

有 害 性 評 価 書

Ver. 1.1

No.62

キシレン

Xylene

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-63

CAS 登録番号：1330-20-7

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.....	2
2.5 現在の我が国における法規制	2
3. 物理化学的性状.....	2
4. 発生源情報	3
4.1 製造・輸入量等.....	3
4.2 用途情報	4
4.3 排出源情報	4
4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源.....	4
4.3.2 その他の排出源.....	6
4.4 排出経路の推定.....	7
5. 環境中運命	7
5.1 大気中での安定性.....	7
5.2 水中での安定性.....	7
5.2.1 非生物的分解性.....	7
5.2.2 生分解性.....	7
5.2.3 下水処理による除去.....	8
5.3 環境水中での動態.....	8
5.4 生物濃縮性	9
6. 環境中の生物への影響.....	9

6.1 水生生物に対する影響.....	9
6.1.1 微生物に対する毒性.....	9
6.1.2 藻類に対する毒性.....	10
6.1.3 無脊椎動物に対する毒性.....	12
6.1.4 魚類に対する毒性.....	15
6.1.5 その他の水生生物に対する毒性.....	17
6.2 陸生生物に対する影響.....	18
6.2.1 微生物に対する毒性.....	18
6.2.2 植物に対する毒性.....	18
6.2.3 動物に対する毒性.....	18
6.3 環境中の生物への影響 (まとめ).....	19
7. ヒト健康への影響.....	20
7.1 生体内運命.....	20
7.2 疫学調査及び事例.....	26
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.....	36
7.3.3 感作性.....	37
7.3.4 反復投与毒性.....	37
7.3.5 生殖・発生毒性.....	46
7.3.6 遺伝毒性.....	51
7.3.7 発がん性.....	56
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	58
文 献.....	60
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
有害性評価報告書外部レビュー一覧.....	80

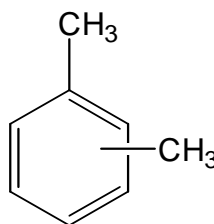
1. 化学物質の同定情報

化学物質排出把握管理促進法におけるキシレンは、キシレンの異性体混合物及び各異性体の総称として用いられている。

本評価書では、特に断りがない限り、キシレンとはキシレンの異性体混合物及び各異性体の総称を指す。キシレンの異性体混合物又は個々の異性体を指す場合には、その都度明記する。また、キシレンの一般的な製品は、エチルベンゼンを成分として含むので、評価に用いたキシレンがエチルベンゼンを含む場合には必要に応じて明記する。

- 1.1 物質名 : キシレン
- 1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 3-3
- 1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-63
- 1.4 CAS登録番号 : 1330-20-7 (異性体混合物)
メチル基の位置の違いにより 3 種の異性体が存在し、それぞれ CAS 登録番号が異なる。
95-47-6 (*o*-体)
108-38-3 (*m*-体)
106-42-3 (*p*-体)

1.5 構造式



- 1.6 分子式 : C₈H₁₀
- 1.7 分子量 : 106.17

2. 一般情報

2.1 別名

ジメチルベンゼン、メチルトルエン

2.2 純度

96 % 以上^{注)} (一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2002)

注：一般的な製品にはエチルベンゼンが成分として含まれている。

含有割合は、*o*-体=約 10%、*m*-体=約 50%、*p*-体=約 20%、エチルベンゼン=約 20%

2.3 不純物^{注)}

イソプロピルベンゼン、*n*-プロピルベンゼン、トルエン (一般的な製品)

注：一般的な製品にはエチルベンゼンが成分として含まれている。

(化学物質評価研究機構, 2002)

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：危険物第四類第二石油類

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、第二種有機溶剤、名称等を表示すべき有害物、名称等
等を通知すべき有害物、管理濃度 100 ppm

悪臭防止法：特定悪臭物質、規制基準 1～5 ppm^{注)}

注：具体的な基準は、都道府県知事が地域の実情に応じて規制基準の範囲内で定める。

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

3. 物理化学的性状

外 観：無色液体

(U.S.NLM:HSDB, 2003)

融 点：-25°C(*o*-体)、-47.4°C(*m*-体)、13～14°C(*p*-体) (Merck, 2001)

沸 点：144°C(*o*-体)、139.3°C(*m*-体)、137～138°C(*p*-体)(Merck, 2001)

引 火 点：32°C(*o*-体、密閉式)、27°C(*m*-体、密閉式)、27°C(*p*-体、密閉式)

(IPCS, 2002; Merck, 2001)

17°C(*o*-体、密閉式)、25°C(*m*-体、密閉式)、25°C(*p*-体、密閉式)

(NFPA, 2002)

発 火 点：463°C(*o*-体)、527°C(*m*-体)、528°C(*p*-体)

(IPCS, 2002 ; NFPA, 2002)

爆 発 限 界：0.9～6.7 vol% (*o*-体、空気中)、1.1～7.0 vol% (*m*-体、空気中)、

1.1～7.0 vol% (*p*-体、空気中)

(IPCS, 2002 ; NFPA, 2002)

比 重：0.8801 (*o*-体、20°C/4°C)、0.8684 (*m*-体、15°C/4°C)、0.86104 (*p*-体、20°C/4°C)

(Merck, 2001)

蒸 気 密 度：3.66 (空気 = 1)

蒸 気 圧：0.7 kPa (*o*-体、20°C)、0.8 kPa (*m*-体、20°C)、0.9 kPa (*p*-体、20°C) (IPCS, 2002)

分 配 係 数：オクタノール/水分配係数 log Kow = 3.12 (*o*-体、測定値)、3.20 (*m*-体、測定値)、

3.15 (*p*-体、測定値)、3.09 (推定値^{注)})

注：メチル基の位置を特定しないキシレン

(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)、106 (0.63)、105 (0.26)、77 (0.10) (*o*-体)

m/z 91 (基準ピーク=1.0)、106 (0.71)、105 (0.28)、77 (0.11) (*m*-体)

m/z 91 (基準ピーク=1.0)、106 (0.65)、105 (0.28)、77 (0.11) (*p*-体)

(産業技術総合研究所, 2004)

吸脱着性:土壌吸着係数 $K_{oc} = 39 \sim 2,600$ (測定値) (SRC:PcKocWin, 2003)

溶解性:水: 178 mg/L (*o*-体、25°C)、161 mg/L (*m*-体、25°C)、162 mg/L (*p*-体、25°C)

(SRC:PhysProp, 2002)

アルコール、エーテルなどの有機溶媒:混和 (*o*-体、*m*-体)、溶解 (*p*-体)

(Merck, 2001)

ヘンリー定数: 524 Pa·m³/mol (5.18×10^{-3} atm·m³/mol) (*o*-体、25°C、測定値)、

727 Pa·m³/mol (7.18×10^{-3} atm·m³/mol) (*m*-体、25°C、測定値)、

699 Pa·m³/mol (6.90×10^{-3} atm·m³/mol) (*p*-体、25°C、測定値)

(SRC:PhysProp, 2002)

換算係数:(気相、20°C) 1 ppm = 4.42 mg/m³、1 mg/m³ = 0.226 ppm

4. 発生源情報

4.1 製造・輸入量等

キシレンの1997年から2001年までの5年間の製造量、輸入量等は表 4-1の通りである (通商産業省, 1998-2000; 経済産業省, 2001,2002; 財務省, 2003)。製造量は微増、輸入量は減少傾向、輸出量は増加傾向にあり、国内供給量は約4,000,000トンである。

またキシレンは、原油の蒸留・精製により分離した灯油、軽油、ガソリン等の中に含まれている。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キシレンの平均含有率 (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年度の燃料油中のキシレンの量は、約3,000,000トンと推定される。

表4-1 キシレンの製造・輸入量等 (トン)

年	1997	1998	1999	2000	2001
製造量	4,634,000	4,340,000	4,641,000	4,681,000	4,798,000
輸入量	228,000	143,000	105,000	99,000	48,000
輸出量	182,000	178,000	261,000	335,000	504,000
国内供給量	4,680,000	4,305,000	4,485,000	4,445,000	4,342,000

(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 キシレンの燃料油中の量

燃料油名	燃料油の内需量		燃料油中のキシレン	
	(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	8.5	770,000
レギュラーガソリン		36,000,000	6.1	2,200,000
灯油	30,626,000	25,000,000	1.1	280,000
軽油	39,498,000	33,000,000	0.22	73,000

(経済産業省, 環境省, 2004; 石油通信社, 2004)

1) 石油連盟による換算係数 (石油通信社, 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

キシレンの用途及びその使用割合は表 4-3 の通りである (製品評価技術基盤機構, 2003)。

キシレンは、工業的には異性体キシレンとエチルベンゼン等の混合物として製造される。その大部分は、*o*-キシレン、*m*-キシレン、*p*-キシレン等に分離され、それぞれの異性体用途で合成原料として使われる。残りの混合キシレンは塗料や接着剤等の溶剤として使われるほか、アンチノック剤としてガソリンに添加される。また、その他に農薬の補助剤、漁網防汚剤として使われる (製品評価技術基盤機構, 2003)。

なお、*o*-キシレンは無水フタル酸等、*m*-キシレンはイソフタル酸やメタキシレンジアミン等、*p*-キシレンは、テレフタル酸等の合成原料として用いられる (化学工業日報社, 2004)。

表4-3 キシレンの用途別使用量の割合

用途	用途詳細		割合 (%)
合成原料	<i>o</i> -キシレン	無水フタル酸等	94.3
	<i>m</i> -キシレン	イソフタル酸、メタキシレンジアミン、キシレン樹脂	
	<i>p</i> -キシレン	テレフタル酸、ジメチルテレフタレート等	
	その他	エチルベンゼン、ベンゼン	
溶剤・その他	塗料, 接着剤, 漁網防汚剤, 農薬の補助剤		3.6
ガソリン添加剤	アンチノック剤		2.1
合計			100

(化学工業日報社, 2004; 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、キシレンは 1 年間に全国合計で届出事業者から大気へ 52,384 トン、公共用水域へ 42 トン、土壌へ 374 kg 排出され、廃棄物として 13,046 トン、下水道に 53 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 17,958 トン、非対象業種から 24,719 トン、家庭から 1,742

トン、移動体から 14,206 トンと推計されている。

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、キシレンの対象業種別の環境媒体（大気、水域、土壌）への排出量と移動量を表 4-4 に整理した。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、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、2003）。

表4-4 キシレ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	水域	土壌	下水道	廃棄物	大気	水域	土壌		
輸送用機械器具製造業	26,006	6	0	<0.5	1,845	126	<0.5	<0.5	26,138	37
化学工業	2,584	17	<0.5	41	6,716	9,192	7	<0.5	11,800	17
石油卸売業	67	0	0	0	<0.5	7,130	6	<0.5	7,203	10
金属製品製造業	4,996	<0.5	<0.5	1	673	180	<0.5	<0.5	5,176	7
一般機械器具製造業	4,227	<0.5	<0.5	1	387	207	<0.5	<0.5	4,435	6
窯業・土石製品製造業	2,737	0	0	0	414	18	<0.5	<0.5	2,755	4
プラスチック製品製造業	2,162	<0.5	0	<0.5	330	37	<0.5	<0.5	2,199	3
電気機械器具製造業	1,886	<0.5	<0.5	<0.5	612	24	<0.5	<0.5	1,910	3
鉄鋼業	1,873	0	0	0	301	3	<0.5	<0.5	1,876	3
その他 ²⁾	5,846	19	<0.5	9	1,768	1,027	1	<0.5	6,893	10
合計 ³⁾	52,384	42	<0.5	53	13,046	17,944	15	<0.5	70,385	100

（製品評価技術基盤機構、2003）

1) 大気、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 年のキシレ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）からキシレンの製造段階における排出量は、大気へ 413 トン、水域へ 1 トンと推定される（製品評価技術基盤機構、2003）。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キシレンの排出量のほとんどは、製造段階ではなく、使用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、キシレンの非対象業種、家庭及び移動体からの排出量を表4-5に整理した。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, 2003）。

キシレンは、非対象業種の事業者から、農薬の補助剤として2,341トン、接着剤の溶剤の揮発で741トン、塗料の溶剤の揮発で19,784トン、漁網防汚剤として1,854トンの排出があると推計されている。また家庭からは、農薬の補助剤として88トン、塗料の溶剤の揮発で1,655トンの排出があると推計されている（経済産業省, 環境省, 2003b）。用途及び物理化学的性状から、ここでは、すべて大気への排出と仮定した（製品評価技術基盤機構, 2003）。さらに、移動体からも14,206トンの排出量が推計されており（経済産業省, 環境省, 2003b）、ここでは、すべて大気への排出と仮定した（製品評価技術基盤機構, 2003）。

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

	大気	水域	土壌
非対象業種 ¹⁾	24,719	0	0
家庭 ¹⁾	1,742	0	0
移動体 ²⁾	14,206	0	0
合計	40,667	0	0

（製品評価技術基盤機構, 2003）

1) 大気、水域、土壌への配分は用途及び物理化学的性状から判断して行った。

2) すべて大気への排出とした。

4.3.2 その他の排出源

キシレンは石油に含有されており、石油製品の製造、及び溶剤や有機合成の中間物としての使用時に排出される（Verschueren, 1982）。また、山火事や植物からの揮発もキシレンの排出源として報告されている（Graedel, 1978）。

また、キシレンは溶剤として使用されており、例えば印刷インキ溶剤が被印刷物に残存する可能性があるが、2001年度PRTRでは、環境への排出率が不明という理由により推計対象とはなっていない（経済産業省, 環境省, 2003b）。

その他、医薬品の溶剤にもキシレンは使用されているが、2001年度PRTRデータでは、全国使用量等が不明という理由により推計対象となっていない。なお、厚生省による「医薬品の残留溶媒ガイドライン」（厚生省, 1998）によると、キシレンの医薬品中の残存濃度限度値は2,170ppmと勧告されている。

また、キシレンは石油に含有されていることから、自動車からの燃料の蒸発の可能性があるが、2001年度PRTRデータでは、排出係数及び活動量が不明という理由により推計されていない（経済産業省, 環境省, 2003b）。

4.4 排出経路の推定

キシレンは、大部分が合成原料として使用され、その他に溶剤、ガソリン添加等の用途がある。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。特にガソリン関連としては、石油卸売業1事業所(ガソリンスタンド等)からのガソリン運搬時の揮発量は微量であるが、まとめると大きな割合となる。

キシレンの放出シナリオとして、1年間に全国で、大気へ110,995トン、水域へ57トン、土壌へ1トン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

a. OHラジカルとの反応性

対流圏大気中では、キシレンとOHラジカルとの反応速度定数は、 1.4×10^{-11} cm³/分子/秒 (*o*-体、25°C、測定値)、 2.4×10^{-11} cm³/分子/秒 (*m*-体、25°C、測定値) 及び 1.4×10^{-11} cm³/分子/秒 (*p*-体、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、0.5~1日 (*o*-体)、10~20時間 (*m*-体) 及び 0.5~1日 (*p*-体) と計算される。

b. オゾンとの反応性

対流圏大気中では、キシレンとオゾンとの反応速度定数は、 7.0×10^{-22} cm³/分子/秒 (*o*-体、25°C、測定値)、 6.0×10^{-22} cm³/分子/秒 (*m*-体、25°C、測定値) 及び 4.0×10^{-22} cm³/分子/秒 (*p*-体、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、40年 (*o*-体)、50年 (*m*-体) 及び 80年 (*p*-体) 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、キシレンと硝酸ラジカルとの反応速度定数は、 3.8×10^{-22} cm³/分子/秒 (*o*-体、25°C、測定値)、 2.3×10^{-16} cm³/分子/秒 (*m*-体、25°C、測定値) 及び 4.5×10^{-22} cm³/分子/秒 (*p*-体、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、0.3~3か月 (*o*-体)、0.5~5か月 (*m*-体) 及び 0.3~3か月 (*p*-体) と計算される。

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

キシレンには、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

キシレンは、化学物質審査規制法に基づく3種の異性体の等量混合物を用いた好氣的生分解

性試験においては、被験物質濃度 100 mg/L、活性汚泥濃度 30 mg/L、試験期間 2 週間の条件で、生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定での分解率が 39%、ガスクロマトグラフ (GC) 測定及び全有機炭素 (TOC) 測定では分解率 100%であり、良分解性と判定されている (通商産業省, 1975)。

その他の下水、活性汚泥、海水等を含む種々の微生物を用いる好氣的生分解性試験においてもキシレンは分解される。下水からの活性汚泥を用いた 5 日間の試験において、*o*-、*m*-及び *p*-キシレンは BOD 測定での分解率がそれぞれ 52%、80%及び 44%であった (Bridie et al., 1979a)。キシレンは異性体により生分解性が異なる。*Pseudomonas* 属のバクテリアを用いた好氣的生分解試験において、*m*-及び *p*-キシレンの主なる代謝物は、*m*-及び *p*-トルイル酸 (トルエンカルボン酸) であった。同様に三種の *Nocardia* 菌を用いた生分解試験において、*p*-キシレンは、*p*-トルイル酸と 2,3-ジヒドロオキシ-*p*-トルイル酸に代謝された (Raymond et al., 1969)。一方、*o*-キシレンはこれらの菌によって *o*-キシレンとは別の炭素源が存在する場合のみ生分解された (Jamison et al., 1976)。初期濃度 100 mg/L の *m*-及び *p*-キシレンは、排水処理施設からの活性汚泥を用いた酸素消費量を指標とした生分解性試験において、13 日以内に容易に生分解されることが確認された (Tabak et al., 1989)。

トルエンで嫌氣的に馴化した *Pseudomonas* 種系 T 株を用い、キシレンを嫌氣的に培養した試験において、*m*-及び *p*-キシレンはそれぞれ 3-及び 4-メチル安息香酸塩に酸化されたが、*o*-キシレンは酸化されなかった (Seyfried et al., 1994)。地下帯水層から得られた微生物を用いた混合キシレンの嫌氣的生分解試験では、*m*-及び *p*-キシレンは生分解開始までに 30 日間の誘導期間を要したが、分解開始後 26 日間で完全に分解した。*o*-キシレンの分解速度は、*m*-体及び *p*-体と比較して遅かったと報告されている (Hutchins et al., 1991)。また、*o*-キシレンについては、嫌氣的メタン発生条件では、最初の 20 週間では分解は認められなかったが、40 週間後には初期濃度の 22%に、120 週間後には 1%以下になったとの報告がある (Wilson et al., 1986)。

以上のことから、キシレンは好氣的及び嫌氣的条件で生分解されるが、*o*-キシレンは *m*-及び *p*-キシレンに比べて生分解されにくいと考えられる。

5.2.3 下水処理による除去

調査した範囲内では、キシレンの下水処理による除去に関する報告は得られていない。

5.3 環境水中での動態

ヘンリー一定数を基にした水中から大気中へのキシレンの揮散については、水深 1 m、流速 1 m/秒、風速 3 m/秒のモデル河川での半減期は 3 時間で、水深 1 m、流速 0.05 m/秒、風速 0.5 m/秒のモデル湖水での半減期は 4 日間と推算される (Lyman et al., 1990)。キシレンは、土壌吸着係数 *K_{oc}* の値 39~2,600 (3 章参照) であり、異性体の種類及びその混合比により水中の懸濁物質及び底質への吸着性は大きく変化する。キシレンは、水への溶解度は 約 170 mg/L (25°C) と小さく、蒸気圧は約 800 Pa (20°C) と大きく、ヘンリー一定数も約 700 Pa・m³/mol (25°C) と大きい (3 章参照)。

以上のこと及び 5.2 の結果より、環境水中にキシレンが排出された場合は、生分解及び揮散により除去されると推定される。

5.4 生物濃縮性

キシレンの生物濃縮係数 (BCF) は、ウナギについては、*o*-体が 21.4、*m*-体と *p*-体の混合物が 23.6 であった (Ogata and Miyake, 1979)。また、キンギョについては、*o*-体が 14.1、*m*-体と *p*-体がそれぞれ 14.8 であった (Ogata et al., 1984)。

以上から、キシレンの生物濃縮性は低いと推定される。

6. 環境中の生物への影響

調査の対象は、*o*-キシレン、*m*-キシレン、*p*-キシレンの各異性体及びキシレン (異性体混合物あるいは組成が特定できないもの) とした。

6.1 水生生物に対する影響

6.1.1 微生物に対する毒性

キシレンの微生物に対する毒性試験結果を表 6-1 に示す。

キシレン各異性体及び混合物の細菌や原生動物に対する毒性が報告されている。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 は 9.25 mg/L (*o*-キシレン)、5.70 mg/L (*p*-キシレン) であった (Hermens et al., 1985; Samak and Noiseux, 1981)。原生動物では各異性体で共通に試験された繊毛虫類 (*Tetrahymena ellioti*) に対する 24 時間 EC₅₀ は、*o*-キシレンで 18.5mg/L、*m*-キシレンで 55.7mg/L、*p*-キシレンで 16.9mg/L であり、*m*-キシレンの毒性は、他の二つの異性体に比較してやや弱い傾向であった。(Rogerson et al., 1983)。キシレン (異性体混合物であるが、その組成は不明)の海洋性発光細菌に対する 5 分間 EC₅₀ は 16.1mg/L であり、各異性体の毒性値と大きな差はなかった。しかし、アンモニア酸化細菌、メタン生成細菌及び好氣的従属栄養細菌の EC₅₀ は、それぞれ、100mg/L、250mg/L 及び 1,000mg/L であり、海洋性発光細菌は他の細菌に比較してキシレンに対して感受性が高いと考えられた。原生動物では 80~160 mg/L 超の範囲であった。

表 6-1 キシレ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
<i>o</i>-キシレン					
細菌 <i>Photobacterium phosphoreum</i> (海洋性発光細菌)	15	15 分間 EC ₅₀	発光阻害	9.25 (n)	Hermens et al., 1985
原生動物 <i>Colpidium colpoda</i> (繊毛虫類)	22	18 時間 EC ₅₀	増殖阻害	1.75 (m)	Rogerson et al., 1983
<i>Tetrahymena ellioti</i> (繊毛虫類)	22	24 時間 EC ₅₀	増殖阻害	18.5 (m)	
<i>m</i>-キシレン					
原生動物 <i>Colpidium colpoda</i> (繊毛虫類)	22	18 時間 EC ₅₀	増殖阻害	162 (m)	Rogerson et al., 1983

生物種	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
<i>Tetrahymena ellioti</i> (繊毛虫類)	22	24 時間 EC ₅₀	増殖阻害	55.7 (m)	
p-キシレン					
細菌 <i>Photobacterium phosphoreum</i> (海洋性発光細菌)	15	30 時間 EC ₅₀	発光阻害	5.70 (n)	Kaiser & Palabrica, 1991
原生動物 <i>Tetrahymena ellioti</i> (繊毛虫類)	22	24 時間 EC ₅₀	増殖阻害	16.9 (m)	Rogerson et al., 1983
キシレン (異性体混合物)					
細菌 <i>Microcystis aeruginosa</i> (藍色細菌)	27	8 日間毒性閾値 ¹⁾	生長阻害	>200 (n)	Bringmann & Kuhn, 1976
<i>Pseudomonas putida</i> (シュートモナス)	25	16 時間毒性閾値 ¹⁾	増殖阻害	>200 (n)	Bringmann & Kuhn, 1976, 1977
<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	100	Blum & Speece, 1991
Methanogen (メタン生成細菌)	35	48 時間 EC ₅₀	嫌気ガス 生成阻害	250	
Aerobic heterotroph (好氣的従属栄養細菌)	25, 35	15 時間 EC ₅₀	酸素消費 阻害	1,000	
<i>Photobacterium phosphoreum</i> (海洋性発光細菌)	15	5 時間 EC ₅₀	発光阻害	16.1 (n)	Samak & Noiseux, 1981
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	>160 (n)	Bringmann, 1978
<i>Uronema parduczi</i> (繊毛虫類)	25	20 時間毒性閾値 ²⁾	増殖阻害	>160 (n)	Bringmann & Kuhn, 1980
<i>Chilomonas paramaecium</i> (鞭毛虫類)	20	48 時間毒性閾値 ²⁾	増殖阻害	> 80 (n)	Bringmann et al, 1980

(m):測定濃度、(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

キシレンの藻類に対する毒性試験結果を表 6-2 に示す。

淡水種では、緑藻のセレナストラム、セネデスムス、クロレラ及びクラミドモナスを用いた生長阻害や光合成阻害について報告されている。このうちセレナストラムに対する生長阻害の急性毒性は、各異性体で 3.2~4.9 mg/L の範囲 (Galassi et al., 1988) であり、異性体間で影響の差はなかった。長期毒性とされる生長阻害に関する NOEC については、OECD テストガイドラインに準じたセレナストラムに対する *o*-キシレン、*m*-及び *p*-キシレンの試験報告があり、それぞれ 21、8.52 及び 8.0 mg/L (バイオマス)、9.2、8.52 及び 14.0 mg/L (生長速度) との報告があるが (環境省, 2001; 環境庁, 1997a, b)、*m*-及び *p*-キシレンの試験では界面活性作用のある助剤が使

われている。

海産種では、キシレンの珪藻の珪藻のスケルトネマに対して 10 mg/L 未満で生長阻害がみられたとの報告がある(Dunstan et al., 1975)。

表 6-2 キシレ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
o-キシレン 淡水						
<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セネストラム)	OECD 201 止水 閉鎖系	21-25	72 時間 EC ₅₀	生長阻害	4.7 (m)	Galassi et al., 1988
	止水	ND	8 日間 EC ₅₀	生長阻害	4.2 (n)	Herman et al., 1990
	OECD 201 止水 助剤 ²⁾	22.6- 23.1	72 時間 EC ₅₀ 24-72 時間 EC ₅₀ 72 時間 NOEC 24-72 時間 NOEC	生長阻害 バイオマス 生長速度 バイオマス 生長速度	25 23 21 9.2 (m) ³⁾	環境庁, 1997a
<i>Chlorella vulgaris</i> (緑藻、クロレラ)	止水	20	24 時間 EC ₅₀	生長阻害	55 (n)	Kauss & Hutchinson, 1975
m-キシレン 淡水						
<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セネストラム)	OECD 201 止水 閉鎖系	21-25	72 時間 EC ₅₀	生長阻害	4.9 (m)	Galassi et al., 1988
	止水	ND	8 日間 EC ₅₀	生長阻害	3.9 (n)	Herman et al., 1990
	OECD 201 止水 閉鎖系 助剤 ⁴⁾	22.2- 23.3	72 時間 EC ₅₀ 24-72 時間 EC ₅₀ 72 時間 NOEC 24-72 時間 NOEC	生長阻害 バイオマス 生長速度 バイオマス 生長速度	11.3 12.1 8.52 8.52 (m) ³⁾	環境省, 2001
p-キシレン 淡水						
<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セネストラム)	OECD 201 止水 閉鎖系	21-25	72 時間 EC ₅₀	生長阻害	3.2 (m)	Galassi et al., 1988
	止水 閉鎖系	ND	8 日間 EC ₅₀	生長阻害	4.4 (n)	Herman et al., 1990
	OECD 201 止水 閉鎖系 助剤 ⁵⁾	22.2- 23.3	72 時間 EC ₅₀ 24-72 時間 EC ₅₀ 72 時間 NOEC 24-72 時間 NOEC	生長阻害 バイオマス 生長速度 バイオマス 生長速度	14.1 16.8 8.0 14.0 (m) ³⁾	環境庁, 1997b
<i>Chlorella vulgaris</i> (緑藻、クロレラ)	止水	19	3 時間 EC ₅₀	光合成阻害	105.1 (n)	Hutchinson et al., 1980
<i>Chlamydomonas augulosa</i> (緑藻、クラミトモナス)	止水	19	3 時間 EC ₅₀	光合成阻害	45.7 (n)	
キシレン (異性体混合物) 淡水						

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セネストラム)	止水	ND	14 日間 EC ₅₀	生長阻害	72 (n)	Gaur, 1988
<i>Scenedesmus quadricauda</i> (緑藻、セネデスマス)	止水 閉鎖系	27	8 日間毒性閾値 ⁶⁾	生長阻害	>200 (n)	Bringmann & Kuhn, 1977
海水						
<i>Skeletonema costatum</i> (珪藻、スケルトナ)	止水	ND	72 時間 EC ₅₀	生長阻害	< 10	Dunstan et al., 1975

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) ジメチルスルホキシド (100 mg/L)、3) 開始時の測定濃度、4) ジメチルスルホキシド (32 mg/L)+硬化ヒマシ油 (HCO-40、32 mg/L)、5) ジメチルスルホキシド (75 mg/L)+硬化ヒマシ油 (HCO-30、25 mg/L)、6) 対照区と比較して 3%の影響を与える濃度 (EC₃)

6.1.3 無脊椎動物に対する毒性

キシレ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キシレンの急性毒性については、淡水種の甲殻類としてオオミジンコ、貝類及び輪虫類のツボウムシを用いた試験報告がある。オオミジンコのふ化後 24 時間未満の幼生を用い、界面活性作用のある助剤を使用しない試験での 24~48 時間 EC₅₀は、*o*-キシレンで 1~3.82 mg/L、*m*-キシレンで 3.53~4.7 mg/L、*p*-キシレンで 3.6~4.73mg/L であった (Galassi et al., 1988; Holcombe et al., 1987; MacLean and Doe, 1989)。これらの結果から、オオミジンコに対するキシレンの急性毒性は、異性体により大差ないと考えられた。

長期毒性としては、*m*-キシレンでオオミジンコでの繁殖を指標とした 16 日間 EC₅₀ が 2.07 mg/L であった (Hermens et al., 1984)。また、21 日間 NOEC が *o*-キシレンで 0.63 mg/L、*m*-キシレンで 0.407 mg/L、*p*-キシレンで 1.29 mg/L であったという報告もある (環境庁, 1997a, b; 環境省, 2001) が、*m*-及び *p*-キシレンの試験では界面活性作用のある助剤が使われている。

海産種では、貝類のマガキ、甲殻類のベイシュリンプ、アメリカイチョウガニ、ブラインシュリンプ、グラスシュリンプの試験報告がある。このうち甲殻類ではベイシュリンプが最も感受性が高く、各異性体の測定濃度を用いた 96 時間 LC₅₀ の範囲は 1.1~3.2 mg/L であった (Benville and Korn, 1977)。マガキの卵に対する各異性体への 48 時間 LC₅₀ の範囲は 169~584 mg/L であった (Legore, 1974)。

