

平成31年度環境省委託業務結果報告書

有害大気汚染物質に関する
健康リスク評価調査等委託業務

報告書

令和2年3月

日本エヌ・ユー・エス株式会社

<目 次>

1. 業務目的.....	1
2. 業務の内容.....	1
2-1 健康影響や毒性評価等に関する科学的知見の収集・整理.....	2
2-2 健康リスク評価書（素案）の作成.....	2
2-3 検討会の設置、ヒアリングの実施.....	2
2-4 審議会対応等.....	3
3. 健康影響評価結果.....	4
3-1 アセトアルデヒド.....	8
3-2 塩化メチル（別名：クロロメタン）.....	9
3-3 クロム及び三価クロム化合物.....	10
3-4 六価クロム化合物.....	26
3-5 酸化エチレン（別名：エチレンオキシド）.....	59
3-6 トルエン.....	113
3-7 ベリリウム及びその化合物.....	151
3-8 ベンゾ [a] ピレン.....	185
3-9 ホルムアルデヒド.....	259
3-10 アクリロニトリル.....	330
3-11 ジクロロメタン.....	381
4. 有害大気汚染物質健康リスク評価等専門委員会ワーキンググループ等の開催状況.....	480

1. 業務目的

有害大気汚染物質については、大気汚染防止法において、「国は、有害大気汚染物質の人の健康に及ぼす影響に関する科学的知見の充実に努めなければならない」とされており、今後の有害大気汚染物質対策のあり方を示した中央環境審議会答申において、「環境中の有害大気汚染物質による健康リスクの低減を図るための指針となる数値（指針値）」を設定することとし、迅速な指針値の設定・改定を目指し検討を行っていくこととされている。また、環境基準が設定されている物質については、環境基本法において、「政府は、大気汚染（中略）に係る環境上の条件について、それぞれ、人の健康を保護（中略）するうえで維持されることが望ましい基準を定めるものとする」とされており、当該基準については、「常に適切な科学的判断が加えられ、必要な改定がなされなければならない」とされている。

これまでに、優先取組物質のうち4物質（ベンゼン、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレン、ジクロロメタン）について環境基準を、9物質（アクリロニトリル、塩化ビニルモノマー、水銀及びその化合物、ニッケル化合物、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、1,3-ブタジエン、ヒ素及びその化合物、マンガン及びその化合物）について指針値が設定されてきたところであるが、環境基準又は指針値が設定されていない9物質（アセトアルデヒド、塩化メチル、クロム及び三価クロム化合物、六価クロム化合物、酸化エチレン、トルエン、ベリリウム及びその化合物、ベンゾ[a]ピレン、ホルムアルデヒド）については、迅速な指針値の設定を目指すことが必要とされている。

これらの状況を踏まえ、優先取組物質について、諸外国における健康リスク評価結果を含む健康影響に関する情報の収集整理、及び実際の健康リスク評価を行うことにより迅速な指針値の設定を目指すとともに、既に環境基準が設定されている物質についても常に適切な科学的判断が加えられ、必要な改定を目指すことにより、我が国における大気環境行政の推進に寄与することを目的とした。

2. 業務の内容

優先取組物質のうち、環境目標値が設定されていない物質、並びに国内外の機関等において健康リスク評価や大気環境基準等が見直されたアクリロニトリル、ジクロロメタンを中心に、科学的知見の収集・整理を行った上で、医学や工学等に関する学識者で構成される検討会（有害大気汚染物質健康リスク評価等専門委員会ワーキンググループ）を設置し、当該検討会の指導・監督の下、環境基準又は指針値を設定・改定する上での根拠となる健康影響評価に係る検討を行った。今年度の検討対象物質は下表のとおりである。

また、諸外国等における大気環境基準等の設定・改定に係る動向等についても併せて調査・整理を行った。

環境基準又は指針値が未設定の物質	環境基準又は指針値が設定されている物質
① アセトアルデヒド	⑩ アクリロニトリル
② 塩化メチル（別名：クロロメタン）	⑪ ジクロロメタン
③ クロム及び三価クロム化合物	
④ 六価クロム化合物	
⑤ 酸化エチレン（別名：エチレンオキシド）	
⑥ トルエン	

環境基準又は指針値が未設定の物質	環境基準又は指針値が設定されている物質
⑦ ベリリウム及びその化合物	
⑧ ベンゾ [a] ピレン	
⑨ ホルムアルデヒド	

2-1 健康影響や毒性評価等に関する科学的知見の収集・整理

有害化学物質に係る健康影響評価や毒性評価等の観点から、上記の検討対象物質について、WHO等の国際機関及び諸外国等公的機関のリスク評価文書類を収集し、これらの機関によるリスク評価手法等を解説し、整理・把握するとともに、これらの文書類が評価の対象とした年代以降の毒性知見や疫学知見及びこれらの関連情報について、データベース検索を行い、収集・整理を行った。

また、諸外国等における有害大気汚染物質の環境基準等に係る動向や根拠資料等について、情報収集、内容の把握・分析を行い、概要及び詳細な内容を取りまとめた。

検討対象物質のうち、環境基準又は指針値が未設定の物質については、2-2で述べるように、健康リスク評価書素案の案の作成を行った。

また、国内外の機関において健康リスク評価や大気環境基準値等が見直されたアクリロニトリル、ジクロロメタンについては、最近公表された国内外の公的機関における評価文書や文献検索で新たな知見の抽出・収集・整理を行った。

2-2 健康リスク評価書素案の作成

検討対象物質のうち、環境基準又は指針値が未設定の物質について、健康リスク評価書素案の案の作成を行った。評価書素案の案の作成に際しては、これまでに収集・整理された結果について、引用元の原著論文等を確認し、2-1で整理・把握した科学的知見の内容を検討の上、追加・修正した。

2-3 検討会の設置、ヒアリングの実施

信頼性の高いリスク評価を実施して指針値等の数値を提案することを目的とし、有害大気汚染物質健康リスク評価等専門委員会ワーキンググループを設置し、当該ワーキンググループの指導・監督の下で、評価書素案の案に基づき、健康影響評価に係る検討を行った。委員名簿は表2.1のとおりである。

酸化エチレン、アクリロニトリル、ジクロロメタンについては、主担当委員との個別打合せ等を実施して、健康リスク評価の方向性、課題や問題点等についてより詳細な議論を行い、健康影響評価の検討を行った。なお、ジクロロメタンについては、別途、主担当委員を含めたヒアリング（コア会合、表2.2）によって、リスク評価作業方針の決定、文献レビュー結果の検討等を行った。

表 2.1 有害大気汚染物質健康リスク評価等専門委員会ワーキンググループ委員名簿

区分	氏 名	職 名 等
委員	青木 康展	国立環境研究所環境リスク・健康研究センター フェロー
委員	東 賢 一	近畿大学医学部環境医学・行動科学教室 准教授
委員※	内山 巖雄	京都大学 名誉教授
委員	島 正之	兵庫医科大学医学部公衆衛生学講座 教授
委員	川本 俊弘	中央労働災害防止協会 労働衛生調査分析センター所長
委員	鈴木 規之	国立環境研究所環境リスク・健康研究センター長
委員	武 林 亨	慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学 教授
委員	中杉 修身	元上智大学大学院地球環境学研究科 教授
委員	西脇 祐司	東邦大学医学部衛生学 教授
委員	新田 裕史	国立環境研究所環境リスク・健康研究センター フェロー
委員	野見山哲生	信州大学医学部衛生学公衆衛生学教室 教授
委員	広瀬 明彦	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター 安全性予測評価部長
委員	松本 理	国立環境研究所環境リスク・健康研究センター シニア研究員

(五十音順、敬称略)

※座長

表 2.2 ジクロロメタンの健康リスク評価に係るヒアリング（コア会合）

氏 名	職 名 等
山野 優子	昭和大学医学部医学部衛生学公衆衛生学講座 教授
山内 武紀	昭和大学医学部医学部衛生学公衆衛生学講座 准教授

2-4 審議会対応等

過年度業務において健康リスク評価を行ったアセトアルデヒド、塩化メチルについては、今年度、環境省が別途開催する中央環境審議会大気・騒音振動部会有害大気汚染物質健康リスク評価等専門委員会（第6回～第8回）において審議され、その後、パブリックコメント（「今後の有害大気汚染物質対策のあり方について（第十二次報告案）」に対する意見募集）に付された。本業務では、専門委員

会及びパブリックコメントにおいて提示された事項について、関連情報の確認及びとりまとめ、文言等の修正案の作成を行った。なお、有害大気汚染物質健康リスク評価等専門委員会の開催日、パブリックコメント期間は表2.3のとおりである。

表 2.3 アセトアルデヒド、塩化メチルに係る中央環境審議会大気・騒音振動部会
有害大気汚染物質健康リスク評価等専門委員会日程及びパブリックコメント期間

専門委員会/パブリックコメント		開催日/期間
有害大気汚染物質健康リスク評価等専門委員会	(第6回)	令和元年11月13日
	(第7回)	令和元年12月11日
	(第8回)	令和2年2月3日
パブリックコメント（「今後の有害大気汚染物質対策のあり方について（第十二次報告案）」に対する意見の募集）	—	令和2年2月7日～令和2年3月9日

3. 健康影響評価結果

検討対象物質のうち、環境基準又は指針値が未設定の物質について3-1～3-9として文書案（評価書素案の案）を掲載し、3-10、3-11には環境目標値が設定されているアクリロニトリル、ジクロロメタンについて、今年度の検討状況を記載した。

今年度の有害大気汚染物質に関する健康リスク評価調査における検討・作業の概要や検討対象物質に係る主な諸外国等の動向は以下のとおりである。

① アセトアルデヒド

平成28年度の健康リスク総合専門委員会ワーキンググループ（平成29年度に設置した「有害大気汚染物質健康リスク評価等専門委員会ワーキンググループ」の前身）において、ワーキンググループ委員から受けた指摘を踏まえて加筆・修正を行い、最終案とした。今年度は、中央環境審議会大気・騒音振動部会有害大気汚染物質健康リスク評価等専門委員会（第6回～第8回）で評価文書案が審議され、その後、「今後の有害大気汚染物質対策のあり方について（第十二次報告案）」として、令和2年2月7日（金）から令和2年3月9日（月）までパブリックコメントに付された。

なお、アセトアルデヒドについて、国際機関及び諸外国で基準値等に関わる動きはみられなかった。

② 塩化メチル（別名：クロロメタン）

平成27年度の健康リスク総合専門委員会ワーキンググループ（平成29年度に設置した「有害大気汚染物質健康リスク評価等専門委員会ワーキンググループ」の前身）において、ワーキンググループ委員から受けた指摘を踏まえて加筆・修正を行い、最終案とした。今年度は、中央環境審議会大気・騒音振動部会有害大気汚染物質健康リスク評価等専門委員会（第6回～第8回）で評価文書案が審議され、その後、「今後の有害大気汚染物質対策のあり方について（第十二次報告案）」として、令和2年2月7日（金）から令和2年3月9日（月）までパブリックコメントに付された。

なお、塩化メチルについては、国際機関及び諸外国で基準値等に関わる動きはみられなかった。

③ クロム及び三価クロム化合物

平成23年度から有害性情報（諸機関の基準値等の設定状況など）の収集に着手した。本物質については、六価クロム化合物の知見（物理・化学的情報、有害性情報、曝露情報など）と重複する部分があることに留意しながら検討・作業を進める必要がある。また、2012年に米国ATSDRの毒性プロファイルが公表されており、今後も、これらの主要な機関の動向の確認に努める必要がある。

④ 六価クロム化合物

平成23年度から有害性情報（諸機関の基準値等の設定状況など）の収集に着手した。六価クロム化合物については、U.S.EPAのIRIS（Integrated Risk Information System）が経口曝露の影響に関する評価文書ドラフトを2010年9月（平成22年）に公表したところであるが、吸入曝露経路のリスク値の見直しについての具体的な情報は見当たらないため、引き続き、U.S.EPAの動向の把握に努める必要がある。2012年には、米国ATSDRの毒性プロファイルが公表された。

⑤ 酸化エチレン

酸化エチレンについては、U.S.EPAのIRIS（Integrated Risk Information System）が1999年度（平成11年度）に発がん性評価（吸入曝露）に着手し、その後、2006年（平成18年）、2013年（平成25年）、2014年（平成26年）の3回に亘る評価文書の修正案を経て、2016年12月（平成28年）に最終化された。また、IARCでは、2012年にモノグラフが更新された。国内においても、化審法で優先評価化学物質に指定され、平成30年3月にリスク評価（一次）評価Ⅱが終了し、リスク評価（一次）評価Ⅲに進められることになった。

このような国内外の状況を踏まえ、平成29年度から諸外国の新たな文書であるU.S.EPAのIRIS（2016）、IARC（2012）の内容の整理の実施、評価文書素案の案の作成を開始したところである。今年度は、発がん性及び発がん性以外の有害性についてキー文献を整理した上で、環境目標値の設定の検討を行った。

⑥ トルエン

平成23年度から有害性情報の収集・整理に着手し、平成26年度以降は諸外国等の公的機関におけるガイドライン値等の情報収集・整理を中心とした作業を行っている。今後も、指針値設定に資すると考えられる曝露・反応関係の把握が可能な科学的知見の収集・整理が課題である。

なお、トルエンに関する国際機関及び諸外国での基準値等に関わる動きとしては、2017年にATSDRの毒性プロファイルが最終化された。

⑦ ベリリウム及びその化合物

ベリリウム及びその化合物については、U.S.EPAのIRIS（Integrated Risk Information System）が2008年5月（平成20年）に外部ピアレビューのための評価文書ドラフトを公表したが、その後、ドラフトが更新されることなく、現在まで保管されている状況である。平成25年度時点で、U.S.EPAのIRIS Track（IRISで評価作業中の物質の進捗状況を示すもの）のリストに本物質は挙げられていない。

一方、2015年8月（平成26年）に、米国OSHA（Occupational Safety and Health Administration；労働安全衛生庁）が新たなTWA Permissible exposure limits(PELs；許容曝露限界)として、0.2 µg/m³

を提案し、この数値によって慢性ベリリウム症と肺がんの実質的なリスクを削減できるとしている。

⑧ ベンゾ[a]ピレン

平成26年度から健康リスク総合専門委員会ワーキンググループの議事に挙げられており、諸外国等の公的機関のガイドライン値等の設定状況を参照しつつ、指針値設定のための考え方の整理・検討を中心に作業を進めてきたところである。当面は、「有害大気汚染物質の健康リスク評価手法等に関する検討等委託業務」において、リスク評価手法の検討がなされる予定である。

今年度は、発がん性以外の健康影響のうち、ベンゾ[a]ピレンの毒性を検討する上で重要と考えられる生殖発生毒性について、新たな知見（ヒト、実験動物）を収集・整理し、評価書素案に追加した。今後は、「有害大気汚染物質の健康リスク評価手法等に関する検討等委託業務」における検討状況をみながら、健康影響リスク評価に資すると考えられる新たな科学知見の収集・整理を行うことが課題と考えられる。

なお、U.S.EPAのIRIS（Integrated Risk Information System）が2014年9月（平成26年）に外部ピアレビューのための評価文書ドラフトを公表していたが、2017年1月（平成29年）に評価文書が最終化された。今後、IRISの最終化された評価文書を確認し、重要と考えられる科学知見の原著を収集・整理し、内容を確認する必要がある。

⑨ ホルムアルデヒド

大気中のホルムアルデヒドについては、東京都等とはじめとする諸研究組織による最近の調査研究によって、特に夏季において、都市部やその近郊でホルムアルデヒド濃度が短時間のうちに高濃度になるとの現象が明らかになり、これには炭化水素類の光化学反応が関与していると推定されている。このような状況から、光化学反応によるホルムアルデヒドの二次生成の寄与を検討する必要があると考えられるため、引き続き情報収集に努める必要がある。

なお、U.S.EPAのIRIS（Integrated Risk Information System）が2010年6月（平成22年）に外部ピアレビューのための評価文書ドラフトを公表しているが、最終化のスケジュールは未定である。

⑩ アクリロニトリル

アクリロニトリルについては、平成15年7月の中央環境審議会大気環境部会において審議され、第7次答申において現行の指針値2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ が設定された。一方、平成27年度に開催された化審法に係る合同審議会（平成27年度第10回薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会化学物質調査会、平成27年度化学物質審議会第5回安全対策部会、第162回中央環境審議会環境保健部会化学物質審査小委員会）において、優先評価化学物質のリスク評価（一次）の一環として、アクリロニトリルの人健康影響に係る評価（リスク評価Ⅱ）の調査結果（以下「リスク評価書Ⅱ」と言う。）が審議され、平成15年以降の最新知見を含めた、新たな評価結果が示された。このような動向を踏まえ、平成28年度以降、本物質の再評価に係る検討作業を開始したところである。平成30年度までに第7次答申以降の新たな知見（主に発がん性）の収集・整理及び非発がん影響に係る新たな知見の抽出・収集を行ったところである。今年度は発がん性以外の有害性に係る新たな知見を収集・整理するとともに、発がん性以外の有害性（非発がん影響）の評価案の骨子を作成した。今後は、発がん性、非発がん影響の再評価を行い、指針値見直しの必要性を含めた検討を行う必要がある。

なお、U.S.EPAのIRISが2011年6月（平成23年）に外部ピアレビューのための評価文書ドラフトを

公表しているが、2019年4月時点で評価作業が中止となっている。

⑪ ジクロロメタン

ジクロロメタンの大気環境基準 0.15 mg/m^3 が中央環境審議会大気環境部会第6次答申（平成12年12月）において設定されてから20年弱が経過し、この間に国内外の公的機関で健康リスク評価書が更新されてきた（IARC（2016）、化審法におけるリスク評価書（2016）等）。このような動向を踏まえ、平成29年度に、本物質の再評価に係る検討作業を開始した。これまで、諸外国の新規評価文書の内容の精査、発がん性、非発がん影響に係る疫学知見の抽出・収集・整理を実施してきたところである。今年度も、引き続き疫学知見の収集・整理を実施するとともに、国内外の評価文書における実験動物の知見の引用状況を整理した。今後は、発がん性、非発がん影響の再評価を行い、指針値見直しの必要性を含めた検討を行う必要がある。

なお、ジクロロメタンに関する国際機関及び諸外国での基準値等に関わる動きとしては、IARCにおいて2015年に発がん分類がグループ2Bからグループ2Aに見直されたことが挙げられる（モノグラフ公表は2016年12月）。

3-1 アセトアルデヒドに係る健康リスク評価について

アセトアルデヒドの評価書(素案)については、平成28年度の健康リスク総合専門委員会ワーキンググループ(平成29年度に設置した「有害大気汚染物質健康リスク評価等専門委員会ワーキンググループ」の前身)において、ワーキンググループ委員から受けた指摘を踏まえて加筆・修正を行い、最終案とした。

今年度は、アセトアルデヒドの評価書(素案)を評価書案とした上で、中央環境審議会大気・騒音振動部会有害大気汚染物質健康リスク評価等専門委員会(第6回～第8回)で審議いただき、その後、「今後の有害大気汚染物質対策のあり方について(第十二次報告案)」として、令和2年2月7日(金)から令和2年3月9日(月)までパブリックコメントに付された。

なお、本物質については、今年度、国際機関及び諸外国で基準値等に関わる動きはみられなかった。

3-2 塩化メチルに係る健康リスク評価について

塩化メチルの評価書(素案)については、平成 27 年度の健康リスク総合専門委員会ワーキンググループ(平成 29 年度に設置した「有害大気汚染物質健康リスク評価等専門委員会ワーキンググループ」の前身)において、ワーキンググループ委員から受けた指摘を踏まえて加筆・修正を行い、最終案とした。

今年度は、塩化メチルの評価書(素案)を評価書案とした上で、中央環境審議会大気・騒音振動部会有害大気汚染物質健康リスク評価等専門委員会(第 6 回～第 8 回)に諮って審議いただき、その後、「今後の有害大気汚染物質対策のあり方について(第十二次報告案)」として、令和 2 年 2 月 7 日(金)から令和 2 年 3 月 9 日(月)までパブリックコメントに付された。

なお、本物質については、今年度、国際機関及び諸外国で基準値等に関わる動きはみられなかった。

3-3 クロム及び三価クロム化合物に係る健康リスク評価について（案）

1. 物質に関する基本的事項

1.1 クロム及び三価クロム化合物の物理化学的性質

クロムは、無機クロム化合物で2価、3価、6価のイオン価で、2価は容易に3価に酸化されて、自然界で安定状態となるが、3価に次いで、安定な状態が6価であり、酸化を受けやすい有機物の存在下では6価は3価へと還元される（ATSDR 2000）。3価クロムは、常温で固体、水やエタノールへの溶解性を有している。クロムの主な物理化学的性質は表1-1と表1-2のとおりである。

表 1-1. クロム（0価）の物理化学的性質

分子量：	51.996
比重：	—
融点：	1,857 °C
沸点：	2,672 °C
蒸気圧：	1 mmHg (1,616°C)
引火点：	—
発火点：	—
分配係数：	不適用
換算係数：	—

表1-2. 3価クロム化合物の物理化学的性質（ATSDR 2000）

	酢酸クロム(III) 一水和物	硝酸クロム(III)九 水和物	塩化クロム(III)	塩化クロム(III)六水 和物
CAS 番号	25013-82-5	7789-02-8	10025-73-7	10060-12-5
分子量	247.15	400.15	158.36	266.45
密度	—	—	2.76 (15°C)	1.76
化学式	Cr(CH ₃ COO) ₃ ・H ₂ O	Cr(NO ₃) ₃ ・9H ₂ O	CrCl ₃	Cr(Cl) ₃ ・6H ₂ O
融点	—	60 °C	1,150 °C	83°C
沸点	—	100 °C	1,300 °C	—
蒸気圧	—	—	—	—
引火点	—	—	—	—
発火点	—	—	—	—
分配係数	—	—	—	—
換算係数	—	—	—	—
水溶性	水に溶解	水に溶解	熱水にわずかに溶 解	58.5 g/100 mL (25°C)
有機溶媒溶 解性	エタノール不溶	エタノールとアセ トンに不溶	一般的な有機溶媒 に不溶	エタノールに溶解

	フェロクロマイト (Cr(III))	酸化クロム(III)	リン酸クロム(III)	硫酸クロム(III)
CAS 番号	1308-31-2	1308-38-9	7789-04-0	10101-53-8
分子量	223.84	151.99	146.97	392.16
密度	4.97 (20°C)	5.21	2.94 (32.5°C)	3.012
化学式	FeCr ₂ O ₄	Cr ₂ O ₃	CrPO ₄	Cr ₂ (SO ₄) ₃
融点	—	2,266°C	>1,800°C	—
沸点	—	4,000°C	—	—
蒸気圧	—	—	—	—
引火点	—	—	—	—
発火点	—	—	—	—
分配係数	—	—	—	—
換算係数	—	—	—	—
水溶性	不溶	不溶	不溶	不溶
有機溶媒溶解性	—	エタノールに不溶	—	エタノールにわずかに溶解

	亜クロム酸ナトリウム (Cr(III))	ピコリン酸クロム (Cr(III))
CAS 番号	12314-42-0	14639-25-9
分子量	106.98	418.3
密度	—	—
化学式	NaCrO ₂	C ₁₈ H ₁₂ CrN ₃ O ₆
融点	—	—
沸点	—	—
蒸気圧	—	—
引火点	—	—
発火点	—	—
分配係数	—	1.753
換算係数	—	—
水溶性	—	1 ppm (25°C)
有機溶媒溶解性	—	>6 g/L (DMSO)

1.2 クロム及び三価クロム化合物の用途・使用実態

クロムは自然界に広く分布しており、クロム鉄鉱 (FeOCr₂O₃) を原料とし、合金で特殊鋼、非鉄金属分野で利用されている。クロムの主な用途としては、合金、特殊鋼原料、防錆、めっき用として使用されている。クロムは通常、金属クロム、2価、3価、6価があるが、自然界のクロムのほとんどが3価で存在しており、人為的に6価が生産され、この3価と6価が商業的に使用されている。地殻中に存在するクロムは産業活動の結果、大気中に放出されており (EPA 1990)、繊維産業によって表層水に放出され (Fishbein 1981)、クロムを含有する電化製品の廃棄によって土壌中へ放出されると報告されている (NriaguとPcyna 1988)。3価クロムは比較的安定しており、必須元素ではあるものの、ヒト体内でその量が多くなることで健康被害を発生させる。

日本における年間生産量は2009年、輸出で約9.9万 kg/年、輸入で179万 kg/年と報告されている（化学工業日報社 2011）。

1.3 代謝及び体内動態

クロムはイオン価により動態が異なる。1日あたりの摂取は50～200 µgで吸収されたクロムのうち0.5～3%が3価で、3～6%が腸管から吸収されて6価クロムとなる。食事から摂取されたほぼ全量のクロムが、尿から完全に排出されると報告され、皮膚や汗などについては報告がない。呼気から体内に入った3価クロムは肺組織へ運ばれ、経年で濃度が高くなっている。5 µm以上のクロム粒子は繊毛運動により咽頭へ移動し、食事摂取量の一部として体外に排出されている。腸管吸収では、6価クロムは3価の3～5倍とされるが、一部は胃液によって濃度が減少する。可溶性クロム酸塩は肺上皮や気管上皮を經由して血液へ排出され、赤血球中とともに、腎臓を經由して体外へ排出される。肺組織を除けばクロムは年齢とともに蓄積濃度が減少した（IPCS, 1988）。3価クロムの代謝について、ラットに ⁵¹Crでラベルした三塩化クロム0.3 mg/kg を強制経口投与した結果、体内の放射活性は2日後に投与量の1%未満、30日後には約0.3%となり、6 日後以降の体内放射活性から求めた半減期が92日であり、糞中への排泄が投与量の約99%を占め、尿中への排泄は約0.8%とごくわずかで、吸収された3価クロムは血漿中のトランスフェリンと結合して全身に運ばれたが、著明な蓄積は肝臓のみでみられている(Sayatoら, 1982)。

1.4 種間差・種内差について

クロム酸カリウム（Cr-VI）による飲水曝露の結果が報告、ラットとマウスでの種間差があるとされる報告例があった。

2. 有害性評価

2.1 発がん性及び遺伝子障害性（変異原性）

2.1.1 定性評価

2.1.1.1 発がん性

ヒトの発がんに関する疫学知見は得られなかった。3 価クロムについては、IARC(1990)では、ヒトに対する発がん性については分類できないと評価して3 に分類し、U.S.EPA(1998)は、ヒト発がん性物質として分類できないとして、グループDに分類し、ACGIH(1993)では、ヒトに対する発がん性物質として分類できないとして、A4 に分類している。

<発がんに関する疫学研究>

発がん性に関する主要な疫学研究を表2にまとめた。発がん性があるとされる報告と非発がんとの報告に分かれており、発がんが報告された知見のほとんどは肺がんなどの呼吸器系に関するものであった。

クロムに関わる製造工場の労働者の疫学調査によって、肺がんを始めとする呼吸器がん及び肺がんリスクの増加があると報告している研究 (Mancuso と Hueper 1951) と胃がんを発症したとされる研究 (Kusiak ら(1993)) が報告されているが、反対に発がん性との因果関係がないとの報告 (Axelsson と Rylander 1980) や、発がんとの因果関係が不明 (PHS 1953、Axelsson と Rylander 1980) とする報告がある。

表 2 ヒトの疫学に関する概要

<p>MancusoとHueper (1951)は、1931～1949年に、オハイオ州のクロム酸塩工場の労働者のうち、33名の死亡例調査したところ、6例(18.2%)が呼吸器がんによるもので、工場のある地域の住民の肺がん死亡例は、全死亡者の1.2%であったことを報告している。呼吸器がんの6名の曝露環境は、不溶性クロマイト鉱石からのクロム(III) および可溶性クロム酸ナトリウムとニクロム酸塩からのクロム(VI)が、それぞれ0.10～0.58 mgクロム(III)/m³、0.01～0.15 mgクロム(VI)/m³と推測されている。</p>
<p>PHS (1953)は、米国7か所のクロム酸塩製造工場でのクロム酸塩労働者の健康状態を調べるための広範な調査を行ったところ、クロム酸塩労働者の50%に皮膚の潰瘍あるいは癬痕が見られたと報告している。しかし、平均時間加重濃度で0～0.89 mgクロム(III)/m³のクロマイト鉱石、0.005～0.17 mgクロム(VI)/m³の水溶性6価クロム化合物、0～0.47 mgクロム/m³の酸溶性・水不溶性クロム化合物(塩基性硫酸クロムを含む)についての混合体や3価クロムに曝露された労働者の死亡原因と、1940～1948年の米国内の平均死亡率に基づく期待値と比較したところ、がん以外のすべての死亡原因のSMRは116で、有意差がなかったと報告している。しかし、喉頭以外の呼吸器のがんによる死亡については、SMRは2.889であったと報告している($P<0.001$)。肺がんで死亡した事例は10名で、平均22.8年間、工場で働いた897名の生存男性労働者のうち10名は気管支に由来するがん罹患した。尚、この調査のコホートは健康保険組合に加入していた従業員のみで契約期間のきれた従業員、退職者、あるいはがんの診断後1年以上たってから死亡したケースは含まれていないとの注意書きがあった。</p>
<p>Axelsson と Rylander (1980)は、スウェーデンの2つのフェロクロム合金工場が存在する近隣の住民の810名について、肺がん死の後ろ向き環境疫学調査をおこなったが、工場の近くに住居することと肺がんリスク増大との関連性を示すデータは得られなかったと報告している。クロム(III)の濃度は、0～2.5 mg/m³、クロム(VI)の濃度は、0～0.25 mg/m³と推定されている。</p>
<p>クロム(III)への曝露が起こる皮革なめし業に従事する労働者の調査は、米国 (Stern ら 1987)、イギリス(Pippard ら 1985)、ドイツ(Korallus ら 1974a)で行われているが、クロム(III)曝露とがんリスクの増加については関係性が認められていない。</p>
<p>Kusiak ら(1993)は、クロム(III)と発がん性の因果関係について、カナダ・オンタリオ州の金鉱山労働者を対象に調査し、1955年から32年間の利用可能な死亡データをもとにして、死因の分析をしたところ、胃癌による過剰死亡(標準化死亡比SMR 1.52、95%CI: 1.25～1.85)が認められたと報告した。この労働者らはヒ素やクロム、アルミニウムの粉じんや鉱物繊維、ディーゼル排ガスに曝露されていた。このうち、60才未満の労働者ではクロムの曝露と胃癌との間に有意な関連がみられたが、60才以上の労働者には有意な関連はなかったと報告されている。</p>

<発がんに関する動物実験>

表3に発がんに関する動物実験について主な知見をまとめた。

経口曝露、吸入試験ともに、非発がん性に関する報告が多かったが、一部で発がん性が確認された知見がみられた。動物について十分は発がんについての証明はみられなかった。

慢性の経口毒性試験では、2年間及び生涯にわたって投与して非発がん性を示しており（Schroederら（1964）、Schroederら（1965））、また2年間より短い試験期間で発がん性がみられなかったとされる報告（MacKenzieら（1958））に分かれている。発がん性が認められた報告では、乳腺種（IvankovicとPreussman（1975））、前腫瘍性病変の異形成巣（Kurokawaら（1985））の報告があった。

一方、吸入試験では、非発がんとする報告がみられた（安達ら（1985））。

表3 発がん動物実験に関する概要

経口投与

MacKenzieら（1958）は、三酸化クロムを2.7 mg クロム(III)/kg/day、クロム酸カリウムを3.5 mg クロム(VI)/kg/dayの濃度で飲水により1年間投与した実験、腎臓の形態変化が見られなかったと報告している。
Schroederら（1965）が酢酸クロムを0.46 mg クロム(III)/kg/dayの濃度で飲水により2～3年間、投与した実験の結果、腎臓には組織学検査で形態変化は見られなかったと報告している。
IvankovicとPreussman（1975）は、BDラット雌雄60匹を1群とし、0、1、2、5%の濃度で酸化クロムを2年間混餌投与（5日/週で延べ600日間投与）した結果、各群の用量は0、430、860、2,140 mg/kg/dayであり、死亡時の平均日齢は890、870、880、860日であった。対照群では2匹に乳腺線維腺腫、1匹に乳癌、2匹に下垂体腺腫がみられたが、1%群では3匹、2%群では1匹に乳腺線維腺腫がみられただけで、5%群でも3匹に乳腺線維腺腫、1匹に下垂体腺腫がみられただけであった。
Kurokawaら（1985）は、Fischer 344ラット雄15匹を1群とし、0、0.05%の濃度で飲料水に添加したN-エチル-N-ヒドロキシエチルニトロソアミン（EHEN）を2週間投与してイニシエートした後に0、0.06%の濃度で三塩化クロムを25週間飲水投与して腎腫瘍の発生を検討したところ、EHENでイニシエートした場合には対照群及び0.06%群の尿細管で前腫瘍性病変の異形成巣が高率にみられ、その発生数は0.06%群で有意に多く、対照群の3/15匹、0.06%群の6/15匹に腎細胞腫瘍の発生があったが、その発生率に有意差はなかったと報告している。一方、EHENでイニシエートしなかった場合には対照群及び0.06%群で腎臓への影響はなかった。なお、飲水量から求めたクロムの用量はイニシエートした0.06%群で6.9 mg/kg/day、イニシエートしなかった0.06%群で7.0 mg/kg/dayであったと報告している。

吸入実験

安達ら（1985）は、Fischer 344ラット雌30匹を1群とし、50 mg/m ³ の酸化クロム（2.4 μm）を5時間吸入させてから2年間飼育したところ、肺内沈着量は吸入直後を100%として、12ヶ月後は14%、24ヶ月後は11%であったが、肺腫瘍の発生はなかったと報告している。

2.1.1.2 遺伝子障害性（変異原性）

表4に遺伝子障害性に関する主な知見をまとめた。

ヒトでは、染色体異常や姉妹染色体分体交換がみられなかったという報告があった（Hamamyら1987）。

表4 遺伝子障害性に関する概要

ヒト

Hamamyら（1987）は、主にクロム(Ⅲ)に曝露を受けた17名のなめし労働者は、対照群13名と比較して、染色体異常は見られなかったと報告している。しかし、なめし労働者の曝露濃度は、平均血漿クロム濃度(0.115µg/L)、平均尿中クロム濃度(0.14 µg/100 L)であって、非曝露群と差は見られなかった。

2.1.2 定量評価

IARC（1990）は、クロム及び三価クロム化合物についてヒトに対する発がん性は十分な証拠がなく、実験動物への発がん性がみられないことから、「人に対する発がん性について分類できない」としてのグループ3と結論付けている。また、ACGIH(1993)は「ヒトに対する発がん性物質として分類できない」としてのグループA4と結論付けている。US EPA（1998）は「ヒト発がん物質として分類できない」としてのグループDと結論付けている。

これらのことから、クロム及び三価クロム化合物は、ヒトに対する発がん性の証拠が十分ではなく、定量評価を行うための十分な知見もないと考えられた。

2.2 発がん性以外の有害性

2.2.1 定性評価

2.2.1.1 急性毒性

表5に急性毒性（短期曝露の知見を含む）に関する主要な知見を示した。

ヒトのクロム化合物の急性曝露の影響のほとんどは、嘔吐、腹痛や出血性胃腸炎などの消化器への影響が報告されている。（Van Heerdenら（1994）、PedersenとMørch（1978））。

表5 急性毒性に関する概要

ヒトに関するデータ

Van Heerdenら（1994）は、革なめし溶液に含まれた塩基性硫酸クロム48gを摂取して死亡した女性に下痢や腹痛、低体温などがみられ、剖検で、出血性びらん性の胃腸炎、重度の出血性膀胱炎、肺のうっ血及び浮腫、腹膜炎、腹水、広範な点状出血がみられたと報告している。

PedersenとMørch（1978）は、水酸化クロム5gを摂取した女性の場合には嘔吐や腹部の圧痛、貧血がみられ、軽度の顆粒球の減少も一時的にみられたと報告している。
--

2.2.1.2 慢性毒性

慢性毒性に関する主要な研究を表6にまとめた。これらの知見の概要は次のとおりである。

● ヒトへの影響について

Letterer (1939)は、鉄工所で死亡した原因が3価クロムによる珪肺であることを報告し、ぜん息や息切れなど呼吸器系への影響が報告されている (Sluis-Cremer と du Toit 1968、Huvinen ら 1996、Huvinen ら 2002a)。また頭痛、めまいなどの神経系への影響 (Lieberman 1941)、肝臓への影響 (Korallus ら 1974b、Sassi 1956) や、白血球の増減影響 (PHS 1953) が報告されている。

影響があるという報告とは反対に、血液、心電図、尿検査、肺機能検査、胸部X線検査による調査の結果、クロム曝露によるヒト健康への影響がなかったとされる報告 (Korallus ら 1974c、Littorin ら 1984) がある。

また厚生労働省 (H19) は、3 価クロムが糖代謝に関連する微量元素であることで、欠乏すればインスリン作用が低下して、耐糖能が低下するため、情報が不十分であることからサプリメントの大量摂取への注意喚起がなされている。

● 動物実験データ

経口投与実験では、Ivankovic と Preussman (1975)のラットを用いた90日間の酸化クロムの経口投与実験の結果から、肝臓重量のわずかな減少と脾臓重量のわずかな減少をエンドポイントにして、NOAELを2,140 mg/kg/day (クロムとして1,460 mg/kg/day) 以上と決定している。他にAnderson ら(1997)が20週間の三塩化クロムの経口投与実験を行っているが、最大量 (約46 mg/kg/day ; クロムとして15 mg/kg/day) でも影響が見られなかったことを報告している。一方、Levy と Venitt (1986) が2 mgの塩基性硫酸クロムを気管内投与して2年間飼育したが、肺腫瘍がみられず、吸入試験ではクロム混合物により、肺重量の増加をエンドポイントにLOAELを3 mg/m³(酸化クロムで4.4 mg/m³、塩基性硫酸クロムで17 mg/m³。クロムとして曝露状況で補正して0.5 mg/m³) と決定している。

表6 慢性毒性に関する概要

<職業性曝露による影響>

Lieberman (1941)は、クロム敏感者が高濃度のクロムを含む大気に曝露され、クロム誘発性喘息が起こる可能性があるが、クロム敏感者の数は少なく、また、クロム産業では交絡因子として働く可能性のある要因が多いことを報告している。尚、換気が不十分なために三酸化クロム煙の濃度が極めて高くなったクロムメッキ工場では、クロム酸塩タンクで働いていた労働者が、めまい、頭痛、weaknessといった症状がみられたことも報告したが、近年では、このような劣悪な労働条件は産業衛生の改善により今日ではもはや存在しないと付け加えている。一方、クロム(III)化合物の吸入曝露によりヒトにおいてみられる神経系への影響に関する情報は報告されていない。

PHS (1953)は、米国の7か所のクロム酸塩製造工場で働く労働者の健康状態を幅広く調査したところ、血液学では、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリットおよび白血球数に影響は認められず、赤沈速度は対照群より高かったが、その差は統計学的に有意ではなかったと報告している。この工場における様々な製造工程において、クロマイト鉱石(平均時間加重濃度0~0.89 mgクロム(III)/m³)、水溶性クロム(VI)化合物(0.005~0.17 mgクロム(VI)/m³)、酸溶性/非水溶性クロム化合物(塩基性硫酸クロ

<p>ムも含む、3価クロムの場合の曝露が起こったと報告している。</p>
<p>Sluis-Cremer と du Toit (1968)は、南アフリカのクロマイト鉱山の地下採掘場の労働者 10 名に塵肺症が見られ、X 線分析により細かい結節と肺門部陰影が認められたと報告している。なお、クロマイト鉱石のクロムは、酸化クロム(III)であった。塵肺症の原因は線維化ではなく、不溶性 X 線不透過性クロマイト塵が組織に沈積したことによるものと考えられている。他に、Letterer (1939)は、鉄工所のフェロクロム部門の噴砂工の死亡に関する case report では、死亡原因は珪肺とされたが、剖検所見では肺胞間中隔のびまん性(diffuse)拡張ならびに化学物質性の間質・肺胞性慢性肺炎が見られ、これらは酸化クロム(III)吸入によるものとも報告している。</p>
<p>Korallus ら(1974a)は、ドイツの工場で 1965～1971 年に酸化クロムの製造の従事者 54 人と、1963～1971 年に硫酸クロムの製造の従事者 74 人について、死因や転職、配置転換等の理由を調査したが、急性の呼吸器疾患に軽度の増加がみられた程度で、慢性の呼吸器疾患につながるようなものではなく、皮膚疾患の発生増加もなかったと報告した。</p>
<p>Sassi (1956)は、酸化クロム(III)あるいは硫酸クロム(III)を製造する 2 か所の工場の労働者に見られた肝障害がクロム(III)曝露によるものであることを示す証拠は得られていない。</p>
<p>Korallus ら(1974c)は、ドイツの工場で酸化クロム又は硫酸クロムの製造に従事した作業員 106 人の健康を調査したところ、42/106 人が 10 年未満、64/106 人が 10 年以上の勤務であったが、肺機能検査や胸部 X 線検査、血液や臨床化学成分、皮膚等の検査で異常はなかったと報告した。尚、調査時の職場の酸化クロム濃度は 0.18～13.2 mg/m³、硫酸クロム濃度は 0.85～2.7 mg/m³の範囲にあった。</p>
<p>Korrallus ら (1974b)は、酸化クロム (III) や硫酸クロム (III) を製造している 2 工場では胃への影響は見られなかったと報告している。</p>
<p>Littorin ら (1984)は、平均 20 年間にわたって職業曝露を受けてきた 6 産業の 17 名の男性アークステンレス溶接労働者について事例 (case control) 研究したところ、赤血球数、白血球数、ヘモグロビンおよび赤沈速度に影響が見られなかったと報告している。</p>
<p>Huvinen ら (1996) は、フィンランドにあるクロム鉄鉱の鉱山と一体となったステンレス鋼製造工場の調査で、3 価クロムに曝露された鉱山労働者 36 人 (平均年齢 44.6 才) 及び焼結設備の労働者 75 人 (同 45.5 才) について、3 価クロムがほとんど未検出であった冷間圧延設備労働者 95 人 (同 40.7 才) を対照群として比較した。その結果、調査票では鉱山労働者群で粘液分泌過多の訴えが有意に多く、焼結設備労働者群では粘液分泌過多、職場での咳や息切れ、早足時の息切れ、体調不良の訴えが有意に多かったが、いずれもオッズ比に有意な増加はなかった。肺機能試験では、鉱山労働者群の喫煙者で努力性肺活量及び 1 秒量、一酸化炭素拡散能及びそのヘモグロビン補正值が有意に低く、焼結設備労働者群でも喫煙者で努力性肺活量が有意に低かった。また、肺機能試験の結果がフィンランドの非喫煙成人男子の 5 パーセンタイル値を下回った割合は鉱山労働者群の努力性肺活量及び 1 秒量、一酸化炭素拡散能及びその各種補正值で有意に多かったが、焼結設備労働者群ではいずれの検査項目にも有意差はなかった。胸部 X 線検査ではいずれの群にも異常はなかった。なお、鉱山における粉じんの平均濃度は 1 mg/m³であり、クロム個人曝露の中央値は 0.022 mg/m³で、6 価クロムは未検出であり、焼結設備での粉じんの平均濃度は 2.4 mg/m³で粉じんの平均 5～10%がクロムであった。</p>
<p>Huvinen ら (2002a) は、フィンランドにあるクロム鉄鉱の鉱山と一体となったステンレス鋼製造工場、Huvinen ら (1996) の報告の 5 年後にフォローアップとして調査したところ、鉱山労働者 31 人、焼結設備労働者 68 人、対照群 81 人のうち、焼結設備労働者群で粘液過多、息切れ、早足時の息切れが有意に多かったが、5 年前の結果と比べて有意に増加した訴えは鼻炎のみであり、鉱山労働者群で</p>

