

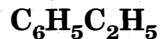
許容濃度の暫定値 (2001) の提案理由

平成 13 年 4 月 6 日

日本産業衛生学会

許容濃度等に関する委員会

エチルベンゼン



[CAS No. 100-41-4]

許容濃度 50 ppm (217 mg/m³)

1. 別名：フェニルエタン
2. 用途：スチレン・モノマー合成その他の有機合成原料、溶剤など¹⁾
3. 物理化学的性質²⁾
常温・常圧では無色・可燃性の液体
分子量 106.16, 比重 d_{25}^{25} 0.866, 沸点 136.2℃, 融点 -95.0℃, 引火点 20℃, 水に 152 mg/l 可溶, 有機溶剤と良く混和する。
4. 代謝

志願者を 100 ppm 以下のエチルベンゼンに曝露した実験によれば、呼吸器からの吸収率は 49³⁾ ~ 64%⁴⁾ であった。志願者の前腕部に 0.2 ml (0.174 g) のエチルベンゼンを時計皿で覆って接触させ、10-15 分後の残留量との差を経皮吸収量と想定した実験では、経皮吸収速度は 22 ~ 33 mg/時/cm² と推定された⁵⁾。しかしこの実験と同じ方法で測定されたキシレンの経皮吸収速度 4.5 ~ 9.6 mg/時/cm²⁶⁾ は、両手を液状キシレンに浸けた場合の尿中代謝物排泄量・呼気中排出量から計算された経皮吸収速度 120 μg/時/cm²⁷⁾ あるいは 147 μg/時/cm²⁸⁾ に比して著しく高い。従って上記のエチルベンゼンについての経皮吸収速度も直ちに採用することは出来ない。蒸気は健康な皮膚からは吸収されない³⁾。液状のエチルベンゼンは消化管から吸収される⁹⁾。14℃で環をラベルしたエチルベンゼンを 230 ppm の濃度でラットに吸入させた実験では、放射能は主として肝・消化管および脂肪などに分布した¹⁰⁾。

体内に吸収されたエチルベンゼンは肝ミクロソームの P-450 によって代謝される。志願者を 150 ppm のエチルベンゼンに 4 時間曝露し、24 時間採尿を行った実験ではマンデル酸 (71.5%) とフェニルグリオキシル酸 (19.1%) が主な尿中代謝物で、これら以外にベンゼン環に 4 の位置で水酸化された *p*-エチルフェノール、側鎖の α 位の水酸化・酸化、ついで β 位の水酸化・酸化を受けた中間体あるいはそのベンゼン環水酸化体のグルクロン酸抱合体 (一部は硫酸抱合体) として尿中に排出され

る¹¹⁾。ヒトの場合マンデル酸の尿中排出半減期は、2 相性でそれぞれ 3.1 時間および 24.5 時間である³⁾。また志願者を用いた実験によれば、呼気中に未変化のまま排出されるエチルベンゼンは吸収量の 5% に過ぎず¹²⁾、その半減期は 0.5-3 時間である¹³⁾。

5. 人に対する毒性

志願者をエチルベンゼン 100 ppm に 8 時間曝露した実験では、志願者は倦怠感、眠気、頭痛などの中枢神経症状と眼および呼吸器粘膜の刺激症状を訴えたと報告されている⁴⁾。

志願者を用いた曝露実験によれば、200 ppm 曝露によって眼に対する一過性の刺激症状が認められた¹⁴⁾。

エチルベンゼン単独の職業的曝露例を解析した研究は見当たらない。

ゴム工場に勤務し、芳香族化合物蒸気〔エチルベンゼンが相対的に多く (最高 54 ppm)、トルエンがこれに次ぎ、キシレン (最高 13 ppm) はベンゼンとともに低濃度〕曝露を受けていた男子労働者では精子数の減少など精巣機能低下を示す所見を認めたが、どの化合物に起因するかは明らかにされていない¹⁵⁾。

