

## 四塩化炭素（皮）



CAS No. 56-23-5

許容濃度 5ppm (31mg/m<sup>3</sup>)

## クロロホルム



CAS No. 67-66-3

許容濃度 10ppm (49mg/m<sup>3</sup>)

### 提 案 理 由 1991(H.3)年度

1. 四塩化炭素とクロロホルムは上記のように相互に化学構造が類似し、かつ、類似した毒性像を示す<sup>1)</sup>ので両物質について平行して検討する。

2. 四塩化炭素は、常温・常圧で無色の液体で、やや甘味を感じさせる特有のにおいを持つ。分子量153.8、凝固点-23℃、沸点76.75℃、比重 ( $d_4^{25}$ ) 1.585で不燃性である。水に難溶、各種有機溶剤に可溶、かつては最もよく用いられた塩素系有機溶剤であったが、毒性が強いため、現在では、あまり用いられていない。おもな用途はフルオロカーボンの原料で、そのほか消化剤、くん蒸剤、殺虫剤、可燃物の抑制剤などに用いられる<sup>2)</sup>。しかし実験室ではなお抽出用溶媒や赤外線吸収測定の際の溶媒などに用いられることがある<sup>2)</sup>。

またクロロホルムは常温・常圧で無色の液体で、やや甘味を感じさせる特有のエーテル臭を持つ。分子量119.4、凝固点-63.5℃、沸点61.26℃、比重 ( $d_4^{25}$ ) 1.498で難燃性である。水に微溶、各種有機溶剤に可溶、かつては麻酔剤として用いられたが、毒性が強いため、用いられなくなった。溶剤としての使用も減少している。そのほか、フルオロカーボン、フッ素樹脂の原料、溶剤、抽出剤として用いられている<sup>2)</sup>。空気および光によって徐々に分解しホスゲンを生じる<sup>2)</sup>。

3. 両物質の毒性像の中心は肝障害（およびそれより程度は弱い腎障害）<sup>1)</sup>ならびに発がん性<sup>3-6)</sup>であり、催奇形性<sup>7,8)</sup>についての検討も行われている。以下には、まず肝障害を防止しうる濃度において検討を行い、ついでその濃度以下に抑制することによって発がん性および催奇形性を防止しうる可能性について検討する。

4. 実験動物を各種の濃度の四塩化炭素蒸気に6時間/日×数週間反復曝露した実験によれば、ラット、イヌ、サルでは最低10ppmで、またモルモットでは最低5ppmで肝に脂肪変性を生じたが1ppmではモルモットでも肝障害を示す所見を生じなかった<sup>9-11)</sup>。

またラットをクロロホルム蒸気に7時間/日6か月反復曝露した場合50ppmでは肝障害が見出されたが20~30ppmでは肝障害を示す所見を生じなかった<sup>7,12)</sup>。

5. 四塩化炭素を洗浄用を使用した推定300~500ppmの短時間高濃度曝露を受けた事例では、当該工場の作業員25名中17名に血清ALAT、ASAT、 $\gamma$ -GTP活性の上昇をみ、うち1名では肝生検、腎生検により肝の小葉中心

性壊死と腎尿細管壊死が確認された<sup>13)</sup>。男子6名を49ppmに7時間/日曝露した実験では、曝露後7日目に1名に尿ウロビリノーゲン反応の上昇が観察された<sup>14)</sup>。工場で数十ppmの四塩化炭素に、反復曝露を受けていて中毒症状を生じた事例では作業環境を改善して、気中濃度を10ppm以下に抑制したところ、異常を認めなくなったと報告されている<sup>15)</sup>。

6. 四塩化炭素は、健康な人の皮膚を通して吸収されることが確認されている<sup>16)</sup>。

7. 以上の所見から、肝障害を防止しうる濃度として、四塩化炭素については動物実験成績およびヒトでの観察に基づいて、5ppm（皮）を、またクロロホルムについては動物実験に基づいた四塩化炭素の毒性との対比から10ppmを提案する。

