

ヘキサクロロブタジエン



[CAS No.87-68-3]

許容濃度 0.01 ppm (0.12 mg/m³) (皮)

1. 別名

Hexachloro-1,3-butadiene, 1,3-hexachlorobutadiene,
1,1,2,3,4,4-hexachloro-1,3-butadiene, perchlorobutadiene

2. 物理化学的性質¹⁻³⁾

沸点 212 ~ 215℃. 融点 -18 ~ -21℃. 密度 1.55 ~ 1.68 g/cm³ (20℃). 分子量 260.76. 水にはわずかに溶けるのみであるが (水溶解度 2 ~ 5 mg/l), エーテル (ジエチルエーテル) およびアルコール (エタノール) とは混和し得る. 常温および常圧においては非引火性, 不燃性 (発火温度 610℃) の無色透明の液体である. 多少揮発性があり (蒸気圧は 100℃で 22 mmHg, 20℃で 0.15 mmHg), ほのかなテレピン油のような匂いがある.

3. 用途¹⁻³⁾

様々な有機物質の溶媒, 殺虫剤, ジャイロスコープの流体, 熱伝達物質, 水圧機械装置の作動液, ゴム化合物を含む化学物質中間体, 燻蒸剤として, また塩素プラントの塩素含有ガスの再生利用に使用されてきた. EPA の報告 (1982) によれば, 年間 2,800 万ポンド (1,270 万トン) のヘキサクロロブタジエンが, テトラクロロエチレンなどの有機塩素化合物の合成の際の廃棄物として生成され焼却等により処理されており, その一般環境の汚染が指摘されている.

4. 吸収, 体内分布, 代謝, 排出^{3, 4)}

吸入や経口摂取, あるいは経皮的に体内に吸収される. ラット, マウスでは主に肝臓, 腎臓, 脂肪組織に分布する. 代謝にあたっては, まず肝で S-グルタチオン抱合されて 1-(glutathione-S-yl)-1,2,3,4,4-pentachloro-1,3-butadiene (GPB) となり, 胆汁へ排出される. GPB の一部は, そのままあるいは 1-(cystein-S-yl)-pentachloro-1,3-butadiene (CPB) ないし 1-(N-acetylcystein-S-yl)-pentachloro-1,3-butadiene (ACPB) として腸管より再吸収される. これらの化合物が, 腎において cystein conjugate β -lyase により代謝されて反応性の硫黄代謝物 (trichlorovinyl-chlorothioketene) となる. これが, おそらく下記に述べる腎毒性の原因であると推定されている.

5. 実験動物における毒性

1) 急性毒性^{4, 5)}

単回の経口投与試験において、主要な標的臓器は腎臓であり、肝臓には弱い影響が認められた。LD₅₀はマウスにおいて87-116 mg/kg、成獣ラットにおいて200-580 mg/kgとの報告がある。離乳したばかりの生後21-22日のラットではLD₅₀は雄65 mg/kg、雌46 mg/kgであり、若いラットに対しては成獣よりも強い毒性を示した。急性中毒死は通常腎毒性の結果と考えられている。

2) 亜慢性毒性

反復投与毒性試験においても、主な標的臓器は腎臓であった。用量依存性の影響として腎臓の相対重量の低下、尿細管上皮の変性などが認められた³⁾。

Gage (1970)⁶⁾ はラットにおいて短期間の反復吸入曝露を行った。曝露濃度と曝露期間は5, 10, 25 ppmでは6時間×15回、100 ppmでは6時間×12回、250 ppmでは4時間×2回であった。25 ppm以上の群においては、呼吸困難や腎近位尿細管の変性や肥大、腎臓上皮の変性等が認められた。100 ppm以上では体重減少、眼・鼻への刺激が生じた。250 ppmでは副腎皮質の変性も認められた。10 ppmでは雌の体重増加の遅れのみが認められ、5 ppmでは影響は認められなかった。なお、濃度1 ppmの空気1 m³中に存在するヘキサクロロブタジエンの体積Vは $V = 1 \times 10^{-6} \text{ m}^3 = 1 \times 10^{-3} \text{ リットル}$ であり、この報告の実験条件20℃、1気圧の場合、その質量w (g)は、気体方程式 $PV = w / M \times RT$ (P: 気圧1 atm, M: 分子量260.76, R: 気体定数0.0821, T: 絶対温度293.15⁰K)を用いて、0.010834476 gとなるので、1 ppm \equiv 10.83 mg/m³と計算される。