表 6-3 キシレ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
<i>o</i>-キシレン 淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、)	生後 24 時間 以内	流水	16.5- 18.4	40.8-47.6	6.84 - 7.80	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	3.82 (m)	Holcombe et al., 1987

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
オシロイソウ		OECD 202 止水 閉鎖系	18-22	ND	ND	24 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	1 (m)	Galassi et al., 1988
		止水	19.5- 22	ND	7.8- 8.1	48 時間 LC ₅₀ 48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	15.7 1.39 (n)	MacLean & Doe, 1989
		OECD 202 半止水 助剤 ¹⁾	20.0	ND	8.0- 8.3	24 時間 EC ₅₀ 48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	1.3 1.1 (m)	環境庁, 1997a
			22.6- 23.1	ND	8.0- 9.2	21 日間 NOEC 繁殖	0.63 (m)	
<i>Aplexa hypnorum</i> (貝類、 ホタルヒタリマキガイ、 サカマキガイ科)	成体	流水	16.5- 18.4	40.8-47.6	6.84 - 7.80	96 時間 LC ₅₀	>22.4 (m)	Holcombe et al., 1987
海水								
<i>Crassostrea gigas</i> (貝類、マガキ)	卵	止水	20-21. 5	塩分濃度: 25.3-30.8‰	ND	48 時間 LC ₅₀	169 (n)	Legore, 1974
<i>Crangon franciscorum</i> (甲殻類、 ヘイシュリンブ、 エビシヤコ科)	成体 1.8 g	止水	16	塩分濃度: 25‰	ND	96 時間 LC ₅₀	1.1 (m)	Benville & Korn, 1977
<i>Cancer magister</i> (甲殻類、 アメリカイソウ)	ゾエア	半止水	13	塩分濃度: 29-34‰	ND	48 時間 LC ₅₀ 96 時間 LC ₅₀	38 6 (m)	Caldwell et al., 1977
<i>Artemia salina</i> (甲殻類、 ブラインシュリンブ)	2-3 齢 ノープリウス	止水 閉鎖系	19.5-2 2	ND	8.3- 8.4	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	10.7 (n)	MacLean & Doe, 1989
m-キシレン 淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オシロイソウ)	生後 48 時間 以内	止水	22±1	1 mmol/L	ND	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	14.3 (a)	Hermens et al., 1984
		半止水	19±1		ND	16 日間 EC ₅₀ 繁殖	2.07 (a)	
	生後 24 時間 以内	OECD 202 止水 閉鎖系	18-22	ND	ND	24 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	4.7 (m)	Galassi et al., 1988
		止水	20-22	ND	7.2- 8.0	48 時間 LC ₅₀ 48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	23.6 3.53 (n)	MacLean & Doe, 1989
		OECD 202 半止水 密閉 助剤 ²⁾	19.8- 20.0	250	7.9- 8.2	24 時間 EC ₅₀ 48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	4.4 2.3 (m)	環境省, 2001
		OECD 211 半止水 密閉 助剤 ³⁾	19.8- 20.3	205-250	7.1- 8.4	21 日間 NOEC 繁殖	0.407 (m)	
海水								

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>Crassostrea gigas</i> (貝類、マガキ)	卵	止水	20-21.5	塩分濃度: 25.3-30.8‰	ND	48 時間 LC ₅₀	544 (n)	Legore, 1974
<i>Crangon franciscorum</i> (甲殻類、 ヘイシュリンプ、 エビシヤコ科)	成体 1.8 g	止水	16	塩分濃度: 25‰	ND	96 時間 LC ₅₀	3.2 (m)	Benville & Korn, 1977
<i>Cancer magister</i> (甲殻類、 アメリカイソガニ)	ゾエア	半止水	13	塩分濃度: 29-34‰	ND	48 時間 LC ₅₀ 96 時間 LC ₅₀	33 12 (m)	Caldwell et al., 1977
<i>Artemia salina</i> (甲殻類、 ブラインシュリンプ)	2-3 齢 ノープリウス	止水 閉鎖系	21.5-23	ND	8.0- 8.3	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	5.8 (n)	MacLean & Doe, 1989
p-キシレン 淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オミジノコ)	生後 24 時間 以内	OECD 202 止水 閉鎖系	18-22	ND	ND	24 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	3.6 (m)	Galassi et al., 1988
		止水	20-22	ND	7.2- 8.0	48 時間 LC ₅₀ 48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	28 4.73 (n)	MacLean & Doe, 1989
		OECD 202 半止水 密閉 助剤 ⁴⁾	19.7- 20.7	65	7.9- 8.2	24 時間 EC ₅₀ 48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	5.9 6.9 (m)	環境庁, 1997b
		OECD 202 半止水 密閉 助剤 ⁵⁾	19.7- 20.8	65	7.4- 8.2	21 日間 NOEC 繁殖	1.29 (m)	
海水								
<i>Crassostrea gigas</i> (貝類、マガキ)	卵	止水	20-21.5	塩分濃度: 25.3-30.8‰	ND	48 時間 LC ₅₀	584 (n)	Legore, 1974
<i>Crangon franciscorum</i> (甲殻類、 ヘイシュリンプ、 エビシヤコ科)	成体 1.8 g	止水	16	塩分濃度: 25‰	ND	96 時間 LC ₅₀	1.7 (m)	Benville & Korn, 1977
<i>Artemia salina</i> (甲殻類、 ブラインシュリンプ)	2-3 齢 ノープリウス	止水 閉鎖系	21.5-23	ND	8.0- 8.3	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	16.5 (n)	MacLean & Doe, 1989
キシレン (異性体混合物) 淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オミジノコ)	生後 24 時間 以内	OECD 202 止水	20±2	ND	ND	24 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	75 (n)	Calleja 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>Brachionus calyciflorus</i> (輪虫類、ツボクサ)	幼生	止水	25	人工調製水	7.5	48 時間 NOEC 繁殖	20 (n)	Snell & Moffat, 1992
海水								
<i>Palemonetes pugio</i> (甲殻類、グラスシュリンプ、テナガエビ科)	成体	止水	20	塩分濃度: 15‰	8.1	96 時間 LC ₅₀	7.4 (n)	Tatem et al., 1978

ND: データなし、

(a): 分析実施したが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

1) ジメチルスルホキシド (100 mg/L)、2) ジメチルホルムアミド(30 mg/L)+硬化ヒマシ油 (HCO-40、10 mg/L)、3) ジメチルホルムアミド (27 mg/L)+硬化ヒマシ油 (HCO-60、9 mg/L)、4) 硬化ヒマシ油 (HCO-30、20 mg/L)、5) ジメチルホルムアミド (70 mg/L)+硬化ヒマシ油 (HCO-60、10 mg/L)

6.1.4 魚類に対する毒性

キシレ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、*o*-キシレンでは 7 種、*m*-キシレンでは 5 種、*p*-キシレンでは 5 種、キシレン（異性体混合物）では 5 種の急性毒性報告がある。このうち、界面活性作用のある助剤を使用していない試験での 96 時間 LC₅₀ は、*o*-キシレンで 7.4~16.4 mg/L (Galassiet al., 1988; Geiger et al., 1990; Holcombe et al., 1987; 環境庁、1997a)、*m*-キシレンで 8.4~16.0 mg/L (Galassi et al., 1988; Geiger et al., 1990) 及び *p*-キシレンで 2.6~8.87 mg/L (Galassi et al., 1988; Geiger et al., 1986) であった。これらの結果から、淡水魚類に対するキシレンの急性毒性は、*p*-キシレンで強い傾向ではあるが、異性体による差は著しくはなかった。

長期毒性としては、ニジマスの卵からふ化後 4 日まで *m*-キシレンに暴露した試験の 27 日間 LC₅₀ が 3.77 mg/L (Black et al., 1982) であった。また、延長毒性試験で、*o*-キシレンのメダカに対する致死を指標とした 14 日間 NOEC は 1.97 mg/L であったという報告もある (環境省、2001) が、この試験では界面活性作用のある助剤が使われている。

海水魚に関する試験報告は、ストライプドバスによる *o*-、*m*-及び *p*-キシレンでの 96 時間 LC₅₀ がそれぞれ 9.6、7.9 及び 1.7 mg/L (Benville and Korm, 1977) であり、その毒性は淡水魚と大差なく、また、*p*-キシレンの毒性が強い傾向であったことも淡水魚と同様であった。

表 6-4 キシレ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
<i>o</i>-キシレン 淡水								
<i>Pimephales promelas</i> (ファットヘッド・ミノ)	0.3 g	流水	16.5- 18.4	40.8-47.6	6.84 - 7.80	96 時間 LC ₅₀	16.1 (m)	Holcombe et al., 1987

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
	32 日齢 20.8 mm 0.114 g	流水	25.0	45.4	7.3	96 時間 LC ₅₀	16.4 (m)	Geiger et al., 1990
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	約 0.2 g	OECD 203 半止水 助剤 ¹⁾	23.8- 24.7	ND	7.5- 8.1	96 時間 LC ₅₀	7.4 (m)	環境庁, 1997a
	0.21-0.28 g	OECD 204 流水 助剤 ²⁾	24.0- 24.5	ND	7.3- 7.7	14 日間 LC ₅₀ 14 日間 NOEC 致死	9.0 1.97 (m)	
<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	12.0 (m)	Galassi et al., 1988
<i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル)	1.1 g	流水	16.5- 18.4	40.8-47.6	6.84 - 7.80	96 時間 LC ₅₀	16.1 (m)	Holcombe et al., 1987
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	13.1 g	流水	16.5- 18.4	40.8-47.6	6.84 - 7.80	96 時間 LC ₅₀	8.05 (m)	
<i>Carassius auratus</i> (キンギョ)	5.0±1.0 cm	半止水 閉鎖系	12±1	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	7.6 (m)	Galassi et al., 1988
	3.3 g	APHA ⁵⁾ 止水	19-21	ND	7.0	24 時間 LC ₅₀	13 (m)	Bridie et al., 1979b
<i>Catostomus commersoni</i> (ホイトサッカー)	2.5 g	流水	16.5- 18.4	40.8-47.6	6.84 - 7.80	96 時間 LC ₅₀	16.1 (m)	Holcombe et al., 1987
	2.4 g	流水	16.5- 18.4	40.8-47.6	6.84 - 7.80	96 時間 LC ₅₀	16.1 (m)	
海水								
<i>Morone saxatilis</i> (ストライプトバス)	稚魚 6.0 g	止水	16	塩分濃度: 25‰	ND	96 時間 LC ₅₀	9.6 (m)	Benville & Korm, 1977
m-キシレン 淡水								
<i>Pimephales promelas</i> (フットハットミノ)	34 日齢 19.0 mm 0.099 g	流水	24.5	45.5	7.6	96 時間 LC ₅₀	16.0 (m)	Geiger et al., 1990
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	約 0.2 g	OECD 203 半止水 密閉 助剤 ²⁾	23.3- 23.5	61	6.9- 7.6	96 時間 LC ₅₀	18.7 (a, n)	環境省, 2001
<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	12.9 (m)	Galassi et al., 1988
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	受精後 30 分以内 の卵	流水 閉鎖系	13.1± 0.1	96.0±0.3	7.8± 0.02	23 日間 LC ₅₀ (ふ化 0 日目) 27 日間 LC ₅₀ (ふ化 4 日目)	5.95 3.77 (m)	Black et al., 1982
	5.0±1.0 cm	半止水 閉鎖系	12±1	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	8.4 (m)	Galassi et al., 1988
<i>Carassius auratus</i> (キンギョ)	3.3 g	APHA 止水	19-21	ND	7.0	24 時間 LC ₅₀	16 (m)	Bridie et al., 1979b
海水								
<i>Morone saxatilis</i> (ストライプトバス)	稚魚 6.0 g	止水	16	塩分濃度: 25‰	ND	96 時間 LC ₅₀	7.9 (m)	Benville & Korm, 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
p-キシレン 淡水								
<i>Pimephales promelas</i> (フアットヘッド [®] ミノ)	34 日齢 0.170 g	流水	25.7	45.1	7.43	96 時間 LC ₅₀	8.87 (m)	Geiger et al., 1986
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	約 0.2 g	OECD 203 半止水 密閉 助剤 ³⁾	23.5- 23.8	61	7.4- 7.8	96 時間 LC ₅₀	11.3 (a, n)	環境庁, 1997b
	0.10-0.22 g 1.7-2.3 cm	OECD 204 流水 密閉 助剤 ⁴⁾	23.6- 24.5	61	7.3- 7.8	14 日間 LC ₅₀	5.32 (m)	
<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	8.8 (m)	Galassi et al., 1988
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	5.0±1.0 cm	半止水 閉鎖系	12±1	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	2.6 (m)	
<i>Carassius auratus</i> (キンギョ)	3.3 g	APHA 止水	19-21	ND	7.0	24 時間 LC ₅₀	18 (m)	Bridie et al., 1979 b
海水								
<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	1.7 (m)	Benville & Korm, 1977
キシレン (異性体混合物) 淡水								
<i>Pimephales promelas</i> (フアットヘッド [®] ミノ)	3.8-6.4 cm 1-2 g	APHA 止水	25	20	7.5	96 時間 LC ₅₀	26.7 (n)	Pickering & Henderson, 1966
<i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル)	3.65 cm 0.90 g	U.S. EPA 流水	22	31.2	6-8	96 時間 LC ₅₀	15.7 (m)	Bailey et al., 1985
<i>Poecilia reticulata</i> (グッピー)	1.9-2.5 cm 0.1-0.2 g	APHA 止水	25	20	7.5	96 時間 LC ₅₀	34.7 (n)	Pickering & Henderson, 1966
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	0.6 g	止水	12	44	7.4	96 時間 LC ₅₀	3.3 (n)	Mayer & Ellersieck, 1986
<i>Carassius auratus</i> (キンギョ)	1-1.5 年齢 20-80 g 13-20 cm	流水	17-19	80	7.0	96 時間 LC ₅₀	16.9 (m)	Brenniman et al., 1976

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

- ジメチルスルホキシド (100mg/L)、2) ジメチルスルホキシド (75mg/L)+硬化ヒマシ油 (HCO-40、25 mg/L)、
- 硬化ヒマシ油 (HCO-30、32 mg/L)、4) メチルセロソルブ (60mg/L)+硬化ヒマシ油 (HCO-30、36 mg/L)、
- 5) 米国公衆衛生協会 (American Public Health Association) テストガイドライン

6.1.5 その他の水生生物に対する毒性

キシレンの両生類に対する毒性試験結果を表 6-5 に示す。

カエルの卵を用いた二つの報告がある。受精後 30 分以内のヒョウガエルの卵をふ化後 4 日目まで *m*-キシレンに暴露した時の LC₅₀は 3.53 mg/L (Black et al., 1982) であった。アフリカツメ

ガエルの卵をキシレンに暴露したときの96時間LC₅₀は54 mg/Lであった (Kononen and Gorski, 1997)。

表 6-5 キシレンの両生類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
m-キシレン								
<i>Rana pipiens</i> (ヒョウガ [♂] エル、 アカガ [♂] エル科)	受精後 30分以内 の卵	流水 閉鎖系	20.3± 0.4	105.4±0.6	7.3± 0.02	5日間LC ₅₀ (ふ化後0日目) 9日間LC ₅₀ (ふ化後4日目)	4.06 3.53 (m)	Black et al., 1982
キシレン (異性体混合物)								
<i>Xenopus laevis</i> (アフリカツメガ [♂] エル)	卵	半止水	24	ND	7.4- 7.9	96時間LC ₅₀	54 (n)	Kononen & Gorski, 1997

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

6.2 陸生生物に対する影響

6.2.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内では、キシレンの陸生微生物 (土壤中の細菌や菌類等) に対する試験報告は得られていない。

6.2.2 植物に対する毒性

キシレンの植物に対する毒性試験結果を表 6-6 に示す。

双子葉植物のレタスを用いた試験報告がある。o-キシレンの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14日間EC₅₀は、1,000 mg/kg 乾土超であり、水耕試験での21日間EC₅₀は、1~3.2 mg/L 未満であった (Hulzebos et al., 1993)。

表 6-6 キシレ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
o-キシレン				
<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 40-80%、 温度 21±4°C、照明 16h 明:8h 暗	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、 温度 21±4°C、照明 16h 明:8h 暗	16日間EC ₅₀ 21日間EC ₅₀ 生長阻害	> 1 < 3.2 mg/L	

6.2.3 動物に対する毒性

キシレンの動物に対する毒性としては、ニホンウズラ (*Coturnix coturnix japonica*) を用いた5

日間の経口投与試験が報告されている。その LD₅₀ は 5,000 mg/kg であった (Hill and Camardese, 1986)。

6.3 環境中の生物への影響 (まとめ)

キシレンの環境中の生物に対する毒性については、比較的多くのデータがあり、致死、遊泳阻害、生長阻害、繁殖などを指標に検討が行われている。また、キシレンの揮発性を考慮して、試験を流水や閉鎖系で実施したもの、あるいは試験液中の被験物質濃度を測定したのも多数あり、信頼性の高い結果が得られた。

微生物に関しては、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した EC₅₀ は 9.25 mg/L (*o*-キシレン)、5.70 mg/L (*p*-キシレン) である。

藻類の生長阻害試験では、緑藻のセレナストラムに対する急性毒性は、各異性体で 3.2~4.9 mg/L の範囲であり、GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。

無脊椎動物に対するキシレン各異性体での急性毒性について、甲殻類での最小値は *o*-キシレンではオオミジンコに対する 24 時間 EC₅₀ (遊泳阻害) の 1 mg/L であり、GHS 急性毒性有害性区分 I に相当し、極めて強い有害性を示す。*m*-及び *p*-キシレンでは海産種のベイシュリンプに対する 96 時間 LC₅₀ がそれぞれ 3.2 mg/L 及び 1.7 mg/L であった。

長期毒性としては、*o*-キシレンでオオミジンコでの繁殖を指標とした 21 日間 NOEC が 0.63 mg/L、*m*-キシレンで 16 日間 EC₅₀ が 2.07 mg/L であった。

魚類では、淡水種で 96 時間 LC₅₀ の範囲は 2.6~16.0 mg/L であった。淡水魚類に対するキシレンの急性毒性は、*p*-キシレンで強い傾向ではあるが、異性体による差は著しくはなかった。各異性体で最も強い毒性は、*o*-キシレンではメダカの 7.4 mg/L、*m*-キシレンではニジマスの 8.4 mg/L、*p*-キシレンではニジマスの 2.6 mg/L 及びキシレンではニジマスの 3.3 mg/L であり、GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、いずれも強い有害性を示す。

長期毒性としては、ニジマスの卵からふ化後 4 日まで暴露した時の 27 日間 LC₅₀ が 3.77 mg/L の報告がある。

海水魚に関する試験報告は、ストライプドバスによる *o*-、*m*-及び *p*-キシレンでの 96 時間 LC₅₀ がそれぞれ 9.6、7.9 及び 1.7 mg/L であり、*p*-キシレンに対する影響がより強いことを示している。

両生類では、カエルの卵を用いた二つの報告がある。ヒョウガエルではふ化 4 日目まで *m*-キシレンに暴露したときの LC₅₀ は 3.53 mg/L、アフリカツメガエルの卵をキシレンに暴露したときの 96 時間 LC₅₀ は 54 mg/L であった。

陸生生物に関しては、レタス及びニホンウズラを用いた試験報告がある。レタスの人工土壌試験では、生長阻害 (地上部の重量) に関しての 14 日間 EC₅₀ が 1,000 mg/kg 乾土 超、水耕試験では、21 日間 EC₅₀ が 1~3.2 mg/L であった。また、ニホンウズラの 5 日間 LD₅₀ が 5,000 mg/kg であった。

以上から、キシレンの水生生物に対する急性毒性は、*o*-キシレンでは甲殻類に対して GHS 急性毒性有害性区分 I に相当し、極めて強い有害性を示す。*m*-キシレン及び *p*-キシレンでは藻類、甲殻類、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。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、*o*-キシレンでは甲殻類であるオオミジンコの繁殖を指標とした 21 日間 NOEC の 0.63 mg/L、*m*-キシレンではオオミジンコの繁殖を指標とした 16 日間 EC₅₀ の 2.07 mg/L、*p*-キシレンでは甲殻類であるベイシュリンブに対する 96 時間 LC₅₀ の 1.7 mg/L である。

7. ヒト健康への影響

7.1 生体内運命

a. 吸収

ヒトにおいて吸入暴露又は皮膚暴露による吸収の報告がある。

m-キシレン 100 ppm (430 mg/m³) を吸入暴露した実験では、暴露開始 5~10 分後で吸気中の *m*-キシレンの約 60%が肺から吸収された。また、*m*-キシレン 70~220 ppm (304~957 mg/m³) に安静あるいは断続的に運動を負荷した状態で暴露した実験では、吸収率は一定しており、平均 59%の値を示した (Riihimaki et al., 1979a)。また、各キシレン異性体 45~90 ppm (196~391 mg/m³) をそれぞれ単独で最大 7 時間吸入暴露した実験では、肺からの吸収率は 62~64%であった (Sedivec and Flek, 1976b)。

安静状態でキシレン 100~200 ppm (435~870 mg/m³) に吸入暴露した実験では約 15 分後に血中の濃度は平衡に達し始めたが、軽い運動負荷は安静時より血中の濃度を増加させ、平衡に達したのは約 2 時間後であった (Astrand et al., 1978)。

皮膚吸収については、8 人のボランティアによる腕を液体 *m*-キシレンに 15~20 分間浸漬した実験では、代謝物 *m*-メチル馬尿酸の尿中濃度から吸収は 2 μg/cm²/分と算出された (Engstrom et al., 1977)。また、別の研究でも 2.45 μg/cm²/分という経皮吸収速度が報告された (Lauwerys et al., 1978)。

ボランティアを *m*-キシレン蒸気 300 ppm (1,305 mg/m³) (2 人) 又は 600 ppm (2,610 mg/m³) (3 人) に 3.5 時間皮膚暴露した実験で、経皮吸収は濃度に依存し、600 ppm で吸収速度は約 0.01 μg/cm²/分と計算された (Riihimaki and Pfaffli, 1978)。*m*-キシレンの蒸気暴露による経皮吸収量は吸入暴露の場合の吸収量の約 0.1~2%程度である (Riihimaki and Pfaffli, 1978)。

実験動物では、¹⁴C-*m*-キシレンをマウスに 10 分間吸入暴露 (全身) した実験があり、オートラジオグラムから主要な吸収経路は呼吸器であることが判明した (Bergman, 1979,1983)。*m*-キシレン 1.8 g、*o*-及び *p*-キシレン各 1.74 g をそれぞれ経口投与した実験で、ほとんど完全な吸収 (87~92%) がみられた (Bray et al., 1949)。ラットに *m*-キシレン 0.4~4 g/kg 又は *p*-キシレン 1.1 g/kg を経口投与した実験で、血中濃度は 4 時間後にピークに達した (Gut and Flek, 1981)。運動負荷したラットでの液体 *o*-キシレンの経皮吸収速度は、定常状態において 0.103 μg/cm²/分と算出された (Tsuruta, 1982)。

b. 分布

キシレンは血中では大部分 (90%) が血清タンパク質と結合している (Riihimaki et al., 1979b)。

m-キシレンの腹腔内脂肪/空気の分配係数が *in vitro* で測定され、その値は 3,605 であった (Sato et al., 1974)。組織において平衡に達する時間は、生理学的パラメーターから計算され、そ

の値は良く灌流された器官で数分、筋肉で数時間、脂肪組織で数日と評価された (Riihimaki and Savolainen, 1980)。

キシレンを飲んで4日後に死亡した女性の分析からキシレンは全ての組織に分布していることが判明した。3種類の異性体(オルト:メタ:パラ)の比は、胃内容物で3:5:2、血液で3:6:1、脂肪組織で4:4:2であった。しかしながら、脳、肝臓、脾臓、腎臓及び心筋では*o*-キシレンが約80%を占めていた (Takatori et al., 1982)。キシレン(異性体混合物)100~200 ppm (435~870 mg/m³)に2時間吸入暴露されたボランティアの皮下脂肪では*m*-及び*p*-キシレンの割合は同じであった (Engstrom and Bjurstrom, 1978)。

ボランティアを*m*-キシレン90~200 ppm (391~870 mg/m³)に6時間/日、5日/週に加え週末1日吸入暴露した実験では、吸収された*m*-キシレンの皮下脂肪への分布は安静状態で4%、運動負荷で8%であった (Engstrom and Riihimaki, 1979)。

実験動物では、雄マウスを¹⁴C-*m*-キシレン330 ppm (1,435 mg/m³)に10分間吸入暴露した実験で、暴露直後に高い放射能が体脂肪、骨髄、脳(灰白質)、脊髄、脊髄神経、肝臓及び腎臓にみられた。神経系及び脂肪組織の放射能はキシレンのみによるもので、それぞれ1及び8時間認められた。キシレン代謝物に由来する高い放射能は血中、肺、肝臓及び腎臓で暴露8時間後、腸内容物、気管支及び鼻粘膜で24時間後までみられた (Bergman, 1979,1983)。

また、雄ラットを¹⁴C-*p*-キシレン50 ppm (217 mg/m³)に8時間暴露した実験では、最も高い濃度は腎臓(約1,000 nmol/g組織)及び皮下脂肪(約250 nmol/g組織以上)でみられた。坐骨神経では血中より高い濃度が検出された。血中より濃度が低かったのは大脳、小脳、筋肉及び脾臓であった。脂肪からの排泄の半減期は2~7時間であった (Carlsson, 1981)。

キシレン(*m*-キシレン80%、*p*-キシレン12%)300 ppm (1,305 mg/m³)に6時間/日、5日/週、1~2週間吸入暴露したラットで腎周囲の脂肪に蓄積がみられた (Savolainen et al., 1979a,b)。また、ラットをキシレン(*o*-キシレン19.2%、*m*-キシレン43.0%、*p*-キシレン19.5%、エチルベンゼン18.3%)300 ppmに6時間/日、5日/週、18週間吸入暴露した実験では、腎周囲の脂肪のキシレン濃度は最初の2週間までは次第に増加し、その後減少した。減少の原因は、キシレンにより代謝酵素の誘導が起こり、キシレンの代謝が促進されたためである (Elovaara et al., 1980)。

妊娠ラットを用いた実験で*o*-キシレンが胎盤を通過することが見出された。2時間暴露後の胎児の血中濃度は母動物のその25~30%であった。また、*o*-キシレンは羊膜中にも見出された (Ungvary et al., 1980)。

妊娠マウスを¹⁴C-*p*-キシレン2,000 ppm (8,700 mg/m³)に10分間吸入暴露した実験では、高い濃度のキシレンが母動物の脳及び肺で、また、それより低い濃度のキシレンが腎臓及び肝臓でみられた。妊娠の11、14、17日目で*p*-キシレンは母動物から胎児へ即座に移行するのが認められた。しかしながら、胎児のキシレン濃度は低く、母動物の脳中濃度の2%であった。キシレンは11日目の暴露の後では胎児中に均等に分布していた。17日目の暴露の後ではキシレンは主に肝臓に存在していた (Ghantous and Danielsson, 1986)。

組織のホモジネートと血液を用いて*m*-キシレンの分配係数が*in vitro*で測定された。血液/空気の分配係数は、ブタ血液で20、ウサギ血漿で21、ウサギ血液で37であった。組織/血液の分配係数は、筋肉、腎臓、心臓及び肺で1.6~2.1、肝臓及び脳で3.0~3.3、骨髄で42、腎周囲の脂肪で146であった (Sato et al., 1974)。脳組織に対しては比較的値が小さいのはリン脂質が原因

で、キシレンは中性脂肪に比較してリン脂質への溶解度が低いためである (Riihimaki and Savolainen, 1980)。

c. 代謝

キシレンのヒト及びラットにおける主な代謝経路を図 7-1 に示す。

ヒトでは基本的な代謝経路は異性体間で異なる。すなわち、キシレンは主に一方のメチル基が酸化され、メチル安息香酸になる (Riihimaki et al., 1979a,b; Sedivec and Flek, 1976b)。メチル安息香酸は主にグリシンと抱合し、メチル馬尿酸として尿中に排泄される (Riihimaki, 1979a)。少量ではあるが、メチル安息香酸のグルクロン酸抱合体や微量なメチルベンジルアルコールも尿中に見出されている (Campbell et al., 1988; Engstrom et al., 1984; Ogata et al., 1980)。芳香環の水酸化によるジメチルフェノールの生成経路は、ヒトにおいては主要な代謝経路ではない (Engstrom et al., 1984; Sedivec and Flek, 1976b)。

キシレンの代謝に関する動物実験の多くはラットを用いて行われた。主な代謝経路はメチルベンジルアルコール及びメチルベンジアルデヒドを経て、メチル安息香酸を生成する酸化経路である。次いで、メチル安息香酸はグリシン又はグルクロン酸と抱合する (Elovaara et al., 1984; Ogata et al., 1980; Sugihara and Ogata, 1978)。*m*-及び *p*-キシレンではグリシンと抱合してメチル馬尿酸になる経路が主要な経路である (Elovaara et al., 1984; Ogata and Fujii, 1979; Sugihara, 1979)。*o*-キシレンではグルクロン酸抱合が主要な経路である (Ogata et al., 1980)。

ラットに *o*-、*m*-及び *p*-キシレンをそれぞれ腹腔内投与した実験で、*o*-キシレンでは投与量の 10~56.6% がメチル安息香酸のグルクロン酸抱合体として尿中に排泄された。*m*-及び *p*-キシレンではグルクロン酸抱合体として排泄されたのは約 1% に過ぎなかった (Ogata et al., 1979; van Doorn et al., 1980)。*m*-及び *p*-キシレンではメチル馬尿酸としてそれぞれ投与量の 49~63% 及び 64~75% が尿中に排泄された (Ogata et al., 1979; Sugihara and Ogata, 1978)。チオエーテルが尿中に排泄される代謝経路があるが、主要な経路ではない (van Doorn et al., 1980,1981)。芳香環の水酸化によるジメチルフェノールの生成経路も主要ではないが、ラットにおけるもうひとつの代謝経路である (Bakke and Scheline, 1970; Elovaara et al., 1984)。

