

代謝の種差について

動物種における本物質の半減期は約 1 - 1.5min であり、動物種による差はほとんどないといってもよいと思われる [20]。

[参考文献]

- 1 International Programme on Chemical Safety/IPCS,WHO,UNEP,ILO. Formaldehyde. International Chemical Safety Cards
[on line at, <http://www.nihs.go.jp/ICSC/icssj/icss0275.html>]
- 2 化学物質安全情報研究会編. ホルムアルデヒド. 化学物質安全性データブック,オーム社,1994, pp 973-975
- 3 ACGIH (1996) Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices. Cincinnati, Ohio, American Conference of Governmental Industrial Hygienists
- 4 既存化学物質安全性(ハザード)評価シート. 1997
- 5 CLAYTON G.D. & CLAYTON F.E. 4 ed. Patty's industrial hygiene and toxicology. most recent edition. New York, John Wiley and Sons vol II part 4. 1993
- 6 CRC HANDBOOK CHEMISTRY AND PHYSICS. A ready reference book of chemical and physical data. Boca Raton. Florida. CRC Press. 1992
- 7 日本化学学会編,化学便覧(応用科学編) 第5版. 丸善. 1985
- 8 Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals. 2nd Ed. Van Nostrand Reinhold Co. 1983
- 9 Richardson M.L. et al. The Dictionary of Substances and their Effects. Royal Society of Chemistry. 1993
- 10 神奈川県環境科学センター. 化学物質安全情報提供システム
[on line at, <http://www.k-erc.pref.kanagawa.jp/kisnet/>]
- 11 Grafström R.C. In vitro studies of aldehyde effects related to human respiratory carcinogenesis. Mutat Res. 1990. 238. 175-184
- 12 Grafström R.C., Hsu I.C. and Harris C.C. Mutagenicity of formaldehyde in Chinese hamster lung fibroblasts: synergy with ionizing radiation and N-nitroso-N-methylurea. Chem Biol Interact. 1993 86. 41-49
- 13 WHO working group. Environmental Health Criteria. 89. 1989
- 14 IPCS. International Chemical Safety Cards. 2000
- 15 Heck H d'A, Casanova-Schmitz M, Dodd P.B., Schachter E.N., Witek T.J., Tosun T., Formaldehyde(CH₂O) Concentrations in the Blood of Humans and Fischer-344 Rats Exposed to CH₂O Under Controlled Conditions. Am Ind Hyg Assoc J. 1985. 46. 1-3
- 16 カナダ環境省・カナダ厚生省. Canadian Environmental Protection Act. Priority Substances List assessment report. Formaldehyde. Ottawa, Ontario. Minister of Public Works and Government Services. 2001
- 17 Feldman J.G. and Bonasevskaja T.I. [On the effects of low concentrations of formaldehyde]. Gig truda 1971. 5. 6-11 (in Russian)

- 18 後藤 稠, 他(編). 産業中毒便覧(増補版), ホルムアルデヒド. 医歯薬出版株式会社, 東京, 1981, pp1089-1090
- 19 Bourne H.G.Jr. Insufficiently polymerized resins used for wrinkleproofing clothing may liberate toxic quantities of formaldehyde. *Ind Med Surg.* 1959. 28. 232-233
- 20 Anonymous. Concise International Chemical Assessment Document (CICAD). Vol.40. 2002
- 21 環境省環境保健部環境リスク評価室. 化学物質の環境リスク評価 第2巻. 2003

トルエン (Toluene)

物理特性

別称 トルオール フェニルメタン メチルベンゼン
(TOLUOL PHENYLMETHANE METHYLBENZENE)

CAS 番号 108-88-3

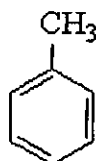
RTECS 番号 XS5250000

ICSC 番号 0078

国連番号 1294

EC 番号 601-021-00-3

構造式



分子式 C₆H₅CH₃/C₇H₈

分子量 92.1

外見：特徴的な臭気のある、無色の液体(常温)。

沸点：111℃ [1]

融点：-95℃ [2]

比重：0.87 [2]

水への溶解性：溶けない。

蒸気圧：2.9 kPa (20℃)

相対蒸気密度(空気=1)：3.2

20℃での蒸気/空気混合気体の相対密度(空気=1)：1.06

引火点：4℃(C.C.) [3]

発火温度：480℃ [3]

爆発限界：1.1～7.1 vol%(空气中) [4, 5]

log Pow (オクタノール/水分配係数)：2.69 [6]

用途

機械や電気器具などの部品についての油の洗浄剤、塗装や接着剤等の溶剤、医薬品を合成するための医薬中間体や合成中間体として使用されている。このような用途のために、多くの製造職場で使用される。特に自動車部品工業現場や薬品・化

学工業現場においてその使用が多い。ガソリンの成分でもある。

ヒトへの暴露経路

吸収経路として、経口、経皮、経気道があるが、作業現場における労働者の主な吸収経路は経気道的であり、一部経皮的に吸収される。

環境中（空气中）のトルエン濃度は、特に発生源のない環境（都市部）の測定で 10ppb から 60 ppb であるという報告がある(1970)。また、地表水では 0.0004 から 0.01ppm であるという報告がある。

吸入暴露

最も早い侵入経路である。暴露量は暴露濃度に依存するが、吸入量の 86%-96% が吸収される。ヒトにおいて、TWA50 ppm に相当する血液中のトルエン濃度は 0.67 mg/l [9]、0.6m g/l [10]、0.69 mg/l [11] と報告されている。

