

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、CrI: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、CrI:CD ラットの二世世代試験では、1-ブロモプロパン0, 250, 500, 750 ppmを1日6時間、週7日、交配前10週間吸入曝露し、さらに雌は妊娠及び授乳期間も曝露した。その結果、250 ppm以上のF1雌と500 ppm以上のF0雌に性周期の期間延長がみられ、750 ppmのF0雌には卵巣の卵胞嚢胞の増加とともに卵巣サイズの減少や妊娠黄体数の減少がみられた。500 ppm以上のF0雌とF1雌には妊孕性と同腹児数の減少がみられた。この試験での雄への影響は、250 ppm以上で前立腺重量、500 ppm以上で精巣上体尾部重量の減少がみられた。また、500 ppm以上で正常形態精子数の減少や精子運動能の低下がみられたと報告している。

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

許容濃度

日本産業衛生学会：0.5 ppm (2012年)

ACGIH：10 ppm (1999年)

文 献

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

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

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

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

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