キシレン異性体のウサギへの経口投与での主要な代謝物は、メチル安息香酸で、メチル安息香酸はほとんどがグリシンと抱合してメチル馬尿酸 (*o*-キシレンで投与量の約 60%、*m*-キシレンで 81%、*p*-キシレンで 88%) として尿中に排泄される (Bray et al., 1949)。

キシレン代謝のヒトとラットの違いは、投与量の違いによって部分的に説明できる (David et al., 1979; Ogata et al., 1979; van Doorn et al., 1980)。ヒトにおいてはグルクロン酸抱合は、グリシンと抱合できなくなった場合に働く緊急時のメカニズムである (Ogata et al., 1979; Sedivec and Flek, 1976b; van Doorn et al., 1980) が、ラットでは *o*-キシレンはグルクロン酸抱合が主要な代謝経路である。ヒトではグリシン抱合は活動時に約 270 ppm (1,174 mg/m³)、安静時に約 780 ppm (3,393 mg/m³) に暴露された場合、飽和される (Riihimaki, 1979a)。メチル安息香酸とグリシンの反応は利用可能なグリシンの量 (200 μmol/分) で制限される。限界が近づくとグルクロン酸抱合や芳香環の水酸化など他の排泄経路が活性化される (Riihimaki et al., 1979a,b)。

ラット及びウサギにおけるキシレンの毒性代謝物として、メチルベンズアルデヒドが考えられている。この中間代謝物は肝臓のシトクロム P450 は阻害しないが、肺のシトクロム P450 は

阻害するので肺組織を傷害する。メチルベンズアルデヒドはヒトでは検出されていない (Carlone and Fouts, 1974; Patel et al., 1978; Smith et al., 1982)。ウサギの分離した肝及び肺の細胞を用いた実験では、これらの二つの器官で代謝経路に違いがあることが示された (Smith et al., 1982)。肝臓では *p*-メチル馬尿酸が主要な代謝物であり、肺では *p*-メチルベンジルアルコール及び *p*-メチル安息香酸が主要な代謝物である。*m*-及び *p*-キシレンの *m*-及び *p*-メチルベンジルアルコールへの代謝は肺のミクロソームより肝臓のミクロソームで大きかった (Harper, 1975; Toftgard et al., 1986)。メチル安息香酸へのさらなる代謝は、肝臓の細胞質画分では起こるが、肺の細胞質画分では起こらない (Elovaara et al., 1982; Pathiratne et al., 1986)。

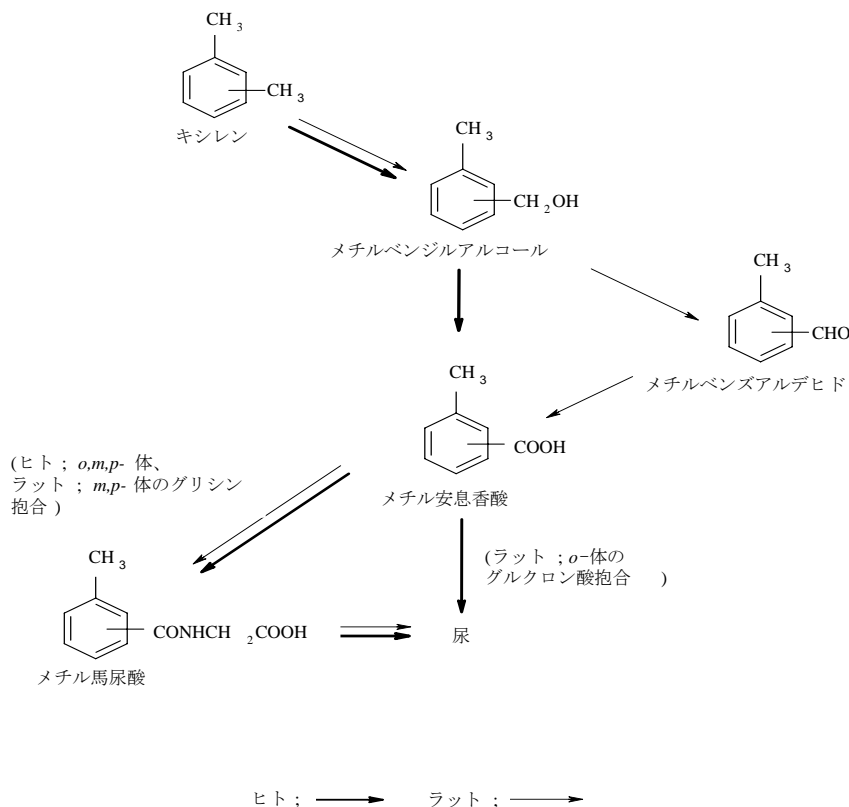


図 7-1 キシレンのヒト及びラットにおける主な代謝経路 (ATSDR, 1995を改変)

d. 排泄

ヒトでは吸入経路で吸収されたキシレンの約 95%は代謝物として尿中に排泄されるが、残りの約 5%は未変化体のまま呼気中に排泄される (Astrand et al., 1978; Riihimaki et al., 1979a,b; Sedivec and Flek, 1976b)。呼気への排泄は三相性を示すことが報告されていて (Riihimaki et al., 1979a)、最初の半減期は約 1 時間である (Campbell et al., 1988)。糞中への排泄は無視できる。

ボランティアを *o*-、*m*-及び *p*-キシレン約 45 ppm (195 mg/m³) に 8 時間吸入暴露した実験で、投与量の約 95~99%はメチル馬尿酸として尿中に排泄された。ジメチルフェノールとしての排泄は、吸収された量の 0.1~2%であった (Sedivec and Flek, 1976b)。同様に *m*-キシレン 90~200

ppm (391~870 mg/m³) に 5 日間吸入暴露した実験では、少なくとも 97%が *m*-メチル安息香酸抱合体として排泄され、2,4-ジメチルフェノール抱合体は代謝物の 1~2%であった (Riihimaki et al., 1979a, b)。また、*m*-キシレン 100 ppm (435 mg/m³) に 4 時間吸入暴露した実験では、吸収された量の約 90%がメチル馬尿酸として排泄されたのに対し (Campbell et al., 1988; Lauwerys et al., 1978)、*o*-キシレン 138 ppm (600 mg/m³)の暴露では、メチル馬尿酸として尿中に排泄されたのは 46%にすぎなかった (Ogata et al., 1980)。*o*-キシレンについては 39 mg/kg を経口投与した実験でも尿中の *o*-メチル安息香酸のグリシン及びグルクロン酸抱合体は、それぞれ投与量の 33.1 及び 1.0%であった。78 mg/kg で投与した場合も類似の値が報告されている (Ogata et al., 1979,1980)。

金属の浸漬コーティングに従事し、*o*-キシレン 0.8 ppm (3.48 mg/m³)、*m*-キシレン 2.1 ppm (9.1 mg/m³)、*p*-キシレン 0.9 ppm (3.91 mg/m³)、トルエン 0.8 ppm 及びエチルベンゼン 0.9 ppm に 8 時間暴露された男性労働者 121 人の尿中にキシレンの濃度に対応したメチル馬尿酸が検出された。メチル馬尿酸の濃度はキシレン 1 ppm あたり 17.8 mg/L であった (Kawai et al., 1991)。

キシレンに暴露された塗装工で、週末における尿中へのメチル馬尿酸の排泄は二相性を示した。すなわち、暴露後最初の 10 時間の半減期は 3.6 時間で、後の 2 日間の半減期は 30.1 時間を示した (Engstrom et al., 1978)。一方、*m*-キシレンに暴露されたボランティアで *m*-メチル安息香酸の尿中排泄は三相性を示し、それぞれの半減期は 1~2、10 及び 20 時間であった (Riihimaki et al., 1979a)。

ラットを用いて未変化体の *m*-キシレンの排泄が研究された。未変化体の排泄は、腹腔内投与では最大 4 時間後で、投与量の 13%が 10 時間以内に排泄された (Sugihara, 1979)。マウスでは投与量の 3.4%が 8 時間以内に排泄された (Bergman, 1979,1983)。

ラットでは *m*-キシレン投与量 (5 mmol/kg) の 46%が *m*-メチル安息香酸として 24 時間以内に排泄された。排泄量はラットをフェノバルビタール処理することで 70%まで増加した (Gut and Flek, 1981)。ラットに *m*-キシレン 87~348 mg/kg を腹腔内投与した実験で、投与量の 53~75%が 24 時間以内に *m*-メチル馬尿酸として尿中に排泄された (Ogata and Fujii, 1979)。また、各キシレン異性体 319 mg/kg をそれぞれ腹腔内投与した実験で、メルカプツール酸として排泄された割合は *o*-キシレンで 10%、*m*-及び *p*-キシレンで 0.6~1.3%であった (van Doorn et al., 1980)。

他の溶媒の影響については、ヒトにおいて *m*-キシレンとエチルベンゼンの混合暴露又は暴露前にエタノール又はアスピリンを摂取するとメチル馬尿酸を含め、幾つかのキシレン代謝物の尿中排泄が遅くなることが示された (Campbell et al., 1988; Engstrom et al., 1984; Riihimaki et al., 1982a,b)。

2 日間の試験期間を通じて、エタノール合計 137 g を暴露前の夕方に与えたボランティアに、*m*-キシレン 100 ppm (435 mg/m³) 又は 400 ppm (1,740 mg/m³) を 2 時間吸入暴露した実験では、400 ppm で *m*-キシレンの代謝が促進された (Tardif et al., 1994)。4 人の男性ボランティアにトルエン 50 ppm とキシレン (*o*-キシレン 15%、*m*-キシレン 25%、*p*-キシレン 60%) 40 ppm (174 mg/m³) を 3 日間 (7 時間/日) 混合吸入暴露した実験で、血中及び呼気中のキシレン濃度及び代謝物の排泄は単独暴露の場合と変わらなかったが、トルエン 95 ppm とキシレン 80 ppm (348 mg/m³) を 4 時間混合暴露した実験では、トルエンは血中及び呼気中のキシレン濃度を増加させ、馬尿酸の尿中排泄を遅延させた (Tardif et al., 1991)。

o-キシレン 15%、*m*-キシレン 60%、*p*-キシレン 25%組成のキシレンを用いて、SD ラットにそれぞれトルエン 75 ppm 及び キシレン 225 ppm (979 mg/m³)、トルエン 150 ppm 及び キシレン 150 ppm (652 mg/m³)、トルエン 225 ppm 及び キシレン 75 ppm (326 mg/m³) の混合溶媒を 5 時間吸入暴露した実験で、暴露直後の肺、脳及び血中のキシレン濃度は増加したが、暴露後 24 時間の馬尿酸及びメチル馬尿酸の尿中排泄量は減少した (Tardif et al., 1992)。トキシコキネティクスによる研究からこの結果は、ラットにおいてはトルエンと *m*-キシレンの間には暴露濃度が 50 ppm を越えると代謝拮抗があることを示した (Tardif et al., 1993)。また、エチルベンゼンと *m*-キシレン (Frantik and Vodickova, 1995)、アセトンと *p*-キシレン (Vodickova et al., 1995) の混合暴露でも血中のキシレン濃度が約 30~50% 増加することが報告されている。

e. 毒性発現のメカニズム

キシレンは神経系、肺、腎臓及び発生段階の胎児に有害な影響を及ぼすが、そのメカニズムについては、動物を用いた実験により幾つか説明がなされているものの完全には理解されていない。

キシレンの中枢神経系への毒性影響は、高濃度で起こることからキシレンの神経細胞膜への溶解性が関係している (Desi et al., 1967; Gerarde, 1959; Savolainen and Pfaffli, 1980; Tahti, 1992; U.S.EPA, 1985)。キシレンは正常な神経細胞の機能に必要なタンパク質の働きを乱すことが示唆されている。つまり、膜タンパク質が機能する脂質環境を攪乱するか、膜タンパク質の疎水性/親水性構造に直接作用するかして働きを乱す。キシレンへの急性及び亜慢性暴露後、種々の神経伝達物質の濃度の変化や脂質組成の変化が、幾つかの脳領域において観察された (Andersson et al., 1981; Honma et al., 1983; Savolainen and Seppalainen, 1979)。また、何人かの研究者はアレンオキシドやメチルベンズアルデヒドのような中間代謝物がキシレンの毒性に関係していることを示唆している (Savolainen and Pfaffli, 1980)。キシレンのミクロソーム酵素によるこれらの中間代謝物への酸化は脳細胞中で起こる (Savolainen and Pfaffli, 1980)。

肺のミクロソーム酵素阻害が数人の研究者によって認められた (Elovaara et al., 1987; Patel et al., 1978; Silverman and Schatz, 1991; Smith et al., 1982; Stickney et al., 1989)。酵素阻害の正確なメカニズムは未知であるが、ミクロソームタンパク質に直接結合し、ミクロソーム酵素を不活化するメチルベンズアルデヒドのような活性代謝中間体の生成が関係している (Patel et al., 1978; Smith et al., 1982)。

キシレンの腎毒性のメカニズムは不明であるが、活性代謝物の生成とそれに続く刺激あるいは直接的な膜流動性の変化が関係している可能性がある (U.S.EPA, 1985)。

キシレンの胎児毒性のメカニズムは十分には解っていない。ラットを用いた研究によると、*p*-キシレンの胎児発生の遅延作用はプロゲステロン及びエストラジオールの濃度の減少により起こっている可能性がある。これらのホルモンの濃度の減少はミクロソーム酵素活性の増加及びホルモン異化作用の増加が原因と考えられる (Ungvary et al., 1981)。

f. まとめ

ヒト及び動物においてキシレンは経口及び吸入経路で速やかに吸収される。また、吸収の速度は遅いが、皮膚からも吸収される。キシレンは吸入では約 60% が、経口では約 90% が吸収さ

れる。吸収されたキシレンは全身に速やかに分布し、主に脂肪組織に蓄積する。キシレンは血中では血清タンパク質と結合している。

キシレンはまずメチル基が酸化され、グリシンと抱合してメチル馬尿酸に代謝される。ヒトでは90%以上がメチル馬尿酸として尿中に排泄される。芳香環のキシレノールへの水酸化は僅かで、尿中への排泄は吸収量の2%以下である。その他、メチルベンジルアルコール、酸化キシレンのグルクロン酸抱合体が尿中に僅かに検出されている。動物においては、代謝はヒトと類似しているが、尿中排泄物の大部分はメチル馬尿酸及びグルクロン酸抱合体である。加えて、メチルベンズアルデヒドが検出されているが、ヒトでは確認されていない。メチルベンズアルデヒドがキシレンの毒性の原因物質であることを示唆する研究者もいる。

ヒトでは吸入経路で吸収されたキシレンの約95%が尿中に排泄され、約5%が呼気中に未変化体として排泄される。

7.2 疫学調査及び事例

キシレンの疫学調査及び事例を表7-1に示す。

a. 刺激性及び感作性

a-1. *m*-キシレン

ボランティア13人において両手を*m*-キシレンに20分間浸漬した実験で、暴露開始の10分後に焼けるような感覚(熱傷感)を示し、暴露終了10分以内に回復した。暴露された皮膚は紅斑がみられ、数時間以内に回復した(Lauwerys et al., 1978)。

a-2. *p*-キシレン

ボランティア6人に*p*-キシレン690 ppmを15分間吸入暴露した実験で、4人にめまいがみられた(Carpenter et al., 1975)。

a-3. キシレン(異性体混合物)

ボランティア6人にキシレン(異性体混合物:7.6% *o*-体、65% *m*-体、7.8% *p*-体、19.3%エチルベンゼン)110、230、460、690 ppmを15分間吸入暴露した実験では、230、460 ppmで目の刺激性、690 ppmで喉の刺激性、めまいがみられた(Carpenter et al., 1975)。また、7人のボランティアに同じ組成のキシレン110、230、460、690 ppmをそれぞれ暴露開始の1、2、3及び4日目に15分間ずつ暴露した実験で、すべての濃度で喉と眼に刺激がみられ、1人において230及び460 ppmでめまいがみられ、4人において690 ppmでめまいがみられていたが、暴露終了1時間後には症状は消失した。また、キシレンは1 ppmで臭気を感じるとされている(Carpenter et al., 1975)。

キシレン(異性体混合物)98、196、392 ppmを30分間吸入暴露した実験で、眼、鼻、喉に刺激性はみられなかった(Hastings et al., 1984)。

キシレン700 ppmを1時間吸入暴露した実験で、頭痛、吐き気、眼と鼻の刺激、めまい、嘔吐、血清トランスアミナーゼ活性の一過性上昇がみられた(Klaucke et al., 1982)。

キシレンに暴露された家具製造業者6人において目の刺激及び羞明がみられたが、数時間後に回復した。また、角膜にわずかな小胞が見られたが、数日後に完全に回復した(Schmid, 1956)。

液体キシレンが直接眼に接触した例で結膜炎及び角膜の損傷が報告されている(Clayton and Clayton, 1981)。

ボランティア 24 人に行った実験で皮膚感作性はみられなかった (Kligman, 1966)。

b. 短期毒性

b-1. *m*-キシレン

ボランティアに*m*-キシレン 200 ppm を 3.67 時間/日で 4 日間吸入暴露した実験で、肺に影響はみられなかった (Seppalainen et al., 1989)。

ボランティア男性 9 人に *m*-キシレン 200 ppm (TWA) を 4 時間吸入暴露した実験で、脳波の変化 (投与期間初期のアルファ波頻度の軽度増加) がみられた (Seppalainen et al., 1991)。

ボランティア男性 6 人に *m*-キシレン 100 ppm (最大濃度 200~400 ppm) を 6 時間/日、5 日間暴露し、週末 2 日間中断後、さらに 3 日間暴露した実験で、反応時間の低下がみられたが、平衡感覚の低下は 400 ppm の時だけにみられた (Savolainen et al., 1979c)。

ボランティア男性 8 人に *m*-キシレン 64 ppm (最大濃度 400 ppm) を 5 日間暴露し、週末中断した後、さらに 1 日再暴露し、1 日に 4 回自転車運動を行った例では、平衡感覚の低下はみられず、反応時間の低下、共同作業能力の低下がみられた。また、ボランティア男性 8 人に *m*-キシレン 90 ppm (最大濃度 200 ppm) を 5 日間暴露し、週末中断した後、さらに 1 日再暴露し、1 日に 4 回自転車運動を行った例では、反応時間の低下、共同作業能力の低下がみられ、平衡感覚の低下は暴露 1 日目と再暴露の日にだけみられた (Savolainen et al., 1980)。

ボランティア 9 人に固定用量 (200 ppm) 及び変動用量 (135~400 ppm) を安静中及び軽い労働中に暴露した例で、血中の *m*-キシレンの濃度に対して開眼時及び閉眼時のふらつきに有意差がみられた (Savolainen et al., 1985)。

ボランティア男性 9 人に *m*-キシレン 135~400 ppm (TWA 200 ppm) を 4 時間吸入暴露した実験で、200 ppm では視覚的反応時間、音響的選択反応時間に明確な影響はみられなかったが、400 ppm で視覚的反応時間と音響的選択反応時間の延長がみられた (Laine et al., 1993)。

m-キシレン 280 ppm を 2 回/週、4 または 7 時間吸入暴露された実験で、身体の揺れ、協調行動、反応時間に影響はみられなかった (Ogata et al., 1970; Savolainen, 1980; Savolainen et al., 1980b)。

b-2. *p*-キシレン

ボランティア女性 3 人に *p*-キシレン 100 ppm を 5 日間 (1~7.5 時間/日) 吸入暴露した実験で、頭痛、めまい、鼻と喉に刺激性がみられたが、脳波、誘発電位、認知能、血球数、腎臓に影響はみられなかった (Hake et al., 1981)。

p-キシレン 60~150 ppm を 4 時間または 7 時間、5 日間吸入暴露した実験で、脳波、運動活性及び認識能力に影響はみられなかった (Hake et al., 1981; Olson et al., 1985)。

ボランティアに *p*-キシレン 150 ppm を 5 日間/週で数週間吸入暴露した実験で、肺換気量に影響はみられなかった (Hake et al., 1981)。

b-3. キシレン (異性体混合物)

ボランティア 15 人にキシレン (異性体混合物) 299 ppm を 70 分間吸入暴露した実験で、短期記憶障害と反応時間の延長がみられたが、心理学的検査におけるの作為試験 (performance test) に異常はみられなかった (Gamberale et al., 1978)。また、10 人にキシレン 396 ppm を 30 分間吸入暴露した実験でも、作為試験で異常はみられなかった (Hastings et al., 1984)。

男性にキシレン 200 ppm 及び *p*-キシレン 100 ppm を 4 時間吸入暴露した実験で、単純反応時

間、選択反応時間及び短期記憶に影響はみられなかった (Anshelm Olsen et al., 1985)。一方、10人のボランティアにキシレン (異性体混合物) 100 ppm を4時間吸入暴露した実験では、単純反応時間、選択反応時間の延長がみられた (Dudek et al., 1990)。

キシレンを吸入暴露された結果、吐き気、嘔吐、胃部不快 (Goldie, 1960; Hipolito, 1980; Klaucke et al., 1982; Nersesian et al., 1985)、血清中の補体の減少 (Smolik et al., 1973)、尿中 β -グルクロニダーゼ活性の上昇 (Franchini et al., 1983)、アルブミン、赤血球及び白血球の尿中排泄増加 (Askergren, 1981,1982) がみられた。

食物に混入した工業用キシレンを摂取した例 (男性1人) で昏睡、急性肺水腫、肝臓の損傷及び吐血がみられた (Recchia et al., 1985)。

1961年から1980年の間に英国でみられたキシレン中毒38例では昏睡、呼吸器官の刺激及び消化管障害がみられた (Bakinson and Jones, 1985)。

閉鎖空間でキシレン (ペンキの溶剤として90%、他に少量トルエンを含む) 約10,000 ppmに数時間暴露された3人の塗装業者が意識不明状態で18.5時間後に発見された。1人は発見後すぐに死亡し、解剖の結果、重度の肺うっ血、肺泡出血及び肺浮腫、肝臓の腫大を伴ううっ血及び小葉中心性の肝細胞の空胞化がみられ、脳の病理組織学的検査で点状出血と腫大及びニッスル小体の消失を伴う神経細胞の損傷がみられた。2人の生存者では四肢のチアノーゼ、一過性の血清トランスアミナーゼ活性の上昇、血中尿素の増加、内在性クレアチニンの尿中クリアランス低下がみられた。その内の1人に肝臓障害及び重度の腎障害がみられたが、それぞれ2日後及び2週間後に回復した。また、記憶喪失の症状がみられたが2日後に回復した (Morley et al., 1970)。

30歳の男性が自殺目的でキシレン8 mlを静注した結果、10分後に重度の呼吸障害がみられたが、治療により回復した (Sevcik et al., 1992)。

c. 長期毒性

c-1. キシレン (異性体混合物)

職業上慢性的にキシレンを含む溶剤 (ベンゼンを含有しているかあるいは含有が疑われる) に暴露された例で、貧血、白血球数減少、顆粒球数減少、汎血球減少及び骨髄の形成不全がみられた (Appuhn and Goldeck, 1957; Giammarinaro, 1956; Lachnit and Reimer, 1959; Lob, 1952)。

キシレンに暴露された労働者44人において血液検査の結果、異常はみられなかった (Browning, 1965)。

キシレンを用いる研究所に13.5年勤務した61歳の男性において再生不良性貧血がみられた。また、キシレン (0.2%のベンゼン含有) を扱う仕事をしている27人に実施した血液検査では12人が血小板数の減少がみられたが、キシレンの取扱いをやめると回復した (Forde, 1973)。

病理組織標本作製作業に従事して1.5~18年暴露された女性5人において3人には症状は無く、残りの2人は1年目から症状を示した。症状は慢性頭痛、胸部痛、脳波の異常、呼吸困難、手のチアノーゼ、発熱、白血球数減少、不快感、肺機能低下、労働能力の低下、身体障害及び精神障害であった (Hipolito, 1980)。

ゴム靴製造、又はプラスチック被覆ワイヤ製造、又は印刷業に従事する労働者175人と非暴露群241人の比較調査が行われた。総暴露量の70%以上がキシレン (異性体混合物) で、濃度は

14 ppm (幾何平均、TWA)、8時間/日を平均7年間吸入暴露された。その他にエチルベンゼン、トルエン等の溶剤に暴露されたが、ベンゼンは含まれていなかった。暴露群には、不安、健忘、集中力の低下、めまい、吐き気、食欲不振、握力低下、筋力低下等が非暴露群と比較して有意に多くみられたが、赤血球数、白血球数、血小板、ヘモグロビン濃度、総ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、 γ -GTP、アルカリ性フォスファターゼ、ロイシンアミノペプチダーゼ、血清クレアチニン、ウロビリノーゲン、糖、蛋白、潜血に影響はみられなかった (Uchida et al., 1993)。

83人のペンキ作業員がキシレンを含む溶剤を10~44年間吸入暴露された結果、うつ状態、興味の喪失が増加したが、CTスキャンでの異常はみられなかった (Triebig et al., 1992a, b)。

キシレン、トルエン、ベンゼンに職場で暴露された労働者に白血球数減少がみられた (Mosczyznsky and Lisiewicz, 1983,1984)。

職場でキシレンに慢性的に暴露された結果、努力呼吸、肺機能障害がみられた (Hipolito, 1980; Roberts et al., 1988)。

石油からキシレンを製造する工場に6か月から5年間勤務し、キシレン15~40 ppm及び他の炭化水素化合物に暴露された労働者45人において33%に頭痛、興奮、不眠症、消化不良、心拍数上昇がみられた。また、20%が神経衰弱、自律神経失調症を訴え、15%が神経性循環障害を訴えた (Sukhanova et al., 1969)。

キシレンを含む種々の溶剤を扱う塗装業者らを対象とした疫学調査で、頭痛、記憶喪失、疲労感や Danish painters' syndrome (溶剤などによって引き起こされる脳症)、神経衰弱症候群、器質的精神障害及び痴呆などの不可逆的中枢神経系への影響がみられた (ECETOC, 1986)。キシレン7 ppmに平均6~8時間暴露された塗装業者105人に対する調査において、神経行動学的に異常はみられなかった (Triebig, 1985)。

キシレン等を溶剤として用いていた塗装工場の労働者50人において長期暴露の影響を調べたケースで脳の血流量が4%減少し、脳機能の低下、神経及び精神衰弱、また、脳波のデルタ及びベータ波の増加がみられた (Orbaek et al., 1985)。

空気中のキシレン (100 ppm 以上) への職業上の暴露により、接触性じんましんを発症したと報告されている (Palmer and Rycroft, 1993)。

キシレン、ベンゼン、トルエンを含む溶剤に暴露された女性で生理不順が増加した (Michon, 1965; Syrovadko et al., 1973)。

病理研究所に勤務する女性37人がキシレン、ホルムアルデヒド等を吸入暴露された結果、流産の増加がみられた (Taskinen et al., 1994)。

d. 遺伝毒性

d-1. キシレン (異性体混合物)

5人の白人ボランティアにキシレン40 ppm (174 mg/m^3) 又はキシレン40 ppm とトルエン50 ppm (189 mg/m^3) の混合溶媒を7時間/日又は3時間/日吸入暴露した実験で、末梢血リンパ球において姉妹染色分体交換はみられなかった (Haglund et al., 1980; Pap and Varga, 1987; Richer et al., 1993)。

23人がキシレン11又は13 ppm (エチルベンゼン含有詳細不明) に4か月~23年間吸入暴露され

た例では、末梢血リンパ球での姉妹染色分体交換はみられなかった (Pap and Varga, 1987)。

e. まとめ

ヒトでキシレンの高濃度暴露により、頭痛、疲労、錯乱状態、一時的な気分の高揚、昏睡、吐き気、胃腸障害、意識喪失、肺障害、肝障害、腎障害、脳障害、目、鼻、喉への刺激性、神経障害及び死亡がみられている。

表7-1 キシレンの疫学調査及び事例

影響	対象集団・性別・人数	暴露状況	暴露量	結果	文献
刺激性及び感作性	m-キシレン				
	ボランティア 13人	皮膚接触	両手を m-キシレン に 20 分間浸漬	暴露開始の10分後に焼けるような感覚 (熱傷感)を示し、暴露終了10分以内に 回復 暴露された皮膚は紅斑がみられ、数時 間以内に回復	Lauwerys et al., 1978
	p-キシレン				
	ボランティア 6人	吸入暴露	p-キシレン 690 ppm、15分	4人にめまい	Carpenter et al., 1975
	キシレン(異性体混合物)				
	ボランティア 6人	吸入暴露	110、230、460、690 ppm キシレン(異性 体混合物：7.6% o- 体、65% m-体、7.8% p-体、19.3%エチル ベンゼン)、15分	110 ppm: 影響なし 230、460 ppm: 眼の刺激性 690 ppm: 喉の刺激性、めまい	Carpenter et al., 1975
	ボランティア 7人	吸入暴露	110、230、460及び 690 ppm キシレン (異性体混合物： 7.6% o-体、65% m- 体、7.8% p-体、19.3% エチルベンゼン)を それぞれ1、2、3及 び4日目に15分間ず つ暴露	すべての濃度で喉と眼にある程度の刺 激 1人において230及び460 ppmでめまい 4人において690 ppmでめまいがみられ ているが、暴露の1時間後には症状は消 失 キシレン1 ppmで匂いを感知	Carpenter et al., 1975
	ボランティア	吸入暴露	キシレン(異性体混 合物) 98、196、392 ppm、 30分	眼、鼻、喉に刺激性なし	Hastings et al., 1984
	ND	吸入暴露	キシレン 700 ppm、1時間	頭痛、吐き気、眼、鼻喉の刺激、めま い、嘔吐、一過性の血清トランスアミ ナーゼ活性の上昇	Klaucke et al., 1982
	ND	吸入暴露	キシレン 200 ppm、3-5分	眼、鼻、喉に刺激性あり	Nelson et al., 1943
家具製造業者 6人	ND	キシレン	眼の刺激及び羞明がみられたが、数時 間後に回復 角膜にわずかな小胞が見られたが、数 日後に完全に回復	Schmid,1956	
ND	液体のキシ レンを直接 眼に接触	ND	結膜炎及び角膜の損傷	Clayton & Clayton,1981	
ボランティア 24人	ND	キシレン	皮膚感作性なし	Kligman, 1966	