は有意に多かった訴えはなく、5年前と比べて有意に増加した訴えもなかった。肺機能検査では焼結設備労働者群の成績に有意差はなく、5年前と比べても変化はなかったが、鉱山労働者群では喫煙者の強制肺活量のみが有意に低く、胸部X線検査ではいずれの群にも異常はなかったと報告している。なお、焼結設備労働者群で有意に多かった訴えの原因としては刺激が考えられており、鉱山労働者群の肺機能の低下については過去に高濃度の粉じん曝露があったためと思われる。

クロム（3価）は生体内で糖代謝に関連する微量ミネラルであり、欠乏するとインスリン作用が低下して耐糖能低下が生じると考えられている。厚生労働省（H19）は、クロムが添加されていない高カロリー輸液を3.5年間投与された40歳の女性に、体重減少や耐糖能低下、末梢神経の非炎症性変性、両側性錯感覚、運動失調、呼吸商の低下がみられたことが報告されており、その他の高カロリー輸液の投与に伴う同様の症例でも、糖代謝異常に関連した症状が出現したと報告している。一方、クロムをサプリメントとして600 µg/day 摂取していた人に慢性間質性腎炎が観察されたとする報告があるが、同時に服用していた3種類の高血圧治療薬の影響が考慮されておらず、1,000 µg/dayまでの摂取に伴う副作用（横紋筋融解、肝障害など）の報告が散在するが、いずれも同時に服用していた医薬品やサプリメント類の影響を否定することができないと報告している。クロムのサプリメントに関する41の疫学研究を検討したメタ・アナリシスでは糖尿病の人への投与は血糖値の改善をもたらすが、非糖尿病の人への投与は糖代謝にも脂質代謝にも何ら影響を与えないとされている。このメタ・アナリシス中で最も高水準のクロム投与はピコリン酸クロムの形態で1,000 µg/day であり、有害作用については一切記載がなかったことから、少なくともこの程度までの摂取では副作用を示す明確な報告はないと結論できるが、3価クロムに関する情報は不十分なため、サプリメントからクロムを大量に摂取することは控えるべきであるとされている。尚、我が国におけるクロムの食事摂取基準としては、18才以上の男性で推定平均必要量を30～35 µg/day、推奨量を35～40 µg/day、女性で推定平均必要量を20～25 µg/day、推奨量を25～30 µg/day の範囲内として年齢階級別に設定されている。

経口投与実験

IvankovicとPreussman (1975)は、BD ラット雌雄各5～14匹を1群とし、0、2、5%の濃度で酸化クロムを90日間（5日/週）混餌投与した結果、一般状態や体重、血液及び臨床化学成分、主要臓器の組織に影響はなかったが、肝臓及び脾臓の重量は5%群の雌雄でやや軽かった。なお、各群の用量は2%群の雄で830 mg/kg/day、雌で800 mg/kg/day、5%群の雄で2,000 mg/kg/day、雌で1,780 mg/kg/dayであったと報告された。さらに、雌雄各60匹を1群とし、0、1、2、5%の濃度で酸化クロムを2年間（5日/週）混餌投与した結果、一般状態や生存率、体重、主要臓器の組織に影響はなかった。酸化クロム投与の延べ日数は600日間で、各群の投与総量は約360 g/kg、720 g/kg、1,800 g/kgであったことから、用量は430、860、2,140 mg/kg/dayと報告されている。これらの結果から、NOAELを2,140 mg/kg/day（クロムとして1,460 mg/kg/day）以上とする。

Andersonら(1997)は、Sprague-Dawley ラット雄8匹を1群とし、0、0.0015、0.0076、0.015、0.03%の濃度で三塩化クロムを餌に添加して20週間投与した結果、各群の一般状態や体重、血液及び臨床化学成分、主要臓器の重量、肝臓及び腎臓の組織に影響はなかった。この結果から、NOAELを0.03%（約46 mg/kg/day；クロムとして15 mg/kg/day）以上とする。

吸入曝露実験

LevyとVenitt (1986)は、Porton-Wistar ラット雄48匹、雌52匹を1群とし、酸化クロム又は

クロム鉄鉱、三塩化クロム六水和物、塩基性硫酸クロムを 2 mg 気管内投与し、対照群（雄 72 匹、雌 78 匹）とともに 2 年間飼育したところ、各群の 6~10%の気管支で扁平上皮化生がみられたが、その発生率は対照群と同程度であり、いずれの群にも肺腫瘍の発生はなかったと報告している。

Derelanko ら (1999) は、Fischer 344 ラット雌雄各 15 匹を 1 群とし、クロムとして 0、3、10、30 mg/m³の吸入曝露となるように、酸化クロム (MMAD 1.8~1.9 μm) を 0、4.4、15、44 mg/m³、塩基性硫酸クロム (MMAD 4.2~4.5 μm) を 0、17、54、168 mg/m³の濃度で 13 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた。その結果、酸化クロムでは曝露に関連した死亡はなく、一般状態や体重、血液、臨床化学成分、尿、気管支肺胞洗浄液 (BAL) 中のパラメータへの影響もなかった。肺の絶対及び相対重量は 44 mg/m³群の雄で有意に増加し、甲状腺及び副甲状腺の相対重量は 15 mg/m³以上の群の雌で有意に増加した。15 mg/m³以上の群では雌雄数匹の肺で着色したマクロファージが凝集した肺胞中隔で極く軽微から軽度の間質炎症がみられ、雄の数匹では中隔細胞の過形成を伴う場合もあった。これらの顕微鏡的变化は通常、着色と関連しており、44 mg/m³群の雄でみられた肺重量の増加に対応していた。この他、リンパ節のリンパ組織増生は全曝露群にみられたが、鼻腔の病変はいずれの群にもなかった。一方、塩基性硫酸クロムの曝露では、曝露に関連した死亡はなかったが、168 mg/m³群の雌で散発的な努力性呼吸がみられ、54 mg/m³以上の群の雄及び 168 mg/m³群の雌で体重増加の有意な抑制を認めた。雌では 54 mg/m³以上の群で血清コレステロールの有意な減少と 168 mg/m³群で ALP 活性の有意な上昇がみられ、好中球数の増加を伴った白血球数の増加は 54 mg/m³以上の群の雌雄で有意差を示すこともあった。BAL 中の有核細胞数は 17 mg/m³以上の群の雌雄、分葉好中球及び単核球は 168 mg/m³群の雄でそれぞれ有意に少なかった。肺の絶対及び相対重量は 17 mg/m³以上の群の雌雄で有意に増加し、168 mg/m³群の雄で脳、腎臓の相対重量、雌雄で甲状腺及び副甲状腺の相対重量が有意に増加した。17 mg/m³以上の群の雌雄の肺にみられた肺胞の慢性炎症は慢性であり、II 型肺胞上皮の増殖や肺胞中隔への炎症細胞浸潤による肺胞壁の肥厚、及び投与物質とみられる異物と密に関連したマクロファージと多核巨細胞浸潤による多巣性の肉芽様炎症が全曝露群で認められた。咽頭の粘膜固有層及び粘膜下組織にも緑色の異物があり、マクロファージ及び多核巨細胞の浸潤を伴っていた。この他にも気管周囲のリンパ組織や縦隔リンパ節では組織球増生やリンパ組織増生がみられ、鼻腔組織の急性炎症や化膿性浸出液も投与に関連した影響と考えられた。これらの結果から、LOAEL をクロムとして 3 mg/m³ (酸化クロムで 4.4 mg/m³、塩基性硫酸クロムで 17 mg/m³。クロムとして曝露状況で補正して 0.5 mg/m³) とする。

2.2.1.3 生殖発生毒性

クロム及び三価クロム化合物の生殖発生毒性に関する主要な知見を表 7 にまとめた。

動物実験では生殖発生毒性が起こらないという報告と (Ivankovic と Preussman(1975)、Ernst(1990)、Anderson ら(1997)、Derelanko ら(1999))、経口投与によって、受胎脳の低下 (Elbetieha と Al-Hamood(1997))、雌雄の生殖器の重量の減少 (Al-Hamood ら(1998)) との影響が報告されている。

表 7 生殖発生毒性に関する概要

動物実験データ

<p>IvankovicとPreussman(1975)は、BD ラット雌雄各9 匹を1 群とし、0、2%および5% (雄 2,000 mg/kg/day、雌 1,780 mg/kg/day) の濃度で酸化クロムを60 日間 (5 日/週) 混餌投与した後に、30 日間投与を継続しながら繁殖試験を行ったところ、受胎率や妊娠期間、同腹仔数等に影響はなく、奇形の発生もなかったと報告している。</p>
<p>Ernst(1990)は、Wistarラット雄8匹を1群として0、3、6、12 mg/kg/dayの三塩化クロムを5日間腹腔内投与し、7、60日後に屠殺して精巣及び精巣上体への影響を調べた結果、3 mg/kg/day 以上の群で体重増加の有意な抑制を認めたが、精巣及び精巣上体の重量や組織、精子数等に影響はなかったと報告されている。</p>
<p>Andersonら(1997)は、Sprague-Dawleyラット雄8 匹を1 群とし、0、0.0015、0.0076、0.015、0.03%の濃度で三塩化クロムを20 週間混餌投与したところ、体重や精巣の重量に影響はなかったと報告している。なお、0.03%の餌中濃度は約46 mg/kg/day (クロムとして15 mg/kg/day) に相当している。</p>
<p>ElbetiehaとAl-Hamood(1997)は、Swissマウス雄9~10 匹、雌12~14 匹を1 群とし、0、0.2、0.5%の濃度で三塩化クロムを添加した飲水を12 週間投与した後に雄は18~20 匹の未処置の雌と、雌は4~5 匹の未処置の雄と交尾させた結果、0.5%群の雄で受胎能の有意な低下を認めた。雌では0.2%以上の群で着床数、生存胎仔数の有意な減少を認めた。また、雌雄各9~12 匹を1 群として同様に12 週間飲水投与した結果、雄の0.2%以上の群で体重増加の有意な抑制を認め、0.2%以上の群で精巣相対重量は有意に増加したが、包皮腺相対重量は有意に減少し、精囊相対重量は0.5%群で有意に減少した。雌の体重には有意な影響はなかったが、0.5%群で卵巣相対重量が有意に増加し、子宮相対重量は有意に減少したと報告している。</p>
<p>Al-Hamoodら(1998)は、Swissマウス雌25 匹を1 群として0、0.1%の濃度で三塩化クロムを添加した飲水を妊娠12 日から授乳20 日まで投与し、得られた仔 (F1) を飼育した結果、0.1%群のF1 雌雄では50 日齢の検査時に体重増加の有意な抑制と生殖器 (精巣、精囊、包皮腺、卵巣、子宮) 相対重量の有意な減少を認め、雌の腔開口日も有意に遅延した。また、60 日齢のF1 雌雄を未処置の雌雄とそれぞれ交尾させた結果、F1 雄の繁殖成績に影響はなく、F1 雌でも着床数や生存胎仔数に影響はなかったが、妊娠率は有意に低く、吸収胚の増加もみられたと報告されている</p>
<p>Derelankoら(1999)は、Fischer 344ラットの雌雄各15 匹を1 群とし、0、4.4、15 mg/m³、44 mg/m³ (曝露状況で補正 : 7.9 mg/m³、クロムとして2.7 mg/m³) の酸化クロム (MMAD 1.8~1.9 μm) 又は0、17、54 mg/m³、168 mg/m³ (曝露状況で補正 : 30 mg/m³、クロムとして9.5 mg/m³) の塩基性硫酸クロム (MMAD 4.2~4.5 μm) を13週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、いずれの場合も精巣又は卵巣の重量や組織に影響はなく、精子の運動性や形態、濃度にも影響はなかったと報告されている。</p>

2.2.2 定量評価

国際機関等による定量評価の概要を表8にまとめた。

表8 国際機関等の定量評価の概要

<p>環境省（2008）の環境リスク初期評価では、Derelankoら（1999）は、Fischer 344 ラットを用いた、酸化クロム又は塩基性硫酸クロムの吸入実験から、リンパ組織増生、肺胞の慢性炎症やII型肺胞上皮の増殖などをエンドポイントとして、LOAEL 3 mg/m³を曝露状況で補正し、0.5 mg/m³とし、LOAEL であるために10で除し、さらに試験期間が短かったことから10で除して補正して、クロムの無毒性量等を0.005 mg/m³と設定した。</p> <p>尚、経口曝露については、Andersonら（1997）のSprague-Dawley ラットを用いた混餌投与によって、酸化クロムのNOAEL 2,140 mg/kg/day（クロムとして1,460 mg/kg/day）以上から、同値を無毒性量等の設定根拠に採用したが、影響や用量などに不明な点があるために無毒性量等の設定根拠に採用しないが、不確実性10、で補正して、無毒性量等を210 mg/kg/day（クロムとして150 mg/kg/day）と設定した。</p>
<p>U.S.EPA（1998）は、適切なデータがないため、3価クロムの吸入曝露に対するRfCを導けなかったとしている。</p>
<p>ATSDR(2012)は3価クロム不溶性粒子の中期吸入曝露の最小リスク値(MRL)について、Derelankoら(1999)が雌雄のCDFラットに0、3、10、30 mg-Cr(III)/m³の濃度の酸化クロムを13週間(6時間/日、5日/週)吸入曝露させた結果に基づいて導出した。3 mg-Cr(III)/m³以上の群に肺の中隔細胞過形成、慢性的間質炎症が認められたことから、LOAELを3 mg-Cr(III)/m³とし、これを曝露時間で補正、更に肺におけるラットとヒトとの沈着量比を適用することでヒトに外挿して得られた0.43 mg-Cr(III) /m³に不確実性係数90(LOAELを用いることに対して3、種間差に対して3、個人差に対して10)を適用して得られた0.005 mg-Cr(III) /m³をMRLとした。</p> <p>3価クロム水溶性粒子の中期吸入曝露MRLについては、Derelankoら（1999）による雌雄のCDFラットへの0、3、10、30 mg-Cr(III)/m³の塩基性硫酸クロム 13週間(6時間/日、5日/週)吸入曝露研究に基づきMRLを導出している。3 mg-Cr(III)/m³以上の群に鼻部、咽喉、肺、呼吸器リンパ組織の組織学的変化や肺の相対重量増加が認められたことから、LOAELを3 mg-Cr(III)/m³とし、曝露時間で補正、更に部位による沈着量比を乗じヒトに外挿する。鼻部、咽喉での傷害について得られた0.04 mg-Cr(III) /m³ が最小値であることから、この値に不確実性係数300(LOAELを用いることに対して10、種間差に対して3、個人差に対して10)を適用して得られた0.0001 mg-Cr(III) /m³をMRLとした。</p>

3. 曝露評価【1、2章の内容が概ね決まった時点で記述】

3.1 大気中のクロム及び三価クロム化合物の起源

3.2 大気モニタリング

3.3 発生源周辺

3.4 クロム及び三価クロム化合物の曝露評価

4. 総合評価【WGでの検討を経て記述する】

4.1 代謝及び体内動態について

4.2 種差・個体差について

4.3 発がん性について

4.3.1 発がん性の有無について

4.3.2 閾値の有無について

4.4 がん性以外の有害性について

4.5 定量的データの科学的信頼性と用量－反応アセスメントについて

4.6 曝露評価について

文 献【今後、随時修正が必要】

- 安達修一, 片山博雄, 竹本和夫 (1985): クロム化合物の呼吸器への影響. (第3報) 酸化クロムの吸入暴露実験. 産業医学. 27:422-423.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2000): Toxicological profile for Chromium.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2012): Toxicological profile for Chromium.
- Al Hamood MH, A Elbetieha and H Bataineh (1998) :Sexual maturation and fertility of male and female mice exposed prenatally and postnatally to trivalent and hexavalent chromium compounds. *Reprod Fertil Dev* 10:179–183.
- Anderson RA, NA Bryden and MM Polansky (1997): Lack of toxicity of chromium chloride and chromium picolinate in rats. *Journal of the American College of Nutrition*, 16:273-279.
- Axelsson G and R Rylander (1980): Environmental chromium dust and lung cancer mortality. *Environ Res* 23:469-476.
- Davies J, D Easton and P Bidstrup (1991): Mortality from respiratory cancer and other causes in United Kingdom chromate production workers. *Br J IndMed* 48:299-313.
- Derelanko MJ, WE Rinehart, RJ Hilaski, RB Thompson and E Löser (1999): Thirteen-week subchronic rat inhalation toxicity study with a recovery phase of trivalent chromium compounds, chromic oxide, and basic chromium sulfate. *Toxicol. Sci.* 52:278–288.
- Elbetieha A and MH Al-Hamood (1997): Long-term exposure of male and female mice to trivalent and hexavalent chromium compounds: Effect on fertility. *Toxicol.* 116:39-47.
- Ernst E (1990): Testicular toxicity following short-term exposure to tri- and hexavalent chromium: An experimental study in the rat. *Toxicology Letters* 51:269–275.
- Fishbein L (1981) :Sources, transport and alterations of metal compounds: An overview. I. Arsenic, beryllium, cadmium, chromium and nickel. *Environ Health Perspect* 40:43-64. cited in ATSDR(2000).
- Hamamy HA, ZS Al-Hakkak and AF Hussain (1987): Chromosome aberrations in workers in a tannery in Iraq. *Mutat Res* 189:395-398.
- Hayes RB, Lilienfeld AM, Snell LM (1979): Mortality in chromium chemical production workers: a prospective study. *Int J Epidemiol* 8:365-374.
- Huvinen M, A Mäkitie, H Järventaus, H Wolff, T Stjernvall, A Hovi, A Hirvonen, R Ranta, M Nurminen and H Norppa (2002b) :Nasal cell micronuclei, cytology and clinical symptoms in stainless steel production workers exposed to chromium. *Mutagenesis* 17:425-429.
- Huvinen M, J Uitti, P Oksa, P Palmroos and P Laippala (2002a): Respiratory health effects of long-term exposure to different chromium species in stainless steel production. *Occup Med* 52:203-212.
- Huvinen M, J Uitti, A Zitting, P Roto, K Virkola, P Kuikka, P Laippala, and A Aitio (1996): Respiratory health of workers exposed to low levels of chromium in stainless steel production. *Occup Environ Med* 53:741-747.
- IPCS (1988): Environmental Health Criteria. 61. Chromium.
- Ivankovic S, and R Preussmann (1975) Absence of toxic and carcinogenic effect after

administration of high doses of chromic oxide pigment in subacute and long-term feeding experiments in rats. *Food Cosmet Toxicol* 13:347-351.

化学工業日報社：15107 の化学商品.

Kargacin B, KS Squibb, S Cosentino, A Zhitkovich and M Costa (1993): Comparison of the uptake and distribution of chromate in rats and mice. *Biol Trace Elem Res* 36:307-318.

Korallus U, H Ehrlicher and E Wustefeld (1974a): [Trivalent chromium compounds - results of a study in occupational medicine]. *Arb Soz Prev* 9:51-54. (in German) cited in ATSDR (1993).

Korallus U, H Ehrlicher, E Wustefeld, *et al.* (1974b): [Trivalent chromium compounds. Results of a study in occupational medicine. Part 2. Disease status analysis]. *Arb Soz Prev* 9:76-79. (German) cited in ATSDR (1993).

Korallus U, H Ehrlicher and E Wuestefeld (1974c): [Trivalent chromium compounds: Results of a study in occupational medicine. III. Clinical studies.] *Arb Soz Prev* 9: 248-252 (in German). cited in ATSDR (1993).

Kurokawa Y, M Matsushima, T Imazawa, N Takamura, M Takahashi and Y Hayashi (1985): Promoting effect of metal compounds on rat renal tumorigenesis. *J Amer Coll Toxicol* 4:321-330.

厚生労働省 (2009) 日本人の食事摂取基準 (2010 年版)「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書. 平成 21 年 5 月.

Kusiak RA, Ritchie AC, Springer J, Muller J (1993) Mortality from stomach cancer in Ontario miners. *Br J Ind Med* 50:117-126.

Letterer E (1939): [Examination of a chromium-silicotic lung.] *Arch Gewerbepath* 9:498-508. (Abstract in *J Ind Hyg Toxicol* 21:215-2 16).

Levy LS and S Venitt (1986): Carcinogenicity and mutagenicity of chromium compounds: The association between bronchial metaplasia and neoplasia. *Carcinogenesis*, 7:831-835.

Lieberman H (1941) :Chrome ulcerations of the nose and throat. *New Engl J Med* 225:132-133.

Lindberg E and G Hedenstierna (1983) Chrome plating: symptoms, findings in the upper airways, and effects on lung function. *Arch Environ Health* 38:367-374.

Littorin M, H Welinder and B Hultberg (1984) Kidney function in stainless steel welders. *Int Arch Occup Environ Health* 53:279-282.

Mackenzie RD, RU Byerrum, CFL Decker, CA Cfhoppert and RF Langham (1958) :Chronic toxicity studies II. Hexavalent and trivalent chromium administered in drinking water to rats. *Arch Ind Health* 18:232-234.

Mancuso TF and WC Hueper (1951): Occupational cancer and other health hazards in a chromate plant: a medical appraisal. I. Lung cancer in chromate workers. *Ind Med Surg* 20:358-363.

Nriagu JQ and JM Pacyna (1988): Quantitative assessment of worldwide contamination of air, water and soils by trace metals. *Nature* 333:134-139.

Pedersen RS and PT Mørch (1978) Chromic acid poisoning treated with acute hemodialysis. *Nephron* 22:592-595.

- Pippard EC, ED Acheson and PD Winter (1985) :Mortality of tanners. Br J Ind Med 42:285-287.
- Sayato Y, K Nakamuro, S Matsui and M Ando (1980): Metabolic fate of chromium compounds. I. Comparative behavior of chromium in rat administered with $\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$ and $^{51}\text{CrCl}_3$. J Pharm Dyn 3:17-23.
- Schroeder HA, JJ Balassa and WHJ Vinton (1965): Chromium, cadmium and lead in rats: Effects on life span, tumors and tissue levels. J Nutr 86:51-66.
- Sluis-Cremer GK and SJ du Toit (1968): Pneumoconiosis in chromite miners in South Africa. Br J Ind Med 25:63-67.
- Stern FB, JJ Beaumont, WE Halperin, LI Murthy, BW Hills and JM Fajen (1987): Mortality of chrome leather tannery workers and chemical exposures in tanneries. Scand J Work Environ Health 13:108-117.
- US EPA (1990): Noncarcinogenic effects of chromium: Update to health assessment document. Research Triangle Park, NC: Environmental Criteria and Assessment Office, Office of Health and Environmental Assessment, U.S. Environmental Protection Agency. EPA 600/8-87/048F.
- US PHS (1953): Health of workers in chromate producing industry, Washington DC, US Department of Health, Education and Welfare, US Public Health Service 131 pp (Publication No. 192).
- Van Heerden PV, Jenkins IR, Woods WP, Rossi E, Cameron PD (1994): Death by tanning--a case of fatal basic chromium sulphate poisoning. Intensive Care Med 20: 145-147.

3-4 六価クロム化合物に係る健康リスク評価について（案）

1. 物質に関する基本的事項

1.1 六価クロム化合物の物理化学的性質

クロムは周期律表のVIA族である。通常、金属クロムCr(0)、Cr(II)、Cr(III)、Cr(VI)の方で存在するが、自然界ではほとんどCr(III)である。Cr(VI)のほとんどは人為的に生産されたものである。商業的に使用されるのはCr(III)とCr(VI)である。六価クロムは、常温で固体、水やエタノールへの溶解性を有している。

六価クロム及びその化合物の主な物理化学的性質は表1-1、1-2のとおりである。

表1-1 六価クロムの物理化学的性質

分子量	: 51.9961
比重	: 7.1888 (20°C)
融点	: 1,890°C
沸点	: 2,482°C
蒸気圧	:
引火点	:
発火点	:
爆発範囲	:

表1-2 六価クロム化合物の物理化学的性質 (ATSDR 2000)

	二クロム酸アンモニウム (Cr(VI))	クロム酸カルシウム (Cr(VI))	酸化クロム(VI) 無水クロム酸	クロム酸鉛 (Cr(VI))
CAS 番号	7789-09-5	13765-19-0	1333-82-0	7758-97-6
分子量	252.06	156.01	99.99	323.18
密度	2.15 (25°C)	2.89	2.70 (25°C)	6.12 (15°C)
化学式	(NH ₄) ₂ Cr ₂ O ₇	CaCrO ₄	CrO ₃	PbCrO ₄
融点	170°C	—	196°C	844°C
沸点	—	—	—	—
蒸気圧	—	—	—	—
引火点	—	—	—	—
発火点	—	—	—	—
分配係数	—	—	—	—
換算係数	—	—	—	—
水溶性	30.8 g/100 mL (15°C)	2.23 g/100 mL	61.7 g/100 mL (0°C)	5.8 μg/100 mL
有機溶媒溶解性	エタノールに溶解	—	エタノールとエーテルに溶解	酢酸に不溶

	クロム酸カリウム (Cr(VI))	二クロム酸カリウム (Cr(VI))	クロム酸ナトリウム (Cr(VI))	二クロム酸ナトリウム (Cr(VI)) 二水和物
CAS 番号	7789-00-6	7778-50-9	7775-11-3	7789-12-0
分子量	194.20	294.18	161.97	298.00
密度	2.732 (18℃)	2.676 (25℃)	2.710-2.736	2.52 (13℃)
化学式	K ₂ CrO ₄	K ₂ Cr ₂ O ₇	Na ₂ CrO ₄	Na ₂ Cr ₂ O ₇ ・2H ₂ O
融点	968℃	398℃	792℃	356.7℃
沸点	—	500℃	—	400℃
蒸気圧	—	—	—	—
引火点	—	—	—	—
発火点	—	—	—	—
分配係数	—	—	—	—
換算係数	—	—	—	—
水溶性	62.9 g/100 mL (20℃)	4.9 g/100 mL (0℃)	87.3 g/100 mL (30℃)	230 g/100 mL (0℃)
有機溶媒溶解性	エタノールに不溶	エタノールとアセトンに不溶	メタノールに溶解	エタノールに不溶

	クロム酸ストロンチウム (Cr(VI))	クロム酸亜鉛 (Cr(VI))
CAS 番号	7789-06-2	13530-65-9
分子量	203.61	181.97
密度	3.895 (15℃)	3.40
化学式	SrCrO ₄	ZnCrO ₄
融点	—	—
沸点	—	—
蒸気圧	—	—
引火点	—	—
発火点	—	—
分配係数	—	—
換算係数	—	—
水溶性	0.12 g/100 mL (15℃)	不溶
有機溶媒溶解性	アセチルアセトンに溶解	アセトンに不溶

1.2 六価クロム化合物の用途・使用実態

クロムの主な使用用途としては、スーパーアロイ、耐食・耐熱鋼、アルミ合金（ステンレス製等）、クロム酸塩類（顔料原料、皮革なめし、触媒、酸化剤、金属表面処理剤、清缶剤、木材防腐剤原料、研磨剤、ガラス着色剤、媒染剤、耐火物原料）などに利用されている。

また、日本における年間生産量は2009年、輸出で約9.9万 kg/年、輸入で179万 kg/年と報告されている（化学工業日報社 2011）。

1.3 代謝及び体内動態

毒性はこの型と水溶解性によって、大きく異なる。最も毒性の強いのは可溶性のCr(VI)であり、酸化クロムCr(VI)、クロム酸塩類などである。これらの化合物は水溶液中で強力な酸化力を持っている。水難溶性のCr(VI)であるクロム酸亜鉛は長期間にわたる経気道的曝露時に呼吸器系にがんをつくることが知られているが、これは難溶性であるため肺から消失が遅いことに起因するとおもわれる。三価のクロムは比較的安定で、ヒトにとって必須なものとして知られているがその量が多くなると健康障害をおこす。

2. 健康影響評価

2.1 発がん性及び遺伝子障害性（変異原性）

2.1.1 定性評価

2.1.1.1 発がん性

IARC(2012)は、六価クロム化合物の発がん性について、ヒトについては肺がんを引き起こすことが認められており、鼻部、副鼻腔における発がんとの正の関連が認められていることから、十分な知見が得られているとした。また、動物実験に関しても十分な知見が得られている。従って、IARC(1990)に引き続き六価クロム化合物はグループ1(ヒトへの発がん性がある)と分類した。

<発がんに関する疫学的研究>

数多くの産業において、クロム(VI)への職業的曝露により呼吸器がん（特に気管支・鼻のがん）のリスクが増大したことが示されている。後ろ向き死亡率調査が行なわれた産業としては、クロム酸塩製造、クロム酸塩色素製造・使用、クロムメッキ、ステンレス溶接、フェロクロム合金製造、皮革なめし業が含まれる。

様々な六価および三価のクロム化合物に曝露されたクロム酸塩製造労働者、及び主にクロム(VI)に曝露されたクロム酸塩色素製造労働者の研究では、いずれも呼吸器がんとの関連性が示された。クロム(VI)および他の物質（ニッケルなど）に曝露されたクロムメッキ工の調査では、一般に、クロム(VI)に発がん性があるという説を支持するデータが得られている。クロム(VI) やその他の化学物質に曝露されたステンレス溶接工と主にクロム(0)とクロム(III)に曝露されクロム(VI)にも若干は曝露されたフェロクロム合金労働者の調査では、はっきりした結論は得られていない。クロム(III)に曝露される皮革なめし工の調査では否定的なデータしか得られていない。

クロム酸塩製造工業におけるクロム(VI)曝露を呼吸器がんの原因とみなした報告の多くでは、労働者が実際に受けたクロム(VI)曝露レベルは示されていない。更に、喫煙、他の有害化学物質への曝露、以前の職歴といった寄与因子に関する情報も与えられていないことが多い。以上まとめると、報告の中には問題点をはらむものもあるが、クロム酸塩製造工業におけるクロム(VI)への職業的曝露は呼吸器がんのリスク増大と関連があるものの、過去30-40年の間に製造工程と産業衛生が改善されたことによりリスクは低下してきているといえる。

クロムメッキ労働者におけるがんリスク調査では、肯定的な結果と否定的な結果の両方が得られてい

るが、全般的にはクロム(VI)の発がん性を支持している。

経口的曝露による発がん性については、ヒト、動物ともに十分な証明はなされていない。また、経皮曝露によりヒトおよび動物に現れる発がん作用に関する報告は見当たらない。

表 2 ヒトの疫学に関する概要

<クロム酸塩製造工場労働者>

肺がんと関連性を最初に示した米国におけるクロム酸塩製造工場労働者の疫学調査は、1930～1947年にかけて7か所の工場で鉍石からのクロム酸塩抽出作業に従事した1445名の労働者についてなされたものである。193名のクロム酸塩製造労働者の死亡率と死亡原因をクロム酸塩非曝露産業労働者733名の死亡と比較した。曝露群では呼吸器のがんによる死亡例が42例あった、これは全死亡例の21.8%、全がん死亡例の63.6%を占めた。対照群では、呼吸器がんによる死亡は全死亡の1.4%、全がん死亡例の8.7%であった(Machle & Gregorius 1948)。この調査は、コホートの記述が不十分、死亡数が比較的少ない、報告の仕方がまずいという欠点があるが、その結果が発表されて以後、同じクロム酸塩製造工場における職場環境と労働者の健康についての広範な調査がなされる刺激剤となった。これらの工場での様々な製造過程において、労働者はクロマイト鉍石(平均時間加重濃度0～0.89 mgCr(III)/m³)、水溶性六価クロム化合物[0.005～0.17 mgCr(VI)/ m³]および酸溶性/水不溶性クロム化合物(塩基性硫酸クロムを含む;0～0.47 mgCr/m³;これらはすべてが三価クロムの場合もあればそうでない場合もある)に曝露された。これらの工場の従業員の死亡例が1940～1948年の米国での平均死亡率に基づく期待値と比較された。がん以外の全死亡原因のSMRは116で、有意ではなかった。しかし、喉頭以外の呼吸器のがんによる死亡については、SMRは2.889であった(P<0.001)。この調査のコホートは健康保険組合に加入していた従業員のみで契約期間のきれた従業員、退職者、あるいはがんの診断後1年以上たってから死亡したケースは含まれていない。しかし、こうしたケースが除外されることによりリスクが過大評価されることになったのかあるいは過小評価されたのかは不明である。10名の肺がん死例に加え、平均22.8年間これらの工場で働いた897名の生存男性労働者のうち10名が気管支に由来するがんの診断を受けた(PHS 1953)。

1937～1940年の4年間に少なくとも3か月間米国のクロム酸塩工場3か所のいずれかで働き、その後1960年まで追跡された1212名の男性労働者コホートにおいて呼吸器がんが高頻度で見られた(SMR=850.9)。死亡率の期待値は米国全体の男性死亡率から出したものである(Taylor 1966)。

呼吸器がんによる死亡リスクの増大はクロム酸塩製造従事期間と相関したが、曝露レベル、喫煙、他の化学物質の曝露といったことについての情報は示されていない。これらのデータを数年後に分析したところ、呼吸器がんのSMRは更に高かった(SMR=942.6)(Enterline 1974)。

メリーランド州Baltimoreの病院の記録を調査したところ、1925～1948にかけた290名の男性が肺がんで入院し、うち11名がクロム酸塩曝露経験があり、10名がその地方のクロム酸塩製造工場で働いていたことがあった。他の原因で入院した725名の患者についてはクロム酸塩曝露の形跡は見られなかった(Baetjer 1950)。

メリーランド州Baltimoreの同じクロム酸塩製造工場に1945～1959年にかけて少なくとも90日間働き1977年まで追跡された2101名のコホートにおいては、Baltimoreの死亡率に基づく期待値が29.16であるのに対し、肺がん死亡数は59例であった。SMRは202と有意であった($P<0.01$)。3年以上の長期勤続者は短期勤続者(90日～2年)よりリスクが高かった(Hayesら 1979)。OSHAによる別の分析では、この調査におけるBaltimoreの工場の1945～1949年の通常の濃度は $0.413 \text{ mgCr(VI)/m}^3$ であると見積られた。

1931～1949年にかけてオハイオ州のクロム酸塩工場の労働者33名の死亡例のうち、6例(18.2%)は呼吸器がんによるものであったのに対して、工場所在地の郡住民の肺がん死亡例は全死亡者の1.2%であった。これら6名それぞれについて、不溶性クロマイト鉱石からのクロム(III)および可溶性クロム酸ナトリウムとニクロム酸塩からのクロム(VI)の濃度はそれぞれ $0.10\sim 0.58 \text{ mgCr(III)/m}^3$ 、 $0.01\sim 0.15 \text{ mgCr(VI)/m}^3$ と見積られた(Mancuso & Hueper 1951)。コホートの規模および追跡が完全であったかどうかについて詳細は不明である。この工場での追跡では、1931～1937年の少なくとも一年間働いた332名の男性コホートを1974年まで追跡した。173名が死亡し、うち66名はがんによる死亡であった。これら66名のうち、41名は肺がんにより死亡した。対照群との比較はなされていないが、肺がんによる死亡率は累積曝露量別に分けたところ、相関性を示した(Mancuso 1975)。

Mancuso (1997) は、アメリカ・オハイオ州のクロム酸塩製造工場で1931年～1937年に1年以上雇用された男性労働者332人を対象として調査し、1993年末までに283名が死亡しており、肺がんによる死亡者は66人(23%)と報告した。年令で調整した肺がんの死亡率の増加は、総クロム、不溶性クロム(3価)、可溶性クロム(6価)のいずれの累積曝露の増加とも関連したことから、肺がんリスクの増加は6価クロムによるものだけでなく、3価クロム、総クロムも関与するものと考えられた。なお、この報告では、3価クロムの曝露評価や標準人口に基づくリスク評価が不適切であるとの指摘もあり、この指摘に基づく、肺がんのリスクの増加は6価クロムの影響であったと考えられる。

1948～1949年にかけて、3か所のクロム酸塩製造工場に働く労働者786名のうち2名にX線検査で肺がんが検出されて以後、これらの工場における追跡調査が1955年になされた。この追跡調査では、1949～1958年に死亡した59名中12名が肺がんによる死亡であることが判明した。イングランドおよびウエールズにおける男性の死亡統計と比べると、SMRは364であった($P<0.005$)(Bidstrup & Case 1856)。勤続一年経過した比較的新しい労働者を加えた同じ工場でのもう一つの追跡調査では、1948～1977年にかけて2636名が追跡された。すべての死亡のO/Eは $602/445.3$ 、SMRは135であった($P<0.001$)。死亡数が期待値を上回った主要要因は肺がんであった(O/E= $116/47.9$ 、SMR= 242)($P<0.001$)。鼻のがんが2名にみられた(O/E= $2/0.28$ 、SMR= 714 、 $P=0.033$)。そのコホートをさらに分析したところでは、1950年に作業環境が改善されて以来肺がんのリスクは減少したことが示された(Aldersonら 1981)。

Gibbら(2000)はアメリカ・メリーランド州のクロム酸塩製造工場で1950~1974年の間に新規雇用された2,357人の男性労働者を対象とした調査を行った。調査対象者のうち、855人が死亡し、年齢・人種・暦年で調整した全米の死亡率に基づくオッズ比をみると、白人労働者(1,205人)では全死亡、肺がん、精神神経障害及び人格障害、非白人労働者(848人)では全がん、動脈硬化性心臓疾患、肺がん、前立腺がん、自殺、人種不明の労働者(304人)では精神神経障害及び人格障害の値が有意に高かった。肺がんによる死亡(122人)は、71人(58%)が白人労働者、47人(39%)が非白人労働者、4人(3%)が人種不明の労働者であった。6価クロムの累積曝露量と肺がんとの間には強い量-反応関係があったが、刺激症状、3価クロムの累積曝露量、作業年数と肺がんの間にはいずれも関連はなかった。6価クロムの累積曝露量と肺がんの過剰リスクとの関連において、喫煙習慣による交絡の影響はなかった。このため、肺がんリスクの増加は3価クロムへの曝露によるものではなく、6価クロムへのばく露によるものと考えられた。

英国での3か所のクロム酸塩製造工場では1950年に開始され1958~1960年に完了した大規模な産業衛生改革以後の労働者に主に注目しながら、更に追跡調査がなされている。その分析は1950年1月1日に在籍するかあるいは1976年6月30日以前に雇用された労働者で、少なくとも1年間働いた2298名を対象としている。死亡率は1988年12月31日まで追跡された(Daviesら 1991)。Aldersonらの以前の追跡調査と異なり、この調査では事務職が除外された。1945年以前に働き始めた労働者を初期(長期勤続)群、1945~1960年に働き始めたものを改革前群、改革完了後に雇用されたものを改革後群と分類した。2か所の比較的大きな工場では、1422名の初期(長期勤続)群において肺がん死亡者(O/E=175/288.97、SHR=197、P<0.001)と鼻がん死亡者(O/E=4/0.26、SMR=1.538、P<0.001)の有意な増加がみられた。677名の改革後群では、肺がん死亡の増加は見られなかったが(O/E=14/13.7、SMR=102、n.s.)、この群の労働者においてリスクの増大が起こらないこと断定するには更に追跡が必要である。初期(長期勤続)群において、勤続2年以上の男性にリスクの影響が見られ、10年以上働いたものではリスクは高かった(SMR=225)。クロム酸塩曝露レベルが最大であった職種についていた男性はO/Eが151/61.73、SMRが245と、曝露レベルの低い労働者(O/E=21/19.57、SMR=107)より高いリスクを示した(Daviesら 1991)。これらの報告において、喫煙に関する信頼できるデータは示されておらず、曝露濃度も記されていない。しかし、1950年頃に英国の3か所のクロム酸塩製造工場における職場のクロムレベルを別個に分析したところでは、製造の様々な段階における平均レベルは0.006~2.14 mgCr(III)/m³、0.002~0.88 mgCr(VI)/m³であった(Buckkel & Harvey 1951)。このコホートを更に追跡して、作業環境改善とともにリスクが低下することを確認し、それと同時に年齢、勤続期間、最初の曝露後に期間といった要因を分析し、喫煙習慣も検討することの重要性が指摘されている(Daviesら 1991)。

ドイツ連邦共和国の2か所のクロム酸塩製造工場における肺がんによる死亡率と工場の操業状態、産業衛生の年次変化との関係が検討された。そのコホートは1948年以前から1979年までの間に少なくとも1年間働いた1140名の労働者により校正された。呼吸器がんについては、1か所ではO/Eが21/10.93、SMRが192、もう一か所ではそれぞれ30/13.41、224であった。どちらの工場でもSMRを5年間にわたって分析したところでは次第に低下した(Korallusら 1982)。

1936~1973年に操業していた日本のある小規模のクロム酸塩製造工場では、死亡診断書によると肺がん例が14例観られた。1975年の日本における気管支がんによる死亡率が10万人あたり13.3名であるのに対し、この工場では10万人あたり657.9名と高い死亡率を示した(Ohsakiら 1978)。

<p>1918～1975年の間に最低1年間クロム化合物製造に従事し、1978年まで追跡された896名の男性(既に死亡していた120名を含む)の死亡率と罹病率の調査では、SMRが有意であったのは肺がんについてのみであった(O/E=26/2.746, SMR=950)。クロム関連作業の期間が長くなるにつれ、呼吸器がんによる死亡が増えた。1950～1978年の全般的な呼吸器がんリスクはO/E=31/3.359(SMR=923)であった。これら31例には肺がんが25例、上顎洞がんが5例、鼻腔がんが1例含まれていた。他の臓器(特に胃や肝臓)のがんによる死亡リスクは増加しなかった(Satohら 1981)。</p>
<p>イタリアのある工場では1938～1953年にかけて最低一年間にわたりニクロム酸塩と三酸化クロムの製造に従事した85名の男性の調査では、気管支原発がんが1例見られたが(Sassi 1956)、それ以上の分析はなされなかった。</p>

<クロム酸塩色素の製造と使用>

<p>クロム酸塩色素製造に従事した労働者の調査でも、肺がんリスク増大との関連が常に認められている(Sheffetら 1982 ; Hayesら 1989)。</p>
--

<クロムメッキ>

<p>クロムメッキ労働者におけるクロム(VI)と肺がんの因果関係について、Silversteinら (1981) は、肺がんと作業との関連があるという結果を報告したが、Dalagerら (1980) は肺がんとの関連性を否定する結果を示した。</p>
<p>Royle (1975a) は、イギリスのヨークシャーで、クロムめっき労働者を調査したところ、全悪性疾患による死亡率に有意な増加が見られたが、肺がんの発生頻度に有意差がなかったと報告している。</p>
<p>Sorahanら (1987)は、クロム(VI)と発がんの因果関係について、クロムめっきに従事する男性労働者を調査し、胃がん、肺がん、鼻・鼻腔がん、肺・気管支がん及び全がんのリスクの高い業務は、主にクロム酸としてクロム(VI)に曝露されるクロム浴を扱う作業であったと報告している。</p>
<p>日本の調査では、肺がんによる死亡率の増加は認められなかった(Okubo & Tsuchiya 1977 ; 1979 ; Takahashi & Okubo 1990)。</p>
<p>イタリアの研究では、肺がんによる死亡率が増大した(Guillemin & Berode 1978)。</p>
<p>電気メッキ工業におけるクロム(VI)曝露は、肺がん、鼻がんそして恐らくは胃がんとも関連するのに加えて、口腔がんとも関連性を有する可能性がある(Hanslianら 1967)。</p>

