

o-トルイジン (皮)



CAS No. 95-53-4

許容濃度 1ppm (4.4mg/m³)

提案理由

1991(H.3)年度

1. o-トルイジンは分子量107.16, 淡黄色の液体で, 空気および光で速やかに赤褐色に変化する. アニリンに類似した性質を持つ. 融点-24.4℃ (α), -16.3 (β), 沸点199.8℃, 比重1.004 (20℃), 蒸気圧 1mmHg (20℃), 水に微溶, エタノール, エーテル, 希酸, 大部分の有機溶剤に可溶¹⁾.

2. 工業的には種々のアゾ染料, トリフェニルメタン染料および硫化染料の中間体として, あるいは有機合成, 溶剤, サッカリンの原料などに使用される²⁾.

3. 動物実験による経口投与の致死量 (LD₅₀) はラットで670mg/kg (体重) (900mg/kgとする資料もある³⁾), マウスで520mg/kg (体重), 兎で840mg/kg (体重), 腹腔内投与の場合のLD₅₀がマウスで150mg/kg (体重), また皮膚塗布による兎のLD₅₀は3,250mg/kg (体重) とし, さらに新生物増生の発現とする最小量 (TDL₀) を皮下投与の場合にマウスで320mg/kg (体重) (15~21日), 兎のそれが840mg/kg (体重) /14週とした報告がある⁴⁾.

飽和o-トルイジン蒸気に8時間曝露でラットに死亡例は見られていない⁵⁾.

4. ラットにo-トルイジンを7.5%含むピーナツ油2gを人工餌料とともに毎日与え, 64日後から投与量を半減した実験から, 91日以後に膀胱上皮の変化(角化, 化生)および小さい乳頭腫の生じたことが確認され⁶⁾, また, o-トルイジン塩酸塩を飼料に混ぜ, 雌雄25匹ずつのCD-1マウスに16,000ppm 3か月, さらに8,000ppm15か月間の投与および32,000ppmで3か月, さらに16,000ppmで15か月投与した後, 21か月の経過を観察した結果からは, 両性に投与量に対応した血管腫瘍 (腹部臓器の血管肉腫と血管腫) がみられている⁷⁾.

Fischer344ラット雌雄各50匹にo-トルイジン塩酸塩を飼料に混ぜ, 3,000ppmで101週, 6,000ppmで104週投与した実験から両性の死亡率に量関連の増加がみられ, 雄の高濃度曝露群は100週で死亡した. 非上皮性悪性腫瘍 (線維肉腫, 血管肉腫, 骨肉腫) が両性, 両投与群に生じ, 雌に膀胱の移行上皮癌と乳頭腫の有意な増加, 高濃度群で乳腺腺腫が生じた. 雄では, 両投与群で皮下組織の線維腫と多臓器に中皮腫が有意に増加した. また, B6C3F1マウス雌雄50匹ずつを1,000ppmおよび3,000ppmのo-トルイジン塩酸塩を配合した飼料で102~103週飼育した実験からは, 死亡率には有意な量-反応関係がなく, 3,000ppm曝露群で雄ラットに血管肉腫, 雌ラットに肝細胞癌と腺腫の増加が認められた⁸⁾.

4,000ppmのo-トルイジン塩酸塩を72週間Fischer344雄ラット30匹に投与した実験からは, 乳腺, 肝, 膀胱, 腹膜, 脾, 皮膚の腫瘍増加を見ている⁹⁾.

5. 変異原性試験ではo-トルイジンあるいはo-トルイジン塩酸塩を直接使用する方法または投与した動物の尿中代謝物を利用する方法など実験方法によって得られた結果に相違が生じ, ネガティブの場合もポジティブの場合もあるが総じてポジティブの結果が多い⁴⁾.

6. 人に対する毒性の臨床像はメトヘモグロビンの形成, 頭痛, 疲労感, 呼吸困難, 精神障害, 腎や膀胱の刺激を起こし, 血尿をきたす. 体内吸収は呼吸器系から生じるほか, 皮膚からの吸収も注意される²⁾. 40ppm, 1時間曝露で激しい毒作用を示し, 10ppmの曝露が続くと頭痛, 疲労感, 呼吸困難などの症状が出現する¹⁰⁾. o-トルイジンは芳香族アミン類と同様の毒性を持つとされているが, ラットの実験でメトヘモグロビン血症, 貧血, 網状赤血球増多症が確認された¹¹⁾.

