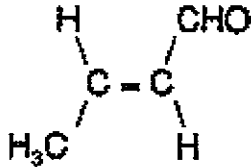


16. Kolmark, G.; Giles, N.H.: Comparative Study of Monoepoxides as Inducers of Reverse Mutations in *Neurospora*. *Genetics* 40:890-902 (1955).
17. Norppa, H.; Hemminki, K.; Sorsa, M.; Vaino, H.: Effect of Monosubstituted Epoxides on Chromosomal Aberrations and SCE in Cultured Human Lymphocytes. *Mutat. Res.* 91:243-250 (1981).
18. Thompson, E.D.; Gibson, D.P.: A Method for Determining the Maximum Tolerated Dose for Acute *in vivo* Cytogenetic Studies. *Food Chem. Toxicol.* 22:665-676 (1984).
19. Jones, A.R.; O'Brien, R.W.: Metabolism of Three Active Analogues of the Male Antifertility Agent -Chlorohydrin in the Rat. *Xenobiotica* 10:365-370 (1980).
20. Patel, J.M.; Wood, J.C.; Leibman, K.C.: The Biotransformation of Allyl Alcohol and Acrolein in Rat Liver and Lung Preparations. *Drug Metab. Dispos.* 8:305-308 (1980).
21. Dixie Chemical Company, Inc.: Communication to TLV Committee from Dixie Chemical Company, Inc., Houston, TX (March 6, 1992).
22. U.S. Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration: 29 CFR Part 1910, Air Contaminants; Final Rule. *Fed. Reg.* 54(12):2559 (January 19, 1989).
23. U.S. Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration: 29 CFR Part 1910, Air Contaminants, Final Rule. *Fed. Reg.* 58(124):35338-35351. (June 30, 1993).

## クロトンアルデヒド

CROTONALDEHYDE

CAS : 4170-30-3

2-Butenal; Crotonic aldehyde;  $\beta$ -Methyl acrolein; Propylene aldehyde;  
trans-2-Butenal $C_4H_6O$ 

皮膚

TLV-CEILING, 0.3 ppm (0.86 mg/m<sup>3</sup>)

A3-動物発がん性物質

1965: TLV-TWA, 2 ppm, 提案

1967-1997: TLV-TWA, 2 ppm

1976-1986: TLV-STEL, 6 ppm

1987: TLV-STEL, 削除

1995: A3, 動物発がん性物質; 提案

1996-現在: A3

1997: TLV-CEILING, 0.3 ppm; 皮膚; A3, 動物発がん性物質; 提案

1998: TLV-CEILING, 0.3 ppm; 皮膚; A3

1998: 文書改定

## 物理化学的性質

クロトンアルデヒドは無色、可燃性の流動性液体で、息がつまるような刺激臭がする。空気または光に触れると淡黄色に変色する。臭気限界は 0.12ppm と報告されている<sup>(1)</sup>。以下の物理化学的性質を有する<sup>(2)</sup>。

分子量 : 70.09

比重 : 20°Cで 0.8531

融点 : -76.5°C

沸点 : 104°C

蒸気圧 : 20°Cで 30torr

蒸気密度 : 2.41 (空気=1)

