

# 有害性評価書

Ver. 1.1

No. 71

ホルムアルデヒド

Formaldehyde

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-310

CAS 登録番号：50-00-0

新エネルギー・産業技術総合開発機構

委託先 財団法人 化学物質評価研究機構

委託先 独立行政法人 製品評価技術基盤機構

## 目 次

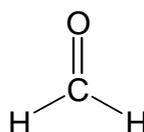
|                              |   |
|------------------------------|---|
| 1. 化学物質の同定情報.....            | 1 |
| 1.1 物質名 .....                | 1 |
| 1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 .....  | 1 |
| 1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 ..... | 1 |
| 1.4 CAS 登録番号 .....           | 1 |
| 1.5 構造式 .....                | 1 |
| 1.6 分子式 .....                | 1 |
| 1.7 分子量 .....                | 1 |
| 2. 一般情報 .....                | 1 |
| 2.1 別 名 .....                | 1 |
| 2.2 純 度 .....                | 1 |
| 2.3 不純物 .....                | 1 |
| 2.4 添加剤又は安定剤 .....           | 1 |
| 2.5 現在の我が国における法規制 .....      | 1 |
| 3. 物理化学的性状 .....             | 2 |
| 4. 発生源情報 .....               | 3 |
| 4.1 製造・輸入量 .....             | 3 |
| 4.2 用途情報 .....               | 3 |
| 4.3 排出経路の推定 .....            | 3 |
| 5. 環境中運命 .....               | 4 |
| 5.1 大気中での安定性 .....           | 4 |
| 5.2 水中での安定性 .....            | 4 |
| 5.2.1 非生物的分解性 .....          | 4 |
| 5.2.2 生分解性 .....             | 4 |
| 5.2.3 下水処理による除去 .....        | 5 |
| 5.3 環境水中での動態 .....           | 5 |
| 5.4 生物濃縮性 .....              | 5 |
| 6. 環境中の生物への影響 .....          | 5 |
| 6.1 水生生物に対する影響 .....         | 5 |
| 6.1.1 微生物に対する毒性 .....        | 5 |
| 6.1.2 藻類に対する毒性 .....         | 6 |

|                                  |    |
|----------------------------------|----|
| 6.1.3 無脊椎動物に対する毒性 .....          | 7  |
| 6.1.4 魚類に対する毒性.....              | 8  |
| 6.1.5 その他の水生生物に対する毒性 .....       | 10 |
| 6.2 陸生生物に対する影響.....              | 11 |
| 6.2.1 微生物に対する毒性 .....            | 11 |
| 6.2.2 植物に対する毒性.....              | 11 |
| 6.2.3 動物に対する毒性.....              | 11 |
| 6.3 環境中の生物への影響 (まとめ) .....       | 11 |
| <br>                             |    |
| 7. ヒト健康への影響.....                 | 12 |
| 7.1 生体内運命 .....                  | 12 |
| 7.2 疫学調査及び事例.....                | 15 |
| 7.3 実験動物に対する毒性.....              | 25 |
| 7.3.1 急性毒性 .....                 | 25 |
| 7.3.2 刺激性及び腐食性.....              | 25 |
| 7.3.3 感作性 .....                  | 25 |
| 7.3.4 反復投与毒性.....                | 26 |
| 7.3.5 生殖・発生毒性.....               | 31 |
| 7.3.6 遺伝毒性 .....                 | 32 |
| 7.3.7 発がん性 .....                 | 35 |
| 7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....          | 39 |
| <br>                             |    |
| 文 献 .....                        | 42 |
| <br>                             |    |
| 有害性評価実施機関名，有害性評価責任者及び担当者一覧 ..... | 61 |
| <br>                             |    |
| 有害性評価報告書外部レビュー一覧 .....           | 61 |

## 1. 化学物質の同定情報

化学物質排出把握管理促進法におけるホルムアルデヒドは、ホルムアルデヒド及びその水溶液であるホルマリンの総称として用いられている。本評価書では、特に断りがない限り、ホルムアルデヒドとはホルムアルデヒド及びホルマリンの総称を指す。ホルムアルデヒド又はホルマリンを指す場合には、その都度明記する。

- 1.1 物質名 : ホルムアルデヒド  
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 2-482  
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-310  
1.4 CAS登録番号 : 50-00-0  
1.5 構造式



- 1.6 分子式 : CH<sub>2</sub>O  
1.7 分子量 : 30.03

## 2. 一般情報

### 2.1 別名

メタナール、メチルアルデヒド、オキシメタン、オキシメチレン、メチレンオキシド  
水溶液：ホルマリン

### 2.2 純度

87～99%以上 (ホルマリンの水分を除いた純度、一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2002)

### 2.3 不純物

ギ酸 (ホルマリン、一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2002)

### 2.4 添加剤又は安定剤

メタノール<sup>注)</sup> (～12.5%) (ホルマリン、一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2003)

注：ホルムアルデヒドはホルマリン中では水が付加したメチレングリコール及びその重合体 (HO(CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>H) として存在し析出しやすい。メタノールを添加して CH<sub>2</sub>(OH)OCH<sub>3</sub> の形にして安定化している (化学物質評価研究機構, 2003)。

### 2.5 現在の我が国における法規制

化学物質排出把握管理促進法：第一種指定化学物質

消防法：指定可燃物可燃性液体類、貯蔵等の届出を要する物質 (含有量 1% 以下を除く)

毒劇物取締法：劇物（含有量 1% 以下を除く）  
 薬事法：劇薬（含有量 1% 以下を除く）、化粧品基準 配合禁止（ホルマリン）  
 労働基準法：疾病化学物質  
 労働安全衛生法：危険物引火性の物、第二種有機溶剤、特定化学物質等第三類物質（含有量 1% 以下を除く）、名称等を表示すべき有害物（含有量 1% 以下を除く）、名称等を通知すべき有害物  
 水道法：水質基準 0.08 mg/L  
 大気汚染防止法：特定物質、有害大気汚染物質（優先取り組み物質）  
 海洋汚染防止法：有害液体物質 C 類（含有量が 45% 以下のもの）  
 船舶安全法：腐食性物質（国連番号 2209 のもの：含有量が 25% 以上のもの）  
                   引火性液体類（国連番号 1198 のもの：引火点 60.5 以下のもの）  
 航空法：腐食性物質（国連番号 2209 のもの）  
                   引火性液体（国連番号 1198 のもの）  
 港則法：引火性液体類（国連番号 1198 のもの）  
 家庭用品規制法：基準 検出せず（繊維製品のうちおしめ、おしめカバー、よだれ掛け、下着、寝衣、手袋、靴下、中衣、外衣、帽子、寝具であって生後 24 か月以下の乳幼児用のもの）  
   75 μg/g（繊維製品のうち下着、寝衣、手袋、靴下、足袋、並びにかつら、つけまつげ、つけひげ又は靴下どめに使用される接着剤）  
 建築物衛生法：空気環境に係る維持管理基準 0.1 mg/m<sup>3</sup>  
   水質基準 0.08 mg/L  
 建築基準法：規制対象物質 指針値 0.1 mg/m<sup>3</sup>

### 3. 物理化学的性状

|          |                   |               |
|----------|-------------------|---------------|
| 外 観：     | 無色気体              | (Merck, 2001) |
| 融 点：     | -92               | (Merck, 2001) |
| 沸 点：     | -19.5             | (Merck, 2001) |
| 引 火 点：   | 可燃性気体             | (IPCS, 2000)  |
|          | 83 (37%水溶液、密閉式)   | (IPCS, 2000)  |
|          | 85                | (NFPA, 2002)  |
|          | 60 (37%水溶液)       | (Merck, 2001) |
| 発 火 点：   | 430               | (IPCS, 2000)  |
|          | 300               | (Merck, 2001) |
| 爆 発 限 界： | 7 ~ 73 vol% (空气中) | (IPCS, 2000)  |
| 比 重：     | 0.815 (-20 /4 )   | (Merck, 2001) |
| 蒸 気 密 度： | 1.04 (空気 = 1)     |               |

蒸気圧：517 kPa (25 ) (U.S. NLM:HSDB, 2002)  
分配係数：*オタノール*/水分分配係数  $\log K_{ow} = 0.35$  (測定値)、0.35 (推定値) (SRC:KowWin, 2002)  
解離定数： $pK_a = 13.3$  (25 ) (SRC:PhysProp, 2002)  
スペクトル：主要マススペクトルフラグメント  
m/z 29 (基準ピーク = 1.0)、30 (0.58) (NIST, 1998)  
吸脱着性：土壌吸着係数  $K_{oc} = 1$  (推定値) (SRC:PcKocWin, 2002)  
溶解性：水：55% (Merck, 2001)  
アルコール、エーテルなどの有機溶媒：可溶 (Merck, 2001)  
ヘンリー定数： $3.41 \times 10^{-2} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$  ( $3.37 \times 10^{-7} \text{ atm} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ ) (25 )、測定値)  
(SRC:PhysProp, 2002)  
換算係数：(気相、20 )  $1 \text{ ppm} = 1.25 \text{ mg}/\text{m}^3$ 、 $1 \text{ mg}/\text{m}^3 = 0.800 \text{ ppm}$   
その他：加熱により重合しパラホルムアルデヒドを生じる (IPCS, 2000)  
水と反応してメチレングリコール及びパラホルムアルデヒドを生じる  
(U.S. NLM:HSDB, 2002)  
一般的なホルマリンは 29 ~ 52 % 水溶液である (化学物質評価研究機構, 2003)

## 4. 発生源情報

### 4.1 製造・輸入量

2001 年度 (平成 13 年度) 製造・輸入量 100,000 ~ 1,000,000 トン (経済産業省, 2003)

### 4.2 用途情報

合成原料 (フェノール系合成樹脂、尿素系合成樹脂、メラミン系合成樹脂、キシレン樹脂、ポリウレタン、合成イソプレン、ネオペンチルグリコール、ヘミホルマール、ヘキサメチレンテトラミン、ペンタエリスリトール、ピニロン、パラホルムアルデヒド、キレート剤、農薬)、消毒剤、一般防腐剤 (化学物質評価研究機構, 2002)

### 4.3 排出経路の推定

化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 13 年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」によると、ホルムアルデヒドは 1 年間に全国合計で届出事業者から大気に 216.9 トン、公共用水域に 11.2 トン排出され、廃棄物として 262.3 トン、下水道に 93.9 トン移動したと公表されている。また、届出外排出量としては対象業種の届出外事業者から 321.5 トン、非対象業種から 160.4 トン、家庭から 0.19 トン及び移動体から 6,705.1 トン排出されたと推計されている。なお、届出外排出量の媒体 (大気や公共用水域等) 毎の排出割合は公表されていない (経済産業省, 環境省, 2003)。

## 5. 環境中運命

### 5.1 大気中での安定性

#### a. OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、ホルムアルデヒドと OH ラジカルとの反応速度定数は  $9.4 \times 10^{-12}$  cm<sup>3</sup>/分子/秒 (25 °C、測定値) である (SRC:AopWin, 2002)。OH ラジカル濃度を  $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$  分子/cm<sup>3</sup> とした時の半減期は 20 ~ 40 時間と計算される。生成物はギ酸であり雨水に溶解する (U.S.NLM:HSDB, 2002)。

#### b. オゾンとの反応性

対流圏大気中では、ホルムアルデヒドとオゾンとの反応速度定数は  $2.1 \times 10^{-24}$  cm<sup>3</sup>/分子/秒 (25 °C、測定値) である (SRC:AopWin, 2002)。オゾン濃度を  $7 \times 10^{11}$  分子/cm<sup>3</sup> とした時の半減期は 1 億 5 千年と計算される。しかがって、ホルムアルデヒドはオゾンと事実上反応しない。

#### c. 硝酸ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、ホルムアルデヒドと硝酸ラジカルとの反応速度定数は  $5.8 \times 10^{-16}$  cm<sup>3</sup>/分子/秒 (25 °C、測定値) である (SRC:AopWin, 2002)。硝酸ラジカル濃度を  $2.4 \times 10^8 \sim 2.4 \times 10^9$  分子/cm<sup>3</sup> (10 ~ 100 ppt) とした時の半減期は 0.2 ~ 2 か月と計算される。

#### d. 直接光分解

ホルムアルデヒドは 360 nm 以上の光を吸収するので、大気環境中では直接光分解され (U.S.NLM:HSDB, 2002)、直接光分解半減期は 0.23 日との報告がある (Verschueren, 2001)。

## 5.2 水中での安定性

### 5.2.1 非生物的分解性

ホルムアルデヒドには加水分解を受けやすい化学結合はないので、環境水中では加水分解されない。しかし、ホルムアルデヒドは水と反応してメチレングリコール (Dong and Dasgupta, 1986) 及びパラホルムアルデヒドを生じる。ホルムアルデヒドは水中の溶存酸素により酸化されてギ酸を生じる (U.S. NLM:HSDB, 2002)。

### 5.2.2 生分解性

ホルムアルデヒドは、化学物質審査規制法に基づく好氣的生分解性試験では、被験物質濃度 100 mg/L、活性汚泥濃度 30 mg/L、試験期間 2 週間の条件において、生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定での分解率は 91% であり、良分解性と判定されている。なお、溶存有機炭素 (DOC) 測定での分解率は 97% で、ガスクロマトグラフ (GC) 測定での分解率は 100% であった (通商産業省, 1989)。温度や栄養源などの条件が調べば、微生物により 48 ~ 72 時間で完全に分解されるとの報告 (Kitchens et al, 1976)、ホルムアルデヒドを唯一の炭素源としてシュウドモナス属の菌は資化すると報告 (Grabinska-Loniewska, 1974) がある。ホルムアルデヒドは、活性汚泥から分離した微生物によって生分解されることが多くの研究者によって報告されている。

また、ホルムアルデヒドは嫌気条件下においても、微生物によって 48 時間で分解されるとの

報告がある (Kamata, 1966)。

ホルムアルデヒドについては、生分解半減期が表流水中で 24 ~ 168 時間、地下水中で 48 ~ 336 時間と見積られるとの報告がある (Howard et al, 1991)。

### 5.2.3 下水処理による除去

ホルムアルデヒドの下水処理による除去については、調査した範囲内では報告されていない。

## 5.3 環境水中での動態

ホルムアルデヒドは、土壌吸着係数  $K_{oc}$  の値 1 (3 章参照) から、水中の懸濁物質及び底質には吸着され難いと推定される。ホルムアルデヒドについては、蒸気圧は 517 kPa (25 ) と大きい、水への溶解度は 55% と大きく、ヘンリー定数は  $0.0341 \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$  (25 ) と小さい (3 章参照)。したがって、ホルムアルデヒドは水環境から大気へ揮散され難いと推定される。

以上及び 5.2 より、環境水中にホルムアルデヒドが排出された場合は、主に生分解により除去されると推定される。水中から大気中への揮散や、水中の懸濁物質への吸着と底質への移行は小さい考えられる (Environment Canada, Health Canada, 2001)。

## 5.4 生物濃縮性

ホルムアルデヒドの生物濃縮係数 (BCF) の測定値は、調査した範囲内では報告されていない。しかし、ホルムアルデヒドは、魚やエビに濃縮されなかったことが報告されている (Hose and Lightner, 1980; Stills and Allen, 1979)。オクタノール/水分配係数  $\log K_{ow}$  の値 0.35 から計算されたホルムアルデヒドの BCF は 3.2 (SRC: BcfWin, 2002) であり、水生生物への濃縮性は低いと推測される。

## 6 . 環境中の生物への影響

### 6.1 水生生物に対する影響

#### 6.1.1 微生物に対する毒性

ホルムアルデヒドの微生物に対する毒性試験結果を表 6-1 に示す。

ホルムアルデヒドはタンパク質凝固作用と還元作用による殺菌力を有する物質である。細菌及び原生動物に対する毒性が報告されており、最小の毒性値は、細菌では海洋性発光細菌の発光阻害を指標とした 25 分間  $EC_{50}$  の 2.5 mg/L であり (Chou and Que Hee, 1992)、原生動物では鞭毛虫類 (*Chilomonas paramecium*) の増殖阻害を指標とした 48 時間毒性閾値 ( $EC_5$ ) が 1.6 mg/L であった (Bringmann et al., 1980)。

表 6-1 ホルムアルデヒドの微生物に対する毒性試験結果

| 生物種  | 温度<br>( ) | エンドポイント                 |      | 濃度<br>(mg/L) | 文献                     |
|--|-----------|-------------------------|------|--------------|------------------------|
| 細菌<br><i>Pseudomonas putida</i><br>(シュドモナス)    | 25        | 16 時間毒性閾値 <sup>1)</sup> | 増殖阻害 | 4.9<br>(n)   | Bringmann & Kuhn, 1977 |
| <i>Photobacterium phosphoreum</i><br>(海洋性発光細菌) | ND        | 25 分間 EC <sub>50</sub>  | 発光阻害 | 2.5          | Chou & Que Hee, 1992   |
| 原生動物<br><i>Chilomonas paramecium</i><br>(鞭毛虫類) | 20        | 48 時間毒性閾値 <sup>2)</sup> | 増殖阻害 | 1.6<br>(n)   | Bringmann et al., 1980 |
| <i>Entosiphon sulcatum</i><br>(鞭毛虫類)           | 25        | 72 時間毒性閾値 <sup>2)</sup> | 増殖阻害 | 7.7<br>(n)   | Bringmann, 1978        |
| <i>Uronema parduczi</i><br>(繊毛虫類)              | 25        | 20 時間毒性閾値 <sup>2)</sup> | 増殖阻害 | 2.3<br>(n)   | Bringmann & Kuhn, 1980 |

ND: データなし、(n) 設定濃度

1) 対照区と比較して 3%の影響を与える濃度 (EC<sub>3</sub>)

2) 対照区と比較して 5%の影響を与える濃度 (EC<sub>5</sub>)

### 6.1.2 藻類に対する毒性

ホルムアルデヒドの藻類に対する毒性試験結果を表 6-2 に示す。

淡水緑藻のセネデスムス及び海産褐藻を用いた生長阻害試験が報告されている。

セネデスムスの生長阻害を指標とした 24 時間 EC<sub>50</sub> は 14.7 mg/L であった (Tisler and Zagorc-Koncan, 1997)。また、生長阻害を指標とした 8 日間毒性閾値 (EC<sub>3</sub>) は 0.9 mg/L であった (Bringmann and Kuhn, 1977) が、この試験は OECD 等の公定法とは異なるエンドポイントが用いられており、評価できない。さらに褐藻の配偶子の生長阻害を指標とした 96 時間 LOEC が、受精後 1 日で 0.1 mg/L、96 時間 NOEC が、受精後 7 日で 1 mg/L であった (Burrige et al., 1995) が、この試験では試験生物種やエンドポイント等が公定法と異なるため、評価できない。

表 6-2 ホルムアルデヒドの藻類に対する毒性試験結果

| 生物種   | 大きさ/<br>生長段階 | 試験法/<br>方式               | 温度<br>( ) | エンドポイント                |              | 濃度<br>(mg/L) | 文献                           |
|---|--------------|--------------------------|-----------|------------------------|--------------|--------------|------------------------------|
| <b>淡水</b>                                     |              |                          |           |                        |              |              |                              |
| <i>Scenedesmus quadricauda</i><br>(緑藻、セネデスムス) | ND           | 止水                       | 27        | 8 日間毒性閾値 <sup>1)</sup> | 生長阻害         | 0.9<br>(n)   | Bringmann & Kuhn, 1977       |
|   | ND           | APHA <sup>2)</sup><br>止水 | 20        | 24 時間 EC <sub>50</sub> | 生長阻害<br>生長速度 | 14.7<br>(n)  | Tisler & Zagorc-Koncan, 1997 |
| <b>海水</b>                                     |              |                          |           |                        |              |              |                              |
| <i>Phyllospora comosa</i><br>(褐藻、ホタテの近縁種)     | 受精後 1 日      | 止水                       | 15        | 96 時間 LOEC             | 生長阻害         | 0.1          | Burrige et al., 1995         |
|   |              |                          |           | 96 時間 NOEC             |              | <0.1<br>(n)  |                              |
|   | 受精後 7 日      |                          |           | 96 時間 LOEC             |              | 10           |                              |
|   |              |                          |           | 96 時間 NOEC             |              | 1<br>(n)     |                              |

ND: データなし、(n): 設定濃度

1) 対照区と比較して 3% の影響を与える濃度 (EC<sub>3</sub>)、2) 米国公衆衛生協会 (American Public Health Association) テストガイドライン

### 6.1.3 無脊椎動物に対する毒性

ホルムアルデヒドの無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 6-3 に示す。  
無脊椎動物に対するホルムアルデヒドの毒性については、淡水種を用いた報告があり、96 時間 LC<sub>50</sub>あるいは48時間EC<sub>50</sub>(遊泳障害)は、ミジンコ類、カイミジンコ目の一種 (*Cypridopsis* sp)、巻貝、二枚貝、淡水エビ、昆虫類に対しそれぞれ 5.8 ~ 29、0.36、32、43、160、287 mg/L であった (Bills et al., 1977; Janssen and Pensoone, 1993; Lagerspetz et al., 1993; Tisler and Zagorc-Koncan, 1997)。このうち甲殻類のカイミジンコ目の一種に対する 96 時間 LC<sub>50</sub> の 0.36 mg/L が最も低い値であったが、この試験は再現性がなかったとの報告があり (Hohreiter and Rigg, 2001; OECD SIDS, 2002)、信頼性に問題がある。また、海産種ではブラインシュリンプに対する 48 時間 LC<sub>50</sub> が 398 mg/L であった (Espiritu et al., 1995)。

調査した範囲では淡水の長期試験での毒性試験の報告は得られていない。

表 6-3 ホルムアルデヒドの無脊椎動物に対する毒性試験結果

| 生物種   | 大きさ/<br>成長段階  | 試験法/<br>方式                          | 温度<br>( ) | 硬度<br>(mg CaCO <sub>3</sub> /L) | pH    | エンドポイント  | 濃度<br>(mg/L)                                | 文献                                     |
|---|---------------|-------------------------------------|-----------|---------------------------------|-------|--|---|--|
| <b>淡水</b>   |               |                                     |           |                                 |       |  |   |  |
| <i>Daphnia magna</i><br>(甲殻類、<br>オミジンコ)                   | ND            | DIN <sup>1)</sup><br>38412-11<br>止水 | 20-22     | 16                              | 7.6-8 | 24 時間 EC <sub>0</sub><br>24 時間 EC <sub>50</sub><br>24 時間 EC <sub>100</sub><br>遊泳障害 | 33<br>42<br>53<br>(n)                       | Bringmann<br>& Kuhn,<br>1982           |
|   | 幼生            | OECD<br>202<br>止水                   | 20        | ND                              | ND    | 24 時間 EC <sub>50</sub><br>48 時間 EC <sub>50</sub><br>遊泳障害                           | 57 <sup>2)</sup><br>29 <sup>2)</sup><br>(n) | Janssen &<br>Pensoone,<br>1993         |
|   | ND            | 止水                                  | ND        | ND                              | ND    | 24 時間 EC <sub>50</sub><br>48 時間 EC <sub>50</sub><br>遊泳障害                           | 5<br>14                                     | Lagerspetz<br>et al., 1993             |
| <i>Daphnia pulex</i><br>(甲殻類、<br>ミジンコ)                    | 生後 24<br>時間以内 | ND                                  | 20        | 127                             | 8.4   | 48 時間 EC <sub>50</sub><br>遊泳障害   | 5.8<br>(n)                                  | Tisler &<br>Zagorc-<br>Koncan,<br>1997 |
| <i>Cypridopsis</i> sp.<br>(甲殻類、カイミジンコ<br>目の一種)            | ND            | 止水                                  | 16        | 20                              | 6.5   | 96 時間 LC <sub>50</sub>   | 0.36 <sup>3)</sup><br>(n)                   | Bills et al.,<br>1977                  |
| <i>Helisoma</i> sp.<br>(貝類、ヒラキガイ科<br>の一種)                 | ND            |                                     |           |                                 |       | 96 時間 LC <sub>50</sub>   | 32 <sup>2)</sup><br>(n)                     |  |
| <i>Corbicula</i> sp.<br>(貝類、シジミ科の<br>一種)                  | ND            |                                     |           |                                 |       | 96 時間 LC <sub>50</sub>   | 43 <sup>2)</sup><br>(n)                     |  |
| <i>Palaemonetes<br/>kadiakensis</i><br>(甲殻類、テナガヒ<br>科の一種) | ND            |                                     |           |                                 |       | 96 時間 LC <sub>50</sub>   | 160 <sup>2)</sup><br>(n)                    |  |

| 生物種  | 大きさ/<br>成長段階  | 試験法/<br>方式 | 温度<br>( ) | 硬度<br>(mg CaCO <sub>3</sub> /L) | pH | エンドポイント                | 濃度<br>(mg/L)             | 文献                             |
|--|---------------|------------|-----------|---------------------------------|----|------------------------|--------------------------|--------------------------------|
| <i>Notonecta</i> sp.<br>(昆虫類, マツムシ科<br>の一種)          | ND            |            |           |                                 |    | 96 時間 LC <sub>50</sub> | 287 <sup>2)</sup><br>(n) |                                |
| <i>Corbicula<br/>manilensis</i><br>(貝類, シジミ科の<br>一種) | 1.0-2.7 g     | 流水         | 16        | 16-26                           | ND | 96 時間 LC <sub>50</sub> | 35.2<br>(n)              | Chandler &<br>Marking,<br>1979 |
| <b>海水</b>  |               |            |           |                                 |    |                        |                          |                                |
| <i>Artemia</i> sp<br>(甲殻類,<br>ブラインシュリンゴ)             | 2 - 3 齡<br>幼生 | 止水         | 25        | (25‰) <sup>4)</sup>             | ND | 48 時間 LC <sub>50</sub> | 398 <sup>2)</sup><br>(n) | Espiritu et<br>al., 1995       |

ND: データなし、(n): 設定濃度

1) ドイツ規格協会 (Deutsches Institut für Normung) テストガイドライン

2) 試験に使用したホルムアルデヒド溶液の濃度か、ホルムアルデヒド濃度として表した換算値なのか不明

3) 37%ホルムアルデヒド溶液 1 μL/L が、ホルムアルデヒド溶液 0.34 mg/L に相当するとして換算した値 (IPCS, 2002)

4) ( )の中は塩分濃度

#### 6.1.4 魚類に対する毒性

ホルムアルデヒドの魚類に対する毒性の試験結果を表 6-4 に示す。

淡水魚としては、ブルーギル、ニジマス、カワマス、レークトラウト、アメリカナマズ、ブラックブルヘッド、大西洋サケ、ブラウンマス等に関する急性毒性データ (24~96 時間) がある。その中で最小値は、ブラックブルヘッドに対する 96 時間 LC<sub>50</sub> の 24.8 mg/L であった (Bills et al., 1977)。

海水魚としてはストライプトバス、アジ科の一種 (*Trachinotus carolinus*) に関する急性毒性データがあり、96 時間 LC<sub>50</sub> はそれぞれ 6.7 及び 25.6 mg/L であった (Birdsong and Avault, 1971; Wellborn, 1969)。

なお、ストライプトバスを用いて異なる硬度 (塩分濃度: 0~15‰) で実施した急性毒性試験での 96 時間 LC<sub>50</sub> が 1.81~5.71 mg/L であったという報告もあるが (Reardon and Harrell, 1990)、この試験では試験前と本試験での飼育条件について希釈水及び硬度 (塩分濃度) が異なり、生理的な要因も毒性に含まれると判断されることから評価できない。

長期毒性については、OECD テストガイドラインに準じたニジマスの成長試験が報告されており、成長及び致死を指標とした 28 日間 NOEC は 15.0 mg/L であった (環境省, 2003)。

