総説

アクリルアミド (AAM) の毒性

橋本 和夫*

THE TOXICITY OF ACRYLAMIDE

Kazuo HASHIMOTO†

Acute and chronic toxicities of acrylamide (AAM) are reviewed with special reference to its dose-response relationship from literature concerning the general toxicology and industrial hygiene. Although the total doses of AAM for producing chronic neuropathy in animals showed considerable variation among literature sources, estimated mean concentrations of the compound in the nervous tissues do not seem to differ very much at any stage of the poisoning. Reports of human poisoning, most of them being due to occupational exposure, are referred and symptoms of the poisoning are summarized from these cases.

I. はじめに

1954年、アクリルアミドが米国で市場用として生産が開始されてから1/4世紀を経たり。その後この物質の用途がひろがるにつれ、他の工業国でも生産が相次いで開始され、世界での生産高が年々拡大しつつある。一方この物質は種々の生体作用を示し、とくにその慢性神経障害作用は労働衛生上重要な課題となっている。アクリルアミドによるヒトでの健康障害は、米国で生産が開始された数カ月後から、数人の作業員に発生し、その後世界各国での報告を合わせると、現在まで60例を超えている(後述)。動物を用いた中毒作用の研究も早くから開始され、その後も次々と新しい知見が加わっている。

本報告ではこれら内外の諸文献から得られた現在までの情報をもとに、アクリルアミドの毒性と量-反応関係、およびその労働衛生上の諸問題について総説をこころみる。なお毒性研究のうち、形態、生理、生化学的影響に関する知見は紙面のつごうで割愛した。

II. 毒性

AAMの人体および動物に対する毒性については古くから知られ、各種の紹介ないし総説がなされている²⁻¹³⁾。その毒性の特徴は、1) ヒトおよびほとんどすべての実

験動物で同様の作用をあらわす、2) 経口、経皮、経粘膜などいずれの経路からも容易に侵入する、3) 慢性暴露では蓄積性が高く、一定量蓄積すると例外なく多発神経炎の症状をおこす、4) 回復性は比較的よいが、再暴露にはより少量で反応する、などがあげられている¹²⁾。

1. 動物での大量、1回投与による急性毒性

AAMの中毒作用については、現在その特異な慢性神経障害に主たる関心が向けられているが、初期の研究では大量、1回投与の中毒作用についても詳しく観察されている。

1) 中毒量

現在まで報告されている各種実験動物におけるLD₅₀をTable 1にまとめて示す。報告者により成績に多少の差があるが、マウス、ラットでは投与方法のいかんを問わず、100~200 mg/kgの範囲にある。またラット、モルモット、ウサギについて、LD₅₀を150~180 mg/kgとする報告もある²²⁾。ネコでは静脈注射の報告¹⁾しかないが、マウス、ラットよりやや低く、AAMへの感受性がこれらより高いと考えられている²³⁾。LD₅₀の投与後、死亡例はふつう2~3日以内に死の転帰をとる。雌雄差はとくにない。

2) 急性中毒症状と量-反応関係

各種実験動物で行なわれた大量、1回投与実験の量-反応関係をTable 2にまとめて示す。

またとくにネコについての量-反応-発症時間についての成績²⁴⁾をTable 3に示す。

急性中毒症状は投与方法のいかんを問わず、投与後約15分ごろまでは明瞭ではなく、約1時間ごろから徐々に

* 金沢大学医学部衛生学教室

昭和54年6月11日受付

† Department of Hygiene, Kanazawa University School of Medicine

Received for publication, June 11, 1979

Table 1. Acute LD₅₀ for AAM.

Species	Strain	Sex	Route	LD ₅₀ mg/kg	Survival time (less than)	Reference
Mouse	Albino	M	oral	170(130-230)	—	Hamblin (1956) ¹⁴⁾
"	ddy	"	"	107(76-151)	1 week	Hashimoto and Sakamoto (1979) ¹⁵⁾
"	Albino	—	"	168	—	Hazleton (1953) ¹⁶⁾
Rat	—	—	i.p.	120	2 days	Druckrey <i>et al.</i> (1953) ¹⁷⁾
"	Porton	F	oral	203(166-249)	3 days	Fullerton and Barnes (1966) ¹⁸⁾
"	Wistar	—	"	124	—	Paulet and Vidal (1974) ¹⁹⁾
"	Fisher-344	M	"	251(203-300)	1 day	Tilson and Cabe (1979) ²⁰⁾
"	"	"	"	175(159-191)	1 week	"
Guinea pig	—	—	"	170	—	Ghiringhelli (1956) ²¹⁾
Cat	—	—	i.v.	85	—	American Cyanamid (1961) ¹⁾

— : no data

あらわれる。症状はネコの例をとると、65 mg/kg では投与数時間後から中枢神経症状があらわれる²⁵⁾。まず行動変化、すなわち恐怖状態、攻撃性、幻覚様状態などがあらわれる。次いで運動失調（歩行障害）や衰弱が見られるようになるが、この量では死に至らない。100 mg/kg では行動変化、運動失調、衰弱に加えて、嘔吐、下痢などの消化器症状、呼吸促進などの呼吸器症状、瞳孔散大、立毛など交感神経症状があらわれ、10時間ごろから後肢硬直、痙攣がおこって死に至るものも出る。200 mg/kg ではこれらの症状はほぼ数時間以内に、500 mg/kg では2～3時間に、1,000 mg/kg では約1時間で出現して動物はすべて死亡する。また重症時には血圧降下などの循環器障害も見られる²²⁾。中枢神経症状は上記のように異常行動、体位および運動失調、振戦、後肢硬直などとしてあらわれるが、重症時には緊張性または間代性痙攣発作をおこす。死の直接原因として、咽頭痙攣または閉塞による呼吸障害が考えられている^{10,26)}。ネコ以外の動物でも急性症状には大差がなく、100 mg/kg 以上で振戦、体位および運動失調、痙攣などの中枢神経症状が見られ、大量では全身衰弱をおこして死亡する。ラットで200 mg/kg 経口投与12時間後に後肢伸展力の著しい低下が観察されている²⁰⁾。

3) 急性中毒よりの回復

急性中毒量の投与に耐えて動物が死をまぬがれた場合、症状の回復は比較的速い^{18,26)}。ネコの観察では100 mg/kg 投与後24時間痙攣状態にあった場合でも、死をまぬがれたものは1日後に完全な回復を見ている¹⁰⁾。

4) 代謝（吸収、分布、排泄、解毒）

すでに述べたようにAAMの急性中毒量は、投与経路の違いにかかわらず大差がない。これはAAMが、消化管、腹腔などから容易に吸収されることを意味し、AAMの高い水溶性がその理由と考えられる。後述するようにAAMは皮膚からもきわめて速やかに吸収される。

[¹⁴C]-AAMによる実験で体内に吸収されたAAMは速やかに全身に分布し、なかでも血中へはつねに最高濃度で分布する²⁷⁻²⁹⁾。1回投与後急速に高まった血中濃度は、その後1.9時間の生物学的半減期で下降する³⁰⁾。100 mg/kg・[¹⁴C]-AAM 1回投与後 [¹⁴C] の放射能の尿中排泄²⁸⁾は投与後2日ごろまで急速に進み、その間に投与量の約60%が排泄される。その後は速度が鈍って、2週間後には横ばいとなり、この間の累積排泄量は約65%となる。呼気中 [¹⁴CO₂] は投与後約6時間まで比較的速やかに排泄され、のち横ばいとなる。24時間中の累積排泄量は約6%にすぎない。尿および呼気への排泄分の残り約30%は体内に残ることになるが、この一部はグルタチオンと結合し、胆汁とともに腸管に排泄される³⁰⁾。しかしその割合については明らかでない。

以上の尿と呼気への排泄経過は片対数グラフ上で、初期の急速相とその後の緩徐相のほぼ2相性を示し、前者から求めた生物学的半減期は約1.5日となる。第2相にみられる排泄速度の鈍化はAAMの血中へヘモグロビンおよび諸臓器中タンパク質SHとの結合にもとづくと考えられる²⁸⁾。この緩徐相の生物学的半減期は組織によって異なり、血液は最も長く約20日、神経系で平均7日（5～9日）、肝臓で約5日である²⁸⁾。ウサギでは100 mg/kg の1回皮下投与後、尿中排泄は大部分8時間以

Table 2. Clinical signs of acute intoxication.

