

四塩化炭素 (Carbon Tetrachloride)

(原著、全177頁、1999年発行)

1. 要約

四塩化炭素は特有な芳香を有する透明な無色の揮発性液体である。大部分の脂肪族溶媒と混和し、それ自身が溶媒である。水に対する溶解度は低い。四塩化炭素は引火性でなく、空気と光の存在下で安定である。分解により、ホスゲン、二酸化炭素と塩酸を生成することがある。

環境中の四塩化炭素の発生源は殆ど全てが人為的なものらしい。生産された四塩化炭素の大部分はクロロフルオロカーボン(CFCs)と他の塩素化炭化水素類の製造に用いられている。四塩化炭素の世界での総生産量は1987年において960,000トンであった。しかし、オゾン層を破壊させる物質に関するモントリオール議定書(1987年)とその修正案(1990年と1992年)が四塩化炭素の製造と消費量の段階的削減の計画表を作成して以来、製造は減少し、減少し続けるであろう。

大気、水と生物試料中の四塩化炭素の定量に関する幾つかの十分に感度が高く、正確な分析法が発達している。これらの方法の大部分は、ガスクロマトグラフィーへの直接注入か、活性炭に吸着させた後、脱着か蒸発させ、続いてガスクロマトグラフィーで検出する方法である。

環境中に放出された殆ど全ての四塩化炭素は、その揮発性のため最終的には大気中に存在するであろう。四塩化炭素の大気中での滞留時間が長いので、広く分布する。1980 - 1990年代の間、大気中濃度は約0.5 - 1.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。大気中での存続時間の推定は変動するが、45 - 50年が最も理にかなった値として受け入れられている。四塩化炭素はオゾンの消滅と世界的な温暖化の両方の一因となっている。一般に、好気性生分解に対しては抵抗性を示すが、嫌気性生分解に対しては抵抗性が少ない。順化は生分解率を高める。オクタノール-水の分配係数は中程度の生物学的蓄積の可能性を示すが、組織中での存続時間が短く、この傾向を減らしている。

水中では、海洋水においては10 ng/litre 以下の濃度であり、淡水においては一般に1 $\mu\text{g}/\text{litre}$ 以下であるが、放出部位近傍では、はるかに高い値であることを示す報告がある。60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ までの濃度が四塩化炭素で処理した食品において示されているが、この処理の実施は現在、中止となっている。

一般の人々は主に空気を介して四塩化炭素に暴露されている。大気中の空気、食料品と飲料水中について報告されている濃度に基づき、四塩化炭素の日常の摂取量は約1 $\mu\text{g}/\text{kg}$

体重と推定されている。穀物の燻蒸剤としての四塩化炭素の使用が中止となり、食料品について報告され、推定の算出に用いられた四塩化炭素の値が特に、脂肪および穀物を基にした食料品中にみられた値であったため、この推定された値は現在としてはおそらくかなり高い値である。一般の人々の日常の暴露が0.1から0.27 μg/kg 体重であるとの値が他の場合に報告されている。不慮の流出の結果、作業所において四塩化炭素のより高い濃度に暴露されることがある。

四塩化炭素は動物およびヒトにおいて胃腸管と気道からよく吸収される。液状四塩化炭素の皮膚からの吸収は可能であるが、蒸気の皮膚からの吸収は遅い。

四塩化炭素は全身の至る所に分布し、肝臓、脳、腎臓、筋肉、脂肪と血液における濃度が最も高い。親化合物は主に呼気中に排泄されるが、少量は糞と尿中に排泄される。

四塩化炭素の生体内変化の最初の段階はシトクロム P-450 酵素によって触媒され、反応性のトリクロロメチルラジカルを生成させる。酸化生体内変化はラジカルの消失において最も重要な経路であり、より反応性の高いトリクロロメチルペルオキシラジカルさえ生成させ、これがさらにホスゲンを生成するように反応することがある。ホスゲンは水との反応で二酸化炭素を生成するか、グルタチオンまたはシステインとの反応で解毒されることがある。クロロホルムとジクロロカルベンの生成は嫌気性条件下で起こる。

高分子との共有結合と脂質の過酸化は四塩化炭素の代謝的中間体を介して起こる。

肝臓と腎臓は四塩化炭素の毒性の標的臓器である。肝臓に及ぼす影響の重篤度は動物種の感受性、暴露経路と様式、食餌または他の化合物、特にエタノールへの同時暴露のような多くの要因に依存している。さらに、フェノバルビタールとビタミン A のような種々の化合物での前処理は肝毒性を高め、ビタミン E のような他の化合物は四塩化炭素の肝毒性作用を低下させる。

