

二酸化塩素の自主運営基準設定のための評価について

—ガス製品—

2014年3月

日本二酸化塩素工業会

目次

| | |
|---|----|
| I. 要約 | 1 |
| II. 評価対象物質の概要 | 2 |
| 1. 化学名、分子式、分子量等 | 3 |
| 2. 物理化学的性状 | 3 |
| 3. 測定方法（二酸化塩素） | 4 |
| 4. 安全性に関する検討 | 4 |
| 1) 体内動態及び代謝 | 4 |
| 2) 毒性 | 4 |
| (1) 急性毒性 | 4 |
| i) 吸入暴露試験 | 4 |
| ii) 経皮暴露試験 | 4 |
| (2) 眼刺激性 | 4 |
| (3) 短期毒性 | 5 |
| (4) 中期・長期毒性 | 7 |
| (5) 生殖発生毒性 | 7 |
| (6) 発がん性 | 7 |
| (7) 遺伝毒性 | 7 |
| (8) ヒトへの影響 | 7 |
| 5. 国際機関等における評価 | 8 |
| 1) 米国労働安全衛生局（U.S.OSHA）、米国産業衛生専門家会議（ACGIH） | 8 |
| 2) 全米 AEGLE 開発諮問委員会（AEGLE Committee） | 8 |
| 3) 米国環境保護庁（U.S. EPA） | 8 |
| 4) 米国有害物質疾病登録局（U.S. ATSDR） | 9 |
| 6. 二酸化塩素ガス室内濃度指針値の設定 | 9 |
| 1) 二酸化塩素工業会自主基準の設定 | 9 |
| 2) 設定の根拠とした試験等の概要 | 9 |
| (1) 動物の毒性試験成績に基づいた指針値の設定 | 9 |
| (2) 労働安全衛生基準値を参考に導きだされた数値 | 10 |
| (3) ホルムアルデヒドの健康影響評価を参考に導きだされた数値 | 11 |
| 7. 処理技術 | 12 |
| 8. 参考文献 | 12 |

I. 要約

二酸化塩素 (ClO_2) は強力な酸化剤で、インフルエンザを含むウイルス、細菌、かび等に有用とされ、そのガスを使用したエンドユース製品は、空間除菌製品としてウイルス、細菌あるいはかび対策及び防臭対策等に使用されており、その安全使用のためには何らかの基準が必要である。

二酸化塩素ガスの安全性についての知見は少ない。Dalhamn は、ラットに約 10 ppm^{注1)} の二酸化塩素ガスを 1 日 4 時間、14 日の間に 9 日間暴露し、投与期間中に全例死亡したと報告している。一方、約 0.1 ppm、1 日 5 時間、約 10 週間の暴露では死亡例はなく、毒性の臨床徴候も見られなかったとしている。Paulet & Desbrousses は、ラット又はウサギに 5 又は 10 ppm の二酸化塩素ガスを 1 日 2 時間、30 日間暴露し、白血球増加及び肺炎変 (気管支・肺炎) を、2.5 ppm、1 日 4~7 時間、30 又は 45 日間暴露では出血性肺炎が認められたが、ラットに 1 ppm、1 日 5 時間、週 5 日、10 週間暴露では肺の静脈うっ血及び軽微な細気管支周囲の浮腫を認めた以外に、上皮或いは実質に傷害は認められなかったとしている。最近の研究では、赤松らはラットに 0.05、0.1 ppm の二酸化塩素ガスを 1 日 24 時間、週 7 日、6 ヶ月間暴露した結果、異常所見は認められなかったとしている。また、緒方らは、ラットを用いた Paulet & Desbrousses の追試験 (1 ppm × 5h/日 × 5d/週 × 10 週間) を行い、毒性徴候は認められなかったと報告している。緒方らはその原因は不明としているが、要因の一つに Paulet & Desbrousses の試験においては、二酸化塩素ガス濃度の変動が大きかったのではないかと推測し、1 ppm の最小毒性量 (LOAEL) は、無毒性量 (NOAEL) に近似するものとしている。

米国労働安全衛生局 (U.S. OSHA) は、労働安全衛生の観点から二酸化塩素の吸入暴露について、許容暴露濃度を 8 時間加重平均値 (PEL-TWA) で 0.1 ppm の基準を設定している。世界保健機関 (WHO) も、入手可能な職業暴露データの測定値 (英国) 及び Estimation and Assessment of Substance Exposure (EASE) のモデルを用いて推定した暴露濃度から考えられる最大暴露濃度 (8 時間加重平均値) として 0.1 ppm が得られるとし、この値は極めて限られたデータから導かれてはいるが、NOAEL と比較すると職場で二酸化塩素に暴露されている作業員の気道や眼の刺激を懸念する必要のない数値であるとしている。米国環境保護庁 (U.S. EPA) は、24 時間暴露の観点から Paulet & Desbrousses の一連の成績、特に 1 ppm 暴露時の病理所見で実質の変化を伴わない肺の静脈うっ血及び軽微な細気管支周囲の浮腫が見られたことを重視して LOAEL を 1 ppm とし、これに不確実係数 (UF) 3,000 倍 (個体差 10 倍 × 種差 3 倍 × 亜急性試験結果からの外挿 10 倍 × LOAEL 等を用いた外挿 10 倍) を適用し、参照濃度 (RfC) を 0.00007 ppm とし、米国有害物質疾病登録局 (U.S. ATSDR) は、UF を 300 倍 (個体差 10 倍 ×