Species	Route	Dose (mg/kg)	Mortality	Clinical sign	Reference
Mouse	oral	100-1,000	—	postural and motor incoordination, convulsions, death	Kuperman (1957) ²⁴⁾
Rat	"	100-200	—	tremor, general weakness, death	Fullerton and Barnes (1966) ¹⁸⁾
"	i.p.	100-1,000	—	ataxia, general weakness, death	Kuperman (1958) ²⁵⁾
"	oral	126	0/5	slight weight loss, coma	McCollister <i>et al.</i> (1964) ²²⁾
"	"	256	5/5	death within 24 hr	"
Guinea pig	"	126	1/4	tremors and pupil dilation	"
"	"	252	4/4	death overnight	"
Rabbit	s.c.	500	—	postural and motor incoordination, convulsion death	Kuperman (1957) ²⁴⁾
"	oral	63	0/4	slight weight loss	"
"	"	126	1/4	tremors and pupil dilation	"
"	"	252	4/4	death within 24 hr	"
Cat	i.v. or i.p.	65-70	—	postural and motor incoordination	"
"	i.v.	5,000	—	general weakness, circulatory collapse, death	"
"	i.p.	100	—	unconsciousness after 24 hr, death or severe effect	McCollister <i>et al.</i> (1964) ²²⁾
Dog	oral	"	—	convulsions, postural and motor incoordination	Kuperman (1957) ²⁴⁾

Table 3. Dose-response relationship of AAM in cat, Kuperman (1957).²⁴⁾

Dose (mg/kg)	Number	Weakness	Behavioral change*	Emesis	Tachypnea	Ataxia	Tremor	Sympathetic discharge**	Hindlimb rigidity	Convulsions	Death
65	(6)	19-24(3)	8-12(4)	—	—	12-24(6)	16-24(6)	—	—	—	—
100	(8)	3-12(7)	3-20(7)	3-10(5)	3-6(3)	7-20(8)	3-7(8)	6-20(7)	8-20(8)	8-20(8)	12-32(7)
200	(3)	2-3(3)	1-4(3)	2-3(2)	3-5(3)	2-4(3)	2-3(2)	4-5(3)	3-4(2)	5-6(3)	6-7(3)
500	(6)	1(4)	1-2(6)	1-3(5)	1-3(6)	2-3(6)	2-3(6)	1-3(5)	2-4(4)	3-4(6)	3-5(6)
1,000	(2)	1(2)	1(2)	1(2)	1(2)	1(2)	1(2)	1(2)	2(2)	2(2)	2-3(2)

* Fearful apprehension, aggressiveness, or behavior suggestive of hallucinations

** Mydriasis, piloerection, mucus salivation, sweat on toe pad, and sham rage

内になされるが、総量は投与量のわずか1.2%である。また投与24時間後には、諸臓器、組織成分、糞便などでAAMが検出されなくなり、この動物での組織成分とAAMの高い結合性が想定されている³¹⁾。

尿中に排泄された [¹⁴C] 化合物はガスおよびペーパークロマトグラフ上でAAMと区別がつけられないが³²⁾、GC-MSでAAMとその代謝物のN-アセチル-S-(3-アミノ-3-オキソプロピル) システインが同定されている²⁹⁾。また、後述するように反復投与実験でもAAMの肝ミクロゾーム系での代謝の可能性が示されている²³⁾。AAMからCO₂に至る代謝過程については明らかでない。

2. 動物での反復投与による慢性毒性

動物でのAAMの反復投与ではほとんど例外なく末梢神経障害を主とする神経症状が顕著にあらわれる。近年、動物でAAMによる神経障害の実験的研究が中毒学研究者だけではなく、神経病理学者、神経生理学者などの興味をひき、多くの報告がなされている。これらの研究はヒトにおいて両側性に末梢部からはじまり、しだいに中枢に進むいくつかの末梢神経障害の動物モデルとして、有用な知見を提供している^{9,10,33)}。

1) 反復投与時の慢性中毒症状

毎回の投与量が大きいときは、1回大量投与時の急性症状と同じく、全身衰弱、体重減少、循環器障害などの全身症状が強くなり、短期間のうちに死の転機をとる。毎回投与量が比較的少ないときは、体重減少、その他の急性症状が著明でなくなり、代わって特有の末梢神経症状があらわれる。

動物実験で観察される末梢神経症状は最初固有感覚(運動、体位などの機能に関連する諸感覚)の障害から

はじまる^{24,34)}。ついで腱反射の減退または消失が後肢および前肢に出現する³⁵⁾。ネコではこれらの症状がとくに明瞭にあらわれ、最初に後肢が脱力のため拡がり、ついで前肢が交差して軀幹が不安定となる¹⁰⁾。続いて振戦や頭部の動揺があらわれる。後肢の脱力が進むと起立不能となり、前肢で体を引きずるようになる。一般に投与が少量で長期にわたると麻痺は前肢にもあらわれるが、この場合も後肢の麻痺が先行する。前肢の症状としては、サルでは手で物をうまく把めなくなり、手から物を落したりする³⁵⁾。四肢の麻痺にもかかわらず痛覚の保存される場合がある^{35,36)}。ネコでは重症の知覚鈍麻が見られる³⁵⁾。サルでは長期投与で顔面筋の麻痺が見られる³⁵⁾。中毒が進むと下痢症状のあらわれることや、尿失禁のため下半身が汚れる場合もしばしば見られる¹⁸⁾。また膀胱内に多量の尿が貯留するため、膀胱の異常な拡張が見られる^{18,22)}。

2) 慢性毒性の量-反応関係

イ) ネコの成績

AAMの反復投与研究としては最も初期になされたネコによる成績²⁵⁾をTable 4に示す。この動物では連日投与(腹腔または静脈注射の混用)の場合、毎回の投与量と、慢性中毒の主症状の一つである運動失調(歩行障害)が発する症までの期間(日数)との間には高い負の相関関係が見られる。このため発症に至るまでの累積投与量が毎回投与量の異なる各群の間できわめてよく一致し、その平均値は102 mg/kgで、分布は正規形である。ネコにおけるこの特徴的な量-反応関係は、AAMの高い蓄積効果を示唆する重要な所見である。

ロ) ラットでの成績(1)

ラットでの量-反応関係に関する報告のうち、経口お

Table 4. Cumulative dose and time to ataxia in cats given repeated doses of AAM (i.v. and i.p.) Kuperman (1958).²⁵⁾

Dose per day (mg/kg)	Number of cats	Cumulative dose (mg/kg±S.D.)	Days to ataxia
1	5	101±30	125±26
2	7	132±24	91±18
5	3	78±5	22±3
10	8	126±29	19±6
15	5	102±10	9±11
25	11	102±20	6±2
40	6	73±21	3±1
50	3	100±0	2±0
Total 48		Mean 102±6 (S.E.)	

Table 5. Dose-response relationship of repeated AAM administrations to rats.

