

1,4- ジオキサン
 $C_4H_8O_2$
[CAS No. 123-91-1]

許容濃度 1 ppm (3.6 mg/m³) (皮)

発がん性分類 第 2 群 B

別名 1,4- ジエチレンジオキシド, ジオキサン, パラ-
ジオキサン

1. 物理化学的性質ならびに用途

分子量 88.1, 融点 12°C, 沸点 101°C, 比重 (20/4°C) 1.03, 蒸気圧 37 mmHg (25°C), 常温常圧では無色の液体。水, 有機溶剤に溶ける¹⁾。

きわめて引火しやすい〔爆発限界 2.0 ~ 22.0% (空気中)〕。蒸気は比重が空気よりも重いので低い所に滞留し, また空気中で過酸化物を生成して, 爆発性の混合ガスを作りやすい。洗浄剤, 合成皮革, 反応用の溶剤, 塩素系溶剤, 医薬品, 農薬に用いられる¹⁾。

2. 吸収, 代謝, 分布, 蓄積, 排泄

Young ら (1976) によると, 労働者へ 1.6 ppm で 7.5 時間曝露すると, 99% の 1,4-ジオキサンが, 2-hydroxyethoxyacetic acid (HEAA) として尿中に排泄される²⁾。Young ら (1977) によると, 成人男性ボランティア 4 人への 50 ppm, 6 時間の曝露による半減期は, 血漿で 59 ± 7 分, 尿中で 48 ± 17 分であり, 尿中への排泄は 99.3% が HEAA, 0.7% が 1,4-ジオキサンで, 曝露終了から 6 時間以内に, 尿中の 1,4-ジオキサンの 90%, HEAA の 47% が排泄され, 18 時間以降では HEAA は検出されなかった³⁾。ヒトでの経口投与による排泄データはない。

3. ヒトに対する影響

マスクなし, 閉鎖され換気のない屋内での 1,4-ジオキサンの 1 週間曝露作業により死亡した症例がある。初めは消化器症状, 次いで筋緊張亢進と神経症状が出現した。入院 1 週間後に腎機能不全で死亡した。剖検では, 間質内出血を伴う腎皮質の壊死, 尿細管腔の赤血球像, 肝細胞壊死, 脳での脱髄と神経線維消失を認めた。職場での曝露濃度は, 208 から 650 ppm であった⁴⁾。

1954 年以降に低濃度 1,4-ジオキサン曝露を受けていた 165 名の作業員の前向き死亡率調査では, 1975 年時点で 12 人が死亡した。そのうち 3 名ががんによる死亡であった。観察された死亡数は, 期待数と比較し統計学的有意差を認めなかった⁵⁾。

4. 動物に対する影響

(1) 急性毒性

ラットへの経口 LD₅₀ で 5,170 mg/kg, マウスでは 5,700 mg/kg という報告がある⁶⁾.

静脈内投与時, ウサギの致死量は 1.5 g/kg で, この時, 急性腎不全および肝不全を認めた⁷⁾.

(2) 反復曝露時の毒性

吸入曝露

雌雄 F344 ラット (各群 10 匹) に, 0, 100, 200, 400, 800, 1,600, 3,200, 6,400 ppm を 6 時間 / 日, 5 日 / 週, 13 週吸入曝露した実験では, 6,400 ppm 投与群で初めの 1 週で, 雌雄ともすべて死亡した. 0 ppm 群と比較し, 体重減少を雄 200 ppm, 3,200 ppm, 雌 200 ppm, 800 ppm, 1,600 ppm, 3,200 ppm で認めた. 病理学的には, 100 ppm から雌雄ともに鼻腔上皮に病変 (呼吸上皮の核の大型化 (雄 7/10, 雌 5/10)・嗅上皮の核の大型化 (雄 0/10, 雌 2/10)) がみられ, 200 ppm から雌では嗅上皮の萎縮 (2/10) が認められた. LOAEL として 100 ppm と示された⁸⁾.

