

許容濃度の暫定値 (2009 年度) の提案理由

平成 21 年 5 月 20 日
日本産業衛生学会
許容濃度等に関する委員会

エチレングリコールモノメチルエーテル



[CAS No. 109-86-4]

許容濃度 0.1 ppm
(0.31 mg/m³) (皮)

1. 別名

2-メトキシエタノール, メチルセロソルブ.

2. 物理化学的性質

エチレングリコールモノメチルエーテル (以下 EGME と略記) は分子量 76.1, 比重 0.96, 融点 -85℃, 沸点 124.2℃ の, 常温では無色透明の液体である¹⁾.

3. 用途

溶剤, 水分測定, 皮革の染色, 速乾性油等, ジェット燃料の水結防止に使用する. ニトロセルロース, セルロースアセテート, 合成樹脂等の溶剤, 写真フィルムの製造, 香料の固定剤, 半導体やマイクロフィルム等, 業界での用途がある²⁾. 1998 年から 2002 年の国内供給量 (製造量 + 輸入量 - 輸出量) は 7,920 t であった³⁾.

4. 吸収・代謝・排泄

雄ラットに¹⁴C-EGME を経口単回投与した実験においては, 投与 48 時間以内におよそ 50-60% がメトキシ酢酸として尿中に, また 12% が CO₂ として呼気中に, それぞれ排泄された⁴⁾. 同様に雄ラットに経口投与した実験において, 50-60% がメトキシ酢酸として, また 18-25% がメトキシアセチルグリシンとして尿中に排泄された⁵⁾. EGME からメトキシ酢酸へ速やかに変換される (半減期 36 分) が, 血漿中の放射能全体の半減期は約 20 時間であり, メトキシ酢酸の半減期は比較的長いことが示唆された⁵⁾. ヒトについては, ボランティアの吸入曝露に際して尿中メトキシ酢酸の消失する半減期が 77 時間という報告がある⁶⁾.

5. 動物実験

1) 急性毒性

経口 LD₅₀ は, ラットが 3.4 g/kg, ウサギが 0.89 g/kg, モルモットが 0.95 g/kg である⁷⁾. 吸入 LC₅₀ は, マウス

において 1,480 ppm, 経皮 LD₅₀ は, ウサギで 1.29-3.9 g/kg という報告がある⁷⁾. マウスに対する EGME の致死濃度単回曝露 (1,300-6,800 ppm ; 7 時間) では肺と腎の障害が死因と推定されている⁷⁾.

雄マウスに 250-1,000 mg/kg の EGME を胃カニューレを用いて週 5 日, 5 週間経口投与すると, 250 mg/kg 以上で精巣重量低下, 500 mg/kg 以上で末梢白血球数低下, 1,000 mg/kg 以上で赤血球数およびヘモグロビン濃度の低下がみられた⁸⁾. 精巣重量低下に対応して病理学的に精細管萎縮がみられた. 雄ラットに 100 mg/kg または 500 mg/kg を 4 日間経口投与した実験では, 胸腺萎縮, リンパ球数減少, および好中球数減少がみられた⁹⁾. また 500 mg/kg では精巣萎縮がみられた.

2) 亜急性毒性

妊娠第 6-15 日のラットに EGME を 0, 3, 10, 50 ppm, 1 日 6 時間曝露させたところ, 3 ppm 以上でヘモグロビン濃度の有意な低下がみられた¹⁰⁾. しかし, 非妊娠ラット, マウスでは, 1 日 6 時間, 11 日のうち 9 日 300 ppm と 1,000 ppm 曝露にて, 精巣や骨髄等における細胞数の減少がみられたが, 100 ppm ではこれらの変化はみられなかった¹¹⁾. 雌雄のラットおよびウサギに 0, 30, 100, 300 ppm の EGME に, 1 日 6 時間, 5 日/週, 13 週間の曝露を行ったところ, 300 ppm では, ヘモグロビン濃度, 白血球数, 血小板数の低下と赤血球数の低下傾向がみられたが, 30 ppm と 100 ppm ではこれらの有意な変化はみられなかった¹²⁾.

3) 生殖毒性・発生毒性

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¹²⁾. 妊娠第 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¹³⁾. 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¹⁴⁾.

