

**2-ブロモプロパン**  
 $\text{CH}_3\text{CHBrCH}_3$   
**[CAS No.75-26-3]**  
**生殖毒性：第 1 群**

ヒトにおける症例集積研究で卵巣毒性と精巣毒性が報告され、動物実験でも卵巣と精巣の障害が証明されている。

2-ブロモプロパンがフッ化炭素樹脂の溶剤として使用された電子部品工場の女性労働者 25 名中 16 名に月経停止、男性労働者 8 名中 6 名に精子数減少ないし無精子症が認められ<sup>1)</sup>、実際の曝露濃度に関するデータはないが、職場を再現して環境濃度を測定した結果は  $12.4 \pm 3.1$  ppm (9.2-19.6 ppm) であり、曝露された可能性のある浸漬槽のフード中の濃度は、106 ppm, 4,101 ppm, 4,360 ppm であった<sup>2)</sup>。2 年後の追跡調査<sup>3)</sup>では、月経が停止した女性 16 名のうち回復したのは 1 名のみで、他の 1 名は無月経のまま妊娠し健康な子供を出産したと報告されている。また、卵巣生検を実施した 4 名の所見は、卵巣皮質の巣状またはび漫性の線維化、各種発達段階の卵胞の消失、始原卵胞の不規則な萎縮と卵細胞および顆粒細胞の消失であった<sup>3)</sup>。2-ブロモプロパン製造工場での横断研究<sup>4)</sup>では、女性 14 名中曝露をほとんど受けない会社係 3 名の月経は順調、曝露者 11 名 ( $7.2 \pm 3.7$  ppm (2.9-16.2 ppm)) 中 3 名は閉経 (いずれも 46 歳以上)、2 名は不順 (37, 43 歳)、6 名は順調 (40 歳 1 名, 30 歳代 2 名, 20 歳代 3 名) で、順調な曝露作業者の曝露濃度は  $6.5 \pm 1.7$  ppm (4.1-8.6 ppm) だった。男性 11 名中、調査時は曝露作業に従事していなかったが過去にかなりの曝露を受けたと推定される技術員で、精子数の減少 ( $10.8 \times 10^6/\text{ml}$ , 正常範囲  $> 24 \times 10^6/\text{ml}$ ) と運動精子率の低下 (7.4%, 正常範囲  $> 50\%$ ) がみられた。調査時の曝露濃度は 11 名中 6 名が検出限界以下で、測定できた 4 名は  $2.2 \pm 2.4$  ppm (0.8-5.8 ppm) であった。

動物実験では精巣毒性、卵巣毒性、着床前胚における小核誘導、胎児毒性が報告されている。雄ラットに 2-ブロモプロパン 0, 300, 1,000, 3,000 ppm/8 時間/日を 9 週間 (3,000 ppm 群は 9-10 日曝露で瀕死状態になったので曝露を中止し、9 週間後の時点で他群と同時に解剖している) 吸入曝露した実験<sup>5)</sup>では、300 ppm 以上の群で精細管萎縮がみられるとともに体重当たり精巣重量、精子数、運動精子率が濃度依存的に著しく減少し、3,000 ppm, 9-10 日曝露群では曝露中止後も回復は認められなかった。1,000 ppm 以上の曝露群では精細管中の精子形成細胞が完全に消失し、精巣上部尾部で運動精子は全く認められなかった。また、2-ブロモプロパン 1,355 mg/kg を 5 回/週、2 週間皮下注射した実験では、

2-ブロモプロパンの標的細胞が精祖細胞である可能性が報告されている<sup>6)</sup>。雌ラットに 2-ブロモプロパン 0, 100, 300, 1,000 ppm/8 時間/日の濃度で 9 週間吸入曝露した実験<sup>7, 8)</sup>では、300 ppm 以上で性周期の乱れが観察され、100 ppm 以上の曝露群の卵巣で各発達段階の卵胞数の減少、閉鎖卵胞および嚢胞状卵胞の増加、黄体数の減少がみられた。3,000 ppm/8 時間/日、1 回曝露後には始原卵胞が最も早く減少し、卵細胞のアポトーシスが増加していた<sup>8)</sup>。マウスに 2-ブロモプロパン 300, 600, 900, 1,800 mg/kg を妊娠第 0 日に腹腔内投与し妊娠第 3 日に解剖した実験<sup>9)</sup>では、いずれの用量でも母体毒性は見られず、用量依存的に胚あたりの小核数および小核を有する胚割合の有意な上昇が 900 mg/kg 以上の投与群でみられた。ラットに 2-ブロモプロパン 250, 500, 1,000 mg/kg を妊娠 6-19 日に投与した実験<sup>10)</sup>では、母体毒性のみられない 500 mg/kg でも胎児体重の低下と骨形成の遅延が認められた。

ヒトの疫学調査では、曝露濃度が必ずしも明らかでないものの卵巣毒性、精巣毒性が明白であり、動物実験の所見も一致するとともに胎児毒性もみられる。生殖機能の障害は精粗細胞と卵巣の始原卵胞が標的と考えられ、重篤な中毒では回復が困難である。以上より、2-ブロモプロパンを第 1 群に分類する。現行の許容濃度 1 ppm は、ラットの卵巣毒性の最小毒性量 (LOAEL) 100 ppm から動物からヒトへの外挿の不確実係数 = 10、亜急性曝露から慢性曝露への外挿および最小毒性量から最大無毒性量 (NOAEL) への外挿の不確実係数 = 10 を考慮し、また、6.5 ppm 前後の曝露を受けた労働者では卵巣機能や精巣機能の明らかな障害は認められなかったが、造血機能が軽度抑制されている可能性があることを念頭に置いて設定されている。

