

化学物質の初期リスク評価書

Ver. 1.0

No. 104

ベンゼン

Benzene

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-299

CAS 登録番号：71-43-2

2007年9月

独立行政法人 製品評価技術基盤機構

財団法人 化学物質評価研究機構

委託元 独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構

序 文

目的

「化学物質の初期リスク評価書」は、独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構から委託された化学物質総合評価管理プログラムの一環である「化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発」プロジェクトの成果である。このプロジェクトは、「特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律」（化学物質排出把握管理促進法）の対象化学物質を中心に有害性情報、排出量等の暴露情報など、リスク評価のための基礎データを収集・整備するとともに、これらを利用したリスク評価手法を開発し、評価するものである。

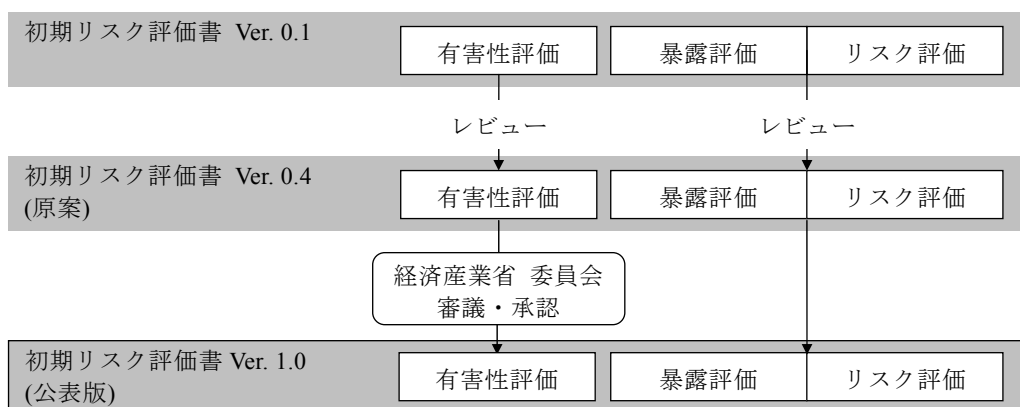
「化学物質の初期リスク評価書」では、環境中の生物及びヒト健康に対する化学物質のリスクについてスクリーニング評価を行い、その結果、環境中の生物あるいはヒト健康に悪影響を及ぼすことが示唆されると判断された場合は、その化学物質に対して更に詳細な調査、解析及び評価等の必要とされる行動の提案を行うことを目的とする。

初期リスク評価の対象

化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質のうち、生産量、環境への排出量及び有害性情報などを基に選択した化学物質を初期リスク評価の対象とする。環境中の生物への影響については、有害性評価手法が国際的に整えられている水生生物を対象とする。ヒト健康への影響については、我が国の住民を対象とし、職業上の暴露は考慮しない。

公表までの過程

財団法人 化学物質評価研究機構及び独立行政法人 製品評価技術基盤機構が共同して評価書案を作成し、有害性評価（環境中の生物への影響及びヒト健康への影響）については外部の有識者によるレビューを受け、その後、経済産業省化学物質審議会管理部会・審査部会安全評価管理小委員会の審議、承認を得ている。また、暴露評価及びリスク評価については独立行政法人 産業技術総合研究所によるレビューを受けている。本評価書は、これらの過程を経て公表している。



なお、本評価書の作成に関する手法及び基準は「化学物質の初期リスク評価指針 Ver. 2.0」及び「作成マニュアル Ver. 2.0」として、ホームページ (<http://www.nite.go.jp/>) にて公開されている。

要 約

ベンゼンは無色の液体で、融点は 5.5°C であり、水溶解度は 1.88g/kg (23.5°C) である。

ベンゼンの主な用途はスチレンモノマー、シクロヘキサン、フェノール等の合成原料であり 2002 年の国内供給量は約 4,115 千トンであった。また、ガソリン、灯油等の燃料油中に含まれる。2002 年度の PRTR データによると、ベンゼンは 1 年間に全国合計で、大気へ 19,159 トン、公共用水域へ 21 トン、土壌へ 114 kg 排出されると推定され、主な排出経路は、自動車、二輪車等の移動体からの燃料油燃焼時の大気への排出と考えられる。

ベンゼンは蒸気圧が高くヘンリー定数が大きいことから、水環境から大気へ揮発しやすいと推定される。水環境中では加水分解されず、また、好氣的条件では生分解されやすいことなどから、河川水等の環境水中に排出された場合、主として揮散により消失し、一部は生分解により消失すると推定される。また、水生生物に対する生物濃縮係数 (BCF) は 30 (緑藻)、3.5 (アナゴ)、4.3 (金魚) である。

ベンゼンの濃度として、大気 (室内及び屋外)、公共用水域 (河川、湖沼、海域)、地下水、飲料水 (水道水) 及び魚体内中で測定されている。大気中濃度としてさまざまな調査が実施されているが、屋外濃度調査では 1998 年度調査における $45.8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、室内濃度調査においては 1998 年度調査における $433.6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ が最大値として検出されている。公共用水域では 2002 年度調査結果があり、その 95 パーセンタイルは $0.5 \mu\text{g}/\text{L}$ であった。飲料水中濃度においては、2002 年度の浄水中の濃度調査において、 $8\sim 9 \mu\text{g}/\text{L}$ として検出された地点があった。食物中の濃度については、魚体中濃度が測定されているが調査年度が古いため採用せず、2002 年度における海水中濃度の 95 パーセンタイル値である $0.5 \mu\text{g}/\text{L}$ と生物濃縮係数 4.3 をもとに推定した $2.2 \mu\text{g}/\text{kg}$ を採用した。また、PRTR 排出量データと数理モデルを用いて大気中濃度及び河川水中濃度の推定を行った最大値は、それぞれ $3.4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、 $4.5 \mu\text{g}/\text{L}$ であった。

水生生物に対するリスク評価を行うための推定環境濃度 (EEC) としては、測定濃度 $0.5 \mu\text{g}/\text{L}$ と PRTR 排出量からの推定濃度 $4.5 \mu\text{g}/\text{L}$ を比較し、より値の大きい $4.5 \mu\text{g}/\text{L}$ を採用した。

また、ヒトがベンゼンに暴露する経路としては、呼吸による大気からの吸入暴露、飲料水及び食物を摂取することによる経口暴露が主として考えられる。ベンゼンの大気中濃度として室内濃度の最大値 $433.6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を、飲料水中濃度として浄水中最大濃度 $9 \mu\text{g}/\text{L}$ を、食物中濃度として魚体内濃度の推定値 $2.2 \mu\text{g}/\text{kg}$ を用いたヒトの 1 日摂取量は、それぞれ $8,700 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ (大気)、 $18 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ (飲料水)、 $0.26 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ (食物) であった。これをもとに成人の体重を平均 50 kg として求めたヒトの体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量は、吸入経路が $170 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、経口経路が $0.37 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ となった。

ベンゼンの環境中の水生生物への有害性に関しては、藻類については急性、甲殻類及び魚類については急性及び長期毒性試験結果が得られている。急性毒性試験の最小値は、魚類であるニジマスに対する 96 時間 LC_{50} の $5.3 \text{mg}/\text{L}$ である。また、長期毒性試験の最小値は、魚類であるファットヘッドミノーに対する成長を指標にした 32 日間 NOEC の $0.8 \text{mg}/\text{L}$ である。この長期毒性試験データの 32 日間 NOEC の $0.8 \text{mg}/\text{L}$ と EEC $4.5 \mu\text{g}/\text{L}$ を用いて暴露マージン (MOE)

を算出した結果、MOE は 180 で、この値はリスク評価に用いた毒性試験データに関する不確実係数積 50 より大きく、現時点ではベンゼンが環境中の水生生物に悪影響を及ぼすことはない判断する。

ベンゼンは呼吸器、消化管、皮膚などから吸収され、体内に迅速に分布する。

ベンゼンは、代謝・排泄に関しては次のとおりである。肝臓のシトクローム P450 2E1 (CYP2E1) によってベンゼンオキシドに代謝される。次いで複数の経路により、*trans,trans*-ムコン酸、フェニルメルカプツール酸、フェノール、カテコール、*p*-ベンゾキノン、ヒドロキノン等毒性と関連する複数の代謝物が生成される。尿中へは *trans,trans*-ムコン酸、また、ベンゼンの代謝物であるフェノール及びフェノール類の代謝物が硫酸やグルクロン酸と抱合し排泄される。

ベンゼンのヒトに対する有害性として、急性の致死用量は吸入経路で 5～10 分で 20,000 ppm、経口経路では 125 mg/kg である。ベンゼンの急性影響は、中枢神経系への影響であり、これは用量依存的でありかつ可逆的である。急性中毒の典型的な死亡例は心肺停止である。高濃度のベンゼン蒸気は眼、皮膚、呼吸器に刺激性があり、職業暴露の調査ではベンゼンを吸入すると頭痛、吐き気、倦怠感などの麻酔作用、神経症状を示す。ベンゼン中毒は、一般に致死的な暴露又は再生不良性貧血を除き、暴露の中止で軽快する。ベンゼンの標的器官は骨髄であり、骨髄機能抑制の結果として免疫系の抑制影響がある。同時に、骨髄の造血系への影響は顕著であり、循環血中の血球の減少に始まり、汎血球減少症と再生不良性貧血、更に必ずしもその過程は明確でないが、骨髄異形成症候群や急性骨髄性白血病に移行する。

職業暴露で得られたヒトへのベンゼンの無毒性量等としては、中国天津市の製靴工場で暴露された作業員と同市の織物工場における非暴露作業員を比較した横断的調査による総白血球数と血小板の減少を指標とした LOAEL 1 ppm (換算値 0.31 mg/kg/日) が得られており、この値を吸入経路のヒト疫学データの LOAEL として採用した。

ベンゼンのヒトでの生殖・発生毒性については、報告事例がすべて混合暴露であること、他の交絡因子による補正が適切でない、調査人数が少ない、暴露期間が明確でないなど限界性があり、現在のところ暴露量との関連を含め明確に判断することはできない。

遺伝毒性については、ベンゼンに 10 ppm (33 mg/m³) 超 (8-hr TWA) で職業暴露された作業員の末梢血リンパ球に染色体の数的・構造的異常が認められており、ベンゼン (又はその代謝物) がヒトに遺伝毒性があることが示唆される。発がん性については、疫学研究でベンゼンの暴露量とリンパ造血系がん、主として急性骨髄性白血病による死亡との間に用量依存性があり、ベンゼンのヒトに対する発がん性が認知されている。

一方、ベンゼンの実験動物の反復投与毒性試験では、主要な影響はヒトに見られる知見とほぼ一致し、その標的器官は骨髄であると推測され、造血系、免疫系及び神経系に影響を及ぼす。吸入経路ではマウスとラットを用いた 13 週間吸入暴露試験における血液学的な影響や骨髄等病理組織学的変化、マウスでは更に卵巣、精巣の病理組織学的変化を指標とした NOAEL が 30 ppm (98 mg/m³) (換算値 29 mg/kg/日 (マウス)、13 mg/kg/日 (ラット)) であり、このうち 13 mg/kg/日を吸入経路の動物実験における NOAEL として採用した。また、経口経路においてはマウス及びラットの 103 週間経口投与した発がん性試験において、マウスでは、リンパ球減少、

白血球減少の血液系及び卵巣変化を指標として、また、ラットでは、白血球減少にみられる血液系への影響を指標とした LOAEL が共に 25 mg/kg/日であり、この値を経口経路の LOAEL として採用した。

生殖・発生毒性については、反復吸入暴露による生殖毒性は認められないが、発生毒性として SD ラットの妊娠 6～15 日の吸入暴露において、胎児毒性を指標とした NOAEL が 10 ppm (32.5 mg/m³) (換算値 7.0 mg/kg/日)であり、この値を発生毒性の NOAEL とした。

遺伝毒性については、*in vivo* の試験では陽性を示し、*in vitro* 試験では主としてその代謝物が遺伝毒性を引き起こすことから、ベンゼンは遺伝毒性を有すると判断する。発がん性についてはマウスとラットの発がん性試験では、ベンゼンによる悪性リンパ腫、ジンバル腺がん、肺腺がん、ハーダー腺がん、包皮腺がんなど、多臓器に発がん性が認められている。なお、IARC の評価ではグループ 1 (ヒトに対して発がん性がある物質) としている。

ベンゼンのヒト健康に対するリスク評価においては、吸入における一般毒性ではヒト疫学データ及び動物実験データを、その他の毒性に関しては動物実験データを使用した。

ヒト又は実験動物に対する無毒性量等 (NOAEL、LOAEL) を推定摂取量で除した値である MOE と、評価に用いた毒性試験結果に関する不確実係数積を比較することによって評価を行った。

ベンゼンの一般毒性における経口経路の LOAEL である 25 mg/kg/日を摂取量 0.37 μg/kg/日で除した MOE 68,000 は、不確実係数積 1,000 と比較して大きい。一方吸入経路では、ヒト疫学データを用いた場合、LOAEL の換算値 0.31 mg/kg/日を摂取量 170 μg/kg/日で除した MOE 1.8 は不確実係数積 100 と比較して小さい。動物実験のデータを用いた場合の MOE についても、NOAEL の換算値 13 mg/kg/日を摂取量 170 μg/kg/日で除した 76 は不確実係数積 500 より小さい。また、生殖・発生毒性における吸入経路の MOE は、NOAEL の換算値 7.0 mg/kg/日を摂取量 170 μg/kg/日で除した 41 となり、これも不確実係数積 100 と比較して小さい。

したがって、一般毒性の吸入経路では、ヒト疫学データ及び動物実験のデータを用いた両方の場合において現時点でヒト健康に悪影響を及ぼすことが示唆される。また、生殖・発生毒性の吸入経路においても現時点でヒト健康に悪影響を及ぼすことが示唆される。

以上のことから、現時点でベンゼンは環境中の水生生物に対し悪影響を及ぼすことはない判断する。ヒト健康への影響については、経口経路において、推定経口摂取量では、現時点で悪影響を及ぼすことはない判断する。吸入経路については、一般毒性及び生殖・発生毒性に対し悪影響を及ぼしていることが示唆され、詳細な調査、解析及び評価を行う必要がある候補物質である。また、ベンゼンは特に室内空気において高濃度で検出されている実態があることから、室内空気中濃度について詳細な調査が必要である。

なお、ベンゼンは遺伝毒性を有しヒトに対する発がん物質であること、及び我が国において設定されている大気環境基準値を超えた地点が、経年的に減少しているものの散見されることから、発がんに対しても詳細なリスク評価が必要な候補物質である。

目 次

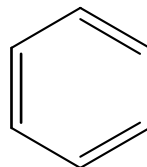
1. 化学物質の同定情報.....	1
1.1 物質名	1
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号	1
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号	1
1.4 CAS登録番号.....	1
1.5 構造式	1
1.6 分子式	1
1.7 分子量	1
2. 一般情報	1
2.1 別 名	1
2.2 純 度	1
2.3 不純物	1
2.4 添加剤又は安定剤.....	1
2.5 現在の我が国における法規制	1
3. 物理化学的性状	2
4. 発生源情報	3
4.1 製造・輸入量等	3
4.2 用途情報	3
4.3 排出源情報	4
4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源.....	4
4.3.2 その他の排出源.....	6
4.4 環境媒体別排出量の推定	6
4.5 排出シナリオ	7
5. 環境中運命	8
5.1 大気中での安定性.....	8
5.2 水中での安定性	9
5.2.1 非生物的分解性.....	9
5.2.2 生分解性	9
5.2.3 下水処理による除去.....	9
5.3 環境中分布推定	9
5.4 環境水中での動態.....	10
5.5 生物濃縮性	10

6.	暴露評価	10
6.1	環境中濃度	10
6.1.1	環境中濃度の測定結果	10
6.1.2	環境中濃度の推定	19
6.2	水生生物生息環境における推定環境濃度	22
6.3	ヒトへの暴露シナリオ	22
6.3.1	環境経由の暴露	22
6.3.2	消費者製品経由の暴露	22
6.4	ヒトの推定摂取量	22
7.	環境中の生物への影響	23
7.1	水生生物に対する影響	23
7.1.1	微生物に対する毒性	23
7.1.2	藻類に対する毒性	24
7.1.3	無脊椎動物に対する毒性	25
7.1.4	魚類に対する毒性	27
7.1.5	その他の水生生物に対する毒性	30
7.2	陸生生物に対する影響	30
7.2.1	微生物に対する毒性	30
7.2.2	植物に対する毒性	30
7.2.3	動物に対する毒性	31
7.3	環境中の生物への影響 (まとめ)	31
8.	ヒト健康への影響	31
8.1	生体内運命	31
8.2	疫学調査及び事例	36
8.3	実験動物に対する毒性	54
8.3.1	急性毒性	54
8.3.2	刺激性及び腐食性	55
8.3.3	感作性	55
8.3.4	反復投与毒性	55
8.3.5	生殖・発生毒性	66
8.3.6	遺伝毒性	71
8.3.7	発がん性	75
8.4	ヒト健康への影響 (まとめ)	83
9.	リスク評価	85
9.1	環境中の生物に対するリスク評価	85
9.1.1	リスク評価に用いる推定環境濃度	85

9.1.2	リスク評価に用いる無影響濃度	85
9.1.3	暴露マージンと不確実係数積の算出	86
9.1.4	環境中の生物に対するリスク評価結果	86
9.2	ヒト健康に対するリスク評価	86
9.2.1	リスク評価に用いるヒトの推定摂取量	87
9.2.2	リスク評価に用いる無毒性量	87
9.2.3	暴露マージンと不確実係数積の算出	89
9.2.4	ヒト健康に対するリスク評価結果	91
9.3	まとめ	91
文 献	(文献検索時期：2004年4月).....	92

1. 化学物質の同定情報

- 1.1 物質名 : ベンゼン
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 3-1
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-299
1.4 CAS登録番号 : 71-43-2
1.5 構造式



- 1.6 分子式 : C₆H₆
1.7 分子量 : 78.11

2. 一般情報

2.1 別名

ベンゾール、シクロヘキサトリエン

2.2 純度

99 %以上 (一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2004)

2.3 不純物

トルエン (一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2004)

2.4 添加剤又は安定剤

無添加 (一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2004)

2.5 現在の我が国における法規制

化学物質排出把握管理促進法：第一種指定化学物質

消防法：危険物第四類第一石油類

労働基準法：がん原性化学物質、疾病化学物質

労働安全衛生法：危険物引火性の物質、特定化学物質等第二類物質、名称等を表示すべき有害物、名称等を通知すべき有害物、管理濃度 1 ppm

環境基本法：水質汚濁に係る環境基準 0.01 mg/L

地下水の水質汚濁に係る環境基準 0.01 mg/L

土壌汚染に係る環境基準 0.01 mg/L (溶出試験検液濃度)

大気汚染に係る環境基準 0.003 mg/m³ (年平均値)

水道法：水質基準 0.01 mg/L

下水道法：水質基準 0.1 mg/L

水質汚濁防止法：有害物質、排水基準 0.1 mg/L

大気汚染防止法：指定物質、有害大気汚染物質 (優先取り組み物質)、環境基準 0.003 mg/m³
(年平均値)

土壤汚染対策法：特定有害物質、土壤溶出基準 0.01 mg/L

海洋汚染防止法：有害液体物質 C 類

船舶安全法：引火性液体類

航空法：引火性液体

港則法：引火性液体類

廃棄物処理法：特別管理産業廃棄物、判定基準 1 mg/L (廃酸・廃塩基、含有量)、0.1 mg/L
(汚泥など、溶出量)

建築物衛生法：水質基準 0.01 mg/L

高圧ガス保安法：毒性ガス、可燃性ガス

3. 物理化学的性状

外 観	：無色液体	(Merck, 2001)
融 点	：5.5°C	(Merck, 2001)
沸 点	：80.1°C	(Merck, 2001)
引 火 点	：-11°C (密閉式)	(IPCS, 2003; NFPA, 2002)
発 火 点	：498°C	(IPCS, 2003; NFPA, 2002)
爆 発 限 界	：1.2～8.0 vol % (空気中) 1.3～7.1 vol % (空気中)	(IPCS, 2003) (NFPA, 2002)
比 重	：0.8787 (15°C/4°C)	(Merck, 2001)
蒸 気 密 度	：2.69 (空気=1、計算値)	
蒸 気 圧	：8.0 kPa (15°C)、10.1 kPa (20°C)、15.7 kPa (30°C)	(Verschueren, 2001)
分 配 係 数	：オクタール/水分配係数 log Kow=2.13 (測定値)、1.99 (推定値)	(SRC:KowWin, 2004)
解 離 定 数	：解離基なし	
スペクトル	：主要マススペクトルフラグメント m/z 78 (基準ピーク=1.0)、77 (0.20)、52 (0.15)	(NIST, 1998)
吸 脱 着 性	：土壤吸着係数 Koc=79 (測定値) Koc=170 (推定値)	(US. NLM: HSDB, 2004) (SRC:PcKocWin, 2004)
溶 解 性	：水：1.88 g/kg (23.5°C) アルコール、クロロホルム、エーテルなどの有機溶媒：混和	(Merck, 2001) (Merck, 2001)
ヘンリー定数	：562 Pa・m ³ /mol (5.55×10 ⁻³ atm・m ³ /mol) (25°C、測定値)	(SRC:HenryWin, 2004)
換 算 係 数	：(気相、20°C) 1 ppm=3.25 mg/m ³ 、1 mg/m ³ =0.308 ppm	(計算値)

4. 発生源情報

4.1 製造・輸入量等

ベンゼンの1998年から2002年までの5年間の製造量、輸入量等を表 4-1 に示す (通商産業省, 1999-2000; 経済産業省, 2001-2003; 財務省, 2003)。製造量、輸入量、輸出量及び国内供給量はすべてほぼ横ばいの傾向にある。

また、ベンゼンは、原油の蒸留・精製により分離した灯油、ガソリン等の中に不純物として含まれる。燃料油の2002年度の内需量 (石油通信社, 2004) とその中に含まれるベンゼンの質量あたりの平均含有率 (経済産業省, 環境省, 2004a) から含有量を推定したものを表 4-2 に示す。その結果、2002年度の燃料油中のベンゼンの量は、約280,000トンと推定される。

表 4-1 ベンゼンの製造・輸入量等 (トン)

年	1998	1999	2000	2001	2002
製造量	4,203,000	4,459,000	4,425,000	4,261,000	4,313,000
輸入量	38,000	59,000	89,000	174,000	112,000
輸出量	282,000	227,000	272,000	259,000	310,000
国内供給量 ¹⁾	3,959,000	4,291,000	4,242,000	4,176,000	4,115,000

(製造量: 通商産業省, 1999-2000; 経済産業省, 2001-2003、輸出入量: 財務省, 2003)

100 トンの位で四捨五入

1) 国内供給量 = 製造量 + 輸入量 - 輸出量

表 4-2 ベンゼンの燃料油中の量

燃料油名	燃料油の内需量 (2002 年度)		燃料油中のベンゼン	
	(kL)	(トン) ^{1), 2)}	含有率 (wt%)	推定含有量 (トン)
プレミアムガソリン	59,917,000	9,100,000	0.51	46,000
レギュラーガソリン		36,000,000	0.64	230,000
灯油	30,626,000	25,000,000	0.01	2,500

(内需量: 石油通信社, 2004、含有率: 経済産業省, 環境省, 2004a)

1) 石油連盟による換算係数 (石油連盟, 2004) の最大値を用いた。

ガソリン 0.76 (トン/kL)、灯油 0.80 (トン/kL)

2) プレミアムガソリンとレギュラーガソリンの内需量の比を 1:4 と仮定した。

4.2 用途情報

ベンゼンの合成原料としての用途及びその使用割合を表 4-3 に示す (製品評価技術基盤機構, 2004)。

ベンゼンは主にスチレンモノマー、シクロヘキサン、フェノール等の合成原料として使用される。

表 4-3 ベンゼンの合成原料としての用途別使用量の割合

用途	割合 (%)
スチレンモノマー	57.9
シクロヘキサン	15.9
フェノール	19.3
クメン	
アニリン	2.8
無水マレイン酸	1.8
アルキルベンゼン	1.3
その他 (クロロベンゼン他)	1.0
合計	100

(製品評価技術基盤機構, 2004)

その他、ベンゼンは各種溶剤として使用されている (経済産業省, 環境省, 2004b)。

4.3 排出源情報

4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源

化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 14 年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」(経済産業省, 環境省, 2004c) (以下、「2002 年度 PRTR データ」という。)によると、ベンゼンは 1 年間に全国合計で届出事業者から大気へ 1,807 トン、公共用水域へ 21 トン排出され、廃棄物として 720 トン、下水道に 3 トン移動している。土壌へは排出されていない。また届出外排出量としては対象業種の届出外事業者から 115 トン、非対象業種から 827 トン、家庭から 92 トン、移動体から 16,318 トンの排出量が推計されている。

a. 届出対象業種からの排出量と移動量

2002 年度 PRTR データに基づき、ベンゼンの届出対象業種別の排出量と移動量を表 4-4 に示した (経済産業省, 環境省, 2004c,d)。

届出対象業種からのベンゼンの排出量のうち、化学工業、石油製品・石炭製品製造業、鉄鋼業及び原油・天然ガス鉱業からの排出で全体の約 8 割を占め、その主な排出先は大気である。原油・天然ガス鉱業及び石油製品・石炭製品製造業では原油、天然ガスを採掘又は輸入し、蒸留・精製することでナフサ、ガソリン、重油等の精製を行うが、この過程からのベンゼンの排出が届けられていると考えられる。化学工業においてはナフサからベンゼンを製造する際の排出、鉄鋼業においてはコークス製造時に生成されるベンゼンの排出、また、パルプ・紙・紙加工品製造業では廃棄物焼却時に副生成される排ガス中ベンゼンの排出等が届出されていると考えられる。石油卸売業及び燃料小売業では、燃料油の受入、供給、貯蔵時のロスにより大気へ合計 208 トン排出されている。

また、ベンゼンは水質汚濁防止法の排出基準項目で定められた物質で、下水道業等における下水道終末処理施設、一般廃棄物処理業、産業廃棄物処分業等の処理施設から環境へ排出される濃度が実測され、届出排出量に含まれる。

表 4-4 ベンゼンの届出対象業種別の排出量及び移動量 (2002年度実績)(トン/年)

業種名	届出					届出外 排出量 (推計)	届出と届出外の 排出量合計	
	排出量			移動量			排出計 ²⁾	割合 (%)
	大気	公共用 水域	土壌	廃棄物	下水道			
化学工業	760	7	0	708	1	<0.5	768	40
石油製品・石炭 製品製造業	288	3	0	<0.5	2	0	291	15
鉄鋼業	247	<0.5	0	0	0	<0.5	247	13
原油・天然ガス 鉱業	198	<0.5	0	0	0	0	198	10
燃料小売業	158	0	0	<0.5	<0.5	1	159	8
パルプ・紙・ 紙加工品製造業	45	0	0	0	0	5	50	3
石油卸売業	49	0	0	0	0	<0.5	49	3
一般機械器具 製造業	2	0	0	<0.5	0	47	49	3
輸送用機械器具 製造業	9	<0.5	0	1	0	18	27	1
下水道業	<0.5	11	0	<0.5	0	0	11	1
その他 ¹⁾	51	<0.5	0	11	<0.5	44	95	5
合計 ²⁾	1,807	21	0	720	3	115	1,942	100

(経済産業省, 環境省, 2004c,d)

1) 「その他」には、上記以外の届出対象業種の合計排出量を示した。

2) 四捨五入のため、表記上、合計があっていない場合がある。

0.5 トン未満の排出量及び移動量はすべて「<0.5」と表記した。

b. 非対象業種、家庭及び移動体からの排出量

「平成 14 年度届出外排出量の推計方法等」による、ベンゼンの非対象業種、家庭及び移動体からの排出量を表 4-5 に示す (経済産業省, 環境省, 2004d)。ベンゼンは、非対象業種の事業者から汎用エンジンの排ガスの成分として環境中へ 827 トン、家庭からたばこの煙 (副流煙) として排出が 92 トン、移動体からの排出は 16,318 トンと推計されている (経済産業省, 環境省, 2004d)。

表 4-5 ベンゼンの非対象業種、家庭及び移動体からの排出量 (2002年度実績)(トン/年)

排出区分		排出量 (推計)
非対象業種	汎用エンジン	827
	農薬	<0.5
	小計	827
家庭	たばこ (副流煙)	92
移動体	自動車	13,062
	二輪車	1,833
	特殊自動車	821
	船舶	575
	鉄道車両	20
	航空機	7
	小計	16318
合計		17,237

(経済産業省, 環境省, 2004d)

0.5 トン未満の排出量はすべて「<0.5」と表記した。

4.3.2 その他の排出源

2002 年度 PRTR データでは、排出係数と活動量等が不明との理由からベンゼンの移動体からの排出量には、停車中における燃料蒸発分の排出量が含まれていない。また、たばこの煙について、いったん体内に吸入される主流煙は、体内への残存率等、推計に必要なデータが現時点では得られていないとの理由から推計されていない (経済産業省, 環境省, 2004d)。また、ベンゼンは石油・天然ガス油田周辺の海水中に含まれるとの報告がある (Reynolds and Harrison, 1982)。

4.4 環境媒体別排出量の推定

各排出源におけるベンゼンの環境媒体別排出量を表 4-6 に示す (製品評価技術基盤機構, 2005)。その際、2002 年度 PRTR データに基づく届出対象業種の届出外事業者からの排出量については、届出データにおける業種ごとの大気、公共用水域、土壌への排出割合を用いて、その環境媒体別の排出量を推定した。また、非対象業種からの排出量については、汎用エンジンからの排出については、排ガスの成分であることから、すべて大気への排出と仮定し、農薬に関しては、すべて土壌への排出と仮定した。家庭からの排出量については、たばこの煙 (副流煙) として大気へ排出、移動体からの排出量についてはエンジン用燃料油の燃焼時の排ガスに含まれる成分であることから、すべて大気への排出と仮定した。

以上のことから、ベンゼンは、1 年間に全国で、大気へ 19,159 トン、公共用水域へ 21 トン、土壌へ 114 kg 排出されると推定した。

表 4-6 ベンゼンの環境媒体別排出量 (2002年度実績)(トン/年)

排出区分	大気	公共用水域	土壌
対象業種届出	1,807	21	0
対象業種届出外 ¹⁾	115	<0.5	0
非対象業種 ²⁾	汎用エンジン	827	0
	農薬	0	<0.5
	小計	827	<0.5
家庭 ²⁾	たばこ(副流煙)	92	0
移動体 ³⁾	自動車	13,062	0
	二輪車	1,833	0
	特殊自動車	821	0
	船舶	575	0
	鉄道車両	20	0
	航空機	7	0
	小計	16,318	0
合計	19,159	21	<0.5

(製品評価技術基盤機構, 2005)

- 1) 大気、公共用水域、土壌の排出量は、業種ごとの届出排出量の排出割合と同じと仮定し、推定した。
 - 2) 大気、公共用水域、土壌の排出量は、物理化学的性状及び用途から推定した。
 - 3) 移動体からの排出は、すべて大気へ排出されると仮定した。
- 0.5 トン未満の排出量はすべて「<0.5」と表記した。

また、公共用水域への排出量のうち、届出排出量については排水の放流先が河川と届け出られている排出(経済産業省, 2004)を河川への排出とし、届出外排出量についてはすべて河川への排出と仮定すると、河川への排出量は12トンとなる。

4.5 排出シナリオ

ベンゼンの環境への排出源は多様であり、2002年度PRTRデータ等から判断して、主に以下の①～⑤に挙げる排出シナリオが考えられる。

- ①ベンゼンは移動体等のエンジン用燃料油の燃焼時に大気へ排出される。2002年度PRTRデータでは移動体からのベンゼンの排出量は16,318トンと非常に多く、大気へのベンゼンの排出の約85%を占めている。また、非対象業種においては汎用エンジン用燃料油の燃焼により、大気へ827トン排出されている。
- ②原油、天然ガスを採掘又は輸入し、蒸留・精製することでナフサ、ガソリン、重油等の精製を行う原油・天然ガス鉱業及び石油製品・石炭製品製造業において、ベンゼンの排出量は2002年度PRTRデータによると大気へ486トン、公共用水域へ3トンである。土壌への排出はない。
- ③石油製品・石炭製品製造業で精製されたナフサから、化学工業においてベンゼンが製造される。また、鉄鋼業でのコークス製造時にベンゼンが生成される。また、パルプ・紙・紙加工品製造業では廃棄物焼却時に副生成物としてベンゼンが生成される。2002年におけるベンゼンの製造時の排出量(日本化学工業協会, 2003)、鉄鋼業及びパルプ・紙・紙加工品製造業における2002年度PRTR排出量データから、ベンゼンの製造段階での排出量は大気へ523トン、公共用水域へ2トンと推定でき、土壌への排出はない(製品評価技術基盤機構, 2005)。なお、

日本化学工業協会では、加盟企業のうち化学工業製品を製造・使用していると考えられる企業を対象とした化学物質環境排出量調査を実施している。環境への排出量・移動量は、製造段階と使用段階とに分けて把握されており、それによると、2002年度のベンゼンの製造段階における排出量は大気へ226トン、公共用水域へ2トンであり、土壌への排出はなかった（日本化学工業協会，2003）。特に、ベンゼンの場合、製造段階及び使用段階における排出量の合計が2002年度PRTRデータにおける化学工業の排出量（経済産業省，環境省，2004c,d）とほぼ一致しているため、上記の製造段階における排出量（大気：226トン、公共用水域：2トン）は化学工業における製造段階での排出量と判断した。

- ④ベンゼンの合成原料等としての使用段階での排出は、大気へ705トン、公共用水域へ16トンと推定でき、土壌への排出はない。石油卸売業・燃料小売業における燃料油の受入、供給、貯蔵時のロスにより大気へ208トン排出されている。
- ⑤家庭からの排出として、たばこの煙（副流煙）に含まれるベンゼンが大気へ92トン排出されている。

5. 環境中運命

5.1 大気中での安定性

a. OHラジカルとの反応性

対流圏大気中では、ベンゼンとOHラジカルとの反応速度定数は 1.23×10^{-12} cm³/分子/秒（25℃、測定値）である（SRC:AopWin, 2004）。OHラジカル濃度を $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$ 分子/cm³とした時の半減期は7～10日と計算される。

b. オゾンとの反応性

対流圏大気中では、ベンゼンとオゾンとの反応速度定数は 7.0×10^{-23} cm³/分子/秒（25℃、測定値）である（SRC:AopWin, 2004）。オゾン濃度を 7×10^{11} 分子/cm³とした時の半減期の計算値は400年と計算される。

c. 硝酸ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、ベンゼンと硝酸ラジカルとの反応速度定数が 3×10^{-17} cm³/分子/秒以下（25℃、測定値）である（SRC:AopWin, 2004）。硝酸ラジカル濃度を $2.4 \times 10^8 \sim 2.4 \times 10^9$ 分子/cm³（10～100 ppt）とした時の半減期は0.3～3年以上と計算される。

d. 直接光分解性

ベンゼンは波長が260 nm以上の光をほとんど吸収しないので、対流圏大気中では直接光分解を受けないと考えられる（Bryce-Smith and Gilbert, 1976）。なお、ベンゼンが43 ppm、NO₂が1.5 ppm含まれる大気に常温・常圧下で波長が300～430 nmの光を照射すると、フェノール、ニトロベンゼン、ホルムアルデヒド、グリオキサール、無水マレイン酸を生じたとの報告がある（Bandow et al., 1985）。

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

ベンゼンには、加水分解を受けやすい化学結合はないので、水環境中では加水分解されない。

5.2.2 生分解性

ベンゼンは、揮発性物質用改良型培養瓶を用いた化学物質審査規制法に基づく好氣的生分解性試験では、被験物質濃度 100 mg/L、活性汚泥濃度 30 mg/L、試験期間 2 週間の条件において、生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定での分解率は 40%であるが、BOD 曲線が上昇傾向を示しており良分解性と判定されている。なお、ガスクロマトグラフ (GC) 測定での分解率は 69%であった (通商産業省, 1979)。

また、ベンゼンは標準希釈法による好氣的生分解性試験では、未馴化の下水処理場由来の微生物を用いて、20°Cで、攪拌しながら 5 日間処理を行ったところ、BOD 測定での分解率は 71%であった (Bridie et al., 1979)。ベンゼンの他、キシレン、スチレン、トルエン、エチルベンゼンなどを含む石油製品の吸着した汚泥を、単回式汚泥処理装置を用いて 22~24°Cで好氣的に曝気処理したところ、ベンゼンは 15 日間の処理で 13 mg/L から 1 mg/L 未満になったとの報告がある (Castaldi and Ford, 1991)。レスピロメータ (溶存酸素計) による未馴化の活性汚泥を用いた生分解性試験では、被験物質濃度 100 mg/L、活性汚泥濃度 30 mg/L、試験期間 200~220 時間の条件において、BOD 測定によるベンゼンの分解率は 41~59%であった (Urano and Kato, 1986)。

ベンゼンについては、嫌氣的条件下では好氣的条件下よりも分解速度は遅いが、ベンゼン濃度が 6 mg/L までは汚泥処理に影響を与えないとの報告 (Bennett, 1989) や、汚泥の嫌氣的な消化作用に対するベンゼンの毒性作用は、ベンゼンの濃度が 50~200 mg/L まではないとの報告がある (Jackson and Brown, 1970)。また、ベンゼンは、嫌氣的なメタン発酵条件下での生分解試験では、埋立地の浸出液を微生物源として用いた場合には、20 週間まで分解されなかったが、40 週間後にはベンゼンの濃度は 72%に減少したとの報告がある (Wilson et al., 1986)。なお、ベンゼンは、嫌氣的条件下では生分解されない場合があるとの報告もあるが詳細は不明である (GDCh BUA, 1988)。

以上のことから、ベンゼンは好氣的条件下では生分解され、嫌氣的条件下でも条件が調べば生分解されると推定される。

5.2.3 下水処理による除去

調査した範囲内では、ベンゼンの下水処理による除去に関する報告は得られていない。

5.3 環境中分布推定

ベンゼンが、大気、水域又は土壌のいずれかに定常的に排出されて定常状態に到達した状態、すなわち、大気、水域、土壌及び底質間の移動、系外への移動・分解などによる減少が釣り合った後に残存しているベンゼンの環境中での分布をフガシティモデル・レベルIII (Mackay et al., 1992) により推定した (表 5-1)。なお、環境への排出は、大気、水域及び土壌の各々に個別に排出される 3 つのシナリオを設定した (化学物質評価研究機構, 2001)。

大気に排出された場合は、水域及び土壌に 3 割強、大気に約 3 割分布し、水域に排出された

場合は主として水域に分布し、また、土壌に排出された場合は、土壌に約 7 割、水域に 2 割強分布するものと推定される。

表 5-1 ベンゼンのフガシティモデル・レベルIIIによる環境中分布推定結果

シナリオ	分布 (%)			
	大気	水域	土壌	底質
シナリオ 1 (大気中に 100%排出)	27.5	36.8	35.6	0.1
シナリオ 2 (水域中に 100%排出)	0.1	99.3	0.1	0.4
シナリオ 3 (土壌中に 100%排出)	0.4	27.2	72.2	0.1

(化学物質評価研究機構, 2001)

5.4 環境水中での動態

ベンゼンの蒸気圧は 10.1 kPa (20°C)、水に対する溶解度は 1.88 g/kg (23.5°C)、ヘンリー定数は 562 Pa・m³/mol (25°C) である (3 章参照)。ヘンリー定数を基にした水中から大気中へのベンゼンの揮散については、水深 1 m、流速 1 m/秒、風速 3 m/秒のモデル河川での半減期は 1 時間で、水深 1 m、流速 0.05 m/秒、風速 0.5 m/秒のモデル湖水での半減期は 3.5 日と推算されるとの報告がある (Lyman et al., 1990)。ベンゼンの土壌吸着係数 K_{oc} の値は 79 (3 章参照) であるので、水中の懸濁物質及び底質には吸着され難いと推定される。

以上のこと及び 5.2 の結果より、環境水中にベンゼンが排出された場合は、主に揮散により、一部は生分解により除去されると推定される。

5.5 生物濃縮性

濃縮性試験から求めたベンゼンの生物濃縮係数 (BCF) は、淡水産の緑藻 (*Chlorella fusca*) では 30 (Geyer et al., 1984)、アナゴでは 3.5 (Ogata and Miyake, 1978)、キンギョでは 4.3 (Ogata et al., 1984) であり、水生生物への濃縮性は低いと推定される。

6. 暴露評価

この章では、大気、公共用水域、飲料水、食物中濃度の測定データの収集、整理及び PRTR 排出量データから大気、河川水中濃度の推定を行い、水生生物のリスク評価を行うための推定環境濃度 (EEC) と、ヒト健康のリスク評価を行うための吸入経路及び経口経路の推定摂取量を決定する。

6.1 環境中濃度

6.1.1 環境中濃度の測定結果

ベンゼンは環境基本法で水質汚濁に係る環境基準 0.01 mg/L、地下水の水質汚濁に係る環境基準 0.01 mg/L、土壌汚染に係る環境基準 0.01 mg/L (溶出試験検液濃度)、大気の汚染に係る環

境基準として 0.003 mg/m^3 (年平均値) 以下と規定されている。また、水道法における水道水質基準として、ベンゼンの濃度は 0.01 mg/L 以下と規定されている。

ここでは、環境中濃度に関する既存の測定報告についての調査を行い、その結果の概要を示すとともに、暴露評価に用いる濃度の採用候補を選定する。

a. 大気中の濃度

ベンゼンの大気中濃度として、次のような報告が得られた。

ベンゼンの大気中濃度として、環境庁及び環境省による 1999 年度から 2003 年度の地方公共団体等における有害大気汚染物質モニタリング調査結果を表 6-1 に示す (環境省, 2004a)。測定地点は一般環境、沿道及び固定発生源周辺の 3 区分であるが、それらを区別せず集計を行った。測定は各地点において、年複数回行われており、測定結果の年間最大値をもとに整理した。2003 年度における 95 パーセンタイルは $6.8 \mu\text{g/m}^3$ であった。1999 から 2003 年度のベンゼンの大気中濃度は算術平均値及び 95 パーセンタイルの結果から、減少傾向にある。

表 6-1 ベンゼンの大気中の濃度

調査年度	検出地点数 /調査地点数	検出範囲 ¹⁾ ($\mu\text{g/m}^3$)	算術平均値 ¹⁾ ($\mu\text{g/m}^3$)	95 パーセンタイル ¹⁾ ($\mu\text{g/m}^3$)
1999	409/409	0.9-27	4.9	9.1
2000	421/421	0.3-30	4.4	9.1
2001	438/438	0.9-40	4.7	10
2002	449/449	0.93-25	3.8	7.4
2003	459/459	0.8-13	3.5	6.8

(環境省, 2004a)

1) 集計は各地点における年間最大値を基に集計を行っている。

また、環境省において同調査の各地点の年平均値が報告されている。調査年度ごとに大気環境基準の $3 \mu\text{g/m}^3$ (年平均値) を超えている測定地点の情報を地域分類ごとに表 6-2 に示す。経年的に見ると、基準を超えた地点の割合は減少しているが、特に沿道における超過割合が大きい。2003 年度調査の合計では約 8% の地点で環境基準を超過している。

表 6-2 ベンゼンの大気環境基準超過地点数

調査年度	地域分類	調査地点数	環境基準を超えた地点数	環境基準を超えた地点の割合 (%)
1999	一般環境	198	19	9.6
	沿道	74	43	58.1
	発生源周辺	68	17	25.0
	合計	340	79	23.2
2000	一般環境	208	23	11.1
	沿道	87	37	42.5
	発生源周辺	69	14	20.3
	合計	364	74	20.3
2001	一般環境	208	15	7.2
	沿道	94	39	41.5
	発生源周辺	66	13	19.7
	合計	368	67	18.2
2002	一般環境	225	3	1.3
	沿道	110	26	23.6
	発生源周辺	74	5	6.8
	合計	409	34	8.3
2003	一般環境	236	3	1.3
	沿道	111	23	20.7
	発生源周辺	77	7	9.1
	合計	424	33	7.8

(環境省, 2004a)

年間 12 回以上測定されている地点のみを対象

1997 年度から 1998 年度において厚生省は居住環境中の揮発性有機化合物の全国実態調査の中でベンゼンの室内空气中濃度を調査している (表 6-3) (厚生省, 1999)。この調査は、一般家屋における室内空气中の揮発性有機化合物の存在状況について、その実態を全国的に把握し、その室内濃度に影響を及ぼす因子や揮発性有機化合物の室内濃度と個人暴露量の関連性について検討することを目的としている。調査対象家屋の室内空気・周辺外気濃度の測定のほか、調査家屋の居住者の個人暴露濃度も測定している。これらの結果を、表 6-3、表 6-4及び表 6-5 に示す。

表 6-3 ベンゼンの室内空气中の濃度

調査年度	検体数	最大値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	最小値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	平均値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	中央値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
1997	322	65.8	0.4	5.9	3.1
1998	197	433.6	0.092	7.2	2.6

(厚生省, 1999)

表 6-4 ベンゼンの屋外大気中の濃度

調査年度	検体数	最大値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	最小値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	平均値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	中央値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
1997	110	45.8	0.4	2.9	1.7
1998	195	45.8	0.013	3.3	2.0

(厚生省, 1999)

表 6-5 ベンゼンの個人暴露濃度

調査年度	検体数	最大値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	最小値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	平均値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	中央値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
1998	198	167.8	0.2	6.9	3.3

(厚生省, 1999)

また、同調査は、家屋の構造や換気や暖房器具の使用等の環境条件と室内空気中濃度に関して行われている。家屋の築年数との比較を表 6-6に、暖房器具との比較を表 6-7に示す。

表 6-6 ベンゼンの室内空気中濃度と調査家屋の築年数の比較 (1)

調査年度	対象住宅	検体数	最大値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	平均値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	中央値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
1997	新築	58	54.5	6.1	3.3
	中古	264	65.8	5.9	3.1
1998	新築	—	—	4.6	2.6
	中古	—	—	7.9	2.5

(厚生省, 1999)

「新築」の定義を築後3か月とした。
—: 公表されていない

表 6-7 ベンゼンの使用暖房器具別濃度比較

暖房設備の種類	検体数	平均値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	中央値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
床暖房	—	11.1	3.9
石油ストーブ	—	16.4	4.2
ヒーター	—	8.2	3.5
ガス・オイルヒーター	—	3.4	2.7

(厚生省, 1999)

—: 公表されていない

新築と既設住宅の平均値又は中央値に差はそれ程みられなかった。また、使用暖房器具別のベンゼン濃度比較では、石油ストーブが最も高い値を示している。

また1995年4月から1999年7月にかけて東京都立衛生研究所ではホルムアルデヒド及び38種のVOCについて住宅室内の汚染実態調査を行っている。ベンゼンの結果を表 6-8に示す。また、この調査の中で、1997年から1998年にかけて新築住宅と既設住宅の各7軒の室内空気中

濃度の比較も行っている。この結果を表 6-9に示す (齊藤ら, 2000)。

表 6-8 ベンゼンの室内及び屋外大気中濃度の測定結果 (1)

調査年度	測定場所	検体数	検出範囲 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	幾何平均値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	中央値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
1995-1999	室内	21	0.81-66 (0.25-20.3 ppb)	3.2 (0.99 ppb)	3.0 (0.92 ppb)
	外気	6	1.5-4.9 (0.46-1.5 ppb)	2.4 (0.75 ppb)	2.1 (0.65 ppb)

(齊藤ら, 2000)

検出限界: 不明

1 ppb = $3.25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ として換算 (3章参照)。

表 6-9 ベンゼンの室内空気中濃度と調査家屋の築年数の比較 (2)

調査年度	対象住宅			室内空気中濃度 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	
	種類	住宅数	平均 築年数	幾何平均値	最大値
1997-1998	新築住宅	戸建 6/集合 1	2 か月	3.0	3.9
	既設住宅	戸建 1/集合 6	8.3 年	6.5	66

