

**内分泌かく乱作用が疑われる
化学物質の生体影響**

データ集

平成11年3月

**東京都立衛生研究所
毒性部**

はじめに

内分泌かく乱化学物質 (Endocrine Disrupting Chemicals: EDCs) に関しては 1997 年 1 月に米国大統領府科学技術委員会が環境保護局 (EPA) と共同でいわゆるスミソニアン・ワークショップを開催しその定義を「生体の恒常性・生殖発生あるいは行動に關与する種々の生体性ホルモンの合成、分泌、体内輸送、受容体結合そしてそのホルモン作用そのもの、あるいはそのクリアランスなどの諸過程を阻害する性質を持つ外来性の物質」としている。また世界保健機構・化学物質安全性計画 (WHO/IPCS) では「内分泌系に変化を与え、無処置の生物もしくはその後世代に、障害性の健康影響を与える外来性物質もしくはその混合物」としている。

このような EDCs の生体影響の標的となる内分泌系とはどのようなものであろうか。生物の内分泌系はヒトを例にとれば、甲状腺、卵巣、精巣などのホルモン産生臓器、そのホルモン産生をコントロールする下垂体、さらに下垂体をコントロールする脳の視床下部などがネットワークをなし血中のホルモン濃度やその周期性などを保持・調節している。さらに内分泌系のネットワークは免疫系、神経系などと互いに影響しあい生体の高次の機能調節系を形成している。このような内分泌系の特徴は産生されたホルモンが血中に分泌され遠く離れた臓器の代謝、細胞増殖、分化などを制御するところにある。ホルモンはこのような生物学的活性を有するステロイド、蛋白質などの分子であるが、これらの分子が細胞にある各ホルモンに対応する受容体に結合することにより遺伝子の転写活性化や抑制などを起こしその生物学的活性を発現する。

このような内分泌系の機能を阻害する EDCs の問題点はどんなところにあり、どのような特徴があるのであろうか。EDCs の特徴の一つは、ホルモンが受容体へ結合し生物活性を発現するメカニズムに介入しホルモンの作用を阻害するような化学物質であることにある。従ってホルモン 1 分子が受容体 1 分子に結合して作用を発現するメカニズムを考えれば、EDCs 1 分子も作用を発現する (障害を起すかどうかは別にして) 可能性が考えられる。このような低濃度での作用あるいは障害性の有無が問題となるのも EDCs の問題点の特徴の一つである。また、内分泌系のホルモンは受精卵から胎児へと発達・成長を遂げる発生過程における器官の形態形成や機能形成過程あるいは生後の成長や性的成熟過程において重要な役割を果たしており、EDCs はこれらの過程を阻害する可能性がある。さらに、胎児の発育過程においては、特定の時期に限って特定の器官がホルモンに対して感受性が高まっていることなどが知られており、このような時期に微量の EDCs が作用した場合の障害性も問題となっている。EDCs の問題点で最も重要な点の一つは、このような世代を越えた影響に関してであり、母親の体内に入った EDCs が経胎盤あるいは母乳を通して胎児や乳児に入っていくことが問題となる。EDCs が起こすと懸念される障害としては乳ガン、子宮内膜症、精巣腫瘍など数多くの疾患があげられているが、その中でも最も憂慮すべきものは一部の野生生物 (アメリカ、フロリダ州アポプカ湖のワニなど) に見られるような“種の保存”を脅かすような生殖機能に対する影響であろう。実際、ヒトの精子数がこの数十年間に減少しているとの指摘があり、この指摘が事実なのかどうか、事実ならばこれは EDCs が原因で起こっているのかなどを巡り世界的な議論が起こり調査研究が開始されている。

EDCs 問題に関しては、環境中にある多数の化学物質の中で、どの物質がホルモン様の作用をもつのか、どの物質がどんな生物にどのような障害性を及ぼしているのかなど、提起された問題点の多くは未解明あるいは仮説段階にあるとあってよく、一部についてようやく調査研究が始まったばかりである。従って本冊子で取り上げた化学物質に関しても、これらはいくまでも“**内分泌かく乱作用が疑われる**”ものであって、EDCs としての性質を確定するためにはさらなる調査研究が必要とされている。このように EDCs の安全性・障害性についての問題を解決するためには、これらの問題点を基礎的なところから一つひとつ解決していく必要があると思われる。

本冊子は環境庁が示した内分泌かく乱作用が疑われる化学物質が生体に与える影響について文献的情報を集め整理したもので、東京都の内分泌かく乱化学物質問題に対する取り組みの一環として行われたものです。文献情報の調査には当衛生研究所毒性部病理研究科全員が当たり、薬理研究科の協力も得て完成したものであります。この冊子が、都民の方々が EDCs 問題を理解する上での一助となり、都庁関係および各研究機関の方々が EDCs 問題に対処する際に参考となれば幸いです。

1999 年 3 月

東京都立衛生研究所
毒性部病理研究科長
青木 直人

編集解説

この冊子は環境庁が示した内分泌かく乱作用が疑われる化学物質について、その生体影響を内分泌かく乱作用を中心として文献調査を行いまとめたものである。内分泌かく乱作用が疑われる化学物質には他にも医薬品 (diethylstilbestrol など) や植物由来のもの (phytoestrogen) などがあるが、本冊子では環境庁が示した 67 項目にあげられた物質を用途、相互関連性を元にいくつかのグループに分け、各物質・グループについて

- 1) ヒトの健康影響に関連する情報
- 2) 内分泌系・発生過程に対する影響
- 3) 実験動物での臓器障害性に関する情報
- 4) 腫瘍発生に関する情報
- 5) 変異原性に関する情報
- 6) 致死毒性に関する情報

を記載した。文献検索は MEDLINE, RTECS 等を中心に行った。2) に関しては ED 作用が疑われる元になった実験や現象を記述するように努めた。1) 3) 4) に関しては内分泌かく乱作用に関係のある事項を中心に記述し、同じ様な記述の文献があれば最新のものを引用するようにした。スペースの都合上、全ての関連文献を引用することはできないので記述された事項についてさらに深く知りたい方は引用された文献を元に過去の文献をたどっていただきたい。このためよく知られた文献でも古いものは引用しなかったものが多数あり、細かい実験条件などは省略している部分がある。また引用したものは学会誌など広く流通していて元の論文を入手しやすいものを選び、学会発表、未発表資料などは必要最低限のものに限った。1) 2) 3) 4) で取り上げた記述は内分泌かく乱作用に関連すると思われるものを多く含んでいるが、一般的な毒性に関連するものも積極的に取り上げ各物質が生体に及ぼす影響を総合的に捉えることができるように努めた。また蒐集した情報は各物質について集めたため、ヒトの精子数減少のように EDCs の関与は疑われてはいるがその物質に関しては皆目見当がつかないといったような生体現象の面からの情報は本冊子からは欠落している。以上の様な制約・条件の下に出来上がった冊子であるため、情報の偏りや不足などが多々目に付くと思われるがご了承の上ご利用いただきたい。

記載方法の説明

1) 2) については、文献内容の要点を文章で簡略に記述してある。3) 4) 5) については、文献内容から必要な情報のみを短い用語を用いて箇条書きの形式で書き出してある。記述内容は以下の通り最大 7 項目からなり、「:」(コロン)、「空白」、「;」(セミコロン) で区切られている。項目内で複数の内容がある場合には「,」(カンマ) で区切って併記されている。以下に一例を示す。

(例) 精巣萎縮 : ラット 経口 5mg/kg/日 5日間 5日後 5); 精子形態異常なし

A B C D E F G H

- A : 臓器や組織に見られた障害・反応、試験結果など
- B : 実験動物種、in vitro では細胞種・株名、細菌種など
- C : 投与経路、in vitro では省略
- D : Aの内容が観察された投与濃度、in vitro では処理濃度
- E : 投与期間、in vitro では処理期間 (時間、日間、ヶ月間、年間などで表示)
- F : 観察するまでまたは標本をとるまでの期間 (時間後、日後など後を付けて表示)
- G : 文献
- H : さらに補足的な説明

6) の致死毒性に関する情報では、さまざまな動物種での実験結果が報告されているが、基本的には最も情報が多いラット、マウスでの実験結果に限定した。ただし、ダイオキシンなどの動物種での反応に大きな差が見られるような化合物については多くの試験結果を記載したのものもある。記載した内容は以下の通り。

LD50、LC50 などの計算値の種類、値 (計算値)、動物種、投与経路の順となっている。

本冊子における共通略語

- ACTH : adrenocorticotropic hormone 副腎皮質刺激ホルモン
- ADH : antidiuretic hormone 抗利尿ホルモン
- CRF : corticotropin-releasing factor 副腎皮質刺激ホルモン放出因子
- CRH : corticotropin-releasing hormone 副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン
- FSH : follicle stimulating hormone 卵胞刺激ホルモン
- GH : growth hormone 成長ホルモン
- GHRH(GRH) : growth hormone-releasing hormone 成長ホルモン放出ホルモン
- GIF : growth hormone inhibiting factor 成長ホルモン抑制因子
- GIH : growth hormone inhibiting hormone 成長ホルモン抑制ホルモン
- HCG : human chorionic gonadotropin ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
- HMG : human menopausal gonadotropin ヒト閉経期性腺刺激ホルモン
- LH : luteinizing hormone 黄体形成ホルモン
- LHRH : luteinizing hormone-releasing hormone 黄体形成ホルモン放出ホルモン
- LTH : luteotropic hormone 黄体刺激ホルモン
- PIF : prolactin inhibiting factor プロラクチン抑制因子
- PIH : prolactin inhibiting hormone プロラクチン抑制ホルモン
- PRF : prolactin-releasing factor プロラクチン放出因子
- PRH : prolactin-releasing hormone プロラクチン放出ホルモン
- PRL : prolactin プロラクチン
- SRIF : somatotropin-release inhibiting factor 成長ホルモン放出抑制因子
- TRH : thyrotropin releasing hormone 甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン
- TSH : thyroid stimulating hormone 甲状腺刺激ホルモン
- T3 : triiodothyronine トリヨードサイロニン

T4 : thyroxine サイロキシン

EGF : epidermal growth factor 表皮 (上皮) 成長因子

TGF : transforming growth factor 悪性化増殖因子

上記の略語は 内科学用語集 (社団法人 日本内科学会 編 : 医学書院) を参照した。

目 次

A . 非意図的生成物、難燃剤、絶縁油等	
1 . ベンゾ(a)ピレン (Benzo(a)pyrene)	1
2 . ポリ臭化ビフェニール類 (Polybrominated biphenyls)	7
3 . ポリ塩化ビフェニール類 (Polychlorinated biphenyls)	13
4 . ポリ塩化ジベンゾダイオキシン (Polychlorinated dibenzo-p-dioxins)	22
5 . ポリ塩化ジベンゾフラン (Polychlorinated dibenzofurans)	32
B . 除草・殺虫剤等、農薬	
1) カーバメイト系殺虫剤	
1 . アルジカルブ (Aldicarb)	35
2 . ベノミル (Benomyl)	38
3 . カルバリル (Carbaryl)	42
4 . メソミル (Methomyl)	46
5 . ビンクロゾリン (Vinclozolin)	49
2) ジチオカーバメイト系殺菌剤	
1 . マンコゼブ (Mancozeb)	52
2 . マンネブ (Maneb)	55
3 . メチラム (Metiram)	58
4 . ジネブ (Zineb)	60
5 . ジラム (Ziram)	63
3) 有機塩素系殺虫剤	
a) アルドリン、ディルドリン	
1 . アルドリン (Aldrin)	66
2 . ディルドリン (Dieldrin)	70
b) クロルデンおよび関連物質	
1 . trans- cis-クロルデン (trans-, cis-Chlordane)	75
2 . ヘプタクロル (Heptachlor)	80
3 . ヘプタクロルエポキシサイド (Heptachlor epoxide)	84
4 . trans-ノナクロル (trans-Nonachlor)	86
5 . オキシクロルデン (Oxychlordane)	88
c) DDT および関連物質	
1 . DDT (p,p'-DDT)	90
2 . DDE (p,p'-DDE)	97
3 . DDD (p,p'-DDD)	99
d) その他	
1 . エンドリン (Endrin)	103
2 . エンドスルファン (Endosulfan)	106
3 . ヘキサクロロシクロヘキサン (Hexachlorocyclohexane)	110
4 . ケポン (Kepone)	115

5 .	メトキシクロル (Methoxychlor)	118
6 .	マイレックス (Mirex)	122
7 .	トキサフェン (Toxaphene)	125
4)	合成ピレスロイド系殺虫剤	
1 .	シペルメトリン (Cypermethrin)	128
2 .	エスフェンバレレート (Esfenvalerate)	131
3 .	フェンバレレート (Fenvalerate)	132
4 .	ペルメトリン (Permethrin)	135
5)	トリアジン系除草剤	
1 .	アトラジン (Atrazine)	139
2 .	メトリブジン (Metribuzin)	144
3 .	シマジン (Simazine)	146
6)	フェノキシ系除草剤	
1 .	2,4-ジクロロフェノキシ酢酸 (2,4-Dichlorophenoxy acetic acid)	149
2 .	2,4,5-トリクロロフェノキシ酢酸 (2,4,5-Trichlorophenoxyacetic acid)	154
7)	その他	
1 .	アラクロール (Alachlor)	157
2 .	アミトロール (Amitrole)	160
3 .	ジブロモクロロプロパン (Dibromochloropropane)	163
4 .	2,4-ジクロロフェノール (2,4-Dichlorophenol)	167
5 .	エチルパラチオン (Ethyl Parathion)	169
6 .	ヘキサクロロベンゼン (Hexachlorobenzene)	173
7 .	ケルセン (Kelthane)	177
8 .	馬拉チオン (Malathion)	179
9 .	ニトロフェン (Nitrofen)	183
10 .	オクタクロロスチレン (Octachlorostyrene)	185
11 .	ペンタクロロフェノール (Pentachlorophenol)	187
12 .	トリフルラリン (Trifluralin)	193
C .	プラスチック可塑剤, 樹脂関連物質	
1)	プラスチック可塑剤	
1 .	フタル酸類全般 (Phthalate)	196
2 .	フタル酸ブチルベンジル (Butyl benzyl phthalate)	199
3 .	フタル酸ジブチル (Dibutyl phthalate)	201
4 .	フタル酸ジシクロヘキシル (Dicyclohexyl phthalate)	204
5 .	フタル酸ジエチルヘキシル (Diethylhexyl phthalate)	205
6 .	フタル酸ジエチル (Diethyl phthalate)	210
7 .	フタル酸ジヘキシル (Dihexyl phthalate)	212
8 .	フタル酸ジ-n-ペンチル (Di-n-pentyl phthalate)	214
9 .	フタル酸ジプロピル (Dipropyl phthalate)	216
10 .	アジピン酸ジ-2-エチルヘキシル (Diethylhexyl adipate)	217

2) 樹脂関連物質	
a) ビスフェノール A	
1 . ビスフェノール A (Bisphenol A)	219
b) アルキルフェノール	
1 . アルキルフェノール (Alkylphenol)	223
2 . ノニルフェノール (Nonyl phenol)	225
3 . p-オクチルフェノール (p-Octylphenol)	227
3) スチレン	
1 . スチレン (Styrene)	229
2 . スチレン2量体 (Styrene dimers)	234
3 . スチレン3量体 (Styrene trimers)	235
D . その他	
1) スズ化合物	
1 . トリブチルスズビストリブチルスズオキシド (Tributyltin Bis(tributyltin) oxide)	236
2 . トリブチルスズ塩化トリブチルスズ (Tributyltin Tributyltin chloride)	240
3 . トリフェニルスズ塩化トリフェニルスズ (Triphenyltin Triphenyltin chloride)	242
2) 紫外線吸収剤、合成中間体等	
1 . ベンゾフェノン (Benzophenone)	244
2 . n-ブチルベンゼン (n-Butylbenzene)	246
3 . 4-ニトロトルエン (4-Nitrotoluene)	247
化学物質一覧	250

和名順

アジピン酸ジ-2-エチルヘキシル	217
アトラジン	139
アミトロール	160
アラクロール	157
アルキルフェノール	223
アルジカルブ	35
アルドリン	66
エスフェンバレレート	131
エチルパラチオン	169
エンドスルファン	106
エンドリン	103
オキシクロルデン	88
オクタクロロスチレン	185
p-オクチルフェノール	227
カルバリル	42
trans- cis-クロルデン	75
ケボン	115
ケルセン	177
2,4-ジクロロフェノール	167
2,4-ジクロロフェノキシ酢酸	149
ジネブ	60
ジブロモクロロプロパン	163
シペルメトリン	128
シマジン	146
ジラム	63
スチレン	229
スチレン 2量体	234
スチレン 3量体	235
DDE	97
DDT	90
DDD	99
ディルドリン	70
トキサフェン	125
2,4,5-トリクロロフェノキシ酢酸	154
トリフェニルスズ 塩化トリフェニルスズ	242
トリブチルスズ ビストリブチルスズオキシサイド	236
トリブチルスズ 塩化トリブチルスズ	240
トリフルラリン	193

4-ニトロトルエン	247
ニトロフェン	183
trans-ノナクロル	86
ノニルフェノール	225
ビスフェノール A	219
ピンクロゾリン	49
フェンバレレート	132
フタル酸類全般	196
フタル酸ジ-n-ペンチル	214
フタル酸ジエチル	210
フタル酸ジエチルヘキシル	205
フタル酸ジシクロヘキシル	204
フタル酸ジブチル	201
フタル酸ジプロピル	216
フタル酸ジヘキシル	212
フタル酸ブチルベンジル	199
n-ブチルベンゼン	246
ヘキサクロロシクロヘキサン	110
ヘキサクロロベンゼン	173
ベノミル	38
ヘプタクロル	80
ヘプタクロルエポキシサイド	84
ペルメトリン	135
ベンゾ(a)ピレン	1
ベンゾフェノン	244
ペンタクロロフェノール	187
ポリ塩化ジベンゾダイオキシソ	22
ポリ塩化ジベンゾフラン	32
ポリ塩化ビフェニール類	13
ポリ臭化ビフェニール類	7
マイレックス	122
マラチオン	179
マンコゼブ	52
マンネブ	55
メソミル	46
メチラム	58
メトキシクロル	118
メトリブジン	144

英 名 順

Alachlor	157
Aldicarb	35
Aldrin	66
Alkylphenol	223
Amitrole	160
Atrazine	139
Benomyl	38
Benzo(a)pyrene	1
Benzophenone	244
Bisphenol A	219
Butyl benzyl phthalate	199
n-Butylbenzene	246
Carbaryl	42
trans-, cis-Chlordane	75
Cypermethrin	128
p,p'-DDD	99
p,p'-DDE	97
p,p'-DDT	90
Dibromochloropropane	163
Dibutyl phthalate	201
2,4-Dichlorophenol	167
2,4-Dichlorophenoxy acetic acid	149
Dicyclohexyl phthalate	204
Dieldrin	70
Diethyl phthalate	210
Diethylhexyl adipate	217
Diethylhexyl phthalate	205
Dihexyl phthalate	212
Di-n-pentyl phthalate	214
Dipropyl phthalate	216
Endosulfan	106
Endrin	103
Esfenvalerate	131
Ethyl Parathion	169
Fenvalerate	132
Heptachlor	80
Heptachlor epoxide	84
Hexachlorobenzene	173

Hexachlorocyclohexane	110
Kelthane	177
Kepone	115
Malathion	179
Mancozeb	52
Maneb	55
Methomyl	46
Methoxychlor	118
Metiram	58
Metribuzin	144
Mirex	122
Nitrofen	183
4-Nitrotoluene	247
trans-Nonachlor	86
Nonyl phenol	225
Octachlorostyrene	185
p-Octylphenol	227
Oxychlorane	88
Pentachlorophenol	187
Permethrin	135
Polybrominated biphenyls	7
Polychlorinated biphenyls	13
Polychlorinated dibenzofurans	32
Polychlorinated dibenzo-p-dioxins	22
Simazine	146
Styrene	229
Styrene dimers	234
Styrene trimers	235
Toxaphene	125
Tributyltin Bis(tributyltin) oxide	236
Tributyltin Tributyltin chloride	240
2,4,5-Trichlorophenoxyacetic acid	154
Trifluralin	193
Triphenyltin Triphenyltin chloride	242
Vinclozolin	49
Zineb	60
Ziram	63

CAS No . 順

100-42-5 (Styrene)	229
1024-57-3 (Heptachlor epoxide)	84
103-23-1 (Diethylhexyl adipate)	217
104-51-8 (n-Butylbenzene)	246
11097-69-1 (Polychlorinated biphenyls)	13
115-29-7 (Endosulfan)	106
115-32-2 (Kelthane)	177
116-06-3 (Aldicarb)	35
117-81-7 (Diethylhexyl phthalate)	205
118-74-1 (Hexachlorobenzene)	173
119-61-9 (Benzophenone)	244
120-83-2 (2,4-Dichlorophenol)	167
12122-67-7 (Zineb)	8
121-75-5 (Malathion)	179
122-34-9 (Simazine)	146
12427-38-2 (Maneb)	55
131-16-8 (Dipropyl phthalate)	216
131-18-0 (Di-n-pentyl phthalate)	214
1336-36-3 (Polychlorinated biphenyls)	13
137-30-4 (Ziram)	63
143-50-0 (Kepone)	115
1461-22-9 (Tributyltin Tributyltin chloride)	240
1582-09-8 (Trifluralin)	193
15972-60-8 (Alachlor)	157
16752-77-5 (Methomyl)	46
1746-01-6 (Polychlorinated dibenzo-p-dioxins)	22
17804-35-2 (Benomyl)	38
1806-26-4 (p-Octylphenol)	227
1836-75-5 (Nitrofen)	183
1912-24-9 (Atrazine)	139
21087-64-9 (Metribuzin)	144
2385-85-5 (Mirex)	122
25154-52-3 (Nonyl phenol)	225
25247-68-1 (Styrene dimers)	234
27193-28-8 (p-Octylphenol)	227
27304-13-8 (Oxychlorane)	88
27323-18-8 (Polychlorinated biphenyls)	13
28213-80-1 (Styrene trimers)	235

29082-74-4 (Octachlorostyrene)	185
301-03-1 (Maneb)	55
309-00-2 (Aldrin)	66
319-85-7 (Hexachlorocyclohexane)	110
3734-49-4 (trans-Nonachlor)	86
39765-80-5 (trans-Nonachlor)	86
50-29-3 (p,p'-DDT)	90
50-32-8 (Benzo(a)pyrene)	1
50471-44-8 (Vinclozolin)	49
5103-71-9 (trans-, cis-Chlordane)	75
5103-74-2 (trans-, cis-Chlordane)	75
51207-31-9 (Polychlorinated dibenzofurans)	32
51630-58-1 (Fenvalerate)	132
52315-07-8 (Cypermethrin)	128
52645-53-1 (Permethrin)	135
56-35-9 (Tributyltin Bis(tributyltin) oxide)	236
56-38-2 (Ethyl Parathion)	169
57-74-9 (trans-, cis-Chlordane)	75
58-89-9 (Hexachlorocyclohexane)	110
59536-65-1 (Polybrominated biphenyls)	7
60-57-1 (Dieldrin)	70
608-73-1 (Hexachlorocyclohexane)	110
61-82-5 (Amitrole)	160
63-25-2 (Carbaryl)	42
639-58-7 (Triphenyltin Triphenyltin chloride)	242
66230-04-4 (Esfenvalerate)	131
67774-32-7 (Polybrominated biphenyls)	7
68411-44-9 (n-Butylbenzene)	246
68555-24-8 (Alkylphenol)	223
72-20-8 (Endrin)	103
72-43-5 (Methoxychlor)	118
72-54-8 (p,p'-DDD)	99
72-55-9 (p,p'-DDE)	97
76-44-8 (Heptachlor)	80
8001-35-2 (Toxaphene)	125
80-05-7 (Bisphenol A)	219
8018-01-7 (Mancozeb)	52
84-61-7 (Dicyclohexyl phthalate)	204
84-66-2 (Diethyl phthalate)	210
84-74-2 (Dibutyl phthalate)	201

84-75-3 (Dihexyl phthalate)	212
85-68-7 (Butyl benzyl phthalate)	199
87-86-5 (Pentachlorophenol)	187
9006-42-2 (Metiram)	58
93-76-5 (2,4,5-Trichlorophenoxyacetic acid)	154
94-75-7 (2,4-Dichlorophenoxy acetic acid)	149
96-12-8 (Dibromochloropropane)	163
99-99-0 (4-Nitrotoluene)	247

A . 非意図的生成物、難燃剤、絶縁油等

1 . ベンゾ(a)ピレン (Benzo(a)pyrene)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

24 名 (非喫煙者) の胎盤, 臍帯血, 母親の血液および母乳から多環系芳香族炭化水素 (PAHs) の分析を行い, 全てのサンプルから, benzo(a)pyrene (BP), dibenzo(a,c)anthracene, chrysene が検出された. 臍帯血と母乳のレベルが高かった¹⁾.

7~9 週の非喫煙者由来の胎盤外殖片 (placental explants) の培養に, 50 μ M の BP を 24 時間暴露したところ, -HCG の分泌が増加した. この作用は BP を除去するまで持続した²⁾.

喫煙歴のあるあるいは煙草の煙に暴露された体外受精患者の顆粒膜黄体細胞 (granulosa-lutein cells) の BP-DNA adducts に対する免疫染色の強度は非暴露患者に比較して大きかった. 免疫染色は核に限定されることから BP-DNA adducts の生成を示唆し, DNA 損傷の危険性を増加させる可能性がある³⁾.

87 名の肺ガン患者 (非喫煙者) から得られた正常な肺組織の aromatic DNA adducts の量を測定した. 肺ガン患者の aromatic DNA adducts は対照群に比較して有意に高かった⁴⁾.

BP を含む xenocarcinogen と乳ガンについての総説⁵⁾.

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

C57BL/6N マウスに benzo(a)pyrene (BP) 1, 5, 10, 50, 100, 500mg/kg を腹腔内 1 回投与後, 黄体数, 卵胞形成の組織学的変化を観察. 投与量に伴う正常排卵数への回復遅延が認められた. BP の暴露による一時的不妊現象を示唆⁶⁾.

Wistar ラット 5 週齢の雌雄に benzo(a)pyrene 0.25mg/ラットを筋注後 3 ヶ月齢で性行動観察. 雌の脊柱前彎行動率の低下, 雄の射精行動の低下を認めた⁷⁾.

ハムスター雄の 10-12 週齢時に benzo(a)pyrene (BP) 2, 10, 50mg/kg/日を 5 日間腹腔内投与後, 4, 10 週目に精子の観察. BP は精子異常は示さなかったが, 精子数および精巢重量が減少した⁸⁾.

Swiss マウスの妊娠 10, 12 または 14 日に benzo(a)pyrene (BP) 及びその代謝物の BPDE と BP6M の 0.4-16 μ l を子宮内胎児に直接投与. BP に有意な催奇形作用は見られなかったが, BPDE と BP6M に有意な催奇形作用を認めた⁹⁾.

SD ラットの妊娠 6-8 日または妊娠 6-11 日に benzo(a)pyrene 50mg/kg/日を皮下投与. 死胚数の増加および生児数, 生児体重の減少を認めた¹⁰⁾.

B6C3F1 マウスの妊娠 13-17 日に benzo(a)pyrene 0, 50, 100, 150mg/kg/日を腹腔内投与. 胎児の胸腺の萎縮とアポトーシスを認めた¹¹⁾.

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

骨髄細胞数減少: マウス 経口 12.5mg/kg 4 日後¹²⁾

多機能性造血幹細胞消失: マウス 経口 12.5mg/kg 7 日後¹²⁾

腎障害：ラット 混餌 50ppm 90日間¹³⁾

腎系球体及び尿細管形態不整，肝好銀性核小体形成部位の分布の変化：マウス 100mg/kg
腹腔 7日後¹⁴⁾

4) 腫瘍発生に関する情報

肺腺腫：妊娠 18, 19 日目に 150mg/kg を皮下投与したマウスからの出生児¹⁵⁾

肝腺腫：15日齢マウス 腹腔 375µg/マウス (7g) 26日後¹⁶⁾

角化扁平上皮癌，肉腫：ラット 歯根部移植 3mg 15週間¹⁷⁾

総説¹⁸⁾

5) 変異原性に関する情報

AMES 試験陽性：サルモネラ TA97, TA98, TA100, TA102 1µg/プレート (+S9)¹⁹⁾

突然変異増加：大腸菌 WP2uvrA(pKM101) 0.2µmole/プレート (+S9)²⁰⁾

T5 フェージ抵抗性突然変異増加：大腸菌 Bs-1 1µM(-S9)²¹⁾

ウイングスポットテストで突然変異増加：ショウジョウバエ 混餌 0.25mM 48時間²²⁾

6-TG 抵抗性突然変異増加：ヒト B-cell リンパ芽球細胞 AHH-1 3µM(-S9) 24時間²³⁾

6-TG 抵抗性突然変異増加：ラット肝上皮細胞 ARL-18 1µM(+S9) 30分間²⁴⁾

TFT 抵抗性突然変異増加：マウスリンパ腫細胞 L5178Y 0.5µg/ml(+S9) 2日間²⁵⁾

Our 抵抗性突然変異増加：マウス線維芽細胞 C3H/10T1/2 0.3µM 48時間²⁶⁾

姉妹染色分体交換 (SCE) 増加：ヒト線維芽細胞 1µg/ml 72時間²⁷⁾

姉妹染色分体交換 (SCE) 増加：培養ヒト末梢血リンパ球 50µM(+S9) 2時間²⁸⁾

姉妹染色分体交換 (SCE) 増加：マウス骨髄細胞，脾臓細胞 30µM(+S9) 2時間²⁹⁾

姉妹染色分体交換 (SCE) 増加：マウス線維芽細胞 C3H/10T1/2 0.5µM 6時間²⁶⁾

姉妹染色分体交換 (SCE) 増加：ラット食道がん細胞 R1 500µM(-S9) 36-40時間³⁰⁾

姉妹染色分体交換 (SCE) 増加：チャイニーズハムスター肺細胞 CHL 0.11µg/ml(-S9) 37時間³¹⁾

染色体異常増加：ヒト線維芽細胞 WI-38 40µM(+S9) 1時間³²⁾

染色体異常増加：マウス線維芽細胞 C3H/10T1/2 5µM 6時間²⁶⁾

小核増加：培養ヒト末梢血リンパ球 100µM(+S9) 90分間³³⁾

小核増加：マウス培養細胞 BALB/c-3T3 0.25µg/ml(-S9) 8時間³⁴⁾

骨髄細胞の姉妹染色分体交換 (SCE) 増加：チャイニーズハムスター 腹腔
450mg/kg/日 2日間 24時間後³⁵⁾

骨髄細胞の染色体異常，小核増加：ラット 腹腔 800mg/kg 24時間後³⁶⁾

骨髄細胞の小核増加：マウス 経口 250mg/kg 24時間後³⁷⁾

末梢赤血球の小核増加：ラット 腹腔 125mg/kg 72時間後³⁸⁾

末梢赤血球の小核増加：ラット 経口 125mg/kg 48時間後³⁸⁾

末梢赤血球の小核増加：マウス 経口 62.5mg/kg 48時間後³⁸⁾

精子形態異常試験陽性：マウス 腹腔 100mg/kg/日 5日間 4週間後³⁹⁾

精子数, 精巣重量減少: ハムスター 腹腔 2mg/kg/日 5日間 10週間後⁸⁾
DNA 鎖切断増加: ヒト皮膚線維芽細胞 NF 13 μ M 24時間⁴⁰⁾
DNA 鎖切断増加: マウスリンパ腫細胞 L5178Y 0.5mM 3時間⁴¹⁾
DNA 鎖切断増加: チャイニーズハムスター卵巣細胞 CHO 100mM(+S9) 1時間⁴²⁾
不定期 DNA 合成増加: ヒト羊膜細胞 FL 10 μ M(+S9) 5時間⁴³⁾
精巣細胞の DNA 合成阻害: マウス 腹腔 100mg/kg 時間不明⁴⁴⁾

6) 致死毒性に関する情報

LD50 50mg/kg ラット 皮下⁴⁵⁾
LDLo 500mg/kg マウス 腹腔⁴⁶⁾
LDLo 0.3mg カエル 腎内投与⁴⁷⁾

文 献

- 1) Madhavan ND, Naidu KA, Polycyclic aromatic hydrocarbons in placenta, maternal blood, umbilical cord blood and milk of Indian women. *Hum Exp Toxicol*, 14(6), 503-6, 1995.
- 2) Barnea ER, Shurtz-Swirski R, Modification of pulsatile human chorionic gonadotrophin secretion in first trimester placental explants induced by polycyclic aromatic hydrocarbons. *Hum Reprod*, 7(3), 305-10, 1992.
- 3) Zenzes MT, Puy LA, Bielecki R, Immunodetection of benzo[a]pyrene adducts in ovarian cells of women exposed to cigarette smoke. *Mol Hum Reprod*, 4(2), 159-65, 1998.
- 4) Li D, Wang M, Dhingra K, Hittelman WN, Aromatic DNA adducts in adjacent tissues of breast cancer patients: clues to breast cancer etiology. *Cancer Res*, 56(2), 287-93, 1996.
- 5) Safe SH, Is there an association between exposure to environmental estrogens and breast cancer? *Environ Health Perspect*, 105 Suppl 3, 675-8, 1997.
- 6) Swartz WJ, Mattison DR, Benzo(a)pyrene inhibits ovulation in C57BL/6N mice. *Anat Rec*, 212(3), 268-76, 1985.
- 7) Csaba G, Karabalyos C, Pubertal benzpyrene exposition decreases durably the sexual activity of the adult male and female rats. *Horm Metab Res*, 27(6), 279-82, 1995.
- 8) Singh H, Tate F, Antispermato-genic effects of ethyl methanesulfonate and benzo[a]pyrene in PD4 Lakeview hamsters. *J Toxicol Environ Health*, 8(5-6), 929-37, 1981.
- 9) Barbieri O, Ognio E, Rossi O, Astigiano S, Rossi L, Embryotoxicity of benzo(a)pyrene and some of its synthetic derivatives in Swiss mice. *Cancer Res*, 46(1), 94-8, 1986.
- 10) Bui QQ, Tran MB, West WL, A comparative study of the reproductive effects of methadone and benzo[a]pyrene in the pregnant and pseudopregnant rat. *Toxicology*, 42(2-3), 195-204, 1986.
- 11) Holladay SD, Smith BJ, Fetal hematopoietic alterations after maternal exposure to benzo[a]pyrene: a cytometric evaluation. *J Toxicol Environ Health*, 42(3), 259-73, 1994.
- 12) Anselstetter V, Heimpel H, Acute hematotoxicity of oral benzo(a)pyrene: the role of the Ah locus. *Acta Haematol*, 76(4), 217-223, 1986.
- 13) Knuckles ME, McCadden D, Inyang F, Ramsh A, Acute and subchronic toxicity of

- benzo(a)pyrene in F344 rats. *Toxicologist*, 30, 323, 1996.
- 14) Izdebska-Szymona K, Kopec-Szlezak J, Kozłowska E, Dreła N, Panczyk S, Organ cytotoxicity of selected polycyclic aromatic hydrocarbons in mice. *Rocz Panstw Zakł Hig*, 48(1), 13-21, 1997.
 - 15) Turusov VS, Nikonova TV, Parfenov YuD, Increased multiplicity of lung adenomas in five generations of mice treated with benz(a)pyrene when pregnant. *Cancer Lett*, 55(3), 227-231, 1990.
 - 16) Rodriguez LV, Dunsford HA, Steinberg M, Chaloupka KK, Zhu L, Safe S, Womack JE, Goldstein LS, Carcinogenicity of benzo[a]pyrene and manufactured gas plant residues in infant mice. *Carcinogenesis*, 18(1), 127-135, 1997.
 - 17) Reichart PA, Althoff J, The effects of cyclophosphamide, nitrosomethylurea and benzo(a)pyrene on the rats incisor. *Exp Path*, 18, 288-296, 1980.
 - 18) Keith LH, Benzo(a)pyrene. *Environmental Endocrine Disruptors*, 206-223, 1997, A wiley-interscience publication, John Wiley & Sons, INC, New York.
 - 19) Maron DM, Ames BN, Revised methods for the Salmonella mutagenicity test. *Mutat Res*, 113(3-4), 173-215, 1983.
 - 20) Negishi T, Hayatsu H, Inhibitory effect of saturated fatty acids on the mutagenicity of N-nitrosodimethylamine. *Mutat Res*, 135(2), 87-96, 1984.
 - 21) Hass BS, Webb RB, Gambill TB, Chemical mutagenesis by benzo[a]pyrene in *Escherichia coli* in the absence of any activating agents. *Mutat Res*, 60(3), 395-9, 1979.
 - 22) Frolich A, Wurgler FE, *Drosophila* wing-spot test: improved detectability of genotoxicity of polycyclic aromatic hydrocarbons. *Mutat Res*, 234(2), 71-80, 1990.
 - 23) Crespi CL, Thilly WG, Assay for gene mutation in a human lymphoblast line, AHH-1, competent for xenobiotic metabolism. *Mutat Res*, 128(2), 221-30, 1984.
 - 24) Tong C, Telang S, Williams GM, Differences in responses of 4 adult rat-liver epithelial cell lines to a spectrum of chemical mutagens. *Mutat Res*, 130(1), 53-61, 1984.
 - 25) Oberly TJ, Michaelis KC, Rexroat MA, Bewsey BJ, Garriott ML, A comparison of the CHO/HGPRT+ and the L5178Y/TK+/- mutation assays using suspension treatment and soft agar cloning: results for 10 chemicals. *Cell Biol Toxicol*, 9(3), 243-57, 1993.
 - 26) Gehly EB, Landolph JR, Heidelberger C, Nagasawa H, Little JB, Induction of cytotoxicity, mutation, cytogenetic changes, and neoplastic transformation by benzo(a)pyrene and derivatives in C3H/10T1/2 clone 8 mouse fibroblasts. *Cancer Res*, 42(5), 1866-75, 1982.
 - 27) Juhl HJ, Schurer CC, Bartram CR, Kohl FV, Melderis H, von Wichert P, Rudiger HW, Retinoids induce sister-chromatid exchanges in human diploid fibroblasts. *Mutat Res*, 58(2-3), 317-20, 1978.
 - 28) Hartmann A, Speit G, Genotoxic effects of chemicals in the single cell gel (SCG) test with human blood cells in relation to the induction of sister-chromatid exchanges(SCE). *Mutat Res*, 346(1), 49-56, 1995.
 - 29) Soler-Niedziela L, Ong T, Krishna G, Petersen M, Nath J, Sister-chromatid exchange studies on direct- and indirect-acting clastogens in mouse primary cell cultures. *Mutat Res*, 224(4),

- 465-70, 1989.
- 30) Abe S, Sasaki M, Induction of sister-chromatid exchanges by indirect mutagens /carcinogens in cultured rat hepatoma and esophageal tumor cells and in chinese hamster don cells co-cultivated with rat cells. *Mutat Res*, 93, 409-418, 1982.
 - 31) De Salvia R, Meschini R, Fiore M, Polani S, Palitti F, Carluccio MA, Turchi G, Induction of sister-chromatid exchanges by procarcinogens in metabolically competent Chinese hamster epithelial liver cells. *Mutat Res*, 207(2), 69-75, 1988.
 - 32) Weinstein D, Katz ML, Kazmer S, Chromosomal effects of carcinogens and non-carcinogens on WI-38 after short term exposures with and without metabolic activation. *Mutat Res*, 46(4), 297-304, 1977.
 - 33) Vian L, Bichet N, Gouy D, The in vitro micronucleus test on isolated human lymphocytes. *Mutat Res*, 291(1), 93-102, 1993.
 - 34) Gu ZW, Whong WZ, Wallace WE, Ong TM, Induction of micronuclei in BALB/c-3T3 cells by selected chemicals and complex mixtures. *Mutat Res*, 279(3), 217-22, 1992.
 - 35) Roszinsky-Kocher G, Basler A, Rohrborn G, Mutagenicity of polycyclic hydrocarbons. V. Induction of sister-chromatid exchanges in vivo. *Mutat Res*, 66(1), 65-7, 1979.
 - 36) Albanese R, The cytonucleus test in the rat: a combined metaphase and micronucleus assay. *Mutat Res*, 182(6), 309-21, 1987.
 - 37) Shimada H, Satake S, Itoh S, Hattori C, Hayashi M, Ishidate M Jr, Multiple-dosing effects of benzo[a]pyrene in the mouse bone marrow micronucleus test. *Mutat Res*, 234(3-4), 179-81, 1990.
 - 38) Shimada H, Suzuki H, Itoh S, Hattori C, Matsuura Y, Tada S, Watanabe C, The micronucleus test of benzo[a]pyrene with mouse and rat peripheral blood reticulocytes. *Mutat Res*, 278(2-3), 165-8, 1992.
 - 39) Wyrobek AJ, Bruce WR, Chemical induction of sperm abnormalities in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 72(11), 4425-9, 1975.
 - 40) Milo GE, Blakeslee J, Yohn DS, DiPaolo JA, Biochemical activation of aryl hydrocarbon hydroxylase activity, cellular distribution of polynuclear hydrocarbon metabolites, and DNA damage by polynuclear hydrocarbon products in human cells in vitro. *Cancer Res*, 38(6), 1638-44, 1978.
 - 41) Garberg P, Akerblom EL, Bolcsfoldi G, Evaluation of a genotoxicity test measuring DNA-strand breaks in mouse lymphoma cells by alkaline unwinding and hydroxyapatite elution. *Mutat Res*, 203(3), 155-76, 1988.
 - 42) Douglas GR, Grant CE, DNA damage, cell survival and DNA repair in Chinese hamster ovary cells after in vitro metabolic activation of dimethylnitrosamine and benzo[a]pyrene. *Mutat Res*, 77(3), 259-69, 1980.
 - 43) Yu YN, Ding C, Li QG, Chen XR, A modified method of UDS detection in vitro suitable for screening the DNA-damaging effects of chemicals. *Mutat Res*, 122(3-4), 377-84, 1983.
 - 44) Seiler JP, Inhibition of testicular DNA synthesis by chemical mutagens and carcinogens. Preliminary results in the validation of a novel short term test. *Mutat Res*, 46(4), 305-10, 1977.

- 45) Druckrey H, Preussmann R, Ivankovic S, Schmahl D, Organotrope carcinogene wirkungen bei 65 ver shiedenen n-nitroso-verbindungen an BD-ratten. Zeitschrift fuer krebsforschung, 69, 180, 1967.
- 46) Epstein SS, Arnold E, Andrea J, Bass W, Bishop Y, Detection of chemical mutagens by the dominant lethal assay in the mouse. Toxicol Appl Pharmacol, 23(2), 288-325, 1972.
- 47) Strauss E, Mateyko GM, Chemical induction of neoplasms in the kidney of rana pipiens. Cancer Res. 24, 1969-1977, 1964.

2 . ポリ臭化ビフェニール類 (Polybrominated biphenyls, PBB)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

1973 年に米国のミシガン州で、家畜の飼料に PBB が混入するという事故が発生した。飼料を食べ、汚染された家畜から酪農製品等を介して食物連鎖が起こり、ヒトへの人体汚染が広がった。PBB の蓄積と移行を調べたところ、血清と脂肪中のレベルに相関がみられた。胎児や新生児への影響に関しては、さい帯血に母親の血清で検出された濃度の 10% が存在したため、胎盤通過の可能性を認めた。母乳での濃度は、血清濃度の 107-119 倍の高値を呈した¹⁾。

ミシガン州の 4 歳児の子供 285 名の血清中に 13 から 21% の割合で PBB の蓄積がみられ、母乳がその主な暴露源である²⁾。

妊娠中や幼児期に PBB の暴露を受けた 19 名のミシガンの子供達に成長への影響が指摘された³⁾。

事故発生から 10 年後の高濃度暴露を受けた地域で死亡例の組織内での PBB の蓄積を調べた。腎臓周囲の脂肪に平均 475ng/g の高い蓄積を認め、副腎や動脈、胸腺では、その半分の値を示した。半減期は少なくとも 7.8 年と推測された⁴⁾。

ミシガンで暴露を受けたヒトの発癌と血中 PBB 濃度の関連を調べると消化器系癌とリンパ腫で高い血清濃度を示し、用量反応関係で増加がみられた⁵⁾。

163 名のミシガンで暴露を受けた居住者の血清濃度の中央値は、45.5ppb であり、半減期は 10.8 年と推定された。その結果、1ppb 以下に血清濃度が下がるにははじめの暴露から 60 年を要する⁶⁾。

総説としての文献がある^{7,8)}。

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

SD ラット雌に PCB (Aroclor 1254) および PBB (Fire Master BP-6) を各々 0, 1, 5, 10, 50ppm の割合で噴霧した飼料を 5-7 ヶ月間摂取させた。血清中トリヨードサイロニン (T3) , サイロキシン (T4) レベルは PCB, PBB 共に用量相関性を持って抑制され、それは TSH 投与により減弱した。トリチウムラベル T4 の消失速度は PCB, PBB 投与により延長された⁹⁾。

ブタの妊娠第 2 期半から授乳期に PBB 0, 10, 100, 200mg/kg 添加飼料を摂取。PBB の胎盤通過を確認した。しかし PBB の子への移行量は母乳を介した方が多かった。10mg/kg 摂取でアルカリフォスファターゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、サイロイドホルモンの増加を示したが、100, 200mg/kg 摂取では反対に減少した。また新生児の甲状腺腫瘍の増加及び 4 週齢の子の肝重量の増加を認めた¹⁰⁾。

Shermann ラットの妊娠 7 と 14 日に PBB 200mg/kg を経口投与し出産後 2 年間経時的に観察。PBB 投与群で体重抑制、死亡率増加、肝の腫瘍 (結節) 増加を認めた¹¹⁾。

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

ポリ臭化ビフェニール類で主なものは penta-, hexa-, hepta-bromobiphenyl 類である。

ここでは hexabromobiphenyl を主に含む化学製品名の

【Firemaster BP-6 (CAS No. 59536-65-1)】

【Firemaster FF-1 (CAS No. 67774-32-7) : FireMaster BP-6 + calcium trisilicate より成る】の試験成績について示す。

【Firemaster BP-6】

出生児の神経障害，膈開口日の遅れ：ラット(母獣) 経口 0.2, 2mg/kg 妊娠6日 - 胎児24日齢の間(経胎盤・授乳を介した投与)¹²⁾

出生児の血清甲状腺ホルモン (T4) 量低下，肝重量増加，副腎皮質ホルモン量増加：ラット(母獣) 混餌 50ppm 妊娠初日 - 胎児15日齢の間(経胎盤・授乳を介した投与)¹³⁾

副腎重量減少，血清副腎皮質ホルモン濃度の低下：ラット 混餌 1-50ppm 5-7ヶ月間¹⁴⁾

肝重量増加，肝組織学的変化(肝細胞；腫脹・脂肪変性・構造崩壊，胆管増生)，肝ポルフィリン量増加 血清甲状腺ホルモン (T4, T3) 量低下：ラット 経口 0.3-10mg/kg ×5日/週 6ヶ月間¹⁵⁾

甲状腺組織変化(光顕・電顕)：ラット 混餌 5-500ppm 5週間¹⁶⁾

【Firemaster FF-1】

慢性腎障害：ラット，マウス 0.3-10mg/kg ×5日/週 6ヶ月間 23, 24ヶ月後¹⁷⁾

ポルフィリン症，肝肥大(腫脹，脂肪浸潤，小胞体増加)，血清タンパク増加：ラット，マウス 経口 0.03-3mg/kg/日 30日間 90日後¹⁸⁾

肝(肥大，充血，脂肪変性，壊死，胆管増生)，胸腺・脾臓萎縮：ラット 経口 30-1000mg/kg ×5日/週 4.5週間 投与開始から90日後¹⁹⁾

精巣組織変化(精子形成能低下)：ウシ 経口(カプセル) 0.1-100mg/kg/日 2-12週間²⁰⁾

精巣実質脂肪浸潤，精巣・トサカ重量減少，産卵数・孵化率低下，甲状腺・肝重量減少：ニワトリ 混餌 0.2-3125ppm²¹⁾

総説²²⁻²⁶⁾

4) 腫瘍発生に関する情報

【Firemaster BP-6】

肝ガンマ - グルタミルトランスペプチダーゼ (GGT) 陽性小増殖巣の発現：ラット 経口 13-130mg/kg 120日間²⁷⁾

【Firemaster FF-1】

肝細胞腫瘍，肝細胞癌：ラット 混餌 10ppm 24ヶ月間²⁸⁾

肝細胞腫瘍，肝細胞癌：マウス 混餌 10ppm 24ヶ月間²⁸⁾

出生児の肝細胞癌，肝腫瘍性結節：ラット 経口 200mg/kg ×2回(妊娠7, 14日目：経胎盤投与) 2年後¹¹⁾

肝細胞癌，胆管癌：ラット 経口 10mg/kg×125回 (6ヶ月間) 終生観察¹⁷⁾
肝細胞癌：マウス 経口 10mg/kg×125回 (6ヶ月間) 終生観察¹⁷⁾
肝異型性結節：ラット 経口 10mg/kg×125回 (6ヶ月間)¹⁵⁾
肝異型性結節：マウス 経口 10mg/kg×125回 (6ヶ月間)¹⁵⁾
肝細胞癌，肝腫瘍性結節：ラット 経口 1000mg/kg 23ヶ月後²⁹⁾
肝細胞癌，肝腫瘍性結節：ラット 経口 100mg/kg×20回 (4ヶ月間) 24ヶ月後²⁹⁾
肝異型性結節，精巢上体精子性肉芽腫：ラット 経口 30, 100mg/kg×22回 (4.5週間) 6ヶ月後¹⁹⁾
肝腫瘍性結節：ラット 経口 1000mg/kg 14ヶ月後³⁰⁾
肝腫瘍性結節：ラット 経口 1000mg/kg 10ヶ月後³¹⁾
総説²²⁻²⁶⁾

5) 変異原性に関する情報

AMES 試験陰性：サルモネラ 菌株，濃度不明³²⁾
形質転換増加：シリアンハムスター胚細胞 50µg/ml 24時間³³⁾
変異原試験陰性：チャイニーズハムスター V79 40µg/ml 72時間³⁴⁾
DNA 合成阻害：ラット肝細胞 経口 1000mg/ml 24時間³⁵⁾
総説³³⁾

6) 致死毒性に関する情報

【Firemaster BP-6】
LD50 21.5g/kg ラット 経口²⁶⁾
LD50 5000mg/kg ウサギ 経皮³⁶⁾

【Firemaster FF-1】
LD50 1.43g/kg ラット 経口¹⁹⁾

【試薬の製品名・Grade 記載なし】
LD50 >15000mg/kg マウス 経口³⁷⁾
LC50 428ppm ウズラ (colinus virginicus) 混餌³⁸⁾
総説²²⁻²⁶⁾

文 献

- 1) Eyster JT, Humphrey HE, Kimbrough RD, Partitioning of polybrominated biphenyls (PBBs) in serum, adipose tissue, breast milk, placenta, cord blood, biliary fluid, and feces. Arch Environ Health, 38(1), 47-53, 1983.
- 2) Jacobson JL, Humphrey HE, Jacobson SW, Schantz SL, Mullin MD, Welch R, Determinants of polychlorinated biphenyls (PCBs), polybrominated biphenyls (PBBs), and dichlorodiphenyl trichloroethane (DDT) levels in the sera of young children. Am J Public Health, 79(10), 1401-4, 1989.

- 3) Seagull EA, Developmental abilities of children exposed to polybrominated biphenyls (PBB). *Am J Public Health*, 73(3), 281-5, 1983.
- 4) Miceli JN, Nolan DC, Marks B, Hariharan M, Persistence of polybrominated biphenyls (PBB) in human post-mortem tissue. *Environ Health Perspect*, 60, 399-403, 1985.
- 5) Hoque A, Sigurdson AJ, Burau KD, Humphrey HE, Hess KR, Sweeney AM, Cancer among a Michigan cohort exposed to polybrominated biphenyls in 1973. *Epidemiology*, 9(4), 373-8, 1998.
- 6) Rosen DH, Flanders WD, Friede A, Humphrey HE, Sinks TH, Half-life of polybrominated biphenyl in human sera. *Environ Health Perspect*, 103(3), 272-4, 1995.
- 7) Weber LW, Greim H, The toxicity of brominated and mixed-halogenated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans: an overview. *J Toxicol Environ Health*, 50(3), 195-215, 1997.
- 8) Larsen JC, Levels of pollutants and their metabolites: exposures to organic substances. *Toxicology*, 101(1-2), 11-27, 1995.
- 9) Byrne JJ, Carbone JP, Hanson EA, Hypothyroidism and abnormalities in the kinetics of thyroid hormone metabolism in rats treated chronically with polychlorinated biphenyl and polybrominated biphenyl. *Endocrinology*, 121(2), 520-7, 1987.
- 10) Werner PR, Sleight SD, Toxicosis in sows and their pigs caused by feeding rations containing polybrominated biphenyls to sows during pregnancy and lactation. *Am J Vet Res*, 42(2), 183-8, 1981.
- 11) Groce DF, Kimbrough RD, Stunted growth, increased mortality, and liver tumors in offspring of polybrominated biphenyl (PBB) dosed sherman rats. *J Toxicol Environ Health*, 14(5-6), 695-706, 1984.
- 12) Henck JW, Mattsson JL, Rezabek DH, Carlson CL, Rech RH, Developmental neurotoxicity of polybrominated biphenyls. *Neurotoxicol Teratol*, 16, 391-9, 1994.
- 13) Meserve LA, Murray BA, Landis JA, Influence of maternal ingestion of Aroclor 1254 (PCB) or FireMaster BP-6 (PBB) on unstimulated and stimulated corticosterone levels in young rats. *Bull Environ Contam Toxicol*, 48, 715-20, 1992.
- 14) Byrne JJ, Carbone JP, Pepe MG, Suppression of serum adrenal cortex hormones by chronic low-dose polychlorobiphenyl or polybromobiphenyl treatments. *Arch Environ Contam Toxicol*, 17, 47-53, 1988.
- 15) Gupta BN, McConnell EE, Goldstein JA, Harris MW, Moore JA, Effects of a polybrominated biphenyl mixture in the rat and mouse. I. Six-month exposure. *Toxicol Appl Pharmacol*, 68, 1-18, 1983.
- 16) Kasza L, Collins WT, Capen CC, Garthoff LH, Friedman L, Comparative toxicity of polychlorinated biphenyl and polybrominated biphenyl in the rat thyroid gland: light and electron microscopic alterations after subacute dietary exposure. *J*

- Environ Pathol Toxicol, 1, 587-99, 1978.
- 17) Gupta BN, McConnell EE, Moore JA, Haseman JK, Effects of a polybrominated biphenyl mixture in the rat and mouse. II. Lifetime study. Toxicol Appl Pharmacol, 68, 19-35, 1983.
 - 18) Gupta BN, McConnell EE, Harris MW, Moore JA, Polybrominated biphenyl toxicosis in the rat and mouse. Toxicol Appl Pharmacol, 57, 99-118, 1981.
 - 19) Gupta BN, Moore JA, Toxicologic assessments of a commercial polybrominated biphenyl mixture in the rat. Am J Vet Res, 40, 1458-68, 1979.
 - 20) Robl MG, Jenkins DH, Wingender RJ, Gordon DE, Toxicity and residue studies in dairy animals with firemaster FF-1 (polybrominated biphenyls). Environ Health Perspect, 23, 91-7, 1978.
 - 21) Ringer RK, Polin D, The biological effects of polybrominated biphenyls in avian species. Fed Proc, 36, 1894-8, 1977.
 - 22) IPCS, Polybrominated biphenyls. International Programme on Chemical Safety Environmental Health Criteria 152, 1994.
 - 23) IARC, Some halogenated hydrocarbons and pesticide exposures Polybrominated biphenyls. International Agency for Research on Cancer Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, 41, 1986.
 - 24) Fries GF, The PBB episode in Michigan: an overall appraisal. Crit Rev Toxicol, 16, 105-56, 1985.
 - 25) Safe S, Polychlorinated biphenyls (PCBs) and polybrominated biphenyls (PBBs): biochemistry., toxicology, and mechanism of action. Crit Rev Toxicol, 13, 319-95, 1984.
 - 26) Di Carlo FJ, Seifter J, DeCarlo VJ, Assessment of the hazards of polybrominated biphenyls. Environ Health Perspect, 23, 351-65, 1978.
 - 27) Rezabek MS, Sleight SD, Jensen RK, Aust SD, Dixon D, Short-term oral administration of polybrominated biphenyls enhances the development of hepatic enzyme-altered foci in initiated rats. J Toxicol Environ Health, 20, 347-56, 1987.
 - 28) NTP, Toxicology and carcinogenesis studies of polybrominated biphenyls in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed studies). National Toxicology Program Technical Report Series No.398, 1993.
 - 29) Kimbrough RD, Groce DF, Korver MP, Burse VW, Induction of liver tumors in female Sherman strain rats by polybrominated biphenyls. J Natl Cancer Inst, 66, 535-542, 1981.
 - 30) Kimbrough RD, Burse VW, Liddle JA, Persistent liver lesions in rats after a single oral dose of polybrominated biphenyls (firemaster FF-1) and concomitant PBB tissue levels. Environ Health Perspect, 23, 265-73, 1978.
 - 31) Kimbrough RD, Burse VW, Liddle JA, Fries GF, Toxicity of polybrominated biphenyls. Lancet, 2, 602-603, 1977.

- 32) Ashby J, Tennant RW, Definitive relationships among chemical structure, carcinogenicity and mutagenicity for 301 chemicals tested by the U.S. NTP. *Mutat Res*, 257, 229-306, 1991.
- 33) LeBoeuf RA, Kerckaert GA, Aardema MJ, Gibson DP, Brauning R, Isfort RJ, The pH6.7 syrian hamster embryo cell transformation assay for assessing the carcinogenic potential of chemicals. *Mutat Res*, 356, 85-127, 1996.
- 34) Kavanagh TJ, Rubinstein C, Liu PL, Chang CC, Trosko JE, Sleight SD, Failure to induce mutations in Chinese hamster V79 cells and WB rat liver cells by the polybrominated biphenyls, Firemaster BP-6, 2,2',4,4',5,5'-hexabromobiphenyl, 3,3',4,4',5,5'-hexabromobiphenyl, and 3,3',4,4'-tetrabromobiphenyl. *Toxicol Appl Pharmacol*, 79, 91-8, 1985.
- 35) Uno Y, Takasawa H, Miyagawa M, Inoue Y, Murata T, Yoshikawa K, An in vivo-in vitro replicative DNA synthesis (RDS) test using rat hepatocytes as an early prediction assay for nongenotoxic hepatocarcinogens screening of 22 known positives and 25 noncarcinogens. *Mutat Res*, 320, 189-205, 1994.
- 36) Aftosis JG, Dashiell OL, Griffith FD, Hornberger CS, Waritz RS, Aftosis JG, Culik R, Dashiell OL, Faunce MM, Griffith FD, Hornberger CS, McDonnell, Sherman H, Tayfun FO, Waritz RS, Toxicology of brominated biphenyls. . Skin, eye, and inhalation toxicity and an acute test method for evaluating hepatotoxicity and accumulation in body fat. *Toxicol Appl Pharmacol*, 22, 316-317, 1972.
- 37) Hasegawa R, Nakaji Y, Kurokawa Y, Tobe M, Acute toxicity tests on 113 environmental chemicals. *Sci Rep Res Inst Tohoku Univ [Med]*, 36, 10-16, 1989.
- 38) Cottrell WO, Ringer RK, Babish JG, Acute toxicity of dietary polybrominated biphenyls in Bobwhite quail. *Bull Environ Contam Toxicol*, 33, 308-12, 1984.

3. ポリ塩化ビフェニール類 (Polychlorinated biphenyls, PCB)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

日本での油症事件 (1968 年) や台湾での PCB 暴露 (1978 年) は, chloracne (塩素ざ瘡) の重篤な症状を呈したが, PCB 汚染を考察する時, PCB に含まれる PCDF や PCDD 等の不純物を考える必要がある¹⁾。

高濃度暴露の健康障害は皮膚疾患が主である。油症の症状は, 混入している PCDF に起因している可能性が高い。職業性暴露についての総説がある²⁾。

台湾で PCDF を含む PCB に母親が妊娠中に暴露された子及び新生児期に暴露された子に成長障害がみられる³⁾。

カナダで 86 名の女性の症例から, PCB 及び塩素系殺虫剤と子宮内膜症との関連を調べたところ, 因果関係は認められなかった⁴⁾。

米国のミシガン州とノースカロライナ州で魚等から経口暴露を受けた母親の子に, 神経の発達障害が認められた⁵⁾。

スウェーデンで魚からの経口暴露を受けた母親の子に, 低出生体重が多い。PCB 暴露の生物マーカーである CB-153 の濃度と低体重との相関を認めた⁶⁾。

オランダで妊娠中及び生後 6 週間の授乳中に暴露された母親の子に出生時の体重の低下と生後 3 ヶ月までの成長抑制がみられた。この障害とさい帯血や母体の血中の PCB レベルとの相関がみられた⁷⁾。

オランダの 42 ヶ月の小児で血中 PCB 濃度が高いのは, 授乳による母親からの PCB の移行が考察される⁸⁾。

オランダの 3.5 才児で母乳を与えた母乳児と人工ミルクを与えた人工乳児とで血漿の PCB 濃度を比較すると, 母乳児が約 3.6 倍高い。授乳期間と母乳中の PCB 濃度が子供への移行を考慮する時に重要である⁹⁾。

健康影響についての総説がある¹⁰⁾。

生活環境についての総説がある¹¹⁾。

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

MCF-7 (ヒト乳ガン細胞) を用い 17 β -エストラジオールが誘導した procathepsin D (Ah レセプターはこの蛋白の阻害に関与) の阻害効果を調べ, 抗エストロゲン作用強度の指標としている。その強さは PCBs で 3,3',4,4',5-PCB > 3,3',4,4',5,5'-HCBP ~ 3,3',4,4'-TCB > 2,3,3',4,4',5'-HCBP, 2,3,3',4,4'-PCB, 3,3',4,4',5-PCB > Aroclors 1221, 1232, 1248, 1254, 1260 の順。PCDDs と PCDFs で 2,3,7,8-TCDD > 2,3,7,8-TCDF > 2,3,4,7,8-PCDF > 1,2,3,7,9-PCDF > 1,3,6,8-TCDF の順¹²⁾。

グレートレイク流域に生息するカモメ, アジサシなどに見られる生殖障害 (胚子, 雛の死亡率の増加, 雛鳥の振顫, 浮腫, 卵殻の薄化など) が, 有機塩素系の化学物質に起因していることを示唆している¹³⁾。

ニジマスに PCB (Aroclor 1254) 3,30,300 μ g/g, mirex 0.05, 5, 50 μ g/g, または Aroclor 30 μ g/g + mirex 5 μ g/g 投与となる添加飼料を 6 ヶ月間摂取させた。いずれの投与群も 17 β -エストラジオールで誘導されるビテロゲニンの減少を認めた¹⁴⁾。

カメの卵を用いて PCBs の雌性化作用を調べている。この種の性決定は温度依存性であり、26 °C では 100%雄になる。これを利用し数種の PCBs を投与したところ 2',4',6'-TCB と 2',3',4',5'-TCB に強い雌性化作用のあることが示された¹⁵⁾。

北太平洋 (北緯 37-48° , 東経 151-175°) で捕獲されたネズミイルカの皮下脂肪中の PCBs および p,p'-DDE の蓄積濃度と血中のテストステロン, アルドステロンレベルとの関係について検討。PCBs および DDE の濃度上昇に相関してテストステロン値の低下が認められた¹⁶⁾。

日本ウズラ雌雄に PCB (Clophen A60) 0, 50, 100, 150ppm 添加飼料を生後 1 週齢-4 週齢まで、または PCB 0, 150ppm 添加飼料を生後 1 週齢 - 42 日齢まで摂取させた。雌での産卵の遅れおよび産卵能力および卵殻の破碎強度の減弱が認められた。雄では PCB 処置群で精巣重量の低下傾向、精巣の輸精管に占める上皮細胞の割合とライディッヒ細胞の核容量の低下が認められた¹⁷⁾。

SD ラット雌の 7 週齢時に TCDD (2,3,7,8-TCDD) , 0.2-20 μg/kg diet , PCB 126 (3,3',4,4',5-PCB) , 7-180 μg/kg diet または PCB 156 (2,3,3',4,4',5-HCB) , 1.2-12mg/kg diet 添加飼料を 13 週間摂取させた。TCDD, PCB 126, PCB 156 と用量相関のある酵素 (T4UGT) 活性の増加とサイロイドホルモン (T4) の減少が認められた。またシトクローム P450 1A1 (CYP 1A1) と UGT 1A1 の増加は TCDD や PCB が Ah レセプターを介して作用することを示唆している¹⁸⁾。

ラット (系統不明) の妊娠 1 日に PCB 169 (3,3',4,4',5,5'-HCB) 0, 0.2, 0.6, 1.8mg/kg を 1 回投与 (経路不明) , および PCB 169 1.8mg/kg 投与後 PCB 77 (3,3',4,4'-TCB) 1mg/kg/日を妊娠 2-18 日に投与した。PCB 169 1.8mg 投与と PCB 169 + PCB 77 投与群で生児数と生児体重の減少を認めた。生まれた子の雌雄と無処置雌雄間の交配では妊娠率の低下と PCB 169 1.8mg 単独投与でのドーパミン量の増加が認められた¹⁹⁾。

SD ラット雌の 20 日齢に PCBs (Aroclor 1242 : 80 または 320 μg , PCB 77 : 160 μg , OHPCB : 250 μg , PCB 52 : 640 μg) を 2 日間腹腔内投与または Aroclor 1242 : 0.64, 2.56, 8.0mg/rat を 1 回腹腔内投与した。PCB 77 を除くすべての PCBs で子宮の重量およびトリチウムサイミジンの取り込み増加を認めた。PCB 77 はエストラジオールの子宮重量増加を減弱した。下垂体細胞培養で Aroclor 1242 は性腺放出ホルモンに対する性腺刺激ホルモンの反応を増強した。PCBs がエストロゲン様あるいは抗エストロゲン様作用を持つことを示唆²⁰⁾。

SD ラット雌に PCB (Aroclor 1254) および PBB (Fire Master BP-6) を各々 0, 1, 5, 10, 50ppm の割合で噴霧した飼料を 5-7 ヶ月間摂取させた。血清中トリヨードサイロニン (T3) , サイロキシン (T4) レベルは PCB, PBB 共に用量相関性を持って抑制された。それは TSH 投与により減弱した。トリチウムラベル T4 の消失速度は PCB, PBB 投与により延長された²¹⁾。

SD ラットの妊娠 10-16 日に PCB 77 (3,3',4,4'-TCB) 2, 8mg/kg/日 , PCB 126 (3,3',4,4',5-PCB) 0.25, 1.00 μg/kg/日 , 2,3,7,8-TCDD 0.025, 0.10 μg/kg/日 を各々経口投与し、出生児の異常の有無、離乳児の子の甲状腺ホルモンレベルを観察した。出生児の生殖および発生に対する変化は認められなかった。PCB 77 と TCDD の高用量群の雌で血漿中 T4 レベルの抑制が認められた。UDP-GT 活性はすべての高用量群で増加し、T3 および TSH に変化は認められなかった。肝ミクロゾームの ethoxyresorufin- deethylase

(EROD) はすべての投与群で著しく誘導された²²⁾。

Wistar ラットの妊娠1日に 3,3',4,4',5,5'-HCB 0.2, 0.6, 0.8mg/kg を1回経口投与、あるいは妊娠1日に HCB 0.6mg/kg 1回投与後妊娠2-18日まで 3,3',4,4'-TCB 1.0mg/kg/日を経口投与。HCB 単独投与で母体及び新生児での血漿中サイロキシンレベルが用量相関的に減少。胎児及び新生児の脳での thyroxine 5'-deiodinase (5'-D-) 活性増加とそれに伴うサイロキシンレベル低下。PCBs による発生神経毒性のメカニズムの1つとして考慮される²³⁾。

グレートレイクで獲れた5種の魚をミンクに食べさせた時の生殖への影響を調査している。コイ科の魚を食べさせたミンクは出生率の低下と生児生残率0%であり、その際の PCB (Aroclor 1254 として) 残留濃度は他種の魚に比べ最も高い値であった。ミンク脂肪中の PCB 蓄積濃度も最も高い値であった²⁴⁾。

Holtzman ラットの出生後1, 3, 5, 7, 9日(授乳期)の母体に PCB (Aroclor 1254) 0, 8, 32, 64mg/kg/日を経口投与後、雄子供130日齢に無処置雌と交配させた。用量に関連した着床数、生児数の減少および2-4, 1-4分割受精卵減少を認めた²⁵⁾。

F344 ラット雌に PCB (Fenclor 42) 5-10mg/kg/日を交配2週間前に5日間腹腔内投与、PCB 2-4mg/kg/日を妊娠6-15日に経口投与あるいは PCB 1-2mg/kg/日を授乳期間(出産1-21日)経口投与した。PCB 暴露の雌から生まれた子の行動(壁回避、遊泳、オープンフィールドなど)に異常を認めた。PCB の機能奇形誘発作用を示唆²⁶⁾。

総説；環境中の内分泌かく乱作用が疑われる物質の簡単なリストが載っている²⁷⁾。

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

PCBs はビフェニール結合した塩素数とその位置によりその毒性は大きく異なる。ここでは Aroclors 1254(製品名)、CAS No. 11097-69-1の毒性の報告について記載する。

甲状腺・肝重量増加、肝肥大、肝着色化、血液性状変化 (AST・ALT・GGT 上昇, RBC・Hb・Hct 減少): ラット 混餌 25-100ppm 24ヶ月間²⁸⁾

皮脂腺の退縮、肝過形成・重量増加: アカゲザル 経口(カプセル) 80µg/kg/日 20ヶ月間²⁹⁾

精巣重量増加、セルトリ細胞増殖亢進、精子形成亢進、血清甲状腺ホルモン(T4)量減少: ラット(新生児) 皮下 0.4-3.2mg/日 出生日-25日齢の間 24, 45, 135日齢³⁰⁾

出生児の体温・酸素消費量低下、血清甲状腺ホルモン(T4, T3)量の減少: ラット(母獣) 混餌 125, 250ppm 4-15日齢(授乳を介した投与)³¹⁾

出生児の聴覚異常および血清甲状腺ホルモン(T4, T3)の減少: ラット(母獣) 強制経口 1-8mg/kg/日 妊娠6日-21日齢の間(経胎盤・授乳を介した投与)³²⁾

血清甲状腺ホルモン(T4)量減少、精巣上体の精子数の減少、精囊・精巣上体・下垂体重量減少、肝・腎組織変化: ラット 経口 1-25mg/kg/日 5-15週間³³⁾

出生児の血清甲状腺ホルモン(T4, T3)量の減少、肝重量増加、副腎重量減少、副腎皮質ホルモン量低下: ラット(母獣) 混餌 250ppm 妊娠初日-胎児15日齢の間(経胎盤・授乳を介した投与)³⁴⁾

免疫機能低下: アカゲザル 経口(カプセル) 5-80µg/kg/日 55ヶ月間³⁵⁾

カルシウム代謝異常，大腿骨形態異常，腎毒性：ラット 経口 0.1-25mg/kg/日 5-15 週間³⁶⁾

副腎重量・血清副腎皮質ホルモン量の低下：ラット 混餌 1-50ppm 5-7 ヶ月間³⁷⁾

胃粘膜腸上皮化生，肝細胞腫大：ラット 混餌 25-100ppm 105 週間³⁸⁾

高コレステロール血症：ラット 混餌 8-32ppm 4 日間³⁹⁾

生殖毒性：ラット 混餌 100-900ppm 妊娠期間⁴⁰⁾

胃粘膜腸上皮化生：ラット 混餌 100ppm 2 年間⁴¹⁾

免疫毒性：マウス 腹腔 550mg/kg 1 週後⁴²⁾

脳内のドーパミン・ノルエピネフィリンの減少：ハト 混餌 10-100ppm 8 週間⁴³⁾

甲状腺組織変化 (光顕・電顕)：ラット 混餌 50-500ppm 5 週間⁴⁴⁾

副腎・肝重量の増加，血漿コルチコイド量の増加，精子数の減少，ペントバルビタールによる睡眠時間の短縮 (制限食での比較)：マウス 混餌 200ppm 2 週間⁴⁵⁾

肝肥大・線維化・壊死：マウス 混餌 300ppm 11 ヶ月間⁴⁶⁾

肝肥大・線維化：ラット 混餌 20-500ppm 8 ヶ月間⁴⁷⁾

その他：薬物代謝酵素誘導作用の報告多数^{48,49)}

総説⁵⁰⁻⁵³⁾

子宮内膜炎関連総説⁵⁴⁾

免疫毒性関連総説⁵⁵⁾

4) 腫瘍発生に関する情報

Aroclors 1254 (製品名)，CAS No. 11097-69-1 の報告。

肝細胞腫瘍，肝細胞癌，肝胆管腫瘍，甲状腺濾胞細胞腺腫：ラット 混餌 25-100ppm 24 ヶ月間²⁸⁾

胃腺癌，肝細胞腫瘍，肝細胞癌：ラット 混餌 25-100ppm 105 週間³⁸⁾

胃腺癌：ラット 混餌 100ppm 2 年間⁴¹⁾

肝癌：マウス 混餌 300mg/kg 11 ヶ月間⁵⁶⁾

その他 PCBs の腫瘍プロモータ作用が多数報告されている。総説⁵⁰⁾参照。
総説^{50,51,53)}

5) 変異原性に関する情報

AMES 試験陰性：サルモネラ TA1538 30nM/プレート⁵⁷⁾

DNA 単鎖切断：ラット肝細胞 腹腔 0.3mM 3 時間⁵⁸⁾

小核試験陰性：マウス 経口 100mg/kg/日 6 日間⁵⁹⁾

小核試験陰性：ヒトリンパ球細胞 100 µg/ml 24 時間⁶⁰⁾

小核試験陰性：ニジマス 飼育水 780pg/ml 3-9 日後⁶¹⁾

6) 致死毒性に関する情報

【Aroclor 1254 (CAS No. 11097-69-1)】

LD50 1010mg/kg ラット 経口⁶²⁾

LD50 1295mg/kg ラット(3-4 週齢) 経口⁶³⁾

LD50 358mg/kg ラット 静脈⁶³⁾
LD50 880mg/kg マウス 腹腔⁶⁴⁾
LD50 4000mg/kg ミンク 経口⁶⁵⁾
LD50 >1250 , <2250mg/kg ミンク 腹腔⁶⁵⁾

【Aroclor 1260 (CAS No. 11096-82-5)】

LD50 1315mg/kg ラット(3-4週齢) 経口⁶³⁾

【Aroclor 1242 (CAS No. 53469-21-9)】

LD50 4250mg/kg ラット 経口⁶⁶⁾

【Kanechlor】

KC-300 LD50 1050mg/kg ラット 経口⁶⁷⁾
KC-400 LD50 1140mg/kg ラット 経口⁶⁷⁾
KC-400 LD50 800mg/kg マウス 経口⁶⁷⁾

総説^{50,51)}

文 献

- 1) Danse IR, et al.(reviewers), Position paper of the American Council on Science and Health: public health concerns about environmental polychlorinated biphenyls (PCBs). *Ecotoxicol Environ Saf*, 38(2), 71-84, 1997.
- 2) James RC, Busch H, Tamburro CH, Roberts SM, Schell JD, Harbison RD, Polychlorinated biphenyl exposure and human disease. *J Occup Med*, 35(2), 136-48, 1993.
- 3) Guo YL, Lambert GH, Hsu CC, Growth abnormalities in the population exposed in utero and early postnatally to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans. *Environ Health Perspect*, 103,S6, 117-22, 1995.
- 4) Lebel G, Dodin S, Ayotte P, Marcoux S, Ferron LA, Dewailly E, Organochlorine exposure and the risk of endometriosis. *Ferti Steril*, 69(2), 221-8, 1998.
- 5) Jacobson JL, Jacobson SW, Evidence for PCBs as neurodevelopmental toxicants in humans. *Neurotoxicology*, 18(2), 415-24, 1997.
- 6) Rylander L, Stromberg U, Dyremark E, Ostman C, Nilsson-Ehle P, Hagmar L, Polychlorinated biphenyls in blood plasma among Swedish female fish consumers in relation to low birth weight. *Am J Epidemiol*, 147(5), 493-502, 1998.
- 7) Patandin S, Koopman-Esseboom C, de Ridder MA, Weisglas-Kuperus N, Sauer PJ, Effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on birth size and growth in Dutch children. *Pediatr Res*, 44(4), 538-45, 1998.
- 8) Lanting CI, Fidler V, Huisman M, Boersma ER, Determinants of polychlorinated biphenyl levels in plasma from 42-month-old children. *Arch Environ Contam Toxicol*, 35(1), 135-9, 1998.

- 9) Patandin S, Weisglas-Kuperus N, de Ridder MA, Koopman-Esseboom C, van Staveren WA, van der Paauw CG, Sauer PJ, Plasma polychlorinated biphenyl levels in Dutch preschool children either breast-fed or formula-fed during infancy. *Am J Public Health*, 87(10), 1711-4, 1997.
- 10) Longnecker MP, Rogan WJ, Lucier G, The human health effects of DDT (dichlorodiphenyltrichloroethane) and PCBs (polychlorinated biphenyls) and an overview of organochlorines in public health. *Annu Rev Public Health*, 18, 211-44, 1997.
- 11) Alcock RE, Behnisch PA, Jones KC, Hagenmaier H, Dioxin-like PCBs in the environment-human exposure and the significance of sources. *Chemosphere*, 37(8), 1457-72, 1998.
- 12) Krishnan V, Safe S, Polychlorinated biphenyls (PCBs), dibenzo-p-dioxins (PCDDs), and dibenzofurans (PCDFs) as antiestrogens in MCF-7 human breast cancer cells: quantitative structure-activity relationships. *Toxicol Appl Pharmacol*, 120(1), 55-61, 1993.
- 13) Gilbertson M, Kubiak T, Ludwig J, Fox G, Great Lakes embryo mortality, edema, and deformities syndrome (GLEMEDS) in colonial fish-eating birds: similarity to chick-edema disease. *J Toxicol Environ Health*, 33(4), 455-520, 1991.
- 14) Chen TT, Reid PC, Van Beneden R, Sonstegard RA, Effect of Aroclor 1254 and Mirex on Estradiol-Induced Vitellogenin Production in Juvenile Rainbow Trout (*Salmo gairdneri*). *Can J Fish Aquant Sci*, 43, 169-173, 1986.
- 15) Bergeron JM, Crews D, McLachlan JA, PCBs as environmental estrogens: turtle sex determination as a biomarker of environmental contamination. *Environ Health Perspect*, 102(9), 780-1, 1994.
- 16) Subramanian AN, Tanabe S, Tatsukawa R, Saito S, Miyazaki N, Reduction in the testosterone levels by PCBs and DDE in dall ' s porpoises of northwestern north pacific. *Marine Pollution Bulletin*, 18, 643-46, 1987.
- 17) Biessmann A, Effects of PCBs on gonads, sex hormone balance and reproduction processes of Japanese quail *coturnix coturnix japonica* after ingestion during sexual maturation. *Environmental Pollution(Series A)*, 27, 15-30, 1982.
- 18) Van Birgelen AP, Smit EA, Kampen IM, Groeneveld CN, Fase KM, Van der Kolk J, Poiger H, Van den Berg M, Koeman JH, Brouwer A, Subchronic effects of 2,3,7,8-TCDD or PCBs on thyroid hormone metabolism: use in risk assessment. *Eur J Pharmacol*, 293(1), 77-85, 1995.
- 19) Sauer PJ, Huisman M, Koopman-Esseboom C, Morse DC, Smits-van Prooije AE, van de Berg KJ, Tuinstra LG, van der Paauw CG, Boersma ER, Weisglas-Kuperus N, et al, Effects of polychlorinated biphenyls (PCBs) and dioxins on growth and development. *Hum Exp Toxicol*, 13(12), 900-6, 1994.
- 20) Jansen HT, Cooke PS, Porcelli J, Liu TC, Hansen LG, Estrogenic and antiestrogenic actions of PCBs in the female rat: in vitro and in vivo studies. *Reprod Toxicol*, 7(3), 237-48, 1993.
- 21) Byrne JJ, Carbone JP, Hanson EA, Hypothyroidism and abnormalities in the kinetics of thyroid hormone metabolism in rats treated chronically with polychlorinated biphenyl and polybrominated biphenyl. *Endocrinology*, 121(2), 520-7, 1987.
- 22) Seo BW, Li MH, Hansen LG, Moore RW, Peterson RE, Schantz SL, Effects of gestational and

- lactational exposure to coplanar polychlorinated biphenyl (PCB) congeners or 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on thyroid hormone concentrations in weanling rats. *Toxicol Lett*, 78(3), 253-62, 1995.
- 23)Morse DC, Groen D, Veerman M, van Amerongen CJ, Koeter HB, Smits van Prooije AE, Visser TJ, Koeman JH, Brouwer A, Interference of polychlorinated biphenyls in hepatic and brain thyroid hormone metabolism in fetal and neonatal rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 122(1), 27-33, 1993.
 - 24)Hornshaw TC, Aulerich RJ, Johnson HE, Feeding Great Lakes fish to mink: effects on mink and accumulation and elimination of PCBS by mink. *J Toxicol Environ Health*, 11(4-6), 933-46, 1983.
 - 25)Sager DB, Shih-Schroeder W, Girard D, Effect of early postnatal exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) on fertility in male rats. *Bull Environ Contam Toxicol*, 38(6), 946-53, 1987.
 - 26)Pantaleoni GC, Fanini D, Sponta AM, Palumbo G, Giorgi R, Adams PM, Effects of maternal exposure to polychlorobiphenyls (PCBs) on F1 generation behavior in the rat. *Fundam Appl Toxicol*, 11(3), 440-9, 1988.
 - 27)Sonnenschein C, Soto AM, An updated review of environmental estrogen and androgen mimics and antagonists. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 65(1-6), 143-50, 1998.
 - 28)Mayes BA, McConnell EE, Neal BH, Brunner MJ, Hamilton SB, Sullivan TM, Peters AC, Ryan MJ, Toft JD, Singer AW, Brown JF Jr, Menton RG, Moore JA, Comparative carcinogenicity in Sprague-Dawley rats of the polychlorinated biphenyl mixtures Aroclors 1016, 1242, 1254, and 1260. *Toxicol Sci*, 41, 62-76, 1998.
 - 29)Arnold DL, Nera EA, Stapley R, Bryce F, Fernie S, Tolnai G, Miller D, Hayward S, Campbell JS, Greer, Toxicological consequences of Aroclor 1254 ingestion by female rhesus (*Macaca mulatta*) monkeys and their nursing infants. Part 3: post-reproduction and pathological findings. *Food Chem Toxicol*, 35, 1191-207, 1997.
 - 30)Cooke PS, Zhao YD, Hansen LG, Neonatal polychlorinated biphenyl treatment increases adult testis size and sperm production in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol*, 136, 112-7, 1996.
 - 31)Seo BW, Meserve LA, Effects of maternal ingestion of Aroclor 1254 (PCB) on the developmental pattern of oxygen consumption and body temperature in neonatal rats. *Bull Environ Contam Toxicol*, 55, 22-8, 1995.
 - 32)Goldey ES, Kehn LS, Lau C, Rehnberg GL, Crofton KM, Developmental exposure to polychlorinated biphenyls (Aroclor 1254) reduces circulating thyroid hormone concentrations and causes hearing deficits in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 135, 77-88, 1995.
 - 33)Gray LE Jr, Ostby J, Marshall R, Andrews J, Reproductive and thyroid effects of low-level polychlorinated biphenyl (Aroclor 1254) exposure. *Fundam Appl Toxicol*, 20, 288-94, 1993.
 - 34)Meserve LA, Murray BA, Landis JA, Influence of maternal ingestion of Aroclor 1254 (PCB) or FireMaster BP-6 (PBB) on unstimulated and stimulated corticosterone levels in young rats. *Bull Environ Contam Toxicol*, 48, 715-20, 1992.
 - 35)Tryphonas H, Luster MI, Schiffman G, Dawson LL, Hodgen M, Germolec D, Hayward S, Bryce F, Loo JC, Mandy F, et al, Effect of chronic exposure of PCB (Aroclor 1254) on specific

- and nonspecific immune parameters in the rhesus (*Macaca mulatta*) monkey. *Fundam Appl Toxicol*, 16, 773-86, 1991.
- 36)Andrews JE, Polychlorinated biphenyl (Aroclor 1254) induced changes in femur morphometry calcium metabolism and nephrotoxicity. *Toxicology*, 57, 83-96, 1989.
 - 37)Byrne JJ, Carbone JP, Pepe MG, Suppression of serum adrenal cortex hormones by chronic low-dose polychlorobiphenyl or polybromobiphenyl treatments. *Arch Environ Contam Toxicol*, 17, 47-53, 1988.
 - 38)Ward JM, Proliferative lesions of the glandular stomach and liver in F344 rats fed diets containing Aroclor 1254. *Environ Health Perspect*, 60, 89-95, 1985.
 - 39)Carter JW, Hypercholesterolemia induced by dietary PCBs (Aroclor 1254) in Fischer rats. *Bull Environ Contam Toxicol*, 33, 78-83, 1984.
 - 40)Spencer F, An assessment of the reproductive toxic potential of Aroclor 1254 in female Sprague-Dawley rats. *Bull Environ Contam Toxicol* 28, 290-7, 1982.
 - 41)Morgan RW, Ward JM, Hartman PE, Aroclor 1254-induced intestinal metaplasia and adenocarcinoma in the glandular stomach of F344 rats. *Cancer Res*, 41, 5052-9, 1981.
 - 42)Wierda D, Irons RD, Greenlee WF, Immunotoxicity in C57BL/6 mice exposed to benzene and Aroclor 1254. *Toxicol Appl Pharmacol*, 60, 410-7, 1981.
 - 43)Heinz GH, Hill EF, Contrera JF, Dopamine and norepinephrine depletion in ring doves fed DDE, dieldrin, and Aroclor 1254. *Toxicol Appl Pharmacol*, 53, 75-82, 1980.
 - 44)Kasza L, Collins WT, Capen CC, Garthoff LH, Friedman L, Comparative toxicity of polychlorinated biphenyl and polybrominated biphenyl in the rat thyroid gland: light and electron microscopic alterations after subacute dietary exposure. *J Environ Pathol Toxicol*, 1, 587-99, 1978.
 - 45)Sanders OT, Kirkpatrick RL, Scanlon PE, Polychlorinated biphenyls and nutritional restriction: their effects and interactions on endocrine and reproductive characteristics of male white mice. *Toxicol Appl Pharmacol*, 40, 91-8, 1977.
 - 46)Kimbrough RD, Linder RE, Induction of adenofibrosis and hepatomas of the liver in BALB-cJ mice by polychlorinated biphenyls (Aroclor 1254). *J Natl Cancer Inst*, 53, 547-52, 1974.
 - 47)Kimbrough RD, Linder RE, Gaines TB, Morphological changes in livers of rats fed polychlorinated biphenyls: light microscopy and ultrastructure. *Arch Environ Health*, 25, 354-64, 1972.
 - 48)Dragnev KH, Beebe LE, Jones CR, Fox SD, Thomas PE, Nims RW, Lubet RA, Subchronic dietary exposure to Aroclor 1254 in rats: accumulation of PCBs in liver, blood, and adipose tissue and its relationship to induction of various hepatic drug-metabolizing enzymes. *Toxicol Appl Pharmacol*, 125, 111-22, 1994.
 - 49)Lubet RA, Jones CR, Stockus DL, Fox SD, Nims RW, Induction of cytochrome P450 and other drug metabolizing enzymes in rat liver following dietary exposure to Aroclor 1254. *Toxicol Appl Pharmacol*, 108, 355-65, 1991.
 - 50)IPCS, Polychlorinated biphenyls and terphenyls (Second Edition). International Programme on Chemical Safety Environmental Health Criteria 140, 1993.

