

| | | | |
|-----------------------------|-----------------------------|---------------------|--------------------------------------|
| 物質名 | 二酸化チタン | | DB - 34 |
| 別名 | - | 構造式 $O = Ti = O$ | |
| CAS番号 | 13463-67-7 | | |
| PRTR番号 | - | | |
| 化審法番号 | 1-558 (酸化チタンとして) | | |
| 分子式 | TiO ₂ | 分子量 | 79.90 |
| 沸点 | 2,500 ~ 3,000 ¹⁾ | 融点 | 1,843 ²⁾ |
| 蒸気圧 | - | 換算係数 | 1 ppm = 3.27 mg/m ³ (25) |
| 分配係数 (log P _{ow}) | - | 水溶性 | 不溶 ²⁾ |

急性毒性

| 動物種 | 経路 | 致死量、中毒量等 | |
|-----|-----|------------------|--------------------------------------|
| ラット | 経口 | TDL ₀ | 60,000 mg/kg ³⁾ |
| マウス | 気管内 | TCL ₀ | 100 mg/m ³ ³⁾ |
| ラット | 気管内 | TCL ₀ | 1.25 mg/m ³ ³⁾ |

中、長期毒性

- ・ラットに0、0.625、1.25、2.5、5、10%の濃度で13週間混餌投与した結果、0.625%以上の群で生存率、体重への影響、投与に関連した病変や組織の変性はみられなかった⁴⁾。この結果から、NOAELを10% (5,000 mg/kg/day 相当) とする。
- ・ラットに0、2.5、5%の濃度で2年間混餌投与した結果、2.5%以上の群で生存率、体重、組織への影響はみられなかった⁴⁾。この結果から、NOAELを5% (2,500 mg/kg/day 相当) とする。
- ・マウスに0、0.625、1.25、2.5、5、10%の濃度で13週間混餌投与した結果、0.625%以上の群で生存率、体重への影響、投与に関連した病変や組織の変性はみられなかった⁴⁾。この結果から、NOAELを10% (13,000mg/kg/day 相当) とする。
- ・マウスに0、2.5、5%の濃度で2年間混餌投与した結果、2.5%以上の群で体重、組織への影響はみられなかった⁴⁾。この結果から、NOAELを5% (6,500mg/kg/day 相当) とする。
- ・ラットに0、15.95 mg/m³を12週間(6時間/日、5日/週)吸入させて、その後128週間において発がん影響を調べた試験では、投与に関連した行動等の変化、生存率、体重への影響はみられなかった。15.95 mg/m³群では、斑状や限局性の肺胞内の肉芽腫(発生率は不明)がみられた⁵⁾。
- ・ラットに0、10、50、250 mg/m³を2年間(6時間/日、5日/週)吸入させた結果、10 mg/m³以上の群で生存率、体重、一般状態への影響はなかったが、肺炎、気管炎、鼻腔前庭の扁平上皮化生を伴う鼻炎の発生率の著明な増加、気管気管支リンパ節の腫脹がみられた。50 mg/m³以上の群では肺の絶対及び相対重量の有意な増加を認め、肺で肺胞マクロファージの集積、肺胞上皮の過形成、肺胞性タンパク症、肺胞上皮の気管支上皮様変化、コレステロール肉芽腫、膠原化線維の増多、胸膜炎もみられた。10 mg/m³群でも肺胞上皮の軽微な過形成がみられた⁶⁾。この結果から、LOAELを10 mg/m³ (ばく露状況で補正: 1.8 mg/m³) とする。

生殖・発生毒性

- ・ラット、マウスに0、2.5、5%の濃度で2年間混餌投与した試験で、2.5%以上の群で投与に関連した生殖器官への影響はみられなかった⁴⁾。

・試験に使われた本物質化合物の化学形態が不明であるが、生殖・発生毒性の知見が得られたため、参考として以下に記載した。

ラットに 0、5 mg/L の濃度のチタン化合物（形態は不明）を飲水に添加して投与（0、～0.7 mg/kg/day）した 3 世代試験の結果、5 mg/L 群の F₁、F₂ 世代で小型の匹数の増加、F₂ 世代で若年齢での死亡数の増加に有意差を認めた。また、F₃ 世代では、2 腹のみの出産であった。F₁～F₃ 世代で、8.9%が若年齢で死亡し、離乳期以降まで生存した出生仔のうち、16.4%が小型であり、4 組のペアが交配に失敗した⁷⁾。なお、出生仔で先天異常はなく、母毒性もみられなかった⁷⁾と報告されているが、剖検、組織検査は行われていない。なお、餌料にはチタンが 1.12×10⁻⁴%含まれていた。

ヒトへの影響

・3 化学工場で本物質の加工作業に 9～10 年間従事した男性労働者 3 人及び一般人の肺の組織を分析した結果、労働者の肺のチタンの濃度が一般人のものと比較して著明に高く、リンパ節の組織でもチタンの蓄積がみられた。また、労働者の肺の組織では、光学顕微鏡で胸膜下に本物質と推測されるカーボン様の色素の凝集、色素を含んだマクロファージで満たされた肺胞腔、胸膜や肺胞間中隔で軽微な線維増多等がみられ、電子顕微鏡では肺胞マクロファージのライソゾームに本物質と推測される粒子がみられた⁸⁾。なお、工業的に使用される本物質はケイ素等で被覆されており、肺での軽微な線維形成はケイ素化合物による可能性があるとの報告⁹⁾もある。