6. 実験動物等における毒性

6-1 急性毒性

エチルベンゼンの急性毒性量を下表に要約し、トルエンの急性毒性量と比較する^{2, 16-18)}。

6-2 慢性毒性

ラットおよびマウスを 0, 100, 250, 500, 750, および 1,000 ppm のエチルベンゼンに 6 時間/日 × 5 日/週 × 13 週反復曝露した実験では、肝絶対重量あるいは相対重量の増加が 750 ppm および 1,000 ppm 群の雌・雄マウスと雄ラットで、また 1,000 ppm 群の雌ラットで認められたが、病理組織学的な所見に異常を認めなかった¹⁹⁾。

ラットを 0, 50, 300 および 600 ppm のエチルベンゼンに 6 時間/日 × 5 日/週 × 16 週間反復曝露した実験では、600 ppm 群で肝細胞に滑面小胞体の増殖と各種酵素

投与経路	エチルベンゼン	トルエン
吸入 (ppm × 時間)		
ラット LD ₅₀	4,000 × 4	-
LCL ₀	4,000 × 4	4,000 × 4
マウス LCL ₀	11,521 × 2	
LC ₅₀		5,320 × 8
腹腔内 (mg/kg)		
マウス LD ₅₀	2,272	1,126
経口 (mg/kg)		
ラット LD ₅₀	3,500	5,000
皮膚塗布 (mg/kg)		
ウサギ LD ₅₀	17,800	12,124

活性の上昇を認めた²⁰⁾。

ラットを0, 400, 600, 1,250および2,200 ppmのエチルベンゼンに7時間/日×5日/週×6カ月反復曝露した実験では, 400 ppmおよびそれ以上の群で肝・腎重量の増加, 1,250 ppm群と2,200 ppm群に肝・腎の混濁腫脹が認められた⁹⁾。

6-3 生殖毒性

ラットを妊娠1-19日, ウサギを妊娠1-24日の間100または1,000 ppmのエチルベンゼンに6~7時間/日反復曝露した実験では, 両濃度でラットでは過剰胎頻度の増加, ウサギでは生仔数の低下が認められた (Hardin *et al.* 1981)。前者はそれ自体は催奇形性を示す所見ではないが, 更に高濃度曝露を行った場合に催奇形性陽性となる可能性を示す所見と考えられている。後者については着床数や死胎・吸収胚数の増加を伴わず, それ自体は生殖毒性を示す所見とは考えられていない²¹⁾。

ラットを妊娠7-15日の間138, 276, 553 ppmのエチルベンゼンに, マウスを妊娠6-15日の間115 ppmに, ウサギを妊娠7-20日の間115, 230 ppmに連続 (24時間/日) 曝露した実験では, ラットおよびマウスの最高濃度群で胎仔に過剰胎の増加と体重増加抑制が, ウサギでは胎仔数の減少が観察された²²⁾。

ラットおよびマウスを0, 100, 500, 1,000 ppmのエチルベンゼンに6時間/日×5日/週×13週反復曝露した実験では, 精子および膈上皮に形態学的異常を認めなかった¹⁹⁾。

6-4 変異原性

Ames試験, CHO細胞を用いた染色体異常試験および姉妹染色分体交換試験, およびマウス *in vivo* 小核試験はいずれも陰性¹⁹⁾。しかしヒトリンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験では, 極めて軽度ではあるが陽性とする報告がある²³⁾。

6-5 発がん性

Fischerラット (1群雌雄各50匹) を0, 75, 250または750 ppmのエチルベンゼン (純度>99%) に6時間/日×5日/週×104週反復曝露した実験^{24, 25)} では, 腎腺腫+腎がんの発生率が0 ppm群 (雄3/50, 雌0/50) に比して750 ppm群 (雄21/50, 雌8/50) で有意 ($p < 0.01$) に上昇した [腺腫のみに限ると雌・雄ともに有意 ($p < 0.01$) であるが, がんのみに限ると雌・雄ともに有意ではない ($p > 0.05$)]。また両側の精巣腺腫の発生率が0 ppm群 (27/50) に比して750 ppm群 (40/50) では有意 ($p < 0.05$) に上昇した。

またB6C3F1マウス (1群雌雄各50匹) を上記のラットと同じ条件でエチルベンゼンに103週反復曝露した実験^{24, 25)} では, 雄マウスの肺腺腫の発生率が0 ppm群 (5/50) に比して750 ppm群 (16/50) で有意 ($p < 0.01$) に上昇した (ただし雌マウスの肺腺腫, および雌・雄マ