表 6-4 ホルムアルデヒドの魚類に対する毒性試験結果

| 生物種                                       | 大きさ/<br>成長段階 | 試験法/<br>方式 | 温度<br>( ) | 硬度<br>(mg CaCO <sub>3</sub> /L) | pH          | エンドポイント  | 濃度<br>(mg/L)        | 文献                    |
|---|--------------|------------|-----------|---------------------------------|-------------|--|---------------------|-----------------------|
| <b>急性毒性 淡水</b>                            |              |            |           |                                 |             |  |                     |                       |
| <i>Lepomis<br/>macrochirus</i><br>(ブルーギル) | ND           | 止水         | 12        | 42                              | ND          | 24 時間 LC <sub>50</sub><br>48 時間 LC <sub>50</sub> | 68.5<br>51.8<br>(n) | Willford,<br>1966     |
|   | ND           | ND         | ND        | ND                              |             | 72 時間 LC <sub>50</sub>                           | 30.4                | Helms,<br>1967        |
|   | 0.5 g<br>幼魚  | 流水         | 12        | 40-48                           | 7.2-<br>7.6 | 24 時間 LC <sub>50</sub><br>96 時間 LC <sub>50</sub> | 84.4<br>40.0<br>(n) | Bills et al.,<br>1977 |

| 生物種  | 大きさ/<br>成長段階         | 試験法/<br>方式 | 温度<br>( ) | 硬度<br>(mg CaCO <sub>3</sub> /L) | pH   | エンドポイント  | 濃度<br>(mg/L)                   | 文献                                |
|--|----------------------|------------|-----------|---------------------------------|--|--|--------------------------------|-----------------------------------|
|  | ND                   | ND         | ND        | ND                              | ND   | 48 時間 LC <sub>50</sub><br>96 時間 LC <sub>50</sub> | 34.0<br>25.2                   | Schneider,<br>1979                |
| <i>Oncorhynchus mykiss</i><br>(ニジマス)             | 卵<br>発眼卵             | 止水         | 12        | 46-48                           | 6.5-<br>9.5                                      | 96 時間 LC <sub>50</sub>                           | 656-1,020                      | McKim et<br>al., 1976             |
|  |                      |            |           | ND                              | 6.5-<br>9.5                                      | 96 時間 LC <sub>50</sub>                           | 198-435                        |                                   |
|  |                      |            |           | 40-48                           | 7.5  | 96 時間 LC <sub>50</sub>                           | 214-7,200                      |                                   |
|  |                      |            |           | 30-245                          | 7.5-<br>8.2                                      | 96 時間 LC <sub>50</sub>                           | 440-618                        |                                   |
|  | ふ化仔魚<br>幼魚           | 止水         | 12        | ND                              | 6.5-<br>9.5                                      | 96 時間 LC <sub>50</sub>                           | 89.5-112                       | Brungs et<br>al., 1978            |
|  |                      |            |           |                                 |  | 96 時間 LC <sub>50</sub>                           | 61.9-106                       |                                   |
| ND   | 流水                   | 12         | 20        | ND                              | 96 時間 LC <sub>50</sub>                           | 118  | Bills et al.,<br>1977          |                                   |
| 幼魚   | 止水                   | 12         | 40-48     | 7.5                             | 24 時間 LC <sub>50</sub><br>96 時間 LC <sub>50</sub> | 120<br>47.2<br>(n)                               |                                |                                   |
| 幼魚<br>0.3755g                                    | 流水                   | 10         | ND        | 6.95                            | 96 時間 LC <sub>50</sub>                           | 51.6<br>(n)                                      | Van<br>Heerden et<br>al., 1995 |                                   |
| <i>Morone saxatilis</i><br>(ストライプトラウト、<br>ハタ科)   | 1.8-3.5 g<br>1-2 か月齢 | 止水         | 26        | 44-68 (0‰) <sup>1)</sup>        | 8.2-<br>8.5                                      | 96 時間 LC <sub>50</sub>                           | 1.81<br>(n)                    | Reardon &<br>Harrell,<br>1990     |
| <i>Micropterus dolomieu</i><br>(コクチバス)           | 幼魚                   | 流水         | 12        | 40-48                           | 7.2-<br>7.6                                      | 24 時間 LC <sub>50</sub>                           | 88.8                           | Bills et al.,<br>1977             |
|  |                      |            |           |                                 |  | 96 時間 LC <sub>50</sub>                           | 54.4<br>(n)                    |                                   |
| <i>Micropterus salmoides</i><br>(オクチバス)          | 幼魚                   | 流水         | 12        | 40-48                           | 7.2-<br>7.6                                      | 24 時間 LC <sub>50</sub><br>96 時間 LC <sub>50</sub> | 113<br>57.2<br>(n)             |                                   |
| <i>Salvelinus fontinalis</i><br>(カマス)            | ND                   | 止水         | 12        | 42                              | ND   | 24 時間 LC <sub>50</sub>                           | 72.5                           | Willford,<br>1966                 |
|  |                      |            |           |                                 |  | 48 時間 LC <sub>50</sub>                           | 58.1<br>(n)                    |                                   |
| <i>Salvelinus namaycush</i><br>(レクタウト)           | ND                   | 止水         | 12        | 42                              | ND   | 24 時間 LC <sub>50</sub>                           | 81.4                           | Bills et al.,<br>1977             |
|  |                      |            |           |                                 |  | 48 時間 LC <sub>50</sub>                           | 61.8<br>(n)                    |                                   |
|  | 0.50 g<br>幼魚         | 止水         | 12        | 40-48                           | 7.2-<br>7.6                                      | 24 時間 LC <sub>50</sub><br>96 時間 LC <sub>50</sub> | 56.4<br>40.0<br>(n)            |                                   |
| <i>Ictalurus punctatus</i><br>(アメリカマス)           | ND                   | 止水         | 17        | 42                              | ND   | 24 時間 LC <sub>50</sub>                           | 50.7                           | Willford,<br>1966                 |
|  |                      |            |           |                                 |  | 48 時間 LC <sub>50</sub>                           | 35.5<br>(n)                    |                                   |
|  | ND                   | ND         | ND        | ND                              | ND   | 96 時間 LC <sub>50</sub>                           | 25.5                           | Clemens &<br>sneed,<br>1958; 1959 |
|  | 幼魚                   | 流水         | 12        | 40-48                           | 7.5  | 24 時間 LC <sub>50</sub><br>96 時間 LC <sub>50</sub> | 48.8<br>26.3<br>(n)            | Bills et al.,<br>1977             |
| <i>Ictalurus melas</i><br>(ブラックルヘッド、<br>アメリカマス科) | ND                   | ND         | ND        | ND                              | ND   | 72 時間 LC <sub>50</sub>                           | 17.1                           | Helms,<br>1967                    |
|  |                      |            |           |                                 |  | 24 時間 LC <sub>50</sub><br>96 時間 LC <sub>50</sub> | 69.2<br>24.8<br>(n)            |                                   |
| <i>Salmo salar</i><br>(大西洋サケ)                    | 0.6 g<br>幼魚          | 止水         | 12        | ND                              | 6.5  | 96 時間 LC <sub>50</sub>                           | 173                            | McKim et<br>al., 1976             |
|  |                      |            |           |                                 |  | 24 時間 LC <sub>50</sub><br>96 時間 LC <sub>50</sub> | 156<br>69.2<br>(n)             |                                   |
|  | 0.60 g<br>幼魚         | 流水         | 12        | 40-48                           | 7.2-<br>7.6                                      | 24 時間 LC <sub>50</sub><br>96 時間 LC <sub>50</sub> | 156<br>69.2<br>(n)             | Bills et al.,<br>1977             |
| <i>Salmo trutta</i><br>(トラウトマス)                  | ND                   | 止水         | 12        | 42                              | ND   | 24 時間 LC <sub>50</sub><br>48 時間 LC <sub>50</sub> | 120.3<br>68.5<br>(n)           | Willford,<br>1966                 |

| 生物種  | 大きさ/<br>成長段階         | 試験法/<br>方式        | 温度<br>( ) | 硬度<br>(mg CaCO <sub>3</sub> /L) | pH          | エンドポイント  | 濃度<br>(mg/L)                | 文献                            |
|--|----------------------|-------------------|-----------|---------------------------------|-------------|--|-----------------------------|-------------------------------|
| <b>急性毒性 海水</b>                               |                      |                   |           |                                 |             |  |                             |                               |
| <i>Moronesaxatilis</i><br>(ストライプトリス、<br>ハダ科) | 1.8-3.5 g<br>1-2 か月齢 | 止水                | 26        | 619-666 (5%) <sup>1)</sup>      | 8.2-<br>8.5 | 96 時間 LC <sub>50</sub>   | 5.01                        | Reardon &<br>Harrell,<br>1990 |
|  |                      |                   |           | 1,385-1,647 (10%) <sup>1)</sup> |             |  | 5.71                        |                               |
|  |                      |                   |           | 2,110-2,445 (15%) <sup>1)</sup> |             |  | 4.01<br>(n)                 |                               |
|  | 60 mm<br>2.7 g       | 止水                | 21        | (35%) <sup>1)</sup>             | 8.2         | 24 時間 LC <sub>50</sub><br>48 時間 LC <sub>50</sub><br>96 時間 LC <sub>50</sub> | 31.8<br>11.8<br>6.7<br>(n)  | Wellborn,<br>1969             |
| <i>Trachinotus carolinus</i><br>(アジ科の<br>一種) | 25 mm<br>0.25 g      | 止水                | 20-25     | (30%) <sup>1)</sup>             | ND          | 24 時間 LC <sub>50</sub><br>48 時間 LC <sub>50</sub><br>96 時間 LC <sub>50</sub> | 28.8<br>27.3<br>25.6<br>(n) | Birdsong &<br>Avault,<br>1971 |
| <b>長期毒性 淡水</b>                               |                      |                   |           |                                 |             |  |                             |                               |
| <i>Oncorhynchus mykiss</i><br>(ニジマス)         | 1.5-1.8 g            | OECD<br>215<br>流水 | 23<br>± 1 | 30.6                            | 6.8-<br>7.4 | 28 日間 LC <sub>50</sub><br>28 日間 NOEC<br>成長、致死                              | 22.8<br>15.0<br>(m)         | 環境省,<br>2003                  |

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度、1) ( )の中は塩分濃度

### 6.1.5 その他の水生生物に対する毒性

ホルムアルデヒドの両生類に対する毒性試験結果を表 6-5 に示す。

ホルムアルデヒドの両生類に対する毒性はヒョウカエル、ウシガエル、ヒキガエルの幼生（オタマジャクシ）に対する急性毒性試験データがあり、72 時間 LC<sub>50</sub> は 8.0 ~ 17.9 mg/L の範囲にあった (Helms, 1964)。

また、9.2 ~ 30.5 mg/L のホルムアルデヒドに対するリオ・グランデヒョウカエルのオタマジャクシの 24 時間後における死亡率は 13 ~ 100% であり LC<sub>0</sub> は 6.0 mg/L より大きかった (Carmichael, 1983)。

表 6-5 ホルムアルデヒドの両生類に対する毒性試験結果

| 生物種   | 大きさ/<br>成長段階    | 試験法/<br>方式 | 温度<br>( ) | 硬度<br>(mg CaCO <sub>3</sub> /L) | pH | エンドポイント                 | 濃度<br>(mg/L) | 文献                  |
|---|-----------------|------------|-----------|---------------------------------|----|-------------------------|--------------|---------------------|
| <i>Rana pipiens</i><br>(ヒョウカエル)                       | 幼生<br>(オタマジャクシ) | ND         | ND        | ND                              | ND | 24 時間 LC <sub>50</sub>  | 8.4          | Helms, 1964         |
|   |                 |            |           |                                 |    | 48 時間 LC <sub>50</sub>  | 8.0          |                     |
|   |                 |            |           |                                 |    | 72 時間 LC <sub>50</sub>  | 8.0          |                     |
|   |                 |            |           |                                 |    | 72 時間 LC <sub>100</sub> | 11.4         |                     |
| <i>Rana catesbeiana</i><br>(ウシガエル)                    |                 | ND         | ND        | ND                              | ND | 24 時間 LC <sub>50</sub>  | 20.1         |                     |
|   |                 |            |           |                                 |    | 48 時間 LC <sub>50</sub>  | 17.9         |                     |
|   |                 |            |           |                                 |    | 72 時間 LC <sub>50</sub>  | 17.9         |                     |
|   |                 |            |           |                                 |    | 72 時間 LC <sub>100</sub> | 30.4         |                     |
| <i>Bufo</i> sp.<br>(ヒキガエル類)                           |                 | ND         | ND        | ND                              | ND | 72 時間 LC <sub>50</sub>  | 17.1         |                     |
|   |                 |            |           |                                 |    | 72 時間 LC <sub>100</sub> | 19.0         |                     |
| <i>Rana berlandieri</i><br>(リオ・グランデヒョウカエル、<br>アカガエル科) | 幼生<br>(オタマジャクシ) | ND         | ND        | ND                              | ND | 24 時間 LC <sub>0</sub>   | >6.0         | Carmichael,<br>1983 |

ND: データなし

## 6.2 陸生生物に対する影響

### 6.2.1 微生物に対する毒性

比較的高濃度 (100 mg/L 程度) のホルムアルデヒド水溶液は、細菌、ウイルス等の微生物に対する殺菌剤であることが知られている (IPCS, 1989)。

アスペルギルス属 (*Aspergillus* sp.)、スコプラリオプシス属 (*Scopulariopsis* sp.) 及び *Penicillium crustosum* 等の菌株にガス状ホルムアルデヒド 2 ppm (2.4 mg/m<sup>3</sup>) を 24 時間暴露した実験で、胞子が 100% 死滅した (Dennis and Gaunt, 1974)。

バチルス (*Bacillus globigii*) 胞子に対してホルムアルデヒドを暴露した実験で、ホルムアルデヒド濃度を 42 ~ 330 ppm (52.5 ~ 412.5 mg/m<sup>3</sup>) まで増加させるにつれて、胞子の死亡率が増大した。また湿度が 50% を超えると胞子の死亡を早めた (Cross and Lach, 1990)。

### 6.2.2 植物に対する毒性

培地に蒔いたテッポウユリの花粉にホルムアルデヒドを所定時間暴露し、24 時間後に花粉管の伸長を測定した実験で、ホルムアルデヒド 440 µg/m<sup>3</sup> を 5 時間、あるいは 2,880 µg/m<sup>3</sup> を 1 時間暴露すると花粉管の長さの減少がみられた (Masaru et al., 1976)。

アルファルファ、ハウレンソウ、テンサイ及びカラスムギにホルムアルデヒド 840 µg/m<sup>3</sup> を 5 時間暴露した実験で、アルファルファのみで不可逆的な損傷がみられた (Haagen-Smit et al., 1952)。

コムギ、ハコヤナギ属の一種、カブラ、及びマツ科の一種の苗に、ホルムアルデヒド 0、9、27 mg/L (ヘンリー定数に基づく気相推定濃度 : 0、18、54 µg/m<sup>3</sup>) を 40 日間 (4.5 時間/1 晩、3 晩/週) 暴露した実験で、カブラのみで、葉の面積、葉及び茎の乾燥重量、花の数の減少がみられた (Barker and Shimabuku, 1992)。

### 6.2.3 動物に対する毒性

陸生動物への影響としては、泥炭中の線虫はホルムアルデヒド溶液 370 g/L を 179 mL/m<sup>3</sup> 程度燻蒸することによって死亡したとの報告がある (Lockhart, 1972)。

その他、0.37% ホルムアルデヒド水溶液 (投与量不明) で、牛糞尿中の線虫類、*Ostertagia ostertagi* と *Cooperia oncophora* の卵が死滅し、1.85% 水溶液で幼虫に影響がみられたとの報告がある (Persson, 1973)。

## 6.3 環境中の生物への影響 (まとめ)

ホルムアルデヒドの環境中の生物に対する毒性影響については、致死、遊泳阻害、生長阻害などを指標に検討されたデータがある。

微生物に関しては、細菌や原生動物での毒性影響が報告されており、最小の毒性値は、細菌では海洋性発光細菌の発光阻害を指標とした 25 分間 EC<sub>50</sub> の 2.5 mg/L、原生動物では鞭毛虫類 (*Chilomonas paramecium*) の増殖阻害を指標とした 48 時間毒性閾値 (EC<sub>5</sub>) が 1.6 mg/L であった。

藻類の生長阻害試験では、セネデスムスの生長阻害を指標とした 24 時間 EC<sub>50</sub> は 14.7 mg/L であり、GHS 急性毒性有害性区分 III に相当し、有害性を示す。

無脊椎動物に対する急性毒性は、淡水種を用いた96時間LC<sub>50</sub>あるいは48時間EC<sub>50</sub> (遊泳阻害) は、ミジンコ類、巻貝、二枚貝、淡水エビ、昆虫類に対してそれぞれ5.8 ~ 29、32、43、160、287 mg/Lで、ミジンコに対する48時間EC<sub>50</sub> (遊泳阻害) の5.8 mg/LはGHS急性毒性有害性区分IIに相当し、強い有害性を示す。

魚類に対する急性毒性は、淡水魚としてブルーギル、ニジマス、カワマス、レークトラウト、アメリカナマス、ブラックブルヘッド、大西洋サケ、ブラウンマス等、海水魚としてストライプトバス、アジ科の一種に関する急性毒性データ (24 ~ 96 時間) があり、そのうちの最小値は、ストライプトバスに対する 96 時間 LC<sub>50</sub> の 6.7 mg/L であり、GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。長期毒性については、OECD テストガイドラインに準じたニジマスの成長試験が報告されており、成長及び致死を指標とした 28 日間 NOEC は 15.0 mg/L であった。

その他、陸生生物に関しては、菌類、植物、無脊椎動物の試験報告がある。

以上から、ホルムアルデヒドの水生生物に対する急性毒性は、甲殻類及び魚類に対して GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、甲殻類であるミジンコに対する 48 時間 LC<sub>50</sub> の 5.8 mg/L である。

## 7. ヒト健康への影響

### 7.1 生体内運命

#### a. 吸収・分布

吸入暴露では、ホルムアルデヒドの大部分は暴露 (接触) 部位で吸収される (Heck et al., 1983)。

ホルムアルデヒドはラットではほぼ完全に鼻腔で吸収されたのに対して (Chang et al., 1983; Heck et al., 1983)、サルでは鼻腔の他に気管や気管支でも吸収が認められた (Casanova et al., 1991; Monticello et al., 1989)。ホルムアルデヒドの吸収は、げっ歯類では鼻呼吸が支配的であるため、主に鼻腔で起きるのに対して、口鼻呼吸を行う霊長類では、その沈着及び吸収領域は、鼻腔や口腔粘膜から気管、気管支に及び、その沈着及び吸収が起こる部位の種特異性は鼻の解剖学的要因、換気及び呼吸パターンに依存すると推定された (Monticello et al., 1991)。

ホルムアルデヒドはアミノ酸や生体異物を代謝する際、内因的に生成し (Hutson, 1970)、ホルムアルデヒドに暴露されていない人でも、血液中ホルムアルデヒド濃度が  $2.61 \pm 0.14 \mu\text{g/g}$  との報告がある (Heck et al., 1985)。同様にF344ラット及びサルの内因的ホルムアルデヒドの血液中濃度は、それぞれ  $2.24 \pm 0.07 \mu\text{g/g}$ 、 $2.04 \pm 0.40 \mu\text{g/g}$  であった。また、吸入暴露後のホルムアルデヒドの血液中濃度は、ヒト、ラット、サルともに暴露前に比較して有意な増加はみられなかったことから、ホルムアルデヒドの代謝は非常に速やかであることが示唆されている (Casanova et al., 1988; Heck et al., 1985)。

吸入暴露以外の投与経路による吸収に関連する報告は限られているが、ヒトにホルムアルデヒド 50 ~ 60 mg を経口投与した実験で、ホルムアルデヒドの血液中濃度の半減期が 45 分であったとの報告がある (Malorny, 1965, 1969)。ラット、モルモット、ウサギ、ネコにホルムアルデヒド 1.17 mmol を皮下投与した実験で、ホルムアルデヒドの血液中濃度の半減期は 1 ~ 1.5 分

間の範囲にあったと報告されている (McMartin et al., 1979; Rietbrock, 1969)。

また、具体的な数値データはないが、ホルムアルデヒドはヒトの皮膚に浸透、吸収してアレルギー性接触皮膚炎を引き起こすという報告がある (Maibach, 1983)。

#### b. 代謝

接触部位で吸収されたホルムアルデヒドは、タンパク質との共有結合や核酸内部で分子内あるいは分子間相互作用を生じる (Swenberg et al., 1983)。その他、数種類の酵素の触媒作用により、速やかにギ酸塩に代謝される (Strittmatter and Ball, 1955; Uotila and Koivusalo, 1974a, b)。

ホルムアルデヒドの代謝経路を図 7-1に示す。ホルムアルデヒド (I) は速やかにグルタチオンと反応し、ヒドロキシメチルグルタチオン ( ) を生成する。続いて、ヒドロキシメチルグルタチオン (II) は、NAD<sup>+</sup>を補酵素としたホルムアルデヒド脱水素酵素によって酸化され、S-ホルミルグルタチオン (III) が生成する。さらに、S-ホルミルグルタチオン (III) は、S-ホルミルグルタチオン加水分解酵素によってギ酸塩 (IV) に加水分解され (Uotila and Koivusalo, 1974a, b)、二酸化炭素と水に分解され、呼気中排泄あるいは尿中排泄される他、タンパク質や核酸の生合成のためのone-carbon poolに取り込まれる (Bhatt et al., 1988; Billings et al., 1984; Heck et al., 1983; Johansson and Tjalve, 1978; Keefer et al., 1987; Upreti et al., 1987)。

ホルムアルデヒド脱水素酵素は人の肝臓と赤血球で、またラットの鼻粘膜や嗅上皮粘膜、腎臓、脳で検出されている (Casanova-Schmitz et al., 1984; Koivusalo et al., 1982)。

#### c. 排泄

F344ラットに<sup>14</sup>C-ホルムアルデヒド 0.63、13.1 ppm (0.8、16.0 mg/m<sup>3</sup>) を6時間吸入暴露した実験で、70時間後に約40%が<sup>14</sup>C-二酸化炭素として呼気中排泄され、17%は尿として、5%は糞として排泄された。また35～39%は体内に残存した (Heck et al., 1983)。

その他、ラットに<sup>14</sup>C-ホルムアルデヒドを皮下投与した実験では81% (Du Vigneaud et al., 1950)、またラットに腹腔内投与した実験では82%が、いずれも呼気中のCO<sub>2</sub>として検出され (Neely, 1964)、呼気中排泄が尿及び糞中排泄に比べて非常に大きいことが示された。

#### d. 生体高分子との反応

ホルムアルデヒドは極めて反応性が高く、ラット及びサルにホルムアルデヒドを吸入暴露した実験で、接触部位である鼻粘膜等で速やかに DNA-タンパク質との架橋を形成するが、架橋はラットの嗅上皮粘膜や骨髄では検出されなかったことが報告されている (Casanova-Schmitz and Heck, 1983; Casanova-Schmitz et al., 1984)。

ホルムアルデヒドに 6 時間/日、5 日/週、81 日間暴露されたラット及び非暴露ラットに、ホルムアルデヒド 0.7、2、6、15 ppm を 3 時間吸入暴露後、側鼻道 (lateral meatus)、中鼻道 (medial meatus) 及び後部鼻道 (posterior meatus) の DNA-タンパク質との架橋量を測定した実験で、暴露経験の有無に関わらず、架橋量 (<sup>14</sup>C-ホルムアルデヒド結合量 [pmol] / DNA 量 [mg]) は、6 ppm 群で有意な増加がみられ、15 ppm 群で急激な増加がみられた (Casanova et al., 1994)。

また 81 日間暴露されたラットは非暴露ラットに比べて DNA-タンパク質との架橋量が約 1/2 と推算され、81 日間暴露されたラットでは、細胞増殖活性が亢進し、DNA 量が増加するため

と考えられた。部位別では、中鼻道、後部鼻道は、側鼻道に比べて架橋量が少なく、Morganらのラットを用いた反復投与試験によってみられた炎症性病変の部位とその程度によく一致した (Morgan et al., 1986a, b, c)。

サルにホルムアルデヒド 0.7、2、6 ppm を 6 時間吸入暴露した直後に DNA-タンパク質との架橋量を測定した実験で、架橋量は鼻中甲介 (middle turbinates) で最も多く、続いて鼻中隔側壁 (lateral wall-septum)、鼻咽頭 (nasopharynx) の順であった (Casanova et al., 1991)。これはサルに 6 ppm のホルムアルデヒドを吸入暴露した実験で、炎症性病変がみられた部位と程度において良く一致した (Monticello, 1989)。気道や気管軟骨 (carina) でもわずかに架橋が検出されたが、上顎洞では検出されなかった。サルに対する実験で得られた架橋量はラットのそれに比べて 1 桁少なかったが、分時拍出量 (minute volume) や暴露された組織の性質に対する種差が大きいことによると推定された。これらの結果を薬物動態モデルを用いて解析した結果、ヒトの鼻部における DNA-タンパク質との架橋量は、サルやラットに比べて少ないと予想された (Casanova et al., 1991)。

F344 ラットとサルの鼻粘膜における架橋形成の部位特異性を解剖学に基づく薬物動態モデルを用いて解析した報告によれば (Casanova et al., 1991)、約 3 ppm 以下のホルムアルデヒドを吸入暴露した場合、暴露量の約 90% が主要な代謝経路によって除去され、10% が副次的代謝経路によって除去され、暴露量の  $10^{-4}$ % が DNA-タンパク質と暴露後速やかに架橋形成されると推算された。モデルは、架橋の部位特異性が代謝の部位特異性より、鼻腔内の気流と吸収パターンに依存しているとの仮定に基づく。

また、ホルムアルデヒドとアクロレインの複合暴露によるグルタチオンの消費により、ホルムアルデヒドと DNA-タンパク質との架橋量が増加したとの報告があり、ホルムアルデヒドの毒性影響は、暴露 (接触) 部位で吸収されたホルムアルデヒドが代謝による細胞防御機構の飽和によって過剰となり、DNA-タンパク質架橋が形成されることによって生じると考えられた (Lam et al., 1985; Casanova and Heck, 1987)。

以上の結果から、ホルムアルデヒドは、経口、吸入、皮下のいずれの暴露経路からも吸収される。吸入暴露では、ホルムアルデヒドの大部分が暴露 (接触) 部位で吸収され、接触部位で吸収されたホルムアルデヒドは、タンパク質との共有結合や核酸内部での分子内あるいは分子間相互作用、あるいは数種類の酵素の触媒作用により、速やかにギ酸塩に代謝され、最終的には二酸化炭素と水に分解される。暴露 (接触) 部位で吸収されたホルムアルデヒドと DNA-タンパク質との架橋形成が、毒性影響を発現する一因であると考えられる。DNA-タンパク質との架橋形成には非線形性がみられている。薬物動態モデルでは、ヒトの鼻部における DNA-タンパク質との架橋量は、サルやラットに比べて少ないと予想された。

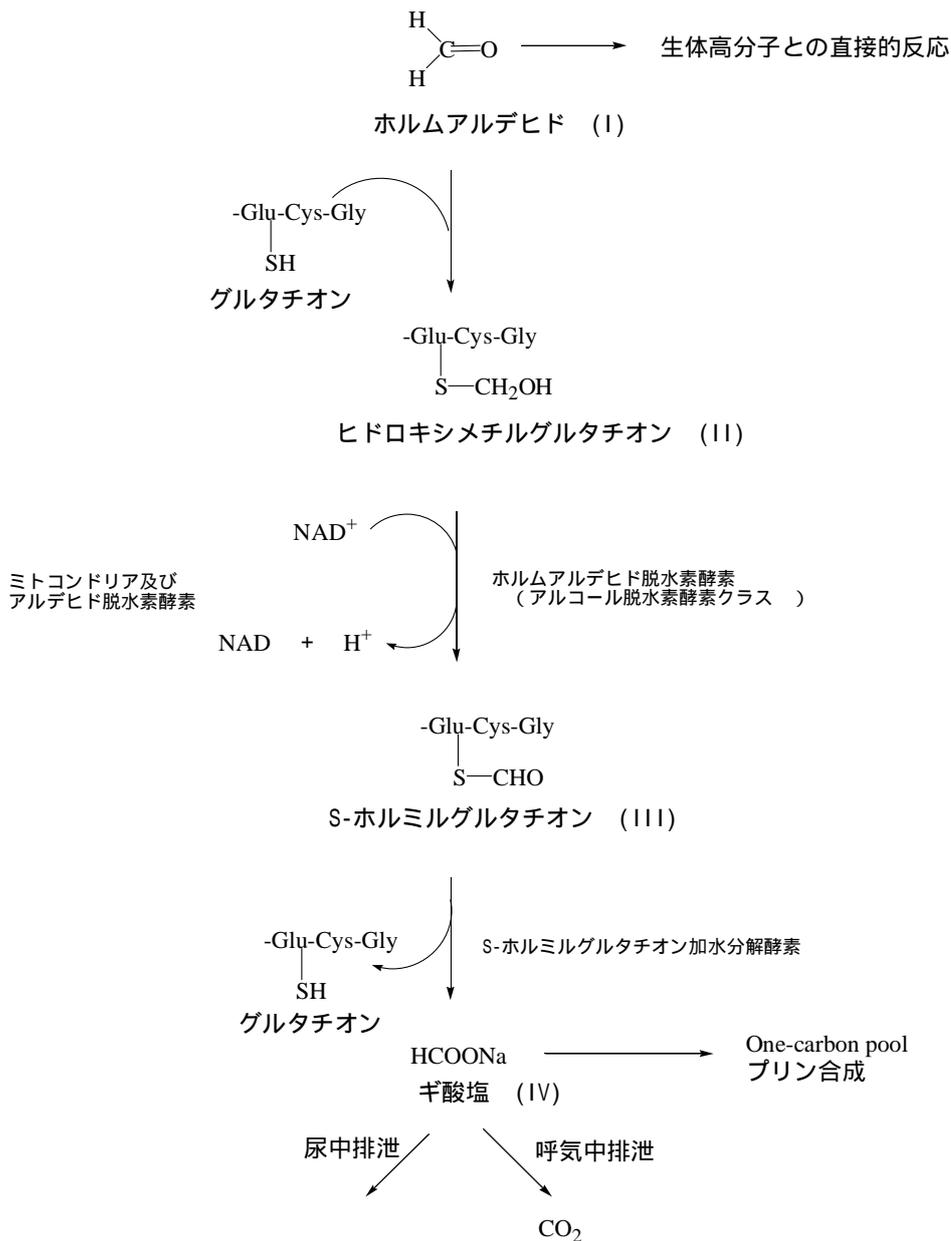


図 7-1 ホルムアルデヒドの代謝経路 (IPCS, 1989; IARC, 1995)

