

exposure physical examinations and clinical laboratory determinations were obtained according to the schedule previously detailed.

All subjects were placed under close medical surveillance following each exposure. A resting 12-lead ECG was obtained 15-30 min after exposure. All of the pre-exposure clinical studies were repeated on a weekly basis, and the subjects were kept under surveillance for one year following these exposures.

Following the last exposure of the sequence, each subject was given a comprehensive medical examination including a complete history and physical examination with the following laboratory studies: complete blood count, urinalysis, complete panel of clinical chemistries (23 values plus 2 calculated), and a 12-lead ECG. Then the health of each subject was monitored for one year by the investigators.

RESULTS

Analysis of exposure chamber atmosphere

The daily time-weighted average concentrations of isobutane or propane in the controlled-environment chamber for each of the exposure conditions are found in table 1. The actual concentrations were within a few per cent of those desired.

Medical surveillance

No untoward subjective symptoms or objective signs of illness were noted dur-

ing exposure or in the surveillance period which followed each exposure. Pre- and postexposure comprehensive medical examinations revealed that all subjects remained in good health during the study (20). All of the clinical hematologies and chemistries remained within the limits of normal (20). When a laboratory measurement varied more than two standard deviations from the normal mean value (5 % of all measurements), a repeat determination was obtained to confirm that a significant change had not occurred.

Isobutane was present in the blood and expired breath of the subjects during and following exposure (20). The isobutane blood levels are listed in table 2. The isobutane breath data have been presented elsewhere (20).

Effects of exposure on the heart

None of the subjects experienced any untoward signs or symptoms referable to the heart during exposure or in the post-exposure period of surveillance. No change from the preexposure control ECG tracing was observed in the postexposure standard 12-lead ECGs or in the modified lead V_5 monitored continuously by telemetry during the different exposures. None of the subjects developed arrhythmia.

Pulmonary function studies

The functional integrity of the pulmonary airways, as monitored by the pulmonary function tests, did not appear to be affected by either the acute or the repetitive series of exposures (20). A summary of the spirometric data is listed in table 3.

Table 2. Isobutane in blood, micrograms per milliliter, during and following repetitive 8-h exposures to an isobutane concentration of 500 ppm. (Mean \pm standard deviation)

Time	First Week			Second Week			500 ppm fluctuating	All 500 ppm exposures
	Mon.	Wed.	Fri.	Mon.	Wed.	Fri.		
Preexposure	0.00 \pm 0.00	0.01 \pm 0.00	0.01 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00	0.01 \pm 0.00	0.01 \pm 0.00	0.01 \pm 0.01	0.01 \pm 0.00
15 min preexit	0.08 \pm 0.01	0.06 \pm 0.01	0.07 \pm 0.02	0.08 \pm 0.02	0.07 \pm 0.02	0.05 \pm 0.01	0.09 \pm 0.03	0.07 \pm 0.01
15 min postexit	0.02 \pm 0.01	0.02 \pm 0.01	0.02 \pm 0.00	0.02 \pm 0.01	0.02 \pm 0.01	0.02 \pm 0.01	0.03 \pm 0.01	0.02 \pm 0.00

Table 3. Pulmonary function after 5 h of exposure to isobutane.^a (Mean \pm standard deviation)

Condition	FVC		PEFR (l/s)	MMEF (l/s)
	(l BTPs)	FEV ₁ % FVC		
Repetitive exposure, 500 ppm, n = 4				
Control	4.3 \pm 1	87.6 \pm 3.5	9.4 \pm 2.6	4.7 \pm 1.2
1st day, 1st week	4.4 \pm 1.2	85.6 \pm 7.7	8.8 \pm 2.5	4.5 \pm 0.5
3rd day, 1st week	4.3 \pm 1.3	88.7 \pm 7.4	8.7 \pm 2.7	4.7 \pm 0.3
2nd day, 2nd week	4.3 \pm 1.2	86.8 \pm 6.3	8.6 \pm 2.5	4.4 \pm 0.2
5th day, 2nd week	4.5 \pm 1.2	83.9 \pm 4.9	8.4 \pm 2.3	4.5 \pm 0.4
Single exposure, 1,000 ppm, n = 3				
Control	4.1 \pm 1.0	85.6 \pm 5.5	8.7 \pm 1.9	4.2 \pm 0.3
Single exposure	4.2 \pm 1	85.2 \pm 4.4	8.6 \pm 1.7	4.1 \pm 0.7

^a FVC = maximum volume of air exhaled after a maximum inspiration; FEV₁/FVC = per cent of FVC exhaled in 1 s; PEFR = maximum rate of air flow during FVC maneuver; MMEF = maximum rate of air flow at midpoint of FVC.

Table 4. Eight-hour ACTH stimulation test following repetitive exposures to isobutane.

Subject	Preexposure control 24-h urine		After 5 repetitive 8-h exposures		After 10 repetitive 8-h exposures		1st day of ACTH		2nd day of ACTH	
	17-KS (mg)	17-OH (mg)	17-KS (mg)	17-OH (mg)	17-KS (mg)	17-OH (mg)	17-KS (mg)	17-OH (mg)	17-KS (mg)	17-OH (mg)
	Male	13.3	7.7	14.1	8.6	20.5	6.6	22.3	26.4	26.5
Male	14.6	8.2	15.7	4.5	16.3	10.2	24.7	46.3	31.2	85.7
Female	7.1	3.9	6.9	4.0	No sample		13.7	15.6	18.1	28.7
Female	11.4	5.1	7.1	5.0	12.8	8.6	15.6	20.1	16.2	33.2

No trends or consistent changes were noted.

logical test was unaltered by the exposures.

Adrenocorticotrophic hormone stimulation test

Following the repetitive exposures, all eight subjects had normal 17-ketosteroids and 17-hydroxyketosteroids. The subjects were given an 8-h ACTH stimulation test (40 units) on two successive days, and all showed a normal response (table 4).

Electroencephalography

No significant alterations occurred in the EEGs of any of the subjects under any of the exposure conditions (20). Time constraints precluded the obtaining of a complete EEG, and thus limited the value of these data.

Neurological studies

No neurological abnormalities occurred during the observation period. The modified Romberg test and the heel-to-toe test remained normal. The routine neuro-

Visual evoked response

During the final week of exposure a definite reduction in the amplitudes of the 3, 4, and 5 waves was observed. The significance of this observation is uncertain and merits further investigation.

Cognitive tests

Exposure to isobutane, or mixtures of isobutane and propane, did not result in cognitive test performance decrements (20). The mean test performances under control and exposure conditions were plotted for each control and exposure day. Then a linear regression line with 75 % confidence limits was drawn through the 0 ppm data. After adjustment for the trend through the 0 ppm data, *t* tests were performed to determine if the exposure data were significantly different from the regression line.

On two occasions arithmetic scores were higher than anticipated, but in the absence of a consistent change in test performance or a dose-related response, these results are interpreted as showing no effect of exposure.

