

1,3-ブタジエンに係る健康リスク評価について（案）

1. 物質に関する基本的事項

（1）1,3-ブタジエンの物理化学的性質

1,3-ブタジエンは、常温常圧下では弱い芳香を有する無色の気体である。化学反応性に富み、熱又は酸素の存在下で容易に重合する。また、可燃性が強く、空気と接触すると爆発性過酸化物を生成する。1,3-ブタジエンの主な物理化学的性質は表 1 のとおりである。

表 1 1,3-ブタジエンの物理化学的性質

分子量	: 54.09
比重	: 0.650 (- 6/4)
融点	: - 108.966
沸点	: - 4.5 (760 mmHg)
蒸気圧	: 281 kPa (25)
溶解性	: 水に対して微溶 [735 mg/L (25)]。 エタノール、エーテル、ベンゼン等の有機溶剤に対して可溶。 アセトンには極めてよく溶ける。
分配係数	: $\log Pow = 1.99$
換算係数	: $1 \text{ ppm} = 2.21 \text{ mg/m}^3$ 、 $1 \text{ mg/m}^3 = 0.45 \text{ ppm}$ (25 、 1,013hPa)

（2）1,3-ブタジエンの用途・使用実態

1,3-ブタジエンの主な使用用途としては、合成ゴム（SBR、NBR、BR、CR等）の原料、樹脂（ABS樹脂、MBS樹脂）の原料、合成ゴムラテックスの原料などが挙げられる。「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律」に基づいて届け出られた製造量及び輸入量の合計値は、平成15年度で1,461,061 tと報告されている。

（3）代謝及び体内動態

1,3-ブタジエンは、主に肝ミクロソームのチトクロームP450の酸化酵素により、2個の2重結合のうち、1個（1,2-エポキシ-3-ブテンの生成）又は2個（1,2:3,4-ジエポキシブタンの生成）が段階的にエポキシ化され、活性代謝産物であるエポキシドが生成される。生じたエポキシドは、epoxide hydrolase (EH) 又はglutathione *S*-transferase (GST) によって、エポキシ環の開裂を受け解毒される（Nauhausら 1996）が、さらに活性のあるエポキシジオール（3,4-epoxy-1,2-butanediol）が生成される可能性もある（Himmelsteinら 1997）。従って、尿中代謝物としては種々の組合せが想定される。また、推定1 ppmの1,3-ブタジエンの曝露を受けていた労働者の末梢血から、1,2-エポキシ-3-ブテンとヘモグロビン分子中のN末端のバリンとの結合体がヘモグロビン付加体として検出されている（Osterman-Golkarら 1993；Begemannら 2001；Albertiniら 2003）。

P450、EH及びGSTの活性は、相対的には低いものの、肝臓以外にも肺で検出されている（Csanady

ら 1992 ; Boogaard & Bond 1996 ; Boogaardら 1996)。また、骨髄の細胞には活性は低い¹、3-ブタジエンを1,2-エポキシ-3-ブテンに酸化する能力があることが確認されている (Maniglier-Pouletら 1995)。

図1に1,3-ブタジエンの代謝経路を示す (国際がん研究機関 (IARC ; 1999))。これらの代謝経路は、ヒト及び実験動物において、質的には共通であると考えられている。しかし、曝露した際の1,3-ブタジエンの吸収、生体内での1,3-ブタジエンやその代謝産物の代謝速度、平衡定数など、量的な面では大きな種差があることが知られている。この点については次項で述べる。

(4) 種差・個体差について

1,3-ブタジエンの種差・個体差に関する主な知見には、以下のようなものがある。前述とも関連するが、その殆どが代謝及び体内動態に関するものであり、それ以外には目立った知見はない。

Bondら (1986) 及びDahlら (1991) は、¹⁴Cでラベルした1,3-ブタジエンを0.08 ppm以下から7,100 ppmまでの種々の濃度で、B6C3F₁マウス、SDラット及びカニクイザルに2～6時間、鼻のみの吸入曝露を行ったところ、マウス・ラットともに低濃度では16～20%の吸収が確認されたが、高濃度での吸収率は2.5～4%に低下し、かつ、体表面積で補正してもマウスの吸収率はラットの吸収率よりも1.8倍程度高値であったと報告している。また、サルでは10 ppmの濃度で2.9%、310 ppmの濃度で1.5%の1,3-ブタジエンの吸収が確認され、マウス・ラットのいずれよりも低値を示したと報告している。

*In vitro*でヒト・ラット・マウスの肝ミクロソームによる1,3-ブタジエンから1,2-エポキシ-3-ブテンへのエポキシ化の速度を比較した研究では、 V_{max}/K_m 比 (V_{max} : 最大反応速度、 K_m : ミカエリス定数) について、マウス ヒト>ラット (Filserら 1992)、あるいはマウス>ヒト ラット (Csanadyら 1992) という知見が報告されている。また、1,2-エポキシ-3-ブテンからジエポキシブタンへの第二段階のエポキシ化の速度については、マウス>ヒト ラット (Csanadyら 1992 ; Seatonら 1995) という報告がある。さらに、肝ミクロソームのEH活性の V_{max}/K_m 比については、ヒト ラット>マウス (Kreuzerら 1991)、あるいはヒト>ラット>マウス (Csanadyら 1992)、肝の遠心上清分画中のGST活性の V_{max}/K_m 比については、マウス>ラット>ヒト (Kreuzerら 1991) あるいはラット>マウス>ヒト (Csanadyら 1992) という報告があり、ヒトではラットやマウスに比べてEH活性が高く、GST活性は低いとされている。

Kohn & Melnick (1996) は、100 ppmの1,3-ブタジエンに6時間曝露された場合のヒトの体内1,2-エポキシ-3-ブテンの蓄積量は、ラットの1/7、マウスの1/35の量になることが推定されると報告している。

Bechtoldら (1994) は、推定1ppmの1,3-ブタジエンの曝露を受けていた労働者の尿の分析に基づいた考察において、ヒトでは1,2-エポキシ-3-ブテンは主としてEHによって代謝され、GSTの関与は小さいと推定されると報告しており、一方、Csanadyら (1992) は、ラットではEHとGSTの関与はほぼ等しく、マウスではGSTの関与の方が大きいと考えられると報告している。

Bondら (1996) は、1,3-ブタジエンからエポキシドを生成する能力について、動力学的モデルを用いてマウス、ラット、ヒトのそれぞれを比較した結果として、マウスはラットよりも生成能力が高く、ヒトはマウスよりもラットに近いと報告している。

Johanson & Filser (1996) は、定常状態における血中エポキシドの濃度をラットの場合を1.0とすると、マウスは1.6、ヒトは0.3と評価されるとしている。

Hendersonら（1996）は、マウスは1,3-ブタジエンから生成した1,2-エポキシ-3-ブテンの大部分を1,2:3,4-ジエポキシブタンに酸化するが、ラットは1,2-エポキシ-3-ブテンの生成が少ないだけでなく、1,2:3,4-ジエポキシブタンへの酸化も少なく、大部分をジオール体に加水分解すると報告している。また、霊長類の場合は、1,2-エポキシ-3-ブテンの生成はラットよりもさらに少なく、かつ、大部分をジオール体に加水分解すると結論し、さらに1,2:3,4-ジエポキシ体生成の割合は明らかではないと付け加えている。

以上のように、1,3-ブタジエンの代謝には量的に著しい種差が認められる。しかし、マウスとラットの間に見られるこのような差は、後述する1,3-ブタジエンの動物実験におけるマウスとラットの実験結果の違いと矛盾するものではない。また、ヒトの集団内においても、代謝における量的な個体差が存在することがヘモグロビン付加体を用いた研究などで示唆されており（Boogaard & Bond 1996；Enrionment Canada and Health Canada (EHC) 1999）、1,3-ブタジエンの代謝に関連する種々の酵素の遺伝子多型の関与が考えられている（Abdel-Rahmanら 2003）。

2. 有害性評価

2-1 発がん性及び遺伝子障害性（変異原性）

（1）定性評価

a. 発がん性

<発がんに関する疫学研究>

1,3-ブタジエンのヒトへの発がん性に関する主要な疫学研究を表 2及び表 3にまとめた。

ただし、Divine & Hartman (1996) は、Divine (1990) を更新した報告であり、Delzellら (1996) は、実質的にはMeinhardtら (1982) とMatanoskiら (1990) を結合し、さらに更新した報告である。また、Sathiakumarら (1998) は、Delzellら (1996) の解析対象のうち、ある特定の集団について、再度解析を行ったものである。主要な所見を表 4に要約する。後に述べるDelzellら (1996) の米国アラバマ大学 (UAB) コホートにおける研究を除いては、いずれの研究においても曝露濃度についての定量的な記述はなされていない。

回顧的コホート研究の対象は、スチレン-ブタジエンゴム (SBR) 合成工場の労働者に関するコホートと1,3-ブタジエンモノマー製造工場の労働者に関するコホートに大別することができる。このうち、極めて小規模な1つの報告を除外すると、全ての報告で全死亡や全がんの増加は見られないものの、一部の臓器のがんによる標準化死亡比 (SMR) の増加が報告されている。特にリンパ造血器系の悪性腫瘍では、SBR合成工場の労働者コホートでは白血病が増加し、また、ブタジエンモノマー製造工場の労働者コホートでは非ホジキンリンパ腫 (リンパ肉腫、細網肉腫) が増加しており、微妙な違いはあるものの、共通してSMRの増加が認められている。これらの悪性腫瘍は比較的稀なため、殆どの研究で観察死亡数は数人～十数人程度であり、曝露評価も難しいことから、これらの多くで量-反応関係の評価は難しいが、作業の種類や従事年数などから曝露の高低を推察すると、殆ど全ての研究において、より高い曝露を受けたと考えられる集団の方が、より高いSMRを示す傾向があり、量-反応関係が示唆される。

これらの疫学研究の中で最も規模が大きく、また詳細な曝露評価がなされているのが、Delzellら (1996) のUABコホート研究である。既述のようにUABコホートは、Meinhardtら (1982) とMatanoskiら (1990) のコホートの一部から形成され、SBRを合成する7工場に1年以上勤務した経験を有する男性15,000名以上を対象とし、49年間で3,976名の死亡を確認している。これらの研究では、各対象者の作業歴に基づき、累積曝露量をppm・年として推定し、量-反応関係を検討している。その結果 (表 5～表 7)、累積曝露量や100 ppmを超える高濃度曝露の頻度に応じて、白血病の相対リスク (RR) は増加し、明確な量-反応関係が認められた (Macalusoら 1996; Delzellら 2001)。これらの結果は、年齢、人種、雇用開始年、勤続年数に加え、共存するスチレン曝露に対する補正も行って得られた結果であり、その信頼性は高いものと考えられる。また、サブコホートに対して行った同種の解析においても、一致した結果が得られており (Sathiakumarら 1998; Matanoskiら 1990)、本コホート内の症例対照研究であるSantos-Burgoaら (1992) の研究においても、白血病の有意な増加 (スチレン曝露調整後のオッズ比; 7.39) が認められている。

また、全がんのSMRは殆どの報告で1を下回り、標的臓器をリンパ造血器系とした場合でも、そのSMRは表4に示されるように決して高くはない。UABコホートの最も累積曝露量の大きな区分 (362.2ppm・年以上) においても、表 6に示すように白血病のRRは3.8と報告されている。従って、職業曝露レベル

においても、その相対危険度はそれほど高くないと考えられる。

しかし一方で、量 - 反応関係については、極めて明瞭な関係が同コホートでは認められている。SBR 合成作業では白血病が、ブタジエンモノマー製造作業では非ホジキンリンパ腫が増加するという違いはあるが、リンパ造血器系の属する細胞の腫瘍化という点では、異なる二つのコホートにおいて、一致した結果が得られている。また、各コホート内の職種等で区分したサブコホートにおける結果も、全体の結果によく対応する妥当な結果であったと報告されている。従って、疫学研究で観察された関係を因果関係と判定するための視点のうち、強固性（Strength）と一致性（Consistency）については、ほぼ満たされているものと判断できる。また、これらの疫学研究の基本デザインは回顧的コホート研究であり、悪性腫瘍による死亡は曝露開始以降に起こったものである（時間性；Temporal relationship）。

その他、前述のように1,3-ブタジエンはヒトを含む生体内でエポキシ化合物に代謝され、これらの化合物は遺伝子障害性を示すことが知られている（生物学的妥当性；Biological plausibility）。

以上のことから、特異性（Specificity）を除いて、因果関係判定のための視点はほぼ満たされているものと判断でき、1,3-ブタジエンはヒトに対するリンパ造血器系の悪性腫瘍を引き起こすものと判断される。

なお、米国環境保護庁（USEPA）、ECHCを始め、発がん性の評価を行っている殆ど全ての国際機関や公的機関においても、1,3-ブタジエンは「ヒトに対して発がん性がある。」あるいは「発がん性の可能性が高い。」と評価されている。IARCは1999年の評価でグループ2A（The agent is probably carcinogenic to humans）と評価し、European Chemicals Bureau（ECB；2002）においても、ヒトに発がん性があると見なすべきであるとされている。我が国では日本産業衛生学会の許容濃度の勧告において、1,3-ブタジエンは第1群（ヒトに発がん性を有する。）と評価されている。

表 2 ヒトの疫学に関する概要

コホート	報告の概要
アメリカ・テキサス州の SBR 合成工場（NIOSH コホート）	Meinhardtら（1982）は、SBR合成工場（A・Bの2工場）に、1943～1976年（A工場）あるいは1950～1976年（B工場）の期間の中で、6カ月以上勤務した労働者（コホート数；A工場1,662名、B工場1,094名）を対象として、1,3-ブタジエンの吸入曝露と死亡状況との関係等を解析した。その結果、全がんのSMRは上昇していなかった（A工場；0.78、B工場；0.53）が、A工場では白血病のSMRが上昇傾向を示した。A工場でのがん死亡は、第二次世界大戦中の劣悪な作業環境下での勤務者に多発していたため、1943年1月～1945年12月の間に6カ月以上勤務していた労働者について再解析をしたところ、白血病のSMRは2.78となり、この値は推計学的に有意（ $p<0.05$ ）であった。
アメリカ・テキサス州のブタジエン製造工場（Texaco コホート）	Downsら（1987）は、NIOSH コホートの SBR 合成工場にブタジエンモノマーを供給する工場で、1943～1979年の間に6カ月以上勤務した男性労働者2,582名について、1,3-ブタジエンの吸入曝露と死亡状況との関係等を解析した。主として1,3-ブタジエンに曝露されていた作業員では、全死亡、全がん死亡は増加していなかったが、がんのうち、非ホジキンリンパ腫（悪性リンパ腫、細網肉腫）のSMRが2.35（観察死亡数；8、 $p<0.05$ ）と増加していた。Divine（1990）は、さらにこのコホートについて1985年まで調査（74,219人・年）し、検出された826名の死亡例について解析した。その結果、リンパ造血器系がんのSMRの上昇（SMR；1.30）が見られ、特

