


物質名	テトラヒドロフラン		DB-31
別名	THF、オキシラン、1,4-エポキシブタン	構造式 	
CAS番号	109-99-9		
PRTR番号	—		
化審法番号	5-53		
分子式	C ₄ H ₈ O	分子量	72.11
沸点	65°C ¹⁾	融点	-108.3°C ¹⁾
蒸気圧	1.62×10 ² mmHg (25°C、外挿値) ²⁾	換算係数	1 ppm = 2.95 mg/m ³ (25°C)
分配係数 (log P _{ow})	0.46 (実測値) ³⁾	水溶性	1×10 ⁶ mg/L (20°C、実測値) ⁴⁾

急性毒性

動物種	経路	致死量、中毒量等	
ラット	経口	LD ₅₀	1,650 mg/kg ⁵⁾
ラット	吸入	LC ₅₀	21,000 ppm (61,950 mg/m ³) (3hr) ⁵⁾

中・長期毒性

- ラットに 0、0.1、0.3、0.9%の濃度で交尾前に 70 日以上飲水投与して実施した二世世代試験の結果、F₀、F₁ の 0.1%以上の群で用量に依存した飲水量の減少を認め、0.9%群で摂餌量の減少と体重増加の抑制、腎臓重量の増加 (F₀雄) を認めた。この結果から、NOAEL は 0.3% (約 300 mg/kg/day) であった⁶⁾。
- ラットに 0、600、3,040 mg/m³、0、320、15,570 mg/m³を 12 週間 (4 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、高濃度ばく露群で皮膚・粘膜刺激症状、中枢神経に対する刺激症状などを認め、15,570 mg/m³群で体重増加の抑制がみられた。3,040 mg/m³以上の群で GOT の増加と血糖値の減少、15,570 mg/m³群で GPT や総ビリルビンの増加、白血球数の減少に有意差を認めた。この他、3,040 mg/m³以上の群のほぼ全数の気道及び鼻粘膜で線毛の変化や上皮構築の乱れなどがみられ、15,570 mg/m³群で著明であった⁷⁾。また、0、600、3,040 mg/m³を同様に吸入させて気道及び鼻粘膜への影響を電子顕微鏡で観察した結果、3,040 mg/m³群で複合線毛の形成や小空胞の形成、上皮構築の乱れ、基底細胞の露出や脱落などを認め、600 mg/m³群でも線毛の癒合や小胞体の拡大などの変化が観察された⁸⁾。
- ラット、マウスに 0、195、590、1,770、5,310、14,750 mg/m³を 14 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、14,750 mg/m³群の雄マウス 3/10 匹が死亡し、ばく露時には 14,750 mg/m³群のラットで運動失調、5,310 mg/m³以上の群のマウスで麻酔作用がみられ、14,750 mg/m³群ではばく露後も 2 時間程度持続した。1,770 mg/m³以上の群のマウス及び 14,750 mg/m³群のラットで肝臓重量の有意な増加を認め、14,750 mg/m³群のマウスの肝臓で巨大細胞の有意な増加も認めた。この他にも 5,310 mg/m³以上の群のマウス及び 14,750 mg/m³群のラットで胸腺重量の減少、14,750 mg/m³群のラット及びマウス脾臓重量の減少などに有意差を認めた⁹⁾。この結果から、NOAEL はラットで 5,310 mg/m³ (ばく露状況で補正：950 mg/m³)、マウスで 590 mg/m³ (ばく露状況で補正：105 mg/m³) であった。
- ラット、マウスに 0、590、1,770、5,310 mg/m³を 105 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、5,310 mg/m³群の雄マウスで生存率の有意な低下を認め、ばく露時の麻酔作用はばく露後も 1 時間程度持続した。マウスでは 5,310 mg/m³群の雄で尿生殖路の化膿性炎症や水腎症、膀胱移行上皮過形成の発生が有意に増加し、雌では肝細胞壊死の軽微な増加もみられ、腎症

の発生率は 590 mg/m³ の雄でのみ有意に高かった。ラットでは腎臓腫瘍の発生に増加傾向がみられた以外には影響はなかった⁹⁾。この結果から、NOAEL はラットで 5,310 mg/m³ (ばく露状況で補正 : 950 mg/m³)、マウスで 1,770 mg/m³ (ばく露状況で補正 : 320 mg/m³) であった。

生殖・発生毒性

- ラットに 0、0.1、0.3、0.9%の濃度で交尾の 70 日以上前から授乳期間まで飲水投与して実施した二世世代試験の結果、0.9%群では授乳期の F₁、F₂ で体重増加の抑制、F₁ で開眼の遅延を認めたが、投与に関連した奇型の発生はなく、繁殖成績にも影響はなかった。この結果から、NOAEL は 0.3% (300~500 mg/kg/day) であった⁶⁾。
- 0、1,770、5,310、14,750 mg/m³ をラットでは妊娠 6 日目から 19 日目まで、マウスでは妊娠 6 日目から 17 日目まで吸入 (6 時間/日) させた結果、ラットでは 14,750 mg/m³ で体重増加の抑制を認め、胎仔の体重も有意に低かったが、胎仔の生存率や性比、奇形の発生等に影響はなかった。マウスでは 5,310 mg/m³ 以上の群でばく露時に鎮静がみられ、14,750 mg/m³ 群の約 27% が死亡し、5,310 mg/m³ 以上の群の体重は低かったが、5,310 mg/m³ 群で調整後の体重増加に影響はなかった。また、5,310 mg/m³ 以上の群で胎仔の生存率低下を認め、胸骨分節の骨化遅延もみられたが、胎仔の体重や性比等に影響はなかった。この結果から、NOAEL は両種の親及びラットの胎仔で 5,310 mg/m³ (ばく露状況で補正 : 1,328 mg/m³)、マウスの胎仔で 1,770 mg/m³ (ばく露状況で補正 : 443 mg/m³) であった¹⁰⁾。