影響	対象集団・性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文 献
短期毒性	<i>m</i>-キシレン				
	ボランティア	吸入暴露	<i>m</i> -キシレン 200 ppm (TWA) 3.67 時間/日、4日間	肺に影響なし	Seppalainen et al., 1989
	ボランティア 男性9人	吸入暴露	<i>m</i> -キシレン 200 ppm (TWA) 4時間	脳波の変化 (投与期間初期のアルファ波頻度の軽度増加)	Seppalainen et al., 1991
	ボランティア 男性6人	吸入暴露	<i>m</i> -キシレン 100 ppm (最大濃度 200-400ppm) 6 時間/日、 5日間暴露、週末2日 間中断後、さらに3 日間暴露	反応時間の低下 平衡感覚の低下は400 ppm群のみ	Savolainen et al., 1979c
	ボランティア 男性8人	吸入暴露 1日に4回自 転車運動	<i>m</i> -キシレン 64 ppm (最大濃度 400 ppm) 又は 90 ppm (最大濃度 200 ppm) 5日間暴露し、週末 中断し、さらに1日 再暴露	64 ppm: 反応時間の低下、共同作業能力の低下 90 ppm: 反応時間の低下、共同作業能力の低下 暴露1日目と再暴露の日に平衡感覚の低下	Savolainen et al., 1980
	ボランティア 9人	吸入暴露	<i>m</i> -キシレン 固定濃度200 ppm 又は変動濃度 135-400 ppm 安静中又は軽い労働中に暴露	血中の <i>m</i> -キシレン濃度と開眼時及び閉眼時のふらつきに有意な関係	Savolainen et al., 1985
	ボランティア 男性9人	吸入暴露	<i>m</i> -キシレン 135-400 ppm (TWA 200 ppm) 4時間	200 ppm: 視覚的反応時間、音響的選択反応時間に明確な影響なし 400 ppm: 視覚的反応時間、音響的選択反応時間の延長	Laine et al., 1993
	ボランティア	吸入暴露	<i>m</i> -キシレン 280 ppm 4時間又は7時間 2回/週	身体の揺れ、協調行動、反応時間に影響なし	Ogata et al., 1970; Savolainen, 1980; Savolainen et al., 1980b
	<i>p</i>-キシレン				
	ボランティア 女性3人	吸入暴露	<i>p</i> -キシレン 100 ppm、 1-7.5時間/日、5日間	頭痛、めまい、鼻と喉に刺激性脳波、誘発電位、認知能、血球数、腎臓に影響なし	Hake et al., 1981
	ボランティア	吸入暴露	<i>p</i> -キシレン 60-150 ppm、4時間 又は7時間、5日間	脳波、運動活性及び認識能力に影響なし	Hake et al., 1981; Olson et al., 1985
	ボランティア	吸入暴露	<i>p</i> -キシレン 150 ppm、5日/週、 数週間	肺換気量に影響なし	Hake et al., 1981
	キシレン(異性体混合物)				

影響	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 15人	吸入暴露	キシレン(異性体混合物) 299 ppm、70分	短期記憶障害と反応時間の延長 作為試験は異常なし	Gamberale et al.,1978
	ボランティア 10人	吸入暴露 30分	キシレン(異性体混合物) 396 ppm	作為試験は異常なし 鼻と喉に刺激性なし、呼吸数に異常なし	Hastings et al.,1984
	ボランティア 男性	吸入暴露	キシレン200 ppm及び p-キシレン100 ppm、4時間	単純反応時間、選択反応時間及び短期記憶に影響なし	Anshelm Olsen et al., 1985
	ボランティア 10人	吸入暴露	キシレン(異性体混合物)100 ppm、 4時間	単純反応時間、選択反応時間の延長	Dudek et al., 1990
	ND	吸入暴露	キシレン(異性体混合物)	吐気、嘔吐、胃部不快感	Goldie,1960; Hipolito, 1980; Klaucke et al., 1982; Nersesian et al., 1985
	ND	吸入暴露	キシレン(異性体混合物)	血清中の補体の減少	Smolik et al., 1973;
	ND	吸入暴露	キシレン(異性体混合物)	尿中β-グルクロニダーゼ活性の上昇	Franchini et al., 1983
	ND	吸入暴露	キシレン(異性体混合物)	アルブミン、赤血球、白血球の尿中排泄増加	Askergren, 1981,1982
	男性1人	工業用キシレンが食物に混入	ND	昏睡、急性肺水腫、肝臓の損傷 活性炭を用いた血液濾過治療を昏睡26時間後に行い、その2時間後に回復	Recchia et al., 1985
	1961年から1980年の間に英国でみられたキシレン中毒38例	ND	ND	昏睡、呼吸器官の刺激及び消化管障害	Bakinson & Jones, 1985
	閉鎖空間で作業した塗装業者3人	意識不明状態で18.5時間後に発見	キシレン 約10,000 ppm(ペンキの溶剤として90%、他に少量トルエンを含む)	1人は発見後すぐに死亡し、解剖の結果、重度の肺うっ血、肺胞出血及び肺浮腫、肝臓の腫大を伴ううっ血及び小葉中心性の肝細胞の空胞化、脳の病理組織学的検査で点状出血と腫大及びニッスル小体の消失を伴う神経細胞の損傷がみられた。2人の生存者では四肢のチアノーゼ、一過性の血清トランスアミナーゼ活性の上昇、血中尿素の増加、内在性クレアチニンの尿中クリアランス低下がみられた。その内の1人に肝臓障害及び重度の腎機能の悪化がみられたが、それぞれ2日後及び2週間後に回復。また、記憶喪失の症状がみられたが2日後に回復。	Morley et al., 1970
	30歳男性	静脈内(自殺目的)	キシレン 8 mL	10分後に重度の呼吸障害(治療により回復)	Sevcik et al.,1992
長期毒性	キシレン(異性体混合物)				

影響	対象集団・性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文献
	ND	職業上慢性的に暴露	キシレンを含む溶剤（ベンゼンを含むかあるいは含有が疑われる）	貧血、白血球数減少、顆粒球数減少、汎血球減少及び骨髄の形成不全	Appuhn & Goldeck, 1957; Giammarinaro, 1956; Lachnit & Reimer, 1959; Lob, 1952
	キシレンに暴露された労働者44人	ND	ND	血液に異常なし	Browning, 1965
	キシレンを用いる研究所に13.5年勤務した61歳の男性	ND	ND	再生不良性貧血	Forde, 1973
	キシレンを扱う仕事をしている27人	ND	キシレン（0.2%のベンゼン含有）	12人が血小板数の減少 キシレンの取扱いをやめると血小板数が回復	Forde, 1973
	病理組織標本作製作業従事女性5人	1.5-18年暴露	ND	2人が最初の1年以内に、慢性頭痛、胸部痛、脳波の異常、呼吸困難、手のチアノーゼ、発熱、白血球数減少、不快感、肺機能低下、労働能力の低下、身体障害及び精神障害	Hipolito, 1980
	ゴム靴製造、又はプラスチック被覆ワイヤ製造、又は印刷業に従事する労働者175人(非暴露群241人)	吸入暴露 8時間/日 平均7年間	全暴露量の70%以上がキシレン（異性体混合物） 14 ppm（幾何平均、TWA） その他にエチルベンゼン、トルエン等の溶剤に暴露、但しベンゼンは含まず	不安、健忘、集中力の低下、めまい、吐き気、食欲不振、握力低下、筋力低下等が有意にみられた 赤血球数、白血球数、血小板、ヘモグロビン濃度の影響なし 総ビリルビン、AST、ALT、γ-GTP、アルカリ性フォスファターゼ、ロイシンアミノペプチダーゼに変化なし 血清クレアチニン、ウロブリンノーゲン、糖、タンパク質、潜血に影響なし	Uchida et al., 1993
	ペンキ塗装作業員83人	吸入暴露 10-44年間	キシレンを含む溶剤	うつ状態、興味の喪失の増加 CTスキャン異常なし	Triebig et al., 1992a,b
	労働者	職業暴露	キシレン、トルエン、ベンゼン	白血球数減少	Moszczyński & Lisiewicz, 1983, 1984
	ND	職場で慢性的に暴露	キシレン	努力呼吸、肺機能障害	Hipolito, 1980; Roberts et al., 1988
	自動車塗装者102人及び有機溶媒毒性が疑われる患者	ND	ND	血清中の酵素に異常なし	Kurppa & Husman, 1982; Pedersen & Rasmussen, 1982
	スプレー塗装者35人	2つの工場に2-24年勤務	<i>o</i> -、 <i>m</i> -及び <i>p</i> -キシレンの濃度はそれぞれ2.1、7.9及び2.8 ppm、その他にエチルベンゼン4ppmに暴露	血液検査で異常がみられた	Angerer & Wulf, 1985

影響	対象集団・性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文献
	石油からキシレンを製造する工場の労働者45人	6か月から5年間勤務	キシレン 15-40 ppm 他の炭化水素化合物にも暴露	33%の人が頭痛、興奮、不眠症、消化不良、心拍数上昇 20%が神経衰弱、自律神経失調症、15%が自律神経系血管不全	Sukhanova et al., 1969
	塗装業者ら	ND	キシレンを含む種々の溶剤	頭痛、記憶喪失、疲労感や Danish painters' syndrom、神経衰弱症候群、器質的精神障害及び痴呆	ECETOC, 1986
	塗装業者 105人	ND	キシレン 7 ppmを平均6-8時間暴露	神経行動学的異常なし	Treibig, 1985
	塗装工場の労働者50人	長期暴露	キシレン等の溶剤	脳の血流量4%減少、脳機能の低下、神経衰弱、脳波のデルタ及びベータ波の上昇	Orbaek et al., 1985
	ND	職場での暴露	キシレン 100 ppm以上	接触性じんましん	Palmer & Rycroft, 1993
	女性	ND	キシレン、ベンゼン、トルエンを含む溶媒	生理不順が増加	Michon, 1965; Syrovadko et al., 1973
	病理学的研究所勤務の女性 37人	吸入暴露	キシレン、ホルムアルデヒド等	流産増加	Taskinen et al., 1994
遺伝毒性	キシレン(異性体混合物)				
	ヒトリンパ球	ND	キシレン	姉妹染色分体交換なし	Gerner-Smidt & Friedrich, 1978
	白人ボランティア5人	吸入暴露 7時間/日、3日間	キシレン40ppm(174 mg/m ³) 又はキシレン 40ppm+トルエン 50 ppm(189 mg/m ³)	末梢血リンパ球での姉妹染色分体交換なし	Haglund et al., 1980; Pap & Varga, 1987; Richer et al., 1993
	23人	吸入暴露 4か月-23年間	キシレン(異性体混合物、エチルベンゼン含有) 11又は13 ppm	末梢血リンパ球での姉妹染色分体交換なし	Pap & Varga, 1987

ND; データなし

7.3 実験動物に対する毒性

7.3.1 急性毒性

キシレ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, 1982; Carpenter et al., 1975; Gerarde, 1959; Harper et al., 1975; Hine and Zuidema, 1970; Mohtashampur et al., 1985; Muralidhara and Krishnakumari, 1980; Smyth et al., 1962; Ungvary et al., 1979; U.S. NTP, 1986; Wolf et al., 1956)。

a. o-キシレン

毒性症状として、マウスで自発運動の増加、呼吸数の減少、二相性 (抑制及び興奮) の中枢神経系反応がみられた (Moser et al., 1985)。

b. m-キシレン

毒性症状として、低血圧、眠気、昏睡及び間代性痙れんより呼吸不全を引き起こし、死亡が

みられた (Bonnet et al., 1982; Cameron et al., 1938; Lazarew, 1929; Molnar, et al., 1986)。また、同様の暴露濃度で二相性の中枢神経系反応がみられた (Moser et al., 1985)。

c. *p*-キシレン

毒性症状として、振戦 (Bushnell, 1989)、二相性の中枢神経系反応がみられた (Moser et al., 1985)。

SD ラットに暴露した試験で、血清の酵素活性 (Patel et al., 1979)、肝ミクロソームにおけるシトクロム P450 活性の誘導 (Day et al., 1992) がみられた。

d. キシレン(異性体混合物)

ラットへの経口投与で、中枢神経毒性が観察され、約 6,000 mg/kg 以上で、鈍麻、知覚まひ、昏睡、死亡がみられた (Muralidhara and Krishnakumari, 1980; U.S. NTP, 1986)。

マウス、ラット及びモルモットへの暴露で呼吸数減少、あえぎ呼吸、呼吸器の刺激、肺の浮腫、肺の出血、肺の炎症がみられた (Carpenter et al., 1975; De Ceaurriz et al., 1981; Furnas and Hine, 1958; Korsak et al., 1990)。

マウス及びウサギに、*o*-キシレン、*m*-キシレン、*p*-キシレン又はキシレン (異性体混合物)を暴露した試験で、肝臓相対重量増加 (Simmons et al., 1991; Tatrai and Ungvary, 1980)、シトクロム P450 含量 (Simmons et al., 1991; Ungvary, 1990; Ungvary et al., 1980a; Wisniewska-Knyp et al., 1989)、ミクロソームタンパク質 (Elovaara et al., 1982) 及びミクロソーム酵素活性の増加 (Elovaara et al., 1982; Savolainen et al., 1978; Ungvary, 1990; Ungvary et al., 1980a; Wisniewska-Knyp et al., 1989)、小胞体の増加 (Ungvary, 1990; Wisniewska-Knyp et al., 1989)、ヘキソバルビタール麻酔時間の減少 (Ungvary, 1990; Ungvary et al., 1980a) がみられた。

ラットに、*o*-キシレン、*m*-キシレン、*p*-キシレン又はキシレン (異性体混合物) 3,000 ppm (13,000 mg/m³) 以上を暴露した試験で、rotarod 成績に異常がみられた (Korsak et al., 1990)。

ラットに *o*-キシレン、*m*-キシレン又は *p*-キシレンを静脈内投与した実験で、前庭動眼反射弓の障害がみられた。この影響は血中の閾値濃度が 170~200 μg/ml になったとき生じた (Tham et al., 1984)。同様の影響がウサギに *m*-キシレンを投与した試験で報告されている。前庭動眼反射弓への影響は、30 μg/ml の血中濃度でみられ、100 μg/ml で呼吸困難による死亡がみられた (Aschan et al., 1977; Larsby et al., 1976; Odkvist et al., 1979)。

表7-2 キシレンの急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ウサギ
<i>o</i>-キシレン			
経口LD ₅₀ (mg/kg)	ND	3,600	ND
吸入LC ₅₀ (ppm)	約4,600 (6時間) (約20,000 mg/m ³)	約4,300 (6時間) (約19,000 mg/m ³)	ND
経皮LD ₅₀	ND	ND	ND
腹腔内LD ₅₀ (mg/kg)	ND	1,730	ND
<i>m</i>-キシレン			
経口LD ₅₀ (mg/kg)	ND	5,000—6,700	3,228
吸入LC ₅₀ (ppm)	5,300 (6時間) (23,000 mg/m ³)	約6,000 (6時間) (約26,000 mg/m ³)	ND

	マウス	ラット	ウサギ
経皮LD ₅₀ (mg/kg)	ND	ND	12,180
腹腔内LD ₅₀ (mg/kg)	ND	1,330	ND
p-キシレン			
経口LD ₅₀ (mg/kg)	5,600 (雄) 5,300 (雌)	3,900-4,030	ND
吸入LC ₅₀ (ppm)	約3,900 (6時間) (約17,000 mg/m ³)	約4,800 (雌) (4時間) (約20,600 mg/m ³)	ND
経皮LD ₅₀	ND	ND	ND
腹腔内LD ₅₀ (mg/kg)	ND	2,110	ND
キシレン(異性体混合物)			
経口LD ₅₀ (mg/kg)	5,600 (雄) 5,300 (雌)	約3,500 (雄)-8,640 (雄)	ND
吸入LC ₅₀ (ppm)	ND	6,400-6,700 (4時間) (27,600-29,000 mg/m ³)	ND
経皮LD ₅₀ (mg/kg)	ND	ND	114 (4時間)

ND: データなし

7.3.2 刺激性及び腐食性

キシレ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。

試験法の詳細は不明であるが、ウサギの皮膚にキシレンを適用した試験で、紅斑、浮腫、落屑及び壊死が観察され、中等度から強度の皮膚刺激性を有すると評価された (Anderson et al., 1986; Consumer Products Testing, 1976; Food and Drug Research Labs., 1976a,b; Hine and Zuidema, 1970; Pound and Withers, 1963)。

ウサギの眼にキシレン 0.1 又は 0.5 mL を適用した実験で、眼瞼の腫脹、軽度の結膜刺激性及び軽微な角膜の壊死が観察され、軽度から中等度の眼刺激性を有すると評価された (Consumer Products Testing, 1976; Hine and Zuidema, 1970; Kennah et al., 1989)。

表 7-3 キシレ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
m-キシレン					
ウサギ NZW	皮膚刺激	ND	ND	2.3 mg/kgで刺激性	Smyth et al., 1962
ウサギ	眼刺激	ND	0.5 mL	軽度から中等度の刺激性	Consumer Products Testing, 1976; Hine & Zuidema, 1970
ウサギ NZW	眼刺激	ND	ND	114 mg/kgで眼の炎症	Smyth et al., 1962
キシレン (異性体混合物)					
マウス モルモット ウサギ	皮膚刺激	ND	2.3-114 mg/kg	中等度から強度の皮膚刺激性	Anderson et al., 1986; Consumer Products Testing, 1976; Food and Drug Research Labs., 1976a,b; Hine & Zuidema, 1970; Pound & Withers 1963

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 ウサギ	皮膚刺激 単回適用	ND	ND	紅斑と浮腫がみられ、その後、落屑と壊死の発生	Rigdon, 1940; Steele & Wilhelm, 1966
ウサギ	皮膚刺激 24時間閉塞 適用	ND	0.5 ml	中等度の刺激性	Hine & Zuidema, 1970
ウサギ	皮膚刺激 開放又は閉塞 10-20部位に 適用	4週間	0.5 ml	中等度の刺激性と中等度の壊死、閉塞適用した部位に水胞	Wolf et al., 1956
ウサギ	耳又は剃毛 した腹部	ND	ND	皮膚表面に中等度の紅斑と浮腫、及び壊死	Wolf et al., 1956
ウサギ NZW	皮膚刺激	ND	ND	114 mg/kgで中等度から強度の炎症	Hine & Zuidema, 1970
ウサギ	眼刺激	ND	ND	23 mg/kgで弱い炎症	Hine & Zuidema, 1970; Smyth et al., 1962
ウサギ NZW	眼刺激	ND	ND	23 mg/kgで中等度の炎症	Consumer Products Testing, 1976; Hine & Zuidema, 1970
ウサギ	眼刺激	ND	0.05-0.5 ml <i>o</i> -、 <i>m</i> -、 <i>p</i> -キシレン及びキシレン（異性体混合物）の原液	軽度の結膜刺激性と軽微な角膜の壊死による不快(discomfort)と間代性眼瞼痙れん	Wolf et al., 1956
ウサギ	眼刺激	ND	0.1 ml	中等度の刺激性	Kennah et al., 1989
ウサギ	眼刺激	ND	ND	軽度から中等度の刺激性	Consumer Products Testing, 1976; Hine & Zuidema, 1970; Smyth et al., 1962
ウサギ	眼刺激	1回/日を2日及び3回/日を3日適用	ND	眼瞼の腫脹がみられたが、角膜の空胞化はみられず	Carpenter & Geary, 1974
ウサギ	眼刺激	ND	2滴	軽度の結膜刺激性と角膜障害	Wolf et al., 1956
ウサギ	眼刺激	ND	0.1 mL (23 mg/kg/日)	軽度から中等度の刺激性	Consumer Products Testing, 1976; Hine & Zuidema, 1970
ネコ	眼刺激	ND	0.1 mL	角膜の障害	Schmid, 1956

ND; データなし

7.3.3 感作性

調査した範囲内では、キシレンの実験動物に対する感作性に関する試験報告は得られていない。

7.3.4 反復投与毒性

キシレンの実験動物に対する反復投与毒性試験結果を表 7-4 に示す。

a. *o*-キシレン

a-1. 吸入暴露

雄ラットに *o*-キシレン 0、3,500 ppm (0、15,200 mg/m³) を 1 週間又は 6 週間 (8 時間/日) 吸入暴露した試験で、3,500 ppm 群で体重の増加抑制と肝臓重量の増加がみられた (Tatrai and Ungvary, 1980)。

SD 及び Long-Evans ラットに *o*-キシレン 0、780 ppm (0、3,358 mg/m³) を 8 時間/日、5 日/週、6 週間、あるいは 0、78 ppm (0、337 mg/m³) を 90 日間吸入暴露した試験で、78 ppm 群で 1 例 (1/15)、780 ppm 群で 3 例 (3/15) 死亡がみられた。体重増加率、白血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、さらに病理組織学的に肝臓、腎臓、心臓、脾臓、肺に変化は認められなかったが (Jenkins et al., 1970)、死亡原因等が不明のためこのデータの信頼性は低い (IPCS, 1997)。

モルモットに *o*-キシレンを 0、780 ppm の用量で 6 週間、あるいは 0、78 ppm の用量で 90 日間吸入暴露した試験で、体重増加率、白血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値に異常はなく、さらに病理組織学的に肝臓、腎臓、心臓、脾臓、肺に変化は認められなかった (Jenkins et al., 1970)。

イヌに *o*-キシレンを 0、780 ppm の用量で 6 週間、あるいは 0、78 ppm の用量で 90 日間吸入暴露した試験で、780 ppm 群で 1 例に振戦がみられた。体重増加率、白血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値に異常はなく、さらに病理組織学的に肝臓、腎臓、心臓、脾臓、肺に変化は認められなかった (Jenkins et al., 1970)。

サルに *o*-キシレンを 0、780 ppm の用量で 6 週間、あるいは 0、78 ppm の用量で 90 日間吸入暴露した試験で、780 ppm 群で 1 例 (1/3) 死亡がみられた。体重増加率、白血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値に異常はなく、さらに病理組織学的に肝臓、腎臓、心臓、脾臓、肺に変化は認められなかった (Jenkins et al., 1970)。

b. *m*-キシレン

b-1. 経口投与

SD ラットに *m*-キシレンを 0、1,062 mg/kg/日の用量で 3 日間強制経口投与した試験で、1,062 mg/kg/日群で体重が減少し、肝臓及び腎臓の重量が増加した (Pyykko, 1980)。

雄 Wistar ラットに *m*-キシレンを 0、800 mg/kg/日の用量で 3.5 週間強制経口投与した試験で、800 mg/kg/日群で ALT 活性の上昇がみられた (Elovaara et al., 1989)。

F344 ラットに *m*-キシレンを 0、500 mg/kg/日の用量で 4 週間 (5 日/週) 強制経口投与した試験で、500 mg/kg/日群で体重の減少がみられた (Halder et al., 1985)。

雌雄 SD ラットに *m*-キシレンを 800 mg/kg/日の用量で 13 週間 (1 回/日、7 日/週) 強制経口投与した試験で、雄で脳、腎臓の相対重量の増加、自発運動の亢進、瘻れん、流涎、鼻出血がみられたが、雌雄で病理組織学的に脳、脊髄、眼、皮膚、胸骨 (骨髄)、大腿骨、大腿筋、肺、心臓、肝臓、腎臓、膀胱、生殖器に変化はみられなかった (Wolfe, 1988a,b)。

b-2. 吸入暴露

雄 Wistar ラットに *m*-キシレンを 1,000 ppm (4,340 mg/m³) の用量で 6 時間/日、5 日/週、3 か月間あるいは 100 ppm (434 mg/m³) の用量で 6 か月間吸入暴露した試験で、自発運動及び回転運動の減少、肝臓での滑面小胞体の増加がみられた (Korsak et al., 1992; Rydzynski et al., 1992)。

雄 Wistar ラットに *m*-キシレンを 0、50、100 ppm (0、221、442 mg/m³) の用量で 6 時間/日、5 日/週、3 か月間吸入暴露した試験で、ラットの体重増加量、器官絶対及び相対重量、臨床生化

学項目に変化を認めなかった。肝ミクロソーム中でのモノオキシゲナーゼ活性と脂質過酸化速度に変化はみられなかった。痛覚の感受性は 50 及び 100 ppm の用量で増加した。100 ppm 群に協調運動失調がみられた (Korsak et al., 1994)。本評価書では NOAEL を 50 ppm (221 mg/m³) と判断した。

c. *p*-キシレン

c-1. 経口投与

雌雄SDラットに*p*-キシレンを0、250、1,000、2,000 mg/kg/日の用量で10日間強制経口投与した試験で、250 mg/kg/日以上雌及び2,000 mg/kg/日群の雄で肝臓重量の増加がみられ、さらに雄では体重増加抑制、雌雄で胸腺重量の減少がみられた (Condie et al., 1988)。

雌雄SDラットに*p*-キシレンを800 mg/kg/日の用量で13週間 (1回/日、7日/週) 強制経口投与した試験で、病理組織学的に脳、脊髄、眼、皮膚、胸骨 (骨髄)、大腿骨、大腿筋、骨髄、肺、心臓、胃腸、肝臓、生殖器に変化はみられなかった (Wolfe, 1988a,b)。

c-2. 吸入暴露

C3Hマウスに*p*-キシレンを1,208 ppmの用量で4日間 (4時間/日) 吸入暴露した試験で、NK細胞活性への影響はみられなかった。サイトメガロウイルスによる死亡が増加した (Selgrade et al., 1993)。

NSラットに*p*-キシレンを300 ppmの用量で1、3、5日間 (6時間/日) 吸入暴露した試験で、病理組織学的に肺に変化はみられなかった (Silverman and Schatz, 1991)。

d. キシレン (異性体混合物)

d-1. 経口投与

雌雄 B6C3F₁ マウスにキシレン (異性体混合物：9%；*o*-キシレン、60%；*m*-キシレン、14%；*p*-キシレン、17%；エチルベンゼン) を 0、250、500、1,000、2,000、4,000 mg/kg/日の用量で 14 日間強制経口投与した試験で、雌雄 4,000 mg/kg/日群の全例に死亡がみられた。その他の群では死亡はみられなかったが、雌雄 2,000 mg/kg/日で体重の増加抑制、浅呼吸、自発運動低下が観察された (U.S.NTP, 1986)。

雌雄 B6C3F₁ マウスにキシレン (異性体混合物：9%；*o*-キシレン、60%；*m*-キシレン、14%；*p*-キシレン、17%；エチルベンゼン) を 0、125、250、500、1,000、2,000 mg/kg/日の用量で 13 週間 (5 日/週) 強制経口投与した試験で、雌 2,000 mg/kg/日群で死亡がみられた (2/10)。また、雌雄 2,000 mg/kg/日で体重の増加抑制が認められ、投与後から 1 時間以内に自発運動低下、浅呼吸、振戦、麻痺などが出現した。肉眼的、病理組織学的検査で異常はみられなかった (U.S.NTP, 1986)。

雌雄 B6C3F₁ マウスにキシレン (異性体混合物：9%；*o*-キシレン、60%；*m*-キシレン、14%；*p*-キシレン、17%；エチルベンゼン) を 0、500、1,000 mg/kg/日の用量で 103 週間 (5 日/週) 強制経口投与した試験で、雌雄 1,000 mg/kg/日群において自発運動亢進が 4 週間後から解剖時までみられたが、その他の異常は認められなかった (U.S.NTP, 1986)。

雌雄 F344 ラットにキシレン (異性体混合物：9%；*o*-キシレン、60%；*m*-キシレン、14%；*p*-キシレン、17%；エチルベンゼン) を 0、125、250、500、1,000、2,000 mg/kg/日の用量で 14 日間

強制経口投与した試験で、雌雄 2,000 mg/kg/日で死亡が (雄 ; 3/5、雌 ; 5/5)、雄 250 mg/kg/日群、雌 1,000 mg/kg/日群から体重の増加抑制が、雌雄 2,000 mg/kg/日群で浅呼吸、自発運動低下が観察されたが、肉眼的に異常はみられなかった。なお、病理組織学的検査は実施していない (U.S.NTP, 1986)。

雌雄 SD ラットにキシレン (異性体混合物 : 17.6%; *o*-キシレン、62.3%; *m*-キシレンと *p*-キシレン、20%; エチルベンゼン) を 0、150、750、1,500 mg/kg/日の用量で 90 日間強制経口投与した試験で、雄 150 mg/kg/日以上、雌 750 mg/kg/日以上で肝臓重量の増加が、雄 1,500 mg/kg/日、雌 750 mg/kg/日以上で ALT 活性の上昇が観察された。また、雌の 1,500 mg/kg/日群で腎重量の増加と進行性の腎症が観察された。NOAEL は 150 mg/kg/日である (Condie et al., 1988)。しかしながら、肝臓重量の増加はキシレン暴露により代謝酵素が誘導されたためと考えられ、U.S.NTP のマウス及びラットを用いた 13 週間及び 2 年間の試験では腎臓への影響はみられていない (U.S.EPA, 2002)。

雌雄 F344 ラットにキシレン (異性体混合物 : 9%; *o*-キシレン、60%; *m*-キシレン、14%; *p*-キシレン、17%; エチルベンゼン) を 0、62.5、125、250、500、1,000 mg/kg/日の用量で 13 週間 (5 日/週) 強制経口投与した試験で、雌雄 1,000 mg/kg/日群で体重の増加抑制がみられたが、その他に異常はみられなかった (U.S.NTP, 1986)。