DISCUSSION

Acute exposures to isobutane in concentrations of 250, 500, or 1,000 ppm for periods of 1 min to 8 h did not produce any untoward physiological effect as monitored by the methods employed. Repetitive exposures to isobutane 500 ppm for 1, 2 or 8 h, five days a week for ten exposures were also without any measurable untoward physiological effect. Mixtures of the two gases in the concentrations investigated exerted no untoward physiological effects.

Of particular importance was the observation that none of the subjects showed any decrement in pulmonary function or alteration in cardiac rhythm as the result of exposure to concentrations of the gases permitted in the occupational setting, concentrations generally higher and of much greater duration than would occur during the normal use of aerosol products in the home. Thus it would seem that short-term exposure to isobutane not exceeding the threshold limit value for American industry does not have the potential to affect normal heart or lungs adversely.

The reduction in the VER wave amplitude recorded during the second week of repetitive exposure to isobutane is troublesome because this type of reduction can be

due to central nervous depression and has been observed prior to the development of overt signs of neurological impairment (23). This finding merits further investigation.

The analysis of expired breath or blood for isobutane in the early postexposure period provides a feasible diagnostic test of exposure. The use of gas chromatography permits the detection of isobutane in expired breath for at least 5 h after two or more hours of exposure.

ACKNOWLEDGMENTS

This investigation was supported in part from funds collected by the Ad Hoc Aerosol Committee, representatives of major trade associations and industrial companies with interests in aerosol safety.

The expertise of Michael J. Hosko, Ph.D., Department of Pharmacology, and Gregory J. Harrington, M.D., Department of Neurology, in reviewing and interpreting the electroencephalograms and visual evoked response measurements is gratefully acknowledged. The authors thank the members of the task force of the Inter-Industry Aerosol Safety Committee for their many helpful suggestions and their review of the manuscript.

REFERENCES

1. AMERICAN CONFERENCE OF GOVERNMENTAL INDUSTRIAL HYGIENISTS. *Threshold limit values for substances in workroom air adopted by ACGIH for 1976*. Cincinnati, Ohio, 1976.
2. AZAR, A., ZAPP, J. A., REINHARDT, C. F. and STOPPS, G. J. Cardiac toxicity of aerosol propellants. *J. am. med. assoc.* 215 (1971) 1501—1502.
3. BASS, M. Sudden sniffing death. *J. am. med. assoc.* 212 (1970) 2075—2079.
4. BERGAMASCO, B. Excitability cycle of the visual cortex in normal subjects during psychosensory rest and cardiozolic activation. *Brain res.* 2 (1966) 51—60.
5. CIGANEK, L. A comparative study of visual, auditory, and comatosensory EEG responses in man. *Exp. brain res.* 4 (1967) 118—125.
6. CLARK, D. G. and TINSTON, D. J. Sniffing syndrome. *Br. med. j.*, 2 (1971) 113—114.
7. CLARK, D. G. and TINSTON, D. J. Cardiac effects of isoproterenol, hypoxia, hypercapnia and fluorocarbon propellants

- and their use in asthma inhalers. *Ann. allergy* 30 (1972) 536-541.
8. CLARK, D. G. and TINSTON, D. The influence of fluorocarbon propellants on the arrhythmogenic activities of adrenaline and isoprenaline in conscious dogs. *Proc. eur. soc. study drug toxic.* 13 (1972) 212-217.
 9. EDITORIAL. Cardiac toxicity of aerosol propellants. *J. am. med. assoc.* 214 (1970) 136.
 10. GASTAUT, H. and REGIS, H. Visually evoked potentials recorded transcranially in man. In: L. D. PROCTOR, and W. R. ADEZ (eds.), Symposium on the analysis of CNS and CU data using computer methods, (NASA publication no. SP-72), Washington, D.C. 1964, pp. 7-34.
 11. HOSKO, M. J. Effect of carbon monoxide exposure on the spontaneous electroencephalogram and the visual evoked response in man. *Arch. environ. health* 21 (1970) 174-180.
 12. JACK, D. Sniffing syndrome. *Br. med. j.* 2 (1971) 708-709.
 13. JASPER, H. H. The 10-20 electrode systems of the international federation. *Electroencephalogr. clin. neurophysiol.* 10 (1958) 371-375.
 14. PERRY, N. W. and CHILDERS, D. G. *The human visual evoked response.* C. C. Thomas, Springfield, Ill. 1969, pp. 49-69.
 15. REINHARDT, C. F., AZAR, A., MAXFIELD, M. E., SMITH, P. E. and MULLIN, L. S. Cardiac arrhythmias and aerosol 'sniffing.' *Arch. environ. health* 22 (1971) 265-279.
 16. SPEIZER, F. E., WEGMAN, D. H. and RAMIREZ, A. Palpitation rates associated with fluorocarbon exposure in hospital setting. *N. engl. j. med.* 292 (1975) 624-626.
 17. STEWART, R. D. Use of human volunteers for the toxicological evaluation of materials. In: NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, *Symposium on an appraisal of halogenated fire extinguishing agents.* Washington, D.C. 1972.
 18. STEWART, R. D. The use of breath analysis in clinical toxicology. In: W. HAYES (ed.), *Essays in toxicology* (vol. V, chapter 5). Academic Press, New York, N.Y. 1974, pp. 121-147.
 19. STEWART, R. D., HAKE, C. L. and WU, A. Use of breath analysis to monitor methylene chloride exposure. *Scand. j. work environ. & health* 2 (1976) 57-70.
 20. STEWART, R. D., HERRMANN, A. A., BARETTA, E. D., FORSTER, H. V., SIKORA, J. J., NEWTON, P. E. and SOTO, R. J. *Acute and repetitive human exposure to isobutane and propane* (Report no. IAAS-CTFA-MCOW-ENVM-BP-77-1, April, 1977). National Clearinghouse for Federal Scientific and Technical Information, Springfield, Va. 1977.
 21. STEWART, R. D., NEWTON, P. E., HOSKO, M. J. and PETERSON, J. E. Effect of carbon monoxide on time perception. *Arch. environ. health*, 27 (1973) 155-160.
 22. STEWART, R. D., PETERSON, J. E., HAKE, C. L., LEBRUN, A. J. and NEWTON, P. E. Measurement of physiological and behavioral responses in a controlled-environment chamber. In: C. XINTARAS, B. L. JOHNSON and I. DE GROOT (eds.), *Behavioral toxicology: Early detection of occupational hazards* (HEW publication no. (NIOSH) 74-126). 1974, pp. 361-375.
 23. STEWART, R. D., PETERSON, J. E., NEWTON, P. E., HAKE, C. L., HOSKO, M. J., LEBRUN, A. J. and LAWTON, G. M. Experimental human exposure to propylene glycol dinitrate. *Toxicol. appl. pharmacol.* 30 (1974) 377-395.
 24. TAYLOR, G. J. and HARRIS, W. S. Cardiac toxicity of aerosol propellants. *J. am. med. assoc.* 214 (1970) 81-85.
 25. ZUSKIN, E. and BOUHUYIS, A. Acute airway responses to hair-spray preparations. *N. eng. j. med.* 290 (1974) 660-663.