Week	Route	Dose/ single adminis- tration (mg/kg)	Schedule	Days to initial symptoms (times)	Cumula- tive dose (mg/kg)	Estimated mean con- centration of AAM in nervous tissue (nmole/g)	Symptoms	Reference
10	oral	100	1/2 day	2(2)	200	290-260	weakness, death	Fullerton and Barnes (1966) ¹⁸⁾
"	"	"	2/week	21(6)	600	450-310	severe paralysis of hindlimbs	"
"	"	"	1/week	56(8)	800	300-150	"	"
"	"	"	1/10 day	240(24)	2,400	240-90	"	"
"	"	"	1/2 week	392(28)	2,800	200-50	slight weakness of hindlimbs	"
"	"	50	5/week	15(12)	600	470-410	weakness, death, dilated urinary bladder,	"
"	"	25	"	28(20)	500	270-230	slight weakness of hindlimbs	"
"	"	10	"	77(55)	550	110-100	no effects	"
5	"	100	1/week	28(4)	400	280-140	slight weakness of hindlimbs	"
8	"	"	"	"	"	"	"	"
26	"	"	"	"	"	"	moderate paralysis of hindlimbs	"
52	"	"	"	21(3)	300	260-130	severe paralysis of hindlimbs	"
—	i.p.	50	1/day	5	250	310-280	weakness of hindlimbs, weight loss	Suzuki and Pfaff (1973) ³⁸⁾
—	"	"	"	2(2)	100	140-130	decrease in rearing activity	Gipon <i>et al.</i> (1977) ³⁹⁾
—	"	"	"	3(3)	150	200-180	reduction in ambulation	"
—	"	"	3/week	"	"	180-150	increase in landing foot-spread	Edwards and Parker (1977) ⁴⁰⁾

よび腹腔内注射による成績を Table 5 に示す。ラットでは先のネコの実験と厳密に比較できる成績はない。ラットでは 100 mg/kg 1 回投与では死亡しないが、これを 2 日連続すると 3 日以内に全身衰弱のため死亡する¹⁸⁾。しかし同じ 100 mg/kg で投与頻度を週 2 回、1 回などと減じると、もはや動物は死亡せず、ある投与回数の中後肢の麻痺が出現する。Table 5 では投与頻度を 2 週間に 1 回まで減じた場合の成績が示されている。この場合にも 28 回投与、すなわち約 390 日後に後肢の軽度麻痺があらわれており、先のネコの成績と同様 AAM の高い蓄積効果が示されている。なお、後肢麻痺がおこるまでの累積投与量は投与頻度が減じるにしたがって増大している。

一方投与頻度を週 5 回とし、毎回の投与量を 50 mg/kg から順次下げた場合は¹⁸⁾、50 mg では 12 回投与、累積量 600 mg/kg で動物は全身衰弱で死亡する。25 mg では 20 回投与後から後肢軽度麻痺があらわれる。28 回目ごろから麻痺はさらに進むが全身状態は良好である。10 mg では 116 回投与、累積量 1,160 mg/kg となっても症状はもはやあらわれない。しかし、特殊な装置で後肢伸張力を測定すると、10 mg/kg、週 4 回投与 2 週間目ですでに有意な低下が認められる²⁰⁾。これらの成績は投与方法や頻度の違いにもよるが、先のネコの成績²⁵⁾とは多少異なり、ラットでは AAM への感受性がネコにくらべて低いことを示している。

腹腔内投与では、50 mg/kg、1 回/日の条件で 5 日後（累積投与後 250 mg/kg）にはすでに後肢麻痺があらわれる。投与頻度が 2 回/週になると 100 mg/kg 投与でも、累積量 400 mg/kg にならないと後肢麻痺がおこらない。

同じ腹腔投与でも、神経症状を後肢起立回数、歩行回数³⁸⁾や落下時の開脚幅³⁹⁾などから観察すると、累積投与量が 150 前後でも異常が認められている。

以上ラットによる各種反復投与実験の量-反応関係を、後肢麻痺発症までの累積投与量から比較すると、最小量では 100 mg/kg³⁹⁾、最大量では 2,800 mg/kg¹⁸⁾と大きな開きが見られる。これは各報告者の投与経路、頻度および毎回投与の相違によると考えられる。一方 Table 5 の累積投与量の右欄に示した値は、神経症状発症時のラット神経組織中の AAM の最高および最低蓄積濃度の推定値（脚注）で、この値は投与法の異なる実験間で累積投与量ほどの大きいひらきはない。このことから累積投与量よりも、むしろ神経組織中の AAM 濃度が神経障害の発症を決める因子として重要と考えられる。また反復投与期間を十分長くした場合の、毎回投与量-投与頻

度-定常状態における神経組織中の AAM 推定平均濃度*-症状-発症までに要する期間、の諸関係を作図したのが Fig. 1 である。この図では、たとえば毎回投与量を 25 mg/kg（横軸）、投与頻度を 2 日ごとに 1 回（傾斜軸）とすると、両者の交点が定常状態における神経組織中 AAM 推定濃度 180 nmole/g となり、この濃度では斜線で示した軽度ないし高度の神経障害のおこりうる範囲にはいる。またこの図からラットにおける連日投与で神経症状をあらわす最低投与量は 7.5 mg/kg 程度と推定される（無作用量については後述する）。

なお、この図では定常状態に達する以前の神経組織中濃度は求められないが、投与条件によっては、それ以前に神経障害濃度に達しうる。一般に最大蓄積濃度が比較的高くなるような投与条件では、神経症状発現までの期間は短く、高くないような投与条件では 2 カ月以上、ときには 1 カ年程度を要する場合がある。これは神経症状の出現にさいしては、神経組織中 AAM 濃度の絶対値だけではなく、その経時的濃度勾配も関与することを示唆する。

ハ) 週齢と量-反応関係

Table 5 のなかには生後 5, 8, 26, 52 週のラットで毎回 100 mg/kg、週 1 回投与のさいの症状が比較されている¹⁸⁾。これでは週齢が進むにつれて AAM による神経障害が起りやすくなることが示され、これと同様の現象が後述するように人間の症例報告でも認められている。

ニ) ラットでの成績(2)

ラットでの飼料による投与実験の諸成績も少なくない^{18,40,43-57)}。いずれも飼料中 AAM 濃度と後肢麻痺症状出現までの投与日数、および症状の程度に高い相関関係が見られる。110 ppm 以下では 189 日投与で何らの全身症状、神経症状があらわれず、臓器の組織学的所見にも異常が認められていない²²⁾。

ホ) 各種動物での反復投与時の量-反応関係

すでに示したネコおよびラットにおける報告以外の諸成績を Table 6 にまとめて示す。投与条件はさまざま

* 神経組織中 AAM 蓄積濃度の推定

体内である半減期をもつ薬剤が、毎回一定量を一定間隔で連続投与された場合の体内蓄積量（血中または組織中濃度）に関するモデルのうち比較的単純化された線形モデル⁴¹⁾を用いて、神経組織中に蓄積された AAM の最高および最低濃度を推定した。また投与期間を十分長くした場合の定常状態での平均推定濃度は Wagner⁴²⁾に従って求めた。なお神経組織中の AAM の半減期 $t_{1/2}$ として、 $[^{14}\text{C}]\text{-AAM}$ による実験データ²⁸⁾から求めた 7 日を用いた。また 100 mg/kg 静脈内投与後の神経組織中平均初濃度を 150 nmole/g 組織とした。

Fig. 1. Dose-response relationship of repeated AAM exposure in rats.

[Dose schedule-estimated mean concentration of AAM in the nervous tissue-symptom-period]

Sev. : severe ataxia, Sli. : slight ataxia

であるが、量-反応関係は先に示した成績と比較的によく一致している。この表ではネコで神経症状を示す最小反復投与量が明らかにされている²²⁾。すなわち経口、週5回投与で3 mg/kgまでは確実に後肢麻痺をおこしうる。1 mg/kgでは初期に後肢の痙攣があらわれているが、投与を続けると1年目ごろで異常が見られなくなっている。0.3 mg/kg以下では100日投与でも症状があらわれない。これらの成績からおそらくネコでは1 mg/kg/日、5回/週が、AAMの長期反復投与によっても神経障害があらわれない限界（無作用量）と考えられる。

サルでは10~0.1 mg/kg 週5日を1年間投与した成績が示されている²²⁾。この動物では10 mg/kgでは約2カ月で後肢麻痺があらわれている。しかし3 mg/kgでは1年後でもなんらの症状もあらわれない。

なおラットについて試みた神経組織中AAM最大蓄積濃度の推定は、他の動物では生物学的半減期に関する知見がないため、おこなえなかった。

3) 反復投与時の無作用量

Table 7に各種動物でおこなわれた反復投与研究からまとめられた無作用量を示す¹⁴⁾。これらのなかには飼料による投与実験から1日のAAM投与量を推定して示したものもある。この表から毎日の投与量が、ラットで10~11 mg/kg、ネコで0.3~1 mg/kg、イヌで5~8 mg/kg、サルで1~3 mg/kgなどを無作用量と考えて大きい誤りはないと考えられる。

