

厚生労働行政推進調査事業費補助金（化学物質リスク研究事業）  
分担研究報告書

室内空気環境汚染化学物質の標準試験法の策定およびリスク低減化に関する研究

研究分担者 埴岡 伸光 横浜薬科大学 教授

研究要旨

近年、室内濃度指針値策定 13 物質の代替化学物質による室内空気汚染が問題となっているため、シックハウス検討会では、新たな化学物質の室内濃度指針値が検討されている。本研究では、シックハウス検討会における審議に必要な科学的エビデンスを集積することによって厚生労働行政施策の円滑な進行に貢献することを主たる目的とする。平成 30 年度は、室内空気環境汚染化学物質調査において検出された化学物質のうち、酢酸エステル類（酢酸エチル、酢酸ブチル）およびメチルイソブチルケトンについて体内動態（吸収・分布・代謝・排泄）に関する主立った論文を調査した。その結果、ヒトにおける酢酸エチルの吸収率は約 60%であり、また動物実験から吸収量のおよそ半分が上気道で加水分解を受けていることが報告されている。血液中のエチルアルコール濃度は、酢酸エチルのばく露の濃度及び時間の増加に伴い上昇し、さらに肝臓や脳からも検出されている。また、酢酸ブチル異性体のうち、酢酸 *n*-ブチル、酢酸イソブチル及び酢酸 *s*-ブチルは、皮膚及び消化管から容易に吸収され、血液、肝臓、小腸、気道において加水分解を受けるが、酢酸 *t*-ブチルは他の酢酸ブチル異性体に比べ加水分解性が低いことが動物実験により示されている。さらに、メチルイソブチルケトンは肺、消化管及び皮膚から吸収され、4-ヒドロキシメチルイソブチルケトン(4-OHMiBK)及び4-メチル-2-ペンタノール(4-MPOL)へ代謝されることが報告されている。メチルイソブチルケトンを実験動物に吸入ばく露又は経口投与した場合、血漿並びに肝臓及び肺におけるメチルイソブチルケトン濃度は投与量及びばく露濃度と有意な相関関係が認められている。4-OHMiBKについても用量依存性が観察されているが、4-MPOL は吸入ばく露においてのみ検出され、経口投与では血漿、肝臓及び肺のいずれからも検出されていない。以上の実験動物およびヒトにおける酢酸エステル類並びにメチルイソブチルケトンの体内動態に関する情報は、室内濃度指針値の見直しに有用であるものと思われる。

A. 研究目的

厚生労働省は室内空気環境汚染化学物質のうち 13 種類の揮発性/準揮発性有機化学物質に対して室内濃度指針値を定め

ているが、近年では室内濃度指針値策定 13 物質の代替化学物質による室内空気汚染が問題となっている。そのため、シックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討

会において、室内濃度指針値の採用を新たに検討すべき化学物質リストが提案され、それらのばく露評価・リスク評価が室内濃度指針値見直しスキームに基づいて進行中である。

室内濃度指針値の策定に際しては、室内における主要な発生源を特定し、その発生源によってもたらされる定量的なリスクに関する情報を提供する必要がある。

本研究では、シックハウス検討会における審議に必要な科学的エビデンスを集積することによって厚生労働行政施策の円滑な進行に貢献することを主たる目的として、室内環境中の多種多様な消費者製品から放散される揮発性有機化合物のうち、全国規模での室内環境汚染物質の実態調査において高頻度または高濃度で検出された化合物について、体内動態(吸収・分布・代謝・排泄)に関する情報の収集を行った。

## B. 研究方法

室内空気環境汚染化学物質調査において検出された化学物質のうち、平成30年度は酢酸エステル類(酢酸エチル、酢酸ブチル)およびメチルイソブチルケトンについて、体内動態に関係する主立った論文を調査した。