(齊藤ら, 2000)

1 ppb = $3.25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ として換算 (3章参照)。

ベンゼンの室内空気中濃度についての調査結果として、仙台市衛生研究所による調査結果を表 6-10 に示す (菅野ら, 1999; 森野ら, 2000)。この調査は仙台市内及びその周辺において 1998 年 12 月、1999 年 11 月及び 2000 年 1 月に行われた。各 8 所帯 (合計 24 検体) の暖房機の影響等を考慮した室内空気及び屋外大気の測定結果である。これら各年度の 95 パーセンタイルは、室内で $26 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 及び $7.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、屋外で $6.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 及び $3.0 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。

表 6-10 ベンゼンの室内及び屋外大気中濃度の測定結果 (2)

調査年度	測定場所	検出家庭数/ 調査家庭数	検出数/検体数	検出範囲 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	幾何平均 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	95 パーセンタイル ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	検出限界 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
1998	室内	8/8	8/8	1.83-29.4	5.89	26	0.05
	屋外	8/8	8/8	1.37-6.99	2.54	6.5	0.05
1999	室内	8/8	16/16	0.727-13.3	2.37	7.5	0.019
	屋外	8/8	16/16	0.440-3.50	1.15	3.0	0.019

(菅野ら, 1999; 森野ら, 2000)

また、仙台市では室内空気汚染に対する石油ストーブ燃焼排ガスの影響についても調査を行っている (赤松ら, 2000)。その結果を表 6-11 に示す。仙台市では、ベンゼンは石油ストーブの燃焼時の生成により排出していると考察している。

表 6-11 ベンゼンの室内濃度に対する石油ストーブ燃焼排ガスの影響

ストーブ までの距離	使用前 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	点火時 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	点火1時間後 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	点火2時間後 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	消火時 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	消火3時間後 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
30 cm	7.0	20	7.2	2.7	3.0	1.3
3 m	6.7	20	6.6	2.5	3.0	1.1

(赤松ら, 2000)
検出限界: $0.01 \mu\text{g}/\text{m}^3$

また、1997年9月から1998年6月にかけて大阪府公衆衛生研究所が行った住居内空气中揮発性有機化合物の1年間にかけての測定結果を表 6-12 に示す (吉田ら, 2001)。

表 6-12 ベンゼンの室内及び屋外大気中濃度の測定結果 (3)

調査年度	測定場所	検出地点数 /調査地点数	検出数 /検体数	検出範囲 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	算術 平均値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	95パーセン タイル ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
1997-1998	室内	6/6	24/24	0.80-11.09	2.7	4.5
	屋外	6/6	24/24	0.81-4.19	2.2	3.8

(吉田ら, 2001)

以上の報告から、ベンゼンは屋外大気より室内空气中濃度の測定結果の方が高い傾向があり、新築と既設住宅の平均値又は中央値に差はそれ程みられなかった。また、室内で使用する暖房器具別のベンゼン濃度比較では、石油ストーブ使用時にベンゼン濃度が最も高い値を示している (表 6-7 参照)。

ベンゼンの室内空气中濃度の測定結果では、厚生省の測定結果が最も検体数が多く、また最も高濃度の結果を示している。測定結果をみると、最大値は $433.6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、中央値の約170倍である (表 6-3)。厚生省の調査結果は、各世帯や各検体の濃度が公表されていないため、測定値の95パーセンタイルが算出できず、また高濃度の要因についても詳細な情報が得られない。

一方、東京都立衛生研究所の測定結果では最大値として $66 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、仙台市衛生研究所の測定結果では95パーセンタイルとして $26 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、大阪府公衆衛生研究所の測定結果では95パーセンタイルとして $4.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ が得られている。しかし、これらの測定結果は、厚生省の結果と比べ、検体数が少ない。したがって本評価書では、検体数が多く、また厚生省による調査の最大値である $433.6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を、暴露評価に用いる濃度の候補とする。

b. 公共用水域中の濃度

1998年度から2002年度にかけての水質汚濁防止法に基づき都道府県が実施する全国の河川、湖沼、海域における水域監視測定結果 (国立環境研究所環境情報センター, 2004) を表 6-13 に示す。

表 6-13 ベンゼンの公共用水域中の濃度 (1)

調査年度	水域類型		検出地点数 /調査地点数	検出範囲 (μ g/L)	算術平均値 (μ g/L)	95 パーセントイル (μ g/L)	検出限界範囲 (μ g/L)
1998	河川	AA-C	7/1,655	nd-2	0.55	2.5	0.2-10
		D, E, 無指定	1/613	nd-5	0.71	2.5	0.2-5
	湖沼		3/122	nd-1	0.52	0.5	0.2-10
	海域		1/623	nd-1	0.55	0.5	0.2-5
	その他 ¹⁾		5/627	nd-47	0.60	0.5	0.2-2
1999	河川	AA-C	6/1,726	nd-5	0.59	0.5	0.2-10
		D, E, 無指定	4/613	nd-10	0.77	2.5	0.2-10
	湖沼		2/122	nd-3	0.54	0.5	0.2-10
	海域		1/636	nd-1	0.72	2.5	0.2-10
	その他 ¹⁾		5/616	nd-3	0.51	0.5	0.2-1
2000	河川	AA-C	6/1,687	nd-6	0.49	0.5	0.2-5
		D, E, 無指定	3/606	nd-2	0.52	0.5	0.2-5
	湖沼		1/104	nd-1	0.49	0.5	0.2-1
	海域		4/597	nd-2	0.52	0.5	0.2-5
	その他 ¹⁾		5/634	nd-11	0.52	0.5	0.2-1
2001	河川	AA-C	7/1,675	nd-1	0.48	0.5	0.2-2
		D, E, 無指定	1/592	nd-3	0.49	0.5	0.2-1
	湖沼		0/129	nd			0.2-1
	海域		1/591	nd-1	0.49	0.5	0.2-1
	その他 ¹⁾		1/587	nd-4	0.51	0.5	0.2-2
2002	河川	AA-C	5/1,692	nd-10	0.48	0.5	0.2-2
		D, E, 無指定	3/605	nd-3	0.49	0.5	0.2-1
	湖沼		0/130	nd			0.2-1
	海域		1/577	nd-1	0.48	0.5	0.2-1
	その他 ¹⁾		2/583	nd-4	0.51	0.5	1

(国立環境研究所環境情報センター, 2004)

算術平均値及び 95 パーセントイルにおいて不検出データは検出限界値の 1/2 を用いた。

1) 河川、湖沼、海域のいずれにも分類できなかった公共用水域データ

nd: 不検出

河川、湖沼、海域において、ほとんどの地点でベンゼンは不検出である。

また、ベンゼンの公共用水域中濃度として、調査年度は古いが、環境庁による 1977、1985 及び 1986 年度の化学物質環境調査結果を表 6-14 に示す (環境庁, 1978,1986,1987)。この調査は一般環境中における残留状況を把握するために行われている。

表 6-14 ベンゼンの公共用水域中の濃度 (2)

調査年度	水域類型		検出地点数 /調査地点数	検出数 /検体数	検出範囲 (μ g/L)	95 パーセントイル (μ g/L)	検出限界範囲 (μ g/L)
1977	海域		0/1	0/3	nd		1
1985	河川	D, E, 無指定	1/2	2/6	nd-0.02	0.05	0.01-0.1
	海域		4/6	7/18	nd-0.9	0.1	0.01-0.2
1986	河川	AA-C	2/6	4/18	nd-0.02	0.02	0.01
		D, E, 無指定	1/2	3/6	nd-0.03	0.03	0.01-0.02
	湖沼		1/1	3/3	0.01	0.01	0.01
	海域		17/29	39/87	nd-2.1	1.1	0.004-1

(環境庁, 1978,1986,1987)

nd: 不検出

水域については、2002 年度の調査地点 (国立環境研究所環境情報センター, 2004) を参考に類型分けした。

また、参考として、環境庁による 1978、1986、1987 年度の底質中において測定されたベンゼンの濃度を表 6-15 に示す。

表 6-15 ベンゼンの底質中の濃度

調査年度	検出地点数 /調査地点数	検出数 /検体数	検出範囲 (μ g/g-dry)	検出限界範囲 (μ g/g-dry)
1977	0/1	0/3	nd	0.04
1985	4/9	12/27	nd-0.036	0.00006-0.017
1986	21/38	49/114	nd-62	0.00005-0.005

(環境庁, 1978,1986,1987)

nd: 不検出

以上の報告から、環境庁の結果は測定年度が古いことから採用せず、水質汚濁防止法に基づき都道府県が実施する全国の河川、湖沼、海域における 2002 年度の水質監視測定結果の 95 パーセントイル 0.5μ g/L を公共用水域中濃度 (河川の利水目的類型 AA~C 水質基準点付近) における測定結果の EEC 候補とした。

c. 飲料水中の濃度

日本水道協会による 1999 年度から 2002 年度の浄水場の浄水におけるベンゼンの濃度の調査結果を表 6-16 に示す (日本水道協会, 2004)。この表は年度、各浄水場における平均濃度を濃度範囲毎に割り振った度数分布表である。ほとんどの浄水場ではベンゼン濃度は 1μ g/L 未満であるが、2002 年度の浄水における濃度範囲をみると、1 浄水場が $8 \sim 9 \mu$ g/L と高い値を示しているため、ここでは年平均値の最大値を 9μ g/L と判断する。

表 6-16 ベンゼンの浄水における濃度範囲別浄水場数

調査年度	全浄水場数	濃度範囲 ($\mu\text{g/L}$)										
		～1	～2	～3	～4	～5	～6	～7	～8	～9	～10	11～
1999	5,703	5,703	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2000	5,521	5,519	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2001	5,648	5,647	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
2002	5,621	5,619	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0

(日本水道協会, 2004)

また、東京都水道局では、安全でおいしい水の供給のために、浄水場などの系統を代表する蛇口（給水栓水）、浄水場（所）の入口（原水）、及び出口（浄水）において、水道法で検査が義務づけられている項目及び水質管理上必要と判断した項目について水道水質検査が行われている。2001、2002 及び 2003 年度の浄水場出口（浄水）におけるベンゼン及び 2003 年度の浄水場系統を代表する蛇口（給水栓水）においてベンゼンは不検出であった（検出限界 $0.1 \mu\text{g/L}$ ）（東京都, 2004）。

また、環境省において 2001 年度、2002 年度及び 2003 年度の飲用に供していた地下水中のベンゼンについて調査が行われている。ベンゼンの地下水の水質汚濁に係る環境基準の 0.01mg/L を超過したかどうかの結果及び検出された地点に関して、さらに詳細にその周辺の調査した結果を表 6-17 に示す。2003 年度の結果はすべての概況調査地点において不検出であった。2001 年度及び 2002 年度共に概況調査地点のうち 1 地点検出され、当該検出地点周辺地区における詳細な調査がなされているが、いずれも不検出であり、環境基準を超える飲用の地下水はなかった（環境省, 2004b）。

表 6-17 ベンゼンの地下水環境基準超過地点数

調査年度	検出数/概況調査地点数	環境基準超過本数	検出数/汚染井戸周辺調査値点数	境基準超過本数
2001	1/1,247	0	0/82	0
2002	1/1,229	0	0/62	0
2003	0/1,243	0		

(環境省, 2004b)

また、東京都環境局においてはベンゼンの地下水中濃度の 10 年間に渡る経年的データがあり、結果を表 6-18 に示す。1997 年度に 1 地点で $2 \mu\text{g/L}$ で検出されているものの、それ以外には過去 10 年間不検出である（東京都環境局, 2004）。

表 6-18 ベンゼンの地下水中濃度

調査年度	検出地点数	検出検体数	検出範囲 ($\mu\text{g/L}$)	検出限界 ($\mu\text{g/L}$)
1994	0/94	0/94	nd	1
1995	0/94	0/94	nd	1
1996	0/94	0/94	nd	1
1997	1/79	1/79	nd-2	1-2
1998	0/87	0/87	nd	1
1999	0/88	0/88	nd	1
2000	0/86	0/86	nd	1
2001	0/87	0/87	nd	0.2-1
2002	0/71	0/71	nd	0.2-1
2003	0/71	0/71	nd	0.2-1

(東京都環境局, 2004)

nd: 不検出

以上の報告から、ベンゼンの測定濃度は日本水道協会の浄水中濃度測定結果が最も高い (表 6-16)。したがって、本評価書では、日本水道協会による測定結果の $9\mu\text{g/L}$ を暴露評価に用いる濃度とする。

d. 食物中の濃度

ベンゼンの食物中濃度は、調査した範囲内では入手できなかったが、ベンゼンの魚体内濃度として環境庁による 1986 年度の化学物質環境調査結果を表 6-19 に示す (環境庁, 1987)。

表 6-19 ベンゼンの魚体内濃度

調査年度	検出数/検体数	検出範囲 (mg/kg)	算術平均値 (mg/kg)	95パーセンタイル (mg/kg)	検出限界範囲 (mg/kg)
1986	65/114	nd-0.088	0.0059	0.025	0.0001-0.002

(環境庁, 1987)

nd: 不検出

6.1.2 環境中濃度の推定

ここでは、数理モデルを用いて大気及び河川水中の濃度推定を行う。また食物に関しては魚体内濃度が測定されているが (表 6-19)、調査年度が古いため採用せず、魚体内濃度の推定を行う。

a. 大気中濃度の推定

ベンゼンの2002年度のPRTR排出量データと広域大気拡散モデル AIST-ADMER ver. 1.01 (産業技術総合研究所, 2003; 東野ら, 2003) を用いて、全国11地域 (北海道、東北、北陸、関東、中部、東海、近畿、中国、四国、九州、沖縄) の大気中濃度を推定した。

大気への排出量分布の推定

届出データについては、事業所所在地を排出地点とし、排出地点が特定できない推計値 (対象業種届出外、非対象業種、家庭、移動体からの排出) については、各種統計データを利用し、メッシュデータによる排出量分布の推定を行った (製品評価技術基盤機構, 2005)。

以下に排出量分布の推定に利用した主なデータを示す。

届出外排出量	: 事業所数及び従業員数 業種別製品出荷額	(統計情報研究開発センター, 2004a) (経済産業調査会, 2004)
非対象業種	: 国土数値情報 土地利用面積	(日本地図センター, 2004)
家庭	: 世帯数、昼間人口、夜間人口	(統計情報研究開発センター, 2004b)
移動体	: 地図から作成した道路延長データ	

計算条件

数理モデル	: AIST-ADMER1.01	
計算対象地域	: 全国 (11地域) 5 km×5 kmメッシュ	
年間排出量	: 19,159 トン (4.4参照)	
計算対象期間	: 1年	
気象データ	: アメダス気象年報 2002 年 (気象業務支援センター, 2004)	
パラメータ	: 雨による洗浄比 ¹⁾	4.4
	大気中での分解係数 ²⁾	6.2×10^{-7} (1/s)
	乾性沈着速度	0 (m/s)
	バックグラウンド濃度	0 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)

推定結果

各地域での推定値を表 6-20に示す (製品評価技術基盤機構, 2005)。全国の年平均の最大値は、関東地域における $3.4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。

表 6-20 ベンゼンの大気中濃度推定結果

計算対象地域	最小値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	最大値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	中央値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
北海道	2.9×10^{-4}	2.9×10^{-1}	1.7×10^{-2}
東北	5.1×10^{-3}	3.3×10^{-1}	4.5×10^{-2}
北陸	1.5×10^{-3}	3.1	6.2×10^{-2}
関東	1.3×10^{-2}	3.4	2.7×10^{-1}
中部	1.8×10^{-2}	5.0×10^{-1}	7.6×10^{-2}
東海	2.9×10^{-2}	1.8	1.6×10^{-1}
近畿	1.4×10^{-2}	2.1	1.4×10^{-1}
中国	4.9×10^{-3}	1.3	8.6×10^{-2}

¹⁾ (雨による洗浄比) = 気体定数: $8.314 \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}/\text{K}$ × 絶対温度: 298 K ÷ ヘンリー定数: $562 \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$
= 4.4 (3. 参照)

²⁾ (大気中での分解係数) = OH ラジカルとの反応速度定数: $1.23 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/\text{分子}/\text{s}$ × OH ラジカル濃度: $5.0 \times 10^5 \text{ 分子}/\text{cm}^3$
+ オゾンとの反応速度定数: $7 \times 10^{-23} \text{ cm}^3/\text{分子}/\text{s}$ × オゾン濃度: $7.0 \times 10^{11} \text{ 分子}/\text{cm}^3$
+ 硝酸ラジカルとの反応速度定数: $3 \times 10^{-17} \text{ cm}^3/\text{分子}/\text{s}$ × 硝酸ラジカル濃度: $2.4 \times 10^8 \text{ 分子}/\text{cm}^3$
= 6.2×10^{-7} (1/s) (5.1 参照)

四国	5.7×10^{-3}	7.9×10^{-1}	7.6×10^{-2}
九州	2.4×10^{-4}	1.8	8.6×10^{-2}
沖縄	0	1.2×10^{-1}	2.0×10^{-2}

(製品評価技術基盤機構, 2005)

b. 河川水中濃度の推定

ベンゼンの2002年度PRTR排出量データ (届出排出量) 及び届出外排出量から推定した全国における公共用水域への排出量 12トン/年はすべて河川への排出であった。

PRTR対象物質簡易評価システム (日本化学工業協会, 2002) を用いて、河川への排出量が最も多い事業所に着目し¹⁾、その排出先である河川水中濃度を推定した。

計算条件

数理モデル : PRTR 対象物質簡易評価システム

計算対象地域 : 名古屋港その他河川 (経済産業省, 2004)

排出源から下流方向1 km

年間排出量 : 900 kg (経済産業省, 2004)

計算期間 : 1年

年間平均河川流量²⁾ : $6.3 \text{ (m}^3/\text{s)}$

パラメータ : オクタノール/水分配係数 $\log K_{ow} = 2.13$ (3.参照)

蒸気圧 10.1 kPa (20°C) (3.参照)

水溶解度 1.88 g/L (23.5°C) (3.参照)

生物分解速度定数³⁾ $5.0 \times 10^{-7} \text{ (1/s)}$

推定結果

推定の結果、ベンゼンの河川水中濃度は、 $4.5 \mu\text{g/L}$ であった (製品評価技術基盤機構, 2005)。

c. 魚体内濃度の推定

ベンゼンの魚体内濃度は、環境庁による測定結果 (表 6-19) があるが測定年度が古いため、採用せず、海域に生息する魚類の体内に濃縮されると仮定し、海水中濃度と生物濃縮係数 (BCF) を乗じて魚体内濃度を推定する。ここでは、海水中濃度に関して、水域監視測定結果の2002年度における海水中濃度の95パーセントイルである $0.5 \mu\text{g/L}$ を用いた。

計算条件及び推定結果

海水中濃度 : $0.5 \text{ (}\mu\text{g/L)}$

生物濃縮係数 : 4.3 (L/kg) (5. 参照)

¹⁾ 2002年度PRTR届出データの河川への排出量が最も多い事業所からの排出量は確認の結果、不適切であると判断し、2番目に多い事業所の排出量データを採用した。

²⁾ 対象河川の流量が得られなかったため、全国1級河川の年平均流量の5パーセントイルを用いた。なお、全国1級河川の年平均流量は流量年表 (国土交通省, 2003) を参照した。

³⁾ (生物分解速度定数) = $\log_2 \div \text{半減期}$: 384 時間 = $5.0 \times 10^{-7} \text{ (1/s)}$ (Philip et al., 1991)

$$\text{魚体内濃度} : 0.5 (\mu \text{ g/L}) \times 4.3 (\text{L/kg}) = 2.2 (\mu \text{ g/kg})$$

魚体内濃度の推定結果は $2.2 \mu \text{ g/kg}$ であった。

6.2 水生生物生息環境における推定環境濃度

水生生物が生息する環境における EEC として、測定結果の採用候補、河川の利水目的類型 AA~C 水質基準における 95 パーセントイル $0.5 \mu \text{ g/L}$ と推定結果 $4.5 \mu \text{ g/L}$ を比較し、より大きい値である $4.5 \mu \text{ g/L}$ を採用した (6.1.1 b、6.1.2 b 参照)。

6.3 ヒトへの暴露シナリオ

6.3.1 環境経由の暴露

ベンゼンの環境経由のヒトへの暴露経路は、呼吸からの吸入暴露と飲料水及び食物からの経口暴露が主として考えられる。食物中の濃度に関する測定結果は入手できなかったため、ここでは食物として魚類のみを考慮する。

6.3.2 消費者製品経由の暴露

入手した用途情報からは、ベンゼンの消費者製品からの暴露としてたばこの煙 (副流煙)、燃料油、各種溶剤からの揮発による暴露が考えられるが、これらは室内空気からの吸入暴露に含まれるとする (4.3.2、6.1.1a 参照)。

6.4 ヒトの推定摂取量

本評価書において各経路からの摂取量を推定する際、成人の空気吸入量を $20 \text{ m}^3/\text{人/日}$ 、飲料水摂水量を $2 \text{ L}/\text{人/日}$ 、魚類の摂食量を $120 \text{ g}/\text{人/日}$ とした。

推定摂取量の算出は、以下の仮定に従って求めた。

大気からの摂取量推定に採用する大気中濃度は、室内空気中濃度及び屋外大気中濃度の測定結果から選出した濃度の候補と推定大気中濃度結果を比較して決定する。ベンゼンは、屋外大気中濃度より室内空気中濃度の方が高い値を示し (6.1.1a 参照)、また、室内空気中濃度の測定結果の方が推定屋外大気中濃度結果よりも高いことから、大気中濃度を厚生省による室内大気中濃度測定結果の $433.6 \mu \text{ g}/\text{m}^3$ とした (6.1.1a、6.1.2 a 参照)。

飲料水からの摂取量推定に採用する飲料水中濃度は、日本水道協会による浄水の測定結果から、飲料水中濃度を $9 \mu \text{ g/L}$ とした (6.1.1c 参照)。

魚類からの摂取量推定に採用する魚体内濃度は、推定結果の $2.2 \mu \text{ g/kg}$ を用いる (6.1.2c 参照)。

これらの仮定のもとに推定したヒトでの摂取量は、以下のとおりである。

$$\text{大気 (室内空気) からの摂取量} : 433.6 (\mu \text{ g}/\text{m}^3) \times 20 (\text{m}^3/\text{人/日}) = 8,700 (\mu \text{ g}/\text{人/日})$$

$$\text{飲料水からの摂取量} : 9 (\mu \text{ g}/\text{L}) \times 2 (\text{L}/\text{人/日}) = 18 (\mu \text{ g}/\text{人/日})$$

$$\text{魚類からの摂取量} : 2.2 (\mu \text{ g}/\text{kg}) \times 0.12 (\text{kg}/\text{人/日}) = 0.26 (\mu \text{ g}/\text{人/日})$$

成人の体重を平均 50 kg と仮定して、体重 1 kg あたりの摂取量を求めると次のようになる。

吸入摂取量：8,700 (μg/人/日) / 50 (kg/人) = 170 (μg/kg/日)

経口摂取量：(18+0.26) (μg/人/日) / 50 (kg/人) = 0.37 (μg/kg/日)

合計摂取量：170 (μg/kg/日) + 0.37 (μg/kg/日) = 170 (μg/kg/日)

< 摂取量推定に採用した濃度に関する補足 >

大気中濃度において、厚生省の個人暴露濃度 (表 6-5) がある。これは、空气中化学物質の捕集装置を 24 時間個人に所持させ、個人の行動にしたがって吸入する環境空気を採取・測定した結果である。個人暴露濃度の最大値と同調査の室内空气中の濃度の最大値を比較した結果、より高い濃度である室内空气中の濃度を暴露評価に採用した。

7. 環境中の生物への影響

7.1 水生生物に対する影響

7.1.1 微生物に対する毒性

ベンゼンの微生物に対する毒性試験結果を表 7-1 に示す。

細菌や原生動物での毒性影響について報告されており、毒性の最小値は、細菌ではアンモニア酸化細菌に対するアンモニア消費阻害を指標とする 24 時間 EC₅₀ の 13 mg/L (Blum and Speece, 1991)、原生動物では繊毛虫類 (*Tetrahymena pyriformis*) に対する繊毛運動の停止を指標とした 24 時間 EC₀ の 391 mg/L であった (Rogerson et al., 1983)。増殖阻害を指標としたときは、鞭毛虫類 (*Chilomonas paramecium*) に対する 48 時間毒性閾値 (EC₅) の 439 mg/L が得られている (Bringmann et al., 1980)。

表 7-1 ベンゼンの微生物に対する毒性試験結果¹⁾

生物種	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
細菌 <i>Pseudomonas putida</i> (シュードモナス)	25	16 時間毒性閾値 ²⁾	増殖阻害	92 (n)	Bringmann & Kuhn, 1976, 1977
<i>Nitrosomonas</i> sp. (アンモニア酸化細菌)	25	24 時間 EC ₅₀	アンモニア消費阻害	13 (n)	Blum & Speece, 1991
Methanogen (メタン生成細菌)	35	48 時間 EC ₅₀	嫌気ガス生成阻害	1200 (n)	
Aerobic heterotroph (好氣的従属栄養細菌)	25、35	15 時間 EC ₅₀	酸素消費阻害	520 (n)	
<i>Photobacterium phosphoreum</i> (海洋性発光細菌)	15	5 分間 EC ₅₀	発光阻害	75 (n)	
原生動物 <i>Entosiphon sulcatum</i> (鞭毛虫類)	25	72 時間毒性閾値 ³⁾	増殖阻害	>700 (n)	Bringmann, 1978
<i>Uronema parduczi</i> (鞭毛虫類)	25	20 時間毒性閾値 ³⁾	増殖阻害	486 (n)	Bringmann & Kuhn, 1980

<i>Chilomonas paramecium</i> (鞭毛虫類)	20	48 時間毒性閾値 ³⁾	増殖阻害	439 (n)	Bringmann et al., 1980
<i>Tetrahymena pyriformis</i> (繊毛虫類)	22±1	24 時間 EC ₀	繊毛運動 停止	391 (n)	Rogerson et al., 1983

(n): 設定濃度 1) 試験結果は閉鎖系で実施したものである、2) 対照区と比較して 3%の影響を与える濃度 (EC₃)、3) 対照区と比較して 5%の影響を与える濃度 (EC₅)

7.1.2 藻類に対する毒性

ベンゼンの藻類に対する毒性試験結果を表 7-2に示す。

淡水種では、緑藻のセテナストラム、クロレラ、アンキストロデスムス、クラミドモナスを用いた生長阻害や光合成阻害について報告されている。このうちセテナストラムに対する 72 時間 EC₅₀は 29 mg/Lであった (Galassi et al., 1988)。また、同じセテナストラムの生長阻害に関する 72 時間 EC₅₀は 28 mg/L (バイオマス) 及び 100 mg/L (生長速度)、NOEC と同等とされる 72 時間 EC₁₀については、8.3 mg/L (バイオマス) 及び 34 mg/L (生長速度) であったとの報告 (TNO, 2000) もあるが、このデータは原著が入手できないため、信頼性の確認ができない。

海産種では、珪藻のハネケイソウやスケルトネマに対する生長阻害試験が実施されており、ハネケイソウでは 96 時間 LOEC は 50 mg/L、スケルトネマでは 72 時間 EC₅₀は 100 mg/L 超 (生長速度) であった (Dunstan et al., 1975; Kusk, 1981)。

表 7-2 ベンゼンの藻類に対する毒性試験結果

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献	
淡水						
<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セテナストラム)	止水 閉鎖系	ND	72 時間 EC ₅₀ 72 時間 EC ₅₀ 72 時間 EC ₁₀ 72 時間 EC ₁₀	生長阻害 バイオマス 生長速度 バイオマス 生長速度	28 100 8.3 34 (m)	TNO, 2000
	OECD 201 止水 閉鎖系	21-25	72 時間 EC₅₀	生長阻害	29 (m)	Galassi et al., 1988
	止水 閉鎖系	ND	8 日間 EC ₅₀	生長阻害 バイオマス	41 (n)	Herman et al., 1990
	ND	ND	4 時間 EC ₅ 4 時間 EC ₁₆ 4 時間 EC ₉₅	光合成阻害	10 100 1000 (n)	Giddings, 1979
<i>Chlorella vulgaris</i> (緑藻、クロレラ)	止水 閉鎖系	ND	3 時間 EC ₅₀	¹⁴ C ₂ O ₂ 吸収 阻害	312.5 (n)	Hutchinson et al., 1980
<i>Ankistrodesmus falcatus</i> (緑藻、アンキストロデスムス)	止水 閉鎖系	20	4 時間 EC ₅₀	¹⁴ C-炭酸塩吸 収阻害	310 (n)	Wong et al., 1984

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
<i>Chlamydomonas angulosa</i> (緑藻、クラミトモナス)	止水 閉鎖系	19	3 時間 EC ₅₀	¹⁴ CO ₂ 吸収 阻害	461 (n)	Hutchinson et al., 1980
海水						
<i>Phaeodactylum tricornutum</i> (珪藻、ハネケイソウ)	止水 閉鎖系	ND	2 時間 LOEC 24 時間 LOEC	光合成阻害	100 50 (n)	Kusk, 1981
<i>Phaeodactylum tricornutum</i> (珪藻、ハネケイソウ)	止水 閉鎖系	ND	96 時間 LOEC	生長阻害	50 (n)	Kusk, 1981
<i>Akrosiphonia sonderi</i> (緑藻、アクロシフォン)	止水 閉鎖系	ND	2 時間 EC ₅₀	光合成阻害	175-350 (n)	Kusk, 1980
<i>Skeletonema costatum</i> (珪藻、スケルトネ)	止水 閉鎖系	18	72 時間 EC ₅₀	生長阻害 生長速度	>100 (m)	Dunstan et al., 1975

ND: データなし、(m): 測定濃度 (n): 設定濃度、閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*
太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.3 無脊椎動物に対する毒性

ベンゼンの無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 7-3に示す。

無脊椎動物の急性毒性については、淡水種として甲殻類のミジンコ類、ヨコエビ、ミズムシ、昆虫類のカヤカゲロウなどの幼生、貝類 (巻貝)、ヒドロ虫類、渦虫等を用いた報告がある。このうち揮発性を考慮して実施されたミジンコ類での 24 時間 EC₅₀ (遊泳阻害) は 18 mg/L、48 時間、96 時間 LC₅₀ はそれぞれ 17.2 mg/L、15 mg/L であった (Galassi et al., 1988; Niederlehner et al., 1998; Trucco et al., 1983)。昆虫類のアカイエカ、マンシュウイトトンボ、フタバカゲロウ、マツモムシ科の一種 (*Corixa punctata*) の幼生などに対する 48 時間 LC₅₀ は 10~130 mg/L であった (Slooff, 1983; Slooff et al., 1983)。

長期毒性として、ネコゼミジンコの一種 (*Ceriodaphnia dubia*) での繁殖試験報告があり、7 日間 NOEC は 3 mg/L であった (Niederlehner et al., 1998)。

海産種として甲殻類のグラスシュリンプ、ブラインシュリンプ、ソコミジンコ目の一種 (*Nitocra spinipes*)、アメリカイチョウガニでの急性毒性試験の報告がある。24~96 時間 LC₅₀ は 21~111.5 mg/L であったが、いずれの試験でもベンゼンの揮発性は考慮されていない。

表 7-3 ベンゼンの無脊椎動物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オキシニコ)	生後 24 時間 以内	OECD 202 止水 閉鎖系	18-22	ND	ND	24 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	18 (m)	Galassi et al., 1988
	4-6 日齢	止水	23	ND	6-7	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	31.2 (n)	Bobra et al., 1983
	幼生	止水	20	ND	ND	24 時間 EC ₅₀ 48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	10 10 (n)	Janssen & Persoone, 1993
<i>Daphnia pulex</i> (甲殻類、 ミシニコ)	1.9-2.1 mm	閉鎖系 止水	15	ND	7.5	96 時間 LC ₅₀	15 (m)	Trucco et al., 1983
<i>Ceriodaphnia dubia</i> (甲殻類、ネゼ ミシニコ属の一 種)	生後 24 時間 以内	U.S. EPA 半止水 閉鎖系	25±1	68.3	7.6	48 時間 LC ₅₀ 7 日間 LC ₅₀ 7 日間 LOEC 7 日間 NOEC 繁殖	17.2 11.6 8.9 3 (m)	Niederlehne r et al., 1998
<i>Gammarus pulex</i> (甲殻類、ヨコエビ 科の一種)	ND	止水 閉鎖系	20±1	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	42 (n)	Sloof, 1983
<i>Asellus aquaticus</i> (甲殻類、ミズム シ科の一種)	ND	止水 閉鎖系	20±1	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	120 (n)	
<i>Aedes aegypti</i> (昆虫類、ネタイ シマカ)	3 齢幼虫 (ホウフワ)	止水	26	ND	ND	48 時間 LC ₅₀ 48 時間 NOLC ¹⁾	200 170 (n)	Slooff et al., 1983
<i>Culex pipiens</i> (昆虫類、アカイ カ)	3 齢幼虫 (ホウフワ)	止水	26	ND	ND	48 時間 LC ₅₀ 48 時間 NOLC ¹⁾	71 40 (n)	
<i>Ischnura elegans</i> (昆虫類、マンシュ ウトンボ)	ND	止水 閉鎖系	20±1	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	10 (n)	Sloof, 1983
<i>Nemoura cinerea</i> (昆虫類、オナシ カゲラ属の一種)	ND	止水 閉鎖系	20±1	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	130 (n)	
<i>Cloeon dipterum</i> (昆虫類、 フタバカゲロウ)	ND	止水 閉鎖系	20±1	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	34 (n)	
<i>Corixa punctata</i> (昆虫類、マツモ シ科の一種)	ND	止水 閉鎖系	20±1	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	48 (n)	
<i>Chironomus thummi</i> (昆虫類、ユスリカ 科の一種)	ND	止水 閉鎖系	20±1	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	100 (n)	

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Erpobdella octoculata</i> (ヒル類、ナミシビ ル)	ND	止水 閉鎖系	20±1	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	>320 (n)	
<i>Lymnaea stagnalis</i> (貝類、モアアラカ イ科の一種)	3-4 週	止水 閉鎖系	20	ND	ND	48 時間 LC ₅₀ 48 時間 NOLC ¹⁾	230 120 (n)	Sloof, 1983; Sloof et al., 1983
<i>Hydra oligactis</i> (ヒドロ虫類、 ヒド ^ラ)	ND	止水 閉鎖系	17	ND	ND	48 時間 LC ₅₀ 48 時間 NOLC ¹⁾	34 24 (n)	
<i>Dugesia cf. lugubris</i> (渦虫類、フナ リア)	ND	止水 閉鎖系	20±1	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	74 (n)	Sloof, 1983
<i>Limnodrilu sp. and Tubifex sp.</i> (貧毛類、トミ ス ^ク 科の一種)	ND	止水 閉鎖系	20±1	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	>320 (n)	
海水								
<i>Palaemonetes Pugio</i> (甲殻類、 グラスシュリンプ [°])	成体	止水	20	塩分濃度: 15‰	8.1	24 時間 LC ₅₀ 48 時間 LC ₅₀ 96 時間 LC ₅₀	43.5 35 27 (n)	Tatem et al., 1978
<i>Artemia salina</i> (甲殻類、フライ ンシュリンプ [°])	ノープリウス II	止水	24	天然海水 (塩分濃度 ND)	ND	24 時間 LC ₅₀ 48 時間 LC ₅₀	66 21 (n)	Price et al., 1974
<i>Nitocra spinipes</i> (甲殻類、 ソコシ ^ン コ目の 一種)	ND	止水	20	塩分濃度 15‰	ND	24 時間 LC ₅₀	82 (n)	Potera, 1975
				塩分濃度 25‰	ND	24 時間 LC ₅₀	111.5 (n)	
<i>Cancer magister</i> (甲殻類、 アメリカイ ^{ョウ} ガ ^ニ)	ゾエア	止水	10.5- 14.2	塩分濃度: 29-34‰	ND	96 時間 LC ₅₀	108 (n)	Caldwell et al., 1977

ND: データなし、(m): 測定濃度 (n): 設定濃度、閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態

1) 死亡が観察されなかった濃度

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.4 魚類に対する毒性

ベンゼンの魚類に対する毒性試験結果を表 7-4に示す。

淡水魚としては、ファットヘッドミノー、グッピー、ブルーギル、ニジマス、キンギョなどに対する急性毒性試験データがある。このうち揮発性を考慮して流水又は半止水式で試験を実施、あるいは測定濃度に基づき算出した 96 時間 LC₅₀ は 5.3~28.6 mg/L の範囲にあり、最小値はニジマスに対する 5.3 mg/L であった (DeGraeve et al. 1982)。海水魚について揮発性を考慮した同様な試験報告はストライプトバスに対する 96 時間 LC₅₀ の 9.58 mg/L であった (Meyerhoff, 1975)。

長期毒性については、ファットヘッドミノーの初期生活段階毒性試験報告があり、成長を指

標とした 32 日間 NOEC は 0.8 mg/L であった (Russom and Broderius, 1991)。ニジマスの受精卵からふ化 4 日目まで 27 日間暴露したときの LC₅₀ は 8.25 mg/L (Black et al., 1982) であった。また、ストライプトバスの成長を指標とした 28 日間 NOEC は 3.1 mg/L であった (Korn et al., 1976)。

表 7-4 ベンゼンの魚類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
急性毒性 淡水								
<i>Pimephales promelas</i> (フットハットミソ)	ふ化後 24 時間 以内	U.S. EPA 流水	25±1	45.5±1	7.65 ±0.6	96 時間 LC ₅₀ 7 日間 LC ₅₀ 7 日間 NOEC 致死、成長	15.6 14.0 10.2 (m)	Marchini et al., 1992
	37.8 mm 0.58 g	APHA ¹⁾ 流水	15	535-596	7.9- 8.0	96 時間 LC ₅₀	15.1 (m)	DeGraeve, 1982
	3.8-6.4 cm 1-2 g	APHA ¹⁾ 止水	25	20	7.5	96 時間 LC ₅₀	33.5 (n)	Pickering & Henderson, 1966
360				8.2	96 時間 LC ₅₀	32 (n)		
<i>Poecilia reticulata</i> (グッピー)	2.0±1.0 cm	OECD 203 半止水 閉鎖系	21±1	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	28.6 (m)	Galassi et al., 1988
	1.9-2.5 cm 0.1-0.2 g	APHA ¹⁾ 止水	25	20	7.5	96 時間 LC ₅₀	36.6 (n)	Pickering & Henderson, 1966
	2-3 か月 齢	半止水 閉鎖系	22±1	25	ND	14 日間 LC ₅₀	63.5 (n)	Konemann, 1981
<i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル)	3.8-6.4 cm 1-2 g	APHA ¹⁾ 止水	25	20	7.5	96 時間 LC ₅₀	22.5 (n)	Pickering & Henderson, 1966
	5-11 cm 5 g	止水	20	84.0-163	6.9- 7.5	24 時間 LC ₅₀ 48 時間 LC ₅₀	20 20 (n)	Turnbull et al., 1954
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	106 mm 13.9 g	流水	13	536-596	7.9- 8.0	96 時間 LC ₅₀	5.3 (m)	DeGraeve et al., 1982
	5.0±1.0 cm	OECD 203 半止水 閉鎖系	12±1	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	5.9 (m)	Galassi et al., 1988
	4.6-6.4 cm 1.2-3.8 g	流水	14.1- 16.5	ND	7.60 - 8.19	96 時間 LC ₅₀	21.6 (m)	Hodson et al., 1984
	2.4 g	止水	12	44	7.4	96 時間 LC ₅₀	9.2 (n)	Johnson & Finley, 1980; Mayer & Ellersieck, 1986

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Carassius auratus</i> (キンギョ)	3.8-6.4 cm 1-2 g	APHA ¹⁾ 止水	25	20	7.5	96 時間 LC ₅₀	34.42 (n)	Pickering & Henderson, 1966
<i>Gasterosteus aculeatus</i> (イソ)	55mm 3 年 成魚	止水	8	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	21.8 (n)	Moles et al., 1979
<i>Oncorhynchus kisutsch</i> (キンサケ)	40-75 mm	止水	9	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	12.4 (n)	
<i>Oncorhynchus tshawytscha</i> (マス)	75 mm 稚魚	止水	9	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	10.3 (n)	
<i>Cottus cognatus</i> (スカルピン・カシカ科)	55 mm 稚魚	止水	9	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	13.5 (n)	
<i>Thymallus arcticus</i> (キタカワヒメマス)	55 mm 稚魚	止水	9	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	12.9 (n)	
<i>Oncorhynchus nerca</i> (ヘニサケ・ヒメマス)	75 mm	止水	6	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	9.4 (n)	
<i>Oncorhynchus gorbuscha</i> (カラフトマス)	稚魚	止水	4	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	15 (n)	
<i>Salvelinus malma</i> (オシロコ)	100 mm	止水	8	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	10.5 (n)	
急性毒性 海水								
<i>Oncorhynchus nerca</i> (ヘニサケ・ヒメマス)	75 mm	止水	6	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	4.9 (n)	Moles et al., 1979
<i>Oncorhynchus gorbuscha</i> (カラフトマス)	稚魚	止水	4	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	7.4 (n)	
<i>Salvelinus malma</i> (オシロコ)	100 mm	止水	8	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	5.5 (n)	
<i>Morone saxatilis</i> (ストライプトバス)	52 mm 1.5 g	流水	16.9- 17.9	塩分濃度: 29‰	7.6- 7.8	96 時間 LC ₅₀	9.58 (m)	Meyerhoff, 1975
長期毒性 淡水								
<i>Pimephales promelas</i> (フットヘッドミノー)	ふ化 24 時間以内 の仔魚	流水	25.5	46	7.7	32 日間 LOEC 32 日間 NOEC 成長	1.6 0.8 (m)	Russom & Broderius, 1991
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	受精後 30 分以 内の卵	流水 閉鎖系	13.1± 0.1	96.0±0.3	7.8± 0.02	23 日間 LC ₅₀ (ふ化 0 日目) 27 日間 LC ₅₀ (ふ化 4 日目)	8.64 8.25 (m)	Black et al., 1982
長期毒性 海水								

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Morone saxatilis</i> (ストライプトハス)	18.1 cm 3.39 g	流水	15.2- 16.4	塩分濃度: 25-26‰	7.7- 7.8	28 日間 NOEC 成長	3.1 (n)	Korn et al., 1976

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度、閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態

1) 米国公衆衛生協会 (American Public Health Association) テストガイドライン
太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.5 その他の水生生物に対する毒性

ベンゼンのその他の水生生物に対する毒性試験結果を表 7-5に示す。

ヒョウガエルとサンショウウオの受精後 30 分以内の胚を用いた試験報告がある。ふ化 4 日目の LC₅₀ はそれぞれ 3.66 mg/L と 5.21 mg/L であった (Black et al., 1982)。3~4 週齢のアフリカツメガエル及びメキシコサンショウウオの幼生に対する 48 時間 LC₅₀ はそれぞれ 190 mg/L、370 mg/L であったが、これらの試験ではベンゼンの揮発性が考慮されていない (Slooff et al., 1983)。

表 7-5 ベンゼンのその他水生生物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	暴露 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Rana pipiens</i> (ヒョウガエル、 アカガエル科)	受精後 30 分以内 の胚	流水 閉鎖系	20.2± 0.5	96.6±1	7.7± 0.02	5 日間 LC ₅₀ (ふ化 0 日目) 9 日間 LC ₅₀ (ふ化 4 日目)	4.03 3.66 (m)	Black et al., 1982
<i>Arabystoma gracile</i> (ノースエスタンサン ショウウオ)	受精後 30 分以内 の胚	流水 閉鎖系	20.2± 0.5	96.6±1	7.7± 0.02	5.5 日間 LC ₅₀ (ふ化 0 日目) 9.5 日間 LC ₅₀ (ふ化 4 日目)	6.68 5.21 (m)	
<i>Xenopus laevis</i> (アフリカツメガエル)	3-4 週齢 幼生	止水	19- 21	ND	ND	48 時間 LC ₅₀ 48 時間 NOLC ¹⁾	190 105	Slooff et al., 1983
<i>Ambystoma mexicanum</i> (メキシコサンショウウ オ)	3-4 週齢 幼生	止水	19- 21	ND	ND	48 時間 LC ₅₀ 48 時間 NOLC ¹⁾	370 120	

ND: データなし、(m): 測定濃度、閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態

1) 死亡が観察されなかった濃度

7.2 陸生生物に対する影響

7.2.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内では、ベンゼンの微生物に対する試験報告は得られていない。

7.2.2 植物に対する毒性

調査した範囲内では、ベンゼンの植物に対する試験報告は得られていない。

7.2.3 動物に対する毒性

ベンゼンのシマミミズのろ紙接触試験で、48時間LC₅₀は0.098 mg/cm²であった (Neuhauser et al., 1986)。

7.3 環境中の生物への影響 (まとめ)

ベンゼンの環境中の生物に対する毒性影響については、多くのデータがあり、致死、遊泳阻害、生長 (成長) 阻害、繁殖などを指標に検討が行われている。ベンゼンは揮発性が高いことから、水生生物に関して信頼性の高いデータは試験を流水や閉鎖系の半止水式で実施したもの、あるいは測定した被験物質濃度に基づき毒性値を算出したものとした。

微生物に関しては、細菌や原生動物などの報告があり、最小値は、細菌ではアンモニア酸化細菌に対するアンモニア消費阻害を指標とする24時間EC₅₀の13 mg/L、原生動物では繊毛虫類 (*Tetrahymena pyriformis*) に対する繊毛運動の停止を指標とした24時間EC₀の391 mg/Lであった。

藻類の生長阻害試験では、セレナストラムの72時間EC₅₀は29 mg/Lであり、この値はGHS急性毒性有害性区分 III に相当し、有害性を示す。海産種では、珪藻のハネケイソウに対する96時間LOECが50 mg/Lであった。

無脊椎動物の甲殻類に対する急性毒性としては、ミジンコ類での24時間EC₅₀(遊泳阻害)は18 mg/L、48時間及び96時間LC₅₀はそれぞれ17.2 mg/L、15 mg/Lであり、これらの値はGHS急性毒性有害性区分 III に相当し、有害性を示す。長期の毒性試験データとしては、ネコゼミジンコの一つ (*Ceriodaphnia dubia*) での繁殖試験報告があり、繁殖を指標とした7日間NOECは3 mg/Lであった。

魚類に対する96時間LC₅₀の範囲は5.3~28.6 mg/Lであり、最小値はニジマスに対する5.3 mg/Lであった。この値はGHS急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。魚類の長期試験については、ファットヘッドミノーの初期生活段階毒性試験報告があり、成長を指標とした32日間NOECは0.8 mg/Lであった。

以上から、ベンゼンの水生生物に対する急性毒性は、魚類に対してGHS急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。長期毒性のNOECは、甲殻類では3 mg/L、魚類では0.8 mg/Lである。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、魚類であるファットヘッドミノーの成長を指標とした32日間NOECの0.8 mg/Lである。

8. ヒト健康への影響

8.1 生体内運命

a. 吸収

ベンゼンの吸入、経口、経皮経路からの吸収は速い。

経口経路では、ヒトでの定量的なデータはないが、事故による事例でベンゼンは消化管から

速やかに吸収されることが報告されている (Thienes and Haley, 1972)。

実験動物では、ほぼ完全に消化管から吸収されることが報告されている。ウサギに¹⁴C-ベンゼン340～500 mg/kgを強制経口投与した試験では、投与後2～3日で84～89%が代謝物、CO₂及び未変化体として排泄され、吸収率は約90%であった (Parke and Williams, 1953)。同様に、ラット及びマウスに、¹⁴C-ベンゼン0.5～150 mg/kgを経口投与した試験では、97%以上が吸収された (Sabourin et al., 1987)。