4) 反復投与後の中毒よりの回復

反復投与中止後の回復は症状が軽い場合は比較的速く

回復に向かい、減少した体重は急速に増加する。歩行障害その他の神経症状も軽快する。一般に中毒症状が重い場合、また週齢が進んだ動物では回復がおくることが示されている。この現象はヒトの場合も同様である⁵⁸⁾。

いったん回復したさいのAAM再投与には動物はきわめて敏感に反応し、最初の半量程度で症状が再発する⁵⁴⁾。

5) 反復投与時の代謝（分布、蓄積、代謝）

AAM反復投与時の代謝に関する研究はきわめて少ない。神経系その他臓器中のAAM濃度は投与回数を重ねるにつれて上昇するが、なかでも坐骨神経の末端部は他の部位とくらべて蓄積度が高い。これはマウスでの繰り返し腹腔内投与⁵⁹⁾、ウサギの繰り返し皮膚接触⁶⁰⁾、いずれについても認められている。またこの坐骨神経末端部へのAAMの高い蓄積性は、中枢部からの軸索流にもとづくよりは、末梢血管系からの直接侵入によることが確かめられた⁶¹⁾。

反復投与時のAAMの代謝についての知見は得られていない。マウスで45 mg/kgを連日投与後、肝ミクロゾームP-450中の分子量47,000のサブユニットに量的減少が認められているが、その意義については明らかでない⁶²⁾。

III. 皮膚および粘膜への作用および吸収性

AAM中毒に関する動物実験の多くは、急性、慢性を問わず、経口、腹腔、飼育投与などによっておこなわれている。しかし後述のようにヒトに発生する中毒の大部分は、皮膚からの吸収によっておこり、また皮膚接触局

Table 6. Dose-response relationship of repeated AAM administrations.

Species	Route	Dose (mg/kg)	Schedule	Days to initial symptoms (times)	Cumulative dose (mg/kg)	Symptoms	Reference
Goldfish	in water	(100 ppm)	—	5-7	—	7/7 dead	Edwards (1975b) ⁴⁵⁾
"	"	(50 ppm)	—	30	—	no symptoms	"
Frog	s.c.	50	5/week	3(3)	150	3/5 dead	"
"	in water	(2%)	—	2 hr	—	2/3 dead	"
Mouse	oral	54	2/week	14(4)	216	failure of rotarod performance	Hashimoto and Sakamoto (1979) ¹⁵⁾
Rabbit	s.c.	40 (mean)	2-3/week	12±6	165	expansion of toes	Inomata (1967) ⁴⁶⁾
"	"	"	"	16±10	240	hindlimb drop	"
"	"	"	"	41	466	difficulty of walking	"
Cat	i.p.	50	1/day	2(2)	100	weakness of hindlimbs	Kuperman (1958) ²⁵⁾
"	oral	10	5/week	26(26)	200	ataxia of hindlimbs	McCollister <i>et al.</i> (1964) ²²⁾
"	"	3	"	26(20)	60	slight weakness of hindlimbs	"
"	"	"	"	367(257)	771	severe weakness of hindlimbs	"
"	"	1	"	26(20)	20	hindlimb tremor in walking	"
"	"	"	"	240(171)	171	hindlimb extension in walking	"
"	"	"	"	367(257)	257	no symptoms	"
"	"	0.3	"	<102(73)	22	"	"
Dog	"	15	1/day	21	315	weakness of hindlimbs	Thomann <i>et al.</i> (1974) ⁵⁶⁾
"	"	5	"	"	105	"	"
Monkey	i.p.	100	"	2(2)	200	ataxia	McCollister <i>et al.</i> (1964) ²²⁾
"	oral	10	5/week	48(34)	340	slight weakness of hindlimbs	"
"	"	3	"	363(255)	765	no symptoms	"
Hen	"	50	3/week	10(4)	200	2/9 slight ataxia	Edwards (1975b) ⁴⁵⁾
"	"	"	"	21(9)	450	2/9 severe ataxia	"

Table 7. Non-effective dose after repeated AAM administrations.

Species	Route	Dose (mg/kg/day)	Duration	Cumulative dose (mg/kg)	Reference
Rat	oral	3	90	270	McCollister <i>et al.</i> (1964) ²²⁾
"	"	10	70(55)	550	Fullerton and Barnes (1966) ¹⁸⁾
"	"	"	116(116)	1,160	"
"	"	11	189	2,079	McCollister <i>et al.</i> (1964) ²²⁾
Cat	"	0,3	365(260)	78	"
"	"	1,0	" (257)	257	"
Dog	"	1	133	133	Hamblin (1956) ¹⁴⁾
"	"	5	35	175	"
"	"	8	28	224	"
Monkey	"	1	363(255)	255	McCollister <i>et al.</i> (1964) ²²⁾
"	"	3	363(255)	765	"

所の障害がほとんど全例に見られる。AAM の皮膚作用および経皮吸収性は今後も重要な研究課題である。

ウサギで 10% 液を耳介または剃毛腹部皮膚に接触させた場合、2 週間内で皮膚の変化は認められていない²²⁾、12.5% 溶液で 0.063, 0.126, 0.252, 0.5 および 1.0 g/kg 相当量の AAM を 24 時間、皮膚に接触させると、1.0 g/kg 接触後では 2 日以内に死亡する。0.5 g/kg 接触後には軽度の体重減少と皮膚の発赤が認められる²²⁾。ウサギ項部に AAM 溶液（濃度記載なし）を塗布した場合、10 日以内に皮膚炎、痂皮形成、痂皮後の糜爛、潰瘍などがおこる⁶³⁾。

10% 溶液をウサギに点眼すると、ただちに軽い痛み反応と結膜刺激が観察される。30 秒後、2 分間水で洗眼すると、角膜障害はおこらない。結膜も 24 時間以内に正常に戻る。40% 溶液を 30 秒接触させるとただちに中等度の痛みと軽度の結膜刺激が観察される。無洗眼のまま放置すると回復はおくれる。蛍光法で角膜の傷害も見られるが 24 時間以内に完全に治癒する。接触後 2 分間洗眼した眼は痛みや結膜刺激症状はあるが、24 時間以内に完全に回復し、角膜傷害もおこらない²²⁾。

ウサギで項部に 10% 水溶液を週 2 回、2 ml ずつ塗布すると、1～3 週後に行動異常がみられ、6 週以内に歩行不能となる⁶⁴⁾。同じくウサギで [¹⁴C]-AAM 10～30% 溶液の経皮吸収実験では⁶⁰⁾、接触後速やかに血中濃度が上昇する。接触終了後 1～2 時間で下降しはじめ、その間 AAM は血中から臓器中に移行する。接触後ただちに水洗すると血中濃度の減少速度が速くなる。臓器中に移行した AAM の 35～60% はタンパクと結合し、皮膚では 80% が結合形で存在する。30% 水溶液を繰り返して接

触させると、臓器中濃度は累積的に高まり、とくに坐骨神経で高い累積性を示す。皮膚のオートラジオグラフィでは毛嚢周辺部に黒化が認められている。

IV. 催 奇 性

ラットに妊娠の全期間（21 日間）、飼料で 200～400 ppm の AAM を投与した場合、この母親ラットは神経障害その他の症状を示すが、生まれた仔には外見上も、内臓にも異常が認められない。また妊娠 9 日目に 100 mg/kg を投与した場合も、生まれた仔に影響がない。この場合母親に投与された AAM の胎盤を通じての仔への移行が調べられたが、投与 1 時間後で、仔の体内の AAM 濃度は母親の血中濃度と等しくなり、仔にも AAM が移行していることが確かめられている⁶⁵⁾。

V. 変 異 原 性

報告例はない。

VI. 発 がん 性

これまで動物およびヒトについて、発がん性を示す報告はない。

VII. ヒトでの中毒発生病例

ヒトでの AAM による中毒症例についての諸報告を年代順にまとめて Table 8 に示し、二、三の症例についてはその発生状況と中毒症状およびその後の経過について略述する。

報告 1²⁴⁾：この症例は公式な報告とはなっていないが、おそらくヒトにおける最初の AAM 中毒と考えられ

Table 8. Cases of AAM intoxication in man.