雌雄 F344 ラットにキシレン (異性体混合物 : 9%; *o*-キシレン、60%; *m*-キシレン、14%; *p*-キシレン、17%; エチルベンゼン) を 0、250、500 mg/kg/日の用量で 103 週間 (5 日/週) 強制経口投与した試験で、雄 500 mg/kg/日群において体重減少が 59 週以降にみられ、また、死亡率が有意に増加した。しかし、その他に異常は認められなかった (U.S.NTP, 1986)。U.S.EPA (2002) は NOAEL を 250 mg/kg/日としている。

d-2. 吸入暴露

雄 F344 ラットにキシレン (異性体混合物 : 10%; *o*-キシレン、80%; *m*-キシレン、10%; *p*-キシレン) を 0、800、1,000、1,200 ppm の用量で 14 時間/日、7 日/週、6 週間吸入暴露した試験で、800、1,000 ppm 群では 8-16 kHz の範囲で、1,200 ppm 群では 4-16 kHz の範囲で脳幹聴覚反応閾値が高まり、800 ppm 以上で聴力が低下した (Pryor et al., 1987)。

雄 SD ラットにキシレン 1,000 ppm を 18 時間/日、7 日/週、61 日間吸入暴露した試験で、精巣、付属生殖器、男性ホルモン濃度に影響はみられなかった (Nylen et al., 1989)。

Harlan-Wistar ラットにキシレン (異性体混合物 : 7.63%; *o*-キシレン、65.01%; *m*-キシレン、7.84%; *p*-キシレン、19.27%; エチルベンゼン) を 0、180、460、810 ppm の用量で 6 時間/日、5 日/週、13 週間吸入暴露し、3、7、13 週目に解剖した試験では、病理組織学的な影響はみられなかった (Carpenter et al., 1975)。

Wistar ラットにキシレン (異性体混合物) を 300 ppm の用量で 18 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入暴露した試験で、脳 DNA 含量及び大グリア細胞タンパクの増加、脳内酵素の増加、軸索膜及び行動の変化がみられた (Savolainen and Seppalainen, 1979; Savolainen et al., 1979a)。

雄 CFY ラットにキシレン (異性体混合物 : 10%; *o*-キシレン、50%; *m*-キシレン、20%; *p*-キシレン、20%; エチルベンゼン) を 0、600、1,500、4,000 mg/m³ の用量で 6 か月間 (8 時間/日、5 日間/週) 吸入暴露した試験で、1,500 mg/m³ 以上の群で肝臓のシトクロム P450、シトクロム c-還元酵素、アニリン *p*-ヒドロキシラーゼ、アミノピリン-*N*-ジメチラーゼの増加が、4,000 mg/m³

群で肝臓重量の増加と小葉中心性肝細胞肥大がみられた。NOAELは600 mg/m³である (Ungvary, 1990)。

ビーグル犬にキシレン (異性体混合物：7.63%；*o*-キシレン、65.01%；*m*-キシレン、7.84%；*p*-キシレン、19.27%；エチルベンゼン) を0、180、460、810 ppmの用量で13週間 (6時間/日、5日/週) 吸入暴露した試験で、影響はみられなかった (Carpenter et al., 1975)。

e. まとめ

o-キシレンでは、イヌに3,358 mg/m³ (780 ppm) の用量で6週間吸入暴露した試験で振戦がみられた。

m-キシレンでは、ラットに3か月間吸入暴露した試験で100 ppm群に協調運動失調がみられた (Korsak et al., 1994)。

p-キシレンでは、ラットに10日間強制経口投与した試験で雌の250 mg/kg/日以上群で肝臓重量の増加がみられた。

キシレン (異性体混合物) では、ラットに250、500 mg/kg/日の用量で103週間強制経口投与した試験で、500 mg/kg/日投与群に体重の減少、死亡率の増加がみられた。また、雌雄SDラットにキシレン (異性体混合物) を90日間強制経口投与した試験で、雄150 mg/kg/日以上、雌750 mg/kg/日以上で肝臓重量の増加が、雄1,500 mg/kg/日、雌750 mg/kg/日以上でALT活性の上昇が観察された。また、雌の1,500 mg/kg/日群で腎臓重量の増加と進行性の腎症が観察された。吸入暴露では、ラットに6週間吸入暴露した試験で800 ppm以上で脳幹聴覚反応閾値の上昇、聴力の低下が、4,000 mg/m³での6か月間暴露では肝臓重量の増加と小葉中心性肝細胞肥大がみられた。

以上の結果から、キシレンの反復投与毒性のNOAELは、経口投与ではキシレンの異性体混合物を用いたF344ラットの103週間試験での体重減少、死亡率の増加を指標とした250 mg/kg/日 (U.S.NTP, 1986)、吸入暴露では*m*-キシレンを用いたWistarラットの3か月間試験での神経障害を指標とした50 ppm (221 mg/m³) (Korsak et al., 1994) と判断する。

表 7-4 キシレ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
<i>o</i>-キシレン					
ラット 各雄15匹	吸入暴露	1週間、6週間 8時間/日	0、3,500 ppm (0、15,200 mg/m ³)	3,500 ppm: 体重の増加抑制と肝臓重量の増加	Tatrai & Ungvary, 1980
ラット SD及び Long-Evans 雌雄 各15匹	吸入暴露	6週間(0、780 ppm)、90日間(0、 78 ppm) 8時間/日 5日/週	0、780 ppm (0、3,358 mg/m ³) 0、78 ppm (0、 337 mg/m ³)	78 ppm (90日間): 1例死亡(56日目) 780 ppm (6週間): 3例死亡(3、7日目)	Jenkins et al., 1970
モルモット	吸入暴露	6週間(0、780 ppm)、90日間(0、 78 ppm) 8時間/日 5日/週	0、780 ppm (0、3,358 mg/m ³) 0、78 ppm (0、 337 mg/m ³)	異常なし	Jenkins et al., 1970

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
イヌ	吸入暴露	6週間(0、780 ppm)、90日間(0、78 ppm) 8時間/日 5日/週	0、780 ppm (0、3,358 mg/m ³) 0、78 ppm (0、337 mg/m ³)	780 ppm (6 週間): 振戦	Jenkins et al., 1970
サル	吸入暴露	6週間(0、780 ppm)、90日間(0、78 ppm) 8時間/日 5日/週	0、78、780 ppm(0、337、3,358 mg/m ³)	780 ppm (6 週間): 1 例死亡(7 日目)	Jenkins et al., 1970
m-キシレン					
ラット SD	強制経口投 与	3日間	0、1,062 mg/kg/日	1,062 mg/kg/日: 体重の減少、肝臓及び腎臓の重量増加	Pyykko, 1980
ラット Wistar 雄	強制経口投 与	3.5週間 5日/週	0、800 mg/kg/日	800 mg/kg/日: ALT 活性の上昇	Elovaara et al., 1989
ラット F344	強制経口投 与	4週間 5日/週	0、500 mg/kg/日	500 mg/kg/日: 体重の減少	Halder et al., 1985
ラット SD 雌雄	強制経口投 与	13週間 1回/日 7日/週	0、800 mg/kg/日	雄: 脳、腎臓の相対重量の増加、自発運動亢進、痙攣、流涎、鼻出血 雌雄: 脳、脊髄、眼、皮膚、胸骨(骨髄)、大腿骨、大腿筋(thigh musculature)、肺、心臓、肝臓、腎臓、膀胱、生殖器に病理組織学的変化なし	Wolfe, 1988a,b
ラット Wistar 雄	吸入暴露	3 か月間、6 か月間 6 時間/日 5 日/週	0、100 ppm (434 mg/m ³ 、6 か月間暴露)、 1,000 ppm (4,340 mg/m ³ 、3 か月間暴露)	100、1,000ppm: 自発運動及び回転運動の減少、肝臓での滑面小胞体の増加	Korsak et al., 1992; Rydzynski et al., 1992
ラット Wistar 雄	吸入暴露	3 か月間 6 時間/日 5 日/週	0、50、100 ppm (0、221、442 mg/m ³)	50 ppm: 痛覚の感受性増加 100 ppm: 痛覚の感受性増加 協調運動失調 体重増加量、器官絶対・相対重量、臨床生化学項目に変化なし。 肝ミクロソームのモノオキシゲナーゼ活性と脂質過酸化速度に変化なし NOAEL: 50 ppm (221 mg/m ³) (本評価書の判断)	Korsak et al., 1994
p-キシレン					
ラット SD 雌雄 各10匹	強制経口投 与	10日間 1回/日	0、250、1,000、2,000 mg/kg/日	250、1,000 mg/kg/日: 雌: 肝臓重量増加 2,000 mg/kg/日: 雄: 体重増加抑制 雌雄: 肝臓重量増加、胸腺重量減少	Condie et al., 1988

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	強制経口投 与	13週間 1回/日 7日/週	800 mg/kg/日	雌雄:脳、脊髄、眼、皮膚、胸骨(骨髄)、 大腿骨、大腿筋(thigh musculature)、骨 髄、肺、心臓、胃腸、肝臓、生殖器 に病理組織学的変化なし	Wolfe, 1988a,b
マウス C3H	吸入暴露	4日間 4時間/日	1,208 ppm	NK細胞活性への影響なし サイトメガロウイルスによる死亡の増 加	Selgrade et al., 1993
ラット NS	吸入暴露	1、3、5日間 6時間/日	300 ppm	肺に病理組織学的変化なし	Silverman & Schatz. 1991
キシレン (異性体混合物)					
マウス B6C3F ₁ 雌雄 各5匹	強制経口投 与	14日間	0、250、500、 1,000、2,000、 4,000 mg/kg/日 (異性体混 合物: 9%; <i>o</i> -キ シレン、60%; <i>m</i> -キシレン、 14%; <i>p</i> -キシ レン、17%; エチルベンゼ ン)	2,000 mg/kg/日: 雌雄: 体重の増加抑制、浅呼吸、 自発運動低下 4,000 mg/kg/日 雌雄: 全例死亡	U.S.NTP, 1986
マウス B6C3F ₁ 雌雄 各 10 匹	強制経口投 与	13 週間 5 日/週	0、125、250、 500、1,000、 2,000 mg/kg/日 (異性体混 合物: 9%; <i>o</i> -キ シレン、60%; <i>m</i> -キシレン、 14%; <i>p</i> -キシ レン、17%; エチルベンゼ ン)	2,000 mg/kg/日: 雄: 体重の増加抑制、浅呼吸、自発 運動低下、振戦、麻痺 雌: 死亡(2/10例)、体重の増加抑制、 浅呼吸、自発運動低下、振戦、 麻痺	U.S.NTP, 1986
マウス B6C3F ₁ 雌雄 各 50 匹	強制経口投 与	103 週間 5 日/週	0、500、1,000 mg/kg/日 (異性体混 合物: 9%; <i>o</i> -キ シレン、60%; <i>m</i> -キシレン、 14%; <i>p</i> -キシ レン、17%; エチルベンゼ ン)	1,000 mg/kg/日: 雌雄: 自発運動亢進	U.S.NTP, 1986

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 F344 雌雄 各 5 匹	強制経口投 与	14 日間	0、125、250、 500、1,000、 2,000 mg/kg/日 (異性体混合 物：9%； <i>o</i> -キ シレン、60%； <i>m</i> -キシレン、 14%； <i>p</i> -キシ レン、17%； エチルベンゼ ン)	250、500 mg/kg/日： 雄：体重の増加抑制 1,000 mg/kg/日： 雌雄：体重の増加抑制 2,000 mg/kg/日： 雄：死亡(3/5 例)、体重の増加抑制、 浅呼吸、自発運動低下 雌：死亡(5/5 例)、体重の増加抑制、 浅呼吸、自発運動低下	U.S.NTP, 1986
ラット SD 雌雄 各 10 匹	強制経口投 与	90 日間	0、150、750、 1,500 mg/kg/日 (異性体混合 物：17.6%； <i>o</i> - キシレン、 62.3%； <i>m</i> -キ シレンと <i>p</i> -キ シレン、20%； エチルベンゼ ン)	150 mg/kg/日： 雄：肝臓重量の増加、白血球数の減少 雌：血中カルシウムの減少 750 mg/kg/日： 雄：肝臓、腎臓の重量増加、平均赤血 球ヘモグロビン濃度の減少、AST 活性の減少、総タンパク及びアル ブミンの減少 雌：肝臓の重量増加、多形核白血球数 の増加、ALT 活性の上昇 1,500 mg/kg/日： 雄：体重増加抑制、肝臓及び腎臓の重 量増加、心臓の重量減少、血小板 数の増加、ヘマトクリット値の増 加、平均赤血球ヘモグロビン濃度 の減少、ALT 活性の上昇、カルシ ウムの増加、血中尿素窒素の減少 雌：肝臓の重量増加、腎臓の重量増 加と進行性の腎症、心臓及び脾臓 の重量増加、赤血球数、ヘモグロ ビン量、ヘマトクリット値の増 加、白血球数の増加、AST、ALT 活性の上昇、アルカリフォスファ ターゼ活性の減少 NOAEL: 150mg/kg/日	Condie et al., 1988
ラット F344 雌雄 各 10 匹	強制経口投 与	13 週間 5 日/週	0、62.5、125、 250、500、 1,000 mg/kg/日 (異性体混合 物：9%； <i>o</i> -キ シレン、60%； <i>m</i> -キシレン、 14%； <i>p</i> -キシ レン、17%； エチルベンゼ ン)	1,000 mg/kg/日 雌雄：体重の増加抑制	U.S.NTP, 1986

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 F344 雌雄 各 50 匹	強制経口投 与	103 週間 5 日/週	0、250、500 mg/kg/日 (異性体混 合物：9%； <i>o</i> -キ シレン、60%； <i>m</i> -キシレン、 14%； <i>p</i> -キシ レン、17%； エチルベンゼ ン)	500 mg/kg/日： 雄：体重の減少、死亡率の増加 NOAEL: 250 mg/kg/日(U.S.EPA)	U.S.NTP, 1986
ラット F344 雄	吸入暴露	6 週間 14 時間/日 7 日/週	0、800、1,000、 1,200 ppm (異性体混 合物：10%； <i>o</i> -キ シレン、80%； <i>m</i> -キシレン、 10%； <i>p</i> -キシ レン)	800、1,000、1,200 ppm： 脳幹聴覚反応閾値の上昇、聴力低下	Pryor et al., 1987
ラット SD 雄	吸入暴露	61日間 18時間/日 7 日/週	1,000ppm	1,000 ppm； 精巣、付属生殖器、男性ホルモン濃度 に影響なし	Nylen et al., 1989
ラット Harlan- Wistar 雄 各 25 匹	吸入暴露	13 週間 6 時間/日 5 日/週	0、180、460、 810 ppm (異性体混 合物：7.63%； <i>o</i> - キシレン、 65.01%； <i>m</i> -キ シレン、 7.84%； <i>p</i> -キシ レン、19.27%； エチルベンゼ ン)	異常なし	Carpenter et al., 1975
ラット Wistar	吸入暴露	18 週間 6 時間/日 5 日/週	300 ppm	脳中 DNA 含量、大グリア細胞タンパク の増加、脳内酵素の増加、軸索膜の変 化、行動の変化	Savolainen & Seppalainen, 1979; Savolainen et al., 1979a
ラット CFY 雄 10 匹	吸入暴露	6 か月間 8 時間/日 5 日/週	0、600、1,500、 4,000 mg/m ³ (異性体混 合物：10%； <i>o</i> -キ シレン、50%； <i>m</i> -キシレン、 20%； <i>p</i> -キシ レン、20%； エチルベンゼ ン)	1,500 mg/m ³ ： ヘキソバルビタールによる麻酔時間 の短縮、尿のアスコルビン酸量の増 加、肝臓のシトクロム P450、シトク ロム c-還元酵素、アニリン <i>p</i> -ハイド ロキシラーゼ、アミノピリン- <i>N</i> -ジメ チラーゼの増加 4,000 mg/m ³ ： 肝臓重量の増加と小葉中心性肝細胞 肥大、ヘキソバルビタールによる麻 酔時間の短縮、尿のアスコルビン酸 量の増加、肝臓のシトクロム P450、 シトクロム c-還元酵素、アニリン <i>p</i> - ハイドロキシラーゼ、アミノピリン - <i>N</i> -ジメチラーゼの増加 NOAEL: 600 mg/m ³	Ungvary, 1990

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
イヌ ビーグル 雄各 4 匹	吸入暴露	13 週間 6 時間/日 5 日/週	0、180、460、 810 ppm (異性体混合 物：7.63%； <i>o</i> - キシレン、 65.01%； <i>m</i> - キシレン、 7.84%； <i>p</i> - キシレン、19.27%； エチルベンゼ ン)	異常なし	Carpenter et al., 1975

7.3.5 生殖・発生毒性

キシレンの実験動物に対する生殖・発生毒性試験結果を表 7-5 に示す。

a. *o*-キシレン

a-1. 発生毒性

雌ICRマウスに*o*-キシレン 0、258、645、861 mg/kg/日を妊娠6～15日目に経口投与した試験で、645、861 mg/kg/日で母動物毒性と胎児の死亡が報告された。胎児の口蓋裂の増加もみられた (Nawrot and Staple, 1980; 講演要旨)。

雌CFLPマウスに*o*-キシレン 0、500、1,000 mg/m³を妊娠6～15日目に吸入暴露 (24時間/日) した試験で、胎児の1,000 mg/m³で 発育遅延、骨化遅延がみられた (Ungvary and Tatrai, 1985)。

雌CFYラットに*o*-キシレン 0、150、1,500、3,000 mg/m³ (0、34、345、690 ppm) を妊娠7～14日目に吸入暴露 (24時間/日) した試験で、母動物の150 mg/m³以上で肝臓重量増加、1,500 mg/m³以上で摂餌量低下、体重増加抑制、胎児の1,500 mg/m³以上で体重減少、3,000 mg/m³で産児数低下、骨化遅延がみられた (Ungvary et al., 1980b)。本評価書ではNOAELを150 mg/m³ (34 ppm) と判断する。

雌 NZW ウサギに *o*-キシレン 0、500、1,000 mg/m³を妊娠 7～20 日目に吸入暴露 (24 時間/日) した試験で、1,000 mg/m³においても胎児に影響はみられなかった (Ungvary and Tatrai, 1985)。

b. *m*-キシレン

b-1. 発生毒性

雌ICRマウスに*m*-キシレン 0、260、651、868 mg/kg/日を妊娠6～15日目に経口投与した試験で、868 mg/kg/日で母動物に毒性、胎児に死亡がみられた (Nawrot and Staple, 1980; 講演要旨)。

雌ICRマウスに*m*-キシレン 0、2,000 mg/kg/日を妊娠8～12日目に経口投与した試験で、母動物、胎児とも影響はみられなかった (Seidenberg et al., 1986)。

雌 CFLP マウスに *m*-キシレン 0、500、1,000 mg/m³を妊娠 6～15 日目に吸入暴露 (24 時間/日) した試験で、胎児で1,000 mg/m³に発育遅延、骨化遅延がみられた (Ungvary and Tatrai, 1985)。

雌CFYラットに*m*-キシレン 0、150、1,500、3,000 mg/m³を妊娠7～14日目に吸入暴露 (24時間/日) した試験で、3,000 mg/m³で母動物の体重増加抑制、摂餌量低下、胎児の体重減少、過剰肋骨がみられた (Ungvary et al., 1980b)。

雌NZWウサギに*m*-キシレン 0、500、1,000 mg/m³を妊娠7～20日目に吸入暴露 (24時間/日) した試験で、胎児に影響はみられなかった (Ungvary and Tatrai, 1985)。

c. *p*-キシレン

c-1. 発生毒性

雌ICRマウスに*p*-キシレン 0、258、645、861 mg/kg/日を妊娠6～15日目に経口投与した試験で、母動物では861 mg/kg/日で毒性、胎児では645 mg/kg/日以上で死亡胎児、口蓋裂がみられた (Nawrot and Staple, 1980; 講演要旨)。

雌 CFLP マウスに *p*-キシレン 0、500、1,000 mg/m³を妊娠 6～15 日目に吸入暴露 (24 時間/日) した試験で、胎児の 1,000 mg/m³ で発育遅延、骨化遅延がみられた (Ungvary and Tatrai, 1985)。

雌ラットに*p*-キシレン 0、700 ppmを妊娠9、10日目の2日間または妊娠10日目の1日だけ吸入暴露した試験で、母動物では末梢血の17β-エストラジオール、プロゲステロン濃度低下、胎児では体重の減少がみられた (Ungvary et al., 1981)。

雌 CFY ラットに *p*-キシレン 0、150、1,500、3,000 mg/m³ (0、34、345、690 ppm) を妊娠 7～14 日目に吸入暴露 (24 時間/日) した試験で、母動物では 3,000 mg/m³ で摂餌量低下、胎児では 150 mg/m³ 以上で骨化遅延、3,000 mg/m³ で体重減少、産児数低下、過剰肋骨がみられた (Ungvary et al., 1980b)。

雌SDラットに*p*-キシレン 0、3,500、7,000 mg/m³を妊娠7～16日目に吸入暴露 (6時間/日) した試験で、母動物では7,000 mg/m³で体重増加抑制がみられたが、胎児に影響はみられなかった (Rosen et al., 1986)。

雌NZWウサギに*p*-キシレン 0、500、1,000 mg/m³を妊娠7～20日目に吸入暴露 (24時間/日) した試験で、母動物では1,000 mg/m³で流産と死亡がみられたが、胎児に影響はみられなかった (Ungvary and Tatrai, 1985)。

d. キシレン (異性体混合物)

d-1. 生殖毒性

雌雄SDラットにキシレン 0、60、250、500 ppmを交配前、交配期間、妊娠期間、授乳期間に吸入暴露した試験で、母動物では500 ppmでも繁殖能に異常はみられず、新生児では60 ppm で体重の減少がみられた (Bio/dynamics, 1983)。母動物の繁殖能に対するNOAELは500 ppmである (U.S.EPA, 2002)。

d-2. 発生毒性

雌 ICR マウスにキシレン (9.1%*o*-体、60.2% *m*-体、13.6 % *p*-体、17%エチルベンゼン) 0、515、1,030、2,060、2,580、3,100、4,130 mg/kg/日を妊娠 6～15 日目に経口投与した試験で、母動物では 3,100 mg/kg/日で死亡、体重増加抑制、4,130 mg/kg/日で全例死亡、胎児では 2,060、2,580、3,100 mg/kg/日で口蓋裂、波状肋骨、体重の減少がみられた。胎児で口蓋裂などがみられる用量の 2,060 mg/kg/日では母動物に明確な毒性はみられなかった (Marks et al., 1982)。

雌 CFLP マウスにキシレン 0、500 mg/m³を妊娠 6～15 日目に吸入暴露 (24 時間/日) した試験で、胎児に発育遅延、骨化遅延がみられた (Ungvary and Tatrai, 1985)。

雌ICRマウスにキシレン 0、500、1,000、2,000、4,000 ppm (0、2,170、4,340、8,680、17,360 mg/m³)

を妊娠6～12日目に吸入暴露した試験で、用量依存的過剰肋骨の増加と胸骨骨化遅延ならびに1,000 ppm以上で発育遅延がみられた (Shigeta et al., 1983)。

雌CFYラットにキシレン (10% *o*-体、50% *m*-体、20% *p*-体、20%エチルベンゼン) 0、230 ppm (1,000 mg/m³) を妊娠9～14日目に吸入暴露した試験で、胎児に胸骨癒合、過剰肋骨がみられた (Hudak and Ungvary, 1978)。

雌CFYラットにキシレン 0、53、775 ppmを妊娠7～14日目に吸入暴露した試験で、母動物で775 ppm群に繁殖能低下、胎児で53 ppm群に骨化遅延、775 ppm群に吸収胚増加がみられた (Balogh et al., 1982)。

雌ラットにキシレン (11% *o*-体、52% *m*-体、0.31% *p*-体、36%エチルベンゼン) 0、100、400 ppmを妊娠6～15日目に吸入暴露した試験で、胎児に400 ppmで骨化遅延がみられた (API, 1978)。

雌CFYラットにキシレン 0、250、1,900、3,400 mg/m³を妊娠7～15日目に吸入暴露した試験で、母動物で用量依存性に毒性が認められ、胎児で250 mg/m³以上の群に骨化遅延、3,400 mg/m³群で胎児死亡、過剰肋骨がみられた (Ungvary and Tatrai, 1985)。

雌Wistarラットにキシレン 0、200 ppmを妊娠4～20日目に吸入暴露 (6時間/日) した試験で、新生児に上顎骨骨化遅延、ロータロッド能力の低下がみられた (Hass and Jakobsen, 1993)。

雌Wistarラットにキシレン 0、10、50、500 mg/m³ (2.3、11.5、115 ppm) を妊娠1～21日目に吸入暴露 (6時間/日、5日/週) した試験で、50 mg/m³以上で吸収胚増加、体重減少、骨化遅延、骨格変異増加、500 mg/m³で血腫、小眼、水頭症がみられた。なお、母動物の毒性については記載されていない (Mirkova et al., 1983)。

雌NZWウサギにキシレン 0、500、1,000 mg/m³を妊娠7～20日目に吸入暴露 (24時間/日) した試験で、母動物では1,000 mg/m³で死亡、流産、胎児では500 mg/m³で体重の減少がみられた (Ungvary and Tatrai, 1985)。

雌ラットにキシレン 0、150、400 mg/kg/日を妊娠1～10日又は1～18日目に皮下投与した試験で、母動物では150 mg/kg/日以上で体重増加抑制、腎臓障害、400 mg/kg/日で死亡、胎児では150mg/kg/日以上で着床前後吸収胚増加、体重の減少がみられた (Teslina, 1974)。

e. まとめ

キシレンの生殖毒性については、各異性体単独での報告はなく、ラットに500 ppmで異性体混合物を吸入暴露した試験では生殖能への影響はみられていない。

発生毒性については、*o*-キシレンでは、マウスにおいては1,000 mg/m³、ラットにおいては1,500 mg/m³の吸入暴露でそれぞれ胎児毒性はみられたが、奇形はみられなかった。*m*-キシレンでは、マウスにおいては1,000 mg/m³の吸入暴露、868 mg/kg/日の経口投与、ラットにおいては3,000 mg/m³の吸入暴露でそれぞれ胎児毒性はみられたが、奇形はみられなかった。*p*-キシレンでは、マウスにおいては吸入暴露で奇形はみられなかったが、母動物に毒性がみられない645 mg/kg/日の用量の経口投与で奇形がみられた (Nawrot and Staple, 1980; 講演要旨)。キシレン (異性体混合物) では、マウスにおいて吸入暴露で奇形はみられなかったが、母動物に明確な毒性がみられない2,060 mg/kg/日の用量の経口投与で奇形がみられた。ラットにおいては500 mg/m³の吸入暴露で奇形がみられた。ウサギでは500 mg/m³の吸入暴露で胎児毒性はみられたが、奇形はみられなかった。

以上の結果から、キシレンの生殖・発生毒性の最小の NOAEL は、経口投与ではマウスにキシレン (異性体混合物) を妊娠 6~15 日目に投与した試験で得られた 1,030mg/kg/日、吸入暴露では、雌 CFY ラットに *o*-キシレンの 150~3,000 mg/m³ (34~690 ppm) を妊娠 7~14 日目 (24 時間/日) に吸入暴露した試験で得られた 150 mg/m³ (34 ppm) と判断する。

表 7-5 キシレンの生殖・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
<i>o</i>-キシレン					
マウス ICR 雌	強制経口投 与	妊娠6-15日目	0、260、651、868 mg/kg/日	F ₀ : 645、861 mg/kg/日: 母動物毒性と胎児の死亡、胎児の 口蓋裂の増加	Nawrot & Staple, 1980 (講演要旨)
マウス CFLP 雌	吸入暴露	妊娠6-15日目 24時間/日	0、500、1,000 mg/m ³	F ₀ : 記載なし F ₁ : 1,000 mg/m ³ ; 発育遅延、骨化遅延	Ungvary & Tatrai, 1985
ラット CFY 雌	吸入暴露	妊娠7-14日目 24時間/日	0、150、1,500、3,000 mg/m ³ (0、34、345、 690 ppm)	F ₀ : 150 mg/m ³ 以上; 肝臓重量増加 1,500 mg/m ³ 以上; 摂餌量低下、体重 増加抑制 LOAEL: 150 mg/m ³ F ₁ : 1,500 mg/m ³ 以上; 胎児体重減少 3,000 mg/m ³ ; 産児数低下、骨化遅延 NOAEL: 150 mg/m ³ (本評価書の判 断)	Ungvary et al., 1980b
ウサギ NZW 雌	吸入暴露	妊娠7-20日目 24時間/日	0、500、1,000 mg/m ³	F ₀ : 記載なし F ₁ : 影響なし	Ungvary & Tatrai, 1985
<i>m</i>-キシレン					
マウス ICR 雌	強制経口投 与	妊娠6-15日目	0、260、651、868 mg/kg/日	F ₀ : 868 mg/kg/日: 母動物に毒性、胎児の死亡	Nawrot & Staple, 1980 (講演要旨)
マウス ICR 雌	強制経口投 与	妊娠8-12日目	0、2,000 mg/kg/日	F ₀ : 影響なし F ₁ : 影響なし	Seidenberg et al., 1986
マウス CFLP 雌	吸入暴露	妊娠6-15日目 24時間/日	0、500、1,000 mg/m ³	F ₀ : 記載なし F ₁ : 1,000 mg/m ³ ; 発育遅延、骨化遅延	Ungvary & Tatrai, 1985
ラット CFY 雌	吸入暴露	妊娠7-14日目 24時間/日	0、150、1,500、3,000 mg/m ³	F ₀ : 3,000 mg/m ³ ; 体重増加抑制、摂餌量 低下 F ₁ : 3,000 mg/m ³ ; 胎児体重減少、過剰肋 骨	Ungvary et al., 1980b
ウサギ NZW 雌	吸入暴露	妊娠7-20日目 24時間/日	0、500、1,000 mg/m ³	F ₀ : 記載なし F ₁ : 影響なし	Ungvary & Tatrai., 1985
<i>p</i>-キシレン					
マウス ICR 雌	強制経口投 与	妊娠6-15日目	0、258、645、861 mg/kg/日	645mg/kg/日: 胎児の口蓋裂の増加 861 mg/kg/日: 母動物毒性と胎児の死亡	Nawrot & Staple, 1980 (講 演要旨)

