

成分名	ジブチルヒドロキシトルエン
英 名	Dibutylhydroxytoluene
CAS No.	128-37-0
収載公定書	薬添規 食添 外原規 EP NF
A TOXNET DATABASE へのリンク	https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/128-37-0

投与経路	用途
経口投与	安定(化)剤、滑沢剤、抗酸化剤、粘着剤、防腐剤、保存剤、溶解補助剤
一般外用剤	
経皮	
舌下適用	
直腸腔尿道適用	
歯科外用及び口中用	
その他の外用	
眼科用剤	
筋肉内注射	
静脈内注射	
殺虫剤	

JECFA の評価

ADI は「0-0.3mg/kg 体重/日」と評価されている。(第 44 回会議、1995 年)

1. 単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50 ¹⁾	文献
ラット	経口	>1700-1970mg/kg	Deichmann et al., 1955
ラット	経口	2450mg/kg	Karplyuk, , 1959
マウス	経口	2000mg/kg	Karplyuk, , 1959
マウス DBA/2N 系 (近交系)	腹腔内	138mg/kg	Kawano et al., 1981
マウス BALB/cNnN (近交系)	腹腔内	1739mg/kg	Kawano et al., 1981
マウス C57BL/6N (近交系)	腹腔内	917mg/kg	Kawano et al., 1981
マウス ICR-JCL (非近交系)	腹腔内	1243mg/kg	Kawano et al., 1981

2. 反復投与毒性

2-1 マウス

① マウスを用いた 7 週間反復投与毒性試験

MTDを調べる目的で1群雌雄各5匹のB6C3F1系マウス(6週齢)に体重1kg当り0、3100、6200、12500、25000又は50000mg BHTを混餌法で与え、7週間反復投与毒性試験を実施した。死亡例は50000mg/kg群(雄1例、雌4例)、25000mg/kg群(雌1例)に認められた。体重の増加抑制が用量に相関して認められた。病理組織検査では雄25000mg/kg群の肝臓に小葉中心性の軽度空胞化が認められた(NCI, 1979)¹⁾

② マウスを用いた10週間反復投与毒性試験

癌原性試験の用量設定のため、1群雌雄各10匹のB6C3F1系マウスに0、0.25、0.5、1、2又は4% BHT含有食を与え、10週間反復投与毒性試験を実施した。被験物質群には雌雄各10匹、対照群には雌雄各20匹を宛てた。4%群に体重増加抑制、脾臓、心臓、腎臓に飢餓萎縮が認められた。MTDは2%含有食の条件下と判断された(Inai et al., 1988)¹⁾

③ マウスを用いた12ヶ月間反復投与毒性試験

1群18匹の8週齢BALB/c系雄マウスに0.75% BHT含有食を与え、12ヶ月間反復投与毒性試験を実施した。亜急性胆管炎を伴う肝内胆管の著しい過形成が認められた(Clapp et al., 1973)¹⁾

④ マウスを用いた10ヶ月間及び1年間反復投与毒性試験

1群雌雄各17-39匹の6-10週齢C3H系マウスに0.05又は0.5% BHT含有の半合成飼料を与え、10ヶ月間反復投与毒性試験を実施した。対照群には半合成飼料及び市販飼料を与えた。雄の被験物質投与群に肝細胞腺腫の発現率の上昇が認められ、その頻度は0.5%群38%(10/26)、0.05%群58%(15/26)、半合成飼料群5%(2/37)、市販飼料群18%(7/38)であった。追加試験としてC3H系マウスに0又は0.5% BHT含有食を10ヶ月間間与えた後、1ヶ月間休薬した。雄マウスの肝細胞腺腫の発現率は対照群9%(3/35)、0.5%群17%(5/29)であった。BALB/c系マウスに0、0.5又は5%含有食を与え、1年間反復投与毒性試験を実施した。肝腫瘍の発現率は対照群13%(4/30)、0.5%群14%(6/43)、5%群7%(2/28)であった。C3H系マウスを用いた12ヶ月間反復投与毒性試験の対照群背景データにおける自然発生肝腫瘍発現率は雄41-68%、雌6-13%であった(Peraino et al., 1973)。この資料から、C3H系マウスを用いたBHT反復投与毒性試験における肝細胞腺腫の発現率上昇はBHTの癌原性を示唆するものでないと判断された(Lindenschmidt et al., 1986)¹⁾

