

有 害 性 評 価 書

Ver.1.0

No.87

トルエン

Toluene

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-227

CAS 登録番号：108-88-3

新エネルギー・産業技術総合開発機構

委託先 財団法人 化学物質評価研究機構

委託先 独立行政法人 製品評価技術基盤機構

目 次

1. 化学物質の同定情報.....	1
1.1 物質名	1
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号.....	1
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号.....	1
1.4 CAS 登録番号	1
1.5 構造式	1
1.6 分子式	1
1.7 分子量	1
2. 一般情報	1
2.1 別 名	1
2.2 純 度	1
2.3 不純物	1
2.4 添加剤又は安定剤.....	1
2.5 現在の我が国における法規制	1
3. 物理化学的性状.....	2
4. 発生源情報	2
4.1 製造・輸入量等.....	2
4.2 用途情報	3
4.3 排出源情報	3
4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源.....	3
4.3.2 その他の排出源.....	5
4.4 排出経路の推定.....	5
5. 環境中運命	6
5.1 大気中での安定性.....	6
5.2 水中での安定性.....	6
5.2.1 非生物的分解性.....	6
5.2.2 生分解性.....	6
5.2.3 下水処理による除去.....	7
5.3 環境水中での動態.....	7
5.4 生物濃縮性	7
6. 環境中の生物への影響.....	7

6.1 水生生物に対する影響.....	7
6.1.1 微生物に対する毒性.....	7
6.1.2 藻類に対する毒性.....	8
6.1.3 無脊椎動物に対する毒性.....	9
6.1.4 魚類に対する毒性.....	12
6.1.5 その他の水生生物に対する毒性.....	14
6.2 陸生生物に対する影響.....	15
6.2.1 微生物に対する毒性.....	15
6.2.2 植物に対する毒性.....	15
6.2.3 動物に対する毒性.....	15
6.3 環境中の生物への影響 (まとめ).....	15
7. ヒト健康への影響.....	17
7.1 生体内運命.....	17
7.2 疫学調査及び事例.....	20
7.3 実験動物に対する毒性.....	34
7.3.1 急性毒性.....	34
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	34
7.3.3 感作性.....	35
7.3.4 反復投与毒性.....	35
7.3.5 生殖・発生毒性.....	44
7.3.6 遺伝毒性.....	50
7.3.7 発がん性.....	56
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	59
文 献.....	61
有害性評価実施機関名, 有害性評価責任者及び担当者一覧.....	80
有害性評価書外部レビュー一覧.....	80

1. 化学物質の同定情報

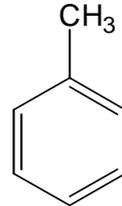
1.1 物質名 : トルエン

1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 3-2

1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-227

1.4 CAS登録番号 : 108-88-3

1.5 構造式



1.6 分子式 : C₇H₈

1.7 分子量 : 92.14

2. 一般情報

2.1 別名

メチルベンゼン、トルオール、フェニルメタン

2.2 純度

99%以上 (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2002)

2.3 不純物

不明

2.4 添加剤又は安定剤

無添加 (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2002)

2.5 現在の我が国における法規制

化学物質排出把握管理促進法：第一種指定化学物質

消防法：危険物第四類第一石油類

毒劇物取締法：劇物

労働基準法：疾病化学物質

労働安全衛生法：危険物引火性の物、名称等を表示すべき有害物、名称等を通知すべき有害物、第二種有機溶剤、管理濃度 50 ppm

海洋汚染防止法：有害液体物質 C 類

船舶安全法：引火性液体類

航空法：引火性液体

港則法：引火性液体類

悪臭防止法：特定悪臭物質 基準範囲：10～60 ppm^{注)}

注：基準範囲内で都道府県知事が地域の実情に応じて定める。

3. 物理化学的性状

外観	：無色液体	(U.S.NLM:HSDB, 2003)
融点	：-95℃	(Merck, 2001)
沸点	：110.6℃	(Merck, 2001)
引火点	：4℃ (密閉式)	(IPCS, 2002 ; NFPA, 2002)
発火点	：480℃	(IPCS, 2002 ; NFPA, 2002)
爆発限界	：1.1～7.1 vol % (空气中)	(IPCS, 2002 ; NFPA, 2002)
比重	：0.866 (20℃/4℃)	(Merck, 2001)
蒸気密度	：3.18 (空気 = 1、計算値)	
蒸気圧	：1.3 kPa (6.4℃)、2.9 kPa (20℃)、5.3 kPa (31℃)	(Verschuieren, 2001)
分配係数	：オクタノール/水分配係数 log Kow = 2.73 (測定値)、2.54 (推定値)	(SRC:KowWin, 2003)
解離定数	：解離基なし	
スペクトル	：主要マススペクトルフラグメント m/z 91 (基準ピーク = 1.0)、92 (0.78)、65 (0.12)	(NIST, 1998)
吸脱着性	：土壌吸着係数 Koc = 270 (推定値)	(SRC:PcKocWin, 2003)
溶解性	：水：526 mg/L (25℃) アルコール、アセトンなどの有機溶媒：混和	(SRC:PhysProp, 2002) (Merck, 2001)
ヘンリー定数	：673 Pa・m ³ /mol (6.64 × 10 ⁻³ atm・m ³ /mol) (25℃、測定値)	(SRC:HenryWin, 2003)
換算係数	：(気相、20℃) 1 ppm = 3.83 mg/m ³ 、1 mg/m ³ = 0.261 ppm (計算値)	

4. 発生源情報

4.1 製造・輸入量等

トルエンの1997年から2001年までの5年間の製造量、輸入量等を表4-1に示す(通商産業省, 1998-2000 経済産業省, 2001,2002; 財務省, 2003)。

表4-1は、原油から蒸留されるトルエンの量は含まれるが、原油中のトルエン含有量は含んでいない。

また、トルエンは、ガソリン、灯油、軽油に含まれる。燃料油の2002年度の内需量(石油通信社, 2004)とその中に含まれるトルエンの平均含有率(wt%) (経済産業省, 環境省, 2004)から含有量を推定し、表4-2に示す。その結果、2002年度の燃料油中のトルエンの量を、約5,200,000トンと推定した。

表 4-1 トルエンの製造・輸入量等 (トン)

年	1997	1998	1999	2000	2001
製造量	1,418,694	1,349,480	1,487,986	1,489,011	1,422,658
輸入量	204,642	154,810	45,550	127,873	83,686
輸出量	321	1,331	15,375	10,907	51,927
国内供給量	1,623,015	1,502,959	1,518,161	1,605,977	1,454,417

(製造量: 通商産業省,1998-2000; 経済産業省, 2001,2002; 輸出入量: 財務省, 2003)

表 4-2 トルエンの燃料油中の量

燃料油名	燃料油の内需量 (2002 年度)		燃料油中のトルエン	
	(kL)	(トン) ^{1), 2)}	平均含有率 (wt%)	推定含有量 (トン)
プレミアムガソリン	59,917,000	9,100,000	20.8	1,900,000
レギュラーガソリン		36,000,000	9.1	3,300,000
灯油	30,626,000	25,000,000	0.1	25,000
軽油	39,498,000	33,000,000	0.03	9,900

(内需量: 石油連盟, 2004; 平均含有率: 経済産業省, 環境省, 2004)

1) 石油連盟による換算係数 (石油連盟, 2004) の最大値を用いた。

ガソリン 0.76 (トン/kL), 灯油 0.80 (トン/kL), 軽油 0.84 (トン/kL)

2) プレミアムガソリンとレギュラーガソリンの内需量の比を 1:4 と仮定した。

4.2 用途情報

トルエンの用途及びその使用割合を表 4-3 に示す (製品評価技術基盤機構, 2003)。

トルエンは主に合成原料として使用されている。その他にガソリンの添加剤や溶剤としても使用されている。

表 4-3 トルエンの用途別使用量の割合

用途		割合 (%)
合成原料	ベンゼン及びキシレン (脱アルキル・不均一化)	16
	トルエンジイソシアネート	10
	合成クレゾール	4
	その他 (フェノール及びその他合成原料)	25
添加剤	ガソリン用	25
溶剤	各種樹脂の溶解・希釈溶剤、 各種塗料・インクへの配合及び生産過程の洗浄溶剤の一部、 各種塗料用希釈溶剤 (シンナー)、接着剤	20
合計		100

(製品評価技術基盤機構, 2003)

4.3 排出源情報

4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源

化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 13 年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」(経済産業省, 環境省, 2003a) (以下、2001 年度 PRTR データ) によると、トルエンは 1 年間に全国合計で届出事業者から大気へ 131,669 トン、公共用水域へ 115 トン、土壌へ

175 kg 排出され、廃棄物として 44,906 トン、下水道に 65 トン移動している。また届出外排出量としては対象業種の届出外事業者から 51,379 トン、非対象業種から 21,138 トン、家庭から 221 トン、移動体から 16,080 トンの排出量が推計されている。

ただし、届出事業者及び対象業種の届出外事業者からの排出又は移動量には、表 4-1 に示したトルエンの含有率が 1wt%未満の燃料油の使用に伴うものは含まれていない。

a. 届出対象業種からの排出量と移動量

2001 年度 PRTR データに基づき、トルエンの対象業種別の環境媒体（大気、公共用水域、土壌）への排出量と移動量を表 4-4 に示す。その際、経済産業省及び環境省による届出外事業者からの排出量推計値は環境媒体別とはなっていないため、業種ごとの大気、公共用水域、土壌への配分は届出データと同じ配分と仮定し、環境媒体別の排出量を推定した（製品評価技術基盤機構, 2004）。

表 4-4 トルエンの届出対象業種別の環境媒体への排出量等（トン/年）

業種名	届出					届出外			届出と届出外の排出量合計	
	排出量			移動量		排出量（推計） ¹⁾			排出計 ³⁾	割合（%）
	大気	公共用水域	土壌	下水道	廃棄物	大気	公共用水域	土壌		
石油卸売業	297	0	0	0	<0.5	38,182	33	<0.5	38,512	21
出版・印刷・同関連産業	23,740	1	<0.5	0	5,504	536	<0.5	<0.5	24,277	13
プラスチック製品製造業	19,875	<0.5	<0.5	1	3,641	1,089	<0.5	<0.5	20,964	11
パルプ・紙・紙加工品製造業	17,894	8	0	0	1,916	66	<0.5	0	17,968	10
輸送用機械器具製造業	17,535	6	<0.5	1	1,938	358	<0.5	<0.5	17,899	10
化学工業	10,704	88	<0.5	43	24,283	4,039	4	<0.5	14,834	8
ゴム製品製造業	9,418	0	0	0	894	1,168	0	0	10,586	6
その他の製造業	7,095	<0.5	0	2	1,136	331	<0.5	0	7,426	4
金属製品製造業	5,837	<0.5	<0.5	4	956	647	<0.5	<0.5	6,483	4
その他 ²⁾	19,275	12	<0.5	15	4,637	4,924	2	<0.5	24,213	13
合計 ³⁾	131,669	115	<0.5	65	44,906	51,340	40	<0.5	183,163	100

（製品評価技術基盤機構, 2004）

1) 大気、公共用水域、土壌への配分を届出データと同じ配分と仮定し、推計した。

2) 「その他」には、上記以外の届出対象業種の合計排出量を示した。

3) 四捨五入のため、表記上、合計があっていない場合がある。

0.5 トン未満の排出量及び移動量はすべて「<0.5」と表記した。

なお、2001 年のトルエンの製造量及びその製造段階での排出原単位（日本化学工業協会, 2002）からトルエンの製造段階における排出量は、大気へ 208 トンと推定される（製品評価技術基盤機構, 2004）。したがって、2001 年度 PRTR データに基づく届出対象業種からのトルエンの排出量の殆んどは、製造段階ではなく、使用する段階での排出と考えられる。

b. 非対象業種、家庭及び移動体からの排出量

2001年度 PRTR データに基づき、トルエンの非対象業種、家庭及び移動体からの排出量を表 4-5 に示す。その際、経済産業省及び環境省による排出量推計値は環境媒体別とはなっていないため、用途及び物理化学的性状から環境媒体別の排出量を推定した（製品評価技術基盤機構, 2004）。

トルエンは、非対象業種の事業者から、農薬（補助剤として使用）、接着剤、塗料からの揮発で環境中へ 21,138 トン、家庭より塗料からの揮発で 211 トンの排出量があると推計されている（経済産業省, 環境省, 2003b）。排出形態が揮発であることから、ここでは大気への排出と仮定した。

移動体（自動車・二輪車等）からの排出量は、16,080 トンと推計されており、すべて大気への排出と仮定した。

表 4-5 トルエンの非対象業種、家庭及び移動体からの環境媒体別排出量（トン/年）

		大気	公共用水域	土壌
非対象業種 ¹⁾	農薬	0.9	0	0
	接着剤	4,320	0	0
	塗料	16,816	0	0
	小計	21,138	0	0
家庭 ¹⁾	塗料	221	0	0
移動体 ²⁾	自動車	6,087	0	0
	二輪車	7,824	0	0
	特殊自動車	1,234	0	0
	船舶	177	0	0
	船舶漁船	739	0	0
	鉄道	16	0	0
	航空機	3	0	0
	小計	16,080	0	0
合計		37,439	0	0

（製品評価技術基盤機構, 2004）

1) 揮発による大気への排出とした。

2) 全て大気への排出とした。

4.3.2 その他の排出源

2001年度 PRTR データで推計対象として、病院の医薬品、印刷インキ、燃料の蒸発といった用途が含まれているが、環境への排出率が不明であるため具体的な排出量は推計されていない（経済産業省, 環境省, 2003b）。

4.4 排出経路の推定

トルエンは、大部分が溶剤、ガソリン用、フェノール等その他合成原料として使用されているという用途情報がある。用途及び 2001 年度 PRTR データ等から判断すると、主たる排出経路は、溶剤からの揮発と、移動体を含めたガソリン・石油に関連する排出と考えられる。

トルエンの放出シナリオとして、1 年間に全国で、大気へ 220,438 トン、公共用水域へ 149 トン、土壌へ 240 kg 排出されると推定した。ただし、廃棄物としての移動量及び下水道への移

動量については、各処理施設における処理後の環境への排出を考慮していない。

5. 環境中運命

5.1 大気中での安定性

トルエンは、常温では液体であり蒸気圧は 2.9 kPa (20°C)、水に対する溶解度は 526 mg/L (25°C) であり (3 章参照)、蒸気として大気中に排出されたトルエンは、大部分は間接的な光分解により除去され (5.1a 参照)、一部分は雨滴に溶解して沈降すると考えられる。

a. OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、トルエンと OH ラジカルとの反応速度定数が 5.96×10^{-12} cm³/分子/秒 (25°C、測定値) である (SRC:AopWin, 2003)。OH ラジカル濃度を $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$ 分子/cm³ とした時の半減期は 1~3 日と計算される。反応生成物としては、クレゾールなどが考えられる (EU, 2003)。

b. オゾンとの反応性

対流圏大気中では、トルエンとオゾンとの反応速度定数が 1.35×10^{-20} cm³/分子/秒 (25°C、測定値) である (SRC:AopWin, 2003)。オゾン濃度を 7×10^{11} 分子/cm³ とした時の半減期は 2 年と計算される。

c. 硝酸ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、トルエンと硝酸ラジカルとの反応速度定数が 6.80×10^{-17} cm³/分子/秒 (25°C、測定値) である (SRC:AopWin, 2003)。硝酸ラジカル濃度を $2.4 \times 10^8 \sim 2.4 \times 10^9$ 分子/cm³ (10~100 ppt) とした時の半減期は 0.1~1 年と計算される。

d. 直接光分解性

トルエンは 280 nm 以上の光を吸収しない (Howard et al., 1991) ので、光増感剤がないと大気環境中では直接光分解されないと考えられる。

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

トルエンには加水分解を受けやすい化学結合はないので、水環境中では加水分解されない。

5.2.2 生分解性

トルエンは化学物質審査規制法に基づく揮発性物質用改良型培養瓶を用いた好氣的生分解性試験では、被験物質濃度 100 mg/L、活性汚泥濃度 30 mg/L、試験期間 2 週間の条件において、生物学的酸素消費量 (BOD) 測定及びガスクロマトグラフ (GC) 測定での分解率は 100% であり、良分解性と判定されている (通商産業省, 1980)。都市下水由来の微生物を用いた好氣的生分解性試験では、被験物質濃度 10mg/L、試験期間 20 日間の条件において、BOD 測定での分

解率は 80%であったとの報告もある (Price et al., 1974)。その他、好気的な条件での生分解については、幾つかの総説があり、分解半減期は、4 日 (Capel and Larson, 1995 ; Howard et al., 1991 ; Mackay et al., 1992) ~22 日 (Howard et al., 1991 ; Mackay et al., 1992) としている。

一方、嫌気的な条件での生分解についても、幾つかの総説があり、分解半減期は、56 日 (Capel and Larson, 1995 ; Howard et al., 1991 ; Mackay et al., 1992) ~210 日 (Howard et al., 1991 ; Mackay et al., 1992) としている。

以上のことから、トルエンは好気的条件下及び嫌気的条件下で生分解されると推定される。

5.2.3 下水処理による除去

活性汚泥暴気槽において、流入したトルエンは、濃度の 98.6%が生分解、1.2%が大気中への揮散により除去されたとの報告がある (Melcer et al., 1992)。

5.3 環境水中での動態

トルエンの蒸気圧は 2.9 kPa (20°C)、水に対する溶解度は 526 mg/L (25°C)であり、ヘンリー定数は 673 Pa・m³/mol (25°C) であるので (3 章参照)、水中から大気への揮散は大きいと推定される。モデル河川 (水深 1 m、流速 1 m/秒、風速 3 m/秒) 及びモデル湖水 (水深 1 m、流速 0.05 m/秒、風速 0.5 m/秒) におけるヘンリー定数に基づく水面からの揮散の半減期は、それぞれ 1 時間及び 4 日と推算されている (Lyman et al., 1990)。トルエンの土壌吸着係数 K_{oc} の値は 270 (3 章参照) であるので、水中の懸濁物質及び底質に吸着され難いと推定される。

以上のこと及び 5.2 の結果より、環境水中にトルエンが排出された場合は、水中の懸濁物質及び底質汚泥に吸着され難く、揮散及び生分解により除去されると推定される。

5.4 生物濃縮性

トルエンの生物濃縮係数 (BCF) の測定値については、ウナギ (*Anguilla japonica*) を用いた水中濃度 50 mg/L、10 日間の試験では 13 (Ogata and Miyake, 1978)、ゴールドンオルフェ (コイ科の一種) (*Leuciscus idus melanotus*) を用いた水中濃度 0.05 mg/L、3 日間の試験では 90 (Freitag et al., 1985) との報告があり、トルエンの生物濃縮性は低いと考えられる。

6. 環境中の生物への影響

6.1 水生生物に対する影響

6.1.1 微生物に対する毒性

トルエンの微生物に対する毒性試験結果を表 6-1 に示す。

細菌や原生動物での毒性影響について報告されており、毒性の最小値は、細菌では海洋性発光細菌 (*Photobacterium* 属) に対する発光阻害を指標とする 15 分間 EC₅₀ の 18.0 mg/L (Hermens et al., 1985)、原生動物では繊毛虫類 (*Tetrahymena pyriformis*) 増殖阻害を指標とした 48 時間 EC₅₀ の 289 mg/L であった (Schultz et al., 1996)。

表 6-1 トルエンの微生物に対する毒性試験結果

生物種	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
細菌 <i>Microcystis aeruginosa</i> (藍色細菌)	27	8 日間毒性閾値 ¹⁾	増殖阻害	105 (n)	Bringmann & Kuhn, 1976, 1978
<i>Pseudomonas putida</i> (シュート・モナス)	25	16 時間毒性閾値 ¹⁾	増殖阻害	29 (n)	Bringmann & Kuhn, 1976, 1977
活性汚泥	ND	12 時間 EC ₅₀	呼吸阻害	292 (n)	Nirmalakhandan et al., 1994
<i>Nitrosomonas</i> (アンモニア酸化細菌)	25	24 時間 EC ₅₀	アンモニア消費阻害	84	Blum & Speece, 1991
Methanogen (メタン生成細菌)	35	96 時間 EC ₅₀	嫌気ガス生成阻害	580	
Aerobic heterotroph (好氣的従属栄養細菌)	25, 35	49 時間 EC ₅₀	酸素消費阻害	110	
<i>Photobacterium phosphoreum</i> (海洋性発光細菌)	15	15 分間 EC ₅₀	発光阻害	18.0 (n)	Hermens et al., 1985
原生動物 <i>Entosiphon sulcatum</i> (鞭毛虫類)	25	72 時間毒性閾値 ²⁾	増殖阻害	>456 (n)	Bringmann, 1978
<i>Uronema parduczi</i> (繊毛虫類)	25	20 時間毒性閾値 ²⁾	増殖阻害	>450 (n)	Bringmann & Kuhn, 1980
<i>Chilomonas paramecium</i> (鞭毛虫類)	20	48 時間毒性閾値 ²⁾	増殖阻害	>190 (n)	Bringmann et al., 1980
<i>Tetrahymena pyriformis</i> (繊毛虫類)	ND	48 時間 EC ₅₀	増殖阻害	289 (n)	Schultz et al., 1996

ND: データなし、(n): 設定濃度

1) 対照区と比較して3%の影響を与える濃度 (EC₃)

2) 対照区と比較して5%の影響を与える濃度 (EC₅)

6.1.2 藻類に対する毒性

トルエンの藻類に対する毒性試験結果を表 6-2 に示す。

淡水緑藻のセレナストラム及びセネデスムスを用いた生長阻害試験について報告されている。セレナストラムでは、OECD テストガイドラインに準じ、界面活性剤等を用いていない試験の 72 時間 EC₅₀ は 12.5 mg/L であった (Galassi et al., 1988)。また、72 時間 NOEC は 9.71 mg/L (バイオマス) 及び 22.2 mg/L (生長速度) との報告もあるが、この試験では助剤として界面活性剤を用いている (環境庁, 1997c)。セネデスムス (*Scenedesmus subspicatus*) では、ドイツ規格協会 (DIN) のテストガイドラインに準じた 48 時間 EC₅₀ は 160 mg/L (バイオマス) 及び 125 mg/L (生長速度)、NOEC に相当する EC₁₀ は 50 mg/L (バイオマス) 及び 39 mg/L (生長速度) であった (Kuhn and Pattard, 1990)。

海産種では、スケルトネマの 72 時間 NOEC が 10 mg/L であった (Heijden et al., 1988)。

表 6-2 トルエンの藻類に対する毒性試験結果

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献	
淡水						
<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セテナストラム)	OECD 201 止水 閉鎖系	21-25	72 時間 EC ₅₀	生長阻害	12.5 (m)	Galassi et al., 1988
	OECD 201 GLP 止水 閉鎖系 助剤 ²⁾	22.8- 23.1	72 時間 EC ₅₀ 24-48 時間 EC ₅₀ 24-72 時間 EC ₅₀ 0-72 時間 EC ₅₀ ³⁾ 72 時間 NOEC 24-48 時間 NOEC 24-72 時間 NOEC 0-72 時間 NOEC ³⁾	生長阻害 バイオマス 生長速度 生長速度 生長速度 バイオマス 生長速度 生長速度 生長速度	27.4 41.8 43.3 44.1 9.71 22.2 34.4 22.2 (m)	環境庁, 1997c
<i>Scenedesmus quadricauda</i> (緑藻、セテスミス)	止水 閉鎖系	27	8 日間毒性閾値 ⁴⁾	生長阻害	>400 (n)	Bringmann & Kuhn, 1977, 1978
<i>Scenedesmus subspicatus</i> (緑藻、セテスミス)	DIN ⁵⁾ 38412-9 止水 閉鎖系	24	48 時間 EC ₁₀ 48 時間 EC ₅₀ 48 時間 EC ₁₀ 48 時間 EC ₅₀	生長阻害 バイオマス バイオマス 生長速度 生長速度	50 160 39 125 (n)	Kuhn & Pattard, 1990
<i>Chlorella vulgaris</i> (緑藻、クロレラ)	止水 閉鎖系	19	3 時間 EC ₅₀	光合成阻害	200 (n)	Hutchinson et al., 1980
<i>Chlamydomonas augulosa</i> (緑藻、クラミドモナス)	止水 閉鎖系	19	3 時間 EC ₅₀	光合成阻害	134 (n)	
海水						
<i>Skeletonema costatum</i> (珪藻、スケルトネマ)	止水 閉鎖系	ND	72 時間 NOEC	生長阻害	10 (n)	Heijden et al., 1988

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度、閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*、2) 硬化ヒマシ油(HCO-30)、3) 文献を元に再計算した値、4) 対照区と比較して3%の影響を与える濃度 (EC₃)、5) ドイツ規格協会 (Deutsches Institut für Normung) テストガイドライン

6.1.3 無脊椎動物に対する毒性

トルエンの無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 6-3 に示す。

無脊椎動物に対するトルエンの急性毒性については、淡水種としてミジンコ類、ヨコエビ、ネッタイシマカ、ユスリカ、オヨギミミズ、ツボウムシ等を用いた報告がある。このうちトルエンの揮発性を考慮し、測定濃度を用い、または閉鎖系にて毒性値を算出したミジンコ類の試験報告では、48 時間 LC₅₀ が 3.78 mg/L (Niederlehner et al., 1998)、24~48 時間 EC₅₀ (遊泳阻害) が 4.13~14.9 mg/L (Hermens et al., 1984; Tosato et al., 1991; 環境庁, 1997a) であった。なお、環境庁の報告では助剤として界面活性剤が使用されている。その他、信頼性の高いデータとしてヨコ

エビ、貧毛類のオヨギミズ、ヒドロ虫類のヒドラについて、それぞれ 5.70 mg/L (96 時間 EC₅₀)、3.14 mg/L (96 時間 EC₅₀)、2.98 mg/L (48 時間 LC₅₀) であった (Brooke et al., 1986)。

海産種としてカニやエビ等甲殻類の試験報告があり、そのうち最小値はベイシュリンプに対する 96 時間 LC₅₀ の 3.5 mg/L であった (Benvill and Korn, 1977)。

長期毒性としては、オオミジンコとネコゼミジンコ属の一種 (*Ceriodaphnia dubia*) を用いた繁殖試験の報告があり、7~21 日間での NOEC は 0.74~1.17 mg/L の範囲であった (Kuhn et al., 1989; Niederlehner et al., 1998; 環境庁, 1997a)。これらの NOEC は揮発性を考慮し、毒性値が測定濃度に基づいて算出されており、信頼性は高い。このうち最小値は、ネコゼミジンコ属の一種 (*C. dubia*) での 7 日間 NOEC の 0.74 mg/L であった (Niederlehner et al., 1998)。

表 6-3 トルエンの無脊椎動物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
急性毒性 淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オオミジンコ)	生後 24 時間 以内	OECD 202 GLP 半止水 密閉 助剤 ¹⁾	19.3- 21.2	65	7.7- 8.0	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	4.13 (m)	環境庁, 1997a
		止水	20	130	8.2	24 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	7 (m)	Tosato et al., 1991
		UBA ³⁾ 38412-2 止水	25	ND	8.0± 0.2	24 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	84 (n)	Kuhn et al., 1989
		止水	22±1	約 100	ND	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	14.9 (a, n)	Hermens et al., 1984
	4-6 日齢	U.S. EPA 止水 閉鎖系	23	ND	7	48 時間 LC ₅₀	11.5 (n)	Bobra et al., 1983
<i>Ceriodaphnia dubia</i> (甲殻類、 ネコゼミジンコ属 の一種)	生後 24 時間 以内	U.S. EPA 半止水 閉鎖系	ND	68.3	7.6	48 時間 LC ₅₀	3.78 (m)	Niederlehner et al., 1998
<i>Gammarus pseudolimnaeus</i> (甲殻類、 ヨコエビ科の 一種)	成体 9 mm 0.017 g	流水	19.6- 20.5	50.1-52.1	6.95 - 7.12	96 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	5.70 (m)	Brooke et al., 1986
<i>Aedes aegypti</i> (昆虫類、ネタイ シカ)	4 齢幼虫 (ボウフ ラ)	止水	25	ND	ND	24 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	21.5 (n)	Berry & Brammer, 1977
<i>Chironomus thummi</i> (昆虫類、ユスリカ 科の一種)	3 齢幼虫	止水	21	210	8.2	48 時間 LC ₅₀ 48 時間 NOEC 致死	47 5.6 (m)	Roghair et al., 1994

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Lumbriculus variegates</i> (貧毛類、オキミズ科の一種)	31 mm 0.004 g	流水	19.4- 21.4	48.1-50.1	7.06 - 7.16	96 時間 EC ₅₀ 体色、反応低下 形態変化	3.14 (m)	Brooke et al., 1986
<i>Brachionus calyciflorus</i> (輪虫類、シッホラムシ)	幼生	止水	25	80-100	7.4- 7.8	24 時間 LC ₅₀	113 (n)	Ferrando & Andreu-Moliner, 1992
<i>Hydra oligactis</i> (ヒドロ虫類、ヒドラー)	成体	流水	19.4- 21.4	48.1-50.1	7.31	96 時間 LC ₅₀ 胴体の短縮	2.98 (m)	Brooke et al., 1986
急性毒性 海水								
<i>Cancer magister</i> (甲殻類、アメリカイチョウガニ)	ゾエア	流水	13	塩分濃度: 19-34‰	ND	96 時間 LC ₅₀	28 (m)	Caldwell et al., 1977
<i>Palaemonetes pugio</i> (甲殻類、グラスシュリンプ、テナガエビ科)	成体	APHA ⁴⁾ 止水	20	塩分濃度: 15‰	ND	24 時間 LC ₅₀	20.2 (n)	Potera, 1975
				塩分濃度: 25‰			17.2 (n)	
<i>Nitocra spinipes</i> (甲殻類、ソコミシシコ目の一種)	ND	APHA ⁴⁾ 止水	20	塩分濃度: 15‰	ND	24 時間 LC ₅₀	24.2 (n)	
				塩分濃度: 25‰			74.2 (n)	
<i>Artemia salina</i> (甲殻類、ブラインシュリンプ)	12 mm	止水 閉鎖系	24.5	ND	ND	24 時間 LC ₅₀	33 (n)	Price et al., 1977
<i>Crangon franciscorum</i> (甲殻類、ヘイシュリンプ、エビシヤコ科)	1.8 g	止水	16	塩分濃度: 25‰	ND	96 時間 LC ₅₀	3.5 (m)	Benvill & Korn, 1977
長期毒性 淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、オオシシコ)	生後 24 時間 以内	OECD 202 GLP 半止水 助剤 ²⁾	19.4- 20.8	65	7.4 8.1	21 日間 NOEC 繁殖	1.17 (m)	環境庁, 1997a
		UBA ³⁾ 半止水 閉鎖系	25	ND	8.0 ±0.2	21 日間 NOEC 繁殖	1.0 (m)	Kuhn et al., 1989
<i>Ceriodaphnia dubia</i> (甲殻類、ネコセミシシコ属の一種)	生後 24 時間 以内	U.S. EPA 半止水 閉鎖系	25±1	68.3	7.6	7 日間 LC ₅₀ 7 日間 EC ₅₀ 7 日間 NOEC 繁殖	3.41 3.22 0.74 (m)	Niederlehner et al., 1998

