

生殖毒性物質 (2025) の提案理由

2025年 5月14日
日本産業衛生学会
許容濃度等に関する委員会

リチウムおよびリチウム化合物

Li

[CAS No. 7439-93-2]

生殖毒性分類第 1 群

リチウム金属の生殖毒性に関する情報は得られていない。しかし、炭酸リチウムについては耐熱陶器やリチウム電池原料のほか医薬（躁病・躁状態治療剤）としての用途があり、我が国の炭酸リチウム製剤の医薬品インタビューフォームではヒトで心臓奇形の発現頻度の増加が、また動物実験（ラット・マウス）で催奇形性作用が報告されている。EUでは炭酸リチウム、塩化リチウム、水酸化リチウムについて水溶液中でリチウム陽イオン (Li^+) と対応する陰イオン (CO_3^{2-} , Cl^- , OH^-) に解離し、その毒性はリチウムイオンに依存するとして、これら 3 物質を纏めて EU 調和分類 (CLH) 生殖毒性 1A と提案している¹⁾。本提案書ではリチウムおよびリチウムイオンを生じるリチウム化合物として生殖毒性分類を行う。

ヒトに対する影響

リチウムがヒトの性機能や受胎能に及ぼす影響として、炭酸リチウム治療を受けた男性患者の中に、性欲減退や勃起不全を訴えた例²⁾や、精子生存率の低下がみられた例³⁾が報告されている。また、リチウムがヒトの発生・発育に及ぼす影響としては、妊娠第 1 三半期中にリチウム治療した女性から生まれた子供の心臓奇形の発生増加リスクが古くから議論されてきた。

Yacobi ら⁴⁾は、1969年から2005年の間に公表されたヒトの研究の中からリチウムの催奇形性および胚毒性を取り扱った24例のケースレポートを分析し、そのうちの9例がリチウム単独治療した妊婦から生まれ（1例は死産）、残りの15例は他の薬剤を併用していた。リチウム単独治療の妊婦から出生した8例中2例が心臓奇形（エプスタイン奇形、動脈管開存症）を有し、他の薬剤併用の妊婦から出生した15例では3例が心臓奇形（動脈管開存症2例、三尖弁逆流1例）を有していたと報告している。Patomo ら⁵⁾による2000年から2010年の間に出生し Medicaid に登録された1,325,563名の妊婦のコホート研究においては、その中の663名が妊娠第 1 三半期中にリチウム治療をし、そのうちの16例（2.41%）の幼児に心臓奇形がみられた。リチウム治療をしていない1,322,955名では15,251例（1.15%）に心臓奇形がみられた。その相対危険

度は1.65（95% CI: 1.02–2.68）であった。さらに、妊娠第 1 三半期の炭酸リチウム製剤の服用量と心臓奇形発生のリスク比は、600 mg/day 以下で1.11（95% CI: 0.46–2.64）、601–900 mg/day で 1.60（95% CI: 0.67–3.80）、900 mg/day 以上で3.22（95% CI: 1.47–7.02）であり用量に依存して上昇していた。また、右心室流出路の閉鎖障害の発生はリチウム曝露児0.60%、非曝露児0.18%、その相対危険度は2.66（95% CI: 1.00–7.06）であった。なお、妊娠第 1 三半期にリチウム治療した妊婦には流産が多くみられ、奇形発生率に影響している可能性が指摘されている。Poels ら⁶⁾によるオランダの双極性障害コホート研究では双極性障害443例を調査し、リチウム治療を受けた77例では16例（20.8%）、リチウム治療を受けていない366例では40例（10.9%）に流産がみられた（OR: 2.14, 95% CI: 1.13–4.06）。患者の年齢や流産回数により補正された OR は 2.94（95% CI: 1.39–6.22）であった。Fornaro ら⁷⁾によるメタ分析では、妊娠第 1 三半期のリチウム曝露は曝露を受けていないグループと比較した場合、自然流産のリスクが上昇した（OR: 3.77, 95% CI: 1.15–12.39）と報告している。リチウムが母乳を介して乳児に移行し影響を及ぼすことも確認されている。Tunnessen ら⁸⁾は、リチウム治療した母親から母乳栄養を受けた乳児にチアノーゼ、心電図の変化、フロッピーマッスルといった症状がみられたが、これらは母乳停止後には正常に回復したと報告している。