注 1) ここで述べる“ppm”とは、すべて気体の体積比、つまり、volume/volume (v/v) とする。即ち、空気との混合気体の体積の中で二酸化塩素ガスの体積の占める割合とする。

種差 3 倍 × LOAEL 等を用いた外挿 10 倍) とし、最小リスク水準 (MRL) を 0.001 ppm と設定している。しかし、根拠となった Paulet & Desbrousses の成績は、その後行われた緒方らの追試験で否定されている。

今般、当工業会は二酸化塩素ガスの安全性に十分配慮し、以下の室内濃度指針値^{注2)} を二酸化塩素工業会自主基準として設定した。

なお、この指針値は 2015 年 10 月までに実施することとし、また、新しい知見が得られた際にはその結果に基づき変更されるものとする。

1. 室内濃度指針値 (二酸化塩素工業会自主基準) を 0.01 ppm^{注3)} とする。
2. 設定根拠

当工業会は、再確認された緒方らの成績を NOAEL として採用し、更に、二酸化塩素ガス吸入時の

健康への影響は局所傷害に限定され、その程度は濃度依存性であると思われることから、緒方らによるラット 1 ppm×5 h/日×5 d/週×10 週間投与した際の暴露量である 1 ppm (2.8 mg/m³) を室内濃度指針値算定に採用した。室内濃度指針値 (二酸化塩素工業会自主基準) は、この NOAEL を 90 倍の UF (個体差 10 倍×種差 3 倍×亜急性試験結果からの外挿 3 倍) で除することで導いた。

なおこの数値は、労働安全衛生基準値を参考に導きだされた数値及びホルムアルデヒドの健康影響評価を参考に導きだされた数値からも支持される。

II. 評価対象物質の概要

二酸化塩素 (ClO₂) は強力な酸化剤で、インフルエンザを含むウイルス、細菌、かび等に有用とされている。

緒方ら¹⁾は、ラットにインフルエンザウイルスと低濃度二酸化塩素ガスを暴露し効果を検討しているが、二酸化塩素ガスの同時暴露でインフルエンザ感染が抑えられることを、三村ら²⁾は、前向きコーホート研究で、低濃度二酸化塩素ガス存在下でインフルエンザ感染が抑えられる可能性を示唆している。また、森野ら³⁾は、二酸化塩素ガスの暴露で真菌の菌糸成長が抑制されることを報告している。その作用機序に

注 2) 室内濃度指針値の意味

現時点で入手可能な毒性に係る科学的知見から、ヒトがその濃度の空気を一生涯にわたって摂取しても、健康への有害な影響は受けないであろうと判断される値を算出したもの。

注 3) 二酸化塩素ガスの室内濃度指針値 (日本二酸化塩素工業会自主基準) の意味

二酸化塩素ガスの発生が定常状態に達した際のガス濃度を示すもので、発生 (開封) 直後の二酸化塩素ガス濃度を規定するものではない。

ゲルタイプ及びソリッドタイプにおける発生直後の二酸化塩素ガス濃度水準等については別途規定するものとする。

ついて緒方⁴⁾は、モデル蛋白を用いた試験で、その作用は主として蛋白の変性作用によるものであり、構成アミノ酸のトリプトファン残基とチロシン残基を共有結合的酸化修飾することで作用を発揮するとしている。緒方⁵⁾はまた、A 型インフルエンザウイルス (H1N1) を用いた試験で、ウイルスの表面蛋白であるヘマグルチニンに含まれるアミノ酸配列 153 番目のトリプトファン残基を酸化修飾することでウイルスの立体構造を変化させ、宿主細胞とのレセプター結合を阻害し、ウイルス感染を阻止するとしている。

日本で使われているエンドユース製品には、空間除菌を目的とした製品としてゲルタイプとソリッド (粉末、顆粒、タブレット等) タイプのものがある。

ゲルタイプは、オフィス、教室、居室 (寝室・リビング等)、浴室、トイレ、洗面所、キッチンまわりあるいはペット周辺などに据え置き型又は吊り下げ型で、ウイルス除去、空間除菌、防かび、消臭を目的として使用する。

ソリッドタイプは、二酸化塩素発生ソリッドが空気中の水分及び/あるいは二酸化炭素と反応して二酸化塩素を自然発生させるもので、居室 (寝室・リビング等)、台所、玄関、洗面所、クローゼット、ロッカー等に置いて、ウイルス除去、空間除菌、消臭のために使用する。

また、二酸化塩素を機械的に発生させ、空調設備を利用して空港・ホテル・病院をはじめとした大規模施設等で空間中に浮遊するウイルス除去、空間除菌、防かび、消臭を目的とした低濃度二酸化塩素ガス発生装置も使われている。

1. 化学名、分子式、分子量等

| | |
|---------|------------------|
| 和名 | 二酸化塩素 |
| 英名 | chlorine dioxide |
| CAS No. | 10049-04-4 |
| 分子式 | ClO ₂ |
| 分子量 | 67.5 |

2. 物理化学的性状

| | |
|---------------|----------------------|
| 物理的性状 | 刺激臭のある、常温において赤～黄色の気体 |
| 融点 | -59 °C |
| 沸点 | 11 °C |
| 比重 | 1.6 (水=1、液体:5 °C) |
| 水溶解度 | 0.8 g/100 mL (20 °C) |
| 蒸気圧 | 101 kPa (20 °C) |
| 相対蒸気密度 (空気=1) | 2.3 |
| 爆発限界 | 10 vol% (空気) |

3. 測定方法 (二酸化塩素)