	にリンパ肉腫の SMR 上昇 (SMR ; 2.29) が顕著であった。Divine & Hartman (1996) は、その後も同コホートを調査し、1,222 名の死亡例について解析した結果、上記の成績はほぼ再現されている。さらに、作業環境データに基づき、低曝露群と高曝露群 (相対的に高い曝露を受けたと思われる群) に分けて比較したところ、リンパ系及びリンパ造血器系のがんの SMR は低曝露群 (SMR ; 1.0、95%信頼区間 (95%CI) ; 0.5 ~ 1.8) に対し、高曝露群 (SMR ; 1.7、95%CI ; 1.2 ~ 2.4) では高値を示した。ただし、高曝露群の SMR は雇用期間が長いほど低下していた。
アメリカ・ウエストバージニア州の 1,3-ブタジエン製造工場 (Union Carbide コホート)	Wardら (1995 ; 1996) は、1,3-ブタジエン製造工場において、第二次世界大戦中に6カ月以上1,3-ブタジエン合成作業に従事した364名を対象に、1981年又は1982年まで1,3-ブタジエンの吸入曝露と死亡状況との関係等について調査を行った。死亡者185名の全がんSMRには上昇を認めなかったが、リンパ肉腫及び細網肉腫のSMRは5.8 (95%CI ; 1.6 ~ 15) と高値を示した。また、胃がんのSMRも2.4と高値であったが、95%CIの下限は0.79と1以下であった。
アメリカ及びカナダのSBR合成8工場 (JHU コホート)	Matanoskiら (1990) は、1943 ~ 1982年の間に、1年以上SBR合成工場に勤務した男性労働者12,110名のうち、1982年までに死亡した2,441名について解析を行ったが、リンパ造血器系がんあるいは白血病の多発傾向は認められなかった。しかし、相対的に高濃度の吸入曝露を受けていたと考えられた生産部門従事者に限定し、再解析を行った結果、リンパ造血器系がんのSMRは1.5に上昇した。特にその他のリンパ系悪性腫瘍 (リンパ肉腫、ホジキン病及び白血病を除く) についてのSMRは2.6 (95%CIの下限値は1.2) となった。 また、Santos-Burgoaら (1992) は、白血病で死亡したケース59名と、工場、年齢、雇用年、従事年数及びケースの死亡時までの生存をマッチさせた対照193名についてコホート内症例対照研究を行った。曝露量を推定し、曝露量の大小から曝露の有無についての2区分を決定した。オッズ比は9.36 (95%CI ; 2.05 ~ 22.9) と有意に高く、ロジスティック回帰分析でスチレン曝露を調整しても、オッズ比は7.39と高値を示した。
アメリカ及びカナダのSBR合成工場 (UAB コホート)	Delzellら (1996) は、Meinhardtら (1982) が対象とした2工場とMatanoskiら (1990) が対象とした8工場中の7工場の労働者 (いずれもSBR合成工場の労働者) をコホートとし、これらの工場に1年以上勤務した労働者15,649名 (うち脱落者734名) を対象として、1943 ~ 1991年までの疫学調査を実施した。3,976名の死亡例のうち、全がん死亡数は全米及びカナダ・オンタリオ州の期待数とほぼ同じ (SMR ; 0.93) であった。しかし、白血病のみに限定するとSMRは1.3で、その95%CIの下限は0.97であった。さらに、相対的に吸入曝露量が大きいと推定される10年以上勤務した時間給労働者 (SMR ; 2.2、95%CI ; 1.5 ~ 3.2)、重合作業者 (SMR ; 2.5、95%CI ; 1.4 ~ 4.1)、保守作業者 (SMR ; 2.7、95%CI ; 1.4 ~ 4.5)、実験室勤務者 (SMR ; 4.3、95%CI ; 2.1 ~ 7.9) では、いずれも高値を示した。 Macalusoら (1996) は、同じコホートについて、白血病例についてのppm・年別の解析を行ったところ (表5)、ppm・年の値の上昇に対応してSMRの上昇 ($p=0.01$) を認めた。 Sathiakumarら (1998) は、同じコホートから、10年以上勤務し、かつ、就業以

	降20年以上経過した時給労働者を選択して、1,491名の死亡例について解析を行ったところ、リンパ造血器系のがんのSMRは1.5（95%CI下限値；1.1）となり、特に白血病のSMRは2.2（95%CI下限値；1.5）と高値を示した。 Delzellら（2001）は、上記のアメリカ及びカナダ所在の計8つのSBR合成工場に、1943～1991年の間に1年間以上勤務した男性従業員19,864名から作業環境記録の不完全な2工場（1,354名）及び重複例などを除外した有効例13,130名を対象に、工場ごとの1,3-ブタジエン、スチレン及びジメチルジチオカーバメート（DMDTC；重合停止剤）濃度の実測値あるいは最良推定値を求め、各物質についてのppm・年及び年間に1,3-ブタジエン100 ppm又はスチレン50 ppm以上となる頻度（短期間高濃度曝露頻度）を計算して、死亡（最良推定値）記録又は臨床記録によって確定した白血病死死亡例（ただし、40才未満又は雇用開始後10年未満の死亡例は除外）59名との関連について解析した。白血病死死亡率は1,3-ブタジエンのppm・年値の増加に従って増加し（表 6）、さらに、年間1,3-ブタジエン短期間高濃度曝露頻度と比較した場合には、ppm・年値に基づく解析より一層強い関連を示した（表 7）。ppm・年値に基づく解析では、スチレン及びDMDTCでも白血病死死亡率の増加を認め、また、DMDTCについても短期間高濃度曝露（皮膚接触量の推定値）頻度の高い群では死亡率が上昇したが、スチレンではそのような傾向を認めなかった。しかし、1,3-ブタジエンとDMDTCの曝露は相関しているために、両者の影響を区別することは出来なかった。 本コホートでは、Macalusoら（2004）により各対象者の累積曝露量の再評価が行われており、上記のDelzellら（2001）が知見として用いられている。著者はその報告の中で、既存の曝露推計値は再評価による推定値から見て過小評価であったと報告している。すなわち、累積曝露中央値推定値は68ppm・年で既存推定値の約5倍であり、ピーク値が100ppmを超えた回数の中央値推定値は853で、既存推定値の約1.5倍であった。しかし、新旧の推定値は高い相関を示し、各対象者の吸入曝露量の相対的な順位は変化がなかったとしている。
アメリカのブタジエン製造工場(Shell Oil コホート)	Cowlesら（1994）は、ブタジエン製造工場において、1948年から1989年までの間に曝露を受けた可能性がある614名を対象に、回顧的コホート調査を実施した。平均追跡期間は15年、平均曝露年数は7.6年であった。24名の死亡が観察され（SMR；0.48、95%CI；0.31～0.72）、うち、がんによる死亡は4名（SMR；0.34、95%CI；0.09～0.87）であったが、リンパ造血器系のがんは1名も見出されなかった。

表 3 主な職業病疫学研究の対象工場

	製 造	所 在	コホート人数	死亡者数
Meinhardt ら(1982)	SBR 合成	アメリカ	A 工場 全群 : 1,662 A 工場 高濃度群 ^a : 600 B 工場 : 1,094	252 201 80
Divine (1990)	ブタジエン 製造	アメリカ	2,582	826
Matanoski ら(1990)	SBR 合成	アメリカ及び カナダ	全群 : 12,110 高濃度群 ^b : 3,124	2,441 594
Cowles ら(1994)	ブタジエン 製造	アメリカ	614	24
Divine & Hartman ^d (1996)	ブタジエン 製造	アメリカ	2,795	1,222
Ward ら (1995 ; 1996)	ブタジエン 製造	アメリカ	364	185
Delzell ら(1996) ^e	SBR 合成	アメリカ及び カナダ	15,649	3,976
Sathiakumar ら(1998) ^e	SBR 合成	アメリカ及び カナダ	-	1,491

- : 記載なし。

- a. 曝露が高いと推定される 1943～1945 年に勤務した労働者を選択再解析。
- b. 曝露が高いと推定される「製造部門」労働者を選択再解析。
- c. Delzell ら (1996) のコホートから 10 年以上勤務し、就業後 20 年以上経過した時給労働者を選択再解析。
- d. Divine (1990) と同じコホートの更新研究。
- e. Meinhardt ら (1982) が対象とした 2 工場及び Matanoski ら (1990) が対象とした 8 工場のうちの 7 工場に 1 年以上勤務した男性労働者を選択再解析。

表 4 主な職業病疫学研究の基本所見

SMR [死亡者数] (下段は95%CI)											
死 因	Meinhardtら (1982)			Divine (1990)	Matanoskiら (1990)		Cowlesら (1994)	Divine & Hartman (1996)	Wardら (1995 ; 1996)	Delzellら (1996)	Sathiakumar ら (1998)
製 造	SBR合成			ブタジエン 製造	SBR合成		ブタジエン 製造	ブタジエン 製造	ブタジエン 製造	SBR合成	SBR合成
全がん	A工場 全 群	A工場 高濃度群 ^a	B工場		全 群	高濃度群 ^b					時給労働者 ^c
	0.78 [45]	0.86 [39]	0.53 [11]	0.89 [163] (0.69-0.94)	0.85 [518] (0.78-0.93)	0.92 [124] (0.75-1.09)	0.34 [4] (0.09-0.87)	0.92 [282] (0.82-1.04)	1.05 [48] (0.78-1.40)	0.93 [950] (0.87-0.99)	0.96 [80] (0.87-1.06)
リンパ造血器系 のがん	1.55 [9]	2.11 [9]	0.78 [2]	1.30 [25] (0.84-1.92)	0.97 [55] (0.73-1.26)	1.46 [19] (0.88-2.27)	0 [0] (-)	1.47 [42] (1.06-1.98)	1.75 [7] (0.70-3.61)	-	1.51 [49] (1.12-2.00)
リンパ肉腫 及び細網肉腫	1.81 [3]	2.24 [3]	1.32 [1]	2.29 [9] (1.04-4.35)	0.61 [7] (0.25-1.26)	0.38 [1] (-)	0 [0] (-)	1.91 [9] (0.87-3.64)	5.77 [4] (1.57-14.8)	0.80 [11] (0.40-1.44)	1.37 [15] ^d (0.77-2.26)
白血病	2.03 [5]	2.78 [5]	1.01 [1]	1.02 [8] (0.44-2.00)	0.96 [22] (0.60-1.46)	1.34 [7] (0.53-2.76)	0 [0] (-)	1.13 [13] (0.60-1.93)	1.23 [2] (0.15-4.44)	1.31 [48] (0.97-1.74)	2.24 [28] (1.49-3.23)
ホジキン病	1.15 [1]	2.13 [1]	0 [0]	1.41 [3] (0.28-4.13)	1.20 [8] (0.52-2.37)	1.20 [2] (0.15-4.35)	0 [0] (-)	1.66 [4] (0.45-4.24)	0 [0] (-)	-	0.63 [1] (0.02-3.48)
他のリンパ 造血器系 悪性腫瘍	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0.97 [5] (0.31-2.27)	1.11 [17] (0.64-1.77)	2.60 [9] (1.19-4.94)	0 [0] (-)	1.52 [15] (0.85-2.50)	0.75 [1] (0.02-4.17)	0.97 [42] (0.70-1.32)	0 [0]
胃がん	-	-	-	0.39 [4] (0.11-1.00)	1.05 [34] (0.73-1.46)	0.57 [4] (0.15-1.45)	-	0.52 [7] (0.21-1.07)	2.41 [5] (0.79-5.68)	-	0.60[10] (0.29-1.11)

a. 曝露が高いと推定される 1943～1945 年に勤務した労働者を選択再解析。

b. 曝露が高いと推定される「製造部門」労働者を選択再解析。

c. Delzell ら(1996) のコホートから 10 年以上勤務し、就業後 20 年以上経過した時給労働者を選択再解析。

d. 非ホジキンリンパ腫

表 5 ppm・年別 白血病 SMR (Macaluso ら 1996)

ppm・年	人・年	死亡者数	SMR	95%CI
0	102,900	8	0.76	0.3 - 1.5
< 1	100,992	4	0.41	0.4 - 1.1
1-19	90,807	12	1.33	0.7 - 2.3
20 - 79	82,885	16	1.66	1.0 - 2.7
80	41,261	18	2.64	1.6 - 4.1
計		58		

コホート人数 12,412 名、うち死亡者数 3,271 名

表 6 1,3-ブタジエン曝露量 (ppm・年) と白血病死亡率の対応 (Delzell ら 2001)

ブタジエン曝露量 (ppm・年)	白血病死亡例	人口(人・年)	RR (95%CI)
0	7	48,139	1.0
0 < ~ 86.3未満	17	97,623	1.2 (0.5-3.0)
86.3 ~ 362.2未満	18	60,114	2.0 (0.8-4.8)
362.2以上	17	28,540	3.8 (1.6-9.1) ^a

a 推計学的に有意

表 7 年間の短期間高濃度曝露頻度と白血病死亡率の対応 (Delzell ら 2001)

ブタジエン > 100ppm 曝露年間回数	白血病死亡例	人口(人・年)	RR (95%CI)
0	7	65,502	1.0
0 < ~ 426.2未満	17	72,956	2.4 (1.0-5.7)
426.2 ~ 2893.0未満	18	68,489	2.5 (1.1-6.1)
2893.0以上	17	27,469	5.8 (2.4-14.1)

<発がんに関する動物実験>

1,3-ブタジエンの実験動物に対する吸入曝露実験としては、げっ歯類（マウス、ラット）に対する大規模な研究結果が幾つか報告されている。主要なものを表 8にまとめた。

B6C3F₁マウスに対する米国のNational Toxicology Program (NTP)による研究は、特に大規模で包括的な吸入曝露実験である。625 ppmと1,250 ppmの2つの濃度の1,3-ブタジエン曝露群と対照群とを比較した初回の研究(NTP 1984、NTP I研究)では、表 9に示したように、1,3-ブタジエン曝露群において、対照群と比べ、悪性リンパ腫を含む複数の臓器の悪性及び良性腫瘍が雌雄とも高頻度に発生した。より低濃度の1,3-ブタジエン曝露下における影響を検討した続きの研究(Melnickら 1990; NTP 1993、NTP 研究)でも、初回の研究と同様に、1,3-ブタジエン曝露群は対照群に比べて、複数の臓器において腫瘍の多発が認められ(表 10)、概ね20 ppmの曝露群からその増加傾向が認められた。また、注目すべきもう一つの所見として、雌において卵巣及び乳腺にも腫瘍の多発が認められている。

Ironsらの研究(Ironsら 1989)では、Swissマウスにおいても、B6C3F₁マウスよりは頻度は低い(約1/4)ものの、1,3-ブタジエンの吸入曝露によって、胸腺リンパ腫が増加することが示されている。系統による感受性の違いについて、レトロウイルス感染の存在によってB6C3F₁マウスの感受性が増加していると考察されているが、その後、この点に関して検討した報告は見当たらない。

Owen & Glaister(1990)のSDラットにおける吸入曝露実験は、最高8,000 ppmという極めて高濃度の1,3-ブタジエン曝露下での結果であるものの、表 11に示すように、曝露群において乳腺や甲状腺等の腫瘍発生の増加が観察されており、ラットにおいても1,3-ブタジエンの吸入が腫瘍の多発を引き起こす可能性を示す結果が報告されている。

B6C3F₁マウスとSDラットの間で、腫瘍の発生臓器と発生頻度、言い換えれば1,3-ブタジエンに対する感受性に著しい種差が見られることについて、その代謝能の種差という観点から説明が試みられている。前述のように、1,3-ブタジエンは生体内でエポキシ化を受け、その活性代謝産物である1,2-エポキシ-3-ブテン、1,2:3,4-ジエポキシブタン及び3,4-エポキシ-1,2-ブタンジオールが腫瘍発生に関係すると考えられている。このエポキシ化を担う酸化酵素の局在と活性、及び解毒を担うepoxide hydrolase (EH)とglutathione-*S*-transferase (GST)の活性には大きな種差が見られる。この代謝上の種差は、生体影響における種差に整合するものであるが、その解明は未だ不十分であり、生体影響の種差を十分に説明できるPBPKモデル(生理学的速度論モデル)を構築できるまでには至っていない。

以上のことから、十分に制御された大規模な吸入曝露実験においては、検討された2系統のマウス及び1系統のラットのいずれにおいても、腫瘍発生の有意な増加が認められたと言える。系統及び種によって、その発生に著しい差が認められるものの、その一部は1,3-ブタジエンの代謝における種差によって説明できることから、1,3-ブタジエンは実験動物に対して発がん性を有すると結論できる。