HarlemanとSeinen (1979)⁷⁾によれば、投与量0, 0.4, 1.0, 2.5, 6.3, 15.6 mg/kg/dayのラット13週間混餌投与試験において、腎近位尿細管の変性が見られる最低用量は雄6.3 mg/kg/day、雌2.5 mg/kg/dayであり、したがってNOAELは雄2.5 mg/kg/day、雌1.0 mg/kg/dayであった。

Schwetzら (1974)⁸⁾によれば、ヘキサクロロブタジエンを0.3-30 ppm (重量比)含有する食餌をウズラに90日間投与したところ、何も有害影響は認められなかった。NOELは5-6 mg/kg/dayより大きいとしている。

米国のNational Toxicology Program (1991)²⁾はB6C3F1マウスにおける2週間および13週間の混餌投与試験を行った。2週間の試験では、食餌中濃度は0, 30, 100, 300, 1000, 3000 ppm (重量比)であり、高用量の群では死亡、腎尿細管細胞の壊死、ほかに肝細胞の壊死等多様な影響が認められた。13週間の試験では食餌中濃度は0, 1, 3, 10, 30, 100 ppmで、腎尿細管細胞の再生像が、雄では30 ppm以上で、また雌では1 ppm

以上で認められた。これより、NOAELは雄で10 ppm (食事量から摂取は1.8 mg/kg/dayと換算)とされた³⁾。雌については1 ppm (同0.2 mg/kg/day)でも腎の変化が推定され、NOAELが求められなかったとされた。

3) 慢性毒性・発がん性

Kocibaら (1977)⁴⁾によれば、雌雄のラットに0, 0.2, 2, 20 mg/kg/dayを約二年間混餌投与した長期投与毒性試験において、高用量群 (20 mg/kg/day)で腎尿細管の腺腫および腺癌を含む多様な影響が認められた。また、中用量群 (2 mg/kg/day)以上では腎尿細管の過形成が認められた。しかし、低用量群 (0.2 mg/kg/day)では影響が認められなかった。

Van Duurenら (1979)⁹⁾の研究では、アセトンに溶解したヘキサクロロブタジエン6.0 mgをマウスに長期経皮投与して剖検したところ、皮膚、肝臓、胃、腎臓の腫瘍の増加は認められなかった。ヘキサクロロブタジエン経皮投与14日後にプロモーターを経皮投与した場合も、乳頭腫の有意な増加は認められなかった。

4) 生殖毒性^{4, 7, 10)}

生殖毒性試験として2件のラット混餌投与試験が行われ、用量はそれぞれ0, 7.5, 75 mg/kg/day (食餌摂取量10 g/day、体重0.2 kgとした場合)および0, 0.2, 2, 20 mg/kg/dayであった。7.5および20 mg/kg/dayで出生児および新生児の体重低下が認められた。75 mg/kg/dayでは着床が認められなかった。これらの用量では母ラットにも毒性が認められた。

5) 催奇形性^{3, 11, 12)}

2件の催奇形性試験が行われた。妊娠後6~20日の間、母ラットに0, 21, 53, 107, 160 mg/m³を吸入曝露したところ、最高濃度群 (15 ppm)において胎児の出生時体重が減少したが、催奇形性は認められなかった。妊娠後1~15日の間、母ラットに10 mg/kg/dayを腹腔内投与したところ、胎児の心臓発育の遅れ、尿管の拡張等が認められたが、著しい奇形はなかった。

6) 遺伝毒性^{2, 3)}

通常のラットやハムスターの肝S9を用いたAmes試験では陰性だが、グルタチオン抱合生成物が生じやすい特別な条件下では遺伝子突然変異を誘発する。チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞において、ヘキサクロロブタジエンは姉妹染色分体交換を誘発した。ショウジョウバエにおいて伴性劣性致死性突然変異の誘発はなかった。

