allergy*, 46:601–609.

Welinder H, Nielsen J, Gustavsson C, Bensryd I, Skerfving S (1990) Specific antibodies to methyltetrahydrophthalic anhydride in exposed workers. *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 20:639–645.

Welinder HE, Jönsson BA, Nielsen JE, Ottosson HE, Gustavsson CA (1994) Exposure–response relationships in the formation of specific antibodies to hexahydrophthalic anhydride in exposed workers. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 20:459–465.

Welinder H, Nielsen J, Rylander L, Ståhlbom B (2001) A prospective study of the relationship between exposure and specific antibodies in workers exposed to organic acid anhydrides. *Allergy*, 56:506–511.

Wernfors M, Nielsen J, Schutz A, Skerfving S (1986) Phthalic anhydride–induced occupational asthma. *International Archives of Allergy and Applied Immunology*, 79:77–82.

Winter C, Tullius E (1950) The irritating effects of maleic acid and of maleic anhydride upon the eyes of rabbits. *American Journal of Ophthalmology*, 33:387–388.

Yan ZQ, Hansson GK, Skoogh BE, Lötvall JO (1995) Induction of nitric oxide synthase in a model of allergic occupational asthma. *Allergy*, 50:760–764.

Yokota K, Johyama Y, Yamaguchi K, Fujiki Y, Takeshita T, Morimoto K (1996) Study on allergic rhinitis in workers exposed to methyltetrahydrophthalic anhydride. *Environmental Health and Preventive Medicine*, 1:133–135.

Yokota K, Johyama Y, Yamaguchi K, Fujiki Y, Takeshita T, Morimoto K (1997) Specific antibodies against methyltetrahydrophthalic anhydride and risk factors for sensitization in occupationally exposed subjects. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 23:214–220.

Yokota K, Johyama Y, Yamaguchi K, Takeshita T, Morimoto K (1999) Exposure–response relationships in rhinitis and conjunctivitis caused by methyltetrahydrophthalic anhydride. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 72:14–18.

Zeiger E, Haworth S, Mortelmans K, Speck W (1985) Mutagenicity testing of di(2-ethylhexyl)-phthalate and related chemicals in *Salmonella*. *Environmental Mutagenesis*, 7:213–232.

Zeiss CR, Patterson R, Pruzansky JJ, Miller MM, Rosenberg M, Levitz D (1977) Trimellitic anhydride–induced airway syndromes: Clinical and immunologic studies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 60:96–103.

Zeiss CR, Wolkonsky P, Pruzansky JJ, Patterson R (1982) Clinical and immunologic evaluation of trimellitic anhydride workers in multiple industrial settings. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 70:15–18.

Zeiss CR, Levitz D, Leach CL, Hatoum NS, Ratajczak HV, Chandler MJ, Roger JC, Garvin PJ (1987) A model of immunologic lung injury induced by trimellitic anhydride inhalation: Antibody response. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 79:59–63.

Zeiss CR, Leach CL, Smith LJ, Levitz D, Hatoum NS, Garvin PJ, Patterson R (1988) A serial immunologic and histopathologic study of lung injury induced by trimellitic anhydride. *American Review of Respiratory Disease*, 137:191–196.

Zeiss CR, Leach CL, Levitz D, Hatoum NS, Garvin PJ, Patterson R (1989) Lung injury induced by short-term

intermittent trimellitic anhydride (TMA) inhalation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 84:219–223.

Zeiss CR, Mitchell JH, Van Peenen PF, Harris J, Levitz D (1990) A twelve-year clinical and immunologic evaluation of workers involved in the manufacture of trimellitic anhydride (TMA). *Allergy Proceedings*, 11:71–77.

Zeiss CR, Mitchell JH, Van Peenen PF, Kavich D, Collins MJ, Grammer L, Shaughnessy M, Levitz D, Henderson J, Patterson R (1992) A clinical and immunologic study of employees in a facility manufacturing trimellitic anhydride. *Allergy Proceedings*, 13:193–198.

