

塩化アルキルエーテル類
(原著、全95頁、1998年発行)

1. 要約および結論

1.1 同定、物理的・化学的特性および分析方法

ビス(2-クロロエチル)エーテル(BCEE), ビス(クロロメチル)エーテル(BCME)とクロロメチルメチルエーテル(CMME)はクロロアルキルエーテル類として知られている多くの種類を含む化学物質である。この3つのエーテル類は特有の臭気を有する、室温で無色の揮発性液体である。これら3化合物の蒸気圧は高い。BCEEの水への溶解度は1.7%であり、オクタノール/水の分配係数は1.46である。1-クロロアルキルエーテル類のBCMEとCMMEは水中では速やかに加水分解される(それぞれの半減期は約38秒と0.007秒以下)反応性に富んだ化合物である; より安定な1-クロロエーテルであるBCEEの加水分解はより遅い(水中での半減期は約20年)。

水中のBCEEと大気中のBCMEおよびCMMEの試料採取法と分析法が報告されている。代表的な定量法はガスクロマトグラフィー(GC-電子捕獲)またはガスクロマトグラフィー/質量分析法である。

1.2 ヒトへの暴露源

環境中のBCEE, BCMEまたはCMMEの本来の発生源は確認されていない。これらの物質の最近の生産に関する入手し得るデータは十分でなく、米国とカナダに限られている。溶剤として、およびポリマー類の製造と幾つかの工業過程での利用のため、1986年に米国で約10⁴トンのBCEEが製造された。BCMEの工業的な利用は、米国においては最近、特定の間接化学反応に限定されている。BCMEはまた、イオン交換樹脂の製造、他のポリマー類の製造、および重合反応の溶媒としての利用のために製造されている。中国では、殺虫剤の相乗(効果)剤(synergist)であるオクタクロロジプロピルエーテルの製造の中間体として、年間200トンのBCMEが製造されている。工業規格のCMMEには1から8%のBCMEが含まれている。

1.3 環境中の移動、分布および変化

ある種のクロロアルキルエーテル類の移動性と分布はBCMEとCMMEの高い反応性とBCEEの水への溶解度と安定性によって影響される。1-クロロアルキルエーテル類のBCMEとCMMEは水中では速やかに加水分解され、光分解によって速やかに分解される。水中におけるBCMEとCMMEの加水分解産物はそれぞれ、ホルムアルデヒドと塩酸、およびメタノール、ホルムアルデヒドと塩酸である。大気中のBCMEとCMMEの分解産物には、それぞれ、塩化水素、ホルムアルデヒドとギ酸クロロメチル、およびギ酸クロ

ロメチルとギ酸メチルが含まれる。BCEE は水溶性である； 降雨により大気中から除去され、加水分解が非常に遅く、水中に残存する傾向にある。BCEE は地表水から 1 週間以内に蒸散し、大気中では非生物性の過程で、ほんの 1 日で分解される。

-クロロアルキルエーテル類は水中および大気中では高い反応性を有しているため、CMME と BCME が環境中に存在していることは予想できない； しかし、-クロロアルキルエーテル類は比較的安定であるため、BCEE は残存している可能性がある。

1.4 環境中濃度とヒトへの暴露

環境中の BCEE 濃度に関しては限られたデータだけが入手されている。大気中で同定されているが、定量はされていない； 米国では飲料水中に 0.42 $\mu\text{g/litre}$ までの濃度が検出されている。地下水中の BCEE 濃度はベルギーの工業的な石膏廃棄物処分場における 0.001 $\mu\text{g/litre}$ から、米国の廃棄物処分場近くの 840 $\mu\text{g/litre}$ の範囲であることが報告されている。ごみ埋め立て処分場の浸出液には高い濃度が検出されている。食品中の BCEE 濃度に関する情報は得られていないが、生物蓄積が起こることは予想できない。

環境中の BCME または CMME 濃度に関する定量的なデータは得られていない。

飲料水中の BCEE の報告されている最高濃度、すなわち、0.42 $\mu\text{g/litre}$ に基づけば、1 日 1.4 litre の飲料水を飲んでいる平均的なヒト(64 kg)は、環境中の他の汚染源からの未知量の摂取に加え、飲料水から 1 日約 0.01 $\mu\text{g/kg}$ 体重を摂取していることになる。環境からの BCME と CMME の 1 日摂取量を概算することはできないが、環境中に BCME と CMME は長く残存できないことから、ヒトのこれらの化合物への平均暴露量は非常に少ないとすることが妥当である。

