

生物学的許容値の暫定値 (2008 年度) の提案理由

平成 20 年 6 月 24 日
日本産業衛生学会
許容濃度等に関する委員会

エチレングリコールモノブチルエーテル (BE) およびエチレングリコールモノブチル エーテルアセテート (BEA)

BE: C₄H₉OCH₂CH₂OH
[CAS No. 7580-85-0],

BEA: C₄H₉OCH₂CH₂OOCCH₃
[CAS No. 112-07-2]

尿中総ブトキシ醋酸濃度
200 mg/g クレアチニン

(BE, BEA に共通)

試料採集時期: 作業終了時 (曜日は不問)

この数値は気中 BE および BEA に共通の許容濃度 20 ppm に対応する値として設定されている。

アルコキシエタノールの醋酸エステルは生体内に吸収されると容易にアルコキシエタノールと醋酸に加水分解されると考えられている¹⁾。従って、BE の毒性および代謝 (生物学的モニタリングを含めて) はすべて BEA にもあてはまると考えることができる。BEA 自体を対象とした研究報告は少ない。

- 1) エチレングリコールモノブチルエーテルの別名
ブトキシエタノール (BE), ブチルセロソルブ[®]
- 2) エチレングリコールモノブチルエーテルアセテートの別名
醋酸ブトキシエチル (BEA)

2. 用途

BE・BEA ともに塗料 (BE はことに水性塗料), シンナー, インキの成分である²⁾。産業職場では電気泳動 (BE), スクリーン印刷 (BE・BEA), 捺染 (BE・BEA), 自動車塗装 (BE・BEA), 金属容器塗装 (BE・BEA), インキ製造 (BE・BEA), ビル塗装 (BE・BEA), IC 基盤製造 (BE・BEA) などの職場で検出されている³⁾。さらにカナダからは BE が家庭用のガラス・クリーナーや爪のエナメル用クリーナーに 9~91% 含有されていた例が報告されており⁴⁾、種々の既開発国から意図的に経口摂取した家庭用クリーナーに BE が含まれていた症例が報告されている⁵⁻⁸⁾。

3. 物理化学的性質 [BE について, BEA についての値は () 内に記載]^{2, 9)}

分子量 118.18 (160.2), 融点 -120℃ 以下 (64.6℃), 沸点 152.5℃ (191.5℃), 比重 (20/4℃) 0.901 (0.898), 常温常圧では BE・BEA ともに無色の液体。BE は水に溶け, また多種の有機溶剤に容易に溶けるので水性塗料に適している²⁾。BEA の水への溶解度は 16 g/l (20℃)²⁾。

4. 代謝

男子志願者 7 名を 20 ppm BE に (50 W の運動負荷を課しながら) 2 時間曝露した実験では呼吸器からの吸収率は 57%, 曝露終了後の血中 BE 半減期は 40 分で, 尿中に排泄された BAA および BE は吸収量の 17~55% (但し抱合型は測定していない) および 0.03% であった¹⁰⁾。

今一つの重要な吸収経路は皮膚である。50 ppm の BE 蒸気に男子志願者 4 名を呼吸器からのみと皮膚からのみ (最小限の衣服着用) の曝露を 2 時間行った実験¹¹⁾ では, 呼吸器のみ曝露でも血中 BE 濃度の上昇 (2 時間の平均値 284 μg/l) をみるが, 皮膚のみの曝露では 745 μg/l にまで上昇した (30℃, 湿度 29%)。高温 (33℃) 高湿 (71%) の条件では経気道吸収・経皮吸収ともに上昇した (血中濃度は 1.5~2 倍に上昇)。しかし志願者 (性別不明) 6 名を 25 ppm BE 蒸気に 8 時間曝露した実験では全身の皮膚からの吸収は呼吸を含めた全吸収量の 15~27%, 頭と腕のみの皮膚の曝露では 1~8% と小さい値が得られている¹²⁾。