Zeiss CR, Patterson R, Venables KM (1999) Acid anhydrides. In: Bernstein IL, Chang-Yeung M, Malo J-L, Bernstein DI, eds. *Asthma in the workplace*, 2nd ed. New York, NY, Marcel Dekker, Inc., pp. 479–500.

Zhang X (1997) *Relationship between chemical structure and airway sensitizing potential for organic acid anhydrides: An animal model.* Lund, Lund University (Ph.D. thesis).

Zhang XD, Lötvall J, Skerfving S, Welinder H (1997) Antibody specificity to the chemical structures of organic acid anhydrides studied by in-vitro and in-vivo methods. *Toxicology*, 118:223–232.

Zhang XD, Lötvall J, Arakawa H, Welinder H, Skerfving S (1998a) Relationship between IgG1 levels and airway responses in guinea pigs actively and passively sensitized to hexahydrophthalic anhydride. *Allergy*, 53:20–27.

Zhang XD, Welinder H, Jönsson BA, Skerfving S (1998b) Antibody responses of rats after immunization with organic acid anhydrides as a model of predictive testing. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 24:220–227.

Zhang XD, Andrew ME, Hubbs AF, Siegel PD (2006) Airway responses in Brown Norway rats following inhalation sensitization and challenge with trimellitic anhydride. *Toxicological Sciences*, 94:322–329.

Zhao H, Zhang XD, Welinder H, Jonson B (1997) Anaphylactic bronchoconstriction in immunized guinea pigs provoked by inhalation and intravenous administration of hexahydrophthalic anhydride and methyltetrahydrophthalic anhydride. *Allergy*, 52:18–26.

APPENDIX 1—ACRONYMS AND ABBREVIATIONS

CAS	Chemical Abstracts Service
CI	confidence interval
CICAD	Concise International Chemical Assessment Document
ECD	electron capture detection
FID	flame ionization detection
GC	gas chromatography
GD	gestation day
HPLC	high-performance liquid chromatography
IARC	International Agency for Research on Cancer
Ig	immunoglobulin
IOMC	Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals
IPCS	International Programme on Chemical Safety
LC_{50}	median lethal concentration
LD_{50}	median lethal dose
LOD	limit of detection
MITI	Ministry of International Trade and Industry (Japan)
MS	mass spectrometry
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health (USA)
NOEL	no-observed-effect level
OSHA	Occupational Safety and Health Administration (USA)
PVC	polyvinyl chloride
S9	rat liver 9000 × *g* supernatant
SIDS	Screening Information Data Set
USA	United States of America
USEPA	United States Environmental Protection Agency
UV	ultraviolet
w/v	weight by volume

APPENDIX 2—SOURCE DOCUMENT

Keskinen H (2004) *The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals and the Dutch Expert Committee on Occupational Standards. 136. Cyclic acid anhydrides*. Stockholm, National Institute for Working Life, pp. 1–74 (Arbete och Hälsa NR 2004:15; http://www.inchem.org/documents/kemi/kemi/ah2004_15.pdf).

The CICAD on cyclic acid anhydrides: human health aspects was produced primarily from this report, produced under an agreement signed by the Dutch Expert Committee on Occupational Standards (DECOS) of the Health Council of the Netherlands and the Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals (NEG). The purpose of the agreement is to write joint scientific criteria documents that could be used by the national regulatory authorities in both the Netherlands and the Nordic countries.

The document on health effects of cyclic acid anhydrides was written by Dr Helena Keskinen at the Finnish Institute of Occupational Health, Helsinki, Finland, and was reviewed by DECOS as well as by NEG. Editorial work and technical editing were performed by Anna-Karin Alexandrie and Jill Järnberg, NEG's scientific secretaries at the National Institute for Working Life in Sweden.

The Nordic Council was acknowledged by G.J. Mulder and G. Johanson, Chairmen of DECOS and NEG, respectively, for its financial support of the project.

