

## フェノール (Phenol)



[CAS No. 108-95-2]

試料：尿

尿中総フェノール（遊離体，グルクロン酸抱合体，硫酸抱合体）濃度

**250 mg/g creatinine**

試料採取時期：作業終了時

この数値は気中フェノールの許容濃度 5 ppm (19 mg/m<sup>3</sup>) 曝露に対応する値として設定されている。

### 1. 物理化学的性質および主たる用途

1.1 別名：Carbolic acid (石炭酸), Phenylic acid, Phenyl hydroxide

1.2 物理化学的性質<sup>1)</sup>：

白色結晶塊状，焼けつくような味を持ち，特異なフェノール臭がある。腐食性がある。大気中から水分を吸収して液体となる。火災危険は中程度で，加熱，炎との接触に注意を要する。酸化剤と反応する。分子量：94.11，比重：1.071，沸点：182℃である。

1.3 主たる用途<sup>1)</sup>：

用途として，医薬品（サリチル酸，フェナセチンなど），染料，可塑剤，香料，塗料，火薬，溶剤，ナイロン-6，ベークライト，除草剤 2,4-PA の製造原料として用いられる他，消毒殺菌剤，防腐剤，歯科用局所麻酔剤として用いられる。

### 2. 吸収・代謝・排泄

生体内でのフェノールの代謝には動物間で種差がある<sup>2,3)</sup>。12.5 および 25 mg/kg の [<sup>14</sup>C] フェノールを羊，豚およびラットに経口投与したところ，8 時間で 80～90% が尿中に排泄され，25 mg/kg 投与の場合に，グルクロン酸抱合体および硫酸抱合体の割合が，羊で 49%，32%，同じく豚で 83%，1%，同じくラットで 42%，55% であり，羊ではリン酸抱合体が 12% あり，豚およびラットでは認められなかったと報告されている<sup>3)</sup>。

フェノールは，蒸気の経気道以外に皮膚からの吸収も速く<sup>4,5)</sup>，7 名の男子被験者について行われた 5～25 mg/m<sup>3</sup> (約 1.3～6.5 ppm) の蒸気曝露の実験では，経気道取込み率が 70～80% であり，また，吸入曝露を避けた全身曝露によっても気中濃度に対応した体内吸収（経皮吸収）が認められている<sup>4)</sup>。

体内に吸収されたフェノールは，呼気からの排泄は極わずかとされ，速やかにグルクロン酸および硫酸抱合体に代謝され，尿中に排泄されたと報告されている<sup>2,4-10)</sup>。化繊の強化剤にフェノールを使用している工場の 5 ppm 以下の曝露を受けている労働者では，グルクロン酸抱合

体の方が硫酸抱合体より 1～3.7 倍多いことが報告されているが<sup>9)</sup>，ボランティアへの 0.01 mg/kg の投与では 77% が硫酸抱合体，16% がグルクロン酸抱合体，その他がヒドロキソンのグルクロン酸抱合体および硫酸抱合体と報告されている<sup>2)</sup>。このことは，抱合体の比率がフェノールの曝露量の違いによつて，高濃度曝露では硫酸抱合体の経路が飽和しグルクロン酸抱合体が主な代謝経路となることによつて考えられている<sup>9)</sup>。フェノールの尿中代謝濃度から算出した生物学的半減期は 3.5 時間<sup>4)</sup>，4.3 時間<sup>11)</sup> が報告され，また，経気道吸収の場合には 16 時間<sup>4)</sup>，経皮吸収の場合には 24 時間以内に，ほとんど 100% が尿中へ排泄されると報告されている<sup>10)</sup>。なお，フェノールの蓄積性は低く，代謝を修飾する要因についての報告は見られない。

### 3. フェノール蒸気曝露に伴う尿中総フェノール濃度の上昇

遊離体，グルクロン酸抱合体，硫酸抱合体それぞれのフェノールの濃度を分離して定量できる方法は，ガスクロマトグラフ法，液体クロマトグラフ法などである。そのため，吸光光度法で尿中フェノール濃度を測定した報告は，分離分析ができていないため比較的高めの濃度値が示され<sup>12)</sup>，厳密な尿中濃度の評価においては望ましくない。