T シャツと短ズボンを着用した 4 名の志願者 (男子と思われる) に室温 25℃, 湿度 40% の条件下で BE 50 ppm に 2 時間皮膚のみ, または呼吸+皮膚の曝露を行った実験¹³⁾ では経皮吸収は全吸収量の 11% であったが, 衣服をつけても経皮吸収は下がらなかった。高温 (30℃), 高湿 (65%) により経皮吸収の割合は 14%, 13% に上昇した。

液状の BE も皮膚から吸収される。剪毛したラットの背面に放射性 BE 原液を接触させた実験では, 2 時間後に血中放射能はピークとなり, 48 時間以内に投与量の 25~29% が吸収された¹⁴⁾。

男子作業者が手指を 2~4 本, 100% BE 液に 2 時間浸けた曝露実験では 0.8~11.3 mg BE/分/cm² の吸収を見, ヒトでも経皮吸収量は大きいと判断される¹⁵⁾。

遺体より入手したヒト腹部の皮膚を用いた試験管内での皮膚透過実験¹⁶⁾ によれば BE の透過はメチル体 [メトキシエタノール (ME)] およびエチル体 [エトキシエタノール (EE)] に比して低く, ME: EE: BE = 3: 0.8: 0.2 の割合となった。しかし形成外科手術に伴って入手し得たヒトの胸部の皮膚を用いた試験管内実験では BE (液体) はエトキシエタノールよりも良く経

皮吸収された¹⁷⁾。

4名の男子志願者を用いた実験によれば90% BE水溶液 (BE 90%, 水10%) に比して50% BE水溶液の方が良く経皮吸収される。皮膚組織でのBEからBAA (ブトキシ醋酸) への代謝は極めて小さい¹⁸⁾。

水溶液中の濃度によって経皮吸収率が異なることは動物実験でも確認されている。すなわち各種濃度のBE水溶液をBEをモルモットの背面剪毛部 (3.14 cm²) に接触させて血中BE濃度上昇を観察した実験¹⁹⁾ では、BE濃度上昇はBEとして5~20%の液では100%の液 (液状のBE原体) と変わらないが40および80%液では約2倍に上昇していた。

男子志願者6名の前腕内側の皮膚40 cm²に50%, 90%または100% BE (前二者は水溶液) を4時間接触させ、曝露開始後24時間以内に尿中に排泄された総BAA用量 (遊離型+抱合型) を求めた研究²⁰⁾ では、BEの吸収速度はそれぞれ1.84, 0.92, 0.26 mg/cm²/時と推定された。著者は前二者の値から50%あるいは90%液に皮膚1,000 cm²が60分接触した場合、BE経皮吸収量は20 ppm × 8時間曝露に伴う経気道吸収量の約4倍に達すると推定している。

¹⁴Cで均一にラベルした放射性BEを180~2,590 mg/lの濃度で添加した水をラットに24時間自由に摂取させた実験²¹⁾ では投与開始後27時間以内に50~60%が尿中にBAA (遊離型と推定される) として、8~10%が呼気中にCO₂として排出された。

ラットに¹⁴CでラベルしたBE 125 mgを胃管を用いて経口投与した実験では投与量の75%が尿中にBAA (遊離型のみか抱合型を含むか不明) として排泄され、BEのグルクロン酸抱合体および硫酸抱合体がこれに次いだ。一部は呼気中にCO₂として排出された。さらに一部は胆汁中にBEのグルクロン酸抱合体として排出された。投与量を500 mgに増加した場合にはCO₂として呼出される割合は低下した²²⁾。

ラットにBE 295 mg/kgを腹腔内投与したあとの血中BE濃度はエタノール 921 mg/kgを同時に腹腔内投与すると相対的に高濃度に維持された²³⁾。

ラットにピラゾール (アルコールデヒドロゲナーゼ阻害剤) あるいはシアナミド (アルデヒドデヒドロゲナーゼ阻害剤) を同時に投与すると、BE投与時に見られる末梢血の溶血および尿中BAA排泄はともに抑制された²⁴⁾。

ラット (最高125 ppm) ・マウス (最高250 ppm) を6時間/日 × 5日/週 × 18ヶ月反復曝露ののち血中BEおよびBAAの濃度低下を比較観察したところ、半減期はラット10分以下に比してマウスでは5分以下であり、代謝速度に種差がみられた。あわせて性差の存在 (メスの方が代謝速度は遅い) などが観察された²⁵⁾。