ND: データなし、(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったので設定濃度により表示、

(m): 測定濃度、(n): 設定濃度、閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態、密閉: 試験容器上端まで試験液を満たしてヘッドスペースはない状態

1) 2-メトキシエタノール+硬化ヒマシ油 (HCO-30)、2) DMF+硬化ヒマシ油 (HCO-60)、3) ドイツ環境庁 (Umweltbundesamt) テストガイドライン、4) 米国公衆衛生協会 (American Public Health Association) テストガイドライン

6.1.4 魚類に対する毒性

トルエンの魚類に対する毒性試験結果を表 6-4 に示す。

淡水魚としては、ファットヘッドミノー、メダカ、グッピー、ブルーギル、ニジマス、ギンザケ及びキンギョに対する急性毒性データがある。そのうち揮発性を考慮して流水又は半止水式で試験を実施、あるいは測定濃度に基づき算出した 96 時間 LC₅₀ は 5.5～63 mg/L の範囲にあり (Brenniman et al., 1976; Brooke et al., 1986; Devlin et al., 1982; Galassi et al., 1988; Geiger et al., 1990; Marchini et al., 1992; Moles et al., 1981)、最小値はギンザケに対する 5.5 mg/L であった (Moles et al., 1981)。

長期毒性としては、ファットヘッドミノーを用いた初期生活段階毒性試験での成長を指標にした 32 日間 NOEC が 4 mg/L (Devlin et al., 1982)、ニジマス受精卵からふ化 4 日目までの 27 日間 LC₁₀ が 0.0029 mg/L (Black et al., 1982) であった。Wrc (1991) はこのニジマスの試験結果について影響が強すぎるとしてその再現性を調べたところ、2 回の試験で得られた 27 日間 NOEC はそれぞれ 1.4 及び 4.7 mg/L であり、再現性はなく、その違いの明確な理由も得られなかった (EU, 2003; Wrc, 1991)。

その他、ギンザケの成長を指標とした 40 日間 NOEC が 1.4 mg/L (Moles et al., 1981)、キンギョの 30 日間 LC₅₀ が 14.6 mg/L (Brenniman et al., 1976) であった。また、長期毒性ではないが、メダカの摂餌低下を指標とした 14 日間 NOEC が 0.72 mg/L であったとの報告もあるが、この試験では助剤として界面活性剤を用いている (環境庁, 1997e)。

海水魚に関しては、シープスヘッドミノー、カラフトマス及びストライプトバスに対する試験報告があり、カラフトマスでの水温の違い (4、8 及び 12℃) による毒性値の変動を調べた結果、96 時間 LC₅₀ が 6.41～8.09 mg/L であった (Korn et al., 1979)。長期毒性としては、シープスヘッドミノーを用いた初期生活段階毒性試験でのふ化率とふ化後 28 日の致死を指標とした NOEC が 3.2 mg/L であった (Ward et al., 1981)。

表 6-4 トルエンの魚類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
急性毒性 淡水								
<i>Pimephales promelas</i> (ファットヘッドミノー)	胚	U.S. EPA 流水	25	80	8.3	96 時間 LC ₅₀ (4 回実施の平均値)	63 (m)	Devlin et al., 1982
	1 日 齢						29 (m)	
	30 日 齢						26 (m)	
	30-31 日 齢 16.5 mm 67 mg	U.S. EPA 流水	25.5	46.7	7.6	96 時間 LC ₅₀	31.7 (m)	Geiger et al., 1990

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
	ふ化後 24時間 以内	U.S. EPA 流水	25±1	45.5±1	7.6 5±0 .6	96時間 LC ₅₀ 7日間 LC ₅₀ 7日間 NOEC 致死、成長	17.03 9.39 5.44 (m)	Marchini et al., 1992
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	1.91 cm 0.116 g	OECD 203 GLP 半止水 密閉 助剤 ¹⁾	23.2- 24.1	61	7.3- 7.8	96時間 LC ₅₀	25.4 (m)	環境庁, 1997d
	1.75 cm 0.089 g	OECD 204 GLP 流水 密閉 助剤 ¹⁾	23.7- 24.4	61	7.3- 7.7	14日間 LC ₅₀ 14日間 NOEC 摂餌低下	10.5 0.72 (m)	環境庁, 1997e
<i>Poecilia reticulata</i> (グッピー)	2.0±1.0 cm	OECD 203 半止水 閉鎖系	21±1	ND	ND	96時間 LC ₅₀	28.2 (m)	Galassi et al., 1988
<i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル)	0.32-1.2 g	U.S. EPA 止水	21-23	32-34	6.7- 7.8	96時間 LC ₅₀	13 (n)	Buccafusco et al., 1981
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	5.0±1.0 cm	OECD 203 半止水 閉鎖系	12±1	ND	ND	96時間 LC ₅₀	5.8 (m)	Galassi et al., 1988
	54 mm 2.187 g	流水	13.9- 14.3	54.5-56.1	6.9 5- 6.9 9	96時間 LC ₅₀ 96時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	6.78 6.78 (m)	Brooke et al., 1986
	39.2 mm 1.26 g	止水	12.0	43	7.0- 7.4	96時間 LC ₅₀	15.5 (n)	Horne & Oblad, 1983
<i>Oncorhynchus kisutch</i> (キンサケ)	平均 1 g	流水	7.6- 10.4	ND	ND	96時間 LC ₅₀	5.5 (m)	Moles et al., 1981
<i>Carassius auratus</i> (キンギョ)	13-20 cm 20-80 g	流水	17-19	80	7.0 ± 0.3	96時間 LC ₅₀	22.8 (m)	Brenniman et al., 1976
急性毒性 海水								
<i>Cyprinodon variegatus</i> (シープスヘットミニ ー)	20日以下 齢	流水	29±1	塩分濃度: 20-30‰	ND	96時間 LC ₅₀	13 (m)	Ward et al., 1981
<i>Oncorhynchus gorboscha</i> (カラフトマス)	3.5 cm 0.35 g	止水	4	塩分濃度: 26-28‰	ND	96時間 LC ₅₀	6.41 (m)	Korn et al., 1979
			8				7.63 (m)	
			12				8.09 (m)	
<i>Morone saxatilis</i> (ストライトバス)	稚魚 6.0 g	止水	16	塩分濃度: 25‰	ND	96時間 LC ₅₀	6.3 (m)	Benvill & Korn, 1977

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
長期毒性 淡水								
<i>Pimephales promelas</i> (フットヘッドミノー)	胚	U.S. EPA 流水	25	45	7.6	32 日間 NOEC 32 日間 LOEC 成長	4 6 (m)	Devlin et al., 1982
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	受精後 30 分以内 の卵	流水 閉鎖系	14.3± 0.2	106.3±1.2	7.8± 0.02	23 日間 LC ₅₀ (ふ化 0 日目) 27 日間 LC ₅₀ (ふ化 4 日目) 27 日間 LC ₁₀ (ふ化 4 日目)	0.03 0.02 0.0029 (m)	Black et al., 1982
	受精後 30 分以内 の卵	流水	ND	ND	ND	27 日間 NOEC	①1.4 ②4.7 (m)	Wrc, 1991
<i>Oncorhynchus kisutch</i> (キンサケ)	平均 1 g	流水	7.6- 10.4	ND	ND	40 日間 NOEC 成長	1.4 (m)	Moles et al., 1981
<i>Carassius auratus</i> (キンギョ)	13-20 cm 20-80 g	流水	17-19	80	7.0± 0.3	30 日間 LC ₅₀	14.6 (m)	Brenniman et al., 1976
長期毒性 海水								
<i>Cyprinodon variegatus</i> (シブスヘッドミノー)	受精後 4 時間以 内の卵	流水	29±1	塩分濃度: 20-30‰	7.8- 8.5	28 日間 LOEC 28 日間 NOEC ふ化率、ふ化後 28 日での致死	7.7 3.2 (m)	Ward et al, 1981

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度、閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態、密閉: 試験容器上端まで試験液を満たしてヘッドスペースはない状態

1) メチルセロソルブ+硬化ヒマシ油 (HCO-30)

6.1.5 その他の水生生物に対する毒性

トルエンのその他水生生物に対する毒性試験結果を表 6-5 に示す。

ヒョウガエルとノースウエスタンサンショウウオの受精後 30 分以内の胚を用いた試験報告がある。ふ化 4 日目の LC₅₀ はそれぞれ 0.39 mg/L と 0.85 mg/L であった (Black et al., 1982)。

表 6-5 トルエンのその他水生生物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	暴露 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Rana pipiens</i> (ヒョウガエル、 アカガエル科)	受精後 30 分以内 の胚	流水 閉鎖系	20.2± 0.5	98.9±0.9	7.7± 0.02	5 日間 LC ₅₀ (ふ化 0 日目)	0.51	Black et al., 1982
						9 日間 LC ₅₀ (ふ化 4 日目)	0.39 (m)	
<i>Arabystoma gracile</i> (ノースウエスタンサン ショウウオ)	受精後 30 分以内 の胚	流水 閉鎖系	20.2± 0.5	98.9±0.9	7.7± 0.02	5.5 日間 LC ₅₀ (ふ化 0 日目)	1.09	
						9.5 日間 LC ₅₀ (ふ化 4 日目)	0.85 (m)	

(m): 測定濃度

6.2 陸生生物に対する影響

6.2.1 微生物に対する毒性

トルエンの土壌及び腐食砂土中の土壌微生物に対する影響を調べた結果、呼吸を指標とした NOEC は 360~1,300 mg/kg、アンモニア化成を指標とした NOEC は 100~1,100 mg/kg であった (Heijden et al., 1988)。

6.2.2 植物に対する毒性

トルエンの植物に対する毒性試験結果を表6-6に示す。

OECD テストガイドライン (208) に準じ、レタス種子を用いた土壌試験と水耕試験の結果、人工土壌試験での新芽の重量を指標とした生長阻害についての 7~14 日間 EC₅₀ は、1,000 mg/kg 乾土 超であり、水耕試験での 16~21 日間 EC₅₀ は、5.1 mg/L であった (Hulzebos et al., 1993)。人工土壌試験では、開始時にトルエン濃度を測定しているが、測定濃度は設定濃度に対して 50%以下であった。また、トウモロコシ、ダイズ及びウシケノグサにトルエンを 200~20,000 mg/kg 乾土で処理した実験で、10%の収量減少がみられた濃度はそれぞれ 200、800 及び 2,000 mg/kg 乾土であり、新芽重量について少なくとも 50%の減少がみられた濃度はいずれの種においても 2,000 mg/kg 乾土 以上であった (Overcash et al., 1982)。

表 6-6 トルエンの植物に対する毒性試験結果

生物種	試験条件	エンドポイント	濃度	文献
<i>Lactuca sativa</i> (双子葉植物、レタス)	土壌試験：土壌 (粘土 12-24%、有機 成分 1.4-1.8%、 pH7.5、湿度 80%)	7 日間 EC ₅₀ 14 日間 EC ₅₀ 生長阻害	>1,000 >1,000 mg/kg 乾土	Hulzebos et al., 1993
	水耕試験：週に 3 回試験液を交換	16 日間 EC ₅₀ 21 日間 EC ₅₀ 生長阻害	5.1 5.1 mg/L	
トウモロコシ ダイズ ウシケノグサ	砂質土壌	EC ₁₀ (処理時間 不明) 収量減少	200 800 2,000 mg/kg 乾土	Overcash et al., 1982

6.2.3 動物に対する毒性

シマミミズの人工土壌試験で、28 日間 LC₅₀ 及び繁殖の NOEC は 150~250mg/kg 乾土であったが、肉眼的な観察によるミミズの症状についての NOEC は 15~50mg/kg 乾土であった (Heijden et al., 1988)。

6.3 環境中の生物への影響 (まとめ)

トルエンの環境中の生物に対する毒性影響については、多くのデータがあり、致死、遊泳阻害、生長 (成長) 阻害、繁殖などを指標に検討が行われている。トルエンは揮発性が高いことから、水生生物に関して信頼性の高いデータは試験を流水や閉鎖系の半止水式で実施したもの、

あるいは測定した被験物質濃度に基づき毒性値を算出したものである。

微生物に関しては、細菌や原生動物などの報告があり、最小値は、細菌では海洋性発光細菌 (*Photobacterium* 属) に対する発光阻害を指標とする 15 時間 EC₅₀ の 18.0 mg/L であった。

藻類の生長阻害試験では、セテナストラムでの 72 時間 EC₅₀ は 12.5 mg/L であった。この値は GHS 急性毒性有害性区分 III に相当し、有害性を示す。セネデスマス (*Scenedesmus subspicatus*) では、48 時間の EC₅₀ は 160 mg/L (バイオマス) 及び 125 mg/L (生長速度)、NOEC に相当する EC₁₀ は 50 mg/L (バイオマス) 及び 39 mg/L (生長速度) であった。海産種では、スケルトネマの 72 時間 NOEC が 10 mg/L であった。

無脊椎動物に対する急性毒性は、淡水種として甲殻類のミジンコ類ではネコゼミジンコ属の一種 (*Ceriodaphnia dubia*) の 48 時間 LC₅₀ は 3.78 mg/L、またヨコエビの 96 時間 EC₅₀ は 5.70 mg/L であり、これらの値は GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。その他、貧毛類のオヨギミミズ、ヒドロ虫類のヒドラが影響を受けやすく、最小値はそれぞれ 3.14 mg/L (96 時間 EC₅₀)、2.98 mg/L (48 時間 LC₅₀) であった。

長期毒性としては、オオミジンコとネコゼミジンコ属の一種 (*C. dubia*) を用いた 7~21 日間繁殖試験での NOEC の範囲は 0.74~1.17 mg/L であった。このうち最小値は、ネコゼミジンコでの 7 日間 NOEC の 0.74 mg/L であった。海産種の最小値はベイシュリンプの 96 時間 LC₅₀ の 3.5 mg/L であった。

魚類の急性毒性データは、ファットヘッドミノー、メダカ、グッピー、ブルーギル、ニジマス、ギンザケ及びキンギョに対する急性毒性データがあり、96 時間 LC₅₀ は 5.5~63 mg/L の範囲にあった。そのうち最小値はギンザケに対する 5.5 mg/L であり、GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。

長期毒性としては、淡水魚ではファットヘッドミノーを用いた初期生活段階毒性試験での成長を指標にした 32 日間 NOEC が 4 mg/L、ギンザケの成長を指標とした 40 日間 NOEC が 1.4 mg/L、キンギョの 30 日間 LC₅₀ が 14.6 mg/L 等の報告がある。

海水魚に関しては、カラフトマスでの 96 時間 LC₅₀ が 6.41~8.09 mg/L であった。長期毒性としては、シープスヘッドミノーを用いた初期生活段階毒性試験でのふ化率とふ化後 28 日の致死を指標とした NOEC が 3.2 mg/L であった。

その他、両生類であるカエルやサンショウウオの受精後 30 分以内の胚を用いた試験でふ化 4 日目での LC₅₀ はそれぞれ 0.39 mg/L と 0.85 mg/L であった。

陸生生物に関しては、双子葉植物のレタスの生長に関する 7~14 日間土壌試験での EC₅₀ は 1,000 mg/kg 乾土を超えていた。また、シマミミズの人工土壌試験で、28 日間 LC₅₀ 及び繁殖の NOEC は 150~250mg/kg 乾土であった。

以上から、トルエンの水生生物に対する急性毒性は、甲殻類及び魚類に対して GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。長期毒性の NOEC は、藻類では 10 mg/L、甲殻類では 0.74 mg/L、魚類では 1.4 mg/L である。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、甲殻類であるネコゼミジンコ属の一種 (*C. dubia*) の繁殖を指標とした 7 日間 NOEC の 0.74 mg/L である。

7. ヒト健康への影響

7.1 生体内運命

a. 吸収

トルエンは吸入暴露により速やかに吸収され、ヒトにおける安静時での3時間暴露実験から、吸入したトルエンの約50%が吸収されることが明らかになっている (Astrand, 1975; Carlson, 1982; Carlson and Lindqvist, 1977; Nomiya and Nomiya, 1974)。暴露開始後10~15分以内に肺胞空気、動脈血及び静脈血中のトルエン濃度は急激に上昇し (Astrand et al., 1972; Carlson, 1982)、暴露開始10秒後でもトルエンは上腕動脈血中から検出された (Astrand et al., 1972)。ボランティアでの実験で、運動負荷はトルエンの吸収を増加させることが明らかにされている (Carlson, 1982; Veulemans and Masschelein, 1978)。すなわち、運動を負荷(50ワット)した男性ボランティア12人にトルエン300 mg/m³ (80 ppm) を2時間暴露した実験では、血中濃度は定常状態に達せず、運動中の吸気量は安静時の2.8倍に増加し、トルエンの吸収は安静時より2.4倍高く、肺胞空気中及び上腕動脈血中のトルエン濃度は運動負荷の増加とともに高くなった (Carlson, 1982)。また、50ワットの運動負荷をかけたボランティア9人にトルエン200 mg/m³ (53 ppm) を2時間暴露した実験で、トルエンの吸収量は暴露量の50%であった (Lof et al., 1993)。吸入暴露により吸収されるトルエンの量は体脂肪量に比例して増加した (Carlson and Lindqvist, 1982)。

カニューレを用いてヒトの胃内に300~600 mLの市販の栄養液に溶かしたトルエン360 mgを2 mg/分 (22 µM/分) で3時間かけて注入した実験で、トルエンは完全に消化管から吸収された (Baelum et al., 1993)。

液体トルエンは皮膚からも吸収される。ボランティア5人の腕を手首までトルエンに30分間浸漬して暴露した実験で、トルエンの血中濃度は暴露開始30分後に最高濃度 (0.17 mg/L) に達した。この濃度は、トルエン375 mg/m³ (100 ppm) に2時間吸入暴露した時の血中濃度の1/4であった (Sato and Nakajima, 1978)。

男性ボランティア10人の皮膚にトルエン蒸気2,250 mg/m³ (600 ppm) を暴露 (呼吸器からの吸収は排除) した実験で、静脈血中のトルエン濃度は暴露30分後に定常状態に達し、その時の濃度は100 µg/Lであった。トルエン蒸気の経皮吸収量は、同じ濃度のトルエン蒸気に暴露された時の呼吸器からの吸収量の約1%で、トルエン蒸気の経皮からの吸収は主要な吸収経路ではないとされている (Piotrowski, 1967; Riihimaki and Pfaffli, 1978)。

ラットにおいてもトルエンの吸収は速く、2,155 mg/m³ (575 ppm) に3時間吸入暴露した実験で、血液及び脳内のトルエン濃度は、それぞれ10.5 mg/L及び18 mg/kgであった (Benignus et al., 1981)。

また、ラットでは、消化管からのトルエンの吸収は呼吸器からのそれより遅く、血中のトルエン濃度は、経口投与後2時間で最高濃度に達した (Pyykko et al., 1977)。吸収されたトルエンの約76%が馬尿酸として尿中に検出され、約18%がトルエンのまま呼吸器から排泄された。吸収はほぼ100%と考えられている (Smith et al., 1954)。

イヌでは、トルエン370~820 mg/m³ (100~220 ppm) を1~2分間吸入暴露した場合、約90%が吸収された (Egle and Gochberg, 1976)。

b. 分布

体内に摂取されたトルエンは脳や肝臓などの脂質中に高濃度に分布し、トルエンを含む接着剤を吸引して死亡した16歳の男性の脳及び肝臓のトルエン濃度は、それぞれ297及び89 $\mu\text{g/g}$ 組織であった (Paterson and Sarvesvaran, 1983)。

マウスにメチル基を ^{14}C で標識したトルエンを単回吸入暴露し、トルエン及び代謝物の体内分布を測定した実験で、脂肪組織、骨髄、脊髄神経、脊髄及び脳灰白質に高い放射能が検出された。血液、肝臓及び腎臓にも低いながら放射能が検出された。神経組織では暴露1時間後に放射能は検出されず、脂肪組織では暴露4時間後に殆んど全ての放射能が消失した。肝臓では非揮発性画分の放射能が微量に検出されたが、24時間後には全ての放射能が体内から消失した (Bergman, 1979, 1983)。

ラットにトルエン100又は500 mg/kgを皮下投与した実験で、血中のトルエン濃度は2時間後に最高になった (Benignus et al., 1984)。

ラットに[メチル- ^{14}C]-トルエン500 μmol を腹腔内投与した実験で、中枢神経系の放射能は大脳で最も高かった。トルエンは中枢神経系から速やかに消失し、24時間後には殆んど検出できなかった (Savolainen, 1978)。

ウサギにおける組織/血液間の分配係数は、脂肪組織で74.3、脳、心臓、肝臓及び腸で2.3、骨、結合組織及び肺で1.9、筋肉で1.6であった (Sato et al., 1974)。ラットにおける脳/血液間の分配係数は1.2 (Kishi et al., 1988) 又は1.7 (Zahlsen et al., 1992)と報告されている。ヒトでは脂肪組織/血液間の分配係数は81~83と測定されており、トルエンが脂肪組織に蓄積しやすいことを示している (Sato et al., 1974; Sherwood, 1976)。

トルエンは胎盤を通過することが明らかにされている。すなわち、妊娠10~14日目のCFYラットにトルエン1,375又は2,700 mg/m^3 (367又は720 ppm)を24時間吸入暴露し、暴露終了2時間後にトルエン濃度を測定した実験で、胎児の血中トルエン濃度は、母動物の血中濃度の74%を示した (Ungvary, 1984)。また、妊娠11、14、17日目のC57BLマウスに ^{14}C -トルエン7,500 mg/m^3 (2,000 ppm)を10分間吸入暴露し、0、30、60、240分後に揮発性及び非揮発性画分の放射能を測定した実験で、トルエンは暴露直後の胎児組織中にも取り込まれており、その濃度は母動物の肺で検出された濃度の約10%であった。4時間後には2%に減少した (Ghantous and Danielsson, 1986)。

分娩10日目の雌ラットにトルエン1.2 g/kgを皮下投与した実験で、4時間後の血中及び乳汁中のトルエン濃度は、それぞれ2.1 mg%及び10.3 mg%であった (da-Silva et al., 1991)。

トルエンは母乳中にも検出された。すなわち、アメリカの4つの都市部で収集した12のサンプル中7サンプルからトルエンが検出された (Pellizzari et al., 1982)。

c. 代謝

トルエンの動物における主な代謝経路を図7-1に示す。

ヒト、ラット及びウサギで、吸収されたトルエンの約20%が肺から未変化体として排泄される。残りの約80%は主にシトクロムP450による酸化によって代謝される (EU, 2003)。

トルエン375~2,250 mg/m^3 (100~600 ppm)に吸入暴露された労働者あるいはボランティア

の血液及び尿の分析から、トルエンの P450 による酸化は 99%がメチル基の酸化で、ベンジルアルコール、ベンズアルデヒドを經由して安息香酸に代謝され、残りの 1%は芳香環が酸化されて、オルト、メタ及びパラクレゾールに代謝される (Woiwode et al., 1979; Woiwode and Drysch, 1981)。安息香酸はグリシンと抱合して馬尿酸になるが、安息香酸の量が多くグリシンが不足する場合は、安息香酸はグルクロン酸と抱合し、ベンゾイルグルクロニドとして尿中に排泄される。クレゾール又はベンジルアルコールはグルクロン酸又は硫酸と抱合する (IPCS, 1985)。また、ベンジルアルコールからベンジルメルカプツル酸に代謝される経路もある (De Rooij et al., 1998)。

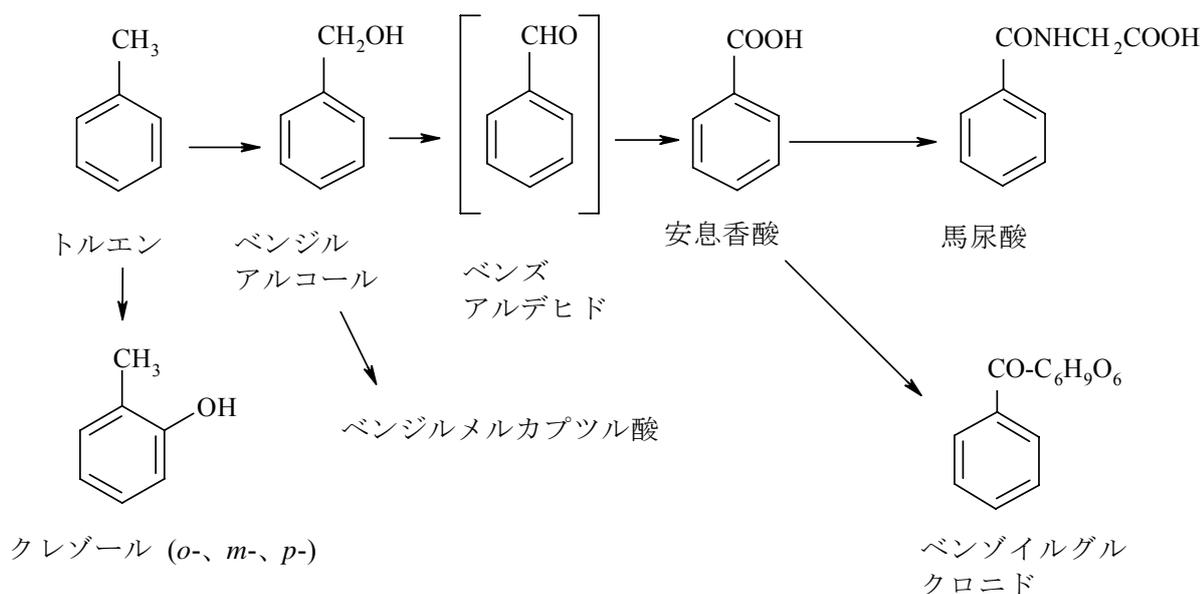


図 7-1 トルエンの主な代謝経路 (IARC, 1999を改変)

d. 排泄

ボランティアでの吸入暴露実験で、吸収されたトルエンの 15~20%は暴露終了後 2~3 時間以内に呼気中に未変化体として排泄された (Nomiyama and Nomiyama, 1974)。一方、吸収されたトルエンの 80~90%は代謝され、主に馬尿酸として尿中に排泄された。また、トルエン代謝物の約 1%がオルト、メタ及びパラクレゾールのグルクロン酸又は硫酸抱合体として尿中に排泄された (IPCS, 1985)。

マウスに高濃度の[メチル-¹⁴C]-トルエンを 10 分間吸入暴露した実験で、吸収されたトルエンの 10%以下が未変化体として呼気中に排泄され、吸収された放射能の約 68%が 8 時間以内に尿中に排泄された (Bergman, 1979)。

ラットに[メチル-¹⁴C]-トルエン 184 mg/kg を皮下投与した実験で、放射能の 20%が 8 時間後までに、50%が 48 時間後までに尿中に排泄された (Gut, 1983)。

ウサギにトルエン 300 mg/kg を経口投与した実験で、投与量の 74%が 24 時間以内に馬尿酸として尿中に排泄された (EI Masry et al., 1956)。

ラットに ^{14}C -トルエン 50 mg/kg を腹腔内投与した実験で、吸収されたトルエンの 2%未満が 24 時間以内に胆汁を経由して腸に排泄された。排泄されたトルエンは腸で再吸収され、非常に少量が糞中に排泄された (Abou-EI-Makarem et al., 1967)。

トルエン 375 mg/m³ (100 ppm) をヒトに 2 時間吸入暴露した実験で、血中及び呼気中のトルエンの半減期は三相性を示した。半減期は、それぞれの相で約 2 分、30 分及び 3.5 時間と算出された (Sato et al., 1974)。職場でトルエンの高濃度暴露による昏睡を伴った事故例では、20 時間の半減期を示す第四相が発見された。この第四相は脂肪組織からの放出を示すと考えられている (Brugnone et al., 1983)。

Nise ら (1989) は、ヒト静脈血中のトルエンについて少なくとも 9 分、2 時間及び 90 時間の三相の半減期があることを見出した。第三相は脂肪組織からの放出を反映している。同じ実験で血中及び皮下脂肪中のトルエン濃度が 0、63、135 時間後に測定され、静脈血中のトルエンの濃度は、最初は 1 $\mu\text{mol/L}$ で、135 時間後には 0.06 $\mu\text{mol/L}$ に減少した。同様に、皮下脂肪中のトルエン濃度は 4 mg/kg 脂肪から 1 mg/kg 脂肪に減少した。

Carlsson と Ljungquist (1982) は、ヒト皮下脂肪中のトルエンの半減期は体脂肪の増加に伴って長くなり、0.5~2.7 日であったと報告している。

ラットにトルエン 3,750、6,675、11,250 mg/m³ (1,000、1,780、3,000 ppm) を 2 時間吸入暴露した実験で、平均の半減期は 6 及び 90 分で、二相性を示した (Rees et al., 1985)。

脂肪組織からの消失速度はヒトよりラットの方が速いことが示唆されている (Zahlsen et al., 1992)。

e. まとめ

トルエンは経口経路で殆んど完全に消化管から吸収される。吸入経路では吸入したトルエンの約 50%が吸収される。液体トルエンの皮膚への暴露では皮膚からの吸収が認められているが、トルエン蒸気の皮膚暴露による吸収は少ない。

吸収されたトルエンは、脂質中に分布しやすく、脂肪組織を含む脳や肝臓などの脂質中に分布し、これらの組織中のトルエン濃度は血中濃度より高い。トルエンは容易に胎盤を通過し、ラットでは胎児の血中トルエン濃度は、母動物の血中濃度の約 74%に相当すると報告されている。また、トルエンは乳汁中にも分布する。

吸収されたトルエンの約 20%が呼気中に未変化体として排泄される。残りは肝臓で P450 により代謝され、ベンジルアルコール及びベンズアルデヒドを経て安息香酸を生成する。安息香酸はグリシンと抱合し、馬尿酸になり、尿中に排泄される。安息香酸の量が多く、グリシンが不足する場合は安息香酸はグルクロン酸と抱合し、ベンゾイルグルクロニドとして尿中に排泄される。また、吸収されたトルエンの約 1%は芳香環の酸化を受け、オルト、メタ、パラクレゾールを生成し、それぞれグルクロン酸又は硫酸抱合体として尿中に排泄される。

ヒト体内からの消失の半減期は 3 日以内であり、血液からは脂肪組織より速やかである。

7.2 疫学調査及び事例

トルエンの疫学調査及び事例を表 7-1 に示す。

a. ボランティアへの短時間暴露でみられた影響

ボランティア 15 人にトルエン $472\sim 588\text{ mg/m}^3$ ($126\sim 157\text{ ppm}$) を 1 時間吸入暴露した実験で、視覚障害 (眼振反射) がみられた (Hyden et al., 1983)。

ボランティア 12 人にトルエン 300 mg/m^3 (80 ppm) を 4.5 時間吸入暴露し、2 時間後及び 3.5 時間後に 4 つの作業試験を行った結果、同じ人にトルエンを暴露しなかった場合と相違はみられなかったが、被験者は吸入暴露により頭痛や刺激を訴え、軽度の脈拍数の減少がみられた (Iregren et al., 1986)。

男子大学院生 8 人にトルエン 80 ppm (300 mg/m^3) を 4 時間吸入暴露した実験で、選択反応時間、選択過誤回数、単純反応時間 (simple reaction time)、視覚探索行動、ビジュアルアナログ (visual analogues) の作業試験において異常はみられなかった (Cherry et al., 1983)。

