

クロロベンゼン
C₆H₅Cl
[CAS No. 108-90-7]
尿中 4-クロロカテコール (加水分解) 濃度
120 mg/g クレアチニン
試料採集時期 作業終了時

この数値は気中クロロベンゼンの許容濃度 10 ppm (46 mg/m³) に対応する値として設定されている。

1. 別名

モノクロロベンゼン

2. 用途¹⁾

染料中間体等の合成原料, ワニス・ラッカー等の溶剤など。ただし溶剤としての使用頻度は低い²⁾。

3. 物理化学的性質³⁾

分子量 112.56, 融点 -45℃, 沸点 131~132℃, 引火性 [引火点 29.4℃ (密閉式)]

常温常圧では無色のキラキラした液体。水には溶けなが多くの有機溶剤と混和する。

4. 吸収・代謝・排泄

試験管内研究によれば 37℃におけるクロロベンゼンの血液/空気分配係数は 30.8 と高く, 例えばトリクロロエチレンの 9.5 よりも 3 倍以上の高値であってクロロベンゼンはこの値から容易に肺で血液に吸収されると考えられる⁴⁾ が, 実際に肺での吸収率を測定した報告は無い。

生体内でのクロロベンゼンの代謝には動物間で種差がある。腹腔内投与 (0.5~2 m mol/kg または 56~225 mg/kg) した場合にはラット・マウスの主尿中代謝物は 4-クロロフェニルメルカプツル酸 (4-CPMA) [4-クロロカテコール (4-CC) の 6~9 倍] であるのに対してウサギは両代謝物の比は 1.5~2 にとどまり, 0.3 m mol/kg (約 34 mg/kg) の経口摂取時には 4-CPMA/4-CC 比はラットで 2.9 であるのに対してヒトでは 0.002 と低い⁵⁾。

志願者 (日本人男子 5 名) を 11.8 または 60.2 ppm のクロロベンゼン蒸気に 2 時間曝露した実験では曝露後 8 時間以内に尿中に排泄される主な代謝物は 4-クロロカテコール (4-CC) 次いで p-クロロフェノール (4-CP) (いずれも抱合体) であってその比は大略 4-CC : 4-CP = 6 : 1 と 4-CC が優位であった^{6, 7)}。

化学工場で約 3 ppm のクロロベンゼンに 8~11 時間曝露を受けている男子従業員の作業終了時の尿中からは 4-クロロカテコール (4-CC ; 76.9%) のほかに 4-クロロフェノール (4-CP ; 12.4%), 3-CP (7.2%), 2-CP (3.3%) および 4-CPMA (0.5%) が検出された (4-CC および CP はいずれも加水分解値)⁸⁾。

Ogata and Shimada⁵⁾ はクロロベンゼン曝露を受けていた従業員 2 名の尿中から 4-CC および 4-CP が検出された事例を報告しているが、この 2 例については Hara より情報提供を受けたと述べており、上記 Yoshida *et al.*⁸⁾ の調査例の一部である可能性がある。

志願者を対象にした曝露実験終了後の血中クロロベンゼン濃度低下半減期の第一相は 52.7 分、第二相は 150.3 分⁹⁾、また他の曝露実験による 4-CC・4-CP 尿中排泄の半減期の第一相は 2.7 と 3.0 時間、第二相は 17.3 と 12.2 時間であった^{6, 7)}。作業翌朝の尿中 4-CC 濃度は当日作業終了時の尿中濃度に比してそれ以前の日のクロロベンゼン曝露の影響を受け易く、指標としては適当でない⁹⁾。

5. クロロベンゼン代謝を修飾する要因

クロロベンゼン代謝を修飾する要因についての研究は見当たらない。

6. クロロベンゼン蒸気曝露に伴う尿中代謝物質濃度の上昇

クロロベンゼン曝露と尿中代謝物質濃度との関係を検討した研究には志願者の実験的曝露 2 報^{7, 10)} と産業職場調査報告 3 報^{8, 10-11)} が報告されている。