⑤ マウスを用いた16ヶ月間反復投与毒性試験

11匹のBALB/c系マウスに0又は0.75% BHT含有食を与え、16ヶ月間反復投与毒性試験を実施した。肺腫瘍の発現率は対照群24%、0.75%群63.6%であった(Clapp et al., 1974)。しかし、1群の動物数を増加させた追試験では、BHTは雌雄マウスの肺腫瘍発現率に影響を及ぼさなかった(Clapp et al., 1975)¹⁾

2-2 ラット

① ラットを用いた25日間反復投与毒性試験

1群5又は10匹のラットに0.8又は1% BHT含有食を与え、paired feedingによる25日間反復投与毒性試験を実施した。1%群に体重増加抑制が認められた(Deichmann, 1955)¹⁾

ラットを用いた6週間反復投与毒性試験

② 20%ラード含有食に0、0.1、0.2、0.3、0.4又は0.5% BHTを添加し、1群雌雄各3匹の離乳期ラ

ットに 6 週間与えた。体重増加抑制、肝臓重量の増加が被験物質投与群に認められた。BHT の投与量と相関して血清コレステロール値、副腎コレステロール値の増加が観察された(Johnson & Hewgill, 1961)¹⁾

③ ラットを用いた 6 週間反復投与毒性試験

0 又は 20%ラード含有食に 0.5% BHT を添加し、ラットに 6 週間与えた。ラード含有の有無に関わらず基礎代謝上昇、肝臓コレステロール値上昇及び生体内の全脂肪酸含量減少が認められた。(Johnson & Holdsworth, 1968)¹⁾

④ ラットを用いた 7 週間反復投与毒性試験及び次世代試験

0 又は 20%ラード含有食に 0.1% BHT を添加し、1 群 12 匹の雌雄ラットに 7 週間与えた結果、20%ラード群の雄に体重増加抑制が認められた。paired feeding 試験の結果から、増加抑制は BHT に起因する変化と結論された。BHT の毒性はラード含有量増加に伴い強まり、次世代児の 10%に無眼球症が認められた(Brown et al., 1959)¹⁾

⑤ ラットを用いた 7 週間反復投与毒性試験

MTDを決定する目的で雌雄各 5 匹の F344 ラットに 0、0.62、1.25、2.5 又は 5% BHT 含有食を与え、7 週間反復投与毒性試験を実施した。被験物質投与に起因する死亡は 5%群(雌雄各 5 例)に認められた。体重増加抑制が投与量と相関して認められ、投与終了時の体重は 2.5%群では対照群の 38-44%であった。1.2%群に軽度の造血機能亢進が認められた(NCI, 1979)¹⁾

⑥ ラットを用いた 8 週間反復投与毒性試験

19.9%カゼインを含有食に 0、0.02 又は 0.2% BHT を添加し、幼若ラット(1 群 8 匹)に 8 週間投与した。BHT は体重を増加させ、蛋白効率を改善させた (Sporn & Schobesch, 1961)¹⁾

⑦ ラットを用いた 68-82 日間反復投与毒性試験

ラットに BHT 250mg/kg を投与し、68-82 日間反復投与毒性試験を実施した結果、肝細胞に脂肪浸潤及び体重増加抑制が認められた (Karplyuk, 1959)¹⁾

⑧ ラットを用いた 10 週間反復投与毒性試験

1 群雌雄各 20 匹のラットに 1% BHT 含有食を与え、10 週間反復投与毒性試験を実施した。相対肝重量の増加と肝細胞の変化が認められたが、数週間の休薬でこれらの変化は消失した(Goater et al., 1964)¹⁾

⑨ ラットを用いた 10 週間反復投与毒性試験

10%脂肪含有食に 0.03、0.1 又は 0.3% BHT を添加し、ラット(1 群雌雄各 16 匹)に 10 週間与えた。なお、対照群は 2 群設定した。体重増加抑制は雄の 0.3%群にのみ認められた。血液コレステロール値に異常は認められなかった。死亡例は 0.3%群(雄 4 例、雌 2 例)、0.1%群(雄 2 例)、対照の 2 群(雄各 1 例)に認められた(Frawley et al., 1965b)¹⁾