限られた古いデータに基づけば、プラスチックおよび織物生産に関連した工場の作業者は作業室で 1.2 から 72.9 $\mu\text{g BCME/m}^3$ の間の空气中濃度に暴露されたことになる。しかし、樹脂製造工場における最近の調査では、職業的平均暴露濃度は 2.4 から 20.6 $\mu\text{g/m}^3$ の範囲であることが報告された。他の調査データでは BCME 濃度が 0.01 $\mu\text{g/m}^3$ と低いことが報告された。高濃度の BCME への職業的暴露は 1975 年まで中国でみられ、オクタクロロジプロピルエーテル製造工場では今もなお、低濃度に職業的に暴露されている。蚊取り線香の相乗（効果）剤を広範囲に燃焼させることによって、一般の人々が BCME と CMME に暴露される。

米国で報告されている BCEE の最高濃度は、工場廃水については 8 から 170 $\mu\text{g/litre}$ であり、地方自治体および工業廃棄物のごみ埋め立て処分場の浸出液については 12,400 $\mu\text{g/litre}$ である。

1.5 実験動物およびヒトにおける体内動態と代謝

ヒトにおける BCEE, BCME および CMME の体内動態と代謝に関する定量的な情報は入手されていない。しかし、*in vivo* において、BCME と CMME はそれぞれ、組織中でホルムアルデヒドと塩化水素、およびメタノール、ホルムアルデヒドと塩化水素に速やかに加水分解されると思われるので、アルキル化活性を有することが予想される。

限られたデータではあるが、ラットに吸入または胃管を用いて投与した放射性 BCEE は速やかに吸収されることが示されている。経口投与して 48 時間後に放射能の 3%以下が

残留していた。

ラットにおいて BCEE は速やかに代謝され、主代謝物はチオジグリコール酸(TDGA)である。胃管を用いて¹⁴C]-BCEE をラットに 1 回投与すると、投与した放射能の約 12% が ¹⁴C₂であった。

ラットおよびアカゲザルにおいて、BCEE は速やかに排泄される。¹⁴C]-BCEE を経口投与後 72 時間のサル糞中に放射能の 2%以下が回収された； 投与した放射能の約 2.3%が投与 48 時間後のラットの組織または糞中に認められた。¹⁴C]-BCEE をラットへ経口投与して 12 時間後の尿と呼気中に、放射能の 50%以上が回収された。肺から呼気中へ排泄された放射能の 2%以下が母化合物として呼気中に出た。

1.6 実験動物および *in vitro* 試験系に及ぼす影響

BCEE は経口、吸入または皮膚への暴露によって急性毒性を示す。動物へ BCEE を経口的に暴露させた場合の LD₅₀ 値は 75 から 215 mg/kg 体重の範囲であることが報告されている。BCME と CMME も吸入または経口摂取によって急性毒性を示す。実験動物へ BCME または CMME を吸入させた場合の LC₅₀ 値は、それぞれ 25 から 48 mg/m³ と 182 から 215 mg/m³ の範囲であることが報告されている。

実験動物へ BCEE の高濃度(>320 mg/m³)を単回吸入暴露させた場合、肺に充血、浮腫、および出血を起こすだけでなく、眼刺激性をも示した。BCME 吸入中、壊死性の気管支炎だけでなく、眼および気道への刺激性が示された。皮膚への適用では紅斑と壊死を引き起こし、眼への適用では角膜の壊死を引き起こした。CMME への暴露後も同様の作用が示された。

ラットおよびハムスターへ 4.7 mg BCME/m³を反復吸入暴露させた場合、死亡率と気管の過形成の増加がみられた。ラットへ 3.3 または 33 mg CMME/m³を反復吸入暴露させた場合にも同様な結果がみられた。

