

- [1,2,3,4-¹³C] butadiene. Chem Res Toxicol 1996; 9: 764-773.
- Adler ID, Kliesch U, Nylund L, Peltonen K. In vitro and in vivo mutagenicity of the butadiene metabolites butadiene diolepoxide, butadiene monoepoxide and diepoxybutane. Mutagenesis 1997; 12: 339-345.
 - Xi L, Zhang L, Wang Y, Smith MT. Induction of chromosome-specific aneuploidy and micronuclei in human lymphocytes by metabolites of 1,3-butadiene. Carcinogenesis 1997; 18: 1687-1693.
 - van Duuren BL, Nelson N, Orris L, Palmes ED, Schmitt FL. Carcinogenicity of epoxides, lactones, and peroxy compounds. J Natl Cancer Inst 1963; 31: 1-55.
 - van Duuren BL, Orris L, Nelson N. Carcinogenicity of epoxides, lactones, and peroxy compounds. Part II. J Natl Cancer Inst 1965; 35: 707-717.
 - van Duuren BL, Langseth L, Orris L, Teebor G, Nelson N, Kuschner M. Carcinogenicity of epoxides, lactones, and peroxy compounds. IV. Tumor response in epithelial and connective tissue in mice and rats. J Natl Cancer Inst 1966; 37: 825-838.

ベンゾトリクロリド



[CAS No. 98-07-7]

発がん物質分類 第1群

- 別名: α, α, α -トリクロロトルエン, トリクロロメチルベンゼン
- 外観: 刺激臭のある無色ないし微黄色の油状の液体。分子量 195.5
- 用途: 染料, 農薬, 医薬品, 紫外線吸収剤等の合成原料¹⁾
- 実験動物における発がん性

ICR 雌マウスをベンゾトリクロリド 6.7 ppm に 30 分/日 × 2 日/週 × 5 カ月あるいは 1.6 ppm に 30 分/日 × 2 日/週 × 12 カ月反復曝露し, 前群は 5 カ月, 後群は 3 カ月観察した実験では, 清浄空気曝露群に比して前群, 後群ともに肺腺腫および肺がん, 皮膚の腺腫およびがん, 悪性リンパ腫が有意に増加した²⁾。

ICR 雌マウスにベンゾトリクロリドを 0, 0.0315, 0.125, 0.5, 2.0 $\mu\text{l}/\text{頭}$ (0, 0.04, 0.17, 0.69, 2.74 mg/頭) を 2 回/週 × 25 週反復経口投与し, 計 18 カ月観察した実験では, 肺がんおよび肺腺腫が最高投与 3 群で, 前胃のがんおよび乳頭腫が最高投与 2 群で, 胸腺リンパ腫が最高投与群で有意に増加した³⁾。

マウスにベンゾトリクロリドを 7, 14 mg/回 × (2 回/週 × 3 週 + 1 回/週 × 14 週) (計 17 週) 反復皮膚塗布した実験では, 7/10 と 4/10 に皮膚がん, 1/10 と 2/10 に皮膚乳頭腫, 2/10 と 0/10 に肺がん, 8/10 と 3/10 に肺腺腫, 3/10 と 0/10 にリンパ腫 (対照群ではいずれも

0/10) の発生を認めた (従って投与量との対応は明らかではない)⁴⁾。また 3.7 mg/回 × (3 回/週 × 4 週 + 2 回/週 × 25 週) (計 29 週) 反復塗布した実験では, 13/20 に皮膚がん, 5/20 に皮膚乳頭腫, 2/20 に肺がん, 9/20 に肺腺腫の発生を認めた (対照群では 0/20, 0/20, 0/20, 2/20)⁴⁾。