<その他の作業>

<p>ステンレス溶接工の調査でははっきりした結果は得られなかった(Becker ら.1985 ; Sjogren ら. 1987)。</p>
<p>フェロクロム合金工業の労働者の調査では明確な結論は得られていない(Axelsson ら. 1980 ; Langard ら.1980 ; 1990)。</p>
<p>主にクロム(III)への曝露が起こる皮革なめし労働者の調査が米国 (Stern ら. 1987) 、英国(Pippard ら. 1985)、ドイツ連邦共和国(Korallus ら. 1974a)で行なわれたが、クロム(III)曝露とがんリスク増大との関係は認められていない。</p>

<呼吸器以外のがん>

<p>クロム酸塩色素を製造するニュージャージー州の工場を対象とした調査では、胃がん、すい臓がん、ホジキン病のリスクの増加は有意でなかった。さらに分析したところ、白人労働者男性の胃がんリスクは有意であった(Sheffet ら 1982)。</p>
<p>米国の自動車製造工場のダイカストおよび電気メッキ部門では膀胱がんの増加は見られなかった(Silversteinら 1981)。</p>
<p>Royle (1975a) は、イギリスのヨークシャーで、クロムめっき労働者を調査したところ、全悪性疾患による死亡率に有意な増加が見られたが、胃がんの発生頻度に有意差がなかったと報告している。</p>
<p>1946-1975年にかけて英国の別の工場で最低6か月間雇用された2689名のクロムメッキ労働者(男性1288名、女性1401名)のコホートにおける死亡率調査では、イングランドおよびウェールズの死亡率と比べて数種類のがんについてリスクが高かった。男性労働者でリスクが有意に高かったのは、胃がん(SMR=186, P<0.05)、鼻・鼻腔がん(SMR=186, P<0.05)であった。女性の場合はリスクの増加は見られなかった。男性におけるリスクの増大はほとんどがクロム浴を扱う作業によると見なされた。その場合、主にクロム酸の形でクロム(VI)に曝露された。喫煙習慣に関するデータは得られていないが、報告者はクロム作業の期間が喫煙習慣と相関するとは思っていない(Sorahanら 1987)。</p>
<p>チェコスロバキアのクロム電気メッキ工場の従業員77名における調査では、14名に合計16件の口腔がんがみられた。3例の組織学検査では前がん状態と見なされる乳頭腫と診断された。これらの乳頭腫はいずれもクロムを含有しており(平均9.25mg%)、口からの吸入によるクロム曝露によるものと見なされた。電気メッキ工の呼吸ゾーンの分析では、メッキ浴上の平均大気レベルは0.414 mgCr (VI)/m³であった(Hanslianら 1967)。</p>
<p>ノルウェーのフェロクロム製造工場のコホート調査では379名のフェロクロム労働者のうち、12名に前立腺がん(SMR=151)、5名に腎臓がん(SMR=273)がみられた(全国統計との比較)。前立腺がんと腎臓がんのSMRの統計学的有意性については触れられていないが、その原因はクロム曝露以外の何らかの因子(特定されていない)によると考えられた(Langardら 1990)。この追跡調査では国内フェロシリコン対照群は用いられなかった。電気メッキ工業におけるクロム(VI)曝露は、肺がん、鼻がんそして恐らくは胃がんとも関連するのに加えて、口腔がんとも関連性を有する可能性がある。</p>
<p>Kusiakら(1993)は、カナダ・オンタリオ州の金鉱山労働者を対象に調査し、1955年から32年間の利用可能な死亡データをもとにして、死因の分析をしたところ、胃がんによる過剰死亡(標準化死亡比SMR 1.52、95%CI: 1.25~1.85)が認められたと報告した。この労働者は、クロム、ヒ素、アルミニウムの粉じんや鉱物繊維、ディーゼル排ガスに曝露されていた。このうち、60才未満の労働者ではクロムの曝露と胃がんとの間に有意な関連がみられたが、60才以上の労働者には有意な関連はなかった。</p>

<一般環境曝露>

<p>スウェーデンのフェロクロム合金工場が2つある郡の住民のうち810名の肺がん死者について後ろ向き環境疫学調査がなされた。その調査ではこれらの工場の近くに住居することと肺がんリスク増大との関連性を示すデータは得られなかった。クロム(III)の濃度は、0~2.5 mg/m³、クロム(VI)の濃度は、0~0.25 mg/m³と推定されている(Axelsson & Rylander 1980)。</p>

中華人民共和国におけるクロム溶解を伴う合金工場近くの汚染地域の住民について後ろ向き死亡率調査が行われ、肺がんと胃がんの増加が見られた。この合金工場では1961年にクロム溶解作業が始まり、本格操業が1965年に始まったが、その年にはクロム(VI)を含有する排液が劇的に増加した。この集団の追跡は1970～1978年までなされた。集団の規模は報告されていない。曝露集団における訂正死亡率は、その地域の一般人口死亡率が10万人あたり65.4であるのに対し10万人あたり71.89～92.66であった。肺がんによる訂正死亡率は、その地域の一般人口の場合が10万人あたり11.12であったのに対し10万人あたり13.17～21.39であった。胃がんによる訂正死亡率は10万人あたり27.67～55.17で、その地域の全体値(不明)より高かったということである。廃業サイト付近に住むものほどがんの頻度が高かった(Zhang & Li 1987)。それ以上の情報は示されておらず、汚染経過に関する記述から曝露レベルの推定はできなかった。この曝露集団はおそらくすべての環境関連経路(例：大気、飲料水、食物、土壌)により曝露を受けたものと考えられる。

1973年に建設現場でクロムスラグ汚染が発見された東京のある地域に住む主婦を対象にした広範な疫学調査がなされた。その調査の対象になった主婦はこの地域に1978～1988年にかけて住んでいた人たちであり、非汚染地域の主婦を対照群とした。質問表調査、理学検査、および臨床検査を毎年行った。調査期間の前期には頭痛、疲労感、lightheadednessや眼、鼻の刺激症状、下痢、便秘を自覚的に訴える場合は曝露群の方が対照群より高かったが、後期においてはその差は次第に小さくなった。耳咽喉検査では有意差が散発的に見られたが、報告者はそうした差とクロムスラグとの関連を結論付けるにはもっと継続調査をする必要があると指摘している。

胸部X線、肺機能、血圧、肝機能、尿の各検査では曝露群と対照群との間に有意差は認められなかった(Greater Tokyo Bureau of Hygiene 1989)。

<発がんに関する動物実験>

慢性吸入研究で、クロム(VI)は動物において発がん性が見られた研究報告は限られている。肺がん以外の呼吸器への障害もクロム吸入曝露の主な標的である。

表 3 動物実験に関する概要

経口投与実験

9 mgCr(VI) /kg/dayの割合でクロム酸カリウムを飲み水に加えたものを3世代(880日間)にわたり与えられたマウスには発がん性を示すデータは得られなかった(Borneffら 1968)。

酸化クロムを2040 mgCr(III)/kg/dayの割合で食餌と共に週5日、2年間与えられた雌雄のラットでは発がん性を示すデータは得られなかった。更に、その後600日後にこれらのラットの仔に発がん性を示す徴候は得られなかった(Ivankovic & Preussmann 1975)。

MacKenzieら(1958)は、三酸化クロムを2.7 mgクロム(III)/kg/day、クロム酸カリウムを3.5 mgクロム(VI)/kg/dayの濃度で飲水により1年間投与した実験、腎臓の形態変化が見られなかったと報告している。

Schroederら(1964)は、Long-Evans ラット雄46匹及び雌50匹、Swiss マウス雌雄各54匹を1群とし、0、0.0022%の濃度で飲水に添加した酢酸クロムを生涯にわたって投与したところ、腫瘍の発生率に有意な増加はなかったと報告している。

吸入実験

<p>クロム酸カルシウムとして4.3 mg Cr(VI)/m³の曝露を受けたマウスの肺がん頻度は対照群の2.8倍になった (Netteshelmら 1971)。</p>
<p>18か月間にわたりニクロム酸ナトリウムの形で0.1 mgCr(VI)/m³に曝露され、以後12か月間追跡された19匹のラットのうち3匹に肺腫瘍が見られた。うち2匹は腺腫、もう1匹は腺がんであった。37匹の対照ラットあるいは0.05 mgCr(VI)/m³以下の曝露レベルであったラットには肺腫瘍は全く見られなかった(Glaserら 1986 ; 1988)。曝露ラットにおける肺腫瘍頻度の増加はSyracuse Research Corporationが行ったFisher直接確率法による検定で有意であった (P =0.03)。</p>
<p>ニクロム酸カリウムあるいはクロム塵の形で1.6 mgCr(VI)/m³の曝露を毎日4時間、週5日にわたって受けたラット、家兎あるいはモルモットに発がん作用は全く見られなかった。慢性動物実験報告もいくつか発表されている(Baetjerら 1959b ; Steffee & Baetjer 1965)。</p>
<p>Netteshelmら (1971) は、クロム酸カルシウムとして4.3 mg クロム(VI)/m³を吸入させたマウスは、対照群と比較して肺がん発生率が2.8倍になったと報告されている。</p>
<p>Levy ら(1986)は、雌雄 101 匹のラットに高シリカクロム鉱石を気管内投与し、100 匹の対照群とともに 2 年間飼育したところ、高シリカクロム鉱石群の気管支で扁平上皮化生や異形成の発生率に有意な増加はなく、肺腫瘍の発生もなかったと報告している。</p>
<p>Lee ら (1989)は、二酸化クロム 15.5 mg クロム(VI)/m³を 2 年間吸入させたラットにおいて腫瘍発生頻度に有意な増加は見られなかった。</p>

2.1.1.2 遺伝子障害性 (変異原性)

最近の報告を表4にまとめた。

クロム汚染環境で働くヒトにおけるクロム曝露の遺伝毒性を調べた研究がいくつか報告されている。クロムおよびその化合物、特にクロム(VI)は、曝露を受けた労働者の染色体に影響を及ぼし得るといえる。このことは、DNAへの作用が発がん機構に関与することからして、発がん性の可能性を示唆するものである。高齢の労働者より若年労働者の方がクロムやニッケルの遺伝毒性の影響を受けやすいと思われる。

クロムあるいはその化合物の吸入曝露により動物に現れる遺伝毒性に関して得られている情報は限られている。

表 4 遺伝子障害性に関する概要

哺乳動物細胞の *in vivo* 試験

<p>曝露されたラットに、末梢リンパ球の染色体異常と姉妹染色分体交換の頻度が増大したが、骨髓細胞にはそうした変化は見られなかった(Koshiら 1987)。</p>
--

ヒトの *in vivo* 試験

<p>平均曝露レベルが0.055 mgCr(VI)/m³あるいは0.081 mgCr(total)/m³のステンレス溶接工の疫学調</p>

<p>査では、リンパ球の姉妹染色分体交換の数に増加は見られなかった。これらの溶接工は溶接ロッドからのニッケルとモリブデンにも曝露されていた(Littorinら 1983)。</p>
<p>電気メッキ工場で働く労働者におけるクロム(VI)の遺伝毒性を調べるためにも行なわれた。調べられた24名の労働者のうち、姉妹染色分体交換頻度に変化が見られたものは皆無であった(Nagaya 1986)。</p>
<p>平均21年間にわたりクロム(VI)に職業的に曝露されたステンレス溶接工は、対照群と比べ、染色体異常や姉妹染色分体交換の増加は示さなかった。実際の曝露レベルはその報告では示されていない(Husgafvel-Pursiainenら 1982)。</p>
<p>クロム酸塩の形でクロム(VI)に曝露されたクロムメッキ工業の労働者12名においてリンパ球の姉妹染色分体交換の頻度が対照群と比べて有意に高くなり、この傾向は特に22才以下の若年労働者において顕著であった(Stellaら 1982)</p>
<p>三酸化クロムの形でクロム(VI)に曝露された電気メッキ労働者では、調査した4工場のうち2工場で末梢リンパ球の染色体異常の頻度が有意に高くなった。これら2工場のうち、1か所は"bright"メッキ工場であり、クロム以外にニッケル曝露も生じていたが、もう一か所は"hard"メッキ工場であり、クロム曝露のみが起こっていた。染色体異常の頻度増大は尿中クロム値とは相関はほとんど示さず、"bright"メッキ工における染色体異常の頻度増大のみ曝露期間との有意な相関を示した。"hard"メッキ工には対照群と比べて姉妹染色分体交換の有意な増加が見られ("bright"メッキ工での姉妹染色分体交換は評価されなかった)、喫煙がその増大を更に大きくすると思われた(対照群よりその頻度が高かったのは喫煙者が8名中7名、非喫煙者が11名中7名であった)。更に、姉妹染色分体交換の頻度増大は尿中クロム値と正の相関を示した(Sartoら 1982)。</p>
<p>3年間にわたり末梢リンパ球の細胞遺伝学的分析を繰り返したところでは、一群のステンレス溶接工において対照群と比べ染色体異常と姉妹染色分体交換の頻度増大が認められた。これらの労働者は12.1年にわたりクロム(VI)に曝露されていた(曝露レベルは不明)が、紫外線、少量のマンガ、ニッケル、鉄およびマグネシウムへの曝露の可能性も否定できない(Koshiら 1984)。</p>
<p>電気メッキ労働者の平均曝露レベルを示した報告はひとつしか見当たらない。その報告によると、平均0.008 mgCr(VI)/m³に曝露された労働者は染色体異常と姉妹染色分体交換が増加した。しかし、毛髪や便中にはクロムとともにニッケルが対照群と比べて高濃度に認められた(Dengら 1988)。</p>
<p>Eliasら (1989a)は、電機メッキ工と溶接工についてと非ばく露の対照群と比較して、労働者にリンパ球染色体異常頻度の増加が見られたと報告している。</p>

2.1.2 定量評価

国際機関等によるガイドライン値等の定量評価の概要を表5にまとめた。

表5 国際機関等の定量評価の概要

<p>WHO欧州事務局 (2000) は比較的低濃度 (2 µg/m³、11.4 µg/m³) のクロム製造労働者のコホート調査から得られた二つのユニットリスク $1.5 \times 10^{-2}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ と $7.2 \times 10^{-3}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ との算術平均から $1.1 \times 10^{-2}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ を得たが、他方、クロム濃度の最も高かったノルウェーのクロム酸塩製造労働者から得られたユニットリスクは $1.3 \times 10^{-1}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ であった。そこで、この二つのユニットリスク $1.1 \times 10^{-2}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ と $1.3 \times 10^{-1}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ を幾何平均した値、$4 \times 10^{-2}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ をユニットリスクのガイドライン</p>
--

として提示している。

USEPA (1998a ; 1998b) は、Mancuso(1975)のデータをもとに、①曝露濃度の補正 (労働者のデータであるので、8時間を24時間に、労働日数の240日を365日に)、②量-反応関係についてはDoll(1971)のモデル式を用いて、③リスクモデルへの外挿、④ユニットリスクの計算、から六価クロムのユニットリスクを $1.2 \times 10^{-2} / (\mu\text{g}/\text{m}^3)$ と定めている。 10^{-5} のリスクレベルでの濃度は $0.0008 \mu\text{g}/\text{m}^3$ となる。なお、同じデータを用いて、より簡易な計算方法 (直接法) を用いた結果、ユニットリスクは $1.4 \times 10^{-2} / (\mu\text{g}/\text{m}^3)$ となり、前者よりわずかに高い値となっている。

カナダ政府 (1994) は、Mancuso (1975) のクロム酸塩製造工場での吸入コホート調査が、小規模調査ではあるが追跡時間が長く、肺がんの潜伏期間を十分に説明できるとして、総クロムの吸入TD0.05値を $4.6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を設定している。なお、このクロム酸塩製造工場でのクロムは3価 : 6価が6 : 1と報告されていることから、1/7で補正し、6価クロムのTD0.05を $0.66 \mu\text{g}/\text{m}^3$ と設定している。

2.2 発がん性以外の有害性

2.2.1 定性評価

2.2.1.1 急性毒性

最近の急性中毒事例に関する報告を表6にまとめた。

クロム(VI)化合物への急性経皮曝露は皮膚の火傷を起こす。クロム酸カリウム含有膏薬を塗布した部分に皮膚の壊死と腐蝕が見られる。

表 6 急性毒性に関する概要

ヒトに関するデータ

多量の三酸化クロム蒸気への急性曝露を受けた2例に関する報告では、腹痛あるいは綱骨下痛を訴えた(Meyers 1950)。
クロム酸塩に過敏な労働者がクロム(VI)化合物に曝露されると喘息やそのほかの呼吸緊迫の症状が発現することがある(Meyers1950、Olaguibel & Basomba 1989 ; Noveyら 1983)。
吸入によるクロム曝露を受けたクロム過敏者に急性全身および皮膚のアレルギー反応が認められた(Greater Tokyo Bureau of Hygiene 1989)。
三酸化クロム浴からのクロム蒸気および鋼溶接からのクロムとニッケル煙に10年間曝露された29才の溶接工は、皮膚の発疹、呼吸困難および胸を締め付けられるような感じを頻繁に訴えた。この労働者のクロム感受性はクロム酸ナトリウムの形でクロム(VI)にネブライザーを用いて何度かさらすことにより測定したものである。クロム酸ナトリウムとして $0.029 \text{ mgCr(VI)}/\text{mL}$ の曝露により、皮膚炎、顔面血管性水腫、気管支痙攣(血漿ヒスタミン値の三倍増を伴う)、および蕁麻疹を特徴とするアナフィラキシー様反応が生じた(Mollerら 1986)。
クロムへの接触性皮膚炎の既往を有する5名がネブライザーを用いて $0.035 \text{ mgCr(VI)}/\text{mL}$ を含むニクロム酸カリウムのエアロゾルに曝露された時にも同様のアナフィラキシー様反応が見られた。その曝露により努力肺活量の低下、鼻咽頭のかゆみ、鼻閉塞、咳、喘鳴が生じた(Olaguibel & Basomba

1989)。
様々なステンレス溶接工程からの煙によるチャレンジ検査では、2名のステンレス溶接工に生じた喘息は、溶接工程により生じた刺激性ガスによるというよりクロムあるいはニッケルによって生じたものと考えられた(Keskinenら 1980)。
換気が不十分なために三酸化クロム煙の濃度が極めて高くなったクロムメッキ工場においては、クロム酸塩タンクで働いていた労働者にめまい、頭痛、weaknessといった症状がみられた(Lieberman 1941)。

動物実験データ

クロム (VI) 化合物 (クロム酸ナトリウム、重クロム酸ナトリウム、重クロム酸カリウム、及び重クロム酸アンモニウム) のLD ₅₀ 値は、雌ラットでCr (VI) として13~19 mg/kg体重、雄ラットで22~28 mg/kg体重である (Godら 1986) 。
クロム酸カルシウムのラットにおけるLD ₅₀ 値は、Cr (VI) として108 mg/kg体重 (雌) 及び249 mg/kg体重 (雄) と報告されている (Vernot et al. 1977) 。
三酸化クロムのラットのLD ₅₀ 値は、Cr (VI) として25 mg/kg (雌)、29 mg/kg (雄) であった (American Chrome and Chemicals 1989) 。
クロム酸ストロンチウムの雄ラットでのLD ₅₀ 値は、Cr (VI) として811 mg/kg 体重という値が報告されている (Shubochkin と Pokhodzie 1980) 。
雌のSwiss 系アルビノマウスに飲料水に溶かした重クロム酸カリウム(5.23 mg/マウス/日 ; ATSDR換算Cr (VI) として169 mg/kg体重/日) を曝露したところ、死亡率は20%であった (Junaidら 1996)。同様に、雌のDruckreyラットに10.18 mg/ラット/日 (ATSDR換算Cr (VI) として89 mg/kg体重/日) の用量で飲水投与したところ、死亡率は15%であった (Kanojiaら 1998) 。

2.2.1.2 亜慢性 (亜急性) 毒性及び慢性毒性

表7、表8に亜慢性 (亜急性) 毒性及び慢性毒性に関する主要な知見を示した。

ぜん息や息切れなど呼吸器系への影響 (Meyers1950、OlaguibelとBasomba1989、Novoyら1983、Taylor1966、Kleinerら1970、Sorahanら1987、Huvinenら1996、Huvinenら2002a) が多く報告されている。また頭痛、めまいなどの神経系への影響 (Lieberman 1941)、肝臓への影響 (Pascaleら1952、Korallusら1974b)、鼻中隔への腫瘍や穿孔 (Hanslianら1967、Gomes1972、Cohenら1974、Royle1975b、LucasとKramkowski 1975、LeeとGoh 1988、LindbergとHedenstierna 1983)、一部で白血球の増減の影響 (Mancuso1951、PHS1953) が報告されている。また、腎障害の初期症状として、尿検査で尿中刷子縁蛋白やレチノール結合蛋白値の異常値を報告した事例があるが (Muttiら1985a、FranchiniとMutti1988、Daviesら1991)、腎臓への影響について腎尿細管への影響が可逆的に起こっているとの報告がある (LindbergとHedenstierna 1983) 。

LindbergとHedenstierna 1983) が報告した6価クロムの鼻中隔穿孔や鼻粘膜潰瘍は、労働者が非衛生的であるため、作業中に手を介してばく露されている可能性についても触れている (Cohenら1974、LucasとKramkowski 1975)。Huvinenら (2002 b) は、鉱山労働者などの鼻への影響を詳しく調べているが、影響はなかったと報告している。

影響があるという報告とは反対に、血液、心電図、尿検査、肺機能検査、胸部X線検査による調査の

結果、クロムばく露によるヒト健康への影響がなかったとされる報告や (Sassi 1956、Foaら 1988)、Verschoorら 1988)、疫学調査によって期待値との差異がみられず、影響がなかったとされる報告がある (Hayesら1979、Satoら 1981)。尚、近年は労働者の作業環境の改善があり、影響が少なくなっているとの報告があった (Lieberman 1941)。

表 7 亜慢性 (亜急性) 毒性に関する概要

ヒトに関するデータ

イタリアのクロム酸塩製造工場における調査では、少なくとも1年間にわたりニクロム酸および三酸化クロムの製造に従事した65名のうち15.4%に十二指腸潰瘍が、9.2%に大腸炎が認められた。これらの潰瘍例はクロム曝露によるものと考えられた(Sassi 1956)。

動物実験データ

経口投与実験

クロム酸ナトリウムを98mg chro-mlum(VI)/kg/dayの割合で飲み水とともに28日間与えられたラットでは乏尿と蛋白尿がみられた(Diaz-Mayansら 1986)。
 クロム酸カリウムを3.5 mgCr(VI)/kg/dayの割合で飲み水とともに1年間与えられたラットの腎臓には組織学検査で形態変化は見られなかった (Mackenzieら 1958)。

吸入実験

曝露されたラットは、脾臓重量の増加、羊赤血球への反応の亢進、血清免疫グロブリン値の増加、有糸分裂促進剤刺激性T細胞反応の亢進などが見られた。気管支洗浄液の分析では、リンパ球比率の増加、顆粒球比率の増加、貪食作用の亢進、マクロファージ数の増加が見られた(Glaserら 1985)。
 曝露したラットの消化器を組織学的に検査したところ、異常は見られなかった(Glaserら 1985; Leeら 1989)。
 マウスでは胃と腸の粘膜に小さな潰瘍が時々見られたとの報告もある(Nettesheimら 1971)。
 曝露を受けたラットの脳、脊椎、神経組織には病理組織学的に異常はみられなかった(Leeら 1989)。

表 8 慢性毒性に関する概要

ヒトに関するデータ

<呼吸器系への影響>

クロム(VI)化合物に慢性的に曝露された労働者に関する多くの研究において咳、痰、鼻の刺激、くしゃみ、鼻漏、鼻出血を訴え、鼻中隔の潰瘍・穿孔鼻中隔の潰瘍・穿孔などを起こすことが報告されている(Lieberman 1941; Mancuso 1951; Sassi 1956; Hanslianら 1967; Gomes 1972; Cohenら 1974; Royle 1975b; Lucas & Kramkowski 1975; Lee & Goh 1988)。
 三酸化クロムの形でクロム(VI)に0.2~23.6年(中央値=2.5年)にわたり曝露されたスウェーデンの43名のクロムメッキ労働者における呼吸器系への影響、肺機能、鼻粘膜変化の調査では、0.002 mg/m³のクロム(VI)への職業的曝露により呼吸器系に影響が現れることが示された。平均曝露レベル0.002~

0.2 mg/m³で鼻への影響を示す徴候が見られたが、0.001 mg/m³では見られなかったとしている。0.002 mg/m³のクロム(VI)曝露で見られた影響としては、鼻粘膜の汚濁・かさぶた形成、および萎縮があった。クロム(VI)曝露のピークレベルが0.02～0.046 mg/m³であった労働者においては鼻粘膜潰瘍、鼻中隔穿孔がみられ、曝露のピークレベルが0.0025～0.011mg/m³であった労働者においては鼻粘膜の萎縮や刺激が見られた。曝露のピークレベルが0.0002～0.001 mg/m³であった労働者においては有意な鼻への影響は認められなかった。平均曝露レベルが0.002～0.02 mg/m³であった労働者では、労働日の努力性肺活量(FVC)、1秒量(FEV1)および努力性mid-expiratory flowが軽度の一過性減少を示した。0.002 mg/m³未満のクロム(VI)に曝露された労働者には肺機能に影響は認められなかった(Lindberg & Hedenstierna 1983)。肺機能に軽い変化が見られた曝露レベルおよび肺機能に全く変化の見られなかった曝露レベルはいずれも鼻の変化の場合とほぼ同じであった。この研究で見られた影響は調査時の曝露レベルによって生じたものではなく、それ以前の詳細の不明な曝露によって生じたものと考えられる。更に、個々の労働者の取り扱い方が非衛生的なためにクロムメッキ液中のクロム(VI)が手から鼻についたことも鼻の濃瘍や穿孔に貢献した可能性が考えられ(Cohenら 1974 ; Lucas & Kramkowski 1975)、おそらくはこうした影響の現われる大気中のクロム(VI)濃度を過大評価することになっているのかもしれない。

これらの問題はあるが、Lindberg & Hedenstierna(1983)の研究は、呼吸器系に有意な影響、軽度の影響を与えるクロム(VI)濃度、および全く影響を与えない濃度を示した点において有用である。クロム(VI)への亜急性および慢性曝露の吸入MRL(0.00002 mg/m³)を計算する際には、ヒトでの呼吸器へのNOAELとして、0.001 mg/m³を用いている。

1946～1975年にかけて英国のあるクロムメッキ・金属エンジニアリング工場で少なくとも6か月働いた1288名の男性と1401名の女性の後ろ向き死亡率調査では、がん以外の呼吸器系疾患による統計学的に有意な死亡増加が男性((O/E) = 72/54.8、標準死亡率(SMR)=131、P<0.05)および男女全体(O/E=97/76.4、SMR=127、P<0.05)において見られたが、女性のみの場合には見られなかった。曝露されたのは主に三酸化クロムであったが、曝露濃度は正確には分からなかった。ニッケルへの曝露の貢献度は小さいことが示され、喫煙に関するデータは得られなかったが、報告者はクロム曝露期間と喫煙期間が相関するとは考えていない(Sorahanら 1987)。

1937～1940年にかけて米国で少なくとも3か月以上3か所のクロム酸塩工場のいずれかで働いた1212名の男性労働者を24年間追跡したところ、がん以外の呼吸器疾患によるSMRが高いことが認められた(O/E=19/7.843、SMR=242)(Taylor 1966)。

呼吸器への作用による死亡リスクの増大はクロム酸塩製造従事期間と関連を示したが、曝露レベル、喫煙、他の化学物質への曝露に関する情報は示されなかった。これらの報告ではいずれも、呼吸器疾患の内容については詳しくは述べられていない。1945年以前に初めて雇用された英国のクロム酸塩製造労働者は慢性閉塞性気道疾患による死亡リスクが高かったと報告されている(O/E=41/28.66、SMR=143、P<0.05)(Daviesら 1991)。その報告では曝露レベルは示されておらず、喫煙に関する信頼できるデータも提示されていない。

< 消化器への影響 >

米国の電気メッキ工場におけるNIOSH健康被害評価では、11名の労働者のうち5名が胃痛を訴えた。そのうち2名は十二指腸潰瘍、1名が胃炎、1名は胃痙攣、もう1名は頻繁な消化不良であった。これらの労働者は平均0.004 mgCr(VI)/m³の曝露を受けながら平均7.5年間勤務していた(Lucas & Kramkowski 1975)。

<p>チェコスロバキアのクロムメッキ工場8か所の労働者77名の耳咽喉検査では、慢性扁桃炎が12例、慢性咽頭炎が5例、左喉頭萎縮が32例見られた(Hanslianら 1967)。</p>
<p>クロム酸塩工場の労働者97名の調査では、消化器X線検査により10名に潰瘍が見られ、そのうち6名は肥大型胃炎を有していた。これらの労働者はほとんど全員が作業中に口呼吸をしており、クロム酸塩の塵をのみ込んでおり、その際消化器の粘膜が直接クロムに曝露された。クロム曝露群と人種、社会的・経済的特質が同じであった41名の対照群では消化器潰瘍は2名に認められたのみであった(Mancuso 1951)。</p>
<p>クロム塩製造に従事した90名の労働者のうち21名において、胃粘膜刺激とそれに続く十二指腸潰瘍が見られた。消化器疾患の症状は労働者が最初に曝露を受けた後約3年たってから現われるとされる(Sterechova ら1978)。</p>
<p>クロム(VI)への職業的曝露は消化器に影響を与える可能性が考えられるが、メリーランド州のBaltimoreのクロム製造工場では1945～1959年の間の少なくとも90日間にわたり働き、その後1977年まで追跡調査された2101名の労働者コホートにおいては、Baltimore全体の死亡率と比べて消化器疾患により死亡率は期待値より低かった(SMR=64)(Hayesら 1979)。</p>

<心循環系への影響>

<p>ニクロム酸カリウムの製造に従事し、クロム中毒の臨床徴候(呼吸器への影響96例、消化器障害134例)を示した230名の中年の労働者および同年代の70名の健康な労働者(対照群)において心循環器機能が検討された。中毒徴候を示した労働者は心電図などにより測定された心筋の生体電気・力学的活動に変化が見られた。これらの変化は呼吸器異常群の方が消化器異常群より顕著であった。これらの心筋の変化は肺への作用あるいは血圧・心筋への直接作用に基づくものであらうと考えられた(Kleinerら 1970)。</p>
<p>イタリアのクロム酸塩製造工場における調査で心電図が取られたが異常は全く見られなかった(Sassi 1956)</p>
<p>米国のクロム酸塩製造工場7か所の労働者の健康状態を幅広く調査した研究でも、クロム酸塩曝露と心疾患ないし血圧異常との関連は見られなかった(PHS 1953)。</p>

<血液への影響>

<p>労働者の血液学的評価では、14.4%に白血球増加、19.6%に白血球現象が見られた。白血球増加は主に単球増加と好酸球増加によるとみられたが、対照群でも白血球増加を伴わない単球の軽度増加や好酸球の時々増加が見られた。ヘモグロビン濃度の低下と出血時間の若干の延長も認められた(Mancuso 1951)。これらの血液学的所見が対照群と比べて有意に異なっていたかどうかは述べられていないが、これらの影響はクロム曝露によるものであるとしている。</p>
<p>イタリアのクロム酸塩製造工場における調査では、少なくとも1年にわたってニクロム酸塩と三酸化クロムの製造に従事した労働者の血液学的評価の結果には特記すべき特徴は見られなかった(Sassi 1956)</p>
<p>米国のクロム酸塩製造工場7か所に働く労働者の健康状態を幅広く調査した研究では、血液学的評価において赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリットおよび白血球数に影響は認められなかった。赤沈速度は対照群より高かったが、その差は統計学的に有意ではなかった(PHS1953)。</p>
<p>平均20年間にわたって職業曝露を受けてきた6産業の17名の男性アークステンレス溶接労働者にお</p>

けるcase control研究では、赤血球数、白血球数、ヘモグロビンおよび赤沈速度に影響は見られなかった(Littorin ら1984)。

<肝臓への影響>

クロム(VI)はクロムメッキ工業において三酸化クロムに曝露された労働者5名中4名に重度の肝障害をおこしたことが報告されている。肝臓の細胞配列の乱れ、壊死、リンパ球・組織球浸潤、およびKupffer 細胞増加が認められている。肝機能検査で見られた異常としては、スルホプロモフタレイン貯留、ガンマグロブリン、黄疸、セファリンコレステロール凝集およびチモール混濁度の増加があった(Pascaleら 1952)。

日本におけるクロム(VI)より誘導したクロム(VI)化合物(84%)およびクロム(III)化合物(16%)の製造に従事していた労働者の死亡率・罹病率調査においては、1-28年にわたって曝露された94名の労働者に対して最終曝露後3年の時点で一通りの肝機能検査が実施された。すべての値は正常範囲内にあった(Satohら 1981)。

曝露レベルが0.01 mgCr (VI)/m³以上であったイタリアのクロム酸塩製造工場における調査では、少なくとも1年間にわたって二クロム酸塩および三酸化クロムの製造に従事した労働者65名中15名に肝臓・胆管の異常が見られた。これらの労働者に肝機能検査を行ったところ、数名に軽度の肝機能障害が認められた。これらの障害は様々な要因(特にアルコール過剰摂取)によると考えられる(Sassi 1956)。

<肝臓への影響>

クロム酸塩製造工場においてクロム(VI)に曝露された労働者は尿中刷子縁蛋白ならびにレチノール結合蛋白値は対照群より高かった(Muttiら 1985a)。

同様の調査はクロム酸塩ならびにニクロム酸塩製造工業の43名の男性労働者についてもなされた。この工場においては三酸化クロムの形で0.05-1.0 mgCr(VI)/m³の職業的曝露がみられ平均勤続年数は7年であった。尿中に>15μg Cr/g creatinineが存在した労働者においては尿中のレチノール結合蛋白tubular抗原の値が高かった(Franchini & Mutti 1988)。レチノール結合蛋白や抗原のような低分子量蛋白が尿中に存在することは腎障害の初期徴候と考えられている。

米国のクロム酸塩製造工場7か所の労働者の健康状態についての広範な調査において、尿分析で白血球と赤血球の円柱が検出される頻度が一般産業より高かった(その差が統計学的に有意であるかどうかは報告無し)。これらの工場における様々な製造工程において、クロマイト鉱石(平均時間加重濃度0~0.89 mgCr(III)/m³)、水溶性クロム(VI)化合物(0.005~0.17 mgCr(VI)/m³)、酸溶性/非水溶性クロム化合物(塩基性硫酸クロムも含む；三価クロムのみの場合もあればそうでない場合もある；0.047 mgCr/m³)に対する労働者の曝露が起こった(PHS 1953)

0.01mgCr(VI)/m³以上の曝露レベルであったイタリアのクロム酸塩製造工場における調査では、ニクロム酸塩および三酸化クロムの製造に少なくとも1年間従事していた労働者の定期的尿検査の結果は、一名において時々アルブミン尿症、数名に軽度のウロビリן尿症が見られたのを除くと、一般に特記すべき所見はなかった(Sassi 1956)。

日本におけるクロム(VI)より誘導したクロム(VI)化合物(84%)およびクロム(III)化合物(16%)の製造に従事していた労働者の死亡率・罹病率調査においては、1~28年にわたって曝露された94名の労働者に対して最終曝露後3年の時点で一通りの肝機能検査(それ以上の記述無し)が実施された。すべての

<p>値は正常範囲内にあった(Satohら 1981)</p>
<p>個人的大気プサンプラーを用いた測定では0.004 mgCr(VI)/m³の曝露を平均5.3年間受けたクロムメッキ工において尿中β2-ミクログロブリン値の上昇に正の用量-反応関係が見られた。1940～1968年にかけて古いクロムメッキ工場ですべて最低一年間働いていた元クロムメッキ工においては尿中β2-ミクログロブリン値の上昇は見られなかったため、腎尿細管に対するこうした作用は可逆的なものかもしれない(Lindberg & Vesterberg 1983)。</p>
<p>クロムメッキ工と建設労働者との間で腎機能を比較したところでは、クロムメッキ工の方が尿中クロム値とクロムクリアランスが有意に高いが(P<0.001)、レチノール結合蛋白値は低かった(P<0.05)。更に、血中尿素窒素、血清および尿中β2-ミクログロブリン、血清免疫グロブリン、尿中全蛋白、尿中アルブミン、N-acetyl-β-D-glucosaminidase、β-galactosidaseあるいはライソザイムについては差は見られなかった(Verschoorら 1988)。</p>
<p>主にクロム(VI)化合物に曝露されたステンレス溶接労働者の腎機能調査では否定的な結果が得られた。これらの労働者は対照群と比べて、尿中クロム値が有意に高く(P<0.001)、クロムクリアランス、血清クレアチニン値の高かったが、レチノール結合蛋白、β2-ミクログロブリンあるいはそのほかの腎障害の指標には差は見られなかった(Verschoorら 1988)。</p>
<p>別のグループのステンレス溶接労働者の場合も同様の否定的な結果が得られた(Littorinら 1984)。</p>

<経皮曝露による影響>

<p>米国のクロム酸塩製造工場7か所でのクロム酸塩労働者の健康状態を調べるための広範な調査では、クロム酸塩労働者の50%に皮膚の潰瘍あるいは瘢痕が見られた。更に大気中のクロムによる粘膜皮膚組織の曝露による口内の炎症、唇、歯肉、口蓋の角化、歯肉炎、歯周炎の頻度はクロム酸塩労働者の方が対照群より高かった(PHS 1953)。</p>
<p>電気メッキ工のうち、5%が歯の黄ばみや摩滅などの変化を起こした (Gomes 1972)。</p>
<p>ノースカロライナ州のあるクロム酸塩製造工場において、皮膚のクロム性びらんを経験していた (Lieberman 1941)。</p>
<p>電気メッキ工も慢性扁桃炎、咽頭炎、乳頭腺などの頬窩の病変を高頻度で起こした (Hanslianら 1967)。</p>
<p>ブラジルの電気メッキ労働者の調査では、50%以上が手、腕、足に潰瘍性瘢痕を有していた(Gomes 1972)。</p>
<p>シンガポールのクロムメッキ工にもクロム性穿孔が高頻度で見られた(Lee & Goh 1988)。</p>
<p>米国におけるある電気メッキ工場のNIOSH健康被害評価では、7名の労働者に皮膚びらんの既往があり、9名はクロム性びらん治癒後の特徴的な瘢痕が見られた(Lucas & Kramkowski 1975)。</p>

動物実験データ

吸入実験

<p>曝露を2年間受けたラットの病理組織検査では眼組織は形態学的に正常であった(Leeら 1989)。</p>
<p>吸入曝露によって動物の肝臓にはごく軽度の影響が見られるのみで、動物の肝臓はクロムあるいはその化合物の吸入曝露によって悪影響を受けるとは思われなかった(Glaserら 1986 ; 1988 ; Leeら 1989)。</p>

曝露されたラットに、腎臓の組織検査、尿検査、血液生化学検査で腎臓への影響は見られなかった (Glaserら 1985 ; 1986 ; 1988 ; 1990 ; Leeら 1989)。

【経口投与実験については知見が得られなかった】

2.2.1.3 生殖発生毒性

6価クロムの生殖発生毒性に関する主要な知見を表9にまとめた。

Shmitova (1978)と Shmitova (1980)は、クロム化合物製造工場働く女性を対象に調査し、出産時合併症の割合がばく露群で高く、中毒がみられたと報告している。

動物実験では、経口投与によって、雄の精原細胞の減少 (Zahidら 1990)、雄の性行動の異常 (Batainehら 1997) の影響が報告されている。

表 9 生殖発生毒性に関する概要

ヒトに関するデータ

ロシアの二クロム酸塩製造工場働く女性について妊娠・出産へのクロム(VI)の影響が調査された。妊娠・出産中の合併症(詳細は記述されていない)の頻度は血液・尿中のクロム値の高い曝露群では26名中20名で、対照群では20名中6名であったのと比べて高かった。中毒(詳細は不明)は曝露群では12名、対照群では4名に見られた。出産後の出血は曝露群では4名、対照群では2名に見られた(Shmitova 1980)。

同じような結果は、クロム化合物(詳細は不明)製造工場働く407名の女性と323名の対照群とを比べるより広範な研究においても見られた。出産時の合併症の頻度は高曝露群では71.4%、低曝露群では77.4%、対照群では44.2%であった。妊娠前半に中毒が生じた割合は高曝露群では35.1%、低曝露群では33.3%、対照群では13.6%であった。出産後の出血は高曝露群では19.0%、対照群では5.2%に見られた(Shmitova 1978)。

動物実験データ

吸入曝露実験

曝露されたラットの精巣の組織検査、生殖への影響では異常は見られなかった(Glaserら 1984 ; 1985 ; 1986 ; 1988 ; Leeら 1989)。

2.2.2 定量評価

国際機関等によるガイドライン値等の定量評価の概要を表10にまとめた。

表 10 国際機関等の定量評価の概要

US EPA(1998)はIRISにおいてクロム酸のミストと水溶性Cr(VI)のエアロゾルに対する参照濃度 (RfC) をLindberg とHedenstierna (1983) が報告したクロムめっき作業員に対する鼻粘膜萎縮のLOAEL (0.002 mg/m³) に基づいて8×10⁻⁶ mg/m³としている。曝露時間及び1日の吸入空気量の比で補正することで作業員の8時間の時間加重平均に基づくLOAELを一般住民の連続曝露に外挿(5日/7日

$\times 10^3/20\text{m}^3$)して得られた $7.14 \times 10^{-4} \text{ mg/m}^3$ に不確実性係数90(短期反復投与から反復投与への外挿に対して3、LOAELの使用に対して3、個人差に対して10)を適用し、RfCを $8 \times 10^{-6} \text{ mg/m}^3$ とした。

また、六価クロム粒子のRfCについては、Glaser ら(1990)によるラット亜慢性吸入曝露試験に基づいて $1 \times 10^{-4} \text{ mg/m}^3$ に設定している。Glaser ら (1990)は雄のWistarラットに0、0.05、0.1、0.2、0.4 mg Cr(VI)/ m^3 の二クロム酸ナトリウムを30または90日間(22時間/日、7日/週)吸入曝露させた。90日間の曝露後、0.05 mg/ m^3 以上で認められた肺重量、BALF中のアルブミン、LDH、たんぱく質への影響について、曝露時間で補正した用量と反応との関係をモデル化すると、BALF中のLDH増加について得られたBMCL₁₀=0.016 mg/ m^3 が最小値となった。この値にラットとヒトの薬物動態差に基づく沈着量比を適用してヒトに外挿し、更に不確実性係数300(亜慢性曝露であることに対して10、種間差に対して3、個人差に対して10)を適用して得られた $1 \times 10^{-4} \text{ mg-Cr(VI)/m}^3$ をRfCとした。

なお、US EPAは2014年からIRIS評価書の改定に向けてドラフトの作成準備を進めている。

ATSDR (2012) は、六価クロム溶存のエアロゾル及びミストへの中、長期間吸入曝露の最小リスク 値(MRL)として $5 \times 10^{-6} \text{ mg-Cr(VI)/m}^3$ をLindberg & Hedenstlerna(1983)に基づき算出している。Lindberg & Hedenstlerna(1983)は中～長期間の職業的曝露がヒトの呼吸器系に与える影響を検討し、0.002 mg-Cr(VI)/ m^3 以上の曝露による鼻部の炎症、粘膜萎縮、FVC、FEP1、FEVの低下を報告した。この値をLOAELとして、曝露時間によって補正し、不確実性係数100(LOAEL使用に対して10、個人差に対して10)を適用して得られた $5 \times 10^{-6} \text{ mgCr(VI)/ m}^3$ をMRLとした。