引火点 : 12.78°C、オープンカップ

爆発限界 : 上限、15.5% ; 下限、2.95% 空気中容積

溶解性 : 水に 20°Cで 18.1g/100g、5°Cで 19.2g/100g で溶ける ; ほとんどの有機溶媒とあらゆる比率で混和する

25℃における換算係数：1ppm=2.85mg/m<sup>3</sup>；1mg/m<sup>3</sup>=0.35ppm

クロトンアルデヒドはきわめて燃焼しやすいので、火災の危険がある。市販製品はトランス異性体である。

### 主たる用途または職業ばく露源

クロトンアルデヒドは有機合成、ブチルアルコールおよびブチルアルデヒドの製造で、また燃料ガス中の警告物質として使用される。

### 動物試験

#### 急性

クロトンアルデヒドをモルモットに局所塗布したときのLD<sub>50</sub>は体重あたり26mg/kgであった<sup>(6)</sup>。

Skog<sup>(6)</sup>は多数の低脂肪族アルデヒドの毒性を比較して、クロトンアルデヒドはアクロレインと同じ様な中毒症状をもたらすと述べた。ラットにクロトンアルデヒドを30分間ばく露したときのLC<sub>50</sub>は1500ppmであった。1500ppmという致命的ばく露を行った後のラットでは肺浮腫が認められた。Rinehart<sup>(6)</sup>は30分ばく露のLC<sub>50</sub>を600ppmと報告しており、これはSkogの報告した値よりかなり少ない。Rinehart<sup>(6)</sup>は、クロトンアルデヒドはホスゲンやアクロレインと同様に肺深部刺激物質だが、急性毒性はアクロレインの5分の1程度だと考えた。Rinehart<sup>(6)</sup>によると、ラットにおけるクロトンアルデヒド4時間ばく露での致死濃度は100ppmであった。10ppmを200分間の単回ばく露で、肺機能に変化が生じた。1650ppmの10分間ばく露ではラットは生存しなかった。呼吸窮迫、興奮段階を経て、最終的に痙攣を起こした<sup>(6)</sup>。

クロトンアルデヒドは、マウス気道に対して比較的強力な $\alpha,\beta$ -不飽和アルデヒドであった（アクロレインおよびホルムアルデヒドよりやや刺激が弱いにすぎない）<sup>(6)</sup>。マウスの系統により呼吸パターンに差が認められたものの、10分間呼吸抑制（RD<sub>50</sub>）値は似ていた（Swiss-Webster=3.5ppm；B6C3F1マウス=4.9ppm）<sup>(6)</sup>。F344ラットにおけるクロトンアルデヒドの10分間RD<sub>50</sub>値はオスで23.2ppm、メスで20.5ppmであった<sup>(7)</sup>。Babiukら<sup>(7)</sup>は、ラットのRD<sub>50</sub>データは変動がありすぎて大気中化学物質のヒト感覚刺激の可能性を評価するのに利用できない、またマウスはラットよりもアルデヒド誘発性刺激にはるかに反応しやすいとの結論を出した。Schaper<sup>(8)</sup>は40種の化合物を評価して、マウスのRD<sub>50</sub>とTLVの間に一貫した関係（R<sup>2</sup>=0.88~0.90）があるとの結論を出した。オス Swiss-Webster マウスにおけるTLVとRD<sub>50</sub>のもっとも高い相関（R<sup>2</sup>=0.90）を使うと、TLV（0.03×3.5ppm）は0.1ppmに相当することになる<sup>(8)</sup>。SteinhagenとBarrow<sup>(9)</sup>は、クロトンアルデヒドの2ppmというTLVは他のアルデヒドのものとは一致せず、マウスのRD<sub>50</sub>に見られる関係に基づくと一桁高すぎると指摘した。

#### 発がん性

クロトンアルデヒドならびに代謝されてクロトンアルデヒドになるN-ニトロソピロリジンのF344ラットにおける発がん活性について比較が行われた<sup>(9)</sup>。ラット群に、クロトンアルデヒド（0.6mmolまたは6.0mmol）もしくはN-ニトロソピロリジン（0.6mmol）を飲料水に混ぜてそれぞれ113週間または84週間投与した。低濃度では、ラット27匹中9匹の肝臓にクロトンアルデヒドにより新生物病変が引き起こされ、2匹は肝細胞がんを発症し、9匹は新生物性小結節があった。27匹中23匹で肝細胞病巣の変化が認められた。高いほうの濃度では、クロトンアルデヒドの投与により23匹中10匹で肝臓に中等度から重度の損傷が生じた。これらの動物で前新生物性または新生物性の病変は見られ

なかった。この群の残る 13 匹の動物では肝細胞病巣の変化を生じた。腫瘍および病巣の発生率は、同時に調べた対照群に比べて有意に高かった。N-ニトロソピロリジンの投与では、23 匹中 20 匹で肝細胞がんが、16 匹で肝臓新生物性小結節が、23 匹で肝細胞病巣変化が認められた<sup>(9)</sup>。したがって、クロトンアルデヒドは N-ニトロソピロリジンよりも肝臓発がん性が弱いようである。

### 遺伝毒性試験

クロトンアルデヒドの細菌に対する変異原性に関しては、一致した結果が得られていない。Cooper ら<sup>(10)</sup>は、クロトンアルデヒドがサルモネラ TA100 で変異原性を示さないとの結論を出した。しかし Neudecker ら<sup>(11)</sup>は、同じ試験菌株を使った類似した試験（プレインキュベーション法を使用）から、この物質は直接に作用する突然変異原であるとの結論を出した。