Report	Year	Number of patient	Occupation	Length of exposure	Reference
1	1953-4	5-6	production of AAM from acrylonitrile	5M	Kuperman (1957) ²⁴⁾
2	1961	10	"	3M-1Y	Fujita <i>et al.</i> (1960) ⁶⁶⁾
3	1967	1	production of flocculators	5M	Anon. (1967) ⁶⁷⁾
4	"	1	"	1M	Garland and Patterson (1967) ⁶⁸⁾
		4	"	2M-1Y	
		1	"	4W	
5	"	1	dissolution of AAM	2W	Auld and Bedwell (1967) ⁶⁹⁾
6	1969	6	production of AAM	6M	Morviller (1969) ⁶⁹⁾
7	1970	1	construction work for water proofing	6M	Graveleau (1970) ⁷⁰⁾
					Cavigneaux and Cabasson (1972) ⁷¹⁾
8	1971	10	production of paper strengtheners	2M-1Y	Takahashi <i>et al.</i> (1971) ^{72,73)}
9	"	3	weighing of AAM	10D	Satoyoshi <i>et al.</i> (1971) ⁷⁴⁾
10	1975	5	non-occupational	10D	Morimoto <i>et al.</i> (1975) ⁷⁵⁾
					Mori (1975) ⁷⁶⁾
11	1976	1	mixing of AAM	3M	Davenport <i>et al.</i> (1976) ⁷⁷⁾
12	1977	6	polymerization of AAM in tunnel	2W	Kesson <i>et al.</i> (1977) ⁷⁸⁾
13	"	5	polymerization of AAM in road tunnelling	4-12W	Mapp <i>et al.</i> (1977) ⁷⁹⁾

ている。1953年9月アメリカ某工場で、アクリロニトリルの加水によるAAM生産の新しいプラントができたが、生産開始後5カ月以内に数百名の従業員の一部がねむけ、疲労感、指のチクチクする痛みなどではじまる中毒症状をあらわした。また起立性失調、歩行時のつまずき、とくに閉眼的の不安定感なども訴えた。ただちにAAMの取扱いを中止させたところ、症状は1名を残して速やかに回復した。1名は完全回復に約1年を要した。作業環境気中のAAM濃度から、罹患作業員の5カ月間でのAAM吸入量が計算されたが約1.8 mg/kgにすぎなかった。しかしこのさい、皮膚からの吸収量については推定されていない。

報告 2⁶⁶⁾：これはわが国でなされた、ヒトでのAAM中毒の世界最初の公式報告である⁶⁵⁾。この症例も前例と同様、アクリロニトリルからAAMを生産する工程で発生し、6名ずつ3交代の従業員のなかで10名が多少とも中毒症状をあらわしている。10名の生産従事年限は最長1年より最短3カ月であった。自覚症状としては、すべてに下肢の脱力感、手足のふるえ、しびれ、めまい、立ちくらみなどが訴えられている。他覚的には膝蓋腱反射消失が10名中6名、指鼻試験異常や1脚起立不安定など、小脳症状を疑わせるもの3名、拇指筋萎縮2名などがあった。10名中重症例3名が入院した。3例とも精神神経症状が著明で、不安感、不眠を訴えた。感情は易感性で、落ち着きがなく、注意集中が困難であった。手掌、足底部の温覚過敏、感覚異常が認められた。これは作業従事中AAMに暴された皮膚局所で表皮が何度も剝離したためと考えられている。手のしびれ感、発汗過多も認められた。血液、尿、脳脊髄液、心電図、脳波諸検査ではいずれも異常を認めていない。脳神経系では1名にのみ軽度の嚥下と発語の障害があった。ロンベルグ強陽性と小脳症状が3名全員に認められた。3名とも下肢脱力感が強く歩行が困難であった。錐体路障害の症候は認められていない。3例とも電気変性反応が陽性に出た。筋電図は1例に異常を認めた。治療としては安静のほか、ザルソグレラン、アリナミン投与がおこなわれ、入院後約1カ月で自覚症状は軽減した。しかし腱反射消失、拇指筋萎縮は4カ月後もまったく回復しなかった。この中毒の発生機転として、アクリロニトリルより得られたAAMの中和、遠心分離、濃縮、冷却、乾燥などの工程での、AAMの皮膚吸収の可能性が述べられている。

報告 10^{74,75,80~83)}：この報告は職業病としてではなく、AAMによる環境汚染のため一家庭で市民が中毒に罹患した症例として注目される。これは土壌硬化剤として用

いられたAAMが、未重合のまま近くの井戸水に流れ込み、その汚染を知らずに家族5人が飲用したためにおこった。症状は家族5人のうち最初成人3人(40, 42, 65歳)からはじまった。いずれも飲用開始10~16日のうち食欲不振、全身倦怠感、発熱などからはじまり、次いで体がふらふらし、歩行障害があらわれた。また記憶障害、幻覚症状などの精神症状と構語障害があり、末梢神経症状として四肢のしびれと知覚異常、異常発汗、尿閉、複視なども訴えている。一方小児の2人(10, 13歳)は、倦怠感、頭痛などを訴えたがいずれも軽微であった。臨床検査では腱反射異常、知覚神経伝導速度の低下、四肢末梢部の知覚鈍麻などが認められたが、血液、尿、髄液などはほとんど正常であった。経過は全員とも良好で、入院した成人3名は約2カ月で症状が改善して退院した。3カ月後には四肢末端部の知覚鈍麻と軽度の運動障害を残すのみとなった。汚染井戸水の分析によりAAMモノマーが検出された。汚染の経過と患者の飲用状況から発症までの量-反応関係の分析がおこなわれた結果、平均800 ppmの汚染水を10ないし16日飲用し、その間の総摂取AAM量は約200 mg/kgと推定された。これはネコでの発症量と比較的よく一致するもので、人間での量-反応関係を明らかにした唯一の症例である。

VIII. 人体でのAAM慢性中毒症状のまとめ

上記の3報告例で見ると、AAMによる慢性中毒症状は多彩であるが、これらを一括分類すると、皮膚、全身、胃腸、および多発神経炎症状にまとめられる。これら諸症状を自覚症状と他覚症状とに分けてTable 9にまとめる。

IX. 中毒よりの回復

動物の場合と同様ヒトでも予後は悪くはない。中毒症状をあらわしたのちAAMとの接触を止めると症状はしだいに軽快し、軽症例では2~12カ月で回復する⁵⁸⁾。しかし、重症例や高齢者では回復がおくれ、1年以上経っても症状が改善しない場合がある⁸⁴⁾。諸症状のなかで腱反射と表在知覚障害が長く残りやすい^{85,86)}。

X. 中毒の治療

とくにAAM中毒に有効な治療法は知られていない。一般多発神経炎に準じて対症的におこなう。中毒症例報告ではビタミンB群の大量投与がおこなわれている例が多い^{72,74)}。メチオニンの投与例もある⁷²⁾。動物実験ではメチオニンの投与が中毒症状の軽減に多少役立っているが³²⁾、ヒトでの効果については明らかでない。今後の基

Table 9. Clinical signs of AAM intoxication in man.