⑩ ラットを用いた 16 週間反復投与毒性試験

1 群雌雄各 24 匹の離乳期ラットに 0 又は 0.1% BHT 含有食を与え、16 週間反復投与毒性試験を実施した。体重増加率、摂餌量に異常は認められなかった。肝臓及び副腎の重量増加が認められたが、病理組織学的変化は観察されなかった(Gaunt et al., 1965a)¹⁾

2-3 イヌ

イヌを用いた 4 週間及び 12 ヶ月間反復投与毒性試験

4 匹のイヌに BHT 1.4-4.7g/kg を 2-4 日毎に 4 週間投与した。軽度から中等度の下痢が認められたが、病理解剖所見に異常は認められなかった。BHT 0.15-0.98g/kg を週 5 日 12 ヶ月間投与した。一般状態、病理解剖所見、病理組織学的所見に異常は認められなかった (Deichmann et al., 1955)¹⁾

2-4 サル

サルを用いた 4 週間反復投与毒性試験

1 群 3 匹の幼児又は若齢アカゲサルに BHT 0、50 又は 500mg/kg を与え、4 週間反復投与毒性試験を実施した。尿、血液及び血液化学の所見に被験物質に起因する変化は認められなかった。病理組織学的検査において、肝臓において細胞及び核に腫大が認められた以外に被験物質に起因する異常は観察されなかった (Allen & Engblom, 1972)¹⁾

3. 遺伝毒性

試験	試験系	BHT 濃度	結果	文献
復帰変異	サルモネラ TA1535, TA1537 TA1538	0.015-0.6%	陰性	Brusick, 1975 ¹⁾
復帰変異	サルモネラ TA97, TA102, TA104, TA100	100-10000 μ g/plate	陰性	Williams et al., 1990b ¹⁾
復帰変異	サルモネラ TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	0.015-0.6%	陰性	Brusick, 1975 ¹⁾
復帰変異	サルモネラ TA1535, TA1537 TA1538	0.015-0.6%	陰性	Brusick, 1975 ¹⁾
復帰変異	サルモネラ TA1535, TA1537 TA1538	0.015-0.6%	陰性	Brusick, 1975 ¹⁾
復帰変異	サルモネラ TA1535, TA1537 TA1538	0.015-0.6%	陰性	Brusick, 1975 ¹⁾

4. 癌原性

4-1 マウス

① マウスを用いた 92-96 週間癌原性試験

雌雄各 48 匹の CFI 系マウスに BHT 1000、2500 又は 5000mg/kg を 92-96 週間与え、癌原性試

験を実施した。生存率に有意な群間差は認められなかった。悪性腫瘍の発現率に对照群と最高投与群との間に有意差は認められなかったが、肺腫瘍の発現率が被験物質投与群において上昇した(对照群; 47%、1000mg/kg 群; 53%、2500mg/kg 群; 74%、5000mg/kg 群; 75%)。良性卵巢腫瘍の発現率は对照群には認められなかったが、被験物質投与群において上昇した (Brooks et al., 1976)¹⁾

② マウスを用いた 96 週間癌原性試験

1 群雌雄各 100 匹の B6C3F1 マウスを用いて体重 1kg 当り 0、200、1000 又は 5000mg の BHT を混餌投与法で与え、96 週間の癌原性試験を実施したが、腫瘍発現率は对照群と被験物質投与群の間に有意差を認めなかった(Shirai et al., 1982)¹⁾

③ マウスを用いた 104 週間癌原性試験

1 群雌雄各 50 匹の B6C3F1 マウスに 0、1 又は 2% BHT 含有食を与え、104 週間の癌原性試験を実施した。雄マウスの被験物質投与群に肝細胞腺腫の発現率上昇が認められた (对照群; 19%、1%群; 38%、2%群; 53%) (Inai et al., 1988)¹⁾

④ マウスを用いた 107 又は 108 週間癌原性試験

1 群雌雄各 20 匹(对照群)又は 50 匹(被験物質投与群) の B6C3F1 系マウスに体重 1kg 当り BHT 0、3000、又は 6000mg を 107 又は 108 週間混餌法で与え、癌原性試験を実施した。肝細胞腺腫又は肝細胞癌のそれぞれの発生率に有意差は認められなかったが、両者の合計の発現率は雄で若干増加した(对照群; 1/20、3000mg/kg 群; 4/46、6000mg/kg 群; 5/49) (NCI, 1979)¹⁾

