

キシレン
 $C_6H_4(CH_3)_2$

CAS No.	混合体	1330-20-7
	<i>o</i> -体	95-47-6
	<i>m</i> -体	108-38-3
	<i>p</i> -体	106-42-3

許容濃度 全異性体およびその混合物に対して
 50 ppm (217 mg/m³)

1. 別名：キシロール
2. 用途：混合体（エチルベンゼンを含む）は各種溶剤（ことにトルエンと共存した形で）に使用される〔混合比としては *m*-体（約 40%）が最も多く、次いで *o*-体（約 20%）、*p*-体（約 15%）、エチルベンゼン（約 15%）となる〕。異性体別には *o*-体は無水フタル酸、*o*-フタロジニトリル、キシレノール、キシリジンの、*m*-体はイソフタル酸、メタキシレンジアミン、キシレン樹脂の、*p*-体はテレフタル酸、テレフタル酸ジメチル（エステル）、*p*-トルイル酸の合成原料となる¹⁾。特殊な用途として病理組織標本の作成過程でキシレンが使用される。
3. 物理化学的性質²⁾
 常温・常圧で無色・可燃性の液体
 分子量 106.16
4. 代謝
 45-100 ppm のキシレン各種異性体に志願者を曝露した実験によれば、肺での吸収率は 60-64% であった^{3, 4)}。
 志願者の前腕部に 0.2 ml (0.139 g) のキシレン（異性体の記述なし）を時計皿で覆って接触させ、10-15 分後の残留量との差を経皮吸収量と想定⁵⁾した実験では、経皮吸収速度は 4.5-9.6 mg/時/cm² と推定された⁶⁾。しかし両手または片手を手首まで液状の *m*-キシレンに 15

	混合体	<i>o</i> -体	<i>m</i> -体	<i>p</i> -体
比重	約0.86	0.880 (d ²⁰ ₄)	0.868 (d ¹⁵ ₄)	0.861 (d ²⁰ ₄)
融点 (°C)	—	-25.2	-47.9	13.3
沸点 (°C)	137-140	144.4	139.1	138.3
蒸気圧 (hPa, 20°C)	7-9	6.6	7.9	8.6
引火点 (°C, 密閉式)	29	30	25	25
水溶性 (mg/l)	—	<142	<146	<186

アルコールその他の有機溶剤を良く混和する。

分間浸けた実験で、皮膚からのキシレン吸収量を尿中にその90%がメチル馬尿酸として排泄されると想定して尿中代謝物排泄量から推定すると35 mg/15分であった。この量は100 ppmの蒸気に同時間曝露した場合の吸収量に相当し、皮膚吸収速度は120 μg/時/cm²と計算された⁷⁾。同様に液状の*m*-キシレンに両手を20分間浸けた実験で尿中メチル馬尿酸排泄量および呼気中への*m*-キシレン排出量から推定した場合には、経皮吸収速度は147 μg/時/cm²と算出された⁸⁾。

従ってキシレンの経皮吸収速度としては実験手法により、4.5-9.6 mg/時/cm²²⁶⁾あるいは120 μg/時/cm²²⁷⁾ないし147 μg/時/cm²²⁸⁾と著しく異なる数値が報告されていることになる。因みに蒸気曝露に伴う経皮吸収については別の志願者実験によれば、全身蒸気曝露(経気道吸収と皮膚吸収)の場合、皮膚吸収量は全吸収量の1-2%にとどまるとされている⁹⁾。

¹⁴C-キシレン330 ppmに10分間マウスを曝露した実験によれば、放射能は脂肪組織、骨髄、大脳(白質)、脊髄、肝臓および腎臓に高濃度に検出された^{10,11)}。また妊娠マウスを曝露した場合胎仔から放射能が検出され、キシレンが胎盤を通過し得ることが確認されている¹²⁾。