ウスの肺がんの発生率はいずれも上昇していなかった)。また雌マウスの肝腺腫の発生率が0 ppm群 (6/50) に比して750 ppm群 (16/50) で有意 ($p < 0.05$) に上昇した (ただし雄マウスの肝腺腫, および雌・雄マウスの肝がんの発生率はいずれも上昇していなかった)。

International Agency for Research on Cancer²⁶⁾ では主としてこれらの所見に基づいて, エチルベンゼンの発がん性について動物実験では十分な証拠がある (ヒトでの証拠は不適切) とし, エチルベンゼンを第2群Bに分類している。

7. 許容濃度の提案

以上の結果を要約すると

- 1) 妊娠ラットへの曝露で100 ppmで過剰胎発生の増加が認められたこと。
- 2) 志願者および実験動物に対する実験的曝露で見出された自他覚症状の内容はトルエンと類似 (ただし刺激性はトルエンより強い) していること。
- 3) エチルベンゼンの実験動物に対する急性毒性値は全体としてトルエンの値と類似していると考えられること (因みに現行のエチルベンゼン許容濃度値100 ppmは当時のトルエン許容濃度値100 ppmとの関連において定められている)。
- 4) エチルベンゼン (750 ppm) に対する2年間の反復曝露によりラット・マウス両種の実験動物で良性または悪性の腫瘍発生増加が認められたが, いずれも各々1つの研究の結果であり, またこの成績がヒトにどのように外挿出来るかはなお今後の研究を必要とすると考えられること。

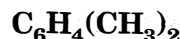
があげられる。従って現行のエチルベンゼンの許容濃度100 ppmでは健康影響を生じる可能性があり, トルエンの許容濃度50 ppmに合わせてエチルベンゼンの許容濃度を50 ppmとすることを提案する。

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) International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 186. Ethylbenzene. Geneva: WHO, 1996: 21, 58-60。
- 3) Gromiec JP, Piotrowski JK. Urinary mandelic acid as an exposure test for ethylbenzene. *Int Arch Occup Environ Health* 1984; 55: 61-72。
- 4) Bardodej Z, Bardodejova E. (1970) International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 186. Ethylbenzene, Geneva: WHO, 1996: 67
- 5) Dutkiewicz T, Tyras H. A study of the skin absorption of ethylbenzene in man. *Br J Ind Med* 1967; 24: 330-332。
- 6) Dutkiewicz T, Tyras H. Skin absorption of toluene, styrene, and xylene by man. *Br J Ind Med* 1968; 25: 243。
- 7) Engstroem K, Husman K, Riihimaki V. Percutaneous