試験方法については別紙参照。

4. 安全性に関する検討

1) 体内動態及び代謝

二酸化塩素ガス暴露時の吸入・経皮吸収に関するデータは見当たらないが、これらの経路を介して二酸化塩素そのものが全身へ大規模に吸収され、分布することは考えにくい。

WHO⁶⁾ は、「二酸化塩素の毒性動態データは限られているが、未変化の二酸化塩素が経皮又は吸入経路により全身に有意に吸収・分布されるとは考えにくい」と記している。この見解は、緒方の論文⁴⁾の結果からも強く支持される。この論文によれば、「二酸化塩素は蛋白と極めて速やかに反応するため、仮に体内に入ろうとしても、その初期に体表面の蛋白と反応し、血中さらには全身にまで到達するとは考えにくい」としている。また、U.S. ATSDR⁷⁾ も、「二酸化塩素は高い反応性を有することから、二酸化塩素が直接全身毒性を惹起するのに十分な量が吸収されることは考えがたい。消化器、筋骨格系、内分泌、皮膚、代謝への影響を記載した報告は見当たらない」とし、U.S. EPA⁸⁾ も、「二酸化塩素ガスの呼吸器経路への吸収を見た成績は見当たらない」としている。

2) 毒性

(1) 急性毒性

i) 吸入暴露試験

モルモット (1匹) に 150 ppm の二酸化塩素ガスを 44 分間暴露したところ死亡した。同じ濃度の 5 又は 15 分間暴露では死亡しなかった⁹⁾。

ii) 経皮暴露試験

二酸化塩素ガス暴露時の経皮毒性に関する成績を確認することは出来なかった。参考に、二酸化塩素溶存液の経皮投与試験成績^{10,11)}を以下に示す。

ラットに2,000 mg/kg 体重の二酸化塩素溶存液を24時間背部皮膚貼付したところ死亡及び一般状態に変化は認められず、致死量は2,000 mg/kg 体重（亜塩素酸イオンとして20 mg/kg 体重）以上と推定された。

(2) 眼刺激性

二酸化塩素ガスの眼刺激性試験に関する成績を確認することは出来なかった。参考に、二酸化塩素溶存液の結膜のう内投与試験成績¹²⁾を以下に示す。

ウサギに二酸化塩素溶存液0.1mL（亜塩素酸イオンとして1.858 ppm）を結膜のう内投与したところ、投与24時間後から結膜の軽度な発赤及び浮腫が見られたが、発赤は投与後72時間から5日、浮腫は72時間の観察で消失した。角膜及び虹彩に変化は認められなかった。

(3) 短期毒性

Dalhamn (1957年)¹³⁾は、ラットを用いた4つの試験を報告している。

①3匹のラットに非常に高濃度の二酸化塩素ガスを1回3分、1週間間隔で3回、段階的に噴霧量を減らす方法で暴露〔約3,400 ppm（1日目）→1,100 ppm（8日目）→800 ppm（16日目）〕した。その結果、顕著な呼吸抑制が見られ、また、対照ラットで体重増加が見られたのに対し、暴露ラットでは体重が減少した。組織検査で新しい気管支肺炎病巣と腎皮質髄質移行部のうっ血が3匹中2匹に認められた。

②4匹のラットに約260 ppmの二酸化塩素ガスを2時間暴露した。その結果、流涙及び鼻出血が特に著明で、内1匹は暴露約1時間後に死亡した。生存した3匹は、2時間の暴露直後に剖検し、全4匹の腎臓、肝臓、脾臓及び肺の顕微鏡検査が行われ、肺水腫と循環うっ血が観察された。

③5匹のラットに約10 ppmの二酸化塩素ガスを1日4時間、14日の間に9日間暴露した。その結果、暴露を受けたラットでは鼻漏と呼吸困難による苦悶状態が見られ、体重が減少した。暴露10日後に1匹、12日後に2匹、13日後に残りの2匹が死亡した。

④5匹のラットに約0.1 ppmの二酸化塩素ガスを1日5時間、約10週間暴露した。暴露期間中に目立った変化は見られず、体重減少もなく、腎臓、肝臓及び肺の組織検査も正常であった。

Paulet & Desbrousses (1970年)¹⁴⁾は、ラット及びウサギを用いた4つの試験を報告している。

①ラット雌雄各5匹に10 ppmの二酸化塩素ガスを1日2時間、30日間暴露した。その結果、鼻汁、眼の充血、肺胞上皮の剥離を伴う限局性気管支肺炎が認められた。また、赤血球及び白血球数の増加が見られ、体重増加は軽度抑制された。

②ラット雌雄各5匹及びウサギ4羽に5 ppmの二酸化塩素ガスを1日2時間、30日間暴露した。その結果、同様な気道への影響が認められたが、その程度は軽度であった。赤血球及び白血球数に大きな変化は見られず、また、体重増加の抑制も見られなかった。

③ラット雌雄各10匹に2.5 ppmの二酸化塩素ガスを1日7時間、30日間暴露した。その結果、肺胞内へのリンパ球浸潤、肺胞うっ血、肺胞出血、上皮の糜爛及び気管での炎症性浸潤が認められた。赤血球及び白血球数は殆ど変化せず、体重増加は軽度抑制された。この群のラットは暴露終了15日後に剖検されたが、肺傷害からの回復は顕著であった。

④ウサギ8羽に2.5 ppmの二酸化塩素ガスを1日4時間、45日間暴露した。その結果、肺胞うっ血、肺胞出血が認められた。赤血球及び白血球数は殆ど変化せず、体重増加に悪影響は見られなかった。この群のウサギも暴露終了15日後に剖検されたが、肺傷害からの回復は顕著であった。