ボランティア 20 人にトルエン 98 ppm (368 mg/m^3) を 4 時間吸入暴露した実験で、精神運動試験、指叩き試験、反応時間、追跡回転試験 (pursuit rotor test) などの検査で異常はみられなかった (Winneke et al., 1976)。

ボランティア 16 人にトルエン 0、37.5、150、 375 mg/m^3 (0、10、40、100 ppm) を 6 時間吸入暴露した後、知能テストの 1 つとして作業試験 (performance test) を行った結果、検査結果には異常はみられなかったが、 375 mg/m^3 を暴露した場合、頭痛、めまいを含む中毒症状がみられており、著者らは NOAEL 150 mg/m^3 (40 ppm) と報告している (Andersen et al., 1983)。

エタノール、エチルアセテート及びエトキシアルコールにトルエンを少量含む溶剤に 9~25 年間職業暴露されていた印刷作業者を 2 群 (①群と②群) に分け、この印刷作業者と同一人数、性別、年齢、教育レベル、喫煙歴の上記の溶剤に暴露されていない者を 2 群 (③群と④群) に分け、溶剤作業者の①群と非溶剤作業者の③群にトルエン 375 mg/m^3 (100 ppm) を 6.5 時間暴露した後、10 種類の作業試験を行い、①群は対照として②群と、③群は対照として④群とそれぞれ成績を比較した実験で、トルエン暴露群 (①群、③群) では作業成績に影響はみられなかった。しかし、トルエン暴露群 (①群、③群) では、器用さ (manual dexterity)、色の識別、視覚認知に異常がみられ、さらに、不快感、悪臭感、不安感、眠気を含む中毒症状、目、鼻腔、喉の刺激がみられた (Baelum et al., 1985)。

大学生 42 人にトルエン 0、281、 562 mg/m^3 (0、75、150 ppm) を 7 時間/日、3 日間暴露した実験で、暴露前と暴露 3、7 時間後に作業試験を行った結果、暴露群に数字記憶 (digit span)、図形記憶 (pattern memory)、図形認識、図形-数字関連付け検査 (symbol digit)、one hole test で異常がみられた。頭痛、鼻腔の刺激は暴露濃度に依存して増加した。この他、睡眠時間が、0、281、 562 mg/m^3 でそれぞれ 7、14、22% と用量依存的に増加したことから、著者らは LOAEL 281 mg/m^3 (75 ppm) と報告している (Echeverria et al., 1989)。

男性 32 人、女性 39 人を、清浄空気暴露群、トルエン 100 ppm (375 mg/m^3) を 7 時間一定濃度で暴露した群、種々の濃度のトルエンを暴露した群 (7 時間を 30 分間隔で 14 回に分け、最初の 5 分間までに 300 ppm ($1,125\text{ mg/m}^3$) まで濃度を上げ、次に定常濃度として 50 ppm (188 mg/m^3) を約 15 分間暴露し、全暴露期間の平均時間荷重平均値 (TWA) が 100 ppm となるようにした) の 3 群に分けた。その結果、トルエン暴露群では咽喉と呼吸器の刺激、頭痛、めまいがみられたが、作業試験では、暴露の影響はみられなかった (Baelum et al., 1990)。

以上のように、トルエンの短時間暴露により頭痛、めまいを含む中毒症状、呼吸器への刺激、眠気や作業試験成績の低下などがみられ、LOAELは281 mg/m³ (75 ppm) (Echeverria et al., 1989)、NOAELは150 mg/m³ (40 ppm) (Andersen et al., 1983) としている。

b. 中毒でみられた影響

b-1. 急性中毒例

トルエンを65%含む塗料を自宅浴室壁面に塗っていた22歳の日本人男性が意識不明となり、急性の腎臓障害(酸性尿、尿中ミオグロビンの増加、クレアチニンクリアランスの低下、血清クレアチニンレベルの上昇など)と化学火傷で死亡した (Shibata et al., 1994)。

イスラエルの塗装工場で働く49歳の作業員がトルエン(100%)入りの容器が破裂してトルエンを浴びて体表の10%に化学火傷を負い、意識不明となった。この例はアシドーシス、ミオグロビン尿などがみられ、急性の腎臓障害と診断された (Reisin et al., 1975)。

b-2. 意図的吸引に伴う中毒例

トルエンを67%含むシンナーを吸引した19歳の日本人女性が、四肢不全麻痺、腎臓尿細管性アシドーシス、副腎出血となり死亡した (Kamijo et al., 1998)。

少なくとも5年間以上トルエン(100%)を吸引していた21歳の女性で、体重減少、無気力、虚弱、可逆性の腎臓尿細管性アシドーシスがみられた (Fischerman and Oster, 1979)。

トルエンを含む溶剤を吸引していた31歳の米国人男性で、協調運動能低下、疲労感、可逆性の腎臓尿細管性アシドーシスがみられた (Weinstein et al., 1985)。同様の腎臓尿細管性アシドーシスは、トルエンを含む溶剤を吸引していた例で報告されている (Kroeger et al., 1980; Taher et al., 1974)。

トルエンを99%含むシンナーを9年間吸引していた22歳の米国人男性で、腹痛、吐き気、嘔吐、熱、反応性の低下、可逆性の代謝性アシドーシス、タンパク質、BUN及びクレアチニンの増加がみられた (Bennett and Forman, 1980)。

トルエンを16.5%含む溶剤を9か月間、1ないし2回/週吸引していた20歳の男性で、倦怠感、嗜眠、嘔吐、吐き気、貧尿がみられ、腎臓の生検において尿細管の変性と炎症がみられた (Russ et al., 1981)。

トルエンを含む接着剤を18か月間ないし4年間吸引していた11歳ないし15歳の米国男児で血尿がみられた (Massengale et al., 1963)。

トルエンを含む塗料を吸引した25人の米国成人に虚弱、腹痛、めまい、昏睡、頭痛、四肢不全麻痺、歩行障害、低カルシウム血症、低リン酸塩血症、アシドーシスなどがみられた (Streicher et al., 1981)。

カナダのトルエン中毒者24人中、13人で血清アルカリホスファターゼ(ALP)活性が上昇し、7人で血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)活性が上昇していた。これらの酵素活性はトルエンの吸引を中止して2週間後には正常値に回復した (Fornazzari et al., 1983)。

1年間以上毎日繰り返しトルエンを吸引していたカナダの中毒者24人において、振戦、運動障害、記憶障害、味覚の低下などの神経系の障害の他に、8人にリンパ球数の異常(5人はリンパ球減少、3人はリンパ球増加)、3人(うち女性2人)に正球性-正色素性貧血がみられた (Fornazzari et al., 1983)。

また、トルエンを長期吸引した妊婦に早産、児に小頭、耳介低位、小鼻、低い鼻梁など胎児性アルコール症候群に類似の顔貌、成長阻害や多動などがみられたとの報告がある (Donald et al., 1991; Filley et al., 2004; Wilkins-Haug, 1997)。

以上のように、トルエンの吸引による中毒では、神経系の障害の他に腎障害、肝障害、血液障害がみられ、重篤な場合には死亡することもある。また、妊婦の中毒例では次世代への影響も疑われている。神経系の障害は、回復性がみとめられるが、しばしばトルエンの吸引を止めた後でも続くことが判明している (Greenberg, 1997)。

c. 職業暴露でみられた影響

c-1. 神経系への影響

トルエン 50~80 ppm (8 時間時間荷重平均) に、12 年間以上暴露された (それ以前の 5 年間でしばしば 1,000 ppm 以上の濃度になった。また、低濃度だが、他の溶媒が検出された) 輪転グラビア印刷作業者に、対照群と比較して高率で種々の症状 (倦怠感、不安、憂鬱感、易刺激性など) がみられた (Larsen and Leira, 1988)。

トルエンに 1 つの輪転グラビア印刷工場では 11ppm (43 mg/m^3 、 $4\sim 413 \text{ mg/m}^3$)、他の 1 つの輪転グラビア印刷工場では 44 ppm (157 mg/m^3 、 $22\sim 542 \text{ mg/m}^3$)、それぞれ 4~43 年間 (平均 29 年間) 暴露された計 30 人の作業員において、対照の 72 人のトルエン非暴露者と比較して、質問表による調査の結果神経衰弱症状を訴える人が多くみられ、心理学的検査においても検査スコアの低下が認められた (Orbaek and Nise, 1989)。

トルエン 88 ppm (330 mg/m^3) に、平均 5~7 年間暴露された女性労働者 30 人に 8 種類の神経行動学的検査を実施したところ、対照群として設定された同一工場勤務のトルエン 13 ppm (49 mg/m^3) に平均 2.5 年間暴露された労働者と比較して、器用さ、言語記憶及び視覚認知能の低下 (visual cognitive ability) が認められた (Foo et al., 1990)。しかしながら、この実験においては、他に暴露された溶媒や暴露濃度測定でのサンプル数、サンプリングの期間などが不明で、8 種類の神経行動試験のうち 6 種類の試験で個人の暴露濃度と反応の強度との間に相関がみられていないなどの問題点がある (U.S.EPA, 2003b)。また、EU (2003) は、ここでみられる神経影響が急性影響と類似していることから、長期反復暴露の影響とはみなせないとしている。

有機溶剤を使用する職場 8 社のトルエン使用者を含む 21~59 歳、56 名 (男性: 43 名、女性: 13 名) (100 ppm 未満/日トルエン暴露量) の日本人労働者に対して、平衡機能検査 (ロンベルグ検査、マン検査、単脚直立検査、足踏検査)、重心動揺検査を実施した結果、総軌道長、外周面積、ロンベルグ率などにおいて、40~50 歳代ではトルエンの暴露濃度との間に有意な相関がみられたが、20~30 歳代ではみられなかった (多田, 1999)。

デンマークのグラビア印刷工場で働く 98 人の男性労働者 (①19 名: 溶剤非暴露群、②30 名: トルエン TWA < 20 ppm の 13 年間未満暴露群、③49 名: トルエンを 12 年間以上暴露群 (37% が 100 ppm 以上に 10 年間以上暴露) において、①と②で差はみられなかったが、③で集中力及び記憶力の低下、疲労、視覚性の空間認知機能、学習能及び言語認識力の低下がみられた (Eller et al., 1999)。

フィンランドのグラビア印刷工場で働く 43 人の男性労働者 (平均 41.4 歳、平均暴露期間 22

年間、トルエン暴露濃度：60～185 (平均 117) ppm) (対照として 31 人のオフセット印刷工場労働者、平均 41.5 歳) に対して心理バッテリーテスト (言語記憶力テスト、視覚認知能力テスト、視覚記憶力テスト、知覚運動速度テスト、神経運動能力テスト、手の動きの制御能力テスト) を実施した。その結果、トルエン暴露群で視覚認知能力が有意に低下し、視覚記憶力及び手の動きの制御能力が若干低下した (Hanninen et al., 1987)。

シンガポールの電気機器工場で働くトルエン暴露の 29 人の労働者 (平均 25.6 歳、トルエン暴露期間：1～13 (平均 4.9) 年間、平均血中トルエン濃度：1.25 µg/ml) とトルエン暴露のない 29 人の労働者 (平均 25.1 歳、平均血中トルエン濃度：0.16 µg/ml) に対して神経行動バッテリーテスト (論理記憶テスト、数字記憶テスト、視覚再現テスト、ベントン視覚記憶力テスト、軌跡作成テスト、記号数字感覚様相テスト、溝つき釘さし盤テスト) を実施した。その結果、トルエン暴露群で数字記憶テスト、軌跡作成テスト、記号数字感覚様相テスト、溝つき釘さし盤テストにおいて有意な低下がみられ、神経行動機能の障害がみられた (Boey et al., 1997)。

平均 32 ppm (121 mg/m³; 範囲 11.3～49.3 ppm) のトルエンに 16 年間暴露された靴底接着職人 (41 人)、及び平均 132 ppm (498 mg/m³; 範囲 66～250 ppm) のトルエンに 18 年間暴露されたグラビア印刷労働者 (32 人) についてそれぞれアルコール飲用グループと非アルコール飲用グループに分けて色覚を 15 色のパネルで、基準となる色に近いものから順に並べていく色覚検査 (Lanthony D-15 test) を行った結果、対照 (83 人) 及び靴底接着職人と比較して高い色覚異常指数がみられた。アルコールを飲用しない靴底接着職人でも、色覚異常指数の上昇がみられ、年齢及びアルコール摂取による影響を補正すると、色覚異常指数は増加した。年齢及びアルコール摂取による影響を補正した色覚異常指数を用いると、グラビア印刷労働者では、空气中及び血液中のトルエン濃度と尿中の *o*-クレゾール及び馬尿酸濃度との間に相関性がみられた (Zavalic et al., 1998)。色覚異常を指標として LOAEL は 32 ppm とされている (ATSDR, 2000)。

イタリアのゴム製造工場で働く 33 人の労働者 (平均年齢 36.7 歳、平均暴露期間 9.8 年間、労働時間終了時尿中トルエン平均濃度：63 µg/L) と他の工場から選ばれたトルエンや他の溶剤に暴露されていない 16 人 (平均年齢 33.5 歳) に対して色覚検査 (Lanthony D-15 test) を実施し、結果を色彩混合インデックスと贈号混合インデックスとして求めた。その結果、トルエン暴露群では両インデックスとも有意な差がみられ、非自覚的な色覚の低下がみられた (Cavalleri et al., 2000)。

クロアチアの印刷工場で働く 49 人の労働者 (平均年齢 42.3 歳、平均暴露期間 21.4 年間、労働環境での平均トルエン濃度：40～60 ppm) と 59 人の対照者 (平均年齢 43 歳、平均雇用期間 20.6 年間) に対して視覚誘発電位 (VEP) を調査した。その結果、トルエン暴露群では VEP の N75、P100、N145 のすべての波形で振幅が有意に大きくなり、P100 の潜時が有意に延長し、視覚伝導部位での伝導性の低下がみられた (Vrca et al., 1995)。

クロアチアの印刷工場で働く 49 人の労働者 (平均年齢 42.3 歳、平均暴露期間 21.4 年間、労働環境での平均トルエン濃度：40～60 ppm) と 59 人の対照者 (平均年齢 43 歳、平均雇用期間 20.6 年間) に対して脳幹視覚誘発電位 (BAEP) を調査した。その結果、トルエン暴露群ではすべての波の潜時が有意に延長し、すべての波の振幅が有意に小さく、聴覚伝導部の髄外部及び髄部に影響がみられた (Vrca et al., 1996)。

印刷業労働者を、①騒音 (88～97dB) に暴露された群、②騒音 (88～98dB) とトルエン 75～

600 ppmの両者に暴露された群、③トルエン10～70 ppmを含む有機溶媒混合物に暴露された群、対照群の4群に分け、聴力検査を行ったところ、①、②、③いずれ群も対照群に比べて難聴と聴力反射の遅延の発生率が増加し、その程度は②> ③> ①であった (Morata et al., 1993)。

また、トルエン 0.14～919 mg/m³、エタノール 0.25～1,240 mg/m³、酢酸エチル 1.1～2,635 mg/m³と、さらに騒音 71～93 dB に暴露された男性印刷業労働者 (1年間以上勤務) 124人に聴力検査を行ったところ、49%の労働者に難聴がみられたが、トルエン濃度との間に相関性はみられなかった (Morata et al., 1997)。

c-2. 肝臓への影響

トルエンに1年間以上職業暴露されていた男性59人で (1～5年; 22人、6～10年; 18人、10年以上; 19人)、血清のAST及びアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 活性の上昇はみられなかった (Waldron et al., 1982)。

300 mg/m³ (80 ppm) 以下のトルエンに暴露された労働者47人について、血液を採取して性ホルモン (FSH、LH、プロラクチン、テストステロン)と肝機能 (血清AST、ALT、 γ -GTP、ALP) について検討した実験で、暴露された者では、46人のトルエン暴露を受けていない対照の労働者に比較して性ホルモン及び、血清AST、ALT、 γ -GTPに変化はみられなかったが、血清ALP活性の有意な増加 (暴露群 3.4 μ kat/L、対照群 2.8 μ kat/L ; P=0.0005) がみられた (Svensson et al., 1992)。

c-3. 血液への影響

トルエンを含む有機溶媒を使用して靴の革づけ作業を行い15～100 ppmのトルエンを平均3年間暴露された女性38人と、同じ工場に勤務しているが有機溶剤に暴露されていない対照群16人で、血液密度、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値と白血球数に違いはみられなかった。しかし、末梢血中の好中球のMommensen中毒性顆粒 (Mommensen toxic granule) の出現頻度がトルエン暴露群で増加した (Matsushita et al., 1975)。

c-4. 心血管系への影響

トルエンに20年間、平均375 mg/m³ (100 ppm) に暴露された印刷作業員325人で、トルエン濃度の増加に関連した軽度の収縮期血圧の上昇がみられた。その中の133人について6週間暴露を中止し、暴露中止前後の収縮期血圧を比較すると、暴露中止後で収縮期血圧の低下がみられた (Morck et al., 1985)。

c-5. 生殖・発生毒性

シンガポールの電子機器組立工場において、トルエン (TWAで平均88 ppm、範囲50～150 ppm、高暴露群) に暴露された55人の女性 (平均作業従事年数10年間、合計妊娠回数105回)、同じ工場で働くトルエン (TWAで平均13 ppm、範囲0～25 ppm、低暴露群) に暴露された31人の女性 (平均作業従事年数9.7年間、合計妊娠回数68回、低暴露群) 及び外部の190人の女性 (合計妊娠回数444回、対照群) に対し、アンケートにより流産の頻度について調査を行った。その結果、流産の割合は、対照群で2.9%、トルエン低暴露群で4.5%であったが、高暴露群では12.9%と高かった。この差は年齢や喫煙、飲酒によるものではなく (Ng et al., 1992)、この研究はトルエンに暴露されると流産の危険が増加することを示唆している (EU, 2003)。しかしながら、この研究はアンケートによる調査のため流産が妊娠後最初の2か月間内に発生したのかどうかは必ずしも明確ではなく、正確さに欠ける上、暴露群は医療記録を確認していないこと、

対照群の自然流産率が一般に報告されているより低いことなどから、信頼性に疑問がある (EU, 2003)。

c-6. 遺伝毒性

フィンランドの 2 つの輪転グラビア印刷工場で、ベンゼンの混入が 0.05%未満のトルエン 7～112 ppm に 3～35 年間暴露された労働者 (32 人、21～50 歳) の末梢血リンパ球で、染色体異常及び姉妹染色分体交換頻度の増加はみられなかった (Maki-Paakkanen et al., 1980)。

クロアチアの靴工場の女性労働者の末梢血リンパ球における染色体異常及び姉妹染色分体交換について検討した結果、トルエン暴露 (38 人 : 13.88～308.63 mg/m³ を平均 13.4 年間 (2～31 年間) 暴露、45 人 : 42.38～184.88 mg/m³ を平均 17.7 年間 (1～33 年間) 暴露) による影響がみられなかった (Karacic et al., 1995)。

トルエン 96.0～412.3 mg/m³ (28～121 ppm) を含む工場の空気に平均 12 年間暴露されたブルガリアの女性靴職人 (34 人、平均 38 歳) では、コメットアッセイで末梢血リンパ球に DNA 損傷はみられなかった (Pitarque et al., 1999)。

その他、トルエンに職業的に暴露された労働者の末梢血リンパ球で、染色体異常の出現、姉妹染色分体交換頻度の増加に関し陽性結果が報告されている (Bauchinger et al., 1982; Funes-Craviono et al., 1977; Nise et al., 1991; Pelclova et al., 1990; Schmid et al., 1985)。しかし、これらの多くは、輪転グラビア印刷工場労働者に関するものであるが、いずれの例もインク及び他の溶媒との同時暴露あるいは喫煙による影響の可能性を排除できないとされている (EU, 2003)。また、空气中 141～328 mg/m³ (38～87 ppm) のトルエン (純度 99.8%以上) に平均 18.9 年間暴露されたドイツの印刷工場労働者 (42 人、22～60 歳) の末梢血リンパ球において、姉妹染色分体交換頻度の濃度依存性増加がみられた。この報告では喫煙及びアルコール摂取の影響とトルエンの影響は明確に区別されており、喫煙とトルエン暴露の間に顕著な相乗効果があることが示されたが、著者らは、この結果がインクによる影響の可能性を排除できないとしている (Hammer et al., 1998)。

以上のように、トルエンの職業暴露では、神経系への影響に関する報告が多く、これらでは神経行動機能障害、色覚障害、聴覚障害などがみられている。他に肝臓、血液、心血管系への影響も報告されているが、その程度はきわめて軽度である。また、トルエン暴露により流産の危険が増加することを示唆する報告もある。遺伝毒性については、殆どどの報告で、遺伝毒性を示さないとしている。

d. まとめ

ヒトでは、トルエンの短時間暴露により頭痛、めまいを含む中毒症状、呼吸器への刺激や作業試験成績の低下などを惹起し、LOAEL は 281 mg/m³ (75 ppm)、NOAEL は 150 mg/m³ (40 ppm) とされている。トルエンの高濃度暴露あるいは意図的吸引による中毒では、神経系障害の他に、腎障害、肝障害、血液障害がみられ、重篤な場合には死亡することもある。また、妊婦の例では次世代への影響も疑われている。神経系障害は、回復性を示すが、しばしば意図的吸引を止めた後でも継続する。トルエンの職業暴露では、神経系への影響に関する報告が多く、神経行動機能障害、色覚障害、聴覚障害などがみられている。倦怠感、不安、憂鬱感、易刺激性など

を示す報告もある。また、流産の危険が増加することを示唆する報告もある。遺伝毒性については、殆どどの報告で、遺伝毒性を示さないとしている。

表 7-1 トルエンの疫学調査及び事例

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文献
ボランティアへの短時間暴露でみられた影響				
ボランティア 15人	吸入暴露 1時間	472-588 mg/m ³ (126-157 ppm)	視覚障害（眼振反射）がみられた	Hyden et al., 1983
ボランティア 12人	吸入暴露 4.5時間	300 mg/m ³ (80 ppm)	作業試験で異常なし 頭痛、刺激、脈拍数減少	Iregren et al., 1986
男子大学院生 8人	吸入暴露 4時間	80 ppm (300 mg/m ³)	選択反応時間、選択過誤回数、単純反応時間 (simple reaction time)、視覚探索行動、ビジュアル アナログ (visual analogues)異常なし	Cherry et al., 1983
ボランティア 20人	吸入暴露 4時間	98 ppm (368 mg/m ³)	精神運動試験、指叩き試験、反応時間、追跡回転 試験(pursuit rotor test)に異常なし	Winneke et al., 1976
ボランティア 16人	吸入暴露 6時間/日	0、37.5、150、 375 mg/m ³ (0、 10、40、100 ppm)	作業試験(performance test)で異常なし 375 mg/m ³ ; 頭痛、めまいを含む中毒症状 NOAEL=150 mg/m ³ (40 ppm)	Andersen et al., 1983
エタノール、エ チルアセテート 及びエトキシア ルコールにトル エンを少量含む 溶剤に9~25年 間職業暴露され ていた印刷作業 者(①群と②群) この印刷作業 者と同じ人数、性 別、年齢、教育 レベル、喫煙歴 の上記の溶剤に 暴露されていない 者を(③群と ④群)	吸入暴露 6.5時間 (溶剤作業 者の①群と 非溶剤作業 者の③群)	375 g/m ³ (100 ppm)	①、③暴露群 10の作業試験で異常なし 器用さ(manual dexterity)、色の識別、視覚認知の 異常 不快感、悪臭感、不安感、眠気を含む中毒症状、 目、鼻腔、喉の刺激	Baelum et al., 1985
大学生 42人 米国	吸入暴露 7時間/日、3 日間	0、281、562 mg/m ³ (0、75、 150 ppm)	数字記憶(digit span)、図形記憶(pattern memory)、 図形認識、図形-数字関連付け検査(symbol digit)、 one hole test で異常 頭痛、鼻腔の刺激 用量依存的な睡眠時間の増加 LOAEL=281 mg/m ³ (75 ppm)	Echeverria et al., 1989
男性32人、女性 39人	吸入暴露 7時間	以下の3群に 分類① 清浄空気暴露 群、②トルエ ン 100 ppm (375 mg/m ³) を7時間一定 に暴露した	咽喉と呼吸器の刺激、頭痛、めまい	Baelum et al., 1990

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文 献
		群、③様々な濃度のトルエンを暴露した群 (7 時間を30分間隔で14回に分け、初めの5分間までに300 ppm (1,125 mg/m ³)まで濃度を上げ、次に定常濃度として50 ppm (188 mg/m ³)を約15分間暴露し、全暴露期間の平均時間荷重平均値(TWA)が100 ppmとなるようにした)		
若い健康な被験者	6時間	0、10、40、100 ppm(0、37.5、150、375 mg/m ³)	100 ppm 暴露群： 眼の刺激	Andersen et al., 1983
大学生 42人	7時間/日 3日間	0、281、562 mg/m ³ (0、75、150 ppm)	眼の刺激	Echeverria et al., 1989
中毒でみられた影響				
男性 22歳 日本		トルエンを65%含む塗料を自宅浴室の壁面に塗って吸引	無意識となり、急性の腎臓障害 (酸性尿、尿中のミオグロビンの増加、クレアチニンクリアランスの低下、血清クレアチニンレベルの上昇など)と化学火傷で死亡	Shibata et al., 1994
塗装工場で働く 作業員 49歳 イスラエル		トルエン (100%) 入りの容器が破裂してトルエンを浴びる	体表の10%に化学火傷を負い、無意識となる、この例ではアシドーシス、ミオグロビン尿などがみられ急性の腎臓障害と診断される	Reisin et al., 1975
女性 19歳 日本		トルエンを67%含むシンナーを吸引	四肢不全麻痺、腎臓尿細管性アシドーシス、副腎出血がみられ死亡	Kamijo et al., 1998
女性 21歳	少なくとも5年間以上を吸引	トルエン (100%)	体重減少、無気力、虚弱、可逆性の腎臓尿細管性アシドーシス	Fischerman & Oster, 1979
男性 31歳 米国		トルエンを含む溶剤を吸引	協調運動能低下、疲労感、可逆性の腎臓尿細管性アシドーシス	Weinstein et al., 1985
白人男性 23歳 米国	5年間吸引		腹痛、血尿、可逆性の腎臓尿細管性アシドーシス	Kroeger et al., 1980
男性 23歳	3年間吸引	トルエンを吸引	麻痺で入院、可逆性の腎臓尿細管性アシドーシス	Taher et al., 1974

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文 献
米国				
男性 22 歳 米国	9 年間吸引	トルエンを 99%含むシン ナーを 9 年間 吸引	腹痛、吐き気、嘔吐、熱、反応性の低下、可逆性 の代謝性のアシドーシス、タンパク質、BUN 及 びクレアチニンの増加	Bennett & Forman, 1980
男性 20 歳	9 か月間、1 ないし 2 回/ 週吸引	トルエンを 16.5%含む溶 剤	倦怠、嗜眠、嘔吐、吐き気、貧尿がみられ、腎臓 の生検において尿細管の変性、炎症	Russ et al., 1981
男児 11 歳ないし 15 歳 米国	18 か月間な いし 4 年間吸 引	トルエンを含 む接着剤	血尿	Massengale et al., 1963
成人 25 人 米国		トルエンを含 む塗料を吸引	虚弱、腹痛、めまい、昏睡、頭痛、四肢不全麻痺、 歩行障害、低カルシウム血症、低リン酸塩血症、 アシドーシスなど	Streicher et al., 1981
トルエン中毒者 24 人 カナダ			24 人中 13 人で血清アルカリホスファターゼ (ALP) 活性が、7 人で血清アスパラギン酸アミ ノトランスフェラーゼ (AST) 活性が上昇、これ らの酵素活性はトルエンの吸入を中止して 2 週 間後には正常値に回復	Fornazzari et al., 1983
トルエン中毒者 24 人 カナダ カナダ 15-34 歳(平均 23 ±4.4 歳)	1 年間以上毎 日繰り返し 吸引		振戦、運動障害、記憶障害、味覚の低下などの神 経系の障害のほか、8 人にリンパ球数の異常 (5 人はリンパ球減少、3 人はリンパ球増加)、3 人 (うち女性 2 人) に正球性-正色素性貧血	Fornazzari et al., 1983
トルエンの長期 吸引妊婦			早産、児に小頭、耳介低位、小鼻、低い鼻梁など 胎児性アルコール症候群に類似の顔貌、成長阻害 や多動など	Donald et al., 1991; Filley et al., 2004; Wilkins-Haug, 1997
職業暴露での影響				
輪転グラビア印 刷作業 22 人	12 年間以上	50-80 ppm (8 時間時間荷重 平均)、それ以 前 5 年間でし ばしば 1,000 ppm 以上	倦怠感、不安、憂鬱感、易刺激性などの高率発生	Larsen & Leira, 1988
輪転グラビア印 刷工場の作業員 30 人 33-61(平均 50) 才 対照：トルエン 非暴露者 72 人	平均 29 年間	11-44 ppm、そ れ以前 5 年 間でしばしば 300 mg/m ³ 以 上	神経衰弱症状、心理学的検査で低い成績	Orbaek & Nise, 1989

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文献
27-69(平均 47)才				
電子製品組み立て工場女性労働者 30人	ND	88 ppm(330 mg/m ³) 平均 5-7年	器用さ、言語記憶、視覚認知能の低下	Foo et al., 1990
有機溶剤を使用する職場 8 社のトルエン使用者を含む労働者 56名(男性:43名、女性:13名) 21~59歳 日本		100 ppm 未満/ 日トルエン暴露量	平衡機能検査(ロンベルグ検査、マン検査、単脚直立検査、足踏検査)、重心動揺検査を実施した結果、総軌道長、外周面積、ロンベルグ率などで、40-50歳代でトルエン暴露濃度との間に有意な相関有るが、20-30歳代ではみられず、	多田, 1999
グラビア印刷工場働く男性労働者 98人 デンマーク		(①19名:溶剤非暴露群、 ②30名:トルエン TWA< 20 ppm の13年間未満暴露群、 ③49名:トルエンを12年間以上暴露群(37%が100 ppm以上10年間以上暴露)	①と②で差はみられなかったが、③で集中力及び記憶力の低下、疲労、視覚性の空間認知機能、学習能及び言語認識力の低下	Eller et al., 1999
グラビア印刷工場働く男性労働者(平均41.4歳) 43人 対照としてオフセット印刷工場労働者(平均41.5歳) 31人 フィンランド	平均暴露期間 22年間	トルエン暴露濃度: 60-185 (平均 117) ppm	(て心理バッテリーテスト(言語記憶力テスト、視覚認知能力テスト、視覚記憶力テスト、知覚運動速度テスト、神経運動能力テスト、手の動きの制御能力テスト)を実施した結果、トルエン暴露群で視覚認知能力が有意に低下し、視覚記憶力及び手の動きの制御能力が若干低下	Hanninen et al., 1987
電気機器工場働くトルエン暴露の労働者(平均25.6歳)、 29人 対照はトルエン暴露のない労働者(平均25.1歳) 29人 シンガポール	トルエン暴露期間: 1-13(平均4.9)年間、	平均血中トルエン濃度: 1.25 µg/ml 対照群: 平均血中トルエン濃度: 0.16 µg/ml	神経行動バッテリーテスト(論理記憶テスト、数字記憶テスト、視覚再現テスト、ベントン視覚記名力テスト、軌跡作成テスト、記号数字感覚様相テスト、溝つき釘さし盤テスト)を実施した結果、トルエン暴露群で数字記憶テスト、軌跡作成テスト、記号数字感覚様相テスト、溝つき釘さし盤テストにおいて有意に低下し、神経行動機能の障害有り	Boey et al., 1997
靴底接着職人 41人 グラビア印刷労働者 32人	靴底接着職人:16年間 グラビア印刷労働者:18年間	靴底接着職人:平均32 ppm (121 mg/m ³ ; 範囲11.3-49.3 ppm)	色覚を15色のパネルを、基準となる色に近いものから順に並べてゆく色覚検査(Lanthony D-15 test)を行い、グラビア印刷労働者で対照及び靴底接着職人と比較し色覚異常指数の高値。靴底接着職人では、アルコールの非飲用労働者で、対照と	Zavalic et al., 1998

