

[2] エチレンオキシド

1. 物質に関する基本的事項

本物質に関する基本的事項については、「環境リスク初期評価」を参照のこと。

2. 暴露評価

本物質の暴露評価については、「環境リスク初期評価」を参照のこと。

3. 健康リスクの初期評価（発がん性）

健康リスク初期評価の一環として、ヒトに対する化学物質の発がん性の影響についてのリスク評価を行った。

(1) 体内動態及び代謝などの知見

本物質は、ヒト及びラットに吸入させた場合、速やかに吸収される。また、本物質の水溶液はヒトの皮膚を透過する¹⁾。

ラット、マウスでは、吸収された本物質は全身に分布し、急速に代謝、排出される¹⁾。マウスに吸入させた結果、本物質及び代謝物は肝臓、腎臓及び肺で高濃度であった²⁾。本物質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¹⁾。

本物質はエポキシドであり、動物とヒトの両方で、加水分解あるいはグルタチオン抱合によって代謝される³⁾。

加水分解による代謝では、エポキシド加水分解酵素によって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最終的にシュウ酸、ギ酸及び二酸化炭素となる³⁾。

グルタチオン抱合による代謝では、グルタチオンS-トランスフェラーゼ(GST)によって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-アセチル化された誘導体に代謝される^{4,5)}。グルタチオン抱合によって生成される2-ヒドロキシメルカプト酸や2-メチルチオエタノール等も尿中に排泄される¹⁾。

主要な代謝経路は種によって異なり、グルタチオンS-トランスフェラーゼ1(GSTT1)の酵素活性の高いマウスでは、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^{6,7)}。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^{6,7)}、このことが本物質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³⁾。

本物質は、DNAやタンパク質をアルキル化する求電子性の物質であり、DNA、ヘモグロビンと結合して付加物を形成する^{8,9,10)}。ヘモグロビンとの付加物は、本物質に職業暴露したヒトの体組織中でも認められている¹⁾。

(2) 発がん性の知見

遺伝子傷害性に関する知見

本物質は、ほとんど全ての試験において遺伝子傷害性を示す強力なアルキル化剤である¹⁾。

in vitro試験系では、エームス試験で遺伝子突然変異を誘発し、真菌、酵母菌にDNA傷害及び遺伝子突然変異を誘発した。また、酵母菌で遺伝子変換を誘発した。哺乳動物細胞では、遺伝子突然変異、小核、染色体異常及び体細胞形質転換を誘発した¹⁾。ヒトの細胞では、リンパ球で不定期DNA合成及び姉妹染色分体交換を、線維芽細胞で遺伝子突然変異及び姉妹染色分体交換を、形質転換された羊膜由来細胞株で染色体異常を誘発した¹⁾。

in vivo試験系では、ラット及びマウスの骨髄細胞で小核を誘発した¹⁾。また、ラット、ウサギ及びサルの末梢血リンパ球、マウス、ラットの骨髄細胞及びラットの脾臓細胞で姉妹染色分体交換を誘発した³⁾。マウスの脾臓Tリンパ球では*hprt*遺伝子座位で遺伝子突然変異を誘発し¹⁾、トランスジェニックマウスでは、肺細胞の*lac I*遺伝子座位¹¹⁾及び脾臓Tリンパ球の*hprt*遺伝子座位¹²⁾で遺伝子突然変異頻度の上昇を認めた。ショウジョウバエでは、体細胞突然変異、伴性劣性致死突然変異、転座を誘発した¹⁾。この他、マウスとラットを用いた試験で優性致死を、マウスの精子細胞で染色体異常を誘発した¹⁾。

職業暴露を受けた労働者の末梢血リンパ球について染色体異常(小核を含む)、姉妹染色分体交換を評価した研究は数多く、本物質が染色体の傷害を誘発することが明らかにされている。また、一般に、傷害の程度は暴露の量及び期間と関連している¹⁾。