クロトンアルデヒドはショウジョウバエに対して染色体変化を誘発し、伴性劣性致死突然変異および相互転座を誘発した<sup>(12)</sup>。

クロトンアルデヒドは培養チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞<sup>(13)</sup>、ラット初代肝細胞<sup>(14)</sup>、ヒト線維芽細胞<sup>(15)</sup>、リンパ芽球<sup>(14)</sup>で DNA 付加物を形成した。クロトンアルデヒドの反応はデオキシグアノシンに特異であり<sup>(16,17)</sup>、関係ある低分子量 $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニルで見られるものと一致する<sup>(18)</sup>。

### 薬物動態/代謝試験

クロトンアルデヒドの発がん性誘発機序は、その強力な DNA-蛋白架橋特性に関係する<sup>(19)</sup>。明らかな細胞毒性の前に還元グルタチオンが減少するので、クロトンアルデヒドばく露が引き起こす生化学的損傷の程度は、標的組織におけるグルタチオンの状態によって決まる。LD<sub>10</sub> では、クロトンアルデヒドの非経口投与によりオス F344 ラットでは細胞チトクローム P-450 活性が 33%、チトクローム c レダクターゼ活性が 77%低下し、このときグルタチオンは対照に比べて 30%程度抑えられていた<sup>(20)</sup>。

### ヒト研究

Sim と Pattle<sup>(21)</sup>は、被験者をクロトンアルデヒド 4.1ppm に 15 分間ばく露させたときに、30 秒間で鼻および上気道に強い刺激が生じ、涙が出たと報告した。他方 Rinehart<sup>(9)</sup>によると、15ppm を同じ期間だけばく露したとき、強い臭いが感じられたが耐えられないものではなく、短いばく露では刺激の報告はなかったとしている。短いばく露は、45ppm を数秒間ばく露しただけできわめて不愉快で、結膜への刺激が顕著であった。このように食い違った結果が出ているのは、解析の仕方の違いによるのかもしれない。

クロトンアルデヒドの産業界ばく露で角膜傷害を生じた一連の 8 症例では、48 時間で完治した。どの程度のばく露かは示されていない<sup>(22)</sup>。

### TLV 勧告値

被験者を使い、コントロールしたクロトンアルデヒド吸入ばく露試験で著しい食い違いが見られたため<sup>(5,21)</sup>、この化合物のヒトに対する刺激濃度の解釈が難しくなっている。これらの食い違いは、使用した 2 つの方法の間で解析上の誤りがあった可能性によるのかもしれない<sup>(23)</sup>。本文書の前の版<sup>(24)</sup>で要求したにもかかわらず、産業界での経験もコントロールしたヒトにおける追加知見も TLV 委員会の注意を引いてはいない。マウス RD<sub>50</sub> プロトコルの結果<sup>(6)</sup>は、Reinhart<sup>(9)</sup>が発表したものよりも Sim と Pattle<sup>(21)</sup>の結論とより一致するというのが TLV 委員会の判断である。関連するアルデヒドに関する

TLV とマウスにおける  $RD_{50}$  の関係<sup>(6)</sup>から、作業場空气中クロトンアルデヒド濃度を 0.1ppm に抑えることが他の刺激物質と一致すると思われる。TLV 委員会が行っているのは、迅速に作用する刺激物に天井値を定めることである。クロトンアルデヒドは遺伝毒性<sup>(11-17)</sup>のある動物発がん性物質であり<sup>(9)</sup>、A3、即ち、動物発がん性物質に分類されている。クロトンアルデヒドが迅速に作用する刺激物質で、4.1ppm でばく露して 30 秒以内に流涙および上気道刺激をもたらすこと<sup>(21)</sup>、またマウスの  $RD_{50}$  試験でホルムアルデヒドと同じくらい強力であったこと<sup>(6)</sup>を考え、ホルムアルデヒドに関する天井値から類推するやり方で、TLV 天井値は 0.3ppm とされている（ホルムアルデヒドについてはヒトの眼および上気道の刺激に関するデータが多い；ホルムアルデヒド TLV 文書を参照）。モルモットの経皮  $LD_{50}$  値<sup>(9)</sup>を鑑みて、皮膚を明示するのが適切と考えられる。

### 他の勧告値

**OSHA PEL** : クロトンアルデヒドの OSHA PEL-TWA は 2ppm である<sup>(25)</sup>。PEL は以前の ACGIH TLV 勧告値と一致する。クロトンアルデヒドは、空气中汚染物質-PEL に関する 1989 年の OSHA 規則制定時に PEL が変更されず、評価されなかった 160 物質の中に入っている。