Received for publication: 1977-08-09

分担研究報告書

n-ブタン、プロパン等の労働衛生管理と健康影響

分担研究者： 独立行政法人労働安全衛生総合研究所 平田 衛

要約：労働衛生管理における n-ブタン、イソブタン、プロパンの化学物質としての有害性を明らかにする目的で、その評価に関する資料をインターネット、単行本、原著によって調査した。許容濃度は 500ppm～1000ppm であり、事故的な急性中毒事例は存在するが、慢性中毒事例は明らかではなく、慢性影響に関する情報は得られなかった。事故的な高濃度曝露においては、中枢神経症状（頭痛、昏迷、眩暈など）、消化管症状、さらには肝障害が起こり得る。なお、嗜癖レベルでは致命的な不整脈を発生し得ることから、循環器への影響も無視し得ないことが明らかになった。

A. 研究目的

労働衛生管理における脂肪族炭化水素 n-ブタン、イソブタン、プロパンについて、その曝露機会、管理濃度、中毒事例、健康障害調査事例などの文献調査を行い、その有害性を明らかにする。

B. 研究方法

文献調査に用いた資料は以下の通りである。

1. インターネット

米国医学図書館有害物データシート HSDB
米国医学図書館論文検索システム PubMed
ドイツ連邦労働安全衛生機構 BAuA

2. 単行本など

産業中毒便覧
Patty's Industrial Hygiene and Toxicology
ACGIH Documentation
産業衛生学会許容濃度委員会 許容濃度の勧告

3. 上記から得られた論文

参考文献に掲載

C. 研究結果

1. 労働衛生管理での許容濃度とその理由

1) 日本産業衛生学会-許容濃度¹⁾

①ブタン(全異性体):1988年 500ppm(1200mg/m³)

勧告の理由:ボランテアへの500ppmでの1, 2, 8時間一回曝露での影響が、自覚症状・各種臨床検査で変化がなく、大脳視覚誘発反応における変化の意義が不明であった。ACGIHは当時 TLV-TWA で 800ppm(1900mg/m³)とし、ペンタンの許容濃度に気中爆発限界より低い値として 600ppmを採用したのと同じ関係と考えられている。なお、短時間曝露に関する規定はない。

②プロパン:存在しない

2) ACGIH-TLV(American Conference of Governmental Industrial Hygienists 米国政

府産業衛生技術者会議-許容閾値)²⁾

①ブタンは1981年にTLV-TWAで800ppmとされたが、2004年に脂肪族炭化水素 C₁~C₄ (メタンからブタンまで)としてTLV-TWAで1000ppmに一括して定められた。短時間曝露に関する規定はない。

②プロパンは1998年にTLV-TWAで2500ppmとされたが、2004年に脂肪族炭化水素 C₁~C₄としてTLV-TWAで1000ppmに一括して定められた。短時間曝露に関する規定はない。

2004年勧告の理由:このTLVは個別のガスと混合ガス、LPGや天然ガスを含み、中枢神経機能抑制や心臓への影響の増幅を含む、起こり得る健康影響を保護すると考えられる。このTLVは、これらのガスが引火限界下限に近いが、高濃度で中枢神経系への弱い抑制作用を有することに基づいている。エタンとプロパンは、エピネフリン高濃度レベルの存在下で死に至る心室細動を生じる、心臓の不整脈をある条件下では惹起し得ることが報告されている。本勧告は産業衛生の実務上の整合性とこれらのガスの中毒学的科学的根拠の再検討に基づいている。発癌、感作性を示唆するデータはない。

3) DFG-MAK (Deutsche Forschungsgemeinschaft, ドイツ学術振興会-最大職場濃度)とAGW(職場限界値、2006年に変更があった連邦労働社会省・有害物技術規制 TRGS900による)³⁾

①n-ブタン:1000ppm(2400mg/m³)で、短時間曝露の超過係数4(カテゴリーII)。2006年1月にTRGS900の短時間曝露に関する変更があり、局所作用が強いまたは感作性がある物質をカテゴリーIとし、吸収されて作用する物質をカテゴリーIIとされ、ブタンはIIに分類する追加があったが、濃度は1984年と同じである。測定に関して超過係数4(カテゴリーII)では基本は15分値であるが、30分程度のサンプリングでも構わない。

②イソブタン 1000ppm(2400mg/m³)短時間曝露の超過係数4(カテゴリーII) 以下は同上

③プロパン 1000ppm(1800mg/m³)短時間曝露の超過係数4(カテゴリーII) 以下は同上

2. 労働現場におけるブタン、プロパンへの曝露

ACGIH(2004)が挙げているように、曝露機会は、石油精製における上流と下流、自宅、産業、自動車、溶接、ロウ付け作業、金属の溶断、精製での浄化、圧搾空気設備、タンク、井戸(特にメタン)ガソリンスタンドからの漏れ²⁾、等によると考えられる。HSDB(Butane)によれば、その曝露レベルは、米国で1984年に行われた調査では、ガソリンに曝露される石油精製所の屋外労働者における平均気中濃度は3.437mg/m³

(1.43ppm)で、n-ブタンは56試料中54試料で検知され、運輸労働者では、9.701mg/m³(4.04ppm)で、49試料中49試料、ガソリンスタンド労働者では21.605mg/m³(9.00ppm)で、49試料中49試料にn-ブタンが検知された⁴⁾。米国で1983年に行われた調査では、大容量のガソリンスタンドの労働者は0.1~0.3ppmのn-ブタンに曝露されており、18空気試料中18試料でn-ブタンが存在した⁵⁾。1981-3年調査から、米国労働安全衛生研究所NIOSHはプロパンに曝露される労働者数は米国で2,071,479人、うち女性が528,348人とし、職場での曝露はプロパンの精製または使用によるとした⁶⁾。

3. 労働現場におけるブタン、プロパンによる健康障害事例

1) 中毒事例

①Papp A(1959)のハンガリー南西部Kaposvar市、Komitat 病院内科の症例⁷⁾

1955年10月12日に救急隊によって3人の患者が菓子店から内科部門に搬送された。2人の患者の訴えは、特に吐き気、嘔吐、頭痛があり、めまい感と体の脱力は、短時間で終わり、二人とも外来検査の後、症状無いために内科部門から退去した。だが、36歳の患者Sz. J.は高度の脱力と激しい嘔吐のため入院した。彼は、その職場に納入されたプロパン-ブタンガス容器の交換が当日午前中に行われたことを述べた。後には容器は外に置かれたが、誤った取り付けによる漏れのために相当量のガスが無くなった。生理検査や生化学検査でも病的な異常が無く、血圧は110/65mmHg、脈拍数は64/分であり、臥床安静と坐薬により徐々に脱力、吐き気、嘔吐は消え、次の日には症状がなくなり、全身所見は改善した。

