

巢上体重量の減少, 胎児体重減少, 骨格変異などが認められていることから, トルエンは明らかにヒトおよび動物で生殖毒性を持つと判断し, 生殖毒性第1群に分類する.

#### 許容濃度

日本産業衛生学会: 50 ppm (188 mg/m<sup>3</sup>) (1994年)

ACGIH: 20 ppm (75 mg/m<sup>3</sup>) (2007年)

#### 文 献

- 1) Ng TP, Foo SC, Yoong T. Risk of spontaneous abortion in workers exposed to toluene. *Br J Ind Med* 1992; 49: 804-8.
- 2) Svensson BG, Nise G, Erfurth EM, et al. Neuroendocrine effects in printing workers exposed to toluene. *Br J Ind Med* 1992; 49: 402-8.
- 3) Hersh JH. Toluene embryopathy: two new cases. *J Med Genet* 1989; 26: 333-7.
- 4) Hersh JH, Podruch PE, Rogers G, et al. Toluene embryopathy. *J Pediatr* 1985; 106: 922-7.
- 5) Goodwin TM. Toluene abuse and renal tubular acidosis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 715-8.
- 6) Suzuki T, Kashimura S, Umetsu K. Thinner abuse and aspermia. *Med Sci Law* 1983; 23: 199-202.
- 7) Ono A, Sekita K, Ogawa Y, et al. Reproductive and developmental toxicity studies of toluene. II. Effects of inhalation exposure on fertility in rats. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1996; 15: 9-20.
- 8) Roberts LG, Bevans AC, Schreiner CA. Developmental and reproductive toxicity evaluation of toluene vapor in the rat. I. Reproductive toxicity. *Reprod Toxicol* 2003; 17: 649-58.
- 9) Gospe SM Jr, Saeed DB, Zhou SS, et al. The effects of high-dose toluene on embryonic development in the rat. *Pediatr Res* 1994; 36: 811-5.

## 鉛および鉛化合物

### Pb

[CAS No.7439-92-1]

生殖毒性: 第1群

鉛の生殖・発生毒性についてはヒトで十分な証拠が存在する。米国NTPは低レベル鉛曝露による健康影響についてレビュー文書を2012年に公表したが<sup>1)</sup>, 生殖・発生影響に関する記載では, 女性の曝露について < 5 μg/dl の母体血中鉛 (PbB) レベルで胎児の成長遅延や出生体重の低下との関連を示す十分な証拠があるとし, また男性についてはPbBレベル ≥ 15 μg/dl で精子・精液への有害影響との関連を示す, さらに ≥ 20 μg/dl で配偶者の妊娠までの期間の延長との関連を示す十分な証拠があると総括している。

男性での影響について, NTPは1975-2011年に公表された32報の論文を取り上げて, そのうち以下の2報を含む22報で影響が認められたとしている。Lancranjanらは蓄電池工場に勤める100名の男性(鉛への平均曝露年数8.5年(1-23年))のPbBを測定し, 高PbB群(23名, PbB濃度 74.50 ± 26 μg/100 ml), 中等度PbB群(42名, PbB濃度 52.80 ± 21 μg/100 ml), 低PbB群(35名, PbB濃度 41 ± 12 μg/100 ml)に分け, そして生理学的PbB濃度群として同じ工場の異なる建物で仕事をしている男性50名(平均勤続年数6年(1-27年)), PbB濃度 23 ± 14 μg/100 ml), それに対照群50名に関し, 精子の状態等を調べた。その結果, 高PbB群および中等度PbB群においては, コントロール群と比べ精子無力症, 精子減少, 精子の奇形のそれぞれの割合が有意に高かった ( $p < 0.01$ )。また, 低PbB群では精子無力症, 精子減少が有意に認められた ( $p < 0.01$ ) もの, 精子の奇形には有意差はなかった。生理学的PbB濃度群においては, いずれも有意差は認められなかった。これらの結果により, 鉛の曝露は妊孕性の低下を招いているものと考えられる。しかしながら, 17-ケトステロイドの測定を行ったところ, いずれの群においても有意差は認めなかった。これより, この妊孕性の低下は, 鉛が視床下部-下垂体系に影響を及ぼしているのではなく, 直接, 生殖腺に影響を及ぼしている結果と結論付けている<sup>2)</sup>。Alexanderらは鉛製錬所の男性労働者を対象とした横断的研究において, 119名から血液と精液の両方の試料を入手し解析を行った<sup>3)</sup>。PbB濃度を < 15, 15-24, 25-39 >, 40 μg/dl を基準に群分けして解析した結果, 各群の精子数(幾何平均値)は186, 153, 137 および 89 million cells と血中濃度に応じ減少することが示された(傾向について  $p < 0.05$ )。また血中濃度が < 15 μg/dl の労働者と比較して ≥ 40 μg/dl の