表 8 動物実験に関する概要
吸入実験

NTP (1984、NTP I研究) は、B6C3F₁マウス (各群につき雌雄50匹) に0、625又は1,250 ppmの1,3-ブタジエンを6時間/日、5日/週吸入曝露させた。実験当初は、2年間の曝露が計画されたが、死亡率が高く、実験は60 (雄) ~ 61 (雌) 週で中止された。しかし、曝露期間の短縮に関わらず、表 9 に記すように、心血管肉腫、悪性リンパ腫、肺腫瘍及び前胃腫瘍 (雄を除く) の多発が観察された。
NTP (1993、NTP 研究) は、B6C3F₁マウス (各群につき雌雄70匹、ただし最高用量群は90匹) に0、6.25、20、62.5、200、625 ppmの1,3-ブタジエンを6時間/日、5日/週吸入曝露させた。雄の625 ppm群と雌の200 ppm群及び625 ppm群は2年以内に全て死亡し、6.25 ppm群を除く他の曝露群でも死亡率が50%を超える群が認められた。しかし、曝露は2年間反復された。この実験においても、雌雄で悪性リンパ腫又は組織球性肉腫、心血管肉腫、肺腫瘍などの多発が、また、雌では卵巣顆粒膜細胞腫 (良性 + 悪性) と乳腺腫瘍 (良性 + 悪性) の多発が観察され、それらの多くに濃度依存性が認められた (表 10)。
Melnickら (1990) 及びNTP (1993、NTP 研究) は、B6C3F₁マウス (各群につき雌雄50匹) に0、200、312、625 ppmの1,3-ブタジエンを6時間/日、5日/週、13 ~ 52週間吸入曝露させた。曝露に伴って雌雄ともにリンパ腫、心血管肉腫、肺腫瘍、前胃のがん、その他の腫瘍発生の有意な上昇が認められた。腫瘍の発生は625 ppm、13週の曝露でも観察され、リンパ腫の発生は濃度 × 期間が等しい場合、高濃度短期間曝露 (例えば625 ppm × 26週 ; 60%) の方が低濃度長期間曝露 (例えば312 ppm × 52週 ; 8%) よりも高率であった。
Owen & Glaister (1990 ; Hazleton研究あるいはIISRP研究) は、SDラット (各群につき雌雄100匹) に0、1,000、8,000 ppmの1,3-ブタジエンを6時間/日、5日/週、105 (雌) ~ 111 (雄) 週間吸入曝露させた。実験途中に死亡例が多発し、実験終了時の生存率は20 ~ 25%であった。乳腺腫瘍 (雌)、精巣ライディッヒ細胞腫 (雄)、その他種々の臓器に良性あるいは悪性腫瘍の発生増加が観察された (表 11)。

経皮投与・皮下投与実験

van Duurenら (1963 ; 1965 ; 1966) は、1,3-ブタジエンの代謝物であるジエポキシブタンをSwissマウスに3及び10 mg/回、3回/週で生涯反復皮膚塗布をしたところ、扁平上皮がんが観察された。また0.1mg/回、1回/週で1年以上反復皮下注射した実験では、注射部位の線維肉腫の発生上昇が観察された。

表 9 B6C3F₁ マウスの反復曝露による腫瘍発生 (NTP 1984)

腫 瘍		曝露濃度 (ppm)		
		0	625	1,250
心血管肉腫 (転移を伴う)	雄 ^c	0/50	16/49***	7/49**
	雌 ^a	0/50	11/48***	18/49***
悪性リンパ腫	雄 ^a	0/50	23/50***	29/50***
	雌 ^b	1/50	10/49**	10/49**
肺腫瘍 (良性 + 悪性)	雄 ^a	2/50	14/49***	15/49***
	雌 ^a	3/49	12/48*	23/49***
前胃腫瘍 (良性 + 悪性)	雄	0/49	7/40**	1/44
	雌 ^a	0/49	5/42*	10/49***

6 時間/日 × 5 日/週 × 60 週 (雄) 又は 61 週 (雌) 曝露。それ以降は高死亡率のため実験中止。

a : $p < 0.001$, b : $p < 0.01$, c : $p < 0.05$ (Cochran-Armitage Trend test)

*** : $p < 0.001$, ** : $p < 0.01$, * : $p < 0.05$ (Fisher's exact test)

表 10 B6C3F₁ マウスの 2 年間反復曝露による腫瘍発生 (NTP 1993)

腫 瘍		曝露濃度 (ppm)					
		0	6.25	20	62.5	200	625
悪性リンパ腫 又は 組織球性肉腫	雄 ^a	4/50	2/50	8/50	11/50*	9/50	55/73***
	雌 ^a	9/50	14/50	18/50*	11/50	16/50	36/80**
心血管肉腫	雄	0/50	0/49	1/50	5/48*	20/48***	4/73
	雌 ^a	0/50	0/50	0/50	1/49	21/50***	23/80***
肺腫瘍 (良性 + 悪性)	雄	21/50	23/50	19/50	31/49*	35/50**	3/73
	雌	4/50	15/50**	19/50***	24/50***	25/50***	22/78**
卵巣顆粒膜細胞腫 (良性 + 悪性)	雌	1/49	0/49	1/48	9/50**	8/50*	6/79
乳腺腫瘍 (良性 + 悪性)	雌 ^a	0/50	2/50	4/50	12/50***	15/50***	16/80***

6 時間/日 × 5 日/週 × 2 年間曝露。20ppm 又はそれ以上の群では生存数が約半数以下になり、雄の 625ppm 群、雌の 200ppm 及び 625ppm 群は 2 年以内に全例が死亡した。

a : $p < 0.001$, b : $p < 0.01$, c : $p < 0.05$ (Cochran-Armitage Trend test)

*** : $p < 0.001$, ** : $p < 0.01$, * : $p < 0.05$ (Fisher's exact test)

表 11 SD ラットの 105 ~ 111 週反復曝露による腫瘍発生 (Owen & Glaister 1990)

腫 瘍		曝露濃度 (ppm)		
		0	1,000	8,000

乳腺腫瘍（良性＋悪性）	雌	50	79**	81**
甲状腺腫瘍（良性＋悪性）	雄	4	5	1
	雌	0	4**	11**
精巣ライディッヒ細胞腫	雄	0	3	8**
膵臓外分泌腺腫（良性）	雄	3	1	10
	雌	2	0	0
子宮肉腫	雌	1	4	5
ジンバル腺腫瘍 （良性＋悪性）	雄	1	1	2
	雌	0	0	4

6 時間/日 × 5 日/週 × 2 年間曝露

雌・雄各群 110 匹、実験終了時の生存率は 20～25%

** $p < 0.01$

b. 遺伝子障害性（変異原性）

1,3-ブタジエンの遺伝子障害性に関する主な知見を表 12にまとめた。

その研究の中には、1,3-ブタジエンの低濃度曝露下の労働者に曝露に関連した遺伝子障害性が見られるか否かについて、末梢血リンパ球を使った *in vivo* の種々の検討についての報告もなされている。その多くは、時間加重平均値又は中央値 1～3 ppm 程度の曝露下では、1,3-ブタジエンの遺伝子障害性を示唆する所見は見られなかったと報告している。しかし、1,3-ブタジエンの最高濃度が 10 ppm あるいは 20 ppm といった記載のある報告の中には、平均あるいは中央値濃度が数 ppm であっても、染色体異常 (CA)、小核 (MN)、あるいは HPRT (ヒポキサンチン - グアニンホスホリボシル転移酵素) 変異などの項目で遺伝子障害性を示唆する有意な変化が観察されているものがある。ただし、測定サンプル数は数十程度であり、それほど多くはない。

一方、*in vitro* の試験では、Ames 試験（復帰突然変異試験）及び真核細胞あるいはヒトリンパ球を用いた試験で、特に代謝活性系の存在下に遺伝子障害性を示すとする数多くの報告がある。表 12 はその一部を示したものであるが、USEPA は、ウイルス、細菌、植物及び動物を用いた研究で、1,3-ブタジエン及びその代謝産物の遺伝子障害性を示す 450 以上もの文献があることを述べている（USEPA 2002a；2002b）。それらの中には、ヒトのリンパ球培養を用いた試験で、1,3-ブタジエンの代謝物である 1,2:3,4-ジエポキシブタン及び 1,2-エポキシ-3-ブテンが、白血病化に関連すると考えられる第 12 染色体と X 染色体における異数性（aneuploidy）や構造異常を量反的に促進すること（Xi ら 1997）、また、1,2:3,4-ジエポキシブタンによる染色体障害に対する感受性が、GST の遺伝子多型によって異なること（Vlachodimitropoulos ら 1997）などが含まれる。

以上のように、1,3-ブタジエンの遺伝子障害性については、ヒトの *in vivo* 試験でのデータは十分とは言えないが、高濃度曝露下では遺伝子障害性を認める報告がある。さらにヒトのリンパ球を含む種々の細胞を用いた多くの *in vitro* 試験では、1,3-ブタジエンの代謝産物であるモノエポキシド、ジエポキシドが遺伝子障害性を示しており、1,3-ブタジエンは、十分な量が曝露された場合には、その生体内での代謝を通じて遺伝子障害性を有すると判断できる。

表 12 遺伝子障害性に関する概要

in vivo の変異原性試験

Sorsaら (1994) は、3 ppm以下の1,3-ブタジエン曝露を受けている労働者40名の末梢血リンパ球のCA、姉妹染色分体交換 (SCE) 及びMNを対照群30名と比較したところ、いずれも有意差は見られなかった。
Kelseyら (1995) は、通常2 ppm以下の曝露を受けている労働者40名について、末梢血リンパ球のSCEを調べた結果、1,3-ブタジエンの急性又は慢性曝露とSCE頻度の上昇に関連は見られなかった。
Auら (1995) は、1,3-ブタジエンの職場平均濃度3.5 ppmの労働者10名について、同じく0.03 ppmの対照群労働者10名とCAを比較した結果、有意差は見られなかった。
Tatesら (1996) は、平均値1.8 ppm、最高値20 ppmの1,3-ブタジエンの曝露を受けている労働者19名とマッチさせた対照群19名を調査した結果、CAは陽性 ($p < 0.05$) であったが、MN、HPRT遺伝子変異は陰性であった。
Sramら (1998) は、中央値0.53 mg/m ³ 、最高値23 mg/m ³ の1,3-ブタジエンの曝露を受けている労働者19名と対照群19名を調査した結果、CA及びSCEはともに陽性 (いずれも $p < 0.01$) であったが、MNは陰性であった。
Ammenheuserら (2001) は、SBR合成工場の作業員49名の尿中1,3-ブタジエン代謝物と末梢血リンパ球のHPRT変異の程度を検討し、高曝露群(平均曝露; 約1.5 ppm)は低曝露群(平均曝露; 約0.15 ppm)よりもHPRT変異率が高いことを報告している。
Abdel-Rahmanら (2003) は、Ammenheuserら (2001) と同様の結果を得るとともに、非喫煙作業員で、HPRT変異率の差異が肝ミクロソームEHの遺伝子多型によって説明できることを報告した。
Albertiniら (2003) は、チェコの労働者83名に対する研究(24名がモノマー曝露(平均; 0.3 ppm)、34名がポリマー作業(平均; 0.8 ppm)、25名が対照)で、CA、SCE、HPRT遺伝子変異において、曝露に関連した有意な差は見られなかったと報告し、この研究が0.30以上の相関に対して80%の検出力を有するとしている。
Zhangら (2004) は、中国の1,3-ブタジエン曝露作業員39名(曝露中央値; 2 ppm)とマッチさせた対照群38名の末梢血リンパ球の染色体異数化、HPRT遺伝子変異を比較した。遺伝子異常には差が見られなかったが、GST遺伝子多型は遺伝子異常のバックグラウンドレベルに関連したと報告した。

in vitro の変異原性試験

Arceら (1990) 及びArakiら (1994) によると、1,3-ブタジエンはAmes試験において、代謝活性系の存在下で、ネズミチフス菌TA100、TA1535、TA1537に対しては陽性、TA97、TA98に対しては陰性、大腸菌WP2uvrAに対しては陰性を示した。
Sasiadekら (1991a) によると、真核細胞培養系によるSCE試験において、CHO細胞を用いた場合、1,3-ブタジエンは代謝活性系の存在下で疑陽性であった。また、Sasiadekら (1991b) は、ヒトの末梢血リンパ球を用いた場合には、代謝活性系の有無に関わらず陽性を示すと報告している。

遺伝子レベルの検討

B6C3F ₁ マウス肝細胞を用いた実験では、1,3-ブタジエンはDNAのグアニンとN7の位置で結合する (Kreilingら 1986 ; Jelittoら 1989 ; Koivistoら 1996)。
Koivistoら (1997) は、SDラットの肝細胞を用いた実験で、1,3-ブタジエンはDNAとの結合を示すことを確認した。

(2) 定量評価

国際機関等による定量的リスク評価について、表 13にまとめた。

1990年代半ばまでは、動物実験データに基づくリスク評価が主流であったが、近年、ヒトの疫学データに基づくリスク推定が行われている。その端緒となったのは、DelzellらのUABコホートに対する研究結果で、国際合成ゴム生産者協会（International Institute Synthetic Rubber Producers、IISRP）に対して1995年に提出された報告書である。そこでは、各対象者に対して推定された累積曝露量をもとに、白血病死亡のリスク比をポアソン回帰分析により種々のモデルに当てはめ、得られたパラメータの最尤推定量から発がんのポテンシーを推定している。

この手法を基本的にそのまま採用し、若干の変更を加えて独自の評価を行ったのがECHC（1999）である。Delzellらのオリジナルデータの提供を受け、累積曝露量に加えて年齢、人種、年代、雇用開始年、従事年数、スチレン曝露を組み入れたポアソン回帰分析を行い、白血病死亡の相対リスク（RR）を説明する最適なモデルを決定し、次にそのパラメータ推定値とカナダの人口動態に基づいた生命表分析から、発がんポテンシーとして白血病のTC₀₁（死亡率が1%増加する曝露濃度）を1.7mg/m³と決定した。このカナダの評価は、疫学研究のオリジナルデータを使っていること、また、交絡要因の調整や最適モデルの選択などにあたって詳細な検討を行っている点で、WHO（2001）にも用いられている。また、USEPAは2002年のIRIS改訂でこのカナダの評価をモデル決定に利用した。ただし、カナダとは異なり、リスク比が累積曝露量に比例して1から増加する直線モデルを選択した。この推定パラメータと米国の人口動態統計に基づき、さらに幾つかの独自の考慮を加えて、発がんポテンシーをLEC₀₁で0.56 mg/m³と決定し、直線性の仮定と動物実験結果からの調整係数2をかけて、ユニットリスクを0.08/ppmと決定した。

このように、欧米の公的機関における近年のリスク評価は、DelzellらのUABコホートのオリジナルデータに基づいて実施されているが、このコホートにおける曝露推定値については、その後再評価が行われている。曝露の再評価はアラバマ大学の研究者自身によって行われたもので、Macalusoら（2004）では、既述のように累積曝露量中央値で約5倍、100 ppmを超える回数の中央値で約1.5倍大きな推定値に変更された。この新しい推定値がより適切であるとすれば、以前の推定値を用いた定量評価は実際よりもリスクを過大評価していることになる。Sielken & Valdez-Flores（2001）の論文は、この新しい曝露推定値に基づいてUSEPAのリスク評価に疑問を呈したものである。産業技術総合研究所（2002）は、このような経緯を踏まえ、今後の諸外国における公的機関のリスク評価の見直しの可能性を指摘しつつ、以前の曝露評価に基づいたECHC（1999）のTC₀₁を引用し、そこから直線性を仮定してユニットリスク（0.013/ppm）を算出している。このように、近年の定量的リスク評価の基礎データとなっている疫学研究において、その累積曝露推定値について当該研究者自らが変更を行っていることから、今後のリスク評価の実施や既存の評価見直し等の際に、その妥当性に対する評価・言及は避けられないものと考えられる。