Ogata *et al.*⁷⁾ が志願者 (男子 5 名) を 11.8 ppm または 3.9 ppm のクロロベンゼン蒸気 (延べ人数 10 名) に午前 3 時間 (1 時間中断) 次いで午後 4 時間曝露した実験では、曝露の最後の 2 時間に排泄された尿中 4-CC (mg/g クレアチニン) および 4-CP (mg/g クレアチニン) とクロロベンゼン曝露濃度 (CB ; ppm) との間には

$$4\text{-CC} = 6.47 \times (\text{CB})$$

$$4\text{-CP} = 1.15 \times (\text{CB})$$

といずれも有意 ($p < 0.05$) な一次相関が観察されている。

Knecht and Weitowitz¹⁰⁾ は志願者 8 名 (男子 6 名, 女子 2 名) を平均 9.6 ppm のクロロベンゼンに 8 時間/日, 5 日間反復曝露して尿中 4-CC および 4-CP 排泄を解析した。曝露 8 時間中に毎時 10 分間の割合で自転車エルゴメータを用いて 8 名中 5 名には 75 W, 2 名には 50 W の運動負荷を課した (残る 1 名には運動負荷を課さなかった; いずれも性別は明らかでない)。報告されている実験結果から運動負荷の無い 1 名を除いた 7 名の第 1, 2, 3, 4, 5 日曝露終了時尿中 4-CC 濃度算術平均値は 117, 130, 134, 141, 139 mg/g クレアチニンと計算される。

Yoshida *et al.*⁸⁾ はクロロベンゼン曝露を受けていた A 工場男子 7 名 (平均 3.16 ppm, 最高 5.78 ppm) および B 工場男子 4 名 (平均 3.14 ppm, 最高 3.68 ppm) の作業終了時尿を解析した。この調査研究によれば気中クロロベンゼン濃度 (CB ; 単位 ppm × 暴露時間) と作業終了時尿 4-CC 濃度 [4-CC ; 単位 $\mu\text{mol}/\text{mg}$ クレアチニン]

の間には $4\text{-CC} = -0.00683 + 0.0155 \times \text{CB}$ ($r = 0.87$, $p < 0.01$) の関係が観察された。8 時間労働を前提とし (従って CB は ppm 単位), 4-CC の単位を mg/g クレアチニンに改めると

$$4\text{-CC} = -0.77 + 14.0 \times \text{CB}$$

を得る。

Kusters and Lauwerys¹¹⁾ の研究はジフェニルメタン-4,4'-ジイソシアネート合成工場に勤務する 44 名 (延べ 251 名) の作業員を対象にした調査で、気中クロロベンゼン (CB) 濃度 (ppm ; 中央値 1.2, 最高 106) と作業終了時尿中 4-CC (mg/g クレアチニン, 中央値 1.4, 最高 21.1) および 4-CP (mg/g クレアチニン, 中央値 3.3, 最高 57.9) の間には

$$\log(4\text{-CC}) = 0.53 + 0.58 \times \log(\text{CB})$$

$$r = 0.72, p < 0.01$$

および

$$\log(4\text{-CP}) = 0.22 + 0.43 \times \log(\text{CB})$$

$$r = 0.65, p < 0.01$$

の関係が見出された。

Kumagai and Matsunaga¹²⁾ は染料中間体合成工程に従事して最高約 40 ppm のクロロベンゼン曝露 (8 時間平均値) を受けていた日本人男子作業員 10 名を対象に調査を行い、気中クロロベンゼン曝露濃度 (CB ; ppm) と作業終了時尿中 4-CC および 4-CP 濃度との間に