男子志願者5名をBE 20 ppmに2時間曝露し、血中BAA (遊離型のみ測定したと推定される) 濃度を観察したところ、BAAは曝露開始後2~4時間で頂点に達し、以降の半減期は約4時間であった²⁶⁾。

体内に吸収されたBEはその大部分が尿中にBBAとして排出されるが、尿中BBAは相当部分がグルタミンと抱合している²⁷⁾。グルタミン抱合体 (N-ブトキシアセチルグルタミン) としての排泄がまだ明らかにされる以前の研究 (ことに職場調査) では、尿中BBAは遊離型のみが分析されていた (表1参照) ことに留意を要する。その後、遊離型のBAAとBAAグルタミン抱合体を弁別定量する方法²⁷⁾、あるいは尿を酸分解処理することにより遊離型BAAと抱合型BAAを合わせて総BBAとして定量する方法²⁸⁾ が開発された。

ラッカーを用いる作業でBE曝露を受けている作業者の尿のGC分析により遊離型のBAAとともにBAAのグルタミン抱合体が検出されている。遊離型BAAの総BAA (遊離型+グルタミン抱合体) に占める割合は0.36~0.84と個体差が大きく、平均52%であった。比は金曜日午後に低く (従って抱合型が多い)、月曜日は朝には逆に高い値 (遊離型が多い) をとり、従って採尿時期によっても変動した²⁷⁾。

6名の男子志願者に50% BE水溶液を前腕部内側の皮膚40 cm²に4時間接触させた実験では遊離型BAA/総BAAの比は曝露初期 (総BAA約300 mg/l) には55%、曝露開始48時間後 (総BAA約10 mg/l) には8%と著変を示した。また6名の男子志願者をBEに20 ppm × 30分曝露し、曝露開始後24時間にわたって採尿した実験でも曝露直後には遊離型BAAが63%を占めた (総BAA 15 mg/l) が、24時間後には遊離型BAAはほとんど0%となった (総BAA 約2 mg/l)。経皮曝露終了後の尿中濃度半減期は総BAA 5.1時間、遊離型BAA 3.8時間と両者で異なっていた²⁹⁾。

尿中遊離型BAA/総BAAの比は0~100%と著しい個体差を示す。労働者では平均57%、95%信頼区間は44~70%であった。曝露終了後の尿中排泄は遊離型BAA・抱合型BAAともに6~12時間後に頂点に達し、半減期は遊離型・抱合型ともに約6時間であった¹³⁾。

5. BE曝露と尿中BAAの関係

ワニス製造工程に従事してBEに曝露されていた17名 (男子15名、女子2名) の作業者の作業終了時の血中からはBEが検出されたが、尿中BAA濃度は気中BE濃度と相関せず、経皮吸収の割合が大きいと推定された³⁰⁾。分析された尿中BAAは分析方法からおそらく遊離型と思われる。

BEを0.9~21.2%含有 (他は水、イソプロピルアルコール、醋酸エチルなど) する洗浄液を用いて、新車・中古車・オフィスの窓などを洗浄していた作業員11名

表1 20 ppm BE 曝露に対応する8時間作業終了時尿中BAA濃度

引用文献	尿中指標 (Y) (単位)	BE 最大値 (ppm)	遊離型BAA 最大値 (mg/g cr)	総BAA ^a 最大値 (mg/g cr)	BE 20 ppm に対 応する総または 遊離型BAA (mg/g cr)	総BAA ^a (mg/g cr)
調査例						
Vincent <i>et al.</i> ³¹⁾	log 遊離型BAA (mg/g cr)	7.3	371	681	197.1	362
Sakai <i>et al.</i> ³²⁾	総BAA (mg/l)					
Sakai <i>et al.</i> ³²⁾	遊離型BAA (mg/l)					
Sakai <i>et al.</i> ³²⁾	総BAA (mg/g cr)	0.8	19	19	342.5	343
Sakai <i>et al.</i> ³²⁾	遊離型BAA (mg/g cr)	0.8	10	18	88.5	162
Vincent <i>et al.</i> ³⁾	遊離型BAA (mg/g cr)	0.8	18	33	471.5	865
Haufroid <i>et al.</i> ³³⁾	遊離型BAA (mg/g cr)	1.2	51	94	429.5	788
Laitinen <i>et al.</i> ³⁴⁾	遊離型BAA (mmol/mol cr) ^b	2.3	68	125	265.0	486
Laitinen ³⁷⁾	遊離型BAA (mmol/mol cr) ^b	2.2	47	86	345.7	634
	算術平均値					520
	算術標準偏差					255
	中央値					486
	最小値					162
	最大値					865
PBPK モデルによる推定						
Franks <i>et al.</i> ³⁸⁾	BE 25 ppm に対応する総BAA : 250 mmol/mol cr ^b					234

