

メチルイソブチルケトン
 $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
 [CAS No. 108-10-1]
許容濃度 20 ppm (82 mg/m³) (皮)
発がん性分類第 2 群 B

別名：ヘキソン, 4-メチルペンタノン, イソプロピルアセトン, hexone, 4-methyl-2-pentanone, isopropylacetone, MIBK

1. 物理化学的性質ならびに用途¹⁾

常温常圧では芳香の無色の液体, 嗅覚閾値は0.3~0.7 ppm. 分子量: 100.16, 比重: 0.8017 (20°C), 沸点: 115.8°C, 融点: -84.7°C, 蒸気圧: 2.1 kPa (20°C), logPow: 1.38, 水に 1.91 g/dl 可溶, 多くの有機溶剤と混和可能, 1 ppm = 4.09 mg/m³, 1 mg/m³ = 0.245 ppm (25°C) 用途: セルロースやポリウレタン塗料の溶剤, 抽出溶媒, メチルアミルアルコールの原料成分, エチルアルコールの変性剤

2. 吸収, 代謝, 分布, 蓄積, 排泄

8名の男性ボランティアに, 10, 100, 200 mg/m³ (2.45, 24.5, 49 ppm) のメチルイソブチルケトン (MIBK) を50Wの運動負荷の下2時間吸入曝露した時, 肺内滞留率はいずれの濃度も約60%だった. 血中MIBK濃度は曝露開始とともに上昇し, プラトーには達せず, 全ての曝露濃度で血液クリアランスは1.6 l/h/kgだった. 血中半減期は, 2相性で100 mg/m³曝露で11と59分, 200 mg/m³の曝露では13と74分であった. 総摂取量の0.04%が曝露後3時間以内に尿中未変化体として排泄され, 4-メチル-2-ペンタノール (4-MPOL) と4-ヒドロキシ-4-メチル-2-ペンタノン (HMP) 濃度は検出限界値の5 mmol/l未満だった²⁾.

雄SDラットに200, 400, 600 ppmのMIBKを3日間1日4時間吸入曝露した直後または150, 300, 600 mg/kgを経口投与した1時間後では, 肝, 肺及び血漿中のMIBKと代謝物のHMPは投与方法に関係なく投与量に関連して増加したが, 代謝物の4-MPOL濃度は投与方法に影響され, 経口投与では検出されなかった³⁾.

雄SDラットに500 mg/kgのMIBKを経口投与して12時間後までMIBKと代謝物のHMPの血漿中濃度を測定した結果, 79%がHMPでピークは9時間後, 20%がMIBKでピークは0.25時間後だった⁴⁾.

CD-1マウスにMIBK 500 mg/kgを腹腔内投与した時, 血中と脳中の主要代謝物は4-MPOLとHMPだった. 4-MPOLを投与した時, MIBKまたはHMPが見られたが, HMPの投与ではMIBKまたは4-MPOLは見られなかった⁵⁾.

8匹のモルモットの剃毛した背部皮膚3.14 cm²に1 mlのMIBK原液を塗布し密閉した. 血中濃度 (26.7 μmol/l) および経皮吸収速度 (1.1 μmol/cm²・min) の平均値は, 曝露開始から10~45分後に最大値に達した. ボランティアに100 mg/m³のMIBKを2時間吸入曝露した時, 肺への取り込み速度は14 μmol/min (1.69 mmol/120 min) だった²⁾. ヒトの経皮吸収率をモルモットの値の10分の1程度 (0.11 μmol/cm²・min) と仮定すると, 約125 cm²の皮膚面積に相当する. 片手の皮膚面積は約370 cm²なので, 液体MIBKに片手を浸した場合, 約300 mg/m³の吸入曝露に相当すると推定した⁶⁾.

物理化学的特性より, その飽和MIBK水溶液の皮膚浸透速度は, ヒトで1時間あたり0.95 mg/cm²と推定された⁷⁾.