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文 献
		グラビア印刷 労働者：平均 132 ppm (498 mg/m ³ ; 範囲 66-250 ppm)	比較し色覚異常指数の上昇 LOAEL=32 ppm (ATSDR, 2000)	
ゴム製造工場 で働く労働者 (平均年齢 36.7 歳) 33 人 対照は他の工場 から選ばれたトル エンや他の溶剤に 暴露されていない もの (平均年齢 33.5 歳) 16 人 イタリア	平均暴露期 間 9.8 年間、	労働時間終了 時尿中トルエン 平均濃度： 63 µg/L	色覚検査 (Lanthony D-15 test)を実施し、結果を色彩混合インデックスと贈号混合インデックスとして求めた。その結果、トルエン暴露群で両インデックスとも有意な差がみられ、非自覚的な色覚が低下	Cavalleri et al., 2000
印刷工場 で働く労働者 (平均年齢 42.3 歳、 49 人 59 人の対照者 (平均年齢 43 歳、 平均雇用期間 20.6 年間) クロアチア	平均暴露期 間 21.4 年間	労働環境での 平均トルエン 濃度：40-60 ppm	視覚誘発電位 (VEP)を調査した結果、トルエン暴露群で VEP の N75、P100、N145 のすべての波形で振幅が有意に大きくなり、P100 の潜時が有意に延長し、視覚伝導路部位での伝導性が低下	Vrca et al., 1995
印刷工場 で働く労働者 (平均年齢 42.3 歳、 49 人 59 人の対照者 (平均年齢 43 歳、 平均雇用期間 20.6 年間) クロアチア	平均暴露期 間 21.4 年間	労働環境での 平均トルエン 濃度：40-60 ppm	脳幹視覚誘発電位 (BAEP)を調査した結果、トルエン暴露群ですべての波の潜時が有意に延長し、すべての波の振幅が有意に小さく、聴覚伝導路の髄外部及び髄部に影響有り	Vrca et al., 1996
印刷業労働者	ND	① 騒音 (88-97dB) に暴露された群、② 騒音 (88-98dB) とトルエン 75-600 ppm 両者に暴露された群、③トルエン 10-70 ppm を含む有機溶媒混合物に暴露された群、対照群の 4 群	①、②、③いずれの群も対照群に比べて難聴と聴力反射の遅延の発生率が増加し、その程度は②>③>①	Morata et al., 1993

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文 献
男性印刷業労働者(1年間以上勤務) 124人	ND	トルエン 0.14-919 mg/m ³ 、エタノール 0.25-1,240 mg/m ³ 、酢酸エチル 1.1-2,635 mg/m ³ 、騒音 71-93 dB(A)	聴力検査の結果、49%の労働者に難聴 トルエン濃度との間に相関性なし	Morata et al., 1997
職業暴露されていた男性 59人	1-5年; 22人 6-10年; 18人 10年以上; 19人、	ND	血清の AST 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 活性の上昇はみられず。	Waldron et al., 1982
トルエンに暴露されていた労働者 47人	ND	300 mg/m ³ (80 ppm)以下	血清 ALP 活性の増加	Svensson et al., 1992
トルエンを含む有機溶媒を使用して靴の革づけ作業を行っていた女性 38人 平均 20.7 歳 同じ工場に勤務しているが有機溶剤に暴露されていない対照群 16人 日本	平均 3 年間	15-100 ppm	血液密度、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値と白血球数に違いはみられなかった。しかし、末梢血中の好中球の Mommsen 中毒性顆粒 (Mommsen toxic granule) の出現頻度がトルエン暴露群で増加	Matsushita et al., 1975
印刷作業者 325人	20年間	平均 375 mg/m ³ (100 ppm)	トルエン濃度の増加に相関した軽度の収縮期血圧の上昇 その中の 133 人について 6 週間暴露を中止し、暴露中止前後の収縮期血圧を比較すると、暴露中止後で収縮期血圧の低下	Morck et al., 1985
電子機器組立工場労働者 暴露群：①女性労働者 55 人(妊娠 105 回) ②同じ工場働く女性労働者 31 人(妊娠 68 回) 対照群：外部の女性労働者 190 人(妊娠 444 回) シンガポール	暴露群：①平均 10 年間 ②平均 9.7 年間	暴露群：① TWA で平均 88 ppm (範囲 50-150 ppm) (高暴露群)、 ② TWA で平均 13 ppm (範囲 0-25 ppm) (低暴露群)	対照群(2.9%)及び②低トルエン暴露群(4.5%)比べ ①高トルエン暴露群(12.4%)で流産の割合の高値	Ng et al., 1992
輪転グラビア印刷工場労働者 (21-50 歳) 32人	3-35 年間	7-112 ppm(ベンゼンの混入 0.05%未満)	末梢血リンパ球での染色体異常及び姉妹染色分体交換の増加なし	Maki-Paakkanen et al., 1980

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文 献
フィンランド				
靴工場の労働者 女性 83人(38+45人) 対照群：35人 クロアチア	38人：平均 13.4年間 (2-31年間) 45人：平均 17.7年間 (1-33年間)	38人： 13.88-308.63 mg/m ³ 45人： 42.38-184.88 mg/m ³	末梢血における染色体異常及び姉妹染色分体交換について、トルエン暴露による影響なし	Karacic, 1995
靴職人の女性 (平均38歳) 34人 ブルガリア	平均12年間	96.0-412.3 mg/m ³ (28-121 ppm)	コメントアッセイで末梢血リンパ球にDNA損傷なし	Pitarque et al., 1999
グラビア印刷工 (42人、平均39歳) チェコ	13年間	104-1,170 ppm	末梢血リンパ球で染色体異常の増加 喫煙習慣に関し対照群と十分に対合していない上、インクによる影響を排除できず	Pelclova et al., 1990
グラビア印刷工 27人 ドイツ		200-300 ppm 血液の採取時 はトルエン暴 露後最低4か 月-5年間経過	トルエン暴露後2年間まで末梢血リンパ球で染色体異常の増加	Schmid et al., 1985
輪転グラビア印刷工場 労働者 男性(32-60歳) 20人 ドイツ	16年間以上	200-300 ppm (750-1,130 mg/m ³)	末梢血リンパ球で、染色体異常、姉妹染色分体交換の増加 姉妹染色分体交換は、喫煙者で増加し、喫煙者でもトルエン暴露でさらに増加 トルエン暴露と喫煙に相乗効果	Bauchinger et al., 1982
輪転グラビア印刷工場 労働者、29-60歳 24人 イタリア	3-15年間	平均200 ppm (750 mg/m ³)	末梢血リンパ球での染色体異常の増加なし	Forni et al., 1971
化学工場と輪転 グラビア印刷工 場 労働者(73人、 23-54歳)、未暴 露の労働者49人 スウェーデン	1.6-26年間	平均100-200 ppm (377-750 mg/m ³)	末梢血リンパ球で染色体異常の増加 対照群について詳細記述なし 喫煙習慣について考慮されず	Funes-Cravio no et al., 1977
輪転グラビア印刷労働者 男性 21人	ND	150 mg/m ³ (血中トルエン 濃度：1.6 μM/L)	末梢血リンパ球で小核の増加 対照群の年齢及び喫煙習慣が適切に対合せず	Nise et al., 1991
印刷工場労働者 42人 22-60歳	18.9年間	141-328 mg/m ³ (38-87 ppm)、 トルエン純度 99.8%	末梢血リンパ球において、濃度依存依存性の姉妹染色分体交換の増加 喫煙とトルエン暴露の間に顕著な相乗効果あり インクミストによる影響を排除できず	Hammer et al., 1998

ND：データなし

ALP：アルカリホスファターゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

7.3 実験動物に対する毒性

7.3.1 急性毒性

トルエンの実験動物に対する急性毒性試験結果を表 7-2 に示す (Bonnet et al., 1979; Cameron et al., 1938; Kimura et al., 1971; Smyth et al., 1969; Svirbely et al., 1943; Withey and Hall, 1975; Wolf et al., 1956)。

ラットでは、経口経路での LD₅₀ は 2,600~7,530 mg/kg、吸入経路での LC₅₀ は 13,055 ppm ないし 11,945 ppm であった。

急性毒性の症状として、経口投与では自発運動の増加、流涙、流涎、吸入暴露では粘膜の刺激、協調不全を伴う運動失調、瞳孔散大、興奮性、角膜反射の消失、握力低下、正向反射の消失、睡眠パターンの異常、条件回避反応の低下、麻痺などが報告されている。

他に、ヘマトクリット値及び血糖値の増加、血漿中アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 活性及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 活性の増加が報告されている (Tahti et al., 1983)。この試験では剖検及び病理組織学的検査は実施していない。

表 7-2 トルエンの急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ウサギ
経口 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	2,600-7,530	ND
吸入 LC ₅₀ (ppm)	6,797 (6 時間、26,033 mg/m ³) 5,208-5,320 (7 時間、19,950-20,379 mg/m ³)	13,055 (6 時間、50,000 mg/m ³) 11,945 (6.5 時間、45,750 mg/m ³)	ND
経皮 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	1,640(雌) -18,090	12,000-14,100
腹腔内 LD ₅₀ (mg/kg)	225-2,159	1,330-1,700	1,640
静脈内 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	1,960	ND

ND: データなし

7.3.2 刺激性及び腐食性

トルエンの実験動物に対する刺激性及び腐食性試験結果を表 7-3 に示す。

雄 NZW ウサギの皮膚にトルエン 0.5 mL を 4 時間適用した試験 (ドレイズ Draize 法) において、軽度~中等度の刺激がみられた (Exxon, 1988; Guillot et al., 1982a)。

NZW 又は JW ウサギの眼にトルエン 0.1 mL を 1 時間適用した試験において、軽度~重度の刺激がみられた (Exxon, 1995; Sugai et al., 1990)

表 7-3 トルエンの刺激性及び腐食性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ウサギ NZW 雄 6 匹	Draize 法 OECD ガイ ドライン 404 皮膚刺激性	4 時間	0.5 mL	軽度の刺激	Guillot et al., 1982a
ウサギ NZW 7 匹	Draize 法 皮膚刺激性 7 日間観察	4 時間 半閉塞	0.5 mL	除去 45 分後、24、48、72 時間後 7 日後に観察 中等度の刺激	Exxon, 1988
ウサギ	眼刺激性	ND	ND	軽度の刺激	Hazleton Labs., 1962; MB Research Labs., 1975; Wolf et al., 1956
ウサギ	眼刺激	ND	ND	40%液 中等度の刺激	Carpenter and Smyth, 1946
ウサギ	眼刺激性	ND	0.05 mL	中等度の刺激(重い損傷)	Smyth et al., 1969
ウサギ 雄 6 匹	眼刺激性	ND	0.1 mL	軽度の刺激 (同様の実験; 適用後 4-30 秒洗浄 で刺激なし)	Guillot et al., 1982b
ウサギ	眼刺激性	ND	0.1 mL	軽度の刺激	Hazleton Labs., 1962
ウサギ	眼刺激性	ND	0.1 mL	軽度の刺激	MB Reseach Labs., 1975
ウサギ NZW 雄 4 匹 雌 2 匹	OECD ガイ ドライン 405 GLP 眼刺激性	1 時間	0.1 mL	軽度の刺激(発赤、浮腫、分泌物)	Exxon, 1995
ウサギ JW	眼刺激性	1 時間	0.1 mL	中等度～重度の刺激	Sugai et al., 1990

ND:データなし

7.3.3 感作性

トルエンの実験動物に対する感作性試験結果を表 7-4 に示す。

雌 Himalayan モルモット (30 匹) の背部皮膚に 10%トルエンで皮内感作し、2 週間後に 25 及び 50%コーン油溶液により惹起した皮膚アレルギー性試験 (EU ガイドライン B6) で、陰性と報告されている (NOTOX, 1996)。

表 7-4 トルエンの感作性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
モルモット Himalayan 雌 30匹	ビューラ法 (EU ガイドラ イン B6 Skin sensitization)	ND	皮内感作: 10% 惹起 (感作2週間 後) : 25、50%	陰性 (1/20匹で紅斑)	NOTOX, 1996

7.3.4 反復投与毒性

トルエンの実験動物に対する反復投与毒性試験結果を表7-5に示す。

a. 経口投与

雌雄B6C3F₁マウス (10匹/群) にトルエン0、312、625、1,250、2,500、5,000 mg/kg/日を13週間強制経口投与した試験で、5,000 mg/kg/日群のすべての動物が投与開始後1週以内に死亡した。1,250 mg/kg/日群では雌1匹、2,500 mg/kg/日群では雌雄各4匹が試験終了までに死亡した。312 mg/kg/日の雌で肝臓の絶対及び相対重量が増加し、625 mg/kg/日以上で雌で肝臓の重量が増加した。1,250、2,500 mg/kg/日の雄で、肝臓重量の増加がみられた。2,500 mg/kg/日群の雄の最終体重が減少していた。2,500 mg/kg/日の動物では呼吸緩徐、体温低下、自発運動低下、握り反射障害、運動失調、けいれん、虚脱がみられた。5,000 mg/kg/日の雄では脳と精巣の相対重量、腎臓の絶対重量が増加した。また、この群では心筋の変性もみられた (Huff, 1990)。312 mg/kg/日の雌での影響は、組織学的変化がなく、肝臓重量増加は代謝活性化酵素の増加と解釈されており、625 mg/kg/日での肝臓の相対重量増加は雌のみである。1,250 mg/kg/日で死亡、肝臓の相対重量増加が雌雄でみられることから、NOAELは625 mg/kg/日とされている (EU, 2003)。しかしながら、本評価書では312 mg/kg/日の雌で肝臓の絶対及び相対重量の増加がみられたため、LOAELを312 mg/kg/日とした。

雌雄F344/Nラット (10匹/群) にトルエン0、312、625、1,250、2,500、5,000 mg/kg/日を5日/週、13週間強制経口投与した試験で、5,000 mg/kg/日群のすべての動物が投与開始後1週以内に死亡した。2,500 mg/kg/日群では雄8匹と雌1匹が試験終了までに死亡したが、このうち2匹の死亡は投与過誤によるものであった。625 mg/kg/日以上で雄と1,250 mg/kg/日以上で雌で腎臓の絶対・相対重量の増加、1,250、2,500 mg/kg/日の雌と625 mg/kg/日以上で雄で肝臓の絶対及び相対重量の増加がみられた。1,250、2,500 mg/kg/日の雌の心臓の絶対及び相対重量と2,500 mg/kg/日の雄の心臓の相対重量が増加し、2,500 mg/kg/日の雌雄で脳の絶対重量、雄で最終体重が減少した。2,500、5,000 mg/kg/日群に活動低下、立毛、流涙、流涎、虚脱などがみられた。病理組織学的検査では、1,250、2,500 mg/kg/日の雌雄で海馬の歯状回とアンモン角での神経細胞の壊死など脳局所に組織学的変化がみられた。小脳の顆粒層には壊死及び石灰沈着がみられた。2,500 mg/kg/日以上で肝細胞の肥大がみられた。途中死亡動物で腎症、最終屠殺時の動物で腎臓の尿細管上皮に傷害がみられた。雄の2,500 mg/kg/日群、雌雄の5,000 mg/kg/日群で膀胱の筋層に出血がみられた (Huff, 1990)。625 mg/kg/日での肝臓の組織学的変化はないことから、同器官の重量増加は代謝酵素の増加と解釈され、また、腎臓の近位尿細管における硝子滴はみられないことから、同器官の相対重量の増加は毒性学的な意味はないとされ、NOAELは625 mg/kg/日とされている (EU, 2003)。しかしながら、本評価書では625 mg/kg/日での雄の肝臓及び腎臓重量の増加、1,250 mg/kg/日以上での中枢神経系における組織学的な変化から、NOAELは312 mg/kg/日とした。

b. 吸入暴露

雌雄B6C3F₁マウス (10匹/群) にトルエン0、100、625、1,250、2,500、3,000 ppm (0、375、2,344、4,688、9,375 mg/m³) を6.5時間/日、5日/週、14週間吸入暴露した試験で、3,000 ppm群の雄5匹と雌10匹が暴露2週目に死亡した。さらに、試験終了までに、625 ppmの雌1匹、1,250 ppmの雌雄各1匹、2,500 ppmの雌7匹、3,000 ppmの雄1匹が死亡した。100 ppm以上の雌で肺の相対重量の増加、625 ppm以上の雌雄で、肝臓重量の増加がみられた。また、1,250 ppm以上の雌で腎臓の

相対重量の増加がみられた。2,500 ppm と3,000 ppm群で呼吸困難、小葉中心性肝細胞肥大がみられた (Huff, 1990)。この試験では100 ppmで肺の相対重量の増加がみられているが、病理組織学的検査が行われていないこと、次に示した同一著者の2年間の試験 (Huff, 1990) で1,200 ppmまで殆んど影響がみられていないことから結果に疑問がもたれている (EU, 2003)。

雌雄B6C3F₁マウス (60匹/群) にトルエン0、120、600、1,200 ppm (0、450、2,250、4,500 mg/m³) を6.5時間/日、5日/週の頻度で2年間暴露した試験で、1,200 ppmの雌で体重増加抑制がみられた。雄の対照群、暴露群のいずれにおいても生存率の低下がみられたが、これは泌尿生殖器系の感染症が原因と考えられた (Huff, 1990)。

雌雄F344/Nラット (10匹/群) にトルエン0、100、625、1,250、2,500、3,000 ppm (0、375、2,344、4,688、9,375 mg/m³) を6.5時間/日、5日/週、15週間吸入暴露した試験で、3,000 ppm群の雄8匹が暴露2週目に死亡した。1,250 ppm以上の群の雌雄に腎臓の相対重量の増加、雄1,250 ppm以上の群及び雌2,500 ppm以上の群に肝臓の相対重量の増加がみられた。2,500、3,000 ppm群で体重増加抑制、運動失調、脳、心臓及び肺の相対重量増加、同じく2,500、3,000 ppmの雄で精巣の相対重量増加がみられた。血漿のコリンエステラーゼ活性が用量に依存して低下し、雌の1,250 ppm以上の群では白血球数が減少した。著者はNOAELを625 ppmと報告している(Huff, 1990)。

雌雄SDラットにトルエン0、100、1,500 ppm (0、375、5,625 mg/m³) を6時間/日、5日/週、8、17、26週間吸入暴露した試験で、暴露終了直後及び暴露後2週間の回復期間の後に屠殺し、神経病理組織学的検査を行った。当初、高濃度群は2,000 ppmを暴露していたが、暴露開始後2週間以内にラットに衰弱や中枢神経症状 (運動失調、振戦) がみられたことから、1,500 ppmに濃度を下げた。13週間後、10匹/性/群について、また26週間後、5匹/性/群について血液学的検査、血液化学的検査及び尿検査を行った。暴露期間中、1,500 ppm群で乾性ラッセル音の発生率の増加と、肛門生殖器周囲の被毛の汚れがみられた。1,500 ppm群の雄で体重増加がみられた。13週目に、雌の100 ppm群でヘモグロビン量とヘマトクリット値が上昇しており、26週目に血液凝固時間の短縮と血清中アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 活性の上昇がみられた。血糖値が全暴露群の両測定時点で低下しており、有意な減少は雌の1,500 ppm群の26週目のみでみられた。軽度のタンパク尿が、全暴露群の両測定時点で観察されたが、雄の1,500 ppm群の13週目で最も顕著にみられた。しかし、神経系の組織学的変化はみられなかった (Bio/dynamics Inc., 1980)。

雄Wistarラット (36匹/群) にトルエン0、500、1,500 ppm (0、1,875、5,625 mg/m³) を6時間/日、5日/週、6か月間吸入暴露した試験で、500 ppm以上で脾臓及び脳、1,500 ppmで腎臓の相対重量の増加がみられた (Ladefoged et al., 1991)。

雌雄F344ラット (120匹/群) にトルエン0、112、375、1,125 mg/m³ (0、30、100、300 ppm) を6時間/日、5日/週、2年間吸入暴露した試験で、雄の全暴露群に体重増加がみられた。血液学的検査及び尿検査では、100、300 ppmの雌ラットで24か月目にヘマトクリット値が減少しており、300 ppm群でのみ平均赤血球ヘモグロビン濃度が増加した(Gibson and Hardistry, 1983)ことから、NOAELは300 ppmとされている (EU, 2003)。

雌雄F344ラット (60匹/群) にトルエン0、600、1,200 ppm (0、2,250、4,500 mg/m³) を6.5時間/日、5日/週暴露し、15か月目に0、600、1,200 ppmの雌雄各10匹、2年目に残りの動物への影響を検査した。その結果、①15か月間暴露では、雌雄の600 ppm以上の群で鼻腔の嗅上皮と呼吸

上皮に変性がみられ、呼吸上皮の杯細胞の過形成が増加し、慢性炎症の発生率と重症度が雌の暴露群で増加した。②2年間暴露では、600 ppm以上の群の雌雄で鼻腔の嗅上皮のびらんと呼吸上皮の変性がみられ、雌で鼻粘膜の炎症と嗅上皮の化生がみられた。1,200 ppm群で雌雄で体重の減少又は増加抑制がみられた。また、雌雄で用量依存的に腎症の重症度が増加し、1,200 ppmでは有意な増加がみられた (Huff, 1990)。LOAELは600 ppmとされている (EU, 2003)。

c. 器官毒性

c-1. 肝臓への影響

ラットにトルエン0、1,000 mg/m³ (0、267 ppm、雌雄：6時間/日、5日/週、6か月間)、0、1,500、3,000、6,000 mg/m³ (0、400、800、1,600 ppm、雄：8時間/日、4週間)、3,500、mg/m³ (933 ppm、雄：6時間/日、7日/週、6か月間) 吸入暴露した試験で、3,000 ppm 以上で肝臓の相対重量の増加、コハク酸デヒドロゲナーゼ活性及びシトクロムP450の可逆的かつ用量依存的な増加あるいはグリコーゲン量の減少がみられた。全てのトルエン暴露群で用量依存的な小葉中心部位における滑面小胞体の増加及び粗面小胞体の膨化がみられた他、高濃度暴露群で肝細胞の小葉中心性肥大がみられた (Ungvary et al., 1980)。なお、この報告は結果の記載内容などが不十分で、信頼性に問題がある。

c-2. 神経系への影響

雄ICRマウスにトルエン0、5、22、105 mg/kg/日を28日間経口 (飲水) 投与した試験で、脳のノルエピネフリン (NE)、ドーパミン (DA)、セロトニン (5-HT)、及びそれらの代謝物であるバニルマンデル酸 (VMA)、ホモバニリン酸 (HVA) 及び5-ヒドロキシインドール酢酸 (5-HIAA) の濃度に影響がみられた。すなわち、視床下部のNE、DA及び5-HTの濃度は、全群で増加し、22 mg/kg/日群で最大の増加がみられたのに対し、5及び105 mg/kg/日群では増加は少なかった。また、線条体のVMA、DA及び5-HTの濃度は、22、105 mg/kg/日群で増加した。延髄の5-HTの濃度は、22、105 mg/kg/日群で増加したが、NE、VMA及び5-HIAAの濃度は22 mg/kg/日群でのみ増加した。NEは中脳でも濃度の上昇がみられたことから、著者らはLOAELを5 mg/kg/日と報告している (Hsieh et al., 1990)。しかしながら、脳の神経伝達物質の濃度は、トルエンの最終投与直後に1回測定されたのみであり、影響が持続的なものかどうかは明らかでない。また、神経伝達物質の濃度変化と組織学的変化、行動及び神経心理学的変化とは関連づけられていない (ATSDR, 2000)。

生後1～28日目の雄ラット (7匹/群) にトルエン0、100、500 ppm (0、375、1,875 mg/m³) を12時間/日吸入暴露し28日目に屠殺して海馬の容積測定及び組織学的検査を行った。その結果、歯状回では、顆粒細胞層が100 ppm以上で減少しているが、アンモン角と鉤状回の顆粒細胞層は影響を受けなかった。また500 ppm暴露群で、核と歯状回の分子層の交連線維領域 (commissural-associational zone) の容積が減少、顆粒細胞に銀親和性細胞がみられた。一方、28日目から120日目まで暴露せず、120日目に屠殺した動物では、歯状回の構成成分に影響はみられなかったことから、海馬でみられた影響は、一過性の影響であると考えられる (Slomianka et al., 1990, 1992)。

ラット (36匹/群) にトルエン0、500、1,500 ppm (0、1,875、5,625 mg/m³) を6時間/日、5日/

週、6か月間吸入暴露し、暴露終了後2か月目に屠殺を行った。動物には学習と記憶に関する行動学的検査 (モリス水迷路検査、放射状迷路検査、受動的回避試験)、日中の運動性を測定した。動物12匹の脳を、小脳、脳半球、海馬、視床下部、脳橋、視床、延髄に分け、それぞれの部位は重量測定後ホモゲナイズし、ノルアドレナリン、ドーパミン、5-ヒドロキシトリプタミンを測定した。その結果、海馬重量の用量依存的減少 (1,500 ppmで有意) を除き、神経行動学的検査及び剖検結果に異常はみられなかった。形態計測観察では、500 ppmで核周囲部と核の容積の増加がみられ、ノルアドレナリン、ドーパミン、5-ヒドロキシトリプタミンの量が500、1,500 ppmの脳の様々な部位で変化していた。この試験から、トルエンの暴露による海馬重量の減少と神経伝達物質の変化が明らかになった。これらの影響は不可逆的であると著者は述べている (Ladefoged et al., 1991)。

雄SDラット (一回目; 14匹/群、二回目; 16匹/群) にトルエン0、80 ppm (300 mg/m³) を6時間/日、5日間/週、4週間吸入暴露した試験で、暴露終了の3日後、一回目は10匹/群、二回目は12匹/群をモリス水迷路を用いて4日間訓練した後、訓練7日後に同じ装置を用いて獲得した学習記憶の維持について検査した。その結果、試験の3~4日目にトルエン暴露群に回避潜時、遊泳距離の増加がみられた。最終暴露の17日後にアポモルフィン誘導の運動量を測定した結果、トルエン暴露群で自発運動の増加がみられた。ドーパミンレセプター量及びD2アゴニスト結合パラメータは、一回目では各群2匹、二回目では各群4匹で変化しており、ドーパミンレセプター量の増加、D2アゴニスト親和力の減少がみられた。最終暴露の17日後の血清プロラクチン濃度が、トルエン暴露群で増加した。この試験では、トルエンによる学習機能への影響が示唆された (von Euler et al., 1993,1994)。

c-3. 聴覚系への影響

ラットにトルエン0、1,200 ppm (0、4,500 mg/m³) を14時間/日、7日間/週、5週間吸入暴露した試験で、暴露5週目と最終暴露から2か月後、多感覚応用の条件回避反応検査を行った。その結果、音 (20 kHz) に対する反応の著しい低下がみられたが、他の感覚刺激に対する反応低下はみられなかった。最終暴露の4週間後、音の強さの判別検査 (周波数は4kHz刻み) を実施したが、影響はみられなかった。最終暴露の2.5か月後、4、8、12、16、20 kHzで条件回避反応を検査した結果、聴力は4 kHzで正常、8 kHzで軽度の障害があり、12 kHz以上で有意な障害がみられた。結論として、ラットに対するトルエンの暴露は、高い周波数で長期間持続する音により聴力障害を引き起こすとされた (Pryor et al., 1983; Rebert et al., 1983)。

F344ラットに及ぼす聴力障害について、4、8、12、16、20 kHzの音の頻度に対する条件回避反応と、4、8、16 kHzの音の短い音に対する聴覚誘発脳幹反応により測定された。その結果、トルエン1,000 ppm (3,750 mg/m³) を14時間/日、2週間暴露で聴力障害が引き起こされた。さらに低濃度の400、700 ppm (1,502、2,625 mg/m³) では、16週間の暴露でも影響はみられなかった。1,500 ppm (5,625 mg/m³) を14時間/日、3日間、もしくは2,000 ppm (7,500 mg/m³) を8時間/日、3日間暴露すると、聴覚障害がみられた。4,000 ppm (15,000 mg/m³) を4時間、もしくは2,000 ppmを8時間単回暴露した場合には影響はみられなかった (Pryor et al., 1984)。結論として、トルエンによる聴覚障害は、比較的強度の暴露スケジュールの時のみに明らかである (EU, 2003)。

モルモット32匹 (60日齢) をトルエン0、250、500、1,000 ppmに8時間/日、5日間吸入暴露し、歪成分耳音響放射 (distortion product otoacoustic emission: DPOAE) 試験を暴露前後で行った結

果、DPOAE (2F₁-F₂) 幅の減少が暴露終了直後に暴露全群でみられた。3日間暴露を中止した後ではDPOAE幅は、全暴露群ではほぼ対照群レベルまで回復した。500 ppm群 (n=4) のみは8時間/日、5日/週で3週間暴露を続けた。その結果、DPOAE幅は大きく減少したが、暴露終了3日後では、再びDPOAE幅の回復がみられた。DPOAE試験が終了した後、蝸牛を摘出し、コハク酸脱水素酵素染色を行った。その結果、トルエン暴露後急激に蝸牛の中間振動数領域の酵素活性が低下した。暴露1~4週間の間、聴覚の機能障害が進行したが、永久に聴覚が消失することはなく、また、蝸牛毛細胞の細胞死もみられなかった (McWilliams et al., 2000)。以上のことから、トルエンは250 ppm (938 mg/m³) で一過性の聴覚系の機能障害を起こすことが明らかになった (EU, 2003)。

その他、トルエンと騒音の同時暴露が聴覚系に及ぼす影響を検討した試験が数報あり、トルエン暴露に続いて騒音に暴露されたラットでは、聴力の低下は、それぞれ単独で暴露された場合の合計より大きいことが報告されている (Johnson et al., 1988,1990; Pryor and Howd, 1986)。

以上から、トルエンの主な標的器官は、中枢神経系である。

トルエンの経口投与では、マウスに肝臓の重量増加、けいれん、運動失調、脳のノルエピネフリン、ドーパミン、セロトニン、及びそれらの代謝物の濃度の増加などがみられている。ラットでは、運動失調、流涎、振戦、肝臓の重量増加、脳の重量減少や組織学的変化、腎臓の尿細管上皮にも傷害がみられた。吸入暴露では、ラットの肝臓等の重量増加、鼻腔や海馬の組織学的変化、神経伝達物質の変動、認知機能への影響が示された他、ラットやモルモットで、聴覚障害がみられている。