^a遊離型BAA × 100/54.5 ; 推定には遊離型BAA / 総BAA = 52% (Rettenmeier *et al.* 1993) と 57% (Jones and Cocker 2003) の算術平均値 54.5%を用いた.

^bBAA 分子量 132 ; クレアチニン 分子量 113

(性別不明, 大部分は保護手袋を使用せず) を対象にした調査³¹⁾ によれば, 気中BE (X ppm) と作業終了後尿中BAA (Y mg/g cr : 分析方法から遊離型と推定される) の間には

$\log Y = 1.41 + 0.68 \log X$, $r = 0.603$, $p < 0.01$
の関係が得られた.

樹脂の重合反応に使われていたBE (時間荷重平均0.1 ~ 0.8 ppm) に曝露された6名の作業員から作業終了後に尿検体を反復採取して得た22例について解析した調査³²⁾ では, 尿中BAA分析に先立って塩酸酸性下に100℃ 60分間加熱して抱合型BAAを水解して総BAA (mg/lまたはmg/g cr) を求め, 非水解尿分析による遊離型BAA (mg/lまたはmg/g cr) と比較した (定量下限0.05 mg/l). 但し保護手袋使用については言及されていない. 気中BE (ppm) をXとすると

BAA非補正值については

遊離型BAA = 1.2 + 6.3 X $r = 0.50$, $p < 0.05$

総BAA = 2.3 + 27.5 X $r = 0.76$, $p < 0.01$

BAAクレアチニン補正值については

遊離型BAA = 0.5 + 4.4 X $r = 0.46$, $p < 0.05$

総BAA = 0.5 + 17.1 X $r = 0.78$, $p < 0.01$

の相関が得られた. この結果によれば総BAA分析の方が遊離型BAA分析よりも高い相関係数を与える. また

0.5 ppm曝露時における遊離型BAA/総BAAの比として, 非補正值では4.35/16.05 = 27%, クレアチニン補正值では2.7/9.05 = 30%を得た.

各種のアルコキシエタノールとその醋酸エステルに対する混合曝露を受けていた15種類の作業³⁾ のうち, BE (BEAを含む) およびBAA (遊離型のみ) の平均値 (おそらく算術平均値) が共に定量下限 (0.1 ppm, 2 μg/g cr) を上廻る6職場 (電気泳動・捺染・染料製造等 : 職場ごとの人数, 性別ともに不明, 保護具使用の有無も不明) を選択し, 単相関を求めたところ, 気中BE + BEA時間荷重平均値 (X ppm) と作業終了時尿中BAA (遊離型 ; Y mg/g cr) の間の相関式として

$Y = -3.52 + 23.75 X$, $r = 0.874$, $p < 0.05$, $n = 6$
を得た.

飲料包装工場に勤務し平均0.74 ppm (範囲0.4-1.2 ppm) のBEに曝露 (保護手袋使用の有無不明) されていた31名の男子労働者についての調査³³⁾ によれば作業終了時尿中にはBAA (使用分析方法から遊離型のみと推定される) 12.2 mg/g cr (範囲0-51.4 mg/g cr) が検出された. 気中BE (X ppm) と尿中BAA (Y mg/g cr) の間には論文に掲載された相関図から

$Y = -2.52 + 21.6 X$, $r = 0.55$, $p < 0.01$
の関係が見出された.

