

生物学的許容値の暫定値 (2007 年度) の提案理由

平成 19 年 4 月 25 日
日本産業衛生学会
許容濃度等に関する委員会

メチルイソブチルケトン



[CAS No. 108-10-1]

尿中メチルイソブチルケトン濃度 1.7 mg/l
試料採集時期：作業終了時

この数値は気中メチルイソブチルケトンの許容濃度 50 ppm (200 mg/m³) に対応する値として設定されている。

1. 別名

4-メチルペンタ-2-オン, ヘキソン, イソプロピルアセトン

2. 用途¹⁾

セルローズ・合成樹脂・ラッカーなどの溶剤

3. 物理化学的性質²⁾

分子量 100.16, 融点 -84.7℃, 沸点 117~118℃, 引火性 (引火点 23℃ (密閉式))

常温常圧では弱いケトン臭のある無色透明な液体。水に 1.91% 溶ける。多くの有機溶剤と混和する。

4. 吸収・代謝・排泄

MIBK は肺から吸収され, その吸収率は 60% であったと報告されている³⁾。経皮吸収についての報告は見当たらないが, メチルエチルケトン⁴⁾ の類推から吸収率はおそらく大きくないと考えられる。

モルモットに MIBK を投与した実験では血清中からケトン基が還元された 4-メチルペンタノールと 4-メチルに水酸基が付いた 4-メチル-4-ヒドロキシペンタ-2-オンが検出されたが⁵⁾, 志願者 (男子) を MIBK に 200 mg/m³ (約 50 ppm) × 2 時間曝露した実験では尿中から両代謝物ともに検出されなかった (検出下限 5 n mol/l ≒ 0.5 μg/l)³⁾。

MIBK に対する職業的曝露を受けた人の尿中からは後述するように定量可能な濃度の MIBK (未変化体) が検出されている。50 ppm (200 mg/m³) 8 時間曝露終了時の出納について横断的に計算すると呼吸量 10 l/分, 尿量 1 ml/分と想定⁶⁾ した場合, 呼吸に伴う吸収量は吸収

率を 60%³⁾ と考えると

$$200 (\text{mg}/\text{m}^3) \times 10/10^3 (\text{m}^3/\text{分}) \times 0.6 = 1.2 \text{ mg}/\text{分}$$

尿中への排泄量は

$$1,700 \mu\text{g}/\text{l} \times 10^{-2} \text{ l}/\text{分} = 1.7 \text{ mg}/\text{分}$$

を得る。吸収量・排泄量はともにいくつかの仮定に基づいて計算されているが, 数値は大小関係が逆転しているものの相互に極めて近似し, 吸収された MIBK の相当部分が尿中に排泄されていることを示唆する。

上述の 50 ppm × 2 時間曝露を受けた志願者の場合, 血清中の MIBK 濃度は曝露終了後の 0~30 分の間は半減期 α 相: 11~13 分, 60~180 分の間は半減期 β 相: 59~81 分で速やかに低下した。また尿中 MIBK 濃度は曝露終了後 150 分で約 1/3 にまで速やかに低下した³⁾。

5. 代謝を修飾する要因

代謝を修飾する要因についての報告は見当たらない。ただし後述のように多くの職場での調査例では MIBK のほかにトルエンその他種々の溶剤への混合曝露を受けているが, ほぼ同一の尿中 MIBK 濃度が得られているので, 混合曝露による代謝修飾の可能性は小さいと思われる。

6. MIBK の蒸気曝露に伴う尿中 MIBK 濃度の上昇

志願者を MIBK 蒸気に曝露した実験としては Hjelm *et al.* (1990)³⁾ と Ogata *et al.* (1991)⁷⁾ の 2 報がある。Hjelm *et al.* (1990)³⁾ の研究では男子 8 名を 50 W の運動負荷の下に MIBK 2.5, 25, 50 ppm に 2 時間曝露した結果, 曝露終了 30 分後に収集した尿から 37, 324, 605 μg/l (いずれも 8 例の算術平均値) が検出された。この実験結果から⁸⁾ は $y = 21.2 \times x$ (x は気中 MIBK, 単位 ppm; y は尿中 MIBK, 単位 μg/l: 以下同様) の式を得ているが, 上記の平均値からでなくオリジナル・データから計算が行われた可能性がある。また Ogata *et al.* (1995)⁷⁾ の曝露実験は論文としては記述されていないが, Ogata *et al.* (1995)⁷⁾ の紹介によれば志願者 2 名 (性別不明) の 6 時間の結果, $y = 47.3 \times x$ の式が得られており, Ogata *et al.* (1995)⁷⁾ は一次式の係数が上昇したことを説明する要因として曝露時間の違い (2 時間対 6 時間) とともに人種差を含めた個人差を挙げている。

職業的曝露に対する産業職場の調査例としては Ogata *et al.* (1990)⁸⁾, Ogata *et al.* (1995)⁷⁾ および Kawai *et al.* (2003)⁹⁾ の 3 報があり, これらはいずれも日本人従業員を対象とした調査で人種差を考慮する必要は無い。

Ogata *et al.* (1990)⁸⁾ の調査した 36 名の従業員 (性別不明) は MIBK (時間負荷平均値: AM ± ASD; 16.7 ± 13.4 ppm) とともにトルエン (15.2 ± 8.8) およびキシレン (13.9 ± 10.9) の混合曝露を受けていた。こ