EGME 経口投与では, マウスに妊娠第 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生増加が, 125 mg/kg およびそれ以上の投与量では胎仔の低体重が, また 250 mg/kg およびそれ以上の投与量では 1 腹当りの生仔数の減少が認められた¹⁵⁾.

ラットの妊娠第 7-15 日に 7 時間/日曝露した実験において, 200 ppm では 100% の胚が吸収され, 100 ppm では 53% の胚が吸収された. 50 ppm および 100 ppm において, 胎仔毒性および骨格奇形や心奇形等の奇形頻度の上昇がみられた¹⁶⁾. ウサギ (妊娠第 6-18 日) およびラット (妊娠第 6-15 日) を 3, 10, 50 ppm に, マウス (妊娠

第6-15日)を10および50 ppmにそれぞれ6時間/日反復曝露した。50 ppmに曝露したラットおよびマウスでは胎仔毒性は認められたが催奇形性は認められなかったのに対し、ウサギでは50 ppm曝露で胎仔毒性、催奇形性ともに顕著であった。10 ppmでは3種の動物いずれも影響がみられなかった¹⁰⁾。しかし、ウサギのみ、10 ppm曝露により有意な胸骨骨化の遅延が認められた¹⁰⁾。妊娠ラットを25 ppmに反復曝露した場合、母獣には毒性を認めなかったが、生まれた仔に行動学的変化および神経化学的变化が観察されたことが報告されている¹⁷⁾。

6. 遺伝毒性と発がん性

Ames試験、UDS試験、ラット骨髄染色体異常試験、ショウジョウバエ劣性致死試験、マウスリンフォーマ試験のいずれも陰性であった^{7, 18)}。

7. ヒトへの影響

シャツの襟の特殊加工にEGME (33%)とエタノール (67%)の混液を使用していた職場での調査によれば作業員 (19名)に強い疲労感 (7名)、振せん (11名)、大球性貧血 (8名)、白血球左方移動 (19名)がみられた。この職場の気中EGME濃度は25-76 ppmと推定されている¹⁹⁾。またEGME61-3,960 ppmが検出された職場で働いていた6症例では、眠気、会話の理解不能、不安感、人格の変化などの中枢神経症状および手指の振せん、食欲低下、体重減少、貧血などの症状を認めたと記載されている²⁰⁾。

EGMEを合成・出荷する職場で働く53名の男性労働者のうち曝露群40名と対照群25名について調査が行われた²¹⁾。曝露群 (6名)で対照群 (9名)にくらべて率丸が小さい傾向がみられた以外には、血液像、血中ホルモン濃度および精子数は両群間で差を認めなかった。回帰分析においては白血球数が高濃度曝露で減少する可能性が示唆されたがヘモグロビン濃度等の差はみられなかった。曝露レベルの最も高い職場での気中濃度は、個人曝露濃度 (時間荷重平均値) 5.4-8.5 ppm、職場環境濃度 4-20 ppmであった。

Welchらは、造船事業所において、EGMEおよび2-エトキシエタノール (EGEE) への曝露群の塗装作業従事労働者と、対照群の事務系労働者との比較を行った²²⁻²⁴⁾。曝露群のEGME平均環境濃度は0.8 ppmであり、EGME個人曝露濃度は高い人では5.6 ppmに及んでいた。またEGEEへの個人曝露濃度は平均で2.6 ppm、高い人では21.5 ppmに及んでいた。曝露群では、精子減少症 (oligospermia) が73人中24人 (対照群40人中8人)に、また無精子症 (azospermia) が69人中4人 (対照群40人中0人)にみられたが、有意差には至らなかった。また、ヘモグロビン濃度、白血球数、血小板数には