ヒトの場合体内に吸収されたキシレンは主に肝臓¹³⁾で、主として側鎖メチル基1個の酸化を受けてメチル安息香酸となり、その大部分はグリシン抱合を受けてメチル馬尿酸⁴⁾となり、また一部はグルクロン酸抱合を受け¹⁴⁾て尿中に排出される。さらに一部はベンゼン環の水酸化を受け、グルクロン酸抱合体または硫酸抱合体として尿中に排出される³⁾。メチル安息香酸の経路およびベンゼン環水酸化の経路はそれぞれ>97%と1-2%^{3,4)}を占める。*o*-キシレンの場合メチル安息香酸は主としてグルクロン酸抱合体として排出されるという¹⁴⁾。キシレン曝露濃度と尿中メチル馬尿酸濃度との間には直線関係が観察されている^{15,16)}。

尿中メチル馬尿酸排出の半減期は2相性を想定した場合3.6時間と30時間¹⁷⁾、3相性と考えた場合は1-2時間、10時間、20時間⁴⁾と記述されている。

5. 人に対する毒性

5-1 実験的研究

志願者に対する実験的曝露によれば、4時間曝露の結

果69 ppm (300 mg/m³)では心理学的検査で異常を認めなかった¹⁸⁾が、104 ppm (450 mg/m³)では単純反応時間(Simple reaction time)の延長¹⁹⁾を、207 ppm (900 mg/m³)では脳波に軽度の所見を認めた²⁰⁾と報告されている。ただし138 ppm (600 mg/m³)曝露で反応時間に変化を生じなかった^{21,22)}とする報告もある。

5-2 職業的曝露例

キシレンに対する職業的曝露の解析例は一般に他溶剤との混合曝露を伴うため、キシレン単独曝露解析例は少ない。主としてキシレン(全溶剤の70%以上;総キシレンとして幾何平均14 ppm最高175 ppm;うち*m*-体50~60%)に対する曝露を受けていた接着・塗装作業員175名(男子107名,女子68名)についての調査例²³⁾では眩暈、浮揚感、頭重、頭痛などの中枢神経系に関する自覚症状や眼・鼻・咽頭などの刺激症状が低濃度曝露群(20 ppm以下)より高濃度曝露群(20 ppm以上)により高頻度に認められたが、閾値は明確には示されなかった。血液学的所見および血清生化学的所見には異常を認めていない。

トルエン(最高203 ppm)およびキシレン(総キシレンとして最高103 ppm;うち*m*-体約50%)に対する混合曝露を受けていた233名(男子122名,女子111名)の塗装作業員についての調査²⁴⁾によれば、中枢神経系および粘膜刺激に関する自覚症状の種類と頻度にはトルエン単独曝露群と比較して著差を認めなかった。血液学検査および血清生化学検査では異常は検出されなかった。

ゴム工場に勤務し、芳香族化合物蒸気(エチルベンゼンが相対的に多く(最高54 ppm)、トルエンがこれに次ぎ、キシレン(最高13 ppm)はベンゼンとともに低濃度)曝露を受けていた男子労働者では精子数の減少など精巣機能低下を示す所見を認めたが、どの化合物に起因するかは明らかにされていない²⁵⁾。

5-3 職業性がん疫学

1973-1992年間に約4,300名(66,500人・年)を対象として行われた芳香族化合物(スチレン、トルエン、キシレン)曝露労働者におけるがん疫学ではキシレン(15,676人・年)曝露とがん発生の間に明らかな関連は見出されなかった²⁶⁾。

各種がん患者 3,730 名と対照群 533 名とを対象とした研究によれば, 相対的に高濃度キシレン曝露を受けたと推定される群で結腸がんおよび直腸がんの発生がオッズ比それぞれ 5.8 (95% 信頼区間 1.9-22.0) および 2.7 (0.9-8.3) を示したが, 症例数が少なく (曝露群: 対照群 = 8 例: 3 例および 5 例: 8 例) 結論には至っていない²⁷⁾。

6. 実験動物等に対する毒性

6-1 急性毒性

混合体キシレンおよびキシレン各種異性体の急性毒性量のうち, 相互比較の可能な所見を下表に要約する。比較のためにトルエンに関する所見を併記する^{2, 28, 29)}。

これらの所見は投与経路および毒性指標により数値の大小順に差がある場合があり, ラット吸入 LCL₀ 値はトルエンに比して *o*-キシレンあるいは *m*-キシレンの毒性は相対的に低いことを示すが, マウス腹腔内 LD₅₀ 値, ラット経口 LD₅₀ 値, およびウサギ皮膚塗布 LD₅₀ 値はキシレン 3 異性体間に著差がなく, いずれもトルエンの値にほぼ等しいことを示している。