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 CFLP 雌	吸入暴露	妊娠6-15日目 24時間/日	0、500、1,000 mg/m ³	F ₀ : 記載なし F ₁ : 1,000 mg/m ³ ; 発育遅延、骨化遅延	Ungvary & Tatrai, 1985
ラット 雌 20匹	吸入暴露	妊娠9、10日目、又は10日目 24時間/日	0、700 ppm	F ₀ : 末梢血の17β-エストラジオール、 プロゲステロン濃度低下 F ₁ : 700 ppm; 胎児体重減少	Ungvary et al., 1981
ラット CFY 雌	吸入暴露	妊娠7-14日目 24時間/日	0、150、1,500、3,000 mg/m ³ (0、34、345、690 ppm)	F ₀ : 3,000 mg/m ³ ; 摂餌量低下 F ₁ : 150 mg/m ³ 以上; 骨化遅延 3,000 mg/m ³ ; 胎児体重減少、産児数 低下、過剰肋骨	Ungvary et al., 1980b
ラット SD 雌 25匹	吸入暴露	妊娠7-16日目 6時間/日	0、3,500、7,000 mg/m ³	F ₀ : 7,000 mg/m ³ ; 体重増加抑制 F ₁ : 影響なし	Rosen et al., 1986
ウサギ NZW 雌	吸入暴露	妊娠7-20日目 24時間/日	0、500、1,000 mg/m ³	F ₀ : 1,000 mg/m ³ ; 死亡、流産 NOAEL: 500 mg/m ³ F ₁ : 影響なし	Ungvary & Tatrai, 1985
キシレン (異性体混合物)					
マウス ICR 雌 20-26匹	強制経口投 与	妊娠6-15日目 18日開腹	0、515、1,030、2,060、 2,580、3,100、4,130 mg/kg/日 (60.2% <i>m</i> -、9.1% <i>o</i> -、 13.6% <i>p</i> -、17% エ チルベンゼン)	F ₀ : 3,100 mg/kg/日; 死亡、体重増加抑制 4,130 mg/kg/日; 全例死亡 F ₁ : 2,060、2,580、3,100 mg/kg/日; 口蓋 裂、波状肋骨、体重減少 NOAEL 1,030 mg/kg/日(本評価書の 判断)	Marks et al., 1982
マウス CFLP 雌	吸入暴露	妊娠6-15日目 24時間/日	0、500 mg/m ³	F ₀ : 記載なし F ₁ : 500 mg/m ³ ; 発育遅延、骨化遅延	Ungvary & Tatrai, 1985
ラット 雌雄 SD 0 ppm(雄30 匹、雌60 匹)、60、250 ppm(雄10 匹、雌20 匹)、500 ppm(雄20 匹、雌40匹)	吸入暴露	交配前、交配 期間、妊娠期 間、授乳期間	0、60、250、500 ppm	F ₀ : 繁殖能に影響なし NOAEL: 500 ppm (U.S.EPA, 2002) F ₁ : 60 ppm 以上; 新生児体重減少	Bio/dynamics, 1983
マウス ICR 雌	吸入暴露	妊娠6-12日目 6時間/日	0、500、1,000、2,000、 4,000 ppm (0、2,170、4,340、 8,680、17,360 mg/m ³)	F ₀ : 記載なし F ₁ : 用量依存的過剰肋骨の増加と胸 骨骨化遅延 1,000 ppm 以上; 発育遅延	Shigeta et al., 1983 (講演要旨)

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 CFY 雌 20匹	吸入暴露	妊娠9-14日目 24時間/日	0、230 ppm (1,000 mg/m ³) (10% <i>o</i> -体、50% <i>m</i> - 体、20% <i>p</i> -体、20% エチルベンゼン)	F ₀ : 影響なし F ₁ : 230 ppm; 胸骨癒合、過剰肋骨	Hudak & Ungvary, 1978
ラット 雌 CFY	吸入暴露	妊娠7-14日目	0、53、775ppm	F ₀ : 775 ppm; 繁殖能低下 F ₁ : 53 ppm; 骨化遅延 775 ppm; 吸収胚増加	Balogh et al., 1982
ラット 雌 15匹	吸入暴露	妊娠6-15日目	0、100、400 ppm (52% <i>m</i> -体、11% <i>o</i> - 体、0.31% <i>p</i> -体、36% エチルベンゼン)	F ₀ :影響なし F ₁ : 400 ppm; 骨化遅延	API, 1978
ラット CFY 雌	吸入暴露	妊娠7-15日目	0、250、1,900、3,400 mg/m ³	F ₀ : 用量依存的毒性の発現 F ₁ : 250 mg/m ³ 以上; 骨化遅延 3,400 mg/m ³ ; 胎児死亡、過剰肋骨	Ungvary & Tatrai, 1985
ラット 雌 Wiistar 36匹	吸入暴露	妊娠4-20日目 6時間/日	0、200 ppm	F ₀ : 影響なし NOAEL: 200 ppm F ₁ : 200 ppm; 上顎骨骨化遅延、ロータロ ッド能力の低下	Hass & Jakobsen, 1993
ラット Wiistar 雌 対照群; 29 匹 投与群 11-18匹	吸入暴露	妊娠1-21日目 6時間/日 5日/週	0、10、50、500 mg/m ³ (2.3、11.5、115 ppm)	F ₀ : 記載なし F ₁ : 50 mg/m ³ 以上; 吸収胚増加、体重減 少、骨化遅延、骨格変異増加 500 mg/m ³ ; 血腫、小眼、水頭症	Mirkova et al., 1983
ウサギ NZW 雌	吸入暴露	妊娠7-20日目 24時間/日	0、500、1,000 mg/m ³	F ₀ : 1,000 mg/m ³ ; 死亡、流産 F ₁ : 500 mg/m ³ ; 胎児体重減少	Ungvary & Tatrai, 1985
ラット 雌 32匹	皮下	妊娠1-10日目 または1-18日 目	0、150、400 mg/kg/日	F ₀ : 150 mg/kg/日以上; 体重増加抑制、腎 臓障害 400 mg/kg/日; 死亡 F ₁ : 150mg/kg/日以上; 着床前後吸収胚 増加、体重減少	Teslina,1974

7.3.6 遺伝毒性

キシレンの遺伝毒性試験結果を表 7-6、遺伝毒性試験結果 (まとめ) を表 7-7 に示す。

a. *o*-キシレン

a-1. 突然変異 *o*-キシレンは、ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538、UTH8413 及び UTH8414 を用いた試験で、ラット及びハムスターの S9 の有無に係わらず変異原性を示さなかった (Bos et al., 1981; Connor et al., 1985; Haworth et al., 1983; Lebowitz et al., 1979; Shimizu et al., 1985; Zeiger et al., 1987)。

a-2. 染色体異常

o-キシレンは、マウスを用いた *in vivo* 小核試験で陰性を示した (Mohtashamipur et al., 1985)。

a-3. その他

ラットに *o*-キシレンを腹腔内投与し、24~30°Cで飼育した試験で異常精子の割合が有意に増加したが、著者らは *o*-キシレンと温度の相乗効果によると説明している (Washington et al., 1983)。

b. *m*-キシレン

b-1. 突然変異

m-キシレンは、ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538、UTH8413 及び UTH8414 を用いた試験で、ラット及びハムスターの S9 の有無に係わらず変異原性を示さなかった (Bos et al., 1981; Connor et al., 1985; Haworth et al., 1983; Lebowitz et al., 1979; Shimizu et al., 1985; Zeiger et al., 1987)。

b-2. 染色体異常

m-キシレンは、マウスを用いた *in vivo* 小核試験で陰性を示した (Mohtashamipur et al., 1985)。

c. *p*-キシレン

c-1. 突然変異

p-キシレンは、ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538、UTH8413 及び UTH8414 を用いた試験で、ラット及びハムスターの S9 の有無に係わらず変異原性を示さなかった (Bos et al., 1981; Connor et al., 1985; Haworth et al., 1983; Lebowitz et al., 1979; Shimizu et al., 1985; Zeiger et al., 1987)。また、*p*-キシレンは大腸菌 WP2 *uvrA* を用いた試験で S9 の有無に係わらず突然変異を誘発しなかった (Shimizu et al., 1985)。

c-2. 染色体異常

p-キシレンは、マウスを用いた *in vivo* 小核試験で陰性を示した (Mohtashamipur et al., 1985)。

d. キシレン (異性体混合物)

d-1. DNA 損傷性

工業用キシレンは、枯草菌及び大腸菌を用いた DNA 修復試験で陰性を示した (McCarroll et al., 1981a,b)。キシレンはネズミチフス菌 TA1535/pSK1002 を用いた SOS 修復試験で陰性であった (Nakamura et al., 1987)。工業用キシレンは、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO)細胞及びヒトリンパ球において S9 無添加で姉妹染色分体交換 (SCE) を誘発しなかった (Gerner-Smidt and Friedrich, 1978)。

キシレン (異性体混合物) 40 ppm (174 mg/m³) に 7 時間/日、3 日間暴露されたボランティアの末梢血で SCE は認められなかった (Haglund et al., 1980; Pap and Varga, 1987; Richer et al., 1993)。また、キシレン (異性体混合物) に暴露されたヒトにおいて SCE 及び染色体異常はみられなかった (Pap and Varga, 1987; Richer et al., 1993)。

d-2. 突然変異

工業用キシレンは、マウスリンフォーマ L5178Y TK⁺細胞に突然変異を誘発しなかった (Lebowitz et al., 1979)。

エチルベンゼンを 18.3%含む工業用キシレンは、ショウジョウバエを用いた試験で伴性劣性致死を誘発した。しかし、個々の成分 (*o*-及び *m*-キシレン及びエチルベンゼン) を用いた試験ではこの結果は確認できなかった (Donner et al., 1980)。

d-3. 染色体異常

工業用キシレンは、CHO 細胞及びヒトリンパ球において S9 無添加で染色体異常を誘発しなかった (Gerner-Smidt and Friedrich, 1978)。

ラットにキシレン (異性体混合物) 300 ppm を 6 時間/日、5 日/週、9、14 及び 18 週間暴露した試験で骨髄細胞に染色体異常を誘発しなかった (Donner et al., 1980)。

d-4. その他

アデノウイルス SA7 を感染させたシリアンハムスター胎児細胞を用いた試験で形質転換を促進しなかった (Casto et al., 1981)。

e. まとめ

In vitro 及び *in vivo* における種々の試験の結果から、各キシレン異性体及びキシレン混合物は、いずれも遺伝毒性を示さないと考えられる。

表 7-6 キシレンの遺伝毒性試験結果

	試験名	試験材料	処理条件	用量	結果 ^{a)}		文献
					-S9	+S9	
<i>o</i>-キシレン							
<i>in vitro</i>	復帰突然変異	ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538	プレート法 ラット S9 (Aroclor 1254 誘導)	20-500 μg/plate	—	—	Bos et al., 1981
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537	プレート法	50 μg/mL	—	—	Haworth et al., 1983
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、UTH8413、UTH8414	プレート法 ラット S9 (Aroclor 1254 誘導)	10-1,000 μg/plate	—	—	Connor et al., 1985
<i>in vivo</i>	小核	NMRI マウス/骨髄	腹腔内 2 回 投与、6 時間 後屠殺	0.12-0.50 mL/kg/日	—		Mohtashamipur et al., 1985
	精子形態異常	SD ラット	腹腔内 2 回 投与	435 mg/kg/日	+		Washington et al., 1983
<i>m</i>-キシレン							
<i>in vitro</i>	復帰突然変異	ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537	スポット法	160 μg/mL	—	—	Florin et al., 1980
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538	プレート法 ラット S9 (Aroclor 1254 誘導)	20-500 μg/plate	—	—	Bos et al., 1981

	試験名	試験材料	処理条件	用量	結果 ^{a)}		文献
					- S9	+S9	
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、 TA1535、TA1537	プレート法	16 μ g/mL	-	-	Haworth et al., 1983
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、 UTH8413、 UTH8414	プレート法 ラット S9 (Aroclor 1254 誘導)	10-1,000 μ g/plate	-	-	Connor et al., 1985
<i>in vivo</i>	小核	NMRI マウス/骨髄	腹腔内 2 回 投与、6 時間 後殺処分	0.37-0.75 mL/kg/日	-	-	Mohtashamip ur et al., 1985
p-キシレン							
<i>in vitro</i>	復帰突然変異	ネズミチフス菌 TA98、TA100、 TA1535、TA1537	スポット法	160 μ g/mL	-	-	Florin et al., 1980
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538	プレート法 ラット S9 (Aroclor 1254 誘導)	20-500 μ g/plate	-	-	Bos et al., 1981
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、 TA1535、TA1537	ND	50 μ g/mL	-	-	Haworth et al., 1983
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、 UTH8413、 UTH8414	プレート法 ラット S9 (Aroclor 1254 誘導)	10-1,000 μ g/plate	-	-	Connor et al., 1985
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538 大腸菌 WP2 $uvrA$	プレート法	50 μ g/mL	-	-	Shimizu et al., 1985
<i>in vivo</i>	小核	NMRI マウス/骨髄	腹腔内 2 回 投与、6 時間 後屠殺	0.37-0.75 mL/kg/日	-	-	Mohtashamip ur et al., 1985
キシレン (異性体混合物)							
	復帰突然変異	ネズミチフス菌 TA98、TA100、 TA1535、TA1537	プレート法	16-166 μ g/mL	-	-	Haworth et al., 1983
		ネズミチフス菌 TA97、TA98、 TA100、TA1535	ND	100 μ g/mL	-	-	Zeiger et al., 1987
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538 大腸菌 WP2 $uvrA$	プレート法	50 μ g/mL	-	-	Shimizu et al., 1985
	DNA 損傷	枯草菌 H17、M45	Rec-assay ラット S9 (Aroclor 1254 誘導)	1 \times 10 ⁴ μ g/ well (最小阻害 濃度)	-	-	McCarroll et al., 1981a

	試験名	試験材料	処理条件	用量	結果 ^{a)}		文献
					-S9	+S9	
		大腸菌 WP2、WP2uvrA、WP67、CM611、WP100、W3110A ⁺ 、p3478pola ⁻ /DNA	ラット S9 (Aroclor 1254 誘導)	7 × 10 ² -1 × 10 ³ g/well (最小阻害濃度)	-	-	McCarroll et al., 1981b
	突然変異	マウスリンフォーマ L5178Y TK ^{+/+} 細胞	ND	ND	-	-	Lebowitz et al., 1979
	染色体異常	CHO 細胞	ND	50-100.5 μg/mL	-	-	Anderson et al., 1990
		ヒトリンパ球	ND	15.2-1,520 μg/mL	-	ND	Gerner-Smidt & Friedrich, 1978
	姉妹染色分体交換	CHO 細胞	ND	50 μg/mL	-	-	Anderson et al., 1990
		ヒトリンパ球	ND	15.2-1,520 μg/mL	-	ND	Gerner-Smidt & Friedrich, 1978
		ヒトリンパ球	ND	ND	-	ND	Richer et al., 1993
	形質転換	SA7 感染シリアンハムスター胎児細胞	ND	1,000 μg/mL	-	ND	Casto et al., 1981
<i>in vivo</i>	小核	NMRI マウス	腹腔内 2 回投与	435、650 μg/mL	-	-	Mohtashamipur et al., 1985
	染色体異常	ラット	吸入暴露 工業用キシレン(エチルベンゼン 18.3%含有)	300ppm、6 時間 / 日、5 日 / 週、9、14、18 週間	-	-	Donner et al., 1980
	精子形態異常	SD ラット	腹腔内 2 回投与	435 μg/mL	+	-	Washington et al., 1983
	姉妹染色分体交換	ヒト(ボランティア)/末梢血	吸入暴露 7 時間/日 3 日間	40 ppm (174 mg/m ³)	-	-	Haglund et al., 1980; Pap & Varga, 1987; Richer et al., 1993

+: 陽性、-: 陰性、ND: データなし、
CHO: チャイニーズハムスター卵巣細胞

表 7-7 キシレンの遺伝毒性試験結果 (まとめ)

試験系	物質名	DNA 損傷性	突然変異性	染色体異常
バクテリア	<i>o</i> -キシレン	ND	-	ND
	<i>m</i> -キシレン	ND	-	ND
	<i>p</i> -キシレン	ND	-	ND
	キシレン混合物	-	-	ND
カビ/酵母/植物	<i>o</i> -キシレン	ND	ND	ND
	<i>m</i> -キシレン	ND	ND	ND
	<i>p</i> -キシレン	ND	ND	ND
	キシレン混合物	ND	ND	ND
昆虫	<i>o</i> -キシレン	ND	ND	ND
	<i>m</i> -キシレン	ND	ND	ND

	<i>p</i> -キシレン	ND	ND	ND
	キシレン混合物	ND	ND	ND
培養細胞	<i>o</i> -キシレン	ND	ND	ND
	<i>m</i> -キシレン	ND	ND	ND
	<i>p</i> -キシレン	ND	ND	ND
	キシレン混合物	—	—	—
哺乳動物 (<i>in vivo</i>)	<i>o</i> -キシレン	ND	ND	—
	<i>m</i> -キシレン	ND	ND	—
	<i>p</i> -キシレン	ND	ND	—
	キシレン混合物	—	ND	—

—: 陰性、ND: データなし

7.3.7 発がん性

キシレンの実験動物に対する発がん性試験結果を表 7-8、キシレンの国際機関等での発がん性評価を表 7-9 に示す。

雌雄 B6C3F₁ マウスに工業用キシレン (*m*-キシレン 60%、*p*-キシレン 14%、*o*-キシレン 9%、エチルベンゼン 17%、ベンゼン含量 5 ppm 未満) 0、500、1,000 mg/kg/回を 103 週間 (5 日/週) 強制経口投与した試験で、腫瘍の誘発はみられなかった (U.S.NTP, 1986)。

雌雄 F344 ラットに工業用キシレン (*m*-キシレン 60%、*p*-キシレン 14%、*o*-キシレン 9%、エチルベンゼン 17%、ベンゼン含量 5 ppm 未満) 0、250、500 mg/kg/回を 103 週間 (5 日/週) 強制経口投与した試験で、腫瘍の誘発はみられなかった (U.S.NTP, 1986)。

雌雄 SD ラットにキシレン 0、500 mg/kg/回を 104 週間 (4~5 日/週) 強制経口投与し、動物が死亡するまで観察した試験で、雌雄とも悪性腫瘍の発生率の増加がみられた (対照群 雄 11/45 匹、雌 10/49 匹に対し投与群 雄 14/38 匹、雌 22/40 匹) (Maltoni, 1983,1985)。IARC (1989) は、部位及び組織を特定せず、悪性腫瘍を有する動物数における比較は適切ではないこと、統計学的手法が用いられていないこと、物質の組成が特定されていないことから、評価に用いるのに適さないと判断している。

以上、U.S.NTP による報告からは工業用キシレンの発がん性は陰性と考えられる。このほかに、ラットへのキシレン異性体混合物の経口投与による試験が行われているが、組成が明らかでないこと、総担腫瘍動物数を比較していることなどから評価に用いるのは不適切と考えられる。キシレン異性体それぞれに関する発がん性検討の報告はない。

IARC は、*p*-キシレン (CAS No. 106-42-3) 及びキシレン (CAS No. 1330-20-7) をグループ 3 (ヒトに対する発がん性について分類できない物質) に分類している。

表 7-8 キシレ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
マウス B6C3F ₁ 雌雄 8 週齢 50 匹	強制経口 投与	103 週間 5 日/週	0、500、1,000 mg/kg/回 (工業用キシレン: <i>m</i> -体 60%、 <i>p</i> -体 14%、 <i>o</i> -体 9%、エチル ベンゼン 17%、 ベンゼン含量 <5 ppm)	腫瘍の誘発はみられず	U.S.NTP, 1986
ラット F344 雌雄 7 週齢 50 匹	強制経口 投与	103 週間 5 日/週	0、250、500 mg/kg/回 (工業用キシレン: <i>m</i> -体 60%、 <i>p</i> -体 14%、 <i>o</i> -体 9%、エチルベ ンゼン 17%、 ベンゼン含量 <5 ppm)	腫瘍の誘発はみられず	U.S.NTP, 1986
ラット SD 雌雄 7 週齢	強制経口 投与	104 週間 4-5 日/週 動物が死亡 するまで観 察	0、500 mg/kg/ 回 (組成、不純物 不明)	雌雄とも、悪性腫瘍の発生率の増加が みられた: 対照群 雄 11/45、雌 10/49 に対し投与群 雄 14/38、雌 22/40 (部位及び組織を特定せず、悪性腫瘍 を有する動物数における比較は適切 ではないこと、統計学的手法が用いら れていないこと、物質の組成が特定さ れていないことから、評価に用いるの に適さない)	Maltoni, 1983,1985

表 7-9 国際機関等でのキシレンの発がん性評価

p-キシレン(CAS No. 106-42-3)

機関/出典	分 類	基 準
IARC (2002)	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。
ACGIH (2002)	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 (2002)	—	2002 年現在発がん性について評価されていない。
U.S.EPA (2002)	—	2002 年現在発がん性について評価されていない。
U.S.NTP (2002)	—	2002 年現在発がん性について評価されていない。

キシレン(CAS No. 1330-20-7)

機関/出典	分 類	基 準
IARC (2002)	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。
ACGIH (2002)	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 (2002)	—	2002 年現在発がん性について評価されていない。

機関/出典	分類	基準
U.S.EPA (2002)	グループ D	ヒト発がん性に関して分類できない物質。
U.S.NTP (2002)	—	2002 年現在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)

ヒト及び動物においてキシレンは経口及び吸入経路で速やかに吸収される。また、吸収の速度は遅いが、皮膚からも吸収される。吸収後、キシレンは全身に速やかに分布し、主に脂肪組織に蓄積する。キシレンはまずメチル基が酸化され、グリシンと抱合してメチル馬尿酸に代謝される。ヒトでは90%以上がメチル馬尿酸として尿中に排泄される。動物においては、代謝はヒトと類似しているが、尿中排泄物の大部分はグルクロン酸抱合体である。ヒトでは吸収されたキシレンの約95%が尿中に排泄され、約5%が呼気中に未変化体として排泄される。

ヒトではキシレンの高濃度暴露により、頭痛、疲労、錯乱状態、一時的な気分の高揚、昏睡、吐き気、胃腸障害、意識喪失、肺障害、肝障害、腎障害、脳障害、目、鼻、喉への刺激性、神経障害及び死亡がみられている。

ラット、マウスでは *o*-、*m*-、*p*-キシレン及びキシレン (異性体混合物) の経口投与による急性毒性試験の LD₅₀ は約 3,500～8,640 mg/kg、吸入暴露では LC₅₀ は約 3,900～6,700 ppm である。キシレン (異性体混合物) のウサギへの経皮投与では LD₅₀ は 114 mg/kg である。毒性症状としては、自発運動の増加、呼吸数減少、二相性 (抑制及び興奮) の中枢神経反応、低血圧、眠気、昏睡、呼吸不全、あえぎ呼吸、振戦、鈍麻、知覚麻痺、肺浮腫、rotarod 成績の異常、前庭動眼反射弓の障害、死亡がみられている。

キシレンの実験動物に対する刺激性に関しては、ウサギの眼、皮膚に適用した報告がある。眼では眼瞼の腫脹、軽度の結膜刺激、軽微な角膜の壊死、皮膚では紅斑、浮腫、落屑及び壊死がみられ、刺激性を有することが示された。

キシレンの実験動物における反復投与毒性は、*o*-キシレンでは、イヌに 3,358 mg/m³ の用量で6週間吸入暴露した試験で振戦がみられた。*m*-キシレンでは、ラットに 800 mg/kg/日の用量で13週間強制経口投与した試験で脳、腎臓の相対重量の増加、自発運動の亢進、痙れんが、434 mg/m³ (100 ppm) の用量で6か月間、吸入暴露した試験で協調運動失調がみられた。*p*-キシレンでは、ラットに10日間強制経口投与した試験で雌の250 mg/kg/日群で肝臓重量の増加がみられた。キシレン (異性体混合物) では、ラットにキシレン (異性体混合物) を 250、500 mg/kg/日の用量で103週間強制経口投与した試験で、500 mg/kg/日群に体重減少、死亡率の増加がみられた。吸入暴露では、ラットに6週間吸入暴露した試験で800 ppm 以上で耳介反応の上昇、聴力の低下が、4,000 mg/m³ での6か月間暴露では肝臓重量の増加と小葉中心性肝細胞肥大がみられた。以上のデータから、キシレンの反復投与毒性の NOAEL は、経口投与ではキシレンの異性体混合物を用いた F344 ラットの103週間試験での体重減少、死亡率の増加を指標とした250 mg/kg/日、吸入暴露では *m*-キシレンを用いた Wistar ラットの3か月試験での神経障害を指標とした50 ppm と判断する。

キシレンの生殖毒性については、各異性体単独での報告はなく、ラットに500 ppm で異性体混合物を吸入暴露した試験では生殖能への影響はみられていない。発生毒性については、*o*-キシ

レンでは、マウスにおいては $1,000 \text{ mg/m}^3$ 、ラットにおいては $1,500 \text{ mg/m}^3$ の吸入暴露でそれぞれ胎児毒性はみられたが、奇形はみられなかった。*m*-キシレンでは、マウスにおいては $1,000 \text{ mg/m}^3$ の吸入暴露、ラットにおいては $3,000 \text{ mg/m}^3$ の吸入暴露でそれぞれ胎児毒性はみられたが、奇形はみられなかった。*p*-キシレンでは、マウスにおいては吸入暴露で奇形はみられなかった。キシレン（異性体混合物）では、マウスにおいて吸入暴露で奇形はみられなかったが、母動物に明確な毒性がみられない $2,060 \text{ mg/kg/日}$ の経口投与で奇形がみられた。ラットにおいては 500 mg/m^3 の吸入暴露で奇形がみられた。ウサギでは 500 mg/m^3 の吸入暴露で胎児毒性はみられたが、奇形はみられなかった。以上のことから、キシレンの生殖・発生毒性の最小の NOAEL は、経口投与ではマウスにキシレン（異性体混合物）を妊娠 6～15 日目に投与した試験で得られた $1,030 \text{ mg/kg/日}$ 、吸入暴露では、雌 CFY ラットに *o*-キシレンの $150\sim 3,000 \text{ mg/m}^3$ ($34\sim 690 \text{ ppm}$) を妊娠 7～14 日目（24 時間/日）に吸入暴露した試験で得られた 150 mg/m^3 (34 ppm) と判断する。

in vitro 及び *in vivo* における種々の遺伝毒性試験の結果から、各キシレン異性体及びキシレン混合物は、いずれも遺伝毒性を示さないと考えられる。

キシレン異性体それぞれに関する発がん性検討の報告はないが、工業用キシレンをマウス及びラットに経口投与した試験で、腫瘍の誘発はみられなかった。なお、IARC は、*p*-キシレン (CAS No. 106-42-3) 及びキシレン (CAS No. 1330-20-7) をグループ 3 (ヒトに対する発がん性について分類できない物質) に分類している。

文 献 (文献検索時期：2002年4月¹⁾)

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2002) TLVs and BEIs.
- API, American Petroleum Institute (1978) Teratology study in rats. Xylene. Litton Bionetics Inc. Contract No. PS-15. (ECETOC, 1986 から引用)
- Anderson, B.E., Zeiger, E. and Shelby, M.D. Resnick, M.A., Gulati, D.K., Ivetl, J.L. and Loveday, K.S. (1990) Chromosome aberration and sister chromatid exchange test results with 42 chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.*, **16**, 55-137. (ATSDR, 1995; IARC, 1999 から引用)
- Anderson, C., Sundberg, K. and Groth, O. (1986) Animal model for assessment of skin irritancy. Contact Dermatitis, **15**, 143-151. (ATSDR, 1995 から引用)
- Andersson, K., Fuxe, K. and Nilsen, O.G. Toftgard, R., Eneroth, P. and Gustafsson, J.A. (1981) Production of discrete changes in dopamine and noradrenaline levels and turnover in various parts of the rat brain following exposure to xylene, ortho-, meta-, and para-xylene, and ethylbenzene. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **60**, 535-548. (ATSDR, 1995 から引用)
- Angerer, J. and Wulf, H. (1985) Occupational chronic exposure to organic solvents. XI. Alkylbenzene exposure of varnish workers: effects on haematopoietic system. *Int. Arch. Occup. Env. Health*, **56**, 307. (ECETOC, 1986 から引用)
- Anshelm Olsen, B., Gamberale, F. and Iregren, A. (1985) Coexposure to toluene and p-xylene in man: central nervous functions. *Brit. J. Ind. Med.*, **42**, 117. (ECETOC, 1986 から引用)
- Appuhn, E. and Goldeck, H. (1957) Fruh- und Spatschaden der Blutbildung durh Benzol und seine Hemologen. *Arch. Gewerbe Path. Gewerbehyg.*, **15**, 399. (ECETOC, 1986 から引用)
- Aschan, G., Bunnfors, I., Hydén, D., Larsby, B., Odkvist, L.M. and Tham, R. (1977) Xylene exposure. Electronystagmographic and gas chromatographic studies in rabbits. *Acta. Otolaryngol*, **84**, 370-376. (IPCS, 1997 から引用)
- Askergrén, A. (1981) Studies on kidney function in subjects exposed to organic solvents: III. Excretion of cells in the urine. *Acta Med. Stand.* **210**, 103-106. (ATSDR, 1995 から引用)
- Askergrén, A. (1982) Organic solvents and kidney function. In: Mehlman MA, ed. *Advances in Modern Environmental Toxicology*. Vol. **2**. Princeton Junction, NJ: Senate Press, 157-172. (ATSDR, 1995 から引用)
- Astrand, I., Engstrom, J. and Ovrum, P. (1978) Exposure to xylene and ethylbenzene. I. Uptake, distribution and elimination in man. *Scand. J. Work Environ. Health*, **4**, 185-194. (ATSDR, 1995; IPCS, 1997 から引用)
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (1995) Toxicological profile for xylene, Atlanta, GA.
- Bailey, H.C., Liu, D.H.W. and Javitz, H. A. (1985) Time/toxicity relationships in short-term static, dynamic, and plug-flow bioassays. In: Bahner, R.C. and Hansen, D.J. (Eds.), *Aquatic*

¹⁾ データベースの検索を2002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。また、2004年4月に国際機関等による新たなリスク評価書の公開の有無を調査し、キースタディとして採用すべき文献を入手した際には追加した。

- Toxicology and Hazard Assessment, 8th Symposium, ASTM STP 891, Philadelphia, PA, 193-212.
- Bakinson, M.A. and Jones, R.D. (1985) Gassings due to methylene chloride, xylene, toluene and styrene reported to HerMajesty's Factory Inspectorate, 1961-1980. Br. j. Ind. Med., **42**, 184. (ECETOC, 1986 から引用)
- Bakke, O.M. and Scheline, R.R. (1970) Hydroxylation of aromatic hydrocarbons in the rat. Toxicol. Appl. Pharmacol., **16**, 691-700. (IPCS, 1997 から引用)
- Balogh, T., Tatrai, E. and Barczai, G. et al. (1982) Study of the embryotoxic effect of xylene mixtures. Egeszsegtudomány, **26**, 42-48. (in Hungarian) (ATSDR, 1995 から引用)
- 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 (*Crago franciscorum*). Calif. Fish Game, **63**, 204-209. (U.S. EPA, 2002 から引用)
- 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, 1997 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. (IPCS, 1997 から引用)
- Bio/dynamics Inc. (1983) Parental and fetal reproduction toxicity study in rats with mixed xylenes. EPA/OTS public files. East Millstone, NJ: Bio/dynamics Inc. Document # FYI-AX-0983-0209. (ATSDR, 1995; ECETOC, 1986 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, pp61 (Research Report No. 133).
- 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. J. and Water Pollut. Control Fed, **63**, 198-207.
- Bonnet, P., Morele, Y., Raoult, G., Zissu, D. and Gradiski, D. (1982) Determination de la concentration létale 50 des principaux hydrocarbures aromatiques chez le rat. Arch. Mal. Prof., **43**, 261-265. (IPCS, 1997 から引用)
- Bonnet, P., Raoult, G. and Gradiski, G. (1979) LC₅₀s of major aromatic hydrocarbons (Fr.). Arch. Mal. Prof. Med. Trav. Sec. soc., **40**, 805-810. (IARC, 1989 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*-methyl-benzylalcohol and *o*-methyl-benzylsulfate in the Ames assay. Mutat. Res., **88**, 273-279.
- Bray, H.G., Humphris, B.G. and Thorpe, W.V. (1949) Metabolism of derivatives of toluene: 3. *o*-, *m*-, and *p*-xylenes. Biochem. J. **45**, 241-244. (ATSDR, 1995 から引用)
- 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.