シルクスクリーン印刷に従事し 0～2.5 ppm の BE (BEA を含む) 曝露 (他にエトキシエタノール + 醋酸エトキシエチル 10 ppm の混合曝露あり) を受けていた男子 37 名と女子 15 名の解析によれば, 気中 BE + BEA (X : ppm) と作業終了時尿中 BAA (Y : mmol/mol cr) の間には

$$Y = 0.95 + 11.29 X, r = 0.55, n = 52, p < 0.01$$

と有意な相関が観察された³⁴⁾。この調査では液状 BE + BEA の皮膚接触が明らかな作業者は除外されているが, 調査対象者の保護具使用については明記されていない。用いられた尿分析方法^{35, 36)} から遊離型 BAA が測定されたと推定される。

種々の作業に従事し BE + BEA (合計 12.1 ppm 以下) の他に醋酸メトキシエチルあるいは醋酸エトキシエチルの醋酸エステルにも混合曝露を受けていた 38 名の作業 (性別不明) について, 週 5 日間の各曜日作業中平均曝露濃度 (X ppm) と作業終了時尿中 BAA 濃度 (Y mmol/mol cr ; 分析方法から遊離型と推定される) を比較した調査³⁷⁾ によれば

$$Y = 1.489 + 14.717 X, r = 0.779, p < 0.01$$

の関係が報告されている。この調査対象のうち特定の作業に従事した労働者については保護手袋を使用したことが記されているが, 他の作業業者での使用の有無については明記されていない。

ヒトのパラメータを用いた PBPK モデルが構築されており, このモデルの妥当性を検討する目的で Jones and Cocker¹³⁾ の 50 ppm BE 2 時間曝露時の尿中 BAA 排泄測定値と比較した結果では, 全身曝露・皮膚のみの曝露のいずれの場合とも数例の測定値のうちの中央値より高めめの値と良く一致した³⁸⁾。この PBPK モデルによる計算では 25 ppm BE に対する 8 時間曝露終了時の尿中総 BAA 濃度は 250 mmol/mol cr と推定されている³⁸⁾。

BAA は職業的に BE に曝露されていない人の尿からも検出されている。日本人職業的非曝露者 40 名 (性別不明) の尿中から BAA (遊離型と推定される) が $0.08 \pm 0.14 \mu\text{g/g cr}$ (AM \pm ASD) [この値から moment method によれば GM (GSD) = $0.04 \mu\text{g/g cr}$ (2.02) を得る] [最小 0.0 (検出下限未詳) ~ 最大 $0.6 \mu\text{g/g cr}$] が検出されている²⁸⁾。

日本人の職業的非曝露者 20 例 (性別不明) の尿中から総 BAA 非補正值として 0.69 ± 1.30 (最小 0 ~ 最大 6.1) mg/I [moment method により GM (GSD) = 0.32 mg/I (2.13)], 総 BAA クレアチニン補正值として 0.65 ± 1.17 (0 ~ 4.0) mg/g cr [GM (GSD) = 0.32 mg/g cr (2.06)] 検出されたことが報告されている³²⁾。