BCEE, BCME および CMME の *in vitro* における変異原性試験では通常、陽性の結果が得られたが、入手した報告は詳細でないため、結果の解釈が難しい。BCME と CMME は *in vitro* における不定期 DNA 合成を増加させることが報告されており、BCME は *in vitro* の試験で形質転換細胞数を増加させた。

BCEE を経口投与(時間加重用量 time-weighted dose 41.3 mg/kg 体重を 18 カ月間以上)した 2 系統の雑種 F1 雄マウス(および 1 系統の F1 雌マウス)の少数の実験群においては、投与しない対照群と比較して、肝がん(良性肝がんと悪性腫瘍を合わせたもの)の発生頻度の有意な増加がみられた。ラットとマウスに経口投与、皮下または腹腔内注射および皮膚へ塗布した限られた他の 4 つの試験では、これらの知見を確認することはできなかった。

BCME に暴露させた実験動物(マウスとラット)における発がん性試験では、肺腺腫 pulmonary adenomas と呼吸器系の腫瘍 respiratory tumours 発生頻度の有意な上昇を示した。マウスへ吸入暴露した場合にも、肺腫瘍の発生頻度の上昇を示した。

CMME についての試験では、ラットにおいて気管の化生(形成異常) tracheal metaplasia と気管支の過形成(bronchial hyperplasia)の用量依存的な発生頻度の増加が示されている。しかし、動物を用いた発がん性試験の結果は確定的ではない。

BCEE, BCME または CMME の生殖、発生、免疫または神経毒性に関する情報は入手

されていない。

1.7 ヒトに及ぼす影響

BCEE はヒトへの短期間の暴露で、150 mg/m³ 以上の濃度で眼および鼻腔(nasal passages)に刺激性を示すことが判明した。

BCEE への長期間の暴露影響に関する疫学的調査は報告されていない。

8 件の疫学的調査で、作業者の BCME(CMME)への暴露が肺がん発生のリスクの増加と関連していた。市販の工業規格の CMME に暴露された作業者はおそらくは BCME にも暴露されたのであろう。暴露された作業者に発生した主な腫瘍は小細胞がんであり、喫煙者に通常、主としてみられる扁平上皮がんとは全く異なっていた。BCME(CMME)への暴露と肺がんとの関連性は強く、標準化死亡比(standardized mortality ratios)は 21 までの範囲であった。BCME(CMME)に暴露された作業者の肺がんの型、潜伏期間および肺がん発生の平均年齢は非常に一致している。CMME に関しても、定性的な暴露の程度と肺がんによる死亡率との間には正の相関性が証明されている。

職業的暴露過程で、0.01 μg BCME/m³ と 20 μg CMME/m³ の濃度でも、暴露された作業者の末梢リンパ球の染色体異常の発現頻度を増加させた。

ヒトにおける BCME または CMME の神経、免疫、発生または生殖機能に及ぼす影響に関しては報告されていない。

1.8 実験室および野外試験における他の生物に及ぼす影響

環境中の生物に及ぼす BCEE の影響に関する研究は少ない； 殆どは水生生物に限られている。BCEE に関しては、グッピーにおける 7 日間の LC₅₀ 濃度は 56.9 mg/litre であり、魚類における 96 時間の LC₅₀ は 600 mg/litre、ミジンコ *Daphnia magna* における 48 時間の LC₅₀ は 240 mg/litre であることが報告されている。

嫌気性微生物の運動性は 100 mg/litre までの BCEE 濃度で抑制されず、廃水安定化池(waste stabilization ponds)に棲息する微生物についての LC₁₀ は 600 μg/litre であることが報告されている。

環境中の生物に及ぼす BCME と CMME の毒性学的影響については報告されていない。

1.9 結論

1.9.1 BCEE

放出される割合が低く、大気中では分解され易いため、陸生生物の BCEE への暴露は無視できると考えられる。

水中では比較的分解され難いが、報告されている地表水中の BCEE の最高濃度は、既報の毒性試験で確認された最も感受性の高い水生生物であるグッピーに有害な影響を及ぼす濃度より約 5 オーダー低い。

ヒトが暴露され得る環境の媒体中の BCEE 濃度に関する入手できる情報がないため、BCEE の 1 日総摂取量 total daily intake を定量的に概算することは不可能である。