また、六価クロム粒子への中期間吸入曝露のMRLは、Glaser ら(1990)によるラット亜慢性吸入曝露試験に基づいてとしている。Glaser ら(1990)は雄のWistarラットに0、0.05、0.1、0.2、0.4 mg Cr(VI)/ m^3 の二クロム酸ナトリウムを30または90日間(22時間/日、7日/週)吸入曝露させた。90日間の曝露後、0.05 mg/ m^3 以上で認められた肺重量、BALF中のアルブミン、LDH、たんぱく質への影響について、曝露時間で補正した用量と反応との関係をモデル化すると、BALF中のLDH増加について得られたBMCL₁₀=0.016 mg/ m^3 が最小値となった。この値にラットとヒトの薬物動態差に基づく沈着量比を適用してヒトに外挿し、更に不確実性係数30(種間差に対して3、個人差に対して10)を適用して得られた $3 \times 10^{-4} \text{ mg-Cr(VI)/m}^3$ をMRLとした。

3. 曝露評価【健康影響評価検討会重金属評価作業小委員会報告時の記述(1999年)】

3.1 大気中の六価クロムの起源

クロムは天然には地殻に存在する。大陸の地殻が環境内での天然クロムの主要曝露源である(Fishbein1981)。しかし、人類の活動の産業結果、クロムはそれより大量に環境内に放出される。これはenrichment Factor、すなわち、地殻中のアルミニウム濃度に対する地殻中クロム濃度の比と比べて大気中アルミニウム濃度に対する大気中クロム濃度の比がどれだけ上回っているかを示す値が3.5-8.1であることから明らかである(Dasch & Wolff1989 ; Milford & Davidson 1985)。Enrichment factorが1以上の元素は人間活動によって生じたものと見なされる(Schroederら 1987)。米国で毎年人間の活動により大気中に放出される2,700~2,900 tと見積られているクロムのうち、35%は六価の形である(USEPA 1990)。電気メッキ、皮革なめし及び繊維産業は大量のクロムを表面水系に放出する(Fishbein 1981)電気事業やそのほかの産業からのクロム含有製品の処分は土壌の主要クロム放出源である(Nriagu & Pcyna 1988)。クロム酸塩製造の過程でローストや侵出により生じた固体廃棄物とスラグが埋立地に不適切に処分されたり、埋め立て土砂として用いられるとクロム曝露源となりうる。燃焼過程や鉍石加工工業から環境中に放出されるクロムは主に酸化クロム(III)(Cr₂O₃)の形で存在する。しかし、石炭火力発電所からのフライアッシュには1.4~6.1 mg/kgのクロム(VI)が含まれている(Sternら 1984)。クロム酸塩製造・使用所からのフライアッシュ中にクロム(VI)が検出されている。クロムは主にフォールアウトおよび沈降によって大気中から出ていく。大気中でのクロムの滞在時間は<10日と考えられる(Nriagu 1979)。湖沼や河川中のクロムのほとんどは最終的に沈降物として堆積する。下水スラッジを灰化して出来た灰中のクロム濃度は5280mg/kgにも上りうるとされている(EPA 1984a)。

ほとんどの新鮮食物中の全クロム濃度は極めて低い。例えば野菜では50µg/kg、果実では20µg/kg、穀類では200µg/kg、魚類では150µg/kg、肉類200µg/kg程度である(鈴木1993)。

セメント製造工場は大気中クロムの発生源である。ポルトランドセメントには41.2mg/kgのクロムが含まれる(範囲：27.5-60mg/kg)、そのうち可溶性クロムは4.1mg/kgであり(範囲：1.6-8.8mg/kg)、そのうち2.9mg/kg(範囲：0.03-7.8mg/kg)はクロム(VI)である(Fishbein 1981)。石綿を含む乗り物用ブレーキライニングの摩耗も大気中のクロムの発生源である。石綿には1500 mg/kgのクロムが含まれることがある。米国では1975年に米国の自動車に触媒コンバーターが導入されたため、大気中クロムの発生源が一つ増えることになった。copper chromiteなどの触媒な様々な使用条件下で乗り物の排気ガス1 cm³当たり<106個の金属含有縮合核を排出する(Fishbein 1981)。USEPAが調査した大気中に放出されるクロムの量と、その内の三価クロムと六価クロムの割を表1に示した。これによると六価クロムの大気中への寄与割合は各種冷却塔が大きな部分を占めていることが注目される。冷却塔への使用目的は防錆剤としてである。

3.2 大気モニタリング

国設大気測定網における大気浮遊粒子状物質中のクロムレベル (total Cr) に関する平成元年から平成7年までのデータ(表3)によれば、大気の大気汚染地域では7年間の平均値で大略1 ng/m³程度またはそれ以下である。地方工業活動の盛んな川崎では14.9 ng/m³、尼崎13 ng/m³であり、大都市である東京

は5.3 ng/m³、大阪7.8 ng/m³である。最大値は平成2年の川崎の30 ng/m³である。また全体的な経年変化では特に変化は見られない。

一般大気中の六価クロムの測定成績についての報告は極めて少ないが、クロムメッキ工場敷地内での測定で、排出源から20 m離れた場所で、総クロム0.26 ng/m³、六価クロム0.13 ng/m³、30 m離れた場所では0.38 μg/m³、0.11 μg/m³であり総クロムに占める六価クロムの割合はそれぞれ、50%、29%であった（河相ら 1978）。ドイツの研究者の報告では、Cr(III)とCr(VI)の分別定量方法の検討の中で、一般大気中のCr(III)とCr(VI)を3例測定し、Cr(III)/Cr(VI)比は大略0.3(0.27、0.31、0.35)であると報告している（表4）（Nusko R. & Heumann K.G. 1997）。Cr(III)とCr(VI)をあわせた値を総クロムとすれば、Cr(VI)/総クロムは76%となる。

表 11 国設大気測定局における大気浮遊粒子状物質中総クロムレベル（平成元年～七年）

（出典）一般環境大気測定結果報告 環境庁大気規制課（ng/m³）

測定値	最高値	最低値	平均値	平均値×0.25	平均値×0.50	平均値×0.75
札幌	9.4	<0.5	7.73	1.93	3.87	5.80
新潟	19.4	<0.7	6.31	1.58	3.16	4.73
仙台	1.5	<0.5	1.31	0.33	0.66	0.98
東京	9.7	<1	5.30	1.33	2.65	3.98
川崎	30.0	4.8	14.90	3.73	7.45	11.18
名古屋	13.0	1.4	5.81	1.45	2.91	4.36
大阪	16.0	1.9	7.76	1.94	3.88	5.82
尼崎	25.0	5.6	13.00	3.25	6.50	9.75
松江	6.6	<0.7	2.06	0.52	1.03	1.55
倉敷	10.0	<0.8	3.63	0.91	1.82	2.72
宇部	14.0	<0.8	3.63	0.91	1.82	2.72
大牟田	8.2	<0.7	3.61	0.90	1.81	2.71
野幌	4.1	<0.5	1.01	0.25	0.51	0.76
翁岳？	9.1	<0.5	0.89	0.22	0.46	0.67
京都八幡	16.0	<0.9	3.23	0.81	1.62	2.42
筑波小郡	4.3	<0.9	1.34	0.34	0.67	1.01
総平均			4.72	1.18	2.36	3.54

3.3 発生源周辺

東京の土壤汚染のある工場敷地跡での汚染土壌処理工事現場風下30 m地点での測定では六価クロム0.019 μg/m³であった（小野塚ら 1982）。ニュージャージーのクロム鉱石加工残余物を含む土壤汚染のある地域での測定では六価クロム9.9 ng/m³（119検体の平均値）、37 ng/m³（88検体の平均値）であった（Falerios M ら 1992）。この平均を基に総クロムに占める六価クロムの割合を求めると26.8%となる。

3.4 六価クロムの曝露評価【(1)～(3)の検討後に記述する】

4. 総合評価【WG での検討を経て記述する】

4.1 代謝及び体内動態について

4.2 種差・個体差について

4.3 発がん性について

4.3.1 発がん性の有無について

4.3.2 閾値の有無について

4.4 がん性以外の有害性について

4.5 定量的データの科学的信頼性と用量－反応アセスメントについて

4.6 曝露評価について

文 献【今後、随時修正が必要】

- Alderson M, Rattan N, Bidstrup L (1981): Health of work men in the chromate producing industry in Britain. *Br J Ind Med* 38: 117-124.
- Axelsson G and Rylander R (1980): Environmental chromium dust and lung cancer mortality. *Environ Res* 23: 469-476.
- Axelsson G, Rylander R, Schmidt A, (1980): Mortality and incidence of tumours among ferrochromium workers. *Br J Ind Med* 37: 121-127.
- Baetjer AM (1950): Pulmonary carcinoma in chromate workers II: Incidence and basis of hospital records. *Arch Ind Hyg Occup Med* 2: 505-516.
- Baetjer AM, Lowney JF, Steffee H et al. (1959b): Effect of chromium on incidence of lung tumors in mice and rats. *Arch Ind Health* 20: 124-135.
- Becker N, Claude J, Frenzel-Beyme R (1985): Cancer risk of arc welders exposed to fumes containing chromium and nickel. *Scand J Work Environ Health* 11: 75-82.
- Bidstrup P and Case R (1956): Carcinoma of the lung workmen in the bichromates producing industry in Great Britain. *Br J Ind Med* 13: 260-264.
- Borneff I, Engelhardt K, Griem W et al. (1968): [Carcinogenic substances in water and soil. XXII. Mouse drinking study with 3,4-benzpyrene and potassium chromate]. *Arch Hyg* 152: 45-53. (German)
- Buckell M, Harvey G (1951): An environmental study of the chromate industry. *Br J Ind Med* 8: 298-301.
- Cohen SR, David DM, Kramkowski RS (1974): Clinical manifestations of chromic acid toxicity: Nasal legionella in electroplate workers. *CUTIS* 13: 558-568.
- Dalager NA, Mason TJ, Fraumeni JF et al. (1980): Cancer mortality among workers exposed to zinc chromate paints. *J Occup Med* 22: 25-29.
- Dasch JM, Wolff GT. (1989): Trace inorganic species in precipitation and their potential use in source apportionment studies. *Water Air Soil Pollut* 43:401-412.
- Davies J, Easton D, Bidstrup P (1991): Mortality from respiratory cancer and other causes in United Kingdom chromate production workers. *Br J Ind Med* 48: 299-313.
- Deng C, Lee HH, Xian H, et al. (1988): Chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges of peripheral blood lymphocytes in Chinese electroplating workers: effect of nickel and chromium. *The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine* 1: 57-62.
- Diaz-Mayans J, Laborda R, Nunez A (1986): Hexavalent chromium effects on motor activity and some metabolic aspects of Wistar albino rats. *Comp Biochem Physiol* 83C: 191-195.
- Enterline PE (1974): Respiratory cancer among chromate workers. *J Occup Med* 16: 523-526.
- Franchini I and Mutti A (1988): Selected toxicological aspects of chromium (VI) compounds. *Sci Total Environ* 71: 379-387.
- Glaser U, Hochrainer D, Klopffer H et al. (1984): [Inhalation studies with Wistar rats and pathophysiological effects of chromium]. Report to Umweltbundesamt, D-1 UFOPLANFTE 10606007/2. Berlin, 156. (in German)

- Glaser U, Hochrainer D, Kloppel H et al. (1985): Low level chromium(VI) inhalation effects on alveolar macrophages and immunefunctions in Wistar rats. *Arch Toxicol* 57: 250-256.
- Glaser U, Hochrainer D, Kloppei H et al. (1986): Carcinogenicity of sodium dichromate and chromium (VI/III) oxide aerosols inhaled by male Wistar rats. *Toxicology* 42: 219-232.
- Glaser U, Hochrainer D, Oldiges H (1988): Investigations of the lung carcinogenic potentials of sodium dichromate and Cr VI/III oxide aerosols in Wistar rats. *Environ Hyg* 1: 111-116.
- Glaser U, Hochrainer D, Steinhoff D (1990): Investigation of irritating properties of inhaled CrVI with possible influence on its carcinogenic action. *Environ Hyg* 2: 235-245.
- Gomes E (1972): Incidence of chromium-induced lesions among electroplating workers in Brazil. *Ind Med* 41: 21-25.
- Greater Tokyo Bureau of Hygiene (1989): [Report concerning the effect of chromium in ahealth survey (10-year survey)]. Report, Greater Tokyo, Bureau of Hygiene, Tokyo, Japan. (in Japanese)
- Guillemin MP and Berode M (1978): A study of the difference in chromium exposure in workers in two types of electroplating process. *Ann Occup Hyg* 21: 105-112.
- Hanslian L, Navratil J, Jurak J et al. (1967): [Damage to the upper respiratory tract by a chromic acid aerosol]. *Pracovni Lekarstvi* 19: 294-298. (in Czechoslovakia)
- Hayes RB, Sheffet A, Spirtas R. (1989): Cancer mortality among a cohort of chrommium pigment workers. *AmJ Ind Med* 16: 127-133.
- Hayes RB, Lilienfeld AM, Snell LM (1979): Mortality in chromium chemical production workers: A prospective study. *Int J Epidemiol* 8: 365-374.
- Husgafvel-Pursiainen K, Kalliomaki PL, Sorsa M (1982): A chromosome study among stainless steel workers. *J Occup Med* 24: 762-766.
- IARC (1990): Chromium, nickel and welding. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 49. World Health Organization, Lyons, France, p.49-256.
- IARC (2012): Arsenic, Metals, Fibres and Dusts. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 100C. World Health Organization, Lyons, France, p.147-168
- Ivankovic S and Preussmann R (1975): Absence of toxic and carcinogenic effect after administration of high doses of chromic oxide pigment in subacute and long-term feeding experiments in rats. *Food Cosmet Toxicol* 13: 347-351.
- Keskinen H, Kalliomaki R, Alanko K (1980) :Occupational asthma due to stainless steel welding fumes. *Clinical Allergy* 10: 151-159.
- Kleiner AM, Stolbun BM, LikhachevaYl et al. (1970): [Indices of the functional status of the myocardium and hemodynamics in chronic occupational poisoning with chromium compounds]. *Gig Tr Prof Zabol* 14: 7-10. (in Russian)
- Korallus U, Ehrlicher H, Wustefeld E et al. (1974a): [Trivalent chromium compounds - results of a study in occupational medicine]. *Arb Soz Prev* 9: 51-54. (in German)

- Korallus U, Lange H, Neiss A et al. (1982): [Relationships between hygienic measures and the bronchial carcinoma mortality in the chromate producing industry]. *Arb Soz Prev* 17: 159-167. (German)
- Koshi K, Yagami T, Nakanishi Y (1984): Cytogenetic analysis of peripheral blood lymphocytes from stainless steel welders. *Ind Health* 22: 305-318.
- Koshi K, Serita F, Sawatori K et al. (1987): Cytogenetic analysis of bone marrow cells and peripheral blood lymphocytes from rats exposed to chromium fumes by inhalation. *Mutat Res* 181: 365.
- Langard S (1980): A survey of respiratory symptoms and lung function in ferrochromium and ferrosilicon workers. *Int Arch Occup Environ Health* 46: 1-9.
- Langård S, Andersen A, Ravnstad J (1990): Incidence of cancer among ferrochromium and ferrosilicon workers: An extended observation period. *Br J Ind Med* 47: 14-19.
- Lee HS and Goh CL (1988): Occupational dermatosis among chrome platers. *Contact Dermatitis* 18: 89-93.
- Lee KP, Ulrich CE, Cell RG et al. (1989): Inhalation toxicity of chromium dioxide dust to rats after two years exposure. *Sci Total Environ* 86: 83-108.
- Letterer E (1939) [Examination of a chromium-silicotic lung.] *Arch Gewerbepath* 9: 498-508. (Abstract in *J Ind Hyg Toxicol* 21: 215-216).
- Lieberman H (1941): Chrome ulcerations of the nose and throat. *New Engl J Med* 225: 132-133.
- Lindberg E and Hedenstierna G (1983): Chrome plating: symptoms, findings in the upper airways, and effects on lung function. *Arch Environ Health* 38: 367-374.
- Littorin M, Hogstedt B, Stromback B et al. (1983): No cytogenetic effects in lymphocytes of stainless steel welders. *Scand J Work Environ Health* 9: 259-264.
- Littorin M, Welinder H, Hultberg B (1984): Kidney function in stainless steel welders. *Int Arch Occup Environ Health* 53: 279-282.
- Lucas JB and Kramkowski RS (1975): Health hazard evaluation determination report number 74-87-221. Cincinnati, OH: U.S. Department of Health, Education, and Welfare. Center for Disease Control, National Institute for Occupational Safety and Health.
- Machle W and Gregorius F (1948): Cancer of the respiratory system in the United States chromate-producing industry. *Public Health Report* 63: 114-127.
- Mackenzie RD, Byerrum RU, Decker CFL et al. (1958): Chronic toxicity studies II. Hexavalent and trivalent chromium administered in drinking water to rats. *Arch Ind Health* 18: 232-234.
- Mancuso TF (1951): Occupational cancer and other health hazards in a chromate plant: A medical appraisal II. Clinical and toxicologic aspects. *Ind Med Surg* 20: 393-407.
- Mancuso TF and Hueper WC (1951): Occupational cancer and other health hazards in a chromate plant: A medical appraisal: I. Lung cancers in chromate workers. *Ind Med Surg* 20: 358-363.
- Mancuso TF (1975) :Consideration of chromium as an industrial carcinogen. In: Hutchinson TC,

- ed. Proceedings of the International Conference on Heavy Metals in the Environment. Toronto, Canada: Toronto Institute for Environmental Studies, pp.343-356.
- Meyers JB (1950) :Acute pulmonary complications following inhalation of chromic acid mist. *Ann Ind Hyg Occup Med* 2: 742-747.
- Moller DR, Brooks SM, Berstein DI et al. (1986): Delayed anaphylactoid reaction in a worker exposed to chromium. *J Allergy Clin Immunol* 77: 451-456.
- Mutti A, Lucertini S, Valcavi P et al. (1985a): Urinary excretion of brush-border antigen revealed by monoclonal antibody; early indicator of toxic nephropathy. *Lancet* ii: 914-917.
- Nagaya T (1986): No increase in sister-chromatid exchange frequency in lymphocytes of chromium platers. *Mutat Res* 170: 129-132.
- Nettesheim P, Hanna MG Jr, Doherty DG et al. (1971): Effect of calcium chromate dust, influenza virus, and 100 R whole-body X-radiation on lung tumor incidence in mice. *J Natl Cancer Inst* 47: 1129-1144.
- Newbold RF, Amos J, Connell JR (1979): The cytotoxic, mutagenic and clastogenic effects of chromium-containing compounds on mammalian cells in culture. *Mutat Res* 67: 55-63.
- Novey HS, Habib M, Wells ID (1983) :Asthma and IgE antibodies induced by chromium and nickel salts. *J Allergy Clin Immunol* 72: 407-412.
- Okubo T and Tsuchiya K (1977): An epidemiological study on lung cancer among chromium plating workers. *Keio J Med* 26: 171-177.
- Okubo T and Tsuchiya K (1979): Epidemiological study of chromium platers in Japan. *Biol Trace Elem Res* 1: 35-44.
- Ohsaki Y, Abe S, Kimura K et al. (1978): Lung cancer in Japanese chromate workers. *Thorax* 33: 372-374.
- Olaguibel JM and Basomba A (1989): Occupational asthma induced by chromium salts. *Allergol Immunopathol (Madr)* 17: 133-136.
- Pascale LR, Waldstein SS, Engbring G et al. (1952): Chromium intoxication with special reference to hepatic injury. *J Am Med Assoc* 149: 1385-1389.
- Pippard EC Acheson ED, Winter PD. (1985): Mortality of tanners. *Br J Ind Med* 42: 285-287.
- Royle H (1975a): Toxicity of chromic acid in the chromium plating industry (1). *Environ Res* 10: 39-53.
- Royle H (1975b): Toxicity of chromic acid in the chromium plating industry (2). *Environ Res* 10: 141-163.
- Sarto F, Cominato I, Bianchi V et al. (1982): Increased incidence of chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges in workers exposed to chromic acid (CrO₃) in electroplating factories. *Carcinogenesis* 3: 1011-1016.
- Sassi C (1956): [Occupational pathology in a chromate plant]. *Med Lav* 47: 314-327. (in Italian)
- Satoh K, Fukuda Y, Torri K et al. (1981): Epidemiological study of workers engaged in the manufacture of chromium compounds. *J Occup Med* 23: 835-838.
- Schroeder HA, Balassa JJ, Vinton WH Jr (1965): Chromium, cadmium and lead in rats: Effects

- on life span, tumors and tissue levels. *J Nutr* 86: 51-66.
- Sheffet A, Thind I, Miller AM et al. (1982): Cancer mortality in a pigment plant utilizing lead and zinc chromates. *Arch Environ Health* 37: 44-52.
- Shmitova LA (1980): [Content of hexavalent chromium in the biological substrates of pregnant women and women in the immediate post-natal period engaged in the manufacture of chromium compounds]. *Gig Trud Prof Zabol* no. 2: 33-35. (in Russian)
- Silverstein N, Mirer F, Kotelchusk D et al. (1981): Mortality among workers in a die-casting and electroplating plant. *Scand J Work Environ Health* 7: 156-165.
- Sjogren B, Gustavsson A, Hedstrom L (1987): Mortality in two cohorts of weldersexposed to high- and low-levels of hexavalent chromium. *Scand J Work Environ Health* 13: 247-251.
- Sluis-Cremer GK, du Toit SJ (1968): Pneumoconiosis in chromite miners in South Africa. *Br J Ind Med* 25: 63-67.
- Sorahan T, Burgess DC, Waterhouse JA (1987): A mortality study of nickel/chromium platers. *Br J Ind Med* 44: 250-258.
- Steffee CH, Baetjer AM (1965): Histopathologic effects of chromate chemicals. *Arch Environ Health* 11: 66-75.
- Stella M, Montaldi A, Rossi R et al. (1982): Clastogenic effects of chromium on human lymphocytes in vitro and in vivo. *Mutat Res* 101: 151-164.
- Sterekhova NP, Zeleneva NI, Solomina SN et al. (1978): [Gastric pathology in the workers of chromium salts industries]. *Gig Trud Prof Zabol* 3: 19-23. (in Russian)
- Stern FB, Beaumont JJ, Halperin WE et al. (1987): Mortality of chrome leather tannery workers and chemical exposures in tanneries. *Scand J Work Environ Health* 13: 108-117.
- Takahashi K and Okubo T (1990): A prospective cohort study of chromium plating workers in Japan. *Arch Environ Health* 45: 107- 111.
- Taylor FH (1966): The relationship of mortality and duration of employment as reflected by a cohort of chromate workers. *Am J Public Health* 56: 218-229.
- U.S. Department of Health and Human Services (USDHHS) (2000): Toxicological Profile for Chromium. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), Division of Toxicology/Toxicology Information Branch, Georgia.
- U.S. Environmental Protection Agency (USEPA) (1998a): Chromium(VI) (CAS No.18540-29-9). Integrated Risk Information System (IRIS), Summary. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC.
- U.S. Environmental Protection Agency (USEPA) (1998b): Toxicological Review of Hexavalent Chromium (CAS No. 18540-29-9). In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC.
- Verschoor MA, Bragt PC, Herber RFM et al. (1988): Renal function of chrome plating workers and welders. *Int Arch Occup Environ Health* 60: 67-70.
- WHO Regional Office for Europe (2000): Air Quality Guidelines for Europe. 2nd edition. WHO regional publications, Europe series, No.91. Copenhagen, WHO.

- Zhang J and Li X (1987): Chromium pollution of soil and water in Jjnzhou. *Journal of Chinese Preventive Medicine* 21: 262-264.
- USEPA (1984a): Health assessment document for chromium. Research Triangle Park, NC: Environmental Assessment and Criteria Office, U.S. Environmental V Protection Agency. EPA 600/8-83-014F
- USEPA (1990): Noncarcinog enic effects of chromium; Update to health assessment document. Research Triangle Park,NC; Environmental Criteria and Assessment Cffice, Cffice of Health and Environmental Assessment, U.S. Environmental Protection Agency. EPA 600/8-87/048F.
- Fishbein L. (1981): Sources, transport and alterations of metal compounds: An overview. I. Arsenic, beryllium, cadmium, chromium and nickel. *Environ Health Perspect* 40:43-64.
- Milford JB, Davidson d. (1985): The sizes of particulate trace elements in the atmosphere - a review. *J Air Pollut Control Assoc* 35:1249-1260.
- Nriagu JQ (1979): Copper in th atmosphere and precipitation. In: Nriagu JQ ed. *Copper environment*. NewYork, NY: John Wiley and Sons, 43-75.
- Nriagu JQ Pacyna JM. (1988): Quantitative assessment of worldwide contamination of air, water and soils by trace metals. *Nature* 333:134-139
- Stern RM, Thomsen E. Furst A. (1984): Cr(VI) and other metallic mutagens in flyash and welding fumes. *Toxicol Environ Chem* 8:95-108.
- American Chrome and Chemicals. (1989): Chromic acid Material Safety Data Sheets. Corpus Christi, TX American Chrome and Chemicals, Inc.
- Bovet P,Lob M.Grandjean M.(1977): Spirometric alterationsin workers in the chromium eelenroplating industry. *Int Arch Occup Environ Health*40:25-32.
- Brieger H. (1920): [The symptoms of acute chromatepoisoning]. *Ztschr Exper Path Therap* 21:393-408. (Abstracts in *J Ind Hyg* 3:98, 1922 and 2:26, 1920).
- Burrows D.(1983). Adverse chromate reactionson the skinJn: Burrows D, ed. *Chromium: Metabolism and toxicity*. Boca Raton, FL: CRCPress, Inc., 137-163.
- Cason JS. 1959. Report on three extensive industrial chemical burns. *Br MedJ* 1:827-829.
- Casto BQ Meyers J, DiPaolo JA. (1979): Enhancement of viral transformadon for evaluation of the carcinogenic or mutagenic potential of inorganic metal salts. *Cancer Res* 39:193-198.
- Qochesy JM. (1984): Chromium ingestion : A case report *J Emerg Nursing* 10:281-282
- Coogan T, Motz J, Snyder C, et al. (1991a): Differential DNA-protein crosslinking in lymphocytes and liver following chronic drinking water exposure of rats to potassium chromate. *Toxicol Appl Pharmacol* 109:60-72.
- Da Costa JG, Jones FX, Rosenberger RC(1996): Tanner's ulcer: Chrome soreschrome holes- acid bites. *Ann Surg* 63:155- 166.
- EdmundsonWR (1951): Chrome ulcers of the skin andnasal septum and their relation to patch testing. *J Invest Dermatol* 17:17-19.
- Elias Z, Mur J-M, Pierre F, et al. (1989a): Chromosome aberrations in peripheral blood

- lymphocytes of welders and characterization of their exposure by biological samples analysis, *J Occup Med* 31:477-483.
- Ellis EN, Brouhard BH, Lynch RE, et al. (1982): Effects of haemodialysis and dimercaprol in acute dichromate poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 19:249-258.
- Engebrigtsen J. (1952): Some investigations on hypersensitiveness to bichromate in cement workers. *Acta Derma-Venerol* 32:462-468.
- Engel H, Calnan C. (1963): Chromate dermatitis from paint. *Br J Ind Med* 20:192-198
- EPA. (1988a): Analysis of the Clean Water Act Effluent Guidelines Pollutants. Summary of the chemical regulated by industrial points source categories. 40 CFR Parts 400-475. Draft. Washington, DC: Office of Water Regulations and Standards, Division of Water, U.S. Environmental Protection Agency.
- EPA. (1988b): Environmental Protection Agency. Mining waste exclusion. *Federal Register* 53:41288-41300.
- Eun HQ Marks R. (1990): Dose-response relationships for topically applied antigens. *Br J Dermatol* 122:491-499.
- Franchini I, Magnani F, Mutti A. (1983): Mortality experience among chromeplating workers. *Scand J Environ Health* 9:247-252.
- Fregert S. (1975): Occupational dermatitis in a 10-year material. *Contact Dermatitis* 1:96-107.
- Fregert S, Rorsman H. (1964): Allergy to trivalent chromium. *Arch Dermatol* 90:4-6,
- Fregert S, Rorsman H. (1966): Allergic reactions to trivalent chromium compounds. *Arch Dermatol* 93:711-713.
- Gad SC, Powers WJ, Dunn BJ, et al. (1986). Acute toxicity of four chromate salts. In: Serrone DM, ed. *Chromium Symposium (1986): An Update*. Pittsburgh, PA.: Industrial Health Foundation inc., 43-58.
- Fristedt B, Lindqvist B, Schutz A, et al (1965): Survival in a case of acute oral chromic acid poisoning with acute renal failure treated by haemodialysis. *Acta Med Scand* 177:153-159.
- Fuji T, Sakamoto Y, Fukumori N, et al (1976): [Primary eye irritation tests using a chromium dross extract]. *Annual Report of the Tokyo Metropolitan Research Laboratory of Public Health* 27:124-128. (in Japanese)
- Fradkin A, Janoff A, Lane B, et al (1975): In vitro transformation of BHK21 cells grown in the presence of calcium chromate. *Cancer Res* 35:1058-1063.
- Goldman M, Karotkin RH. 1935. Acute potassium bichromate poisoning. *Am J Med Sci* 189:400-403.
- Hamamy HA, Al-Hakkak ZS, Hussain AF: (1987): Chromosome aberrations in workers in a tannery in Iraq. *Mutat Res* 189:395-398.
- Iserson KV: Banner W, Froede RC, et al. (1983): Failure of dialysis therapy in potassium dichromate poisoning. *J Emerg Med* 1:143-149.
- Jansen LH, Berrens L. 1968. Sensitization and partial desensitization of guinea pigs to trivalent and hexavalent chromium. *Dermatologica* 137:65-73.

- Junaid M, Murthy RC, Saxena DK.. Embryo- and fetotoxicity of chromium in pregestationally exposed mice. *Bull Environ Contam Toxicol* 1996a;57:327-334.
- Kaaber K, Veien NK. (1977): The significance of chromate ingestion in patients allergic to chromate, *Acta Dermatovenerol* 57:321-323
- Kanojia RK, Junaid M, Murthy RC. Embryo and fetotoxicity of hexavalent chromium: A longterm study. *Toxicol Lett* 1998;95:165-172.
- Kaplan I, Zeligman I. 1962. Occupational dermatitis of railroad workers. *Arch Dermatol* 85:135-142.
- Kaufman DB, DiNicola W; McIntosh R. (1970): Acute potassium dichromate poisoning: Treated by peritoneal dialysis. *AmJ Dis Child* 119:374-376.
- Kleinfeld M, Rosso A. (1965): Ulcerations of the nasal septum due to inhalation of chromic acid mist. *Ind Med Surg* 24:242-243.
- Korallus U, Ehrlicher H, Wustefeld E, et al. (1974b): [Trivalent chromium compounds. Results of a study in occupational medicine. Part 2. Disease status analysis]. *Arb Soz Prev* 9:76-79. (in German)
- Kumar A, Rana SVS. (1982): Lipid accumulation in chromium-poisoned rats. *Int J Tissues React* 4:291-295.
- Kumar A, Rana SVS. (1984): Enzymological effects of hexavalent chromium in the rat kidney. *Int J Tissue React* 6:135-139.
- Levin HM, Brunner MJ, Rattner H. (1959): Lithographer's dermatitis. *J Am Med Assoc* 169:566-569.
- Levis AG, Buttignol M, Bianchi V, et al. (1978): Effects of potassium dichromate on nucleic acid and protein syntheses and on precursor uptake in BHK fibroblasts. *Cancer Res* 38:110-116.
- Loeb LA, Sirover MA, Agarwal SS. (1978): Infidelity of DNA synthesis as related to mutagenesis and carcinogenesis. *Adv Exp Med Biol* 91:103-115.
- Lofroth G. (1978): The mutagenicity of hexavalent chromium is decreased by microsomal metabolism. *Naturwissenschaften* 65:207-208.
- Major RH. (1922): Studies on a case of chromic acid nephritis. *Johns Hopkins Hospital Bulletin* 33:56-61.
- Mali JW, Malten K, Van Neer FCJ. 1966. Allergy to chromium. *Arch Dermatol* 93:41-44.
- Merkur'eva RV, Koganova ZI, Gabdullina MK, et al, (1982): [Comparison of metabolic reactions in the bodies of experimental animals exposed to hexavalent chromium with different paths of penetration]. *Gig Sanit* 8:75-76. (in Russian)
- Mor S, Ben-Efraim S, Leibovici J, et al. (1988): Successful contact sensitization to chromate in mice. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 85:452-457.
- Nakamuro K, Yoshikawa K, Sayato Y: et al. (1978): Comparative studies of chromosomal aberration and mutagenicity of trivalent and hexavalent chromium. *Mutat Res* 58:175-181.

- Newhouse ML.(1963): A cause of chromate dermatitis among assemblers in an automobile factory. *Br J Ind Med* 20:199-203.
- NRC.(1989): National Research Council. Recommended dietary allowances. 10th ed. Washington, DC: National Academy of Sciences, 241-243.
- Partington CN. 1950. Acute poisoning with potassium bichromate. *Br Med J* ii:1097-1098.
- Pastides H, Austin R. Lemeshow S, et al. (1991): An epidemiologic study of Occidental Chemical Corporation's Castle Hayne chromate production facility. Occupational Epidemiology Unit. University of Massachusetts School of Public Health.
- Peltonen L, Fraki J. (1983): Prevalence of dichromate sensitivity. *Contact Dermatitis* 9:190-194.
- Petrilli FL, De Flora S. (1978a): Metabolic deactivation of hexavalent chromium mutagenicity. *Mutat Res* 54:139-147.
- Petrilli FL, De Flora S. (1978b): Oxidation of inactive trivalent chromium to the mutagenic hexavalent form. *Mutat Res* 58:167-173. PHS. 1953. Health of workers in chromate producing industry: A study. Washington, DC: Public Health Service. Publication no. 192.
- Raffetto G, Parodi S, Parodi C, et al. (1977): Direct interaction with cellular targets as the mechanism for chromium carcinogenesis. *Tumori* 63:503-512.
- Reichelderfer TE. (1968): Accidental death of an infant caused by ingestion of ammoniumdichromate. *So Med J* 61:96-97.
- Samitz MH.(1970): Ascorbic acid in the prevention and treatment of toxic effects from chromates. *Acta Dermatovener* 50:59-64.
- Samitz MH,Epstein E. (1962): Experimental cutaneous chrome ulcers in guinea pigs. *Arch Environ Health* 5:463-468.
- Samitz MH,Schrager J. (1966): Patch test reactions to hexavalent and trivalent chromium compounds. *Arch Dermatol* 94:304-306.
- Saryan LA, Reedy M.(1988): Chromium determinations in a case of chromic acid ingestion. *J Anal Toxicol* 12:162-164.
- Sharma BK, Singhal PC, Chugh KS. (1978): Intravascular haemolysis and acute renal failure following potassium dichromate poisoning. *Postgrad Med J* 54:414-415.
- Shindo Y: Toyoda Y, KawamuraK, et al. (1989): Micronucleus test with potassiumchromate (VI) administered intraperitoneally and orally to mice. *Mutat Res* 223 :403-406.
- Shubochkin LN, Pokhodzie YI. Toxic properties of strontium chromate. *Gig Sanit* 1980;45:76-77.
- Smith AR. (1931): Chrome poisoning with manifestation of sensitization. *J Am Med Assoc* 97:95-98.
- Snyder CA, CDValle. (1991): Immune function assays as indicators of chromate exposure. *Environ Health Perspect* 92: 83-86.
- Thomson WE.1903. Note on a case of vesication of the cornea by potassium bichromate. *Ophthalmoscope* 1 :214-216.
- Triebig G, Zschesche W,Schaller KH, et al. (1987): Studies on the nephrotoxicity of heavy metals in iron and steel industries. *J Biochem Toxicol* 1:29-39.

- Trivedi B, Saxena DK, Murthy RC, et al. (1989): Embryotoxicity and fetotoxicity of orally administered hexavalent chromium in mice. *Reproductive Toxicology* 3:275-278.
- Tsuda H, Kato K. (1977): Chromosomal aberrations and morphological transformation in hamster embryonic cells treated with potassium dichromate in vitro. *Mutat Res* 46:87-94.
- Wahba A, Cohen T. (1979): Chrome sensitivity in Israel. *Contact Dermatitis* 5: 101-107.
- Winston JR, Walsh EN. (1951): Chromate dermatitis in railroad employees working with diesel locomotives. *J Am Med Assoc* 147:1133-1134.
- Zahid ZR, Al-Hakkak ZS, Kadhim AHH, et al. (1990): Comparative effects of trivalent and hexavalent chromium on spermatogenesis of the mouse. *Toxicol Environ Chem* 25:131-136.

3-5 酸化エチレンに係る健康リスク評価について（案）

1. 物質に関する基本的事項

1.1 酸化エチレンの物理化学的性質

酸化エチレンは、常温・常圧で無色の気体でエーテル臭を有する。引火性と反応性の強い物質である。酸化エチレンの主な物理化学的性質は表 1 のとおりである。

表 1 酸化エチレンの物理化学的性質（IARC 2008）

分子量	: 44.06
比重（液体）	: 0.8824（10°C/10°C）
融点	: -111°C
沸点	: 13.2°C（99.4 kPa）、10.4~10.8°C（101.3 kPa）
蒸気圧	: 145.6 kPa（20°C）
溶解性	: 水、アセトン、ベンゼン、エタノール、ジエチルエーテルに可溶
分配係数	: $\log Pow = -0.30$
換算係数	: $1 \text{ ppm} = 1.8 \text{ mg/m}^3$ 、 $1 \text{ mg/m}^3 = 0.56 \text{ ppm}$ （25°C、101.3 kPa）

1.2 体内動態

1.2.1 吸収

酸化エチレンは、気道および胃腸管から速やかに吸収される（U.S.EPA 1985）。また、水溶液はヒトの皮膚を透過する（IARC 1994）。肺からの吸収率は、吸入した酸化エチレンの肺胞における換気率と濃度に依存する（Ehrenbergら 1974）。気中濃度1 mg/m³（0.546 ppm）の酸化エチレンに曝露したマウスは1.1 µg/kg.bw/分の吸収を示した。これは、安静時のマウスにおいて酸化エチレンの肺胞換気率1.1 L 空気/分/kg.bw からほぼ100%吸収したことを示す（Atman and Dittmer 1974）。ラット（体重300 g）に¹⁴C 酸化エチレンを6時間曝露すると、6時間で50 Lの呼吸量における酸化エチレン濃度18、180、1,800 µg/L（2.7、20、107 mg/kg）に対する酸化エチレンの吸収・代謝率は90、68、36%であった（Beliles and Parker 1987；Tyler and McKelvey 1983）。酸化エチレンに曝露した労働者の研究では、作業場の酸化エチレンの空气中濃度が0.2~24.1 mg/m³（0.11~13.2 ppm）のときに、労働者の肺胞中の濃度が0.05~6 mg/m³（0.03~3.3 ppm）であり、これから酸化エチレンの肺胞保持率は75~80%と推定されている（Brugnoneら 1985,1986）。

1.2.2 分布

吸収された酸化エチレンは全身に分布し、急速に代謝、排出される（IARC 1994）。

¹⁴C酸化エチレンをマウスに投与した実験（Appelgrenら 1978）では、静脈内投与の場合は投与後2分に肝臓・腎臓・脾臓で血中の3~4倍になり、投与後20分から4時間で全身に分布した。また、吸入曝露の場合は、ほぼ吸入直後に肝臓・腎臓・肺で最高濃度の放射能がみられ、吸入4時間以内に肝臓と腎臓の放射能は急激に減少し、速やかな代謝と排泄を示した。

1.2.3 代謝

酸化エチレンの代謝には2つの経路がある。第一の経路は、エポキシド加水分解酵素による酵素的加水分解、及び非酵素的加水分解によって1,2-エタンジオール（エチレングリコール）となり、一部が尿中に排泄される他は、さらにヒドロキシアセトアルデヒド（グリコールアルデヒド）、グリコール酸及びグリオキサール酸を介してシュウ酸、ギ酸及び二酸化炭素に代謝される（IARC 2012）。

第二の経路は、グルタチオン*S*-トランフェラーゼ（GST）によってグルタチオン（GSH）と抱合し、続いて*S*-(2-ヒドロキシエチル)システイン、*S*-(2-カルボキシメチル)システイン及びそれらの*N*-アセチル化誘導体である*N*-アセチル-*S*-(2-ヒドロキシエチル)システイン（*S*-(2-ヒドロキシエチル)メルカプトール酸またはHEMAとして知られる）及び*N*-アセチル-*S*-(2-カルボキシメチル)システインに代謝される（Poppら 1994；Wolfsら 1983；IARC 2012）。これらの一部は、さらにチオ二酢酸（チオジグリコール酸）に変換される（Scheickら 1997；IARC 2012）。

酸化エチレンのGSHとの抱合及び1,2-エタンジオール（エチレングリコール）への代謝は、一般にDNA反応性である酸化エチレンを排除するための主要な経路と考えられている（IARC 2012）。しかしながら、1,2-エタンジオール（エチレングリコール）の代謝によって形成されるヒドロキシアセトアルデヒド（グリコールアルデヒド）とその誘導体がDNA-タンパク質架橋及びDNA鎖切断をもたらすことが、ヒト末梢血単核細胞を用いた*in vitro*実験において示されている（Hengslerら 1994）。

酸化エチレンは、DNAやタンパク質を含む生体巨大分子（高分子）における求核性物質をアルキル化する親電子物質である。*in vitro*実験では、酸化エチレンはマウス、ラット、ヒトのヘモグロビンの*S*システイン、ヒスチジン及び*N*-末端バリンで付加体の形成がみられた（Seegerback 1990）。DNAに結合する酸化エチレンは、主に7-(2-ヒドロキシエチル)グアニンを形成する（Fostら 1989；Liら 1992）。これらの付加体は、酸化エチレンに職業曝露したヒトの体組織中でも認められている（IARC 1994）。

生体内で検出される主要なDNA付加体は7-(2-ヒドロキシエチル)グアニン（7-HEG）であるが、N3-(2-ヒドロキシエチル)アデニン（3-HEA）やO6-(2-ヒドロキシエチル)グアニン（O6-HEG）などの付加物も低レベルで検出される（Walkerら1992）。Tompkinsら（2009）は酸化エチレンの変異原性と発がん性は、3-HEAやO6-HEGなどの複数の2-ヒドロキシエチル（HE）DNA付加体の形成に起因すると示唆している。3-HEAやO6-HEG等のDNA付加体が突然変異を引き起こす正確なメカニズムは不明であるが、変更された塩基の誤対合や、DNA修復または化学的脱プリン/脱ピリミジン化と別の塩基の挿入を組み合わせたプリン/アピリミジン部位の形成など、いくつかのメカニズムが関与する可能性があるとの報告（Tatesら 1999；Houleら 2006）があり、これらの損傷はDNA一本鎖切断及びその後の染色体切断にもつながるものとされる（IARC 2012）。

1.2.4 排泄

アルキル化データを用いた検討では、マウスとラットの組織における酸化エチレンの一次クリアランスは10分とされており（Ehrenbergら 1974；Hussian and Ehrenberg 1975）、ヒトでも同様の値を示した（Callemanら 1978）。マウスでは、吸入した酸化エチレンの約74%が未同定の代謝物として24時間以内に尿中に排泄され、次の24時間で排泄されたのは4%のみであった（Ehrenbergら 1974）。このことから、酸化エチレンの代謝物は曝露後24時間以内にほとんどが尿中に排泄されると考えられている（ACGIH 2001）。

酸化エチレンに曝露した労働者の研究 (Brugnoneら 1985,1986) から、定常状態では肺胞内に到達した酸化エチレンの75~80%が体内に取り込まれて代謝され、20~25%が未変化体として呼気中に排出されると推定されている (IARC 2012)。