本評価書では、マウスでの13週間強制経口投与した試験で312 mg/kg/日の雌で肝臓の絶対及び相対重量の増加がみられたことから、経口経路のLOAELは312 mg/kg/日と判断した。また、F344ラットを用いた二つの2年間の吸入暴露試験で、前者では高濃度の300 ppmまで影響はみられず、後者では低濃度の600 ppmで肝臓の重量増加、嗅覚上皮の変性がみられたことから吸入経路のNOAELは300 ppm (1,125 mg/m³)である。

表 7-5 トルエンの反復投与毒性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス ICR 雄	経口 (飲水) 投与	28 日間	0、5、22、105 mg/kg/日	5 mg/kg/日以上: 視床下部のノルエピネフリン(NE)、ドーパミン(DA)、セロトニン(5-HT)の濃度の増加。用量依存性なし 22 mg/kg/日: 延髄の NE、バニルマンデル酸(VMA)、5-ヒドロキシインドール酢酸(5-HIAA)濃度の増加 22 mg/kg/日以上: 線条体の VMA、DA、5-HT 濃度、延髄の 5-HT 濃度の増加	Hsieh et al., 1990
マウス B6C3F ₁ 雌雄	強制経口 投与	13 週間	0、312、625、 1,250、2,500、 5,000 mg/kg/日	312 mg/kg/日: 雌; 肝臓の絶対・相対重量増加 625 mg/kg/日:	Huff, 1990

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
10匹/群				雌; 肝臓の相対重量増加 1,250 mg/kg/日: 雄; 肝臓の相対重量増加 雌; 1匹死亡、肝臓の相対重量増加 2,500 mg/kg/日: 雌雄; 実験終了までに4匹死亡 呼吸緩徐、体温低下、自発運動低下、握り反射傷害、運動失調、けいれん、虚脱 雄; 肝臓の相対重量増加 体重の低値 雌; 肝臓の絶対・相対重量の増加 5,000 mg/kg/日: 雌雄; 全匹死亡 雄; 脳、精巣の相対重量増加、腎臓の絶対重量増加、心筋変性 LOAEL=312 mg/kg/日 (本評価書の判断)	
ラット F344 雌雄 10匹/群	強制経口 投与	13週間 5日/週	0、312、625、 1,250、2,500、 5,000 mg/kg/日	625 mg/kg/日: 雄; 肝臓、腎臓の絶対・相対重量増加 1,250 mg/kg/日: 雌雄; 腎臓の絶対・相対重量増加、海馬の歯状回、アンモン角での神経細胞の壊死、顆粒細胞層に壊死、石灰沈着 雄; 肝臓の絶対・相対重量増加 雌; 肝臓、心臓の絶対・相対重量増加 2,500 mg/kg/日: 雌雄; 活動低下、立毛、流涙、流涎、虚脱、肝臓、腎臓の絶対・相対重量の増加、脳の絶対重量の減少、海馬の歯状回、アンモン角での神経細胞の壊死 雄; 8匹死亡 体重低値、心臓の相対重量増加、膀胱筋層の出血 雌; 1匹死亡 心臓の絶対・相対重量増加 5,000 mg/kg/日: 雌雄; 全匹死亡 腎臓の絶対・相対重量増加、膀胱筋層の出血 NOAEL: 312 mg/kg/日 (本評価書の判断)	Huff, 1990
マウス B6C3F ₁ 雌雄 10匹/群	吸入暴露	14週間 6.5時間/日 5日/週	0、100、625、 1,250、2,500、 3,000 ppm (0、 375、2,344、 4,688、9,375 mg/m ³)	100 ppm 以上: 雌; 肺の相対重量増加 625 ppm 以上: 雌; 1匹死亡 (625、1,250 ppm) 雌雄; 肝臓の重量増加 1,250 ppm 以上: 雌; 腎臓の相対重量増加 2,500 ppm: 呼吸困難 雄; 小葉中心性肝細胞肥大 雌; 7匹死亡 3,000 ppm:	Huff, 1990

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
				呼吸困難 雄; 小葉中心性肝細胞肥大 雄 6 匹、雌 10 匹死亡	
マウス B6C3F ₁ 雌雄 60匹/群	吸入暴露	2 年間 6.5 時間/日 5 日/週	0、120、600、 1,200 ppm (0、 450、2,250、 4,500 mg/m ³)	1,200 ppm: 雌; 体重の増加抑制	Huff, 1990
ラット SD 雄 8-12匹/ 群(21日 齢)	吸入暴露	2 週間 16 時間/日 5 日間/週、 騒音を 4 週間 10 時間/日 7 日間/週	1,000 ppm(3,750 mg/m ³)	暴露直後 (63 日齢)、3 か月齢、6 か月齢に 測定し、トルエンに続いて騒音に暴露され たラットの聴力減少は、両因子単独の合計 の影響より大	Johnson et al., 1988
ラット 雄 生後1-2 日目 7匹/群	吸入暴露	28 日間、 12 時間/日	0、100、500 ppm (0、375、 1,875 mg/m ³)	100 ppm: 海馬歯状回の顆粒細胞層の縮小、28 日 目から 120 日目まで暴露せず、120 日目 屠殺動物では、歯状回の構成成分に影響 はみられず、海馬での影響は一過性 500 ppm: 海馬顆粒細胞に銀親和性細胞の出現、歯 状回の交連線維領域の容積の縮小	Slomianka et al., 1990; 1992
ラット SD 雄 一回目; 各群14 匹、二回 目;16匹 /群	吸入暴露	4 週間 6 時間/日 5 日間/週	0、80 ppm (300 mg/m ³)	モリス水迷路による学習能検査でトルエ ン暴露群に回避潜時、遊泳距離の増加、ア ポモルフィン誘導自発運動の増加、ドーパ ミンレセプター量増加、D2 アゴニスト親 和力の減少、血清プロラクチン濃度の増加	von Euler et al., 1993;1994
ラット	吸入暴露	5 週間、14 時間/日、7 日間/週	0、1,200 ppm(0、4,500 mg/m ³)	条件回避反応検査で音(20 kHz)に対する反 応の著しい低下(暴露直後、2 か月後)、12 kHz 以上で反応障害(2.5 か月後)	Pryor et al., 1983; Rebert et al., 1983
ラット F344	吸入暴露	3 日-16 週 間	4,000 ppm×4 時間 2,000 ppm×8 時間 1,500 ppm×3 日間(14 時間/ 日) 2,000 ppm×3 日間(8 時間/ 日) 1,000 ppm×2 週間(14 時間/ 日) 400、700 ppm ×16 週間(14 時間/日)	4,000 ppm を 4 時間、もしくは 2,000 ppm を 8 時間暴露した場合、聴覚に影響なし 1,500 ppm を 14 時間/日、3 日間、もしくは 2,000 ppm を 8 時間/日、3 日間暴露した場 合、聴覚障害あり 1,000 ppm を 14 時間/日、2 週間暴露した場 合、聴力障害あり 400、700 ppm では、16 週間の暴露でも聴 覚に影響なし 聴覚障害は、比較的強度の暴露スケジュー ルの時のみ	Pryor et al., 1984 EU, 2003
ラット F344/N 雌雄 10匹/群	吸入暴露	15 週間 6.5 時間/日 5 日/週	0、100、625、 1,250、2,500、 3,000 ppm (0、 375、2,344、 4,688、9,375 mg/m ³)	1,250 ppm 以上: 雌雄; 腎臓の相対重量増加 雌: 白血球数の減少 雄; 肝臓の相対重量増加 2,500 ppm 以上: 雌雄; 体重増加抑制、運動失調、脳、心	Huff, 1990

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
				臓、肺の相対重量増加、血漿のコリンエステラーゼ活性の低下 雄; 精巣の相対重量増加 雌; 肝臓の重量増加 3,000 ppm: 雄; 8 匹死亡	
ラット 36匹/群	吸入暴露	6 か月間 6 時間/日 5 日/週 暴露後 2 か月の休 止期間	0、500、1,500 ppm (0、1,875、 5,625 mg/m ³)	500 ppm 以上: ノルアドレナリン、ドーパミン、5-ヒドロキシトリプタミンの量の脳の様々な 部位での変化、核周囲部と核容積の増加 1,500 ppm: 海馬重量の用量依存的減少	Ladefoged et al., 1991
ラット	吸入暴露	4 週間、 6 か月間	0、1,000 mg/m ³ (0、267 ppm、 雌雄: 6 時間/ 日、5 日/週、6 か月間)、0、 1,500、3,000、 6,000 mg/m ³ (0、400、800、 1,600 ppm、 雄: 8 時間/日、 4 週間)、3,500、 mg/m ³ (933 ppm、雄: 6 時 間/日、7 日/週、 6 か月間)	3,000 ppm: 肝臓の相対重量増加 全群で小葉中心部位における滑面小胞体 の増加、粗面小胞体の膨化 高濃度暴露群で肝細胞の小葉中心性肥大、	Ungvary et al., 1980
ラット SD 雌雄	吸入暴露	8、17、26 週間 6 時間/日 5 日/週	0、100、1,500 ppm (0、375、 5,625 mg/m ³)	100 ppm: 雌; ヘモグロビン量、ヘマトクリット値 の上昇 (13 週目)、血液凝固時間の短 縮、血清 ALT 活性の上昇 (26 週目) 1,500 ppm: 乾性ラッセル音の発生率増加、肛門生 殖器周囲被毛汚染 雌; 血糖値の低下 (26 週目) 雄; タンパク尿 (13 週目)、体重増加	Bio/dynamics Inc., 1980
ラット Wistar 雄 36匹/群	吸入暴露	6 か月間 6 時間/日 5 日/週	0、500、1,500 ppm (0、1,875、 5,625 mg/m ³)	500 ppm 以上: 脾臓、脳の相対重量増加 1,500 ppm: 腎臓の相対重量増加	Ladefoged et al., 1991
ラット F344 雌雄 120匹/群	吸入暴露	2 年間 6 時間/日 5 日/週	0、112、375、 1,125 mg/m ³ (0、30、100、 300 ppm)	30 ppm 以上: 雄; 体重増加 100 ppm 以上: 雌; ヘマトクリット値の減少 300 ppm: 雌; 平均赤血球ヘモグロビン濃度の増 加 NOAEL: 300 ppm (本評価書の判断)	Gibson & Hardistry, 1983
ラット F344 雌雄 60匹/群	吸入暴露	2 年間 6.5 時間/日 5 日/週	0、600、1,200 ppm (0、2,250、 4,500 mg/m ³) 15 か月目に 0、 600、1,200	15 か月間暴露: 600 ppm 群; 雌雄の鼻腔で嗅上皮と呼吸上皮に変 性、呼吸上皮の杯細胞の過形成が増加 600 ppm 群; 以上 慢性炎症の発生率と重症度が雌の暴露	Huff, 1990

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
			ppm の雌雄各 10 匹、2 年目 に残りの動物 を検査	群で増加 2 年間暴露： 600 ppm 群;以上 雌雄で鼻腔の嗅上皮のびらんと呼吸上 皮の変性、雌で鼻粘膜の炎症と嗅上皮の 化生 1,200 ppm 群； 雌雄で体重の減少又は増加抑制、 雌雄で用量依存的に腎症の重症度が増 加し、1,200 ppm で有意な増加	
モルモッ ト 32匹	吸入暴露	4 週間 8 時間/日 5 日/週	0、250、500、 1,000 ppm	250 ppm 以上: DPOAE 幅の減少(5 日後)、 暴露中止 3 日後回復 500 ppm: 蝸牛の中間振動領域のコハク酸 脱水素酵素の活性低下	EU, 2003
ラット F344 雄	皮下投与	7 日間	0、1,500 又は 1,700 mg/kg/日	8、12、16、20kHz で聴力障害	Pryor & Howd, 1986

7.3.5 生殖・発生毒性

トルエンの実験動物に対する生殖・発生毒性試験結果を表7-6に示す。

a. 生殖毒性

a-1. 経口投与

調査した範囲内では、トルエンの経口投与による生殖毒性の報告はない。

a-2. 吸入暴露

雌雄 SD ラットを用い、トルエン 0、100、500、2,000 ppm (0、375、1,875、7,500 mg/m³) を 6 時間/日、7 日間/週吸入暴露した二世世代繁殖毒性試験を行った。なお、2,000 ppm 群は雌雄暴露の他に、暴露した雄と非暴露の雌との交配群 (雄暴露群)、暴露した雌と非暴露の雄との交配群 (雌暴露群) を設けた。その結果、100、500 ppm 群に異常はみられず、2,000 ppm 投与群において、雌雄暴露群の母動物を妊娠 20 日目に帝王切開した F₁ 胎児に体重増加抑制がみられた。雌雄暴露群及び雌暴露群-雄非暴露群から得られた F₁ と F₂ 出生児に体重増加抑制がみられたが、雄暴露群-雌非暴露群から得られた F₁ と F₂ 出生児に異常はみられなかった。なお、いずれの暴露群の母動物においても毒性影響はみられていない。F₁、F₂ 世代の雌雄暴露群及び雌暴露群の NOAEL は 500 ppm としている (Roberts et al., 2003)。

b. 発生毒性

b-1. 経口投与

ICR/SIM マウス (30 匹/群) の妊娠 8~12 日目にトルエン 0、1,800 mg/kg/日を強制経口投与した試験で、胎児毒性、催奇形性はみられなかった (Seidenberg and Becker, 1987; Seidenberg et al., 1986)。

ICR マウス (46~50 匹/群) の妊娠 6~13 日目にトルエン 0、2,350 mg/kg/日あるいは 0、3,000 mg/kg/日を強制経口投与した 2 つの試験で、母動物に死亡 (2,350 mg/kg/日群 1/50 匹、3,000

mg/kg/日群 3/49 匹) がみられたが、胎児毒性、催奇形性はみられなかった (Hardin et al., 1987)。

Nya マウス (12 匹/群) の妊娠期及び授乳期あるいは出生児の離乳から試験終了 (離乳 55 日後) までトルエン 0、16、80、400 mg/L を経口 (飲水) 投与した試験で出生児の発育を観察した結果、飲水量、成長、生存率、発達指標の出現率、回転棒検査において用量に依存した変化はみられなかった (Kostas and Hotchin, 1981)。

ICR マウスの妊娠 6~15 日目にトルエン 0、260、430、870 mg/kg/日、妊娠 12~15 日目にトルエン 870 mg/kg/日を強制経口投与した試験で、妊娠 6~15 日目投与群では、母動物に異常はみられなかったが、胎児で 260 mg/kg/日以上に死亡胎児の増加、430 mg/kg/日以上に体重低値、870 mg/kg/日に口蓋裂の発生率の増加がみられた。妊娠 12~15 日目投与群では母動物で (870 mg/kg/日投与) に体重の増加抑制がみられたが、胎児に異常はみられなかった (Nawrot and Staples, 1979)。ただし、この報告は要約のみで詳細なデータが不明なことから、評価には使用しない。

SD ラットの妊娠 6~19 日目にトルエン 520 mg/kg/日を強制経口投与した試験で、母動物の体重増加抑制及び器官重量の減少がみられ、F₁ 世代では胎児体重に減少がみられたが、奇形を含む他の異常はみられなかった (Gospe et al., 1994)。

b-2. 吸入暴露

マウスの妊娠 6~13 日目にトルエン 500 mg/m³ を 24 時間/日吸入暴露した試験で、催奇形性はみられなかった (Hudak and Ungvary, 1978)。

ICR マウスの妊娠 1~17 日目にトルエン 0、375、3,750 mg/m³ を 6 時間/日吸入暴露した試験で、3,750 mg/m³ 群の胎児に死亡及び過剰肋骨の発生率の軽微な増加がみられた (Shigeta et al., 1982)。

CFY ラットの妊娠 1~8 日目、9~14 日目、9~21 日目にトルエン 6,000 mg/m³ を 24 時間/日吸入暴露した試験で、9~14 日目群に胚・胎児死亡率の増加、9~21 日目群に胎児数及び胎盤重量の減少、骨化遅延がみられたが、催奇形性はみられなかった (Hudak et al., 1977)。

CFY ラット (9~19 匹/群) の妊娠 1~8 日目、9~14 日目、1~21 日目にトルエン 0、1,000、1,500 mg/m³ (純品) を 8~24 時間/日吸入暴露した試験で、1,000 mg/m³ 群の胎児で骨化遅延の増加、1,500 mg/m³ 群の母動物で死亡 (1~8 日目投与群及び 9~14 日目投与群)、胎児 (9~14 日目投与群) で無尾、胸骨癒合、過剰肋骨、体重の低値がみられた (Hudak and Ungvary, 1978)。

CFY ラット (20~22 匹/群) の妊娠 7~14 日目にトルエン 0、1,000 mg/m³ を 24 時間/日吸入暴露した試験で、胎児で過剰肋骨の増加がみられたが、母動物に毒性はみられなかった (Tatrai et al., 1980)。

ラットの妊娠 13 日目~出生後 48 日目にトルエン 0、100、500 ppm (0、377、1,885 mg/m³) を 7 時間/日吸入暴露した児の学習検査とした試験で、回避学習検査において 100 ppm 以上の雄児において一過性の学習障害がみられた他、500 ppm の雌で体重の低値がみられた (Shigeta et al., 1986)。本評価書では LOAEL を 100 ppm と判断する。

SD ラットの妊娠 7~17 日目にトルエン 0、600、2,000 ppm (0、2,260、7,540 mg/m³) を 6 時間/日吸入暴露した試験で、2,000 ppm 群の母動物で体重の増加抑制、胎児の死亡率増加及び発育遅延、出生児の体重増加抑制がみられたが、胎児の外表、内臓、骨格検査及び出生児の行動検査において異常はみられなかった。NOAEL は 600 ppm としている (Ono et al., 1995)。

Wistar ラット (23~38 匹/群) の妊娠 9~21 日目にトルエン 0、300、600、1,000、1,200 ppm (0、1,125、2,250、3,750、4,500 mg/m³) を 6 時間/日吸入暴露した試験で、母動物の 1,000 ppm 以上に体重の増加抑制、出生児では 1,000 ppm 以上に体重の低値、腔開口日齢の遅延、1,200 ppm 群に死亡率の増加、一過性の切歯萌出の遅延がみられた。NOAEL は 600 ppm (2,250 mg/m³) としている (Thiel and Chahoud, 1997)。

Wistar ラット (7~13 匹/群) の妊娠 7 日目~出生後 18 日目にトルエン 0、1,200 ppm (0、4,500 mg/m³) を 6 時間/日吸入暴露した試験で、出生児に体重の増加抑制、反射反応の遅延、自発運動量の増加、学習障害がみられ、LOAEL は 1,200 ppm (4,500 mg/m³) としている (Hass et al., 1999)。

Wistar ラット (5~7 匹/群) の生後 1~28 日目にトルエン 0、100、500 ppm を 12 時間/日吸入暴露した試験で、100 ppm 以上で海馬の顆粒層の厚みが減少し、500 ppm で顆粒細胞の変性がみられた (Slomianka et al., 1990)。

NZW ウサギ (8~60 匹/群) の妊娠 7~20 日目にトルエン 0、500、1,000 mg/m³ を 24 時間/日吸入暴露した試験で、母動物では 500 mg/m³ 群に流産、1,000 mg/m³ 群に死亡がみられたが、胎児毒性、催奇形性はみられなかった (Ungvary and Tatrai, 1985)。

b-3. 皮下投与

Wistar ラットの妊娠 14~20 日目にトルエン 1,200 mg/kg/日を皮下投与した試験で、出生児で体重の増加抑制がみられたが、骨格及び行動に異常はみられなかった (da Silva et al., 1990)。

以上から、生殖毒性については、ラットの吸入暴露による二世世代繁殖毒性試験で胎児及び出生児に体重増加抑制がみられたが、生殖能に関する影響はみられておらず、NOAEL は 500 ppm (1,875 mg/m³) である。発生毒性については、経口投与では、マウスにおいて胎児に口蓋裂がみられたとの報告があるが、他の同系統により高用量を投与した報告ではいずれもこの奇形がみられていないこと、この報告は要約のみで詳細が不明であることから、催奇形性はない可能性が強い。一方、吸入経路ではラットにおいて高濃度で無尾や胸骨癒合、学習障害などがみられた。ラットの妊娠 13 日目~出生後 48 日目の暴露試験で児に学習障害や生後 1~28 日目の暴露試験で海馬顆粒層の厚みの減少がみられたことから、本評価書では LOAEL は 100 ppm (377 mg/m³) と判断する。

表 7-6 トルエンの生殖・発生毒性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット SD 雌雄	吸入暴露 (全身)	2世代繁殖試験 F ₀ : 交配前80日間、 交配中15日間、 6時間/日、7日間 /週 交配後の母動物 は妊娠1-20日 目、授乳5-21日 目に上記と同一 条件で暴露 F ₁ : 離乳後80日間暴 露、最短100日齢 で交配；交配 前、交配中、妊 娠、授乳中上記 と同一条件で暴 露	F ₀ 、F ₁ : 0、100、500、2,000 ppm (0、375、 1,875、7,500 mg/m ³) 2,000 ppm 群に は雌雄暴露の他 に、暴露雄と非暴 露の雌との交配 群 (雄暴露群)、暴 露雌と非暴露の 雄との交配群 (雌暴露群) を設 けた。	2,000 ppm F ₀ 世代: 雌雄暴露群: 妊娠20日目に帝王切開 F ₁ 世代: 雌雄暴露群: 胎児の体重増加抑制、出生児の体重 増加抑制 雌暴露群: 出生児の体重増加抑制 雄暴露群: 異常なし F ₂ 世代: 雌雄暴露群: 出生児の体重増加抑制 雌暴露群: 出生児の体重増加抑制 雄暴露群: 異常なし NOAEL: 500 ppm (1,875 mg/m ³) (本評価書の判断)	Roberts et al., 2003
マウス ICR/SIM 雌 30匹/群	強制経口 投与	妊娠8-12日目	0、1,800 mg/kg/日	胎児毒性、催奇形性なし	Seidenberg & Becker, 1987; Seidenberg et al., 1986
マウス ICR 雌 50匹/群	強制経口 投与	妊娠6-13日目	0、2,350 mg/kg/日	F ₀ 世代: 2,350 mg/kg/日; 死亡 (母動物、1/50匹) 胎児毒性、催奇形性なし	Hardin et al., 1987
マウス ICR 雌 46-49匹/群	強制経口 投与	妊娠6-13日目	0、3,000 mg/kg/日	F ₀ 世代: 3,000 mg/kg/日; 死亡 (母動物、3/49匹) 胎児毒性、催奇形性なし	Hardin et al., 1987
マウス Nya 雌 12匹/群	経口投与 (飲水)	妊娠及び授乳中 (母動物)、 離乳から試験終 了時(離乳55日 後)まで (出生 児)	0、16、80、400 mg/L	F ₁ 世代: 400 mg/L; 飲水量、成長、生存率、発達 指標の出現率、回転棒検査において用 量依存性の変化なし	Kostas & Hotchin, 1981
マウス ICR 雌	強制経口 投与	妊娠6-15日目、 12-15日目	0、260、430、870 mg/kg/日 (妊娠 6-15日目) 870 mg/kg/日 (妊 娠12-15日目)	F ₀ 世代: 妊娠12-15日目投与群 870 mg/kg/日 母動物の体重増加抑制 妊娠6-15日目投与群 異常なし F ₁ 世代: 妊娠12-15日目投与群 異常なし 妊娠6-15日目投与群 260 mg/kg/日以上; 死亡胎児の増加 430 mg/kg/日以上;	Nawrot & Staples, 1979

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
				胎児体重低値 870 mg/kg/日 胎児口蓋裂の増加	
ラット SD 雌	強制経口 投与	妊娠6-19日目	520 mg/kg/日	F ₀ 世代: 520 mg/kg/日; 体重増加抑制、器官重量減少 F ₁ 世代: 520 mg/kg/日; 体重減少 LOAEL : 520 mg/kg/日 (本評価書の判断)	Gospe et al., 1994
マウス 雌	吸入暴露	妊娠6-13日目、 24時間/日	500 mg/m ³	催奇形性なし	Hudak & Ungvary, 1978
マウス ICR 雌 18匹 : 375 mg/m ³ 群 14匹 : 3,750 mg/m ³ 群 15匹 : 対照 群	吸入暴露	妊娠1-17日目、 6時間/日	0、375、3,750 mg/m ³	F ₁ 世代: 3,750 mg/m ³ : 胎児の死亡、過剰肋骨の発生率の軽 微な増加	Shigeta et al., 1982
ラット CFY 雌	吸入暴露	妊娠1-8日目、 9-14日目、9-21 日目 24時間/日	6,000 mg/m ³	F ₀ 世代: 9-14日目: 胚・胎児死亡率増加 9-21日目: 胎児数、胎盤重量の減少、骨 化遅延 胎児毒性あり、催奇形性なし	Hudak et al., 1977
ラット CFY 雌 9-19 匹/群	吸入暴露	妊娠1-8日目、 9-14日目、1-21 日目 8-24時間/日	0、1,000、1,500 mg/m ³ (純品)	F ₀ 世代: 1,500 mg/m ³ (24時間、1-8日目投与); 死亡 1,500 mg/m ³ (24時間、9-14日目投与); 死亡 F ₁ 世代: 1,000 mg/m ³ (8時間、1-21日目投与); 骨化遅延の増加 1,500 mg/m ³ (24時間、9-14日目投与); 無尾、胸骨癒合、過剰肋骨、胎児体 重の低値	Hudak & Ungvary, 1978
ラット CFY 雌 20-22 匹/群	吸入暴露	妊娠7-14日目、 24時間/日	0、1,000 mg/m ³	F ₁ 世代: 1,000 mg/m ³ ; 過剰肋骨の増加 母動物に毒性なし	Tatrai et al., 1980
ラット 雌 Wistar 系の 電撃高回 避動物 母動物; 3 匹/群 児動物; 対照群: 雄 9 匹、雌 8	吸入暴露	妊娠13日目 - 出 生後48日目 7時間/日 回避学習検査は 生後49日目、 100、150日目か ら各10日間、60 分/回/日実施	0、100、500 ppm (0、377、1,885 mg/m ³)	F ₁ 世代: 100 ppm以上; 生後49日目からの回避学習検査で雄 児に学習障害 500 ppm;雌で体重の低値 LOAEL : 100 ppm (377 kg/m ³) (本評価 書の判断)	Shigeta et al., 1986

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
匹 100 ppm 雄 16 匹、 雌 7 匹 500 ppm 雄 14 匹、 雌 9 匹					
ラット SD 雌 11 匹/群	吸入暴露	妊娠7-17日目 6時間/日	0、600、2,000 ppm (0、2,260、7,540 mg/m ³)	F ₀ 世代: 2,000 ppm; 体重増加抑制 F ₁ 世代: 2,000 ppm; 胎児の死亡率増加、発育遅延、出生 児の体重増加抑制、外表、内臓、骨格 検査、出生児の行動試験において異常 なし	Ono et al., 1995
ラット Wistar 雌 23-38 匹/群	吸入暴露	妊娠9-21日目、 6時間/日	0、300、600、 1,000、1,200 ppm (0、1,125、2,250、 3,750、4,500 mg/m ³)	F ₀ 世代: 1,000 ppm 以上; 体重増加抑制 F ₁ 世代: 1,000 ppm 以上; 出生児の体重低値、膈開口日齢の遅 延 1,200 ppm; 死亡率の増加、一過性の切歯萌出の遅 延	Thiel & Chahoud, 1997
ラット Wistar 雌 7-13 匹/群	吸入暴露	妊娠7日目-出生 後18日目、 6時間/日	0、1,200 ppm (0、4,500 mg/m ³)	F ₁ 世代: 1,200 ppm; 体重の増加抑制、反射反応の遅延、自 発運動量の増加、学習障害	Hass et al., 1999
ラット Wistar 5 匹 : 100 ppm 群 7 匹 : 500 ppm 群 7 匹 : 対照 群	吸入暴露	生後 1-28日目 12時間/日	0、100、500 ppm	100 ppm:以上 : 海馬顆粒層の厚みの減少 500 ppm: 海馬の顆粒細胞の変性	Slomianka et al., 1990
ウサギ NZW 雌 8-60 匹/群	吸入暴露	妊娠7-20日目、 24時間/日	0、500、1,000 mg/m ³	F ₀ 世代: 500 mg/m ³ ; 流産 (1/10匹) 1,000 mg/m ³ ; 死亡 (1/8匹、流産、胎児 死亡) F ₁ 世代: 500 mg/m ³ 以上; 胎児毒性、催奇形性なし	Ungvary & Tatrai, 1985
ラット Wistar 雌 7-8匹/群	皮下投与	妊娠14-20日目	1,200 mg/kg/日	F ₁ 世代: 1,200 mg/kg/日; 体重の増加抑制	da Silva et al., 1990

7.3.6 遺伝毒性

トルエンの遺伝毒性試験結果を表 7-7、遺伝毒性試験結果 (まとめ) を表 7-8 に示す。

in vitro

a. 突然変異

トルエンは、ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 (Bos et al., 1981; Haworth et al., 1983; Nestmann et al., 1980; Spanggard et al., 1982) 及び大腸菌 WP2 (U.S.EPA, 1980) を用いた試験で、S9 添加の有無に拘わらず復帰突然変異を誘発しなかった。トルエンは沸点 110.6°C で揮発性があるが、ネズミチフス菌の標準株を用いて、揮発性物質を考慮したプレインキュベーション法による試験でも S9 添加の有無に拘わらず復帰突然変異を誘発しなかった (Haworth et al., 1983)。

Connor ら (1985) は、純度 99% のトルエンを用い、ネズミチフス菌 TA98、TA100、UTH8413、UTH8414 による試験 (プレート法) を行い、S9 添加の有無に拘わらず陰性であることを報告した。

トルエンは、酵母 D7 株における遺伝子突然変異試験で、S9 添加の有無に拘わらず陰性であった (U.S.EPA, 1980)。

マウスリンフォーマ L5178Y 細胞を用いた *tk* 遺伝子座における遺伝子突然変異試験では、S9 添加の有無に拘わらず陽性を示したが (McGregor et al., 1988)、トルエンは毒性が強く、高用量では 70% 以上の増殖抑制を示し、毒性が弱い用量では突然変異コロニー数は対照群の 1.5 倍にすぎず、このような突然変異頻度の低い増加は生物学的な意味はなく、試験結果は陰性と考えられた (EU, 2003)。

b. 染色体異常

トルエンは、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いた染色体異常試験で、S9 添加の有無に拘わらず陰性であり (Huff, 1990)、ヒトリンパ球を用いた S9 無添加の染色体異常試験 (Gerner-Smidt and Friedrich, 1978; U.S. NTP, 1990) 及び S9 添加の小核試験 (Zarani et al., 1999) でも陰性であったが、ヒトの AHH-1、MCL-5 及び h2E1 細胞を用いた S9 無添加の染色体異常試験及び小核試験では、いずれも陽性であった。染色体異常試験でみられた異常は染色体の数的異常であった (Doherty et al., 1996)。

c. DNA 損傷

トルエンの DNA 損傷性について、大腸菌及び枯草菌の野生株及び DNA 修復欠損株に対する毒性発現の差を比較検討した結果、トルエンはこれらの試験で S9 添加の有無に拘わらず DNA 損傷性を示さなかった (McCarroll et al., 1981a,b)。

