

許容濃度の暫定値 (2014) の提案理由

平成 26 年 5 月 22 日
日本産業衛生学会
許容濃度等に関する委員会

塩化水素 HCl [CAS No.7647-01-0] 最大許容濃度 2 ppm

1. 物理化学的性質

塩化水素 (別名 無水塩酸) は, 無色の, 腐食性のある, 不燃性のガスである¹⁾. むせるような刺激臭があり. 臭気の閾値は 0.77 ppm と報告されている²⁾. 物性値は以下のとおりである.

分子量: 36.46, 融点: -114.2°C ³⁾, 沸点: -84.9°C ³⁾, 蒸気圧: 4 atm (17.8°C)³⁾.

蒸気比重: 1.268 (空気 = 1.0).

溶解度: 水に易溶 (82.3 g/100 cc (0°C)). 水溶液は塩酸. 市販の濃塩酸には 36 ~ 38% の塩化水素が含まれている.

反応性: 塩化水素ガスは, アルコールやシアン化水素, 過マンガン酸カリウム, ナトリウム等と爆発的に反応する. フッ素, 四フッ化ケイ素, 金属アセチリドあるいはカーバイドと接触すると発火する. アルデヒドやエポキシドが存在するとポリマー化反応が爆発的に起こる. 塩化水素の水溶液である塩酸は強酸であり, 塩基と激しく反応する. 金属と接触すると水素ガス, 酸化されると塩素ガスを発生するほか, 炭化水素, アミン, アルカリ, 銅, 真鍮, 亜鉛とも反応する.

25°C , 1 気圧 (0.1013 MPa) における変換係数:
 $1 \text{ ppm} = 1.49 \text{ mg/m}^3$; $1 \text{ mg/m}^3 = 0.67 \text{ ppm}$

2. 製造と用途

塩化水素の製造プロセスとしては, 塩化ナトリウムあるいは塩化カリウムを硫酸で分解する方法や, 水素と塩素から直接合成する方法がある. また, 有機合成化学プロセスや廃ガスからの副生成物として回収する方法もある. 塩化水素は, 化学合成原料として, アルキル塩化物の製造や, ポリマー化, アルキル化, ニトロ化反応に用いられる. また, リン酸やグルタミン酸ナトリウム, 二酸化塩素, 塩化アンモニウム, 塩化エチルの製造, アセチレンからの塩化ビニル製造や, オレフィンからの塩化アルキル製造にも用いられる. 強酸を必要とするところ, 例えば, 油井における酸処理, 鉍石の還元, 金属の

採取, 洗浄, 実験試薬, 排水の中和, 食品製造などにも使用される.

塩化水素は, ポリ塩化ビニル (PVC) など, 塩素を含む物質の分解, 燃焼により発生する. 火災等で塩化水素の発生が認められている割合は必ずしも高くはないが, 消防士のばく露を調査した Gold ら⁴⁾ は, 火災 90 例の中で塩化水素が検出されたのは 5 例で, 検出された塩化水素の濃度は 18-150 ppm であったことを報告している. また, 火災に伴って発生する塩化水素のほとんどは濃度 100 ppm 以下という報告もある⁵⁾.

3. 吸収・代謝・排泄

塩化水素の水溶液である塩酸は腐食性, 刺激性があり, 高濃度では皮膚, 眼, 胃腸に直接局所的な影響を与える. 蒸気やミストも吸引すれば, 呼吸器系に局所的な影響がある. 塩化水素は体内で電離し, 水素イオン (H^+) と塩素イオン (Cl^-) になるが, 塩素イオンは高濃度ばく露であっても食事で塩化ナトリウムとして摂取する量と比較すると極めて少ないので生体への影響はない. 局所における影響は塩素イオンというよりも, むしろ水素イオンによる pH 変化の影響が大きい⁶⁾. 吸入された塩化水素の一部は, 呼吸系内に発生するアンモニアガスにより, 一部は中和される⁷⁾. また, ラットおよびイヌに 0.15 M の塩酸溶液を 1 時間かけて静注すると, 血漿レニン活性が有意に抑制され ($p < 0.05$), 尿中塩素イオンの排泄量が増加したとの報告がある⁸⁾.

4. 動物への影響

1) 急性毒性

Darmer⁹⁾ らは, ラットとマウスに塩化水素のガスまたはエアロゾルを 5 分あるいは 30 分吸入ばく露後, 7 日間観察し, ガスの 5 分ばく露の LC_{50} はそれぞれ, ラットで 40,989 ppm, マウスで 13,745 ppm, 30 分ばく露ではそれぞれ, ラットで 4,701 ppm, マウスで 2,644 ppm であることを報告している. 一方, エアロゾルの 5 分ばく露の LC_{50} はそれぞれ, ラットで 45.6 mg/l (31,008 ppm), マウスで 16.5 mg/l (11,238 ppm), 30 分ばく露では, それぞれ, ラットで 8.7 mg/l (5,666 ppm), マウスで 3.2 mg/l (2,142 ppm) であり, いずれもマウスのほうが LC_{50} は低かった. また, ウサギやモルモットでは 4,416 ppm, 30 分ばく露で 100% 死亡したという Machle ら¹⁰⁾ の報告を引用し, 塩化水素は, マウスにはウサギやモルモットと同程度の急性毒性を示すが, ラットは, これらよりも高濃度のばく露に耐えられると述べている.

2) 刺激症状・呼吸器系への影響

Kaplan¹¹⁾ は, 9 匹のヒビを 3 群に分け, 設定濃度 500 ppm (実際は 518-586 ppm), 5,000 ppm (同 3,640-4,190 ppm) ま

たは 10,000 ppm (同 8,500-11,566 ppm) の塩化水素に 15 分ばく露し, 呼吸器系への影響を調べた. 5,000 ppm と 10,000 ppm ばく露では, 約 10~20 秒呼吸を停止した後, 呼吸数が, 5,000 ppm では平均で 50%, 10,000 ppm では 100% 増加した. 5,000 ppm および 1,000 ppm では, ばく露中, 動脈血酸素分圧 (PaO_2) が急速に減少した. ばく露後 3 日と 3 か月後の肺機能検査では, ばく露前と有意な変化はなかった.

Stavert ら¹²⁾ は, ラットに 1,300 ppm の塩化水素ガスを 30 分, 鼻呼吸またはマウスピースを用いた擬口呼吸によりばく露した. 鼻部領域への反応の拡張を伴う壊死性の鼻炎が見られた. 鼻呼吸と擬口呼吸では障害の程度が異なり, 鼻呼吸では, 影響は鼻部に限定的であるが, 擬口呼吸のほうが気管への影響は大きかった.

Barrow ら¹³⁾ は, 各 4 匹の雄性 Swiss-Webster マウスに 40, 99, 245, 440 または 943 ppm の塩化水素ガスを 10 分間吸入ばく露し, 呼吸量の減少率を上気道刺激の指標とした. マウスにおける塩化水素の RD_{50} (呼吸量が 50% になるばく露濃度) は 309 ppm であった. マウスで呼吸量が 50% になる濃度は, ヒトでは耐えられない刺激がある. 刺激性の化学物質のばく露では, マウスにおける RD_{50} とヒトの感覚器への刺激の関係との間には定量的な関係が示されおり, 彼らは, RD_{50} の 1/10 ではヒトの眼, 鼻, 喉に刺すような痛みや焼けるような感覚を生じ, 1/100 では感覚的に極めてわずかまたは無反応の濃度と述べている. また, Kane ら¹⁴⁾ は, 多くの刺激性物質について, $0.1 \times \text{RD}_{50}$ ではわずかに眼, 鼻, 喉に刺激を感じ, $0.01 \times \text{RD}_{50}$ では影響が見られない濃度としている. さらに Schaper¹⁵⁾ は許容濃度 (TWA) の値として $0.01 \times \text{RD}_{50}$ と $0.1 \times \text{RD}_{50}$ の対数平均値である $0.03 \times \text{RD}_{50}$ の値を推奨している. これらを当てはめると, ヒトに対する刺激の限界となる濃度は 3-9 ppm 程度と推定される.

3) 慢性毒性・発がん性

OECD⁶⁾ によると, Chemical Industry Institute of Toxicology (CIIT) は, 雌雄 10 匹ずつのマウスおよびラットに 0, 10, 20, 50 ppm の塩化水素ガスを 1 日 6 時間, 週 5 日, 90 日間の吸入ばく露を行った. 50 ppm ばく露でマウスに雌雄とも体重増加の抑制, 食餌量の減少, 肝重量の減少 (雄のみ) が見られた. ラットでも, 50 ppm ばく露で雄に体重増加の抑制が見られ, 雌雄とも 20-50 ppm で食餌量の減少が見られている. すべてのグループについて, 肺, 4 部分の鼻甲介, 喉頭, 気管, および全体的な病変について肉眼および組織学的に調べた. B6C3F1 マウスでは 20 ppm 以上の群で皮膚および粘膜, 特に口と鼻孔の周りの病変 (刺激症状) が増加した. 組織学的には, 炎症 (潰瘍性皮膚炎) の中に, 皮下組織内の細胞壊死に加えて上皮下細胞の細胞質

内にマクロファージに貪食された血色素の増加が見られた. 鼻腔や, 気管の他の部分には炎症性の変化は見られなかった. 10 ppm 以上の雄に鼻腔全体にうっ血が見られたが, これは死後の変化と考えられた. F344 ラットでは 10 ppm, SD ラットでは 20 ppm 以上で唇や鼻腔に炎症性の変化 (鼻炎) が観察されたが, 尿, 血液生化学的には影響は見られなかった. また, 生殖器には病理組織学的変化は見られなかった. 以上の結果から, 局所的な刺激作用を除き, マウス及びラットについては塩化水素の反復ばく露の NOAEL は 20 ppm と考えられる. Sellakumar ら¹⁶⁾ は, ラットにおけるホルムアルデヒドと塩化水素の複合ばく露で, ホルムアルデヒドの腫瘍化が促進されるかどうかを調べた. 100 匹のラットに 1 日 6 時間, 週 5 日, 生涯にわたって, 空気のみ, 10 ppm の塩化水素のみ, 15 ppm のホルムアルデヒドのみ, および塩化水素とホルムアルデヒドの混合ガスをばく露した. 塩化水素のみあるいは空気のみ群については死亡率に差は見られなかった. ホルムアルデヒドのみの群と, 混合ばく露群には鼻腔に腫瘍が発生した. 両群で腫瘍の発生頻度は同じであり, 塩化水素がホルムアルデヒドの発がん性を促進することはなかった. 塩化水素のみのばく露群には鼻腔に腫瘍の発生はなかった.

4) 変異原性・遺伝毒性

米国 EPA¹⁷⁾ は, さまざまな化学物質による細胞形質転換 (cell transformation) に関するデータを収集し, 解析しているが, 31-500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の塩化水素は, Syrian Hamster の胎芽細胞に変性を起こさなかった.

細菌を使った Ames テストもいくつか報告されているが, その多くは陰性である. ハムスターを用いた姉妹染色体交換試験, マウスリンパ腫 L5178 を用いた変異原性試験では陽性であった. しかしながら, これらの陽性反応は高濃度での結果であり, OECD は⁶⁾, pH が低いことによる artifact と考えられると述べている.

5) 生殖/発達毒性

この件に関する信頼できる情報は見当たらない. ただし, OECD⁶⁾ は, アセスメントには不適と断った上で, 雌ラットに 302 ppm ($453 \text{ mg}/\text{m}^3$) の塩化水素ガスを 1 時間単回ばく露し, 12 日後に交配した結果, 1/3 の母ラットに重度の呼吸困難 (dyspnea) とチアノーゼによる死が現れたこと, 生存していた母ラットも肺, 腎臓, 肝臓の機能不全, 体重減少が観察されたという Pavlova (1976) の結果を紹介している. また, 妊娠 9 日のラットに塩化水素を 1 時間吸入ばく露した結果, 死亡率が増加したことも述べている.

5. ヒトへの影響

1) 急性影響

Boulet¹⁸⁾ は塩化水素が含まれるプール清掃製品に 1

時間ばく露された事例を報告している。患者はもともと弱いぜんそくがあったが、ばく露により急速に重篤な気管支痙攣をおこし、1年後も通常の刺激性物質の吸入によって引き起こされたのと同様の明らかなぜんそく症状が続いた。

Stevens ら¹⁹⁾ は、10名のぜんそく患者（男女各5名、18～25歳）に、15分運動-15分休憩-15分運動の課題を課しながら、清浄空気（0 ppm）、0.8 ppm および 1.8 ppm の塩化水素を計45分間吸入ばく露し、呼吸器系その他への影響を調べた。その結果、いずれも肺への影響は見られなかった。

2) 亜急性

Remijn²⁰⁾ は、溶融亜鉛メッキ工場における6つの作業場で、環境およびばく露の状態について調査した。日勤と夜勤で、塩化水素（それぞれ47から52サンプル）を5分測定し、幾何平均と幾何標準偏差を計算した。さらに個人ばく露濃度について計算した結果、作業者は27%の時間（95%信頼区間21%-32%）、4.6 ppm の塩化水素にばく露されていた。90%の作業者になんらかの歯の腐食があったが、塩化水素との関係は見いだせなかった。塩化水素のばく露による歯の腐食はより長期間の反復ばく露によって起こると考えられる。

塩化水素は刺激性があり、これが気管支収縮を誘発する原因となり得る。Fine ら²¹⁾ は、緩衝剤を入れたものと入れないもの（pH2）の塩化水素のエアロゾルを8名のぜんそく患者に投与した結果、8名全員に緩衝剤を入れた塩化水素のほうが、緩衝剤を入れないものよりも明確な気道抵抗の増加が見られた。

Kremer ら²²⁾ は、人造繊維の製造プラントの作業員について、低レベルの刺激と気道の過敏性（ヒスタミン投与試験）との関係を調べた。668名の作業員を職種と作業部門によって7つのグループ、すなわち、対照群（n = 180）、ホワイトカラー群（n = 58）、二酸化硫黄（SO₂）+ 塩化水素（HCl）+ 硫酸塩（SO₄²⁻）ばく露群（n = 119）、ポリエステル蒸気ばく露群（n = 94）、オイルミストオイル蒸気ばく露群（n = 141）、ポリアミドポリエステルばく露群（n = 51）、混合ばく露群（n = 25）に分け、比較した。二酸化硫黄、塩化水素、硫酸塩ばく露群は、パラアラミド繊維の製造工程で発生するSO₂ガス、塩化水素の蒸気およびSO₄²⁻、HClのミストにばく露される可能性がある製造ライン及び機器組み立て調整工であった。彼らの7時間の時間加重平均個人ばく露濃度の最大値は塩化水素エアロゾルが2.1 mg/m³（1.4 ppm）、SO₂ガスが0.30 mg/m³（0.11 ppm）、SO₄²⁻エアロゾルが0.5 mg/m³（0.13 ppm）であり、塩化水素のばく露が最も大きかった。また、作業による最大ピーク濃度は塩化水素が数分間の平均で40 mg/m³（26.3 ppm）、SO₂ガスが数秒間の平均で46 mg/m³（17.5 ppm）であっ

た。パラアラミド繊維についても4年間個人ばく露濃度を測定しており、5時間の時間加重平均濃度は最大で0.11 f/cm³であった。ばく露と、気道の過敏性との間には特に関連は見られなかった。慢性呼吸器症状として、慢性の咳、慢性の痰、気管支炎、呼吸困難（≥ grade III）、頻繁な息切れ、喘息発作、鼻水（catarrh）、さらにcatarrh以外の2以上の愁訴に分けて群別にオッズ比を計算した結果、二酸化硫黄+塩化水素+硫酸塩ばく露群ではこれらの症状の発生は低く、特に慢性の痰の発生は対照群よりも有意に低かった（オッズ比：0.2, 95% CI：0.1-1.0）。

3) 慢性/発がん性

Coggon²³⁾ は、英国における2つの電池製造プラントと2つの製鋼工場（steel mill）で働いている労働者4,401人について、硫酸及び塩酸ミスト吸入によるがんのリスクを調べるため、鼻、口、咽頭の腫瘍に関するコホート研究と、その中でがんを発症した15名と対照73名についての症例対照研究を行っている。ばく露レベルを0, 低（< 1 mg/m³ or 0.66 ppm）、高（≥ 1 mg/m³）の2つのばく露レベルに分けた。高濃度ばく露に5年間従事した作業員のリスクが上昇傾向にあったが、例数が少ないため有意ではなかった（オッズ比2.0, 95% CI, 0.4-10）。また、1 mg/m³以下であれば、リスクの上昇は認められなかった。

Bond ら²⁴⁾ は、化学工業の作業員について、塩化水素ばく露と肺がんの関係について調べた。ばく露濃度のカテゴリーを0 ppm, 0.2-0.3 ppm, 0.9-2.0 ppm および 2.2-5.1 ppm の4区分とし、症例対照研究により308の肺がんの症例と616の対照を比較した。肺がんのリスクをばく露期間、累積ばく露量、最大平均ばく露濃度、潜伏期等について検討した結果、肺がんとこれらの塩化水素ばく露指標の間には有意な関係はなかった。

IARC²⁵⁾ は、塩化水素はヒトあるいは動物に対する発がん性の証拠は不十分として、グループ3、ヒトへの発がん性は分類できないとしている。EPAも塩化水素を発がん物質に分類できないとしている。ACGIHもA4（ヒトへの発がん性は分類できない）としている。

6. 許容濃度の提案

塩化水素は刺激性のあるガスである。高濃度ばく露でも動物実験では発がん性や慢性影響は報告されておらず、疫学的にも発がん性は確認されていない。したがって、眼、鼻、呼吸器等への刺激性が許容濃度の対象となる。

人を対象にした研究では、Stevens ら¹⁹⁾ のぜんそく患者に対する呼吸器系への影響に関する研究では、1.8 ppmでは特に所見がなかった。また、Kremer ら²²⁾ の人造繊維の製造プラントの作業員における疫学研究で

は、7時間の時間加重平均の個人ばく露濃度の最大値として塩化水素を主とする混合ガス（塩化水素 1.4 ppm, SO₂ ガス 0.11 ppm, SO₄²⁻ エアロゾル 0.5 mg/m³ (0.13 ppm)) にばく露されていた労働者について、気道の過敏性との関連は特に見られなかった。このことから、塩化水素の許容濃度として 2 ppm を提案する。特に刺激症状は単回ばく露でも生じることから、急性の影響を考慮し、この値を最大許容濃度とすることを提案する。

7. 各国の提案値

米国 ACGIH²⁶⁾ は、Stevens らの塩化水素の短時間ばく露による呼吸器への刺激と NOAEL が 1.8 ppm という報告に基づき、急性ばく露を最小にするため、TLV-C として 2 ppm を勧告している。NIOSH の REL²⁷⁾ と OSHA の PEL²⁸⁾ はいずれも 5 ppm (Ceiling), ドイツの MAK²⁹⁾ は 2 ppm (3 mg/m³), イギリスの WEL³⁰⁾ は 1 ppm (TWA), 5 ppm (STEL) である。

文 献

- Perry WG, Smith FA, Kent MB. The Halogens - 2.5 Hydrogen Chloride, HCl, in Patty's Industrial Hygiene and Toxicology vol. II Part F, 4th Ed. (Clayton GD, Clayton FE (eds)). New York: John Wiley & Sons, Inc, 1994: 4487-91.
- Amoor JE, Hautala E. Odor as an aid to chemical safety: Odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *J Appl Toxicol* 1983; 3: 272-90.
- 日本化学会 (編) (2004): 無機化合物・錯体・有機金属化合物の性質. 化学便覧基礎編 (I), 東京: 丸善, 1-183.
- Gold A, Burgess WA, Clougherty EV. Exposure of firefighters to toxic air contaminants. *Am Ind Hyg Assoc J* 1978; 39: 534-9.
- Lees PSJ. Combustion products and other firefighter exposures. *Occup Med* 1995; 10: 691-706.
- OECD. SIDS Initial Assessment Report for SIAM 15, Hydrogen chloride. UNEP Publications, 2002. 157.
- Soskolne CL, Pagano G, Cipollaro M, Beaumont JJ, Giordano GG. Epidemiologic and toxicologic evidence for chronic health effects and the underlying biologic mechanisms involved in sub-lethal exposures to acidic pollutants. *Arch Environ Health* 1989; 44: 180-91.
- Kotchen TA, Krzyzaniak KE, Anderson JE, Ernst CB, Galla JH, Luke RG. Inhibition of renin secretion by HCl is related to chloride in both dog and rat. *Am J Physiol* 1980; 239: F44-9.
- Darmer KI, Kinkead ER, DiPasquale LC. Acute toxicity in rats and mice exposed to hydrogen chloride gas and aerosols. *Am Ind Hyg Assoc J* 1974; 35: 623-31.
- Machle W, Kitzmiller KV, Scott EW, Treon JF. The effect of the inhalation of hydrogen chloride. *J Ind Hyg Toxicol* 1942; 24: 222.
- Kaplan HK. Effects of irritant gases on avoidance/escape performance and respiratory response of the baboon. *Toxicology* 1987; 47: 165-79.
- Stavert DM, Archuleta DC, Behr MJ, Lehnert BE. Relative acute toxicities of hydrogen fluoride, hydrogen chloride, and hydrogen bromide in nose- and pseudo-mouth-breathing rats. *Fundam Appl Toxicol* 1991; 16: 636-55.
- Barrow CS, Alarie Y, Warrick JC, Stock MF. Comparison of the sensory irritation response in mice to chlorine and hydrogen chloride. *Arch Environ Health* 1977; 32: 68-76.
- Schaper M. Development of a database for sensory irritants and its use in establishing occupational exposure limits. *Am Ind Hyg Assoc J* 1993; 54: 488-544.
- Kane LE, Barrow CS, Alarie Y. A short term test to predict acceptable levels of exposure to airborne sensory irritants. *Am Ind Hyg Assoc J* 1979; 40: 207-29.
- Sellakumar AR, Snyder CA, Solomon JJ, Albert RE. Carcinogenicity of formaldehyde and hydrogen chloride in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1985; 81: 401-6.
- Heidelberger C, Freeman AE, Pienta RJ, et al. Cell transformation by chemical agents - a review and analysis of the literature. a report of the U.S. Environmental Protection Agency Gene-Tox Program. *Mutat Res* 1983; 114: 283-385.
- Boulet L-P. Increases in airway responsiveness following acute exposure to respiratory irritants. Reactive airway dysfunction syndrome or occupational asthma? *Chest* 1988; 94: 476-81.
- Stevens B, Koenig JQ, Rebolledo V, Handley QS, Covert DS. Respiratory effects from the inhalation of hydrogen chloride in young adult asthmatics. *J Occup Med* 1992; 34: 923-9.
- Remijn B, Koster P, Houthuijs D, et al. Zinc chloride, zinc oxide, hydrochloric acid exposure and dental erosion in a zinc galvanizing plant in the Netherlands. *Ann Occup Hyg* 1982; 25: 299-307.
- Fine JM, Gordon T, Thompson JE, Sheppard D. The role of titratable acidity in acid aerosol-induced bronchoconstriction. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 826-30.
- Kremer AM, Pal TM, Boleij SM, Schouten JP, Rijcken B. Airway hyperresponsiveness, prevalence of chronic respiratory symptoms, and lung function in workers exposed to irritants. *Occup Environ Med* 1994; 51: 3-13.
- Coggon D, Pannett B, Wield G. Upper aerodigestive cancer in battery manufacturers and steel workers exposed to mineral acid mists. *Occup Environ Med* 1996; 53: 445-9.
- Bond GG, Flores GH, Stafford BA, Olson GW. Lung cancer and hydrogen chloride exposure: Results from a nested case-control study of chemical workers. *J Occup Med* 1991; 33: 958-61.
- International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks

to Humans Volume 54, Occupational Exposures to Mists and Vapours from Strong Inorganic Acids; and Other Industrial Chemicals. Summary of Data Reported and Evaluation. 1997.

- 26) ACGIH. Hydrogen chloride: TLV[®] Chemical Substances 7th Edition Documentation. Cincinnati (OH): ACGIH, 2003.
- 27) NIOSH. Hydrogen chloride, NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA. [Online]. 2011. <http://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0332.html>
- 28) OSHA. Code of Federal Regulations 29, Part 1910-Occupational Safety and Health Standards, Subpart Z-Toxic and Hazardous Substances. 1910.1000-Air contaminants. 2013.
- 29) Deutsche Forschungsgemeinschaft. Hydrogen chloride. The MAK-Collection Part 1: MAK Value Documentations Vol. 24, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, DFG, 2007: 133-47.
- 30) Health and Safety Executive. EH40/2005 Workplace exposure limits. 2nd Ed. Crown UK, 2011.