## 7.2 疫学調査及び事例

### a. 知覚器官及び呼吸器官への刺激と肺機能への影響

ホルムアルデヒドのヒトに対する短期暴露による主な症状は、眼、鼻、喉への刺激で、濃度依存的に不快感、流涙、くしゃみ、咳、吐気、呼吸困難を伴い、死に至る場合もある。症状は暴露開始直後に現れ、時間と共に消失することが多い (WHO Regional Office for Europe, 2001)。

ホルムアルデヒドの疫学調査及び事例 (1) 知覚器官への影響を表 7-1 に示す。臭気は  $0.03 \text{ mg/m}^3$  ( $0.02 \text{ ppm}$ ) 以上で検出され (Berglund and Nordin, 1992)、鼻及び喉への刺激性は  $0.6 \text{ mg/m}^3$  ( $0.48 \text{ ppm}$ ) (Kulle et al., 1987)、眼への刺激性は  $1.0 \text{ mg/m}^3$  ( $0.8 \text{ ppm}$ ) 以上で認められた (Andersen and Molhave, 1983)。

表 7-1 ホルムアルデヒドの疫学調査及び事例 (1) 知覚器官への影響

| 対象集団<br>性別・人数                      | 暴露状況                                   | 暴露量   | 結 果   | 文献                            |
|------------------------------------|--|---|---|-------------------------------|
| 被験者<br>非喫煙者 22 人<br>喫煙者 22 人<br>女性 | ND                                     | ND  | 非喫煙者集団：<br>0.03-0.18 mg/m <sup>3</sup> ：臭いを検出<br>喫煙者集団：<br>0.03-0.58 mg/m <sup>3</sup> ：臭いを検出 | Berglund &<br>Nordin, 1992    |
| 被験者<br>男性 35 名<br>女性 13 名          | 30 m <sup>3</sup> チャンパー<br>1.5分間<br>4回 | 0.04 - 4.8<br>mg/m <sup>3</sup><br>(0.03-4 ppm) | 眼及び鼻の刺激に対する閾値：1.2-2.4 mg/m <sup>3</sup><br>喉の刺激に対する閾値：>2.4 mg/m <sup>3</sup>                  | Weber-Tschopp<br>et al., 1977 |
| 被験者<br>男性 24 名<br>女性 9 名           | 30 m <sup>3</sup> チャンパー<br>37分間        | 0.04 - 4.8<br>mg/m <sup>3</sup><br>(0.03-4 ppm) | 眼及び鼻の刺激に対する閾値：1.2-2.4 mg/m <sup>3</sup><br>喉の刺激に対する閾値：>2.4 mg/m <sup>3</sup>                  |                               |
| 被験者<br>28 人                        | 17 m <sup>3</sup> チャンパー<br>6分間<br>5回   | 0.01 - 1.2<br>mg/m <sup>3</sup><br>(0.01-1 ppm) | 1.2 mg/m <sup>3</sup> ：眼に対する刺激  | Bender et al.,<br>1983        |
| 被験者<br>男性 11 名<br>女性 5 名           | チャンパー<br>5分間<br>4回                     | 0.3 - 2.0<br>mg/m <sup>3</sup>                  | 1.0 mg/m <sup>3</sup> 以上：眼、鼻、喉に対する刺激  | Andersen &<br>Molhave, 1983   |
| 被験者<br>非喫煙者                        | ND                                     | 0.6 - 3.7<br>mg/m <sup>3</sup>                  | 0.6 mg/m <sup>3</sup> 以上：鼻、喉に対する刺激<br>1.2 mg/m <sup>3</sup> 以上：眼に対する刺激                        | Kulle et al.,<br>1987         |

ND: データなし

呼吸器官に対する刺激によってみられる症状と肺機能への影響が、ホルムアルデヒド（他の化合物を含む）に職業暴露あるいは一般環境経路によって暴露された集団に対してみられている。

ガラス繊維強化樹脂 (Kilburn et al., 1985a, b)、化学製品、家具及び木材製品 (Alexandersson and Hedenstierna, 1988, 1989; Holmstrom and Wilhelmsson, 1988; Malaka and Kodama, 1990) の製造工程でホルムアルデヒドに暴露した従業員や、葬儀産業従事者 (Holness and Nethercott, 1989) に対する比較的小規模な調査 (38 ~ 84人) では、非暴露対照集団に比べて、眼と呼吸器への一次刺激がより高い発生率でみられた。しかしながら、暴露者数が少ないために、大部分の調査で用量相関は得られていない。用量相関が得られた調査では0.17 ppm以上 (0.2 mg/m<sup>3</sup>) のホルムアルデヒドに暴露された労働者に眼、鼻、喉への刺激や、痰・咳がみられた (Horvath et al., 1988)。

その他、化学物質、家具、ベニヤ板等を取り扱う労働者に対する小規模な調査によって、肺機能への影響が報告されている (Alexandersson and Hedenstierna 1988, 1989; Herbert et al., 1994; Holmstrom and Wilhelmsson, 1988; Malaka and Kodama, 1990)が、2 ppm (2.4 mg/m<sup>3</sup>) 暴露された労働者に対して肺機能への影響はみられなかった。

また、最大3.6 mg/m<sup>3</sup>のホルムアルデヒドを短期暴露 (最大3時間) された健康なヒト及び喘息を持つヒトで、肺機能への臨床学的影響はみられていない (Day et al., 1984; Green et al., 1987; Harving et al., 1990; Sauder et al., 1986, 1987; Schachter et al., 1986, 1987; Witek et al., 1987;)。

ホルムアルデヒドガスに職業暴露された集団に対する鼻の扁平上皮の組織病理学的試験で、ホルムアルデヒドが鼻粘膜の組織学的損傷や細胞毒性を誘発することが示唆されたが、暴露人数が少なく、他の物質や木材粉塵による影響が排除できないことから、因果関係は明らかでな

い (Ballarin et al., 1992; Berke, 1987; Boysen et al., 1990; Edling et al., 1988; Holmstrom et al., 1989a)。

建材の接着剤に用いられるホルムアルデヒドは、室内空気中で検出される揮発性有機化合物である。ホルムアルデヒドは、化学物質の室内空気汚染等により、新築・改築後の住宅やビルの居住者に様々な体調不良が生じる、所謂、シックハウス症候群及びシックビルディング症候群の原因物質として社会的に大きな関心が集まっている (厚生省, 1997)。

室内のホルムアルデヒド濃度と居住者の健康影響との関連を検討するために、米国ミネソタでは、移動住宅と従来型住宅の約2,000人の居住者をホルムアルデヒドの屋内濃度によって、低暴露 (0.1 ppm [0.12 mg/m<sup>3</sup>]未満)、中暴露 (0.1 ~ 0.3 ppm [0.12 ~ 0.36 mg/m<sup>3</sup>])、高暴露 (0.3 ppm [0.36 mg/m<sup>3</sup>]超) に分類し、アンケート方式の健康調査 (眼、鼻、喉への刺激、頭痛および吹き出物の有無) が行われた (Ritchie and Lehnen, 1987)。高暴露集団では調査項目それぞれに対して重篤な影響を訴える居住者が多く (集団の71 ~ 99%)、低暴露集団でも少数ながら、眼、鼻、喉への刺激、頭痛を訴える居住者がいた (眼への刺激:1 ~ 2%、鼻、喉への刺激:0 ~ 11%、頭痛:2 ~ 10%)。

住宅環境による子供の肺機能への影響を調べた調査では、自己申告によるアンケートからは、慢性の咳・痰、息切れ等の症状の増加はみられなかった。しかし、医師の診断によれば、ホルムアルデヒドの室内濃度が60 ~ 140 ppb (72 ~ 168 µg/m<sup>3</sup>) の住宅に住む6~15才の298人の子供において慢性の気管支炎や喘息の発生増加がみられた。同時に613人の成人に対して実施された調査では肺機能への影響はみられなかった (Krzyzanowski et al., 1990)。

ホルムアルデヒドが接着剤として用いられている建材が使用されている家屋に居住する1,726人と、対照群720人に対して、健康アンケート、肺機能、嗅覚、鼻の表面細胞学試験が行われた (Broder et al., 1988)。年齢層は16才以上、10才未満、10~15才がそれぞれ80%、10%、10%で、10才未満の子供にはアンケートのみが行われた。ホルムアルデヒドのモニタリングは、連続した2日間、これらの居住者の家で行われ、ホルムアルデヒドの平均濃度は0.038 ppm (0.046 mg/m<sup>3</sup>)、対照群の家の平均濃度は0.031 ppm (0.037 mg/m<sup>3</sup>) であった。ホルムアルデヒドの室内濃度が0.12 ppm (0.14 mg/m<sup>3</sup>) 以上の住宅の居住者で鼻粘膜の扁平上皮化生の発生率が僅かに増加したが、調査された他のパラメータに対して影響はみられなかった。

以上より、ホルムアルデヒドによるヒトの眼、上気道への刺激、呼吸器系への影響がみられる濃度には、試験条件、個人差等により大きな幅がみられ、明確な閾値を求めることが難しい。国際化学物質安全性計画 (IPCS) は、一般のヒトに対して鼻、喉への刺激がみられる濃度を、0.1 ~ 3.1 mg/m<sup>3</sup>の間にあると推定している (IPCS, 1989)。また2001年に欧州空気質ガイドライン第2版を発表したWHO欧州地域専門家委員会は、IPCSが報告した一般の健康なヒトが上気道に刺激を感じる最低濃度 0.1 mg/m<sup>3</sup> に基づいて、ホルムアルデヒドの室内濃度指針値を「30分平均値で0.1 mg/m<sup>3</sup>以下」と設定した (WHO Regional Office for Europe, 2001)。我が国でも、厚生省が、WHO欧州地域専門家委員会が公表する以前より、評価結果の妥当性を考察しており、一般の健康なヒトに対して明らかな刺激感覚を防ぐことを指標とし、「30分平均値で0.1 mg/m<sup>3</sup>以下」を室内濃度指針値として提案している (厚生省, 1997)。

よって本評価では、個別のデータより明確な閾値を求めることはできないが、一般の健康な

ヒトの上気道に刺激がみられる最低濃度が0.1 mg/m<sup>3</sup>であったことから、一般の健康なヒトの上気道への刺激に対するNOAELを0.1 mg/m<sup>3</sup>と判断する。

#### b. 皮膚への刺激、感作

家庭や個人の治療器具(歯)、衣服や繊維、紙幣、医療器具や装置などに存在するホルムアルデヒド (ホルムアルデヒドを含む樹脂) に起因する全身性の変化 (例えば、アナフィラキシー) や、限局型アレルギー反応 (例えば、接触皮膚炎)の事例が多数報告されている (Maurice et al., 1986; Feinman, 1988; Ebner and Kraft, 1991; Norton, 1991; Flyvholm and Menné, 1992; Fowler et al., 1992; Ross et al., 1992; Vincenzi et al., 1992; Bracamonte et al., 1995; El Sayed et al., 1995; Wantke et al., 1995)。

ホルムアルデヒドは皮膚に対する既知の感作性物質であるが、経皮、呼吸器、または全身感作に関する閾値は決定されていない (DFG, 1987)。

空気中のホルムアルデヒドあるいはホルムアルデヒド溶液によって眼粘膜のアレルギー反応が誘発されるとするデータはないが、ホルムアルデヒドによって気管支喘息の兆候が誘発されたとの事例がある。ホルムアルデヒド溶液との長時間の接触、あるいはそれが繰り返されると皮膚刺激またはアレルギー性接触皮膚炎を引き起こす場合がある。ホルムアルデヒド溶液はアレルギー性接触皮膚炎を誘発する一次皮膚感作物質である (IV 型、遅延型 T 細胞介在性) が、またアレルギー性接触蕁麻疹 (I 型、免疫グロブリン介在性) を引き起こす可能性もある (IPCS, 1989)。

マウスに卵白アルブミンを感作させる実験で、抗原をホルムアルデヒドと同時に吸入させると IgE 抗体の産生を増強した。しかしホルムアルデヒドを吸入しながら皮下注射で抗原感作をしても IgE 抗体の産生は増強されず、ホルムアルデヒドがアレルギー感作のアジュバント (アレルギーを誘発し、悪化させる作用) として働き、その作用は全身性のものでなく化学物質と抗原に暴露される場に限定したメカニズムによるとみられている (Tarkowski and Gorski, 1995)。

#### c. 免疫系への影響

ホルムアルデヒド暴露による免疫系への影響としては、アレルギー反応に注目した疫学研究が報告されており (Bardana and Montanaro, 1991; Feinman, 1988; Stenton and Hendrick, 1994)、全身、または局所的アレルギー反応の症例はさまざまな製品中に存在するホルムアルデヒドの寄与とみられている。またホルムアルデヒドの吸入暴露によって気管支喘息が誘発されたとの事例は、免疫メカニズムに起因するとみられている。動物を用いた吸入暴露試験でホルムアルデヒドと抗原を同時に吸入すると感作を増強させるとの報告がある (Tarkowski and Gorski, 1995)。今後、ホルムアルデヒドの吸入暴露が免疫システムを介して肺機能へ悪影響をもたらすかどうかを決定するためには、個人の特性及び暴露状態の特定が必要不可欠である (IPCS, 2002)。

ホルムアルデヒドの経皮暴露による免疫系に及ぼす影響としては、接触皮膚炎が確認されており、過敏なヒトに接触皮膚炎反応を引き起こし得るホルムアルデヒドの濃度は、0.003%水溶液程度と報告されている。因みに一般のヒトが経皮暴露した際皮膚刺激がみられるのは1~2%水溶液である。北米で行われた調査によれば、接触皮膚炎の患者の10%未満がホルムアルデヒドに免疫学的に過敏であるという (IPCS, 2002)。

#### d. 遺伝毒性

職場等でホルムアルデヒドに吸入暴露されたヒトの末梢血リンパ球や、口腔・鼻粘膜細胞の染色体異常やDNA損傷が調べられている。ホルムアルデヒドの疫学調査及び事例 (1) 遺伝毒性を表 7-2に示す。

ヒトの末梢血リンパ球の染色体異常及び姉妹染色分体交換試験では、陽性を示す報告がある (Bauchinger and Schmid, 1985; Dobias et al., 1988; Kitaeva et al., 1996; Yager et al., 1986, 1989)。一方で、陰性を示す報告も多数ある (Fleig et al., 1982; Thomson et al., 1984; Vasudeva and Anand, 1996)。

それに対して、口腔・鼻粘膜細胞の小核試験では、大部分の報告で小核細胞の出現頻度の増加が認められており (Ballarin et al., 1992; Kitaeva et al., 1996; Suruda et al., 1993; Titenko-Holland et al., 1996; Ying et al., 1997)、暴露されたヒトに対する遺伝毒性は全身より暴露 (接触) 部位でより明確な証拠が得られた。

表 7-2 ホルムアルデヒドの疫学調査及び事例 (1) 遺伝毒性

| 対象集団<br>性別・人数  | 暴露状況・暴露量  | 試験系               | 試験材料                     | 結果            | 文献                              |
|--|---|-------------------|--------------------------|---------------|---------------------------------|
| 合板工場作業員<br>非喫煙者 15 人   | 製造部分: 0.1 mg/m <sup>3</sup><br>倉庫部分: 0.39 mg/m <sup>3</sup>   | 小核                | 鼻粘膜細胞                    | +             | Ballarin et al.,<br>1992        |
| 死体防腐保存学<br>(mortuary science) の学<br>生男性 22 人、女性 7 人<br>平均年齢 23.6 才 | 平均 1.75 mg/m <sup>3</sup><br>0.2-5.4 mg/m <sup>3</sup><br>8 時間 TWA 値: 0.4 mg/m <sup>3</sup><br>9 週間実習前後 | 小核                | 末梢血リンパ球<br>口腔細胞<br>鼻粘膜細胞 | (+)<br>+<br>- | Suruda et al.,<br>1993          |
| 死体防腐保存学<br>(mortuary science) の学生<br>男性 28 人、女性 7 人                | 0.2-1.2 mg/m <sup>3</sup>   | 小核                | 口腔細胞<br>鼻粘膜細胞            | +<br>-        | Titenko-Holland<br>et al., 1996 |
| 解剖実習<br>男子学生 15 人<br>女子学生 12 人                                     | 寮: 0.012 mg/m <sup>3</sup><br>実習室: 0.508 mg/m <sup>3</sup>  | 小核                | 鼻粘膜細胞                    | +             | Ying et al., 1997               |
| 解剖学教室のスタッフ   | ND  | 小核                | 口腔細胞                     | +             | Kitaeva et al.,<br>1996         |
| 解剖実習の受講学生  | ND  | 小核                | 口腔細胞                     | +             |                                 |
| 窒素肥料工場従業員  | ND  | 染色体異常             | 末梢血リンパ球                  | +             |                                 |
| 製糸工場従業員<br>勤務年数 2-30 年   | ND  | 染色体異常<br>姉妹染色分体交換 | 末梢血リンパ球                  | +<br>-        | Bauchinger &<br>Schmid, 1985    |
| 解剖学学生  | ND  | 姉妹染色分体交換          | 末梢血リンパ球                  | +             | Yager et al., 1986              |
| 作業員 30 人<br>(樹脂加工作業員 15 人)<br>平均年齢: 50 才<br>平均勤務年数: 28 年           | 1971 年以前: 6.3 mg/m <sup>3</sup><br>未満<br>1971 年以降: 1.3 mg/m <sup>3</sup><br>未満                          | 染色体異常             | 末梢血リンパ球                  | -             | Fleig et al., 1982              |
| 病理検査スタッフ<br>6 人  | ND  | 染色体異常<br>姉妹染色分体交換 | 末梢血リンパ球                  | -<br>-        | Thomson et al.,<br>1984         |
| 木材加工工場 20 人  | 0.55-10.36 mg/m <sup>3</sup>  | 染色体異常             | 末梢血リンパ球                  | -             | Vagova et al.,<br>1992          |
| 子供<br>20 人 (1984 年調査)<br>16 人 (1985 年調査)                           | 0.32 mg/m <sup>3</sup> (1984 年)<br>0.13 mg/m <sup>3</sup> (1985 年)                                      | 染色体異常             | 末梢血リンパ球                  | +             | Dobias et al.,<br>1988, 1989    |
| 解剖実習<br>女子学生 30 人  | 1.3 mg/m <sup>3</sup> 未満  | 染色体異常             | 末梢血リンパ球                  | -             | Vasudeva &<br>Anand, 1996       |

ND: データなし、 +: 陽性、 -: 陰性、 (+): 弱陽性

## e. がん

ホルムアルデヒド暴露と多種多様ながんとの相関は、病理学者、死体防腐処理者及び産業労働者等に対するケースコントロール研究やコホート研究によって検討され、さらには利用可能なデータを用いてメタ分析が行われている。表 7-3に発がん性に関する疫学調査及び事例のうちケースコントロール研究について、表 7-4にコホート研究について示す。

大部分の疫学研究は、ホルムアルデヒド暴露と上気道がん（鼻咽頭がん；nasopharyngeal cancer、鼻の扁平上皮がん；nasal squamous cell carcinomas、鼻腔腺がん；adenocarcinoma of the nasal cavity、肺がん；lung cancer）との関連性を指摘しているが、数件のケースコントロール研究やコホート研究では、気道以外のがん（多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、眼の黒色腫や、脳、結合組織、膵臓、白血性、リンパ性、造血性及び大腸原発の腫瘍）の発生増加を報告している。しかし、ホルムアルデヒド暴露と気道以外のがんとの間には一貫性がみられず、散発的に報告されているのみである。また、ヒトと実験動物に対するホルムアルデヒドの代謝とトキシコキネティクスに関する試験結果は、吸入されたホルムアルデヒドの大部分が上気道に沈着し、吸収されることを示しており（7.1 生体内運命参照）、よって、気道以外の部位の腫瘍形成は、一貫性あるいは、生物学的妥当性といった疫学研究における因果関係を示す基準を満たしていない（IPCS, 2002）。以下にホルムアルデヒド暴露と気道がんとの相関を検討した研究をまとめる。

### e-1. 鼻咽頭がん、鼻の扁平上皮がん、及び鼻腔腺がん

ケースコントロール研究では、鼻咽頭がんのリスク増加が、勤続10～25年の高暴露群でみられたとの報告がある（Roush et al., 1987; Vaughan et al., 1986a, b; West et al., 1993）。しかし、リスク増加がみられなかったとの報告もあり（Olsen and Asnaes, 1986）、ホルムアルデヒド暴露と鼻咽頭がんとの相関は明確でない。

その他、鼻の扁平上皮がんや鼻腔腺がんとホルムアルデヒド暴露との相関が検討されているが、有意なリスク増加が認められないが、木材粉塵暴露による寄与を排除できなかった（Hayes et al., 1986; Luce et al., 1993; Olsen and Asnaes, 1986）。

コホート研究では、米国の10か所のプラントに1966年以前に従事していた26,561人の労働者（その内の4%が2 ppmに暴露）に対する最大規模の調査で、鼻咽頭がんによる死亡率が増加した（Blair et al., 1986）。しかし、追調査の結果、7例のうち5例が微粒子にも暴露されており、また7例のうち4例が特定の1か所のプラントで起きていたことが明らかになった（Blair et al., 1987; Collins et al., 1988; Marsh et al., 1996）。さらに、7例のうち3例は、暴露1年未満の従業員に鼻咽頭がんが発生し（Collins et al., 1988）、特定のプラントで発生した4例は1年未満及び1年以上の暴露集団それぞれに等しく起きており（Marsh et al., 1996）、ホルムアルデヒド暴露と鼻咽頭がんとの因果関係は本調査では明らかにならなかった。

その他、解剖学者や死体防腐処理者を対象とした小規模な調査（Hayes et al., 1990; Stroup et al., 1986）や、産業労働者を対象とした調査（Hansen and Olsen, 1995）では、鼻咽頭がんのリスク増加はみられなかったが、後者の研究では、鼻腔がん（cancers of the nasal cavity）のリスク増加が高暴露群でみられた（Hansen and Olsen, 1995）。しかし、11,030人の衣料メーカーの労働者に対

するコホート研究では、鼻腔がんのリスク増加は認められなかった (Stayner et al., 1988)。

### e-2. 肺がん及びその他の呼吸器系がん

ケースコントロール研究では、暴露濃度・期間別に用量関係が調べられた調査もあるが、いずれの報告でも肺がんによる死亡率の増加はみられなかった (Andjelkovich et al., 1994; Bond et al., 1986; Brownson et al., 1993; Gérin et al., 1989; Partanen et al., 1990)。

コホート研究では、産業労働者を対象とした小規模な調査で、気管、気管支または肺のがんの有意な増加はなかった (Andjelkovich et al., 1995; Hayes et al., 1990)。

その他、上顎洞、咽頭(Andjelkovich et al., 1995; Hayes et al., 1990; Matanoski, 1989)、肺 (Bertazzi et al., 1989; Hansen and Olsen, 1995; Stroup et al., 1986) または、呼吸器系 (Matanoski, 1989) のがんの有意な増加はなかった。

しかし、11,030人の衣料メーカーの労働者を対象としたコホート研究では、口腔及び結合組織のがんに死亡率の増加がみられた (Stayner et al., 1988)。

英国6か所の化学品製造工場の従業員 (14,000人; その内、35%が2 ppmを超えるホルムアルデヒドに暴露)を対象としたコホート研究で、肺がんの有意な増加はみられなかった。1か所のプラントの高濃度で暴露している下位集団だけで、肺がんの標準化された死亡率比 (SMR) が有意に増加したが、従事期間や累積暴露との相関はなかった。その他、口腔及び咽頭がんの増加もなかった (Gardner et al., 1993)。

米国10か所のプラントに1966年以前に従事していた25,561人の労働者 (その内の4%が2 ppmに暴露)に対する最大規模の調査で、20年以上の暴露群で、肺がんによる死亡の有意な増加がみられた。しかし、この暴露集団の追加調査では、他の物質との複合暴露が示唆され、用量相関に関する追加の証拠は得られていない (Blair et al., 1986, 1990a; Blair and Stewart, 1994; Callas et al., 1996; Marsh et al., 1996)。

### e-3. メタ分析

1975年から1991年の間に報告された疫学データを利用して、メタ分析<sup>1)</sup>が行われた (Blair et al., 1990b; Partanen, 1993)。BlairらとPartanenの両研究では高暴露群で鼻咽頭がんの累積相対リスクの増加がみられた [Blairら: RR=2.1 (95%信頼区間CI=1.1~3.5)、Partanen: RR=2.7 (95%のCI=1.4~5.6)]。一方、両研究共に肺がんリスクの増加はみられなかった。また、Blairらが中暴露群と高暴露群で、鼻部のがん (nasal cancer) の累積相対リスクの増加がみられなかったと評価した (中暴露群:RR=0.8、高暴露群:RR=1.1) のに対して、Partanenは、高暴露群で、副鼻腔がん (sinonasal cancer) の累積相対リスクの増加がみられた (RR=1.75) と評価した。

最近、Collinsらは、1975年から1995年の間に報告されたケースコントロール研究及びコホート研究データを利用してメタ分析を行い、鼻部、鼻咽頭、及び肺がんの累積相対リスクを評価した (Collins et al., 1997)。その結果、ホルムアルデヒド暴露に関連づけられる鼻咽頭がんのリスク増加は認められなかったと結論した。BlairらとPartanenがホルムアルデヒド暴露と鼻咽頭がんとの相関を認めたのに対して、Collinsらが否定的であったのは、より最近のコホート研究 (特にGardnerの報告) がリスク増加を否定したことと、未報告データを調査し、採用したことによる。その他、産業労働者、病理学者及び死体防腐処置者に対する肺がんの累積相対リスクは

各々、1.1 (95%のCI=1.0~1.2)、0.5 (95%のCI=0.4~0.6)、1.0 (95%のCI=0.9~1.1)と評価され、鼻部のがんの累積相対リスクは各々、0.3 (95%信頼区間CI=0.1~0.9)、1.8 (95%のCI=1.4~2.3)と評価された。

ホルムアルデヒド暴露と最も有力視される鼻咽頭がんとの因果関係は、より最近のメタ分析が否定的に評価した。また高暴露群においてホルムアルデヒドの暴露と副鼻腔がんとの相関が指摘されているが、明確な証拠は得られていない。

1) 信頼性が高い結論に達するためにこれまでに発表された多くの研究結果を統合した統計分析

表 7-3 ホルムアルデヒドの疫学調査及び事例 (2) 発がん性 1) ケースコントロール研究

| 対象集団<br>性別・人数                                | 暴露状況<br>暴露量      | 結 果<br>オッズ比(95%信頼区間)                        | 文献                       |
|--|------------------|---|--------------------------|
| 腫瘍登録者<br>米国<br>男性<br>1935-75年                | 高暴露集団            | 鼻咽頭<br>OR = 2.3 (0.9-6.0)                   | Roush et al.,<br>1987    |
|  | 高暴露集団 (68才以上で死亡) | OR = 4.0 (1.3-12)                           |                          |
| 腫瘍登録者<br>米国ワシントン州<br>1979-81年                | 職業暴露 10年以上       | 中咽頭又は下咽頭<br>OR = 1.3 (0.7-2.5)              | Vaughan et al.,<br>1986a |
|  | 職業暴露 20年以上       | OR = 1.5 (0.7-3.0)                          |                          |
|  | 暴露スコア 20年以上      | 鼻咽頭<br>OR = 2.1 (0.6-7.8)                   |                          |
|  | 屋内暴露 10年以上       | 鼻咽頭<br>OR = 5.5 (1.6-19.4)                  | Vaughan et al.,<br>1986b |
|  | 屋内暴露 10年未満       | OR = 2.1 (0.7-6.6)                          |                          |
| 男性<br>平均年齢46才<br>フィリピン<br>76人                | 暴露期間15年未満        | 鼻咽頭<br>OR = 2.7 (1.1-6.6)                   | West et al., 1993        |
|  | 暴露開始年齢25才以上      | OR = 2.9 (1.1-7.6)                          |                          |
|  | 暴露開始年齢25才未満      | OR = 2.7 (1.1-6.6)                          |                          |
| 製材業<br>オランダ<br>1978-81年                      | 職業暴露A集団          | 鼻部扁平上皮がん<br>OR = 3.0 (1.3-6.4)              | Hayes et al.,<br>1986    |
|  | 職業暴露B集団          | OR = 1.9 (1.0-3.6)                          |                          |
| 腫瘍登録者<br>デンマーク<br>1970-82年<br>759件(対照2,465件) | 職業暴露(木材粉塵未暴露)    | 扁平上皮がん(鼻腔/副鼻腔)<br>OR = 2.0 (0.7-5.9)        | Olsen & Asnaes,<br>1986  |
| 男性<br>フランス                                   | 暴露の可能性のある集団      | 鼻腔/副鼻腔<br>(扁平上皮がん)<br>OR = 0.96 (0.38-2.42) | Luce et al., 1993        |
|  | 暴露期間 20年以上       | OR = 1.09 (0.48-2.50)                       |                          |
|  | 暴露期間 20年未満       | OR = 0.76 (0.29-2.01)                       |                          |
| イタリア、トリノ                                     | 暴露の可能性のある集団      | 口腔/中咽頭<br>OR = 1.6 (0.9-2.8)                | Merletti et al.,<br>1991 |
|  | 職業暴露             | OR = 1.8 (0.6-5.5)                          |                          |
| 腫瘍登録者<br>米国ワシントン州                            | 高濃度職業暴露集団        | 喉頭<br>OR = 2.0 (0.2-19.5)                   | Wortley et al.,<br>1992  |
|  | 職業暴露 10年以上       | OR = 1.3 (0.6-3.1)                          |                          |
|  | 職業暴露スコア 20年以上    | OR = 1.3 (0.5-3.3)                          |                          |
| 化学物質取扱者<br>米国                                | 暴露の可能性のある集団      | 肺<br>OR = 0.62 (0.29-1.36)                  | Bond et al., 1986        |

| 対象集団<br>性別・人数                              | 暴露状況<br>暴露量   |                       | 結 果                            |  | 文献                           |
|--|---|-----------------------|--------------------------------|--|------------------------------|
|  |   |                       | オッズ比(95%信頼区間)                  |  |                              |
| 35-70 才<br>カナダ<br>1979-85 年<br>3,726 人     | 高濃度・長期暴露集団  |                       | 肺<br>OR = 2.3 (0.9-6.0)        |  | Gérin et al., 1989           |
| 製材業<br>従業員<br>フィンランド<br>3,500人<br>1957-82年 | 1 か月あたり<br>の累積暴露3.6<br>mg/m <sup>3</sup> 以上<br>木材粉塵との複合暴露 | 暴露期間 10 年未満           | 呼吸器がん<br>OR = 0.69 (0.21-2.24) |  | Partanen et al.,<br>1990     |
|  |   | 暴露期間 10 年以上           | OR = 0.89 (0.26-3.0)           |  |                              |
|  |   | OR = 1.19 (0.31-4.56) |                                |  |                              |
| 自動車製造業<br>従業員<br>1950-89年                  | 職業暴露(期間<br>別)   | 0年                    | 肺<br>OR = 1.31 (0.93-1.85)     |  | Andjelkovich et<br>al., 1994 |
|  |   | 10年                   | OR = 1.04 (0.71-1.52)          |  |                              |
|  |   | 15年                   | OR = 0.98 (0.65-1.47)          |  |                              |
|  |   | 20 年                  | OR = 0.99 (0.60-1.62)          |  |                              |
| 米国   | 非喫煙者で暴露の可能性のある集団  |                       | 肺<br>OR = 0.9 (0.2-3.3)        |  | Brownson et al.,<br>1993     |