Nakamura ら (1987) は、純品のトルエンを用いてネズミチフス菌 TA1535/pSK1002 による *umu* 試験を行い、S9 添加の有無に拘わらず DNA 損傷性を示さないことを報告した。

Sina ら (1983) は、ラット肝細胞に S9 無添加でトルエンを 3 時間暴露し、アルカリ溶出法で DNA 鎖切断を測定した試験で、DNA 鎖切断が増加したが、DNA 鎖切断の増加は対照群の背景データの範囲内であったので、結果は陰性と考えられた (EU, 2003)。また、ヒトリンパ球を用いた試験でも S9 無添加で陰性であった (Snyder and Matheson, 1985)。

CHO 細胞を用いた姉妹染色分体交換試験で、トルエンは S9 添加の有無に拘わらず陰性を示した (Huff, 1990)。また、ヒトリンパ球を用いた試験でも、トルエンは S9 無添加で姉妹染色分体交換を誘発しなかった (Gerner-Smidt and Friedrich, 1978; Richer et al., 1993; U.S. NTP, 1990)。

d. その他の試験

シリアンハムスター SA7 細胞を用いた S9 無添加の試験で、トルエンは 1,000 μ g/mL の用量でアデノウイルスによる形質転換を促進しなかった (Casto, 1981)。

in vivo

a. 突然変異

ショウジョウバエにトルエンを 1,300 ppm 含む飼料を与えた試験で、伴性劣性致死の誘発はみられなかった (Rodriguez-Arnaiz and Villalobos-Pietrini, 1985)。

b. 染色体異常

雄ラット (5 匹) にトルエン 800 mg/kg/日を 12 日間皮下投与した骨髄細胞における染色体異常試験で、トルエン投与群の染色体異常の出現率は 13%、対照群のそれは 4.16%であった (Dobrokhotov, 1972)。トルエン投与群では対照群ではみられない染色体異常がみられたが、トルエンの純度が不明なこと、異常の判断基準が明確でないことから評価は困難である (IARC, 1999; IPCS, 1985)。

ラット (6 匹) にトルエン 1,000 mg/kg/日を 12 日間皮下投与した骨髄細胞における染色体異常試験で、トルエン投与群で 11.5%、対照群で 3.87%であった (Lyapkalo, 1973)。しかしながら、用いたトルエンの純度は不明である (IARC, 1999; IPCS, 1985)。

雄ラットにトルエン 5.4、50.7 mg/m³ を 4 時間/日、5 日/週、16 週間吸入暴露した試験で、骨髄細胞に染色体異常はみられなかった (Aristov et al., 1981)。

ラットにトルエン (ベンゼン混入) 610 mg/m³ を 4 時間/日、5 日/週、16 週間吸入暴露した試験で、骨髄細胞における染色体異常の出現率は、トルエン投与群で 21.6%、対照群で 4.02%であった (Dobrokhotov and Enikeev, 1976)。しかしながら、雄 Wistar ラットにトルエン 1,125 mg/m³ を 6 時間/日、5 日/週、15 週間吸入暴露した試験では、骨髄細胞において染色体異常はみられなかった (Donner et al., 1981)。

ラット (各 5 匹) に純品のトルエン 22、71、214 mg/kg/日を 5 日間腹腔内投与し、最終投与 6 時間後に骨髄細胞における染色体異常を観察した試験で、染色体異常の増加はみられなかった (Litton Bionetics Inc., 1978)。

雌雄 ICR マウス (雌雄各 5 匹/群) に、純度 99%のトルエン 860、1,720 mg/kg を 24 時間以内に 2 回強制経口投与した試験で、骨髄細胞において染色体異常及び小核の出現はみられなかった (Gad-EI-Karim et al., 1984)。

雄 NMRI マウス (各 5 匹) には経口経路で、雄 B6C3F₁ マウス (各 5 匹) には腹腔内経路で純度 99%トルエン 104~435 mg/kg を 24 時間間隔で 2 回投与した試験で、骨髄での小核の出現頻度の軽度の増加がみられた (Mohtashampur et al., 1985, 1987) が、小核の増加は対照群の背景データの範囲内であり、生物学的に意味があるとは考えられない (EU, 2003)。

雄 NMRI マウスを代謝酵素誘導剤 (フェノバルビタール、Aroclor 1254、3-メチルコラントレ

ン) で前処理した実験では、トルエンによる小核の出現頻度が増加し、一方、阻害剤 (メチラポン、 α -ナフトフラボン) とトルエンを同時に投与した実験では、小核の出現頻度は減少した (Mohtashamipur et al., 1987)。

雄 Swiss マウス (各 8 匹) にトルエン 250、500、1,000 mg/kg を 24 時間内に 2 回腹腔内投与し、30、48 及び 72 時間後に骨髓細胞を観察した試験で、小核の誘発はみられなかった (Kirkhart, 1980)。

雄 SD ラット (各 5 匹) にクロマトグラフィー用の純度のトルエン 108.75、220、440 mg/kg を 2 回腹腔内投与した実験で、220 mg/kg で骨髓細胞に有意な小核の出現頻度の増加が認められたが (Roh et al., 1987)、軽微な増加で、生物学的に意味があるとは考えられない (EU, 2003)。染色体異常については、異常を有する細胞数は最高用量で増加したが、詳細は不明で評価に値しない (EU, 2003)。

雄 SHR マウスにトルエンを経口投与した試験で、優性致死はみられなかった (Feldt et al., 1985)。

雄 ICR マウス (12 匹/群) にトルエン 375、1,500 mg/m³ (100、400 ppm) を 6 時間/日、5 日/週、8 週間吸入暴露した試験で、優性致死はみられなかった (Brusick and Mazursky, 1981; Litton Bionetics Inc., 1981)。

c. DNA 損傷

雄 BDF₁ マウスにトルエン 500 ppm (1,900 mg/m³) を 6 時間/日、5 日/週、8 週間吸入暴露し、血液、骨髓及び肝臓をコメットアッセイで分析した試験で、DNA 鎖切断は検出されなかった (Plappert et al., 1994)。

雄 DBA マウスにトルエン 1,700、3,000 mg/kg を腹腔内投与した試験で、姉妹染色分体交換頻度の増加はみられなかった (Tice et al., 1981)。

雄 Wistar ラットにトルエン 1,125 mg/m³ (300 ppm) を 6 時間/日、5 日/週、15 週間吸入暴露した試験で、骨髓細胞において暴露 11 及び 13 週間後に姉妹染色分体交換頻度の増加がみられたが、15 週間後では対照群の範囲内であった (Donner et al., 1981)。

以上から、トルエンはバクテリア、ほ乳動物細胞及びヒトリンパ球を用いた多くの *in vitro* 試験で、遺伝毒性を誘発しない。しかし、ヒトの細胞を用いた試験で数的染色体異常及び小核を誘発した。*in vivo* 試験では、1970 年代にソ連邦で行われた 3 つの染色体異常試験で陽性の結果が得られているが、これら結果は、いずれも混入したベンゼンによる可能性が示唆されている。ベンゼンを除去したトルエンを用いた最近の研究では、トルエンは、マウス及びラットの骨髓に生物学的意味のある小核及び染色体異常を誘発させず、マウスの末梢血、骨髓及び肝臓に DNA 損傷を誘発させないことが報告されている。また、最近のヒトでの疫学研究あるいはボランティアによる研究でもトルエンは DNA 損傷を誘発しないことが示唆されている。これらの結果から、トルエンが遺伝毒性を有する可能性は低いと考えられる。

表 7-7 トルエンの遺伝毒性試験結果

	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 ¹⁾		文献
					-S9	+S9	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537	ブレインキューベーション法 ラット、ハムスターS9	10-1,000 μ g/plate(純品)	-	-	Haworth et al., 1983
		ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	プレート法	10-5,000 μ g/mL	-	-	Spanggord et al., 1982
		ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	プレート法 ラット S9	100-2,000 μ g/mL	-	-	Bos et al., 1981
		ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	ND	87-8,700 μ g/plate	-	-	U.S.EPA, 1980
		ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	プレート法、ラット S9	2,150 μ g/mL	-	-	Nestmann et al., 1980
		ネズミチフス菌 TA98, TA100, UTH8413, UTH8414	プレート法、ラット S9	50-2,000 μ g/mL(99%)	-	-	Connor et al., 1985
		ネズミチフス菌 TA1535, PSK1002	ND	ND	-	ND	Nakamura et al., 1987
		大腸菌 WP2	ND	87-8,700 μ g/plate	-	-	U.S.EPA, 1980
		大腸菌 P3478	ND	ND	-	ND	Fluck et al., 1976
	前進突然変異試験	酵母 D7	ND	4,350 μ g/plate	-	-	U.S.EPA, 1980
		マウスリンフォーマ L5178Y <i>tk</i> ^{+/-}	ND	31.25-500 μ g/mL(-S9) 6.25-200 μ g/mL(+ラット S9)	+	+	(高用量で陽性) McGregor et al., 1988
	染色体異常試験	CHO 細胞	ND	16-1,600 μ g/mL(-S9) 50-5,000 μ g/mL(+S9)	-	-	Huff, 1990
		ヒト AHH-1 細胞	ND	460 μ g/mL	(+) ND	数的異常	Doherty et al., 1996
		ヒト MCL-5 細胞	ND	460 μ g/mL	(+) ND	数的異常	Doherty et al., 1996
		ヒト h2E1 細胞	ND	184 μ g/mL	+	ND	数的異常 Doherty et al., 1996
		ヒトリンパ球	ND	1,500 μ g/mL	-	ND	Gerner-Smidt & Friedrich, 1978
		ヒトリンパ球	ND	ND	-	ND	U.S. NTP, 1990
	小核試験	ヒト AHH-1 細胞	ND	460 μ g/mL	(+) ND	数的異常	Doherty et al., 1996
		ヒト MCL-5 細胞	ND	9.2 μ g/mL	+	ND	Doherty et al., 1996

	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 ¹⁾		文献	
					-S9	+S9		
		ヒト h2E1 細胞	ND	9.2 μg/mL	+	ND	Doherty et al., 1996	
		ヒトリンパ球	ラット S9	0.1-2.0 mM	-	-	Zarani et al., 1999	
	姉妹染色分体交換試験	CHO 細胞	ND	16-1,600 μg/mL(-S9) 50-5,000 μg/mL(+S9)	-	-	Huff, 1990	
		CHO 細胞	ND	117-348 μg/mL(-S9) 108-1,740 μg/mL(+S9)	-	-	U.S.EPA, 1980	
		ヒトリンパ球	ND	15.2-1,520 μg/mL	-	ND	Gener-Smidt & Friedrich, 1978	
		ヒトリンパ球	ND	ND	-	ND	U.S. NTP, 1990	
		ヒトリンパ球	ND	92 μg/mL	-	ND	Richer et al., 1993	
		ヒトリンパ球	ND	92 μg/mL	-	ND	Richer et al., 1993	
	DNA 損傷性試験	大腸菌 <i>polA, rec</i>	ラット S9	400,000-600,000 μg/mL	-	-	McCarroll et al., 1981a, b	
		枯草菌 <i>rec^{+/-}</i>	ラット S9	133,333-200,000 μg/mL	-	-	McCarroll et al., 1981a, b	
		ネズミチフス菌 TA1535/pSK1002 (<i>umu</i> 試験)	ND	100 μg/mL(純品)	-	-	Nakamura et al., 1987	
		ラット(DNA 鎖切断) (肝臓)	ND	0.03-3 mM	+	ND (対照の背景データの範囲内)	Sina et al., 1983	
		ヒト細胞(DNA 修復)	ND	276 μg/mL	-	ND	Snyder & Matheson, 1985	
		細胞形質転換試験	シリアンハムスターSA7 細胞	ND	1,000 μg/mL	-	ND	Casto, 1981
	<i>in vivo</i>	伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ	混餌投与	13,000 ppm	-	-	Rodriguez-Arnaiz & Villalobos-Pietrini, 1985
		染色体異常試験	ショウジョウバエ	混餌投与	8,700 ppm	+	数的異常	Rodriguez-Arnaiz & Villalobos-Pietrini, 1985
			雌雄 ICR マウス (各 5 匹/群) (骨髄)	経口投与(24 時間内に 2 回投与)	860、1,720 mg/kg (純度 99%)	-	-	Gad-El-Karim et al., 1984
雄ラット (5 匹) (骨髄)			皮下投与 12 日間	800 mg/kg/日 (純度不明)	+	(ベンゼンの混入)	Dobrokhoto v, 1972	
ラット(6 匹) (骨髄)			皮下投与 12 日間	1,000 mg/kg/日 (純度不明)	+	(ベンゼンの混入)	Lyapkalo, 1973	
雄ラット (骨髄)			吸入暴露 16 週間 (4 時間/日、5 日/週)	610 mg/m ³	+	(ベンゼンの混入)	Dobrokhoto v & Enikeev, 1976	

	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 ¹⁾ -S9 +S9	文献
		雄ラット (骨髄)	吸入暴露 16 週間 (4 時間/日、5 日/ 週)	5.4、50.7 mg/m ³	—	Aristov et al., 1981
		雄 Wistar ラット (骨髄)	吸入暴露 15 週間 (6 時間/日、5 日/ 週)	1,125 mg/m ³	—	Donner et al., 1981
		雄 SD ラット (各 5 匹)(骨髄)	腹腔内投与 2 回	108.75、220、440 mg/kg	+	Roh et al., 1987
		雄ラット (各 5 匹)(骨髄)	腹腔内投与 5 日 間	22、71、214 mg/kg/日(純品)	—	Litton Bionetics Inc., 1978
	小核試験	雌雄 ICR マウス (各 5 匹/群)(骨 髄)	経口投与(24 時 間内に 2 回投与)	860、1,720 mg/kg (純度 99%)	—	Gad-El-Kari m et al., 1984
		雄 NMRI マウス (各 5 匹)(骨髄)	経口投与(24 時 時間間隔で 2 回投 与)	104-435 mg/kg (純度 99%)	+	Mohtashami pur et al., 1985
		雄 B6C3F ₁ マウス (各 5 匹)(骨髄)	腹腔内投与(24 時間間隔で 2 回 投与)	104-435 mg/kg (純度 99%)	+	Mohtashami pur et al., 1987
		雌 Swiss マウス (各 8 匹)	腹腔内投与(24 時間内に 2 回投 与)	250、500、1,000 mg/kg	—	Kirkhart, 1980
		雄 SD ラット (各 5 匹)(骨髄)	腹腔内投与 2 回	108.75、220、440 mg/kg	(+) (非常に弱 い陽性)	Roh et al., 1987
	優性致死試験	雄 SHR マウス	経口投与	ND	—	Feldt et al., 1985
		雄 ICR マウス	吸入暴露 8 週間 (6 時間/日、5 日/ 週)	375、1,500 mg/m ³ (100、400 ppm)	—	Brusick & Mazursky, 1981; Litton Bionetics Inc., 1981
	相互転座試験	ショウジョウバ エ	混餌投与	13,000 ppm	—	Rodriguez- Arnaiz & Villalobos-P ietrini, 1985
	コメットアッセイ	雌 BDF ₁ マウス (血液、肝臓、骨髄 細胞)	吸入暴露 8 週間 (6 時間/日、5 日/ 週)	500 ppm	—	Plappert et al., 1994

	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 ¹⁾		文献
					-S9	+S9	
	姉妹染色分体交換試験	雄 DBA マウス	腹腔内投与	1,700、3,000 mg/kg	—	—	Tice et al., 1981
		雄 Wistar ラット (骨髄)	吸入暴露 15 週間 (6 時間/日、5 日/週)	1,125 mg/m ³ (300 ppm)	—	—	Donner et al., 1981

1) +: 陽性、-: 陰性、(+): 弱い陽性、ND: データなし

2) CHO 細胞: チャイニーズハムスター卵巣細胞

表 7-8 トルエンの遺伝毒性試験結果 (まとめ)

	DNA 損傷性	突然変異性	染色体異常	その他(形質転換)
バクテリア	—	—	ND	ND
カビ/酵母/植物	ND	—	ND	ND
昆虫	ND	—	+、—	ND
培養細胞	—	—	+	—
哺乳動物 (<i>in vivo</i>)	—	ND	—	ND
ヒト	—	ND	—	ND

+ : 陽性、- : 陰性、ND: データなし

7.3.7 発がん性

トルエンの実験動物に対する発がん性試験結果を表 7-9 に示す。

a. 経口投与

雌雄 SD ラット (7 週齢、1 群雌雄各 40~50 匹) にトルエン 0、500 mg/kg/日 (純度 98.34%) を 4~5 日/週、104 週間強制経口投与した試験で、胸腺腫、造血器系腫瘍等の腫瘍の増加がみられた (Maltoni et al., 1983, 1985)。IARC (1989) は、この試験報告について、腫瘍病理学的に不備であり、また、異なるタイプの腫瘍を一括して発がん性を評価しているのは適当でないとしている。

雌雄ラットにトルエン 0、500、800 mg/kg/日を 104 週間強制経口投与した試験で、乳腺腫瘍、頭部の腫瘍 (詳細不明)、リンパ腫、白血病がみられた (Maltoni et al., 1997)。しかしながら、ATSDR (2000) は、腫瘍の発生率に用量依存性はみられず、試験の信頼性は低いと述べている。

b. 吸入暴露

雌雄 B6C3F₁ マウス (9~10 週齢、1 群雌雄各 60 匹) に純度 99%以上のトルエン 0、120、600、1,200 ppm (雌雄: 0、450、2,260、4,520 mg/m³) を 6.5 時間/日、5 日/週、104 週間吸入暴露した試験で、腫瘍性病変の発生率の増加はみられなかった (U.S. NTP, 1990)。

雌雄 F344 ラット (7 週齢、1 群雌雄各 120 匹) に純度 99.98%以上のトルエン 0、30、100、300 ppm (雌雄: 0、113、377、1,131 mg/m³) を 6 時間/日、5 日/週、24 か月間吸入暴露した試験で、腫瘍発生率の増加はみられなかった (Gibson and Hardisty, 1983)。

雌雄 F344 ラット (6~7 週齢、1 群雌雄各 60 匹) に純度 99%以上のトルエン 0、600、1,200 ppm (雌雄: 0、2,260、4,520 mg/m³) を 6.5 時間/日、5 日/週、103 週間吸入暴露した試験で、腫瘍発生

率の増加はみられなかった (U.S. NTP, 1990)。

c. 経皮投与

雄 C3H マウス (6~10 週齢、50 匹) の皮膚にトルエン 21.7 mg を 3 回/週、83 週間適用した試験で、皮膚腫瘍の発生はみられなかった (McKee and Lewis, 1987)。同様に、77 週間適用した実験では皮膚乳頭腫が 1 例みられた (McKee et al., 1986)。

雄 C3H マウス (6~8 週齢、350 匹) の皮膚にトルエン 50 mg を 2 回/週、73~120 週間適用した試験で、皮膚腫瘍が 3/350 例みられた (Blackburn et al., 1986)。

マウス (30 匹) の皮膚にトルエン 16~20 μ L を 2 回/週、72 週間適用した試験で、皮膚乳頭腫 (1/30)、皮膚がん (2/30) がみられたが、トルエンに起因した皮膚腫瘍はみられなかった (Lijinsky and Garcia, 1972)。

雄マウス (50 匹) の皮膚にトルエン 50 μ L (純品) を 2 回/週、24 か月間適用した試験で、トルエンの適用部位に線維肉腫 (1/50)、扁平上皮がん (3/50) が、非適用部位に線維腫 (2/50) がみられた (Broddle et al., 1996)。

d. プロモーション試験

トルエンのプロモーション試験結果を表 7-10 に示す。

Swiss マウス (35 匹) の皮膚にイニシエーターとしてジメチルベンズアントラセン (DMBA) を経皮投与後、トルエンを適用した試験で、皮膚乳頭腫 (5/35)、トルエンのみを適用した試験で皮膚腫瘍 (1/14) がみられたが、これらはトルエンに起因した皮膚腫瘍ではなかった (Frei and Kingsley, 1968)。

以上から、経口投与によるラットの発がん試験では二つの報告があり、腫瘍の発生がみられているが、ともに信頼性は低く評価することはできない。一方、マウス及びラットの吸入暴露試験やマウスの経皮投与試験において腫瘍発生率の増加はみられなかった。吸入経路や皮膚経路での発がん性はみられなかったが、経口経路で評価に足る試験がないことから、現時点ではトルエンの実験動物に対する発がん性については結論づけることはできないと考える。

トルエンの国際機関等での発がん性評価を表 7-11 に示す。

IARC は、トルエンをグループ 3 (ヒトに対する発がん性については分類できない物質) に分類している。

表 7-9 トルエンの発がん性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット SD 雌雄 7週齢 40-50匹/ 群	強制経口 投与	104週間 4-5日/週	0、500 mg/kg/日 純度98.34%	雄 (mg/kg/日) 0 500 胸腺腫 0/45 1/37 造血器系腫瘍. 3/45 2/37 (分母は58週齢時の生存数) 悪性腫瘍 11/45 18/40 (分母は33週齢時の生存数) 雌 (mg/kg/日) 0 500 胸腺腫 0/49 2/40 造血器系腫瘍. 1/49 5/40 (分母は58週齢時の生存数) 悪性腫瘍 10/49 21/40 (分母は33週齢時の生存数)	Maltoni et al., 1983, 1985
ラット 雌雄	強制経口 投与	104週間	0、500、800 mg/kg/日	投与群で用量依存性のない乳腺腫瘍、頭部の腫瘍(詳細不明)、リンパ腫、白血病。これ以上の情報なし	Maltoni et al., 1997
マウス B6C3F ₁ 雌雄 9-10週齢 60匹/群	吸入暴露 (全身)	104週間、 6.5時間/ 日、5日/ 週	0、120、600、 1,200 ppm (雌雄: 0、450、2,260、 4,520 mg/m ³) 純度99%以上	すべての投与群に非腫瘍性及び腫瘍性病変の発生率の増加なし	U.S. NTP, 1990
ラット F344 雌雄 7週齢 120匹/群	吸入暴露	24か月間 6時間/日 5日/週	0、30、100、300 ppm (雌雄: 0、113、377、1,131 mg/m ³) 純度99.98%以上	すべての投与群に腫瘍発生率の増加なし	Gibson & Hardisty, 1983
ラット F344 雌雄 6-7週齢 60匹/群	吸入暴露 (全身)	103週間 6.5時間/ 日 5日/週	0、600、1,200 ppm (雌雄: 0、2,260、4,520 mg/m ³) 純度99%以上	すべての投与群に腫瘍発生率の増加なし	U.S. NTP, 1990
マウス C3H 雄 6-10週齢 50匹	経皮投与	83週間 (死亡する まで)、 3回/週	21.7 mg/回	皮膚腫瘍の発生なし	McKee & Lewis, 1987
マウス C3H 雄 6-10週齢 50匹	経皮投与	77週間 (死亡する まで)、 3回/週	21.7 mg/回	皮膚乳頭腫1例	McKee et al., 1986
マウス C3H 雄 6-8週齢 350匹	経皮投与	73-120週間、 2回/ 週	50 mg/回	皮膚腫瘍3/350例	Blackburn et al., 1986
マウス 30匹	経皮投与	72週間、 2回/週	16-20 μL/回	皮膚乳頭腫 (1/30)、皮膚がん (2/30) トルエンに起因した皮膚腫瘍はみられず	Lijinsky & Garcia, 1972

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス 雄 50匹	経皮投与	24 か月間 (死亡する まで)、 2 回/週	50 μ L/回、純品	トルエン適用部位に線維肉腫 (1/50)、扁平上皮がん (3/50)、非適用部位に線維腫 (2/50)	Broddle et al., 1996

表 7-10 トルエンのプロモーション試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス Swiss 35匹	経皮投与	不明	不明	DMBA+トルエン: 皮膚乳頭腫 (5/35) トルエン: 皮膚腫瘍 (1/14) トルエンに起因した皮膚腫瘍はみられず	Frei & Kingsley, 1968

表 7-11 国際機関等でのトルエンの発がん性評価

機 関/出 典	分 類	分 類 基 準
IARC (2003)	グループ 3	ヒトに対する発がん性については分類できない物質。
ACGIH (2003)	A4	ヒトに対して発がん性が分類できない物質。
日本産業衛生学会 (2003)	—	発がん性について評価されていない。
U.S. EPA (2003b)	D	ヒト発がん性に関して分類できない物質。
U.S. NTP (2002)	—	発がん性について評価されていない。

7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

トルエンは吸入暴露により速やかに吸収される。ヒトでは吸入したトルエンの約 50%が吸収され、経口経路ではほぼ完全に消化管から吸収される。液体トルエンは皮膚からの吸収が認められている。トルエンは種々の組織に分布するが、脂肪組織や脳や肝臓などの脂質中に分布しやすい。トルエンは胎盤を通過し、乳汁中にも分布する。ヒト組織からの消失半減期は 3 日以内である。吸収されたトルエンの約 20%が呼気中に排泄され、残りは肝臓で P450 により代謝され、ベンジルアルコール及びベンズアルデヒドを経由して安息香酸になり、グリシンと抱合して尿中に排泄される。

ヒトでは、トルエンの短時間暴露により頭痛、めまいを含む中毒症状、呼吸器への刺激や作業試験成績の低下などを惹起し、LOAEL は 281 mg/m³ (75 ppm)、NOAEL は 150 mg/m³ (40 ppm) とされている。トルエンの吸引による中毒では、神経系障害の他に、腎障害、肝障害、血液障害がみられ、重篤な場合には死亡することもある。また、妊婦の例では次世代への影響も疑われている。神経系障害は、回復性を示すが、しばしば意図的吸引を止めた後でも継続する。トルエンの職業暴露では、神経系への影響に関する報告が多い。遺伝毒性については、殆どどの報告で遺伝毒性を示さないとしている。

実験動物を用いたトルエンの急性毒性については、経口投与の LD₅₀ は、ラットで 2,600~7,530

mg/kg、吸入暴露のLC₅₀は、マウスで5,208～6,797 ppm(6～7時間)、ラットで11,945～13,055 ppm(6～6.5時間)である。経口投与では自発運動増加、流涙、流涎、吸入暴露では運動失調、興奮性、反射反応の消失、条件回避反応の低下、麻痺などがみられている。

刺激性については、ウサギの眼、皮膚に軽度から中等度の刺激性を示す。皮膚感作性については、モルモットにおいて陰性である。

反復投与毒性については、トルエンの主な標的器官は、中枢神経系である。経口投与では、マウスに肝臓の重量増加、けいれん、運動失調、脳のノルエピネフリン、ドーパミン、セロトニン濃度の増加などがみられ、ラットでは、肝臓の重量増加、運動失調、振戦、脳の重量減少や、組織学的変化、腎臓の尿細管上皮の傷害がみられている。吸入暴露では、ラットに肝臓等の重量増加、鼻腔や海馬の組織学的変化、神経伝達物質の変動、認知機能への影響が示された他、聴覚障害がみられている。経口投与では、マウスでの13週間投与試験でみられた肝臓の重量増加を指標としてLOAELは312 mg/kg/日と判断した。吸入暴露では、ラットを用いた2年間の暴露試験でトルエン暴露による異常がみられなかったことから、NOAELは300 ppm (1,125 mg/m³)である。

生殖・発生毒性については、生殖毒性としては、ラットの吸入暴露による二世世代繁殖毒性試験で児に体重増加抑制がみられたが、生殖能への影響がないことから、NOAELは500 ppm (1,875 mg/m³)である。発生毒性については、経口投与では、催奇形性はない可能性が強い。吸入経路ではラットにおいて高濃度で無尾や胸骨癒合、学習障害などがみられた。ラットの妊娠中～出生後の暴露で児に学習障害、生後の暴露で児の海馬顆粒層の厚みが減少したことから、本評価書ではLOAELは100 ppm (377 mg/m³)と判断する。

遺伝毒性については、トルエンは多くの *in vitro* 試験で陰性であり、*in vivo* 試験でもげっ歯類の小核試験や染色体異常試験、DNA 損傷試験において異常を示さないことが報告されている。また、ヒトでの疫学研究やボランティアによる研究でも DNA 損傷を誘起しないことから、トルエンは遺伝毒性を示す可能性は低い。

発がん性については、げっ歯類の吸入暴露試験や経皮投与試験で腫瘍発生率は増加していないが、経口経路で評価に足る試験がないことから、現時点ではトルエンの発がん性については結論づけることはできない。IARCは、トルエンをグループ3(ヒトに対する発がん性については分類できない物質)に分類している。

文 献 (文献検索時期：2003年4月¹⁾)

- Abou-El-Makarem, M.M., Millburn, P., Smith, R.L. and Williams, R.T. (1967) Biliary excretion of foreign compounds. Benzene and its derivatives in the rat. *Biochem. J.*, **105**, 1269-1274. (EU, 2003;IARC 47, 1989 から引用)
- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2003) Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices, 7th ed. (2001) Supplement 2002 and 2003, Cincinnati, OH.
- Andersen, I., Lundqvist, G.R., Molhave, L., Pedersen, O.F., Proctor, D.F., Vaeth, M. and Wyon, D.P. (1983) Human response to controlled levels of toluene in six-hour exposures. *Scand. J. Work. Environ. Health*, **9**, 405-418.
- Aristov, V.N., Redkin, Ju. V., Bruskin, Z.Z. and Ogelznev, G.A. (1981) Experimental data on the mutagenic action of toluene, isopropanol and sulfur dioxide. *Gig. Tr. Prof. Zabol.*, 33-36. (IARC 71, 1999 から引用)
- Astrand, I. (1975) Uptake of solvents in the blood and tissues of man. A review. *Scand. J. Work Environ. Health*, **1**, 199-218. (EU, 2003 から引用)
- Astrand, I., Ehrner-Samuel, H., Kilbom, A. and Ovrum, P. (1972) Toluene exposure. I. Concentration in alveolar air and blood at rest and during exercise. *Work Environ. Health*, **9**, 119-130. ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2000) Toxicological profile for toluene, Atlanta, GA.(<http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html> から引用)
- Baelum, J., Andersen, I., Lundqvist, G.R., Molhave, L., Pedersen, O.F., Vaeth, M. and Wyon, D.P. (1985) Response of solvent-exposed printers and unexposed controls to six-hour toluene exposure. *Scand. J. Work. Environ. Health*, **11**, 271-280.
- Baelum, J., Lundqvist, G.R., Molhave, L. and Andersen, N.T. (1990) Human response to varying concentrations of toluene. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **62**, 65-71. (U.S.EPA, 2003b から引用)
- Baelum, J., Molhave, L., Hansen, S.H. and Dossing, M. (1993) Hepatic metabolism of toluene after gastrointestinal uptake in humans. *Scand. J. Work Environ. Health*, **19**, 55-62. Bauchinger, M., Schmid, E., Dresch, J., Kolin-Gerresheim, J., Hauf, R. and Suhr, E. (1982) Chromosome changes in lymphocytes after occupational exposure to toluene. *Mutat. Res.*, **102**, 439-445.
- Benignus, V.A., Muller, K.E., Barton, C.N. and Bittikofer, J.A. (1981) Toluene levels in blood and brain of rats during and after respiratory exposure. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **61**, 326-334. (IPCS, 1986;EU, 2003 から引用)
- Benignus, V.A., Muller, K.E., Graham, J.A. and Barton, C.N. (1984) Toluene levels in blood and brain of rats as a function of toluene level in inspired air. *Environ. Res.*, **33**, 39-46. (ATSDR, 2000;EU, 2003 から引用)
- Bennett, R.H. and Forman, H.R. (1980) Hypokalemic periodic paralysis in chronic toluene exposure.

