

## ヒ素およびヒ素化合物

### As

#### [CAS No.7440-38-2]

#### 生殖毒性：第1群

ヒ素は容易に胎盤に移行することがヒトおよび動物で明らかになっており<sup>1)</sup>、ヒトにおける多くの疫学報告と複数の動物実験報告がある。

Nordström らによれば、スウェーデン北部 Rönnskär の銅製錬所の女性労働者から生まれた子の先天性奇形の発生率を調査したところ、妊娠中に勤務していた場合は 17/291 (5.8%) と、妊娠中に勤務していなかった場合の 22/1,000 (2.2%) に比べ有意に増加していた ( $p < 0.005$ )。多発奇形の発生率では、妊娠中に勤務していた場合は 5/253 (1.98%) でスウェーデン北部地域での発生率 110/24,018 (0.46%) に比べ 4 倍と有意に増加していた ( $p < 0.005$ )<sup>2)</sup>。また、製錬所労働者および製錬所に近い 2 地域に住む女性から生まれた子の平均出生時体重は、Umeå 地域および製錬所から遠い 2 地域で生まれた子に比べて有意に低かった<sup>3)</sup>。しかし、これらの報告はヒ素曝露量の評価ならびに出産年齢、鉛曝露など交絡因子の調整がなされていない。Ihrig らは、ヒ素系殺虫剤の製造工場と死産との関係を調査するため、米国テキサス州の病院で症例対照研究 (119 症例：267 対照例) を行った。工場から排出されるヒ素の大気中濃度は EPA の Fugitive Dust Model を用いて算出し、なし ( $0 \text{ ng/m}^3$ )、低 ( $< 10 \text{ ng/m}^3$ )、中 ( $10\text{--}100 \text{ ng/m}^3$ )、高 ( $> 100 \text{ ng/m}^3$ ) に分類した。ヒ素濃度上昇に伴って死産の有病率オッズ比は上昇し、高濃度群では 4.0 (95% CI: 1.2–13.7) と有意なリスク増加が認められた。ただし、高濃度群のヒ素濃度は算出値よりもっと高かった可能性があるとして著者らは考えている<sup>4)</sup>。

ヒ素汚染飲料水の経口曝露による生殖毒性が、バングラデシュ、インド、チリから報告されているが、曝露量が明白なデータのみ採用した。Ahmad らによるバングラデシュの報告では、96 名の曝露群 ( $\geq 0.1 \text{ mg/l}$ ) における流産・死産・早産の発生率が、非曝露群 ( $< 0.02 \text{ mg/l}$ ) 96 名と比較してそれぞれ 2.66, 2.00 および 2.35 倍高かった ( $p < 0.05$ )。両群の年齢、結婚年齢、社会的地位および教育歴に差はなかった。また、曝露群においては、飲水歴が 15 年以上になるとそれらの出産異常が有意に増加していた<sup>5)</sup>。Rahman らによるバングラデシュの女性 29,134 名を対象とした前向きコホート研究では、妊娠中に摂取した飲料水中のヒ素濃度の上昇によるリスクが胎児死亡は増加傾向で新生児死亡は有意な量一反応関係が得られた。ヒ素濃度が  $50 \mu\text{g/l}$  以上では  $50 \mu\text{g/l}$  未満に比べ胎児死亡の相対危険度は 1.14 (95%

CI: 1.04–1.25)、新生児死亡は 1.17 (1.03–1.32) であった<sup>6)</sup>。Rahman らによる 1,578 対の前向きコホート研究では、妊娠 8–30 週における尿中濃度 ( $6\text{--}978 \mu\text{g/l}$ ) と出生児の大きさとは量一反応関係が見られなかったが、 $100 \mu\text{g/l}$  未満の低濃度においては、尿中濃度と出生児体重、頭囲および胸囲との間に逆相関が得られた<sup>7)</sup>。von Ehrenstein らによるインドの 202 名の既婚女性を面接調査した研究では、妊娠中は 95.9%、新生児の 1 年間は 96.7% について飲料水中のヒ素濃度値が得られており、出生前の平均濃度は  $101.7 \mu\text{g/l}$  であった。妊娠中のヒ素濃度が  $200 \mu\text{g/l}$  以上では  $50 \mu\text{g/l}$  未満に比べ交絡因子を調整したオッズ比は 6.07 (95% CI: 1.54–24.0,  $p = 0.01$ ) であった<sup>8)</sup>。

