

トルエン  
 $C_6H_5CH_3$   
 [CAS No.108-88-3]  
 生殖毒性：第 1 群

トルエンは曝露作業における生殖・発生への影響が症例報告および疫学研究によって報告されている。

Ng ら<sup>1)</sup> は平均 88 ppm (50-150 ppm) の高濃度トルエンに曝露された既婚女性 55 名 (妊娠回数 105 回) の流産を調査した。対照は同工場の低濃度曝露者 (0-25 ppm) 31 名 (妊娠回数 68 回) と地域の非曝露者 190 名 (妊娠回数 444 回) とした。流産率は高濃度曝露者が 12.4% で低濃度曝露者 2.9% および非曝露者 4.5% に比して有意に高率であった。また、曝露者の就業後の流産率は 12.6% で、就業前の 2.9% に対しても有意に高率 ( $p = 0.02$ ) であったと報告している。Svensson ら<sup>2)</sup> はトルエンに曝露されていた 2 つの工場の 47 名 (A 社 28 名：平均勤続年数 18.4 年, B 社 19 名：平均勤続年数 14.5 年) のグラビア印刷労働者 (平均年齢 44.4 歳) と対照者 (平均年齢 43.5 歳) の血清のホルモンを測定して比較した。その結果、曝露労働者と対照者において各ホルモンに明らかな差は認められなかったものの、40 歳未満の曝露労働者 (14 名) で LH と FSH が低下していたが、累積曝露量 (ppm × 年) とは関係が認められなかったと報告している。

また、大量曝露 (吸引) による症例報告も複数ある。Hersh<sup>3)</sup> は 2 例の症例を報告している。1 例目は、トルエンを 7 年間吸引し、また妊娠中も吸引を頻回に繰り返していた 22 歳の母親 (飲酒歴は無し) から、妊娠 35 週で産まれた白人の女児についての報告である。この女児の出生時は体重 2,360 g (50 パーセントイル), 身長 46 cm (50 パーセントイル), 前後径周囲 30.5 cm (25 パーセントイル) であった。その後、発達遅滞を認め、3 歳 2 ヶ月の時点で IQ は 86 であり、身長 91 cm (10 パーセントイル), 体重 13.3 kg (10 パーセントイル) であった。なお、その病因を調べるため様々な検査をされたが、明らかなものは認められなかった。2 例目はトルエン吸引歴 10 年、妊娠期間中もほぼ毎日トルエンを吸引していた、28 歳の女性から生まれた白人の女児についての報告である。出生時の体重が 2,550 g (10 パーセントイル未満), 身長 48 cm (25 パーセントイルよりやや上), 前後径周囲 47 cm (5 パーセントイル), 言葉の発達遅延を認め、20 ヶ月のころは身長 80.5 cm (25 パーセントイル), 体重 8.2 kg (5 パーセントイル未満, 8 ヶ月児の 50 パーセントイル), 前後径周囲が 43.2 cm (5 パーセントイル未満, 7 ヶ月児の 50 パーセントイル) であった。また Hersh ら<sup>4)</sup> は、妊娠期間中も含めた 5

年間のトルエン吸引を行っていた母親から産まれた男児、同様の吸引を続けた母親から産まれた別の男児、妊娠期間中も含めた 4 年間のトルエン吸引を続けた母親から産まれた女児の 3 例の症例を報告している。この 3 例では小頭症や眼瞼裂の狭小化、窪んだ眼、小顎症といった頭蓋顔面奇形、短指症などを認めたと報告している。Goodwin<sup>5)</sup> は妊娠中もトルエン吸引を行っていた 5 人の女性から産まれた児に子宮内胎児発育遅延、胎児アルコール症候群などを伴った例があったと報告している。Suzuki ら<sup>6)</sup> は 10 年間トルエン吸引を行った 28 歳の男性に、剖検にて精巣萎縮や精子形成の異常を認めたと報告している。

動物実験においては、Ono ら<sup>7)</sup> は、雌雄の Sprague-Dawley ラットに 600 ppm もしくは 2,000 ppm のトルエンを 1 日 6 時間曝露することによりその妊孕性への影響を調べた。雌ラットは交配 14 日前から妊娠 7 日目まで、雄ラットは交配期間を含め 90 日間曝露された。雄ラットへの曝露はペアリングの 60 日前より開始され、精巣および生殖能に対する毒性が調べられた。2,000 ppm に曝露された雌ラットでは曝露 20 日目から流涎、流涙などがみられたものの、交配行動や妊孕性、胎児死亡率などは特に差を認めなかった。一方、90 日間 2,000 ppm のトルエンに曝露された雄ラットでは、精巣上体重量の減少や精子数の減少を認めたと報告している。Roberts ら<sup>8)</sup> は Sprague-Dawley ラットを用いた 2 世代試験を行っている。親世代 (F0) および第 1 世代 (F1) に対し、交配前 80 日間および交配後 15 日にわたり、0, 100, 500, 2,000 ppm (0, 375, 1,875, 7,500 mg/m<sup>3</sup>) のトルエンを 1 日 6 時間、週 7 日間全身吸入曝露させた。曝露は雌雄どちらのラットにも曝露させたもの、雄ラットのみ、雌ラットのみ群に分けられた。妊娠ラットは妊娠 1-20 日目および授乳 5-21 日目に曝露された。第 2 世代を生むように選ばれた F1 ラットは離乳後 (授乳 21 日目) すぐに 80 日間曝露され、100 日齢以降に交配に供された。第 2 世代の児ラットはトルエンへの吸入曝露はされていない。その結果、トルエンの曝露は妊孕性や繁殖能力、授乳期間の児ラットの行動には特に影響が見られなかった。しかし、雌雄どちらにも 2,000 ppm 曝露したラット、および雌ラットにのみ 2,000 ppm の曝露を行ったグループでは、胎児の体重減少や骨格変異が認められた。Gospe らは<sup>9)</sup> Sprague-Dawley ラットにトルエン (520 mg/kg) をコーンオイルに混ぜて妊娠 6-19 日目に経口投与した。この実験では、胎児奇形は認められなかったものの、胎児の体重および胎盤重量の減少が見られたと報告している。

以上、ヒトに関しては女性労働者の妊孕性の低下が見られており、大量吸引の症例としても様々な報告がなされている。さらに動物実験においても精子数の減少や精

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