- absorption of *m*-xylene in man. *Int Arch Occp Environ Health* 1977; 39: 181-189.
- 8) Lauwerys RR, Dath T, Lachapelle JM, Buchet JP, Roels H. The influence of two barrier creams on the percutaneous absorption of *m*-xylene in man. *J Occp Med* 1978; 20: 17-20.
 - 9) Wolf MA, Rowe VK, McCollister DD, Hollingsworth RL, Oyen F. Toxicological studies of certain alkylated benzenes and benzene. *AMA Arch Ind Health* 1956; 14: 387-398.
 - 10) Chin BH, McKelvey JA, Tyler TR, Calisti LJ, Kozbelt SJ, Sullivan LJ. Absorption, distribution, and excretion of ethylbenzene, ethylcyclohexane and methylethylbenzene isomers in rats. *Bull Environ Contam Toxicol* 1980; 24: 477-483.
 - 11) Engstroem KM. Urinalysis of minor metabolites of ethylbenzene and *m*-xylene. *Scand J Work Environ Health* 1984; 10: 75-81.
 - 12) Astrand I, Engstroem J, Oevrum P. Exposure to xylene and ethylbenzene. I. Uptake, distribution and elimination in man. *Scand J Work Environ Health* 1978; 4: 185-194.
 - 13) Wolff MS. Evidence for existence in human tissues of monomers for plastics and rubber manufacture. *Environ Health Perspect* 1976; 17: 183-187.
 - 14) ACGIH. Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. Six ed., Cincinnati, Ohio: ACGIH, 1985-1986: 581-584.
 - 15) De Celis R, Fera-Velasco A, Gonzalez-Unzaga M, Torres-Calleja J, Pedron-Nuevo N. Semen quality of workers occupationally exposed to hydrocarbons. *Fertil Steril* 2000; 73: 221-228.
 - 16) Smyth HF Jr, Carpenter CP, Weil CS, Pozzani UC, Striegel JA. Range-finding toxicity data: List VI. *Am Ind Hyg Assoc J* 1962; 23: 95-107.
 - 17) National Institute for Occupational Safety and Health. Registry of toxic effects of chemical substances. Cincinnati: NIOSH, 1985.
 - 18) International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 52. Toluene. Geneva: WHO, 1985: 56-58.
 - 19) National Toxicology Program. Toxicity studies of ethylbenzene in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). Research Triangle Park, North Carolina, US Department of Health and Human services. 1992.
 - 20) Elovaara E, Engstroem K, Nickels J, Aitio A, Vainio H. Biochemical and morphological effects of long-term inhalation exposure of rats to ethylbenzene. *Xenobiotica* 1985; 15: 299-308.
 - 21) Hardin BD, Bond GP, Sikov MR, Andrew FD, Beliles RP, Niemeier RW. Testing of selected workplace chemicals for teratogenic potential. *Scand J Work Environ Health* 1981; 7 (Suppl 4): 66-75.
 - 22) Ungvary G, Tatrai E. On the embryotoxic effects of benzene and its alkyl derivatives in mice, rats and rabbits. *Arch Toxicol* 1985; 8 (suppl): 425-430.
 - 23) Norppa H, Vainio H. Induction of sister-chromatid exchanges by styrene analogues in cultured human lymphocytes. *Mutat Res* 1983; 116: 379-387.
 - 24) Chan PC, Hasemani JK, Mahleri J, Aranyi C. Tumor induction in F344/N rats and B6C3F1 mice following inhalation exposure to ethylbenzene. *Toxicol Lett* 1998; 99: 23-32.
 - 25) National Toxicology Program. Toxicology and carcinogenesis studies of ethylbenzene (CAS No. 100-41-4) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). Tech Rep Ser No 466. Research Triangle Park, North Carolina, US Department of Health and Human services. 1999.
 - 26) International Agency for Research on Cancer. Some industrial chemicals: Ethylbenzene. IARC Monogr Eval Carc Risks Hum 2000; 77: 227-266.

キシレン



CAS No.	混合体	1330-20-7
	<i>o</i> -体	95-47-6
	<i>m</i> -体	108-38-3
	<i>p</i> -体	106-42-3

許容濃度 全異性体およびその混合物に対して
50 ppm (217 mg/m³)

1. 別名: キシロール
2. 用途: 混合体 (エチルベンゼンを含む) は各種溶剤 (ことにトルエンと共存した形で) に使用される [混合比としては *m*-体 (約 40%) が最も多く, 次いで *o*-体 (約 20%), *p*-体 (約 15%), エチルベンゼン (約 15%) となる]. 異性体別には *o*-体は無水フタル酸, *o*-フタロジニトリル, キシレノール, キシリジンの, *m*-体はイソフタル酸, メタキシレンジアミン, キシレン樹脂の, *p*-体はテレフタル酸, テレフタル酸ジメチル (エステル), *p*-トルイル酸の合成原料となる¹⁾. 特殊な用途として病理組織標本の作成過程でキシレンが使用される.
3. 物理化学的性質²⁾
常温・常圧で無色・可燃性の液体
分子量 106.16
4. 代謝
45-100 ppm のキシレン各種異性体に志願者を曝露した実験によれば, 肺での吸収率は 60-64% であった^{3,4)}. 志願者の前腕部に 0.2 ml (0.139 g) のキシレン (異性体の記述なし) を時計皿で覆って接触させ, 10-15 分後の残留量との差を経皮吸収量と想定⁵⁾ した実験では, 経皮吸収速度は 4.5-9.6 mg/時/cm² と推定された⁶⁾. しかし両手または片手を手首まで液状の *m*-キシレンに 15