一方、これらの数理モデルに基づくリスク推定に対して従来から汎用され、我が国でも閾値のない発がんに対する標準的なリスク推定法として用いられている平均相対リスクモデルをUABコホートデータに適用し、ユニットリスクを算出した結果がスウェーデンのカロリンスカ研究所（Karolinska Institutet）から報告されている（Karolinska Institutet 2004）。Delzellらによる曝露改定値を採用した曝露区分（表 6）に対して、曝露の中央値とSMRの間の一次回帰を求め、そのスロープとスウェーデ

ンのバックグラウンド白血病生涯リスク値から、ユニットリスクを0.0088/ppmと推定している。

表 14に、ECHC、USEPA、Sielken & Valdez-Flores、産業技術総合研究所、及びKarolinska Institutet のリスク評価値とその導出の考え方の比較をまとめた。

表 13 国際機関等の定量評価の概要

United State Occupational Safety and Health Administration(USOSHA 1996)によると、United State National Institute of Occupational Safety and Health (USNIOH) は1993年に、Weibullの1 stage time to tumor modelをNTP II研究に適用し、雄マウスのリンパ球性リンパ腫及び雌マウスの肺腫瘍発生に基づいて、1 ppmの吸入曝露が労働者1,000名当たり1～30例の過剰がんを発生させると推定した。
USOSHA (1996) は、NTP II研究における雌雄マウスの全リンパ腫、肺腫瘍、卵巣腫瘍に対して、Weibullの1-stage time to tumor modelを適用し、1ppmの吸入曝露による過剰がんの発生は、労働者1,000名当たり1.3～8.1であると計算した。さらに、この計算に基づき、PEL (permissible exposure limit) を1,000 ppmから1ppmに引き下げる決定を行った。
ECHC (1999) は、DelzellらのUABコホートに対する研究結果のオリジナルデータを入手し、修正した累積曝露区分ごとの白血病死亡率比を、年齢、人種、スチレン曝露等の交絡要因を考慮してポアソン回帰分析によりモデル化し、得られた最適モデルとカナダの人口動態統計から、一般環境下での75歳までの定常曝露を想定したTC₀₁を1.7 mg/m³と算出した。この値は、動物実験結果 (NTP 研究) に基づいて算出されたTC₀₅の範囲の下限値付近に相当すると指摘している。また、雌マウスの生殖器影響に基づいて、ベンチマーク値が算出されている。以上の結果は、WHO (2001) にも採用されている。
USEPA (2002) は、DelzellらのUABコホートに対する研究結果に基づいたECHC (1999) の分析を利用して白血病死亡率比に対する最適モデルを選択した。米国の人口動態統計を適用し、また死亡と罹患の差や動物実験結果と疫学結果の差など種々の考慮の基にLEC₀₁を0.56 mg/m³と算出した。これに基づき、低濃度曝露下での量 - 反応関係の直線性を仮定し、動物実験結果からの補正を加えて、ユニットリスクを0.08/ppmと推定した。
Sielken & Valdez-Flores (2001) は、DelzellらのUABコホートにおける著者らの曝露評価の変更を受けて、リスク評価値への影響を検討している。1998年のUSEPAの評価に対する対案の形で議論されている。白血病死亡のリスクは、曝露評価が高値に修正されたことで1/2.5に、EC₀₁算出の際の最高曝露区分の曝露推定値、年齢及び呼吸量を変更したことで1/5に低下するとしている。
産業技術総合研究所(2002)は、Delzellらのオリジナルデータは使用せず、これを利用したUSEPA、ECHC、Sielken & Valdez-Floresを中心にレビューを実施している。吸入曝露量の再評価の重要性を指摘した上で、現時点の最適値としてECHCのTC₀₁ (1.7mg/m³) を採用し、これを原点 (曝露なしで率比1) に直線外挿し、ユニットリスク0.013/ppmを算出した。
ECB (2002) は、UABコホートのデータから1,3-ブタジエンの吸入曝露とヒトの白血病には明白な関連があり、1,3-ブタジエンはヒトに発がん性があると見なすべきであると定性評価を行っているが、曝露評価の改訂に伴い、現時点では信頼できる量 - 反応関係は得られないとして定量評価は見送っている。

ACGIH (2002) は、2002年の評価文書では、発がん性に関するヒト及び動物のデータに、種差及び量 - 反応関係の不一致が見られるとし、1994年の勧告（定性評価A2：発がん性が疑われる物質、TLV-TWA:2 ppm）を踏襲している。TLV-TWAは、がんから労働者を守る上で適切な安全性を見込んでいると述べている。

Karolinska Institutet (2004) は、DelzellらのUABコホート研究で、改訂された新しい曝露推定量を用いて量 - 反応関係を推定している。平均相対リスクモデルを適用し、スウェーデンの白血病発生データと80年の寿命を仮定して、白血病死亡に対するユニットリスクを0.0088/ppmと推定した。

表 14 国際機関等の定量評価の概要

	USEPA	ECHC	産業技術総合研究所	Sielken & Valdez-Flores	Karolinska Institutet
データ	UAB コホート	UAB コホート	UAB コホート	UAB コホート	UAB コホート
曝露評価	オリジナル	オリジナル	オリジナル	修正	修正
モデル	数理モデル	数理モデル	数理モデル	数理モデル	平均相対リスクモデル
算出方法	モデルパラメータは ECHC を利用、米国人人口動態を適用	UAB コホート原データとカナダ人口動態から直接算出	他機関を援用	UAB コホート原データと米国人人口動態から直接算出	UAB コホート論文の表数値とスウェーデン人白血病罹患率から算出
発がんポテンシー	LEC ₀₁ :1%死亡率が増加する曝露濃度 (TC ₀₁) 推定値の 95%CI 下限値	TC ₀₁ : 1%死亡率が増加する曝露濃度 1.7mg/m ³	公表値で最も低いという理由で ECHC 評価文書から TC ₀₁ = 1.7 mg/m ³ を採用	EC ₀₁ , LEC ₀₁	曝露 4 区分の中央値と SMR 値に直線を当てはめ、SMR の傾き=0.0038/ppm 年。
ユニットリスク	低用量直線補間で上記に従い、罹患率補正して 0.04/ppm。これに動物での多臓器性、雌雄差による調整係数 2 をかけて、0.08/ppm。	計算してない。	TC ₀₁ から原点へ直線を当てはめ、0.013/ppm	EPA と同一手法。ただしおそらくドラフト段階である。 EC ₀₁ に基づいて 0.00066/ppm LEC ₀₁ に基づいて 0.0011/ppm	寿命 80 年として、0.0088/ppm
考慮要因等 (式中の x は ppm 年)	ECHC の評価を利用。モデルは $RR = 1 + 0.0099x$ 米国の死亡率を基に、罹患率補正している。 TC ₀₁ は ECHC と同じだが、その推定値の 95%CI 下限値 (LEC ₀₁) を使っている。 ユニットリスクを計算し、動物の結果から、調整係数 2 を考慮している。 また年齢を 85 歳まで考慮(他は 70 歳まで)。	RR を年齢、時、取扱い開始からの年数、人種、スチレン曝露を層別し、4 つのモデルをポアソン回帰で当てはめ、1,3-ブタジエン累積曝露による白血病死亡確率を推定。Delzell らのオリジナルデータの分類区分を若干変更、また最高濃度区分の濃度評価を変更。モデルは $RR = (1 + x)^{0.29}$ 次にカナダの人口、背景死亡に基づいて、上記の確率に基づき生命表分析によって、白血病による死亡リスクが 1%増える曝露量 TC ₀₁ を推定。 TC ₀₁ は一定濃度の曝露で、70 歳までの曝露を想定して、数値を得ている (= 1.7 mg/m ³)	TC ₀₁ は ECHC 評価を利用して、1.7mg。それに直線補完を施し、ユニットリスクは $5.9 \times 10^{-6}/\mu\text{g}$ (約 0.013/ppm)	1998 年の USEPA 評価で使われた Delzell らのオリジナルの解析に、曝露評価については修正値を使用。年齢、時、取扱い開始からの年数、人種、スチレン曝露が補正され、モデルは $RR = 1 + 0.0016x$ リスク評価の年齢を 70 歳までとし、呼吸量の係数を修正。	モデルは $RR = 1 + 0.0038x$ 、 $r=0.99$ と良好な適合だが、4 点への当てはめ。 曝露代表値は中央値。 年齢を 80 歳まで考慮、呼吸量の係数は 20/10。

2 - 2 発がん性以外の有害性

(1) 定性評価

a. 急性毒性

表 15に急性毒性に関する主要な知見を示した。

実験的にヒトの志願者及び動物に対して、高濃度の1,3-ブタジエンを吸入曝露した研究において、眼や呼吸器などへの粘膜刺激作用、中枢神経抑制作用が見られているが、これらの濃度では、むしろ引火や爆発の危険性が高い。現状の実際の職業曝露レベルでは、事故や災害のような場合を除いて、上記のような急性影響は見られないとされている。動物に対する比較的低濃度の吸入曝露実験では、マウスにおいて、血液系への影響、臓器中細胞性非蛋白性SH（スルフィトリル）への影響に対するLOELが、それぞれ200 ppm、100 ppmであるとする報告がある（Leavensら 1997；Deutschmann & Laib 1989）。

表 15 急性毒性に関する概要
ヒトに関するデータ

Wilson（1944）によると、1,3-ブタジエンの高濃度急性曝露により、中枢神経の抑制作用及び眼、呼吸器の粘膜と皮膚に対する刺激作用があることが知られている。
Carpenterら（1944）によると、2,000～4,000 ppmの1,3-ブタジエンを6～7時間吸入曝露させた実験で、志願者は眼の刺激と焦点を定めるのが困難であることを訴えた。
Himmelsteinら（1997）によると、1,3-ブタジエンは事故災害的な曝露を除けば、近代の労働環境の日常的な曝露条件下では、刺激作用や中枢神経抑制作用はおそらく認められない。

動物実験データ

Shugaev（1969）によると、1,3-ブタジエンのマウスに対するLC ₅₀ は、270,000 mg/m ³ （約120,000 ppm = 12%）×2時間、ラットに対するLC ₅₀ は、285,000 mg/m ³ （約127,000 ppm = 12.7%）×4時間である。ラットはLC ₅₀ の濃度曝露により麻痺効果が現れる。
Deutschmann & Laib（1989）は、雄ラット及び雄マウスに、10、50、100、250、500、1,000、2,000ppmの1,3-ブタジエンを7時間吸入曝露させたところ、マウスの肝臓、肺、心臓において細胞性非蛋白性SHの含有量が曝露濃度に依存して減少し、その影響は曝露濃度100 ppmから250 ppmの間で見られ始めた。一方、ラットでは高濃度群の肝臓のみで有意な減少が認められた。
Leavensら（1997）は、雄マウスに1,3-ブタジエン単独（0、6.25、62.5、200、625 ppmの各濃度）、スチレン単独（50ppm）、また1,3-ブタジエン（0、6.25、62.5、200、625 ppmの各濃度）とスチレン（50 ppm）を混合して8時間吸入曝露させたところ、1,3-ブタジエン単独の200ppm以上の群及びスチレン単独曝露群と、混合曝露の1,3-ブタジエン200 ppm以上の群において、末梢血中の多染性赤血球の頻度が有意に低下し、骨髄への細胞毒性が認められた。また、1,3-ブタジエン単独の200 ppm以上の群では、マウスの血液から1,3-ブタジエンの代謝物である1,2-エポキシ-3-ブテンが検出されたが、1,3-ブタジエン曝露濃度との関係は明確ではなかった。

b. 慢性毒性

表 16に慢性毒性に関する主要な知見を示した。

ヒトに関する慢性毒性についての報告は限られており、近年の1,3-ブタジエンの職業曝露を受けていた作業員において、わずかな血液学的所見の変化が報告されているのみで、顕著な影響を示す報告はない。

一方、実験動物を用いた慢性吸入曝露実験では、主にマウスに対して種々の濃度で検討が行われている。このうち、先の発がん性の項でも取り上げたNTP 研究では、次項で述べる雌雄の生殖腺萎縮が観察された他、曝露65週の時点で貧血やMCV（平均赤血球容積）の増加が認められている（Melnickら 1990）。また、造血器に対する影響は他の研究でも報告されている。

表 16 慢性毒性に関する概要
ヒトに関するデータ

Checkoway & Williams (1982) は、平均20 ppm（最低0.1～最高53 ppm）の1,3-ブタジエンに曝露されていたブタジエン・スチレン貯蔵区域に勤務する労働者8名と他の6部局（平均0.1～1.0 ppm、最低0～最高20 ppmの1,3-ブタジエン曝露）の計154名の労働者の末梢血液像を比較した。前者では赤血球数、ヘモグロビン濃度、血小板数及び好中球数がわずかに低下し、赤血球容積がわずかに上昇していたが、顕著な変化は認められなかった。
Cowlesら (1994) は、平均3.5 ppm（大部分は1 ppm以下で8時間加重平均（8時間TWA）が10 ppmを超える場合は極めて少ない）の1,3-ブタジエンに曝露されていたブタジエン製造の労働者と同工場内の非曝露群の血液学的検査を行い比較をしたが、両者で有意な変化の違いは認められなかった。

動物実験データ

Owenら (1987) 及びOwen & Glaister (1990) は、ラットに0、1,000、8,000 ppmの1,3-ブタジエンを6時間/日、5日/週、約2年間反復吸入曝露させた。腫瘍発生に伴う死亡率の上昇とともに、雄の高濃度群では実験終了時に腎障害が認められた。
NTP (1984、NTP 研究) は、マウスに0、625、1,250 ppmの1,3-ブタジエンを6時間/日、5日/週、60～61週反復吸入曝露させた。濃度に対応して、卵巣及び睾丸の萎縮、鼻粘膜上皮の化生、食道及び前胃の粘膜の過形成及び肝壊死が認められた。
Melnickら (1990) は、マウスに0、6.25、20、62.5、200、625 ppmの1,3-ブタジエンを6時間/日、5日/週、40週反復吸入曝露させた。雄の62.5 ppm以上の曝露群で濃度に対応して赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低下と赤血球容積の上昇が認められた。
1,3-ブタジエンの吸入曝露が大球性ないし赤芽球性貧血をもたらすことは、白血病ウイルス汚染のないマウスを用いた実験で確認されている（Ironsら 1986a；1986b）。

c. 生殖発生毒性

1,3-ブタジエンの生殖発生毒性に関する主要な知見を表 17にまとめた。

母動物に対する1,3-ブタジエンの吸入曝露によって生じる胎児への影響については、母動物の体重増加が抑制される濃度レベルでも、胎児への催奇形性は確認されていない。胎児の体重増加が抑制されるという知見もあるが、母動物においても体重抑制が見られる場合が殆どで、二次的な影響の可能性がある」と判断される。一方、生殖腺に対する影響は、経口投与による研究を除いて吸入曝露による影響を見ると、卵巣や精巣の萎縮等の退行変性的な変化が主体である。

その影響が最も明確に観察されたのは、発がん性評価でも取り上げたNTP 研究（NTP 1993）で、マウスに対する最長約2年間の1,3-ブタジエンの吸入曝露実験である。9ヶ月及び15ヶ月で中間評価が行われており、その結果のうち、雌マウスの卵巣萎縮についての概要を表 18に示した。9ヶ月の時点では62.5 ppmの濃度では萎縮は見られないが、200 ppm以上の濃度では萎縮が高率に観察されている。15ヶ月では62.5 ppm以上の1,3-ブタジエン濃度で増加し、2年の実験終了時には6.25 ppm以上の濃度で濃度依存的に卵巣萎縮の増加が観察され、さらに高い濃度であればより早い時期においても卵巣萎縮が発生することが推測された。また、9ヶ月及び15ヶ月では対照群の卵巣萎縮は観察されていないことから、加齢による退行変性等だけでなく1,3-ブタジエンへの曝露による影響であると判断される。なお、これは同じ雌の子宮の萎縮やマウス及びラットにおける精巣の萎縮よりも低濃度で認められた。