¹⁾ データベースの検索を2003年4月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。

- Arch. Neurol., **37**, 673.
- Benville, P.E. Jr. and Korn, S. (1977) The acute toxicity of six monocyclic aromatic crude oil components to striped bass (*Morone saxatilis*) and bay shrimp (*Crangon franciscorum*). Calif. Fish Game, **63**, 204-209.
- Bergman, K. (1979) Whole-body autoradiography and allied tracer techniques in distribution and elimination studies of some organic solvents. Scand. J. Work Environ. Health, **5** (Suppl. 1), 1-263. (IPCS, 1986 から引用)
- Bergman, K. (1983) Application and results of whole-body autoradiography in distribution studies of organic solvents. CRC Crit. Rev. Toxicol., **12**, 59-118. (EU, 2003 から引用)
- Berry, W.O. and Brammer, J.D. (1977) Toxicity of water-soluble gasoline fractions to fourth-instar larvae of the mosquito, *Aedes aegypti* L. Environ. Pollut. **13**, 229-234. (U.S. EPA, 2003a から引用)
- Bio/dynamics Inc. (1980) A 26 week inhalation toxicity study of toluene in the rat. Project No.78-7234. (EU, 2003 から引用)
- Black, J. A, Birge, W. J, McDonnell, W. E., Westerman, A. G., Ramey, B. A. and Bruser, D. M. (1982) The aquatic toxicity of organic compounds to embryo-larval stages of fish and amphibians. Lexington, Kentucky, University of Kentucky, Water Resources Research Institute, 61 pp (Research Report No. 133).
- Blackburn, G.R., Deitch, R.A., Schreiner, C.A. and MacKerer, C.R. (1986) Predicting carcinogenicity of petroleum distillation fractions using a modified *Salmonella* mutagenicity assay. Cell Biol. Toxicol., **2**, 63-84. (IARC 47, 1989 から引用)
- Blum, D.J.W. and Speece, R.E. (1991) A database of chemical toxicity to environmental bacteria and its use in interspecies comparisons and correlations. Research Journal WPCF, **63**, 198-207.
- Bobra, A.M., Shiu, W.Y. and Mackay, D. (1983) A predictive correlation for the acute toxicity of hydrocarbons and chlorinated hydrocarbons to the water flea (*Daphnia magna*). Chemosphere, **12**, 1121-1129.
- Bonnet, P., Raoult, G. and Gradiski, D. (1979) Concentrations lethales 50 des principaux hydrocarbures aromatiques. Arch. Mal. Med. Trav. Secur. Soc., **40**, 805-810. (IPCS, 1986 から引用)
- Bos, R.P., Brouns, R.M.E., Van Doorn, R., Theuws, J.L.G. and Henderson, P.T. (1981) Non-mutagenicity of toluene, *o*-, *m*-, and *p*-xylene, *o*-methylbenzyl alcohol, and *o*-methylbenzyl sulfate in the Ames assay. Mutat. Res., **88**, 273-279. (ATSDR, 2000;IPCS, 1986;IARC 71, 1999 から引用)
- Boey, K. W., Foo, S. C and Jeyaratnam, J. (1997) Effects of occupational exposure to toluene: A neuropsychological study on workers in Singapore. Ann. Acad. Med. Singapore, **26**, 184-187.
- Brenniman, G., Hartung, R. and Weber, W. J. Jr. (1976) A continuous flow bioassay method to evaluate the effects of outboard motor exhausts and selected aromatic toxicants on fish. Water Res., **10**, 165-169.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1976) Vergleichende befunde der schadwirkung wassergefahrdender stoffe gegen bakterien (*Pseudomonas putida*) und blualgen (*Microcystis aeruginosa*).

- Gwf-wasser/abwasser, **117**, 410-413.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1977) Grenzwerte der Schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen bakterien (*Pseudomonas putida*) und grunalgen (*Scenedesmus quadricauda*) im zellvermehrungshemmtest. Z. Wasser Abwasser Forsch., **10**, 87-98.
- Bringmann, G. (1978) Bestimmung der biologischen schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen protozoa I. bakterienfressende flagellaten. Z. Wasser Abwasser Forsch., **11**, 210-215.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1978) Grenzwerte der Schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen blaualgen (*Microcystis aeruginosa*) und grunalgen (*Scenedesmus quadricauda*) im zellvermehrungshemmtest. Vom Wasser, **50**, 45-60.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1980) Bestimmung der biologischen schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen ptozoen II. bakterienfressende ciliaten. Z. Wasser Abwasser Forsch., **1**, 26-31.
- Bringmann, G., Kuhn, R. and Winter, A. (1980) Bestimmung der biologischen schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen protozoen III. Saprozoische flagellaten. Z. Wasser Abwasser Forsch., **13**, 170-173.
- Broddle, W.D., Dennis, M.W., Kitchen, D.N. and Vernet, E.H. (1996) Chronic dermal studies of petroleum streams in mice. Fundam. Appl. Toxicol., **30**, 47-54. (EU, 2003 から引用)
- Brooke, L.T., Call, D.J., Poirier, S.H. and Harting, S.L. (1986) Toxicity of toluene to several freshwater species. Center for Lake Superior Environmental Stud., Univ.of Wisconsin-Superior, Superior, WI (Report to Battelle Memorial Research Institute, Columbus, OH) :10 p.
- Brugnone, F., Perbellini, L., Apostoli, P., Locatelli, M. and Mariotto, P. (1983) Decline of blood and alveolar toluene concentration following two accidental human poisonings. Int. Arch. Occup. Environ. Health, **53**, 157-165. (EU, 2003 から引用)
- Brusick, D.J. and Mazursky, S. (1981) Mutagenicity evaluation of toluene. Mouse dominant lethal assay. Litton Bionetics Inc., Kensington, Maryland. (EU, 2003 から引用)
- Buccafusco, R.J., Eells, S.J. and LeBlanc, G.A. (1981) Acute toxicity of priority pollutants to bluegill (*Lepomis macrochirus*). Bull. Environ. Contam. Toxicol., **26**, 446-452.
- Caldwell, R.S., Caldaroni, E.M. and Mallon, M.H. (1977) Effects of a seawater-soluble fraction of cook inlet crude oil and its major aromatic components on larval stages of the dungeness crab, *Cancer magister*. In: Wolfe, D.A. (Ed.) Fate and Effects of Petroleum Hydrocarbons in Marine Ecosystems and Organisms, Pergamon Press, NY :210-220. (EU, 2003; U.S. EPA, 2003a から引用)
- Cameron, G.R., Paterson, J.L.H., de Saram, G.S.W. and Thomas, J.C. (1938) The toxicity of some methyl derivatives of benzene with special reference to pseudocumene and heavy coal-tar naphtha. J. Pathol. Bacteriol., **46**, 95-107. (IARC 47, 1989 から引用)
- Capel, P.D. and Larson, S.J. (1995) A chemodynamic approach for estimating losses of target organic chemicals from water during sample holding time. Chemosphere, **30**, 1097-1107.
- Carlsson, A. (1982) Exposure to toluene: Uptake, distribution and elimination in man. Scand. J. Work Environ. Health, **8**, 43-55. (ATSDR, 2000;EU, 2003 から引用)

- Carlsson, A. and Lindqvist, T. (1977) Exposure of animals and man to toluene. *Scand. J. Work Environ. Health*, **3**, 135-143. Carlsson, A. and Ljungquist, E. (1982) Exposure to toluene: Concentration in subcutaneous adipose tissue. *Scand. J. Work Environ. Health*, **8**, 56-62.(ATSDR, 2000;EU, 2003;IARC 47, 1989 から引用)
- Carpenter, C.P. and Smyth, H.F. (1946) Chemical burns of the rabbit cornea. *Am. J. Ophthalmol.*, **29**, 1363-1372. (ATSDR, 2000 から引用)
- Casto, B.C. (1981) Chemical-viral interactions: enhancement of viral transformation by chemical carcinogens. In: Stich, H.F. & San, R.H.C. eds, *Short-term Tests for Chemical Carcinogens*, Berlin, Springer-Verlag, pp. 350-361. (IARC 71, 1999 から引用)
- Cavalleri, A., Nicali, E., Flocchi, V. and Gobba, F. (2000) Dose-related color vision impairment in toluene-exposed workers. *Arch. Environ. Health*, **55**, 399-404.
- Cherry, N., Johnston, J.D., Venables, H., Waldron, H.A., Buck, L. and MacKay, C.J. (1983) The effects of toluene and alcohol on psychomotor performance. *Ergonomics*, **26**, 1081-1087.
- Connor, T.H., Theiss, J.C., Hanna, H.A., Monteith, D.K. and Matney, T.S. (1985) Genotoxicity of organic chemicals frequently found in the air of mobile homes. *Toxicol. Lett.*, **25**, 33-40. (ATSDR, 2000;EU, 2003;IARC 71, 1999 から引用)
- da Silva, V.A., Malheiros, L.R., Figueiredo, L.F.H., Sa-Rego, M.M. and Paumgarten, F.J.R. (1991) Neurobehavioral development of rats exposed to toluene through maternal milk. *Brazilian J. Med. Biol. Res.*, **24**, 1239-1243. (EU, 2003 から引用)
- da Silva, V.A., Malheiros, L.R., Paumgarten, F.J.R., Sa-Rego, M.M., Riul, T.R. and Golovattei, M.A.R. (1990) Developmental toxicity of in utero exposure to toluene on malnourished and well nourished rats. *Toxicology*, **64**, 155-168.
- De Rooij, B.M., Commandeur, J.M. and Vermeulen, N.E. (1998) Mercapturic acids as biomarkers of exposure to electrophilic chemicals: applications to environmental and industrial chemicals. *Biomarkers*, **3**, 239-303.
- Devlin, E.W., Brammer, J.D. and Puyear, R.L. (1982) Acute toxicity of toluene to three age groups of fathead minnows (*Pimephales promelas*). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **29**, 12-17.
- Dobrokhotov, V.B. (1972) The mutagenic influence of benzene and toluene under experimental conditions. *Gig. I. Sanit.*, **37**, 36-39 (in Russian). (IPCS, 1986; IARC 71, 1999 から引用)
- Dobrokhotov, V.B. and Enikeev, M.I. (1976) Mutagenic effect of benzene, toluene, and a mixture of these hydrocarbons in a chronic experiment. *Gig. I. Sanit.*, **2**, 32-34 (in Russian). (IPCS, 1986 から引用)
- Doherty, A.T., Ellard, S., Parry, E.M. and Parry, J.M. (1996) An investigation into the activation and deactivation of chlorinated hydrocarbons to genotoxins in metabolically competent human cells. *Mutagenesis*, **11**, 247-274. (IARC 71, 1999 から引用)
- Donald, J.M., Hooper, K. and Hopenhayn-Rich, C. (1991) Reproductive and developmental toxicity of toluene: A Review. *Environm. Health Perspect.*, **94**, 237-244.
- Donner, M., Husgafvel-Pursiainen, K., Maki-Paakkanen, J., Sorsa, M. and Vainio, H. (1981) Genetic effects of in vivo exposure to toluene. *Mutat. Res.*, **85**, 293-294. (EU: IUCLID, 2003;IPCS, 1986

- から引用)
- Echeverria, D., Fine, L., Langolf, G., Schork, A. and Sampaio, C. (1989) Acute neurobehavioural effects of toluene. *Br. J. Ind. Med.*, **46**, 483-495. Egle, J.L. and Gochberg, B.J. (1976) Respiratory retention of inhaled toluene and benzene in the dog. *J. Toxicol. Environ. Health*, **1**, 531-538. (EU, 2003;IARC 47, 1989 から引用)
- EI Masry, A.M., Smith, J.N., Williams, R.T. (1956) Studies in detoxication. 69. The metabolism of alkyl-benzenes: n-propyl-benzene and n-butyl-benzene with further observations on ethyl-benzene. *Biochem. J.*, **64**, 50-56. (EU, 2003 から引用)
- Eller, N., Netterstrom, B. and Laursen, P. (1999) Risk of chronic effects on the central nervous system at low toluene exposure. *Occup. Med.*, **49**, 389-395.
- EU, European Union Bureau (2003) European Union Risk Assessment Report, toluene. ECB, European Chemicals Bureau. (<http://ecb.jrc.it/DOCUMENTS/Existing-Chemiclas/Risk-Assessment/REPORT/toluener eport032.pdf> から引用)
- Exxon (1988) Primary dermal irritation study in the rabbit. Exxon Biomedical Sciences. Project Number 225904. (EU, 2003 から引用)
- Exxon (1995) Ocular Irritation Study in the Rabbit without Eyewash with Toluene (compliant with OECD test guideline 405. Exxon Biomedical Sciences. Project Number 191813. (EU, 2003 から引用)
- Feldt, E.G., Zhurkov, V.S. and Sysin, A.N. (1985) Study of the mutagenic effects of benzene and toluene in the mammalian somatic and germ cells (Abstract). *Mutat. Res.*, **147**, 294. (IARC 71, 1999 から引用)
- Ferrando, M.D. and Andreu-Moliner, E. (1992) Acute toxicity of toluene, hexane, xylene, and benzene to the rotifers *Brachionus calyciflorus* and *Brachionus plicatilis*. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **49**, 266-271. (U.S. EPA, 2003a から引用)
- Fischman, C.M. and Oster, J.R. (1979) Toxic effects of toluene: A new cause of high anion gap metabolic acidosis. *J. Am. Med. Ass.*, **241**, 1713-1715.
- Fluck, E.R., Poirier, L.A. and Ruelius, H.W. (1976) Evaluation of a DNA polymerase-deficient mutant of *E. coli* for rapid detection of carcinogens. *Chem. Biol. Interact.*, **15**, 219-231. (ATSDR, 2000 から引用)
- Foo, S.C., Jeyaratnam, J. and Koh, D. (1990) Chronic neurobehavioural effects of toluene. *Br. J. Ind. Med.*, **47**, 480-484. (EU, 2003 から引用)
- Fornazzari, L., Wilkinson, D.A., Kapur, B.M. and Carlen, P.L. (1983) Cerebellar, cortical and functional impairment in toluene abusers. *Acta Neurol. Scand.*, **67**, 319-329. Forni, A., Pacifico, E. and Limonta, A. (1971) Chromosome studies in workers exposed to benzene or toluene or both. *Arch. Environ. Health*, **22**, 373-378. (ATSDR, 2000;EU, 2003;IARC 47, 1989 から引用)
- Frei, J.V. and Kingsley, W.F. (1968) Observations on chemically-induced regressing tumours of mouse epidermis. *J. Natl. Cancer Inst.*, **41**, 1307-1313. (IPCS, 1986;IARC 47, 1989 から引用)
- Freitag, D., Ballhorn, L., Geyer, H. and Korte, F. (1985) Environmental hazard profile of organic

- chemicals. An experimental method for the assessment of the behaviour of organic chemicals in the ecosphere by means of simple laboratory tests with ¹⁴C labelled chemicals. *Chemosphere*, **14**, 1589-1616.
- Funes-Craviono, F., Zapata-Gayon, C., Kolmodin-Hedman, B., Lambert, B., Lindsten, J., Norberg, E., Nordenskjold, M., Olin, R. and Swensson, A. (1977) Chromosome aberrations and sister-chromatid exchange in workers in chemical laboratories and a rototyping factory and in children of women laboratory workers. *Lancet.*, **2**, 322-325. (EU, 2003;IARC 47, 1989 から引用)
- Gad-El-Karim, M.M., Harper, B.L. and Legator, M.S. (1984) Modifications in the myeloclastogenic effect of benzene in mice with toluene, phenobarbital, 3-methylcholanthrene, Aroclor 1254, and SKF-525A. *Mutat. Res.*, **135**, 225-243. (IPCS, 1986;IARC 71, 1999 から引用)
- Galassi, S., Mingazzini, M., Vigano, L., Cesareo, D. and M.L. Tosato (1988) Approaches to modeling toxic responses of aquatic organisms to aromatic hydrocarbons. *Ecotoxicol.Environ.Saf.*, **16**, 158-169.
- Geiger, D.L., Brooke, L.T. and Call, D.J. (1990) Acute toxicities of organic chemicals to fathead minnows (*Pimephales promelas*), Vol. 5. Center for Lake Superior Environmental Stud., Univ.of Wisconsin-Superior, Superior, WI I:332.
- Gerner-Smidt, P. and Friedrich, U. (1978) The mutagenic effect of benzene, toluene and xylene studied by the SCE technique. *Mutat. Res.*, **55**, 313-316. (ATSDR, 2000;EU, 2003;IARC 71, 1999 から引用)
- Ghantous, H. and Danielsson, B.R.G. (1986) Placental transfer and distribution of toluene, xylene and benzene and their metabolites during gestation in mice. *Biol. Res. Pregnancy. Perinatol.*, **7**, 98-105. (ATSDR, 2000;EU, 2003;IARC 47, 1989 から引用)
- Gibson, J.E. and Hardisty, J.E. (1983) Chronic toxicity and oncogenicity bioassay of inhaled toluene in Fischer-344 rats. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **3**, 315-319. (IPCS, 1986;EU, 2003;IARC 47, 1989 から引用)
- Gospe, S.M. Jr., Saeed, D.B., Zhou, S.S. and Zeman, F.J. (1994) The effects of high-dose toluene on embryonic development in the rat. *Pediat. Res.*, **36**, 811-815.
- Greenberg, M. M. (1997) The central nervous system and exposure to toluene: A risk characterization. *Environ. Res.*, **72**, 1-7.
- Guillot, J.P., Gonnet, J.F., Clement, C., Caillard, L. and Truhaut, R. (1982a) Evaluation of the cutaneous-irritation potential of 56 compounds. *Fd. Chem. Toxic.*, **20**, 563-572. (EU, 2003;EU: IUCLID, 2003 から引用)
- Guillot, J.P., Gonnet, J.F., Clement, C., Caillard, L. and Truhaut, R. (1982b) Evaluation of the ocular-irritation potential of 56 compounds. *Fd. Chem. Toxic.*, **20**, 573-582. (EU, 2003 から引用)
- Gut, I. (1983) Influence of frequently-used industrial solvents and monomers of plastics on xenobiotic metabolism. *Zbl. Pharm.*, **122**, 1139-1162. (IPCS, 1986 から引用)
- Hammer, K.D., Mayer, N. and Pfeiffer, E.H. (1998) Sister chromatid exchange in rotogravure printing

- plant workers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **71**, 138-142.
- Hanninen, H., Antti-Poika, M. and Savolainen, P. (1987) Psychological performance, toluene exposure and alcohol consumption in rotogravure printers. *Int. Arch. Environ. Health*, **59**, 475-483.
- Hardin, B.D., Schuler, R.L., Burg, J.R., Booth, G.M., Hazelden, K.R., MacKenzie, K.M., Piccirillo, V.J. and Smith, K.N. (1987) Evaluation of 60 chemicals in a preliminary developmental toxicity test. *Teratog. Carcinog. Mutagenesis*, **7**, 29-48. (IARC 47, 1989 から引用)
- Hass, U., Lund, S.P., Hougaard, K.S. and Simonsen, L. (1999) Developmental neurotoxicity after toluene inhalation exposure in rats. *Neurotoxicol. Teratol.*, **21**, 349-357.
- Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M. and Michalenko, E.M. Eds. (1991) *Handbook of Environmental Degradation Rates*, Lewis Publishers, Inc., Chelsea, MI.
- Haworth, S., Lawlor, T., Mortelmans, K., Speck, W. and Zeiger, E. (1983) Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ. Mutagen.*, **5** suppl. 1, 3-142. (EU, 2003;EU: IUCLID, 2003) 及び IARC 71, 1999 から引用)
- Hazleton Laboratories. (1962) Acute eye application - albino rabbits. ESSO Research and Engineering Company. Falls Church VA. (ATSDR, 2000 から引用)
- Heijden, C.A. van der, Mulder, H.C.M., de Vrijer, F., Woutersen, R.A., Davis, P.B., Vink, G.J., Heijna-Merkus, E., Janssen, P.J.C.M., Canton, J.H. and van Gestel, C.A.M. (1988) Integrated criteria document toluene effects. Appendix to report 758473010, National Institute of Public Health and Environmental Protection, Bilthoven, The Netherlands. (EU, 2003 から引用)
- Hermens, J., Canton, H., Janssen, P. and Jong, R.D. (1984) Quantitative structure-activity relationships and toxicity studies of mixtures of chemicals with anaesthetic potency: acute lethal and sublethal toxicity to *Daphnia magna*. *Aquat. Toxicol.*, **5**, 143-154.
- Hermens, J., Busser, P., Leeuwangh, P. and Musch, A. (1985) Quantitative structure-activity relationships and mixture toxicity of organicchemicals in *Photobacterium phosphoreum*: the Microtox test. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, **9**, 17-25. (EU, 2003 から引用)
- Horne, J.D., and Oblad, B.R. (1983) Aquatic toxicity studies of six priority pollutants. Rep.No.4380, NUS Corp., Houston Environ.Center, Houston, TX:99 p./ Appendix A, Horne, J.D., Swirsky, M.A., Hollister, T.A., Oblad, B.R.and Kennedy, J.H. (eds.), *Acute Toxicity Studies of Five Priority Pollutants*, NUS Corp.Rep.No.4398, Houston, TX :47 p. (U.S. EPA, 2003aから引用)
- Hsieh, G.C., Sharma, R.P., Parker, R.D. and Coulombe, R. A. Jr. (1990) Evaluation of toluene exposure via drinking water on levels of regional brain biogenic monoamines and their metabolites in CD-1 mice. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, **20**, 175-184. (ATSDR, 2000 から引用)
- Hudak, A., Rodics, K., Stuber, I. and Ungvary, G.Y. (1977) The effects of toluene inhalation on pregnant CFY rats and their offspring. *Munkavedelem*, **23**(Suppl. 1-3), 25-30 (Report No. TR-83-0061). (IPCS, 1986 から引用)
- Hudak, A. and Ungvary, G. (1978) Embryotoxic effects of benzene and its methyl derivatives: toluene, xylene. *Toxicology*, **11**, 55-63. (IPCS, 1986;IARC 47, 1989 から引用)
- Huff, J. (1990) Toxicology and Carcinogenesis Studies of Toluene (CAS no. 108-88-3) in F344/N Rats and B6C3F₁ Mice (Inhalation studies). U.S. Department of Health and Human Services, National

- Toxicology Program, Technical Report Series No. 371.
- Hulzebos, E.M., Adema, D.M.M., Dirven-Van Breemen, E.M., Henzen, L., Van Dis, W.A., Herbold, H.A., Hoekstra, J.A. and Baerselman, R. (1993) Phytotoxicity studies with *Lactuca sativa* in soil and nutrient solution. *Environ. Toxicol. Chem.*, **12**, 1079-1094.
- Hutchinson, T. C., Hellebust, J. A., Tam, D., Mascarenhas, R. A. and Shiu, W. Y. (1980) The correlation of the toxicity to algae of hydrocarbons and halogenated hydrocarbons with their physical-chemical properties. *Environ. Sci. Res.*, **16**, 577-586.
- Hyden, D., Larsby, B., Andersson, H., Odkvist, L.M., Liedgren, S.R.C. and Tham, R. (1983) Impairment of visuo-vestibular interaction in humans exposed to toluene. *ORL (Karger)*, **45**, 262-269. (EU, 2003 から引用)
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1989) Some organic solvents, resin monomers and related compounds, pigments and occupational exposures in paint manufacture and painting. Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Monograph No.47, Lyon, France.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1999) Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Monograph No.71, Lyon, France.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2003) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (<http://www.iarc.fr> から引用).
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1986) Toluene. World Health Organization (WHO), Environmental Health Criteria 52, Geneva.
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2002) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva. (<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/> から引用)
- Iregren, A., Akerstedt, T., Olson, B.A. and Gamberale, F. (1986) Experimental exposure to toluene in combination with ethanol intake. *Scand. J. Work. Environ. Health*, **12**, 128-136. (EU, 2003 から引用)
- Johnson, A.C., Juntunen, L., Nysten, P., Borg, E. and Hoglund, G. (1988) Effect of interaction between noise and toluene on auditory function in the rat. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)*, **105**, 56-63. (Johnson, A.C., Nysten, P., Borg, E. and Hoglund, G. (1990) Sequence of exposure to noise and toluene can determine loss of auditory sensitivity in the rat. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)*, **109**, 34-40. (EU, 2003 から引用)
- Kamijo, Y., Soma, K., Hasegawa, I. and Ohwada, T. (1998) Fatal bilateral adrenal hemorrhage following acute toluene poisoning: a case report. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, **36**, 365-368.
- Karacic, V., Skender, L., Bosner-Cucancic, B., Bogadi-Sare, A. (1995) Possible genotoxicity in low level benzene exposure. *Am. J. Ind. Med.*, **27**, 379-388.
- Kimura, E.T., Ebert, D.M. and Dodge, P.W. (1971) Acute toxicity and limits of solvent residue for sixteen organic solvents. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **19**, 699-704. (IPCS, 1986 から引用)
- Kirkhart, B. (1980) Micronucleus test on toluene. Research Triangle Park, North Carolina, U.S. Environmental Protection Agency (Prepared by SRI International, Menlo Park, California,

- Contract No. 68-02-2947). (IPCS, 1986 から引用)
- Kishi, R., Harabuchi, I., Ikeda, T., Yokota, H. and Miyake, H. (1988) Neurobehavioural effects and pharmacokinetics of toluene in rats and their relevance to man. *Br. J. Ind. Med.*, **45**, 396-408. (EU, 2003 から引用)
- Korn, S., Moles, D.A. and Rice, S.D. (1979) Effects of temperature on the median tolerance limit of pink salmon and shrimp exposed to toluene, naphthalene, and cook inlet crude oil. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **21**, 521-525. (EU, 2003; U.S. EPA, 2003a から引用)
- Kostas, J. and Hotchin, J. (1981) Behavioral effects of low-level perinatal exposure to toluene in mice. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.*, **3**, 467-469. Kroeger, R.M., Moore, R.J., Lehman, T.H., Giesy, J.D. and Skeeters, C.E. (1980) Recurrent urinary calculi associated with toluene sniffing. *J. Urol.*, **123**, 89-91.
- Kuhn, R., Pattard, M., Pernak, K. and Winter, A. (1989) Results of the harmful effects of water pollutants to *Daphnia magna* in the 21 day reproduction test. *Water Res.*, **23**, 501-510.
- Kuhn, R. and Pattard, M. (1990) Results of the harmful effects of water pollutants to green algae (*Scenedesmus subspicatus*) in the Cell Multiplication Inhibition Test. *Water Res.*, **24**, 31-38.
- Ladefoged, O., Strange, P., Moller, A., Lam, H.R., Ostergaard, G., Larsen, J.J. and Arlien-Soborg, P. (1991) Irreversible effects in rats of toluene (inhalation) exposure for six months. *Pharmacol. Toxicol.*, **68**, 384-390.
- Larsen, F. and Leira, H.L. (1988) Organic brain syndrome and long-term exposure to toluene: A clinical, psychiatric study of vocationally active printing workers. *J. Occup. Med.*, **30**, 875-878.
- Lijinsky, W. and Garcia, H. (1972) Skin carcinogenesis tests of hydrogenated derivatives of anthracene and other polynuclear hydrocarbons. *Z. Krebsforsch.*, **77**, 226-230. (IPCS, 1986; IARC 47, 1989 から引用)
- Litton Bionetics Inc. (1978) Teratology study in rats. Toluene, Kensington, Maryland, Litton Bionetics, Inc., 17 pp. (Final Report submitted to the American Petroleum Institute, Washington DC, January 1978) (LBI Project No. 20698-4). (IPCS, 1986 から引用)
- Litton Bionetics Inc. (1981) Mutagenicity evaluation of toluene. Mouse dominant lethal assay, Kensington, Maryland, Litton Bionetics, Inc., 15 pp. (Final Report submitted to the American Petroleum Institute, Washington DC, January 1981) (LBI Project No. 21141-05). (IPCS, 1986 から引用)
- Lof, A., Hjelm, E.W., Colmsjo, A., Lundmark, B-O., Norstrom, A. and Sato, A. (1993) Toxicokinetics of toluene and urinary excretion of hippuric acid after human exposure to ²H₈-toluene. *Br. J. Ind. Med.*, **50**, 55-59. (ATSDR, 2000; EU, 2003; IARC 71, 1999 から引用)
- Lyapkalo, A.A. (1973) Genetic activity of benzene and toluene. *Gig. Tr. Prof. Zabol.*, **17**, 24-28 (in Russian). (IPCS, 1986; IARC 71, 1999 から引用)
- Lyman, W.J. et al (1990) Handbook of Chemical Property Estimation Methods. Amer. Chem. Soc., pp. 15-1 to 15-29, Washington, DC. (U.S. NLM: HSDB, 2002 から引用)
- Mackay, D., Shiu, W.Y. and Ma, K.C. (1992) Illustrated Handbook of Physical-Chemical Properties and Environmental Fate for Organic Chemicals, Vol. 1 - Monoaromatic Hydrocarbons,