雄 F344 ラット (各群 50 匹) に 0, 50, 250, 1,250 ppm を 6 時間 / 日, 5 日 / 週, 104 週吸入投与した実験では, 1,250 ppm 群で, 0 ppm 群と比較し, 体重減少, 肝重量と肺重量の増加, ヘモグロビン・MCV・MCH の減少, AST・ALT・ALP・γGTP の上昇, 尿 pH の低下を認めた. また, 病理学的には 50 ppm から鼻腔上皮に病変 (呼吸上皮の核の大型化 (50/50)・嗅上皮の核の大型化 (48/50), 嗅上皮の萎縮 (40/50), 嗅上皮の呼吸上皮化生 (34/50)) がみられ, 250 ppm からは呼吸上皮の扁平上皮化生 (7/50) も認められた. LOAEL として 50 ppm と示された⁹⁾.

経口曝露

雌雄 F344 ラット (各群 10 匹), 雌雄 BDF₁ マウス (各群 10 匹) に, 0, 640, 1,600, 4,000, 10,000, 25,000 ppm を飲水により 13 週間経口投与した実験では, ラットで 1,600 ppm から鼻腔呼吸上皮の核の大型化 (雄 9/10, 雌 5/10), 肝細胞の小葉中心性腫脹 (雄 9/10), 4,000 ppm から嗅上皮の核の大型化 (雄 10/10, 雌 9/10), 気管上皮の核の大型化 (雄 10/10, 雌 9/10), 肝細胞の単細胞壊死 (雄 5/10), 10,000 ppm から肝臓の中心性空胞性変化 (雄 10/10), 腎臓の近位尿細管の核の大型化 (雄 5/10, 雌 8/10), 25,000 ppm では腎臓の近位尿細管の水腫様変化 (雄 7/10, 雌 5/10), 脳の空胞性変化 (雄 10/10, 雌 9/10) を認めた. マウスでは 1,600 ppm より気管支上皮の核の大型化 (雌 10/10), 4,000 ppm から嗅上皮の核の大型化 (雄 9/10, 雌 6/10), 気管上皮の核の大型化 (雄 7/10, 雌 9/10), 肝細胞の小葉中心性腫脹 (雄 10/10, 雌 10/10) と単細胞壊死 (雄 5/10, 雌

7/10) を認めた. ラット, マウスとも, NOAEL として, 640 ppm と示され, 体重換算では, ラットで 52 mg/kg/日, マウスで 170 mg/kg/日とされた¹⁰⁾.

雌雄 F344 ラット (各群 50 匹) に 0, 200, 1,000, 5,000 ppm, 雌雄 BDF₁ マウス (各群 50 匹) に 0, 500, 2,000, 8,000 ppm の濃度の飲水を 2 年間経口投与した実験では, ラットで 1,000 ppm から鼻腔に嗅上皮の核の大型化 (雄 5/50, 雌 28/50), 5,000 ppm では呼吸上皮の核の大型化 (雄 26/50, 雌 13/50) と扁平上皮化生 (雄 31/50, 雌 35/50) を認めた. マウスでは 2,000 ppm より鼻腔に嗅上皮の核の大型化 (雄 9/50, 雌 41/50), 8,000 ppm では呼吸上皮の核の大型化 (雄 31/50, 雌 41/50) を認めた¹¹⁾.

経皮曝露

ウサギ及びモルモットの皮膚に 1,4-ジオキサンを局所投与 (1,4-ジオキサン 80% 溶液, 10 滴 / 回, 週 11 回投与) し投与 49, 66, 77, 101 日目に剖検した試験では, 腎尿管と糸球体での細胞変性, 腎髄質での出血, 肝細胞変性を認めた¹²⁾.

(3) 遺伝毒性 (変異原性)

Salmonella typhimurium の復帰突然変異試験は, 陰性であった¹³⁾. *Saccharomyces cerevisiae* の染色体異常試験で陰性であった¹⁴⁾. ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成 (UDS) 試験でも陰性である¹⁵⁾.