生殖毒性を評価する上で、老齢期の雌マウスの生殖腺の萎縮をどのように意味づけるか、また、高率に発がんが認められた実験系における変性という影響の意義については種々の判断がある。USEPA（2002a）やECHC（1999）では、低濃度で影響が見られることを重視して、非発がん影響の主要なエンドポイントとしてリスク評価に用いられている。一方、ECB（2002）では、生殖腺への直接影響が二次的な影響かが明確ではないと判定している。

以上のように、1,3-ブタジエンの催奇形性等の発生毒性を明確に示す報告はないものの、一部の実験動物では、長期の吸入曝露実験において生殖腺の萎縮が高頻度に発生することが報告されている。この報告は、加齢による退行変性や全身影響から二次的に引き起こされる影響と明確に区別できるほど強固な証拠を示すものではないが、量反応関係が認められ、また6.25 ppmという低濃度においても影響が観察されている点が特徴的である。しかしながら、このような比較的低濃度の曝露実験結果からは繁殖に影響を与える可能性は低いと考えられることから、影響の重大性は低いと判断される。

表 17 生殖発生毒性に関する概要

Irvine（1981）は、ラットの妊娠6～15日にかけて、0、200、1,000、8,000 ppmの1,3-ブタジエンを6時間/日反復吸入曝露させた。8,000 ppm群で母動物の体重増加が抑制されたが、着床数には変化はなかった。8,000 ppm群では、胎児の体重低下、肋骨の化骨遅延、胸骨の化骨不全等を認めたが、催奇形性は認められなかった。母動物に対するNOEL及び胎児発育に対するNOELは、それぞれ200 ppm及び1,000 ppmと判断された。
Hackettら（1987a；1987b）は、SDラット及びCD-1マウスの妊娠第6～15日にかけて、0、40、200、1,000 ppmの1,3-ブタジエンを6時間/日反復吸入曝露させ、ラットは妊娠20日に、マウスは妊娠18日にその影響を調べた。ラットでは1,000 ppm群で母動物の体重の相対的低下が認められたが、胎児の発育障害は認められなかった。マウスでは200、1,000 ppm群で母体毒性が明らかであったが、母体毒性が明確でない40 ppm群を含めて40、200、1,000 ppm群で雄の胎児の体重が、また、200、1,000 ppm

群で雌の胎児の体重が相対的に低下していた。しかし、ラット・マウスともに催奇形性は認められなかった。
Pacchierottiら（1998）は、雄マウスに500 ppmの1,3-ブタジエンを6時間/日、5日反復吸入曝露させた後、交配させたところ、胚の染色体異常の増加が認められた。
NTP（1993、NTP 研究）が行ったB6C3F ₁ マウスに対する2年間の1,3-ブタジエンの反復吸入曝露実験（6時間/日、5日/週）では、6.25 ppm群で卵巣萎縮、62.5 ppm群で精巣萎縮を認めたが（表 18）、Owenら（1987）及びOwen & Glaister（1990）が行ったSDラットに1,000、8,000 ppmの1,3-ブタジエンを2年間反復吸入曝露（6時間/日、5日/週）させた実験では、卵巣あるいは精巣への影響は認められなかった。
Andersonら（1998）は、雄のCD-1マウスに6時間/日、5日/週、4週間、また、雄のSDラットに6時間/日、5日/週、10週間で1,3-ブタジエンを反復吸入曝露させた後、交配させた。マウスでは65 ppm群で胎児の死亡増加が観察されたのに対し、ラットでは1,250 ppmでも影響は認められず、マウスはラットよりも感受性が高いことが確認された。
Doerrら（1996）は、1,3-ブタジエンの代謝物である1,2-エポキシ-3-ブテンを雌のB6C3F ₁ マウスと雌のSDラットに0、0.35、1.4、6.3、25、100 mg/kg（ゴマ油で希釈）/日、30日反復腹腔内投与した。マウスの100 mg/kg群に体重減少、卵巣及び子宮重量の減少、発育濾胞数の低下と原始濾胞の消失が認められたが、ラットではいずれの影響も認められなかった。また、同様に代謝産物の1,2:3,4-ジエポキシブタンをマウスとラットに0、0.17、0.78、3.1、12、25 mg/kg体重（ゴマ油で希釈）/日×30日反復腹腔内投与した実験では、マウスの卵巣に対する強い毒性（濾胞の発育障害）を12、25 mg/kg群で認めた。ラットでも同様の毒性を認めたが、その程度はマウスに比して軽度であった。なお、1,2:3,4-ジエポキシブタンの影響はラットの25mg/kg群で非常に大きく、投与は25日間で終了したが、体重は対照群の半分以下で、30日間の生存も4/10匹であった。
Spanoら（1996）は、1,3-ブタジエンの代謝物である1,2:3,4-ジエポキシブタンを、雄マウスに1回腹腔内投与（最高52 mg/kg）した。投与量に比例して精子形成阻害作用が観察されたが、原始生殖細胞（stem cell）は障害されなかった。分化精粗細胞（differentiating spermatogonia）数が対照群の半数に低下する投与量は55 mg/kgであった。

表 18 B6C3F₁ マウスの 2 年間吸入曝露による卵巣萎縮（NTP 1993）

曝露期間	曝露濃度（ppm）					
	0	6.25	20	62.5	200	625
9ヶ月	0/10 (0%)	0/10 (0%)	0/10 (0%)	0/10 (0%)	9/10** (90%)	8/8** (100%)
15ヶ月	0/10 (0%)	0/10 (0%)	1/10 (10%)	9/10** (90%)	7/10** (70%)	2/2** (100%)
2年 ^a	4/49 (8%)	19/49*** (39%)	32/48*** (67%)	42/50*** (84%)	43/50*** (86%)	69/79*** (87%)

a : $p < 0.001$ (Cochran-Armitage Trend test)

*** : $p < 0.001$, ** : $p < 0.01$, * : $p < 0.05$ (Fisher's exact test)

(2) 定量評価

国際機関等によるで行われた定量評価について、表 19まとめた。

WHO (2001) は、発がん性の評価と同様にECHCの評価を採用している。いずれの場合もヒトの疫学研究の結果ではなく、動物の吸入曝露実験結果に基づいて行われたものであり、その最も重要な動物吸入曝露実験としてNTP 研究 (NTP 1993) を取り上げ、雌マウスの卵巣萎縮をエンドポイントとしている点が共通である。

この実験では、1,3-ブタジエンの曝露濃度に応じた生存率の低下や血液学的変化も観察されているが、生存率の低下は高率な悪性腫瘍の発生によるものと考えられること、血液学的変化は発がんと共通する標的臓器であること、これらの影響は、生存率の低下は20 ppm以上、血液学的変化は62.5 ppm以上の濃度で発現しており、卵巣萎縮が発現する濃度よりも高いこと、等から定量評価のエンドポイントとして採用されなかった。

一方、NTP 研究はマウスのほぼ生涯にわたる長期吸入曝露実験であり、卵巣萎縮のような加齢変性とも考えられる病態は、曝露期間の遅い時期に現れる場合は、毒性評価のエンドポイントとしては必ずしも適切ではないとする考えもある。しかし、高濃度曝露群では9ヶ月という比較的早期にこの影響が出現しており、また最低曝露濃度である6.25 ppmという低い濃度から対照群に比して有意に出現率が増加し、量 - 反応関係が認められることから、いずれの定量評価においてもエンドポイントとして採用されたものと考えられる。

ハザード評価値としてのベンチマーク濃度は、表 19に示すように、USEPA(2002a)、ECHC(1999)、我が国の産業技術総合研究所(2002)の評価文書に記載されており、これらは概ね同等と見なせる範囲内にある。USEPA(2002a)はベンチマーク濃度に不確実係数を考慮して、RfCを0.9 ppbとしている。産業技術総合研究所(2002)は、ベンチマーク濃度と曝露評価値から曝露マージンを算出し、現状の曝露ではリスクは小さいと評価している。

表 19 国際機関等の定量評価の概要

USEPA (2002) は、1,3-ブタジエンの発がん性以外の影響として、生殖発生毒性を重視し、NTP 研究 (NTP 1993) の結果から、最も低濃度曝露で観察された影響として、雌マウスにおける卵巣萎縮をエンドポイントとして定量評価を行った。年齢50歳までの過剰リスクに対してベンチマーク濃度のモデル化を行い、BMCL ₁₀ として0.88 ppm、RfCを0.9 ppb (2 µg/m ³) と算出した。他に胎児死亡、胎児体重の低下をエンドポイントとした同様の推定も行ったが、上記が最も低いRfCであった。
ECHC (1999) は、1,3-ブタジエンの生殖器への影響には著しい雌雄差があることに言及し、雌の卵巣萎縮をエンドポイントとして、NTP 研究 (NTP 1993) に基づいて、ベンチマーク濃度の推定を行い、BMC ₀₅ として0.57mg/m ³ 、95%CI下限値として0.44mg/m ³ という値を算出した。ただし、モデルの適合は必ずしも高くないことが述べられており、またこの影響の発現のメカニズムには、なお不明の点が多いことから、この値の解釈に注意を要することが述べられている。

産業技術総合研究所(2002)は、NTP 研究 (NTP 1993) における雌マウスの卵巣萎縮をエンドポイントとして、USEPAのベンチマーク濃度計算手法を適用し、ベンチマーク濃度を推定。BMC₀₁、BMCL₀₁、BMC₀₅、BMCL₀₅、BMC₁₀、BMCL₁₀として、それぞれ、0.21、0.15、1.10、0.76、2.31、1.60 ppmと算出した。この数値は、USEPAやEHCの評価と同等であったと述べている。また子宮の萎縮、雄の精巣萎縮についてもベンチマーク濃度が計算されたが、卵巣萎縮に対する濃度が最も低値であった。

3 . 曝露評価

(1) 大気中の 1,3-ブタジエンの起源

1,3-ブタジエンは、有機物の不完全燃焼によって非意図的に生成する。また、工業原料として主として高分子の合成に用いられる。自然現象では、森林火災などを中心としてバイオマスの燃焼によって生成し、地球全体での発生量は77万トン/年と見積もられている (Ward & Hao 1992)。人間活動では、内燃機関の不完全燃焼で1,3-ブタジエンが生成し、たばこの煙にも1,3-ブタジエンが含まれている。

「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 (化管法)」による全国の届出排出量・移動量の集計結果によると、我が国では、2003年度において大気と公共用水域に292 t の1,3-ブタジエンが排出され、11 t が主に廃棄物として事業場から移動されている (表 20、経済産業省・環境省 2005a)。そのうち、大気への排出量は287 t で、大部分が化学工業から排出され、そのほかゴム製品製造業、食料品製造業、パルプ・紙・紙加工品製造業、石油製品・石炭製品製造業などからも大気への排出が届け出られている。

一方、届出外の発生源からは届出量をはるかに上回る1,3-ブタジエンが環境中に排出されたと見積もられている (表 21)。中でも、自動車等の移動発生源は、4,966 t と届出排出量の10倍を超える1,3-ブタジエンを排出している。家庭からも届出量の1/3程度の1,3-ブタジエンが排出されているが、これはたばこの煙に含まれて排出される量を推定したものである (経済産業省・環境省 2005b)。これらの届出対象外の排出源からの排出については排出先の媒体ごとの排出量は見積もられていないが、発生形態や性状から考えて、その多くが大気中に排出されたと考えられる。

有害大気汚染物質の排出を計画的に削減している業界団体の報告では、1期目には1995年度の1,987 t から1999年度には711 t へと64%削減されており、2期目には新たに確認された排出源も加え、1999年度の769 t から2003年度には281 t へと、63%削減されている (経済産業省 2005)。

表 20 化管法に基づき 1,3-ブタジエンの排出・移動を届け出た主な業種 (2003 年度)

(t/年)

業 種	大気への排出	公共用水域への 排 出	廃棄物としての 移 動	下水道への移動
食料品製造	0.810	0.0	0.0	0.080
繊維工業	0.001	0.0	0.0	0.0
化学工業	267.299	3.111	11.157	0.110
石油・石炭製品	1.800	0.0	0.0	0.0

ゴム製品	17.000	1.500	0.0	0.0
倉庫業	0.0	0.0	0.0	0.0
合 計	286.910	4.611	11.157	0.190

表 21 化管法に基づく届出外の 1,3-ブタジエンの排出量の見積もり (2003 年)
(t/年)

排出源	届出外排出量				届出排出量
	対象業種	非対象業種	家 庭	移動体	
排出量	0.0	37.194	108.528	4966.328	291.521

(2) 大気モニタリング

1,3-ブタジエンの全国的な大気濃度については、化学物質環境安全性総点検調査で調査の対象とされたことはなく、大気汚染防止法に基づき1997年度から開始された地方公共団体等による有害大気汚染物質の大気環境モニタリングによって初めて把握されるようになった。この調査では、毎年約300～400地点で約1,900～4,700検体が調査されている(環境省環境管理局大気環境課・自動車環境対策課 2005)。各測定地点の年間平均濃度の全国平均値は、当初は0.35 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 前後で推移していたが、2002年度以降は0.3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下と低下している(表 22)。継続調査地点のモニタリング結果を見ても、同じ傾向が見て取れる(図 2)。

表 22 有害大気汚染物質モニタリング調査における 1,3-ブタジエ年年平均濃度の経年変化

年 度	地点数	検体数	平均値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	最小値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	最大値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
1997	302	1,870	0.36	0.0010	2.0
1998	343	3,596	0.36	0.0034	2.0
1999	350	3,752	0.32	0.0023	2.6
2000	348	3,847	0.32	0.0039	2.3
2001	378	4,087	0.33	0.0055	3.3
2002	388	4,379	0.26	0.0050	1.6
2003	402	4,664	0.29	0.0060	2.1
2004	397	4,600	0.26	0.0060	1.5

測定地点：一般環境、発生源周辺、沿道

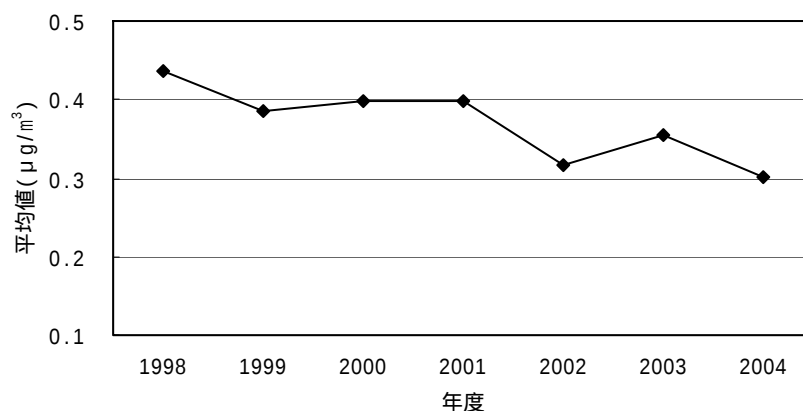


図 2 有害大気汚染物質モニタリング調査の継続測定地点における
1,3-ブタジエン年平均濃度の推移

有害大気汚染物質モニタリング調査では、調査地点を一般環境、発生源周辺及び沿道の3つの地域分類に分けている。2004年度の調査結果を見ると、一般環境では平均で0.20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (226地点：0.0060～1.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)、発生源周辺(注1)では平均で0.30 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (69地点：0.030～1.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)、沿道においては平均値0.37 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (102地点：0.0065～1.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)であった(表23)。平均値で見ると沿道が最も高く、1,3-ブタジエンの大気への排出源の1つが自動車排ガスにあることを示唆している。しかし、最大値は一般環境や発生源周辺の調査地点で検出されており、固定発生源も局所的な高濃度汚染に寄与していると考えられる。

濃度分布を見ると、沿道には0.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下の地点は少なく、全体として相対的に高濃度の地点が多い(図3)。発生源周辺では高濃度地点の比率が沿道よりも低い、1.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以上の地点では発生源周辺が多く、発生源周辺でとくに高濃度の1,3-ブタジエンに曝露される可能性が高いと考えられる。