②Aydin Y, Ozçakar L(2003)のトルコ、アンカラ市社会保障教育病院内科の症例⁸⁾

28歳男性。吐き気、不快感、全身と下肢の脱力を訴えて、救急に入院した。理学的検査は正

常、生化学検査では、ALT1490IU、AST2380IUで、急性肝炎の診断で入院した。既往歴は無く、薬物、タバコ、飲酒もない。ALT1816IU、AST1852IU、LDH1432以外は生化学的検査は正常、各種A, B, C, E肝炎ウイルス検査、トキソプラズマ、EBウイルス、自己免疫検査もすべて陰性。仕事は、ガスシリンダーを固定する作業を閉鎖空間で働いたことが判明した。慢性ガス曝露による肝炎と診断した。彼が吸っていたシリンダー内の混合物は、プロパン-ブタンから成っていた。診断を確定するための試料のガス-液クロマトグラフィ試験は実施できなかった。10日でALT-ASTはともに180IU程度に低下し、症状もなくなったので、退院、フォローアップとなった。麻酔ガス吸入による肝炎は報告されているが、本例は非ハロゲンガスである。突然死、致命的不整脈、幻想、窒息がプロパン-ブタン吸入の文献にあり、他の原因がわからないことから唯一の原因は、慢性曝露によるものではないかと考えた。2週間の入院による曝露離脱は、回復に好都合だったのみならず、仮説診断を強く支持する。③Ambrosio Lら(1968)のイタリアにおけるプロパン-ブタンガスの職業中毒事例(イタリア語のみ英文抄録なし、文献請求中)⁹⁾。

詳細は論文到着後

2) 調査事例

①Anisimov RP, Kokin VV(1991)らのバス運転手における自覚症状調査¹⁰⁾

エチルメルカプタンで着香した液化プロパン-ブタン混合ガスを燃料にしたガスシリンダーバス(GCB)の走行は、医学的、社会的結果をもたらす。1987~8年における石油燃料走行のバス運転手293人に比べて、レニングラードのGCB運転手189人はかなり高い罹患率を示した。質問紙調査では、大部分のGCB運転手は(異なったバス営業所では、61.8%から98.2%)、ガス燃料の刺激的な臭いによる頭痛、めまい、遅い反応性と全身の脱力を、特に勤務シフトの終了時に訴えていた。本研究の結果は、この設備の技術的改善とGCB運転手の正常な労働条件に達するまでGCBのこれ以上の走行を停止する必要を示した。

②HSDBに掲載されていた調査(詳細は不明)

平均11年間のn-ブタン曝露(濃度は0.4~17.8mg/m³)がある53人の男性精製労働者においては、何らの臨床症状を示さなかった⁴⁾。

3) 労働現場であるか不明な事例

(1)産業中毒便覧記載のプロパン中毒2事例とプロパンとブタンの混合ガス中毒1事例¹¹⁾

①Wolf HJ et al.の報告(Arch Exp Pathol Pharmacol 186: 78. 1927)

自動車の中で、タンクから漏れたプロパンを吸入して中毒にかかった。症状は(腹部)痙攣、

もうろう状態、見当識障害、興奮が現れ、瞳孔は縮小し、著しい流涎が認められた。症状は回復したが、逆行性健忘が認められた。

②Geffroy W の報告 (Gesamske 11: 69. 1939)

パイプの接続部からプロパンが漏れて5名の女性が中毒した。その際に、頭重、混蒙、悪寒、嘔吐が現れた。

③2-1)-①論文の前半、家の中で倒れていた男女の事例 (恐らく自宅)

プロパンとブタンの混合ガスが漏れて急性中毒が発生した (意識消失で発見された)。その際、粘膜刺激、めまい、瞳孔の縮小、徐脈、嘔吐、流涎が現れた。翌日、徐脈、体温の軽度上昇、血圧の下降が認められた。

(2)HSDB に示されたプロパンとブタンの混合ガス中毒 1 事例

④Frangides CY ら (2003) のギリシャの症例 (文献請求中)¹²⁾

非意図的な液体ガス (ブタンとプロパンを成分とする) の遷延した吸入によって発生した、以前は元気であった大人の非致命的な急性広汎性横紋筋融解症の大変稀な症例を示す。早急な診断と強力な対症療法は横紋筋融解症の合併症を予防し、患者は何らの続発症なく完全に回復した。

D. 研究結果

1. 労働衛生上の曝露機会は「まとめ」に掲載する。

2. 中毒事例および調査事例に関する評価

(1)中毒事例について

職場における急性中毒の事例の中では、他の職場以外の報告と症状所見がかなりの程度一致することから、1955年に起きた一種の事故的な曝露によるハンガリーの事例はかなり確度が高いものであろう。

それに比べ、トルコの事例はガス以外の化学物質の他の要因、特に洗浄用有機溶剤などの曝露を完全に除外し得た診断か否かは疑問が残る。また、曝露期間等も不明である。しかし、肝臓への影響も留意すべきという警告を示すとも言える。

ギリシャの事例は、血中のクレアチンフォスフォカイネース (CPK) 上昇のみをみて判断した懸念があり、詳細を原文で知る必要がある。

イタリアの症例については文献を入手できず、現時点では評価できない。

職場か否か不明な事例については、嗜癖事例とは異なり、非意図的であるだけに中毒としては有用な情報を提供するものである。古い情報が多く、また曝露レベルがまったく不明な点では制限が多い。しかし、意図しない恐らく高濃度曝露により中毒を来したと判断できる。

以上の中毒事例は、記載されている状況からプロパンあるいはブタン-プロパン混合ガス曝露による急性中毒と判断できる。急性中毒においては、粘膜刺激、頭重・頭痛その他の中枢神経症状所見、吐き気・嘔吐、腹痛・下痢等の消化管症状、循環器に関わる所見等が出現するが、心電図上の異常所見等は見出されていない。

(2)調査事例について

旧ソ連のレニングラードのガス燃料バスの調査は、運転手が刺激的な臭いに着香されたプロパン-ブタンガスに曝露される事態は、ガス漏れがあることで大変危険な状態である。運転手の症状の原因については、不完全燃焼など他の要因を除外し得たか疑問が残る。また、曝露についての記述が全くない。本調査事例の信頼性は低いと考えられる。

HSDB に記載された調査事例は詳細が不明であるが、ボランティアの曝露結果と合致している。

(3)資料評価のまとめ

以上から、職場における曝露危険は、漏れによる急性曝露の危険、漏れの長時間継続による慢性的な曝露において健康障害が報告されているが、通常の作業における明確な健康障害は報告されていない。急性中毒においては、前項記載の如く、麻酔作用や中枢神経系症状所見、消化管症状、循環器所見などがみられる。

E. 結論

労働衛生領域におけるブタン、プロパンの曝露と健康影響を以下にまとめた。

1) 曝露機会とそのレベル

石油精製・石油製品輸送・ガソリンスタンドサービスなどの揮発性が高い石油製品等に接する作業、当該ガスの輸送・ボンベ充填・付け替え作業などのガスに接する作業、これらのユーザー企業における曝露が通常の職業性曝露と考えられる。

事故的な曝露を除いては、曝露レベルは低いと推測される。事故的な曝露では、ボランティア被験者による曝露実験(1000ppm)を遙かに超える高濃度曝露があったと推測される。

2) 曝露による健康影響

事故的な高濃度曝露と一例の肝障害事例を除いては、何らかの症状を呈する状態は観察されていない。事故的な高濃度曝露においては、中枢神経症状(頭痛、昏迷、眩暈など)、消化管症状、さらには肝障害が起こり得る。なお、嗜癖レベルでは致命的な不整脈を発生し得ることから、循環器への影響も無視し得ない。