表 7-4 ホルムアルデヒドの疫学調査及び事例 (2) 発がん性 2) コホート研究

| 対象集団<br>性別・人数                          | 暴露状況<br>暴露量                                      |                      | 結 果                          |                           | 文献                   |                      |                    |
|--|--|----------------------|------------------------------|---------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|
|  |  |                      | 標準化死亡比(SMR)<br>(95%信頼区間)     | 死亡数                       |                      |                      |                    |
| 死体防腐処理者<br>男性                          | 口腔、咽頭<br>鼻咽頭<br>リンパ腺、造血系<br>大腸<br>気管、気管支、肺       | PMR = 120 (81-171)   |                              | 30                        | Hayes et al., 1990   |                      |                    |
|  |  | PMR = 216 (59-554)   |                              | 4                         |                      |                      |                    |
|  |  | PMR = 139 (115-167)  |                              | 115                       |                      |                      |                    |
|  |  | PMR = 127 (104-153)  |                              | 111                       |                      |                      |                    |
|  |  | PMR = 94.9           |                              | 308                       |                      |                      |                    |
| 製造業<br>男性<br>デンマーク、10 年以上従事            | 鼻腔<br>鼻腔(基準値以上暴露した集団)<br>鼻咽頭<br>肺<br>喉頭<br>口腔、咽頭 | SPIR = 2.3 (1.3-4.0) |                              | 13                        | Hansen & Olsen, 1995 |                      |                    |
|  |  | SPIR = 3.0 (1.4-5.7) |                              | 9                         |                      |                      |                    |
|  |  | SPIR = 1.3 (0.3-3.2) |                              | 4                         |                      |                      |                    |
|  |  | SPIR = 1.0 (0.9-1.1) |                              | 410                       |                      |                      |                    |
|  |  | SPIR = 0.9 (0.6-1.2) |                              | 32                        |                      |                      |                    |
|  |  | SPIR = 1.1 (0.7-1.7) |                              | 23                        |                      |                      |                    |
| 製造業<br>白人<br>男性<br>1934-80年<br>26,561人 | 0.1 ppm 以上暴露<br>累積暴露別                            | 鼻咽頭                  | SMR = 270 ( $P < 0.05$ )     |                           | 6                    | Blair et al., 1986   |                    |
|  |  | 鼻咽頭                  | 0 ppm/年                      | SMR = 530                 |                      |                      | 1                  |
|  |  |                      | 0.5 ppm/年以下                  | SMR = 271 ( $P > 0.05$ )  |                      |                      | 2                  |
|  |  |                      | 0.51-5.5 ppm/年               | SMR = 256 ( $P > 0.05$ )  |                      |                      | 2                  |
|  |  |                      | 5.5 ppm/年以上                  | SMR = 433 ( $P > 0.05$ )  |                      |                      | 2                  |
|  | ホルムアルデヒドと粒子と複合<br>暴露                             | 鼻咽頭                  | 0 ppm/年                      | SMR = 0                   |                      | 0                    | Blair et al., 1987 |
|  |  |                      | 0.5 ppm/年未満                  | SMR = 192                 |                      | 1                    |                    |
|  |  |                      | 0.5 ppm/年以上5.5 ppm/年<br>未満   | SMR = 403                 |                      | 2                    |                    |
|  |  |                      | 5.5 ppm/年以上                  | SMR = 746                 |                      | 2                    |                    |
|  |  |                      |                              |                           |                      |                      |                    |
| 製造業<br>白人<br>男性                        | 鼻咽頭  | 暴露1年未満               | SMR = 517 ( $P \leq 0.05$ )  |                           | 3                    | Collins et al., 1988 |                    |
|  |  | 暴露1年以上               | SMR = 218 ( $P > 0.05$ )     |                           | 3                    |                      |                    |
|  |  | 特定の工場で粒子と複合<br>暴露    | SMR = 1031 ( $P \leq 0.01$ ) |                           | 4                    |                      |                    |
|  |  |                      |                              |                           |                      |                      |                    |
|  | 特定の工場に<br>1947-56年の間に<br>勤務した白人男<br>性            | 鼻咽頭                  | 暴露1年未満                       | SMR = 768 ( $P > 0.05$ )  |                      | 2                    | Marsh et al., 1996 |
|  |  |                      | 暴露1年以上                       | SMR = 1049 ( $P < 0.05$ ) |                      | 2                    |                    |
|  |  | 肺                    | 暴露1年未満                       | SMR = 134 ( $P < 0.05$ )  |                      | 63                   |                    |
| 暴露1年以上                                 | SMR = 119 ( $P > 0.05$ )                         |                      | 50                           |                           |                      |                      |                    |

| 対象集団<br>性別・人数                            | 暴露状況<br>暴露量                   | 結 果                               |                             | 文献                                  |                             |                       |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|-----------------------|
|  |                               | 標準化死亡比(SMR)<br>(95%信頼区間)          | 死亡数                         |                                     |                             |                       |
| 研磨加工<br>男性 521 人<br>1955-83 年<br>5 年以上従事 | 多発性骨髄腫                        | SIR = 4 (0.5-14)                  | 2                           | Edling et al., 1987                 |                             |                       |
|  | リンパ腫                          | SIR = 2 (0.2-7.2)                 | 2                           |                                     |                             |                       |
|  | 脾臓                            | SIR = 1.8 (0.2-6.6)               | 2                           |                                     |                             |                       |
|  | 肺                             | SIR = 0.57 (0.1-2.1)              | 2                           |                                     |                             |                       |
| 自動車製造業<br>男性                             | 口腔、咽頭                         | SMR = 131 (48-266)                | 6                           | Andjelkovich et al.,<br>1995        |                             |                       |
|  | 気管、気管支、肺                      | SMR = 120 (89-158)                | 51                          |                                     |                             |                       |
| 病理学者<br>男性<br>6,411 人                    | 口腔、咽頭                         | SMR = 52 (28-89)                  | 13                          | Matanoski, 1989                     |                             |                       |
|  | 呼吸器系                          | SMR = 56 (44-77)                  | 77                          |                                     |                             |                       |
|  | 下咽頭                           | SMR = 470 (97-1,340)              | 3                           |                                     |                             |                       |
|  | 脾臓                            | SMR = 140 (104-188)               | 47                          |                                     |                             |                       |
|  | 白血病                           | SMR = 168 (114-238)               | 31                          |                                     |                             |                       |
| 解剖学者<br>男性                               | 脳                             | SMR = 270 (130-500)               | 10                          | Stroup et al., 1986                 |                             |                       |
|  | 白血病                           | SMR = 150 (70-270)                | 10                          |                                     |                             |                       |
|  | その他のリンパ腫                      | SMR = 200 (70-440)                | 6                           |                                     |                             |                       |
|  | 鼻腔 (副鼻腔)                      | SMR = 0 (0-720)                   | 0                           |                                     |                             |                       |
|  | 喉頭                            | SMR = 30 (0-200)                  | 1                           |                                     |                             |                       |
|  | 肺                             | SMR = 30 (1-50)                   | 12                          |                                     |                             |                       |
| 樹脂製造                                     | 消化管                           | SMR = 134 ( $P > 0.05$ )          | 11                          | Bertazzi et al., 1989               |                             |                       |
|  | 胃                             | SMR = 164 ( $P > 0.05$ )          | 5                           |                                     |                             |                       |
|  | 肝臓                            | SMR = 244 ( $P > 0.05$ )          | 2                           |                                     |                             |                       |
|  | 肺                             | SMR = 69                          | 6                           |                                     |                             |                       |
| 衣料産業<br>1953-77 年 3 か月以上従事<br>11,030 人   | 口腔                            | SMR = 343 (118-786) <sup>1)</sup> | 4                           | Stayner et al., 1988                |                             |                       |
|  | 結合組織                          | SMR = 364 (123-825) <sup>1)</sup> | 4                           |                                     |                             |                       |
|  | 気管、気管支、肺                      | SMR = 114 (86-149) <sup>1)</sup>  | 39                          |                                     |                             |                       |
|  | 咽頭                            | SMR = 111 (20-359) <sup>1)</sup>  | 2                           |                                     |                             |                       |
| 化学品製造業<br>男性、1965 年以前                    | 肺                             | SMR = 123 (110-136)               | 348                         | Gardner et al., 1993                |                             |                       |
|  | 口腔                            | SMR = 137 (28-141)                | 3                           |                                     |                             |                       |
|  | 咽頭                            | SMR = 147 (59-303)                | 7                           |                                     |                             |                       |
| 特定の工場に勤務する労働者                            | 肺                             | SMR = 126 (107-147)               | 165                         | Gardner et al., 1993                |                             |                       |
| 製造業<br>白人<br>男性<br>1934-80年<br>26,561人   | 0.1 ppm以上の<br>ホルムアルデ<br>ヒドに暴露 | 肺                                 | SMR = 111 (96-127)          | 210                                 | Blair et al., 1986          |                       |
|  |                               | 暴露20年以上                           | SMR = 132 ( $P \leq 0.05$ ) | 151                                 |                             |                       |
|  | 累積暴露量別                        | 肺                                 | 0 ppm/年                     | SMR = 68 (37-113)                   | 14                          |                       |
|  |                               |                                   | 0.5 ppm/年以下                 | SMR = 122 (98-150)                  | 88                          |                       |
|  |                               |                                   | 0.51-5.5 ppm/年              | SMR = 100 (80-124)                  | 86                          |                       |
|  |                               |                                   | 5.5 ppm/年超                  | SMR = 111 (85-143)                  | 62                          |                       |
|  | 他の物質との<br>複合暴露                | 肺                                 | SMR = 140 ( $P \leq 0.05$ ) | 124                                 | Blair et al., 1990a         |                       |
|  | 累積暴露量<br>2 ppm以上              | 肺                                 | 1年未満                        | SMR = 0                             | 0                           | Blair & Stewart, 1994 |
| 1年以上5年未満                                 |                               |                                   | SMR = 110 ( $P > 0.05$ )    | 9                                   |                             |                       |
| 5年以上10年未満                                |                               |                                   | SMR = 280 ( $P < 0.05$ )    | 17                                  |                             |                       |
| 10年以上                                    |                               |                                   | SMR = 100 ( $P > 0.05$ )    | 10                                  |                             |                       |
| 製造業<br>65才未満                             | 累積暴露量別                        | 肺                                 | 0.1 ppm/年未満                 | RR = 1.0                            | Sterling & Weinkam,<br>1994 |                       |
|  |                               |                                   | 0.1-0.5 ppm/年               | RR = 1.47 (1.03-2.12) <sup>1)</sup> |                             |                       |
|  |                               |                                   | 0.5-2.0 ppm/年               | RR = 1.08 (0.67-1.70) <sup>1)</sup> |                             |                       |
|  |                               |                                   | 2.0 ppm/年超                  | RR = 1.83 (1.09-3.08) <sup>1)</sup> |                             |                       |
| 製造業<br>男性<br>65才未満                       | 累積暴露量別                        | 肺                                 | 0.1 ppm/年未満                 | RR = 1.0                            |                             |                       |
|  |                               |                                   | 0.1-0.5 ppm/年               | RR = 1.50 (1.03-2.19) <sup>1)</sup> |                             |                       |
|  |                               |                                   | 0.5-2.0 ppm/年               | RR = 1.18 (0.73-1.90) <sup>1)</sup> |                             |                       |
|  |                               |                                   | 2.0 ppm/年超                  | RR = 1.94 (1.13-3.34) <sup>1)</sup> |                             |                       |

| 対象集団<br>性別・人数 |       | 暴露状況<br>暴露量 |                | 結 果                      |     | 文献                  |
|---------------|-------|-------------|----------------|--------------------------|-----|---------------------|
|               |       |             |                | 標準化死亡比(SMR)<br>(95%信頼区間) | 死亡数 |                     |
| 製造業<br>男性     | 暴露期間別 | 肺           | 0 ppm/年        | RR = 1.00                |     | Callas et al., 1996 |
|               |       |             | 0.05-0.5 ppm/年 | RR = 1.46 (0.81-2.61)    |     |                     |
|               |       |             | 0.51-5.5 ppm/年 | RR = 1.27 (0.72-2.26)    |     |                     |
|               |       |             | 5.5 ppm/年超     | RR = 1.38 (0.77-2.48)    |     |                     |

PMR (proportionate mortality ratio): 比例死亡比

SPIR (standardized proportionate incidence ratio): 標準化比例発生比

SIR (standardized incidence ratio): 標準化発生比

1) ( )の中の値は 90% 信頼区間

### 7.3 実験動物に対する毒性

#### 7.3.1 急性毒性

ホルムアルデヒドの急性毒性試験結果を表 7-5に示す (IPCS, 1989; IPCS, 2002)。

吸入暴露により、気道抵抗の増加、鼻及び口蓋神経の感受性低下、眼及び呼吸器系への刺激、視床下部の変化が観察されている (Kane and Alarie, 1977)。暴露濃度が100 ppm を超えた場合には流涎、急性の呼吸困難、嘔吐、痙攣、死亡が報告されている (Bitron and Aharonson, 1978; Horton et al., 1963; Skog, 1950)。

表 7-5 ホルムアルデヒドの急性毒性試験結果

|                             | マウス       | ラット                       | モルモット | ウサギ |
|-----------------------------|-----------|---------------------------|-------|-----|
| 経口LD <sub>50</sub> (mg/kg)  | 660       | 800                       | 260   | ND  |
| 吸入LC <sub>50</sub> (ppm)    | 405 (4 h) | 801 (30 min)<br>471 (4 h) | ND    | ND  |
| 経皮LD <sub>50</sub> (mg/kg)  | ND        | ND                        | ND    | 270 |
| 皮下LD <sub>50</sub> (mg/kg)  | 300       | 420                       | ND    | ND  |
| 腹腔内LD <sub>50</sub> (mg/kg) | ND        | 87                        | ND    | ND  |

ND: データなし

#### 7.3.2 刺激性及び腐食性

ホルムアルデヒドは皮膚及び眼に対して一次刺激があり、投与量の増加に伴い、局所的組織反応が増加することが知られている。しかし、刺激性についての動物実験は少なく、ヒトでの事例証拠に基づいてホルムアルデヒドの刺激性が確認されている。唯一存在する試験結果はウサギの眼に刺激がみられたという報告である (Carpenter and Smyth, 1946)。

#### 7.3.3 感作性

ホルムアルデヒドの感作性試験結果を表 7-6に示す。

異なる系統種のモルモットを用いて、2か所(コペンハーゲンとストックホルム)の研究所で行われた皮膚アレルギー性試験、マキシマイゼーション (maximization) 法で、両系統種共に陽性の結果を示した (Andersen et al., 1985)。その他のモルモットを用いたマキシマイゼーション法、Epicutaneous法、Cumulative contact enhancement法で、いずれも陽性であった (Guillot and Gonnet,

1985; Maibach, 1983; Tsuchiya et al., 1985 )

表 7-6 ホルムアルデヒドの感作性試験結果

| 動物種等           | 試験法<br>投与方法   | 投与<br>期間 | 投与量                                | 結 果                             | 文献                           |
|----------------|---|----------|------------------------------------|---------------------------------|------------------------------|
| モルモット<br>15匹/群 | Maximization法<br>異なる系統種を用い<br>て、2か所(コペンハー<br>ゲンとストックホル<br>ム)の研究所で実施 | ND       | 感作：0.01-3%<br>惹起：0.1、1%            | 両系統種共に陽性                        | Andersen et<br>al., 1985     |
| モルモット          | Epicutaneous法<br>開放系  | ND       | 感作：0.1、0.3、1、3、<br>10、30%<br>惹起：1% | 陽性<br>(0/6、2/6、2/6、3/8、5/8、2/7) | Maibach,<br>1983             |
| モルモット          | Maximization法<br>epicutaneous法                                      | ND       | 感作：5%<br>惹起：5%                     | 陽性<br>(7/20)                    | Guillot &<br>Gonnet,<br>1985 |
| モルモット<br>9匹    | Cumulative contact<br>enhancement法                                  | ND       | 感作：0.2、1、5、10%<br>惹起：1%            | 陽性<br>(0/10、0/10、2/10、3/10)     | Tsuchiya et<br>al., 1985     |
|                |   |          | 感作：0.2、1、5、10%<br>惹起：0.2%          | 陽性<br>(0/0、0/0、0/10、1/10)       |                              |

ND: データなし

#### 7.3.4 反復投与毒性

ホルムアルデヒドの反復投与毒性試験結果を表 7-7に示す。

##### 経口投与

雌雄の Wistar ラットにホルムアルデヒド 0、5、25、125 mg/kg/日相当を4週間経口投与（飲水）した実験では、125 mg/kg 投与群で血漿タンパクの減少、前胃の角化亢進及び腺胃の炎症が観察された (Til et al., 1988)。また同著者らが行った雌雄の Wistar ラットに0、20、260、1,900 mg/L (0、1.2、15、82 mg/kg/日相当) を2年間経口投与（飲水）した実験では、1,900 mg/L 投与群で腺胃の過形成、前胃の限局性角化亢進が観察された。NOAEL は 260 mg/L (15 mg/kg/日相当) と報告されている (Til et al., 1989)。

その他、雌雄のSDラットにホルムアルデヒド 0、50、100、150 mg/kg/日を13週間経口投与（飲水）した実験、及び雌雄のイヌにホルムアルデヒド0、50、75、100 mg/kg/日を90日間経口投与（飲水）した実験では最高投与群でわずかに成長が抑制されたが、胃には変化がみられなかった (Johannsen et al., 1986)。

##### 吸入暴露

マウス及びラットにホルムアルデヒドを吸入暴露した中期・長期試験の大部分で、暴露（接触）部位である上気道に刺激による炎症性の病変（潰瘍、過形成、扁平上皮化生、配列不正 disarrangement 等）がみられた。これらの病変は 1～2 ppm (1.2～2.4 mg/m<sup>3</sup>) の吸入暴露ではみられていない。最も低濃度で影響が確認されたのは、雄の F344 ラットにホルムアルデヒド 0、2.0、5.6、14.3 ppm (0、2.4、6.7、17.2 mg/m<sup>3</sup>) を6時間/日、5日/週で、24か月間吸入暴露した実験で、2 ppm 以上に鼻腔と近位気管 (proximal trachea) の限定した範囲で、鼻炎 (rhinitis)、扁

平上皮異形成、化生がみられ、暴露量が増加するに従い、病変の範囲は広がり、程度は大きくなった (Kerns et al., 1983)。

同様に、雄の F344 ラットにホルムアルデヒド 0、0.3、2、15 ppm (0、0.36、2.6、17.8 mg/m<sup>3</sup>) を 6 時間/日、5 日/週で、28 か月間吸入暴露した実験で、鼻腔に過形成を伴わない扁平上皮化生、化生を伴う扁平上皮過形成が 2 ppm で認められた (各々5 例、7 例)。15 ppm では化生を伴う扁平上皮過形成が 29 例で認められた他、上皮細胞角化亢進 (hyperkeratosis)、洗顔行動、咳、うずくまり、流涙、毛の変色、摂餌量減少、肝臓重量減少、トリグリセリド量減少がみられた。NOAEL は 0.3 ppm と報告されている (Kamata et al., 1997)。

サルにホルムアルデヒド 0、0.2、1、3 ppm (0、0.24、1.2、3.7 mg/m<sup>3</sup>) を 26 週間吸入暴露した実験で、1ppm 以上で鼻甲介粘膜において扁平上皮化生がみられた (Rusch et al., 1983)。本評価書では NOAEL を 0.2 ppm(0.24 mg/m<sup>3</sup>)と判断する。

また、鼻粘膜の細胞増殖活性試験が行われ、鼻粘膜の特定部位における細胞増殖活性 (<sup>3</sup>H)チミジン取り込み率) の亢進が報告されている。鼻粘膜の部位別に増殖性変化を調べた細胞増殖活性試験では、6 ppm 以上の群で前方側鼻道、後方側鼻道及び前方中部鼻中隔に有意な細胞増殖活性の亢進が認められ、扁平上皮がんが発生した部位と非常に良く一致した (Monticello et al., 1996)。

サルに対してホルムアルデヒド 0、6 ppm (0、7.4 mg/m<sup>3</sup>) を 1 週間あるいは 6 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入暴露した実験では、投与群で鼻腔から気管及び気管支に至る広範囲な領域で病理組織学的変化がみられた。また鼻腔、気管及び気管軟骨で認められた細胞増殖活性の亢進は、6 週間暴露した方がより鼻腔の広範囲の領域で認められた (Monticello et al., 1989)。ラットに比べて気管及び気管支に至る広範囲の領域で影響がみられたのは、げっ歯動物と霊長類との呼吸様式の違いにより、霊長類では気管のより深い場所にも沈着するためと推察されている (IPCS, 2002)。

また、鼻粘膜の組織病理学的変化及び細胞増殖活性の亢進と、暴露濃度及び時間との関係が調べられている。雄の Wistar ラットにホルムアルデヒド 0、5、10 ppm を 4 週間 (8 時間/日) 連続吸入暴露した実験とホルムアルデヒド 10、20 ppm を 1 日あたり 30 分暴露と 30 分休憩を 8 回繰り返した間欠試験では、すべての暴露群で鼻粘膜の組織病理学的変化と細胞増殖活性の亢進がみられたが、暴露濃度が高いほどより影響が大きく、暴露総量よりピーク暴露濃度の方が鼻粘膜における炎症性病変と密接に関連していると考えられた (Wilmer et al., 1986)。

以上の結果より、ホルムアルデヒドの反復投与毒性では、暴露 (接触) 部位である気道や胃に刺激性に起因する炎症性の病変がみられている。吸入暴露試験では、雄の F344 ラットを用いた 28 か月間吸入暴露試験の NOAEL が 0.3 ppm (0.36 mg/m<sup>3</sup>) (Kamata et al., 1997) である。また、サルを用いた 26 週間吸入暴露試験の NOAEL が 0.2 ppm (0.24 mg/m<sup>3</sup>) (Rusch et al., 1983) である。

ラットに対する経口投与試験では、前胃及び腺胃に組織的变化がみられ、Wistar ラットを用いた 2 年間経口投与 (飲水) 試験の NOAEL は 15 mg/kg/日 (Til et al., 1989) である。

表 7-7 ホルムアルデヒドの反復投与毒性試験結果

| 動物種等  | 投与方法         | 投与期間                       | 投与量   | 結 果   | 文 献   |
|---|--------------|----------------------------|---|---|---|
| ラット<br>Wistar<br>雌雄<br>週齢不明<br>10 匹/群                     | 経口投与<br>(飲水) | 4 週間                       | 0、5、25、125 mg/kg/日  | 125 mg/kg/日：<br>腎臓相対重量の増加、<br>血漿タンパクの減少、前<br>胃の角化亢進及び腺胃の<br>炎症                  | Til et al.,<br>1988                           |
| ラット<br>SD<br>雌雄<br>週齢不明<br>15 匹/群                         | 経口投与<br>(飲水) | 13 週間                      | 0、50、100、150 mg/kg/日  | 100 mg/kg/日以上：<br>体重増加抑制  | Johannsen<br>et al., 1986                     |
| ラット<br>Wistar<br>雌雄<br>週齢不明                               | 経口投与<br>(飲水) | 24 か月間                     | 0、0.02、0.1、0.5%<br>(0、10、50、300 mg/kg/日相当)                  | 0.5%：<br>前胃及び腺胃の組織病理<br>学的変化、体重増加抑制、<br>臨床化学的变化                                 | Tobe et al.,<br>1989                          |
| ラット<br>Wistar<br>雌雄<br>週齢不明<br>70 匹/群                     | 経口投与<br>(飲水) | 2 年間                       | 0、20、260、1,900 mg/L<br>(0、1.2、15、82 mg/kg/日相当)              | 1,900 mg/L：<br>腺胃の過形成、前胃の限局<br>性角化亢進、胃炎<br><br>NOAEL：260 mg/L<br>(15 mg/kg/日相当) | Til et al.,<br>1989                           |
| イヌ<br>ビーグル<br>雌雄<br>週齢不明<br>4 匹/群                         | 経口投与         | 90 日間                      | 0、50、75、100 mg/kg/日   | 100 mg/kg/日：<br>体重増加抑制<br>(胃への組織病理学的影響<br>なし)                                   | Johannsen<br>et al., 1986                     |
| マウス<br>B6C3F1<br>雌雄<br>週齢不明                               | 吸入暴露         | 3 日間<br>6 時間/日             | 0、0.5、2、6、15 ppm<br>(0、0.6、2.4、7.2、18 mg/m <sup>3</sup> )   | 15 ppm：<br>鼻粘膜における組織病理<br>学的変化  | Swenberg<br>et al.,<br>1983, 1986             |
| マウス<br>B6C3F <sub>1</sub><br>雌雄<br>6 週齢<br>119-121<br>匹/群 | 吸入暴露<br>(全身) | 24 か月間<br>6 時間/日<br>5 日間/週 | 0、2.0、5.6、14.3 ppm<br>(0、2.4、6.7、17.2 mg/m <sup>3</sup> )   | 5.6 ppm 以上：<br>鼻炎、扁平上皮異形成、<br>化生  | Kerns et<br>al., 1983<br><br>7.3.7 発が<br>ん性参照 |
| ラット<br>F344<br>雄<br>週齢不明                                  | 吸入暴露         | 3 日間<br>6 時間/日             | 0、0.5、2、6、15 ppm<br>(0、0.6、2.4、7.2、18 mg/m <sup>3</sup> )   | 6 ppm 以上：<br>鼻粘膜の組織病理学的変<br>化   | Swenberg<br>et al.,<br>1983, 1986             |
| ラット<br>Wistar<br>性別不明<br>週齢不明<br>5-6 匹/群                  | 吸入暴露         | 3 日間<br>6 時間/日             | 0、1、3.2、6.4 ppm<br>(0、1.2、3.8、7.7 mg/m <sup>3</sup> )       | 3.2 ppm 以上：<br>鼻粘膜及び呼吸器上部の<br>組織病理学的変化、細胞<br>増殖活性の亢進                            | Cassee et<br>al., 1996                        |
| ラット<br>Wistar<br>雄<br>週齢不明<br>10 匹/群                      | 吸入暴露         | 3 日間<br>22 時間/日            | 0、0.3、1.1、3.1 ppm<br>(0、0.36、1.3、3.7 mg/m <sup>3</sup> )    | 3.1 ppm：<br>鼻粘膜の組織病理学的変<br>化、細胞増殖活性の亢進  | Reuzel et<br>al., 1990                        |
| ラット<br>F344<br>雄<br>週齢不明<br>6 匹/群                         | 吸入暴露<br>(全身) | 14 日間<br>6 時間/日<br>5 日間/週  | 0、0.5、2、6、15 ppm<br>(0、0.6、2.4、7.1、17.3 mg/m <sup>3</sup> ) | 5 ppm 以上：<br>鼻粘膜の組織病理学的変<br>化、粘液線毛クリアラン<br>ス (mucociliary function)<br>の抑制      | Morgan et<br>al., 1986a,<br>b, c              |