APPENDIX 3—CICAD PEER REVIEW

The draft CICAD on cyclic acid anhydrides: human health aspects 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. An open invitation to participate in the peer review process was also published on the IPCS web site. Comments were received from:

R. Benson, United States Environmental Protection Agency, Denver, CO, USA

S. Bull, Chemical Hazards and Poisons Division, Health Protection Agency, London, United Kingdom

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

J. Filipovska, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme, Sydney, New South Wales, Australia

R. Hertel, Federal Institute for Risk Assessment (BfR), Berlin, Germany

P. Howe, Centre for Ecology and Hydrology, Monks Wood, United Kingdom

J. Kielhorn, Fraunhofer Institute for Toxicology and Experimental Medicine, Hanover, Germany

F. Muchira, International Labour Organization, Geneva, Switzerland

J. Stauber, CSIRO Centre for Environmental Contaminants Research, Sydney, New South Wales, Australia

F. Sullivan, United Kingdom

K. Ziegler-Skylakakis, Secretariat of the Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area (MAK Commission), Munich, Germany

APPENDIX 4—CICAD FINAL REVIEW BOARD

Helsinki, Finland
26–29 March 2007

Members

Dr A. Aitio, Finnish Institute of Occupational Health, Helsinki, Finland

Professor H. Bouwman, School of Environmental Sciences and Development, North-West University, Potchefstroom, South Africa

Dr C. De Rosa, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA, USA

Dr S. Devotta, National Environmental Engineering Research Institute, Nagpur, India

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

Dr L. Fructengarten, Centro de Controle de Intoxicacoes de Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil

Dr H. Gibb, Sciences International, Inc., Alexandria, VA, USA

Dr R. Hertel, Federal Institute for Risk Assessment (BfR), Berlin, Germany

Mr P. Howe, Centre for Ecology and Hydrology, Monks Wood, United Kingdom

Dr S. Keith, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA, USA

Dr J. Kielhorn, Fraunhofer Institute for Toxicology and Experimental Medicine, Hanover, Germany

Ms M.E. Meek, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Dr T. Santonen, Finnish Institute of Occupational Health, Helsinki, Finland

Dr B. Sonawane, National Center for Environmental Assessment, Office of Research and Development, Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

Dr J. Stauber, CSIRO Centre for Environmental Contaminants Research, Sydney, Australia

Dr M. Sweeney, Division of Surveillance, Hazard Evaluations & Field Studies, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA

Dr P. Watts, BIBRA Information Services Ltd, Sutton, United Kingdom

Ms D. Willcocks, Australian Department of Health and Ageing, Sydney, Australia

Dr K. Ziegler-Skylakakis, Secretariat of the Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area (MAK Commission), Munich, Germany

Secretariat

Dr J. Bartram, Assessing and Managing Environmental Risks to Health, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Mrs S. Marples, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Ms L. Onyon, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Mr M. Shibatsuji, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

PHTHALIC ANHYDRIDE

ICSC: 0315
June 2003

CAS #	85-44-9	1,2-Benzenedicarboxylic acid anhydride
RTECS #	TI3150000	Phthalic acid anhydride
EC Annex 1 Index #	607-009-00-4	1,3-Isobenzofurandione
EC/EINECS #	201-607-5	$C_8H_4O_3$ / $C_6H_4(CO)_2O$
		Molecular mass: 148.1

TYPES OF HAZARD / EXPOSURE	ACUTE HAZARDS / SYMPTOMS	PREVENTION	FIRST AID / FIRE FIGHTING
FIRE	Combustible.	NO open flames.	Water spray, foam, dry powder, carbon dioxide.
EXPLOSION	Finely dispersed particles form explosive mixtures in air.	Prevent deposition of dust; closed system, dust explosion-proof electrical equipment and lighting.	
EXPOSURE		PREVENT DISPERSION OF DUST! AVOID ALL CONTACT!	
Inhalation	Cough. Sore throat. Wheezing.	Local exhaust or breathing protection.	Fresh air, rest. Half-upright position. Refer for medical attention.
Skin	Redness. Pain.	Protective gloves. Protective clothing.	Remove contaminated clothes. Rinse and then wash skin with water and soap. Refer for medical attention.
Eyes	Redness. Pain.	Safety goggles or eye protection in combination with breathing protection.	First rinse with plenty of water for several minutes (remove contact lenses if easily possible), then take to a doctor.
Ingestion	Abdominal pain.	Do not eat, drink, or smoke during work.	Rinse mouth. Do NOT induce vomiting. Give one or two glasses of water to drink. Refer for medical attention.