労働者では、正常精子濃度以下となるリスク (OR = 8.2, 95% CI = 1.2-57.9) が高いことが示された。一方、精子の運動性および形状と鉛曝露との間の関連は示されなかった。Lin ら<sup>4)</sup>による後ろ向きコホート研究では、PbB が少なくとも 1 回以上、25  $\mu\text{g}/\text{dl}$  以上を示した重金属工場の男性労働者 4,256 名と 5,148 名の対照群を調べたところ、鉛に曝露されていた群においては、出生率が低い結果となった (標準化出生比 0.88, 95% CI = 0.81-0.95)。さらに PbB 濃度および曝露期間で解析したところ、特に 5 年以上曝露されている群において出生率が低くなった (標準化出生比 0.43, 95% CI = 0.31-0.59)。また 5 年以上曝露されている群は、5 年以下の曝露群と比べても妊孕率の低下が見られた (RR = 0.3, 95% CI = 0.23-0.61) ことから鉛に長期間曝露されると妊孕率が低下する可能性が示されている。さらには Apostoli ら<sup>5)</sup>によるレビューによると、精子数の減少、テストステロンの低下など、様々な報告がされている。

女性での影響については、Panova は鉛工場働く女性は、排卵異常 (おもに排卵周期と黄体異常によるもの) が対照群と比べ高率に認められたと報告している。尿中 ALA 濃度と無排卵月経周期との間に関連がある、すなわち尿中 ALA 濃度が 8-10  $\text{mg}/\text{l}$  から影響が見られている<sup>6)</sup>。また台湾の男女鉛曝露作業における PbB 濃度と低体重児、子宮内発育遅延児 (SGA) および早産との関連についての疫学調査では、女性の PbB 濃度と出生時体重は有意な逆相関であったが、男女とも PbB 濃度は早産とは関連しなかった。母体 PbB 濃度が 20  $\mu\text{g}/\text{dl}$  以上では SGA のリスクが有意に高かった (RR = 2.15; 95% CI = 1.15-3.83) だけではなく、有意な量-反応関係 ( $p < 0.01$ ) もみられ、10  $\mu\text{g}/\text{dl}$  以上で低体重児および早産リスクが高くなるといえた<sup>7)</sup>。

NTP は母体 PbB と胎児の成長遅延や出生体重の低下との関連については複数の前向き研究と 1 件の大規模後ろ向き研究の十分な証拠があると報告している。前向き研究では、妊娠 34-38 週の母体の PbB 濃度 (平均 2.5  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ,  $n = 53$ ) と出生体重の低下との関連が報告されている<sup>8)</sup>。Jelliffe-Pawlowski らは PbB が 10  $\mu\text{g}/\text{dl}$  以上の女性は 10  $\mu\text{g}/\text{dl}$  未満の女性に比べ早産の危険性が 3 倍高く (aOR = 3.2; 95% CI = 1.2-7.4)、成長遅延のリスクは 4 倍高い (aOR = 4.2; 95% CI = 1.3-13.9) と報告している<sup>9)</sup>。妊娠中または出産時の母体 PbB 濃度が 9.9  $\mu\text{g}/\text{dl}$  以下 (平均 2.1  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) である 43,288 対の母子を対象とした大規模後ろ向き研究では、PbB 濃度が出生体重の低下と関連し、1  $\mu\text{g}/\text{dl}$  の PbB 増加による出生時体重の低下は低濃度のほうが高濃度よりも顕著であったが、早産や SGA のリスク上昇は見られなかった<sup>10)</sup>。