| 動物種等                                  | 投与方法 | 投与期間  | 投与量   | 結 果  | 文 献                     |
|---------------------------------------|------|---|---|--|-------------------------|
| ラット<br>F344<br>雄<br>8-9 週齢<br>36 匹/群  | 吸入暴露 | 1、4、9 日間、6 週間<br>6 時間/日<br>5 日/週<br>組織病理学検査及び細胞増殖試験 <sup>[3H]</sup> チミジンを用いたオートラジオグラフィ法 | 0、0.7、2、6、10、15 ppm<br>(0、0.84、2.4、7.4、11.9、17.8 mg/m <sup>3</sup> )                                  | 6 ppm 以上：<br>鼻粘膜及び上気道の組織病理学的変化、細胞増殖活性の亢進<br>(肺や気管には影響なし)             | Monticello et al., 1991 |
| ラット<br>Wistar<br>雄<br>週齢不明<br>10 匹/群  | 吸入暴露 | 4 週間<br>連続試験：<br>8 時間/日<br>間欠試験：<br>1 日に 30 分暴露、30 分休憩を 8 回                             | 連続試験：<br>0、5、10 ppm<br>(0、6、12 mg/m <sup>3</sup> )<br>間欠試験：<br>10、20 ppm (12、24 mg/m <sup>3</sup> )   | すべての暴露群で鼻粘膜の組織病理学的影響と細胞増殖活性がみられた。暴露濃度が高いほど、より影響が大きかった。               | Wilmer et al., 1986     |
|                                       |      |   | 連続試験：<br>0、1、2 ppm<br>(0、1.2、2.4 mg/m <sup>3</sup> )<br>間欠試験：<br>2、4 ppm (2.4、4.8 mg/m <sup>3</sup> ) | 4 ppm：<br>鼻粘膜の組織病理学的変化   |                         |
| ラット<br>F344<br>雄<br>週齢不明<br>10 匹/群    | 吸入暴露 | 4 日間<br>11 週間<br>6 時間/日<br>5 日/週  | 0、0.7、2.0、5.9、10.5、14.5 ppm<br>(0、0.84、2.4、7.1、12.6、17.4 mg/m <sup>3</sup> )                          | 5.9 ppm 以上：<br>鼻粘膜の組織病理学的変化、細胞増殖活性の亢進                                | Casanova et al., 1994   |
| ラット<br>Wistar<br>雌雄<br>週齢不明<br>30 匹/群 | 吸入暴露 | 3 か月間<br>6 時間/日<br>5 日/週  | 0、0.1、1、9.2 ppm<br>(0、0.12、1.2、11.0 mg/m <sup>3</sup> )   | 9.2 ppm：<br>鼻粘膜の組織病理学的変化   | Woutersen et al., 1989  |
| ラット<br>Wistar<br>雌雄<br>週齢不明<br>10 匹/群 | 吸入暴露 | 13 週間<br>6 時間/日<br>5 日/週  | 0、1、9.7、19.8 ppm<br>(0、1.2、11.6、23.8 mg/m <sup>3</sup> )  | 9.7 ppm 以上：<br>鼻粘膜の組織病理学的変化  | Woutersen et al., 1987  |
| ラット<br>Wistar<br>雄<br>週齢不明<br>10 匹/群  | 吸入暴露 | 13 週間<br>6 時間/日<br>5 日/週  | 0、0.1、1.0、9.4 ppm<br>(0、0.12、1.2、11.3 mg/m <sup>3</sup> )   | 9.4 ppm：<br>鼻粘膜の組織病理学的変化   | Appelman et al., 1988   |
| ラット<br>Wistar<br>雌雄<br>週齢不明<br>50 匹/群 | 吸入暴露 | 13 週間<br>6 時間/日<br>5 日/週<br>組織病理学検査及び細胞増殖試験 <sup>(<sup>3</sup>H)</sup> チミジン標識法)         | 0、0.3、1、3 ppm<br>(0、0.36、1.2、3.6 mg/m <sup>3</sup> )  | 3 ppm：<br>鼻部前方に局所的に扁平上皮過形成・化生・配列不正がみられた。また影響がみられた部位で細胞増殖活性の亢進が認められた。 | Zwart et al., 1988      |
| ラット                                   | 吸入暴露 | 26 週間<br>22 時間/日<br>7 日間/週  | 0、0.2、1、3 ppm<br>(0、0.24、1.2、3.7 mg/m <sup>3</sup> )  | 3 ppm 以上：<br>体重増加抑制、鼻腔呼吸上皮の扁平上皮化生及び基底細胞の過形成                          | Rusch et al., 1983      |

| 動物種等  | 投与方法         | 投与期間                                   | 投与量   | 結 果  | 文 献  |       |       |       |
|---|--------------|--|---|--|--|-------|-------|-------|
| ラット<br>Wistar<br>雄<br>週齢不明<br>10匹/群   | 吸入暴露         | 52週間<br>6時間/日<br>5日/週                  | 0、0.1、1.0、9.4 ppm<br>(0、0.12、1.2、11.3 mg/m <sup>3</sup> )           | 9.4 ppm :<br>鼻粘膜の組織病理学的変化  | Appelman<br>et al., 1988                           |       |       |       |
| ラット<br>F344<br>雌雄<br>7週齢<br>119-120<br>匹/群  | 吸入暴露<br>(全身) | 24か月間<br>6時間/日<br>5日間/週                | 0、2.0、5.6、14.3 ppm<br>(0、2.4、6.7、17.2 mg/m <sup>3</sup> )           | 2.0 ppm 以上 :<br>鼻腔と近位気管(proximal<br>rachea)に限定的に鼻炎、<br>平上皮異形成、化生がみ<br>られ、範囲と程度は暴露<br>量に依存した。   | Kerns et<br>al., 1983<br><br>7.3.7 発が<br>ん性参照      |       |       |       |
| ラット<br>F344<br>雄<br>週齢不明<br>90-150匹<br>/群   | 吸入暴露         | 24か月間<br>6時間/日<br>5日/週                 | 0、0.7、2、6、10、15 ppm<br>(0、0.84、2.4、7.2、12、18<br>mg/m <sup>3</sup> ) | 6 ppm 以上 :<br>鼻粘膜の組織病理学的変化、細胞増殖活性の亢進は、主に前方側鼻道、後方側鼻道、前方中部鼻中隔でみられた。  | Monticello<br>et al., 1996<br><br>7.3.7 発が<br>ん性参照 |       |       |       |
| [ <sup>3</sup> H]チミジンを用いたオートラジオグラフィ法を用いて鼻腔内の7か所(前方側鼻道、後方側鼻道、前方中部鼻中隔、後方中部鼻中隔、後方背部鼻中隔、顎骨甲介、上顎洞)の上皮細胞増殖を定量分析 |              |  | 細胞増殖<br>(個数/mm) ppm   |  |  |       |       |       |
|   |              |  | 0   | 0.7  | 2  | 6     | 10    | 15    |
| 前方側鼻道   |              |  | 10.11   | 10.53  | 9.83   | 15.68 | 76.79 | 93.22 |
| 後方側鼻道   |              |  | 7.69  | 7.82   | 11.24  | 9.96  | 15.29 | 9.52  |
| 前方中部鼻中隔   |              |  | 6.58  | 8.04   | 12.74  | 4.15  | 30.01 | 75.71 |
| ラット<br>Wistar<br>雄<br>週齢不明<br>30匹/群   | 吸入暴露         | 28か月間<br>6時間/日<br>5日/週                 | 0、0.1、1、9.8 ppm<br>(0、0.12、1.2、11.8 mg/m <sup>3</sup> )             | 9.8 ppm :<br>鼻粘膜の組織病理学的影響  | Woutersen<br>et al., 1989                          |       |       |       |
| ラット<br>F344<br>雄<br>5週齢<br>32匹/群  | 吸入暴露         | 28か月間<br>6時間/日<br>5日/週                 | 0、0.3、2、15 ppm<br>(0、0.36、2.6、17.8 mg/m <sup>3</sup> )              | 2 ppm 以上 :<br>過形成を伴わない扁平上皮化生、化生を伴う扁平上皮過形成<br><br>15 ppm :<br>上皮細胞角化亢進(hyperkeratosis)、洗顔行動、咳、うずくまり、流涙、毛の変色、摂餌量減少、肝臓重量減少、トリグリセリド量減少<br>NOAEL: 0.3 ppm | Kamata et<br>al., 1997<br><br>7.3.7 発が<br>ん性参照     |       |       |       |
| サル<br>雄<br>4-5年齢<br>3匹/群  | 吸入暴露         | 1、6週間<br>6時間/日<br>5日間/週<br>(対照群は6週間のみ) | 0、6 ppm (0、7.4 mg/m <sup>3</sup> )                                  | 6 ppm :<br>鼻腔から気管及び気管支に至る広範囲で組織病理学的変化(緩慢な変性と上皮化生)がみられた。鼻腔、気管及び気管軟骨で細胞増殖活性の亢進が認められ、6週間暴露した方がより鼻腔の広範囲でみられた。  | Monticello<br>et al., 1989                         |       |       |       |
| サル<br>6匹/群  | 吸入暴露         | 26週間<br>22時間/日<br>7日間/週                | 0、0.2、1、3 ppm<br>(0、0.24、1.2、3.7 mg/m <sup>3</sup> )                | 1 ppm 以上 :<br>鼻甲介粘膜の化生<br>(1ppm: 1例、3ppm: 6例)<br>NOAEL : 0.2 ppm<br>(本評価書の判断)  | Rusch et<br>al., 1983                              |       |       |       |

| 動物種等  | 投与方法 | 投与期間                    | 投与量  | 結 果                | 文 献                |
|-------|------|-------------------------|--|--------------------|--------------------|
| ハムスター | 吸入暴露 | 26週間<br>22時間/日<br>7日間/週 | 0、0.2、1、3 ppm<br>(0、0.24、1.2、3.7 mg/m <sup>3</sup> ) | いずれの群でも影響はみられていない。 | Rusch et al., 1983 |

### 7.3.5 生殖・発生毒性

ホルムアルデヒドの生殖・発生毒性試験の結果を表 7-8に示す。

雌SDラットの妊娠6～20日目にホルムアルデヒド 0、5.2、9.9、20、39 ppm (0、6.2、11.9、24.0、46.8 mg/m<sup>3</sup>相当) を1日6時間で吸入暴露し、21日目に帝王切開した実験で、39 ppm群で母動物に、体重増加抑制がみられ、胎児に平均体重の低値 (21%) がみられた。それ以外の生存児数、吸収胚数に影響がみられなかった (Saillenfait et al., 1989)。

雌SDラットの妊娠6～15日目にホルムアルデヒド 2、5、10 ppm (2.4、6、12 g/m<sup>3</sup>相当) を、1日あたり6時間吸入暴露した実験で、10 ppm群の母動物に、体重増加抑制がみられた。奇形や骨格異常を持つ胎児数に暴露の影響はみられなかった。また胎児毒性への指標 (生存児数、吸収胚数) に対しても暴露による影響はみられなかった (Martin, 1990)。

その他、雌CD-1マウスにホルムアルデヒド 0、74、148、185 mg/kg/dayを妊娠6～15日目に飲水投与した実験及びハムスターの妊娠8～11日に37%ホルムアルデヒド溶液0.5 mLを投与した実験が報告されているが、ホルムアルデヒドによる明確な生殖・発生毒性はみられていない (Marks, 1980; Overman, 1985)。

表 7-8 ホルムアルデヒドの生殖・発生毒性試験結果

| 動物種等             | 投与方法                 | 投与期間    | 投与量   | 結 果  | 文 献                         |
|------------------|----------------------|---------|---|--|-----------------------------|
| マウス<br>CD-1<br>雌 | 経口投与<br>(飲水)         | 妊娠6-15日 | 0、74、148、185<br>mg/kg/日   | 母動物：<br>185 mg/kg群で34匹中22匹が死亡 (防腐剤として添加したメタノール (60-75mg/kg/day相当) による可能性が大きい)<br>胎児：<br>影響なし | Marks et al.,<br>1980       |
| ラット<br>SD<br>雌   | 吸入暴露<br>1日あたり<br>6時間 | 妊娠6-20日 | 0、5.2、9.9、20、39 ppm<br>(0、6.2、11.9、24.0、46.8<br>mg/m <sup>3</sup> 相当) | 母動物：<br>39 ppm群で体重増加減少<br>胎児：<br>39 ppm群で平均体重の減少 (21%)<br>生存児数、吸収胚数に影響なし                     | Saillenfait et<br>al., 1989 |
| ラット<br>SD<br>雌   | 吸入暴露<br>1日あたり<br>6時間 | 妊娠6-15日 | 2、5、10 ppm<br>(2.4、6、12 mg/m <sup>3</sup> 相当)                         | 母動物：<br>10 ppm群で体重増加減少<br>胎児：<br>生存児数、胚吸収数に影響なし  | Martin, 1990                |
| ハムスター<br>雌       | 経皮投与                 | 妊娠8-11日 | 37%ホルムアルデヒド<br>溶液 0.5 mL  | 胚吸収の増加 (投与によるストレスが原因)<br>投与による胎児重量に対する影響や、奇形の増加はみられていない。                                     | Overman,<br>1985            |

### 7.3.6 遺伝毒性

ホルムアルデヒドの遺伝毒性試験結果を表 7-9に示す。

ホルムアルデヒドは *in vitro* の様々な試験で陽性の結果が報告されている。

ホルムアルデヒドはネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験において復帰突然変異を誘発し (Connor et al., 1983; Haworth et al., 1983; Le Curieux et al., 1993; Marnett et al., 1985; Nishioka, 1973; O'Donovan and Mee, 1993; Pool et al., 1984; Schmid et al., 1986; Takahashi et al., 1985)、V79細胞やヒト細胞で遺伝子突然変異を誘発した (Crosby et al., 1988; Grafström, 1990; Goldmacher and Thilly, 1983; Grafström et al., 1993; Liber et al., 1989)。

またCHO細胞及びヒトリンパ細胞で姉妹染色分体交換が認められ (Basler et al., 1985; Kreiger and Garry, 1983; Natarajan et al., 1983; Obe and Beek, 1979; Schmid et al., 1986)、染色体異常の誘発が認められた (Dresp and Bauchinger, 1988; Ishidate et al., 1981; Levy et al., 1983; Miretskaya and Shvartsman, 1982; Natarajan et al., 1983; Schmid et al., 1986)。

*in vivo*試験系では、ショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験及び優性致死試験において陽性を示した (表7-9) (Auerbach and Moser, 1953; Khan, 1967; Ratnayake, 1970; Sram, 1970)。

ホルムアルデヒドを吸入暴露したラット及びサルの鼻粘膜及び気道粘膜で、DNA-タンパク質との架橋形成が認められ (Casanova et al., 1987, 1989; Casanova et al., 1991; Cosma et al., 1988; Heck et al., 1989; Lam et al., 1985)、吸入暴露したラットの肺細胞で染色体異常を示し (Dallas et al., 1992)、経口投与されたラットの胃腸管の細胞で、小核細胞の出現頻度の増加がみられた (Migliore et al., 1989)。一方、吸入暴露あるいは腹腔内投与したげっ歯動物のリンパ球や骨髄細胞を用いた姉妹染色分体交換試験 (Kligerman et al., 1984)、染色体異常試験 (Dallas et al., 1992; Kligerman et al., 1984; Fontignie-Houbrechts, 1981; Natarajan et al., 1983) 及び小核試験 (Gocke et al., 1981; Natarajan et al., 1983) が陰性を示し、暴露されたヒトの末梢血リンパ球、ヒトの口腔・鼻腔細胞を用いた試験結果 (7.2 ヒトの疫学調査と事例参照) と同様に、暴露 (接触) 部位でより明確な遺伝毒性が認められた。

以上、ホルムアルデヒドは *in vitro*で遺伝子突然変異、染色体異常、姉妹染色分体交換等、多くの試験で陽性の結果が得られている。また、ホルムアルデヒドは反応性が高く、生体高分子と付加体を形成することが知られており、*in vivo*では吸入暴露によりラット及びサルの鼻粘膜及び気道粘膜でDNA-タンパク質との架橋形成がみられている。したがって、ホルムアルデヒドは遺伝毒性を有すると判断する。

表 7-9 ホルムアルデヒドの遺伝毒性試験結果

| 試験系                         | 試験材料  | 処理条件                             | 用量 <sup>1)</sup>        | 結果   |      | 文献                     |
|-----------------------------|---|----------------------------------|-------------------------|------|------|------------------------|
|                             |   |                                  | (LED/HID) <sup>2)</sup> | - S9 | + S9 |                        |
| <i>in vitro</i><br>復帰突然変異試験 | ネズミチフス菌 TA100<br>TA98                               | Arclor 誘導ラット<br>肝臓由来 S9<br>プレート法 | 30                      | (+)  | +    | Connor et al.,<br>1983 |
|                             |   |                                  | 30                      | -    | (+)  |                        |
|                             | ネズミチフス菌 TA100<br>TA1535<br>TA1537<br>TA1538<br>TA98 | プレート法                            | 30                      | -    | -    | Gocke et al.,<br>1981  |
|                             |   |                                  | 30                      | -    | -    |                        |
|                             |   |                                  | 30                      | -    | -    |                        |
|                             |   |                                  | 30                      | -    | -    |                        |

| 試験系  | 試験材料             | 処理条件         | 用量 <sup>1)</sup>        | 結果   |                        | 文献                            |
|--|------------------|--------------|-------------------------|------|------------------------|-------------------------------|
|  |                  |              | (LED/HID) <sup>2)</sup> | - S9 | + S9                   |                               |
|  | ネズミチフス菌 TA100    | ND           | 16.6                    | -    | +                      | Haworth et al., 1983          |
|  | TA1535           |              | 50                      | -    | -                      |                               |
|  | TA1537           |              | 50                      | -    | -                      |                               |
|  | TA98             |              | 16.6                    | -    | (+)                    |                               |
|  | ネズミチフス菌 TA100    | ND           | 10                      | +    | ND                     | Le Curieux et al., 1993       |
|  | TA102            |              | 10                      | +    | ND                     |                               |
|  | TA98             |              | 10                      | +    | ND                     |                               |
|  | ネズミチフス菌 TA100    | ND           | 25                      | (+)  | ND                     | Marnett et al., 1985          |
|  | TA102            |              | 10                      | +    | ND                     |                               |
|  | TA104            |              | 10                      | +    | ND                     |                               |
|  | TA97             |              | 5                       | +    | ND                     |                               |
|  | TA98             |              | 5                       | +    | ND                     |                               |
|  | ネズミチフス菌 TA100    | プレインキュベーション法 | 9.3                     | +    | ND                     | O'Donovan & Mee, 1993         |
|  | TA102            |              | 35.7                    | +    | ND                     |                               |
| TA1535   | 143              |              | -                       | ND   |                        |                               |
| TA1537   | 143              |              | -                       | ND   |                        |                               |
| TA1538   | 143              |              | -                       | ND   |                        |                               |
| ネズミチフス菌 TA100                                    | ND               | 4.5          | +                       | +    | Pool et al., 1984      |                               |
| TA1535   |                  | 9            | ND                      | -    |                        |                               |
| TA98   |                  | 3            | ND                      | (+)  |                        |                               |
| ネズミチフス菌 TA100                                    | プレート法            | 3            | (+)                     | +    | Schmid et al., 1986    |                               |
| ネズミチフス菌 TA100                                    | プレート法            | 7.5          | +                       | ND   | Takahashi et al., 1985 |                               |
| <i>Escherichia coli</i> WP2                      | ND               | 1.2          | +                       | ND   | Nishioka, 1973         |                               |
| <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i> (pKM101) | ND               | 17.9         | +                       | ND   | O'Donovan & Mee, 1993  |                               |
| WP2(pKM101)                                      |                  | 35.7         | +                       | ND   |                        |                               |
| <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>          | ND               | 15           | +                       | ND   | Takahashi et al., 1985 |                               |
| WP2  |                  | 60           | +                       | ND   |                        |                               |
| 姉妹分体交換試験   | CHO細胞            | ND           | 1                       | +    | ND                     | Obe & Beek, 1979              |
|  | CHO細胞            | ND           | 3.2                     | +    | +                      | Natarajan et al., 1983        |
|  | CHO細胞            | ND           | 1.8                     | +    | +                      | Basler et al., 1985           |
|  | ヒトリンパ細胞          | ND           | 5.4                     | +    | ND                     | Obe & Beek, 1979              |
|  | ヒトリンパ細胞          | ND           | 5                       | +    | ND                     | Kreiger & Garry, 1983         |
|  | ヒトリンパ細胞          | ND           | 3.75                    | +    | +                      | Schmid et al., 1986           |
| 染色体異常試験  | CHO細胞            | ND           | 6.5                     | +    | +                      | Natarajan et al., 1983        |
|  | CHO細胞            | ND           | 18                      | +    | ND                     | Ishidate et al., 1981         |
|  | ヒト線維芽細胞          | ND           | 60                      | +    | ND                     | Levy et al., 1983             |
|  | ヒトリンパ細胞          | ND           | 10                      | +    | ND                     | Miretskaya & Shvartsman, 1982 |
|  | ヒトリンパ細胞          | ND           | 7.5                     | +    | +                      | Schmid et al., 1986           |
|  | ヒトリンパ細胞          | ND           | 3.75                    | +    | ND                     | Dresp & Bauchinger, 1988      |
| 遺伝子突然変異試験  | ハムスタ - V79細胞HPRT | ND           | 9                       | +    | ND                     | Grafström et al., 1993        |
|  | ヒト細胞             | ND           | 3.9                     | +    | ND                     | Goldmacher & Thilly, 1983     |
|  | ヒト細胞             | ND           | 4.5                     | +    | ND                     | Crosby et al., 1988           |

| 試験系     | 試験材料            | 処理条件                     | 用量 <sup>1)</sup>        | 結果                    |             | 文献                                       |   |
|---------|-----------------|--------------------------|-------------------------|-----------------------|-------------|--|---|
|         |                 |                          | (LED/HID) <sup>2)</sup> | - S9                  | + S9        |  |   |
|         | ヒトリンパ芽球細胞       | ND                       | 4.5                     | +                     | ND          | Liber et al., 1989                       |   |
|         | ヒト気管支上皮細胞       | ND                       | 3                       | +                     | ND          | Grafström, 1990                          |   |
|         | DNA 単鎖切断、架橋     | マウスL1210白血球              | ND                      | 3.75                  | +           | ND                                       | Ross et al., 1981                       |
|         |                 | ラット肝細胞 (DNA単鎖切断)         | ND                      | 22.5                  | +           | ND                                       | Demkowicz-Dobrzanski & Castonguay, 1992 |
|         |                 | 動物細胞                     | ND                      | 7.5                   | +           | ND                                       | O'Connor & Fox, 1987                    |
|         |                 | ヒト口腔細胞 (架橋)              | ND                      | 24                    | +           | ND                                       | Fornace et al., 1982                    |
|         |                 | ヒト線維芽細胞                  | ND                      | 0.1-1mM               | +           | ND                                       | Snyder & Van Houten, 1986               |
|         |                 | ヒト細胞                     | ND                      | 3                     | +           | ND                                       | Saladino et al., 1985                   |
|         |                 | ヒト気管支上皮細胞                | ND                      | 12                    | +           | ND                                       | Grafstrom, 1990                         |
|         |                 | 不定期 DNA 合成               | ラット気管支上皮細胞              | ND                    | 3 µg/L      | -  | ND                                      |
|         | ラット鼻腔上皮細胞       |                          | ND                      | ND                    | +           | ND                                       | Bermudez & Delahanty, 1986              |
|         | ヒト気管支上皮線維芽細胞    |                          | ND                      | ND                    | +           | ND                                       | Grafstrom et al., 1983                  |
|         | ヒト線維芽細胞         |                          | ND                      | ND                    | +           | ND                                       | Levy et al., 1983                       |
|         | トランスフォーメーション試験  | C3H 10T1/2マウス細胞          | ND                      | 0.5                   | +           | 0  | Ragan & Boreiko, 1981                   |
| in vivo | 伴性劣性致死試験        | ショウジョウバエ成虫               | 注入投与                    | 2380                  | +           | Ratnayake, 1970                          |   |
|         |                 | ショウジョウバエ成虫               | ND                      | 420                   | +           | Khan, 1967                               |   |
|         | 優性致死試験          | ショウジョウバエ成虫               | ND                      | 1940                  | +           | Auerbach & Moser, 1953                   |   |
|         |                 | ショウジョウバエ成虫               | ND                      | 1400                  | +           | Šrám, 1970                               |   |
|         | DNA-タンパク質架橋形成試験 | F344ラット鼻粘膜               | 吸入暴露 6 時間               | 1.5 mg/m <sup>3</sup> | (+)         | Lam et al., 1985                         |   |
|         |                 | ラット気管支                   | ND                      | 2 mg/ml.              | +           | Cosma et al., 1988                       |   |
|         |                 | F344ラット気道粘膜<br>嗅粘膜<br>骨髄 | 吸入暴露 6 時間               | 0.08                  | +<br>-<br>- | Casanova et al., 1987, 1989              |   |
|         |                 | サル鼻甲介細胞                  | 吸入暴露 6 時間               | 0.05                  | +           | Heck et al., 1989; Casanova et al., 1991 |   |
|         | 染色体異常試験         | ラット末梢血リンパ球               | 吸入暴露 4 時間/日 4 か月        | 0.07                  | +           | Kitaeva et al., 1990                     |   |
|         |                 | SDラット末梢血リンパ球<br>肺細胞      | 吸入暴露 6 時間/日 5、8 週間      | 3.9<br>3.9            | -<br>+      | Dallas et al., 1992                      |   |
|         |                 | CBAマウス末梢血リンパ球<br>脾臓細胞    | 腹腔内投与 1 回               | 25<br>25              | -<br>-      | Natarajan et al., 1983                   |   |
|         |                 | マウス精母細胞                  | 腹腔内投与 1 回               | 50                    | -           | Fontignie-Houbrechts, 1981               |   |

| 試験系                              | 試験材料                   | 処理条件                   | 用量 <sup>1)</sup>        | 結果   |      | 文献                             |
|----------------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|------|------|--------------------------------|
|                                  |                        |                        | (LED/HID) <sup>2)</sup> | - S9 | + S9 |                                |
|                                  | F344ラット<br>白血球         | 腹腔内投与<br>6時間/日<br>5日間  | 3.9                     | -    |      | Kligerman et al.,<br>1984      |
| 姉妹染色<br>分体交換<br>試験 <sup>3)</sup> | F344ラット<br>リンパ球        | 吸入暴露<br>6時間/日<br>5日間   | 3.9                     | -    |      | Kligerman et al.,<br>1984      |
| 優性致死<br>試験 <sup>3)</sup>         | ラット<br>胚細胞             | 吸入暴露<br>4時間/日<br>120日間 | 0.2                     | (+)  |      | Kitaeva et al.,<br>1990        |
|                                  | マウス                    | 腹腔内投与<br>1回            | 50                      | (+)  |      | Fontignie-<br>Houbrechts, 1981 |
|                                  | マウス                    | 腹腔内投与<br>1回            | 20                      | -    |      | Epstein et al.,<br>1972        |
| 小核試験                             | SDラット(雄)<br>胃腸管        | 経口投与<br>1回             | 200                     | +    |      | Migliore et al.,<br>1989       |
|                                  | CBAマウス(雄)<br>骨髄細胞      | 腹腔内投与<br>1回            | 25                      | -    |      | Natarajan et al.,<br>1983      |
|                                  | NMRIマウス(雄)<br>骨髄細胞     | 腹腔内投与<br>1回            | 30                      | -    |      | Gocke et al.,<br>1981          |
| 精子形態<br>試験                       | ラット                    | 経口投与<br>1回             | 200                     | +    |      | Cassidy et al.,<br>1983        |
|                                  | B6C3F <sub>1</sub> マウス | 経口投与<br>5回             | 100                     | -    |      | Ward et al., 1984              |
|                                  | ヒト                     | 吸入暴露<br>8時間 TWA 値      | 0.2                     | -    |      | Ward et al., 1984              |

ND: データなし; +: 陽性; -: 陰性; (+): 弱陽性

1) *in vitro*: µg/mL *in vivo*: mg/kg 2) LED: 最小有効用量 Lowest effective dose HID: 最大無作用量 Highest ineffective dose 3) ヒトのデータについては表 7-2 を参照

### 7.3.7 発がん性

ホルムアルデヒドの発がん性試験結果を表 7-10に示す。

#### 経口投与

SDラットにホルムアルデヒド0~1,500 ppmを104週間経口投与（飲水）した実験で、用量に依存した白血病（リンパ芽球性白血病及びリンパ肉腫、及び免疫芽球性リンパ肉腫等）の発生率の増加がみられた（Soffritti et al., 1989）が、他のラットに対する経口投与（飲水）試験では投与に関連した腫瘍の発生はみられなかった（Til et al., 1989; Tobe et al., 1989）。