吸入経路では、ボランティアによる試験が報告されており、以下に示すように呼吸器からの吸収は約50%である。

23人の健常者にベンゼン47～100 ppm (150～320 mg/m³) を2～3時間吸入暴露した試験では、吸収率は最初の5分間で最大 (70～80%) となった後低下し、1～2時間後には20～50%となった (Srbova et al., 1950)。18～26歳の男女各3人にベンゼン52～62 ppm (166～198 mg/m³) を4時間吸入暴露した試験では、呼吸器から体内への吸収率は約47%であり、男女に差はみられなかった (Nomiyama and Nomiyama, 1974)。3人の男性にベンゼン1.7、10 ppm (5、39 mg/m³) を4時間吸入暴露した試験では、1.7 ppmでは52%、10 ppmでは48%が吸収された (Pekali et al., 1992)。女性3人に対するタバコの副流煙に含まれるベンゼンの吸収の試験が報告されており、ベンゼン濃度32～69 ppm (102～220 mg/m³) で30分又は120分のいずれの暴露時間でも吸収率は平均64% (48～73%) であった (Yu and Weisel, 1998)。

実験動物では、イヌを用いた吸入試験で、ベンゼン濃度 (200～1,300 ppm (639～4,153 mg/m³)) と血液中のベンゼン濃度に直線関係があり、暴露後30分で血液中濃度は定常濃度に達した (Schrenk et al., 1941)。

マウスとラットに10 ppm (39 mg/m³) の濃度で6時間吸入暴露中に吸収された¹⁴C-ベンゼンの6時間後の体内保持率は、ラットで33%、マウスで50%であったが、1,000 ppm (3,900 mg/m³) と濃度が高くなるにつれてラットで15%、マウスで10%に減少した。マウスはラットより吸収率が高く、種差が認められた。高濃度では、ベンゼンの代謝は飽和し、呼気へのベンゼンの未変化体の排泄は増加した (Sabourin et al., 1987)。

経皮経路では、液体や蒸気のベンゼンはヒトと実験動物ともに皮膚から迅速に吸収される。皮膚からの吸収は、ベンゼンの揮発性が高いために吸入経路や経口経路より少ないと予測される (U.S.EPA, 2002)。

ボランティア4人の前腕部への開放適用では、適用量の0.05%が吸収され、ヒト皮膚を用いての *in vitro* 試験では、0.1%が吸収され、吸収量は適用量及び暴露時間に依存した (Franz, 1984)。

実験動物では、アカゲザルとミニブタで単回の直接皮膚塗布の吸収率は、1%未満であった (Franz, 1984)。また、ラベルしたベンゼンをヘアレスマウスの背部皮膚に塗布した試験で、塗布量の0.89%が吸収され、皮膚吸収速度にすると3.36 mg/時間/cm²であった。尿への排泄量は適用8時間までが最大であった (Susten et al., 1985,1990)。なお、日本産業衛生学会許容濃度等委員会 (1999) は、このマウスの皮膚吸収速度をもとに、経皮的に吸収される量が無視できない量に達することがあるとしている。

b. 分布

ベンゼンは暴露経路にかかわらず体内で迅速に分布する。

ベンゼンをヒトに経口投与した代謝研究はない。実験動物では、雌SDラットへの¹⁴C-ベンゼンの経口投与後、0.15、1.5 mg/kgの用量での分布は、肝臓、腎臓で最も高く、血液でやや高く、ジンバル腺、鼻腔組織、口腔組織、乳腺、骨髄で低く、15 mg/kg以上の用量では、乳腺と骨髄で用量依存的ではないが増加した。0.15 mg/kgの経口投与1時間後、組織や血液で検出された放射能はすべてベンゼンの代謝物中に認められ、ベンゼンは肝臓で高い効率で代謝されることが明らかにされている (Low et al., 1989,1995)。

吸入経路では、男女にベンゼン25 ppmで2時間暴露した試験で、体内からのベンゼンの排泄は女性より男性で著しく速く、脂肪への蓄積量の差によるものと推察されている (Sato et al., 1975)。

実験動物では、組織のベンゼンの吸収率は、組織への血液の灌流量に依存するようにみえるが、脂肪に優先的に貯蔵される。ラットに500 ppmのベンゼンを6時間吸入させた時の定常状態の濃度は、血液1.2 mg/100 mL、骨髄3.8 mg/100 mL、脂肪16.4 mg/100 mLであった。妊娠マウスにベンゼン2,000 ppmを10分間吸入暴露した試験では、ベンゼンは脳や脂肪組織などの脂肪の豊富な組織に検出され、肝臓と腎臓のような血液の灌流する組織にも検出された。また、暴露直後の胎盤や胎児にも認められた (Ghantous and Danielsson, 1986)。

c. 代謝

ベンゼンの動物における代謝経路を 図 8-1に示す (ATSDR, 1997; Australian Department of Health and Aging, 2001)。

ベンゼンは初めに肝臓のシトクロム P450 2E1 (CYP2E1) によって代謝され、ベンゼンオキシドを生成する。次いで (1) ベンゼンオキシドは非酵素的に転位してフェノールを生成する。フェノールは更に CYP2E1 で酸化されてヒドロキノンになる。ヒドロキノンはミエロペルオキシダーゼにより更に酸化されて *p*-ベンゾキノンになる (Smith et al., 1989)。別の経路として、(2) ベンゼンオキシドはグルタチオンと反応して、プレ-フェニルメルカプツール酸を経てフェニルメルカプツール酸を生成、(3) ベンゼンオキシドはエポキシドヒドロラーゼによる酵素的転換でベンゼンジヒドロジオールになり、次いでカテコールを生成、(4) ベンゼンオキシドは鉄を触媒に開裂反応を生じ *trans,trans*-ムコンアルデヒドを生成し、次いで *trans,trans*-ムコン酸を生成する経路がある (ATSDR, 1997; Australian Department of Health and Aging, 2001)。

ベンゼンの毒性については、ラットの肝臓を部分切除するとベンゼンの代謝速度とベンゼンの毒性発現は低下し、肝臓で形成される代謝物が毒性に重要であることが示唆された (Sammett et al., 1979)。ベンゼンは肝臓の CYP2E1 によってベンゼンオキシドに酸化され、更にフェノール、カテコール、ヒドロキノンに代謝されて骨髄に運ばれる (Greenlee et al., 1981; Sammett et al., 1979)。

ベンゼンオキシド自体は肝臓で生成されるが、生体高分子との反応性が非常に高く、肝臓に留まり、したがって、血流を経て骨髄毒性を引き起こさないと考えられていたが、マウスの血中での存在が確認され、その半減期は約8分であると推定されている (Lindstrom et al., 1997)。

また、循環血中のベンゼンオキシドは、DNA やタンパク質の付加体を形成する可能性がある (U.S.EPA, 2002)。マウスの血中での測定結果からは、体内の量は *p*-ベンゾキノンより多い可能性がある (Lindstrom et al., 1997; Lovern et al., 1997)。

骨髄に運ばれたベンゼン代謝物は、骨髄中で高い活性のあるペルオキシダーゼ介在の反応で、血液毒性と白血病の誘起に重要な役割があるとされている反応性の高い *p*-ベンゾキノンに更に代謝され、毒性を発現する (Low et al., 1995; Schlosser and Kalf, 1989; Smith et al., 1989)。

ベンゼンの骨髄毒性の原因物質に関して、以下の研究が行われている。

ベンゼン自体が骨髄の中で代謝されて毒性を発現する可能性もあり、ベンゼンはラットの骨髄中でヒドロキノンへ代謝されたが、その量は少なかった (Irons and Neptun, 1980)。

ラットの吸入実験で、ベンゼンの吸入後、フェノール、カテコール、ヒドロキノン血中より骨髄中に高い濃度で検出され、フェノールは骨髄から迅速に消失したが、カテコールとヒドロキノンは骨髄中に長く検出された (Rickert et al., 1979)。

ベンゼンの骨髄毒性はフェノール単独投与では再現できなかった (NCI, 1980; Tunek et al., 1981)。フェノール又はヒドロキノンを、B6C3F₁ マウスに単独腹腔内投与しても骨髄毒性を引き起こすことはなかったが、フェノールとヒドロキノン同時投与では、骨髄細胞の用量依存性の減少を引き起こした。カテコールは単独でも、同時投与でも影響はなかった (Eastmond et al., 1987)。このことから、フェノールとヒドロキノンが骨髄毒性を引き起こすために必要であることが示唆されている (Subrahmanyam et al., 1990,1991; U.S.EPA, 2002)。

trans,trans-ムコンアルデヒドの骨髄毒性への関与については以下の報告がある。

ICRマウスに *trans,trans*-ムコンアルデヒド 2 mg/kg/日を16日間腹腔内投与した試験で、血中リンパ球数、赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度及び骨髄細胞成分の減少、白血球数と脾臓重量の増加が認められ、*trans,trans*-ムコンアルデヒドがマウスにベンゼン投与と類似の血液毒性を示すことが報告されている (Witz et al., 1985)。また、*trans,trans*-ムコンアルデヒドのマウスへの投与で骨髄毒性を引き起こし、*trans,trans*-ムコンアルデヒドとヒドロキノンの同時投与で赤血球ヘモグロビンへの⁵⁹Fe結合の顕著な減少が示された (Snyder et al., 1989)。

一方、*trans,trans*-ムコン酸は、分離したラット肝臓の門脈にベンゼンを加えると生成することから、肝臓での代謝経路が判明したが *trans,trans*-ムコンアルデヒドは肝臓の灌流液中には検出されなかったこと、*trans,trans*-ムコンアルデヒドを肝臓の門脈に加えると、非常に速く *trans,trans*-ムコン酸に代謝され、*trans,trans*-ムコンアルデヒドはほとんど灌流液中には検出されなかったことから、十分な量の *trans,trans*-ムコンアルデヒドが血流に乗って標的器官、例えば骨髄に到達することはないと考えられている (Grotz et al., 1994)。

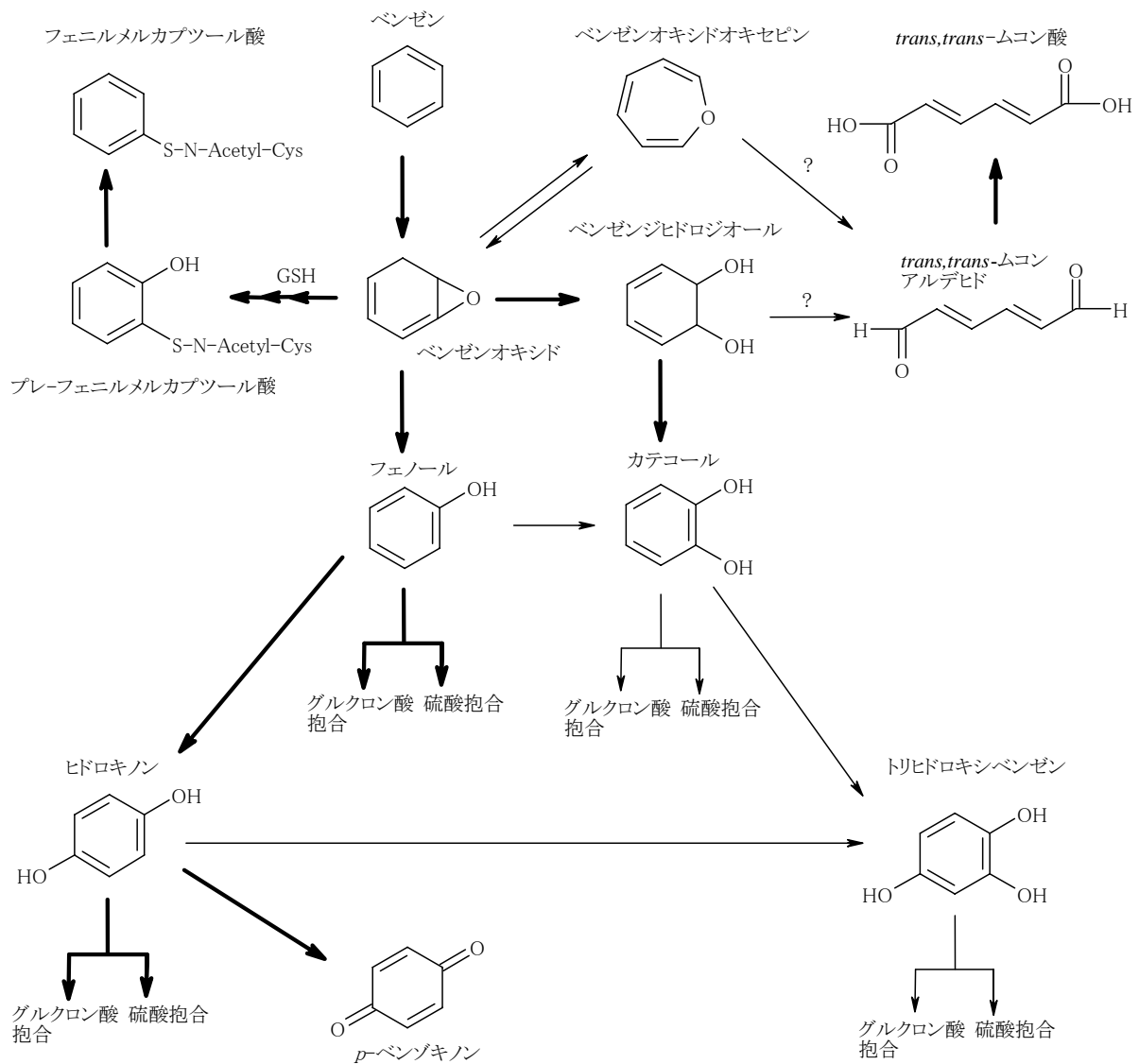


図 8-1 ベンゼンの主な代謝経路

(出典：ATSDR, 1997; Australian Department of Health and Aging, 2001 (一部改変))

?: 予想経路を示す

d. 排泄

ウサギ、ラット、マウス、サル、ヒトでは、尿中にフェノール、ヒドロキノン、カテコール、トリヒドロキシベンゼンの硫酸及びグルクロン酸抱合体が排泄され (Sabourin et al., 1989; Wells and Nerland, 1991)、フェニルメルカプツール酸と *trans, trans*-ムコン酸も排泄されている。また、未変化体として肺から呼気中に排泄される。

0.1 ~ 1 ppm でベンゼン暴露されたヒトでの尿中のバイオマーカーとして、*trans, trans*-ムコン酸と S-フェニルメルカプツール酸は、フェノール、ヒドロキノン、カテコール、ベンゼンよりかなり感度の良いとされているが (Hotz et al., 1997)、Inoue ら (2001) はガソリンスタンドなどの 1 ppm 以下の低濃度のベンゼン暴露の場合に、尿中のフェニルメルカプツール酸が他のバイオマーカーよりも十分に感度のあることを報告している (Inoue et al., 2001)。

経口経路では、実験動物のデータがあり、投与されたベンゼンの43%が未変化体として呼気中に排泄され、尿中へは33%が代謝物（フェノール抱合体23%、ヒドロキノン4.8%、カテコール2.2%、その他）として排泄された（Parke and Williams, 1953）。

雄マウスに¹⁴C-ベンゼン10、200 mg/kgを単回経口投与した試験で、尿中への代謝物として、ヒドロキノングルクロニド、*trans,trans*-ムコン酸、フェニルグルクロニド、フェニル硫酸塩、カテコールグルクロニド、ヒドロキノン硫酸塩、プレフェニルメルカプツール酸が検出されたが、10 mg/kg投与では、尿中への排泄が主な排泄経路であり、その主要な代謝物はヒドロキノングルクロニドが40%、フェニル硫酸が28%、*trans,trans*-ムコン酸が15%であった。200 mg/kgの投与では、尿中への排泄は投与量の42~47%まで減少し、呼気中の揮発性成分は46~56%に増加した（McMahon and Birnbaum, 1991）。しかし、*trans,trans*-ムコンアルデヒドが生成することは培養肝ミクロソームを用いた*in vitro*の試験では証明されているが、循環血中にはまだ確認されておらず（Witz et al., 1996）、ベンゼンから*trans,trans*-ムコンアルデヒドが*in vivo*で生成するという直接的な証拠はない。

マウスとラットへの¹⁴C-ベンゼンの経口投与試験で、15mg/kg未満の用量では、放射能のほとんどが尿中のベンゼン代謝物中から検出されたが、より高用量では呼気への排泄が増加しはじめ、例えば150 mg/kgでは50%以上が呼気中に未変化体として排出され、用量の増加とともに代謝の飽和が示唆された（Sabourin et al., 1987）。

吸入経路では、6人のヒトにベンゼン蒸気52~62 ppm (166~198 mg/m³) を4時間吸入暴露した実験で、呼吸器から体内への吸収は約47%であり、残りの約53%はそのまま吸収されずに呼出された。また、吸収された量の約36%（吸入量の約17%）は未変化体として呼出された（Nomiyama and Nomiyama, 1974）。

実験動物では、130 ppm以下の¹⁴C-ベンゼンをマウスとラットに6時間鼻部暴露した試験で、共に6%未満が呼気中に排出されたが、870 ppmで暴露したラットでは48%が、990 ppmで暴露したマウスでは14%が呼気中に排出された（Sabourin et al., 1987）。

ベンゼンそのものは造血器系、免疫系への毒性影響に直接的には関与せず、主として肝臓で、次いで骨髄等で代謝・産生されるベンゼンの複数の代謝物がベンゼンの毒性の全体像を形成している（Snyder, 2000）。即ち、ベンゼンの毒性はベンゼンの代謝物であるフェノールの代謝物（カテコール、ヒドロキノン、*p*-ベンゾキノン）、*trans, trans*-ムコン酸、ベンゼンオキシドの共存による総合的な作用によるものと考えられている。更に、ベンゼン代謝物の量には種差があるが（Sabourin et al., 1989,1992）、ヒトでのベンゼン代謝物の定量的なデータは極めて少ないため、実験動物のデータをヒトに外挿するのはかなり困難であるとされている（U.S.EPA, 2002）。

8.2 疫学調査及び事例

ベンゼンのヒトへの影響については、報告のほとんどが職業暴露であり、トルエン、キシレンなど他の化学物質との混合暴露の事例が多い。しかしながら、暴露量と骨髄毒性等との関連付けが可能な疫学データも存在する。

a. 急性影響

ヒトの概略の吸入致死用量は5～10分で20,000 ppm、経口経路で125 mg/kgである。25 ppmのベンゼンに8時間暴露しても急性影響はないという報告もある (Gerarde, 1960; Thienes and Haley, 1972)。

健康なボランティアの動態試験で、26～42 ppmで6時間、52～62 ppmで4時間、47～110 ppmで2～3時間の各暴露条件では急性影響はみられなかった (Berlin et al., 1980; Nomiya and Nomiya, 1974; Srbova et al., 1950)。250～3,000 ppmでめまいや頭痛 (Brief et al., 1980)、700～3,000 ppmで傾眠、振戦、せん妄、意識消失の所見が認められた (ATSDR, 1997; U.S.EPA, 2002)。これらの症状は可逆的である。

液体ベンゼンの吸入は急性の肺水腫と接触部位の出血を引き起こす (Gerarde, 1960)。

過量のベンゼンを故意に吸入して死亡した若者に急性の喉頭炎、気管炎、気管支炎、肺の大量出血がみられた (Winek and Collom, 1971)。

化学物質積載船の事故によりベンゼンの蒸気に暴露され数分以内に死亡した乗組員の顔面、体幹部、手足にII度の熱傷が報告されている (Avis and Hutton, 1993)。

ベンゼンの急性毒性は、中枢神経系への影響及び麻酔作用で、即効的かつ用量依存的であり可逆的である。低用量では神経行動毒性が認められることがある (Australian Department of Health and Aging, 2001)。急性中毒による死亡例は、重篤な中枢神経障害や心臓不整脈による心肺停止である (Nahum and Hoff, 1934)。

b. 刺激性

高濃度のベンゼン蒸気は眼、皮膚、呼吸器に刺激性があるが (Gerarde, 1960)、33 ppm未満 (8時間荷重平均、以下8-hr TWAと記載する) の暴露濃度では刺激性がみられたとの報告はない (Australian Department of Health and Aging, 2001)。

ベンゼン蒸気は、33～59 ppmでは作業者の眼に刺激性を示し、更に60 ppm以上では皮膚、鼻、口、喉に刺激性を示す (Midzenski et al., 1992; Yin et al., 1987)。

c. 感作性

調査した範囲内では、ベンゼンのヒトに対する感作性に関する試験報告は得られていないが、過去長期間にわたって用いられていた溶剤としての使用経験から、有害な皮膚感作性と呼吸器感作性はないと推察される (EU, 2003)。

d. 神経系への影響

ベンゼン濃度1～40 ppm (40人) と41～210 ppm (47人) に暴露された中国の履物・印刷工場の女性作業者に、濃度依存的なめまいと頭痛の発生率の増加が報告されている。暴露環境は、ベンゼン平均濃度が59 ppm、トルエンが16 ppm以下の混合暴露であった (Yin et al., 1987)。

ベンゼン暴露による再生不良性貧血や急性白血病に転化する可能性のある前白血病(骨髄異形成症候群)の疾患のあるトルコの労働者に、末梢神経に障害の生じたことが報告されている (Baslo and Aksoy, 1982)。

エストニアのベンゼン製造石油化学工場で、数年間2~16 ppmのベンゼンに暴露された作業者の61%に、頭痛、倦怠感、睡眠障害、物忘れが認められている (Kahn and Muzyka, 1973)。

ノルウェーの9つの石油タンカー甲板員を対象とした調査で、0.3 ppm超のベンゼンに暴露された11人の作業者のうち5人に頭痛、めまい、吐き気がみられたが、0.3 ppm以下で暴露された10人には中枢神経系の異常はなかったと報告されている (Moen et al., 1995)。

ベンゼン (0.56~1.8 ppm)、トルエン (2.1~9.8 ppm)、キシレン (0.43~12 ppm) に混合暴露された男性28人の心理学的検査では、皮質中枢の機能低下と運動反応時間の遅延を示唆する所見が得られている (Sikora and Langauer-Lewowicka, 1998)。

ギリシャ、アテネ中心部にある122か所のガソリンスタンドの従業員及びタクシー・バス運転手で最低3年間、平均16~17年勤務経験のある人の脳をコンピュータ断層撮影した結果、異常な石灰化と皮質の萎縮が認められた (Varelas et al., 1999)。血中鉛濃度は全員正常範囲であったが、軽度から中等度の皮質の萎縮がガソリンスタンド従業員の19/37人、タクシー運転手の14/44人、バス運転手の14/41人にそれぞれ認められた。ガソリンスタンド従業員の有病率が最も高く、喫煙や飲酒との関連性は認められなかった。ただし、この研究では非暴露群が設けられていない。

e. 心血管系への影響

20 ppm (65 mg/m³) 以下のベンゼン、トルエン (4 mg/m³ 以下)、ガソリン (280 mg/m³ 以下) に混合暴露された石油化学工場の作業員 118 人 (グループ 1) と、3 ppm (9 mg/m³) 以下のベンゼン、キシレン (138 mg/m³ 以下)、トルエン (8 mg/m³ 以下)、ガソリン (12 mg/m³ 以下) に混合暴露された石油化学工場の男女作業員 154 人 (20~60 歳) (グループ 2) に循環器系検査を実施した。その結果、年齢、性別を一致させた非暴露対照群と比較して、高血圧のオッズ比はグループ 1 では 2.44 (CI: 1.24-4.85)、グループ 2 では 2.00 (CI: 1.11-3.61) であり、心電図異常 (特に律動障害) のオッズ比はグループ 1 では 2.34 (CI: 0.99-5.63)、グループ 2 では 2.75 (CI: 1.28-5.97) で、いずれもほぼ 2 倍以上高かった。高血圧の家族歴、塩分摂取増加量、体格、喫煙習慣について暴露群と対照群との間に有意差はなかった (Kotseva and Popov, 1998)。

f. 免疫系への影響

ベンゼン (3~57 ppm)、トルエン (21~71 ppm)、キシレン (27~680 ppm) を混合暴露した塗装工の症例で、血中IgA及びIgGの減少とIgMの増加、及び白血球に対する自己抗体の出現率の増加が認められた (Lange et al., 1973a,b)。

ベンゼン、トルエン、キシレンに11年以上混合暴露 (それぞれ1~35 ppm、2~32 ppm、4~28 ppm) された作業員で、55か月~11年未満の間暴露された作業員の血中総リンパ球数、胸腺リンパ球数は非暴露対照群よりわずかに低下したが、リンパ球幼若化反応及びツベルクリン検査を行った限りではリンパ球の機能異常はみられなかった (Moszczynsky and Lisiewicz, 1984)。

g. 造血器系への影響

ベンゼンに吸入暴露した作業員の血液学的影響を表8-1に示す。また、ベンゼンの暴露濃度とベンゼン中毒の相対リスクを表 8-2に示す。

ベンゼンの造血器系への影響は100年以上前から認められており、ベンゼンの長期的な職業暴

露で循環血中の血球数の顕著な減少とその後の死亡が報告され、「ベンゼン中毒」と称されている。過去には白血病患者の白血球数を低下させるためにベンゼンが経口投与されていた事実もある (ATSDR, 1997; Landrigan, 1996)。

一般に、ベンゼンの低濃度での慢性的な暴露によって、血球数は可逆的に減少するが、高濃度での暴露では貧血、白血球減少、特にリンパ球減少、血小板減少を特徴とする不可逆性の骨髓造血機能の抑制が認められる。末梢血中の赤血球、白血球、血小板がともに減少して汎血球減少症を示すとともに、骨髓腔内の脂肪細胞を除く細胞成分の低形成 (骨髓低形成) が生じてしばしば致命的な再生不良性貧血となる。この末梢血中血球数の減少と最終的な再生不良性貧血は、ベンゼン (又はその代謝物) の多能性造血幹細胞・造血前駆細胞や骨髓ストローマ細胞への作用によるものとされている (Snyder, 2000)。

日本では、1957年から1959年にかけて大阪のビニールサンダル等の製造作業や東京下町地区の家内工業等でベンゼン中毒が発生した。大阪では1957年にビニル履物製造業で接着剤中のベンゼンによる中毒発生の報告があり、1958年の実態調査では200余人の貼工の83%に貧血、白血球減少等の異常が認められた。その時の作業場の気中ベンゼン濃度は100~400 ppmであった (堀口ら, 1960)。1957~1959年までに貼工6人 (女性、16~50歳) の死亡が確認され、その就業期間は1年未満~7年間、作業場気中ベンゼン濃度は80~800 ppmであった (原ら, 1960)。その剖検例が報告されている (岩村ら, 1960; 中島ら, 1960; 上岡ら, 1960; 二本杉ら, 1960; 水原, 1960)。症状として、全身倦怠、頭痛、悪心、嘔吐、顔面蒼白、心悸亢進、呼吸困難、めまい、卒倒発作、時には視力障害等の神経症状を現し、重篤な再生不良性貧血、著しい白血球減少、骨髓像では低形成~強い荒廃を認めている (三木ら, 1960)。

米国とカナダの化学工業と石油精製場の合計795人の3つの研究 (表8-1、Collins et al., 1997; Khuder et al., 1999; Tsai et al., 1983) では、算術平均あるいは中央値として0.53~0.81 ppmの濃度のベンゼンの長期暴露で血液系への影響はみられなかった (表8-1)。他のより高濃度に暴露された作業員に対する研究では血液系への影響が認められており、この3つの研究の血液分析方法や暴露評価、及び交絡要因の処理 (喫煙や他の化学物質との混合暴露) の解析にある程度の限界があるが、この結果から、ベンゼンの骨髓毒性のNOAELは0.5 ppm超 (1.6 mg/m³超) (8-hr TWA) であると推測されている (Australian Department of Health and Aging, 2001)。

中国のコホート研究 (Yin et al., 1996) から、ベンゼンを使用した3工場でベンゼンに暴露された中国上海市の作業員44人と、年齢及び性を対応させた非暴露作業員44人を比較した横断研究がある (表8-1、Rothman et al., 1996a)。平均暴露期間は6.3年 (範囲0.7~16年) であった。全被暴露作業員の8-hr TWA中央濃度は31 ppm (101 mg/m³; 範囲1.6~328.5 ppm) であった。被暴露作業員を31 ppm以下の群22人 (範囲1~30.6 ppm) と31 ppm超群22人に分け、8-hr TWA中央濃度はそれぞれ13.6 ppm (44.2 mg/m³)、91.9 ppm (299 mg/m³) であった。31 ppm超群では絶対リンパ球数 (総白血球数×リンパ球百分率/100)、白血球数、赤血球数、ヘマトクリット値、血小板数が有意に減少し、平均赤血球容積は有意に増加した。31 ppm以下の群では、絶対リンパ球数、赤血球数、血小板数が有意に減少した。更に、31 ppm以下の群のなかですべてのサンプリング時に一度も31 ppmを超えなかった11人を選んだところ、絶対リンパ球数のみ減少し、対照群 $1.9 \times 10^3 / \mu\text{L}$ に対し、 $1.6 \times 10^3 / \mu\text{L}$ であった。その時のベンゼン濃度は8-hr TWA中央濃度として7.6 ppm、範囲は1~20 ppmであった。この研究の対照群の例数は少ないがよく管理

されており、また他の化学物質の混入も最小限度であり、全群でトルエンとキシレンは 0.2 ppm (0.7 mg/m³) 以下であった。更に、絶対リンパ球数とベンゼン暴露の間に用量-反応関係を認めた (Rothman et al., 1996a)。以上の結果から、本評価書では、絶対リンパ球数の減少をエンドポイントとして、LOAEL を 7.6 ppm (8-hr TWA) と判断した。

環境中のベンゼン濃度とベンゼン中毒との定量的な関係が、中国のコホート研究 (Hayes et al., 1997; Yin et al., 1996) から抽出された412人のサブグループで報告されている (Dosemeci et al., 1997)。次の3つの要件、① 数か月間以上白血球数 $4 \times 10^9/L$ 未満、又は白血球数 $4.5 \times 10^9/L$ 未満かつ血小板数 $80 \times 10^9/L$ 未満、② 6か月以上の暴露期間、③ 血球数の異常を引き起こす他の要因を排除、を満たすベンゼン中毒者を抽出し、職場のベンゼン濃度との相対リスクを算出した。その結果、ベンゼン濃度が5 ppm未満の時の相対リスクを1.0とすれば、5~19 ppmで相対リスクは2.2に増加し、以降濃度の増加と共にベンゼン中毒の相対リスクも増加した (表 8-2)。その他、3つの研究でも血液系への影響が示されている (表8-1)(Bogadi-Sare et al., 1997, 2000; Ward et al., 1996; Xia et al., 1995)。他の3つの研究では、作業者のベンゼン中毒の症状は高濃度の反復した暴露に関連していたが、累積的な暴露との関連は殆どないか、全くなかった (表 8-1)(Aksoy et al., 1971; Midzenski et al., 1992; Vai et al., 1989)。

2004年に、ベンゼンの血液毒性が平均濃度 1 ppm 以下で認められたという横断研究がある (Lan et al., 2004)。中国・天津市の2つの製靴工場で平均 6.1 ± 2.9 年従事し、ベンゼンに暴露された250人の作業者 (平均 29.9 ± 8.4 歳、うち女性 2/3) とその対照群として年齢、性別、喫煙、飲酒、体格指数、感染歴をほぼ同一にした同市の同じ地域にある3つの織物工場の非暴露作業者 (対照群) 140人とを比較した。採血前1か月間のベンゼン濃度で対照群140人、1 ppm未満 (算術平均 0.57 ± 0.24) 109人、1~10 ppm未満 (2.85 ± 2.11) 110人、10 ppm以上 (28.73 ± 20.74) 31人の4群に区分した。ベンゼンの暴露濃度は、採血16か月前からトルエンの暴露濃度と共に被験者ごとにモニターしている。その結果、1 ppm未満で、総白血球数、顆粒球数、CD4⁺-Tリンパ球数、CD4⁺/CD8⁺-Tリンパ球数比及びBリンパ球数の減少と血小板の減少がみられた。暴露群29人と対照群24人の造血前駆細胞については、10 ppm以上で顆粒球・マクロファージ系コロニー形成単位、前期赤芽球系前駆細胞数、顆粒球・赤芽球・マクロファージ・巨核球系コロニー形成単位数が減少し、骨髓の造血能の低下をうかがわせた。また、造血前駆細胞の感受性は、分化した白血球や顆粒球より高かった。更に、ベンゼン暴露された作業者28人のベンゼン毒性に重要な役割を持つ酵素、ミエロペルオキシダーゼ、NAD(P)H:キノン酸化還元酵素及びP450 2E1(CYP 2E1)について、遺伝子塩基配列における一塩基変異多型 (SNPs) と白血球数との関連を調べたところ、2つの遺伝子型、ミエロペルオキシダーゼ *MPO* -463GG 及び NAD(P)H:キノン酸化還元酵素 *NQO1* 465CT が、ベンゼン暴露された作業者の白血球数の減少と相関しており、ベンゼンの血液毒性の感受性に影響していた。まとめると、ベンゼン濃度の増加に依存して総白血球数、顆粒球数、絶対リンパ球数、Bリンパ球数及び血小板数の減少がみられ、1 ppm未満でも対照群より低かった。また、ベンゼン暴露は骨髓前駆細胞のコロニー形成を減少させ、骨髓前駆細胞に対しては成熟した全白血球より高い毒性を及ぼした。更に *MPO* と *NQO1* の遺伝的変異型は白血球数の減少と相関性があった。以上、この横断研究で、ベンゼンの血液毒性が平均濃度 1 ppm未満で生じ、特に遺伝的に高い感受性をもつ亜集団では血液毒性は明確である可能性が示唆された。本評価書では、ベンゼンの血液毒性が平均濃度 1 ppm未満で認められ

たことから、その上限の 1 ppm を LOAEL と定めた。

^{註)}文献検索時 (2004年4月) 以後に入手した。

以上、職業暴露で得られたヒトへのベンゼンの影響濃度として、米国とカナダでの化学工業と石油精製場の3つの研究の結果として得られた造血器系への影響を指標にしたNOAELが0.5 ppm超 (1.6 mg/m³超)、中国・上海市の工場でベンゼンに暴露された作業者の横断研究で得られたリンパ球数の減少を指標にしたLOAEL 7.6 ppm (25 mg/m³, 8-hr TWA) が得られている。また、中国・天津市の横断研究で、更に低い濃度でベンゼンの血液毒性が報告されており、LOAELは 1 ppmである。

したがって、吸入経路での最小のLOAELは1 ppmと推測された。

表 8-1 ベンゼンに吸入暴露した作業者の血液学的影響
(Australian Department of Health and Aging, 2001、一部改変)

業種	国	ベンゼン 暴露 (8時間荷重平均)	所見	補足	文献
ビニール 履物製造	日本	100-400 ppm(作業 場測定値)(就業時 間不定)	1958年、200余人の貼工(ベンゼン含有の 接着剤使用)の83%に貧血、白血球減少等 の異常 1957-1959年までに貼工6人(女性、16~50 歳)死亡(就業期間：1年未満~7年間、気中 ベンゼン濃度：80~800 ppm) 全身倦怠、頭痛、悪心、嘔吐、顔面蒼白、 心悸亢進、呼吸困難、めまい、卒倒発作、 時に視力障害等の神経症状 重篤な再生不良性貧血、著しいWBC減 少、骨髓像では低形成~強い荒廃	就業時間は 季節変動が あり、繁忙 期5-7月は 長時間労働 が続き、閑 散期には短 時間となる	岩村 ら、 1960; 原ら、 1960; 三木 ら、 1960; 上岡 ら、 1960; 水原、 1960; 中島 ら、 1960; 二本杉 ら、 1960; 堀口 ら、 1960

業種	国	ベンゼン 暴露 (8時間荷重平均)	所見	補足	文献
化学工業	米国	平均(範囲) = 0.55 (0.01-88) ppm 2 ppm超に暴露した 作業者は5%未満	暴露387人、非暴露553人で、ALC・WBC・RBC・Pltの減少、Hbの増加、MCVの増加がみられ、双方の患者数に差なし	この結果から、ベンゼンの骨髓毒性のNOAELは0.5 ppm超(1.6 mg/m ³ 超)(8-hr TWA)であると推測されている (Australian Department of Health and Aging, 2001)	Collins et al., 1997
石油精製	カナダ	平均(範囲) = 0.81 (0.14-2.08) ppm 平均10年間	暴露105人で、WBC・RBC・Hb・MCV・Pltは概ね低い正常範囲内。MCV・Pltは雇用(暴露)期間と負の相関があり、個人のベンゼン暴露量と相関しない	この結果から、ベンゼンの骨髓毒性のNOAELは0.5 ppm超(1.6 mg/m ³ 超)(8-hr TWA)であると推測されている (Australian Department of Health and Aging, 2001)	Khuder et al., 1999

業種	国	ベンゼン 暴露 (8時間荷重平均)	所見	補足	文献
石油精製	米国	中央値 = 0.53 ppm	1959-1980年まで追跡された303人の血液学的全検査項目は概ね正常範囲内	この結果から、ベンゼンの骨髓毒性のNOAELは0.5 ppm超(1.6 mg/m ³ 超) (8-hr TWA) であると推測されている (Australian Department of Health and Aging, 2001)	Tsai et al., 1983
ベンゼン 基材の溶 剤使用	中国	中央値(範囲) 個人暴露 = 31 ppm (範囲1.6-328.5 ppm)、平均6.3年間トルエンとキシレンは全群で0.2 ppm (0.7 mg/m ³) 以下	性別・年齢・喫煙量・飲酒量で同数の対照者と比較 31 ppm超群: 22人 8-hr TWA中央濃度91.9 ppm (299 mg/m ³) 絶対LC・WBC・RBC・Hct・Pltの減少 MCVの増加 31 ppm以下の群: 22人 8-hr TWA中央濃度13.6 ppm (44.2 mg/m ³) 絶対LC・RBC・Pltの減少 一度も31 ppmを超えなかった群: 11人 8-hr TWA中央濃度7.6 ppm (25 mg/m ³) (範囲1-20 ppm) 絶対LCの減少 LOAEL: 7.6 ppm (25 mg/m ³) (8-hr TWA)	血液学的検査値と累積暴露量の相関なし	Rothman et al., 1996a, b
履物製造業	クロアチア	中央値(範囲) = 5.9 (1.9-14.8) ppm (エリアモニタリング値)	非暴露女性27人と比較した暴露女性49人で、平均Hb濃度・Bリンパ球比率の減少、MCV・杆状核好中球の増加	ベンゼン混入の接着剤・洗浄剤・塗料; トルエン 11-50 ppm との混合暴露	Bogadi-Sare et al., 1997, 2000
ベンゼン 基材の溶 剤使用	中国	平均(範囲) = 5.8 (0.7-139) ppm (評価手法不詳)	WBC減少症 (WBC < 4.5 × 10 ⁹ /L)は、非暴露236人の8.9%に対して、暴露326人では26%		Xia et al., 1995
ゴム製造	米国	推定範囲 <5-34 ppm	1939-1975年に暴露された657人で、ベンゼン暴露量とWBC・RBCの減少のリスクは相関。WBCの減少は大きい、暴露量に閾値はみられない	Pliofilm TM コホート	Ward et al., 1996
ゴム製造	米国	推定暴露中央値 30-54 ppm 雇用開始4か月間	1946-1949年に雇用された161人で、雇用開始4か月間にWBCの10%減少。RBCは一致した変化なし	Pliofilm TM コホート	Cody et al., 1993

業種	国	ベンゼン 暴露 (8時間荷重平均)	所見	補足	文献
ゴム製造	米国	予測平均値 75 ppm (1940-1948年) 15-20 ppm (1949-1978年)	459人の縦断研究で、1940-1948年の全暴露量と関連してWBC・RBC・Hbが減少。次の25年間ではその傾向はない	Pliofilm™ コホート	Kipen et al., 1988, 1989
履物製造業	トルコ	15-210 ppm 3か月間-17年間	作業員217人のWBC・Plt・全血球数の減少頻度は、性別・年齢・一般生活条件が同じ対照者100人と比較して増加	接着剤に暴露。暴露期間と関連なし	Aksoy et al., 1971
船体修理	米国	60-600 ppm	船上タンクの脱ガス作業で数日間暴露された9/15人で、4か月以内にWBC・ALC・Hb・Plt・MCVの異常。12か月後でも7/15人が1項目以上の検査値に異常	血液変化と暴露期間に相関なし	Midzinski et al., 1992
ベンゼン 基材の溶 剤使用	イタリア	>20 ppm	ベンゼン中毒の恐れで職業健康クリニックを訪れた301人のうち、153人で一過性の骨髄異常、39人で進行性の骨髄異常; 11人が再生不良性貧血で死亡、21人が血液リンパ系の進行がん	骨髄疾患の重篤度と現状又は直近の暴露量との間に強い有意差あり	Vai et al., 1989
化学工業	米国	0.01-1.40 ppm 平均7.3年間	暴露200人、非暴露268人で、血液学的検査項目で、ベンゼンに関連した影響なし		Collins et al., 1991
化学工業	米国	平均>24 ppm 平均9.6年間	10/10人でMCVの増加、9/10人でHb値の減少		Fishbeck et al., 1978
化学工業	米国	<2 ppm-約30 ppm 1-20年間	同数の対照者と比較して、暴露282人でRBC・総ビリルビンの軽微な低下	暴露2/282人が調査期間中(1967-74)に白血病で死亡	Townsend et al., 1978
コークス 炉副 産物	米国	0.1-31.4 ppm	非暴露群、<2 ppm-年暴露群、2-20 ppm-年暴露群、>20 ppm-年暴露群で比較し、WBC、RBC、Hb値に差なし (17-37人/群)		Hancock et al., 1984
ベンゼン 基材の溶 剤使用	中国	平均(最大) = 女性 59.2 (210)、= 男性 47.9 (210) ppm 平均5年間	女性: 非暴露85人に対して、暴露83人でALCの減少 男性: 非暴露44人に対して、暴露61人でALCの差なし	トルエン 6-7 ppmと 混合暴露	Yin et al., 1987
石油精製	米国	10 ppm	非暴露33人と暴露66人の比較 暴露群でMCVのわずかな増加 その他の血液学的、血清生化学的数値に差なし	全絶対MCVは正常範囲内	Yardley-Jones et al., 1988
印刷	米国	11-1,060 ppm (3-5年間)	暴露作業員332人中130人に貧血、MCVの増加、Pltの減少・WBCの減少等の中毒症状	ベンゼン使用中止後、再発の症例なし	Greenburg et al., 1939
ゴム製造	米国	予測平均値 100 ppm 範囲 50-500 ppm	倦怠感、悪心、嘔吐、出血の訴えた1,104人で、血球数を測定。ALCは83人で異常に低値。25人はWBC・RBC・Pltが重度に減少。そのうち9人は入院し、骨髄の生検で再生不良性貧血と診断、3人死亡。	世界大戦による合成ゴムの注文増加	Wilson, 1942
タイヤ コード製造	トルコ	0-110 ppm (エリア モニタリング値)	暴露された231人のうち、9人にWBCの減少、4人にPltの減少、1人にWBC・RBC・	用いた希釈剤と溶剤に	Aksoy et al.,

業種	国	ベンゼン 暴露 (8時間荷重平均)	所見	補足	文献
			Pltの減少	6-8%ベンゼン含有	1987
2製靴工場	中国 天津市	対照群140人 (男52、女88) 暴露群250人 1 ppm未満: 109人 (37,72) 1-10 ppm: 110人 (39,71) 10 ppm以上: 31人 (10,21) 従事期間6.1±2.9年	16か月間ベンゼン暴露された250人を、平均濃度で1 ppm未満、1以上10 ppm未満、10 ppm以上の3群に区分。 全暴露群: 傾向検定で以下項目に有意差あり：総白血球数、顆粒球数、絶対リンパ球数、CD4 ⁺ -Tリンパ球数、CD4 ⁺ /CD8 ⁺ -Tリンパ球数比、Bリンパ球数、ナチュラルキラー細胞数、血小板数 1 ppm未満: 総白血球数、顆粒球数、CD4 ⁺ -Tリンパ球数、CD4 ⁺ /CD8 ⁺ -Tリンパ球数比及びBリンパ球数の減少と血小板の減少 10 ppm以上: ヘモグロビン濃度減少、顆粒球・マクロファージ系コロニー形成単位、前期赤芽球系前駆細胞数、顆粒球・赤芽球・マクロファージ・巨核球系コロニー形成単位数が減少 造血前駆細胞の感受性は、分化した白血球や顆粒球より高い ベンゼン代謝に重要な2つの遺伝子型（ミエロペルオキシダーゼMPO -463GG、NAD(P)H:キノン酸化還元酵素NQO1 465CT）が、暴露された作業員28人の白血球数の減少と相関 LOAEL: 1 ppm (血液毒性)(本評価書の判断)	ベンゼンとトルエンを個人モニター	Lan et al., 2004

ALC、絶対リンパ球数；Hb、ヘモグロビン；LC、リンパ球；MCV、平均赤血球容積；Plt、血小板；RBC、赤血球；WBC、白血球

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

表 8-2 暴露濃度とベンゼン中毒の相対リスク (Dosemeci et al., 1997)

暴露濃度 (ppm)	相対リスク (95%信頼区間CI)
<5	1.0 (対照)
5-19	2.2 (1.7-2.9)
20-39	4.7 (3.4-6.5)
40≤	7.2 (5.3-9.8)

h. 生殖・発生影響

女性に対する影響としては、毎日ベンゼン（濃度不明）に暴露されたゴム工場の女性作業員12人に婦人科的疾患の発生が報告されている。全員に月経不順とわずかな出血があった。このうち、2人は当該作業に従事し始めた後に妊娠し、いずれも妊娠第1期のうちに自然流産している。また、5人に卵巣形成不全 (ovarian hypoplasia) が認められた。その他、あざがでやすい、

倦怠感、めまい、頭痛、血液学的検査値異常、特に白血球数と血小板数の低値がよくみられる所見であった (Vara and Kinnunen, 1946)。

中国の石油化学会社に勤務していた女性作業者に月経異常が生じたとの報告がある (Thurston et al., 2000)。

平均29 ppm (範囲 1~132 ppm) のベンゼンと平均19 ppm (範囲 1~136 ppm) のトルエンに混合暴露された中国の革靴製造作業者223人のうち49%に月経異常を認めた報告がある。一方、非暴露群における月経異常例は16%であった (Huang, 1991)。喫煙の習慣については調べていない。

ノルウェーの症例対照研究で、調査直前に子供を生んだ女性歯科医558人と対照の高校女性教師450人について、受胎待ち時間 (妊孕力) とベンゼン暴露の関係が研究されている。その結果、女性歯科医の40%がベンゼン0.25 v/v%を含む消毒剤に毎日暴露されていたが、受胎待ち時間 (妊孕力) に対照者と差はなかった (Dahl et al., 1999)。

平均29 ppm (範囲 1~132 ppm) のベンゼンと平均19 ppm (範囲 1~136 ppm) のトルエンに混合暴露された中国の革靴製造作業者106人と非暴露対照群209人との研究で、ベンゼンとトルエンの混合暴露群では対照群に比して自然流産率の増加 (5.8 対 2.4%; 相対リスク=2.4; $p<0.01$) がみられたが、早産や死産の頻度には群間に差はなかった (Huang, 1991)。なお、喫煙習慣の情報はない。

1975~1982年のフィンランド国勢調査で、妊婦の病院の記録とインダストリアル・ハイジニストと協力して開発した職種-暴露分類を用いて、11,570人の妊婦 (夫は有害物質に暴露された可能性がある) と87,616人の妊婦 (夫は有害物質に暴露された可能性がない) について比較した研究がある。その結果、自然流産のオッズ比は、石油精製の溶剤 (ガソリンとベンゼン) に夫が暴露されている場合に上昇したが (オッズ比2.2、CI 1.3-3.8)、ベンゼンのみに暴露されている場合 (ベンゼン濃度は測定されていないが、低いとしている) には有意でなかった (オッズ比1.0、CI 0.7-1.3) (Lindbohm et al., 1991)。

フィンランドの製薬工場に勤務し自然流産した44人と対照群の女性作業者130人の症例対照研究では、流産のリスクとベンゼン暴露 (オッズ比2.4 (95%信頼区間CI, 0.5~12.0)) に有意な関連性はみられなかったと報告されている (Taskinen et al., 1986)。