生物学的許容値：ACGIH の EBI(週末の作業開始前)0.05 mg/l、作業終了時 尿中 α クレゾール 0.5 mg/l

経皮暴露：皮膚吸収表示（日本産業衛生学会 1994 年, ACGIH(米国)、ドイツ）

蒸気での経皮暴露

- 1、ヌードマウスでは、200, 1000, 3000ppm の 6 時間全身暴露で、皮膚吸収係数 1.24cm/hr であり、皮膚吸収量は吸入摂取量の 7.04 % である [12]。
- 2、ラットでは、8000 ppm の 4 時間全身暴露で、皮膚吸収係数 0.721 cm/hr、皮膚吸収量は吸入摂取量の 3.7% である [13]。
- 3、ヒトでは、600 ppm の 3.5 時間全身暴露で、経皮吸収量は 287 μ mol で同条件の吸入摂取量の 0.9 % である [14]。また、50 ppm の 4 時間全身暴露で経皮吸収量は、吸入摂取量の 0.9-2.6 % である [15]。

液状での経皮吸収

- 1、ヘアレスマウスにトルエンを塗布して、皮膚吸収速度は 2.95mg/h/cm² である [16]。
- 2、ラット背部皮膚 3.1 cm² に 2 ml のトルエンを塗布した場合、1 時間後の血中濃度は 905 mg/l である [17]。
- 3、ヒトでは、前腕部 17.3 cm² に 2 ml のトルエンを塗布して皮膚吸収速度は 14-23 mg/h/cm² である [18]。

ヒトへの暴露基準値

一般大気：日本環境基準（大気汚染に係わる環境基準）	含まれず
水質：日本環境基準（ヒトの健康の保護に関する環境基準）	含まれず
水道法（検査事項）	含まれず

室内空气中濃度の指針値（労働厚生省） $260 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.07 ppm)

労働環境基準

許容濃度 日本産業衛生学会 50 ppm ($188 \text{ mg}/\text{m}^3$)

ACGIH 時間荷重平均値 100 ppm

短時間暴露限度 150 ppm

室内濃度指針値 25 度（厚生労働省）： $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.08 ppm)

毒性

トルエンは中枢神経系に働き、低用量での中枢興奮作用と高用量での抑制作用を持つ。トルエンは薬物依存性を持ち、嗜好的吸入により視野狭窄または眼振や難聴を伴う慢性的中枢神経機能障害が生じ、CT 検査では脳の萎縮が観察される。また腎機能障害が認められるとの報告もなされている。職業的に慢性暴露を受けた労働者では、頭痛や頭重感等の増加、記憶力障害や情緒不安定等の神経心理学的症状の高率な出現が報告されている。また、不整脈や頻脈がみられることも報告されている。トルエンに変異原性はなく、実験動物及びヒトのいずれにおいても発がん性は認められていない。

短期暴露の影響

この物質は眼、気道を刺激する。[19, 20]

中枢神経系の抑制を起こすことがある。[19, 20]

高濃度の場合、めまい、し眠、頭痛、吐き気、[19, 20, 21] 不整脈を生じ、意識を喪失することがあり、場合によっては死に至る。[9]

長期または反復暴露の影響

反復してあるいは長期にわたり皮膚に接触すると、皮膚炎を起こすことがある。

[19]

この物質は中枢神経系に影響を与え、学習能力が低下し、精神障害を生じることがある。[20]

内分泌かく乱作用

環境省が内分泌かく乱作用を有すると疑われる化学物質 67 には含まれていない。

変異原性

姉妹染色分体交感試験（ヒト）は陰性だが、マウスでの小核試験、ラットの染色体異常 試験

DNA 損傷試験は陽性である。

動物試験はこの物質がヒトの生殖に毒性影響を及ぼす可能性があることを示している。[23]