6. 生物学的許容値の提案

職業的な BE 曝露とそれに伴う作業終了時の尿中 BAA 濃度との関係を検討した報告は前項に要約したよ

うに多数存在する (表 1)。しかしいずれの報告も① BE は経皮吸収性が高い物質であるにも拘らず経皮吸収の可能性を除外できていないこと, ② BE 蒸気曝露濃度の時間加重平均値は Vincent *et al.*³¹⁾ の報告を除けばすべて 2 ppm あるいはそれ以下で許容濃度提案値をはるかに下回っていること, ③ 遊離型 BAA/総 BAA の比には個体差が著しく^{13, 27)}, 吸収量を示す指標としては総 BAA 測定が望ましい^{13, 28, 29, 32)} にも拘らず³²⁾ を除いて遊離型 BAA が測定されていることなどの共通した問題点を含んでいる。これらの報告に基づき (経皮吸収による摂取量増加を配慮せずに) 20 ppm BE 曝露に対応する尿中総 BAA 濃度を算出して表 1 に示す。ただし遊離型 BAA が測定されている Vincent *et al.*^{3, 31)}, Harufroid *et al.*³³⁾, Laitinen³⁷⁾ および Laitinen *et al.*³⁴⁾ については遊離型 BAA/総 BAA = 52%²⁷⁾ 或いは 57%¹³⁾ の算術平均値 54.5% を用いて遊離型 BAA 濃度から総 BAA 濃度を推定した。BAA 濃度が mg/I 単位で表示された 2 例³²⁾ (これらの 2 例は mg/g cr 単位でも示されている) を除いた mg/g cr 表示の 7 例の総 BAA 濃度の算術平均値と中央値はそれぞれ 520 mg/g cr と 486 mg/g cr で, 大略 500 mg/g cr を示す。7 例中の最小値は Sakai *et al.*³²⁾ の遊離型 BAA から推定した総 BA 162 mg/g cr であるが, 同じ調査で総 BAA を直接分析した結果は 343 mg/g cr であった。162 mg/g cr に次いで小さい総 BAA 値はこの Sakai *et al.*³²⁾ の 343 mg/g cr および Vincent *et al.*³¹⁾ の 363 mg/g cr であったが, いずれの調査でも経皮吸収関与の可能性は除外されていない。

Franks *et al.*³⁸⁾ は PBPK モデルに基づき経気道的のみ 25 ppm の BE に 8 時間曝露された場合の作業終了時尿中総 BAA 濃度を 250 mmol/mol cr と推定している。この値を基礎に BAA およびクレアチニンの分子量をそれぞれ 132, 113 として 20 ppm 曝露時に比例計算すると 234 mg/g cr を得る [尿中総 BAA は BE 蒸気濃度に対して直線的に増加し (5. 項参照), かつ職業的非曝露者の尿中総 BAA 濃度は最大 4 mg/g cr で曝露者の値に比べると極めて低い³²⁾]。このモデルはしかし Jones and Cocker¹³⁾ の実験的 2 時間曝露の結果と照合すると平均値よりも高目の値を与えることが判っている (5. 項参照)。

以上の考察により BE の許容濃度 20 ppm に対応する生物学的許容値として総 BAA 200 mg/g cr を提案する。尿中 BAA 排泄の半減期は 4 時間ないし 6 時間¹³⁾ 程度であり, 採尿時期を週の後半或いは週末に限定する必要はない³²⁾。

因みに産業職場の調査例では BE の個人別時間加重平均曝露濃度は Vincent *et al.*³¹⁾ の報告した 7.3 ppm が最高で, 他はいずれも 2 ppm 前後あるいはそれ以下の低値であった (表 1)。尿中総 BAA 濃度も Vincent *et al.*³¹⁾ の

報告した値は例外的に高いが、それ以外の報告では経皮吸収分が加算されていると推定されるにも拘らず、上記の生物学的許容値提案値を上回る例は見当たらなかった。

7. 他の機関の設定した生物学的許容値

American Conference of Governmental Industrial Hygienists³⁹⁾ では BE の TLV 20 ppm に対応する BEI (生物学的許容値) として尿中 BAA (加水分解尿, 従って総 BAA) 200 mg/g クレアチニン (作業終了時尿) を提示している。

また Deutsche Forschungsgemeinschaft^{40, 41)} では BE および BEA の MAK 20 ppm に対応する MAK (生物学的許容値) として尿中 BAA (遊離型 BAA) 100 mg/l (数回以上の反復作業後の作業終了時尿) を提示している。