また、Bellinger<sup>11)</sup>によるレビューでも鉛と生殖毒性

に関する報告が数多く挙げられている。Bellinger ら<sup>12)</sup>は、249 例の出生児の胎盤から採取した臍帯血をもとに、低曝露群 (< 3  $\mu\text{g}/\text{dl}$ )、中程度曝露群 (6-7  $\mu\text{g}/\text{dl}$ )、高曝露群 ( $\geq 10 \mu\text{g}/\text{dl}$ ) に分け、出生後 6 ヶ月、12 ヶ月、18 ヶ月、24 ヶ月で Mental Development Index of the Bayley Scales of Infant Development を用い、その発育を前向きコホート研究として検査した。その結果、臍帯血の鉛濃度が高かった高曝露群は、他の 2 群より、いずれの年代においてもそのスコアが低く、特に 12 ヶ月、18 ヶ月、24 ヶ月では有意に低かったが、出生後の子供の鉛の血中濃度とは無関係であったことから Bellinger らは、出生前に鉛に曝露された胎児は、出生後数年間の検査で、発達遅滞を認めているとしている。

以上から鉛 (およびその化合物) はヒトにおいて生殖毒性を有すると考えられ、生殖毒性第 1 群に分類する。なお、日本産業衛生学会の許容濃度は 1982 年に 0.1  $\text{mg}/\text{m}^3$  に定められ<sup>13)</sup>、生物学的許容値 (血液) は 1994 年に 40  $\mu\text{g}/100 \text{ml}$  と定められたが、2013 年に 15  $\mu\text{g}/100 \text{ml}$  が提案された (暫定値)。

#### 許容濃度等

日本産業衛生学会 : 0.1  $\text{mg}/\text{m}^3$  (1982 年)

ACGIH : 0.05  $\text{mg}/\text{m}^3$  (1995 年)

日本産業衛生学会生物学的許容値 (血液) :

40  $\mu\text{g}/100 \text{ml}$  (1994 年), 15  $\mu\text{g}/100 \text{ml}$  (2013 年暫定)

#### 文 献

- 1) National Toxicology Program. NTP monograph on health effects of low-level lead. Office of Health Assessment and Translation, National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services, 2012.
- 2) Lancranjan I, Popescu HI, Găvănescu O, et al. Reproductive ability of workmen occupationally exposed to lead. Arch Environ Health 1975; 30: 396-401.
- 3) Alexander BH, Checkoway H, van Netten C, et al. Semen quality of men employed at a lead smelter. Occup Environ Med 1996; 53: 411-6.
- 4) Lin S, Hwang SA, Marshall EG, et al. Fertility rates among lead workers and professional bus drivers: a comparative study. Ann Epidemiol 1996; 6: 201-8.
- 5) Apostoli P, Kiss P, Porru S, et al. Male reproductive toxicity of lead in animals and humans. Occup Environ Med 1998; 55: 364-74.
- 6) Panova Z. Early changes in the ovarian function of women in occupational contact with inorganic lead. Works of the United Research Institute of Hygiene and Industrial Safety (Sofia) 1972; 23: 161-6.
- 7) Chen PC, Pan IJ, Wang JD. Parental exposure to lead and small for gestational age births. Am J Ind Med