がん原性

EPA では動物実験でも、ヒトに対してもデータが不十分である物質とされている。

IARC では発がん性の評価ができない物質とされている。産業衛生学会では発がん

物質とは認定していない物質である。

LD50 ラット吸入 4000 ppm マウス吸入 5320 ppm

ラット経口 5000 mg/kg

TCLo ヒト吸入 100 ppm

応急処置

急性の中毒時の応急処置

呼吸障害：新鮮な空気、安静、必要な場合にはヒト工呼吸。医療機関に連絡する。

皮膚障害：汚染された衣服を脱がせる。洗い流してから水と石鹼で皮膚を洗浄。医療機関に連絡する。

眼球障害：数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医療機関に連絡する。

誤 飲：口をすすぐ。水に活性炭を懸濁した液を飲ませる。吐かせない。医療機関に連絡する。

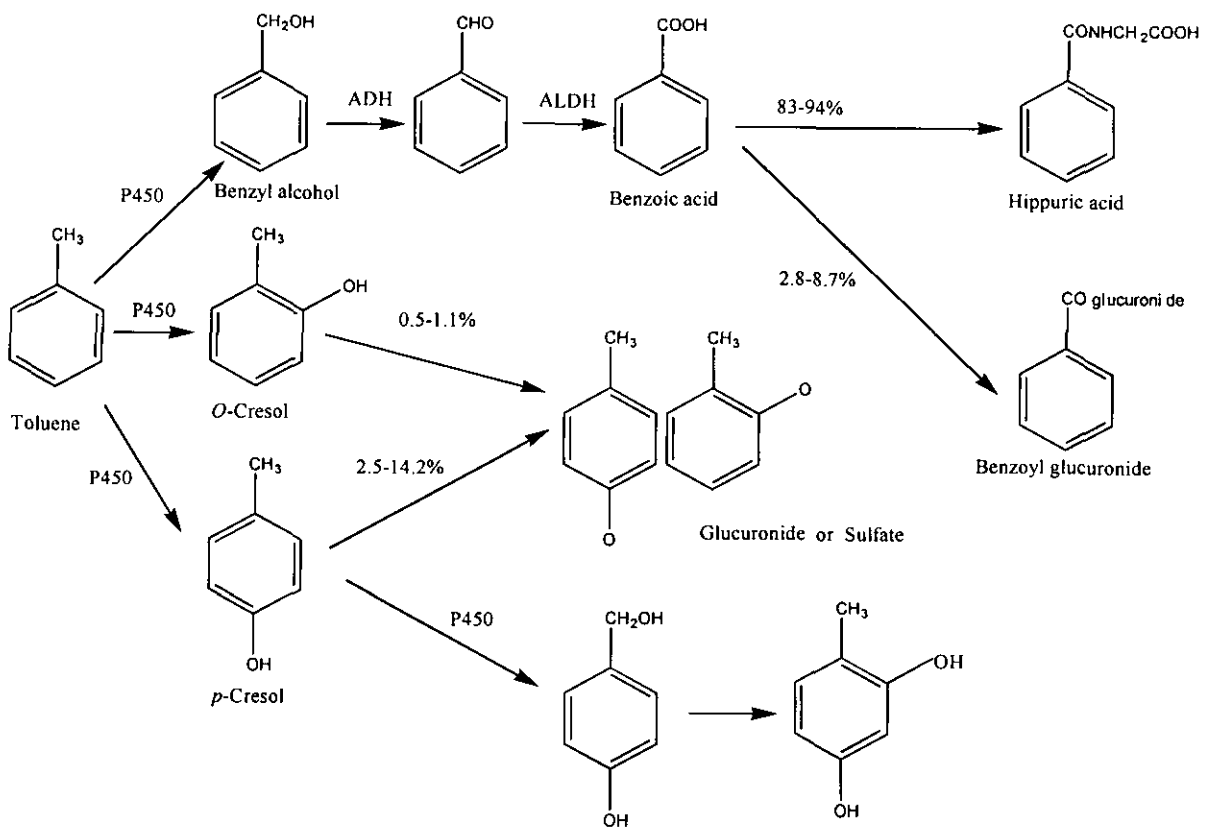
環境への影響

本物質は環境中に放出された場合、物理化学的性状から考えて大気、水、底質圏に広く分布するものと予想される。対流圏大気中での OH ラジカルとの反応による半減期は、1~3 日と計算されるが、世界各地の大気中に検出されており、生態系への影響も懸念される。水圏では、好氣的条件下で容易に分解されると考えられるが、環境庁のモニタリングデータでは水質と底質に多数の検出例がある。

環境濃度	観測年	調査対象	測定地点
0.0004-0.01ppm	1985	海水底質・地表水底質	全国
0.0005-0.044ppm	1986	海水底質・地表水底質	全国
0.03-2.7ppb	1986	海水又は地表水	全国
0.1-0.23ppb	1985	海水又は地表水	全国
<0.004ppm	1977	海水底質・地表水底質	全国
<2ppb	1977	海水又は地表水	全国

代謝系

トルエンはまず P450 によってベンジルアルコールと *o*-クレゾール、*p*-クレゾールに代謝される。ベンジルアルコールはアルコール脱水素酵素とアルデヒド脱水素酵素の代謝をうけて安息香酸に代謝され、さらにグリシン抱合を受け、馬尿酸になり尿中に排出される。トルエンの主な代謝経路はほぼ 90%以上、馬尿酸に代謝される。また、吸収されたトルエンのうち約 1%は、酸化されて、*o*-クレゾールになり、硫酸またはグルクロン酸抱合されて、尿中に排泄される。トルエンの生物学的半減期は数時間であると考えられる。この間に作用する CYP の代謝における代謝回転の最も大きいアイソザイムは CYP2B1 であり、CYP2C11 と CYP2C6 が続いて活性が高い。CYP2C12 と CYP2A1 の関与は少ない。Nakajima ら (1991) [7]は、6 種類のモノクロナール抗体を使用し、トルエンの 3 種類の代謝経路に、CYP のアイソザイムの関与を検討した。トルエンからベンジルアルコールへの経路には CYP2B1/2 と CYP2C11/6、CYP2E1 が、*o*-クレゾールには CYP1A1/2 と CYP2B1/2、CYP2C11/6、*p*-クレゾールには CYP1A1/2 と CYP2B1/2、CYP2C11/6、CYP2E1 が関与しているとした。



Nakajima T et al 1994 [8] より

代謝の種差について

代謝系については、動物種における差はほとんどなく、ベンジルアルコール系、*o*-クレゾール、*p*-クレゾールで代謝する割合が数%異なる程度である。ヒトにおいても、報告によってそれぞれの代謝の割合は異なっており、動物種による差はないといってもよいと思われる。

[参考文献]