- 51)Safe S, Polychlorinated biphenyls (PCBs) and polybrominated biphenyls (PBBs): biochemistry, toxicology, and mechanism of action. *Crit Rev Toxicol*, 13, 319-95, 1984.
- 52)Ahlborg UG, Thunberg TM, Chlorinated phenols: occurrence, toxicity, metabolism, and environmental impact. *CRC Critical Reviews in Toxicology*, 7, 1-35, 1980.
- 53)IARC, Polychlorinated biphenyls and polybrominated biphenyls. International Agency for Research on Cancer Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, 18, 1978.
- 54)Arnold DL, Nera EA, Stapley R, Tolnai G, Claman P, Hayward S, Tryphonas H, Bryce F, Prevalence of endometriosis in rhesus (*Macaca mulatta*) monkeys ingesting PCB (Aroclor 1254): review and evaluation. *Fundam Appl Toxicol*, 31, 42-55, 1996.
- 55)Tryphonas H, Immunotoxicity of polychlorinated biphenyls: present status and future considerations. *Exp Clin Immunogenet*, 11, 149-62, 1994.
- 56)Kimbrough RD, Linder RE, Induction of adenofibrosis and hepatomas of the liver in BALB-cj mice by polychlorinated biphenyls (Aroclor 1254). *J Natl Cancer Inst*, 53, 547-52, 1974.
- 57)Vasilieva S, Tanirbergenov B, Abilev S, Migatchev G, Huttunen MT, A comparative study of mutagenic and SOS-inducing activity of biphenyls, phenanthrenequinones and fluorenones. *Mutat Res*, 244, 321-329, 1990.
- 58)Sina JF, Bean CL, Dysart GR, Taylor VI, Bradley MO, Evaluation of the alkaline elution/rat hepatocyte assay as a predictor of carcinogenic/mutagenic potential. *Mutat Res*, 113, 357-391, 1983.
- 59)Watanabe M, Honda S, Hayashi M, Matsuda T, Mutagenic effects of combinations of chemical carcinogens and environmental pollutants in mice as shown by the micronucleus test. *Mutat Res*, 97, 43-48, 1982.
- 60)Belpaeme K, Delbeke K, Zhu L, Kirsch-Volders M, PCBs do not induce DNA breakage in vitro in human lymphocytes. *Mutagenesis*, 11, 383-9, 1996.
- 61)Belpaeme K, Delbeke K, Zhu L, Kirsch-Volders M, Cytogenetic studies of PCB77 on brown trout (*Salmo trutta fario*) using the micronucleus test and the alkaline comet assay. *Mutagenesis*, 11, 485-92, 1996.
- 62)Garthoff LH, Cerra FE, Marks EM, Blood chemistry alterations in rats after single and multiple gavage administration of polychlorinated biphenyl. *Toxicol Appl Pharmacol*, 60, 33-44, 1981.
- 63)Linder RE, Gaines TB, Kimbrough RD, The effect of polychlorinated biphenyls on rat reproduction. *Food Cosmet Toxicol*, 12, 63-77, 1974.
- 64)Lewin V, McBlain WA, Wolfe FH, Acute intraperitoneal toxicity of DDT and PCB 's in mice using two solvents. *Bull Environ Contam Toxicol*, 8, 245-50, 1972.
- 65)Aulerich RJ, Ringer RK, Current status of PCB toxicity to mink, and effect on their reproduction. *Arch Environ Contam Toxicol*, 6, 279-92, 1977.
- 66)Bruckner JV, Khanna KL, Cornish HH, Biological responses of the rat to polychlorinated biphenyls. *Toxicol Appl Pharmacol*, 24, 434-48, 1973.
- 67)Hasegawa R, Nakaji Y, Kurokawa Y, Tobe M, Acute toxicity tests on 113 environmental chemicals. *Sci Rep Res Inst Tohoku Univ [Med]*, 36, 10-6, 1989.

4 . ポリ塩化ジベンゾダイオキシン (Polychlorinated dibenzo-p-dioxins)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) はヒトに対して発癌性がある (IARC group) と IARC によって評価されている . ダイオキシンの発癌に関する総説である ¹⁾ .

1976 年にイタリアの Seveso で農薬製造工場の事故により TCDD が周囲に飛散した . その暴露を受けた住民の血清 TCDD 濃度が高いほど , 女性が生まれる確率が高い ²⁾ .

Seveso で TCDD の高濃度暴露を受けた親の受精率の著しい低下と生まれた子に女性が多いことを報告した . 工業国での子の出生性比に関する総説である ³⁾ .

母乳中の高いダイオキシンや PCB 濃度は , 母親の血中 T3 及び T4 濃度を低下させ , また子の TSH 濃度を上昇させ甲状腺ホルモンに影響を与える ⁴⁾ .

TCDD の慢性暴露で最もよく見られる皮膚症状は , chloracne (塩素ざ瘡) や hyperpigmentation (色素沈着過度) である . Polychlorinated dibenzo-p-dioxins (PCDDs) の発癌性及び健康障害に関する総説である ⁵⁾ .

周産期暴露により新生児へ神経学的影響が認められる ⁶⁾ .

化学工場の女性従業員の子は , PCDD の血中濃度が高いことから母親から子供への移行が認められる ⁷⁾ .

米国の一般人の脂肪組織中における TCDD 濃度は , 14 才以下で 1.98pg/g の蓄積がみられ , また 45 才以上では 9.40pg/g を示し , 平均して 5.38pg/g であった ⁸⁾ .

ドイツで一般人が食物から摂取する TCDD の量は , 1 日当たり 0.35pg/kg 体重であり , 脂肪組織での蓄積は 7.2pg/g 脂肪また母乳では 3.6pg/g 脂肪を示した . 母乳から摂取される 1 日当たりの TCDD は , 17pg/kg 体重であった ⁹⁾ .

ドイツでヒト脂肪組織中にダイオキシンの低濃度の蓄積がみられ , 主に魚や肉及び乳製品の食物によると考察した . 授乳中の子の摂取は , 成人と比べて 50 倍も高い ¹⁰⁾ .

免疫障害に関する総説がある ¹¹⁾ .

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

MCF-7 (ヒト乳ガン細胞) を用い 17 -エストラジオールが誘導した procathepsin D (Ah レセプターはこの蛋白の阻害に関与) の阻害効果を調べ , 抗エストロゲン作用強度の指標としている . その強さは PCBs で 3,3',4,4',5-PCB > 3,3',4,4',5,5'-HCBP ~ 3,3',4,4'-TCB > 2,3,3',4,4',5'-HCBP , 2,3,3',4,4'-PCB , 3,3',4,4',5-PCB > Aroclors 1221 , 1232 , 1248 , 1254 , 1260 の順 . PCDDs と PCDFs で 2,3,7,8-TCDD > 2,3,7,8-TCDF > 2,3,4,7,8-PCDF > 1,2,3,7,9 -PCDF > 1,3,6,8-TCDF の順 ¹²⁾ .

グレートレイク流域に生息するカモメ , アジサシなどに見られる生殖障害 (胚子 , 雛の死亡率の増加 , 雛鳥の振顫 , 浮腫 , 卵殻の薄化 etc) が , 有機塩素系の化学物質に起因していることを示唆している ¹³⁾ .

SD ラットの子宮において 2,3,7,8-TCDD とその関連物質が広汎な抗エストロゲン反応を示すことを解説 . TCDD はエストラジオールが誘発した子宮重量増加やパーオキシダーゼ活性 , エストロゲンやプロゲステロンレセプターレベル , EGF レセプター結合および EGF レセプターや c-fos mRNA レベルを阻害するなど ¹⁴⁾ .

SD ラットの妊娠 10-16 日に 2,3,7,8-TCDD 0.025, 0.10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$, PCB 77 (3,3',4,4'-TCB) 2, 8mg/kg/日, PCB 126 (3,3',4,4',5-PCB) 0.25, 1.00 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を各々経口投与し, 出生児の異常の有無, 離乳児の子の甲状腺ホルモンレベルを観察した. 出生児の生殖および発生に対する変化は認められなかった. PCB 77 と TCDD の高用量群の雌で血漿中 T4 レベルの抑制が認められた. UDP-GT 活性はすべての高用量群で増加した. T3 および TSH に変化は認められなかった. 肝ミクロゾームの ethoxyresorfin-deethylase (EROD) はすべての投与群で著しく誘導された¹⁵⁾.

C57BL/6N マウスの妊娠 10 日に 2,3,7,8-TCDD 12 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を 1 回経口投与し妊娠 12-14 日に胚子を摘出, 免疫組織化学的, in situ hybridization により, Ah レセプター (AhR), Ah レセプター核内トランスロケーター (ARNT), EGF, TGF- の存在と TCDD 投与による影響を観察. TCDD は AhR に変化を与えなかったが ARNT を増加, TGF-, EGF を減少. TCDD の過形成反応への関与を示唆¹⁶⁾.

C57BL/6N マウスの妊娠 6-14 日に 2,3,7,8-TCDD 0, 1.5, 3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を経口投与. 出生前の TCDD 暴露はその出生児の胸腺萎縮を誘発, また CD4+8+胎児胸腺細胞の割合を有意に減少, CD4 - 8 - および CD4 - 8+細胞を有意に増加させた. TCDD の出生前の暴露が胎児胸腺細胞の細胞表面分子における質的量的変化を促すことから, TCDD が正常な胸腺細胞の成熟過程を阻害することを示唆¹⁷⁾.

リーザスモンキー雌に 2,3,7,8-TCDD 5ppt, 25ppt 添加飼料を 4 年間摂取, 10 年後に子宮内膜症の有無およびその程度について観察. 子宮内膜症の頻度は TCDD 暴露と関連しており, その程度は投与量に依存していた¹⁸⁾.

ICR マウスの妊娠 7-16 日に 1,2,3,4-TCDD 100-1000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を経口投与. 500-1000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を皮下投与. 2,3,7,8-TCDD 25-400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を経口投与. 25-200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を皮下投与. Octachlorodibenzo-p-dioxin 5-20mg/kg/日を経口投与. 2,3,7,8-TCDD に用量に比例した奇形 (口蓋裂, 水腎症) 頻度の増加を認めたが, 他の 2 種類の dioxin 類に奇形誘発作用は見られていない¹⁹⁾.

SD ラットを用いた世代試験. 2,3,7,8-TCDD, 0, 0.001, 0.01, 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ に相当する添加飼料を摂取させた. 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で F0 世代の妊娠率, 新生児生残の減少, 0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で, F1 および F2 世代の妊娠率低下, 生児数減少, 新生児生残数減少, 成長遅延観察. 0.001 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ではいかなる影響も認められなかった²⁰⁾.

NMRI マウスの妊娠 9-15 日の各日に 14C ラベル 2, 3, 7, 8-TCDD, 5, 12.5, 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を経口, 皮下または腹腔内に単回投与した. この時の母体内, 胎児内濃度と TCDD 投与日の違いによる胎児への影響などについて観察. 胎児内 TCDD 濃度は妊娠 9, 10 日で高い値を示した. 胎児肝臓の TCDD 濃度は他の組織より 2-4 倍高かった. 口蓋裂が投与時期によって異なった頻度で認められた²¹⁾.

Holtzman ラットの妊娠 10 日, ハムスターの妊娠 9 日に 2,3,7,8-TCDD 0, 1.5, 3.0, 6.0, 18.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を 1 回経口投与し種差による TCDD の影響を比較. 母体重低下は 6, 18 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与のラットに見られたが, ハムスターでは母体毒性は観察されなかった. 両種とも死亡児の発現が用量相関を持って増加. 口蓋裂奇形も両種で誘発されたが TCDD 18 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与群のみであった. これらの結果は TCDD の毒性効果 (potency) が発育中のラットとハムスターで同様であることを示唆²²⁾.

C57BL/6N マウスの妊娠 10-13 日に 2, 3, 7, 8-TCDD 0, 3 µg/kg/日を経口投与または hydrocortisone acetate(HC) 0, 25, 50, 100mg/kg/日を皮下投与および TCDD+HC の組合せ投与を行った。TCDD は通常口蓋奇形を誘発するがこの量では発現しなかった。しかし、胎児は水腎症の奇形を持っていた。HC は用量に相関した口蓋裂奇形誘発。TCDD と HC の併用はほとんど 100%口蓋裂奇形誘発。併用投与による口蓋裂の高い発現頻度は口蓋裂感受性を介するレセプターの変化によるものかもしれないことを示唆²³⁾。

リーザスモンキーに 2,3,7,8-TCDD 5ppt (3.5 年間摂取・妊娠期間および授乳期間含む), 25ppt (4 年間摂取) 添加飼料を摂取させ、生まれた子供の行動に対する影響観察。明らかな健康的な差は認められなかった。5ppt 摂取群で spatial discrimination reversal learning 行動が促進された²⁴⁾。

Dioxin 類の発生に及ぼす影響について作用のメカニズムや内分泌機能に及ぼす作用などについての総説²⁵⁾。

TCDD やその同族体の毒性発現に関与している Ah-receptor について生理学的な働きおよび TCDD の毒性における Ah-receptor の役割などについて解説している²⁶⁾。

初期発生に対する環境化学物質(金属, 放射線, PCBs, TCDD, 農薬など) の影響についての総説²⁷⁾。

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

Polychlorinated dibenzo-p-dioxins は、dibenzo-p-dioxin 骨格に塩素が結合したものであるが、結合した塩素数とその位置によりその毒性は大きく異なる(理論上 75 種の異性体)。このうち 2,3,7,8 の位置に結合した四塩素化合物は最も毒性が高いとされ、広範囲に環境汚染を引き起こしていることから、ここでは 2,3,7,8-TCDDs, CAS No. 1746-01-6 の報告について記載した。

インフルエンザウイルス感染による致死率の増加：マウス 経口 0.01-0.1 µg/kg 投与 7 日後ウイルスを投与²⁸⁾

出生児血漿中の T4 の減少, UDP-glucuronosyl transferase 活性の上昇, 肝ミクロソームの ethoxyresorufin-*O*-deethylase の誘導, 胸腺重量の減少：ラット (母獣) 経口 0.025, 0.1 µg/kg/日 7 日間 (妊娠 10-16 日) 21 日齢後¹⁵⁾

肝重量増加, 血漿中の甲状腺ホルモンの減少, 血漿中のレチノールの増加, 胸腺重量減少, CYP1A1・CYP1A2 活性誘導：ラット 混餌 0.2-20 µg/kg diet 13 週間²⁹⁾

出産児の脾・肝 (雄のみ) 重量減少, 細胞性免疫機能の低下：ラット (母獣) 混餌 1-5 µg/kg 18 日間 (1-18 日齢：授乳を介した投与) 出生 130 日後³⁰⁾

出産児の体温低下 (体温中枢への作用)：ラット (母獣) 経口 1 µg/kg (妊娠 15 日目, 経胎盤投与) 463-531 日齢後³¹⁾

CYP1A1 酵素誘導 (ダイオキシン暴露のマーカー酵素)：ラット 経口 1-10000ng/kg 4 日後³²⁾

子宮内膜症：アカゲザル 混餌 5, 25ppt 4 年間 10 年後¹⁸⁾

出生児精子数減少：マウス (母獣) 経口 0.064-1 µg/kg (妊娠 15 日目：経胎盤投与) 32-120 日齢後³³⁾

出生児胸腺細胞の成熟阻害：マウス(母獣) 経口 3 μ g/kg/日 9日間 (妊娠6-14日：
経胎盤投与) 妊娠 18日目³⁴⁾
肝細胞内における鉄分布の変化：ラット 経口 40 μ g/kg/日 3日間 3-10日後³⁵⁾
雄性生殖器への影響 (重量・血清アンドロゲン量の減少)：ラット 経口 4.5, 15 μ g/kg
2-12日後³⁶⁾
ククロアクネ様病変 (角化亢進, 表皮過形成, 嚢胞形成など)：マウス 皮膚塗布
0.1 μ g \times 3回/週 4週間³⁷⁾
ポルフィリン症様作用：ラット 0.01-1 μ g/kg \times 1回/週 45週間³⁸⁾
血清中のプロゲステロン量・エストラジオール量の減少, 致死作用, 皮膚角化, 皮膚
扁平上皮化生：アカゲザル 混餌 500ppt 9ヶ月間³⁹⁾
アミロイドーシス・皮膚病変：マウス 経口 0.007-7 μ g/kg \times 1回/週 1年間⁴⁰⁾
肝臓の病変 (過形成結節, 粗面小胞体の増生, 壊死), 肺胞上皮の過形成, 血液性状の
変化, 尿の性状変化 (ポルフィリン量の増加), 致死作用：ラット 混餌 0.01-0.1
 μ g/kg 2年間⁴¹⁾
貧血, 汎血球減少症, 血小板減少症 (出血に関連), 致死作用, 気管支・胆管などの上
皮の腫大・過形成および化生, 皮脂腺・毛嚢の扁平上皮化生・角化, 体重減少：ア
カゲザル 混餌 500ppt 9ヶ月間⁴²⁾
致死作用, 体重減少, 黄疸, 血液性状の変化, 肝重量増加, 肝組織変化, 胸腺重量減
少, 胸腺・リンパ組織の細胞数減少, 尿の性状変化 (ポルフィリン量の増加等)：ラ
ット 経口 1 μ g/kg \times 5日/週 13週間⁴³⁾
総説^{1, 44-46)}
抗エストロゲン作用関連総説¹⁴⁾

4) 腫瘍発生に関する情報

TCDDs の発癌性の特徴は動物の系統さらには種を越え多くの臓器に発生している点である。

【2, 3, 7, 8-TCDDs, CAS No. 1746-01-6の報告】

皮膚扁平上皮癌 ハムスター：腹腔または皮下 100 μ g/kg \times 1回/4週 12-13ヶ月間⁴⁷⁾
肝細胞癌：マウス 経口 2.5 μ g/kg \times 1回/週 52週間 52週間後⁴⁸⁾
リンパ腫, 肝細胞癌：マウス 腹腔 30 μ g/kg \times 1回/週 5週間 72週間後⁴⁸⁾
肝細胞癌, リンパ腫, 甲状腺濾胞腺腫, 皮下線維肉腫：マウス 経口
0.1-0.5 μ g/kg \times 2回/週 104週間⁴⁹⁾
肝細胞癌, 甲状腺濾胞腺腫, 鼻甲介腫瘍：ラット 経口 0.1-0.5 μ g/kg \times 2回/週
104週間⁴⁹⁾
外皮系線維肉腫：マウス 経皮 0.005 μ g/mouse \times 3回/週 104週間⁵⁰⁾
肝腫瘍：マウス 経口 0.7 μ g/kg 1回/週 1年間⁴⁰⁾
肝細胞癌, 肺・硬口蓋・鼻介骨・舌の扁平上皮癌：ラット 混餌 0.01 μ g/kg/日
2年間⁴¹⁾
肝・肺腫瘍：ラット 混餌 5ppb 78週間 17週間後⁵¹⁾

腫瘍プロモーション作用：マウス 皮膚塗布 (MNNG, 1回塗布後)

3.75 µg × 2回/週 20週間⁵²⁾

チロシンキナーゼの誘導：マウス 腹腔 0.25-50 µg/kg 24時間後⁵³⁾

総説^{1,44-46,54)}

5) 変異原性に関する情報

AMES 試験陰性：サルモネラ TA98, TA100, TA1535, TA1537 10-1000 µg/プレート (±S9)⁵⁵⁾

DNA 単鎖切断：ラット 腹腔 100 µg/ml 10日間⁵⁶⁾

肝細胞核の RNA ポリメラーゼ活性増加：ラット 静脈 1mg/ml⁵⁷⁾

アリルヒドロカーボンヒドロキシラーゼ (AHH) 活性誘発：培養ヒトリンパ球 1.9-7.5 µg/ml 48時間⁵⁸⁾

スポット試験陰性：マウス 腹腔 128 µg/kg 11日後⁵⁹⁾

総説⁶⁰⁾

6) 致死毒性に関する情報

【2, 3, 7, 8-TCDDs, CAS No. 1746-01-6 の報告】

LD50	0.020mg/kg	ラット	経口 ⁶¹⁾
LD50	0.022mg/kg	ラット	経口 ⁶²⁾
LD50	0.0246mg/kg	ラット	腹腔 ⁶³⁾
LD50	0.284mg/kg	マウス	経口 ⁶⁴⁾
LD50	0.12mg/kg	マウス	腹腔 ⁴⁶⁾
LD50	5.051mg/kg	ハムスター	経口 ⁶⁵⁾
LD50	1.157mg/kg	ハムスター	経口 ⁶⁶⁾
LD50	>3mg/kg	ハムスター	腹腔 ⁶⁶⁾
LD50	0.0006mg/kg	モルモット	経口 ⁶²⁾
LD50	0.002mg/kg	モルモット	経口 ⁶⁴⁾
LD50	0.115mg/kg	ウサギ	経口 ⁶²⁾
LD50	0.275mg/kg	ウサギ	経皮 ⁶²⁾
LD50	1mg/kg	イヌ	経口 ⁶¹⁾
LD50	0.002mg/kg	サル	経口 ⁶¹⁾
LD50	<0.07mg/kg	サル	経口 ⁶⁷⁾

総説^{14,48,49)}

2,3,7,8-TCDDs の特徴は種差が極めて大きく、低感受性のハムスターと高感受性のモルモットとで、経口 LD50 値の開きは約 580~8400 倍である。

他の異性体との比較では lethal toxicity の強さは 2,3,7,8-TCDD > 1,2,3,7,8-pentaCDD > 1,2,3,4,7,8-hexaCDD 1,2,3,6,7,8-hexaCDD 1,2,3,7,8,9-hexaCDD > 1,2,3,4,6,7,8-heptaCDD > 1,2,4,7,8-pentaCDD > 2,3,7-triCDD > 2,8-diCDD の順である⁶⁴⁾。

文 献

- 1) McGregor DB, Partensky C, Wilbourn J, Rice JM, An IARC evaluation of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and polychlorinated dibenzofurans as risk factors in human carcinogenesis. *Environ Health Perspect*, 106, Suppl 2, 755-60, 1998.
- 2) Mocarelli P, Brambilla P, Gerthoux PM, Patterson DG Jr, Needham LL, Change in sex ratio with exposure to dioxin. *Lancet*, 348, 409, 1996.
- 3) Davis DL, Gottlieb MB, Stampnitzky JR, Reduced ratio of male to female births in several industrial countries: a sentinel health indicator? *JAMA*, 279(13), 1018-23, 1998.
- 4) Koopman-Esseboom C, Morse DC, Weisglas-Kuperus N, Lutkeschipholt IJ, Van der Paauw CG, Tuinstra LG, Brouwer A, Sauer PJ, Effects of dioxins and polychlorinated biphenyls on thyroid hormone status of pregnant women and their infants. *Pediatr Res*, 36(4), 468-73, 1994.
- 5) Mukerjee D, Health impact of polychlorinated dibenzo-p-dioxins: a critical review. *J Air Waste Manag Assoc*, 48(2), 157-65, 1998.
- 6) Huisman M, Koopman-Esseboom C, Fidler V, Hadders-Algra M, van der Paauw CG, Tuinstra LG, Weisglas-Kuperus N, Sauer PJ, Touwen BC, Boersma ER, Perinatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins and its effect on neonatal neurological development. *Early Hum Dev*, 41(2), 111-27, 1995.
- 7) Schecter A, Ryan JJ, Papke O, Elevated dioxin blood levels in Russian chemical workers and their children following maternal exposure. *Chemosphere*, 29(9-11), 2361-70, 1994.
- 8) Orban JE, Stanley JS, Schwemberger JG, Remmers JC, Dioxins and dibenzofurans in adipose tissue of the general US population and selected subpopulations. *Am J Public Health*, 84(3), 439-45, 1994.
- 9) Beck H, Dross A, Mathar W, PCDD and PCDF exposure and levels in humans in Germany. *Environ Health Perspect*, 102,S1, 173-85, 1994.
- 10) Papke O, PCDD/PCDF: human background data for Germany, a 10-year experience. *Environ Health Perspect*, 106,S2, 723-31, 1998.
- 11) Holsapple MP, Snyder NK, Wood SC, Morris DL, A review of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced changes in immunocompetence: 1991 update. *Toxicology*, 69(3), 219-55, 1991.
- 12) Krishnan V, Safe S, Polychlorinated biphenyls (PCBs), dibenzo-p-dioxins (PCDDs), and dibenzofurans (PCDFs) as antiestrogens in MCF-7 human breast cancer cells: quantitative structure-activity relationships. *Toxicol Appl Pharmacol*, 120(1), 55-61, 1993.
- 13) Gilbertson M, Kubiak T, Ludwig J, Fox G, Great Lakes embryo mortality, edema, and deformities syndrome (GLEMEDS) in colonial fish-eating birds: similarity to chick-edema disease. *J Toxicol Environ Health*, 33(4), 455-520, 1991.
- 14) Safe S, Astroff B, Harris M, Zacharewski T, Dickerson R, Romkes M, Biegel L, 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) and related compounds as antioestrogens: characterization and mechanism of action. *Pharmacol Toxicol*, 69(6), 400-9, 1991.
- 15) Seo BW, Li MH, Hansen LG, Moore RW, Peterson RE, Schantz SL, Effects of gestational and

- lactational exposure to coplanar polychlorinated biphenyl (PCB) congeners or 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on thyroid hormone concentrations in weanling rats. *Toxicol Lett*, 78(3), 253-62, 1995.
- 16)Bryant P, Clark GC, Probst MR, Abbott BD, Effects of TCDD on Ah receptor, ARNT, EGF, and TGF- expression in embryonic Mouse urinary tract. *Teratology*, 55, 326-337, 1997.
 - 17)Holladay SD, Lindstrom P, Blaylock BL, Comment CE, Germolec DR, Heindell JJ, Luster MI, Perinatal thymocyte antigen expression and postnatal immune development altered by gestational exposure to tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). *Teratology*, 44(4), 385-93, 1991.
 - 18)Rier SE, Martin DC, Bowman RE, Dmowski WP, Becker JL, Endometriosis in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) following chronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Fundam Appl Toxicol*, 21(4), 433-41, 1993.
 - 19)Courtney KD, Mouse teratology studies with chlorodibenzo-p-dioxins, *Bull Environ Contam Toxicol*, 16(6), 674-81, 1976.
 - 20)Murray FJ, Smith FA, Nitschke KD, Humiston CG, Kociba RJ, Schwetz BA, Three-generation reproduction study of rats given 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in the diet. *Toxicol Appl Pharmacol*, 50(2), 241-52, 1979.
 - 21)Nau H, Bass R, Transfer of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) to the mouse embryo and fetus. *Toxicology*, 20(4), 299-308, 1981.
 - 22)Olson JR, Mcgarrigle BP, Tonucci DA, Developmental toxicity of 2,3,7,8-TCDD In the rat and hamster. *Chemosphere*, 20, 1117-23, 1990.
 - 23)Birnbaum LS, Harris MW, Miller CP, Partt RM, Lamb JC, Synergistic Interaction of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-Dioxin and Hydrocortisone in the Induction of Cleft Palate in Mice. *Teratology*, 33, 29-35, 1986.
 - 24)Bowman RE, Schantz SL, Ferguson SA, Controlled exposure of female rhesus monkeys to 2,3,7,8-TCDD ; Cognitive behavioral effects in their off spring. *Chemosphere*, 20, 1103-08, 1990.
 - 25)Birnbaum LS, Developmental effects of dioxins, *Reproductive Developmental Toxicology*, Mercel Dekker, Inc. New York. 87-112, 1998.
 - 26)Dencker L, The role of receptors in 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) toxicity. *Arch Toxicol Suppl*, 8, 43-60, 1985.
 - 27)Dwivedi RS, Lannaccone PM, Effects of environmental chemicals on early development. *Reproductive Developmental Toxicology*, Mercel Dekker, Inc. New York. 11-46, 1998.
 - 28)Burlison GR, Lebrech H, Yang YG, Ibanes JD, Pennington KN, Birnbaum LS, Effect of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on influenza virus host resistance in mice. *Fundam Appl Toxicol*, 29, 40-7, 1996.
 - 29)Van Birgelen AP, Van der Kolk J, Fase KM, Bol I, Poiger H, Brouwer A, Van den Berg M, Subchronic dose-response study of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in female Sprague-Dawley rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 132, 1-13, 1995.
 - 30)Badesha JS, Maliji G, Flaks B, Immunotoxic effects of exposure of rats to xenobiotics via

- maternal lactation. Part I 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Int J Exp Pathol*, 76, 425-39, 1995.
- 31)Gordon CJ, Gray LE Jr, Monteiro-Riviere NA, Miller DB, Temperature regulation and metabolism in rats exposed perinatally to dioxin: permanent change in regulated body temperature? *Toxicol Appl Pharmacol*, 133, 172-6, 1995.
 - 32)Vanden Heuvel JP, Clark GC, Kohn MC, Tritscher AM, Greenlee WF, Lucier GW, Bell DA, Dioxin-responsive genes: examination of dose-response relationships using quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Cancer Res*, 54(1), 62-8,1994.
 - 33)Mably TA, Bjerke DL, Moore RW, Gendron-Fitzpatrick A, Peterson RE, In utero and lactational exposure of male rats to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin, 3. Effects on spermatogenesis and reproductive capability. *Toxicol Appl Pharmacol*, 114, 118-26, 1992.
 - 34)Blaylock BL, Holladay SD, Comment CE, Heindel JJ, Luster MI, Exposure to tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) alters fetal thymocyte maturation. *Toxicol Appl Pharmacol*, 112, 207-13, 1992.
 - 35)Wahba ZZ, Murray WJ, Stohs SJ, Altered hepatic iron distribution and release in rats after exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). *Bull Environ Contam Toxicol*, 45, 436-45, 1990.
 - 36)Moore RW, Potter CL, Theobald HM, Robinson JA, Peterson RE, Androgenic deficiency in male rats treated with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Toxicol Appl Pharmacol*, 79, 99-111, 1985.
 - 37)Puhvel SM, Sakamoto M, Ertl DC, Reisner RM, Hairless mice as models for chloracne: a study of cutaneous changes induced by topical application of established chloracnegens. *Toxicol Appl Pharmacol*, 64, 492-503, 1982.
 - 38)Cantoni L, Salmons M, Rizzardini M, Porphyrinogenic effect of chronic treatment with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in female rats. Dose--effect relationship following urinary excretion of porphyrins. *Toxicol Appl Pharmacol*, 57, 156-63, 1981.
 - 39)Barsotti DA, Abrahamson LJ, Allen JR, Hormonal alterations in female rhesus monkeys fed a diet containing 2, 3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Bull Environ Contam Toxicol*, 21, 463-9, 1979.
 - 40)Toth K. Carcinogenicity testing of herbicide 2,4,5-trichlorophenoxyethanol containing dioxin and pure dioxin in Swiss mice, *Nature*, 278, 548-9, 1979.
 - 41)Kociba RJ, Keyes DG, Beyer JE, Carreon RM, Wade CE, Dittenber DA, Kalnins RP, Frauson LE, Park CN, Barnard SD, Hummel RA, Humiston CG, Results of a two-year chronic toxicity and oncogenicity study of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 46, 279-303, 1978.
 - 42)Allen JR, Barsotti DA, Van Miller JP, Abrahamson LJ, Lalich JJ, Morphological changes in monkeys consuming a diet containing low levels of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Food Cosmet Toxicol*, 15, 401-10, 1977.
 - 43)Kociba RJ, Keeler PA, Park CN, Gehring PJ. 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD): results of a 13-week oral toxicity study in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 35, 553-74, 1976.

- 44)IARC, Polychlorinated dibenzo-para-dioxins and polychlorinated dibenzofurans. International Agency for Research on Cancer Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 69, 1997.
- 45)IPCS, Polychlorinated Dibenzo-para-dioxins and Dibenzofurans. International Programme on Chemical Safety Environmental Health Criteria 88, 1989.
- 46)Tschirley FH, Dioxin. *Sci Am*, 254, 29-35, 1986.
- 47)Rao MS, Subbarao V, Prasad JD, Scarpelli DG, Carcinogenicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the Syrian golden hamster. *Carcinogenesis*, 9, 1677-9, 1988.
- 48)Della Porta G, Dragani TA, Sozzi G, Carcinogenic effects of infantile and long-term 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin treatment in the mouse. *Tumori*, 73, 99-107, 1987.
- 49)NTP, Carcinogenesis Bioassay of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in Osborne-mendel rats and B6C3F1 mice (gavage study). National Toxicology Program Technical Report Series No.209, 1982.
- 50)NTP, Carcinogenesis Bioassay of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in Swiss-Webster mice (dermal study). National Toxicology Program Technical Report Series No. 201, 1982.
- 51)Van Miller JP, Lalich JJ, Allen JR, Increased incidence of neoplasms in rats exposed to low levels of tetrachlorobenzene-p-dioxin. *Chemosphere*, 6, 537-44, 1977.
- 52)Poland A, Palen D, Glover E, Tumour promotion by TCDD in skin of HRS/J hairless mice. *Nature*, 300, 271-3, 1982.
- 53)Ma X, Mufti NA, Babish JG, Protein tyrosine phosphorylation as an indicator of 2,3,7,8-tetrachloro-p-dioxin exposure in vivo and in vitro. *Biochem Biophys Res Commun*, 189, 59-65, 1992.
- 54)Huff J, Lucier G, Tritscher A, Carcinogenicity of TCDD: experimental, mechanistic, and epidemiologic evidence. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 34, 343-72, 1994.
- 55)Mortelmans K, Haworth S, Speck W, Zeiger E, Mutagenicity testing of agent orange components and related chemicals. *Toxicol Appl Pharmacol*, 75(1), 137-46, 1984.
- 56)Wahba ZZ, Lawson TA, Stohs SJ, Induction of hepatic DNA single strand breaks in rats by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). *Cancer Lett*, 39, 281-286, 1988.
- 57)Kurl RN, Lund J, Poellinger L, Gustafsson JA, Differential effect of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on nuclear RNA polymerase activity in the rat liver and thymus. *Biochem Pharmacol*, 1, 2459-62, 1982.
- 58)Nagayama J, Kiyohara C, Masuda Y, Kuratsune M, Genetically mediated induction of aryl hydrocarbon hydroxylase activity in human lymphoblastoid cells by polychlorinated dibenzofuran isomers and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Arch Toxicol*, 56, 230-5, 1985.
- 59)Fahrig R, Genetic effects of dioxins in the spot test with mice. *Environ Health Perspect*, 101, 257-61, 1993.
- 60)Wassom JS, Huff JE, Loprieno N, A review of the genetic toxicology of chlorinated dibenzo-p-dioxins. *Mutat Res*, 47, 141-60, 1977-78.
- 61)Bickel MH, Polychlorinated persistent compounds. *Experientia*, 38, 879-82, 1982.

- 62)Schwetz BA, Norris JM, Sparschu GL, Rowe UK, Gehring PJ, Emerson JL, Gerbig CG, Toxicology of chlorinated dibenzo-p-dioxins. *Environ Health Perspect*, 5, 87-99, 1973.
- 63)Beatty PW, Vaughn WK, Neal RA, Effect of alteration of rat hepatic mixed-function oxidase (MFO) activity on the toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). *Toxicol Appl Pharmacol*, 45, 513-9, 1978.
- 64)McConnell EE, Moore JA, Haseman JK, Harris MW, The comparative toxicity of chlorinated dibenzo-p-dioxins in mice and guinea pigs. *Toxicol Appl Pharmacol*, 44, 335-56, 1978.
- 65)Henck JM, New MA, Kociba RJ, Rao KS, 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin: Acute oral toxicity in hamsters. *Toxicol Appl Pharmacol*, 59, 405-7, 1981.
- 66)Olson JR, Holscher MA, Neal RA, Toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the golden Syrian hamster. *Toxicol Appl Pharmacol*, 55, 67-68, 1980.
- 67)McConnell EE, Moore JA, Dalgard DW, Toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) following a single oral dose. *Toxicol Appl Pharmacol*, 43, 175-87, 1978.

5 . ポリ塩化ジベンゾフラン (Polychlorinated dibenzofurans)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

1979 年*に起きた台湾油症では PCBs に混入していた PCDFs が主な原因と考えられ、子へは胎盤や母乳を介して移行する。母親が暴露を受けた子に出生後の発育遅延がみられる。発育遅延は、出生後の授乳の影響より妊娠中の暴露に起因するところが大きい 1) 。*油症は 1978 年から 1979 年にわたり広がりを見せた 1) 。

Pentachlorophenol を含めダイオキシンを妊娠中に暴露された母親からの子は、一般の子と比べ出生時に体重の低下と軽度な身長伸びの抑制が認められる 2) 。

台湾での米ぬか油による油症事故から、14 年経過後の血中に多量の残留が認められた。暴露した 56 名の女性の血中 2,3,4,7,8-PCDFs 及び 1,2,3,4,7,8-PCDFs の中央値は、それぞれ血清の脂質当たり 1030 及び 2220ng/kg であり、これらは、対照に比べて二桁高い値を示した。PCBs の濃度も、8730ng/kg と高かった 3) 。

ヒトの脂肪組織中に食物由来と考えられる PCDFs の蓄積がみられ、魚や肉、乳製品からの摂取が主と思われる。授乳期間中の子は、成人の 50 倍高い濃度のダイオキシンを摂取している。母乳や血中のダイオキシン濃度が正常に戻るまで、10 年以上の経過が必要である 4) 。

米国の一般人の脂肪組織の PCDF (2,3,7,8-TCDF) 量は平均して 1.88pg/g であり、14 才以下で 1.97pg/g また 45 才以上で 2.45pg/g の蓄積を認めた 5) 。

PCDF は PCDD と関連があるため、PCDD の項も参照のこと。発癌性に関する総説がある 6) 。

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

MCF-7 (ヒト乳ガン細胞) を用い 17 -エストラジオールが誘導した procathepsin D (Ah レセプターはこの蛋白の阻害に關与) の阻害効果を調べ、抗エストロゲン作用強度の指標としている。その強さは PCBs で 3,3',4,4',5-PCB > 3,3',4,4',5,5'-HCBP ~ 3,3',4,4'-TCB > 2,3,3',4,4',5'-HCBP, 2,3,3',4,4'-PCB, 3,3',4,4',5-PCB > Aroclors 1221, 1232, 1248, 1254, 1260 の順。PCDDs と PCDFs で 2,3,7,8-TCDD > 2,3,7,8-TCDF > 2,3,4,7,8-PCDF >

1, 2,3,7,9-PCDF > 1,3,6,8-TCDF の順 7) 。

3) の項に精巣テストステロン値減少の報告あり

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

polychlorinated dibenzofurans には tetra-, penta-, hexa-, hepta-, octa-chlorodibenzofuran があり、dibenzofuran に結合する塩素の位置により多数の異性体が存在する。

【2,3,7,8-tetrachlorodibenzofuran】

皮脂腺萎縮、皮脂腺扁平上皮化生、胃粘膜腸上皮化生、胃粘膜上皮過形成、胸腺萎縮、骨髄形成不全：アカゲザル 混餌 50ppb 2, 6ヶ月間 8)

【その他】

胸腺萎縮，肝肥大，白血球数減少：マウス 経口 300 µg/kg×5 回/週 30 日間⁹⁾

肝ポルフィリン症の可能性：ラット 混餌 1, 10ppm 4 週間¹⁰⁾

クロロアクネ様病変，胸腺・前立腺・精嚢重量の減少，精巢のテストステロン量の減少，Hb, Hct 値の低下：ラット 混餌 10ppm 4 週間¹¹⁾

胸腺重量減少，血液性状の変化：ラット 混餌 1, 10ppm 27 日間¹²⁾

総説¹³⁻¹⁵⁾

4) 腫瘍発生に関する情報

発癌性試験の報告はないが，発癌プロモーターとしての報告がある(総説 6, 13, 14) 参照).

5) 変異原性に関する情報

pUC18 plasmidDNA への直接的作用陰性：大腸菌 1ppm 11 時間¹⁵⁾

アリルヒドロカーボンヒドロキシラーゼ (AHH) 活性誘発：培養ヒトリンパ球細胞 1.9-15ng/ml 48 時間¹⁶⁾

姉妹染色分体交換 (SCE) 陰性：PCDF 暴露ヒトリンパ球 血清 PCDF レベル 14ppt 72 時間¹⁷⁾

染色体試験陰性：PCDF 暴露ヒトリンパ球 血清レベル 14ppt 48 時間¹⁸⁾

6) 致死毒性に関する情報

LD50 >6mg/kg マウス 経口⁹⁾

LD50 0.005-0.01mg/kg モルモット 経口⁹⁾

LD50 1mg/kg サル 経口⁹⁾

総説¹⁵⁾

文 献

- 1) Yu ML, Hsu CC, Gladen BC, Rogan WJ, In utero PCB/PCDF exposure: relation of developmental delay to dysmorphology and dose. Neurotoxicol Teratol, 13(2), 195-202, 1991.
- 2) Karmaus W, Wolf N, Reduced birthweight and length in the offspring of females exposed to PCDFs, PCP, and lindane. Environ Health Perspect, 103(12), 1120-5, 1995.
- 3) Guo YL, Ryan JJ, Lau BP, Yu ML, Hsu CC, Blood serum levels of PCBs and PCDFs in Yucheng women 14 years after exposure to a toxic rice oil. Arch Environ Contam Toxicol, 33(1), 104-8, 1997.
- 4) Papke O, PCDD/PCDF: human background data for Germany, a 10-year experience. Environ Health Perspect, 106, S2, 723-31, 1998.
- 5) Orban JE, Stanley JS, Schwemberger JG, Remmers JC, Dioxins and dibenzofurans in adipose tissue of the general US population and selected subpopulations. Am J

- Public Health, 84(3), 439-45, 1994.
- 6) McGregor DB, Partensky C, Wilbourn J, Rice JM, An IARC evaluation of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and polychlorinated dibenzofurans as risk factors in human carcinogenesis. *Environ Health Perspect*, 106,S2, 755-60, 1998.
 - 7) Krishnan V, Safe S, Polychlorinated biphenyls (PCBs), dibenzo-p-dioxins (PCDDs), and dibenzofurans (PCDFs) as antiestrogens in MCF-7 human breast cancer cells: quantitative structure-activity relationships. *Toxicol Appl Pharmacol*, 120(1), 55-61, 1993.
 - 8) McNulty WP, Pomerantz I, Farrell T, Chronic toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzofuran for rhesus macaques. *Food Cosmet Toxicol*, 19, 57-65, 1981.
 - 9) Moore JA, McConnell EE, Dalgard DW, Harris MW, Comparative toxicity of three halogenated dibenzofurans in guinea pigs, mice, and rhesus monkeys. *Ann N Y Acad Sci*, 320, 151-63, 1979.
 - 10) Oishi S, Hiraga K, Is a mixture of polychlorinated dibenzofurans an inducer of hepatic porphyria? *Food Cosmet Toxicol*, 16, 47-8, 1978.
 - 11) Oishi S, Morita M, Fukuda H, Comparative toxicity of polychlorinated biphenyls and dibenzofurans in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 43, 13-22, 1978.
 - 12) Oishi S, Influence of polychlorinated dibenzofurans (PCDFs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) to serum protein components in rats. *Bull Environ Contam Toxicol* 18(6), 773-7, 1977.
 - 13) IARC, Polychlorinated dibenzo-para-dioxins and polychlorinated dibenzofurans. International Agency for Research on Cancer Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 69, 1997.
 - 14) IPCS, Polychlorinated dibenzo-para-dioxins and dibenzofurans. International Programme on Chemical Safety Environmental Health Criteria 88, 1989.
 - 15) Hori M, Uono M, Toyoshima H, Hirose R, Yoshida H, Influences of polychlorinated dibenzofuran on pUC18 plasmid DNA. *Fukuoka Igaku Zasshi*, 82, 228-231, 1991.
 - 16) Fahrig R, Genetic effects of dioxins in the spot test with mice. *Environ Health Perspect*, 101, 257-61, 1993.
 - 17) Nagayama J, Kiyohara C, Masuda Y, Kuratsune M, Genetically mediated induction of aryl hydrocarbon hydroxylase activity in human lymphoblastoid cells by polychlorinated dibenzofuran isomers and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Arch Toxicol*, 56, 230-5, 1985.
 - 18) Lundgren K, Collman GW, Wang-Wuu S, Tiernan T, Taylor M, Thompson CL, Lucier GW, Cytogenetic and chemical detection of human exposure to polyhalogenated aromatic hydrocarbons. *Environ Mol Mutagen*, 11, 1-11, 1988.

B . 除草・殺虫剤等、農薬

1) カーバメイト系殺虫剤

1 . アルジカルブ (Aldicarb)

1) ヒトの健康影響に関する情報

1989 年 , 米国ワシントン州の牧場で高度の暴露事故が発生し , 318 匹の羊中 288 匹の羊が短時間の間に死亡した . 周辺部で繁殖力の低下 , 生まれた仔羊に股および腸管部の奇形が高率に見られた . また牧場主など 6 人が同所で暴露を受け , 咳 , 腹部の痛みなどの急性症状で入院し , 暴露 3 年後も 6 人中 5 人の症状が持続していた ¹⁾ .

急性中毒例で , アセチルコリンエステラーゼの低下により頻脈 , 縮瞳 , 筋線維性束攣縮など多様な症状が見られた ^{2,3)} .

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

MCF-7 (乳ガン細胞) , T47D (乳ガン細胞) , Ishikawa cell (子宮ガン細胞) を用いた実験で aldicarb 100nM 暴露はエストロゲンおよびプロゲステロンレセプターに対して agonist , antagonist の両方の活性を示した ⁴⁾ .

SD ラットに aldicarb 10ppb , metribzin 10000ppb , methomyl 1000ppb の単独及び混合したものを雌に 6 週間 , 雄に 16 週間飲水で摂取 . 3 種混合の投与で有意にサイロキシシン (T4) レベルが増加 . metribzin 単独は 16 週間を通してサイロキシシンレベルが増加した ⁵⁾ .

アイオワ州の地下水に含まれていた aldicarb を含むいくつかの殺虫剤と肥料の混合したものをを用いてマウス及びラットに対する生殖に及ぼす影響について検討している . 地下水に含まれている濃度の 100 倍でも奇形及び生殖に影響なし ⁶⁾ .

Aldicarb の哺乳動物に対する毒性全般の総説 , その中で催奇形作用は示されていない ⁷⁾ .

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

脳 , 横隔膜筋中のアセチルコリンエステラーゼ活性の障害 : ラット 腹腔 0.2mg/kg 21 日間 ⁸⁾

腎尿細管変性 , 肝細胞変性 : ヤギ 経口 5mg/kg⁹⁾

肺うっ血 , 肺気腫 : ヤギ 経口 0.1mg/kg⁹⁾

総説 , 障害作用 (-) : ラット 混餌 0.1mg/kg 2年間⁷⁾

総説 ¹⁰⁾

4) 腫瘍発生に関する情報

発癌 (-) : ラット 混餌 6ppm 103 週間 ¹¹⁾

発癌 (-) : マウス 混餌 6ppm 103 週間 ¹¹⁾

発癌 (-) : ラット 混餌 0.005-0.1mg/kg/日 2年間⁷⁾

総説¹⁰⁾

5) 変異原性に関する情報

修復試験陽性：サルモネラ TA1538/TA1978 1mg/ディスク¹²⁾

TFT 抵抗性突然変異増加：ヒトリンパ球細胞 TK6 2000 µg/ml (- S9) 4時間¹³⁾

TFT 抵抗性突然変異増加：マウスリンパ腫細胞 L5178Y 2560 µg/ml (- S9) 4時間¹³⁾

姉妹染色分体交換 (SCE) 増加：培養ヒト末梢血リンパ球 150 µg/ml (± S9) 2時間¹⁴⁾

染色体異常増加：培養ヒト末梢血リンパ球 350 µg/ml (+S9) 24時間¹⁵⁾

小核増加：チャイニーズハムスター卵巣細胞 CHO 16 µg/ml 24時間¹⁶⁾

末梢血リンパ球の小核増加：マウス 経口, 腹腔 0.025mg/kg 24時間後¹⁶⁾

6) 致死毒性に関する情報

LD50 0.5mg/kg ラット 経口¹⁷⁾

LD50 0.3mg/kg マウス 経口¹⁸⁾

LD50 2.5mg/kg ラット 経皮¹⁹⁾

LC50 200mg/m³ ラット 吸入²⁰⁾

総説¹⁰⁾

文 献

- 1) Grendon J, Frost F, Baum L, Chronic health effects among sheep and humans surviving an aldicarb poisoning incident. *Vet Hum Toxicol*, 36(3), 218-23, 1994.
- 2) Poisonings associated with illegal use of aldicarb as a rodenticide -- New York City, 1994-1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 46(41), 961-3, 1997.
- 3) Baron RL, A carbamate insecticide: a case study of aldicarb. *Environ Health Perspect*, 102 Suppl 11, 23-7, 1994.
- 4) Klotz DM, Arnold SF, McLachlan JA, Inhibition of 17 beta-estradiol and progesterone activity in human breast and endometrial cancer cells by carbamate insecticides. *Life Sci*, 60(17), 1467-75, 1997.
- 5) Porter WP, Green SM, Debbink NL, Carlson I, Groundwater pesticides: interactive effects of low concentrations of carbamates aldicarb and methomyl and the triazine metribuzin on thyroxine and somatotropin levels in white rats. *J Toxicol Environ Health*, 40(1), 15-34, 1993.
- 6) Heindel JJ, Chapin RE, Gulati DK, George JD, Price CJ, Marr MC, Myers CB, Barnes LH, Fail PA, Grizzle TB, et al, Assessment of the reproductive and developmental toxicity of pesticide/fertilizer mixtures based on confirmed pesticide contamination in California and Iowa groundwater. *Fundam Appl Toxicol*, 22(4), 605-21, 1994.
- 7) Risher JF, Mink FL, Stara JF, The toxicologic effects of the carbamate insecticide aldicarb in mammals: a review. *Environ Health Perspect*, 72, 267-81, 1987.
- 8) Gupta RC, Kadel WL, Subacute toxicity of aldicarb. *Drug Development Research*, 24, 343-353, 1991.
- 9) Mohamed OS, Adam SE, The toxicity of temik(Aldicarb) in Nubian goats. *Br Vet J*, 146, 358-

- 363, 1990.
- 10)IARC, Occupational exposures in insecticide application and some pesticides , Aldicarbe. International Agency for Research on Cancer Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 53, 1991.
 - 11)NCI, Bioassay of aldicarb for possible carcinogenicity. National Cancer Institute Carcinogenesis Technical Report Series No.136, 1979.
 - 12)Rashid KA, Mumma RO, Screening pesticides for their ability to damage bacterial DNA. J Environ Sci Health [B], 21(4), 319-34, 1986.
 - 13)Caspary WJ, Langenbach R, Penman BW, Crespi C, Myhr BC, Michell AD, The mutagenic activity of selected compounds at the TK locus: rodent vs. human cells. Mutat Res, 196, 61-81, 1988.
 - 14)Cid MG, Matos E, Induction of sister-chromatid exchanges in cultured human lymphocytes by Aldicarb, a carbamate pesticide. Mutat Res, 138, 175-9, 1984.
 - 15)Gonzalez Cid M, Matos E, Chromosomal aberrations in cultured human lymphocytes treated with aldicarb, a carbamate pesticide. Mutat Res, 191, 99-103, 1987.
 - 16)Wei LY, Chao JS, Hong CC, Assessment of the ability of propoxur, methomyl, and aldicarb, three carbamate insecticides, to induce micronuclei in vitro in cultured Chinese hamster ovary cells and in vivo in BALB/c mice. Environ Mol Mutagen, 29(4), 386-93, 1997.
 - 17)United States Patent Document, #4108991. (cited from RTECS)
 - 18)Fahmy MAH, Fukuto TR, Myers RO, March RB, The selective toxicity of new N-Phosphorothioylcarbamate Esters. J Agr Food Chem, 18(5), 793-793, 1970.
 - 19)Gaines TB, Acute toxicity of pesticides. Toxicol Appl Pharmacol, 14, 515-534, 1969.
 - 20)Marhold J, Prehled Prumyslove Toxikologie: Organicke Latky, Praque, Czechoslovakia, Avicenum, 999, 1986. (cited from RTECS)

2 . ベノミル (Benomyl)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

無眼球症(anophthalmia) , 小眼球症などの奇形との関係に関する報告がある¹⁾ .
養樹場従業員の暴露の報告が知られている^{2,3)} .

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

SD ラット雄に benomyl 400mg/kg/日を 10 日間経口投与により精子数減少および精母細胞・精子の形成不全が認められた⁴⁾ .

Wistar ラット雄に benomyl 1.0 , 6.3 , 203ppm 添加飼料を 70 日間摂取させた . 203ppm 群で射精精子数有意に減少 . また投与全群で相対的な精巣重量低下と雄の授精率が低下したが , これらの変化は投与後 70 日までに回復 . 血漿中テストステロン , LH , FSH レベルに有意な変化は見られなかった⁵⁾ .

Holtzman ラットの妊娠 1-8 日に methyl benzimidazole(MBC=benomyl) 0 , 25 , 50 , 100 , 200 , 400 , 1000mg/kg/日を経口投与 . 1000mg/kg 投与で血清 LH の減少 , エストラジオールの増加が見られた⁶⁾ .

ラットの妊娠 7-16 日に benomyl 62.5mg/kg/日を経口投与 . 水腎症 , 肋骨癒合奇形発現 . マウスの妊娠 7-17 日に benomyl 100mg/kg/日を経口投与 . 口蓋裂 , 肋骨癒合奇形発現⁷⁾ .

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

肝細胞小葉周辺性壊死 : ラット 混餌 165mg/kg 7 日間⁸⁾

卵細胞核の異倍数性の増加 : ラット 経口 1500mg/kg⁹⁾

精子形成障害 : ラット 経口 25mg/kg 2 日後¹⁰⁾

精巣重量減少 , 精細管萎縮 : ラット 経口 100mg/kg 70 日後¹⁰⁾

肝 , 腎障害 : イヌ 経口 20mg/kg 13 週間¹¹⁾

総説¹²⁾

4) 腫瘍発生に関する情報

発癌 (-) : ラット 混餌 0.25% 2 年間¹²⁾

肝腫瘍 : マウス 混餌 0.5% 2 年間¹²⁾

総説¹²⁾

5) 変異原性に関する情報

AMES 試験陰性 : サルモネラ TA98 , TA100 , TA1535 , TA1538 10-1200 μ g/プレート(\pm S9)¹³⁾

修復試験陽性 : サルモネラ TA1538/TA1978 1mg/ディスク¹⁴⁾

突然変異増加 : サルモネラ TA1535 , 大腸菌 WP2uvrA 0.125 μ g/ml¹⁵⁾

宿主経路試験陰性 : サルモネラ TA1950 , ラット , マウス 経口 4000mg/kg 3 時間¹⁶⁾

突然変異増加 : アスペルギルス UT517 , UT540 0.25 μ g/ml 10 日間¹⁷⁾

染色体数異常増加：酵母 D61.M 30 µg/ml 16 時間¹⁸⁾
 姉妹染色分体交換 (SCE) 増加：培養ヒト末梢血リンパ球 5 µg/ml 72 時間¹⁹⁾
 染色体数異常増加：培養ヒト末梢血リンパ球 10 µg/ml 72 時間²⁰⁾
 染色体数異常増加：ヒト - チャイニーズハムスターハイブリッド細胞 EUB1 4 µg/ml 24 時間²¹⁾
 小核増加：培養ヒト末梢血リンパ球 10 µg/ml 2 時間²²⁾
 小核増加：チャイニーズハムスター卵巣細胞 CHO 34.4 µM 6 時間²³⁾
 小核増加：ラット肝細胞 0.5 µg/ml 48 時間²⁴⁾
 形質転換増加：シリアンハムスター胚細胞 2 µg/ml 24 時間²⁵⁾
 骨髓細胞の染色体異常増加：マウス 経口 1g/kg 6 時間後²⁶⁾
 卵細胞の染色体数異常増加：マウス 500mg/kg 経口 17 時間後⁹⁾
 骨髓細胞の小核増加：マウス 経口 1g/kg 38 時間後²⁶⁾
 骨髓細胞の小核増加：ラット 経口 50mg/kg/日 70 日間²⁷⁾
 肝臓，腎臓の DNA 合成減少：マウス 375mg/kg 経口 24 時間後²⁸⁾；胸腺，脾臓，
 精巣でも 755mg/kg で DNA 合成の減少
 紡錘体の異常誘発：ヒト線維芽細胞，ヒト肺ガン細胞 A549，チャイニーズハムスター
 細胞 V79，マウス胚線維芽細胞 3T3 5 µg/ml 24 時間²⁹⁾
 細胞分裂周期の変動：ラット線維芽細胞 0.725 µg/ml 48 時間³⁰⁾
 精子形態異常試験陰性：マウス 腹腔 2-1000mg/kg/日 5 日間 35 日後³¹⁾；精巣重
 量，精子数変化なし

6) 致死毒性に関する情報

LD50 >5000mg/kg ラット 経口³²⁾
 LD50 5600mg/kg マウス 経口³³⁾
 LD50 >1000mg/kg ラット 経皮³²⁾
 LC50 >2000mg/m³/4 時間 ラット 吸入³⁴⁾
 総説¹²⁾

文 献

- 1) Kallen B, Robert E, Harris J, The descriptive epidemiology of anophthalmia and microphthalmia. *Int J Epidemiol*, 25(5), 1009-16, 1996.
- 2) Hoekstra EJ, Kiefer M, Tepper A, Monitoring of exposure to benomyl in nursery workers. *J Occup Environ Med*, 38(8), 775-81, 1996.
- 3) Lavy TL, Mattice JD, Massey JH, Skulman BW, Measurements of year-long exposure to tree nursery workers using multiple pesticides. *Arch Environ Contam Toxicol*, 24(2), 123-44, 1993.
- 4) Carter SD, Laskey JW, Effect of benomyl on reproduction in the male rat. *Toxicol Lett*, 11(1-2), 87-94, 1982.
- 5) Barnes TB, Verlangieri AJ, Wilson MC, Reproductive toxicity of methyl-1-(butylcarbamoyl)-2-benzimidazole carbamate (benomyl) in male Wistar rats. *Toxicology*, 28(1-2), 103-15, 1983.

- 6) Cummings AM, Harris ST, Rehnberg GL, Effects of methyl benzimidazolecarbamate during early pregnancy in the rat. *Fundam Appl Toxicol*, 15(3), 528-35, 1990.
- 7) Kavlock RJ, Chernoff N, Gray LE Jr, Gray JA, Whitehouse D, Teratogenic effects of benomyl in the Wistar rat and CD-1 mouse, with emphasis on the route of administration. *Toxicol Appl Pharmacol*, 62(1), 44-54, 1982.
- 8) Igbodiod SO, Akinyele IO, Effect of benomyl toxicity on some liver constituents of albino rats. *Arch Environ Health*, 47(4), 314-317, 1992.
- 9) Mailhes JB, Aardema MJ, Benomyl-induced aneuploidy in mouse oocytes. *Mutagenesis*, 7(4), 303-309, 1992.
- 10) Hess RA, Moore BJ, Forrer J, Linder RE, Abuel-Atta AA, The fungicide benomyl (methyl 1-(butylcarbamoyl)-2-benzimidazolecarbamate) causes testicular dysfunction by inducing the sloughing of germ cells and occlusion of efferent ductules. *Fundam Appl Toxicol*, 17(4), 733-745, 1991.
- 11) Janardhan A, Rao AB, Sisodia P, Short-term toxicity of methyl benzimidazole carbamate in Dogs. *Bull Environ Contam Toxicol*, 41, 704-711, 1988.
- 12) IPCS, Benomyl. International Programme on Chemical Safety Environmental Health Criteria, 148, 1993.
- 13) Sarrif AM, Arce GT, Krahn DF, O'Neil RM, Reynolds VL, Evaluation of carbendazim for gene mutations in the Salmonella/Ames plate-incorporation assay: the role of aminophenazine impurities. *Mutat Res*, 321(1-2), 43-56, 1994.
- 14) Rashid KA, Mumma RO, Screening pesticides for their ability to damage bacterial DNA. *J Environ Sci Health [B]*, 21(4), 319-34, 1986.
- 15) Kappas A, Green MHL, Bridges BA, Rogers AM, Muriel WJ, Benomyl-A novel type of base analogue mutagen? *Mutat Res*, 40, 379-382, 1976.
- 16) Ficsor G, Bordas S, Stewart SJ, Mutagenicity testing of benomyl, methyl-2-benzimidazole carbamate, streptozotocin and N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine in *Salmonella typhimurium* in vitro and in rodent host-mediated assays. *Mutat Res*, 51(2), 151-64, 1978.
- 17) Kappas A, Bridges BA, Induction of point mutations by benomyl in DNA-repair-deficient *Aspergillus nidulans*. *Mutat Res*, 91(2), 115-8, 1981.
- 18) Albertini S, Brunner M, Wurgler FE, Analysis of the six additional chemicals for in vitro assays of the European Economic Communities' EEC aneuploidy programme using *Saccharomyces cerevisiae* D61.M and the in vitro porcine brain tubulin assembly assay. *Environ Mol Mutagen*, 21(2), 180-92, 1993.
- 19) Dolara P, Salvadori M, Capobianco T, Torricelli F, Sister-chromatid exchanges in human lymphocytes induced by dimethoate, omethoate, deltamethrin, benomyl and their mixture. *Mutat Res*, 283(2), 113-8, 1992.
- 20) Tenchini ML, Mottura A, Velicogna M, Pessina M, Rainaldi G, De Carli L, Double Y as an indicator in a test of mitotic nondisjunction in cultured human lymphocytes. *Mutat Res*, 121(2), 139-46, 1983.
- 21) Zelesco PA, Barbieri I, Graves JA, Use of a cell hybrid test system to demonstrate that

- benomyl induces aneuploidy and polyploidy. *Mutat Res*, 242(4), 329-35, 1990.
- 22) Bianchi-Santamaria A, Gobbi M, Cembran M, Arnaboldi A, Human lymphocyte micronucleus genotoxicity test with mixtures of phytochemicals in environmental concentrations. *Mutat Res*, 388(1), 27-32, 1997.
 - 23) Eastmond DA, Tucker JD, Kinetochores localization in micronucleated cytokinesis-blocked Chinese hamster ovary cells: a new and rapid assay for identifying aneuploidy-inducing agents. *Mutat Res*, 224(4), 517-25, 1989.
 - 24) Piatti E, Marabini L, Chiesara E, Increase of micronucleus frequency in cultured rat hepatocytes treated in vitro with benomyl and pirimiphos-methyl separately and in mixture. *Mutat Res*, 324(1-2), 59-64, 1994.
 - 25) Gibson DP, Aardema MJ, Kerckaert GA, Carr GJ, Brauningner RM, LeBoeuf RA, Detection of aneuploidy-inducing carcinogens in the Syrian hamster embryo (SHE) cell transformation assay. *Mutat Res*, 343(1), 7-24, 1995.
 - 26) Barale R, Scapoli C, Meli C, Casini D, Minunni M, Marrazzini A, Loprieno N, Barrai I, Cytogenetic effects of benzimidazoles in mouse bone marrow. *Mutat Res*, 300(1), 15-28, 1993.
 - 27) Georgieva V, Vachkova R, Tzoneva M, Kappas A, Genotoxic activity of benomyl in different test systems. *Environ Mol Mutagen*, 16(1), 32-6, 1990.
 - 28) Hallman B, Laryea D, Inhibitory action of benzimidazole fungicides on the in vivo incorporation of [3H]thymidine in various organs of the mouse. *Food and Chemical Toxicology*, 28, 701-706, 1990.
 - 29) Kochendorfer U, Stammberger I, Mayer D, Schwanitz G, A new possible parameter for the detection of aneuploidy inducing substances: the analysis of qualitative and quantitative abnormalities of the spindle apparatus. *Mutat Res*, 361(2-3), 55-66, 1996.
 - 30) Maier P, Schawaldler HP, A two-parameter flow cytometry protocol for the detection and characterization of the clastogenic, cytostatic and cytotoxic activities of chemicals. *Mutat Res*, 164(6), 369-79, 1986.
 - 31) Osterloh J, Letz G, Pond S, Becker C, An assessment of the potential testicular toxicity of 10 pesticides using the mouse-sperm morphology assay. *Mutat Res*, 116(3-4), 407-15, 1983.
 - 32) Ben-Dyke R, Sanderson DM, Noakes DN, Acute toxicity data for pesticides(1970). *World Review of Pest Control*, 9, 119-127, 1970.
 - 33) Keith LH, Environmental Endocrine Disruptors. *A Handbook of Property Data*, 182, 1997.
 - 34) Pesticide Manual, 9, 59, 1991.

3 . カルバリル (Carbaryl)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

Carbaryl 製造工場で暴露された従業員 (50 名) について , 精子数 , 精子の形態 , sperm carrying double fluorescent bodies (YFF) の頻度を調べた . 暴露群において精子の頭部異常が有意に増加 ($p < 0.005$) した¹⁾ .

Carbaryl 製造場で 1 年以上作業を行った従業員についての調査で , carbaryl と精子数との明らかな関連性は見られなかった²⁾ .

カナダのオンタリオ州の農業家庭の健康調査で , carbaryl , チオカルバメート系およびその他の殺虫剤の併用で流産が増加した³⁾ .

Carbaryl によるコリンエステラーゼ阻害 , 神経障害についての総説⁴⁾ .

繁殖力および生殖におよぼす職場の要因についての総説⁵⁾ .

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

MCF-7 (乳ガン細胞) , T47D (乳ガン細胞) Ishikawa cell (子宮ガン細胞) を用いた実験で carbaryl 100nM 暴露はエストロゲンおよびプロゲステロンレセプターに対して agonist , antagonist の両方の活性を示した⁶⁾ .

キャットフィッシュ雌の産卵前および産卵期に carbaryl 12mg/l を 96 時間または 5mg/l を 16 日間暴露 . 96 時間高濃度暴露は血清中サイロキシン (T4) 値を抑制 , トリヨードサイロキシン (T3) 値および T3/T4 比上昇 . 16 日間低濃度暴露は T3 値 , T3/T4 比も低下⁷⁾ .

Channa punctatus (魚) に carbaryl 1.66ppm を 30 日間暴露 . 脳内アセチルコリンエステラーゼの活性阻害とサイロキシンレベルの減少⁸⁾ .

ラット雌雄に carbaryl 0 , 7 , 14 , 70mg/kg/日を 12 ヶ月間経口投与 . コリンエステラーゼの活性阻害 , 精子運動能低下 , 下垂体性腺刺激ホルモン活性増加 , 発情周期の延長が認められた⁹⁾ .

Wistar 雄ラットに carbaryl 50 , 100mg/kg/日を週 5 日 , 90 日間経口投与 . 精巣末梢部位での鬱血 , 浮腫 , 精巣酵素 sorbitol dehydrogenase (SDH) , glucose-6-P-dehydrogenase (G6PDH) の活性減少 , -glutamyl transpeptidase (GT) , lactate dehydrogenase (LDH) の活性増加 . 精巣上体の精子数減少 , 精子活性低下¹⁰⁾ .

Swiss マウスの妊娠 8 または 12 日に 1 回または妊娠 6-15 日に連続で carbaryl 0 , 100 , 150 , 200mg/kg/日を経口投与 . 死亡児頻度増加 , 胎児体重減少傾向 , 開眼 , 脳室拡大 , 腎盂拡大等奇形児数増加¹¹⁾ .

SD ラット雌に交配 3 ヶ月前から妊娠 0-19 日まで carbaryl 0.1 , 10 , 100mg/kg/日または carbaryl/malathion の 1/1mg , 50/50mg/kg/日を経口投与 . 100mg/kg 単独投与群で着床数 , 生児数の軽い減少 . malathion との混合でその程度を増強 . 単独投与では異常胎児の増加は認められなかったが混合投与で出血斑を持つ胎児増加¹²⁾ .

ニュージーランドウサギの妊娠 6-18 日に carbaryl 0 , 150 , 200mg/kg/日を経口投与 . 200mg/kg 群で臍ヘルニア増加 . CF-1 マウスの妊娠 6-15 日に carbaryl 0 , 100 , 150mg/kg/日を経口投与または 5660ppm 添加飼料摂取 . 5660ppm 摂取群で胎児体重減少 , 目立った

奇形児は認められず¹³⁾。

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

精子数の減少及び運動性低下，異常形態精子の出現：ラット 経口 50mg/kg
5日/週 60日間¹⁴⁾

精子形成障害：ラット 経口 50mg/kg 5日/週 90日間¹⁰⁾

胸腺重量，脾重量減少，液性免疫能低下：ラット 吸入 335mg/m³
6時間/日 5日/週 2週間¹⁵⁾

肝細胞変性，血小板数及び VII 因子減少：ラット 飲水 10ppm 30日間¹⁶⁾

甲状腺機能低下：ラット 経口 7mg/kg 24時間後⁹⁾

下垂体性腺刺激機能亢進，精子形成能低下：ラット 経口 7mg/kg 12ヶ月⁹⁾

精子運動性低下：ラット 経口 7mg/kg 6ヶ月⁹⁾

総説¹⁷⁾

4) 腫瘍発生に関する情報

消化管腫瘍の疑い：ラット 経口 5640mg/kg 94週間¹⁸⁾

消化管腫瘍：ラット 腹腔 80mg/kg¹⁸⁾

発癌 (-)：総説¹⁷⁾

5) 変異原性に関する情報

AMES 試験陰性：サルモネラ TA1535，TA1536，TA1537，TA1538 1mg/プレート
(±S9)¹⁹⁾

突然変異増加：サルモネラ TA1538 100µM(+S9) 1-2時間²⁰⁾

修復試験陰性：サルモネラ TA1538/TA1978，大腸菌 K-12，WP2 0.125-2mg/ディスク²¹⁾

宿主経路試験陰性：マウス，サルモネラ hisG46 経口 438mg/kg/日 3日間²²⁾

Our 抵抗性突然変異増加：チャイニーズハムスター細胞 V79 0.01mM 1週間²³⁾

姉妹染色分体交換 (SCE) 増加：チャイニーズハムスター細胞 V79 50µM(-S9)
3時間²⁴⁾

染色体異常増加：チャイニーズハムスター線維芽細胞 CHL 30µg/ml 48時間²⁵⁾

染色体数異常増加：チャイニーズハムスター細胞 V79 100µM(-S9) 26時間²⁶⁾

赤血球の小核増加：イモリ 飼育水 5ppm 8日間²⁷⁾

精子形態異常試験陰性：マウス 腹腔 200mg/kg/日 5日間 35日後²⁸⁾；精巣重量，
精子数変化なし

不定期 DNA 合成増加：SV40 形質転換ヒト線維芽細胞 VA-4 1µM(±S9) 8時間²⁹⁾

DNA，RNA 合成阻害：ヒト胚肺細胞 HEL299 10µM 24時間³⁰⁾

6) 致死毒性に関する情報

LD50 230mg/kg ラット 経口³¹⁾

LD50 128mg/kg マウス 経口³²⁾

LD50 4g/kg ラット 経皮³³⁾

文 献

- 1) Wyrobek AJ, Watchmaker G, Gordon L, Wong K, Moore D 2d, Whorton D, Sperm shape abnormalities in carbaryl-exposed employees. *Environ Health Perspect*, 40, 255-65, 1981.
- 2) Whorton MD, Milby TH, Stubbs HA, Avashia BH, Hull EQ, Testicular function among carbaryl-exposed employees. *J Toxicol Environ Health*, 5(5), 929-41, 1979.
- 3) Savitz DA, Arbuckle T, Kaczor D, Curtis KM, Male pesticide exposure and pregnancy outcome. *Am J Epidemiol*, 146(12), 1025-36, 1997.
- 4) Branch RA, Jacqz E, Is carbaryl as safe as its reputation? Does it have a potential for causing chronic neurotoxicity in humans? *Am J Med*, 80(4), 659-64, 1986.
- 5) Baranski B, Effects of the workplace on fertility and related reproductive outcomes. *Environ Health Perspect*, 101 Suppl 2, 81-90, 1993.
- 6) Klotz DM, Arnold SF, McLachlan JA, Inhibition of 17 beta-estradiol and progesterone activity in human breast and endometrial cancer cells by carbamate insecticides. *Life Sci*, 60(17), 1467-75, 1997.
- 7) Sinha N, Lal B, Singh TP, Carbaryl-induced thyroid dysfunction in the freshwater catfish *Clarias batrachus*. *Ecotoxicol Environ Saf*, 21(3), 240-7, 1991.
- 8) Ghosh P, Bhattacharya S, Bhattacharya S, Impact of nonlethal levels of Metacid-50 and carbaryl on thyroid function and cholinergic system of *Channa punctatus*. *Biomed Environ Sci*, 2(2), 92-7, 1989.
- 9) Shtenberg AI, Rybakova MN, Effect of carbaryl on the neuroendocrine system of rats. *Food Cosmet Toxicol*, 6(4), 461-7, 1968.
- 10) Pant N, Srivastava SC, Prasad AK, Shankar R, Srivastava SP, Effects of carbaryl on the rat's male reproductive system. *Vet Hum Toxicol*, 37(5), 421-5, 1995.
- 11) Mathur A, Bhatnagar P, A teratogenic study of carbaryl in Swiss albino mice. *Food Chem Toxicol*, 29(9), 629-32, 1991.
- 12) Lechner DM, Abdel-Rahman MS, A teratology study of carbaryl and malathion mixtures in rat. *J Toxicol Environ Health*, 14(2-3), 267-78, 1984.
- 13) Murray FJ, Staples RE, Schwetz BA, Teratogenic potential of carbaryl given to rabbits and mice by gavage or by dietary inclusion. *Toxicol Appl Pharmacol*, 51(1), 81-9, 1979.
- 14) Pant N, Shankar R, Srivastava SP, Spermatotoxic effects of carbaryl in rats. *Hum Exp Toxicol*, 15(9), 736-738, 1996.
- 15) Ladics GS, Smith C, Heaps K, Loveless SE, Evaluation of the humoral immune response of CD rats following a 2-week exposure to the pesticide carbaryl by the oral, dermal, or inhalation routes. *J Toxicol Environ Health*, 42(2), 143-156, 1994.
- 16) Lox CD, The effects of acute carbaryl exposure on clotting factor activity in the rat. *Ecotoxicol Environ Saf*, 8(3), 280-283, 1984.
- 17) Cranmer MF, Carbaryl. A toxicological review and risk analysis. *Neurotoxicology*, 7(1), 247-328, 1986.
- 18) Veprosy Pitaniya(V/O Mezhdunarodnaya Koniga, 113095 Moscow, USSR), 29, 71, 1970.

(cited from RTECS)

- 19) Marshall TC, Dorough HW, Swim HE, Screening of pesticides for mutagenic potential using *Salmonella typhimurium* mutants. *J Agric Food Chem*, 24(3), 560-3, 1976.
- 20) Greim H, Bimboes D, Egert G, Goggelmann W, Kramer M, Mutagenicity and chromosomal aberrations as an analytical tool for in vitro detection of mammalian enzyme-mediated formation of reactive metabolites. *Arch Toxicol*, 39, 159-169, 1977.
- 21) Rashid KA, Mumma RO, Screening pesticides for their ability to damage bacterial DNA. *J Environ Sci Health [B]*, 21(4), 319-34, 1986.
- 22) Usha Rani MV, Reddi OS, Reddy PP, Mutagenicity studies involving aldrin, endosulfan, dimethoate, phosphamidon, carbaryl and cerasan. *Bull Environ Contam Toxicol*, 25(2), 277-82, 1980.
- 23) Ahmed FE, Lewis NJ, Hart RW, Pesticide induced ouabain resistant mutants in Chinese hamster V79 cells. *Chem Biol Interact*, 19(3), 369-74, 1977.
- 24) Onfelt A, Klasterska I, Sister-chromatid exchanges and thioguanine resistance in V79 Chinese hamster cells after treatment with the aneuploidy-inducing agent carbaryl +/- S9 mix. *Mutat Res*, 125(2), 269-74, 1984.
- 25) Ishidate M Jr., Odashima S, Chromosome tests with 134 compounds on chinese hamster cells in vitro - A screening for chemical carcinogens. *Mutat Res*, 48, 337-354, 1977.
- 26) Onfelt A, Klasterska I, Spindle disturbances in mammalian cells. II. Induction of viable aneuploid/polyploid cells and multiple chromatid exchanges after treatment of V79 Chinese hamster cells with carbaryl. Modifying effects of glutathione and S9. *Mutat Res*, 119(3), 319-30, 1983.
- 27) Siboulet R, Grinfeld S, Deparis P, Jaylet A, Micronuclei in red blood cells of the newt *Pleurodeles waltl* Michah: induction with X-rays and chemicals. *Mutat Res*, 125(2), 275-81, 1984.
- 28) Osterloh J, Letz G, Pond S, Becker C, An assessment of the potential testicular toxicity of 10 pesticides using the mouse-sperm morphology assay. *Mutat Res*, 116(3-4), 407-15, 1983.
- 29) Ahmed F E, Hart R W and Lewis N J, Pesticide induced DNA damage and its repair in cultured human cells. *Mutat Res*, 42, 161-174, 1977.
- 30) Murakami M, Fukami J, Effects of carbaryl on nucleic acid and protein biosyntheses in cultured human cells. *J Pesticide Sci*, 8, 353-355, 1983.
- 31) Weiss LR, Orzel RA, Some comparative toxicologic and pharmacologic effects of dimethyl sulfoxide as a pesticide solvent. *Toxicology and Pharmacology*, 11, 546-557, 1967.
- 32) Stevens JT, Stitzel RE, Mcphillips JJ, Effects of Anticholinesterase Insecticides on Hepatic Microsomal Metabolism. *J Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 181(3), 576-583, 1972.
- 33) Perkow W, *Wirksubstanzen der Pflanzenschutzund Schadlings bekampfungsmittel*, Berlin, Verlag Paul Parey, 1971/1976. (cited from RTECS)

4 . メソミル (Methomyl)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

Methomyl の短期暴露により、心電図で T-wave に有意な変化が認められた。また、血漿中のコリンエステラーゼの阻害、乳酸脱水素酵素レベルの上昇が認められた。心電図における変化は初回の暴露後に現れたため、コリンエステラーゼ阻害の毒性によるものでなく、methomyl 直接の作用によると考えられる¹⁾。

殺虫剤製造工場従業員の職業病の調査を行った結果、11%の従業員が入院し、入院率の最も高い業種は包装作業であった。最多原因は、methomyl のコリンエステラーゼ阻害による症状であり、その症状は瞳孔縮小、吐き気、眼振、筋肉の弱体化、疲労感、流涎で、1人当たり平均 2.55 の症状が認められた²⁾。

オランダにおいて、スプレーピストルを使用した methomyl の大液量スプレー作業による吸入および皮膚暴露を whole-body 法で測定している³⁾。

タイのタンジェリン (ミカン) の果樹園において、粉末状 methomyl の混合作業およびスプレー中の目と鼻の暴露量を測定している⁴⁾。

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

SD ラットに methomyl 1000ppb, aldicarb 10ppb, metribzin 10000ppb の単独及び混合したものを雌に6週間、雄に16週間飲水で摂取。3種混合の投与で有意にサイロキシン (T4) レベルが増加。metribzin 単独は16週間を通してサイロキシンレベルが増加した⁵⁾。

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

腎障害、精巣重量増加 (体重比) : ラット 混餌 400ppm 22ヶ月間⁶⁾

脾髄外造血 : ラット 混餌 200ppm 22ヶ月間⁶⁾

胃腸運動亢進, 呼吸増加, 流涎, 流涙, 顔面筋運動失調 : ウマ 静脈 1mg/kg 2-4 時間後⁷⁾

総説⁸⁾

4) 腫瘍発生に関する情報

発癌 (-) : ラット 混餌 0, 50, 100, 400mg/kg 2年間⁸⁾

発癌 (-) : マウス 混餌 0, 50, 100, 800mg/kg 2年間⁸⁾

5) 変異原性に関する情報

AMES 試験陰性 : サルモネラ TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538
max5000 µg/ プレート (± S9)⁹⁾

性染色体性劣性致死増加 : ショウジョウバエ 混餌 0.2 µl/100ml 幼虫期¹⁰⁾

染色体異常増加 : 培養ヒト末梢血リンパ球 0.18mM 48時間¹¹⁾

小核増加 : 培養ヒト末梢血リンパ球 0.01mM 48時間¹¹⁾

小核増加 : チャイニーズハムスター卵巣細胞 CHO 8 µg/ml 48時間¹²⁾

生殖細胞の染色体異常増加 : マウス 経口 4mg/kg/日 5日間 19日後¹³⁾

末梢血リンパ球の小核増加：マウス 経口，腹腔 1mg/kg 24時間後¹²⁾
骨髄細胞の小核増加：マウス 腹腔 2mg/kg/日 5日間 6時間後¹⁴⁾
精子形態異常試験陽性：マウス 経口 8mg/kg/日 5日間 35日後¹³⁾
肝細胞，腎臓で DNA 鎖切断増加：マウス 腹腔 5mg/kg 24時間後¹⁴⁾

6) 致死毒性に関する情報

LD50 17mg/kg (雄), 23.5mg/kg (雌) ラット 経口⁶⁾
LD50 >1600mg/kg ラット 経皮¹⁵⁾
LC50 77ppm/4時間 ラット 吸入⁶⁾
LD50 10mg/kg マウス 経口¹⁶⁾

文 献

- 1) Saiyed HN, Sadhu HG, Bhatnagar VK, Dewan A, Venkaiah K, Kashyap SK, Cardiac toxicity following short-term exposure to methomyl in spraymen and rabbits. *Hum Exp Toxicol*, 11(2), 93-7, 1992.
- 2) Morse DL, Baker EL Jr, Kimbrough RD, Wisseman CL 3d, Propanil-chloracne and methomyl toxicity in workers of a pesticide manufacturing plant. *Clin Toxicol*, 15(1), 13-21, 1979.
- 3) de Vreede JA, Brouwer DH, Stevenson H, van Hemmen JJ, Exposure and risk estimation for pesticides in high-volume spraying. *Ann Occup Hyg*, 42(3), 151-7, 1998.
- 4) Sinhaseni P, Foongvidya S, Tayaputch N, Exposure evaluation is a crucial step for quantitative risk assessment of methomyl. *Arh Hig Rada Toksikol*, 46(3), 301-6, 1995.
- 5) Porter WP, Green SM, Debbink NL, Carlson I, Groundwater pesticides: interactive effects of low concentrations of carbamates aldicarb and methomyl and the triazine metribuzin on thyroxine and somatotropin levels in white rats. *J Toxicol Environ Health*, 40(1), 15-34, 1993.
- 6) Kaplan AM, Sherman H, Kaplan AM, Sherman H, Toxicity Studies with Methyl N-[[[(Methylamino)carbonyl]oxy]-ethanimidothioate. *Toxicol Appl Pharmacol*, 40, 1-17, 1977.
- 7) Krieger RI, South P, Mendez Trigo A, Flores I, Toxicity of methomyl following intravenous administration in the horse. *Vet Hum Toxicol*, 40(5), 267-269, 1998.
- 8) IPCS, Methomyl. International Programme on Chemical Safety Environmental Health Criteria 178, 1996
- 9) Moriya M, Ohta T, Watanabe K, Miyazawa T, Kato K, Shirasu Y, Further mutagenicity studies on pesticides in bacterial reversion assay systems. *Mutat Res*, 116(3-4), 185-216, 1983.
- 10) Hemavathy KC, Krishnamurthy NB, Mutagenicity studies in *Drosophila melanogaster* with Lannate 20. *Mutat Res*, 191(1), 41-3, 1987.
- 11) Bonatti S, Bolognesi C, Degan P, Abbondandolo A, Genotoxic effects of the carbamate insecticide methomyl. I. In vitro studies with pure compound and the technical formulation, Lannate 25. *Environ Mol Mutagen*, 23(4), 306-11, 1994.
- 12) Wei LY, Chao JS, Hong CC, Assessment of the ability of propoxur, methomyl, and aldicarb, three carbamate insecticides, to induce micronuclei in vitro in cultured Chinese hamster ovary

- cells and in vivo in BALB/c mice. *Environ Mol Mutagen*, 29(4), 386-93, 1997.
- 13)Hemavathy KC, Krishnamurthy NB, Evaluation of lannate 20, a carbamate pesticide in the germ cells of male mice. *Environ Res*, 42(2), 362-5, 1987.
 - 14)Bolognesi C, Peluso M, Degan P, Rabboni R, Munnia A, Abbondandolo A, Genotoxic effects of the carbamate insecticide, methyomyl. II. In vivo studies with pure compound and the technical formulation, "Lannate 25". *Environ Mol Mutagen*, 24(3), 235-42, 1994.
 - 15)Ben-Dyke R, Sanderson DM, Noakes DN, Acute toxicity data for pesticides(1970). *World Review of Pest Control*, 9, 119-127, 1970.
 - 16)Mohamed A. H. Fahmy, Mallipudi M, Fukuto TR, Selective Toxicity of N,N'-Thiodicarbamates. *J Agric Food Chem*, 26(3), 550-557, 1978.

5 . ビンクロゾリン (Vinclozolin)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

職業的に暴露された男性従業員は、臨床症状や肝臓及び前立腺の変化、また血液学的異常がみられなかった。さらにテストステロン、FSH、LH の有意な変動が認められず、抗アンドロゲン作用はみられなかった¹⁾。

上記に対して、精子数を減少させ、子の性比に影響を与える dibromochloropropane (DBCP) 様の作用も考えられるとの指摘がある²⁾。

ビンクロゾリンを含む抗アンドロゲン作用を持つ物質の機序と臨床に関する総説である³⁾。

ホルモン様作用を持つ環境化学物質に関する総説である⁴⁾。

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

Long-Evans ラットの妊娠 14 日 - 分娩 3 日まで vinclozolin 0, 100, 200mg/kg/日を経口投与。投与群で出生後の雄の肛門 - 生殖器の距離の短縮が認められた。また、尿生殖器異常を持った雄が多発した⁵⁾。

去勢した SD ラットの精巣上体を用いてアンドロゲンレセプターへの vinclozolin (VC) とその代謝物の結合能およびテストステロン転換酵素に対する阻害作用などを観察。VC とその代謝物は酵素活性に影響を与えないが、VC の代謝物はアンドロゲンレセプター結合に拮抗作用あり⁶⁾。

去勢 SD ラットに vinclozolin 200mg/kg/日を 5 日間、p,p 1-DDE 200mg/kg/日を 5 日間、各々経口投与。両物質とも相対的な精囊、前立腺重量減少、精巣上体の核内アンドロゲンレセプター (AR) の減少。また AR 拮抗作用の指標となる teststerone-repressed prostatic message (TRPM-2) や C3 の観察において両物質は TRPM-2 と mRNA を誘導、C3mRNA を抑制。Vinclozolin と p,p 1-DDE がアンドロゲン依存遺伝子発現を変えることによって in vivo での抗アンドロゲン作用を示唆⁷⁾。

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

軽度な腎障害：ラット 腹腔 0.4, 1.0mmol/kg 1 日及び 2 日後⁸⁾

肝細胞の DNA 損傷 (-)：ラット 経口 0.003mg (混合 1mg) /kg/日 10 日間⁹⁾

子の発育障害、精巣及び前立腺の重量減少、生殖器異形：ラット 経口 100, 200mg/kg/日 妊娠 14 日間及び生後 3 日間⁵⁾

肝重量増加、肝ミクロゾーム酵素活性の増加：ウズラ 混餌 2000ppm 7 日間¹⁰⁾

代謝物がアンドロゲン受容体に拮抗：総説⁶⁾

4) 腫瘍発生に関する情報

該当する文献は見いだせなかった。

5) 変異原性に関する情報

姉妹染色分体交換 (SCE) 増加：培養牛リンパ球 17 μM 72 時間¹¹⁾

姉妹染色分体交換 (SCE) 増加：培養ヒトリンパ球 8.5 μM 72 時間¹²⁾

染色体異常増加：培養牛リンパ球 17 μM 72 時間¹¹⁾

染色体異常増加：培養ヒトリンパ球 8.5 μM 72 時間¹²⁾

6) 致死毒性に関する情報

LD50 10g/kg	ラット	経口 ¹³⁾
LD50 >10g/kg	ラット	経口 ¹⁴⁾
LD50 >29100mg/m ³ /4 時間	ラット	吸入 ¹³⁾
LD50 >2g/kg	ラット	経皮 ¹⁵⁾
LD50 10g/kg	マウス	経口 ¹³⁾

文 献

- 1) Zober A, Hoffmann G, Ott MG, Will W, Germann C, van Ravenzwaay B, Study of morbidity of personnel with potential exposure to vinclozolin. *Occup Environ Med*, 52(4), 233-41, 1995.
- 2) James WH, Is vinclozolin a reproductive hazard to men? *Occup Environ Med*, 54(4), 285, 1997.
- 3) Kelce WR, Wilson EM, Environmental antiandrogens: developmental effects, molecular mechanisms, and clinical implications. *J Mol Med*, 75(3), 198-207, 1997.
- 4) Sonnenschein C, Soto AM, An updated review of environmental estrogen and androgen mimics and antagonists. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 65(1-6), 143-50, 1998.
- 5) Gray LE Jr, Ostby JS, Kelce WR, Developmental effects of an environmental antiandrogen: the fungicide vinclozolin alters sex differentiation of the male rat. *Toxicol Appl Pharmacol*, 129(1), 46-52, 1994.
- 6) Kelce WR, Monosson E, Gamcsik MP, Laws SC, Gray LE Jr, Environmental hormone disruptors: evidence that vinclozolin developmental toxicity is mediated by antiandrogenic metabolites. *Toxicol Appl Pharmacol*, 126(2), 276-85, 1994.
- 7) Kelce WR, Lambright CR, Gray LE Jr, Roberts KP, Vinclozolin and p,p'-DDE alter androgen-dependent gene expression: in vivo confirmation of an androgen receptor-mediated mechanism. *Toxicol Appl Pharmacol*, 142(1), 192-200, 1997.
- 8) Rankin GO, Teets VJ, Nicoll DW, Brown PI, Comparative acute renal effects of three N-(3,5-dichlorophenyl)carboximide fungicides: N-(3,5-dichlorophenyl) succinimide, vinclozolin and iprodione. *Toxicology*, 56(3), 263-72, 1989.
- 9) Lodovici M, Casalini C, Briani C, Dolara P, Oxidative liver DNA damage in rats treated with pesticide mixtures. *Toxicology*, 117(1), 55-60, 1997.
- 10) Riviere JL, Bach J, Grolleau G, Effect of pyrethroid insecticides and N-(3,5-dichlorophenyl) dicarboximide fungicides on microsomal drug-metabolizing enzymes in the Japanese quail (*Coturnix coturnix*). *Bull Environ Contam Toxicol*, 31, 479-85, 1983.
- 11) Lioi MB, Scarfi MR, Santoro A, Barbieri R, Zeni O, Di Bernardino D, Ursini MV, Genotoxicity and oxidative stress induced by pesticide exposure in bovine lymphocyte cultures in vitro. *Mutat Res*, 403, 13-20, 1998.

