

生殖毒性物質の分類提案理由

日本産業衛生学会は、許容濃度等の勧告（2013年度）において、生殖毒性を定義するとともに、生殖毒性物質を第1群（ヒトに対して生殖毒性を示すことが知られている物質）、第2群（ヒトに対しておそらく生殖毒性を示すと判断される物質）、第3群（ヒトに対する生殖毒性の疑いがある物質）に分類する判定基準を定め、分類判定した物質について、その結果（表V）を示すこととなった。本稿では、生殖毒性に関して分類判定され、新たに同表に掲載することとした物質について、その提案理由を示した。

エチレンオキシド C₂H₄O [CAS No.75-21-8] 生殖毒性：第1群

疫学研究では曝露歴のある医療関係業務従事者の調査で、曝露による流産頻度の上昇を示唆した複数の報告が存在する。

Hemminki ら¹⁾ は、フィンランドの全病院を対象に、滅菌消毒業務従事者の調査（質問紙）を報告している。妊娠中にエチレンオキシドの曝露を受けた作業員（82例）の流産率は16.1%となり、妊娠中に曝露を受けなかった作業員（1,068例）の7.8%より有意に高くなった（ $p < 0.01$ ）。流産頻度上昇と曝露の関連は、他の薬剤（グルタルアルデヒド・ホルムアルデヒド）では認められなかった。なお、論文にはフィンランドの病院におけるエチレンオキシドの濃度として平均値で0.1-0.5 ppm、ピーク値は250 ppmとの情報が記載されているが、この濃度については、調査票郵送時より数十年前に当該業務に従事していた者も含まれており、調査対象者の曝露状況に直接対応するものではないとの指摘もある。Rowland ら²⁾ は、カリフォルニア州の歯科助手を対象とした質問紙調査（解析対象となった妊娠女性労働者1,320名）を報告している。エチレンオキシドに曝露歴のあるものは32名で、曝露歴のない対照群と比較した結果、相対危険度2.5（95% CI = 1.0-6.3）で流産の増加が示され、同物質は生殖毒性を示す可能性ありと結論している。Gresie-Brusin ら³⁾ は、南アフリカの病院で滅菌消毒業務に従事する者を対象に調査を行った。解析対象となったのは98例で、エチレンオキシドによる滅菌消毒作業従事者（高曝露：19例）と滅菌消毒装置設置場所に入出入りするものの滅菌消毒作業には従事していない者（低曝露：79例）に分けて流産について比較

したところ、曝露による有意な影響（OR = 20.8, 95% CI = 2.1-199）が示された。別途実施された曝露濃度測定では、滅菌消毒作業員の個人曝露濃度について平均値で1.03 ppm、検出限界以下（0.1 ppm）であったケースを除いた平均値では5.85 ppmといった結果が示されている。

一方、動物実験では、生殖細胞変異原性・次世代影響を示す報告が多数存在する。

Ribeiro⁴⁾ らはマウスにエチレンオキシド200, 400, 600 ppmの6時間1回曝露の実験で精巣細胞（第一精母細胞）と骨髄細胞に染色体異常の生じることを認め、200, 400 ppm, 6時間/日, 5日/週, 2週間曝露で精巣細胞（第一精母細胞）と骨髄細胞に染色体異常を認めている。Generoso ら⁵⁾ はマウスの受精時あるいは受精卵の初期前核期にエチレンオキシドを曝露し、胎児の死亡率と奇形児の出産率が増加することを認めた。この実験では、雌マウスに曝露を行い、胚・胎児への影響を調べているが、曝露の時期（交配前・交配後、胚発生段階）により感受性や生じる影響が異なることが示されている。Rutledge ら⁶⁾ は雌マウスを交配の1時間または6時間後に曝露し、胚死亡や生存胎児における胎児水腫・眼欠損等を報告している。また、Generoso ら⁷⁾ では、雄マウスに165, 204, 250, 300 ppmで8.5週間にわたり反復曝露を行った結果、優性致死突然変異や転座といった染色体異常の誘発が示された。優性致死は204 ppm以上の濃度で、また転座はすべての濃度で有意な増加が認められた。Mori ら⁸⁾ は13週間の吸入曝露で雄性生殖細胞への影響を調べ、50 ppm以上の濃度で異常精子（頭部奇形）の増加が、250 ppmで精巣上体重量の減少・精子数減少・異常精子（頭部未熟）の増加を認めた。

以上のように、疫学調査で流産の増加という報告が複数存在するとともに、動物実験では生殖細胞変異原性（優性致死）等、明確な影響が認められることから、本物質は生殖毒性第1群に相当すると判断する。実験動物で影響が認められたとする曝露濃度は、発がん性を考慮して設定された現行の日本産業衛生学会の許容濃度⁹⁾と比較して高い濃度である。

許容濃度等

日本産業衛生学会：1 ppm (1.8 mg/m³) (1990年)

ACGIH：1 ppm (1.8 mg/m³) (1984年)

文 献

- 1) Hemminki K, Mutanen P, Saloniemi I, et al. Spontaneous abortions in hospital staff engaged in sterilising instruments with chemical agents. Br Med J (Clin Res Ed) 1982; 285: 1461-3.