動物実験に関する知見

ア．経口摂取

雌のSprague-Dawleyラット50匹を1群とし、0、7.5、30.0 mg/kg/day を150 週間(2 回/週)、強制経口投与した結果、前胃の腫瘍(主に扁平上皮がん)の発生数が用量に依存して増加した。また、前胃の扁平上皮の過形成、角化症及び乳頭腫の発生数の増加も認められた¹³⁾。

イ．吸入暴露

Fischer 344 ラット雌雄各 120 匹を 1 群とし、0、18.3、60.4、183 mg/m³ を 2 年間(6 時間/日、5 日/週)吸入させた結果、雌では用量に依存して単核球性白血病が発生し、183 mg/m³ 群で発生数の有意な増加を認めた^{14, 15, 16)}。雄では腹膜中皮腫が用量に依存して発生し、183 mg/m³ 群では皮下の線維腫の発生数の有意な増加を認めた¹⁴⁾。また、雌雄で原発性脳腫瘍(神経膠腫、悪性細網症、顆粒細胞腫)を認めたが、有意ではなかった^{15, 16)}。

Fischer 344 ラット雄 80 匹を 1 群として、0、92、183 mg/m³ を、2 年間(7 時間/日、5 日/週)吸入させた結果、92 mg/m³ 群で単核球性白血病の発生数の有意な増加を認めたが、183 mg/m³ 群では発生数が少なかった。183 mg/m³ 群では、睾丸中皮由来の腹膜中皮腫及び脳の混合型神経膠腫の発生数で有意な増加を認めた^{17, 18)}。

マウス雌雄各 50 匹を 1 群として、0、92、183 mg/m³ を 2 年間(6 時間/日、5 日/週)吸入させた結果、183 mg/m³ 群で肺胞上皮あるいは細気管支のがん発生数の有意な増加を認めた。この他、雌雄でハーダー腺の乳頭状嚢胞腺腫、雌で乳腺腫瘍、悪性リンパ腫及び子宮腺腫を認めた¹⁹⁾。

ヒトに関する知見

米国の本物質製造工場2つで雇用された労働者2,174人を対象としたコホート調査²⁰⁾に基づき、調査対象となった男性労働者について10年間のデータを更新し、さらにクロロヒドリンに暴露した労働者278人を除いて分析した結果、中程度の暴露を受けた労働者において、胃がんによる死亡率の有意な上昇を認め(死亡数 4人; SMR 364; 95%信頼区間 102~957)、低い暴露を受けた労働者では、有意ではなかったが死亡率が上昇した(死亡数 4人; SMR 222; 95%信頼区間 61~575)。しかし、高い暴露を受けた労働者では、死亡率の上昇は認められなかった。クロロヒドリンに暴露した労働者を加えた分析では、胃がん、膵臓がん、脳・神経系のがん及び白血病・無白血病の発生がみられたが、過剰死亡は認められなかった。また、胃がんについては2~9年間の暴露を受けた集団で相対リスクの有意な上昇(相対リスク 2.77; 95%信頼区間 1.11~6.93; 死亡数 5人)を認めた²¹⁾。

米国における14の滅菌済み医療用品工場の労働者18,254人を対象としたコホート調査²²⁾に、より詳細な暴露量情報を付加して分析を行った結果、累積暴露量が最大の男性集団において、造血系の腫瘍で死亡率の有意な上昇(死亡数 12人; SMR 196; 95%信頼区間 101~343)を認めた。また、初めて暴露した時点から20年以上の経過した労働者で、造血系の腫瘍による死亡数が増加したが有意ではなかった²³⁾。

イタリアで1938~1984年の間で1年以上にわたり、本物質を含む化学物質の暴露を受けた男性労働者1,971人で、リンパ肉腫あるいは細網肉腫による死亡率の上昇(死亡数 4人; SMR 682; 95%信頼区間 186~1745)を認め、本物質のみの暴露を受けた637人で、造血系のがん(死亡数 5人; SMR 700; 95%信頼区間 227~1637)及びリンパ肉腫・細網肉腫(死亡数 3人; SMR 1693; 95%信頼区間 349~4953)の死亡率の有意な上昇を認めた²⁴⁾。