ヒトにおける BCEE の毒性に関する有用なデータには限りがある。実験動物における BCEE の発生および生殖機能に及ぼす情報は確認されておらず、BCEE の発がん性の可能性、または BCEE に長期間暴露された場合の毒性学的影響に関する定量的情報を提供するに十分な良質 sufficient quality の実験動物を用いた長期間試験はない。

適切な毒性学的データおよび発がんデータがないため、ヒトへの BCEE の暴露を最小にするように慎重に考慮すべきである。

1.9.2 BCME および CMME

これらの物質が環境中へ放出されても、加水分解と光酸化によって速やかに分解されるであろう。周囲の環境中の BCME と CMME の濃度に関するデータは報告されていない。

BCME と工業規格の CMME(BCME を含む)はヒトに発がん性を示すことが証明されている。さらに、これらの物質は実験動物に対しても発がん性物質である。両物質は職業的に暴露された作業者に染色体異常を誘発している。これらの物質への職業的暴露および一般の人々への暴露を避けるべきである。

環境中におけるこれらの物質の運命、およびこれらの物質に暴露されないことを考えれば、水生および陸生生物に有害な影響を及ぼすであろうと疑うべき理由はない。

2. ヒトの健康リスクと環境に及ぼす影響の評価

2.1 ヒトの健康リスクの評価

2.1.1 BCEE

ヒトが暴露され得る環境媒体中の BCEE 濃度に関する入手できるデータはなく、一般環境からのこの物質の 1 日総摂取量を定量的に概算することが不可能になっている。非常に限定されたデータに基づけば、成人が飲料水から摂取する BCEE の推定量は 1 日約 0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重であろう。この物質に作業場で暴露される可能性のある量に関する定量的情報は確認されていない。

ヒトにおける BCEE の毒性に関する有用なデータは非常に限られている。眼、鼻腔、気道の刺激性が中程度の濃度の BCEE への急性的吸入暴露によって生じるであろう。この物質への長期間の暴露によって生じる腫瘍発生以外の影響に関するヒトの健康リスクを評価するには得られているデータは不適切と考えられた。

実験動物の BCEE への長期間暴露によって生じる毒性学的影響に関する試験は発がん性の可能性に集中している。雑種 F1 マウスを用いた非常に限定的な発がん性の証明が 1 つの試験で報告された(Innes et al., 1969)。しかし、BCEE の発がん性の可能性、またはこの物質への長期間の暴露によって生じる毒性学的影響に関する有用な定量的情報を提供できるほど十分に良質であると考えられる実験動物を用いた長期間(亜慢性または慢性/発がん性)試験はない。さらに、実験動物における BCEE の発生および生殖機能に及ぼす影響に関する試験は確認されていない。得られているデータは、一般環境または職業的な環境における BCEE への暴露に関連したヒトの健康へのリスクを評価するには不十分であると考えられた。

2.1.2 BCME および CMME

大気、飲料水、土壌または食物中の BCME および CMME の濃度に関する情報は確認されておらず、一般の人々によるこれらの物質の摂取量を推定することは不可能であった。しかし、水中においてこれらの化合物は非常に速やかに加水分解されるため、非職業的に暴露された人々への暴露量は無視できる程度であると考えられる。しかし、ある国において、一般の人々のクロロメチルエーテル類への暴露は蚊取り線香の使用によって起こることがある。樹脂製造工場における最近の調査では、先に報告されているプラスチック、織物および化学製造工場についての古い調査でみられたより BCME 濃度が低いことが報告されたが、BCME および CMME への職業的暴露に関する情報も限られている。

実験動物を用いて実施した試験結果に基づけば、BCME または CMME の吸入で壊死性気管支炎と同様に、眼および気管に強い刺激性を示すことがある。BCME および CMME の皮膚への暴露で紅斑と壊死を起こすことがある。