$$4\text{-CC}_{\text{ob}} = 12.4 + 13.0 \times \text{CB} \quad (r = 0.86),$$

$$4\text{-CP}_{\text{ob}} = 3.18 + 2.27 \times \text{CB} \quad (r = 0.88);$$

$$4\text{-CC}_{\text{cr}} = 7.86 + 7.30 \times \text{CB} \quad (r = 0.97),$$

$$4\text{-CP}_{\text{cr}} = 1.93 + 1.30 \times \text{CB} \quad (r = 0.98);$$

$$4\text{-CC}_{\text{sg}} = 6.9 + 13.0 \times \text{CB} \quad (r = 0.92),$$

$$4\text{-CP}_{\text{sg}} = 1.92 + 2.31 \times \text{CB} \quad (r = 0.94)$$

の関係を認めた [ただし 4-CC, 4-CP はいずれも加水分解値で ob は非補正值 (mg/l), cr はクレアチニン補正值 (mg/g クレアチニン), sg は比重 (1.024) 補正值: r はいずれも $p < 0.01$].

7. 生物学的許容値の提案

以上の諸報告のうち第二相の半減期が 10 時間以上と反復曝露による蓄積が考えられるため、単回曝露である Ogata *et al.*⁷⁾ の報告を除いた Yoshida *et al.*⁸⁾, Kusters and Lauwerys¹¹⁾, Kumagai and Matsunaga¹²⁾ 及び Knecht and Weitowitz¹⁰⁾ の 4 報告に注目して、それぞれの相関式あるいは観察結果にクロロベンゼン濃度 10 ppm を導入すると

Yoshida *et al.*⁸⁾ からは 4-CC 139 mg/g クレアチニン
Kusters and Lauwerys¹⁰⁾ からは

4-CC 12.9 mg/g クレアチニンと 4-CP 4.5 mg/g クレアチニン,

Kumagai and Matsunaga¹²⁾ からは

$$4\text{-CC}_{\text{ob}} 142 \text{ mg/l}, 4\text{-CP}_{\text{ob}} 26 \text{ mg/l};$$

4-CC_{cr} 81 mg/g クレアチニン, 4-CP_{cr} 14 mg/g クレアチニン;

4-CC_{sg} 137 mg/l, 4-CP_{sg} 25 mg/lを得る.

また Knecht and Woitowitz¹⁰⁾ の値はクロロベンゼン 9.6 ppm 8時間/日 5日間反復曝露の結果であり, 10 ppm 曝露の場合には比例計算から第1, 2, 3, 4, 5日には122, 136, 140, 147, 145 mg/g クレアチニンの濃度で排泄されると推定される. 尿中濃度が飽和に達したと思われる第4・5日の算術平均値として146 mg/g クレアチニンを得る.

Ogata *et al.*⁷⁾ の単回曝露実験で得られたは気中のクロロベンゼンと曝露の最後の2時間に排泄された尿中4-CCおよび4-CPとの関係性にクロロベンゼン10 ppmを入れると4-CC 64.7 mg/g クレアチニン, 4-CP 11.5 mg/g クレアチニンが算出される. 4-CCに注目した場合, 反復曝露に伴う上昇を考慮に入れるとYoshida *et al.*⁸⁾, Kumagai and Matsunaga¹²⁾ およびKnecht and Woitowitz¹⁰⁾ の値とOgata *et al.*⁷⁾ の値は著しくは離れていないが, Kusters and Lauwerys⁹⁾ の示す値は極めて小さい. またこれらの報告に共通する値としてはクレアチニン補正值のみが挙げられる.

これらの所見に基づきYoshida *et al.*⁸⁾, Kumagai and Matsunaga¹²⁾ およびKnecht and Woitowitz¹⁰⁾ によるクレアチニン補正值 (4-CC 139 mg/g クレアチニン 81 mg/g クレアチニン, および147 mg/g クレアチニン) の算術平均値122.3 mg/g クレアチニンと幾何平均値118.3 mg/g クレアチニンを考慮に入れ, かつ数値を単純化して4-CC 120 mg/g クレアチニンを提案する. この値はKumagai and Matsunaga⁹⁾ がPBPKモデルを用いて推定した週の後半(木曜日)の作業終了前2時間に排泄される4-CC濃度114~115 mg/g クレアチニンに近い.

8. 非曝露者における尿中4クロロカテコール濃度

分析例は報告されていないが, おそらく検出されないとと思われる.