ピクリン酸
 $C_6H_3N_3O_7$
[CAS No.88-89-1]
皮膚感作性：第 2 群物質

1. 物理化学的性質・用途

ピクリン酸は2,4,6-トリニトロフェノール、ニトロキサンチン酸、ピクロ硝酸とも呼ばれ、常温で黄色の密度1.8 g/cm³の固体である¹⁾。分子量は229.1、融点は122℃であり、空気中では300℃で発火する¹⁾。水に少し溶けて酸性を示す。アルコール、エーテル、ベンゼンなどの有機溶剤にも溶解する。衝撃、摩擦、振動などにより爆発することがあり、輸送中の爆発を避けるために、通常は水(約20%)を添加する。用途は、火薬、花火、農薬および染料の原料、化学分析における反応試薬などであり、経済産業省によると、国内での製造・輸入量は平成21年度339トン、平成24年度1,000トン未満と報告されている²⁾。

2. 代謝・排泄

Fischer 344 ラットに¹⁴Cピクリン酸50 mg/kg体重を静脈注射した実験³⁾では、血漿中の半減期は13.4時間であり、投与後24時間で、投与量の81.5%は血液から消失し、尿および糞からそれぞれ投与量の58.9%および12.2%が排泄された。静脈注射後の24時間尿の分析では、約60%はピクリン酸のまま排泄され、2-アミノ-4,6-ジニトロフェノール(ピクラミン酸とも言う)、N-アセチルイソピクラミン酸、N-アセチルピクラミン酸および未同定物質がそれぞれ18.5、14.8、4.7および2.4%であった。Fischer 344 ラットに¹⁴Cピクリン酸100 mg/kg体重を経口投与した実験³⁾では、血漿中濃度は投与後1時間上昇し、その後、2相性の減衰が見られた。投与後24時間の体内分布部位は、主に血液、脾臓、腎臓、肝臓、肺、精巣であり、血中濃度に対する脾臓、腎臓、肝臓、肺および精巣中の濃度の比は48時間の平均で、それぞれ0.37、0.31、0.28、0.26および0.22であった。また、血中濃度に対する心臓、眼および筋肉中の濃度の比は0.2未満であり、脳と脂肪組織ではその比は最小であった。

3. ヒトへの影響

事故的にピクリン酸が眼に入ると、眼の刺激、角膜損傷を引き起こすことや、実験的に口から摂取した場合に、視野が黄色っぽくなることが報告されている⁴⁾。また、体内に吸収すると、頭痛、めまい、吐き気、嘔吐、下痢を発症するとともに、尿がポートワイン色になるとの報告もある。取込量が多い場合は、赤血球の破壊、胃

腸炎, 出血性腎炎, 急性肝炎を生じる⁴⁾。

爆薬による皮膚炎に関する Schwartz の総説⁵⁾によると, ピクリン酸アンモニウムを使用した徹甲弾の製造において, 湿らせたピクリン酸アンモニウムを弾頭に詰める時や乾燥させた完成品を取り扱う時に, 労働者の皮膚などに付着すると, 皮膚や毛髪が変色するとともに, 感作性皮膚炎を発症する。部位は顔, 特に口の周辺および鼻の側面が多く, 浮腫, 丘疹, 小水疱などが生じ, 最終的に落屑する。ピクリン酸の場合も曝露された労働者の皮膚や毛髪に付着して着色するとともに, ピクリン酸アンモニウムと類似の皮膚炎を起こす。なお, 順応あるいは脱感作のためか, 仕事を続けていると, 皮膚炎を発症しなくなるとの記述もある。

Sunderman らによる爆弾製造労働者 71 人の調査⁶⁾では, 手の背部, 前腕の前部, 肘の屈曲部などの接触部位に紅斑, 丘疹, 小水疱などの皮膚炎の発症が見られ, 接触を中止すると治癒した。ただし, 皮膚炎は粉塵への曝露がもっとも低いコーティング作業, 焼成作業, 洗濯作業, 実験室作業でのみ見られ, 曝露が最も高い粉碎作業あるいは予備成形作業では見られなかった。この点について, 著者らは, 順応あるいは脱感作のせいではないかと示唆している。仕事ではピクリン酸アンモニウムを取り扱わない守衛が作業場を巡回する時に, 顔が赤くなり, かゆみと灼熱感を感じるとのことであった。ボランティア 23 人によるパッチテストも行っているが, 一次刺激は見られなかったが, 2 回目の接触で 1 人が紅斑, 丘疹, 小水疱を発症した。また, 上記の守衛も陽性であった。このことから, 著者らは, 皮膚炎は感作性のものであろうと述べている。作業には, 鼻粘膜の出血, 腫れ, 剥脱および黄色変色, 毛髪の変色も見られたが, 鼻, 口, 咽喉, 耳には顕著な病理学的所見は見られなかった。同工場の粉碎作業場および予備成形作業場の気中ピクリン酸アンモニウム濃度が数日間測定されているが, 0.009-0.19 mg/m³であった。また, 粉碎作業 2 人の呼吸保護具のフィルターに付着したピクリン酸アンモニウム量も 1 日測定されており, 6 時間曝露で 52 mg および 156 mg であった。

ピクリン酸が含まれている塗布薬 Queratil クリームによる皮膚炎が報告されている。1 つは, 48 歳の女性が皮膚の火傷の治療に Queratil クリームを塗布し, 急性の痒みを伴う水疱状の発疹を発症したケースである⁷⁾。このクリームには, タンニン, ビチューミノ硫化アンモニウム (ammonium sulphur bituminat), 酸化亜鉛, ピクリン酸, ヨウ化鉛, ユーカリプトール, ビタミン A, ビタミン D が含まれている。皮膚炎の治療後, パッチテストが行われ, European standard series および medicaments and vehicle series (Hermal) は陰性であったが, Queratil クリームは強い陽性反応を示し

た。またピクリン酸の 1% 水溶液にも陽性であったが, コントロール群には陰性であった。もう 1 つは, 61 歳の女性が手背部の火傷の治療に Queratil クリームを塗布し, 急性の皮膚炎を発症したケースである⁸⁾。治癒後, パッチテストが行われ, GEIDC standard series と medicaments and vehicle series (Hermal) は陰性であったが, Queratil クリームおよびピクリン酸の 1% 水溶液はいずれも陽性反応を示した。一方, Queratil クリームの残りの成分については陰性であった。またコントロール群はピクリン酸の 1% 水溶液に対して陰性であった。

和歌山に停泊した米海軍艦船の船員がピクリン酸を含む水を飲んだため, 顕微鏡的血尿を発症する事件が発生している⁹⁾。事件発生の 3 週間前から 6 週間にわたりピクリン酸を含む 100 トン以上の弾薬が停泊地の近くに捨てられ, 海水が汚染されていた。米海軍では, 海水を蒸留して飲料水を製造していたが, 海水に溶けていたピクリン酸が気化して蒸留水に溶け込んだため, それが血尿症の原因と考えられている。ただし, 尿中アルブミンが検出されたのは僅かであり, ほとんどの者が無症状であった。飲料水中のピクリン酸濃度は 0-20 mg/l であり, 飲用した期間は 1-11 週間であった。また尿からもピクリン酸が検出された。

4. 動物への影響

1) 急性毒性

Fischer 344 ラットの経口投与による LD₅₀ は, 雄 290 mg/kg 体重, 雌 200 mg/kg 体重が示されており, 著者らは血液ガスの分析に基づき, 死因を重度のアシドーシスによるものと推定している³⁾。また, 経口投与による最小致死量 LD_{Lo} はウサギで 120 mg/kg 体重, ネコで 500 mg/kg 体重との報告, 犬に 100-125 mg/kg 体重を皮下注射すると呼吸まひで死亡したとの報告, あるいは 50 mg/kg 体重以下の投与で糸球体腎炎などの腎臓の一時的変化を起こしたとの報告もある¹⁰⁾。

SD 系ラットの雌雄の 1 群 5 匹に 0, 200, 400 および 800 mg/kg 体重, さらに雌には 100 mg/kg 体重を単回経口投与して急性毒性を検討している¹¹⁾。200 mg/kg 体重群の雌 1 例, 400 mg/kg 体重群の雄 1 例, 雌 4 例, 800 mg/kg 体重群の雌雄全例が投与日に死亡している。死亡動物では, 着色尿 (濃黄色), 皮膚着色 (黄色), 歩行異常, 自発運動の低下, 間代性痙攣, 腹臥位・側臥位, 紅涙あるいは軟便が認められ, 剖検では, 腺胃壁の硬固・肥厚, 腺胃の出血, あるいは腺胃壁の肥厚が認められた。生存動物では, 全ての群に着色尿 (濃黄色), 被毛の着色 (黄色), 400 mg/kg 体重群の雌雄に自発運動の低下, 歩行異常および皮膚の着色 (黄色), 400 mg/kg 体重群の雄に間代性痙攣, 軟便および下腹部の汚れ

が認められた。LD₅₀ は、雄では 492 mg/kg 体重 (95% 信頼区間 375 ~ 646 mg/kg 体重)、雌では 283 mg/kg 体重 (同 168 ~ 478 mg/kg 体重) であった。

Wistar ラットに 92 mg/kg 体重を注入投与した実験では、メトヘモグロビン血症を起こさなかった¹²⁾。ウサギの角膜基質にピクリン酸溶液を注入した実験では、溶液の pH が 7-9 であるにもかかわらず、損傷を引き起こした¹²⁾。

2) 慢性毒性

SD 系雌雄ラット (5 週齢) にピクリン酸 0, 4, 20 および 100 mg/kg 体重/日 (以下, mg/kg 群と表記) を 28 日間反復して強制経口投与して毒性と回復性を検討した実験が行われている¹³⁾。投与期間中に、20 および 100 mg/kg 群の雌雄では被毛の着色 (黄色) が見られたが、病理組織学的検査では毛根に異常は認められなかった。100 mg/kg 群の雌雄では着色尿 (濃黄色) が見られたが、病理組織学的検査では腎臓と膀胱に異常が認められないことから、著者らは毒性学的意義は低いと判断している。血液学検査では、100 mg/kg 群の雌雄に赤血球数とヘモグロビンの低値、網赤血球率と白血球数の高値が、100 mg/kg 群の雌に平均赤血球容積 (MCV) の高値と平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC) の低値が認められた。生化学検査では、100 mg/kg 群の雄に γ -GT の高値が、100 mg/kg 群の雌にグルコースの低値が認められた。尿検査では、100 mg/kg 群の雌雄と 20 mg/kg 群の雌にカリウムの低値が認められた。ただし、血清中カリウムに変動がなく、関連する症状も見られなかった。臓器重量では、100 mg/kg 群の雌雄に脾臓の絶対・相対重量および肝臓の相対重量の高値が、100 mg/kg 群の雄に精巣上体の絶対・相対重量の低値が見られた。剖検では、100 mg/kg 群の雌雄に脾臓の腫大、盲腸のびらん・潰瘍および膀胱の着色尿 (黄色) が、100 mg/kg 群の雄に精巣の着色 (黄色) が、20 および 100 mg/kg 群の雌雄に被毛の着色 (黄色) が見られた。病理組織学検査では、100 mg/kg 群の雌雄に脾臓の胚中心の発達、ヘモジデリン沈着および髓外造血、盲腸の潰瘍、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大が、100 mg/kg 群の雄に精巣のびまん性の精細管萎縮、精巣上体の管腔内細胞残屑の出現および精子の減少が見られた。

また、100 mg/kg 群については、投与後 14 日間の回復期間を設定し観察したが、その間、被毛の着色 (黄色) が認められた。回復期間終了時の血液学検査では、雌に MCV の高値と MCHC の低値が見られた。回復期間終了後の剖検では、雌雄に被毛の着色 (黄色)、脾臓のヘモジデリン沈着、盲腸の限局性の粘膜上皮増生が、雄に精巣の精細管萎縮、精巣上体の絶対・相対重量の低値、精巣上体の管腔内細胞残屑の出現および精子の減少が、

雌に盲腸の肉芽組織が認められた。

以上、雌雄いずれも 20 および 100 mg/kg 群でピクリン酸投与に起因すると考えられる変化が認められており、著者らは NOEL を 4 mg/kg 体重/日と決定している。ただし、被毛の着色については毛根に異常は認められなかったとしている。また尿の着色については腎臓と膀胱に異常が認められないことから、著者らは毒性学的意義は低いと判断している。

上記の研究結果を再評価するために、SPF Crj:CD (SD) IGS 雌雄ラット (5 週齢) にピクリン酸 0, 4, 20 および 100 mg/kg 体重/日 (以下, mg/kg 群と表記) を 28 日間反復して強制経口投与して毒性と回復性を検討する実験が行われている¹⁴⁾。投与期間中に、全ての投与群の雌雄に被毛の着色 (黄色) が見られた。また、全ての投与群の雌雄に尿の着色 (黄色) が見られたが、回復期間に色がなくなった。体重および食餌摂取量には群間で有意差は見られなかった。血液学検査では、100 mg/kg 群の雌雄に赤血球数とヘモグロビンの低値、および白血球数と網赤血球率の高値が見られ、100 mg/kg 群の雌に MCV の高値、および MCHC の低値が見られた。臓器重量では、100 mg/kg 群の雌雄に脾臓の絶対・相対重量と肝臓の相対重量の高値が見られた。また、100 mg/kg 群の雄に精巣上体の絶対・相対重量の低値が見られ、回復期間終了時にも低値のままであった。剖検では、100 mg/kg 群の雌雄に脾臓の肥大と盲腸のびらん・潰瘍が、100 mg/kg 群の雄に精巣の縮小が回復期間終了時に見られた。病理組織学検査では、100 mg/kg 群の雌雄に小葉中心性肝細胞肥大、盲腸の潰瘍、脾臓の胚中心の発達、ヘモジデリン沈着と髓外造血が見られ、ヘモジデリン沈着は回復期間終了時にも見られた。100 mg/kg 群の雄に精細管のびまん性萎縮が見られ、回復期間終了時には精巣の重度の萎縮が見られた。また、同群では、精巣上体の管腔内細胞残屑の出現と精子の減少が見られ、回復期間終了時でも見られた。血液と尿の生化学的パラメータには影響はなかった。著者らは、全ての群で被毛に着色が認められたことに関しては、毛根と皮膚には異常は認められなかったため、着色は悪影響ではないと判断し、NOAEL を 20 mg/kg 体重/日としている。

上記論文¹⁴⁾では、新生獣への影響を検討するため、SPF Crj:CD (SD) IGS 雌雄ラットに誕生後 4 日目から 14 日間にわたりピクリン酸 0, 4.1, 16.3 および 65.1 mg/kg 体重/日 (以下, mg/kg 群と表記) を強制経口投与して毒性と回復性を検討した実験も報告されている。全ての投与群に被毛の着色が見られたが、身体的発達、反射発達 (reflex ontogeny)、性的成熟に影響は見られなかった。臓器重量では、65.1 mg/kg 群の雌雄に肝臓の相対重量の高値が見られた。血液学的・生

化学的パラメータ, 尿分析, 病理組織学的所見に異常は認められなかった. 以上より, 著者らは NOAEL を 16.3 mg/kg 体重/日と決定している. また, 上記の 5 週齢ラットへの投与実験では溶血性貧血が見られたが, 本実験では見られなかった理由として, 新生獣の代謝能力の低さであろうとし, 溶血性貧血の起因物質は代謝物のピクラミン酸であろうと推定している. また, 本実験で精巣のセルトリ細胞の分化と増殖には影響は見られなかったため, 5 週齢ラットで見られる本物質の精巣毒性は, 精子細胞の成熟過程への影響の結果であろうと推定している.

3) 遺伝毒性

Ames 試験の結果がいくつか報告されている. TA100, TA98, TA1535, TA1537 および TA1538 を使用した試験では, S9+/- においていずれの菌株に対しても変異原性は見られなかったとするもの¹⁵⁾ や, S9 +/- において TA98 および TA1538 に対して弱い変異原性が見られたとするものがある¹⁶⁾. TA98, TA100, TA1535 および TA1538 を使用した試験では, S9 を添加した場合のみ, 塩基対置換型およびフレームシフト型の変異を引き起こした¹⁷⁾. また, TA98 および TA100 を使用した試験では, S9+/- において変異原性が認められた¹⁸⁾. TA98, TA100, TA1535 および TA1537 を用いた試験では, S9 無添加で TA98 および TA1537 に対して変異原性が見られ, S9 添加ではいずれの菌株に対しても変異原性が見られた¹⁹⁾.

チャイニーズハムスター培養細胞 (CHL-IU) を用いた染色体異常試験では陽性の結果が報告されている²⁰⁾.

キロシヨウジョウバエを用いた変異原性試験も行われており, 伴性劣性致死突然変異試験では, 経口投与で陰性, 腹部注入投与で陽性, 相互転座試験では腹部注入投与で陰性であったとの報告が, あるいは経口投与後, 伴性優性致死率の有意な上昇が見られたとの報告がある¹²⁾.

ピクリン酸の代謝物であるピクラミン酸の変異原性試験も実施されており, 塩基対置換型およびフレームシフト型の突然変異を引き起こすとの報告¹⁷⁾ や, 大腸菌 B/Sd-4 において変異原性を示すとの報告¹²⁾ がある.

4) 発がん性

ピクリン酸の発がん性に関する報告はない.

5. 許容濃度の提案について

ヒトへのピクリン酸の影響として報告されているのは, 皮膚への接触による感作性の皮膚炎と皮膚・毛髪の変色, 眼に入ることによる眼の刺激と角膜損傷, 体内への吸収による頭痛, めまい, 吐き気, 嘔吐, 下痢などの発症, 着色尿および血尿の出現, また取込量が多い場合は, 赤血球の破壊, 胃腸炎, 出血性腎炎, 急性肝炎であ

る.

Sunderman ら⁶⁾ による弾薬製造労働者の調査では, ピクリン酸アンモニウムを含む粉塵の接触部位に皮膚炎が見られ, 中断すると治癒している. また, ボランティアによるパッチテストでは, 一次刺激は見られなかったが, 2 回目の接触で 1 人が紅斑, 丘疹, 小水疱を発症している. Serra-Baldrich ら⁷⁾ および Aguirre ら⁸⁾ の症例報告では, 接触性皮膚炎の治療後のパッチテストにより, ピクリン酸に対して陽性反応が見られている. したがって疫学研究で明らかにされているわけではないが, 皮膚炎症状とパッチテスト, 皮膚症状と曝露状況を検討した結果から, 人間に対しておそらく感作性があると考えられるので, ピクリン酸を皮膚感作性物質第 2 群とする.

許容濃度値については, 気中濃度が測定されている爆弾製造工場の粉砕作業場および予備成形作業場での疫学研究の報告⁶⁾ では, 測定された気中濃度と皮膚炎との関係が明確でない一方, SD 系雌雄ラットへの 28 日間投与実験¹³⁾ では, ヒトで予防すべき影響と考えられる感作に関する濃度情報が得られないことから, 現時点では, 許容濃度を提案することができない.

6. 他の機関における情報

ACGIH は本物質の TLV-TWA を 0.1 mg/m³ と設定している²¹⁾. ACGIH の提案理由書には, TLV を設定する根拠になる吸入データはないが, 中毒発症の可能性を最小にするためにこの数値を設定すると述べている. また 8 時間平均値がこの濃度以下であっても, 皮膚炎あるいは感作を予防することはできないかもしれないとしている⁴⁾.

文 献

- 1) International Labour Organization. International Chemical Safety Card (ICSC 0316); Picric acid. [Online]. 2008 [cited 2014 Jul 12]; Available from: URL: <http://www.inchem.org/documents/icsc/icsc/eics0316.htm>
- 2) 経済産業省. 一般化学物質の製造・輸入数量 (平成 24 年度). [Online]. 2013 [cited 2014 Jul 12]; Available from: URL: http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_general.html
- 3) Wymana FF, Serveb MP, Hobsonac DW, Leea LH, Uddinad DE. Acute toxicity, distribution, and metabolism of 2,4,6-trinitrophenol (picric acid) in Fischer 344 rats. *J Toxicol Environ Health, Part A*, 1992; 37: 313-27.
- 4) American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. Cincinnati: ACGIH, 2003.
- 5) Schwartz L. Dermatitis from explosives. *JAMA* 1944; 125: 186-90.

- 6) Sunderman FW, Weidman FD, Batson OV. Studies of the effects on ammonium picrate on man and certain experimental animals. *J Ind Hyg Toxicol* 1945; 27: 241-8.
- 7) Aguirre A, Sanz de Galdeano C, Oleaga JM, Eizaguirre X, Diaz Perez JL. Allergic contact dermatitis from picric acid. *Contact Dermatitis*. 1993; 28: 291.
- 8) Serra-Baldrich E, Camarasa JG. Allergic contact dermatitis from picric acid. *Contact Dermatitis* 1991; 25: 127.
- 9) Harris AH, Brinkley OF, Chenoweth BM. Hematurina due to picric acid poisoning at a naval anchorage in Japan. *Am J Pub Health* 1946; 36: 727-33.
- 10) U.S. National Research Council. *Drinking Water and Health*, Vol. 4. Board on Toxicology and Environmental Health Hazards, Assembly of Life Sciences. National Academy Press, Washington, DC, 1982; 4: 240.
- 11) 三菱化学安全科学研究所. 2,4,6-トリニトロフェノールのラットを用いた経口投与による単回投与毒性試験 (試験番号: 8L655) 2000年7月7日. [Online]. 2000 [cited 2013 Nov 30]; Available from: URL: http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/pdf/PDF88-89-1a.pdf#search='%E4%B8%89%E8%8F%B1%E5%8C%96%E5%AD%A6%E5%AE%89%E5%85%A8%E7%A7%91%E5%AD%A6%E7%A0%94%E7%A9%B6%E6%89%80+2%2C4%2C6%E3%83%88%E3%83%AA%E3%83%8B%E3%83%88%E3%83%AD%E3%83%95%E3%82%A7%E3%83%8E%E3%83%BC%E3%83%AB+%E5%8D%98%E5%9B%9E'
- 12) Health Council of the Netherlands. Health-based reassessment of administrative occupational exposure limits; picric acid. Committee on Updating of Occupational Exposure Limits, a committee of the Health Council of the Netherlands, Hague, 2002.
- 13) 三菱化学安全科学研究所. 2,4,6-トリニトロフェノールのラットを用いた経口投与による28日間反復投与毒性試験 (試験番号: 8L660) 2000年7月12日. [Online]. 2000 [cited 2013 Nov 30]; Available from: URL: http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/pdf/PDF88-89-1b.pdf#search='%E4%B8%89%E8%8F%B1%E5%8C%96%E5%AD%A6%E5%AE%89%E5%85%A8%E7%A7%91%E5%AD%A6%E7%A0%94%E7%A9%B6%E6%89%80+2%2C4%2C6%E3%83%88%E3%83%AA%E3%83%8B%E3%83%88%E3%83%AD%E3%83%95%E3%82%A7%E3%83%8E%E3%83%BC%E3%83%AB+28%E6%97%A5%E9%96%93'
- 14) Takahashi M, Ogata H, Izumi H, Yamashita K, Takechi M, Hirata-Koizumi M, Kamata E, Hasegawa R, Ema M. Comparative toxicity study of 2,4,6-trinitrophenol (picric acid) in newborn and young rats. *Congenital Anomalies* 2004; 44: 204-14.
- 15) Whong, W.Z.; Edwards, G.S.: Genotoxic Activity of Nitroaromatic Explosives and Related Compounds in *Salmonella typhimurium*. *Mutat Res* 1984; 136: 209.
- 16) Gocke E, King MT, Eckhardt K, et al. Mutagenicity of cosmetic ingredients licensed by the European communities. *Mutat Res* 1981; 90: 91-109.
- 17) Wyman JF, Guard HE, Won WD, et al. Conversion of 2,4,6-trinitrophenol to a mutagen by *Pseudomonas aeruginosa*. *Appl Environ Microbiol* 1979; 37: 222-6.
- 18) 河合昭宏, 後藤純雄, 松本由美子, 松下秀鶴. 脂肪族および芳香族ニトロ化合物の変異原性, 工業材料およびその関連物質. *産業医学* 1987; 29: 34-54.
- 19) 三菱化学安全科学研究所. 2,4,6-トリニトロフェノールの細菌を用いる復帰変異試験. [Online]. [cited 2013 Nov 30]; Available from: URL: http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/paper/paper88-89-1e.html
- 20) 三菱化学安全科学研究所. 2,4,6-トリニトロフェノールのチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験. [Online]. [cited 2013 Nov 30]; Available from: URL: http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/paper/paper88-89-1f.html
- 21) American Conference of Governmental Industrial Hygienists. TLVs and BEIs based on the documentation of the TLVs & BEIs. Cincinnati: ACGIH, 2010.

発がん物質暫定物質 (2014) の提案理由

平成 26 年 5 月 22 日
日本産業衛生学会
許容濃度等に関する委員会

1,2-ジクロロプロパン $C_3H_6Cl_2$ [CAS No.78-87-5] 発がん分類 第 1 群

以下、発がん分類の変更に関する提案理由を記載する (2013 年度提案の許容濃度 1 ppm (4.6 mg/m³) 感作性物質 (皮膚第 2 群) は変更なし)。

ヒトにおける知見

1,2-ジクロロプロパンを含む洗浄剤曝露によって胆管がんの過剰発生リスクがあることは、日本の当該事業場の従業員を対象とした Kumagai らによるレトロスペクティブコホート研究¹⁾ がはじめてその可能性を示唆したが、本委員会による前回 (2013 年度) の暫定値提案以降に報告された Kubo らによるケースシリーズ研究²⁾ を含む複数の研究が、1,2-ジクロロプロパンと胆管がん発症・死亡との因果性を検討する上で有用な情報を提供している。

Kumagai ら¹⁾ の調査では、同一事業場のオフセット校正印刷部門に、1991 年から 2006 年までの間に 1 年以上勤務したと考えられる男性従業員 62 名を、同社の従業員名簿および元従業員らの情報から特定し、1991 年 1 月から 2011 年 12 月までの期間の肝内・肝外胆管がんの発症、死亡を診療録によって確認し、少なくとも 11 名の発症、うち 6 名の死亡を確認している。診断時年齢は 25 ~ 45 歳であり、1,2-ジクロロプロパンへの曝露期間は 7 ~ 17 年、初回曝露から診断までの期間は 7 ~ 20 年であった。このうち 10 名はジクロロメタンにも曝露し、曝露期間は 1 ~ 13 年であった。著者等は、生死不明の者については 2011 年まで生存していると仮定した上で国際疾病分類第 10 版 (ICD-10) の C22.1 (肝内胆管がん) と C24.0 (肝外胆管がん) を合わせた標準化死亡比を推定したところ 2,900 (95%信頼区間: 1,100-6,400) であったと報告している。また著者らは、曝露物質について、インタビュー可能であった作業員から詳細に聞き取った上で、成分情報を販売者から入手し、インクに含まれる顔料などが発がん性を持っている可能性を排除できないが、当該会社ではインクの使用量が少ないため、その可能性は低いと考察している。な

お、労働安全衛生総合研究所³⁾ が再現実験を実施して行った同工程での曝露濃度推定値に基づき、当時の洗浄剤の使用量を考慮して比例計算すると、曝露濃度は 1,2-ジクロロプロパン 100 ~ 670 ppm、ジクロロメタン 80 ~ 540 ppm と推定された。この研究での SMR の推定は、分母となる 1 年上勤務した従業員数の過小評価による選択バイアスの可能性は除外できないものの、若年齢で過剰発症・死亡がおこっていることによる SMR の著しい高値をこの過小評価のみで合理的に説明することは困難である。診断については、胆管がんの病理診断の困難性から、誤分類の可能性は否定できないものの、いずれも Kumagai による報告前に診断された情報を診療録を確認して用いていることから、観察によるバイアスが強く起こっている可能性は低い。

Kubo ら²⁾ は、Kumagai ら¹⁾ と同じ事業所で発症し、報告された 11 例を含む 17 例の肝内・肝外胆管がん患者において、1996 ~ 2012 年に 13 病院において胆管がんと診断された症例の血液生化学、画像を含む臨床検査所見等を調査した。診断時の年齢は 25 ~ 45 歳で、全員が 1,2-ジクロロプロパン、11 名がジクロロメタン、8 名が 1,1,1-トリクロロエタンに曝露していた。これらの塩素系有機溶剤への曝露期間は 6 年 1 ヶ月から 16 年 1 ヶ月だった。さらに、症例のうち胆管の手術検体が入手可能であった 8 例の病理像を検討している。すべての症例の切除検体のさまざまな場所で、胆管の硬化、胆管上皮細胞の損傷・増殖、巣状の胆管の消失といった慢性の胆管へのダメージが観察された。さらに、肝内胆管および胆道の前癌、前侵襲病変である biliary intraepithelial neoplasia (BillIN) の異型度 2, 3 (上皮内癌) と胆管内乳頭腫瘍 (IPNB) も、同様に全てで観察されたという。主要かつもっとも侵襲的な胆管がんの領域は、大胆管 (large bile duct) であった。なお本論文では、作業員の曝露した 1,2-ジクロロプロパン、ジクロロメタン、1,1,1-トリクロロエタンが 2006 年に使用されなくなり、また、他の不純物も含有していたことから、生じた胆管がんの進展への個別の物質の影響については結論付けていない。

Kumagai⁴⁾ は、当初の 11 例の報告³⁷⁾ と異なる事業場の 2 例について、生存している胆管がん患者および親族にインタビュー調査した。1 例目は 48 歳の時に心窩部および背部の痛みの為受診し、胆管がんと診断され、50 歳で死亡した。48 歳まで 26 年間校正印刷部門に勤務した。ブランケット洗浄には 14 年間ホワイトガソリンが使われ、その後 11 年は 95-100% の 1,2-ジクロロプロパンが使われていた。保護手袋は装着していたが、呼吸保護具は着用していなかった。気積と使用量から、当時の曝露濃度は 72-5,200 ppm と推定された。2 例目は 11 年間印刷部門に勤務し、44 歳で胆管がんと診断された。

ケロセンとジクロロメタン 50%, 1,1,1-トリクロロエタン 50% 配合の溶剤をブランクシート洗浄に使用し, ジクロロメタンの推定曝露は 240-6,100 ppm, 1,1,1-トリクロロエタンもほぼ同様の曝露であったと推定されたという。

職場での曝露については, Yamada ら⁵⁾ は, Kumagai ら¹⁾ の報告した事業所と異なる 3 事業所それぞれから 2 例, 計 6 例の印刷業に従事した労働者の胆管がん症例について検討している。ただし, これらの 6 例のうち 1 例が Kumagai⁴⁾ の 1 例目を含んでいる。6 例全てが 1,2-ジクロロプロパンに曝露し, 曝露期間は 10-16 年, 印刷室の作業環境濃度は 17-180 ppm, インク洗浄中は 150-620 ppm, 時間加重平均は 75-240 ppm と推定された。6 例中 4 例はジクロロメタンにも曝露し, インク洗浄の 0-560 ppm を含む職場での曝露濃度は 0-98 ppm, 時間加重平均では 0-180 ppm と推定された。残りの 2 例もジクロロメタンを使用していたが, 使用量は少なく, 時間加重平均で 1 ppm 未満と推定された。その他, 塩素系有機溶剤 (1,1,1-トリクロロエタン, 1,1-ジクロロ-1-フルオロエタン) やガソリン, ミネラルスピリッツ, ケロセンなどに曝露されていた。全例で高濃度の 1,2-ジクロロプロパンに長期間曝露していたことから, 胆管がん発症に 1,2-ジクロロプロパンが重要な役割を果たしている, と著者等は結論している。