5. 職業性がんの疫学

我が国の某工場でトルエンの塩素化によりベンゾトリクロリドを経て塩化ベンゾイル ($\text{C}_6\text{H}_5\text{COCl}$) を合成する作業に 10 年ないし 16 年間従事していた計 41 名の作業員の中から, 肺がん 3 例 (内 2 例は病理組織学的には未確認; 確認例 1 例は非喫煙者, 未確認例 2 例は喫煙者) および上顎洞悪性リンパ腫 1 例の計 4 例のがん発生をみた。全従業員 147 名からも 1953 ~ 1973 年の間に 2 例の肺がん発生 (期待数 0.22) が観察された ($\text{O}/\text{E}=9.1$) が, ベンゾトリクロリド作業員 41 名 (期待数 0.06) からの肺がん (確定診断 2 例: うち 1 名は喫煙者, 他の 1 名は非喫煙者) 発生率, $\text{O}/\text{E}=33.3$ は上記の O/E に比して著しく高値であった⁵⁾。

さらに今一つの小工場からも 2 例の肺がん発生が報告されている。1 例 (喫煙者) は 1956 ~ 1963 年の 7 年間非連続的に, 他の 1 例 (非喫煙者) は 1960 ~ 1961 年の間にいずれもベンゾトリクロリド合成に従事したが, 両者とも塩化ベンゾイルおよび過酸化ベンゾイル合成が主な作業であった⁶⁾。

塩素化トルエン製造工程に従事し, 各種塩素化トルエンと塩化ベンゾイルに対する曝露を受けていた作業員 953 名を対象にした疫学調査⁷⁾ では, 職種から判断して相対的に高濃度曝露を受けていたと推定される作業員 (163 名) の SMR は全がん 2.51, 消化器のがん 4.03, 呼吸器のがん 2.81 であり, 低濃度曝露群 (790 名) での SMR 1.34, 1.15, 1.28 に比して高値を示した (95%信頼区間は報告されていない)。

同じ作業員についてさらに長期間観察した結果⁸⁾ では, 高濃度曝露群の肺がんの SMR は 3.3 と上昇していたが, 低濃度曝露群では 1.4 と上昇を認めなかった。非曝露者を曝露者と対応させた曝露者-非曝露者 26 対についてベンゾトリクロリド曝露, それ以外の塩素化トルエン曝露, 喫煙習慣の寄与を比較したところ, 10 年間の曝露に伴う前二者の相対危険比はそれぞれ 1.32 および 1.31 と上昇していたが喫煙 (0.83) の寄与は有意ではなかった。

トルエンの塩素化工場で働く 697 名の男子従業員を対象にした疫学調査⁹⁾ では全がんの SMR (95%信頼区間の下限) は 1.22 (0.59) で, 骨のがん [18.16 (0.46)], 喉頭がん [8.74 (0.22)], 膀胱がん [6.45 (0.16)], 腎がん [4.68 (0.12)], 肺がん [2.22 (0.82)] などで SMR の上昇を認めたが, 下限はいずれも 1.00 を下回っていた。

これらの3つの疫学調査の対象者はトルエンの塩素化工場で勤務しており、従って各種の塩素化トルエンおよび塩化ベンゾイルに対する混合曝露を受けていたと推定される。

6. 変異原性

ベンゾトリクロリドはS₉-mix添加の条件下で、ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535株および大腸菌 WP2に対して変異原性陽性、非添加では陰性を示す¹⁰⁾。

7. 発がん性分類の提案

我が国の工場でベンゾトリクロリド合成作業者に高率の肺がん発生を認めた。これらの従業者はベンゾトリクロリドのほかに塩化ベンゾイル等に対する曝露を受けていたが、前者の発がん性は動物実験でも確認されたのに対して後者の発がん性は極めて弱いと考えられる²⁾。また変異原性試験でも陽性の結果が得られている。従ってこれらの肺がんはベンゾトリクロリド曝露に由来すると考えるのが妥当と判断される。以上の所見に基づいてベンゾトリクロリドを第一群に分類することを提案する。

