

CERI 有害性評価書

ベンゼン

Benzene

CAS 登録番号 : 71-43-2

<http://www.cerij.or.jp>

CERI 財団法人 化学物質評価研究機構

CERI 有害性評価書について

化学物質は、私たちの生活に欠かせないものですが、環境中への排出などに伴い、ヒトの健康のみならず、生態系や地球環境への有害な影響が懸念されています。有害な影響の程度は、有害性及び暴露量を把握することにより知ることができます。暴露量の把握には、実際にモニタリング調査を実施する他に、特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の促進に関する法律（化学物質排出把握管理促進法）に基づく化学物質の排出量情報の活用などが考えられます。

CERI 有害性評価書は、化学物質評価研究機構（CERI）の責任において、原版である化学物質有害性評価書（http://www.safe.nite.go.jp/data/sougou/pk_list.html?table_name=hyoka）を編集したものです。実際に化学物質を取り扱っている事業者等が、化学物質の有害性について、その全体像を把握する際に利用していただくことを目的としています。

予想することが困難な地球環境問題や新たな問題に対処していくためには、法律による一律の規制を課すだけでは十分な対応が期待できず、事業者自らが率先して化学物質を管理するという考え方が既に国際的に普及しています。こうした考え方の中では、化学物質の取り扱い事業者は、法令の遵守はもとより、法令に規定されていない事項であっても環境影響や健康被害を未然に防止するために必要な措置を自主的に講じることが求められ、自らが取り扱っている化学物質の有害性を正しく認識しておくことが必要になります。このようなときに、CERI 有害性評価書を活用いただければと考えています。

CERI 有害性評価書は、化学物質の有害性の全体像を把握していただく為に編集したものですので、さらに詳細な情報を必要とする場合には、化学物質有害性評価書を読み進まれることをお勧めいたします。また、文献一覧は原版と同じものを用意し、作成時点での重要文献を網羅的に示していますので、独自に調査を進める場合にもお役に立つものと思います。

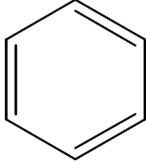
なお、化学物質有害性評価書は、新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）からの委託事業である「化学物質総合評価管理プログラム」の中の「化学物質のリスク評価およびリスク評価手法の開発プロジェクト」において作成したものです。

財団法人化学物質評価研究機構
安全性評価技術研究所

目 次

1. 化学物質の同定情報.....	1
2. 我が国における法規制.....	1
3. 物理化学的性状.....	2
4. 製造輸入量・用途情報.....	2
5. 環境中運命.....	3
5.1 大気中での安定性.....	3
5.2 水中での安定性.....	4
5.2.1 非生物的分解性.....	4
5.2.2 生分解性.....	4
5.3 環境水中での動態.....	5
5.4 生物濃縮性.....	6
6. 環境中の生物への影響.....	6
6.1 水生生物に対する影響.....	6
6.1.1 藻類に対する毒性.....	6
6.1.2 無脊椎動物に対する毒性.....	7
6.1.3 魚類に対する毒性.....	8
6.2 環境中の生物への影響 (まとめ).....	10
7. ヒト健康への影響.....	11
7.1 生体内運命.....	11
7.2 疫学調査及び事例.....	12
7.3 実験動物に対する毒性.....	20
7.3.1 急性毒性.....	20
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	21
7.3.3 感作性.....	21
7.3.4 反復投与毒性.....	21
7.3.5 生殖・発生毒性.....	27
7.3.6 遺伝毒性.....	31
7.3.7 発がん性.....	34
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	40
文 献.....	43

1. 化学物質の同定情報

物質名	ベンゼン ベンゾール、シクロヘキサトリエン
化学物質排出把握管理促進法	政令号番号 1-299
化学物質審査規制法	官報公示整理番号 3-1
CAS登録番号	71-43-2
構造式	
分子式	C ₆ H ₆
分子量	78.11

2. 我が国における法規制

法律名	項目
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、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/m ³ (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/m ³ (年平均値)
土壌汚染対策法	特定有害物質、土壌溶出基準 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