- 12)Lioi MB, Scarfi MR, Santoro A, Barbieri R, Zeni O, Salvemini F, Di Berardino D, Ursini MV, Cytogenetic damage and induction of pro-oxidant state in human lymphocytes exposed in vitro to glyphosate, vinclozolin, atrazine, and DPX-E9636. Environ Mol Mutagen, 32, 39-46, 1998.
- 13)Vinclozolin. Pesticide Manual, 9, 859-60, 1991.
- 14)Marchand D, Lartaud G, Benoist M, Duchon-Doris J, Qu'est-ce que la vinchlozoline? (French). Defense des Vegetaux, 32, 72-86, 1978.
- 15)Vinclozolin. Farm Chemicals Handbook, C322, 1991.

2) ジチオカーバメイト系殺菌剤

1. マンコゼブ (Mancozeb)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

ジチオカーバメイト殺菌剤を防御対策をとらずに散布作業を行って高度の暴露を受けた労働者について、甲状腺刺激ホルモン (TSH) の増加、姉妹染色分体交換の頻度の上昇と染色体転座が認められた。甲状腺ホルモンのレベルには変化は認められなかった¹⁾。

低レベルで長期間の暴露による免疫系への影響を示唆する報告がある²⁾。

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

アルビノラット雄に mancozeb 0, 500, 1000, 1500mg/kg/日を 15-90 日間経口投与。体重比甲状腺重量の用量 - 投与期間に相関した増加。サイロイドペロキシダーゼの活性低下およびサイロキシン値の低下を認めた³⁾。

雄ラットに 1,000 mg/kg/日を 35 日間の経口投与で精巣中の精子数の減少と異常精子の増加が認められた⁴⁾。

SD ラットの妊娠 6-15 日に mancozeb 0, 1, 17, 55, 110, 890, 1890mg/m³, 6 時間/日, 粉塵暴露。55mg/m³ 以上で出血, 波状肋骨を持つ胎児が目立つが催奇形作用は不明確⁵⁾。

SD ラットの妊娠 11 日および NMRI マウスの妊娠 9 日または 13 日に mancozeb 0, 380, 730, 1320mg/kg を 1 回経口投与。1320mg/kg 投与群ラットで奇形 (水頭症, 口蓋裂等) 誘発。マウスでは認められず⁶⁾。

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

甲状腺重量 (体重比) 増加: ラット 経口 500mg/kg/日 90 日間⁷⁾

甲状腺濾胞細胞腫大及び過形成, コロイド消失: ラット 経口 1500mg/kg/日 360 日間⁷⁾

精巣重量 (体重比) 増加及び精巣上体重量減少: ラット 経口 1000mg/kg/日 180 日間⁸⁾

精子数減少: ラット 経口 1500mg/kg/日 360 日間⁸⁾

肝, 甲状腺重量 (体重比) 増加: ラット 混餌 75mg/kg/日 12 週間⁹⁾

甲状腺濾胞細胞過形成: ラット 混餌 113mg/kg/日 12 週間⁹⁾

腎, 副腎, 精巣重量 (体重比) 増加: ラット 混餌 253mg/kg/日 12 週間⁹⁾

4) 腫瘍発生に関する情報

皮膚腫瘍: マウス 塗布 100mg/kg×3 回/週 31 週間¹⁰⁾
総説¹¹⁾

5) 変異原性に関する情報

AMES 試験陰性: サルモネラ TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538

max5000 µg/プレート (±S9)¹²⁾
 姉妹染色分体交換 (SCE) 増加：培養ヒト末梢血リンパ球 25 µg/ml (-S9) 90 分間¹³⁾
 染色体異常増加：培養ヒト末梢血リンパ球 4 µg/ml 24 時間¹⁴⁾
 骨髓細胞の染色体異常増加：ラット 腹腔 5 µg/kg 24 時間後¹⁴⁾
 骨髓細胞の染色体異常増加：ラット 混餌 200ppm 280 日間¹⁴⁾
 骨髓細胞の染色体異常増加：マウス 経口 1g/kg/日 7 日間 24 時間後¹⁵⁾
 精巢細胞の染色体異常増加：マウス 経口 1g/kg/日 2 日間 24 時間後¹⁶⁾
 骨髓細胞の小核増加：マウス 経口 1g/kg/日 7 日間¹⁷⁾
 皮膚細胞で DNA 合成増加：マウス 皮膚塗布 2mg 24 時間¹⁸⁾

6) 致死毒性に関する情報

LD50 5g/kg ラット 経口¹⁹⁾
 LD50 >10g/kg ラット 経皮¹⁹⁾

文 献

- 1) Steenland K, Cedillo L, Tucker J, Hines C, Sorensen K, Deddens J, Cruz V, Thyroid hormones and cytogenetic outcomes in backpack sprayers using ethylenebis(dithiocarbamate) (EBDC) fungicides in Mexico. *Environ Health Perspect*, 105(10), 1126-30, 1997.
- 2) Colosio C, Barcellini W, Maroni M, Alcini D, Bersani M, Cavallo D, Galli A, Meroni P, Pastorelli R, Rizzardi GP, Soleo L, Foa V, Immunomodulatory effects of occupational exposure to mancozeb. *Arch Environ Health*, 51(6), 445-51, 1996.
- 3) Trivedi N, Kakkar R, Srivastava MK, Mithal A, Raizada RB, Effect of oral administration of fungicide-mancozeb on thyroid gland of rat. *Indian J Exp Biol*, 31(6), 564-6, 1993.
- 4) Khan PK, Sinha SP, Ameliorating effect of vitamin C on murine sperm toxicity induced by three pesticides (endosulfan, phosphamidon and mancozeb). *Mutagenesis*, 11(1), 33-6, 1996.
- 5) Lu MH, Kennedy GL Jr, Teratogenic evaluation of mancozeb in the rat following inhalation exposure. *Toxicol Appl Pharmacol*, 84(2), 355-68, 1986.
- 6) Larsson KS, Arnander C, Cekanova E, Kjellberg M, Studies of teratogenic effects of the dithiocarbamates maneb, mancozeb, and propineb. *Teratology*, 14(2), 171-83, 1976.
- 7) Kackar R, Srivastava MK, Raizada RB, Studies on rat thyroid after oral administration of mancozeb: morphological and biochemical evaluations. *J Appl Toxicol*, 17(6), 369-375, 1997.
- 8) Kackar R, Srivastava MK, Raizada RB, Induction of gonadal toxicity to male rats after chronic exposure to mancozeb. *Ind Health*, 35(1), 104-111, 1997.
- 9) Szepvolgyi J, Nagy K, Sajgone Vukan K, Regoly-Merei A, Soos K, Toth K, Pinter A, Antal M, Subacute toxicological examination of Dithane M-45. *Food Chem Toxicol*, 27(8), 531-538, 1989.
- 10) Shukla Y, Antony M, Kumar S, Mehrotra NK, Carcinogenic activity of a carbamate fungicide, mancozeb on mouse skin. *Cancer Lett*, 53(2-3), 191-195, 1990.
- 11) Hurley PM, Mode of carcinogenic action of pesticides inducing thyroid follicular cell tumors in rodents. *Environ Health Perspect*, 106(8), 437-445, 1998.

- 12)Moriya M, Ohta T, Watanabe K, Miyazawa T, Kato K, Shirasu Y, Further mutagenicity studies on pesticides in bacterial reversion assay systems. *Mutat Res*, 116(3-4), 185-216, 1983.
- 13)Perocco P, Santucci MA, Campani AG, Forti GC, Toxic and DNA-damaging activities of the fungicides mancozeb and thiram (TMTD) on human lymphocytes in vitro. *Teratog Carcinog Mutagen*, 9(2), 75-81, 1989.
- 14)Georgian L, Moraru I, Draghicescu T, Dinu I, Ghizelea G, Cytogenetic effects of alachlor and mancozeb. *Mutat Res*, 116, 341-8, 1983.
- 15)Khan PK, Sinha SP, Antimutagenic efficacy of higher doses of vitamin C. *Mutat Res*, 298(3), 157-61, 1993.
- 16)Khan PK, Sinha SP, Vitamin C mediated amelioration of pesticide genotoxicity in murine spermatocytes. *Cytobios*, 80(323), 199-204, 1994.
- 17)Khan PK, Sinha SP, Impact of higher doses of vitamin C in modulating pesticide genotoxicity. *Teratog Carcinog Mutagen*, 14(4), 175-81, 1994.
- 18)Gupta KP, Mehrotra NK, Status of ornithine decarboxylase activity and DNA synthesis in mancozeb-exposed mouse skin. *Carcinogenesis*, 13(1), 131-3, 1992.
- 19)Agrochemicals Handbook, with updates. A251, 1986. (cited from RTECS)

2. マンネブ (Maneb)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

ジチオカーバメート殺虫剤を防御対策をとらずに散布作業を行い、高度の暴露を受けた労働者について、甲状腺刺激ホルモン (TSH) の増加、姉妹染色分体交換の頻度の上昇と染色体転座が認められた。甲状腺ホルモンのレベルには変化は認められなかった¹⁾。

ポテトプラントに maneb 溶液をスプレーする作業後、急性腎不全を起こし、腎機能は回復したが糸球体の微小変化を伴うステロイド依存性ネフローゼ症候群を起こした報告がある²⁾。

慢性の暴露 (2年間) を受けた後、パーキンソン氏病を発症した報告がある³⁾。

Maneb と zineb を主成分とする殺虫剤の長期間暴露の末梢および自律神経系におよぼす影響についての報告がある⁴⁾。

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

Wistar ラット雄に maneb 5-200mg/kg を腹腔内投与。Maneb は視床下部、下垂体レベルで内因性 TRH に対する作用を通して TSH 分泌を阻害する。ドーパミン ハイドロキシラーゼの阻害によるものか⁵⁾。

雄ラットに maneb 500, 1000, 1500 mg/kg/日を 15 日~90 日まで経口投与すると甲状腺の体重比は 500, 1000 mg/kg 投与群では 60 日目以上で増加, 1000, 1500 mg/kg 投与群では 30 日目以上で増加, thyroid peroxidase 活性は 1500 mg/kg 投与群では 30 日目以上で上昇, 血清中の T4 濃度は 500, 1000 mg/kg 投与群では 30 日目以上で上昇, 90 日目の甲状腺はコロイドを欠損した状態で濾胞細胞の肥厚と過形成⁶⁾。

白色レグホン受精卵を maneb 0.5, 1.5, 4.5, 13.5g/l の水溶液に 30 秒浸漬後 19 日間孵卵し, 胚子の異常を観察。両側性の肢の異常が用量に比例して増加⁷⁾。

SD ラットの妊娠 11 日に maneb 400, 700, 1420mg/kg を経口投与。700mg/kg 以上で用量に相関した奇形誘発⁸⁾。

ラットの妊娠 11 または 13 日に maneb 0.5, 1.0, 2.0, 4.0g/kg を 1 回経口投与。妊娠 2-21 日に maneb 125, 250, 500mg/kg/日を連続経口投与。妊娠 11 または 13 日の 1 回投与で 1.0-4.0g/kg 投与群で高頻度に奇形誘発, 連続投与では奇形は認められなかった⁹⁾。

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

甲状腺重量増加, 機能低下: ラット 混餌 1000ppm 2年間¹⁰⁾

甲状腺機能低下: マウス 混餌 240ppm 79週間¹⁰⁾

腎障害 (母親, 生後1日子): 経口 妊娠ラット 250ppm×5日/週 16日間¹¹⁾

皮膚毒性: イヌ 塗布 0.1% (4µl/cm²)/日 7日間¹²⁾

総説¹³⁾

4) 腫瘍発生に関する情報

肝腫瘍: マウス 混餌 2400ppm 79週間¹⁰⁾

5) 変異原性に関する情報

AMES 試験陰性：サルモネラ TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 max5000 µg/プレート (± S9)¹⁴⁾

姉妹染色分体交換 (SCE) 増加：ニワトリ胚 13.5g/l 30 秒間¹⁵⁾

骨髄細胞の染色体異常増加：マウス 腹腔 30mg/kg 24 時間後¹⁶⁾

骨髄細胞の小核増加：マウス 経口 1000mg/kg 30 時間後¹⁷⁾

6) 致死毒性に関する情報

LD50 3g/kg ラット 経口¹⁸⁾

LD50 2600mg/kg マウス 経口¹⁸⁾

LD50 >5g/kg ラット 経皮¹⁹⁾

文 献

- 1) Steenland K, Cedillo L, Tucker J, Hines C, Sorensen K, Deddens J, Cruz V, Thyroid hormones and cytogenetic outcomes in backpack sprayers using ethylenebis(dithiocarbamate) (EBDC) fungicides in Mexico. *Environ Health Perspect*, 105(10), 1126-30, 1997.
- 2) de Carvalho E, Faria V, Loureiro A, Miranda V, Acute renal failure and nephrotic syndrome after maneb exposure. A new case with light and electron microscopic study. *Acta Med Port*, 2(4-5), 215-8, 1989.
- 3) Meco G, Bonifati V, Vanacore N, Fabrizio E, Parkinsonism after chronic exposure to the fungicide maneb (manganese ethylene-bis-dithiocarbamate). *Scand J Work Environ Health*, 20(4), 301-5, 1994.
- 4) Ruijten MW, Salle HJ, Verberk MM, Smink M, Effect of chronic mixed pesticide exposure on peripheral and autonomic nerve function. *Arch Environ Health*, 49(3), 188-95, 1994.
- 5) Laisi A, Tuominen R, Mannisto P, Savolainen K, Mattila J, The effect of maneb, zineb, and ethylenethiourea on the humoral activity of the pituitary-thyroid axis in rat. *Arch Toxicol Suppl*, 8, 253-8, 1985.
- 6) Trivedi N, Kakkar R, Srivastava MK, Mithal A, Raizada RB, Effect of oral administration of fungicide-mancozeb on thyroid gland of rat. *Indian J Exp Biol*, 31(6), 564-6, 1993.
- 7) Maci R, Arias E, Teratogenic effects of the fungicide maneb on chick embryos. *Ecotoxicol Environ Saf*, 13(2), 169-73, 1987.
- 8) Larsson KS, Arnander C, Cekanova E, Kjellberg M, Studies of teratogenic effects of the dithiocarbamates maneb, mancozeb, and propineb. *Teratology*, 14(2), 171-83, 1976.
- 9) Petrova-Vergieva T, Ivanova-Tchemishanska L, Assessment of the teratogenic activity of dithiocarbamate fungicides. *Food Cosmet Toxicol*, 11(2), 239-44, 1973.
- 10) FAO/WHO, Pesticide Residues in Food-1992 Evaluation. Part - Toxicology, World Health Organization, WHO/PCS/93, 34, 1993.
- 11) Guven K, Deveci E, Akba O, Onen A, de Pomerai D, The accumulation and histological effects of organometallic fungicides Propineb and Maneb in the kidneys of fetus and female rats during pregnancy. *Toxicol Lett*, 99(2), 91-98, 1998.

- 12)Kimura T, Kuroki K, Doi K, Dermatotoxicity of agricultural chemicals in the dorsal skin of hairless dogs. *Toxicol Pathol*, 26(3), 442-447, 1998.
- 13)Vettorazzi G, Almeida WF, Burin GJ, Jaeger RB, Puga FR, Rahde AF, Reyes FG, Schwartsman S, International safety assessment of pesticides: dithiocarbamate pesticides, ETU, and PTU--a review and update. *Teratog Carcinog Mutagen*, 15(6), 313-337, 1995-96.
- 14)Moriya M, Ohta T, Watanabe K, Miyazawa T, Kato K, Shirasu Y, Further mutagenicity studies on pesticides in bacterial reversion assay systems. *Mutat Res*, 116(3-4), 185-216, 1983.
- 15)Arias E, Sister-chromatid exchanges and chromosomal aberrations in chick embryos after treatment with the fungicide maneb. *Mutat Res*, 206(2), 271-3, 1988.
- 16)Gautam DC, Kapoor L, Genotoxic effects of dithane M-45 on the bone marrow cells of mice in vivo. *Experientia*, 47(3), 280-2, 1991.
- 17)Hemavathi E, Rahiman MA, Effect of Ziram, Thiram, and Dithane M-45 on bone marrow cells of mice-assessed by micronucleus test. *Bull Environ Contam Toxicol*, 56(2), 190-6, 1996.
- 18)Gigiena i Sanitariya, 36(5), 22, 1971.
- 19)Agrochemicals Handbook, with updates. A252, 1983. (cited from RTECS)

3 . メチラム (Metiram)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

葡萄園における metiram を含む殺虫剤の暴露による皮膚炎の報告がある¹⁾。
ジチオカーバメート系を含む殺虫剤の安全性の評価²⁾。

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

線毛原生動物 (Colpidium campylum) を metiram 0.01 , 0.1 , 1 , 10mg/l 濃度で飼育すると 10mg/l 濃度群で死亡し , 0.178mg/l の銅を加えると 1mg/l 濃度群で死亡³⁾。

3)の項に甲状腺機能亢進と低下の報告あり。

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

甲状腺機能亢進 : マウス 混餌 1000ppm 88 週間⁴⁾ ; T4 レベルの上昇

甲状腺ろ胞上皮細胞軽度の肥大及び空胞化 : マウス 混餌 3000ppm 3 ヶ月間⁵⁾

甲状腺重量増加及び機能低下 : ラット 混餌 960ppm 3 ヶ月間⁵⁾ ; T4 レベルの低下

甲状腺ろ胞過形成及び機能低下 : サル 経口 15mg/kg/日 26 週間⁵⁾ ; T3 及び T4 レベルの低下 , 甲状腺重量増加

甲状腺ろ胞過形成及び機能低下 : イヌ 混餌 1000ppm 52 週間⁵⁾ ; T4 レベルの低下

筋萎縮 : ラット 混餌 320ppm 111-119 週間⁵⁾

総説⁵⁾

4) 腫瘍発生に関する情報

該当する文献は見いだせなかった。

5) 変異原性に関する情報

遺伝子交換増加 : 酵母 D4 500ppm 4 時間⁶⁾

6) 致死毒性に関する情報

LD50 2850mg/kg ラット 経口⁷⁾

LD50 >2g/kg ラット 経皮⁸⁾

LC50 >5700mg/m³/4 時間 ラット 吸入⁹⁾

LD50 2630mg/kg マウス 経口¹⁰⁾

文 献

- 1) Koch P, Occupational allergic contact dermatitis and airborne contact dermatitis from 5 fungicides in a vineyard worker. Cross-reactions between fungicides of the dithiocarbamate group? Contact Dermatitis, 34(5), 324-9, 1996.
- 2) Vettorazzi G, Almeida WF, Burin GJ, Jaeger RB, Puga FR, Rahde AF, Reyes FG, Schvartsman S, International safety assessment of pesticides: dithiocarbamate pesticides, ETU, and PTU--a review and update. Teratog Carcinog Mutagen, 15(6), 313-37, 1995-96.

- 3) Bonnemain H, Dive D, Studies on synergistic toxic effects of copper and dithiocarbamate pesticides with the ciliate protozoan *Colpidium campylum* (Stokes). *Ecotoxicol Environ Saf*, 19(3), 320-6, 1990.
- 4) FAO/WHO, Pesticide Residues in Food-1993. FAO Plant Production and Protection Paper, 122, 1994.
- 5) FAO and WHO working group, Metiram, Pesticide Residues in Food-1993. Toxicology Evaluations. 311-331, 1994.
- 6) Siebert D, Zimmermann FK, Lemperle E, Genetic effects of fungicides. *Mutat Res*, 10(6), 533-43, 1970.
- 7) Vrachebnae Delo. *Medical Practice*, (9), 130-133, 1975.
- 8) Pesticide Manual, 9, 864, 1991.
- 9) Farm Chemicals Handbook. C202, 1991.
- 10) Veterinariya. *Veterinary Science*, 56(6), 59, 1980. (cited from RTECS)

4 . ジネブ (Zineb)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

オランダでカーネーションの温室栽培に殺虫剤として使用する時、皮膚や呼吸器への暴露がみられる。噴霧は粉体より皮膚暴露が7倍も高い¹⁾。

オランダの球根栽培農家で消毒に zineb と maneb を用いる。その際皮膚及び呼吸器への暴露があり、軽減のための方法を比較している²⁾。

Maneb と zineb の暴露で通常起こる障害は、皮膚炎や結膜炎、鼻炎、咽頭炎、気管支炎である。キュウリ栽培で急性中毒により行動変化及び中枢神経障害が認められる³⁾。

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

ヒト thyroid peroxidase (TPO) 遺伝子を組み込んだハムスター卵巣細胞を用いて、甲状腺に毒性を示すジチオカーバメイト系化合物の標的分子と考えられる TPO の活性について調べている。Zineb 5 μ M 濃度で TPO の活性が阻害された⁴⁾。

ラット雄に zineb 50 ppb 添加飼料を5日間摂取で血清中のサイロキシン (T4) 濃度の低下を認めた⁵⁾。

ラット雄に zineb 1000 mg/kg/日を30日間経口投与。下垂体と甲状腺の重量増加。甲状腺は濾胞細胞の高さと濾胞範囲の増加。精巣は変性した輸精管の内腔に壊死細胞と巨大細胞の出現⁶⁾。

ラット雄に zineb 5, 20, 50, 100, 200mg/kg を腹腔内投与。20mg/kg 濃度以上の投与群で血清中の thyroid-stimulating hormone (TSH) 濃度が低下⁷⁾。

ウサギ雄に zineb 0.3, 0.6%添加飼料を90日間摂取。甲状腺重量は10倍に増加、精巣重量は0.6%投与群で低下、血清中のトリヨードサイロニン (T3) の濃度は低下するが、サイロキシン (T4) 濃度は0.6%投与群でのみ低下。テストステロン濃度は不変、精巣中の glutathione S-transferase 活性の上昇、コロイド分泌による甲状腺濾胞細胞の肥大を伴う膠質性甲状腺腫⁸⁾。

ラットの妊娠11または13日に zineb 1, 2, 4, 8g/kg を1回経口投与および妊娠2-21日に zineb 125, 250, 500, 1000mg/kg/日を連続経口投与。また妊娠4-21日, 5-21日, 6-21日, 7-21日に zineb 100mg/m³, 4時間/日を暴露。妊娠11または13日1回投与の4, 8g/kg 群で高頻度に奇形誘発。連続および暴露レベルの量では奇形誘発されず⁹⁾。

Dithiocarbamates の化学的性質や代謝および発癌性、催奇形性、変異原性などに関する総説。Zineb はラットで軽い甲状腺の過形成を示す¹⁰⁾。

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

甲状腺機能障害, 低血糖症: ラット 混餌 5-500ppb 5日間⁵⁾

体重減少, 甲状腺機能障害, 血中サイロキシン濃度低下, 甲状腺重量増加, 甲状腺濾胞過形成, 精巣精原細胞の核濃縮: ウシ 経口 200mg/kg/日 80日間¹¹⁾

甲状腺刺激ホルモンの分泌抑制: ラット 腹腔 70-500mg/kg 30分後⁷⁾

甲状腺過形成, 肺腫瘍: ラット 混餌 500-1000ppm 2年間¹²⁾

体重減少, 甲状腺肥大, 肝重量増加及び糖原症, ヘモグロビン濃度及び赤血球・白血球

数減少 血中 T3 及び T4 の減少 血中コレステロールの増加: ウサギ 混餌 0.3, 0.6%
90 日間⁸⁾

甲状腺肥大, 甲状腺機能低下, 精巣重量及び生殖細胞減少, 肝糖原症, 肝臓の滑面小胞
体の増殖: ウシ 混餌 4, 40mg/kg/日 270 日間¹³⁾

甲状腺及び下垂体重量増加, 甲状腺濾胞増生, 精巣重量変化なし, 精細管の変性及び壊
死: ラット 混餌 1000mg/kg/日 30 日間⁶⁾

接触性皮膚炎: モルモット 感作試験¹⁴⁾

4) 腫瘍発生に関する情報

該当する文献は見いだせなかった。

5) 変異原性に関する情報

AMES 試験陰性: サルモネラ TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 max5000 µg/プレ
ート(±S9)¹⁵⁾

骨髄染色体異常若干の増加: マウス 腹腔 30mg/kg 24 時間後¹⁶⁾

劣性致死増加: ショウジョウバエ 混餌 0.5% 24 時間後¹⁷⁾

6) 致死毒性に関する情報

LD50 1850mg/kg ラット 経口¹⁸⁾

LD50 >5000mg/kg ラット 経口¹⁹⁾

LD50 >2500mg/kg ラット 経皮¹⁹⁾

LD50 7600mg/kg マウス 経口²⁰⁾

文 献

- 1) Brouwer DH, Brouwer R, De Mik G, Maas CL, van Hemmen JJ, Pesticides in the cultivation of carnations in greenhouses: Part I--Exposure and concomitant health risk. Am Ind Hyg Assoc J, 53(9), 575-81, 1992.
- 2) Brouwer DH, Brouwer EJ, van Hemmen JJ, Assessment of dermal and inhalation exposure to zineb/maneb in the cultivation of flower bulbs. Ann Occup Hyg, 36(4), 373-84, 1992.
- 3) Israeli R, Sculsky M, Tiberin P, Acute intoxication due to exposure to maneb and zineb. A case with behavioral and central nervous system changes. Scand J Work Environ Health, 9(1), 47-51, 1983.
- 4) Marinovich M, Guizzetti M, Ghilardi F, Viviani B, Corsini E, Galli CL, Thyroid peroxidase as toxicity target for dithiocarbamates. Arch Toxicol, 71(8), 508-12, 1997.
- 5) Nebbia C, Fink-Gremmels J, Acute effects of low doses of zineb and ethylenethiourea on thyroid function in the male rat. Bull Environ Contam Toxicol, 56(5), 847-52, 1996.
- 6) Raizada RB, Datta KK, Dikshith TS, Effect of zineb on male rats. Bull Environ Contam Toxicol, 22(1-2), 208-13, 1979.
- 7) Laisi A, Tuominen R, Mannisto P, Savolainen K, Mattila J, The effect of maneb, zineb, and ethylenethiourea on the humoral activity of the pituitary-thyroid axis in rat. Arch Toxicol Suppl,

- 8, 253-8, 1985.
- 8) Nebbia C, Dacasto M, Valenza F, Burdino E, Ugazio G, Fink-Gremmels J, Effects of the subchronic administration of zinc ethylene-bis-dithiocarbamate (zineb) to rabbits. *Vet Hum Toxicol*, 37(2), 137-42, 1995.
 - 9) Petrova-Vergieva T, Ivanova-Tchemishanska L, Assessment of the teratogenic activity of dithiocarbamate fungicides. *Food Cosmet Toxicol*, 11(2), 239-44, 1973.
 - 10) Fishbein L, Environmental health aspects of fungicides. I. Dithiocarbamates. *J Toxicol Environ Health*, 1(5), 713-35, 1976.
 - 11) Nebbia C, Ferrero E, Valenza F, Castagnaro M, Re G, Gennaro Soffietti M, Pathologic changes, tissue distribution, and extent of conversion to ethylenethiourea after subacute administration of zinc ethylene-bis-dithiocarbamate (zineb) to calves with immature rumen function. *Am J Vet Res*, 52(10), 1717-22, 1991.
 - 12) Smith RB, Finnegan JK, Larson PS, Sahyoun PF, Dreyfuss ML, Haag HB, Toxicologic studies on zinc and disodium ethylene bisdithiocarbamates. *J Pharmacol Exp Therap*, 109, 159-66, 1953.
 - 13) Gennaro Soffietti M, Nebbia C, Biolatti B, Re G, Castagnaro M, Cottino F, Guarda F, Toxicology of fungicides: effects of 270 days administration of zinc ethylene-bis-dithiocarbamate in Friesian cattle. *Schweiz Arch Tierheilkd*, 130(12), 657-72, 1988.
 - 14) Matsushita T, Arimatsu Y, Nomura S, Experimental study on contact dermatitis caused by dithiocarbamates maneb, mancozeb, zineb, and their related compounds. *Int Arch Occup Environ Health*, 37(3), 169-78, 1976.
 - 15) Moriya M, Ohta T, Watanabe K, Miyazawa T, Kato K, Shirasu Y, Further mutagenicity studies on pesticides in bacterial reversion assay systems. *Mutat Res*, 116(3-4), 185-216, 1983.
 - 16) Gautam DC, Kapoor L, Genotoxic effects of dithane M-45 on the bone marrow cells of mice in vivo. *Experientia*, 47, 280-2, 1991.
 - 17) Tripathy NK, Dey L, Majhi B, Das CC, Genotoxicity of zineb detected through the somatic and germ-line mosaic assays and the sex-linked recessive-lethal test in *Drosophila melanogaster*. *Mutat Res*, 206, 25-31, 1988.
 - 18) Ryazanova RA, On the toxic properties of zineb pesticide (Russian). *Gigiena I Sanitariya*, 31(10), 25-9, 1966.
 - 19) Gaines TB, Acute toxicity of pesticides. *Toxicol Appl Pharmacol*, 14, 515-34, 1969.
 - 20) Lee CC, Russell JQ, Minor JL, Oral toxicity of ferric dimethyl-dithiocarbamate (ferbam) and tetramethylthiuram disulfide (thiram) in rodents. *J Toxicol Environ Health*, 4(1), 93-106, 1978.

5 . ジラム (Ziram)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

総説：接触性皮膚炎の症例が認められる¹⁾ .

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

ヒト thyroid peroxidase(TPO) 遺伝子を組み込んだハムスター卵巣細胞を用いて，甲状腺に毒性を示すジチオカーバメイト系化合物の標的分子と考えられる TPO の活性について調べている . Ziram 5 μ M 濃度で TPO の活性が阻害された²⁾ .

SD ラットの妊娠 1-5 日に ziram 0 , 25 , 50 , 100mg/kg/日を経口投与または妊娠 6-15 日に ziram 0 , 12.5 , 25 , 50 , 100mg/kg/日を経口投与 . 妊娠 1-5 日投与の 100mg/kg 群で化骨遅延，妊娠 6-15 日投与の 50 , 100mg/kg 群で吸収胚の増加，25mg/kg 以上で胎児体重減少，100mg/kg 群で奇形胎児増加³⁾ .

C3H および AK マウスの雄に ziram 0.1 , 0.2mg%を 3 週間経口投与後無処置雌と交配 . 出生した子供に骨格奇形 (脊柱後彎，側彎等) 誘発⁴⁾ .

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

精子の形態異常：マウス 腹腔 50 , 100mg/kg 及び 25mg/kg/日 5 日間 1 ヶ月後⁵⁾
母体の体重減少，子への影響はなし，但し高濃度で雌の出生率増加：ラット 混餌
0.025 , 0.05% 妊娠 6-15 日間⁶⁾

後肢骨端の異常：ラット 混餌 2000ppm 104 週間⁷⁾

脳内ノルエピネフィリンの減少，受精率の低下：ニワトリ 経口 2.5-20mg/kg
2 時間後⁸⁾

肝 DNA 損傷：ラット 腹腔 25 , 50mg/kg 4 時間後⁹⁾

精細管の膨化，精子形成不全，受精率の低下，骨格奇形：マウス 経口 0.1 , 0.2mg% 3
週間⁴⁾

発育障害，その他 (-)：ラット 混餌 0.25 , 0.5% 4 週間¹⁰⁾

貧血，肝臓及び脾臓重量の増加：ラット 混餌 500-10000ppm 4 週間¹¹⁾

発育障害，貧血，下腿筋重量の減少，脾臓及び甲状腺重量の増加，甲状腺濾胞肥大，
胃粘膜角化亢進：ラット 混餌 200 , 2000ppm 24 ヶ月間¹¹⁾

4) 腫瘍発生に関する情報

甲状腺癌：雄ラット 混餌 300 , 600ppm 103 週間¹²⁾

肺及び気管支腫瘍：雌マウス 混餌 600 , 1200ppm 103 週間¹²⁾

発癌 (-)：ラット 混餌 20 , 200 , 2000ppm 24 ヶ月間¹¹⁾

発癌 (-)：マウス 混餌 600 , 1200ppm 103 週間¹¹⁾

総説¹⁾

5) 変異原性に関する情報

AMES 試験陽性：サルモネラ TA100 50 μ g/プレート (\pm S9)¹³⁾

遺伝子交換増加：酵母 D4 1000ppm 4時間¹⁴⁾
 劣性致死増加：ショウジョウバエ 0.0013% 24時間¹⁵⁾
 不定期 DNA 合成陰性：ラット肝細胞 7.5µg/ml 24時間¹⁶⁾
 姉妹染色分体交換 (SCE) 増加：培養ヒトリンパ球 0.1µM 72時間¹⁷⁾
 小核増加：培養ヒトリンパ球 0.1µM 72時間¹⁷⁾
 小核試験陰性：マウス 腹腔 15mg/kg 30時間後¹⁸⁾
 骨髄細胞の小核増加：マウス 経口 100mg/kg 30時間後¹⁹⁾

6) 致死毒性に関する情報

LD50	267mg/kg	ラット	経口 ²⁰⁾
LC50	81mg/m ³ /4時間	ラット	吸入 ²⁰⁾
LD50	>6g/kg	ラット	経皮 ²¹⁾
LD50	480mg/kg	マウス	経口 ²²⁾
LC50	>1056mg/m ³ /2時間	マウス	吸入 ²³⁾

文 献

- 1) IARC, Ziram. International Agency for Research on Cancer Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 53, 1991.
- 2) Marinovich M, Guizzetti M, Ghilardi F, Viviani B, Corsini E, Galli CL, Thyroid peroxidase as toxicity target for dithiocarbamates. Arch Toxicol, 71(8), 508-12, 1997.
- 3) Giavini E, Vismara C, Broccia ML, Pre- and postimplantation embryotoxic effects of zinc dimethyldithiocarbamate (Ziram) in the rat. Ecotoxicol Environ Saf, 7(6), 531-7, 1983.
- 4) Cilievici O, Craciun C, Ghidus E, Decreased fertility, increased dominant lethals, skeletal malformations induced in the mouse by Ziram fungicide. Morphol Embryol (Bucur), 29(3), 159-65, 1983.
- 5) Hemavathi E, Rahiman MA, Toxicological effects of ziram, thiram, and dithane M-45 assessed by sperm shape abnormalities in mice. J Toxicol Environ Health, 38(4), 393-8, 1993.
- 6) Ema M, Itami T, Ogawa Y, Kawasaki H, Developmental toxicity evaluation of zinc dimethyldithiocarbamate (Ziram) in rats. Bull Environ Contam Toxicol, 53(6), 930-6, 1994.
- 7) Enomoto A, Harada T, Maita K, Shirasu Y, Epiphyseal lesions of the femur and tibia in rats following oral chronic administration of zinc dimethyldithiocarbamate (ziram). Toxicology, 54(1), 45-58, 1989.
- 8) Serio R, Long RA, Taylor JE, Tolman RL, Weppelman RM, Olson G, The antifertility and antiadrenergic actions of thiocarbamate fungicides in laying hens. Toxicol Appl Pharmacol, 72(2), 333-42, 1984.
- 9) Scarabelli L, Giannoni P, Malfatto C, Bolognesi C, Cesarone CF, Relationship between poly(ADP-ribose) polymerase activity and DNA damage induced by zinc dithiocarbamates in mouse and rat liver. Mutat Res, 302(1), 1-6, 1993.
- 10) Hodge HC, Maynard EA, Downs W, Blanchet HJ, Jones CK, Acute and short-term oral toxicity tests of ferric dimethyldithiocarbamate (Ferbam) and zinc dimethyldithiocarbamate

- (Ziram). *J Am Pharmac Assoc*, 41, 662-5, 1952.
- 11)大内新興化学工業株式会社, ジラムの毒性試験の概要. *日本農薬学会誌*, 17, S155-8, 1992.
 - 12)NTP, Carcinogenesis Bioassay of Ziram. National Toxicology Program Technical Report Series No. 238, 1983.
 - 13)Moriya M, Ohta T, Watanabe K, Miyazawa T, Kato K, Shirasu Y, Further mutagenicity studies on pesticides in bacterial reversion assay systems. *Mutat Res*, 116(3-4), 185-216, 1983.
 - 14)Siebert D, Zimmermann FK, Lemperle E, Genetic effects of fungicides. *Mutat Res*, 10(6), 533-43, 1970.
 - 15)Tripathy NK, Majhi B, Dey L, Das CC, Genotoxicity of ziram established through wing, eye and female germ-line mosaic assays and the sex-linked recessive lethal test in *Drosophila melanogaster*. *Mutat Res*, 224, 161-9, 1989.
 - 16)Shaddock JG, Robinson BY, Casciano DA, Effect of pretreatment with hepatic mixed-function oxidase inducers on the genotoxicity of four rat carcinogens in the hepatocyte/DNA repair assay. *Mutagenesis*, 5, 387-91, 1990.
 - 17)Ardito G, Bigatti P, Lamberti L, Increased frequencies of sister chromatid exchanges and micronuclei in "in vitro" lymphocyte cultures treated with the fungicides thiram and ziram. *Boll Soc Ital Biol Sper*, 73, 1-7, 1997.
 - 18)Crebelli R, Zijno A, Conti L, Crochi B, Leopardi P, Marcon F, Renzi L, Carere A, Further in vitro and in vivo mutagenicity assays with thiram and ziram fungicides: bacterial reversion assays and mouse micronucleus test. *Teratog Carcinog Mutagen*, 12, 97-112, 1992.
 - 19)Hemavathi E, Rahiman MA, Effect of Ziram, Thiram, and Dithane M-45 on bone marrow cells of mice-assessed by micronucleus test. *Bull Environ Contam Toxicol*, 56(2), 190-6, 1996.
 - 20)United States Environmental Protection Agency. (cited from RTECS)
 - 21)Ziram. *Farm Chemicals Handbook*. C329, 1991.
 - 22)Korablev MV, Toxicity of dithiocarbamic acid derivatives and of compounds structurally similar compounds (Russian). *Farmakologiya I Toksikologiya*, 28, 230-3, 1965.
 - 23)Enikeev V.Kh, Problems of industrial hygiene in the production of ziram A chemical poison substance (Russian). *Gigiena Truda I Professional' nye Zabolevaniya*, 12(4), 12-6, 1968.

3) 有機塩素系殺虫剤

a) アルドリン、ディルドリン

1. アルドリン (Aldrin)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

1990～1991年にかけて西オーストラリアで母乳中の有機塩素系殺虫剤の分析を行った結果、90%の乳児が ADI を越える dieldrin を摂取していた¹⁾。

トルコで51名の母乳中の有機塩素系殺虫剤の分析を行い、その88%から平均 $47 \pm 9 \mu\text{g}/100\text{g milk}$ の aldrin , 19%から $6.7 \pm 3 \mu\text{g}/100\text{g milk}$ の dieldrin が検出されたが、いずれも ADI 以下であった²⁾。

米国のアイオワとノースカロライナ州で、血清中の有機塩素系殺虫剤の濃度を測定、アイオワの農業従事者および配偶者の血清から高濃度の dieldrin が検出された³⁾。

ヒトの脂肪組織中の aldrin の分析では、1970年代アルゼンチンおよびポーランドで検出された報告があるだけである。代謝産物の dieldrin が検出される⁴⁾。

職業上の暴露の報告がある^{5,6)}。

アジア、太平洋諸国の食品中の有機塩素系殺虫剤の分析で、aldrin, dieldrin はタイ・マレーシアの肉類から顕著に、インドの野菜の一部から高濃度 ($>1 \mu\text{g}/\text{g}$) 検出された。オーストラリア、ニュージーランドにおける aldrin による食品汚染はアジアの発展途上国よりは低い、米国、日本よりは高かった⁷⁾。

オーストラリア、パプアニューギニアの酪農製品から平均 $14\text{ng}/\text{g}$, 魚類から $10\text{ng}/\text{g}$, 家畜の肉から $5.4\text{ng}/\text{g}$ の aldrin, dieldrin が検出された⁸⁾。

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

Wistar ラットの幼若雌および卵巣摘出動物に aldrin $1\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ を 3 日間皮下投与。子宮重量増加および子宮内膜の肥厚と腺増殖を認めた⁹⁾。

Wistar ラット雄に aldrin $150 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を 13 及び 26 日間腹腔内投与。血漿中テストステロン, LH, FSH 濃度の低下, 精子数減少および精子形成の退行性変化を認めた¹⁰⁾。

Wistar ラット幼若雌 (22 日齢) 及び卵巣摘出動物に aldrin $1\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ を 3 日間皮下投与。幼若, 卵巣摘出ラット共に有意な子宮重量増加を認めた⁹⁾。

ハムスターの妊娠 7, 8 または 9 日に aldrin $50\text{mg}/\text{kg}$ ($1/2 \text{LD}_{50}$ 量) 1 回経口投与。妊娠 8 日投与で開眼, 口蓋裂, 彎曲足奇形児の発現が増加した。ICR マウスの妊娠 9 日に aldrin $25\text{mg}/\text{kg}$ ($1/2 \text{LD}_{50}$ 量) 1 回経口投与で開眼, 口蓋裂などの奇形発現増加¹¹⁾。

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

腎壊死及び肝壊死: ラット 混餌 50ppm 1年間¹²⁾

腎壊死及び肝壊死による死亡: ラット 混餌 100ppm <1年間¹²⁾

骨基質形成低下: ヤギ¹³⁾

肝細胞腫大, 膀胱出血: ラット 混餌 50ppm 2年間¹⁴⁾

肝重量増加：ラット 混餌 >2.5ppm 18 ヶ月¹⁵⁾
肝細胞核の肥大, 異常核分裂：ラット マウス 混餌 0.025% 90 日間¹⁶⁾
総説¹⁷⁾

4) 腫瘍発生に関する情報

肝癌：マウス 混餌 10ppm¹⁸⁾
発癌 (-)：ラット 混餌 5ppm 25 ヶ月間¹⁹⁾
総説¹⁷⁾

5) 変異原性に関する情報

AMES 試験陰性：サルモネラ TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538
max5000 µg/プレート(±S9)²⁰⁾
修復試験陰性：サルモネラ TA1538/TA1978, 大腸菌 K-12, WP2 0.125-2mg/ディスク²¹⁾
染色体異常増加：培養ヒト末梢血リンパ球 19.125 µg/ml 22時間²²⁾
骨髓細胞の染色体異常増加：ラット, マウス 腹腔 19.125mg/kg 2-5 時間後²²⁾
精子細胞の染色体異常増加：マウス 経口 19.5mg/kg/日 5日間 60日後²³⁾
肝細胞の DNA 合成増加：マウス 経口 10mg/kg 48 時間後²⁴⁾
不定期 DNA 合成増加：SV40 形質転換ヒト線維芽細胞 VA-4 1 µM(±S9)
8 時間²⁵⁾

6) 致死毒性に関する情報

LD50 39mg/kg ラット 経口²⁶⁾
LD50 45.9mg/kg ラット 経口¹⁶⁾
LD50 44mg/kg マウス 経口²⁷⁾
LD50 98mg/kg ラット 経皮²⁶⁾
LCLo 5800mg/m³/4 時間 ラット 吸入²⁸⁾
総説¹⁸⁾

文 献

- 1) Stevens MF, Ebell GF, Psaila-Savona P, Organochlorine pesticides in Western Australian nursing mothers. Med J Aust, 158(4), 238-41, 1993.
- 2) Basri Ustunbas H, Ozturk MA, Hasanoglu E, Dogan M, Organochlorine pesticide residues in human milk in Kayseri. Hum Exp Toxicol, 13(5), 299-302, 1994.
- 3) Brock JW, Melnyk LJ, Caudill SP, Needham LL, Bond AE, Serum levels of several organochlorine pesticides in farmers correspond with dietary exposure and local use history. Toxicol Ind Health, 14(1-2), 275-89, 1998.
- 4) Kutz FW, Wood PH, Bottimore DP, Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in human adipose tissue. Rev Environ Contam Toxicol, 120, 1-82, 1991.
- 5) Edwards JW, Priestly BG, Effect of occupational exposure to aldrin on urinary D-glucaric acid, plasma dieldrin, and lymphocyte sister chromatid exchange. Int Arch Occup Environ Health,

- 66(4), 229-34, 1994.
- 6) Brown DP, Mortality of workers employed at organochlorine pesticide manufacturing plants-- an update. *Scand J Work Environ Health*, 18(3), 155-61, 1992.
 - 7) Kannan K, Tanabe S, Giesy JP, Tatsukawa R, Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in foodstuffs from Asian and oceanic countries. *Rev Environ Contam Toxicol*, 152, 1-55, 1997.
 - 8) Kannan K, Tanabe S, Williams RJ, Tatsukawa R, Persistent organochlorine residues in foodstuffs from Australia, Papua New Guinea and the Solomon Islands: contamination levels and human dietary exposure. *Sci Total Environ*, 153(1-2), 29-49, 1994.
 - 9) Chatterjee S, Ray A, Bagchi P, Deb C, Estrogenic effects of aldrin and quinalphos in rats. *Bull Environ Contam Toxicol*, 48(1), 125-30, 1992.
 - 10) Chatterjee S, Ray A, Ghosh S, Bhattacharya K, Pakrashi A, Deb C, Effect of aldrin on spermatogenesis, plasma gonadotrophins and testosterone, and testicular testosterone in the rat. *J Endocrinol*, 119(1), 75-81, 1988.
 - 11) Ottolenghi AD, Haseman JK, Suggs F, Teratogenic effects of aldrin, dieldrin, and endrin in hamsters and mice. *Teratology*, 9(1), 11-6, 1974.
 - 12) Reuber MD, Significance of acute and chronic renal disease in Osborne-Mendel rats ingesting dieldrin or aldrin. *Clin Toxicol*, 17, 159-70, 1980.
 - 13) Singh KK, Jha GJ, Bone growth during chronic aldrin intoxication in goats. *Res Vet Sci*, 32(3), 283-288, 1982.
 - 14) Fitzhugh OG, Nelson AA, Quaife ML, Chronic oral toxicity of aldrin and dieldrin in rats and dogs. *Food Cosmet Toxicol*, 2, 551-562, 1964.
 - 15) Treon JF, Cleveeeland FP, Toxicity of certain chlorinated hydrocarbon insecticides for laboratory animals, with special reference to aldrin and dieldrin. *J Agricultural and Food Chemistry*, 3, 402-408, 1955.
 - 16) Song J, Harville WE, Carcinogenicity of aldrin and dieldrin in mouse and rat liver. *Fed Proc Fed Am Soc Exp Biol*, 23, 336, 1964.
 - 17) IPCS Aldrin and Dieldrin. International Programme on Chemical Safety, Environmental Health Criteria 91, 1989.
 - 18) Reuber MD, Histopathology of carcinomas of the liver in mice ingesting dieldrin or aldrin. *Tumori*, 62, 463-71, 1976.
 - 19) Deichmann WB, Keplinger M, Sala F, Glass E, Synergism among oral carcinogens. IV. The simultaneous feeding of four tumorigens to rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 11(1), 88-103, 1967.
 - 20) Moriya M, Ohta T, Watanabe K, Miyazawa T, Kato K, Shirasu Y, Further mutagenicity studies on pesticides in bacterial reversion assay systems. *Mutat Res*, 116(3-4), 185-216, 1983.
 - 21) Rashid KA, Mumma RO, Screening pesticides for their ability to damage bacterial DNA. *J Environ Sci Health [B]*, 21(4), 319-34, 1986.
 - 22) Georgian L, The comparative cytogenetic effects of aldrin and phosphamidon. *Mutat Res*, 31,

- 103-8, 1975.
- 23)Usha Rani MV, Reddy PP, Cytogenetic effects of aldrin and endosulfan in mice. IRCS Med Sci, 14, 1126-6, 1986.
 - 24)Miyagawa M, Takasawa H, Sugiyama A, Inoue Y, Murata T, Uno Y, Yoshikawa K, The in vivo-in vitro replicative DNA synthesis (RDS) test with hepatocytes prepared from male B6C3F1 mice as an early prediction assay for putative nongenotoxic (Ames-negative) mouse hepatocarcinogens. Mutat Res, 343, 157-183, 1995.
 - 25)Ahmed FE, Hart RW and Lewis NJ, Pesticide induced DNA damage and its repair in cultured human cells. Mutat Res, 42, 161-174, 1977.
 - 26)Gaines TB, Acute toxicity of pesticides . Toxicol Appl Pharmacol, 14, 515-534, 1969.
 - 27)Special Publication of the Entomological Society of America , 78-1, 12, 1978. (cited from RTECS)
 - 28)Izmerov NF, Toxicometric parameters of industrial toxic chemicals under single exposure, Moscow. Centre of International Projects GKNT, 73, 1982. (cited from RTECS)

2. ディルドリン (Dieldrin)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

ドイツにおいて 259 名の子供 (0~20 才, 悪性腫瘍 46 名, 良性腫瘍または先天奇形 33 名, 対照 183 名) の脂肪組織中の dieldrin を含む塩素系炭化水素の量を測定したが, 先天奇形や腫瘍との関連性は見いだされなかった¹⁾。

20 例のパーキンソン氏病患者の内, 6 例の脳から dieldrin が検出 (対照群は 14 例中 0, $p=0.03$) され, dieldrin とパーキンソン氏病との関連が示唆された²⁾。

米国のアイオワとノースカロライナ州で, 血清中の有機塩素系殺虫剤の濃度を測定, アイオワの農業従事者および配偶者の血清から高濃度の dieldrin が検出された³⁾。

職業上の暴露の報告がある⁴⁻⁶⁾。

ドイツとタンザニアの妊婦の脂肪組織の分析を行い, 平均それぞれ 29.6 ± 29.2 , $129.7 \pm 210.0 \mu\text{g}/\text{kg}$ の dieldrin が検出された⁷⁾。

1990~1991 年にかけて西オーストラリアで母乳中の有機塩素系殺虫剤の分析を行った結果, 90%の乳児が ADI を越える dieldrin を摂取していた⁸⁾。

トルコで 51 名の母乳中の有機塩素系殺虫剤の分析を行い, その 88%から $47 \pm 9 \mu\text{g}/100\text{g}$ milk の aldrin, 19%から $6.7 \pm 3 \mu\text{g}/100\text{g}$ の dieldrin が検出されたが, いずれも ADI 以下であった⁹⁾。

オーストラリアの 797 名の母乳中の dieldrin, heptachlor, oxychlorane の濃度について分析を行った結果, 住宅の白蟻駆除が大きな要因となっている¹⁰⁾。

授乳に伴い母乳中の汚染物質を摂取することによる発ガンの危険性と, 授乳しないことによる危険性の比較を行ったところ, 極端な汚染以外は授乳を回避するメリットはないとの報告がある¹¹⁾。

アジア, 太平洋諸国の食品中の有機塩素系殺虫剤の分析で, aldrin, dieldrin はタイ・マレーシアの肉類から顕著に, インドの野菜の一部から高濃度 ($>1 \mu\text{g}/\text{g}$) 検出された。オーストラリア, ニュージーランドにおける aldrin による食品汚染はアジアの発展途上国よりは低い, 米国, 日本よりは高かった¹²⁾。

オーストラリア, パプアニューギニアの酪農製品から平均 $14\text{ng}/\text{g}$, 魚類から $10\text{ng}/\text{g}$, 家畜の肉から $5.4\text{ng}/\text{g}$ の aldrin, dieldrin が検出された¹³⁾。

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

ヒト乳ガン細胞 (MCF-7) 使用。Dieldrin, toxaphene, endosulfan 各々 $10 \mu\text{M}$ でエストロゲン作用を示す。これらエストロゲン作用を示す物質の累積効果を示唆¹⁴⁾。

SD ラットの前立腺および子宮組織を用いアンドロゲンレセプターおよびエストロゲンレセプターへのトリチウムラベルテストステロンおよびトリチウムラベルエストラジールの結合能を各々調べている。Dieldrin はアンドロゲンレセプターへのトリチウムラベルテストステロンの結合を阻害, トリチウムラベルエストラジールのエストロゲンレセプターへの結合を減少させた¹⁵⁾。

ラット雌に dieldrin 2ppm 添加飼料を摂食後, 1, 2, 3 週間目での発情静止期のものについて血清中 FSH, LH 量測定。1, 2 週間後で FSH レベルは有意に低下し 3 週間後に

は回復した。LH レベルは1週間後に低下し、2,3週後でコントロールレベルの半分まで徐々に増加した¹⁶⁾。

Swiss-Webster マウス雄に dieldrin 1.25, 2.50, 5.00mg/kg/日を5日間経口投与後の前立腺組織を用いた系で、dieldrin はトリチウムラベルしたジハイドロテストステロン、アンドロスタンジオールおよびアンドロスタンジオンの取り込みを減少させた¹⁷⁾。

SD ラット去勢動物からの前立腺組織を用いた系で、dieldrin 10ppm でトリチウムラベル DH-テストステロンの結合を阻害¹⁸⁾。

アフリカツメガエルの胚子期から幼生期にかけて dieldrin 6.0-179.2µg/l を4日間、115-1073µg/l を7日間、5.0-151.2µg/l を14日間、1.3-185µg/l を21日間各々暴露。脊柱彎曲奇形が暴露期間と濃度に相関して増加した¹⁹⁾。

CF-1 マウスの妊娠 6-14 日にコーンオイルに溶解した dieldrin 1.5, 4.0mg/kg/日、または DMSO に溶解した dieldrin 0.25, 0.5, 1.0mg/kg/日を各々経口投与。コーンオイル溶解群に胎児毒性を認めたが奇形発現に異常なし。DMSO 溶解群で胎児体重低下、化骨遅延が認められるが、DMSO 単独投与と有意差なし²⁰⁾。

Swiss マウスの未経産雌に dieldrin 0, 5, 10, 15ppm 添加飼料を4週間摂食後未処置雄と交配。出生児の生残率が用量に相関して低下。妊娠中の血清中プロゲステロン値に変化なし²¹⁾。

ハムスターの妊娠 7, 8 または 9 日に dieldrin 30mg/kg を1回経口投与。妊娠 8 日投与で開眼、口蓋裂、彎曲足の奇形児の発現が特に増加した。ICR マウスの妊娠 9 日に dieldrin 15mg/kg を1回経口投与。開眼、口蓋裂などの奇形発現増加²²⁾。

総説；環境中の内分泌かく乱作用が疑われる物質の簡単なリストが載っている²³⁾。

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

肝肥大：マウス 混餌 10ppm 9ヶ月間, 5ppm 19ヶ月間, 2.5ppm 23ヶ月間²⁴⁾

肝重量増加, 肝肥大, 膀胱出血, 腎炎：ラット 混餌 150ppm 2年間²⁵⁾

肝及び腎脂肪変性, 赤芽球系骨髓細胞減少：イヌ 経口 1mg/kg/日 25ヶ月間²⁵⁾

肝細胞壊死：ラット, マウス 混餌 0.025% 60日間²⁶⁾

肝細胞核の肥大, 異常核分裂：ラット, マウス 混餌 0.025% 90日間²⁶⁾

肝細胞変性, 肝細胞増生：ラット 混餌 10ppm 2年間²⁷⁾

脳内ド - パミン及びノルエピネフリン低下：ハト 混餌 20ppm 8週間²⁸⁾

総説²⁹⁾

4) 腫瘍発生に関する情報

発癌 (-)：ラット 混餌 250ppm 104-105週間³⁰⁾

肝癌：マウス 混餌 10ppm 2年³¹⁾

肝細胞腫：マウス 混餌 10ppm 132週間²⁴⁾

総説^{29,32,33)}

5) 変異原性に関する情報

AMES 試験陰性：サルモネラ TA1535, TA1536, TA1537, TA1538 1mg/プレート

(± S9)³⁴⁾

AMES 試験陽性：サルモネラ TA98 , TA100 , TA1535 1 µg/ml (± S9)³⁵⁾

修復試験陰性：サルモネラ TA1538/TA1978 , 大腸菌 K-12 , WP2 0.125-2mg/ディスク³⁶⁾

TFT 抵抗性突然変異増加：マウスリンパ腫細胞 L5178Y 10 µg/ml (- S9) 4 時間³⁷⁾

Our 抵抗性突然変異増加：チャイニーズハムスター細胞 V79 0.01mM 1 週間³⁸⁾

染色体異常増加：ヒト胚肺細胞 WI-38 1 µg/ml 24 時間³⁹⁾

骨髓細胞の染色体異常増加：マウス 腹腔 1mg/kg 24 時間後³⁹⁾

肝細胞の DNA 合成増加：マウス 経口 20mg/kg 48 時間後⁴⁰⁾

精巢細胞の DNA 合成阻害 マウス 経口 50mg/kg 時間不明⁴¹⁾

6) 致死毒性に関する情報

LD50 38.3mg/kg ラット 経口⁴²⁾

LD50 24mg/kg マウス 経口⁴³⁾

LD50 56mg/kg ラット 経皮⁴⁴⁾

LC50 13mg/m³/4 時間 ラット 吸入⁴³⁾

文 献

- 1) Teufel M, Niessen KH, Sartoris J, Brands W, Lochbuhler H, Waag K, Schweizer P, von Oelsnitz G, Chlorinated hydrocarbons in fat tissue: analyses of residues in healthy children, tumor patients, and malformed children. Arch Environ Contam Toxicol, 19(5), 646-52, 1990.
- 2) Fleming L, Mann JB, Bean J, Briggles T, Sanchez-Ramos JR, Parkinson's disease and brain levels of organochlorine pesticides. Ann Neurol, 36(1), 100-3, 1994.
- 3) Brock JW, Melnyk LJ, Caudill SP, Needham LL, Bond AE, Serum levels of several organochlorine pesticides in farmers correspond with dietary exposure and local use history. Toxicol Ind Health, 14(1-2), 275-89, 1998.
- 4) Edwards JW, Priestly BG, Effect of occupational exposure to aldrin on urinary D-glucuronic acid, plasma dieldrin, and lymphocyte sister chromatid exchange. Int Arch Occup Environ Health, 66(4), 229-34, 1994.
- 5) Brown DP, Mortality of workers employed at organochlorine pesticide manufacturing plants-- an update. Scand J Work Environ Health, 18(3), 155-61, 1992.
- 6) de Jong G, Swaen GM, Slangen JJ, Mortality of workers exposed to dieldrin and aldrin: a retrospective cohort study. Occup Environ Med, 54(10), 702-7, 1997.
- 7) van der Ven K, van der Ven H, Thibold A, Bauer O, Kaisi M, Mbura J, Mgaya HN, Weber N, Diedrich K, Krebs D, Chlorinated hydrocarbon content of fetal and maternal body tissues and fluids in full term pregnant women: a comparison of Germany versus Tanzania. Hum Reprod, 7 Suppl 1, 95-100, 1992.
- 8) Stevens MF, Ebell GF, Psaila-Savona P, Organochlorine pesticides in Western Australian nursing mothers. Med J Aust, 158(4), 238-41, 1993.
- 9) Basri Ustunbas H, Ozturk MA, Hasanoglu E, Dogan M, Organochlorine pesticide residues in human milk in Kayseri. Hum Exp Toxicol, 13(5), 299-302, 1994.

- 10)Sim M, Forbes A, McNeil J, Roberts G, Termite control and other determinants of high body burdens of cyclodiene insecticides. *Arch Environ Health*, 53(2), 114-21, 1998.
- 11)Rogan WJ, Blanton PJ, Portier CJ, Stallard E, Should the presence of carcinogens in breast milk discourage breast feeding? *Regul Toxicol Pharmacol*, 13(3), 228-40, 1991.
- 12)Kannan K, Tanabe S, Giesy JP, Tatsukawa R, Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in foodstuffs from Asian and oceanic countries. *Rev Environ Contam Toxicol*, 152, 1-55, 1997.
- 13)Kannan K, Tanabe S, Williams RJ, Tatsukawa R, Persistent organochlorine residues in foodstuffs from Australia, Papua New Guinea and the Solomon Islands: contamination levels and human dietary exposure. *Sci Total Environ*, 153(1-2), 29-49, 1994.
- 14)Soto AM, Chung KL, Sonnenschein C, The pesticides endosulfan, toxaphene, and dieldrin have estrogenic effects on human estrogen-sensitive cells. *Environ Health Perspect*, 102(4), 380-3, 1994.
- 15)Danzo BJ, Environmental xenobiotics may disrupt normal endocrine function by interfering with the binding of physiological ligands to steroid receptors and binding proteins. *Environ Health Perspect*, 105(3), 294-301, 1997.
- 16)Ateia MM, Zaki AA, Korayem WI, Toxic effect of dieldrin on gonadotrophin levels (FSH and LH) in serum of mature female albino rats. *Arch Exp Veterinarmed*, 44(3), 357-60, 1990.
- 17)Schein LG, Thomas JA, Effects of dieldrin on the uptake and metabolism of testosterone-1,2-³H by rodent sex accessory organs. *Environ Res*, 9(1), 26-31, 1975.
- 18)Wakeling AE, Schmidt TJ, Visek WJ, Effects of dieldrin on 5 α -dihydrotestosterone binding in the cytosol and nucleus of the rat ventral prostate. *Toxicol Appl Pharmacol*, 25(2), 267-75, 1973.
- 19)Schuytema GS, Nebeker AV, Griffis WL, Wilson KN, Teratogenesis, toxicity, and bioconcentration in frogs exposed to dieldrin. *Arch Environ Contam Toxicol*, 21(3), 332-50, 1991.
- 20)Dix KM, van der Pauw CL, McCarthy WV, Toxicity studies with dieldrin: teratological studies in mice dosed orally with HEOD. *Teratology*, 16(1), 57-62, 1977.
- 21)Virgo BB, Bellward GD, Effects of dietary dieldrin on offspring viability, maternal behaviour, and milk production in the mouse. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*, 17(3), 399-409, 1977.
- 22)Ottolenghi AD, Haseman JK, Suggs F, Teratogenic effects of aldrin, dieldrin, and endrin in hamsters and mice. *Teratology*, 9(1), 11-6, 1974.
- 23)Sonnenschein C, Soto AM, An updated review of environmental estrogen and androgen mimics and antagonists. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 65(1-6), 143-50, 1998.
- 24)Walker AIT, Thorpe E, Stevenson DE, The toxicology of dieldrin(HEOD). I. Long-term oral toxicity studies in mice. *Food Cosmet Toxicol*, 11, 415-432, 1972.
- 25)Fitzhugh OG, Nelson AA, Quaife ML, Chronic oral toxicity of aldrin and dieldrin in rats and dogs. *Food Cosmet Toxicol*, 2, 551-562, 1964.
- 26)Song J, Harville WE, Carcinogenicity of aldrin and dieldrin in mouse and rat liver. *Fed Proc*

- Fed Am Soc Exp Biol, 23, 336, 1964.
- 27)Walker AI, Stevenson DE, Robinson J, Thorpe E, Roberts M, The toxicology and pharmacodynamics of dieldrin (HEOD): two-year oral exposures of rats and dogs. *Toxicol Appl Pharmacol*, 15, 345-373, 1969.
 - 28)Heinz GH, Hill EF, Contrera JF, Dopamine and norepinephrine depletion in ring doves fed DDE, dieldrin, and Aroclor 1254. *Toxicol Appl Pharmacol*, 53(1), 75-82, 1980.
 - 29)IPCS, Aldrin and Dieldrin. International Programme on Chemical Safety Environmental Health Criteria 91, 1989.
 - 30)NCI, Bioassay of dieldrin for possible carcinogenicity. National Cancer Institute Carcinogenesis Technical Report Series No.22, 1978.
 - 31)Davis KJ, Fitzhugh OG, Tumorigenic potential of aldrin and dieldrin for mice. *Toxicol Appl Pharmacol*, 4, 187-189, 1962.
 - 32)Epstein SS, The carcinogenicity of dieldrin. Part 1. *Sci Total Environ*, 4(1), 1-52, 1975.
 - 33)Epstein SS, The carcinogenicity of dieldrin. Part 2. *Sci Total Environ*, 4(3), 205-217, 1975.
 - 34)Marshall TC, Dorough HW, Swim HE, Screening of pesticides for mutagenic potential using *Salmonella typhimurium* mutants. *J Agric Food Chem*, 24(3), 560-3, 1976.
 - 35)Majumdar SK, Maharam LG, Viglianti GA, Mutagenicity of dieldrin in the *Salmonella*-microsome test. *J Hered*, 68(3), 184-5, 1977.
 - 36)Rashid KA, Mumma RO, Screening pesticides for their ability to damage bacterial DNA. *J Environ Sci Health [B]*, 21(4), 319-34, 1986.
 - 37)McGregor DB, Brown AG, Howgate S, McBride D, Riach C, Caspary WJ, Responses of the L5178Y mouse Lymphoma cell forward mutation assay. V: 27 coded chemicals. *Environ Mol Mutagen*, 17(3), 196-219, 1991.
 - 38)Ahmed FE, Lewis NJ, Hart RW, Pesticide induced ouabain resistant mutants in Chinese hamster V79 cells. *Chem Biol Interact*, 19(3), 369-74, 1977.
 - 39)Majumdar SK, Kopelman HA, Schnitman MJ, Dieldrin-induced chromosome damage in mouse bone-marrow and WI-38 human lung cells. *J Hered*, 67(5), 303-7, 1976.
 - 40)Miyagawa M, Takasawa H, Sugiyama A, Inoue Y, Murata T, Uno Y, Yoshikawa K, The in vivo-in vitro replicative DNA synthesis (RDS) test with hepatocytes prepared from male B6C3F1 mice as an early prediction assay for putative nongenotoxic (Ames-negative) mouse hepatocarcinogens. *Mutat Res*, 343, 157-183, 1995.
 - 41)Seiler JP, Inhibition of testicular DNA synthesis by chemical mutagens and carcinogens. Preliminary results in the validation of a novel short term test. *Mutat Res*, 46(4), 305-10, 1977.
 - 42)Treon JF, Cleveland FP, Toxicity of certain chlorinated hydrocarbon insecticides for laboratory animals, with special reference to aldrin and dieldrin. *J Agric Food Chem*, 3(5), 402-408, 1955.
 - 43)Toxicometric Parameters of Industrial Toxic Chemicals Under Single Exposure, 72-73, 1982.
 - 44)Bojanowska A, Brzezicka-Bak M, Studies of acute and subacute toxicity of dieldrin by skin absorption. *Roczniki Panstwowego Zakladu Higieny*, 18(2), 161-169, 1967.

b) クロルデンおよび関連化合物

1 . trans- cis- クロルデン (trans-,cis-Chlordane)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

米国において, chlordane 単独あるいは heptachlor との組み合わせで職業暴露あるいは室内散布により慢性の神経障害が生じた¹⁾.

木造ビルの表面および周辺の散布により chlordane の暴露を受けた 250 名に対する 7 年後の調査の結果, chlordane の暴露は慢性の神経生理学的, 心理学的機能の損傷に関連があるとの報告がある²⁾.

工業用 chlordane は暴露 10 年後も検出され, 自己抗体の出現, T cell , B cell の異常などの免疫障害が発現するとの報告がある³⁾.

建築物の chlordane/heptachlor 処理と, 白血病および造血障害の関連が指摘されている⁴⁾.

日本における皮膚および血中の cholordane , oxychlordane , nonachlor の測定値の報告がある⁵⁾.

日本において cholordane の使用は 1986 年までであるが, 1991 年の測定で皮膚および血中から検出されている 工業用 cholordane の主成分である nonachlor ,oxychlordane が検出され, 白蟻駆除処理などの物理環境, 生活習慣との関連について論じている⁶⁾.

徳島, 沖縄の職業暴露を受けたグループと対照群について, 血中および皮脂の cholordane 関連物質の分析を行った. 対照群の血中の残留物量は oxychlordane , trans-nonachlor , trans-chlordane の順で, 皮脂については trans-chlordane , cis-chlordane , trans-nonachlor の順であった. 住居の chlordane 処理を行った場合, 汚染が進む状況が見られた⁷⁾.

1984 ~ 1985 年にかけてのフィンランド各地に住む 165 名の母乳の分析で ,cis-chlordane は 4.9% ,oxychlordane は 3.3% ,trans-nonachlor は 6.0%の母乳から検出された .chlordane 化合物のレベルは平均 0.41ppm であった⁸⁾.

化学殺虫剤と発ガンに関する総説⁹⁾.

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

アリゲーター卵管組織由来サイトゾルおよびヒトエストロゲンレセプターを用いたエストラジオール結合試験で chlordane 220nM , toxaphene 200nM , dieldrin 630nM の各々単独投与ではトリチウムラベルエストラジオール - ルの結合を阻害しないが 2 種以上の組合せで阻害効果有り¹⁰⁾.

Swiss マウス雄に chlordane 0 , 100 , 300mg/kg/日を 30 日間経口投与で輸精管サイズ(径)の減少, 輸精管の組織学的退行性変化を認めた¹¹⁾.

SD ラットの妊娠 4 日 - 授乳 21 日間および出生 22 日齢 - 80 日齢に chlordane 0 , 100 , 500 , 5000ng/g/日投与. 雌の子供でテストステロン値が用量相関的に低下した. また, 雄子供の最初の交尾行動期間が短縮し, 500ng/g 群では交尾行動の活発化を認めた¹²⁾.

SD 幼若雌ラットの 19 - 20 日齢に chlordane 50mg/kg/ 1 日 2 回, 4 日間腹腔内投与.

chlordan はエストラジオール，エストロンを代謝する肝ミクロゾーム酵素活性を刺激し，エストラジオール，エストロンで誘発される子宮重量増加を阻害した¹³⁾。

BALB/C Crgl マウスの妊娠 1 日に cis- , trans-chlordane 各々 50 , 100mg/kg 1 回投与し妊娠 11-14 日に着床状態観察 . cis- 50 , 100mg/kg 群および trans- 100mg/kg 群で妊娠率低下 . cis- 50mg/kg および trans- 100mg/kg 群で着床数減少 . 奇形胚子は観察されなかった¹⁴⁾。

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

肝重量増加及び肝細胞脂肪変性：ラット 経口 100mg/kg 4 日間¹⁵⁾

肝重量増加，肝細胞腫大及び結節性増生：ラット 混餌 25ppm 130 週間¹⁶⁾

肝細胞腫大：ラット 吸入 1.0µg/l 13 週間¹⁷⁾

甲状腺ろ胞細胞高の増加：ラット 吸入 10µg/l 13 週間¹⁷⁾

総説¹⁸⁾

4) 腫瘍発生に関する情報

肝細胞癌：マウス 混餌 30ppm 80 週間¹⁹⁾

肝細胞癌：マウス 混餌 55ppm 9 週齢より投与 370 日齢時²⁰⁾

総説¹⁸⁾

5) 変異原性に関する情報

AMES 試験陰性：サルモネラ TA98 , TA100 , TA1535 , TA1537 , TA1538 濃度不明 (± S9)²¹⁾

修復試験陰性：サルモネラ TA1538/TA1978 , 大腸菌 K-12 , WP2 0.125-2mg/ディスク²²⁾

プロフェージ の誘導：大腸菌 WP2s() 48.78mM (± S9)²³⁾

遺伝子交換増加：酵母 D4 33 µg/ml (+S9) 30 分間²¹⁾

Our 抵抗性突然変異増加：チャイニーズハムスター細胞 V79 0.01mM 1 週間²⁴⁾

TFT 抵抗性突然変異増加：マウスリンパ腫細胞 L5178Y 25 µg/ml (- S9) , 30 µg/ml (+S9) 4 時間²⁵⁾

姉妹染色分体交換 (SCE) 増加：ヒトリンパ球細胞 LAZ-007 10 µM (± S9) 1 時間²⁶⁾

形質転換増加：ハムスター胚細胞 5 µg/ml 2 , 18 時間²⁷⁾

腸細胞の姉妹染色分体交換 (SCE) 増加：central mudminnow (モツゴ) 飼育水 54pM 11 日間²⁸⁾

骨髄細胞の染色体異常増加：マウス 経口 10mg/kg 24 時間後²⁹⁾

不定期 DNA 合成増加：SV40 形質転換ヒト線維芽細胞 VA-4 1 µM (- S9) 8 時間³⁰⁾

肝，脳細胞の DNA 単鎖切断増加：ラット 経口 60mg/kg 24 時間後³¹⁾

肝細胞の DNA 鎖切断増加：ラット 経口 120mg/kg 12 時間後³²⁾

肝細胞の DNA 合成増加：マウス 経口 35mg/kg 24 時間後³³⁾

突然変異増加：トウモロコシ 畑に散布 2.24kg/ha 12-14 週間²¹⁾

6) 致死毒性に関する情報

LD50 200mg/kg ラット 経口³⁴⁾
LD50 125mg/kg マウス 経口³⁵⁾; cis-Chlordane
LD50 275mg/kg マウス 経口³⁵⁾; trans-Chlordane
LD50 690mg/kg ラット 経皮³⁶⁾

文 献

- 1) Kilburn KH, Chlordane as a neurotoxin in humans. *South Med J*, 90(3), 299-304, 1997.
- 2) Kilburn KH, Thornton JC, Protracted neurotoxicity from chlordane sprayed to kill termites. *Environ Health Perspect*, 103(7-8), 690-4, 1995.
- 3) McConnachie PR, Zahalsky AC, Immune alterations in humans exposed to the termiticide technical chlordane. *Arch Environ Health*, 47(4), 295-301, 1992.
- 4) Epstein SS, Ozonoff D, Leukemias and blood dyscrasias following exposure to chlordane and heptachlor. *Teratog Carcinog Mutagen*, 7(6), 527-40, 1987.
- 5) Hirai Y, Tomokuni K, Human pollution by chlordane and physical condition of subjects. *Bull Environ Contam Toxicol*, 55(6), 840-4, 1995.
- 6) Hirai Y, Tomokuni K, Human pollution by chlordane and life of subjects. *Bull Environ Contam Toxicol*, 54(1), 135-41, 1995.
- 7) Wariishi M, Nishiyama K, Observations on the progress of chlordane contamination in humans by blood and sebum analysis. *Arch Environ Contam Toxicol*, 18(4), 501-7, 1989.
- 8) Mussalo-Rauhamaa H, Pyysalo H, Antervo K, Relation between the content of organochlorine compounds in Finnish human milk and characteristics of the mothers. *J Toxicol Environ Health*, 25(1), 1-19, 1988.
- 9) Dich J, Zahm SH, Hanberg A, Adami HO, Pesticides and cancer. *Cancer Causes Control*, 8(3), 420-43, 1997.
- 10) Arnold SF, Vonier PM, Collins BM, Klotz DM, Guillette LJ Jr, McLachlan JA, In vitro synergistic interaction of alligator and human estrogen receptors with combinations of environmental chemicals. *Environ Health Perspect*, 105 Suppl 3, 615-8, 1997.
- 11) Balash KJ, Al-Omar MA, Abdul Latif BM, Effect of chlordane on testicular tissues of Swiss mice. *Bull Environ Contam Toxicol*, 39(3), 434-42, 1987.
- 12) Cassidy RA, Vorhees CV, Minnema DJ, Hastings L, The effects of chlordane exposure during pre- and postnatal periods at environmentally relevant levels on sex steroid-mediated behaviors and functions in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol*, 126(2), 326-37, 1994.
- 13) Levin W, Welch RM, Conney AH, Effect of phenobarbital and other drugs on the metabolism and uterotrophic action of estradiol-17-beta and estrone. *J Pharmacol Exp Ther*, 159(2), 362-71, 1968.
- 14) Harry Jang and Frank Talamantes, Effects of Chlordane on Ova Implantation in the Mouse. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 17(5), 559-63, 1977.
- 15) Ogata M, Izushi F, Effects of chlordane on parameters of liver and muscle toxicity in man and experimental animals. *Toxicol Lett*, 56(3), 327-337, 1991.
- 16) Khasawinah AM, Grutsch JF, Chlordane: thirty-month tumorigenicity and chronic toxicity test

- in rats. *Regul Toxicol Pharmacol*, 10(2), 95-109, 1989.
- 17)Khasawinah AM, Hardy CJ, Clark GC, Comparative inhalation toxicity of technical chlordane in rats and monkeys. *J Toxicol Environ Health*, 28(3), 327-347, 1989.
 - 18)IARC, Occupational exposures in insecticide application and some pesticides. Chlordane and heptachlor. International Agency for Research on Cancer Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to humans, 53, 115-165, 1991.
 - 19)Reuber MD, Ward JM, Histopathology of liver carcinomas in (C57BL/6N × C3H/HeN)F1 mice ingesting chlordane. *J Natl Cancer Inst*, 63(1), 89-92, 1979.
 - 20)Malarkey DE, Devereux TR, Dinse GE, Mann PC, Maronpot RR, Hepatocarcinogenicity of chlordane in B6C3F1 and B6D2F1 male mice: evidence for regression in B6C3F1 mice and carcinogenesis independent of ras proto-oncogene activation. *Carcinogenesis*, 16(11), 2617-2625, 1995.
 - 21)Gentile JM, Gentile GJ, Bultman J, Sechriest R, Wagner ED, Plewa MJ, An evaluation of the genotoxic properties of insecticides following plant and animal activation. *Mutat Res*, 101(1), 19-29, 1982.
 - 22)Rashid KA, Mumma RO, Screening pesticides for their ability to damage bacterial DNA. *J Environ Sci Health [B]*, 21(4), 319-34, 1986.
 - 23)Houk VS, DeMarini DM, Induction of prophage lambda by chlorinated pesticides. *Mutat Res*, 182(4), 193-201, 1987.
 - 24)Ahmed FE, Lewis NJ, Hart RW, Pesticide induced ouabain resistant mutants in Chinese hamster V79 cells. *Chem Biol Interact*, 19(3), 369-74, 1977.
 - 25)McGregor DB, Brown A, Cattanaach P, Edwards I, McBride D, Riach C, Caspary WJ, Responses of the L5178Y tk+/tk - mouse lymphoma cell forward mutation assay: III. 72 coded chemicals. *Environ Mol Mutagen*, 12(1), 85-154, 1988.
 - 26)Sobti RC, Krishan A, Davis J, Cytokinetic and cytogenetic effect of agricultural chemicals on human lymphoid cells in vitro II. Organochlorine pesticides. *Arch Toxicol*, 52, 221-231, 1983.
 - 27)Casto BC, Detection of chemical carcinogens and mutagens in hamster cell by enhancement of adenovirus transformation. *Advances in Modern Environmental Toxicology*, 1, 241-271, 1980.
 - 28)Vigfusson NV, Vyse ER, Pernsteiner CA, Dawson RJ, In vivo induction of sister-chromatid exchange in *Umbra limi* by the insecticides endrin, chlordane, diazinon and guthion. *Mutat Res*, 118(1-2), 61-8, 1983.
 - 29)Sarkar D, Sharma A, Talukder G, Differential protection of chlorophyllin against clastogenic effects of chromium and chlordane in mouse bone marrow in vivo. *Mutat Res*, 301(1), 33-8, 1993.
 - 30)Ahmed FE, Hart RW, Lewis NJ, Pesticide induced DNA damage and its repair in cultured human cells. *Mutat Res*, 42, 161-174, 1977.
 - 31)Bagchi D, Bagchi M, Hassoun EA, Stohs SJ, In vitro and in vivo generation of reactive oxygen species, DNA damage and lactate dehydrogenase leakage by selected pesticides. *Toxicology*, 104, 129-40, 1995.

- 32)Hassoun E, Bagchi M, Bagchi D, Stohs SJ, Comparative studies on lipid peroxidation and DNA-single strand breaks induced by lindane, DDT, chlordane and endrin in rats. *Comp Biochem Physiol C*, 104(3), 427-31, 1993.
- 33)Miyagawa M, Takasawa H, Sugiyama A, Inoue Y, Murata T, Uno Y, Yoshikawa K, The in vivo-in vitro replicative DNA synthesis (RDS) test with hepatocytes prepared from male B6C3F1 mice as an early prediction assay for putative nongenotoxic (Ames-negative) mouse hepatocarcinogens. *Mutat Res*, 343, 157-183, 1995.
- 34)Schwabe VU, Wendling I, Stimulation of drug metabolism by low doses of DDT and other chlorinated hydrocarbon insecticides(German). *Arzneimittel-Forschung Drug Research*, 17, 614-618, 1967.
- 35)Ivieve GW, Nature and toxicity of two oxychlordane photoisomers. *J Agr Chem*, 21(6), 1113-1115, 1973.
- 36)Beat VB, Human toxicosis resulting from pesticide use. *J Am Veterinary Medical Association*, 157, 1835-1840, 1970.

2 . ヘプタクロル (Heptachlor)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

オーストラリアにおいて、初産婦の乳中から乳児への有機塩素系殺虫剤の移行を調査した。HCB , chlordanes , dieldrin および heptachlor については、一部 ADI を 越える場合があった¹⁾。

オーストラリアの 797 名の母乳中の dieldrin , heptachlor epoxide , oxychlordanes の濃度について分析を行った結果、住宅の白蟻駆除が大きな要因となっている。そのうち heptachlor epoxide の関与する率が一番高かった²⁾。

アジア、オセアニア地域の食品中の有機塩素系殺虫剤の濃度に関する総説³⁾。

Heptachlor に関する総説⁴⁾。

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

ヒト骨髄性白血病細胞 (ML-1) に heptachlor 2.6-260 μ M 暴露。Heptachlor は発ガンプロモーター作用が知られている TPA 同様、細胞接着と偽足の形成を誘導した。ML-1 の増殖が低濃度 (<30 μ M) でみられた。Heptachlor 3 日間暴露で細胞の分化が誘導された⁵⁾。

CFT-Wistar ラットの雌に heptachlor 25.50mg/kg/日を交配前 14 日間、雄に heptachlor 45, 90mg/kg/日を交配前 70 日間各々経口投与。その後雌は無処置雄と、雄は無処置雌と交配した。雌処置群で妊娠率、血清中エストロゲン、プロゲステロンの低下、吸収胚の増加を認めた。雄処置群で吸収胚の増加、精子数減少を認めた⁶⁾。

未成熟雌ラットに heptachlor 2.5, 5, 10, 20mg/kg/日を 3 日間経口投与。Heptachlor 単独では卵巣重量を変動させないが、HCG が誘発する卵巣重量の増加を低下させた⁷⁾。

SD 雄ラットの 4 ヶ月齢に heptachlor 0, 5, 10, 15, 20, 25mg/kg/日を 1 日おき 14 日間皮下投与。血漿中テストステロンの抑制、黄体形成ホルモン、コルチゾールの上昇、25mg/kg 投与群での精細管の空胞化が認められた⁸⁾。

SD 雌ラットの 4 ヶ月齢に heptachlor 0, 5, 20, 25, 50mg/kg/日を 1 日おき 18 日間皮下投与。血漿中プロゲステロン、エストラジオールの抑制を認めた⁹⁾。

成熟ミンク雌雄に heptachlor 0, 6.25, 12.5, 25ppm 添加飼料を 181 日間摂食その間、42 日目に交配。25ppm 群は 88 日目までに全死亡、6.25, 12ppm 群出生児の体重低下、12.5ppm 群では死産児の増加を認めた¹⁰⁾。

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

甲状腺濾胞細胞増生：ラット 混餌 51.3ppm 80 週間 30 週間後¹¹⁾

精巣萎縮、骨髄過形成、多発動脈炎、腎間質線維化、心線維化：ラット 混餌

雄 39ppm、雌 26ppm 80 週間 30 週間後¹¹⁾

総説^{4,12)}

4) 腫瘍発生に関する情報

甲状腺癌、肝癌、下垂体腫瘍：ラット 混餌 雄 39ppm、雌 26ppm 80 週間¹¹⁾

肝癌：マウス 混餌 雄 13.8ppm，雌 18ppm 80 週間 10 週間後¹¹⁾
肝癌：マウス 混餌 10ppm 24 ヶ月¹³⁾
総説^{4,12,14,15)}

5) 変異原性に関する情報

AMES 試験陰性：サルモネラ TA1535，TA1536，TA1537，TA1538 1mg/プレート
(±S9)¹⁶⁾
AMES 試験陽性：サルモネラ TA98，TA100 10µg/プレート(+S9)¹⁷⁾
修復試験陰性：サルモネラ TA1538/TA1978，大腸菌 K-12，WP2 0.125-2mg/ディスク¹⁸⁾
プロファージ の誘導：大腸菌 WP2s() 1674µM(-S9)，6696µM(+S9)¹⁹⁾
TFT 抵抗性突然変異増加：マウスリンパ腫細胞 L5178Y 40µg/ml(-S9)，
25µg/ml(+S9) 4 時間²⁰⁾
形質転換増加：ハムスター胚細胞 10µg/ml 2，18 時間²¹⁾
肝細胞の DNA 合成増加：マウス 経口 35mg/kg 39 時間後²²⁾
不定期 DNA 合成増加：SV40 形質転換ヒト線維芽細胞 VA-4 100µM(+S9) 8 時間²³⁾
突然変異増加：トウモロコシ 畑に散布 1.12kg/ha 12-14 週間¹⁷⁾

6) 致死毒性に関する情報

LD50 40mg/kg ラット 経口²⁴⁾
LD50 70mg/kg マウス 経口²⁵⁾
LD50 195mg/kg ラット 経皮²⁶⁾

文 献

- 1) Quinsey PM, Donohue DC, Cumming FJ, Ahokas JT, The importance of measured intake in assessing exposure of breast-fed infants to organochlorines. Eur J Clin Nutr, 50(7), 438-42, 1996.
- 2) Sim M, Forbes A, McNeil J, Roberts G, Termite control and other determinants of high body burdens of cyclodiene insecticides. Arch Environ Health, 53(2), 114-21, 1998.
- 3) Kannan K, Tanabe S, Giesy JP, Tatsukawa R, Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in foodstuffs from Asian and oceanic countries. Rev Environ Contam Toxicol, 152, 1-55, 1997.
- 4) Fendick EA, Mather-Mihaich E, Houck KA, St Clair MB, Faust JB, Rockwell CH, Owens M Ecological toxicology and human health effects of heptachlor. Rev Environ Contam Toxicol, 111, 61-142, 1990.
- 5) Chuang LF, Hinton DE, Cheung AT, Chuang RY, Induction of differentiation in human myeloblastic leukemia ML-1 cells by heptachlor, a chlorinated hydrocarbon insecticide. Toxicol Appl Pharmacol, 109(1), 98-107, 1991.
- 6) Rani BE, Krishnakumari MK, Prenatal toxicity of heptachlor in albino rats. Pharmacol Toxicol, 76(2), 112-4, 1995.
- 7) Odler M, The effect of some chlorinated insecticides on the activity of chorionic gonadotrophin

- in rats. *Comp Gen Pharmacol*, 4(15), 293-5, 1973.
- 8) Wango EO, Onyango DW, Odongo H, Okindo E, Mugweru J, In vitro production of testosterone and plasma levels of luteinising hormone, testosterone and cortisol in male rats treated with heptachlor. *Comp Biochem Physiol C Pharmacol Toxicol Endocrinol*, 118(3), 381-6, 1997.
 - 9) Oduma JA, Wango EO, Oduor-Okelo D, Makawiti DW, Odongo H, In vivo and in vitro effects of graded doses of the pesticide heptachlor on female sex steroid hormone production in rats. *Comp Biochem Physiol C Pharmacol Toxicol Endocrinol*, 111(2), 191-6, 1995.
 - 10)Crum JA, Bursian SJ, Aulerich RJ, Polin D, Braselton WE, The reproductive effects of dietary heptachlor in mink (*Mustela vison*). *Arch Environ Contam Toxicol*, 24(2), 156-64, 1993.
 - 11)NCI, Bioassay of heptachlor for possible carcinogenicity. National Cancer Institute Carcinogenesis Technical Report Series No. 9, 1977.
 - 12)IPCS, Heptachlor. International Programme on Chemical Safety Environmental Health Criteria 38, 1984.
 - 13)Reuber MD, Histopathology of carcinomas of the liver in mice ingesting heptachlor or heptachlor epoxide. *Exp Cell Biol*, 45, 147-157, 1977.
 - 14)Reuber MD, Carcinogenicity of heptachlor and heptachlor epoxide. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 7(3), 85-114, 1987.
 - 15)IARC, Chlordane and Heptachlor. International Agency for Research on Cancer Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 53, 1991.
 - 16)Marshall TC, Dorough HW, Swim HE, Screening of pesticides for mutagenic potential using *Salmonella typhimurium* mutants. *J Agric Food Chem*, 24(3), 560-3, 1976.
 - 17)Gentile JM, Gentile GJ, Bultman J, Sechriest R, Wagner ED, Plewa MJ, An evaluation of the genotoxic properties of insecticides following plant and animal activation. *Mutat Res*, 101(1), 19-29, 1982.
 - 18)Rashid KA, Mumma RO, Screening pesticides for their ability to damage bacterial DNA. *J Environ Sci Health [B]*, 21(4), 319-34, 1986.
 - 19)DeMarini DM, Brooks HG, Induction of prophage lambda by chlorinated organics: detection of some single-species/single-site carcinogens. *Environ Mol Mutagen*, 19(2), 98-111, 1992.
 - 20)McGregor DB, Brown A, Cattanaach P, Edwards I, McBride D, Riach C, Caspary WJ, Responses of the L5178Y tk+/tk - mouse lymphoma cell forward mutation assay: III. 72 coded chemicals. *Environ Mol Mutagen*, 12(1), 85-154, 1988.
 - 21)Casto BC, Detection of chemical carcinogens and mutagens in hamster cell by enhancement of adenovirus transformation. *Advances in Modern Environmental Toxicology*, 1, 241-271, 1980.
 - 22)Miyagawa M, Takasawa H, Sugiyama A, Inoue Y, Murata T, Uno Y, Yoshikawa K, The in vivo-in vitro replicative DNA synthesis (RDS) test with hepatocytes prepared from male B6C3F1 mice as an early prediction assay for putative nongenotoxic (Ames-negative) mouse hepatocarcinogens. *Mutat Res*, 343, 157-183, 1995.
 - 23)Ahmed FE, Hart RW and Lewis NJ, Pesticide induced DNA damage and its repair in cultured human cells. *Mutat Res*, 42, 161-174, 1977.