動物実験では、雌雄生殖器毒性および発生・発達毒性に関する報告がある<sup>9)</sup>。

ラットとマウスにおいては、ヒ素による卵巣のステロイド産生の抑制、発情間期の延長、卵巣の濾胞性および子宮細胞の変性が報告されており、さらに、卵細胞における減数分裂異常の増加や卵割と着床前成熟の減退が起こった<sup>9)</sup>。雄マウスに 3 価の無機ヒ素濃度が 4, 10, 20, 40  $\text{mg/l}$  の飲水を 35 日間投与した実験では、精巣、精巣上体、精囊および腹部前立腺のヒ素濃度は投与量の増加とともに上昇していたが、その影響は低濃度群では見られず、40  $\text{mg/l}$  群でのみ異常精子の増加に伴う精子数の減少と運動性の低下が見られ<sup>10)</sup>、さらに、4  $\text{mg/l}$  の飲水を 365 日間投与した実験でも、同様の影響が見られた<sup>11)</sup>。妊娠した CFLP マウスに三酸化二ヒ素を 0, 0.26, 2.9, 28.5  $\text{mgAs/m}^3$  の濃度で妊娠 9–12 日まで 4 時間/日、吸入曝露し、妊娠 18 日に帝王切開した実験では、0.26  $\text{mgAs/m}^3$  群および 2.9  $\text{mgAs/m}^3$  群に胎児体重の低値 (それぞれ 3.7%, 9.9%) のみがみられたが、28.5  $\text{mgAs/m}^3$  群では発生毒性 (胎児体重の低値、胸骨および四肢の骨化遅延) がみられた<sup>12)</sup> が、催奇性は見られなかった。催奇性は妊娠早期における静注または腹腔内投与で起こっている<sup>9)</sup>。

ヒトにおける多くの疫学報告があり、動物実験により明らかに生殖毒性が見られているので、第 1 群とする。

#### 許容濃度

日本産業衛生学会：過剰発がん生涯リスクレベル  $10^{-3}$   $3 \mu\text{g/m}^3$  (ヒ素として) (2000 年)

ACGIH:  $0.01 \text{ mg/m}^3$  (ヒ素として) (1993 年)

#### 文 献

- 1) 健康リスク総合専門委員会. 生殖発生毒性. ヒ素およびその化合物に係る健康リスク評価について. 東京: 環境省; 2010; 41–3.
- 2) Nordstrom S, Beckman L, Nordenson I. Occupational

and environmental risks in and around a smelter in northern Sweden. VI. Congenital malformations. *Hereditas* 1979; 90: 297-302.