なお、肝臓はラット及びウサギに対する 2.5、5.0、10 ppm の二酸化塩素ガス暴露で影響を受けなかった。

Paulet & Desbrousses (1972 年)¹⁵⁾ は、その後の追加試験で 8 匹のラットに 1 ppm の二酸化塩素ガスを 1 日 5 時間、1 週 5 日、10 週間暴露した。その結果、暴露群ラットの肺で静脈うっ血及び軽微な細気管支周囲の浮腫が認められたが、上皮あるいは実質組織に変化は見られなかった。また、赤血球及び白血球数及び体重増加に変化は見られなかった。

EPA はこの結果を基に最小毒性量 (LOAEL) を 1 ppm としている。しかし、この論文の重要な点は、二酸化塩素ガスの発生方法、その濃度コントロール方法及びその測定方法が全く記述されていないことである。

Paulet & Desbrousses (1974 年)¹⁶⁾ は、10~15 匹のラットに 5、10、15 ppm の二酸化塩素ガスを 1 回 15 分、1 日 2 又は 4 回、1 ヶ月間暴露した。その結果、1 回 15 ppm、1 日 2 又は 4 回暴露したラットでそれぞれ 1/10、1/15 匹が死亡した。体重減少が両群で見られ、組織所見で鼻と眼の炎症と分泌物増加、気管支炎、1 日 4 回暴露群でより著明な細気管支の浸潤を伴う肺胞のカタル性傷害が認められた。肺胞傷害は、暴露終了 15 日後の所見で対照と同様な所見を示したことから可逆性であった。また、肝臓での変化は見られなかった。10 ppm 暴露では肺胞刺激及び体重増加の抑制が見られたが、5 ppm 暴露では臨床兆候、体重増加、肺の病理組織パラメーターあるいは血液学的パラメーターに悪影響は見られなかった。

緒方ら (2013 年)¹⁷⁾ は、試験に先立ち 1 週間順化させた 5 週齢のラット雌雄各 8 匹に 1 ppm の二酸化塩素ガスを 1 日 5 時間、1 週 5 日、10 週間暴露する Paulet & Desbrousses (1972 年)¹⁵⁾ の追試験を行った。暴露開始 1 時間後に室内中央部で計測された二酸化塩素ガス濃度は、全期間を通じ 1.02 ± 0.07 ppm であった。その結果、体重推移及び一般状態に差は見られず、肉眼的にも健康状態は良好であった。剖検時の肉眼所見も正常で、摘出した肺、肝臓、左右腎臓重量も対照群と差を認めなかった。また、血液、血液生化学検査値に代謝及び骨髄機能への影響は見られなかった。気管支肺胞洗浄液塗抹標本の顕微鏡所見にも気道への二酸化塩素ガスの影響は見られなかった。

緒方らは結果が異なる要因の一つに、Paulet & Desbrousses の試験においては、二酸化塩素ガス濃度の変動が大きかったのではないかと推測し〔低濃度の二酸化塩素ガス濃度を精密にコントロールするにはかなりの技術が必要であり、その技術 (試験条件) と測定方法の詳細が全く欠如している〕、1 ppm の最小毒性量 (LOAEL) は、無毒性量 (NOAEL) に書き換えられるべきだとしている。

(4) 中期・長期毒性

赤松ら (2012 年)¹⁸⁾ は、約 5 週齢のラット雌雄各 16 匹に 0、0.05、0.1 ppm の二酸化塩素ガスを 1 日 24 時間、1 週 7 日、6 ヶ月間暴露した。試験期間を通じ室内の二酸化塩素ガス濃度は、低濃度群 0.054 ± 0.007 (0.047~0.060) ppm、高濃度群 0.103 ± 0.011 (0.075~0.120) ppm であった。その結果、全試験期間を通じ二酸化塩素ガスに起因する毒性兆候は見られず、体重増加、食物及び水の摂取、臓器重量、血液及び血液生化学検査値、剖検所見及び病理組織検査において、標的器官である呼吸器を含め二酸化塩素ガスに起因する毒性は認められなかった

(5) 生殖発生毒性

二酸化塩素ガスの生殖発生毒性に関する成績を確認することは出来なかった。参考に、二酸化

塩素溶存液に関し、概略以下の報告^{10,11)}がある。

ラット及びウサギの胎仔器官形成期試験で、胎仔に催奇形性を示唆する変化は認められなかった。また、妊娠母動物に及ぼす影響も認められなかった。

(6) 発がん性

二酸化塩素ガスの発がん性に関する成績を確認することは出来なかった。参考に、亜塩素酸ナトリウムに関し、概略以下の報告¹¹⁾がある。

亜塩素酸ナトリウムをマウスあるいはラットに長期飲水投与した結果、有意な腫瘍の増加は認められなかった。

(7) 遺伝毒性

二酸化塩素ガスの遺伝毒性に関する成績を確認することは出来なかった。参考に、二酸化塩素溶存液に関し、概略以下の報告^{10,11)}がある。

復帰突然変異試験で、細菌に対する遺伝子突然変異誘発性は陰性と判定された。また、染色体異常試験で、CHL/IU 細胞に対する染色体異常誘発性は陽性と判定された。小核試験は陰性で、染色体異常誘発あるいは紡錘体形成阻害作用はないものと結論された。

(8) ヒトへの影響

U.S. ATSDR⁷⁾ は、二酸化塩素ガスに暴露されたヒトの死亡に関する情報は、漂白タンク労働者が不明確な時間暴露された後死亡した (Elkins 1959) 1 名に限られており、その際のタンク内濃度は 19 ppm であったと記している。