項目	特性値	出典
外観	無色液体	Merck, 2001
融点	5.5℃	Merck, 2001
沸点	80.1℃	Merck, 2001
引火点	-11℃(密閉式)	IPCS, 2003; NFPA, 2002
発火点	498℃	IPCS, 2003; NFPA, 2002
爆発限界	1.2~8.0 vol % (空气中) 1.3~7.1 vol % (空气中)	IPCS, 2003 NFPA, 2002
比重	0.8787 (15℃/4℃)	Merck, 2001
蒸気密度	2.69 (空気 = 1)	計算値
蒸気圧	8.0 kPa (15℃)、10.1 kPa (20℃)、 15.7 kPa (30℃)	Verschueren, 2001
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	
土壌吸着係数	Koc = 79 (測定値) 170 (推定値)	US. NLM: HSDB, 2004 SRC:PcKocWin, 2004
溶解性	水 : 1.88 g/kg (23.5℃)	Merck, 2001
	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
ヘンリー定数	562 Pa・m ³ /mol (25℃、測定値)	SRC:HenryWin, 2004
換算係数 (気相、20℃)	1 ppm = 3.25 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0.308 ppm	計算値

4. 製造輸入量・用途情報 (表 4-1~表 4-3)

表 4-1 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 ^{注)}	3,959,000	4,291,000	4,242,000	4,176,000	4,115,000

注 : 国内供給量 = 製造量 + 輸入量 - 輸出量

100 トンの位で四捨五入

出典 : 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)

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)	平均含有率 (wt%)	推定含有量 (トン)
プレミアムガソリン	59,917,000	9,100,000 ^{注1, 注2)}	0.51	46,000
レギュラーガソリン		36,000,000 ^{注1, 注2)}	0.64	230,000
灯油	30,626,000	25,000,000 ^{注1)}	0.01	2,500
合計				280,000

注1：容量 (kL) と重量 (トン) の換算には次の換算係数を採用 (石油連盟, 2004)
ガソリン；0.76 (トン/kL)、灯油；0.80 (トン/kL)

注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

出典：内需量；石油通信社 (2004)、平均含有量；経済産業省 (環境省, 2004a)

ベンゼンは、原油の蒸留・精製により分離した灯油、ガソリン等に不純物として含まれる。2002 年度の燃料油の内需量 (石油通信社, 2004) を基に、プレミアムガソリンとレギュラーガソリンの内需比を 1:4 と仮定し、ベンゼンの平均含有率 (経済産業省, 環境省, 2004a) を用いて推定した燃料油に含まれるベンゼンの量は、2002 年度では約 280,000 トンであった。

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	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
クロロベンゼン他	1.0
合計	100

出典：製品評価技術基盤機構 (2004)

ベンゼンは各種溶剤として使用され、また、ガソリン等の燃料油中に含まれているとの報告もある (経済産業省, 環境省, 2004b)。

5. 環境中運命

5.1 大気中での安定性 (表 5-1)

表 5-1 対流圏大気中での反応性

対 象	反応速度定数 (cm ³ /分子/秒)	濃 度 (分子/cm ³)	半減期
OH ラジカル	1.23 × 10 ⁻¹² (25°C、測定値)	5 × 10 ⁵ ~ 1 × 10 ⁶	7 ~ 10 日
オゾン	7.0 × 10 ⁻²³ (25°C、測定値)	7 × 10 ¹¹	400 年
硝酸ラジカル	3 × 10 ⁻¹⁷ (25°C、測定値)	2.4 × 10 ⁸ ~ 2.4 × 10 ⁹ (10 ~ 100 ppt)	0.3 ~ 3 年以上

出典：SRC:AopWin, 2004

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)。

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、グリオキザール、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

ベンゼンは好氣的条件下では生分解され、嫌氣的条件下でも条件がととのえば生分解されると推定される。

a 好氣的生分解性 (表 5-2、表 5-3)

表 5-2 化学物質審査規制法に基づく生分解性試験結果

分解率の測定法	分解率 (%)	判定結果
生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定	40	良分解性
ガスクロマトグラフ (GC) 測定	69	

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

出典：通商産業省 (1979)