酸化エチレンの半減期はヒトでは14分~3.3時間、ラットでは約6分と推定されている (IARC 1994,2008)。

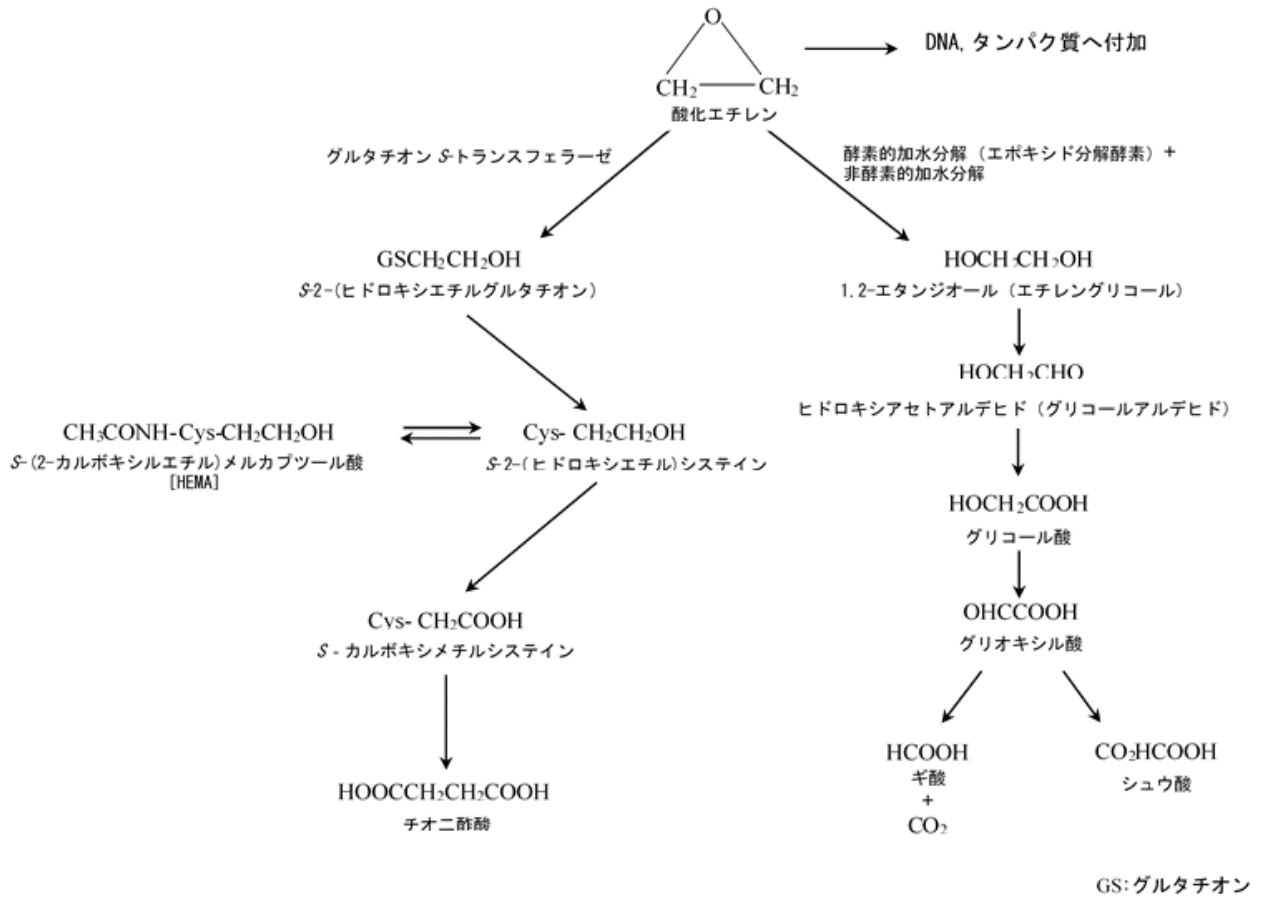


図 1 酸化エチレンの代謝 (IARC (2012) を改変) 【今後、修正予定】

1.3 種間差・種内差について

酸化エチレンの代謝に2つの経路があることは前述の通りであるが、主要な代謝経路は種によって異なり、マウスとラットではグルタチオン抱合による経路、それよりも体の大きな種 (ウサギ、イヌ) ではエポキシド加水分解酵素の経路が主である (Gérin and Tardif 1986 ; Jones and Wells 1981 ; Martisら 1982 ; Tardifら 1987)。

酸化エチレンはグルタチオンSトランスフェラーゼθ1 (GSTT1) 酵素の基質であり、GSTT1の酵素活性が高いマウスでは、ラットよりも高い割合でグルタチオン抱合経由の代謝物を生成する (Reitzら 1989 ; Hashmiら 1994)。ヒトの体組織におけるGSTT1の酵素活性はマウスの約10%であり、このことが酸化エチレンの代謝におけるヒトと動物との間の、質的な違いに影響すると考えられている (Hallierら 1993 ; Hayes and Pulford 1995 ; Pembleら 1994 ; Environment Canada and Health Canada(ECHC) 2001)。また、GSTT1は遺伝子多型性であり、人口の比較的大きな割合 (白人の約20%、

アジア人のほぼ50%)でホモ接合型の欠失がある (*GSTT1*-null遺伝子型) (Bolt and Their 2006)。*GSTT1*-null遺伝子型のヒトでは、内因性の酸化エチレンの存在により、ヘモグロビン中のヒドロキシエチルバリンの量が大幅に増加している (Thierら 2001)。

マウス、ラット、ヒトにおける酸化エチレンの取り込みと代謝に関する生理学的薬物動態 (physiologically based pharmacokinetic: PBPK) モデル (Fennell and Brown 2001) では、それぞれ約80%、60%、20%の酸化エチレンがGSH抱合を介して代謝されることを示した。これらの違いにもかかわらず、げっ歯類の実験で使用された曝露濃度範囲 (100 ppm (180 mg/m³) 以下) において、PBPKモデルで推定した血中ピーク濃度、血中濃度-時間曲線下面積の数値が、マウス、ラット、ヒトで類似していた。

酸化エチレンの代謝物は実験動物とヒトで定性的に差はないが、定量的には差がある (Tardiffら 1987)。げっ歯類間では、血液と組織からの酸化エチレンのクリアランスはラットよりもマウスで約3~4倍速かった (Brownら 1996)。イヌでは、静脈内投与した酸化エチレンの水溶液に対する全身クリアランスは20 mL/kg/分であった (Osterman-Golkarら 1983)。

雄F344ラットに10、100、1,000 ppmの ¹⁴Cで標識した酸化エチレンを6時間曝露した実験では、1,000 ppm曝露群は他の群よりも尿中の放射能の割合が少なく、呼気中の¹⁴C-CO₂ と¹⁴C-酸化エチレンの割合が多かった (Tyler and McKelvey 1983) ことから、ラットでは酸化エチレンの代謝と排泄が飽和することが示唆されている (National Toxicology Program (NTP) 1987)。

酸化エチレンはDNAに結合すると主に7-HEGを形成するが、ヒトの組織はげっ歯類の組織よりも10~15倍の内因性7-HEGを含んでいる (Wuら 1999)。また、7-HEGの形成はマウスよりもラットの組織 (肺・脾臓・脳・肝臓) でわずかに高いとの報告がある (Walkerら 1992 ; Wuら 1999)。

2. 有害性評価

2.1 発がん性及び遺伝子障害性 (変異原性)

2.1.1 定性評価

2.1.1.1 疫学研究

IARC (2008, 2012) は、酸化エチレンの発がん性の総合的な評価として、ヒトに対して発がん性がある (グループ1) としているが、ヒトの発がん性の証拠に関しては、酸化エチレンへの曝露とリンパ造血系がん (特にリンパ系腫瘍、すなわち非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫および慢性リンパ球性白血病) 及び乳がんと因果関係について、限定的な (limited) 証拠があるとしている。

ここでは、IARC (2012) でとり挙げられたリンパ造血系がん、乳がんに係るコホート研究 (コホート内症例対照研究を含む) を中心として文献レビューし、信頼性を含む概要を取りまとめた。

なお、酸化エチレンに係る疫学研究では、リンパ造血系、乳がん以外に胃、脳、脾臓のがんについても報告がみられるが、IARC (2012) ではこれらのがんについては酸化エチレンへの曝露との一貫した関連がみられないとしている。

酸化エチレンへの曝露とリンパ造血系がん、乳がんと関係については、主に酸化エチレンの製造工場、酸化エチレンを滅菌剤として使用する施設の労働者についての疫学研究が報告されている (Benson

and Teta 1993 ; Bisantiら1993 ; Coggonら2004 ; Greenbergら1990 ; Hagmarら1991 ; Hogstedtら1979a, 1986b,c ; Hogstedt 1988 ; Kardosら2003 ; Kiesselbachら1990 ; Mikoczyら2011; Morganら1981 ; Normanら1995 ; Olsenら1997 ; Staynerら1993; Steenlandら2003,2004 ; Swaenら1996 ; Swaenら2009; Tetaら 1993 ; Thiessら 1981 ; Valdez-Floresら 2010) 。

これらの疫学研究の概要は以下のとおりである。

① 米国の14滅菌施設におけるコホート研究（以下、「NIOSHコホート研究」と呼ぶ。）

米国の14滅菌施設の労働者を対象としたコホート研究、データを分析した研究として、Steenlandら（1991）、Staynerら（1993）、Steenlandら（2003,2004）がある。

Steenlandら（1991）は、米国で医療用品の滅菌に酸化エチレンを使用する14施設の労働者18,254人（男性45%、女性55%）を対象としたコホート研究である。Steenlandら（1991）は対象者の造血系、腎臓、脳、胃、すい臓のがんによる死亡を1987年まで追跡した。Staynerら（1993）はSteenlandら（1991）のコホート研究に、酸化エチレンの個人曝露推定量の情報（Greifeら1988）を付加してがん死亡のリスク解析を行ったものである。Steenlandら（2004）は、Steenlandら（1991）の追跡期間を11年間延長し、また、Hornungら（1994）による個人曝露の定量的評価結果を用いて、各種がんのリスクを再解析した。この結果、米国一般人口（男女計）に対する標準化死亡比（SMR）は、骨がん（死亡数6人）を除き、どの部位のがんについても有意な過剰リスクはみられなかった。全造血系がんについては、SMR 1.00（95%CI:0.79-1.24）であり、SMRの上昇はなく、累積曝露量に依存した量反応関係もなかった。男性のみでは初回曝露から10年間の潜伏期間をとった場合、累積曝露量の四分位の最高曝露群（13500ppm・日以上）で非ホジキンリンパ腫の有意な死亡率上昇(SMR 2.37;95% CI: 1.02-4.67)が認められた。一方、Cox回帰分析によるコホート内症例対照解析では、男性において15年間の潜伏期間をとった場合、累積曝露量（対数値）に依存した造血系がん死亡の増加傾向が認められ（ $p=0.02$ ）、累積曝露量四分位の最大曝露群を最小曝露群と比較した場合の、造血系がんの死亡オッズ比は3.42（95%CI：1.09-10.73）であった。リンパ系組織の腫瘍（非ホジキンリンパ腫、骨髄腫、リンパ性白血病）の死亡でも男性で15年間の潜伏期間をとった場合、累積曝露量（対数値）に依存した増加傾向がみられており（ $p=0.02$ ）、造血系がんの死亡増加傾向はこれらの腫瘍の増加によるものと考えられている。女性の乳がんについてはコホート全体では死亡率上昇みられなかったが(SMR 0.99, 95%CI:0.84-1.17)、20年間の潜伏期間をとった場合、累積曝露量四分位の最高曝露群(12,322 ppm・日以上)で、乳がんの有意な死亡率上昇が認められた(SMR 2.07;95% CI: 1.10-3.54)。ピーク曝露、平均曝露量、曝露期間は発がんリスクの予測因子とならなかった。COX回帰分析によるコホート内症例対照解析では、乳がん死亡については20年間の潜伏期間をとった場合、累積曝露量（対数値）に依存した増加トレンドがみられ（ $p=0.01$ ）、累積曝露四分位最大曝露群の最小曝露群と比較したオッズ比は3.13（95%CI：1.42-6.92）と有意であった。

Steenlandら（2003）は、Steenlandら（2004）と同じコホートのうち1年以上作業に従事した女性7,576人（最初のコホートの76%）を対象として乳がんの発生状況を分析したものである。平均曝露期間は10.7年であり、乳がんはインタビュー、死亡診断書、がん登録によって319人に発生がみられた（20人の上皮内癌を含む）。全コホートについて、潜伏期間を15年間とした場合、標準化罹患比（SIR）は0.87であり、上皮内癌を除くとSIRは0.94に増加した。潜伏期間を15年間として累積曝露量を五分位に分けると、最大曝露群のSIRは1.27（95%CI：0.94-1.69、48人）であり、累積曝露量が増加するほどリ

スクが高くなるという有意な正の傾向が認められた ($p = 0.002$)。著者らは、調査対象者の質問票・面談における回答の不完全さや、がん登録でカバーできないケースがあることより、乳がんの発生は過小評価であると考えている。コホート内症例対照研究では、15年間の潜伏期間を考慮すると累積曝露量(対数値)について有意な正の曝露-反応関係が認められた。最大累積曝露群でのオッズ比は1.74 (95%CI : 1.16-2.65) であった。調査対象者との面談を行って交絡因子に関する確実な情報が得られた5,139人についてのサブコホート解析では、233人の乳がんが認められ、経産回数と一親等以内の乳がんを調整すると、最大曝露群のオッズ比は1.87 (95%CI : 1.12-3.10) であった。

② 米国のUnion Carbide Corpコホート研究 (以下、「UCCコホート研究」と呼ぶ。)

米国ウェストバージニア州Union Carbide社のKanawha Valleyの2化学工場 (酸化エチレンを製造、使用) の男性労働者を対象としたコホート研究 (Greenbergら1990 ; Benson and Teta 1993 ; Tetaら1993 ; Swaenら2009) は、NIOSHコホート研究に次いで調査対象者数が多い。

Greenbergら (1990) は、2化学工場の男性労働者2,174人を対象とし、1940年~1978年まで追跡するコホート研究を行った。白血病 (SMR 1.7 ; 死亡者 7人)、膵臓がん (SMR 1.7 ; 死亡者 7人) の増加を認めたが、統計学的に有意ではなかった。この工場では他にも多くの化学物質に曝露されており、1976年以前の酸化エチレンへの曝露量は不明であった。白血病による死亡者7人中4人、膵臓がんによる死亡者7人中6人がクロロヒドリン製造部門に所属しており、当該部門は著者らによって、酸化エチレンへの曝露が低いと分類されていた。一方、酸化エチレンへの曝露が高いと分類された部署では、白血病による死亡はなく、膵臓がんによる死亡1人がみられた。著者らは、白血病および膵臓がんにおける過剰リスクは、クロロヒドリン部門におけるエチレンクロロヒドリンやプロピレンクロロヒドリン、あるいはその両方の産生と関連していると仮定し、この仮説をさらに検討するために、クロロヒドリン製造労働者のみを対象とした解析 (Benson and Teta 1993) 及びクロロヒドリン製造労働者を除くコホート (Tetaら1993) の追跡調査を行った。

Benson and Teta (1993) は、Greenbergら (1990) のコホート研究対象者のうちクロロヒドリン作業員278人のみについての解析を行ったところ、膵臓がんと造血器腫瘍による死亡のSMRがそれぞれ4.9 (95%CI : 1.6-11.4, 8人死亡)、2.9 (95%CI : 1.3-5.8, 8人死亡) と有意であった。クロロヒドリン作業では、エチレンクロロヒドリンが製造され、副生成物としてエチレンジクロライド、ビスクロロエチルエーテルが生成される。労働者は、低濃度の酸化エチレンに間歇的に曝露されただけと考えられている。

Tetaら (1993) は、Greenbergら (1990) のコホート研究対象者のうちクロロヒドリン作業員278人を除外した1,896人を対象としてさらに10年間追加観察を行った。その結果、全がん死亡のSMRが0.86 (95%CI : 0.7-1.0)、リンパ造血系がんのSMRは0.6 (95%CI : 0.2-1.2) であり、その他にも胃がん、膵臓がんによる死亡もみられたが、いずれも有意なリスクの増加はなかった。曝露期間との関連では、全がん、白血病、膵臓がん、脳腫瘍、胃がんについて有意な傾向はみられなかった。しかし、酸化エチレン部門に10年以上従事した労働者では、白血病のリスクが2~3倍に増加 (がん死亡3人) した。

Swaenら (2009) は、1940年から1988年の間に雇用された2,063人の男性労働者を含むようにコホートを更新し、2003年までの死亡率の情報を更新した。1989年以降に雇用された労働者については、酸化エチレンへの曝露が以前のレベルと比べると無視できると考えられたため、コホートに追加されなかった。調査の結果、米国の一般人口の死亡率と比較して、全死因のSMRは0.85 (95%CI : 0.80-0.90)

であり、全がんのSMRは0.95 (95%CI: 0.84-1.06)、リンパ造血系がんのSMRは0.89 (95%CI: 0.59-1.29) であり、この他のがんについてもSMRの有意な増加はなかった。さらに、労働者を入社年（1956年以前または1957年以降）で層化した分析では、早期入社群でリンパ造血系がんのSMRが増加したが、有意ではなかった (SMR 0.99, 95%CI : 0.55-1.63)。雇用期間（0～3年、3～9年、9年以上）で層化した分析では、雇用期間の長さ依存したリンパ造血系がんのSMRの増加傾向はみられず、最も長い雇用期間の区分（9年以上）においてもSMRの有意な増加はみられなかった (SMR 0.89, 95%CI : 0.39-1.76)。累積曝露量（0～15 ppm・年、15～65 ppm・年、65 ppm・年以上）で層化した分析においても、累積曝露量に依存したリンパ造血系がんのSMRの増加傾向はみられず、最も高い累積曝露量の区分（65 ppm・年以上）においてもSMRの有意な増加はみられなかった (SMR 0.59, 95%CI : 0.22-1.27)。

なお、Union Carbide社のKanawha Valleyの2化学工場の労働者の酸化エチレンへの曝露状況、曝露濃度に関する情報として以下がある。

2工場における酸化エチレンの製造方法は、1925-1957年にクロロヒドリン法、1937-1971年に直接酸化法が用いられ、1971年以降は酸化エチレンの製造は他所で行い、当該工場では使用するのみ（他の化学物質を製造するために）となった。酸化エチレンが製造されていた期間のうち、1976年よりも以前の曝露に関する情報は不足しており、Greenbergら（1990）は、工場の各部門における曝露の可能性に基づいて、曝露レベルを3つのカテゴリー（低、中、高）に分類しているが、各カテゴリーの労働者数の報告はない。1976年（追跡調査終了の3年前）については、8時間時間加重平均の酸化エチレン濃度は平均1 ppm未満であると報告している。8時間時間加重平均で66 ppmとの高濃度も観察されているが、保守作業員については、8時間時間加重平均で平均1～5 ppmとの報告である。なお、個人曝露濃度の測定結果や推定結果の報告はない。

なお、Valdez-Floresら（2010）は、NIOSHコホート（1998年まで追跡（Steenlandら 2004））及びUCCコホート（2003年まで追跡（Swaenら 2009））の一次データを併合して、発がんリスク分析（SMR算出、Cox回帰分析、カテゴリー別累積曝露量を用いた発がんリスク分析）を行った。いずれのコホートの組み合わせにおいても（NIOSHコホート、UCCコホート、男女別等）、リンパ造血系がん、乳がんのSMRの有意な増加はなく（SMRは各々0.89～1.09、0.99～2.04であり、有意水準5%で有意ではなし。95%信頼区間は記載なし。）、Cox回帰分析やカテゴリー分析においても累積曝露量の増加に依存したこれらの発がんリスクの増加傾向はみられなかったと報告している。U.S.EPA（2016）は、NIOSHコホートの曝露評価に比べて、UCCコホートの曝露評価の精度がかなり粗いため、両者のデータを併せた量反応分析結果は、NIOSHコホート単独の分析結果よりも大きな不確実性があると考えられるとしている。

③ NIOSHコホート研究、UCCコホート研究以外の米国の疫学研究

NIOSHコホート研究、UCCコホート研究以外の米国の疫学研究として、以下が挙げられる。

Normanら（1995）は、米国の滅菌工場で1974年1月から1980年9月の間に雇用されていた作業員1132人のコホート（女性82%）を1987年12月まで追跡し、がんの発生を観察した。観察されたがん発生数を国の1978-1981年の性別・年齢別発生率（National Cancer Institute's Surveillance Epidemiology and End Results Program）と比較し、SIRを次の2つの方法で算出した。方法1では、少なくとも1回の検診または追跡調査に参加した者を参加者とした（コホート全体の79%）。最後の検診または面接、あるいは

は死亡まで、あるいは診断（最後の面接以降の場合も）まで追跡した。この場合はがんの診断があった場合のみ追跡が延びることになり、コホートの総人年が過小評価され、期待値が過小評価されることから、相対危険度が過大評価される可能性がある。方法2では、コホート全体を参加者とした。この場合はがん症例の確認が不十分になることがあるため相対危険度が過小評価される可能性がある。潜伏期は5年まで考慮しても結果に影響はなかった。曝露期間も考慮しなかった。曝露濃度は変動があったが、1980年に測定した滅菌作業における曝露濃度は8時間加重平均で50-200 ppmであったが、その後は5-20 ppm程度に改善された。正確な曝露濃度の評価はできなかった。対象者を常勤者（45 %）と一時雇い者（55 %）に分け、前者をより曝露が多かった群とした。前者は曝露期間が長かった。がんの発生は28人（常勤者21人、一時雇い者7人）であり、そのうち12人は乳がんであった。調査参加者以外からのがんの発生は7人であった（乳がんは全員参加者）。常勤者の乳がんの1987年時点でのSIRは、方法1では2.39（95%CI：1.27-4.51）、方法2では1.88（95%CI：0.99-3.58）であった。1981～1985年の国の性別・年齢別発生率のデータを使用すると、方法2では有意な増加はみられなかった。追跡期間が長くなるにつれて過剰発生は減少した。一時雇い者については、乳がんの有意な過剰発生はみられなかった。乳がんのうち2例は雇用期間が1ヵ月未満であった。この他、白血病、膵臓がんが有意でないがリスクの増加がみられた（それぞれSMR 1.85（ $p = 0.42$ ）、SMR3.92（ $p=0.09$ ））。脳、胃のがんの発生はなかった。この報告では、交絡要因の調整はされておらず、雇用期間が1ヵ月未満の2例を除いた解析は行われていない。なお、Lucas and Teta（1996）は、この報告について、このコホートでの乳がんの症例については、検診を受けていたことから早期発見バイアスが考えられ、十分な曝露を受けていないと指摘している。これに対して、Normanらは、全ての乳がん症例ともスクリーニングで見つかったものではなく、2～5年の潜伏期を考慮しても結果は同様であると反論している。

Olsenら（1997）は、合衆国のクロロヒドリンを使用する酸化エチレン製造工場4カ所の作業員1,361人を対象とするコホート研究を行った。この結果、大腸、肺、腎臓、リンパ造血系組織、その他のリンパ組織の腫瘍の有意な過剰リスクはなかった。エチレンクロロヒドリン製造にのみ関わる男性作業員では、リンパ造血系腫瘍のSMRが1.49（95%CI：0.60-3.07、死亡数7人）であったが、有意ではなかった。この研究の限界（limitations）として、コホートの規模が小さいこと、酸化エチレン濃度が測定されていないことが挙げられている。

④ 欧州の疫学研究

Hagmarら（1991）はスウェーデンの使い捨て医療器具の2つの滅菌工場（工場A、B）で1986年以前に少なくとも1年以上働いた2170人の作業員のコホートを研究した。コホートは、工場Aで1970年から1985年の間に1年間以上雇用され、1975年6月1日以降も働いていた男性594人と女性557人、及び工場Bで1964年から1985年の間に1年間以上雇用され、1972年1月1日以降も働いていた男性267人と女性752人から成った。労働者の曝露については、職務-曝露マトリクス（Job Exposure Matrix; JEM）を作成して個人の累積曝露量を計算した。様々な職種及び期間における曝露推定値に基づいて、著者らは、工場Aの労働者の97%、工場Bの労働者の89%について、個人の累積曝露量を計算した。

これらの調査対象者は、死亡については1986年まで、がん登録については1972年から1985年まで追跡され、追跡中に脱落はなかった。2工場（A、B工場）では、各々1970年、1964年に酸化エチレンとギ酸エチレン（1：1）を使用して滅菌作業が開始された。A工場では1973年の2人の包装作業員の個人モニタリングの結果では、酸化エチレンの曝露濃度は24 ppm（43 mg/m³）であったが、1981年以降の

継続したモニタリングの結果、曝露濃度は減少してきた。B工場では、1975年の4人の包装作業者の個人モニタリングの結果、酸化エチレンの曝露濃度は4~5 ppm (7~9 mg/m³)であった。1985年以降、8時間加重平均濃度は、滅菌と格納作業の労働者を除くすべての労働者で0.2 ppm (0.4 mg/m³)未満となった。著者らは、この工場での操業の初期の年に滅菌労働者が最大75 ppm (135 mg/m³)に曝露されたと推定している。死亡率の期待値は、暦年、性別、暦年、性別、および工場のある郡の5歳階級の人口比率(80歳でのカットオフ)に基づいて計算され、がん発生率の期待値は同じ地域の対応するがん登録から計算された。がんによる死亡8人(期待値9.0人)を含む15人の死亡(期待値25.7人)が観察された。がんの種類別死亡人数は、胃腸がん2人(期待値2.1人)、造血リンパ系がん1人(期待値1.0人)であった。がんの罹患数については、全がんで21人(期待値26.8人)、胃がんで0人(期待値0.5人)、脳のがんで1人(期待値1.6人)、リンパ腫と骨髄腫で2人(期待値1.3人)、真性赤血球増加症1人(白血球病、真性赤血球増加症、骨髄線維症の期待値0.7人)であった。酸化エチレンへの累積曝露量が1 ppm・年を超える労働者では、がんの罹患数は2人(期待値3.3人)であり、リンパ造血系がんの罹患はなかった(期待値は0.2人)。

Hagmarら(1995)は、Hagmarら(1991)の報告から更に4年追跡した時点(1990年)でのがんリスク、特に白血病リスクを調べた。雇用期間の中央値は5.6年、個人累積曝露量の中央値は0.13 ppm・年であった。がん発生を1976~1990年(A工場)と1972~1990年(B工場)の期間についてがん登録によって調べ、国のデータから期待値を計算しSIRを算出した。フォローアップ期間の中央値は11.8年であった。40例の悪性腫瘍が観察され(SIR 0.86, 95%CI: 0.62-1.19)、リンパ造血系腫瘍は6例(SIR 1.78, 95%CI: 0.65-3.88)、うち白血病2例(SIR 2.44, 95%CI: 0.30-8.81)であった。累積曝露量中央値よりも低いものは除外し、10年の潜伏期間を考慮すると、白血病のSIRは増加した(7.14, 95%CI: 0.87-25.8)。しかし、白血病発症者の累積曝露量をみるとコホートの平均よりわずかに高いだけであった(白血病0.28、平均0.15 ppm-years)。この他、脳腫瘍が3例でSIR 3.80(95%CI: 0.78-11.1)、大腸がんが3例でSIR 3.57(95%CI: 0.74-10.4)であった。高濃度曝露者が少ないことと、フォローアップ期間が短いことがlimitationであると述べられている。

Mikoczyら(2011)は、Hagmarら(1991)が調査した労働者コホートの追跡期間を16年延長し、主にリンパ造血系がん、乳がんについて罹患及び死亡が増加するか否かを評価した。労働者の曝露濃度については、1986年まではHagmarら(1991)による職務別の曝露情報があり、1986年以降については、その追跡終了時点で雇用されていた労働者の職歴情報と毎年の曝露測定の結果を用いて曝露強度と個人の累積曝露量を算出した。累積曝露量の中央値は0.13 ppm・年、75パーセンタイル値は0.21 ppm・年であった。スウェーデン統計局、スウェーデンがん登録から、死因、がん罹患の情報を入手し、暦年、性別、5歳階級別のScania郡住民の死亡率、部位別がん罹患率から死亡率、がん罹患率を算出し、標準化死亡率比(SMR)、標準化罹患率比(SIR)を算出した。

死亡に関しては、全死亡リスク(SMR 0.84(95%CI:0.72-0.98))及び心血管疾患死亡リスク(SMR 0.69(95%CI: 0.50-0.94))は有意に低く、健康労働者効果が認められた。全がんのSMRは1.12(95%CI: 0.89-1.40)であり、白血病、リンパ腫、乳がんの死亡リスクについても有意な増加はなかった(原著にSMRの表なし)。潜伏期間を15年間とした場合、全死亡の低減は有意ではなくなったが(SMR 0.87(95%CI: 0.73-1.03))、心血管疾患死亡は有意な低減のままであった(SMR 0.69(95%CI: 0.48- 0.96))。白血病、リンパ腫、乳がんの死亡の有意な増加はなかった。

さらに累積曝露中央値以上のデータに限定した解析では、全死亡、心血管疾患死亡は有意な低減(SMR

0.80(95%CI: 0.63-0.99)、0.60(95%CI: 0.37-0.91))となったが、すい臓がん、乳がん、白血病による死亡は有意ではない増加、肺がん、呼吸器疾患による死亡は有意ではない低減となった。

罹患率については、全がんのSIRは0.94(95%CI: 0.82-1.08)、リンパ造血系がんのSIRは1.25(95%CI: 0.74-1.98)であった。潜伏期間を15年として解析したところ、全がんのSIRは同様の結果となったが、リンパ造血系がんSIRは潜伏期間なしの解析結果よりも低減した(1.06(95%CI: 0.53-1.89))。さらに累積曝露中央値以上のデータに限定した解析では、全がんのSIRは1.06(95%CI: 0.86-1.28)となり上昇したが有意ではなかった。乳がん(SIR1.20(95%CI:0.78-1.75))、子宮がん(SIR1.95(95%CI:0.40-5.69))についても同様であった一方、リンパ・造血系がんSIRは低減した。全がん、乳がん、リンパ造血系がん罹患について、年齢、性別、暦年を調整しコホート内の累積曝露量の中央値以下の群と比較した解析では、第1、第2四分位群の全がん罹患率比(IRR)はそれぞれ1.34(95%CI: 0.94, 1.90)、1.37(95%CI: 0.95, 1.97)であった。リンパ造血系がんではIRRの有意な増加はみられなかったが(第1四分位1.17(95%CI:0.36-3.78)、第2四分位0.92(95%CI:0.28-3.05))、乳がんでは有意な増加がみられた(2.76(95%CI:1.20-6.33)、3.55(95%CI: 1.58-7.93))。また、雇用期間中央値以下(12-68カ月)の群と中央値超過群(69カ月以上)とを比較したコホート内解析では、全がんのIRRは1.37(95%CI: 1.01-1.86)、乳がんのIRRは2.75(95%CI: 1.32, 5.72)となったが、曝露強度を指標とした場合には、このようなパターンはみられなかった。

Hogstedtら(1986)およびHogstedt(1988)は、スウェーデンにおける酸化エチレン製造と滅菌作業者の709人(男性539人、女性170人)を対象としたコホート研究で、白血病の標準化死亡比(SMR)は9.2(死亡者7人)、リンパ・造血系の腫瘍のSMRは4.59(死亡者9人)、胃がんのSMRは5.5(死亡者10人)であり、これらによる死亡率が高いことを示した。最大の過剰死亡率は、主に1941~1947年にクロロヒドリン法による酸化エチレン合成をしていた古い密閉状態にある製造工場の作業者と修理工に観察された。これらの施設では、酸化エチレンの曝露濃度は初期の方が高く、平均曝露濃度はクロロヒドリン法による酸化エチレン製造工場で1941年と1947年の間に14 ppm(26 mg/m³)であり、臭いの閾値を越えた最大値400 ppm(732 mg/m³)も報告されている。709人のうち167人(男性)は古い製造工場に働いており、胃がん、白血病ともSMRは約7であった。

Kiesselbachら(1990)は、西ドイツの酸化エチレン製造化学工場8カ所の作業員2,658人を対象としたコホート研究で、胃がん(SMR 1.4、死亡14人)、食道がん(SMR 2、死亡3人)、肺がん(SMR 1.2、死亡23人)による死亡のリスクがわずかに高かったが、有意な増加ではなかった。曝露量は得られておらず、定性的に「軽度」(71.6%)、「中程度」(26.0%)、「強度」(2.4%)と分類している(基準は不明)。曝露の強さ、曝露期間(中央値15.5年)との関連は見いだされていない。

Bisantiら(1993)は、イタリアのロンバルディア地方、ピエモンテ地方で、1938年~1984年にかけて1年以上、酸化エチレンを扱う免許を保持していた男性の化学物質作業員1,971人を対象としたコホート研究を行った。労働者全体で、リンパ肉腫及び細網肉腫のSMRは6.82(95%CI: 1.86-17.45)、白血病のSMRは1.93(95%CI: 0.23-6.99)であった。酸化エチレンのみを取扱う免許保持者(637人)に限定すると、リンパ肉腫及び細網肉腫のSMRは16.93(95%CI: 3.49-49.53)、白血病のSMRは6.50(95%CI: 0.79-23.49)であった。IARC(2008)のワーキング・グループは、この研究では酸化エチレンやその他の化学物質の曝露レベルのデータが得られないことに留意している。

Gardnerら(1989)は、英国で1950年代から酸化エチレンを製造・使用している4つの工場(1960~、1970年までクロロヒドリン法で酸化エチレンを製造した2工場を含む)と、1962年から1972年の間に滅

菌のために酸化エチレンを使用開始した8つの病院の2,876人（男性1,864人、女性1,012人）を対象にコホート研究を行い、1987年12月31日まで追跡した。その間に226人が死亡し（期待死亡数258.8人）、85人ががんで死亡した（期待死亡数76.64人）。部位別には、白血病3人（期待死亡数2.09人）、胃がん5人（期待死亡数5.95人）、乳がん4人（期待死亡数5.91人）であり、明らかな過剰死亡はみられなかった。食道がん5人（期待死亡数2.2人）、肺がん29人（期待死亡数24.55人）、膀胱がん4人（期待死亡数2.04人）、非ホジキンリンパ腫4人（期待死亡数1.63人）はわずかな過剰死亡がみられた。白血病の3人はいずれも化学工場の従業員であり、潜伏期を20年以上とすると期待死亡数は0.35人であった。1977年以降に行われた作業場の空气中濃度の測定、個人モニタリングでは、曝露濃度（TWA: time-weighted average）は、ほぼ全ての職務で5 ppm（9 mg/m³）未満であったが、酸化エチレンの製造・使用工場や病院の滅菌装置の負荷・無負荷運転中には最大で数百ppmの曝露があった。それ以前のデータはないが、臭気閾値700 ppm（1,260mg/m³）を超える濃度になることがあったと報告されている。

Coggonら（2004）は、Gardnerら（1989）のコホートをさらに13年間、2000年12月31日まで追跡した結果、565人が死亡し（期待死亡数607.6人）、がんによる死亡は188人（期待死亡数184.2人）、SMR1.02（95%CI:0.88-1.18）であった。がんは全ての部位で統計学的に有意な死亡は観察されなかった。リンパ造血系腫瘍は少数だが、わずかな増加が認められ、非ホジキンリンパ腫7人（期待死亡数4.8人、SMR1.46（95%CI:0.59-3.02））、白血病5人（期待死亡数4.6人、SMR1.08（95%CI:0.35-2.51））であった。白血病の5人は、酸化エチレンへの曝露が明らかで継続的な作業者であり、そのように限定すると期待死亡数は2.6人であった。リンパ造血系腫瘍による死亡全体は17人（期待死亡数12.9人）であり、有意ではなかった。明らかな曝露がある化学工場作業者に限定すると、リンパ造血系腫瘍による死亡は9人（期待死亡数4.9人、SMR 1.84）であった。このとき、白血病による死亡は4人（期待死亡数1.7人、SMR 2.29）であった。病院の滅菌作業者はほとんどが女性であり、リンパ造血系腫瘍の増加は観察されず、乳がんは11人（期待死亡数13.1人）であり、わずかに少なかった。

Swaenら（1996）は、ベルギーの複数の化学工場の労働者5319人を調査したところ、1968～1991年の間に10症例のホジキンリンパ腫が発生した。工場ができた1966年から雇用の終了もしくは1992年までについて、南オランダのがん登録でのがん発生率と比較すると、ホジキンリンパ腫のSIRは、497（期待値2.01, 95%IC : 238-915）であった。ただし、1例は雇用終了後に診断されたものであり、1例は後に別の疾患（large-cell anaplastic lymphoma）と診断された。ホジキンリンパ腫の発生原因を調べるために、10症例を合計200人の個別にマッチングさせた対照群と比較するコホート内症例対照研究を行った。職業曝露は工程、職業歴、医療歴、産業衛生データ（industrial hygiene data）に基づいて評価した。症例のうち8例については、組織標本によって診断を確認した。うち1例は未分化大細胞型リンパ腫（large-cell anaplastic lymphoma）であった。215の物質が曝露物質として挙げられ、3症例以上が曝露した化学物質について、曝露オッズ比を計算した。症例のうち酸化エチレンの曝露があったのは3例であった。酸化エチレンの曝露オッズ比は8.5（95%CI : 1.4-39.9）であった。曝露を10年以上に制限しても有意な関係がみられた。曝露のあった1例の累積曝露量はそれぞれに対する累積曝露量の期待値よりも明らかに大きかった。曝露オッズ比は、アンモニア、ベンゼン、水酸化ナトリウム、発煙硫酸についても有意な上昇がみられた。この研究では、症例数が少ないために、曝露量との間に明らかな量反応関係はみられなかった。交絡要因は考慮されなかった。

Kardosら（2003）は、ハンガリーのガス滅菌を行っている病院で1976～1993年に作業した299人の女性のうち、1987～1999年に11人ががんで死亡し、ハンガリー、Heves郡、Erer市についての期待死

亡数はそれぞれ4.38人、4.03人、4.28人であり、いずれと比べてもSMRは有意に高かった ($p < 0.01$)。11人のうち3人は乳がん、1人はリンパ性白血病であったが、部位別のSMRは算出されていない。

⑤ メタアナリシス

酸化エチレン曝露による発がんリスクを解析したメタアナリシスとしてShoreら (1993)、Tetaら (1999) がある。

Shoreら (1993) は、1979～1993年に行われた13の疫学研究 (Hogstedtら1979a,b; Hogstedtら1986; Hagmarら1991; Thiessら1981; Kiesselbachら1990; Morganら1981; Greenbergら1990; Tetaら1993; Steenlandら1991; Wong and Trent 1993; Gardnerら1989; Bisantiら1993) についてメタアナリシスを行い、膵臓、脳、胃のがん及び白血病、非ホジキンリンパ腫について酸化エチレン曝露の程度と頻度、曝露期間などについて評価を行った。白血病では、13の疫学研究の統合したSMR (sSMR) は1.06 (95% CI = 0.73～1.48) であった。個々の研究での曝露の頻度と強さに一定の関係はなかったが、曝露期間が長くなるとともにリスクは増大する傾向を示した。非ホジキンリンパ腫のsSMRは有意な増加がみられなかった。酸化エチレンの曝露強度、曝露頻度とリスクとの関連について3研究があり、最も規模の大きな研究で累積曝露に依存したリスクの増加傾向が認められた。

Tetaら (1999) は、Shoreら (1993) のメタアナリシスに、Hagmarら (1995) とOlsenら (1997) のデータを加えて同じ方法で再検討した結果、非ホジキンリンパ腫、白血病、膵臓・脳・胃の腫瘍についていずれも統合したSMRの有意な増加は認められず、曝露期間や曝露量との間にも一定の傾向はみられなかった。しかし、潜伏期間と脳腫瘍については統計的に有意な傾向性を認めた。

なお、これらのメタアナリシスでは乳がんのリスクは解析されなかった。

⑥ まとめ

疫学知見の概要を踏まえ、酸化エチレンへの曝露とリンパ造血系がん及び乳がんのリスクとの関連性について検討した。

リンパ造血系がんについては次のとおりである。

概要を整理した疫学知見のうち、NIOSHコホート研究については、調査対象者数が18,254人と大規模調査であること、詳細な曝露評価による労働者の個人曝露推定がなされていること、酸化エチレン以外の化学物質への曝露がないことから、酸化エチレンへの曝露による発がんリスクを検討する上で重みをおく疫学研究と考えられる。NIOSHコホート研究のうち、最新の報告であるSteenlandら (2004) では、Cox比例ハザードモデルを用いた解析において、男性労働者で潜伏期間を15年とした場合に累積曝露量に依存したリンパ造血系がんの死亡率の増加 ($p=0.02$) がみられている。リンパ系細胞腫瘍 (非ホジキンリンパ腫、骨髄腫、リンパ球性白血病を含む) についても累積曝露量に依存した死亡率の増加がみられ、累積曝露量の最高曝露群 (> 13,500 ppm) でOR 3.76 (95%CI : 1.03-13.64; トレンド分析で $p=0.13$) であった。

一方、NIOSHコホート研究に次いで調査対象者数の多いUCCコホートの最新の研究 (Swaenら2009) では、リンパ造血系がんのリスクの増加はなかった。

Steenlandら (2004) 以外の疫学研究で、リンパ造血系がんのリスクの統計学的に有意な増加が観察された研究としては、Hogstedtら (1986,1988)、Bisantiら (1993)、Swaenら (1996)、Benson and Teta (1993) が挙げられる。ただし、これらの疫学研究については、調査対象者が酸化エチレン以外の

化学物質への曝露があること、標本サイズがSteenlandら（2004）に比べると小規模であること、Bisantiら（1993）については曝露データがなく、Hogstedtら（1986）、BensonとTeta（1993）は個人の曝露量推定値がない等、曝露情報が不十分であるとの指摘（U.S.EPA 2016）がある。

また、統計学的に有意ではないが、リンパ造血系がんのリスクの増加が観察された疫学研究として、Normanら（1995）、Olsenら（1997）、Coggonら（2004）、Mikoczyら（2011）がある。これらの疫学研究については、Normanら（1995）を除き、酸化エチレン以外の化学物質（発がん性が疑われる物質を含む）にも曝露した労働者が調査対象であった。また、Olsenら（1997）については、追跡期間が短いことが、論文の限界（limitation）としてU.S.EPA（2016）によって指摘されている。なお、Kardosら（2003）については、リンパ性白血病の死亡例1人の報告があったが、SMRは計算されていなかった。

以上の整理結果から、異なる地域、労働者のコホートを対象とした複数の疫学知見でリンパ造血系がんのリスクが増加していることから、酸化エチレンへの曝露とリンパ造血系がんの発生についてはある程度の一貫性があると考えられる。

酸化エチレンへの曝露とリンパ造血系がんリスクとの量反応関係については、次のような状況である。

酸化エチレンの詳細な曝露評価がなされており、調査対象人数の多いNIOSHコホート研究（Steenlandら2004）では男性労働者において発がんリスクの有意な増加傾向（ $p=0.02$ ）がみられたが、比較的曝露情報が多いと考えられるUCCコホート研究（Swaenら2009）では発がんリスクの増加はみられなかった。また、Valdez-Floresら（2010）によるNIOSHコホート及びUCCコホートの一次データを併合した発がんリスクの分析では累積曝露量に依存した発がんリスクの増加はみられなかった。なお、U.S.EPA（2016）は、NIOSHコホートの曝露評価に比べて、UCCコホートの曝露評価の精度がかなり粗いため、両者のデータを併せたValdez-Floresら（2010）の量反応分析結果は、NIOSHコホート単独の分析結果よりも大きな不確実性があると考えられるとしている。この他、JEMを用いて個人の累積曝露量を計算したスウェーデンの滅菌工場のコホート研究（Mikoczyら 2011）では、有意ではないものの、労働者のSIRの増加みられた。メタアナリシスを実施した2研究（Shoreら1993; Tetaら1999）では、リンパ造血系がんのSMRの有意な増加は認められず、曝露期間や曝露量との間にも一定の傾向はみられなかった。上述以外の疫学研究には、リンパ造血系がんのリスクの増加がみられた研究も複数あるが、量反応関係が検討できるような曝露情報が報告されていなかった。