3) 労働衛生管理上の対策

曝露の管理については、日本の産業衛生学会の許容濃度はブタンについては500ppmと最も厳しいが、プロパンの規定はない。一方、米国は

炭素が1~4の脂肪族炭化水素と一括して1000ppmとしている。ドイツはブタン・プロパンともに1000ppmで、ドイツは短時間曝露の測定に関する規定が付いている。

しかしながら、前述の業種における通常の作業においては、これらの曝露レベルに達することは稀と推定される。したがって、職場においては事故的な曝露の予防が重要であり、ガス漏れを防止し、全体換気あるいは局所排気を備えた作業場の確保が必要と考えられる。

参考文献

- 1) 産業衛生学会許容濃度委員会 ブタン(全異性体) 産業医学 30: 337-338 1988
- 2) ACGIH. Aliphatic hydrocarbon C1-C4 gases
ACGIH Documentation CD-ROM 2004
- 3) Deutsche Bundesministerium für Arbeit und Soziales. TRGS900
(http://www.baua.de/nm_16806/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/pdf/TRGS-900.pdf)
- 4) HSDB. Butane
<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~X0geBp:1> 08/02/22 アクセス
- 5) Kearney CA, Dunham DB. Gasoline vapor exposures at a high volume service station. Am Ind Hyg Assoc J. 1986 Sep; 47(9): 535-9
- 6) HSDB. Propane
<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~7e4wHB:1> 08/02/22 アクセス
- 7) Papp A. Fälle von Propan-Butan-Gas-Vergiftungen. Münch Med Wochenschr. 101: 235. 1959. (ドイツ語、英文抄録付き)
- 8) Aydin Y, Ozçakar L. Occupational hepatitis due to chronic inhalation of propane and butane gases. Int J Clin Pract. Jul-Aug;57(6): 546 2003.
- 9) Ambrosio L, Inserra A, Sfogliano C. Cases of occupational poisoning among workers engaged in bottling commercial liquid gas (butane-propane). Folia Med (Napoli). Jan; 51(1):14-32 1968. (イタリア語)
- 10) Anisimov RP, Kokin VV. Morbidity with temporary disability of gas-cylinder bus drivers. Gig Tr Prof Zabol. 1991; (7):23-4. (ロシア語、英文抄録付き)
- 11) 後藤 稔・他編・産業中毒便覧(増補版). 東京: 医歯薬出版, 1981: 489-490.
- 12) Frangides CY, Tzortzatos GV, Koulouras V, Pneumatikos IA. Acute massive rhabdomyolysis due to prolonged inhalation

of liquid gas. Eur J Emerg Med. Mar; 10(1): 44-6 2003.

可燃ガス定濃度ばく露装置の試作

分担研究者： 独立行政法人労働安全衛生総合研究所 平田 衛
研究協力者： 独立行政法人労働安全衛生総合研究所 須田 恵
研究協力者： 独立行政法人労働安全衛生総合研究所 宮川宗之

n-ブタンなどの急性の生体影響を調べることを目的にラット/マウス用の吸入曝露装置を試作した。ポンペに充填して供給される可燃性のガスを、爆発限界以下の濃度で1～4時間の間、安定した濃度で曝露チャンバー内に導くことが必要となる。対象となるガスは窒素で一定濃度に希釈したものをポンペに充填し、同様にポンペに充填した純酸素とともに流量制御部に導入することとした。流量制御部では、マスフローコントローラーによって窒素希釈対象ガス及び酸素の流量を制御し、酸素濃度が20%となるよう混合し、混合気体を加湿のため水でバブリング後、曝露チャンバーに導入した。曝露チャンバーの容量は135 Lとした。対象ガスはあらかじめ窒素希釈にて使用するが、純ガスと純窒素を別々にマスフローコントローラーにより流量を制御して混合することも可能である。ノルマルブタンで目標濃度を1%とし4時間の曝露を実施した。換気回数10回/時としたが、曝露開始後約20分でチャンバー内濃度は目標の98%に達し以後安定した。

A. 研究目的

いわゆる「ガスパン遊び」に使用されるライター用ガス（使い捨てライターやライターへの補充用ポンペを含む）や家庭用カセットポンペ等のガスにはブタンガスが用いられている。通常はn-ブタンが主成分であるが、n-ブタンは沸点が -0.5°C の為、寒冷地仕様になるとイソブタンやプロパンが混合されていることもある。これらのガスの単独ないし混合の状態での健康影響の詳細についてはよく分かっていない。そこで実験動物に吸入させ、影響を調べるが、有機溶剤とは異なり、n-ブタンガス、イソブタンガス、プロパンガスは常温で気体なので曝露時にガスを大量にポンペから供給せざるを得ない。当研究所の有機溶剤ばく露装置では対応できないので可燃ガスの定濃度曝露を可能にする装置の試作をすることになった。

B. 研究方法

曝露装置を試作するに当たり、まず想定曝露濃度の検討をした。

当研究所では、化学物質の影響の実験を組む場合、比較的低濃度での反復ばく露に注目することが多い。しかし、今回の標的は「ガスパン遊び」であり、職業曝露に比べて高濃度の曝露を想定する必要がある。n-ブタンの場合、ラットの LC_{50} が $658\text{ g/m}^3(277,018\text{ ppm})\times 4\text{ 時間}^1)$ 、マウスでは LC_{50} が $680\text{ g/m}^3(286,280\text{ ppm})\times 2\text{ 時間}^1)$ 、人では10,000 ppmで10分間吸入すると眠気が現れる²⁾ことがわかっている。他方、爆発限界が1.8～8.4%(v/v) (ICSC(J) (2003))なので、爆発限界下限値以下の濃度に設定しないと、曝露チャンバー（設計図に合わせてチャンバーと表記している）を置く施設をも防爆仕様にしなくてはならず、施設の改装は不可能である。そこで、当面人に影響が認められた1%(10,000 ppm)、最大1.8%以下の曝露濃度で、最大4時間曝露することを目標に検討した。

その他の条件として、比較的高濃度の可燃ガ

スをガスクロマトグラフィ (GC) での連続的濃度モニタリングは困難なので、一度条件が整えば、濃度モニタリングを不要とするシステムでなくてはならない。GC での濃度モニタリングが困難な理由は、第一に n-ブタンガス、イソブタンガス、プロパンガスはハロゲンや窒素、リンを含まない炭化水素なので ECD、NPD といった非燃焼性の検出器は使えないことである。第二に、FID は燃焼させる検出器なので、カラム上での濃縮によって爆発はしないまでも、検出器感度が良すぎて負荷がかかり検出器を傷めてしまう可能性もあり、連続モニタリングには不適當である。第三に、唯一可能なのは TCD であるが、手持ちが無く、購入するにも TCD は多く GC と一体型になっていて、入手不能である。

以上の条件から、当初、n-ブタン等を目的濃度まで空気希釈した標準ガスの仕様のガスを業者にボンベに充填させ、それをそのまま流すことを考案した。しかし、ガスの業者は空気希釈では 0.55% までの濃度しか作れないと拒否された。したがって、窒素希釈の標準ガスを作り、ミキシングチャンバーで酸素と混合して動物に吸入させるシステムに転換した。