表 5-3 その他の生分解性試験結果

試験方法	被験物質濃度	試験期間	分解率 (%)	出典
未馴化の下水処理場由来の微生物を用いた標準希釈法による試験 (20℃で攪拌)	不明	5日	71 (BOD)	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が吸着した汚泥を用いた単回式汚泥処理装置による試験 (22~24℃で曝気処理)	13 mg/L	15日	92超 (換算分解率、 1 mg/L未満)	Castaldi & Ford, 1991
未馴化の活性汚泥を用いた試験 (活性汚泥濃度30 mg/L)	100 mg/L	200 ~ 220時間	41~59 (BOD)	Urano & Kato, 1986

b 嫌氣的生分解性 (表 5-4)

表 5-4 嫌氣的生分解性試験結果

試験方法	被験物質濃度	試験期間	分解率 (%)	出典
嫌氣的なメタン発酵条件下での生分解試験(埋立地の浸出液を微生物源として用いた場合)	不明	20 週間	0	Wilson et al., 1986
		40 週間	28	

ベンゼンは、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)。

5.3 環境水中での動態

ベンゼンは、水に対する溶解度が 1.88 g/kg (23.5℃)、蒸気圧が 10.1 kPa (20℃)、ヘンリー定数が 562 Pa・m³/mol (25℃) 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よる消失半減期は、水深 1 m、流速 1 m/秒、風速 3 m/秒のモデル河川では 1 時間、水深 1 m、流速 0.05 m/秒、風速 0.5 m/秒のモデル湖水では 3.5 日と推算される (Lyman et al., 1990)。

ベンゼンの土壌吸着係数 (Koc) 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。

5.4 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. 環境中の生物への影響

6.1 水生生物に対する影響

6.1.1 藻類に対する毒性 (表 6-1)

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 6-1 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 EC ₅₀	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-炭酸塩吸 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、クラミドモナス)	止水 閉鎖系	19	3 時間 EC ₅₀	¹⁴ C ₂ O ₂ 吸収 阻害	461 (n)	Hutchinson et al., 1980
海水						
<i>Phaeodactylum tricorutum</i> (珪藻、ハネイトウ)	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 tricorutum</i> (珪藻、ハネイトウ)	止水 閉鎖系	ND	96 時間 LOEC	生長阻害	50 (n)	Kusk, 1981
<i>Akrosiphonia sonderi</i> (緑藻、アクロシフォニア)	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、スケルトナ)	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*

6.1.2 無脊椎動物に対する毒性 (表 6-2)

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)。

長期毒性として、ネコゼミジンコ的一种 (*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、ソコミジンコ目的一种 (*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 6-2 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、 マミジンコ)	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

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>Daphnia pulex</i> (甲殻類、 ミシシゴ)	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、ネコセ ミシシゴ属の一 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)	Niederlehner 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)	
海水								
<i>Palaemonetes Pugio</i> (甲殻類、 ガラスシュリンプ)	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 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、 ヨコミシゴ目の 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、 アメリカイカガニ)	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

6.1.3 魚類に対する毒性 (表 6-3)

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 6-3 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> (フアット・ハット・ミノ)	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
<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
<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
<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> (イトヨ)	55mm 3 年齢 成魚	止水	8	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	21.8 (n)	Moles et al., 1979
<i>Oncorhynchus kisutch</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> (マスノスケ)	75 mm 稚魚	止水	9	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	10.3 (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>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> (オシロコマ)	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> (オシロコマ)	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> (フアット・ヘット・ミノ)	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								
<i>Morone saxatilis</i> (ストライプトバス)	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

6.2 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。

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種 (*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。

7. ヒト健康への影響

7.1 生体内運命 (図 7-1)

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。

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・上海市の工場では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。

表 7-1 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
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		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		Khuder et al., 1999
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		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 <u>31 ppm超群: 22人</u> 8-hr TWA中央濃度 <u>91.9 ppm (299 mg/m³)</u> 絶対LC・WBC・RBC・Hct・Pltの減少 MCVの増加 <u>31 ppm以下の群: 22人</u> 8-hr TWA中央濃度 <u>13.6 ppm (44.2 mg/m³)</u> 絶対LC・RBC・Pltの減少 <u>一度も31 ppmを超えなかった群: 11人</u> 8-hr TWA中央濃度 <u>7.6 ppm (25 mg/m³)</u> (<u>範囲1-20 ppm</u>) 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