差はみられなかった。

Shihら (2003) は、塗装工程でEGMEに曝露していた労働者29名 (男性24名、女性5名)を対照群90名とともに追跡・比較を行った²⁵⁾。平均曝露レベルは35.7 ppm (対照群0.19 ppm)であった。尿中メトキシ酢酸は曝露群が平均57.7 mg/g・Cr、対照群が平均1.02 mg/g・Crであった。曝露レベル低減対策により、曝露群の平均曝露レベルは、2ヶ月後に平均2.65 ppm、4ヶ月後には平均0.55 ppmまで減少した。これに伴い曝露群の尿中メトキシ酢酸は、2ヶ月後に平均24.6 mg/g・Cr、4ヶ月後には平均13.5 mg/g・Crに減少した。曝露群の男性24名では、調査開始時点で、曝露群の平均ヘモグロビン値が13.7 g/dlで対照群男性67名の15.5 g/dlに比較して有意に低値であった。曝露群は、2ヶ月後に15.2 g/dl、4ヶ月後には15.5 g/dlと対照群と同様のレベルに回復がみられた。曝露群にみられた貧血の速やかな回復は、EGMEの吸入曝露レベルの低下および部分的には経皮的曝露の減少によるものと著者らは考察している。

ラジオ・テレビ用のコンデンサー製造事業所において1970-1977年の間EGMEに平均4.6年間曝露していた女性労働者28人について追跡調査が行われた²⁶⁾。この28人から41人の子どもが生まれた。そのうち妊娠中には曝露していなかった女性労働者23人から生まれた35人の子どもを対照群とした。その結果、曝露群では先天異常および染色体構造異常の頻度が有意に高かったとしているが、過去および調査時点での曝露レベルが不明であることと、本物質は遺伝毒性が陰性であり、観察された染色体構造異常頻度上昇には他の物質との混合曝露の影響も考えられることから慎重な解釈が必要と思われる。

8. 許容濃度の提案

以前の提案では、精巣萎縮の予防に注目し許容濃度5 ppmと設定したが、妊娠ラットにおいては3 ppm曝露で造血管障害が示唆されている¹⁰⁾。ヒトでは35.7 ppm曝露で貧血の出現があり、0.55 ppmへの曝露レベル低減により貧血が回復したことが報告された²⁵⁾。また妊娠ウサギの10 ppm曝露により有意な胸骨骨化の遅延が認められた¹⁰⁾。PBPKモデルによればヒトはげっ歯類と比べて約13倍EGME曝露への感受性が高いことが示唆されている¹⁷⁾。妊娠ラットでは3 ppm曝露で影響がみられているため3 ppmを13で除して0.23 ppm以下の曝露レベルが安全と考えられる。またヒトでは0.19 ppmの曝露レベルでは貧血もみられず尿中メトキシ酢酸濃度も低値を示している²⁵⁾。以上のことより、今回、造血管毒性、生殖・発生毒性の予防のために許容濃度を0.1 ppm (0.31 mg/m³)と変更することを提案する。経皮吸収も重要な曝露経路であるため引き続き「皮」