8. 四塩化炭素は、実験動物に対して、発がん性を示す。ラット、マウスを0、5、25、125ppmの四塩化炭素に6時間/日×5日/週×104週間反復曝露した実験<sup>17)</sup>では125ppm群で死亡率が高かったが、マウスでは25ppm以上の群に高率に肝細胞由来の腫瘍（その他に副腎の褐色細胞腫）が発生し、ラットでも125ppm群に肝細胞由来の腫瘍の発生が確認された。ラット、マウスとも肺には異常は認めなかった。

9. National Cancer Instituteのトリクロロエチレン78週経口投与発がん実験<sup>17)</sup>では、陽性対照として、四塩化炭素が用いられている。この実験では、ラットの雄47mg/kg群、94mg/kg群および雌80mg/kg群、159mg/kg群に、それぞれ2/50、2/50および4/49、1/49に肝がんの発生が認められたが、がんの発生を認めなかった動物に、脂肪変性などの肝障害所見があったこと（血清生化学的所見の記載はない）から肝障害が肝がんの発生に先行する可能性が大きい。したがって、肝障害を防止できる濃度であれば、肝がん発生も防止できる可能性がある。クロロホルムについても78週反復経口投与実験が行われているが、個体別の肝所見の記述がなく<sup>3)</sup>、また四塩化炭素蒸気曝露発がん実験<sup>17)</sup>についてもその詳細が不明であるため、上記と同様の解析は行えない。

10. ラット妊娠第6~15日にクロロホルム（30、100、300ppm）を7時間/日反復曝露した実験では、30ppmでも胎子に対する毒性が認められ、100ppmでは、鎖肛・尾の欠除の頻度が上昇した<sup>7)</sup>。しかし100ppm・300ppmでは、いずれも母獣の血清ALAT活性は上昇しなかった<sup>7)</sup>。四塩化炭素（300、1,000ppm）を同様にラットの妊娠第6~15日に7時間/日反復曝露した場合には、いずれの濃度でも胎子の発育が抑制されたが、催奇形性は、明らかではなかった<sup>9)</sup>。300ppm、1,000ppmのいずれの濃度でも母獣の血清ALAT活性上昇と肝絶対重量増加が認められた<sup>9)</sup>。したがってクロロホルムの場合母親の血清ALAT活性上昇を生じない曝露でも胎子毒性が発現することになる。また四塩化炭素については、この実験成績<sup>9)</sup>からは母親に対する肝毒性を指標にして、胎子毒性を予防できるか否かは、判断できない。

11. ACGIH<sup>18)</sup>では、四塩化炭素およびクロロホルム、

いずれもヒトに対して、発がん性を示す疑いのある物質 (A<sub>2</sub>) に分類して、かつ許容濃度として四塩化炭素に対しては、5 ppm (31mg/m<sup>3</sup>; 経皮吸収性あり)、クロロホルムには10ppm (49mg/m<sup>3</sup>) を定めている。またDeutsche Forschungsgemeinschaft<sup>19)</sup>では四塩化炭素およびクロロホルムいずれも発がん性を有すると考えられる物質 (B) とし、かつ許容濃度として、四塩化炭素には10ppm (65mg/m<sup>3</sup>; 経皮吸収性があり)、クロロホルムには、10ppm (50mg/m<sup>3</sup>) の許容濃度も定めている。IARC<sup>20)</sup>では四塩化炭素およびクロロホルムを、いずれもヒトに対して発がん性を示すかも知れない物質 (2B) に分類している。

12. ヒトでの経験および動物実験によれば、四塩化炭素およびクロロホルムの肝毒性はエタノールの反復投与によって、強化される<sup>21)</sup>。したがって、飲酒習慣によって、両物質の肝毒性が強められる可能性が考えられる。