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	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
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 TM 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	作業者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	Midzenski 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

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 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・Pltの減少	用いた希釈剤と溶剤に6-8%ベンゼン含有	Aksoy et al., 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 <u>1 ppm未満</u> : 109人 (37,72) <u>1-10 ppm</u> : 110人 (39,71) <u>10 ppm以上</u> : 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。 <u>全暴露群</u> : 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 <u>1 ppm未満</u> : 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 <u>10 ppm以上</u> : 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

表 7-2 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)

表 7-3 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	+	Popp et al., 1992
	-	Yardley-Jones et al., 1988	
	-	Seiji et al., 1990	

+ 陽性、- 陰性、(+) 弱い陽性

表 7-4 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、N ₀ 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

集団		影響と影響濃度 (8-hr TWA)	文献
暴露群	対照群		
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番染色体の高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3)})と転座t(21;* ^{注3)})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性に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種類の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)。

表 7-5 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 7-6 PliofilmTMコホートで白血病で死亡した作業員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)

表 7-7 データ追加後のPliofilmTM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)

表 7-8 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 7-9 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

表 7-10 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。

7.3 実験動物に対する毒性

7.3.1 急性毒性 (表 7-11)

経口投与での LD₅₀ は、マウスで 4,700 mg/kg～6,500 mg/kg、雄ラットでは 810 mg/kg～9,900 mg/kg である。吸入暴露での LC₅₀ は、マウスで 9,980 ppm (7 時間)、ラットでは、雌で 13,700 ppm (4 時間)、雄では 16,000 ppm (4 時間) である。経皮での LD₅₀ は、モルモットで 8,200 mg/kg 超、ウサギでは 8,200 mg/kg 超である。

なお、ベンゼンによる死因は中重篤な中枢神経系抑制あるいは心不整脈に起因する心肺停止である。

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ている。また、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ている。

表 7-11 ベンゼンの急性毒性試験結果

	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

出典: 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; Svrbely et al., 1943; Watanabe and Yoshida, 1970; Wolf et al., 1956

7.3.2 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。

7.3.3 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。

7.3.4 反復投与毒性 (表 7-12)

ベンゼンの反復投与毒性については、マウス、ラットを用いた経口投与試験及び吸入暴露試験が行われている。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はほぼ一致しており、その最も重要な標的器官は骨髄であると推測される。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する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、胎盤経路による次世代の造血系への影響も示唆されている。

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/日である。

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)である。

また、マウスでの反復毒性試験では、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。

表 7-12 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	経口投	28日	0、31、166、	31 mg/L (8 mg/kg)以上:	Hsieh et

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ICR 雄 6-7 週齢 5 匹/群	与（飲 水）	間	790 mg/L （0、8、40、 180 mg/kg/ 日）	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) 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)	al., 1988b
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</u> の群: 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</u> の群: 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;リボ多糖体) 骨髄顆粒球-マクロファージ幹細胞数減少 <u>350 mg/kg/日</u> 群: 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 口投与	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>	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>15/47 35/44* 32/49* 22/48 *有意差あり</p> <p><u>100 mg/kg/日:</u> LC 減少 (3 か月)</p> <p>LOAEL: 25 mg/kg/日(WBC減少、LC減少、卵巣変化) (本評価書の判断)</p>	
ラット Wistar 雌	強制経 口投与	6 か月 間 5 日 /週	0、0.7、7.1、 35.7、71.4 mg/kg/日	<p>7.1 mg/kg/日以上: WBC 減少</p> <p>35.7 mg/kg/日以上: RBC 減少</p>	Wolf et al., 1956
ラット F344 雌雄 各 60 匹/ 群	強制経 口投与	103 週 間 5 日/週	雄: 0、50、 100、200 mg/kg/日 雌: 0、25、 50、100 mg/kg/日	<p>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</p> <p>雌: <u>25 mg/kg/日以上:</u> 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>	Huff et al., 1989; U.S.NTP, 1986
マウス ICR C57BL 雄	吸入暴 露	5 日間 6 時間/ 日	0、300、900 ppm	<p>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</p>	Evans et al., 1981
マウス 雄	吸入暴 露	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 *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	吸入暴 露	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	吸入暴 露	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</p>	Li et al., 1992