以上を踏まえると、酸化エチレンへの曝露とリンパ造血系がんリスクとの量反応関係については、検討可能な疫学知見が十分にあるとは言えず、Steenlandら（2004）の結果のみでは不十分と考える。

なお、リンパ造血系がんの相対リスク（SMR、SIR、OR）の大きさは、統計学的に有意な増加を示した研究で2.20～9.2であった。

乳がんについては次のとおりである。

NIOSHコホート研究のうち、Steenlandら（2004）では、コホート全体の解析では乳がん死亡の過剰リスクはみられなかったが、潜伏期間を20年間とした場合に、累積曝露量四分位の最高曝露群（12,322ppm・日以上）で死亡リスクの有意な増加がみられ（SMR 2.07; 95%CI:1.10-3.54）、累積曝露量に依存した死亡リスクの増加もみられた（ $p=0.01$ ）。また、女性労働者の乳がんの発生状況を解析したSteenlandら（2003）では、Cox比例ハザードモデルを用いた解析で、潜伏期間を15年間とし、血族の第1親等の乳がん罹患を調整した場合に、累積曝露量の最高曝露群（ $>14,620$ ppm・日）で乳がんのORは1.74（95%CI:1.16-2.65）であり、面談を行って交絡因子に関する各実な情報が得られたサブコ

ホートの解析では、最高曝露群のORは1.87 (95%CI:1.12-3.10) であり、いずれの場合も有意なリスクの増加がみられた。なお、乳がんの罹患リスク (SIR) の解析では有意な増加はみられなかった (Steenlandら 2003)。

NIOSHコホート研究以外では、Normanら (1995)、Mikoczyら (2011) で滅菌工場の女性労働者の乳がんリスクの増加がみられている。Normanら (1995) では、工場常勤者の乳がんリスクについて、コホート全体を解析対象とした場合のSIRが1.88 (95%CI : 0.99-3.58)、検診または追跡調査への参加が1回以上の者を対象とした場合 (コホート全体の79%) のSIRが2.39 (95%CI : 1.27-4.51) であった。Mikoczyら (2011) では、内部対照群 (累積曝露量の低い方の50%) との比較で、第1四分位群 (0.14-0.21ppm・年)、第2四分位群 (≥ 0.22 ppm・年) の乳がん罹患の相対リスク (IRR) が有意に増加した (それぞれ、2.76 (95%CI : 1.20-6.33)、3.55 (95%CI : 1.58-7.93))。

この他、病院勤務の女性299人を対象としたKardosら (2003) の研究で、がん死亡11人のうち、3人が乳がんであったとの報告があるが、SMRは算出されていない。Coggonら (2004) は乳がんリスクについても調査していたが、リスクの増加はなかった。

なお、乳がんについてのメタアナリシスの研究報告は見当たらなかった。

以上の整理結果から、異なる地域、労働者のコホートを対象とした複数の疫学知見で乳がんのリスクが増加していることから、酸化エチレンへの曝露と乳がんの発生についてはある程度の一貫性があると考える。

さらに、酸化エチレンへの曝露と乳がんリスクとの量反応関係については、酸化エチレンの曝露情報が比較的多いNIOSHコホート研究 (Steenlandら2003,2004) とMikoczyら (2011) の結果をみると、Steenlandら (2003) では、潜伏期間を15年間とした場合に、累積曝露量の増加に依存したSIRが増加する傾向がみられた ($p = 0.002$)。Steenlandら (2004) においても、潜伏期間を20年間とした場合、累積曝露量に依存したリスクの増加傾向がみられた ($p=0.01$)。Mikoczyら (2011) では、内部対照群 (累積曝露量の低い方の50%) との比較で、第1四分位群 (0.14-0.21ppm・年)、第2四分位群 (≥ 0.22 ppm・年) の乳がん罹患の相対リスク (IRR) が累積曝露量に依存して増加した。Normanら (1995) については曝露情報が不十分であり、Coggonら (2004) は乳がんリスクの増加がなく、曝露情報も不十分であるため、量反応関係の検討はできなかった。また、Valdez-Floresら (2010) によるNIOSHコホート及びUCCコホートの一次データを併合した発がんリスクの分析においても累積曝露量に依存した乳がんの発がんリスクの増加はみられなかった。

これらのことから、酸化エチレンへの曝露と乳がんリスクとの量反応関係については、NIOSHコホート研究 (Steenlandら2003,2004) とMikoczyら (2011) においては曝露量に依存したリスクの増加傾向がみられたが、この他に検討可能な疫学知見がないため、不十分と考える。

なお、乳がんの相対リスク (SMR、SIR、OR) の大きさは、統計学的に有意な増加を示した研究で1.72~3.55であった。

したがって、以上のリンパ造血系がんと乳がんの取りまとめの結果を踏まえると、これらのがんのリスク増加についてはある程度の一貫性があるが、両者とも、量反応関係が認められた知見がNIOSHコホート研究を含む少数の疫学知見に限られていることから、酸化エチレンへの曝露とこれらのがんのリスクとの関連性 (因果関係) の証拠は限定的と考える。なお、複数の疫学知見において、量反応関係の検討ができるような曝露情報が報告されておらず、酸化エチレン以外の化学物質への曝露があること、

調査対象者数が少ないこと、追跡期間が短いこと等が指摘されている。

この検討結果は、IARC (2012) が疫学知見に基づくヒトの発がん性の証拠を限定的 (limited) と評価 (分類) していることと整合するものである。IARCモノグラフの前文 (2006) では、ヒトの発がん性の証拠の評価 (分類) が限定的 (limited) である場合の説明として、「作用因子への曝露とがんとの間に正の関連が観察され、その関連についての因果的解釈が信頼できるとIARCのワーキング・グループは考えているものの、偶然、バイアス、交絡因子を合理的な確信を持って除外できていない可能性がある。」としている。

なお、リンパ系造血系がん、乳がんの相対リスクの大きさを比較すると、リンパ系造血系がんのリスクの方が乳がんよりも高いことから、リンパ系造血系がんの方が乳がんよりも酸化エチレン曝露との関連性が強いと考えられた。

2.1.1.2 実験動物の知見

酸化エチレンの実験動物の発がん性に関する主要な知見として、吸入曝露経路では、Adkins ら (1986)、NTP (1987)、Snellings ら (1984a)、Garman ら (1985)、Garman ら (1986)、Lynch ら (1984a)、経口曝露経路では、Dunkelberg (1982)、その他の曝露経路では、Van Duuren ら (1965)、Dunkelberg (1981) が挙げられる。これらの知見の概要は以下のとおりである。

①吸入曝露経路

Adkins (1986) は、A/J マウス (雌、8 週齢、各群 30 匹) に 0、70、200 ppm の酸化エチレンを 6 時間/日、5 日/週、6 カ月間吸入曝露した。対照群、低濃度群、高濃度群における肺腺腫の発生頻度は、1 回目の実験ではそれぞれ 8/30、16/28、25/29 であり、濃度依存性に増加した ($p<0.001$)。2 回目の実験では、対照群で 8/29、200 ppm 群で 12/28 であった。

NTP (1987) は、B6C3F1 マウス (各群につき雌雄各 50 匹) に 0、50、100 ppm の酸化エチレンを 6 時間/日、5 日/週、102 週間吸入曝露した。肺胞・細気管支癌は、雌雄で濃度依存性の増加が認められた。対照群、低濃度群、高濃度群における肺胞・細気管支癌の発生頻度は、雄ではそれぞれ 6/50、10/50、16/50 であり ($p=0.032$ (傾向分析))、雌ではそれぞれ 0/49、1/48、7/49 であった ($p=0.005$ (傾向検定))。また、ハーダー腺の乳頭状嚢胞腺腫の発生頻度は、雄では 1/43、9/44、8/42 であり ($p<0.03$ (傾向検定))、雌では 1/46、6/46、8/47 であった ($p<0.05$ (傾向検定))。さらに、雌では悪性リンパ腫の発生頻度が 9/49、6/48、22/49 ($p=0.023$ (傾向検定))、子宮腺癌の発生頻度が 0/49、1/47、5/49 ($p<0.03$ (傾向分析)) とそれぞれ濃度依存性に発現頻度の増加を示した。雌の乳腺癌または腺扁平上皮癌の発生頻度は 1/49、8/48、6/49 であり、低濃度群でのみ有意な増加 ($p<0.02$) がみられた。

Snellings ら (1984a)、Garman ら (1985, 1986) は、Fischer344 ラット (雌雄各 120 匹/各群) に 0 (対照群 I 及び II)、10、33、100 ppm の酸化エチレンを 6 時間/日、5 日/週、2 年間吸入曝露を行い、6、12、18、24-25 カ月目に屠殺した。18 カ月以降に、単核球性白血病、腹膜中皮腫、脳腫瘍、皮下の線維種の増加が観察された。

2 年間曝露後の単核球性白血病は、雌雄で濃度依存性の増加が認められた (雄で $p<0.05$ 、雌で $p<0.005$ (傾向検定))。単核球性白血病の発生頻度は、雄では対照群、低、中、高濃度群でそれぞ

れ 13/97、9/51、12/39、9/30、雌では 11/116、11/54、14/48、15/26 であり、高濃度群（100 ppm 群）で有意であった（ $p < 0.001$ ）。雌では用量依存性に増加し、対照群、低、中、高濃度群でそれぞれ 11/116、11/54、14/48、15/26 で、最高濃度で有意差（ $p < 0.001$ ）が認められた。死亡を考慮した解析では、雌雄ともに単核球性白血病の発生と酸化エチレン曝露との間に有意な正の傾向性が認められた。

雄では精巣鞘膜由来の腹膜中皮腫がみられ、対照群、低、中、高濃度群での発生頻度はそれぞれ 2/97、2/51、4/39、4/30 であった（ $p < 0.005$ （傾向検定））。皮下線維腫の発生頻度は、雄の対照群、低、中、高濃度群でそれぞれ 3/97、9/51、1/39、11/30 であり、高濃度群（100 ppm 群）で有意であった（ $p < 0.001$ ）。

雌雄ともに原発性脳腫瘍（神経膠細胞腫、悪性細網症、顆粒細胞腫）は濃度依存性の増加が認められた（雄で $p < 0.01$ 、雌で $p < 0.05$ （傾向検定））。神経膠腫の発生頻度は、雄では対照群、低、中、高濃度群でそれぞれ 1/181、0/92、3/85、6/87、雌では 0/187、1/94、2/90、2/78 であり、雄では高濃度群（100 ppm 群）で有意であった（ $p < 0.05$ ）。

Lynch ら（1984a）は、Fischer344 ラット（雄、各群 80 匹）に 0、50、100 ppm の酸化エチレンを 7 時間/日、5 日/週、2 年間曝露を行った。単核球性白血病の発生頻度は、対照群、低、高濃度群でそれぞれ 24/77、38/79、30/76 であり、低濃度群（50 ppm 群）で有意（ $p = 0.03$ ）な増加を示した。高濃度群（100 ppm 群）では死亡率が増加したために、単核球性白血病の発生頻度の増加は認められなかった。また、腹膜中皮腫の発生頻度は、対照群、低、高濃度群でそれぞれ 3/78、9/79、21/79 であり、高濃度群（100 ppm 群）で有意な増加を示した（ $p = 0.002$ ）。脳の神経膠腫（混合細胞型）は 0/76、2/77、5/79 であり、高濃度群（100 ppm 群）では統計的に有意に増加した（ $p < 0.05$ ）。

②経口曝露経路

Dunkelberg（1982）は、雌 Sprague-Dawley ラット（各群 50 匹）に 7.5 または 30 mg/kg の酸化エチレン（純度、99.7%）を週 2 回、107 週間（投与回数は 214 回）、胃管で強制的に経口投与した。対照群は、未処置の雌 50 匹の 1 群とサラダ油のみを投与した雌 50 匹 1 群とした。前胃（胃の噴門洞）に腫瘍（主に扁平上皮癌）が用量依存性に発生し、30 mg/kg 投与群では 31/50 に悪性腫瘍（扁平上皮癌 29 例、線維肉腫 2 例）、さらに 4/50 に上皮内癌、11/50 に前胃の乳頭腫、過形成または角質増殖が発生した。7.5 mg/kg 投与群では 8/50 に悪性腫瘍（すべて扁平上皮癌）、4/50 に上皮内癌、9/50 に前胃の乳頭腫、過形成または角質増殖が発生した。対照群では胃に腫瘍は認められなかった。

③その他の曝露経路

Van Duuren ら（1965）は、ICR/Ha Swiss マウス（8 週齢、雌）30 匹に 10%酸化エチレン溶液（溶媒はアセトン）100mg を 3 回/週で背部の皮膚に生涯塗布した実験では、生存期間の中央値は 493 日であり、皮膚に腫瘍の発生は観察されなかった。

Dunkelberg（1981）は、NMRI マウス（6～8 週齢、雌、各群 100 匹）を無処置、0（溶媒である tricaprilyn のみ）、0.1、0.3、1.0 mg 酸化エチレンを週 1 回、95 週間皮下投与を行った（総投与量の平均で、マウス 1 匹あたり、それぞれ 7.3、22.7、64.4 mg）。投与（注射）部位で、肉腫が用量依存性に増加した。肉腫の発生頻度は、無処置群、溶媒対照群、0.1、0.3、1.0mg 酸化エチレン投与群で、それぞれ 0/200、4/200、5/100、8/100、11/100 であった（ $p < 0.001$ （傾向検定））。

以上のように、多くの研究において、それぞれの投与経路により肺、血液造血系組織、ハーダー腺、乳腺、子宮、脳等の様々な臓器に悪性腫瘍の発生がみられており、吸入曝露の場合には呼吸器官である肺、気管支以外にも悪性リンパ腫や白血病などのリンパ造血系腫瘍の発生も報告されている。

なお、Fischer344 ラットで観察された単核球性白血病(Snellings ら 1984a, Garman ら 1985, 1986; Lynch ら 1984a) は、この系統のラットに高率に自然発生する腫瘍であるが、これらの実験結果をみると、酸化エチレンの曝露濃度に依存した単核球性白血病の発生率の増加がみられた。また Snellings ら (1984a) と Lynch ら (1984a) の独立した実験で単核球性白血病の発生率の増加が確認されている。さらに、後述のとおり、酸化エチレンは直接 DNA に作用することにより遺伝子障害性を誘発する物質と考えられるため、閾値のない発がん性であると判断される。これらのことから、Fischer344 ラットにおける単核球性白血病の発生率の増加を酸化エチレンの影響と考えることとした。

これらのことを総合的に考え、酸化エチレンはいずれの投与経路においても動物実験で発がん性を示す十分な証拠があると判断した。IARC (2012) は、実験動物で酸化エチレンの発がん性に関する十分な証拠があるとしている。

表 2 発がんに関する動物実験の概要一覧

曝露経路	動物	曝露条件	結果	文献
経口 (経胃管)	ラット (Sprague-Dawley)	7.5 または 30mg/kg bw×2/週×107 週	胃悪性腫瘍; 31/50+上皮内がん 4/50 (30mg/kg bw), 低曝露 8/50+上皮内がん 4/50 (7.5mg/kg bw), 対照 0/50	Dunkelberg 1982
吸入	マウス (B6C3 F1)	[0, 50, 100ppm]×6h/日×5 日/週×102 週まで	肺胞細気管支がん; (♂) 16/50 (100ppm), 10/50 (50ppm), 対照 6/50 (有意), (♀) 22/49 (100ppm), 5/48 (50ppm), 対照 2/49 (有意) Harderian 腺の乳頭状嚢胞腺腫/腺がん; (♂) 8/42 (100ppm), 9/44 (50ppm) (有意), 対照 1/43, (♀) 8/47 (100ppm), 3/46 (50ppm), 対照 3/46 (有意) 悪性リンパ腫 (♀); 22/49 (100ppm), 6/48 (50ppm), 対照 9/49 (有意) 子宮腺がん (♀); 5/49 (100ppm), 1/47 (50ppm), 対照 0/49 (有意) 乳腺腺がん/腺扁平上皮がん (♀); 6/49 (100ppm), 8/48 (50ppm), 対照 1/49 (50ppm のみ有意)	US National Toxicology Program, 1987
吸入	マウス (A/J, ♀)	[0, 70, 200ppm]×6h/日×5 日/週×6 月	肺腺腫; (1 回目) 25/29 (200ppm), 16/28 (70ppm), 対照 8/30 (有意), (2 回目) 12/29 (200ppm), 対照 8/30 (有意な増加ではない)	Adkins, 1986
吸入	ラット (Fischer 344)	[0, 10, 33, 100ppm]×6h/日×5 日/週×2 年 (6, 12, 18, 24-25 カ月目に屠殺)	神経膠腫(18, 24-25 カ月屠殺群); (♂) 6/87 (100ppm), 3/86 (33ppm), 0/92 (10ppm), 対照 1/181 (有意), (♀) 2/78 (100ppm), 2/90 (33ppm), 1/94 (10ppm), 対照 0/187 (有意)	Snellings ら 1984a, Garman 1985, Garman 1986

			単核細胞性白血病 (24 ヲ月屠殺群) ; (♂) 9/30 (100ppm) , 12/39 (33ppm) , 9/51 (10ppm) , 第1対照 5/48, 第2対照 8/49 (有意) , (♀) 15/26 (100ppm) , 14/48 (33ppm) , 11/54 (10ppm) , 第1対照 5/60, 第2対照 6/56 (有意) 精巣漿膜由来腹膜中皮腫 (♂) ; 4/30 (100ppm) , 4/39 (33ppm) , 2/51 (10ppm) , 第1対照 1/48, 第2対照 1/49 (有意) 皮下線維腫 (♂) ; 11/30 (100ppm) , 1/39 (33ppm) , 9/51 (10ppm) , 第1対照 1/48, 第2対照 2/49 (有意)	
吸入	ラット (Fischer 344, ♂)	[0, 50, 100ppm] × 7h/日 × 5 日/週 × 2 年	単核細胞性白血病 ; 30/76 (100ppm) , 38/79 (50ppm) , 対照 24/77 (50ppm) のみ有意 神経膠腫 ; 5/79 (100ppm) , 2/77 (50ppm) , 対照 0/76 (有意)	Lynch ら , 1984a
経皮 (塗布)	マウス (ICR/Ha Swiss, ♀)	10%溶液 100mg/アセトン × 3 回/週 × 生涯	腫瘍発生なし	Van Duuren ら, 1965
皮下投与 (注射)	マウス (NMR I, ♀)	tricaprylin 溶液 [0.1, 0.3, 1.0mg 酸化エチレン] × 1 回/週 × 95 週	腫瘍 (主に腺維肉腫) ; 11/100 (1.0mg) , 8/100 (0.3mg) , 5/100 (0.1mg) , tricaprylin のみ 4/200, 無処理 0/200 (有意)	Dunkelberg, 1981

2.1.1.3 遺伝子障害性 (変異原性)

酸化エチレンは代謝活性化を必要とせず求核剤 (DNAの塩基等) と反応する直接アルキル化剤である (IARC 2012)。

in vitro 試験系では、細菌、真菌、酵母においてDNA 損傷及び遺伝子突然変異、酵母で遺伝子変換の誘発が認められた (IARC1994)。また、哺乳動物細胞 (ヒト由来の細胞を含む) においても遺伝子突然変異、小核形成、染色体異常、細胞形質転換、不定期DNA合成、姉妹染色体分体交換、DNA鎖切断等の影響が観察された (IARC1994)。また、げっ歯類やヒトの細胞において、酸化エチレンがDNA、RNA、タンパク質と結合し、付加体を形成することが示されている (IARC1994)。

in vivo 試験系においても、実験動物では経口投与、吸入曝露、注射投与のいずれの曝露経路でも一貫して陽性の結果が示されている (IARC1994)。また、酸化エチレンに曝露した病院、化学工場等の労働者の疫学研究において、染色体への影響や遺伝子突然変異が観察されている (IARC 2008,2012)。実験動物やヒトの *in vivo* の知見の概要は次のとおりである。

(1) DNA付加体、ヘモグロビン付加体の形成

げっ歯類における *in vivo* 試験では、N7-(2-ヒドロキシエチル)グアニン (7-HEG) が主要なDNA付加

体であるが、N3-(2-ヒドロキシエチル)アデニン(3-HEA)、O6-(2-ヒドロキシエチル)グアニン(O6-HEG)等も非常に低いレベルで検出される(Walkerら1992)。Tompkinsら(2009)は、7-HEGはグアニンのN1、N2、O6位に結合しておらず、DNA二重らせん中の水素結合に関与せずに容易に脱プリンするため、突然変異を引き起こすという証拠はほとんどないとする一方で、3-HEA、O6-HEGのような複数の2-ヒドロキシエチルDNA付加体が酸化エチレンの変異原性(mutagenicity)と発がん性に関与する可能性を示唆している。しかしながら、3-HEA、O6-HEG等のDNA付加体が突然変異を誘発するメカニズムはまだ分かっておらず、いくつかのメカニズムが関与し得ると考えられている(他の塩基の挿入と組み合わされたDNA修復や化学的脱プリン/脱ピリミジン化を介した、修飾された塩基の誤対合またはアプリン/アピリミジン部位の形成等)(Tatesら1999; Houkeら2006)。

IARC(2012)は、酸化エチレンとDNAとの直接的な反応は、がんにつながる遺伝的事象および関連事象のカスケードを開始させると考えられている(Swenbergら1990)。したがって、DNA付加物の形成および結果として生じる突然変異は、この物質の発がん性のメカニズムの重要なステップであるとしている。

ヒトでは、*in vivo*におけるDNA付加体形成の知見は乏しいが(IARC2012)、生体高分子であるヘモグロビンとの付加体は組織中の用量をモニターするために使われてきた(IARC2008)。職場の曝露濃度に依存したヘモグロビン付加体(ヒドロキシエチルヘモグロビン付加体)の増加が観察されている(IARC1994;2008)。また、酸化エチレンはタバコの煙に含まれており、喫煙中の妊婦の臍帯血中のヒドロキシエチルバリニン濃度が、母体血中のヒドロキシエチルバリニン濃度の上昇と関連した上昇が観察されている(Farmerら1996a; IARC2008)。また、最近の知見としては次がある。

母親の血液サンプル(n=87)及び臍帯血サンプル(n=219)における酸化エチレン、アクリルアミド、グリシンダミドのヘモグロビン付加体を測定した調査で、これら3物質の付加体レベルは母体血と臍帯血との間に有意な相関関係が認められた。両者のヘモグロビン付加体の平均レベル比(臍帯血/母体血)は、酸化エチレンでは0.43(範囲0.17-1.34)であった。著者らは、臍帯血で測定されたヘモグロビン付加体レベルが妊娠後期の胎児への曝露を示唆するとしている(von Stedingkら2011)。

¹⁴Cで標識した酸化エチレンを腹腔内投与したラットの各組織における内因性、外因性のN7-HEGを測定した結果、脾臓、肝臓、胃の外因性のN7-HEG(¹⁴C-N7-HEG)のレベルについては、投与量に依存した直線的な増加(0.002~4付加体/10⁴ヌクレオチドまで)がみられたが、内因性のN7-HEGのレベルは200付加体/10⁴ヌクレオチドを超える数値であるため、これに比べるとわずかであった(Marsdenら2007)。

なお、酸化エチレンはGSTT1の基質である(Hayesら2005)。GSTT1は遺伝子多型であり、人口の比較的大きな割合(白人の約20%、アジア人のほぼ50%)がホモ接合性欠失を持つ(GSTT1-null遺伝子型)(Bolt and Thier, 2006)。GSTT1-null遺伝子型のヒトは、内因性の酸化エチレンの存在により、ヘモグロビン中に有意に高い量のヘモグロビン付加体(ヒドロキシエチルバリニン)を示した(Theirら2001)。また、タバコの煙中の酸化エチレンに曝露した喫煙者の研究(Fennellら2000)及び職業で酸化エチレンに曝露した労働者の研究(Yong et al., 2001)から、GSTT1-null遺伝子型のほうがGSTT1-陽性遺伝子型(GSTT1遺伝子コピーを1つ以上保有)よりも、ヘモグロビン付加体(ヒドロキシエチルバリニン)の形成が多いとの結果が得られている。一方で、酸化エチレンへの職業曝露(Haufroidら2007)や喫煙による酸化エチレンへの曝露(Mullerら1998)の後、GSTT1遺伝子多型の状況とヘモグロビン付加体との関係がないか明らかでないとの報告もある。

(2) 染色体への影響及び遺伝子突然変異

①染色体異常、姉妹染色分体交換

病院、化学工場の滅菌装置の操作や、酸化エチレン製造・加工に従事した労働者において、染色体異常、姉妹染色分体交換（SCE）の研究報告がある。

高レベル（時間加重平均で5ppm超）の酸化エチレンの曝露を受けた労働者では、低レベルの曝露を受けた労働者よりも、SCEの頻度が有意に高いとの報告がある（Yagerら 1983; Sartoら 1984a; Stolleyら 1984; Tatesら 1991; Schulte ら, 1992; IARC 2008, 2012）。

また、酸化エチレンに曝露した労働者を対象とした複数の研究（研究対象となった労働者の曝露濃度は、0.01–200 ppm (0.02–366 mg/m³) の範囲）で、染色体異常の有意な増加がみられた（Peroら 1981; Högstedtら 1983, 1990; Sarto ら 1984b; Richmond ら 1985; Galloway ら1986; Karelová ら 1987; Tates ら, 1991; Lerda and Rizzi, 1992; Ribeiro ら 1994; Major ら1996）。染色体異常の頻度は、酸化エチレンの曝露濃度や曝露期間と相関するとの知見もある（Clare ら1985; Galloway ら 1986; Tates ら 1991; Lerda and Rizzi 1992）。なお、*in vitro*試験で、酸化エチレンに曝露させたヒト末梢血リンパ球において、GSTT1が高値の被験者由来のリンパ球よりも低値の被験者由来のリンパ球の方が、姉妹染色分体交換の頻度が高いとの報告がある（Hallierら1993）。

マウス、ラットの複数の*in vivo*試験（吸入曝露、腹腔内投与）においても、リンパ球、骨髄において姉妹染色分体交換の頻度の増加、染色体異常が観察されている（IARC 1994; 2008）。ラット（Kligermanら 1983）、ウサギ（Yager and Benz 1982 ; Yager 1987）、サル（Lynchら1984c; Kelseyら1988）のリンパ球、マウス（Farooqiら1993）及びラット（Ongら 1993）の骨髄細胞、ラットの脾臓（Ongら1993）で姉妹染色分体交換が観察された。また、ラット（Strekalova 1971; Fomenko and Strekalova 1973; Strekalovaら1975）及びマウスの骨髄細胞（Ribeiroら 1987a; Farooqiら 1993）、サルのリンパ球（Lynchら1984）、マウスの精母細胞（Ribeiroら1987a）で染色体異常が観察された。最近の知見としては、マウスに25～200ppmの酸化エチレンを6～48週間吸入させた実験で、末梢血リンパ球の染色体異常（相互転座、末端転座、挿入、二動原体形成）の頻度が曝露濃度、曝露期間に依存して増加し、精母細胞の染色体相互転座の頻度も増加したとの報告（Donnerら 2010）がある。

②小核形成

労働者の末梢血リンパ球における小核形成の調査では、Högstedtら(1990)、Ribeiroら(1994)では小核形成したリンパ球の頻度の増加がみられた。また、Tatesら（1991）は高レベルの曝露群で小核形成の頻度の有意な増加を観察したが、低レベルの曝露群ではみられなかった。これらの調査では、酸化エチレンの曝露濃度は 1 ppm 未満から400 ppm (1.83–732 mg/m³) と広範囲であった（IARC 2012）。1 ppm以下の濃度に曝露した労働者については陰性の結果であった（Högstedtら 1983; Sartoら, 1990, 1991; Tatesら 1995）。末梢血リンパ球以外に労働者の口腔の細胞で小核形成を調べた研究では、時間加重平均で2-5ppm (3.66-9.15mg/m³)（Ribeiroら1994）、0.38ppm (0.7 mg/m³) 未満（Sartoら1990）への曝露では小核形成の曝露濃度との関連や増加はみられなかった。

実験動物においても、複数の*in vivo*試験（吸入曝露、静脈内投与、腹腔内投与）で、ラット（吸入曝露としてHochbergら1990 ; Vergnes and Pritts 1994 ; 静脈内投与としてApplegrenら1978）及びマウス（吸入曝露としてVergnes and Pritts 1994 ; 静脈内投与として、Appelgrenら1978; 腹腔内投与とし

てConanら1979 ; Jenssen and Ramel 1980 ; Farooqiら1993) の骨髄細胞において小核形成の誘発が観察されている (IARC 1994 ; 2008) 。

③遺伝子突然変異

ヒト及び実験動物の遺伝子突然変異については、次の知見がある。

酸化エチレンの曝露を受けた病院の労働者9人及び工場労働者15人について末梢血リンパ球のHPRT変異を調べた研究では、病院労働者と工場労働者のHPRT変異の平均はそれぞれ $12.4 \pm 9.9 \times 10^{-6}$ 、 $13.8 \pm 4.4 \times 10^{-6}$ で類似しており、彼らのバックグラウンドの頻度よりもそれぞれ55%、60%の増加を示した (Tatesら1991) 。累積曝露量の指標であるN-(2-ヒドロキシエチル)バリンヘモグロビン付加体の測定値に基づくと、採決前の4カ月間の平均曝露(40時間TWA)は、病院労働者で0.025 ppm[0.046 mg/m³]、工場労働者で5 ppm(9.15 mg/m³)と推定された(Tatesら1991)。

また、酸化エチレン製造工場の労働者の調査において、高濃度の酸化エチレン (28~429ppm (52~78mg/m³)) に偶発的に曝露したグループまたは低濃度 (< 0.005-0.02 ppm; < 0.01-0.04 mg/m³) に慢性的に曝露したグループでは、末梢血リンパ球のHPRT変異の頻度の有意な増加はみられなかった (Tatesら1995) 。

実験動物については、比較的短期間の曝露後(4週間の吸入曝露、1週間にわたる複数回の腹腔内投与)のマウスの脾臓や胸腺のTリンパ球で、HPRT突然変異が検出され、塩基対置換及びフレームシフト突然変異が観察された (Walker and Skopek 1993) ; Walker ら1997a, b) 。

トランスジェニックマウスの吸入曝露実験(最大48週間曝露)では、骨髄及び精巣でLacI変異体の有意な増加がみられた他、肺でもLacI変異体のわずかではあるが有意な増加がみられた(Recioら 2004)。また、ラット (Tatesら1999 ; van Sittertら2000 ; IARC2008) 及びトランスジェニックマウス (Walkerら1997a;IARC2008) の吸入曝露実験で、脾臓Tリンパ球のHPRT座位の遺伝子突然変異が観察された。トランスジェニックマウスを用いた最近の知見としては次が挙げられる。

10~200 ppmの酸化エチレンを4週間または8週間吸入させたトランスジェニックマウスの肺のDNAのK-rasコドン12における突然変異の頻度を調べた実験で、曝露群でGGT→GTT、GGT→GATの変異の頻度の増加がみられたが、酸化エチレンの累積曝露量に対して単調増加ではなく、累積曝露量が高くなると変異頻度の低下傾向がみられた (Parsonsら2013) 。

10~200 ppmの酸化エチレンを4、8、12週間吸入させたトランスジェニックマウスの肺のDNAのCII(点突然変異のレポーター遺伝子)の変異頻度を調べた結果、200ppm群(8、12週間曝露)で変異頻度の有意な増加がみられた。CIIの突然変異スペクトルは、対照群と200ppm群でのみ調べられたが、200ppm群の8、12週間曝露でのみ有意な変化が認められた (Manjanathaら2017) 。

この他に、酸化エチレンに曝露したマウスの腫瘍で、突然変異の増加または突然変異スペクトルの変化がみられるとの報告がある (Houleら 2006; Hongら 2007) 。

Hongら (2007) によれば、酸化エチレンへの曝露によって誘発されたマウスの肺、ハーダー腺の腫瘍のK-Ras変異率がそれぞれ100%、86%であり、自然発生腫瘍の変異率(それぞれ25%、7%)と比較して高かった。突然変異スペクトルをみると、肺腫瘍ではコドン-12G→T転換、ハーダー腺腫瘍ではコドン-13G→C及びコドン-12G→T転換がみられた。マウスの子宮腫瘍でもK-Ras変異がみられたが(変異率83%)、自然発生した子宮腫瘍の変異率は報告されていない。子宮腫瘍ではコドン-13においてG→C遷移を示した。Houleら (2006) は、酸化エチレン曝露によって生じたマウスの乳腺腫瘍のH-Ras、

p53突然変異を調べた結果、突然変異頻度は曝露群の方が対照群に比べてわずかに上昇した程度であったが、両者の腫瘍から得られた突然変異スペクトルは有意に異なると報告している。

IARC (2012) は、これらの遺伝子における突然変異頻度の上昇、特にK-Rasの重要なコドンにおける突然変異やp53の不活化は、酸化エチレンに曝露したマウスの腫瘍において突然変異が誘発されることを示すものであり、恐らくこれらの組織の腫瘍発生において重要な役割を果たすと思われるとしている。

(3) 酸化エチレンの遺伝子障害性、及び発がん性の閾値の有無について

① 遺伝子障害性の有無について

酸化エチレンのヒト及び実験動物における遺伝子障害性の知見によれば、酸化エチレンが代謝変換を必要とせずには求核剤 (DNAの塩基など) と反応する直接アルキル化剤であることが示されており (IARC 2008, 2012)、*in vitro*試験系では細菌、酵母、真菌においてDNA 損傷及び遺伝子突然変異、哺乳動物細胞 (ヒト由来の細胞を含む) において遺伝子突然変異、小核形成、染色体異常、細胞形質転換、不定期DNA合成、姉妹染色体分体交換、DNA鎖切断等が観察されている。また、*in vivo*においても、酸化エチレンに曝露した労働者及び種々の曝露経路で酸化エチレンに曝露した実験動物において、染色体異常、姉妹染色分体交換 (SCE)、小核形成の誘発、遺伝子突然変異が観察されている。これらのことから、酸化エチレンには遺伝子障害性があると判断する。

② 発がん性の閾値の有無について

発がん性の閾値の有無の判断は、発がん性を有する化学物質の遺伝子障害性のあるとその発がん性への関与の程度を基準とする。遺伝子障害性は確率的事象であるため、発がん性に化学物質の直接的作用による遺伝子障害性が関与している場合には、発がん性には閾値がないものと判断される (「今後の有害大気汚染物質の健康リスク評価のあり方について」の改定について (第十次答申)) (平成26年)。この考え方に従い、酸化エチレンの直接的作用による遺伝子障害性の誘発性について、*in vitro*試験及び*in vivo*の知見を整理すると次のとおりである。

*in vitro*では、細菌を用いた試験系 (復帰突然変異試験) で遺伝子突然変異、哺乳動物細胞 (ヒト由来の細胞を含む) で染色体異常、マウスリンパ芽球細胞で遺伝子突然変異を誘発している (IARC 1994)。

*in vivo*の知見として、ヒトでは酸化エチレンに曝露した労働者の末梢血で染色体異常 (Peroら 1981; Högstedtら 1983, 1990; Sartoら 1984b; Richmondら 1985; Gallowayら1986; Karellováら 1987; Tatesら, 1991; Lerda and Rizzi, 1992; Ribeiroら 1994; Majorら1996)、小核形成の誘発 (Högstedtら1990; Ribeiroら1994; Tatesら1991)、遺伝子突然変異 (HPRT変異) (Tatesら1991) が報告されている。また、実験動物においても、マウス、ラット等を用いた原理の異なった複数の*in vivo*試験で、リンパ球、骨髄の染色体異常、骨髄細胞における小核誘発、脾臓や胸腺のTリンパ球で遺伝子突然変異が観察されている。さらに、トランスジェニックマウスに酸化エチレンを吸入させた実験では、骨髄、精巣、肺でlacI変異体やCII変異体の増加がみられた。CII変異体の突然変異スペクトルでは有意なシフトがみられた。また、酸化エチレンに曝露したマウスの肺、ハーダー腺の腫瘍のK-Ras変異率が増加した。

以上のことから、酸化エチレンは、化学物質の直接的作用による遺伝子障害性を示すエンドポイントについて、ヒト及び実験動物で一貫して陽性の結果が得られており、酸化エチレンは直接DNAに作用することにより遺伝子障害性を誘発する物質と考えられるため、閾値のない発がん性であると判断する。

2.1.2 定量評価

国内外の公的機関による発がんリスクの定量評価に関する概要を表 3にまとめた。

これまでに行われた発がんリスクに係る定量評価の多くは、主にSnellingsら（1984a）、Garmanら（1985, 1986）によるラットの吸入曝露実験で観察された雌の単核球性白血病のデータに基づいており、Environment Canada and Health Canada（EHC）（2001）は、生涯のがんの過剰発生率5%に対応する曝露濃度（TC₀₅）として2.2 mg/m³（95%信頼区間の下限値1.5 mg/m³）を報告し、カリフォルニア州EPA（2009）はユニットリスク（maximum likelihood estimate（MLE））として、6.1×10⁻⁵（μg/m³）⁻¹（95%信頼区間上限で8.8×10⁻⁵（μg/m³）⁻¹）を報告している。国内では、優先評価化学物質のリスク評価（一次）（厚生労働省、経済産業省、環境省、平成30年3月）が同じ実験データに基づき、単核球性白血病及び原発性脳腫瘍に基づくユニットリスクとして1.09×10⁻⁴（μg/m³）⁻¹（生涯の過剰発がんリスクレベル10⁻⁵に対応する曝露濃度VSDは9.20×10⁻⁵ mg/m³）を報告している。

U.S.EPAは、滅菌施設の労働者を対象とした疫学研究（Steenlandら2003, 2004）で観察されたリンパ系細胞がん及び女性の乳がんに基づくユニットリスクとして3.0×10⁻³（μg/m³）⁻¹（16歳～70歳までのリスクに対応）を報告している。

表 3 国内外の公的機関による発がんリスクの定量評価の概要

<p>Environment Canada and Health Canada（EHC）（2001）は、Snellingsら（1984a）、Garmanら（1985, 1986）のFischer344ラットを用いた吸入曝露実験の結果より、雌の単核球性白血病の発生率と吸入曝露量との関係に線形多段階モデルを適用し、生涯のがんの過剰発生率5%に対応する曝露濃度（TC₀₅）を2.2 mg/m³（95%信頼区間の下限値で1.5 mg/m³）と算出している。</p> <p>なお、この結果はWHO/IPCSのCICAD（2003）でも採用されている。</p>
<p>California Office of Environmental Health Hazard Assessment（OEHHA, カリフォルニア州環境保健有害性評価局）（2009）は、Snellingsら（1984a）のFischer344ラットを用いた吸入曝露実験の結果より、雌の単核球性白血病の発生率と吸入曝露量との関係に線形多段階モデルを適用し、ラットとヒトの酸化エチレンの吸収率が同じと仮定して体重60kgのヒトが1日18m³の呼吸を行った場合（California Department of Health Services 1985）のユニットリスクを、maximum likelihood estimate（MLE）及びその95%信頼区間上限をそれぞれ6.1×10⁻⁵（μg/m³）⁻¹、8.8×10⁻⁵（μg/m³）⁻¹と計算している。</p>
<p>U.S.EPA（2016）は、米国の14の滅菌施設の労働者18,254人を対象としたコホート研究の報告であるSteenlandら（2003, 2004）で観察されたリンパ系細胞がん（男女）、乳がん（女）について、それぞれ累積曝露量（ppm・日）と発生率の関係に基づき、生涯の過剰発がん率1%に対応する曝露量（EC₀₁）を、数理モデル（2分線形スプラインモデル）への適合及び生命表を用いて推定し、EC₀₁の95%信頼区間の下限（LEC₀₁）からユニットリスク（0.01/LEC₀₁）を算出している。成人（16歳～70歳まで）のリスクに対応するユニットリスクは3.0×10⁻³（μg/m³）⁻¹と算出されている。</p>
<p>優先評価化学物質のリスク評価（一次）（厚生労働省、経済産業省、環境省、平成30年3月）では、Snellingsら（1984a）、Garmanら（1985, 1986）のFischer344ラットを用いた吸入曝露実験の結果より、雌の単核球性白血病及び原発性脳腫瘍の発生率と吸入曝露量との関係に数理モデル（それぞれ、Gammaモデル、LogProbitモデル）を適用し、各腫瘍について、BMCL₁₀及びそれに基づくユニット</p>

リスクを求め、各腫瘍のユニットリスク（それぞれ $1.07 \times 10^{-4}(\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ 、 $1.71 \times 10^{-6}(\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ ）の和を酸化エチレンのユニットリスク $1.09 \times 10^{-4}(\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ としている。このユニットリスクに基づくVSD（生涯の過剰発がんリスクレベル 10^{-5} に対応する曝露濃度）は $9.20 \times 10^{-5} \text{ mg}/\text{m}^3$ と算出されている。

なお、 BMCL_{10} (mg/m^3) については、曝露条件による補正後（ $\times 6$ 時間/24時間 $\times 5$ 日/週/7日/週）、ラットの内部曝露量を計算し（曝露条件補正值 (mg/m^3) \times ラットの呼吸量 $0.26 \text{ mg}/\text{m}^3 \times$ 呼吸率 $1.0/$ ラットの体重 0.35 kg ）、これをヒト吸入濃度に換算した後（ラットの内部曝露量 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日} \times$ ヒトの体重 $50\text{kg}/$ ヒトの呼吸量 $20 \text{ m}^3/\text{日}$ ）、これを出発点（POD : Point of Departure）として原点に直線外挿し、ユニットリスクを算出している。

2.2 発がん性以外の有害性

2.2.1 定性評価

2.2.1.1 急性毒性

酸化エチレンの蒸気は、ヒトでは眼や上気道に対する粘膜刺激作用が強く、吸入すると嘔気、嘔吐、頭痛などの症状を生じ、高濃度では興奮、麻酔作用、多量に吸入すると意識混濁を生じる（日本産業衛生学会 1990）。酸化エチレンの水溶液は皮膚に対する刺激性が強く、発赤や水泡を生じ、感作性も有する。目に入ると激しい刺激と角膜障害を生じる（Hinesら 1981）。皮膚の刺激性については、1%濃度の水溶液でも接触すると、皮膚の軽度の刺激が報告されている（Sexton and Henson 1949; CICAD 2003）。また、皮膚接触の安全レベルは200 ppmとされている（Fisher 1990）。

中毒事例に関する報告としては、次が挙げられる。

末吉ら（1996）は、病院において発生した酸化エチレン曝露とその中毒を報告している。酸化エチレン滅菌装置のドアの密封が不完全なため4人が曝露された。症状は、眼、咽頭の刺激感、吐き気、嘔吐、倦怠感、ふらつき、眩暈、頭痛、下痢などであった。酸素投与、輸液により約2時間で症状は改善した。2人は約1週間ふらつきが残り、別の1人は約1週間下痢が続いた。