#### 文 献

- 1) 後藤 稔, 池田正之, 原 一郎, 編. 産業中毒便覧. 東京: 医歯薬出版, 1977: 576, 580.
- 2) 荒木 峻, 沼田 真, 和田 攻, 編. 環境科学辞典. 東京: 東京化学同人, 1985: 210, 311.
- 3) National Cancer Institute. Report on carcinogenesis bioassay of chloroform, Springfield: National Technical Information Service, 1976 (PB-264 018).
- 4) 野崎亘右, 中山榮基, 山本静護, ほか. 四塩化炭素の長期吸入による発癌性の研究. 第48回日本癌学会抄録集演題番号 149. 東京: 日本癌学会, 1989.
- 5) Reuber MV, Glover EL. Cirrhosis and carcinoma of the liver in male rats given subcutaneous carbon tetrachloride. J Natl Cancer Inst 1970; 44: 419-432.
- 6) Eschenbrenner AB. Studies on hepatomas. I. size and spacing of multiple doses in the induction of carbon tetrachloride hepatomas. J Natl Cancer Inst 1944; 4: 385-388.
- 7) Schwetz BA, Leong KJ, Gehring PJ. Embryo and fetotoxicity of inhaled chloroform in rats. Toxicol Appl Pharmacol 1974; 28: 442-451.
- 8) Schwetz BA, Leong KJ, Gehring PJ. Embryo and fetotoxicity of inhaled carbon tetrachloride, 1, 1-dichloroethane and methyl ethyl ketone in rats. Toxicol Appl Pharmacol 1974; 28: 452-464.
- 9) Adams EM, Spencer HC, Rowe VK, *et al.* Vapor toxicity of carbon tetrachloride determined by experiments on laboratory animals. Arch Ind Hyg Occup Med 1952; 6: 50-66.
- 10) Prendergast JA, Jones RA, Jenkins LJ, Siegel J. Effects on experimental animals of long-term inhalation of trichloroethylene, carbon tetrachloride, 1,1,1-trichloroethane, dichlorodifluoromethane and 1,1-dichloroethylene. Toxicol Appl Pharmacol 1967; 10: 270-298.
- 11) Shimizu Y, Nagase C, Kawai K. Accumulation and toxicity of carbon tetrachloride after repeated inhalation in rats. Ind Health 1973; 11: 48-54.
- 12) Torkelson TR, Oyen F, Rowe VK. The toxicity of chloroform as determined by single and repeated exposure of laboratory animals. Am Ind Hyg Assoc J 1976; 37: 697-705.
- 13) Deng J-F, Wang J-D, Shih T-S, Lan F-L. Outbreak of carbon tetrachloride poisoning in a color printing factory related to the use of isopropyl alcohol and an air conditioning system in Taiwan. Am J Ind Med 1987; 12: 11-19.
- 14) Kazantzis G, Bomford RR. Dyspepsia due to inhalation of carbon tetrachloride vapor. Lancet 1960; 1: 360-362.
- 15) Stewart RD, Gay HH, Erley DS, *et al.* Human exposure to carbon tetrachloride vapor. J Occup Med 1961; 3: 586-590.
- 16) Stewart RD, Dodd HC. Absorption of carbon tetrachloride, trichloroethylene, tetrachloroethylene, methylene chloride and 1,1,1-trichloroethane through the human skin. Am Ind Hyg Assoc J 1964; 25: 439-446.
- 17) National Cancer Institute. Carcinogenesis Bioassay of Trichloroethylene. Bethesda: National Institutes of Health, 1976 (Technical Report Series No. 2).
- 18) ACGIH. Threshold limit values and biological exposure indices for 1989-1990. Cincinnati: ACGIH, 1990.
- 19) Deutsche Forschungsgemeinschaft. Maximum concentrations at the workplace and biological tolerance values for working materials 1989. Weinheim: VCH, 1989.
- 20) IARC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Supplement 7. Lyon: IARC, 1987.
- 21) Zimmerman HJ. Effects of alcohol on other hepatotoxins—alcoholism: Clin Exp Res 1986; 10: 3-5.

(産業医学33巻4号310~312頁)