1979~1993年に発表された13の疫学研究結果に基づくメタ分析では、脳・神経系、胃、膵臓のがん、白血病及び非ホジキンリンパ腫についてSMRを算出した結果、いずれも有意な上昇を認めなかった。しかしながら、白血病では、全研究結果に基づくSMRと潜伏期間との間に関連性が認められ、非ホジキンリンパ腫については最も規模の大きい研究において、SMRと累積暴露量との間に正のトレンドを認めた²⁵⁾。また、同じデータにHagmarら²⁶⁾及びOlsenら²⁷⁾のデータを加えてメタ分析を行った結果、非ホジキンリンパ腫、白血病、膵臓がん、脳・神経系のがん及び胃がんで、SMRは有意な上昇を示さず、暴露量、暴露期間との関連においても一定の傾向がみられなかった。しかしながら、脳のがんでは、4つの研究例に基づく分析の結果、潜伏期間に関する有意なトレンドを認めた²⁸⁾。

(3) 主要な機関による発がん性の評価

本物質の発がん性に関しては、主要な機関で表1に示すように評価されている。

表 1 主要な機関による対象物質の発がん性評価一覧

機関	分類	
IARC	1	ヒトに対して発がん性を示す物質
EU	2	ヒトに対して発がん性を示すとみなすべき物質
米国 EPA		2002 年現在、発がん性について評価されていない
ACGIH	A2	ヒトへの発がん性の疑いがある物質
米国 NTP	K	ヒトに対して発がん性があることが知られている物質
日本産業衛生学会	第 1 群	ヒトに対して発がん性がある物質
DFG	2	ヒトに対して発がん性をもつと考えられる物質

(4) 発がん性のリスクの定量的評価

閾値ありの前提による手法

本物質の発がん性に関する閾値の知見は得られなかった。

閾値なしの前提による手法

本物質はIARCの分類がグループ1であり、遺伝子傷害性の疑いがあるが、発がん性に関するユニットリスク及びスロープファクターの知見は得られなかった。

その他の手法による評価

カナダ環境省・カナダ厚生省³⁾は、Exposure/Potency Index (EPI) によって本物質の吸入暴露による発がん性リスク評価を実施している。Fischer 344 ラットの実験結果^{14, 15, 16)}より、雌の単核球性白血病の発生数と吸入暴露量との関係に多段階モデルを適用し、生涯の過剰発生率 5%に対応する暴露量 (TC_{0.05}) を 2.2 mg/m³ (95%信頼区間下限値 1.5 mg/m³) と算出した。

吸入暴露量とがん発生数との関係

吸入暴露量 mg/m ³	発生数
0	11/116
18.3	11/54
60.4	14/48
183	15/26

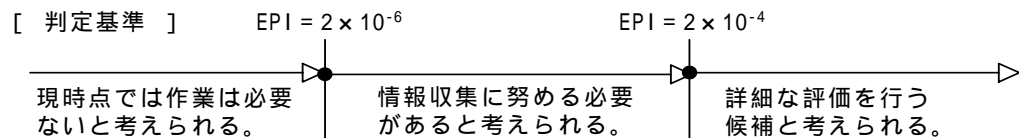
出典：Snellings ら¹⁴⁾、Garman ら¹⁵⁾、Garman and Snellings¹⁶⁾

以上により判定基準に照らし、その結果を取りまとめると表 2.3 のとおりとなった。

表 2.3 評価結果

暴露経路		暴露量		TD _{0.05} (経口) TC _{0.05} (吸入)		EPI
		平均値	予測最大量			
経口	飲料水	-	-	-	-	-
	淡水*	0.002 µg/kg/day未満	0.002 µg/kg/day未満	-	-	-
吸入	環境大気	0.085 µg/m ³	0.38 µg/m ³	2.2 mg/m ³	ラット	1.7 × 10 ⁻⁴
	室内空気	-	-			-

