

1990: 119-125.

- 9) Kawai T, Zhang Z-W, Takeuchi A, Miyama Y, Sakamoto K, Higashikawa K, Ikeda M. Methyl isobutyl ketone and methyl ethyl ketone in urine as biological markers of occupational exposure to these solvents at low levels. *Int Arch Occup Environ Health* 2003; 76: 17-23.
- 10) Ikeda M. Solvents in urine as exposure markers. *Toxicol Lett* 1999; 108: 99-106.
- 11) American Conference of Governmental Industrial Hygienists. 2006 TLVs[®] and BEIs[®]. Cincinnati: ACGIH, 2006.
- 12) Deutsche Forschungsgemeinschaft. List of MAK and BAT values 2005. Report No. 40. Weinheim: Wiley-VCH, 2005.

クロロベンゼン



[CAS No. 108-90-7]

尿中 4-クロロカテコール濃度 140 mg/g

クレアチニン (加水分解後)

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ソル酸 (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 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 (7.17%), 2-Cp (3.27%) および4-CPMA (0.47%) が検出された (4-CCおよびCpはいずれも抱合体)⁸⁾.

Ogata and Shimada (1983)⁵⁾ 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.* (1986)⁸⁾ の調査例の一部である可能性がある。

尿中排泄の半減期 (4-CC, 4-CP) の第一期は2.7と3.0時間, 第二期は17.3と12.2時間であった^{6, 7)}.

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濃度との関係を検討した研究には志願者の実験的曝露1報⁷⁾ と産業職場調査報告2報^{8, 9)} が報告されている。

Ogata *et al.* (1951) の曝露実験の場合⁷⁾ 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期間中に尿中に排泄された4-CCおよび4-CPとクロロベンゼン曝露濃度との間にはいずれも有意な一次相関が観察されている。

Yoshida *et al.* (1986) 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 (x ; 単位 ppm \times 曝露時間) と作業終了時尿4-CC濃度 (y ; 単位 $\mu\text{mol}/\text{mg}$ クレアチニン) の間には $y = -0.00683 + 0.0155 \times x$ ($r = 0.87, p < 0.01$) の関係が観察された。8時間労働を前提とし, 4-CCの単位を mg/g クレアチニンに改めると

$y = -0.77 + 14.0x$ (x : ppm, y : mg/g クレアチニン) を得る。

Kuster and Lauwerys (1990)⁹⁾ によるジフェニルメタン-4,4'-ジイソシアネート合成工場勤務作業員44名 (延べ251名) を対象にした調査⁹⁾ では, 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

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

$$r = 0.72, p < 0.01$$

および

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

$$r = 0.65, p < 0.01$$

の関係が見出された。

7. 生物学的許容値の提案

上記3報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実験的曝露の報告を除いたYoshida *et al.* (1986)⁸⁾ とKuster and Lauwerys (1990)⁹⁾ の2報告に注目して, それぞれの相関式にクロロベンゼン濃度10 ppmを導入すると

前者からは4-CC 139 mg/g クレアチニン

後者からは4-CC 12.9 mg/g クレアチニンと4-CP 4.5 mg/g クレアチニンを得る。

Ogata *et al.* (1991)⁷⁾ の曝露実験で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との間には

$$4\text{-CC (mg/g クレアチニン)} = 6.47 \times (\text{CB})$$

$$4\text{-CP (mg/g クレアチニン)} = 1.15 \times (\text{CB})$$

の関係が見出され, クロロベンゼン10 ppmに対応する値としては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。反復曝露に伴う上昇を考慮に入れるとYoshida *et al.* (1986)⁸⁾ の値とOgata *et al.* (1991)⁷⁾ の値は著しくは離れていず, 反面Kuster and Lauwerys (1990)⁹⁾ の示す値は極めて小さい。

この所見に基づきYoshida *et al.* (1986)⁸⁾ の値を採用し, かつ数値を単純化して4-クロロカテコール 140 mg/g クレアチニンを提案する。

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思われる。

9. その他の生物学的曝露指標

4-クロロフェノールは4-クロロカテコールに次ぐ代謝物であるが, 数値を提案できる根拠に乏しい。

10. 他の機関の設定した生物学的許容値

American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2006)¹⁰⁾ 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-クロロカテコール 150 mg/g クレアチニン, 4-クロロフェノール 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 Forschungsgemeinschaft (2005)¹¹⁾ 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-クロロカテコール 175 mg/g クレアチニン, 4-クロロフェノール 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。

文 献

- 1) 化学工業日報社. 14906の化学商品. 東京: 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, Kinnear JF. *The Merck Index*, 12th ed. NJ, USA: Merck, Whitehouse Station, 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, 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) Kusters E, Lauwerys R. Biological monitoring of exposure to monochlorobenzene. *Int Arch Occup Environ Health* 1990; 62: 329-331.
- 10) American Conference of Governmental Industrial Hygienists. 2006 TLVs[®] and BEIs[®]. Cincinnati: ACGIH, 2006.
- 11) Deutsche Forschungsgemeinschaft. List of MAK and BAT values 2005. Report No. 40. Weinheim: Wiley-VCH, 2005.

スチレン



[CAS No. 100-42-5]

尿中マンデル酸濃度と尿中フェニルグリオキシル酸濃度の合計 **430 mg/l**
試料採集時期: 週後半の終業時

血中スチレン濃度 **0.20 mg/l**
試料採集時期: 週後半の終業時

1. 新しい生物学的曝露指標提案の背景

アメリカ ACGIH の TLV-TWA は 1997 年に, 末梢及び中枢神経系の変化と, 聴覚及び視機能の変化を防ぐために 20 ppm (85 mg/m³) と定められた¹⁾. スチレンは経皮吸収の可能性が無視できないため, 生物学的モニタリングは職場環境の総合的な曝露評価として推奨されている. マンデル酸とフェニルグリオキシル酸はスチレンの主な代謝物である. ACGIH では 2001 年に, Biological Exposure Indices (BEI) はマンデル酸+フェニルグリオキシル酸の合計で 400 mg/g クレアチニンを推奨している²⁾. 我が国では 1999 年にスチレンの許容濃度を 50 ppm から 20 ppm に下げた. 本提案では最近の人への影響に関する知見を踏まえて代謝および排泄に関する最近の知見を整理し, スチレン曝露による生物学的曝露指標推奨値を提案する.

2. 化学的性質と単位

労働現場におけるスチレン曝露は一般的に蒸気によるものだが, 液体状態でもまた発生する可能性がある. スチレンの沸点は 145.2 °C, 蒸気圧は 0.67 kPa (20 °C). においを感じ始めるのは 1 ppm 以下と報告されている. 室温における水への溶解度は 0.3 mg/ml, 有機溶剤によく溶解する. 分子量は 104.14 である^{1, 3)}.

スチレン: 1 mg/m³ = 0.231 ppm

1 ppm = 4.26 mg/m³ at 25 °C 気体

3. 産業界での用途と職業以外の曝露

スチレンはエチルベンゼンの脱水化触媒作用によって作られる. 主な用途はポリスチレンプラスチックや樹脂の生産である. 樹脂は絶縁体または強化プラスチックボートやバスタブの本体として製造工場に使われている. スチレン-アクリルニトリル, アクリロニトリルブタジエンスチレン, スチレンブタジエンゴムのようなコポリマーの製造にも使われている. スチレン製品はパイプ製造, 自動車部品, 食品コンテナ, カーペット裏材などに使われている.

職業以外での曝露の可能性としては, 低濃度であるが