## C. 結果と考察

### C-1. 酢酸エチル

ヒトにおける酢酸エチルの吸収率は56%以上と高く、また動物実験から吸収量のおよそ半分が上気道で加水分解を受けていることが明らかにされている(1)。

酢酸エチルは体内のエステラーゼによ

って加水分解を受け、酢酸とエチルアルコールに代謝されることが知られており、ラットでは吸入した酢酸エチルの10~35%が上気道を通る間に体内に取り込まれ、その40~65%がこの部位で加水分解されることが報告されている(2)。ラットに酢酸エチルを吸入させた場合、血液中のエチルアルコール濃度は、酢酸エチルのばく露の濃度及び時間の増加に伴い上昇し、肝臓や脳からも検出されている(3,4)。

ヒトにおける酢酸エチルの尿中排泄については、ばく露時間内にほぼ限られていたとの報告があった(5)。

これらの結果より、酢酸エチルを吸入した場合、その多くが上気道組織で加水分解されるため、この部位での代謝物濃度は増加する一方、酢酸エチルの循環系への移行量は減少しているものと考えられている。

### C-2. 酢酸ブチル

酢酸ブチル異性体のうち、酢酸*n*-ブチル、酢酸イソブチル及び酢酸*s*-ブチルは、皮膚、消化管から容易に吸収され、血液、肝臓、小腸及び気道中で容易に加水分解を受けるが、酢酸*t*-ブチルは他の酢酸ブチル異性体に比べ加水分解性が低いことが動物実験により示されている(6,7)。

ラットに酢酸*n*-ブチル 4840 mg/m<sup>3</sup>を1時間ばく露した際の血中の酢酸*n*-ブチル濃度は 24.5±3.8 μmol/L (2.9±0.4 mg/L)であり、*n*-ブタノール濃度は 52.4±10.3 μmol/L (3.9±0.8 mg/L)であることが報告されている(8)。また、ラットにおける酢酸*t*-ブチル 22264 mg/m<sup>3</sup>の2時間吸入試験

では、酢酸 *t*-ブチルの血中濃度は約 400  $\mu\text{mol/L}$  (46.5  $\text{mg/L}$ ) まで上昇し、ばく露停止後、酢酸 *t*-ブチルは二相性 (半減期: 5 分及び 70 分) で排泄されている (9)。

酢酸ブチルについては、酢酸 *t*-ブチルと他の異性体では体内動態が異なるため、それぞれの違いを認識した上で評価する必要性が示唆された。

### C-3. メチルイソブチルケトン

メチルイソブチルケトンは肺、消化管及び皮膚から吸収され、4-ヒドロキシメチルイソブチルケトン (4-OHMiBK) 及び 4-メチル-2-ペンタノール (4-MPOL) へ代謝されることが報告されている (10)。メチルイソブチルケトンを実験動物へ吸入ばく露又は経口投与した場合、血漿並びに肝臓及び肺におけるメチルイソブチルケトン濃度は投与量及びばく露濃度と有意な相関関係が認められている。4-OHMiBK についても用量依存性がみられたが、4-MPOL は吸入ばく露においてのみ検出され、経口投与では血漿、肝臓及び肺のいずれからも検出されていない。(11)。

ボランティアにメチルイソブチルケトン 10、100 あるいは 200 $\text{mg/m}^3$  を軽運動させながら 2 時間吸入させたところ、肺からの吸収はばく露濃度や時間に依存せず、約 60% であることが報告されている。メチルイソブチルケトンは、ばく露開始とともに速やかに血中に移行し、その平均クリアランス (1.56~1.62  $\text{L/hr/kg}$ ) はばく露濃度による差はなく、血中からの消失は 2 相性である。メチルイソブチルケトンの尿中への排泄は総吸収量の 0.022~0.048% であり、4-OHMiBK 及び 4-MPOL

