

- 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<sup>1)</sup> 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  $\gamma$ -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<sup>2)</sup>。PCP と  $\gamma$ -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<sup>2)</sup>。しかし、この研究の対象集団には  $\gamma$ -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<sup>3)</sup>。Bernard ら<sup>4)</sup> 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<sup>5)</sup>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<sup>5)</sup>。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<sup>6)</sup>。一方、Welsh ら<sup>7)</sup>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<sup>8)</sup>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、児の精細管の巢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<sup>9)</sup>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<sup>10)</sup>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/m<sup>3</sup> (1989 年度)

ACGIH：0.5 mg/m<sup>3</sup> (2001 年度)

DFG：設定なし

NIOSH：0.5 mg/m<sup>3</sup>

#### 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.