ヒトへの影響

- 蒸気は眼、皮膚、気道を刺激し、高濃度では中枢神経系に影響を与えて嗜眠を起こすことがある。眼や皮膚に付くと発赤、痛み、皮膚の乾燥を生じ、経口摂取や吸入で咳、咽頭痛、眩暈、頭痛、吐き気、意識喪失が現れる。反復または長期の皮膚への接触で皮膚炎を起こすことがある¹¹⁾。
- 塩ビパイプの接着剤として本物質を使用する工場の調査では、頭重、眩暈、全身倦怠感などの訴えが本物質の取り扱い作業者にやや多い傾向にあったが、中枢神経系や皮膚粘膜刺激に関連した自覚症状や血液及び肝機能検査については対照群との差を認めなかった。なお、調査時の本物質濃度は 500~1,000 ppm (1,475~2,950 mg/m³) であった^{12,13)}。
- 換気のない天井裏で保護マスクを着用せずに塩ビパイプの接着に本物質を含む接着剤を使用していた配管工が嗅覚の変化を示した例では、鼻粘膜に辺縁充血がみられ、嗅覚検査の結果、嗅覚錯誤と嗅覚減退と診断された¹⁴⁾。

発がん性

IARC の発がん性評価 : 評価されていない。

許容濃度

ACGIH ¹⁵⁾	TLV-TWA 200 ppm (590 mg/m ³)
日本産業衛生学会 ¹⁶⁾	200 ppm (590 mg/m ³)

暫定無毒性量等の設定

経口ばく露について、ラットの中・長期毒性試験から得られた NOAEL 300 mg/kg/day (体重増加の抑制) を採用し、試験期間が短いことから 10 で除した 30 mg/kg/day を暫定無毒性量等に設定する。

吸入ばく露については、マウスの中・長期毒性試験から得られた NOAEL 590 mg/m³ (肝臓重量の増加) を採用し、ばく露状況で補正して 105 mg/m³ とし、試験期間が短いことから 10 で除した 11 mg/m³ を暫定無毒性量等に設定する。

引用文献

- 1) Lide, D.R. (2004-2005): CRC Handbook of Chemistry and Physics. 81st Edition. CRC Press LLC, Boca Raton, FL.
- 2) Daubert, T.E. and R.P. Danner (1989): Physical and Thermodynamic Properties of Pure Chemicals: Data Compilation. Hemisphere Publishing Corporation. Washington, DC.
- 3) Hansch, C., A. Leo and D. Hoekman (1995): Exploring QSAR - Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants. American Chemical Society, Washington, DC.
- 4) Allen, C.R.H. and A.P. Dunlop (1966): Heterocyclic compounds. Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology - 5th Edition (2004), Bailey, J., J.I. Kroschwitz and A. Seidel (eds) John Wiley & Sons. New York, NY.
- 5) US National Institute for Occupational Safety and Health Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 6) Hellwig, J., C. Gembardt and S. Jasti (2002): Tetrahydrofuran: two-generation reproduction toxicity in Wistar rats by continuous administration in the drinking water. Food Chem. Toxicol. 40: 1515-1523.
- 7) 片平卓男, 寺本敬子, 堀口俊一 (1982): Tetrahydrofuran の反復吸入毒性に関する実験的研究. 産業医学. 24: 379-387.
- 8) 大橋淑宏, 中井義明, 原田博文, 堀口俊一, 寺本敬子, 片平卓男 (1982): テトラヒドロフランの気道粘膜障害性に関する電子顕微鏡的研究. 産業医学. 24: 141-162.
- 9) NTP (1998): Toxicology and Carcinogenesis Studies of Tetrahydrofuran(CAS No. 109-99-9) in F344/N Rats and B6C3F₁ Mice(Inhalation Studies). TR-475.
- 10) Mast, T.J., R.J. Weigel, R.B. Westerberg, B.A. Schwetz and R.E. Morrissey (1992): Evaluation of the potential for developmental toxicity in rats and mice following inhalation exposure to tetrahydrofuran. Fundam. Appl. Toxicol. 18: 255-265.
- 11) IPCS (1997): Tetrahydrofuran. International Chemical Safety Cards. 0578.
- 12) 堀内一弥, 堀口俊一, 宇都宮忠生, 品川興造, 中川達之, 高田文比古, 出口隆夫, 岡田博之, 川崎登, 村上靖, 黒田義博 (1967): 有機溶剤 Tetrahydrofuran の工業毒性について. 住友産業衛生. 3: 49-56.
- 13) 堀口俊一, 宇都宮忠生, 品川興造, 中川達之, 高田文比古, 寺本敬子, 黒田義博, 岡田博之, 井上広美 (1968): 有機溶剤 Tetrahydrofuran の工業毒性について (第 2 報). 住友産業衛生. 4: 93-100.
- 14) Emmett, E.A. (1976): Parosmia and hyposmia induced by solvent exposure. Br. J. Ind. Med. 33: 196-198.
- 15) ACGIH (2001): Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices.
- 16) 日本産業衛生学会編 (2000): 許容濃度提案理由書, 中央労働災害防止協会.