Piotrowski<sup>4)</sup> により 7 名の男子被験者について行われた 5～25 mg/m<sup>3</sup> (約 1.3～6.5 ppm) の経気道のみと経皮のみで別々に行われたフェノール蒸気曝露の実験では，尿中フェノールの分析は吸光光度法で行われているが，曝露の最後の 2 時間では尿への排泄速度 (mg/h) と取込量の相関が高く ( $y$  (尿への排泄速度 (mg/h)) =  $0.44 + 0.108 \cdot x$  (取込量 (mg)))，経気道および経皮の曝露の両者を踏まえ， $D$  ( $x$  : 取込量 (mg)) =  $C$  (気中濃度 (mg/m<sup>3</sup>))  $\times$   $T$  (曝露時間 (h))  $\times$   $\{R$  (経気道取込み率 (%))  $\times$   $V$  (肺換気速度 (m<sup>3</sup>/h)) +  $S$  (経皮吸収係数 (m<sup>3</sup>/h)) $\}$ ，が示されている。この式に 19 mg/m<sup>3</sup> (5 ppm) の気中濃度，8 時間労働，70% の経気道取込み率，0.8 m<sup>3</sup>/h の肺換気速度および 0.35 m<sup>3</sup>/h の経皮吸収係数を代入すると，取込量 (mg) は 138 mg となり，したがって尿への排泄速度は 15.3 mg/h となることが示されている。経気道のみと経皮のみで別々に行われて得られた尿への排泄速度 (mg/h) と尿中濃度 (mg/l) の関係を示す 2 つの図から，排泄速度が 5 mg/h の時に尿中フェノール濃度がほぼ 100 mg/l であり，排泄速度が 15.3 mg/h の場合に尿中フェノール濃度は 306 mg/l と推定される。

Ohtsui and Ikeda<sup>13)</sup> によるベークライト（フェノールとホルムアルデヒドの合成樹脂）製造工場で働く労働者（人数は示されていない）の調査では，尿中フェノールの分析は吸光光度法で行われているが，気中フェノール

ル濃度が0~10 mg/m<sup>3</sup>で7時間の労働時間の場合には尿中総フェノール濃度は55~262 mg/l となったと報告されている。気中濃度とクレアチニン補正值との関係を示した図の回帰直線から推定して、15 mg/m<sup>3</sup>の7時間曝露で約300 mg/g creatinine となり、5 ppm (19 mg/m<sup>3</sup>) で8時間曝露では約380 mg/g creatinine となると推定される。なお、相関関係については尿中総フェノール濃度の無補正值より、比重およびクレアチニン補正の方が相関が強い結果が示されている。

Ogata *et al.*<sup>9)</sup> による20名のフェノール強化化繊の取扱い労働者の調査では、尿中フェノールの分析は液体クロマトグラフ法で行われ、8時間労働と考えた場合の曝露濃度1.22~4.95 ppmと尿中の硫酸およびグルクロン酸抱合体の合計である総抱合体フェノール濃度との関係から、5 ppmでは、フェノールとして495 mg/lあるいは251 mg/g creatinine となると報告されている。

#### 4. 非曝露者における尿中総フェノール濃度

尿中フェノールは、アミノ酸の代謝産物として、一般健康人においても認められる<sup>6)</sup>。一般人の尿中総フェノール濃度は、ベンゼンの曝露者との比較のための対照群の濃度として報告されている例が見られる<sup>13-15)</sup>。日本の成人男子については、幾何平均値が8.6 mg/l (95%上限37.6 mg/l)<sup>16)</sup>と報告されている。

また、医薬品(サリチル酸フェニル)の経口摂取が尿中総フェノール濃度を大きく変動させるとの報告<sup>17)</sup>や殺菌用のフェノール含有塗布薬が経皮吸収を生じるとの報告<sup>8)</sup>がある。なお、タバコ1本あたりに含まれるフェノール量は、10~200 μgとされている<sup>18)</sup>。また、ベンゼン曝露による尿中総フェノール濃度との関係については多くの報告例があるが、1985年のACGIHの勧告は、10 ppmのベンゼン曝露に対応した生物学的基準値は50 mg/lとされた<sup>19)</sup>。したがって、フェノールを含む医薬品による尿中総フェノール濃度への影響以外には大幅なものではないといえる。