U.S. ATSDR⁷⁾ はまた、限られたヒトのデータから二酸化塩素ガスの主たる傷害は気道刺激であり、眼刺激については、亜硫酸パルプ製造施設の労働者が機器の不具合により比較的高濃度の二酸化塩素ガスが生じた時期に呼応した眼の不快感を報告 (Gloemme and Lundgren 1957) しているが、塩素ガスと亜硫酸ガスにも同時に暴露されていたと記している。

5. 国際機関等における評価

1) 米国労働安全衛生局 (U.S. OSHA)¹⁹⁾、米国産業衛生専門家会議 (ACGIH)²⁰⁾

ACGIH は、労働者が作業環境中で暴露される化学物質の許容濃度 (TLV) について 8 時間加重平均値 (TLV-TWA) で 0.1 ppm、15 分間暴露限界値 (TLV-STEL) で 0.3 ppm の基準を設定している。U.S. OSHA も、労働安全衛生の観点から二酸化塩素の吸入暴露について、許容暴露濃度を 8 時間加重平均値 (PEL-TWA) で 0.1 ppm としている。世界保健機関 (WHO) は国際化学物質簡潔評価文書⁶⁾の中で、入手可能な職業暴露データの測定値 (英国) 及び Estimation and Assessment of Substance Exposure (EASE) のモデルを用いて推定した暴露濃度から考えられる最大暴露濃度 (8 時間加重平均値) として 0.1 ppm が得られるとし、この値は極めて限られたデータから導かれてはいるが、NOAEL と比較すると職場で二酸化塩素に暴露されている作業員の気道や眼の刺激を懸念する必要のない数値であるとしている。

2) 全米 AEGL 開発諮問委員会 (AEGL Committee)²¹⁾

全米科学アカデミーの実務機関の一つである AEGL Committee による二酸化塩素の急性暴露ガイドライン値は、8 時間暴露で AEGL-1 (いわゆる不快レベル) を 0.15 ppm、AEGL-2 (いわゆる傷害

レベル) を 0.45 ppm、AEGL-3 (いわゆる致死レベル) を 0.98 ppm と設定している。

3) 米国環境保護庁 (U.S. EPA) ⁸⁾

U.S. EPA は、24 時間暴露の観点から Paulet & Desbrousses の一連の成績^{14~16)}、特に 1 ppm 暴露時の病理所見で、実質の変化を伴わない軽微な細気管支周囲の浮腫及び肺の静脈うっ血が見られたことを重視して LOAEL を 1 ppm とし、これに不確実係数 (UF) 3000 倍 (個体差 10 倍×種差 3 倍×亜急性試験からの外挿 10 倍×LOAEL 等を用いた外挿 10 倍) を加え、参照濃度 (RfC) を 0.00007 ppm としている。しかし、この基準設定の根拠となった Paulet & Desbrousses の成績¹⁵⁾ は、その後行われた緒方らの追試験¹⁷⁾ で否定されている。

4) 米国有害物質疾病登録局 (U.S. ATSDR) ⁷⁾

U.S. EPA の RfC と同様、Paulet & Desbrousses の一連の成績^{14~16)} を基に LOAEL を 1 ppm とし、これに UF300 倍 (個体差 10 倍×種差 3 倍×LOAEL 等を用いた外挿 10 倍) を適用し、最小リスク水準 (MRL) を 0.001 ppm としている。しかし U.S. EPA の基準設定の根拠となった Paulet & Desbrousses の成績¹⁵⁾ は、その後行われた緒方らの追試験¹⁷⁾ で否定されている。

6. 二酸化塩素ガス室内濃度指針値の設定

1) 二酸化塩素工業会自主基準の設定

室内濃度指針値 (二酸化塩素工業会自主基準) を 0.01 ppm とする。

2) 設定の根拠とした試験等の概要

二酸化塩素工業会の二酸化塩素ガス室内濃度指針値 (二酸化塩素工業会自主基準) は以下の観点から設定され、その数値は、労働安全衛生基準値を参考に導きだされた数値及びホルムアルデヒドの健康影響評価を参考に導きだされた数値から支持された。

(1) 動物の毒性試験成績に基づいた指針値の設定

二酸化塩素ガス吸入時にみられる傷害作用の特徴は、眼の刺激及び鼻腔・咽頭・気管・気管支・肺などの血管のうっ血及び浮腫等で、高濃度においては呼吸困難で死に至る。なお、その傷害作用は酸化修飾による局所傷害で、暴露中止で回復が見られていることから可逆的であると考えられる。WHO⁶⁾ はその傷害作用について、「非常に反応性が高く、健康への影響は局所傷害に限定される。その傷害性は用量依存的である」とし、U.S. AEGL 委員会²¹⁾ は、「二酸化塩素は非常に反応性が高く、臨床徴候は組織への直接的な化学作用によって起こると考えられる」としている。U.S. ATSDR⁷⁾ も、「二酸化塩素は高い反応性を有することから、二酸化塩素が直接全身毒性を惹起するのに十分な量が吸収されることは考えがたい。消化器、筋骨格系、内分泌、皮膚、代謝への影響を記載した報告は見当たらない」と記している。

Paulet & Desbrousses¹⁵⁾ は、ラットに二酸化塩素ガスを 1 ppm × 5 h/日 × 5 d/週 × 10 週間吸入暴露した試験で、上皮あるいは実質の傷害を伴わない軽微な細気管支周囲の浮腫及び肺の静脈うっ血が見られたことを報告し、U.S. EPA⁸⁾ は、この報告を重視して最小毒性量 (LOAEL) を 1 ppm とし、これに不確実係数 (UF) 3,000 倍 (個体差 10 倍×種差 3 倍×亜急性試験結果からの外挿 10 倍×LOAEL 等を用いた外挿 10 倍) を加えて参照濃度 (RfC) を 0.00007 ppm としている。一方、