7. o-トルイジン塩酸塩の発がん性はラットおよびマウスの経口投与実験で確認されている⁴⁾が, 人では未確認とされている¹²⁾. G.F.Rubino (1982) らは1922~1970年にわたった芳香族アミンの製造工場疫学調査から, o-トルイジン および 4,4'-methylenebis (2-methylaniline) の合成作業を行っていた作業員3名に膀胱癌の発生を見たことを報告している¹³⁾.

8. ACGIHでは1989~1990年にTLV-TWAとして2ppm (8.8mg/m³) を勧告し, 発がん性物質分類をA2とし¹⁴⁾, DFGでは発がん性物質分類IIIA-2 (発がん性が動物実験でのみ確認されている) 該当物質として, MAK値は示していない¹⁵⁾.

英国 HSE では1989年にTLV-TWAとして2ppm (9mg/m³), TLV-STEL (10分間値) として5ppmを示している¹⁶⁾. そのほかの国では, ソ連USSR (1980) が天井値で0.7ppm, チェコスロバキア (1976) 1.1ppm, イタリア (1975) 2.2ppm, を示している¹⁷⁾.

9. 日本産業衛生学会ではすでに, o-トルイジンについて, 発がん性物質第2群Aに分類している. したがって, 許容濃度はできるだけ低濃度に保つこととしてもよいが, アニリンの許容濃度が現行1ppmであること, また, 実際的な管理面を考慮して, 許容濃度1ppm, 4.4mg/m³, 皮膚吸収注意 (皮) を付して提案する.

文献

- 1) 化学大辞典編集委員会, 編. 化学大辞典. 東京: 共立出版, 1960: 544.
- 2) 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; 1314-1315.
- 3) Jacobsen, KH Acute oral toxicity of mono- and dialkyl ring-substituted derivatives of aniline. Toxicol Appl Pharmacol 1972; 22: 153-154.
- 4) NIOSH, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances. Cincinnati: NIOSH, 1983.
- 5) Smith HF, Carpenter CP, Weil CS, et al. Rang-finding toxicity data: List IV. Am Ind Hyg Assoc J 1962; 23: 95-107.
- 6) Ekman B, Strombeck JP. Demonstration of tumorigenic decomposition products of 2,3'-azotoluene. Acta Physiol Scand 1947; 14: 43-50.

- 7) Weisburger EK, Russfield AB, Homburger F, et al. Testing of twentyone environmental aromatic amines or derivatives for long-term toxicity or carcinogenicity. *J Environ Pathol Toxicol* 1978 ; 2 : 325-256.
- 8) National Cancer Institute. Tech Rep Ser No 153. Washington DC : US Government Printing Office, 1979.
- 9) Hecht SS, El-Bayoumy K, Rivenson A, Fiala E. Comparative carcinogenicity of *o*-toluidine hydrochloride and *o*-nitrosotoluene in F-344 rats. *Cancer Lett* 1982 ; 16 : 103-108.
- 10) Goldblatt MW. Research in industrial health in the chemical industry. *Br J Ind Med* 1955 ; 12 : 1-20.
- 11) Lunkin VN. Ref Zh Otd Vyp Farmakol Khimioter Sredstva Toksikol. (1962) No. 12, 54, 1096.
- 12) IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man, Lyon : IARC, 1978 : 349-366.
- 13) Rubino GF, Scansetti G, Piolsyytto G, Pira E. The carcinogenic effect of aromatic amines : an epidemiological study on the role of *o*-toluidine and 4,4'-methylene bis (2-methylaniline) in inducing bladder cancer in man. *Environ Res* 1982 ; 241-254.
- 14) ACGIH. TLV and BEI for 1989-1990, Cincinnati : ACGIH, 1989.
- 15) DFG. MAK at the workplace and BAT values for working materials. Merseyside 1989.
- 16) HSE. Occupational exposure limits, Merseyside 1989.
- 17) ACGIH. Documentation of TLV's and BEI's, 5th edition, Cincinnati : ACGIH, 1986 : 586-588.

(産薬医学33卷4号317~318頁)