- Bridie, A.L., Wolof, C.J.M. and Winter, M. (1979a) BOD and COD some petrochemicals. *Water Res.*, **13**, 627-630.
- Bridie, A. L., Wolff, C. J. M. and Winter, M. (1979b) The acute toxicity of some petrochemicals to goldfish. *Water Res.*, **13**, 623-626. (U.S.NLM: HSDB, 2003; IPCS, 1997 から引用)
- Bringmann, G. (1978) Bestimmung der biologischen Schädigung wassergefährdender Stoffe gegen Protozoa. I. Bakterienfressende Flagellaten. *Z. Wasser Abwasser Forschung*, **11**, 210-215.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1976) Vergleichende Befunde der Schädigung wassergefährdender Stoffe gegen Bakterien (*Pseudomonas putida*) und Blaualgen (*Microcystis aeruginosa*). *Gwf-wasser/abwasser*, **117**, 410-413.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1977) Threshold values for the harmful effect of water pollutants on bacteria (*Pseudomonas putida*) and green algae (*Scenedesmus quadricauda*) in the cell reproduction inhibition test. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, **10**, 87-98 (in German).
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1980) Bestimmung der biologischen Schädigung wassergefährdender Stoffe gegen Protozoen II. Bakterienfressende Ciliaten. *Z. Wasser Abwasser Forschung*, **1**, 26-31.
- Bringmann, G., Kuhn, R. and Winter, A. (1980) Bestimmung der biologischen Schädigung wassergefährdender Stoffe gegen Protozoen III. Saprozoische Flagellaten. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, **13**, 170-173.
- Browning, E. (1965) Toxicity and metabolism of industrial solvents. Elsevier Publishing Company, Amsterdam, London, New York. (ECETOC, 1986 から引用)
- Bushnell, P.J. (1989) Behavioral effects of acute *p*-xylene inhalation in rats: Autosshaping, motor activity, and reversal learning. *Neurotoxicol Teratol* **10**, 569-577. (ATSDR, 1995 から引用)
- Caldwell, R.S., Caldarone, 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* Dana. In: Wolfe DA ed. Fate and Effects of Petroleum Hydrocarbons in Marine Ecosystems and Organisms. Oxford, New York, Pergamon Press, pp.210-220. (IPCS, 1997 から引用)
- Calleja, M.C., Persoone, G. and Geladi, P. (1994) Comparative acute toxicity of the first 50 multicentre evaluation of *in vitro* cytotoxicity chemicals to aquatic non-vertebrates. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **26**, 69-78. (IPCS, 1997 から引用)
- Cameron, G.R., Paterson, J.L.H., DeSaram, 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. (ATSDR, 1995; IPCS, 1997 から引用)
- Campbell, L., Wilson, H.K., Samuel, A.M. and Gompertz, D. (1988) Interactions of *m*-xylene and aspirin metabolism in man. *Br. J. Ind. Med.*, **45**, 127-132. (IPCS, 1997 から引用)
- Carlone, M.F. and Fouts, J.R. (1974) *In vitro* metabolism of *p*-xylene by rabbit lung and liver. *Xenobiotica*, **4**, 705-715. (ATSDR, 1995 から引用)
- Carlsson, A. (1981) Distribution and elimination of ¹⁴C-xylene in rat. *Scand. J. Work Environ. Health*, **7**,

1-55. (IPCS,1997 から引用)

- Carpenter, C.P. and Geary, D.L.Jr. (1974) Criteria for a recommended standard: occupational exposure to xylene, April 1974. Cited in NIOSH (1975) (EOETOC, 1986 から引用)
- Carpenter, C.P., Kinkead, E.R. and Geary, D.J.Jr. Sullivan, L.J. and King, J.M. (1975) Petroleum hydrocarbon toxicity studies: V. Animal and human response to vapors of mixed xylenes. *Toxicol Appl Pharmacol* **33**, 543-558. (ATSDR,1995; IPCS, 1997 から引用)
- Casto, B.C. (1981) Detection of chemical carcinogens and mutagens in hamster cells by enhancement of adenovirus transformation. In: Mishra, N., Dunkel, V. & Mehlman, I., eds, *Advances in Modern Environmental Toxicology*, Vol. **1**, Princeton, NJ, Senate Press, 241-271 (IARC, 1989 から引用)
- Clayton, G.D. and Clayton, F.E. (Eds) (1981) *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*. John Wiley and Sons, New York, 3rd rev. ed., **2(B)**, 3291. (ECETOC, 1986 から引用)
- Condie, L.W., Hill, J.R. and Borzelleca, J.F. (1988) Oral toxicology studies with xylene isomers and mixed xylenes. *Drug. Chem. Toxicol.*, **11**, 329-354.
- 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.
- Consumer Products Testing (1976) Primary dermal irritation (rabbit); Ocular irritation (rabbit). EPA/OTS public files. Fairfield, NJ: Consumer Products Testing. Document No. 878210552. (ATSDR, 1995 から引用)
- David, A., Flek, J. and Frantik, E. Gut, I. and Sedivec, V. (1979) Influence of phenobarbital on xylene metabolism in man and rats. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* **44**, 117-125. (ATSDR, 1995 から引用)
- Day, B.J., DeNicola, D.B., Marcus. C.B. and Carlson, G.P. (1992) Effect of *p*-xylene inhalation on the bioactivation of bromobenzene in rat lung and liver. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **19** 50-56. (IPCS, 1997 から引用)
- De Ceaurriz, J.C., Micillino, J.C. and Bonnet, P. and Guenier, J.P. (1981) Sensory irritation caused by various industrial airborne chemicals. *Toxicol. Lett.*, **9**, 137-143. (ATSDR, 1995 から引用)
- Desi, I., Kovacs, F. and Zahumenszky, Z. and Balogh, A. (1967) Maze learning in rats exposed to xylene intoxication. *Psychopharmacologia (Berl.)* **11**, 224-230. (ATSDR, 1995 から引用)
- Donner, M., Maki-Paakkanen, J., Norppa, H., Sorsa, M. and Vainio, H. (1980) Genetic toxicology of xylenes. *Mutat Res.*, **74**, 171-172.
- Dudek, B., Gralewicz, K. and Jakubowski, M., Kostrzewski, P. and Sokal, J. (1990) Neurobehavioral effects of experimental exposure to toluene, xylene and their mixture. *Pol. J. Occup. Med.*, **3**, 109-116. (ATSDR, 1995; IPCS 1997 から引用)
- Dunstan, W. M., Atkinson, L. P. and Natoli, J. (1975) Stimulation and Inhibition of phytoplankton growth by low molecular weight hydrocarbons. *Mar. Biol.*, **31**, 305-310. (IPCS, 1997 から引用)
- ECETOC, European Chemical Industry Ecology and Toxicology Centre (1986) *Xylenes. Joint Assessment of Commodity Chemicals*, No. 6.

- Elovaara, E., Collan, Y. and Pfaffli, P. and Vainio, H. (1980) The combined toxicity of technical grade xylene and ethanol in the rat. *Xenobiotica*, **10**, 435-445. (ATSDR, 1995; IPCS, 1997 から引用)
- Elovaara, E., Engstrom, K. and Hayri, L., Hase, T. and Aitio, A. (1989) Metabolism of antipyrine and m-xylene in rats after prolonged pretreatment with xylene alone or xylene with ethanol, phenobarbital, or 3-methylcholanthrene. *Xenobiotica*, **19**, 945-960. (IARC, 1989; IARC, 1999 から引用)
- Elovaara, E., Engstrom, K. and Vainio, H. (1984) Metabolism and disposition of simultaneously inhaled m-xylene and ethylbenzene in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **75**, 466-478. (ATSDR, 1995 から引用)
- Elovaara, E., Pfaffli, P., Savolainen, H. and Vainio, H. (1982) Marginal role of impaired aldehyde metabolism in m-xylene vapour-induced biochemical effects in the rat. *J. Appl. Toxicol.*, **2**, 27-32. (IPCS, 1997 から引用)
- Elovaara, E., Zitting, A., Nickels, J. and Aitio, A. (1987) m-Xylene inhalation destroys cytochrome P-450 in rat lung at low exposure. *Arch. Toxicol.*, **61**, 21-26. (ATSDR, 1995; IPCS, 1997 から引用)
- Engstrom, J. and Bjurström, R. (1978) Exposure to xylene and ethylbenzene. II. Concentration in subcutaneous adipose tissue. *Scand. J. Work Environ. Health*, **4**, 195-203. (IPCS, 1997 から引用)
- Engstrom, J. and Riihimäki, V. (1979) Distribution of m-xylene to subcutaneous adipose tissue in short-term experimental human exposure. *Scand. J. Work Environ. Health*, **5**, 126-134. (IPCS, 1997 から引用)
- Engstrom, K., Husman, K. and Riihimäki, V. (1977) Percutaneous absorption of m-xylene in man. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **39**, 181-189. (IPCS, 1997 から引用)
- Engstrom, K., Husman, K., Pfaffli, P. and Riihimäki, V. (1978) Evaluation of occupational exposure to xylene by blood, exhaled air and urine analysis. *Scand. J. Work Environ. Health*, **4**, 114-121. (IPCS, 1997 から引用)
- Engstrom, K., Riihimäki, V. and Laine, A. (1984) Urinary disposition of ethylbenzene and m-xylene in man following separate and combined exposure. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **54**, 355-363. (IPCS, 1997 から引用)
- Florin, I., Rutberg, L., Curvall, M. and Enzell, C.R. (1980) Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames' test. *Toxicology*, **18**, 219-232. (IARC, 1989 から引用)
- Food and Drug Research Laboratories Incorporated. (1976a) Primary skin irritation study with rabbits. EPA/OTS public files. Waverly, NY: Food and Drug Research Laboratories Incorporated. Document No. 878210553. (ATSDR, 1995 から引用)
- Food and Drug Research Laboratories Incorporated. (1976b) Rabbit eye irritation study. EPA/OTS public files. Waverly, NY: Food and Drug Research Laboratories Incorporated. Document No. 87-7800190. (ATSDR, 1995 から引用)
- Forde, J.P. (1973) Xylene affected platelet count. *Occup. Health*, November, 429-433. (ECETOC, 1986

から引用)

- Franchini, I., Cavatorta, A. and Falzoi, M., Lucertini, S. and Mutti, A. (1983) Early indicators of renal damage in workers exposed to organic solvents. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **52**, 1-9. (ATSDR, 1995 から引用)
- Frantik, E. and Vodickova, L. (1995) Combined effects of binary solvent mixtures. *Cent. Eur. J. Occup. Environ. Med.*, **1**, 31-37. (IPCS, 1997 から引用)
- Furnas, D.W. and Hine, C.H. (1958) Neurotoxicity of some selected hydrocarbons. *Arch. Ind. Health*, **18**(1), 9. (ECETOC, 1986 から引用)
- Galassi, S., Mingazzini, M., Vigano, L., Cesareo, D. and Tosato, M.L. (1988) Approaches to modeling toxic responses of aquatic organisms to aromatic hydrocarbons. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, **16**, 158-169.
- Gamberale, F., Annwall, G. and Hultengren, M. (1978) Exposure to xylene and ethylbenzene: III. Effects on central nervous functions. *Stand. J. Work Environ. Health.*, **4**, 204-211
- Gaur, J.P. (1988) Toxicity of some oil constituents to *Selenastrum capricornutum*. *Acta Hydroch- im. Hydrobiol.*, **16**, 617-620. (U.S. EPA, 2002 から引用)
- 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 Studies, University of Wisconsin, Superior, W I: 328.
- Geiger, D.L., Poirier, S.H. Brooke, L.T. and Call, D.J. (1986) Acute toxicities of organic chemicals to fathead minnows (*Pimephales promelas*), Vol. **3**. Center for Lake Superior Environmental Studies, University of Wisconsin, Superior, W I:328.
- Gerarde, H.W. (1959) Toxicological studies on hydrocarbons: III. The biochemorphology of the phenylalkanes and phenylalkenes. *Arch. Ind. Health.*, **19**, 403-418.(ATSDR, 1995 から引用)
- Gerner-Smidt, P. and Friedrich, U. (1978) The mutagenic effect of benzene, toluene and xylene studied by the SCE technique. *Mutat. Res.*, **58**, 313-316.
- Ghantous, H. and Danielsson, B.G. (1986) Placental transfer and distribution of toluene, xylene and benzene, and their metabolites during gestation in mice. *Biol. Res. Pregnancy*, **7**, 98-105. (IPCS, 1997 から引用)
- Giammarinaro, G. (1956) Mielosi aplastica globale con osteosclerosi diffusa da intossicazione cronica da xilolo. *Osped. Maggiore*, **44**, 281.(ECETOC, 1986 から引用)
- Goldie, I. (1960) Can xylene (xylol) provoke convulsive seizures. *Ind. Med. Surg.*, **29**, 33-35. (ATSDR, 1995 から引用)
- Graedel T. E. (1978) *Chemical Compounds in the Atmosphere*. NY, NY Academic Press, 108 (HSDB, 2004 から引用).
- Gut, I. and Flek, J. (1981) Effect of microsomal enzyme induction by phenobarbital on the metabolism of benzene, fluorobenzene, m-xylene and p-xylene. *Prakov Lek*, **33**, 124-127 (in Czech with English summary). (IPCS, 1997 から引用)
- Haglund, U., Lundberg, I. and Zech, L. (1980) Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Swedish paint industry workers. *Scand. J. Work Environ. Health*, **6**, 291-298.

- Hake, C.L.R., Stewart, R.D., Wu, A. Graff, S.A., Forster, H.S., Keeler, W.H., Lebrun, A.J. and Newton, P.E. (1981) *p*-Xylene: Development of a biological standard for the industrial worker. Report to the National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, by the Medical College of Wisconsin, Inc., Milwaukee, WI. PB82-152844.
- Halder, C.A., Holdsworth, C.E., Cockrell, B.Y. and Piccirillo, V.J. (1985) Hydrocarbon nephropathy in male rats: identification of the nephrotoxic components of unleaded gasoline. *Toxicol. Ind. Health*, **1**, 67-87. (IPCS, 1997 から引用)
- Harper, C. (1975) *p*-Xylene metabolism by rat pulmonary and hepatic microsomes. *Fed. Proc.*, **34**, 785. (IPCS, 1997 から引用)
- Hass, U. and Jakobsen, B.M. (1993) Prenatal toxicity of xylene inhalation in the rat: A teratogenicity and postnatal study. *Pharmacology and Toxicology*, **73**, 20-23. (ATSDR, 1995; IARC, 1999 から引用)
- Hastings, L., Cooper, G.P. and Burg, W. (1984) Human sensory response to selected petroleum hydrocarbons. In: MacFarland HN, ed. *Advances in modern environmental toxicology*. Vol. 6. Applied toxicology of petroleum hydrocarbons. Princeton, NJ: Princeton Scientific Publishers, 255-270.
- Haworth, S., Lawlor, T. Mortelmans, K. Speck, W. and Zeiger, E. (1983) Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ. Mutag., Suppl.* **1**, 3-142. (IARC, 1989 から引用)
- Herman, D.C., Inniss, W.E. and Mayfield, C.I. (1990) Impact of volatile aromatic hydrocarbons on growth of the freshwater alga *Selenastrum capricornutum*. *Aquat. Toxicol.*, **18**, 87-100. (U.S. EPA, 2002)
- Hermens, J., Busser, F., Leeuwangh, P. and Musch, A. (1985) Quantitative structure-activity relationships and mixture toxicity of organic chemicals in *Photobacterium phosphoreum*: the Microtox test. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, **9**, 17-25.
- 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*. *Aquatic Toxicol.*, **5**, 143-154.
- Hill, E. F. and Camardese, M. B. (1986) Lethal dietary toxicities of environmental contaminants and pesticides to Coturnix. Washington, DC, U.S. Department of the Interior, Fish and Wildlife Service, 138 pp (Fish and Wildlife Technical Report No. 2). (U.S. EPA, 2002 から引用)
- Hine, C.H. and Zuidema, H.H. (1970) The toxicological properties of hydrocarbon solvents. *Ind. Medicine*, **39**, 39-44. (ATSDR, 1995; ECETOC, 1986; IARC, 1989 から引用)
- Hipolito, R.N. (1980) Xylene poisoning in laboratory workers: case reports and discussion. *Lab. Med.* **11**, 593-595. (ATSDR, 1995; ECETOC, 1986 から引用)
- Holcombe, G. W., Phipps, G.L., Sulaiman, A. H. and Hoffman, A. D. (1987) Simultaneous multiple species testing: acute toxicity of 13 chemicals to 12 diverse freshwater amphibian, fish, and invertebrate families. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **16**, 697-710.
- Honma, T., Sudo, A. and Miyagawa, M., Sato, M. and Hasegawa, H. (1983) Significant changes in the amounts of neurotransmitter and related substances in rat brain induced by subacute exposure

- to low levels of toluene and xylene. *Ind. Health*, **21**, 143-151. (ATSDR, 1995 から引用)
- Hudak, A. and Ungvary, G. (1978) Embryotoxic effects of benzene and its methyl derivatives: toluene, xylene. *Toxicology*, **11**, 55-63. (ECETOC, 1986; IARC, 1989 から引用)
- 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.
- Hutchins, S.R., Sewell, G.W., Kovacs, D.A. and Smith, G.A. (1991) Biodegradation of aromatic hydrocarbons by aquifer microorganisms under denitrifying conditions. *Environ. Sci. Technol.* **25**, 68-76. (IPCS, 1997 から引用)
- 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. (IPCS, 1997 から引用)
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2002) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (<http://www.iarc.fr> から引用).
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1989) IARC Monographs on the Evaluation of the Carinogenic Risk of Chemicals to Humans, **47**, 125-126.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1999) IARC Monographs on the Evaluation of the Carinogenic Risk of Chemicals to Humans, **71**, 1189-1207.
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2002) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva
(<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用).
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1997) Xylene. Environmental Health Criteria, 190, WHO, Geneva.
- Jamison, V.W., Raymond, R.L. and Hudson, J.O. (1976) Biodegradation of high-octane gasoline. In: Proceedings of the 3rd International Biodegradation Symposium. Allied Science Publishers, pp 187-196. (IPCS, 1997 から引用)
- Jenkins, L.J. Jr., Jones, R.A. and Siegel, J. (1970) Long-term inhalation screening studies of benzene, toluene, o-xylene, and cumene on experimental animals. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **16**, 818-823.
- Kaiser, K.L.E. and Palabrica, V.S. (1991) *Photobacterium phosphoreum* toxicity data index. *Water Poll. Res. J. Canada.*, **26**, 361-431.
- Kauss, P.B., and Hutchinson, T.C. (1975) The effects of water-soluble petroleum components on the growth of *Chlorella vulgaris* Beijerinck. *Environ. Pollut.*, **9**, 157-174. (U.S. EPA, 2002 から引用)
- Kawai, T., Mizunuma, K., Yasugi, T., Horiguchi, S., Uchida, Y., Iwami, O., Iguchi, H. and Ikeda, M. (1991) Urinary methylhippuric acid isomer levels after occupational exposure to a xylene mixture. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **63**, 69-75. (IPCS, 1997 から引用)
- Kennah, H.E., Hignet, S., Laux, P.E., Dorko, J.D. and Barrow, C.S. (1989) An objective procedure for

- quantitating eye irritation based upon changes of corneal thickness. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **12**, 258-268. (IPCS, 1997 から引用)
- Klaucke, D.N., Johansen, M. and Vogt, R.L. (1982) An outbreak of xylene intoxication in a hospital. *Am. J. Ind. Med.*, **3**, 173-178. (ATSDR, 1995; IPCS, 1997 から引用)
- Kligman, A.M. (1966) The identification of contact allergens by human assay. III. The maximization test : a procedure for screening and rating contact sensitizers. *J. Invest. Dermatol.*, **47**(5), 393. (ECETOC, 1986 から引用)
- Kononen, D.W. and Gorski, R.A. (1997) A method for evaluating the toxicity of industrial solvent mixtures. *Environ. Toxicol. Chem.*, **16**, 968-976.
- Korsak, Z., Sokal, J.A., Wasiela, T. and Swiercz, R. (1990) Toxic effects of acute exposure to particular xylene isomers in animals. *Pol. J. Occup. Med.*, **3**, 221-226. (ATSDR, 1995 から引用)
- Korsak, Z., Sokal, J.A., and Got-try, R. (1992) Toxic effects of combined exposure to toluene and *m*-xylene in animals. III. Subchronic inhalation study. *Polish Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, **5**, 27-33. (ATSDR, 1995 から引用)
- Korsak, Z., Wisniewska-Knypl, J. and Swiercz, R. (1994) Toxic effects of subchronic combined exposure to *n*-butyl alcohol and *m*-xylene in rats. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health*, **7**, 155-166.
- Kurppa, K. and Husman, K. (1982) Car painters' exposure to a mixture of organic solvents. Serum; activities of liver enzymes. *Scand. J. Work Environ. Health*, **8**, 137-140. (ECETOC, 1986 から引用)
- Lachnit, V. and Reimer, E.E. (1959) Panmyelopathien durch aromatische Lösungsmittel. *Wien Klin. Wschr.*, **71**, 365. (ECETOC, 1986 から引用)
- Laine, A., Savolainen, K., Riihimaki, V., Matikainen, E., Salmi, T. and Juntunen, J. (1993) Acute effects of *m*-xylene inhalation on body sway, reaction times, and sleep in man. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **65**, 179-188. (ATSDR, 1995; IPCS, 1997 から引用)
- Larsby, B., Odkvist, L.M. Hyden, D. and Liedgren, S.R.C. (1976) Disturbances of the vestibular system by toxic agents. *Acta. Physiol. Scand.*, **440**(suppl), 108.
- Lauwerys, R.R., Dath, T., Lachapelle, J.-M., Buchet, J.-P. and Roels, H. (1978) The influence of two barrier creams on the percutaneous absorption of *m*-xylene in man. *J. Occup. Med.*, **20**, 17-20. (IARC, 1989; IPCS, 1997 から引用)
- Lazarew, N.W. (1929) On the toxicity of various organic compounds vapors. *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.*, **143**, 223-233 (in German).
- Lebowitz, H., Brusick, D., Matheson, D., Jagannath, D. R., Reed, M., Goode, S. and Roy, G. (1979) Commonly used fuels and solvents evaluated in a battery of short-term bioassays. *Environ. Mutagen.*, **1**, 172-173.
- Legore, R.S. (1974) The effect of alaskan crude oil and selected hydrocarbon compounds on embryonic development of the Pacific oyster, *Crassostrea gigas*. Ph.D. Thesis, University of Washington, Seattle, WA: p.189; *Diss. Abstr. Int. B. Sci. Eng.*, **35**, 3168 (1975).
- Lob, M. (1952) L'intoxication chronique au toluol et au xylol et ses repercussions sur les organes

- hematopoiétiques. Schweiz. Med. Wschr., **82**, 1125. (ECETOC, 1986 から引用)
- Lyman, W.J., Reehl, W.F. and Rosenblatt, D.H. (1990) Handbook of Chemical Property Estimation Methods: Environmental Behavior of Organic Compounds. pp. 15-1 to 15-29, American Chemical Society, Washington, DC. (U.S.NLM: HSDB, 2003 から引用)
- MacLean, M.M., and Doe, K.G. (1989) The comparative toxicity of crude and refined oils to *Daphnia magna* and artemia. Environment Canada, EE-111, Dartmouth, Nova Scotia: 64. (U.S. EPA, 2002 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 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 から引用)
- Marks, T.A., Ledoux, T.A. and Moore, J.A. (1982) Teratogenicity of a commercial xylene mixture in the mouse. J. Toxicol. Environ. Health, **9**, 97-105.
- Mayer, F.L.J. and Ellersieck, M.R. (1986) Manual of acute toxicity: interpretation and data base for 410 chemicals and 66 species of freshwater animals. Resour. Publ. No.160, U.S. Dep. Interior, Fish Wildl. Serv., Washington, DC: p. 505. (U.S. EPA, 2002 から引用).
- McCarroll, N.E., Keech, B.J. and Piper, C.E. (1981a) A microsuspension adaptation of the *Bacillus subtilis* "ret" assay. Environ. Mutagen., **3**, 607-616.
- McCarroll, 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. Mutagen., **3**, 429-444.
- Merck (2001) The Merck Index, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Michon, S. (1965) Disturbances of menstruation in woman working in an atmosphere polluted with aromatic hydrocarbons. Pol. Tyg. Lek., **20**, 1648. (ECETOC, 1986 から引用)
- Mirkova, E., Zaikov, C., Antov, G., Mikhailova, A., Khinkova, L. and Benchev, I. (1983) Prenatal toxicity of xylene. J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol., **27**, 337-343.
- Mohtashamipur, 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.
- Molnar, J., Paksy, K.A. and Naray, M. (1986) Changes in the rat's motor behavior during 4-hr inhalation exposure to pre-narcotic concentrations of benzene and its derivatives. Acta. Physiol. Hung., **67**, 349-354. (ATSDR, 1995 から引用)
- Morley, R., Eccleston, D.W. and Douglas, C.P., Greville, W.E., Scott, D.J. and Anderson, J. (1970) Xylene poisoning: a report on one fatal case and two cases of recovery after prolonged unconsciousness. Br. Med. J., **3**, 442-443. (ATSDR, 1995; ECETOC, 1986 から引用)
- Moser, V.C., Coggeshall E.M. and Balster, R.L. (1985) Effects of xylene isomers on operant responding and motor performance in mice. Toxicol. Appl. Pharmacol., **80**, 293-298.

