

クロムおよびクロム化合物
Cr
[CAS No.7440-47-3]
生殖毒性 第3群

クロムおよびクロム化合物は多様な形状で自然界に存在しており, これらは毒性, 発がん性の違いから, 労働衛生分野では金属クロム, 3価クロム (Cr(III)), 6価クロム (Cr(VI)) に分類されている. さらに Cr(VI) については日本産業衛生学会が許容濃度等提案理由書で Cr(VI) 化合物とある種の Cr(VI) 化合物 (ヒトに対する発がん物質) として分類しているのに対し, ACGIH では水溶性あるいは不溶性の Cr(VI) 化合物として分類し, 個別に評価している. ヒトの症例や疫学研究, 実験動物を用いた毒性試験では金属クロムの生殖毒性に関する報告は認められない. そのため以下は Cr(III) および Cr(VI) について記載する.

ヒトの症例や疫学研究では, Cr(III) の生殖毒性について Kumar ら¹⁾ のインドのクロム工場作業員に関する報告, Cr(VI) の生殖毒性について Li ら²⁾ の中国のメッキ工場作業員に関する報告があるが, いずれも曝露期間や曝露濃度の正確な記載がなく生殖毒性の根拠は不十分である. Clarkson ら³⁾ はレビューの中で, Cr(VI) はヒトの生殖器官あるいは胎児の発育に影響を及ぼす報告はないとしている.

実験動物について, Glaser ら⁴⁾ は雄の Wistar ラットに二クロム酸ナトリウム (Cr(VI) および酸化クロム (Cr(III)) を 3:2 の割合で混合したエアロゾル) を 0.025, 0.05, 0.1 mg/m³ (総 Cr 濃度) で, 18 ヶ月間の吸入曝露試験を実施したが, 病理組織学的検索による精巣の変化は観察されなかった. Derelanko ら⁵⁾ は雌雄の CDF ラットに酸化クロムを 0, 3, 10, 30 mg (Cr(III))/m³ で 13 週間の鼻部曝露試験を実施したが精子数, 精子の運動能や形態に影響はみられなかった. 一方, Junaid ら⁶⁾ は雌の Swiss albino マウスに妊娠 6-14 日に二クロム酸カリウム (Cr(VI)) を 0, 250, 500, 750 ppm で飲水投与を実施したところ, 500 ppm 以上の群において母動物の増体重, 胎児数, 胎児重量の有意な低下, 死産及び着床後胚損失率の有意な増加が観察された. Kanojima ら⁷⁾ は雌の Swiss albino ラットに交配前の 20 日間に二クロム酸カリウム (Cr(VI)) を 0, 250, 500, 750 ppm で飲水投与を実施したところ, 250 ppm 以上の群において母動物の増体重, 胎児数, 吸収胎児数の有意な低下, 胎盤重量及び着床後胚損失率の有意な増加が観察された. NTP では^{8,9)} 雌雄の Sprague-Dawley ラット, BALB/c マウスに二クロム酸カリウム (Cr(VI)) を 0, 15, 50, 100, 400 ppm で 9 週間の混

餌投与を実施したところ, いずれの群においても病理組織学的検索で生殖器 (卵巣, 精巣, 精巣上体) に異常は観察されなかった.

以上より, クロムの生殖毒性については, ヒトにおける疫学調査は根拠として不十分である. 動物実験においては, 経口投与試験では Cr(VI) の飲水投与試験で生殖毒性が観察されるが, 吸入曝露試験では生殖毒性の報告がなく, Cr(VI) の混餌投与試験で生殖毒性がみられなかったことから, 動物実験における生殖毒性も明確な根拠があるとまでは言い難い. よってクロムを第3群と判断する.

許容濃度

日本産業衛生学会: 金属クロム 0.5 mg/m³, 3価クロム化合物 0.5 mg/m³, 6価クロム化合物 0.05 mg/m³, ある種の6価クロム化合物 0.01 mg/m³ (1998年)
ACGIH: TLV-TWA 0.5 mg/m³ (as Cr - Metal and trivalent Cr compounds), TLV-TWA 0.05 mg/m³ (as Cr - Water-Soluble Cr VI compounds), TLV-TWA 0.01 mg/m³ (as Cr - Insoluble Cr VI compounds) (2004年)