注：1) 飲料水、淡水*（公共用水域）とは、経口暴露量のうち、水からの暴露量を求める際に用いた媒体を示す。



経口暴露については、TD_{0.05} の知見を得ることができなかつたため、現時点では発がん性のリスクの判定はできなかつた。

吸入暴露については、一般環境大気についてのみ暴露量が把握されており、平均値で 0.085 µg/m³、予測最大量で 0.38 µg/m³ であった。ラットを用いた実験結果より設定された TC_{0.05} と予測最大量から求めた EPI は 1.7×10^{-4} となるため、一般環境大気の吸入暴露による発がん性のリスクについては情報収集に努める必要があると考えられる。

リスク評価のまとめ

経口暴露については、閾値、スロープファクター及び TD_{0.05} の知見を得ることができず、暴露量も把握されていないため、現時点では発がん性のリスク判定はできなかつた。

吸入暴露については、EPI を用いてリスク評価を行った結果、一般環境大気の吸入暴露による発がん性のリスクについては情報収集に努める必要があると考えられた。

4 . 引用文献

- 1) IARC (1994): IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Vol. 60: 73-159.
- 2) Ehrenberg, L., K.D.Hiesche, S.Osterman-Golkar and I.Wennberg, (1974): Evaluation of genetic risks of alkylating agents:tissue doses in the mouse from air contaminated with ethylene oxide. Mutat. Res. 24: 83-103.
- 3) カナダ環境省・カナダ厚生省(2001): Canadian Environmental Protection Act. Priority Substances List assessment report. ethylene oxide . Ottawa, Ontario, Minister of Public Works and Government Services.
- 4) Wolfs,P, M.Dutrieux, V.Scailteur, J.J.Haxhe, M.Zumofen, and R.Lauwerijs (1983): Surveillance des travailleurs exposés a l'oxyde d'éthylène dans une entreprise de distribution de gaz stérilisants et dans des unités de stérilisation de matériel médical. Arch. Mal. Prof. 44: 321-328.

- 5) ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (1990): Toxicological profile for ethylene oxide, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, Georgia (Tp-90-16).
- 6) Reitz, R.H., A.L. Mendrala and F.P. Guengerich. (1989): In vitro metabolism of methylene chloride in human and animal tissues: Use in physiologically based pharmacokinetic models. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 97: 230-246.
- 7) Hashmi, M., S. Dechert, W. Dekant and M.W. Anders. (1994): Bioactivation of [¹³C]dichloromethane in mouse, rat and human liver cytosol: ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopic studies. *Chem. Res. Toxicol.* 7: 291-296.
- 8) Föst, U., B. Marczyński, R. Kasermann and H. Peter. (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.
- 9) Li, F., A. Segal and J.J. Solomon. (1992): In vitro reaction of ethylene oxide with DNA and characterization of DNA adducts. *Chem.-Biol. Interact.* 83: 35-54.
- 10) Segerbäck, D. (1990): Reaction products in hemoglobin and DNA after in vitro treatment with ethylene oxide and N-(2-hydroxyethyl)-N-nitrosourea. *Carcinogenesis* 11: 307-312.
- 11) Sisk, S.C., L.J. Pluta, K.G. Meyer, B.C. Wong and L. Recio. (1997): Assessment of the in vivo mutagenicity of ethylene oxide in the tissues of B6C3F₁ lacI transgenic mice following inhalation exposure. *Mutat. Res.* 391: 153-164.
- 12) Walker, V.E., S.C. Sisk, P.B. Upton, B.A. Wong and L. Recio. (1997): In vivo mutagenicity of ethylene oxide at the hprt locus in T-lymphocytes of B6C3F₁ lacI transgenic mice following inhalation exposure. *Mutat. Res.* 392: 211-222.
- 13) Snellings, W.M., C.S. Weil and R.R. Maronpot. (1984): A two-year inhalation study of the carcinogenic potential of ethylene oxide in Fischer 344 rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 75: 105-117.
- 14) Dunkelberg, H. (1982): Carcinogenicity of ethylene oxide and 1,2-propylene oxide upon intragastric administration to rats. *Br. J. Cancer* 46: 924-933.
- 15) Snellings, W.M., C.S. Weil and R.R. Maronpot. (1984): A two-year inhalation study of the carcinogenic potential of ethylene oxide in Fischer 344 rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 75: 105-117.
- 16) Garman, R.H., W.M. Snellings and R.R. Maronpot. (1985): Brain tumors in F344 rats associated with chronic inhalation exposure to ethylene oxide. *Neurotoxicology* 6(1): 117-138.
- 17) Garman, R.H. and W.M. Snellings. (1986): Frequency, size and location of brain tumours in F-344 rats chronically exposed to ethylene oxide. *Food Chem. Toxicol.* 24(2): 145-153.
- 18) Lynch, D.W., T.R. Lewis, W.J. Moorman, J.R. Burg, D.H. Groth, A. Khan, J. Ackerman and B.Y. Cockrell. (1984a): Carcinogenic and toxicologic effects of inhaled ethylene oxide and propylene oxide in F344 rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 76: 69-84.
- 19) Lynch, D.W., T.R. Lewis, W.J. Moorman, J.R. Burg, J.B. Lal, J.V. Setzer, D.H. Groth, D.K. Gulati, P.M. Zavos, P.S. Sabharwal, L.J. Ackerman, B.Y. Cockrell and H. Sprinz. (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 —Current issues in ethylene oxide*