親の職業暴露と胎児の発生に関して、1980年に既婚女性の米国出生率・胎児死亡率調査 U.S. National Natality and Fetal Mortality Surveyに基づいて症例対照研究が行われている。死産 (母親2,096人、父親3,170人)、妊娠37週未満の早産 (母親363人、父親552人)、在胎期間の短い幼児 (母親218人、父親371人) の群、及び対照の妊娠女性も同時に調査している。調査直前の12か月以内の暴露を雇用工場で確認し、個々の化学物質への相対暴露濃度が算出された。また、オッズ比を計算する際、子供の人種、妊婦管理の有無、母親の年齢、流産の回数、人工流産、母親の喫煙・飲酒量の交絡因子を考慮している。その結果、ベンゼンに暴露された父親の子供に、強い濃度依存性のある在胎期間の短縮がみられた (オッズ比1.5 (95%CI, 1.1~2.3))。この父親には、エンジン技術者、修理工、溶接工、ガス切断工が高い率で含まれていた。母親のベンゼン暴露は死産とわずかに有意な相関 (オッズ比1.3 (95%CI, 1.0~1.8)) がみられた。母親のベンゼン暴露は主に服飾工業、理髪と化粧品関連の職種によるもので、化学・製薬・塗装工業は少なかった (Savitz et al., 1989)。

フランスの2つの化学工場の1,077人の男性作業者の配偶者について、質問紙で推測された暴

露量を基に妊娠28週目までの自然流産のリスクが検討されている。女性の診療記録は検討されなかった。総数1,739人の妊婦のうち、171人 (9.8%) は自然流産した。非暴露作業者の妻の流産は8.8%であった。男性作業者を過去のベンゼン暴露量に基づいて低暴露群 (5 ppm未満) と高暴露群 (5 ppm以上) に分け、妻の喫煙、年齢、妊娠順で調整したが、自然流産のリスクは2つの暴露群で差はなかった (Stucker et al., 1994)。

研究従事者206人の自然流産について調べたフィンランドの症例対照研究で、ベンゼン暴露と自然流産との間に有意な関連性はみられなかった (Taskinen et al., 1994)。

石油化学施設で雇用されており、同じ施設の男性と結婚した3,070人の非喫煙の初産の女性を対象に調査した中国における研究で、自然流産の割合は化学作業従事者が8.8%であるのに対し、非化学作業従事者は2.2%であった。その施設内でヒトの呼吸域近傍38か所から回収されたサンプル中のベンゼン、トルエン、キシレン、スチレン濃度はそれぞれ平均0.86、0.40、0.50、0.03 ppmであった。妊娠初期の3か月間に暴露された特定の化学物質との関係を解析した結果、自然流産の予想オッズ比はベンゼンで2.5 (95%CI, 1.7~3.7)、石油で1.8 (95%CI, 1.1~2.9) と有意に上昇した (Xu et al., 1998)。

中国のベンゼン、トルエン、キシレン、スチレン、石油を生産する石油化学工場の作業者の前向きコホート研究が実施されている (Chen et al., 2000)。0.02~0.2 ppmのベンゼンに暴露された母親366人の群では、有機溶剤に暴露されていない母親459人の群と比較して、他の化学物質暴露の有無に係わりなく出生児の体重がわずかに減少 (-58 g (95%CI, -115~-2 g)) した。

男性に対する生殖影響については、ベンゼン (10~15 ppm)、エチルベンゼン (~50 ppm)、トルエン (~50 ppm)、キシレン (~12 ppm) に2年間混合暴露されたメキシコの男性ゴム作業員48人と年齢を対応させた対照群42人について、性機能と精液を調べた結果、平均精子数、精子の運動性、正常な精子の比率が暴露群では対照群に比べて、それぞれ78、62、24%減少していた。喫煙、飲酒の習慣との関連性はなかった。暴露作業員には性欲の低下が認められており、それが精子数の減少と運動性の低下をもたらした原因である可能性が示唆されている (De Celis et al., 2000)。

以上のように、月経不順や精液の質に対する影響、自然流産の割合の増加、出生時体重の減少などベンゼンの生殖系への影響を示す報告もあるが、すべて混合暴露の事例で、他の交絡因子による調整が適切でない、調査人数が少ない、暴露期間が明確でないなど限界があり、現在のところヒトでのベンゼンの生殖・発生毒性について暴露量との関連を含め明確に判断することはできない。

i. 遺伝毒性

ベンゼンに職業暴露されたヒトのリンパ球を用いた*in vivo*遺伝毒性結果を表8-3に示す。ヒト培養細胞を用いた*in vitro*の結果は表 8-14に示す (8.3.6 遺伝毒性参照)。

ベンゼンのヒトに対する遺伝毒性に関しては、職業暴露においてベンゼンの正確な暴露データがない、他の化学物質との混合暴露である、あるいは適切な対照群が設定されていないなどの限界があるものの、ベンゼン暴露がリンパ球の染色体の数的・構造的異常を引き起こすことが指摘されている (ATSDR, 1997; IPCS, 1993)。

輪転グラビア印刷工場で、125～532 ppmのベンゼン濃度で1年未満～22年間暴露された作業
者10人の末梢血リンパ球に染色体異常の増加がみられ (Forni et al., 1971a)、また、過去にベン
ゼン暴露による血液疾患に罹患し、回復した患者25人の末梢血リンパ球に染色体異常の増加が
報告された (Forni et al., 1971b)。

多くはベンゼン10 ppm超 (8-hr TWA) に暴露された作業者の報告であるが (Australian
Department of Health and Aging, 2001)、より低用量での報告もあり、Tompaら (1994) は、1990、
1991、1992年と経年的にベンゼンの平均暴露濃度ピークが低下 (21 → 8.4 → 5.7 ppm) した職
場の作業員49人について研究し、リンパ球の染色体異常の出現頻度はベンゼン暴露濃度の低下
と共に低下したが、姉妹染色分体交換の頻度には変化がなかったとしている。

また、ベンゼンに職業暴露された作業者の遺伝毒性影響を表 8-4に示す。

全体として、職業的に特に高濃度のベンゼンに暴露されたヒトで、染色体異常が示されてい
る。しかし、職業的な暴露であることから1,3-ブタジエンやスチレン、キシレン等の多環式芳
香族炭化水素のような他の化学物質との混合暴露を伴い、解析に限界がある。

以上のように、染色体の数的・構造的異常は職業的にベンゼン10 ppm (33 mg/m³) 超 (8-hr
TWA) で暴露された作業員の末梢血リンパ球に認められており、ベンゼン (又はその代謝物)
がヒトに遺伝毒性があることが示唆される。最新の細胞遺伝学的手法を取り入れた研究でも、
染色体の傷害と高濃度のベンゼンとの間に依存性が認められている。

表 8-3 ベンゼンに職業暴露されたヒトのリンパ球を用いた*in vivo*遺伝毒性結果
(ATSDR, 1997)

使用細胞種	エンドポイント	結果	文献
ヒトリンパ球	小核の増加	+	Robertson et al., 1991
ヒトリンパ球 (職業暴露さ れたヒト)	染色体異常	(+)	Yardley-Jones et al., 1990
		+	Sasiadek et al., 1989
		-	Jablonicka et al., 1987
		+	Forni et al., 1971a,b
		+	Ding et al., 1983
		+	Tough & Court Brown, 1965
		+	Picciano, 1979
		+	Tompa et al., 1994
		+	Sasiadek, 1992
		+	Sasiadek & Jagielski, 1990
		姉妹染色分体交換	+
	-		Yardley-Jones et al., 1988
	-		Seiji et al., 1990

+ 陽性、- 陰性、(+) 弱い陽性

表 8-4 ベンゼンに職業暴露された作業者の遺伝毒性影響
(Australian Department of Health and Aging, 2001)

集団		影響と影響濃度 (8-hr TWA)	文献
暴露群	対照群		
ガソリンスタンド従業員 (12人)	性別、年齢、喫煙習慣が同一条件 (12人)	ベンゼン平均大気濃度 0.11 ppm (範囲 0.03-3.0 ppm) ^{注1)} に暴露されたヒトの新鮮な培養末梢血リンパ球で、全体的な DNA 傷害と強い傷害を受けた細胞の増加 (Lagorio et al., 1997)	Andreoli et al., 1997
ガソリンスタンド従業員(12人)	性別、年齢、喫煙習慣が同一条件 (12人)	ベンゼン 0.1 ppm ^{注1)} の平均大気濃度に暴露されたヒトの末梢血リンパ球で、染色体 7・11・18 番及び X 染色体に数的異常なし	Carere et al., 1998
スチレン工場作業員 (25人)	性別、年齢が同一条件 (25人)	平均濃度ベンゼン 0.24 ppm、スチレン (トルエン・キシレン・エチルベンゼン) 0.31 ppm で暴露 ^{注2)} 全リンパ球で動原体を有する小核の増加 単球の DNA 付加体、リンパ球の DNA 一本鎖切断・姉妹染色分体交換・全小核に変化なし	Holz et al., 1995
石炭ガス工場作業員 (56人)	年齢が同一条件 (28人)	ベンゼン暴露濃度 0.5-1.2 ppm ^{注3)} で、リンパ球と頬細胞における小核、全染色体を入れる小核 (MN harbouring whole chromosomes)、無動原体染色体断片、9 番染色体数的異常の増加なし	Surralles et al., 1997
石炭ガス工場作業員 (12人) 及び炉操作者 (5人)	隣接する地方の村の条件を一致させていない住民 (8人)	幾何平均 1.3 ppm のベンゼン暴露 ^{注3)} された作業員において、分裂間期リンパ球の 1・9 番染色体の動原体切断が、わずかであるが有意に増加。 幾何平均 1.0 ppm ベンゼンに暴露されたコークス炉作業員では増加なし。	Marcon et al., 1999
ベンゼン基材の溶剤を用いる作業員 (24人)	性別、年齢、喫煙飲酒、肥満度が同一条件 (23人)	ベンゼン平均暴露 72 ppm (範囲 2-301 ppm) ^{注4)} で、ヘテロ(接合体)のヒトの末梢血 RBC で、Nø ではなく NN グリコホリン A 突然変異体の頻度が 2 倍増加。ベンゼン生涯累積暴露量に強く依存。	Rothman et al., 1995, 1996b
ベンゼン基材の溶剤を用いる作業員 (43人)	性別、年齢が同一条件 (44人)	中央値 31 ppm (範囲不詳) でベンゼン暴露 ^{注4)} した作業員のリンパ球で、8・21 番染色体の高二倍体の頻度及び 8 番染色体の低二倍体の頻度の用量依存的増加。 31 ppm 超の暴露濃度で、リンパ球の転座 t(8;21) (27対2%リンパ球) は 15 倍、転座 t(8;* ^{注)}) と転座 t(21;* ^{注)}) は 2 倍増加。 すべての増加は、累積暴露量ではなくその時点の暴露量に依存。 注)*: 染色体不詳	Smith et al., 1998
		ベンゼン暴露濃度 31 ppm 超 ^{注4)} で、絶対リンパ球数の減少に伴って、リンパ球の 9 番染色体の高二倍体、主に三倍体の頻度増加	Zhang et al., 1996
		中央値 31 ppm (範囲 2-329 ppm) ^{注4)} で、分裂中期の全血塗抹標本において、5・7 番染色体のモノソミー、1・5・7 番染色体の三倍体、四倍体が増加。5・7 番染色体の長腕欠失が用量依存的に 3.5 倍までの増加。	Zhang et al., 1998

注 1) 石油や自動車の排気ガスに含まれる 1,3-ブタジエンや遺伝毒性のある多環式芳香族炭化水素等の化学物質の排出状況の情報がない。

注 2) スチレン単独でも低濃度でヒトリンパ球の染色体異常を引き起こす (IARC, 1994)。

注 3) 低濃度で遺伝毒性のある多環式芳香族炭化水素にも混合暴露されている (IPCS, 1998)。

注 4) トルエンとキシレンにも混合暴露されており、それらがベンゼンの代謝を阻害していた可能性がある。ただし、トルエンとキシレンがこのような染色体の傷害を引き起こすという報告はない (IPCS, 1997; McGregor, 1994)。

j. 発がん性

ベンゼンの発がん性については、多数の職業暴露による疫学研究が行われており、代表的な

疫学研究として、米国ミシガン州ダウケミカル工場での男性 956 人を対象としたコホート研究 (Bond et al., 1986; Ott et al., 1978)、トルコ・イスタンブールの製靴工らの白血病調査 (Aksoy, 1980)、米国オハイオ州グッドイヤー工場の塩化ゴム (PliofilmTM) 工場作業者のコホート研究 (Rinsky et al., 1981,1987)、米国の 7 つの化学工場男性作業員のコホート研究 (Wong, 1987a,b)、中国 12 市の工場従業員 74,828 人の総合的なコホート研究 (Hayes et al., 1997) がある。

その中でも、PliofilmTMコホート研究はヒトに対する発がん性評価を行うのに「現時点で最良のコホート研究と考えられる」(環境庁大気保全局, 1995; 日本産業衛生学会許容濃度等委員会, 1997) とされ、詳しく分析されている (ACGIH, 2001; Australian Department of Health and Aging, 2001; U.S.EPA, 1998)。ここでは、PliofilmTMコホート研究の概要を紹介する。その他のコホート研究は、以下の報告書や評価文書で詳しく総括されている。

ベンゼンの発がんリスク評価について、日本では環境庁大気保全局 (1995) 及び「許容濃度等の勧告」(日本産業衛生学会許容濃度等委員会, 1997) で簡潔にまとめられている。海外の最近の評価文書では、欧州連合の「Risk Assessment Report, Benzene draft」(EU, 2003)、オーストラリアの「Benzene: Priority Existing Chemical Assessment Report No. 21」(Australian Department of Health and Aging, 2001)、米国の環境保護庁「Carcinogenic Effects of Benzene: An Update」(U.S.EPA, 1998) 及び有害物質・疾病登録局「Toxicological profile for benzene」(ATSDR, 1997) がある。

PliofilmTMコホート

ベンゼンのPliofilmTMコホートでの死因と標準化死亡比を表 8-5、ベンゼンのPliofilmTMコホートで白血病で死亡した作業者の累積暴露量と標準化死亡比を表 8-6に示す。

米国オハイオ州グッドイヤーの2つの工場に勤務するゴム作業者に白血病の増加が報告された (Infante et al., 1977; Rinsky et al., 1981)。このコホートは、PliofilmTM(塩化ゴムを原料とする包装材料) 工場に1936～1975年まで雇用されていた1,165～1,212人の男性作業員で構成されている (Paxton et al., 1994a; Rinsky et al., 1987)。工場ではPliofilmTMの製造工程で大量のベンゼンを溶剤として使用しており、他の既知の発がん物質の暴露はなかった。

白人男性1,165人のリンパ造血系のがんで死亡した作業員は、期待値6.6人 (標準化死亡比SMR = 2.27 (95%CI 1.27～3.76)) に対して15人であり、白血病で死亡した作業員は、期待値2.7人 (SMR = 3.37 (95%CI 1.54～6.41)) に対して9人であった (表 8-5)。その累積暴露量と白血病のSMRの関係は表 8-6に示した。コホートの個人の累積暴露量は過去の環境の測定結果と個人の作業記録から推定した (Rinsky et al., 1987)。

表 8-5 PliofilmTMコホートでの死因と標準化死亡比 (Rinsky et al., 1987)

死 因	死亡数		標準化死亡比 (95%CI)
	観察値	期待値	
全死亡	330	331.6	0.99 (0.89-1.11)
全悪性腫瘍	69	66.8	1.03 (0.80-1.30)
リンパ造血系がん	15	6.6	2.27 (1.27-3.76)
白血病(非リンパ性)	9	2.7	3.37 (1.54-6.41)
多発性骨髄腫	4	1.0	4.09 (1.10-10.47)

表 8-6 Pliofilm™コホートで白血病で死亡した作業者の累積暴露量と標準化死亡比
(Rinsky et al., 1987)

累積暴露量 (ppm-年)	標準化死亡比 (95%CI)
0.001-40	1.09 (0.12-3.94)
40-200	3.22 (0.36-11.65)
200-400	11.86 (1.33-42.85)
>400	66.37 (13.34-193.93)
計	3.37 (1.54-6.41)

ppm-年: ppm×年 (例、400 ppm-年=10 ppm×40年)

ベンゼンのデータ追加後のPliofilm™コホートでの死因と標準化死亡比を表 8-7に示す。

Rinskyら (1987) による報告の後、1981年から1987年までのデータを追加した追跡研究が行われた。その結果、白人男性1,212人のリンパ造血系のがんでの死亡は、期待値9.51人 (SMR=2.21 (95%CI: 1.37~3.38)) に対して21人であり、白血病での死亡は期待値3.89人 (SMR=3.60 (95%CI: 1.97~6.04)) に対して14人であった。この研究によりベンゼンの高濃度での暴露が白血病を引き起こすことが確認され、白血病がPliofilm™の製造の初期の非常に高濃度のベンゼン暴露による可能性を示唆した (表 8-7、Paxton et al., 1994a)。これらの分析では喫煙やその他の交絡因子は考慮されていない。

表 8-7 データ追加後のPliofilm™コホートでの死因と標準化死亡比 (Paxton et al., 1994a)

死 因	死亡数		標準化死亡比 (95%CI)
	観察値	期待値	
全死亡	481	468.22	1.03 (0.94-1.12)
リンパ・造血系がん	21	9.51	2.21 (1.37-3.38)
白血病	14	3.89	3.60 (1.97-6.04)

これら最初の研究と追跡研究の結果を基に、種々の統計学的な解析が行われている。

ベンゼンのPliofilm™コホートでのベンゼンの推定累積暴露量と白血病の標準化死亡比を表 8-8に示す。Paxtonら (1994a) は累積暴露の異なった組み合わせのSMRを再計算し、Crump and Allen (1984) とPaustenbachら (1992) の統計量と比較した (表 8-8)。

表 8-8 Pliofilm™コホートでのベンゼンの推定累積暴露量と白血病の標準化死亡比 (Paxton et al., 1994aを改変)

累積暴露量 (ppm-年)	標準化死亡比 (95%CI)		
	Crump & Allen (1984)	Paustenbachら (1992)	Rinskyら (1987)
0-5	0.88 (0.02-4.89)	1.33 (0.03-7.43)	1.97 (0.41-5.76)
>5-50	3.25 (0.88-8.33)	1.79 (0.22-6.45)	2.29 (0.47-6.69)
>50-500	4.87 (1.79-10.63)*	2.80 (0.76-7.16)	6.93 (2.78-14.28)**
>500	10.34 (2.13-30.21)**	11.86 (4.76-24.44)**	20.00 (0.51-111.4)

ppm-年: 50 ppm-年は、40年間であれば1.25 ppmの暴露に相当。

* p < 0.05、** p < 0.01

3つのグループによる大きな違いは、累積暴露量を①Crump & Allen (1984) はデータがない期間の荷重平均を、データのあった期間の荷重平均のTWA-TLVに対する比に基づいて、その当時のTWA-TLV (100 ppm) から求めていること、②Paustenbachら (1992) は1940年代の異常な長時間労働、測定機器の不備による暴露濃度の過小評価の可能性、皮膚吸収の可能性などを考慮していること、③Rinskyら (1987) はある職種の労働者は特

別のことがない限り同じ濃度に暴露したと仮定したことによる。

したがって、Paustenbachらの暴露推定に比べると、Rinskyらの推定は過小評価の可能性が、Crump & Allenはある職種では過大評価、ある職種では過小評価していることになる（日本産業衛生学会許容濃度等委員会，1997）。

表 8-8は、どの推定を用いても累積暴露量の増加と共に白血病で死亡する標準化死亡比は増加し、強い用量-反応依存性を示し、50 ppm-年超の累積暴露ではCrump and Allen (1984) とRinskyら (1987) の積算では累積暴露のリスクの有意な増加を示している。累積暴露量50 ppm-年以下では3報告の標準化死亡比は有意でなく、Paxtonら (1994a) は白血病に閾値があると結論した。なお、累積暴露量50 ppm-年は、40年にわたってベンゼンの8-hr TWA 1.25 ppmに職業暴露されることを意味する。

ただし、95%CIの上限値は、3グループを横並びで見て、5 ppm超～50 ppm-年で6.45～8.33、0～5 ppm-年で4.89～7.43であり、累積暴露量にかかわらず高く高い。したがって、50 ppm-年以下の累積暴露量でも白血病との関係を否定できないとの見解もある（Australian Department of Health and Aging, 2001）。

ベンゼンのPliofilm™コホートでのベンゼンの累積暴露量と急性骨髄性白血病及び多発性骨髄腫を表 8-9に示す（Wong, 1995）。Wong (1995) はPaxtonら (1994a,b) が報告した1987年までのPliofilm™データを解析し、累積暴露区分ごとの急性骨髄性白血病と多発性骨髄腫の標準化死亡比と95%信頼区間を算出した。その結果、累積暴露量と多発性骨髄腫との関係は認めなかったが、急性骨髄性白血病のSMRは明らかな用量依存性を認めた（表 8-9）。

表 8-9 Pliofilm™コホートでのベンゼンの累積暴露量と急性骨髄性白血病及び多発性骨髄腫 (Wong, 1995)

累積暴露量 (ppm-年)	急性骨髄性白血病		
	観察値 (死亡)	期待値 (死亡)	標準化死亡比 (95% CI)
<40	1	0.84	1.19 (0.03-6.63)
40-200	0	0.25	0 (0-14.75)
200-400	2	0.07	27.21 (3.29-98.24) **
>400	3	0.03	98.37 (20.28-287.65) **
計	6	1.09	5.03 (1.84-10.97) **

累積暴露量 (ppm-年)	多発性骨髄腫		
	観察値 (死亡)	期待値 (死亡)	標準化死亡比 (95% CI)
<40	3	0.93	3.21 (0.66-9.39)
40-200	0	0.30	0 (0-12.29)
200-400	0	0.10	0 (0-36.89)
>400	1	0.04	25.17 (0.63-139.83)
計	4	1.37	2.91 (0.79-7.45)

**p<0.01

この結果から、Wong (1995) は、ベンゼンは200 ppm-年未満の累積暴露量では急性骨髄性白血病のリスクは有意に増加せず、200 ppm-年を超えるとリスクは急激に増加し、400 ppm-年超

で極めて大きなリスク (SMR 98.37) になると結論した。

ベンゼンのPliofilm™コホートでの職場の平均長期ベンゼン暴露濃度と全白血病^{注)}の観察数と期待数を表 8-10に示す。

Schnatterら (1996) は上記のCrump & Allen (1984)、Paustenbachら (1992)、Rinskyら (1987) の3報告 (表 8-10) を再分析し、Pliofilm™コホートの個人記録を用いて残業時間も含めた最大暴露作業/部署、及び最大暴露作業/部署での長期平均暴露量を明らかにした。次に常に特定の濃度を超えない作業者とヒト-年のサブカテゴリーで、全白血病の観察死亡数と期待死亡数を求めた。その結果、表 8-10に示すように、長期平均暴露量が15 ppm以下で暴露されている場合には、期待死亡数より観察死亡数のほうが少なく、したがって、全白血病の発現する最小のリスク濃度は20~25 ppmであった。白血病の中でもそのリスクは急性骨髄性・単球性白血病によるものであり、急性骨髄性・単球性白血病がベンゼンによって生じる白血病であることを示唆した。ただ、コホートの大きさが小さく統計学的な検出力が限定されるため、15 ppm以下でも白血病の増加するリスクは除外できないとの見解がある (Australian Department of Health and Aging, 2001)。

表 8-10 Pliofilm™コホートで職場の平均長期ベンゼン暴露濃度と全白血病^{注)}の観察数と期待数 (Schnatter et al., 1996を改変)

平均長期 ベンゼン 暴露濃度 (ppm)	中央値		Crump & Allen		Paustenbach et al.		Rinsky et al.	
	観察数	期待数	観察数	期待数	観察数	期待数	観察数	期待数
≤1	0	0.43	0	0.53	0	0.07	1	1.53
≤5	0	0.83	0	1.01	0	0.10	1	1.72
≤10	0	0.89	0	1.04	0	0.11	1	2.00
≤15	0	0.98	0	1.28	0	0.15	1	2.00
≤20	0	1.50	2	1.92	0	0.21	3	2.30
≤25	2	1.88	2	2.13	1	0.80	7	2.92
≤30	2	2.01	3	2.35	1	0.90	7	3.24
≤40	5	2.84	5	2.73	1	1.33	10	4.04
≤50	5	3.30	5	2.98	3	1.96	14	4.79
≤100	9	4.21	8	3.98	5	3.55	14	4.87
≤200	14	4.87	9	4.20	14	4.70	14	4.87
≤260	14	4.87	14	4.87	14	4.87	14	4.87

注)Pliofilm™の作業者には、急性骨髄性白血病と急性単球性白血病が観察された。

以上、Pliofilm™コホートの研究から、ヒトのベンゼンの職業暴露と急性骨髄性白血病との間に依存性があり、ベンゼンのヒトに対する発がん性が認められた。このヒトでの白血病は、「f. 免疫系・血液系への影響」でも述べたように、ベンゼン暴露によって影響を受けた骨髄にある造血細胞レベルでの遺伝毒性によるものであることが大略推定されている。

k. 疫学調査及び事例 (まとめ)

ヒトのおおよその吸入致死濃度は5~10分で20,000 ppm、経口経路で125 mg/kgである。

ベンゼンの急性毒性は、中枢神経系への影響及び麻酔作用で、即効的かつ用量依存的であり可逆的である。急性中毒による死亡例は、重篤な中枢神経障害や心臓不整脈による心肺停止である。

眼、皮膚、呼吸器に刺激性がある。

感作性の報告はないが、過去の長期間の使用経験から感作性はないと推察される。

吸入することで頭痛、吐き気、倦怠感等の神経症状を示す。ベンゼン中毒は、一般に致死的な暴露又は再生不良性貧血を除き、暴露の中止で軽快する。ベンゼンの免疫系と血液系への作用から、最も重要な標的器官は骨髄であり、骨髄の機能抑制の結果として、免疫系の抑制影響がある。

同時に、骨髄の造血系への影響は顕著であり、循環血中の血球の減少に始まり、汎血球減少症と再生不良性貧血、更に必ずしもその過程は明確ではないが骨髄異形成症候群や急性骨髄性白血病に移行する。

米国とカナダでの化学工業と石油精製場の3つの研究の結果として得られた血液毒性を指標にしたNOAELが0.5 ppm超 (1.6 mg/m³超)、中国・上海市の工場でベンゼンに暴露された作業者の横断研究で得られたリンパ球数の減少を指標にしたLOAEL 7.6 ppm (25 mg/m³, 8-hr TWA) が得られている。また、中国・天津市の横断研究でベンゼンの血液毒性が1 ppm未満で認められた報告があり、そのLOAELは1 ppmである。以上から、吸入経路での最小のLOAELは1 ppmである。

ベンゼンのヒトへの生殖・発生毒性については、月経不順や精液の質に対する影響、自然流産のリスクの増加、出生時体重の減少などベンゼンの生殖系への影響を示す報告もあるが、すべて混合暴露の事例で、他の交絡因子による調整が適切でない、調査人数が少ない、暴露期間が明確でないなど限界性があり、現在のところヒトでのベンゼンの生殖・発生毒性について暴露量との関連を含め明確に判断することはできない。

遺伝毒性については、職業的にベンゼン 10 ppm (33 mg/m³) 超 (8-hr TWA) で暴露された作業者の末梢血リンパ球に染色体の数的・構造的異常が認められており、ベンゼン (又はその代謝物) はヒトに遺伝毒性があることが示唆される。また、最新の細胞遺伝学的手法を取り入れた研究でも、染色体の傷害と高濃度のベンゼンとの間に依存性が認められている。

ベンゼンの発がん性については、数多くの疫学研究の報告があり、その中でも他の物質との混合暴露がなく、暴露量が詳細に検討されている PliofilmTM コホート研究が主要な報告であった。この報告を基に詳細な種々の統計学的な研究が行われ、ベンゼンの暴露量と急性骨髄性白血病による死亡との間に用量依存性があり、ベンゼンのヒトに対する発がん性が認知されている。

8.3 実験動物に対する毒性

8.3.1 急性毒性

ベンゼンの実験動物に対する急性毒性試験結果を表 8-11に示す (Carpenter et al., 1944; Cornish and Ryan, 1965; Drew and Fouts, 1974; Kimura, et al., 1971; Roudabush et al., 1965; RTECS, 2004; Smyth et al., 1962; Spano et al., 1989; Svirbely et al., 1943; Watanabe and Yoshida, 1970; Wolf et al., 1956)。

ラットの経口投与による主な症状は、鎮静と麻酔作用であり、剖検では肺、副腎等の充出血がみられた (EU, 2003)。吸入経路では死亡に関連して中枢神経系の抑制、剖検では主に肺と肝臓に充血がみられた (Drew and Fouts, 1974)。マウスでは1,000 ppm以下で中枢神経系が抑制される。

ベンゼンによる死因は重篤な中枢神経系抑制又は心不整脈に起因する心肺停止によるものである (Nahum and Hoff, 1934)。

なお、神経系への影響として、SD ラットにベンゼン 950 mg/kg を単回経口投与し、2 時間後に剖検し脳内アミン含量を測定した試験で、海馬においてアセチルコリンの減少、中脳においてノルエピネフリンの減少、ドーパミン及びセロトニンの増加、下垂体においてドーパミン及びノルエピネフリンの増加とセロトニンの減少などがみられた (Kanada et al., 1994)。

表 8-11 ベンゼンの急性毒性試験結果 (Australian Department of Health and Aging, 2001)

	マウス	ラット	モルモット	ウサギ
経口 LD ₅₀ (mg/kg)	4,700 ¹⁾ 6,500 (雄)	810 (雄) 3,400-5,600 (雄) 5,600 (雄) 9,900 (雄)	ND	ND
吸入 LC ₅₀ (ppm)	9,980 ¹⁾ (7 時間)	13,700 (雌) (4 時間) 約 16,000 (雄) (4 時間)	ND	45,000 (雌雄)(100%致死、30 分間)
経皮 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	ND	8,200 超(雄)	8,200 超 (雌雄)
皮下 LD ₅₀ (mg/kg)	3,500 (雄)	ND	ND	ND

ND: データなし; 1)雌雄不詳

8.3.2 刺激性及び腐食性

ベンゼン原液は一般に眼、皮膚に刺激性がある (Australian Department of Health and Aging, 2001)。

ベンゼン原液のウサギへの10～20日間の皮膚適用で、発赤、浮腫、皮膚剥離、水疱形成を引き起こす (Wolf et al., 1956)。1～2滴の原液をウサギに点眼し中等度の結膜の刺激性、軽微な一過性の角膜傷害を認めた (Wolf et al., 1956)。

ラットにベンゼン1～300 ppmを6時間/日、5日/週、10週間吸入暴露した試験で、10 ppm以上で投与3週間まで流涙が観察された (Shell Oil, 1980)。

8.3.3 感作性

調査した範囲内では、ベンゼンの感作性に関する試験報告は得られていない。

8.3.4 反復投与毒性

ベンゼンの実験動物に対する反復投与毒性試験結果を表 8-12に示す。

a. 経口投与

a-1. マウス

ICR マウスにベンゼン 0、8、40、180 mg/kg/日を 4 週間飲水投与して脳内モノアミン神経伝達物質の濃度変化を調べた試験で、マウスに行動変化はみられず、脳内のノルエピネフリン、ドーパミン、セロトニン及び各代謝物濃度の用量依存性の上昇が認められた (Hsieh et al., 1988a)。

雄ICRマウスにベンゼン0、31、166、790 mg/L (0、8、40、180 mg/kg/日相当) を28日間飲水投与し、ベンゼンによる液性・細胞性免疫能への影響を検討した試験で、ベンゼン31 mg/L (8 mg/kg/日) 以上の群で末梢白血球数・赤血球数・リンパ球数の減少 (大球性貧血) が認められると共に、B-、T-リンパ球マイトジェン (リポ多糖体、ヤマゴボウマイトジェン、コンカナバリンA、フィトヘマグルチニン) による脾臓リンパ球増殖反応、異種遺伝子型細胞に対するリンパ球混合培養反応、YAC-1腫瘍細胞に対する細胞傷害性Tリンパ球反応が低用量で亢進、高用量で抑制 (二相性現象) された。また、抗体産生能を評価するために羊赤血球特異的プラーク形成細胞を計数し、166、790 mg/Lの群で抗体産生能力は有意に抑制された。α-羊赤血球抗体価はプラーク形成細胞数と一致した。ベンゼンの液性及び細胞性免疫反応に対する影響が認められた (Hsieh et al., 1988b)。本評価書では、血液系、免疫系への影響を指標にして、LOAELを 8 mg/kg/日と判断した。

雌 B6C3F₁ マウスにベンゼン 0、12、195、350 mg/kg/日を 30 日間飲水投与して、ベンゼンの免疫抑制作用を調べた試験で、12 mg/kg/日以上で脾臓細胞成分の減少と脾臓リンパ球増殖反応低下 (刺激指数として ; コンカナバリン A) が、195 mg/kg/日以上で白血球減少、リンパ球比率減少、T-リンパ球の減少、脾臓リンパ球増殖反応低下 (刺激指数として ; リポ多糖体)、骨髄顆粒球-マクロファージ幹細胞数減少が、350 mg/kg/日では、体重増加抑制、脾臓重量減少 (相対・絶対)、好酸球比率減少、ヘモグロビン濃度減少、赤血球減少、IgM抗体産生細胞減少 (脾臓あたり) が認められた (Shell Oil,1992)。したがって、本評価書では、免疫系への影響を指標にして、LOAEL は 12 mg/kg/日であると判断した。

雌雄のB6C3F₁マウスに0、25、50、100 mg/kg/日のベンゼンを5日/週、103週間強制経口投与した発がん性試験で、25 mg/kg/日以上で雌雄に白血球減少、リンパ球減少のほか、雌に卵巣上皮の過形成、卵巣の萎縮が認められた (Huff et al., 1989; U.S.NTP, 1986)。本評価書では、リンパ球・白血球減少及び卵巣変化を指標にして、LOAELを25 mg/kg/日と判断した。

a-2. ラット

Wistarラットの雌にベンゼン0、0.7、7.1、35.7、71.4 mg/kg/日を5日/週、6か月間強制経口投与した試験で、7.1 mg/kg/日以上で白血球減少が、更に高い用量では赤血球減少が認められた (Wolf et al., 1956)。定量的なデータや統計学的解析は記載されていない (U.S.EPA, 2002)。

F344ラットの雄にベンゼン0、50、100、200 mg/kg、雌に0、25、50、100 mg/kg/日を5日/週、103週間強制経口投与した発がん性試験で、雄の50 mg/kg/日以上で白血球減少及び胸腺と脾臓のリンパ組織枯渇、雌の25 mg/kg/日以上で白血球減少が認められたが、マウスと異なり生殖腺への影響は観察されなかった (Huff et al., 1989; U.S.NTP, 1986)。本評価書では、白血球減少を指標にして、LOAELを25 mg/kg/日と判断した。

b. 吸入暴露

b-1. マウス

雄のICRマウスとC57BLマウスに、ベンゼン0、300、900 ppmを6時間/日、5日間吸入暴露した結果、300 ppm以上で運動量の増加が認められ、その程度は900 ppm群の方が300 ppm群より弱かった。これはベンゼンの麻酔様作用によるものと示唆された (Evans et al., 1981)。

雄のマウスにベンゼン0、100、300、1,000、3,000 ppmを6時間/日、数日間暴露し、後肢握力の低下が1,000 ppm以上でみられたが、自発運動量には影響はなかった (Dempster et al., 1984)。

雄のC57BL/6Jマウスにベンゼン0、10、31、100、301 ppmを6時間/日、6日間吸入暴露し、リンパ球幼若化反応に対するベンゼンの抑制作用を調べた試験で、リポ多糖体誘導骨髄B-リンパ球コロニー形成能力は10 ppmで抑制されたが、B-リンパ球数は減少しなかった。フィトヘマグルチニン誘導脾臓幼若化反応は31 ppmで抑制されたが、T-リンパ球数は減少しなかった。ベンゼンの暴露はリンパ球の増殖による免疫反応を阻害することを示唆した (Rozen et al., 1984)。本評価書では、免疫系への影響であるリンパ球増殖抑制を指標にして、LOAELを10 ppmと判断した。

雄Kunmingマウスに、ベンゼン0、0.78、3.13、12.52 ppmを2時間/日、30日間吸入暴露し、ベンゼンによる神経行動学的機能と骨髄組織を検討した試験で、0.78 ppmで興奮及び12.52 ppmで中枢神経系の機能低下が観察され、3.13 ppmでは影響はみられたが明確ではなかった。脳中のアセチルコリンエステラーゼ活性は12.52 ppmで有意に減少した。肝臓及び脾臓相対重量は12.52 ppmでそれぞれ有意に増加又は低下した。骨髄では、特に12.52 ppm群で骨髄芽球、前骨髄球、骨髄球、赤芽球、巨核球比率の減少がみられ、白血球と赤血球の増殖能が阻害された (Li et al., 1992)。この試験では、ベンゼン濃度は最初の3日間は30分毎にモニターしているが、その後は記載がなく、測定されていない可能性がある。

雌雄のICRマウスにベンゼン0、1、10、30、300 ppm (0、3、33、98、975 mg/m³) を6時間/日、5日/週、13週間吸入暴露した亜慢性毒性試験で、300 ppmでヘモグロビン濃度、赤血球、白血球等の明らかな減少や平均赤血球容積等の増加及び病理組織学的変化 (雌雄で胸腺萎縮; 雄で骨髄細胞密度低下、脾臓動脈周囲リンパ組織枯渇、脾臓髓外造血亢進、下顎・腸間膜リンパ節リンパ組織枯渇、精巣萎縮/変性、精巣上体管内精子減少、精子形態異常の増加; 雌で卵巣のう腫) がみられた。病理組織学的変化は雌より雄で顕著であった (Ward et al., 1985)。本評価書では、血液系への影響や生殖器系への病理組織学的変化を指標にして、NOAELを30 ppm (98 mg/m³) と判断した。

雌雄のCBA/Caマウスにベンゼン0、10、25、100、300、400、3,000 ppmを6時間/日、5日/週、最長16週間吸入暴露し、ベンゼンの血液毒性を検討した試験がある。2週間10 ppmの吸入暴露では血液学的変化を認めなかったが、25 ppmではリンパ球の減少が、100、300、400 ppmではリンパ球、骨髄細胞成分、骨髄中の造血幹細胞の脾コロニー形成単位は用量依存的に減少し、DNA合成期にある脾コロニー形成単位の画分の増加が認められた。2、4、8、16週間300 ppmの吸入暴露で、重篤なリンパ球減少症、骨髄中の脾コロニー形成単位の減少がみられたが、2、4週間暴露では迅速かつ完全に回復した。8、16週間暴露ではリンパ球減少症は暴露後8週間以内に完全に回復した。骨髄中の脾コロニー形成単位の回復は8週間暴露では16週間、16週間暴露では25週を要した。また、8日間3,000 ppmと80日間300 ppmの吸入暴露で累積暴露量を同一にした試験の比較では、8日間3,000 ppmの吸入暴露の方が80日間300 ppmの暴露よりもベンゼンの影響は少なかった (Cronkite et al., 1989)。本評価書では、血液系等への影響を指標にして、NOAEL

を10 ppm (32.5 mg/m³) と判断した。

雄のICRマウスにベンゼンを吸入暴露し、造血系への影響を検討した試験がある (Green et al., 1981a,b)。試験1では、ベンゼン0、3.5、32、320、979、1,930、4,083、7,731、15,558 mg/m³ (1.1、10、100、306、603、1,276、2,416、4,862 ppm) を6時間/日、5日間吸入暴露した。320 mg/m³ (100 ppm) 以上で脾臓重量増加、脾臓・骨髄細胞成分 (全有核細胞・顆粒球、リンパ球、有核赤血球) の減少、脾臓・骨髄中の脾コロニー形成単位数減少、脾臓顆粒球・マクロファージ系コロニー形成単位数・濃度の減少がみられた。骨髄では顆粒球・マクロファージ系コロニー形成単位の絶対数の減少がみられた。顆粒球・マクロファージ系コロニー形成単位の画分は増加した。末梢血中の白血球、好中球、リンパ球の減少が認められた。979 mg/m³ (306 ppm) では脾臓・骨髄脾コロニー形成単位数濃度の減少、7,731 mg/m³ (2,416 ppm) 以上では赤血球の減少が認められた。試験2では、ベンゼン32 mg/m³ (10 ppm) を6時間/日、5日/週、50日間吸入暴露した。脾臓重量増加、脾臓細胞成分増加、脾コロニー形成単位数・濃度増加が認められた。試験3では、ベンゼン966 mg/m³ (302 ppm) を6時間/日、5日/週、26週間吸入暴露した。脾臓重量の低下、骨髄・脾臓細胞成分の減少、骨髄・脾臓脾コロニー形成単位数・濃度の減少、骨髄顆粒球・マクロファージ系コロニー形成単位数・濃度の減少、脾臓顆粒球・マクロファージ系コロニー形成単位数の減少、末梢血白血球・赤血球の減少、リンパ球比の減少、好中球・白血球の形態学的な異常が観察された。骨髄の白血球百分比も変化した。脾臓ではリンパ球が顕著に減少し、有核赤血球数は変わらなかった。形態学的には、骨髄と脾臓の有核細胞の核と細胞質に種々の異常が認められた (Green et al., 1981a,b)。本評価書では、これらの試験から LOAEL は 32 mg/m³ (10 ppm) と判断した。

雄のC57BL/6Jマウスにベンゼン0、300 ppmを6時間/日、5日/週、70週間吸入暴露した試験で、300 ppm群には貧血、リンパ球減少、好中球増多 (核左方移動)、骨髄過形成 (13/32匹)・脾臓過形成 (16/32匹) の増加が認められた (Snyder et al., 1980)。

雄のAKR/Jマウスにベンゼン0、100 ppmを6時間/日、5日/週、72週間吸入暴露した試験で、100 ppm群には貧血、リンパ球減少と共に骨髄低形成が10/50匹 (20%) の動物に観察され、対照群では1匹に観察された (Snyder et al., 1980)。過去にAKR/Jマウスを300 ppmで吸入暴露した試験でも末梢血中のリンパ球減少がみられたが (Snyder et al., 1978)、同じ濃度ではAKR/JマウスのほうがC57BL/6Jマウスよりリンパ球減少への感受性は高く、またSDラットの感受性はマウスの両系統より低く、軽微なリンパ球減少と貧血傾向のみであった (Snyder et al., 1980)。

胎盤経由で暴露された児の造血系への影響を知る目的で、妊娠動物にベンゼンを吸入暴露した試験がある (Keller and Snyder, 1986)。Swiss-Websterマウスの妊娠6～15日に0、5、10、20 ppmのベンゼンを6時間/日、吸入暴露し、経胎盤暴露された次世代について、その胎児 (16日齢)、出生児 (2日齢)、及び若齢動物 (6週齢) の時点で造血前駆細胞へのベンゼンの影響を検討した試験で、より分化した後期赤芽球系前駆細胞は5 ppm (16.3 mg/m³) 以上で著しい増加又は減少が、顆粒球・マクロファージ系前駆細胞は10 ppm (33 mg/m³) 以上で増加又は減少がみられた。また、10 ppm (32.5 mg/m³) のベンゼンに経胎盤暴露された胎児が、成熟後 (10週齢) に再度10 ppm (32.5 mg/m³) で2週間暴露された場合には、後期赤芽球系前駆細胞及び顆粒球・マクロファージ系前駆細胞は共に著しく減少した。以上、ベンゼン5 ppm (16.3 mg/m³) 以上で吸入暴露した母動物の経胎盤暴露により、2日齢及び6週齢のマウスの造血系に影響がみられた (Keller and

Snyder, 1986)。この試験からは、出生児及び児動物の造血機能を指標にして NOAEL は 5 ppm、胎児の造血機能を指標にした場合には LOAEL は 5 ppm であると判断されるが、使用匹数が少なく、定量的な判断には適切ではない。

上述の試験と同様の目的で、Swiss-Webster マウスの妊娠 6～15 日に 0、5、10、20 ppm のベンゼンを 6 時間/日、吸入暴露し、経胎盤暴露された次世代について、その胎児 (妊娠 16 日)、出生児 (2 日齢)、及び若齢動物 (6 週齢) の時点での造血細胞を調べた試験で、胎児にはベンゼン暴露の影響は認められなかった。一方、出生児の末梢血では、前期有核赤血球 (好塩基性正赤芽球) が 5 ppm 以上で用量依存性に有意に減少し、20 ppm では後期有核赤血球数 (多染性正赤芽球とその有核娘細胞) の減少及び非分裂顆粒球 (少なくとも後骨髓球まで分化した顆粒球) の増加がみられた。更に、出生児の肝臓では、造血前駆細胞の種々の細胞が 20 ppm で有意に増減し、造血芽細胞の増加、分裂顆粒球 (前骨髓球と骨髓球)・非分裂顆粒球の増加、リンパ球数の増加、後期有核赤血球 (多染性赤芽球とその有核娘細胞) の減少がみられた。同様のことが 20 ppm に 6 週齢の若齢マウスでもみられ、脾臓の造血芽細胞及び分裂・非分裂顆粒球の増加が骨髓の前期有核赤血球の減少と共に出現した。この試験から、ベンゼン 5 ppm (16.3 mg/m³) 以上で吸入暴露した母動物の経胎盤暴露によって、2 日齢及び 6 週齢のマウスの造血系への影響が示唆された (Keller and Snyder, 1988)。この試験からは、出生児の前期有核赤血球及び赤血球を指標にして LOAEL は 5 ppm であると判断されるが、使用匹数が少なく、定量的な判断には適切ではない。

b-2. ラット

SDラットの雄にベンゼン0、30、200、400 ppmを6時間/日、5日/週、2週間又は4週間吸入暴露し、ベンゼンの免疫毒性を検討した試験で、2週間400 ppmの濃度で、免疫毒性の初期の指標として脾臓重量の減少、B-リンパ球の減少が観察され、4週間400 ppmの濃度では、胸腺重量の減少と脾臓B-リンパ球、CD4⁺/CD5⁺リンパ球、CD5⁺T-リンパ球の減少がみられた。次に、脾臓中の抗羊赤血球IgM産生細胞を計数し液性免疫への影響をみるために、ベンゼンを同様に暴露したラットに、測定4日前に羊赤血球を静脈内投与した。脾臓のT-リンパ球、B-リンパ球数を測定したところ、2週間400 ppmの暴露で脾臓細胞成分の減少、脾臓B-リンパ球が減少したのみであった。以上から、胸腺と脾臓の重量、及び脾臓の全細胞数がベンゼン吸入暴露の初期の免疫毒性の指標として有効であり、脾臓のリンパ球亜集団の変化と一致した。200 ppm以下の暴露ではベンゼンのリンパ球への毒性は認められなかった。一方、液性免疫への影響は400 ppmまで見られなかった (Robinson et al., 1997)。本評価書では、免疫系への影響を指標にして、NOAELを200 ppm (650 mg/m³) と判断した。

雌雄のSDラットにベンゼン0、1、10、30、300 ppm (0、3、33、98、975 mg/m³) を6時間/日、5日/週、13週間吸入暴露させた亜慢性毒性試験で、300 ppmでリンパ球の減少、好中球百分比の増加など血液毒性とわずかな骨髓細胞密度低下が認められたが、卵巣と精巣には変化はなかった (Ward et al., 1985)。同時に行われたマウスの試験での所見に比べベンゼンの影響は少なかった (前述)。本評価書では、血液系への影響や免疫系への影響を示唆する骨髓細胞密度低下を指標にして、NOAELを30 ppm (98 mg/m³) と判断した。