9. その他の生物学的曝露指標

4-CPは量的には4-CCに次ぐ代謝物であるが, 数値を提案できる根拠はなお充分でない.

10. 他の機関の設定した生物学的許容値

American Conference of Governmental Industrial Hygienists¹⁰⁾ ではクロロベンゼンのTLV (気中許容濃度) 10 ppmに対応するBEI (生物学的許容値) として4-CC 150 mg/g クレアチニン, 4-CP 25 mg/g クレアチニン (いずれも作業終了時採尿) を示している.

またDeutsche Forschungsgemeinschaft¹¹⁾ ではMAK (気中許容濃度) 10 ppm に対応するBAT (生物学的許容値) として4-CC 175 mg/g クレアチニン, 4-CP 35 mg/g クレアチニン (いずれも作業終了時採尿) を示している. この4-CCの値 (175 mg/g クレアチニ

ン) はKnecht and Woitowitz¹⁰⁾ によれば作業終了時尿中濃度の95%上限値 (平均値は150 mg/g クレアチニン) である.

文 献

- 1) 14906の化学商品. 化学工業日報社, 2006: 936-937.
- 2) Samoto H, Fukui Y, Ukai H, et al. Field survey on types of organic solvents used in enterprises of various sizes. *Int Arch Occup Environ Health* 2006; 79: 558-567.
- 3) Budavari S, O'Neil MJ, Smith A, Heckelman PE, Kinneary JF. *The Merck Index* (12th ed.). Whitehouse Station, NJ: Merck, 1996: 35.
- 4) Sato A, Nakajima T. A structure-activity relationship of some chlorinated hydrocarbons. *Arch Environ Health* 1979; 34: 69-79.
- 5) Ogata M, Shimada Y. Differences in urinary monochloroene metabolites between rats and humans. *Int Arch Occup Environ Health* 1983; 53: 51-57.
- 6) Ogata M, Taguchi T, Hirota N, Shimada Y, Nakae S. Database for biological monitoring of aromatic solvents. In: Fiserova-Bergerova V and Ogata M, eds. *Biological Monitoring of Exposure to Industrial Chemicals. Proceedings of the United States - Japan Cooperative Seminar on Biological Monitoring*. Cincinnati: ACGIH, 1990: 119-125.
- 7) Ogata M, Taguchi T, Hirota N, Shimada Y, Nakae S. Quantitation of urinary chlorobenzene metabolites by HPLC: concentrations of 4-chlorocatechol and chlorophenols in urine of chlorobenzene in biological specimens of subjects exposed to chlorobenzene. *Int Arch Occup Environ Health* 1991; 63: 121-128.
- 8) Yoshida M, Sunaga M, Hara I. Urinary metabolites levels in workers exposed to chlorobenzene. *Ind Health* 1986; 24: 255-258.
- 9) Kumagai S, Matsunaga I. Effect of variation of exposure to airborne chlorobenzene on internal exposure and concentrations of urinary metabolite. *Occup Environ Med* 1995; 52: 65-70.
- 10) Knecht U, Woitowitz H-J. Human toxicokinetics of inhaled monochlorobenzene; latest experimental findings regarding re-evaluation of the biological tolerance value. *Int Arch Occup Environ Health* 2000; 73: 543-554.
- 11) Kusters E, Lauwerys R. Biological monitoring of exposure to monochlorobenzene. *Int Arch Occup Environ Health* 1990; 62: 329-331.
- 12) Kumagai S, Matsunaga I. Concentrations of urinary metabolites in workers exposed to monochlorobenzene and variation in the concentration during a workshift. *Occup Environ Med* 1994; 51: 120-124.
- 13) American Conference of Governmental Industrial Hygienists. 2006 TLVs[®] and BEIs[®]. Cincinnati: ACGIH, 2006.
- 14) Deutsche Forschungsgemeinschaft. List of MAK and BAT values 2005. Report No. 40. Weinheim: Wiley-VCH, 2005.