In vivo では, 優性致死試験, DNA 修復試験において陰性であった. 陽性であったのは, マウス骨髄での小核試験のみであった¹⁶⁾ が, 再現性はなかった¹⁷⁾.

(4) 発がん性

吸入曝露

環境省の委託で日本バイオアッセイ研究センターが実施した F344 ラットを用いた吸入曝露による発がん性試験がある.

雄 F344 ラット (各群 50 匹) に 1,4-ジオキサン蒸気を 0, 50, 250, 1,250 ppm を 6 時間 / 日, 5 日 / 週, 104 週吸入曝露した実験では, 鼻腔の扁平上皮がん (6/50) と肝細胞腺腫 (21/50) が 1,250 ppm 群で, 腹膜の中皮腫が 250 ppm 群 (14/50) と 1,250 ppm 群 (41/50) で統計学的に有意な発生増加を示した⁹⁾. この所見より, NOAEL は 50 ppm と判断される. (表 1) 経口投与 / 経皮投与 / その他の経路等

雄 Wistar ラット 26 匹に, ジオキサンを 1% 含有 (840 mg/kg 体重 / 日), 63 週間飲水投与した実験では, 6 匹に肝細胞がん, 1 匹に腎盂移行上皮がん, 1 匹に骨髄性白血病を認めた¹⁸⁾.

Sherman ラット (各群 雄 60 匹, 雌 60 匹) を用いた 2 年間にわたる飲水 (ジオキサン 0, 0.01, 0.1, 1% 含有) 投与実験では, 1% 含有投与群 (1,015 mg/kg

体重/日 (雄), 1,599 mg/kg 体重/日 (雌)) で肝細胞がんを 10 匹に認め、対照群と比較し統計学的に有意な上昇であった。鼻甲介の扁平上皮がんは、1% 含有投与群のみで発生し、3 匹で認めた。これは対照群と比較し統計学的に有意な上昇ではなかった。他に、1% 含有投与群では、乳腺の腺がんを 1 匹に、膀胱の移行上皮がんを 1 匹に認めた。0.1% 含有投与群 (94 mg/kg 体重/日 (雄), 148 mg/kg 体重/日 (雌)) では、肝細胞がん、腎がんをそれぞれ 1 匹ずつ認めたが、腫瘍発生頻度の有意な増加はみられなかった。0.01% 含有投与群 (9.6 mg/kg 体重/日 (雄), 19 mg/kg 体重/日 (雌)) では悪影響はみられていない。これらの結果より、NOAEL として 0.01% (9.6 mg/kg 体重/日 (雄), 19 mg/kg 体重/日 (雌)) とする¹⁹⁾。

米国国立がん研究所 (NCI) で実施された B₆C₃F₁ マウスに 1,4-ジオキサンの 0, 0.5, 1.0% (雄: 0, 720, 830 mg/kg/日相当, 雌: 0, 380, 860 mg/kg/日相当) を 90 週間経口 (飲水) 投与した実験では、肝細胞がんの発生率が雄で 0% 群 (2/49), 0.5% 群 (18/50), 1% 群 (24/47), 雌で 0% 群 (0/50), 0.5% 群 (12/48), 1% 群 (29/37) であり、雌雄とも 0.5% 以上の群で有意に増加した²⁰⁾。

同様に、米国国立がん研究所 (NCI) で実施された Osborne-Mendel ラットに 1,4-ジオキサンを 0, 0.5, 1.0% (雄: 0, 240, 530 mg/kg/日相当, 雌: 0,

350, 640 mg/kg/日相当) の濃度で 110 週間経口 (飲水) 投与した実験では、鼻腔の扁平上皮がんの発生が雌雄とも 0.5% 群からみられた (雄: 0.5% 群 (12/33), 1% 群 (16/34), 雌: 0.5% 群 (10/35), 1% 群 (8/35))。また、雌では肝細胞腺腫の発生率が 0% 群 (0/31), 0.5% 群 (10/33), 1% 群 (11/33) であり、対照群と比較し 0.5% 以上の群で有意に増加していた²⁰⁾。