現在までに実施した職業的に暴露された作業員についての全てのコホート研究 cohort studies で、肺がんと BCME または CMME への暴露の間の関連性がみられている。BCME または CMME に暴露された作業員の肺がんの型、標準化死亡比、潜伏期間と肺がん発生の平均年齢は良く一致している。BCME または CMME に暴露されたヒトにみられる肺がんの型と発生率は主に小細胞(燕麦細胞)がん small(oat) cell carcinomas で、短い潜伏期間(2年程度)後に、比較的若い人々に発生し、交絡要因 confounder の1つと考えられているタバコによって誘発する肺がんとは異なっている。タバコによる肺がんは主に扁平上皮がん(squamous cell carcinomas)で、長い潜伏期間の後に、60歳以上の人々に発生する。BCME または CMME への暴露と肺がんとの関連性は強く、21までの範囲の標準化死亡比である。

CMME についても、定性的な暴露の程度と肺がんによる死亡率との間には正の相関性が証明されている。職業的に暴露された人々についての2件の調査では、肺がんによる死亡の標準化死亡比は、暴露開始後10年から20年にピークがあった。さらに、BCME または CMME への職業的暴露と肺がん発生との間に関連性があるという知見はもっともらしく思われる。これらの知見は、BCME と CMME の遺伝毒性に関する入手されたデータと、初期の、実験動物に暴露させた、かなり限定された発がん性試験で、主に気管の腫瘍発生率を増加させるという結果に基づいている。

肺がんと BCME または CMME への職業的暴露との関連性は、疫学的調査における因果関係の評価、すなわち、一致性 consistency, 強固性 strength, 特異度(specificity), 時間性(temporal relationship), 暴露-反応の相関性, 説得性(plausibility)、および $0.01 \mu\text{g BCME}/\text{m}^3$ と $20 \mu\text{g CMME}/\text{m}^3$ に暴露された作業員の染色体に及ぼす影響に関する裏付けデータは、慣習的な基準 traditional criteria を満たしている。明らかに、BCME と工業規格の CMME はヒトに発がん性を示すので、これらの物質への暴露は避けるべきである。

2.1.3 ガイダンス値

BCEE に関する入手されているデータは、この物質についての意義のあるガイダンス値

を引き出すには不十分であると考えられた。

吸入はこれらの物質への暴露の主な経路である。BCME と CMME に暴露された作業員についての入手されている疫学的調査データは、発がん性の定量的暴露-反応の相関性を特徴づけるには不十分である。一般の人々は蚊取り線香の使用によって BCME と CMME に暴露される可能性のあることが明らかにされているが、入手される定量的暴露データはない。しかし、ヒトにおける、BCME への累積的な暴露によって、がん発生率の増加(潜伏期間は 2 年間と短い)と $0.01 \mu\text{g BCME}/\text{m}^3$ と $20 \mu\text{g CMME}/\text{m}^3$ 程度の低い濃度に暴露された作業員に染色体異常の増加がみられている。BCME に暴露させたラットにおける感覚神経上皮腫(esthesioneuroepitheliomas)の発生率をマルチステージ(多段階)モデルに基づいて(Leong et al., 1981)、間欠的な暴露(24 時間中の 6 時間, 5 日/週)を連続暴露に補正した、腫瘍発生率を 5%増加させるこの物質の推定濃度(TD05)は $6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ である。CMME についてのデータは TD₀₅ を算出するには不十分である。この数値を解釈する場合、暴露期間が比較的短く(6 カ月の暴露とその後、22 カ月の観察期間)、中濃度と高濃度群間でこれらの腫瘍発生率が急激に上昇することなど、決定的な試験の限界をよく念頭におくべきである。

データの上記の解析から、ヒトの BCME と CMME への暴露を避けるための勧告をさらに強化すべきである。

2.2 環境に及ぼす影響の評価

2.2.1 BCEE

BCEE は土壌および水から大気中へある程度は蒸散するが、水によく溶解し、そこに残存する傾向がある。BCEE は吸着されないため、土壌、特に有機性炭素含量の少ない土壌中を移動し、地下水に到達する可能性がある。BCEE は生物に蓄積されず、有意な程度までには生物濃縮されない。

BCEE の大気中への放出率は非常に低く、残存期間が短いため、陸生生物の BCEE への暴露は無視できると考えられている。水生生物については、グッピー(*Poecilia reticulata*)の 7 日間の LC₅₀ は $56.9 \text{ mg}/\text{litre}$ (名目上の濃度 nominal concentration)であると報告されている。ミジンコ(*Daphnia magna*)について報告されている急性毒性(48 時間)の最低の LC₅₀ は $240 \text{ mg}/\text{litre}$ (名目上の濃度)である。米国で報告されている地表水中の BCEE の最高濃度($1.4 \mu\text{g}/\text{litre}$)は、グッピー(*Poecilia reticulata*)について報告されている 7 日間の LC₅₀ より約 40,000 倍低い。

