

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事が明らかにされた。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事が観察された。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事が報告されている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)