

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ことから、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.