動物に対する影響

動物の性機能や受胎能に関する研究報告として、雄 Wistar ラット（20匹/群）に炭酸リチウムを 0, 500, 800, 1,100 mg/kg diet（0, 3.8, 6.0, 8.3 mg Li/kg bw/day に相当）の用量で90日間混餌投与し、投与終了時および投与終了から30日間の休薬期間後に無処置の雌と交配させた結果、両時点ともに 800 mg/kg から妊娠率の低下が認められた。さらに同用量から精巣や副生殖腺重量の低下、精子数の減少、精巣病変などが観察された⁹⁾。動物の発生・発育に関する研究報告として、妊娠 ICR マウス（15–20匹/群）に炭酸リチウムを 0, 200, 465 mg/kg bw/day（0, 37.57, 87.36 mg Li/kg bw/day に相当）の用量で妊娠6–15日に強制経口投与して胎児の検査をした結果、465 mg/kg の胎児には胚吸収・死亡率の上昇および口蓋裂の発生率増加がみられた¹⁰⁾。また、妊娠 Wistar ラット（11–20匹/群）に炭酸リチウムを 0, 50, 100 mg/kg bw/day（0, 9.4, 18.79 mg Li/kg bw/day に相当）の用量で、妊娠6–15日に強制経口投与した結果、100 mg/kg に着床数と生存胎児数の減少、胎児重量の低下、および胎児骨格異常の増加がみられた¹¹⁾。

以上、リチウムはヒトや動物に生殖毒性を有し、特に

ヒト胎児の催奇形性作用については十分な証拠があることから、リチウムおよびリチウム化合物を生殖毒性分類第1群として提案する。

最大許容濃度

日本産業衛生学会：水酸化リチウム
1 mg/m³ (1995年)

文 献

- 1) ECHA, Committee for Risk Assessment (RAC). Annex 1. Background document to the Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of lithium carbonate, lithium chloride, lithium hydroxide. 2021.
- 2) Aizenberg D, Sigler M, Zemishlany Z, Weizman A. Lithium and male sexual function in affective patients. *Clin Neuropharmacol* 1996;19:515–9.
- 3) Levin RM, Amsterdam JD, Winokur A, Wein AJ. Effects of psychotropic drugs on human sperm motility. *Fertil Steril* 1981;36:503–6.
- 4) Yacobi S, Ornoy A. Is lithium a real teratogen? What can we conclude from the prospective versus retrospective studies? A review. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2008;45:95–106.
- 5) Paterno E, Huybrechts KF, Bateman BT, et al. Lithium use in pregnancy and the risk of cardiac malformations. *N Engl J Med* 2017;376:2245–54.
- 6) Poels EMP, Kamperman AM, Vreeker A, et al. Lithium use during pregnancy and the risk of miscarriage. *J Clin Med* 2020;9:1819.
- 7) Fornaro M, Maritan E, Ferranti R, et al. Lithium exposure during pregnancy and the postpartum period: a systematic review and meta-analysis of safety and efficacy outcomes. *Am J Psychiatry* 2020;177:76–92.
- 8) Tunnessen WW Jr, Hertz CG. Toxic effects of lithium in newborn infants: a commentary. *J Pediatr* 1972;81:804–7.
- 9) Thakur SC, Thakur SS, Chaube SK, Singh SP. Subchronic supplementation of lithium carbonate induces reproductive system toxicity in male rat. *Reprod Toxicol* 2003;17:683–90.
- 10) Szabo KT. Teratogenic effect of lithium carbonate in the foetal mouse. *Nature* 1970;225:73–5.
- 11) Marathe MR, Thomas GP. Embryotoxicity and teratogenicity of lithium carbonate in Wistar rat. *Toxicol Lett* 1986;34:115–20.