・本物質を缶に詰める作業に従事した男性労働者が 9 年後（48 才時）に塵肺症と診断され、5 年後（53 才時）に右肺に肺腺癌がみつきり、入院治療したが、死亡した。作業場の本物質の気中濃度は不明だが、初めの 6 年間はダストの漂う中でマスクなしで労働した。肺組織を調べた結果、細気管支及び肺胞腔の周囲の間質性組織で軽微な線維増多、右肺で乳頭状肺腺癌を認め、間質性組織や肺胞腔でマクロファージに包み込まれた炭素様の黒い粒子の沈着がみられた。炭素様の粒子を元素分析した結果、チタンを多く含有することが分かった¹⁰⁾。なお、この男性労働者は 13 才から喫煙習慣があり、糸球体腎炎（12 才時）、甲状腺機能亢進や心房性細動等（51 才時）の既往症もあった。

・本物質の 2 製造工場で 1984 年以前に 1 年間以上雇用された男性労働者 2,477 人（本物質ばく露群 1,576 人、対照群 901 人）を対象として、本物質へのばく露と慢性呼吸器系疾患、死亡等との関連を調べた結果、ばく露群で有意な増加はなく、物質の時間荷重平均濃度に依存した慢性呼吸器系疾患の発生率の増加傾向もみられなかった。さらに、1984 年時点の労働者 398 人（本物質ばく露群 336 人、対照群 62 人）を対象として肺の異常（胸膜肥厚/プラーク、結節影等）を調査した結果、肺の異常の発生率の増加や、本物質の時間荷重平均濃度に依存した発生率の増加傾向はなかった¹¹⁾。

発がん性

IARC の発がん性評価：2B¹²⁾

動物実験では発がん性が認められるものの、ヒトでの発がん性に関しては十分な証拠がないため、IARC の評価では 2B（ヒトに対して発がん性が有るかもしれない）に分類されている。

許容濃度

| | |
|-------------------------|--|
| ACGIH ¹³⁾ | TLV-TWA 10 mg/m ³ |
| 日本産業衛生学会 ¹⁴⁾ | 第 2 種粉塵として 吸入性粉塵の許容濃度 1 mg/m ³ |

暫定無毒性量等の設定

経口ばく露については、ラットの中・長期毒性試験から得られた NOAEL 2,500 mg/kg/day(最高用量でも影響なし)を採用し、同値を暫定無毒性量等に設定する。

吸入ばく露については、ラットの中・長期毒性試験から得られた LOAEL 10 mg/m³(鼻腔の組織の変性、鼻炎、気管炎等の発生率増加)を採用し、ばく露状況で補正して 1.8 mg/m³とし、LOAEL であるために 10 で除した 0.18 mg/m³を暫定無毒性量等に設定する。

引用文献

- 1) Weast, R.C. (ed.) (1988-1989): Handbook of Chemistry and Physics. 69th ed. CRC Press Inc. Boca Raton, FL.
- 2) Lide, D.R. (2000): CRC Handbook of Chemistry and Physics. 81st Edition. CRC Press LLC, Boca Raton, FL.
- 3) US National Institute for Occupational Safety and Health Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 4) NCI (1978): Bioassay of titanium dioxide for possible carcinogenicity. CAS No. 13463-67-7. TR-97.
- 5) Thyssen, J., G. Kimmerle, S. Dickhaus, E. Emminger and U. Mohr (1978): Inhalation studies with polyurethane foam dust in relation to respiratory tract carcinogenesis. J. Environ. Pathol. Toxicol. 1: 501-508.
- 6) Lee, K.P., H.J. Trochimowicz, C.F. Reinhardt (1985): Pulmonary response of rats exposed to titanium dioxide (TiO₂) by inhalation for two years. Toxicol. Appl. Pharmacol. 79: 179-192.
- 7) Schroeder, H.A. and M. Mitchener (1971): Toxic effects of trace elements on the reproduction of mice and rats. Arch. Environ. Health. 23: 102-106.
- 8) Elo, R., K. Määttä, E. Uksila and A.U. Arstila (1972): Pulmonary deposits of titanium dioxide in man. Arch. Pathol. 94: 417-424.
- 9) Määttä, K. and A.U. Arstila (1975): Pulmonary deposits of titanium dioxide in cytologic and lung biopsy specimens. Light and electron microscopic X-ray analysis. Lab. Invest. 33: 342-346.
- 10) Yamadori, I., S. Ohsumi and K. Taguchi (1986): Titanium dioxide deposition and adenocarcinoma of the lung. Acta. Pathol. Jpn. 36: 783-790.
- 11) Chen, J.L. and W.E. Fayerweather (1988): Epidemiologic study of workers exposed to titanium dioxide. J. Occup. Med. 30: 937-942.
- 12) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Human. Vol. 93. (in preparation).
- 13) ACGIH (2001): Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices.
- 14) 日本産業衛生学会編 (2000): 許容濃度提案理由書, 中央労働災害防止協会.