- 24)Dyke RB, Sanderson DM, Noakes DN, Acute toxicity data for pesticides (1970). World Review of Pest Control, 9, 119-127, 1970.
- 25)Gak JC, Graillot C, Truhaut R, Use of the golden hamster in toxicology. Lab Anim Sci, 26(2Pt2), 274-280, 1976.
- 26)Gaines TB, Acute toxicity of pesticides. Toxicol Appl Pharmacol, 14(3), 515-534, 1969.

3 . ヘプタクロルエポキシド (Heptachlor epoxide)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

オーストラリアにおいて、初産婦の乳中から乳児への有機塩素系殺虫剤の移行を調査した。HCB, chlordane, dieldrin および heptachlor については、一部 ADI を越える場合があった¹⁾。

オーストラリアの 797 名の母乳中の dieldrin, heptachlor epoxide, oxychlordane の濃度について分析を行った結果、住宅の白蟻駆除が大きな要因となっている。そのうち heptachlor epoxide の関与する率が一番高かった²⁾。

オーストラリアにおける母乳中の有機塩素剤の濃度および乳児への移行の調査で、heptachlor epoxide は 30% の母乳から検出 (平均 0.061 μg/g 脂肪) された。暴露をうけた乳児の一日摂取量は平均 0.254 μg/kg で、全例 ADI を越えていた³⁾。

米国ノーステキサスにおいて 1987~1988 年にかけて職業的暴露を受けていない 35 名の剖検から得られた脂肪組織中の有機塩素系殺虫剤の分析を行ったところ、heptachlor epoxide の平均値は 0.086ppm であった⁴⁾。

ハワイにおいて、1981~1982 年にかけて 15 ヶ月にわたって市販の牛乳が heptachlor epoxide に汚染された。原因は乳牛に heptachlor を散布したパイナップルの葉を与えたことで牛乳中の濃度は 1.2 μg/g 脂肪であった⁵⁾。

アジア、オセアニア地域の食品中の有機塩素系殺虫剤の濃度に関する総説⁶⁾。

オーストラリア、パプアニューギニア、ソロモン諸島の食品中の heptachlor epoxide を含む有機塩素剤の濃度の報告がある⁷⁾。

Heptachlor に関する総説⁸⁾。

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

該当する文献は見いだせなかった。

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

中枢神経毒性 (ペンチレンテトラゾールによる中枢神経興奮を阻害) : マウス 腹腔
1.31 × 10⁻⁴ ml/kg/日⁹⁾

総説¹⁰⁾

4) 腫瘍発生に関する情報

肝癌 : マウス 混餌 10ppm 24 ヶ月¹¹⁾

総説¹²⁾

5) 変異原性に関する情報

AMES 試験陰性 : サルモネラ TA1535, TA1536, TA1537, TA1538 1mg/プレート
(±S9)¹³⁾

修復試験陰性 : サルモネラ TA1538/TA1978, 大腸菌 K-12, WP2 0.125-2mg/ディスク¹⁴⁾

不定期 DNA 合成増加 : SV40 形質転換ヒト線維芽細胞 VA-4 10 μM(+S9) 8時間¹⁵⁾

6) 致死毒性に関する情報

LD50 15mg/kg ラット 経口¹⁶⁾

LD50 39mg/kg マウス 経口¹⁷⁾

文 献

- 1) Quinsey PM, Donohue DC, Cumming FJ, Ahokas JT, The importance of measured intake in assessing exposure of breast-fed infants to organochlorines. *Eur J Clin Nutr*, 50(7), 438-42, 1996.
- 2) Sim M, Forbes A, McNeil J, Roberts G, Termite control and other determinants of high body burdens of cyclodiene insecticides. *Arch Environ Health*, 53(2), 114-21, 1998.
- 3) Quinsey PM, Donohue DC, Ahokas JT, Persistence of organochlorines in breast milk of women in Victoria, Australia. *Food Chem Toxicol*, 33(1), 49-56, 1995.
- 4) Adeshina F, Todd EL, Organochlorine compounds in human adipose tissue from north Texas. *J Toxicol Environ Health*, 29(2), 147-56, 1990.
- 5) Baker DB, Loo S, Barker J, Evaluation of human exposure to the heptachlor epoxide contamination of milk in Hawaii. *Hawaii Med J*, 50(3), 108-12, 118, 1991.
- 6) Kannan K, Tanabe S, Giesy JP, Tatsukawa R, Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in foodstuffs from Asian and oceanic countries. *Rev Environ Contam Toxicol*, 152, 1-55, 1997.
- 7) Kannan K, Tanabe S, Williams RJ, Tatsukawa R, Persistent organochlorine residues in foodstuffs from Australia, Papua New Guinea and the Solomon Islands: contamination levels and human dietary exposure. *Sci Total Environ*, 153(1-2), 29-49, 1994.
- 8) Fendick EA, Mather-Mihaich E, Houck KA, St Clair MB, Faust JB, Rockwell CH, Owens M, Ecological toxicology and human health effects of heptachlor. *Rev Environ Contam Toxicol*, 111, 61-142, 1990.
- 9) Albrecht WN, Central nervous system toxicity of some common environmental residues in the mouse. *J Toxicol Environ Health*, 21(4), 405-422, 1987.
- 10) Heptachlor and heptachlor epoxide. *Rev Environ Contam Toxicol*, 131-145, 1988.
- 11) Reuber MD, Histopathology of carcinomas of the liver in mice ingesting heptachlor or heptachlor epoxide. *Exp Cell Biol*, 45, 147-157, 1977.
- 12) Reuber MD, Carcinogenicity of heptachlor and heptachlor epoxide. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 7(3), 85-114, 1987.
- 13) Marshall TC, Dorough HW, Swim HE, Screening of pesticides for mutagenic potential using *Salmonella typhimurium* mutants. *J Agric Food Chem*, 24(3), 560-3, 1976.
- 14) Rashid KA, Mumma RO, Screening pesticides for their ability to damage bacterial DNA. *J Environ Sci Health [B]*, 21(4), 319-34, 1986.
- 15) Ahmed F E, Hart R W and Lewis N J, Pesticide induced DNA damage and its repair in cultured human cells. *Mutat Res*, 42, 161-174, 1977.
- 16) *Gigiena I Sanitariya*, 52(2), 93-95, 1987.
- 17) Agricultural Research Service, 20, 27, 1966. (cited from RTECS)

4 . trans- ノナクロル (trans-Nonachlor)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

trans- ノナクロルはクロルデンの一成分であるため、暴露の指標として測定される。ノースカロライナとアイオワ州の農場従業員の血清レベル量を比較したところ、ノースカロライナの従業員が有意に高かった。生体濃縮による年令差の可能性がある¹⁾。

74 名のフィンランドの合板工場の作業員の血清から多量に検出されたが、血中濃度と頭痛やめまい、目に対する刺激との関連はなかった²⁾。

米国のいなかに住居する 85 名の住人の血中濃度を測定すると増加がみられた。これは、自家飼育のニワトリの卵や自家栽培の野菜の摂取に起因すると思われる³⁾。

フィンランドと米国、カナダの一般人の脂肪組織での蓄積を 1973 年から 1983 年にかけて調査したところ、0.004ppm から 0.1ppm 以上であった。他の有機塩素系殺虫剤の脂肪組織における蓄積をまとめた総説である⁴⁾。

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

酵母を用いた系で trans-nonachlor 10 μ M は弱いエストロゲン活性を示した⁵⁾。

ワニの卵管から抽出した蛋白を用い、エストロゲンレセプター (ER) とプロゲステロンレセプター (PR) 結合への競合作用を調べている。trans-nonachlor は -エストラジオールの ER への結合を阻害⁶⁾。

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

クロルデンの主成分なのでクロルデンを参照。

4) 腫瘍発生に関する情報

該当する文献は見いだせなかった。

5) 変異原性に関する情報

該当する文献は見いだせなかった。

6) 致死毒性に関する情報

LD50 500mg/kg ラット 経口⁷⁾

文 献

- 1) Brock JW, Melnyk LJ, Caudill SP, Needham LL, Bond AE, Serum levels of several organochlorine pesticides in farmers correspond with dietary exposure and local use history. Toxicol Ind Health, 14, 275-89, 1998.
- 2) Mussalo-Rauhamaa H, Pyysalo H, Antervo K, Heptachlor, heptachlor epoxide, and other chlordane compounds in Finnish plywood workers. Arch Environ Health, 46, 340-6, 1991.
- 3) Stehr-Green PA, Farrar JA, Burse VW, Royce WG, Wohlleb JC, A survey of measured levels and dietary sources of selected organochlorine pesticide residues and metabolites in human

- sera from a rural population. *Am J Public Health*, 78, 828-30, 1988.
- 4) Kutz FW, Wood PH, Bottimore DP, Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in human adipose tissue. *Rev Environ Contam Toxicol*, 120, 1-82, 1991.
 - 5) Klotz DM, Beckman BS, Hill SM, McLachlan JA, Walters MR, Arnold SF, Identification of environmental chemicals with estrogenic activity using a combination of in vitro assays. *Environ Health Perspect*, 104(10), 1084-9, 1996.
 - 6) Vonier PM, Crain DA, McLachlan JA, Guillette LJ Jr, Arnold SF, Interaction of environmental chemicals with the estrogen and progesterone receptors from the oviduct of the American alligator. *Environ Health Perspect*, 104(12), 1318-22, 1996.
 - 7) National Technical Information Service. Formerly U.S. Clearinghouse for Scientific & Technical Information. (cited from RTECS)

5 . オキシクロルデン (Oxychlorane)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

オーストラリアで白アリ駆除処理を行った住宅に住んでいる初産婦の母乳の脂肪中のオキシクロルデン濃度は、0.007mg/kg の高い中央値を示した¹⁾。

オーストラリアで母乳中の有機塩素化合物の蓄積を調べたところ、広範囲の汚染が確認され、76%にオキシクロルデンが検出された。小児の多くは、許容されるべき 1 日量を越えていた²⁾。

1991 年に集められたノルウェーのオスロ市の 28 名の女性の母乳中の脂肪に、9ng/g のオキシクロルデンの蓄積がみられた³⁾。

米国のノーステキサスで 1987 年から 1988 年までの居住者の剖検例から得た脂肪組織中のオキシクロルデン濃度は、性差を認めないが、加齢とともに増加して高い相関を示した。使用を制限したにもかかわらず蓄積が認められた⁴⁾。

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

該当する文献は見いだせなかった。

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

肝薬物代謝酵素誘導：ラット 腹腔 20 μ mol/kg \times 2 回(1, 3 日目)⁵⁾
クロルデンの報告は多数有り (クロルデンを参照)。

4) 腫瘍発生に関する情報

該当する文献は見いだせなかった。

5) 変異原性に関する情報

該当する文献は見いだせなかった。

6) 致死毒性に関する情報

LD50 457mg/kg ラット 経口⁶⁾

LD50 40mg/kg マウス 経口⁷⁾

文 献

- 1) Sim M, Forbes A, McNeil J, Roberts G, Termite control and other determinants of high body burdens of cyclodiene insecticides. Arch Environ Health, 53, 114-21, 1998.
- 2) Quinsey PM, Donohue DC, Ahokas JT, Persistence of organochlorines in breast milk of women in Victoria. Australia. Food Chem Toxicol, 33, 49-56, 1994.
- 3) Johansen HR, Becher G, Polder A, Skaare JU, Congener-specific determination of polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides in human milk from Norwegian mothers living in Oslo. J Toxicol Environ Health, 42, 157-71, 1994.
- 4) Adeshina F, Todd EL, Organochlorine compounds in human adipose tissue from north Texas.

- J Toxicol Environ Health, 29(2), 147-56, 1990.
- 5) Campbell MA, Gyorkos J, Leece B, Homonko K, Safe S, The effects of twenty-two organochlorine pesticides as inducers of the hepatic drug-metabolizing enzymes. Gen Pharmacol, 14, 445-54, 1983.
 - 6) National Technical Information Service. Formerly U.S. Clearinghouse for Scientific & Technical Information. PB85-143766. (cited from RTECS)
 - 7) Ivie GW, Nature and toxicity of two oxychlordane photoisomers. J Agric Food Chem, 21, 1113-5, 1973.

c) DDT および関連化合物

1. DDT (p,p'-DDT)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

環境中および皮下脂肪中の p,p'-DDE 量と男性生殖器ガンの死亡率を用いて多重回帰分析を行った。p,p'-DDE 暴露と男性生殖器ガンの関連を支持するデータは得られなかった¹⁾。

DDT の高濃度，長期間暴露と膀胱ガンとの関連を指摘している²⁾。

ニューヨークにおける保存血液を用いて，乳ガンと血清中の有機塩素化合物の関連性を調べた結果，乳ガンと DDE 量との関連性が指摘された³⁾。

米国において乳ガン患者と対照群の血漿中の DDE 量を測定した。DDE 量と乳ガンの関連性を支持できるデータは得られなかった⁴⁾。

バルティック海で獲れる魚の摂取量と免疫機能についての分析を行った。血液中の p,p'-DDT と natural killer cell 数の間に有意の負の相関 ($r = -0.76$, $P = 0.01$) が見られた⁵⁾。

米国五大湖周辺の住民で，魚を多く摂取するグループの血清中の DDT 量は対照群に比べ (平均 15.6ppb/6.8ppb, $p < 0.001$) 有意に高かった⁶⁾。

米国における母乳中の DDE 量の測定値が記載されている⁷⁾。

ドイツにおける母乳中の DDT 量の測定値が記載されている⁸⁾。

カザフスタンにおける母乳中のトータル DDT 量の測定値が記載されている⁹⁾。

アジア，太平洋諸国の食品中の有機殺虫剤の調査で，p,p'-DDT は農場生産物から，p,p'-DDE はミルク，肉，魚類から，p,p'-DDD はバターから多く検出された¹⁰⁾。

米国のファーストフード中から，180-3170pg/g の DDE が検出された¹¹⁾。

DDT の人間の健康におよぼす作用についての総説¹²⁾。

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

アポプカ湖での幼若アリゲーターの陰茎サイズの縮小，血漿中テストステロン値の低下，アリゲーターの脂肪中に蓄積された DDT, p,p'-DDE の上昇などから環境汚染による影響が示唆された¹³⁾。

DDT, DDE などによる殺虫剤による汚染がアポプカ湖のアリゲーターの clutch viability (幼若児生残率) の低下に影響を与えていることが示唆された¹⁴⁾。

北太平洋 (北緯 37-48°，東経 151-175°) で捕獲されたネズミイルカの皮下脂肪中の PCBs と p,p'-DDE の蓄積濃度と血中のテストステロン，アルドステロンレベルとの関係について検討。PCBs および DDE の濃度上昇に相関してテストステロン値の低下が認められた¹⁵⁾。

グレートレイクでのハゲワシの疫学的調査から有機塩素系の化学物質，特に DDT/DDE の生殖への影響 (生殖率の低下 etc) が示唆された¹⁶⁾。

グレートレイク流域に生息するカモメ，アジサシなどに見られる生殖障害 (胚子，雛の死亡率の増加，雛鳥の振顫，浮腫，卵殻の薄化 etc) が，有機塩素系の化学物質に起因

していることを示唆している¹⁷⁾。

カモメの受精卵に o,p'-DDT 2-100ppm, p,p'-DDT 2-100ppm, p,p'-DDE 2-100ppm または p,p'-DDE と p,p'-DDT を (4 : 1) に混合したもの 5-50ppm を各々卵黄内投与後, 胚子で観察 o,p'-DDT 処置および p,p'-DDE 20-100ppm 処置, p,p'-DDE と p,p'-DDT 混合 50ppm 処置で雄の雌性化が認められた¹⁸⁾。

白色レグホンの孵化後 8 日目から 60-85 日まで, DDT 15mg/kg-300mg/kg/日 (徐々に量を増している) を皮下投与。投与 25 日頃から処置群の鶏の鶏冠および肉ひげのサイズ縮小が顕著。85 日目で精巣著しく萎縮。DDT のエストロゲン様作用を示唆¹⁹⁾。

ヒト乳ガン細胞 (MCF-7) を用いたエストロゲンレセプターへの結合に対するエストラジオールとの競合作用を調べた実験から o,p'-DDT にエストロゲニックな活性のあることが示唆された。また, CF1 マウスの妊娠 11-17 日に o,p'-DDT 1, 100, 5000 μg/animal/日を経口投与したところ生まれた雄での尿マーキング行動が用量に伴って増加した²⁰⁾。

SD ラットの前立腺組織を用いた系で, DDT はアンドロゲンレセプターへのトリチウムラベルテストステロンの結合を阻害した²¹⁾。

幼若ラットに o,p'-DDT 4mg または p,p'-DDT 4mg を皮下投与。エストロゲン作用に感受性の高いグリコーゲン量によって推測。o,p'-DDT 投与は 17 -estradiol 投与時と同様のグリコーゲン量の増加曲線を示した。鶏とウズラに o,p'-DDT, p,p'-DDT を 50mg/chicken/日あるいは 5mg/quail/日を 3 日間投与後の卵管重量と卵管でのグリコーゲン量の測定では o,p'-DDT は estradiol 投与と同様な増加傾向を示したが p,p'-DDT に変化は見られなかった²²⁾。

Wistar ラット未成熟雌 (21-23 日齢) の子宮のグリコーゲン量を指標として o,p'-DDT とその代謝物と関連化合物のエストロゲン活性を調べている。その活性の強さは 3-hydroxy- > unsubstituted ~ 4-methoxy- ~ 5-hydroxy- > 5-methoxy-o,p'-DDT であった²³⁾。

未成熟雌ラットを 21-23 日齢で卵巣摘出した 26-27 日齢の動物に o,p'-DDT 10-1000mg/kg を腹腔内投与後経時的に子宮重量と核内エストロゲンレセプター (ER) 量を測定。子宮重量と核内 ER レベルの用量反応に高い相関性があった²⁴⁾。

去勢ラットの前立腺を用いたアンドロゲンレセプター (AR) 結合への阻害効果 (IC50) は p,p'-DDT で 75 μM, p,p'-DDE 5 μM, o,p'-DDT 95 μM, p,p'-DDD 90 μM と p,p'-DDE が最も強い。成熟雄ラットに p,p'-DDE 200mg/kg/日を 4 日間経口投与では精囊および前立腺重量の低下が認められた²⁵⁾。

SD ラット雌に technical DDT 0, 20ppm 添加飼料を離乳時から 11 回の交配終了まで摂取させた実験で DDT 投与群での生殖能力期間延長が認められた²⁶⁾。

ビーグル犬を用いた世代試験。DDT (p,p'-DDT 80%, o,p'-DDT 17%, p,p'-DDE 2%) 0, 1, 5, 10mg/kg/日となる添加飼料を摂取。生残率, 性比, 肉眼的組織学的異常の観察に変化は認められなかったが, 雌の最初の発情は DDT 投与群で 2-3 ヶ月早く発現した²⁷⁾。

日本ウズラの受精卵に o,p'-DDT 1.00, 2.50, 5.00, 6.25, 7.50, 10.00mg/egg, p,p'-DDT 1.00, 1.75, 2.50, 5.00, 10.00mg/egg を卵白内接種。孵化後の雛鳥の振せんが p,p'-DDT 1.75-10mg 投与で増加。孵化後の生存率が o,p'-DDT 6.25-10.00mg, p,p'-DDT 1.75-5.00mg で減少。翼羽の形態異常が o,p'-DDT 6.25mg, p,p'-DDT 1.75mg で 50%以上発現。o,p'-DDT

6.25mg 投与での生殖行動が低下した²⁸⁾。

総説；環境中の内分泌かく乱作用が疑われる物質の簡単なリストが載っている²⁹⁾。

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

甲状腺機能亢進：ウズラ (鳥) 混餌 500ppm 1ヶ月間³⁰⁾

甲状腺肥大：ウズラ (鳥) 混餌 500ppm 4ヶ月間³⁰⁾

副腎皮質及び髄質萎縮：ラット 経口 200µg/kg/日 120日間³¹⁾

精子形成抑制，肝脂肪変性，腎尿細管変性：ラット 経口 89mg/kg × 5日/週
100日間³²⁾

液性及び細胞性免疫機能低下：ラット 混餌 200ppm 6週間³³⁾

液性及び細胞性免疫機能低下：ラット 混餌 100ppm 18週間³⁴⁾

免疫機能低下：ウサギ 筋注 20mg/kg × 1回/4日 21日間³⁵⁾

肝細胞巣状壊死，肝細胞変性 (異型性+)：ラット 混餌 75ppm 36週間³⁶⁾

4) 腫瘍発生に関する情報

副腎皮質腺腫：ハムスタ - 混餌 500ppm 123週間³⁷⁾

肝腫瘍：マウス 混餌 2ppm 2世代終生投与³⁸⁾

肝細胞腫瘍：ラット 混餌 250ppm 終生³⁹⁾

リンパ腫，肺腫瘍，肝腫瘍：マウス 混餌 100ppm，経口 10mg/kg/日，
皮下 10mg/kg × 2回/月 80週間⁴⁰⁾

総説⁴¹⁾

5) 変異原性に関する情報

AMES 試験陰性：サルモネラ TA1535, TA1536, TA1537, TA1538 2.5mg/プレート (±S9)⁴²⁾

AMES 試験陰性：サルモネラ TA98, TA100 50-500nmole/ml (±S9 マウス)⁴³⁾

修復試験陰性：サルモネラ TA1538/TA1978, 大腸菌 K-12, WP2 0.125-2mg/ディスク⁴⁴⁾

染色体異常増加：培養ヒト末梢血リンパ球 4.05µg/ml 72時間⁴⁵⁾

染色体異常増加：チャイニーズハムスター細胞 B14 F28 81ppm 4時間⁴⁶⁾

脾臓細胞の染色体異常増加：マウス 腹腔 5.5mg/kg 6時間後⁴⁷⁾

骨髄細胞の染色体異常増加：マウス 腹腔 50mg/kg 48時間後⁴⁸⁾

優性致死試験陽性：マウス 経口 150mg/kg/日 2日間 1-6週間後⁴⁹⁾

優性致死試験弱陽性：ラット 経口 100mg/kg 1-3週間後⁵⁰⁾

tubulin assembly の抑制：0.4mM(30% inhibition)⁵¹⁾

DNA 合成増加：ラット肝細胞 0.1µM 24時間⁵²⁾

肝細胞の DNA 鎖切断増加：ラット 経口 40mg/kg 12時間後⁵³⁾

DNA 傷害 DNA+大腸菌 150µM(+S9)⁵⁴⁾

肝細胞の DNA 合成増加：マウス 経口 18mg/kg 48時間後⁵⁵⁾

肝臓の DNA 合成増加：ラット 経口 0.02mmole/kg 28時間後⁵⁶⁾

6) 致死毒性に関する情報

LD50 87mg/kg ラット 経口⁵⁷⁾
LD50 110mg/kg マウス 経口⁵⁸⁾
LD50 2500mg/kg ラット 経皮⁵⁹⁾

文 献

- 1) Cocco P, Benichou J, Mortality from cancer of the male reproductive tract and environmental exposure to the anti-androgen p,p'-dichlorodiphenyldichloroethylene in the United States. *Oncology*, 55(4), 334-9, 1998.
- 2) Garabrant DH, Held J, Langholz B, Peters JM, Mack TM, DDT and related compounds and risk of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst*, 84(10), 764-71, 1992.
- 3) Wolff MS, Toniolo PG, Lee EW, Rivera M, Dubin N, Blood levels of organochlorine residues and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 85(8), 648-52, 1993.
- 4) Hunter DJ, Hankinson SE, Laden F, Colditz GA, Manson JE, Willett WC, Speizer FE, Wolff MS, Plasma organochlorine levels and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*, 337(18), 1253-8, 1997.
- 5) Svensson BG, Hallberg T, Nilsson A, Schutz A, Hagmar L, Parameters of immunological competence in subjects with high consumption of fish contaminated with persistent organochlorine compounds. *Int Arch Occup Environ Health*, 65(6), 351-8, 1994.
- 6) Hovinga ME, Sowers M, Humphrey HE, Environmental exposure and lifestyle predictors of lead, cadmium, PCB, and DDT levels in Great Lakes fish eaters. *Arch Environ Health*, 48(2), 98-104, 1993.
- 7) Rogan WJ, Gladen BC, McKinney JD, Carreras N, Hardy P, Thullen J, Tingelstad J, Tully M, Polychlorinated biphenyls (PCBs) and dichlorodiphenyl dichloroethene (DDE) in human milk: effects of maternal factors and previous lactation. *Am J Public Health*, 76(2), 172-7, 1986.
- 8) Schlaud M, Seidler A, Salje A, Behrendt W, Schwartz FW, Ende M, Knoll A, Grugel C, Organochlorine residues in human breast milk: analysis through a sentinel practice network. *J Epidemiol Community Health*, 49 Suppl 1, 17-21, 1995.
- 9) Hooper K, Hopper K, Petreas MX, She J, Visita P, Winkler J, McKinney M, Mok M, Sy F, Garcha J, Gill M, Stephens RD, Semenova G, Sharmanov T, Chuvakova T, Analysis of breast milk to assess exposure to chlorinated contaminants in Kazakstan: PCBs and organochlorine pesticides in southern Kazakstan. *Environ Health Perspect*, 105(11), 1250-4, 1997.
- 10) Kannan K, Tanabe S, Giesy JP, Tatsukawa R, Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in foodstuffs from Asian and oceanic countries. *Rev Environ Contam Toxicol*, 152, 1-55, 1997.
- 11) Schecter A, Li L, Dioxins, dibenzofurans, dioxin-like PCBs, and DDE in U.S. fast food, 1995. *Chemosphere*, 34(5-7), 1449-57, 1997.
- 12) Longnecker MP, Rogan WJ, Lucier G, The human health effects of DDT (dichlorodiphenyltrichloroethane) and PCBs (polychlorinated biphenyls) and an overview of organochlorines in public health. *Annu Rev Public Health*, 18, 211-44, 1997.
- 13) Guillette LJ Jr, Pickford DB, Crain DA, Rooney AA, Percival HF, Reduction in penis size and

- plasma testosterone concentrations in juvenile alligators living in a contaminated environment. *Gen Comp Endocrinol*, 101(1), 32-42, 1996.
- 14)Woodward AR, Percival HF, Jennings ML, Moore CT, Low clutch viability of American alligators Lake apopka. *Florida Scientist*, 56, 52-63, 1993.
 - 15)Subramanian AN, Tanabe S, Tatsukawa R, Saito S, Miyazaki N, Reduction in the testosterone levels by PCBs and DDE in dall ' s porpoises of northwestern north pacific. *Marine Pollution Bulletin*, 18, 643-46, 1987.
 - 16)Colborn T, Epidemiology of Great Lakes bald eagles. *J Toxicol Environ Health*, 33(4), 395-453, 1991.
 - 17)Gilbertson M, Kubiak T, Ludwig J, Fox G, Great Lakes embryo mortality, edema, and deformities syndrome(GLEMEDS) in colonial fish-eating birds: similarity to chick-edema disease. *J Toxicol Environ Health*, 33(4), 455-520, 1991.
 - 18)Fry DM, Toone CK, DDT-induced feminization of gull embryos. *Science*, 213(4510), 922-4, 1981.
 - 19)19)H.Burlington, Londeman VF, Effect of DDT on testes and secondary sex characters of white leghorn cockerels. *Proc Soc Exp Biol Md*, 74, 48-51, 1950.
 - 20)vom Saal FS, Nagel SC, Palanza P, Boechler M, Parmigiani S, Welshons WV, Estrogenic pesticides: binding relative to estradiol in MCF-7 cells and effects of exposure during fetal life on subsequent territorial behaviour in male mice. *Toxicol Lett*, 77(1-3), 343-50, 1995.
 - 21)Danzo BJ, Environmental xenobiotics may disrupt normal endocrine function by interfering with the binding of physiological ligands to steroid receptors and binding proteins. *Environ Health Perspect*, 105(3), 294-301, 1997.
 - 22)Bitman J, Cecil HC, Harris SJ, Fries GF, Estrogenic activity of o,p' -DDT in the mammalian uterus and avian oviduct. *Science*, 162(851), 371-2, 1968.
 - 23)Bitman J, Cecil HC, Harris SJ, Feil VJ, Estrogenic activity of o,p' -DDT metabolites and related compounds. *J Agric Food Chem*, 26(1), 149-51, 1978.
 - 24)Robison AK, Stancel GM, The estrogenic activity of DDT: correlation of estrogenic effect with nuclear level of estrogen receptor. *Life Sci*, 31(22), 2479-84, 1982.
 - 25)Kelce WR, Stone CR, Laws SC, Gray LE, Kemppainen JA, Wilson EM, Persistent DDT metabolite p,p' -DDE is a potent androgen receptor antagonist. *Nature*, 375(6532), 581-5, 1995.
 - 26)Ottoboni A, Effect of DDT on the reproductive life-span in the female rat. *Toxicol Appl Pharmacol*, 22(3), 497-502, 1972.
 - 27)Ottoboni A, Bissell GD, Hexter AC, Effects of DDT on reproduction in multiple generations of beagle dogs. *Arch Environ Contam Toxicol*, 6(1), 83-101, 1977.
 - 28)Bryan TE, Gildersleeve RP, Wiard RP, Exposure of Japanese quail embryos to o,p' -DDT has long-term effects on reproductive behaviors, hematology, and feather morphology. *Teratology*, 39(6), 525-35, 1989.
 - 29)Sonnenschein C, Soto AM, An updated review of environmental estrogen and androgen mimics and antagonists. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 65(1-6), 143-50, 1998.

- 30)Hurst JG, Newcomer WS, Morrison JA, Some effects of DDT, toxaphene and polychlorinated biphenyl on thyroid function in Bobwhite quail. *Poult Sci*, 53(1), 125-133, 1974.
- 31)Chowdhury AR, Gautam AK, Venkatakrishna-Bhatt H, DDT (2,2,bis(p-chlorophenyl) 1,1,1-trichloroethane) induced structural changes in adrenal glands of rats. *Bull Environ Contam Toxicol*, 45(2), 193-196, 1990.
- 32)Boyd EM, Lin FM, Maximal tolerated daily doses of dicophane. *Acta Pharmacol Toxicol*, 28(2), 149-160, 1970.
- 33)Banerjee BD, Ray A, Pasha ST, A comparative evaluation of immunotoxicity of DDT and its metabolites in rats. *Indian J Exp Biol*, 34(6), 517-522, 1996.
- 34)Banerjee BD, Effects of sub-chronic DDT exposure on humoral and cell-mediated immune responses in albino rats. *Bull Environ Contam Toxicol*, 39(5), 827-834, 1987.
- 35)Chung RA, Williams CS, Naidu YM, Thakore VR, Influence of DDT and PCBs in rabbits and goats as related to nucleic acid, protein and lipid metabolism. *J Environ Pathol*, 9, 283-302, 1989.
- 36)Jonsson HT Jr, Walker EM Jr, Greene WB, Hughson MD, Hennigar GR, Effects of prolonged exposure to dietary DDT and PCB on rat liver morphology. *Arch Environ Contam Toxicol*, 10(2), 171-183, 1981.
- 37)Rossi L, Barbieri O, Sanguineti M, Cabral JR, Bruzzi P, Santi L, Carcinogenicity study with technical-grade dichlorodiphenyltrichloroethane and 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene in hamsters. *Cancer Res*, 43(2), 776-781, 1983.
- 38)Tomatis L, Turusov V, Day N, Charles RT, The effect of long-term exposure to DDT on CF-1 mice. *Int J Cancer*, 10(3), 489-506, 1972.
- 39)Cabral JR, Hall RK, Rossi L, Bronczyk SA, Shubik P, Effects of long-term intake of DDT on rats. *Tumorigenesis*, 68(1), 11-17, 1982.
- 40)Kashyap SK, Nigam SK, Karnik AB, Gupta RC, Chatterjee SK, Carcinogenicity of DDT (dichlorodiphenyl trichloroethane) in pure inbred Swiss mice. *Int J Cancer*, 19(5), 725-729, 1977.
- 41)IARC, DDT and associated compounds. International Agency for Research on Cancer Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 53, 1991.
- 42)Marshall TC, Dorough HW, Swim HE, Screening of pesticides for mutagenic potential using *Salmonella typhimurium* mutants. *J Agric Food Chem*, 24(3), 560-3, 1976.
- 43)Planche G, Croisy A, Malaveille C, Tomatis L, Bartsch H, Metabolic and mutagenicity studies on DDT and 15 derivatives. Detection of 1,1-bis(p-chlorophenyl)-2,2-chloroethane and 1,1-bis(p-chlorophenyl)-2,2,2- trichloroethyl acetate (kelthane acetate) as mutagens in *Salmonella typhimurium* and of 1,1-bis(p-chlorophenyl) ethylene oxide, a likely metabolite, as an alkylating agent. *Chem Biol Interact*, 25(2-3), 157-75, 1979.
- 44)Rashid KA, Mumma RO, Screening pesticides for their ability to damage bacterial DNA. *J Environ Sci Health [B]*, 21(4), 319-34, 1986.
- 45)Lessa JM, Becak W, Nazareth Rabello M, Pereira CA, Ungaro MT, Cytogenetic study of DDT on human lymphocytes in vitro. *Mutat Res*, 40(2), 131-8, 1976.

- 46)Mahr U, Miltenburger HG, The effect of insecticides on Chinese hamster cell cultures. *Mutat Res*, 40(2), 107-18, 1976.
- 47)Amer SM, Fahmy MA, Donya SM, Cytogenetic effect of some insecticides in mouse spleen. *J Appl Toxicol*, 16(1), 1-3, 1996.
- 48)Larsen KD, Jalal SM, DDT induced chromosome mutations in mice--further testing. *Can J Genet Cytol*, 16(3), 491-7, 1974.
- 49)Clark JM, Mutagenicity of DDT in mice, *Drosophila melanogaster* and *Neurospora crassa*. *Aust J Biol Sci*, 27(4), 427-40, 1974.
- 50)Palmer KA, Green S, Legator MS, Dominant lethal study of p,p' -DDT in rats. *Food Cosmet Toxicol*, 11(1), 53-62, 1973.
- 51)Albertini S, Friederich U, Holderegger C, Wurgler FE, The in vitro porcine brain tubulin assembly assay: effects of a genotoxic carcinogen (aflatoxin B1), eight tumor promoters and nine miscellaneous substances. *Mutat Res*, 201(2), 283-92, 1988.
- 52)Armato U, Andreis PG, Romano F, Exogenous Cu,Zn-superoxide dismutase suppresses the stimulation of neonatal rat hepatocytes' growth by tumor promoters. *Carcinogenesis*, 5(12), 1547-55, 1984.
- 53)Hassoun E, Bagchi M, Bagchi D, Stohs SJ, Comparative studies on lipid peroxidation and DNA-single strand breaks induced by lindane, DDT, chlordane and endrin in rats. *Comp Biochem Physiol C*, 104(3), 427-31, 1993.
- 54)Kubinski H, Gutzke GE, Kubinski ZO, DNA-cell-binding(DCB) assay for suspected carcinogens and mutagens. *Mutat Res*, 89, 95-136, 1981.
- 55)Miyagawa M, Takasawa H, Sugiyama A, Inoue Y, Murata T, Uno Y, Yoshikawa K, The in vivo-in vitro replicative DNA synthesis (RDS) test with hepatocytes prepared from male B6C3F1 mice as an early prediction assay for putative nongenotoxic (Ames-negative) mouse hepatocarcinogens. *Mutat Res*, 343, 157-183, 1995.
- 56)Busser MT, Lutz WK, Stimulation of DNA synthesis in rat and mouse liver by various tumor promoters. *Carcinogenesis*, 8(10), 1433-7, 1987.
- 57)Kenaga EE, Acute and chronic toxicity of 75 pesticides to various animals species. *Down to Earth*, 35(2), 25-31, 1979.
- 58)Gak JC, Graillet C, Truhaut R, Use of the golden hamster in toxicology. *Lab Anim Sci*, 26(2Pt2), 274-280, 1976.
- 59)Dyke RB, Sanderson DM, Noakes DN, Acute toxicity data for pesticides (1970). *World Review of Pest Control*, 9, 119-127, 1970.

2 . DDD (p,p'-DDD)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

DDT の高濃度，長期間暴露と膵臓ガンとの関連を指摘している¹⁾。

アジア，太平洋諸国の食品中の有機殺虫剤の調査で，p,p'-DDT は農場生産物から，p,p'-DDE はミルク，肉，魚類から，p,p'-DDD はバターから多く検出された²⁾。

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

去勢ラットの前立腺を用いたアンドロゲンレセプター (AR) 結合への阻害効果 (IC50) は p,p'-DDT で 75 μM，p,p'-DDE 5 μM，o,p'-DDT 95 μM，p,p'-DDD 90 μM と p,p'-DDE が最も強い。成熟雄ラットに p,p'-DDE 200mg/kg/日を 4 日間経口投与では精囊および前立腺重量の低下が認められた³⁾。

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

液性及び細胞性免疫機能低下：ラット 混餌 200ppm 6週間⁴⁾

4) 腫瘍発生に関する情報

肝腫瘍，肺腫瘍：マウス 混餌 250ppm 123週間⁵⁾

5) 変異原性に関する情報

AMES 試験陰性：サルモネラ TA98 300nmole/ml(+S9 マウス)⁶⁾

染色体異常増加：チャイニーズハムスター細胞 B14 F28 75ppm 4時間⁷⁾

形質転換増加：ハムスター胚細胞 28.4 μM 5日間⁸⁾

6) 致死毒性に関する情報

LD50 400mg/kg ラット 経口⁹⁾

LD50 3500mg/kg マウス 経口¹⁰⁾

文 献

- 1) Garabrant DH, Held J, Langholz B, Peters JM, Mack TM, DDT and related compounds and risk of pancreatic cancer. J Natl Cancer Inst, 84(10), 764-71, 1992.
- 2) Kannan K, Tanabe S, Giesy JP, Tatsukawa R, Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in foodstuffs from Asian and oceanic countries. Rev Environ Contam Toxicol, 152, 1-55, 1997.
- 3) Kelce WR, Stone CR, Laws SC, Gray LE, Kemppainen JA, Wilson EM, Persistent DDT metabolite p,p'-DDE is a potent androgen receptor antagonist. Nature, 375(6532), 581-5, 1995.
- 4) Banerjee BD, Ray A, Pasha ST, A comparative evaluation of immunotoxicity of DDT and its metabolites in rats. Indian J Exp Biol, 34(6), 517-522, 1996.
- 5) Tomatis L, Turusov V, Charles RT, Boicchi M, Effect of long-term exposure to 1,1-dichloro-

- 2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene, to 1,1-Dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl) ethane, and to the two chemicals combined on CF-1 mice. *J Natl Cancer Inst*, 52(3), 883-891, 1974.
- 6) Planche G, Croisy A, Malaveille C, Tomatis L, Bartsch H, Metabolic and mutagenicity studies on DDT and 15 derivatives. Detection of 1,1-bis(p-chlorophenyl)-2,2-dichloroethane and 1,1-bis(p-chlorophenyl)-2,2,2-trichloroethyl acetate (kelthane acetate) as mutagens in *Salmonella typhimurium* and of 1,1-bis(p-chlorophenyl) ethylene oxide, a likely metabolite, as an alkylating agent. *Chem Biol Interact*, 25(2-3), 157-75, 1979.
- 7) Mahr U, Miltenburger HG, The effect of insecticides on Chinese hamster cell cultures. *Mutat Res*, 40(2), 107-18, 1976.
- 8) Langenbach R, Gingell R, Cytotoxic and oncogenic activities of 1,1,1-trichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)-ethane and metabolites to mouse embryo cells in culture. *J Natl Cancer Inst*, 54(4), 981-3, 1975.
- 9) Dyke RB, Sanderson DM, Noakes DN, Acute toxicity data for pesticides (1970). *World Review of Pest Control*, 9, 119-127, 1970.
- 10) Gak JC, Graillot C, Truhaut R, Use of the golden hamster in toxicology. *Lab Anim Sci*, 26(2Pt2), 274-280, 1976.

3 .DDE (p,p'-DDE)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

DDE の新生児経胎盤暴露で出生体重、頭囲、新生児黄疸との関連性はなかったが、高濃度の DDE で反射減弱との間に関連性が見られた¹⁾。

環境中および皮下脂肪中の p,p'-DDE 量と男性生殖器ガンの死亡率を用いて多重回帰分析を行った .p,p'-DDE 露と男性生殖器ガンの関連を支持するデータは得られなかった²⁾。

ニューヨークにおける血液サンプルを用いて、乳ガンと血清中の有機塩素化合物の関連性を調べた結果、乳ガンと DDE 量との間に関連性が指摘された³⁾。

米国において乳ガン患者と対照群の血漿中の DDE 量を測定した . DDE 量と乳ガンの関連性を支持できるデータは得られなかった⁴⁾。

スウェーデンで7名の剖検から得られた脂肪組織と肝組織からの有機塩素系汚染物質量の測定値が記載されている⁵⁾。

米国における母乳中の DDE 量の測定値が記載されている⁶⁾。

アジア、太平洋諸国の食品中の有機殺虫剤の調査で、p,p'-DDT は農場生産物から、p,p'-DDE はミルク、肉、魚類から、p,p'-DDD はバターから多く検出された⁷⁾。

米国のファーストフード中に、180-3170pg/g の DDE が検出された⁸⁾。

DDT の人間の健康におよぼす作用についての総説⁹⁾。

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

DDT ,DDE などの殺虫剤による汚染がアポプカ湖のアリゲーターの clutch viability (幼若児生残率) の低下に影響を与えていることが示唆された¹⁰⁾。

北太平洋 (北緯 37-48° , 東経 151-175°) で捕獲されたネズミイルカの皮下脂肪中の PCBs と p,p'-DDE の蓄積濃度と血中のテストステロン、アルドステロンレベルとの関係について検討 . PCBs および DDE の濃度上昇に相関してテストステロン値の低下が認められた¹¹⁾。

カモメの受精卵に o,p'-DDT 2-100ppm , p,p'-DDT 2-100ppm , p,p'-DDE 2-100ppm または p,p'-DDE と p,p'-DDT (4 : 1) のもの 5-50ppm を各々卵黄内投与後の胚子で観察 . o,p'-DDT 処置および p,p'-DDE 20-100ppm 処置 , p,p'-DDE と p,p'-DDT 混合 50ppm 処置で雄の雌性化が認められた¹²⁾。

SD ラットのの前立腺組織を用いた系で、DDE はアンドロゲンレセプターへのトリチウムラベルテストステロンの結合を阻害した¹³⁾。

去勢ラットのの前立腺を用いたアンドロゲンレセプター (AR) 結合への阻害効果 (IC50) は p,p'-DDT で 75 μM , p,p'-DDE 5 μM , o,p'-DDT 95 μM , p,p'-DDD 90 μM と p,p'-DDE が最も強い . 成熟雄ラットに p,p'-DDE 200mg/kg/日を 4 日間経口投与で精囊および前立腺重量の低下が認められた¹⁴⁾。

SD ラットの去勢雄に p,p'-DDE 200mg/kg/日を 5 日間、vinclozolin 200mg/kg/日を 5 日間各々経口投与 . 両物質とも相対的な精囊、前立腺重量減少、精巢上体の核内アンドロゲンレセプター (AR) を減少させた . また AR 拮抗作用の指標となる testosterone-repressed prostatic message (TRPM-2) や C3 の観察において両物質は TRPM-2 と mRNA を

誘導, C3mRNA を抑制した。Vinclozolin と p,p'-DDE がアンドロゲン依存遺伝子発現を変えることによる in vivo での抗アンドロゲン作用を示唆している¹⁵⁾。

ビーグル犬を用いた世代試験。DDT(p,p'-DDT 80%, o,p'-DDT 17%, p,p'-DDE 2%) 0, 1, 5, 10mg/kg/日となる添加飼料摂取させると, 生残率, 性比, 肉眼的, 組織学的異常の観察に変化は認められなかったが, 雌の最初の発情は DDT 投与群で 2-3 ヶ月早く発現した¹⁶⁾。

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

液性及び細胞性免疫機能低下: ラット 混餌 200ppm 6週間¹⁷⁾

血小板凝集阻害: ヒト (分離) 血小板 $1 \times 10^{-4}M$ ¹⁸⁾

脳内ドーパミン及びノルエピネフリン低下: ハト 混餌 20ppm 8週間¹⁹⁾

4) 腫瘍発生に関する情報

副腎皮質腺腫, 肝腫瘍: ハムスター 混餌 500ppm 123週間²⁰⁾

肝腫瘍: マウス 混餌 250ppm 123週間²¹⁾

総説²²⁾

5) 変異原性に関する情報

AMES 試験陰性: サルモネラ TA1535, TA1536, TA1537, TA1538 1mg/プレート ($\pm S9$)²³⁾

AMES 試験陰性: サルモネラ TA98, TA100 500-1000nmole/ml ($\pm S9$ マウス)²⁴⁾

突然変異増加: 酵母 RS112(pRS6) 1mg/ml²⁵⁾

性染色体性劣性致死増加: ショウジョウバエ 混餌 10000ppm 72時間²⁶⁾

8-AG 抵抗性突然変異増加: チャイニーズハムスター細胞 V79 25 $\mu g/ml$ 24時間²⁷⁾

TFT 抵抗性突然変異増加: マウスリンパ腫細胞 L5178Y 25 $\mu g/ml$ (- S9), 30 $\mu g/ml$ (+S9) 4時間²⁸⁾

染色体異常増加: チャイニーズハムスター細胞 B14 F28 88ppm 4時間²⁹⁾

染色体異常増加: チャイニーズハムスター細胞 V79 35 $\mu g/ml$ 24時間²⁷⁾

肝細胞の DNA 合成増加: マウス 経口 200mg/kg 24時間後³⁰⁾

精巣細胞の DNA 合成阻害: マウス 経口 50mg/kg 時間不明³¹⁾

6) 致死毒性に関する情報

LD50 880mg/kg ラット 経口³²⁾

LD50 700mg/kg マウス 経口³³⁾

文 献

- 1) Rogan WJ, Gladen BC, McKinney JD, Carreras N, Hardy P, Thullen J, Tinglestad J, Tully M, Neonatal effects of transplacental exposure to PCBs and DDE. J Pediatr, 109(2), 335-41, 1986.
- 2) Cocco P, Benichou J, Mortality from cancer of the male reproductive tract and environmental exposure to the anti-androgen p,p'-dichlorodiphenyldichloro ethylene in the United States.

- Oncology, 55(4), 334-9, 1998.
- 3) Wolff MS, Toniolo PG, Lee EW, Rivera M, Dubin N, Blood levels of organochlorine residues and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 85(8), 648-52, 1993.
 - 4) Hunter DJ, Hankinson SE, Laden F, Colditz GA, Manson JE, Willett WC, Speizer FE, Wolff MS, Plasma organochlorine levels and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*, 337(18), 1253-8, 1997.
 - 5) Weistrand C, Noren K, Polychlorinated naphthalenes and other organochlorine contaminants in human adipose and liver tissue. *J Toxicol Environ Health*, 53(4), 293-311, 1998.
 - 6) Rogan WJ, Gladen BC, McKinney JD, Carreras N, Hardy P, Thullen J, Tingelstad J, Tully M, Polychlorinated biphenyls (PCBs) and dichlorodiphenyl dichloroethene (DDE) in human milk: effects of maternal factors and previous lactation. *Am J Public Health*, 76(2), 172-7, 1986.
 - 7) Kannan K, Tanabe S, Giesy JP, Tatsukawa R, Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in foodstuffs from Asian and oceanic countries. *Rev Environ Contam Toxicol*, 152, 1-55, 1997.
 - 8) Schecter A, Li L, Dioxins, dibenzofurans, dioxin-like PCBs, and DDE in U.S. fast food, 1995. *Chemosphere*, 34(5-7), 1449-57, 1997.
 - 9) Longnecker MP, Rogan WJ, Lucier G, The human health effects of DDT (dichlorodiphenyltrichloroethane) and PCBS(polychlorinated biphenyls) and an overview of organochlorines in public health. *Annu Rev Public Health*, 18, 211-44, 1997.
 - 10) Woodward AR, Percival HF, Jennings ML, Moore CT, Low clutch viability of American alligators Lake apopka. *Florida Scientist*, 56, 52-63, 1993.
 - 11) Subramanian AN, Tanabe S, Tatsukawa R, Saito S, Miyazaki N, Reduction in the testosterone levels by PCBs and DDE in dall's porpoises of northwestern north pacific. *Marine Pollution Bulletin*, 18, 643-46, 1987.
 - 12) Fry DM, Toone CK, DDT-induced feminization of gull embryos. *Science*, 213(4510), 922-4, 1981.
 - 13) Danzo BJ, Environmental xenobiotics may disrupt normal endocrine function by interfering with the binding of physiological ligands to steroid receptors and binding proteins. *Environ Health Perspect*, 105(3), 294-301, 1997.
 - 14) Kelce WR, Stone CR, Laws SC, Gray LE, Kemppainen JA, Wilson EM, Persistent DDT metabolite p,p' -DDE is a potent androgen receptor antagonist. *Nature*, 375(6532), 581-5, 1995.
 - 15) Kelce WR, Lambright CR, Gray LE Jr, Roberts KP, Vinclozolin and p,p'-DDE alter androgen-dependent gene expression: in vivo confirmation of an androgen receptor-mediated mechanism. *Toxicol Appl Pharmacol*, 142(1), 192-200, 1997.
 - 16) Ottoboni A, Bissell GD, Hexter AC, Effects of DDT on reproduction in multiple generations of beagle dogs. *Arch Environ Contam Toxicol*, 6(1), 83-101, 1977.
 - 17) Banerjee BD, Ray A, Pasha ST, A comparative evaluation of immunotoxicity of DDT and its metabolites in rats. *Indian J Exp Biol*, 34(6), 517-522, 1996.
 - 18) Lundholm CE, Bartonek M, A study of the effects of p,p'-DDE and other related chlorinated

- hydrocarbons on inhibition of platelet aggregation. *Arch Toxicol*, 65(7), 570-574, 1991.
- 19)Heinz GH, Hill EF, Contrera JF, Dopamine and norepinephrine depletion in ring doves fed DDE, dieldrin, and Aroclor 1254. *Toxicol Appl Pharmacol*, 53(1), 75-82, 1980.
 - 20)Rossi L, Barbieri O, Sanguineti M, Cabral JR, Bruzzi P, Santi L, Carcinogenicity study with technical-grade dichlorodiphenyltrichloroethane and 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene in hamsters. *Cancer Res*, 43(2), 776-781, 1983.
 - 21)Tomatis L, Turusov V, Charles RT, Boicchi M, Effect of long-term exposure to 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene, to 1,1-Dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl) ethane, and to the two chemicals combined on CF-1 mice. *J Natl Cancer Inst*, 52(3), 883-891, 1974.
 - 22)IARC, DDT and associated compounds. International Agency for Research on Cancer Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 53, 1991.
 - 23)Marshall TC, Dorough HW, Swim HE, Screening of pesticides for mutagenic potential using *Salmonella typhimurium* mutants. *J Agric Food Chem*, 24(3), 560-3, 1976.
 - 24)Planche G, Croisy A, Malaveille C, Tomatis L, Bartsch H, Metabolic and mutagenicity studies on DDT and 15 derivatives. Detection of 1,1-bis(p-chlorophenyl)-2,2-chloroethane and 1,1-bis(p-chlorophenyl)-2,2,2-trichloroethyl acetate (kelthane acetate) as mutagens in *Salmonella typhimurium* and of 1,1-bis(p-chlorophenyl) ethylene oxide, a likely metabolite, as an alkylating agent. *Chem Biol Interact*, 25(2-3), 157-75, 1979.
 - 25)Schiestl RH, Gietz RD, Mehta RD, Hastings PJ, Carcinogens induce intrachromosomal recombination in yeast. *Carcinogenesis*, 10(8), 1445-55, 1989.
 - 26)Valencia R, Mason JM, Woodruff RC, Zimmering S, Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. III. Results of 48 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environ Mutagen*, 7(3), 325-48, 1985.
 - 27)Kelly-Garvert F, Legator MS, Cytogenetic and mutagenic effects of DDT and DDE in a Chinese hamster cell line. *Mutat Res*, 17(2), 223-9, 1973.
 - 28)McGregor DB, Brown A, Cattnach P, Edwards I, McBride D, Riach C, Caspary WJ, Responses of the L5178Y tk+/tk- mouse lymphoma cell forward mutation assay: III. 72 coded chemicals. *Environ Mol Mutagen*, 12(1), 85-154, 1988.
 - 29)Mahr U, Miltenburger HG, The effect of insecticides on Chinese hamster cell cultures. *Mutat Res*, 40(2), 107-18, 1976.
 - 30)Miyagawa M, Takasawa H, Sugiyama A, Inoue Y, Murata T, Uno Y, Yoshikawa K, The in vivo-in vitro replicative DNA synthesis(RDS) test with hepatocytes prepared from male B6C3F1 mice as an early prediction assay for putative nongenotoxic(Ames-negative) mouse hepatocarcinogens. *Mutat Res*, 343, 157-183, 1995.
 - 31)Seiler JP, Inhibition of testicular DNA synthesis by chemical mutagens and carcinogens. Preliminary results in the validation of a novel short term test. *Mutat Res*, 46(4), 305-10, 1977.
 - 32)Gaines TB, Acute toxicity of pesticides. *Toxicol Appl Pharmacol*, 14(3), 515-534, 1969.
 - 33)von Oettingen WF, Sharpless NE, The toxicity and toxic manifestations of 2,2-bis-(p-chlorophenyl)-1,1,1-trichloroethane(DDT) as influenced by chemical changes in the molecule. *J Pharmacol Exp Ther*, 88, 400-413, 1946.

d) その他

1. エンドリン (Endrin)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

1988年、米国で endrin に汚染された市販のスナック菓子を摂取後、痙攣を伴う急性中毒を起こした¹⁾。

殺虫剤製造工場従業員の死因に関する報告がある^{2,3)}。

Endrin は体内の組織から速やかに消失し、インドや米国ミシシッピー下流域のように大規模に使用された場合でも、皮下脂肪や血中から検出されない。ヒトの脂肪組織中の有機塩素系殺虫剤および PCB についての総説⁴⁾。

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

ハムスターの妊娠 5-14 日に endrin 0, 0.75, 1.5mg/kg/日を経口投与した出生後の子の行動観察で歩行活動、回転運動の活発化を認めた。SD ラットの妊娠 7-15 日に endrin 0, 0.075, 0.150, 0.300mg/kg/日を経口投与した実験でもハムスターと同様の結果を示した⁵⁾。

ハムスターの妊娠 8 日に endrin 0, 0.5, 1.5, 5.0, 7.5, 10mg/kg/日を 1 回経口投与または妊娠 5-14 日に 0, 0.75, 1.5, 2.5, 3.5mg/kg/日を連続経口投与。妊娠 8 日投与の 5.0mg/kg 以上で肋骨癒合、髄膜期胎児増加。妊娠 5-14 日連続投与では胎児体重の低下、胎児死亡の増加がみられたが異常胎児の発現は殆どなし⁶⁾。

ハムスターの妊娠 7, 8 または 9 日に endrin 5mg/kg を 1 回経口投与すると妊娠 8 日投与で奇形 (開眼, 口蓋裂, 彎曲足など) 発現が特に増加した。また, ICR マウスの妊娠 7, 8 または 9 日に endrin 2.5mg/kg を 1 回経口投与すると妊娠 9 日投与で開眼, 口蓋裂などの奇形発現が増加した⁷⁾。

ICR マウスの妊娠 7-17 日に endrin 0, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0mg/kg/日を経口投与。2.0mg/kg 投与群は殆どの母体死亡。胎児体重の低下が用量に関連して認められるが異常胎児発現に変化なし。SD ラットの妊娠 7-20 日に endrin 0, 0.075, 0.150, 0.300, 0.450mg/kg/日を経口投与。胎児に対する影響は殆どなし⁸⁾。

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

肝重量増加: ラット 混餌 25ppm 2年間⁹⁾

肝細胞変性: ラット 混餌 50ppm 2年間⁹⁾

肝組織変化 (肝細胞壊死, 細胞浸潤, 線維化, 脂肪変性, リポフスチン沈着), 腎組織変化 (混濁腫脹): ラット, マウス, モルモット, ハムスター 経口 4mg/kg 24 時間後¹⁰⁾

総説¹¹⁾

4) 腫瘍発生に関する情報

甲状腺癌, 肝癌, 乳癌, 胃癌: ラット 混餌 0.1-25ppm 104 週間¹²⁾

発癌 (-) : ラット 混餌 12ppm 終生¹³⁾

5) 変異原性に関する情報

修復試験陰性 : サルモネラ TA1538/TA1978, 大腸菌 K-12, WP2 0.125-2mg/ディスク¹⁴⁾

精巣細胞の染色体異常増加 : ラット 精巣内投与 0.25mg/testis 10日後¹⁵⁾

腸細胞の姉妹染色分体交換 (SCE) 増加 : central mudminnow (モツゴ) 飼育水 54pM 11日間¹⁶⁾

肝, 脳細胞で DNA 単鎖切断増加 : ラット 経口 2.25mg/kg 24時間後¹⁷⁾

肝細胞の DNA 鎖切断増加 : ラット 経口 4.5mg/kg 6時間後¹⁸⁾

6) 致死毒性に関する情報

LD50 7.5mg/kg ラット 経口¹⁹⁾

LD50 1.37mg/kg マウス 経口²⁰⁾

LD50 15mg/kg ラット 経皮¹⁹⁾

文 献

- 1) Waller K, Prendergast TJ, Slagle A, Jackson RJ, Seizures after eating a snack food contaminated with the pesticide endrin. The tale of the toxic taquitos. West J Med, 157(6), 648-51, 1992.
- 2) Ribbens PH, Mortality study of industrial workers exposed to aldrin, dieldrin and endrin. Int Arch Occup Environ Health, 56(2), 75-9, 1985.
- 3) Brown DP, Mortality of workers employed at organochlorine pesticide manufacturing plants-an update. Scand J Work Environ Health, 18(3), 155-61, 1992.
- 4) Kutz FW, Wood PH, Bottimore DP, Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in human adipose tissue. Rev Environ Contam Toxicol, 120, 1-82, 1991.
- 5) Gray LE Jr, Kavlock RJ, Chernoff N, Gray JA, McLamb J, Perinatal toxicity of endrin in rodents. III. Alterations of behavioral ontogeny. Toxicology, 21(3), 187-202, 1981.
- 6) Chernoff N, Kavlock RJ, Hanisch RC, Whitehouse DA, Gray JA, Gray LE Jr, Sovocool GW, Perinatal toxicity of endrin in rodents. I. Fetotoxic effects of prenatal exposure in hamsters. Toxicology, 13(2), 155-65, 1979.
- 7) Ottolenghi AD, Haseman JK, Suggs F, Teratogenic effects of aldrin, dieldrin, and endrin in hamsters and mice. Teratology, 9(1), 11-6, 1974.
- 8) Kavlock RJ, Chernoff N, Hanisch RC, Gray J, Rogers E, Gray LE Jr, Perinatal toxicity of endrin in rodents. II. Fetotoxic effects of prenatal exposure in rats and mice. Toxicology, 21(2), 141-50, 1981.
- 9) Treon JF, Cleveland FP, Cappel J, Toxicity of endrin for laboratory animals. J Agric Food Chem, 3, 842-848, 1955.
- 10) Hassan MQ, Numan IT, al-Nasiri N, Stohs SJ, Endrin-induced histopathological changes and lipid peroxidation in livers and kidneys of rats, mice, guinea pigs and hamsters. Toxicol Pathol, 19(2), 108-114, 1991.

- 11)IPCS, Endrin. International Programme on Chemical Safety Environmental Health Criteria 130, 1992.
- 12)Reuber MD, Carcinomas, sarcomas and other lesions in Osborne-Mendel rats ingesting endrin. *Exp Cell Biol*, 46(3), 129-145, 1978.
- 13)Deichmann WB, MacDonald WE, Blum E, Bevilacqua M, Radomski J, Keplinger M, Balkus M, Tumorigenicity of aldrin, dieldrin and endrin in the albino rat. *IMS Ind Med Surg*, 39(10), 426-434, 1970.
- 14)Rashid KA, Mumma RO, Screening pesticides for their ability to damage bacterial DNA. *J Environ Sci Health [B]*, 21(4), 319-34, 1986.
- 15)Dikshith TS, Datta KK, Endrin induced cytological changes in albino rats. *Bull Environ Contam Toxicol*, 9(2), 65-9, 1973.
- 16)Vigfusson NV, Vyse ER, Pernsteiner CA, Dawson RJ, In vivo induction of sister-chromatid exchange in *Umbra limi* by the insecticides endrin, chlordane, diazinon and guthion. *Mutat Res*, 118(1-2), 61-8, 1983.
- 17)Bagchi D, Bagchi M, Hassoun EA, Stohs SJ, In vitro and in vivo generation of reactive oxygen species, DNA damage and lactate dehydrogenase leakage by selected pesticides. *Toxicology*, 104, 129-40, 1995.
- 18)Hassoun E, Bagchi M, Bagchi D, Stohs SJ, Comparative studies on lipid peroxidation and DNA-single strand breaks induced by lindane, DDT, chlordane and endrin in rats. *Comp Biochem Physiol C*, 104(3), 427-31, 1993.
- 19)Gaines TB, Acute toxicity of pesticides. *Toxicol Appl Pharmacol*, 14(3), 515-534, 1969.
- 20)Webb RE, Hartgrove RW, Randolph WC, Petrella VJ, Horsfall F Jr, Toxicity studies in endrin-susceptible and resistant strains of pine mice. *Toxicol Appl Pharmacol*, 25(1), 42-47, 1973.

2 . エンドスルファン (Endosulfan)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

米国, ケンタッキー州の煙草製造における endosulfan を含む化学物質による職業暴露の報告がある¹⁾ .

カナダ, オンタリオの菊栽培温室における職業暴露の報告がある²⁾ .

妊婦の急性中毒の症例報告で, 急性毒性を起こす濃度では明らかに胎盤を通過し, 胎児の肝臓においては母胎の血中濃度と同等の濃度であった³⁾ .

Endosulfan による急性中毒の報告がある⁴⁻¹²⁾ .

1982 年に日本における日常食品中の endosulfan を含む 7 種類の残留農薬の分析を行ったが, いずれも検出されなかった¹³⁾ .

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

キャットフィッシュの卵黄形成期, 卵黄形成後に endosulfan 0.008mg/l を各々96 時間暴露. サイロキシン (T4) が増加, トリヨードサイロニン (T3) 及び T3/T4 比が減少¹⁴⁾ .

ナマズ (*Clarias batrachus*) に endosulfan 0.0015mg/l を 2, 3, 4, 8, 16, 24, 48, 96 時間および 8, 16 日間暴露すると血漿中ビテロゲニンレベルは 48 時間暴露で最も減少し, その値が以後の暴露時間でも持続した. また, その減少した値はエストラジオールの投与によって正常な値に戻った¹⁵⁾ .

ワニの卵管から抽出した蛋白を用い, エストロゲンレセプター (ER) とプロゲステロンレセプター (PR) 結合への競合作用を調べている. endosulfan sulfate は ER と PR に結合¹⁶⁾ .

ヒト乳ガン細胞 (MCF-7) において endosulfan, toxaphene, dieldrin は各々10 μ M でエストロゲン作用を示す. これらエストロゲン作用を示す物質の累積効果が示唆された¹⁷⁾ .

ICR マウス雌雄に endosulfan 0, 3.8, 7.5, 15mg/kg/日にあたる添加飼料を 7 日間摂取で, 雌において総量のテストステロン水酸化代謝物の増加が認められた. また選択的に 16, 6, 16 水酸化テストステロンの増加がみられた. テストステロンからアンドロステネジオンへの脱水素反応の割合も増加した. 14C アンドロステロンの尿中消失の割合も増加した¹⁸⁾ .

ラットの妊娠 6-14 日に endosulfan 0, 5.0, 10.0mg/kg/日を経口投与. 母体死亡, 吸収胚増加を認めた. また外表奇形は認められないが骨格異常胎児増加¹⁹⁾ .

総説; 環境中の内分泌かく乱作用が疑われる物質の簡単なリストが載っている²⁰⁾ .

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

精巣萎縮, 腎症: ラット 混餌 952ppm 82 週間²¹⁾

精細管上皮変性, 肝細胞壊死, クッパー細胞肥大, 腎尿細管上皮変性: ラット 経口 10mg/kg/日 15 日間²²⁾

精子数減少, 精子形態異常, 精子細胞数減少: ラット 経口 2.5mg/kg \times 5 日間/週 69 日間²³⁾

雄性ホルモン (テストステロン) 代謝亢進: マウス 混餌 3.8mg/kg/日 7 日間¹⁸⁾

肝重量増加：ラット 経口 5mg/kg/日 15日間²²⁾

免疫機能低下：ラット 混餌 10-50ppm 6週間²⁴⁾

総説^{21,25)}

4) 腫瘍発生に関する情報

発癌 (-)：ラット 混餌 75ppm 24ヶ月²⁶⁾

発癌 (-)：マウス 混餌 18ppm 24ヶ月²⁶⁾

総説^{21,25)}

5) 変異原性に関する情報

AMES 試験陰性：サルモネラ TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 max5000 µg/プレート (±S9)²⁷⁾

AMES 試験陽性：サルモネラ TA97a 10 µg/プレート (-S9), 0.1 µg/プレート (+S9)²⁸⁾

遺伝子交換増加：酵母 D7 1% 10分間²⁹⁾

性染色体性劣性致死増加：ショウジョウバエ 混餌 100ppm 幼虫期間, 200ppm 成虫 48時間³⁰⁾

TFT 抵抗性突然変異増加：マウスリンパ腫細胞 L5178Y 25 µg/ml (-S9), 18.6 µg/ml (+S9) 4時間³¹⁾

精子細胞の染色体異常増加：マウス 経口 32mg/kg/日 5日間 60日後³²⁾

骨髄細胞の染色体異常増加：マウス 経口 3mg/kg/日 7日間 24時間後³³⁾

骨髄細胞の染色体異常増加：シリアンハムスター 腹腔 8mg/kg 24時間後³⁴⁾

骨髄細胞の小核増加：マウス 経口 3mg/kg/日 7日間 24時間後³⁵⁾

優性致死試験陽性：マウス 腹腔 16.6mg/kg/日 5日間 6週間後³⁶⁾

精子形態異常試験陽性：マウス 腹腔 16.6mg/kg/日 5日間³⁶⁾

6) 致死毒性に関する情報

LD50 18mg/kg ラット 経口³⁷⁾

LD50 7.36mg/kg マウス 経口³⁸⁾

LD50 74mg/kg ラット 経皮³⁷⁾

LC50 80mg/m³/4時間 ラット 吸入³⁹⁾

文 献

- 1) Lonsway JA, Byers ME, Dowla HA, Panemangalore M, Antonious GF, Dermal and respiratory exposure of mixers/sprayers to acephate, methamidophos, and endosulfan during tobacco production. Bull Environ Contam Toxicol, 59(2), 179-86, 1997.
- 2) Archibald BA, Solomon KR, Stephenson GR, Survey of pesticide use by Ontario greenhouse chrysanthemum producers. Bull Environ Contam Toxicol, 53(4), 486-92, 1994.
- 3) Sancewicz-Pach K, Groszek B, Pach D, Klys M, Acute pesticides poisonings in pregnant women. Przegl Lek, 54(10), 741-4, 1997.
- 4) Chugh SN, Dhawan R, Agrawal N, Mahajan SK, Endosulfan poisoning in Northern India: a

- report of 18 cases. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 36(9), 474-7, 1998.
- 5) Boereboom FT, van Dijk A, van Zoonen P, Meulenbelt J, Nonaccidental endosulfan intoxication: a case report with toxicokinetic calculations and tissue concentrations. *J Toxicol Clin Toxicol*, 36(4), 345-52, 1998.
 - 6) Pradhan S, Pandey N, Phadke RV, Kaur A, Sharma K, Gupta RK, Selective involvement of basal ganglia and occipital cortex in a patient with acute endosulfan poisoning. *J Neurol Sci*, 147(2), 209-13, 1997.
 - 7) Lo RS, Chan JC, Cockram CS, Lai FM, Acute tubular necrosis following endosulphan insecticide poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*, 33(1), 67-9, 1995.
 - 8) Sood AK, Yadav SP, Sood S, Endosulphan poisoning presenting as status epilepticus. *Indian J Med Sci*, 48(3), 68-9, 1994.
 - 9) Singh N, Singh CP, Kumar H, Brar GK, Endosulfan poisoning: a study of 22 cases. *J Assoc Physicians India*, 40(2), 87-8, 1992.
 - 10) Blanco-Coronado JL, Repetto M, Ginestal RJ, Vicente JR, Yelamos F, Lardelli A, Acute intoxication by endosulfan. *J Toxicol Clin Toxicol*, 30(4), 575-83, 1992.
 - 11) Shemesh Y, Bourvine A, Gold D, Bracha P, Survival after acute endosulfan intoxication. *J Toxicol Clin Toxicol*, 26(3-4), 265-8, 1988.
 - 12) Aleksandrowicz DR, Endosulfan poisoning and chronic brain syndrome. *Arch Toxicol*, 43(1), 65-8, 1979.
 - 13) Sekita H, Sasaki K, Kawamura Y, Takeda M, Uchiyama M, Studies on the analysis of pesticide residues in foods (XLII). Surveillance of the daily intake of endosulfan, chlorobenzilate, captan and others from total diet in 1982. *Eisei Shikenjo Hokoku*, (103), 129-33, 1985.
 - 14) Sinha N, Lal B, Singh TP, Pesticides induced changes in circulating thyroid hormones in the freshwater catfish *Clarias batrachus*. *Comp Biochem Physiol*, 100(1-2), 107-10, 1991.
 - 15) Chakravorty S, Lal B, Singh TP, Effect of endosulfan (thiodan) on vitellogenesis and its modulation by different hormones in the vitellogenic catfish *Clarias batrachus*. *Toxicology*, 75(3), 191-8, 1992.
 - 16) Vonier PM, Crain DA, McLachlan JA, Guillette LJ Jr, Arnold SF, Interaction of environmental chemicals with the estrogen and progesterone receptors from the oviduct of the American alligator. *Environ Health Perspect*, 104(12), 1318-22, 1996.
 - 17) Soto AM, Chung KL, Sonnenschein C, The pesticides endosulfan, toxaphene, and dieldrin have estrogenic effects on human estrogen-sensitive cells. *Environ Health Perspect*, 102(4), 380-3, 1994.
 - 18) Wilson VS, LeBlanc GA, Endosulfan elevates testosterone biotransformation and clearance in CD-1 mice. *Toxicol Appl Pharmacol*, 148(1), 158-68, 1998.
 - 19) Gupta PK, Chandra SV, Saxena DK, Teratogenic and embryotoxic effects of endosulfan in rats. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*, 42(2), 150-2, 1978.
 - 20) Sonnenschein C, Soto AM, An updated review of environmental estrogen and androgen mimics and antagonists. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 65(1-6), 143-50, 1998.
 - 21) Gupta PK, Gupta RC, Pharmacology, toxicology and degradation of endosulfan A review.

- Toxicology, 13(2), 115-130, 1979.
- 22)Gupta PK, Chandra SV, Toxicity of endosulfan after repeated oral administration to rats. Bull Environ Contam Toxicol, 18(3), 378-384, 1977.
 - 23)Sinha N, Narayan R, Saxena DK, Effect of endosulfan on the testis of growing rats. Bull Environ Contam Toxicol, 58(1), 79-86, 1997.
 - 24)Banerjee BD, Hussain QZ, Effects of endosulfan on humoral and cell-mediated immune responses in rats. Bull Environ Contam Toxicol, 38(3), 435-441, 1987.
 - 25)IPCS, Endosulfan. International Programme on Chemical Safety Environmental Health Criteria 40, 1984.
 - 26)Hack R, Ebert E, Leist KH, Chronic toxicity and carcinogenicity studies with the insecticide endosulfan in rats and mice. Food Chem Toxicol, 33(11), 941-950, 1995.
 - 27)Moriya M, Ohta T, Watanabe K, Miyazawa T, Kato K, Shirasu Y, Further mutagenicity studies on pesticides in bacterial reversion assay systems. Mutat Res, 116(3-4), 185-216, 1983.
 - 28)Pandey N, Gundevia F, Ray PK, Evaluation of the mutagenic potential of endosulfan using the Salmonella/mammalian microsome assay. Mutat Res, 242(2), 121-5, 1990.
 - 29)Yadav AS, Vashishat RK, Kakar SN, Testing of Endosulfan and Fenitrothion for genotoxicity in Saccharomyces cerevisiae. Mutat Res, 105(6), 403-7, 1982.
 - 30)Velazquez A, Creus A, Xamena N, Marcos R, Mutagenicity of the insecticide endosulfan in Drosophila melanogaster. Mutat Res, 136(2), 115-8, 1984.
 - 31)McGregor DB, Brown A, Cattnach P, Edwards I, McBride D, Riach C, Caspary WJ, Responses of the L5178Y tk+/tk - mouse lymphoma cell forward mutation assay: III. 72 coded chemicals. Environ Mol Mutagen, 12(1), 85-154, 1988.
 - 32)Usha Rani MV, Reddy PP, Cytogenetic effects of aldrin and endosulfan in mice. IRCS Med Sci, 14, 1126-6, 1986.
 - 33)Khan PK, Sinha SP, Antimutagenic efficacy of higher doses of vitamin C. Mutat Res, 298(3), 157-61, 1993.
 - 34)Dzwonkowska A, Hubner H, Induction of chromosomal aberrations in the Syrian hamster by insecticides tested in vivo. Arch Toxicol, 58(3), 152-6, 1986.
 - 35)Khan PK, Sinha SP, Impact of higher doses of vitamin C in modulating pesticide genotoxicity. Teratog Carcinog Mutagen, 14(4), 175-81, 1994.
 - 36)Pandey N, Gundevia F, Prem AS, Ray PK, Studies on the genotoxicity of endosulfan, an organochlorine insecticide, in mammalian germ cells. Mutat Res, 242(1), 1-7, 1990.
 - 37)Gaines TB, Acute toxicity of pesticides. Toxicol Appl Pharmacol, 14(3), 515-534, 1969.
 - 38)Gupta PK, Murthy RC, Chandra SV, Toxicity of endosulfan and manganese chloride: cumulative toxicity rating. Toxicol Lett, 7(3), 221-227, 1981.
 - 39)J Occupational Medicine, 9, 35, 1967. (cited from RTECS)

3 . ヘキサクロロシクロヘキサン (Hexachlorocyclohexane, HCH)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

Lindane 製造工場の 54 名の男性従業員について、血清中の黄体化ホルモン (LH) が有意に上昇 (8.8m IU/ml 対照群 5.7m IU/ml) し、卵胞刺激ホルモン (FSH) も有意ではないが上昇した¹⁾。

Lindane と再生不良性貧血など血液異常との関連が報告されている^{2,3)}。

365 名の HCH 製造工場の従業員が主に皮膚から暴露を受け、神経症状および心電図の異常、肝酵素の上昇が見られた。 -グロブリンはトータル HCH の増加に伴って有意に増加した⁴⁾。

南カザフスタンにおける 92 名の母乳中の有機塩素系物質の分析で、 -HCH のレベルは 2210ng/g fat であった⁵⁾。

米国その他の国の一般人の脂肪中の BHC(hexachlorocyclohexane) 量のデータがまとめられている⁶⁾。

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

Wistar ラット雄に hexachlorocyclohexane(HCH) 50, 100mg/kg/日を 5 日/週, 120 日間皮膚塗布した時、血清中テストステロン値の低下、精子数、精子運動能の低下および異常精子の増加を認めた⁷⁾。

Long-Evans ラット雌の 21 日齢に -HCH 40mg/kg/日を 7 日間経口投与および卵巣摘出ラットに -HCH 10, 20, 40mg/kg を 5 日間経口投与。幼弱ラットにおいてエストラジオールベンゾエイトで誘導した子宮重量の増加を抑制したが、エストロゲンレセプターやプロゲステロンレセプター結合に変化を示さない⁸⁾。

F344 ラット雌の離乳時より HCH 0, 5, 10, 20, 40mg/kg/日を経口投与。HCH 処置は肥満症、膣開口の遅延、発情周期の乱れを誘発。下垂体、子宮重量の減少。HCH の抗エストロゲン作用を示唆⁹⁾。

マガモ受精卵の 3 日および 8 日齢に -hexachlorocyclohexane (lindane) 1.8, 18 lb/100gal/A (1 エーカー当たり 100 ガロンを散布する除草剤中に 1.8 または 18 ポンドの lindane を含む濃度)濃度に 30 秒間浸漬または 0.2, 2.0 lb/11gal/A 濃度を 25 μl 卵内投与。18 lb/100gal/A 浸漬群で催奇形作用有り¹⁰⁾。

Swiss マウスの妊娠 1-4 日に hexachlorocyclohexane 0.26mg/マウス/日を、妊娠 6-14 日に 0.15mg/マウス/日を、妊娠 14-19 日に 0.09 および 0.17mg/マウス/日を各々経口投与。1- 4 日投与群では 100%着床しなかったが、エストロゲン投与により着床した。6-14 日投与群では 100%吸収胚となった。14-19 日投与の低濃度群は出生後 5 日以内に、また高濃度群は 12 時間以内に子の死亡が認められた¹¹⁾。

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

-体 (CAS No. 58-89-9)

副腎重量減少, 副腎機能低下, 副腎網状帯・束状帯退縮: マウス 経口 307mg/kg/日 4 週間¹²⁾

精巣重量減少，精母細胞・精子細胞変性：ラット 腹腔 8mg/kg/日 10日間¹³⁾
肝重量増加，肝細胞肥大，精細管萎縮，精母細胞壊死：ラット 混餌 800ppm 2週間¹⁴⁾

細胞性及び液性免疫機能低下：ラット 混餌 20ppm 22週間¹⁵⁾

-体 (CAS No. 319-85-7)

精細管萎縮，精母細胞壊死，肝重量増加，肝細胞肥大：ラット 混餌 800ppm 2週間¹⁴⁾

細胞性免疫機能低下：マウス 混餌 300mg/kg/日 30日間¹⁶⁾

総-HCH (CAS No. 608-73-1)

精巣萎縮，精細管退縮：ラット 混餌 1500ppm 90日間¹⁷⁾

副腎重量増加：ラット 混餌 750ppm 90日間¹⁷⁾

肝・心・腎重量増加：ラット 混餌 100ppm 90日間¹⁷⁾

肝細胞肥大及び過形成，肝細胞空胞化：ラット 混餌 250ppm 90日間¹⁷⁾

網膜変性：ウサギ 腹腔 5mg/kg × 2回/週 150週間¹⁸⁾

総説¹⁹⁾

4) 腫瘍発生に関する情報

-体 (CAS No. 58-89-9)

肝腫瘍：マウス 混餌 400ppm 2年間²⁰⁾

発癌(-)：ラット 混餌 雄 472ppm，雌 270ppm 80週間 29-30週間後²¹⁾

発癌(-)：マウス 混餌 160ppm 80週間 10-11週間後²¹⁾

肝癌：マウス雄 混餌 80ppm 80週間 10-11週間後 有意に肝癌の発生が見られたが，高濃度群ではみられず，このデータからヘキサクロロシクロヘキサン (58-89-9) に発癌性ありとはいえない²¹⁾

-体 (CAS No. 319-85-7)

肝腫瘍：マウス 混餌 200ppm 2年間²⁰⁾

総-HCH (CAS No. 608-73-1)

肝腫瘍，リンパ細網系腫瘍：マウス 混餌 100ppm，経口 10mg/kg/日，皮下 0.25mg/kg × 2回/週 80週間²²⁾

-BHC

肝癌：ラット 混餌 1500ppm 72週間²³⁾

総説¹⁹⁾

5) 変異原性に関する情報

AMES 試験陰性：サルモネラ TA98，TA100，TA1535，TA1537，TA1538
max5000 µg/プレート(±S9)²⁴⁾

遺伝子交換増加：酵母 JD1 0.05 µg/ml(+S9) 26日間²⁵⁾

染色体異常，姉妹染色分体交換 (SCE) 増加：培養ヒト末梢血リンパ球 0.1 µg/ml
72時間²⁶⁾

染色体異常やや増加：チャイニーズハムスター線維芽細胞 CHL 63 µg/ml 48時間²⁷⁾
 骨髓細胞の染色体異常増加：マウス 経口 1.6mg/kg/日 7日間 24時間後²⁸⁾
 精巢細胞の染色体数異常増加：マウス 混餌 500ppm 8ヶ月²⁹⁾
 骨髓細胞の染色体異常増加：ニワトリ 腹腔 75mg/kg 24時間後³⁰⁾
 骨髓細胞の小核増加：ニワトリ 腹腔, 経口 50mg/kg/日 2日間 6時間後³⁰⁾
 末梢赤血球の小核増加：ニワトリ 腹腔 75mg/kg/日 2日間 6時間後³⁰⁾
 優性致死試験陽性：マウス 混餌 500ppm 4ヶ月 1-8週間後³¹⁾
 DNA 損傷増加：ヒト, ラット鼻腔粘膜細胞 0.5 µmole/ml 0.5-1時間³²⁾
 DNA 合成増加：ラット肝細胞 0.1 µM 24時間³³⁾
 染色体異常増加：玉ねぎ根端細胞 9mg/l 24時間²⁸⁾

6) 致死毒性に関する情報

-体 (CAS No. 58-89-9)
 LD50 88mg/kg ラット 経口³⁴⁾
 LD50 44mg/kg マウス 経口³⁵⁾
 LD50 414mg/kg ラット 経皮³⁶⁾
 -体 (CAS No. 319-85-7)
 LD50 6g/kg ラット 経口³⁷⁾
 総-HCH (CAS No. 608-73-1)
 LD50 88-270mg/kg ラット 経口³⁸⁾
 LD50 59-246mg/kg マウス 経口³⁸⁾
 LD50 900-1000mg/kg ラット 経皮³⁸⁾
 LC50 690mg/m³/4時間 ラット 吸入³⁹⁾

文 献

- 1) Tomczak S, Baumann K, Lehnert G, Occupational exposure to hexachlorocyclohexane. IV. Sex hormone alterations in HCH-exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health*, 48(3), 283-7, 1981.
- 2) Srivastava AK, Gupta BN, Bihari V, Mathur N, Pangtey BS, Bharti RS, Chronic effects of hexachlorocyclohexane exposure: clinical, hematologic and electrocardiographic studies. *Vet Hum Toxicol*, 37(4), 302-5, 1995.
- 3) Rauch AE, Kowalsky SF, Lesar TS, Sauerbier GA, Burkart PT, Scharfman WB, Lindane (Kwell)-induced aplastic anemia. *Arch Intern Med*, 150(11), 2393-5, 1990.
- 4) Nigam SK, Karnik AB, Chattopadhyay P, Lakkad BC, Venkaiah K, Kashyap SK, Clinical and biochemical investigations to evolve early diagnosis in workers involved in the manufacture of hexachlorocyclohexane. *Int Arch Occup Environ Health*, 65(1 Suppl), S193-6, 1993.
- 5) Hooper K, Hopper K, Petreas MX, She J, Visita P, Winkler J, McKinney M, Mok M, Sy F, Garcha J, Gill M, Stephens RD, Semenova G, Sharmanov T, Chuvakova T, Analysis of breast milk to assess exposure to chlorinated contaminants in Kazakstan: PCBs and organochlorine pesticides in southern Kazakstan. *Environ Health Perspect*, 105(11), 1250-4, 1997.

- 6) Kutz FW, Wood PH, Bottimore DP, Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in human adipose tissue. *Rev Environ Contam Toxicol*, 120, 1-82, 1991.
- 7) Prasad AK, Pant N, Srivastava SC, Kumar R, Srivastava SP, Effect of dermal application of hexachlorocyclohexane (HCH) on male reproductive system of rat. *Hum Exp Toxicol*, 14(6), 484-8, 1995.
- 8) Laws SC, Carey SA, Hart DW, Cooper RL, Lindane does not alter the estrogen receptor or the estrogen-dependent induction of progesterone receptors in sexually immature or ovariectomized adult rats. *Toxicology*, 92(1-3), 127-42, 1994.
- 9) Chadwick RW, Cooper RL, Chang J, Rehnberg GL, McElroy WK, Possible antiestrogenic activity of lindane in female rats. *J Biochem Toxicol*, 3, 147-58, 1988.
- 10) Hoffman DJ, Eastin WC Jr, Effects of lindane, paraquat, toxaphene, and 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid on mallard embryo development. *Arch Environ Contam Toxicol*, 11(1), 79-86, 1982.
- 11) Sircar S, Lahiri P, Lindane (gamma-HCH) causes reproductive failure and fetotoxicity in mice. *Toxicology*, 59(2), 171-7, 1989.
- 12) Lahiri P, Sircar S, Suppression of adrenocortical function in female mice by lindane (gamma-HCH). *Toxicology*, 66(1), 75-79, 1991.
- 13) Roy Chowdhury A, Venkatakrishna-Bhatt H, Gautam AK, Testicular changes of rats under lindane treatment. *Bull Environ Contam Toxicol*, 38(1), 154-156, 1987.
- 14) Srinivasan K, Ramesh HP, Radhakrishnamurthy R, Changes induced by hexachlorocyclohexane isomers in rat liver and testis. *Bull Environ Contam Toxicol*, 41, 531-539, 1988.
- 15) Saha S, Banerjee BD, Effect of sub-chronic lindane exposure on humoral and cell-mediated immune responses in albino rats. *Bull Environ Contam Toxicol*, 51(6), 795-802, 1993.
- 16) Cornacoff JB, Lauer LD, House RV, Tucker AN, Thurmond LM, Vos JG, Working PK, Dean JH, Evaluation of the immunotoxicity of beta-hexachlorocyclohexane (beta-HCH). *Fundam Appl Toxicol*, 11(2), 293-299, 1988.
- 17) Shivanandappa T, Krishnakumari MK, Histochemical & biochemical changes in rats fed dietary benzene hexachloride. *Indian J Exp Biol*, 19, 1163-1168, 1981.
- 18) Anand M, Gopal K, Mehrotra S, Chandra SV, Ray PK, Ocular toxicity of organochlorinated pesticides in rabbits. *Journal of Toxicology*, 6(3), 161-171, 1987.
- 19) IPCS, Alpha- and Beta-Hexachlorocyclohexanes. International Programme on Chemical Safety Environmental Health Criteria 123, 1992.
- 20) Thorpe E, Walker AI, The toxicology of dieldrin (HEOD). II. Comparative long-term oral toxicity studies in mice with dieldrin, DDT, Phenobarbitone, γ -BHC and δ -BHC. *Food Cosmet Toxicol*, 11(3), 433-442, 1973.
- 21) NCI, Bioassay of lindane for possible carcinogenicity. National Cancer Institute Carcinogenesis Technical Report Series No.14, 1977.
- 22) Kashyap SK, Nigam SK, Gupta RC, Karnic AB, Chatterjee SK, Carcinogenicity of hexachlorocyclohexane(BHC) in pure inbred swiss mice. *J Environ Sci Health*, 14, 305-318, 1979.