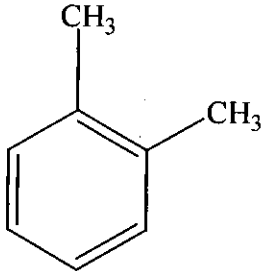
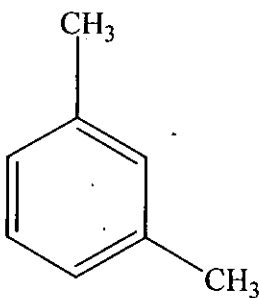
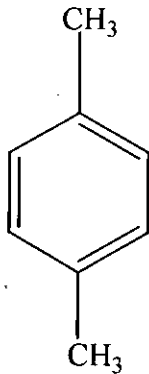
- 1 HAZARDOUS SUBSTANCES DATA BANK, Toluene, 920113.
- 2 WINDHOLZ, M., ed. (1989) The Merck index, an encyclopedia of chemicals and drugs, 11 ed., Rahway, New
- 3 ACGIH (1996) Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices. Cincinnati, Ohio, American Conference of Governmental Industrial Hygienists
- 4 HAZARDOUS SUBSTANCES DATA BANK, Toluene, 920113.
- 5 NFPA. Fire Protection Guide to Hazardous Materials, 10th ed., 1991.
- 6 VERSCHUEREN, K. (1983) Handbook of Environmental Data of Organic Chemicals, Van Nostrand Reinhold Co. Inc., New York
- 7 Nakajima T, Wang R. S., Elovaara E, Park S. S., Gelboin H, Hietanen E, Vainio H. Monoclonal antibody-directed characterization of cytochrome p450 isozymes responsible for toluene metabolism in rat liver . *Biochem Pharmacol* ,41:395-404 1991
- 8 Nakajima T, Wang RS. Induction of cytochrome p450 by toluene . *Int. J. Biochem*;26(12):1333-1340.1994
- 9 Foo SC, Phoon WO, Khoo NY. Toluene in blood after exposure to toluene . *Am Ind Hyg Assoc J* 1988;49:255-258
- 10 Kawai T, Mizunuma K, Yasugi T, Horiguchi S, Ikeda M, Toluene in blood as a marker of choice for low-level exposure to toluene. . *Int Arch Occup Environ Health* 1994;66:309-315
- 11 Brugnone F, Gobbi M, Ayyad K, Giuliari C, Cerpelloni M, Perbellini L. Blood toluene as a biological index of environmental toluene exposure in the normal Population and in occupationally exposed workers immediately after exposure and 16 hours later . *Int Arch Occup Environ Health* 1995;66:421-425
- 12 Tsuruta H. Skin absorption of organic solvents vapors in nude mice in vivo. *Ind health* 1989;27:37-47
- 13 McDougal JM, Jepson GW, Clewel III H, Gargas ML, Andersen ME. Dermal absorption of organic chemical vapors in rats and humans . *Fundamental and Applied Toxicology* 1990;14:299-308
- 14 Riihimaki V, Pfaffli P. Percutaneous absorption of solvent vapors in man . *Scand J Work Environ Health* 1978;4:73-85
- 15 Brooke I, Cocker J, Delic JI, Payne M, Jones K, Gregg NC, Dyne N. Dermal uptake of solvents from the vapor phase: an experimental study in humans . *Ann Occup Hyg* 1998;42:531-540

- 16 Susten AS, Niemeier RW, Simon SD. In vivo percutaneous absorption studies of volatile organic solvents in hairless mice . II . Toluene, ethylbenzene ,and aniline . J Appl Toxicol 1990; 10:217-225
- 17 Morgan DL, Cooper SW, Carlock DL, Sykora JJ, Sutton B, Mattie DR, McDougal JN. Dermal absorption of neat and aqueous volatile organic chemicals in the fischer 344 rat. Environ Research 1991;55:51-63
- 18 Dutkiewicz T, Tyras H. The quantitative estimate of toluene skin absorption in man . Int Archiv fur Gewerbepathologie und Gewerbehygiene 1968;24:253-257
- 19 JELNES, J.E. (1989) Nordiska expertgruppen fr grnsvrdesdokumentation 82, Toluene, Arbete och Hlsa, 1989:3
(in Danish).
- 20 SNYDER, R. ED. (1987) Ethel Browning's toxicity and metabolism of industrial solvents, 2nd ed., vol. 1:
hydrocarbons.
- 21 WHO (1985) Environmental Health Criteria, 52: Toluene, Geneva, WHO.
- 22 CHEMINFO, Toluene, 1992-02-20.
- 23 Effects on Reproduction of Styrene, Toluene and Xylene, Nordic Council of Ministers.
The Swedish National

キシレン XYLENE

物理特性

キシレンにはオルトキシレン、メタキシレン、パラキシレンの3種類の異性体がある。

	オルトキシレン	メタキシレン	パラキシレン
別称	1,2-ジメチルベンゼン o-メチルトルエン 1,2-キシレン o-キシロール	1,3-ジメチルベンゼン m-メチルトルエン 1,3-キシレン m-キシロール	1,4-ジメチルベンゼン p-メチルトルエン 1,4-キシレン p-キシロール
CAS 番号	95-47-6	108-38-3	106-42-3
構造式			
分子式	$C_6H_4(CH_3)_2/C_8H_{10}$	$C_6H_4(CH_3)_2/C_8H_{10}$	$C_6H_4(CH_3)_2/C_8H_{10}$
分子量	106.16	106.16	106.16
沸点	144°C	139°C	138°C
融点	-25°C	-48°C	13°C
比重	0.88	0.86	0.86
水への溶解性	溶けない	溶けない	溶けない
蒸気圧	0.7kPa (20°C)	0.8kPa (20°C)	0.9kPa (20°C)
相対蒸気密度 (空気=1)	3.7	3.7	3.7
20°Cでの蒸気 /空気混合気 体の相対密度 (空気=1)	:1.02	:1.02	:1.02

引火点	32°C (C. C.)	27°C (C. C.)	27°C (C. C.)
発火温度	463°C	527°C	528°C
爆発限界	0.9～7.0 vol% (空気中)	1.1～7.0 vol% (空気中)	1.1～7.0 vol% (空気中)
log Pow (オクタノール/水分配係数)	:3.12	:3.20	:3.15