皮膚への塗布後の中等度の刺激性はウサギとモルモットの皮膚でみられ、ウサギの眼への適用後に軽度の反応がみられた。

2,391 mg/kg 体重(14-日間)の最も低い LD₅₀ は腹腔内投与を含むイヌについての試験で報告された。ラットにおける LD₅₀ 値は 2,821 から 10,054 mg/kg 体重の範囲であった。

ラットにおける 12-週間の経口投与試験(5 日/週)において、無毒性量(NOEL)は 1 mg/kg 体重であった。この試験で報告された最小毒性量(LOEL)は 10 mg/kg 体重であり、軽度ではあるが、有意なソルビトール脱水素酵素(SDH)活性の上昇と軽度の肝小葉中心の空胞化を示した。同様な 1.2 mg/kg 体重(5 日/週)の NOEL はマウスにおける 90-日の経口投与試験でみられ、LOEL は 12 mg/kg 体重であり、肝毒性が起こった。

ラットを約 6 カ月間、5 日/週、7 時間/日の吸入によって四塩化炭素に暴露させた場合、32 mg/m³ の NOEL が報告された。肝臓の形態学的変化に基づいた LOEL は 63 mg/m³ であると報告された。ラットにおける他の 90-日間の試験において、6.1 mg/m³ の NOEL が四塩化炭素への連続暴露後にみられた。ラットにおける 2-年間の吸入試験において、32 mg/m³(試験した最低濃度)の最低暴露濃度で最小限の影響を引き起こした。

入手される唯一の経口長期毒性試験はラットにおける 2-年間の試験で、0, 80 または 200 mg 四塩化炭素/kg 飼料で暴露させた。全動物において 14 カ月に始まった慢性呼吸器疾

患のため、死亡率が増加し、2年の剖検で報告された結果は健康リスクの評価には不適切である。

ラットとマウスにおける吸入試験でみられたように、四塩化炭素は母動物に毒性を示す用量でのみ、胎芽毒性と胎芽の致死効果を誘発することがあると結論された。四塩化炭素は催奇形性物質ではない。

多くの遺伝毒性試験が四塩化炭素について実施されている。入手されるデータに基づき、四塩化炭素は遺伝毒性のない化合物とみなすことができる。

四塩化炭素はマウスとラットにヘパトームと肝細胞がん hepatomas and hepatocellular carcinomas を誘発させる。肝腫瘍を誘発させる用量は細胞毒性を誘発させる用量よりも高い。

ヒトにおける四塩化炭素への暴露後の急性症状は摂取経路の影響を受けなく、悪心、嘔吐、頭痛、めまい感、呼吸困難と死亡のような胃腸および神経学的症状であるとみなされる。肝臓障害は24時間またはそれ以上の後に現れ、腎臓障害は中毒発生して2から3週間後にだけしばしば起こることが明らかである。

疫学的調査では、四塩化炭素の暴露と死亡、新生物 neoplasia または肝臓疾患のリスクの増加との間の関連は立証されてはいない。ある調査では非ホジキンリンパ腫のリスクの増加との関連、および1調査では死亡と肝硬変症との関連を推定している。しかし、これらの調査の全てが四塩化炭素への特定の暴露を正確に指摘しているわけではなく、統計学的関連は強くはなかった。

一般に、四塩化炭素は細菌、原生動物と藻類に対する毒性は低いようである；報告されている最低の毒性濃度はメタン細菌 methanogenic bacteria についての6.4 mg/litreのIC₅₀であった。水生無脊椎動物についての急性のLC₅₀値は28から>770 mg/litreの範囲であった。淡水魚における13 mg/litreの最低急性LC₅₀値はコイ科のウグイに近い淡水魚 golden orfe (*Leuciscus idus melanotus*)でみられ、海洋魚類についての50 mg/litreのLC₅₀値はマコガレイ dab(*Limanda limanda*)について報告された。四塩化炭素は成熟した魚類と両生類より胎芽-幼生期に対して毒性が強いようである。通常のウシガエル (*Rana catesbeiana*)は最も感受性の高い動物種で、LC₅₀は0.92 mg/litreである(ふ化後4日まで感受性向上)。

入手できるデータは、肝臓腫瘍は非遺伝毒性的機序によって誘発され、四塩化炭素についての耐容1日摂取量(TDI)と空気中の耐容濃度(TC)を明らかにすることが意にかなっていると思われることを示している。