このほかに, 二つの職業分類を活用した追跡研究が報告されている。Okamoto ら⁶⁾ は, 全国健康保険協会 (協会けんぽ) の加入者 3,500 万人 (家族 1,500 万人を含む) のうち印刷業に関連した作業者約 20 万人 (その家族約 17 万人) とそれ以外の作業者をコントロールにして胆管がんの標準化有病率比 (Standardized Prevalence Rate Ratio, SPRR) を算出した。2009 年 4 月~2012 年 3 月において印刷業関連作業者に 107 名, 全体では 8,955 人の胆管がんが確認できた。30~49 歳男性では, 印刷作業者の胆管がんの有病率比は SPRR = 1.78 (95% CI: 0.63-5.00) と上昇していたが有意でなく, 肝内胆管がん, 肝外胆管がんに分けても同様に上昇は有意ではなく, 全国規模では大阪の 1 印刷事業場のような顕著なリスクの上昇は見いだせなかった, と結んでいる。

Vlaanderen ら⁷⁾ は, デンマークを除いたスウェーデン, ノルウェー, フィンランド, アイスランドにおける職業がんのコホート (NOCCA study: Nordic Occupational Cancer study) において, 印刷業の従事者 74,949 人 (1,372,940 人年) の肝がん (肝細胞がん, 肝内胆管がん), 肝外胆管がん, 肝外胆管がん, Vater 乳頭がん, 胆のう癌の罹患率を調べ, 国民のがん罹患率と比較, 標準化罹患比 (SIR: Standardized Incidence Ratio) を算出した。男性で, 肝がん (142 例) で SIR = 1.35 (95 信頼区間: 1.14-1.60), 特に肝内胆管が

ん (21 例) で SIR = 2.34 (1.45-3.57) だった。塩素系有機溶剤を始めとする化学物質への曝露が多いと考えられる印刷工 (printer) では肝がん, 肝内胆管がん, リトグラフ工 (著者は石版工 (lithographer) と表現) では肝がんの SIR は更に高かった (printer 肝がん 2.22 (1.44-3.28)・肝内胆管がん 3.54 (1.30-7.70); lithographer 肝がん 2.38 (1.03-4.70))。本邦のような高いリスク上昇でないものの, 印刷業において胆管がん, 特に肝内胆管がんのリスクが高いことが示唆されている。

慢性毒性, 発がん性

NTP⁸⁾ では, 雄の Fischer 344 ラットに 0, 62, 125 mg/kg, 雌に 0, 125, 250 mg/kg を 5 日/週で 103 週間強制経口投与した結果, 雄ラットでは投与量に関連した変化は見られなかった。雌ラットでは, 250 mg/kg 投与群で 36/50 が死亡し, 病理組織学的に肝細胞の明細胞変化及び壊死やヘモジデリン沈着を認めた。また, 雌雄の B6C3F1 マウスに 0, 125, 250 mg/kg を 5 日/週で 103 週間経口投与したが, 非腫瘍性の変化では, 雄マウスで病理組織学的に巨大肝細胞の出現が, 対照群 (3/50) と比して 125 (5/49), 250 mg/kg 群 (15/50) で増加し, 限局性の壊死の所見は, 対照群 (2/50) と比して 125 (5/49), 250 mg/kg 群 (10/50) で増加したが, 雌マウスでは同様の所見は無かった。腫瘍性病変では, 肝細胞腺腫と肝細胞がんを合わせた腫瘍は, 雄マウスで 250 mg/kg 群 (33/50), 雌マウスで 125 (8/50), 250 mg/kg 群 (9/50) で対照群 (2/50) と比して有意に増加した。

Nitschke ら⁹⁾ は, 雌雄の B6C3F1 マウス, F344 ラットに, 6 時間/日, 5 日/週, 13 週間, 0, 15, 50, 150 ppm の 1,2-ジクロロプロパンを経気道曝露した結果, マウスでは, 最高濃度でも血液学, 生化学, 病理学的所見は認められなかった。ラットでは, 体重増加が 50 ppm 以上の群で抑制され, 病理組織学的に鼻腔の嗅上皮の障害が 50 ppm 以上の群で認められた。同研究においては, ウサギにも 0, 150, 500, 1,000 ppm の 1,2-ジクロロプロパンを同じプロトコルの期間曝露した結果, 溶血性の変化を雄で 150 ppm 群でわずかに認め, それ以上の群では雌雄共に認めた。病理学的には鼻腔の微細な所見が雄のみ 1,000 ppm 群で認められた。以上から, 著者等は本研究における no-observed-effect level (NOEL) は 15 ppm であるとした。

Umeda ら¹⁰⁾ は, 雌雄の F344 ラット 1 群 50 匹に 0, 80, 200, 500 ppm の 1,2-ジクロロプロパンを 6 時間/日, 5 日/週, 104 週間経気道曝露させた結果, 体重増加は用量に依存して抑制された。血液学的所見では, 500 ppm 群の雌ラットで赤血球数が若干減少した。生

化学的所見では AST, ALT, γ -GTP 等の肝機能指標のうち, γ -GTP が有意に増加したが, 肝臓の病理組織学的所見の増加は伴わなかった. 500 ppm 群で雌雄共に鼻腔の乳頭腫の発症が増加した. 雄では鼻腔神経上皮腫が 3 例に見られた. 乳頭腫, 鼻腔神経上皮腫を合わせた鼻腔内腫瘍は用量依存的に増加していた. また, 鼻腔では, 移行上皮の過形成, 扁平上皮の過形成といった前腫瘍性病変, 扁平上皮化性, 呼吸上皮の炎症, 嗅上皮の萎縮性変化といった非腫瘍性病変, が雌雄とも 80 ppm 以上の群で増加し, 用量依存的に増加した. 今回の研究から LOAEL は 80 ppm だった. 以上の研究成果から, 著者等は benchmark concentration lower confidence limit associated with 10% risk over background (BMCL₁₀) の算出を行った結果, 腫瘍病変では 234 ppm, 前腫瘍病変では 11.5 ppm だった. 著者等は, 腫瘍性病変, 前腫瘍性病変の BMCL₁₀ を用いて, 曝露時間による補正, 実験動物の被験物質摂取量をヒト相当摂取量 (human equivalent dose: HED) に換算, すなわち鼻腔表面積及び呼吸量についてラットとヒトでの比 (Regional gas dose ratio for the thoracic region: RGDR (ET)) による補正, を行い, 腫瘍性病変では生涯過剰発生率 10^{-3} に相当する値に変換し, 前腫瘍性病変では不確実係数 5 で除し, それぞれ 0.35 ppm, 0.34 ppm を職業性曝露限界値として算出, 提案している.

遺伝毒性・変異原性

Aspergillus nidulans を用いた体細胞分離誘導に関する 1,2-ジクロロプロパンの影響に関する研究¹¹⁾ では, 半数化の誘導, 有糸分裂不分離, 有糸分裂乗換は認められなかった. 胚細胞への注入と *Drosophila melanogaster* への気中曝露による伴性劣性致死試験を行った結果, 結果は陰性であった¹²⁾. Sprague-Dawley ラットへの 1,2-ジクロロプロパン含有飲料水の 14 週間の曝露による再生/優性致死試験の結果, 突然変異誘発性は認められなかった¹³⁾.

Piston ら¹⁴⁾ は 1,2-ジクロロプロパンの染色体障害性をラットの肝細胞 (RL₄) を用いて調べた結果, 染色体型ギャップ, 染色体型・染色体型異常の頻度がわずかに上昇したが, それは細胞毒性がある場合のみであった. 一方で, チャイニーズハムスターの卵巣細胞を用いた実験¹⁵⁾ で, 染色体異常試験, 姉妹染色分体交換 (SCE) といった試験は陽性だった. また, チャイニーズハムスター V79 細胞を用いた SCE 試験では, SCE 頻度は用量依存的に上昇した¹⁶⁾. De Lorenzo ら¹⁷⁾ による Ames 試験の結果も陽性であった.

Suzuki ら¹⁸⁾ は, 1,2-ジクロロプロパンとジクロロメタンの遺伝子毒性を雌性 B6C3F1, gpt DeltaC57BL/6J マウスを用いて評価した. 末梢血を用いた *Pig-a* 遺伝子

への影響は両物質で認められず, 骨髄における遺伝子毒性を示唆しなかった. 一方, 肝臓の DNA 障害の頻度は, 1,2-ジクロロプロパンで認められ, ジクロロメタンでは認められなかったが, 両者の混合曝露では 1,2-ジクロロプロパン単独曝露と比して有意に高かった. *gpt* 変異頻度の増加は, 1,2-ジクロロプロパン単独では認められなかったが, ジクロロメタンと混合曝露で認められた. これらのことから, 1,2-ジクロロプロパンの肝臓における遺伝子毒性が認められ, ジクロロメタンとの混合曝露はその遺伝子毒性を強める, と結論付けている.

発がん分類の提案

疫学研究による知見は, 比較的高濃度の 1,2-ジクロロプロパンに曝露されていた作業員において, 相対的に若年で胆管がんが発生し, バイアスでは説明できない著しく高い SMR が観察されていることを示している. 動物実験では, 吸入曝露による鼻腔内において腫瘍の発生, 経口曝露による肝腫瘍の発生が報告され, 発がんの可能性を示唆している. 遺伝毒性・細胞毒性に関しても, 陰性の報告もあるものの, マウス吸入ばく露において肝臓の DNA 損傷が曝露濃度に比例し, Ames 試験, SCE 試験に陽性の結果も見られることから陽性と判断できる. 以上を総合的に判断し, 1,2-ジクロロプロパンによる発がん性に十分な証拠を提供していると判断されることから, 発がん分類第 1 群を提案する.

ただし, 疫学研究においては, ジクロロメタン等, 1,2-ジクロロプロパン以外の塩素系有機溶剤への混合曝露があるとする症例も含まれていることから, 他の塩素系有機溶剤の発がん性分類については, 別途, 検討する必要がある.

なお, 疫学研究において, 胆管癌症例の曝露濃度は, 本学会による 1,2-ジクロロプロパンの許容濃度値と比べて高濃度であると推定されていることから, 現行の許容濃度値 1 ppm はそのまま用いることとする.

文 献

- 1) Kumagai S, Kurumatani N, Arimoto A, Ichihara G. Cholangiocarcinoma among offset colour proof-printing workers exposed to 1,2-dichloropropane and/or dichloromethane. *Occup Environ Med* 2013; 70: 508-10.
- 2) Kubo S, Nakanuma Y, Takemura, S, et al. Case series of 17 patients with cholangiocarcinoma among young adult workers of a printing company in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* (in press)
- 3) 災害報告書 A-2012-02 大阪府の印刷工場における疾病災害 独立行政法人労働安全衛生総合研究所.
- 4) Kumagai S. Two offset printing workers with cholangiocarcinoma. *J Occup Health* 2014; 56: 164-8.
- 5) Yamada K, Kumagai S, Nagoya T, Endo G. Chemical exposure levels in printing workers with cholangiocar-

- cinoma. *J Occup Health* 2014; 56: 332-338.
- 6) Okamoto E, Kikuchi K, Endo G. Prevalence of bile duct cancer among printing industry workers in comparison with other industries. *J Occup Health* 2013; 55: 511-5.
 - 7) Vlaanderen J, Straif K, Martinsen JI, et al. Cholangiocarcinoma among workers in the printing industry: using the NOCCA database to elucidate the generalizability of a cluster report from Japan. *Occup Environ Med* 2013; 70: 828-30.
 - 8) U.S. National Toxicology Program: Toxicology and carcinogenesis studies of 1,2-dichloropropane (propylene dichloride) (CAS No. 78-87-5) in F344/N rats and B6C3F₁ mice (gavage studies). Technical Report Series No. 263. DHHS (NIH) Pub. No. 86-2519; NTIS Pub. No. PB-871-14443 U.S. National Technical Information Service, Springfield, VA 1986.
 - 9) Nitschke KD, Johnson KA, Wackerle DL, Phillips JE, Dittenber DA. Propylene dichloride: 13-week inhalation with rats, mice, and rabbits. Final report. Dow Chemical Company, Midland, MI; EPA Document No. FYI-OTS-0488-0399; Fische no. OTS0000399-1. U.S. Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances, Washington, DC. 1988.
 - 10) Umeda Y, Matsumoto M, Aiso S, et al. Inhalation carcinogenicity and toxicity of 1,2-dichloropropane in rats. *Inhal Toxicol* 2010; 22: 1116-26.
 - 11) Crebelli R, Conti G, Conti L, Carere A. Induction of somatic segregation by halogenated aliphatic hydrocarbons in *Aspergillus nidulans*. *Mutat Res* 1984; 138: 33-8.
 - 12) Woodruff RC, Mason JM, Valencia R, Zimmering S. Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. V. Results of 53 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environ Mutagen* 1985; 7: 677-702.
 - 13) Hanley TR, Kirk HD, Bond DM, Firchau HM, Johnson KA. Propylene dichloride: dominant lethality study in Sprague-Dawley rats. Unpublished, internal, proprietary report submitted to the World Health Organization by Dow Chemical Company, Midland, MI; EPA document 40-8967206; Fische no. OTS0527736. U.S. Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances, Washington, DC. 1989.
 - 14) Priston RAJ, Brooks TM, Hudson-Walker G, Wings DE. Genotoxicity studies with 1,2-dichloropropane. Submitted to WHO by Shell Research Ltd., Sittingbourne, UK 1983; as cited in International Programme on Chemical Safety (IPCS): 1,3-Dichloropropane, 1,2-dichloropropane (propylene dichloride), mixtures. Environmental health criteria: 146, World Health Organization, Geneva, 1993.
 - 15) Galloway SM, Armstrong MJ, Reuben C, et al. Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells. Evaluation of 108 chemicals. *Environ Mol Mutagen* 1987; 10 (Suppl): 1-175.
 - 16) von der Hude W, Scheutwinkel M, Gramlich U, Fissler B, Basler A. Genotoxicity of three carbon compounds evaluated in the SCE test *in vitro*. *Environ Mutagen* 1987; 203: 401-10.
 - 17) De Lorenzo F, Degl'Innocenti S, Ruocco A, Silengo L, Cortese R. Mutagenicity of pesticides containing 1,3-dichloropropane. *Cancer Res* 1977; 37: 1915-7.
 - 18) Suzuki T, Yanagiba Y, Suda M, Wang RS. Assessment of the genotoxicity of 1,2-dichloropropane and dichloromethane after individual and co-exposure by inhalation in mice. *J Occup Health* 2014; 56: 205-14.

生殖毒性物質暫定物質 (2014) の提案理由

平成 26 年 5 月 22 日
日本産業衛生学会
許容濃度等に関する委員会

一酸化炭素 CO [CAS No.630-08-0] 生殖毒性 第 1 群

ヒトでは一酸化炭素曝露は高炉から発生するガス、車からの排気ガスといった急性曝露による胎児の死亡、新生児の奇形および機能障害、喫煙による慢性曝露による新生児体重の減少、大気中の一酸化炭素の慢性曝露による妊娠高血圧症の発症率の上昇が報告されている。一方、実験動物においても一酸化炭素曝露による死亡胚あるいは吸収胚数の増加、妊娠率の低下、胎児重量、胎児器官重量への影響、児動物の記憶障害が複数報告されている。

Norman ら¹⁾ は種々の一酸化炭素発生源 (コークス燃焼炉, ガスストーブ, 火災など) による急性曝露の妊婦への影響について過去の症例報告 (60 例) を妊婦が死亡した重度曝露 (11 例), 一定期間の意識消失あるいは眩暈を生じさせた後に症状が回復した中等度曝露 (27 例), 頭痛や眩暈を生じさせたが意識消失は引き起こさなかった軽度曝露 (4 例) 及びその他 (18 例) に分類した。胎児は妊婦への一酸化炭素の重度曝露によって全例が子宮内で死亡しただけでなく, 中等度曝露においても死産 (6 例) および新生児・乳児死亡 (11 例) が認められたが, 軽度曝露では胎児に異常は認められなかった。Koren ら²⁾ は 1985 年から 1989 年にアメリカおよびカナダで妊娠期間中に一酸化炭素に急性曝露された 40 例 (曝露源: 暖炉の故障; 23 例, 湯沸かし器の故障; 7 例, 車の排気ガス; 6 例, ジクロロメタン; 3 例, ヨットの排気ガス; 1 例) について臨床症状の程度から Grade 1-5 (軽度-重度) に分類し, 胎児および新生児への影響との関連性について検討した。Grade 5 (母体血中一酸化炭素ヘモグロビン (COHb) 濃度: 26% : 1 例, 40-50% : 1 例) では全て死産, Grade 4 では 3 例中 1 例 (母体血中 COHb 濃度: 25%) で虚血性障害による脳症, Grade 2 では 2 例中 1 例 (母体血中 COHb 濃度: 32%) で早産, 呼吸窮迫症候群, 黄疸がみられた。一方, Grade 1 (29 例) では新生児に異常はみられなかった。また他の 51 例の症例報告を同様に Grade 1-5 に分類した結果でも, Grade 5 では死産や中枢神経障害が観察さ

れることを示した。

Visnjevac ら³⁾ は, ユーゴスラビアで妊娠期間中に 1 日 10-20 本の喫煙を行っていた妊婦 (78 例, 平均年齢 25.8 歳), 妊娠前に喫煙者であった妊婦 (65 例, 平均年齢 24.8 歳), 非喫煙者の妊婦 (95 例, 25.3 歳) について母体の血中 COHb 濃度を測定し, 非喫煙者 (1.6%) と比較して妊娠期間中も喫煙をしていた妊婦 (4.3%) では有意な上昇がみられるとともに, 新生児の血中 COHb 濃度も非喫煙者 (31 例, 2.5%) と比較して喫煙者 (38 例, 5.8%) では有意に上昇することを観察した。新生児体重は非喫煙者と比較して妊娠期間中も喫煙していた妊婦では男児, 女児ともに有意な低下がみられた。Astrup ら⁴⁾ は, デンマークで喫煙者 (176 例), 非喫煙者 (177 例) の妊婦について血中 COHb 濃度を測定したところ, 非喫煙者では 0.87%, 喫煙者では 1.92% であった。血中 COHb 濃度が 3% 以下である割合は非喫煙者では 97% であったのに対し, 喫煙者では 77% であった。また新生児には先天性奇形や死産はみられなかったが, 新生児体重と妊婦の血中 COHb 濃度の間には負の相関が観察された。

Vigeh ら⁵⁾ はイランで大気中の一酸化炭素濃度が高い地点 (平均 14.1 ppm, 5.4-19.6 ppm) と低い地点 (平均 1.8 ppm, 0.7-2.7 ppm) から, それぞれ 2 マイル以内に居住している初産の妊婦 (計 2,707 名, 15-40 歳, 非喫煙者) について一酸化炭素濃度と妊娠高血圧症 (妊娠 20 週以降に収縮期血圧: > 140 mmHg, 拡張期血圧: > 90 mmHg) の関連性について検索したところ, 一酸化炭素濃度の高い地域に居住する妊婦では有意な血圧上昇が観察され ($p < 0.01$), 妊娠高血圧症の発症率も 2 倍高かった (調整オッズ比: 2.02, 95% CI: 1.35-3.03)。Mobasher ら⁶⁾ はアメリカで大気汚染物質 (一酸化炭素, 二酸化窒素, オゾン, PM10, PM2.5) と妊娠高血圧症の関連性について症例対照研究 (妊娠高血圧症罹患: 136 名, 対照: 169 名) を行ったところ, 妊娠初期の一酸化炭素曝露と妊娠高血圧症のオッズ比に有意な上昇がみられた (調整オッズ比: 2.83, 95% CI: 1.29-6.20)。

Singh ら⁷⁾ は一酸化炭素 0, 65, 125, 250, 500 ppm を CD-1 雌マウスに妊娠 7 日から 18 日まで連続吸入曝露したところ, 妊娠 18 日において母動物への明白な影響は観察されなかったが, 125 ppm 以上の試験群では胎児重量の有意な低下, 500 ppm 群では死亡胚あるいは吸収胚数の増加および胎児死亡率の上昇が観察された。Garvey ら⁸⁾ は一酸化炭素 0, 30, 90 ppm (血中 COHb 濃度: 0.6, 4.8, 8.8%) を Long-Evans ラットに妊娠 3 日から 20 日まで連続吸入曝露したところ, 母動物の妊娠率の低下 (妊娠率: 30 ppm : 69%, 90 ppm : 38%) が確認され, 90 ppm 群では胎児の脳重量の有意な増加, 肺重量の有意な低下がみられた。Storm ら⁹⁾ は一酸化

炭素 0, 75, 150, 300 ppm を Long Evans 雌ラットに交配確認日から生後 10 日まで連続吸入曝露を行ったところ, 生後 10 日において, 75 ppm 以上の群では児動物の体重の有意な低下, 150 ppm 以上の群では小脳重量の有意な低下がみられた. 生後 21 日では 75 および 300 ppm 群で小脳重量の有意な低下がみられ, 300 ppm 群では小脳における脳溝の有意な減数が観察された. Penny ら¹⁰⁾ は一酸化炭素 0, 157, 166, 200 ppm (血中 COHb 濃度: 0.95, 24.9, 21.8, 31.0-33.5%) を雌ラットに妊娠 5 日から 22 日まで連続吸入曝露をしたところ, 妊娠 22 日において全ての曝露群で胎児重量の有意な低下, 心臓の相対重量, 胎盤の絶対重量および相対重量の有意な増加が認められた. Mactutus ら¹¹⁾ は一酸化炭素 0, 150 ppm を Long-Evans 雌ラットに妊娠期間中, 連続吸入曝露を行い, 児動物におけるシャトルボックスによる回避学習の習得過程と再学習過程を調べ, 学習・記憶に対する影響を検討した. 120 日齢の児動物に 100 試行の条件回避訓練を行い回避率を測定したところ (初回学習) 差はみられなかったが, 24 時間後に実施した再学習では回避率の低下傾向が観察された. また 120-130 日齢の児動物に 1 日 50 試行の訓練を実施し, 一定の成績に到達するまでに要した訓練日数を測定したところ有意な差はみられなかったが, 28 日後に同様の訓練を実施したところ, 一定の成績に到達するまでに要した訓練日数は曝露群で有意に増加した.

以上より, ヒトでは一酸化炭素の急性曝露による死産, 奇形および機能異常が報告されており, 慢性曝露では喫煙による混合曝露ではあるが新生児体重への明白な影響, 大気中の一酸化炭素の慢性曝露による妊娠高血圧症の発症率上昇が観察されている. 実験動物においても明らかな生殖毒性が報告されていることから, 第 1 群と判断する.

ヒトでは喫煙による新生児体重への影響, 大気中の一酸化炭素曝露による妊娠高血圧症の発症率上昇, 実験動物では妊娠率への影響が比較的低濃度曝露より観察される. ACGIH では一酸化炭素に感受性が高い妊婦 (胎児) を考慮し, 1992 年に 50 ppm から 25 ppm に TLV-TWA を変更している. 現行の許容濃度では一酸化炭素 70-80 ppm (母体血中 COHb 濃度: 約 10%) 以上において健康影響が生じるとみなし 50 ppm と設定しているが, ヒトの母体血中 COHb 濃度が 4.3% で新生児体重の低下が確認され, 実験動物の母動物血中 COHb 濃度が 4.8% (一酸化炭素 30 ppm) で妊娠率の低下がみられ, 大気中の一酸化炭素濃度が平均 14.1 ppm において妊娠高血圧症の上昇が認められることから, 現行の許容濃度の二分の一以下で次世代影響や妊婦への影響を及ぼす可能性が考えられる.

許容濃度

日本産業衛生学会: 50 ppm (57 mg/m³) (1971 年)
ACGIH: 25 ppm (29 mg/m³) (2001 年)

文 献

- 1) Norman CA, Halton DM. Is carbon monoxide a work-place teratogen? A review and evaluation of the literature. *Ann Occup Hyg* 1990; 34: 335-47.
- 2) Koren G, Sharav T, Pastuszak A, et al. A multicenter, prospective study of fetal outcome following accidental carbon monoxide poisoning in pregnancy. *Reprod Toxicol* 1991; 5: 397-403.
- 3) Visnjevac V, Mikov M. Smoking and carboxyhaemoglobin concentrations in mothers and their newborn infants. *Human Toxicol* 1986; 5: 175-7.
- 4) Astrup P, Olsen HM, Troll D, et al. Effect of moderate carbon-monoxide exposure on fetal development. *Lancet* 1972; 7789: 1220-2.
- 5) Vige M, Yunesian M, Shariat M, et al. Environmental carbon monoxide related to pregnancy hypertension. *Women Health* 2011; 51: 724-38.
- 6) Mobasher Z, Salam MT, Goodwin TM, et al. Associations between ambient air pollution and hypertensive disorders of pregnancy. *Environ Res* 2013; 123: 9-16.
- 7) Singh J, Scott LH. Threshold for carbon monoxide induced fetotoxicity. *Teratology* 1984; 30: 253-7.
- 8) Garvey DJ, Longo LD. Chronic low level maternal carbon monoxide exposure and fetal growth and development. *Biol Reprod* 1978; 19: 8-14.
- 9) Storm JE, Valdes JJ, Fechter LD. Postnatal alterations in cerebellar GABA content, GABA uptake and morphology following exposure to carbon monoxide early in development. *Dev Neurosci* 1986; 8: 251-61.
- 10) Penny DG, Baylerian MS, Thill JE, et al. Cardiac response of the fetal rat to carbon monoxide exposure. *Am J Physiol* 1983; 244: H289-H297.
- 11) Mactutus CF, Fechter LD. Moderate prenatal carbon monoxide exposure produced persistent, and apparently permanent, memory deficits in rats. *Teratology* 1985; 31: 1-12.