3. ヒトにおける影響

8名の男性ボランティアは2時間10, 100, 200 mg/m³ (2.45, 24.5, 49 ppm) のMIBK曝露と50wの運動負荷を受けた時, 眼 (1/8, 1/8, 0/8), 鼻 (1/8, 3/8, 3/8), 喉の刺激 (1/8, 3/8, 3/8) や吐き気 (0/8, 0/8, 1/8), 眩暈 (1/8, 2/8, 2/8) の自覚症状を訴え, 総合した症状の程度は濃度依存的に増加したが, 単純反応課題や暗算試験の成績には曝露による有意な影響は見られなかった²⁾.

19歳から47歳の男女ボランティア各6名に, 10, 200 mg/m³のMIBKを2時間曝露した時, 単純反応課題, 暗算試験, 心拍数に影響は見られなかったが, 200 mg/m³では疲労感や気道刺激の訴えが有意に増加した⁸⁾.

18~32歳の男子学生13名と女子学生12名に100 ppmのMIBKを4時間曝露して経時的に血中濃度と呼気中濃度を測定し, 神経行動学的効果を測定するために, 5つの精神運動テスト (選択反応時間 [CRT], 単純反応時間 [SRT], 視覚ヴィジランス, 二重課題, 記憶検索課題), 1つの感覚運動テスト (姿勢動揺), および神経生理学的テスト (瞬き反射) を曝露中に実施し, 曝露前後に気分プロフィール (POMS) を実施した. その結果, 平均血中濃度は曝露前の<0.3 μg/mlから曝露中は0.6±0.5 μg/ml, 曝露後90分で0.1±0.3 μg/ml, 20時間後では<0.3 μg/mlだった. 女子における視覚ヴィジランスの正答率はMIBKの血中濃度と有意な正の直線関係が得られた. また, 被験者は頭痛 (24%), 吐き気 (20%), 喉の痛み (30%) を訴えた. しかし, コントロールも頭痛 (12%), 吐き気 (6%), 喉の痛み (34%) を訴えた⁹⁾.

ボランティア男女各2名の4名 (40.5±13.3歳) に1日7時間, 3日間, 20と40 ppmのMIBKを曝露し, 曝露前に1回, 曝露後に3回嗅覚閾値 (OPT) を測定した結果, 全ての日の曝露直後OPT濃度は曝露前の9倍に上昇しており, 95分後でも曝露前のレベルに戻らなかった. 曝露中の1時間ごとのアンケート調査では, 感知される

臭気の強さは入室時に強く、時間と共に減少し2時間後には安定した。1名が鼻、眼、喉の刺激症状および頭痛を一貫して訴え、他の被験者では眼と喉の刺激がそれぞれ1回ずつ報告され、頭痛は2人目から頻雑に報告されたが、吐き気を報告した人はいなかった¹⁰⁾。

作業中 MIBK 濃度 328 mg/m^3 (80 ppm)、1日20~30分間最高濃度 $2,050 \text{ mg/m}^3$ (500 ppm) に曝露された19名の作業者の半数以上が、脱力感、食欲不振、頭痛、眼の刺激、胃痛、吐き気、嘔吐、喉の痛みを訴えた。不眠症、傾眠、胸やけ、腹痛、ふらつきを経験した作業者も数人いた。4人の作業者にわずかに肝臓肥大がみられ、6人に非特異的な大腸炎がみられた。臨床化学検査では、どの作業者にも異常はみられなかった。5年後、作業方法は大幅に改善され、最高濃度は $410\sim 430 \text{ mg/m}^3$ (100~105 ppm)、平均濃度は 205 mg/m^3 (50 ppm) であった。数人の作業者が依然として目や上気道の炎症、胃腸や中枢神経系への影響を訴え、2人の作業者には軽度の肝臓肥大が残っていたがその他の症状は消失していた¹¹⁾。