6-2 中枢神経系等に関する毒性

o-, *m*-あるいは *p*-キシレン 2,000 ppm に 6 時間/日 × 3 日反復曝露した実験では, いずれの異性体の場合にも肝相対重量の増加と視床下部でのカテコールアミンレベルの上昇を認めた³⁰⁾。*o*-, *m*-あるいは *p*-キシレン 2,000 ppm に反復曝露した場合, 肝 P-450 量の増加が認められた³¹⁾。

m-キシレン 100 ppm にラットを 6 時間/日 × 5 日/週 × 6 カ月反復曝露した実験では, 肝滑面小胞体の増加を認め, また回転棒 (rotarod) 滞在時間は対照群の 70% 以下に, 自発運動量は対照群の約 50% に (いずれも有意) 低下した^{32, 33, 34)}。

6-3 生殖毒性

マウスを妊娠 6-15 日の間 *o*-キシレン 115 ppm に 4 時

間 × 3 回/日反復曝露した実験では, 偽曝露群に比して胎仔の体重増加抑制と化骨遅延を認めた。同様の所見は *m*-体および *p*-体でも観察された³⁵⁾。ラットを妊娠 4-20 日の間工業用キシレン 500 ppm に 6 時間/日反復曝露した実験では明らかな生殖毒性は見出されなかった³⁶⁾。しかし別の実験ではラットを妊娠 7-20 日の間工業用キシレン 200 ppm に 6 時間/日反復曝露したところ, 生仔の神経行動学的発達に遅延が認められた³⁷⁾。

6-4 変異原性

キシレンは 3 異性体とも Ames 試験陰性³⁸⁾, 染色体異常試験陰性³⁹⁾ と報告されている。

6-5 発がん性

雄雌の B6C3F1 マウスにキシレン混合体 (*o*-キシレン 9%, *m*-キシレン 60%, *p*-キシレン 14%, エチルベンゼン 17%) をトウモロコシ油で稀釈し, 0, 500, 1,000 mg キシレン/kg/日 × 5 日/週 × 103 週反復経口投与した実験では, 発がん性は見出されなかった⁴⁰⁾。

7. 許容濃度の提案

以上の結果を要約すると

- 1) 志願者を用いた実験的曝露で 104 ppm × 4 時間曝露により, 反応時間の延長が認められた研究例があること。
- 2) 労働者についての調査例では閾値は明らかにされていないが, キシレンの毒性像はトルエンの毒性像に類似していること。
- 3) ラットを用いた実験で 100 ppm 反復曝露により, 回転棒成績の低下と自発運動量の低下を認めること。
- 4) 妊娠ラットを工業用キシレン 200 ppm に反復曝露した実験で, 出生した仔ラットに精神行動学的発達に遅延を認めたとする報告があること。
- 5) 実験動物に対する急性毒性はキシレン 3 異性体間に著差を認めず, いずれもほぼトルエンに等しい

投与経路	キシレン					トルエン
	混合体	<i>o</i> -体	<i>m</i> -体	<i>p</i> -体	不明	
吸入 (ppm × 時間)						
ラット LC ₅₀	6,700 × 4	—	—	4,550 × 4	—	—
LCL ₀	—	6,125 × 12	8,000 × 4	—	—	4,000 × 4
マウス LD ₅₀	—	—	—	—	—	5,320 × 4
LCL ₀	11,521 × ?	6,912 × ?	2,010 × 24	3,456 × ?	—	—
腹腔内 (mg/kg)						
マウス LD ₅₀	—	1,364	1,739	2,110	1,548	1,126
経口 (mg/kg)						
ラット LD ₅₀	—	—	5,000	5,000	4,300	5,000
LDL ₀	—	5,000	—	—	—	—
皮膚塗布 (mg/kg)						
ウサギ LD ₅₀	—	—	14,100	—	—	12,124

と考えられること (因みに現行のキシレン許容濃度値 100 ppm は, 当時のトルエンの許容濃度値 100 ppm との関連において定められている.)。あげられる。従って現行のキシレンの許容濃度 100 ppm では中枢神経系に対する影響を生じる可能性があり, トルエンの許容濃度 50 ppm に合わせてキシレンの許容濃度を 50 ppm とすることを提案する。