パーフルオロオクタン酸 (PFOA)



[CAS No.335-67-1]

生殖毒性 第 1 群

多数のヒトの疫学報告がある。また、動物では発達毒性に関する多くの報告がある。

米国での研究¹⁾は、ボルチモア市内の病院ベースの横断研究であり、2004年11月から翌年の3月にかけて行われた。参加者は293名で出産時に臍帯血を採取しパーフルオロオクタン酸(PFOA)を測定した。参加者のPFOAの臍帯血濃度の中央値は、1.6 μg/l (範囲: 0.3 ~ 7.1 μg/l)であった。種々の交絡因子で調整した後においても、PFOAでは2.7倍の増加により109gの有意な出生体重の減少が予測された。この研究では在胎週数との相関は認められなかった。

デンマークの研究²⁾は、一般妊婦1,400名を対象にした大規模コホート研究である。妊娠4~14週に採取した妊婦の血清中PFOA濃度は、算術平均で5.6 μg/lであった。PFOA濃度と新生児の出生児体重との間に有意な負の相関が認められた(1 μg/lの血清中濃度増加により10.63gの体重の減少)。しかし早産、出産時低体重、あるいは在胎期間に比して体重が小さい児等の頻度の増加とPFOAの濃度の増加との相関は認められなかった。また、妊娠初期のPFOA濃度は出生児の身長と腹囲の低減化と関連していた³⁾が、アプガースコアの低下および18ヶ月時点における発達遅延と関連していなかった⁴⁾。授乳期間への影響をみるため、電話面接により授乳期間の聞き取りをした結果、経産婦においては妊娠時のPFOA濃度の上昇に伴い授乳期間が短縮し、調整オッズ比はPFOA 1 ng/ml上昇について1.23 (95% CI: 1.13-1.33)であったが、初産婦においてはその関係はみられなかった⁵⁾。さらに、出生児が7歳になった時点で発達障害に関する質問紙調査が行動異常について787名および協調運動について537名に実施された結果、先天性行動異常や協調運動障害とPFOA濃度との関連はみられなかった⁶⁾。

我が国においても、514名の妊婦の参加により出生児体重と母体血中のPFOA、PFOS濃度との関係が2002年7月から2005年10月までの前向きコホート研究として報告されている^{7,8)}。母体血清中PFOA濃度は平均1.4 (範囲: <0.5-5.3) ng/mlであった。本研究では、双胎、妊娠中毒症、糖尿病、高血圧、胎盤機能不全、胎児心不全を除く428例を解析した。交絡因子を調整した結果、母体血中のPFOA濃度と新生児体重との間には有意な相関が認められなかった。また、臍帯血中IgEを231例で測定し、新生児のアレルギーと感染症について

自記式質問調査を343例で実施した結果、妊婦の血清中PFOA濃度が高値の群では、臍帯血中IgE濃度は有意に低下していたが、交絡因子を調整した結果、血清中PFOA濃度と18ヶ月児における食事アレルギー、失神、喘鳴および中耳炎との関連は見られなかった⁹⁾。

英国のAvon親子長期研究(ALSPAC)に参加した母子447対における妊娠血清中PFOA濃度 (med: 3.7 ng/ml) は出産時体重の低下と関連していたが、20ヶ月時点では低下はなかった¹⁰⁾。また、ALSPAC参加者のうち、女兒の初潮年齢が11.5歳未満を症例(218児)とし、残りの女兒から無作為に230児をコントロールとして母親のPFOA濃度を比較したが差は見られなかった¹¹⁾。

1950-1990年代にかけて大気中と表層水にPFOAが放出された地域において2005-2006年に測定した血清中PFOA濃度から、半減期を3.5年として1990-2006年における11,737例の出産時の血清中PFOA濃度を算出し、流産、死産、子癩前症、未熟児出産、満期出産時低体重および先天性異常のオッズ比を計算した結果、死産のオッズ比は5分位の第4位(16.6 ≤ < 63.1 ng/ml)で1.7 (95% CI: 1.0-2.8)と上昇していたが、他の出産異常の増加は全ての群において見られなかった¹²⁾。また、同地域における2003年1月-2005年9月に生まれた新生児(単胎)1548例(男児773例、女児775例)について、飲料水のPFOA汚染程度により4群に分けて先天奇形の発生率をロジスティック回帰分析した結果、最高汚染群においても交絡因子(出産時年齢、出産回数、妊娠前のBMI、飲酒量、喫煙、採血時の妊娠週齢)で調整したオッズ比は1.4 (95% CI: 0.34-3.3)と有意な増加は見られなかった¹³⁾。

廃棄電子製品のリサイクル地域において夫がその作業をし、住宅が作業場になっていてPFOA曝露を受けている妊婦108名(26.62 ± 5.12歳)とそこから11.6 km南のコントロール地域の妊婦59名(25.95 ± 4.01歳)の血清中PFOA濃度を測定した結果、前者の中央値が16.95 (範囲: 5.5-58.5) ng/mlに対し後者は8.7 (範囲: 4.4-30.0) ng/mlとリサイクル地域が有意に高値であった。また、未熟児(n = 8, 21.88 ± 1.51 ng/ml)、低体重児(n = 12, 17.78 ± 1.74 ng/ml)、および死産(n = 8, 26.30 ± 1.38 ng/ml)の妊婦の血清中PFOA濃度は正常出産(n = 138, 12.60 ± 1.66 ng/ml)に比べ有意に高かった(対数値を変換した濃度で表示)。交絡因子を調整した結果、PFOA濃度は妊娠期間、出生児体重、出生児身長、およびアプガースコアと有意な負の相関があったが、体重指数との関連はなかった¹⁴⁾。

有機フッ素化合物(PFC)曝露による男性生殖能への影響をみるため、グリーンランド、ポーランド、およびウクライナに居住する男性607名を対象として血清中PFOA、PFOS、パーフルオロヘキサンスルホン酸

(PFHxS), およびパーフルオロノナン酸 (PFNA) 濃度を測定し, 彼らの精液量, 精子濃度, 総精子数, 運動性との関係を調べた結果, 血清中 PFOA 濃度 (med: 3.8 ng/ml) と精液量, 精子濃度, 総精子数および正常精子割合との関連はみられなかった¹⁵⁾. また, 彼らの精液中の X 染色体と Y 染色体を蛍光 in situ ハイブリダイゼーション (FISH) 法により分析し, 血清中 PFOA 濃度と精液中の Y : X 割合との関連を検討したが, 直線モデルでは $p = 0.825$, 非直線モデルでは $p = 0.296$ といずれも有意ではなかった¹⁶⁾.

PFOS・PFOA 曝露による次世代男性不妊を検討するために, 妊娠 30 週における母体血中 PFOA 濃度 (med: 3.8, 25-75 % tile: 2.8-4.7 ng/ml) とその男子 169 名 (19-21 歳) の精液を採取し, 精子濃度, 全精子数, 運動性および形態を調べた. 同時に採取した男子の血液は黄体形成ホルモンと卵胞刺激ホルモンを測定した. 多変量回帰分析の結果, PFOA の子宮内曝露は精子濃度および全精子数を低下させる傾向があり, 黄体形成ホルモンと卵胞刺激ホルモンを有意に上昇させていた¹⁷⁾.

PFOA 胎内曝露による思春期後の体脂肪蓄積の前向きコホート研究として, 1988-1989 年に 665 名の妊娠女性を募り, その子供達を 20 年間追跡した. 妊娠 30 週の血清中 PFOA 濃度 (med: 3.7 ng/ml) を測定し, 665 名の子供の BMI と胴囲, 422 名については体脂肪蓄積のバイオマーカーを測定した結果, PFOA 胎内曝露と子供達の 20 歳時体脂肪蓄積は女性では正の相関が得られ, 最低位に対する最高位の調整後相対リスクは肥満 ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$) が 3.1 (95 % CI: 1.4-6.9), 胴囲 (>88 cm) が 3.0 (95 % CI: 1.3-6.8) だったが, 男性では関連はなかった¹⁸⁾.

マウスを用いた検討が報告されている. 投与量は 5, 10, 20 および 40 mg/kg PFOA を妊娠 1 日から 17 日まで連続的に経口投与したところ, 40 mg/kg では, 100% の児の吸収が認められた. その他の投与群に外表奇形は認められなかったが, 5 mg/kg 以上の群で投与量に依存した成長抑制と開眼の有意な遅延が見られた¹⁹⁾. Butenhoff ら²⁰⁾ は交配前の両性ラットに, 日齢 70 日より 1, 3, 10, 30 mg/kg を経口で投与し, 性周期, 精子数および質, 交配, 妊娠, 自然分娩, 児の生存, 発達, 臓器の重量等について 2 世代試験で評価した. この結果, 生殖に関わる指標では, 交配率, 妊娠率, 分娩数は 2 世代とも影響は認められなかった. 児への影響については, 生存率, 体重の減少, 性的成熟の遅れが, 30 mg/kg で認められ, 肝重量の絶対的増加を伴う肝重量の体重比の増加が, 1 mg/kg で認められた. 以上から LOAEL は 1 mg/kg であった.

0.58 または 8.70 mg/kg bw の PFOA を出産後 10 日のマウス新生児に 1 回経口投与した結果, 8.70 mg/

kg bw 群では 2 および 4 ヶ月時における自発行動 (移動行動量, 立ち上がり, 全活動) の乱れ, 馴化の低下 / 消失, およびニコチン投与試験時の活動性の有意な低下が見られ²¹⁾, 正常な脳の発達に重要な蛋白であるカルモジュリンキナーゼ II (CaMKII), 成長関連蛋白質 43 (GAP-43) およびシナプトフィジンが海馬において有意に増加していた²²⁾.

ICR マウスの妊娠 0-17 日に 1, 5, 10 mg/kg の PFOA を毎日経口投与し, 出生前評価のため妊娠 18 日に 1 群 5-9 匹を帝王切開し, 残りの 10 匹は出生させた結果, 5 および 10 mg/kg 群の胎児体重および出生後の生存率の低下が見られ, 10 mg/kg 群では生後 6 時間以内に全てが死亡し, その群では催奇性として, 胸骨と指節骨の骨化遅延と門歯の発生遅延が見られた²³⁾.

ヒトの疫学報告では胎児毒性, 動物では胎児毒性および発達毒性が明白な事から PFOA を第 1 群とする. なお, 現行の許容濃度は「妊娠可能な女性には適用しない」とされており注意が必要である.

許容濃度

日本産業衛生学会 (2009 年) 0.005 mg/m³ (妊娠可能な女性には適用しない)

DFG 0.005 mg/m³ (Skin), Cancer: 4, Pregnancy: B

文 献

- 1) Fei C, McLaughlin JK, Tarone RE, et al. Perfluorinated chemicals and fetal growth: a study within the Danish National Birth Cohort. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 1677-82.
- 2) Apelberg BJ, Witter FR, Herbstman JB, et al. Cord serum concentrations of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) in relation to weight and size at birth. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 1670-6.
- 3) Fei C, McLaughlin JK, Tarone RE, et al. Fetal growth indicators and perfluorinated chemicals: a study in the Danish National Birth Cohort. *Am J Epidemiol* 2008; 168: 66-72.
- 4) Fei C, McLaughlin JK, Lipworth L, et al. Prenatal exposure to perfluorooctanoate (PFOA) and perfluorooctanesulfonate (PFOS) and maternally reported developmental milestones in infancy. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 1391-5.
- 5) Fei C, McLaughlin JK, Lipworth L, et al. Maternal concentrations of perfluorooctanesulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) and duration of breastfeeding. *Scand J Work Environ Health* 2010; 36: 413-21.
- 6) Fei C, Olsen J. Prenatal exposure to perfluorinated chemicals and behavioral or coordination problems at age 7 years. *Environ Health Perspect* 2011; 119: 573-8.
- 7) 鷲野孝揚, 小西早苗, 加藤静恵. 母体血有機フッ素化合物濃度の新生児体格への影響. *J Epidemiol* 2007; 17: 145.

- 8) Washino N, Saijo Y, Sasaki S, et al. Correlations between prenatal exposure to perfluorinated chemicals and reduced fetal growth. *Environ Health Perspect* 2009; 117: 660-7.
- 9) Okada E, Sasaki S, Saijo Y, et al. Prenatal exposure to perfluorinated chemicals and relationship with allergies and infectious diseases in infants. *Environ Res* 2012; 112: 118-25.
- 10) Maisonet M, Terrell ML, McGeehin MA, et al. Maternal concentrations of polyfluoroalkyl compounds during pregnancy and fetal and postnatal growth in British girls. *Environ Health Perspect* 2012; 120: 1432-7.
- 11) Christensen KY, Maisonet M, Rubin C, et al. Exposure to polyfluoroalkyl chemicals during pregnancy is not associated with offspring age at menarche in a contemporary British cohort. *Environ Int* 2011; 37: 129-35.
- 12) Savitz DA, Stein CR, Bartell SM, et al. Perfluorooctanoic acid exposure and pregnancy outcome in a highly exposed community. *Epidemiology* 2012; 23: 386-92.
- 13) Nolan LA, Nolan JM, Shofer FS, et al. Congenital anomalies, labor/delivery complications, maternal risk factors and their relationship with perfluorooctanoic acid (PFOA)-contaminated public drinking water. *Reprod Toxicol* 2010; 29: 147-55.
- 14) Wu K, Xu X, Peng L, et al. Association between maternal exposure to perfluorooctanoic acid (PFOA) from electronic waste recycling and neonatal health outcomes. *Environ Int* 2012; 48: 1-8.
- 15) Toft G, Jonsson BA, Lindh CH, et al. Exposure to perfluorinated compounds and human semen quality in Arctic and European populations. *Hum Reprod* 2012; 27: 2532-40.
- 16) Kvist L, Giwercman YL, Jonsson BA, et al. Serum levels of perfluorinated compounds and sperm Y:X chromosome ratio in two European populations and in Inuit from Greenland. *Reprod Toxicol* 2012; 34: 644-50.
- 17) Vested A, Ramlau-Hansen CH, Olsen SF, et al. Associations of in utero exposure to perfluorinated alkyl acids with human semen quality and reproductive hormones in adult men. *Environ Health Perspect* 2013; 121: 453-8, 458e451-5.
- 18) Halldorsson TI, Rytter D, Haug LS, et al. Prenatal exposure to perfluorooctanoate and risk of overweight at 20 years of age: a prospective cohort study. *Environ Health Perspect* 2012; 120: 668-73.
- 19) Lau C, Thibodeaux JR, Hanson RG, et al. Effects of perfluorooctanoic acid exposure during pregnancy in the mouse. *Toxicol Sci* 2006; 90: 510-8.
- 20) Butenhoff JL, Kennedy GL, Jr., Frame SR, et al. The reproductive toxicology of ammonium perfluorooctanoate (APFO) in the rat. *Toxicology* 2004; 196: 95-116.
- 21) Johansson N, Fredriksson A, Eriksson P. Neonatal exposure to perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoic acid (PFOA) causes neurobehavioural defects in adult mice. *Neurotoxicology* 2008; 29: 160-9.
- 22) Johansson N, Eriksson P, Viberg H. Neonatal exposure to PFOS and PFOA in mice results in changes in proteins which are important for neuronal growth and synaptogenesis in the developing brain. *Toxicol Sci* 2009; 108: 412-8.
- 23) Yahia D, El-Nasser MA, Abedel-Latif M, et al. Effects of perfluorooctanoic acid (PFOA) exposure to pregnant mice on reproduction. *J Toxicol Sci* 2010; 35: 527-33.

アクリルアミド
 $\text{CH}_2=\text{CHCONH}_2$
[CAS No.79-06-1]
生殖毒性 第 2 群

ヒトの症例や疫学研究で、アクリルアミドの生殖毒性を明確に示した研究はみあたらない。動物実験では、生殖細胞変異原性・次世代影響・精巣毒性を示す結果が存在する。

生殖細胞変異原性に関して、Smith ら¹⁾ は、雄 Long-Evans ラットに 180 日間強制経口投与 (0, 1.5, 3, 6 mg/kg/日) の後に無処置の雌と交配させる優性致死試験を行い、6 mg/kg/日 で着床前後の死胚数増加を報告している。Tyl ら²⁾ は、Fischer 344 ラットを用いて飲水投与による優性致死・生殖毒性併合試験を実施し、優性致死試験 (0.0, 0.5, 2.0, 5.0 mg/kg/日 で 10 週間) について NOAEL として 2.0 mg/kg/日 を報告している。これらの優性致死試験の陽性結果以外にも、アクリルアミドの *in vivo* 生殖細胞変異原試験・遺伝毒性試験における陽性結果が報告されており^{3,4)}、アクリルアミドは生殖細胞変異原性を有すると考えられる。

次世代影響に関して、Field ら⁵⁾ は Swiss マウスを用いた発生毒性 (催奇形性) 試験結果を報告している。投与量は 0, 3, 15, 45 mg/kg/日 で、妊娠 6-17 日に強制経口投与を実施したところ、45 mg/kg/日 では母動物の体重増加抑制及び後肢伸展、胎児体重減少及び過剰肋骨の発現率の増加が生じた。Wise ら⁶⁾ は、発達神経毒性を調べた実験を報告している。妊娠 6 日-授乳 10 日に 0, 5, 10, 15, 20 mg/kg/日 の強制経口投与を行ったところ、F₀ では 10 mg/kg/日 以上で体重増加抑制、神経障害、生存児数減少、体重減少が生じ、F₁ では 20 mg/kg/日 で生後児動物の死亡が生じたという。Garey ら⁷⁾ は、妊娠 F344 ラットに 0, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0 mg/kg/日 の用量で強制経口投与 (妊娠 7 日から出産まで) して次世代影響を検討し、児の体重への影響は 1 mg/kg/日 で、児の行動影響 (negative geotaxis performance, Rotarod performance) は 10 mg/kg/日 で見られたという。これらの報告はアクリルアミドの母体への投与が児の発生・発達に及ぼす影響を示唆するものと考えられる。

精巣毒性についても動物実験で複数の報告があり、Sakamoto ら⁸⁾ は 100 mg/kg をマウスに経口単回投与した実験で精子形成過程に対する影響を報告しており、Camacho ら⁹⁾ は Fischer 344 ラットに 2.5-50 mg/kg/日 で 14 日間の飲水投与を行い精巣細胞やライティッヒ細胞に対する組織病理学的影響を観察している。これらは精子形成過程に対する明らかな影響を示すものである。

以上、実験動物において生殖細胞変異原性や次世代影響が認められたとの知見から、アクリルアミドは生殖毒性第 2 群に相当すると考えられる。なお、観察された影響はヒト作業における神経系への影響を考慮して設定された現行許容濃度よりも相当高い曝露レベルで生じている。

許容濃度

日本産業衛生学会 (2004 年) 0.1 mg/m³
 ACGIH (2005 年) TLV-TWA 0.01 ppm (0.03 mg/m³)
 Inhalable Fraction and Vapor

文 献

- 1) Smith M, Zenick H, Preston R, George E, Long E. Dominant lethal effects of subchronic acrylamide administration in the male Long-Evans rat. *Mutat Res* 1986; 173: 273-7.
- 2) Tyl RW, Friedman MA, Losco PE, et al. Rat two-generation reproduction and dominant lethal study of acrylamide in drinking water. *Reprod Toxicol* 2000; 14: 385-401.
- 3) Shelby MD, Cain KT, Cornett CV, Generoso WM. Acrylamide: induction of heritable translocation in male mice. *Environ Mutagen* 1987; 9: 363-8.
- 4) Ghanayem BI, Witt KL, El-Hadri L, et al. Comparison of germ cell mutagenicity in male CYP2E1-null and wild-type mice treated with acrylamide: evidence supporting a glycidamide-mediated effect. *Biol Reprod* 2005; 72: 157-63.
- 5) Field E, Price C, Sleet R, Marr M, Schwetz B, Morrissey R. Developmental toxicity evaluation of acrylamide in rats and mice. *Fundam. Appl Toxicol* 1990; 14: 502-12.
- 6) Wise L, Gordon L, Soper K, Duchai D, Morrissey R. Developmental neurotoxicity evaluation of acrylamide in Sprague-Dawley rats. *Neurotox Teratol* 1995; 17: 189-98.
- 7) Garey J, Ferguson SA, Paule MG. Developmental and behavioral effects of acrylamide in Fischer 344 rats. *Neurotox Teratol* 2005; 27: 553-64.
- 8) Sakamoto J, Kurosaka Y, Hashimoto K. Histological changes of acrylamide-induced testicular lesions in mice. *Exp Mol Pathol* 1988; 48: 324-34.
- 9) Camacho L, Latendresse JR, Muskhelishvili L, et al. Effects of acrylamide exposure on serum hormones, gene expression, cell proliferation, and histopathology in male reproductive tissues of Fischer 344 rats. *Toxicol Lett* 2012; 211: 135-43.

エチルベンゼン
 $C_6H_5C_2H_5$
[CAS No.100-41-4]
生殖毒性 第 2 群

ヒトの症例や疫学研究では、エチルベンゼンの生殖毒性を明確に示した研究はみあたらない。動物実験では、生殖毒性を示す結果が存在する。

ラットを妊娠 1-19 日、ウサギを妊娠 1-24 日の間 100 または 1,000 ppm のエチルベンゼンに 6-7 時間 / 日 反復曝露した実験では、両濃度でラットでは過剰肋骨の増加、ウサギでは生児数の低下が認められた (Hardin *et al.* 1981)¹⁾。前者はそれ自体は催奇形性を示す所見ではないが、更に高濃度曝露を行った場合に催奇形性陽性となる可能性を示す所見と考えられている。後者については着床数や死胎・吸収胚数の増加を伴わず、それ自体は生殖毒性を示す所見とは考えられていない。ラットを妊娠 7-15 日の間 138, 276, 553 ppm のエチルベンゼンに、マウスを妊娠 6-15 日の間 115 ppm に、ウサギを妊娠 7-20 日の間 115, 230 ppm に連続 (24 時間 / 日) 曝露した実験では、ラットおよびマウスの最高濃度群で胎児に過剰肋骨の増加と体重増加抑制が、ウサギでは胎仔数の減少が観察された (Ungvary *et al.* 1985)²⁾。ラットおよびマウスを 0, 100, 1,000 ppm のエチルベンゼンに 6 時間 / 日 × 5 日 / 週 × 13 週反復曝露した実験では、精子および膈上皮に形態学的異常を認めなかった (NTP 1992)³⁾。以上は、現行の許容濃度提案理由書の記載である。

なお、上記 Hardin ら¹⁾ の論文は原著ではなく総説であり、そこで示されたデータは Andrew ら⁴⁾ による NIOSH からの受託研究報告書である。今回、この原報で確認をしたところ、ラットにおける過剰肋骨度は、妊娠中に曝露を受けた場合 (ラットの実験は妊娠前曝露条件と妊娠中曝露条件と両期間ともに曝露を実施する条件の合計 7 条件で実施されている)、0 ppm 群で 36.4%、100 ppm 群で 45.5%、1,000 ppm 群で 69.0% と濃度依存的なものであった。ウサギの妊娠中曝露では、生児数は、0 ppm 群で 8/litter、100 ppm 群で 7/litter、1,000 ppm 群で 7/litter で濃度依存的なものではなかった。

Ungvary ら²⁾ の記述は詳細さを欠くところがあるが、表に示されたデータ等から以下を確認した、CFY ラットに妊娠 7-15 日に曝露 (24 時間 / 日、600, 1,200, 2,400 mg/m³, 138, 277, 554 ppm 相当) を行った結果では、全ての曝露濃度において、死亡・吸収胚の増加や骨化遅延を示す胎児が増加した。また高濃度群では、児体重増加の抑制に加えて、尿路系奇形や過剰肋骨等骨格系への影響など何らかの形態異常・変異を示す胎児の

割合が増加したと報告されている。CFLP マウスに妊娠 6-15 日に曝露 (3-4 時間 / 日、500 mg/m³, 115 ppm 相当) を行った結果では、尿路系の奇形等何らかの形態異常が認められる児動物の割合が増加した。New Zealand 白ウサギに妊娠 7-20 日に曝露 (0, 500, 1,000 mg/m³ (0, 115, 231 ppm 相当) を行った結果では、500 mg/m³ では胎児体重の低下が示されており、1,000 mg/m³ 群 (個体数 3 匹) では 3 匹全てで流産となったことを示すデータ (胎児数の減少) が記載されている。なお、母体毒性については 1,000 mg/m³ 群で母体の体重増加の抑制といった弱い母体毒性がみられたと記載されているのみで、流産が母体毒性による二次的影響とする根拠は示されていない。

これらの知見から、エチルベンゼンは次世代発生に影響を及ぼすものと考えられ生殖毒性を有すると考えられる。なお、影響は現行の許容濃度を超えたレベルで生じているが、LOAEL (115 ppm) は許容濃度と比較的近いものとなっている。現行の許容濃度の設定根拠の一つとして 100 ppm で過剰肋骨が生じたとの上述の Hardin ら¹⁾ の結果が考慮されている。

許容濃度

日本産業衛生学会 (2001 年) 50 ppm (217 mg/m³)
 ACGIH (1967 年) TLV-TWA 100 ppm (434 mg/m³)

文 献

- 1) Hardin BD, Bond GP, Sikov MR, Andrew FD, Beliles RP, Niemeier RW. Testing of selected workplace chemicals for teratogenic potential. *Scand J Work Environ Health* 1981; 7 (Suppl 4): 66-75.
- 2) Ungvary G, Tatrai E. On the embryotoxic effects of benzene and its alkyl derivatives in mice, rats and rabbits. *Arch Toxicol* 1985; 8 (Suppl): 425-30.
- 3) National Toxicology Program. Toxicity studies of ethylbenzene in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). Research Triangle Park. North Carolina, US Department of Health and Human services. 1992.
- 4) Andrew FD, Buschbom RL, Cannon WC, et al. (Battelle Pacific Northwest Laboratories, Richland, WA, Contract No. 210-79-0037). Teratologic assessment of ethylbenzene and 2-ethoxyethanol. Cincinnati, Ohio, National Institute for Occupational Safety and Health, US Department of Health, Education and Welfare, 1981.

エチレングリコールモノエチルエーテル
 $C_2H_5OCH_2CH_2OH$
 [CAS No.110-80-5]
 生殖毒性 第 2 群

別名：2-エトキシエタノール，セロソルブ。

ヒトの症例や疫学研究で，エチレングリコールモノエチルエーテル（EE）の生殖毒性を明確に示した研究はみあたらない。動物実験では，精巣の萎縮，胎児毒性・催奇形性を示す結果が存在する。

近年にいたって EE を雄の実験動物に反復投与した場合精巣の萎縮をみる事が明らかにされた。胃カニューレを用いてマウスに EE を 500, 1,000, 2,000 および 4,000 mg/kg/日 × 5 週間（計 25 回）経口投与した実験¹⁾によれば，1,000 mg/kg 群では精巣重量が，2,000 mg/kg 群では精巣重量と末梢白血球類が有意 ($p < 0.01-0.05$) に低下すること（4,000 mg/kg 群は全数死亡したため計測不能）および精巣重量低下に対応して病理組織学的には精細管の萎縮が顕著となる事が観察された。精巣萎縮はラットに対する経口投与〔192 mg/kg/日 × 7 日/週 × 13 週間²⁾；500 mg/kg/日 × 11 日間^{3,4)} および皮下投与〔385 mg/kg/日 × 7 日/週 × 4 週間²⁾〕，マウスに対する経口投与〔1.0, 2.0 g/kg/日 × 2 年間⁵⁾〕，ウサギに対する蒸気曝露〔400 ppm × 6 時間/日 × 5 日/週 × 13 週間⁶⁾；あわせて赤血球数・ヘモグロビン濃度・ヘマトクリット値の低下が観察された〕，イヌに対する経口投与〔192 mg/kg/日 × 7 日/週 × 13 週間²⁾〕によっても確認されている。EE を 0, 0.5, 1.0 および 2.0% 添加した飲み水で雄・雌マウスを 15 週間飼育し，第 2-15 週に交配した実験では，1.0% 群では軽度，2.0% 群では著しく繁殖能が低下したが，0.5% 群では低下は認められなかった⁷⁾。さらに投与群（1.0% および 2.0% 群のみ）の雄を非投与群の雌と，また投与群（1.0% および 2.0% 群のみ）の雌を非投与群の雄とそれぞれ交配した場合には 2.0% 群では雄雌とも有意に [$p < 0.05$ ；雄が投与群の場合には非投与群の雌の妊娠例は 5/18，雌が投与群の場合には 0/15，対照群（雄雌ともに非投与群）では 17/20〕繁殖能が低下し，1.0% 群でも有意ではないが低下傾向（雄 8/18，雌 10/19，対照群 14/18）を認めた⁷⁾。精巣萎縮を指標とした場合，ラットに 11 日間経口投与する条件での無作用量は 250 mg/kg/日^{3,4)} ウサギに対する 6 時間/日 × 5 日/週 × 13 週反復曝露時の無作用濃度は 100 ppm⁶⁾〔この濃度はラットに対する無作用濃度よりも低い〕と報告されている。精巣萎縮はおそらく可逆的な変化であると推定されている^{3,8,9)}。EE とエチレングリコールモノメチルエーテル（EM）の精巣萎縮作用の強弱を比較した

実験によれば EE の作用は EM の作用に比してやや弱いと判断されている。

EE は胎児毒性および催奇形性を示す。ウサギを 160 および 615 ppm の EE 蒸気に妊娠第 1-24 日の間，またラットを 200 および 765 ppm に妊娠第 1-19 日の間 6-7 時間/日反復曝露した実験では，高濃度群ではウサギ，ラットともに母獣毒性を認め，かつ胎児は全例吸収された。ウサギの 160 ppm 群では心血管系の奇形，腹壁の欠損，腎の異常，脊柱異常および胸骨異常が，ラットの 200 ppm 群では胎児成長遅延とともに心血管系の奇形，肋骨の奇形および過剰肋の発生がそれぞれ有意 ($p < 0.05$) に増加した¹⁰⁾。他方ウサギを 10, 50 および 175 ppm に妊娠第 6-18 日の間，ラットを 10, 50, 250 ppm に妊娠第 6-15 日の間 6 時間/日反復曝露した実験によれば，ラットに対する 250 ppm 曝露，ウサギに対する 50 ppm 曝露ではいずれも明らかな催奇形性は認められなかった〔ウサギに対する 175 ppm 曝露では骨格の軽度異常が有意 ($p < 0.05$) に増加したが，これは限界域の所見とされた〕が，ラットに対する 250 ppm 曝露では胎児毒性（50 ppm では限界域の所見）が観察されたと報告されている¹¹⁾。ラットに妊娠第 7-16 日の間 0.25, 0.5 ml/回 × 4 回/日反復皮膚塗布を行った実験の場合，0.5 ml 群では母獣毒性が顕著でかつ胎児は全数死亡，0.25 ml 群では一腹当りの生児数の低下，胎児低体重，骨格奇形の増加，心血管系奇形の増加がいずれも有意 ($p < 0.001-0.05$) であった¹²⁾。

妊娠中に 100 ppm の EE に反復曝露を受けた母ラットから生まれた児には非曝露群に比して行動学上の変化が認められ¹³⁾，かつその程度はエタノールを妊娠初期に母ラットに同時投与すると低下するが，妊娠末期に同時投与した場合には強くなる事が報告されている¹⁴⁾。

EE の胎児毒性および催奇形性を定量的に評価することは困難であるが，当面精巣萎縮作用に注目し，かつその強さは準ずるものとして，EE の許容濃度を EM の許容濃度と同一濃度である 5 ppm とすることを提案する。以上は，現行の許容濃度提案理由書の記載である。

以上の知見からエチレングリコールモノエチルエーテルは生殖毒性を有し，第 2 群に相当すると考えられる。現行許容濃度は上述のごとく精巣萎縮作用に準拠している。

許容濃度

日本産業衛生学会（1985 年）5 ppm (18 mg/m³)
 ACGIH（1984 年）TLV-TWA 5 ppm (18 mg/m³)

文 献

- 1) 長野嘉介，中山栄基，小谷野道子，大林久雄，安達秀美，山田 勉。エチレングリコールモノアルキルエーテル類に

- よるマウス精巣の萎縮. 産業医学 1979; 21: 29-35.
- 2) Stenger EG, Aeppli L, Muller D, Peheim E, Thomann P. Toxicology of ethylene glycol monomethylether. *Arzneim Forsch* 1971; 21: 880-5.
 - 3) Foster PMD, Creasy DM, Foster JR, Thomas NV, Cook MW, Gangolli SD. Testicular toxicity of ethylene glycol monomethyl and monoethyl ethers in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1983; 69: 385-99.
 - 4) Creasy DM, Foster PMD. The morphological development of glycol ether-induced testicular atrophy in the rat. *Exp Mol Pathol* 1984; 40: 169-76.
 - 5) Melnick RL. Toxicities of ethylene glycol and ethylene glycol monoethyl ether in Fischer 344/N rats and B₆C₃F₁ mice. *Environ Health Perspect* 1984; 57: 147-55.
 - 6) Barbee SJ, Terrill JB, DeSousa DJ, Conaway CC. Subchronic inhalation toxicology of ethylene glycol monoethyl ether in the rat and rabbit. *Environ Health Perspect* 1984; 57: 157-63.
 - 7) Lamb JC IV, Gulati DK, Russell VS, Hommel L, Sabharwal PS. Reproductive toxicity of ethylene glycol monoethyl ether tested by continuous breeding of CD-1 mice *Environ Health Perspect* 1984; 57: 85-90.
 - 8) Zenick H, Oudiz K, Niewenhuis RJ. Spermatotoxicity associated with acute and sub-chronic ethoxyethanol treatment. *Environ Health Perspect* 1984; 57: 225-31.
 - 9) Zenick H, Blackburn K, Hop E, Oudiz D, Goeden H. Evaluating male reproductive toxicity in rodents: a new animal model. *Teratog Carcinog Mutag* 1984; 4: 109-28.
 - 10) Hardin BD, Bond GP, Sikov MR, Andrew FD, Beliles RP, Niemeier RW. Testing of selected workplace chemicals for teratogenic potential. *Scad J Work Environ Health* 1981; 7 (Suppl 4): 66-75.
 - 11) Doe JE. Ethylene glycol monoethyl ether and ethylene glycol monoethyl ether acetate teratology studies. *Environ Health Perspect* 1984; 57: 33-41.
 - 12) Hardin BD, Niemeier RW, Smith RJ, Kuczuk MH, Mathinos PR, Weaver TF. Teratogenicity of 2-ethoxyethanol by dermal application. *Drug Chem Toxicol* 1982; 5: 277-94.
 - 13) Nelson BK and Brightwel WS. Behavioral teratology of ethylene glycol monomethyl and monoethyl ethers. *Environ Health Perspect* 1984; 57: 43-6.
 - 14) Nelson BK, Brightwell WS, Setzer JV, O'Donohue TL. Reproductive toxicity of the industrial solvent 2-ethoxyethanol in rats and interactive effects of ethanol. *Environ Health Perspect* 1984; 57: 255-9.