換算係数 1 ppm=4.35 mg/m³ (25 °C), 101.3 kPa

1 mg/m³=0.23 ppm (25 °C), 101.3 kPa

用途

異性体分離により、パラキシレン、オルトキシレン、メタキシレン、エチルベンゼンが得られ、脱メチルしてベンゼンが製造される。ほかに染料、有機顔料、香料（ヒト造ジャ香）、可塑剤、医薬品（VB₂）の合成原料として用いられ、塗料、農薬、医薬品などの一般溶剤、石油精製溶剤として用いられる。オルトキシレンは無水フタル酸・オルトフタロジニトリル・キシレノール・キシリジンの原料、メタキシレンはイソフタル酸の原料、パラキシレンはテレフタル酸・テレフタル酸ジメチル・パラトルイル酸の原料としてもちいられる。また、自動車用ガソリンにも含まれる。

市販用のキシレンは、メタキシレン、オルトキシレン、パラキシレンの混合物でありメタキシレンが60～70%と多くを占めている。工業用のキシレンはメタキシレン、オルトキシレン、パラキシレンがそれぞれ40%、20%、20%とエチルベンゼンが20%含まれており、ごく少量のトルエン、C₉芳香族化合物が認められることがある〔1〕。

ヒトへの暴露経路

主な暴露源は、生活用品（染み抜き剤、みがき剤、床用ワックス、塗料うすめ液等）、自動車からの排ガス、ガソリンの使用、吸入、タバコの煙の揮発物中、そして大気からの吸入である。食料としては乾燥豆、チーズ、トマト、ツナオイル入りの飼料で養われた七面鳥で作ったローストターキーからキシレンが検出されたという報告がある。また川からくみ上げた飲料水からも検出された報告もある。一番問題になるのはキシレン取り扱い作業現場での蒸気状および液状キシレンの暴露である。

ヒトへの暴露基準値

職業安全衛生局の許容濃度(PEL)は 100ppm(435 mg/m³)、短期間暴露許可濃度(STEL)が 150ppm(655 mg/m³)である。米国産業衛生専門家会議の許容濃度(TLV)は 100ppm(435 mg/m³)、STEL が 150ppm(655 mg/m³)である。国立職業安全衛生研究所の勧告許容濃度(REL)は 1 日 10 時間・週 40 時間で 100ppm で、10 分間のサンプリングによる天井値は 200ppm(868 mg/m³)である。これらの基準値は混合キシレン、メタ、オルト、パラキシレンに適用される。

日本産業衛生学会 許容濃度 100ppm

厚生労働省室内濃度指針値(毒性指標; 妊娠ラット暴露における出生児の中枢神経系発達への影響) 870 μg/m³(0.20ppm)

毒性

動物実験によってトルエンより毒性が強いことが示されている。作用閾値はトルエンの方が低いが、高濃度ではキシレンの毒性が強い。かつての毒性報告は不純物としてのベンゼン混入の可能性がある、信頼できない。高濃度のキシレンは、麻酔と同様の効果があり、神経心理学的、神経生理学的な機能障害を起こす。慢性的に暴露されると、中枢神経症状に加え、貧血、血小板減少、白血球減少、心電図異常に伴う胸痛、呼吸困難、チアノーゼ等が認められるようになる。トルエン等の他の溶媒とキシレンが間欠的に暴露されると血液データの値や聴覚、視覚、足の振動などに影響が出てくる。皮膚接触により脱脂、熱傷、紅斑、皮膚炎を引き起こす [2]。運動と飲酒によりキシレンの血中濃度は増加するが、キシレンによる神経生理的影響は変化しない。動物試験はこの物質がヒトの生殖に毒性影響を及ぼす可能性があることを示している [3]。キシレンを含む幾つかの溶媒の暴露による発がんのリスクに関しては今のところ確認できていない。動物実験では発がん性や遺伝子への影響などについてはいまだに決定的な証拠がない。キシレンが中枢神経、肝臓、腎臓、造血組織、呼吸器へ影響を及ぼしていることははっきりしているが、キシレンの代謝における動物の種類、動物とヒト間の違い、キシレンの暴露の状況等で動物実験の解釈には注意をする必要がある [4]。

経皮吸収	+
感作	-
変異原性	細菌、ラットとヒトの肝細胞を用いた試験では陰性 室温が 24-30℃のラットにオルトキシレン(400 or 1320 mg/kg body weight)を暴露したところ異常精子が増加した。しかし室温が 20-24℃では変化がなく、オルトキシレンと室温との相乗効果であると考えられた [5]。 ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、姉妹染色分体交換は陰性。
がん原性	IARC 発がん性分類 グループ 3

キシレンを含む幾つかの溶媒の暴露による発がんのリスクに関しては今のところ確認できていない。動物実験では発がん性や遺伝子への影響などについてはいまだに決定的な証拠がない [4]。

出生前毒性

キシレンの吸引による胎児への影響として上顎骨の骨形成が少し遅れるのみで大きな奇形等は認められなかった [6, 7]。

妊娠したラットにおいてオルトキシレンの胎盤への移行が認められ、2時間暴露後の胎児の血中のキシレンの濃度は母親のラットの血中濃度の25-30%であった [8, 9]。

生殖細胞毒性

—

環境への影響

主なキシレンの空気中の濃度は都市の自動車の排気ガスが多いところで高い。川の水の表面でのキシレン濃度を計測してみると周囲が工場地帯、あるいはオイル工場に関連した地帯ではキシレン濃度が高い。また船舶の往来が多いところでの川の水の表面はキシレン濃度が高い。魚類、甲殻類への影響に特に注意をする必要がある [10]。