#### 許容濃度

日本産業衛生学会：1 ppm (5 mg/m<sup>3</sup>) (1999 年)

#### 文 献

- 1) Kim Y, Jung K, Hwang T, et al. Hematopoietic and reproductive hazards of Korean electronic workers exposed to solvents containing 2-bromopropane. *Scand J Work Environ Health* 1996; 22: 387-91.
- 2) Park JS, Kim Y, Park DW, et al. An outbreak of hematopoietic and reproductive disorders due to solvents containing 2-bromopropane in an electronic factory, South Korea: Epidemiological survey. *J Occup Health* 1997; 39: 138-43.
- 3) Koh JM, Kim CH, Hong SK, et al. Primary ovarian failure caused by a solvent containing 2-bromopropane. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 554-6.
- 4) Ichihara G, Ding X, Yu X, et al. Occupational health survey on workers exposed to 2-bromopropane at low

- concentrations. *Am J Ind Med* 1999; 35: 523-31.
- 5) Ichihara G, Asaeda N, Kumazawa T, et al. Testicular and hematopoietic toxicity of 2-bromopropane, a substitute for ozone layer-depleting chlorofluorocarbons. *J Occup Health* 1997; 39: 57-63.
  - 6) Omura M, Romero Y, Zhao M, et al. Histopathological evidence that spermatogonia are the target cells of 2-bromopropane. *Toxicol Lett* 1999; 104: 19-26.
  - 7) Kamijima M, Ichihara G, Kitoh J, et al. Ovarian toxicity of 2-bromopropane in the non-pregnant female rat. *J Occup Health* 1997; 39: 144-9.
  - 8) Yu X, Kamijima M, Ichihara G, et al. 2-Bromopropane causes ovarian dysfunction by damaging primordial follicles and their oocytes in female rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1999; 159: 185-93.
  - 9) Ishikawa H, Tian Y, Yamauchi T. Induction of micronuclei formation in preimplantation mouse embryos after maternal treatment with 2-bromopropane. *Reprod Toxicol* 2001; 15: 81-5.
  - 10) Kim JC, Kim SH, Shin DH, et al. Effects of prenatal exposure to the environmental pollutant 2-bromopropane on embryo-fetal development in rats. *Toxicology* 2004; 196: 77-86.

**ポリ塩化ビフェニル類 (PCB)**  
 $C_{12}H_{(10-n)}Cl_n$   
**[CAS No.42%塩素化 PCB 53469-21-9,**  
**54%塩素化 PCB 11097-69-1]**  
**生殖毒性：第1群**

疫学研究では児の発育への影響について複数の報告が、また、妊娠の成立への影響や精液質低下に関する報告が存在する。

ヨーロッパ12ヶ国の15の出生コホート参加者7,990人のメタ解析の結果、臍帯血のPCB-153が $1\mu\text{g/l}$ 上昇すると、出生時体重が150g (95% CI: -250--50g) 減少することが明らかになっている<sup>1)</sup>。アメリカにおいても、妊娠中のPCB曝露量が集団の10パーセントイル値から90パーセントイル値まで増加すると男児の出生時体重が290g (95% CI: -504--76g)、頭囲が6.7mm (95% CI: -13.3--0.1mm) 減少すると報告されている。女児ではこれらの減少は有意ではないが妊娠期間の短縮が見られ、また、5歳時点の身長が有意に高い結果であった<sup>2)</sup>。344人の子供を対象にしたスペインの出生コホートでは、6歳半時点の過体重に関して、臍帯血中PCB濃度の第1三分位値以下を基準としたとき、第2三分位値以上の相対危険度が1.70 (95% CI = 1.09-2.64) で、この影響は女児の方が強かった<sup>3)</sup>。体外受精・顕微授精経験者765人の女性の着床失敗のオッズ比は、血清PCB-153濃度、総PCB濃度の第1四分位値以下を基準としたとき、第4四分位値以上でそれぞれ1.99 (95% CI = 1.16-3.40), 1.70 (95% CI = 1.02-2.85) であった<sup>4)</sup>。血清中PCB濃度と精液指標との関連に関しては、不妊治療中の男性パートナー212人の横断研究において、PCB-138濃度の第1三分位値以下を基準としたとき、精子運動性低下および精子形態異常のオッズ比は量反的に増加し第2三分位値以上でそれぞれ2.35 (95% CI = 1.11-4.99), 2.53 (95% CI = 1.06-6.03) であった<sup>5)</sup>。

動物においては、いくつかの同族体やPCB混合物の妊娠中および授乳期間中の投与による、児の成長の抑制<sup>6-9)</sup>、生殖器系の発達の抑制<sup>9-11)</sup>、児の血清中テストステロン濃度の減少<sup>8, 9)</sup>やサイロキシン濃度<sup>6, 7)</sup>の減少、聴力低下<sup>7)</sup>、自発運動量の低下<sup>12)</sup>等が多数報告されている。

以上のように、ヒトの疫学調査報告においてPCBによる精子毒性、妊娠成立への悪影響、児の発育への影響が明確であり、動物においても児の発育・発達への毒性を示すデータが十分存在しており、本物質を第1群に分類する。