- 23)Ito N, Nagasaki H, Aoe H, Sugihara S, Miyata Y, Development of hepatocellular carcinomas in rats treated with benzene hexachloride. *J Natl Cancer Inst*, 54(3), 801-805, 1975.
- 24)Moriya M, Ohta T, Watanabe K, Miyazawa T, Kato K, Shirasu Y, Further mutagenicity studies on pesticides in bacterial reversion assay systems. *Mutat Res*, 116(3-4), 185-216, 1983.
- 25)Parry JM, The use of yeast cultures for the detection of environmental mutagens using a fluctuation test. *Mutat Res*, 46(3), 165-75, 1977.
- 26)Rupa DS, Reddy PP, Reddi OS, Genotoxic effect of benzene hexachloride in cultured human lymphocytes. *Hum Genet*, 83(3), 271-3, 1989.
- 27)Ishidate M Jr., Odashima S, Chromosome tests with 134 compounds on chinese hamster cells in vitro - A screening for chemical carcinogens. *Mutat Res*, 48, 337-354, 1977.
- 28)Kumar D, Khan PK, Sinha SP, Cytogenetic toxicity and no-effect limit dose of pesticides. *Food Chem Toxicol*, 33(4), 309-14, 1995.
- 29)Babu KA, Nigam SK, Lakkad BC, Bhatt DK, Karnik AB, Thakore KN, Kashyap SK, Chatterjee SK, Effect of hexachlorocyclohexane on somatic and meiotic divisions in male Swiss mice. *Bull Environ Contam Toxicol*, 26(4), 508-12, 1981.
- 30)Bhunya SP, Jena GB, Genotoxic potential of the organochlorine insecticide lindane (gamma-BHC): an in vivo study in chicks. *Mutat Res*, 272(2), 175-81, 1992.
- 31)Lakkad BC, Nigam SK, Karnik AB, Thakore KN, Aravinda Babu K, Bhatt DK, Kashyap SK, Dominant-lethal study of technical-grade hexachlorocyclohexane in Swiss mice. *Mutat Res*, 101(4), 315-20, 1982.
- 32)Pool-Zobel BL, Lotzmann N, Knoll M, Kuchenmeister F, Lambertz R, Leucht U, Schroder HG, Schmezer P, Detection of genotoxic effects in human gastric and nasal mucosa cells isolated from biopsy samples. *Environ Mol Mutagen*, 24(1), 23-45, 1994.
- 33)Armato U, Andreis PG, Romano F, Exogenous Cu, Zn-superoxide dismutase suppresses the stimulation of neonatal rat hepatocytes I growth by tumor promoters. *Carcinogenesis*, 5(12), 1547-55, 1984.
- 34)Gaines TB, Acute toxicity of pesticides. *Toxicol Appl Pharmacol*, 14(3), 515-534, 1969.
- 35)Sun YP, Correlation of toxicity of insecticides to the house fly and to the mouse. *J Econ Entomol*, 65, 632-635, 1972.
- 36)Gigiena I Sanitariya, 55(7), 87-89, 1990.
- 37)Alimentation et la Via, 43, 1955. (cited from RTECS)
- 38)Pesticide Manual, 9, 452-453, 1991.
- 39)Gigiena I Sanitariya, 56(2), 80, 1991. (cited from RTECS)

4 . ケボン (Kepone)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

1974 ~ 1975 年にかけて米国のバージニア州のケボン製造工場で、従業員および工場周辺の環境に影響をおよぼす大規模な暴露事故があった¹⁾。

上記暴露事故による主な症状は、振顫、眼間代、関節および胸膜の痛み、精子数の減少であった。血中の半減期は 165 日で、6 年後の調査では血中からは検出されず、脂肪組織にわずかに残存が認められた²⁾。

分子構造はエストラジオールに似ていないが、弱いエストラジオール様の作用がある³⁾。

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

ニワトリ雌に kepone 12.5mg/日を 3 日間腹腔内投与または 500-2000ppm 添加飼料を 3-16 日間摂取させると kepone はオバルブミン及びコナルブミン合成を誘導した。またトリチウムラベルエストラジオールの核内エストロゲンレセプターへの取り込みにおいてエストラジオールと競合し、抗エストロゲンの tamoxifen によって拮抗された⁴⁾。

日本ウズラ雌雄に kepone 10-200ppm 添加飼料を摂取させた時、雌卵巢重量の用量に伴う増加と雄 200ppm 摂取で精巣重量の増加を認めた。マウス雌の生後 1-10 日に kepone 30-250 μ g/kg/日投与で生殖管重量が増加した⁵⁾。

Swiss-Webster マウス新生児に kepone 0.15, 0.03, 0.06, 0.125mg/kg を 10 回皮下投与。膈上皮の肥厚、子宮細胞肥大・増殖を認めた。これらの変化はエストラジオールによって誘発された変化と同じ⁶⁾。

SD 雄ラットの 100 日齢に kepone 0, 5, 15, 30ppm 添加飼料を 90 日間摂取させた実験で生殖行動および雄性器の組織に変化を認めなかったが、15, 30ppm 群で精巣上体の精子活動と運動能の可逆的低下を認めた⁷⁾。

F344 卵巢摘出ラットに kepone 10, 25, 50, 75mg/kg を腹腔内投与。50mg/kg 以上の群で発情の継続性が高まる⁸⁾。

Holtzman ラット幼若雌 (20-24 日齢) に kepone 6-50mg/kg/日を 3 日間皮下投与。レセプター部位の転移、プロゲステロンレセプターの合成を刺激⁹⁾。

CD-1 マウスの妊娠 8 日に kepone 0, 110, 125mg/kg を経口投与。吸収胚の増加、化骨遅延、奇形児増加¹⁰⁾。

CD ラットの妊娠 7-16 日に kepone 2, 6, 10mg/kg を経口投与した時、10mg/kg 群で胎児の腎盂拡大、精巣下降不全、脳室の拡張が有意に増加した。CD-1 マウスの妊娠 7-16 日に kepone 2, 4, 8, 12mg/kg 経口投与では 12mg/kg 群での死亡胎児増加、彎曲足をもった胎児が発現した¹¹⁾。

総説；環境中の内分泌かく乱作用が疑われる物質の簡単なリストが載っている¹²⁾。

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

精巣萎縮：ラット 混餌 10ppm 3 ヶ月間¹³⁾

精子毒性：ラット 混餌 15ppm 90 日間⁷⁾

卵胞の閉鎖：マウス 経口 0.25mg/日 20 日間¹⁴⁾

神経障害：マウス 腹腔 17.5mg/kg/日 8日間¹⁵⁾
腎系球体硬化症：ラット 混餌 1ppm 1年間¹³⁾
多発動脈炎：ラット 混餌 24-26ppm 80週間¹⁶⁾
精巢萎縮：ラット 混餌 8ppm 80週間¹⁶⁾
腎間質性線維症：ラット 混餌 24ppm 80週間¹⁶⁾
総説^{16,17)}

4) 腫瘍発生に関する情報

肝癌：ラット 混餌 5ppm 2年間¹⁸⁾
下垂体癌, 乳癌：ラット 混餌 8-18ppm 80週間¹⁶⁾
肝癌：マウス 混餌 20ppm 80週間¹⁶⁾
総説^{16,19)}

5) 変異原性に関する情報

AMES 試験陰性：サルモネラ TA98, TA100, TA1535, TA1537 0.1-100 μ g/プレート(±S9)²⁰⁾
染色体異常増加：チャイニーズハムスター細胞 M3-1 2 μ g/ml 24時間²¹⁾

6) 致死毒性に関する情報

LD50 132mg/kg (雄), 126mg/kg (雌) ラット 経口¹³⁾
LD50 250mg/kg イヌ 経口¹³⁾
LD50 71mg/kg ウサギ 経口¹³⁾
LD50 410mg/kg ウサギ 経皮¹³⁾

文 献

- 1) Reich MR, Spong JK, Kepone: a chemical disaster in Hopewell, Virginia. Int J Health Serv, 13(2), 227-46, 1983.
- 2) Taylor JR, Neurological manifestations in humans exposed to chlordecone and follow-up results. Neurotoxicology, 3(2), 9-16, 1982.
- 3) McLachlan JA, Korach KS, Newbold RR, Degen GH, Diethylstilbestrol and other estrogens in the environment. Fundam Appl Toxicol, 4(5), 686-91, 1984.
- 4) Palmiter RD, Mulvihill ER, Estrogenic activity of the insecticide kepone on the chicken oviduct. Science, 201(4353), 356-8, 1978.
- 5) Victor P. Eroschenko and Richard D. Palmiter, Estrogenicity of Kepone In Birds and Mammals, In Estrogens In the Environment (ed. McLachlan J) Elsevier North Holland, Inc. New York, 305-326, 1980.
- 6) Eroschenko VP, Mousa MA, Neonatal administration of insecticide chlordecone and its effects on the development of the reproductive tract in the female mouse. Toxicol Appl Pharmacol, 49(1), 151-9, 1979.
- 7) Linder RE, Scotti TM, McElroy WK, Laskey JW, Strader LF, Powell K, Spermotoxicity and

- tissue accumulation of chlordecone (Kepone) in male rats. *J Toxicol Environ Health*, 12(2-3), 183-92, 1983.
- 8) Uphouse L, Mason G, Hunter V, Persistent vaginal estrus and serum hormones after chlordecone(kepone) treatment of adult female rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 72(2), 177-86, 1984.
 - 9) Hammond B, Katzenellenbogen BS, Krauthammer N, McConnell J, Estrogenic activity of the insecticide chlordecone(Kepone) and interaction with uterine estrogen receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 76(12), 6641-5, 1979.
 - 10)Kavlock RJ, Chernoff N, Rogers EH, The effect of acute maternal toxicity on fetal development in the mouse. *Teratog Carcinog Mutagen*, 5(1), 3-13, 1985.
 - 11)Chernoff N, Rogers EH, Fetal toxicity of kepone in rats and mice. *Toxicol Appl Pharmacol*, 38(1), 189-94, 1976.
 - 12)Sonnenschein C, Soto AM, An updated review of environmental estrogen and androgen mimics and antagonists. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 65(1-6), 143-50, 1998.
 - 13)Larson PS, Egle JL Jr., Hennigar GR, Lane RW, Borzelleca JF, Acute, Subchronic and chronic toxicity of chlordecone. *Toxicol Appl Pharmacol*, 48, 29-41, 1979.
 - 14)Swartz WJ, Mall GM, Chlordecone-induced follicular toxicity in mouse ovaries. *Reprod Toxicol*, 3(3), 203-206, 1989.
 - 15)Phillips DE, Eroschenko VP, An electron microscopic study of alterations in mouse peripheral nerve and skeletal muscle after chlordecone exposure. *Neurotoxicology*, 6(1), 141-150, 1985.
 - 16)Reuber MD, The carcinogenicity kepone. *J Environ Pathol Toxicol*, 2(3), 671-686, 1979.
 - 17)Mehendale HM, Chlordecone-induced hepatic dysfunction. *J Toxicol Environ Health*, 8(5-6), 743-755, 1981.
 - 18)Reuber MD, Carcinomas of the liver in rats ingesting kepone. *Neoplasma*, 26(2), 231-235, 1979.
 - 19)Reuber MD, Carcinogenicity of kepone. *J Toxicol Environ Health*, 4(5-6), 895-911, 1978.
 - 20)Schoeny RS, Smith CC, Loper JC, Non-mutagenicity for Salmonella of the chlorinated hydrocarbons aroclor 1254, 1,2,4-trichlorobenzene, mirex and kepone. *Mutat Res*, 68(2), 125-32, 1979.
 - 21)Bale SS, Cytological effects of kepone on Chinese hamster cells. *J Hered*, 74(2), 123-4, 1983.

5 . メトキシクロル (Methoxychlor)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

アイオワとミネソタ州に住む白血病の男性 578 名と、対照群 1,245 名にインタビューを行い、農業従事者と非農業従事者における白血病の発生について比較を行ったところ、methoxychlor は白血病に対するオッズ比を有意に増加させた¹⁾。

Methoxychlor と captan を含む殺虫剤のダストを顔面に浴びた 49 才の男性は数週間疲労と挫傷の持続を訴え、2 ヶ月後再生不良性貧血と診断され、6 ヶ月後に死亡した²⁾。

Methoxychlor は、in vivo あるいは肝ミクロソームによって活性エストロゲン作用を持つ 2,2-bis(p-hydroxyphenyl)-1,1,1-trichloroethane(HPTE) を生成する。HPTE は女性の繁殖力、妊娠初期、子宮の発育に対して反作用を持ち、男性に関しては出生前の暴露が社会的行動を変えるという報告がある。Methoxychlor のエストロゲン作用の機序に関する総説³⁾。

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

NIH Swiss マウス雄新生児 (生後 0-9 日) に methoxychlor 0.1, 1.0mg を腹腔内投与。血清中テストステロン濃度低下。1.0mg 群で貯精嚢、球尿道腺、腹側前立腺の DNA 含量の減少を認めた⁴⁾。

Long-Evans ラットの離乳期から思春期、妊娠、授乳期を通じて methoxychlor 0, 25, 50, 100, 200mg/kg/日を経口投与。膣開口、初期の発情の早期化、ライディッヒ細胞テストステロン産生減少、下垂体レベルでのプロラクチン、TSH、FSH の変化が見られた⁵⁾。

Holtzman ラットの偽妊娠 1-8 日に methoxychlor 0, 100, 200, 300, 400, 500mg/kg/日を経口投与。脱落膜細胞反応の用量相関的抑制を示した。エストロンでも同様の作用あり⁶⁾。

SD ラット雌に methoxychlor 1000, 2500, 5000ppm, 添加飼料を摂食。5000ppm 摂食で膣開口の早期化、発情頻度の増加⁷⁾。

SD ラットの子宮を用いた試験で methoxychlor はトリチウムラベルエストラジオールのエストロゲンレセプターへの結合減少⁸⁾。

Swiss マウスの生後 1-14 日に methoxychlor (MXC) 0.05, 0.1, 0.5, 1.0mg を腹腔内投与。3, 6, 12 日齢で膣塗抹観察。MXC 投与により膣角化期延長、0.5, 1.0mg 群で卵巣の萎縮、相対卵巣重量低下、黄体欠乏がみられた。これらの現象はエストラジオール 10.0 µg 投与時と同じ。しかし、MXC 0.05, 0.1mg 投与では対称的に卵巣が大きく黄体で満たされていた。この MXC の低濃度での増大、高濃度での阻害効果は視床下部-下垂体機能の変化によることを示唆⁹⁾。

Wistar ラットの妊娠 6-15 日に methoxychlor 50, 100, 200, 400mg/kg を経口投与。用量に関連して死亡胎児の増加、生児体重の減少、化骨遅延、波状肋骨の増加が認められた¹⁰⁾。

総説；環境中の内分泌かく乱作用が疑われる物質の簡単なリストが載っている¹¹⁾。

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

卵巣萎縮：マウス 腹腔 67.6mg/kg/日 14日間¹²⁾
精巣及び子宮重量減少：ラット 経口 50mg/kg/日 36日間¹³⁾
精子数減少：ラット 経口 150mg/kg/日 36日間¹³⁾

4) 腫瘍発生に関する情報

精巣癌：マウス 混餌 750ppm 2年間¹⁴⁾
卵巣癌：ラット 混餌 500ppm 104週間¹⁵⁾
下垂体腫瘍：ラット (雌) 混餌 1385ppm 78週間¹⁵⁾
肝癌：マウス 混餌 750ppm 2年間¹⁵⁾
肝癌：ラット 混餌 2000ppm 104週間¹⁵⁾
脊椎血管肉腫：マウス (雌) 混餌 997ppm 546日間¹⁵⁾
脾及び腹腔内の血管肉腫：ラット (雄) 混餌 442ppm 78週間¹⁵⁾
乳腺及び副腎腫瘍：ラット (雌) 混餌 845ppm 78週間¹⁵⁾
総説¹⁵⁾

5) 変異原性に関する情報

AMES 試験陰性：サルモネラ TA98, TA1538 2-200 µg/プレート(±S9)¹⁶⁾
TFT 抵抗性突然変異増加：マウスリンパ腫細胞 L5178Y 30 µg/ml(+S9) 2日間¹⁷⁾
形質転換増加：シリアンハムスター胚細胞 1 µg/ml 7日間¹⁸⁾
骨髓細胞の染色体異常増加：シリアンハムスター 腹腔 50mg/kg 24時間後¹⁹⁾
DNA 鎖切断増加：ラット肝細胞 0.15mM 3時間²⁰⁾
DNA 鎖切断増加：ラット肝細胞 0.21mM 3時間²¹⁾

6) 致死毒性に関する情報

LD50 1855mg/kg ラット 経口²²⁾
LD50 510mg/kg マウス 経口²²⁾
LD50 >6g/kg ラット 経皮²³⁾

文 献

- 1) Brown LM, Blair A, Gibson R, Everett GD, Cantor KP, Schuman LM, Burmeister LF, Van Lier SF, Dick F, Pesticide exposures and other agricultural risk factors for leukemia among men in Iowa and Minnesota. *Cancer Res*, 50(20), 6585-91, 1990.
- 2) Ziem G, Aplastic anaemia after methoxychlor exposure. *Lancet*, 2(8311), 1349, 1982.
- 3) Cummings AM, Methoxychlor as a model for environmental estrogens. *Crit Rev Toxicol*, 27(4), 367-79, 1997.
- 4) Cooke PS, Eroschenko VP, Inhibitory effects of technical grade methoxychlor on development of neonatal male mouse reproductive organs. *Biol Reprod*, 42(3), 585-96, 1990.
- 5) Gray LE Jr, Ostby J, Ferrell J, Rehnberg G, Linder R, Cooper R, Goldman J, Slott V, Laskey J, A dose-response analysis of methoxychlor-induced alterations of reproductive development and function in the rat. *Fundam Appl Toxicol*, 12(1), 92-108, 1989.

- 6) Cummings AM, Gray LE Jr, Methoxychlor affects the decidual cell response of the uterus but not other progesterational parameters in female rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 90(2), 330-6, 1987.
- 7) Harris SJ, Cecil HC, Bitman J, Effect of several dietary levels of technical methoxychlor on reproduction in rats. *J Agric Food Chem*, 22(6), 969-73, 1974.
- 8) Danzo BJ, Environmental xenobiotics may disrupt normal endocrine function by interfering with the binding of physiological ligands to steroid receptors and binding proteins. *Environ Health Perspect*, 105(3), 294-301, 1997.
- 9) Eroschenko VP, Abuel-Atta AA, Grober MS, Neonatal exposures to technical methoxychlor alters ovaries in adult mice. *Reprod Toxicol*, 9(4), 379-87, 1995.
- 10)Khera KS, Whalen C, Trivett G, Teratogenicity studies on linuron, malathion, and methoxychlor in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 45(2), 435-44, 1978.
- 11)Sonnenschein C, Soto AM, An updated review of environmental estrogen and androgen mimics and antagonists. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 65(1-6), 143-50, 1998.
- 12)Eroschenko VP, Swartz WJ, Ford LC, Decreased superovulation in adult mice following neonatal exposures to technical methoxychlor. *Reprod Toxicol*, 11(6), 807-814, 1997.
- 13)Chapin RE, Harris MW, Davis BJ, Ward SM, Wilson RE, Mauney MA, Lockhart AC, Smialowicz RJ, Moser VC, Burka LT, Collins BJ, The effects of perinatal/juvenile methoxychlor exposure on adult rat nervous, immune, and reproductive system function. *Fundam Appl Toxicol*, 40(1), 138-157, 1997.
- 14)Reuber MD, Interstitial cell carcinomas of the testis in Balb/C male mice ingesting methoxychlor. *J Cancer Res Clin Oncol*, 93(2), 173-179, 1979.
- 15)Reuber MD, Carcinogenicity and toxicity of methoxychlor. *Environ Health Perspect*, 36, 205-219, 1980.
- 16)Grant EL, Mitchell RH, West PR, Mazuch L, Ashwood-Smith MJ, Mutagenicity and purative carcinogenicity tests of several polycyclic aromatic compounds associated with impurities of the insecticide methoxychlor. *Mutat Res*, 40(3), 225-8, 1976.
- 17)Oberly TJ, Michaelis KC, Rexroat MA, Bewsey BJ, Garriott ML, A comparison of the CHO/HGPRT+ and the L5178Y/TK+/- mutation assays using suspension treatment and soft agar cloning: results for 10 chemicals. *Cell Biol Toxicol*, 9(3), 243-57, 1993.
- 18)LeBoeuf RA, Kerckaert GA, Aardema MJ, Gibson DP, Brauninger R, Isfort RJ, The pH6.7 syrian hamster embryo cell transformation assay for assessing the carcinogenic potential of chemicals. *Mutat Res*, 356, 85-127, 1996.
- 19)Dzwonkowska A, Hubner H, Induction of chromosomal aberrations in the Syrian hamster by insecticides tested in vivo. *Arch Toxicol*, 58(3), 152-6, 1986.
- 20)Storer RD, McKelvey TW, Kraynak AR, Elia MC, Barnum JE, Harmon LS, Nichols WW, DeLuca JG, Revalidation of the in vitro alkaline elution/rat hepatocyte assay for DNA damage: improved criteria for assessment of cytotoxicity and genotoxicity and results for 81 compounds. *Mutat Res*, 368, 59-101, 1996.
- 21)Elia MC, Storer RD, McKelvey TW, Kraynak AR, Barnum JE, Harmon LS, DeLuca JG,

Nichols WW, Rapid DNA degradation in primary rat hepatocytes treated with diverse cytotoxic chemicals: analysis by pulsed field gel electrophoresis and implications for alkaline elution assays. *Environ Mol Mutagen*, 24(3), 181-91, 1994.

22)*Gigiena i Sanitariya*, 58, 44-46, 1993. (cited from RTECS)

23)*Clinical Memoranda on Economic Poisons*, 1-78, 1956. (cited from RTECS)

6. マイレックス (Mirex)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

マイレックスに環境暴露されている 1986 年から 1991 年までの western New York 地域の経産婦で、授乳経験のない婦人を調査したところ、閉経期後の乳癌発生の危険率の増加がみられた¹⁾。

フィンランドで 1984 年から 1985 年にかけて 165 名の婦人の母乳を調べたところ、マイレックスは検出されなかった²⁾。

米国南東部でアリを駆除するためにマイレックスを使用している。その地域の住人の 10.2% に脂肪組織中で検出され、平均値は 0.286ppm であった。州、年齢、性差等を加味してマイレックスの蓄積を比較している³⁾。

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

ニジマスに mirex, PCB (Aroclor 1254) の各々 500 µg/g 添加飼料を 1 ヶ月間 (mirex), 2 ヶ月間 (PCB) 摂取させた。Mirex は甲状腺の組織学的変化なくして、T4 および T3 レベルを有意に減少させた。PCB では明らかな変化なし⁴⁾。

ニジマスに Aroclor 1254, 3, 30, 300 µg/g, mirex 0.05, 5, 50 µg/g または Aroclor 30 µg/g + mirex 5 µg/g 添加飼料を 6 ヶ月間摂取させるといずれの投与群でも 17-エストラジオールで誘導されるピテロゲニン産生が減少した⁵⁾。

SD ラット雌に mirex 0, 12.5, 25, 50mg/kg/日を 3 日間経口投与後単離肝細胞を使用し、トリチウムラベルの 17-エストラジオール (E217G) およびエストロゲン代謝物のトウロコレート (TC) 等の取り込みを観察。Mirex は E217G および TC の取り込みを対照に比べ 40-70% 減少させた⁶⁾。

ICR マウスの妊娠 8-12 日に mirex 705mg/kg/日を経口投与した時、平均生児数の減少を認めた⁷⁾。

SD ラット雌雄に mirex 0, 5.0, 10, 20, 40ppm 添加飼料を 13 週間摂取させ、交配後、雌は妊娠、授乳期間も添加飼料を摂取させた。交配後の雌腔内に精子が認められない雌頻度が増加し、また平均生児数の減少がみられた。子供の雌において白内障の発現が認められた⁸⁾。

Wistar ラットの妊娠 6-15 日に mirex 0, 1.5, 3.0, 6.0, 12.5mg/kg/日を経口投与。6.0, 12.5mg/kg 投与群では用量に相関した母体死亡増加、妊娠率低下、生存胎児減少、異常胎児 (皮下出血、口蓋裂など) の増加がみられた⁹⁾。

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

甲状腺濾胞上皮肥厚、濾胞内コロイド減少：ラット 混餌 5ppm 28 日間¹⁰⁾

肝障害：ラット 混餌 50ppm 78 週間¹¹⁾

腎障害：ラット(雌) 混餌 50ppm 78 週間¹¹⁾

胆汁酸の濃度及び分泌率低下：ラット 経口 50mg/kg/日 3 日間 6 日後¹²⁾

4) 腫瘍発生に関する情報

肝癌：ラット 混餌 100ppm 78 週間¹³⁾

肝癌：マウス(生後 7 日) 経口 10mg/kg/日 22 日間 その後混餌 26ppm 18 ヶ月間¹⁴⁾

5) 変異原性に関する情報

AMES 試験陰性：サルモネラ TA98, TA100, TA1535, TA1537 0.1-100µg/プレート(±S9)¹⁵⁾

肝細胞の DNA 合成増加：マウス 経口 60mg/kg 24 時間後¹⁶⁾

6) 致死毒性に関する情報

LD50 235mg/kg ラット 経口¹⁷⁾

LD50 >2g/kg ラット 経皮¹⁸⁾

文 献

- 1) Moysich KB, Ambrosone CB, Vena JE, Shields PG, Mendola P, Kostyniak P, Greizerstein H, Graham S, Marshall JR, Schisterman EF, Freudenheim JL, Environmental organochlorine exposure and postmenopausal breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 7, 181-8, 1998.
- 2) Mussalo-Rauhamaa H, Pyysalo H, Antervo K, Relation between the content of organochlorine compounds in Finnish human milk and characteristics of the mothers. *J Toxicol Environ Health*, 25, 1-19, 1988.
- 3) Kutz FW, Strassman SC, Stroup CR, Carra JS, Leininger CC, Watts DL, Sparacino CM, The human body burden of mirex in the southeastern United States. *J Toxicol Environ Health*, 15, 385-94, 1985.
- 4) Leathland JF, Sonstegard RA, Effect of dietary mirex and PCB(Aroclor 1254) on thyroid and lipid reserves in rainbow trout *Salmo Gairdneri* Richardson. *Journal of Fish Diseases*, 2, 43-48, 1979.
- 5) Chen TT, Reid PC, Van Beneden R, Sonstegard RA, Effect of aroclor 1254 and mirex on estradiol-induced vitellogenin production in juvenile rainbow trout (*Salmo gairdneri*). *Can J Fish Aquant Sci*, 43, 169-173, 1986.
- 6) Teo S, Vore M, Mirex exposure inhibits the uptake of estradiol-17 beta(beta-D-glucuronide), taurocholate, and L-alanine into isolated rat hepatocytes. *Toxicol Appl Pharmacol*, 104(3), 411-20, 1990.
- 7) Chernoff N, Kavlock RJ, An in vivo teratology screen utilizing pregnant mice. *J Toxicol Environ Health*, 10(4-5), 541-50, 1982.
- 8) Chu I, Villeneuve DC, Secours VE, Valli VE, Becking GC, Effects of photomirex and mirex on reproduction in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol*, 60(3), 549-56, 1981.
- 9) Khera KS, Villeneuve DC, Terry G, Panopio L, Nash L, Trivett G, Mirex: a teratogenicity, dominant lethal and tissue distribution study in rats. *Food Cosmet Toxicol*, 14(1), 25-9, 1976.
- 10) Chu I, Villeneuve DC, MacDonald BL, Secours VE, Valli VE, Reversibility of the toxicological

- changes induced by photomirex and mirex. *Toxicology*, 21(3), 235-250, 1981.
- 11)Reuber MD, Acute and chronic renal and hepatic disease in rats fed Mirex. *J Natl Cancer Inst*, 59(4), 1051-1053, 1977.
 - 12)Teo S, Vore M, Mirex inhibits bile acid secretory function in vivo and in the isolated perfused rat liver. *Toxicol Appl Pharmacol*, 109(1), 161-70, 1991.
 - 13)Ulland BM, Page NP, Squire RA, Weisburger EK, Cypher RL, A carcinogenicity assay of Mirex in Charles River CD rats. *J Natl Cancer Inst*, 58(1), 133-140, 1977.
 - 14)Inne JR, Ulland BM, Valerio MG, Petrucelli L, Fishbein L, Hart ER, Pallotta AJ, Bates RR, Falk HL, Gart JJ, Klein M, Mitchell I, Peters J, Bioassay of pesticides and industrial chemicals for tumorigenicity in mice: a preliminary note. *J Natl Cancer Inst*, 42, 1101-1114, 1969.
 - 15)Schoeny RS, Smith CC, Loper JC, Non-mutagenicity for Salmonella of the chlorinated hydrocarbons aroclor 1254, 1,2,4-trichlorobenzene, mirex and kepone. *Mutat Res*, 68(2), 125-32, 1979.
 - 16)Miyagawa M, Takasawa H, Sugiyama A, Inoue Y, Murata T, Uno Y, Yoshikawa K, The in vivo-in vitro replicative DNA synthesis (RDS) test with hepatocytes prepared from male B6C3F1 mice as an early prediction assay for putative nongenotoxic (Ames-negative) mouse hepatocarcinogens. *Mutat Res*, 343, 157-183, 1995.
 - 17)Special Publication of the Entomological Society of America. 78(1), 14, 1978. (cited from RTECS)
 - 18)Thomas B. Gaines, Acute Toxicity Pesticides. *Toxicol Appl Pharmacol*, 14, 515-534, 1969.

7. トキサフェン (Toxaphene)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

ヒトでの急性致死量は一人当たり 2-7 g である。噴霧でアレルギー性気管支肺炎の症状がみられる。Lindane と混合して皮膚暴露を受けた時、再生不良性貧血が認められた。その 1 症例は急性白血病により死亡した¹⁾。

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

高濃度の toxaphene が Laberge 湖の魚から認められ、ヒトへの健康障害を示唆した²⁾。

ヒト乳ガン細胞 (MCF-7) において toxaphene, dieldrin, endosulfan は各々 10 μM でエストロゲン作用を示す。これらエストロゲン作用を示す物質の累積効果を示唆³⁾。

Holtzman ラットの妊娠 5 日から toxaphene 50 μg/kg/日 を添加飼料により摂取させ出生児の行動を観察した時、遊泳テストで発育の遅れを認めた⁴⁾。

ICR マウスの妊娠 7-16 日に toxaphene 0, 15, 25, 35mg/kg/日 を経口投与。35mg/kg 投与で母体死亡あり。母体重量増加抑制および用量に相関した母体肝重量増加。胎児の発育への影響は認められなかったが、35mg/kg 投与で群で脳ヘルニア発現。SD ラットの妊娠 7-16 日にマウスと同量投与。35mg/kg 投与で母体死亡あり。用量に伴う胎児体重減少がみられた⁵⁾。

ICR マウスの妊娠 8-12 日に toxaphene 75mg/kg/日 を経口投与。出生 1 日齢の胎児体重減少。催奇形性は認められなかった⁶⁾。

総説；環境中の内分泌かく乱作用が疑われる物質の簡単なリストが載っている⁷⁾。

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

甲状腺濾胞細胞肥大、濾胞内コロイド減少、TSH の上昇、甲状腺重量が軽度に増加：ラット 経口 100mg/kg/日 3日間 その後 75mg/kg/日 25日間⁸⁾

体重減少、肝重量増加、血清 ChE 及び GPT 増加、ペントバルビタール睡眠時間短縮、肝臓小胞体の拡張：マウス 経口 50-200mg/kg/日 14日間⁹⁾

肝重量増加、腎腫大 (雄) 及び近位尿細管変性、肝ミクロゾーム酵素活性増加：ラット 混餌 500ppm 13週間¹⁰⁾

発育障害：ラット 混餌 50 μg/kg/日 妊娠時⁴⁾

出生時体重減少、母体体重減少及び死亡率増加：ラット 経口 35mg/kg/日 妊娠 7-16日間⁵⁾

母体体重減少、肝重量増加：マウス 経口 35mg/kg/日 妊娠 7-16日間⁵⁾

免疫機能低下、貪食機能低下、肝重量増加：マウス 混餌 100, 200ppm 8週間¹¹⁾

肝細胞の腫大及び辺縁趨向変化、脂肪変性 (脂肪滴の蓄積)：ラット 混餌 50, 200ppm 39週間¹²⁾

4) 腫瘍発生に関する情報

肝細胞癌 肝臓腫瘍結節：マウス 混餌 平均 99mg/kg/日及び平均 198mg/kg/日 80週間¹⁾

甲状腺濾胞細胞癌 甲状腺腺腫: 雄ラット 混餌 平均 556mg/kg/日及び平均 1112mg/kg/日 80週間¹⁾

甲状腺濾胞腺腫, 下垂体癌, 下垂体腺腫: 雌ラット 混餌 平均 540mg/kg/日及び平均 1080mg/kg/日 80週間¹⁾

肝腫瘍, 細網肉腫, 子宮癌: マウス(総説)¹³⁾

腫瘍及び肉腫の多発, 下垂体腫瘍, 甲状腺腫瘍, 副腎腫瘍, 卵巣腫瘍, 乳腺腫瘍, 精巣萎縮, 腎障害: ラット(総説)¹³⁾

5) 変異原性に関する情報

AMES 試験陽性: TA97, TA98, TA100, TA102, TA104 10-10000 µg/プレート¹⁴⁾

姉妹染色分体交換 (SCE) 増加: チャイニーズハムスター肺細胞 CHL 10 µg/ml 20.5 時間¹⁵⁾

6-TG 抵抗性突然変異試験陰性: ヒト細胞 HepG2 1 µg/ml 48 時間¹⁴⁾

姉妹染色分体交換試験 (SCE) 陰性: チャイニーズハムスター細胞 V79 10 µg/ml 24 時間¹⁴⁾

姉妹染色分体交換試験 (SCE) 陰性: 培養ヒトリンパ球 10 µM 48 時間¹⁶⁾

6) 致死毒性に関する情報

LD50 50mg/kg ラット 経口¹⁷⁾

LD50 600mg/kg ラット 経皮¹⁸⁾

LD50 112mg/kg マウス 経口¹⁸⁾

LC50 2000mg/m³/2 時間 マウス 吸入¹⁹⁾

LD50 33mg/kg マウス 腹腔²⁰⁾

文 献

- 1) IARC, Toxaphene (polychlorinated camphenes). International Agency for Research on Cancer Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, 20, 1979.
- 2) Kidd KA, Schindler DW, Muir DCG, Lockhart WL, Hesslein RH, High concentrations of toxaphene in fishes from a Subarctic lake. Science, 269, 240-42, 1995.
- 3) Soto AM, Chung KL, Sonnenschein C, The pesticides endosulfan, toxaphene, and dieldrin have estrogenic effects on human estrogen-sensitive cells. Environ Health Perspect, 102(4), 380-3, 1994.
- 4) Olson KL, Matsumura F, Boush GM, Behavioral effects on juvenile rats from perinatal exposure to low levels of toxaphene, and its toxic components, toxicant A, and toxicant B. Arch Environ Contam Toxicol, 9(2), 247-57, 1980.
- 5) Chernoff N, Carver BD, Fetal toxicity of toxaphene in rats and mice. Bull Environ Contam Toxicol, 15(6), 660-4, 1976.
- 6) Chernoff N, Kavlock RJ, An in vivo teratology screen utilizing pregnant mice. J Toxicol Environ Health, 10(4-5), 541-50, 1982.
- 7) Sonnenschein C, Soto AM, An updated review of environmental estrogen and androgen mimics

- and antagonists. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 65(1-6), 143-50, 1998.
- 8) Waritz RS, Steinberg M, Kinoshita FK, Kelly CM, Richter WR, Thyroid function and thyroid tumors in toxaphene-treated rats. *Regul Toxicol Pharmacol*, 24(2pt I), 184-92, 1996.
 - 9) Kuntz DJ, Rao NG, Berg IE, Khattree R, Chaturvedi AK, Toxicity of mixtures of parathion, toxaphene and/or 2,4-D in mice. *J Appl Toxicol*, 10(4), 257-66, 1990.
 - 10)Chu I, Villeneuve DC, Sun CW, Secours V, Procter B, Arnold E, Clegg D, Reynolds L, Valli VE, Toxicity of toxaphene in the rat and beagle dog. *Fundam Appl Toxicol*, 7(3), 406-18, 1986.
 - 11)Allen AL, Koller LD, Pollock GA, Effect of toxaphene exposure on immune responses in mice. *J Toxicol Environ Health*, 11(1), 61-9, 1983.
 - 12)Ortega P, Hayes WJ, Durham WF, Pathologic changes in the liver of rats after feeding low levels of various insecticides. *A. M. A. Archives of Pathology*, 64, 614-22, 1957.
 - 13)Reuber MD, Carcinogenicity of toxaphene: a review. *J Toxicol Environ Health*, 5(4), 729-48, 1979.
 - 14)Schrader TJ, Boyes BG, Matula TI, Heroux-Metcalf C, Langlois I, Downie RH, in vitro investigation of toxaphene genotoxicity in *S. typhimurium* and chinese hamster V79 lung fibroblasts. *Mutat Res*, 413, 159, 1998.
 - 15)Steinel HH, SCE induction and cell-cycle delay by toxaphene. *Mutat Res*, 230, 29-33, 1990.
 - 16)Sobti RC, Krishan A, Davies J, Cytokinetic and cytogenetic effect of agricultural chemicals on human lymphoid cells in vitro. .Orgarochlorine pesticides. *Arch Toxicol*,52(3),221-31,1983.
 - 17)Schwabe VU, Wendling I, Stimulation of drug metabolism by low doses of DDT and other chlorinated hydrocarbon insecticides (German). *Arzneimittel-Forschung Drug Research*, 17, 614-8, 1967.
 - 18)Special Publication of the Entomological Society of America, 78-1, 13, 1978. (cited from RTECS)
 - 19)Stormont RT, Conley BA, Pharmacologic properties of toxaphene, a chlorinated hydrocarbon insecticide. *JAMA*, 149, 1135-7, 1952.
 - 20)Pollock GA, Kilgore WW, Toxicities and description of some toxaphene fractions: isolation and identification of a highly toxic component. *J Toxicol Environ Health*, 6(1), 115-25, 1980.

4) 合成ピレスロイド系殺虫剤

1. シベルメトリン (Cypermethrin)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

オフィスに白蟻駆除剤として cypermethrin を使用し、空調のダクトを通じて5人が暴露を受けた。症状としては息切れ、吐き気、頭痛、感応性などが見られた¹⁾。

中国において、fenitrothion(12.5g)と cypermethrin(0.5g) の混合殺虫剤を通常の方法で茶畑に散布し、散布者の体表面の暴露量を測定した。cypermethrinの total dermal exposure(TDE) は殺虫剤 1kg 当たり 186~1140mg であった²⁾。

男性ボランティアに cypermethrin を経口 (3.3mg) で、あるいは経皮 (31mg/800cm²) で投与し、尿中代謝物を測定した。経路により代謝物のプロファイルに差が認められた³⁾。

ピレスロイド系殺虫剤 (cyfluthrin, cypermethrin, permethrin) の暴露を受けた30人の害虫駆除作業員の尿と血液の分析を行った。尿中から検出された代謝物の量は 0.5~277 µg/l で、血漿からは検出されなかった⁴⁾。

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

ミミズの卵嚢に cypermethrin 0.15, 0.31, 0.62, 1.25, 2.5, 5.0, 100mg%を処置した後胞胚期および卵嚢内で十分に発育した時期に観察。用量相関のある卵嚢の死亡率および奇形胚の増加⁵⁾。

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

細胞性及び液性免疫能低下、脾臓リンパ球減少：マウス 腹腔 50mg/kg/日 26日間⁶⁾

細胞性免疫能低下、脾臓リンパ球減少：ヤギ 飲水 41.6mg/kg/日 3日間⁶⁾

細胞性免疫能低下：ウサギ 経口 150mg/kg 6週間⁷⁾

細胞性免疫能低下：ラット 経口 12.5mg/kg 6週間⁷⁾

液性免疫能低下：ラット 経口 25mg/kg 6週間⁷⁾

副腎重量増加：ラット 経口 12mg/kg 28日間⁸⁾

神経系亢進作用：イヌ 経口 (カプセル) 15mg/kg 1年間⁹⁾

総説¹⁰⁾

4) 腫瘍発生に関する情報

発癌 (-)：ラット 混餌 0.1, 0.15% 2年間¹⁰⁾

発癌 (-)：マウス 混餌 0.16% 101週間¹⁰⁾

総説¹⁰⁾

5) 変異原性に関する情報

AMES 試験陰性：サルモネラ TA97, TA98, TA100, TA1535, TA1538 15-750 µg/プレート

(±S9)¹¹⁾

遺伝子交換，遺伝子突然変異増加：酵母 D7 0.1% 30 分間¹¹⁾
 性染色体性劣性致死増加：ショウジョウバエ 混餌 20ppm 幼虫期¹²⁾
 姉妹染色分体交換 (SCE)，染色体異常増加：培養マウス脾臓細胞 0.5 μg/ml 4 時間¹³⁾
 姉妹染色分体交換 (SCE) 増加：培養ヒツジ末梢血リンパ球 60 μM 24 時間¹⁴⁾
 染色体異常増加：培養ヒツジ末梢血リンパ球 600 μM 24 時間¹⁴⁾
 小核増加：培養ヒト末梢血リンパ球 200 μg/ml 48 時間¹⁵⁾
 骨髓細胞の姉妹染色分体交換 (SCE) 増加：マウス 腹腔 200mg/kg 8 時間後¹³⁾
 脾臓細胞の染色体異常増加：マウス 腹腔 180mg/kg 6 時間後¹³⁾
 骨髓細胞の染色体異常増加：マウス 腹腔 30mg/kg 24 時間後¹⁶⁾
 骨髓細胞の染色体異常増加：マウス 経口 50mg/kg 24 時間後¹⁶⁾
 骨髓細胞の小核増加：マウス 混餌 900ppm 7 日間¹⁷⁾
 骨髓細胞の小核増加：マウス 腹腔 30mg/kg/日 2 日間 6 時間後¹⁷⁾
 精子形態異常増加：マウス 腹腔 30mg/kg/日 5 日間 30 日後¹⁷⁾
 染色体異常増加：玉ねぎ根端細胞 1% 12 時間¹¹⁾

6) 致死毒性に関する情報

LD50 57.5mg/kg ラット 経口¹⁸⁾
 LD50 24.6mg/kg マウス 経口¹⁸⁾
 LD50 >1600mg/kg ラット 経皮¹⁹⁾
 LC50 7889mg/m³/時 ラット 吸入²⁰⁾
 総説¹⁰⁾

文 献

- 1) Lessenger JE, Five office workers inadvertently exposed to cypermethrin. J Toxicol Environ Health, 35(4), 261-7, 1992.
- 2) Wan H, Pesticide exposure of applicators working in tea plantations. Bull Environ Contam Toxicol, 45(3), 459-62, 1990.
- 3) Woollen BH, Marsh JR, Laird WJ, Lesser JE, The metabolism of cypermethrin in man: differences in urinary metabolite profiles following oral and dermal administration. Xenobiotica, 22(8), 983-91, 1992.
- 4) Leng G, Kuhn KH, Idel H, Biological monitoring of pyrethroids in blood and pyrethroid metabolites in urine: applications and limitations. Sci Total Environ, 199(1-2), 173-81, 1997.
- 5) Komala Z, Toxicity of Fastac 10 EC, a pyrethroid insecticide, to Paramecium primaurelia and Tubifex sp. Folia Biol (Krakow), 40(3-4), 109-12, 1992.
- 6) Tamang RK, Jha GJ, Gupta MK, Chauhan HV, Tiwary BK, In vivo immunosuppression by synthetic pyrethroid (cypermethrin) pesticide in mice and goats. Vet Immunol Immunopathol, 19(3-4), 299-305, 1988.
- 7) Desi I, Verga DR, Dobrony I, Szklenarik G, Immunotoxicological investigation of the effects of a pesticide; Cypermethrin. Arch Toxicol Suppl. 8, 305-309, 1985.
- 8) Madsen C, Claesson MH, Ropke C, Immunotoxicity of the pyrethroid insecticides deltamethrin

- and alpha-cypermethrin. *Toxicology*, 107(3), 219-227, 1996.
- 9) Keith LH, Cypermethrin. *Environmental Endocrine Disruption*, 378-392, 1997.
 - 10)IPCS, Cypermethrin. *International Programme on Chemical Safety Environmental Health Criteria* 82, 1989.
 - 11)Miadokova E, Vlckova V, Duhova V, Trebaticka M, Garajova L, Grolmus J, Podstavkova S, Vlcek D, Effects of supercypermethrin, a synthetic developmental pyrethroid, on four biological test systems. *Mutat Res*, 280(3), 161-8, 1992.
 - 12)Batiste-Alentorn M, Xamena N, Velazquez A, Creus A, Marcos R, Mutagenicity testing of the pyrethroid insecticide cypermethrin in *Drosophila*. *Mutagenesis*, 1(5), 343-6, 1986.
 - 13)Amer SM, Ibrahim AA, el-Sherbeny KM, Induction of chromosomal aberrations and sister chromatid exchange in vivo and in vitro by the insecticide cypermethrin. *J Appl Toxicol*, 13(5), 341-5, 1993.
 - 14)Dianovsky J, Sivikova K, In vivo and in vitro cytogenetic effect of supermethrin. *Biomed Environ Sci*, 8(4), 359-66, 1995.
 - 15)Surralles J, Xamena N, Creus A, Catalan J, Norppa H, Marcos R, Induction of micronuclei by five pyrethroid insecticides in whole-blood and isolated human lymphocyte cultures. *Mutat Res*, 341(3), 169-84, 1995.
 - 16)Bhunya SP, Pati PC, Genotoxic effects of a synthetic pyrethroid insecticide, cypermethrin, in mice in vivo. *Toxicol Lett*, 41(3), 223-30, 1988.
 - 17)Amer SM, Aboul-ela EI, Cytogenetic effects of pesticides. III. Induction of micronuclei in mouse bone marrow by the insecticides cypermethrin and rotenone. *Mutat Res*, 155(3), 135-42, 1985.
 - 18)Gupta PK, Toxicity of Cypermethrin in Mice, Rats and Rabbits. *J Environ Biol*, 11(3), 331-334, 1990.
 - 19)"Agrochemicals Handbook", with updates, Hartley D, Kidd H, eds., Nottingham, Royal Soc. of Chemistry, A110, 1984. (cited from RTECS)
 - 20)Ostrovsky V, Thomas M, Qu'est-ce que "Polydials". *Defense des Vegetaux*, 39(236), 3-7, 1985.

2 . エスフェンバレレート (Esfenvalerate)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

Fenvalerate (esfenvalerate を含む) に関する総説¹⁾ .

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

成熟した bluegill sunfish (魚) に esfenvalerate 0 , 0.01 , 0.08 , 0.20 , 1.0 , 5.0 µg/l を 2 回に分けて暴露 . 1 回目の暴露で 5µg 群死亡 , 1.0µg 群で産卵遅延 . Y-O-Y (young-of-the-year) growth の低下が用量に伴って認められた²⁾ .

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

該当する文献は見いだせなかった .

4) 腫瘍発生に関する情報

該当する文献は見いだせなかった .

5) 変異原性に関する情報

該当する文献は見いだせなかった .

6) 致死毒性に関する情報

LD50 325mg/kg ラット 経口³⁾

LD50 >5g/kg ラット 経皮³⁾

文 献

- 1) IARC, Fenvalerate. International Agency for Research on Cancer Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 53, 1991.
- 2) Tanner DK, Knuth ML, Effects of esfenvalerate on the reproductive success of the bluegill sunfish, *Lepomis macrochirus* in littoral enclosures. Arch Environ Contam Toxicol, 31(2), 244-51, 1996.
- 3) Pesticide dictionary. Farm Chemicals Handbook, C287-288, 1991.

3 . フェンバレレート(Fenvalerate)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

ピレスロイド系殺虫剤の包装などに0.5~4.5月間、携わった労働者が fenvalerate と deltamethrin の暴露を受けた . 2/3 に顔面に焼ける皮膚感覚あるいは無感覚などの皮膚感覚異常が、1/3 に鼻づまり、くしゃみなどの症状が生じ、これらの顔面感覚異常、めまい、疲労感、粟粒性の赤い丘疹などは冬季より夏期の方が明らかだった¹⁾ .

ピレスロイド系殺虫剤中毒の症状・診断の総説²⁾ .

CN 基を持つ fenvalerate と持たない permethrin の 構造と人間の皮膚に対する活性の比較を行ったところ、作用活性に大きな差がある . 職業上の暴露による症状はビタミンE でほとんど抑制された³⁾ .

Fenvalerate(esfenvalerate を含む) に関する総説⁴⁾ .

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

ミジンコに fenvalerate 0 , 150 , 300 , 600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を 21 日間暴露 . Life history stage に変化は認められなかったが、2 回目の実験で成熟雌数が全ての処置群で有意に増加した⁵⁾

ヒトの子宮内膜癌由来細胞に fenvalerate 30 μM 濃度を添加して培養するとホルモン活性の指標にした alkaline phosphatase 活性の上昇がみられた . ヒトの乳癌由来細胞に fenvalerate 30 μM 濃度を添加して培養すると 5nM の progesterone 添加で誘導される alkaline phosphatase の活性が低下した⁶⁾ .

ラット雄に fenvalerate 100 , 200mg/kg/日を 45 日間腹腔内投与すると血清中のトリヨードサイロニン (T3) とサイロキシン (T4) 濃度の上昇および脳内のカルシウム濃度の上昇と過剰興奮、振せん、麻痺の症状がみられた⁷⁾ .

ラット雄に fenvalerate 120mg/kg を腹腔内投与すると血清中の T3 と T4 濃度が低下した⁸⁾ .

マウス雄に fenvalerate 120mg/kg/日を 15 日間腹腔内投与すると血清中の T3 と T4 濃度が低下し、肝臓中の過酸化脂質含量の増加と T4 から T3 に変換する酵素の活性が低下した⁹⁾ .

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

血清甲状腺ホルモン値低下、脂質過酸化：雄マウス 腹腔 120mg/kg/日 12日間⁹⁾

肝臓壊死、胆管増生、腎糸球体尿細管壊死：ニワトリ 経口 525.6mg/kg/日

28日間¹⁰⁾

胆管増殖、尿細管変性：プロイラー (ニワトリ) 皮膚噴霧 1.0% \times 1回/日 31日間¹¹⁾

急性神経障害(振顫、運動失調、後肢協調不能)：ラット 経口 133mg/kg、マウス 経口 100mg/kg¹²⁾

神経行動の抑制：雄マウス 経口 15mg/kg 7時間後¹³⁾

末梢神経の軸索障害：ラット 経口 180mg/kg 10日後、マウス 経口 56mg/kg 10日後¹²⁾

神経障害 (ノルアドレナリン, ドーパミン, デオキシフェニル酢酸, ホモバニリン酸値
の変化): 雌ラット 経口 5-20mg/kg/日 21日間¹⁴⁾
単核細胞凝集 (肝, 尿細管周囲, 心筋), 肝線維化: プロイラー (ニワトリ) 皮膚噴霧
0.1%×1回/日 31日間¹¹⁾

4) 腫瘍発生に関する情報

肝細胞腫瘍: マウス雄 経口 80mg/kg×5日/週 104週間 (Fisher's exact testで
は有意差なし. trend test では有意差あり)¹⁵⁾
総説⁴⁾

5) 変異原性に関する情報

AMES 試験陰性: サルモネラ TA97, TA98, TA100, TA104 100-4000 µg/プレート (±
S9)¹⁶⁾

姉妹染色分体交換 (SCE) 増加: 培養ヒト末梢血リンパ球 10 µg/ml 24時間¹⁷⁾

姉妹染色分体交換 (SCE) 増加: チャイニーズハムスター卵巣細胞 CHO 10 µg/ml
(-S9), 25 µg/ml (+S9) 3時間¹⁸⁾

染色体異常増加: 培養ヒト末梢血リンパ球 20 µg/ml 24時間¹⁷⁾

染色体異常増加: チャイニーズハムスター卵巣細胞 CHO 150 µg/ml (+S9) 3時間¹⁸⁾

骨髄細胞の染色体異常増加: マウス 腹腔 150mg/kg 24時間後¹⁹⁾

骨髄細胞の小核増加: マウス 腹腔 150mg/kg/日 2日間 6時間後¹⁹⁾

精子形態異常試験陽性: マウス 腹腔 20mg/kg/日 5日間 30日後¹⁹⁾

6) 致死毒性に関する情報

LD50 70.2mg/kg ラット 経口²⁰⁾

LD50 185mg/kg マウス 経口¹²⁾

LD50 >5g/kg ラット 経皮²¹⁾

文 献

- 1) He F, Sun J, Han K, Wu Y, Yao P, Wang S, Liu L, Effects of pyrethroid insecticides on subjects engaged in packaging pyrethroids. Br J Ind Med, 45(8), 548-51, 1988.
- 2) He F, Wang S, Liu L, Chen S, Zhang Z, Sun J, Clinical manifestations and diagnosis of acute pyrethroid poisoning. Arch Toxicol, 63(1), 54-8, 1989.
- 3) Flannigan SA, Tucker SB, Key MM, Ross CE, Fairchild EJ 2d, Grimes BA, Harrist RB, Synthetic pyrethroid insecticides: a dermatological evaluation. Br J Ind Med, 42(6), 363-72, 1985.
- 4) IARC, Fenvalerate. International Agency for Research on Cancer Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, 53, 1991.
- 5) Strawbridge S, Coull BC, Chandler GT, Reproductive output of a meiobenthic copepod exposed to sediment-associated fenvalerate. Arch Environ Contam Toxicol, 23(3), 295-300, 1992.

- 6) Garey J, Wolff MS, Estrogenic and antiprogestagenic activities of pyrethroid insecticides. *Biochem Biophys Res Commun*, 251(3), 855-9, 1998.
- 7) Kaul PP, Rastogi A, Hans RK, Seth TD, Seth PK, Srimal RC, Fenvalerate-induced alterations in circulatory thyroid hormones and calcium stores in rat brain. *Toxicol Lett*, 89(1), 29-33, 1996.
- 8) Maiti PK, Kar A, Dual role of testosterone in fenvalerate-treated mice with respect to thyroid function and lipid peroxidation. *J Appl Toxicol*, 17(2), 127-31, 1997.
- 9) Maiti PK, Kar A, Is triiodothyronine capable of ameliorating pyrethroid-induced thyroid dysfunction and lipid peroxidation? *J Appl Toxicol*, 18(2), 125-8, 1998.
- 10)Majumder S, Chakraborty AK, Mandal TK, Bhattacharya A, Basak DK, Subacute toxicity of fenvalerate in broiler chicks: concentration, cytotoxicity and biochemical profiles. *Indian J Exp Biol*, 32(10), 752-756, 1994.
- 11)Majumder S, Chakraborty AK, Bhattacharyya A, Mandal TK, Basak DK, Effect of short-term dermal toxicity of fenvalerate on residue, cell architecture and biochemical profiles in broiler chicks. *Indian J Exp Biol*, 35(2), 162-167, 1997.
- 12)Parker CM, Albert JR, Van Gelder GA, Patterson DR, Taylor JL, Neuropharmacologic and neuropathologic effect of fenvalerate in mice and rats. *Fundam Appl Toxicol*, 5(2), 278-286, 1985.
- 13)Mandhane SN, Chopde CT, Neurobehavioral effects of low level fenvalerate exposure in mice. *Indian J Exp Biol*, 35(6), 623-627, 1997.
- 14)Husain R, Gupta A, Khanna VK, Seth PK, Neurotoxicological effects of a pyrethroid formulation, fenvalerate in rats. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*, 73(1), 111-114, 1991.
- 15)Cabral JRP, Galendo D, Carcinogenicity Study of the Pesticide Fenvalerate in Mice. *Cancer Lett*, 49(1), 13-18, 1990.
- 16)Herrera A, Laborda E, Mutagenic activity in synthetic pyrethroids in *Salmonella typhimurium*. *Mutagenesis*, 3(6), 509-14, 1988.
- 17)Puig M, Carbonell E, Xamena N, Creus A, Marcos R, Analysis of cytogenetic damage induced in cultured human lymphocytes by the pyrethroid insecticides cypermethrin and fenvalerate. *Mutagenesis*, 4(1), 72-4, 1989.
- 18)Caballo C, Herrera A, Barrueco C, Santa-Maria A, Sanz F, de la Pena E, Analysis of cytogenetic damage induced in CHO cells by the pyrethroid insecticide fenvalerate. *Teratog Carcinog Mutagen*, 12(6), 243-9, 1992.
- 19)Pati PC, Bhunya SP, Cytogenetic effects of fenvalerate in mammalian in vivo test system. *Mutat Res*, 222(3), 149-54, 1989.
- 20)高建平, 湯致英 他, *ZhonghuaYufangyixue Zazhi*. Chinese Journal of Preventive Medicine, 21, 215-218, 1987.
- 21)6340 Fenvalerate. *Pesticide Manual*, 9, 388-389, 1991.

4 . ペルメトリン(Permethrin)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

1981年から1982年にかけて、ハイチ難民の男性に女性化乳房が集団発生した。当初は、栄養状態の不良に原因があると考えられた¹⁾。

上記に対して、合成ピレスロイド殺虫剤の fenothrin が原因として疑われた。Fenothrin や permethrin を含むピレスロイド剤に関して、androgen receptor と sex hormone binding globulin(SHBG) に対する作用を調べたところ、これらのピレスロイドは、競合的に反応することが明らかにされた²⁾。

45名の職業的に扱っている使用者の暴露状態を調査したところ、皮膚及び空気中からの汚染が多かった³⁾。

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

Ishikawa Var-1 cell (子宮ガン細胞), T47D (乳ガン細胞) を用いてアルカリフォスファターゼを指標としたホルモン活性を調べている。Permethrin はエストロゲン拮抗活性及びプロゲステロン様作用を示さなかった⁴⁾。

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

細胞性免疫応答の抑制：マウス 経口 0.4mg/kg/日 10日間⁵⁾

神経症状、髄鞘脱落、骨格筋変化：ラット 経口 300mg/kg/日 5日間⁶⁾

肝肥大(滑面小胞体増加)、肝ミクロソーム酵素上昇：マウス 2500ppm 混餌 2年⁷⁾

振せん、騒音に高感受性、肝肥大(滑面小胞体増加)：ラット 2500ppm 混餌 2年間⁷⁾

眼刺激作用(-)：ウサギ 滴下 10ml/8 rabbits 1時間-7日⁸⁾

皮膚刺激作用(-)：ウサギ 塗布 0.5ml/rabbit 7日間⁸⁾

皮膚感作性(-)：モルモット 0.05ml/日 14日間⁸⁾

肝細胞腫大、肝脂肪変性、(精巣変化なし)：ラット 混餌 3000ppm 6ヶ月間⁸⁾

総説^{9,10)}

参考：企業から WHO への提出報告は多数有り。

4) 腫瘍発生に関する情報

発癌(-) (2500ppmで肺良性腫瘍の増加)：マウス 混餌 250-2500ppm 2年間⁷⁾

発癌(-)：ラット 混餌 500-2500ppm 2年間⁷⁾

総説^{9,10)}

5) 変異原性に関する情報

AMES 試験陰性：サルモネラ TA97, TA98, TA100, TA104 100-4000 µg/プレート (± S9)¹¹⁾

変異原性試験陰性：サルモネラ TA100, TA98 10 µg/プレート¹²⁾

変異原性試験陰性：チャイニーズハムスター細胞 V79 4 µg/ml 44時間¹²⁾

姉妹染色分体交換 (SCE) 増加：培養ヒトリンパ球 50 µg/ml 1.5 時間¹³⁾

小核増加：培養ヒトリンパ球 50 µg/ml 48 時間¹³⁾

染色体異常増加：培養ヒトリンパ球 50 µg/ml 24 時間¹³⁾

6) 致死毒性に関する情報

permethrin は (+)-trance , (+)-cis , (-)-trance , (-)-cis など , 各種異性体が存在し , これらの異性体やその混合比により毒性も大きく異なる . ここでは主に一般的な化学製品 ((±) cis- , trans-比が 40-25 : 60-75) の LD50・LC50 について記載した .

【Technical grade あるいは commercial formulation】

LD50	1000mg/kg	ラット	経口 ¹⁴⁾
LD50	>2500mg/kg	ラット	経皮 ⁸⁾
LD50	6600mg/kg	ラット	皮下 ⁸⁾
LC50	685mg/m ³	ラット	吸入 商品名：エクスミン使用 ¹⁵⁾
LD50	424mg/kg	マウス	経口 商品名：Ambush 使用 ¹⁶⁾
LD50	10000mg/kg	マウス	皮下 ⁸⁾
LD50	>2500mg/kg	マウス	経皮 ⁸⁾
LC50	685mg/m ³	マウス	吸入 商品名：エクスミン使用 ¹⁵⁾
LD50	429mg/kg	マウス	腹腔 商品名：Ambush を使用 ¹⁶⁾
LD50	31mg/kg	マウス	静脈 ¹⁷⁾
LC50	0.018mg/kg	ニジマス	水中暴露 ¹⁷⁾
LD50	14mg/kg	ニジマス	腹腔 ¹⁷⁾
LD50	1.8mg/kg	ニジマス	静脈 ¹⁷⁾
LC50	0.44-1.3 µg/l (96 時間)	ザリガニ	水中暴露 ¹⁸⁾

《水性昆虫の LC50》

4.5 µg/l (24 時間)	Black fly	水中暴露 ¹⁹⁾
5.9 µg/l (24 時間)	Caddisfly	水中暴露 ¹⁹⁾
2.9 µg/l (24 時間)	Damselfly	水中暴露 ¹⁹⁾
45 µg/l (24 時間)	Diving Beetle	水中暴露 ¹⁹⁾
4.4 µg/l (24 時間)	Mayfly	水中暴露 ¹⁹⁾

【使用薬物の Grade または商品名不明】

LD50	1750mg/kg	ラット	経皮 ²⁰⁾
河口動物の LC50			
0.02 µg/l (96 時間)	Mysidopsis bahia	水中暴露 ²¹⁾	
0.22 µg/l (96 時間)	Penaeus duorarum	水中暴露 ²¹⁾	
7.8 µg/l (96 時間)	Crassostrea variegatus	水中暴露 ²¹⁾	
2.2 µg/l (96 時間)	Menidia menidia	水中暴露 ²¹⁾	
5.5 µg/l (96 時間)	Mugil cephalus	水中暴露 ²¹⁾	

参考：陸性の哺乳動物よりも水性動物の方が毒性が強く現れるのが特徴¹⁷⁾。

各異性体の比較において毒性の強い (LD50 値の小さい) 順は：

(+)-cis > (±)-cis > racemic((±)-trance/cis) > (+)-trance > (-)-cis, (-)-trance (±)-trance⁸⁾

文 献

- 1) Sattin RW, Roisin A, Kafriksen ME, Dugan JB, Farer LS, Epidemic of gynecomastia among illegal Haitian entrants. Public Health Rep, 99(5), 504-10, 1984.
- 2) Eil C, Nisula BC, The binding properties of pyrethroids to human skin fibroblast androgen receptors and to sex hormone binding globulin. J Steroid Biochem, 35(3-4), 409-14, 1990.
- 3) Llewellyn DM, Brazier A, Brown R, Cocker J, Evans ML, Hampton J, Nutley BP, White J, Occupational exposure to permethrin during its use as a public hygiene insecticide. Ann Occup Hyg, 40(5), 499-509, 1996.
- 4) Garey J, Wolff MS, Estrogenic and antiprogestagenic activities of pyrethroid insecticides. Biochem Biophys Res Commun, 251(3), 855-9, 1998.
- 5) Blaylock BL, Abdel-Nasser M, McCarty SM, Knesel JA, Tolson KM, Ferguson PW, Mehendale HM, Suppression of cellular immune responses in BALB/c mice following oral exposure to permethrin. Bull Environ Contam Toxicol, 54, 768-74, 1995.
- 6) Cavaliere MJ, Maeda MY, Shih LW, Puga FR, Changes in myelinated nerve fibers and skeletal muscle of rats exposed to high doses of permethrin. Biomed Environ Sci, 3, 139-45, 1990.
- 7) Ishmael J, Lithfield MH, Chronic toxicity and carcinogenic evaluation of permethrin in rats and mice. Fundam Appl Toxicol, 11, 308-22, 1988.
- 8) Kadota T, Okuno Y, Kohda H, Miyamoto J, Mammalian toxicological study of permethrin. Botyu-Kagaku, 41, 143-151, 1976.
- 9) IARC, Occupational exposures in insecticide application, and some pesticides Permethrin. International Agency for Research on Cancer Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans, 53, 1991.
- 10) IPCS, Permethrin. International Programme on Chemical Safety Environmental Health Criteria 94, 1990.
- 11) Herrera A, Laborda E, Mutagenic activity in synthetic pyrethroids in Salmonella typhimurium. Mutagenesis, 3(6), 509-14, 1988.
- 12) Pluijmen M, Drevon C, Montesano R, Malaveille C, Hautefeuille A, Bartsch H, Lack of mutagenicity of synthetic pyrethroids in Salmonella typhimurium strains and in V79 Chinese hamster cells. Mutat Res, 137, 7-15, 1984.
- 13) Barrueco C, Herrera A, Caballo C, de la Pena E, Cytogenetic effects of permethrin in cultured human lymphocytes. Mutagenesis, 7, 433-7, 1992.
- 14) McCain WC, Lee R, Johnson MS, Whaley JE, Ferguson JW, Beall P, Leach G, Acute oral toxicity study of pyridostigmine bromide, permethrin, and DEET in the laboratory rat. J

- Toxicol Environ Health, 50, 113-24, 1997.
- 15)林晃史, 農薬とその応用, 薬局, 12, 1635-1642, 1979.
 - 16)Williamson EG, Long SF, Kallman MJ, Wilson MC, A comparative analysis of the acute toxicity of technical-grade pyrethroid insecticides and their commercial formulations. Ecotoxicol Environ Saf, 18, 27-34, 1989.
 - 17)Glickman AH, Lech JJ, Differential toxicity of trans-permethrin in rainbow trout and mice. II. Role of target organ sensitivity. Toxicol Appl Pharmacol, 66, 162-71, 1982.
 - 18)Jarboe HH, Romaine RP, Acute toxicity of permethrin to four size classes of red swamp crayfish (*Procambarus clarkii*) and observations of post-exposure effects. Arch Environ Contam Toxicol, 20, 337-42, 1991.
 - 19)Tang JX, Siegfried BD, Comparative uptake of a pyrethroid and organophosphate insecticide by selected aquatic insects. Bull Environ Contam Toxicol, 55, 130-5, 1995.
 - 20)Gigiena I Sanitaria, 53, 69-70, 1988.
 - 21)Schimmel SC, Garnas RL, Patrick JM Jr, Moore JC, Acute toxicity, bioconcentration, and persistence of AC 222,705, benthocarb, chlorpyrifos, fenvalerate, methyl parathion, and permethrin in the estuarine environment. J Agric Food Chem, 31, 104-13, 1983.

5) トリアジン系除草剤

1. アトラジン (Atrazine)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

米国アイオワ州で市営水道中のトリアジン系殺虫剤のレベルが高く，重回帰分析の結果，母親の喫煙など社会的要因も関連するが atrazine, metolachlor, cyanazine と子宮内発育遅延 (IUGR) との関連性が示唆された。IUGR との関連性は atrazine が一番強かった。IUGR の危険性の増加について予備的知見として考慮する必要がある¹⁾。

Atrazine 製造工場従業員について，atrazine の皮膚および呼吸器系の総暴露量は，10-700 μmol であった。代謝経路および代謝物の比率は，動物の種によって差があることが報告されている²⁾。

夫の暴露と妻の妊娠に関する調査がある³⁾。

疫学的総説^{4,5)}。

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

ワニの卵管から抽出した蛋白を用い，エストロゲンレセプター (ER) とプロゲステロンレセプター (PR) 結合への競合作用を調べている。atrazine は -エストラジオールの ER への結合を阻害⁶⁾。

子宮の細胞質 (エストロゲンレセプターへの結合)，前立腺，精巣上体の細胞質及びヒト血清 (アンドロゲンレセプターへの結合) を用いた系で，被検物質 100 μM 濃度を投与した時，atrazine, DDT, -DDT, -DDE, -DDT, dieldrin, pentachlorophenol はアンドロゲンレセプターへのトリチウムラベル 5 -DH テストステロンの特異的結合を有意に阻害。Methoxychlor, -DDT, pentachlorophenol, nonylphenol はエストロゲンレセプターへのトリチウムラベル 17 -エストラジオールの結合を減じた。他にアンドロゲン結合蛋白 (ABP) やヒト性ホルモン結合グロブリン (hSHBG) への 5 -DH テストステロンの結合阻害など観察⁷⁾。

ヒト甲状腺細胞使用。amitrole 0.001-1mg/1.5ml medium, atrazine 0.0001-0.1mg/1.5ml medium 各々暴露。Amitrole はトリヨードサイロニン，サイロキシンの分泌に対する強い阻害効果を示した。反対に atrazine は刺激⁸⁾。

Fisher ラット雌雄に atrazine 120mg/kg/日を 7 日間経口投与後の生殖に対する影響観察。下垂体，前立腺の相対重量で有意な増加，発情周期の延長化，それに伴う交配率の低下を示した⁹⁾。

Fisher ラット雄に atrazine または diethyl-atrazine 60, 120mg/kg/日を 7 日間経口投与。Atrazine 120mg/kg 投与群で下垂体前葉での 5 -androst-3, 17 -diol, 5 -dihydrotestosterone (5 -DHT), androst-4-ene-3,17-dione の強い抑制が認められた。下垂体重量は有意に重かった。Diethyl-atrazine も同様の傾向。in vitro の系でも同様の結果を示唆¹⁰⁾。

アフリカツメガエル胚子に atrazine 8mg/l の暴露で異常胚子の発現が認められた¹¹⁾。

SD ラットの妊娠 6-15 日に atrazine (テクニカルグレード) 0, 10, 70, 700mg/kg/日

を経口投与およびニュージーランドホワイトラビットの妊娠 7-19 日に atrazine 0, 1, 5, 75mg/kg/日を経口投与。母体毒性がラットでは70mg/kg 以上, ウサギでは5mg/kg 以上で認められた。母体毒性に伴う胎児への影響が認められたが atrazine での催奇形作用は兩種で認められなかった¹²⁾。

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

卵巣機能障害：ラット 経口 150mg/kg 21 日間¹³⁾

甲状腺ろ胞の拡張, ろ胞上皮細胞高の減少及び核容積の減少：ラット 経口 24mg/kg 12 日間¹⁴⁾; 血清 T3, T4 値の低下

下垂体重量増加及び色素嫌性細胞肥大：ラット 経口 120mg/kg 6 日間¹⁰⁾; 下垂体中のテストステロン代謝酵素活性阻害作用

性周期の延長：ラット 混餌 70ppm 1ヶ月¹⁵⁾

肝細胞変性：ラット 経口 600mg/kg 7 日間¹⁶⁾

血清トランスアミナーゼ値の上昇：ラット 経口 200mg/kg¹⁶⁾

腎機能低下：ラット 経口 200mg/kg 14 日間¹⁷⁾

腎組織壊死：ニジマス 水中暴露 1.4mg/l 96 時間, 80µg/l 28 日間¹⁸⁾

腎組織変性：ニジマス 水中暴露 5µg/l 28 日間¹⁸⁾

総説¹⁹⁾

4) 腫瘍発生に関する情報

リンパ腫：マウス 腹腔 2ppm 溶液 13 回/3 日間 13 ヶ月²⁰⁾

乳腺腫瘍：ラット 混餌 750ppm 126 週間²¹⁾

子宮癌：ラット 混餌 375ppm 126 週間²¹⁾

乳腺, 下垂体腫瘍：ラット 混餌 400ppm 52 週間¹⁵⁾

総説¹⁹⁾

5) 変異原性に関する情報

AMES 試験陰性：サルモネラ TA97a, TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538

1-1000µg/プレート(±S9)²²⁾

ウイングスポットテストで突然変異増加：ショウジョウバエ 混餌 5mM 3 日令から²³⁾

X 染色体劣性致死突然変異増加：ショウジョウバエ 混餌 0.01% 幼虫期²⁴⁾

姉妹染色分体交換 (SCE) 増加：培養ヒト末梢血リンパ球 8.5µM 72 時間²⁵⁾

染色体異常増加：培養ヒト末梢血リンパ球 0.1µg/ml 72 時間²⁶⁾

染色体傷害増加：チャイニーズハムスター卵巣細胞 CHO 0.003µg/ml 48 時間²⁷⁾

脾臓細胞の染色体異常増加：マウス 飲水 20µg/ml 90 日間²⁸⁾

骨髄細胞の小核増加：マウス () 経口 1400mg/kg 48 時間後²⁹⁾

DNA 損傷増加：培養ヒト末梢血リンパ球 100µg/ml (-S9) 4 時間³⁰⁾

肝臓, 腎臓, 胃の DNA 鎖切断増加：ラット 経口 875mg/kg 24 時間後³¹⁾

精子形態異常試験陰性：マウス 腹腔 600mg/kg/日 5 日間 35 日後³²⁾; 精巣重量, 精子数変化なし

トウモロコシ抽出物の変異原性陽性：AMES 試験 TA100 100ppm/培養液で3枚葉期まで
生育させたトウモロコシ抽出物 5mg/プレート³³⁾
小核増加：玉ねぎ根端細胞 700 µg/g 培養土 4日間³⁴⁾
突然変異増加：トウモロコシ 畑に散布 3.84kg/ha 穂が出るまで³⁵⁾
総説：15種類の試験系による陰性、陽性の結果³⁶⁾

6) 致死毒性に関する情報

LD50 672mg/kg ラット 経口³⁷⁾
LD50 850mg/kg マウス 経口³⁸⁾
LD50 >12500mg/kg ラット 経皮³⁹⁾
LC50 5200mg/m³/4時間 ラット 吸入⁴⁰⁾
総説²¹⁾

文 献

- 1) Munger R, Isacson P, Hu S, Burns T, Hanson J, Lynch CF, Cherryholmes K, Van Dorpe P, Hausler WJ Jr, Intrauterine growth retardation in Iowa communities with herbicide-contaminated drinking water supplies. *Environ Health Perspect*, 105(3), 308-14, 1997.
- 2) Catenacci G, Barbieri F, Bersani M, Ferioli A, Cottica D, Maroni M, Biological monitoring of human exposure to atrazine. *Toxicol Lett*, 69(2), 217-22, 1993.
- 3) Savitz DA, Arbuckle T, Kaczor D, Curtis KM, Male pesticide exposure and pregnancy outcome. *Am J Epidemiol*, 146(12), 1025-36, 1997.
- 4) Sathiakumar N, Delzell E, A review of epidemiologic studies of triazine herbicides and cancer. *Crit Rev Toxicol*, 27(6), 599-612, 1997.
- 5) Loosli R, Epidemiology of atrazine. *Rev Environ Contam Toxicol*, 143, 47-57, 1995.
- 6) Vonier PM, Crain DA, McLachlan JA, Guillette LJ Jr, Arnold SF, Interaction of environmental chemicals with the estrogen and progesterone receptors from the oviduct of the American alligator. *Environ Health Perspect*, 104(12), 1318-22, 1996.
- 7) Danzo BJ, Environmental xenobiotics may disrupt normal endocrine function by interfering with the binding of physiological ligands to steroid receptors and binding proteins. *Environ Health Perspect*, 105(3), 294-301, 1997.
- 8) Ghinea E, Simionescu L, Oprescu M, Studies on the action of pesticides upon the endocrines using in vitro human thyroid cells culture and in vivo animal models. I. Herbicides--aminotriazole (amitrol) and atrazine. *Endocrinologie*, 17(3), 185-90, 1979.
- 9) Simic B, Kniewald J, Kniewald Z, Effects of atrazine on reproductive performance in the rat. *J Appl Toxicol*, 14(6), 401-4, 1994.
- 10) Babic-Gojmerac T, Kniewald Z, Kniewald J, Testosterone metabolism in neuroendocrine organs in male rats under atrazine and deethylatrazine influence. *J Steroid Biochem*, 33(1), 141-6, 1989.
- 11) Morgan MK, Scheuerman PR, Bishop CS, Pyles RA, Teratogenic potential of atrazine and 2,4-D using FETAX. *J Toxicol Environ Health*, 48(2), 151-68, 1996.

- 12)Infurna R, Levy B, Meng C, Yau E, Traina V, Rolofson G, Stevens J, Barnett J, Teratological evaluations of atrazine technical, a triazine herbicide, in rats and rabbits. *J Toxicol Environ Health*, 24(3), 307-19, 1988.
- 13)Cooper RL, Stoker TE, Goldman JM, Parrish MB, Tyrey L, Effect of atrazine on ovarian function in the rat. *Reprod Toxicol*, 10(4), 257-264, 1996.
- 14)Kornilovskaya IN, Gorelaya MV, Usenko VS, Gerbilsky LV, Berezin VA, Histological studies of atrazine toxicity on the thyroid gland in rats. *Biomed Environ Sci*, 9(1), 60-66, 1996.
- 15)Wetzel LT, Luempert LG 3rd, Breckenridge CB, Tisdell MO, Stevens JT, Thakur AK, Extrom PJ, Eldridge JC, Chronic effects of atrazine on estrus and mammary tumor formation in female Sprague-Dawley and Fischer 344 rats. *J Toxicol Environ Health*, 43(2), 169-182, 1994.
- 16)Santa Maria C, Moreno J, Lopez-Campos JL, Hepatotoxicity induced by the herbicide atrazine in the rat. *J Appl Toxicol*, 7(6), 373-378, 1987.
- 17)Santa Maria C, Vilas MG, Muriana FG, Relimpio A, Subacute atrazine treatment effects on rat renal function. *Bull Environ Contam Toxicol*, 36, 325-331, 1986.
- 18)Fischer-Scherl T, Veaser A, Hoffmann RW, Kuhnhauser C, Negele RD, Ewringmann T, Morphological effects of acute and chronic atrazine exposure in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Arch Environ Contam Toxicol*, 20(4), 454-461, 1991.
- 19)IARC, Occupational Exposures in Insecticide Application and Some Pesticides, Atrazine. International Agency for Research on Cancer Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 53, 441-466, 1991.
- 20)Donna A, Betta PG, Robutti F, Bellingeri D, Carcinogenicity testing of atrazine: preliminary report on a 13-month study on male Swiss albino mice treated by intraperitoneal administration. *G Ital Med Lav*, 8(3-4), 119-121, 1986.
- 21)Pinter A, Torok G, Borzsonyi M, Surjan A, Csik M, Kelecsenyi Z, Kocsis Z, Long-term carcinogenicity bioassay of the herbicide atrazine in F344 rats. *Neoplasma*, 37(5), 533-544, 1990.
- 22)Kappas A, On the mutagenic and recombinogenic activity of certain herbicides in *Salmonella typhimurium* and in *Aspergillus nidulans*. *Mutat Res*, 204(4), 615-21, 1988.
- 23)Torres C, Ribas G, Xamena N, Creus A, Marcos R, Genotoxicity of four herbicides in the *Drosophila* wing spot test. *Mutat Res*, 280, 291-5, 1992.
- 24)Murnik MR, Nash CL, Mutagenicity of the triazine herbicides atrazine, cyanazine, and simazine in *Drosophila melanogaster*. *J Toxicol Environ Health*, 3(4), 691-7, 1977.
- 25)Lioi MB, Scarfi MR, Santoro A, Barbieri R, Zeni O, Salvemini F, Di Bernardino D, Ursini MV, Cytogenetic damage and induction of pro-oxidant state in human lymphocytes exposed in vitro to glyphosate, vinclozolin, atrazine, and DPX-E9636. *Environ Mol Mutagen*, 32(1), 39-46, 1998.
- 26)Meisner LF, Belluck DA, Roloff BD, Cytogenetic effects of alachlor and/or atrazine in vivo and in vitro. *Environ Mol Mutagen*, 19(1), 77-82, 1992.
- 27)Taets C, Aref S, Rayburn AL, The clastogenic potential of triazine herbicide combinations found in potable water supplies. *Environ Health Perspect*, 106, 197-201, 1998.

- 28)Roloff BD, Belluck DA, Meisner LF, Cytogenetic studies of herbicide interactions in vitro and in vivo using atrazine and linuron. Arch Environ Contam Toxicol, 22(3), 267-71, 1992.
- 29)Gebel T, Kevekordes S, Pav K, Edenharder R, Dunkelberg H, In vivo genotoxicity of selected herbicides in the mouse bone-marrow micronucleus test. Arch Toxicol, 71(3), 193-7, 1997.
- 30)Ribas G, Frenzilli G, Barale R, Marcos R, Herbicide-induced DNA damage in human lymphocytes evaluated by the single-cell gel electrophoresis(SCGE) assay. Mutat Res, 344(1-2), 41-54, 1995.
- 31)Pino A, Maura A, Grillo P, DNA damage in stomach, kidney, liver and lung of rats treated with atrazine. Mutat Res, 209(3-4), 145-7, 1988.
- 32)Osterloh J, Letz G, Pond S, Becker C, An assessment of the potential testicular toxicity of 10 pesticides using the mouse-sperm morphology assay. Mutat Res, 116(3-4), 407-15, 1983.
- 33)Means JC, Plewa MJ, Gentile JM, Assessment of the mutagenicity of fractions from s-triazine-treated Zea mays. Mutat Res, 197(2), 325-36, 1988.
- 34)De Marco A, De Simone C, Raglione M, Testa A, Trinca S, Importance of the type of soil for the induction of micronuclei and the growth of primary roots of Vicia faba treated with the herbicides atrazine, glyphosate and maleic hydrazide. Mutat Res, 279(1), 9-13, 1992.
- 35)Plewa MJ, Wagner ED, Gentile GJ, Gentile JM, An evaluation of the genotoxic properties of herbicides following plant and animal activation. Mutat Res, 136(3), 233-45, 1984.
- 36)Adler ID, A review of the coordinated research effort on the comparison of test systems for the detection of mutagenic effects, sponsored by the E.E.C. Mutat Res, 74(2), 77-93, 1980.
- 37)Gaines TB, Linder RE, Acute toxicity of pesticides in adult and weanling rats. Fundamental Applied Toxicology, 7, 299-308, 1986.
- 38)"Toxicometric Parameters of Industrial Toxic Chemicals under single exposure", Izmerov NF, et al., Moscow, Center of International Projects, GKNT, 36, 1982. (cited from RTECS)
- 39)Gigiena I Sanitariya, 55(7), 87-89, 1990.
- 40)Farm Chemicals Handbook, C29, 1991.

2 . メトリブジン (Metribuzin)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

該当する文献は見いだせなかった .

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

SD ラットに metribuzin 10000ppb , aldicarb 10ppb , methomyl 1000ppb の単独及び混合したものを雌に 6 週間 , 雄に 16 週間飲水中にて摂取 . 3 種混合の投与で有意にサイロキシン (T4) レベルが増加 , Metribuzin 単独は 16 週間を通してサイロキシンレベルが増加した¹⁾ .

ラット雄に metribuzin 10 ppm を含む飲料水で 21 日齢から 128 日齢まで飼育すると T 型迷路での学習能力の低下および側脳室の海馬組織中 acetylcholine / choline 比の減少が認められた²⁾ .

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

甲状腺機能亢進 : ラット 飲水 10000ppb 2 週間¹⁾ ; T4 レベルの上昇

肝障害 : モルモット 経口 82.5mg/kg/日 30 日間³⁾

総説¹⁾

4) 腫瘍発生に関する情報

該当する文献は見いだせなかった .

5) 変異原性に関する情報

AMES 試験陰性 : サルモネラ TA98 , TA100 , TA1535 , TA1537 , TA1538

max5000 μ g/プレート (\pm S9)⁴⁾

6) 致死毒性に関する情報

LD50 1100mg/kg ラット 経口⁵⁾

LD50 2g/kg ラット 経皮⁶⁾

LC50 >860mg/m³/4 時間 ラット 吸入⁷⁾

LD50 564mg/kg マウス 経口⁷⁾

LD50 >1g/kg マウス 経皮⁷⁾

LC50 >860mg/m³/4 時間 マウス 吸入⁸⁾

文 献

- 1) Porter WP, Green SM, Debbink NL, Carlson I, Groundwater pesticides: interactive effects of low concentrations of carbamates aldicarb and methomyl and the triazine metribuzin on thyroxine and somatotropin levels in white rats. J Toxicol Environ Health, 40(1), 15-34, 1993.
- 2) Boyd CA, Weiler MH, Porter WP, Behavioral and neurochemical changes associated with chronic exposure to low-level concentration of pesticide mixtures. J Toxicol Environ Health,

- 30(3), 209-21, 1990.
- 3) Tomaszewski J, Zwierz K, Musiatowicz B, Jezyna C, Liver histology in chronic metribuzin poisoning of the guinea-pig. Acta Biol Hung, 37(2), 121-128, 1986.
 - 4) Moriya M, Ohta T, Watanabe K, Miyazawa T, Kato K, Shirasu Y, Further mutagenicity studies on pesticides in bacterial reversion assay systems. Mutat Res, 116(3-4), 185-216, 1983.
 - 5) Farm Chemicals Handbook, C204, 1991.
 - 6) Prehled Prumyslove Toxikologic : Organicke Latky, 1001, 1986.
 - 7) 日本特殊農薬製造株式会社開発本部技術部, メトリブジンの毒性試験の概要 . 日本農薬学会誌, 12, 127-129, 1987.
 - 8) Documentation of the Treshold Limit Values and Biological Exposure Indices, 5th ed., Cincinnati, OH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Inc., 1986. (cited from RTECS)

3 . シマジン (Simazine)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

総説：職業暴露で接触性皮膚炎の報告がある¹⁾ .

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

卵巣摘出 SD ラットに simazine 0 , 100 , 300mg/kg/日を 3 日間経口投与 . 子宮重量に変化なし . 卵巣摘出動物に simazine 50 , 300mg/kg/日を 3 日間経口投与し , 最後 2 日間に estradiol 1 μg を皮下投与 . 300mg/kg 投与で子宮でのプロゲステロンレセプターへの結合抑制²⁾ .

雌ラットに simazine 50 , 150 , 300mg/kg/日を 3 日間経口投与後の子宮のプロゲステロンレセプターに対するプロゲステロンとの競合的結合能観察 . 投与群でホルモンの結合能阻害および子宮内の peroxidase 活性の低下 . MCF-7 細胞との培養では 1nM-10 μM 濃度で細胞の増殖作用を示さず , またエストラジオールが誘導する luciferase 活性に協同あるいは拮抗的に働かないことからエストロゲンレセプターを介したものではない³⁾ .

ヒトのエストロゲンレセプターと -galactosidase のレポーター遺伝子を導入したイーストの細胞を用いた -estradiol との競合反応では 207 , 414 , 2075 nM 添加すると 2075 nM 濃度群で濃度依存的に -galactosidase 活性の低下⁴⁾ .

Wistar ラットに simazine 2mg/m³ , 0.2mg/m³ を暴露 . 催奇形性 (浮腫 , 水頭症 etc.) および胎児毒性 (皮下血腫) 作用を示した⁵⁾ .