文 献

- 1) 化学工業日報社 (編): 13901の化学商品, 化学工業日報社, 2001.
- 2) 吉村博之, 竹本和夫, 福田一夫, 松下秀鶴. ベンゾトリクロリドおよび塩化ベンゾイルの吸入曝露によるマウス発癌性. 産業医学 1986; 28: 352-359.
- 3) Fukuda K, Matsushita H, Takemoto K, Toya T. Carcinogenicity of benzo-trichloride administered to mice by gastric intubation. Ind Health 1993; 31: 127-131.
- 4) Fukuda K, Matsushita H, Sakabe H, Takemoto K. Carcinogenicity of benzyl chloride, benzal chloride, benzo-trichloride and benzoyl chloride in mice by skin application. Gann 1981; 72: 655-664.
- 5) Sakabe H, Matsushita H, Koshi S. Cancer among benzoyl chloride manufacturing workers. Arn NY Acad Sci 1976; 271: 67-70.
- 6) Sakabe H, Fukuda K. An updating report on cancer among benzoyl chloride manufacturing workers. Ind Health 1977; 15: 173.
- 7) Sorahan T, Waterhouse JAH, Cooke MA, Smith EMB, Jackson JR, Temkin L. A mortality study of workers in a factory manufacturing chlorinated toluenes. Ann Occup Hyg 1983; 27: 173-182.
- 8) Sorahan T, Cathcart M. Lung cancer mortality among workers in a factory manufacturing chlorinated toluenes: 1961-84. Br J Ind Med 1989; 46: 425-427.
- 9) Wong O. A cohort mortality study of employees exposed to chlorinated chemicals. Am J Ind Med 1988; 14: 417-431.
- 10) Yasuo K, Fujimoto S, Katoh M, Kikuchi Y, Kada T. Mutagenicity of benzo-trichloride and related compounds. Mutat Res 1978; 58: 143-150.

4-クロロ-*o*-トルイジン C₇H₈ClN [CAS No. 95-69-2] 発がん物質分類 第2群A

1. 別名: 2-アミノ-5-クロロトルエン, 2-メチル-4-クロロアニリン, 4-クロロ-2-トルイジン
2. 外観: 無色の結晶. 分子量 141.6
3. 用途: アゾ系染料, ヒグメント・レッド7およびヒグメント・イエロー49などの合成原料
4. 実験動物における発がん性

Swiss CD-1マウスの雄を本物質の塩酸塩 0, 750, 1,500 ppm添加飼料で, また雌を 0, 2,000, 4,000 ppm添加飼料でそれぞれ18カ月飼育した実験では, 血管腫瘍(良性+悪性)が雄では0/14, 12/20, 13/20 (p < 0.05), 雌では0/15, 18/19, 12/16 (p < 0.05)発生した¹⁾。

B6C3F₁マウスの雄を本物質 0, 3,750, 15,000 ppm添加飼料で, また雌を 0, 1,250, 5,000 ppm添加飼料で99週(最高群は92週)飼育した実験では, 血管肉腫が雄では0/20, 3/50, 37/50, 雌では0/18, 40/49, 39/50発生した²⁾。

雌雄のFischer 344ラットを本物質 0, 1,250, 5,000 ppm添加飼料で107週飼育した実験では, 実験終了時の生存率が雄で50%近く, 雌では70%近くに低下したが, 投与に関連する腫瘍発生は検出されなかった²⁾。

5. 職業性がんの疫学

主要な疫学調査とその所見を表1に示す。Stasik³⁾およびPopp *et al.*⁴⁾の調査でいずれも極めて高いSIRが報告されていることが注目される。しかし両調査およびOtt and Langner⁵⁾の調査に共通してコホートはいずれも4-クロロ-*o*-トルイジン以外に種々の合成原料等に曝露されており, これらの所見が直ちに4-クロロ-*o*-トルイジン曝露に起因するとは結論付けられない。

6. 変異原性

Ames試験ではS₉-mix添加の有無にかかわらず陰性(例えばHaworth *et al.*⁶⁾とする報告が多いが, TA 100あるいはTA 98⁷⁾ではS₉-mix添加の条件下で陽性とする報告もある。

CHO細胞を用いた染色体異常および姉妹染色分体交換試験ではS₉-mix添加下で共に陽性⁸⁾。

7. 発がん性分類の提案

4-クロロ-*o*-トルイジンを長期間経口投与した場合, マウスでは血管腫瘍の発生増加が認められたが, ラットでは腫瘍発生増加は確認されなかった。変異原性試験の成績は細菌を用いた系と培養細胞を用いた系で, 異なる結果が報告されている。

職業性がんの疫学では3報告中2例において膀胱がんのSIRの顕著な上昇が認められたが, しかしいずれの調