#### 5. 生物学的許容濃度の提案

ヒトを対象にフェノール曝露と尿中フェノール濃度の関係を調査したPiotrowski<sup>4)</sup>, Ohtsuji and Ikeda<sup>13)</sup>およびOgata *et al.*<sup>9)</sup>の3報告に注目すると、5 ppmのフェノールの曝露濃度に相当する尿中総フェノール濃度は、それぞれ306 mg/l, 約380 mg/g creatinine, 251 mg/g creatinineとなる。Ogata *et al.*<sup>9)</sup>の尿中フェノール濃度分析のみが液体クロマトグラフ法であり、他の2調査の尿中総フェノール濃度は比較的高めに出るとされているため、ごく微量な遊離体フェノールも含め、数値を単純化して尿中総フェノール濃度として250 mg/g creatinineが気中フェノールの許容濃度5 ppm (19 mg/m<sup>3</sup>) 曝露に対応する生物学的許容値として妥当であると考えられる。尿試料の採取は、代謝速度が速いため、作業終了時

点が望ましく、また、クレアチニンによる補正が望ましい。

#### 6. 他の機関からの勧告値

ACGIH<sup>20)</sup>は、作業後の尿中総フェノール濃度として250 mg/g creatinineを勧告している。ドイツのBAT (German Biological Tolerance Value) は、作業後の尿中総フェノール濃度として300 mg/g creatinineを勧告している<sup>20)</sup>。

## 文 献

- 1) 後藤 稔, 池田正之, 原 一郎. 産業中毒便覧. 東京: 医歯薬出版, 1981: 695-696.
- 2) Capel ID, French MR, Milburn M, et al. The fate of [<sup>14</sup>C]phenol in various species. *Xenobiotica* 1972; 2: 25-34.
- 3) Kao J, Bridges JW, Faulkner JK. Metabolism of [<sup>14</sup>C]phenol by sheep, pig and rat. *Xenobiotica* 1979; 9: 141-147.
- 4) Piotrowski JK. Evaluation of exposure to phenol: absorption of phenol vapour in the lungs and through the skin and excretion of phenol in urine. *Brit J Ind Med* 1971; 28: 172-178.
- 5) Foxall PJD, Bending MR, Gartland KPR, et al. Acute renal failure following accidental cutaneous absorption of phenol: Application of NMR urinalysis to monitor the disease process. *Human Toxicol* 1989; 8: 491-496.
- 6) Folin O, Denis W. The excretion of free and conjugated phenol derivatives. *J Biol Chem* 1915; 22: 309-320.
- 7) Powell GM, Miller JJ, Olavesen AH, et al. Liver as major organ of phenol detoxication? *Nature* 1974; 252: 234-235.
- 8) Miller JJ, Powell GM, Olavesen AH, et al. The toxicity of dimethoxyphenol and related compounds in the cat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1976; 38: 47-57.
- 9) Ogata M, Yamasaki Y, Kawai T. Significance of urinary phenyl sulfate and phenyl glucuronide as indices of exposure to phenol. *Int Arch Occup Environ Health* 1986; 58: 197-202.
- 10) Ruedeman R, Deichmann W. Blood phenol levels after topical application of phenol-containing preparations. *J Am Med Assoc* 1953; 152: 506-509.
- 11) Bieniek G. Concentrations of phenol, o-cresol, and 2,5-xyleneol in the urine of workers employed in the distillation of the phenolic fraction of tar. *Occup Environ Med* 1994; 51: 354-356.
- 12) Van Haaften AB, Sie ST. The measurement of phenol in urine by gas chromatography as a check on benzene exposure. *Am Ind Hyg Assoc J* 1965; 26: 52-58.
- 13) Ohtsuji H, Ikeda M. Quantitative relationship between atmospheric phenol vapour and phenol in the urine of workers in Bakelite factories. *Brit J Ind Med* 1972; 29: 70-73.
- 14) Bieniek G. Urinary excretion of phenols as an indicator of occupational exposure in the coke-plant industry. *Int Arch Occup Environ Health* 1997; 70: 334-340.
- 15) Ong CN, Kok PW, Lee BL, et al. Evaluation of biomarkers for occupational exposure to benzene. *Occup*

- Environ Med 1995; 52: 528-533.
- 16) 河合俊夫, 堀口俊一. 日本人一般成人男子の尿中フェノール排泄量の検討. 産業医学 1979; 21: 376-377.
  - 17) Fishbeck WA, et al. Elevated urinary phenol levels not related benzene exposure. Am Ind Hyg Assoc 1975; 36: 820-824.
  - 18) Hoffmann W. Tobacco and health: a societal change. New Eng J Med 1979; 300: 894-903.
  - 19) American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Phenol BEI 5th Documentation. Cincinnati: ACGIH, 1985.
  - 20) American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Phenol BEI 6th Documentation. Cincinnati: ACGIH, 1999.