ラットにおける12-週間の経口投与試験において、NOAELが1 mg/kg体重であることを認め、1日の用量設定に5/7の変換係数を組み入れ、500の不確実係数(種内および種間変動として100、試験期間として10、1回大量投与試験 bolus study であったための修正係数0.5)を用いた Bruckner et al.(1986年)の試験に基づいて、1.42 μg/kg体重のTDIを得ている。

6.1 mg/m³のNOAELを報告したラットにおける90-日間の吸入試験(Prendergast et al., 1967年)に基づいて、6.1 μg/m³のTCが、連続暴露に換算するための係数7/24と

5/7 と 1,000 の不確実係数(種内および種間変動として 100 および試験期間として 10)を用いて算出された。この TC は $0.85 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重の TDI に相当している。

一般的なヒトの 1 日摂取量、 $0.2 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重の推定した上限値と最低 TDI 値($0.85 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重)を比較すると、全ての発生源の四塩化炭素に一般の人々が広く一般的に暴露されても四塩化炭素の過剰摂取をもたらすとは考えられないとの結論を出すことができる。

一般に、四塩化炭素の水生生物に対するリスクは低い。しかし、工場の排出または流出場所またはその周辺においては胎芽-幼生期の動物にリスクを示すことがある。

1.1 物質の同定、物理的・化学的特性、分析方法

a 物質の同定

化学式: CCl_4
化学構造: 【省略】
一般名称: 四塩化炭素 carbon tetrachloride
CAS 化学名: tetrachloromethane
別名: Carbona, carbon chloride, tetrachloromethane, carbon tet, methane tetrachloride, perchloromethane, tetrachlorocarbon
商品名: Benzinoform, Fasciolin, Flukoids, Freon 10, Halon 104, Necatorina, Necatorine, Tetrafinol, Tetraform, Tetrasol, Univerm, Vermoestricid
CAS 番号: 56-23-5
RTECS 番号: FG 4900000

b 物理的・化学的特性

四塩化炭素の最も重要な物理的特性を表 1 に収録する。

表 1 四塩化炭素の物理的特性

色	無色
分子量	153.8
沸点 101.3 kPa, 20°C の時	76.72 °C
融点 101.3 kPa, 20°C の時	-22.92 °C
密度 (25 °C)	1.594 g/ml
固体密度 -186 °C の時	1831 kg/m ³
-80 °C の時	1809 kg/m ³
屈折率 20 °C の時	1.4607
蒸気圧 20 °C の時	91.3 mmHg; 12.2 kPa
0 °C の時	32.9 mmHg; 4.4 kPa
自然発火温度	> 1000 °C
臨界圧	4.6 MPa
臨界温度	283.2 °C
水溶性 25 °C の時	785 mg/litre
四塩化炭素の水溶性 25 °C の時	0.13 g/kg
ヘンリー法則定数 24.8 °C の時	2.3×10^{-2} atm·m ³ /mol
蒸発熱	194.7 kJ/kg
Log K _{ow}	2.64
Log K _{oc}	2.04

^a 出典: Kenaga (1980); US (1984b); Huiskamp et al. (19869; ATSDR (1994).

四塩化炭素は揮発性の無色透明の重い液体で、刺激臭の無い特有の甘い臭気を持つ。水中での臭気域値は 0.52 mg/litre であり、空中では 10ppm 以上である。四塩化炭素はほとんどの脂肪族溶媒に融け、そしてベンジル樹脂、ピチューメン（瀝青）塩素化ゴム、ゴ

ムベースのガム、及び油脂類の溶剤となる。

本化学品は空気と光の存在下において不燃性で、かなり安定している。空気中で炎や熱い金属面によって熱せられたとき、有毒なホスゲンが生成される。熱分離は、空気が無い状態では約 400 °C でゆっくりと進行し、900 から 1300°C の温度範囲では活発で、パークロロエチレン、ヘキサクロロエタン、そしてある程度の塩素分子の生成を伴う。四塩化炭素と過剰な水蒸気の混合物は、250 °C で二酸化炭素と塩酸に分解する。混合物中の水の量が限られている場合に、ホスゲンも生成される。この分解は、湿った、または濡れた四塩化炭素が紫外線放射 (253.7 nm) に曝されるときにも起こる。他のクロロメタンのように、四塩化炭素は、アルミニウムやその合金と共に ときには爆発的に 反応する。バリウム、マグネシウム、亜鉛、ボラン類、およびシラン類の金属でも、同様の激しい反応が起こりうるし、過酸化物または光の存在下において、エチレンのような不飽和化合物にも反応する。四塩化炭素は、亜鉛および酸とで処理されれば、クロロフォルムに、さらにカリウムアマルガムおよび水とで処理されれば、メタンに、還元されうる(Huiskamp et al., 1986)。

#####