厚労省の委託で日本バイオアッセイ研究センターが実施した F344 ラットと BDF₁ マウスを用いた飲水投与による発がん性試験がある。

F344 ラット (各群 雄 50 匹, 雌 50 匹) に 1,4-ジオキサンを 0, 200, 1000, 5,000 ppm の濃度で 2 年間飲水投与した実験では、雌雄とも 5,000 ppm 群に鼻腔の悪性腫瘍 (主として扁平上皮癌), 肝細胞腺腫および肝細胞癌の発生増加が認められた。また、雄の 5,000 ppm 群には腹膜の中皮腫の発生増加も認められた¹¹⁾。(表 2)

BDF₁ マウス (各群 雄 50 匹, 雌 50 匹) に 1,4-ジオキサンを 0, 500, 2,000, 8,000 ppm の濃度で 2 年間飲水投与した実験では、雄に肝細胞腺腫の発生増加が 2,000 ppm 以上の群、肝細胞癌の発生増加が 8,000 ppm で認められた。雌では肝細胞腺腫と肝細胞癌の発生増加が最低濃度である 500 ppm まで認められた。また、自然発生が稀な鼻腔の悪性腫瘍の発生が少数例ではあるがみられた (鼻腔神経上皮腫が雄 1 例, 腺癌が雌 1 例)¹¹⁾。(表 3)

(5) 生殖毒性

Giavini ら (1985) によると、SD ラットに 0, 0.25, 0.5, 1 ml/kg 体重/日 (換算値: 250, 500, 1,000 mg/kg) の 1,4-ジオキサンを各群 18-20 匹, 妊娠 5~14 日に経口投与した結果、奇形や胎児の毒性所見は認められていない。母親の体重増加を軽度抑制する程度の曝露 (1 ml/kg 体重/日) でも、胎児毒性として、胎児体重減少を認めた。また、1 ml/kg 群でこの体重低下に伴って胸骨骨化の有意な減少したとして、EPA の報告書では 500 mg/kg を NOAEL としている²¹⁾。

ICR Swiss マウスにおける 1,4-ジオキサン 0, 3, 9,

表 1. 1,4-ジオキサンのラットを用いた吸入曝露による 2 年間の発がん性試験における腫瘍の発生匹数⁹⁾

曝露濃度 (ppm)	雄			
	0	50	250	1,250
検査動物数	50	50	50	50
鼻腔 扁平上皮がん	0	0	1	6*
肝細胞腺腫	1	2	3	21**
腹膜中皮腫	2	4	14**	41**

対照群と比較して, *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ で有意な増加 (Fisher's exact test).

表 2. 1,4-ジオキサンのラットを用いた飲水投与による 2 年間の発がん性試験における腫瘍の発生匹数¹¹⁾

飲水濃度 (ppm wt./wt.)	雄				雌			
	0	200	1,000	5,000	0	200	1,000	5,000
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
鼻腔 扁平上皮がん	0	0	0	3	0	0	0	7**
肝細胞がん	0	0	0	14**	0	0	0	10**
肝細胞腺腫	3	4	7	32**	3	1	6	48**
腹膜中皮腫	2	2	5	28**	1	0	0	0

対照群と比較して, *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ で有意な増加 (Fisher's exact test).

表 3. 1,4-ジオキサンを投与したマウスを用いた飲水投与による 2 年間の発がん性試験における腫瘍の発生匹数¹¹⁾

飲水濃度 (ppm wt./wt.)	雄				雌			
	0	500	2,000	8,000	0	500	2,000	8,000
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
肝細胞がん	15	20	23	36**	0	6*	30**	45**
肝細胞腺腫	9	17	23**	11	5	31**	20**	3

対照群と比較して, *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ で有意な増加 (Fisher's exact test).

30 mg/kg 体重 (1,1,1-トリトリクロロエタンの安定剤として 3% 含有) の飲水投与による 2 世代試験で, 生殖毒性はみられていない²²⁾.