4. 実験動物に対する影響

急性毒性¹²⁾

急性毒性は低いことが知られており、ラット4時間吸入曝露による LC_{50} は $8,200\sim 16,400 \text{ mg/m}^3$ (2,000~4,000 ppm)、マウス2時間吸入曝露による LC_{50} は $20,500 \text{ mg/m}^3$ (5,000 ppm) と報告されている。Swiss-OF1雄マウスの5分間吸入曝露による呼吸数50%減少 (RD_{50}) は3,195 ppm と報告されている。

反復毒性

Phillips ら¹³⁾ は雌雄各6匹のF344ラットとB6C3F1マウスに0, 100, 500, 2,000 ppmのMIBKを1日6時間、5日間、2日間休んだのち4日間曝露した。2,000 ppm群の雄ラットと雌マウスの肝および腎重量はコントロール群に比べ有意に増加していた。肝の相対重量は雄ラットの2,000 ppmと500 ppm群、雌ラットと雌マウスの2,000 ppm群で有意に増加していた。雄マウスの腎の相対重量は有意に低下していた。MIBK曝露に起因する剖検所見は見られなかったが、顕微鏡下では、雄ラットの2,000 ppm群では近位尿細管細胞に硝子滴発生と上皮細胞の再生が見られ、500 ppm群では硝子滴の発生のみ見られたが、雌ラットには異常はなかったことから α_2 -u-グロブリンとの関連が考えられた。

さらに、雌雄各14匹のラットとマウスに0, 50, 250, 1,000 ppmのMIBKを1日6時間、週5日、14週間曝露した。体重はコントロールと差が見られなかった。雄ラットと雄マウスの1,000 ppm群では、肝臓重量と相対重量が有意に増加していたが、雌ではそれらは見られなかった。マウスでは、血液学的指標に変化はなかったが、1,000 ppm群雄ラットでは血小板数が増加し、雌ラット

1,000 ppm群では好酸球が減少していた。雄ラットの1,000 ppmと250 ppm群では血清コレステロールが有意に増加していた。尿糖排泄は雄ラットの1,000 ppmと250 ppm群及び雌ラット1,000 ppm群が増加していた。ラット及びマウスとも剖検所見には異常が見られず、1,000 ppmと250 ppm群雄ラットの腎近位尿細管細胞内の硝子滴発生率と程度が増加していた。

David ら¹⁴⁾ は、SDラットのスケジュール制御オペラント行動(SCOB)を指標に、MIBKの反復曝露の影響を調べた。行動試験に用いたラットは食餌制限下(1日14g)でSCOB訓練が週4日実施され、最終的にmultiple 4FR 20:2FI 120 sec スケジュール下でのSCOBがベースラインとされた。13週間反復曝露の開始を基準として、その1週間前、4週間後、8週間後、14週間後の行動変化から曝露影響が調べられた。行動指標としては、FRでの連続反応時の反応率(FR run Rate)、FRでの強化後反応休止時間(FR Pause Duration)、FIでの平均反応率(FI rate)、FIでの累積反応記録の曲線の型の指標(Index of Curvature)が求められ、曝露の影響が調べられた。曝露は、日々のSCOB測定後、1日6時間、週5日、0, 750, 1,500 ppmの濃度で実施された。SCOB実施のための食事制限の影響をみるため、自由摂食条件で(SDOBを実施しない)群を設け、曝露が体重に及ぼす影響など、食餌強化によるSCOBに影響しそうな要因に影響するかについても観察を実施した。曝露によるSCOBへの影響は、どの行動指標にも認められなかったが、体重及び肝重量の増加が認められた。食餌制限を実施しない群では曝露により腎・肝の重量の増加が観察された(体重は有意ではない若干の増加のみ)。