以上から、ベンゼンの反復暴露による主要な影響は、末梢血の白血球減少、リンパ球減少、

貧血などにみられる骨髄での造血のすべての段階、例えば造血幹細胞に影響を及ぼすことによる造血器系への影響、脾臓の重量と細胞成分の減少・リンパ球減少・リンパ球増殖反応低下・特異抗体産生細胞減少等の免疫系への影響、及び興奮などの神経系への影響である。このうち、造血幹細胞の減少やリンパ球減少は、低濃度では暴露後に回復し可逆性の変化であるが、高濃度では白血病発生に結びつく可能性が示唆されている。また、ベンゼンの胎盤経路による次世代の造血系への影響も示唆された。

反復暴露で最も小さな用量で変化のみられた試験は、経口投与では、長期の試験でマウスに 0、25～100 mg/kg/日、ラットには 0、25～200 mg/kg/日のベンゼンを 103 週間経口投与した発がん性試験で、血液系及び卵巣変化（マウスのみ）を指標にして、共に LOAEL は 25 mg/kg/日であった（U.S.NTP, 1986）。

吸入暴露では、数多くの試験が実施されているが、その中からベンゼンの毒性を総合的に捉えたマウス又はラットの吸入暴露の試験結果を用いることとし、ベンゼン 0、1、10、30、300 ppm をマウス又はラットに 13 週間吸入暴露した結果、血液系への影響や免疫系への病理組織学的変化を指標にして、マウス又はラット共に NOAEL は 30 ppm (98 mg/m³) であった（Ward et al., 1985）。マウスではこれより小さな 10 ppm 濃度で NOAEL/LOAEL が複数得られているが、用量設定や使用動物数、少ない検査項目等総合的な評価に用いるためにはそれぞれ適切でない要素が認められ、採用しなかった。

一方、生殖腺への影響もマウスで認められている。マウスへの 103 週間強制経口投与で卵巣上皮の過形成、卵巣の萎縮が 25 mg/kg/日に（U.S.NTP, 1986）、またマウスへの 13 週間吸入暴露で卵巣のう腫、及び精巣萎縮/変性、精巣上体管内精子減少、精子形態異常の増加が 300 ppm (975 mg/m³) に認められ（Ward et al., 1985）、それぞれ生殖腺への影響を指標とした経口投与での LOAEL は 25 mg/kg/日、吸入暴露での NOAEL は 30 ppm (98 mg/m³) である。

表 8-12 ベンゼンの反復投与毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス ICR 雄	経口投与(飲水)	4 週間	0、8、40、180 mg/kg/日	行動、体重、摂餌量、摂水量に変化なし 脳内ノルエピネフリン、ドーパミン、セロトニン、それらの代謝物濃度の用量依存性の上昇	Hsieh et al., 1988a
マウス ICR 雄 6-7 週齢 5 匹/群	経口投与(飲水)	28 日間	0、31、166、790 mg/L (0、8、40、180 mg/kg/日)	<u>31 mg/L (8 mg/kg)以上:</u> 末梢血 WBC、LC、RBC の減少(大球性貧血) <u>31 mg/L (8 mg/kg):</u> B-、T-リンパ球マイトジェンによる脾臓リンパ球増殖反応亢進 リンパ球混合培養(MLC)反応亢進 細胞傷害性 T リンパ球(CTL)反応亢進(25:1 E:T 比) <u>166 mg/L (40 mg/kg)以上:</u> B-、T-リンパ球マイトジェンによる脾臓リンパ球増殖反応抑制 MLC 反応抑制 抗羊赤血球抗体価の抑制 <u>790 mg/L (180 mg/kg):</u> 脾臓重量の減少 肝臓重量の増加 CTL 反応抑制(25:1 E:T 比)	Hsieh et al., 1988b

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
				LOAEL: <u>31 mg/L (8 mg/kg)</u> (大球性貧血、免疫反応)(本評価書の判断)	
マウス B6C3F ₁ 雌 6-7 週齢 12 匹/群	経口投 与(飲 水)	30 日 間	0、12、195、 350 mg/kg/ 日	病理組織学的検査はしていない <u>12 mg/kg/日以上の群:</u> 脾臓細胞成分の減少 脾臓 LC 増殖反応低下 (刺激指数として;コンカナバリン A) <u>195 mg/kg/日以上の群:</u> WBC 減少 LC 比率減少 T-リンパ球の減少 脾臓 LC 増殖反応低下 (刺激指数として;リポ多糖体) 骨髄顆粒球-マクロファージ幹細胞数減少 <u>350 mg/kg/日群:</u> 体重増加抑制 脾臓重量減少(相対・絶対) 好酸球比率減少、Hb 濃度減少、RBC 減少 IgM抗体産生細胞減少(脾臓あたり) LOAEL: 12 mg/kg/日(免疫系への抑制)(本評価書の判断)	Shell Oil, 1992
マウス B6C3F ₁ 雌雄 各 60 匹/ 群	強制 経口	103 週 間 5 日/週	0、25、50、 100 mg/kg/ 日	<u>雄:</u> <u>25 mg/kg/日:</u> WBC 減少(6、21 か月) LC 減少(12 か月) <u>50 mg/kg/日以上:</u> WBC 減少(3、6、9、12、15、18、21 か月) LC 減少(3、6、9、12、15、18、21 か月) <u>雌:</u> <u>25 mg/kg/日以上:</u> WBC 減少(12、18 か月) LC 減少(12、18 か月) 卵巣上皮過形成 卵巣加齢性萎縮 <u>左から 0、25、50、100 mg/kg/日</u> <u>卵巣上皮過形成</u> 12/47 39/44* 31/49* 29/48* <u>卵巣加齢性萎縮</u> 15/47 35/44* 32/49* 22/48 *有意差あり <u>100 mg/kg/日:</u> LC 減少(3 か月) LOAEL: 25 mg/kg/日(WBC減少、LC減少、卵巣変化)(本評価書の判断)	Huff et al., 1989; U.S.NTP , 1986
ラット Wistar 雌	強制 経口	6 か月 間 5 日 /週	0、0.7、7.1、 35.7、71.4 mg/kg/日	7.1 mg/kg/日以上: WBC 減少 35.7 mg/kg/日以上: RBC 減少	Wolf et al., 1956
ラット F344 雌雄 各 60 匹/ 群	強制 経口	103 週 間 5 日/週	雄: 0、50、 100、200 mg/kg/日 雌: 0、25、 50、100 mg/kg/日	雄: <u>50 mg/kg/日以上:</u> WBC 減少(用量依存性) 胸腺・脾臓リンパ組織枯渇 雌: <u>25 mg/kg/日以上:</u>	Huff et al., 1989; U.S.NTP , 1986

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
				<p>WBC 減少(3、6、9、12 か月 ; 用量依存性) (15、18、21、24 か月は変化なし)</p> <p>LOAEL: 25 mg/kg/日(WBC 減少) (本評価書の判断)</p>	
マウス ICR C57BL 雄	吸入	5 日間 6 時間/ 日	0、300、900 ppm	300 ppm 以上: 運動量の増加 増加の強さ: 30 分後<75 分後 900 ppm 群<300 ppm 群	Evans et al., 1981
マウス 雄	吸入	数日間 6 時間/ 日	0、100、 300、 1,000、 3,000 ppm	<p>自発運動に影響なし</p> <p><u>100 ppm:</u> ミルク舐め(ミルクの出るノズルを舐める行動)の増加*</p> <p><u>1,000 ppm 以上:</u> 後肢握力の低下</p> <p>*空腹と刺激性による可能性あり</p>	Dempster et al., 1984
マウス C57BL/6 J 雄 8 週齢 7-8 匹/群	吸入	6 日間 6 時間/ 日	0、10、31、 100、301 ppm	<p><u>10 ppm 以上:</u> 末梢血 LC の減少 リポ多糖体誘導骨髄 B-リンパ球コロニー形成能力の低下</p> <p><u>10 ppm:</u> RBC の増加</p> <p><u>31 ppm 以上:</u> フィトヘマグルチニン刺激に対する脾臓 T-リンパ球幼若化反応の低下</p> <p><u>100 ppm 以上:</u> RBC の減少 骨髄 B-リンパ球数の減少 脾臓 B-リンパ球数の減少 脾臓 T-リンパ球数の減少</p> <p><u>301 ppm:</u> 脾臓 B-リンパ球コロニー形成能力の低下</p> <p>LOAEL: 10 ppm (リンパ球増殖抑制)(本評価書の判断)</p>	Rozen et al., 1984
マウス Kunming 雄	吸入	30 日 間 2 時間/ 日	0、0.78、 3.13、12.52 ppm	<p>0.78 ppm: 中枢神経系の興奮</p> <p>12.52 ppm: 中枢神経系の機能低下 脳中のアセチルコリンエステラーゼ活性減少 肝臓相対重量増加 脾臓相対重量低下 骨髄で、骨髄芽球、前骨髄球、骨髄球、赤芽球、巨核球比率の減少</p>	Li et al., 1992
マウス ICR 雌雄 8 週齢 30 匹/群	吸入	13 週 間 6 時間/ 日 5 日/週	0、1、10、 30、300 ppm (0、 3.3、32.5、 97.5、975 mg/m ³)	<p><u>300 ppm:</u> 明らかな血液毒性がみられた: 減少項目: Hct、全 Hb、RBC、WBC、Plt、M/E 比、LC 百分比 増加項目: MCV、平均赤血球 Hb 量、グリセロール溶解時間、赤血球形態変化の頻度と程度 病理組織学的変化は以下のとおり: (頻度と程度: 雄>雌) 雌雄: 胸腺萎縮 雄: 骨髄細胞密度低下、脾臓動脈周囲リンパ組織枯渇、脾臓髓外造血亢進、下顎/腸間膜リンパ節リンパ組織枯渇、精巣萎縮/変性、精巣上体管内精子減少、精子形態異常の増加 雌: 卵巣のう腫</p>	Ward et al., 1985

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
				NOAEL: 30 ppm (98 mg/m³) (汎血球減少、骨髓低形成、卵巣、精巣変化)(本評価書の判断)	
マウス CBA/Ca 雌雄 12週齢	吸入	最長 16週 間 6時間/ 日 5日/週	0、10、25、 100、300、 400、3,000 ppm	<p><u>2週間暴露</u> <u>10 ppm:</u> 血液学的変化なし <u>25 ppm:</u> LC 減少 <u>100、300、400 ppm:</u> 血中 LC・骨髓細胞成分・骨髓中の造血幹細胞 CFU-S の用量依存的減少、DNA 合成期の CFU-S 画分の増加</p> <p><u>2、4、8、16週間暴露</u> <u>300 ppm:</u> 重篤な LC 減少症、骨髓中の CFU-S の減少</p> <p>(回復性) <u>2、4週間暴露群:</u> 変化は迅速かつ完全に回復 <u>8週間暴露群:</u> LC 減少症は8週間以内に、骨髓中の CFU-S は16週間で回復 <u>16週間暴露群:</u> LC 減少症は8週間以内に、骨髓中の CFU-S は25週間で回復</p> <p>(同じ合計暴露量の毒性比較) 8日間 3,000 ppm < 80日間 300 ppm</p> <p>NOAEL: 10 ppm (血液系等への影響)(本評価書の判断)</p>	Cronkite et al., 1989
マウス ICR 雄 <u>試験1</u> 11-19匹 /群 <u>試験2,3</u> 11-12匹/ 群	吸入	<u>試験1</u> 5日間 6時間/ 日 <u>試験2</u> 50日間 6時間/ 日 5日/週 <u>試験3</u> 26週間 6時間/ 日 5日/週	<u>試験1</u> 0、3.5、32、 320、979、 1,930、 4,083、 7,731、 15,558 mg/m ³ (1.1、10、 100、306、 603、 1,276、 2,416、 4,862 ppm) <u>試験2</u> 32 mg/m ³ (10 ppm) <u>試験3</u> 966 mg/m ³ (302 ppm)	<p><u>試験1</u> 320 mg/m³(100 ppm)以上: 脾臓重量増加、脾臓・骨髓細胞成分 (全有核細胞・顆粒球、LC、有核 RBC) 減少 脾臓・骨髓中の CFU-S 数減少 脾臓 CFU-GM 数・濃度減少 骨髓 CFU-GM の絶対数減少 CFU-GM 画分増加 末梢血 WBC、好中球、LC 減少</p> <p>979 mg/m³(306 ppm)以上: 脾臓・骨髓 CFU-S 濃度の減少</p> <p>7,731 mg/m³(2,416 ppm)以上: RBC の減少</p> <p><u>試験2</u> 32 mg/m³ (10 ppm): 脾臓重量増加、脾臓細胞成分増加 CFU-S の数・濃度増加</p> <p><u>試験3</u> 966 mg/m³ (302 ppm): 脾臓重量の低下 骨髓・脾臓細胞成分の減少 骨髓・脾臓 CFU-S 数・濃度の減少 骨髓 CFU-GM 数・濃度の減少 脾臓 CFU-GM 数の減少</p>	Green et al., 1981a,b

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
				末梢血 WBC・RBC の減少 LC 比の減少 好中球・WBC の形態学的異常 骨髓白血球百分比の変化 脾臓 LC 顕著に減少 有核 RBC 数変化なし 形態学的に骨髓と脾臓の有核細胞の核と細胞質に種々の異常 LOAEL: 32 mg/m ³ (10 ppm) (造血系)(本評価書の判断)	
マウス C57BL/6 J 雄 8 週齢	吸入	70週間 6時間/ 日 5 日/週	0、300 ppm	貧血、LC 減少、好中球増多(核左方移動)、骨髓過形成・脾臓過形成 組織 0 300 (ppm) 骨髓過形成 0/38 13/32 ¹⁾ 脾臓過形成 2/38 16/32 ¹⁾ 4 匹顆粒球系細胞	Snyder et al., 1980
マウス AKR/J 雄 8 週齢	吸入	72週間 6時間/ 日 5 日/週	0、100 ppm	貧血、LC 減少 骨髓低形成(10/50 匹(20%); 対照群 1 匹)	
マウス Swiss- Webster 妊娠雌 5-10匹/ 群 胎児: 2匹/性/ 腹/群 出生児: 2匹/性/ 腹/群 児動物: 1 匹/性/ 群	吸入	妊 娠 6-15 日 6 時間/ 日	0、5、10、 20 ppm (0、16.3、 32.5、65 mg/m ³)	<u>5 ppm:</u> <u>胎児(16日齢)</u> 前期赤芽球系前駆細胞(BFU-E)の増加(雄) 後期赤芽球系前駆細胞(CFU-E)の増加(雌雄) <u>出生児(2日齢)及び児動物(6週齢)</u> 影響なし <u>10 ppm:</u> <u>胎児</u> BFU-Eの増加(雌) CFU-Eの増加(雌雄) <u>出生児</u> CFU-Eの増加/減少(二峰性、雌雄) 顆粒球・マクロファージ系コロニー形成細胞 (GM-CFU-C)の減少(雄) <u>児動物</u> 骨髓CFU-Eの減少(雄) 脾臓CFU-Eの増加(雄) <u>20 ppm:</u> <u>胎児</u> CFU-Eの減少(雌雄) <u>出生児</u> CFU-Eの増加(雄) GM-CFU-Cの増加(雌雄) <u>児動物</u> 影響なし 経胎盤非暴露-10週齢で2週間10 ppm暴露: 脾臓GM-CFU-C減少(雄) 経胎盤10 ppm暴露-10週齢で2週間10 ppm暴露: 脾臓GM-CFU-C減少(雌雄) 骨髓CFU-E減少(雄) NOAEL: 5 ppm (出生児・児動物: 造血機能) LOAEL: 5 ppm (胎児: 造血機能)(本評価書の判断)	Keller & Snyder, 1986
マウス Swiss-	吸入	妊 娠 6-15 日	0、5、10、 20 ppm	<u>母動物:</u> 疾患、死亡、体重に影響なし。 <u>胎児(16日齢):</u>	Keller & Snyder,

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
Webster 妊娠雌 5 匹/群 胎児：2 匹/性/腹 /群 出生 児：2匹/ 性/腹/群 児動 物：1匹 /性/群		6時間/ 日	(0、16.3、 32.5、65 mg/m ³)	全濃度で影響なし <u>5 ppm:</u> 出生児(2日齢) (末梢血)RBCの増加、前期有核RBCの減少 (肝臓)造血芽細胞の増加 若齢動物(6週齢) (末梢血)RBCの増加 (骨髄)リンパ球の減少 (脾臓)非分裂顆粒球の増加 <u>10 ppm:</u> 出生児(2日齢) (末梢血)前期有核RBCの減少 <u>20 ppm:</u> 出生児(2日齢) (末梢血)前・後期有核RBCの減少、非分裂顆粒球 の増加 (肝臓)造血芽細胞の増加、分裂・非分裂顆粒球の 増加、後期有核RBCの減少、リンパ球の増 加 若齢動物(6週齢) (骨髄)前期有核RBCの減少 (脾臓)造血芽細胞の増加、分裂・非分裂顆粒球の 増加 LOAEL: 5 ppm (出生児: 前期有核 RBC の減少、RBC の増加)(本評価書の判断)	1988
ラット SD 雄 12週齢 8匹/群	吸入 検査4 日前に 羊赤血 球で免 疫	2、4週 間 6時間/ 日 5日/週	0、30、200、 400 ppm	<u>羊赤血球非免疫群:</u> <u>2週間暴露群:</u> <u>400 ppm:</u> 脾臓重量の減少 脾臓 Kappa ⁺ (Pan-B)リンパ球数減少 <u>4週間暴露群:</u> <u>400 ppm:</u> 胸腺重量の減少 脾臓細胞成分の減少 脾臓 CD4 ⁺ /CD5 ⁺ (T-helper)リンパ球数減少 脾臓 CD5 ⁺ (Pan-T)リンパ球数減少 脾臓 Kappa ⁺ (Pan-B)リンパ球数減少 <u>羊赤血球免疫群:</u> <u>2週間暴露群:</u> <u>400 ppm:</u> 脾臓細胞成分の減少(23%減) 脾臓 Kappa ⁺ (Pan-B)リンパ球数減少 <u>4週間暴露群:</u> 変化なし NOAEL: 200 ppm (650 mg/m ³) (免疫毒性)(本評価書 の判断)	Robinson et al., 1997
ラット SD 雌雄 8週齢 10匹/群	吸入	13週 間 6時間/ 日 5日/週	0、1、10、 30、300 ppm (0、 3.3、32.5、 97.5、975 mg/m ³)	<u>300 ppm:</u> 血液毒性: LCの減少、好中球百分比の増加 わずかな骨髄細胞密度低下 卵巣・精巣に異常なし NOAEL: 30 ppm (98 mg/m ³) (リンパ球数減少、骨髄細 胞密度低下)(本評価書の判断)	Ward et al., 1985

CFU-S、脾コロニー形成単位；CFU-GM、顆粒球・マクロファージ系コロニー形成単位；Hct、ヘマトクリット；Hb、ヘモグロビン；LC、リンパ球；MCV、平均赤血球容積；Plt、血小板；RBC、赤血球；WBC、白血球
太字はリスク評価に用いたデータを示す。

8.3.5 生殖・発生毒性

ベンゼンの実験動物に対する生殖・発生毒性試験結果を表 8-13に示す。

a. 生殖毒性

a-1. マウス

雌マウスにベンゼン1,250 mg/kg (最大耐量) を単回腹腔内投与した生殖能力試験で、347日間にわたる35組の投与群と非投与群の観察で出生児数、腹児数に差異はなかった (Bishop et al., 1997)。

a-2. ラット

雌ラットをベンゼン0、0.3、1.6、6.3、15、18、20、200 ppmの各暴露濃度に設定した吸入チャンバー内に24時間/日収容し飼育した生殖毒性試験で、交配10～15日前から暴露を開始し (雄は6～10日目にチャンバーに入れた) 自然分娩まで全妊娠期間中飼育暴露した。その結果、200 ppmでは全動物で出生児はなかった。0.3～20 ppmで暴露された母動物の産児数は7.5で、対照群は8.4であり、出生児体重の用量依存性の変化はなかった (Gofmekler, 1968)。200 ppmで出生児がなかったのが、交配の不成立か、不妊か、受精卵の着床後の死亡によるものかは記載されていない (ATSDR, 1997)。

雌SDラットにベンゼン0、1、10、30、300 ppm (0、3.2、32、96、958 mg/m³) を、交配前10週間及び交配期間中は6時間/日で5日/週、妊娠及び0～20日及び哺育5～20日間は毎日、吸入暴露した一世代生殖試験で、母動物には300 ppm群で体重、一般状態、剖検所見に暴露に関連する影響は認められず、生殖に関する指標にも変化はみられなかった。出生児を分娩後21日目の離乳時に剖検した結果、300 ppmで暴露された母親からの雌児に、対照群の雌児と比較して体重の10%減少、肝臓の絶対重量の14%減少が認められた (Kuna et al., 1992)。本評価書では、300 ppmで暴露された母親から生まれた出生児の体重減少と肝臓重量減少を指標にして、NOAELを30 ppm (96 mg/m³) と判断する。

b. 発生毒性

b-1. マウス

CF-1マウスの造血系が急速に分化する器官形成期 (妊娠6～15日) に0、500 ppmのベンゼンで7時間/日、吸入暴露した試験で、母動物毒性及び催奇形性は認められなかった。胎児毒性についてはわずかな骨格変異の増加及び胎児体重の減少が認められた (Murray et al., 1979)。

Swiss-Websterマウスの妊娠6～15日に0、5、10、20 ppmのベンゼンを6時間/日、吸入暴露し、経胎盤暴露された次世代について、造血細胞を調べた試験で、母動物には一般状態、死亡、体重に影響はなく、胎児、出生児の1腹あたりの匹数、性比、体重、死亡胎児数、吸収胚、奇形も正常範囲内の頻度であり、いずれもベンゼン暴露の影響は認められなかった (Keller and Snyder,

1988)。

マウスの妊娠11～15日のいずれかに2,600 mg/kgのベンゼンを単回皮下投与し、母動物にはWBCの減少、妊娠11-12又は14-15日に投与された母動物の胎児に比較し、妊娠13日目に投与された母動物の腹児における口蓋裂と顎奇形の発生頻度が増加した。対照群は設定していない (Watanabe and Yoshida, 1970)。

ICR/SIM マウスの妊娠 8～12 日に 1,300 mg/kg のベンゼンを毎日経口投与し、母動物には影響はなかった。出生児は出生 1、2 日目に 4%の体重減少がみられた (Seidenberg et al., 1986)。

マウスの妊娠 6～15 日に 0、800、1,300、2,600 mg/kg のベンゼンを 3 回/日、経口投与し、母動物では 800 mg/kg 群では影響はなかったが、1,300 mg/kg 以上の群で死亡が増加し、胎児では 800 mg/kg 群で体重減少が、1,300 mg/kg 以上の群で吸収胚の増加、体重減少がみられた (Nawrot & Staples, 1979)。

マウスの妊娠 12～15 日に 0、2,600 mg/kg のベンゼンを 3 回/日、経口投与し、母動物では死亡が増加し、胎児では吸収胚の増加、体重減少がみられた (Nawrot & Staples, 1979)。

b-2. ラット

SD ラットにベンゼン 0、100、300、2,200 ppm (0、325、975、7,150 mg/m³) を妊娠 6～15 日に、毎日 6 時間/日暴露した試験で、100、300 群では異常はなかったが、2,200 ppm 群では母動物に有意な体重増加抑制が認められ、チャンバー内で嗜眠がみられた。吸収胚の頻度には変化はなかった。胎児観察では、2,200 ppm 群で体重及び頭腎長の有意な減少がみられたが、内臓検査では、異常はみられていない。骨格検査では、300、2,200 ppm で胸骨分節の骨化遅延の増加が認められた。胸骨分節の骨化遅延は、雌の胎児の方が雄より強く影響を受ける傾向があった。胸骨分節欠損頻度は 100、2,200 ppm で有意な増加を示した (Green et al., 1978)。本評価書では、母動物毒性として NOAEL 300 ppm (975 mg/m³)、胎児への胸骨分節欠損増加を指標にして、LOAEL を 100 ppm (325 mg/m³) と判断した。

妊娠雌SDラットに、ベンゼン蒸気0、10、50、500 ppm (0、32.5、162、1625 mg/m³) を妊娠6～15日に7時間/日吸入暴露し、妊娠20日目に母動物と胎児への影響を調べた試験で、50 ppm群以上で、妊娠15日目で母動物体重の減少、妊娠5～15日目の母動物の体重増加量の減少がみられたが、妊娠20日目では10 ppm群の母動物体重は増加し、妊娠15～20日目の母動物の体重増加量は10、500 ppm群で増加した。妊娠0～20日目の最終的な体重増加量に群間差はなかった。50 ppm群で、生存胎児体重の有意な減少、内臓・骨格検査では、肋骨等の骨化遅延、軽微な腎盂拡張、軽微な側脳室拡張等の変異の有意な増加がみられ、500 ppm群で胎児体重の有意な減少、頭腎長の有意な減少、頭蓋等の骨化遅延、波状肋骨、前肢の骨化順序の違い、側脳室の軽微な拡張等の変異の有意な増加がみられた。更に、500 ppm群では胎児の異常 (外脳、側脳室・第3脳室の拡張) がみられた。全暴露群の着床数、吸収胚、死亡胎児数、生存胎児数、性比に変化はなかった。以上から、ベンゼンは50 ppm以上で胎児毒性を示し、500 ppmでは催奇形性を示すと報告した (Kuna and Kapp, 1981)。本評価書では、ベンゼンの母動物毒性・胎児毒性のNOAELは共に10 ppm (32.5 mg/m³) であると判断した。

妊娠雌 SD ラットに、ベンゼン 0、1、10、40、100 ppm (0、3.25、32.5、130、325 mg/m³) を妊娠 6～15 日に 6 時間/日吸入暴露し、胎児への催奇形性を調べた試験で、母動物にはベンゼン暴露の影響はみられなかった。胎児への影響は、100 ppm 群で雌雄の胎児体重が減少した以外

は、内臓、骨格ともに用量依存性のある変化は認めなかった (Coate et al., 1984)。本評価書では、胎児の体重減少を指標にして、胎児毒性の NOAEL を 40 ppm (130 mg/m³) と判断した。

b-3. ウサギ

NZWウサギの妊娠6～18日に0、500 ppmのベンゼンで7時間/日、吸入暴露した試験で、母動物毒性及び催奇形性は認められなかった。胎児への影響として、2つの骨格変異の減少が有意にみられた (Murray et al., 1979)。

NZWウサギの妊娠7～20日に0、155、313 ppm (0、503、1,017 mg/m³) のベンゼンを24時間連続吸入暴露させた試験で、155 ppm群では母動物、胎児ともに影響は認められなかったが、313 ppm群では母動物毒性が認められ、流産、吸収胚、死亡胎児数の増加、胎児体重の減少などが観察された (Ungvary and Tatrai, 1985)。本評価書では、母動物毒性のNOAELは155 ppm (503 mg/m³)、胎児への影響は体重増加抑制、吸収胚、死亡を指標にして、NOAEL 155 ppm (503 mg/m³) と判断した。

以上から、ベンゼンによる生殖毒性は認められなかったが、発生毒性として胎児体重の減少、骨化遅延、波状肋骨などがみられた他、母動物に毒性の現れる用量で催奇形性を示唆する所見も認められた。反復投与試験で得られたマウスの精巣と卵巣へのベンゼンの影響は、「8.3.4 反復投与」の項に記載した。また、マウスでの経胎盤投与による次世代の造血系への影響については、同じく「8.3.4 反復投与」の項に記載した。

これらの胎児毒性を指標とした吸入経路での生殖・発生毒性に対する最小の NOAEL は 10 ppm (32.5 mg/m³) である。

表 8-13 ベンゼンの生殖・発生毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス 雌	腹腔内 投与	単回	最大耐量 1250 mg/kg	生殖能力試験 347日間の35組の投与群と非投与群: 出生児、腹児数の減少なし	Bishop et al., 1997
ラット 雌	吸入	交配前 10-15 日か ら (雄は 6-10 日目 から) 自然 分娩まで 全妊娠期 間 24 時間/日	0、0.3、1.6、 6.3、15、18、 20、200 ppm	0.3-20 ppm: 腹児数平均 7.5 匹 (対照群 8.4 匹) 出生児体重変化なし 200 ppm: 出生児なし	Gofmekler, 1968

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット SD 雌	吸入	交配前 10 週間、交配 期間中は 6 時間/日で 5 日/週、妊 娠 0-20 日 間哺育 5-20 日間 は毎日 一 世 代 生 殖 試 験	0、1、10、 30、300 ppm (0、3.2、32、 96、958 mg/m ³)	母動物: 体重、一般状態、剖検所見に変化なし 生殖に関連する影響なし 児動物(分娩後 21 日目の離乳時): 10 ppm 以上 雌: 腎臓相対重量 6-9%増 300 ppm 雌: 体重 10%減、肝臓絶対重量 14%減 NOAEL 30 ppm (96 mg/m ³)(本評価書の判断)	Kuna et al., 1992
マウス CF-1 雌	吸入	妊 娠 6-15 日 7 時間/日	0、500 ppm	母動物 異常なし 胎児 6%体重減少 わずかな骨格変異の増加(胸骨分節・頭骨の骨化 遅延、後頭骨の未癒合) LOAEL: 500 ppm (胎児: 体重減少、骨格変異増 加)(本評価書の判断)	Murray et al., 1979
マウス Swiss- Webster 妊娠雌 5 匹/群	吸入	妊 娠 6-15 日 6 時間/日	0、5、10、 20 ppm (0、16.3、 32.5、65 mg/m ³)	母動物: 疾患、死亡、体重に影響なし 胎児、出生児: 1腹あたりの匹数、性比、体重、死亡胎児数、 吸収胚、奇形は正常範囲内	Keller & Snyder, 1988
マウス 雌	単回皮 下投与	妊 娠 11-15 日 の い づ れ か	2,600 mg/kg(対 照 群なし)	母動物 WBCの減少 (奇形胎児の有無にかかわらず母動物間のWBC の減少や体重増加量の減少に差なし) 胎児 妊娠11-12又は14-15日に投与された母動物の胎 児に比較し、妊娠13日目に投与された母動物の腹 児における口蓋裂と顎奇形の発生頻度が増加	Watanabe & Yoshida, 1970
マウス ICR/SIM 雌	経口投 与	妊 娠 8-12 日	1,300 mg/kg/ 日	母動物 影響なし 胎児 4%体重減少(出生 1、2 日目)	Seidenberg et al., 1986
マウス 雌	経口投 与	3 回/日 妊 娠 6-15 日	0、800、 1,300、2,600 mg/kg	母動物 800 mg/kg: 影響なし 1,300 mg/kg 以上: 致死率増加 胎児 800 mg/kg 以上: 体重減少 1,300 mg/kg以上: 吸収胚の増加 奇形の増加なし	Nawrot & Staples, 1979
マウス 雌	経口投 与	3 回/日 妊 娠 12-15 日	0、2,600 mg/kg	母動物 致死率増加 胎児 吸収胚の増加、体重減少 奇形の増加なし	Nawrot & Staples, 1979

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献															
ラット SD 雌	吸入	妊娠 6-15 日 6時間/日	0、100、300、 2,200 ppm (0、325、975、 7,150 mg/m ³)	母動物 2,200 ppm: 体重増加抑制、チャンバー内で嗜眠 吸収胚頻度に影響なし 胎児 100 ppm: 胸骨分節欠損の増加 300 ppm: 胸骨分節の骨化遅延 2,200 ppm: 体重の減少 (10%) 頭臀長の減少 (5%) 胸骨分節の骨化遅延 胸骨分節欠損の増加 NOAEL: 300 ppm (975 mg/m ³) (母動物毒性) LOAEL: 100 ppm(325 mg/m ³) (胎児: 胸骨分節欠損増 加)(本評価書の判断)	Green et al., 1978															
ラット SD 雌 14-15 匹/ 群	吸入	妊娠 6-15 日 7時間/日 20 日目に 検査	0、10、50、 500 ppm (0、32.5、 162、1625 mg/m ³)	<u>10 ppm</u> 母動物: 体重増加(day20)・体重増加量増加 (day15-20) <u>50 ppm</u> 母動物: 体重減少(day15)・体重増加量減少 (day5-15) 胎児: 平均体重減少 (day20) 胎児の変異: 肋骨・四肢の骨化遅延(17匹)、 軽微な腎盂拡張(1匹)、軽微な側脳室拡張(5 匹) <u>500 ppm</u> 母動物: 体重減少(day15)・体重増加量減少 (day5-15)、体重増加量増加(day15-20) 胎児: 平均体重減少 (day20) 頭臀長減少、尾椎骨数有意に減少 胎児の変異: 頭蓋・脊椎・肋骨・骨盤構成 骨・四肢の骨化遅延(23匹)、波状肋骨(1匹)、 前肢の骨化順序の違い(2匹)、側脳室の軽 微な拡張(4匹) 胎児の異常: 外脳 (1匹)、側脳室・第3脳室の 拡張(3匹) <table style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>0</th> <th>10</th> <th>50</th> <th>100 ppm</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>変異胎児数</td> <td>3/110</td> <td>2/190</td> <td>23*/125</td> <td>30*/142</td> </tr> <tr> <td>異常胎児数</td> <td>0/110</td> <td>0/190</td> <td>0/125</td> <td>4/142</td> </tr> </tbody> </table> *有意差あり NOAEL: 10 ppm (32.5 mg/m ³) (母動物毒性) 10 ppm (32.5 mg/m ³) (胎児毒性)(本評価書 の判断)		0	10	50	100 ppm	変異胎児数	3/110	2/190	23*/125	30*/142	異常胎児数	0/110	0/190	0/125	4/142	Kuna & Kapp, 1981
	0	10	50	100 ppm																
変異胎児数	3/110	2/190	23*/125	30*/142																
異常胎児数	0/110	0/190	0/125	4/142																

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット SD 雌 40匹/群	吸入	妊娠 6-15 日 6時間/日	0、1、10、 40、100 ppm (0、3.25、 32.5、130、 325 mg/m ³)	母動物 影響なし 胎児 100 ppm: 6%体重減少(雌雄)(有意差あり) 胎児平均体重 (g) 0 100 (ppm) 雄 4.02 3.77* 雌 3.78 3.56* *有意差あり 対照群以外の全群で内臓と骨格変異がわずかにあるが、用量依存性なし NOAEL: 40 ppm(130 mg/m ³) (胎児: 体重減少)(本評価書の判断)	Coate et al., 1984
ウサギ NZW 雌	吸入	妊娠 6-18 日 7時間/日	0、500 ppm	母動物 異常なし 胎児 わずかな骨格変異の減少(腰椎棘 lumbar spur と第13肋骨)	Murray et al., 1979
ウサギ NZW 雌	吸入	妊娠 7-20 日 24時間/日	0、155、313 ppm (0、503、 1,017 mg/m ³)	155 ppm : 母動物 : 影響なし 胎児 : 影響なし 313 ppm : 母動物 : 体重増加抑制 (62%; 流産による調整なし) 肝臓相対重量の増加 (17%) 胎児 : 流産の増加 (対照群 0/60→313 ppm 群 6/15) 吸収胚又は死亡胎児の増加 (5%→16%) 体重減少 (17%) わずかな変異の増加(34%→86%) NOAEL: 155 ppm (503 mg/m ³)(母動物、胎児: 体重増加抑制、吸収胚、死亡)(本評価書の判断)	Ungvary & Tatrai, 1985

LC、リンパ球；RBC、赤血球；WBC、白血球
太字はリスク評価に用いたデータを示す。

8.3.6 遺伝毒性

ベンゼンの遺伝毒性試験結果を表 8-14に示す。

in vitro

*in vitro*試験でベンゼンの遺伝毒性は主として代謝物によって引き起こされるものであることが知られている (ATSDR, 1997)。ベンゼンそれ自体には細菌や動物細胞を用いてのテストで変異原性はないが (EU, 2003)、その代謝物には変異原性がある (Dean, 1985)。

S9の添加系でのみ、*Salmonella typhimurium*を用いた遺伝子突然変異試験 (Glatt et al., 1989; Kaden et al., 1979; Seixas et al., 1982) 及びヒトリンパ球培養系を用いた姉妹染色分体交換試験 (Morimoto, 1983) では陽性の結果が得られている。同様に、内因性の代謝活性化がラット培養肝細胞でDNA合成 (Glauert et al., 1985)、ラット肝ミトプラスト^{注)}でのDNA付加体形成

(Rushmore et al., 1984)、ラット肝ミトプラスト及びウサギとネコの骨髄ミトプラストにおけるRNA合成に必要である (Kalf et al., 1982)。内因性の代謝活性化酵素は自然の状態ですでに細胞内に準備されている。

注)外膜を除去された分離ミトコンドリア。突起を有し、酸化的リン酸化能を有する。

代謝物のカテコール、ヒドロキノン、キノンを用いた*in vitro*試験で、姉妹染色分体交換、小核、不定期DNA合成試験の結果は陽性であり、フェノール、ヒドロキノン、キノンとのDNA付加体形成が検出されている (Australian Department of Health and Aging, 2001)。ヒドロキノンが*p*-ベンゾキノン、ムコンアルデヒドに比べ強い突然変異誘発能を示すことが、*supF*シャトルベクター系を用いた試験で認められている (中山ら, 2001)。

一方、ベンゼン自体が遺伝毒性を持つことを示唆する報告もある。ベンゼンはS9無添加でチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞のDNA切断を引き起こした (Douglas et al., 1985; Lakhansky and Hendrickx, 1985)。ベンゼンが培養ヒトリンパ芽球様細胞の染色体内組換えを引き起こすことを示した報告もある (Aubrecht et al., 1995)。

したがって、ベンゼン自体も一定の遺伝毒性活性があり、またその代謝物は通常の代謝系では遺伝毒性物質であることが示唆された (ATSDR, 1997)。ベンゼンの*in vitro*試験での結果の差異は、各試験系でのベンゼンの代謝活性化の差異を一部反映している可能性がある。

in vivo

*in vivo*の試験では、ベンゼンは明確な遺伝毒性を示す。

ベンゼンの染色体に対する傷害作用は、雄マウスのほうが雌マウスよりも強く (Choy et al., 1985)、骨髄細胞とリンパ球での染色体異常陽性は、ヒトでの結果と一致する (表8-3参照; ATSDR, 1997)。

小核試験もすべての試験で陽性であった (Au et al., 1990; Barale et al., 1985; Choy et al., 1985; Ciranni et al., 1988; Diaz et al., 1980; Erexson et al., 1986; Harper et al., 1984; Hayashi et al., 1992; Hite et al., 1980; Luke et al., 1988; Meyne & Legator, 1980; Rithidech et al., 1988; Shelby & Witt, 1995; Shelby et al., 1993; Siou et al., 1981; Suzuki et al., 1989; Toft et al., 1982)。

姉妹染色分体交換もマウスとラットで増加が報告されている (Erexson et al., 1986; Sharma et al., 1985; Tice et al., 1980, 1982)。なお、*trans,trans*-ムコンアルデヒドはマウスで強い姉妹染色分体交換の増加を引き起こす (Witz et al., 1990)。

以上、ベンゼンに職業暴露したヒトのリンパ球で認められた染色体の数的・構造的異常の知見 (7.2 疫学調査及び事例 遺伝毒性の項参照) と共に、本節においてもベンゼンは*in vivo*の試験で遺伝毒性を示し、*in vitro*試験ではその代謝物が主として遺伝毒性を引き起こすことから、ベンゼンは遺伝毒性物質であると判断される。

表 8-14 ベンゼンの遺伝毒性試験結果 (ATSDR, 1997を改変)

	試験方法	使用細胞種・動物種	結果		文 献
			-S9	+S9	
in vitro	遺伝子変異				
	遺伝子突然変異	<i>Salmonella typhimurium</i> (エームス試験)	—	—	De Flora et al., 1984
		<i>S. typhimurium</i> (ヒスチジン復帰)	—	+	Glatt et al., 1989
		<i>S. typhimurium</i> (azaquanine 復帰)	ND	+	Kaden et al., 1979
			ND	+	Seixas et al., 1982
		<i>Bacillus subtilis</i> (ヒスチジン復帰)	—	—	Tannoka, 1977
		<i>Aspergillus nidulans</i> (メチオニン抑制)	—	ND	Crebelli et al., 1986
		マウス (L5178Y細胞/TK試験)	—	—	Oberly et al., 1984
	染色体異常				
	染色体異常	CHO細胞 ヒト (培養リンパ球)	—	—	Gulati et al., 1989
			+	ND	Morimoto, 1976
			+	ND	Eastmond et al., 1994
			—	ND	Gemer-Smidt & Friedrich, 1978
	小核	CHO細胞	—	—	Douglas et al., 1985
	DNA損傷				
	DNA 合成阻害	<i>Escherichia coli</i> (DNAポリメラーゼ1/cell-free DNA合成系) マウス (培養骨髓細胞)	—	ND	Lee et al., 1988
			+	ND	Lee et al., 1988
			(+)	+	Lee et al., 1989
			+	ND	Lee et al., 1988
	子ウシ (胸腺DNAポリメラーゼ α /cell-free DNA合成系)	+	ND	Lee et al., 1988	
		ヒト (HeLa細胞)	—	—	Painter & Howard, 1982
	DNA 分解	プラスミドDNA ϕ X-174 RF 1	+	ND	Li et al., 1995
	DNA 付加体	ラット (肝臓ミトプラスト)	+	ND	Rushmore et al., 1984
		ウサギ (骨髓ミトプラスト)	+	ND	Rushmore et al., 1984
		子ウシ (胸腺DNA)	+	ND	Chenna et al., 1995
ヒト (骨髓)		+	ND	Bodell et al., 1993	
		+	ND	Levay & Bodell, 1992	
ヒト (白血病細胞)		+	ND	Bodell et al., 1993	
酸化了的DNA損傷	ヒト (白血病細胞)	+	ND	Levay & Bodell, 1992	
		+	ND	Kolachana et al., 1993	
DNA過りん酸化	ラット (肝臓上皮細胞)	+	ND	Dees & Travis, 1994	
DNA 切断	マウス (培養 L5178Y 細胞)	—	ND	Pellack-Walker & Blumer, 1986	
	ラット (肝細胞)	—	ND	Bradley, 1985	
	チャイニーズハムスター (培養V79細胞)	—	—	Swenberg et al., 1976	
	CHO 細胞	+	+	Douglas et al., 1985	
+ ¹⁾		+	Lakhanisky & Hendrickx, 1985		
不定期DNA合成	ラット (培養肝細胞)	—	ND	Probst & Hill, 1985	
		—	ND	Williams et al., 1985	
		(+)	ND	Glauert et al., 1985	
	ヒト (HeLa S3 細胞)	—	—	Barrett, 1985	
その他					
染色体組換え	ヒト (培養リンパ芽球)	+	ND	Aubrecht et al., 1995	
姉妹染色分体交換	CHO 細胞	—	—	Gulati et al., 1989	
		—	—	Douglas et al., 1985	

	試験方法	使用細胞種・動物種	結果		文献	
			-S9	+S9		
		ヒト (培養リンパ球)	ND	+	Morimoto, 1983	
			-	ND	Gemer-Smidt & Friedrich, 1978	
	RNA 合成 阻害	マウス (脾臓リンパ球)	+	ND	Post et al., 1985	
		ラット (肝臓ミトプラスト)	+	ND	Kalf et al., 1982	
		ウサギ (骨髄ミトプラスト)	+	ND	Kalf et al., 1982	
	ネコ (骨髄ミトプラスト)	+	ND	Kalf et al., 1982		
<i>in vivo</i>	突然変異					
	突然変異	マウス (脾臓リンパ球)	+		Ward et al., 1992	
	伴性劣性 致死	<i>Drosophila melanogaster</i>	-		Kale & Baum, 1983	
	DNA合成	<i>Escherichia coli</i> (宿主經由DNA修復)	-		Hellmer & Bolcsfoldi, 1992	
	染色体異常					
	染色体異常	マウス (脾臓リンパ球)		+		Rithidech et al., 1987
				+		Au et al., 1991
			マウス (骨髄)	(+)		Tice et al., 1982
				(+)		Tice et al., 1980
				+		Siou et al., 1981
				+ ^a		Meyne & Legator, 1980
			+		Shelby & Witt, 1995	
		ラット (骨髄)		+		Styles & Richardson, 1984
				+ ^b		Anderson & Richardson, 1981
				+		Philip & Jensen, 1970
			+		Fujie et al., 1992	
			+		Hoechst, 1977	
			-		Hoechst, 1977	
チャイニーズハムスター (骨髄)			+		Siou et al., 1981	
ウサギ (骨髄)	+			Kissling & Speck, 1972		
	+		Kissling & Speck, 1973			
染色体倍 数性増加	マウス (脾臓リンパ球)	+		Rithidech et al., 1987		
遺伝子転 座	<i>D. melanogaster</i> (精母細胞)	-		Kale & Baum, 1983		
小核	マウス (末梢血赤血球)		+		Hayashi et al., 1992	
			+		Shelby et al., 1993	
	マウス (骨髄)		+		Shelby & Witt, 1995	
			+ ^{c,d}		Luke et al., 1988	
	マウス (末梢血多染性赤血球)		+ ^{d,e}		Luke et al., 1988	
			+		Rithidech et al., 1988	
			+		Barale et al., 1985	
			+		Choy et al., 1985	
			+		Suzuki et al., 1989 ^h	
	マウス(骨髄多染性赤血球)		+ ^{f,g}		Suzuki et al., 1989 ^h	
			+ ^a		Meyne & Legator, 1980	
			+		Erexson et al., 1986	
			+		Toft et al., 1982	
		+		Harper et al., 1984		
		+		Siou et al., 1981		

試験方法	使用細胞種・動物種	結果		文 献
		-S9	+S9	
			+ ^d	Ciranni et al., 1988
			+	Hite et al., 1980
			+	Barale et al., 1985
			+	Au et al., 1990
			+	Diaz et al., 1980
		マウス (妊娠/骨髄多染性赤血球)	(+)	Ciranni et al., 1988
		マウス (胎児/肝細胞)	+	Ciranni et al., 1988
		ラット (リンパ球)	+	Erexson et al., 1986
		チャイニーズハムスター (骨髄)	+	Siou et al., 1981
		DNA 損傷		
酸化的 DNA 損傷	マウス (骨髄)		+	Kolachana et al., 1993
DNA 合成 阻害	マウス (骨髄)		+	Lee et al., 1988
	ラット (骨髄)		+	Kissling & Speck, 1972
DNA 付加 体	マウス (骨髄)		-	Reddy et al., 1994
			+	Pathak et al., 1995
	マウス (乳腺)		-	Reddy et al., 1994
	ラット (肝細胞)		+	Lutz & Schlatter, 1977
その他				
RNA 合成 阻害	マウス (骨髄)		+	Kissling & Speck, 1972
	ラット (肝臓ミトコンドリア)		+	Kalf et al., 1982
姉妹染色 分体交換	マウス (骨髄)		+	Tice et al., 1982
			+	Tice et al., 1980
	マウス (リンパ球)		+	Erexson et al., 1986
	マウス (妊娠/骨髄)		+	Sharma et al., 1985
	マウス (胎児/肝細胞)		+	Sharma et al., 1985
	ラット (リンパ球)		+	Erexson et al., 1986
組換え	<i>D. melanogaster</i> (精母細胞)		-	Kale & Baum, 1983
	<i>D. melanogaster</i> (精原細胞)		+	Kale & Baum, 1983
精子頭 異常	マウス (精原細胞)		+	Topham, 1980

- 1) CHO 細胞: チャイニーズハムスター卵巣細胞、
 -: 陰性、+: 陽性、(+): 弱い陽性、ND: データなし
 2) S9 添加で影響は減弱
 a: 経口投与と腹腔内同時投与
 b: 吸入暴露と腹腔内同時投与
 c: 暴露期間に係わらず小核の増加
 d: 雄は雌より有意に強い反応
 e: 暴露期間に依存した小核の増加
 f: Ms/Ae と ICR マウスで試験、同じ結果
 g: 経口投与と腹腔内同時投与、経口投与で強い反応
 h: 統計学的処理をしていない

