

- 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 B<sub>6</sub>C<sub>3</sub>F<sub>1</sub> 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**  
**C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub>**  
**[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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup> 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<sup>3)</sup> 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<sup>4)</sup>。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<sup>4)</sup>。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<sup>5)</sup>。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<sup>6)</sup>。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<sup>7)</sup>。

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。

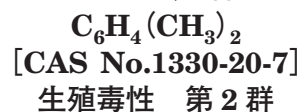
#### 許容濃度

日本産業衛生学会 (1985年) 5 ppm (27 mg/m<sup>3</sup>) (皮)  
ACGIH (1984年) 5 ppm (27 mg/m<sup>3</sup>) (Skin), Male repro dam  
DFG 2 ppm (11 mg/m<sup>3</sup>) (Skin), Pregnancy: B,  
EGEE との合計濃度  
NIOSH 0.5 ppm (2.7 mg/m<sup>3</sup>) (Skin)  
OSHA 100 ppm (540 mg/m<sup>3</sup>) (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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>。

Hassら<sup>2)</sup>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<sup>3)</sup>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<sup>4)</sup>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/m<sup>3</sup> (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<sup>5)</sup>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。