⑤ マウスを用いた生涯試験

1 群 60 匹の FAF 系雄マウスに 0、0.25 又は 0.5% BHT を含有する半合成飼料を与えた。BHT 群の平均寿命は对照群より長く、0.25%群; 17.0 ヶ月、0.5%群; 20.9 ヶ月、对照群; 14.5 ヶ月であった (Harman, 1968)¹⁾

4-2 ラット

① ラットを用いた 24 ヶ月間癌原性試験

1%ラード含有食に 0.2、0.5 又は 0.8% BHT を添加してラット(1 群雌雄各 15 匹)に与え、24 ヶ月間癌原性試験を実施した。一般状態及び病理組織学的所見に被験物質投与に起因する異常は認められなかった(Deichmann et al., 1955)¹⁾

② ラットを用いた 24 ヶ月間癌原性試験及び生涯試験

JCL 系雌雄ラットに 0、0.005、0.062 又は 0.32% BHT 含有食を与え、24 ヶ月間(1 群、10 匹)又は生涯試験(1 群、15 匹)を実施した。癌原性を示唆する異常は認められなかった(Hiraga, 1978)¹⁾

ラットを用いた 104 週間癌原性試験

③ 1 群雌雄各 57 匹の Wistar 系ラットに 0.25 又は 1% BHT 含有食を与え、104 週間の癌原性試験を実施した。对照群には雌雄各 36 匹を宛てた。被験物質投与群の生存率は 40-68%であった。病理組織学的検査の結果、腫瘍発現率の高い臓器組織があったが、用量相関性が認められず、癌原性は陰性と判断された(Shibata et al., 1979; Hirose et al., 1981)¹⁾

ラットを用いた 105 週間癌原性試験

1 群雌雄各 50 匹の Fischer 344 ラットに体重 1kg 当り BHT 3000 又は 6000mg を混餌法で与え、105 週間の癌原性試験を実施した。なお、被験物質は 4%脂肪食に添加した。対照群には普通食を与え、雌雄各 20 匹を宛てた。死亡率及び病理組織学的所見に癌原性を示唆する異常は認められなかった(NCI, 1979)¹⁾

④ ラットを用いた 110 週間癌原性試験

雌雄の F344 ラットに体重 1kg 当り 12000mg BHT を混餌法で与え、110 週間癌原性試験を実施した。肝細胞癌の発現は認められなかった。肝細胞腺腫が対照群及び被験物質投与群に観察されたが、被験物質投与との関連性は認められなかった(Williams et al., 1990a) 1)。4.2.6 ラットを用いた 144 週間癌原性試験及び次世代試験 Wistar 系 ラットに体重 1kg 当り 0、25、100 又は 500mg BHT を混餌法で親世代に 13 週間与え、F1 ラットに体重 1kg 当り 0、25、100 又は 250mg BHT を 144 週間与えた。F1 ラットにおいて、肝細胞腺腫が雌雄の被験物質投与群に、肝細胞癌が雄の被験物質投与群に高い頻度で認められた。F1 ラットにおいて、250mg/kg 群に肝酵素誘導、100mg/kg 以上の群に甲状腺機能亢進像が認められた(Olsen et al., 1986)¹⁾

上述の試験結果から、NOEL は 25 mg/kg と判断された(Price, 1994)¹⁾

BHT (mg/kg)	有効動物数	肝細胞腺腫	肝細胞癌
雄 0	100	1	1
雄 25	80	1	0
雄 100	90	5	1
雄 250	99	18	8
雌 0	100	2	0
雌 25	79	3	0
雌 100	80	6	0
雌 250	99	12	2

5. 生殖発生毒性

5-1 マウス

① 10 又は 20%ラード含有食に 0.1 又は 0.5% BHT を添加しマウスに与え、繁殖させた。0.5%群の 12 日齢出産児に体重増加抑制が認められた。出産児に無眼球症が認められたが、この無眼球症はその後の追試(Anonymous, 1965)では見いだされなかった(Johnson, 1965)¹⁾

② マウス又はラットを用いた BHT の胎児毒性試験を以下の 3 種の投与法で実施したが、異常は認められなかった。妊娠期間中に 1 回投与(1000mg/kg)、交配前及び妊娠期間中(750mg/kg)、交配前 7-10 週間及び妊娠期間中(マウス; 250-500 mg/kg、ラット; 500 又は 700mg/kg) (Clegg, 1965)¹⁾