#### 吸入暴露

ラットを用いた吸入暴露試験において鼻腔に腫瘍の発生が報告されている。

雌雄のF344ラット（7週齢）にホルムアルデヒド 0、2.0、5.6、14.3 ppm（0、2.4、6.9、17.6mg/m<sup>3</sup>）を24か月間（6時間/日、5日/週）吸入暴露した実験で、14.3 ppm投与群のみに鼻腔に扁平上皮がんの発生が、雄で117例中51例、雌で115例中52例みられた（Kerns et al., 1983）。

雄F344ラットにホルムアルデヒド 0、0.7、2、6、10、15 ppm（0、0.84、2.4、7.2、12、18 mg/m<sup>3</sup>）を24か月間（6時間/日、5日/週）吸入暴露した実験で、鼻腔の扁平上皮がんが6 ppm投与群に90例中1例、10 ppm投与群に90例中20例、15 ppm投与群に147例中69例みられた。本実験では上皮細胞における細胞増殖活性の亢進が暴露3、6、12、18か月後、鼻腔内の数か所で認められ、扁平上皮がんの発生部位とよく一致した（Monticello et al., 1996）。

ラットを用いた吸入暴露による他の発がん試験でも鼻腔に扁平上皮がんの発生が認められている (Sellakumar et al., 1985; Tobe et al., 1989; Kamata et al., 1997)。

一方、マウスを用いた吸入暴露試験では、14.3 ppm投与群で投与に関連した腫瘍とみられる2例の鼻腔の扁平上皮がんの発生がみられたのみであった (Kerns et al., 1983)。マウスにホルムアルデヒドを吸入暴露した実験で、ラットに比べて鼻腔の扁平上皮がんの発生が非常に少ないのは、吸入暴露されたマウスの方がより著しく分時拍出量が減少し、暴露量が減少することに起因すると考えられた (Barrow et al., 1983; Chang et al., 1983)。

またハムスターを用いた吸入暴露試験では投与に関連した腫瘍の発生はみられていない (Dalbey, 1982)。

既知の発がん物質の発がん性に対するホルムアルデヒドの影響を調べる試験が行われている。CBAマウスにN-ニトロソジメチルアミン (NDMA) と共にホルムアルデヒドを経口投与した実験では、NDMA単独投与群に比べて肝臓、腎臓、肺に腫瘍の発生増加がみられた (Litvinov et al., 1984)。

マウスに7,12-ジメチルベンズアントラセン (DMBA) をイニシエーターとした実験では、ホルムアルデヒドのプロモーター活性は陰性であったが、扁平上皮がん等の皮膚の腫瘍の潜伏期間を減少させた (Iversen, 1986)。

N-メチルN'-ニトロN-ニトロソグアニジン (MNNG) とホルムアルデヒドをラットに飲水投与した実験では、腺胃がん (glandular stomach, adenocarcinoma) の発生を増加させた (Takahashi et al., 1986)。

ハムスターにN-ニトロソジエチルアミン (NDEA) の皮下投与後、ホルムアルデヒドを吸入暴露した実験で、気管支において腫瘍の発生増加がみられた (Dalbey, 1982)。

### 腫瘍生成のメカニズム

吸入暴露によるラットの鼻腔の腫瘍発生は、低濃度では全くみられなかったが、約10 ppm以上で急激に増加が認められ、非直線的な用量反応相関を示した。ホルムアルデヒドによるラットの鼻腔における腫瘍生成のメカニズムは、十分には理解されていない。しかし、DNA-タンパク質との架橋形成と細胞増殖活性の亢進が腫瘍発生と非常によく似た用量反応曲線を示し、架橋形成と細胞増殖活性が確認された部位と発生部位も一致していることから、これらの影響が腫瘍発生と密接な関係にあると推察されている。さらに反復投与毒性試験でみられた刺激に起因する炎症性病変は、腫瘍形成に重要な役割を果たしているとの推察され、閾値の存在が示唆されている (IARC, 1995; IPCS, 2002)。

ホルムアルデヒド暴露とヒトのがん (鼻咽頭がん、副鼻腔がん等) との因果関係は、疫学調査から明らかにされていない。しかし、サルにホルムアルデヒドを吸入暴露した実験で、上気道及び気管・気管支で細胞増殖活性の亢進やDNA-タンパク質との架橋形成がみられ、腫瘍生成が起こり得ることが示唆されていることから、ヒトでも高濃度暴露に伴って腫瘍生成が起こる可能性がある。

以上、ラットを用いた吸入暴露試験では鼻腔の扁平上皮がんの発生増加が認められたが、マウス及びハムスターを用いた吸入暴露試験では明確な影響が認められなかった。また、ラット

用いた経口投与試験では白血病の発生増加や胃に乳頭腫がみられたとの報告があるが、影響がないとの報告もあり、明確ではない。

国際機関等でのホルムアルデヒドの発がん性評価を表 7-11に示す。

ヒトでの発がん性に関しては十分な証拠がないとしているものの、ラットを用いた吸入暴露試験で明瞭な発がん性が認められていることから、IARC は、グループ 2A (ヒトに対して恐らく発がん性がある物質) に分類している注)。

米国 EPA は、ホルムアルデヒドを閾値のない発がん物質として、用量反応関係の低用量外挿に線形多段階モデルを適用し、F344 ラットの吸入暴露試験の結果に基づき、発がんのユニットリスクを  $1.3 \times 10^{-5} / (\mu\text{g}/\text{m}^3)$ 、 $10^{-6}$  の生涯過剰発がんリスクに対応する大気中濃度を  $0.08 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、同じく  $10^{-5}$  の大気中濃度を  $0.8 \mu\text{g}/\text{m}^3$  と報告している (U.S. EPA, 2002b)。また同機関は、ホルムアルデヒドによる腫瘍形成に対する最近の知見に基づいたモデルを開発し、低用量における用量反応関係の推定を試みている (CIIT, 1999)。

注) 2004年にIARCは、以前の評価以降に入手した新たな情報により、ヒトの鼻咽頭がんに対する十分な科学的根拠が得られ、また鼻腔と副鼻腔のがんに対する限定された証拠と、白血病に対する強い関連が認められるが十分ではない証拠が得られたとして、グループ 2A (ヒトに対しておそらく発がん性がある物質) から、グループ 1 (ヒトに対して発がん性がある物質) に変更した (IARC, 2004)。但し、現時点でモノグラフは発表されておらず、分類変更の根拠となったデータの詳細は不明である (IARC, 2004)。

表 7-10 ホルムアルデヒドの発がん性試験結果

| 動物種等   | 投与方法         | 投与期間                    | 投与量   | 結 果  | 文献                                     |
|--|--------------|-------------------------|---|--|--|
| <b>経口</b>  |              |                         |   |  |  |
| ラット<br>Wistar<br>雌雄<br>6-7 週齢<br>70 匹/群                | 経口投与<br>(飲水) | 2 年間                    | 0, 20, 260, 1,900 mg/L<br>(雄: 0, 1.2, 15, 82 mg/kg/日; 雌: 0, 1.8, 21, 109 mg/kg/日相当) | 発がんなし  | Til et al., 1989                       |
| ラット<br>Wistar<br>雌雄<br>4 週齢<br>20 匹/群                  | 経口投与<br>(飲水) | 2 年間                    | 0, 0.02, 0.1, 0.5%<br>(0, 200, 1,000, 5,000 mg/L)<br>(0, 10, 50, 300 mg/kg/日相当)     | 発がんなし  | Tobe et al., 1989                      |
| ラット<br>SD<br>雌雄<br>7 週齢<br>50 匹/群                      | 経口投与<br>(飲水) | 生涯                      | 0, 10, 50, 100, 500, 1,000, 1,500 ppm   | 雌雄共に用量に依存した白血病 (リンパ芽球性白血病及びリンパ肉腫、及び免疫芽球性リンパ肉腫等) の発生率の増加<br>(0, 10, 50, 100, 500, 1,000, 1,500 ppm 群: 7/20, 3/100, 9/100, 9/100, 12/100, 13/100, 18/100) <sup>1)</sup><br>消化器官 (胃及び腸) に悪性及び良性の腫瘍の発生 | Soffritti et al., 1989                 |
| <b>吸入</b>  |              |                         |   |  |  |
| マウス<br>B6C3F <sub>1</sub><br>雌雄<br>6 週齢<br>119-121 匹/群 | 吸入暴露<br>(全身) | 2 年間<br>6 時間/日<br>5 日/週 | 0, 2.0, 5.6, 14.3 ppm<br>(0, 2.5, 6.9, 17.6 mg/m <sup>3</sup> )                     | 雌雄共に発がんなし<br>(但し、雄の14.3 ppm群に鼻腔に扁平上皮がんを2例確認)   | Kerns et al., 1983<br><br>7.3.4 反復毒性参照 |



| 動物種等  | 投与方法                 | 投与期間             | 投与量  | 結 果  | 文献         |                           |
|---|----------------------|------------------|--|--|------------|---------------------------|
| 雌雄<br>週齢不明  | 1 群                  | 雌雄<br>16 匹/群     | 10%ホルムアルデヒド水溶液 200 µ/L<br>2 回/週                  | であったが、扁平上皮がん等の皮膚の腫瘍の潜伏期間を減少させた             |            |                           |
|   | 2 群                  | 雌雄<br>16 匹/群     | 17 nmol TPA<br>2 回/週                             |  |            |                           |
|   | 3 群                  | 176 匹            | 未投与  |  |            |                           |
| ラット<br>Wistar<br>雌<br>7 週齢<br>30 匹/群<br>雄<br>21 匹 | 経口<br>投与<br>(飲水)     | 8 週間             | MNNG100 mg/L<br>10%塩化ナトリウム<br>含有の餌               | MNNGとホルムアルデヒド投与群                           | MNNGのみの投与群 | Takahashi<br>et al., 1986 |
|   |                      | 32 週間            | 0、0.5%ホルムアルデヒド含有の飲料水                             | 腺胃がん 4/17                                  | 1/30       |                           |
| ハムスター<br>Syrian<br>雄<br>週齢不明                      | 吸入<br>暴露<br>皮下<br>投与 | 5 時間/日<br>1 回/週  | ホルムアルデヒド<br>30 ppm                               | 腫瘍の発生なし                                    |            | Dalbey,<br>1982           |
|   |                      | NDEA 10 週間、1 回/週 | NDEA 10 週間に引き続き、ホルムアルデヒド 30 ppm、5 時間/日、週 1 回吸入暴露 | 呼吸気管における腫瘍発生（実験動物数の 77%）<br>気管支における腫瘍発生の増加 |            |                           |

NDMA: N-ニトロソジメチルアミン、DMBA: 7,12-ジメチルベンズアントラセン、TPA: 12-テトラデカノイルホルボール-13-アセテート、MNNG: N-メチルN'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン、NDEA: N-ニトロソエチルアミン

\*p<0.05、 1) 雌雄合計数

表 7-11 国際機関等でのホルムアルデヒドの発がん性評価

| 機関/出典            | 分類                    | 分類基準                                       |
|------------------|-----------------------|--|
| IARC (2002)      | グループ 2A <sup>1)</sup> | ヒトに対しておそらく発がん性がある。                         |
| ACGIH (2002)     | A2                    | ヒトに対して発がん性が疑われる物質。                         |
| 日本産業衛生学会 (2002)  | 第 2 群 A               | 人間に対しおそらく発がん性があると考えられる物質である。証拠がより十分な物質。    |
| U.S. EPA (2002a) | グループ B1               | おそらくヒト発がん性物質。疫学研究から、ヒトへの発がん性の限定された証拠がある物質。 |
| U.S. NTP (2001)  | -                     | 評価されていない。                                  |

1) 2004 年にグループ 1 (ヒトに対して発がん性がある物質) に変更 (IARC, 2004)。

#### 7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

ホルムアルデヒドは経口、吸入、皮下のいずれの暴露経路からも吸収される以外に、アミノ酸や生体異物 (xenobiotics) が代謝する際、内因的に生成する。吸入暴露では気道に滞留し、全身循環への移行は少ない。接触部位で吸収されたホルムアルデヒドは、タンパク質との共有結合や核酸内部で分子内あるいは分子間相互作用を生じる他、数種類の酵素の触媒作用により、速やかにギ酸塩に代謝され、最終的には二酸化炭素と水に分解される。

ホルムアルデヒドはヒトの眼及び上気道に対して刺激性を示し、呼吸器系に影響を及ぼす。被検者に対する試験では、鼻及び喉への刺激性は 0.6 mg/m<sup>3</sup>、眼への刺激性は 1.0 mg/m<sup>3</sup> でみられた。ホルムアルデヒドに暴露された労働者に対しては、0.2 mg/m<sup>3</sup> で眼、鼻、喉への刺激や、痰・

咳がみられた。室内環境に関する健康調査では、 $0.12 \text{ mg/m}^3$ 未満の低暴露集団でも眼、鼻及び喉への刺激が認められ、さらに住宅環境の子供の肺機能への影響を調べた調査では、ホルムアルデヒド室内濃度 $0.072 \sim 0.168 \text{ mg/m}^3$ の住宅に住む子供で慢性の気管支炎や喘息の発生増加がみられた。ホルムアルデヒドによるヒトへの影響には大きな個人差がみられることから、個別の信頼できるデータより明確な閾値を求めることはできないが、一般の健康なヒトの上気道に刺激がみられる最低濃度が $0.1 \text{ mg/m}^3$ であったことから、一般の健康なヒトの上気道への刺激に対するNOAELを $0.1 \text{ mg/m}^3$ と判断する。

なお、WHO欧州地域専門家委員会及び厚生省は、ホルムアルデヒドの室内濃度指針値を「30分平均値で $0.1 \text{ mg/m}^3$ 以下」と設定する際の根拠として、「一般の健康なヒトに対する上気道に刺激を感じる最低濃度が $0.1 \text{ mg/m}^3$ である」としている。

ホルムアルデヒド液は腐食性を示し、皮膚や眼への接触によって重篤な傷害を生じる。また、経皮吸収性もみられ、反復皮膚接触により生じたアレルギー性の接触性皮膚炎の例が報告されている。

ホルムアルデヒド暴露とがんとの因果関係は、臨床検査や疫学調査によって多数検討されている。職場等でホルムアルデヒドに吸入暴露されたヒトの末梢血リンパ球や、口腔・鼻粘膜細胞を用いた染色体異常試験や姉妹分体交換試験では、全身より暴露（接触）部位でより明確な遺伝毒性が示された。

ホルムアルデヒド暴露と多種多様ながんとの相関は、病理学者、死体防腐処理者及び産業労働者等に対するケースコントロール研究やコホート研究によって検討され、さらには利用可能なデータを用いてメタ分析が行われている。ホルムアルデヒド暴露と最も有力視される鼻咽頭がんとの因果関係は、より最近のメタ分析が否定的に評価した。また高暴露群においてホルムアルデヒドの暴露と副鼻腔がんとの相関が指摘されているが、明確な証拠は得られていない。

実験動物ではホルムアルデヒドの急性毒性は、経口投与による $LD_{50}$ はマウスで $660 \text{ mg/kg}$ 、ラットで $800 \text{ mg/kg}$ 、吸入暴露による $LC_{50}$ はラットで $471 \text{ ppm}$  4時間である。毒性としては、気道抵抗の増加、鼻及び口蓋神経の感受性低下、眼及び呼吸器系への刺激、暴露濃度が $100 \text{ ppm}$ を超えた場合には流涎、急性の呼吸困難、嘔吐、痙攣、死亡が報告されている。

ホルムアルデヒド水溶液は実験動物に対して、眼、皮膚に刺激性を有す。皮膚感作性は陽性で、吸入暴露においても感作性を示す。なお、ホルムアルデヒドは劇物に指定されている。

ホルムアルデヒドの反復投与毒性では、暴露（接触）部位である気道や胃に刺激性に起因する炎症性の病変がみられ、吸入暴露試験のNOAELは、雄のF344ラットを用いた28か月間吸入暴露試験の $0.3 \text{ ppm}$  ( $0.36 \text{ mg/m}^3$ )である。その他、サルの26週間吸入暴露試験のNOAELが $0.2 \text{ ppm}$  ( $0.24 \text{ mg/m}^3$ )である。ラットに対する経口投与試験では、前胃及び腺胃に組織的变化がみられ、Wistarラットを用いた2年間飲水投与試験のNOAELは $15 \text{ mg/kg/日}$ である。

生殖発生毒性については、繁殖試験や催奇形性試験において親動物に重篤な毒性がみられない用量で児動物への影響は認められていない。

遺伝毒性については、*in vitro*で遺伝子突然変異、染色体異常、姉妹染色分体交換等、多くの試験で陽性の結果が得られている。*in vivo*では吸入暴露によりラット及びサルの鼻粘膜及び気道粘膜でDNA-タンパク質との架橋形成がみられている。また、ホルムアルデヒドは反応性が高

く、生体高分子と付加体を形成することが知られている。以上の結果より、ホルムアルデヒドは遺伝毒性を有すると判断する。

発がん性については、系統の異なるラットの長期吸入暴露実験で、気道に組織傷害を起こす濃度以上で、鼻腔の扁平上皮がんの発生増加が認められた。マウス及びハムスターを用いた吸入暴露試験では明確な影響が認められず、ラット用いた経口投与試験では白血病の発生増加や胃に乳頭腫がみられたとの報告があるが、影響がないとの報告もあり、明確ではない。ヒトのがん（鼻咽頭がん、副鼻腔がん等）との因果関係は、疫学調査から明らかにされていない。しかし、サルにホルムアルデヒドを吸入暴露した実験で、上気道及び気管・気管支で細胞増殖活性の亢進やDNA-タンパク質との架橋形成がみられ、腫瘍生成が起こり得ることが示唆されていることから、ヒトでも高濃度暴露に伴って腫瘍生成が起こる可能性がある。ヒトでの発がん性に関しては十分な証拠がないとしているものの、ラットを用いた吸入暴露試験で明瞭な発がん性が認められていることから、IARCの評価は、グループ2A（ヒトに対して恐らく発がん性がある物質）に分類している<sup>注</sup>。発がんのメカニズムは十分に理解されていないが、DNA-タンパク質との架橋形成と細胞増殖活性の亢進が腫瘍発生と非常によく似た用量反応曲線を示し、架橋形成と細胞増殖活性が確認された部位と発生部位も一致していることから、これらの影響が腫瘍発生と密接な関係にあると推察されている。またホルムアルデヒドの刺激に起因する炎症性病変が腫瘍形成に重要な役割を果たしていると推察され、ヒトでも高濃度暴露に伴って腫瘍生成が起こる可能性がある。

注) 2004年にIARCは、以前の評価以降に入手した新たな情報により、ヒトの鼻咽頭がんに対する十分な科学的根拠が得られ、また鼻腔と副鼻腔のがんに対する限定された証拠と、白血病に対する強い関連が認められるが十分ではない証拠が得られたとして、グループ2A（ヒトに対しておそらく発がん性がある物質）から、グループ1（ヒトに対して発がん性がある物質）に変更した（IARC, 2004）。但し、現時点でモノグラフは発表されておらず、分類変更の根拠となったデータの詳細は不明である（IARC, 2004）。

## 文 献 (文献検索時期：2002年4月<sup>1)</sup>)

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2002) TLVs and BEIs.
- Alexandersson, R. and Hedenstierna, G. (1988) Respiratory hazards associated with exposure to formaldehyde and solvents in acid-curing paints. *Arch. Environ. Health*, **43**, 222-227. (IPCS, 2002から引用)
- Alexandersson, R. and Hedenstierna, G. (1989) Pulmonary function in wood workers exposed to formaldehyde: a prospective study. *Arch. Environ. Health*, **44**, 5-11. (IPCS, 2002から引用)
- Andersen, K.E., Boman, A., Volund, A. and Wahlberg, J.E. (1985) Induction of formaldehyde contact sensitivity: dose-response relationship in the guinea-pig maximization test. *Acta dermato-venereol.* (Stockholm), **65**, 472-478. (IPCS, 1989から引用)
- Andersen, I. and Molhave, L. (1983) Controlled human studies with formaldehyde. In: Gibson, J.E., ed., *Formaldehyde toxicity*, Washington D.C., Hemisphere Publishing, pp. 154-165. (IARC, 1995から引用)
- Andjelkovich, D.A., Jansen, D.B., Brown, M.H., Richardson, R.B. and F.J. Miller (1995) Mortality of iron foundry workers. IV. Analysis of a subcohort exposed to formaldehyde. *J. Occup. Environ. Med.*, **36**, 1301-1309. (IPCS, 2002から引用)
- Andjelkovich, D.A., Shy, C.M., Brown, M.H., Jansen, D.B. and Richardson, R.B. (1994) Mortality of iron foundry workers. III. Lung cancer case-control study. *Journal of occupational medicine*, **36**, 1301-1309. (IPCS, 2002から引用)
- Appelman, L.M., Woutersen, R.A., Zwart, A., Falke, H.E. and Feron, V.J. (1988) One-year inhalation toxicity study of formaldehyde in male rats with a damaged or undamaged nasal mucosa. *J. Appl. Toxicol.*, **8**, 85-90.
- Auerbach, C. and Moser, H. (1953) Analysis of the mutagenic action of formaldehyde on food. II. The mutagenic potentialities of the treatment. *Zeitschr. Indukt. Abstamm. Vererbungs.*, **85**, 547-563. (IARC, 1995から引用)
- Ballarin, C., Sarto, F., Giacomelli, L., Bartolucci, G.B. and Clonfero, E. (1992) Micronucleated cells in nasal mucosa of formaldehyde-exposed workers. *Mutat. Res.*, **280**, 1-7.
- Bardana, E.J. Jr. and Montanaro, A. (1991) Formaldehyde: an analysis of its respiratory, cutaneous, and immunologic effects. *Ann. Allergy*, **66**, 441-452. (IPCS, 2002から引用)
- Barker, J.R. and Shimabuku, R.A. (1992) Formaldehyde-contaminated fog effects on plant growth. Presented at the 85th Annual Meeting and Exhibition, June 21-26, 1992, Kansas City, Missouri. 13 pp. (Air and Waste Management Association Report 92-150.01). (IPCS, 2002から引用)
- Barrow, C.S., Steinhagen, W.H. and Chang, J.H. (1983) Formaldehyde sensory irritation. In: Gibson

---

<sup>1)</sup> データベースの検索を 2002 年 4 月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。また、2004 年 4 月に国際機関等による新たなリスク評価書の公開の有無を調査し、キースタディとして採用すべき文献を入手した際には追加した。

- J.E., ed., Formaldehyde toxicity. Washington, D.C., Hemisphere Publishing, pp.16-25. (IPCS, 2002から引用)
- Basler, A., Hude, W.V.D. and Scheutwinkel-Reich, M. (1985) Formaldehyde induced sister chromatid exchanges *in vitro* and the influence of the exogenous metabolizing systems S9 mix and primary rat hepatocytes. Arch. Toxicol., **58**, 10-13. (IARC, 1995から引用)
- Bauchinger, M. and Schmid, E. (1985) Cytogenetic effects in lymphocytes of formaldehyde workers of a paper factory. Mutat. Res., **158**, 195-199. (IPCS, 2002から引用)
- Bender, J.R., Mullin, L.S., Graepel, G.J. and Wilson, W.E. (1983) Eye irritation response of humans to formaldehyde. Am. Ind. Hyg. Assoc. J., **44**, 463-465. (IARC, 1995から引用)
- Berglund, B. and Nordin, S. (1992) Detectability and perceived intensity for formaldehyde in smokers and non-smokers. Chem. Senses, **17**, 291-306. (IARC, 1995から引用)
- Berke, J.H. (1987) Cytologic examination of the nasal mucosa in formaldehyde-exposed workers. J. Occup. Med., **29**, 681-684. (IPCS, 2002から引用)
- Bermudez, E. and Delehanty, L.L. (1986) The effects of *in vitro* formaldehyde treatment on the cells of the rat nasal epithelium. Environ. Mutagen., **8**, 11. (IARC, 1995から引用)
- Bertazzi, P.A., Pesatori, A. Guercilena, S., Consonni, D. and Zocchetti, C. (1989) Cancer risk among workers producing formaldehydebased resins: extension of follow-up. Med. Lav., **80**, 111-122 (in Italian). (IPCS, 2002から引用)
- Bhatt, H.S., Lober, S.B. and Combes, B. (1988) Effect of glutathione depletion on aminopyrine and formaldehyde metabolism. Biochem. Pharmacol., **37**, 1581-1589.
- Billings, R.E., Ku, R.H., Brower, M.E., Dallasand, C.E. and Theiss, J.C. (1984) Disposition of formaldehyde (CH<sub>2</sub>O) in mice. Toxicologist, **4**, 29. (IPCS, 2002から引用)
- Bills, D., Marking, L. and Chandler, H. Jr. (1977) Investigation in fish control. 73. Formalin: Its toxicity to nontarget aquatic organisms, persistence and counteraction. Fish and Wildlife Service, U.S. Department of the Interior, Washington, D.C., pp. 1-7. (IPCS, 1989 から引用)
- Birdsong, C.L. and Avault, J.V. Jr. (1971) Toxicity of certain chemicals to juvenile pompano. Prog. Fish Cult. **33**, 76-80.
- Bitron, M.D. and Aharonson, E.F. (1978) Delayed mortality of mice following inhalation acute doses of CH<sub>2</sub>O, SO<sub>2</sub>, Cl<sub>2</sub>, and Br<sub>2</sub>. Am. Ind. Hyg. Assoc. J., **39**, 129-138. (IPCS, 1989から引用)
- Blair, A. and Stewart, P.A. (1994) Comments on the Sterling and Weinkam analysis of data from the National Cancer Institute formaldehyde study. Am. J. Ind. Med., **25**, 603-606.
- Blair, A., Saracci, R., Stewart, P.A., Hayes, R.B. and Shy, C. (1990b) Epidemiologic evidence on the relationship between formaldehyde exposure and cancer. Scand. J. Work Environ. Health, **16**, 381-393.
- Blair, A., Stewart, P.A. and Hoover, R.N. (1990a) Mortality from lung cancer among workers employed in formaldehyde industries. Am. J. Ind. Med., **17**, 683-699.
- Blair, A., Stewart, P.A., Hoover, R.N., Fraumeni, J.F., Walrath, M., O'Berg, J. and Gaffey, W. (1987) Cancers of the nasopharynx and oropharynx and formaldehyde exposure. J. Natl. Cancer Inst., **78**, 191-192. (IPCS, 2002から引用)

- Blair, A., Stewart, P., O'Berg, M., Gaffey, W., Walrath, J., Ward, J., Bales, R., Kaplan, S. and Cubit, D. (1986) Mortality among industrial workers exposed to formaldehyde. *J. Natl. Cancer Inst.*, **76**, 1071-1084. (IPCS, 2002から引用)
- Bond, G.G., Flores, G.H. Shellenberger, R.J., Cartmill, J.B., Fishbeck, W.A., and Cook, R.R. (1986) Nested case-control study of lung cancer among chemical workers. *Am. J. Epidemiol.*, **124**, 53-66. (IPCS, 2002から引用)
- Boysen, M., Zadig, E. Digernes, V. Abeler, V. and Reith, A. (1990) Nasal mucosa in workers exposed to formaldehyde: a pilot study. *Br. J. Ind. Med.*, **47**, 116-121. (IPCS, 2002から引用)
- Bracamonte, B.G., Ortiz de Frutos, F.J. and Diez, L.I. (1995) Occupational allergic contact dermatitis due to formaldehyde and textile finish resins. *Contact Dermatitis*, **33**, 139-140. (IPCS, 2002から引用)
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1977) Grenzwerte der Schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen bakterien (*Pseudomonas putida*) und grunalgen (*Scenedesmus quadricauda*) im zellvermehrungshemmtest. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, **10**, 87-98.
- Bringmann, G. (1978) Bestimmung der biologischen schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen protozoen I. bakterienfressende flagellaten. *Z. Wasser Abwasser Forschung*, **11**, 210-215.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1980) Bestimmung der biologischen schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen protozoen II. bakterienfressende ciliaten. *Z. Wasser Abwasser Forschung*, **1**, 26-31.
- Bringmann, G., Kuhn, R. and Winter, A. (1980) Bestimmung der biologischen schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen protozoen III. Saprozoische flagellaten. *Z. Wasser Abwasser Forsch*, **13**, 170-173.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1982) Ergebnisse der schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen *Daphnia magna* in einem weiterentwickelten standardisierten testverfahren. *Z. Wasser Abwasser Forschung*, **15**, 1-6.
- Broder, I., Corey, P., Cole, P., Lipa, M., Mintz, S. and Nethercott, J.R. (1988) Comparison of health of occupants and characteristics of houses among control homes and homes insulated with urea formaldehyde foam. II. Initial health and house variables and exposure-response relationships. *Environ. Res.*, **45**, 156-178. (IPCS, 2002から引用)
- Brownson, R.C., Alavanja, M.C.R. and Chang, J.C. (1993) Occupational risk factors for lung cancer among nonsmoking women: a case-control study in Missouri (United States). *Cancer Causes Control*, **4**, 449-454. (IPCS, 2002から引用)
- Brungs, W.A., Carlson, R.W., Horning, W.B., McCormick, J.H., Spehar, R.L and Yount, J.D. (1978) Effects of pollution on freshwater fish. *J. Water Pollut. Control Fed.*, **50**, 1582-1637. (IPCS, 1989 から引用)
- Burridge, T.R., Lavery, T. and Lam, P.K.S. (1995) Acute toxicity tests using *Phyllospora comosa* (Labillardiere) C.Agardh (Phaeophyta: Fucales) and *Allorchestes compressa* Dana (Crustacea: amphipoda). *Bull Environ. Contam. Toxicol.*, **55**, 621-628.
- Callas, P.W., Pastides, H. and Hosmer, D.W. (1996) Lung cancer mortality among workers in formaldehyde industries. *J. Occup. Environ. Med.*, **38**, 747-748.