- 2) Rowland AS, Baird DD, Shore DL, et al. Ethylene oxide exposure may increase the risk of spontaneous abortion, preterm birth, and postterm birth. *Epidemiology* 1996; 7: 363-8.
- 3) Gresie-Brusin DF, Kielkowski D, Baker A, et al. Occupational exposure to ethylene oxide during pregnancy and association with adverse reproductive outcomes. *Int Arch Occup Environ Health* 2007; 80: 559-65.
- 4) Ribeiro LR, Rabello-Gay MN, Salvadori DM, et al. Cytogenetic effects of inhaled ethylene oxide in somatic and germ cells of mice. *Arch Toxicol* 1987; 59: 332-5.
- 5) Generoso WM, Rutledge JC, Cain KT, et al. Exposure of female mice to ethylene oxide within hours after mating leads to fetal malformation and death. *Mutat Res* 1987; 176: 269-74.
- 6) Rutledge JC, Generoso WM. Fetal pathology produced by ethylene oxide treatment of the murine zygote. *Teratology* 1989; 39: 563-72.
- 7) Generoso WM, Cain KT, Cornett CV, et al. Concentration-response curves for ethylene-oxide-induced heritable translocations and dominant lethal mutations. *Environ Mol Mutagen* 1990; 16: 126-31.
- 8) Mori K, Kaido M, Fujishiro K, et al. Dose dependent effects of inhaled ethylene oxide on spermatogenesis in rats. *Br J Ind Med* 1991; 48: 270-4.
- 9) 日本産業衛生学会許容濃度等に関する委員会. 許容濃度暫定値 (1990) の提案理由. エチレンオキシド. *産業医学* 1990; 32: 406-8.

**エチレングリコールモノメチルエーテル
(2-メトキシエタノール, メチルセロソルブ,
EGME)
CH₃OCH₂CH₂OH
[CAS No.109-86-4]
生殖毒性: 第1群**

エチレングリコールモノメチルエーテル (EGME) はヒトの症例報告および疫学研究により曝露作業における生殖・発生への影響が確認されている。EGME の作業環境濃度が 4-20 ppm で TWA が 5.4-8.5 ppm の男性労働者では、対照群との比較で精子数の減少は見られていないが、精巣の萎縮傾向が見られており¹⁾、また TWA で 0-5.6 ppm (平均 0.8 ppm) 曝露の作業で乏精子症の発生増加傾向が報告されている²⁾。但し、前者においては、他のエチレングリコールエーテルや有機アミン化合物等の混合曝露があり、後者においてはエチレングリコールモノエチルエーテルの曝露があった。EGME に平均 4.6 年曝露されている 28 名の女性労働者からの 41 出産児中、妊娠中に EGME に曝露していた 6 出産児に精神遅滞、奇形および染色体構造異常が見られたが、妊娠中の曝露がない女性の 35 出産児にはこれらの異常はなかった³⁾。しかしながら、曝露濃度に関する情報は記述されていない。エチレングリコール類の混合曝露労働者における後ろ向きコホート研究では、高濃度群の女性労働者に自然流産と低妊孕率の有意なリスク上昇、および男性労働者では有意ではないが低妊孕率のリスク上昇が報告されている⁴⁾。先天奇形の症例対照研究では、グリコールエーテル曝露に関連するオッズ比の有意な上昇が、神経管欠損 (OR = 1.94, 95% CI = 1.16-3.24)、口唇裂 (OR = 2.03, 95% CI = 1.11-3.73)、および重複先天異常 (OR = 2.00, 95% CI = 1.24-3.23) で認められた⁵⁾。

動物においては、精巣萎縮と受精能低下、胎児毒性、催奇形性が報告されている。吸入曝露による精巣萎縮は、ラットに対する 300 ppm × 6 時間 / 日 × 5 日 / 週 × 13 週間蒸気曝露、およびウサギに対する 30 ppm × 6 時間 / 日 × 5 日 / 週 × 13 週間蒸気曝露において確認されている⁶⁾。妊娠 6-17 日のラットを 6 時間 / 日曝露させた実験では死産と胎児死亡を指標として LOAEL が 100 ppm と報告されている⁷⁾。雌雄のラットを 6 時間 / 日 × 5 日 / 週 × 13 週間曝露した実験では、300 ppm 曝露で雄ラットの受精能低下がみられ NOAEL は 100 ppm であった⁸⁾。

経口投与では、マウスに妊娠 7-14 日に 1,000 mg/kg/日またはその 1/2-1/32 量を反復経口投与した場合、31.25 mg/kg およびそれ以上の投与量では骨格異常の発