

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（妊娠高血圧症罹患患者：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ものが明らかにされた。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ことが観察された。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，雌が投与群の場合では 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ことが報告されている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。

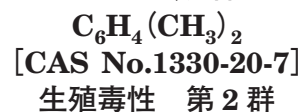
許容濃度

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 $\mu\text{g}/\text{l}$ 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, 立上がり回数・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 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ 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, 立上がり回数・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 ($> 25 \mu\text{g/l}$) または γ -ヘキサクロロシクロヘキサン ($> 100 \text{ ng/l}$) 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、児の精細管の巣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として報告している。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。キイロシヨウジョウバエと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、臍細胞診への影響、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。臍開口日、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.