NTP¹⁵⁾ は雌雄各50匹のF344ラット及びB6C3F1マウスに0, 450, 900, 1,800 ppmのMIBKを1日6時間、週5日、104週間曝露した。1,800 ppm群の雄ラットの生存率は19/50とコントロール群32/50に比べ有意に低かった。97週目の900 ppm及び89週目の1,800 ppm群の雄ラットの平均体重はコントロール群に比べ有意に低かった。慢性腎症の発生率は雄ラットではコントロール群と差が見られなかった(42/50, 45/50, 47/50, 50/50)が、雌ラットでは曝露濃度に依存して増加(19/50, 35/50, 38/50, 44/50)していた。雄の腎盂の移行上皮過形成は雄で1/50, 5/50, 6/50, 19/50と900/1,800 ppmで有意に増加した。腎乳頭の鈣質沈着は雄で1/50, 6/50, 22/50, 29/50とすべての曝露群で有意に増加した。腎尿細管過形成の発生率は雄で1/50, 14/50, 7/50, 21/50とすべての曝露群で有意に増加した。雄で見られたこれらの変化は α_2 -u-グロブリン腎症との関連が示唆される。

曝露雌雄マウスの生存率はコントロール群と差がなかった。1,800 ppm群の雌マウスの平均体重は17週以降コントロール群に比べ有意に低かった。450および1,800

ppm の雌では、肝臓の好酸性増殖巣の発生頻度が有意に増加した。

生殖毒性

Tyl¹⁶⁾はF344ラットおよびCD-1マウスに妊娠6-15日に1日6時間、0, 300, 1,000, 3,000 ppmのMIBKを吸入曝露し、ラットは妊娠21日、マウスは妊娠18日にCO₂で窒息または頸椎脱臼により安楽死させ、生存胎児は外見、内臓、骨格の変化を観察した。3,000 ppm群のラットでは母体毒性として協調性喪失と後肢の部分的麻痺や流涙、体重低下、腎相対重量増加、摂食量の減少が見られ、胎児毒性としては胎児体重の低下と椎骨、胸骨および遠位四肢の骨格変異が見られた。3,000 ppm群のマウスでは、母体毒性として曝露による死亡増加(3/25, 12%)、後肢の部分的麻痺や不規則歩行、運動失調、流涙、毛並みの乱れ、肝の絶対および相対重量増加が見られ、胎児毒性としては死亡胎児の増加、胎児体重の低下と椎骨、胸骨、四肢および頭蓋板の骨化度の低下が見られた。いずれの動物種においても3,000 ppm群にのみ母体毒性と胎児毒性が見られた。

Nemec¹⁷⁾は1群各30匹の雌雄SDラット(F0)を交配してF1世代を作り、さらに兄弟交配を避けてF2世代を作った。F0とF1の雄ラットには0, 500, 1,000, 2,000 ppmのMIBKを1日6時間、週7日、交配前10週間と交配中から安楽死1日前まで曝露した。F0とF1の雌ラットには交配前10週間、交配中、妊娠中、授乳中、安楽死1日前まで曝露した。母動物とその子供は生後21日まで同居させた。F0ラットでは曝露中間時点での単音刺激に対する反応低下や無反応が1,000と2,000 ppm群で見られたが、曝露後1時間では正常で、それ以外の臨床所見はなかった。雌雄ラットにおいて、発情周期、授精能や精子形成など生殖に関する異常は見られなかった。雌雄2,000 ppm群において絶対および相対肝重量の増加が見られ、小葉中心性の肝細胞肥大の濃度依存的増加が見られた。雄における絶対および相対腎重量増加は全ての曝露群に見られ、1,000および2,000 ppm群では、様々な炎症と尿管基底膜の肥厚を伴う好塩基性尿管を特徴とする腎症の発生の増加と相関していた。しかしながら、雌では影響が見られなかった。F1の出生数、大きさ、性比、体重などに曝露の影響は見られなかった。F1成熟動物の雄1,000 ppmと雌雄2,000 ppmに曝露中間時点での単音刺激に対する反応低下や無反応が見られた。雌雄ラットにおいて、発情周期、授精能や精子形成など生殖に関する異常は見られなかった。剖検では異常所見は見られなかったが、雌雄2,000 ppm群において絶対および相対腎重量増加がみられ、F0と同様小葉中心性の肝細胞肥大の濃度依存的増加が見られた。雄では腎症及び腎皮質尿管上皮に均質で発達した好酸性で球状の介在物/液滴が観察され、絶対および相対腎重量増加がみられた。