文 献

- 1) Kumar S, Sathwara NG, Gautam AK, et al. Semen quality of industrial workers occupationally exposed to chromium. *J Occup Health* 2005; 47: 424-30.
- 2) Li H, Chen Q, Li S, et al. Effect of Cr(VI) exposure on sperm quality: human and animal studies. *Ann Occup Hyg* 2001; 45: 505-11.
- 3) Clarkson TW, Nordberg GF, Sager PR. Reproductive and developmental toxicity of metals. *Scand J Work Environ Health* 1985; 11: 145-4.
- 4) Glaser U, Hochrainer D, Kloppel H, et al. Carcinogenicity of sodium dichromate and chromium (VI/III) oxide aerosols inhaled by male Wistar rats. *Toxicology* 1986; 15: 219-32.
- 5) Derelanko MJ, Rinehart WE, Hilaski RJ, et al. Thirteen-week subchronic rat inhalation toxicity study with a recovery phase of trivalent chromium compounds, chromic oxide, and basic chromium sulfate. *Toxicol Sci* 1999; 52: 278-88.
- 6) Junaid M, Murthy RC, Saxena DK. Embryotoxicity of orally administered chromium in mice: exposure during the period of organogenesis. *Toxicol Lett* 1996; 84: 143-8.
- 7) Kanojima RK, Junaid M, Murthy RC. Chromium induced teratogenicity in female rat. *Toxicol Lett* 1996; 89: 207-13.
- 8) NTP. Final report on the reproductive toxicity of potassium dichromate (hexavalent) (CAS No. 7778-50-9) administered in diet to SD rats. National Institute of Environmental Health Sciences, National Toxicology

Program PB97125355. 1996.

- 9) NTP. Final report on the reproductive toxicity of potassium dichromate (hexavalent) (CAS No. 7778-50-9) administered in diet to BALB/c mice. National Institute of Environmental Health Sciences, National Toxicology Program PB97125363. 1996.

***p*-ジクロロベンゼン**
C₆H₄Cl₂
[CAS No.106-46-7]
生殖毒性 第3群

ヒトの症例報告や疫学研究で、*p*-ジクロロベンゼン (*p*-DCB) の生殖毒性を明確に示した研究はみあたらない。動物ではいくつかの報告があるが、生殖毒性の明確な証拠としては不十分である。

Hayes ら¹⁾ は、New Zealand White ウサギに *p*-DCB 0, 100, 300, 800 ppm を 6 時間 / 日、妊娠 6-18 日に吸入曝露を行ない、母動物の体重増加、肝臓と腎臓の重量、妊娠動物数、妊娠黄体数、着床数、胎児数、吸収胚数、胎児の性比、胎児体重、胎児の頭-臀長を測定した実験では、300 ppm 群で吸収胚の割合とそれを有する親ウサギの割合のみに統計的な有意差が認められたが、いずれの群でも有意な催奇性や胎児毒性は認められなかったと報告している。Chlorobenzene Producers Association²⁾ (原著は Neepser-Bradley³⁾ および Tyl⁴⁾) では、CD ラット雌雄各群 28 匹を用いて、*p*-DCB 0, 50, 150, 450 ppm (原著では 0, 66, 211, 538 ppm と記載) を 6 時間 / 日、7 日 / 週、10 週間曝露し、曝露後 3 週間交配した。次世代への曝露は、離乳時に選抜した F1 ラットに *p*-DCB を 11 週間曝露し、その後交配した。その結果 150 (211) ppm 群の雄親ラットは体重増加の抑制、摂餌量の減少、振戦の増加、被毛の粗剛、鼻と眼の分泌物増加が認められた。肝臓重量の有意な増加が 150, 450 (211, 538) ppm 群で認められた (対照群に比して、それぞれ 16%, 38% 増加)。腎臓重量の有意な増加は雌雄の親ラットで認められた。450 (538) ppm 群では出生児数が有意に減少し、F1, F2 世代とも哺育 4 日の児動物の体重と生存数が減少した。組織学的には F0, F1 の雌雄ラットで肝細胞腫大が有意に増加した。児動物に発生異常は認められなかったと報告している。Giavini ら⁶⁾ は、SD ラットに *p*-DCB 0, 250, 500, 750, 1,000 mg/kg を妊娠 6-15 日に強制経口投与した実験で、500 mg/kg 以上の投与群では母ラットの体重が抑制され、胎児重量は 1,000 mg/kg 群のみで減少した。内臓および骨格の奇形の発生率は対照群に比して有意な変化は認められなかったが、750, 1,000 mg/kg 群では骨格の変異が増加し、500 mg/kg 以上の投与群では過剰肋骨の出現頻度が増加したと報告している。Ruddick ら⁵⁾ は、SD ラットに *p*-DCB 0, 50, 100, 200 mg/kg を妊娠 6-15 日に経口投与した実験では、胎児に変化は認められなかったと報告している。また、Hodge ら⁷⁾ の報告では、Alderley-Park ラットに *p*-DCB 0, 75, 200, 508 ppm を妊娠 6-15 日に吸入曝露した実験で、母