Clinical signs	
1. Subjective	
general	fatigue, weight loss
skin	depigmentation, erythema, peeling of palms and soles
gastro-intestinal	nausea, abdominal pain, anorexia
psychiatric	anxiety, insomnia, emotional lability
autonomic nervous system	sweating increased, flushing
peripheral nervous system	numbness, paresthesia, myalgia, weakness of hands and legs, speech disorder, urinary incontinence
central nervous system	gait disorder, tremor generalized, somnolence
2. Objective	
peripheral nervous system	hyporeflexia, abnormal sense of position, hypoaesthesia, disorder of vibration sense, muscle atrophy, dysarthria, muscle force decreased, nystagmus, narrowing of visual field, EMG abnormal, decreased nerve conduction velocity or absent potential, decreased diameter of nerve fiber
central nervous system	positive Romberg's sign, abnormal gait, positive cerebellar syndrome, abnormal EEG
blood, urine, CSF, liver functions etc.	normal range

礎的研究が望まれる。

XI. AAM 慢性中毒の早期発見の可能性

AAM 中毒に特異な検査法はまだ確立されていない。AAM 取扱い者についてつねに作業条件の調査をおこない、暴露の有無を確認する。AAM 取扱い作業における中毒発生の大部分が皮膚吸収にもとづき、また接触皮膚の変化が初期にあらわれることから、皮膚症状の検査を厳重におこなう。とくに指先や AAM の接触する皮膚での表皮剥離の有無を調べる。全身症状としては一般内科学的検査に準じるが、とくに倦怠感、体重減少などに注意する。神経学的症状に対しては、多発神経炎の診断に準じ、臨床神経学的検査法を広く適用する。その他視覚系についても検査をおこなう⁸⁵⁾。

検査法に関する将来の可能性として、AAM 暴露の指標のための尿中微量 AAM 定量法、中毒のごく初期に形態学的変化があらわれる、手・足末梢部パッチーニ小体の、知覚を利用した検査法、などの開発が示唆されている⁸⁶⁾。

XII. 許 容 濃 度

わが国では許容濃度の勧告はなされていない。米国

OSHA⁸⁶⁾、ACGIH⁸⁷⁾、西独 DFG⁸⁸⁾ では作業環境気中濃度として 0.3 mg/m^3 が用いられている。この根拠は⁸⁹⁾、AAM にもっとも敏感に反応するネコにおいて、 1 mg/kg/日 の連日静脈または腹腔内投与で 6 カ月後に神経症状があらわれ、 0.3 および 1 mg/kg/日 、5 回/週、1 年間の飼育投与では影響があらわれないという成績²²⁾にもとづいている。このことから ACGIH⁸⁹⁾ では労働者の 1 日における体内吸収量を 0.05 mg/kg 以下とすることを勧告した。これから 1 日 8 時間作業中の呼吸量を 10 m^3 と仮定すると、この体内吸収量を与える環境中 AAM 濃度は 0.3 mg/m^3 または約 0.1 ppm となる。これらの勧告値をもとに 0.4 mg/m^3 が適当とする意見も出されている⁹⁰⁾。

XIII. 中毒の予防手段

すでに述べたように AAM は体内蓄積性がきわめて高いので、たとえ少量の暴露でも長年月の間繰り返すと蓄積効果があらわれ中毒を招く。AAM を取り扱う職場では、AAM を透過させない材質の長い手袋、長靴を着用する。洗濯のきく軽い衣服と帽子を定期的に交換して用いる。気中に AAM の粉じんが発生する職場では防じんまたは防毒マスクをつける。AAM の粉じん、溶液、ス

プレーなどが飛散する職場では防護面を用いて眼を保護する。職場の近くにシャワー室をもうけ、体が汚染されたときはただちに洗えるようにする。職場内では喫煙、食事は厳禁する。AAMを入れた容器には危険性を明瞭に掲示し、作業員には取扱いに関する十分な教育をおこなう。

XIV. 定期検診

特化則にもとづく健康診断をおこなうが、とくに念入りにおこなうべき検査内容を以下にあげる。

皮膚検査：とくに手、足などでの発疹、脱色、表皮剝離、発汗異常などの有無。

全身検査：体重減少、倦怠感などの有無。

知覚検査：とくに手、足の知覚異常の有無。

運動検査：腱反射異常、手、足の筋力低下、歩行異常、ロンベルグ陽性、その他小脳症候の有無。

XV. AAM 取扱い工場における健診成績の例

二つの AAM 工場の 30 名（取扱い期間 8 カ月～13 年）と 7 名（取扱い期間 7 カ月～5 年）の作業員についておこなった健康診断の成績が報告されている⁹¹⁾。2 工場はいずれも AAM の粉末または水溶液からポリマーを生産しているが、作業にさいして局所排気装置、個人護具の使用、皮膚に付着したさいの十分な洗浄、職場での喫煙、飲食の禁止などを励行している。37 名中 16 名の正中神経伝導速度検査で、5 名に末梢部電位消失があった。しかし中枢部は正常であった。このうち糖尿病と肝機能障害が各 1 名あった。8 名にリンパ球増多 (42～76%) が見られた。6 名に軽度の γ -GT の上昇 (22～38 mU/l—正常値 18 mU/l)、4 名に γ -GT, LDH, SGPT の上昇があった。このうち 3 名は同時に糖尿病をもっている。37 名中 8 名に糖代謝異常が認められたことから、報告者らは AAM 取扱いとの関連を明らかにすべきであると述べている。

XVI. 作業環境気中 AAM 濃度

AAM 取扱い作業環境気中における AAM の濃度について公式の報告はない。私的な報告としては、2 カ所の包装作業、反応槽の作業、で 4 時間測定の結果、0.76 mg/m³ (0.22 ppm), 0.52 mg/m³ (0.15 ppm), 0.48 mg/m³ (0.14 ppm), 0.52 mg/m³ (0.15 ppm) という成績がある⁸⁾。また AAM 製造工場における 24 時間平均値として、コントロール室で 0.1～0.4 mg/m³、袋詰室で 0.1～0.9 mg/m³、2 階の加工場で 0.1～0.5 mg/m³ などがある。某 AAM 製造工場での個人モニタリングの成績で

は、2.0～0.1 mg/m³ が得られている⁸⁾。

XVII. おわりに

活性ビニール基をもつ化学工業物質は数多くあり、このなかには生体中の諸原子と活発に反応して障害を与えるものが少なくない。また塩化ビニール^{92,93)}、アクリロニトリル⁹⁴⁾、塩化ビニリデン⁹⁵⁾などのように、ヒトまたは動物に発がん性を示すものも知られている。同じくビニール基をもつ AAM および一部の類似化合物ではその慢性作用として今回述べた神経障害作用があり、今後も十分な衛生管理の下での取扱いが必要と考える。

本総説は、労働省より災害科学に関する委託研究費の援助をうけて作成した「アクリルアミド (AAM) の量-反応関係に関する文献調査」をもとにして発表した。

文 献

- 1) American Cyanamid: Chemistry of Acrylamide, 1—43, Cyanamide International, New York, 1961.
- 2) Cooper, P.: Filling in the acrylamide picture, Food Cosmet. Toxicol., 15: 154—155, 1977.
- 3) 橋本和夫: アクリルアミドによる神経障害, 医学のあゆみ, 70: 250—251, 1969.
- 4) 橋本和夫, 安藤 剛: アクリルアミド中毒—神経障害の発症機作一, 医学のあゆみ, 78: 686—689, 1971a.
- 5) Hay, A.: Neurotoxins may go unrecognised, Nature, 274: 206, 1978.
- 6) 石津澄子: アクリルアミド中毒, 労働の科学, 21: 57—60, 1967.
- 7) 石津澄子: アクリルアミド中毒, 599—614, 職業病とその対策, 興生社, 東京, 1969.
- 8) NIOSH.: Criteria for a Recommended Standard—Occupational Exposure to Acrylamide, 1—127, U.S. Department of Health, Education and Welfare, 1976.
- 9) Spencer, P.S. and Schaumburg, H.H.: A review of acrylamide neurotoxicity (Part I). Properties, uses and human exposure, Can. J. Neurol. Sci., 1: 143—150, 1974a.
- 10) Spencer, P.S. and Schaumburg, H.H.: A review of acrylamide neurotoxicity (Part II). Experimental animal neurotoxicity and pathologic mechanisms, *ibid.*, 1: 152—169, 1974b.
- 11) Spencer, P.S. and Schaumburg, H.H.: Nervous system degeneration produced by acrylamide monomer, Environ. Health Perspect., 11: 129—133, 1975.
- 12) Stockinger, H.E.: In the field of toxicology, Ind. Hyg. Q., 340—344: 1956.
- 13) Thompson, M.A.: More about acrylamide, Food Cosmet. Toxicol., 16: 188—190, 1978.
- 14) Hamblin, D.O.: The toxicity of acrylamide—A preliminary report, Hommage Au Doyen René Fabre, 195—199, 1956: Davis, 1976 より引用.
- 15) 橋本和夫, 坂本順子: 第 52 回日本産業衛生学会講演集, 306—307, 1979.