**エチレングリコールモノエチル
エーテルアセテート**
C₂H₅OCH₂CH₂OCOCH₃
[CAS No.111-15-9]
生殖毒性 第2群

別名：酢酸 2-エトキシエチル，酢酸セルソルブ，以下 EGEEA).

ヒトにおいては後ろ向きコホートと横断研究が報告されており，動物においては精巣毒性，胎児毒性および催奇形性が報告されている。

ジエチレングリコールジメチルエーテルや EGEEA 等の混合曝露を受けている作業者のコホート研究では，高濃度群（0.2 ppm 未満）の女性作業員で自然流産と低妊孕率の相対危険度が 2.9（95% CI：1.2-7.0）および 4.9（95% CI：1.6-13.3）と有意に増加していたが，男性作業員の妻においてはその傾向は有意ではなかった¹⁾。月経異常に関する横断研究では，6.44 ppm の EGEEA に 0.5-7.0 年曝露されている 32 名の女性作業員²⁾ および幾何平均 0.51 ppm（範囲 0.15-3.03 ppm）の EGEEA に平均 5.2 年曝露されている 52 名の女性作業員³⁾ においてコントロールと差がなかった。

動物においては精巣毒性，胎児毒性および催奇形性が報告されている。胃カニューレを用いて EGEEA をマウスに 500, 1,000, 2,000 および 4,000 mg/kg/日 × 5 日/週 × 5 週間（計 25 回）経口投与を行った実験では，500 mg/kg 群では明らかではないが，1,000 mg/kg 群では精巣重量が，また 2,000 および 4,000 mg/kg 群では精巣重量と末梢白血球数がともに有意（ $p < 0.05-0.01$ ）に，かつ投与量に対応して低下すること，精巣重量の低下に対応して病理組織学的にも精細管萎縮が顕著となることが明らかにされた⁴⁾。この所見をエチレングリコールモノエチルエーテル（EGEE）およびエチレングリコールモノメチルエーテル（EGME）投与時の所見と比較し，等モル換算を行った場合，EGME が最も強い毒性を示すことやエステル化により，EGEE の毒性は変化しないことが指摘されている⁴⁾。ラットに EGEEA を 0, 100, 200, 400 mg/kg で 14 日間投与した実験では，精巣上体精子数，精巣精子数，1 日の精子産生と精子運動性の有意な減少がみられ，すべての投与レベルにおいて尾部異常等の精子形態異常の総数が対照群に比べ有意に増加していた⁵⁾。ウサギを 25, 100 および 400 ppm の EGEEA に妊娠 6-18 日の間，1 日 6 時間反復曝露した実験によれば，100 ppm 群では生児の低体重，400 ppm 群では胎児毒性に加えて脊柱の奇形が観察された。25 ppm 群ではこれらの作用は認められなかった⁶⁾。ラットに EGEEA を 0.35 ml（約 341 mg）

／回×4回／日，妊娠7-16日の間，反復皮膚塗布した実験では胎児の死亡率上昇，心血管系および骨格の奇形の増加と骨化遅延が認められた⁷⁾。

ヒトの疫学調査では，混合曝露やネガティブな報告であるため明白な証拠とはならないが，動物では精巢毒性，胎児毒性および催奇形性が明白な事から EGEEA を第2群とする。

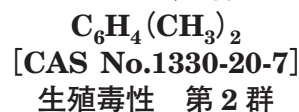
許容濃度

日本産業衛生学会 (1985年) 5 ppm (27 mg/m³) (皮)
ACGIH (1984年) 5 ppm (27 mg/m³) (Skin), Male repro dam
DFG 2 ppm (11 mg/m³) (Skin), Pregnancy: B,
EGEE との合計濃度
NIOSH 0.5 ppm (2.7 mg/m³) (Skin)
OSHA 100 ppm (540 mg/m³) (Skin)

文 献

- 1) Correa A, Gray RH, Cohen R, et al. Ethylene glycol ethers and risks of spontaneous abortion and subfertility. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 707-7.
- 2) Wang RS, Suda M, Gao X, Wang B, Nakajima T, Honma T. Health effects of exposure to ethylene glycol monoethyl ether in female workers. *Ind Health* 2004; 42: 447-51.
- 3) Chia SE, Foo SC, Khoo NY, Jeyaratnam J. Menstrual patterns of workers exposed to low levels of 2-ethoxyethylacetate (EGEEA). *Am J Ind Med* 1997; 31: 148-52.
- 4) 長野嘉介, 中山栄基, 小谷野道子, 大林久雄, 安達秀美, 山田 勉. エチレングリコールモノアルキルエーテル類によるマウス精巢の萎縮. *産業医学* 1979; 21: 29-35.
- 5) Adedara IA, Farombi EO. Induction of oxidative damage in the testes and spermatozoa and hematotoxicity in rats exposed to multiple doses of ethylene glycol monoethyl ether. *Hum Exp Toxicol* 2010; 29: 801-12.
- 6) Doe JE. Ethylene glycol monoethyl ether and ethylene glycol monoethyl ether acetate teratology studies. *Environ Health Perspect* 1984; 57: 33-41.
- 7) Hardin BD, Goad PT, Burg JR. Developmental toxicity of four glycol ethers applied cutaneously to rats. *Environ Health Perspect* 1984; 57: 69-74.

工業用キシレン (混合キシレン)



ヒトの症例や疫学研究で，キシレンの生殖毒性を明確に示した報告はない。動物実験による研究では，催奇形性，次世代影響が報告されている。

マウスを妊娠6-15日の間 *o*-キシレン 115 ppm に4時間×3回／日反復曝露した実験では，偽曝露群に比して胎仔の体重増加抑制と化骨遅延を認めた。同様の所見は *m*-体および *p*-体でも観察された¹⁾。ラットを妊娠4-20日の間工業用キシレン (成分は記述なし) 500 ppm に6時間／日反復曝露した実験では明らかな生殖毒性は見出されなかった²⁾。しかし別の実験ではラットを妊娠7-20日の間工業用キシレン 200 ppm に6時間／日反復曝露したところ，生仔の神経行動学発達に遅延が認められた³⁾。

Hassら²⁾は，ラットの妊娠4-20日の間，工業用キシレン 500 ppm に6時間／日反復曝露した実験で，明確な母体毒性が認められない条件で，胎児の上顎骨の化骨遅延，協調運動テスト (ローターロッド) の成績の低下を認めた。さらに Hassら³⁾は，ラットの妊娠7-20日の間，工業用キシレン 500 ppm に6時間／日反復曝露した実験で，明確な母体毒性や児の生存率に低下が認められない条件で，児の28±2日齢における脳重量の有意な低下，生後15および16日齢における空中正向反射の有意な低下を認めた。Hudákら⁴⁾は，ラットの妊娠9-14日の間，工業用キシレン (組成: 10% *o*-キシレン, 50% *m*-キシレン, 20% *p*-キシレン, 20% エチルベンゼン) 1,000 mg/m³ (230 ppm) に曝露した実験で，児の胸骨癒合および過剰肋骨を認めた。Saillenfaitら⁵⁾は，ラットの妊娠6-20日の間，工業用キシレン (組成: 21.3% *o*-キシレン, 43.9% *m*-キシレン, 19.4% *p*-キシレン, 15.3% エチルベンゼン) 100, 500, 1,000, 2,000 ppm に6時間／日反復曝露した実験においては，母体毒性の見られない500 ppmの群において軽微な胎児の低体重を認めた。

以上のように，ヒトにおいて明確な生殖毒性の報告はない。動物実験においては胎児の化骨遅延や低体重等の変化は見られたものの，キシレンを第2群と判断できる程明確な証拠ではない。しかしながら，工業用キシレン中には，生殖毒性第2群に分類されると考えられるエチルベンゼンを含むことから，工業用キシレンを第2群に分類する。

許容濃度

日本産業衛生学会 (2001 年) : 50 ppm (217 mg/m³)
 ACGIH (1996 年) : 100 ppm (434 mg/m³)
 DFG : 100 ppm (440 mg/m³)
 NIOSH : 100 ppm (435 mg/m³)

文 献

- 1) Ungváry G, Tátrai E. On the embryotoxic effects of benzene and its alkyl derivatives in mice, rats and rabbits. Arch Toxicol Suppl 1985; 8: 425-30.
- 2) Hass U, Jakobsen BM. Prenatal toxicity of xylene inhalation in the rat: a teratogenicity and postnatal study. Pharmacol Toxicol 1993; 73: 20-3.
- 3) Hass U, Lund SP, Simonsen L, et al. Effects of prenatal exposure to xylene on postnatal development and behavior in rats. Neurotoxicol Teratol 1995; 17: 341-9.
- 4) Hudák A, Ungváry G. Embryotoxic effects of benzene and its methyl derivatives: toluene, xylene. Toxicology 1978; 11: 55-63.
- 5) Saillenfait AM, Gallissot F, Morel G, et al. Developmental toxicities of ethylbenzene, ortho-, meta-, para-xylene and technical xylene in rats following inhalation exposure. Food Chem Toxicol 2003; 41: 415-29.

クロロジフルオロメタン
CHClF₂
[CAS No.75-45-6]
 生殖毒性：第 2 群

別名：モノクロロジフルオロメタン，フロン -22，FC-22.

ヒトにおける報告は見当たらなかったが，動物においては，未公表資料により，重篤な催奇性が報告されている。

DFG¹⁾によると，妊娠ラットに 500, 1,000, 10,000, 20,000 ppm の FC-22 を妊娠 6-15 日に 6 時間 / 日曝露させた実験では，母動物に毒性は見られず，着床数，吸収胚，一腹当たりの児の数，および生児数と死児数との比にも影響は見られなかったが，1,000 および 10,000 ppm 群で無眼球症と小眼球症のわずかな増加が見られた。この知見を再確認するために追加実験が行われた。器官形成期の妊娠ラットに 100, 1,000, 50,000 ppm の FC-22 が曝露され，各濃度 4,000 胎児が検査された結果，50,000 ppm では，母動物と胎児の体重が低下し，小眼球症の増加は見られなかったが無眼球症は有意な増加（片側検定， $p < 0.05$ ）となった。100 および 1,000 ppm 群では，両者に変化は見られなかった。これらから，ラットにおいては弱い胎児毒性があるとされた²⁾。また，妊娠ウサギに 100, 1,000, 50,000 ppm の FC-22 を妊娠 6-16 日に 6 時間 / 日曝露させた実験では，50,000 ppm 群の母動物の体重増加の抑制が見られたが，一腹当たりの児の数や胎児体重に影響は見られなかったことから，ウサギでは胎児毒性は除外された。

雄 SD ラットに 50,000 ppm の FC-22 を 5 時間 / 日，8 週間曝露した実験では，雄性生殖器やホルモン濃度に異常はなく，その後処女ラットと交尾をさせたが，得られた胎児に異常は見られなかったことから，雄性毒性は除外された³⁾。

ヒトにおける報告はなく，動物では高濃度ではあるがラットにおいて無眼球症の催奇性が報告されているので，第 2 群とする。

許容濃度

日本産業衛生学会⁴⁾ : 1,000 ppm (3,500 mg/m³) (1987 年度)
 ACGIH⁵⁾ : 1,000 ppm (3,540 mg/m³)，A4，(1990 年)，
 CNS impair; asphyxia, acrd sens
 DFG¹⁾ : 500 ppm (1,800 mg/m³)，Pregnancy: C (MAK 値内では，胚または胎児への影響はないと考えられる)
 NIOSH⁶⁾ : 1000 ppm (3,500 mg/m³)

文 献

- 1) DFG. Chlorodifluoromethane. Occupational Toxicants 1992; 3: 63-71.
- 2) Litchfield MH, Longstaff E. Summaries of toxicological data The toxicological evaluation of chlorofluorocarbon 22 (CFC 22). Fd Chem Toxic 1984; 22: 465-75.
- 3) Lee IP, Suzuki K: Studies on the male reproductive toxicity of Freon 22. Fundam Appl Toxicol 1981; 1: 266-70.
- 4) 産業衛生学会許容濃度委員会. クロロジフルオロメタン. 産業医学 1987; 29: 419-20.
- 5) ACGIH. Chlorodifluoromethane. In: ACGIH, ed. 2011 TLVs and BEIs with 7th Edition Documentation CD-ROM. Cincinnati, OH: ACGIH; 2001.
- 6) ACGIH. Chlorodifluoromethane. In: 2012 Guide to Occupational Exposure Values, Cincinnati, OH: ACGIH; 2012.

クロロメタン
 CH_3Cl
[CAS No.74-87-3]
生殖毒性：第 2 群

別名：塩化メチル, モノクロロメタン, クロロメチル.
ヒトにおける報告は見当たらなかった. 動物においては, 精巣毒性および催奇形性が報告されている.

1 群 25 匹の F344 ラットに 100, 500, 1,500 ppm のクロロメタンを妊娠 7-19 日に 1 日 6 時間曝露した結果, 1,500 ppm 群では, 母動物と胎児の体重増加が抑制され, 胎児の骨化が遅延していた. 100 または 500 ppm 群では母動物および胎児への毒性は見られなかった. 催奇形性は全ての群で見られなかった¹⁾. 1 群雄 40 匹及び雌 80 匹の F344 ラットに 150, 475, 1,500 ppm のクロロメタンを交尾前 10 週間は 6 時間/日, 5 日/週曝露させ, 交尾期間と雌の妊娠 18 日までは 7 時間/日, 雌の分娩後 4-28 日は 6 時間/日曝露させた結果, 475 及び 1,500 ppm 群の雌雄ラットの体重増加は抑制されており, 1,500 ppm 群の全ての雄は不妊で, 病理組織学的検索では全ての雄で精巣萎縮, 30% に精巣上体の肉芽腫が見られた. 475 ppm 群では, 57% の雄に受精能障害が見られたが, 150 ppm 群の受精能はコントロール群と差がなかった. 曝露後 10 週間では, 1,500 ppm 群の受精能障害は 25% に低下し, 475 ppm 群ではコントロール群と差がなかった. 475 および 1,500 ppm 群から生まれた F₁ は親と同じく出産から哺乳後 10 週間まで曝露し, 交尾させた. 475 ppm 群では, F₁ 雄の受精能は僅かに障害されており, 出産後の F₂ の発達は遅延していた²⁾. 著者らは 150 ppm を無作用量としている. 1 群 40 匹の雄 F344 ラットに 0, 1,000, 3,000 ppm のクロロメタンを 1 日 6 時間 5 日間曝露し, 8 週間に渡って週 1 回交尾させ, 優性致死試験を実施した結果, 1,000 ppm 群ではコントロール群と比べ全てのパラメーターに変化は見られなかったが, 3,000 ppm 群では曝露後第 1 週においてのみ着床後の胎児消失が僅かに増加し (すなわち, 精子は精巣上体や精細管で曝露), 着床前消失は曝露後 8 週間を通して増加した. 受精能は曝露後第 2 週までに有意に減少して回復しなかった^{3,4)}. 更に, 精子の質と精巣の病理組織学的検査では, 1,000 ppm 群ではコントロールと差がなかったが, 3,000 ppm 群では精巣上体尾部に片側性または両側性精子肉芽腫が 50% 以上に見られ, それらの雄では精巣重量は曝露後第 3 週までに有意に低下し, 少なくとも 8 週後まで続いた. 精子数は曝露後第 2 週までに有意に減少し, 精巣は精子形成の遅延, 精細管上皮細胞の空胞化, 精細胞の内腔剥脱, および多核巨細胞等の特異的細胞傷害性反応が見られた. これらか

ら、クロロメタン曝露による着床前消失は精子への直接的な遺伝毒性よりは精巣と精巣上体の細胞毒性による事が示唆された⁴⁾。1群 33 匹の C57BL/6 雌マウスに 100, 500, 1,500 ppm のクロロメタンを妊娠 6-17 日に 6 時間 / 日曝露した結果、1,500 ppm 群では全ての動物が妊娠 10-14 日に死亡し、小脳内顆粒層内におけるニューロンの選択的壊死が見られた。この群以外は全ての動物が生存し、妊娠 18 日に屠殺したが、母動物および胎児への毒性は見られなかった。胎児の内臓検査では、500 ppm 群で心臓奇形の発生が有意であった。房室弁、腱索、乳頭筋の縮小又は欠失が 3 胎児の二尖弁に、6 胎児の三尖弁に見られた。妊娠マウスでは 1,500 ppm の 4 日以上曝露は重篤な毒性を示し、500 ppm 群で心臓奇形となる催奇形性を示した¹⁾。1群 74-77 の膣栓が得られた C57BL/6 雌マウスに 0, 250, 500, 750 ppm のクロロメタンを妊娠 6-18 日に 6 時間 / 日曝露し、妊娠 18 日に屠殺した結果、750 ppm 群では 6 匹が死亡し母動物の体重は有意に低下していたが、他の群では妊娠率、妊娠子宮体重、および母動物の肝重量に曝露による相違は見られなかった。着床率、吸収胚の発生率、死胎児数、非生胎児数（死胎児と吸収胚の合計）、生胎児数、性比、および 1 腹当たりの平均胎児体重にコントロール群との差はなかった。1 腹当たりの投与影響が観察された胎児（死亡胎児と奇形児）の数と割合が曝露に関連して増加しており、750 ppm 群ではコントロール群に比べ、有意であった。心臓奇形の発生率は 500 および 750 ppm で有意に増加していた。以上から、マウスでは母体毒性は 750 ppm で起こり、催奇形性は 500 ppm で起こった⁵⁾。

産衛には生殖毒性に関する記載はない。ACGIH は、実験動物では生殖毒性と催奇性が 500 ppm 以上の反復曝露で見られているとしている。DFG によると、ラットは 150 ppm、マウスは 250 ppm まで出生前の毒性が見られておらず、ラットに催奇形性は見られていないが、マウスでは 500 ppm 以上で重篤な影響が見られているので生殖毒性リスク B 群としている。

ヒトにおける報告は見られないが、動物における知見は充実している事から、第 2 群を提案する。

許容濃度

日本産業衛生学会 (1984 年) 50 ppm (100 mg/m³)
 ACGIH (1996 年) 50 ppm (103 mg/m³), STEL
 100 ppm, A4, skin, CNS impair; liver & kidney dam,
 testicular dam, teratogenic eff
 DFG 50 ppm (100 mg/m³), Pregnancy: B, skin
 NIOSH Ca
 OSHA 100 ppm, C 200 ppm,

文 献

- 1) Wolkowski-Tyl R, Phelps M, Davis JK. Structural teratogenicity evaluation of methyl chloride in rats and mice after inhalation exposure. *Teratology* 1983; 27: 181-95.
- 2) Hamm TE, Jr., Raynor TH, Phelps MC, et al. Reproduction in Fischer-344 rats exposed to methyl chloride by inhalation for two generations. *Fundam Appl Toxicol* 1985; 5: 568-77.
- 3) Working PK, Bus JS, Hamm TE, Jr. Reproductive effects of inhaled methyl chloride in the male Fischer 344 rat. I. Mating performance and dominant lethal assay. *Toxicol Appl Pharmacol* 1985; 77: 133-43.
- 4) Working PK, Bus JS, Hamm TE, Jr. Reproductive effects of inhaled methyl chloride in the male Fischer 344 rat. II. Spermatogonial toxicity and sperm quality. *Toxicol Appl Pharmacol* 1985; 77: 144-57.
- 5) Wolkowski-Tyl R, Lawton AD, Phelps M, Hamm TE, Jr. Evaluation of heart malformations in B6C3F1 mouse fetuses induced by in utero exposure to methyl chloride. *Teratology* 1983; 27: 197-206.

N,N-ジメチルアセトアミド
(CH₃)₂NCOCH₃
[CAS No.127-19-5]
生殖毒性 第 2 群

ヒトの症例報告や疫学研究で、N,N-ジメチルアセトアミド (DMAC) の生殖毒性を明確に示した研究はみあたらない。動物においては発生毒性を示す結果が得られている。

NIOSH の RTECS¹⁾ では、妊娠ラットに 281 ppm の DMAC を妊娠第 6～15 日 (6 h/d) 曝露させた場合、胎仔の発育が阻害されたと報告されているが、Solomon ら²⁾ の原著によれば、雌ラットに 32, 100, 282 ppm の DMAC を 6 時間 / 日で妊娠 6-15 日に吸入曝露した試験で、282 ppm では胎児の奇形は観察されなかったが、母動物と胎児の体重が減少した。また、この試験の予備試験では DMAC 625 ppm 曝露で全胎児の吸収が認められ、母動物の妊娠維持能力に有害影響を及ぼしたと報告している。Okuda ら³⁾ の報告では、雌ラットに 100, 300, 450, 600 ppm の DMAC を 6 時間 / 日で妊娠 6-19 日に吸入曝露した試験で、母動物の体重増加抑制が 450 ppm 以上でみられ、児動物には 300 ppm で体重の減少、450 ppm で心血管奇形 (心室中隔欠損や総動脈幹遺残) と骨格奇形 (癒合)、600 ppm で生存胎児数の減少および胎児死亡の増加がみられたとしている。一方、Johannsen ら⁴⁾ の経口投与試験においても、雌ラットに 65, 160, 400 mg/kg の DMAC を妊娠 6-19 日に投与した試験では、400 mg/kg の投与量で心室中隔欠損や総動脈幹遺残などの心血管奇形が誘発された。また、この投与量で着床後の胚死亡数の増加、母動物と胎児の体重の減少がみられた。

DMAC の吸入曝露により発現した胎児の発生毒性は、経口投与試験で認められた結果とよく一致していたことから、体内に摂取された DMAC が胎児の発生に影響をおよぼしたと結論される。これらの影響は軽度な母体毒性がみられる濃度での発現ではあるが、観察された心血管奇形は児動物の出生後の生存に影響を及ぼす重篤なものであり、DMAC に特異的な奇形と考えられる。

したがって、ヒトの症例や疫学調査の報告はないが、動物では胎児毒性や催奇形性が明白なことから第 2 群とする。なお、吸入曝露による胎児に対する発生毒性をエンドポイントとした NOAEL は 100 ppm であり、許容濃度 10 ppm よりも高いレベルと判断される。

許容濃度

日本産業衛生学会 (1990 年) 10 ppm (36 mg/m³) (皮膚)
 ACGIH (1999 年) TLV-TWA 36 mg/m³, (Skin)

DFG 35 mg/m³, 10 ppm

文 献

- 1) NIOSH. Registry of toxic effects of chemical substances 1983-1984 supplement, No. 86-103. Cincinnati: DHHS (NIOSH) Publication 1985; 1: 181.
- 2) Solomon HM, Ferenz RL, Kennedy GL Jr, Staples RE. Developmental toxicity of dimethylacetamide by inhalation in the rat. *Fundam Appl Toxicol* 1991; 16: 414-22.
- 3) Okuda H, Takeuchi T, Senoh H, Arito H, et al. Developmental toxicity induced by inhalation exposure of pregnant rats to N,N-dimethylacetamide. *J Occup Health* 2006; 48: 154-60.
- 4) Johannsen FR, Levinskas GJ, Schardein JL. Teratogenic response of dimethylacetamide in rats. *Fundam. Appl Toxicol* 1987; 9: 550-6.