しかしながら、雌ではこれらは見られなかった。F2の出生数、大きさ、性比、体重などに曝露の影響は見られなかった。

遺伝毒性

O'Donoghue¹⁸⁾によると、エームス試験(Ames)、マウスリンフォーマ試験(ML)、BALB/3T3形質転換試験(CT)、不定期DNA合成試験(UDS)、小核試験(MN)を実施した結果、Ames, UDS, およびMN試験では曝露に関連した統計的に有意な差は見られず、明らかに陰性の結果だった。MLでは、テストした最高濃度の細胞毒性が現れる濃度でのみ陽性で、ラット肝S9活性化では陰性だった事から、陰性と考えられた。CTでは再現性がなかった。また、ラット肝S9活性化でのMLとCT試験でも同様であった。

発がん性

雌雄各50匹のF344/Nラットに0, 450, 900, 1,800 ppmのMIBKを6時間/日、5日/週、104週吸入曝露した。雄では腎尿管癌の発生率は0/50, 1/50, 0/50, 2/50と1,800 ppm群で増加し、腎尿管腺腫は2/50, 3/50, 3/50, 10/50とすべての群で見られた。癌腫と腺腫を合わせた発生率は2/50, 4/50, 3/50, 11/50だった。雌1,800 ppm群の2匹に腎間葉系腫瘍が見られた。雄の単核細胞白血病の発生率には正の傾向(25/50, 26/50, 32/50, 35/50)があり、1,800 ppm群では発生率が有意に増加した¹⁵⁾。

雌雄各50匹のB6C3F1マウスに0, 450, 900, 1,800 ppmのMIBKを6時間/日、5日/週、105週吸入曝露した。雌雄1,800 ppm群では肝細胞腺腫(雄17/50, 25/50, 23/50, 34/50:雌13/50, 15/50, 20/50, 23/50)および肝細胞癌との複合(雄27/50, 34/50, 28/50, 37/50:雌17/50, 17/50, 22/50, 27/50)の発生率が有意に増加した¹⁵⁾。

5. 許容濃度の提案

1984年に許容濃度として50 ppm(200 mg/m³)が提案されている。今回は、それ以降の報告を主として検討した。

ボランティア曝露では、刺激性と中枢神経症状が見られている。ボランティア曝露においては、20 ppm 7時間 3日間、24.5 ppm 2時間、49 ppm 2時間曝露で刺激の訴えが見られているが、単純反応課題、暗算試験、心拍数などに影響は見られていないので、20 ppmがLOELと考えられる。職業性曝露においては、50 ppmがLOAELと考えられる。

動物実験では、ラットにおける14週間曝露で雄に血清コレステロールの増加と尿糖排泄の増加が250 ppmで見られているが、剖検所見に異常がなかったため、LOAELとは考えられない。2年間曝露で腎尿管過形成が見ら

れた 450 ppm が LOAEL と考えられる。ラットとマウスの試験で発がん性がみられたこと、みられた腫瘍がヒトへの外挿を否定する明確な証拠がないことから、発がん性分類は2Bにする。

モルモットの実験などから、経皮吸収性が考えられた。以上より、許容濃度として 20 ppm, 発癌分類2B, 「皮」を提案する。

6. 他機関の提案値

ACGIH: TLV-TWA 20 ppm (82 mg/m³) ; TLV-STEL 75 ppm (307 mg/m³) ; 発がん性 A3 (2010年)

DFG: MAK 20 ppm (83 mg/m³) ; H : 生殖毒性 C (2000年)

IARC: Group 2B

7. 勧告の履歴

2023年度 (改定案)

許容濃度 : 20 ppm (82 mg/m³)

発がん性分類 : 2B

「皮」

1984年度 (新設)