C. 研究結果

前述の条件と設置場所の条件を踏まえ、曝露チャンバーの製作者と協議しつつ次のようなチャンバーの製作を行った (図 1)。

チャンバーサイズ: 外観; W600×D450×H500 mm で内容量 135 L、内部に動物を収容するケージ (サイズ: W320×D210×H130 mm、ラット 3 匹前後、マウス 10 匹前後収容可能) が 2 個収容可能である。窒素ガスで希釈した目的ガス (標準ガス仕様で濃度に 3 桁の精度があるもの) と酸素と濃度調節用の乾燥空気の各ボンベ

を連結し、それぞれのラインにマスフロー (最大流量 30 L/分が 2 個と最大流量 10 L/分が 1 個) を付け、濃度の安定を企図した。それぞれのガスをミキシングチャンバーで混合し、加温の為に混合ガスを水にバブリングさせてから、曝露チャンバーに導入するようになっている。

マスフローのサイズの根拠は次のようである。OECD のテストガイドラインでは 1 時間に 12~15 回の換気回数が標準なので、1 分間当たり合計 27~34 L の混合ガスを送る必要がある。酸素濃度は大気中では 21% であり、連続換気が必要な安全限界は 18% なので、窒素希釈の目的ガス 4 に対して酸素 1 の割合で混合すれば許容範囲内であり、換気回数を 15 回に設定したとしても混合前の目的ガスは 27.2 L/分、酸素ガスは 6.8 L/分まで送ればよい。また、マスフローは窒素で較正してあるので、窒素ガス希釈の曝露ガスを用いる限り、曝露するガスを n-ブタンからイソブタンやプロパンに変えても再度較正する必要はない。(空気も窒素とコンヴェージョンファクターは同じなので再較正の必要はない。)

排気については、活性炭などで吸着させると爆発する恐れがあるため、ドラフトを通じて外気に放出せざるを得なかった。

ところで、酸素、窒素、ヘリウム、空気などはかなり圧力をかけても液化しないので通常 47 L ボンベに 7 m³ ほど詰めて (14 MPa 前後) 使うことが多く、装置の換気回数や 4 時間曝露に必要なガスの絶対量などの計算はこの数値を元に計算していた。しかし、n-ブタンガスやイソブタンガス、プロパンガスはある程度以上の圧力をかけると液化するので、窒素ガスで希釈した目的ガスはボンベに詰める際 n-ブタンガスでは 5 MPa、イソブタンガスでは 8 MPa、プロパンガスでは 11.8 MPa までしか詰められ

ない。これらの圧力の47 Lボンベに入ったガスでの4時間曝露での流量は、ボンベ1本当たりn-ブタンガスでは9.79 L/分、イソブタンガスでは15.6 L/分、プロパンガスでは23.1 L/分であった。n-ブタン濃度調節用のラインを曝露ガスに変えて2系統並列にしてガスを流したとしても19.5 L/分しか流せず、換気回数12回に必要なガスの量(21.6 L/分)を確保できない。

可能な換気回数を逆算し、1時間当たり10回なら換気可能なことが判明した。

以上から、以下のような曝露が可能になった。窒素ガス希釈の目的ガス1.25%の47 Lボンベを作成し、18 L/分の流速にマスフローで制御してミキシングチャンバーへ送る(n-ブタンは2系統並列、イソブタンは2系統用意し途中でボンベを切替え、プロパンは1系統のみ用意)。酸素は4.5 L/分の流速に、同じくマスフローで制御してミキシングチャンバーへ送り、10,000 ppmの濃度に調整する。それらの混合ガスを水のバブリング装置を通して、曝露チャンバーに供給する。混合ガスの供給は4時間行う。このときの換気回数は10回/時間である。

前述の条件で、n-ブタンガス(1.29%：ガス製造業者測定濃度)をラットに曝露して行動などを観察した。その結果の一部は【附】として別途示す。理論上1.03%(10,300 ppm)の濃度で曝露可能であったが、以下の手順で濃度モニタリングを行い確認した。5乃至10分毎に曝露チャンバーから5Lのテドラーバッグに約2Lのガスを採取し、直ちに検知管(No.103：低級炭化水素用、ガステック)により濃度を測定した。また、曝露終了後に同じテドラーバックからシリンジで0.5 mLを採取してGCに導入し(島津製作所製GC-14B、キャリアガス：N₂、FID検出器)で測定した。標準ガスは0.513%のものをを用いた。その結果を表に示す。約20分で定

常濃度に達し、定常濃度は約1.03%で推移した。

D. 考察

表に示された濃度で推移したことから、本曝露装置は動物を入れて安定した曝露が可能であることが明らかになった。

しかし、本装置で可能な最大曝露濃度はボンベの濃度と圧力で決まるため、上記の曝露条件では、n-ブタンは10,000 ppmが曝露限界に近い。10,000 ppm以上の濃度を設定する場合、換気回数を減らし、より高濃度のガスを用意すれば可能である。しかし、換気回数を減らしすぎると、動物の呼気の炭酸ガス濃度が無視できなくなり、限界がある。マスフローを増設すればある程度対応と考えられるが、1.8%以上のn-ブタンガス入りボンベでは(業者の作製可否は未確認)、混合時に爆発の恐れがあるため、n-ブタンでは1.44%程度の濃度が本装置での曝露限界となる。これ以上の濃度の曝露を必要とする場合、n-ブタンガスと空気だけの混合に限定され、防爆設備を整える必要がある。

現状では濃度の制限があるが、ボンベの繋ぎ方次第でガスの混合曝露も十分に可能なシステムと考えられた。

E. 結論

本装置を用いてn-ブタンガスをラットに曝露した。曝露濃度は約20分で定常濃度に達し、定常濃度は約10,300 ppmであった。可燃ガスの定常濃度曝露を目的にした本装置は10,000 ppm以下の濃度では可能ではと考えられた。

参考文献

- 1) Patty FA. Industrial Hygiene and Toxicology, Vol. II. 2nd ed., pp1196-1199, Interscience, New York, 1963.

2) Papp A. Fälle von Propan-Butan-Gas-
Vergiftungen. Münch Med Wochenschr. **101**;
235. 1959.