は検出限界値 (0.5  $\mu\text{g/L}$ ) 未満であることが明らかにされている (12)。

メチルイソブチルケトンは、肺、消化管、皮膚から吸収され、特に肺からの吸収が速く、血中濃度も急速に上昇するため、毒性の種類によっては注意が必要と考えられた。

### D. 結論

本研究では、室内空気環境汚染化学物質調査において検出された化学物質のうち、酢酸エステル類 (酢酸エチル、酢酸ブチル) およびメチルイソブチルケトンについて、体内動態に関する論文を調査した。その結果、実験動物およびヒトにおける酢酸エステル類並びにメチルイソブチルケトンの体内動態に関して、室内濃度指針値の見直しに必要と思われる情報が得られた。

### E. 参考文献

- 1) Nomiyama K, Nomiyama H. Respiratory retention, uptake and excretion of organic solvents in man. *Int Arch Arbeitsmed* 1974; 32: 75-83.
- 2) Morris JB. First-pass metabolism of inspired ethyl acetate in the upper respiratory tracts of the F344 rat and Syrian hamster. *Toxicol Appl Pharmacol* 1990; 102: 331-345.
- 3) Gallaher EJ, Loomis TA. Metabolism of ethyl acetate in the rat: hydrolysis of ethyl alcohol in vitro and in vivo. *Toxicol Appl Pharmacol* 1975; 34: 309-313.
- 4) Kojima T, Yashiki M, Une I. Decomposition of ethyl acetate and

- relationship of ethanol levels with Ph values of blood in rat exposed to ethyl acetate vapor. *J Legal Med* 1979; 33: 704–713.
- 5) Vangala RR, Blaszkewicz M, Bolt HM, Golka K, Kiesswetter E, Seeber A. Acute experimental exposures to acetone and ethyl acetate. *Arch Toxicol Suppl* 1991; 14: 259–262.
- 6) Longland RC, Shilling WH, Gangolli SD. The hydrolysis of flavouring esters by artificial gastrointestinal juices and rat tissue preparations. *Toxicology* 1977; 8: 197–204.
- 7) Dahl AR, Miller SC, Petridou-Fischer J. Carboxylesterases in the respiratory tracts of rabbits, rats and syrian hamsters. *Toxicology Letters* 1987; 36: 129–136.
- 8) Groth G, Freundt KJ. Blood alcohol in relation to the presence of n-butyl acetate. *Blutalkohol* 1991; 28: 166–173.
- 9) Essig KM, Groth G, Freundt KJ. Different elimination of n-butyl acetate and t-butyl acetate. *Arch Pharmacol* 1989; Suppl 340: R33.
- 10) DiVincenzo GD, Kaplan CJ, Dedinas J. Characterization of the metabolites of methyl n-butyl ketone, methyl iso-butyl ketone, and methyl ethyl ketone in guinea pig serum and their clearance. *Toxicol Appl Pharmacol* 1976; 36: 511–522.
- 11) Duguay AB, Plaa GL. Tissue concentrations of methyl isobutyl ketone, methyl n-butyl ketone and their metabolites after oral or inhalation exposure. *Toxicol Lett* 1995; 75: 51–58.
- 12) Hjelm EW, Hagberg M, Iregren A, Lof 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.
- F. 研究発表（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）
1. 論文発表
- 1) Hanioka N, Ohkawara S, Isobe T, Ochi S, Tanaka-Kagawa T, Jinno H. Regioselective glucuronidation of daidzein in liver and intestinal microsomes of humans, monkeys, rats, and mice. *Arch Toxicol* 2018; 92: 2809-2817
- 2) Isobe T, Ohkawara S, Ochi S, Tanaka-Kagawa T, Jinno H, Hanioka N. Naringenin glucuronidation in liver and intestine microsomes of humans, monkeys, rats, and mice. *Food Chem Toxicol* 2018; 111: 417-422.
2. 学会発表
- 1) 香川(田中) 聡子, 大河原 晋, 百井 夢子, 礪部 隆史, 青木 明, 植田 康次, 岡本 誉士典, 越智 定幸, 埴岡 伸光, 神野 透人: 室内環境化学物質による侵害刺激の相乗作用, 第 45 回日本毒性学会学術年会, 大阪, 2018 年 7 月 18-20 日
- 2) 青木 明, 河合 龍也, 岡本 誉士典, 植田 康次, 礪部 隆史, 大河原 晋, 埴岡 伸光, 香川(田中) 聡子, 神野 透人: ゲノム編集技術を用いた IL-8 GFP assay の開発, 第 45 回日本毒性学会学術年会, 大阪, 2018 年 7 月 18-20 日
- 3) 山浦 雄, 近藤 瑞季, 森 葉子, 青木