海老原ら（1996）は、病院の中央材料部において、滅菌作業中に滅菌器と配管の接続部のパッキングの磨耗によって酸化エチレンが漏洩し、職員が曝露した事例を報告している。女性1人が吐き気、気分不快、腹痛を訴え入院した。輸液、経過観察で翌日には症状は消えた。この他、十数人が流涙、吐き気、気分不快等を訴えたが、短時間で症状は改善した。

Lermanら（1995）は、イスラエルの2つの薬剤製造工場での酸化エチレン急性曝露による皮膚炎を報告している。酸化エチレン滅菌をした作業衣を着用した数時間後に、2つの工場の、それぞれ4/20人、5/14人の作業員の両手首周辺に接触性皮膚炎が起こった。症状はかゆみ、発赤、血管拡張であった。症状は数週間続いたが、酸化エチレン滅菌を中止するとなくなった。滅菌された保護衣を入れる袋の内部の酸化エチレン濃度は500 ppmであった。

この他、 $915 \sim 1281 \text{ mg}/\text{m}^3$ の酸化エチレンの単回曝露で、痙攣発作など中枢神経系への影響が確認されている（CICAD2003 ; Grossら1979; Salinasら1981）。

実験動物の急性毒性の知見については以下がある。

酸化エチレンの経口投与による LD_{50} は、ラット、モルモット、ウサギでそれぞれ330、270、631 mg/kg

であった (Smythら 1941 ; Woodard and Woodard 1971)。ラットにオリーブ油で酸化エチレンを200 mg/kg経口投与したラットでは使用動物5匹の全てが死亡した (Hollingsworthら 1956)。

酸化エチレンを4時間吸入曝露させたときのLC₅₀は、マウス、ラット、イヌでそれぞれ835、1,460～4,000、960 ppm (1,528、2,672～7,320、1,757 mg/m³) (Carpenterら 1949; Jacobsonら 1956)であった。マウスでは雌雄ともに800 ppm (1463 mg/m³)を4時間吸入曝露させたところ、6日目までに80～100%が死亡したが、400 ppm (732 mg/m³) 群では全例が生存した (NTP 1987)。吸入曝露による急性症状として、最初に鼻をかく動作、鼻汁、流涙、唾液過多がみられ、次いで肺のうっ血、水腫、呼吸困難、あえぎ呼吸が認められ、さらに肺感染や肺炎が二次的に生じて死亡に至る。運動失調、痙れん、嘔吐などの中枢神経作用も見られる (内藤と横手監訳 1999)。

2.2.1.2 短期曝露毒性及び亜慢性・慢性毒性

発がん以外の有害性のうち、短期曝露毒性¹及び亜慢性・慢性毒性に関する報告については、ヒトでは神経毒性や神経心理学的影響、血液影響に関する症例報告や断面研究等がある (Crystalら1988; Kuzuharaら1983; Schroderら 1985; Grossら1979; Fukushimaら1986; Kleesら1990 ; Estrinら1987,1990; Schulteら1995; Brashearら1996)。報告の概要は以下のとおりである。

Crystalら (1988) は時間加重平均濃度が2.4 ppm、滅菌機の近くでは4.2 ppmの酸化エチレンに10年間曝露されていた労働者に記憶障害、集中力障害、感情障害が発生した中毒の症例を報告し、末梢神経のみではなく中枢神経にも毒性を有することを示した。また、700 ppm (1281 mg/m³) 超を曝露された作業者の生検では、腓腹神経の髄鞘と軸索の変性、及び筋肉の変性萎縮が認められた (Kuzuharaら1983)。同様に、500 ppm 程度までの曝露で、軸索断面積の低下を伴う神経線維のワーラー変性が認められている (Schroderら 1985)。

Grossら (1979) は、滅菌装置からの漏洩により、断続的に2～8 週間、推定で約1,260 mg/m³以上の酸化エチレンに曝露された事例を報告している。曝露を受けた青年4人 (27～31歳、糖尿病・アルコール依存症はなし) のうち3人で頭痛、脱力、手足の反射低下、協調運動障害などを伴う可逆性の末梢神経障害がみられ、1人で頭痛、吐き気、嘔吐、無気力、再発性運動発作、脳波異常などを伴う可逆性の急性脳症がみられた。その後、作業環境が法令基準の8時間平均50 ppm以下に改善されると、2週間後には全員の自覚症状が改善した。

Fukushimaら (1986) は、医療器具製造工場 (従業員988人) の滅菌作業員6人のうち4人 (19～27歳) に酸化エチレン中毒がみられたと報告している。これらの作業員は滅菌製品の搬出時 (8～10回/日、約5分/回) 及びガスボンベの交換時 (1日1回、約2～3分) に酸化エチレンに曝露された (濃度不明、作業従事期間は20日～21ヵ月)。全例に下肢の感覚障害と歩行障害を主訴とする多発性神経障害が認められた。主な症状は振動感覚を伴う下肢の感覚障害で、漸次上肢と他の身体部位に波及した。どの症例も運動ニューロン疾患、後索疾患、頭蓋神経・自律神経障害を示したが、可逆性であった。

Kleesら (1990) は、酸化エチレンによる慢性的な神経心理学的な影響を評価するために、病院の中

¹ 本報告では、90 日未満の曝露期間の動物実験で観察された毒性影響を、短期曝露毒性と呼ぶこととする。

中央材料室で酸化エチレンに曝露されている従業員25人と病院勤務者で非曝露者24人について断面調査を行った。現在の曝露濃度は4.7 ppm、平均曝露期間は6.13年であった。検査は、調査者が曝露状態を知らない状態で、神経心理学的スクリーニングバッテリーを使用してテストを行った。各被験者の状態は、正常、異常、不一致（2人の神経心理学者の判断が不一致）に分類した。結果は、異常と判断された対象者は、曝露群で5/22、対照群で1/23であり、曝露群に有意に多かった。断面調査であることと、異常という判定の内訳を区別していないなどの制約があるが、この研究の結果は、病院の中央材料室での酸化エチレン曝露によって、中枢神経系機能不全と認知異常が起こりうることを示唆していると述べられている。

Estrinら（1987）は、病院で滅菌作業に従事するか、その近くで働いていて、酸化エチレン（呼吸域での時間荷重平均TWAは最高で5.5 mg/m³、大部分が1.8 mg/m³以下）、または酸化エチレン12%+クロロジフルオロメタン（HCFC22）88%のガスに曝露された8人の女性（曝露期間は5～20年間、平均11.6年）と、性・年齢をマッチさせた非曝露作業者を対象に神経心理学的調査を行い、曝露者で認識、記憶、注意、協調運動、末梢神経伝達速度の有意な低下を認めた。

Estrinら（1990）は、酸化エチレンに慢性的に曝露されている病院従業員10人と、非曝露対照者10人について、神経学的、および神経心理学的な異常の有無について調べた。曝露濃度は通常15 ppm以下であるが、滅菌作業時には呼吸域の酸化エチレン濃度は250 ppmになることもあった。検査は、調査者が曝露状態を知らない状態で行われた。曝露群では、P300 amplitude（認知機能テスト）低下、両側性低活動性遠位深部腱反射、精神運動速度を含む神経心理学的テストのパフォーマンス低下が有意にみられた。曝露者はより多くの症状を訴え、抑うつと不安のレベルが高かった。神経伝達速度、EEGスペクトル分析、およびほとんどの神経心理学的テストのスコアは、曝露群と非曝露群では差はみられなかった。これらの結果から酸化エチレンに関連した職場での神経心理学的、あるいは末梢および中枢神経系の機能不全の鑑別診断には酸化エチレン曝露を考慮すべきであると述べられている。

Schulteら（1995）は、米国とメキシコの病院で滅菌器から漏出した酸化エチレンに曝露された女性作業員59人について、プラスミド、血液などへの影響を調査した。4ヶ月間累積曝露量が0～32 ppm・時間であった作業員の平均累積曝露量は、米国の病院（28人）で11.7 ppm・時間、メキシコの病院（9人）で10.5 ppm・時間であった。4ヶ月間累積曝露量が32 ppm・時間を超える作業員の平均累積曝露量は、米国の病院（10人）で106.4 ppm・時間、メキシコの病院（12人）で349.1 ppm・時間であった。59人全員にヘマトクリット値とヘモグロビン量の減少が認められた。

Brashearら（1996）は、使い捨ての手術着によって高濃度の酸化エチレン（曝露濃度の報告なし）に5ヶ月間曝露された手術室の看護師と技術者12人について報告している。全員が手術着に接触した手首の発赤、頭痛、脱力を伴う手のしびれを訴えた。10人が記憶障害（memory loss）を訴えた。神経学的検査では、12人中9人に手の感覚の異常、9人中4人には振動閾値の上昇、11人中10人に圧閾値の異常、10人中3人に頭部MRIでの萎縮、10人中4人に伝導検査で神経障害が認められた。最もひどく影響を受けた患者の神経生検では軸索損傷の所見がみられた。神経心理学的検査では10/12人に何らかの末梢および中枢神経機能不全の兆候がみられた。神経毒性の機序は、皮膚吸収による末梢神経の直接的な曝露と、吸入と血行性の中枢神経の曝露が考えられたと述べられている。この研究では曝露濃度との関係は不明である。

実験動物では、吸入曝露による短期曝露毒性及び亜慢性・慢性曝露実験結果が多く得られており、主

に神経系及び血液リンパ系への影響が報告されている。吸入以外の曝露経路の実験結果は少なく、ここでは経口投与実験結果 (Hollingsworthら1956) を示した。各知見の概要は以下のとおりである。

吸入曝露実験の報告には次がある。

Hollingsworth ら (1956) によると、ウサギとモルモットを酸化エチレンに7時間/日、5日/週、176~226日間反復曝露した実験では、204 ppm (373 mg/m³)で後肢の麻痺と筋肉萎縮が認められ、サルを60~226日間反復曝露した実験では204 ppm (373 mg/m³) 以上で膝蓋反射の消失、表皮痛覚刺激の消失、Babinski 反射、深部痛覚反射、部分的麻痺と筋肉萎縮が認められたとしている。

Jacobson ら (1956) は、イヌ (3匹/群) を100、290 ppm (183、531 mg/m³)の酸化エチレンに6カ月間 (130日間) 曝露すると、100 ppm 群の3匹中2匹に赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値の有意な減少が認められ、290 ppm 群で嘔吐、振戦、後肢の脱力、肺うっ血、筋萎縮がみられたとしている。

Yager and Benz (1982) は、雄のウサギ (8匹/群) を0、10、50、250 ppm (0、18、90、450 mg/m³)の酸化エチレンに6時間/日、5日/週、12週間吸入曝露した結果、10 ppm 以上の群で血液学的パラメータに変化は認められなかったとしている。

Snellings ら (1984b) は、雌雄の B6C3F1 マウス (雌雄各30匹/群) を0、10、48、104、236 ppm (0、18.3、87.8、190.3、431.9 mg/m³)の酸化エチレンに6時間/日、5日/週、10~11週間吸入曝露した結果、48 ppm 以上の群で円背歩行、自発運動抑制、104 ppm 以上の群で立直り反射の低下、236ppm 群で後肢、尾部を挟んだときの反射行動の低下や消失の発生率が有意に増加した。なお、筋肉、中枢神経、末梢神経の組織病理学的変化はなかった。

Snellings ら (1984a) は、Fischer 344 ラット (雌雄各120匹/群) を0、10、33、100 ppm (0、18、60、183 mg/m³) の酸化エチレンに2年間 (6時間/日、5日/週) 吸入曝露すると、100 ppm (183 mg/m³) 群では4週間後から体重増加の抑制と死亡率の増加がみられ、33 ppm (60 mg/m³) 群では10週間後から体重増加の抑制がみられたが、10 ppm (18 mg/m³) 群では有意な体重変化を認めなかった。

Lynch ら (1984a) は、雄 Fischer 344 ラット (80匹/群) を0、50、100 ppm (0、92、182 mg/m³) の酸化エチレンに2年間 (7時間/日、5日/週) 吸入曝露すると、50 ppm (92 mg/m³) 以上では有意な死亡率の増加と体重増加の抑制を認め、副腎、脳、肺、腎臓の相対重量の増加、AST の増加、肺、鼻腔、気管、内耳の炎症、白内障、筋萎縮などもみられた。

Popp ら (1986) は、マウスを255、425、600 ppm (232、467、1100 mg/m³) の酸化エチレンに10~13週間 (6時間/日、5日/週) 吸入曝露した結果、255ppm 以上の群で赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、骨髄細胞密度、リンパ球数の減少が認められ、600ppm 群では胸腺と脾臓のリンパ球の壊死、再生不良性貧血がみられた。

NTP (1987) によると、B6C3F1 マウス (雌雄各10匹/群) に0、50、100、200、400、600 ppm の酸化エチレンに14週間 (6時間/日、5日/週) 吸入曝露した結果、雌雄の100、200、400 ppm 群で尿細管の変性が認められ、雌雄の600 ppm (1,098 mg/m³)群で尿細管の壊死が認められた。雌雄の600ppm 群では胸腺と脾臓のリンパ球壊死も認められた。この他、雌雄の200、400、600 ppm 群で鼻炎が認められた。なお、B6C3F1 マウス (雌雄各50匹/群) に0、50、100 ppm の酸化エチレンに2年間 (6時間/日、5日/週) 吸入曝露した結果では、尿細管の変性は雄の100 ppm 群の1匹のみであり、他の群の雌雄にはみられなかったことから、NTP (1987) はこの病変は B6C3F1 マウスの加

齢に伴う変化の影響であろうとしている。この他、14 週間の試験の 600ppm 群で観察された胸腺、脾臓、鼻腔の病変は 2 年間の試験 (50、100 ppm) では観察されなかったことから、NTP (1987) はこれらの病変は曝露濃度の違いに起因するとしている。

経口投与実験試験の報告には次がある。

Hollingsworth ら (1956) によると、雌の Wistar ラット (5 匹/群) に 0、3、10、30 mg/kg/日の酸化エチレンを 5 日/週で 30 日間経口投与しても影響は認められず、100 mg/kg/日の酸化エチレンを 5 日/週で 21 日間経口投与した場合に体重減少、胃刺激及び軽度の肝障害が認められた。

以上より、ヒトでは、滅菌作業で酸化エチレンに 2 週間～10 年超曝露した労働者の疫学知見で、末梢神経系及び中枢神経系への影響 (神経組織の変性、末梢神経伝達速度の低下、神経心理学的影響等) が多く報告されている。この他、血液への影響としてヘマトクリット値、ヘモグロビン量の減少も報告されている。しかし、これらの研究は被験者数が少ないものや、酸化エチレンの曝露濃度が不明であるものも含まれる。

動物実験では、短期曝露毒性及び亜慢性・慢性毒性の利用可能な知見として、吸入曝露経路のものが多い。吸入曝露実験では、神経系、血液、リンパ系組織への影響が多く報告されている他、体重増加の抑制、様々な臓器重量の変化がみられた。神経系に対する影響は比較的低濃度への曝露でも認められており、マウスを 48 ppm 以上の酸化エチレンに 10～11 週間吸入曝露した実験 (Snellings ら 1984b)、サルを 50 ppm 以上の酸化エチレンに 2 年間吸入曝露した実験で神経系への影響がみられた。慢性曝露実験において最も低濃度への曝露で影響がみられたものは、Fischer 344 ラットを 33 ppm (60.4 mg/m³) 以上の酸化エチレンに 2 年間吸入曝露し、体重増加抑制がみられた報告 (Snellings ら 1984a) であった。

2.2.1.3 生殖発生毒性

酸化エチレンの生殖発生毒性に関するヒト及び実験動物の主要な知見の概要をまとめた。

ヒトについては以下のとおりである。

Hemminki ら (1982) は、病院の滅菌作業者の自然流産について、郵送による質問票調査と、病院の記録を使用した調査を行った。質問票調査の対象者は、1980年にフィンランドの全ての一般病院 (約80 病院) に勤務している滅菌作業者と、対照者として看護補助者で、各病院で婦長が選んだ。自然流産の頻度は、滅菌作業者では妊娠1443例に対して9.7%、対照者では妊娠1179例に対して10.5%であった。しかし、滅菌作業者の中の自然流産の頻度は、妊娠中に曝露した妊娠 (545例) では15.1%、曝露がなかった妊娠 (605例) では4.6%であり、前者が有意に高かった (年齢、出産経歴、妊娠の時期、喫煙習慣、コーヒーとアルコールの摂取を調整)。妊娠中の曝露の有無別の流産の頻度の上昇は、酸化エチレン曝露についてはみられた (曝露群16.1%; 非曝露群7.8%; P<0.01) が、グルタルアルデヒドやホルムアルデヒド曝露についてはみられなかった。病院の記録を使用した調査でも、自然流産の頻度は、酸化エチレン曝露作業者の妊娠31に対して22.6%、非曝露者の妊娠368に対して9.2%であり、前者が有意に高かった。この研究では、思い出しバイアスを減らす目的で曝露情報を本人からでなく看護師長から得ている。対象者の総数が不明で、同じ人で曝露あり時の妊娠と曝露なし時の妊娠の比較の結果は示されていない。

1976年以降フィンランドの24の病院における曝露濃度は、最高濃度250 ppm (458 mg/m³) で、8時間TWAは0.1~0.5 ppm (0.2~0.9 mg/m³) であった。しかし、1976年以前はこれより高かった可能性がある。曝露量との関係は正確にはわからない。Hemminkiら(1983)は、同一の病院で在勤中に酸化エチレンに曝露した妊婦と対照群の妊婦を比較した。その結果、自然流産の発生率は対照群(妊娠数721)で11.3%であったのに対して、酸化エチレンに曝露した妊婦(妊娠数81)では20.4%であり、有意(P<0.05)な差が認められた。

Rowlandら(1996)は、1987年にカリフォルニアに登録されている18~39歳の7000人の歯科補助者に対して質問票を送付し、4856人(69%)から回答を得た。このうち、直近の妊娠がフルタイムで仕事をしている間であった1320人について解析を行った。32人が酸化エチレン曝露を報告した。非曝露群を対照群とした相対危険度(RR)を、自然流産と早産についてはperson-week modelで、過期産とこれら3つのいずれかの異常についてはロジスティック回帰モデルで計算した。32人中13人にいずれかの異常がみられた。年齢を調整したRRは、自然流産で2.5(95%CI: 1.0-6.3)、早産で2.7(95%CI: 0.8-8.8)、過期産で2.1(95%CI: 0.7-5.9)であった。年齢、笑気ガス(一酸化二窒素)使用、水銀アマルガムの高頻度使用を調整した場合、いずれかの異常のRRは2.5(95%CI: 1.0-6.1)であった。さらに喫煙を調整すると、RRは2.1(95%CI: 0.7-5.7)であった。

Olsenら(1997)は、この報告について、参加者のレスポンス率が低いこと、曝露と妊娠歴に関する自己申告の妥当性が確立されていないこと、32人中10人に喫煙と笑気ガスの情報がないこと、計画出産の人は流産が少なく曝露を避けるため、曝露されている人に流産が多くなる可能性を指摘している。これに対してRowlandらは、自己申告による報告バイアスについては認めたが、Olsenら(1997)が提案したレスポンス率の算出方法(非応答者を不適格な応答者とひとまとめにするべき)については反対している。

Lindholmら(1991)は、フィンランドにおいて、酸化エチレンへの曝露が男性に起因する自然流産のリスクを検討し、有意な増加(OR4.7; 95%CI=1.2~18.4, P<0.05)がみられたと報告した。この研究には総計99,186の妊娠が含まれているが、定量的な曝露データはなく、男性の酸化エチレン曝露群における流産(n=3)と妊娠(n=10)の数は少ない。さらに、過去の流産やタバコとアルコール摂取などの交絡因子も考慮されていない(ECHC 2001)。

Gresie-Brusinら(2007)は、南アフリカのハウテン州の22病院の滅菌消毒部門(酸化エチレン使用)に2004年時点で雇用されており、かつ1992年1月1日以降の最後の妊娠で単胎出産した女性労働者を対象とした調査を行った。解析対象は98人で、最後の妊娠時に滅菌機材運用に従事していた19人を高曝露群、それ以外の滅菌消毒部門の労働者79人を低曝露群として、流産、死産及び妊娠損失(流産+死産)の有病率のオッズ比(OR)を求めた。交絡因子については、酸化エチレン曝露と出産アウトカムとの関連の両方が認められた因子と定義したが、該当するものはなかった。低曝露群と比較した高曝露群の流産、死産、妊娠損失(流産+死産)のORは、それぞれ20.8(95%CI: 2.1-199.3)、3.47(0.6-25.3)、8.6(1.8-43.7)であり、流産と妊娠損失のリスクが有意に増加した。曝露濃度は、2004年に10病院で5日間の勤務時間中に測定され、滅菌機材運用の従事者の個人曝露濃度(97サンプル)は平均で1.03 ppm(範囲:検出限界未満~38.27 ppm)、検出限界(0.01 ppm)未満のケースを除いた平均値では5.85 ppmであった。

動物曝露実験では、様々な経路で投与された酸化エチレンに精巣毒性、胎児毒性、発生毒性、催奇形

性があることが認められている。実験動物における主要な知見の概要は以下のとおりである。

Snellings ら (1982) は、雌雄の Fischer 344 ラットを 0、10、33、100 ppm (0、18.3、60、183 mg/m³) の酸化エチレンに 6 時間/日、5 日/週、12 週間吸入曝露後、雌雄ラットを 2 週間同居させて妊娠させ、妊娠 1~19 日に再度曝露して分娩させ、さらに分娩後 5~21 日まで 6 時間/日、7 日/週、酸化エチレンに曝露した実験 (1 世代試験) で、100 ppm (183 mg/m³) 曝露群の雌が他の群と比べて妊娠期間の有意な延長を示した。一腹あたりの出生児数及び着床数は 100 ppm 曝露群で減少したが、生存または分娩に影響はなく、親の世代でも体重または器官に影響はなかった。

Hackett ら (1982)、Hardin ら (1983) は、雌の Sprague Dawley ラットを 150 ppm (270 mg/m³) の酸化エチレンに、妊娠 7~16 日 (グループ 2)、妊娠 1~16 日 (グループ 3)、交尾前 3 週間 (5 日/週) 及び妊娠 1~16 日 (グループ 4) まで吸入曝露 7 時間/日) した。なお、対照群は、交尾前 3 週間及び妊娠 1~16 日を通して非曝露とした。その結果、母ラットでは、全曝露群 (グループ 2、3、4) で脾臓と腎臓の絶対及び相対重量の増加、グループ 4 で体重の減少がみられた。胎児については、グループ 4 で、吸収胚の発生率の有意な増加、全曝露群 (グループ 2、3、4) で胎児の体重、頭臀長の有意な低値、骨化遅延 (主に頭蓋骨、胸骨) がみられた。しかしながら、全曝露群で曝露に関連した外表系、内臓系、骨格系の影響はなかった。また、雌のニュージーランド白ウサギを 150ppm (270 mg/m³) の酸化エチレンに、妊娠 7~19 日または妊娠 1~19 日まで吸入曝露 (7 時間/日) した結果、母動物への毒性及び胎児毒性、催奇形性は認められなかった (Hackett ら 1982; Hardin ら 1983)。

Lynch ら (1984b) は、カニクイザルを 0、50、100 ppm の酸化エチレンに 7 時間/日、5 日/週、24 カ月間吸入曝露した実験で、50 ppm (92 mg/m³) 以上で精子の濃度、運動率、走行範囲の低下、精巣重量及び精巣上体重量の減少が認められている。

Ribeiro ら (1987; IARC2008) は、マウスに 6 時間/日、5 日/週で 200ppm (366 mg/m³) を吸入曝露させた実験で、異常精子の比率が増加したと報告している。

Generoso ら (1990) は、雄の (C3H×101)F1 マウスに 0、302、373、458、549 mg/m³ の酸化エチレンを 6 時間/日、5 日/週、6 週間吸入曝露し、さらに 2.5 週間毎日曝露した後、雌の T-stock (または [SEC×101]F1) マウスと交配すると、優性致死率がそれぞれ 0、8、13、24、45% となり、373 mg/m³ 以上の群で有意な増加を認めた (p<0.01)。曝露群の雄と雌の T-stock (または [SEC×C57BL]F1) マウスの仔世代の転座の出現頻度は、それぞれ 0.05、2.8、5.1、10.8、25.5% であり、302 mg/m³ 以上の群で有意な増加を認めた (p<0.01)。

Generoso ら (1987) は、雌マウスを交配前に 300 ppm (549 mg/m³) の酸化エチレンに 6 時間/日、10 日間、または 1200 ppm (2,196 mg/m³) の酸化エチレンに 1.5 時間/日で 4 日間曝露すると、吸収胚の増加、着床数と生存胎児数の減少が認められた。

また、Generoso ら (1987) 及び Rutledge and Generoso (1989) は、雌マウスを交配の 1~15 時間後に 1,200 ppm (2,196 mg/m³) の酸化エチレンに 1.5 時間の吸入曝露を行い、胎児の異常を調べた。交配の 1 時間または 6 時間後に曝露すると、胎児死亡だけでなく、生存胎児にも高率に異常が認められた。一方、交配の 9 時間または 25 時間後に曝露した場合にも軽微な異常が観察された。吸収胎児、妊娠中期及び後期の死亡割合が増加し、出生児には水腫、眼球欠損 (無眼球症)、腹壁欠損、無心症、口蓋裂、尾・肢の欠損などの先天性奇形が認められた。

Rutledge ら (1992) は、雌マウスを交配の 1 時間または 6 時間後に 1,200 ppm (2,196 mg/m³) の酸化エチレンに 1.5 時間曝露すると、死産の割合が増加し、出生児でも離乳前の死亡が高率であったと

している。

Moriら(1991)は、Wistarラットを0、50、100、250 ppmの酸化エチレンに6時間/日、5日/週、13週間吸入曝露すると、250 ppm(458 mg/m³)曝露では精巣上体重量の減少、輸精管のわずかな変性、精子数減少、精子頭部の異常(未熟・奇形)の増加が認められ、50 ppm(92 mg/m³)、100 ppm(183 mg/m³)では精子頭部の異常(奇形)が増加した。

Saillenfaitら(1996)は、雌の妊娠Sprague-Dawleyラットを0、800、1,200 ppm(0、1,464、2,196 mg/m³)の酸化エチレンに妊娠6~15日に、30分間×3回/日、反復吸入曝露させた実験で、800 ppm以上の曝露群で胎児体重の減少を示す胎児毒性を示し、1,200 ppm曝露群で母動物の体重増加抑制を引き起こす母動物毒性を示したが、催奇形性の証拠は認められなかった。

CDラットの2世代試験で、0、10、33、100 ppmの酸化エチレンを交配前(6時間/日、5日/週)及び交配期間、妊娠期間、哺育期間(6時間/日、7日/週)に吸入曝露させた。交配前のF0の雌雄及びF1の雄の33ppm以上の群で体重増加の有意な抑制、妊娠中のF0、F1の雌、哺育期早期のF1雌では100ppm群で体重の減少、哺育期中のF0、F1の雌の100ppm群で摂餌量の有意な減少がみられた。F0、F1の33ppm以上の群で一腹あたりの着床後損失の有意な増加、生存胎児数の減少がみられ、仔ではF1、F2世代(哺育期後期)の33 ppm以上の群で体重増加の抑制がみられた(Chun and Neeper-Bradley, 1993 unpublished study; U.S.EPA資料)。

以上より、ヒトでは、医療機関での滅菌作業従事者を対象としたいくつかの疫学知見で、酸化エチレンに曝露した女性で自然流産のリスクが高かった(Hemminkiら 1982,1983; Rowlandら 1996; Gresis-Brusinら 2007)。また、酸化エチレンに曝露された男性の場合、配偶者の自然流産が増加することが報告されている(Lindbolmら 1991)。しかしながら、疫学知見では曝露情報が得られていないか、不十分であった。

実験動物では、酸化エチレンを吸入曝露させたラットの1世代試験で一腹あたりの出生児数の減少(Snellingsら 1982)、交配前や妊娠中に曝露した母ラットで吸収胚の増加、胎児の体重の低値、骨化遅延(Hackettら 1982; Generosoら 1987; Saillenfaitら 1996)、母マウスを交配後に曝露した実験では、死産の増加(Rutledgeら 1992)、胎児の奇形(Generosoら 1987; Rutledge and Generoseo 1989)がみられた。また、酸化エチレンにサル、マウスの雄を曝露させた実験では、精子濃度、精巣上体重量、精巣重量の低下や異常精子の比率の増加(Lynchら 1984b; Ribeiroら 1987; Moriら 1991)、優性致死率の増加(Generosoら 1990)がみられた。このうち、最も低い毒性量は、カニクイザルの雄における精子濃度の低下、精巣重量の減少(Lynchら 1984b)、ラットの雄における精子頭部の奇形(Moriら 1991)が認められた50 ppm(92 mg/m³)である。

2.2.1.4 感作性

酸化エチレンに曝露したヒトで、タイプI(アナフィラキシー)とタイプIV(接触皮膚炎)の過敏反応が観察されている。酸化エチレンで滅菌された医療器具を使用した患者でアナフィラキシー反応が起こることが認められており(Bommer and Ritz 1987)、酸化エチレン曝露に起因する職業性喘息の症例も報告されている(Dugueら 1991; Verraes and Michel, 1995)。

なお、日本産業衛生学会(2010年)では、酸化エチレンは皮膚第2群(人間に対しておそらく感作性

があると考えられる物質)に分類している。

酸化エチレンの感作性に関する主要な知見は以下のとおりである。

Leitman ら (1986) は、自動の血小板成分献血を行った 600 人のドナーのうち 6 人に即時型の過敏反応が観察された。使い捨て献血キットは酸化エチレンで滅菌されており、これが原因と考えられた。酸化エチレン-アルブミン試薬での皮膚 prick 試験では、6 人中 4 人が過敏反応を示したが、40 人の対照者では 1 人もみられなかった。radioallergosorbent テストでは、6 人中 4 人の血清中に酸化エチレン-アルブミン IgE 抗体が検出されたが、145 人の対照者では 1 人のみにみられた。6 人の特異的酸化エチレン誘発性好塩基球ヒスタミン遊離が 4 人の対照者に比較して有意に高かった (34.2 ± 5.6 vs $5.7 \pm 1.2\%$)。5 人のドナーについて繰り返しの血小板成分献血を行うと、弱いアレルギー症状が再現された。これらの結果から、酸化エチレンガスによる感作が健康な血小板成分献血ドナーに起こりえることが示された。そのような反応の罹患率はドナー人口の 1%であると評価している。

Bommer and Ritz (1987) は、酸化エチレンで滅菌された医療器具を用いて種々の透析(血液透析、腹膜透析、血漿フェレーシス、血小板フェレーシスなど)を受けた患者で、軽度から重篤のアナフィラキシー反応が認められたと報告している。

Verraes and Michel (1995) は、手術用の滅菌手袋着用によって皮膚炎が発生した外科医に、その後、喘息発作が起こったことを報告している。特異的 IgE 抗体検査ではアスペルギルスと酸化エチレンが陽性であった。ガンマ線滅菌手袋(パウダー有りまたは無し)では症状は起こらなかった。皮膚炎が発生した後、手袋を裏返しにして着用していたため、その時に空気中に浮遊したパウダーに吸着した酸化エチレンを吸入し、それにより感作が起こったのではないかと考えられた。

2.2.2 定量評価

国内外の公的機関等による発がん性以外の有害性リスクの定量的リスク評価の結果を表 4にまとめた。

酸化エチレンの発がん性以外の有害性については、ヒトにおける定量的なデータが限られているため、ATSDR、カリフォルニア州EPAは実験動物の実験結果に基づく定量評価を行っている。

一方、ACGIH (2001) は、滅菌作業で酸化エチレンに曝露された病院勤務者を対象とした神経学的検査の結果(Estrinら1987,1990; Kleesら1990)より、許容濃度(TLV-TWA;8時間加重平均)として 1.8 mg/m^3 を勧告している。環境省(2003)の環境リスク初期評価では、この値を吸入曝露による神経毒性のNOAELとして採用し、曝露状況で補正した 0.43 mg/m^3 を無毒性量とし、化審法評価書(2018)は酸化エチレンの一般毒性の有害性評価値として同値を使用している。

表 4 国内外の公的機関等の発がん性以外の有害性リスクの定量評価の概要

ATSDR (1990) は、NTP (1987) のマウスを用いた14週間(6時間/日、5日/週)の吸入曝露実験の結果より、腎尿細管の変性をエンドポイントとしたNOAELを50 ppmとし、曝露時間を調整した上で($\times 50 \times 6/24 \times 5/7$)、不確実係数100(種間差10、種内差10)として、中期的な曝露についてのminimal risk level (MRL)を0.09 ppmと算出している。
カリフォルニア州EPA (2000) は、Snellingsら (1984b) のB6C3F1マウスを用いた吸入曝露実験の結果より、亜慢性曝露について神経毒性をエンドポイントとしたNOAELは10 ppmとし、曝露時間

を調整した曝露濃度は1.79 ppm ($10 \times 8/24 \times 5/7$)であり、不確実係数100 (曝露期間が短いことによる3、種間差3、種内差10) を用いて、吸入曝露のreference exposure levelを18 ppb ($30 \mu\text{g}/\text{m}^3$)と算出している。

ACGIH (2001) は、動物実験やヒトでの知見から酸化エチレンは有力な突然変異誘導物質であり、かつ神経毒性物質であるとして、潜在的な発がんリスクや肺、肝臓、腎臓、内分泌系、造血機能、中枢神経に対する非発がん影響、染色体損傷、生殖・発生毒性のリスクの低減させるために、許容濃度として $1.8 \text{ mg}/\text{m}^3$ (1ppm)TLV-TWA;8時間加重平均) を勧告している。

3. 曝露評価【今後、新規知見の追加に伴う修正が必要】

3.1 酸化エチレンの用途・使用実態

酸化エチレンは、反応性が高いことからエチレングリコール、エタノールアミン、アクリロニトリルなどの有機合成の原料、溶剤、界面活性剤、顔料などの合成原料として使用されている。また、強い滅菌力を持つことから、炭酸ガスで希釈して殺菌用ガスとしても医療用機械器具等の滅菌用途に使用されている。

また、わが国では2018年には905,526トンの酸化エチレンが製造されていた（経済産業省 2018）。国内生産量は2000年以降、おおむね80～100万トンのあいだで変動し、横ばいで推移している（図2）。

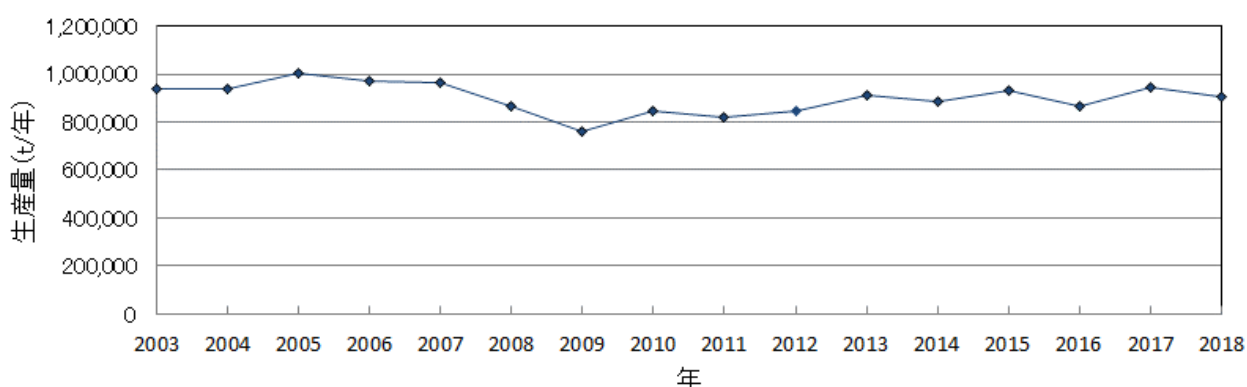


図 2 酸化エチレンの国内生産量（1月～12月）の推移（経済産業省 2018）

3.2 大気中の酸化エチレンの起源と環境中での挙動

酸化エチレンはいくつかの自然起源が知られている。ある種の植物（Abeles and Dunn 1985）や微生物（De Bont and Albers 1976）によってエチレンの分解で酸化エチレンが生成する。また、水浸しの土壌（Smith and Jackson 1974, Jacksonら 1978）や肥料や下水汚泥（Wongら 1983）でも酸化エチレンが生成する。しかし、これら自然起源の生成量はわずかと考えられる。

一方、酸化エチレンはエチレンと酸素を反応させて工業的に製造され、その製造・使用に際して環境中に放出される。「特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の促進に関する法律（化管法）」による全国の届出排出量の集計結果（経済産業省・環境省 2019a）によれば、わが国では2017年度に約120tの酸化エチレンの環境への排出が届け出られており、90%近くが大気への放出であった。また、届出対象外の事業所からも60tあまりの酸化エチレンが環境中に放出された推計されており、これらも大部分が大気中に放出されたと考えられる（経済産業省・環境省 2019b）。

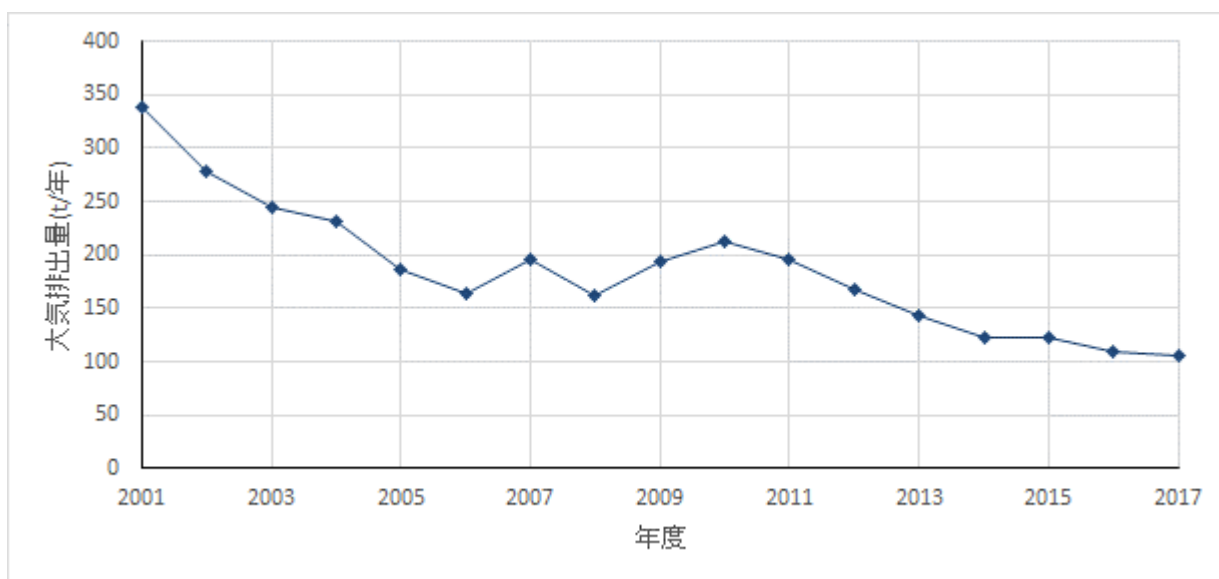


図 3 化管法に基づく酸化エチレンの大気への届出排出量の経年変化

大気への届出排出量は当初は排出量の正確な把握が難しかったこともあり、年度による変動が見られたが、全体としては減少傾向にあり、2010年度に比べて2017年度には半分以下になっている（図3）。また、届出外の推計排出量はさらに大きく減少している。

大気への届出排出量を業種別に見ると、精密機械器具製造業が最も多く、届出排出量の2/3を占めている（表5）。医療用機械器具製造業で滅菌ガスとしての使用に伴う放出と考えられる。残りの1/3は大部分が化学工業から放出され、その他、プラスチック製造業、医療業、高等教育機関、その他の製造業など、多くの業種で酸化エチレンの大気への放出が報告されており、医療業や高等教育機関からの排出の多くは滅菌ガスとしての使用に伴うものと考えられ、大気への届出使用量の3/4が滅菌ガスとしての使用に伴うものと考えられる（経済産業省・環境省 2006a）。

表 5 化管法に基づくわが国の業種別の大気への酸化エチレンの届出排出量（2017年度）

業種	大気 (kg/年)
繊維工業	13
衣服・その他	1,100
パルプ・紙	21
化学工業	18,989
プラスチック	5,558
ゴム	530
窯業・土石	490
金属	6
精密機械	70,011
その他	1,400
医療業	4,283
高等教育機関	3,737

届出対象外の推定のうち、下水道からの公共用水域への排出を除いて、すべて対象業種の裾切り以下

の事業所からの排出である（経済産業省・環境省 2006b）。届出があった業種からの排出が主であるが、それ以外では洗濯業、一般機械器具製造業、機械修理業、石油製品・石炭製品製造業で100kg以上の酸化エチレンが大気へ排出されたと推定されている。滅菌代行業では約40%が処理効率99.9%程度の排ガス処理施設を設けているが、医療業では使用した滅菌ガスの95%が大気へ排出されたと見積もられている。

この他に化石燃料の燃焼（US EPA 1984）やたばこ（Howard 1989）に酸化エチレンが検出されているが、量は少ないと思われる（US EPA 1984）。また、酸化エチレンはポリオキシエチレン型界面活性剤（Gaskin and Holloway 1992）等の製造に用いられ、各種製品中に残留しているが（Talmage 1994, BUA 1995）、それに伴う環境への放出は少ないものと思われる。

酸化エチレンは大気中で光化学的に生成したOHラジカルによって分解されるが、その半減期は120日（Atkinson 1986）、99日（Lorenz and Zeller 1984）、151日（Zetzsch 1985）、38～382日（Howardら 1991）と長い。酸化エチレンは水溶解度が大きいいため、降雨による洗浄が期待されるが（Environment Canada, Health Canada 2001）、蒸気圧が高く、速やかに再揮発（半減期約1時間）するため（Conwayら 1983）、降雨による大気濃度の減少は大きくないものと考えられる（Winterら 1987）。

3.3 大気モニタリング

大気中の酸化エチレンについては、化学物質環境実態調査の中で1996年度に調査が行われている（環境庁環境保健部保健調査室 1998）。この調査では17地点の51検体中15地点42検体から酸化エチレンが検出され、検出濃度範囲は0.03～0.3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。

1999年度からは、大気汚染防止法に基づき、地方公共団体によって行われている有害大気汚染物質モニタリング調査の中で毎年、35～307地点で、約300～約3,400近くの検体が調査されている（環境省水・大気環境局 2006）。各測定地点の年間平均濃度の全国平均は、過去10年間で0.075～0.094 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の範囲にあり、わずかながら減少傾向が見られる（表6）。継続調査地点のモニタリング結果を見ても、変動はあるものの、平均値は少しずつ減少傾向にある（図4）。

有害大気汚染物質モニタリング調査では、調査地点を「一般環境」、「固定発生源周辺」、「沿道」の3種類に区分されている（一部地点は「沿道かつ固定発生源周辺」に区分されている）。2017年度の各測定地点の年間平均濃度の属性別全国平均値（表7）をみると、一般環境では0.080 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ （180地点：0.025～1.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）、「固定発生源周辺」（注1）では0.12 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ （21地点：0.027～0.68 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）、「沿道」では0.068 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ （40地点：0.040～0.12 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）であった。また、「沿道かつ固定発生源周辺」は1地点であり、0.073 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった（表7）。「一般環境」の測定地点で最大値が観測されているものの、平均値は固定発生源周辺が一般環境と沿道に比べて高い値を示している。濃度別の地点数の頻度分布を見ると、「固定発生源周辺」の測定地点の中に0.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を超える地点の比率が高いが、「一般環境」や「沿道」の測定地点でも0.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を超える地点が比較的多く見られる（図5）。