***N,N*-ジメチルホルムアミド**
 C_3H_7NO
[CAS No.68-12-2]
生殖毒性 第 2 群

ヒトの症例報告や疫学研究で、*N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) の生殖毒性を明確に示した研究はみあたらない。動物実験では生殖毒性を示す結果が得られている。

ヒトにおける生殖毒性の症例報告が 1 報存在する。Farquharson ら¹⁾ は、製薬企業の品質管理部門の女性従業員 3 名に偶発ではない死産 (妊娠第 3 三半期) がみられ、一般女性の死産率に比較して高率であったとしている。しかし、著者はこれらの女性従業員は DMF 以外の化学物質にも曝露されていたと報告している。

動物実験において、Hellwig ら²⁾ は、DMF をラット、マウスまたはウサギを用いて吸入曝露、経口投与、経皮投与または腹腔内投与し、発生毒性を検討した。吸入曝露ではウサギに 50, 150, 450 ppm の DMF を妊娠 7-19 日に曝露した結果、450 ppm で母動物に体重増加抑制がみられ、胎児に体重減少や奇形 (臍帯ヘルニア、膀胱の欠損、胸骨の異常、二分脊椎)、変異の増加が認められたと報告している。経口投与ではラットに 166, 503, 1,510 mg/kg の DMF を妊娠 6-15 日に経口投与し、503 mg/kg 以上の用量で母動物に体重増加抑制がみられ、胎児に吸収胚の増加、胎児・胎盤重量の減少、奇形 (尾の低形成、小顎症、肋骨・胸骨・脊椎の異常、口蓋裂、鎖肛、全身浮腫、開眼) の増加がみられたとしている。また、経皮投与ではウサギに 100, 200, 400 mg/kg の DMF を妊娠 6-18 日に閉鎖適用した結果、400 mg/kg で母体に軽度の体重増加抑制がみられ、胎児に奇形 (臍帯ヘルニア、胆のう欠損) の増加がみられたと報告している。Fail ら³⁾ は、マウスに 1,000, 4,000, 7,000 ppm の DMF を飲水投与し、一世代試験を実施した。その結果、1,000 ppm 以上で F0 の雌雄動物に肝臓重量の増加がみられ、4,000 ppm 以上で受胎能の低下、7,000 ppm で体重減少がみられた。交配試験では 1,000 ppm 以上で F2 の同腹児数および生存児体重の減少、頭骨・距骨の奇形、生殖能の減少、4,000 ppm 以上で F1 の生後生存率の低下、体重減少がみられたと報告している。

以上のように、DMF によるヒトへの明確な証拠を示す生殖毒性の報告はない。一方、動物では胎児毒性や催奇形性がみられることから本物質を第 2 群とする。

許容濃度

日本産業衛生学会 : 10 ppm (30 mg/m³) (1974 年)

ACGIH : 10 ppm (1996 年)

文 献

- 1) Farquharson RG, Hall MH, Fullerton WT. Poor obstetric outcome in three quality control laboratory workers. *Lancet* 1983; 321: 983-4.
- 2) Hellwig J, Merkle J, Klimish HJ, et al. Studies on the prenatal toxicity of *N,N*-dimethylformamide in mice, rats and rabbits. *Food Chem Toxicol* 1991; 29: 193-201.
- 3) Fail PA, George JD, Grizzle TB, et al. Formamide and dimethylformamide: Reproductive assessment by continuous breeding in mice. *Reprod Toxicol* 1998; 12: 317-32.

水銀蒸気を含む無機水銀
Hg
[CAS No.7439-97-6]
生殖毒性 第 2 群

水銀蒸気曝露作業者の生殖に対する影響を明確に示した報告は殆どない¹⁻⁴⁾。動物では児動物の行動や学習機能に影響する結果が存在する。

女性歯科医師 45 名および歯科助手 36 名の生理・妊娠への影響を調査した報告では、頭髪や恥毛の総水銀濃度は非曝露女性 34 名 (コントロール) に比べて高値であり、生殖障害として自然流産、死産、先天性奇形 (脊椎裂) 等の異常がコントロールよりも多発した。月経異常 (月経不順, 月経痛, 不正出血) に関しても、異常の訴えのある女性は、そうでない女性に比較して頭髪の総水銀濃度が高値であった⁵⁾。類似の報告として、Rowland ら⁶⁾ は、女性歯科助手 418 名について、月経周期から受胎能を調査した報告で、アマルガムを大量に取扱い (1 週間に 30 個以上)、大量の水銀蒸気に曝露された女性は、アマルガムを取り扱っていない女性歯科助手に比べて受胎能が低かった。Mishonova ら⁷⁾ は、職場で水銀蒸気に曝露 (濃度は不明) された女性 349 名の妊娠と分娩経過の調査で、非曝露女性 215 名に比べて妊娠や分娩合併症の発症率が高く、出生児体重の低値、胎盤のリンパ球浸潤が顕著で、これらの発生頻度は水銀の蒸気濃度と曝露期間に依存すると報告している。Cordier ら⁸⁾ は、水銀法電解ソーダ製造工場の水銀蒸気曝露男性作業場で尿中水銀濃度が $50 \mu\text{g/l}$ を越えると妻の自然流産が増加した (odds ratio = 2.26; 95% confidence interval = 0.99-5.23) と報告している。以上のような報告では、妊娠時の年齢や労働条件に関する記載がない、コントロールの職業の有無が明らかでない、推計学的な検討がなされていない、メカニズムが明らかでないなどの理由から、水銀蒸気曝露による生殖への影響は明確ではない。

動物においては、Fredriksson ら⁹⁾ は、SD 系ラットの新生児期 (生後 11-17 日) に 0.05 mg/m^3 の水銀蒸気を 1 時間/日 (低濃度) または 4 時間/日 (高濃度) 曝露し、脳の急激な発達時期の曝露の影響による成長後の行動を観察した試験で、高濃度群では自発運動量の増加 (立上り行動は減少) や学習機能 (放射状迷路, 円形水迷路) の障害を報告している。Danielsson ら¹⁰⁾ の報告では、SD 系の妊娠ラットに水銀蒸気を 1.8 mg/m^3 , 1 時間/日 (低濃度) または 3 時間/日 (高濃度) を妊娠 11-14 日および 17-20 日に曝露した後、分娩させた児動物を観察した試験で、高濃度群で母体毒性はみられなかったが、児動物ではメチル水銀曝露と同様に自発運動量の増加や学習機能 (放射状迷路) の障害、一般行動 (活

動, 立上り回数・時間) の増加等、軽度な影響がみられた。また、Fredriksson ら¹¹⁾ は、SD 系の妊娠ラットにメチル水銀 2 mg/kg/日 を妊娠 6-9 日に経口投与した群、水銀蒸気を 1.8 mg/m^3 , 1.5 時間/日を妊娠 14-19 日に曝露した群、およびメチル水銀の経口投与と水銀蒸気の吸入曝露を併合した群による出生児の生後観察の試験で、母動物に影響はみられなかったが、児動物では併合曝露することで自発運動量の増加や学習機能 (放射状迷路, 円形水迷路) の障害、一般行動 (活動, 立上り回数・時間) の増加に増強がみられたと報告している。

ヒトの疫学調査では水銀蒸気の曝露量や曝露時間等の情報が明確ではない。動物では吸入試験が少ないことから、水銀蒸気による生殖毒性の明確な証拠は得られていない。しかし、児動物への影響が成熟動物よりも敏感な可能性が示唆された。また、メチル水銀の経口投与による動物試験の結果と類似した兆候が認められることから水銀を第 2 群とする。なお、新生児への曝露による影響が 0.05 mg/m^3 で認められ、日本産業衛生学会の許容濃度 0.025 mg/m^3 とほぼ同程度であった。

許容濃度

日本産業衛生学会 (1998 年) 0.025 mg/m^3 (水銀蒸気)
 ACGIH (2004 年) TLV-TWA 0.025 mg/m^3 (Skin) (水銀蒸気を含む無機水銀)
 DFG 0.1 mg/m^3
 NIOSH REL-TWA: 0.05 mg/m^3 (Skin)

文 献

- 1) Alcsér KH, Brix KA, Fine LJ, et al. Occupational mercury exposure and male reproductive health. *Am J Ind Med* 1989; 15: 517-29.
- 2) Erfurth EM, Schütz A, Nilsson A, Barregård L, Skerfving S. Normal pituitary hormone response to thyrotrophin and gonadotrophin releasing hormones in subjects exposed to elemental mercury vapour. *Br J Ind Med* 1990; 47: 639-44.
- 3) Lauwerys R, Roels H, Genet P, et al. Fertility of male workers exposed to mercury vapor or to manganese dust: A questionnaire study. *Am J Ind med* 1985; 7: 171-6.
- 4) McGregor AJ, Mason HJ. Occupational mercury vapour exposure and testicular, pituitary and thyroid endocrine function. *Human & Experimental Toxicology* 1991; 10: 199-203.
- 5) Sikorski R, Juszkiewicz T, Paszkowski T, et al. Women in dental surgeries: reproductive hazards in occupational exposure to metallic mercury. *Int Arch Occup Environ Health* 1987; 59: 551-7.
- 6) Rowland AS, Baird DD, Weinberg CR, et al. The effect of occupational exposure to mercury vapour on the fertility of female dental assistants. *Occup Environ*

Med 1994; 51: 28-34.

- 7) Mishonova VN, Stepanova PA, Zarudin VV. Pregnancy and parturition in women inhaling microdoses of metallic mercury vapors in workplaces. *Gig Tr Prof Zabol* 1980; 2: 21-3.
- 8) Cordier S, Deplan F, Mandereau L, et al. Paternal exposure to mercury and spontaneous abortions. *Br J Ind Med* 1991; 48: 375-81.
- 9) Fredriksson A, Dahlgren L, Danielsson B, et al. Behavioural effects of neonatal metallic mercury exposure in rats. *Toxicology*. 1992; 74: 151-60.
- 10) Danielsson BR, Fredriksson A, Dahlgren L, et al. Prenatal coexposure to metallic mercury vapour and methylmercury produce interactive behavioral changes in adult rats. *Neurotoxicol Teratology*. 1996; 18: 129-34.
- 11) Fredriksson A, Dencker L, Archer T, et al. Prenatal coexposure to metallic mercury vapour and methylmercury produce interactive behavioral changes in adult rats. *Neurotoxicol Teratology*. 1996; 18: 129-34.

スチレン
 $C_6H_5C_2H_3$
[CAS No.100-42-5]
生殖毒性 第2群

スチレンのヒトに対する生殖毒性に関しては、いくつかの報告がされている。

Hemminiki K ら¹⁾ はスチレン/ビスコースレーヨン工業などの化学工場で働く女性労働者 9,000 人の自然流産の割合は 15.57% で、フィンランドの国全体の 7.98% の約 2 倍であった ($p < 0.001$) と報告している。また、Lemasters GK ら²⁾ はスチレンの気中濃度 82 ppm の強化プラスチック工場で働く女性の出産した児の体重は、対照女性のそれと比較すると 4% 低かった (95% 信頼区間: $-7.7\% \sim +0.6\%$, $p = 0.08$) と報告している。McDonald A.D ら³⁾ はカナダにおける 56,012 人の妊娠の経験のある婦人の調査において、受胎時期にプラスチック工場で週 30 時間以上作業していた女性労働者 193 人のうち、ポリスチレン関連作業員 76 名のみ、自然流産発生比 (観測値/期待値比 1.58; 90% 信頼区間: 1.02-2.35) が上昇したと報告している。なお、この報告ではポリオレフィンやポリビニル関連では有意差はみられなかった。しかしながら、ポリスチレンのみの取り扱い作業員は 26 名のみであり、他の 50 名は混合曝露であった。Harkonen H ら⁴⁾ はスチレンのラミネート作業に従事していた 67 人の女性従業員において、出生児数の減少がみられた (有意差なし) が、自然流産に関しては特に差はなかったと報告している。しかしながら、スチレン曝露が女性の生殖系に影響しないという報告もある。Ahlborg G ら⁵⁾ は職業上スチレン曝露の経験があるスウェーデン人妊婦 1,397 人、ノルウェー人妊婦 282 人の疫学研究では、先天異常、子宮内胎児死亡、または未熟児の増加は認められなかったと報告している。

Mutti ら⁶⁾ は、高濃度のスチレン (8h-TWA で 130 ppm) に曝露した女性塗装工の血漿プロラクチン (PRL) 濃度は対照者のその 2 倍になっており、血漿 PRL 濃度と尿中スチレン代謝物濃度に相関が認められた ($r = 0.577$, $p < 0.001$) と報告している。Arfini G ら⁷⁾ は 16 人の女性スチレン曝露者 (8h-TWA で 50 ppm) と、16 人の対照者の血漿 PRL 濃度にはほとんど差が認められなかったが、曝露者の脳下垂体の PRL 分泌細胞は甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン刺激が与えられた場合は、対照者のそれより過敏に反応し、PRL 放出量の急激な増加がみられたとの報告している。この 16 人の曝露者には続発性無月経や月経周期の乱れなどが見られており、このことから Arfini らは血漿 PRL 濃度の増加といった神経内分泌系の変化は、生殖毒性を引き起こす原

因の一つになりうると述べている。

以上の報告以外にもいくつかスチレン曝露と生殖および胎児発達との関連について調査した報告があるが、職場のスチレン濃度が測定されていないものが多く、またスチレン以外の化学物質の使用についての記述や、交絡要因についての説明が不十分だったりするため、スチレン曝露による生殖毒性および発達毒性について結論するのは難しい。

動物実験においては、Kishiら⁸⁾が放射性同位元素を用いて、母マウスに注入したスチレンが、注入後5分で胎盤中の濃度がピークに、1時間で胎児血中の濃度がピークになり、24時間での母マウスの血中および脳中濃度と胎児の血中濃度はほぼ同程度であったことを観察し、胎盤をとおして胎児に移行することを明らかにしている。そのほか、Kankaanpaaら⁹⁾による胎生6～16日の母マウスへの250 ppm、1日6時間のスチレン反復曝露で、吸収胎児や奇形、胎児死亡が認められたという報告や、Kishi¹⁰⁾らによる胎生7～21日の母ラットへの50および300 ppm、1日6時間のスチレン反復曝露で、高濃度曝露による出生時体重の減少が認められたほか、児への神経行動影響として、開眼、歯牙萌出、聴覚、驚愕反射、立ち直り反射など成長の遅れや、神経機能と平衡機能の発達の遅れが認められ、これらの行動毒性と5-hydroxytryptamine (5-HT)などの神経伝達物質の脳内濃度差が符合していたという報告がある。

ヒトでは、不妊や妊娠出産異常のリスク増加とスチレン曝露について、曝露濃度に対応したデータは得られておらず、またこれらの生殖への影響は交絡要因が非常に多く、ヒトでの影響は証拠が十分とはいえないが、動物実験においてはその影響が明らかであることから、スチレンは生殖毒性を有すると考えられ、その分類を第2群とする。

許容濃度

日本産業衛生学会 (1999年) 20 ppm (85 mg/m³) (末梢および中枢神経障害)

ACGIH (2005年) TWA 20 ppm, STEL 40 ppm

文 献

- 1) Hemminiki K, Franssila E, Vaninio H. Spontaneous abortions among female chemical workers in Finland. *Int Arch Occup Environ Health* 1980; 45: 123-6.
- 2) Lemasters GK, Samuels SJ, Morrison JA, et al. Reproductive outcomes of pregnant workers employed at 36 reinforced plastics companies. II. Lowered Birth Weight. *J Occup Med* 1989; 31: 115-20.
- 3) McDonald AD, Lavoie J, Cote R, McDonald JC. Spontaneous abortion in women employed in plastics manufacture. *Am J Ind Med* 1988; 14: 9-14.
- 4) Harkonen H, Holmberg PC. Obstetric histories of women occupationally exposed to styrene. *Stand J Work Environ Health* 1982; 8: 74-7.
- 5) Ahlberg G, Bjerkedal Tm Egenaes J. Delivery outcome among women employed in the plastics industry in Sweden and Norway. *Am J Ind Med* 1987; 12: 507-17.
- 6) Mutti A, Vescovi PP, Falzoi M, et al. Neuroendocrine effects of styrene on occupationally exposed workers. *Scand J Work Environ Health* 1984; 10: 225-8.
- 7) Arfini G, Mutti A, Vescovi PP, et al. Impaired dopaminergic modulation of pituitary secretion in workers occupationally exposed to styrene: further evidence from PRL response to TRH stimulation. *J Occup Med* 1987; 29: 826-30.
- 8) Kishi R, Katakura Y, Okui T, et al. Placental transfer and tissue distribution of ¹⁴C-styrene: an autoradiographic study in mice. *Br J Ind Med* 1989; 46: 376-3.
- 9) Kankaanpaa JTJ, Elovaara E, Hemminki K, et al. The effects of maternally inhaled styrene on embryonal and fetal development in mice and Chinese hamsters. *Acta Pharmacol Toxicol* 1980; 47: 127-9.
- 10) Kishi R, Katakura Y, Ikeda T, et al. Neurochemical effects in rats following gestational exposure to styrene. *Toxicol Lett* 1992; 63: 141-6.

バナジウムおよびバナジウム化合物

V

[CAS No.7440-62-2]

生殖毒性：第 2 群

ヒトの症例や疫学研究で、バナジウムの生殖毒性を明確に示した研究は認められない。実験動物では優性致死試験、生殖毒性試験では児動物への影響を示す結果が存在する。

Altamirano-Lozano ら¹⁾は五酸化バナジウム (V_2O_5) 0, 8.5 mg/kg を CD-1 雄マウスへ 3 日おきに 60 日間腹腔内投与を行い、翌日から 5 日間、無処置雌マウスと交配させ優性致死試験を実施した。雄マウスでは 0 mg/kg 群と比較して 8.5 mg/kg 群では有意な体重減少がみられ、雄マウスの 8.5 mg/kg 群と交配させた無処置雌マウスでは吸収胚の増加、妊娠率の低下、着床数の減少、生存胎児数の減少が観察された。

Domingo ら²⁾は、メタバナジウム酸ナトリウム ($NaVO_3$) 0, 5, 10, 20 mg/kg/日 を, Sprague-Dawley ラット雄に交配 60 日前から、雌には交配 14 日前から妊娠・授乳中を通じて、経口投与後それぞれの濃度ごとに交配させたところ、受精能や妊娠能力には影響せず母体に対する毒性も無かったが、対照群と比較すると、児動物の体重・体長は生後 21 日目まで有意に低く、生後 5, 10, 20 日目の脾臓、肝臓、腎臓重量は軽かった。また高投与量の母動物から生まれた児動物ほど、臓器重量が軽い傾向が見られた。Llobet ら³⁾は、メタバナジウム酸ナトリウム 0, 0.10, 0.20, 0.30, 0.40 mg/ml (相当摂取量：約 0, 20, 40, 60, 80 mg/kg/日) を雄マウスに 64 日間飲水投与し、無処置の雌マウスと交配したところ、雄マウスでは 0 mg/kg/日群と比較して 80 mg/kg/日群で体重、精巣上体重量が有意に低下、60, 80 mg/kg/日群では精巣、精巣上体の精子数が有意に減少し、雄マウスの 80 mg/kg/日群と交配させた無処置雌マウスでは、産児数の減少が有意に観察されることを報告した。全ての投与群で精巣、精巣上体の組織学的な変化が認められなかったことから、NOAEL を 40 mg/kg/日としている。

以上より、バナジウムの生殖毒性については、ヒトにおける疫学調査はないものの、実験動物においては優性致死試験で陽性の報告があり、また吸収胚の増加、妊娠率の低下、着床数の減少、生存胎児数の減少、産児数の減少が観察されることから、第 2 群と判断される。

許容濃度

五酸化バナジウム：

日本産業衛生学会：0.05 mg/m³ (V_2O_5 として) (2003

年)

ACGIH：TLV-TWA 0.05 mg/m³ (Inhalable particulate matter, measured as vanadium) (2009 年)

メタバナジウム酸ナトリウム：

なし

文 献

- 1) Altamirano-Lozano M, Alvarez-Barrera L, Basurto-Alcantara F, et al. Reprotoxic and Genotoxic Studies of vanadium pentoxide in male mice. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis* 1996; 16: 7-17.
- 2) Domingo JL, Paternain JL, Llobet JM, et al. Effects of vanadium on reproduction, gestation, parturition and lactation in rats upon oral administration. *Life Sci* 1986; 39: 819-24.
- 3) Llobet JM, Colomina MT, Sirvent JJ, et al. Reproductive toxicity evaluation of vanadium in male mice. *Toxicology* 1993; 80: 199-206.
- 4) Jandhyala BS, Hom GL. Physiological and Pharmacological properties of vanadium. *Life Sci* 1983; 33: 1325-40.

1-ブロモプロパン
C₃H₇Br
[CAS No.106-94-5]
生殖毒性 第 2 群

別名：ノルマルポロピルプロマイド, n-プロピルプロマイド, 1-ブロムプロパン, 臭化プロピル。

ヒトの疫学研究において, 1-ブロモプロパンの生殖毒性が明確な報告はなかったが, 動物においては生殖毒性を示す結果が得られている。

Ichihara ら¹⁾は, 米国ノースカロライナ州では, 家具製造において接着剤の噴射剤として用いられた 1-ブロモプロパンに曝露された労働者 3 人に歩行障害, 下肢を中心とした感覚障害, 下痢, 頭痛, 睡眠障害, 記憶障害, 曝露中の不安定な感情, 曝露後の抑うつ症状が認められ, これら 3 人のうち 2 人の労働者には尿失禁, 一過性の不規則な月経周期も観察されたと報告している。また, Li ら²⁾は, 1-ブロモプロパン製造工場における 60 人の女性労働者を, 20 人ずつの低濃度曝露群 (0.07-3.35 ppm, Median 1.28 ppm), 中濃度曝露群 (3.39-14.13 ppm, Median 6.60 ppm), 高濃度曝露群 (15.28-106.4 ppm, Median 22.58 ppm) に分け, さらに同数の年齢, 地域をマッチングした 60 人の非曝露対照群を基にした解析で, FSH 上昇 (非曝露群 (n = 57) 7.8 ± 7.6, 低濃度曝露群 (n = 19) 23 ± 28*, 中濃度曝露群 (n = 19) 21 ± 25*, 高濃度曝露群 (n = 19) 18 ± 24 mIU/ml) が対照群に対して有意に観察された (*有意水準 0.05) と報告している。

動物においては, Ichihara ら³⁾は, 36 匹の雄 Wistar ST (SLC) ラットを 9 匹ずつの 4 群に分け, 1-ブロモプロパン 0, 200, 400, 800 ppm, 1 日 8 時間, 週 7 日, 12 週間吸入曝露した実験で, 200 ppm 以上で精嚢重量の量依存的低下が見られた (0 ppm 群 1.88 ± 0.27, 200 ppm 群 1.38 ± 0.26*, 400 ppm 群 1.27 ± 0.25*, 800 ppm 群 1.00 ± 0.36 g, ダネット多重比較による 0 ppm 群との比較, 有意水準 $p = 0.01$) と報告している。また, Yamada ら⁴⁾は, 雌 SLC Wistar ラットを 0, 200, 400, 800 ppm の 1-ブロモプロパンに, 1 日 8 時間, 週 7 日, 12 週間 (800 ppm 群は 7 週) 曝露した実験で, 200 ppm 以上で卵巣ろ胞卵胞の減少 (0 ppm 群 (n = 8) 30 ± 22, 200 ppm 群 (n = 9) 12.6 ± 4.8*, 400 ppm 群 (n = 9) 7.4 ± 6.5*, 800 ppm 群 (n = 9) 3.8 ± 3.9 個) が見られた (800 ppm 群は解剖時の週齢が異なるため, 統計処理からはずしてある) と報告している。さらに, Liu ら⁵⁾は, 3 系統の近交系マウス, C57BL/6J, DBA/2J, BALB/cA を 0, 50, 110, 250 ppm の 1-ブロモプロパンに 1 日 8 時間, 週 7 日, 4 週間曝露し毒性を比較

した実験で, 頭部形態異常精子率が各系統 0 ppm 群に対して有意に増加し, 同様に 50 ppm において全 3 系統の精巣上体精子数, DBA/2J, BALB/cA の精子運動率が対照群に比し有意に低下したと報告している。NTP-CERHR モノグラフの評価⁶⁾において, Crl:CD ラットに 1-ブロモプロパン 0, 103, 503, 1,005 ppm を 1 日 6 時間, 妊娠 6-19 日に吸入曝露した発生毒性試験の結果, 503 ppm 以上で母動物の体重増加抑制と摂餌量の減少がみられ, 胎児には 103 ppm 以上で胎児体重の減少, 503 ppm 以上で頭蓋骨の骨化遅延, 1,005 ppm で肋骨屈曲の増加がみられたと報告している。また, Crl:CD ラットの二世世代試験では, 1-ブロモプロパン 0, 250, 500, 750 ppm を 1 日 6 時間, 週 7 日, 交配前 10 週間吸入曝露し, さらに雌は妊娠及び授乳期間も曝露した。その結果, 250 ppm 以上の F1 雌と 500 ppm 以上の F0 雌に性周期の期間延長がみられ, 750 ppm の F0 雌には卵巣の卵胞嚢胞の増加とともに卵巣サイズの減少や妊娠黄体数の減少がみられた。500 ppm 以上の F0 雌と F1 雌には妊孕性と同腹児数の減少がみられた。この試験での雄への影響は, 250 ppm 以上で前立腺重量, 500 ppm 以上で精巣上体尾部重量の減少がみられた。また, 500 ppm 以上で正常形態精子数の減少や精子運動能の低下がみられたと報告している。

以上, ヒトの症例で月経周期の一過性の攪乱や女性労働者に FSH の上昇が認められたことから, ヒトの生殖毒性が懸念される。しかし, 標本数の少なさ, 交絡要因や量-反応関係が適切に考慮されていないことから, 生殖毒性を十分明確には示していないと判断される。一方, 動物においては雌雄ともに生殖毒性が認められた実験結果が得られている。したがって, 本物質はヒトへの生殖毒性が懸念されることから第 2 群に分類する。

許容濃度

日本産業衛生学会 : 0.5 ppm (2012 年)

ACGIH : 10 ppm (1999 年)

文 献

- 1) Ichihara G, Miller J, Ziolkowska A, et al. Neurological disorders in three workers exposed to 1-bromopropane. *J Occup Health* 2002; 44: 1-7.
- 2) Li W, Shibata E, Zhou Z, et al. Dose-dependent neurologic abnormalities in workers exposed to 1-bromopropane. *J Occup Health* 2010; 52: 769-77.
- 3) Ichihara G, Yu X, Kitoh J, et al. Reproductive toxicity of 1-bromopropane, a newly introduced alternative to ozone layer depleting solvents, in male rats. *Toxicol Sci* 2000; 54: 416-23.
- 4) Yamada T, Ichihara G, Wang H, et al. Exposure to 1-bromopropane causes ovarian dysfunction in rats. *Toxicol Sci* 2003; 71: 96-103.

- 5) Liu F, Ichihara G, Mohideen SS, et al. Comparative study on susceptibility to 1-bromopropane in three mice strains. *Toxicol Sci* 2009; 112: 100-10.
- 6) CERHR. NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of 1-Bromopropane. National Toxicology Program. NTP-CHRHR-1-BP. October 2003.