**NIOSH REL/IDLH** : NIOSH は、OSHA PEL と一致させてクロトンアルデヒドの REL-TWA を 2ppm と定めた [Ex 8-47、表 N3A] <sup>(26)</sup>。NIOSH はこの物質の IDLH 値を 50ppm に定めた<sup>(27)</sup>。

**PEL または REL と異なる TLV に関する ACGIH の根拠** : クロトンアルデヒドは 4.1ppm でばく露されたヒトで 30 秒以内に流涙および鼻と上気道の刺激を生じた迅速作用型の刺激物質であること<sup>(21)</sup>、またマウスにおける  $RD_{50}$  試験のデータでホルムアルデヒドと同等に強力であるとみなされたこと<sup>(6)</sup>から、TLV を TLV 天井値 0.3ppm に下げることが望ましいと思われる。遺伝毒性試験で陽性となり<sup>(11-17)</sup>、またラットで新生物性肝臓病変や肝細胞がんが引き起こされていること<sup>(9)</sup>から、A3 の動物発がん性物質に分類してしかるべきと考えられる。

**NTP 試験** : NTP は 1986 年 12 月にマウスおよびラットにおけるクロトンアルデヒドの吸入毒性試験を終了した。前慢性強制経口投与試験および薬物動態試験がすでに完了しているが、技術報告書は作成されなかった<sup>(28)</sup>。クロトンアルデヒドはサルモネラ試験、伴性劣性致死突然変異および相互転座突然変異の双方に関するショウジョウバエ試験、また培養チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いる染色体異常および姉妹染色分体交換の試験のいずれでも陽性であった。NTP は、クロトンアルデヒドのマウスリンパ腫試験を行わないことにした。

### 発がん性分類

**MAK** : グループ B、発がん性の可能性があることが妥当に推定される物質

**TLV** : A3、動物発がん性物質

### 他国の状況

オーストラリア : 2ppm (1990) ; ドイツ連邦共和国 : MAK 値なし、皮膚、グループ B 発がん性物質、発がん性の可能性があることが妥当に推定される物質 (1997) ; イギリス : 限度値撤回 (1997)