(注1) 測定対象物質のいずれかを製造、使用等している工場・事業場の周辺で行われたモニタリング結果である。必ずしも1,3-ブタジエンを製造・使用等している工場・事業場の周辺とは限らない。

表 23 2004年度有害大気汚染物質モニタリング調査における
地域分類別の1,3-ブタジエン年平均濃度

	地点数	平均値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	最小値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	最大値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
全地区	397	0.26	0.0060	1.5
一般環境	226	0.20	0.0060	1.5
沿道	102	0.37	0.0065	1.0
発生源周辺	69	0.30	0.030	1.5

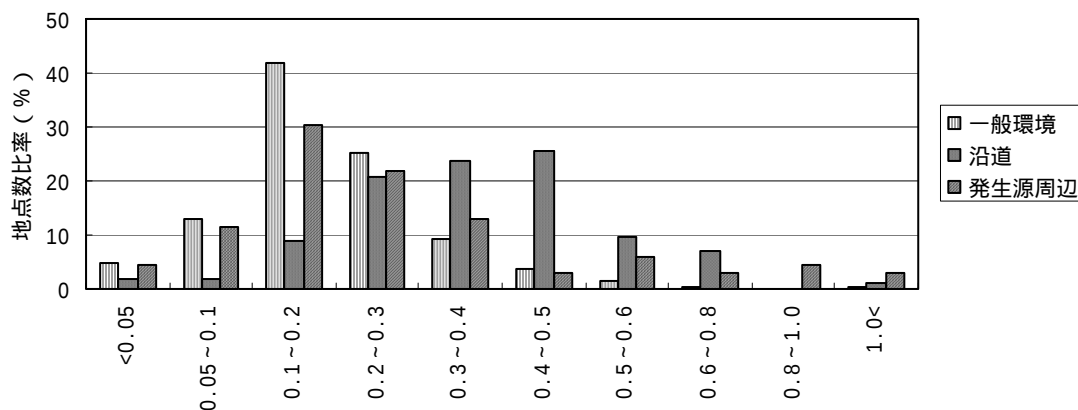


図 3 2004 年度有害大気汚染物質モニタリング調査における
1,3-ブタジエンの年平均濃度分布

(3) 発生源周辺

2003年度の地方公共団体による有害大気汚染物質調査で最高濃度の $2.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ の1,3-ブタジエンが検出されたのは、石油コンビナートの発生源周辺のモニタリング地点である（環境省環境管理局大気環境課・自動車環境対策課 2004）。これに次ぐのは一般環境のモニタリング地点であるが、7 km以内の範囲に1,3-ブタジエンを排出する事業場が存在し、その周辺に設けられた発生源周辺のモニタリング地点では3番目に高い1,3-ブタジエンが検出されている。その後には沿道のモニタリング地点が続いており、その中には周辺10 km以内に1,3-ブタジエンの大気への排出を届けている事業場が存在していない地点が多い。このことから自動車排ガスによって大気中の1,3-ブタジエン濃度は全般として高いレベルにあり、これに工場・事業場からの排出が加わる場合に、大気中の1,3-ブタジエン濃度がさらに高くなると考えられる。

なお、環境省及び地方公共団体が実施した1993年度～2004年度までの調査結果を収集・解析したところ、事業場敷地内（注2）の大気中濃度は、幾何平均で $1.9 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （14地点： $0.13 \sim 22 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ）であり、これは、有害大気汚染物質モニタリング調査の一般環境と発生源周辺で検出された最大値と同程度の値であった。

（注2） 1,3-ブタジエンを製造・使用等している工場・事業場敷地内の敷地境界付近で行われた測定結果であり、24時間平均濃度である。

(4) 1,3-ブタジエンの曝露評価

屋外（一般環境）大気からの曝露については、2004年度の有害大気汚染物質モニタリング調査結果に基づいて、呼吸量を大人 $15 \text{ m}^3/\text{日}$ 、子供 $6 \text{ m}^3/\text{日}$ とし、24時間屋外大気に曝露されたとすると、呼吸に伴う曝露量は一般環境の平均値に対して大人 $0.06 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、子供 $0.12 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、発生源周辺で検出された最大値に対して大人 $0.09 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、子供 $0.9 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と計算される（表 24）。

表 24 屋外大気からの 1,3-ブタジエンの曝露量の算定

	($\mu\text{g/kg/日}$)			
	大 人		子 供	
	平均値	最大値	平均値	最大値
一般環境	0.06	0.45	0.12	0.9
発生源周辺	0.09	0.45	0.18	0.9

室内空気からの曝露については、1,3-ブタジエンがストーブなどの燃焼により発生するため、室内空気は屋外空気よりも高い濃度を示し、暖房期にとくに高くなる。屋外大気に比べて6～10倍の高い濃度の1,3-ブタジエンが屋内空気から検出されている（Bellら 1993；Hamilton-Wentworth 1997；Conor Pacific Environment 1998）。このため、暖房期に長時間屋内で生活している人は、屋外にいる時間が長い人よりも1,3-ブタジエンの曝露量が大きくなると考えられる。

また、1,3-ブタジエンはたばこの煙に含まれており、喫煙も室内空気中の1,3-ブタジエン濃度を高くする。たばこの副流煙には、たばこ1本あたりおよそ0.2～0.4 mgの1,3-ブタジエンが含まれ、喫煙している室内空気中の1,3-ブタジエン濃度は2.7～19 $\mu\text{g/m}^3$ になると報告されている（Lofrothら 1989；Brunnenmannら 1990）。カナダ全土の94家庭での調査結果では、室内空気中の1,3-ブタジエン濃度は、喫煙していない家庭では1 $\mu\text{g/m}^3$ 未満であったのに対し、喫煙している家庭では2.5 $\mu\text{g/m}^3$ であった（Conor Pacific Environment 1998）。同様に、喫煙していない室内では0.3～1.6 $\mu\text{g/m}^3$ であったのに対し、室内の喫煙場所では1.3～18.9 $\mu\text{g/m}^3$ とはるかに高い値を示したとする報告もある（Bellら 1993）。たばこの煙中の1,3-ブタジエン濃度は、屋外大気よりも2桁程度高い値を示している。喫煙者はさらに多量の1,3-ブタジエンに曝露されることになり、1日に10～15本のたばこを吸うと4～6 mgの1,3-ブタジエンに曝露されることになる（ECB 2002）。

ECB（2002）は、これらの結果をまとめて製品の消費に伴う1,3-ブタジエンの曝露量を表 25のようにまとめている。このほかに、自動車の室内空気から平均で3 $\mu\text{g/m}^3$ 、最大で17.2 $\mu\text{g/m}^3$ の1,3-ブタジエンが検出されたとの報告もある。

表 25 製品の消費に伴う 1,3-ブタジエンの曝露量

	(mg/日)	
	大 人	子 供
プラスチック製品に残留するモノマーの曝露	0.036	0.01
食品容器から食品への溶出による曝露	0.015	0.017
ヘビースモーカー (40 本)	16	-
(80 本)	32	-
たばこの副流煙	0.156	
ガソリン給油による吸入 (作業当たり)	0.069	-

食事からの曝露については、1,3-ブタジエンは一般には食事からは検出されない（McNeal& Breder

1987)。5～310ng/g未満の1,3-ブタジエンを含むプラスチック容器に入れられたマーガリンからも1,3-ブタジエンは検出されていない(Startin & Gilbert 1984)。ただし、調理用油を加熱した排ガスからは23～504 µg/m³の1,3-ブタジエンが検出されている(Pellizzariら 1995; Shieldsら 1995)。

一方、環境省が1999年度に行った要調査項目調査において、表流水や地下水中の1,3-ブタジエン濃度が調査されている(環境省環境管理局水環境部 2000)。表流水では、河川、湖沼及び海域からそれぞれ1/124検体、1/6検体及び2/20検体から検出されている。また、地下水からは1/20検体から検出されている。飲用水とする可能性のある河川、湖沼及び地下水での最高検出濃度は、湖沼における0.02 µg/Lである。この水をそのまま1日に2L飲むと仮定すると、それに伴う1,3-ブタジエンの曝露量は0.04 µg/日となる。

なお、飲料水からの1,3-ブタジエンの取り込み量は、その最大値で見ても一般環境大気有害大気汚染物質の測定結果の平均値から算定した呼吸による曝露量よりもはるかに小さく、1,3-ブタジエンの曝露は主に大気の吸入によると考えられる。

4 . 総合評価

近年、大気環境中の有機化合物の測定及び健康影響に関する研究の進歩は著しく、多くの知見が集積されているが、なお不明確なところもあり、今後の見解を待つべき課題が少なくない。中央環境審議会大気環境部会健康リスク総合専門委員会では、このことを十分認識しつつ、現段階の1,3-ブタジエンの健康影響に関する知見から、現時点における1,3-ブタジエンのヒトへの健康影響に関する判定条件について、以下の評価を行った。

(1) 代謝及び体内動態について

1,3-ブタジエンは、常温常圧下では気体として存在し、呼吸にともなって経気道的に吸収される。吸収された1,3-ブタジエンは、主に肝ミクロソームのチトクロームP450 (CYP) の酸化酵素により、2個の2重結合が段階的にエポキシ化され、活性代謝産物であるエポキシドが生成される。生成されたエポキシドは、epoxide hydrolase 又は glutathione-S-transferase によってエポキシ環の開裂を受けて解毒され、尿中に種々の代謝産物が排泄される。

(2) 種差・個体差について

1,3-ブタジエンは、その代謝経路及び代謝酵素の種類は、ヒトとマウスやラットなどの実験動物において共通であるものの、その活性の強さには大きな種差が認められ、特にマウスではヒトやラットと比較して、エポキシド化合物が体内に蓄積しやすいと考えられる。

また、生体に対する有害性は、1,3-ブタジエンそのものではなく、その代謝産物であるエポキシド化合物によるものと考えられる。

さらに、ヒトにおいては、代謝酵素に係る遺伝子多型によって、代謝能に個体差が存在すると考えられる。

(3) 発がん性について

(3-1) 発がん性の有無について

1,3-ブタジエンは、以下の理由により、ヒトへの発がん性が強く示唆される。

- ・ 職業曝露を受けた労働者を対象とした疫学研究において、1,3-ブタジエンの累積曝露量とリンパ造血器系の悪性腫瘍による死亡率との間に、概ね因果関係を認めることができる強固性、一致性、時間性及び生物学的妥当性が存在すること。
- ・ 複数の系統のマウス及びラットに対する慢性吸入曝露実験において、複数の臓器に腫瘍の発生増加が認められ、マウスでは、複数の系統においてリンパ造血器系の悪性腫瘍を含む多種の腫瘍の発生増加が認められること。
- ・ マウス及びラットとヒトとの間に、1,3-ブタジエンに係る代謝メカニズムや発がんメカニズムの違いを示す明確な知見はないこと。
- ・ エポキシド化合物への代謝能に係る実験動物間の種差、系統差が、腫瘍発生における感受性の種差、系統差と整合していること。

- ・ ヒトのリンパ球を用いた *in vitro* 試験において、リンパ造血器系悪性腫瘍で見られる染色体異常の惹起が報告されていること。
- ・ ヒトへの発がん性を否定する目立った知見はないこと。

(3-2) 閾値の有無について

1,3-ブタジエンについては、以下の理由により、発がん性に係る閾値はないものと判断する。

- ・ ヒトの *in vivo* 試験において、十分とは言えないものの、高濃度の曝露下において遺伝子障害性を認める報告があること。
- ・ ヒトのリンパ球を含む種々の細胞を用いた多くの *in vitro* 試験において、代謝産物であるモノエポキシド及びジエポキシドが遺伝子障害性を示す結果が得られていること。

(4) 発がん性以外の有害性について

急性毒性については、ヒトの疫学研究では、高濃度の1,3-ブタジエンに曝露された場合に、眼や呼吸器などへの粘膜刺激作用や中枢神経抑制作用が報告されている。しかし、その作用は弱く、実際の職業曝露における曝露レベルでは、事故や災害のような場合を除いて急性影響は見られないとされている。一方、動物実験では、マウスにおいて、血液系及び臓器中の細胞性非蛋白性SH（スルフィトリル）への影響が報告されており、そのLOEL（Lowest Observed Effect Level；最小影響量）は、それぞれ200 ppm（442 mg/m³）、100 ppm（221 mg/m³）と報告されている。

慢性毒性については、ヒトの疫学研究では、報告はごく限られており、職業曝露を受けた労働者において、わずかな血液学的所見の変化が近年報告されているのみである。一方、動物実験では、マウスにおいて、死亡率の増加、生殖腺萎縮及び貧血などの造血器に対する影響が報告されている。ただし、当該死亡率の増加については、悪性腫瘍の発生による二次的な現象であると考えられている。

生殖発生毒性に関連する報告は、全て動物実験によるものである。催奇形性や発生毒性を明確に示すデータはないものの、マウスに対する長期の吸入曝露実験において、雌雄マウスの生殖腺萎縮が高頻度に出現し、特に雌マウスの卵巣萎縮の増加が6.25 ppm（13.8 mg/m³）という比較的低濃度の曝露で観察されている。しかしながら、これは雌マウスの老齢期の影響であるため、この低濃度曝露の範囲では繁殖に影響を与える可能性は低いことから、生殖発生毒性を総合的に評価する上では、影響の重大性は低いと判断される。

(5) 用量 - 反応アセスメントについて

1,3-ブタジエンに係る発がん性については、量 - 反応関係を示す知見があることから、ヒトの疫学研究を基本とした用量 - 反応アセスメントを行うことが可能である。得られた知見の中では、主要な疫学研究の中で最も規模が大きく、かつ詳細な曝露評価がなされていること、また、共存物質等に対する適切な補正がなされていることなどから、Delzellら（2001）の米国アラバマ大学（UAB）コホートに関する知見を用いて、用量 - 反応アセスメントを行うこととした。

一方、発がん性以外の有害性については、ヒトの疫学研究を基本とした用量 - 反応アセスメントを行うことは困難であるものの、動物実験データを基本とした用量 - 反応アセスメントを行うことは可能で

ある。

(6) 曝露評価について

飲料水や食品中の1,3-ブタジエン濃度は低く、その曝露は主に呼吸を通じて起こると考えられる。また、1,3-ブタジエンはストーブなどの燃焼により発生するため、とくに暖房期に室内空気の濃度が高く、室内で過ごす時間によってより多くの1,3-ブタジエンに曝露されと考えられる。さらに、1,3-ブタジエンはたばこの煙の中にも含まれており、喫煙者や喫煙されている室内ではさらに多くの1,3-ブタジエンに曝露される。

一般環境大気における曝露評価については、2004年度の有害大気汚染物質モニタリング調査結果の一般環境の平均値に基づけば、24時間環境大気を吸入し続けた時の1,3-ブタジエンは大人0.06 µg/kg/日、子供0.12 µg/kg/日と見積もられる。

5. 指針値の提案について

(1) 発がん性に係る評価値の算出について

1,3-ブタジエンについては、ヒトへの発がん性が強く示唆され、ヒトの疫学研究において、量 - 反応関係を示す知見が得られていることから、ヒトの疫学研究から発がん性に係る評価値を算出することとする。1,3-ブタジエンは、発がん性に係る閾値が存在しないものと判断されることから、「今後の有害大気汚染物質対策のあり方について（中央環境審議会：第7次答申）」に定める「指針値算出の具体的手順」（以下「指針値算出手順」とする。）に従い、平均相対リスクモデルを用いて有害性に係る評価値を算出することとする。

当該値の算出に当たっては、Delzell ら（2001）の米国アラバマ大学（UAB）コホートに関する知見が最も信頼性のある定量データを有するものであることから、当該疫学研究の結果を用いることとする。その結果、リンパ造血器系の悪性腫瘍をエンドポイントに採用して求めたユニットリスクは、 $0.40 \times 10^{-5} / (\mu\text{g}/\text{m}^3)$ と算出された（別紙参照）。