8.3.7 発がん性

ベンゼンの実験動物に対する発がん性試験結果を表 8-15 に示す。

a. マウス

経口投与

雌雄のB6C3F₁マウスにベンゼン0、25、50、100 mg/kg/日を5日/週、103週間強制経口投与した試験で、雄では、25 mg/kg/日以上で悪性リンパ腫、ハーダー腺腫の出現頻度増加が、50 mg/kg/日以上でジンバル腺の扁平上皮がん、肺胞・細気管支腺腫/がん、包皮腺の扁平上皮がんの出現頻度増加が観察された。雌では、25 mg/kg/日以上で悪性リンパ腫、50 mg/kg/日以上で、卵巣良性混合腫瘍、乳腺がん、100 mg/kg/日群でジンバル腺の扁平上皮がん、肺胞/細気管支腺腫/がん、卵巣顆粒膜細胞腫瘍、乳腺がん/肉腫の増加が観察された。以上の結果から、米国NTPはベンゼンは明らかな発がん性の証拠があるとしている (Huff et al., 1989; U.S.NTP, 1986)。

雌雄のRF/Jマウスにベンゼン0、500 mg/kg/日を5日/週、52週間経口投与した試験で、雌の乳腺がんは対照群の2.5%に比して22.5%の発現率であり、白血病 (特定不能) や肺腫瘍も雌雄で高い頻度で観察された。78週間同様に経口投与した雌雄のSwissマウスでは、雌の乳腺がんは対照群の5.0%に比して47.5%の発現率であり、肺腺腫やジンバル腺がんの出現も雌雄で高かった (Maltoni et al., 1989)。ただし、Maltoniらは統計学的処理をしていない。乳腺がんの発現率は、雌のSwissマウスでは統計学的に有意であったがRF/Jマウスでは有意ではなかった (Australian Department of Health and Aging, 2001)。

吸入暴露

雄のAKR/Jマウスにベンゼン0、100 ppm (0、325 mg/m³) を6時間/日、5日/週、72週間吸入暴露した試験で、白血病、悪性リンパ腫の発生頻度の増加は認めなかった (Snyder et al., 1980)。

雄のC57BL/6Jマウスにベンゼン0、300 ppmを同様の頻度で70週間吸入暴露した試験で、造血系腫瘍 (胸腺リンパ腫、骨髄腫、白血病) の増加が認められた (Snyder et al., 1980)。

ICRマウスにベンゼン0、300 ppmを6時間/日、5日/週、生涯吸入暴露した試験で、慢性骨髄性白血病、急性骨髄芽球性白血病、顆粒球性骨髄過形成がそれぞれ1/40例ずつみられた (Goldstein et al., 1982)。著者らはベンゼンによる誘発を示唆すると記載しているが、統計学的に有意ではない。

雌雄のCBA/Caマウスにベンゼン0、100、300 ppm (0、325、975 mg/m³) を6時間/日、5日/週、16週間吸入暴露し、その後生涯にわたって経過を観察したところ、骨髄性腫瘍 (骨髄性白血病) は、雌雄の300 ppmで増加し、特に雄で有意に増加した。肝臓・造血系以外の腫瘍は、雄で100 ppm以上、雌では300 ppmで有意に増加し、特に雌の300 ppmで著しく増加した。ベンゼンはCBAマウスに発がん性があると報告された (Cronkite et al., 1989)。

上記と同じ雌雄CBA/Caマウスを用いて、ベンゼン0、300 ppm (0、975 mg/m³) を6時間/日、5日/週、16週間吸入暴露し、22か月まで観察した試験が行われた。その結果、ベンゼン暴露群で暴露開始初期に悪性リンパ腫が原因の死亡例が有意に増加した。また、暴露群では悪性リンパ腫 (リンパ芽球性、リンパ球性又は混合型)、包皮腺扁平上皮がん、肺腺腫が有意に増加した。ヒトの所見との類似性を疑わせる顆粒球過形成の中等度～重度の増加が観察されたが、統計学的には有意ではなく、マウスに炎症があったことから炎症反応性の変化であり、ベンゼン暴露が直接の影響とは考えられないと述べている (Farris et al., 1993)。さらにこれらCBA/Caの系統のリンパ腫あるいは白血病類似の所見は、その後の試験で再現できていない (Farris et al., 1993; Snyder et al., 1988)。

この他、B6C3F₁、RF/J、CBA、C57BLマウスを用いたいくつかの試験でリンパ腫の出現頻度が増加した。

b. ラット

経口投与

F344/N ラットに 103 週間、ベンゼンを雄 0、50、100、200 mg/kg/日、雌 0、25、50、100 mg/kg/日強制経口投与した試験で、雄で 50 mg/kg/日以上群で口腔内の扁平上皮乳頭腫/がん、100 mg/kg/日以上群でジンバル腺がん、200 mg/kg/日群で皮膚の扁平上皮乳頭腫/がんの出現頻度が増加した。雌では、25 mg/kg/日以上群でジンバル腺がん、50 mg/kg/日以上群で口腔内の扁平上皮乳頭腫/がんの出現頻度が増加した。以上の結果から、米国 NTP はベンゼンには明らかな発がん性の証拠があるとしている (Huff et al., 1989; U.S.NTP, 1986)。

雌雄のSDラットにベンゼン0、50、250 mg/kg/日を5日/週、52週間強制経口投与した試験で、乳腺腫瘍の出現率は、対照群で53.3/13.3% (全乳腺腫瘍/悪性乳腺腫瘍)、50 mg/kg/日群で73.3/13.3%、250 mg/kg/日群で45.7/20.0%であった (Maltoni et al., 1989)。

なお、皮膚腫瘍に関して、2年間の強制経口投与試験でF344/Nラット (U.S.NTP, 1986) とSDラット (Maltoni et al., 1989) で皮膚腫瘍が増加した。SDラットに5日/週、104週間ベンゼン0、500 mg/kg/日を強制経口投与したところ、皮膚がん (詳細不明) が雄の22.5% (9/40匹) で認められた。雄の対照群と雌の500 mg/kg/日群には出現していない (Maltoni et al., 1989)。Maltoniらは統計学的処理をしていないが、Australian Department of Health and Aging (2001) によれば対照群との間に有意差があった。経口経路で皮膚腫瘍を出現する機序は不明であるが、ベンゼンはマウスの皮膚がんの誘発試験で溶媒として広く用いられており、ベンゼンが皮膚がんを誘発する所見はない (IARC, 1982)。

吸入暴露

SDラットにベンゼン0、100 ppm (0、325 mg/m³) を6時間/日、5日/週、生涯吸入暴露した試験で、慢性骨髄性白血病が1/40例に報告された (Goldstein et al., 1982)。

以上、マウスとラットの発がん試験で、ベンゼンによる悪性リンパ腫、ジンバル腺がん、肺腺がん、ハーダー腺がん、包皮腺がんなど多臓器に発がん性が認められている。ヒトに認められた急性骨髄性白血病は、ICR マウス (Goldstein et al., 1982) 及びCBA/Ca マウス (Cronkite et al., 1989) を除きみられていない。骨髄、ジンバル腺、ハーダー腺、乳腺はペルオキシダーゼを含み、その酵素はフェノール系代謝物を毒性のあるキノン類とフリーラジカルに活性化するという報告 (Low et al., 1989, 1995) や、硫酸抱合体をフェノールに変換するスルファターゼもこれらの器官に高濃度で存在するという知見は、ヒトと動物とでベンゼンの標的器官に差異があることを説明するかもしれない (U.S.EPA, 2002)。ベンゼンの骨髄への作用は実験動物でも認められ、ヒトと共通の機序が示唆されるが、実験動物での白血病は未だ明確には実証されておらず、ヒトの発がん性が同じ機序に基づくものかどうかはいまだ不明である (U.S.EPA, 2002)。いずれにしても、ベンゼンの多臓器発がん性は、ベンゼンの種々の代謝物の総合的な作用によるもので、発がんには多様な経路が関与していることが示唆される。

ベンゼンの国際機関等での発がん性評価を 表 8-16 に示す。

日本産業衛生学会許容濃度等委員会 (1997) は、発がんリスクの推定には Pliofilm™ のコホート研究 (Rinsky et al., 1987) を、暴露推定には Paustenbach ら (1992) の推定値を用い、外挿モデルとして WHO の平均相対リスクモデルを採用している。その結果として、40 年間のベンゼン暴露による白血病の過剰死亡リスクを 10^{-3} 以下に抑えるための 8-hr TWA 評価値として 1 ppm、 10^{-4} 以下では 0.1 ppm を提示している。

IARC (1987) は、ヒトのコホート研究と動物の発がん試験、及びベンゼンに職業暴露されたヒトの末梢血リンパ球での染色体異常の結果から、ヒトに対する発がん性の証拠は十分と判断し、ベンゼンをグループ 1 (ヒトに対して発がん性がある物質) に分類している。

なお、米国 EPA は 2000 年に発がん性評価で、経口のスロープファクターと飲料水のユニットリスクをヒトの職業暴露のデータから直線的に外挿し、それぞれ $1.5 \times 10^{-2} \sim 5.5 \times 10^{-2}$ / (mg/kg/日)、 $4.4 \times 10^{-4} \sim 1.6 \times 10^{-3}$ / (mg/L) と決定し、大気からの吸入によるユニットリスクをヒトの職業暴露のデータから最尤推定値を用いた低用量直線外挿法で $2.2 \times 10^{-3} \sim 7.8 \times 10^{-3}$ / (mg/m³) としている (U.S.EPA, 2004)。

表 8-15 ベンゼンの発がん性試験結果
(Australian Department of Health and Aging, 2001 を改変)

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス B6C3F ₁ 雌雄	強制経口	103 週間 5 日/週	0、25、50、 100 mg/kg/日	雄： (mg/kg/日) 0 25 50 100 <u>ジンバル腺扁平上皮がん</u> 0/43 1/34 4/40* 21/39* <u>悪性リンパ腫</u> 4/49 9/48* 9/50* 15/49* <u>肺胞・細気管支腺腫/がん</u> 10/49 16/48 19/50* 21/49* <u>ハーダー腺腫</u> 0/49 9/46* 13/49* 11/48* <u>包皮腺扁平上皮がん</u> 0/21 3/28 18/29* 28/35* 雌： (mg/kg/日) 0 25 50 100 <u>ジンバル腺扁平上皮がん</u> 0/43 0/32 1/37 3/31* <u>悪性リンパ腫</u> 15/49 24/45* 24/50* 20/49* <u>肺胞・細気管支腺腫/がん</u> 4/49 5/42 10/50 13/49* <u>卵巣良性混合腫瘍</u> 0/47 1/44 12/49* 7/48* <u>卵巣顆粒膜細胞腫瘍</u> 1/47 1/44 6/49 7/48* <u>乳腺がん</u> 0/49 2/45 5/50* 10/49* <u>乳腺がん肉腫</u> 0/49 0/45 1/50 4/49* *有意差あり	Huff et al., 1989; U.S.NTP, 1986

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献																																													
マウス RF/J 雌雄	強制経口	52週間 5日/週	0、500 mg/kg/日	白血病(特定不能) 対照群 雄 37.8% 雌 35% 投与群 雄 57.8% 雌 60% 肺腫瘍 対照群 雄 11.1% 雌 7.5% 投与群 雄 51.1% 雌 45% 乳腺がん 対照群 雌 2.5% 投与群 雌 22.5% (統計学的処理せず、死亡率、その他の腫瘍の出現の記載なし)	Maltoni et al., 1989																																													
マウス Swiss 雌雄	強制経口	78週間 5日/週	0、500 mg/kg/日	肺腺腫 対照群 雄 7.5% 雌 10% 投与群 雄 42.5% 雌 37.5% 乳腺がん 対照群 雄 2.5% 雌 5.0% 投与群 雌 47.5% ジンバル腺がん 対照群 雄 0% 雌 0% 投与群 雄 10% 雌 2.5% (統計学的処理せず)	Maltoni et al., 1989																																													
マウス ICR 40匹/群	吸入暴露	生涯 6時間/日 5日/週	0、300 ppm (0、975 mg/m ³)	300 ppm: 慢性骨髄性白血病(1/40匹)、急性骨髄芽球性白血 病(1/40匹)、顆粒球性骨髄過形成(1/40匹)	Goldstein et al., 1982																																													
マウス CBA/Ca 注3) 雌雄 12週齢	吸入暴 露	16週間暴 露その後 生涯にわ たり観察 6時間/日 5日/週	用量: 0、100 ppm (0、325 mg/m ³)(試験期間 135 週間) 0、300 ppm (0、975 mg/m ³)(試験期間 115 週間)	<table border="1"> <thead> <tr> <th>雄</th> <th>0</th> <th>100 ppm</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>リンパ腫様腫瘍</td> <td>17.0</td> <td>8.2 (%)</td> </tr> <tr> <td>骨髄性腫瘍¹⁾</td> <td>0.0</td> <td>2.4</td> </tr> <tr> <td>肝臓がん</td> <td>38.6</td> <td>41.2</td> </tr> <tr> <td>肝臓・造血系以外の腫瘍²⁾</td> <td>20.0</td> <td>44.7*</td> </tr> </tbody> </table> <p>*有意差あり</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>雄</th> <th>0</th> <th>300 ppm</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>リンパ腫様腫瘍</td> <td>11.7</td> <td>1.8 (%)</td> </tr> <tr> <td>骨髄性腫瘍¹⁾</td> <td>0.0</td> <td>19.3*</td> </tr> <tr> <td>肝臓がん</td> <td>26.7</td> <td>10.5</td> </tr> <tr> <td>肝臓・造血系以外の腫瘍²⁾</td> <td>21.7</td> <td>52.6*</td> </tr> </tbody> </table> <p>*有意差あり</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>雌</th> <th>0</th> <th>300 ppm</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>リンパ腫様腫瘍</td> <td>8.3</td> <td>7.4 (%)</td> </tr> <tr> <td>骨髄性腫瘍¹⁾</td> <td>1.7</td> <td>11.1</td> </tr> <tr> <td>肝臓がん</td> <td>13.3</td> <td>0.0</td> </tr> <tr> <td>肝臓・造血系以外の腫瘍²⁾</td> <td>35.0</td> <td>79.6*</td> </tr> </tbody> </table> <p>*有意差あり</p> <p>1)急性骨髄芽球性・慢性顆粒球性白血病 2)ハーダー腺、ジンバル腺、扁平上皮細胞がん、乳腺腺がん、肺の乳頭状腺がん</p>	雄	0	100 ppm	リンパ腫様腫瘍	17.0	8.2 (%)	骨髄性腫瘍 ¹⁾	0.0	2.4	肝臓がん	38.6	41.2	肝臓・造血系以外の腫瘍 ²⁾	20.0	44.7*	雄	0	300 ppm	リンパ腫様腫瘍	11.7	1.8 (%)	骨髄性腫瘍 ¹⁾	0.0	19.3*	肝臓がん	26.7	10.5	肝臓・造血系以外の腫瘍 ²⁾	21.7	52.6*	雌	0	300 ppm	リンパ腫様腫瘍	8.3	7.4 (%)	骨髄性腫瘍 ¹⁾	1.7	11.1	肝臓がん	13.3	0.0	肝臓・造血系以外の腫瘍 ²⁾	35.0	79.6*	Cronkite et al., 1989
雄	0	100 ppm																																																
リンパ腫様腫瘍	17.0	8.2 (%)																																																
骨髄性腫瘍 ¹⁾	0.0	2.4																																																
肝臓がん	38.6	41.2																																																
肝臓・造血系以外の腫瘍 ²⁾	20.0	44.7*																																																
雄	0	300 ppm																																																
リンパ腫様腫瘍	11.7	1.8 (%)																																																
骨髄性腫瘍 ¹⁾	0.0	19.3*																																																
肝臓がん	26.7	10.5																																																
肝臓・造血系以外の腫瘍 ²⁾	21.7	52.6*																																																
雌	0	300 ppm																																																
リンパ腫様腫瘍	8.3	7.4 (%)																																																
骨髄性腫瘍 ¹⁾	1.7	11.1																																																
肝臓がん	13.3	0.0																																																
肝臓・造血系以外の腫瘍 ²⁾	35.0	79.6*																																																

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス CBA/Ca 注3) 雌雄 10週齢	吸入暴露	16週間暴露 22か月間まで 観察 6時間/日 5日/週	0 300 ppm(975 mg/m ³) 悪性リンパ腫 包皮腺扁平上皮がん 肺腺腫 ジンバル腺がん 前胃扁平上皮がん ハーダー腺腺腫 顆粒球過形成 (骨髄) (脾臓)	2/119 14/118* 0/118 71/118* 17/119 42/118* 1/125 14/125 0/125 9/125 6/125 7/125 9/117 42/116 0/116 7/114	Farris et al., 1993
マウス ICR	吸入暴露	3週間毎に1週間暴露 約60週間まで暴露 6時間/日 5日/週	0、300 ppm (0、975 mg/m ³)	肺腺腫	Snyder et al., 1988
マウス ICR	吸入暴露	10週間 6時間/日 5日/週 (観察期間130週間)	0、1,200 ppm (0、3,900 mg/m ³)	肺腺腫、ジンバル腺がんの頻度増加 白血病/リンパ腫の頻度増加なし	Snyder et al., 1988
マウス AKR 注1)	吸入	28週間 6時間/日 5日/週	0、300 ppm (0、975 mg/m ³)	白血病、悪性リンパ腫の発生頻度の増加なし	Snyder et al., 1978
マウス AKR/J 注1) 雄 8週齢	吸入	72週間 6時間/日 5日/週	0、100 ppm (0、325 mg/m ³)	白血病、悪性リンパ腫の増加なし	Snyder et al., 1980
マウス C57BL/6J 注2) 雄 8週齢 40匹/群	吸入	70週間 6時間/日 5日/週	0、300 ppm (0、975 mg/m ³)	0 300 (ppm) 造血系腫瘍 2/40 ¹⁾ 8/40 ²⁾ 1) 2匹: 非胸腺リンパ腫 lymphocytic lymphoma 2) 6匹: 胸腺リンパ腫 1匹: 骨髄腫 1匹: 白血病 (hematocytoblast 優位)	Snyder et al., 1980
マウス C57BL 注2)	吸入暴露	16週間暴露 6時間/日 5日/週 (その後約110週間まで観察)	0、300 ppm (0、975 mg/m ³)	リンパ腫、卵巣腫瘍、ジンバル腺がん(統計学的処理せず)	Cronkite et al., 1985
マウス C57BL 注2)	吸入暴露	3週間毎に1週間暴露 118週間まで 6時間/日 5日/週	0、300 ppm (0、975 mg/m ³)	ジンバル腺がん頻度増加	Snyder et al., 1988

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス C57BL ^{注2)}	吸入暴露	10週間暴露 6時間/日 5日/週 (観察期間約146週間)	0、1,200 ppm (0、3,900 mg/m ³)	肺腺腫の頻度増加なし 白血病/リンパ腫の頻度増加なし	Snyder et al., 1988
ラット F344/N 雌雄	強制経口	103週間 5日/週	(雄) 0、50、100、200 mg/kg/日 (雌) 0、25、50、100 mg/kg/日	雄： (mg/kg/日) 0 50 100 200 口腔扁平上皮乳頭腫/がん 1/50 9/50* 16/50* 19/50* ジンバル腺がん 2/32 6/46 10/42* 17/42* 皮膚扁平上皮乳頭腫 0/50 2/50 1/50 5/50* 皮膚扁平上皮がん 0/50 5/50 3/50 8/50* 雌： (mg/kg/日) 0 25 50 100 口腔扁平上皮乳頭腫/がん 1/50 5/50 12/50* 9/50* ジンバル腺がん 0/45 5/40* 5/44* 14/46* *有意差あり	Huff et al., 1989; U.S.NTP, 1986
ラット SD 雌雄	強制経口	52週間 5日/週	0、50、250 mg/kg/日	(mg/kg/日) 0 50 250 乳腺腫瘍(全乳腺腫瘍/悪性乳腺腫瘍、%) 雌 53.3/13.3 73.3/13.3 45.7/20.0 ジンバル腺がん(%) 雌 0 6.5 22.9 雄 0 0 0 (統計学的処理せず)	Maltoni et al., 1989
ラット Wistar	強制経口	104週間 5日/週	0、500 mg/kg/日	0 500 mg/kg/日 ジンバル腺がん 雄 0% 17.5% 雌 0% 15% 白血病 雄 2.5% 5% 雌 7.5% 10% 口腔がん 雄 2.5% 5% 雌 0% 10% 鼻腔がん 雄 0% 5% 雌 0% 2.5% (統計学的処理せず)	Maltoni et al., 1989

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット SD	強制経 口	104 週間 5 日/週	0、500 mg/kg/日	<p>0 500 mg/kg/日</p> <p>ジンバル腺がん</p> <p>雄 2% 45%</p> <p>雌 0% 40%</p> <p>白血病</p> <p>雄 6% 2.5%</p> <p>雌 2% 7.5%</p> <p>口腔がん</p> <p>雄 0% 52%</p> <p>雌 0% 50%</p> <p>前胃がん(非浸潤性)</p> <p>雄 0% 0%</p> <p>雌 0% 15%</p> <p>前胃がん(浸潤性)</p> <p>雄 0% 2.5%</p> <p>雌 0% 0%</p> <p>皮膚がん</p> <p>雄 0% 22.5%(9/40 匹)</p> <p>雌 2% 0%</p> <p>肝臓血管肉腫</p> <p>雄 0% 5%</p> <p>雌 0% 7.5%</p> <p>肝細胞がん</p> <p>雄 6% 7.5%</p> <p>雌 0% 2.5%</p> <p>鼻腔がん</p> <p>雄 0% 7.5%</p> <p>雌 0% 2.5%</p> <p>(統計学的処理せず)</p>	Maltoni et al., 1989
ラット SD 40 匹/群	吸入暴 露	生涯 5 日/週 6 時間/日	0、100 ppm (0、325 mg/m ³)	100 ppm: 1/40 例に慢性骨髄性白血病	Goldstein et al., 1982
ラット SD	吸入暴 露	104 週間 5 日/週 4-7 時間/ 日	0、 200-300 ppm	口腔内がん、ジンバル腺がん (統計学的処理せず)	Maltoni et al., 1989
ラット SD	吸入暴 露	99 週間 5 日/週 6 時間/日	0、300 ppm (0、975 mg/m ³)	腫瘍発生頻度の増加なし	Snyder et al., 1978
ラット SD	吸入暴 露	123 週間 5 日/週 6 時間/日	0、100 ppm (0、325 mg/m ³)	腫瘍発生頻度の増加なし	Snyder et al., 1984

注 1: 52 週齢までに 90%の動物に自然発生性のリンパ腫を引き起こすウイルスキャリアーの系統

注 2: 放射能、免疫抑制剤、ある種の発がん物質で高頻度にリンパ腫を引き起こすウイルスキャリアーの系統

注 3: 放射能照射で高頻度に胸腺リンパ腫を引き起こす系統

表 8-16 ベンゼンの国際機関等での発がん性評価

機関/出典 (確認年)	分類	分類基準
IARC(2004)	グループ 1	ヒトに対して発がん性がある物質。
ACGIH(2004)	A1	ヒトに対して発がん性が確認された物質。
日本産業衛生学会(2004)	第 1 群	人間に対して発がん性のある物質である。
U.S.EPA(2004)	グループ A	ヒト発がん性物質。
U.S. NTP(2002)	K	ヒトに対して発がん性があることが知られている物質。

8.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

ベンゼンの吸入、経口、経皮経路からの吸収は速く、体内に迅速に分布する。ラットやマウスでは胃腸管からほとんど完全に吸収される。ヒトでは吸入経路からの吸収率は約 50%である。ベンゼンは脂肪に優先的に分布する。

ベンゼンは、肝臓のシトクロム P450 2E1 (CYP2E1) によってベンゼンオキシドに代謝される。次いで複数の経路により、*trans,trans*-ムコン酸、フェニルメルカプツール酸、フェノール、カテコール、*p*-ベンゾキノン、ヒドロキノン等毒性と関連する複数の代謝物が生成される。ベンゼンの毒性はベンゼンの代謝物であるフェノールの代謝物 (カテコール、ヒドロキノン、*p*-ベンゾキノン)、*trans, trans*-ムコン酸、ベンゼンオキシドの共存による総合的な作用によるものと考えられている。更に、ベンゼン代謝物の量には種差があるが、ヒトでのベンゼン代謝物の定量的データはほとんどない。尿中へは *trans, trans*-ムコン酸を排泄する。また、フェノール及びすべてのフェノール代謝物は硫酸やグルクロン酸と抱合し、主に尿中に排泄される。肺からは未変化体として呼気中に排泄される。

ヒトの概略の吸入致死用量は 5~10 分暴露で 20,000 ppm、経口経路で 125 mg/kg である。

ヒトでの急性作用として、中枢神経系への影響及び麻酔作用がみとめられ重篤な中枢神経障害や心臓不整脈による心肺停止で死亡することがある。

眼、皮膚、呼吸器へ刺激性がある。

感作性は、過去の長期間の使用経験から、ないと推察される。

職業暴露では、吸入で頭痛等の神経症状を示し、ベンゼン中毒は、一般に致死的な暴露又は再生不良性貧血を除き、暴露の中止で軽快する。ベンゼンの標的器官は、免疫系と血液系への作用から骨髄であり、循環血中の血球の減少に始まり、汎血球減少症と再生不良性貧血、更に骨髄異形成症候群や急性骨髄性白血病に移行することがある。ヒトへのベンゼンの影響濃度として、造血器系への影響を指標にして、NOAEL 0.5 ppm 超 (1.6 mg/m³ 超)、別の研究で LOAEL 7.6 ppm (25 mg/m³, 8 時間 TWA) が得られているが、本評価書では、中国・天津市の疫学研究で平均濃度 1 ppm 以下で血液毒性が認められたという報告があり、その上限の 1 ppm を LOAEL とした。

ベンゼンのヒトへの生殖・発生毒性については、月経不順や精液の質に対する影響、自然流産のリスクの増加、出生時体重の減少などベンゼンの生殖系への影響を示す報告もあるが、データに限界があり、現在のところ暴露量との関連を含め明確に判断することはできない。しか

し、実験動物の試験で、生殖腺への影響や発生毒性がみられていることから生殖への影響に留意する必要がある。遺伝毒性については、職業的にベンゼン 10 ppm (33 mg/m³) 超 (8 時間 TWA) で暴露された作業員の末梢血リンパ球に染色体の数的・構造的異常が認められており、ベンゼン (又はその代謝物) がヒトに遺伝毒性があることが示唆される。

ベンゼンの発がん性については、PliofilmTM コホート研究等の数多くの疫学研究の報告がある。その結果、ベンゼンの暴露量と急性骨髄性白血病による死亡との間に用量依存性が認められ、ベンゼンのヒトに対する発がん性が認知されている。

実験動物の急性の致死用量は、経口投与では、マウスで 4,700~6,500 mg/kg、ラットで 810~9,900 mg/kg、吸入経路では、マウスで 9,980 ppm (7 時間)、ラットで 13,700~16,000 ppm (4 時間) であった。なお、死因は中枢神経への抑制あるいは心不整脈に起因する心肺停止であった。

ベンゼンは実験動物の眼、皮膚に刺激性がある。

感作性に関する試験報告は得られていない。

ベンゼンの反復暴露による主要な影響は、ヒトにみられる知見とほぼ一致しており、その最も重要な標的器官は骨髄であると推測された。末梢血の白血球減少、リンパ球減少、貧血などにみられる骨髄での造血系のすべての段階、例えば造血幹細胞に影響を及ぼすことによる血液系への影響、脾臓の重量と細胞成分の減少、リンパ球減少、リンパ球増殖反応低下、特異抗体産生細胞減少等の免疫系への影響、及び興奮などの神経系への影響である。このうち、造血幹細胞の減少やリンパ球減少は、低濃度では暴露後に回復し可逆性の変化であるが、高濃度では白血病発生に結びつく可能性が示唆されている。また、胎盤経由による次世代の造血系への影響も示唆された。

反復暴露で最も小さな用量で変化のみられた試験は、経口投与では、長期の試験ではマウスに 0、25~100 mg/kg/日、ラットには 0、25~200 mg/kg/日のベンゼンを 103 週間経口投与した発がん性試験で、血液系及び卵巣変化 (マウスのみ) を指標にして、共に LOAEL は 25 mg/kg/日であった。

吸入暴露では、ベンゼン 0、1、10、30、300 ppm をマウス又はラットに 13 週間吸入暴露した試験で、血液系への影響や免疫系への病理組織学的変化を指標にして、マウス又はラット共に NOAEL は 30 ppm (98 mg/m³) であった。

一方、反復毒性試験でマウスでは生殖腺への影響も認められている。マウスへの 103 週間強制経口投与で卵巣上皮の過形成、卵巣の萎縮が 25 mg/kg/日に、またマウスへの 13 週間吸入暴露で卵巣のう腫、及び精巣萎縮/変性、精巣上体管内精子減少、精子形態異常の増加が 300 ppm (975 mg/m³) に認められ、それぞれ生殖腺への影響を指標とした経口投与での LOAEL は 25 mg/kg/日、吸入暴露での NOAEL は 30 ppm (98 mg/m³) である。

ベンゼンの生殖毒性は認められなかったが、反復投与毒性試験でマウスに生殖腺への影響が認められている。発生毒性として胎児体重の減少、骨化遅延、波状肋骨等がみられた他、母動物に毒性の現れる用量で催奇形性を示唆する所見も認められた。これらの胎児毒性を指標とした吸入経路での生殖・発生毒性に対する最小の NOAEL は 10 ppm (32.5 mg/m³) である。

ベンゼンは、*in vivo* の試験では遺伝毒性を示し、*in vitro* 試験ではその代謝物が主として遺伝

毒性を引き起こすことから、ベンゼンは遺伝毒性物質である。

マウスとラットの発がん性試験では、ベンゼンによる悪性リンパ腫、ジンバル腺がん、肺腺がん、ハーダー腺がん、包皮腺がんなど、多臓器に発がん性が認められているが、ヒトに認められた急性骨髄性白血病は、少数の報告を除きみられていない。多臓器発がん性は、ベンゼンの種々の代謝物の総合的な作用によるもので、発がんには多様な経路が関与していることが示唆された。

IARC (1987) は、ヒトのコホート研究と動物の発がん試験、及びベンゼンに職業暴露されたヒトの末梢血リンパ球での染色体異常の結果から、ヒトに対する発がん性の証拠は十分と判断し、ベンゼンをグループ 1 (ヒトに対して発がん性がある物質) に分類している。

9. リスク評価

9.1 環境中の生物に対するリスク評価

環境中の生物に対するリスク評価は、水生生物を対象とし、その影響を 3 つの栄養段階 (藻類、甲殻類、魚類) で代表させる。リスク評価は、無影響濃度等 (NOEC、LC、EC) を推定環境濃度 (EEC) で除した値である暴露マージン (MOE) と無影響濃度等として採用した試験結果に関する不確実係数積を比較することにより行う。

9.1.1 リスク評価に用いる推定環境濃度

本評価書では、ベンゼンの EEC を、PRTR 対象物質簡易評価システムによって推定された値である $4.5 \mu\text{g/L}$ とした (6.2 参照)。

9.1.2 リスク評価に用いる無影響濃度

リスク評価に用いるベンゼンの水生生物に対する無影響濃度等を表 9-1 に示す。3 つの栄養段階を代表する生物種の藻類：急性毒性試験結果 (Galassi et al., 1988)、甲殻類及び魚類：長期毒性試験結果 (Niederlehner et al., 1998; Russom and Broderius, 1991;) を用いる (7.参照)。

これらの結果から、ベンゼンの環境中の水生生物に対するリスク評価に用いる無影響濃度として、最も低濃度から影響のみられた魚類であるファットヘッドミノーに対する成長を指標とした 32 日間 NOEC の 0.8 mg/L (Russom and Broderius, 1991) を採用した (表 7-4 参照)。

表 9-1 ベンゼンの水生生物に対する無影響濃度等

生物レベル	生物種	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
藻類	<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (セレンストラム)	72 時間 EC ₅₀ 生長阻害	29	Galassi et al., 1988
甲殻類	<i>Ceriodaphnia dubia</i> (ネオセミジノコ属の一種)	7 日間 NOEC 繁殖	3	Niederlehner et al., 1998
魚類	<i>Pimephales promelas</i> (ファットヘッドミノ)	32 日間 NOEC 成長	0.8	Russom & Broderius, 1991

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*
太字はリスク評価に用いたデータを示す。

9.1.3 暴露マージンと不確実係数積の算出

ベンゼンの環境中の水生生物に対する MOE を、魚類のファットヘッドミノの成長を指標とした 32 日間 NOEC の 0.8 mg/L と EEC 4.5 μg/L を用いて、以下のように算出した。また、3 つの栄養段階からそれぞれ採用した試験結果から不確実係数積を求めた。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{NOEC} / \text{EEC} \\ &= 800 (\mu\text{g/L}) / 4.5 (\mu\text{g/L}) \\ &= 180 \end{aligned}$$

不確実係数: 室内試験の結果から野外での影響を評価するための不確実係数 (10)

2 つの栄養段階から 3 つの栄養段階を評価するための不確実係数 (5)

不確実係数積: 50

9.1.4 環境中の生物に対するリスク評価結果

表 9-2 に示すように、MOE 180 は不確実係数積 50 より大きく、ベンゼンは現時点では環境中の水生生物に悪影響を及ぼすことはない判断する。

表 9-2 ベンゼンの環境中の生物に対するリスク評価結果

EEC (μg/L)		NOEC (mg/L)	MOE	不確実係数積
モデル推定値 (PRTR 簡易評価システム)	4.5	0.8	180	50 ¹⁾

1) 室内試験 (10) × 2 つの栄養段階から 3 つの栄養段階を評価するための不確実係数 (5)

9.2 ヒト健康に対するリスク評価

ベンゼンのヒト健康に対するリスク評価には、吸入における一般毒性でヒトの疫学データ及

び動物試験データを用いる。その他の毒性に関してはヒトにおける定量的な健康影響データは得られていないため、動物試験データを用いることとする (8.参照)。リスク評価は、ヒト又は実験動物に対する無毒性量等 (NOAEL、LOAEL) を推定摂取量で除した値である MOE と、評価に用いた毒性試験結果に関する不確実係数積を比較することにより行う。

9.2.1 リスク評価に用いるヒトの推定摂取量

ベンゼンは、主に、大気 (室内空気)、飲料水及び食物 (魚類) を通じてヒトに摂取されると推定され、それぞれの経路からの 1 日推定摂取量を表 9-3 に示す (6.4 参照)。吸入、経口及び全経路のヒト成人の体重 1 kgあたりの 1 日推定摂取量 170、0.37、170 μ g/kg/日をヒト健康に対するリスク評価に用いた。

表 9-3 ベンゼンの1日推定摂取量

摂取経路		摂取量推定に用いた濃度	1 日推定摂取量 (μ g/人/日)	体重 1 kg あたり 1 日推定摂取量 (μ g/kg/日)
吸入	大気 (室内空気)	室内空気	8,700	170
経口	飲料水	水道水 (浄水)	18	0.37
	食物	海水中濃度 \times 生物濃縮係数	0.26	
全経路 (合計)			8,700	170

9.2.2 リスク評価に用いる無毒性量

ベンゼンの暴露による影響は主として造血機能抑制、免疫機能抑制、中枢神経系抑制である。

吸入経路においてはヒトの疫学データ及び動物試験データがある。ヒトの疫学データとして、主に以下の 3 つの事例が挙げられる (8.2 参照)。1 つ目は、米国とカナダでの化学工業と石油精製場の 3 つの調査 (Collins et al., 1997; Khuder et al., 1999; Tsai et al., 1983) の結果として、血液毒性を指標にした NOAEL 0.5 ppm 超 (1.6 mg/m^3 超) である。2 つ目は、中国上海市の工場でベンゼンに暴露された作業員において、リンパ球数の減少を指標にした LOAEL 7.6 ppm (8-hr TWA) (Rothman et al., 1996a,b) である。3 つ目は、中国天津市の横断的調査においてベンゼンの血液毒性が平均濃度 1 ppm 以下で認められた報告 (Lan et al., 2004) から、LOAEL 1 ppm である。本評価書では、より低い用量で影響が現れている中国天津市の横断的調査における LOAEL 1 ppm を採用する。この値は職業暴露のデータであるので、暴露量は 8 時間/日、5 日/週と仮定し、1 日推定摂取量に換算すると 0.31 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ ¹⁾となる。

動物実験データとして、吸入暴露では、マウスとラットを用いた 13 週間吸入暴露試験における血液系への影響や免疫系への病理組織学的変化、更にマウスでは卵巣及び精巣の病理組織学的変化を指標とした NOAEL 30 ppm (98 mg/m^3) (Ward et al., 1985) が得られている。この値は 6 時間/日、5 日/週の投与頻度で得られた値であり、1 日推定吸入摂取量に換算すると、マウス

¹⁾ LOAEL の換算値 = 1 (ppm) \times 3.25 ($\text{mg}/\text{m}^3/\text{ppm}$) \times 20 ($\text{m}^3/\text{日呼吸量}$) \times 8 (時間) / 24 (時間) \times 5 (日) / 7 (日) / 50 (kg 体重) = 0.31 ($\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$)

では 29 mg/kg/日²⁾、ラットでは 13 mg/kg/日³⁾となる。本評価書では、より低い用量で影響が現れているラットの 13 mg/kg/日 を採用した。

経口経路においてはマウス及びラットの103週間経口投与した発がん性試験において、マウスでは、リンパ球減少、白血球減少の血液系及び卵巣変化を指標として、また、ラットでは、白血球減少にみられる血液系への影響を指標として、共にLOAEL 25 mg/kg/日 (Huff et al., 1989; U.S. NTP, 1986) が得られている。

ベンゼンのヒトでの生殖・発生毒性について報告事例がすべて混合暴露であること、他の交絡因子による補正が適切でない、調査人数が少ない、暴露期間が明確でないなど限界性があり、現在のところ暴露量との関連を含め明確に判断することはできない。実験動物では、反復吸入暴露による生殖毒性は認められないが、発生毒性としてSDラットの妊娠6～15日の吸入暴露において、50 ppm以上で胎児毒性及び母動物毒性を示し、更に500 ppmでは催奇形性を示すとする報告 (Kuna and Kapp, 1981) から、本評価書では、胎児毒性を指標としたNOAEL 10 ppm (32.5 mg/m³) を採用した。胎児に影響が出る用量で母動物にも影響が現れているが、一般毒性より低い用量で影響が出る可能性があることから、MOEを算出する。この値は7時間/日の投与頻度で得られた値であるので、1日推定吸入摂取量に換算すると7.0 mg/kg/日¹⁾となった。

遺伝毒性については、職業的にベンゼンに10 ppm (33 mg/m³) 超 (8-hr TWA) で暴露された作業者の末梢血リンパ球に染色体の数的・構造的異常が認められており、ベンゼン (又はその代謝物) がヒトに遺伝毒性があることが示唆される。また、動物試験においては、*in vivo* の試験では陽性を示し、*in vitro* 試験ではその代謝物が主として遺伝毒性を引き起こすことから、ベンゼンは遺伝毒性物質であると判断する。

ベンゼンの発がん性については、数多くの疫学調査の報告があり、その中でも他の物質の影響をほとんど受けていない PliofilmTM コホート研究が主要な報告で、この報告を基に種々の詳細な疫学的研究調査が行われ、ベンゼンの職業暴露とリンパ造血系がん、主として急性骨髄性白血病との間に用量依存性があり、ベンゼンのヒトに対する発がん性が認知されている。実験動物での発がん性については、マウスとラットの発がん性試験では、ベンゼンによる悪性リンパ腫、ジンバル腺がん、肺腺がん、ハーダー腺がん、包皮腺がんなど、多臓器に発がん性が認められているが、ヒトに認められた急性骨髄性白血病は、少数の報告を除き、みられていない。

IARC は、ヒトのコホート研究と動物の発がん性試験、及びベンゼンに職業暴露されたヒトの末梢血リンパ球での染色体異常の結果から、ヒトに対する発がん性の証拠は十分と判断し、ベンゼンをグループ1 (ヒトに対して発がん性がある物質) に分類している。

また、疫学調査によるリスク評価については、現在も多くの議論が続いている。我が国の環境省は、上記疫学調査の結果を基に、高濃度でのリスクから低濃度のリスクを外挿するために、平均相対リスクモデルを使用して、0.003 mg/m³ の大気環境基準を設定している。

なお、吸入経路では、IPCS はマウスの178日間吸入投与での血液学的影響を指標としたNOAEL 32 mg/m³ (Baarson et al., 1984) を採用している (IPCS, 1993)。米国 EPA では中国上海市

²⁾ NOAEL の換算値 = 98 (mg/m³) × 0.05 (m³/日呼吸量) × 6(時間) / 24(時間) × 5(日) / 7(日) / 0.03 (kg 体重) = 29 (mg/kg/日)

³⁾ NOAEL の換算値 = 98 (mg/m³) × 0.26 (m³/日呼吸量) × 6(時間) / 24(時間) × 5(日) / 7(日) / 0.35 (kg 体重) = 13 (mg/kg/日)

の疫学調査結果よりリンパ球数の減少を指標として BMCL 8.2 mg/m³、LOAEL 7.6 ppm (8-hour TWA) (Rothman et al., 1996a,b) を採用し、また、サポートデータとしてマウスの 13 週間吸入暴露によるヘマトクリット値の減少を指標として NOAEL 30 ppm (Ward et al., 1985) を採用している (U.S. EPA, 2004)。オーストラリア保健・高齢者担当省では中国上海市の疫学調査における骨髄機能低下を指標とした LOAEL 7.6 ppm (8-hour TWA) (Rothman et al., 1996a,b) を採用している (Australian Department of Health and Aging, 2001)。

経口経路では、IPCSではラット、マウスの 120 日間経口投与での白血球減少症に対する NOAEL 200 mg/kg超 (Huff et al., 1989) を採用している (IPCS, 1993)。米国EPAでは中国上海市の疫学調査結果からBMDL²⁾ 1.2 mg/kg/日 (吸入 LOAEL: 7.6 ppm (8-hour TWA) (Rothman et al., 1996a,b) から外挿) を採用し、また、サポートデータとしてマウス・ラットによる経口投与での白血球、リンパ球の減少を指標としたLOAEL 25 ppm (U.S. NTP, 1986) を採用している (U.S. EPA, 2004)。

9.2.3 暴露マージンと不確実係数積の算出

ベンゼンは、ヒトに対して主に吸入と経口の暴露経路からの摂取が推定され、経口経路、吸入経路の摂取量に対する MOE を算出した。また、採用した疫学データ及び毒性試験データに関する結果から不確実係数積を求めた。

a. ヒトの疫学データを用いた暴露マージンと不確実係数

a-1 吸入経路

ヒトの疫学データとして中国天津市の横断的調査によるベンゼンの血液毒性が平均濃度 1 ppm 以下で認められた報告から、LOAEL として 1 ppm (換算値 0.31 mg/kg/日) を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{LOAEL の換算値} / \text{ヒト体重 1 kg あたりの 1 日推定吸入摂取量} \\ &= 310 (\mu \text{ g/kg/日}) / 170 (\mu \text{ g/kg/日}) \\ &= 1.8 \end{aligned}$$

不確実係数: 個人差についての不確実係数 (10)

LOAEL を用いたことによる不確実係数 (10)

不確実係数積: 100

b. 反復投与毒性に対する暴露マージンと不確実係数積

b-1 吸入経路

参考として、ラットによる 13 週間吸入暴露試験における血液系への影響や免疫系への病理組織学的変化を指標とした NOAEL 30 ppm (98 mg/m³) (換算値 13 mg/kg/日)を用い、以下のように算出した。

¹⁾ LOAEL の換算値 = 32.5 (mg/m³) × 0.26 (m³/日呼吸量) × 7(時間) / 24(時間) / 0.35 (kg 体重)

²⁾ BMDL : benchmark dose limit; 特定の有害影響反応の割合に変化をもたらす用量の統計的信頼限界の下限值

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{NOAEL の換算値} / \text{ヒト体重 1 kg あたりの 1 日推定吸入摂取量} \\ &= 13,000 (\mu \text{ g/kg/日}) / 170 (\mu \text{ g/kg/日}) \\ &= 76 \end{aligned}$$

不確実係数: 動物とヒトの種差についての不確実係数 (10)
 個人差についての不確実係数 (10)
 試験期間の不確実係数 (5)
 不確実係数積: 500

b-2 経口経路

マウス及びラットの 103 週間経口投与発がん性試験において、マウスでは、リンパ球の減少、白血球の減少の血液系への影響及び卵巣変化を指標として、また、ラットでは、白血球減少にみられる血液系への影響を指標とした LOAEL 25 mg/kg/日を用いて以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{LOAEL} / \text{ヒト体重 1 kg あたりの 1 日推定経口摂取量} \\ &= 25,000 (\mu \text{ g/kg/日}) / 0.37 (\mu \text{ g/kg/日}) \\ &= 68,000 \end{aligned}$$

不確実係数: 動物とヒトの種差についての不確実係数 (10)
 個人差についての不確実係数 (10)
 LOAEL を用いたことによる不確実係数 (10)
 不確実係数積: 1,000

c. 生殖・発生毒性に対する暴露マージンと不確実係数積

c-1 吸入経路

ベンゼンの生殖・発生毒性についてヒトでの生殖・発生毒性に関しては明確に判断することはできないが、動物試験による発生毒性として、SD ラットの妊娠 6~15 日の吸入暴露試験において、胎児毒性を指標として NOAEL 10 ppm (32.5 mg/m³) (換算値 7.0 mg/kg/日)を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{NOAEL の換算値} / \text{ヒト体重 1 kg あたりの 1 日推定吸入摂取量} \\ &= 7,000 (\mu \text{ g/kg/日}) / 170 (\mu \text{ g/kg/日}) \\ &= 41 \end{aligned}$$

不確実係数: 動物とヒトの種差についての不確実係数 (10)
 個人差についての不確実係数 (10)
 不確実係数積: 100

9.2.4 ヒト健康に対するリスク評価結果

表 9-4 に示すように、ベンゼンの一般毒性における経口経路に対するMOE 68,000 は不確実係数積 1,000 と比較して大きい。一方、吸入経路では、ヒト疫学データを用いた場合、MOE 1.8 は不確実係数積 100 と比較して小さく、また、動物試験のデータを用いた場合のMOE 76 は不確実係数積 500 と比較して小さい。また、生殖・発生毒性における吸入経路に対する MOE 41 は不確実係数積 100 と比較して小さい。

一般毒性の吸入経路では、ヒト疫学データ及び動物試験のデータを用いた両方の場合において現時点でヒト健康に悪影響を及ぼすことが示唆される。また、生殖・発生毒性の吸入経路においても現時点でヒト健康に悪影響を及ぼすことが示唆される。

表 9-4 ベンゼンのヒト健康に対するリスク評価結果

用いた毒性データ	毒性	摂取経路	体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 (μ g/kg/日)	NOAEL (mg/kg/日)	MOE	不確実係数積
ヒト疫学	一般毒性	吸入	170	0.31 ¹⁾	1.8	100 ²⁾
実験動物	一般毒性	吸入	170	13	76	500 ³⁾
		経口	0.37	25 ¹⁾	68,000	1,000 ⁴⁾
	生殖・発生毒性	吸入	170	7.0	41	100 ⁵⁾

1) LOAEL を使用

2) 個人差 (10)×LOAEL の使用 (10)

3) 個人差 (10)×種差 (10)×試験期間 (5)

4) 個人差 (10)×種差 (10)×LOAEL の使用 (10)

5) 個人差 (10)×種差 (10)

9.3 まとめ

現時点でベンゼンは環境中の水生生物に対し悪影響を及ぼすことはない判断する。ヒト健康への影響については、経口経路において、推定経口摂取量では、現時点で悪影響を及ぼすことはない判断する。吸入経路については、一般毒性及び生殖・発生毒性に対し悪影響を及ぼしていることが示唆され、詳細な調査、解析及び評価を行う必要がある候補物質である。また、ベンゼンは特に室内空気において高濃度で検出されている実態があることから、室内空気中濃度について詳細な調査が必要である。