③ 0 又は 5% BHT 含有食を妊娠マウス及び出産児に与え、出産児の行動を観察した。5%群に睡眠時間短縮、群居から隔離された時に誘引される攻撃性の増加、学習能力低下が認められた(Stokes & Scudder, 1974)¹⁾

5-2 ラット

- ① 1 群雌雄各 16 匹の離乳期ラットに体重 1kg 当り BHT 0-3000mg を添加した 20%ラード混合食を与え、100 日齢で交配した。同用量の被験物質を出産児に与え、100 日齢で交配させた。繁殖能の異常及び催奇性は認められなかった(Frawley et al., 1965b)¹⁾
- ② 体重 1kg 当り BHT 3000mg をラットに混餌投与し、生殖試験を実施した。母獣の体重増加抑制が認められた以外に一腹胎児数、平均体重、死産児数、生産児数に被験物質投与の影響は観察されなかった(Kennedy et al., 1966)¹⁾
- ③ 5.2.3 0.125%、0.25% 又は 0.5% BHT 含有食を SD 系ラットに交配前から授乳期まで与えた。0.5%群の出産児に体重の増加抑制及び生存率の低下が認められた。離乳前の 0.5%群出産児に平面立ち直り反応時間の遅延、前肢の遊泳行動発達遅延、オープンフィールド試験における活動性低下傾向が認められた(Brunner et al., 1978)¹⁾
- ④ 0 又は 0.5-0.9% BHT 含有食を 6 週齢の Wistar 系ラットに与え、19 週齢で交配させて生殖試験を実施した。出産児は 25 日齢で殺処分した。被験物質投与群の出産児に体重増加抑制、異常行動及び脳に死亡細胞発現率増加が認められた(Meyer & Hansen, 1980) 1)。¹⁾
- ⑤ 0.3% BHT 含有のビタミン E 欠乏食を妊娠ラットに 5 週間与えた結果、毒性症状は認められなかった。しかし、1.6% BHT 含有のビタミン E 欠乏食では胎児体重に著しい増加抑制及び胎児死亡率上昇が認められた(Ames et al., 1956) ラットの生殖試験の最大耐量を検討する目的で、体重 1kg 当り BHT 0、500、750 又は 1000mg を混餌投与法で与え、世代試験を実施した。被験物質投与群の出産児に発育抑制傾向及び肝臓重量の増加が認められた(Robens Institute, 1989)¹⁾

5-3 ニワトリ

0.125% BHT 含有食を 34 週間与えたニワトリの受精率、孵化率及び幼雛の一般状態は対照群と被験物質投与群の間に差はなかった(Shellenberger et al., 1957)¹⁾

5-4 サル

1 群 6 匹の雌赤毛サルに体重 1kg 当り BHA 0 又は 50 mg を交配前 1 年間及び妊娠期間中 165 日間混餌法で与えた。母獣及び出産児に異常は認められなかった(Allen, 1976)¹⁾

6. その他の毒性

6-1 肝毒性

6-1-1 マウス

ddY 系雄マウスに BHT (200-800 mg/kg)と GSH 合成阻害薬を併用して経口投与した。SGPT 活性の上昇及び肝小葉中心性の壊死を特徴とする肝障害が認められた(Mizutani et al., 1987)¹⁾

6-1-2 ラット

- ① Wistar 系雌ラットに 0 又は 0.4% BHT 含有食を 80 週間投与した。肝臓重量、ミクロソームタンパク及び薬物代謝酵素の増加が認められたが、18 日間休薬によりこれらの変化は消失した(Gray et al., 1972)¹⁾

② 雌ラットに 0 又は 0.4% BHT 含有食を 80 週間投与し、18 日間休薬した。投与終了時に肝重量増加、薬物代謝活性酵素の上昇が認められたが、休薬によりこれらに変化は可逆性を示した (Crampton et al., 1977)¹⁾

③ 1 群 8 匹の Wistar 系雄ラットに 0.5% BHT 含有食を 2、4、8、10 又は 14 日間与えた結果、[3H] チミジンの取り込みが増加した。しかし、この変化は 8 日以内に消失した (Briggs et al., 1989)¹⁾
SD 系ラットに BHT を 1 回与え、DNA をアルカリ溶出法で測定した結果、700 mg/kg では溶出増加が認められたが、140mg/kg では異常は認められなかった。この結果から、高用量 BHT は肝臓 DNA に障害を誘発すると結論された (Kitchin & Brown, 1987)¹⁾