以上により、1,3ブタジエンの発がん性に係る評価値は、 10^{-5} の生涯過剰発がんリスクに対応する大気中濃度として、 $2.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ と算出される。

(2) 発がん性以外の有害性に係るリスク評価について

1,3-ブタジエンについては、ヒトへの発がん性以外の有害性を示す知見が存在するものの、ヒトの疫学研究では量 - 反応関係を示す十分な知見が得られていないため、当該疫学研究から発がん性以外の有害性に係る評価値を算出することは困難である。

一方、動物実験では、米国NTP 研究 (NTP 1993) における雌マウスの卵巣萎縮をエンドポイントとする知見等、量—反応関係の評価できる知見がいくつか存在する。しかし、前述の「(1) 発がんに係る評価値の算出について」にあるように、発がん性に係るリスク評価においては既に、量 - 反応関係の評価できるヒトの疫学研究の知見があり、実際に有害性に係る評価値を算出していることに加え、健康リスクの観点からは雌マウスの卵巣萎縮等の動物実験に係る現時点の知見は発がんに係るヒト疫学研究に比べ必ずしも重要性が高いとは言えないことから、動物実験に係る知見を用いて発がん性以外の有害性に係る評価値を算出する必要性は極めて低いと判断でき、「指針値算出手順」に従い、動物実験データを用いた発がん性以外の有害性に係る評価値については算出しなかった。

(3) 指針値の提案について

発がん性に係る評価値は、 $2.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ と算出され、発がん性以外の有害性に係る評価値については算出の必要性が極めて低いと判断され、算出されなかった。よって、指針値算出手順に基づき、発がん性に係る評価値の数値を採用することにより、1,3-ブタジエンの指針値を年平均値 $2.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下とすることを提案する。

この指針値を大気濃度の調査結果と比較すると、有害大気汚染物質モニタリング調査では過去に指針値を超過する地点が見られたが、その後大気濃度は低下しており、2004年度の同調査結果では指針値を超過する地点は見られなかった。

なお、この指針値については、現時点で収集可能な知見を総合的に判断した結果、提案するものであり、今後の研究の進歩による新しい知見の集積に伴い、随時、見直していくことが必要である。

別紙 1,3-ブタジエンに係る発がんユニットリスクの算出について

UABコホート研究の最新の結果における量 - 反応関係 (Delzellら (2001)、本文書11ページ、表 6) について、閾値のない直線関係を想定して回帰直線を求め、曝露の代表値としてスウェーデンのカロリンスカ研究所 (Karolinska Institutet) が採用した中央値のデータを援用すると、当該直線の傾きは $0.0038/\text{ppm}\cdot\text{year}$ となる。職業曝露から一般環境下での曝露への変換係数として、曝露日数 (職業性: 240日/年、一般環境: 365日/年) から $365/240$ 、1日の曝露時間 (職業性: 8時間/日、一般環境: 24時間/日) から $24/8$ 、ベンゼンの環境基準設定の際の考え方 (平均相対リスクモデル) を援用して、バックグラウンドの白血病生涯累積死亡率を 0.007 (Whiteら 1982)、70年間の曝露を想定すると、ユニットリスクは下記のように計算される。

○平均相対リスクモデルを用いた定量的評価の手法

$$UR = P_0 (R - 1) / X$$

UR : ユニットリスク (unit life risk)。発がん性を有する物質が大気中に $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 含まれる場合、そのような大気を生涯を通じて吸入したヒトのがんの発生確率の増加分 ($/\mu\text{g}/\text{m}^3$)。

P_0 : 生涯リスクのバックグラウンド値。人口統計、又は対照集団の原因別死亡率から生命表法 (life table methodology) を用いて得られる。

R : 相対リスク。曝露集団中での発生率と非曝露集団での発生率の比。

X : 生涯平均曝露。生涯にわたり継続的に曝露されたとしたときの曝露集団の標準生涯曝露。 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)

ここで $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ の連続曝露を仮定すると、 $1 \mu\text{g}/\text{m}^3 = 0.45 \text{ ppb}$ であるから、70年では $0.45 \times 70 = 32 \text{ ppb} \cdot \text{year} = 0.032 \text{ ppm} \cdot \text{year}$ の累積曝露である。職業性曝露から一般環境下での連続曝露への変換を行うと、 $0.032 \times (365/240) \times (24/8) = 0.15 \text{ ppm} \cdot \text{year}$ となる。これに対応する相対リスク (R) は、 $1 + 0.0038 \times 0.15 = 1.00057$ である。また $P_0 = 0.007$ であり、言うまでもなく $X = 1$ であるから、求めるユニットリスク (UR) は、

$$UR = 0.007 \times (1.00057 - 1) / 1 = 0.40 \times 10^{-5} / (\mu\text{g}/\text{m}^3)$$

である。

許容リスクレベルを 10^{-5} とすると、該当する濃度は

$$10^{-5} / (0.40 \times 10^{-5}) = 2.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$$

である。

別紙文献

Karolinska Institutet (2004) Kortfattad riskbedomning av 1,3-butadien, IMM-rapport 1/2004, Stockholm.

White MC, Infante PF and Chu KC (1982) A quantitative estimate of leukemia mortality associated with occupational exposure to benzene. Risk Anal 2: 195-204.

文 献

- Abdel-Rahman SZ, El-Zein RA, Ammenheuser MM, Yang Z, Stock TH, Morandi M and Ward JB Jr. (2003) Variability in human sensitivity to 1,3-butadiene: Influence of the allelic variants of the microsomal epoxide hydrolase gene. *Environ Mol Mutagen* 41: 140-146.
- Albertini RJ, Sram RJ, Vacek PM, Lynch J, Nicklas JA, van Sittert NJ, Boogaard PJ, Henderson RF, Swenberg JA, Tate AD, Ward JB Jr, Wright M, Ammenheuser MM, Binkova B, Blackwell W, de Zwart FA, Krako D, Krone J, Megens H, Musilova P, Rajska G, Ranasinghe A, Rosenblatt JI, Rossner P, Rubes J, Sullivan L, Upton P and Zwinderman AH. (2003) Biomarkers in Czech workers exposed to 1,3-butadiene: a transitional epidemiologic study. *Res Rep Health Eff Inst* 116:1-141; discussion 143-162.
- American Conference of Governmental Industrial and Hygienists (ACGIH) (2001) Documentation of TLVs and BEIs. Cincinnati, OH.
- Ammenheuser MM, Bechtold WE, Abdel-Rahman SZ, Rosenblatt JI, Hastings-Smith DA, Ward JB Jr. (2001) Assessment of 1,3-butadiene exposure in polymer production workers using HPRT mutations in lymphocytes as a biomarker. *Environ Health Perspect* 109: 1249-1255.
- Anderson D, Hughes JA, Edwards AJ and Brinkworth MH (1998) A comparison of male-mediated effects in rats and mice exposed to 1,3-butadiene. *Mutat Res* 397: 77-84.
- Araki A, Noguchi T, Kato F and Matsushima T (1994) Improved method for mutagenicity testing of gaseous compounds by using a gas sampling bag. *Mutat Res* 307: 335-344.
- Arce GT, Vincent DR, Cunningham MJ, Choy WN and Sarraf AM (1990) In vitro and in vivo genotoxicity of 1,3-butadiene and metabolites. *Environ Health Perspect* 86: 75-78.
- Au WW, Bechtold WE, Whorton EB Jr. and Legator MS (1995) Chromosome aberrations and response to γ -ray challenge in lymphocytes of workers exposed to 1,3-butadiene. *Mutat Res* 334: 125-130.
- Bechtold WE, Strunk MR, Chang I-Y, Ward JB Jr and Henderson RF (1994) Species differences in urinary butadiene metabolites: comparisons of metabolite ratios between mice, rat and humans. *Toxicol Appl Pharmacol* 127: 44-49.
- Begemann P, Sram RJ and Neumann HG (2001) Hemoglobin adducts of epoxybutene in workers occupationally exposed to 1,3-butadiene. *Arch Toxicol* 74: 680-687.
- Bell RW, Chapman RE, Kruschel BD and Spencer MJ (1993) Windsor Air Quality Study. Personal Exposure Survey results. Science and Technology Branch, Ontario Ministry of Environment and Energy, Toronto, Ontario.
- Brunnemann KD, Kagan MR, Cox JE and Hoffmann D (1990) Analysis of 1,3-butadiene and other selected gas-phase components in cigarette mainstream and sidestream smoke by gas chromatography-mass selective detection. *Carcinogenesis* 11: 1863-1868.
- Bond JA, Dahl AR, Henderson RF, Dutcher JS, Mauderly JL and Birnbaum LS (1986) Species differences in the disposition of inhaled butadiene. *Toxicol Appl Pharmacol* 84: 617-627.
- Bond JA, Himmelstein MW, Seaton M, Boogaard P and Medinsky MA (1996) Metabolism of butadiene by mice, rats, and humans: a comparison of physiologically based toxicokinetic

- model predictions and experimental data. *Toxicology* 113: 48-54.
- Boogaard PJ and Bond JA (1996) The role of hydrolysis in the detoxification of 1,2:3,4-diepoxybutane by human, rat, and mouse liver and lung in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol* 141: 617-627.
- Boogaard PJ, Sumner SC-J and Bond JA (1996) Glutathione conjugation of 1,2:3,4-diepoxy-butane in human liver and rat and mouse liver and lung in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol* 136: 307-316.
- Carpenter CP, Shaffer CB, Weil CS and Smyth HF Jr. (1944) Studies on the inhalation of 1,3-butadiene; with a comparison of its narcotic effects with benzol, toluol, and styrene, and a note on the elimination of styrene by the human. *J Ind Hyg Toxicol* 26: 69.
- Checkoway H and Williams TM (1982) A hematology survey of workers at a styrene-butadiene synthetic rubber manufacturing plant. *Am Ind Hyg Assoc J* 43: 164-169.
- Conor Pacific Environmental (1998) A report on multimedia exposures to selected PSL2 substances. Prepared by Conor Pacific Environmental (formerly Bovar Environmental) and Maxxam Analytics Inc. for Health Canada, Ottawa, Ontario (Project No. 741-6705; Contract # DSS File No. 025SS.H4078-6-C574).
- Cowles SR, Tsai SP, Snyder PJ and Ross CE (1994) Mortality, morbidity, and haematological results from a cohort of long term workers involved in 1,3-butadiene monomer production. *Occup Environ Med* 51: 323-329.
- Csanady GA, Guengerich FP and Bond JA (1992) Comparison of the biotransformation of 1,3-butadiene and its metabolite, butadiene monoepoxide, by hepatic and pulmonary tissues from humans, rats and mice. *Carcinogenesis* 13: 1143-1153.
- Dahl AR, Sun JD, Birnbaum LS, Bond JA, Griffith WC, Jr, Mauderly JL, Muggenburg BA, Sabourin PJ and Henderson RF (1991) Toxicokinetics of inhaled 1,3-butadiene in monkeys: comparison to toxicokinetics in rats and mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 110: 9-19.
- Delzell E, Macaluso M, Sathiakumar N, and Matthews R (2001) Leukemia and exposure to 1,3-butadiene, styrene and dimethyldithiocarbamate among workers in the synthetic rubber industry. *Chem-Biol Interact* 135-136: 515-534.
- Delzell E, Sathiakumar N, Hovinga M, Macaluso M, Julian J, Larson R, Cole P and Muir DC (1996) A follow-up study of synthetic rubber workers. *Toxicology* 113: 182-189.
- Deutschmann S and Laib RJ (1989) Concentration-dependent depletion of non-protein sulfhydryl (NPSH) content in lung, heart and liver tissue of rats and mice after acute inhalation exposure to butadiene. *Toxicol Lett* 45: 175-183.
- DFG (2005) Occupational Toxicants and MAK Values: Annual Thresholds and Classifications for the Workplace. H. Greim (Chairman), DFG Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area, Bonn, Germany.
- Divine BJ (1990) An update on mortality among workers at a 1,3-butadiene facility-preliminary results. *Environ Health Perspect* 86: 119-128.
- Divine BJ and Hartman CM (1996) Mortality update of butadiene production workers. *Toxicology*

113: 169-181.

- Doerr JK, Hollis EA and Sipes IG (1996) Species differences in the ovarian toxicity of 1,3-butadiene epoxides in B6C3F₁ mice and Sprague-Dawley rats. *Toxicology* 113: 128-136.
- Downs TD, Crane MM and Kim KW (1987) Mortality among workers at a butadiene facility. *Am J Industr Med* 12: 311-329.
- Environment Canada and Health Canada (EHC) (1999) Priority substances list assessment report: 1,3-Butadiene (rev. ed.). Cat. no. En40-215/52E.
- Environment Canada and Health Canada (EHC) (1999) Priority substances list assessment report: 1,3-Butadiene (rev. ed.). Cat. no. En40-215/52E.
- European Chemicals Bureau (ECB) (2002) European Union Risk Assessment Report: 1,3-Butadiene, CAS No: 106-99-0; EINECS No: 203-450-8. Series: 1st Priority List. Volume 20. Institute for Health and Consumer Protection, European Commission - Joint Research Centre.
- European Chemicals Bureau (ECB) (2002) European Union Risk Assessment Report: 1,3-Butadiene, CAS No: 106-99-0; EINECS No: 203-450-8. Series: 1st Priority List. Volume 20. Institute for Health and Consumer Protection, European Commission - Joint Research Centre.
- Filser JG, Altthaler B, Welter HF and Johanson G (1992) Metabolism of 1,3-butadiene in microsomes from livers of mouse, rat and man (Abstract No. 124). *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol Suppl*, 345: R31.
- Hackett PL, Sikov MR, Mast TJ, Brown MG, Buschblom RL, Clark ML, Decker JR, Evanoff JJ, Rommereim RL, Rowe SE, Westerberg RB (1987a) Inhalation developmental toxicology studies of 1,3-butadiene in the rat (Final Report No. NIH-401-ES-40131), Richland, WA, Pacific Northwest Laboratory.
- Hackett PL, Sikov MR, Mast TJ, Brown MG, Buschblom RL, Clark ML, Decker JR, Evanoff JJ, Rommereim RL, Rowe SE, Westerberg RB (1987b) Inhalation developmental toxicology studies of 1,3-butadiene in the mice. (Final Report No. NIH-401-ES-40131), Richland, WA, Pacific Northwest Laboratory.
- Hamilton-Wentworth (1997) Human health risk assessment for priority air pollutants. Hamilton-Wentworth Air Quality Initiative. December 1997.
- Henderson RF, Thornton-Manning JR, Bechtold WE and Dahl AR (1996) Metabolism of 1,3-butadiene: species differences. *Toxicology* 113: 17-22.
- Himmelstein MW, Acquavella JF, Recio L, Medinsky MA and Bond JA (1997) Toxicology and epidemiology of 1,3-butadiene. *Crit Rev Toxicol* 27: 1-108.
- International Agency for Research on Cancer (IARC) (1987) IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum Suppl 7: 136-137.
- International Agency for Research on Cancer (IARC) (1992) IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum 54: 237-285.
- International Agency for Research on Cancer (IARC) (1999) IARC Monogr Eval Carcinog Risk

Chem Hum 71: 109-225.