- Chlorobenzenes, and PCBs., Lewis Publishers, Inc., Chelsea, MI.
- Maki-Paakkanen, J., Husgafvel-Pursiainen, K., Kalliomaki, P.L., Tuominen, J. and Sorsa, M. (1980) Toluene-exposed workers and chromosome aberrations. *J. Toxicol. Environ. Health*, **6**, 775-781.
- Maltoni, C., Ciliberti, A., Pinto, C., Soffritti, M., Belpoggi, F. and Menarini, L. (1997) Results of long-term experimental carcinogenicity studies of the effects of gasoline, correlated fuels, and major gasoline aromatics on rats. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **837**, 15-52. (ATSDR, 2000 から引用)
- Maltoni, C., Conti, B. and Cotti, G. (1983) Benzene: a multipotential carcinogen. Results of long-term bioassays performed at the Bologna Institute of Oncology. *Am. J. Ind. Med.*, **4**, 589-630. (IARC, 1989; IPCS, 1986;EU, 2003 から引用)
- Maltoni, C., Conti, B., Cotti, G. and Belpoggi, F. (1985) Experimental studies on benzene carcinogenicity at the Bologna Institute of Oncology: current results and ongoing research. *Am. J. Ind. Med.*, **7**, 415-446. (IARC, 1989; IPCS, 1986;EU, 2003 から引用)
- Marchini, S., Tosato, M.L., Norberg-King, T.J., Hammermeister, D.E. and Hoglund, M. D. (1992) Lethal and sublethal toxicity of benzene derivatives to the fathead minnow, using a short-term test. *Environ. Toxicol. Chem.*, **11**, 187-195.
- Massengale, O.N., Glaser, H.H., LeLievre, R.E., Dodds, M.J.B. and Klock, M.E. (1963) Physical and psychologic factors in glue sniffing. *New Engl. J. Med.*, **269**, 1340-1344. Matsushita, T., Arimatsu, Y., Ueda, A., Satoh, K. and Nomura, S. (1975) Hematological and neuro-muscular response of workers exposed to low concentration of toluene vapor. *Ind. Health*, **13**, 115-121.
- Matsushita, T., Arimatsu, Y., Ueda, A., Satoh, K. and Nomura, S. (1975) Hematological and neuro-muscular response of workers exposed to low concentration of toluene vapor. *Ind. Health*, **13**, 115-121.
- MB Research Laboratories, Inc. (1975) Report on primary renal irritation in rabbits. Mobil, Project No. MB750-956. McCarrol, N.E., Keech, B.H. and Piper, C.E. (1981a) A microsuspension adaptation of the *Bacillus subtilis* "rec" assay. *Environ. Mutagenesis*, **3**, 607-616. (EU, 2003;IARC, 1999 から引用)
- McCarrol, N.E., Piper, C.E. and Keech, B.H. (1981b) An *E. coli* microsuspension assay for the detection of DNA damage induced by direct-acting agents and promutagens. *Environ. Mutagenesis*, **3**, 429-444. (EU, 2003;IARC, 1999 から引用)
- McGregor, D.B., Braun, A., Cattnach, P., Edwards, I., McBride, D., Riach, C. and Caspary, W.J. (1988) Responses of the L5178Y tk+/tk- mouse lymphoma cell forward mutation assay: III. 72 coded chemicals. *Environ. Mol. Mutag.*, **12**, 85-154. (EU: IUCLID, 2003;IARC, 1999 から引用)
- McKee, R.H. and Lewis, S.C. (1987) Evaluation of the dermal carcinogenic potential of liquids produced from the Cold Lake heavy oil deposits of Northeast Alberta. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **65**, 1793-1797. (IARC, 1989 から引用)
- McKee, R.H., Stubblefield, W.A., Lewis, S.C., Scala, R.A., Simon, G.S. and DePass, L.R. (1986) Evaluation of the dermal carcinogenic potential of tar sands bitumen-derived liquids. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **7**, 228-235. (IARC, 1989 から引用)
- McWilliams, M.L., Chen, G.D. and Fechter, L.D. (2000) Low level toluene disrupts auditory function in

- guinea pigs. Submitted to Toxicology and Applied Pharmacology. (EU, 2003 から引用)
- Melcer, H., Bell, J. and Thompson, D. (1992) Predicting the fate of volatile organic compounds in municipal waste water treatment plants. *Wat. Sci. Tech.*, **25**, 383-389.
- Merck (2001) The Merck Index, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Mohtashampur, E., Norpoth, K., Woelke, U. and Huber, P. (1985) Effects of ethylbenzene, toluene, and xylene on the induction of micronuclei in bone marrow polychromatic erythrocytes of mice. *Arch. Toxicol.*, **58**, 106-109. (EU, 2003;IARC, 1999 から引用)
- Mohtashampur, E., Strater, H., Triebel, R. and Norpoth, K. (1987) Effects of pretreatment of male NMRI mice with enzyme inducers or inhibitors on clastogenicity of toluene. *Arch. Toxicol.*, **60**, 460-463. (EU, 2003; IARC, 1999 から引用)
- Moles, A., Bates, S., Rice, S.D. and Korn, S. (1981) Reduced growth of coho salmon fry exposed to two petroleum components, toluene and naphthalene, in fresh water. *Trans. Am. Fish.Soc.*, **110**, 430-436.
- Morata, T.C., Dunn, D.E., Kretschmer, L.W., Lemasters, G.K. and Keith, R.W. (1993) Effects of occupational exposure to organic solvents and noise on hearing. *Scand. J. Work Environ. Health*, **19**, 245-254.
- Morata, T.C., Fiorini, A.C., Fischer, F.M., Colacioppo, S., Wallingford, K.M., Krieg, E.F., Dunn, D.E., Gozzoli, L., Padrao, M.A. and Cesar, L.G. (1997) Toluene-induced hearing loss among rotogravure printing workers. *Scand. J. Work Environ. Health*, **23**, 289-298.
- Morck, H.I., Winkel, P. and Gyntelberg, F. (1985) *Helbredseffekter af toluenudsættelse. Arbejdsmiljøfondet, Copenhagen*, 54 pp. (EU, 2003 から引用)
- Moss, A.H., Gabow, P.A., Kaehny, W.D., Goodman, S.I., Haut, L.L. and Haussler, M.R. (1980) Fanconi's syndrome and distal renal tubular acidosis after glue sniffing. *Ann. Intern. Med.*, **92**, 69-70. (EU, 2003 から引用)
- Nakamura, S., Oda, Y., Shimada, T., Oki, I. and Sugimoto, K. (1987) SOS-inducing activity of chemical carcinogens and mutagens in *Salmonella typhimurium* TA1535/pSK 1002: examination with 151 chemicals. *Mutat. Res.*, **192**, 239-246. (EU, 2003;IARC, 1999 から引用)
- Nawrot, P.S. and Staples, R.E. (1979) Embryo-fetal toxicity and teratogenicity of benzene and toluene in the mouse. *Teratology*, **19**, 41A (abstract).
- Nestmann, E.R., Lee, E.G.H., Matula, T.I., Douglas, G.R. and Mueller, J.C. (1980) Mutagenicity of constituents identified in pulp and paper mill effluents using the *Salmonella/mammalian-microsome* assay. *Mutat. Res.*, **79**, 203-212. (ATSDR, 2000; IPCS, 1986;IARC, 1999 から引用)
- NFPA, National Fire Protection Association (2002) *Fire Protection Guide to Hazardous Materials*, 13th ed., Quincy, MA.
- Ng, T.P., Foo, S.C. and Yoong, T. (1992) Risk of spontaneous abortion in workers exposed to toluene. *British J. Ind. Med.*, **49**, 804-808.
- Niederlehner, B.R., Cairns, J. and Smith, E. P. (1998) Modeling acute and chronic toxicity of nonopolar narcotic chemicals and mixtures to *Ceriodaphnia dubia*. *Ectotoxicol. Environ. Saf.*, **39**, 136-146.
- Nirmalakhandan, N., Arulgnanendran, V., Monsin, M., Sun, B. and Cadena, F. (1994) Toxicity of

- mixtures of organic chemicals to microorganisms. *Water Res.*, **28**, 543-551. (EU, 2003 から引用)
- Nise, G., Attewell, R., Skerfving, S. and Orbaek, P. (1989) Elimination of toluene from venous blood and adipose tissue after occupational exposure. *Br. J. Ind. Med.*, **46**, 407-411. (EU, 2003 から引用)
- Nise, G., Hogstedt, B., Bratt, I. and Skerfving, S. (1991) Cytogenetic effects in rotogravure workers exposed to toluene (and benzene). *Mutat. Res.*, **261**, 217-223.
- NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Gaithersburg, MD.
- Nomiyama, K. and Nomiyama, H. (1974) Respiratory retention, uptake and excretion of organic solvents in man. Benzene, toluene, n-hexane, trichloroethylene, acetone, ethyl acetate and ethyl alcohol. *Int. Arch. Arbeitsmed.*, **32**, 75-83. (EU, 2003 から引用)
- Nordic Study Group on the Health Risk of Chromosome Damage (1990) A Nordic database on somatic chromosome damage. *Mutat. Res.*, **241**, 325-337. (EU, 2003 から引用)
- NOTOX (1996) Assessment of contact hypersensitivity to toluene in the albino guinea pig (maximization-test). NOTOX BV, NOTOX Project 179911, s' Hertogenbosch, The Netherlands. (EU, 2003 から引用)
- O'Brian, E.T., Yeoman, W.B. and Hobby, J.A.E. (1971) Hepatorenal damage from toluene in a "glue sniffer". *Br. Med. J.*, **2**, 29-30. (EU, 2003 から引用)
- Ogata, M. and Miyake, Y. (1978) Disappearance of aromatic hydrocarbons and organic sulfur compounds from fish flesh reared in crude oil suspension. *Water Res.*, **12**, 1041-1044.
- Ono, A., Sekita, K., Ohno, K., Hirose, A., Ogawa, Y., Saito, M., Naito, K., Kaneko, T., Furuya, T., Matsumoto, K., Tanaka, S. and Kurokawa, Y. (1995) Reproductive and developmental toxicity of toluene. I. Teratogenicity study of inhalation exposure in pregnant rats. *J. Toxicol. Sci.*, **20**, 109-134.
- Orbaek, P. and Nise, G. (1989) Neurasthenic complaints and psychometric function of toluene-exposed rotogravure printers. *Am. J. Ind. Med.*, **16**, 67-77.
- Overcash, M.R., Weber, J.B. and Miles, M.L. (1982) Behavior of organic priority pollutants in the terrestrial systems: Di-n-butyl phthalate ester, toluene, and 2,4-dinitrophenol. Water Resources Research Institute of the University of North Carolina. Report No. 171. (EU, 2003 から引用)
- Patel, R. and Benjamin, J. (1986) Renal disease associated with toluene inhalation. *Clin. Toxicol.*, **24**, 213-223. (EU, 2003 から引用)
- Paterson, S.C. and Sarvesvaran, R. (1983) Plastic bag death: A toluene fatality. *Med. Sci. Law.*, **23**, 64-66. Pelclova, D., Rossner, P. and Pickova, J. (1990) Chromosome aberrations in rotogravure printing plant workers. *Mutat. Res.*, **245**, 299-303.
- Pellizzari, E.D., Hartwell, T.D., Haris, B.S.H., Waddell, R.D., Whitaker, D.A. and Erickson, M.D. (1982) Purgeable organic compounds in mother's milk. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **28**, 322-328. (ATSDR, 2000 から引用)
- Pellizzari, E.D., Hartwell, T.D., Harris, B.S.3rd., Waddell, R.D., Whitaker, D.A. and Erickson, M.D. (1982) Purgeable organic compounds in mother's milk. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **28**(3),

322-328.

- Piotrowski, J. (1967) Quantitative estimate of the absorption of toluene in people (In Polish with English summary). *Med. Pracy*, **18**, 213-223. (EU, 2003 から引用)
- Pitarque, M., Vaglenov, A., Nosko, M., Hirvonen, A., Norrpa, H., Creus, A. and Marcos, R. (1999) Evaluation of DNA damage by the Comet assay in shoe workers exposed to toluene and other organic solvents. *Mutat. Res.*, **441**, 115-127.
- Plappert, U., Barthel, E. and Seidel, H.J. (1994) Reduction of benzene toxicity by toluene. *Environ. Mol. Mutagen.*, **24**, 283-292. (ATSDR, 2000;EU, 2003;IARC, 1999 から引用)
- Potera, G.T. (1975) The Effects of Benzene, Toluene and Ethylbenzene on Several Important Members of the Estuarine Ecosystem. Ph.D.Thesis, Lehigh University, Bethlehem, P A:108. (EU, 2003; U.S. EPA, 2003a から引用)
- Price, K.S., Waggy, G.T., and Conway, R.A. (1974) Brine shrimp bioassay and seawater BOD of petrochemicals. *J. Water Pollut. Contr. Fed.*, **46**, 63-77.
- Pryor, G.T. and Howd, R.A. (1986) Toluene-induced ototoxicity by subcutaneous administration. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.*, **8**, 103-104.
- Pryor, G.T., Dickinson, J., Howd, R.A. and Rebert, C.S. (1983) Transient cognitive deficits and high-frequency hearing loss in weanling rats exposed to toluene. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.*, **5**, 53-57. (EU, 2003 から引用)
- Pryor, G.T., Rebert, C.S., Dickinson, J. and Feeney, E.M. (1984) Factors affecting toluene induced ototoxicity in rats. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.*, **6**, 223-238.
- Pyykko, K., Tahti, H. and Vapaatalo, H. (1977) Toluene concentrations in various tissues of rats after inhalation and oral administration. *Arch. Toxicol.*, **38**, 169-176. (ATSDR, 2000;EU, 2003 から引用)
- Rebert, C.S., Sorenson, S.S., Howd, R.A. and Pryor, G.T. (1983) Toluene-induced hearing loss in rats evidenced by the brainstem auditory-evoked response. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.*, **5**, 59-62. (EU, 2003 から引用)
- Rees, D.C., Wood, R.W., McCormick, J.P. and Cox, C. (1985) Toxicokinetics of toluene in the rat. *Scand. J. Work Environ. Health*, **11**, 301-306. (EU, 2003 から引用)
- Richer, C.L., Chakrabarti, S., Senecal-Quevillon, M., Duhr, M.A., Zhang, X.X. and Tardif, R. (1993) Cytogenetic effects of low-level exposure to toluene, xylene, and their mixture on human blood lymphocytes. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **64**, 581-585. (ATSDR, 2000;EU, 2003;IARC, 1999;U.S.NTP, 1990 から引用)
- Riihimaki, V. and Pfaffli, P. (1978) Percutaneous absorption of solvent vapors in man. *Scand. J. Work Environ. Health*, **4**, 73-85. (EU, 2003 から引用)
- Roberts, L.G., Bevans, A.C. and Schreiner, C.A. (2003) Developmental and reproductive toxicity evaluation of toluene vapor in the rat. I. Reproductive toxicity. *Reproductive Toxicology*, **17**, 649-658.
- Rodriguez-Arnaiz, R. and Villalobos-Pietrini, R. (1985) Genetic effects of thinner, benzene and toluene in *Drosophila melanogaster*. 2. Sex linked recessive lethal mutations and translocations. II-III.

- Contam. Amb., **1**, 45-49. (EU, 2003;IARC, 1999 から引用)
- Roghair, C.J., Buijze, A., Yedema, E.S.E. and Hermens, J.L.M. (1994) A QSAR for base-line toxicity to the midge *Chironomus riparius*. Chemosphere, **28**, 989-997.
- Roh, J., Moon, Y.H. and Kirr, K.Y. (1987) The cytogenic effects of benzene and toluene on bone marrow cells in rats. Yonsei Med. J., **28**, 297-309. (IARC, 1999 から引用)
- Russ, G., Clarkson, A.R., Woodroffe, A.J., Seymour, A.E. and Cheng, I.K.P. (1981) Renal failure from glue sniffing. Med. J. Aust., **2**, 121-123.
- Sato, A. and Nakajima, T. (1978) Differences following skin or inhalation exposure in the absorption and excretion kinetics of trichloroethylene and toluene. Br. J. Ind. Med., **35**, 43-49. (EU, 2003 から引用)
- Sato, A., Nakajima, T., Fujiwara, Y. and Hirosawa, K. (1974) Pharmacokinetics of benzene and toluene. Int. Arch. Arbeitsmed., **33**, 169-182. (EU, 2003 から引用)
- Savolainen, H. (1978) Distribution and nervous system binding of intraperitoneally-injected toluene. Acta. Pharmacol. Toxicol., **43**, 78-80. (IPCS, 1986 から引用)
- Schmid, E., Bauchinger, M. and Hauf, R. (1985) Chromosome changes with time in lymphocytes after occupational exposure to toluene. Mutat. Res., **142**, 37-39.
- Schultz, T.W., Bryant, S.E. and Kissei, T.S. (1996) Toxicological assessment in *Tetrahymena* of intermediates in aerobic microbial transformation of toluene and *p*-xylene. Bull. Environ. Contam. Toxicol., **56**, 129-134. (U.S. EPA, 2003a; EU, 2003 から引用)
- Seidenberg, J.M. and Becker, R.A. (1987) A summary of the results of 55 chemicals screened for developmental toxicity in mice. Teratog. Carcinog. Mutagenesis, **7**, 17-28. (IARC, 1989 から引用)
- Seidenberg, J.M., Anderson, D.G. and Becker, R.A. (1986) Validation of an in vivo developmental toxicity screen in the mouse. Teratog. Carcinog. Mutagenesis, **6**, 361-374. (IARC, 1989 から引用)
- Sherwood, R.J. (1976) Ostwald solubility coefficients of some industrially important substances. Br. J. Ind. Med., **33**, 106-107. (EU, 2003 から引用)
- Shibata, K., Yoshita Y. and Matsumoto, H. (1994) Extensive chemical burns from toluene. Am. J. Emerg. Med., **12**, 353-355.
- Shigeta, S., Aikawa, H. and Misawa, T. (1982) Effects of maternal exposure to toluene during pregnancy on mouse embryos and fetuses. Tokai J. Exp. Clin. Med., **7**, 265-270.
- Shigeta, S., Misawa, T., Aikawa, H., Momotani, H., Yoshida, T. and Suzuki, K. (1986) Effects of low level toluene exposure during the developing stage of the brain on learning in high avoidance rats. Jpn. J. ind. Health, **28**, 445-454.
- Sina, J.F., Bean, C.L., Dysart, G.R., Taylor, V.I. and Bradley, M.O. (1983) Evaluation of the alkaline elution/rat hepatocyte as a predictor of carcinogenic/mutagenic potential. Mutat. Res., **113**, 357-391. (EU, 2003;IARC, 1999 から引用)
- Slomianka, L., Edelfors, S., Ravn-Jonsen, A., Rungby, J., Danscher, G. and West, M.J. (1990) The effect of low-level toluene exposure on the developing hippocampal region of the rat: Histological

- evidence and volumetric findings. *Toxicology*, **62**, 189-202.
- Smith, J.N., Smithies, R.H. and Williams, R.T. (1954) Studies in detoxication. 55. The metabolism of alkylbenzenes. (a) Glucuronic acid excretion following the administration of alkylbenzenes. (b) Elimination of toluene in the expired air of rabbits. *Biochem. J.*, **56**, 317-320. (EU, 2003 から引用)
- Smyth, H.F. Jr., Carpenter, C.P., Weil, C.S., Pozzani, U.C., Striegel, J.A. and Nycum, J.S. (1969) Range-finding toxicity data: List VII. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **30**, 470-476. (IPCS, 1986;EU, 2003 から引用)
- Snyder, R.D. and Matheson, D.W. (1985) Nick translation—a new assay for monitoring DNA damage and repair in cultured human fibroblasts. *Environ. Mutagen.*, **7**, 267-279. (EU, 2003 から引用)
- Spanggord, R.J., Mortelmans, K.E., Griffin, A.F. and Simmon, V.F. (1982) Mutagenicity in *Salmonella typhimurium* and structure-activity relationships of wastewater components emanating from the manufacture of trinitrotoluene. *Environ. Mutagen.*, **4**, 163-179. (IARC, 1999 から引用)
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) HenryWin Estimation Software, ver. 3.10, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) PhysProp Database, North Syracuse, NY.
(<http://esc.syrres.com/interkow/physdemo.htm> から引用)
- Streicher, H.Z., Gabow, P.A., Moss, A.H., Kono, D. and Kaehny, W.D. (1981) Syndromes of toluene sniffing in adults. *Ann. Intern. Med.*, **94**, 758-762.
- Sugai, S., Murata, K., Kitagaki, T. and Tomita, I. (1990) Studies on the eye irritation caused by chemicals in rabbits - 1. A quantitative structure-activity relationships approach to primary eye irritation of chemicals in rabbits. *J. Tox. Sci.*, **15**, 245-262. (EU, 2003 から引用)
- Svensson, B.G., Nise, G., Erfurth, E.M. and Olsson, H. (1992) Neuroendocrine effects in printing workers exposed to toluene. *Br. J. Ind. Med.*, **49**, 402-408.
- Svirbely, J.L., Dunn, R.C. and Von Oettingen, W.F. (1943) The acute toxicity of vapours of certain solvents containing appreciable amounts of benzene and toluene. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, **25**, 366-373. (IPCS, 1986 から引用)
- Taher, S.M., Anderson, R.J., McCartney, R., Popovtzer, M.M. and Schrier, R.W. (1974) Renal tubular acidosis associated with toluene "sniffing". *New Engl. J. Med.*, **290**, 765-768.
- Tahti, H., Aaran, R.K. and Vapaatalo, H. (1983) An inhalation method for testing the toxicity of volatile compounds in small laboratory animals. A study on short-term and long-term toluene inhalation in rats. *Exp. Clin. Pharmacol.*, **5**, 667-671. (ATSDR, 2000 から引用)
- Tatrai, E., Rodics, K. and Ungvary, G. (1980) Embryotoxic effects of simultaneously applied exposure

- of benzene and toluene. *Folia Morphol.*, **28**, 286-289.
- Thiel, R. and Chahoud, I. (1997) Postnatal development and behaviour of Wistar rats after prenatal toluene exposure. *Arch. Toxicol.*, **71**, 258-265. Tice, R.R., Vogt, T.F. and Costa, D.L. (1981) *Env. Sci. Res.*, **25**, 257-275. (EU: IUCLID, 2003 から引用)
- Tosato, M.L., Vigano, L. Skagerberg, B. and Clement, S. (1991) A new strategy for ranking chemical hazards. framework and application. *Environ.Sci.Technol.*, **25**, 695-702.
- Ungvary, G. and Tatrai, E. (1985) On the embryotoxic effects of benzene and its alkyl derivatives in mice, rats and rabbits. *Arch. Toxicol., Suppl.* **8**, 425-430. (IPCS, 1986;IARC, 1989 から引用)
- Ungvary, G., Manyai, S., Tatrai, E., Szeberenyi, S., Cseh, R.J., Molnar, J. and Folly, G. (1980) Effect of toluene inhalation on the liver of rats - dependence on sex, dose and exposure time. *J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol.*, **24**, 242-252.
- Ungvary, G.Y. (1984) The possible contribution of industrial chemicals (organic solvents) to the incidence of congenital defects caused by teratogenic drugs and consumer goods. An experimental study. In: Brent, T. and Klingberg, N. ed. *Prevention of physical and mental congenital defects. Part A. The scope of the problem*, New York, A.R. Liss Inc. (IPCS, 1986;EU, 2003 から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (1980) Exposure assessments of priority pollutants: toluene. In: Little, A.D. ed. *Storet water quality information system*, Washington DC. (IPCS, 1986 から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2003a) ECOTOX (ECOTOXicology) database. (<http://www.epa.gov/ecotox/>から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2003b) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用).
- U.S. NLM, U.S. National Library of Medicine (2003) HSDB, Hazardous Substances Data Bank, Bethesda, MD.(<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (1990) Toxicology and Carcinogenesis Studies of Toluene (CAS no. 108-88-3) in F344/N Rats and B6C3F₁ Mice (Inhalation studies). U.S. Department of Health and Human Services, Technical Report Series No. 371. PB90-256371.
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2002) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program, 10th Report on Carcinogens.
- Veulemans, H. and Masschelein, R. (1978) Experimental human exposure to toluene. II. Toluene in venous blood during and after exposure. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **42**, 105-17. (EU, 2003 から引用)
- Vrca, A., Karacic, V., Bozicevic, D., Bozikov, V. and Malinar, M. (1996) Brainstem auditory evoked potentials in individuals exposed to long-term low concentrations to toluene. *Am. J. Ind. Med.*, **30**, 52-66.
- Vrca, A., Bozicevic, D., Karacic, V., Fuchs, R., Prioic-Majic, D. and Malinar, M. (1995) Visual evoked potentials in individuals exposed to long-term low concentrations of toluene. *Arch. Toxicol.*, **69**, 337-340.

- von Euler, G., Ogren, S.O., Eneroth, P., Fuxe, K. and Gustafsson, J.A. (1994) Persistent effects of 80 ppm toluene on dopamine-regulated locomotor activity and prolactin secretion in the male rat. *Neurotoxicology*, **15**, 621-24. (EU, 2003 から引用)
- von Euler, G., Ogren, S.O., Li, X.M., Fuxe, K. and Gustafsson, J.A. (1993) Persistent effects of subchronic toluene exposure on spatial learning and memory, dopamine-mediated locomotor activity and dopamine D₂ agonist binding in the rat. *Toxicology*, **77**, 223-232.
- Waldron, H.A., Cherry, N. and Venables, H. (1982) Solvent exposure and liver function. *Lancet*, **2**, 1276.
- Ward, G.S., Parrish, P.R. and Rigby, R.A. (1981) Early life stage toxicity tests with a saltwater fish: Effects of eight chemicals on survival, growth, and development of sheepshead minnows (*Cyprinodon variegates*). *J. Toxicol. Environ. Health*, **8**, 225-240.
- Weinstein, S., Scottolini, A.G. and Bhagavan, N.V. (1985) Low neutrophil alkaline phosphatase in renal tubular acidosis with hypophosphatemia after toluene sniffing. *Clin. Chem.*, **31**, 330-331.
- Will, A.M. and McLaren, E.H. (1981) Reversible renal damage due to glue sniffing. *Br. Med. J.*, **283**, 525-526. (EU, 2003 から引用)
- Wilkins-Haug, L. (1997) Teratogen update: Toluene. *Teratology*, **55**, 145-151.
- Winneke, G., Kramer, U. and Kastka, J. (1976) Zur Beeinflussung psychomotorischer Leistungen durch Alkohol und durch verschiedene Lösungsmitteldämpfe. In: Horváth, M. (ed.) *Adverse effects of environmental chemical and psychotropic drugs*. Vol. 2. Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam. (EU, 2003 から引用)
- Withey, R.J. and Hall, J.W. (1975) The joint toxic action of perchloroethylene with benzene or toluene in rats. *Toxicology*, **4**, 5-15. (EU, 2003 から引用)
- Woiwode, W. and Drysch, K. (1981) Experimental exposure to toluene: further consideration of cresol formation in man. *Br. J. Ind. Med.*, **38**, 194-197. (EU, 2003 から引用)
- Woiwode, W., Wodarz, R., Drysch, K. and Weichardt, H. (1979) Metabolism of toluene in man: Gas-chromatographic determination of *o*-, *m*- and *p*-cresol in urine. *Arch. Toxicol.*, **43**, 93-98. (EU, 2003 から引用)
- Wolf, M.A., Rowe, V.K., McCollister, D.D., Hollingsworth, R.L. and Oyen, F. (1956) Toxicological studies of certain alkylated benzenes and benzene. *Arch. Ind. Health*, **14**, 387-398. (ATSDR, 2000; EU, 2003 から引用)
- Wrc (1991) The effect of toluene on early life stages of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). Report No. DoE 2943. UK (EU, 2003 から引用)
- Zahlsen, K., Eide, I., Nilsen, A.M. and Nilsen, O.G. (1992) Inhalation kinetics of C6 to C10 aliphatic, aromatic and naphthenic hydrocarbons in rat after repeated exposures. *Pharm. Toxicol.*, **71**, 144-149. (EU, 2003 から引用)
- Zarani, F., Papazafiri, P. and Kappas, A. (1999) Induction of micronuclei in human lymphocytes by organic solvents in vitro. *JEPTO*, **18**, 21-28. (EU, 2003 から引用)
- Zavalic, M., Mandic, Z., Turk, R., Bogadi-Sare, A. and Plavec, D. (1998) Quantitative assessment of color vision impairment in workers exposed to toluene. *Am. J. Ind. Med.*, **33**, 297-304. (ATSDR,

2000 から引用)

- 化学物質評価研究機構編 (2002) 化学物質ハザード・データ集, 経済産業省化学物質管理課監修, 第一法規出版, 東京.(http://www.cerij.or.jp/ceri_jp/koukai/sheet/sheet_indx4.htm, http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home に記載あり).
- 環境庁 (1997a) トルエンのオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する急性遊泳阻害試験 (三菱化学安全科学研究所, 試験番号: 6B694G, 1997年3月31日).
- 環境庁 (1997b) トルエンのオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する繁殖阻害試験 (三菱化学安全科学研究所, 試験番号: 6B707G, 1997年4月30日).
- 環境庁 (1997c) トルエンの藻類 (*Selenastrum capricornutum*) に対する繁殖阻害試験 (三菱化学安全科学研究所, 試験番号: 6B681G, 1997年3月31日).
- 環境庁 (1997d) トルエンのヒメダカ (*Oryzias latipes*) に対する急性毒性試験 (三菱化学安全科学研究所, 試験番号: 6B720G, 1997年3月31日).
- 環境庁 (1997e) トルエンのヒメダカ (*Oryzias latipes*) に対する延長毒性試験-21日間 (三菱化学安全科学研究所, 試験番号: 6B733G, 1997年3月31日).
- 経済産業省 (2001) 平成12年度化学工業統計年報
- 経済産業省 (2002) 平成13年度化学工業統計年報
- 経済産業省 (2002) 平成14年化学工業統計年報.
- 経済産業省 (2003) 化学物質の製造・輸入に関する実態調査 (平成13年度実績) の確報値. (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/sitei/kakuhou.htm から引用)
- 経済産業省, 環境省 (2003a) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法)に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について (排出年度: 平成13年度).
- 経済産業省, 環境省 (2003b) 平成13年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等の概要. (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kohyo/todokedegaisanshutudata.htm に記載あり)
- 経済産業省, 環境省 (2004) PRTR 排出量等算出マニュアル 第3版 第III部 資料編.
- 財務省 (2003) 貿易統計. (<http://www.customs.go.jp/toukei/info/> から引用)
- 室内空気対策研究会 (2002) 実態調査分科会, 平成13年度実態調査報告書. (<http://www.ibec.or.jp/room-air/page.html> から引用)
- 多田千春 (1999) 職業性トルエン曝露の平衡機能に及ぼす影響 -重心動揺検査による検討-. 信州医誌, **47**, 139-153.
- 重化学工業通信社 (2001) 化学品ハンドブック 2001年版.
- 瀬戸博, 斎藤育江 (2002) 化学物質による室内空気汚染の実態とその健康影響, 東京都衛研年報, **53**, 179-190.
- 製品評価技術基盤機構 (2003) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成14年度研究報告書.
- 製品評価技術基盤機構 (2004) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成15年度研究報告書.

石油連盟 (2004) 石油統計情報, 換算係数一覧. (<http://www.paj.gr.jp/html/statis/kansan.html> から引用).

通商産業省 (1980) 通商産業省公報 1980 年 12 月 25 日, 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報. (<http://www.nite.go.jp> から引用)

通商産業省 (1998) 平成 9 年度化学工業統計年報

通商産業省 (1999) 平成 10 年度化学工業統計年報

通商産業省 (2000) 平成 11 年度化学工業統計年報

日本化学工業協会 (2002) (社) 日本化学工業協会のレスポンシブル・ケアによる PRTR の実施について - 2002 年度化学物質排出量調査結果 - (2001 年度実績).

日本産業衛生学会 (2003) 許容濃度等の勧告 (2003 年度), 産衛誌, **45**, 147-171.

有害性評価実施機関名，有害性評価責任者及び担当者一覧

有害性評価実施機関名：財団法人化学物質評価研究機構

有害性評価責任者及び担当者

有害性評価責任者	高月 峰夫
有害性評価担当者	
1. 化学物質の同定情報	林 浩次
2. 一般情報	林 浩次
3. 物理化学的性状	林 浩次
4. 発生源情報	独立行政法人 製品評価技術基盤機構
5. 環境中運命	窪田 清宏 林 浩次
6. 生態影響評価	野坂 俊樹
7. ヒト健康影響評価	谷口 芳信 江田 雅雄 梶原 美次 奥田 尚子 麻生 直

有害性評価書外部レビュー一覧

環境中の生物への影響 (7章)

花里 孝幸 信州大学山地水環境教育研究センター

ヒト健康への影響 (8章)

山下 敬介 広島大学大学院歯科薬学総合研究科

改訂記録

2004年3月 Ver.0.4 初期リスク評価指針 ver.1.0 に基づき原案作成

2005年9月 Ver.1.0 経済産業省 化学物質審議会管理部会・審査部会
第23回安全評価管理小委員会審議了承