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
				<p>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>	
<p>マウス ICR 雌雄 8週齢 30匹/群</p>	<p>吸入暴露</p>	<p>13週間 6時間/日 5日/週</p>	<p>0、1、10、30、300 ppm (0、3.3、32.5、97.5、975 mg/m³)</p>	<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> <p>NOAEL: 30 ppm (98 mg/m³) (汎血球減少、骨髄低形成、卵巣、精巣変化)(本評価書の判断)</p>	<p>Ward et al., 1985</p>
<p>マウス CBA/Ca 雌雄 12週齢</p>	<p>吸入暴露</p>	<p>最長16週間 6時間/日 5日/週</p>	<p>0、10、25、100、300、400、3,000 ppm</p>	<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・骨髄細胞成分・骨髄中の造血幹細胞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、骨髄中の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、骨髄中の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、骨髄中の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>	<p>Cronkite et al., 1989</p>
<p>マウス ICR 雄</p>	<p>吸入暴露</p>	<p>試験1 5日間 6時間/日</p>	<p>試験1 0、3.5、32、320、979、1,930、4,083、</p>	<p>試験1 320 mg/m³ (100 ppm) 以上: 脾臓重量増加、脾臓・骨髄細胞成分 (全有核細胞・顆粒球、LC、有核RBC) 減少</p>	<p>Green et al., 1981a,b</p>

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
腹/群 <u>児動物:</u> 1 匹/性/ 群				(GM-CFU-C)の減少 (雄) <u>児動物</u> 骨髄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 <u>経胎盤非暴露-10週齢で2週間10 ppm暴露:</u> 脾臓GM-CFU-C減少 (雄) <u>経胎盤10 ppm暴露-10週齢で2週間10 ppm暴露:</u> 脾臓GM-CFU-C減少 (雌雄) 骨髄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)	
マウス Swiss- Webster 妊娠雌 5 匹/群 <u>胎児:</u> 2 匹/性/腹 /群 <u>出生 児:</u> 2匹/ 性/腹/群 <u>児動 物:</u> 1 匹 /性/群	吸入暴 露	妊娠 6-15 日 6 時間/ 日	0、5、10、 20 ppm (0、16.3、 32.5、65 mg/m ³)	<u>母動物:</u> 疾患、死亡、体重に影響なし。 <u>胎児 (16日齢):</u> 全濃度で影響なし <u>5 ppm:</u> <u>出生児 (2日齢)</u> (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 <u>若齢動物 (6週齢)</u> (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> <u>出生児 (2日齢)</u> (末梢血) 前期有核RBCの減少 <u>20 ppm:</u> <u>出生児 (2日齢)</u> (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 <u>若齢動物 (6週齢)</u> (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)	Keller & Snyder, 1988
ラット SD 雄 12 週齢 8 匹/群	吸入暴 露 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>	Robinson et al., 1997

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
				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 羊赤血球免疫群: <u>2週間暴露群:</u> 400 ppm: 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)	
ラット SD 雌雄 8週齢 10匹/群	吸入暴露	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 わずかな骨髓細胞密度低下 卵巣・精巣に異常なし NOAEL: 30 ppm (98 mg/m ³) (リンパ球数減少、骨髓細胞密度低下)(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

7.3.5 生殖・発生毒性 (表 7-13)

ベンゼンの生殖・発生毒性については、マウス、ラットを用いた生殖毒性試験マウス、ラット、ウサギを用いた発生毒性試験が行われている。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ている。

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、吸入暴露での胎児毒性のNOAELは10 ppm (32.5

mg/m³) と判断する。

表 7-13 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	吸入暴 露	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
ラット SD 雌	吸入暴 露	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	吸入暴 露	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	吸入暴 露	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