- 16) Hazleton, L.W.: Kuperman 1957 より引用.
- 17) Druckrey, H., Connsbruch, U. and Schmahl, D.: Wirkungen von monomeren Acrylamide und Proteine, *Z. Naturforsch.*, 86: 145—150, 1953.
- 18) Fullerton, P.M. and Barnes, J.M.: Peripheral neuropathy in rats produced by acrylamide, *Br. J. Ind. Med.*, 23: 210—221, 1966.
- 19) Paulet, G. and Vidal, Mme: De la toxicité de quelques esters acryliques et méthacryliques de l'acrylamide et des polyacrylamides, *Arch. Mal. Prof. Med. Trav. Secur. Soc.*, 36: 58—60, 1974.
- 20) Tilson, H.A. and Cabe, P.A.: The effects of acrylamide given acutely or in repeated doses on fore- and hindlimb function of rats, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 47: 253—260, 1979.
- 21) Ghiringhelli, L.: Studio comparativo sulla tossicità di alcuni nitrili e di alcune amidi, *Med. del Lav.*, 47: 1—8, 1956.
- 22) McCollister, D.D., Oyen, F. and Rowe, V.K.: Toxicology of acrylamide, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 6: 172—181, 1964.
- 23) Kaplan, M.L., Murphy, S.D. and Gilles, F.H.: Modification of acrylamide neuropathy in rats by selected factors, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 24: 564—579, 1973.
- 24) Kuperman, A.S.: Pharmacology of acrylamide, Univ. Microfilms (Ann Arbor, Michigan), Publ. No. 20503, 1—86, 1957.
- 25) Kuperman, A.S.: Effects of acrylamide on the central nervous system of the cat, *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 123: 180—192, 1958.
- 26) Riker, W.F.: Summary of observations following single and repeated intravenous doses of acrylamide to cats—American Cyanamid Internal Memorandum: 1954. Spencer and Schaumburg, 1974b より引用.
- 27) Hashimoto, K. and Aldridge, W.N.: Experimental study on the acrylamide neuropathy, XVI. *Int. Congress on Occup.*, 1969.
- 28) Hashimoto, K. and Aldridge, W.N.: Biochemical studies on acrylamide, a neurotoxic agent, *Biochem. Pharmacol.*, 19: 2591—2604, 1970.
- 29) Young, J.D., Slauter, R.W., Gorzinski, S.J. and Wade, C.W.: Toxicodynamics of acrylamide in rats, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 48: A91, 1979.
- 30) Edwards, P.M.: Distribution and metabolism of acrylamide and its neurotoxic analogs in rats, *Biochem. Pharmacol.*, 24: 1277—1282, 1975a.
- 31) 高橋克己, 小河 章, 芥野岑男, 木藤寿正, 猿田南海雄: アクリルアミドの毒性に関する実験的研究. I. 家兔に投与したアクリルアミドの血中・尿中濃度の推移について, *産業医学*, 18: 223, 1976.
- 32) 橋本和夫, 安藤 剛: アクリルアミドによる神経障害に関する研究—神経組織のアミノ酸透過性への影響, 神経組織内分布および代謝—, 大阪府公衛研報, 労働衛生編, 9: 1—4, 1971b.
- 33) Cavanagh, J.B.: Peripheral neuropathy caused by chemical agents, *CRC Crit. Rev. Toxicol.*, 2: 365—417, 1973.
- 34) Bradley, W.G. and Asbury, A.K.: Radioautographic studies of Schwann cell behavior. I. Acrylamide neuropathy in the mouse, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 29: 500—506, 1970.
- 35) Hopkins, A.: Effect of acrylamide on the peripheral nervous system of the baboon, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 33: 805—816, 1970.
- 36) Leswing, R.J. and Ribelin, W.E.: Physiologic and pathologic changes in acrylamide neuropathy, *Arch. Environ. Health*, 18: 22—29, 1969.
- 37) Sumner, A.J. and Asbury, A.K.: Acrylamide neuropathy: Selective vulnerability of sensory fibers, *Arch. Neurol.*, 30: 419, 1974.
- 38) Suzuki, K. and Pfaff, L.D.: Acrylamide neuropathy in rats. Electron microscopic study of degeneration and regeneration, *Acta Neuropathol.*, 24: 197—213, 1973.
- 39) Gipon, L., Schotman, P., Jennekens, F.G.I. and Gispén, W.H.: Polyneuropathies and CNS protein metabolism. I. Description of the acrylamide syndrome in rats, *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, 3: 115—123, 1977.
- 40) Edwards, P.M. and Parker, V.H.: A simple, and objective method for early assessment of acrylamide neuropathy in rats, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 40: 589—591, 1977.
- 41) 後藤 茂: 臨床薬物速度論序説, 1—140, 医歯薬出版, 東京, 1979.
- 42) Wagner, J.G., Northam, J.I., Alway, C.D. and Carpenter, O.S.: Blood levels of drugs at the equilibrium state after multiple dosing, *Nature*, 207: 1301—1302, 1965.
- 43) Morgan-Hughes, J.S., Sinclair, S. and Thurston, J.H.J.: The pattern of peripheral nerve regeneration induced by crush in rats with severe acrylamide neuropathy, *Brain*, 97: 235—250, 1974.
- 44) Tsujihata, M., Engel, A.G. and Lambert, E.H.: Motor end-plate fine structure in acrylamide dying-back neuropathy: A sequential morphometric study, *Neurology*, 24: 849—859, 1974.
- 45) Edwards, P.M.: Neurotoxicity of acrylamide and its analogs and effects of these analogs and other agents on acrylamide neuropathy, *Br. J. Ind. Med.*, 32: 31—38, 1975b.
- 46) 猪又丈二: 神経症状とボルフィリンおよび Acetyl Co-enzyme A 動態—とくに中毒性神経障害における推移から—, *精神神経誌*, 69: 490—516, 1967.
- 47) Prineas, J.: The pathogenesis of dying-back polyneuropathies. II. An ultrastructural study of experimental acrylamide intoxication in the cat, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 28: 571—597, 1969.
- 48) Schaumburg, H.H., Wisniewski, H.M. and Spencer, P.S.: Ultrastructural studies of the dying-back process. I. Peripheral nerve terminal and axon degeneration in systemic acrylamide intoxication, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 33: 260—284, 1974.
- 49) Bradley, W.G. and Williams, M.H.: Axoplasmic flow in axonal neuropathies. I. Axoplasmic flow in cats with toxic neuropathies, *Brain*, 96: 235—