- Carpenter, C.P. and Smyth, H.F. Jr. (1946) Chemical burns of the rabbit cornea. *Am. J. Ophthalmol.*, **29**, 1363-1372. (IPCS, 1989から引用)
- Carmichael, G. (1983) Use of formalin to separate tadpoles from large-mouth bass fingerlings after harvesting. *Prog. Fish Cult.*, **45**, 105-106. (IPCS, 2002から引用)
- Casanova, M. and Heck, H.d'A. (1987) Further studies of the metabolic incorporation and covalent binding of inhaled [<sup>3</sup>H]- and [<sup>14</sup>C]formaldehyde in Fischer-344 rats: effects of glutathione depletion. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **89**, 105-121.
- Casanova, M., Deyo, D.F. and Heck, H.d'A. (1989) Covalent binding of inhaled formaldehyde to DNA in the nasal mucosa of Fischer 344 rats: analysis of formaldehyde and DNA by highperformance liquid chromatography and provisional pharmacokinetic interpretation. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **12**, 397-417. (IARC, 1995から引用)
- Casanova, M., Heck, H.d'A., Everitt, J.I., Harrington, W.W. Jr and Popp, J.A. (1988) Formaldehyde concentrations in the blood of rhesus monkeys after inhalation exposure. *Food Chem. Toxicol.*, **26**, 715-716. (IPCS, 2002から引用)
- Casanova, M., Morgan, K.T., Gross, E.A., Moss, O.R. and Heck, H.d'A. (1994) DNA-protein cross-links and cell replication at specific sites in the nose of F344 rats exposed subchronically to formaldehyde. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **23**, 525-536.
- Casanova, M., Morgan, K.T., Steinhagen, W.H., Everitt, J.I., Popp J.A. and Heck. H.d'A. (1991) Covalent binding of inhaled formaldehyde to DNA in the respiratory tract of rhesus monkeys: pharmacokinetics, rat-to-monkey interspecies scaling, and extrapolation to man. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **17**, 409-428.
- Casanova-Schmitz, M. and Heck, H.d'A. (1983) Effects of formaldehyde exposure on the extractability of DNA from proteins in the rat nasal mucosa. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **70**, 121-132.
- Casanova-Schmitz, M., Starr, T.B. and Heck, H.d'A. (1984) Differentiation between metabolic incorporation and covalent binding in the labeling of macromolecules in the rat nasal mucosa and bone marrow by inhaled [<sup>14</sup>C]- and [<sup>3</sup>H] formaldehyde. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **76**, 26-44.
- Cassee, F.R., Groten, J.P. and Feron, V.J. (1996) Changes in the nasal epithelium of rats exposed by inhalation to mixtures of formaldehyde, acetaldehyde, and acrolein. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **29**, 208-218. (IPCS, 2002から引用)
- Cassidy, S.L., Dix, K.M. and Jenkins, T. (1983) Evaluation of a testicular sperm head counting technique using rats exposed to dimethoxyethyl phthalate (DMEP), glycerol -monochlorohydrin (GMCH), epichlorohydrin (ECH), formaldehyde (FA), or methyl methanesulphonate (MMS). *Arch. Toxicol.*, **53**, 71-78. (IARC, 1995から引用)
- Chandler, J.H.J. and Marking, L.L. (1979) Toxicity of fishery chemicals to the Asiatic clam, *corbicula manliensis*. *Prog. Fish-Cult.*, **41**, 148-151. (U.S. EPA, 2002b から引用)
- Chang, J.C.F., Gross, E.A., Swenberg, S.A. and Burrow, C.S. (1983) Nasal cavity deposition, histopathology and cell proliferation after single or repeated formaldehyde exposure in B6C3F1 mice and F-344 rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **68**, 161-176. (IPCS, 1989から引用)

- Chou, C.C. and Que Hee, S.S. (1992) Microtox EC<sub>50</sub> values for drinking water by-products produced by ozonolysis. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* **23**, 355-363. (IPCS, 2002 から引用)
- CIIT (1999) Chemical Industry Institute of Toxicology, Formaldehyde: Hazard characterization and dose-response assessment for carcinogenicity by the route of inhalation. Revised edition. Research Triangle Park, North Carolina. (IPCS, 2002 から引用)
- Clemens, H.P. and Sneed, K.E. (1958) The chemical control of some diseases and parasites of channel catfish. *Prog. Fish Cult.*, **20**, 8-15. (IPCS, 1989 から引用)
- Clemens, H.P. and Sneed, K.E. (1959) Lethal doses of several commercial chemicals for fingerling channel catfish, Washington, D.C., U.S. Department of the Interior (Spec. Sc1. Rep. Fish. No. 316). (IPCS, 1989 から引用)
- Collins, J.J., Acquavella, J.F. and Esmen, N.A. (1997) An updated meta-analysis of formaldehyde exposure and upper respiratory cancers. *J. Occup. Environ. Med.*, **39**, 639-651.
- Collins, J.J., Caporossi, J.C. and Utidjian, H.M.D. (1988) Formaldehyde exposure and nasopharyngeal cancer: re-examination of the National Cancer Institute study and an update of one plant. *J. Natl. Cancer Inst.*, **80**, 376-377.
- Connor, T.H., Barrie, M.D., Theiss, J.C., Matney, T.S. and Ward, J.B. Jr (1983) Mutagenicity of formalin in the Ames assay. *Mutat. Res.*, **119**, 145-149. (IARC, 1995から引用)
- Cosma, G.N., Jamasbi, R. and Marchok, A.C. (1988) Growth inhibition and DNA damage induced by benzo[a]pyrene and formaldehyde in primary cultures of rat tracheal epithelial cells. *Mutat. Res.*, **201**, 161-168. (IARC, 1995から引用)
- Crosby, R.M., Richardson, K.K., Craft, T.R., Benforado, K.B., Liber, H.L. and Skopek, T.R. (1988) Molecular analysis of formaldehyde induced mutations in human lymphoblasts and *E. coli*. *Environ. Mol. Mutagen.*, **12**, 155-166. (IARC, 1995から引用)
- Cross, G.L.C. and Lach, V.H. (1990) The effects of controlled exposure to formaldehyde vapours on spores of *Bacillus globigii* nctc 10073. *J. Appl. Bacteriol.*, **68**, 461-470. (IPCS, 2002 から引用)
- Dalbey, W.E. (1982) Formaldehyde and tumors in hamster respiratory tract. *Toxicology*, **24**, 9-14. (IPCS, 2002から引用)
- Dallas, C.E., Scott, M.J., Ward, J.B. Jr. and Theiss, J.C. (1992) Cytogenetic analysis of pulmonary lavage and bone marrow cells of rats after repeated formaldehyde inhalation. *J. Appl. Toxicol.*, **12**, 199-203. (IARC, 1995から引用)
- Day, J.H., Lees, R.E.M., Clark, R.H. and Pattee, P.L. (1984) Respiratory response to formaldehyde and off-gas of urea formaldehyde foam insulation. *Can. Med. Assoc. J.*, **131**, 1061-1065. (IPCS, 2002から引用)
- Demkowicz-Dobrzanski, K. and Castonguay, A. (1992) Modulation by glutathione of DNA strand breaks induced by 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone and its aldehyde metabolites in rat hepatocytes. *Carcinogenesis*, **13**, 1447-1454. (IARC, 1995から引用)
- Dennis, C. and Gaunt, H. (1974) Effect of formaldehyde on fungi from broiler houses. *J. Appl. Bacteriol.*, **37**, 595-601. (IPCS, 2002 から引用)
- DFG (1987) [Maximum concentrations at the workplace and biological values for working materials,]

- Weinheim, Verlag Chemie, 99 pp (in German). (IPCS, 1989から引用)
- Dobias, L., Hanzl, J., Randoumlsner, P., Janca, L., Rulandiacuteskovandaacute, H., Andelovandaacute, S. and Klementovandaacute, H. (1988) Evaluation of the clastogenic effect of formaldehyde in children in preschool and school facilities. *Cesk. Hyg.*, **33**, 596-604 (in Czechoslovakian). (IPCS, 2002から引用)
- Dobias, L., Janca, L., Lochman, I. and Lochmanova, A. (1989) Genotoxic action of formaldehyde in exposed children. *Mutat. Res.*, **216**, 310.
- Dong, S. and Dasgupta, P.K. (1986) Solubility of gaseous formaldehyde in liquid water and generation of trace standard gaseous formaldehyde. *Environ. Sci. Technol.*, **20**, 637-640 (Environment Canada, Health Canada, 1999 から引用)
- Doolittle, D.J. and Butterworth, B.E. (1984) Assessment of chemically- induced DNA repair in rat tracheal epithelial cells. *Carcinogenesis*, **5**, 773-779. (IARC, 1995から引用)
- Dresp, J. and Bauchinger, M. (1988) Direct analysis of the clastogenic effect of formaldehyde in unstimulated human lymphocytes by means of the premature chromosome condensation technique. *Mutat. Res.*, **204**, 349-352. (IARC, 1995から引用)
- Du Vigneaud, V., Verly, W.G. and Wilson, J.E. (1950) Incorporation of the carbon of formaldehyde and formate into the methyl groups of choline. *J. Amer. Chem. Soc.*, **72**, 2819-2820. (IPCS, 1989から引用)
- Ebner, H. and Kraft, D. (1991) Formaldehydeinduced anaphylaxis after dental treatment? *Contact Dermatitis*, **24**, 307-309. (IPCS, 2002から引用)
- Edling, C., Hellquist, H. and Odkvist, L. (1988) Occupational exposure to formaldehyde and histopathological changes in the nasal mucosa. *Br. J. Ind. Med.*, **45**, 761-765. (IPCS, 2002から引用)
- Edling, C., Jarvholm, B., Andersson, L. and Axelson, O. (1987) Mortality and cancer incidence among workers in an abrasive manufacturing industry. *Br. J. Ind. Med.*, **44**, 57-59. (IPCS, 2002から引用)
- El Sayed, F., Seite-Bellezza, D., Sans, B., Bayle- Lebye, P., Marguery, M.C. and Baziex, J. (1995) Contact urticaria from formaldehyde in a root-canal dental paste. *Contact Dermatitis*, **33**, 353. (IPCS, 2002から引用)
- Environment Canada, Health Canada (2001) Canadian Environmental Protection Act. Priority Substances List assessment report Formaldehyde. Ottawa, Ontario, Minister of Public Works and Government Services.
- Epstein, S.S., Arnold, E., Andera, J., Bass, W. and Bishop, Y. (1972) Detection of chemical mutagens by the dominant lethal assay in the mouse. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **23**, 288-325. (IARC, 1995から引用)
- Espiritu, E.Q., Janssen, C.R. and Persoone, G. (1995) Cyst-based toxicity test. VII. Evaluation of the 1-h enzymatic inhibition test (Fluotox) with *artemia nauplii*. *Environ. Toxicol. Water Qual.*, **10**, 25-34. (U.S. EPA, 2002b から引用)
- Feinman S.E., ed. (1988) Formaldehyde sensitivity and toxicity. Boca Raton, FL, CRC Press. (IPCS,

2002から引用)

- Fleig, I., Petri, N., Stocker, W.G. and Theiss, A.M. (1982) Cytogenetic analysis of blood lymphocytes of workers exposed to formaldehyde in formaldehyde manufacturing and processing. *J. Occup. Med.*, **24**, 1009-1012. (IPCS, 2002から引用)
- Flyvholm, M.-A. and Menne, T. (1992) Allergic contact dermatitis from formaldehyde. *Contact dermatitis*, **27**, 27-36. (IPCS, 2002から引用)
- Fontignie-Houbrechts, N. (1981) Genetic effects of formaldehyde in the mouse. *Mutat. Res.*, **88**, 109-114. (IARC, 1995から引用)
- Fornace, A.J. Jr., Lechner, J.F., Grafstrom, R.C. and Harris, C.C. (1982) DNA repair in human bronchial epithelial cells. *Carcinogenesis*, **3**, 1373-1377. (IARC, 1995から引用)
- Fowler, J.F., Skinner, S.M. and Belsito, D.V. (1992) Allergic contact dermatitis from formaldehyde resins in permanent press clothing: An underdiagnosed cause of generalized dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **27**, 962-968.
- Gardner, M.J., Pannett, B., Winter, P.D. and Cruddas, A.M. (1993) A cohort study of workers exposed to formaldehyde in the British chemical industry: an update. *Br. J. Ind. Med.*, **50**, 827-834. (IPCS, 2002から引用)
- Gerin, M., Siemiatycki, J., Nadon, L., Dewar, R. and Krewski, D. (1989) Cancer risks due to occupational exposure to formaldehyde: results of a multi-site case-control study in Montreal. *Int. J. Cancer*, **44**, 53-58 (IPCS, 2002から引用)
- Gocke, E., King, M.-T., Eckhardt, K. and Wild, D. (1981) Mutagenicity of cosmetics ingredients by the European Communities. *Mutat. Res.*, **90**, 91-109. (IARC, 1995から引用)
- Goldmacher, V.S. and Thilly, W.G. (1983) Formaldehyde is mutagenic for cultured human cells. *Mutat. Res.*, **116**, 417-422. (IARC, 1995から引用)
- Grabinska-Loniewska, A. (1974) Studies on the activated sludge bacteria participating in the biodegradation of methanol, formaldehyde and ethylene glycol. *Acta microbiol. Pol. (Series B)*, **6**, 83-88. (IPCS, 1989 から引用)
- Grafstrom, R.C (1990) In vitro studies of aldehyde effects related to human respiratory carcinogenesis. *Mutat. Res.*, **238**, 175-184.
- Grafstrom, R.C., Hsu, I.-C. and Harris, C.C. (1993) Mutagenicity of formaldehyde in Chinese hamster lung fibroblasts: synergy with ionizing radiation and N-nitroso-N-methylurea. *Chem.-biol. Interactions*, **86**, 41-49. (IARC, 1995から引用)
- Grafstrom, R.C., Fornace, A.J., Autrup, H., Lechner, J.F. and Harris, C.C. (1983) Formaldehyde damage to DNA and inhibition of DNA repair in human bronchial cells. *Science*, **220**, 216-218. (IPCS, 1989から引用)
- Green, D.J., Sauder, L.R., Kulle, T.J. and Bascom, R. (1987) Acute response to 3.0 ppm formaldehyde in exercising healthy nonsmokers and asthmatics. *Am. Rev. Respir. Dis.*, **135**, 1261-1266. (IPCS, 2002から引用)
- Guillot, J.P. and Gonnet, J.F. (1985) The epicutaneous maximization test. *Curr. Prob. Dermatol.*, **14**, 220-247. (IPCS, 1989から引用)

- Haagen-Smit, A.J., Darley, E.E. Zaitlin, M. Hull, H. and Noble W.M. (1952) Investigation on injury to plants from air pollution in the Los Angeles area. *Plant Physiol.*, **27**, 18-34. (IPCS, 2002 から引用)
- Hansen, J. and Olsen, J.H. (1995) Formaldehyde and cancer morbidity among male employees in Denmark. *Cancer Causes Control*, **6**, 354-360. (IPCS, 2002から引用)
- Harving, H., Korsgaard, J. Pedersen, O.F. Mandoslashhave, L. and Dahl, R. (1990) Pulmonary function and bronchial reactivity in asthmatics during low-level formaldehyde exposure. *Lung*, **168**, 15-21.
- Haworth, S., Lawlor, T., Mortelmans, K., Speck, W. and Zeiger, E. (1983) Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ. Mutag.*, **3** (Suppl 1), 142. (IARC, 1995から引用)
- Hayes, R.B., Blair, A., Stewart, P.A., Herrick, R.F. and Mahar, H. (1990) Mortality of U.S. embalmers and funeral directors. *Am. J. Ind. Med.*, **18**, 641-652.
- Hayes, R.B., Raatgever, J.W., De Bruyn, A. and Gerin, M. (1986) Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses, and formaldehyde exposure. *Int. J. Cancer*, **37**, 487-492. (IPCS, 2002から引用)
- Heck, H.d' A., Casanova, M., Steinhagen, W.H., Everitt, J.I., Morgan, K.T. and Popp, J.A. (1989) Formaldehyde toxicity: DNA-protein cross-linking studies in rats and nonhuman primates. In: Feron, V.J. and Bosland, M.C., eds., *Nasal Carcinogenesis in Rodents: Relevance to Human Risk*, Wageningen, Pudoc, pp. 159-164. (IARC, 1995から引用)
- Heck, H.d' A., Casanova-Schmitz, M., Dodd, P.B., Schachter, E.N., Witek, T.J. and Tosun, T. (1985) Formaldehyde (CH<sub>2</sub>O) concentrations in the blood of humans and Fischer-344 rats exposed to CH<sub>2</sub>O under controlled conditions. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **46**, 1-3.
- Heck, H.d' A., Chin, T.Y. and Casanova-Schmitz, M. (1983) Distribution of [<sup>14</sup>C] formaldehyde in rats after inhalation exposure. In: Gibson, J.E., ed., *Formaldehyde Toxicity*, Washington, D.C., Hemisphere, pp. 26-37. (IPCS, 2002から引用)
- Helms, D.R. (1964) The use of formalin to control tadpoles in hatchery ponds. M.Sc. Thesis, Southern Illinois University, Carbondale, Illinois. pp. 28. (IPCS, 2002 から引用)
- Helms, D.R. (1967) Use of formalin for selective control of tadpoles in the presence of fishes. *Prog. Fish Cult.*, **29**, 43-47.
- Herbert, F.A., Hessel, P.A. Melenka, L.S. Yoshida, K. and Nakaza, M. (1994) Respiratory consequences of exposure to wood dust and formaldehyde of workers manufacturing oriented strand board. *Arch. Environ. Health*, **49**, 465-470. (IPCS, 2002から引用)
- Hinton, M.J. and Eversole, A.G. (1980) Toxicity and Tolerance studies with yellow-phase eels: five chemicals. *Prog. Fish-Cult.*, **24**, 201-203.
- Hohreiter, D.W. and Rigg, D.K. (2001) Derivation of ambient water quality criteria for formaldehyde. *Chemospher*, **45**, 471-486.
- Holmstrom, M. and Wilhelmsson, B. (1988) Respiratory symptoms and pathophysiological effects of occupational exposure to formaldehyde and wood dust. *Scand. J. Work Environ. Health*, **14**, 306-311. (IPCS, 2002から引用)

- Holmstrom, M., Rynnel-Dagoo, B. and Wilhelmsson, B. (1989a) Antibody production in rats after longterm exposure to formaldehyde. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **100**, 328-333. (IPCS, 2002から引用)
- Holmstrom, M., Wilhelmsson, B. and Hellquist, H. (1989b) Histological changes in the nasal mucosa in rats after long-term exposure to formaldehyde and wood dust. *Acta otolaryngol.*, **108**, 274-283. (IPCS, 2002から引用)
- Holness, D.L. and Nethercott, J.R. (1989) Health status of funeral service workers exposed to formaldehyde. *Arch. Environ. Health*, **44**, 222-228. (IPCS, 2002から引用)
- Horton, A.W., Tye, R. and Stemmer, K.L. (1963) Experimental carcinogenesis of the lung. Inhalation of gaseous formaldehyde or an aerosol of coal tar by C3H mice. *J. Natl. Cancer Inst.*, **30**, 31-43. (IPCS, 2002から引用)
- Horvath, E.P. Jr, Anderson, H. Jr, Pierce, W.E., Hanrahan, L. and Wendlick, J.D. (1988) Effects of formaldehyde on the mucous membranes and lungs. A study of an industrial population. *J. Am. Med. Assoc.*, **259**, 701-707. (IPCS, 2002から引用)
- Hose, J.E. and Lightner, D.V. (1980) Absence of formaldehyde residues in penaeid shrimp exposed to formalin. *Aquaculture*, **21**, 197-202 (Environment Canada, 1999 から引用)
- Howard, P.H., Boethring, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M. and Michalenko, E.M. (1991) Handbook of environmental degradation rates. Lewis Publishers Inc., Chelsea, Michigan, USA. (Environment Canada, 1999 から引用)
- Hutson, D.H. (1970) Mechanisms of biotransformation. In: Hathway, D.E., ed. Foreign compound metabolism in mammals, London, The Chemical Society, Vol. 1, pp. 314-395. (IPCS, 1989から引用)
- IARC(1995) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 62, Formaldehyde, In: wood dust and formaldehtde. Lyon, International agency for Research on Cancer, 1995, pp.217-362.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2002) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (<http://www.iarc.fr> から引用).
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2004) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (<http://www.iarc.fr> から引用).
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1989) Environmental Health Criteria, 89, Formaldehyde, WHO, Geneva.
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2000) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva. (<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2002) Formaldehyde. Concise International Chemical Assessment Document, 40, WHO, Geneva.
- Ishidate, M. Jr, Sofuni, T. and Yoshikawa, K. (1981) Chromosomal aberration tests *in vitro* as a primary screening tool for environmental mutagens and/or carcinogens. *Gann Monogr. Cancer*

- Res., **27**, 95-108. (IARC, 1995から引用)
- Iversen, O.H. (1986) Formaldehyde and skin carcinogenesis. *Environ. Int.*, **12**, 541-544. (IPCS, 2002から引用)
- Janssen, C.R. and Persoone, G. (1993) Rapid toxicity screening tests for aquatic biota. 1. Methodology and experiments with *Daphnia magna*. *Environ. Toxicol. Chem.*, **12**, 711-717. (U.S. EPA, 2002bから引用)
- Johannsen, F.R., Levinskas, G.J. and Tegeris, A.S. (1986) Effects of formaldehyde in the rat and dog following oral exposure. *Toxicol. Lett.*, **30**, 1-6. (IPCS, 2002から引用)
- Johansson, E.B. and Tjalve, H. (1978) Distribution of [<sup>14</sup>C]dimethylnitrosoamine in mice. Autoradiographic studies in mice with inhibited and noninhibited dimethylnitrosoamine metabolism and comparison with the distribution of [<sup>14</sup>C]formaldehyde. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **45**, 565-575. (IPCS, 2002から引用)
- Kamata, E. (1966) Aldehyde in lake and seawater. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **36**, 1227. (IPCS, 1989から引用)
- Kamata, E., Nakadate, M., Uchida, O., Ogawa, Y., Suzuki, S., Kaneko, T., Saito, M. and Kurokawa, Y. (1997) Results of a 28-month chronic inhalation toxicity study of formaldehyde in male Fischer-344 rats. *J. Toxicol. Sci.*, **22**, 239-254.
- Kane, L.E. and Alarie, Y. (1977) Sensory irritation to formaldehyde and acrolein during single and repeated exposures in mice. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **28**, 509-522. (IPCS, 1989から引用)
- Keefer, L.K., Streeter, A.J., Leung, L.Y., Perry, W.C. Hu, H.S.-W. and Baillie, T.A. (1987) Pharmacokinetic and deuterium isotope effect studies on the metabolism of formaldehyde and formate to carbon dioxide in rats *in vivo*. *Drug Metab. Dispos.*, **15**, 300-304. (IPCS, 2002から引用)
- Kerns, W.D., Pavkov, K.L., Donofrio, D.J., Gralla, E.J. and Swenberg, J.A. (1983) Carcinogenicity of formaldehyde in rats and mice after long-term inhalation exposure. *Cancer Res.*, **43**, 4382-4392.
- Khan, A.H. (1967) The induction of crossing over in the absence of mutation. *Sind Univ. Sci. Res. J.*, **3**, 103-106. (IARC, 1995から引用)
- Kilburn, K.H., Warshaw, R., Boylen, C.T., Johnson, S.-J.S., Seidman, B., Sinclair, R. and Takaro, T. Jr. (1985a) Pulmonary and neurobehavioral effects of formaldehyde exposure. *Arch. Environ. Health*, **40**, 254-260. (IPCS, 2002から引用)
- Kilburn, K.H., Seidman, B.C. and Warshaw, R. (1985b) Neurobehavioral and respiratory symptoms of formaldehyde and xylene exposure in histology technicians. *Arch. Environ. Health*, **40**, 229-233. (IPCS, 2002から引用)
- Kitaeva, L.V., Kitaev, E.M. and Pimenova, M.N. (1990) The cytopathic and cytogenetic effects of chronic inhalation of formaldehyde on female germ cells and bone marrow cells in rats. *Tsitologiya*, **32**, 1212-1216 (in Russian). (IPCS, 2002から引用)
- Kitaeva, L.V., Mikheeva, E.A., Shelomova, L.F. and Shvartsman, P.Ya. (1996) Genotoxic effect of formaldehyde in somatic human cells *in vivo*. *Genetika*, **32**, 1287-1290 (in Russian). (IARC, 1995から引用)

- Kitchens, J.F., Casner, R.E., Edwards, G.S., Harward, W.E. and Macri, B.J. (1976) Investigation of selected potential environmental contaminants: formaldehyde, Washington, D.C., US Environmental Protection Agency, pp. 204 (ARC-49-5681). (IPCS, 1989 から引用)
- Kligerman, A.D., Phelps M.C. and Erexson, G.L. (1984) Cytogenetic analysis of lymphocytes from rats following formaldehyde inhalation. *Toxicol. Lett.*, **21**, 241-246. (IARC, 1995から引用)
- Koivusalo, M., Koivula, T. and Uotila, L. (1982) Oxidation of formaldehyde by nicotinamide nucleotide dependent dehydrogenases. In: Weiner, H. and Wermuth, B., eds, *Enzymology of Carbonyl Metabolism. Aldehyde Dehydrogenase and Aldo/Keto Reductase*, New York, Alan R. Liss, pp. 155-168. (IARC, 1995から引用)
- Kreiger, R.A. and Garry, V.F. (1983) Formaldehyde-induced cytotoxicity and sister chromatid exchanges in human lymphocytes cultures. *Mutat. Res.*, **120**, 51-55. (IARC, 1995から引用)
- Krzyzanowski, M., Quackenboss, J.J. and Lebowitz, M.D. (1990) Chronic respiratory effects of indoor formaldehyde exposure. *Environ. Res.*, **52**, 117-125. (IPCS, 2002から引用)
- Kulle, T.J., Sauder, L.R., Hebel, J.R., Green, D.J. and Chatham, M.D. (1987) Formaldehyde dose response in healthy nonsmokers. *J. Air Pollution Control Assoc.*, **37**, 919-924. (IARC, 1995から引用)
- Lagerspets, K.Y.H., Tiiska, A. and Senius, K.E.O. (1993) Low sensitivity of ciliary activity in the gills of *anoonta cygnea* to some ecotoxicals. *Comp. Biochem. Physiol., C* **105**, 393-395. (U.S. EPA, 2002b から引用)
- Lam, Ch.-W., Casanova, M. and Heck, H.d' A. (1985) Depletion of nasal mucosal glutathione to acrolein and enhancement of formaldehyde induced DNA-protein cross linking by simultaneous exposure to acrolein. *Arch. Toxicol.*, **58**, 67-71.
- Le Curieux, F., Marzin, D. and Erb, F. (1993) Comparison of three short-term assays: results on seven chemicals. Potential contribution to the control of water genotoxicity. *Mutat. Res.*, **319**, 223-236. (IARC, 1995から引用)
- Levy, S., Nocentini, S. and Billardon, C. (1983) Induction of cytogenetic effects in human fibroblast cultures after exposure to formaldehyde or X-rays. *Mutat. Res.*, **119**, 309-317. (IARC, 1995から引用)
- Liber, H.L., Benforado, K., Crosby, R.M., Simpson, D. and Skopek, T.R. (1989) Formaldehyde-induced and spontaneous alterations in human hprt DNA sequence and mRNA expression. *Mutat. Res.*, **226**, 31-37. (IARC, 1995から引用)
- Litvinov, N.N., Voronin, V.M. and Kazachkov, V.I. (1984) Concerning the modifying effect of aniline, lead nitrate, carbon tetrachloride and formaldehyde on chemical blastogenesis. *Vopr. Onkol.*, **30**, 56-60 (in Russian). (IARC, 1995から引用)
- Lockhart, C.L. (1972) Control of nematodes in peat with formaldehyde. *Can. Plant Dis. Surv.*, **52**, 104. (IPCS, 2002 から引用)
- Luce, D., Gandeacuterin, M., Leclerc, A., Morcet, J.-F., Brugandegravere, J. and Goldberg, M. (1993) Sinonasal cancer and occupational exposure to formaldehyde and other substances. *Int. J. Cancer*, **53**, 224-231.