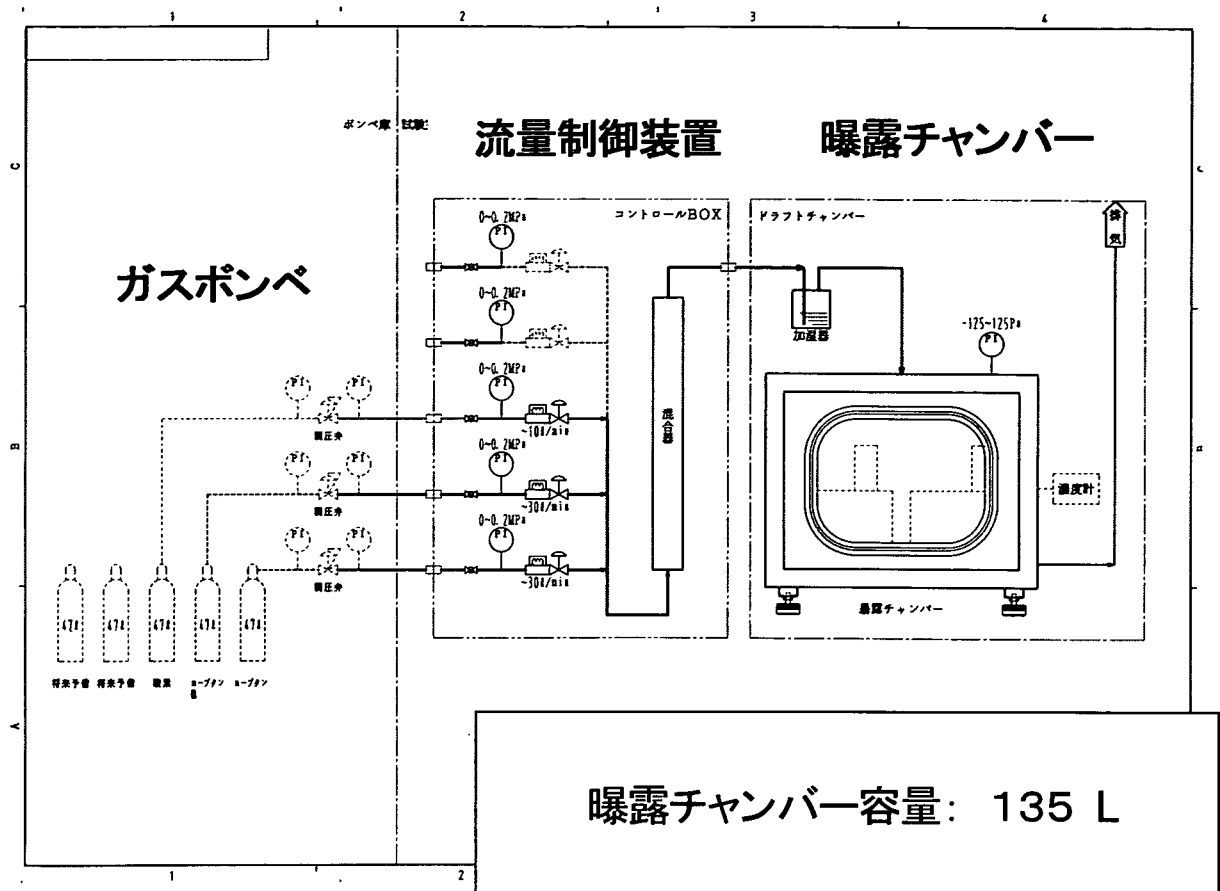


図1 ガス曝露装置の概要

対象となるガスは窒素にて一定濃度に希釈したものをポンペに充填し、同様にポンペに充填した純酸素とともに流量制御部に導入される。流量制御部では、マスフローコントローラーによって窒素希釈対象ガス及び酸素の流量を制御し、酸素濃度が20%となるよう混合する。混合気体は加湿のため水でバブリング後、曝露チャンバーに導入される。曝露チャンバーの容量は135 Lあり、通常換気回数10~20回/時で4時間程度の曝露が可能。対象ガスはあらかじめ窒素希釈にて使用するが、純ガスと純窒素を別々にマスフローコントローラーにより流量を制御して混合することも可能である。

表1. 曝露チャンバー内 n-ブタンガス濃度の推移

測定時間 (分)	測定値 (%)	
	ガスクロ測定	検知管測定
5	0.56	0.54
10	0.85	0.84
15	0.94	0.90
20	0.98	0.98
30	1.03	1.03
60	1.03	1.03
120	1.03	1.03
180	1.03	1.03
240	1.04	1.03

{ガスクロ (GC) 測定 : 0.513%標準ガスにて較正}

【附】

可燃ガス定濃度ばく露装置による吸入曝露実験 ラットを用いた行動毒性評価への応用の試み

分担研究者： 独立行政法人労働安全衛生総合研究所 平田 衛

研究協力者： 独立行政法人労働安全衛生総合研究所 宮川 宗之

研究協力者： 独立行政法人労働安全衛生総合研究所 須田 恵

n-ブタン及びプロパンについてラットを用いた急性の行動影響試験を実施した。試作した吸入曝露装置を用いて4時間の吸入曝露を行ない、曝露終了直後から約1時間ラットのスケジュール制御オペラント行動(SCOB)を測定した。SCOBには短期記憶過程の保持過程を評価することを目的に開発した強化スケジュールを使用し、十分SCOB訓練を受けた被験体を各ガス各2匹使用した。曝露濃度は予備試験であることと安全面を考慮し両ガスとも1%とした。予備的検討であり各1回2被験体の測定であるが、SCOBを指標に測定された短期記憶の保持曲線やその他SCOBの遂行状態を反映する諸指標に曝露の影響は認められなかった。今回使用したSCOBでは、短期記憶情報に基づいて適切な反応パターンを選択すること等が必要となるが、両物質とも今回の曝露条件ではこのような認知機能に対する影響は認められなかった。

A. 研究目的

ガスパン遊びで使用されるガスの内から代表的なものとして、n-ブタン及びプロパンを選び、試作した曝露装置を使用してラットを用いた吸入曝露実験を実施した。曝露直後にスケジュール制御オペラント行動(SCOB)の測定を行ない、急性の行動影響・認知機能影響の評価を試みた。

B. 研究方法

n-ブタンガス及びプロパンを試験対象ガスとした。曝露濃度は、1.03% (10,300 ppm)に設定した。曝露時間は4時間とした。試作した曝露装置を使用すると、吸入曝露チャンバー内のガス濃度は、曝露開始後およそ20分で目的とした値となり、その後安定した定常濃度となることが示されている。規定の曝露時間終了時には、曝露チャンバーの扉を開けて直ちに被験動物をとりだし、SCOB測定を開始した。

SCOBの測定では、オペラントチャンバーと呼ばれる実験装置が使用される。通常、反応レバーと報酬となる粒餌の提示装置が備えられており、被験体にはレバー押し反応を行ない報酬の粒餌を得ることを学習させることとなる。SCOBでは、レバー押し反応に対して毎回粒餌を与える(レバー押し反応を強化する)のではなく、反応回数や反応間隔等について一定の条件を設定し、これを満たした場合に報酬を提示する。この「条件」を強化スケジュールと呼ぶ。通常、設定した条件にしたがって、適切な反応パターンを長期の訓練を通じて被験体が学習することが知られている。今回は「タイムアウト付交替型混合スケジュール(alternating mixed FR 10 DRO 10 s with TO)」とよばれるスケジュールを使用した。短期記憶の保持過程に対する薬物の影響を測定するために開発したものである。このスケジュールでは、10回の反応で報酬が得られるFR条件と、10秒間無反応

で待機することで報酬が得られる DRO 条件が、4 秒～20 秒間のタイムアウトを挟んで交互に出現する。FR か DRO かを示す手がかり（弁別刺激）は与えられないので、被験体はタイムアウト前の記憶にもとづいて「反応」あるいは「無反応」の選択することが求められる。FR と DRO に応じた反応パターン切替えの正確さを示す指標値（Accuracy）を遅延（タイムアウト）時間に対してプロットすることで短期記憶保持（忘却）曲線が得られる。これによって「(短期) 記憶」への影響が評価可能となる。