- 2006; 49: 417-22.
- 8) Gundacker C, Fröhlich S, Graf-Rohrmeister K, et al. Perinatal lead and mercury exposure in Austria. *Sci Total Environ* 2010; 408: 5744-9.
  - 9) Jelliffe-Pawlowski LL, Miles SQ, Courtney JG, et al. Effect of magnitude and timing of maternal pregnancy blood lead (Pb) levels on birth outcomes. *J Perinatol* 2006; 26: 154-62.
  - 10) Zhu M, Fitzgerald EF, Gelberg KH, et al. Maternal low-level lead exposure and fetal growth. *Environ Health Perspect* 2010; 118: 1471-5.
  - 11) Bellinger DC. Teratogen update: lead and pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005; 73: 409-20.
  - 12) Bellinger D, Leviton A, Wateraux C, et al. Longitudinal analyses of prenatal and postnatal lead exposure and early cognitive development. *N Engl J Med* 1987; 316: 1037-43.
  - 13) 日本産業衛生学会許容濃度等に関する委員会. 許容濃度, 許容基準暫定値 (1982) の提案理由. 鉛および鉛化合物 (アルキル鉛を除く). *産業医学* 1982; 24: 542-4.
  - 14) 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 (1994) の提案理由. 鉛および鉛化合物 (アルキル鉛を除く) Pb として. *産業医学* 1994; 36: 278-82.

## 二硫化炭素



[CAS No.75-15-0]

生殖毒性：第 1 群

ヒトにおける疫学研究では、女性曝露作業における月経、妊娠への影響が報告されている。一方、男性曝露作業では二硫化炭素による生殖毒性は報告されていない。

Cai ら<sup>1)</sup> は、中国女性のビスコースレーヨン作業 183 名 (37 (冬季) - 56 mg/m<sup>3</sup> (夏季), 1 年以上の曝露) を非曝露作業 197 名と比較したところ、月経異常 (曝露: 非曝露, 41.6% : 20.9%,  $p < 0.001$ ), 妊娠中毒症 (曝露: 非曝露, 12.7% : 3.6%,  $p < 0.05$ ) の発症頻度が有意に高値であった。曝露者の臍帯血 (3 名中 1 名), 乳汁 (13 名), 10 名の授乳中の乳児の 5 名の尿からは二硫化炭素 (5 μg/100 ml, 2.8-18.6 μg/100 ml, 1.6-7.1 μg/100 ml) が検出され、経胎盤・経乳汁移行が確認されている。Zhou ら<sup>2)</sup> の後ろ向きコホート研究の報告では、二硫化炭素に曝露されている 265 名の中国女性のビスコースレーヨン作業 (1.7-14.8 mg/m<sup>3</sup>, 1-15 年の曝露) と 291 名の非曝露者と比較したところ、妊娠中毒症、自然流産、死産、早産、分娩遅延、先天異常の頻度には有意差が認められなかったが、月経異常の頻度が有意に上昇していた (曝露: 非曝露, 35.9% : 18.2%,  $p < 0.01$ )。

Meyer ら<sup>3)</sup> の報告では、ビスコースレーヨン男性作業員計 86 名 (慢性曝露 12 ヶ月以上), 高曝露群 (> 10 ppm) 18 名, 中曝露群 (2-10 ppm) 27 名, 低曝露群 (< 2 ppm) 22 名, その他 (測定値なし) 19 名を非曝露者 89 名と比較したところ、それぞれの群において、精子数、精液量、精子の形態異常の頻度に有意差は認められなかった。Vanhoorne ら<sup>4)</sup> の報告では 112 名のビスコースレーヨン男性作業員の子どもの数、先天異常を有する子どもの数を 79 名の非曝露作業員と比較し、43 名のビスコースレーヨン男性作業員 (9.6 ppm (30 mg/m<sup>3</sup>), 曝露中央値: 4.5 年) の精子パラメーター、乏精子症、精子無力症、無精子症の人の割合を 35 名の非曝露作業員と比較したところ有意差はなかった。Takebayashi ら<sup>5)</sup> の後ろ向きコホート研究の報告では、日本のビスコースレーヨン製造工場男性作業員計 392 名 (調査時の曝露作業員: 259 名, 過去に曝露されていた作業員: 133 名) の血中 LH, FSH, およびテストステロン濃度について 352 名の非曝露者と比較したところ有意な変化は認められなかった。Le ら<sup>6)</sup> の報告では、9 名の健常者から得られた精液を用いたハムスターテストにおいて、0, 1, 5, 10 μmol/l の二硫化炭素に曝露したのち、精子染色体 203 組の核型分析を行なった結果、