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

【Ciba-Geigy 社のデータ】⁶⁾

体重増加抑制 , 摂餌量低下 , 振せん : イヌ 混餌 4000ppm 3ヶ月間

体重増加抑制 , 甲状腺重量増加 : イヌ 混餌 1500ppm 105週間

体重減少 , 赤血球数減少 : イヌ 混餌 100ppm 52週間

体重増加抑制 , 摂餌量低下 , 臓器重量の低下 : ラット 混餌 2000ppm 3ヶ月間

影響なし : ラット 100ppm 混餌 104週間

【Ciba-Geigy 社以外のデータ】

体重減少 , 脾臓・胸腺重量減少 , 性ホルモン関連酵素活性の低下 , 薬物代謝酵素活性の上昇 : ラット 腹腔 100-400 μmol/kg/日 3日間⁷⁾

corticosterone 濃度の上昇 (SD 系のみ , F344 系ラットでは起こらない) , 体重減少・副腎重量増加 , 性周期影響なし : ラット 100 , 300mg/kg/日 14-23 日間⁸⁾

甲状腺機能低下 , 肝脂肪変性 , 腎顆粒変性 , 大脳・脊髄の病変・精巢上皮壊死性変化 , (その他少数例にコロイド甲状腺腫・実質性甲状腺腫・甲状腺乳頭腫が発生) : ヒツジ 経口 6-250mg/kg/日 37-153 日⁹⁾

総説¹⁾

4) 腫瘍発生に関する情報

発癌性不明：試験報告 10,11)はあるが，IARC1)では適切な報告とみなしていない。
総説¹⁾

5) 変異原性に関する情報

優性致死若干の増加：ショウジョウバエ 混餌 0.4% 48 時間後¹²⁾
姉妹染色分体交換 (SCE) 陰性：チャイニーズハムスター V79 0.35mg/ml 2 時間¹³⁾
染色体異常若干の増加：チャイニーズハムスター CHL 0.015mg/ml 48 時間¹⁴⁾
染色体異常若干の増加：タマネギ根端細胞 1000ppm 2 時間¹⁵⁾
トウモロコシ抽出物の変異原性陽性：AMES 試験 TA100 100ppm/培養液で 3 枚葉期まで生育させたトウモロコシ抽出物 5mg/プレート¹⁶⁾
突然変異増加：トウモロコシ 畑に散布 3.8kg/ha 穂が出るまで¹⁷⁾

6) 致死毒性に関する情報

LD50 971mg/kg	ラット	経口 ¹⁸⁾
LD50 >5000mg/kg	ラット	経口 ^{6,19)}
LD50 >5000mg/kg	ラット	経皮 ⁶⁾
LC50 >2100mg/kg	ラット	吸入 ⁶⁾
LD50 >5000mg/kg	マウス	経口 ⁶⁾
LD50 100mg/kg	マウス	静脈 ²⁰⁾
LD50 >5000mg/kg	ウサギ	経口 ²¹⁾
LD50 >8160mg/kg	ウサギ	経皮 ¹⁹⁾
LD50 500mg/kg	ヒツジ	経口 ²²⁾
LD50 >5000mg/kg	ゴフトリ・ハト	経口 ²¹⁾
LC50 56mg/l (48 時間)	ニジマス	水中暴露 ²¹⁾
LC50 90mg/l (96 時間)	パーチ (スズキ類)	水中暴露 ²¹⁾
LC50 49mg/l (96 時間)	グッピー	水中暴露 ²¹⁾

総説¹⁾

文 献

- 1) IARC, Simazine. International Agency for Research on Cancer Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, 53, 1991.
- 2) Tennant MK, Hill DS, Eldridge JC, Wetzell LT, Breckenridge CB, Stevens JT, Possible antiestrogenic properties of chloro-s-triazines in rat uterus. J Toxicol Environ Health, 43(2), 183-96, 1994.
- 3) Connor K, Howell J, Chen I, Liu H, Berhane K, Sciarretta C, Safe S, Zacharewski T, Failure of chloro-S-triazine-derived compounds to induce estrogen receptor-mediated responses in vivo and in vitro. Fundam Appl Toxicol, 30(1), 93-101, 1996.
- 4) Tran DQ, Kow KY, McLachlan JA, Arnold SF, The inhibition of estrogen receptor-mediated responses by chloro-S-triazine-derived compounds is dependent on estradiol concentration in yeast. Biochem Biophys Res Commun, 227(1), 140-6, 1996.

- 5) Mirkova E, Ivanov I, Embryotropic action of the triazine herbicide polyzin 50. *Probl Khig*, 6, 36-43, 1981.
- 6) 日本チバガイギー(株)アグロチック本部営業開発部登録課, CAT の毒性試験の概要. *日本農薬学会誌*, 15, 315-318, 1990.
- 7) Hanioka N, Jinno H, Tanaka-Kagawa T, Nishimura T, Ando M, Changes in rat liver cytochrome P450 enzymes by atrazine and simazine treatment. *Xenobiotica*, 28, 683-98, 1998.
- 8) Eldridge JC, Fleenor-Heyser DG, Extrom PC, Wetzel LT, Breckenridge CB, Gillis JH, Luempert LG 3rd, Stevens JT, Short-term effects of chlorotriazines on estrus in female Sprague-Dawley and Fischer 344 rats. *J Toxicol Environ Health*, 43, 155-67, 1994.
- 9) Dshurov A, Histological changes in organs of sheep in chronic simazine poisoning (German). *Zentralbl Veterinarmed [A]*, 26, 44-54, 1979
- 10) Pliss GB, Zabezhinsky MA, On carcinogenic properties of symmetrical triazine derivatives(Russ.). *Vopr Oncol*, 16, 82-85, 1970.
- 11) Innes JRM, Ulland BM, Valerio MG, Petrucelli L, Fishbein L, Hart ER, Pallota AJ, Bates RR, Falk HL, Gart JJ, Klein M, Mitchell I, Peters J, Bioassay of pesticides and industrial chemicals for tumorigenicity in mice: a preliminary note. *J Natl Cancer Inst*, 42, 1101-1114, 1969.
- 12) Murnik MR, Nash CL, Mutagenicity of the triazine herbicides atrazine, cyanazine, and simazine in *Drosophila melanogaster*. *J Toxicol Environ Health*, 3, 691-7, 1977.
- 13) de Veer I, Moriske HJ, Ruden H, Photochemical decomposition of organic compounds in water after UV-irradiation: investigation of positive mutagenic effects. *Toxicol Lett*, 72, 113-9, 1994.
- 14) 監修 石館基, 染色体異常試験データ集, (株)リアライズ社.
- 15) deKergommeaux DJ, Clastogenic and physiological response of chromosomes to nine pesticides in the *Vicia faba* in vivo root tip assay system. *Mutat Res*, 124, 69-84, 1983.
- 16) Means JC, Plewa MJ, Gentile JM, Assessment of the mutagenicity of fractions from s-triazine-treated *Zea mays*. *Mutat Res*, 197(2), 325-36, 1988.
- 17) Plewa MJ, Wagner ED, Gentile GJ, Gentile JM, An evaluation of the genotoxic properties of herbicides following plant and animal activation. *Mutat Res*, 136(3), 233-45, 1984.
- 18) Gaines TB, Acute toxicity of pesticides in adult and weanling rats. *Fundam Appl Toxicol*, 7, 299-308, 1986.
- 19) Ben-Dyke R, Sanderson DM, Noakes DN, Acute toxicity data for pesticides (1970), *World Review Pest Control*, 9, 119-127, 1970.
- 20) 20) U.S. Army Armament Research & Development Command, Chemical Systems Laboratory, NIOSH Exchange Chemicals. NX#04003. (cited from RTECS)
- 21) Editors: Hartley D, Kidd H, Herbicide Simazine. *Agrochemicals Handbook*, A369-70, 1984.
- 22) Hapke, HJ, Reserch into the toxicology of the weed killer simazine(Ger.), *Tierarztl Wochenschr*, 81, 301-303, 1968.

6) フェノキシ系除草剤

1. 2,4-ジクロロフェノキシ酢酸 (2,4-Dichlorophenoxy acetic acid, 2,4-D)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

2,4-D に暴露した 32 人の男性の精子について、精液量、数、運動性および形態学的分析を行った。精子無力症 (asthenospermia)、精子死滅症 (necrospermia)、奇形精子症 (teratospermia) の率は、対照群に比較して有意に高かった¹⁾。

ハンガリー、イタリア、ニュージーランド、オーストラリアおよび米国における疫学調査の結果、2,4-D および 2,4,5-T により先天性奇形を生じる証拠はないが、受精率 (fertility) は影響を受けるとの報告がある²⁾。

65 歳の男性がゴルフボールをなめる習癖が原因と考えられる 2,4-D の暴露を受け、急性肝炎 (golf ball liver) を起こした³⁾。

フィンランドにおける 2,4-D および 2,4,5-T の混合物暴露の 18 年間の追跡調査の結果、NHL (non-Hodgkin's lymphomas) を含む発ガンとの関連性は見いだされなかった⁴⁾。

米国における 1945 年～1983 年にかけて 2,4-D 暴露を受けた 878 名の調査で、2,4-D と NHL との関連性を示すデータは得られなかった⁵⁾。

2,4-D は Agent Orange としてベトナム戦争で空中散布された。不純物として TCDD を含んでいたため、追跡調査が行われている⁶⁻⁸⁾。

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

ラット雌雄に 2,4-D 15, 100, 300mg/kg/日投与に相当する添加飼料を摂取。雄の 300mg/kg 摂取群で血清中の triiodothyronine (T3) 濃度と精巣 (睾丸) 重量が低下、100, 300mg/kg 摂取群で血清中の T4 濃度の低下と甲状腺重量が増加。雌の 100, 300mg/kg 摂取群で血清中の T3 と T4 濃度が低下、300mg/kg/日摂取群で甲状腺重量が増加。また、2,4-D の dimethylamine 化体の摂取では雄の 300mg/kg 摂取群で T4 濃度と精巣重量の低下と甲状腺重量の増加、雌の 100, 300mg/kg で T3 と T4 濃度が低下、300mg/kg/日摂取群で甲状腺重量が増加。更に、2,4-D の 2-ethylhexyl ester 化体の摂取では、雄の 300mg/kg 摂取群で T4 濃度と精巣重量が低下、甲状腺重量が増加、雌の 100, 300mg/kg 摂取群で T4 濃度の低下、300mg/kg 摂取群で甲状腺重量が増加⁹⁾。

in vitro の 100 μM 濃度で transthyretin (TTR) の T4 結合部位に対する T4 との競合反応で結合能が高い¹⁰⁾。

ラット雄に 2,4-D 80 mg/kg/日を 7 日間皮下投与すると甲状腺へのヨード取り込み量の増加、血清中のヨードと結合し運搬する蛋白質含量の減少¹¹⁾。

ヒツジ雌に 2,4-D 10mg/kg を週 3 回、36 日間経口投与。血清中サイロキシン濃度低下¹²⁾。

ICR マウス雄に交配 60 日前より picloram と 2,4-D の混合物を飲水中 0.21, 0.42, 0.84% の割合で摂水させ、無処置雌と交配後の生殖観察。0.84% 群で胎児体重、頭でん長の減少。0.42% 群で奇形児有意に増加¹³⁾。

NMRI マウスの妊娠 6-14 日に 2,4-D と 2,4,5-T (2:1) 混合したもの 0, 50, 110mg/kg/

日を皮下投与・110mg/kg 群で生児数減少，奇形胎児（口蓋裂）の増加．2,4,5-T 単独投与と比較すると発現頻度やや低下．NMRI マウスの妊娠 6-14 日に 2,4,5-T 0,50,110mg/kg/日を皮下投与．用量相関性のある生児数の減少，奇形胎児（口蓋裂）の増加¹⁴⁾．

ゴールデンシリアンハムスターの妊娠 6-10 日に市販品 3 種の 2,4-D を各々 40, 60, 100mg/kg/日を（1 種はそれに 20mg/kg/日も追加）経口投与．各々高濃度群で奇形胎児誘発されるが，推計学的有意差なし¹⁵⁾．

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

網膜の変性：ラット 混餌 0.015% 52 週間¹⁶⁾

一過性運動性低下：ラット 経口 250mg/kg¹⁶⁾

肝，筋組織障害：ラット 飲水 200ppm 30 日間¹⁷⁾

網膜変性，白内障：ラット 混餌 150mg/kg 2 年間¹⁷⁾

総説¹⁸⁾

4) 腫瘍発生に関する情報

発癌 (-)：ラット 混餌 5-150mg/kg 2 年間¹⁹⁾

発癌 (-)：マウス 混餌 5-300mg/kg 2 年間¹⁹⁾

総説¹⁸⁾

5) 変異原性に関する情報

AMES 試験陰性：サルモネラ TA98, TA100, TA1535, TA1537 0.033-10mg/プレート (±S9)²⁰⁾

AMES 試験弱陽性：サルモネラ TA97a 750 μg/プレート(+S9)²¹⁾

修復試験陰性：サルモネラ TA1538/TA1978, 大腸菌 K-12, WP2 0.125-2mg/ディスク²²⁾

遺伝子交換増加：酵母 D4 0.6mg/ml (pH4.5) 3 時間²³⁾

ウィングスポットテストで突然変異増加，性染色体劣性致死突然変異増加：ショウジョウバエ 混餌 5mM 48 時間²⁴⁾

6-TG 抵抗性突然変異増加：チャイニーズハムスター細胞 V79 25 μg/ml 1 時間²⁵⁾

姉妹染色分体交換 (SCE) 増加：培養ヒト末梢血リンパ球 10 μg/ml 48 時間²⁶⁾

染色体異常増加：培養ヒト末梢血リンパ球 0.2 μg/ml 3 時間²⁷⁾

骨髄細胞の染色体異常増加：マウス 経口 100mg/kg 20 時間後²⁷⁾

骨髄細胞の染色体異常増加：ラット 経口 35mg/kg/日 2 日間 6 時間後²⁸⁾

骨髄細胞の染色体異常増加：ラット 腹腔 100 μg/kg 4, 24 時間後²⁹⁾

DNA 傷害：DNA+大腸菌 200 μM(+S9)³⁰⁾

突然変異，染色体異常増加：麦 100ppm 9 時間³¹⁾

6) 致死毒性に関する情報

LD50 375mg/kg ラット 経口³²⁾

LD50 347mg/kg マウス 経口³³⁾

LD50 1500mg/kg ラット 経皮³⁴⁾

文 献

- 1) Lerda D, Rizzi R, Study of reproductive function in persons occupationally exposed to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D). *Mutat Res*, 262(1), 47-50, 1991.
- 2) Pearn JH, Herbicides and congenital malformations: a review for the paediatrician. *Aust Paediatr J*, 21(4), 237-42, 1985.
- 3) Leonard C, Burke CM, O'Keane C, Doyle JS, A Golf ball liver E: agent orange hepatitis. *Gut*, 40(5), 687-8, 1997.
- 4) Asp S, Riihimaki V, Hernberg S, Pukkala E, Mortality and cancer morbidity of Finnish chlorophenoxy herbicide applicators: an 18-year prospective follow-up. *Am J Ind Med*, 26(2), 243-53, 1994.
- 5) Bloemen LJ, Mandel JS, Bond GG, Pollock AF, Vitek RP, Cook RR, An update of mortality among chemical workers potentially exposed to the herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid and its derivatives. *J Occup Med*, 35(12), 1208-12, 1993.
- 6) Michalek JE, Rahe AJ, Boyle CA, Paternal dioxin, preterm birth, intrauterine growth retardation, and infant death. *Epidemiology*, 9(2), 161-7, 1998.
- 7) Schechter A, McGee H, Stanley JS, Boggess K, Brandt-Rauf P, Dioxins and dioxin-like chemicals in blood and semen of American Vietnam veterans from the state of Michigan. *Am J Ind Med*, 30(6), 647-54, 1996.
- 8) Wolfe WH, Michalek JE, Miner JC, Rahe AJ, Moore CA, Needham LL, Patterson DG Jr, Paternal serum dioxin and reproductive outcomes among veterans of Operation Ranch Hand. *Epidemiology*, 6(1), 17-22, 1995.
- 9) Charles JM, Cunny HC, Wilson RD, Bus JS, Comparative subchronic studies on 2,4-dichlorophenoxyacetic acid, amine, and ester in rats. *Fundam Appl Toxicol*, 33(2), 161-5, 1996.
- 10) Van den Berg KJ, van Raaij JA, Bragt PC, Notten WR, Interactions of halogenated industrial chemicals with transthyretin and effects on thyroid hormone levels in vivo. *Arch Toxicol*, 65(1), 15-9, 1991.
- 11) Florsheim WH and Velcoff SM, Some effects of 2, 4-dichlorophenoxyacetic acid on thyroid function in the rat: Effects on iodine accumulation. *Endocrinology*, 71 (1), 1-6, 1962.
- 12) Rawlings NC, Cook SJ, Waldbillig D, Effects of the pesticides carbofuran, chlorpyrifos, dimethoate, lindane, triallate, trifluralin, 2,4-D, and pentachlorophenol on the metabolic endocrine and reproductive endocrine system in ewes. *J Toxicol Environ Health*, 54(1), 21-36, 1998.
- 13) Blakley PM, Kim JS, Firneisz GD, Effects of paternal subacute exposure to Tordon 202c on fetal growth and development in CD-1 mice. *Teratology*, 39(3), 237-41, 1989.
- 14) Bage G, Cekanova E, Larsson KS, Teratogenic and embryotoxic of the herbicides di- and trichlorophenoxyacetic acids (2,4-D and 2,4,5-T). *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*, 32(6), 408-16, 1973.

- 15)Collins TF, Williams CH, Teratogenic studies with 2,4,5-T and 2,4-D in the hamster. Bull Environ Contam Toxicol, 6(6), 559-67, 1971.
- 16)Mattsson JL, Charles JM, Yano BL, Cunny HC, Wilson RD, Bus JS, Single-dose and chronic dietary neurotoxicity screening studies on 2,4-dichlorophenoxyacetic acid in rats. Fundam Appl Toxicol, 40(1), 111-119, 1997.
- 17)Paulino CA, Guerra JL, Oliveira GH, Palermo-Neto J, Acute, subchronic and chronic 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) intoxication in rats. Vet Hum Toxicol, 38(5), 348-352, 1996.
- 18)IPCS, 2,4-dichlorophenoxyacetic acid. International Programme on Chemical Safety Environmental Health Criteria 29, 1984.
- 19)Charles JM, Bond DM, Jeffries TK, Yano BL, Stott WT, Johnson KA, Cunny HC, Wilson RD, Bus JS, Chronic dietary toxicity/oncogenicity studies on 2,4-dichlorophenoxyacetic acid in rodents. Fundam Appl Toxicol, 33(2), 166-172, 1996.
- 20)Mortelmans K, Haworth S, Speck W, Zeiger E, Mutagenicity testing of agent orange components and related chemicals. Toxicol Appl Pharmacol, 75(1), 137-46, 1984.
- 21)Kappas A, On the mutagenic and recombinogenic activity of certain herbicides in *Salmonella typhimurium* and in *Aspergillus nidulans*. Mutat Res, 204(4), 615-21, 1988.
- 22)Rashid KA, Mumma RO, Screening pesticides for their ability to damage bacterial DNA. J Environ Sci Health [B], 21(4), 319-34, 1986.
- 23)Zetterberg G, Busk L, Elovson R, Starec-Nordenhammar I, Ryttman H, The influence of pH on the effects of 2,4-D (2,4-dichlorophenoxyacetic acid, Na salt) on *Saccharomyces cerevisiae* and *Salmonella typhimurium*. Mutat Res, 42(1), 3-18, 1977.
- 24)Tripathy NK, Routray PK, Sahu GP, Kumar AA, Genotoxicity of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid tested in somatic and germ-line cells of *Drosophila*. Mutat Res, 319(3), 237-42, 1993.
- 25)Pavlica M, Papes D, Nagy B, 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid causes chromatin and chromosome abnormalities in plant cells and mutation in cultured mammalian cells. Mutat Res, 263(2), 77-81, 1991.
- 26)Korte C, Jalal SM, 2,4-D induced clastogenicity and elevated rates of sister chromatid exchanges in cultured human lymphocytes. J Hered, 73(3), 224-6, 1982.
- 27)Pilinskaya MA, Cytogenetic effect of the herbicide 2,4-D on human and animal chromosomes. Cytology and Genetics (Tsitologiya i Genetika), 8(3), 6-10, 1974.
- 28)Adhikari N, Grover IS, Genotoxic effects of some systemic pesticides: in vivo chromosomal aberrations in bone marrow cells in rats. Environ Mol Mutagen, 12(2), 235-242, 1988.
- 29)Turkula TE, Jalal SM, Induced clastogenicity in white rats by the herbicide 2,4-D. Cytologia, 52, 275-281, 1987.
- 30)Kubinski H, Gutzke GE, Kubinski ZO, DNA-cell-binding(DCB) assay for suspected carcinogens and mutagens. Mutat Res, 89, 95-136, 1981.
- 31)Khalatkar AS, Bhargava YR, 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid--a new environmental mutagen. Mutat Res, 103(2), 111-4, 1982.
- 32)Farm Chemical Handbook, c174, 1991.

33)Rocznik Pzanstwowego Zakladuu Higiny, 31, 373-377, 1980.

34)Ben-Dyke R, Sanderson DM, Noakes DN, Acute toxicity data for pesticides(1970). World Review of Pest Control, 9, 119-127, 1970.

2 . 2,4,5- トリクロロフェノキシ酢酸 (2,4,5-Trichlorophenoxyacetic acid, 2,4,5-T)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

職業性暴露において、クロルアクネ、疲労感、神経過敏症等の症状がみられる。その他、2,4-D との発癌に関する総説である¹⁾。

ベトナム戦争で枯葉剤として散布された Agent Orange は、2,4-D と 2,4,5-T がほぼ同量含まれ、この 2,4,5-T は TCDD で汚染されていた。これに暴露されたベトナム帰還兵の生殖能力やその子供の奇形等の健康調査についての報告がある。血液や精液中でのダイオキシン類の濃度調査²⁾、従事期間と子の出生性差に関する調査³⁾、未熟児の出生と乳児死亡の増加に関する調査⁴⁾、肉腫とリンパ腫に関する考察⁵⁾等がみられる。

ベトナムで散布された Agent Orange を含む職業性暴露の疫学に関する総説⁶⁾。

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

Swiss マウス雄に 2,4,5-T 0, 6.25, 12.5, 25.0mg/kg/日を 10 日間経口投与。前立腺でのテストステロン蓄積減少⁷⁾。

SD ラット雌雄に交配 (F0) 開始 90 日前から 2,4,5-T 0, 3, 10, 30mg/kg/日を摂食させた 3 世代 (F0, F1, F2, F3) 試験。10mg 群 F3 において妊娠率低下, 10mg 群 F2, 30mg 群 F1, F2, F3 で生後生存率低下。30mg 群 F2, F3 で肝重量増加, F3 で胸腺重量低下⁸⁾。

CD-1, C57BL/6, C3H/He, BALB/c, A/JAXm 各々の系統のマウスの妊娠 6-14 日に 2,4,5-T 15-90mg/kg/日を経口投与。いずれの系でも用量に関連した胎児体重減少, 死亡時および奇形胎児 (口蓋裂) の増加⁹⁾。

ゴールデンシリアンハムスターの妊娠 6-10 日に市販品 7 種の 2,4,5-T (4 種にダイオキシンが含まれている) について 20-100mg/kg/日の範囲で経口投与。7 種いずれも 100mg/kg 投与では奇形胎児が有意に増加, 胎児死亡増加¹⁰⁾。

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

肝肥大, 肝臓の RNA 及び蛋白質の増加: ラット 混餌 10mg/飼料 6g/日 1-11 日間¹¹⁾
子の肝重量増加, 胸腺重量減少, 受精率低下: ラット 混餌 3 - 30mg/kg/日 90 日間⁸⁾

腎機能障害 (-), 一部陰イオンの透過を選択的に阻害: ラット 静脈 100mg/kg 90 分間¹²⁾

行動学習異常: ニワトリ 孵卵時注入及び孵化後腹腔 7 - 27mg/kg 及び 150mg/kg 孵化 2 週後¹³⁾

頭骨の化骨遅延: ラット 経口 50mg/kg/日 妊娠 6-15 日間¹⁴⁾

体重減少, 腎重量増加, 尿量及び尿中ポルフィリン量増加, 腎盂の沈着物: ラット 混餌 10, 30mg/kg/日 2 年間¹⁵⁾

行動異常: ラット 経口 エージェントオレンジ (2,4-D と 2,4,5-T の等量混合物) 50-125mg/kg/日 妊娠 6-15 日間¹⁶⁾

4) 腫瘍発生に関する情報

発癌 (-) : ラット 混餌 3, 10, 30mg/kg/日 2年間¹⁵⁾
皮膚癌, 骨腫瘍, 膀胱乳頭腫 : マウス 飲水 100mg/l 2ヶ月間及び混餌 80ppm 死亡時まで投与¹⁷⁾

5) 変異原性に関する情報

AMES 試験陰性 : サルモネラ TA98, TA100, TA1535, TA1537 0.01-10mg/プレート (± S9)¹⁸⁾

優性致死試験陰性 : ラット 混餌 10mg/kg/日 8週間後¹⁹⁾

染色体試験陰性 : チャイニーズハムスター生殖細胞 経口 100mg/kg/日 5日間 24時間後¹⁹⁾

総説 : AMES 試験, 姉妹染色分体交換試験, 染色体試験²⁰⁾

6) 致死毒性に関する情報

LD50 300mg/kg ラット 経口²¹⁾

LD50 1535mg/kg ラット 経皮²²⁾

LD50 242mg/kg マウス 経口²³⁾

文 献

- 1) IARC, Occupational exposures to chlorophenoxy herbicides. International Agency for Research on Cancer Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, 41, 1986.
- 2) Schechter A, McGee H, Stanley JS, Boggess K, Brandt-Rauf P, Dioxins and dioxin-like chemicals in blood and semen of American Vietnam veterans from the state of Michigan. Am J Ind Med, 30(6), 647-54, 1996.
- 3) Michalek JE, Rahe AJ, Boyle CA, Paternal dioxin and the sex of children fathered by veterans of Operation Ranch Hand. Epidemiology, 9(4), 474-5, 1998.
- 4) Michalek JE, Rahe AJ, Boyle CA, Paternal dioxin, preterm birth, intrauterine growth retardation, and infant death. Epidemiology, 9(2), 161-7, 1998.
- 5) Kramarova E, Kogevinas M, Anh CT, Cau HD, Dai LC, Stellman SD, Parkin DM, Exposure to Agent Orange and occurrence of soft-tissue sarcomas or non-Hodgkin lymphomas: an ongoing study in Vietnam. Environ Health Perspect, 106,S2, 671-8, 1998.
- 6) Sever LE, Arbuckle TE, Sweeney A, Reproductive and developmental effects of occupational pesticide exposure: the epidemiologic evidence. Occup Med, 12(2), 305-25, 1997.
- 7) Lloyd JW, Thomas JA, Mawhinney MG, 2,4,5 T and the metabolism of testosterone-1,2- 3 H 2 by mouse prostate glands. Arch Environ Health, 26(4), 217-20, 1973.
- 8) Smith FA, Murray FJ, John JA, Nitschke KD, Kociba RJ, Schwetz BA, Three-generation reproduction study of rats ingesting 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid in the diet. Food Cosmet Toxicol, 19(1), 41-5, 1981.
- 9) Chen JJ, Gaylor DW, Correlations of developmental end points observed after 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid exposure in mice. Teratology, 45(3), 241-6, 1992.

- 10)Collins TF, Williams CH, Teratogenic studies with 2,4,5-T and 2,4-D in the hamster. Bull Environ Contam Toxicol, 6(6), 559-67, 1971.
- 11)Rip JW, Cherry JH, Liver enlargement induced by the herbicide 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid (2,4,5-T). J Agric Food Chem, 24(2), 245-50, 1976.
- 12)Koschier FJ, Hong SK, Effect of 2,4,5-trichlorophenoxyacetate on renal function. Food Cosmet Toxicol, 19(2), 189-93, 1981.
- 13)Sanderson CA, Rogers LJ, 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid causes behavioral effects in chickens at environmentally relevant doses. Science, 211(4482), 593-5, 1981.
- 14)Sparschu GL, Dunn FL, Lisowe RW, Rowe VK, Study of the effects of high levels of 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid on foetal development in the rat. Food Cosmet Toxicol, 9(4), 527-30, 1971.
- 15)Kociba RJ, Keyes DG, Lisowe RW, Kalnins RP, Dittenber DD, Wade CE, Gorzinski SJ, Mahle NH, Schwetz BA, Results of a two-year chronic toxicity and oncogenic study of rats ingesting diets containing 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid (2,4,5-T). Food Cosmet Toxicol, 17(3), 205-21, 1979.
- 16)Mohammad FK, St Omer VE, Behavioral and developmental effects in rats following in utero exposure to 2,4-D/2,4,5-T mixture. Neurobehav Toxicol Teratol, 8(5), 551-60, 1986.
- 17)Muranyi-Kovacs I, Rudali G, Imbert J, Bioassay of 2, 4, 5-trichlorophenoxyacetic acid for carcinogenicity in mice. Br J Cancer, 33(6), 626-33, 1976.
- 18)Mortelmans K, Haworth S, Speck W, Zeiger E, Mutagenicity testing of agent orange components and related chemicals. Toxicol Appl Pharmacol, 75(1), 137-46, 1984.
- 19)Herbold BA, Macheimer L, Rohrborn G, Mutagenicity studies with 2,4,5-T on bacteria and mammalian germ cells. Teratog Carcinog Mutagen, 2(1), 91-101, 1982.
- 20)Grant WF, The genotoxic effects of 2,4,5-T. Mutat Res, 65, 83-119, 1979.
- 21)Gunther FA (editor), Bailey GW, White JL, Herbicides: A compilation of their physical, chemical, and biological properties. Residue Reviews, 10, 97-122, 1965.
- 22)Gaines TB, Linder RE, Acute toxicity of pesticides in adult and weanling rats. Fundam Appl Toxicol, 7, 299-308, 1986.
- 23)Senczuk W, Pogorzelska H, Chemical structure and toxicodynamic properties of derivatives of phenoxyacetic acids, Part 1. acute toxicity and cumulation coefficient (Russian). Roczniki Panstwowego Zakladu Higieny, 31, 373-8, 1981.

7) その他

1. アラクロール (Alachlor)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

Alachlor の暴露を受けた米国アイオワの化学工業従業員 (943 名) について、全てのガンの standardized incidence ratio は 1.5 (95% CI 0.9-2.4) で、結腸ガンと骨髄性白血病が比率の上昇に寄与し、5 年以上高度な暴露を受けた従業員については結腸ガンの比率 (3 cases, SIR=5.2, 95% CI 1.1-15.1) の上昇が見られた¹⁾。

高濃度に alachlor の暴露を受けた従業員の死亡率とガンの発生率について調査を行ったが、alachlor 暴露との関連性は見られなかった²⁾。

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

ワニの卵管から抽出した蛋白を用い、エストロゲンレセプター (ER) とプロゲステロンレセプター (PR) 結合への競合作用を調べている。Alachlor は -エストラジオールの ER への結合は阻害しないが、合成プロゲステロンの PR への結合を阻害した³⁾。

Long-Evans ラット雄に alachlor 126mg/kg/日投与に相当する添加飼料を 120 日間摂取期間中 7, 14, 28, 60, 120 日目で観察。血清中 TSH レベルは 7 日から増加した。トリヨードサイロニンは 28 日目を除いて増加した。サイロキシンは 7 日目で減少したが 60 日までに対照レベルまで回復した⁴⁾。

アイオワ州の地下水に含まれていた alachlor を含むいくつかの殺虫剤と肥料の混合したものを用いて、マウス及びラットに対する生殖に及ぼす影響について検討している。地下水に含まれている濃度の 100 倍でも奇形及び生殖に影響なし⁵⁾。

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

甲状腺ろ胞上皮細胞びまん性肥大及び過形成、一部結節性過形成、肝重量増加：ラット 混餌 126mg/kg/日 120 日間⁴⁾；60 日間投与後回復 60 日後、ろ胞上皮細胞の肥大、甲状腺重量は完全には回復しない。

肝障害：マウス 飲水 0.13% 90 日間⁶⁾

4) 腫瘍発生に関する情報

甲状腺腫瘍：ラット 混餌 126mg/kg/日 24 ヶ月⁴⁾

気管支腫瘍：マウス 混餌 260mg/kg/日 18 ヶ月⁷⁾

5) 変異原性に関する情報

AMES 試験陽性：サルモネラ TA1538 8 µg/ml (- S9)⁸⁾

ウィングスポットテストで突然変異増加：ショウジョウバエ 混餌 1mM 3 日令から⁹⁾

姉妹染色分体交換 (SCE) 増加：培養ヒト末梢血リンパ球 10 µM 72 時間¹⁰⁾

姉妹染色分体交換 (SCE) 増加：チャイニーズハムスター卵巣細胞 CHO 10 µM 6 日間

¹⁰⁾

染色体異常増加：培養ヒト末梢血リンパ球 4 μ g/ml 24時間¹¹⁾
 染色体異常増加：チャイニーズハムスター卵巣細胞 CHO 10 μ g/ml (\pm S9) 18時間¹²⁾
 小核増加：培養ヒト末梢血リンパ球 20 μ g/ml (-S9) 48時間¹³⁾
 骨髓細胞の染色体異常増加：ラット 腹腔 2.5mg/kg 24時間後¹¹⁾
 ポストラベリング法により DNA との結合を確認：牛脾臓 DNA 1mg/ml 72時間¹⁴⁾
 肝, 脳細胞で DNA 単鎖切断増加：ラット 経口 300mg/kg 24時間後¹⁵⁾
 DNA 損傷増加：培養ヒト末梢血リンパ球 10 μ g/ml (-S9), 5 μ g/ml (+S9) 4時間¹⁶⁾

6) 致死毒性に関する情報

LD50 0.93g/kg ラット 経口⁸⁾
 LD50 1.2g/kg ラット 経皮¹⁷⁾
 LD50 462mg/kg マウス 経口¹⁸⁾
 LD50 13.3g/kg ウサギ 経皮⁸⁾
 LC50 >23400mg/m³/6時間 ラット 吸入¹⁹⁾

文 献

- 1) Leet T, Acquavella J, Lynch C, Anne M, Weiss NS, Vaughan T, Checkoway H, Cancer incidence among alachlor manufacturing workers. Am J Ind Med, 30(3), 300-6, 1996.
- 2) Acquavella JF, Riordan SG, Anne M, Lynch CF, Collins JJ, Ireland BK, Heydens WF, Evaluation of mortality and cancer incidence among alachlor manufacturing workers. Environ Health Perspect, 104(7), 728-33, 1996.
- 3) Vonier PM, Crain DA, McLachlan JA, Guillette LJ Jr, Arnold SF, Interaction of environmental chemicals with the estrogen and progesterone receptors from the oviduct of the American alligator. Environ Health Perspect, 104(12), 1318-22, 1996.
- 4) Wilson AG, Thake DC, Heydens WE, Brewster DW, Hotz KJ, Mode of action of thyroid tumor formation in the male Long-Evans rat administered high doses of alachlor. Fundam Appl Toxicol, 33(1), 16-23, 1996.
- 5) Heindel JJ, Chapin RE, Gulati DK, George JD, Price CJ, Marr MC, Myers CB, Barnes LH, Fail PA, Grizzle TB, et al, Assessment of the reproductive and developmental toxicity of pesticide/fertilizer mixtures based on confirmed pesticide contamination in California and Iowa groundwater. Fundam Appl Toxicol, 22(4), 605-21, 1994.
- 6) Chaturvedi AK, Biochemical and toxicological studies on the mixtures of three commonly-used herbicides in mice. Arch Environ Contam Toxicol, 24, 449-454, 1993.
- 7) Marcus WM, Alachlor : Health Advisory. Toxicology Industrial Health, 3, 383-396, 1987.
- 8) Mirkova E, Zaikov Hr, Studies on the mutagenic effect of the preparation alchlor with microbial test-system of Ames [Russia]. Higiena i zdraveopazvane, 29, 26-31, 1986.
- 9) Torres C, Ribas G, Xamena N, Creus A, Marcos R, Genotoxicity of four herbicides in the Drosophila wing spot test. Mutat Res, 280, 291-5, 1992.
- 10) Hill AB, Jefferies PR, Quistad GB, Casida JE, Dialkylquinoneimine metabolites of chloroacetanilide herbicides induce sister chromatid exchanges in cultured human lymphocytes.

- Mutat Res, 395, 159-71, 1997.
- 11)Georgian L, Moraru I, Draghicescu T, Dinu I, Ghizelea G, Cytogenetic effects of alachlor and mancozeb. Mutat Res, 116, 341-8, 1983.
 - 12)Lin MF, Wu CL, Wang TC, Pesticide clastogenicity in Chinese hamster ovary cells. Mutat Res, 188, 241-250, 1987.
 - 13)Ribas G, Surralles J, Carbonell E, Xamena N, Creus A, Marcos R, Genotoxicity of the herbicides alachlor and maleic hydrazide in cultured human lymphocytes. Mutagenesis, 11, 221-7, 1996.
 - 14)Nelson GB, Ross JA, DNA adduct formation by the pesticide alachlor and its metabolite 2-chloro-N-(2,6-diethylphenyl)acetamide (CDEPA). Bull Environ Contam Toxicol, 60, 387-94, 1998.
 - 15)Bagchi D, Bagchi M, Hassoun EA, Stohs SJ, In vitro and in vivo generation of reactive oxygen species, DNA damage and lactate dehydrogenase leakage by selected pesticides. Toxicology, 104, 129-40, 1995.
 - 16)Ribas G, Frenzilli G, Barale R, Marcos R, Herbicide-induced DNA damage in human lymphocytes evaluated by the single-cell gel electrophoresis (SCGE) assay. Mutat Res, 344(1-2), 41-54, 1995.
 - 17)林 晃史, 生活害虫の科学的管理 . 薬局, 21(12), 89-94, 1987.
 - 18)Gigiena Truda I Professional I nye Zabolevaniya, 21(12), 30-33, 1977.
 - 19)Hartley D, Kidd H, Eds., x Agrochemicals Handbook E with update. A004, 1984. (cited from RTECS)

2. アミトロール (Amitrole)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

348 名のスウェーデンの鉄道従業員について、殺虫剤の暴露と腫瘍の罹患率および死亡率との関連性を調査した結果、amitrole と phenoxy acids の両者に暴露された群で腫瘍による死亡率が高かった。amitrole 単独の場合は死亡率の上昇は緩やかで、phenoxy acids 単独の場合の方が高かった。腫瘍のタイプについて特異性は見られなかった¹⁾。

殺虫剤による遅延障害についての総説²⁾。

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

ヒト甲状腺細胞を使用し、amitrole 0.001-1mg/1.5ml medium, atrazine 0.0001-0.1mg/1.5ml medium を各々暴露した。Amitrole はトリヨードサイロニン、サイロキシンの分泌に対する強い阻害効果を示した。反対に atrazine は刺激効果を示した。また雄ラットに amitrole 500 ppm/日を 15 日間投与すると甲状腺重量の増加、下垂体重量の減少、血清中のトリヨードサイロニン (T3) とサイロキシシン (T4) 濃度の低下、黄体形成ホルモン (LH) 濃度の上昇を示した³⁾。

Wistar ラット雄に aminotriazol 0.1%添加した飲水を 153 日間摂取させ、その間経時的に屠殺。血清中 TSH レベルの急激な上昇と甲状腺重量の増加を認めた。上皮細胞の増加と甲状腺重量増加が摂取期間に比例して認められた⁴⁾。

マウスの妊娠 6-18 日に amitrole 1000, 2500, 5000ppm を飲水中に添加し、摂取させると胎児体重は減少したが、奇形は発現しなかった。オートラジオグラフィーで胎児内の分布もみている⁵⁾。

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

甲状腺重量増加及びろ胞拡張、下垂体充血及び出血：ラット 混餌 100ppm 終生投与⁶⁾

肝結節性増殖巣及び線維化：マウス 飲水 1.0% 6ヶ月間⁷⁾

甲状腺腫：ラット 飲水 0.04% 7日間⁸⁾；ペルオキシダーゼ依存性ヨウ素酸化の阻害
総説⁹⁾

4) 腫瘍発生に関する情報

甲状腺腫：ラット 飲水 2500ppm 70週間¹⁰⁾

下垂体及び甲状腺腫瘍 (良性及び悪性)：ラット 混餌 100ppm 終生⁶⁾

肝細胞癌：マウス 飲水 1% 6ヶ月⁷⁾

総説⁹⁾

5) 変異原性に関する情報

AMES 試験陰性：サルモネラ TA98 0.1-10mg/プレート (- S9)¹¹⁾

修復試験陰性：サルモネラ TA1538/TA1978, 大腸菌 K-12, WP2 0.125-2mg/ディスク¹²⁾

Rec assay 陽性：枯草菌 1mg/ディスク (ふり, はまぐりの S9 添加)¹³⁾
 突然変異増加：大腸菌 WP2uvrA (pKM101) 1.85 µg/プレート (+S9)¹⁴⁾
 プロファージ の誘導：大腸菌 HfrH (clts857) 15mg/ml (+S9)¹⁵⁾
 修復試験陽性：酵母 rad/wild 100 µg/ml (- S9)¹⁶⁾
 ウィングスポットテストで突然変異増加：ショウジョウバエ 混餌 0.5mM 48時間¹⁷⁾
 6-TG, Our 抵抗性突然変異増加：ハムスター胚細胞 0.3 µg/ml 48時間¹⁸⁾
 形質転換増加：マウス胚細胞 C3H/10T1/2 125 µg/ml 24時間¹⁹⁾
 形質転換増加：培養ハムスター胚細胞 10 µg/ml 8日間²⁰⁾
 DNA 合成阻害：ヒト線維芽細胞 YH-1 100mM (+S9) 30分間²¹⁾
 DNA 傷害：DNA +大腸菌 100 µM (+S9)²²⁾

6) 致死毒性に関する情報

LD50 1100mg/kg ラット 経口²³⁾
 LD50 14700mg/kg マウス 経口²⁴⁾
 LD50 >10mg/kg ラット 経皮²⁵⁾
 総説⁹⁾

文 献

- 1) Axelson O, Sundell L, Andersson K, Edling C, Hogstedt C, Kling H, Herbicide exposure and tumor mortality. An updated epidemiologic investigation on Swedish railroad workers. Scand J Work Environ Health, 6(1), 73-9, 1980.
- 2) Sharp DS, Eskenazi B, Harrison R, Callas P, Smith AH, Delayed health hazards of pesticide exposure. Annu Rev Public Health, 7, 441-71, 1986.
- 3) Ghinea E, Simionescu L, Oprescu M, Studies on the action of pesticides upon the endocrines using in vitro human thyroid cells culture and in vivo animal models. I. Herbicides--aminotriazole (amitrol) and atrazine. Endocrinology, 17(3), 185-90, 1979.
- 4) Wynford-Thomas D, Stringer BM, Williams ED, Goitrogen-induced thyroid growth in the rat: a quantitative morphometric study. J Endocrinol, 94(1), 131-40, 1982.
- 5) Tjalve H, Fetal uptake and embryogenetic effects of aminotriazole in mice. Arch Toxicol, 33(1), 41-8, 1974.
- 6) Steinhoff D, Weber H, Mohr U, Boehme K, Evaluation of amitrole (aminotriazole) for potential carcinogenicity in orally dosed rats, mice, and golden hamsters. Toxicol Appl Pharmacol, 69(2), 161-169, 1983.
- 7) Mori S, Takeuchi Y, Toyama M, Makino S, Ohhara T, Tochino Y, Hayashi Y, Amitrole: strain differences in morphological response of the liver following subchronic administration to mice. Toxicol Lett, 29(2-3), 145-152, 1985.
- 8) Strum JM, Karnovsky MJ, Aminotriazole goiter. Fine structure and localization of thyroid peroxidase activity. Lab Invest, 24(1), 1-12, 1971.
- 9) IARC, Some Halogenated Hydrocarbons and Pesticide Exposure, Amitrol. International Agency for Research on Cancer Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of

- Chemicals to Humans, 41, 293-317, 1986.
- 10)Tsuda H, Hananouchi M, Tatematsu M, Hirose M, Hirao K, Tumorigenic effect of 3-amino-1H-1,2,4-triazole on rat thyroid. *J Natl Cancer Inst*, 57(1), 861-864, 1976.
 - 11)Croker P, Bonin AM, Stacey NH, Evaluation of amitrole mutagenicity in *Salmonella typhimurium* using prostaglandin synthase activation. *Mutat Res*, 283(1), 7-11, 1992.
 - 12)Rashid KA, Mumma RO, Screening pesticides for their ability to damage bacterial DNA. *J Environ Sci Health [B]*, 21(4), 319-34, 1986.
 - 13)Kada T, The DNA-damaging activity of 42 coded compounds in the rec-assay. *Progress in Mutation Research*, 1, 175-182, 1981.
 - 14)Venitt S, Crofton-Sleigh C, Mutagenicity of 42 coded compounds in a bacterial assay using *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium*. *Progress in Mutation Research*, 1, 351-360, 1981.
 - 15)Ho YL, Ho SK, The induction of a mutant prophage in *Echerichia coli*: A rapid screening test for carcinogens. *Virology*, 99, 257-264, 1979.
 - 16)Sharp DC, Parry JM, Use of repair-deficient strains of yeast to assay the activity of 40 coded compounds. *Progress in Mutation Research*, 1, 502-516, 1981.
 - 17)Tripathy NK, Wurgler FE, Frei H, Genetic toxicity of six carcinogens and six non-carcinogens in the *Drosophila* wing spot test. *Mutat Res*, 242(3), 169-80, 1990.
 - 18)Tsutsui T, Maizumi H, Barrett JC, Amitrole-induced cell transformation and gene mutations in Syrian hamster embryo cells in culture. *Mutat Res*, 140(4), 205-7, 1984.
 - 19)Dunkel VC, Schechtman LM, Tu AS, Sivak A, Lubet RA, Cameron TP, Interlaboratory evaluation of the CH/10T1/2 cell transformation assay. *Environ Mol Mutagen*, 12, 21-31, 1988.
 - 20)Inoue K, Katoh Y, Takayama S, In vitro transformation of hamster embryo cells by 3-(N-salicyloyl)amino-1,2,4-triazole. *Toxicol Lett*, 7(3), 211-5, 1981.
 - 21)Yanagisawa K, Nishio K, Gotoh S, Screening for carcinogens by the DNA synthesis inhibition test using human fibroblasts. *Mutat Res*, 183, 89-94, 1987.
 - 22)Kubinski H, Gutzke GE, Kubinski ZO, DNA-cell-binding(DCB) assay for suspected carcinogens and mutagens. *Mutat Res*, 89, 95-136, 1981.
 - 23)Bailey GW, White JL, Herbicides : a compilation of their physical, chemical, and biological properties. *Residue Reviews*, 10, 97-122, 1965.
 - 24)Pesticide Chemicals Official Compendium, Association of the American Pesticide Control Officials, Inc., 33, 1966.
 - 25)Ben-Dyke R, Sanderson DM, Noakes DN, Acute toxicity data for pesticides (1970). *World Review of Pest Control*, 9, 119, 1970.

3 . ジブロモクロロプロパン (Dibromochloropropane)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

米国カリフォルニア，イスラエルにおいて，dibromochloropropane (DBCP) の暴露を受けた生産工場労働者，農業従事者に無精子症，乏精液症，卵胞刺激ホルモンの増加，突発性流産の増加，女児出生数の増加の報告がある¹⁻⁵⁾。

カリフォルニアにおいて，飲料水汚染（最高 5.75ppb）と出生児体重および出生数の間に関連性は見られなかった⁶⁾。

ハワイにおいて，DBCP の高濃度の汚染が報告されている⁷⁾。

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

Long-Evans ラット雄に DBCP 0, 5, 25mg/kg/日を 6 ヶ月間皮下投与。25mg/kg 群で精巣，前立腺，精嚢重量の減少。血清中 LH, FSH 値の上昇。血清中テストステロン値の低下を認めた。無処置雌ラットとの交配後の催奇形性その他の生殖毒性に影響なし⁸⁾。

Wistar ラット雄に DBCP 0, 10, 50, 75, 100mg/kg を 1 回 皮下投与。100mg/kg 群全例死亡。用量に関連したライディヒ細胞の退行性変性および数の減少，輸精管の萎縮，LH レセプター mRNA, FSH レセプター mRNA の減少を認めた⁹⁾。

SD ラットの妊娠 14.5 - 19.5 日，16.5 - 19.5 日または 18.5 - 19.5 日に DBCP 25mg/kg/日を投与後分娩させ雄ラット生殖器への影響観察。精巣重量低下，テストステロン値，LH レセプター含量の低下。精巣組織の退行性変化を認めた¹⁰⁾。

SD ラット雄の 2 - 20 日齢および 45 - 65 日齢に DBCP 0, 1, 5, 10, 20mg/kg を隔日皮下投与。精巣，精巣上体，精嚢の用量に伴う重量低下。5mg 群精巣の退行性変性。10mg 群輸精管の閉塞。アンドロゲン値の低下を認めた¹¹⁾。

ニュージーランド白色ウサギ雄に DBCP 0, 0.1, 1.0, 10ppm を 6 時間/日，5 日/週，14 週間吸入暴露。1.0, 10ppm 群で精子数の減少。精子形成は 1.0 ppm 群で回復するが 10ppm 群では不完全回復。10ppm 群で重度の精巣の萎縮を認めた。無処置雌との交配後の生殖に関わる所見に異常なし¹²⁾。

Wistar ラットの妊娠 12 - 20 日の各妊娠日に DBCP 40mg/kg を 1 回または妊娠 11 - 18 日に DBCP 10mg/kg/日を連続皮下投与。さらに妊娠 13 日に DBCP 0.1mg を卵黄嚢内投与。着床後の胚子死亡が増加。分娩時胎児死亡増加および胎児体重減少¹³⁾。

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

精巣，精巣上体重量減少，精子数減少：ラット 皮下 50mg/kg 24 時間後¹⁴⁾

血中 FSH, LH 値増加：ラット 皮下 50mg/kg 4 週間後¹⁴⁾

腎尿細管壊死：ラット 腹腔 85 μmol/kg 48 時間後¹⁵⁾

精細管萎縮及び壊死：ラット 腹腔 170 μmol/kg 10 日後¹⁵⁾

精巣及び腎 DNA 障害：ラット 腹腔 5 μmol/kg 60 分後¹⁵⁾

尿細管上皮細胞核異型性：ラット 経口 200mg/kg 28 日後¹⁶⁾；尿細管壊死再生後

4) 腫瘍発生に関する情報

線維肉腫：ラット 皮下 100mg/kg×2回/週 12週間 16週間後¹⁷⁾
副腎皮質腫瘍：ラット 吸入 600ppb/6時間 2年間, 3ppm/6時間 84週間¹⁸⁾
呼吸器系腫瘍：マウス 吸入 600ppb/6時間 2年間, 3ppm/6時間 84週間¹⁸⁾
胃扁平上皮癌, 乳腺腺癌：ラット 経口¹⁹⁾

5) 変異原性に関する情報

AMES 試験陽性：サルモネラ TA100 30 µg/プレート (+S9)²⁰⁾
SOS 試験陽性：大腸菌 PQ37 50 µg/ml (+S9)²¹⁾
性染色体劣性致死突然変異増加：ショウジョウバエ 混餌 0.2mg/ml 72時間²²⁾
姉妹染色分体交換 (SCE) 増加：チャイニーズハムスター細胞 V79 10 µM 26.5時間²³⁾
姉妹染色分体交換 (SCE) 増加：チャイニーズハムスター卵巣細胞 CHO
9.95 µg/ml 26時間²⁴⁾
染色体異常増加：チャイニーズハムスター卵巣細胞 CHO 50 µg/ml 10.5時間²⁴⁾
染色体異常増加：チャイニーズハムスター細胞 V79 100 µM 26.5時間²³⁾
骨髓細胞の染色体異常増加：ラット 経口 73mg/kg/日 5日間 24時間後²⁵⁾
骨髓細胞の小核増加：ラット 経口 75mg/kg 48時間後²⁶⁾
末梢血の小核増加：マウス 腹腔 50mg/kg 48時間後²⁷⁾
スポットテスト陽性：マウス 腹腔 106mg/kg 妊娠10日目 生後14-30日²⁸⁾
優性致死試験陽性：ラット 経口 50mg/kg/日 5日間 1-8週間後²⁹⁾
精子細胞の不定期 DNA 合成増加：ラット 腹腔 150mg/kg 8時間後³⁰⁾
精巣細胞の DNA 鎖切断増加：ラット 175mg/ml 3時間後³¹⁾
精巣細胞の DNA 鎖切断増加：ラット 腹腔 35mg/kg 3時間後³¹⁾
変異原性総説³²⁾

6) 致死毒性に関する情報

LD50 170mg/kg ラット 経口³³⁾
LD50 275mg/kg マウス 経口³⁴⁾
LD50 102mg/kg ラット 皮下³⁵⁾
LC50 103ppm/8時間 ラット 吸入³⁶⁾

文 献

- 1) Goldsmith JR, Dibromochloropropane: epidemiological findings and current questions. Ann N Y Acad Sci, 26, 300-6, 1997.
- 2) Potashnik G, Porath A, Dibromochloropropane (DBCP): a 17-year reassessment of testicular function and reproductive performance. J Occup Environ Med, 37(11), 1287-92, 1995.
- 3) Lahdetie J, Occupation- and exposure-related studies on human sperm. J Occup Environ Med, 37(8), 922-30, 1995.
- 4) Potashnik G, Phillip M, Lack of birth defects among offspring conceived during or after paternal exposure to dibromochloropropane (DBCP). Andrologia, 20(1), 90-4, 1988.
- 5) Potashnik G, Goldsmith J, Insler V, Dibromochloropropane-induced reduction of the sex-ratio

- in man. *Andrologia*, 16(3), 213-8, 1984.
- 6) Whorton MD, Wong O, Morgan RW, Gordon N, An epidemiologic investigation of birth outcomes in relation to dibromochloropropane contamination in drinking water in Fresno County, California, USA. *Int Arch Occup Environ Health*, 61(6), 403-7, 1989.
 - 7) Allen RH, Gottlieb M, Clute E, Pongsiri MJ, Sherman J, Obrams GI, Breast cancer and pesticides in Hawaii: the need for further study. *Environ Health Perspect*, 105 Suppl 3, 679-83, 1997.
 - 8) Warren DW, Wisner JR Jr, Ahmad N, Effects of 1,2-dibromo-3-chloropropane on male reproductive function in the rat. *Biol Reprod*, 31(3), 454-63, 1984.
 - 9) Yoshida S, Yamada H, Sugawara I, Takeda K, Effect of dibromochloropropane (DBCP) on the hormone receptors of the male rat reproductive system. *Biosci Biotechnol Biochem*, 62(3), 479-83, 1998.
 - 10) Warren DW, Ahmad N, Rudeen PK, The effects of fetal exposure to 1,2-dibromo-3-chloropropane on adult male reproductive function. *Biol Reprod*, 39(3), 707-16, 1988.
 - 11) Lui EM, Wysocki GP, Reproductive tract defects induced in adult male rats by postnatal 1,2-dibromo-3-chloropropane exposure. *Toxicol Appl Pharmacol*, 90(2), 299-314, 1987.
 - 12) Rao KS, Burek JD, Murray FJ, John JA, Schwetz BA, Beyer JE, Parker CM, Toxicologic and reproductive effects of inhaled 1,2-dibromo-3-chloropropane in male rabbits. *Fundam Appl Toxicol*, 2(5), 241-51, 1982.
 - 13) Shaked I, Sod-Moriah UA, Kaplanski J, Potashnik G, Buchman O, Reproductive performance of dibromochloropropane-treated female rats. *Int J Fertil*, 33(2), 129-33, 1988.
 - 14) Kaplanski J, Shemi D, Waksman J, Potashnik G, Sod-Moriah UA, The effects of 1,2-dibromo-3-chloropropane (DBCP) on general toxicity and gonadotoxicity in rats. *Andrologia*, 23(5), 363-366, 1991.
 - 15) Lag M, Soderlund EJ, Omichinski JG, Brunborg G, Holme JA, Dahl JE, Nelson SD, Dybing E, Effect of bromine and chlorine positioning in the induction of renal and testicular toxicity by halogenated propanes. *Chem Res Toxicol*, 4(5), 528-534, 1991.
 - 16) Russell LA, 1,2-Dibromo-3-chloropropane (DBCP)-induced nuclear atypia in rat kidney. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 9(2), 145-157, 1989.
 - 17) Saegusa J, Kawai K, Fibrosarcoma induced by repeated administration of 1,2-dibromo-3-chloropropane (DPCP). *Toxicol Letters*, 31(Suppl), 202, 1986.
 - 18) NTP, Carcinogenesis bioassay of 1,2-dibromo-3-dichloropropane in B6C3F1 mice (inhalation studies). National Toxicology Program Technical Report Series No.206, 1982. (cited from RTECS)
 - 19) IARC, Overall evaluations of carcinogenicity: An updating of IARC Monographs volumes 1 to 42. International Agency for Research on Cancer Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Suppl.7, 191-192, 1987. (cited from RTECS)
 - 20) Simula TP, Glancey MJ, Soderlund EJ, Dybing E, Wolf CR, Increased mutagenicity of 1,2-dibromo-3-chloropropane and tris(2,3-dibromopropyl)phosphate in *Salmonella* TA100 expressing human glutathione S-transferases. *Carcinogenesis*, 14(11), 2303-7, 1993.

- 21)Ohta T, Nakamura N, Moriya M, Shirasu Y, Kada T, The SOS-function-inducing activity of chemical mutagens in *Escherichia coli*. *Mutat Res*, 131(3-4), 101-9, 1984.
- 22)Zimmering S, 1,2-dibromo-3-chloropropane (DBCP) is positive for sex-linked recessive lethals, heritable translocations and chromosome loss in *Drosophila*. *Mutat Res*, 119(3), 287-8, 1983.
- 23)Tezuka H, Ando N, Suzuki R, Terahata M, Moriya M, Shirasu Y, Sister-chromatid exchanges and chromosomal aberrations in cultured Chinese hamster cells treated with pesticides positive in microbial reversion assays. *Mutat Res*, 78(2), 177-91, 1980.
- 24)Loveday KS, Lugo MH, Resnick MA, Anderson BE, Zeiger E, Chromosome aberration and sister chromatid exchange tests in Chinese hamster ovary cells in vitro: II. Results with 20 chemicals. *Environ Mol Mutagen*, 13(1), 60-94, 1989.
- 25)Kapp RW Jr, Mutagenicity of 1,2-dibromo-3-chloropropane (DBCP): in vivo cytogenetics study in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol*, 48, A46, 1979.
- 26)George E, Wootton AK, Gatehouse DG, Micronucleus induction by azobenzene and 1,2-dibromo-3-chloropropane in the rat: evaluation of a triple-dose protocol. *Mutat Res*, 234(3-4), 129-134, 1990.
- 27)Morita T, Asano N, Awogi T, Sasaki YF, Sato S, Shimada H, Sutou S, Suzuki T, Wakata A, Sofuni T, Hayashi M, Evaluation of the rodent micronucleus assay in the screening of IARC carcinogens (groups 1, 2A and 2B) The summary report of the 6th collaborative study by CSGMT/JEMS MMS. *Mutat Res*, 389, 3-122, 1997.
- 28)Sasaki YF, Imanishi H, Watanabe M, Sekiguchi A, Moriya M, Shirasu Y, Tutikawa K, Mutagenicity of 1,2-dibromo-3-chloropropane (DBCP) in the mouse spot test. *Mutat Res*, 174(2), 145-7, 1986.
- 29)Saito-Suzuki R, Teramoto S, Shirasu Y, Dominant lethal studies in rats with 1,2-dibromo-3-chloropropane and its structurally related compounds. *Mutat Res*, 101(4), 321-7, 1982.
- 30)Bentley KS, Working PK, Activity of germ-cell mutagens and nonmutagens in the rat spermatocyte UDS assay. *Mutat Res*, 203(2), 135-42, 1988.
- 31)Bradley MO, Dysart G, DNA single-strand breaks, double-strand breaks, and crosslinks in rat testicular germ cells: measurements of their formation and repair by alkaline and neutral filter elution. *Cell Biol Toxicol*, 1(3), 181-95, 1985.
- 32)Teramoto S, Shirasu Y, Genetic toxicology of 1,2-dibromo-3-chloropropane (DBCP). *Mutat Res*, 221(1), 1-9, 1989.
- 33)Torkelson TR, Sadek SE, Rowe VK, et al, Toxicologic investigations of 1,2-dibromo-3-chloropropane. *Toxicol Appl Pharmacol*, 3, 545-559, 1961.
- 34)Guide to the chemicals used in crop protection. (Information Canada, 171 Slater St. Ottawa, Ont. Canada), 6, 172, 1973.(cited from RTECS)
- 35)Kluwe WM, Chemical modulation of 1,2-dibromo-3-chloropropane toxicity. *Toxicology*, 27(3-4), 287-299, 1983.
- 36)Kodama JK, Dunlap MK, Toxicity of 1,2-dibromo-3-chloropropane. *Federation Proceedings*, 15, 448, 1956.

4 .2,4- ジクロロフェノール (2,4-Dichlorophenol)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

デンマークの phenoxy 系殺虫剤 (2,3,7,8-TCDD の混入の可能性のない) 製造工場従業員に軟組織肉腫 (soft tissue sarcoma) がわずかに増加した。悪性リンパ腫の増加は認められなかった¹⁾。

米国で成人 1000 名の尿中の殺虫剤の分析を行ったところ、その 64% から 2,4-dichlorophenol が検出 (最高 450 µg/l) された²⁾。

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

ミズノミ (ミジンコ属, 淡水甲殻類) を 0.4, 0.79, 1.57, 3.1, 6.1 mg/l 濃度で 14 日間飼育すると 3.1 mg/l 濃度群以上で生存率の著しい低下, 1.57 mg/l 濃度群以上で同腹の胎仔数と新生仔数の著しい減少を認めた³⁾。

F344 ラットの妊娠 6-15 日に 2,4-dichlorophenol 0, 200, 375, 750mg/kg/日を経口投与。処置群での母体重増加抑制, 750mg/kg 投与で早期死胚数若干増加, 胎児体重減少とそれに伴う化骨遅延を認めたが催奇形性は認められなかった⁴⁾。

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

骨髄萎縮 (赤芽球系及び骨髄球系) : ラット 混餌 20000ppm 13 週間⁵⁾

肝壊死 : マウス 混餌 2500ppm 13 週間⁵⁾

多核肝細胞 : マウス 混餌 10000ppm 13 週間⁵⁾

遅延型過敏反応抑制, 細胞性免疫増強 : ラット 飲水 30ppm 終生 (約 24 ヶ月)⁶⁾

4) 腫瘍発生に関する情報

発癌 (-) : ラット 混餌 10000ppm 103 週間⁵⁾

発癌 (-) : マウス 混餌 10000ppm 103 週間⁵⁾

5) 変異原性に関する情報

染色体数異常増加 : チャイニーズハムスター細胞 V79 0.5mM 3 時間⁷⁾

DNA 鎖切断増加 : ラット肝細胞 0.2mM 3 時間⁸⁾

6) 致死毒性に関する情報

LD50 47mg/kg ラット 経口⁹⁾

LD50 1276mg/kg マウス 経口¹⁰⁾

文 献

- 1) Lynge E, A follow-up study of cancer incidence among workers in manufacture of phenoxy herbicides in Denmark. Br J Cancer, 52(2), 259-70, 1985.
- 2) Hill RH Jr, Head SL, Baker S, Gregg M, Shealy DB, Bailey SL, Williams CC, Sampson EJ, Needham LL, Pesticide residues in urine of adults living in the United States: reference range

- concentrations. *Environ Res*, 71(2), 99-108, 1995.
- 3) Gersich FM, Milazzo DP, Evaluation of a 14-day static renewal toxicity test with *Daphnia magna* straus. *Arch Environ Contam Toxicol*, 19(1), 72-6, 1990.
 - 4) Rodwell DE, Wilson RD, Nemec MD, Mercieca MD, Teratogenic assessment of 2,4-dichlorophenol in Fischer 344 rats. *Fundam Appl Toxicol*, 13(4), 635-40, 1989.
 - 5) NTP, Toxicology and carcinogenesis studies of 2,4-dichlorophenol. National Toxicology Program Technical Report Series No. 353, 1989.
 - 6) Exon JH, Koller LD, Toxicity of 2-chlorophenol, 2,4-dichlorophenol and 2,4,6-trichlorophenol. *Water Chlorination*, 5, 307-330, 1985.
 - 7) Onfelt A, Spindle disturbances in mammalian cells III. Toxicity, c-mitosis and aneuploidy with 22 different compounds, Specific and unspecific mechanisms. *Mutat Res*, 182(3), 135-154, 1987.
 - 8) Elia MC, Storer RD, McKelvey TW, Kraynak AR, Barnum JE, Harmon LS, DeLuca JG, Nichols WW, Rapid DNA degradation in primary rat hepatocytes treated with diverse cytotoxic chemicals: analysis by pulsed field gel electrophoresis and implications for alkaline elution assays. *Environ Mol Mutagen*, 24(3), 181-91, 1994.
 - 9) National Technical Information Service, OTS0534822. (cited from RTECS)
 - 10) Borzelleca JF, Hayes JR, Condie LW, Egle JL Jr, Acute and subchronic toxicity of 2,4-dichlorophenol in CD-1 mice. *Fundam Appl Toxicol*, 5(3), 478-486, 1985.

5 . エチルパラチオン (Ethyl parathion)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

100ml の飲用により昏睡を起こした女性に横紋筋変性の症状がみられる¹⁾ .

レントゲンの所見から急性中毒で両側性の肺浮腫が認められる²⁾ .

パラチオンの急性中毒で急性膵炎の報告がある³⁾ .

大量の飲用で遅発性の多発性神経障害 (polyneuropathy)の症状がみられる⁴⁾ .

長期間の暴露でコリンエステラーゼ阻害が認められ, 臨床的には呼吸の不全麻痺及び運動神経や頸の屈筋の衰弱を伴った intermediate syndrome がみられる⁵⁾ .

ワシントン州の農家の家屋内の塵埃や土壌中でパラチオンを含む有機リン系殺虫剤の濃度が高く, 特に農家以外の子供に比べて農家の子供が暴露を受けやすいという報告がある⁶⁾ .

主にパラチオンの空中散布に従事しているパイロットの職業暴露における健康調査報告である. コリンエステラーゼ活性及び散瞳, 呼吸性の不整脈の測定を行い11症例に異常を認めた⁷⁾ .

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

レポーター遺伝子 (luciferase) を導入した MCF-7 細胞とヒトの子宮内膜の腫瘍細胞を用いて 500pM estradiol と 100nM の parathion を添加して培養すると luciferase 活性が低下. また, -galactosidase のレポーター遺伝子を導入したヒトの乳癌細胞を用いて 1nM progesterone と 100nM の parathion を添加して培養すると -galactosidase 活性が低下⁸⁾ .

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

アセチルコリンエステラーゼ活性の阻害, 海馬の壊死, ニッスル小体の細胞膨化:

ラット 皮下 0.882mg/kg/日 生後 5-20 日間⁹⁾

血中及び脳内コリンエステラーゼ濃度の低下: ラット 混餌 3 - 19% 28 日間¹⁰⁾

肝細胞の膨化及び壊死, 精細管の萎縮及び壊死, 精巣の間隙拡張, 精巣の血管増生,

血中及び脳内アセチルコリンエステラーゼ活性の低下: ラット 経口 2.6mg/kg/日 90 日間¹¹⁾

体重減少, 神経過敏症, 細動, 眼球突出, 血中及び脳内コリンエステラーゼ活性の阻

害: ラット 混餌 25, 125ppm 16 週間¹²⁾

赤血球のアセチルコリンエステラーゼ及び血漿コリンエステラーゼ活性の阻害, 筋電

図変化 (-): ラット 混餌 1.0mg/kg/日 26 週間¹³⁾

発育障害, 迷路での学習記憶低下, 脳内アセチルコリンエステラーゼ活性の阻害:

ラット 皮下 1.3, 1.9mg/kg/日 生後 5-20 日間¹⁴⁾

精巣及び前立腺重量とテストステロンの取り込みに差はみられない: マウス 経口

1.3 - 5.3mg/kg/日 5 日間 24 時間後¹⁵⁾

液性免疫機能の低下, コリンエステラーゼ活性の低下, 有核脾細胞の減少: マウス 経

口 16mg/kg 8 日後¹⁶⁾

角化亢進，角質層の肥厚，真皮での炎症反応，臨床的には著変を認めない：モルモット 塗布 1ppm 15日間 24時間後¹⁷⁾

死亡率は成熟動物より未成熟動物で高く，これは肝臓でのパラチオンの代謝に依存する：ラット 腹腔¹⁸⁾

ヘモグロビン量及び赤血球数の減少，肝臓中心静脈周囲でグリコーゲンの増加と空胞化：ラット 混餌 0.45mg/rat 60日間¹⁹⁾

胆汁分泌量及びビリルビン濃度の減少，色素透過性の低下，これらは蛋白欠乏食に著しい：ラット 腹腔 2.5mg/kg 3時間後²⁰⁾

甲状腺のヨードの蓄積は初期で大きく漸次減少：ラット 塗布 1-3mg/kg × 3回/週 150日間²¹⁾

4) 腫瘍発生に関する情報

発癌 (-)：雄マウス 混餌 80, 160mg/kg/日 各 71週間, 62週間²²⁾

発癌 (-)：雌マウス 混餌 80, 160mg/kg/日 80週間²²⁾

発癌 (-)：雄ラット 混餌 50, 100mg/kg/日 104週間²²⁾

発癌 (-)：雌ラット 混餌 10, 50mg/kg/日 64週間²²⁾

総説²²⁾

5) 変異原性に関する情報

変異原性試験陰性：TA98, TA100 1.35 μM/プレート²³⁾

骨髄染色体試験陰性：マウス 腹腔 10mg/kg 12, 24, 36時間後²⁴⁾

優性致死試験陰性：マウス 腹腔 10mg/kg 1-7週間後²⁴⁾

精原細胞染色体試験陰性：マウス 腹腔 10mg/kg 12, 24, 36時間後²⁴⁾

精原細胞染色体試験陰性：マウス 腹腔 10mg/kg 10-15日後²⁵⁾

6) 致死毒性に関する情報

LD50 2mg/kg ラット 経口²⁶⁾

LD50 5.9mg/kg (雄), 2.7mg/kg (雌) ラット 腹腔¹⁸⁾

LC50 84mg/m³/4時間 ラット 吸入²⁷⁾

LD50 21mg/kg (雄), 6.8mg/kg (雌) ラット 経皮²⁸⁾

LD50 5mg/kg マウス 経口²⁹⁾

LD50 19mg/kg マウス 経皮³⁰⁾

文 献

- 1) Yeh TS, Wang CR, Wen CL, Chuang CY, Chen CY, Organophosphate poisoning complicated by rhabdomyolysis. J Toxicol Clin Toxicol, 31(3), 497-8, 1993.
- 2) Bledsoe FH, Seymour EQ, Acute pulmonary edema associated with parathion poisoning. Radiology, 103(1), 53-6, 1972.
- 3) Hsiao CT, Yang CC, Deng JF, Bullard MJ, Liaw SJ, Acute pancreatitis following organophosphate intoxication. J Toxicol Clin Toxicol, 34(3), 343-7, 1996.

- 4) de Jager AE, van Weerden TW, Houthoff HJ, de Monchy JG, Polyneuropathy after massive exposure to parathion. *Neurology*, 31(5), 603-5, 1981.
- 5) De Bleecker J, Vogelaers D, Ceuterick C, Van Den Neucker K, Willems J, De Reuck J, Intermediate syndrome due to prolonged parathion poisoning. *Acta Neurol Scand*, 86(4), 421-4, 1992.
- 6) Simcox NJ, Fenske RA, Wolz SA, Lee IC, Kalman DA, Pesticides in household dust and soil: exposure pathways for children of agricultural families. *Environ Health Perspect*, 103(12), 1126-34, 1995.
- 7) Dellinger JA, Monitoring the chronic effects of anticholinesterase pesticides in aerial applicators. *Vet Hum Toxicol*, 27(5), 427-30, 1985.
- 8) Klotz DM, Arnold SF, McLachlan JA, Inhibition of 17 beta-estradiol and progesterone activity in human breast and endometrial cancer cells by carbamate insecticides. *Life Sci*, 60(17), 1467-75, 1997.
- 9) Veronesi B, Pope C, The neurotoxicity of parathion-induced acetylcholinesterase inhibition in neonatal rats. *Neurotoxicology*, 11(3), 465-82, 1990.
- 10)Casterline JL and Williams CH, The effect of 28-day pesticide feeding on serum and tissue enzyme activities of rats fed diets of varying casein content. *Toxicol Appl Pharmacol*, 18, 607-18, 1971.
- 11)Dikshith TS, Tandon SK, Datta KK, Gupta PK, Behari JR, Comparative response of male rats to parathion and lindane: histopathological and biochemical studies. *Environ Res*, 17, 1-9, 1978.
- 12)Edson EF, Noakes DN, The comparative toxicity of six organophosphorus insecticides in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2, 523-39, 1960.
- 13)Hussain MA, Oloffs PC, Blatherwick FJ, Gaunce AP, MacKenzie CJ, Detection of incipient effects of anticholinesterase insecticides in rats and humans by electromyography and cholinesterase assay. *J Environ Sci Health*, 16(1), 1-19, 1981.
- 14)Stamper CR, Balduini W, Murphy SD, Costa LG, Behavioral and biochemical effects of postnatal parathion exposure in the rat. *Neurotoxicol Teratol*, 10(3), 261-6, 1988.
- 15)Thomas JA, Schein LG, Effect of parathion on the uptake and metabolism of androgens in rodent sex accessory organs. *Toxicol Appl Pharmacol*, 29(1), 53-8, 1974.
- 16)Casale GP, Cohen SD, DiCapua RA, Parathion-induced suppression of humoral immunity in inbred mice. *Toxicol Lett*, 23(2), 239-47, 1984.
- 17)Dikshith TS, Datta KK, Effect of parathion on the skin of guinea-pigs. *Experientia*, 28(2), 169-71, 1972.
- 18)Alary JG, Brodeur J, Correlation between the activity of liver enzymes and the LD50 of parathion in the rat. *Can J Physiol Pharmacol*, 48(12), 829-31, 1970.
- 19)Dombrowski T, Zawistowski S, Mincer T, Gadowska J, Tyrakowski M, Toxic effect of parathion on albino rats. *Fed Proc Transl Suppl*, 25(6), 1055-8, 1966.
- 20)Rodriguez Garay EA, Morisoli LS, Del Rosario Spetale M, Rasserero JA, Effect of parathion on liver function in rats fed a normal or a protein-free diet, *Medicina (B Aires)*, 37(2), 122-6,

1977.

- 21)Boyadjiev S, Manolov K, Investigations of the 131I accumulation in the white male rats thyroid gland during chronic parathion intoxication. *Folia Med (Plovdiv)*, 19(1), 51-6, 1977.
- 22)IARC, Parathion. International Agency for Research on Cancer Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, 30, 1983.
- 23)Simmon D, In vitro mutagenic studies of twenty pesticides. *Toxicol Appl Pharm*, 37, 109, 1976.
- 24)Degraeve N, Moutschen J, Absence of genetic and cytogenetic effects in mice treated by the organophosphorus insecticide parathion, its methyl analogue, and paraoxon. *Toxicology*, 32, 177-83, 1984.
- 25)Degraeve N, Chollet MC, Moutschen J, Cytogenetic effects induced by organophosphorus pesticides in mouse spermatocytes. *Toxicol Lett*, 21, 315-9, 1984.
- 26)Weiss LR, Orzel RA, Some comparative toxicologic and pharmacologic effects of dimethyl sulfoxide as a pesticide solvent. *Toxicol Appl Pharmacol*, 11, 546-57, 1967.
- 27)National Technical Information Service, No. 973. (cited from RTECS)
- 28)Gains TB, The acute toxicity of pesticides to rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2, 88-99, 1960.
- 29)Eto M, Katsumitsu K, Matsumura K, Ohshita N, Oshima Y, Studies on saligenin cyclic phosphorus esters with insecticidal activity Part IX. Derivatives of phosphonic and phosphonothionic acids. *Agr Biol Chem*, 30(2), 181-5, 1966.
- 30)Nishizawa Y, Kuramoto S, Kadota T, Miyamoto J, Fujimoto K, Sakamoto H, Studies on organophosphorus insecticides Part X. Chemical and biological properties of O,O-dimethyl-O-(4-cyanophenyl) phosphorothioate and O-ethyl-O-(4-cyanophenyl) phenylphosphonothioate. *Agr Biol Chem*, 26(4), 257-64, 1962.

6 . ヘキサクロロベンゼン (Hexachlorobenzene)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

1955 ~ 1957 年のトルコにおける HCB の暴露事故で , 女性にポルフィリン症 (PCT , porphyria cutanea tarda) を発症した . 血清中の HCB 量と突発性流産との関連が見られた¹⁾ .

同上の事故で , ポルフィリン代謝異常 , tyromegaly を発症した . 暴露された母親から生まれた子は二次的に経胎盤あるいは母乳から暴露を受け , pembe yara (pink sore) で死亡した²⁾ .

HCB は Ah receptor に結合するなど dioxinlike compound としての性質を有している . 日本を含む低暴露国では , 母乳の total TEQ が 10-60%増加するだけであるが , スペイン , スロバキアなどの高暴露国では , PCDDs , PSDFs , PCB などを含わせて TEQ の 6 倍に達する可能性を報告している³⁾ .

職業上の暴露により , IgG , IgM の増加などの免疫異常や好中球機能異常を起こした^{4,5)} . 食物連鎖における化学物質と人の健康に関する総説⁶⁾ .

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

卵巣摘出 SD ラットに HCB 0 , 1.0 , 10 , 100mg/kg/日を経口投与後血清中のプロゲステロン , コルチコステロン , アルドステロン , コルチゾールレベル測定 . コルチコステロン , コルチゾール値の低下⁷⁾ .

ICR マウスおよび SD ラットの妊娠中の様々な時期にペンタクロロニトロベンゼン (PCNB) 経口投与 . PCNB 純度 99%のものでは奇形発現頻度を高めないが , PCNB 中に HCB 11%含まれるものではマウス , ラット共に奇形発現頻度の上昇がみられた⁸⁾ .

Wistar ラットの妊娠 6-9 日 , 10-13 日 , 6-16 日および 6-21 日に HCB 0 , 10 , 20 , 40 , 60 , 80 , 120mg/kg/日を経口投与 . 80 , 120mg/kg 群で胎児体重減少 . 10-13 日 , 6-16 日 , 6-21 日投与群で胎児 14 肋骨の発現頻度が投与時期と投与量に相関して増加した⁹⁾ .

ミンクおよびフェレット雌雄に HCB 0 , 1 , 5 , 25ppm 添加飼料を妊娠期間も含め , ミンクは 331 日間 , フェレットは 332 日間摂食させた時 , HCB 25ppm 群でミンク , フェレットともに生児数の減少が認められた¹⁰⁾ .

カニクイザル雌に HCB 0 , 0.1 , 1.0 , 10mg/kg/日 を 90 日間経口投与後卵巣の表面上皮 (SE) を観察 . 上皮の退行性変性像を認めた¹¹⁾ .

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

胸腺萎縮 , 肝細胞肥大 , 肝脂肪変性 , 肝巣状壊死 , 卵巣 (一次卵胞 , 胚上皮) の変性 :

サル 経口 32mg/kg/日 60 日間¹²⁾

肝重量増加 , 肝細胞肥大 : ラット 混餌 32ppm 6 週間¹³⁾

免疫機能低下 : マウス 混餌 167ppm 6 週間¹⁴⁾

総説¹⁵⁾

4) 腫瘍発生に関する情報

甲状腺腫瘍，血管内皮腫：ハムスター 混餌 100ppm 70 週間¹⁶⁾
褐色細胞種，上皮小体腫瘍：ラット 混餌 40ppm 離乳期から 3 ヶ月間投与，その出生児に終生投与¹⁷⁾
肝癌：ハムスター 混餌 50ppm 70 週間¹⁶⁾
肝細胞腫瘍：マウス 混餌 100ppm 120 週間¹⁸⁾
肝細胞腫瘍：ラット 混餌 100ppm 90 週間¹⁹⁾
総説¹⁵⁾

5) 変異原性に関する情報

AMES 試験陰性：サルモネラ TA98，TA100 10-1000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ ($\pm\text{S9}$)²⁰⁾
8-AG 抵抗性突然変異増加：チャイニーズハムスター細胞 V79 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 3 時間²¹⁾
小核増加：ヒト肝細胞 0.18mM 48 時間²²⁾
小核増加：ラット肝細胞 0.32mM 48 時間²²⁾
DNA 鎖切断増加：ヒト肝細胞 0.56mM 20 時間²²⁾
肝細胞の DNA 合成増加：マウス 経口 1000mg/kg 39 時間後²³⁾
DNA 傷害 DNA +大腸菌 200 μM (+S9)²⁴⁾

6) 致死毒性に関する情報

LD50 3.5g/kg ラット 経口²⁵⁾
LD50 4g/kg マウス 経口²⁵⁾
LC50 3600mg/m³ ラット 吸入²⁵⁾
LC50 4g/m³ マウス 吸入²⁵⁾

文 献

- 1) Jarrell J, Gocmen A, Foster W, Brant R, Chan S, Sevcik M, Evaluation of reproductive outcomes in women inadvertently exposed to hexachlorobenzene in southeastern Turkey in the 1950s. *Reprod Toxicol*, 12(4), 469-76, 1998.
- 2) Peters HA, Gocmen A, Cripps DJ, Bryan GT, Dogramaci I, Epidemiology of hexachlorobenzene-induced porphyria in Turkey: clinical and laboratory follow-up after 25 years. *Arch Neurol*, 39(12), 744-9, 1982.
- 3) Van Birgelen AP, Hexachlorobenzene as a possible major contributor to the dioxin activity of human milk. *Environ Health Perspect*, 106(11), 683-8, 1998.
- 4) Queiroz ML, Bincoletto C, Perlingeiro RC, Quadros MR, Souza CA, Immunoglobulin levels in workers exposed to hexachlorobenzene. *Hum Exp Toxicol*, 17(3), 172-5, 1998.
- 5) Queiroz ML, Bincoletto C, Perlingeiro RC, Souza CA, Toledo H, Defective neutrophil function in workers occupationally exposed to hexachlorobenzene. *Hum Exp Toxicol*, 16(6), 322-6, 1997.
- 6) Bro-Rasmussen F, Contamination by persistent chemicals in food chain and human health. *Sci Total Environ*, 188 Suppl 1, S45-60, 1996.
- 7) Foster WG, Mertineit C, Yagminas A, McMahon A, Lecavalier P, The effects of

- hexachlorobenzene on circulating levels of adrenal steroids in the ovariectomized rat. *J Biochem Toxicol*, 10(3), 129-35, 1995.
- 8) Courtney KD, Copeland MF, Robbins A, The effects of pentachloronitrobenzene, hexachlorobenzene, and related compounds on fetal development. *Toxicol Appl Pharmacol*, 35(2), 239-56, 1976.
 - 9) Khera KS, Tetratogenicity and dominant lethal studies on hexachlorobenzene in rats. *Food Cosmet Toxicol*, 12(4), 471-7, 1974.
 - 10) Bleavins MR, Aulerich RJ, Ringer RK, Effects of chronic dietary hexachlorobenzene exposure on the reproductive performance and survivability of mink and European ferrets. *Arch Environ Contam Toxicol*, 13(3), 357-65, 1984.
 - 11) Babineau KA, Singh A, Jarrell JF, Villeneuve DC, Surface epithelium of the ovary following oral administration of hexachlorobenzene to the monkey. *J Submicrosc Cytol Pathol*, 23(3), 457-64, 1991.
 - 12) Iatropoulos MJ, Hobson W, Knauf V, Adams HP, Morphological effects of hexachlorobenzene toxicity in female rhesus monkeys. *Toxicol Appl Pharmacol*, 37(3), 433-444, 1976.
 - 13) Kuiper-Goodman T, Grant DL, Moodie CA, Korsrud GO, Munro IC, Subacute toxicity of hexachlorobenzene in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol*, 40(3), 529-549, 1977.
 - 14) Loose LD, Silkworth JB, Mudzinski SP, Pittman KA, Benitz KF, Mueller W, Modification of the immune response by organochlorine xenobiotics. *Drug Chem Toxicol*, 2(1-2), 111-132, 1979.
 - 15) IPCS, Hexachlorobenzene. International Programme on Chemical Safety Environmental Health Criteria 195, 1997.
 - 16) Cabral JR, Shubik P, Mollner T, Raitano F, Carcinogenic activity of hexachlorobenzene in hamsters. *Nature*, 269, 510-511, 1977.
 - 17) Arnold DL, Moodie CA, Charbonneau SM, Grice HC, McGuire PF, Bryce FR, Collins BT, Zawidzka ZZ, Krewski DR, Nera EA, Munro IC, Long-term toxicity of hexachlorobenzene in the rat and the effect of dietary vitamin A. *Food Chem Toxicol*, 23(9), 779-793, 1985.
 - 18) Cabral JR, Mollner T, Raitano F, Shubik P, Carcinogenesis of hexachlorobenzene in mice. *Int J Cancer*, 23(1), 47-51, 1979.
 - 19) Smith AG, Cabral JR, Liver-cell tumours in rats fed hexachlorobenzene. *Cancer Lett*, 11(2), 169-172, 1980.
 - 20) Siekel P, Chalupa I, Beno J, Blasko M, Novotny J, Burian J, A genotoxicological study of hexachlorobenzene and pentachloroanisole. *Teratog Carcinog Mutagen*, 11(1), 55-60, 1991.
 - 21) Kuroda Y, Genetic and chemical factors affecting chemical mutagenesis in cultured mammalian cells. *Basic Life Sci*, 39, 359-75, 1986.
 - 22) Canonero R, Campart GB, Mattioli F, Robbiano L, Martelli A, Testing of p-dichlorobenzene and hexachlorobenzene for their ability to induce DNA damage and micronucleus formation in primary cultures of rat and human hepatocytes. *Mutagenesis*, 12(1), 35-9, 1997.
 - 23) Miyagawa M, Takasawa H, Sugiyama A, Inoue Y, Murata T, Uno Y, Yoshikawa K, The in vivo-in vitro replicative DNA synthesis (RDS) test with hepatocytes prepared from male

- B6C3F1 mice as an early prediction assay for putative nongenotoxic (Ames-negative) mouse hepatocarcinogens. *Mutat Res*, 343, 157-183, 1995.
- 24)Kubinski H, Gutzke GE, Kubinski ZO, DNA-cell-binding(DCB) assay for suspected carcinogens and mutagens. *Mutat Res*, 89, 95-136, 1981.
- 25)Toxicometric Parameters of Industrial Toxic Chemicals Under Single Exposure, 72-73, 1982.