代謝系

ヒトにおいてメタキシレンを $430\text{mg}/\text{m}^3$ (100ppm) の濃度で 5~10 分間吸入した後は、肺より体内へ 64% が吸収される。それぞれの異性体の吸収率はオルト、メタ、パラキシレンで 62.4%, 64.2%, 64.3% とほぼ同じであった [11]。吸入されたキシレンは主に尿中に代謝される。吸収されたキシレンのうち 4~5% のキシレンが代謝されず、呼気にて排出される。糞便として排出される量はほとんどない。血中のパラキシレンのクリアランスを計算してみると 2.6 litres/kg per hour (20ppm)、1.6 litres/kg per hour (70ppm) であった [12]。

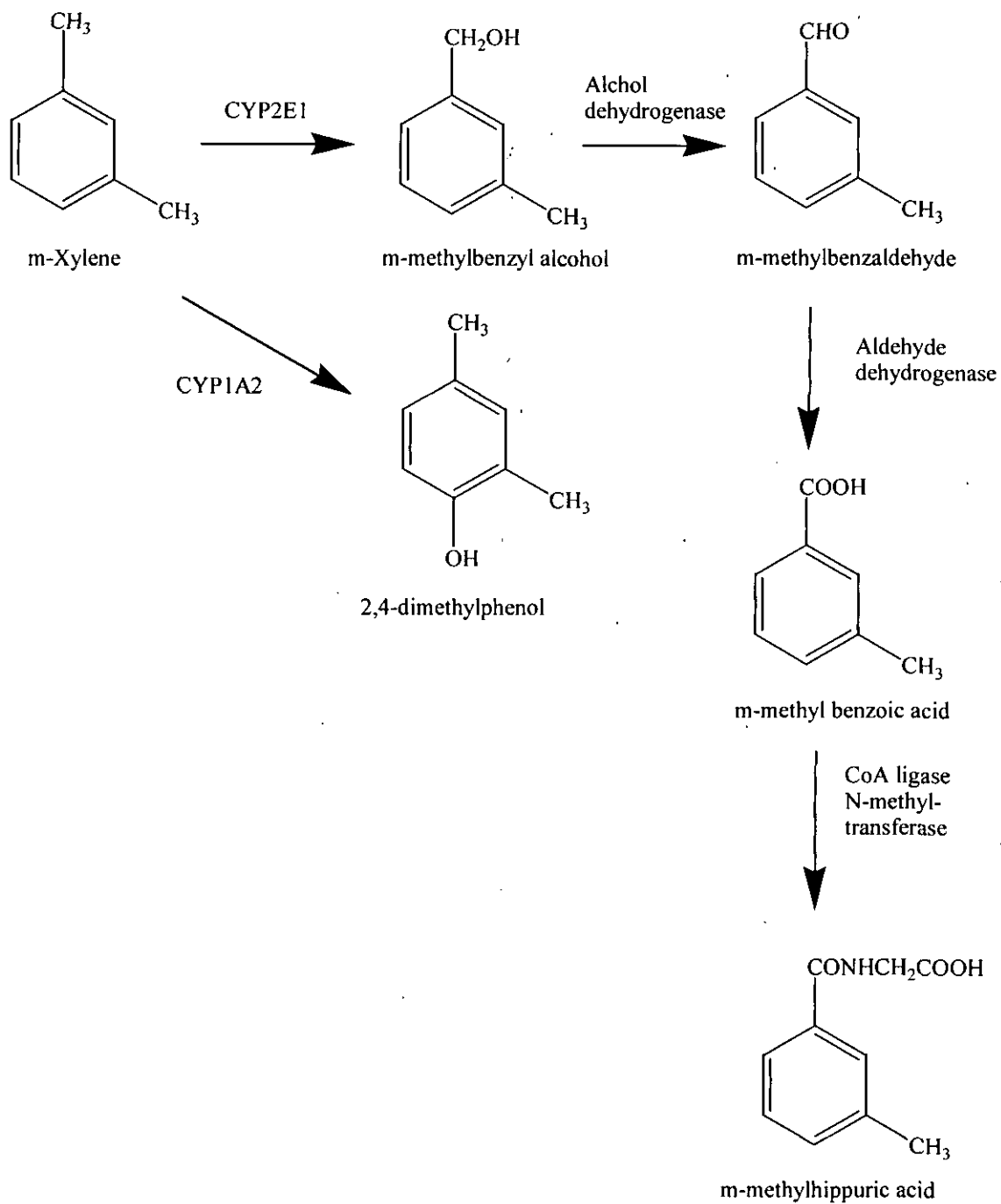
ヒトへの経皮暴露としては、液体のキシレン(それぞれの異性体のキシレンを 0.2ml)を前腕部に落とし、5~15 分後に残ったキシレンを計測したところ、皮膚より吸収されたキシレンの量は $50\sim 160\ \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}$ であった [13]。別の報告ではメタキシレンの皮膚からの吸収量は $120\ \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}$ (300~600 ppm, 3.5h) であった [14]。蒸気のキシレン ($2610\ \text{mg}/\text{m}^3$) では、メタキシレンの皮膚からの吸収量は $0.01\ \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}$ であった。 [15]

体内に吸収されたキシレンのうち、95% は肝臓においてメチル馬尿酸へと代謝される。その主な代謝経路とは、側鎖を酸化しメチルベンズアルデヒドを形成しグリシン抱合され、尿中にメチル馬尿酸として排泄する。通常尿中フェノール値は上昇しない。吸収されたキシレンの 70~80% は 24 時間以内に尿中に排泄される。Ring hydroxylation されキシレノールへと代謝されるのは 5% 以下である (minor pathway) [16]。