## 参考文献

1. Amoores, J.E.; Hautala, E.: Odor as an Aid to Chemical Safety: Odor Thresholds Compared with Threshold Limit Values and Volatilities for 214 Industrial Chemicals in Air and Water Dilution. *J. Appl. Toxicol.* 3:272-290 (1983).
2. Merck & Co., Inc.: The Merck Index, 12th edition on CD-ROM, Version 12:1. S. Budavari, M. O'Neil, A. Smith, et al. (Eds.). Chapman & Hall, New York (1996).
3. Smyth, Jr., J.F.; Carpenter, C.P.: The Place of the Range Finding Test in the Industrial Toxicology Laboratory. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 26:269-273 (1944).
4. Skog, E.: A Toxicological Investigation of Lower Aliphatic Aldehydes. Part I. Toxicity of Formaldehyde, Acetaldehyde, Propionaldehyde, Butylaldehyde, as Well as of Acrolein and Crotonaldehyde. *Acta Pharmacol.* 6:299-318 (1950).
5. Rinehart, W.E.: The Effect on Rats of Single Exposures to Crotonaldehyde Vapor. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 28:561-566 (1967).
6. Steinhagen, W.H.; Barrow, C.S.: Sensory Irritation Structure-Activity Study of Inhaled Aldehydes in B6C3F1 and Swiss-Webster Mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 72:495-503 (1984).
7. Babiuk, C.; Steinhagen, W.H.; Barrow, C.S.: Sensory Irritation Response to Inhaled Aldehydes After Formaldehyde Pretreatment. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 79:143-149 (1985).
8. Schaper, M.: Development of a Database for Sensory Irritants and Its Use in Establishing Occupational Exposure Limits. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 54(9):488-544 (1993).
9. Chung, F.L.; Tanaka, T.; Hecht, S.S.: Induction of Liver Tumors in F344 Rats by Crotonaldehyde. *Cancer Res.* 46(3):1285-1289 (1986).
10. Cooper, K.O.; Witz, G.; Witmer, C.M.: Mutagenicity and Toxicity Studies of Several  $\alpha$ ,  $\beta$ -Unsaturated Aldehydes in the *Salmonella typhimurium* Mutagenicity Assay. *Environ. Mutagen.* 9(3):289-295 (1987).
11. Neudecker, T.; Eder, E.; Deininger, C.; et al.: Crotonaldehyde is Mutagenic in *Salmonella typhimurium* TA100. *Environ. Molec. Mutagen.* 14(3):146-148 (1989).
12. Woodruff, R.C.; Mason, J.M.; Valencia, R.; et al.: Chemical Mutagenesis Testing in *Drosophila*. V. Results of 53 Coded Compounds Tested for the National Toxicology Program. *Environ. Mutagen.* 7(5):677-702 (1985).
13. Foiles, P.G.; Akerkar, S.A.; Miglietta, L.M.; et al.: Formation of Cyclic Deoxyguanosine Adducts in Chinese Hamster Ovary Cells by Acrolein and Crotonaldehyde. *Carcinogenesis* 11(11):2059-2061 (1990).
14. Eisenbrand, G.; Schuhmacher, J.; Golzer, P.: The Influence of Glutathione and Detoxifying Enzymes on DNA Damage Induced by 2-Alkenals in Primary Rat Hepatocytes and Human Lymphoblastoid Cells. *Chem. Res. Toxicol.* 8(1):40-46 (1995).
15. Wilson, V.L.; Foiles, P.G.; Chung, F.L.; et al.: Detection of Acrolein and Crotonaldehyde DNA Adducts in Cultured Human Cells and Canine Peripheral Blood Lymphocytes by  $^{32}\text{P}$ -Postlabeling and Nucleotide Chromatography. *Carcinogenesis* 12(8):1483-1490 (1991).
16. Eder, E.; Hoffman, C.: Identification and Characterization of Deoxyguanosine-Crotonaldehyde Adducts. Formation of 7,8-Cyclic Adducts and 1,N2,7,8-Bis Cyclic Adducts. *Chem. Res. Toxicol.* 5(6):802-808 (1992).
17. Chung, F.L.; Hecht, S.S.: Formation of Cyclic N2-Adducts by Reaction of Deoxyguanosine with  $\alpha$ -Acetoxy-N-nitrosopyrrolidine, 4-Carboxynitrosaminobutanol or Crotonaldehyde. *Cancer Res.* 43:1230-1235 (1983).
18. Eder, E.; Hoffman, C.; Bastian, H.; et al.: Molecular Mechanisms of DNA Damage Initiated by  $\alpha$ ,  $\beta$ -Unsaturated Carbonyl Compounds as Criteria for Genotoxicity and Mutagenicity. *Environ. Health Perspect.* 88:99-106 (1990).
19. Kuvkendall, J.R.; Boodanffv, M.S.: Efficiency of DNA-Histone Crosslinking Induced by Saturated and Unsaturated Aldehydes *in vitro*. *Mutat. Res.* 283(2):131-136 (1992).
20. Cooper, K.O.; Witz, G.; Witmer, C.: The Effects of  $\alpha$ ,  $\beta$ -Unsaturated Aldehydes on Hepatic Thiols and Thiol-Containing Enzymes. *Fund. Appl. Toxicol.* 19:343-349 (1992).
21. Sim, V.M.; Pattle, R.E.: Effect of Possible Smog Irritants on Human Subjects. *JAMA* 165:1908-1957 (1957).
22. Grant, W.M.: Toxicology of the Eye, 3rd ed., pp. 284-285. Charles C. Thomas, Springfield, IL (1986).

23. American Conference of Governmental Industrial Hygienists: Documentation of the Threshold Limit Values, 4th ed., p. 107. ACGIH, Cincinnati, OH (1982).
24. American Conference of Governmental Industrial Hygienists: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices, 5th ed., p. 149. ACGIH, Cincinnati, OH (1986).
25. U.S. Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration: 29 CFR Part 1910, Air Contaminants; Final Rule. Fed. Reg. 58(124):35338-35351 (June 30, 1993).
26. National Institute for Occupational Safety and Health: Testimony of NIOSH on the Occupational Safety and Health Administration's Proposed Rule on Air Contaminants: 29 CFR Part 1910, Docket No. H-020; Table N3A (Appendix A) (August 1, 1988).
27. National Institute for Occupational Safety and Health: Crotonaldehyde. In: Documentation for Immediately Dangerous to Life or Health Concentrations (IDLHs), p. 129. H.R. Ludwig, S.G. Cairelli, and J.J. Whalen, Eds. NTIS Pub. No. PB-94-195-047. National Technical Information Service, Springfield, VA (1994).
28. National Toxicology Program: NTP Management Status Report. NTP, Division of Toxicology Research and Testing, Research Triangle Park, NC (July 7, 1995).