- Moszczynsky, P. and Lisiewicz, J. (1983) Occupational exposure to benzene, toluene and xylene and the T lymphocyte functions. *J. Clin. Hematol. Oncol.*, **13**, 37-41. (ATSDR, 1995 から引用)
- Moszczynsky, P. and Lisiewicz, J. (1984) Occupational exposure to benzene, toluene and xylene and the T lymphocyte functions. *Haematologia*, **17**, 449-453. (ATSDR, 1995 から引用)
- Muralidhara and Krishnakumari, M.K. (1980) Mammalian toxicity of aromex and xylene used in pesticidal formulations. *Indian. J. Exp. Biol.*, **18**, 1148-1151. (ATSDR, 1995 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/pSK1002: examination with 151 chemicals. *Mutat. Res.*, **192**, 239-246. (IPCS, 1997; IARC, 1989; IARC, 1999 から引用)
- Nawrot, P.S. and Staples, R.E. (1980) Embryofetal toxicity and teratogenicity of isomers of xylene in the mouse (Abstract No. 65). In: 19th Annual Meeting of the Society of Toxicology, March 9-13, 1980, Washington DC, Society of Toxicology. (ECETOC, 1986; IARC, 1989 から引用)
- Nelson, K.W., Ege, J.F. Jr. and Ross, M. et al. (1943) Sensory response to certain industrial solvent vapors. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, **25**, 282-285. (ATSDR, 1995; IPCS, 1997 から引用)
- Nersesian, W., Booth, H., Hoxie, D. et al. (1985) Illness in office attributed to xylene [Letter]. *Occup. Health Saf.* 5488.
- NFPA, National Fire Protection Association (2002) Fire Protection Guide to Hazardous Materials, 13th ed., Quincy, MA.
- Nylen, P., Ebendal, T., Eriksdotter-Nilsson, M., Hansson, T., Henschen, A., Johnson, A.-C., Kronevi, T., Kvist, U., Sjostrand, N.O., Hoglund, G. and Olson, L. (1989) Testicular atrophy and loss of nerve growth factor-immunoreactive germ cell line in rats exposed to n-hexane and a protective effect of simultaneous exposure to toluene or xylene. *Arch. Toxicol.*, **63**, 296-307. (ATSDR, 1995; IPCS, 1997 から引用)
- Odkvist, L.M., Larsby, B., Tham, R. and Aschan, G. (1979) On the mechanism of vestibular disturbances caused by industrial solvents. *Adv. Oto-rhino-laryngol*, **25**, 167-172. (IPCS, 1997 から引用)
- Ogata, M. and Fujii, T. (1979) Urinary excretion of hippuric acid and m-methylhippuric acid after administration of toluene and m-xylene mixture to rats. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **43**, 45-51. (IPCS, 1997 から引用)
- Ogata, M. and Miyake, Y. (1979) Disappearance of aromatic hydrocarbons and organic sulphur compounds from fish reared in crude oil suspensions. *Water Res.*, **13**, 75-78. (IPCS, 1997 から引用)
- Ogata, M., Fujisawa, K., Ogino, Y. and Mano, E. (1984) Partition coefficients as a measure of bioconcentration potential of crude oil compounds in fish and shellfish. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **33**, 561-567. (IPCS, 1997 から引用)
- Ogata, M., Tomokuni, K. and Takatsuka, Y. (1970) Urinary excretion of hippuric acid and m- or p-methylhippuric acid in the urine of persons exposed to vapours of toluene and m- or p-xylene as a test of exposure. *Br. J. Ind. Med.*, **27**, 43-50. (IPCS, 1997 から引用)
- Ogata, M., Yamasaki, Y. and Meguro, T. et al. (1979) Quantitation of urinary o-xylene metabolites in

- rats and human beings by high-performance liquid chromatography. *Ind. Health*, **17**, 123-125. (ATSDR, 1995 より引用)
- Ogata, M., Yamazaki, Y., Sugihara, R., Shimada, Y. and Meguro, T. (1980) Quantitation of urinary o-xylene metabolites of rats and human beings by high performance liquid chromatography. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **46**, 127-139. (IPCS, 1997 から引用)
- Olson, B.A., Gamberale, F. and Iregren, A. (1985) Coexposure to toluene and p-xylene in man: Central nervous functions. *Br. J. Ind. Med.*, **42**, 117-122. (ATSDR, 1995 から引用)
- Orbaek, P., Risberg, J., Rosen, I., Haeger-Aronsen, B., Hagstadius, S., Hjostsberg, U., Regnell, G., Rehnstrom, S., Svensson, K. and Welinder, H. (1985) Effects of long-term exposure to solvents in the paint industry. A cross-sectional epidemiologic study with clinical and laboratory methods. *Scand. J. Work Environ. Health*, **11**(2), 28. (ECETOC, 1986 から引用)
- Palmer, K.T. and Rycroft, R.J.G. (1993) Occupational airborne contact urticaria due to xylene. *contact Dermatitis*, **28**, 44. (IPCS, 1997 から引用);
- Pap, M. and Varga, C. (1987) Sister-chromatid exchanges in peripheral lymphocytes of workers occupationally exposed to xylenes. *Mutat. Res.*, **187**, 223=225.
- Patel, J.M., Harper, C. and Drew, R.T. (1978) The biotransformation of p-xylene to a toxic aldehyde. *Drug Metab. Dispos.*, **6**, 368-374. (IPCS, 1997 から引用)
- Patel, J.M., Harper, C., Gupta, B.N. and Drew, R.T. (1979) Changes in serum enzymes after inhalation exposure of p-xylene. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **21**, 17-24. (IPCS, 1997 から引用)
- Pathiratne, A., Puyear, R.L. and Brammer, J.D. (1986) A comparative study of the effects of benzene, toluene, and xylenes on their in metabolism and drug-metabolizing enzymes in rat liver. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **82**, 272-280. (IPCS, 1997 から引用)
- Pedersen, L.M. and Rasmussen, J.M. (1982) The haematological and biochemical pattern in occupational organic solvent poisoning and exposure. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **51**, 113. (ECETOC, 1986 から引用)
- Pickering, Q.H. and Henderson, C. (1966) Acute toxicity of some important petrochemicals to fish. *J. Water Pollut. Control. Fed.*, **38**, 1419-1429.
- Pound, A.W. and Withers, H.R. (1963) The influence of some irritant chemicals and scarification on tumour initiation by urethane in mice. *Br. J. Cancer*, **17**, 460-470. (ATSDR, 1995 から引用)
- Pryor, G.T., Rebert, C.S. and Howd, R.A. (1987) Hearing loss in rats caused by inhalation of mixed xylene and styrene. *J. Appl. Toxicol.*, **7**, 55-61. (ATSDR, 1995; IPCS, 1997 から引用)
- Pyykko, K. (1980) Effects of methylbenzenes on microsomal enzymes in rat liver, kidney and lung. *Biochim. Biophys. Acta*, **633**, 1-9. (IPCS, 1997 から引用)
- Raymond, R.L., Jamison, V.W. and Hudson, J.O. (1969) Microbial hydrocarbon co-oxidation. II. Use of ion-exchange resins. *Appl. Microbiol.* **17**, 512-515. (IPCS, 1997 から引用.)
- Recchia, G., Perbellini, Prati, G.F. Dean, P Ancona, G. (1985) Coma da probabile ingestione assidentale di xylene: trattamento mediante emoperfusione con carbone attivato. *Med. Lav.*, **76**(1), 6. (ECETOC, 1986 から引用)
- Richer, C-L., Chakrabarti, S., Senecal-Quevillon, M. Duhr, M.A., Zhang, X.X. and Taedf, 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.
- Rigdon, R.H. (1940) Capillary permeability in areas of inflammation produced by xylene. *Arch. Surg.*, **41**, 101-109. (IPCS, 1997 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. (IPCS, 1997 から引用)
- Riihimaki, V. and Savolainen K. (1980) Human exposure to m-xylene: kinetics and acute effects on the central nervous system. *Ann. Occup. Hyg.*, **23**, 411-422. (ATSDR, 1995; ECETOC 1986 から引用)
- Riihimaki, V., Laine, A., Savolainen, K. and Sippel, H. (1982a) Acute solvent-ethanol interactions with special reference to xylene. *Scand. J. Work Environ. Health*, **8**, 77-79. (IPCS, 1997 から引用)
- Riihimaki, V., Pfaffli, P. and Savolainen, K. (1979a) Kinetics of m-xylene in man: Influence of intermittent physical exercise and changing environmental concentrations on kinetics. *Scand. J. Work Environ. Health*, **5**, 232-248. (ATSDR, 1995; IPCS, 1997 から引用)
- Riihimaki, V., Pfaffli, P. and Savolainen, K. (1979b) Kinetics of m-xylene in man: General features of absorption, distribution, biotransformation and excretion in repetitive inhalation exposure. *Scand. J. Work Environ. Health*, **5**, 217-231. (ATSDR, 1995 から引用)
- Riihimaki, V., Savolainen, K., Pfaffli, P., Pekari, K., Sippel, H.W. and Laine, A. (1982b) Metabolic interaction between m-xylene and ethanol. *Arch. Toxicol.*, **49**, 253-263. (IPCS, 1997 から引用)
- Roberts, F.P., Lucas, E.G., Marsden, C.D. and Trauer, T. (1988) Near-pure xylene causing reversible neuropsychiatric disturbance [Letter]. *Lancet* ii:273. (ATSDR, 1995 から引用)
- Rogerson, A., Shiu, W. Y., Huang, G. L., MacKay, D. and Berger, J. (1983) Determination and interpretation of hydrocarbon toxicity to ciliate protozoa. *Aquat. Toxicol.*, **3**, 215-228.
- Rosen, M.B., Crofton, K.M. and Chernoff, N. (1986) Postnatal evaluation of prenatal exposure to p-xylene in the rat. *Toxicol. Lett.* **34**, 223-229. (IARC, 1989; ATSDR, 1995 から引用)
- Rydzynski, K., Korsak, Z., Jedlinska, U. and Sokal, J.A. (1992) The toxic effects of combined exposure to toluene and m-xylene in animals. IV. Liver ultrastructure after subchronic inhalatory exposure. *Pol. J. Occup. Med. Environ. Health*, **5**, 35-42. (IPCS, 1997; IARC, 1989; IARC, 1999 から引用)
- Samak, Q. M. and Noisux, R. (1981) Evaluation of the microtox as tool for monitoring aquatic toxicity of industrial origin. *Can. Tech. Rep. Fish. Aquat. Sci.*, **990**, 288-308.
- Sato, A., Fujiwara, Y. and Nakajima, T. (1974) Solubility of benzene, toluene and m-xylene in various body fluids and tissues of rabbits. *Jpn. J. Ind. Health*, **16**, 30-31. (IPCS, 1997 から引用)
- Savolainen, H. and Pfaffli, P. (1980) Dose-dependent neurochemical changes during short-term inhalation exposure to m-xylene. *Arch. Toxicol.*, **45**, 117-122. (ATSDR, 1995 から引用)
- Savolainen, H. and Seppalainen, A.M. (1979) Biochemical and physiological effects of organic solvents on rat axon membranes isolated by a new technique. *Neurotoxicology*, **1**, 467-477. (ATSDR, 1995 から引用)

- Savolainen, H., Pfaffli, P., Helojoki, M. and Tengen, M. (1979a) Neurochemical and behavioral effects of long-term intermittent inhalation. *Acta. Pharmacol. Toxicol.*, **44**, 200-207. (ATSDR, 1995; ECETOC, 1986 から引用)
- Savolainen, H., Vainio, H., Helojoki, M. and Elovaara, E. (1978) Biochemical and toxicological effects of short-term, intermittent xylene inhalation exposure and combined ethanol intake. *Arch Toxicol.* **41**, 195-205. (ATSDR, 1995 から引用)
- Savolainen, H., Vainio, H., Helojoki, M. and Elovaara, E. (1979b) Biochemical and toxicological effects of short-term intermittent xylene inhalation exposure and combined ethanol intake. *Arch. Toxicol.*, **41**, 195-205.
- Savolainen, H., Riihimaki, V. and Linnoila, M. (1979c) Effects of short-term xylene exposure on psychological functions in man. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.*, **44**, 201-211. (ATSDR, 1995; ECETOC, 1986 から引用)
- Savolainen, K. (1980) Combined effects of xylene and alcohol on the central nervous system. *Acta. Pharmacol. Toxicol.*, **46**, 366-372. (ATSDR, 1995; ECETOC, 1986 から引用)
- Savolainen, K. and Linnavuo, M. (1979) Effects of *m*-xylene on human equilibrium measured with a quantitative method. *Acta. Pharmacol. Toxicol.*, **44**, 315-318. (ATSDR, 1995; ECETOC 1986 から引用)
- Savolainen, K., Riihimaki, V., Luukkonen, R. and Muona, O. (1985) Changes in the sense of balance correlate with concentrations of *m*-xylene in venous blood. *Brit. J. Ind. Med.*, **42**, 765-769. (ECETOC, 1986; ATSDR, 1995 から引用)
- Savolainen, K., Riihimaki, V., Seppalainen, A.M. and Linnoila, M. (1980a) Effects of short-term *m*-xylene exposure and physical exercise on the central nervous system. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* **45**, 105-121. (ATSDR, 1995; ECETOC, 1986 から引用)
- Savolainen, K., Riihimaki, V., Vaheri, E. and Linnoila, M. (1980b) Effects of xylene and alcohol on vestibular and visual functions in man. *Stand. J. Work Environ. Health*, **6**, 94-103. (ATSDR, 1995; ECETOC, 1986 から引用)
- Schmid, E. (1956) Corneal injuries in furniture polishers. *Arch. Gewerbepathol. Gewerbehyg.*, **15**, 37-44. (ECETOC, 1986; IARC, 1989 から引用)
- Sedivec, V. and Flek, J. (1976b) The absorption, metabolism, and excretion of xylenes in man. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **37**, 205-217. (IPCS, 1997 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. *Teratogen, Carcinogen Mutagen*, **6**, 361-374. (ATSDR, 1995; IARC, 1989 から引用)
- Selgrade, M.J., Daniels, M.J. and Jaskot, R.H. (1993) Enhanced mortality and liver damage in virus infected mice exposed to *p*-xylene. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, **40**, 129-144. (ATSDR, 1995 から引用)
- Seppalainen, A.M., Laine, A., Salmi, T. Verkkala, E., Riihimaki, V. and Luukkonen, R. (1991) Electroencephalographic findings during experimental human exposure to meta-xylene. *Arch. Environ. Health*, **46**, 16-24. (ATSDR, 1995; IPCS, 1997 から引用)

- Seppalainen, A.M., Laine, A., Salmi, T., Riihimaki, V. and Verkkala, E. (1989) Changes induced by short-term xylene exposure in human evoked potentials. *Int. Arch. Environ. Health*, **61**, 443-449. (ATSDR から引用)
- Sevcik, P., Hep, A. and Peslova, M. (1992) Intravenous xylene poisoning. *Intensive. Care. Med.*, **18**, 377-378. (IPCS, 1997 から引用)
- Seyfried, B., Glod, G., Schocher, R., Tschach, A. and Zeyer, J. (1994) Initial reactions in the anaerobic oxidation of toluene and m-xylene by denitrifying bacteria. *Appl. Environ. Microbiol.* **60**, 4047-4052. (IPCS, 1997 から引用)
- Shigeta, S., Aikawa, H. Misawa, T. and Suzuki, K. (1983) Fetotoxicity of inhaled xylene in mice. *Teratology*, **28**, 22A. (Abstract) (ECETOC, 1986; IARC, 1989 から引用)
- Shimizu, H., Suzuki, Y., Takemura, N., Goto, S. and Matsuchima, H. (1985) The results of microbial mutation test for forty-three industrial chemicals. *Jpn. J. ind. Health*, **27**, 400-419. (IARC, 1989 から引用)
- Silverman, D.M. and Schatz, R.A. (1991) Pulmonary microsomal alterations following short-term low-level inhalation of para-xylene in rats. *Toxicology*, **65**, 271-281.(ATSDR, 1995 から引用)
- Simmons, J.E., Allis, J.W., Grose, E.C., Seely, T.C., Robinson, B.L. and Berman, E. (1991) Assessment of the hepatotoxicity of acute and short-term exposure to inhaled *p*-xylene in F-344 rats. *J. Toxicol. Environ. Health*, **32**, 295-306.
- Smith, B.R., Plummer, J.L., Wolf, C.R., Philpot, R.M. and Bend, J.R. (1982) *p*-Xylene metabolism by rabbit lung and liver and its relationship to the selective destruction of pulmonary cytochrome P-450. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **223**, 736-742. (ATSDR, 1995; IPCS, 1997 から引用)
- Smolik, R., Grzybek-Hryncewicz, K. and Lange, A. and Zatonski, W. (1973) Serum complement level in workers exposed to benzene, toluene and xylene. *Int. Arch. Arbeitsmed.*, **31**, 243-247. (ATSDR, 1995 から引用)
- Smyth, H.J., Carpenter, C.P. and Weil, C.S. et al. (1962) Range-finding toxicity data: List VI. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **23**, 95-107. (ATSDR, 1995; IPCS, 1997 から引用)
- Snell, T. W. and Moffat, B. D. (1992) A 2-d life cycle test with the Rotifer *Brachionus calyciflorus*. *Environ. Toxicol. Chem.*, **11**, 1249-1257. (U.S. EPA から引用)
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, 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)
- Steele, R.H. and Wilhelm, D.L. (1966) The inflammatory reaction in chemical injury. I. Increased vascular permeability and erythema induced by various chemicals. *J. Exp. Pathol.*, **47**, 612-623. (IPCS, 1997 から引用)

- Stickney, J.A., Roberts, A.E. and Silverman, D.M. and Scha, R.A. (1989) The effect of m-xylene on rat lung benzo[a]pyrene metabolism and microsomal membrane lipids: comparison with p-xylene. *Toxicology*, **58**, 155-165. (ATSDR, 1995 から引用)
- Sugihara, R. (1979) High-performance liquid chromatography studies of toluene and xylene poisoning. Part II. Respiratory and urinary excretion of toluene and m-xylene following intraperitoneal administration to rats. *Acta. Med. Okayama*, **91**, 1433-1440. (IPCS, 1997 から引用)
- Sugihara, R. and Ogata, M. (1978) Quantitation of urinary m- and p-methylhippuric acids as indices of m- and p-xylene exposure. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **41**, 281-286. (ATSDR, 1995、IPCS, 1997 から引用)
- Sukhanova, V.A., Makar'Eva, L.M. and Boiko, V.I. (1969) Investigation of functional properties of leucocytes of workers engaged in manufacture of xylene. *Hyg. Sanit.*, **34**, 448. (ECETOC, 1986 から引用)
- Syrovadko, O.N., Skormin, V.F., Sorkina, N.S., Isyomova, A.S., Gribova, I.A. and Popova, A.F. (1973) The influence of working conditions on the state of health and some specific functions in women handle white spirit. *Gigiena truda*, **17**, 5. (ECETOC, 1986 から引用)
- Tabak, H.H., Desai, S. and Govind, R. (1989) Determination of biodegradability kinetics of RCRA compounds using respirometry for structure-activity relationships. *Proceedings of the 44th Industrial Waste Conference*, 1989, 405-423. (IPCS, 1997 から引用)
- Tahti, H. (1992) The neurotoxicity of organic-solvents, studied with *in vitro* models. *Alternatives to Lab.or Anim.*, **20**, 290-296. (ATSDR, 1995 から引用)
- Takatori, T., Terazawa, K., Nakano, K. and Inoue, K. (1982) An autopsy case of alkylbenzene poisoning and its clinical finding. *Nippon Hoigaku Zasshi*, **36**, 654-661. (IPCS, 1997 から引用)
- Tardif, R., Lapare, S., Krishnan, K. and Brodeur, J. (1993) A descriptive and mechanistic study of the interaction between toluene and xylene in humans. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **65**, S135-S137. (IPCS, 1997 から引用)
- Tardif, R., Lapare, S., Plaa, G.L. and Brodeur, J. (1991) Effect of simultaneous exposure to toluene and xylene on their respective biological exposure indices in humans. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **63**, 279-284. (IPCS, 1997 から引用)
- Tardif, R., Plaa, G.L. and Brodeur, J. (1992) Influence of various mixtures of inhaled toluene and xylene on the biological monitoring of exposure to these solvents in rats. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **70**, 385-939. (IPCS, 1997 から引用)
- Tardif, R., Sato, A., Lapare, S. and Brodeur, J. (1994) Ethanol induced modification of m-xylene toxicokinetics in humans. *Occup. Environ. Med.*, **51**, 187-191. (IPCS, 1997 から引用)
- Taskinen, H., Kyyronen, P., Hemminki, K., Hoikkala, M., Lajunen, K. and Lindbohm, M.L. (1994) Laboratory work and pregnancy outcome. *J. Occup. Med.*, **36**, 311-319. (IPCS, 1997 から引用)
- Tatem, H. E., Cox, B. A. and Anderson, J. W. (1978) The toxicity of oils and petroleum hydrocarbons to estuarine crustaceans. *Estuarine. Coastal. Mar. Sci.*, **6**, 365-373.
- Tatrai, E. and Ungvary, G. (1980) Changes induced by o-xylene inhalations in the rat liver. *Acta. med.*

- acad. sci. hung, **37**, 211-216. (IARC, 1989 から引用)
- Teslina, O.V. (1974) Study of permeability of the placenta to I131 on exposure to the action on of xylene. Experimental study. Akusherstvo i Ginekol., **7**, 63. (ECETOC, 1986 から引用)
- Tham, R., Bunnfors, I., Eriksson, B., Larsby, B., Lindgren, S. and Odkvist, L.M. (1984) Vestibulo-ocular disturbances in rats exposed to organic solvents. Acta. Pharmacol. Toxicol., **54**, 58-63. (IPCS, 1997 から引用)
- Toftgard, R., Haaparanta, T. and Halpert, J. (1986) Rat lung and liver cytochrome P-450 isozymes involved in the hydroxylation. Toxicology, **39**, 225-231. (IPCS, 1997 から引用)
- Triebig, G., Schaller, K.H. and Weltle, D. (1992b) Neurotoxicity of solvent mixtures in spray painters. I. Study, design, workplace exposure, and questionnaire. Int. Arch. Occup. Environ. Health, **64**(5), 353-359. (ATSDR, 1995 から引用)
- Triebig, G. (1985) New studies of the situation of occupational medicine in the painter's trade. Lecture given on May 22nd, 1985, in Mainz. (ECETOC, 1986 から引用)
- Triebig, G., Barocka, A., Erbguth, F., Holl, R., Lang, C., Lehl, S., Rechlin, T., Weidenhammer, W. and Weltle, D. (1992a) Neurotoxicity of solvent mixtures in spray painters. II. Neurologic, psychological, and neuroradiologic findings. Int. Arch. Occup. Environ. Health, **64**, 361-372. (ATSDR, 1995 から引用)
- Tsuruta, H. (1982) Percutaneous absorption of organic solvents. III. On the penetration rates of hydrophobic solvents through the excised rat skin. Ind. Health, **20**, 335-345. (IPCS, 1997 から引用)
- Uchida, Y., Nakatsuka, H., Ukai, H., Watanabe, T., Liu, Y.-T., Huang, M.-Y., Wang, Y.-L., Zhu, F.-Z., Yin, H. and Ikeda, M. (1993) Symptoms and signs in workers exposed predominantly to xylenes. Int. Arch. Occup. Environ. Health, **64**, 597-605.
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2002) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用).
- U.S. EPA, U.S. Environmental Protection Agency (1985) Drinking water criteria document for xylenes. Cincinnati, OH: Office of Health and Environmental Assessment, Environmental Criteria and Assessment Office for the Office of Drinking Water, Washington, DC. EPA-600/X-84-185 PB86-117942. (ATSDR, 1995 から引用)
- U.S. NLM, 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, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Toxicology Program (1986) National Toxicology Program technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of xylenes (mixed) (60% *m*-xylene, 14% *p*-xylene, 9% *o*-xylene, and 17% ethylbenzene) (CAS No. 1330-20-7) in F344/N rats and B6C3F₁ mice (gavage studies). Research Triangle Park, NC: NTP TR 327. NIH Publication No. 87-2583.
- 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.
- Ungvary, G. (1990) The effect of xylene exposure on the liver. Acta. Morphol. Hung, **38**, 245-258.

- Ungvary, G. and Tatrai, E. (1985) On the embryotoxic effects of benzene and its alkyl derivatives in mice, rats, and rabbits. Arch. Toxicol. [Supplement to] **8**, 425-430. (IARC, 1989 から引用)
- Ungvary, G., Cseh, J., Manyai, S., Molnar, A., Szeberenyi, S. and Tatrai, E. (1980a) Enzyme induction by o-xylene inhalation. Acta. Med. Acad. Sci. Hung. **37**, 115-120.
- Ungvary, G., Tatrai, E., Barcza, G. and Krasznai, G. (1979) Acute toxicity of toluene, o-, m-, and p-xylene and of their mixtures in rats. Munkavedelem, **25**, 37 (ECETOC, 1986 から引用)
- Ungvary, G., Tatrai, E., Hudak, A., Barcza, G. and Lorincz, M. (1980b) Studies on the embryotoxic effects of ortho-, meta- and para-xylene. Toxicology, **18**, 61-74.
- Ungvary, G., Varga, B., Horvath, E., Tatra, E. and Folly, G. (1981) Study on the role of maternal sex steroid production and metabolism in the embryotoxicity of p-xylene. Toxicology, **19**, 263. (ECETOC, 1986 から引用)
- van Doorn, R., Bos, R.P., Brouns, R.M., Leijdekkers, C.M. and Henderson, P.T. (1980) Effect of toluene and xylenes on liver glutathione and their urinary excretion as mercapturic acids in the rat. Arch. Toxicol., **43**, 293-304. (ATSDR, 1995、IPCS, 1997 から引用)
- van Doorn, R., Leijdekkers, C.M. and Bos, R.P., Leijdekkers, C.M. and Henderson, P.T. (1981) Alcohol and sulfate intermediates in the metabolism of toluene and xylenes to mercapturic acids. J. Appl. Toxicol., **1**, 236-242. (IPCS, 1997 から引用)
- Verschuere K. (1982) Handbook on Environmental Data on Organic Chemicals. 2nd ed NY, NY VanNostrand Reinhold Co., 1188-94 (HSDB, 2004 から引用).
- Vodickova, L., Frantik, E. and Vodickova, A. (1995) Neutrotrophic effects and blood levels of solvents at combined exposures: Binary mixtures of toluene, o-xylene and acetone in rats and mice. Cent. Eur. J. Public Health, **3**, 57-64. (IPCS, 1997 から引用)
- Washington, W.J., Murthy, R.C., Doye, A., Eugene, K, Brown, D. and Bradley, I. (1983) Induction of morphologically abnormal sperm in rats exposed to o-xylene. Arch. Androl., **11**, 233-237. (IARC, 1989 から引用)
- Wilson, B.H., Smith, G.B. and Rees, J.F. (1986) Biotransformations of selected alkylbenzenes and halogenated aliphatic hydrocarbons in methanogenic aquifer materials: a microcosm study. Environ. Sci. Technol., **20**, 997-1002. (IPCS, 1997 から引用)
- Wisniewska-Knyp, I J.M., Wronska-Nofe, T., Jajte, J., et al. (1989) The effect of combined exposures to ethanol and xylene on rat hepatic microsomal monooxygenase activities. Alcohol **6**, 347-352. (ATSDR, 1995 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: experiments on laboratory animals. Arch. Ind. Health, **14**, 387-398. (IPCS, 1997; IARC, 1989 から引用)
- Wolfe, G.W. (1988a) Subchronic toxicity study in rats with m-xylene. report by Hazleton Laboratories America, Inc., Rockville MD. Sponsored by Dynamac Corporation, Rockville, MD. (ATSDR, 1995 から引用)
- Wolfe, G.W. (1988b) Subchronic toxicity study in rats with p-xylene. report by Hazleton Laboratories America, Inc., Rockville MD. Sponsored by Dynamac Corporation, Rockville, MD. (ATSDR,

1995 から引用)

Zeiger, E., Anderson, B., Haworth, S., Lawlor, T., Mortelmans, K. and Speck, W. (1987) Salmonella mutagenicity tests: III. Results from the testing of 255 chemicals. Environ. Mutag., **9** (Suppl. 9), 1-110. (IARC, 1989 から引用)

and human beings by high-performance liquid chromatography. Ind. Health. **17**, 123-125. (ATSDR, 1995から引用)

化学工業日報社 (2004) 14504 の化学商品

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) 平成 8 年度環境庁化学物質の生態影響試験事業, 食品農医薬安全性評価センター, 平成 9 年 3 月.

環境庁 (1997b) 平成 8 年度環境庁化学物質の生態影響試験事業, 三菱化学安全科学研究所, 平成 9 年 3 月.

環境省 (2001) 平成 12 年度環境庁化学物質の生態影響試験事業, 三菱化学安全科学研究所, 平成 13 年 3 月.

経済産業省 (2001) 平成 12 年化学工業統計年報.

経済産業省 (2002) 平成 13 年化学工業統計年報.

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

厚生省 (1998) 医薬品の残留溶媒ガイドラインについて

(<http://homepage2.nifty.com/ikoji/ctd/quality/q3c/q3cstep4j.htm> から引用).

財務省 (2003) 貿易統計 (<http://www.customs.go.jp/toukei/info/>から引用).

産業技術総合研究所 (2004) 有機化合物スペクトルデータベース.

(<http://www.aist.go.jp/RIODB/SDBS/> (2004.9) から引用)

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 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).

石油通信社 (2004) 平成 16 年 石油資料.

通商産業省 (1975) 通商産業公報 (1975 年 8 月 27 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 年化学工業統計年報.

通商産業省 (1999) 平成 10 年化学工業統計年報.

通商産業省 (2000) 平成 11 年化学工業統計年報.

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 (2002) 許容濃度等の勧告, 産業衛生学雑誌, **44**, 140-164.

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	高久 正昭
6. 生態影響評価	野坂 俊樹
7. ヒト健康影響評価	谷口 芳信 梶原 美次 江田 雅雄 奥田 尚子

有害性評価報告書外部レビュー一覧

環境中の生物への影響 (6章)

本城 凡夫 九州大学大学院農学研究院

ヒト健康への影響 (7章)

山下 敬介 広島大学大学院医歯薬学総合研究科

改訂記録

2003年3月 初期リスク評価作成指針 Ver3.0 に基づき原案作成 2004年6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19回安全評価管理小委員会審議了承

2005年8月 Ver.1.1 初期リスク評価指針 ver.1.0^{注)}に基づく4章の改訂、及びデータの更新
(経済産業省 化学物質審議会管理部会・審査部会安全評価管理小委員会に報告)

注)「初期リスク評価作成指針」を平成15年度に「初期リスク評価指針」として作成し直したため、ver.1.0とした。

2008年3月 有害性部分の見直しに伴う語句の修正 (正誤表参照)

正誤表

修正日時：2008年3月

頁・行	該当部分	修正後
40 頁 d-2.吸入暴露 3 行目 及び 41 頁 表 7-1 の 上 7 行目	<u>耳介反応</u> が高まり、	<u>脳幹聴覚反応閾値</u> が高まり、 (44 頁、表 7-4 の関連部分も修正)
41 頁 e. まとめ 2 段落	<u>m-キシレンでは、ラットに 800 mg/kg/日の用量で 13 週間強制経口投与した試験で脳、腎臓の相対重量の増加、自発運動の亢進、痙れんが、434 mg/m³ (100 ppm) の用量で 6 か月間、4,340 mg/m³ (1,000 ppm) の用量で 3 か月間吸入暴露した試験で自発運動及び回転運動の減少がみられた。</u>	<u>m-キシレンでは、ラットに 3 か月間吸入暴露した試験で 100 ppm 群に協調運動失調がみられた (Korsak et al., 1994)。</u>
42 頁 表 7-4 m-キシレン最下段	投与量の欄： 0、50、100 ppm 結果の欄： NOAEL: 50 ppm (本評価書の判断)	投与量の欄： 0、50、100 ppm (<u>0、221、442 mg/m³</u>) 結果の欄： NOAEL: 50 ppm (<u>221 mg/m³</u>) (本評価書の判断)
44 頁 表 7-4 上段 結果	<u>MCHC</u> の減少	<u>平均赤血球ヘモグロビン濃度</u> の減少