今回の研究では、以下の手続きですでに訓練を実施済みの IGS-SD 系雄性ラット 4 匹を使用した。すなわち、8 週齢から食餌を報酬とする条件付け訓練のための給餌制限を実施し、13 週齢から SCOB 訓練を開始し、強化スケジュールを、1) 自動反応形成、2) 定率強化 (FR)、3) 交替型混合スケジュール (alternating mixed FR 10 DRO 10 s with TO) —固定長タイムアウト (TO) 付、4) 同一変動長 TO 付、と順次変更し、最終スケジュール下での適切な反応パターンを習得した個体を使用した。なお、ガス曝露実施の前には、曝露装置に馴致させるため、ガスを流さずに曝露装置内に 4 時間入れた後に行動測定を数回実施した。これをベースラインにガス曝露の影響を検討した。

実験は全て（独）安全衛生研究所の動物実験に関わる規定に準拠して実施された。

C. 研究結果

SCOB の測定セッションは被験体が 102 個の粒餌を得た段階で終了としたが、ガス曝露後の測定でも全て 1 時間未満で終了した。

今回の SCOB 測定では、ガス曝露による影響は全く認められなかった。FR 条件及び DRO 条件での反応率 (1 分間あたりのレバー

押し反応数) 及び反応パターン切替えの正確さを示す指標値 (Accuracy) を求めて、個体別に影響を検討したが、明確な変化はなかった。Accuracy をタイムアウト長 (遅延時間) に対してプロットした Delay-Accuracy 曲線 (短期記憶の保持曲線に相当) を図 1 (n-ブタン) 及び図 2 (プロパン) に示した。図に示されたようにガス曝露による変化は認められていない。

D. 考察

今回の SCOB 測定では、ガス曝露による影響は全く認められなかった。運動機能に影響するような麻酔作用が生じる高濃度ではなくとも、複雑な行動の遂行や短期記憶のような認知機能は低濃度から影響がでる可能性を考えるとともに、爆発限界を下まわる安全な条件で実験を実施することから今回の濃度設定としたものであるが、期待した影響は認められなかった。

E. 結論

n-ブタン及びプロパン (濃度 1%・4 時間) の急性曝露がラットの SCOB に及ぼす影響を測定したが、短期記憶の保持曲線やその他 SCOB の遂行状態を反映する諸指標に曝露の影響は認められなかった。ただし、個体数が少ない予備的検討結果であり最終結論ではない。

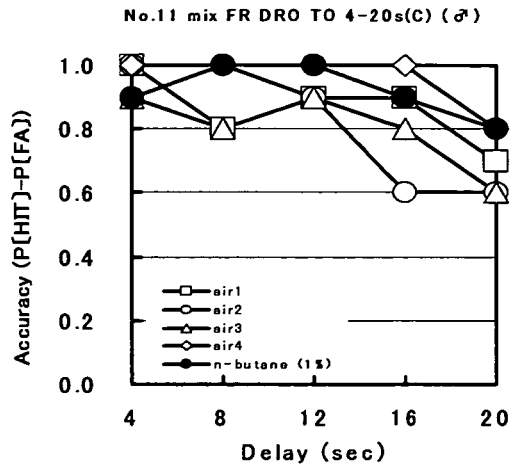
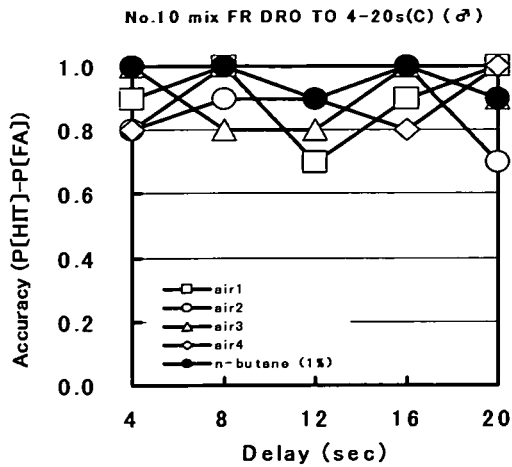


図1. n-ブタン急性曝露がラットのスケジュール制御オペラント行動に及ぼす影響
 左右の2枚のグラフは2匹の被験体に対応し、横軸はタイムアウト (Delay) 時間、縦軸は反応切替えの正確さの指標値 (Accuracy) を示す。白抜き (□等) は空気曝露によるベースライン、黒 (●) は曝露後の測定。曝露は Delay-Accuracy 曲線 (短期記憶の保持) に影響なし。ガス濃度 1%4 時間曝露終了直後から測定セッション開始。

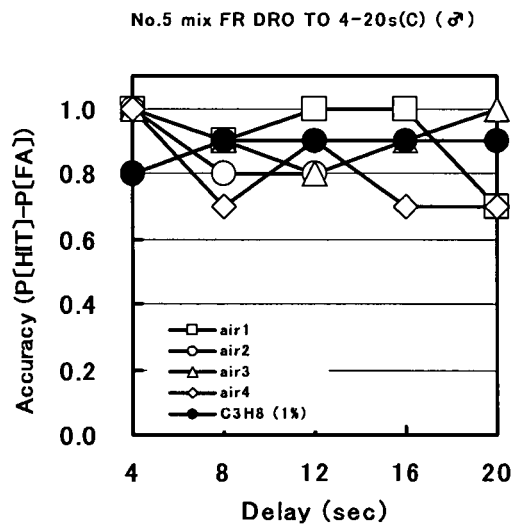
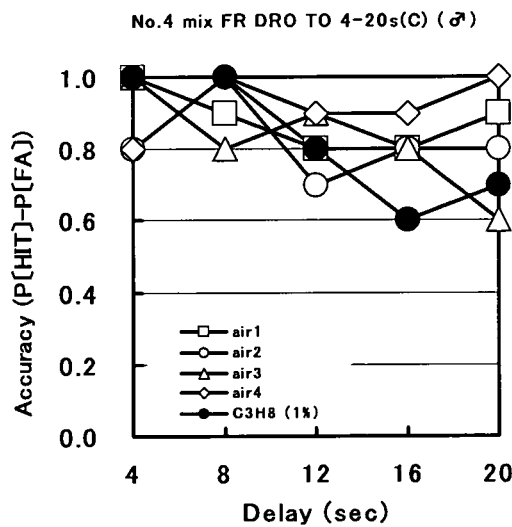


図2. プロパン急性曝露がラットのスケジュール制御オペラント行動に及ぼす影響
 左右の2枚のグラフは2匹の被験体に対応し、横軸はタイムアウト (Delay) 時間、縦軸は反応切替えの正確さの指標値 (Accuracy) を示す。白抜き (□等) は空気曝露によるベースライン、黒 (●) は曝露後の測定。曝露は Delay-Accuracy 曲線 (短期記憶の保持) に影響なし。ガス濃度 1%4 時間曝露終了直後から測定セッション開始。