④ Wistar 系ラットに BHT 7-250mg/kg を 7 又は 28 日間投与し、その後 1000 又は 1250mg/kg を 4 日間投与した。7 又は 28 日間投与では肝臓肥大及び胆管周囲細胞の壊死が認められたが、高用量 4 日間追加投与では肝小葉中心性の壊死が 48 時間以内に認められた (Powell et al., 1986)¹⁾
SD 系ラットにペントバルビタール又はブチオニンスルホキシドを前処置し、BHT 500 mg/kg を 1 回経口投与した。BHT 単独投与では肝毒性は認められなかったが、ペントバルビタール又はブチオニンスルホキシドとの併用投与で肝細胞の凝固壊死が観察された (Powell & Connolly 1991)¹⁾

6-2 腎毒性

6-2-1 ラット

① BHT 1000 mg/kg の 1 回大量投与は雄 F344 ラットに対して腎毒性を誘発し、ペントバルビタール前処置(80mg/kg、4 日間腹腔内投与)は腎毒性を増強させた。しかし、雌ラットの腎毒性の程度は雄ラットより軽度であった (Nakagawa & Tayama, 1988)¹⁾

② 1 群 5 匹の Wistar 系雌ラットに 1% BHT 含有食(含むカゼイン塩又はラクトアルブミン)を 13-48 日間与え、腎毒性を検討した。BHT はいずれの飼料においても腎症を、更にカゼイン塩含有群に腎石灰沈着を誘発した (Meyer et al., 1989)¹⁾

③ 1 群雌雄各 10 匹の ddY 系雄マウスに 0、1.35、1.75、2.28、2.96、3.85 又は 5% BHT 含有食を 30 日間与え、腎臓の病理組織学的検査を実施した。腎毒性所見が 1.35%以上の投与群に用量と相関して認められた (Takahashi, 1992)¹⁾

6-3 肺毒性

6-3-1 マウス

① 若齢 Swiss Webster 系雄マウスに BHT 63- 500mg/kg を腹腔内投与し、1-5 日後に殺処分した。250mg/kg 以上の投与群の肺に肺胞細胞の増殖、重量増加、DNA 及び RNA 合成量増加が認められた (Saheb & Witschi, 1975)¹⁾

② Swiss 系雄マウスに 400 mg/kg BHT を腹腔内投与し、殺処分 2 時間前に H3 チミジンを与え肺胞細胞への取り込みを調べた。2-5 日後の殺処分動物に H3 チミジン取込量が増加した (Adamson et al., 1977)¹⁾

③ NMRI マウス、Wistar 系ラットに BHT 500 mg/kg を腹腔内又は強制経口投与し、4 日後に C-14 チミジンを投与した後、殺処分した。マウスでは雌雄とも被験物質の腹腔内又は強制経口投

与群に肺で DNA 合成量が増加した。ラットにおいては DNA 合成量増加は雄では認められず、雌では僅かしか認められなかった(Larsen & Tarding, 1978)¹⁾

④ Swiss 系雄マウスに BHT (0、63、215 又は 500 mg/kg)を腹腔内投与し、3 日後に肺 DNA を測定した結果、DNA 濃度の上昇が認められた。この結果から、BHT は肺の炎症及び増殖性病変を増強させると推測された(Omaye et al., 1977)¹⁾

⑤ BHT 投与による Type I 肺胞細胞の変性所見及び再生パターンから BHT と細胞膜の相互作用によって細胞融解及び細胞死が誘発されると推測された(BIBRA, 1977)¹⁾

⑥ BHT 誘発のマウス肺病変は cedar terpenes 投与で抑制された。3 週齢以下のマウスでは肺病変は認められなかった(Malkinson, 1979)¹⁾

⑦ BHT によるマウスの肺病変は 4 メチル基の重水素化で軽減することから、BHT 代謝物 2,6-di-tert-butyl-4-methylene-2,5-cyclohexadienone に起因すると判断された(Mizutani et al., 1983)¹⁾

⑧ 雄マウスに BHT を 1 回投与し、肺の電子顕微鏡観察を実施した結果、type I 肺胞細胞の脱落が観察され、同時にカタラーゼ及びペルオキシソームの減少が認められた(Hirai et al., 1983)¹⁾