- 明, 岡本 誉士典, 植田 康次, 磯部 隆史, 大河原 晋, 埴岡 伸光, 香川(田中) 聡子, 神野 透人: 水銀の部位特異的腎毒性発現機構の解明に向けた *in vitro* 評価系の開発に関する研究, メタルバイオサイエンス研究会 2018, 仙台, 2018 年 11 月 16-17 日
- 4) 香川(田中) 聡子, 長谷川 達也, 武内 伸治, 斎藤 育江, 酒井 信夫, 河上 強志, 田原 麻衣子, 上村 仁, 大貫 文, 磯部 隆史, 越智 定幸, 五十嵐 良明, 大河原 晋, 埴岡 伸光, 神野 透人: ハウスダストを介した金属類の曝露に関する研究, メタルバイオサイエンス研究会 2018, 仙台, 2018 年 11 月 16-17 日
- 5) 香川(田中) 聡子, 斎藤 育江, 酒井 信夫, 河上 強志, 田原 麻衣子, 上村 仁, 千葉 真弘, 武内 伸治, 大貫 文, 大泉 詩織, 磯部 隆史, 越智 定幸, 大河原 晋, 五十嵐 良明, 埴岡 伸光, 神野 透人: 室内空气中フタル酸エステル類の固相吸着-溶媒抽出法を用いた GC/MS 標準試験法の確立, 平成 30 年室内環境学会学術大会, 東京, 2018 年 12 月 6-7 日
- 6) 小林 秀平, 磯部 隆史, 大河原 晋, 加藤 輝隆, 香川(田中) 聡子, 神野 透人, 埴岡 伸光: ヒト肝マイクロゾームにおける降圧薬エナラプリルの加水分解反応に対する 2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオール ジイソブチラートの影響, 日本薬学会第 139 年会, 千葉, 2019 年 3 月 20-23 日
- 7) 森 葉子, 土屋 萌英里, 青木 明, 岡本 誉士典, 植田 康次, 磯部 隆史, 大河原 晋, 香川(田中) 聡子, 埴岡 伸光, 神野 透人: 消化管内分泌細胞に発現する苦味受容体および  $G\alpha$  タンパク質の解析, 日本薬学会第 139 年会, 千葉, 2019 年 3 月 20-23 日
- 8) 大河原 晋, 浦田 葉月, 今田 翔子, 磯部 隆史, 埴岡 伸光, 神野 透人, 金谷 貴行, 羽田 紀康, 大塚 功, 香川(田中) 聡子: 線虫捕食糸状菌 *Hirsutella rhossiliensis* 由来糖脂質によるサイトカイン産生, 日本薬学会第 139 年会, 千葉, 2019 年 3 月 20-23 日
- G. 知的所有権の取得状況
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし

初期リスク評価が実施された8物質

Chemicals	CAS No.	ADME
Ethyl Acetate	141-78-6	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ボランティアに 94~137 ppm の酢酸エチルを 4 時間吸入させた結果、酢酸エチルの吸収率は男性で 63.2%、女性で 56.7% (1)</li> <li>・ラットでは吸入した酢酸エチルの 10~35% が上気道を通過する間に体内に取り込まれ、その 40~65% がこの部位で加水分解 (2)</li> <li>・ラットに 2,000 ppm 以上の酢酸エチルを吸入させた場合、血液中のエチルアルコール濃度は、ばく露濃度やばく露時間の増加に伴って増加 (3)</li> <li>・ラットに酢酸エチル 50,000 ppm を死亡するまで吸入させた後、血液、脳、肝臓中の分布を調べたところ、酢酸エチルは血液で 0.07~0.13 mg/g、脳で 0.29~0.56 mg/g の濃度で検出されたが、肝臓からは検出されず、エチルアルコールは血液で 1.27~1.45 mg/g、肝臓で 1.06~1.33 mg/g、脳で 1.07~1.22 mg/g の濃度で検出 (4)</li> <li>・ヒトにばく露させた場合、酢酸エチルはばく露時間内のみ尿中から検出 (5)</li> </ul>
Butyl Acetate	123-86-4	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ラットにおいて酢酸<i>n</i>-ブチル、酢酸イソブチル、酢酸<i>s</i>-ブチルは、皮膚、消化管から容易に吸収され、血液、肝臓、小腸、気道の中で容易に加水分解を受けるが、酢酸<i>t</i>-ブチルは他の酢酸ブチル異性体に比べ加水分解性が低い (6、7)</li> <li>・ラットに酢酸<i>n</i>-ブチル 4840 mg/m<sup>3</sup> をばく露させた場合、1 時間後の血中酢酸<i>n</i>-ブチル濃度は 24.5±3.8 μmol/L 血液 (2.9±0.4 mg/L)、<i>n</i>-ブタノール濃度は 52.4±10.3 μmol/L (3.9±0.8 mg/L) (8)</li> <li>・ラットに対する酢酸<i>t</i>-ブチル 22264 mg/m<sup>3</sup> の 2 時間吸入試験では、酢酸<i>t</i>-ブチルの血中濃度はおよそ 400 μmol/L (46.5 mg/L) まで上昇し、ばく露停止後、酢酸<i>t</i>-ブチルは二相性で排泄され、半減期は 5 分と 70 分 (9)</li> </ul>
Propylene Glycol Monomethyl Ether	107-98-2	平成31年度に調査予定
3-Methoxy-3-methylbutanol	56539-66-3	平成31年度に調査予定
Diethylene Glycol Methyl Ether	111-77-3	平成31年度に調査予定
Diethylene Glycol Ethyl Ether	111-90-0	平成31年度に調査予定
Propylene Glycol Monomethyl Ether Acetate	108-65-6	平成31年度に調査予定
Methyl Isobutyl Ketone	108-10-1	<ul style="list-style-type: none"> <li>・メチルイソブチルケトン は肺、消化管、皮膚から吸収され、4-ヒドロキシメチルイソブチルケトン (4-OHMiBK) 及び 4-メチル-2-ペンタノール (4-MPOL) へ代謝 (10)</li> <li>・ラットにメチルイソブチルケトン 150、300、600 mg/kg/day を 3 日間強制経口投与後の血漿中メチルイソブチルケトン濃度は 5.3、8.4、16.1 μg/mL、これはラットに 200、400、600 ppm を 3 日間 (4 時間/日) 吸入させた直後の血漿中濃度とほぼ同等 (11)</li> <li>・血漿及び肝臓、肺におけるメチルイソブチルケトン濃度は投与量及びばく露濃度と有意な相関関係がみられ、4-OHMiBK についても用量依存性がみられたが、4-MPOL は吸入ばく露でのみ検出され、経口投与では血漿、肝臓、肺から検出されず (11)</li> <li>・ボランティア 8 人にメチルイソブチルケトン 10、100、200mg/m<sup>3</sup> を軽運動させながら 2 時間吸入させた結果、肺からの吸収はばく露濃度や時間とは無関係に約 60% で一定、メチルイソブチルケトンはばく露開始とともに素早く血中に現れて急速に増加、血中での平均クリアランスは 1.56~1.62 L/hr/kg、ばく露濃度による差はなく、血中からの消失は 2 相性を示し、尿中への排泄は総吸収量の 0.04% (0.022~0.048%)、4-OHMiBK や 4-MPOL は検出限界値 (0.5 μg/L) 未満 (12)</li> </ul>