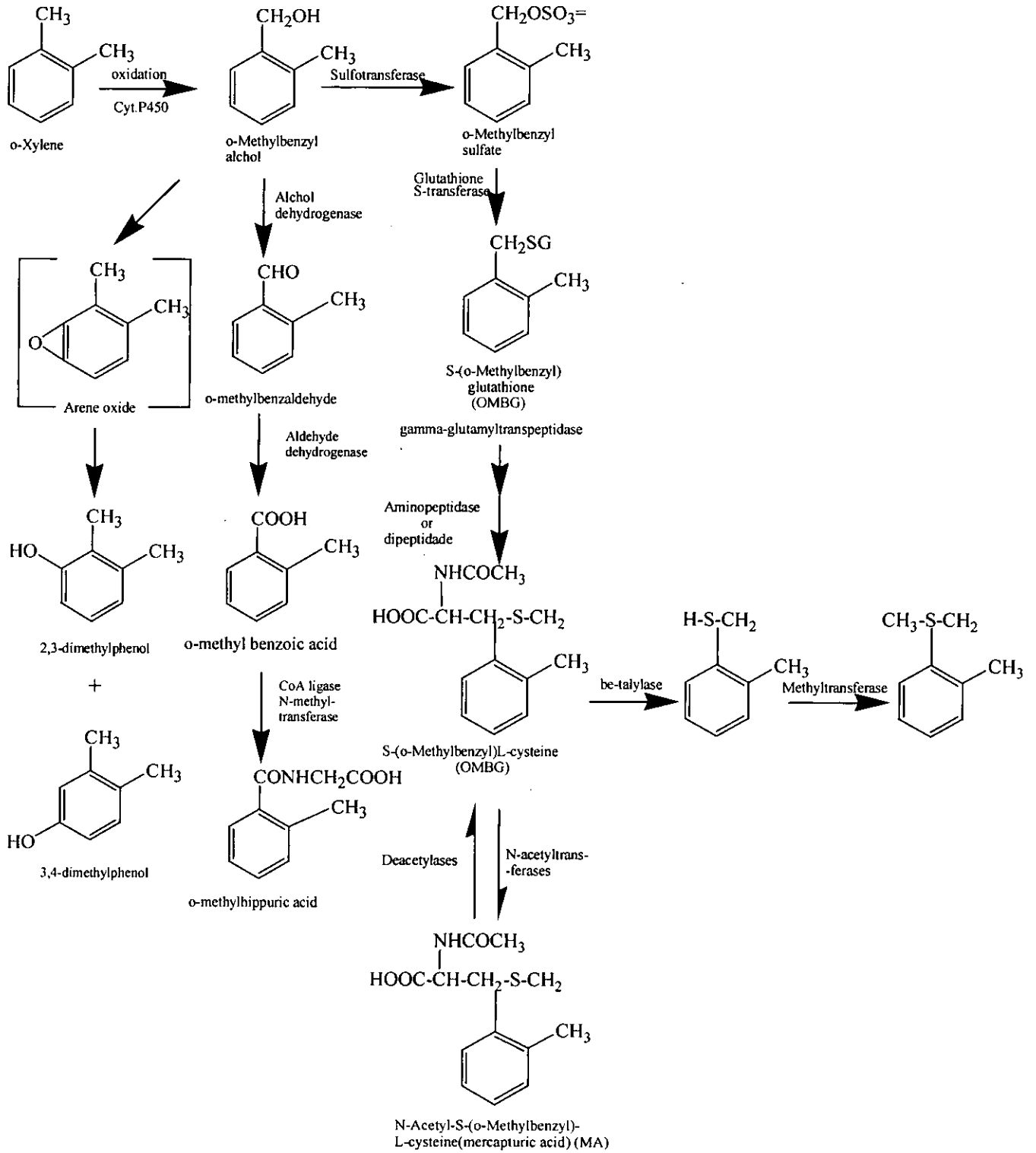
ヒトにおいてオルト、メタ、パラキシレンの混合物を吸入した場合、最初の数時間は尿中メタメチル馬尿酸が一番多く認められ、暴露より 18 時間後には認められない。パラメチル馬尿酸は暴露より 6 時間後から認められ、オルトメチル馬尿酸は 18 時間後より認められた。このことからメタメチル馬尿酸はほかの異性体よりも尿中に排泄されやすい、またメ

タキシレンはほかの異性体より代謝されやすいことが報告されている [17]。

代謝マップ(ヒト) [17]



代謝マップ (General) [18]



生体内モニタリングとして血中値はガスクロマトグラフィーで定量する。ガスクロマトグラフィーを利用した尿中メチル馬尿酸の定量法が開発されている。また 46ppm のキシレン異性体をそれぞれ 8 時間吸入させたところそれぞれの異性体の尿中 methylhippuric acid、尿中 dimethylphenol への排泄率は以下のとおりである [11]。

	尿中 methylhippuric acid	尿中 dimethylphenol
オルトキシレン	97.1%	0.86%
メタキシレン	99.2%	1.98%
パラキシレン	95.1%	<0.05%

2ヒトの男性と2ヒトの女性で108-217mg/m³(25-50ppm)の濃度のメタキシレンを吸入したところ濃度に比例し肺胞内の空気と血中のメタキシレンの濃度が上昇した。尿中の代謝物も同様に比例した。このことより肺胞内の空気のメタキシレン濃度は暴露の程度の指標になるという報告もある [19]。