の調査結果は $y = -127.7 + 39.9 \times x$ ($r = 0.91$), 0 点を通ると想定した場合には $y = 35.2 \times x$ ($r = 0.91$) と要約されている。Ogata *et al.* (1995)⁷⁾ に記述されている調査は 36 名 (性別不明) を対象に週の後半に行われ, 従業員は MIBK 8 時間荷重平均値の幾何平均値 12.5 ppm の他にトルエン (14.6 ppm) およびキシレン類 (13.9 ppm) にも混合曝露を受けていた。作業終了時に尿と気中 MIBK 濃度の関係は $y = 35 \times x$ ($n = 36$, $r = 0.90$) と要約されている。

Kawai *et al.* (2003)⁹⁾ の調査は家具製造に従事する 27 名 (男子 19 名, 女子 8 名) を対象に週の後半に行われた。作業者は MIBK (8 時間荷重平均値の幾何平均値 0.7 ppm) とともにメチルエチルケトン (0.7 ppm), アセトン (3.1 ppm), 酢酸ブチル (2.7 ppm), 酢酸イソブチル (0.2 ppm), トルエン (7.5 ppm), キシレン類 (1.7 ppm) およびエチルベンゼン (2.3 ppm) の混合曝露を受けていた。作業終了時の尿と気中 MIBK 濃度との関係は $y = 12.2 + 29.2 \times x$ ($n = 27$, $r = 0.98$, $p < 0.01$) と要約されている。

7. 生物学的許容値の提案

上記の 5 報のうち, 曝露時間の短い Hjelm *et al.* (1990)³⁾ および被験者数の少ない Ogata *et al.* (1991)⁷⁾ の 2 報を除外して 3 報に基づいて MIBK 50 ppm 曝露に伴う作業終了時尿中 MIBK 濃度を求めると (著者, 例数および尿中 MIBK の順)

Ogata *et al.* (1990)⁸⁾ 36 名, 1,867 (または 1,760) $\mu\text{g}/\text{I}$

Ogata *et al.* (1995)⁷⁾ 36 名, 1,750 $\mu\text{g}/\text{I}$

Kawai *et al.* (2000)⁹⁾ 27 名, 1,472 $\mu\text{g}/\text{I}$

となり, 平均値として 1,696 (または 1,660) $\mu\text{g}/\text{I}$ を得る。

いずれの調査例も MIBK 単独曝露例ではなく, MIBK 平均曝露濃度も調査例間で大差があり, かつ作業者の性別も異なるにもかかわらず, 3 報とも尿中濃度の気中濃度に対する相関は 0.81, 0.91 (または 0.90), 0.98 と極めて高く, 気中 MIBK 50 ppm に対応する尿中 MIBK 濃度が極めて近似している点は注目に値する。

以前の所見に基づき, かつ数値を単純化して MIBK の許容濃度 50 ppm に対する生物学的許容値として 1,700 $\mu\text{g}/\text{I}$ (非補正值) を提案する。

前述のように MIBK の血中半減期は短く (Hjelm *et al.* 1990)³⁾, 尿中半減期も短いと推定されるため, 採尿時期は週の後半である必要はないが, 作業終了時であることを守る必要がある。MIBK は約 2% の濃度で水に溶解, 有機溶剤中では例えばトルエンに比して水溶性は高いが, なお検体採尿後数分以内に分析用ガラス容器 (例えばヘッドスペース・ガスクロマト用バイアル瓶) に必要量を密閉し, 蒸散による損失, あるいは気中 MIBK による汚染の両面を避ける必要がある (Ikeda 1999)¹⁰⁾。

8. 非曝露者における尿中 MIBK 濃度

Kawai *et al.* (2003)⁹⁾ は非曝露者を対象に尿中 MIBK を分析し, 検出し得なかったと報告している。しかし MIBK は家庭用品 (ことに塗料) に含まれている可能性があり, 職業的曝露を受けていない人の尿中からも検出されることもあり得ると思われる。

9. その他の生物学的曝露指標

提案できる指標はない。

10. 他の機関の設定した生物学的許容値

American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2006)¹¹⁾ では MIBK の TLV (気中許容濃度) 50 ppm に対応する BEI (生物学的許容値) として 2 mg/I (作業終了時採尿) を示している。

また Deutsche Forschungsgemeinschaft (2005)¹²⁾ では MAK (気中許容濃度) 100 ppm に対応する BAT (生物学的許容値) として 3.5 mg/I (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: 610-611.
- 2) Budavari S, O'Neil MJ, Smith A, Heckelman PE, Kinneary JF. The Merck Index, 12th ed. NJ, USA: Merck, Whitehouse Station, 1996: 889.
- 3) Hjelm EW, Hagberg M, Iregren A, Löf A. Exposure to methyl isobutyl ketone: toxicokinetics and occurrence of irritative and CNS symptoms in man. *Int Arch Occup Environ Health* 1990; 62: 19-26.
- 4) 本産業衛生学会 許容濃度等に関する委員会. 生物学的許容値の暫定値 (2006 年度) の提案理由 メチルエチルケトン. *産衛誌* 2006; 48: 147-151.
- 5) DiVincenzo GD, Kaplan CJ, Dedinas J. Characterization of the metabolites of methyl *n*-butyl ketone, methyl isobutyl ketone, and methyl ethyl ketone in guinea pig serum and their clearance. *Toxicol Appl Pharmacol* 1976; 36: 511-522.
- 6) Yasugi T, Kawai T, Mizunuma K, et al. Exposure monitoring and health effect studies of workers occupationally exposed to cyclohexane vapor. *Int Arch Occup Environ Health* 1994; 65: 343-350.
- 7) Ogata M, Taguchi T, Horike T. Evaluation of exposure to solvents from their urinary excretions in workers coexposed to toluene, xylene, and methyl isobutyl ketone. *Appl Occup Environ Hyg* 1995; 10: 913-920.
- 8) 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.

- 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