U.S. ATSDR⁷⁾は、UF を 300 倍（個体差 10 倍×種差 3 倍×LOAEL 等を用いた外挿 10 倍）とし、最小リスク水準(MRL)を 0.001 ppm と設定している。しかし、根拠となった Paulet & Desbrousses の成績は、その後行われた緒方らの追試験¹⁷⁾ で否定された。

Paulet & Desbrousses の試験を再検討した緒方らは、1 ppm の吸入暴露でラットに異常は認められなかったと報告し、Paulet & Desbrousses の試験で得られた 1 ppm の LOAEL は、無毒性量 (NOAEL) に改められるべきであるとし、同様な結果（ラット 1 ppm の暴露でみられた呼吸器傷害）が得られなかった要因の一つとして、試験環境におけるピーク濃度の変動をあげている。つまり緒方らは、Paulet & Desbrousses の試験においては、二酸化塩素ガス濃度のコントロールが精密にされていなかったため、一時的にガス濃度が高濃度となっていたのではないかと推測している。

当工業会は、再確認された緒方らの成績を NOAEL として採用し、更に、上述の如く二酸化塩素ガス吸入時の健康への影響は局所傷害に限定され、その程度は濃度依存性であると思われることから、緒方らによるラット 1 ppm×5 h/日×5 d/週×10 週間投与した際の暴露量である 1 ppm (2.8 mg/m³) を室内濃度指針値算定に採用した。

室内濃度指針値（二酸化塩素工業会自主基準）は、この NOAEL を 90 倍の UF で除することで導いた。その内訳は、個体差については乳幼児・老人等の易感受性層に配慮し 10 倍を外挿し、種差については U.S. AEGL 委員会²¹⁾ が、「二酸化塩素は非常に反応性が高く、臨床兆候は組織への直接的な化学作用によって起こる可能性があること。このような侵襲部位での影響は、種差や個体差がそれほど大きくないと予想される」と記していること。また、WHO の欧州地域専門家委員会²²⁾ がホルムアルデヒドの評価に際し、「ラットとヒトでは呼吸経路の解剖学的、生理学的な違いは認められるが、呼吸経路の防御機構は類似している」と記していること。このような二酸化塩素の特性あるいはラットとヒトの類似性を考慮し 3 倍とした。また、亜急性毒性試験成績の長期試験への外挿は、二酸化塩素の健康への影響は局所傷害に限定され、その作用は可逆的であること。また、赤松ら¹⁸⁾が最高 0.1 ppm の二酸化塩素ガスを 6 ヶ月間ラットに暴露し、なら異常を認めなかったことを考慮し 3 倍とした。このような考えの下に算出された室内濃度指針値（二酸化塩素工業会自主基準）は 0.011 ppm である。

なお、参考として導きだされた数値は以下のとおりである。

(2) 労働安全衛生基準値を参考に導きだされた数値

ACGIH²⁰⁾は、労働者が作業環境中で暴露される化学物質の許容濃度 (TLV) について、8 時間加重平均値 (TLV-TWA) で 0.1 ppm、15 分間暴露限界値 (TLV-STEL) で 0.3 ppm の基準を設定している。U.S. OSHA¹⁹⁾ も、労働安全衛生の観点から二酸化塩素の吸入暴露について、許容暴露濃度を 8 時間加重平均値 (PEL-TWA) で 0.1 ppm としている。WHO は国際化学物質簡潔評価文書⁶⁾の中で、入手可能な職業暴露データの測定値 (英国) 及び Estimation and Assessment of Substance Exposure (EASE) のモデルを用いて推定した暴露濃度から考えられる最大暴露濃度 (8 時間加重平均値) として 0.1 ppm が得られるとし、この値は極めて限られたデータから導かれてはいるが、NOAEL と比較すると職場で二酸化塩素に暴露されている作業員の気道や眼の刺激を懸念する必要のない数値であるとしている。また、赤松ら¹⁸⁾はラットを用いた試験で、0.1 ppm の二酸化塩素ガスを 1 日 24 時間、1 週 7 日、6 ヶ月間暴露し異常を認めなかったと報告している。

当工業会は、二酸化塩素ガスのエンドユース製品が日常生活の場で使われていることを考慮し、労働安全衛生あるいは 6 ヶ月暴露試験成績で得られている 0.1 ppm に対し、更に 10 倍の安全幅を

設けることが必要と判断した。この場合の室内濃度指針値（二酸化塩素工業会自主基準）は0.01 ppmとなる。

(3) ホルムアルデヒドの健康影響評価を参考に導きだされた数値

WHOの欧州地域専門委員会²²⁾は、空气中的ホルムアルデヒドの健康影響評価を行い、鼻腔粘膜の細胞毒性の推定閾値及びヒトの疫学調査結果を基に、1桁低い値〔0.08 ppm (0.1 mg/m³)〕を基準値として設定している。わが国でも、この値がホルムアルデヒドに対する化学物質の室内濃度指針値²³⁾として使われている。

ホルムアルデヒド暴露時に見られる主な症状は、目、鼻及び咽頭の刺激であり、濃度依存性の不快感、流涙、くしゃみ、吐き気、呼吸困難で、高度の場合は死に至る。ホルムアルデヒドは急速に代謝され、ラット及びヒトで吸入後に血中濃度の上昇は見られていない²⁴⁾。また、その傷害作用は平均濃度よりもピーク濃度に関係しているようだとされている²²⁾。