なお、ベンゼンは遺伝毒性を有し、ヒトに対する発がん性物質であること及び我が国において設定されている大気環境基準値を超えた地点が経年的に減少しているものの、散見されることから、発がん性に対しても詳細なリスク評価が必要な候補物質である。

文 献 (文献検索時期：2004年4月¹⁾)

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2001) Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices, 7th ed. Cincinnati, OH.
- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2004) TLVs and BEIs., Cincinnati, OH.
- Aksoy, M. (1980) Different types of malignancies due to occupational exposure to benzene. A review of recent observations in Turkey. *Environ. Res.*, **23**, 181-190.
- Aksoy, M. (1989) Hematotoxicity and carcinogenicity of benzene. *Environ. Health Perspect.*, **82**, 193-197.
- Aksoy, M., Dincol, K., Akgun, T., Erdem, S. and Dincol, G. (1971) Haematological effects of chronic benzene poisoning in 217 workers. *Br. J. Ind. Med.*, **28**, 296-302. (Australian Department of Health and Aging, 2001 から引用)
- Aksoy, M., Ozeris, S., Sabuncu, H., Inanici, Y. and Yanardag, R. (1987) Exposure to benzene in Turkey between 1983 and 1985: A haematological study on 231 workers. *Br. J. Ind. Med.*, **44**, 785-787. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- Anderson, D. and Richardson, C.R. (1981) Issues relevant to the 'assessment of chemically induced chromosome damage *in vivo* and their relationship to chemical mutagenesis. *Mutat. Res.*, **90**, 261-272. (ATSDR, 1997から引用)
- Andreoli, C., Leopardi, P. and Crebelli, R. (1997) Detection of DNA damage in human lymphocytes by alkaline single cell gel electrophoresis after exposure to benzene or benzene metabolites. *Mutat. Res.*, **377**, 95-104. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (1997) Toxicological profile for benzene. Update. Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, Ga. (<http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp3.html> から引用)
- Au, W.W., Anwar, W.A., Hanania, E. and Ramanujam, V. M.S. (1990) Antimutagenic effects of dimethyl sulfoxide on metabolism and genotoxicity of benzene *in vivo*. *Basic Life Sci.*, **52**, 389-393. (ATSDR, 1997から引用)
- Au, W.W., Ramanujam, V.M., Ward, J.B. Jr. and Legator, M.S. (1991) Chromosome aberrations in lymphocytes of mice after sub-acute low-level inhalation exposure to benzene. *Mutat. Res.*, **260**, 219-224. (ATSDR, 1997から引用)
- Aubrecht, J., Rugo, R. and Schiestl, R.H. (1995) Carcinogens induce intrachromosomal recombination in human cells. *Carcinogenesis*, **16**, 2841-2846. (ATSDR, 1997から引用)
- Australian Department of Health and Aging (2001) Benzene. Priority Existing Chemical Assessment Report No. 21, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme.
- Avis, S.P. and Hutton, C.J. (1993) Acute benzene poisoning: A report of three fatalities. *J. Forensic Sci.*,

1) データベースの検索を2004年4月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。

- 38**, 599-602. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- Baarson K, Snyder CA, & Albert RE (1984) Repeated exposures of C57B1 mice to 10 ppm inhaled benzene markedly depressed erythropoietic colony formation. *Toxicol Lett*, **20**: 337-342.
- Bandow, H., Washida, N. and Akimoto, H. (1985) Ring-cleavage reactions of aromatic hydrocarbons studies by FT-IR spectroscopy. I. Photooxidation of toluene and benzene in the NO_x-air system. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **58**, 2531-2540.
- Barale, R., Giorgelli, F., Migliore, L., Ciranni, R., Casini, D., Zucconi, D. and Loprieno, N. (1985) Benzene induces micronuclei in circulating erythrocytes of chronically treated mice. *Mutat. Res.*, **144**, 193-196. (ATSDR, 1997から引用)
- Barrett, R.H. (1985) Assays for unscheduled DNA synthesis in HeLa S3 cells. In: Ashby, J., de Serres, F.J., Draper, M., et al., eds. *Prog. Mutat. Res.*, 5. Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the International Program on Chemical Safety's collaborative study on *in vitro* assays. Amsterdam, Netherlands, Elsevier Science Publisher, pp. 347-352. (ATSDR, 1997から引用)
- Baslo, A. and Aksoy, M. (1982) Neurological abnormalities in chronic benzene poisoning: A study of six patients with aplastic anemia and two with preleukemia. *Environ. Res.*, **27**, 457-465. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- Bennett, GF. (1989) Impact of toxic chemicals on local wastewater treatment plant and the environment. *Environ. Geol. Water Sci.*, **13**, 201-212.
- Berlin, M., Gage, J.C., Gullberg, B., Holm, S., Knutsson, P. and Tunek, A. (1980) Breath concentration as an index of the health risk from benzene. *Scand. J. Work Environ. Health*, **6**, 104-111. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- Berry, W.O., Brammer, J.D. (1977) Toxicity of water-soluble gasoline fractions to fourth-instar larvae of the mosquito *Aedes aegypti* L. *Environ. Pollut.*, **13**, 229-234.
- Bishop, J.B., Morris, R.W., Seely, J.C., Hughes, L.A., Cain, K.T. and Generoso, W.M. (1997) Alterations in the reproductive patterns of female mice exposed to xenobiotics. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **40**, 191-204. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- Black, J.A., Birge, W.J., McDonnell, W.E., Westerman AC, Ramey, B.A. (1982) The aquatic toxicity of organic compound to embryo-larval stages of fish and amphibians. Report. Kentucky Water Resources Research Institute, Lexington, NTIS PB 82-224601 61 Seiten
- Blum, D.J.W. and Speece, R.E. (1991) A database of chemical toxicity to environmental bacteria and its use in interspecies comparisons and correlations. *Research Journal WPCF*, **63**, 198-207.
- Bobra, A.M. Shiu, W.Y. and Mackay, D. (1983) A predictive correlation for the acute toxicity of hydrocarbons and chlorinated hydrocarbons to the water flea (*Daphnia magna*). *Chemosphere*, **12**, 1121-1129.
- Bodell, W.J., Levay, G. and Pongracz, K. (1993) Investigation of benzene-DNA adducts and their detection in human bone marrow. *Environ. Health Perspect.*, **99**, 241-244. (ATSDR, 1997から引用)
- Bogadi-Šare, A., Turk, R., Karacic, V., Zavali, M. and Trutin-Ostovic, K. (1997) Red blood cell glycerol lysis and hematologic effects in occupational benzene exposure. *Toxicol. Ind. Health*,

- 13**, 485-494. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- Bogadi-Šare, A., Zavali, M., Troši, I., Turk, R., Kontoši, I. and Jel, i. I. (2000) Study of some immunological parameters in workers occupationally exposed to benzene. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **73**, 397-400. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- Bond, G.G., McLaren, E.A., Baldwin, C.L. and Cook, R.R. (1986) An update of mortality among chemical workers exposed to benzene. *Br. J. Ind. Med.*, **43**, 685-691.
- Bradley, M.O. (1985) Measurement of DNA single-strand breaks by alkaline elution in rat hepatocytes. *Prog. Mutat. Res.*, **5**, 353-357. (ATSDR, 1997から引用)
- Bridie, A.L., Wolff, C.J.M. and Winter, M. (1979) BOD and COD of Some Petrochemicals. *Water Res.*, **13**, 627-630.
- Brief, R.S., Lynch, J., Bernath, T. and Scala, R.A. (1980) Benzene in the workplace. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **41**, 616-623. (U.S.EPA, 2002から引用)
- Bringmann, G. (1978) Bestimmung der biologischen schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen protozoa I. bakterienfressende flagellaten. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, **11**, 210-215.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1976) Vergleichende befunde der schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen bakterien (*Pseudomonas putida*) und blualgen (*Microcystis aeruginosa*). *Gwf-wasser/abwasser*, **117**, 410-413.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1977) Grenzwerte der Schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen bakterien (*Pseudomonas putida*) und grunalgen (*Scenedesmus quadricauda*) im zellvermehrungshemmtest. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, **10**, 87-98.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1978) Grenzwerte der Schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen blualgen (*Microcystis aeruginosa*) und grunalgen (*Scenedesmus quadricauda*) im zellvermehrungshemmtest. *Vom Wasser*, **50**, 45-60.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1980) Bestimmung der biologischen schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen ptozoen II. bakterienfressende ciliaten. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, **1**, 26-31.
- Bringmann, G., Kuhn, R. and Winter, A. (1980) Bestimmung der biologischen schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen protozoen III. Saprozoische flagellaten. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, **13**, 170-173.
- Bryce-Smith, D. and Gilbert, A. (1976) The organic photochemistry of benzene. I. *Tetrahedron*, **32**, 1309-1326.
- Caldwell, R.S., Caldarone, E.M. and Mallon, M.H. (1977) Effects of a seawater-soluble fraction of cook inlet crude oil and its major aromatic components on larval stages of the dungeness crab, *Cancer magister* Dana. In: *Proceedings, NOAA-EPA Symposium on Fate and Effects of Petroleum Hydrocarbons*. Pergamon Press, Oxford, NY. p. 210-220.
- Carere, A., Antoccia, A., Cimini, D., Crebelli, R., Degrassi, F., Leopardi, P., Marcon, F., Sgura, A., Tanzarella, C. and Zijno, A. (1998) Genetic effects of petroleum fuels: II. Analysis of chromosome loss and hyperploidy in peripheral lymphocytes of gasoline station attendants. *Environ. Mol. Mutag.*, **32**, 130-138. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)

- Carpenter, C.P., Shaffer, C.B., Weil, C.S. and Smyth, H.F.Jr. (1944) Studies on the inhalation of 1,3-butadiene; with comparison of its narcotic effect with benzol, toluol, and styrene and a note on the elimination of styrene by the human. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, **26**, 69-78. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- Castaldi, F.J. and Ford, D.L., (1991) Slurry bioremediation of petrochemical waste sludges. *Wat. Sci. Tech.*, **25**, 207-212.
- Chen, D., Cho, S.-I., Chen, C., Wang, X., Damokosh, A.I., Ryan, L., Smith, T.J., Christiani, D.C. and Xu, X. (2000) Exposure to benzene, occupational stress, and reduced birth weight. *Occup. Environ. Med.*, **57**, 661-667. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- Chenna, A., Hang, B., Rydberg, B., Kim, E., Pongracz, K., Bodel, W.J. and Singer, B. (1995) The benzene metabolite p-benzoquinone forms adducts with dna bases that are excised by a repair activity from human cells that differs from an ethenoadenine glycosylase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, **92**, 5890-5894. (ATSDR, 1997から引用)
- Choy, W.N., MacGregor, J.T., Shelby, M.D. and Maronpot, R.R. (1985) Induction of micronuclei by benzene in B6C3F1 mice: Retrospective analysis of peripheral blood smears from the NTP carcinogenesis bioassay. *Mutat. Res.*, **143**, 55-59.(ATSDR, 1997から引用)
- Ciranni, R., Barale, R., Marrazzini, A. and Leprieno, N. (1988) Benzene and the genotoxicity of its metabolites I. Transplacental activity in mouse fetuses and in their dams. *Mutat. Res.*, **208**, 61-67. (ATSDR, 1997から引用)
- Coate, W.B., Hoberman, A.M. and Durloo, R.S. (1984) Inhalation teratology study of benzene in rats. In: MacFarland, H.N., ed. *Advances in Modern Environmental Toxicology*, vol. VI: Applied toxicology of petroleum hydrocarbons, pp 187-198. Princeton, NJ, Princeton Scientific Publishers, Inc.
- Cody, R.P., Strawderman, W.W. and Kipen, H.M. (1993) Hematologic effects of benzene. Job-specific trends during the first year of employment among a cohort of benzene-exposed rubber workers. *J. Occup. Med.*, **35**, 776-782. (Australian Department of Health and Aging, 2001 から引用)
- Collins, J.J., Conner, P., Friedlander, B.R., Easterday, P.A., Nair, R.S., Rashmi, S. and Braun, J. (1991) A study of the hematological effects of chronic low-level exposure to benzene. *J. Occup. Med.*, **33**, 619-626. (Australian Department of Health and Aging, 2001 から引用)
- Collins, J.J., Ireland, B.K., Easterday, P.A., Nair, R.S. and Braun, J. (1997) Evaluation of lymphopenia among workers with low-level benzene exposure and the utility of routine data collection. *J. Occup. Environ. Med.*, **39**, 232-237. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- Cornish, H.H. and Ryan, R.C. (1965) Metabolism of benzene in nonfasted, fasted, and aryl-hydroxylase inhibited rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **7**, 767-771. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- Crebelli, R., Bellincampi, D., Conti, G., Conti, L., Morpurgo, G. and Carere, A. (1986) A comparative study on selected chemical carcinogens for chromosome malsegregation, mitotic crossing-over and forward mutation induction in *Aspergillus nidulans*. *Mutat. Res.*, **172**, 139-149. (ATSDR,

- 1997から引用)
- Cronkite, E.P., Bullis, J.E. and Inoue, T. (1989) Hematotoxicity and carcinogenicity of inhaled benzene. *Environ. Health Perspect.*, **82**, 97-108.
- Cronkite, E.P., Drew, R.T., Inoue, T. and Bullis, J.E. (1985) Benzene hematotoxicity and leukemogenesis. *Am. J. Ind. Med.*, **7**, 447-456. (Australian Department of Health and Aging, 2001 から引用)
- Crump, K.S. (1994) Risk of benzene-induced leukemia: a sensitivity analysis of the Pliofilm cohort with additional follow-up and new exposure estimates. *J. Toxicol. Environ. Health*, **42**, 219-242.
- Crump, K.S. and Allen, B.C. (1984) Quantitative estimates of risk of leukemia from occupational exposure to benzene. Prepared for the Occupational Safety and Health Administration by Science Research Systems, Inc., Ruston, LA. (Paxton et al., 1994 から引用)
- Dahl, J.E., Sundby, J., Hensten-Pettersen, A. and Jacobsen, N. (1999) Dental workplace exposure and effect on fertility. *Scand. J. Work Environ. Health*, **25**, 285-290. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- De Celis, R., Feria-Velasco, A., González-Unzaga, M., Torres-Calleja, J. and Pedrón-Nuevo, N. (2000) Semen quality of workers occupationally exposed to hydrocarbons. *Fertility and Sterility*, **73**, 221-228. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- De Flora, S., Zanacchi, P., Camoirano, A., Bennicelli, C. and Badolati, G. (1984) Genotoxic activity and potency for 135 compounds in the Ames reversion test and in a bacterial DNA-repair test. *Mutat. Res.*, **133**, 161-198. (ATSDR, 1997から引用)
- Dean, B.J. (1985) Recent findings on the genetic toxicology of benzene, toluene, xylenes, and phenols. *Mutat. Res.*, **154**, 153-181. (U.S.EPA, 2002から引用)
- Dees, C. and Travis, C. (1994) Hyperphosphorylation of p53 induced by benzene, toluene, and chloroform. *Cancer Lett.*, **84**, 117-123. (ATSDR, 1997から引用)
- DeGraeve, G.M., Eider, R.G., Woods, D.C. and Bergman, H.L. (1982): Effects of naphthalene and benzene on fathead minnows and rainbow trout. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **11**, 487-490.
- Dempster, A.M., Evans, H.L. and Snyder, C.A. (1984) The temporal relationship between behavioral and hematological effects of inhaled benzene. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **76**, 195-203. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- Diaz, M., Reiser, A., Braier, L. and Diez, J. (1980) Studies on benzene mutagenesis: I. The micronucleus test. *Experientia*, **36**, 297-299. (ATSDR, 1997 から引用)
- Ding, X.J., Li, Y., Ding, Y. and Yang, H.Z. (1983) Chromosome changes in patients with chronic benzene poisoning. *Chinese Med. J. (Peking Engl. Ed.)*, **96**, 681-685. (ATSDR, 1997から引用)
- Dorshkind, K. (1990) Regulation of hemopoiesis by bone marrow stromal cells and their products. *Ann. Rev. Immunol.*, **8**, 111-137. (U.S.EPA, 2002 から引用)
- Dosemeci, M, Rothman, N., Yin, S.-N., Li, G.-L., Linet, M., Wacholder, S., Chow, W.-H. and Hayes, R.B. (1997) Validation of benzene exposure assessment. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **837**, 114-121. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- Douglas, G.R., Blakey, D.H., Liu-Lee, V.W., Bell, R.D.L. and Bayley, J.M. (1985) Alkaline sucrose

- sedimentation, sister-chromatid exchange and micronucleus assays in CHO cells. *Prog. Mutat. Res.*, **5**, 359-366.(ATSDR, 1997から引用)
- Drew, R.T. and Fouts, J.R. (1974) The lack of effects of pretreatment with phenobarbital and chlorpromazine on the acute toxicity of benzene in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **27**,183-193. (Australian Department of Health and Aging, 2001; EU, 2003から引用)
- Dunstan, W.M., Atkinson, L.P. and Natoli, J. (1975) Stimulation and inhibition of phytoplankton growth by low molecular weight hydrocarbons. *Mar. Biol.*, **31**, 305-310.
- Eastmond, D.A., Rupa, D.S. and Hasegawa, L.S. (1994) Detection of hyperdiploidy and chromosome breakage in interphase human lymphocytes following exposure to the benzene metabolite hydroquinone using multicolor fluorescence *in situ* hybridization with dna probes. *Mutat. Res.*, **322**, 9-20. (ATSDR, 1997から引用)
- Eastmond, D.A., Smith, M.T. and Irons, R.D. (1987) An interaction of benzene metabolites reproduces the myelotoxicity observed with benzene exposure. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **91**, 85-95. (U.S.EPA, 2002 から引用)
- Erexson, G.L., Wilmer, J.L., Steinhagen, W.H. and Kligerman, A.D. (1986). Induction of cytogenetic damage in rodents after short-term inhalation of benzene. *Environ. Mutagen.*, **8**, 29-40.(ATSDR, 1997から引用)
- EU, European Union (2000) IUCLID, International Uniform Chemical Information Database, ver. 3.1.1.
- EU, European Union (2003) European Union Risk Assessment Report, Benzene draft of 07.03.2003. ECB, European Chemicals Bureau. (http://ecb.jrc.it/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/DRAFT/R063_0309_env_hh.pdf から引用)
- Evans, H.L., Dempster, A.M. and Snyder, C.A. (1981) Behavioral changes in mice following benzene inhalation. *Neurobehavioral Toxicol. Teratol.*, **3**, 481-485. (U.S.EPA, 2002から引用)
- Farris, G.M., Everitt, J.I., Irons, R.D. and Popp, J.A. (1993) Carcinogenicity of inhaled benzene in CBA mice. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **20**,503-507.
- Fishbeck, W.A., Townsend, J.C. and Swank, M.G. (1978) Effect of chronic occupational exposure to measured concentrations of benzene. *J. Occup. Med.*, **20**, 539-542. (Australian Department of Health and Aging, 2001 から引用)
- Forni, A.M., Cappellini, A., Pacifico, E. and Limonta, A. (1971a) Chromosome studies in workers exposed to benzene or toluene or both. *Arch. Environ. Health*, **22**, 373-378.
- Forni, A.M., Cappellini, A., Pacifico E. and Vigliani, E.C. (1971b) Chromosome changes and their evolution in subjects with past exposure to benzene. *Arch. Environ. Health*, **23**, 385-391. (ATSDR, 1997から引用)
- Franz, T.J. (1984) Percutaneous absorption of benzene. In: *Advances in modern environmental toxicology. Vol VI. Applied toxicology of petroleum hydrocarbons.* MacFarland, H.N., Holdsworth, C.E., MacGregor, J.A. et al., eds. Princeton, NJ: Princeton Scientific Publishers, pp. 61-70. (U.S.EPA, 2004から引用)
- Fujie, K., Ito, Y. and Maeda, S. (1992) Acute cytogenetic effect of benzene on rat bone marrow cells in

- vivo and the effect of inducers or inhibitors of drug-metabolizing enzymes. *Mutat. Res.*, **298**, 81-90. (ATSDR, 1997から引用)
- Galassi, S., Mingazzini, M., Vigano, L., Cesareo, D. and M.L. Tosato (1988) Approaches to modeling toxic responses of aquatic organisms to aromatic hydrocarbons. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, **16**, 158-169.
- GDCh BUA, German Chemical Society-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (1988) BUA Report No.24, Stuttgart.
- Gemer-Smith, P. and Friedrich, U. (1978) The mutagenic effect of benzene, toluene and xylene studied by the SCE technique. *Mutat. Res.*, **58**, 313-316. (ATSDR, 1997から引用)
- Gerarde, H.W. (1960) Toxicology and biochemistry of aromatic hydrocarbons. In: Elsevier Monographs on Toxic Agents. Elsevier Publishing Company, Amsterdam London New York 8-321. (EU, 2003から引用)
- Geyer, H., Politzki, G. and Freitag, D. (1984) Prediction of ecotoxicological behaviour of chemicals: relationship between *n*-octanol/water partition coefficient and bioaccumulation of organic chemicals by the alga *Chlorella*. *Chemosphere*, **13**, 269-284.
- Ghantous, H. and Danielsson, B.R.G. (1986) Placental transfer and distribution of toluene, xylene, and benzene, and their metabolites during gestation in mice. *Biol. Res. Pregnancy*, **7**, 98-105. (U.S.EPA, 2002から引用)
- Ghittori, S., Fiorentino, M.L., Maestri, L., Cordioli, G. and Imbriani, M. (1993) Urinary excretion of unmetabolised benzene as an indicator of benzene exposure. *J. Toxicol. Environ. Health*, **38**, 233-243. (Australian Department of Health and Aging, 2001; U.S.EPA, 2002から引用)
- Giddings, J.M. (1979) Acute toxicity to *Selenastrum Capricornutum* of aromatic compounds from coal conversion. *Bull. Environm. Contam. Toxicol.*, **23**, 360-364. (U.S. EPA, 2004 から引用)
- Glatt, H.R., Padykula, R., Berchtold, G.A., Ludewig, G., Platt, K.L., Klein, J. and Oesch, F. (1989) Multiple activation pathways of benzene leading to products with varying genotoxic characteristics. *Environ. Health Perspect.*, **82**, 81-89. (ATSDR, 1997から引用)
- Glauert, H.P., Kennan, W.S., Sattler, G.L. and Pitot, H.C. (1985) Assays to measure the induction of unscheduled DNA synthesis in cultured hepatocytes. *Prog. Mutat. Res.*, **5**, 371-373. (ATSDR, 1997から引用)
- Gofmekler, V.A. (1968) Effect on embryonic development of benzene and formaldehyde in inhalation experiments. *Hygiene and Sanitation*, **33**, 327-332. (in Russian) (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- Goldstein, B.D., Snyder, C.A., Laskin, S., Brombert, I., Albert, R.E. and Nelson, N. (1982) Myelogenous leukemia in rodents inhaling benzene. *Toxicol. Lett.*, **13**, 169-173.
- Greaves, M.F. (1993) Stem cell origins of leukemia and curability. *Br. J. Cancer*, **67**, 413-423. (U.S.EPA, 2002から引用)
- Green, J.D., Leong, B.K.J., Lobue, J., Goldstein, B.D. and Albert, R.E. (1978) Inhaled benzene fetotoxicity in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **46**, 9-18.
- Green, J.D., Snyder, C.A., LoBue, J., Goldstein, B.D. and Albert, R.E. (1981a) Acute and chronic

- dose/response effect of benzene inhalation on the peripheral blood, bone marrow, and spleen cells of CD-1 male mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **59**, 204-214. (U.S.EPA, 2002; EU, 2003 から引用)
- Green, J.D., Snyder, C.A., LoBue, J., Goldstein, B.D. and Albert, R.E. (1981b) Acute and chronic dose/response effect of benzene inhalation on multipotential hematopoietic stem (CFU-S) and granulocyte/macrophage progenitor (GM-CFU-C) cells in CD-1 male mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **58**, 492-503. (EU, 2003 から引用)
- Greenburg, L., Mayers, M.R., Goldwater, L. and Smith, A.R. (1939) Benzene (benzol) poisoning in the rotogravure printing industry in New York City. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, **21**, 395-420. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- Greenlee, W.F., Gross, E.A. and Irons, R.D. (1981) Relationship between benzene toxicity and the disposition of ¹⁴C-labeled benzene metabolites in the rat. *Chem. Biol. Interact.*, **33**, 285-299. (U.S.EPA, 2002から引用)
- Grotz, V.L., Ji, S., Kline, S.A., Goldstein, B.D. and Witz, G. (1994) Metabolism of benzene and *trans,trans*-muconaldehyde in the isolated perfused rat liver. *Toxicol. Lett.*, **70**, 281-290. (Australian Department of Health and Aging, 2001; U.S.EPA, 2002から引用)
- Gulati, D.K., Witt, K., Anderson, B., Zeiger, E. and Shelby, M.D. (1989) Chromosome aberration and sister chromatid exchange tests in Chinese hamster ovary cells *in vitro*: III: Results with 27 chemicals. *Environ. Mol. Mutag.*, **13**, 133-193. (ATSDR, 1997から引用)
- Hancock, D.G., Moffitt, A.E. Jr. and Hay, E.B. (1984) Hematological findings among workers exposed to benzene at a coke oven by-product recovery facility. *Arch. Environ. Health*, **39**, 414-418. (Australian Department of Health and Aging, 2001 から引用)
- Harper, B.L., Ramanujam, V.M.S., Gad-El-Karim, M.M. and Legator, M.S. (1984) The influence of simple aromatics on benzene clastogenicity. *Mutat. Res.*, **128**, 105-114. (ATSDR, 1997から引用)
- Hayashi, M., Norppa, H., Sofuni, T. and Ishidate, M.Jr. (1992) Flow cytometric micronucleus test with mouse peripheral erythrocytes. *Mutagenesis*, **7**, 257-264. (ATSDR, 1997から引用)
- Hayes, R.B., Yin, S.-N., Dosemeci, M., Li, G.-L., Wacholder, S., Travis, L.B., Li, C.-Y., Rothman, N., Hoover, R.N., and Linet, M.S. (1997) Benzene and the dose-related incidence of hematologic neoplasms in China. *Journal of the National Cancer Institute*, **89**, 1065-1071. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- Hellmer, L. and Bolcsfoldi, G. (1992) An evaluation of the *E. coli* K-12 *uvrB/recA* DNA repair host-mediated assay: II. *in vivo* results for 36 compounds tested in the mouse. *Mutat. Res.*, **272**, 161-173. (ATSDR, 1997から引用)
- Herman, D.C., Inniss, W.E. and Mayfield, C.I. (1990) Impact of volatile aromatic hydrocarbons, alone and in combination, on growth of the freshwater alga *Selenastrum capricornutum*. *Aquat. Toxicol.*, **18**, 87-100. (U.S. EPA, 2004 から引用)
- Hite, M., Pecharo, M., Smith, I. and Thornton, S. (1980) The effect of benzene in the micronucleus test. *Mutat. Res.*, **77**, 149-155. (ATSDR, 1997から引用)

- Hodson, P.V., Dixon, D.G. and Kaiser, K.L.E. (1984) Measurement of median lethal dose as a rapid indication of contaminant toxicity to fish. *Environ. Toxicol. Chem.*, **3**, 243-254. (U.S. EPA, 2004 から引用)
- Hoechst. (1977) Initial submission: mutagenicity evaluation of benzene in *Salmonella typhimurium*, *Saccharomyces cerevisiae*, and mice (final report) with attachment EPA/OTS, Dot #88-920002878. (ATSDR, 1997から引用)
- Holz, O., Scherer, G., Brodtmeier, S., Koops, F., Warncke, K., Krause, T., Austen, A., Angerer, J., Tricker, A.R., Adlkofer F. and Rüdiger, H.W. (1995) Determination of low level exposure to volatile aromatic hydrocarbons and genotoxic effects in workers at a styrene plant. *Occup. Environ. Med.*, **52**, 420-428. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- Hotz, P., Carbonnelle, P., Haufroid, V., Tschopp, A., Buchet, J.P. and Lauwerys, R. (1997) Biological monitoring of vehicle mechanics and other worker exposed to low concentrations of benzene. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **70**, 29-40.
- Hsieh, G.C., Parker, R.D.R. and Sharma, R.P. (1988a) Subclinical effects of groundwater contaminants II: Alteration of regional brain monoamine neurotransmitters by benzene in CD-1 mice. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **17**, 799-805. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- Hsieh, G.C., Sharma, R.P. and Parker, R.D.R. (1988b) Subclinical effects of groundwater contaminants. I. Alteration of humoral and cellular immunity by benzene in CD-1 mice. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **17**, 151-158.
- Huang, X.Y. (1991) Influence of benzene and toluene to reproductive function of female workers in leathershoe-making industry. *Chinese Journal of Preventive Medicine*, **25**, 89-91. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- Huff, J.E., Haseman, J.K., DeMarini, D.M., Eustis, S., Maronpot, R.R., Peters, A.C., Persing, R.L., Chrisp, C.E. and Jacobs, A.C. (1989) Multiple-site carcinogenicity of benzene in Fischer 344 rats and B6C3F1 mice. *Environ. Health Perspect.*, **82**, 125-163. (USEPA, 2002から引用)
- Hutchinson, T.C., Hellebust, J.A., Tam, D., Mackay, D., Mascarenhas, R.A. and Shiu, W.Y. (1980): The correlation of the toxicity to algae of hydrocarbons and halogenated hydrocarbons with their physical-chemical properties. *Environ. Sci. Res.*, **16**, 577-586.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1982) Benzene. In: *Some industrial chemicals and dyestuffs*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, **vol. 29**, pp 93-148. Lyon.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1987) *Summaries & Evaluations*. Suppl. 7, 120. (<http://www.inchem.org/documents/iarc/suppl7/benzene.html> から引用)
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1994) Styrene. In: *Some industrial chemicals*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, **vol. 60**, pp 233-320. Lyon.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1999) 1,3-Butadiene. In: *Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide*. IARC Monographs on the Evaluation of

- Carcinogenic Risks to Humans, **vol. 71**, part 1, pp 109-225. Lyon.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2004) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. (<http://www.iarc.fr>から引用)
- Infante, P.F., Rinsky, R.A., Wagoner, J.K. and Young, R.J. (1977) Leukaemia in benzene workers. *Lancet*, **ii**, 76-78. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- Inoue, O., Kanno, E., Yusa, T., Kakizaki, M., Watanabe, T., Higashikawa, K. and Ikeda, M. (2001) A simple HPLC method to determine urinary phenylmercapturic acid and its application to gasoline station attendants to biomonitor occupational exposure to benzene at less than 1 ppm. *Biomarkers*, **6**, 190-203.
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1993) Benzene. Environmental Health Criteria 150. Geneva, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization. (<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc150.htm> から引用)
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1997) Xylenes. Environmental Health Criteria 190. Geneva, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization. (<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc190.htm>から引用)
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1998) Selected non-heterocyclic polycyclic aromatic hydrocarbons. Environmental Health Criteria 202. Geneva, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization. (<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc202.htm>から引用)
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2003) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva. (<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- Irons, R.D., and Neptun, D.A. (1980) Effects of principle hydroxy-metabolites of benzene on microtubule polymerization. *Arch. Toxicol.*, **45**, 297-305. (U.S.EPA, 2002から引用)
- Jablonická, A., Vargova, M. and Karellova, J. (1987) Cytogenetic analysis of peripheral blood lymphocytes in workers exposed to benzene. *J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol.*, **31**, 127-133. (ATSDR, 1997から引用)
- Jackson, S. and Brown, V.M. (1970) Effect of toxic wastes on treatment processes and watercourses. *Water Pollut. Control.*, **69** (3), 292-313.
- Janssen, C.R. and Persoone, G. (1993) Rapid toxicity screening tests for aquatic biota. 1. Methodology and experiments with *Daphnia magna*. *Environ.Toxicol.Chem.*, **12**, 711-717. (U.S. EPA, 2004から引用)
- Johnson and Finley, (1980) Handbook of acute toxicity of chemicals to fish and aquatic invertebrates. Resour publ. 137, Fish Wildl Serv., Washington DC cited in Chemical Information service (CIS) Data collection.
- Kaden, D.A., Hites, R.A. and Thilly, W.G. (1979) Mutagenicity of soot and associated polycyclic aromatic hydrocarbons to *Salmonella typhimurium*. *Cancer Res.*, **39**, 4152-4159. (ATSDR, 1997から引用)

- Kahn, H. and Muzyka, V. (1973) The chronic effect of benzene on porphyrin metabolism. *Work Environ. Health*, **10**, 140-143. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- Kale, P.G. and Baum, J.W. (1983) Genetic effects of benzene in *Drosophila melanogaster* males. *Environ. Mutagen.*, **5**, 223-226. (ATSDR, 1997から引用)
- Kalf, G.F., Rushmore, T. and Snyder, R. (1982) Benzene inhibits RNA synthesis in mitochondria from liver and bone marrow. *Chem.-Biol. Interact.*, **42**, 353-370.(ATSDR, 1997から引用)
- Kanada, M., Miyagawa, M., Sato, M., Hasegawa, H. and Honma, T. (1994) Neurochemical profile of effects of 28 neurotoxic chemicals on the central nervous system in rats. I. Effects of oral administration on brain contents of biogenic amines and metabolites. *Ind. Health*, **32**,145-164. (ATSDR, 1997, 1997から引用)
- Keller, K.A. and Snyder, C.A. (1986) Mice exposed *in utero* to low concentrations of benzene exhibit enduring changes in their colony forming hematopoietic cells. *Toxicology*, **42**, 171-181.
- Keller, K.A. and Snyder, C.A. (1988) Mice exposed *in utero* to 20 ppm benzene exhibit altered numbers of recognizable hematopoietic cells up to seven weeks after exposure. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **10**, 224-232.
- Kenyon, E.M., Seeley, M.E., Janszen, D. and Medinsky, M.A. (1995) Dose-, route-, and sex-dependent urinary excretion of phenol metabolites in B6C3F1 mice. *J. Toxicol. Environ. Health*, **44**, 219-233. (U.S.EPA, 2002から引用)
- Khuder, S.A., Youngdale, M.C., Bisesi, M.S. and Schaub, E.A. (1999) Assessment of complete blood count variations among workers exposed to low levels of benzene. *J. Occup. Environ. Med.*, **41**, 821-826. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- Kimura, E.T., Ebert, D.M. and Dodge, P.W. (1971) Acute toxicity and limits of solvent residue for sixteen organic solvents. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **19**, 699-704 (EU, 2003から引用)
- Kipen, H.M., Cody, R.P. and Goldstein, B.D. (1989) Use of longitudinal analysis of peripheral blood counts to validate historical reconstructions of benzene exposure. *Environ. Health Perspect.*, **82**, 199-206. (Australian Department of Health and Aging, 2001 から引用)
- Kipen, H.M., Cody, R.P., Crump, K.S., Allen, B.C. and Goldstein, B.D. (1988) Hematologic effects of benzene: a thirty-five year longitudinal study of rubber workers. *Toxicol. Ind. Health*, **4**, 411. (Australian Department of Health and Aging, 2001 から引用)
- Kissling, M. and Speck, B. (1972) Further studies on experimental benzene induced aplastic anemia. *Blut.*, **25**, 97-103. (ATSDR, 1997から引用)
- Kissling, M. and Speck, B. (1973) Chromosome aberrations in experimental benzene intoxication. *Hely. med. Acta* **36**, 59-66. (ATSDR, 1997から引用)
- Kolachana, P., Subrahmanyam, V.V., Meyer, K., Zhang, L. and Smith, M.T. (1993) Benzene and its phenolic metabolites produce oxidative DNA damage in HL60 cells *in vitro* and in the bone marrow *in vivo*. *Cancer Res.*, **53**, 1023-1026. (ATSDR, 1997から引用)
- Konemann, H. (1981) Quantitative structure-activity relationships in fish toxicity studies. *Toxicology*, **19**, 209-221.
- Korn, S., Hirsch, N. and Struhsaker, J.W. (1976) Uptake distribution and depuration of ¹⁴C-Benzene in

- northern anchovy, *Engraulis mordax*, and Striped bass, *Morone saxatilis*. U. S. Natl. Mar. Serv. Fish. Bull., **74**, 545-551. (U.S. EPA, 2002 から引用)
- Kotseva, K. and Popov, T. (1998) Study of the cardiovascular effects of occupational exposure to organic solvents. Int. Arch. Occup. Environ. Health, **71(Suppl.)**: S87-S91. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- Kuna, R.A. and Kapp, R.W. (1981) The embryotoxic/teratogenic potential of benzene vapor in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol., **57**, 1-7.
- Kuna, R.A., Nicolich, M.J., Schroeder, R.E. and Rusch, G.M. (1992) A female rat fertility study with inhaled benzene. J. Am. Coll. Toxicol., **11**, 275-282. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- Kusk, K.O. (1980) Effects of crude oils and aromatic hydrocarbons on the photosynthesis of three species of *Acrosiphonia* grown in laboratory. Bot.Mar., **13**, 587-593. (U.S. EPA, 2004 から引用)
- Kusk, K.O. (1981) Effects of hydrocarbons on respiration, photosynthesis and growth of the diatom *Phaeodactylum tricorutum*. Bot.Mar., **24**, 413-418. (EU, 2000 から引用)
- Lagorio, S., Ivarone, I., Iacovella, N., Proietto, A.R., Fuselli, S., Baldassarri, L.T. and Carere, A. (1997) Variability of benzene exposure among filling station attendants. Occup. Hyg., **4**, 15-30. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- Lakhanisky, T.H. and Hendrickx, B. (1985) Induction of DNA single-strand breaks in CHO cells in culture. In: Ashby J, de Serres FJ, Draper M, et al., eds. Prog. Mutat. Res., **5**, 367-370. (ATSDR, 1997から引用)
- Lan, Q., Zhang, L., Li, G., Vermeulen, R., Weinberg, R.S., Dosemeci, M., Rappaport, S.M., Shen, M., Alter, B.P., Wu, Y., Kopp, W., Waidyanatha, S., Rabkin, C., Guo, W., Chanock, S., Hayes, R.B., Linet, M., Kim, S., Yin, S., Rothman, N. and Smith, M.T. (2004) ^{註)} Hematotoxicity in workers exposed to low levels of benzene. Science, 306, 1774-1776.
- ^{註)}文献検索時(2004年4月)以後に入手した。
- Landrigan, P.J. (1996) Benzene and blood: One hundred years of evidence. Am. J. Ind. Med., **29**, 225-226. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- Lange, A., Smolik, R., Zatonski, W. and Szymanska, J. (1973a) Leukocyte agglutinins in workers exposed to benzene, toluene and xylene. Int. Arch. Arbeitsmed., **31**, 45-50. (Australian Department of Health and Aging, 2001 から引用)
- Lange, A., Smolik, R., Zatonski, W. and Szymanska, J. (1973b) Serum immunoglobulin levels in workers exposed to benzene, toluene and xylene. Int. Arch. Arbeitsmed., **31**, 37-44. (Australian Department of Health and Aging, 2001 から引用)
- Lee, E.W., Gamer, C.D. and Johnson, J.T. (1988) A proposed role played by benzene itself in the induction of acute cytopenia: Inhibition of DNA synthesis. Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol., **60**, 27-46. (ATSDR, 1997から引用)
- Lee, E.W., Johnson, J.T. and Gamer, C.D. (1989) Inhibitory effect of benzene metabolites on nuclear DNA synthesis in bone marrow cells. J. Toxicol. Environ. Health, **26**, 277-291. (ATSDR, 1997 から引用)

- Levay, G. and Bodell, W.J. (1992) Potentiation of DNA adduct formation in HL-60 cells by combinations of benzene metabolites. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **89**, 7105-7109. (ATSDR, 1997から引用)
- Li, L., Sun, W., Gong, Z. and Li, X. (1992) Effect of low benzene exposure on neurobehavioral function, AChE in blood and brain and bone marrow picture in mice. *Biomed. Environ. Sci.*, **5**, 349-354.
- Li, Q., Geiselhart, L. and Freed, B.M. (1995) Inhibitory effect of hydroquinone on IL-2 dependent cell proliferation. In: Abstracts of the 34th annual meeting. *Toxicologist*, **15**, 104-105. (ATSDR, 1997から引用)
- Lindbohm, M.-L., Hemminki, K., Bonhomme, M.G., Anttila, A., Rantala, K., Heikkila, P. and Rosenberg, M.J. (1991) Effects of paternal exposure on spontaneous abortions. *Am. J. Public Health*, **81**, 1029-1033. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- Lindstrom A.B., Yeowell-O'Connell K., Waidyanatha S., Golding B.T., Tornero-Velez R. and Rappaport S.M. (1997) Measurement of benzene oxide in the blood of rats following administration of benzene. *Carcinogenesis*, **18**, 1637-1841. (U.S.EPA, 2002から引用)
- Lovern, M.R., Turner, M.J., Meyer, M., Kedderis, G.L., Bechtold, W.E. and Schlosser, P.M. (1997) Identification of benzene oxide as a product of benzene metabolism by mouse, rat, and human liver microsomes. *Carcinogenesis*, **18**, 1695-1670. (U.S.EPA, 2002から引用)
- Low, L.K., Lambert, C.D. and Meeks, J.R. (1995) Tissue-specific metabolism of benzene in Zymbal gland and other solid tumor target tissues in rats. *J. Am. Coll. Toxicol.*, **14**, 40-60. (U.S.EPA, 2002から引用)
- Low, L.K., Meeks, J.R., Norris, K.J., Mehlman, M.A. and Mackerer, C.R. (1989) Pharmacokinetics and metabolism of benzene in zymbal gland and other key target tissues after oral administration in rats. *Environ. Health Perspect.*, **82**, 215-222. (U.S.EPA, 2002 から引用)
- Luke, C.A., Tice, R.R. and Drew, R.T. (1988) The effect of exposure regimen and duration on benzene-induced bone-marrow damage in mice: I. Sex comparison in DBA/2 mice. *Mutat. Res.*, **203**, 251-271. (ATSDR, 1997から引用)
- Lutz, W.K. and Schlatter, C.H. (1977) Mechanism of the carcinogenic action of benzene: Irreversible binding to rat liver DNA. *Chem.-Biol. Interact.*, **18**, 241-245. (ATSDR, 1997から引用)
- Lyman, W.J. et al. (1990) *Handbook of Chemical Property Estimation Methods*. Amer. Chem. Soc., Washington, DC. (U.S. NLM: HSDB, 2004 から引用)
- Mackay, D., Paterson, S. and Shiu, W.Y. (1992) Generic models for evaluating the regional fate of chemicals. *Chemosphere*, **24**, 695-717.
- Maltoni, C., Ciliberti, A., Conti, B., Cotti, G. and Belpoggi, F. (1989) Benzene, an experimental multipotential carcinogen: Results of long-term bioassays performed at the Bologna Institute of Oncology. *Environ. Health Perspect.*, **82**, 109-124. (Australian Department of Health and Aging, 2001; EU, 2003から引用)
- Maltoni, C., Conti, B. and Cotti, G. (1983) Benzene: a multi-potential carcinogen. Results of long-term bioassays performed at the Bologna Institute of Oncology. *Am. J. Ind. Med.*, **4**, 589-630.

- (Australian Department of Health and Aging, 2001 から引用)
- Marchini, S., Tosato, M.L., Norberg-King, T.J., Hammermeister, D.E. and Hoglund, M. D. (1992) Lethal and sublethal toxicity of benzene derivatives to the fathead minnow, using a short-term test. *Environ. Toxicol. Chem.*, **11**, 187-195.
- Marcon, F., Zijno, A., Crebelli, Carere, A., Veidebaum, T., Peltonen, K., Parks, D., Schuler, M. and Eastmond, D. (1999) Chromosome damage and aneuploidy detected by interphase multicolour FISH in benzeneexposed shale oil workers. *Mutat. Res.*, **445**, 155-166. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- Mayer, F.L.J. and Ellersieck, M.R. (1986) Manual of acute toxicity: interpretation and data base for 410 chemicals and 66 species of freshwater animals. *Resour. Publ. No. 160*, U.S.Dep.Interior, Fish Wildl.Serv., Washington, DC, 505 p.
- McGregor, D. (1994) The genetic toxicology of toluene. *Mutat. Res.*, **317**, 213-228. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- McMahon, T.F. and Birnbaum, L.S. (1991) Age-related changes in disposition and metabolism of benzene in male C57BL/6N mice. *Drug. Metab. Dispos.*, **19**, 1052-1057. (U.S.EPA, 2002から引用)
- Merck (2001) The Merck Index, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Meyerhoff, R.D. (1975) Acute toxicity of benzene, a component of crude oil, to juvenile striped bass (*Morone saxatilis*). *J.Fish.Res.Boad.Can.*, **32**, 1864-1866. (U.S. EPA, 2004 から引用)
- Meyne, J. and Legator, M.S. (1980) Sex-related differences in cytogenetic effects of benzene in the bone marrow of Swiss mice. *Environ. Mutagen.*, **2**, 43-50. (ATSDR, 1997から引用)
- Midzenski, M.A., McDiarmid, M.A., Rothman, N. and Kolodner, K. (1992) Acute high dose exposure to benzene in shipyard workers. *Am. J. Ind. Med.*, **22**, 553-556. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- Moen, B.E., Hollund, B.E., Berntsen, M., Flo, R., Kyvik, K.R. and Riise, T. (1995) Exposure of the deck crew to carcinogenic agents on oil product tankers. *Ann. Occup. Hyg.*, **39**, 347-361. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- Moles, A., Rice, S.D. and Korn, S. (1979) Sensitivity of Alaskan freshwater and anadromous fishes to prudhoe bay crude oil and benzene. *Trans. Am. Fish. Soc.*, **108**, 408-414.
- Morimoto, K. (1976) Analysis of combined effects of benzene with radiation on chromosomes in cultured human leukocytes. *Jpn. J. Ind. Health*, **18**, 23-34. (ATSDR, 1997から引用)
- Morimoto, K. (1983) Induction of sister chromatid exchanges and cell division delays in human lymphocytes by microsomal activation of benzene. *Cancer Res.*, **43**, 1330-1334.(ATSDR, 1997 から引用)
- Moszczyński, P. and Lisiewicz, J. (1984) Occupational exposure to benzene, toluene and xylene and the T lymphocyte functions. *Haematologia*, **17**, 449-453. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- Murray, F.J., John, J.A., Rampy, L.W., Kuna, R.A. and Schweta, B.A. (1979) Embryotoxicity of inhaled benzene in mice and rabbits. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **40**, 993-998.