- toxicity and occupational exposure. (AAMI Technology Assessment Report No. 8-84) : 7-10.
- 19) 米国NTP (National Toxicology Program). (1987): Toxicology and carcinogenesis studies of ethylene oxide (CAS No. 75-21-8) in B6C3F₁ mice (inhalation studies), National Institutes of Health, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, North Carolina (NTP Technical Report No. 326; NIH Publication No. 88-2582).
- 20) Greenberg, H.L., M.G. Ott and R.E. Shore. (1990): Men assigned to ethylene oxide production or other ethylene oxide related chemical manufacturing: a mortality study. *Br. J. Ind. Med.* 47: 221-230.
- 21) Teta, M.J., L.O. Benson and J.N. Vitale. (1993): Mortality study of ethylene oxide workers in chemical manufacturing: a 10 year update. *Br. J. Ind. Med.* 50: 704-709.
- 22) Steenland, K., L. Stayner, A. Greife, W. Halperin, R. Hayes, R. Hornung and S. Nowlin. (1991): Mortality among workers exposed to ethylene oxide. *N. Engl. J. Med.* 324(20): 1402-1407.
- 23) Stayner, L., K. Steenland, A. Greife, R. Hornung, R.B. Hayes, J. Morawetz, V. Ringenburg, L. Elliot and W. Halperin. (1993): Exposure-response analysis of cancer mortality in a cohort of workers exposed to ethylene oxide. *Am. J. Epidemiol.* 138(10): 787-798.
- 24) Bisanti, L., M. Maggini, R. Raschetti, S. Spila, Alegiani, F. Menniti Ippolito, B. Caffari, N. Segnan and A. Ponti. (1993): Cancer mortality in ethylene oxide workers. *Br. J. Ind. Med.* 50: 317-324.
- 25) Shore, R.E., M.J. Gardner and B. Pannett. (1993): Ethylene oxide: an assessment of the epidemiological evidence on carcinogenicity. *Br. J. Ind. Med.* 50: 971-997.
- 26) Hagmar, L., Z. Mikoczy and H. Welinder. (1995): Cancer incidence in Swedish sterilant workers exposed to ethylene oxide. *Occup. Environ. Med.* 52: 154-156.
- 27) Olsen, G.W., S.E. Lacy, K.M. Bodner, M. Chau, T.G. Arceneaux, J.B. Cartmill, J.M. Ramlow and J.M. Boswell. (1997): Mortality from pancreatic and lymphopoietic cancer among workers in ethylene and propylene chlorohydrin production. *Occup. Environ. Med.* 54: 592-598.
- 28) Teta, M.J., R.L. Sielken, Jr. and C. Valdez-Flores. (1999): Ethylene oxide cancer risk assessment based on epidemiological data: application of revised regulatory guidelines. *Risk Anal.* 19(6): 1135-1155.