文 献

- Browning E. Ethylene glycol monoethyl ether acetate. Toxicity and Metabolism of Industrial Solvents. Amsterdam London and New York: Elsevier, 1965: 622.
- 14906 の化学商品. 化学工業日報社, 2006: 440-441.
- Vincent R, Rieger B, Subra I, Poirot P. Exposure assessment to glycol ethers by atmosphere and biological monitoring. *Occup Hyg* 1996; 2: 79-90.
- Zhu J, Cao X-L, Beauchamp R. Determination of 2-butoxyethanol emissions from selected consumer products and its application in assessment of inhalation exposure associated with cleaning tasks. *Environ Internat* 2001; 26: 589-597.
- Gijzenbergh FP, Jenco M, Veulemans H, Groeseneken D, Verberckmoes R, Deloos HH. Acute butoxyglycol intoxication: a case report. *Hum Toxicol* 1989; 8: 243-245.
- Gualtieri J, Harris C, Roy R, Corley R, Manderfield C. Multiple 2-butoxyethanol intoxications in the same patient: Clinical findings, pharmacokinetics, and therapy (Abstract No. 170). *J Toxicol Clin Toxicol* 1995; 33: 550-551.
- Gualtieri J, DeBoer L, Harris CR, Corley R. Repeated ingestion of 2-butoxyethanol: case report and literature review. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003; 41: 57-62.
- McKinney PE, Palmer RB, Blackwell W, Benson BE. Butoxyethanol intoxication with prolonged hyperchloremic metabolic acidosis treated with ethanol therapy. *Clin Toxicol* 2000; 38: 787-793.
- Budavari S, O'Neill MJ, Smith A, Heckelman PE, Kinneary JF. The Merck Index, 12th ed. Whitehouse Station: Merck & Co., 1996: 1594.
- Johanson G, Kronborg H, Näslund PH, Nordqvist MB. Toxicokinetics of inhaled 2-butoxyethanol (ethylene glycol monobutyl ether) in man. *Scand J Work Environ Health* 1986; 12: 594-602.
- Johanson G, Boman A. Percutaneous absorption of 2-butoxyethanol vapor in human subjects. *Brit J Industr Med* 1991; 48: 788-792.
- Corley RA, Markham DA, Banks C, Delorme P, Masterman A, Houle JM. Physiologically based pharmacokinetics and the dermal absorption of 2-butoxyethanol vapor by humans. *Fundam Appl Toxicol* 1997; 39: 120-130.
- Jones K, Cocker J. A human exposure study to investigate biological monitoring methods for 2-butoxyethanol. *Biomarkers* 2003; 8: 360-370.
- Bartnik FG, Reddy AK, Klecak G, Zimmermann V, Hostynek JJ, Kunstler K. Percutaneous absorption, metabolism, and hemolytic activity of *n*-butoxyethanol. *Fundam Appl Toxicol* 1987; 8: 59-70.
- Johanson G, Boman A, Dynésius B. Percutaneous absorption of 2-butoxyethanol in man. *Scand J Work Environ Health* 1988; 14: 101-109.
- Dugard PH, Walker M, Mawdsley SJ, Scott RC. Absorption of some glycol ethers through human skin in vitro. *Environ Health Perspect* 1984; 57: 193-197.
- Wilkinson SC, Williams FM. Effects of experimental conditions on absorption of glycol ethers through human skin in vitro. *Int Arch Occup Environ Health* 2002; 75: 519-527.
- Korinth G, Jakasa I, Wellner T, Kezic S, Krüse J, Schaller KH. Percutaneous absorption and metabolism of 2-butoxyethanol in human volunteers: a microdialysis study. *Toxicol Lett* 2007; 170: 97-103.
- Johanson G, Fernström P. Influence of water on the percutaneous absorption of 2-butoxyethanol in guinea pigs. *Scand J Work Environ Health* 1988; 14: 95-100.
- Jakasa I, Mohammadi N, Krüse J, Kezic S. Percutaneous absorption of neat and aqueous solutions of 2-butoxyethanol in volunteers. *Int Arch Occup Environ Health* 2004; 77: 79-84.
- Medinsky MA, Singh G, Bechtold WE, et al. Disposition of three glycol ethers administered in drinking water to male F344/N rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1990; 102: 443-455.
- Ghanayem BI, Burka LT, Sanders JM, Matthews HB. Metabolism and disposition of ethylene glycol monobutyl ether (2-butoxyethanol) in rats. *J Pharmacol Exp Therap* 1987a; 15: 478-484.
- Römer KG, Balge F, Freundt KJ. Ethanol-induced accumulation of ethylene glycol monoalkyl ethers in rats. *Drug Chem Toxicol* 1985; 84: 255-264.
- Ghanayem BI, Burka LT, Matthews HB. Metabolic basis of ethylene glycol monobutyl ether (2-butoxyethanol) toxicity: role of alcohol and aldehyde dehydrogenases. *J Pharmacol Exp Therap* 1987b; 242: 222-231.
- Dill JA, Lee KM, Bates DJ, Anderson DJ, et al. Toxicokinetics of inhaled 2-butoxyethanol and its major metabolite, 2-butoxyacetic acid, in F344 rats and B6C3F1 mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998; 153: 227-242.
- Johanson G, Johnsson S. Gas chromatographic determination of butoxyacetic acid in human blood after exposure to 2-butoxyethanol. *Arch Toxicol* 1991; 65: 433-435.
- Rettenmeier AW, Hennings R, Wodarz R. Determination