- Nahum, L.H. and Hoff, H.E. (1934) The mechanism of sudden death in experimental acute benzol poisoning. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **50**, 336-345. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- Nawrot, P.S. and Staples, R.E. (1979) Embryofetal toxicity and teratogenicity of benzene and toluene in the mouse (Abstract). *Teratology*, **19**, 41A. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- NCI (National Cancer Institute). (1980) Bioassay of phenol for possible carcinogenicity. Technical Report Series NCI-CG-TR-203. Bethesda, MD. (U.S.EPA, 2002から引用)
- Neuhauser, E.F., Loehr, R.C. and Malecki, M.R. (1986) Contact and artificial soil testes using earthworms to evaluate the impact of wastes in soil., *Hazardous and Industrial solid Waste Testing: 4th Symposium. ASTM STP*, **886**, 192-203.
- NFPA, National Fire Protection Association (2002) *Fire Protection Guide to Hazardous Materials*, 13th ed., Quincy, MA.
- Niederlehner, B.R., Cairns, J. and Smith, E. P. (1998) Modeling acute and chronic toxicity of nonpolar narcotic chemicals and mixtures to *Ceriodaphnia dubia*. *Ectotoxicol. Environ. Saf.*, **39**, 136-146.
- NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Gaithersburg, MD.
- Nomiyama, K. and Nomiyama, H. (1974) Respiratory retention, uptake and excretion of organic solvents in man. *Int. Arch. Arbeitsmed.*, **32**, 75-83. (Australian Department of Health and Aging, 2001; U.S.EPA, 2002; ATSDR, 1997 から引用)
- Oberly, T.J., Bewsey, B.J. and Probst, G.S. (1984) An evaluation of the L5178Y TK+P mouse lymphoma forward mutation assay using 42 chemicals. *Mutat. Res.*, **125**, 291-306. (ATSDR, 1997から引用)
- Ogata, M. and Miyake, Y. (1978) Disappearance of aromatic hydrocarbons and organic sulphur compounds from fish flesh reared in crude oil suspension. *Water Res.*, **12**, 1041-1044.
- Ogata, M., Fujisawa, K., Ogino, Y. and Mano, E. (1984) Partition coefficients as a measure of bioconcentration potential of crude oil compounds in fish and shellfish. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **33**, 561-567.
- Ott, G., Townsend, J.C., Fishbeck, W. and Langner, R.A. (1978) Mortality among individuals occupationally exposed to benzene. *Arch. Environ. Health*, **33**, 3-10.
- Painter, R.B. and Howard, R. (1982) The HeLa DNA-synthesis inhibition test as a rapid screen for mutagenic carcinogens. *Mutat. Res.*, **92**, 427-437. (ATSDR, 1997から引用)
- Parke, D.V. and Williams, R.T. (1953) Studies in detoxication. 49. The metabolism of benzene containing [¹⁴C]. *Biochem. J.*, **54**, 231-238.
- Pathak, D.N., Levay, G. and Bode11, W.J. (1995) DNA adduct formation in the bone marrow of B6C3F1 mice treated with benzene. *Carcinogenesis*, **16**, 1803- 1808. (ATSDR, 1997から引用)
- Paustenbach, D.J., Price, P.S., Ollison, W., Blank, C., Jernigan, J.D., Bass, R.D. and Peterson, H.D. (1992) Reevaluation of benzene exposure for the Pliofilm (rubberworker) cohort (1936-1976). *J. Toxicol. Environ. Health*, **36**, 177-231.

- Paxton, M.B., Chinchilli, V.M., Brett, S.M. and Rodricks, J.V. (1994a) Leukemia risk associated with benzene exposure in the Pliofilm cohort: I. Mortality update and exposure distribution. *Risk Analysis*, **14**, 147-154.
- Paxton, M.B., Chinchilli, V.M., Brett, S.M. and Rodricks, J.V. (1994b) Leukemia risk associated with benzene exposure in the Pliofilm cohort: II. Risk estimates. *Risk Analysis*, **14**, 155-161.
- Pekari, K., Vainiotalo, S., Heikkila, P., Palotie, A., Luotamo, M. and Riihimaki, V. (1992) Biological monitoring of occupational exposure to low levels of benzene. *Scand. J. Work Environ. Health*, **18**, 317-322. (U.S.EPA, 2002から引用)
- Pellack-Walker, P. and Blumer, J.L. (1986) DNA damage in L5178YS cells following exposure to benzene metabolites. *Mol. Pharmacol.*, **30**, 42-47. (ATSDR, 1997から引用)
- Philip H. Howaed et al., (1991) *Handbook of Environmental Degradation Rates*, Lewis Publishers
- Philip, P. and Jensen, M.K. (1970) Benzene induced chromosome abnormalities in rat bone marrow cells. *Acta Pathol. Microbial. Stand. Sect.*, **A78**, 489-490. (ATSDR, 1997から引用)
- Picciano, D. (1979) Cytogenetic study of workers exposed to benzene. *Environ. Res.*, **19**, 33-38. (ATSDR, 1997から引用)
- Pickering, Q. H. and Henderson, C. (1966) Acute toxicity of some important petrochemicals to fish. *J Water Pollut Control Fed*, **38**, 1419-1429.
- Popp, W., Vahrenholz, C., Yaman, S., Muller, C., Muller, G., Schmieding W., Norpoth, K. and Fahnert, R. (1992) Investigations of the frequency of DNA strand breakage and cross-linking and of sister chromatid exchange frequency in the lymphocytes of female workers exposed to benzene and toluene. *Carcinogenesis*, **13**, 57-61. (ATSDR, 1997から引用)
- Post, G.B., Snyder, R. and Kalf, G.F. (1985) Inhibition of RNA synthesis and interleukin-2 production in lymphocytes *in vitro* by benzene and its metabolites, hydroquinone and p-benzoquinone. *Toxicol. Lett.*, **29**, 161-167. (ATSDR, 1997から引用)
- Potera, G.T. (1975) The effects of benzene, toluene and ethylbenzene on several important members of the estuarine ecosystem. Ph.D.Thesis, Lehigh University, Bethlehem, P A: 108. (U.S. EPA, 2004から引用)
- Price, K.S., Waggy, G.T. and Conway, R.A. (1974) Brine shrimp bioassay and seawater BOD of petrochemicals. *J. Water Pollut. Contr. Fed.*, **46**, 63-77.
- Probst, G.S. and Hill, L.E. (1985) Tests for the induction of DNA-repair synthesis in primary cultures of adult rat hepatocytes. *Prog. Mutat. Res.*, **5**, 381-386. (ATSDR, 1997から引用)
- Reddy, M.R., Schultz, S.C., Blackburn, G.R. and Mackerer, C.R. (1994) Lack of DNA adduct formation in mice treated with benzene. *Mutat. Res.*, **325**, 149-155. (ATSDR, 1997から引用)
- Reynolds LF and Harrison DW (1982) Study of discharges of benzene, chloroform and carbon tetrachloride into the aquatic environment and the best technical means for the reduction of water pollution from such discharges. Final Report Brussels, Commission of the European Communities (BL/A/2198) (IPCS, 1993 から引用).
- Rickert, D.E., Baker, T.S., Bus, J.S., Barrow, C.S. and Irons, R.D. (1979) Benzene disposition in the rat after exposure by inhalation. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **49**, 417-423. (U.S.EPA, 2002から引

用)

- Rinsky, R.A., Alexander, B., Smith, M.D., Hornung, R., Filloon, T.G., Young, R.J., Okun, A.H. and Landrigan, P.J. (1987) Benzene and leukemia, an epidemiological risk assessment. *New Engl. J. Med.*, **316**, 1044-1050.
- Rinsky, R.A., Young, R.J. and Smith, A.B. (1981) Leukemia in benzene workers. *Am. J. Ind. Med.*, **2**, 217-245.
- Rithidech, K., Au, W.W., Ramanujan, S., Whorton, E.B. and Legator, M.S. (1988) Persistence of micronuclei in peripheral blood normochromatic erythrocytes of subchronically benzene-treated male mice. *Environ. Mol. Mutag.*, **12**, 319-329. (ATSDR, 1997から引用)
- Rithidech, K., Au, W.W., Sadagopa Ramanujam, V.M., Whorton, E.B.Jr. and Legator, M.S. (1987) Induction of chromosome aberrations in lymphocytes of mice after subchronic exposure to benzene. *Mutat. Res.*, **188**, 135-140. (ATSDR, 1997から引用)
- Robertson, M.L., Eastmond, D.A. and Smith, M.T. (1991) Two benzene metabolites, catechol and hydroquinone, produce a synergistic induction of micronuclei and toxicity in cultured human lymphocytes. *Mutat. Res.*, **249**, 201-210. (ATSDR, 1997から引用)
- Robinson, S.N., Shah, R., Wong, B.A., Wong, V.A. and Farris, G.M. (1997) Immunotoxicological effects of benzene inhalation in male Sprague-Dawley rats. *Toxicology*, **119**, 227-237.
- Rogerson, A., Wan, Y.S., Guo, L.H., Mackay, D. and Berger, J. (1983) Determination and interpretation of hydrocarbon toxicity to ciliate protozoa. *Aquat. Toxicol.*, **3**, 215-228.
- Ross, D. (1996) Metabolic basis of benzene toxicity. *Eur. J. Haematol.*, **57**, 111-118.
- Rothman, N., Haas R., Hayes, R.B., Li, G.-L., Wiemels, J., Campleman, S., Quintan, P.J.E., Xi, L.-J., Dosemeci, M., Titenko-Holland, N., Meyer, K.B., Lu, W., Zhang, L.-P. Bechtold, W., Wang, Y.-Z., Kolochana, P., Yin, S.-N., Blot, W. and Smith, M.T. (1995) Benzene induces gene-duplicating but not gene-inactivating mutations at the glycophorin A locus in exposed humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **92**, 4069-4073. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- Rothman, N., Li, G.-L., Dosemeci, M., Bechtold, W.E., Marti, G.E., Wang, Y.-Z., Linet, M., Xi, L.-Q., Lu, W., Smith, M.T., Titenko-Holland, N., Zhang, L.-P., Blot, W., Yin, S.-N. and Hayes, R.B. (1996a) Hematotoxicity among Chinese workers heavily exposed to benzene. *Am. J. Ind. Med.*, **29**, 236-246.
- Rothman, N., Smith, M.T., Hayes, R.B., Li, G.-L., Irons, R.D., Dosemeci, M., Haas, G., Stillman, W.S., Linet, M., Xi, L.-Q., Bechtold, W.E., Wiemels, J., Campleman, S., Zhang, L., Quintana, P.J.E., Titenko-Holland, N., Wang, Y.-Z., Lu, W., Kolachana, P., Meyer, K.B. and Yin, S. (1996b) An epidemiologic study of early biological effects of benzene in Chinese workers. *Environ. Health Perspect.*, **104(Suppl. 6)**, 1365-1370. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- Rothman, N., Smith, M.T., Hayes, Traver, R.D., Hoener, B.-A., Campleman, S., Li, G.-L., Dosemeci, M., Linet, M., Zhang, L., Xi, L., Wacholder, S., Lu, W., Meyer, K.B., Titenko-Holland, N., Stewart, J.T., Yin, S. and Ross, D. (1997) Benzene poisoning, a risk factor for hematological

- malignancy, is associated with the *NQO1* 609C→T mutation and rapid fractional excretion of chloroxazone. *Cancer Res.*, **57**, 2839-2842.
- Roudabush, R.I., Terhaar, C.J., Fassett, D.W. and Dziuba, S.P. (1965) Comparative acute effects of some chemicals on the skin of rabbits and guinea pigs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **7**, 559-565. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- Rozen, M.G., Snyder, C.A. and Albert, R.E. (1984) Depressions in B- and T-lymphocyte mitogen-induced blastogenesis in mice exposed to low concentrations of benzene. *Toxicol. Lett.*, **20**, 343-349.
- RTECS, The Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (2004) (<http://www.cdc.gov/niosh/rtecs/cy155cc0.html>から引用)
- Rushmore, T., Snyder, R. and Kalf, G. (1984) Covalent binding of benzene and its metabolites to DNA in rabbit bone marrow mitochondria *in vitro*. *Chem.-Biol. Interact.*, **49**, 133-154. (ATSDR, 1997から引用)
- Russom, C.L. and Broderius, S.J. (1991) A chronic aquatic toxicity database for development of predictive toxicology models for industrial organic chemicals. U.S. EPA, Environmental Research Laboratory-Duluth. Deliverable No. 8477. PPA, L104/G/2013.
- Sabourin, P.J., Bechtold, W.E., Griffith, W., Birnbaum, L.S., Lucier, G., and Henderson, R.F. (1989) Effect of exposure concentration, exposure rate, and route of administration on metabolism of benzene by F344 rats and B6C3F₁ mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **99**, 421-444. (U.S.EPA, 2002から引用)
- Sabourin, P.J., Chen, B.T., Lucier, G., Birnbaum, L.S., Fisher, E. and Henderson, R.F. (1987) Effect of dose on the absorption and excretion of [¹⁴C] benzene administered orally or by inhalation in rats and mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **87**, 325-336.
- Sabourin, P.J., Muggenburg, B.A., Couch, R.C., Lefler, D., Lucier, G., Birnbaum, L.S. and Henderson, R.F. (1992) Metabolism of ¹⁴C benzene by cynomolgus monkeys and chimpanzees. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **114**, 277-284. (U.S.EPA, 2002から引用)
- Sammett, D., Lee, E.W., Kocsis, J.J. and Snyder, R. (1979) Partial hepatectomy reduces both the metabolism and toxicity of benzene. *J. Toxicol. Environ. Health.*, **5**, 785-792. (U.S.EPA, 2002から引用)
- Sasiadek, M. (1992) Nonrandom distribution of breakpoints in the karyotypes of workers occupationally exposed to benzene. *Environ. Health Perspect.*, **97**, 255-257. (ATSDR, 1997から引用)
- Sasiadek, M. and Jagielski, J. (1990) Genotoxic effects observed in workers occupationally exposed to organic solvents. *Pol. J. Occup. Med.*, **3**, 103-108. (ATSDR, 1997から引用)
- Sasiadek, M., Jagielski, J. and Smolik, R. (1989) Localization of breakpoints in the karyotype of workers professionally exposed to benzene. *Mutat. Res.*, **224**, 235-240. (ATSDR, 1997から引用)
- Sato, A., Nakajima, T., Fujiwara, Y. and Murayama, N. (1975) Kinetic studies on sex difference in susceptibility to chronic benzene intoxication - with special reference to body fat content. *Br. J.*

- Ind. Med., **32**, 321-328. (U.S.EPA, 2002から引用)
- Savitz, D.A. and Feingold, L. (1989) Association of childhood cancer with residential traffic density. Scand. J. Work Environ. Health, **15**, 360-363. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- Schlosser, M.J. and Kalf, G.F. (1989) Metabolic activation of hydroquinone by macrophage peroxidase. Chem. Biol. Interact., **72**, 191-207. (U.S.EPA, 2002から引用)
- Schnatter, A.R., Nicolich, M.J. and Bird, M.G. (1996) Determination of leukomogenic benzene exposure concentrations: Refined analysis of the Pliofilm cohort. Risk Analysis, **16**, 833-840.
- Schrenk, H.H., Yant, W.P., Pearce, S.L. et al., (1941) Absorption, distribution, and elimination of benzene by body tissues and fluids of dogs exposed to benzene vapor. J. Ind. Hyg. Toxicol., **23**, 20-34. (U.S.EPA, 2002 から引用)
- Seidenberg, J.M. Anderson, D.G. and Becker, R.A. (1986) Validation of an in vivo developmental toxicity screen in the mouse. Teratog. Carcinog. Mutag., **6**, 361-374. (U.S.EPA, 2002から引用)
- Seiji, K., Jin, C., Watanabe, T., Nakatsuka, H. and Ikeda, M. (1990) Sister chromatid exchanges in peripheral lymphocytes of workers exposed to benzene, trichloroethylene, or tetrachloroethylene, with reference to smoking habits. Int. Arch. Occup. Environ. Health, **62**, 171-176. (ATSDR, 1997から引用)
- Seixas, G.M., Andon, B.M., Hollingshead, P.G. and Thilly, W.G. (1982) The aza-arenes as mutagens for *Salmonella typhimurium*. Mutat. Res., **102**, 201-212. (ATSDR, 1997から引用)
- Sharma, R.K., Jacobsen-Kram, D., Lemmon, M., Bakke, J., Galperin, I. and Blazak, W.F. (1985) Sister-chromatid exchange and cell replication kinetics in fetal and maternal cells after treatment with chemical teratogens. Mutat. Res., **158**, 217-231. (ATSDR, 1997から引用)
- Shelby, M.D. and Witt, K.L. (1995) Comparison of results from mouse bone marrow chromosome aberration and micronucleus test. Environ. Mol. Mutag., **25**, 302-313. (ATSDR, 1997から引用)
- Shelby, M.D., Erexson, G.L., Hook, G.J. and Tice, R.R. (1993) Evaluation of a three-exposure mouse bone marrow micronucleus protocol: Results with 49 chemicals. Environ. Mol. Mutag., **21**, 160-179. (ATSDR, 1997から引用)
- Shell Oil (1980) Initial Submission: A dominant-lethal inhalation study with benzene in rats (final report) with attachments and cover letter dated 041492 EPA/OTS; Dot 88-920002041. (ATSDR, 1997から引用)
- Shell Oil (1992) Initial Submission: Draft report on immunosuppression of B6C3F1 female mice following subchronic exposure to benzene from drinking water. (Authors: White, K.L. et al.). Medical College of Virginia/Virginia Commonwealth University, OTS Fiche No.OTS0536214. Doc No.88-920002020.
- Sikora, A. and Langauer-Lewowicka, H. (1998) Early neuropsychological dysfunctions in workers exposed to benzene and its homologues (English abstract). Medycyna. Pracy., **49**, 449-456. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- Siou, G., Conan, L. and el Haitem, M. (1981) Evaluation of the clastogenic action of benzene by oral administration with 2 cytogenetic techniques in mouse and Chinese hamster. Mutat. Res., **90**,

- 273-278. (ATSDR, 1997から引用)
- Slooff, W. (1983) Benthic macroinvertebrate and water quality assessment: some toxicological considerations. *Aquat.Toxicol.*, **4**, 73-82.
- Slooff, W., Canton, J.H. and Hermens, J.L.M. (1983) Comparison of the susceptibility of 22 freshwater species to 15 chemical compounds. I. (sub) acute toxicity tests. *Aquat.Toxicol.*, **4**, 113-128.
- Smith, M.T., Yager, J.W., Steinmetz, K.L. and Eastmond, D.A. (1989) Peroxidase-dependent metabolism of benzene's phenolic metabolites and its potential role in benzene toxicity and carcinogenicity. *Environ. Health Perspect.*, **82**, 23-29. (U.S.EPA, 2002, Lan et al., 2004から引用)
- Smith, M.T., Zhang, L., Wang, Y., Hayes, R.B., Li, G., Wiemels, J., Dosemeci, M., Titenko-Holland, N., Xi, L., Kolachana, P., Yin, S. and Rothman, N. (1998) Increased translocations and aneusomy in chromosomes 8 and 21 among workers exposed to benzene. *Cancer Res.*, **58**, 2176-2181. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- Smyth, H.F., Carpenter, C.P., Weil, C.S., Pozzani, U.C. and Striegel, J.A. (1962) Range-finding toxicity data: List VI. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **23**, 95-107. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- Snyder, C.A., Goldstein, B.D., Sellakumar, A., Bromberg, I., Laskin, S. and Albert, R.E. (1980) The inhalation toxicology of benzene: incidence of hematopoietic neoplasms and hematotoxicity in AKR/J and C57BL/6J mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **54**, 323-331.
- Snyder, C.A., Goldstein, B.D., Sellakumar, A., Wolman, S., Bromberg, I., Erlichman, M.N. and Laskin, S. (1978) Hematotoxicity of inhaled benzene to Sprague Dawley rats and AKR mice at 300 ppm. *J. Toxicol. Environ. Health*, **4**, 605-618. (Australian Department of Health and Aging, 2001; U.S.EPA, 2002 から引用)
- Snyder, C.A., Goldstein, B.D., Sellakumar, A.R. and Albert, R.E. (1984) Evidence for hematotoxicity and tumorigenesis in rats exposed to 100 ppm benzene. *Am. J. Ind. Med.*, **5**, 429-434 . (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- Snyder, C.A., Sellakumar, A.R., James, D.J. and Albert, R.E. (1988) The Carcinogenicity of discontinuous inhaled benzene exposures in CD-1 and C57BL/6J mice. *Arch. Toxicol.*, **62**, 331-335. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- Snyder, R. (2000) Overview of the toxicology of benzene. *J. Toxicol. Environ. Health*, **61**, 339-346.
- Snyder, R., Dimitriadis, E., Guy, R. et al. (1989) Studies on the mechanism of benzene toxicity. *Environ. Health Perspect.*, **82**, 31-35.(U.S.EPA, 2002から引用)
- Spanò, M., Pacchierotti, F., Uccelli, R., Amendola, R. and Bartoleschi, C. (1989) Cytotoxic effects of benzene on mouse germ cells determined by flow cytometry. *J. Toxicol. Environ. Health*, **26**, 361-372. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- Srbova, J., Teisniger, J. and Skramovsky, S. (1950) Absorption and elimination of inhaled benzene in man. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.*, **2**, 1-8. (Australian Department of Health and Aging, 2001; U.S.EPA, 2002から引用)
- SRC, Syracuse Research Corporation (2004) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse,

- NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2004) BcfWin Estimation Software, ver. 2.14, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2004) HenryWin Estimation Software, ver. 3.10, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2004) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2004) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- Stücker, I., Mandereau, L., Aubert-Berleur, M.P., Déplan, F., Paris, A., Richard, A. and Hémon, D. (1994) Occupational paternal exposure to benzene and risk of spontaneous abortion. *Occup. Environ. Med.*, **51**, 475-478. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- Styles, J.A. and Richardson, C.R. (1984) Cytogenetic effects of benzene: Dosimetric studies on rats exposed to benzene vapour. *Mutat. Res.*, **135**, 203-209. (ATSDR, 1997から引用)
- Subrahmanyam, V.V., Doane-Setzer, P., Steinmetz, K.L., Ross, D. and Smith, M.T. (1990) Phenol-induced stimulation of hydroquinone bioactivation in mouse bone marrow in vivo: possible implications in benzene myelotoxicity. *Toxicology*, **62**, 107-116. (U.S.EPA, 2002から引用)
- Subrahmanyam, V.V., Kolanchana, P. and Smith, M.T. (1991) Hydroxylation of phenol to hydroquinone catalyzed by a human myeloperoxidase-superoxide complex: possible implications in benzene myelotoxicity. *Free Radic. Res. Comm.*, **15**, 285-296. (U.S.EPA, 2002から引用)
- Surrallés, J., Autio, K., Nylund, L., Järventaus, H., Norppa, H., Veidebaum, T., Sorsa, M. and Peltonen, K. (1997) Molecular cytogenetic analysis of buccal cells and lymphocytes from benzene-exposed workers. *Carcinogenesis*, **18**, 817-823. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- Susten, A.S., Dames, B.L., Burg, J.R. and Niemeier, R.W. (1985) Percutaneous penetration of benzene in hairless mice: An estimate of dermal absorption during tire-building operations. *Am. J. Ind. Med.*, **7**, 323-335. (日本産業衛生学会許容濃度等委員会, 1999から引用)
- Susten, A.S., Niemeier, R.W. and Simon, S.D. (1990) In vivo percutaneous absorption studies of volatile organic solvents in hairless mice. II. Toluene, ethylbenzene, and aniline. *J Appl. Toxicol.*, **10**, 217-225. (日本産業衛生学会許容濃度等委員会, 1999から引用)
- Suzuki, S., Atai, H., Hatakeyama, Y., Hara, M. and Nakagawa, S. (1989) Administration-route-related differences in the micronucleus test with benzene. *Mutat. Res.*, **223**, 407-410. (ATSDR, 1997から引用)
- Svirbely, J.L., Dunn, R.C. and von Oettingen, W.F. (1943) The acute toxicity of vapors of certain solvents containing appreciable amounts of benzene and toluene. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, **25**, 366-373. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- Swenberg, J.A., Petzold, G.L. and Harbach, P.R. (1976) *In vitro* DNA damage/alkaline elution assay for

- predicting carcinogenic potential. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **72**, 732-738. (ATSDR, 1997から引用)
- Tannoka, H. (1977) Development and application of *Bacillus subtilis* test systems for mutagens, involving DNA-repair deficiency and suppressible auxotrophic mutations. *Mutat. Res.*, **42**, 19-32. (ATSDR, 1997から引用)
- Taskinen, H., Kyyrönen, P., Hemminki, K., Hoikkala, M., Lajunen, K. and Lindbohm, M.-L. (1994) Laboratory work and pregnancy outcome. *J. Occup. Med.*, **36**, 311-319. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- Taskinen, H., Lindbohm, M.-L. and Hemminki, K. (1986) Spontaneous abortions among women working in the pharmaceutical industry. *Br. J. Ind. Med.*, **43**, 199-205. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- Tatem, H.E., Cox, B.A. and Anderson, J.W. (1978) The toxicity of oils and petroleum hydrocarbons to estuarine crustaceans. *Estuarine and Coastal Marine Science*, **6**, 365-373. (U.S. EPA, 2004 から引用)
- Thienes, H. and Haley, T.J. (1972) *Clinical toxicology*, 5th. ed. Philadelphia, Pennsylvania, Lea and Febiger, pp 124-127. (IPCS, 1993; U.S.EPA, 2002 から引用)
- Thurston, S.W., Ryan, L., Christiani, D.C., Snow, R., Carlson, J., You, L., Cui, S., Ma, G., Wang, L., Huang, Y. and Xu, X. (2000) Petrochemical exposure and menstrual disturbances. *Am. J. Ind. Med.*, **38**, 555-564. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- Tice, R.R., Costa, D.L. and Drew, R.T. (1980) Cytogenetic effects of inhaled benzene in murine bone marrow: Induction of sister chromatid exchanges, chromosomal aberrations, and cellular proliferation inhibition in DBA/2 mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **77**, 2148-2152. (ATSDR, 1997から引用)
- Tice, R.R., Vogt, T.F. and Costa, D.L. (1982) Cytogenetic effects of inhaled benzene in murine bone marrow. In: *Genotoxic effects of airborne agents*. *Environ. Sci. Res.*, **25**, 257-275. (ATSDR, 1997から引用)
- TNO (2000) Determination of the effects of benzene on the growth of the fresh water green alga *Selenastrum capricornutum*. (OECD guideline No. 201 and EU C.3). TNO report V2360/01. July 2000. (EU, 2002 から引用)
- Toft, K., Olofsson, T., Tunek, A. and Berlin, M. (1982) Toxic effects on mouse bone marrow caused by inhalation of benzene. *Arch. Toxicol.*, **51**, 295-302. (ATSDR, 1997から引用)
- Tompa, A., Major, J. and Jakab, M.G. (1994) Monitoring of benzene-exposed workers for genotoxic effects of benzene: improved-working-condition-related decrease in the frequencies of chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes. *Mutat. Res.*, **304**, 159-165. (ATSDR, 1997から引用)
- Topham, J.C. (1980) Do induced sperm-head abnormalities in mice specifically identify mammalian mutagens rather than carcinogens? *Mutat. Res.*, **74**, 379-387. (ATSDR, 1997から引用)
- Tough, I.M. and Court Brown, W.M. (1965) Chromosome aberrations and exposure to ambient benzene. *Lancet*, **1**, 684. (ATSDR, 1997から引用)

- Townsend JC, Ott MG, Fishbeck WA (1978) Health exam findings among individuals occupationally exposed to benzene. *Journal of Occupational Medicine*, **20**:543-548. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- Trucco, R.G., Engelhardt, F.R. and Stacey, B. (1983) Toxicity, accumulation and clearance of aromatic hydrocarbons in *Daphnia pulex*. *Environ.Pollut.Ser.*, **A31**, 191-202. (U.S. EPA, 2004 から引用)
- Tsai, S.P., Wen, C.P., Weiss, N.S., Wong, O., McClellan, W.A. and Gibson, R.L. (1983) Retrospective mortality and medical surveillance studies of workers in benzene areas of refineries. *J. Occup. Med.*, **25**, 685-692 (Australian Department of Health and Aging, 2001 から引用)
- Tunek, A., Olofsson, T. and Berlin, M. (1981) Toxic effects of benzene and benzene metabolites on granulopoietic stem cells and bone marrow cellularity in mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **59**, 149-156. (U.S.EPA, 2002から引用)
- Turnbull, H., Deman, J.G. and Weston, R.F. (1954) Toxicity of various refinery materials to fresh Water Fish.*Ind.Eng.Chem.*, **46**, 324-333. (U.S. EPA, 2004 から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (1998) Carcinogenic effects of benzene: an update. Prepared by the National Center for Environmental Health, Office of Research and Development. Washington, DC. EPA/600/P-97/001F. (<http://www.epa.gov/ncea/pdfs/benzenef.pdf> から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2002) Toxicological Review of Benzene (Noncancer Effects). Washington, DC. (<http://www.epa.gov/iris/toxreviews/0276-tr.pdf> から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2004) Integrated Risk Information System (IRIS). Substance file - benzene. Washington, DC: National Center for Environmental Assessment. (<http://www.epa.gov/iris/subst/0276.htm> から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2004) ECOTOX (ECOTOXicology) database (<http://www.epa.gov/ecotox/>から引用).
- U.S. NLM, U.S. National Library of Medicine (2004) HSDB, Hazardous Substances Data Bank, Bethesda, MD.(<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (1986) Toxicology and carcinogenesis studies of benzene (CAS No. 71-43-2) in F344/n rats and B6C3F1 mice (gavage studies). (NTP Technical Report 289; NIH Publ. No. 86-2545), Research Triangle Park, NC. (<http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=0707525C-0F07-05BF-A16CAC7B0ECC97B5> から引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2002) U.S. Department of Health and Human Service Public Health Service, National Toxicology Program, 10th Report on Carcinogens.
- Ungváry, G. and Tátrai, E. (1985) On the embryotoxic effects of benzene and its alkyl derivatives in mice, rats and rabbits. In: Receptors and other targets for toxic substances. *Arch. Toxicol.*, **Suppl. 8**, 425-430. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- Urano, K. and Kato, Z. (1986) Evaluation of biodegradation ranks of priority organic compounds. *J Hazardous Materials*, **13**, 147-159.
- Vai, T., Radice, L., Catenacci, G., Biscaldi, G.P., Guercilena, S., Pesatori, A.C. and Bertazzi, P.A. (1989) Studio a distanza di 304 casi di sospetta patologia da benzene osservati negli anni

- 1950-1971. *Medicina del Lavoro*, **80**, 397-404. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- Valentine, J.L., Lee, S.S., Seaton, M.J., Asgharian, B., Farris, G., Corton, J.C., Gonzalez, F.J. and Medinsky, M.A. (1996) Reduction of benzene metabolism and toxicity in mice that lack CYP2E1 expression. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **141**, 205-213. (U.S.EPA, 2002から引用)
- Vara, P. and Kinnunen, O. (1946) Über die Benzolvergiftung als gynäkologisches Problem. *Acta Obstetrica et Gynecologica*, **26**, 433-452. (Australian Department of Health and Aging, 2001 から引用)
- Varelas, P.N., Syrigou, A.I., Kotoulas, G., Kapaki, E.N., Athanasopoulou, C., Spanaki, M.V. and Papageorgiou, C.T. (1999) Cortical atrophy detected by computed tomography in gasoline station attendants. *Sci. Total Environ.*, **239**, 143-149. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- Verschuieren, K. (2001) *Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals*, 4th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY.
- Ward, C.O., Kuna, R.A., Snyder, N.K., Alsaker, R.D., Coate, W.B. and Craig, P.H. (1985) Subchronic inhalation toxicity of benzene in rats and mice. *Am. J. Ind. Med.*, **7**, 457-473.
- Ward, E., Hornung, R., Morris, J., Risnsky, R., Wild, D., Halperin, W. and Guthrie, W. (1996) Risk of low red or white blood cell count related to estimated benzene exposure in a rubberworker cohort (1940-1975). *Am. J. Ind. Med.*, **29**, 247-257. (Australian Department of Health and Aging, 2001 から引用)
- Ward, J.B., Jr., Ammenheuser, M.M., Ramanujam, V.M., Morris, D.L., Whorton, E.B., Jr. and Legator, M.S. (1992) The mutagenic effects of low level sub-acute inhalation exposure to benzene in CD-1 mice. *Mutat. Res.*, **268**, 49-57. (ATSDR, 1997から引用)
- Watanabe, G. and Yoshida, S. (1970) The teratogenic effects of benzene in pregnant mice. *Acta Medica et Biologica*, **17**, 285-291. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- Wells, M.S. and Nerland, D.E. (1991) Hematotoxicity and concentration-dependent conjugation of phenol in mice following inhalation exposure to benzene. *Toxicol. Lett.* **56**, 159-166. (U.S.EPA, 2002から引用)
- Williams, G.M., Tong, C. and Ved Brat, S. (1985) Tests with the rat hepatocyte primary culture/DNA-repair test. *Prog. Mutat. Res.*, **5**, 341-345. (ATSDR, 1997から引用)
- Wilson, B.H., Smith, G.B. And Rees, J.F. (1986) Biotransformation of selected alkylbenzenes and halogenated hydrocarbons in methanogenic aquifer material: A microcosm study. *Environ. Sci. Technol.*, **20**, 997-1002.
- Wilson, R.H. (1942) Benzene poisoning in industry. *J. Lab. Clin. Med.*, **27**, 1517-1521. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- Winek, C.L. and Collom, W.D. (1971) Benzene and toluene fatalities. *J. Occup. Med.*, **13**, 259-261. (Australian Department of Health and Aging, 2001 から引用)
- Witz, G., G.S. Rao, G.S. and Goldstein, B.D. (1985) Short-term toxicity of *trans,trans*-muconaldehyde. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **80**, 511-516. (U.S.EPA, 2002から引用)

- Witz, G., Kirley, T.A., Maniara, W.M., Mylavarap, V.J. and Goldstein, B.D. (1990) The metabolism of benzene to muconic acid, a potential biological marker of benzene exposure. *Biological Reactive Intermediates*, **IV 283**, 613-618.(ATSDR, 1997から引用)
- Witz, G., Z. Zhang, Z. and Goldstein, B.D. (1996) Reactive ring-opened aldehyde metabolites in benzene hematotoxicity. *Environ. Health Perspect.*, **104 (Suppl. 6)**, 1195-1199. (U.S.EPA, 2002から引用)
- Wolf, M.A., Rowe, V.K., McCollister, D.D., Hollingsworth, R.L. and Oyen, F. (1956): Toxicological studies of certain alkylated benzenes and benzene: Experiments on laboratory animals. *A.M.A. Arch. Ind. Health*, **14**, 387-398. (Australian Department of Health and Aging, 2001、USEPA, 2002から引用)
- Wong, O. (1987a) An industry wide mortality study of chemical workers occupationally exposed to benzene: I. General results. *Br. J. Ind. Med.*, **44**, 382-395. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- Wong, O. (1987b) An industry wide mortality study of chemical workers occupationally exposed to benzene: II. Dose response analyses. *Br. J. Ind. Med.*, **44** 382-395 [erratum in **44**:776]. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- Wong, O. (1995) Risk of acute myeloid leukaemia and multiple myeloma in workers exposed to benzene. *Occup. Environ. Med.*, **52**, 380-384.
- Wong, P.T.S., Chau, Y.K., Rhamey, J.S. and Docker, M. (1984) Relationship between water solubility of chlorobenzenes and their effects on a freshwater green alga. *Chemosphere*, **13**, 991-996. (U.S. EPA, 2004から引用)
- Xia, Z.-L., Jin, X.-P., Lu, P.-L., Gu, X.-Q., LaPorte, R.E. and Tajima, N. (1995) Ascertainment corrected prevalence rate (ACPR) of leukopenia in workers exposed to benzene in small-scale industries calculated with capture-recapture methods. *Biomed. Environ. Sci.*, **8**, 30-34. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- Xu, X., Cho, S.-I., Sammel, M., You, L., Cui, S., Huang, Y., Ma, G., Padungtod, C., Pothier, L., Niu, T., Christiani, D., Smith, T., Ryan, L. and Wang, L. (1998) Association of petrochemical exposure with spontaneous abortion. *Occup. Environ. Med.*, **55**, 31-36. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- Yardley-Jones, A. Anderson, D., Jenkinson, P.C., Lovell, D.P., Blowers, S.D. and Davies, M.J. (1988) Genotoxic effects in peripheral blood and urine of workers exposed to low level benzene. *Br. J. Ind. Med.*, **45**, 694-700. (Australian Department of Health and Aging, 2001 ATSDR, 1997から引用)
- Yardley-Jones, A. Anderson, D., Lovell, D.P. and Jenkinson, P.C. (1990) Analysis of chromosomal aberrations in workers exposed to low level benzene. *Br. J. Ind. Med.*, **47**, 48-51. (ATSDR, 1997から引用)
- Yin, S.N., Hayes, R.B., Linet, M.S., Li, G.L., Dosemeci, M., Travis, L.B., Li, C.Y., Zhang, Z.N., Li, D.G., Chow, W.H., Wacholder, S., Wang, Y.Z., Jiang, Z.L., Dai, T.R., Zhang, W.Y., Chao, X.J., Ye, P.Z., Kou, Q.R., Zhang, X.C., Lin, X.F., Meng, J.F., Ding, C.Y., Zho, J.S. and Blot, W.J.

- (1996): A cohort study of cancer among benzene-exposed workers in China: Overall results. *Am. J. Ind. Med.*, **29**, 227-235 (EU, 2003 から引用)
- Yin, S.N., Li, G.L., Hu, Y.T., Zhang, X.M., Jin, C., Inoue, O., Seiji, K., Kasahara, M., Nakatsuka, H. and Ikeda, M. (1987) Symptoms and signs of workers exposed to benzene, toluene or the combination. *Ind. Health*, **25**, 113-130. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- Yu, R. and Weisel, C.P. (1998) Measurement of benzene in human breath associated with an environmental exposure. *J. Expos. Anal. Environ. Epidemiol.*, **6**, 261-277. (U.S.EPA, 2002から引用)
- Zhang, L., Rothman, N., Wang, Y., Hayes, R.B., Bechtold, W., Venkatesh, P., Yin, S., Wang, Y., Dosemeci, M., Li, G., Lu, W. and Smith, M.T. (1996): Interphase cytogenetics of workers exposed to benzene. *Environ. Health Perspect.*, **104 (Suppl. 6)**, 1325-1330. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- Zhang, L., Rothman, N., Wang, Y., Hayes, R.B., Li, G., Wang, Y., Dosemeci, M., Yin, S., Kolachana, P., Titenko-Holland, N. and Smith, M.T. (1998): Increased aneusomy and long arm deletion of chromosomes 5 and 7 in the lymphocytes of Chinese workers exposed to benzene. *Carcinogenesis*, **19**, 1955-1961. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- Zhang, Z., Schafer, F., Schoenfeld, H., Cooper, K., Snyder, R., Goldstein, B.D. and Witz, G. (1995) Hematotoxicological studies of 6-hydroxy-*trans-trans*-2,4-hexadienal in CD-1 mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **132**, 213-219. (U.S.EPA, 2002から引用)
- 赤松哲也, 菅野猛, 玉川勝美, 妹尾孝, 堀昌善 (2000) 仙台市衛生研究所報, **29号** (平成11年度) 185-189, 室内空気汚染に対する石油ストーブ燃焼排ガスの影響 - 1,3-ブタジエンを中心に - .
- 岩村泰助, 西川泰次, 江角吉造, 宇多弘次, 上田外幸, 岡野錦弥, 藤本常彦, 原一郎, 高木功, 松本俊一, 西島茂一 (1960) ビニル履物製造作業における慢性ベンゼン中毒の1死亡例. *労働科学季報*, **8**, 71-74.
- 化学工業日報社 (2002) 化学物質 環境・安全管理用語辞典 改訂第2版 環境・安全管理用語委員会 編
- 化学物質評価研究機構 (2001) 化学物質有害性・リスク調査等報告書-PRTR法指定化学物質の環境挙動・生態影響・健康影響-, 平成12年度通商産業省委託研究.
- 化学物質評価研究機構 (2004) 調査資料 (未公表).
- 上岡大衛, 久田元夫 (1960) 慢性ベンゼン中毒の一症例(死亡例). *労働科学季報*, **8**, 81-85.
- 環境省 (2004a) 地方公共団体等における有害大気汚染物質モニタリング調査結果. (<http://www.env.go.jp/air/osen/monitoring/> から引用)
- 環境省 (2004b) 地下水測定結果 (<http://www.env.go.jp/water/chikasui/> から引用)
- 環境庁 (1978) 昭和53年版 ケミカルアセスメント アニュアルレポート 化学物質と環境.
- 環境庁 (1986) 平成61年版 化学物質と環境.
- 環境庁 (1987) 平成62年版 化学物質と環境.

環境庁大気保全局 (1995) 健康影響評価分科会有機塩素化合物・炭化水素類評価作業小委員会報告について. 大気環境学会誌, **30**, A68-A85.

菅野猛, 稲垣宏, 手嶋章雄, 亀田由香利, 赤松哲也, 玉川勝美, 妹尾孝, 堀昌善 (1999) 仙台市衛生研究所報, **28**号(平成10年度) 122-128, 空气中揮発性有機化合物の経気道発がんリスクの推定 (第2報).

気象業務支援センター (2004) アメダス年報 (平成14年)

経済産業省 (2001) 平成12年化学工業統計年報.

経済産業省 (2002) 平成13年化学工業統計年報.

経済産業省 (2003) 平成14年化学工業統計年報.

経済産業省 (2004) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律第11条に基づく開示 (排出年度: 平成14年度、平成13年度 (修正版)).

経済産業省, 環境省 (2003) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法)に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について (排出年度: 平成13年度)
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/13_pdf/13shukeikekka2.htm に記載あり).

経済産業省, 環境省 (2004a) PRTR 排出量等算出マニュアル 第3版 第III部 資料編

経済産業省, 環境省 (2004b) 平成14年度 PRTR データの概要 化学物質の排出量・移動量の集計結果 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/14_pdf/14_gaiyou.htm に記載あり)

経済産業省, 環境省 (2004c) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法)に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について (排出年度: 平成14年度)
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/14_pdf/14shukeikekka.htm に記載あり).

経済産業省, 環境省 (2004d) 平成14年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/14_pdf/14todokedegaisanshutu_data.htm に記載あり).

経済産業調査会 (2004) 工業統計メッシュデータ (平成12年).

厚生省 (1999) 居住環境中の揮発性有機化合物の全国実態調査について(平成11年12月14日)
(http://www1.mhlw.go.jp/houdou/1112/h1214-1_13.html から引用)

国土交通省 (2003) 流量年表 (平成13年), 財団法人日本河川協会, 東京.

国立環境研究所環境情報センター (2004) 環境数値データベース/ 公共用水域水質年間値データファイルより引用 (<http://www.nies.go.jp/igreen/index.html> から引用).

斉藤育江, 大貫文, 福田雅夫, 瀬戸博, 多田宇宏, 長嶋親治, 竹内正博, 土屋悦輝(2000) 東京都立衛生研究所, プロジェクト研究Ⅲ, 住居環境の安全性に関する研究, 32-49, II-2.住宅室内空气中の有害化学物質汚染実態調査.

財務省 (2003) 貿易統計 (<http://www.customs.go.jp/toukei/info/> から引用).

産業技術総合研究所 (2003) 産総研-曝露・リスク評価大気拡散モデル (AIST-ADMER)

- (<http://unit.aist.go.jp/crm/admer/> から引用).
- 製品評価技術基盤機構 (2004) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/
平成 15 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).
- 製品評価技術基盤機構 (2005) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/
平成 16 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).
- 石油通信社 (2004) 平成 16 年 石油資料
- 石油連盟 (2004) 石油統計情報, 換算係数一覧. (<http://www.paj.gr.jp/html/statis/kansan.html> から引用)
- 通商産業省 (1979) 通商産業公報 (1979 年 12 月 20 日), 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報. (<http://www.nite.go.jp/> から引用)
- 通商産業省 (1999) 平成 10 年化学工業統計年報.
- 通商産業省 (2000) 平成 11 年化学工業統計年報.
- 東京都 (2004) 東京都水道局水源水質情報 (<http://www.waterworks.metro.tokyo.jp/> から引用).
- 東京都環境局 (2004) 東京の地下水調査結果
(<http://www2.kankyo.metro.tokyo.jp/kansi/tikasui/tikasui.htm> から引用)
- 統計情報研究開発センター (2004a) 平成 13 年事業所・企業統計調査地域メッシュ統計
- 統計情報研究開発センター (2004b) 平成 12 年国勢調査に関する地域メッシュ統計
- 中島平太郎, 木村厚行 (1960) ベンゼン中毒による再生不良性貧血の一剖検例. 労働科学季報, **8**, 69-70.
- 中山亜紀, 小吉省吾, 野口芳弘, 森澤眞輔, 八木孝司 (2001) ベンゼン代謝生成物による染色体異常誘発リスクの評価. 放射線生物研究, **36**, 120-135.
- 日本化学工業協会 (2002) PRTR 対象物質簡易評価システム version2.0.
- 日本化学工業協会 (2003) (社) 日本化学工業協会のレスポンシブル・ケアによる PRTR の実施について—2003 年度化学物質排出量調査結果— (2002 年度実績).
- 日本産業衛生学会 (2004) 許容濃度等の勧告, 産衛誌, **46**, 124-148.
- 日本産業衛生学会許容濃度等委員会 (1997) 許容濃度等の勧告, 産衛誌, **39**, 162 頁.
- 日本産業衛生学会許容濃度等委員会 (1999) 許容濃度等の勧告, 産衛誌, **41**, 154 頁.
- 日本水道協会 (2004) 水道水質データベース (<http://www.jwwa.or.jp/mizu/index.asp> から引用).
- 日本地図センター (2004) 国土数値情報土地利用面積 (平成 1 年)
- 二本杉皎, 堀内忠司 (1960) ベンゼン中毒による再生不良性貧血の一死亡例. 労働科学季報, **8**, 79-80.
- 原一郎, 西島茂一 (1960) 大阪におけるビニル履物製造作業者のベンゼン中毒—その経過と問題点について—. 労働科学季報, **8**, 43-47.
- 東野晴行, 北林興二, 井上和也, 三田和哲, 米澤義堯 (2003) 曝露・リスク評価大気拡散モデル (ADMER) の開発- 大気環境学会誌, **38** (2), 100~115.
- 堀口俊一, 蔵井徹, 橋本賢治, 浅野五三男, 荒武和彦, 野間宏一, 小島信治, 門脇和敏, 原一郎, 福井縫子, 林美代子, 大内啓子, 高木功, 松本俊一, 西島茂一, 森本進, 阪本政雄, 本郷栄要, 大家常保 (1960) ビニル履物製造業におけるベンゼン中毒の実態とその管理. 労働科学季報, **8**, 56-61.

- 三木文雄, 上野マツ, 稲葉俊雄, 末永暎代, 原田俊夫, 西谷良輔, 神戸昭典, 古瀬清行 (1960) ベンゼン中毒による再生不良性貧血の数例. 労働科学季報, **8**, 62-68.
- 水原完 (1960) 腸チフスとして収容されたベンゼン中毒症(死亡例). 労働科学季報, **8**, 75-78.
- 森野美鶴, 稲垣宏, 東海敬一, 菅野猛, 赤松哲也, 玉川勝美, 妹尾孝, 堀昌善 (2000) 仙台市衛生研究所報, **29号** (平成 11 年度) 136-145, 空气中揮発性有機化合物の経気道発がんリスクの推定 (第 3 報).
- 矢ヶ崎史治, 松田晃, 別所正美 (2004) 再生不良性貧血における染色体不安定性が白血病への病態移行に与える影響に関する研究. 埼玉医科大学雑誌, **31**, 170-173.
(http://www.saitama-med.ac.jp/jsms/vol31/03/jsms31_170_173.pdf から引用)
- 吉田俊明, 安藤剛, 松永一朗 (2001) 大阪府立公衆衛生研究所所報, 第 39 号, 31-48, 住居内空气中ホルムアルデヒドおよび揮発性有機化合物濃度の季節変動.

化学物質の初期リスク評価書

No.104 ベンゼン

作成経緯

2005年3月	原案作成
2006年3月	Ver.0.4 初期リスク評価指針 ver.2.0 に基づく修正、及び新たな情報の追加
2006年10月	有害性評価部分：経済産業省 化学物質審議会管理部会・審査部会 第27回安全評価管理小委員会審議 了承
2007年9月	Ver.1.0 公表

初期リスク評価責任者

プロジェクトリーダー 中西準子

有害性評価外部レビュー

環境中の生物への影響 (7章)

信州大学 山地水環境教育研究センター 花里孝幸

ヒト健康への影響 (8章)

済生会中和病院 堤雅弘

初期リスク評価実施機関, リスク評価担当者

財団法人 化学物質評価研究機構 野坂俊樹

林浩次

山根重孝

独立行政法人 製品評価技術基盤機構 常見知広

連絡先

財団法人 化学物質評価研究機構 安全性評価技術研究所

〒112-0004 東京都文京区後楽 1-4-25 日教販ビル 7F

tel. 03-5804-6136 fax. 03-5804-6149

独立行政法人 製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター リスク評価課

〒151-0066 東京都渋谷区西原 2-49-10

tel. 03-3468-4096 fax. 03-3481-1959