5. 許容濃度の提案

1984 年設定の許容濃度は, ラットを 1,4-ジオキサン蒸気に 111 ppm × 7 時間 / 日 × 5 日 / 週 × 2 年間曝露した実験²³⁾ で催腫瘍性を見出さなかったことに基づき, その 1/10 である 10 ppm が提案された. また, 1,4-ジオキサンは経気道的に吸収される以外に, 動物実験によれば経皮的にも中毒量が吸収されることから, 皮マークが付されている. その上で, 技術的に可能なかぎりいっそう低濃度とすることを求めている²⁴⁾.

その後の研究によっても, ヒト健康影響についての閾値を直接に推定するにはなお十分な情報は得られていない. ヒトへの曝露では報告がないが, 動物実験で発がん性が報告されていることより発がん分類は, 従来通り第 2 群 B とする. 遺伝毒性は *In vitro*, *in vivo* においてほとんどが陰性であり, 変異原性はみられないと考えられることから, 発がん閾値なしとする根拠に乏しい. ラット (各群 50 匹) に 1,4-ジオキサン蒸気を 104 週吸入曝露した実験⁹⁾ では, 鼻腔の扁平上皮がん, 肝細胞腺腫, 腹膜中皮腫の発生が統計学的に有意に増加し, NOAEL は 50 ppm であった. 不確実係数として, 種差 (10), 発がんの影響としての重大性 (5) を考慮し, これらの障害を示さないことが期待される濃度として 1 ppm (3.6 mg/m³) が求められる. この値は, 同じラットの吸入実験で観察された鼻腔上皮, 嗅上皮の変化から得られる非発がん影響の LOAEL 50 ppm に, 不確実係数として LOAEL → NOAEL の変換 (10), 種差 (dynamics の差として 2.5) を適用して求めた 2 ppm (7.2 mg/m³) よりも小さく, 発がん以外の影響を防ぐことができるかと期待できる.

6. 他機関の提案値

ACGIH (2015) では 1,4-ジオキサンの職業曝露の許容濃度として TLV-TWA 20 ppm (72 mg/m³) が勧告されている (Documentation date は 1996 年). Skin の

表記は, 動物 (ウサギ, モルモット) 皮膚から急速に吸収され, 協調運動失調, 昏睡を引き起こすことが報告されており指定されている²⁵⁾. また DFG (2014) では MAK (時間加重平均) として 20 ppm (72 mg/m³) を示している (Documentation date は 1996 年).

発がん性および変異原性に関する情報に基づいて, ACGIH (2015) は 1,4-ジオキサンの発がん性を A3 (実験動物での発がん性は確認されているがその所見のヒトに対する意義については明らかでない物質), DFG (2014) は Category 4 (実験動物での発がん性は変異原性には基づいていない作用機構によるもので MAK および BAT が守られていればヒトに対する発がんのリスクは有意でない物質) に分類している. IARC (2014) は 1,4-ジオキサンの発がん性をグループ 2B (ヒトに対して発がん性がある可能性がある物質) と分類している.

7. 勧告の履歴

2015 年度 (改定案)

許容濃度 1 ppm (3.6 mg/m³) (皮)

発がん性分類 第 2 群 B

1984 年度 (新設)

許容濃度 10 ppm (36 mg/m³) (皮)

発がん性分類 第 2 群 B

文 献

- 1) 化学工業日報社. 16615 の化学商品 2015; 838-839.
- 2) Young JD, Braun WH, Gehring PJ, Horvath BS, Daniel RL. 1,4-Dioxane and beta-hydroxyethoxyacetic acid excretion in urine of humans exposed to dioxane vapors. *Toxicol Appl Pharmacol* 1976; 38: 643-6.
- 3) Young JD, Braun WH, Rampy LW, Chenoweth MB, Blau GE. Pharmacokinetics of 1,4-dioxane in humans. *J Toxicol Environ Health* 1977; 3: 507-20.
- 4) Johnstone RT. Death due to dioxane? *AMA Arch Ind Health*. 1959; 20: 445-7.
- 5) Buffer PA, Wood SM, Suarez L, Kilian DJ. Mortality follow-up of workers exposed to 1,4-dioxane. *J Occup Med* 1978; 20: 255-9.
- 6) Laug EP, Calvery HO, Morris HJ, Woodard G. The Toxicology of some glycols and derivatives. *J Ind Hyg*