- Maibach, H. (1983) Formaldehyde: effects on animal and human skin. In: Gibson, J.E., ed., Formaldehyde Toxicity, Washington D.C., Hemisphere, pp. 166-174. (IPCS, 1989から引用)
- Malaka, T. and Kodama, A.M. (1990) Respiratory health of plywood workers occupationally exposed to formaldehyde. *Arch. Environ. Health*, **45**, 288-294. (IPCS, 2002から引用)
- Malorny, G. (1969) Metabolism tests with sodium formate and formic acid in man. *Z. Ernährungswiss.*, **9**, 340-348 (in German). (IPCS, 1989から引用)
- Malorny, G., Rietbrock, N. and Schneider, M. (1965) Oxidation of formaldehyde to formic acid in blood, a contribution to the metabolism of formaldehyde. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.*, **250**, 419-436 (in German). (IPCS, 1989から引用)
- Marks, T.A., Worthy, W.C. and Staples, R.E. (1980) Influence of formaldehyde and Sonacide R (potentiated acid glutaraldehyde) on embryo and fetal development in mice. *Teratology*, **22**, 51-58.
- Marnett, L.J., Hurd, H.K., Hollstein, M.C., Levin, D.E., Esterbauer, H. and Ames, B.N. (1985) Naturally occurring carbonyl compounds are mutagens in Salmonella tester strain TA104. *Mutat. Res.*, **148**, 25-34. (IARC, 1995から引用)
- Marsh, G.M., Stone, R.A., Esmen, N.A., Henderson, V.L. and Lee, K. (1996) Mortality among chemical workers in a factory where formaldehyde was used. *Occup. Environ. Med.*, **53**, 613-627. (IPCS, 2002から引用)
- Martin, W.J. (1990) A teratology study of inhaled formaldehyde in the rat. *Reprod. Toxicol.*, **4**, 237-239. (IPCS, 2002から引用)
- Masaru, N., Syozo, F. and Saburo, K. (1976) Effects of exposure to various injurious gases on germination of lily pollen. *Environ. Pollut.*, **11**, 181-188. (IPCS, 2002から引用)
- Matanoski, G.M. (1989) Risks of pathologists exposed to formaldehyde. National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, Ohio. pp. 45 (PB91-173682). (IPCS, 2002から引用)
- Maurice, F., Rivory, J.-P., Larsson, P.H., Johansson, S.G.O. and Bousquet, J. (1986) Anaphylactic shock caused by formaldehyde in a patient undergoing long-term hemodialysis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **77**, 594-597. (IPCS, 2002から引用)
- McKim, J.M., Anderson, R.L., Benoit, D.A., Spehar, R.L., and Stokes, G.N. (1976) Effects of pollution on freshwater fish. *J. Water Pollut. Control. Fed.*, **48**, 1544-1620. (U.S. EPA, 2002bから引用)
- McMartin, K.E., Martin-Amat, G., Noker, P.E. and Tephly, T.R. (1979) Lack of role for formaldehyde in methanol poisoning in the monkey. *Biochem. Pharmacol.*, **28**, 645-649. (IPCS, 2002から引用)
- Merck (2001) The Merck Index, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Merletti, F., Boffetta, P., Ferro, G., Pisani, P., Terracini, B. (1991) Occupation and cancer of the oral cavity or oropharynx in Turin, Italy. *Scandinavian Journal of Work, Environ. Health*, **17**, 248-254. (IPCS, 2002から引用)
- Migliore, L., Ventura, L., Barale, R., Loprieno, N., Castellino, S. and Pulci, R. (1989) Micronuclei and nuclear anomalies induced in the gastro-intestinal epithelium of rats treated with formaldehyde.

- Mutagenesis, **4**, 327-334. (IARC, 1995から引用)
- Miretskaya, L.M. and Shvartsman, P.Y. (1982) Studies of chromosome aberrations in human lymphocytes under the influence of formaldehyde. 1. Formaldehyde treatment of lymphocytes *in vitro*. *Tsitologiya*, **24**, 1056-1060 (in Russian). (IARC, 1995から引用)
- Monticello, T.M., Morgan, K.T., Everitt, J.I. and Popp, J.A. (1989) Effects of formaldehyde gas on the respiratory tract of rhesus monkeys. Pathology and cell proliferation. *Am. J. Pathol.*, **134**, 515-527. (IPCS, 2002から引用)
- Monticello, T.M., Miller, F.J. and Morgan, K.T. (1991) Regional increases in rat nasal epithelial cell proliferation following acute and subchronic inhalation of formaldehyde. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **111**, 409-421.
- Monticello, T.M., Swenberg, J.A., Gross, E.A., Leininger, J.R., Kimbell, J.S., Seikop, S., Star, T.B., Gibson, J.E. and Morgan, K.T. (1996) Correlation of regional and nonlinear formaldehyde-induced nasal cancer with proliferating populations of cells. *Cancer Research*, **56**, 1012-1022. (IPCS, 2002から引用)
- Morgan, K.T., Patterson, D.L. and Gross, E.A. (1986a) Responses of the nasal mucociliary apparatus of F-344 rats to formaldehyde gas. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **82**, 1-13.
- Morgan, K.T., Gross, E.A. and Patterson, D.L. (1986b) Distribution, progression, and recovery of acute formaldehyde-induced inhibition of nasal mucociliary function in F-344 rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **86**, 448-456.
- Morgan, K.T., Jiang, X.-Z. Starr, T.B. and Kerns, W.D. (1986c) More precise localization of nasal tumors associated with chronic exposure of F-344 rats to formaldehyde gas. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **82**, 264-271. (IPCS, 2002から引用)
- Natarajan, A.T., Darroudi, F., Bussman C.J.M. and van Kesteren-van Leeuwen. A.C. (1983) Evaluation of the mutagenicity of formaldehyde in mammalian cytogenetic assays *in vivo* and *in vitro*. *Mutat. Res.*, **122**, 355-360.
- Neely, W.B. (1964) The metabolic fate of formaldehyde-<sup>14</sup>C intraperitoneally administered to the rat. *Biochem. Pharmacol.*, **13**, 1137-1142. (IPCS, 1989から引用)
- Nishioka, H. (1973) Lethal and mutagenic action of formaldehyde in Hcr+ and Hcr. strains of *Escherichia coli*. *Mutat. Res.*, **17**, 261-265. (IARC, 1995から引用)
- NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Gaithersburg, MD.
- Norton, L.A. (1991) Common and uncommon reactions to formaldehyde-containing nail hardeners. *Semin. Dermatol.*, **10**, 29-33.
- NRC (1980) Formaldehyde: An assessment of its health effects, Washington, D.C., National Research Council (Report NAS/ACT/P-881A).
- Obe, G. and Beek, B. (1979) Mutagenic activity of aldehydes. *Drug Alcohol Depend.*, **4**, 91-94. (IPCS, 1989から引用)
- O'Connor, P.M. and Fox, B.W. (1987) Comparative studies of DNA cross-linking reactions following methylene dimethanesulphonate and its hydrolytic product, formaldehyde. *Cancer Chemother.*

- Pharmacol., **19**, 11-15. (IARC, 1995から引用)
- O'Donovan, M.R. and Mee, C.D. (1993) Formaldehyde is a bacterial mutagen in a range of Salmonella and Escherichia indicator strains. *Mutagenesis*, **8**, 577-581. (IARC, 1995から引用)
- OECD/UNEP/WHO/ILO (2001) Formaldehyde. Screening Information Data Set (SIDS).
- Olsen, J.H. and Asnaes, S. (1986) Formaldehyde and the risk of squamous cell carcinoma of the sinonasal cavities. *Br. J. Ind. Med.*, **43**, 769-774.
- Overman, O. (1985) Absence of embryotoxic effects of formaldehyde after percutaneous exposure in hamsters. *Toxicol. Lett.*, **24**, 107-110. (IPCS, 2002から引用)
- Partanen, T. (1993) Formaldehyde exposure and respiratory cancer: a meta-analysis of the epidemiologic evidence. *Scand. J. Work Environ. Health*, **19**, 8-15.
- Partanen, T., Kauppinen, T., Hernberg, S., Nickels, J., Luukkonen, R., Hakulinen, T. and Pukkala, E. (1990) Formaldehyde exposure and respiratory cancer among woodworkers and#8212 an update. *Scand. J. Work Environ. Health*, **16**, 394-400.
- Persson, L. (1973) Studies on the influence of lime, formalin, formic acid and ammonium persulphate on the eggs and larvae of *Ostertagia ostertagi* and *Cooperia oncophora* in liquid cattle manure. *Zentralbl. Veterinaermed.*, **20**, 729-740. (IPCS, 2002 から引用)
- Pool, B.L., Frei, E., Plesch, W.J., Romruen, K. and Wiessler, M. (1984) Formaldehyde as a possible mutagenic metabolite of N-nitrodimethylamine and of other agents which are suggested to yield non-alkylating species in vitro. *Carcinogenesis*, **5**, 809-814. (IARC, 1995から引用)
- Ragan, D.L. and Boreiko, C.J. (1981) Initiation of C3H/10T1/2 cell transformation by formaldehyde. *Cancer Lett.*, **13**, 325-331. (IARC, 1995から引用)
- Ratnayake, W.E. (1970) Studies on the relationship between induced crossing-over and mutation in *Drosophila melanogaster*. *Mutat. Res.*, **9**, 71-83. (IARC, 1995から引用)
- Reardon, I.S. and Harrell, R.M. (1990) Acute toxicity of formalin and copper sulfate to striped bass fingerlings held in varying salinities. *Aquaculture*, **87**, 255-270.
- Reuzel, P.G.J., Wilmer, J.W.G.M., Woutersen, R.A., Zwart, A., Rombout, P.J.A. and Feron, V.J. (1990) Interactive effects of ozone and formaldehyde on the nasal respiratory lining epithelium in rats. *J. Toxicol. Environ. Health*, **29**, 279-292. (IPCS, 2002から引用)
- Rietbrock, N. (1969) Kinetics and pathways of methanol metabolism. *Exp. Pathol. Pharmakol.*, **263**, 88-105 (in German). (IPCS, 2002から引用)
- Ritchie, I.M. and Lehnen, R.G. (1987) Formaldehyde-related health complaints of residents living in mobile and conventional homes. *Am. J. Public Health*, **77**, 323-328. (IPCS, 2002から引用)
- Ross, J.S., Rycroft, J.G. and Cronin, E. (1992) Melamine-formaldehyde contact dermatitis in orthopaedic practice. *Contact Dermatitis*, **26**, 203-204. (IPCS, 2002から引用)
- Ross, W.E., McMillan, D.R. and Ross, C.F. (1981) Comparison of DNA damage by methylmelamines and formaldehyde. *J. Natl Cancer Inst.*, **67**, 217-221. (IARC, 1995から引用)
- Roush, G.C., Walrath, J., Stayner, L.T., Kaplan, S.A., Flannery, J.T. and Blair, A. (1987) Nasopharyngeal cancer, sinonasal cancer, and occupations related to formaldehyde: A case-control study. *J. Natl. Cancer Inst.*, **79**, 1221-1224.

- Rusch, G.M., Bolte, H.F. and Rinehart, W.E. (1983) A 26-week inhalation toxicity study with formaldehyde in the monkey, rat and hamster. In: Gibson J.E. ed., Formaldehyde toxicity. Hemisphere Publishing, Washington, D.C. pp. 98-110. (IPCS, 2002から引用)
- Saillenfait, A.M., Bonnet, P. and de Ceaurriz, J. (1989) The effects of maternally inhaled formaldehyde on embryonal and foetal development in rats. *Food Chem. Toxicol.*, **8**, 545-548. (IPCS, 2002から引用)
- Saladino, A.J., Willey, J.C., Lechner, J.F., Grafstrom, R.C., LaVeck, M. and Harris, C.C. (1985) Effects of formaldehyde, acetaldehyde, benzoyl peroxide, and hydrogen peroxide on cultured normal human bronchial epithelial cells. *Cancer Res.*, **45**, 2522-2526. (IARC, 1995から引用)
- Sauder, L.R., Chatham, M.D. Green, D.J. and Kulle, T.J. (1986) Acute pulmonary response to formaldehyde exposure in healthy nonsmokers. *J. Occup. Med.*, **28**, 420-424. (IPCS, 2002から引用)
- Sauder, L.R., Green, D.J. Chatham, M.D. and Kulle, T.J. (1987) Acute pulmonary response of asthmatics to 3.0 ppm formaldehyde. *Toxicol. Ind. Health*, **3**, 569-578. (IPCS, 2002から引用)
- Schachter, E.N., Witek, T.J. Jr., Brody, D.J., Tosun, T., Beck, G.J. and Leaderer, B.P. (1987) A study of respiratory effects from exposure to 2.0 ppm formaldehyde in occupationally exposed workers. *Environ. Res.*, **44**, 188-205. (IPCS, 2002から引用)
- Schachter, E.N., Witek, T.J. Jr., Tosun, T., Leaderer, B.P. and Beck, G.J. (1986) A study of respiratory effects from exposure to 2 ppm formaldehyde in healthy subjects. *Arch. Environ. Health*, **41**, 229-239. (IPCS, 2002から引用)
- Schmid, E., GandOuml Ggelmann, W. and Bauchinger, M. (1986) Formaldehyde-induced cytotoxic, genotoxic, and mutagenic response in human lymphocytes and *Salmonella typhimurium*. *Mutagenesis*, **1**, 427-431. (IARC, 1995から引用)
- Schneider, B.A. (1979) Toxicology handbook: Mammalian and aquatic data. Book 1: Toxicology data, Washington, D.C., U.S. Environmental Protection Agency (Report No. EPA-540/9-79-003A. NTIS PB-80-196876). (IPCS, 1989 から引用)
- Sellakumar, A.R., Snyder, C.A., Solomon, J.J. and Albert, R.E. (1985) Carcinogenicity of formaldehyde and hydrogen chloride in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **81**, 401-406. (IPCS, 2002から引用)
- Skog, E. (1950) A toxicological investigation of lower aliphatic aldehydes. I. *Acta pharmacol.*, **6**, 299-318. (IPCS, 2002から引用)
- Snyder, R.D. and Van Houten, B. (1986) Genotoxicity of formaldehyde and an evaluation of its effects on the DNA repair process in human diploid fibroblasts. *Mutat. Res.*, **165**, 21-30. (IPCS, 2002から引用)
- Soffritti, M., Maltoni, C., Maffei, F. and Biagi, R. (1989) Formaldehyde: an experimental multipotential carcinogen. *Toxicol. Ind. Health*, **5**, 699-730. (IPCS, 2002から引用)
- Spencer, A.B. and Colonna, G.R. (2002) Fire Protection Guide to Hazardous Materials, 13th ed., National Fire Protection Association, Quincy, MA.
- Sram, R.J. (1970) The effect of storage on the frequency of dominant lethals in *Drosophila*

- melanogaster. *Mol. Gen. Genet.*, **106**, 286-288. (IARC, 1995から引用)
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) BcfWin Estimation Software, ver. 2.14, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) PhysProp Database, North Syracuse, NY.  
(<http://esc.syrres.com./interkow/physdemo.htm> から引用)
- Stayner, L.T., Elliott, L., Blade, L., Keenlyside, R. and Halperin, W. (1988) A retrospective cohort mortality study of workers exposed to formaldehyde in the garment industry. *Am. J. Ind. Med.*, **13**, 667-681. (IPCS, 2002から引用)
- Stenton, S.C. and Hendrick, D.J. (1994) Formaldehyde. *Immunology and allergy clinics of North America*, **14**, 635-657.
- Sterling, T.D. and Weinkam, J.J. (1994) Mortality from respiratory cancers (including lung cancer) among workers employed in formaldehyde industries. *American Journal of Industrial Medicine*, **25**, 593-602. (IPCS, 2002 から引用)
- Stills, J.B. and Allen, J.L. (1979) Residues of formaldehyde undetected in fish exposed to formalin. *Prog. Fish Cult.*, **41**, 67-68 (Environment Canada, 1999 から引用)
- Strittmatter, P. and Ball, E.G. (1955) Formaldehyde dehydrogenase, a glutathionine-dependent enzyme system. *J. Biol. Chem.*, **213**, 445-461. (IPCS, 1989から引用)
- Stroup, N.E., Blair, A. and Erikson, G.E. (1986) Brain cancer and other causes of death in anatomists. *J. Natl. Cancer Inst.*, **77**, 1217-1224.
- Suruda, A., Schulte, P., Boeniger, M., Hayes, R.B., Livingston, G.K., Steenland, K., Stewart, P., Herrick, R., Douthit, D. and Fingerhut, M.A. (1993) Cytogenetic effects of formaldehyde exposure in students of mortuary science. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, **2**, 453-460.
- Swenberg, J.A., Gross, E.A., Martin, J. and Popp, J.A. (1983) Mechanisms of formaldehyde toxicity. In: Gibson, J.E., ed., *Formaldehyde toxicity*. Hemisphere Publishing, Washington, D.C., pp. 132-147. (IPCS, 2002から引用)
- Swenberg, J.A., Gross, E.A., Martin, J. and Randall, H.A. (1986) Localization and quantitation of cell proliferation following exposure to nasal irritants. In: C.S. Barrow (ed.), *Toxicology of the nasal passages*. Hemisphere Publishing, Washington, D.C., pp. 291-300. (IPCS, 2002から引用)
- Takahashi, K., Morita, T. and Kawazoe, Y. (1985) Mutagenic characteristics of formaldehyde on bacterial systems. *Mutat. Res.*, **156**, 153-161.
- Takahashi, M., Hasegawa, R., Furukawa, F., Toyoda, K., Sato, H. and Hayashi, Y. (1986) Effects of ethanol, potassium metabisulfite, formaldehyde and hydrogen peroxide on gastric carcinogenesis in rats after initiation with N-methyl-N'-L-nitro-N-nitrosoguanidine. *Jpn. J.*

- Cancer Res., **77**, 118-124.
- Tarkowski, M and Gorski, P (1995) Increased IgE antiovalbumin level in mice exposed to formaldehyde. *Int. Allergy Immun.*, **160**, 422-424. (IPCS, 2002から引用)
- Thomson, E.J., Shackleton, S. and Harrington, J.M. (1984) Chromosome aberrations and sister-chromatid exchange frequencies in pathology staff occupationally exposed to formaldehyde. *Mutat. Res.*, **141**, 89-93.
- Til, H.P., Woutersen, R.A. and Feron, V.J. (1988) Evaluation of the oral toxicity of acetaldehyde and formaldehyde in a 4-week drinking water study in rats. *Food Chem. Toxicol.*, **26**, 447-452. (IPCS, 2002から引用)
- Til, H.P., Woutersen, R.A., Feron, V.J., Hollanders, V.H.M. and Falke, H.E. (1989) Two-year drinking-water study of formaldehyde in rats. *Food Chem. Toxicol.*, **27**, 77-87. (IPCS, 2002から引用)
- Tisler, T. and Zagorc-Koncan, J. (1997) Comparative assessment of toxicity of phenol, formaldehyde and industrial wastewater to aquatic organisms. *Water Air soil Pollut*, **97**, 315-322. (U.S. EPA, 2002b から引用)
- Titenko-Holland, N., Levine, A.J., Smith, M.T., Quintann, P.J.E., Boeniger, M., Hayes, R., Suruda, A. and Schulte, P. (1996) Quantification of epithelial cell micronuclei by fluorescence in situ hybridization (FISH) in mortuary science students exposed to formaldehyde. *Mutat. Res.*, **371**, 237-248.
- Tobe, M., Naito, K. and Kurokawa, Y. (1989) Chronic toxicity study on formaldehyde administered orally to rats. *Toxicology*, **56**, 79-86. (IPCS, 2002から引用)
- Tsuchiya, S., Kondo, M., Okamoto, K. and Takase, Y. (1985) The cumulative contact enhancement test. *Curr. Prob. Dermatol.*, **14**, 208-219. (IPCS, 1989から引用)
- Uotila, L. and Koivusalo, M. (1974a) Formaldehyde dehydrogenase from human liver. Purification, properties, and evidence for the formation of glutathione thiol esters by the enzyme. *J. Biol. Chem.*, **249**, 7653-7663.
- Uotila, L. and Koivusalo, M. (1974b) Purification and properties of S-formylglutathione hydrolase from human liver. *J. Biol. Chem.*, **249**, 7664-7672.
- Upreti, R.K., Farooqui, M.Y.H., Ahmed, A.E. and Ansari, G.A.S. (1987) Toxicokinetics and molecular interaction of [<sup>14</sup>C]-formaldehyde in rats. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **16**, 263-273.
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2002a) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用).
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2002b) ECOTOX (ECOTOXicology) database (<http://www.epa.gov/ecotox/>から引用).
- U.S. NLM, U.S. National Library of Medicine (2002) HSDB, Hazardous Substances Data Bank, Bethesda, MD. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2001) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program, 9th Report on Carcinogens Revised January 2001.

- Van Heerden, E., Van Vuren, J.H.J and Steyn, G.J. (1995) LC50 determination for malachite green and formaline on rainbow trout (*onchorhynchus mykiss*) juvenils. *Water S.A.*, **21**, 87-94.
- Vargova, M., Janota, S., Karellova, J., Barancokova, M. and Sulcova, M. (1992) Analysis of the health risk of occupational exposure to formaldehyde using biological markers. *Analysis*, **20**, 451-454.
- Vasudeva, N. and Anand, C. (1996) Cytogenetic evaluation of medical students exposed to formaldehyde vapor in the gross anatomy dissection laboratory. *J. Am. Coll. Health*, **44**, 177-179.
- Vaughan, T.L., Strader, C., Davis, S. and Daling, J.R. (1986a) Formaldehyde and cancers of the pharynx, sinus and nasal cavity: I. Occupational exposures. *Int. J. Cancer*, **38**, 677-683.
- Vaughan, T.L., Strader, C., Davis S. and Daling, J.R. (1986b) Formaldehyde and cancers of the pharynx, sinus and nasal cavity: II. Residential exposures. *Int. J. Cancer*, **38**, 685-688.
- Verschuieren, K. (2001) *Handbook of Environmental Data on Organic chemicals*, 4th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY.
- Vincenzi, C., Guerra, L., Peluso, A.M. and Zucchelli, V. (1992) Allergic contact dermatitis due to phenol-formaldehyde resins in a kneeguard. *Contact Dermatitis*, **27**, 54. (IPCS, 2002 から引用)
- Wantke, F., Hemmer, W., Haglmuller, T., Gotz, M. and Jarisch, R. (1995) Anaphylaxis after dental treatment with a formaldehyde-containing tooth filling material. *Allergy*, **50**, 274-276. (IPCS, 2002から引用)
- Ward, J.B. Jr., Hokanson, J.A., Smith, E.R., Chang, L.W., Pereira, M.A., Whorton, E.B. Jr. and Legator, M.S. (1984) Sperm count, morphology and fluorescent body frequency in autopsy service workers exposed to formaldehyde. *Mutat. Res.*, **130**, 417-424. (IARC, 1995から引用)
- Weber-Tschopp, A., Fischer, T. and Grandjean, E. (1977) Irritating effects of formaldehyde (HCHO) in man. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **39**, 207-218 (in German). (IARC, 1995から引用)
- Wellborn, T.L. (1969) Toxicity of nine therapeutic and herbicidal compounds to striped bass. *Prog. Fish Cult.*, **31**, 27-32. (IPCS, 2002 から引用)
- West, S., Hildesheim, A. and Dosemeci, M. (1993) Non-viral risk factors for nasopharyngeal carcinoma in the Philippines: Results from a case-control study. *Int. J. Cancer*, **55**, 722-727. (IPCS, 2002から引用)
- WHO Regional Office for Europe (2001) *Air quality guidelines second edition*, Chapter 5.8 Formaldehyde.
- Willford, W.A (1966) Toxicity of 22 therapeutic compounds to six fishes. In: *Investigations in fish control*, No. 18, Washington, D.C., U.S. Department of the Interior, Bureau of Sport, Fisheries and Wildlife, pp. 1-10 (Resource Publication 35). (IPCS, 1989 から引用)
- Wilmer, J.W., Appelman, L.M. and Woutersen, R.A. (1986) Subchronic (13-week) inhalation toxicity study of formaldehyde in male rats: 8- hour continuous versus 8-hour intermittent exposures, Zeist, Netherlands, CIVO Institutes Inc., pp. 1-35 (Report No. V86.361/250283). (IPCS, 1989 から引用)
- Witek, T.J. Jr., Schachter, E.N., Tosun, T., Beck, G.J. and Leaderer, B.P. (1987) An evaluation of respiratory effects following exposure to 2.0 ppm formaldehyde in asthmatics: lung function,

- symptoms, and airway reactivity. Arch. Environ. Health, **42**, 230-237. (IPCS, 2002から引用)
- Wortley, O., Vaughan, T.L., Davis, S., Morgan, M.S. and Thomas, D.B. (1992) A case-control study of occupational risk factors for laryngeal cancer. British J. Industrial Medicine, **49**, 837-844. (IPCS, 2002から引用)
- Woutersen, R.A., Appelman, L.M., Wilmer, J.W.G.M., Falke, H.E. and Feron, V.J. (1987) Subchronic (13-week) inhalation toxicity study of formaldehyde in rats. J. Appl. Toxicol., **7**, 43-49.
- Woutersen, R.A., van Garderen-Hoetmer, A., Bruijntjes, J.P., Zwart, A. and Feron, V.J. (1989) Nasal tumours in rats after severe injury to the nasal mucosa and prolonged exposure to 10 ppm formaldehyde. J. Appl. Toxicol., **9**, 39-46.
- Yager, J.W., Cohn, K.L., Spear, R.C., Fisher, J.M. and Morse, L. (1986) Sister-chromatid exchanges in lymphocytes of anatomy students exposed to formaldehyde-embalming solution. Mutat. Res., **174**, 135-139. (IPCS, 2002から引用)
- Ying, C.J., Yan, W.S., Zhao, M.Y., Ye, X.L., Xie, H., Yin, S.Y. and Zhu, X.S. (1997) Micronuclei in nasal mucosa, oral mucosa and lymphocytes in students exposed to formaldehyde vapor in anatomy class. Biomedical Environ. Sciences, **10**, 451-455.
- Zwart, A., Woutersen, R.A., Wilmer, J.W.G.M., Spit, B.J. and Feron, V.J. (1988) Cytotoxic and adaptive effects in rat nasal epithelium after 3-day and 13-week exposure to low concentrations of formaldehyde vapour. Toxicology, **51**, 87-99.
- 化学物質評価研究機構編 (2002) 化学物質ハザード・データ集, 経済産業省化学物質管理課監修, 第一法規出版, 東京. ([http://www.cerij.or.jp/ceri\\_jp/koukai/sheet/sheet\\_idx4.htm](http://www.cerij.or.jp/ceri_jp/koukai/sheet/sheet_idx4.htm), [http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk\\_hyoka.hyoka\\_home](http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home) に記載あり)
- 化学物質評価研究機構 (2003) 調査資料 (未公表).
- 環境省 (2003) 環境省請負事業結果報告書, 平成 14 年度水生生物魚類等毒性試験調査 (淡水域魚類)、化学物質評価研究機構.
- 経済産業省 (2003) 平成 13 年度 既存化学物質の製造・輸入量に関する実態調査. ([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/index.html](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/index.html)から引用)
- 経済産業省, 環境省 (2003) 平成 13 年度 PRTR データの概要 - 化学物質の排出量・移動量の集計結果.
- 厚生省 (1997) 快適で健康的な住居に関する検討会議「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)」(<http://www1.mhlw.go.jp/houdou/0906/h0613-2.html> から引用).
- 通商産業省 (1989) 通商産業広報 (1989 年 12 月 28 日), 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報. (<http://www.nite.go.jp> から引用) [2002 年 10 月]
- 日本産業衛生学会 (2002) 許容濃度等の勧告, 産衛誌, **44**, 140-164.
- 吉田俊明, 安藤剛, 松永一郎 (2001) 住居空气中ホルムアルデヒドおよび揮発性有機化合物の季節変動, 大阪府立公衆衛生研究所研究報告,**39** (<http://www.iph.pref.osaka.jp/>から引用).

## 有害性評価実施機関名，有害性評価責任者及び担当者一覧

有害性評価実施機関名：財団法人化学物質評価研究機構

### 有害性評価責任者及び担当者

|              |                      |
|--------------|----------------------|
| 有害性評価責任者     | 高月 峰夫                |
| 有害性評価担当者     |                      |
| 1. 化学物質の同定情報 | 林 浩次                 |
| 2. 一般情報      | 林 浩次                 |
| 3. 物理化学的性状   | 林 浩次                 |
| 4. 発生源情報     | 独立行政法人<br>製品評価技術基盤機構 |
| 5. 環境中運命     | 三浦 千明                |
| 6. 生態影響評価    | 石井 聡子                |
| 7. ヒト健康影響評価  | 石井 聡子                |

## 有害性評価報告書外部レビュー一覧

### 環境中の生物への影響

川合 真一郎 神戸女学院大学人間科学部

### ヒト健康への影響

廣瀬 雅雄 国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター

## 改訂記録

2003年3月 原案作成

2003年10月 Ver.1.0 経済産業省 化学物質審議会管理部会・審査部会  
第17回安全評価管理小委員会審議了承

2005年1月 初期リスク評価指針 ver.1.0 に基づく修正、及び新たな情報の追加

2005年2月 Ver.1.1 経済産業省 化学物質審議会管理部会・審査部会  
第21回安全評価管理小委員会再審議了承