ペンタクロロフェノール
 C_6Cl_5OH
 [CAS No.87-86-5]
 生殖毒性 第2群

ペンタクロロフェノール (PCP) の生殖次世代影響に関し、ヒトでの研究は限られているが、動物実験では胎児毒性及び児の発達に与える影響が報告されている。Gerhard ら¹⁾ は習慣性流産患者 89 人の調査を行い、妊娠初期流産妊婦における血清 PCP 濃度と血清 LH の間の正の相関とともに、原発性流産患者における血清 PCP 濃度と血清テストステロン濃度との間の負の相関を報告している。しかし、他の塩素化炭化水素でも同様の相関が見られており、この研究からは PCP 曝露との直接の因果関係を結論できない。同じ著者らは他にも、習慣性流産、原因不明の不妊症、月経異常症、更年期症状のいずれかの既往のある 90 人の女性のうち、血中の PCP ($> 25 \mu g/l$) または γ -ヘキサクロロシクロヘキサン ($> 100 ng/l$) 濃度が高かった 22 人の解析結果について報告している²⁾。PCP と γ -ヘキサクロロシクロヘキサンの血中濃度は不妊女性で最も高く、更年期症状のみの女性で最も低かった。住居から曝露源を除去した 12 人全員で血中の化学物質濃度が低下し月経が正常化し、3 人が出産に至った一方で、曝露が持続した 10 人では化学物質濃度は変わらず、治療で症状が改善したのは 2 名に留まり、妊娠した 1 名も 5 度目の流産を経験した²⁾。しかし、この研究の対象集団には γ -ヘキサクロロシクロヘキサンへの曝露者が含まれ、非患者の対照群が設定されていないこと、化学物質以外の交絡因子の調整の有無が不明であることから、PCP 曝露と影響との間の因果関係はやはり結論できない。

動物においては、胎児毒性および児の発達に与える影響について複数の報告がある。ラットで妊娠 6-15 日に PCP 0, 5, 15, 30, 50 mg/kg を経口投与し 21 日に帝王切開した実験では、母体の毒性徴候は 30 mg/kg 以上の投与群での体重増加抑制以外に見られなかったが、児については 15 mg/kg 以上の群で皮下浮腫および肋骨、椎骨、胸骨の異常が、また 5 mg/kg 以上の群で頭蓋骨の骨化遅延が見られた³⁾。Bernard ら⁴⁾ は、ラットに交配前から授乳期まで 10 週間、また生まれた児ラットへは生後 28 日から少なくとも 98 日間、PCP 0, 10, 30, 60 mg/kg を経口投与した。母体に全身毒性の出現する 30, 60 mg/kg 群で児体重の減少、60 mg/kg 曝露群で生後 4 日までの児の死亡数の増加、児の性成熟の遅延、精子数の減少、前立腺と精巣の重量低下、着床数や妊孕性の低下、胎児の吸収の増加がみられたと報告している。また、同じ著者らは、0, 10, 30, 80 mg/kg の PCP

を妊娠 6-15 日にラットに投与し 20 日に解剖した実験⁵⁾で、80 mg/kg 群で胚吸収の増加、一腹あたりの生児数とその体重の減少、奇形の増加を観察している。しかしこの用量は母体に影響を与えることから、発育毒性ではなく母体への影響の 2 次影響だと著者らは結論付けている⁵⁾。同じグループはさらに、0, 7.5, 15, 30 mg/kg の PCP を妊娠 6-18 日までウサギに投与し妊娠 29 日に解剖した研究で、PCP はこの非げっ歯類モデルでは発育毒性がないとしている⁶⁾。一方、Welsh ら⁷⁾はラットに 0, 4, 13, 43 mg/kg の PCP を 181 日間投与した後に交配し、妊娠期間に混餌投与を続け妊娠 20 日に解剖した。母体の体重増加抑制のみられない 13 mg/kg 群で、2 児以上の胎児吸収がみられた母動物割合が有意に増加し、胎児体重および頭殿長の減少、骨格奇形の増加がみとめられた。また、母体重増加抑制のみられる 43 mg/kg 群では、妊娠早期の胎児吸収数および吸収がみられた母動物割合の有意な増加がみられたと報告している。Beard ら⁸⁾は羊を用いて、1 mg/kg の PCP を混餌的に交配 5 週間前から妊娠期間、授乳期間、また生まれた雄の児に生後 28 週齢まで曝露した。その結果、児の精細管の巢状変性や精巢上体体部の精子密度減少が生じ、それは PCP の直接影響の可能性とともに、血中チロキシシン濃度が生後 18 週頃までは PCP 投与により下がることによる可能性があることを報告している。また、同じ著者ら⁹⁾はミンクに 1 mg/kg の PCP を混餌投与した多世代試験で、交尾や出産数への影響は見られなかったが児で血清チロキシシン濃度および甲状腺重量の低下をみとめた。このグループ¹⁰⁾は 1 mg/kg の PCP を投与したミンクの交配実験結果も報告しており、交配した雌が 1 回目の交尾を受け入れる率および着床数は変わらなかったが、2 度目の交尾を受け入れる率および出産率が有意に低下したとしている。

以上よりヒトのデータは不十分であるが、実験動物において母体毒性の見られない用量で胎児毒性が見られていること、成長・発達に重要な役割を持つ甲状腺ホルモン分泌の低下が複数の種でみられることから、PCP を第 2 群に分類する。

許容濃度

日本産業衛生学会：0.5 mg/m³ (1989 年度)

ACGIH：0.5 mg/m³ (2001 年度)

DFG：設定なし

NIOSH：0.5 mg/m³

文 献

- 1) Gerhard I, Daniel V, Link S, Monga B, Runnebaum B. Chlorinated hydrocarbons in women with repeated miscarriages. *Environ Health Perspect* 1998; 106:

675-81.

- 2) Gerhard I, Derner M, Runnebaum B. Prolonged exposure to wood preservatives induces endocrine and immunologic disorders in women. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 487-8.
- 3) Schwetz B, Keeler P, Gehring P. The effect of purified and commercial grade pentachlorophenol on rat embryonal and fetal development. *Toxicol Appl Pharmacol* 1974; 28: 151-61.
- 4) Bernard BK, Hoberman AM, Brown WR, Ranpuria AK, Christian MS. Oral (gavage) two-generation (one litter per generation) reproduction study of pentachlorophenol (penta) in rats. *Int J Toxicol* 2002; 21: 301-18.
- 5) Bernard BK, Hoberman AM. A study of the developmental toxicity potential of pentachlorophenol in the rat. *Int J Toxicol* 2001; 20: 353-62.
- 6) Bernard BK, Ranpuria AK, Hoberman AM. Developmental toxicity study of pentachlorophenol in the rabbit. *Int J Toxicol* 2001; 20: 345-52.
- 7) Welsh JJ, Collins TF, Black TN, Graham SL, O'Donnell MW Jr. Teratogenic potential of purified pentachlorophenol and pentachloroanisole in subchronically exposed Sprague-Dawley rats. *Food Chem Toxicol* 1987; 25: 163-72.
- 8) Beard AP, Bartlewski PM, Chandolia RK, Honaramooz A, Rawlings NC. Reproductive and endocrine function in rams exposed to the organochlorine pesticides lindane and pentachlorophenol from conception. *J Reprod Fertil* 1999; 115: 303-14.
- 9) Beard AP, Rawlings NC. Reproductive effects in mink (*Mustela vison*) exposed to the pesticides lindane, carbofuran and pentachlorophenol in a multigeneration study. *J Reprod Fertil* 1998; 113: 95-104.
- 10) Beard AP, McRae AC, Rawlings NC. Reproductive efficiency in mink (*Mustela vison*) treated with the pesticides lindane, carbofuran and pentachlorophenol. *J Reprod Fertil* 1997; 111: 21-8.

マンガンおよびマンガン化合物

Mn

[CAS No.7439-96-5]

生殖毒性 第2群

マンガン中毒の症状としてインポテンスがあるとされるが、生殖毒性を疫学的に明確に示した研究は見当たらない。一方、動物においては胎児毒性が報告されている。

マンガンへの職業的曝露による男性中毒患者の症例報告において、インポテンスや性欲減退はしばしば見られる症状であることが1950年代より報告されている^{1,2)}。しかし、対照群を設定し客観的な指標を用いた疫学研究はごく限られ、中毒が多発する曝露量より明らかに低い濃度域の職場で行われた調査では、出生数への影響の有無について相反する結果が報告されている。Lauwerysら³⁾は、1-19年間0.07-8.61 mg/m³ (中央値0.97 mg/m³) のマンガンを曝露され、特に明らかな中毒症状のない男性作業員集団における妊孕力の低下を報告しているが、一方でGennartら⁴⁾は、0.71 mg/m³ (中央値) のマンガんに平均6.2年間曝露された労働者では出生への影響は観察されなかったと報告している。生殖内分泌系に関しては、マンガン合金製造工場の調査で曝露による血清プロラクチン濃度の上昇傾向 ($p = 0.06$) が報告されている⁵⁾。不妊外来を受診した男性の調査では、精子数や精子運動能の血中マンガン濃度への有意な負の回帰が報告されている⁶⁾。女性の生殖能力に関する報告はない。

動物においてはマンガン投与による受胎率の低下と血清テストステロン濃度の減少⁷⁾、精子数減少^{7,8)}、精子運動能の低下⁸⁾、1日精子産生量の増加とLH、FSH、テストステロンの上昇⁹⁾、出生直後の児の生存率の減少¹⁰⁾等が報告されている。

Laskeyら⁷⁾は、妊娠ラットおよび生まれた児に四酸化三マンガンを0、350、1,050、3,500 mg Mn/kgを含む飼料を妊娠2日目から出産後224日目まで混餌投与した。雄の出生児の350、1,050 mg Mn/kg群で血清テストステロン濃度の量依存的な減少をみとめ、マンガンの腸管からの吸収量が増大する鉄欠乏食を用いて混餌投与した場合は、精巣上体中の精子の量依存的な減少がみられたことを報告している。3,500 mg Mn/kg群の雌雄を交配すると受胎率の低下が観察された。

Ponnapakkamら⁸⁾は、雄マウスに酢酸マンガンを7.5、15.0、30.0 mg/kg/dayの用量で43日間経口投与した。15.0および30.0 mg/kg/day群では、精子運動能の低下と精子数の減少が量依存的に見られたが、精巣組織の病理変化は見られなかった。妊孕力試験では、30.0 mg/kg/day群と無処置の雌とを交配した場合の妊

娠率は81% (16ペア中13ペア)であり、無処置の雌雄を交配した結果91% (16ペア中15ペア)と有意な差はなかった。ただし、この検定における検出力は9%に過ぎず、第2種の過誤の可能性は否定できない。

Leeら⁹⁾は、15日齢の雄ラットに55日齢まで0、10、25 mg/kg/dayの塩化マンガンを強制経口投与した。10 mg/kg/day群では変化が見られていないが、25 mg/kg/day群でLH、FSH、テストステロンの上昇と、それに伴う1日精子産生量の増加がみられたと報告している。

妊娠マウスに0、1、2 mg/kg/dayの塩化マンガンを妊娠第6-18日に皮下注射した実験では、母動物の体重に影響のなかった2 mg/kg/day群で生後4日目の児の生存率が有意に減少し、開眼や精巣下降までの期間延長も見られたが、生存した児が成体になった時点では活動性や学習能力に低下は見られなかった¹⁰⁾。

以上より、マンガン中毒患者においてインポテンスや性欲減退はしばしばみられるとされるものの症例報告のレベルにとどまり、この症状はプロラクチン分泌の増加により説明できる可能性はあるが、疫学的証拠としてはやや弱い。男性の妊孕力低下についてのデータも限定的である。一方、実験動物においては胎児毒性が報告されている。したがって、マンガンを第2群に分類する。

許容濃度

日本産業衛生学会：0.2 mg/m³ (2008年度)

ACGIH：0.2 mg/m³ (2001年度)

DFG：0.5 mg/m³

NIOSH：1 mg/m³ TWA 10 hour (s)

文 献

- 1) Emara AM, El-Ghawabi SH, Madkour OI, El-Samra GH. Chronic manganese poisoning in the dry battery industry. *Brit J Ind Med* 1971; 28: 78-82.
- 2) Yamada M, Ohno S, Okayasu I, et al. Chronic Manganese Poisoning: A neuropathological study with determination of manganese distribution in the brain. *Acta Neuropathol (Berl)* 1986; 70: 273-8.
- 3) Lauwerys R, Roels H, Genet P, Toussaint G, Bouckaert A, Cooman SD. Fertility of male workers exposed to mercury vapor or to manganese dust: a questionnaire study. *Am J Ind Med* 1985; 7: 171-6.
- 4) Gennart JP, Buchet JP, Roels H, et al. Fertility of male workers exposed to cadmium, lead, or manganese. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 1208-19.
- 5) Ellingsen DG, Haug E, Gaarder PI, Bast-Pettersen R, Thomassen Y. Endocrine and immunologic markers in manganese alloy production workers. *Scand J Work Environ Health* 2003; 29: 230-8.
- 6) Wirth JJ, Rossano MG, Daly DC, et al. Ambient manganese exposure is negatively associated with human

sperm motility and concentration. *Epidemiology* 2007; 18: 270-3.

- 7) Laskey JW, Rehnberg GL, Hein JF. Effects of chronic manganese (Mn₃O₄) exposure on selected reproductive parameters in rats. *J Toxicol Environ Health* 1982; 9: 677-87.
- 8) Ponnappakkam TP, Bailey KS, Graves KA, et al. Assessment of male reproductive system in the CD-1 mice following oral manganese exposure. *Reprod Toxicol* 2003; 17: 547-51.
- 9) Lee B, Pine M, Johnson L, Rettori V, Hiney JK, Dees WL. Manganese acts centrally to activate reproductive hormone secretion and pubertal development in male rats. *Reprod Toxicol* 2006; 22: 580-5.
- 10) Torrente M, Colomina MT, Domingo JL. Effects of prenatal exposure to manganese on postnatal development and behavior in mice: influence of maternal restraint. *Neurotoxicol Teratol* 2002; 24: 219-25.

メタノール
CH₃OH
[CAS No.67-56-1]
生殖毒性 第2群

メタノールの発生毒性に関して、ヒトでは適切なデータはみあたらないが、ラットおよびマウスからは一致した結果が得られており、吸入あるいは経口曝露で発生毒性を有すると判断するに十分である。生殖能に対する影響に関しては、ヒトでは適切なデータは存在せず、げっ歯類における繁殖試験でも明確な影響は示されていない。

発生毒性について、ヒトの疫学としては Lorente ら¹⁾ が口蓋裂について妊娠初期 (3 カ月) に受けた職業性化学物質曝露との関連を調べた症例対照研究 (症例 100 例対照 751 例) があり、少なくとも 10% の対象者が当該期間中に曝露を受けた物質について解析結果が示されているが、メタノールについてはオッズ比は口唇裂で 3.61 (C.I.: 0.91-14.4)、口蓋裂のみでは 3.77 (C.I.: 0.65-21.8) と有意な結果とならず、以下に示す動物実験に対応するデータは得られていない。動物実験では、Rogers ら²⁾ は、妊娠マウスに 1,000-15,000 ppm の濃度で、1 日 7 時間妊娠 6 日-15 日に吸入曝露を行うと、頸肋の有意な上昇が 2,000 ppm 以上で、口蓋裂、脳脱、頸肋、骨格異常の有意な上昇が 5,000 ppm で、さらに 10,000 ppm では全胚吸収も認められたことを報告しており、この研究はメタノールが催奇形性・発生毒性を示す十分な証拠と考えられる。発生毒性の NOAEL は 1,000 ppm であったが、母体毒性は 15,000 ppm まで観察されなかった。Bolton ら³⁾ 及び Rogers ら⁴⁾ はともに発生毒性の高感受性期を調べており、原腸 (囊胚) 形成期及び初期器官形成期の感受性が高いという結果が示されているが、これらの研究においても母体毒性のない曝露濃度 (10,000 ppm) で催奇形性が明確に示されている。

生殖能への影響について、NEDO⁵⁾ はラットを用いた 2 世代繁殖試験の結果を報告している。ラットを用いた 10-1,000 ppm の吸入曝露実験で、F1 および F2 で脳重量の減少が 1,000 ppm で認められたものの、他には影響はなかったとしている。脳重量の減少は追加の 1 世代試験 (500-2,000 ppm) でも再現されている。また Burbacher ら⁶⁻⁸⁾ の研究では、カニクイザルを用いて、雌に交配前及び交配期 (約 180 日) 及び妊娠期 (約 168 日) の間に 1 日 2 時間 30 分、200-1,800 ppm の濃度で吸入曝露を行っている。全ての濃度で若干の妊娠期間の短縮 (6-8 日) を報告しているが、母動物における月経周期・妊娠率や、児の体重・生理学的及び行動学的指標には影響がなかったとしている。

米国国家毒性プログラム⁹⁾はメタノールの生殖発生毒性についてレビューを行い、上述したRogersら²⁾のげっ歯類の研究報告等を根拠に、これらの動物実験で示された結果からヒトへの影響を推定し得ると判断し、メタノールは催奇形性物質と考えられると結論している。

以上により、メタノールの生殖毒性としては、動物実験で母体毒性発現より低い曝露レベルにおいて催奇形性が認められる等の十分な証拠があること、しかしヒトでは適切な疫学的証拠はないことから、第2群と判断される。

許容濃度

日本産業衛生学会 (1963年) 200 ppm (260 mg/m³)
ACGIH (1948年) TLV-TWA 200 ppm (262 mg/m³)

文 献

- 1) Lorente C, Cordier S, Bergeret A, et al. Maternal occupational risk factors for oral clefts. *Scand J Work Environ Health* 2000; 26: 137-45.
- 2) Rogers JM, Mole ML, Chernoff N, et al. The developmental toxicity of inhaled methanol in the CD-1 mouse, with quantitative dose-response modeling for estimation of benchmark doses. *Teratology* 1993; 47: 175-88.
- 3) Bolon B, Dorman DC, Janszen D, Morgan KT, Welsch F. Phase-specific developmental toxicity in mice following maternal methanol inhalation. *Fundam Appl Toxicol* 1993; 21: 508-16.
- 4) Rogers JM, Mole ML. Critical periods of sensitivity to the developmental toxicity of inhaled methanol in the CD-1 mouse. *Teratology* 1997; 55: 364-72.
- 5) NEDO. Toxicological research of methanol as a fuel for power station: Summary report on tests with monkeys, rats and mice. Tokyo, Japan: New Energy Development Organization; 1987.
- 6) Burbacher T, Shen D, Grant K, et al. HEI Research Report Number 89: Part I: Methanol disposition and reproductive toxicity in adult females. Reproductive and offspring developmental effects following maternal inhalation exposure to methanol in nonhuman primates. Seattle, Washington: Health Effects Institute (HEI), 1999a.
- 7) Burbacher T, Grant K, Shen D, Damian D, Ellis S, Liberato N. HEI Research Report Number 89: Part II: Developmental effects in infants exposed prenatally to methanol. Reproductive and offspring developmental effects following maternal inhalation exposure to methanol in nonhuman primates. Seattle, Washington: Health Effects Institute -- HEI, 1999b.
- 8) Burbacher T, Grant K, Shen D, et al. Chronic maternal methanol inhalation in nonhuman primates (*Macaca Fascicularis*): reproductive performance and birth outcome. *Neurotoxicol and Teratol* 2004; 26: 639-50.
- 9) NTP, CERHR Expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of methanol, 2002.

エチレンイミン C₂H₅N [CAS No.151-56-4] 生殖毒性 第3群

別名：アミノエチレン，アジリジン，ジメチレンイミン。

ヒトにおける報告は見当たらなかった。動物においては、胎児毒性と催奇形性があると報告¹⁾されているが、ロシア語文献で詳細は不明である。ACGIH²⁾によると、妊娠ラットに10 mg/m³のエチレンイミンを20日間曝露させた実験では、母動物の有意な体重増加抑制、妊娠率の低下、血腫のある胎児が見られたとされ、Sheftel³⁾によるとLOAELは1.0 mg/kg bwと報告されている。キイロショウジョウバエとC57BL/6雄マウスにおいて、優性致死試験が陽性と報告されている⁴⁾。産業衛生学会許容濃度等理由勧告書には生殖毒性に関する記載はない。

ヒトでの報告はないが、動物実験により生殖毒性が疑われるとともに、優性致死陽性の報告があることを考慮し、第3群とする。

許容濃度

日本産業衛生学会：0.5 ppm (0.88 mg/m³)，発がん分類：2B，皮，(1990年度)
ACGIH：0.05 ppm (0.09 mg/m³)，発がん分類：A3，(2008年)
DFG：MAK：設定なし，発がん分類：2，Skin，Germ cell mutagen: 2

文 献

- 1) Bepamiatnova AV, Zaugol'nikov SD, Sukhov IuZ. Embryotoxic and teratogenic effect of ethyleneimine. *Farmakol Toksikol* 1970; 33: 357-60.
- 2) ACGIH. Ethyleneimine In: ACGIH, ed. 2011 TLVs and BEIs with 7th Edition Documentation CD-ROM. Cincinnati, OH: ACGIH; 2011.
- 3) Shefter VO. Indirect food additives and polymers. In *Migration and Toxicology*, Lewis Publishers, Boca Raton, FL, p.83-5, 2000.
- 4) IARC, Aziridine, IARC Monographs 71: 337-44, 1999.

キシレン
(*o*-, *m*-, *p*- キシレンおよびその混合物)
 $C_6H_4(CH_3)_2$
生殖毒性 第3群

ヒトの症例や疫学研究で、キシレンの生殖毒性を明確に示した報告はない。動物実験による研究では、催奇形性、次世代影響が報告されている。

マウスを妊娠6-15日の間 *o*-キシレン 115 ppm に4時間×3回/日反復曝露した実験では、偽曝露群に比して胎仔の体重増加抑制と化骨遅延を認めた。同様の所見は *m*-体および *p*-体でも観察された¹⁾。

Rosen ら²⁾ は、ラットの妊娠7-16日の間 *p*-キシレン 3,500, 7,000 mg/m³ (805, 1,610 ppm) に曝露したところ、7,000 mg/m³ 群で母動物の体重増加抑制を認めたが、生後1日および3日における児数および児の体重には有意な変化はなかった。Ungváry ら³⁾ は、ラットの妊娠7-14日の間、各種異性体のキシレン (*o*-キシレン, *m*-キシレン, *p*-キシレン) 150, 1,500, 3,000 mg/m³ (35, 350, 700 ppm) に曝露したところ、各種異性体ともに有意な胎盤重量の低下および胎児の体重減少が見られ、*p*-キシレンの3,000 mg/m³ 群で着床後胚損失率の有意な増加を認めた。*m*-キシレン, *p*-キシレンの3,000 mg/m³ 群においては過剰肋骨を有する胎児の出現頻度の増加が認められた。

Saillenfait ら⁴⁾ は、ラットの妊娠6-20日の間、*o*-キシレン, *m*-キシレン, *p*-キシレン, 100, 500, 1,000, 2,000 ppm に6時間/日反復曝露した実験においては、各種キシレンおよび全ての曝露群において催奇形性は認められなかった。1,000 ppm 以上の群で各種キシレンに有意な母体重の低下にともなう胎児の低体重を認めた。*o*-キシレンにおいては有意な母体重の低下の見られない500 ppm の群において胎児の有意な低体重を認めた。

以上のように、ヒトでの明確な報告はなく、動物実験においては低体重等の変化は見られたものの第2群と判断できる程明確な証拠ではない。したがってキシレンを第3群に分類する。

許容濃度

日本産業衛生学会 (2001年) : 50 ppm (217 mg/m³)

ACGIH (1996年) : 100 ppm (434 mg/m³)

DFG : 100 ppm (440 mg/m³)

NIOSH : 100 ppm (435 mg/m³)

文 献

- 1) Ungváry G, Tátrai E. On the embryotoxic effects of benzene and its alkyl derivatives in mice, rats and

rabbits. Arch Toxicol (Suppl) 1985; 8: 425-30.

- 2) Rosen MB, Crofton KM, Chernoff N. Postnatal evaluation of prenatal exposure to p-xylene in the rat. Toxicol Lett 1986; 34: 223-9.
- 3) Ungváry G, Tátrai E, Hudák A, et al. Studies on the embryotoxic effects of ortho-, meta- and para-xylene. Toxicology 1980; 18: 61-74.
- 4) Saillenfait AM, Gallissot F, Morel G, et al. Developmental toxicities of ethylbenzene, ortho-, meta-, para-xylene and technical xylene in rats following inhalation exposure. Food Chem Toxicol 2003; 41: 415-29.

クロムおよびクロム化合物
Cr
[CAS No.7440-47-3]
生殖毒性 第3群

クロムおよびクロム化合物は多様な形状で自然界に存在しており, これらは毒性, 発がん性の違いから, 労働衛生分野では金属クロム, 3価クロム (Cr(III)), 6価クロム (Cr(VI)) に分類されている. さらに Cr(VI) については日本産業衛生学会が許容濃度等提案理由書で Cr(VI) 化合物とある種の Cr(VI) 化合物 (ヒトに対する発がん物質) として分類しているのに対し, ACGIH では水溶性あるいは不溶性の Cr(VI) 化合物として分類し, 個別に評価している. ヒトの症例や疫学研究, 実験動物を用いた毒性試験では金属クロムの生殖毒性に関する報告は認められない. そのため以下は Cr(III) および Cr(VI) について記載する.

ヒトの症例や疫学研究では, Cr(III) の生殖毒性について Kumar ら¹⁾ のインドのクロム工場作業員に関する報告, Cr(VI) の生殖毒性について Li ら²⁾ の中国のメッキ工場作業員に関する報告があるが, いずれも曝露期間や曝露濃度の正確な記載がなく生殖毒性の根拠は不十分である. Clarkson ら³⁾ はレビューの中で, Cr(VI) はヒトの生殖器官あるいは胎児の発育に影響を及ぼす報告はないとしている.

実験動物について, Glaser ら⁴⁾ は雄の Wistar ラットに二クロム酸ナトリウム (Cr(VI) および酸化クロム (Cr(III)) を 3:2 の割合で混合したエアロゾル) を 0.025, 0.05, 0.1 mg/m³ (総 Cr 濃度) で, 18 ヶ月間の吸入曝露試験を実施したが, 病理組織学的検索による精巣の変化は観察されなかった. Derelanko ら⁵⁾ は雌雄の CDF ラットに酸化クロムを 0, 3, 10, 30 mg (Cr(III))/m³ で 13 週間の鼻部曝露試験を実施したが精子数, 精子の運動能や形態に影響はみられなかった. 一方, Junaid ら⁶⁾ は雌の Swiss albino マウスに妊娠 6-14 日に二クロム酸カリウム (Cr(VI)) を 0, 250, 500, 750 ppm で飲水投与を実施したところ, 500 ppm 以上の群において母動物の増体重, 胎児数, 胎児重量の有意な低下, 死産及び着床後胚損失率の有意な増加が観察された. Kanojima ら⁷⁾ は雌の Swiss albino ラットに交配前の 20 日間に二クロム酸カリウム (Cr(VI)) を 0, 250, 500, 750 ppm で飲水投与を実施したところ, 250 ppm 以上の群において母動物の増体重, 胎児数, 吸収胎児数の有意な低下, 胎盤重量及び着床後胚損失率の有意な増加が観察された. NTP では^{8,9)} 雌雄の Sprague-Dawley ラット, BALB/c マウスに二クロム酸カリウム (Cr(VI)) を 0, 15, 50, 100, 400 ppm で 9 週間の混

餌投与を実施したところ, いずれの群においても病理組織学的検索で生殖器 (卵巣, 精巣, 精巣上体) に異常は観察されなかった.

以上より, クロムの生殖毒性については, ヒトにおける疫学調査は根拠として不十分である. 動物実験においては, 経口投与試験では Cr(VI) の飲水投与試験で生殖毒性が観察されるが, 吸入曝露試験では生殖毒性の報告がなく, Cr(VI) の混餌投与試験で生殖毒性がみられなかったことから, 動物実験における生殖毒性も明確な根拠があるとまでは言い難い. よってクロムを第3群と判断する.

許容濃度

日本産業衛生学会: 金属クロム 0.5 mg/m³, 3価クロム化合物 0.5 mg/m³, 6価クロム化合物 0.05 mg/m³, ある種の6価クロム化合物 0.01 mg/m³ (1998年)
ACGIH: TLV-TWA 0.5 mg/m³ (as Cr - Metal and trivalent Cr compounds), TLV-TWA 0.05 mg/m³ (as Cr - Water-Soluble Cr VI compounds), TLV-TWA 0.01 mg/m³ (as Cr - Insoluble Cr VI compounds) (2004年)

文 献

- 1) Kumar S, Sathwara NG, Gautam AK, et al. Semen quality of industrial workers occupationally exposed to chromium. *J Occup Health* 2005; 47: 424-30.
- 2) Li H, Chen Q, Li S, et al. Effect of Cr(VI) exposure on sperm quality: human and animal studies. *Ann Occup Hyg* 2001; 45: 505-11.
- 3) Clarkson TW, Nordberg GF, Sager PR. Reproductive and developmental toxicity of metals. *Scand J Work Environ Health* 1985; 11: 145-4.
- 4) Glaser U, Hochrainer D, Kloppel H, et al. Carcinogenicity of sodium dichromate and chromium (VI/III) oxide aerosols inhaled by male Wistar rats. *Toxicology* 1986; 15: 219-32.
- 5) Derelanko MJ, Rinehart WE, Hilaski RJ, et al. Thirteen-week subchronic rat inhalation toxicity study with a recovery phase of trivalent chromium compounds, chromic oxide, and basic chromium sulfate. *Toxicol Sci* 1999; 52: 278-88.
- 6) Junaid M, Murthy RC, Saxena DK. Embryotoxicity of orally administered chromium in mice: exposure during the period of organogenesis. *Toxicol Lett* 1996; 84: 143-8.
- 7) Kanojima RK, Junaid M, Murthy RC. Chromium induced teratogenicity in female rat. *Toxicol Lett* 1996; 89: 207-13.
- 8) NTP. Final report on the reproductive toxicity of potassium dichromate (hexavalent) (CAS No. 7778-50-9) administered in diet to SD rats. National Institute of Environmental Health Sciences, National Toxicology

Program PB97125355. 1996.