許容濃度 : 50 ppm (200 mg/m³)

文 献

- ACGIH, ed. Methyl isobutyl ketone. Cincinnati: ACGIH, 2010.
- Hjelm E, Hagberg M, Iregren A, et al. Exposure to methyl isobutyl ketone: toxicokinetics and occurrence of irritative and CNS symptoms in man. *Int Arch Environ Health* 1990;62:19-26.
- Duguay A, GJ P. Tissue concentrations of methyl isobutyl ketone, methyl-n-butyl ketone and their metabolites after oral or inhalation exposure. *Toxicol Lett* 1995;75:51-8.
- Gingell R, Regnier J, Wilson D, et al. Comparative metabolism of methyl isobutyl carbinol and methyl isobutyl ketone in male rats. *Toxicol Lett* 2003;136:199-204.
- Granvil C, Sharkawi M, Plaa G. Metabolic fate of methyl n-butyl ketone, methyl isobutyl ketone and their metabolites in mice. *Toxicol Lett* 1994;70:262-7.
- Hjelm EW, Boman A, Fernström P, Hagberg M, Johanson, G. Percutaneous uptake and kinetics of methyl isobutyl ketone (MIBK) in the guinea-pig. *Toxicol Lett* 1991;56:79-86.
- Fiserova-Bergerova V, Pierce JT, Droz PO. Dermal absorption potential of industrial chemicals: Criteria for skin notation. *Am J Ind Med* 1990;17:617-35.
- Iregren A, Tesarz M, Hjelm E. Human experimental MIBK exposure: Effects on heart rate, performance, and symptoms. *Environ Res* 1993;63:101-8.
- Dick R, Krieg EJ, Setzer J, et al. Neurobehavioral effects from acute exposures to methyl isobutyl ketone and methyl ethyl ketone. *Fundam Appl Toxicol* 1992;19:453-73.
- Gagnon P, Mergler D, Lapare S. Olfactory adaptation, threshold shift and recovery at low levels of exposure to methyl isobutyl ketone (MIBK). *Neurotoxicology* 1994;15:637-42.
- Armeli G, Linari F, Martorano G. Clinical and hematological examinations in workers exposed to the action of ketone (MIBK) repeated after five years. *Lav Um* 1968;20:418-424 (Ita) (DFG. Hexone. MAK Value Documentation 1999. In: Henschler G & Greim H, eds. Occupational Toxicants: Critical Data Evaluation of MAK Values and Classification of Carcinogen. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 1999;13:169-180より引用)
- DFG. Hexone MAK Value Documentation 1999. In: Henschler G & Greim H, eds. Occupational Toxicants: Critical Data Evaluation of MAK Values and Classification of Carcinogen. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 1999;13:169-18.
- Phillips R, Moran E, Dodd D, et al. A 14-week vapor inhalation toxicity study of methyl isobutyl ketone. *Fundam Appl Toxicol* 1987;9:380-8.
- David R, Bernard L, Banton M, et al. The effect of repeated methyl iso-butyl ketone vapor exposure on schedule-controlled operant behavior in rats. *Neurotoxicol* 1999;20:583-93.
- NTP. Toxicology and carcinogenesis studies of methyl isobutyl ketone in F344/N rats and B6C3F1 mice. Research Triangle Park, NC: National Institute of Health, 2007 Contract No.: NTP TR 538.
- Tyl R, France K, Fisher L, et al. Developmental toxicity evaluation of inhaled methyl isobutyl ketone in Fischer 344 rats and CD-1 mice. *Fundam Appl Toxicol* 1987;8:310-27.
- Nemec M, Pitt J, Topping D, et al. Inhalation two-generation reproductive toxicity study of methyl isobutyl ketone in rats. *Int J Toxicol* 2004;23:127-43.
- O'Donoghue J, Haworth S, RD C, et al. Mutagenicity studies on ketone solvents:methyl ethyl ketone, methyl isobutyl ketone, and isophorone. *Mutat Res* 1988;206:149-61.