（注1）測定対象物質のいずれかを製造・使用等している工場・事業場の周辺で行われたモニタリング結果である。必ずしも、酸化エチレンを製造・使用等している工場・事業場の周辺とは限らない。

表 6 有害大気汚染物質モニタリング調査における酸化エチレンの年平均濃度の経年変化

年度	地点数	検体数	平均値	最小値	最大値
----	-----	-----	-----	-----	-----

			($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
1999	11	132	0.070	0.034	0.11
2000	140	1,680	0.11	0.0050	0.90
2001	167	2,005	0.11	0.014	0.68
2002	189	2,268	0.10	0.020	0.65
2003	212	2,544	0.11	0.021	0.67
2004	211	2,532	0.10	0.012	0.99
2005	258	7,344	0.094	0.0077	0.52
2006	255	6,504	0.10	0.026	0.97
2007	246	6,516	0.075	0.018	0.59
2008	247	2,964	0.095	0.010	0.41
2009	234	2,808	0.091	0.020	0.43
2010	214	2,568	0.088	0.018	0.46
2011	206	2,475	0.094	0.019	0.61
2012	229	2,748	0.090	0.030	0.77
2013	226	2,712	0.085	0.019	0.76
2014	227	2,724	0.083	0.032	1.0
2015	235	2,820	0.083	0.020	0.74
2016	239	2,868	0.071	0.016	0.49
2017	242	2,904	0.081	0.025	1.0

※測定した地点ごとに年平均値を算出し、それらの平均値、最小値、最大値を示している。

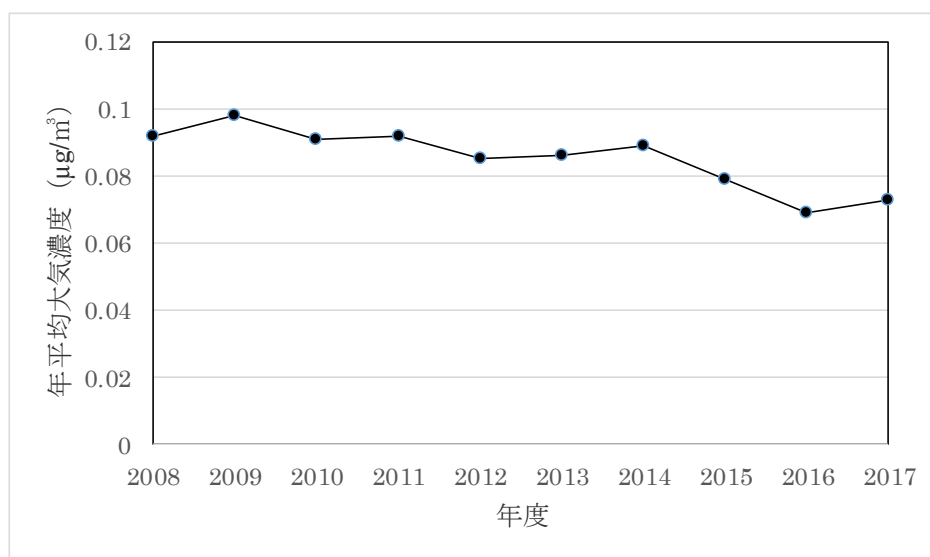


図 4 有害大気汚染物質モニタリング調査の継続測定地点（106 地点）における酸化エチレンの年平均濃度の推移

表 7 2017 年度有害大気汚染物質モニタリング調査における地点属性別の酸化エチレンの年平均濃度

地点属性	地点数	平均値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	最小値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	最大値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
一般環境	180	0.080	0.025	1.0
固定発生源周辺	21	0.12	0.027	0.68
沿道	40	0.068	0.040	0.12
沿道かつ固定発生源周辺	1	0.073	—	—

全体	242	0.081	0.025	1.0
----	-----	-------	-------	-----

※測定した地点ごとに年平均値を算出し、それらの平均値、最小値、最大値を示している。

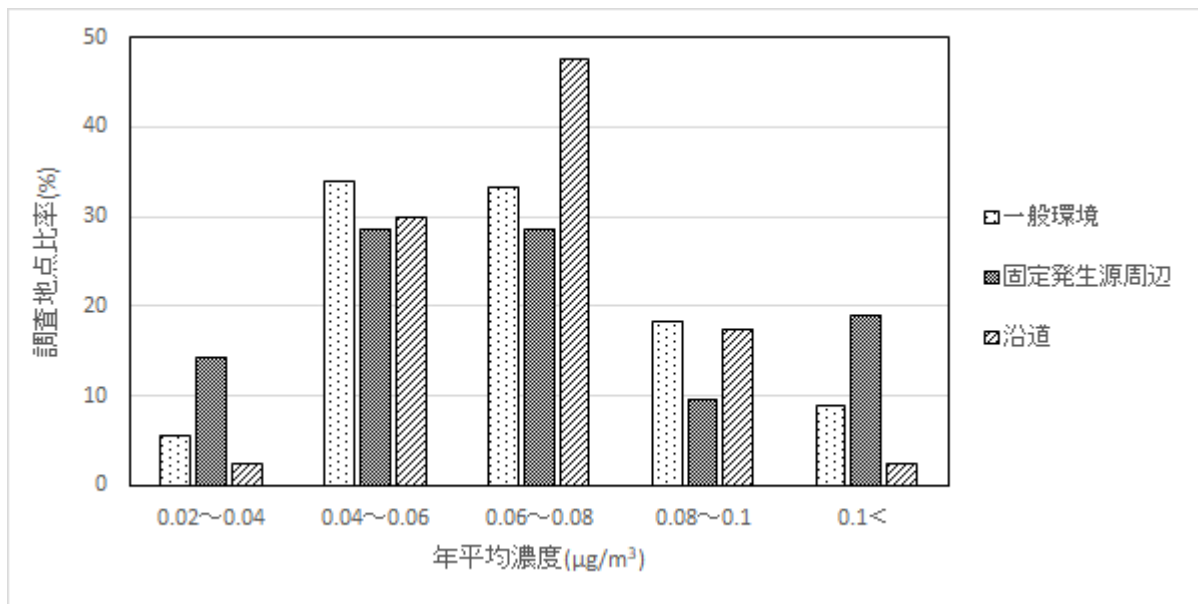


図 5 2017年度有害大気汚染物質モニタリング調査における酸化エチレンの地点属性別の年平均濃度分布

3.4 固定発生源周辺

有害大気汚染物質モニタリング調査結果では、一般環境の測定地点で年平均濃度の最大値1.0μg/m³が観測されている。

【以降、知見とりまとめ後に検討が必要】

3.5 酸化エチレンの曝露評価

大気中の酸化エチレンの曝露は、ほとんどが呼吸によって起こると考えられる。

屋外大気からの曝露については、2017年度の有害大気汚染物質モニタリング調査結果（環境省水・大気環境局大気環境課 2017）に基づいて大人の呼吸量を15 m³/日、体重を50 kgとし、24時間屋外大気に曝露されたとして、大気の吸入に伴う曝露量を算定すると、一般環境大気の平均値に対して0.024 μg/kg/日、全ての測定地点の最大値に対して0.3 μg/kg/日と計算される（表8）。

表8 屋外大気からの酸化エチレンの曝露量の算定

	平均値		最大値	
	曝露濃度 (μg/m³)	曝露量 (μg/kg/日)	曝露濃度 (μg/m³)	曝露量 (μg/kg/日)
一般環境	0.080	0.024	1.0	0.3
全体	0.081	0.036	1.0	0.3

4. 総合評価

近年、大気環境中の有機化合物の測定及び健康影響に関する研究の進歩は著しく、多くの知見が集積されているが、なお不明確なところもあり、今後の解明を待つべき課題が少なくない。有害大気汚染物質健康リスク評価等専門委員会ワーキング・グループでは、このことを十分認識しつつ、現段階での酸化エチレンの健康影響に関する知見から、現時点における酸化エチレンのヒトへの健康影響に関する判定条件について、以下の評価を行った。

4.1 代謝及び体内動態について

酸化エチレンは気道及び胃腸管から速やかに吸収される。また、水溶液はヒトの皮膚を透過する。吸収された酸化エチレンは全身に分布し、急速に代謝、排出される。酸化エチレンの代謝経路には、エポキシド加水分解酵素による酵素的加水分解や非酵素的加水分解を受ける経路、及びグルタチオン *S*-トランスフェラーゼ (GST) によってグルタチオン (GSH) 抱合する経路がある。これらの代謝経路は酸化エチレンを排除するための主要な経路と考えられているが、酸化エチレンの加水分解によって生成される 1,2-エタンジオール (エチレングリコール) が代謝されて形成されるヒドロキシアセトアルデヒド (グリコールアルデヒド) とその誘導体が DNA-タンパク質架橋及び DNA 鎖切断をもたらすことが、*in vitro* 実験で示されている。酸化エチレンは、DNA やタンパク質等の求核性物質をアルキル化する親電子物質であり、生体内で DNA、ヘモグロビンの付加体を形成する。生体内で形成される DNA 付加体には、7-HEG、N3-(2-ヒドロキシエチル) アデニン (3-HEA) や O6-(2-ヒドロキシエチル) グアニン (O6-HEG) 等があり、7-HEG の検出レベルが高いが、酸化エチレンの変異原性と発がん性は、3-HEA や O6-HEG などの複数の 2-ヒドロキシエチル (HE) DNA 付加体に起因するとの示唆があるが、これらの DNA 付加体による突然変異の正確なメカニズムは不明である。

4.2 種差・個体差について

動物種によって主要な代謝経路が異なり、マウスとラットでは GSH 抱合による経路、それよりも体の大きな種 (ウサギ、イヌ) ではエポキシド加水分解酵素による経路が主である。

マウス、ラット、ヒトにおける酸化エチレンの取り込みと代謝に関する生理学的薬物動態 (physiologically based pharmacokinetic: PBPK) モデルでは、それぞれ約 80%、60%、20%の酸化エチレンが GSH 抱合を介して代謝されることが示された。これらの違いにもかかわらず、げっ歯類の実験で使用された曝露濃度範囲 (100 ppm (180 mg/m³) 以下) において、PBPK モデルで推定した血中ピーク濃度、血中濃度-時間曲線下面積の数値は、マウス、ラット、ヒトで類似していた。

酸化エチレンはグルタチオン *S*-トランスフェラーゼ θ 1 (GSTT1) 酵素の基質であり、GSTT1 の酵素活性が高いマウスでは、ラットよりも高い割合でグルタチオン抱合経路の代謝物を生成する。また、ヒトの体組織における GSTT1 の酵素活性はマウスの約 10%との報告がある。

GSTT1 は遺伝子多型性であり、白人の約 20%、アジア人のほぼ 50%でホモ接合型の欠失がある (*GSTT1*-null 遺伝子型)。GSTT1-null 遺伝子型のヒトでは、内因性の酸化エチレンの存在により、ヘモグロビン中のヒドロキシエチルバリンの量が大幅に増加するとの報告がある。

酸化エチレンと DNA、ヘモグロビンとの付加体は、ヒト及び実験動物で同定されている。DNA 付加体として、主に 7-(2-ヒドロキシエチル) グアニン (7-HEG) が検出されており、ヒトの組織ではげっ歯類の組織よりも 10~15 倍高い内因性の 7-HEG が検出されている。

4.3 発がん性について

4.3.1 発がん性の有無について

酸化エチレンについては、職業曝露とリンパ造血系がん、乳がんとの関係を調査した複数の疫学知見について曝露量と発がんリスクとの関係を検討した結果、両者ともに発がんリスク増加についてはある程度の一貫性があるが、量反応関係が認められた知見が限られているため、情報が不十分と考えられることから、酸化エチレンへの曝露と発がんリスクとの関連性（因果関係）については限定的と考える。この検討結果は、IARC (2012) が疫学知見に基づくヒトの発がん性の証拠について限定的 (limited) と評価 (分類) していることと整合するものである。

一方、実験動物の発がん実験では、酸化エチレンは吸入曝露や他の経路の曝露によって複数部位にがんの過剰発生が認められており、実験動物に対する発がん性の十分な証拠があると考えられる。

また、酸化エチレンの遺伝子障害性に係る知見をみると、*in vitro*試験系では細菌、酵母、真菌において遺伝子突然変異、ヒト由来の細胞を含む哺乳動物細胞で遺伝子突然変異、小核形成、染色体異常等がみられ、*in vivo*においても、労働者及び実験動物で染色体異常、姉妹染色分体交換 (SCE)、小核形成の誘発、遺伝子突然変異が観察されている。これらのことから、酸化エチレンには遺伝子障害性があると判断できる。加えて、下述 (4.3.2) のとおり、酸化エチレンは、化学物質の直接的作用による遺伝子障害性を示すエンドポイントについて、ヒト及び実験動物で一貫して陽性の結果が得られており、酸化エチレンは直接DNAに作用することにより遺伝子障害性を誘発する物質と考えられる。

疫学知見に加えて、このような実験動物、遺伝子障害性の知見、及び酸化エチレンは代謝変換を必要とせずにDNAの塩基等の求核剤と反応する直接アルキル化剤であることを併せて検討した結果、酸化エチレンはヒトに対して発がん性があると判断した。

4.3.2 閾値の有無について

酸化エチレンは、*in vitro* では、細菌で遺伝子突然変異、哺乳動物細胞で遺伝子突然変異、染色体異常を誘発している。

in vivo では、ヒトで酸化エチレンに曝露した労働者の末梢血で染色体異常、小核形成の誘発、遺伝子突然変異が報告されている。また、実験動物においても、マウス、ラット等を用いた原理の異なった複数の *in vivo* 試験で、リンパ球、骨髄の染色体異常、骨髄細胞における小核誘発、脾臓や胸腺の T リンパ球で遺伝子突然変異が観察されている。さらに、トランスジェニックマウスに酸化エチレンを吸入させた実験においても、骨髄、精巣、肺で遺伝子突然変異がみられた。

4.4 発がん性以外の有害性について

ヒトでは医療機関等の滅菌従事者の疫学知見で、末梢神経系及び中枢神経系への影響、血液への影

響（ヘモグロビン量の減少等）や生殖影響として、妊娠中に曝露を受けた女性及び曝露を受けた男性の配偶者の自然流産の増加が報告されている。この他、ヒトではタイプ I（アナフィラキシー）とタイプ IV（接触皮膚炎）の過敏反応が観察されている。

実験動物の吸入曝露実験では、神経系、血液、リンパ系組織への影響の他、体重増加の抑制、様々な臓器重量の変化がみられた。また、生殖発生影響として、2 世代試験で一腹あたりの出生児数の減少、酸化エチレンに曝露した母動物で吸収胚の増加、胎児の体重の低値、骨化遅延、奇形が報告されている。曝露を受けた雄では、精子濃度の低下、精巣上体重量、精巣重量の低下や異常精子の比率の増加が報告されている。

4.5 定量的データの科学的信頼性と量反応関係の評価について

4.5.1 発がん性に基づく量反応関係の評価について

酸化エチレンの発がん性については、4.3.1 で述べたとおり、ヒトでは酸化エチレンへの曝露と発がんリスクとの関連性（因果関係）の証拠は限定的と考えられたため、疫学知見に基づく量反応関係の評価は行わないこととした。

一方、実験動物については発がん性の十分な証拠が認められており、以下の理由により、量反応関係の評価を行うことは可能である。

- 吸入曝露による発がん実験で種々のがんに関して量反応関係を示すデータが存在すること。
- 酸化エチレンに関する代謝メカニズムについて、ヒトと実験動物で明らかに異なるとの知見はなかったこと。また、遺伝子障害性の知見から、酸化エチレンはヒト及び実験動物のどちらにおいても、直接 DNA に作用することにより遺伝子障害性を誘発する物質であると考えられるため。

実験動物（ラット、マウス）の吸入曝露による発がん実験（2 年間）において、ラットを使用した 2 実験（Lynch ら 1984; Snellings ら 1984a; Garman ら 1985,1986）では脳腫瘍、単核性白血病、腹膜中皮腫の発生率の傾向分析における増加傾向または発生率の有意な増加がみられた。マウスを使用した 1 試験（NTP1987, Picut ら 2003）では、肺腫瘍（腺腫、肺胞/細気管支癌）、ハーダー腺腫、リンパ腫、乳腺腺腫の発生率の傾向分析における増加傾向または発生率の有意な増加がみられた。これらの実験動物のがんのうち、ヒトで限定的な証拠ではあるが認められたリンパ造血系がん、乳がんと標的器官が同じものは、ラットの単核性白血病（Snellings ら 1984a; Garman ら 1985,1986）、マウスのリンパ腫、乳腺腺腫（NTP 1987; Picut ら 2003）である。

ラットの単核性白血病は性別の発生率が報告されているが、雄では傾向分析における増加傾向のみが有意であり、雌では増加傾向及び高曝露群における有意な発生率増加もみられている。マウスでは雌のみにリンパ腫、乳腺腺腫の発生率の有意な増加がみられている。マウスの乳腺腺腫の発生率は高曝露群で発生率の有意な増加がみられたが、発生率の傾向分析では有意ではなかった。また、リンパ腫については傾向分析で $p=0.023$ であったが、低曝露群では対照群よりも発生率が低かった。

4.5.2 発がん性以外の有害性に基づく量反応関係の評価について

酸化エチレンについて、ヒトにおける発がん性以外の有害性として、神経毒性、神経心理学的影響、血液影響に関する症例報告、断面研究等の知見が得られているものの、これらの知見については調査対象者数が少なく、曝露濃度が明らかでないものが多く、量反応関係を検討するための十分な情報が得られていない。したがって、ヒトの知見から発がん性以外の有害性に係る評価値を算出することは困難である。

一方、実験動物については、発がん性以外の有害性に関する量反応関係を示す知見が存在すること、酸化エチレンに関する代謝メカニズム及び発がん以外の有害性に係る発現メカニズムについて、ヒトと実験動物で明らかに異なるとの知見はなかったことから、実験動物のデータを用いた量反応関係の評価を行うことは可能である。

げっ歯類、イヌ、サル等の実験動物の吸入曝露による短期曝露毒性及び亜慢性・慢性毒性実験の結果、神経系、血液造血系の組織への影響が複数報告されている（Hollingsworth ら 1956 ; Jacobson ら 1956 ; Yager and Benz 1982 ; Snellings ら 1984b ; Popp ら 1986）。これらの報告の多くは 200 ppm 超の曝露濃度において神経系、血液造血系の組織への影響がみられているが、Snellings ら（1984b）のマウスを用いた 10～11 週間の曝露実験（曝露期間：10～11 週間）では最も低い 48 ppm で神経系への影響（円背歩行、自発運動抑制）が認められている。

実験動物では、神経系、血液造血系の組織への影響の他に、さらに低濃度（33 ppm）で体重増加の抑制が観察されたラットの 2 年間吸入曝露実験の報告（Snellings ら 1984a）がある。

4.6 曝露評価について

【前章までの知見取りまとめを踏まえて記載】

5. 環境目標値の提案について

5.1 発がん性に係る評価値の算出について

【今後、更なる検討を踏まえて記載】

5.2 発がん性以外の有害性に係る評価値の算出について

【今後、更なる検討を踏まえて記載】

5.3 環境目標値の提案について

【今後、更なる検討を踏まえて記載】

文 献【今後、随時修正が必要】

- ACGIH (2001). Ethylene Oxide. In Documentation of the threshold limit values and biological indices. 7th ed. , (Cincinnati, OH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists).
- Adkins, B., Jr., Van Stee, E. W., Simmons, J. E., and Eustis, S. L. (1986). Oncogenic response of strain A/J mice to inhaled chemicals. *J Toxicol Environ Health* 17, 311-322.
- Agency, C. E. P. (2000). Determination of Noncancer Chronic Reference Exposure Levels. Chronic toxicity summary: Ethylene Oxide (oxirane, imethylene oxide, epoxyethane). CAS Registry Number: 75-21-8.
- Appelgren, L. E., Eneroth, G., Grant, C., Landstrom, L. E., and Tenghagen, K. (1978). Testing of ethylene oxide for mutagenicity using the micronucleus test in mice and rats. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 43, 69-71.
- Assessment, C. E. P. A. C. O. o. E. H. H. (2009). Technical Support Document for Cancer Potency Factors. Appendix B: Chemical-Specific Summaries of the Information Used to Derive Unit Risk and Cancer Potency Values.
- Atman, P. L., and Dittmer, D. S. (1974). Biological data book. 3, (Bethesda, MD Federation of American Societies for Experimental Biology).
- ATSDR (1990). Toxicological Profile for Ethylene Oxide. In.
- Beliles, R. P., and Parker, J. C. (1987). Risk assessment and oncodynamics of ethylene oxide as related to occupational exposure. *Toxicol Ind Health* 3, 371-382.
- Benson, L. O., and Teta, M. J. (1993). Mortality due to pancreatic and lymphopietic cancers in chlorohydrin production workers. *Br J Ind Med* 50, 710-716.
- Bisanti, L., Maggini, M., Raschetti, R., Alegiani, S. S., Ippolito, F. M., Caffari, B., Segnan, N., and Ponti, A. (1993). Cancer mortality in ethylene oxide workers. *Br J Ind Med* 50, 317-324.
- Bolt, H. M., and Thier, R. (2006). Relevance of the deletion polymorphisms of the glutathione S-transferases GSTT1 and GSTM1 in pharmacology and toxicology. *Curr Drug Metab* 7, 613-628.
- Bommer, J., and Ritz, E. (1987). Ethylene oxide (ETO) as a major cause of anaphylactoid reactions in dialysis (a review). *Artif Organs* 11, 111-117.
- Brashear, A., Unverzagt, F. W., Farber, M. O., Bonnin, J. M., Garcia, J. G., and Grober, E. (1996). Ethylene oxide neurotoxicity: a cluster of 12 nurses with peripheral and central nervous system toxicity. *Neurology* 46, 992-998.
- Brown, C. D., Wong, B. A., and Fennell, T. R. (1996). In vivo and in vitro kinetics of ethylene oxide metabolism in rats and mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 136, 8-19.
- Brugnone, F., Perbellini, L., Faccini, G., and Pasini, F. (1985). Concentration of ethylene oxide in the alveolar air of occupationally exposed workers. *Am J Ind Med* 8, 67-72.
- Brugnone, F., Perbellini, L., Faccini, G. B., Pasini, F., Bartolucci, G. B., and DeRosa, E. (1986). Ethylene oxide exposure. Biological monitoring by analysis of alveolar air and blood. *Int Arch Occup Environ Health* 58, 105-112.
- California Department of Health Services (1985). Guidelines for Chemical Carcinogen Risk Assessment and their Scientific Rationale.
- Carpenter, C. P., Smyth, H. F., Jr., and Pozzani, U. C. (1949). The assay of acute vapor toxicity, and the grading and interpretation of results on 96 chemical compounds. *J Ind Hyg Toxicol* 31, 343-346.
- Chun, J., and Neeper-Bradley, T. (1993). Two-Generation Reproduction Study of Inhaled Ethylene Oxide Vapor in DC Rats: Lab Project Number: 91N0058. Unpublished study

prepared by Bushy Run Research Center. 572 p. (MRID 42788101).

中央環境審議会 (2014). 「今後の有害大気汚染物質の健康リスク評価のあり方について」の改定について (第十次答申) .

Clare, M. G., Dean, B. J., de Jong, G., and van Sittert, N. J. (1985). Chromosome analysis of lymphocytes from workers at an ethylene oxide plant. *Mutat Res* 156, 109-116.

Coggon, D., Harris, E. C., Poole, J., and Palmer, K. T. (2004). Mortality of workers exposed to ethylene oxide: extended follow up of a British cohort. *Occup Environ Med* 61, 358-362.

Conan, L., Foucault, R., Siou, G., Chaigneau, M., and Le Moan, G. (1979). Contribution to the research of a mutagenic effect of residues of ethylene oxide, ethylene glycol, and 2-chloroethanol on plastic material sterilized by ethylene oxide. *Ann Falsif Expert chim* 72, 141-151.

Crystal, H. A., Schaumburg, H. H., Grober, E., Fuld, P. A., and Lipton, R. B. (1988). Cognitive impairment and sensory loss associated with chronic low-level ethylene oxide exposure. *Neurology* 38, 567-569.

Donner, E. M., Wong, B. A., James, R. A., and Preston, R. J. (2010). Reciprocal translocations in somatic and germ cells of mice chronically exposed by inhalation to ethylene oxide: implications for risk assessment. *Mutagenesis* 25, 49-55.

Dugue, P., Faraut, C., Figueredo, M., Bettendorf, A., and Salvadori, J. M. (1991). [Occupational asthma provoked by ethylene oxide in a nurse]. *Presse Med* 20, 1455.

Dunkelberg, H. (1981). [Carcinogenic activity of ethylene oxide and its reaction products 2-chloroethanol, 2-bromoethanol, ethylene glycol and diethylene glycol. I. Carcinogenicity of ethylene oxide in comparison with 1,2-propylene oxide after subcutaneous administration in mice (author's transl)]. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg B* 174, 383-404.

Dunkelberg, H. (1982). Carcinogenicity of ethylene oxide and 1,2-propylene oxide upon intragastric administration to rats. *Br J Cancer* 46, 924-933.

海老原徹雄, 中西英世, 宇野幸彦, 福家伸夫, and 森田茂穂 (1996). エチレンオキシドガス漏洩事件の報告. *日救急医学会関東誌* 17, 618.

Ehrenberg, L., Hiesche, K. D., Osterman-Golkar, S., and Wenneberg, I. (1974). Evaluation of genetic risks of alkylating agents: tissue doses in the mouse from air contaminated with ethylene oxide. *Mutat Res* 24, 83-103.

Environment Canada, and Health Canada (2001). Priority Substances List Assessment Report for Ethylene Oxide.

Estrin, W. J., Bowler, R. M., Lash, A., and Becker, C. E. (1990). Neurotoxicological evaluation of hospital sterilizer workers exposed to ethylene oxide. *J Toxicol Clin Toxicol* 28, 1-20.

Estrin, W. J., Cavalieri, S. A., Wald, P., Becker, C. E., Jones, J. R., and Cone, J. E. (1987). Evidence of neurologic dysfunction related to long-term ethylene oxide exposure. *Arch Neurol* 44, 1283-1286.

Farmer, P. B., Cordero, R., and Autrup, H. (1996). Monitoring human exposure to 2-hydroxyethylating carcinogens. *Environ Health Perspect* 104 Suppl 3, 449-452.

Farooqi, Z., Tornqvist, M., Ehrenberg, L., and Natarajan, A. T. (1993). Genotoxic effects of ethylene oxide and propylene oxide in mouse bone marrow cells. *Mutat Res* 288, 223-228.

Fennell, T. R., and Brown, C. D. (2001). A physiologically based pharmacokinetic model for ethylene oxide in mouse, rat, and human. *Toxicol Appl Pharmacol* 173, 161-175.

Fennell, T. R., MacNeela, J. P., Morris, R. W., Watson, M., Thompson, C. L., and Bell, D. A. (2000). Hemoglobin adducts from acrylonitrile and ethylene oxide in cigarette smokers: effects of glutathione S-transferase T1-null and M1-null genotypes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 9, 705-712.

Fisher, A. A. (1990). Ethylene oxide burns. In *Occupational skin diseases* R.M. Adams, ed.

(Philadelphia: W. B. Saunders Company), pp. 17-18.

- Fomenko, V. N., and Strekalova, E. Y. (1973). Mutagenic action of some industrial poisons as a function of concentration and exposure time. *Toksikol nov Promo khim Veshchestv* 13, 51-57.
- Forschungsgemeinschaft, D. (2000). List of MAK and BAT Values, (Weinheim, Germany: Wiley-VCH).
- Fost, U., Marczynski, B., Kasemann, R., and Peter, H. (1989). Determination of 7-(2-hydroxyethyl)guanine with gas chromatography/mass spectrometry as a parameter for genotoxicity of ethylene oxide. *Arch Toxicol Suppl* 13, 250-253.
- Fukushima, T., Abe, K., Nakagawa, A., Osaki, Y., Yoshida, N., and Yamane, Y. (1986). Chronic ethylene oxide poisoning in a factory manufacturing medical appliances. *J Soc Occup Med* 36, 118-123.
- Galloway, S. M., Berry, P. K., Nichols, W. W., Wolman, S. R., Soper, K. A., Stolley, P. D., and Archer, P. (1986). Chromosome aberrations in individuals occupationally exposed to ethylene oxide, and in a large control population. *Mutat Res* 170, 55-74.
- Gardner, M. J., Coggon, D., Pannett, B., and Harris, E. C. (1989). Workers exposed to ethylene oxide: a follow up study. *Br J Ind Med* 46, 860-865.
- Garman, R. H., Snellings, W. M., and Maronpot, R. R. (1985). Brain tumors in F344 rats associated with chronic inhalation exposure to ethylene oxide. *Neurotoxicology* 6, 117-137.
- Garman, R. H., Snellings, W. M., and Maronpot, R. R. (1986). Frequency, size and location of brain tumours in F-344 rats chronically exposed to ethylene oxide. *Food Chem Toxicol* 24, 145-153.
- Generoso, W. M., Cain, K. T., Cornett, C. V., Cacheiro, N. L., and Hughes, L. A. (1990). Concentration-response curves for ethylene-oxide-induced heritable translocations and dominant lethal mutations. *Environ Mol Mutagen* 16, 126-131.
- Generoso, W. M., Rutledge, J. C., Cain, K. T., Hughes, L. A., and Braden, P. W. (1987). Exposure of female mice to ethylene oxide within hours after mating leads to fetal malformation and death. *Mutat Res* 176, 269-274.
- Gerin, M., and Tardif, R. (1986). Urinary N-acetyl-S-2-hydroxyethyl-L-cysteine in rats as biological indicator of ethylene oxide exposure. *Fundam Appl Toxicol* 7, 419-423.
- Greenberg, H. L., Ott, M. G., and Shore, R. E. (1990). Men assigned to ethylene oxide production or other ethylene oxide related chemical manufacturing: a mortality study. *Br J Ind Med* 47, 221-230.
- Greife, A. L., Hornung, R. W., Stayner, L. G., and Steenland, K. N. (1988). Development of a model for use in estimating exposure to ethylene oxide in a retrospective cohort mortality study. *Scand J Work Environ Health* 14 Suppl 1, 29-30.
- Gresie-Brusin, D. F., Kielkowski, D., Baker, A., Channa, K., and Rees, D. (2007). Occupational exposure to ethylene oxide during pregnancy and association with adverse reproductive outcomes. *Int Arch Occup Environ Health* 80, 559-565.
- Gross, J. A., Haas, M. L., and Swift, T. R. (1979). Ethylene oxide neurotoxicity: report of four cases and review of the literature. *Neurology* 29, 978-983.
- Hackett, P. L., Brown, M. G., Bushbom, R. L., Clark, M. L., Miller, R. A., Music, R. L., Rowe, S. E., Schirmer, R. E., and Sikov, M. R. (1982). Teratogenic study of ethylene and propylene oxide and n-butyl acetate. Battelle Pacific Northwest Laboratories. Richland, Washington (NIOSH Contact No. 210-80-0013). In.
- Hagmar, L., Mikoczy, Z., and Welinder, H. (1995). Cancer incidence in Swedish sterilant workers exposed to ethylene oxide. *Occup Environ Med* 52, 154-156.
- Hagmar, L., Welinder, H., Linden, K., Attewell, R., Osterman-Golkar, S., and Tornqvist, M. (1991).

- An epidemiological study of cancer risk among workers exposed to ethylene oxide using hemoglobin adducts to validate environmental exposure assessments. *Int Arch Occup Environ Health* 63, 271-277.
- Hallier, E., Langhof, T., Dannappel, D., Leutbecher, M., Schroder, K., Goergens, H. W., Muller, A., and Bolt, H. M. (1993). Polymorphism of glutathione conjugation of methyl bromide, ethylene oxide and dichloromethane in human blood: influence on the induction of sister chromatid exchanges (SCE) in lymphocytes. *Arch Toxicol* 67, 173-178.
- Hardin, B. D., Niemeier, R. W., Sikov, M. R., and Hackett, P. L. (1983). Reproductive-toxicologic assessment of the epoxides ethylene oxide, propylene oxide, butylene oxide, and styrene oxide. *Scand J Work Environ Health* 9, 94-102.
- Hashmi, M., Dechert, S., Dekant, W., and Anders, M. W. (1994). Bioactivation of [¹³C]dichloromethane in mouse, rat, and human liver cytosol: ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopic studies. *Chem Res Toxicol* 7, 291-296.
- Haufroid, V., Merz, B., Hofmann, A., Tschopp, A., Lison, D., and Hotz, P. (2007). Exposure to ethylene oxide in hospitals: biological monitoring and influence of glutathione S-transferase and epoxide hydrolase polymorphisms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 16, 796-802.
- Hayes, J. D., Flanagan, J. U., and Jowsey, I. R. (2005). Glutathione transferases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 45, 51-88.
- Hayes, J. D., and Pulford, D. J. (1995). The glutathione S-transferase supergene family: regulation of GST and the contribution of the isoenzymes to cancer chemoprotection and drug resistance. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 30, 445-600.
- Hemminki, K., Mutanen, P., and Niemi, M. L. (1983). Spontaneous abortions in hospital sterilising staff(Letter to the editor). *Br Med J (Clin Res Ed)* 286, 1976-1977.
- Hemminki, K., Mutanen, P., Saloniemä, I., Niemi, M. L., and Vainio, H. (1982). Spontaneous abortions in hospital staff engaged in sterilising instruments with chemical agents. *Br Med J (Clin Res Ed)* 285, 1461-1463.
- Hengstler, J. G., Fuchs, J., Gebhard, S., and Oesch, F. (1994). Glycolaldehyde causes DNA-protein crosslinks: a new aspect of ethylene oxide genotoxicity. *Mutat Res* 304, 229-234.
- Hochberg, V., Shi, X.-C., Moorman, W., and Ong, T. (1990). Induction of micronuclei in rat bone marrow and spleen cells by varied dose-rate of ethylene oxide (Abstract No. 91). *Environ mol Mutag* 15, 26.
- Hogstedt, B., Bergmark, E., Tornqvist, M., and Osterman-Golkar, S. (1990). Chromosomal aberrations and micronuclei in lymphocytes in relation to alkylation of hemoglobin in workers exposed to ethylene oxide and propylene oxide. *Hereditas* 113, 133-138.
- Hogstedt, B., Gullberg, B., Hedner, K., Kolnig, A. M., Mitelman, F., Skerfving, S., and Widegren, B. (1983). Chromosome aberrations and micronuclei in bone marrow cells and peripheral blood lymphocytes in humans exposed to ethylene oxide. *Hereditas* 98, 105-113.
- Hogstedt, C., Aringer, L., and Gustavsson, A. (1986). Epidemiologic support for ethylene oxide as a cancer-causing agent. *JAMA* 255, 1575-1578.
- Hogstedt, C., Malmqvist, N., and Wadman, B. (1979b). Leukemia in workers exposed to ethylene oxide. *JAMA* 241, 1132-1133.
- Hogstedt, C., Rohlen, O., Berndtsson, B. S., Axelson, O., and Ehrenberg, L. (1979a). A cohort study of mortality and cancer incidence in ethylene oxide production workers. *Br J Ind Med* 36, 276-280.
- Hogstedt, L. C. (1988). Epidemiological studies on ethylene oxide and cancer: an updating. *IARC Sci Publ*, 265-270.
- Hollingsworth, R. L., Rowe, V. K., Oyen, F., McCollister, D. D., and Spencer, H. C. (1956). Toxicity

- of ethylene oxide determined on experimental animals. *AMA Arch Ind Health* 13, 217-227.
- Hong, H. H., Houle, C. D., Ton, T. V., and Sills, R. C. (2007). K-ras mutations in lung tumors and tumors from other organs are consistent with a common mechanism of ethylene oxide tumorigenesis in the B6C3F1 mouse. *Toxicol Pathol* 35, 81-85.
- Hornung, R. W., Greife, A. L., Stayner, L. T., Steenland, N. K., Herrick, R. F., Elliott, L. J., Ringenburg, V. L., and Morawetz, J. (1994). Statistical model for prediction of retrospective exposure to ethylene oxide in an occupational mortality study. *Am J Ind Med* 25, 825-836.
- Houle, C. D., Ton, T. V., Clayton, N., Huff, J., Hong, H. H., and Sills, R. C. (2006). Frequent p53 and H-ras mutations in benzene- and ethylene oxide-induced mammary gland carcinomas from B6C3F1 mice. *Toxicol Pathol* 34, 752-762.
- Hussain, S., and Ehrenberg, L. (1975). Prophage inductive efficiency of alkylating agents and radiations. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med* 27, 355-362.
- IARC (1994). Ethylene oxide. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 60. 73-159.
- IARC (2006). Preamble to the IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans.
- IARC (2008). Ethylene Oxide. 1,3-Butadiene, Ethylene Oxide and Vinyl Halides (Vinyl Fluoride, Vinyl Chloride and Vinyl Bromide). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 97. 185-309.
- IARC (2012). Ethylene Oxide. Chemical Agents and Related Occupations. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 100F. 379-400.
- IPCS (2003). Ethylene oxide. Concise International Chemical Assessment Document. 54.
- Jacobson, K. H., Hackley, W. B., and Feinsilver, L. (1956). The toxicity of inhaled ethylene oxide and propylene oxide vapors; acute and chronic toxicity of ethylene oxide and acute toxicity of propylene oxide. *AMA Arch Ind Health* 13, 237-244.
- Jenssen, D., and Ramel, C. (1980). The micronucleus test as part of a short-term mutagenicity test program for the prediction of carcinogenicity evaluated by 143 agents tested. *Mutat Res* 75, 191-202.
- Jones, A. R., and Wells, G. (1981). The comparative metabolism of 2-bromoethanol and ethylene oxide in the rat. *Xenobiotica* 11, 763-770.
- 環境省 (2003). 化学物質の環境リスク初期評価等 (第2次とりまとめ) .
- Kardos, L., Szeles, G., Gombkoto, G., Szeremi, M., Tompa, A., and Adany, R. (2003). Cancer deaths among hospital staff potentially exposed to ethylene oxide: an epidemiological analysis. *Environ Mol Mutagen* 42, 59-60.
- Karelova, J., Jablonicka, A., and Vargova, M. (1987). Results of cytogenetic testing of workers exposed to ethylene oxide. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 31, 119-126.
- Kelsey, K. T., Wiencke, J. K., Eisen, E. A., Lynch, D. W., Lewis, T. R., and Little, J. B. (1988). Persistently elevated sister chromatid exchanges in ethylene oxide-exposed primates: the role of a subpopulation of high frequency cells. *Cancer Res* 48, 5045-5050.
- Kiesselbach, N., Ulm, K., Lange, H. J., and Korallus, U. (1990). A multicentre mortality study of workers exposed to ethylene oxide. *Br J Ind Med* 47, 182-188.
- Klees, J. E., Lash, A., Bowler, R. M., Shore, M., and Becker, C. E. (1990). Neuropsychologic "impairment" in a cohort of hospital workers chronically exposed to ethylene oxide. *J Toxicol Clin Toxicol* 28, 21-28.
- Kligerman, A. D., Erexson, G. L., Phelps, M. E., and Wilmer, J. L. (1983). Sister-chromatid exchange induction in peripheral blood lymphocytes of rats exposed to ethylene oxide by inhalation. *Mutat Res* 120, 37-44.

- 厚生労働省, 経済産業省, 環境省 (2018). エチレンオキシド : 優先評価化学物質通し番号 19. 優先評価化学物質のリスク評価 (一次) .
- Kuzuhara, S., Kanazawa, I., Nakanishi, T., and Egashira, T. (1983). Ethylene oxide polyneuropathy. *Neurology* 33, 377-380.
- Leitman, S. F., Boltansky, H., Alter, H. J., Pearson, F. C., and Kaliner, M. A. (1986). Allergic reactions in healthy plateletpheresis donors caused by sensitization to ethylene oxide gas. *N Engl J Med* 315, 1192-1196.
- Lerda, D., and Rizzi, R. (1992). Cytogenetic study of persons occupationally exposed to ethylene oxide. *Mutat Res* 281, 31-37.
- Lerman, Y., Ribak, J., Skulsky, M., and Ingber, A. (1995). An outbreak of irritant contact dermatitis from ethylene oxide among pharmaceutical workers. *Contact Dermatitis* 33, 280-281.
- Li, F., Segal, A., and Solomon, J. J. (1992). In vitro reaction of ethylene oxide with DNA and characterization of DNA adducts. *Chem Biol Interact* 83, 35-54.
- Lindbohm, M. L., Hemminki, K., Bonhomme, M. G., Anttila, A., Rantala, K., Heikkila, P., and Rosenberg, M. J. (1991). Effects of paternal occupational exposure on spontaneous abortions. *Am J Public Health* 81, 1029-1033.
- Lucas, L. J., and Teta, M. J. (1996). Breast cancer and ethylene oxide exposure. *Int J Epidemiol* 25, 685-686.
- Lynch, D. W., Lewis, T. R., Moorman, W. J., Burg, J. R., Groth, D. H., Khan, A., Ackerman, L. J., and Cockrell, B. Y. (1984a). Carcinogenic and toxicologic effects of inhaled ethylene oxide and propylene oxide in F344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 76, 69-84.
- Lynch, D. W., Lewis, T. R., Moorman, W. J., Burg, J. R., Gulati, D. K., Kaur, P., and Sabharwal, P. S. (1984c). Sister-chromatid exchanges and chromosome aberrations in lymphocytes from monkeys exposed to ethylene oxide and propylene oxide by inhalation. *Toxicol Appl Pharmacol* 76, 85-95.
- Lynch, D. W., Lewis, T. R., Moorman, W. J., Burg, J. R., Lal, J. B., Setzer, J. V., Groth, D. H., Gulati, D. K., Zavos, P. M., Sabharwal, P. S., et al. (1984b). Effects on monkeys and rats of long-term inhalation exposure to ethylene oxide: Major findings of the NIOSH study. In *Inhospital ethylene oxide sterilization. AAMI Technology Assessment Report* pp. 7-10.
- Major, J., Jakab, M. G., and Tompa, A. (1996). Genotoxicological investigation of hospital nurses occupationally exposed to ethylene-oxide: I. Chromosome aberrations, sister-chromatid exchanges, cell cycle kinetics, and UV-induced DNA synthesis in peripheral blood lymphocytes. *Environ Mol Mutagen* 27, 84-92.
- Manjanatha, M. G., Shelton, S. D., Chen, Y., Parsons, B. L., Myers, M. B., McKim, K. L., Gollapudi, B. B., Moore, N. P., Haber, L. T., Allen, B., and Moore, M. M. (2017). Dose and temporal evaluation of ethylene oxide-induced mutagenicity in the lungs of male big blue mice following inhalation exposure to carcinogenic concentrations. *Environ Mol Mutagen* 58, 122-134.
- Marsden, D. A., Jones, D. J., Lamb, J. H., Tompkins, E. M., Farmer, P. B., and Brown, K. (2007). Determination of endogenous and exogenously derived N7-(2-hydroxyethyl)guanine adducts in ethylene oxide-treated rats. *Chem Res Toxicol* 20, 290-299.
- Martis, L., Kroes, R., Darby, T. D., and Woods, E. F. (1982). Disposition kinetics of ethylene oxide, ethylene glycol, and 2-chlorethanol in the dog. *J Toxicol Environ Health* 10, 847-856.
- Mikoczy, Z., Tinnerberg, H., Bjork, J., and Albin, M. (2011). Cancer incidence and mortality in Swedish sterilant workers exposed to ethylene oxide: updated cohort study findings 1972-2006. *Int J Environ Res Public Health* 8, 2009-2019.
- Morgan, R. W., Claxton, K. W., Divine, B. J., Kaplan, S. D., and Harris, V. B. (1981). Mortality