- 9) NTP. Final report on the reproductive toxicity of potassium dichromate (hexavalent) (CAS No. 7778-50-9) administered in diet to BALB/c mice. National Institute of Environmental Health Sciences, National Toxicology Program PB97125363. 1996.

***p*-ジクロロベンゼン**
C₆H₄Cl₂
[CAS No.106-46-7]
生殖毒性 第3群

ヒトの症例報告や疫学研究で、*p*-ジクロロベンゼン (*p*-DCB) の生殖毒性を明確に示した研究はみあたらない。動物ではいくつかの報告があるが、生殖毒性の明確な証拠としては不十分である。

Hayes ら¹⁾ は、New Zealand White ウサギに *p*-DCB 0, 100, 300, 800 ppm を 6 時間 / 日、妊娠 6-18 日に吸入曝露を行ない、母動物の体重増加、肝臓と腎臓の重量、妊娠動物数、妊娠黄体数、着床数、胎児数、吸収胚数、胎児の性比、胎児体重、胎児の頭-臀長を測定した実験では、300 ppm 群で吸収胚の割合とそれを有する親ウサギの割合のみに統計的な有意差が認められたが、いずれの群でも有意な催奇性や胎児毒性は認められなかったと報告している。Chlorobenzene Producers Association²⁾ (原著は Neepser-Bradley³⁾ および Tyl⁴⁾) では、CD ラット雌雄各群 28 匹を用いて、*p*-DCB 0, 50, 150, 450 ppm (原著では 0, 66, 211, 538 ppm と記載) を 6 時間 / 日、7 日 / 週、10 週間曝露し、曝露後 3 週間交配した。次世代への曝露は、離乳時に選抜した F1 ラットに *p*-DCB を 11 週間曝露し、その後交配した。その結果 150 (211) ppm 群の雄親ラットは体重増加の抑制、摂餌量の減少、振戦の増加、被毛の粗剛、鼻と眼の分泌物増加が認められた。肝臓重量の有意な増加が 150, 450 (211, 538) ppm 群で認められた (対照群に比して、それぞれ 16%, 38% 増加)。腎臓重量の有意な増加は雌雄の親ラットで認められた。450 (538) ppm 群では出生児数が有意に減少し、F1, F2 世代とも哺育 4 日の児動物の体重と生存数が減少した。組織学的には F0, F1 の雌雄ラットで肝細胞腫大が有意に増加した。児動物に発生異常は認められなかったと報告している。Giavini ら⁶⁾ は、SD ラットに *p*-DCB 0, 250, 500, 750, 1,000 mg/kg を妊娠 6-15 日に強制経口投与した実験で、500 mg/kg 以上の投与群では母ラットの体重が抑制され、胎児重量は 1,000 mg/kg 群のみで減少した。内臓および骨格の奇形の発生率は対照群に比して有意な変化は認められなかったが、750, 1,000 mg/kg 群では骨格の変異が増加し、500 mg/kg 以上の投与群では過剰肋骨の出現頻度が増加したと報告している。Ruddick ら⁵⁾ は、SD ラットに *p*-DCB 0, 50, 100, 200 mg/kg を妊娠 6-15 日に経口投与した実験では、胎児に変化は認められなかったと報告している。また、Hodge ら⁷⁾ の報告では、Alderley-Park ラットに *p*-DCB 0, 75, 200, 508 ppm を妊娠 6-15 日に吸入曝露した実験で、母

体毒性および胎児毒性は認められなかったとしている。Bronatowicz ら⁸⁾は、SD ラット雌雄各群 24 匹を用いて、*p*-DCB 0, 30, 90, 270 mg/kg を F0 雄は 77 日間, F0 雌は交配前 14 日間, 交配期間, 妊娠期間及び哺育 21 日まで経口投与した 2 世代実験で、30 mg/kg 群では悪影響は認められなかったが、90, 270 mg/kg 群では、新生児数の減少, 死産児数の増加, 哺育期の児ラットの死亡の増加, 児ラットの体重の減少, 児ラットの耳介の直立や開眼, 正向反射の遅れ, 270 mg/kg 群では、親ラットの肝臓と腎臓の絶対および相対重量の増加, 脾臓重量の減少などの変化が認められたと報告している。

以上のように *p*-DCB の生殖毒性に関してヒトの症例報告や疫学調査報告はみつからない。また、動物においては、経口投与による二世代試験で母動物に毒性がみられない投与量で新生児数の減少や児動物の体重減少がみられた報告が存在するものの、吸入曝露実験で発生毒性が認められなかったとの報告もあることなどを考慮し第 3 群とする。なお、吸入曝露による児に対する毒性をエンドポイントとした NOAEL は 211 ppm とされており、現行の許容濃度 10 ppm より高い濃度である。

許容濃度

日本産業衛生学会 : 10 ppm (60 mg/m³) (1998 年度)
ACGIH : TLV-TWA : 10 ppm (60 mg/m³) (1997 年)
DFG : 50 ppm (300 mg/m³), 妊娠リスク C (1996 年)

文 献

- 1) Hayes WC, Hanley TR, Gushow TS, et al. Teratogenic potential of inhaled dichlorobenzenes in rats and rabbits. *Fund Appl Toxicol* 1985; 5: 190-202.
- 2) Chlorobenzene Producers Association, Parachlorobenzene: Two generation reproduction study in Sprague-Dawley rats. Study 86-81-90605. MRID No. 411088-1, 1986, Available from EPA, 1986.
- 3) Neepier-Bradley TL, Tyl RW, Fisher LC, et al. Reproductive toxicity study of inhaled paradichlorobenzene (PDCB) vapour in CD rats. *Teratology Society Abstracts* 1989; 5: 470-1.
- 4) Tyl RW, Neepier-Bradley TL. Two-generation reproduction study of inhaled paradichlorobenzene in Sprague-Dawley (CD) rats. Bushy Run Research Center, Project Report 1989; 51-593.
- 5) Ruddick JA, Black WD, Valli VE. A teratological evaluation following oral administration of trichloro- and dichlorobenzene isomers to the rat. *Teratology* 1983; 27: 73-4.
- 6) Giavini E, Broccia ML, Prati M, Viamara C. Teratologic evaluation of *p*-dichlorobenzene in the rat. *Bull Environ Contam Toxicol* 1986; 37: 164-8.
- 7) Hodge MCE, Palmer S, Wilson J, Bennett IP. Paradichlorobenzene: Teratology study in rats. Report

No. CTL/P/340. Imperial Chemical Industries Limited, Macclesfield, Cheshire, UK., 1977. et al., Imperial Chemical Industries Limited, Macclesfield, Cheshire, UK., 1977.

- 8) Bronatowicz N, Antes A, Winker N, Hofer H. 2-Generationen-fertilitaetstudie mit 1,4-Dichlorobenzol an ratten. *Wiener klin Wochenschrift* 1994; 106: 345-53.

テトラクロロエチレン
 C_2Cl_4 ($CCl_2=CCl_2$)
 [CAS No.127-18-4]
 生殖毒性 第3群

別名：テトラクロロエチレン，パークレン，パークロ
 ルエチレン。

ヒトの症例や疫学研究で，クリーニング業・洗濯業に
 て生殖毒性との関連性を疑わせる報告はあるが，テトラ
 クロロエチレンの生殖毒性を明確に示した研究はみあた
 らない。動物実験では発生影響を疑わせる報告がある。

Bosco ら¹⁾ はローマにあるドライクリーニング店で
 働く 67 人の女性について，勤務状況（クリーニング，
 アイロンのみ，いずれでもない）とテトラクロロエチレ
 ンの代謝物であるトリクロロ酢酸（TCA）の 24 時間尿
 中の量の測定を行った。また，クリーニングを行っている
 女性と専業主婦との間で妊娠の状況，低出生体重児，
 自然流産の比率などの比較を行った。その結果，クリー
 ニング勤務の女性はアイロンのみ，いずれでもない女性
 に比べ平均 TCA の量は高い傾向にあったが有意ではな
 かった（Cleaners；5.01 $\mu\text{g}/\text{l}$ ，Ironers only；1.35 $\mu\text{g}/\text{l}$ ，
 Controls；1.56 $\mu\text{g}/\text{l}$ ， $p = 0.06$ ）。また，低出生体重児や
 自然流産の比率などに関しても明らかな関連を認めな
 かった。

Rachootin ら²⁾ はデンマークのオーデンセ大学病院
 で 1977 年から 1980 年の間に不妊治療を受けたカップ
 ル 927 組と，同病院で 1977 年から 1979 年の間に健児を
 出産したカップル 3728 組の間で，職業曝露歴との関連
 を調べた。その結果，ドライクリーニング工場従業員の
 女性の『原因不明の不妊』のオッズ比は 3.0（95% CI：
 1.2-7.4）と有意に高かった。なお，男性の精子異常や女
 性のホルモン障害，男性の原因不明の不妊との関連は見
 出されていない。しかしながら，この「ドライクリー
 ニング工場」においてどのような化学物質に曝露されて
 いるかがはっきりしておらず，テトラクロロエチレンに曝
 露されているかどうかははっきりしていない。

Hemminki ら³⁾ はフィンランド国立衛生研究所の
 退院データベースから，1973 年から 1976 年の自然流
 産，人工流産，出産に関するデータを拾い出し，9,000
 人の女性の化学物質取扱い労働者のデータとそれ以外
 のデータにて，妊娠における自然流産の比率，および
 出産数に対する自然流産の比率を比較・検討を行った。
 その結果，洗濯業では出産数における自然流産の比率
 は，全フィンランド女性の比率よりも有意に高かった
 ($p < 0.05$)。しかしながら，この「洗濯業」においてど
 のような化学物質に曝露されているかがはっきりしてお
 らず，テトラクロロエチレンに曝露されているかどうか

もはっきりしていない。そのほか，いくつかの文献で職
 業曝露と自然流産率など，生殖毒性に関し検討が行われ
 ているが，明らかな影響を認めるものはなかった⁴⁻⁶⁾。

動物実験においてはいくつか有意な影響を報告した
 ものがある。Schwetz ら⁷⁾ は雌の SD ラットおよび SW
 マウスに，妊娠 6-15 日に 300 ppm のテトラクロロエチ
 レンを 1 日 7 時間，吸入曝露させた。その結果，ラッ
 トにおいては胎児の吸収率が有意に増加 ($p < 0.05$)
 し，またマウスにおいては胎児の体重が有意に低下し
 た ($p < 0.05$) ほか，頭蓋骨や胸骨の骨化遅延，皮下浮
 腫といった奇形も有意な増加 ($p < 0.05$) がみられたと
 報告している。しかしながら，皮下浮腫や奇形の程度が
 はっきり記述されていない。

Nelson ら⁸⁾ は SD ラットに，① 妊娠 7-13 日に
 900 ppm，② 妊娠 14-20 日に 900 ppm，③ 妊娠 14-20
 日に 100 ppm のテトラクロロエチレンを 1 日 7 時間，
 吸入曝露させた。その結果，900 ppm に曝露された群
 においても，胎児の発育などには特に影響がみられな
 かった。しかしながら，900 ppm に曝露された群から
 産まれた児動物において，その後に行った幾つかの行動
 テスト，および神経化学的な変化に影響がみられたと報
 告している。行動テストは児動物に発達段階に応じた中
 枢神経機能の評価を行うため，7 種類，すなわち① 嗅
 覚試験（感覚の試験；チャンバーを 3 つの部屋に分け，
 一方の端にそれぞれの飼育ゲージから持ってきた床敷を
 置く。ラットをチャンバーの中央の部屋に置き，120 秒
 間，左右どちらかのチャンバーに入るまでの時間を観察
 する。）② ワイヤメッシュ登攀試験（1 マス 6 mm，高
 さ 45 cm，幅 15 cm のワイヤメッシュを 70° に傾斜させ
 設置し，ラットを登らせる。60 秒間で登った高さ，も
 しくは登りきるまでの時間を記録する）③ 回転棒試
 験（回転速度を 3 rpm から 78 rpm の速さに，15 秒ご
 とに 3 rpm ずつ増加させながら記録する）④ オープ
 ンフィールド試験（直径 0.98 m の円形フィールドを使用。
 移動数と排糞数を測定。）⑤ 回転かごテスト（サー
 カディアン活動；12：12 の明暗サイクルで 24 時間，1
 回測定）⑥ シャトルボックスを使用した回避行動試験
 （100 回の試行のうち，反対側に移動した回数を記録す
 る）⑦ オベラント条件付けテスト（喰餌を報酬とした
 定率強化スケジュール（FR20）を行った。その結果，
 登攀試験では，900 ppm の曝露群はいずれも，生後 14
 日の検査ではいずれも対照群に比べ有意に劣っていた
 （7-13 日； $p = 0.037$ ，14-20 日； $p = 0.033$ ）。なお，生
 後 10 日の時点では妊娠 7-13 日に曝露された親から生
 まれた児ラットのみ有意に劣っている ($p = 0.017$) とい
 う結果であり，生後 12 日では有意差はみられていない。
 一方，生後 21 日，25 日，29 日に行った回転棒試験では，
 生後 21 日と 25 日において，妊娠 14-20 日に 900 ppm

曝露された群において、その最大回転数が対照群に比べて有意に多かった ($p = 0.028$ および $p < 0.01$)。しかし、生後 29 日では有意差は認められていない。また、生後 25 日においては生後 7-13 日の対照群に対し生後 14-20 日の対照群も有意に回転数が少なかった ($p < 0.01$)。生後 30 日, 31 日, 32 日に行ったオープンフィールドテストでは、妊娠 14-20 日に 900 ppm 曝露された群において有意に活動的であった。そのほかの行動テストにおいては、有意差は認めなかった。神経化学的な検査として、出生直後及び生後 21 日のマウスから脳を取出し、ドーパミン、ノルエピネフリン、アセチルコリンの測定を行った。この結果、生後すぐの測定では有意差は認められなかったが、生後 21 日ではドーパミンは妊娠 7-13 日に 900 ppm 曝露された群で有意に低下 ($p < 0.05$) しており (妊娠 14-20 日 900 ppm 群では有意差なし)、アセチルコリンはいずれの 900 ppm 曝露群も対照群に比べ有意に低下 (7-13 日: $p < 0.01$, 14-20 日: $p < 0.05$) していた。

Hardin ら⁹⁾ は Wistar ラットもしくは SD ラットの妊娠 1-19 日に、また NZW ウサギの妊娠 1-24 日にそれぞれ 500 ppm のテトラクロロエチレンを 1 日 7 時間吸入曝露する実験を行った。その結果、母動物への影響 (体重減少, 臓器重量の減少), 胎児体重の減少, 胎児奇形などの影響は認められなかったと報告している。

以上よりテトラクロロエチレンのヒトについてのクリーニング従事者において生殖影響についての症例報告や疫学研究はあるが、この物質の曝露との関連は明確ではない。また、動物実験においては影響が認められたとの報告があるが、否定的な結果も報告されており、第 2 群とする程明らかな影響があるとは言い難いと判断する。よって、テトラクロロエチレンを生殖毒性第 3 群とする。

許容濃度

日本産業衛生学会 (1972 年-) 50 ppm (340 mg/m³) (肝障害, トリクロロエチレンに基づき)

ACGIH (2001 年) TWA 25 ppm (170 mg/m³), STEL 100 ppm (685 mg/m³)

文 献

- 1) Bosco GM, Figa-Talamanca I, Salerno S. Health and reproductive status of female workers in dry cleaning shops. *Int Arch Occup Environ Health* 1987; 59: 295-301.
- 2) Rachootin P, Olsen J. The risk of infertility and delayed conception associated with exposures in the Danish workplace. *J Occup Med* 1983; 25: 394-402.
- 3) Hemminki K, Franssila E, Vainio H. Spontaneous abortions among female chemical workers in Finland. *Int Arch Occup Environ Health* 1980; 45: 123-6.
- 4) McDonald AD, McDonald JC, Armstrong B, et al. Occupational and pregnancy outcome. *Bri J Ind Med* 1987; 44: 521-6.
- 5) McDonald AD, Armstrong B, Cherry NM, et al. Spontaneous abortion and Occupation. *J Occup Med* 1986; 28: 1232-8.
- 6) Eskenazi B, Fenster L, Hudes M, et al. A study of the effect of perchloroethylene exposure on the reproductive outcomes of wives of dry-cleaning workers. *Am J Ind Med* 1991; 20: 593-600.
- 7) Schwetz BA, Leong BKJ, Gehring PJ. The effect of maternally inhaled trichloroethylene, perchloroethylene, methyl chloroform, and methylene chloride on embryonal and fetal development in mice and rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1975; 32: 84-96.
- 8) Nelson BK, Taylor BJ, Setzer JV, et al. Behavioral teratology of perchloroethylene in rats. *J Environ Pathol Toxicol* 1979; 3: 233-50.
- 9) Hardin BD, Bond GP, Sikov MR, et al. Testing of selected workplace chemicals for teratogenic potential. *Scand J Work Environ Health* 1981; 7 (Suppl. 4): 66-75.

トリクロロエチレン
 $\text{Cl}_2\text{C}=\text{CHCl}$
 [CAS No.79-01-6]
 生殖毒性 第3群

ヒトの症例や疫学研究で、トリクロロエチレンの生殖毒性を明確に示した研究はみあたらない。動物実験では、催奇形性や次世代影響を示す結果が存在する。

US NTP¹⁾で行われた、雌雄のCD-1マウスにトリクロロエチレン0, 0.15, 0.3, 0.6% (0, 100, 300, 700 mg/kg/dayに相当)を含む餌を、継続交配による生殖評価(RACBプロトコル)により二世代にわたり経口投与した生殖試験では、0.6%投与された親動物(F₀世代)では、雄動物では体重は変わらなかったものの、精巣重量は4%減少しており、肝重量は34%増加、前立腺の重量は16%減少していた。また、精子の運動能低下も認められたが、それ以外の生殖毒性は特に認められなかった。雌動物においては体重は変わらないものの、肝重量が30%増加していた。それ以外の影響は特に認められなかった。児動物においては、精子の運動能低下が認められた。

Healyら²⁾は妊娠8-21日目に1日4時間、100 ppm (535 mg/m³)のトリクロロエチレンを吸入曝露させた。その結果、非曝露群と比べ胎児吸収の増加が有意($p < 0.05$)に認められ、また児体重の減少も有意($p < 0.05$)であった。さらには骨格形成異常も有意($p = 0.0026$)に認められた。

一方、US NTP³⁾において行われた、雌雄のF344ラットに、トリクロロエチレン0, 0.15, 0.3, 0.6% (0, 76, 156, 289 mg/kg/dayに相当)の混餌を、RACBプロトコルにより投与した実験では、F₀世代の雄動物においては、精子に特に変化は見られず、また雌動物においても妊孕性に差は見られなかった。F₁世代の雄動物においては精巣重量がすべての曝露群において6~8%減少、また精囊重量が0.3%曝露群においてのみ10%減少が見られた。また、精子の形成異常は低曝露群において1.13%認められたとのことだが、それ以外の精子異常は認められず、雌動物においてもとくに生殖毒性は認められなかった。以上より、ラットにおいては生殖毒性は明らかでない結論付けられている。

Dorfmüllerら⁴⁾は雌ラットに交配2週間前から妊娠20日目まで、もしくは交配2週間前から交配まで、交配から妊娠20日目まで、1,800 ± 200 ppmのトリクロロエチレン蒸気を吸入曝露させたが、明らかな生殖毒性は認められなかった。

以上より、一部の動物実験においては催奇形性、次世代影響等も認められてはいるものの、トリクロロエチレ

ンの生殖毒性は明らかではないという報告も多く、本提案では生殖毒性第3群に分類する。

許容濃度

日本産業衛生学会 (1997年-) 25 ppm (135 mg/m³)
 ACGIH (2007年-) TWA 10 ppm, STEL 25 ppm

文 献

- 1) U.S. NTP, National Toxicology Program (1985). Trichloroethylene: Reproduction and fertility assessment in CD-1 mice when administered in feed. NTP-86-068, U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, Bethesda.
- 2) Healy TEJ, Poole TR, Hopper A. Rat fetal development and maternal exposure to trichloroethylene 100 parts-per-million. *British Journal of Anaesthesia* 1982; 54: 337-42.
- 3) U.S. NTP, National Toxicology Program (1986). Trichloroethylene: Reproduction and fertility assessment in F344 rats when administered in the feed. NTP-86-085. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, Bethesda.
- 4) Dorfmueller MA, Henne SP, York RG, et al. Evaluation of teratogenicity and behavioral toxicity with inhalation exposure of maternal rats to trichloroethylene. *Toxicology* 1979; 14: 153-66.

ニッケルおよびニッケル化合物
Ni
[CAS No.7440-02-0]
生殖毒性 第3群

ヒトの症例報告や疫学研究による生殖毒性を明確に示した研究はみあたらない。動物実験においては吸入曝露による生殖毒性試験の報告はみあたらないが、経口投与による多世代試験の報告が存在する。

Chashschin ら¹⁾ は、ロシア北極圏のニッケル精錬所での湿式冶金の作業員による横断研究を実施し、ニッケルに曝露された女性作業員と対照とした建設作業と比較して、流産率や出生児の奇形発現率が高率であったと報告している。この報告に対して、ATSDR Toxicological profile²⁾ の評価では、交絡要因として、重量物の持上げや熱性ストレス、対照群の選択根拠の欠如、高濃度の塩素曝露、喫煙、飲酒、併発疾患など多数あり、ニッケル曝露による生殖毒性の適切な評価が妨げられていると報告している。その後、Vaktskjold ら³⁻⁶⁾ らは、ロシアでの妊娠早期に水溶性ニッケルに曝露された女性の出産記録による2万人規模の後ろ向きコホート研究を行った。その結果、先天異常のある児を出産した女性のオッズ比は0.81 (95% CL = 0.52-1.26)、停留精巢のオッズ比は0.76 (95% CL = 0.40-1.47)³⁾、胎内発育遅延児(身長・体重)を出産した女性のオッズ比は0.84 (95% CL = 0.75-0.93)⁴⁾、自然流産のオッズ比は1.14 (95% CL = 0.76-1.21)⁵⁾、筋骨格異常と診断された新生児出産のオッズ比は0.96 (95% CL = 0.95-1.37)⁶⁾ と報告されており、いずれも水溶性ニッケルに曝露された女性に生殖毒性の有意な増加は認められなかった。

動物では、Smith ら⁷⁾ は、妊娠ラットに250 ppmまでの塩化ニッケルを11週間飲水投与したところ(平均投与量31.6 mg Ni/kg/day)、母動物に体重の減少とプロラクチンの低下がみられ、死亡胎児数の増加が見られたと報告している。この試験では、塩化ニッケル六水和物を0, 10, 50, 250 ppm (0, 1.3, 6.8, 31.6 mg Ni/kg/day)の用量でLong-Evans雌ラットに交配の11週間前から2回の交配、妊娠、出産を経て、児動物の離乳までに継続して飲水投与した。その結果、50 ppm以上の投与群の母動物では妊娠期間において体重増加抑制がみられ、最高用量の250 ppmの母動物では血中プロラクチン濃度のわずかな低下がみられた。また、250 ppmでは、生殖能に関する指標や児動物の出生体重に投与の影響はみられなかったが、死亡児を出産した母動物数の増加や児動物の死亡数が増加したと報告している。

以上、吸入曝露によるニッケルの生殖毒性については、ヒトおよび動物ともに明確な証拠となる報告は得ら

れなかった。一方、経口投与による塩化ニッケルの動物実験では生殖毒性が疑われる結果が得られている。ただし、母体毒性も認められる条件であることから、第2群とする程明確なものではないと判断し、本物質を第3群に分類する。

許容濃度

日本産業衛生学会：

ニッケル 1 mg/m³ (1967年)

ニッケル化合物, 水溶性 0.01 mg/m³ (2011年)

ニッケル化合物, 水溶性でないもの 0.1 mg/m³ (2011年)

ACGIH：

金属ニッケル 1.5 mg/m³ (2001年)

不溶性ニッケル 0.2 mg/m³

水溶性ニッケル 0.1 mg/m³

二硫化三ニッケル 0.1 mg/m³

文 献

- 1) Chashschin VP, Artunina GP, Norseth T. Congenital defects, abortion and other health in nickel refinery workers. *Sci Total Environ* 1994; 148: 287-91.
- 2) Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile for nickel. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. August 2005.
- 3) Vaktskjold A, Talykova LV, Chashchich VP, et al. Genital malformations in newborns of female nickel-refinery workers. *Scand J Work Environ Health* 2006; 32: 41-50.
- 4) Vaktskjold A, Talykova LV, Chashchich VP, et al. Small-for-gestational-age newborn of female refinery workers exposed to nickel. *Int J Occup Med Environ Health* 2007; 20: 327-38.
- 5) Vaktskjold A, Talykova LV, Chashchich VP, et al. Spontaneous abortions among nickel-exposed female refinery workers. *Int J Environ Health Res* 2008; 18: 99-115.
- 6) Vaktskjold A, Talykova LV, Chashchich VP, et al. Maternal nickel exposure and congenital musculoskeletal defects. *Am J Ind Med* 2008; 51: 825-33.
- 7) Smith MK, Gorge EL, Stober JA, et al. Perinatal toxicity associated with nickel chloride exposure. *Environ Res* 1993; 61: 200-11.

フェノール
 C_6H_5OH
 [CAS No.108-95-02]
 生殖毒性 第3群

ヒトの症例や疫学研究で、フェノールの生殖毒性を明確に示した報告はない。動物実験による研究では、催奇形性、次世代影響、多世代影響が報告されている。

Kavlock ら¹⁾は、SD ラットの妊娠 11 日のみに 0, 100, 333, 667, 1,000 mg/kg/day のフェノールを経口投与した結果、333 mg/kg/day 群まで異常は認められなかった。667 mg/kg/day 群においては 21.4%、1,000 mg/kg/day 群においては 27.3% の児の後肢の麻痺・曲尾・短小がみられた。母動物では、667 mg/kg/day および 1,000 mg/kg/day 群において有意な体重増加抑制がみられた。Narotsky ら²⁾は、F344 ラットにフェノール 0, 40, 53.3 mg/kg/day を妊娠 6-19 日にかけて経口投与した結果、40 mg/kg/day 以上の群において生存児数の有意な減少が認められた。Ryan ら³⁾は、SD ラットに 0, 200, 1,000, 5,000 ppm (F0: 雄: 0, 15, 70, 310 mg/kg/day 相当, 雌: 0, 20, 93, 350 mg/kg/day 相当) を飲水曝露し、二世代生殖発生毒性試験を行なった。その結果では、F0, F1 世代の 5,000 ppm 群では、体重減少または体重増加の抑制、摂餌量、摂水量の減少が認められた。交尾率及び受胎率、臆細胞診への影響、雄の生殖能力は対照群との有意差はなかった。F1 世代において、子宮重量および前立腺重量に有意差が認められたも

の病理学的異常はみられなかった。臆開口日、陰茎包皮分離日の遅延 (F1) は体重減少による二次影響と考えられ、F1 および F2 世代の生存児の体重減少については、飲水中のフェノールの臭気を忌避したためとの推定している。したがって、フェノールの母動物への投与が児の発達におよぼす影響は明確ではなく、NOAEL は 1,000 ppm (雄 70 mg/kg/day, 雌 93 mg/kg/day 相当) であると結論している³⁾。

ヒトでの報告はなく、動物実験においては生殖毒性の疑われる報告があるが、その影響は明確とはいえない。したがってフェノールを第3群に分類する。

許容濃度

日本産業衛生学会 (1978 年) : 5 ppm (19 mg/m³)

ACGIH (1996 年) : 5 ppm (19 mg/m³)

DFG : 5 ppm (19 mg/m³)

NIOSH : 5 ppm (19 mg/m³)

文 献

- 1) Kavlock RJ. Structure-activity relationships in the developmental toxicity of substituted phenols: in vivo effects. *Teratology* 1990; 41: 43-59.
- 2) Narotsky MG, Kavlock R J. A multidisciplinary approach to toxicological screening: II. Developmental toxicity. *J Toxicol Environ Health* 1995; 45: 145-71.
- 3) Ryan BM, Selby R, Gingell R, et al. Two-generation reproduction study and immunotoxicity in rats dosed with phenol via drinking water. *Int J Tox* 2001; 20: 121-42.