SPILLAGE DISPOSAL	PACKAGING & LABELLING
Sweep spilled substance into covered containers; if appropriate, moisten first to prevent dusting. Carefully collect remainder, then remove to safe place. Personal protection: chemical protection suit including self-contained breathing apparatus.	Do not transport with food and feedstuffs. EU Classification Symbol: Xn R: 22-37/38-41-42/43 S: (2-)23-24/25-26-37/39-46
EMERGENCY RESPONSE	**STORAGE**
NFPA Code: H 3; F 1; R 0	Separated from combustible and reducing substances, strong oxidants strong bases, strong acids, food and feedstuffs. See Chemical Dangers. Ventilation along the floor. Dry. Well closed.

IPCS International Programme on Chemical Safety

Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety and the Commission of the European Communities © IPCS, CEC 2005

SEE IMPORTANT INFORMATION ON BACK

PHTHALIC ANHYDRIDE — ICSC: 0315

IMPORTANT DATA

PHYSICAL STATE; APPEARANCE
WHITE LUSTROUS CRYSTALS , WITH CHARACTERISTIC ODOUR.

PHYSICAL DANGERS
Dust explosion possible if in powder or granular form, mixed with air.

CHEMICAL DANGERS
The substance decomposes on contact with hot water producing phthalic acid. Reacts with strong oxidants, strong acids, strong bases and reducing agents. Reacts violently on heating with copper oxide or sodium nitrite, causing explosion hazard. Attacks many metals in the presence of water.

OCCUPATIONAL EXPOSURE LIMITS
TLV: 1 ppm (as TWA) ; SEN; A4 (not classifiable as a human carcinogen); (ACGIH 2008).
MAK: IIb (not established but data is available); sensitization of respiratory tract (Sa); (DFG 2008).

ROUTES OF EXPOSURE
The substance can be absorbed into the body by inhalation of its aerosol and by ingestion.

INHALATION RISK
A harmful concentration of airborne particles can be reached quickly when dispersed, especially if powdered.

EFFECTS OF SHORT-TERM EXPOSURE
The substance is severely irritating to the eyes, the skin and the respiratory tract.

EFFECTS OF LONG-TERM OR REPEATED EXPOSURE
Repeated or prolonged contact may cause skin sensitization. Repeated or prolonged inhalation exposure may cause asthma (see Notes).

PHYSICAL PROPERTIES

Boiling point:	284°C(sublimes)
Melting point:	131°C
Density:	1.53 g/cm³
Solubility in water:	slow reaction
Vapour pressure, Pa at 20°C:	<0.3
Relative vapour density (air = 1):	5.1
Flash point:	152°C c.c.
Auto-ignition temperature:	570°C
Explosive limits, vol% in air:	1.7-10.4
Octanol/water partition coefficient as log Pow:	1.6

ENVIRONMENTAL DATA

NOTES

The substance may be transported in molten state. The symptoms of asthma often do not become manifest until a few hours have passed and they are aggravated by physical effort. Rest and medical observation are therefore essential. Anyone who has shown symptoms of asthma due to this substance should avoid all further contact with this substance. For materials containing more than 0.05% of maleic anhydride the UN number is 2214, hazard class 8, packaging group III and the Transport Emergency Card is TEC (R)-80S2214. Do NOT take working clothes home.Card has been partially updated in November 2008: see Occupational Exposure Limits, Ingestion First Aid.

ADDITIONAL INFORMATION

LEGAL NOTICE Neither the CEC nor the IPCS nor any person acting on behalf of the CEC or the IPCS is responsible for the use which might be made of this information

© IPCS, CEC 2005