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
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
ラット SD 雌	吸入暴 露	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

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献															
ラット SD 雌 14-15 匹/群	吸入暴 露	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)	<p><u>10 ppm</u> 母動物: 体重増加 (day20) ・ 体重増加量増加 (day15-20)</p> <p><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)</p> <p><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)</p> <table style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">10</td> <td style="text-align: center;">50</td> <td style="text-align: center;">100 ppm</td> </tr> <tr> <td>変異胎児数</td> <td style="text-align: center;">3/110</td> <td style="text-align: center;">2/190</td> <td style="text-align: center;">23*/125</td> <td style="text-align: center;">30*/142</td> </tr> <tr> <td>異常胎児数</td> <td style="text-align: center;">0/110</td> <td style="text-align: center;">0/190</td> <td style="text-align: center;">0/125</td> <td style="text-align: center;">4/142</td> </tr> </table> <p style="text-align: right;">*有意差あり</p> <p>NOAEL: 10 ppm (32.5 mg/m³) (母動物毒性) 10 ppm (32.5 mg/m³) (胎児毒性) (本評価書の判断)</p>		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																
ラット SD 雌 40 匹/群	吸入暴 露	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)	<p>母動物 影響なし</p> <p>胎児 100 ppm: 6%体重減少 (雌雄) (有意差あり) 胎児平均体重 (g) <table style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="border-bottom: 1px solid black;"></td><td style="border-bottom: 1px solid black; text-align: center;">0</td><td style="border-bottom: 1px solid black; text-align: center;">100 (ppm)</td></tr><tr><td style="padding-left: 20px;">雄</td><td style="text-align: center;">4.02</td><td style="text-align: center;">3.77*</td></tr><tr><td style="padding-left: 20px;">雌</td><td style="text-align: center;">3.78</td><td style="text-align: center;">3.56*</td></tr></table></p> <p>*有意差あり</p> <p>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</p> <p>NOAEL: 40 ppm(130 mg/m³) (胎児: 体重減少) (本評価書の判断)</p>		0	100 (ppm)	雄	4.02	3.77*	雌	3.78	3.56*	Coate et al., 1984						
	0	100 (ppm)																		
雄	4.02	3.77*																		
雌	3.78	3.56*																		
ウサギ NZW 雌	吸入暴 露	妊娠 6-18 日 7 時間/日	0、500 ppm	<p>母動物 異常なし</p> <p>胎児 わずかな骨格変異の減少 (腰椎棘 lumbar spur と第 13 肋骨)</p>	Murray et al., 1979															

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ウサギ NZW 雌	吸入暴 露	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

7.3.6 遺伝毒性 (表 7-14)

ベンゼンの遺伝毒性については、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を示す物質と判断する。

表 7-14 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		
<i>in vitro</i>	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		—	—	Gulati et al., 1989
		ヒト (培養リンパ球)		+	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						

	試験方法	使用細胞種・動物種	結果		文 献
			-S9	+S9	
	DNA 合成 阻害	<i>Escherichia coli</i> (DNAポリメラーゼ1/cell-free DNA合成系)	-	ND	Lee et al., 1988
		マウス (培養骨髄細胞)	+	ND	Lee et al., 1988
			(+)	+	Lee et al., 1989
		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 (骨髄ミトプラスト)	+	ND	Rushmore et al., 1984
		子ウシ (胸腺DNA)	+	ND	Chenna et al., 1995
		ヒト (骨髄)	+	ND	Bodell et al., 1993
			+	ND	Levay & Bodell, 1992
		ヒト (白血病細胞)	+	ND	Bodell et al., 1993
			+	ND	Levay & Bodell, 1992
	酸化的 DNA損傷	ヒト (白血病細胞)	+	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	
	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

試験方法	使用細胞種・動物種	結果		文 献
		-S9	+S9	
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
			+	Shelby & Witt, 1995
	マウス (末梢血多染性赤血球)		+ ^{c,d}	Luke et al., 1988
	マウス (末梢血正染性赤血球)		+ ^{d,e}	Luke et al., 1988
			+	Rithidech et al., 1988
			+	Barale et al., 1985
			+	Choy et al., 1985
			+	Choy et al., 1985
	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
			+ ^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