7. ケルセン (Kelthane)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

Kelthane 溶液を輸送中のトラックの事故により、12 才の男児が数時間に渡って皮膚に高濃度の暴露を受けた。その後吐き気、頭痛、めまい、疲労感などが続いたが、血球、血液生化学性状検査では異常を認めなかった。数ヶ月後上記症状は消えたが、情緒、行動、学習面で怒りっぽい、学業不振などの問題が起こり、暴露 18 ヶ月後も改善されなかった¹⁾。

レモン栽培従事者の暴露の測定値の報告がある^{2,3)}。

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

アメリカハヤブサ雌 3 年齢に kelthane 0, 5, 20 mg/kg/日を経口投与。雄胚子生殖腺の異常および雄胚の雌性化 (雄生殖腺の始原生殖細胞の存在で確認) を報告⁴⁾。

アメリカハヤブサ雌の繁殖期間中に kelthane 0, 5, 20 mg/kg/日を経口投与。雌の生殖行動時間の延長。雄での交尾減少⁵⁾。

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

甲状腺重量増加：ラット 混餌 50ppm 12 週間⁶⁾

肝重量増加：ラット 混餌 200ppm 12 週間⁶⁾

肝肥大、肝細胞腫大及び大小不同：マウス 混餌 750ppm 13 週間⁷⁾

総説⁸⁾

4) 腫瘍発生に関する情報

NCI (National Cancer Institute) のデータ (肝癌：雄マウス、混餌) は、ケルセンが発ガン性を有するであろうと示唆したが、試験中のケルセンの分解が報告されたため、結果は評価されていない⁹⁾。

総説⁸⁾

5) 変異原性に関する情報

姉妹染色分体交換 (SCE) 増加：ヒトリンパ球細胞 LAZ-007 10 μM (±S9) 1 時間¹⁰⁾

染色体異常増加：培養ヒト末梢白血球 20 μg/ml 24 時間¹¹⁾

6) 致死毒性に関する情報

LD50 575mg/kg ラット 経口¹²⁾

LD50 420mg/kg マウス 経口¹³⁾

LD50 100mg/kg ラット 経皮¹²⁾

LC50 >5g/m³/4 時間 ラット 吸入¹⁴⁾

文 献

1) Lessenger JE, Riley N, Neurotoxicities and behavioral changes in a 12-year-old male exposed

- to dicofol, an organochloride pesticide. *J Toxicol Environ Health*, 33(3), 255-61, 1991.
- 2) Nigg HN, Stamper JH, Queen RM, Dicofol exposure to Florida citrus applicators: effects of protective clothing. *Arch Environ Contam Toxicol*, 15(1), 121-34, 1986.
 - 3) Mestres R, Francois C, Causse C, Vian L, Winnett G, Survey of exposure to pesticides in greenhouses. *Bull Environ Contam Toxicol*, 35(6), 750-6, 1985.
 - 4) MacLellan KN, Bird DM, Fry DM, Cowles JL, Reproductive and morphological effects of o,p 1-dicofol on two generations of captive American kestrels. *Arch Environ Contam Toxicol*, 30(3), 364-72, 1996.
 - 5) MacLellan KN, Bird DM, Shutt LJ, Fry DM, Behavior of captive american kestrels hatched from o,p 1-dicofol exposed females. *Arch Environ Contam Toxicol*, 32(4), 411-5, 1997.
 - 6) Verschuuren HG, Kroes R, Tonkelaar EM den, Toxicity studies on tetrasul. 3. Short-term comparative studies in rats with tetrasul and structurally related acaricides. *Toxicology*, 1(2), 113-123, 1973.
 - 7) Sato H, Toyoda K, Furukawa F, Hasegawa R, Takahashi M, Hayashi Y, Subchronic oral toxicity test of Dicofol(1,1-bis(p-chlorophenyl)-2,2,2-trichloroethanol) as the basis for the design of a long-term carcinogenicity study in B6C3F1 mice. *Eisei Sikenjo Hokoku*, 105, 42-45, 1987.
 - 8) IARC, Dicofol. International Agency for Research on Cancer Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, 30, 87-101, 1983.
 - 9) Keith LH, Dicofol. Environmental endocrine disruptors A Handbook of property data, 493-503, 1997.
 - 10) Sobti RC, Krishan A, Davis J, Cytokinetic and cytogenetic effect of agricultural chemicals on human lymphoid cells in vitro II. Organochlorine pesticides. *Arch Toxicol*, 52, 221-231, 1983.
 - 11) 土屋 公幸, 石崎 千恵子, 輿水 昌子, 小池 道雄, 農薬処理によるヒト白血球培養細胞の染色体異常. *道衛研所報*, 29, 33-34, 1979.
 - 12) Dyke RB, Sanderson DM, Noakes DN, Acute toxicity data for pesticides (1970), *World Review of Pest Control*, 9, 119-127, 1970.
 - 13) Gigiena Truda I Professional' nye Zabolevaniya. Labor Hygiene and Occupational Diseases, 19(9), 55, 1975.
 - 14) 4550 Dicofol. Pesticide Manual, 9, 267-268, 1991.

8 . マラチオン (Malathion)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

1981 ~ 1982 年にかけてサンフランシスコ湾岸地域でヘリコプターによる malathion の空中散布を行った . この期間中に妊娠した 7450 名について malathion の暴露と流産 , 子宮内発育遅延 , 死産 , 先天異常との関連性について調査を行ったが , 関連性は見いだされなかった¹⁾ .

Malathion のスプレー作業を行った 65 才の男性が , 重症の蛋白尿を伴う膜性腎症を起こした²⁾ .

妊娠 11 , 12 週に母親が malathion の暴露を受けた女兒が先天性筋形成不全症様の症状を示した³⁾ .

米国に住む 27801 名の尿の分析を 1976 ~ 1980 年にかけて行った . 0.5% の尿から malathion dicarboxylic acid が , 1.1% の尿から malathion -monocarboxylic acid が検出された⁴⁾ .

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

キャットフィッシュ (H. fossilis) 雌に malathion 10 , 20ppm を 28 日間暴露 . 処置群において血漿中トリヨードサイロニン (T3) レベル上昇 , サイロキシン (T4) レベル低下 , T3/T4 比の増加を認めた⁵⁾ .

アルビノラット雄に malathion 0.06mg/ラット/日を 21 日間経口投与 . 血清中トリヨードサイロニン(T3)およびサイロキシン (T4) の減少 , TSH 分泌の増加を認めた⁶⁾ .

Wistar ラット雌に malathion 37mg/ラット/日を 2-3 日おきに 16 日間腹腔内投与 . 発情前期から発情期にかけての脳内セロトニンの増加 , 発情周期を通しての LH 合成の減少 , 発情活性期での FSH 放出増加 , 卵巣周期の不活性期における LH 放出の減少を認めた⁷⁾ .

アフリカツメガエル受精卵に malathion 0.1-10mg/l を 96 時間暴露 . 色素沈着異常 , 腸管形成不全 , 脊索形成不全が認められた⁸⁾ .

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

甲状腺機能低下 : ラット 経口 0.06mg/rat 21 日間⁶⁾ ; T3, T4 レベルの低下

精巣萎縮 : マウス 混餌 8000ppm 80 週間⁹⁾

精巣萎縮 : ラット 混餌 4700ppm 80 週間⁹⁾

肝障害 : ラット 飲水 1ppm 6 ヶ月間¹⁰⁾

腎障害 : デグー (テンジクネズミの一種) 飲水 200ppm 90 日間¹¹⁾

腹腔内マクロファージ貪食能亢進 , カテプシン D 産生亢進 , 肥満細胞の脱顆粒 : マウス 経口 0.1mg/kg/日 90 日間¹²⁾

血漿コリンエステラーゼの減少 : ラット 皮下 200mg/kg 6 時間後¹³⁾

腎間質性線維症 : ラット (雄) 混餌 4700ppm 80 週間⁹⁾

多発動脈炎 : ラット (雄) 混餌 4700ppm 80 週間⁹⁾

総説⁹⁾

4) 腫瘍発生に関する情報

下垂体腫瘍, 卵巣腫瘍, 肝癌: ラット (雌) 混餌 4700ppm 80 週間⁹⁾

甲状腺腫瘍: ラット (雄) 混餌 8150ppm 80 週間⁹⁾

下垂体腫瘍, 副腎腫瘍: ラット 混餌 4700ppm 80 週間⁹⁾

肝腫瘍: マウス (雄) 混餌 16000ppm 80 週間⁹⁾

総説⁹⁾

5) 変異原性に関する情報

突然変異増加: サルモネラ TA1535, TA1538 10 µg/ml (-S9) 30 分間¹⁴⁾

性染色体性劣性致死増加: ショウジョウバエ 混餌 3.5 µg/l 幼虫期¹⁵⁾

6-TG 抵抗性突然変異増加: ヒト T-リンパ球細胞 50 µg/ml 24 時間¹⁶⁾

姉妹染色分体交換 (SCE), 染色体異常増加: 培養ヒト末梢血リンパ球 20 µg/ml 48 時間¹⁷⁾

姉妹染色分体交換 (SCE) 増加: ヒト胚線維芽細胞 40 µg/ml 20 時間¹⁸⁾

姉妹染色分体交換 (SCE) 増加: チャイニーズハムスター細胞 V79 40 µM 28 時間¹⁹⁾

小核増加: 培養ヒト末梢血リンパ球 75 µg/ml 48 時間²⁰⁾

精巣細胞の染色体異常増加: マウス 皮下 500mg/kg × 5 回/週 2 週間 24 時間後²¹⁾

骨髄細胞の染色体異常増加: マウス 腹腔 460mg/kg 6 時間²²⁾

骨髄細胞の染色体異常増加: シリアンハムスター 腹腔 2400mg/kg 24 時間後²³⁾

骨髄細胞の小核増加: マウス 皮下, 腹腔 120mg/kg 48 時間後²⁴⁾

DNA 鎖切断増加: コリシン E1 プラスミッド 0.1mg/ml 0.5-28 日間²⁵⁾

小核増加: ムラサキツユクサ 0.17% 6 時間²⁶⁾

総説²⁷⁾

6) 致死毒性に関する情報

LD50 290mg/kg ラット 経口²⁸⁾

LD50 >4444mg/kg ラット 経皮²⁹⁾

LC50 >43790 µg/m³/4 時間 ラット 吸入³⁰⁾

LD50 190mg/kg マウス 経口²⁸⁾

LD50 2330mg/kg マウス 経皮³¹⁾

文 献

- 1) Thomas DC, Petitti DB, Goldhaber M, Swan SH, Rappaport EB, Hertz-Picciotto I, Reproductive outcomes in relation to malathion spraying in the San Francisco Bay Area, 1981-1982. *Epidemiology*, 3(1), 32-9, 1992.
- 2) Albright RK, Kram BW, White RP, Malathion exposure associated with acute renal failure. *JAMA*, 250(18), 2469, 1983.
- 3) Lindhout D, Hageman G, Amyoplasia congenita-like condition and maternal malathion exposure. *Teratology*, 36(1), 7-9, 1987.
- 4) Kutz FW, Cook BT, Carter-Pokras OD, Brody D, Murphy RS, Selected pesticide residues

- and metabolites in urine from a survey of the U.S. general population. *J Toxicol Environ Health*, 37(2), 277-91, 1992.
- 5) Yadav AK, Singh TP, Pesticide-induced changes in peripheral thyroid hormone levels during different reproductive phases in *Heteropneustes fossilis*. *Ecotoxicol Environ Saf*, 13(1), 97-103, 1987.
 - 6) Akhtar N, Kayani SA, Ahmad MM, Shahab M, Insecticide-induced changes in secretory activity of the thyroid gland in rats. *J Appl Toxicol*, 16(5), 397-400, 1996.
 - 7) Uluitu M, Boca A, Petec G, Chis R, Catrinescu G, The influence of malathion on the brain serotonin and reproductive function in rats. *Physiologie*, 18(3), 167-74, 1981.
 - 8) Snawder JE, Chambers JE, Toxic and developmental effects of organophosphorus insecticides in embryos of the South African clawed frog. *J Environ Sci Health [B]*, 24(3), 205-18, 1989.
 - 9) Reuber MD, Carcinogenicity and toxicity of malathion and malaoxon. *Environ Res*, 37(1), 119-153, 1985.
 - 10)Lox CD, Davis JR, The effects of long-term malathion or diazinon ingestion on the activity of hepatic synthesized clotting factors. *Ecotoxicol Environ Saf*, 7(6), 546-551, 1983.
 - 11)Bosco C, Rodrigo R, Diaz S, Borax J, Renal effects of chronic exposure to malathion in *Octodon degus*. *Comp Biochem Physiol C Pharmacol Toxicol Endocrinol*, 118(2), 247-253, 1997.
 - 12)Rodgers K, Xiong S, Effect of administration of malathion for 90 days on macrophage function and mast cell degranulation. *Toxicol Lett*, 93(1), 73-82, 1997.
 - 13)Davidson PP, Dietary fat alteration of plasma cholinesterase response to malathion. *Toxicology*, 5, 113-115, 1975.
 - 14)Shigaeva MKh, Savitskaia IS, Comparative study of the mutagenic activity of organophosphate insecticides on bacteria. *Tsitol Genet*, 15(3), 68-72, 1981.
 - 15)Kumar D, Khan PK, Sinha SP, Cytogenetic toxicity and no-effect limit dose of pesticides. *Food Chem Toxicol*, 33(4), 309-14, 1995.
 - 16)Pluth JM, Nicklas JA, O'Neill JP, Albertini RJ, Increased frequency of specific genomic deletions resulting from in vitro malathion exposure. *Cancer Res*, 56(10), 2393-9, 1996.
 - 17)Balaji M, Sasikala K, Cytogenetic effect of malathion in in vitro culture of human peripheral blood. *Mutat Res*, 301(1), 13-7, 1993.
 - 18)Nicholas AH, Vienne M, van den Berghe H, Induction of sister-chromatid exchanges in cultured human cells by an organophosphorous insecticide: malathion. *Mutat Res*, 67(2), 167-72, 1979.
 - 19)Chen HH, Hsueh JL, Sirianni SR, Huang CC, Induction of sister-chromatid exchanges and cell cycle delay in cultured mammalian cells treated with eight organophosphorus pesticides. *Mutat Res*, 88(3), 307-16, 1981.
 - 20)Titenko-Holland N, Windham G, Kolachana P, Reinisch F, Parvatham S, Osorio AM, Smith MT, Genotoxicity of malathion in human lymphocytes assessed using the micronucleus assay in vitro and in vivo: a study of malathion-exposed workers. *Mutat Res*, 388(1), 85-95, 1997.
 - 21)Salvadori DM, Ribeiro LR, Pereira CA, Becak W, Cytogenetic effects of malathion insecticide

- on somatic and germ cells of mice. *Mutat Res*, 204(2), 283-7, 1988.
- 22)Dulout FN, Pastori MC, Olivero OA, Malathion-induced chromosomal aberrations in bone-marrow cells of mice: dose-response relationships. *Mutat Res*, 122(2), 163-7, 1983.
- 23)Dzwonkowska A, Hubner H, Induction of chromosomal aberrations in the Syrian hamster by insecticides tested in vivo. *Arch Toxicol*, 58(3), 152-6, 1986.
- 24)Dulout FN, Olivero OA, von Guradze H, Pastori MC, Cytogenetic effect of malathion assessed by the micronucleus test. *Mutat Res*, 105(6), 413-6, 1982.
- 25)Griffin DE 3d, Hill WE, In vitro breakage of plasmid DNA by mutagens and pesticides. *Mutat Res*, 52(2), 161-9, 1978.
- 26)Ma TH, Anderson VA, Harris MM, Bare JL, Tradescantia-Micronucleus (Trad-MCN) test on the genotoxicity of malathion. *Environ Mutagen*, 5(2), 127-37, 1983.
- 27)Flessel P, Quintana PJ, Hooper K, Genetic toxicity of malathion: a review. *Environ Mol Mutagen*, 22(1), 7-17, 1993.
- 28)Izmerov et al, Toxicometric Parameters of Industrial Toxic Chemicals under Single Exposure. 56, 1982.
- 29)Proceedings of the Annual Meeting of the New Jersey Mosquito Extermination Association. 74, 155, 1957. (cited from RTECS)
- 30)Gigiena i Sanitaria, 56(2), 80-83, 1991.
- 31)Agricultural and Biological Chemistry. 27, 684, 1963. (cited from RTECS)

9. ニトロフェン (Nitrofen)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

ミシガン、ウィスコンシン、ミネソタ州で農作物に散布したニトロフェンによるヒトへの皮膚及び吸入暴露対策としての安全な方法を検討したところ、暴露量を一シーズン当たり 2500 µg 以下にすることが可能であった¹⁾。

先天性横隔膜ヘルニア及び食道閉鎖を持つ子供で、ニトロフェンと催奇形性及び甲状腺機能障害との関連は認められなかった²⁾。

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

Long-Evans ラットの甲状腺上皮小体を摘出した雌に nitrofen 15, 30mg/kg/日を 2 週間経口投与。血漿中 TSH レベルの抑制が認められた。甲状腺正常機能の雌ラットに nitrofen 250mg/kg を 1 回経口投与後の TSH レベルの測定では TRH を投与した後の TSH レベルが抑制される。妊娠 11 日に nitrofen 250mg/kg を 1 回経口投与すると胎児内 T4 レベルが抑制された³⁾。

Long-Evans ラットの妊娠 9, 10, 11 あるいは 12 日に nitrofen 150mg/kg を 1 回経口投与した時、妊娠 11 日投与群の胎児に水腎症が多発した。妊娠 11 日に nitrofen 0, 70, 115, 265, 400mg/kg を 1 回経口投与した時、横隔膜ヘルニア、水腎症奇形発現が用量に比例して増加した⁴⁾。

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

甲状腺機能低下、肝重量増加：ラット 腹腔 500mg/kg/日 3日間⁵⁾；T4 レベルの低下
肺形成不全及び甲状腺機能低下（胎児）：妊娠ラット 経口 100mg/rat⁶⁾；T3 及び T4
レベルの低下
総説⁷⁾

4) 腫瘍発生に関する情報

脾臓癌：ラット(雌) 混餌 1300ppm 78週間⁸⁾
肝癌：マウス 混餌 2348ppm 78週間⁹⁾
総説⁷⁾

5) 変異原性に関する情報

AMES 試験陽性：サルモネラ TA100 50 µg/プレート(±S9)¹⁰⁾
AMES 試験陽性：サルモネラ YG1026, YG1029 1 µg/プレート(+S9)¹¹⁾

6) 致死毒性に関する情報

LD50 740mg/kg ラット 経口¹²⁾
LD50 5g/kg ラット 経皮¹³⁾
LD50 450mg/kg マウス 経口¹²⁾

文献

- 1) Putnam AR, Willis MD, Binning LK, Boldt PF, Exposure of pesticide applicators to nitrofen: influence of formulation, handling systems, and protective garments. *J Agric Food Chem*, 31, 645-50, 1983.
- 2) Bos AP, Pattenier AM, Grobbee RE, Lindhout D, Tibboel D, Molenaar JC, Etiological aspects of congenital diaphragmatic hernia: results of a case comparison study. *Hum Genet*, 94, 445-6, 1994.
- 3) Manson JM, Brown T, Baldwin DM, Teratogenicity of nitrofen (2,4-dichloro-4'-nitrodiphenyl ether) and its effects on thyroid function in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol*, 73(2), 323-35, 1984.
- 4) Costlow RD, Manson JM, The heart and diaphragm: target organs in the neonatal death induced by nitrofen (2,4-dichlorophenyl-p-nitrophenyl ether). *Toxicology*, 20(2-3), 209-27, 1981.
- 5) Gray LE Jr, Kavlock RJ, The effects of the herbicide 2,4-dichlorophenyl-p-nitrophenyl ether (NIT) on serum thyroid hormones in adult female mice. *Toxicol Lett*, 15(2-3), 231-235, 1983.
- 6) Tovar JA, Qi B, Diez-Pardo JA, Alfonso LF, Arnaiz A, Alvarez FJ, Valls-I-Soler A, Morreale de Escobar G, Thyroid hormones in the pathogenesis of lung hypoplasia and immaturity induced in fetal rats by prenatal exposure to nitrofen. *J Pediatr Surg*, 32(9), 1295-1297, 1997.
- 7) Hurt SS, Smith JM, Hayes AW, Nitrofen: a review and perspective. *Toxicology*, 29(1-2), 1-37, 1983.
- 8) Milman HA, Ward JM, Chu KC, Pancreatic carcinogenesis and naturally occurring pancreatic neoplasma of rats and mice in the NCI carcinogenesis testing program. *J Environ Pathol Toxicol*, 1, 829-840, 1978.
- 9) NCI Working Group, Bioassay of nitrofen for possible carcinogenicity. National Cancer Institute Carcinogenesis Technical Report Series, 184, 1979.
- 10) Moriya M, Ohta T, Watanabe K, Miyazawa T, Kato K, Shirasu Y, Further mutagenicity studies on pesticides in bacterial reversion assay systems. *Mutat Res*, 116(3-4), 185-216, 1983.
- 11) 北森 成治, 除草剤クロルニトロフェン(CNP)の生物学的分解性とその分解生成物の変異原性に関する研究. *福岡医誌*, 86, 142-150, 1996.
- 12) Ivanova TP, The maximum permissible concentration of nitrophen in the air the working zone. *Hygiene and Sanitation*, 32(1), 20, 1967.
- 13) Kimbrough RD, Gaines TB, Linder RE, 2,4-Dichlorophenyl-p-nitrophenyl ether(TOK) - Effects on the lung maturation of rat fetus-. *Archives of Environmental Health*, 28, 316, 1974.

10 . オクタクロロスチレン (Octachlorostyrene)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

9 名の男性アルミニウム鑄造工場の従業員の血中オクタクロロスチレン濃度 (54.6ng/g lipid) は, 対照のヒトと比較して約 8 倍高い. しかし, 腎臓, 脾臓, 肝臓の機能には, 異常がなかった¹⁾.

塩化ビニールとマグネシウムのプラントの職業性暴露における 35 名の従業員の血中濃度は, 一般人と比べ高値を示した²⁾.

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

3) の項に甲状腺の組織学的変化の報告あり.

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

肝重量増加, 血液性状の変化 (コレステロール量増加), 肝ミクロソーム酵素量の変化, 甲状腺・肝・腎臓の組織学的変化: ラット 混餌 0.005-50ppm 12 ヶ月間³⁾

肝・腎・脾臓肥大, 血液性状の変化, 肝ミクロソーム酵素量の変化, 蓄積性: ラット 混餌 0.05-500ppm 13 週間⁴⁾

肝肥大, 薬物代謝酵素誘導, 肝・甲状腺の組織学的変化, 肝ミクロソーム酵素量の変化, 血液性状の変化: ラット 混餌 5-500ppm 28 日間⁵⁾

肝重量増加, 肝ミクロソーム酵素量の変化, 血液性状の変化: ラット 経口 1300-3710mg/kg 14 日後⁵⁾

薬物代謝酵素誘導: マウス 腹腔 200mg/kg/日 5 日間⁶⁾

その他: ラット・マウス・ウズラでポルフィリン症を示唆する報告あり^{7,8)}.

4) 腫瘍発生に関する情報

発癌 (-): ラット 混餌 50ppm 12 ヶ月³⁾
(鉄の併用投与で肝結節性過形成発生の報告あり⁷⁾)

5) 変異原性に関する情報

AMES 試験陰性: サルモネラ TA98, TA100 2-4000 µg/プレート (±S9)⁹⁾

6) 致死毒性に関する情報

LD >3710mg/kg ラット 経口 所見: 甲状腺萎縮⁵⁾

LC50 0.068mg/l (96 時間) boek: Nitocra spinipes (甲殻類) 水中暴露⁹⁾

文 献

- 1) Selden AI, Nygren Y, Westberg HB, Bodin LS, Hexachlorobenzene and octachlorostyrene in plasma of aluminium foundry workers using hexachloroethane for degassing. Occup Environ Med, 54, 613-8, 1997.

- 2) Lunde G, Bjorseth A, Human blood samples as indicators of occupational exposure to persistent chlorinated hydrocarbons. *Sci Total Environ*, 8, 241-6, 1977.
- 3) Chu I, Villeneuve DC, Secours VE, Valli VE, Leeson S, Shen SY, Long-term toxicity of octachlorostyrene in the rat. *Fundam Appl Toxicol*, 6, 69-77, 1986.
- 4) Chu I, Villeneuve DC, Secours VE, Yagminas A, Reed B, Valli VE, Octachlorostyrene: a 90-day toxicity study in the rat, *Fundam Appl Toxicol*, 4, 547-57, 1984.
- 5) Chu I, Secours VE, Villeneuve DC, Valli VE, Acute and subacute toxicity of octachlorostyrene in the rat. *J Toxicol Environ Health*, 10, 285-96, 1982.
- 6) Holme JA, Dybing E, Induction of liver microsomal cytochrome P-450 and associated monooxygenases by octachlorostyrene in inbred strains of mice. Lack of correlation with the murine Ah locus. *Biochem Pharmacol*, 31, 2523-9, 1982.
- 7) Smith AG, Carthew P, Francis JE, Ingebrigtsen K, Influence of iron on the induction of hepatic tumors and porphyria by octachlorostyrene in C57BL/10ScSn mice. *Cancer Lett*, 81, 145-50, 1994.
- 8) Smith AG, Francis JE, Bird I, Distinction between octachlorostyrene and hexachlorobenzene in their potentials to induce ethoxyphenoxazone deethylase and cause porphyria in rats and mice. *J Biochem Toxicol*, 1, 105-17, 1986.
- 9) Tarkpea M, Hagen I, Carlberg GE, Kolsaker P, Storflor H, Mutagenicity, acute toxicity, and bioaccumulation potential of six chlorinated styrenes. *Bull Environ Contam Toxicol*, 35(4), 525-30, 1985.

11 . ペンタクロロフェノール (Pentachlorophenol, PCP)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

職業的にあるいは家屋内の暴露によって、再生不良性貧血や赤血球形成不全、白血病等の血液疾患及びリンパ腫が認められる。発癌性に関する総説である¹⁾。

PCP 及びリンデンを暴露した女性は、副腎皮質の機能不全やリンパ球の機能低下がみられる²⁾。

PCP 暴露で免疫機能に関して、顕著な免疫不全はみられなかったが、高濃度暴露で 5%PHA (phytohemagglutinin) に対する反応の低下がみられ、弱い障害は否定できない。10 年以上の暴露で、肝細胞膜に対して軽度の障害を認める³⁾。

ログハウス内で暴露を受けた 38 名について免疫機能を調べたところ、T 細胞の活性化、自己免疫性、機能性の免疫抑制や B 細胞の障害がみられた⁴⁾。

履歴等の調査から、妊娠中に暴露を受けた女性の子に出生時の体重減少や身長伸びの抑制が認められる⁵⁾。

中国では住血吸虫の駆除のため PCP の Na 化合物が使用されているが、その中に PCDD や PCDF の不純物が含まれたまま散布された。血中や母乳中の濃度レベルの上昇がみられた⁶⁾。

ヒトにおける PCP の毒性に関する総説がある⁷⁾。

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

ヒトのプロゲステロンレセプターを導入した酵母を用いて 10nM progesterone と共に 100, 250, 500nM, 1, 2, 3 μ M 濃度の pentachlorophenol を添加した時、濃度依存的にプロゲステロンレセプターへ競合的に結合し、その 50% 阻害値 (IC50) は 1 μ M であった⁸⁾。

SD ラットの前立腺の cytosol を用いた試験で、pentachlorophenol はアンドロゲンレセプターへのトリチウムラベルテストステロンの結合を阻害する。また SD ラットの子宮の cytosol を用いた試験ではトリチウムラベルエストラジオールのエストロゲンレセプターへの結合を減少させた⁹⁾。

ヒツジ雌に pentachlorophenol 2mg/kg を週 2 回、43 日間経口投与した時、血清中サイロキシン濃度低下およびインシュリン濃度が上昇した¹⁰⁾。

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

pentachlorophenol は工業用、試薬用等により純度が異なり、その不純物として octachlorodibenzo-p-dioxin (OCDD), hexachlorodibenzo-p-dioxin (HCDD) などを含み、これら製品の違いにより試験成績も大きく異なる。以下では被験物質の Grade 別に記載した。

【Technical Grade】

血清中の下垂体・甲状腺ホルモン低下：ラット 経口 3mg/kg/日 (PCP の Na 塩) 28 日間¹¹⁾

貧血、肝・肺重量増加、胸腺重量減少、膀胱粘膜過形成、甲状腺ホルモン濃度の減少、

血液性状変化，肝薬物代謝酵素活性の増加：ウシ 混餌 20mg/kg/日 42 日間 さらに 15mg/kg/日 118 日間¹²⁾
肝重量増加・組織変化（空胞化，線維芽細胞・単核細胞の増加，変性，分裂像の増加，マクロファ - ジ等に褐色顆粒の蓄積）：ラット 混餌 20-500ppm 8 ヶ月間¹³⁾
肝ポルフィリン症，肝薬物代謝酵素活性の増加，肝肥大，体重増加抑制：ラット 混餌 20-500ppm 8 ヶ月間¹⁴⁾

【Commercial Grade (EC-7 など)】

肝・腎の着色化，血中 GPT 活性の上昇，新生児の生存率・体重減少：ラット 混餌 1-30mg/kg/日 12, 22-24 ヶ月間¹⁵⁾
肝・腎重量増加，肝細胞変性・壊死，血清 ALP 上昇・Alb 減少：ラット 混餌 3-30mg/kg/日 90 日間¹⁶⁾

【Pure Grade または Analytical Grade】

肝における重量増加・細胞腫大・酸化的 DNA 損傷・細胞増殖：マウス 混餌 0.03-0.12% 4 週間¹⁷⁾
血清中の下垂体・甲状腺ホルモン低下：ラット 経口 3mg/kg/日 28 日間¹¹⁾
甲状腺ホルモンの低下（血漿中 T4 濃度の低下）：ラット 腹腔 0.06mmol/kg 6 時間後¹⁸⁾
肝 glycogen 量減少・phosphorylase 活性上昇（投与 3 時間後：副腎皮質ホルモン関与），肝 glycogen 量増加・肝 glycogen 合成酵素上昇（投与 24 時間後）：ラット 経口 120mg/kg (PCP の Na 塩) 3, 24 時間後¹⁹⁾
甲状腺ホルモン濃度の低下，肝薬物代謝酵素活性の上昇：ウシ 混餌 20mg/kg/日 42 日間後 さらに 15mg/kg/日 118 日間¹²⁾
肝肥大，血液性状の変化（白血球数減少，尿素窒素量の増加）：ブタ 混餌 10-15mg/kg/日 15, 30 日間²⁰⁾
腎重量増加，肝腫大・組織変化は Technical Grade に比べ非常に軽度：ラット 混餌 20-500ppm 8 ヶ月間¹³⁾
肝薬物代謝酵素系のうち glucuronyl transferase 活性のみ上昇，体重増加抑制：ラット 混餌 500ppm 8 ヶ月間¹⁴⁾
肝・腎重量増加，肝組織・血清変化なし：ラット 混餌 30mg/kg/日 90 日間¹⁶⁾

【その他】

ヒト脂肪中に発見された palmitoylpentachlorophenol に選択的膀胱毒性（腺房細胞の空胞化・破壊）の報告あり²¹⁾。
総説²²⁻²⁶⁾

4) 腫瘍発生に関する情報

以下は被験物質の Grade 別に記載した。

【Technical Grade】

肝細胞腫瘍，副腎褐色細胞腫：マウス 混餌 100ppm 2年間^{27,28)}
肝細胞癌，血管肉腫：マウス 混餌 200ppm 2年間^{27,28)}

【EC-7 (Commercial Grade)】

肝細胞腫瘍，副腎褐色細胞腫：マウス 混餌 200ppm 2年間^{27,28)}
肝細胞癌，血管肉腫：マウス 混餌 600ppm 2年間^{27,28)}

上記の陽性報告以外に陰性報告^{15,29)}があるが，これらを IARC22)では有益な情報とみなしていない。

総説²²⁻²⁶⁾

5) 変異原性に関する情報

AMES 試験陰性：サルモネラ TA98，TA100，TA1535，TA1537，TA1538
max5000 µg/プレート (±S9)³⁰⁾

培養細胞変異原性試験陽性：チャイニーズハムスター V79 20 µM 24時間³¹⁾

染色体試験陰性：チャイニーズハムスター肺細胞 CHL 0.06mg/ml 24時間³²⁾

肝細胞の DNA 合成増加：マウス 経口 30mg/kg 48時間後³³⁾

総説³⁴⁾

6) 致死毒性に関する情報

LD50 78mg/kg	ラット	経口 ³⁵⁾
LD50 320mg/kg	ラット	経皮 ³⁶⁾
LD50 0.09g/kg	ラット	皮下 ³⁷⁾
LC50 355mg/m ³	ラット	吸入 ³⁸⁾
LD50 129mg/kg	マウス	経口 ³⁹⁾
LC50 225mg/m ³	マウス	吸入 ³⁸⁾
LD50 59mg/kg	マウス	腹腔 ³⁹⁾
LD50 294mg/kg	野生ネズミ	経口 ⁴⁰⁾
LD50 168mg/kg	ハムスター	経口 ⁴¹⁾
LC50 0.083mg/l (96時間)	サカナ (Notopterus notopterus)	水中暴露 ⁴²⁾

総説^{22-24,26,31)}

文 献

- 1) Roberts HJ, Pentachlorophenol-associated aplastic anemia, red cell aplasia, leukemia and other blood disorders. J Fla Med Assoc, 77(2), 86-90, 1990.
- 2) Gerhard I, Derner M, Runnebaum B, Prolonged exposure to wood preservatives induces endocrine and immunologic disorders in women. Am J Obstet Gynecol, 165(2), 487-8, 1991.
- 3) Colosio C, Maroni M, Barcellini W, Meroni P, Alcini D, Colombi A, Cavallo D, Foa V, Toxicological and immune findings in workers exposed to pentachlorophenol (PCP). Arch Environ Health, 48(2), 81-8, 1993.

- 4) McConnachie PR, Zahalsky AC, Immunological consequences of exposure to pentachlorophenol. *Arch Environ Health*, 46(4), 249-53, 1991.
- 5) Karmaus W, Wolf N, Reduced birthweight and length in the offspring of females exposed to PCDFs, PCP, and lindane. *Environ Health Perspect*, 103(12), 1120-5, 1995.
- 6) Schechter A, Jiang K, Papke O, Furst P, Furst C, Comparison of dibenzodioxin levels in blood and milk in agricultural workers and others following pentachlorophenol exposure in China. *Chemosphere*, 29(9-11), 2371-80, 1994.
- 7) Jorens PG, Schepens PJ, Human pentachlorophenol poisoning. *Hum Exp Toxicol*, 12(6), 479-95, 1993.
- 8) Tran DQ, Klotz DM, Ladlie BL, Ide CF, McLachlan JA, Arnold SF, Inhibition of progesterone receptor activity in yeast by synthetic chemicals. *Biochem Biophys Res Commun*, 229(2), 518-23, 1996.
- 9) Danzo BJ, Environmental xenobiotics may disrupt normal endocrine function by interfering with the binding of physiological ligands to steroid receptors and binding proteins. *Environ Health Perspect*, 105(3), 294-301, 1997.
- 10) Rawlings NC, Cook SJ, Waldbillig D, Effects of the pesticides carbofuran, chlorpyrifos, dimethoate, lindane, triallate, trifluralin, 2,4-D, and pentachlorophenol on the metabolic endocrine and reproductive endocrine system in ewes. *J Toxicol Environ Health*, 54(1), 21-36, 1998.
- 11) Jekat FW, Meisel ML, Eckard R, Winterhoff H, Effects of pentachlorophenol (PCP) on the pituitary and thyroidal hormone regulation in the rat. *Toxicol Lett*, 71, 9-25, 1994.
- 12) McConnell EE, Moore JA, Gupta BN, Rakes AH, Luster MI, Goldstein JA, Haseman JK, Parker CE, The chronic toxicity of technical and analytical pentachlorophenol in cattle. I. Clinicopathology. *Toxicol Appl Pharmacol*, 52, 468-90, 1980.
- 13) Kimbrough RD, Linder RE, The effect of technical and purified pentachlorophenol on the rat liver. *Toxicol Appl Pharmacol*, 46, 151-62, 1978.
- 14) Goldstein JA, Friesen M, Linder RE, Hickman P, Hass JR, Bergman H, Effects of pentachlorophenol on hepatic drug-metabolizing enzymes and porphyria related to contamination with chlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans. *Biochem Pharmacol*, 26, 1549-57, 1977.
- 15) Schwetz BA, Quast JF, Keeler PA, Humiston CG, Kociba RJ, Results of two-year toxicity and reproduction studies on pentachlorophenol in rats. *Environ Sci Res*, 12, 301-309, 1978.
- 16) Johnson RL, Gehring PJ, Kociba RJ, Schwetz BA, Chlorinated dibenzodioxins and pentachlorophenol. *Environ Health Perspect*, 5, 171-5, 1973.
- 17) Umemura T, Sai-Kato K, Takagi A, Hasegawa R, Kurokawa Y, Oxidative DNA damage and cell proliferation in the livers of B6C3F1 mice exposed to pentachlorophenol in their diet. *Fundam Appl Toxicol*, 30, 285-9, 1996.
- 18) Van den Berg KJ, van Raaij JA, Bragt PC, Notten WR, Interactions of halogenated industrial chemicals with transthyretin and effects on thyroid hormone levels in vivo. *Arch Toxicol* 65, 15-9, 1991.

- 19) Nishimura H, Effect of pentachlorophenol on hepatic glycogen metabolism in rats. *Nippon Eiseigaku Zasshi*, 39, 662-9, 1984.
- 20) Greichus YA, Libal GW, Johnson DD, Diagnosis and physiologic effects of pentachlorophenols on young pigs. Part I. Effects of purified pentachlorophenol. *Bull Environ Contam Toxicol*, 23, 418-22, 1979.
- 21) Ansari GA, Kaphalia BS, Boor PJ, Selective pancreatic toxicity of palmitoylpentachlorophenol. *Toxicology*, 46, 57-63, 1987.
- 22) IARC, Occupational exposures in insecticide application, and some pesticides. International Agency for Research on Cancer Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 53, 1991.
- 23) No authors listed, Pentachlorophenol. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, 104, 183-194, 1988.
- 24) IPCS, Pentachlorophenol. International Programme on Chemical Safety Environmental Health Criteria 71, 1987.
- 25) Ahlborg UG, Thunberg TM, Chlorinated phenols: occurrence, toxicity, metabolism, and environmental impact. *CRC Critical Reviews in Toxicology*, 7, 1-35, 1980.
- 26) IARC, Some Halogenated Hydrocarbons. International Agency for Research on Cancer Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, 20, 1979.
- 27) McConnell EE, Huff JE, Hejtmancik M, Peters AC, Persing R, Toxicology and carcinogenesis studies of two grades of pentachlorophenol in B6C3F1 mice. *Fundam Appl Toxicol*, 17, 519-32, 1991.
- 28) NTP, Toxicology and carcinogenesis studies of two pentachlorophenol technical-grade mixture in B6C3F1 mice (feed studies). National Toxicology Program Technical Report Series No. 349, 1989.
- 29) Innes JRM, Ulland, BM, Valerio, MG, Petrucelli, L Fishbein L, Hart ER, Pallotta AJ, Bates RR, Falk HL, Gart JJ, Klein M, Mitchell I, Peters J, Bioassay of pesticides and industrial chemicals for tumorigenicity in mice: a preliminary note. *J Natl Cancer Inst*, 42, 1101-14, 1969.
- 30) Moriya M, Ohta T, Watanabe K, Miyazawa T, Kato K, Shirasu Y, Further mutagenicity studies on pesticides in bacterial reversion assay systems. *Mutat Res*, 116(3-4), 185-216, 1983.
- 31) Jansson K, Jansson V, Induction of mutation in V79 Chinese hamster cells by tetrachlorohydroquinone, a metabolite of pentachlorophenol. *Mutat Res*, 260, 83-7, 1991.
- 32) 監修祖父尼俊雄, 染色体異常試験データ集 改訂1988版, (株エル・アイ・シー).
- 33) Miyagawa M, Takasawa H, Sugiyama A, Inoue Y, Murata T, Uno Y, Yoshikawa K, The in vivo-in vitro replicative DNA synthesis (RDS) test with hepatocytes prepared from male B6C3F1 mice as an early prediction assay for putative nongenotoxic (Ames-negative) mouse hepatocarcinogens. *Mutat Res*, 343, 157-183, 1995.
- 34) Seiler JP, Pentachlorophenol. *Mutat Res*, 257, 27-47, 1991.
- 35) Deichman W, Machle W, Kitzmiller K, Thomas VG, Acute and chronic effects of pentachlorophenol and sodium pentachlorophenate upon experimental animals. *J Pharmacol*

- Experi Thera, 76, 104-117, 1942.
- 36) Gaines TB, Acute toxicity of pesticides. *Toxicol Appl Pharmacol*, 14, 515-34, 1969.
 - 37) Deichmann WB, Mergard G, Comparative evaluation of methods employed to express the degree of toxicity of a compound. *J Ind Hyg Toxicol*, 30, 373-378, 1948.
 - 38) *Gigiena Truda i Professional i nye Zabolevaniya*(Russian), 13, 58-60, 1969.
 - 39) Renner G, Hopfer C, Gokel JM, Acute toxicity of pentachlorophenol, pentachloroanisole, tetrachlorohydroquinone, tetrachlorocatechol, tetrachlororesorcinol, tetrachlorodimethoxybenzenes and tetrachlorobenzenediol diacetates administered to mice. *Toxicol Environ Chemist*, 11, 37-50, 1985.
 - 40) Ahlborg Ulf G, Larsson K, Metabolism of tetrachlorophenols in the rat, *Archives of Toxicology*, 40, 63-74, 1978.
 - 41) Cabral JRP, Acute toxicity of pesticides in hamsters. *Toxicol Applied Pharm*, 48, A192, 1979.
 - 42) Verma SR, Synergism, antagonism, and additivity of phenol, pentachlorophenol, and dinitrophenol to a fish (*Notopterusnotopterus*) . *Arch Environ Contam Toxicol*, 10, 365-70, 1981.

12. トリフルラリン (Trifluralin)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

水や食物から検出される。職業的使用に際して空中に飛散する¹⁾。

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

ヒツジ雌の1-4年齢に trifluralin 17.5mg/kg を2日/週、42日間経口投与により血清中のコルチゾール濃度およびエストラジオール濃度の増加、LH濃度の減少を認めた²⁾。

Wistar ラットの妊娠6-15日に trifluralin (TFL) 0, 20, 100, 500mg/kg/日を経口投与。催奇形性認められず。チンチラウサギの妊娠6-18日に TFL 0, 4, 16, 60mg/kg/日を経口投与。催奇形性認められず。Wistar ラットの2世代試験で TFL 0, 200, 650, 2000ppm 添加飼料摂取。異常なし³⁾。

ICR マウスの妊娠6-15日に trifluralin 1.0g/kg/日を経口投与し、分娩後62-64日齢の子供の骨格変異について観察。88の骨格変異の指標のうち12の指標で無処置に比べ有意差を認めた⁴⁾。

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

T リンパ球の発生を阻害：ラット 経口 17.5mg/kg×2回/週 28日間⁵⁾

母体体重及び摂餌量減少，子の体重減少，組織変化(-)：ラット 経口 475, 1000mg/kg/日 妊娠6-15日間 20日で帝王切開及びウサギ 経口500mg/kg diet 妊娠6-18日間 28日で帝王切開⁶⁾

貧血，メトヘモグロビン血症，肝重量増加：ラット 混餌 5000mg/kg/日 13週間及びマウス 混餌 2500mg/kg diet 13週間³⁾

脂肪・小腸・皮膚の内側及び胃・尿がオレンジ色に変色，同じ投与量でも溶媒が多いほど毒性が強い：マウス 経口 0.375-10.0g/kg 14日後⁷⁾

体重減少，糸球体腎炎，血中尿素窒素及びアルカリホスファターゼの増加，赤血球及び白血球数の減少：総説¹⁾

4) 腫瘍発生に関する情報

発癌(-)：マウス 混餌 70, 285, 570mg/kg/日 24ヶ月間⁸⁾

発癌(-)：ラット 混餌 200, 800, 3200mg/kg/日 112週間³⁾

発癌(-)：マウス 混餌 50, 200, 800mg/kg/日 2年間³⁾

発癌(-)：イヌ 混餌 30, 150, 750mg/kg/日 12ヶ月間³⁾

肝細胞癌，胃癌，肺腫瘍：マウス 混餌 5200ppm 78週間⁹⁾

ベンゾピレン (BP) の肺及び胃腫瘍を抑制：マウス 混餌 1000, 2000ppm 14週間¹⁰⁾

リンパ腫，中皮腫：マウス 皮下または腹腔 0.5µg×13回 7ヶ月観察¹¹⁾

総説¹⁾

5) 変異原性に関する情報

AMES 試験陰性：サルモネラ TA98, TA100, TA1535, TA1537 400µg/プレート¹²⁾

姉妹染色分体交換試験 (SCE) 陰性：培養ヒトリンパ球 50 µg/ml 48 時間¹³⁾
 染色体試験陰性：チャイニーズハムスター卵巣細胞 CHO 30 µg/ml 21 時間¹²⁾
 染色体試験陰性：培養ヒトリンパ球 50 µg/ml 24 時間¹³⁾
 小核試験陰性：培養ヒトリンパ球 50 µg/ml 48 時間¹³⁾
 DNA 傷害：培養ヒトリンパ球 40 µg/ml 4 時間¹⁴⁾
 染色体試験陰性：チャイニーズハムスター肺細胞 CHL 4mg/ml 24 時間¹⁵⁾

6) 致死毒性に関する情報

LD50	1930mg/kg	ラット	経口 ³⁾
LC50	2800mg/m ³ /1 時間	ラット	吸入 ¹⁶⁾
LD50	>5g/kg	ラット	経皮 ¹⁷⁾
LD50	3197mg/kg	マウス	経口 ¹⁶⁾

文 献

- 1) IARC, Trifluralin. International Agency for Research on Cancer Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, 53, 1991.
- 2) Rawlings NC, Cook SJ, Waldbillig D, Effects of the pesticides carbofuran, chlorpyrifos, dimethoate, lindane, triallate, trifluralin, 2,4-D, and pentachlorophenol on the metabolic endocrine and reproductive endocrine system in ewes. *J Toxicol Environ Health*, 54(1), 21-36, 1998.
- 3) Ebert E, Leist KH, Hack R, Ehling G, Toxicology and hazard potential of trifluralin. *Food Chem Toxicol*, 30(12), 1031-44, 1992.
- 4) Beck SL, Assessment of adult skeletons to detect prenatal exposure to 2,4,5-T or Trifluralin in mice. *Teratology*, 23(1), 33-55, 1981.
- 5) Blakley BR, Yole MJ, Brousseau P, Boermans H, Fournier M, Effect of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid, trifluralin and triallate herbicides on immune function. *Vet Hum Toxicol*, 40(1), 5-10, 1998.
- 6) Byrd RA, Markham JK, Emmerson JL, Developmental toxicity of dinitroaniline herbicides in rats and rabbits. I. Trifluralin. *Fundam Appl Toxicol*, 26(2), 181-90, 1995.
- 7) Beck SL, Concentration and toxicity of trifluralin in CD-1 mice, presented intragastrically or intraperitoneally. *Bull Environ Contam Toxicol*, 20(4), 554-60, 1978.
- 8) Francis PC, Emmerson JL, Adams ER, Owen NV, Oncogenicity study of trifluralin in B6C3F1 mice. *Food Chem Toxicol*, 29(8), 549-55, 1991.
- 9) Robens JF, Carcinogenicity studies of selected herbicides. *Vet Hum Toxicol*, 22(5), 328-34, 1980.
- 10) Triano EA, Simpson JB, Kratky M, Lang WR, Triolo AJ, Protective effects of trifluralin on benzo(a)pyrene-induced tumors in A/J mice. *Cancer Res*, 45(2), 601-07, 1985.
- 11) Donna A, Betta PG, Gagliardi F, Ghiazza GF, Gallareto M, Gabutto V, Preliminary experimental contribution to the study of possible carcinogenic activity of two herbicides containing atrazine-simazine and trifluralin as active principles. *Pathologica*, 73, 707-21, 1981.

- 12) Garriott ML, Genotoxicity studies on the preemergence herbicide trifluralin. *Mutat Res*, 260, 187-93, 1991.
- 13) Ribas G, Genotoxic evaluation of the herbicide trifluralin on human lymphocytes exposed in vitro. *Mutat Res*, 371, 15-21, 1996.
- 14) Ribas G, Frenzilli G, Barale R, Marcos R, Herbicide-induced DNA damage in human lymphocytes evaluated by the single-cell gel electrophoresis (SCGE) assay. *Mutat Res*, 344, 41-54, 1995.
- 15) 監修 祖父尼俊雄, 染色体異常試験データ集 改訂 1988 版. 1999 発行, (株)エル・アイ・シー.
- 16) 塩野義製薬株式会社植物薬品開発部, 武田薬品工業株式会社アグロ事業部農薬研究所, トリフルラリンの毒性試験の概要. *日本農薬学会誌*, 16(3), 557-61, 1991.
- 17) Ben-Dyke R, Sanderson DM, Noakes ND, Acute toxicity data for pesticides. *World review of pest control*, 9, 119-27, 1970.

C. プラスチック可塑剤，樹脂関連物質

1) プラスチック可塑剤

1. フタル酸類全般 (Phthalate)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

ヒトの精子の運動性は，phthalate により直接影響を受ける．速度，直線性など作用のパターンは phthalate の種類により異なった¹⁾．

Polyvinylchloride (PVC) 加工工場の環境中の phthalate ester (PAE) の濃度は 0.02-2mg/m³ であった．従業員の尿から PAE の代謝物の有意な増加が認められたが，末梢神経や呼吸器系の異常は認められなかった²⁾．

透析患者の肝生検試料はペルオキシゾームの増殖を誘導した．このことから人間の健康におよぼす可塑剤の影響が懸念される．Phthalate ester の肝臓におよぼす影響についての総説³⁾．

ミルク，乳製品などの食品中の phthalate の濃度をまとめてある⁴⁾．

職業上およびその他の暴露の原因についての総説⁵⁾．

Phthalate に関する総説⁶⁾．

環境エストロゲンについての総説⁷⁾．

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

酵母およびヒト乳ガン細胞 (MCF-7) を用いてフタル酸類のエストロゲン活性を調べている．フタル酸類は非常に弱いエストロゲン活性を示した．それらの相対的な活性の強さは butyl benzyl phthalate (BBP) > dibutyl phthalate (DBP) > diisobutyl phthalate (DIBP) > diethyl phthalate (DEP) > diisononyl phthalate (DINP) の順であった⁸⁾．

Wistar ラット雄に -phthalic acid (PA) , dimethyl phthalate (DMP) , diethyl phthalate (DEP) , di-n-butyl phthalate (DBP) , di-iso-butyl phthalate (DIBP) , di-n-octyl phthalate (DOP) , di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) 各々2%添加飼料を1週間摂取．DBP , DIBP , DEHP 投与群で精巣萎縮．DBP , DIBP , DEHP 群の精巣中テストステロンの増加および Zn 濃度の低下⁹⁾．

SD ラットの妊娠 5 , 10 , 15 日に dimethyl phthalate (DMP) , dimethoxyethyl phthalate (DMEP) , diethyl phthalate (DEP) , dibutyl phthalate (DBP) , diisobutyl phthalate (DIBP) , butyl carbobutoxymethyl phthalate (BCBMP) , dioctyl phthalate (DOP) , di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) 各々 LD50 量の 1/10 , 1/5 , 1/3 量を腹腔内投与．Phthalate 類全てにおいて胎児体重有意に減少．DMEP 群に用量に比例した吸収胚の増加．DEP と DBP を除く処置群で外表奇形が 2.1-100%の範囲で発現．DOP と DEHP を除く処置群で骨格奇形が 13.8-100%の範囲で発現¹⁰⁾．

Wistar ラット雄の5週齢に mono-n-butyl phthalate (MBP) , mono-iso-butyl phthalate (MIBP) , mono-octyl phthalate (MOP) , mono-2-ethylhexyl phthalate (MEHP) 各々2%添加飼料を1週間摂取．MBP , MIBP , MEHP 投与群で精巣萎縮．MBP , MIBP で精巣中テストステ

ロン濃度増加。MBP, MIBP, MEHP 投与群で Zn濃度低下。MOP はテストステロン及び Zn 濃度に変化なし。ジエステルの結果と類似¹¹⁾。

フタレートエステル類の精巣障害に関する BIBRA (The British Industrial Biological Reserch Association) で行われた実験結果の概説¹²⁾。

総説；環境中の内分泌かく乱作用が疑われる物質の簡単なリストが載っている¹³⁾。

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

各化合物ごとに記載した。

4) 腫瘍発生に関する情報

各化合物ごとに記載した。

5) 変異原性に関する情報

各化合物ごとに記載した。

6) 致死毒性に関する情報

各化合物ごとに記載した。

文 献

- 1) Fredricsson B, Moller L, Pousette A, Westerholm R, Human sperm motility is affected by plasticizers and diesel particle extracts. *Pharmacol Toxicol*, 72(2), 128-33, 1993.
- 2) Nielsen J, Akesson B, Skerfving S, Phthalate ester exposure--air levels and health of workers processing polyvinylchloride. *Am Ind Hyg Assoc J*, 46(11), 643-7, 1985.
- 3) Ganning AE, Brunk U, Dallner G, Phthalate esters and their effect on the liver. *Hepatology*, 4(3), 541-7, 1984.
- 4) Gilbert J, The fate of environmental contaminants in the food chain. *Sci Total Environ*, 143(1), 103-11, 1994.
- 5) Fishbein L, Exposure from occupational versus other sources. *Scand J Work Environ Health*, 18 Suppl 1, 5-16, 1992.
- 6) Scowen P, The facts about the phthalates scare. *Prof Care Mother Child*, 6(5), 126-7, 1996.
- 7) Turner KJ, Sharpe RM, Environmental oestrogens--present understanding. *Rev Reprod*, 2(2), 69-73, 1997.
- 8) Catharine AH, Pirkko H, Malcolm GP, John PS, The estrogenic activity of phthalate esters in vitro. *Environ Health Perspect*, 105(8), 802-811, 1997.
- 9) Oishi S, Hiraga K, Testicular atrophy induced by phthalic acid esters: effect on testosterone and zinc concentrations. *Toxicol Appl Pharmacol*, 53(1), 35-41, 1980.
- 10) Singh AR, Lawrence WH, Autian J, Teratogenicity of phthalate esters in rats. *J Pharm Sci*, 61(1), 51-5, 1972.
- 11) Oishi S, Hiraga K, Testicular atrophy induced by phthalic acid monoesters: effects of zinc and testosterone concentrations. *Toxicology*, 15(3), 197-202, 1980.

- 12) Gangolli SD, Testicular effects of phthalate esters. *Environ Health Perspect*, 45, 77-84, 1982.
- 13) Sonnenschein C, Soto AM, An updated review of environmental estrogen and androgen mimics and antagonists. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 65(1-6), 143-50, 1998.

2 . フタル酸ブチルベンジル (Butyl benzyl phthalate)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

エストロゲン類似作用を持つ化合物の職業上の暴露と乳ガンの発生との関係を調査した . butyl benzyl phthalate はオッズ比を増加させなかった¹⁾ .

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

酵母およびヒト乳ガン細胞 (MCF-7) を用いた in vitro の系で butyl benzyl phthalate は弱いエストロゲン活性を示した²⁾ .

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

体重減少, 精細管萎縮及び精子数減少: ラット 混餌 25000ppm 10 週間³⁾

膀胱移行上皮過形成: ラット 混餌 24000ppm 2年間³⁾

ヒフ表皮肥厚 (有棘層増殖) 及び角化亢進: ラット 混餌 12000ppm 2年間³⁾

精巣, 前立腺及び精嚢萎縮, 骨髄細胞数減少: ラット 混餌 2.5% 14 日間⁴⁾; 血中 FSH, LH 上昇

胸腺萎縮, 精巣上体萎縮: ラット 混餌 5.0% 14 日間⁴⁾; 血中テストステロン低下
総説⁵⁾

4) 腫瘍発生に関する情報

膀胱腺癌細胞腺腫及び腺癌: ラット 混餌 12000ppm 2年間³⁾
総説⁵⁾

5) 変異原性に関する情報

AMES 試験陰性: サルモネラ TA100, TA98 max1000 µg/プレート (± S9)⁶⁾

形質転換増加: シリアンハムスター胚細胞 2 µg/ml 7日間⁷⁾

6) 致死毒性に関する情報

LD50 2330mg/kg ラット 経口⁵⁾

LD50 4170mg/kg マウス 経口⁵⁾

LD50 6700mg/kg ラット 経皮⁸⁾

LD50 6700mg/kg マウス 経皮⁸⁾

総説⁵⁾

文 献

- 1) Aschengrau A, Coogan PF, Quinn M, Cashins LJ, Occupational exposure to estrogenic chemicals and the occurrence of breast cancer: an exploratory analysis. Am J Ind Med, 34(1), 6-14, 1998.
- 2) Catharine AH, Pirkko H, Malcolm GP, John PS, The estrogenic activity of phthalate esters in vitro. Environ Health Perspect, 105(8), 802-811, 1997.

- 3) NTP, Toxicology and Carcinogenesis Studies of Butyl Benzyl Phthalate in F344/N Rats (Feed Studies) . National Toxicology Program Technical Report Series No. 458, 1997.
- 4) Agarwal DK, Maronpot RR, Lamb JC 4th, Kluwe WM, Adverse effects of butyl benzyl phthalate on the reproductive and hematopoietic systems of male rats. *Toxicology*, 35(3), 189-206, 1985.
- 5) IARC, Some Industrial Chemicals and Dyestuffs, Butyl benzyl phthalate. International Agency for Research on Cancer Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, 29, 1982.
- 6) Kozumbo WJ, Kroll R, Rubin RJ, Assessment of the mutagenicity of phthalate esters. *Environ Health Perspect*, 45, 103-9, 1982.
- 7) LeBoeuf RA, Kerckaert GA, Aardema MJ, Gibson DP, Brauninger R, Isfort RJ, The pH6.7 syrian hamster embryo cell transformation assay for assessing the carcinogenic potential of chemicals. *Mutat Res*, 356, 85-127, 1996.
- 8) *Gigiena I Sanitariya*, 36(6), 25-28, 1974.

3 . フタル酸ジブチル (Dibutyl phthalate)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

義歯から dibutyl phthalate が唾液中に溶出する¹⁾ .

Diethylhexyl phthalate (DEHP) および dibutyl phthalate は齧歯類で腎臓のペルオキシゾームの増殖を誘導し、嚢胞腎を引き起こす . 透析患者の嚢胞腎は知られており、透析は DEHP 暴露の原因となるところから、これら phthalate と嚢胞腎との関連が疑われる²⁾ .

職業上およびその他の暴露の原因についての総説³⁾ .

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

酵母およびヒト乳ガン細胞 (MDF-7) を用いた in vitro の系で dibutyl phthalate は弱いエストロゲン活性を示した⁴⁾ .

ICR マウス雄に dibutyl phthalate (DBP) , di-iso-butyl phthalate (DIBP) , di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) 各々2%添加飼料を1週間摂食 . DBP , DIBP , DEHP 投与のマウスでの精巣中 Zn 濃度有意に低下 , テストステロン量は DEHP 投与のみ有意に低下⁵⁾ .

Wistar ラット雄の5週齢に mono-n-butyl phthalate (MBP) , mono-iso-butyl phthalate (MIBP) , mono-octyl phthalate (MOP) , mono-2-ethylhexyl phthalate (MEHP) 各々2%添加飼料を1週間摂食 . MBP , MIBP , MEHP 投与群で精巣萎縮 . MBP , MIBP で精巣中テストステロン濃度増加 . MBP , MIBP , MEHP 投与群で Zn 濃度低下 . MOP はテストステロン及び Zn 濃度に変化なし . ジエステルの結果と類似⁶⁾ .

Wistar ラット雄に -phthalic acid (PA) , dimethyl phthalate (DMP) , diethyl phthalate (DEP) , di-n-butyl phthalate (DBP) , di-iso-butyl phthalate (DIBP) , di-n-octyl phthalate (DOP) , di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) 各々2%添加飼料を1週間摂食 . DBP , DIBP , DEHP 投与群で精巣萎縮 . DBP , DIBP , DEHP 群の精巣中テストステロンの増加および Zn 濃度の低下⁷⁾ .

SD ラットを用いた世代試験 . di-n-butyl phthalate (DBP) 0.1 , 0.5 , 1.0%添加飼料摂食 . F0 の DBP 暴露は1腹当たりの生児数および生児体重の減少を示した . また , DBP を雌のみ処置した子での体重減少がみられたが , 雄のみ処置では変化なし . F1 の交配による観察では 1.0%群で交配率 , 妊娠率が有意に低下 . また , 1%群の F1 雄の精巣上体の精子数 , 精巣での精子細胞数有意に減少 . 雌の生殖系に変化なし⁸⁾ .

SD ラットの妊娠3日-生後20日齢 (授乳期) まで di-n-butyl phthalate (DBP) 0 , 250 , 500 , 750mg/kg/日を経口投与 . 750mg 群で生児数減少 , 500 , 750mg 群雄生児の肛門生殖器官の距離短縮 . 精巣上体の欠失あるいは発育不全の雄生児が用量相関的に増加 . それは精巣の萎縮と生殖細胞の損失と関連していた . さらに尿道下裂および精巣の欠失 , 異所転位の雄が用量相関的に増加 . 膣開口 , 発情周期など雌への影響は見られていない . このことから DBP の抗アンドロゲン作用を示唆⁹⁾ .

Wistar ラットの妊娠7-15日に di-n-butyl phthalate (DBP) 0 , 0.5 , 0.63 , 0.75 , 1.0g/kg/日を経口投与 . 1.0g/kg 投与群では全ての胎児死亡 . 0.63 , 0.75g/kg 投与群で有意な着床後喪失の増加と胎児体重減少 . 0.75g/kg 投与群で奇形児 (口蓋裂) 発現頻度有意に増

加¹⁰⁾。

Wistar ラットの妊娠 7-15 日に butyl phthalate (BBP) 0, 0.5, 0.75, 1.0g/kg/日を経口投与。1.0g/kg 投与群では全ての胎児死亡。0.75g/kg 投与群では死亡胎および死亡児の増加と胎児体重の減少, および奇形胎児 (口蓋裂, 胸骨癒合) 有意に増加¹¹⁾。

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

精巣重量減少及び精細管の変性: ラット 経口 500mg/kg/日 15日間¹²⁾

精巣重量減少, 生殖細胞減少: ラット 経口 2000mg/kg 4日後¹³⁾

4) 腫瘍発生に関する情報

該当する文献は見いだせなかった。

5) 変異原性に関する情報

AMES 試験陰性: サルモネラ TA100, TA98 max1000 µg/プレート (±S9)¹⁴⁾

AMES 試験陰性: サルモネラ TA98, TA100, TA1535, TA1537 100-10000 µg/プレート (±S9)¹⁵⁾

AMES 試験陽性: サルモネラ TA100, TA1535 100-1500 µg/プレート (-S9)¹⁶⁾

染色体異常増加: チャイニーズハムスター線維芽細胞 CHL 30 µg/ml 24時間¹⁷⁾

6) 致死毒性に関する情報

LD50 8000mg/kg ラット 経口¹⁸⁾

LD50 5289mg/kg マウス 経口¹⁹⁾

LD50 6000mg/kg ラット 経皮²⁰⁾

LC50 4250mg/m³ ラット 吸入²¹⁾

文 献

- 1) Lygre H, Solheim E, Gjerdet NR, Berg E, Leaching of organic additives from dentures in vivo. Acta Odontol Scand, 51(1), 45-51, 1993.
- 2) Woodward KN, Phthalate esters, cystic kidney disease in animals and possible effects on human health: a review. Hum Exp Toxicol, 9(6), 397-401, 1990.
- 3) Catharine AH, Pirkko H, Malcolm GP, John PS, The estrogenic activity of phthalate esters in vitro. Environ Health Perspect, 105(8), 802-811, 1997.
- 4) Fishbein L, Exposure from occupational versus other sources. Scand J Work Environ Health, 18 Suppl 1, 5-16, 1992.
- 5) Oishi S, Hiraga K, Effect of phthalic acid esters on mouse testes. Toxicol Lett, 5(6), 413-6, 1980.
- 6) Oishi S, Hiraga K, Testicular atrophy induced by phthalic acid monoesters: effects of zinc and testosterone concentrations. Toxicology, 15(3), 197-202, 1980.
- 7) Oishi S, Hiraga K, Testicular atrophy induced by phthalic acid esters: effect on testosterone and zinc concentrations. Toxicol Appl Pharmacol, 53(1), 35-41, 1980.

- 8) Wine RN, Li LH, Barnes LH, Gulati DK, Chapin RE, Reproductive toxicity of di-n-butylphthalate in a continuous breeding protocol in Sprague-Dawley rats. *Environ Health Perspect*, 105(1), 102-7, 1997.
- 9) Mylchreest E, Cattley RC, Foster PM, Male reproductive tract malformations in rats following gestational and lactational exposure to Di(n-butyl) phthalate: an antiandrogenic mechanism? *Toxicol Sci*, 43(1), 47-60, 1998.
- 10) Ema M, Amano H, Itami T, Kawasaki H, Teratogenic evaluation of di-n-butyl phthalate in rats. *Toxicol Lett*, 69(2), 197-203, 1993.
- 11) Ema M, Itami T, Kawasaki H, Teratogenic evaluation of butyl benzyl phthalate in rats by gastric intubation. *Toxicol Lett*, 61(1), 1-7, 1992.
- 12) Srivastava SP, Srivastava S, Saxena DK, Chandra SV, Seth PK, Testicular effects of di-n-butyl phthalate (DBP): biochemical and histopathological alterations. *Arch Toxicol*, 64(2), 148-152, 1990.
- 13) Cater BR, Cook MW, Gangolli SD, Grasso P, Studies on dibutyl phthalate-induced testicular atrophy in the rat: effect on zinc metabolism. *Toxicol Appl Pharmacol*, 41(3), 609-618, 1977.
- 14) Kozumbo WJ, Kroll R, Rubin RJ, Assessment of the mutagenicity of phthalate esters. *Environ Health Perspect*, 45, 103-9, 1982.
- 15) Zeiger E, Haworth S, Mortelmans K, Speck W, Mutagenicity testing of di(2-ethylhexyl)phthalate and related chemicals in *Salmonella*. *Environ Mutagen*, 7(2), 213-32, 1985.
- 16) Agarwal DK, Lawrence WH, Nunez LJ, Autian J, Mutagenicity evaluation of phthalic acid esters and metabolites in *Salmonella typhimurium* cultures. *J Toxicol Environ Health*, 16(1), 61-9, 1985.
- 17) Ishidate M Jr., Odashima S, Chromosome tests with 134 compounds on chinese hamster cells in vitro - A screening for chemical carcinogens. *Mutat Res*, 48, 337-353, 1977.
- 18) Farm Chemicals Handbook, C101, 1991.
- 19) *Gigiena Truda I Professional'nye Zabolevaniya*, 17(11), 51, 1973. (cited from RTECS)
- 20) Izumerov, N.F. et al, Toxicometric parameters of industrial toxic chemicals under single exposure, Moscow, Centre of International Projects, GKNT, 1982, 44, 1982. (cited from RTECS)
- 21) *Gigiena Truda I Professional'nye Zabolevaniya*, 17(8), 26-30, 1973.

4 . フタル酸ジシクロヘキシル (Dicyclohexyl phthalate)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

義歯から dicyclohexyl phthalate が唾液中に溶出する可能性がある¹⁾ .

ポリプロピレン製の包装用フィルムの表面に印刷されたインクに含まれる dicyclohexyl phthalate が、フィルムの裏面に接触している食品に移行する²⁾ .

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

3) の項に精細管萎縮の報告あり

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

肝細胞小葉中心性腫大：ラット 経口 1500mg/kg/日 7日間³⁾

精巣精細管萎縮：ラット 経口 2500mg/kg/日 7日間³⁾

4) 腫瘍発生に関する情報

該当する文献は見いだせなかった .

5) 変異原性に関する情報

AMES 試験陰性：サルモネラ TA98 , TA100 , TA1535 , TA1537 100-10000 µg/プレート(± S9)⁴⁾

6) 致死毒性に関する情報

LD50 30ml/kg ラット 経口⁵⁾

文 献

- 1) Lygre H, Solheim E, Gjerdet NR, Berg E, Leaching of organic additives from dentures in vivo. Acta Odontol Scand, 51(1), 45-51, 1993.
- 2) Castle L, Mayo A, Gilbert J, Migration of plasticizers from printing inks into foods. Food Addit Contam, 6(4), 437-43, 1989.
- 3) Lake BG, Foster JR, Collins MA, Stubberfield CR, Gangolli SD, Srivastava SP, Studies on the effects of orally administered dicyclohexyl phthalate in the rat. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh), 51(3), 217-226, 1982.
- 4) Zeiger E, Haworth S, Mortelmans K, Speck W, Mutagenicity testing of di(2-ethylhexyl)phthalate and related chemicals in Salmonella. Environ Mutagen, 7(2), 213-32, 1985.
- 5) Krauskopf LG, Studies on the toxicity of phthalates via ingestion. Environmental Health Perspectives, 3, 61-72, 1973.

5 . フタル酸ジエチルヘキシル (Diethylhexyl phthalate)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

新生児が体外循環酸化装置の回路から高濃度の diethylhexyl phthalate (DEHP) の暴露を受け、壊死性の小児結腸炎や胆汁分泌停止の症状を呈した¹⁾。

Polyvinylchloride (PVC) チューブから DEHP の暴露を受けた未熟児が肺の障害を起こした²⁾。

DEHP は新生児の体外循環酸化装置の回路から溶出するが、血漿中の DEHP の濃度は低く、短時間暴露では毒性の問題はないとする報告³⁾。

粒子に吸着したエアロゾルとしての DEHP の暴露は非常に大きな問題である。DEHP は加水分解されて mono(2-ethylhexyl)phthalate (MEHP) になり、喘息の症状を引き起こす⁴⁾。

DEHP および DBP は齧歯類で腎臓のペルオキシゾームの増殖を誘導し、嚢胞腎を引き起こす。透析患者の嚢胞腎は知られており、透析は DEHP 暴露の原因となるところから、これら phthalate と嚢胞腎との関連が疑われる⁵⁾。

血液透析患者は相当量の DEHP またはその代謝物の暴露を受けている。透析患者の掻痒症 (uraemic pruritus) と DEHP の間に直接の関連性は見られなかった⁶⁾。

腹膜透析患者は PVC チューブを通じて定期的に無視できない量の phthalate ester の誘導体、主に、mono(2-ethylhexyl) phthalate と phthalic acid の暴露を受けている⁷⁾。

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

ICR マウス雄に dibutyl phthalate (DBP), di-iso-butyl phthalate (DIBP), di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) 各々2%添加飼料を1週間摂食。DBP, DIBP, DEHP 投与のマウスでの精巢中 Zn 濃度有意に低下、テストステロン量は DEHP 投与のみ有意に低下⁸⁾。

Wistar ラット雄に -phthalic acid (PA), dimethyl phthalate (DMP), diethyl phthalate (DEP), di-n-butyl phthalate (DBP), di-iso-butyl phthalate (DIBP), di-n-octyl phthalate (DOP), di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) 各々2%添加飼料を1週間摂食。DBP, DIBP, DEHP 投与群で精巢萎縮。DBP, DIBP, DEHP 群の精巢中テストステロンの増加および Zn 濃度の低下⁹⁾。

Wistar ラット雄に Di-(2-ethyl-hexyl) phthalate 1.25g/kg/日を5日間腹腔内投与。血漿中テストステロン量の低下。HCG 刺激後のレベルも同様に低下¹⁰⁾。

ddy マウス (但し雄は CBA マウス) の妊娠 6, 7, 8, 9 または 10 日に di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) の LD50 値 (30ml/kg) の 1/30, 1/12, 1/6, 1/4, 1/3, 1/1 量を各々1回経口投与。妊娠 7 日の 2.5ml/kg および妊娠 8 日の 7.5ml/kg 投与群で外表および骨格奇形高頻度に発現。妊娠 7, 8 または 9 日に mono-(2-ethylhexyl)phthalate (MEHP) の LD50 値 (1.5ml/kg) の 1/15, 1/3, 2/3 量を各々1回経口投与。妊娠 8 日の 0.5 および 1.0ml/kg 投与群で外表および骨格奇形発現¹¹⁾。

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

精巢重量減少：ラット 混餌 2% 10日間¹²⁾

精細管萎縮：ラット 混餌 25000ppm 13 週間¹³⁾
精細管生殖細胞障害：ラット 経口 250mg/kg 30 日間¹⁴⁾
精細管萎縮及びセルトリ細胞空胞化，甲状腺ろ胞縮小及びコロイド減少：ラット 混餌 500ppm 13 週間¹⁵⁾
精細管萎縮及び成熟精子の減少：ラット 混餌 1% 2 週間¹⁶⁾
精巣重量減少：ラット 混餌 2% 2 週間¹⁶⁾
下垂体好塩基細胞腫大：ラット 混餌 0.2% 17 週間¹⁶⁾
肝重量増加：ラット 混餌 20000ppm 3 日間¹⁷⁾
肝脂肪変性：ラット 混餌 20000ppm 10 日間¹⁷⁾
総説¹⁸⁻²⁰⁾

4) 腫瘍発生に関する情報

肝細胞癌及び肝腫瘍性結節：ラット 混餌 6000ppm 2 年間¹⁴⁾
肝細胞癌及び肝腫瘍性結節：マウス 混餌 3000ppm 2 年間¹⁴⁾
総説^{20,21)}

5) 変異原性に関する情報

AMES 試験陰性：サルモネラ TA100, TA98 max1000 µg/プレート(±S9)²²⁾
AMES 試験陰性：サルモネラ TA98, TA100, TA1535, TA1537 100-10000 µg/プレート(±S9)²³⁾
AMES 試験陽性：サルモネラ TA100 5mg/プレート(+S9)²⁴⁾
ウィングスポットテストで突然変異増加：ショウジョウバエ 混餌 200mM 48 時間²⁵⁾
姉妹染色分体交換 (SCE) 増加：培養ヒト末梢血リンパ球 50 µM (+ラット肝細胞) 時間不明²⁶⁾
染色体異常増加：シリアンハムスター胚細胞 1 µM (+S9) 24 時間²⁷⁾
形質転換増加：シリアンハムスター胚細胞 0.625 µg/ml 7 日間²⁸⁾
胚細胞の染色体異常，形質転換増加：妊娠シリアンハムスター 経口 7500mg/kg 24 時間²⁴⁾
精子形態異常試験陽性：ラット 混餌 20000ppm 60 日間²⁹⁾
肝臓，腎臓の DNA 損傷増加：ラット 1.2% 12 ヶ月³⁰⁾
肝細胞の DNA 合成増加：マウス 経口 1000mg/kg 24 時間後³¹⁾
肝細胞の DNA 合成増加：ラット 経口 0.5mmole/kg 28 時間後³²⁾
肝細胞の DNA 合成増加：マウス 混餌 12000ppm 24 週間³³⁾

6) 致死毒性に関する情報

LD50 30.6g/kg ラット 経口³⁴⁾
LD50 1500mg/kg マウス 経口³⁵⁾
LDLo 4000mg/kg ラット，マウス 経皮³⁶⁾
LD50 30.7g/kg ラット 腹腔³⁴⁾

文 献

- 1) Plonait SL, Nau H, Maier RF, Wittfoht W, Obladen M, Exposure of newborn infants to di-(2-ethylhexyl)-phthalate and 2-ethylhexanoic acid following exchange transfusion with polyvinylchloride catheters. *Transfusion*, 33(7), 598-605, 1993.
- 2) Roth B, Herkenrath P, Lehmann HJ, Ohles HD, Homig HJ, Benz-Bohm G, Kreuder J, Younossi-Hartenstein A, Di-(2-ethylhexyl)-phthalate as plasticizer in PVC respiratory tubing systems: indications of hazardous effects on pulmonary function in mechanically ventilated, preterm infants. *Eur J Pediatr*, 147(1), 41-6, 1988.
- 3) Karle VA, Short BL, Martin GR, Bulas DI, Getson PR, Luban NL, O'Brien AM, Rubin RJ, Extracorporeal membrane oxygenation exposes infants to the plasticizer, di(2-ethylhexyl)phthalate. *Crit Care Med*, 25(4), 696-703, 1997.
- 4) Oie L, Hersoug LG, Madsen JO, Residential exposure to plasticizers and its possible role in the pathogenesis of asthma. *Environ Health Perspect*, 105(9), 972-8, 1997.
- 5) Woodward KN, Phthalate esters, cystic kidney disease in animals and possible effects on human health: a review. *Hum Exp Toxicol*, 9(6), 397-401, 1990.
- 6) Mettang T, Thomas S, Kiefer T, Fischer FP, Kuhlmann U, Wodarz R, Rettenmeier AW, Uraemic pruritus and exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 11(12), 2439-43, 1996.
- 7) Mettang T, Thomas S, Kiefer T, Fischer FP, Kuhlmann U, Wodarz R, Rettenmeier AW, The fate of leached di(2-ethylhexyl)phthalate in patients undergoing CAPD treatment. *Perit Dial Int*, 16(1), 58-62, 1996.
- 8) Oishi S, Hiraga K, Effect of phthalic acid esters on mouse testes. *Toxicol Lett*, 5(6), 413-6, 1980.
- 9) Oishi S, Hiraga K, Testicular atrophy induced by phthalic acid esters: effect on testosterone and zinc concentrations. *Toxicol Appl Pharmacol*, 53(1), 35-41, 1980.
- 10) Oishi S, Hiraga K, Effect of phthalic acid esters on gonadal function in male rats. *Bull Environ Contam Toxicol*, 21(1-2), 65-7, 1979.
- 11) Yagi Y, Nakamura Y, Tomita I, Tsuchikawa K, Shimoi N, Teratogenic potential of di- and mono-(2-ethylhexyl)phthalate in mice. *J Environ Pathol Toxicol*, 4(2-3), 533-44, 1980.
- 12) Oishi S, Hiraga K, Toxicological and endocrinological investigations of short-term effects of administering di-2-ethylhexylphthalate(DEHP). *Ann Rep Tokyo Metr Res Lab*, 28-2, 131-138, 1975.
- 13) Kluwe WM, Carcinogenic potential of phthalic acid esters and related compounds: structure-activity relationships. *Environ Health Perspect*, 65, 271-278, 1986.
- 14) Parmar D, Srivastava SP, Singh GB, Seth PK, Testicular toxicity of di(2-ethylhexyl)phthalate in developing rats. *Vet Hum Toxicol*, 37(4), 310-313, 1995.
- 15) Poon R, Lecavalier P, Mueller R, Valli VE, Procter BG, Chu I, Subchronic oral toxicity of di-n-octyl phthalate and di(2-Ethylhexyl) phthalate in the rat. *Food Chem Toxicol*, 35, 225-239, 1997.
- 16) Gray TJB, Butterworth KR, Gaunt IF, Grasso P, Gangolli, SD, Short-term toxicity study of

- di-(2-Ethylhexyl) phthalate in rats. *Fd Cosmet Toxicol*, 15, 389-399, 1977.
- 17) Mann AH, Price SC, Mitchell FE, Grasso P, Hinton RH, Bridges JW, Comparison of the short-term effects of di(2-ethylhexyl) phthalate, di(n-hexyl) phthalate, and di(n-octyl) phthalate in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 77(1), 116-132, 1985.
 - 18) Ganning AE, Brunk U, Dallner G, Phthalate esters and their effect on the liver. *Hepatology*, 4(3), 541-547, 1984.
 - 19) 大塚琢磨, 他, 医療用塩化ビニル樹脂の可塑剤フタル酸エステル - 主に DEHP - の安全性. 衛生試験所報告, 93 号, 1-25, 1975.
 - 20) IARC, Some Industrial Chemicals and Dyestuffs, di(2-ethylhexyl) phthalate. International Agency for Research on Cancer Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, 29, 1982.
 - 21) Huber WW, Grasl-Kraupp B, Schulte-Hermann R, Hepatocarcinogenic potential of di(2-ethylhexyl)phthalate in rodents and its implications on human risk. *Crit Rev Toxicol*, 26(4), 365-481, 1996.
 - 22) Kozumbo WJ, Kroll R, Rubin RJ, Assessment of the mutagenicity of phthalate esters. *Environ Health Perspect*, 45, 103-9, 1982.
 - 23) Zeiger E, Haworth S, Mortelmans K, Speck W, Mutagenicity testing of di(2-ethylhexyl)phthalate and related chemicals in Salmonella. *Environ Mutagen*, 7(2), 213-32, 1985.
 - 24) Tomita I, Nakamura Y, Aoki N, Inui N, Mutagenic/carcinogenic potential of DEHP and MEHP. *Environ Health Perspect*, 45, 119-25, 1982.
 - 25) Graf U, Frei H, Kagi A, Katz AJ, Wurgler FE, Thirty compounds tested in the Drosophila wing spot test. *Mutat Res*, 222(4), 359-73, 1989.
 - 26) Lindahl-Kiessling K, Karlberg I, Olofsson AM, Induction of sister-chromatid exchanges by direct and indirect mutagens in human lymphocytes, co-cultured with intact rat liver cells. Effect of enzyme induction and preservation of the liver cells by freezing in liquid nitrogen. *Mutat Res*, 211(1), 77-87, 1989.
 - 27) Tsutsui T, Watanabe E, Barrett JC, Ability of peroxisome proliferators to induce cell transformation, chromosome aberrations and peroxisome proliferation in cultured Syrian hamster embryo cells. *Carcinogenesis*, 14(4), 611-8, 1993.
 - 28) LeBoeuf RA, Kerckaert GA, Aardema MJ, Gibson DP, Brauninger R, Isfort RJ, The pH6.7 syrian hamster embryo cell transformation assay for assessing the carcinogenic potential of chemicals. *Mutat Res*, 356, 85-127, 1996.
 - 29) Agarwal DK, Eustis S, Lamb JC 4th, Reel JR, Kluwe WM, Effects of di(2-ethylhexyl) phthalate on the gonadal pathophysiology, sperm morphology, and reproductive performance of male rats. *Environ Health Perspect*, 65, 343-50, 1986.
 - 30) Takagi A, Sai K, Umemura T, Hasegawa R, Kurokawa Y, Relationship between hepatic peroxisome proliferation and 8-hydroxydeoxyguanosine formation in liver DNA of rats following long-term exposure to three peroxisome proliferators; di(2-ethylhexyl) phthalate, aluminium clofibrate and simfibrate. *Cancer Lett*, 53(1), 33-8, 1990.

- 31) Miyagawa M, Takasawa H, Sugiyama A, Inoue Y, Murata T, Uno Y, Yoshikawa K, The in vivo-in vitro replicative DNA synthesis (RDS) test with hepatocytes prepared from male B6C3F1 mice as an early prediction assay for putative nongenotoxic (Ames-negative) mouse hepatocarcinogens. *Mutat Res*, 343, 157-183, 1995.
- 32) Busser MT, Lutz WK, Stimulation of DNA synthesis in rat and mouse liver by various tumor promoters. *Carcinogenesis*, 8(10), 1433-7, 1987.
- 33) Ward JM, Hagiwara A, Anderson LM, Lindsey K, Diwan BA, The chronic hepatic or renal toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate, acetaminophen, sodium barbital, and phenobarbital in male B6C3F1 mice: autoradiographic, immunohistochemical, and biochemical evidence for levels of DNA synthesis not associated with carcinogenesis or tumor promotion. *Toxicol Appl Pharmacol*, 96(3), 494-506, 1988.
- 34) Shaffer CB, Carpenter CP, Smyth HF, Acute and Subacute Toxicity of Di(2-ethylhexyl)Phthalate with Note upon its Metabolism. *J Industrial Hygiene and Toxicology*, 27(5), 130-135, 1945.
- 35) *Toksikologiya Novykh Promyshlennykh Khimicheskikh Veshchestv*, 2, 59-69, 1961.
- 36) *Gigiena I Sanitariya*, 45(6), 35-37, 1980.

6 . フタル酸ジエチル (Diethyl phthalate)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

熱可塑性工業の従業員 15 名が溶接作業の diethyl phthalate を含む蒸気の暴露を受けた . 血清中のイソトランスフェリン比の増加 , 赤血球および血小板容積の低下が見られた¹⁾ .

Diethyl phthalate に関する総説²⁾ .

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

酵母およびヒト乳ガン細胞 (MCF-7) を用いた in vitro の系で diethyl phthalate は弱いエストロゲン活性を示した³⁾ .

3) の項に精巣間質細胞変性の報告あり

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

精巣間質細胞変性 (電顕的) : ラット 経口 2g/kg/日 2 日間⁴⁾

4) 腫瘍発生に関する情報

発癌 (-) : マウス 塗布 30 μ l (37 μ g) /日 5 日/週 103 週間⁵⁾

発癌 (-) : ラット 塗布 300 μ l (369 μ g) /日 5 日/週 103 週間⁵⁾

5) 変異原性に関する情報

AMES 試験陰性 : サルモネラ TA98 , TA100 , TA1535 , TA1537 100-10000 μ g/プレート (\pm S9)⁶⁾

AMES 試験陽性 : サルモネラ TA100 500 μ g/プレート (- S9)⁷⁾

AMES 試験陽性 : サルモネラ TA100 , TA1535 100-1500 μ g/プレート (- S9)⁸⁾

6) 致死毒性に関する情報

LD50 8600mg/kg ラット 経口⁹⁾

LD50 6172mg/kg マウス 経口¹⁰⁾

LD50 1.11g/kg マウス 腹腔¹¹⁾

文 献

- 1) Beving HF, Petren S, Vesterberg O, Increased isotransferrin ratio and reduced erythrocyte and platelet volumes in blood from thermoplastic industry workers. Ann Occup Hyg, 34(4), 391-7, 1990.
- 2) Kamrin MA, Mayor GH, Diethyl phthalate: a perspective. J Clin Pharmacol, 31(5), 484-9, 1991.
- 3) Catharine AH, Pirkko H, Malcolm GP, John PS, The estrogenic activity of phthalate esters in vitro. Environ Health Perspect, 105(8), 802-811, 1997.
- 4) Jones HB, Garside DA, Liu R, Roberts JC, The influence of phthalate esters on Leydig cell

- structure and function in vitro and in vivo. *Exp Mol Pathol*, 58(3), 179-93, 1993.
- 5) NTP, Toxicology and carcinogenesis studies of diethylphthalate in F344/N rats and B6C3F1 mice(dermal studies) with dermal initiation/promotion study of diethylphthalate and dimethylphthalate in male Swiss(CD-1) mice. National toxicology Program Technical Report Series No.429, 1995.
 - 6) Zeiger E, Haworth S, Mortelmans K, Speck W, Mutagenicity testing of di(2-ethylhexyl)phthalate and related chemicals in Salmonella. *Environ Mutagen*, 7(2), 213-32, 1985.
 - 7) Kozumbo WJ, Kroll R, Rubin RJ, Assessment of the mutagenicity of phthalate esters. *Environ Health Perspect*, 45, 103-9, 1982.
 - 8) Agarwal DK, Lawrence WH, Nunez LJ, Autian J, Mutagenicity evaluation of phthalic acid esters and metabolites in Salmonella typhimurium cultures. *J Toxicol Environ Health*, 16(1), 61-9, 1985.
 - 9) *Gigiena Truda I Professional'nye Zabolevaniya*, 24(3), 25-28, 1980.
 - 10) *Gigiena Truda I Professional'nye Zabolevaniya*, 17(11), 51-53, 1973.
 - 11) Gesler RM, Toxicology of di-2-ethylhexyl phthalate and other phthalic acid ester plasticizers. *Environ Health Perspect*, 3, 73-79, 1973.

7. フタル酸ジヘキシル (Dihexyl phthalate)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

該当する文献は見いだせなかった。

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

雄ラットに dihexyl phthalate 2%を含む餌で3-21日間飼育すると3日目以降で血清中のトリヨードサイロニン (T3) 濃度は変わらないが、サイロキシン (T4) 濃度が低下¹⁾。

雌雄のマウスを同居させて dihexyl phthalate 0.3, 0.6, 1.2%添加飼料で7日間飼育すると全濃度の添加飼料摂取群で妊娠率の著しい低下、同腹児数と生児数の著しい減少を認めた。また1.2%群の雌と対照群の雄または1.2%の雄と対照群の雌を同居させると妊娠率の著しい低下を示した。1.2%群の雄では肝臓重量の増加および体重、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、前立腺、輸精管の重量減少、精子運動能および精子濃度の低下。1.2%群の雌では体重、腎臓および副腎の重量減少、肝臓重量の増加を認めた²⁾。

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

肝脂肪変性及び肝細胞壊死：ラット 混餌 20000ppm 10日間³⁾

4) 腫瘍発生に関する情報

該当する文献は見いだせなかった。

5) 変異原性に関する情報

AMES 試験陰性：サルモネラ TA98, TA100, TA1535, TA1537 100-10000 µg/プレート (± S9)⁴⁾

6) 致死毒性に関する情報

LD50 29600mg/kg ラット 経口⁵⁾
LD50 20ml/kg ウサギ 経皮⁵⁾
LD50 >33000mg/kg ラット 投与経路不明⁶⁾
LD50 22500mg/kg マウス 投与経路不明⁶⁾

文 献

- 1) Hinton RH, Mitchell FE, Mann A, Chescoe D, Price SC, Nunn A, Grasso P, Bridges JW, Effects of phthalic acid esters on the liver and thyroid. Environ Health Perspect, 70, 195-210, 1986.
- 2) Lamb IV JC, Chapin RE, Teague J, Lawton AD, Reel JR, Reproductive effects of four phthalic acid esters in the mouse. Toxicol Appl Pharmacol, 88, 255-269, 1987.
- 3) Mann AH, Price SC, Mitchell FE, Grasso P, Hinton RH, Bridges JW, Comparison of the short-term effects of di(2-ethylhexyl) phthalate, di(n-hexyl) phthalate, and di(n-octyl) phthalate in rats. Toxicol Appl Pharmacol, 77(1), 116-132, 1985.

- 4) Zeiger E, Haworth S, Mortelmans K, Speck W, Mutagenicity testing of di(2-ethylhexyl)phthalate and related chemicals in Salmonella. *Environ Mutagen*, 7(2), 213-32, 1985.
- 5) Smyth HF, Chrpenter CP, Weil CS, Pozzani UC, Range-finding toxicity data, List V. *Industrial Hygiene and Occupational Medicine*, 10, 61-68, 1954.
- 6) *Gigiena I Sanitariya*, 55(9), 26, 1990. (cited from RTECS)

8 . フタル酸ジ-n-ペンチル (Di-n-pentyl phthalate)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

該当する文献は見いだせなかった .