7) 刺激性・腐食性

WHO (1994)³⁾によれば、動物データに基づくところ、ヘキサクロロブタジエンの気体は粘膜を刺激し、液体は腐食性があるとしている。

6. ヒトにおける影響

WHO (1994)³⁾ によれば、ヘキサクロロブタジエンを燻蒸剤として使用していた農作業の間で疾患が2件報告されているが、この作業員らは他の物質にも曝露されていた。また、ヘキサクロロブタジエンの製造に従事していた作業員らの末梢血液のリンパ球中の染色体異常頻度の増加が認められ、この作業員らは1.6-12.2 mg/m³ (注: 0.15-1.13 ppm) の濃度に曝露されていたと報告されている (いずれも詳細が不明)。

Staplesら (2003)¹³⁾ によれば、産業廃棄物処分場のすぐ近くで、ヘキサクロロブタジエンが室内で検出され、平均濃度が0.6 ppb (UK Committee on Toxicityの定める一般基準) を超える住居の住民のうち70名について、これらの住民の自宅からの避難 (約10ヶ月) の前後で、近位尿細管障害マーカー (尿中 α -glutathione-S-transferase α GSTほか) や遠位尿細管障害マーカー (尿中 π GST) の有意な改善を認めた。この近位尿細管障害の所見は動物実験 (上記) と同様であるが、遠位尿細管障害の所見は一致しない。

7. 発がん性

ヒトにおける発がん性について参照できるデータはない。世界の各機関による発がん性評価は次のとおりである。IARC 発がん性評価では Group 3 [発がん性の評価ができない物質]¹⁴⁾、US EPA 発がん性評価では C [動物実験で発がん性を証明する限られたデータがある物質]¹⁵⁾、ACGIH 発がん性評価では A3 [動物実験で発がん性が認められた物質]⁵⁾ と分類されている。

8. 提案

経口試験で定めることができた NOAEL は、上記の Kocibaら (1977)⁴⁾ の 0.2 mg/kg/day が最も低い。不確実係数 (ラット→ヒト) を 10 とした上で、成人体重 60 キロに換算すると 1.2 mg/day となる。吸気からの吸収率を 100%、作業時間内呼吸量 10 m³ とし、呼吸によりこの値に達するのに必要な気中濃度は、1.2/10 = 0.12 mg/m³ \approx 0.01 ppm となる。一方、Gage (1970)⁶⁾ の吸入試験のデータでは、NOAEL が 5 ppm となるので、同じ不確実係数であれば、ヒトでは 0.5 ppm となる。従って、許容濃度 (TWA 値) 0.01 ppm を提案する。

ただし、米国の National Toxicology Program (1991)²⁾ では、雌マウスで 0.2 mg/kg/day でも腎尿管の再生像が観察されていること、また 0.6 ppb 超でもヒトの腎機能影響が推定されていることから¹³⁾、許容濃度 (TWA 値) をさらに低くするべきか、今後検討が必要である。また、経皮吸収が無視できないため「皮」を付す。なお、ヒトにおける知見がないため発がん性および感作性を考慮することができなかった。今後、ヒトを対

象とする疫学データの蓄積が期待される。

9. 諸外国の許容濃度等

ACGIH⁵⁾ は、上記の Kocibaら (1977)⁴⁾ のラット長期投与毒性試験の結果から、NOAEL を 0.2 mg/kg/day とし、これを 8-hour TWA 1.4 mg/m³ (約 0.13 ppm) に換算し、さらに、これに基づきヘキサクロロブタジエンの TLV-TWA 値を 0.02 ppm (0.21 mg/m³) と 1980 年に提案した (算出法の詳細は記載がない)。同様に、米国 NIOSH は REL (TWA) 値を 0.02 ppm (0.24 mg/m³) とした¹⁶⁾。諸外国の職業曝露の許容濃度 (TWA 値) は、オーストラリア、ベルギー、デンマーク、アイルランド、オランダ、スイスで 0.02 ppm であり、チェコスロバキアは TWA 値を 0.25 mg/m³、STEL 値を 0.5 mg/m³、ロシアは STEL 値を 0.005 mg/m³ と定めている¹⁶⁾。