試験方法	使用細胞種・動物種	結果		文 献
		-S9	+S9	
	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

7.3.7 発がん性 (表 7-15、表 7-16)

ベンゼンの発がん性については、マウス、ラットを用いた経口投与試験及び吸入暴露試験が行われている。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。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。

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。

表 7-15 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 口投与	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>卵巢良性混合腫瘍</u> 0/47 1/44 12/49* 7/48* <u>卵巢顆粒膜細胞腫瘍</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*	Huff et al., 1989; U.S.NTP, 1986
				*有意差あり	

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 口投与	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 口投与	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	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)	0 300 ppm(975 mg/m ³) 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)	吸入暴 露	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	吸入暴 露	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	吸入暴 露	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 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	強制経口投与	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	強制経口投与	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 投 与	104 週 間 5 日 / 週	0 、 500 mg/kg/日	<p><u>0</u> — <u>500 mg/kg/日</u></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 7-16 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。

7.4 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。

ベンゼンの発がん性については、Pliofilm™ 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る。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ている。

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/日である。

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) である。

また、マウスでの反復毒性試験では、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ていないが、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ている。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を示す物質と判断する。

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。

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 (NICNAS).
- Avis, S.P. and Hutton, C.J. (1993) Acute benzene poisoning: A report of three fatalities. *J. Forensic Sci.*, **38**, 599-602. (Australian Department of Health and Aging, 2001から引用)
- 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, G.F. (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. and 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

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。

- 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, A.C. and 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-Sare, 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-Sare, 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 Protozoen 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 Blaualgen (*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 Blaualgen (*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., Caldaroni, 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, **A92**, 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 Kippen, 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., 1994a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., Gonzalez-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 naphtalene 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)
- 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., 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-Smidt, 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) (ATSDR, 1997; 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. and Laskin, S. (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 Rudiger, 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., Haufröid, 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)
- Jablonicka, 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. I. 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. Helv. 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.
- 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)
- Kuna, R.A. and Kapp, R.W. (1981) The embryotoxic/teratogenic potential of benzene vapor in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol., **57**, 1-7.
- 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) ^{注)} Hematotoxicity in workers exposed to low levels of benzene. Science, **306**, 1774-1776.
- 注) 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)
- Levy, 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 occupational exposure on spontaneous abortions. *Am. J. Public Health*, **81**, 1029-1033.
- 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)
- Moszczynsky, 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) Embryo fetal 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.
- 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, P. and Jensen, M.K. (1970) Benzene induced chromosome abnormalities in rat bone marrow cells. *Acta Pathol. Microbiol. 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, PA: 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)
- Sammatt, 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 leukemogenic 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 Yin 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)
- Spano, 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) 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.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2004) BcfWin Estimation Software, ver. 2.14, North Syracuse, NY.
- Stucker, I., Mandereau, L., Aubert-Berleur, M.P., Deplan, F., Paris, A., Richard, A. and Hemon, 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. 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. *J. Occup. Med.*, **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 (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 (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 (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.
- Ungvary, G. and Tatrai, 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)
- Verschuere, 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., 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)
- 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)
- 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) Hematototoxicological 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)

- 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).
- 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.
- 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.
- 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/14todokedegaisanshutudata.htm に記載あり).
- 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.
- 財務省 (2003) 貿易統計 (<http://www.customs.go.jp/toukei/info/> から引用).
- 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.
- 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.
- 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.
- 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)
- 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.
- 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部検例. 労働科学季報, **8**, 69-70.
- 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 (1998) 平成9年化学工業統計年報.
- 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.
- 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.
- 日本化学工業協会 (2003) (社) 日本化学工業協会のレスポンス・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 (2004年度), 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.
- 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.

CERI 有害性評価書 ベンゼン

平成 18 年 3 月 1 日 発行

編集 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 7 階
電話 03-5804-6136 FAX 03-5804-6149

無断転載を禁じます。