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

F344 ラット雄の 8 週齢に di-n-pentyl phthalate (DPP) 1 , 0.25 , 1.0 , 2.0mg/kg を 1 回経口投与 . 2.0mg/kg 投与群で投与後 2 日でのアンドロゲン結合蛋白が増加し 3 週間まで対照より高い値を維持 , 4-10 週で対照と同じような値に戻る . 又 , 輸精管の退行性変化 , 精巣上体の精子濃度の低下等がみられた . 無処置雌との交配による観察では妊娠率 , 生児数の低下などが認められた . アンドロゲン結合蛋白がセルトリ細胞の障害の指標になることを示唆¹⁾ .

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

精巣及び精巣上体重量減少 , 精細管上皮変性 , 精巣上体内精子数減少 , 形態異常精子 :

ラット 経口 2g/kg 2 日後¹⁾

セルトリ細胞変性 (電顕) 及び精子細胞中 Zn の減少 : ラット 経口 2.2g/kg
6 時間後²⁾

精子細胞 , 精母及び娘細胞壊死 : ラット 経口 2.2g/kg 2 日後²⁾

精巣重量減少 : ラット 経口 2.2g/kg 4 日後³⁾

精巣萎縮 : ラット 経口 7.2mmol 4 日後⁴⁾ ; 精巣チトクロ - ム P450 , P450 依存性ステロイド合成酵素の低下

4) 腫瘍発生に関する情報

該当する文献は見いだせなかった .

5) 変異原性に関する情報

該当する文献は見いだせなかった .

6) 致死毒性に関する情報

該当する文献は見いだせなかった .

文 献

- 1) Lindstrom P, Harris M, Ross M, Lamb JC 4th, Chapin RE, Comparison of changes in serum androgen binding protein with germinal epithelial damage and infertility induced by di-n-pentyl phthalate. Fundam Appl Toxicol, 11(3), 528-39, 1988.
- 2) Foster PM, Foster JR, Cook MW, Thomas LV, Gangolli SD, Changes in ultrastructure and cytochemical localization of zinc in rat testis following the administration of di-n-pentyl phthalate. Toxicol Appl Pharmacol, 63(1), 120-132, 1982.
- 3) Foster PM, Thomas LV, Cook MW, Gangolli SD, Study of the testicular effects and changes in

zinc excretion produced by some n-alkyl phthalates in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol*, 54(3), 392-398, 1980.

- 4) Foster PM, Thomas LV, Cook MW, Walters DG, Effect of DI-n-pentyl phthalate treatment on testicular steroidogenic enzymes and cytochrome P-450 in the rat. *Toxicol Lett*, 15(2-3), 265-271, 1983.

9 . フタル酸ジプロピル(Dipropyl phthalate)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

該当する文献は見いだせなかった .

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

3) の項に精巣障害の報告あり

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

肝重量増加 , 精巣及び精巣上体重量減少 , 精子数減少及び精子形態異常 : マウス 混餌 5% 105 日間¹⁾

4) 腫瘍発生に関する情報

該当する文献は見いだせなかった .

5) 変異原性に関する情報

該当する文献は見いだせなかった .

6) 致死毒性に関する情報

LDLo 1251mg/kg マウス 腹腔²⁾

文 献

- 1) Heindel JJ, Gulati DK, Mounce RC, Russell SR, Lamb JC 4th, Reproductive toxicity of three phthalic acid esters in a continuous breeding protocol. Fundam Appl Toxicol, 12(3), 508-518, 1989.
- 2) Nematollahi J, Guess WL, Autian J, Plasticizers in Medical Application I. J Pharmaceutical Science, 56(11), 1446-1453, 1967.

10 . アジピン酸ジ-2- エチルヘキシル (Diethylhexyl adipate)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

Polyvinylchloride (PVC) フィルムから isooctane への diethylhexyl adipate (DEHA) の移行を調べた . 49 中 , 47 のフィルムから相当量の DEHA が移行し , 46 のフィルムが relevant reduction factor を使用しても , specific migration limit である 3mg/dm² を越える DEHA の移行が見られた¹⁾ .

DEHA とその異性体を添加した 'low migration' PVC フィルムからオリーブオイルへの移行量は 20-30mg/dm² であった . デンマークで最も多く消費されているチーズを小売店と同じ手順で同フィルムでパック , 2 時間 , 5 °C で保存し , 移行量を測定したところ DEHA のレベルは 45mg/kg チーズで , 食習慣に基づいて計算すると , EEC Scientific Committee for Food による一日の体重 1kg 当たりの摂取許容量の 0.3mg に近い量の DEHA を摂取していることになる²⁾ .

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

該当する文献は見いだせなかった .

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

肝重量増加 , 肝ペルオキシゾ - ム増生 : ラット , マウス 混餌 1.2% 4 週間³⁾

血清脂質減少 : ラット 混餌 2% 3 週間⁴⁾

総説⁵⁾

4) 腫瘍発生に関する情報

肝癌 : マウス 混餌 雌 12000ppm 104 週間⁶⁾

肝癌 : マウス 混餌 雄 25000ppm 雌 12000ppm 103 週間⁷⁾

総説⁵⁾

5) 変異原性に関する情報

プロフェージ の誘導 : 大腸菌 WP2s () 25 µg/well (+S9)⁸⁾

優性致死試験陽性 : マウス 腹腔 10ml/kg 1-8 週間後⁹⁾

肝細胞の DNA 合成増加 : マウス 経口 2000mg/kg 39 時間後¹⁰⁾

肝臓の DNA 合成増加 : ラット 経口 0.7mmole/kg 28 時間後¹¹⁾

6) 致死毒性に関する情報

LD50 9110mg/kg ラット 経口⁵⁾

LD50 15g/kg マウス 経口⁵⁾

文 献

- 1) Petersen JH, Breindahl T, Specific migration of di-(2-ethylhexyl)adipate (DEHA) from plasticized PVC film: results from an enforcement campaign. Food Addit Contam, 15(5), 600-

- 8, 1998.
- 2) Petersen JH, Naamansen ET, Nielsen PA, PVC cling film in contact with cheese: health aspects related to global migration and specific migration of DEHA. *Food Addit Contam*, 12(2), 245-53, 1995.
 - 3) Lake BG, Price RJ, Cunnigham ME, Walters DG, Comparison of the effects of di-(2-ethylhexyl)adipate on hepatic peroxisome proliferation and cell replication in the rat and mouse. *Toxicology*, 123(3), 217-226, 1997.
 - 4) Moody DE, Reddy JK, Serum triglyceride and cholesterol contents in male rats receiving diets containing plasticizers and analogues of the ester 2-ethylhexanol. *Toxicol Lett*, 10(4), 379-383, 1982.
 - 5) Final report on the safety assessment of dioctyl adipate and diisopropyl adipate. *Journal of the American College of Toxicology*, 3(3), 101-130, 1984.
 - 6) NTP, Carcinogenesis bioassay of di-(2-ethylhexyl) adipate in F344 rats and B6C3F1 mice. *National Toxicology Program Technical Report Series No.212*, 1982.
 - 7) Kluwe WM, McConnell EE, Huff JE, Haseman JK, Douglas JF, Hartwell WV, Carcinogenicity Testing of Phthalate Esters and Related Compounds by the National Toxicology Program and the National Cancer Institute. *Environ Health Perspect*, 45, 129-133, 1982.
 - 8) Rossman TG, Molina M, Meyer L, Boone P, Klein CB, Wang Z, Li F, Lin WC, Kinney PL, Performance of 133 compounds in the lambda prophage induction endpoint of the Microscreen assay and a comparison with *S. typhimurium* mutagenicity and rodent carcinogenicity assays. *Mutat Res*, 260(4), 349-67, 1991.
 - 9) Singh AR, Lawrence WH, Autian J, Dominant lethal mutations and antifertility effects of di-2-ethylhexyl adipate and diethyl adipate in male mice. *Toxicol Appl Pharmacol*, 32(3), 566-76, 1975.
 - 10) Miyagawa M, Takasawa H, Sugiyama A, Inoue Y, Murata T, Uno Y, Yoshikawa K, The in vivo-in vitro replicative DNA synthesis (RDS) test with hepatocytes prepared from male B6C3F1 mice as an early prediction assay for putative nongenotoxic (Ames-negative) mouse hepatocarcinogens. *Mutat Res*, 343, 157-183, 1995.
 - 11) Busser MT, Lutz WK, Stimulation of DNA synthesis in rat and mouse liver by various tumor promoters. *Carcinogenesis*, 8(10), 1433-7, 1987.

2) 樹脂関連物質

a) ビスフェノール A

1. ビスフェノール A (Bisphenol A)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

歯科治療に使用される bisphenol A diglycidylether methacrylate (bis-GMA) をベースとする密封剤, 50mg で加療1時間後, bis-GMA に含まれる bisphenol A が唾液中から検出(90-931 µg) された¹⁾.

食用の缶詰のラッカーコーティングから, bisphenol A が溶出した²⁾.

「FDA の最も厳しい条件で行った試験で, ポリカーボネート樹脂容器から bisphenol A の食品への溶出はなかった」など溶出に対する反論がある^{3,4)}.

環境ホルモン関連の総説^{5,6)}.

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

卵巣摘出した F344 および SD ラットに bisphenol A 0, 18.75, 37.5, 75, 150, 200mg/kg を腹腔内投与. 37.5mg/kg 以上の投与群で投与量に相関した子宮および膈の細胞増殖あり⁷⁾.

MCF-7 を用いたエストロゲンレセプターへの結合親和性を調べた試験で bisphenol A (BPA) は血清の存在でその結合能が増強される. この結果から BPA の 2, 20 µg/kg をマウスの妊娠 11-17 日に投与し, 生後6ヶ月齢の雄マウスの前立腺重量の増加を認めた⁸⁾.

酵母培養下で認められるエストラジオールと拮抗するエストロゲン様の物質が実は酵母が産生したのではなく, 培養に使用する蒸留水をポリカーボネイト製のフラスコに入れてオートクレーブした際にフラスコから溶出したものであることが判明, その物質が bisphenol A (BPA) であることをつきとめた. BPA は MCF-7 を用いたアッセイによりエストロゲン様作用を示した⁹⁾.

CF-1 マウスの妊娠 11-17 日に bisphenol A (BPA), octylphenol 添加飼料摂取 (量的には 2ng/g, 20ng/g/体重). BPA 2ng/g 投与で包皮腺のサイズの増加. 精巣上体サイズの減少. 20ng/g で精子産生の有意な減少を認めた. Octylphenol は 2ng/g 投与でのみ精子産生に対する減少を観察. In vivo での低濃度暴露による影響を示唆¹⁰⁾.

SD ラットおよび ICR マウスの妊娠 6-15 日に bisphenol A (BPA) 0, 160, 320, 640mg/kg/日(ラット)および BPA 0, 500, 750, 1000, 1250mg/kg/日(マウス)を経口投与. マウスの 1250mg/kg (母胎の toxic level) 投与で死胚頻度有意に増加, 胎児体重減少したが奇形頻度変化なし¹¹⁾.

ラットの妊娠 1-15 日に bisphenol A 80mg, 125mg/kg/日を腹腔投与. 死胚数の減少, 胎児体重減少. また 125mg 投与群で肛門閉鎖胎児の増加傾向および投与量に伴う化骨遅延の増加を認め催奇形性が疑われるが例数少なし¹²⁾.

Swiss CD-1 マウスを用いた世代試験. bisphenol A 0.25, 0.5, 1.0%添加飼料摂取で F0 世代の 0.5, 1.0%群で交尾数, 平均胎児数, 胎児体重が減少¹³⁾.

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

子宮重量増加：経口，皮下 ラット 400mg/kg/日 3日間 1日後¹⁴⁾；皮下 600mg/kg
で膣開口が早まる。

肝多核細胞増加：混餌 マウス 0.2% 13週間¹⁵⁾

腎尿細管変性：混餌 マウス 1.0% 13週間¹⁵⁾

線維性骨萎縮：混餌 マウス 4.0% 13週間¹⁵⁾

4) 腫瘍発生に関する情報

皮膚，皮下組織腫瘍：マウス 皮膚塗布 1.0%溶液 0.2ml 2回/週 2年間¹⁶⁾

5) 変異原性に関する情報

AMES 試験陰性：サルモネラ TA97a, TA98, TA100, TA102 50-500 µg/プレート
(±S9)¹⁷⁾

6-TG 抵抗性突然変異試験陰性：チャイニーズハムスター細胞 V79 0.1-0.2mM (-S9) 24
時間¹⁷⁾

染色体異常，SCE 試験陰性：チャイニーズハムスター卵巣細胞 CHO 0.8-50 µg/ml
(±S9) 8, 25時間¹⁸⁾

小核増加：チャイニーズハムスター細胞 V79 200 µM 6時間¹⁹⁾

DNA 鎖切断増加：ラット肝細胞 0.2mM 3時間²⁰⁾

細胞分裂の抑制 (停止)：チャイニーズハムスター細胞 V79 100 µM 6時間¹⁹⁾ microtubule
の cell-free assembly の阻害：100 µM¹⁹⁾

肝細胞の DNA に結合確認：ラット 腹腔 200mg/kg 24時間後²¹⁾；代謝物の 4,5
bisphenol-o-quinone が結合，in vitro でも同様に結合する

6) 致死毒性に関する情報

LD50 3250mg/kg ラット 経口²²⁾

LD50 2400mg/kg マウス 経口²³⁾

LD50 2230mg/kg ウサギ 経口²²⁾

LC50 >1700mg/m³/2時間 マウス 吸入²⁴⁾

文 献

- 1) Olea N, Pulgar R, Perez P, Olea-Serrano F, Rivas A, Novillo-Fertrell A, Pedraza V, Soto AM, Sonnenschein C, Estrogenicity of resin-based composites and sealants used in dentistry. Environ Health Perspect, 104(3), 298-305, 1996.
- 2) Brotons JA, Olea-Serrano MF, Villalobos M, Pedraza V, Olea N, Xenoestrogens released from lacquer coatings in food cans. Environ Health Perspect, 103(6), 608-12, 1995.
- 3) Howe SR, Borodinsky L, Potential exposure to bisphenol A from food-contact use of polycarbonate resins. Food Addit Contam, 15(3), 370-5, 1998.
- 4) Hoyle WC, Budway R, Bisphenol A in food cans: an update. Environ Health Perspect, 105(6),

- 570-2, 1997.
- 5) Sonnenschein C, Soto AM, An updated review of environmental estrogen and androgen mimics and antagonists. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 65(1-6), 143-50, 1998.
 - 6) Feldman D, Estrogens from plastic--are we being exposed? *Endocrinology*, 138(5), 1777-9, 1997.
 - 7) Steinmetz R, Mitchner NA, Grant A, Allen DL, Bigsby RM, Ben-Jonathan N, The xenoestrogen bisphenol A induces growth, differentiation, and c-fos gene expression in the female reproductive tract. *Endocrinology*, 139(6), 2741-7, 1998.
 - 8) Nagel SC, vom Saal FS, Thayer KA, Dhar MG, Boechler M, Welshons WV, Relative binding affinity-serum modified access (RBA-SMA) assay predicts the relative in vivo bioactivity of the xenoestrogens bisphenol A and octylphenol. *Environ Health Perspect*, 105(1), 70-6, 1997.
 - 9) Krishnan AV, Stathis P, Permuth SF, Tokes L, Feldman D, Bisphenol-A: an estrogenic substance is released from polycarbonate flasks during autoclaving. *Endocrinology*, 132(6), 2279-86, 1993.
 - 10) Vom Saal FS, Cooke PS, Buchanan DL, Palanza P, Thayer KA, Nagel SC, Parmigiani S, Welshons WV, A physiologically based approach to the study of bisphenol A and other estrogenic chemicals on the size of reproductive organs, daily sperm production, and behavior. *Toxicol Ind Health*, 14(1-2), 239-60, 1998.
 - 11) Morrissey RE, George JD, Price CJ, Tyl RW, Marr MC, Kimmel CA, The developmental toxicity of bisphenol A in rats and mice. *Fundam Appl Toxicol*, 8(4), 571-582, 1987.
 - 12) Hardin BD, Bond GP, Sikov MR, Andrew FD, Beliles RP, Niemeier R, Testing of selected workplace chemicals for teratogenic potential. *Scand J Work Environ Health*, 7 Suppl 4, 66-75, 1981.
 - 13) No author name, Reproductive toxicology. Bisphenol A. *Environ Health Perspect*, 105 Suppl 1, 273-4, 1997.
 - 14) Ashby J, Tinwell H, Uterotrophic activity of bisphenol A in the immature rat. *Environ Health Perspect*, 106(11), 719-720, 1998.
 - 15) Furukawa F, Nishikawa A, Mitsui M, Sato M, Suzuki J, Imazawa T, Takahashi M, A 13-week subchronic toxicity study of bisphenol A in B6C3F1 mice. *Eisei Shikenjo Hokoku*, (112), 89-96, 1994.
 - 16) Peristianis GC, Doak SM, Cole PN, Hend RW, Two-year carcinogenicity study on three aromatic epoxy resins applied cutaneously to CF1 mice. *Food Chem Toxicol*, 26(7), 611-624, 1988.
 - 17) Schweikl H, Schmalz G, Rackebrandt K, The mutagenic activity of unpolymerized resin monomers in *Salmonella typhimurium* and V79 cells. *Mutat Res*, 415(1-2), 119-30, 1998.
 - 18) Ivett JL, Brown BM, Rodgers C, Anderson BE, Resnick MA, Zeiger E, Chromosomal aberrations and sister chromatid exchange tests in Chinese hamster ovary cells in vitro IV. Results with 15 chemicals. *Environ Mol Mutagen*, 14(3), 165-87, 1989.
 - 19) Pfeiffer E, Rosenberg B, Deuschel S, Metzler M, Interference with microtubules and induction of micronuclei in vitro by various bisphenols. *Mutat Res*, 390(1-2), 21-31, 1997.

- 20) Storer RD, McKelvey TW, Kraynak AR, Elia MC, Barnum JE, Harmon LS, Nichols WW, DeLuca JG, Revalidation of the in vitro alkaline elution/rat hepatocyte assay for DNA damage: improved criteria for assessment of cytotoxicity and genotoxicity and results for 81 compounds. *Mutat Res*, 368, 59-101, 1996.
- 21) Atkinson A, Roy D, In vivo DNA adduct formation by bisphenol A. *Environ Mol Mutagen*, 26, 60-66, 1995.
- 22) Bisphenol A. *Am Indust Hygiene Assoc J*, 28, 301-304, 1967.
- 23) *Gigiena I Sanitariya*, 33(7), 25, 1968.
- 24) *Toxicologiya Novykh Promyshlennykh Khimicheskikh Veshchestv*, 2, 50, 1961. (cited from RTECS)

b) アルキルフェノール

1. アルキルフェノール (Alkylphenol)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

アルキルフェノール類のエストロゲン様作用に関する総説¹⁾。
環境中のエストロゲン及びアンドロゲン様物質に関する総説²⁾。
内分泌かく乱化学物質のヒト及び野生生物の生体影響に関する総説³⁾。

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

Alkylphenol ethoxylates(APEs) の分解, 蓄積および生物の影響への可能性について review されている¹⁾。

総説; 環境中の内分泌かく乱作用が疑われる物質の簡単なリストが載っている²⁾。

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

心筋毒性 (主に nonyl 20d, nonyl 20t): イヌ 経口 1g/kg/日 30日間⁴⁾
4-tert-octylphenol で子宮重量増加: ラット 皮下 10mg/rat 3日間 24時間後⁵⁾
精巣萎縮 (4-tert-octylphenol): ラット 飲水 100, 1000 µg/l 22日間⁶⁾

4) 腫瘍発生に関する情報

発癌 (-): ラット 混餌 0.04, 0.2, 1g/kg/日 2年間⁴⁾
発癌 (-): イヌ 混餌 0.04, 0.2, 1g/kg/日 2年間⁴⁾

5) 変異原性に関する情報

該当する文献は見いだせなかった。

6) 致死毒性に関する情報

該当する文献は見いだせなかった。

文 献

- 1) Nimrod AC, Benson WH, Environmental estrogenic effects of alkylphenol ethoxylates. Crit Rev Toxicol, 26(3), 335-64, 1996.
- 2) Sonnenschein C, Soto AM, An updated review of environmental estrogen and androgen mimics and antagonists. J Steroid Biochem Mol Biol, 65(1-6), 143-50, 1998.
- 3) Harrison PT, Holmes P, Humfrey CD, Reproductive health in humans and wildlife: are adverse trends associated with environmental chemical exposure? Sci Total Environ, 205(2-3), 97-106, 1997.
- 4) Smyth HF Jr, Calandra JC, Toxicologic studies of alkylphenol polyoxyethylene surfactants. Toxicol Appl Pharmacol, 14(2), 315-34, 1969.
- 5) Bicknell RJ, Herbison AE, Sumpter JP, Oestrogenic activity of an environmentally persistent

alkylphenol in the reproductive tract but not the brain of rodents. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 54(1-2), 7-9, 1995.

- 6) Sharpe RM, Fisher JS, Millar MM, Jobling S, Sumpter JP, Gestational and lactational exposure of rats to xenoestrogens results in reduced testicular size and sperm production. *Environ Health Perspect*, 103(12), 1136-43, 1995.

2. ノニルフェノール (Nonylphenol)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

アルキルフェノールの項を参照のこと。

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

幼若ニジマスに nonylphenol 0, 10, 20, 50, 100, 150ppb を 3 日間暴露。Nonylphenol はエストラジオール投与と同様のビテロゲニン遺伝子発現を示した¹⁾。

ニジマスに nonylphenol 10-250ppb を暴露。エストロゲンで誘導されるビテロゲニン濃度が用量相関を持って上昇。エストロゲン様作用を示唆²⁾。

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

【異性体混合物 (CAS No. 25154-52-3)】

体重増加抑制, 流涎, 尿量の増加・比重低下, 肝・腎重量増加, 盲腸拡張, 肝・腎・膀胱の組織学的変化, 投与後 14 日目 (回復群) でこれらの変化は軽減あるいは消失, 生殖器系 (臓器重量) には影響なし: ラット 経口 250mg/kg/日 28 日間³⁾

子宮重量増加, 子宮の DNA 量・蛋白量・peroxidase 活性増加: ラット (雌: 20-21 日齢) 腹腔 1-4mg 24 時間後⁴⁾

【4-nonylphenol (CAS No. 104-40-5)】

体重減少 (投与後 4 週で回復), 腎重量増加, 腎ヒアリン顆粒減少, 生殖器系 (臓器重量, 性周期, 精子数) にはほとんど影響なし: ラット 混餌 2000ppm 90 日間⁵⁾

4) 腫瘍発生に関する情報

該当する文献は見いだせなかった。

5) 変異原性に関する情報

AMES 試験陰性: TA100, TA1535, TA98, TA1537 濃度不明⁶⁾

6) 致死毒性に関する情報

LD50 1.62ml/kg ラット 経口⁷⁾

LD50 1231mg/kg マウス 経口⁸⁾

LD50 2.14ml/kg ウサギ 経皮⁷⁾

LC50 193.65ppb ニジマス 水中暴露⁹⁾

文 献

- 1) Ren L, Lewis SK, Lech JJ, Effects of estrogen and nonylphenol on the post-transcriptional regulation of vitellogenin gene expression. Chem Biol Interact, 100(1), 67-76, 1996.
- 2) John J. Lech, Steven K. Lewis, and Lifan Ren, In Vivo Estrogenic Activity of Nonylphenol In Rainbow Trout. Fundamental and Applied Toxicology, 30, 229-232, 1996.
- 3) Cemicals Investigation Promoting Council, Nonylphenol. Toxicity Testing Reports of

Environmental Chemicals, 5, 753-64, 1997.

- 4) Lee PC, Lee W, In vivo estrogenic action of nonylphenol in immature female rats. Bull Environ Contam Toxicol, 57, 341-8, 1996.
- 5) Cunny HC, Mayes BA, Rosica KA, Trutter JA, Van Miller JP, Subchronic toxicity (90-day) study with para-nonylphenol in rats. Regul Toxicol Pharmacol, 26, 172-8, 1997.
- 6) Toxicity Testing Reports of Environmental Chemicals, 5, 749, 1997.
- 7) Smyth HF, Range-Finding Toxicity Data: List . Ameri Indust Hygi Associ, 30, 470-76, 1969.
- 8) National Technical Information Service. (Springfield, VA 22161) Formerly U.S. Clearinghouse for Scientific & Technical Information. AD-A067-313. (cited from RTECS)
- 9) Lech JJ, Lewis SK, Ren L, In vivo estrogenic activity of nonylphenol in rainbow trout. Fundam Appl Toxicol, 30, 229-32, 1996.

3 . p- オクチルフェノール (p-Octylphenol)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

エストロゲン作用のある化学物質に職業暴露された女性従業員への質問による乳癌発生との関連についての調査報告である . PCBs 及び 4-octylphenol 暴露群のみに中等度の乳癌発生が増加が認められた¹⁾ .

アルキルフェノールの項を参照のこと .

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

CF-1 マウスの妊娠 11-17 日に bisphenol A (BPA) , octylphenol 添加飼料摂取 (量的には 2ng/g , 20ng/g/体重) . BPA 2ng/g 投与で包皮腺のサイズの増加 . 精巣上体サイズの減少 . 20ng/g で精子産生の有意な減少を認めた . Octylphenol は 2ng/g 投与でのみ精子産生に対する減少を観察 . In vivo での低濃度暴露による影響を示唆²⁾ .

Wistar ラット雌の授乳期間 (出生後 1-22 日) または雌の交配 2 週間前より妊娠期間授乳期間を通して , 飲料水に octylphenol 10 , 100 , 1000 µg/l の割合で投与 , 生後 90 日での雄の精巣に関して観察 . 1000 µg/l 群で精巣重量減少 , 前立腺重量やや減少 , 精子産生減少³⁾ .

Wistar ラット幼若雌 (23 日齢) に octylphenol 10mg を 3 日間皮下投与 . 子宮重量が対照に比べ 2 倍に増加⁴⁾ .

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

【4-octylphenol , CAS No. 1806-26-4】

出生児の精巣・前立腺重量減少 , 精子数減少 : ラット (母獣) 妊娠 1 日目-生後 22 日間 (経胎盤・授乳を介した投与) 90-95 日齢後³⁾

【4-tert-octylphenol , CAS No. 140-66-9】

精子数の減少 , 精巣・精巣上体・前立腺・精囊・凝固腺重量の減少 , 精子形態の異常 : ラット 20 , 80mg × 3 回/週 1 , 2 ヶ月間⁵⁾

LH (luteinizing hormone) , FSH (follicle stimulating hormone) , testosterone 量の減少 , prolactin 量の増加 : ラット 20 , 80mg × 3 回/週 1 , 2 ヶ月⁶⁾

4) 腫瘍発生に関する情報

該当する文献は見いだせなかった .

5) 変異原性に関する情報

該当する文献は見いだせなかった .

6) 致死毒性に関する情報

LD50	25mg/kg	マウス	腹腔 ⁷⁾
LC50	0.09mg/l (48 時間)	ミジンコ (Daphnia magna)	水中暴露 ⁸⁾

文 献

- 1) Aschengrau A, Coogan PF, Quinn M, Cashins LJ, Occupational exposure to estrogenic chemicals and the occurrence of breast cancer: an exploratory analysis. *Am J Ind Med*, 34(1), 6-14, 1998.
- 2) Vom Saal FS, Cooke PS, Buchanan DL, Palanza P, Thayer KA, Nagel SC, Parmigiani S, Welshons WV, A physiologically based approach to the study of bisphenol A and other estrogenic chemicals on the size of reproductive organs, daily sperm production, and behavior. *Toxicol Ind Health*, 14(1-2), 239-60, 1998.
- 3) Sharpe RM, Fisher JS, Millar MM, Jobling S, Sumpter JP, Gestational and lactational exposure of rats to xenoestrogens results in reduced testicular size and sperm production. *Environ Health Perspect*, 103(12), 1136-43, 1995.
- 4) Bicknell RJ, Herbison AE, Sumpter JP, Oestrogenic activity of an environmentally persistent alkylphenol in the reproductive tract but not the brain of rodents. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 54(1-2), 7-9, 1995.
- 5) Boockfor FR, Blake CA, Chronic administration of 4-tert-octylphenol to adult male rats causes shrinkage of the testes and male accessory sex organs, disrupts spermatogenesis, and increases the incidence of sperm deformities. *Biol Reprod*, 57, 267-77, 1997.
- 6) Blake CA, Boockfor FR, Chronic administration of the environmental pollutant 4-tert-octylphenol to adult male rats interferes with the secretion of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, prolactin, and testosterone. *Biol Reprod*, 57, 255-66, 1997.
- 7) National Technical Information Service. (Springfield, VA 22161) Formerly U.S. Clearinghouse for Scientific & Technical Information. AD277-689. (cited from RTECS)
- 8) Zou E, Fingerman M, Effects of estrogenic xenobiotics on molting of the water flea, *Daphnia magna*. *Ecotoxicol Environ Saf*, 38, 281-5, 1997.

3) スチレン

1. スチレン (Styrene)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

スチレンはラットで胎盤を通過して、生殖毒性があることが報告されている。暴露されたヒトの疫学的調査では、出生時の体重や受精率の低下、流産等の障害がみられるが、明確ではない。女性の健康影響に関する総説である¹⁾。

スチレンは視床下部のドーパミン分泌を介して、下垂体のプロラクチン分泌抑制作用を阻害することにより、高プロラクチン血症等のホルモン異常を引き起こすことが知られている。この系とリスク評価に関する総説である²⁾。

合成ゴム工場の職業暴露で、多発性骨髄腫及びリンパ腫との関連が指摘されている³⁾。

デンマークの強化プラスチック工場の従業員で白血病との関連が指摘されている⁴⁾。

プラスチック工場の高濃度あるいは長期間暴露された従業員に多発性硬化症やパーキンソン病等の神経変性疾患及び膵臓癌の発生が認められる⁵⁾。

スチレンの長期間暴露を受けた従業員に末梢神経障害及び色覚異常がみられる⁶⁾。

強化プラスチック製造の職業暴露で血清の dopamine- β -hydroxylase 及び monoamine oxidase B 活性の低下と血清プロラクチン濃度の増加がみられた⁷⁾。

プラスチック製造時にスチレン及びアセトンに暴露された従業員の血清中の卵胞刺激ホルモン及び黄体形成ホルモン濃度に変動はみられなかった。精子に関して調査した結果、生存率、運動性は良好であるが、正常な形状をした精子が減少していた⁸⁾。

職業暴露の免疫学的影響に関して、T 細胞の subsets で CD3+または CD4+のものは減少し、CD8+のものは変化がなかった。B 細胞 (CD19+) の増加等が認められる⁹⁾。

化学的性質及び代謝、一般毒性に関する総説¹⁰⁾。

生産及び消費、用途、職業性暴露に関する総説¹¹⁾。

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

白色レグホン 5 日齢の受精卵に styrene 2, 5, 20, 50, 100 $\mu\text{mol}/\text{egg}$, styrene oxide 0.5, 1, 2, 2.5, 5 $\mu\text{mol}/\text{egg}$ を卵の気室内に 1 回投与し 14 日齢の胚子の発育観察。Styrene 100 μmol , styrene oxide 5 μmol 投与は全胚子死亡。0-20%の頻度で処置群に奇形 (眼球欠失, 外脳 等) 発現, 対照群は発現なし¹²⁾。

ラット全胚培養法を用い、妊娠 10 日齢胚子に styrene oxide 0, 4, 8, 20, 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を 24-26 時間暴露。8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上で胚子発育遅延, 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 暴露で異常胚子 (神経管開口, 屈曲異常) 増加¹³⁾。

SD ラット全胚培養法で, styrene 0.63, 1.00, 1.87, 2.66, 3.95, 5.56 $\mu\text{mol}/\text{ml}$, styrene oxide 0.024, 0.038, 0.053, 0.086, 0.175 $\mu\text{mol}/\text{ml}$ を妊娠 10.5-12 日齢の間暴露。Styrene, styrene oxide と用量に伴う胚子発育不全が観察されたが、形態的には基本的に正常であった¹⁴⁾。

Wistar ラットの妊娠 1-19 日に styrene oxide 100ppm を吸入暴露。胎児発育不全, 化骨遅延を認めた。ニュージーランドホワイトウサギの妊娠 1-24 日に styrene oxide 15,

50ppm を吸入暴露。胎児発育遅延傾向あり。いずれの動物種においても明確な催奇形性認められず¹⁵⁾。

Styrene の発生毒性，生殖毒性および吸収，分布，代謝に関して動物，ヒトでの多くの論文が要約されている¹⁶⁾。

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

精巣上体内の精子数減少：ラット 経口 100mg/kg/日 60 日間¹⁷⁾

小葉中心性肝細胞壊死：マウス 吸入 250ppm 6時間/日 2日間¹⁸⁾

気管，気管支，肺胞上皮各細胞の変性（電顕的），肺胞壁線維化：ラット 吸入 300ppm 6時間/日 5日/週 2週間，腹腔 40mg/kg 3日間¹⁹⁾

総説²⁰⁾

4) 腫瘍発生に関する情報

発癌（-）：ラット 吸入 1000ppm 6時間/日 5日/週 104週間²¹⁾

総説^{20,22)}

5) 変異原性に関する情報

AMES 試験陽性：サルモネラ TA1535，TA100 100 μg/プレート²³⁾

変異原性陽性：酵母 *S.pombe* の *ade6-60/rad10-198/h*（-）株 5mM 1時間²⁴⁾

宿主経路試験陽性：マウス 酵母 *S.pombe* の *ade2* 腹腔 100mg/kg 12時間後²⁴⁾

姉妹染色分体交換（SCE）増加：スチレン作業従事者リンパ球 平均 4.43 ± 3.42 mM 96時間²⁵⁾

姉妹染色分体交換（SCE）増加：培養ヒトリンパ球 0.5mM 72時間²⁶⁾

小核試験陰性：スチレン作業従事者ヒトリンパ球 マンデリン酸量 328.44 ± 266.1 mg/kg 66時間²⁷⁾

染色体異常増加：培養ヒトリンパ球 マンデリン酸量 328.44 ± 266.1 mg/kg 24時間²⁷⁾

DNA 単鎖切断：ラット肝細胞 腹腔 3mM 3時間後²⁸⁾

6) 致死毒性に関する情報

LD50 2650mg/kg ラット 経口²⁹⁾

LC50 12g/m³/4時間 ラット 吸入³⁰⁾

LD50 898mg/kg ラット 腹腔³¹⁾

LD50 316mg/kg マウス 経口³²⁾

LC50 9500mg/m³/4時間 マウス 吸入³³⁾

LD50 660mg/kg マウス 腹腔³⁴⁾

LD50 90mg/kg マウス 静脈³⁴⁾

総説²⁰⁾

文 献

1) Lindbohm ML, Effects of styrene on the reproductive health of women: a review. IARC Sci Publ,

- 127, 163-9, 1993.
- 2) Mutti A, Smargiassi A, Selective vulnerability of dopaminergic systems to industrial chemicals: risk assessment of related neuroendocrine changes. *Toxicol Ind Health*, 14(1-2), 311-23, 1998.
 - 3) Matanoski G, Elliott E, Tao X, Francis M, Correa-Villasenor A, Santos-Burgoa C, Lymphohematopoietic cancers and butadiene and styrene exposure in synthetic rubber manufacture. *Ann NY Acad Sci*, 837,157-69, 1997.
 - 4) Kolstad HA, Lyng E, Olsen J, Breum N, Incidence of lymphohematopoietic malignancies among styrene-exposed workers of the reinforced plastics industry. *Scand J Work Environ Health*, 20(4), 272-8, 1994.
 - 5) Kolstad HA, Juel K, Olsen J, Lyng E, Exposure to styrene and chronic health effects: mortality and incidence of solid cancers in the Danish reinforced plastics industry. *Occup Environ Med*, 52(5), 320-7, 1995.
 - 6) Gobba F, Cavalleri F, Bontadi D, Torri P, Dainese R, Peripheral neuropathy in styrene-exposed workers. *Scand J Work Environ Health*, 21(6), 517-20, 1995.
 - 7) Bergamaschi E, Mutti A, Cavazzini S, Vettori MV, Renzulli FS, Franchini I, Peripheral markers of neurochemical effects among styrene-exposed workers. *Neurotoxicology*, 17(3-4), 753-9, 1996.
 - 8) Jelnes JE, Semen quality in workers producing reinforced plastic. *Reprod Toxicol*, 2(3-4), 209-12, 1988.
 - 9) Bergamaschi E, Smargiassi A, Mutti A, Franchini I, Lucchini R, Immunological changes among workers occupationally exposed to styrene. *Int Arch Occup Environ Health*, 67(3), 165-71, 1995.
 - 10) Gibbs BF, Mulligan CN, Styrene toxicity: an ecotoxicological assessment. *Ecotoxicol Environ Saf*, 38(3), 181-94, 1997.
 - 11) Pfaffli P, Saamanen A, The occupational scene of styrene. *IARC Sci Publ*, 127, 15-26, 1993.
 - 12) Vainio H, Hemminki K, Elovaara E, Toxicity of styrene and styrene oxide on chick embryos. *Toxicology*, 8(3), 319-25, 1977.
 - 13) Gregotti CF, Kirby Z, Manzo L, Costa LG, Faustman EM, Effects of styrene oxide on differentiation and viability of rodent embryo cultures. *Toxicol Appl Pharmacol*, 128(1), 25-35, 1994.
 - 14) Brown-Woodman PD, Webster WS, Picker K, Huq F, In vitro assessment of individual and interactive effects of aromatic hydrocarbons on embryonic development of the rat. *Reprod Toxicol*, 8(2), 121-35, 1994.
 - 15) Hardin BD, Niemeier RW, Sikov MR, Hackett PL, Reproductive-toxicologic assessment of the epoxides ethylene oxide, propylene oxide, butylene oxide, and styrene oxide. *Scand J Work Environ Health*, 9(2 Spec No), 94-102, 1983.
 - 16) Brown NA, Reproductive and developmental toxicity of styrene. *Reprod Toxicol*, 5(1), 3-29, 1991.
 - 17) Srivastava S, Seth PK, Srivastava SP, Effect of styrene on testicular enzymes of growing rat.

- Indian J Exp Biol, 30(5), 399-401, 1992.
- 18) Sumner SC, Cattley RC, Asgharian B, Janszen DB, Fennell TR, Evaluation of the metabolism and hepatotoxicity of styrene in F344 rats, B6C3F1 mice, and CD-1 mice following single and repeated inhalation exposures. *Chem Biol Interact*, 106(1), 47-65, 1997.
 - 19) Coccini T, Fenoglio C, Nano R, De Piceis Polver P, Moscato G, Manzo L, Styrene-induced alterations in the respiratory tract of rats treated by inhalation or intraperitoneally. *J Toxicol Environ Health*, 52(1), 63-77, 1997.
 - 20) IPCS, Styrene. International Programme on Chemical Safety Environmental Health Criteria 26, 1983.
 - 21) Cruzan G, Cushman JR, Andrews LS, Granville GC, Johnson KA, Hardy CJ, Coombs DW, Mullins PA, Brown WR, Chronic toxicity/oncogenicity study of styrene in CD rats by inhalation exposure for 104 weeks. *Toxicol Sci*, 46(2), 266-81, 1998.
 - 22) Sorsa M, Peltonen H, Hemminki K, Butadiene and Styrene: Assessmeny of Health Hazards. International Agency for Research on Cancer Scientific Publications No. 127, Lyon, 1993.
 - 23) Milvy P, Garro AJ, Mutagenic activity of styrene oxide(1,2-epoxyethylbenzene), a presumed styrene metabolite. *Mutat Res*, 40, 15-8, 1976.
 - 24) Loprieno N, abbondandolo A, Barale R, baroncelli S, bonatti S, Bronzetti G, Camellini A, Corsi C, Corti G, Frezza D, Leporini C, Mazzaccaro A, Nieri R, Rosellini D, Rossi AM, Mutagenicity of industrial compounds: styrene and its possible metabolite styrene oxide. *Mutat Res*, 40, 317-24, 1976.
 - 25) Karakaya AE, Karahalil B, Yilmazer M, Aygun N, Saradas S, Burgaz S, Evaluation of genotoxic potential of styrene in furniture workers using unsaturated polyester resins. *Mutat Res*, 392, 261-8, 1997.
 - 26) Lee SH, Norppa H, Effects of indomethacin and arachidonic acid on sister chromatid exchange induction by styrene and styren-7,8-oxide. *Mutat Res*, 348, 175-81, 1995.
 - 27) Anwar WA, Shamy MY, Chromosomal aberrations and micronuclei in reinforced plastics workers exposed to styren. *Mutat Res*, 327, 41-7, 1995.
 - 28) Sina JF, Bean CL, Dysart GR, Taylor VI, Bradley MO, Evaluation of the alkaline elution/rat hepatocyte assay as a predictor of carcinogenic/mutagenic potential. *Mutat Res*, 113, 357, 1983.
 - 29) Hasegawa R, Nakaji Y, Kurokawa Y, Tobe M, Acute toxicity tests on 113 environmental chemicals. *Sci Rep Res Inst Tohoku Univ [Med]*, 36(1-4), 10-6, 1989.
 - 30) Shugaev BB, Concentrations of hydrocarbons in tissues as a measure of toxicity. *Arch Environ Health Jun*, 18, 878-82, 1969.
 - 31) Lundberg I, Ekdahl M, Kronevi T, Lidums V, Lundberg S, Relative hepatotoxicity of some industrial solvents after intraperitoneal injection or inhalation exposure in rats. *Environ Res*, 40, 411-20, 1986.
 - 32) Progress Report for Contract No. NIH-NCI-E-C-72-3252, Submitted to the National Cancer Institute by Litton Bionetics, Inc.(Bethesda, MD) NCI-E-C-72-3252, 1973. (cited from RTECS)

- 33) Izmerov NF, et al., Toxicometric Parameters of Industrial Toxic Chemicals Under Single Exposure, Moscow, Centre of International Projects, GKNT, 106, 1982. (cited from RTECS)
- 34) Meyer Von HJ, Kretschmar R, Studies on the relationship between structure and pharmacological activity of C6-substituted 4-methoxy--pyrones of the type of kawa-pyrones. Arzneimittel-Forschung Drug Research, 19, 617-623, 1969.

2 . スチレン2 量体 (Styrene dimers)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

該当する文献は見いだせなかった .

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

該当する文献は見いだせなかった .

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

該当する文献は見いだせなかった .

4) 腫瘍発生に関する情報

該当する文献は見いだせなかった .

5) 変異原性に関する情報

該当する文献は見いだせなかった .

6) 致死毒性に関する情報

該当する文献は見いだせなかった .

3 . スチレン3 量体 (Styrene trimers)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

該当する文献は見いだせなかった .

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

該当する文献は見いだせなかった .

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

該当する文献は見いだせなかった .

4) 腫瘍発生に関する情報

該当する文献は見いだせなかった .

5) 変異原性に関する情報

該当する文献は見いだせなかった .

6) 致死毒性に関する情報

該当する文献は見いだせなかった .

D. その他

1) スズ化合物

1. トリブチルスズ ビストリブチルスズオキサイド (Tributyltin Bis(tributyltin)oxide)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

症例報告として、室内塗装用ペンキに含まれている tributyltin oxide (TBT0) を吸入した5名は、吐き気、嘔吐、頭痛、咽喉痛、流涙等の粘膜刺激の症状を呈した¹⁾。

北海道住民の有機スズの一人当たり1日平均摂取量を換算すると、dibutyltin, tributyltin (TBT) 及び triphenyltin (TPT) はそれぞれ0.45 μ g, 2.40 μ g 及び 4.11 μ g であった。厚生省の許容摂取量に対して、TBT は1/36, TPT は1/6 と低く、健康影響への問題はないと報告した²⁾。

滋賀県で食事から摂取される有機スズの1日摂取量を2方法で調べた。TBT と TPT の摂取量は、1991年がそれぞれ4.7 μ g 及び0.7 μ g であり、1992年が2.2 μ g 及び0.7 μ g であった。他の方法では、1991年が6.9 μ g 及び5.4 μ g で1992年が6.7 μ g 及び1.3 μ g であった。これらの値は、体重50kgに換算したときそれぞれ80 μ g と25 μ g の許容摂取量より低値を示した³⁾。

ヒトや野生生物の貝類への影響を報告した総説がある⁴⁾。

TBT0 の免疫毒性に関する総説がある⁵⁾。

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

カニを用いて tributyltin oxide 0, 0.5, 5.0 μ g/l をカニの餌、足の再生期間4週間の中で4週連続あるいは1, 2, 3または4週目のみ暴露。5 μ g 群の連続および2, 3週目暴露で再生欠、足に奇形発現増加。また雌より雄で奇形頻度高い⁶⁾。

Wistar ラットの妊娠7-17日に tributyltin acetate 0, 1, 2, 4, 8, 16mg/kg/日を経口投与。16mg/kg 投与群で胎児死亡の増加、口蓋裂、頸肋の増加、胎児体重の低下⁷⁾。

トリブチルスズによって貝 (gastropod mollusks) に生じた内分泌かく乱の環境中及び実験結果の総説。Imposex (雄の生殖器の発育を含めた男性化の過程) として知られている雌の貝にみられた不可逆的な性的異常とトリブチルスズとの関係が示されている⁸⁾。

3) の項に副腎、甲状腺障害の記載あり。

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

脾臓のミトコンドリアを障害、蛋白合成及び分泌を障害：ラット 筋肉 585mg/kg 24時間後⁹⁾

胸腺の萎縮、アポトーシス、単核球の増加：ラット 経口 30, 60mg/kg 48時間後¹⁰⁾

胸部の血管内皮のミトコンドリアの膨化及び浮腫：ラット 経口 0.05ml/kg 2-12時間後¹¹⁾

肝臓のミトコンドリアを障害，細胞質の空胞化，血清酵素（ALT 及び AST）活性の上昇：ラット 筋肉 0.5ml/kg 1-24 時間及び 2-7 日間後¹²⁾

角膜の浮腫，ミトコンドリアの膨化：ラット 筋肉 0.5ml/kg 2-12 時間後¹³⁾

副腎肥大，甲状腺上皮の平滑化，胸腺及びリンパ節の萎縮，下垂体前葉細胞の膨化及び空胞化，血中の T4 及び TSH 濃度の減少：ラット 経口 3-12mg/kg × 5 回/週 13 及び 26 週間¹⁴⁾

貧血，リンパ球減少症，血小板増加症，腎機能低下，血清 IgM 及び IgA の増加，副腎・下垂体・肝臓・腎臓の重量増加，スズの肝臓及び腎臓での蓄積：ラット 混餌 0.5-50mg/kg diet 106 週間¹⁵⁾

胸腺萎縮，リンパ球減少，肝臓肥大，スズの臓器内蓄積：ラット 混餌 5, 25ppm 28 日間¹⁶⁾

子の発育障害，哺育行動の異常：マウス 経口 5-30mg/kg/日 妊娠 6-15 日間¹⁷⁾

白血球数の増加：マウス 経口 5-20mg/kg/日 妊娠 6-15 日間¹⁸⁾

胸腺萎縮：ラット 混餌 50mg/kg/日 28 日間¹⁹⁾

T-リンパ球による免疫機能変化：ラット 経口 5-15mg/kg/日 10 日間²⁰⁾

幼若動物は成熟動物より免疫感受性が高い：ラット 経口 2.5-10mg/kg/日 10 日間²¹⁾

胸腺重量減少，腸間膜リンパ節で T 細胞の減少及び B 細胞の増加，貪食機能の低下，脾細胞の NK 活性の低下，成熟ラットの感受性が少ない：ラット 混餌 5, 50mg/kg/日 4-6 ヶ月及び 15-17 ヶ月間²²⁾

4) 腫瘍発生に関する情報

褐色細胞腫，下垂体腫瘍，膵臓癌（不確実）：ラット 混餌 0.5, 5, 50mg/kg diet 106 週間¹⁵⁾

5) 変異原性に関する情報

AMES 試験陽性：TA100 0.1 µg/tube²³⁾

Rec assay 陽性：枯草菌 H17rec(+)/M45rec(-) 1000 µg/50 µl 24 時間²⁴⁾

染色体試験陰性：チャイニーズハムスター CHO-K1 15ng/ml 20 時間²⁵⁾

染色体異数性細胞出現：培養ヒトリンパ球 0.1 µM 48 時間²⁶⁾

6) 致死毒性に関する情報

LD50 87mg/kg ラット 経口²⁷⁾

LD50 5mg/kg ラット 腹腔²⁸⁾

LD50 55mg/kg マウス 経口²⁹⁾

LD50 163mg/kg マウス 経皮³⁰⁾

文 献

1) Wax PM, Dockstader L, Tributyltin use in interior paints: a continuing health hazard. J Toxicol Clin Toxicol, 33(3), 239-41, 1995.

2) Yamamoto I, Pollution of fish and shellfish with organotin compounds and estimation of daily

- intake (Japanese). *Hokkaido J Med Sci*, 69(2), 273-81, 1994.
- 3) Tsuda T, Inoue T, Kojima M, Aoki S, Daily intakes of tributyltin and triphenyltin compounds from meals. *J AOAC Int*, 78(4), 941-3, 1995.
 - 4) Harrison PT, Holmes P, Humfrey CD, Reproductive health in humans and wildlife: are adverse trends associated with environmental chemical exposure? *Sci Total Environ*, 205(2-3), 97-106, 1997.
 - 5) Botham PA, Are pesticides immunotoxic? *Adverse Drug React Acute Poisoning Rev*, 9(2), 91-101, 1990.
 - 6) Weis JS, Kim K, Tributyltin is a teratogen in producing deformities in limbs of the fiddler crab, *Uca pugilator*. *Arch Environ Contam Toxicol*, 17(5), 583-7, 1988.
 - 7) Noda T, Morita S, Yamano T, Shimizu M, Nakamura T, Saitoh M, Yamada A, Teratogenicity study of tri-n-butyltin acetate in rats by oral administration. *Toxicol Lett*, 55(1), 109-15, 1991.
 - 8) Matthiessen P, Gibbs P, Critical appraisal of the evidence for tributyltin-mediated endocrine disruption in mollusks. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 17, 37-43, 1998.
 - 9) Hara K, Yoshizuka M, Fujimoto S, Toxic effects of bis (tributyltin) oxide on the synthesis and secretion of zymogen granules in the rat exocrine pancreas. *Arch Histol Cytol*, 57(3), 201-12, 1994.
 - 10) Raffray M, Cohen GM, Thymocyte apoptosis as a mechanism for tributyltin-induced thymic atrophy in vivo. *Arch Toxicol*, 67(4), 231-6, 1993.
 - 11) Yoshizuka M, Hara K, Doi Y, Mori N, Yokoyama M, Ono E, Fujimoto S, The toxic effects of bis (tributyltin) oxide on the rat thoracic aorta. *Histol Histopathol*, 7(3), 445-9, 1992.
 - 12) Yoshizuka M, Hara K, Haramaki N, Yokoyama M, Mori N, Doi Y, Kawahara A, Fujimoto S, Studies on the hepatotoxicity induced by bis (tributyltin) oxide. *Arch Toxicol*, 66(3), 182-7, 1992.
 - 13) Yoshizuka M, Haramaki N, Yokoyama M, Hara K, Kawahara A, Umezue Y, Araki H, Mori N, Fujimoto S, Corneal edema induced by bis (tributyltin) oxide. *Arch Toxicol*, 65(8), 651-5, 1991.
 - 14) Funahashi N, Iwasaki I, Ide G, Effects of bis (tri-n-butyltin) oxide on endocrine and lymphoid organs of male rats. *Acta Pathol Jpn*, 30(6), 955-66, 1980.
 - 15) Wester PW, Krajnc EI, van Leeuwen FX, Loeber JG, van der Heijden CA, Vaessen HA, Helleman PW, Chronic toxicity and carcinogenicity of bis(tri-n-butyltin)oxide (TBTO) in the rat. *Food Chem Toxicol*, 28(3), 179-96, 1990.
 - 16) Bressa G, Hinton RH, Price SC, Isbir M, Ahmed RS, Grasso P, Immunotoxicity of tri-n-butyltin oxide (TBTO) and tri-n-butyltin chloride (TBTC) in the rat. *J Appl Toxicol*, 11(6), 397-402, 1991.
 - 17) Baroncelli S, Karrer D, Turillazzi PG, Oral bis(tri-n-butyltin) oxide in pregnant mice. I. Potential influence of maternal behavior on postnatal mortality. *J Toxicol Environ Health*, 46(3), 355-67, 1995.
 - 18) Karrer D, Baroncelli S, Turillazzi PG, Oral bis(tri-n-butyltin) oxide in pregnant mice. II.

- Alterations in hematological parameters. *J Toxicol Environ Health*, 46(3), 369-77, 1995.
- 19)Verdier F, Virat M, Schweinfurth H, Descotes J, Immunotoxicity of bis(tri-n-butyltin) oxide in the rat. *J Toxicol Environ Health*, 32(3), 307-17, 1991.
 - 20)Smialowicz RJ, Riddle MM, Rogers RR, Leubke RW, Copeland CB, Ernst GG, Immune alterations in rats following subacute exposure to tributyltin oxide. *Toxicology*, 64(2), 169-78, 1990.
 - 21)Smialowicz RJ, Riddle MM, Rogers RR, Luebke RW, Copeland CB, Immunotoxicity of tributyltin oxide in rats exposed as adults or pre-weanlings. *Toxicology*, 57(1), 97-111, 1989.
 - 22)Vos JG, De Klerk A, Krajnc EI, Van Loveren H, Rozing J, Immunotoxicity of bis(tri-n-butyltin)oxide in the rat: effects on thymus-dependent immunity and on nonspecific resistance following long-term exposure in young versus aged rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 105(1), 144-55, 1990.
 - 23)Hamasaki T, Sato T, Nagase H, Kito H, The mutagenicity of organotin compounds as environmental pollutants. *Mutat Res*, 300, 265-71, 1993.
 - 24)Hamasaki T, Sato T, Nagase H, Kito H, The genotoxicity of organotin compounds in SOS chromotest and rec-assay. *Mutat Res*, 280, 195-203, 1992.
 - 25)Sasaki YF, Yamada H, Sugiyama C, Kinase N, Increasing effect of tri-n-butyltins and triphenyltins on the frequency of chemically induced chromosome aberrations in cultured Chinese hamster cells. *Mutat Res*, 300, 5-14, 1993.
 - 26)Jensen KG, Andersen O, Ronne M, Organotin compounds induce aneuploidy in human peripheral lymphocytes in vitro. *Mutat Res*, 246, 109-112, 1991.
 - 27)Prehled Prumyslove Toxikologie, 1255, 1986. (cited from RTEC)
 - 28)National Technical Information Service. (cited from RTEC)
 - 29)Belyaeva NN, Bystrova TA, Revazova YA, Arkhangelsky VI, A comparative assessment of toxic and mutagenic properties of certain organic compounds of tin (Russian). *Gigiena I Sanitariya*, 41(5), 10-4, 1976.
 - 30)Hasegawa R, Nakajima Y, Kurokawa Y, Tobe M, Acute toxicity tests on 113 environmental chemicals. *Sci Rep Res Inst Tohoku Univ*, 36, 10-6, 1989.

2. トリブチルスズ 塩化トリブチルスズ (Tributyltin Tributyltin chloride)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

TBTO の項を参照してください。

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

ミジンコの発生後 24 時間以内のものを使用し, tributyltin chloride (TBTcl) 0.3, 0.62, 1.25, 2.5 µg/l を 21 日間暴露. 2.5 µg 群 60%死亡. 1.25 µg 群で 14C ラベルしたテストステロンの脱水素系酵素の増加. 0.62, 1.25 µg 群で水酸化テストステロンの増加¹⁾.

Wistar ラットの妊娠 7-9 日, 10-12 日または 13-15 日に tributyltin chloride (TBTcl) 25, 50, 100mg/kg/日を経口投与すると妊娠 7-9 日投与の 25, 50mg 群, 10-12 日投与の 100mg 群で着床数減少. 妊娠 10-12 日投与の 100mg 群, 13-15 日投与の 25, 50, 100mg 群で奇形胎児(口蓋裂) 有意に増加²⁾.

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

胸腺萎縮, リンパ節出血: ラット 混餌 25ppm 1ヶ月間³⁾

胆管拡張, 胆汁分泌停止, 膵炎: ハムスター 経口 44.4-150mg/kg 2週間後⁴⁾

自発運動量の低下: ラット 腹腔 1.6, 3.3mg/kg 5日後⁵⁾

自発運動量の低下, 刺激に対する反応低下: ラット 経口 12.5-50mg/kg 5日後⁶⁾

4) 腫瘍発生に関する情報

該当する文献は見いだせなかった。

5) 変異原性に関する情報

AMES 試験陽性: TA100 0.1 µg/tube⁷⁾

Rec assay 陽性: 枯草菌 H17rec(+)/M45rec(-) 1000 µg/50 µl 24時間⁸⁾

染色体異数性細胞出現: 培養ヒトリンパ球 0.1 µM 48時間⁹⁾

染色体試験陰性: チャイニーズハムスター CHO-K1 15ng/ml 20時間¹⁰⁾

6) 致死毒性に関する情報

LD50 129mg/kg ラット 経口¹¹⁾

LD50 60mg/kg マウス 経口¹²⁾

文 献

- 1) Oberdorster E, Rittschof D, LeBlanc GA, Alteration of [14C]-testosterone metabolism after chronic exposure of *Daphnia magna* to tributyltin. Arch Environ Contam Toxicol, 34(1), 21-5, 1998.
- 2) Ema M, Kurosaka R, Amano H, Ogawa Y, Further evaluation of the developmental toxicity of tributyltin chloride in rats. Toxicology, 96(3), 195-201, 1995.

- 3) Bressa G, Hinton RH, Price SC, Isbir M, Ahmed RS, Grasso P, Immunotoxicity of tri-n-butyltin oxide (TBTO) and tri-n-butyltin chloride (TBTC) in the rat. *J Appl Toxicol*, 11(6), 397-402, 1991.
- 4) Takagi S, Mano H, Tsunoda M, Nakadaira H, Endoh K, Yamamoto M, Acute toxicity of tri-n-butyltin chloride (TBTC) in the Syrian golden hamster. *Tohoku J Exp Med*, 166(3), 309-19, 1992.
- 5) Ema M, Itami T, Kawasaki H, Changes of spontaneous motor activity of rats after acute exposure to tributyltin chloride. *Drug Chem Toxicol*, 14(1-2), 161-71, 1991.
- 6) Ema M, Itami T, Kawasaki H, Behavioral effects of acute exposure to tributyltin chloride in rats. *Neurotoxicol Teratol*, 13(5), 489-93, 1991.
- 7) Hamasaki T, Sato T, Nagase H, Kito H, The mutagenicity of organotin compounds as environmental pollutants. *Mutat Res*, 300, 265-71, 1993.
- 8) Hamasaki T, Sato T, Nagase H, Kito H, The genotoxicity of organotin compounds in SOS chromotest and rec-assay. *Mutat Res*, 280, 195-203, 1992.
- 9) Jensen KG, Andersen O, Ronne M, Organotin compounds induce aneuploidy in human peripheral lymphocytes in vitro. *Mutat Res*, 246, 109-112, 1991.
- 10) Sasaki YF, Yamada H, Sugiyama C, Kinase N, Increasing effect of tri-n-butyltins and triphenyltins on the frequency of chemically induced chromosome aberrations in cultured Chinese hamster cells. *Mutat Res*, 300, 5-14, 1993.
- 11) Prehled Prumyslove Toxikologie, 1255, 1986. (cited from RTECS)
- 12) 林 晃史, 農薬とその応用 (4) 住居の殺菌消毒剤. *薬局*, 30(3), 55-60, 1979.

3. トリフェニルスズ塩化トリフェニルスズ (Triphenyltin Triphenyltin chloride)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

滋賀県で1日の食事から摂取される TPT 量を2方法で調査したところ、1991年が0.7 µg 及び1992年が0.7 µg であり、他の方法では1991年が5.4 µg 及び1992年が1.3 µg であった。これらの値は、体重50kgの時 WHO が設定した25 µgの許容摂取量以下であった¹⁾。

以下の報告は、triphenyltin acetate (TPTA)である。

TPTA の誤飲による蛋白尿、多尿を伴った急性腎症の報告が3例みられる²⁾。

主として蕁麻疹様の発疹を伴った皮膚からの TPTA の吸収による職業暴露の1症例報告がある³⁾。

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

日本白色ウサギ雄に triphenyltin fluoride (TPTF) 100mg/kg を1回経口投与。TPTF は膵臓小島からのインシュリンの放出阻害を示唆⁴⁾。

SD ラットの妊娠 6-15 日に triphenyltin acetate (TPTA) 0, 5, 10, 15mg/kg/日を経口投与。15mg/kg 投与群で吸収胚数増加、生児数減少。処置群での化骨遅延、催奇形性を認めず⁵⁾。

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

脾臓重量減少、胸腺重量減少、胸腺萎縮、胸腺皮質部のリンパ球の減少、肝臓重量増加：ラット 混餌 15-150ppm 2週間⁶⁾

体重減少、着床阻害：ラット 経口 4.7, 6.3mg/kg/日 妊娠 0-3 日間, 12.5, 25.0mg/kg/日 妊娠 4-6 日間⁷⁾

T 細胞由来の免疫機能低下、胸腺及び脾臓重量減少：マウス 腹腔 10mg/kg/日 14 日間⁸⁾

肥満細胞からのヒスタミン放出を阻害：ラット、マウス 経口 0.3-3.0 mg/kg 1 時間後⁹⁾

4) 腫瘍発生に関する情報

該当する文献は見いだせなかった。

5) 変異原性に関する情報

AMES 試験陰性：TA100 0.1 µg/tube¹⁰⁾

染色体試験陰性：チャイニーズハムスター CHO-K1 60ng/ml 20時間¹¹⁾

染色体異数性細胞出現：培養ヒトリンパ球 0.3 µM 48時間¹²⁾

6) 致死毒性に関する情報

LD50 135mg/kg ラット 経口¹³⁾

LD50 18mg/kg マウス 経口¹³⁾

文 献

- 1) Tsuda T, Inoue T, Kojima M, Aoki S, Daily intakes of tributyltin and triphenyltin compounds from meals. *J AOAC Int*, 78(4), 941-3, 1995.
- 2) Lin JL, Hsueh S, Acute nephropathy of organotin compounds. *Am J Nephrol*, 13(2), 124-8, 1993.
- 3) Colosio C, Tomasini M, Cairoli S, Foa V, Minoia C, Marinovich M, Galli CL, Occupational triphenyltin acetate poisoning: a case report. *Br J Ind Med*, 48(2), 136-9, 1991.
- 4) Manabe S, Wada O, Triphenyltin fluoride (TPTF) as a diabetogenic agent. TPTF induces diabetic lipemia by inhibiting insulin secretion from morphologically intact rabbit B-cell. *Diabetes*, 30(12), 1013-21, 1981.
- 5) Giavini E, Prati M, Vismara C, Effects of triphenyltin acetate on pregnancy in the rat. *Bull Environ Contam Toxicol*, 24(6), 936-9, 1980.
- 6) Snoeij NJ, van Iersel AA, Penninks AH, Seinen W, Toxicity of triorganotin compounds: comparative in vivo studies with a series of trialkyltin compounds and triphenyltin chloride in male rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 81(2), 274-86, 1985.
- 7) Ema M, Miyawaki E, Harazono A, Ogawa Y, Effects of triphenyltin chloride on implantation and pregnancy in rats. *Reprod Toxicol*, 11(2-3), 201-6, 1997.
- 8) Nishida H, Matsui H, Sugiura H, Kitagaki K, Fuchigami M, Inagaki N, Nagai H, Koda A, The immunotoxicity of triphenyltin chloride in mice. *J Pharmacobiodyn*, 13(9), 543-8, 1990.
- 9) Nishida H, Matsui H, Nagai H, Effect of triphenyltin chloride on the release of histamine from mast cells. *Arch Toxicol*, 66(7), 514-7, 1992.
- 10) Hamasaki T, The mutagenicity of organotin compounds as environmental pollutants. *Mutat Res*, 300, 265-71, 1993.
- 11) Sasaki YF, Yamada H, Sugiyama C, Kinoshita N, Increasing effect of tri-n-butyltins and triphenyltins on the frequency of chemically induced chromosome aberrations in cultured Chinese hamster cells. *Mutat Res*, 300, 5-14, 1993.
- 12) Jensen KG, Andersen O, Ronne M, Organotin compounds induce aneuploidy in human peripheral lymphocytes in vitro. *Mutat Res*, 246, 109-112, 1991.
- 13) Triphenyltin chloride. *Farm Chemicals Handbook*, C314, 1991.

2) 紫外線吸収剤、合成中間体等

1. ベンゾフェノン (Benzophenone)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

接触性皮膚炎および光過敏性皮膚炎 (contact & photocontact sensitivity) の原因として指摘されている¹⁾。

皮膚からの吸収が示唆されている²⁾。

サンスクリーンに有効成分として含まれる³⁾。

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

ウサギ雌からの uteroglobin へのプロゲステロンの結合阻害を観察。4,4'-dimethoxy-2-hydroxy benzophenone は 10^{-7} - 10^{-5} M で比較的強い阻害効果を示している⁴⁾。

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

体重減少, 肝重量増加及び肝細胞腫大, 腎乳頭壊死: ラット 混餌 0.125% 13週間⁵⁾

体重減少, 肝重量増加及び肝細胞腫大: マウス 混餌 0.5% 13週間⁵⁾

肝細胞壊死及び線維化: モルモット 腹腔 5mg/kg⁶⁾

肝, 腎重量増加及び肝細胞腫大: ラット 混餌 100mg/kg 28日間⁷⁾

4) 腫瘍発生に関する情報

該当する文献は見いだせなかった。

5) 変異原性に関する情報

該当する文献は見いだせなかった。

6) 致死毒性に関する情報

LD50 >10g/kg ラット 経口⁸⁾

LD50 2895mg/kg マウス 経口⁹⁾

LD50 3535mg/kg ウサギ 経皮⁸⁾

文 献

- 1) Schauder S, Ippen H, Contact and photocontact sensitivity to sunscreens. Review of a 15-year experience and of the literature. Contact Dermatitis, 37(5), 221-32, 1997.
- 2) Bronaugh RL, Wester RC, Bucks D, Maibach HI, Sarason R, In vivo percutaneous absorption of fragrance ingredients in rhesus monkeys and humans. Food Chem Toxicol, 28(5), 369-73, 1990.
- 3) Elmetts CA, Vargas A, Oresajo C, Photoprotective effects of sunscreens in cosmetics on sunburn and Langerhans cell photodamage. Photodermatol Photoimmunol Photomed, 9(3),

- 113-20, 1992.
- 4) Saxena SK, Seth M, Bhaduri AP, Sahib MK, Specific interaction of some non-steroidal compounds with the progesterone binding site of uteroglobin. *J Steroid Biochem*, 18(3), 303-8, 1983.
 - 5) Freeman GB, Toft JD, Tarrington JT, Ryan MJ, Ttrela BA, Kurtz PJ, Chhabra R, 13-Week dosed feed toxicity study of benzophenone in F344 rats and B6C3F1 mice. *Toxicologist*, 14, 221, 1994.
 - 6) Dutta K, Das M, Rahman T, Toxicological impacts of benzophenone on the liver of guinea pig. *Bull Environ Contam Toxicol*, 50, 282-285, 1993.
 - 7) Burdock GA, Pence DH, Ford RA, Safety evaluation of benzophenone. *Food Chem Toxicol*, 29(11), 741-750, 1991.
 - 8) Opdyke DLJ, *Fragrance Raw Materials Monographs. Food and Cosmetics Toxicology*, 11, 873, 1973.
 - 9) Caprino L, Togna G, Mazzei M, Toxicological studies of photosensitizer agents and photodegradable polyolefins. *European J. Toxicology*, 9(2), 99-103, 1976.

2 .n- ブチルベンゼン (n-Butylbenzene)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

該当する文献は見いだせなかった .

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

ラット雄に n-butylbenzene 5 mM/kg/日を 4 日間腹腔内投与すると肝臓ミクロゾームのチトクローム P-450 系酵素の誘導と 2 - , 6 - , 15 - , 16 - , 16 -testosterone hydroxylation 活性の阻害¹⁾ .

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

肺出血及びうっ血 , 胸腺 , 副腎及び膀胱出血 : ラット 経口 10ml/kg²⁾

4) 腫瘍発生に関する情報

該当する文献は見いだせなかった .

5) 変異原性に関する情報

該当する文献は見いだせなかった .

6) 致死毒性に関する情報

LDLo 10ml/kg ラット 経口²⁾

文 献

- 1) Imaoka S, Funae Y, Induction of cytochrome P450 isozymes in rat liver by methyl n-alkyl ketones and n-alkylbenzenes. Effects of hydrophobicity of inducers on inducibility of cytochrome P450. Biochem Pharmacol, 42 Suppl, S143-50, 1991.
- 2) Gerarde HW, Linden NJ, Toxicological Studies on Hydrocarbons. A.M.A. Archives of Industrial Health, 19, 403-418, 1959.

3 .4- ニトロトルエン (4-Nitrotoluene)

1) ヒトの健康影響に関連する情報

化学工場の男性従業員の性的不能について、動物実験との関連を比較した。4-nitrotoluene は、4,4'-diaminostilbene-2,2'-disulfonic acid (DAS) の前駆体である。この DAS は diethylstilbestrol (DES) より弱いがラットの子宮重量の増加を起し、エストロゲン様作用があると報告している¹⁾。

4-nitrotoluene はその反応物である DAS や 4,4'-dinitrostilbene-2,2'-disulfonic acid (DNS), paranitrotoluene sulfonic acid (PNTSA) を作る。これらの物質は、繊維に対して光輝効用を与える物質の中間体として使用されることから化学工場の従業員間で問題になり、その測定に関する報告である²⁾。

DAS を製造する男性従業員の性的不能や性欲減退についての、質問書による調査報告である³⁾。

蛍光物質を製造する時の中間体である DAS の化学工場の男性従業員に性的不能者が多いことに関して、血清中の total testosterone 量を測定したところ低下がみられた。DAS は、構造的に合成 estrogen の DES に類似している⁴⁾。

DAS の製造化学プラントの男性従業員に性的不能及び性欲減退の症状が認められる。20才から 57 才までの 44 名の従業員の 37% に血清 testosterone の低下がみられた⁵⁾。

Diaminostilbene の化学工場の男性従業員に性的不能障害が認められ、28 名中 8 名に血清 testosterone の低下がみられた⁶⁾。

2) 内分泌系・発生過程に対する影響

ラット雌雄に 100-1700mg/kg/日の摂取に相当するように 625-10000 ppm 添加飼料で 13 週間飼育すると雌雄とも高濃度群で体重の減少、雄では硝子的変性の腎症、近位尿細管上皮での巨大細胞核の出現、精巣の輸精管の変性、精子数の減少、雌でも近位尿細管上皮での巨大細胞核の出現、また、異性体の o-nitrotoluene も同様の影響があるが p-nitrotoluene より強い作用を示す⁷⁾。

3) 実験動物での臓器障害性に関する情報

精巣機能障害：ラット 混餌 1250ppm 13 週間⁷⁾

腎障害、脾髄外造血：ラット 混餌 625ppm 13 週間⁷⁾

肝重量増加 (比体重)：ラット、マウス 混餌 625ppm 13 週間⁷⁾

免疫機能低下：マウス 経口 600mg/kg/日 14 日間⁸⁾

4) 腫瘍発生に関する情報

該当する文献は見いだせなかった。

5) 変異原性に関する情報

AMES 試験陽性：サルモネラ TA100 1000 µg/プレート (- S9)⁹⁾

AMES 試験陽性：サルモネラ TA100 1000 µg/プレート (+S9)¹⁰⁾

AMES 試験陽性：サルモネラ TA100 max 5mg/プレート (±S9)¹¹⁾
不定期 DNA 合成増加：ラット肝細胞 0.1 µg/ml 24 時間¹²⁾

6) 致死毒性に関する情報

LD50 1960mg/kg ラット 経口¹³⁾
LD50 >16gm/kg ラット 経皮¹⁴⁾
LC50 975mg/m³ ラット 吸入¹⁵⁾
LD50 1231mg/kg マウス 経口¹⁶⁾
LC50 419mg/m³ マウス 吸入¹⁵⁾

文 献

- 1) Smith ER, Quinn MM, Uterotropic action in rats of amsonic acid and three of its synthetic precursors. J Toxicol Environ Health, 36, 13-25, 1992.
- 2) Hammond SK, Smith TJ, Ellenbecker MJ, Determination of occupational exposure to fabric brightener chemicals by HPLC. Am Ind Hyg Assoc J, 48, 117-21, 1987.
- 3) Whelan EA, Grajewski B, Wild DK, Schnorr TM, Alderfer R, Evaluation of reproductive function among men occupationally exposed to a stilbene derivative: II. Perceived libido and potency. Am J Ind Med, 29, 59-65, 1996.
- 4) Grajewski B, Whelan EA, Schnorr TM, Mouradian R, Alderfer R, Wild DK, Evaluation of reproductive function among men occupationally exposed to a stilbene derivative: I. Hormonal and physical status. Am J Ind Med, 29, 49-57, 1996.
- 5) Quinn MM, Wegman DH, Greaves IA, Hammond SK, Ellenbecker MJ, Spark RF, Smith ER, Investigation of reports of sexual dysfunction among male chemical workers manufacturing stilbene derivatives. Am J Ind Med, 18, 55-68, 1990.
- 6) Landrigan PJ, Melius JM, Rosenberg MJ, Coye MJ, Binkin NJ, Reproductive hazards in the workplace. Development of epidemiologic research. Scand J Work Environ Health, 9, 83-8, 1983.
- 7) Dunnick JK, Elwell MR, Bucher JR, Comparative toxicities of o-, m-, and p-nitrotoluene in 13-week feed studies in F344 rats and B6C3F1 mice. Fundam Appl Toxicol, 22(3), 411-21, 1994.
- 8) Burns LA, Bradley SG, White KL Jr, McCay JA, Fuchs BA, Stern M, Brown RD, Musgrove DL, Holsapple MP, Luster MI, et al, Immunotoxicity of mono-nitrotoluenes in female B6C3F1 mice: I. Para-nitrotoluene. Drug Chem Toxicol, 17(3), 317-358, 1994.
- 9) Shimizu M, Yano E, Mutagenicity of mono-nitrobenzene derivatives in the Ames test and rec assay. Mutat Res, 170(1-2), 11-22, 1986.
- 10) 宮田ルミ子、能美健彦、吉川邦衛、石館 基、サルモネラ菌株を用いたラット肝及びマウス肝 S9 分画による p-Nitrotoluene と Trichloroethylene の代謝活性化試験 衛生試験所報告, 99, 60-65, 1981.
- 11) Spanggord RJ, Mortelmans KE, Griffin AF, Simmon VF, Mutagenicity in Salmonella typhimurium and structure-activity relationships of wastewater components emanating from

- the manufacture of trinitrotoluene. *Environ Mutagen*, 4(2), 163-79, 1982.
- 12)Parton JW, Yount DJ, Improved sensitivity of the unscheduled DNA synthesis assay in primary rat hepatocytes following culture in serum-free defined media. *Environ Mol Mutagen*, 26(2), 147-54, 1995.
- 13)Gigiena Truda I Professional'nye, 25(8), 50-53, 1981.
- 14)Siza M, Magosh L, Ionda D, Latzi I, A study of the toxic action of p-nitroroluol, p-nitrobenzaldoxime, p-nitrobenzaldehyde and p-nitrophenylserine. *Gigiena I Sanitariya*, 24(9), 15-20, 1959.
- 15)Gigiena Truda I Professional'nye, 22(7), 52, 1978.
- 16)National Technical Information service. Formerly U.S. Clearinghouse for Scientific & Technical Information, PB214-270. (cited from RTECS)

化学物質一覧

No	化合物名	英名	CAS No.	分子式	分子量	EPA 分類 ¹⁾	内分泌 学的分 類 ²⁾
1	アジピン酸ジ-2-エチルヘキシル	Diethylhexyl adipate	103-23-1	C ₂₂ H ₄₂ O ₄	370.57	S	
2	アトラジン	Atrazine	1912-24-9	C ₆ H ₁₄ ClN ₆	215.69	K	3
3	アミトロール	Amitrole	61-82-5	C ₂ H ₄ N ₄	84.08	P	2
4	アラクロール	Alachlor	15972-60-8	C ₁₄ H ₁₂ ClNO ₂	269.77	P	
5	アルキルフェノール	Alkylphenol					
6	アルジカルブ	Aldicarb	116-06-3	C ₇ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	190.27	S	
7	アルドリン	Aldrin	309-00-2	C ₁₂ H ₈ Cl ₆	364.91	P	
8	エスフェンバレレート	Esfenvalerate	66230-04-4	C ₂₂ H ₂₂ ClNO ₃	419.91	S	
9	エチルパラチオン	Ethyl parathion	56-38-2	C ₁₁ H ₁₄ NO ₃ PS	291.28	P	
10	エンドスルファン	Endosulfan	115-29-7	C ₈ H ₆ Cl ₆ O ₂ S	406.93	K	
11	エンドリン	Endrin	72-20-8	C ₁₂ H ₈ Cl ₆ O	380.91	P	
12	オキシクロルデン	Oxychlorane	27304-13-8	C ₁₀ H ₈ Cl ₆ O	423.74	K	
13	オクタクロロスチレン	Octachlorostyrene	29082-74-4	C ₈ Cl ₈	379.71	S	
14	p-オクチルフェノール	p-Octylphenol	27193-28-8 1806-26-4	C ₁₄ H ₁₂ O	206.33	P	
15	カルバリル	Carbaryl	63-25-2	C ₁₂ H ₁₁ NO ₂	201.22	S	
16	trans-, cis-クロルデン	trans-, cis-Chlordane	5103-74-2 5103-71-9 57-74-9	C ₁₈ H ₁₄ Cl ₈	409.78	K	1
17	ケボン	Kepone	143-50-0	C ₁₀ Cl ₁₀ O	490.64	K	3
18	ケルセン	Kelthane	115-32-2	C ₁₄ H ₈ Cl ₆ O	370.49	K	3
19	2,4-ジクロロフェノール	2,4-Dichlorophenol	120-83-2	C ₆ H ₄ Cl ₂ O	163	S	
20	2,4-ジクロロフェノキシ酢酸	2,4-Dichlorophenoxy acetic acid	94-75-7	C ₈ H ₆ Cl ₂ O ₃	221.04	P	1
21	ジネブ	Zineb	12122-67-7	(C ₄ H ₈ N ₂ S ₂ Zn) _n	(275.7) _n	P	2
22	ジブロモクロロプロパン	Dibromochloropropane	96-12-8	C ₃ H ₆ Br ₂ Cl	236.33	K	4
23	シベルメトリン	Cypermethrin	52315-07-8	C ₂₂ H ₁₉ Cl ₃ N ₃ O ₃	416.3	S	
24	シマジン	Simazine	122-34-9	C ₇ H ₁₂ ClN ₆	201.66		
25	ジラム	Ziram	137-30-4	C ₆ H ₁₂ N ₂ S ₂ Zn	305.83	S	
26	スチレン	Styrene	100-42-5	C ₈ H ₈	104	P	
27	スチレン2量体	Styrene dimers	25247-68-1	C ₁₆ H ₁₆	208		
28	スチレン3量体	Styrene trimers	28213-80-1	C ₂₄ H ₂₄	312		
29	DDD	p,p'-DDD	72-54-8	C ₁₄ H ₁₀ Cl ₄	320.04	K	1
30	DDE	p,p'-DDE	72-55-9	C ₁₄ H ₈ Cl ₄	318.04	K	1
31	DDT	p,p'-DDT	50-29-3	C ₁₄ H ₉ Cl ₅	354.49	K	1
32	ディルドリン	Dieldrin	60-57-1	C ₁₂ H ₈ Cl ₆ O	380.91	K	1
33	トキサフェン	Toxaphene	8001-35-2	C ₁₀ H ₆ Cl ₈	413.8 (平均値)	K	4

34	2,4,5-トリクロロ フェノキシ酢酸	2,4,5-Trichlorophenoxy acetic acid	93-76-5	C ₈ H ₅ Cl ₃ O ₃	255.48	P	
35	トリフェニルスズ 塩化トリフェニルスズ	Triphenyltin Triphenyltin chloride	639-58-7	C ₁₈ H ₁₅ SnCl	385.47		
36	トリブチルスズ ビストリブチルスズ オキサイド	Tributyltin Bis(tributyltin) oxide	56-35-9	C ₂₄ H ₄₅ Sn ₂ O	596.16	K	2
37	トリブチルスズ 塩化トリブチルスズ	Tributyltin Tributyltin chloride	1461-22-9	C ₁₂ H ₂₇ SnCl	325.53	K	2
38	トリフルアリン	Trifluralin	1582-09-8	C ₁₃ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₄	335.28	P	
39	4-ニトロトルエン	4-Nitrotoluene	99-99-0	C ₇ H ₇ NO ₂	137.14		
40	ニトロフェン	Nitrofen	1836-75-5	C ₁₂ H ₇ Cl ₂ NO ₃	284.1	S	
41	trans-ノナクロル	trans-Nonachlor	39765-80-5 3734-49-4	C ₁₀ H ₆ Cl ₉	444.23	K	
42	ノニルフェノール	Nonylphenol	25154-52-3	C ₁₅ H ₁₄ O	220.35		
43	ビスフェノールA	Bisphenol A	80-05-7	C ₁₅ H ₁₆ O ₂	228.29	P	1
44	ビクロゾリン	Vinclozolin	50471-44-8	C ₁₂ H ₆ Cl ₂ NO ₃	286.11	P	
45	フェンバレレート	Fenvalerate	51630-58-1	C ₂₅ H ₂₂ ClNO ₃	419.91	S	
46	フタル酸ジエチル	Diethyl phthalate	84-66-2	C ₁₂ H ₁₄ O ₄	222.24		
47	フタル酸ジエチルヘキシル	Diethylhexyl phthalate	117-81-7	C ₂₄ H ₃₈ O ₄	390.56	P	
48	フタル酸ジシクロヘキシル	Dicyclohexyl phthalate	84-61-7	C ₂₀ H ₂₆ O ₄	330.42	S	
49	フタル酸ジブチル	Dibutyl phthalate	84-74-2	C ₁₆ H ₂₂ O ₄	278.35	S	
50	フタル酸ジプロピル	Dipropyl phthalate	131-16-8	C ₁₄ H ₁₈ O ₄	250.29	S	
51	フタル酸ジヘキシル	Dihexyl phthalate	84-75-3	C ₂₀ H ₃₀ O ₄	334.5	S	
52	フタル酸ジ-n-ペンチル	Di-n-pentyl phthalate	131-18-0	C ₁₈ H ₂₆ O ₄	306.44	S	
53	フタル酸ブチルベンジル	Butyl benzyl phthalate	85-68-7	C ₁₉ H ₂₂ O ₄	312.37	S	
54	n-ブチルベンゼン	n-Butylbenzene	104-51-8 68411-44-9	C ₁₀ H ₁₄	134.22		
55	ヘキサクロロシクロヘキサン	Hexachlorocyclohexane	58-89-9 319-85-7 608-73-1	C ₆ H ₆ Cl ₆	290.83	K	3
56	ヘキサクロロベンゼン	Hexachlorobenzene	118-74-1	C ₆ Cl ₆	284.78	P	2
57	ベノミル	Benomyl	17804-35-2	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₃	290.32	P	
58	ヘプタクロル	Heptachlor	76-44-8	C ₁₀ H ₆ Cl ₇	373.32	P	1
59	ヘプタクロルエポキシサイド	Heptachlor epoxide	1024-57-3	C ₁₀ H ₆ Cl ₇ O	389.32	P	
60	ペルメトリン	Permethrin	52645-53-1	C ₂₁ H ₂₈ Cl ₂ O ₃	391.29	S	
61	ベンゾ(a)ピレン	Benzo(a)pyrene	50-32-8	C ₂₀ H ₁₂	252.32		
62	ベンゾフェノン	Benzophenone	119-61-9	C ₁₃ H ₁₀ O	182.22		
63	ペンタクロロフェノール	Pentachlorophenol	87-86-5	C ₆ HCl ₅ O	266.3	P	4
64	ポリ塩化ジベンゾ ダイオキシン	Polychlorinated dibenzo-p -dioxins	1746-01-6	C ₁₂ H ₂ O ₂ Cl ₁ -C ₁₂ O ₂ Cl ₈ 2,3,7,8-TCDD (C ₁₂ H ₀ O ₂ Cl ₄)	:321.97	K	

65	ポリ塩化ジベンゾフラン	Polychlorinated dibenzofurans	51207-31-9	C ₁₂ H ₆ OCl ₁ -C ₁₂ OCl ₈ 2,3,7,8-TCDF (C ₁₂ H ₄ OCl ₄)	:305.98	K	
66	ポリ塩化ビフェニール類	Polychlorinated biphenyls	11097-69-1 27323-18-8 1336-36-3	C ₁₂ H ₆ Cl ₁ -C ₁₂ Cl ₁₀	平均 327	K	1
67	ポリ臭化ビフェニール類	Polybrominated biphenyls	67774-32-7 59536-65-1	C ₁₂ H ₆ Br ₆ (C ₁₂ H ₄ Br-C ₁₂ Br ₁₀)	主成分 (627.59)	P	
68	マイレックス	Mirex	2385-85-5	C ₁₀ Cl ₁₂	545.54	P	
69	馬拉チオン	Malathion	121-75-5	C ₁₀ H ₁₉ O ₆ P ₂ S ₂	330.36	S	
70	マンコゼブ	Mancozeb	8018-01-7	[C ₄ H ₄ N ₂ S ₄ Mn] _x (Zn) _y x : y=10 : 1	265.3	P	2
71	マンネブ	Maneb	12427-38-2 301-03-1	[C ₄ H ₄ N ₂ S ₄ Mn] _n	265.3	P	2
72	メソミル	Methomyl	16752-77-5	C ₈ H ₁₀ N ₂ O ₂ S	162.21	S	
73	メチラム	Metiram	9006-42-2	[C ₁₆ H ₃₃ N ₁₁ S ₁₄ Mn ₃] _x	(1088.7)x	P	2
74	メトキシクロル	Methoxychlor	72-43-5	C ₁₁ H ₁₅ Cl _{1.5} O ₂	345.65	K	1
75	メトリブジン	Metribuzin	21087-64-9	C ₈ H ₁₄ N ₄ OS	214.29	S	4

1) EPA 分類(Illinois EPA,Endocrine Disruptors Strategy, Feb. 1997.)

K : Known ——無処置の動物に内分泌かく乱作用が生ずるといふ強力な証拠がある化学物質。注意すべき点としては、これらの“known”とされた EDCs に関する証拠は、比較的高濃度による動物実験や、親やその子供に関してヒトへの障害性がかなり明白となったごく少数の事例についての研究に基づくものである。

P : Probable ——無処置の動物やバイオアッセイにおいて、内分泌系のかく乱作用を生じうる化学物質であるという事を示唆する有力な証拠があるもの。

S : Suspect ——無処置の動物での有力な証拠に欠けるものや、アッセイでの証拠しかない化学物質。

これらの分類は流動的な記述であり、見直しの過程や新データが加わることにより、最新のものに改訂や変更がなされる点に注意していただきたい。

2) 内分泌学的分類(厚生省/平成8年度厚生科学研究健康地球研究計画推進研究事業・化学物質のクライシスマネージメントに関する研究班、化学物質のクライシスマネ - ジメントに関する研究 - 中間報告 - 1997)

- 1 : 内分泌学的作用が十分に検討され、エストロゲン様の作用が明らかに証明されている物質あるいはその作用に起因する毒性が確認されている物質。
- 2 : 内分泌学的解析が十分検討され、エストロゲン以外の他のホルモン分泌異常により毒性を誘発する物質。エストロゲン作用以外の他の内分泌系に影響を及ぼす物質全般がこの範疇に含まれる。
- 3 : 内分泌学的な解析が不十分であるが、分泌環境が明らかにかく乱され、その結果として毒性を誘発する物質。
- 4 : 内分泌学的な解析が不十分であり、かつ内分泌環境が明らかにかく乱されているとは見なし難いが、繁殖あるいは生殖毒性、発癌性等が見られる物質。

登録第 31 号
平成 10 年度

平成11年3月

内分泌かく乱作用が疑われる化学物質の生体影響 データ集

編集・発行

東京都立衛生研究所
毒性部 病理研究科
〒169-0073 新宿区百人町3 - 24 - 1
電 話 03 (3363) 3231 内線 5700
F A X 03 (3368) 4060

印 刷

大東印刷工業株式会社
〒131-0033 墨田区向島3 - 35 - 9
電 話 03 (3625) 7481