- Toxicol 1939; 21: 173-201.
- 7) DeNavasquez S. Experimental tubular necrosis of the kidneys accompanied by liver change due to dioxane poisoning J Hyg 1935; 35: 540-8.
 - 8) Kasai T, Saito M, Senoh H, et al. Thirteen-week inhalation toxicity of 1,4-dioxane in rats. Inhal Toxicol 2008; 20: 961-71.
 - 9) Kasai T, Kano H, Umeda Y, et al. Two-year inhalation study of carcinogenicity and chronic toxicity of 1,4-dioxane in male rats. Inhal Toxicol 2009; 21: 889-97.
 - 10) Kano H, Umeda Y, Saito M, et al. Thirteen-week oral toxicity of 1,4-dioxane in rats and mice. J Toxicol Sci 2008; 33: 141-53.
 - 11) Kano H, Umeda Y, Kasai T, et al. Carcinogenicity studies of 1,4-dioxane administered in drinking-water to rats and mice for 2 years. Food Chem Toxicol. 2009; 47: 2776-84.
 - 12) Fairley A, Linton E.C., Ford-Moore A.H. The toxicity to animals of 1,4-Dioxane. J. Hyg 1934; 34: 486-501.
 - 13) Stott WT, Quast JF, Watanabe PG. Differentiation of the mechanisms of oncogenicity of 1,4-dioxane and 1,3-hexachlorobutadiene in the rat. Toxicol Appl Pharmacol 1981; 60: 287-300.
 - 14) Zimmermann FK, Mayer VW, Scheel I, Resnick MA. Acetone, methyl ethyl ketone, ethyl acetate, acetonitrile and other polar aprotic solvents are strong inducers of aneuploidy in *Saccharomyces cerevisiae*. Mutat Res 1985; 149: 339-51.
 - 15) Goldsworthy TL, Monticello TM, Morgan KT, et al. Examination of potential mechanisms of carcinogenicity of 1,4-dioxane in rat nasal epithelial cells and hepatocytes. Arch Toxicol 1991; 65: 1-9.
 - 16) Mirkova ET. Activity of the rodent carcinogen 1,4-dioxane in the mouse bone marrow micronucleus assay. Mutat Res 1994; 322: 142-4.
 - 17) Tinwell H, Ashby J. Activity of 1,4-dioxane in mouse bone marrow micronucleus assays. Mutat Res 1994; 322: 148-50.
 - 18) Argus MF, Arcos JC, Hoch-Ligeti C. Studies on the carcinogenic activity of protein-denaturing agents: hepatocarcinogenicity of dioxane. J Nat Cancer Inst 1965; 35: 949-58.
 - 19) Kociba RJ, McCollister SB, Park C, Torkelsen TR, Gehring PJ. 1,4-Dioxane. I: results of a 2-year ingestion study in rats. Toxicol Appl Pharmacol 1974; 30: 275-86.
 - 20) National Cancer Institute CARCINOGENESIS Technical Report Series NO. 80, BIOASSAY OF 1,4-DIOXANE FOR POSSIBLE CARCINOGENICITY CAS No. 123-91-1 [Online] . 1978 [cited 2015 Jan 26] ; Available from: URL: http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr080.pdf#search=dioxane
 - 21) Giavini E, Vismara C, Broccia ML. Teratogenesis study of dioxane in rats. Toxicol Lett 1985; 26: 85-8.
 - 22) Lane RW, Riddle BL, Borzelleca JF. Effects of 1,2-dichloroethane and 1,1,1-trichloroethane in drinking water on reproduction and development in mice.