文 献

- 1) 化学工業日報社 (編): 13901 の化学商品, 化学工業日報社, 2001.
- 2) International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 190. Xylenes. Geneva: WHO, 1997: 53-60.
- 3) Sedivec V, Flek J. The absorption, metabolism, and excretion of xylenes in man. *Int Arch Occup Environ Health* 1976; 37: 205-217.
- 4) Riihimaeki V, Pfaeffli P, Savolainen K. Kinetics of *m*-xylene in man: Influence of intermittent physical exercise and changing environmental concentrations on kinetics. *Scand J Work Environ Health* 1979; 5: 232-248.
- 5) Dutkiewicz T, Tyras H. A study of the skin absorption of ethylbenzene in man. *Br J Ind Med* 1967; 24: 330-332.
- 6) Dutkiewicz T, Tyras H. Skin absorption of toluene, styrene, and xylene by man. *Br J Ind Med* 1968; 25: 243.
- 7) Engstroem K, Husman K, Riihimaeki V. Percutaneous absorption of *m*-xylene in man. *Int Arch Occup Environ Health* 1977; 39: 181-189.
- 8) Lauwerys RR, Dath T, Lachapelle JM, Buchet JP, Roels H. The influence of two barrier creams on the percutaneous absorption of *m*-xylene in man. *J Occup Med* 1978; 20: 17-20.
- 9) Brooke I, Cocker J, Delic JI, *et al.* Dermal uptake of solvents from the vapour phase: An experimental study in humans. *Ann Occup Hyg* 1998; 42: 531-540.
- 10) Bergman K. Whole-body autoradiography and allied tracer techniques in distribution and elimination studies of some organic solvents. *Scand J Work Environ Health* 1979; 5 (suppl 1): 1-263.
- 11) Bergman K. Application and results of whole-body autoradiography in distribution studies of organic solvents. *CRC Crit Rev Toxicol* 1983; 12: 59-118.
- 12) Ghantous H, Danielsson BG. Placental transfer and distribution of toluene, xylene and benzene, and their metabolites during gestation in mice. *Biol Res Pregnancy* 1986; 7: 98-105.
- 13) Smith BR, Plummer JL, Wolf CR, Philpot RM, Bend JR. *p*-Xylene metabolism by rabbit lung and liver and its relationship to the selective destruction of pulmonary cytochrome P-450. *J Pharmacol Exp Ther* 1982; 223: 736-742.
- 14) Ogata M, Yamazaki Y, Sugihara R, Shimada Y, Meguro T. Quantitation of urinary *o*-xylene metabolites of rats and human beings by high performance liquid chromatography. *Int Arch Occup Environ Health* 1980; 46: 127-139.
- 15) Kawai T, Mizunuma K, Yasugi T, *et al.* Urinary methylhippuric acid isomer levels after occupational exposure to a xylene mixture. *Int Arch Occup Environ Health* 1991; 63: 69-75.
- 16) Huang MY, Jin C, Liu YT, *et al.* Exposure of workers to a mixture of toluene and xylenes. I. Metabolism. *Occup Environ Med* 1994; 51: 42-46.
- 17) Engstroem K, Husman K, Pfaeffli P, Riihimaeki V. Evaluation of occupational exposure to xylene by blood, exhaled air and urine analysis. *Scand J Work Environ Health* 1978; 4: 114-121.
- 18) Anshelm-Olson B, Gamberale F, Iregren A. Coexposure to toluene and *p*-xylene in man: central nervous functions. *Br J Ind Med* 1985; 42: 117-122.
- 19) Dudek B, Gralewicz K, Jakubowski M, Kostrzewski P, Sokal J. Neurobehavioral effects of experimental exposure to toluene, xylene and their mixture. *Pol J Occup Med* 1990; 3: 109-116.
- 20) Seppaelaeninen AM, Laine A, Salmi T, Verkkala E, Riihimaeki V, Luukkonen R. Electroencephalographic findings during experimental human exposure to *m*-xylene. *Arch Environ Health* 1991; 46: 16-23.
- 21) Savolainen K, Riihimaeki V, Vaheri E, Linnoila M. Effects of xylene and alcohol on vestibular and visual functions in man. *Scand J Work Environ Health* 1980; 6: 94-103.
- 22) Savolainen K, Riihimaeki V, Laine A, Kekoni J. Short-term exposure of human subjects to *m*-xylene and 1,1,1-trichloroethane. *Int Arch Occup Environ Health* 1981; 49: 89-98.
- 23) Uchida Y, Nakatsuka H, Ukai H, *et al.* Symptoms and signs in workers exposed predominantly to xylenes. *Int Arch Occup Environ Health* 1993; 64: 597-605.
- 24) Chen Z, Liu SJ, Cai SX, *et al.* Exposure of workers to a mixture of toluene and xylenes. II. Effects. *Occup Environ Med* 1994; 51: 47-49.
- 25) De Celis R, Feria-Velasco A, Gonzalez-Unzaga M, Torres-Calleja J, Pedron-Nuevo N. Semen quality of workers occupationally exposed to hydrocarbons. *Fertil Steril* 2000; 73: 221-228.
- 26) Anttila A, Pukkala E, Riala R, Sallmen M, Hemminki K. Cancer incidence among Finish workers exposed to aromatic hydrocarbons. *Int Arch Occup Environ Health* 1998; 71: 187-193.
- 27) Gerin M, Siemiatycki J, Desy M, Krewski D. Associations between several sites of cancer and occupational exposure to benzene, toluene, xylene, and styrene: Results of a case-control study in Montreal. *Am J Ind Med* 1998; 34: 144-156.
- 28) International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 52. Toluene. Geneva: WHO, 1985: 56-58.
- 29) National Institute for Occupational Safety and Health. Registry of toxic effects of chemical substances. Cincinnati: NIOSH, 1985.