なお、一般人口向けの基準値であるが、ATSDR (1994)¹⁾ は米国 National Toxicology Program (1991)²⁾ によるマウスにおける 13 週間反復投与試験の LOAEL 0.2 mg/kg/day に基づき、不確実性係数 1000 (種間外挿に伴い 10、LOAEL の使用に伴い 10、ヒトの種内の感受性のばらつきを考慮して 10) として MRL (最小リスクレベル: 特定の期間曝露されてもがん以外の有害影響を与える実質的なリスクがないであろうヒトに対する一日曝露量の推定値) を 0.0002 mg/kg/day と算出している。一方、WHO (1994)³⁾ は同じマウスの 13 週間反復投与試験データ²⁾ について、0.2 mg/kg/day は LOAEL でなく NOAEL であるとし、また、別のラットにおけるがん原性試験の NOAEL 0.2 mg/kg/day も勘案して、毒性が体重比の 0.25 乗に比例するというモデルに従い、動物における NOAEL を [(0.03 または 0.4) \div 70] の 0.25 乗] 倍して、ヒトにおける NOAEL を 0.03-0.05 mg/kg/day と外挿している。

文 献

- 1) US Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile for Hexachlorobutadiene, 1994.
- 2) US National Toxicology Program. NTP report on the toxicity studies of hexachloro-1,3-butadiene in B6C3F1 Mice (Feed Studies) (CAS No.87-68-3), NTP TOX1 NIH Publication No.91-3120, 1991.
- 3) WHO. Hexachlorobutadiene, Environmental Health Criteria 156, 1994.
- 4) Kociba RJ, Schwetz BA, Keyes DG, et al. Chronic toxicity and reproduction studies of hexachlorobutadiene in rats. Environ Health Perspect 1977; 21: 49-53.
- 5) ACGIH. Hexachlorobutadiene, Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices, 7th Ed. 2001.
- 6) Gage JC. The subacute inhalation toxicity of 109 indus-

- trial chemicals. *Br J Ind Med* 1970; 27: 1-18.
- 7) Harleman JH, Seinen W. Short-term toxicity and reproduction studies in rats with hexachloro-(1,3)-butadiene. *Toxicol Appl Pharmacol* 1979; 47: 1-14.
 - 8) Schwetz BA, Norris JM, Kociba RJ, Keeler PA, Cornier RF, Gehring PJ. Reproduction study in Japanese quail fed hexachlorobutadiene for 90 days. *Toxicol Appl Pharmacol* 1974; 30: 255-65.
 - 9) Van Duuren BL, Goldschmidt BM, Loewengart G, et al. Carcinogenicity of halogenated olefinic and aliphatic hydrocarbons in mice. *J Natl Cancer Inst* 1979; 63: 1433-9.
 - 10) Schwetz BA, Smith FA, Humiston CG, Quast JF, Kociba RJ. Results of a reproduction study in rats fed diets containing hexachlorobutadiene. *Toxicol Appl Pharmacol* 1977; 42: 387-8.
 - 11) Hardin BD, Bond GP, Sikov MR, Andrew FD, Beliles RP, Niemeier RW. Testing of selected workplace chemicals for teratogenic potential. *Scand J Work Environ Health* 1981; 7 (Suppl 4): 66-75.
 - 12) Saillenfait AM, Bonnet P, Guenier JP, de Ceaurriz J. Inhalation teratology study on hexachloro-1,3-butadiene in rats. *Toxicol Lett* 1989; 47: 235-40.
 - 13) Staples B, Howse ML, Mason H, Bell GM. Land contamination and urinary abnormalities: cause for concern? *Occup Environ Med* 2003; 60: 463-7.
 - 14) IARC. Hexachlorobutadiene. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1999; 73: 277-94.
 - 15) US EPA. Hexachlorobutadiene (CASRN 87-68-3), IRIS Summary (on-line) 1991.
 - 16) ACGIH. OEV List, TLVs and Other Occupational Exposure Values - 2000 (CD-ROM)