代謝に影響する因子

キシレンの代謝、クリアランスは、飲酒、タバコ、他の溶媒との同時吸収によって変化する。non-smoker や non-drinker に比べ、smoker や drinker ではトルエンとキシレンの代謝が低い [20]。トルエンとメタキシレンを同時に吸入させた場合、それぞれの吸入濃度が 50ppm を越えたときに、相互作用を起こし競合的に代謝を抑制する [21,22]。

動物を用いた代謝過程の解明

・ウサギにおいて口から摂取されたパラキシレンの 98%以上が体内へ吸収され、88%が尿中へ p-methylhippuric acid として代謝された。メタキシレン、オルトキシレンでは口から摂取されたうちのそれぞれ 85%、66%が体内に吸収されほぼ全量が尿中に代謝された。メタキシレンは 81%が m-methylhippuric acid として尿中に代謝された [23,24]。minor pathway においてオルトキシレン暴露量の 0.86%が尿中に 2,3-, 3,4-dimethylphenol として代謝された。またメタキシレン暴露量の 1.98%が 2,4-dimethylphenol として、パラキシレンの 0.05%以下が 2,5-dimethylphenol として尿中に代謝された [11]。

・ラットにおいて液体オルトキシレンの皮膚からの吸収量は 0.103 μg/cm²/min であった [25]。

・ラットにおいて ¹⁴C でラベルしたパラキシレン(50ppm)を 8 時間暴露させたところ、臓器別で最も多くキシレンが分布されたのは腎臓であり(およそ 1000nmol/g)、次いで皮下脂肪組織(およそ 250nmol/g)であった。そのほか血中より濃度が高くなったところは坐骨神経であり、血中より濃度が低くなったところは脳、小脳、筋肉、脾臓であった。脂肪組織の

キシレンの半減期は 2.7 時間であった。妊娠したラットにおいてオルトキシレンの胎盤への移行が認められ、2 時間暴露後の胎児の血中キシレン濃度は、母親ラットの血中濃度の 25-30%であった [8.9]。

・マウスにおいて ^{14}C でラベルしたメタキシレン(330ppm)を 10 分間暴露させたところ、暴露直後において脂肪組織、骨髄、脳、脊髄、脊髄神経、肝臓、腎臓において多く分布を認めた。暴露後 8 時間で血液、肺、肝臓、腎臓はキシレンの高い代謝能を認め、小腸、気管支、鼻粘膜は暴露後 24 時間という遅い代謝能を示した [26]。

・ラットにメタキシレン(1.0-1.4ml/kg body weight)を 3 日連続投与し、最後の投与から 24 時間後に肝臓を取り出して調べたところ CYP2B と CYP2E1 が誘導されていた [27]。しかし別の報告ではキシレン暴露後肝臓において CYP2B1 は誘導されるも、CYP2E1 は減少していた [28]。また、エタノールやフェノバルビタールを摂取しキシレンを吸引させると、キシレンの代謝が高まることより、キシレンの代謝には CYP2E1 や CYP2B1 や CYP2B/2 が関与しているのではないかとの報告がある [29]。

[参考文献]

- 1 Fishbein L. Xylenes: Uses, occurrence and exposure. In: Fishbein L & O'Neill IK ed. Environmental carcinogens: Methods of analysis and exposure measurement. Volume 10: Benzene and alkylated benzenes. Lyon, International Agency for Research on Cancer: 109-120, 1988.
- 2 Snyder E. Ethel Browning's toxicity and metabolism of industrial solvents, 2nd edition. Vol. 1: Hydrocarbons. 1987.
- 3 Effects on reproduction of styrene, toluene and xylene -Nordic Council of Ministers-. The Swedish National Chemicals Inspectorate, KEMI Report No 2/90.
- 4 Langman JM. Xylene: its toxicity, measurement of exposure levels, absorption, metabolism and clearance. Pathology, 26: 301-309, 1994.
- 5 Washington WJ, Murthy RC, Doye A, Eugene K, Brown D, Bradley J. Induction of morphologically abnormal sperm in rats exposed to o-xylene. Arch Androl, 11:233-237, 1983.
- 6 Anonymous. Xylene. CEC. The toxicology of chemicals. 2. Retrospective toxicity;1(EUR14991); 410-420, 1993.
- 7 Hass U, Jakobson BM. Prenatal toxicity of xylene inhalation in the rat: a teratogenicity and postnatal study. Pharmacol Toxicol, 73:20-23, 1993.
- 8 Carlsson A. Distribution and elimination of ¹⁴C-xylene in rat. Scand J work Environ Health, 7: 51-55, 1981.
- 9 Ungvary G, Tatrai E, Hudak A, Barcza G, Lorincz M. Studies on the embryotoxic effects of ortho-, meta-, para-xylene. Toxicology, 18: 61-74, 1980.
- 10 Verschueren K. Handbook of environmental data of organic chemicals. Van Nostrand Reinhold Co. Inc., New York, 1983.
- 11 Sedvec V, Flek J. The absorption, metabolism and excretion of xylenes in man. Int Arch Occup Environ Health, 37: 205-217, 1976.
- 12 Wallen M, Holm S, Byfält Nordqvist M. Coexposure to toluene and p-xylene in man: Uptake and elimination. Br J Ind Med, 42: 111-116, 1985.
- 13 Dutkiewicz T, Tyras H. Skin absorption of toluene, styrene, and xylene by man. British journal of industrial medicine.1968;25:243
- 14 Engstrom K, Husman K, Riihimäki V. Percutaneous absorption of m-xylene in man. Int Arch Occup Environ Health, 39: 181-189, 1977.
- 15 Riihimaki V, Pfaffli P. Percutaneous absorption of solvent vapors in man. Scand J Work Environ Health, 4: 73-85, 1978.