- Irons RD, Cathro HP, Stillman WS, Steinhagen WH and Shah RS (1989) Susceptibility to 1,3-Butadiene-induced Leukemogenesis Correlates with Endogenous Ecotropic Retroviral Background in the Mouse. *Toxicology and Applied Pharmacology* 101: 170-176.
- Irons RD, Smith CN, Stillman WS, Shah RS, Steinhagen WH and Leiderman LJ (1986a) Macrocytic-megaloblastic anemia in male B6C3F₁ mice following chronic exposure to 1,3-butadiene. *Toxicol Appl Pharmacol* 83: 95-100.
- Irons RD, Smith CN, Stillman WS, Shah RS, Steinhagen WH and Leiderman LJ (1986b) Macrocytic-megaloblastic anemia in male NIH Swiss mice following repeated exposure to 1,3-butadiene. *Toxicol Appl Pharmacol* 85: 450-455.
- Irvine, LFH (1981) 1,3-Butadiene: Inhalation teratogenicity study in the rat. Final report. Prepared for The International Institute of Synthetic Rubber Producers, Inc. Hazleton Laboratories Europe Ltd., Harrogate, England, EPA Document No. 88-8200415, Fiche No. OTS 0505459.
- Jelitto B, Vangala RR and Laib RJ (1989) Species differences in DNA damage by butadiene: role of diepoxybutane. *Arch Toxicol* 13(Suppl): 246-249.
- Johanson G and Filser JG (1996) PBPK model for butadiene metabolism to epoxides: quantitative species differences in metabolism. *Toxicology* 113: 40-47.
- 環境省環境管理局大気環境課・自動車環境対策課 (2004) 平成 15 年度 地方公共団体等における有害大気汚染物質モニタリング調査結果.
- 環境省環境管理局大気環境課・自動車環境対策課 (2005) 平成 16 年度 地方公共団体等における有害大気汚染物質モニタリング調査結果.
- 環境省環境管理局水環境部 (2000) 平成 11 年度 要調査項目存在状況調査結果.
- Karolinska Institutet (2004) Kortfattad riskbedomning av 1,3-butadien, IMM-rapport 1/2004, Stockholm.
- 経済産業省 (2005) 産業構造審議会化学・バイオ部会リスク管理小委員会有害大気汚染物質対策 WG 資料.
- 経済産業省・環境省 (2005a) 平成 15 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 - .
- 経済産業省・環境省 (2005b) 平成 15 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等の概要.
- Kelsey KT, Wiencke JK, Ward J, Bechtold W and Fajen J (1995) Sister-chromatid exchanges, glutathione S-transferase θ deletion and cytogenetic sensitivity to diepoxybutane in lymphocytes from butadiene monomer production workers. *Mutat Res* 335: 267-273.
- Kohn MC and Melnick RL (1996) Effects of the structure of a toxicokinetic model of butadiene inhalation exposure on computed production of carcinogenic intermediates. *Toxicology* 113: 31-39.
- Koivisto P, Adler ID, Sorsa M and Peltonen K (1996) Inhalation exposure of rats and mice to 1,3-butadiene induces N⁶-adenine adducts of epoxybutene detected by ³²P-postlabeling and HPLC. *Environ Health Perspect* 104(Suppl 3): 655-657.

- Koivisto P, Sorsa M, Pacchierotti F and Peltonen K (1997) ^{32}P -Postlabeling/ HPLC assay reveals an enantioselective adduct formation in N7 guanine residues *in vivo* after 1,3-butadiene inhalation exposure. *Carcinogenesis* 18: 439-443.
- Kreiling R, Laib RJ and Bolt HM (1986) Alkylation of nuclear proteins and DNA after exposure of rats and mice to [1,4- ^{14}C]1,3-butadiene. *Toxicol Lett* 30: 131-136.
- Kreuzer PE, Kessler W, Welter HF, Baur C and Filser JG (1991) Enzyme specific kinetics of 1,2-epoxybutene-3 in microsomes and cytosol from livers of mouse, rat, and man. *Arch Toxicol* 65: 59-67.
- Leavens TL, Farris GM, James RA, Shah R, Wong VA, Marshall MW and Bond JA. (1997) Genotoxicity and cytotoxicity in male B6C3F₁ mice following exposure to mixtures of 1,3-butadiene and styrene. *Environ Mol Mutagen* 29: 335-345.
- Lofroth G, Burton RM, Forehand L, Hammond SK, Seila RL, Zweidinger RB and Lewtas J (1989) Characterization of environmental tobacco smoke. *Environ Sci Technol* 23: 610-614.
- Macaluso M, Larson R and Delzell E (1996) Leukemia and cumulative exposure to butadiene, styrene and benzene among workers in the synthetic rubber industry. *Toxicology* 113: 190-202.
- Macaluso M, Larson R, Lynch J, Lipton S and Delzell E (2004) Historical estimation of exposure to 1,3-butadiene, styrene, and dimethyldithiocarbamate among synthetic rubber workers. *J Occup Environ Hyg* 1: 371-390.
- Maniglier-Poulet C, Cheng X, Ruth JA and Ross D (1995) Metabolism of 1,3-butadiene to butadiene monoxide in mouse and human bone marrow cells. *Chem Biol Interact* 97: 119-129.
- Matanoski GM, Santos-Burgoa C and Schwartz L (1990) Mortality of a cohort of workers in the styrene-butadiene polymer manufacturing industry (1943-1982). *Environ Health Perspect* 86: 107-117.
- McNeal TP and Breder CV (1987) Headspace gas chromatographic determination of residual 1,3-butadiene in rubber-modified plastics and its migration from plastic containers into selected foods. *J Assoc Offic Anal Chem* 70: 18-21.
- Meinhardt TJ, Lemen RA, Crandall MS, Young RJ (1982) Environmental epidemiologic investigation of the styrene-butadiene rubber industry. Mortality patterns with discussion of the hematopoietic and lymphatic malignancies. *Scand J Work Environ Health* 8: 250-259.
- Melnick RL, Huff JE, Roycroft JH, Chou BJ and Miller RA (1990) Inhalation toxicology and carcinogenicity of 1,3-butadiene in B6C3F₁ mice following 65 weeks of exposure. *Environ Health Perspect* 86: 27-36.
- National Toxicology Program (NTP), US (1984) Toxicology and Carcinogenesis Studies of 1,3-Butadiene (CAS No. 106-99-0) in B6C3F₁ Mice (Inhalation Studies) (Tech Rep Ser No. 288; NIH Publication No. 84-2544). Research Triangle Park, NC.
- National Toxicology Program (NTP), US (1993) Toxicology and Carcinogenesis Studies of

- 1,3-Butadiene in B6C3F₁ Mice (Tech Rep Ser No. 434; NIH Publication No. 93-3165). Research Triangle Park, NC, US Department of Health and Human Service, Public Health Service, National Institutes of Health.
- Nauhaus SK, Fennell TR, Asgharian B, Bond JA and Sumner SCJ (1996) Characterization of urinary metabolites from Sprague-Dawley rats and B6C3F₁ mice exposed to [1,2,3,4-¹³C] butadiene. *Chem Res Toxicol* 9: 764-773.
- 日本産業衛生学会 (2001) 許容濃度の暫定値 (2001) の提案理由. 1,3-ブタジエン. 産業衛生学雑誌, 43: 144-148.
- Osterman-Golkar SM, Bond JA, Ward JB Jr and Legator MS (1993) Use of hemoglobin adducts for biomonitoring exposure to 1,3-butadiene. In: Sorsa M, Peltonen K, Vainio H and Hemminki K eds, Butadiene and Styrene: Assessment of Health Hazards (IARC Scientific Publications No. 127), Lyon, IARC, 127-134.
- Owen PE and Glaister JR (1990) Inhalation toxicity and carcinogenicity of 1,3-butadiene in Sprague-Dawley rats. *Environ Health Perspect* 86: 19-25.
- Owen PE, Glaister JR, Gaunt IF and Pullinger DH (1987) Inhalation toxicity studies with 1,3-butadiene. 3. Two year toxicity/carcinogenicity study in rats. *Am Ind Hyg Assoc J* 48: 407-413.
- Pacchierotti F, Adler ID, Anderson D, Brinkworth M, Demopoulos NA, Lahdetie J, Osterman-Golkar S, Peltonen K, Russo A, Tates A and Waters R (1998) Genetic effects of 1,3-butadiene and associated risk for heritable damage. *Mutat Res* 397: 93-115.
- Pellizzari ED, Michael LC, Thomas KW, Shields PG and Harris C (1995) Identification of 1,3-butadiene, benzene, and other volatile organics from wok oil emissions. *J Expos Anal Environ Epidemiol* 5: 77-87.
- 独立行政法人 産業技術総合研究所化学物質リスク管理研究センター (2002) 詳細リスク評価書 1,3-ブタジエン Version 1.1.
- Santos-Burgoa C, Matanoski GM, Zeger S and Schwartz L (1992) Lymphohematopoietic cancer in styrene-butadiene polymerization workers. *Am J Epidemiol* 136: 843-854.
- Sasiadek M, Jarventaus H and Sorsa M (1991a) Sister-chromatid exchanges induced by 1,3-butadiene and its epoxides in CHO cells. *Mutat Res* 263: 47-50.
- Sasiadek M, Norppa H and Sorsa M (1991b) 1,3-Butadiene and its epoxides induce sister-chromatid exchanges in human lymphocytes in vitro. *Mutat Res* 261: 117-121.
- Sathiakumar N, Delzell E, Hovinga M, Macaluso M, Julian JA, Larson R, Cole P and Muir DCF (1998) Mortality from cancer and other causes of death among synthetic rubber workers. *Occup Environ Med* 55: 230-235.
- Seaton MJ, Follansbee MH and Bond JA (1995) Oxidation of 1,2-epoxy-3-butene to 1,2:3,4-diepoxybutane by cDNA-expressed human cytochromes P450 2E1 and 3A4 and human, mouse and rat liver microsomes. *Carcinogenesis* 16: 2287-2293.
- Shields PG, Xu GX, Blot WJ, Fraumeni JF Jr., Trivers GE, Pellizzari ED, Qu YH, Gao YT and Harris CC (1995) Mutagens from heated Chinese and U.S. cooking oils. *J Natl Cancer Inst*

887: 836-841.

- Shugaev BB (1969) Concentrations of hydrocarbons in tissues as a measure of toxicity. *Arch Environ Health* 18: 878-882.
- Sielken RL Jr. and Valdez-Flores C (2001) Dose-response implications of the University of Alabama study of lymphohematopoietic cancer among workers exposed to 1,3-butadiene and styrene in the synthetic rubber industry. *Chem Biol Interact* 135-136: 637-651.
- Sorsa M, Autio K, Demopoulos NA, Jaerventausta H, Roessner P, Sram RJ, Stephanou G and Vlachodimitropoulos D (1994) Human cytogenetic biomonitoring of occupational exposure to 1,3-butadiene. *Mutat Res* 309: 321-326.
- Spano M, Bartoleschi C, Cordelli E, Leter G and Segre L (1996) Flow cytometric and histological assessment of 1,2:3,4-diepoxybutane toxicity on mouse spermatogenesis. *J Toxicol Environ Health* 47: 423-441.
- Sram RJ, Roessner P, Peltonen K, Podrazilova K, Mrackova G, Demopoulos NA, Stephanou G, Vlachodimitropoulos D, Darroudi F and Tate AD (1998) Chromosomal aberrations, sister-chromatid exchanges, cells with high frequency of SCE, micronuclei and comet assay parameters in 1,3-butadiene-exposed workers. *Mutat Res* 419: 145-154.
- Startin JR and Gilbert J (1984) Single ion monitoring of butadiene in plastics and foods by coupled mass spectrometry-automatic headspace gas chromatography. *J Chromatogr* 294: 427-430.
- Startin JR and Gilbert J (1984) Single ion monitoring of butadiene in plastics and foods by coupled mass spectrometry-automatic headspace gas chromatography. *J Chromatogr* 294: 427-430.
- Tate AD, van Dam FJ, de Zwart FA, Darroudi F, Natarajan AT, Roessner P, Peterkova K, Peltonen K, Demopoulos NA, Stephanou G, Vlachodimitropoulos D and Sram RJ (1996) Biological effect monitoring in industrial workers from the Czech Republic exposed to low levels of butadiene. *Toxicology* 113: 91-99.
- United States Environmental Protection Agency (USEPA) (2002a) Integrated Risk Information System (IRIS) : 1,3-Butadiene (CASRN 106-99-0).
- United States Environmental Protection Agency (USEPA) (2002b) Health Assessment of 1,3-Butadiene. National Center for Environmental Assessment, Washington, DC: EPA/600/P-98/001F.
- United States Occupational Safety and Health Administration (OSHA) (1996) Occupational exposure to 1,3-butadiene. *Fed Reg* 61: 56746-56856.
- van Duuren BL, Langseth L, Orris L, Teebor G, Nelson N and Kuschner M (1966) Carcinogenicity of epoxides, lactones, and peroxy compounds. IV. Tumor response in epithelial and connective tissue in mice and rats. *J Natl Cancer Inst* 37: 825-838.
- van Duuren BL, Nelson N, Orris L, Palmes ED and Schmitt FL (1963) Carcinogenicity of epoxides, lactones, and peroxy compounds. *J Natl Cancer Inst* 31: 41-55.
- van Duuren BL, Orris L and Nelson N (1965) Carcinogenicity of epoxides, lactones, and peroxy

- compounds. Part II. J Natl Cancer Inst 35: 707-717.
- Vlachodimitropoulos D, Norppa H, Autio K, Catalan J, Hirvonen A, Tasa G, Uuskula M, Demopoulos NA and Sorsa M (1997) GSTT1-dependent induction of centromere-negative and -positive micronuclei by 1,2:3,4-diepoxybutane in cultured human lymphocytes. Mutagenesis 12: 397-403.
- Ward DE and Hao WM (1992) Air toxic emissions from the burning of biomass globally - preliminary estimates. Presented at the 85th Annual Meeting of the Air and Waste Management Association, Kansas City, Missouri.
- Ward EM, Fajen JM, Ruder AM, Rinsky RA, Halperin WE and Fessler-Flesch CA (1995) Mortality study of workers in 1,3-butadiene production units identified from a chemical workers cohort. Environ Health Perspect 103: 598-603.
- Ward EM, Fajen JM, Ruder AM, Rinsky RA, Halperin WE and Fessler-Flesch CA (1996) Mortality study of workers employed in 1,3-butadiene production units identified from a large chemical workers cohort. Toxicology 113: 157-168.
- Wilson RH (1944) Health hazards encountered in the manufacture of synthetic rubber. J Am Med Assoc 124: 701.
- World Health Organization (WHO) (2001) 1,3-Butadiene: Human Health Aspects. (Concise International Chemical Assessment Document (CICAD) 30).
- Xi L, Zhang L, Wang Y and Smith MT (1997) Induction of chromosome-specific aneuploidy and micronuclei in human lymphocytes by metabolites of 1,3-butadiene. Carcinogenesis 18: 1687-1693.
- Zhang L, Hayes RB, Guo W, McHale CM, Yin S, Wiencke JK, Patrick O'Neill J, Rothman N, Li GL and Smith MT (2004) Lack of increased genetic damage in 1,3-butadiene-exposed Chinese workers studied in relation to EPHX1 and GST genotypes. Mutat Res 558: 63-74.

(資料) 1,3-ブタジエンの有害性評価・法規制等の現状について

(1) 発がん性に関する評価

IARC (国際がん研究機関)

グループ 2A

EU (欧州連合)

カテゴリー 1

USEPA (米国環境保護庁)

Inhalation Unit Risk - $3 \times 10^{-5} / \mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.08 / ppm) (IRIS)

ACGIH (米国産業衛生専門家会議)

グループ A2

日本産業衛生学会

1

(2) 大気に関する基準

英国大気質基準

1 ppb ($2.25 \mu\text{g}/\text{m}^3$)

(3) 職業曝露に関する基準

ACGIH

TWA 2 ppm ($4.4 \text{ mg}/\text{m}^3$)

DFG (ドイツ学術振興会)

人に対する発がん物質であることを理由に許容濃度を定めず、技術指針を提示している。

(4) その他法令による指定

高圧ガス保安法 一般高圧ガス保安規則 (可燃性ガス)

航空法 (危険物高圧ガス)

港則法 (危険物 (高圧ガス))

船舶安全法 (危険物等級 2.1 高圧ガス)

海洋汚染防止法 (有害液体物質 C 類)

消防法 (危険物第四類 (引火性液体) 1. 特殊引火物)

特定化学物質の環境への排出量の把握及び管理の改善の促進に関する法律

(第一種指定化学物質)

労働安全衛生法 (危険物 (引火性の物) 名称等を通知すべき有害物)