- 3) Nordstrom S, Beckman L, Nordenson I. Occupational and environmental risks in and around a smelter in northern Sweden. V. Spontaneous abortion among female employees and decreased birth weight in their offspring. *Hereditas* 1979; 90: 291-6.
- 4) Ihrig MM, Shalat SL, Baynes C. A hospital-based case-control study of stillbirths and environmental exposure to arsenic using an atmospheric dispersion model linked to a geographical information system. *Epidemiology* 1998; 9: 290-4.
- 5) Ahmad SA, Sayed MH, Barua S, et al. Arsenic in drinking water and pregnancy outcomes. *Environ Health Perspect* 2001; 109: 629-31.
- 6) Rahman A, Vahter M, Ekström EC, et al. Association of arsenic exposure during pregnancy with fetal loss and infant death: a cohort study in Bangladesh. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 1389-96.
- 7) Rahman A, Vahter M, Smith AH, et al. Arsenic exposure during pregnancy and size at birth: a prospective cohort study in Bangladesh. *Am J Epidemiol* 2009; 169: 304-12.
- 8) von Ehrenstein OS, Guha Mazumder DN, Hira-Smith M, et al. Pregnancy outcomes, infant mortality, and arsenic in drinking water in West Bengal, India. *Am J Epidemiol* 2006; 163: 662-9.
- 9) Wang A, Holladay SD, Wolf DC, et al. Reproductive and developmental toxicity of arsenic in rodents: a review. *Int J Toxicol* 2006; 25: 319-31.
- 10) Pant N, Kumar R, Murthy RC, et al. Male reproductive effect of arsenic in mice. *Biometals* 2001; 14: 113-7.
- 11) Pant N, Murthy RC, Srivastava SP. Male reproductive toxicity of sodium arsenite in mice. *Hum Exp Toxicol* 2004; 23: 399-403.
- 12) Nagymajtényi L, Selypes A, Berencsi G. Chromosomal aberrations and fetotoxic effects of atmospheric arsenic exposure in mice. *J Appl Toxicol* 1985; 5: 61-3.

## フタル酸ジ-2-エチルヘキシル

$C_{24}H_{38}O_4$   
[CAS No.117-81-7]  
生殖毒性：第1群

フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)(DEHP)のヒトでの生殖次世代影響に関して、DEHP曝露とエンドポイントとの関連「あり」および「なし」の報告が、多くのエンドポイントで両方とも存在する。しかし、げっ歯類における実験で影響が確認されているエンドポイントのうち、妊娠中の曝露と出生児の肛門生殖突起間距離(AGD)の短縮との関係については、比較的一貫した結果が得られている。Swanら<sup>1)</sup>とSuzukiら<sup>2)</sup>は、妊娠中の母親の尿中DEHP代謝物濃度と男子出生児のAGDとの間に負の相関がみられたと報告し、また、Huangら<sup>3)</sup>は、男児では関連が確認できなかったが女児で羊水中のフタル酸モノ(2-エチルヘキシル)(MEHP)とAGDとの間に負の相関を認めたと報告している。また、神経行動発達への曝露の影響は、複数の前向きコホート研究の結果から示唆されている。米国ではSwanら<sup>4)</sup>が母親の妊娠中の尿中DEHP代謝物増加と3-6歳の男児の男の子らしい遊びのスコア低下との間の有意な関連を、Yoltonら<sup>5)</sup>は妊娠26週の尿中代謝物濃度と生後5週齢時点での男児の各種反射異常頻度との正の相関を、Engelら<sup>6)</sup>は母親の妊娠時の代謝物の合計濃度上昇と5日齢の新生児における方向感覚および注意力のスコアとの間の有意な負の相関を、4-9歳児では低分子量代謝物4種の合計と問題行動や実行機能の低下との関連を<sup>7)</sup>、さらに7-9歳児では低分子量代謝物合計と社会性欠失を示すトータルスコアとの有意な関連<sup>8)</sup>を報告している。韓国では、Kimら<sup>9)</sup>が妊娠中の母親の尿中代謝物濃度と生後6ヶ月における男児の精神発達指標との有意な負の相関を報告している。

動物実験では雌性生殖影響についての報告は限定的であるが、雄での生殖次世代影響については多くの報告があり、DEHPがセルトリ細胞の空胞化等の精細管形態異常、血中性ホルモンの攪乱や生児数の減少等を引き起こすことは明らかである<sup>10)</sup>。

雄性生殖毒性は、曝露時期により影響が異なる。妊娠12-21日までDEHP 100 mg/kgを投与したラットから生まれた雄の児では、21、35日齢で血清テストステロンおよび黄体形成ホルモン(LH)濃度の低下、21日齢でライディッヒ細胞におけるテストステロン産生量の減少が見られている<sup>11)</sup>。一方、生後21日齢から28日間投与した雄ラットでは、10 mg/kg群で血清LHおよび血清テストステロン濃度の上昇とライディッヒ細胞でのテストステロン産生量の増加が見られている。なお、