二酸化塩素吸入時に見られる傷害は、目の刺激及び鼻腔・咽頭・気管・気管支・肺などの血管のうっ血及び浮腫等で、高濃度においては呼吸困難で死に至る。また、二酸化塩素についてWHO⁶⁾は、「非常に反応性が高く、健康への影響は局所傷害に限定される。その傷害性は用量依存的である」。U.S. AEGL委員会²¹⁾は、「二酸化塩素は非常に反応性が高く、臨床徴候は組織への直接的な化学作用によって起こると考えられる」としている。U.S. ATSDR⁷⁾も、「二酸化塩素は高い反応性を有することから、二酸化塩素が直接全身毒性を惹起するのに十分な量が吸収されることは考え難い。消化器、筋骨格系、内分泌、皮膚、代謝への影響を記述した報告は見当たらない」と記している。更にPaulet & Desbroussesの試験¹⁵⁾を再検討した緒方ら¹⁷⁾は、同様な結果が得られなかった(1 ppmの吸入暴露で見られた呼吸器系傷害) 要因の一つとしてピーク濃度の変動をあげ、二酸化塩素ガスのラットでのNOAELは1 ppmであるとしている。

これ等の類似性を基に、二酸化塩素でヒトに対する疫学調査結果が得られていないことを考慮して10倍を外挿し、更に安全幅として1桁低い値を設定すると、室内濃度指針値（二酸化塩素工業会自主運営基準）は0.01 ppmとなる。

(1)、(2)、(3)の数値はいずれも類似しており、二酸化塩素ガスの傷害作用を防止することのできる値である。

7. 処理技術

- ・細かい噴霧水を用いて気体を除去する。
- ・自己分解により減少するが、活性炭によっても除去される^{25), 26)}

8. 参考文献

- 1) Ogata N, Shibata T. Protective effect of low-concentration chlorine dioxide gas against influenza A virus infection. *J Gen Virol*(2008) 89: 60-67
- 2) 三村敬司、藤岡高弘、三丸敦洋 二酸化塩素放出薬のインフルエンザ様疾患に対する予防効果. 環境感染誌 (2010) 25: 277-280
- 3) 森野博文、松原あかね、福田俊昭、柴田高 極低濃度二酸化塩素ガスによる真菌 *Alternaria alternata* の菌糸成長抑制. *Yakugaku Zasshi*(2007) 127: 773-777
- 4) Ogata N. Denaturation of protein by chlorine dioxide: oxidative modification of tryptophan and

- tyrosine residues. *Biochemistry*(2007) 46: 4898-4911
- 5) Ogata N. Inactivation of influenza virus haemagglutinin by chlorine dioxide: oxidation of the conserved tryptophan 153 residue in the receptor-binding site. *J Gen Virol*(2012) 93: 2558-2563
 - 6) Concise International Chemical Assessment Document 37 Chlorine Dioxide (Gas) : WHO 2002 (国際化学物質簡潔評価文書 No.37 二酸化塩素 (ガス) 国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部)
 - 7) Toxicological Profile for Chlorine Dioxide and Chlorite : U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry September 2004
 - 8) Toxicological Review of Chlorine Dioxide and Chlorite : U.S. Environmental Protection Agency September 2000
 - 9) Haller JF, Northgraves WW. Chlorine dioxide and safety. *TAPPI* (1955) 38: 199-202
 - 10) クレベリンの安全性の概要. 畜産生物科学安全研究所から大幸薬品への報告書 : 畜産生物科学安全研究所 2002年2月
 - 11) 二酸化塩素の自主運営基準設定のための評価について一液剤一 : 日本二酸化塩素工業会 2013年1月
 - 12) クレベリンの安全性の概要. 畜産生物科学安全研究所から大幸薬品への報告書 : 畜産生物科学安全研究所 2010年2月
 - 13) Dalhamn T. Chlorine dioxide: toxicity in animal experiments and industrial risks. *A.M.A. Arch Ind Health*(1957) 15: 101-107
 - 14) Paulet G, Desbrousses S. De l'action du bioxyde de chlore (ClO₂) a faible concentration sur les animaux de laboratoire(1). *Arch Mal Prof*(1970) 31: 97-106
 - 15) Paulet G, Desbrousses S. Sur la toxicologie du ClO₂. *Arch Mal Prof*(1972) 33: 59-61
 - 16) Paulet G, Desbrousses S. Action du bioxyde de chlore (ClO₂) sur le rat en exposition discontinue (1). *Arch Mal Prof*(1974) 35: 797-803
 - 17) Ogata N, Koizumi T, Ozawa F. Ten-week whole-body inhalation toxicity study of chlorine dioxide gas in rats. *J Drug Metab Toxicol* (2013) 4:2
 - 18) Akamatsu A, Lee C, Morino H, Miura T, Ogata N, Shibata T. Six-month low level chlorine dioxide gas inhalation toxicity study with two-week recovery period in rats. *J Occup Med Toxicol*(2012) 7:2
 - 19) Occupational Health Guideline for Chlorine Dioxide : U.S. Department of Labor Occupational Safety and Health Administration September 1978
 - 20) Chlorine Dioxide : ACGIH®© 2001
 - 21) Acute Exposure Guideline Levels for Selected Airborne Chemicals (Chlorine Dioxide) Vol.5 : Committee on Acute Exposure Guideline Levels Committee on Toxicology Board on Environmental Studies and Toxicology Division on Earth and Life Studies National Research Council of the National Academies The National Academies Press 2007 (急性暴露ガイドライン濃度 二酸化塩素 国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部)
 - 22) Air quality guidelines for Europe (Second Edition) : WHO Regional Publications. European Series No.91 p.87-91 (Formaldehyde) 2000
 - 23) 健康住宅関連基準策定専門部会化学物質小委員会報告書 (要旨) 97/06/13
 - 24) IPCS Environmental Health Criteria 89 (Formaldehyde) : WHO 1989 (環境保健クライテリア 89