BHT 投与による相対肺重量増加の程度は皮下投与の方が腹腔内投与より強かった(Thompson et al., 1986)¹⁾

⑨ BHT と BHA の併用投与は CD-1 系雄マウスを用いた BHT 単独投与による肺重量の増加を増強させた(Thompson & Trush, 1988a)¹⁾

⑩ マウスの肺スライス標本を用いた試験において BHA はタンパク質共有結合を増強した。CD-1 マウスを用いた BHA 皮下投与試験においても同様の結果が得られた (Thompson & Trush, 1988b)¹⁾

⑪ 雌雄 A/J マウスに BHT を投与した結果、肺のカルパイン活性低下が認められた(Blumenthal & Malkinson, 1987)¹⁾

⑫ BHT 又は BHT 代謝物 BHT-BuOH 10-200 mg/kg を C57BL/6J マウスに腹腔内投与した結果、肺毒性の程度は BHT-BuOH の方が BHT より 4-20 倍強かった(Malkinson et al., 1989)¹⁾

合成副腎皮質ステロイド薬メチルプレドニゾロン皮下投与は雄 C57BL/6N マウスにおける BHT 誘発肺毒性を一部抑制した(Okine et al., 1986)¹⁾

⑬ マウスの BHT 誘発肺毒性に代謝物 BHT-BuOH が関与していることが示された(Malkinson et al., 1989)¹⁾

⑭ マウスにおける BHT 誘発臓器特異性は、毒性代謝物の不活化に関与する GSH 含量が肝臓より肺の方が少ないことに起因すると推測された(Bolton et al., 1990)¹⁾。7.3.1.17 4 系統のマウスに BHT を 1 回投与し、肺毒性と致死量について検討した結果、両者の間に相関は認められなかった(Kehrer & DiGiovanni, 1990)¹⁾

⑮ BHT 誘発のマウス肺毒性抑制を非近交系 MF1 マウスを用いて検討した結果、O,O,S-trimethylphosphoro-dithioate、ブルモホスエチル、p-キシレン、 β -ナフトフラボン又はピラゾールは肺毒性を減弱させた(Verschoye et al., 1993)¹⁾

⑯ 1 群 20 匹の Swiss 系マウスに BHT 0、200、400 又は 800mg/kg 腹腔内投与し、24 時間、48 時間又は 7 日後に殺処分した。肺毒性の程度は投与用量及び経過日数に伴い強くなった (Waseem & Kaw, 1994)¹⁾

7. ヒトにおける知見

7-1 誤用

報告なし。

7-2 その他

① BHT と BHA の 1:1 混合物(50mg)を用いたプラセボ対照二重盲検試験が蕁麻疹患者 44 名、アトピー皮膚炎患者 91 名、接触性皮膚炎患者 123 名に対して実施されたが、有効性は認められなかった(Hannuksela & Lahti, 1986)¹⁾

② BHT を含有するサポート包帯を使用した脚潰瘍患者 2 名に接触性皮膚炎が誘発された。この包帯使用中止により、病変は改善された。BHT のパッチテストをこの 2 名の患者に実施した結果、陽性結果が得られた(Dissanayake & Powell, 1989)¹⁾

③ 1336 名の湿疹患者のパッチテスト結果及び化合物データベースから推定される暴露量を基に BHT の感作性リスクを検討した。2 年間の試験結果から陽性結果は得られなかった。この結果から、通常濃度の BHT 使用ではアレルギー性接触性皮膚炎は誘発されないと判断された (Flyvholm & Menne, 1990)¹⁾

④ 慢性特発性蕁麻疹患者 2 名を用いて各種添加物に対するプラセボ対照二重盲検誘発試験を実施した結果、BHT 及び BHA は疾患の原因物質と同定された。BHT 及び BHA 使用中止により疾病の重度及び有害事象発生頻度が長期にわたり低減した(Goodman et al., 1990)¹⁾

20-300 μ M BHT を健常人の血小板と混合して培養した結果、プロテインキナーゼ C 活性の上昇が用量に伴って認められた(Ruzzene et al., 1991)¹⁾

⑤ 培養条件下で、100 μ g/mL BHT はヒト抹消リンパ球に対して細胞毒性を示した(Klein & Bruser, 1992)¹⁾

引用文献

1) 1) WHO Food Additive No.35 Butylated hydroxytoluene 1995(accessed Oct. 2005) ascorbate. 1981 (accessed, Dec. 2006

<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v35je02.htm>

http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecval/jec_225.htm)