- 246, 1973.
- 50) Sumner, A.J. and Asbury, A.K.: Physiological studies of the dying-back phenomenon: Muscle strength afferents in acrylamide neuropathy, *Brain*, 98: 91—100, 1975.
 - 51) Lowndes, H.E. and Baker, T.: Studies in drug-induced neuropathies. III. Motor nerve deficit in cats with experimental acrylamide neuropathy, *Eur. J. Pharmacol.*, 35: 177—184, 1976.
 - 52) Post, E.J. and Mcleod, J.G.: Acrylamide autonomic neuropathy in the cat. Part 1. Neurophysiological and histological studies., *J. Neurol. Sci.*, 33: 353—374, 1977.
 - 53) Post, E.J. and Mcleod, J.G.: Acrylamide autonomic neuropathy in the cat. Part 2. Effects on mesenteric vascular control, *ibid.*, 33: 375—385, 1977.
 - 54) Post, E.J.: Unmyelinated nerve fibers in feline acrylamide neuropathy, *Acta Neuropathol.*, 42: 19—24, 1978.
 - 55) Lowndes, H.E., Baker, T., Cho, E. and Jortner, B.S.: Position sensitivity of de-efferented muscle spindles in experimental acrylamide neuropathy, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 205: 40—48, 1978.
 - 56) Thomann, P., Koella, W.P., Krinke, G., Perermann, H., Zak, F. and Hess, P.: Assessment of peripheral neurotoxicity in dogs. Comparative studies with acrylamide and cliquinol, *Agents Actions*, 4: 47—53, 1974.
 - 57) Kaplan, M.L. and Murphy, S.D.: Effect of acrylamide on rotarod performance and sciatic nerve β -glucuronidase activity of rats, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 22: 259—268, 1972.
 - 58) Garland, T.O. and Patterson, M.W.H.: Six cases of acrylamide poisoning, *Br. Med. J.*, 4: 134—138, 1967.
 - 59) 安藤 剛, 橋本和夫: ^{14}C -アクリルアミドのマウス神経組織への蓄積性について, 大阪府公衛研報, 10: 7—12, 1972.
 - 60) 橋本和夫, 安藤 剛: アクリルアミドの経皮吸収性 (家兎), 大阪府公衛研報, 労働衛生編, 18: 1—6, 1975.
 - 61) 安藤 剛: 坐骨神経先端部へのアクリルアミドの移行について, 大阪府公衛研報, 労働衛生編, 11: 45—48, 1973.
 - 62) Nilsen, O.G., Toftgard, R., Ingelman-Sundberg, M. and Gustafsson, J.K.: Qualitative alteration of cytochrome P-450 in mouse liver microsomes after administration of acrylamide and methylmethacrylate, *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 43: 299—305, 1978.
 - 63) 猪狩好令: アクリル樹脂中毒による多発性神経炎の臨床と実験病理, 三浦岱栄教授還暦記念論文集, 66—82, 1963.
 - 64) 中沢恒幸, 壁島彬郎, 小宮英靖, 猪狩好令, 穂積 登: 神経機能回復の基礎的研究, 生物学的にみた Thiamine propyldisulfide 大量投与の意義, ビタミン, 32: 434—447, 1965.
 - 65) Edwards, P.M.: The insensitivity of the developing rat foetus to the toxic effects of acrylamide, *Chem.-Biol. Interac.*, 12: 13—18, 1976.
 - 66) 藤田篤雄, 柴田 貢, 加藤重夫, 青梅義男, 伊富貴三夫, 鈴木健一郎, 伊沢恒彦, 高橋つや子: アクリルアミド中毒一三例の臨床的観察一, 日本医事新報, 1869: 37—40, 1960.
 - 67) Anon.: アクリルアミド中毒, 神奈川労働基準局労働衛生課報告, 労働衛生, 8: 68—69, 1967.
 - 68) Auld, R.B. and Bedwell, S.F.: Peripheral neuropathy with sympathetic overactivity from industrial contract with acrylamide, *Can. Med. Assoc. J.*, 96: 652—654, 1967.
 - 69) Morviller, P.: Propos sur un toxique industriel peu connu en France, *Arch. Mal. Prof. Med. Trav. Secur. Soc.*, 30: 527—530, 1969.
 - 70) Graveleau, J., Loirat, P. and Nusinovivi, V.: Polyneurite par l'acrylamide, *Rev. Neurol.*, 123: 62—65, 1970.
 - 71) Cavigneaux, A. and Cabasson, G.B.: Intoxication par l'acrylamide, *Arch. Mal. Prof. Med. Trav. Secur. Soc.*, 33: 115—116, 1972.
 - 72) 高橋光雄, 小原孝彦, 橋本和夫: Acrylamide 取扱者の神経障害に関する電気生理学的検討, 臨床神経学, 11: 261—269, 1971.
 - 73) Takahashi, M., Ohara, T. and Hashimoto, K.: Electrophysiological study of nerve injuries in workers handling acrylamide, *Int. Arch. Arbeits-med.*, 28: 1—11, 1971.
 - 74) 里吉啓二郎, 木下真男, 矢野春雄, 鈴木雅人: Acrylamide による末梢神経障害の3例, 臨床神経, 11: 667—672, 1971.
 - 75) 森本昌宏, 森 彬, 中村周三, 深町和美, 高尾真一, 森田邦正, 永淵義孝, 森木弘樹, 江崎義憲, 岸川昭夫, 田上四郎, 木藤寿正, 高橋克己, 猿田南海雄, 松尾和彦: 福岡県新宮町におけるアクリルアミド混入井戸水に起因する中毒患者の発生 (1) —原因究明調査一, 用水と廃水, 17: 1307—1318, 1975.
 - 76) 森 彬: アクリルアミドによる環境汚染とその毒性, 全国公害研究会誌, 1: 59—65, 1975.
 - 77) Davenport, J.G., Farrell, D.F. and Sumi, S.M.: Giant axonal neuropathy caused by industrial chemicals, *Neurology*, 26: 919—923, 1976.
 - 78) Kesson, C.M., Baird, A.W. and Lawson, D.H.: Acrylamide poisoning, *Postgrad. Med. J.*, 53: 16—17, 1977.
 - 79) Mapp, C., Mazzotta, M., Bartolucci, G.B. and Fabbri, L.: La neuropatia da acrilamide: Prime osservazioni in Italia, *Med. Lav.*, 68: 1—12, 1977.
 - 80) Igisu, H., Goto, I., Kawamura, Y., Kato, M., Izumi, K. and Kuroiwa, Y.: Acrylamide encephaloneuropathy due to well water pollution, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 38: 581—584, 1975.
 - 81) 伊規須英輝, 河村保男, 後藤幾生, 加藤之博, 出水千二, 黒岩義五郎: アクリルアミド脳症, 臨床神経学, 15: 368, 1975.
 - 82) 後藤幾生, 伊規須英輝, 加藤元博, 出水千二, 黒岩義五郎: アクリルアミドによる encephaloneuropathy, 臨床神経学, 15: 368, 1975.
 - 83) 木藤寿正, 高橋克己, 猿田南海雄: 幻視症を作った経口性アクリルアミド単量体亜急性中毒の家族症例, 産業医学, 18: 223, 1976.
 - 84) Fullerton, P.M.: Electrophysiological and histological observations on peripheral nerves in acrylamide poisoning in man, *J. Neurol. Neurosurg.*

- Psychiat., 32: 186—192, 1969.
- 85) Fullerton, P.M.: Acrylamide toxicity in man, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 28: 426, 1970.
 - 86) OSHA: Occupational safety and health administration standards, *Fed. Regist.*, 39(125), 23540—23542, 1974: Davis, 1976 より引用.
 - 87) ACGIH: TLVs—Threshold limit values for chemical substances and physical agents in the workroom environment with intended changes for 1975, 10, 1975.
 - 88) DFG: Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen, 13, 1978.
 - 89) ACGIH: Documentation of the threshold values for substances in workroom air, ed. 3, Cincinnati, 5—6, 1971.
 - 90) Zielhuis, R.L. and van der Kreek, F.W.: Calculation of a safety factor in setting health based permissible levels for occupational exposure, *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 42: 203—215, 1979.
 - 91) Schmid, O., Thöne, A. und Winkler, K.O.: Toxikologische und betriebsärztliche Untersuchungen zur Wirkung von Acrylamid (Vorläufige Mitteilung), *Int. Congr. Occup. Health, Medichem in Haifa, Abstr.*, 1—8, 1976.
 - 92) Viola, P.L., Biogotti, A. and Caputo, A.: Oncogenic response of rat skin, lungs, and bones to vinyl chloride, *Cancer Res.*, 31: 516—519, 1971.
 - 93) Greech, J.L. Jr. and Johnson, M.N.: Angiosarcoma of liver in the manufacture of polyvinyl chloride, *J. Occup. Med.*, 16: 150—151, 1974.
 - 94) Finklea, J.F.: Acrylonitrile, *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 38: 417—422, 1977.
 - 95) Viola, P.L., Biogotti, A. and Caputo, A., Bartoch, H., Malaveille, C., Montesano, R. and Tomatis, L.: Tissue-mediated mutagenicity of vinylidene chloride and 2-chlorobutadiene in *Salmonella typhimurium*, *Nature*, 225: 641—643, 1975 より引用.

著者への通信先: 橋本和夫, 〒 920 金沢市宝町 13-1 金沢大学医学部衛生学教室 *Reprint requests to* Department of Hygiene, Kanazawa University School of Medicine, 13-1 Takaramachi, Kanazawa, 920 Japan (K. Hashimoto)