を付す。

なお海外では ACGIH が許容濃度として 0.1 ppm (0.3 mg/m³) を提案している¹⁾。

文 献

- 1) ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists). 2006 TLVs and BEIs: Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices. Cincinnati: ACGIH, 2006.
- 2) 環境省. 平成 13 年度 (2001 年度) 「化学物質と環境」概要版. 2002.
- 3) 製品評価技術基盤機構, 化学物質評価研究機構. 化学物質の初期リスク評価書. Ver 1.0. No.88 エチレングリコールモノメチルエーテル. 2007.
- 4) Miller RR, Hermann EA, Langvardt PW, McKenna MJ, Schwetz BA. Comparative metabolism and disposition of ethylene glycol monomethyl ether and propylene glycol monomethyl ether in male rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1983; 67: 229-37.
- 5) Moss EJ, Thomas LV, Cook MW, et al. The role of metabolism in 2-methoxyethanol-induced testicular toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 1985; 79: 480-9.
- 6) Groeseneken D, Veulemans H, Masschelein R, Van Vlem E. Experimental human exposure to ethylene glycol monomethyl ether. *Int Arch Occup Environ Health* 1989; 61: 243-7.
- 7) Boatman RJ, Knaak JB. Chapter 86. Ethers of ethylene glycol and derivatives. In: Bingham E, Cohns B, Powell CH (eds). *Patty's Toxicology*. John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; pp.73-270.
- 8) Nagano K, Nakayama E, Koyano M, Ohbayashi H, Adachi H, Yamada T. Mouse testicular atrophy induced by ethylene glycol monoalkyl ethers. *Jpn J Ind Health* 1979; 21: 29-35.
- 9) Grant D, Slish S, Jones HB, et al. Acute toxicity and recovery in hematopoietic system of rats after treatment with ethylene glycol monomethyl and monobutyl ethers. *Toxicol Appl Pharmacol* 1985; 77: 187-200.
- 10) Hanley Jr TR, Yano BL, Nitschke KD, et al. Comparison of the teratogenic potential of inhaled ethylene glycol monomethyl ether in rats, mice, and rabbits. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984; 75: 409-22.
- 11) Miller RR, Ayres JA, Calhoun LL, Young JT, McKenna MJ. Comparative short-term inhalation toxicity of ethylene glycol monomethyl ether and propylene glycol monomethyl ether in rats and mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1981; 61: 368-77.
- 12) Miller RR, Ayres JA, Young JT, McKenna MJ. Ethyleneglycol monomethyl ether. I. Subchronic vapor inhalation study with rats and rabbits. *Fundam Appl Toxicol* 1983; 3: 49-54.
- 13) Doe JE, Samuels DM, Tinston DJ, de Silva Wickramaratne GA. Comparative aspects of the reproductive toxicology by inhalation in rats of ethylene glycol monomethyl ether and propylene glycol monomethyl ether. *Toxicol Appl Pharmacol* 1983; 69: 43-7.
- 14) Rao KS, Cobel-Giard SR, Young JT, et al. Ethylene glycol monomethyl ether II. Reproductive and dominant lethal studies in rats. *Fundam Appl Toxicol* 1983; 3: 80-5.
- 15) Nagano K, Nakayama E, Oobayashi H, et al. Embryotoxic effects of ethylene glycol monomethyl ether in mice. *Toxicology* 1981; 20: 335-43.
- 16) Nelson BK, Setzer JV, Brightwell WS, et al. Comparative inhalation teratogenicity of four glycol ether solvents and an amino derivative in rats. *Environ Health Perspect* 1984; 57: 261-71.
- 17) Nelson BK, Brightwell WS. Behavioral teratology of ethylene glycol monomethyl and monoethyl ethers. *Environ Health Perspect* 1984; 57: 43-6.
- 18) McGregor DB, Willins MJ, McDonald P, Holmström M, McDonald D, Niemeier RW. Genetic effects of 2-methoxyethanol and bis (2-methoxyethyl) ether. *Toxicol Appl Pharmacol* 1983; 70: 303-16.
- 19) Greenburg L, Mayers MR, Goldwater LJ, Burke WJ, Moskowitz S. Health hazards in the manufacture of "fused collars". I. Exposure to ethylene glycol monomethyl ether. *J Ind Hyg Toxicol* 1938; 20: 134-47.
- 20) Zavon MR. Methyl cellosolve intoxication. *Am Ind Hyg Assoc J* 1963; 24: 36-41.
- 21) Cook RR, Bodner KM, Kolesar RC, et al. A cross-sectional study of ethylene glycol monomethyl ether process employees. *Arch Environ Health* 1982; 37: 346-51.
- 22) Sparer J, Welch LS, McManus K, Cullen MR. Effects of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters: I. Evaluation of exposure. *Am J Ind Med* 1988; 14: 497-507.
- 23) Welch LS, Schrader SM, Turner TW, Cullen MR. Effects of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters: II. Male reproduction. *Am J Ind Med* 1988; 14: 509-26.
- 24) Welch LS, Cullen MR. Effect of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters: III. Hematologic effects. *Am J Ind Med* 1988; 14: 527-36.
- 25) Shih TS, Hsieh AT, Chen YH, et al. Follow up study of haematological effects in workers exposed to 2-methoxyethanol. *Occup Environ Med* 2003; 60: 130-5.
- 26) El-Zein RA, Abdel-Rahman SZ, Morris DL, Legator MS. Exposure to ethylene glycol monomethyl ether: Clinical and cytogenetic findings. *Arch Environ Health* 2002; 57: 371-6.
- 27) Sweeney LM, Tyler TR, Kirman CR, et al. Proposed occupational exposure limits for select ethylene glycol ethers using PBPK models and Monte Carlo simulations. *Toxicol Sci* 2001; 62: 124-39.