- 25) 尾方壮行, 田辺新一, 他. 新型インフルエンザ感染防止対策に関する研究 (その 11) 各種フィルターを用いた中濃度二酸化塩素ガス濃度低減実験. 日本建築学会大会学術講演梗概集 (東海) 2012 : 817
- 26) 篠田文彦, 田辺新一, 他. 新型インフルエンザ感染防止対策に関する研究 (その 12) 中濃度燻蒸時の二酸化塩素ガス濃度低減装置の効果検証実測. 日本建築学会大会学術講演梗概集 (東海) 2012 : 819

試験手順書

| | | | | | | |
|---|-------------|------|---|-----|---|----|
| 試験名 | 二酸化塩素ガス測定方法 | | | | | 頁数 |
| | | | | | | 2 |
| 規格 | 作業時間 | | | | | |
| | 約 90 分 | | | | | |
| 試薬 | | | | | | |
| 炭酸緩衝液組成及び調整方法 | | | | | | |
| 炭酸ナトリウム (Na ₂ CO ₃) 0.159g 全量 1000mL | | | | | | |
| 炭酸水素ナトリウム (NaHCO ₃) 0.126g | | | | | | |
| 蒸留水 (H ₂ O) 約 1000mL | | | | | | |
| 炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムをそれぞれ定量し、全量が 1000mL となるよう蒸留水で溶解させる。 | | | | | | |
| 吸収液調整方法 (用事調整) | | | | | | |
| ヨウ化カリウム (KI) 0.1g 緩衝液 500ml | | | | | | |
| ヨウ化カリウムを定量し、緩衝液 500ml に溶解させる。 | | | | | | |
| 亜塩素酸標準液 (用事調整) | | | | | | |
| 亜塩素酸イオン標準液 1000ppm を量り取り、蒸留水により 100 倍希釈し、10ppm の亜塩素酸標準液とする。 | | | | | | |
| 標準系列の調整 | | | | | | |
| 共栓付試験管 4 本に、亜塩素酸標準液を各々下表のとおり取り、蒸留水を加えてそれぞれの液量を 10.0ml とする。 イオンクロマトにより亜塩素酸イオン濃度を測定する。 | | | | | | |
| 亜塩素酸イオン濃度 (ppb) | 0 | 50 | 200 | 500 | 1000 | |
| 亜塩素酸標準液 (ml) | 0 | 0.05 | 0.2 | 0.5 | 1 | |
| 機器 | | | | | | |
| イオンクロマト | | | 器具 | | | |
| | | | <ul style="list-style-type: none"> ・必要量のホールピペット ・必要量のメスフラスコ ・必要量共栓付試験管 × 4 本 ・ガス採取用チューブ (テフロン等二酸化塩素ガスの吸着、消費が少ない材質を選定) | | | |
| 二酸化塩素ガス測定方法 | | | | | | |
| サンプリングおよび分析 | | | | | 備考 | |
| <p>サンプリング用の 30ml 吸収瓶 2 本に吸収液 10ml をそれぞれ取る。</p> <p>二酸化塩素ガスを含む空気を 0.5L/min の速度で 20or40 分間吸引し採取する。 (濃度によりいずれかを選択)</p> <p>吸収液を対照液として、イオンクロマトで亜塩素酸イオン濃度の測定をおこなう。</p> <p><ガス採取量 10L (=0.5L/min × 20 分) の場合></p> $[\text{二酸化塩素ガス濃度 (ppb)}] = ([\text{亜塩素酸イオン濃度}] \times 10 / 67.5 \times ((22.4 \times (273 + X) / 273)) / 10$ <p><ガス採取量 20L (=0.5L/min × 40 分) の場合></p> $[\text{二酸化塩素ガス濃度 (ppb)}] = ([\text{亜塩素酸イオン濃度}] \times 10 / 67.5 \times ((22.4 \times (273 + X) / 273)) / 20$ <p>※X = ガス捕集環境温度 (°C)</p> | | | | | <p>亜塩素酸イオン濃度の測定は標準系列の測定により作成した検量線を使用。</p> | |
| IC 条件 | | | | | | |

下記分析条件で分析をおこなう。

| | | | |
|-------|-----------------------------|---|---|
| 本体 | Dionex | Dionex | 島津製作所 |
| カラム | AS18 4 mm | AS23 | IC-BROMATE |
| カラム温度 | 室温 | | 40°C |
| 溶離液 | 15mMKOH-50mMKOH (グラジェント) | 4.5mMNa ₂ CO ₃ 、 0.5mMNaHCO ₃ | 1.8mMNaCO ₃ 、 1.7mMNaHCO ₃ |
| 流量 | 1ml/min | 1ml/min | 1ml/min |
| 試料量 | 100 μL | 250 μL | 100 μL |

| | | | |
|------|---|-------|--|
| 参考文献 | OSHA Method No.ID-202 「Determination of Chlorine Dioxide in Workplace Atmospheres」 | 経歴 | |
| 作成日 | | 実施開始日 | |
| 作成者 | | | |