- of butoxyacetic acid N-butoxyacetyl-glutamine in urine of lacquerers exposed to 2-butoxyethanol. *Int Arch Occup Environ Health* 1993; 65: S151-S153.
- 28) Sakai T, Araki T, Masuyama Y. Determination of urinary alkoxyacetic acids by a rapid and simple method for biological monitoring of workers exposed to glycol ethers and their acetates. *Int Arch Occup Environ Health* 1993; 64: 495-498.
- 29) Kezic S, Meuling WJA, Jakasa I. Free and total urinary 2-butoxyacetic acid following dermal and inhalation exposure to 2-butoxyethanol in human volunteers. *Int Arch Occup Environ Health* 2004; 77: 580-586.
- 30) Angerer J, Lichterbeck E, Begerow J, Jekel S, Lehnert G. Occupational chronic exposure to organic solvents. XIII. Glycoether exposure during the production of varnishes. *Int Arch Occup Environ Health* 1990; 62: 123-126.
- 31) Vincent R, Cicolella A, Subra I, Rieger B, Poirot P, Pierre F. Occupational exposure to 2-butoxyethanol for workers using window cleaning agents. *Appl Occup Environ Hyg* 1993; 8: 580-586.
- 32) Sakai T, Araki T, Morita Y, Masuyama Y. Gaschromatographic determination of butoxyacetic acid after hydrolysis of conjugated metabolites in urine from workers exposed to 2-butoxyethanol. *Int Arch Occup Environ Health* 1994; 66: 249-254.
- 33) Haufroid V, Thirion F, Mertens P, Buchet J-P, Lison D. Biological monitoring of workers exposed to low levels of 2-butoxyethanol. *Int Arch Occup Environ Health* 1997; 70: 232-236.
- 34) Laitinen J, Liesivuori J, Savolainen H. Urinary NAG and GAG as biomarkers of renal effects in exposure to 2-alkoxyalcohols and their acetates. *J Occup Environ Med* 1998; 40: 595-600.
- 35) Laitinen J. Biomonitoring of technical grade 1-alkoxy-2-propanol acetates by analyzing urinary 2-alkoxypropionic acids. *Sci Total Environ* 1997; 199: 31-39.
- 36) Laitinen J, Liesivuori J, Savolainen H. Biological monitoring of occupational exposure to 1-methoxy-2-propanol. *J Chromatogr B* 1997; 694: 93-98.
- 37) Laitinen J. Correspondence between occupational exposure limit and biological action level values for alkoxyethanols and their acetates. *Int Arch Occup Environ Health* 1998; 71: 117-124.
- 38) Franks SJ, Spendiff MK, Cocker J, Loizou GD. Physiologically based pharmacokinetic modelling of human exposure to 2-butoxyethanol. *Toxicol Lett* 2006; 162: 164-173.
- 39) American Conference of Governmental Industrial Hygienists 2007 TLVs[®] and BEIs[®]. Cincinnati: ACGIH, 2007.
- 40) Deutsche Forschungsgemeinschaft. Biological Exposure Values for Occupational Toxicants and Carcinogens. Vol. 3, 2-Butoxyethanol and 2-Butoxyethyl acetate. Weinheim: Wiley-VCH, 1998: 79-92, 93.
- 41) Deutsche Forschungsgemeinschaft. List of MAK and VAT Values 2006. Weinheim: Wiley-VCH, 2006.

クロロベンゼン



[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 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⁾。