- 30) Andersson K, Fuxe K, Nilsen OG, Toftgard R, Eneroth P, Gustafsson JA. Production of discrete changes in dopamine and noradrenaline levels and turnover in various parts of the rat brain following exposure to xylene, ortho-, and para-xylene, and ethylbenzene. *Toxicol Appl Pharmacol* 1981; 60: 535-548.
- 31) Toftgard R, Nilsen OG. Effects of xylene and xylene isomers on cytochrome P-450 and in enzymatic activities in rat liver, kidney and lung. *Toxicology* 1982; 23: 197-212.
- 32) Korsak Z, Sokal JA, Gorny R. Toxic effect of combined exposure to toluene and *m*-xylene in animals. III. Subchronic inhalation study. *Pol J Occup Med Environ Health* 1992; 5: 27-33.
- 33) Rydzynski K, Korsak Z, Jedlinska U, Sokal JA. 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* 1992; 5: 35-42.
- 34) Korsak Z, Wisniewska-Knypl J, Swiercz R. Toxic effects of subchronic combined exposure to *n*-butyl alcohol and *m*-xylene in rats. *Int J Occup Med Environ Health* 1994; 7: 155-166.
- 35) Ungvary G, Tatrai E. On the embryotoxic effects of benzene and its alkyl derivatives in mice, rats and rabbits. *Arch Toxicol* 1985; 8 (suppl) : 425-430.
- 36) Hass U, Jakobsen BM. Prenatal toxicity of xylene inhalation in the rat: A teratogenicity and postnatal study. *Pharmacol Toxicol* 1993; 73: 20-23.
- 37) Hass U, Lund SP, Simonsen L, Schaich Fries A. Effects of prenatal exposure to xylene on postnatal development and behavior in rats. *Neurotoxicol Teratol* 1995; 17: 341-349.
- 38) Lebowitz H, Brusick D, Matheson D, *et al.* Commonly used fuels and solvents evaluated in a battery of short-term bioassays. *Environ Mutagen* 1979; 1: 172-173.
- 39) Donner M, Maeki-Paakkanen J, Norppa H, Sorsa M, Vainio H. Genetic toxicology of xylenes. *Mutat Res* 1980; 74: 171-172.
- 40) National Toxicology Program. Technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of xylenes (mixed) in F344/N rats and B6C3F₁ mice. Research Triangle Park, North Carolina, US Department of Health and Human services. 1986.