BCEE は比較的水中に残存するが、地表水中の BCEE の報告されている最高濃度は、既報の毒性試験で、水生生物の中で最も感受性が高いことが確認されているグッピーに有害な影響を引き起こす濃度より約 5 オーダー低い。そこで、BCEE は環境中の生物に重大なリスクをもたらすことは予想できない。

2.2.2 BCME と CMME

両物質は水中で容易に加水分解されるか、大気中で光酸化されるため、蓄積するとは考えられない。これらの残存時間は非常に短いため、環境中濃度(もし存在しても)はきわめ

て低いと思われる。そこで、BCME と CMME の環境に及ぼす毒性に関するデータはないが、周囲の環境中に棲息する生物に有害な影響を及ぼすことを疑う理由はない。

3. ヒトの健康および環境保全のための勧告

- a) BCME および工業規格の CMME への暴露は避けるべきである。
- b) ヒトが暴露され得る環境媒体中の BCEE の濃度を測定すべきである。

4. 今後の研究

- a) 以前に、BCME と工業規格の CMME に暴露された作業者を、初期段階の肺がんの検診に利用できる生物学的作用のマーカーを含めた、有効な全ての方法を用いて見守るべきである。
- b) S-2 相乗（効果）剤、オクタクロロジプロピルエーテルを含む蚊取り線香の使用によって一般大衆が BCME と CMME に暴露される程度を測定すべきである。この試験においては、S-2 相乗（効果）剤への副次的な BCME と CMME の混入の程度も考慮すべきである。
- c) まだ使用されているとすれば、BCEE の毒性学的な特性の概要を、よく試験計画された毒性試験によって決めるべきである。

5. 国際機関によるこれまでの評価

BCEE は国際がん研究機関(IARC)によって評価され、グループ 3 - "ヒトに対して発がん性を示すとは分類できない"と評価された(IARC, 1987)。IARC によって、BCME と CMME はヒトに発がん性を示す(グループ 1)と考えられている(IARC, 1987)。

1.1 物質の同定、物理的・化学的特性、分析方法

a 同定

1.1 同定、物理的・化学的性質および分析方法

ビス(2-クロロエチル)エーテル(BCEE), ビス(クロロメチル)エーテル(BCME)とクロロメチルメチルエーテル(CMME)はクロロアルキルエーテル類として知られている多くの化学物質を含む種類に属する。BCEE, BCME および CMME を同定するための特徴を表 1 に要約してある。

b 物理的・化学的特性

BCEE (2-クロロアルキルエーテルの一員)は、無色、揮発性液体で、「塩化溶媒様」臭気を有する(Sittig, 1981)。BCME と CMME は、共に2-クロロアルキルエーテルであり、無色の揮発性液体で独特の臭気を持つ。BCME の臭気は息苦しくするものとして説明されており(Sittig, 1981; Verschueren, 1983)、一方 CMME のそれは、刺激的なものといわれている(Verschueren, 1983)。工業規格の CMME は 1~8%の BCME を含むもので(Travenius, 1982)、本稿において別途表示されない限り、CMME は工業規格材料を基準にする。一般にこれら化合物の蒸気圧と水への溶解度は高く、そして log オクタノール/水の分配係数(log K_{ow})は低い。BCEE のような2-クロロアルキルエーテルは水に対してほんの僅かに反応性があるが、BCME および CMME のような2-クロロアルキルエーテルは水によって急速に加水分解され、そしてそれらの溶解度、 K_{ow} 、 K_{oc} そしてヘンリー法則定数は実験的には決定できない。主要なクロロアルキルエーテルの物理的・化学的特性は、表 2 に示す。

[表 1 BCEE, BCME および CMME 同定に関する資料](#)(US NLM, 1996) k ここをクリック

[表 2 BCEE, BCME および CMME の物理的・化学的特性](#) k ここをクリック