



発がん物質の提案理由

1996(H. 8)年

エチレンオキシド (EO) の発がん性についての IARC の評価は、1987 年の記述<sup>1)</sup>ではヒトについての資料に関しては限定的 (limited)、動物についての資料に関しては十分 (sufficient) とし、また変異原性についてヒトの末梢血を試験管内で EO に曝露した場合染色体異常、姉妹染色分体交換率上昇、不定期 DNA 合成の誘導をみるほか各種の実験系で陽性であることを述べている。また 1994 年の記述<sup>2)</sup>ではヒト、動物いずれについての評価も変わらないが強い変異原性を示す資料が多数追加されたことを特記している、これらの所見に基づいた総合的評価による分類は前者では 2 A、後者では 1 としている。

1988 年以降にも EO 曝露労働者を対象とした多数の職業がん疫学研究が行われているが、近年の 6 研究<sup>3-8)</sup>を通じて一貫して造血系あるいはリンパ系の SMR の上昇が認められ、Benson and Teta<sup>6)</sup> のリンパ造血系腫瘍についての解析および Bisanti *et al.*<sup>8)</sup> のリンパ細網肉腫についての解析では SMR の 95% 下限はそれぞれ 1.3 および 1.9 と 1.0 を上回っている (表 1)。さらに EO に対して職業的な曝露を受けている作業者を対象とした数多くの変異原性調査が行われ<sup>9-29)</sup> (表 2)、その多くで染色体異常試験、小核試験あるいは姉妹染色分体交換率試験で陽性の結果が得られている。これらの所見から EO を第 1 群に分類することは妥当と判断される。

文 献

- 1) International Agency for Research on Cancer. Ethylene oxide. IARC Monogr Carc Risk Chem Hum 1987; Suppl. 7: 205-207.
- 2) International Agency for Research on Cancer. Ethylene oxide. IARC Monogr Carc Risk Chem Hum 1994; 60: 73-159.
- 3) Gardner MJ, Coggon D, Pannett B, Harris EC. Workers exposed to ethylene oxide: A follow up study. Br J Ind Med 1989; 46: 860-865.
- 4) Steenland K, Stayner L, Greife A, et al. Mortality among workers exposed to ethylene oxide. New Engl J Med 1991; 324: 1402-1407.
- 5) Hagmar L, Welinder H, Linden K, Attewell R, Osterman-Golkar S, Törnqvist M. An epidemiological study on cancer risk among workers exposed to ethylene oxide using hemoglobin adducts to validate environmental exposure assessments. Int Arch Occup Environ Health 1991; 63: 271-277.
- 6) Benson OL, Teta MJ. Mortality due to pancreatic and lymphopietic cancers in chlorohydrin production workers. Br J Ind Med 1993; 50: 710-716.
- 7) Teta MJ, Benson LO, Vitale JN. Mortality study of ethylene oxide workers in chemical manufacturing: A 10 year update. Br J Ind Med 1993; 50: 704-709.
- 8) Bisanti L, Maggini M, Raschetti R, et al. Cancer mortality in ethylene oxide workers. Br J Ind Med 1993; 50: 317-324.
- 9) Garry VF, Hozier J, Jacobs D, Wade RL, Gray DG. Ethylene oxide; evidence of human chromosomal effects. Environ Mutag 1979; 1: 375-382.
- 10) Abrahams RH. 1980. 文献 2 より引用.
- 11) Pero RW, Bryngelsson T, Widegren B, Högstedt B, Welinder H. A reduced capacity for unscheduled DNA synthesis in lymphocytes from individuals exposed to propylene oxide and ethylene oxide. Mutat Res 1982; 104: 193-200.
- 12) Yager JW, Hines CJ, Spear RC. Exposure to ethylene oxide at work increases sister chromatid exchanges in

表 1. EO 曝露によるリンパ系・造血系 SMR の上昇

| 著者 (年)                                       | 職 業         | 部 位               | SMR | 95% 下限 | コホート   |     |                          |
|--|-------------|-------------------|-----|--------|--------|-----|--------------------------|
|  |             |                   |     |        | 人数     | 性別  | 曝露・追跡期間                  |
| Gardner <i>et al.</i> (1989) <sup>3)</sup>   | EO 生産・使用工程  | 白血病               | 2.3 | 0.47   | 1,471  | 男女計 | 曝露 9~25 年                |
| "  | "           | NHL <sup>a)</sup> | 1.9 | 0.23   | 同上     | 同上  | 同上                       |
| "  | 病院内滅菌作業     | NHL               | 3.5 | 0.42   | 1,405  | 男女計 | 曝露 9~21 年                |
| Steenland <i>et al.</i> (1991) <sup>4)</sup> | 滅菌作業        | NHL               | 1.3 | 0.76   | 18,254 | 男女計 | 曝露平均 4.9 年 (追跡平均 16 年)   |
| Hagmar <i>et al.</i> (1991) <sup>5)</sup>    | 滅菌作業        | L/H               | 1.5 | 0.32   | 2,170  | 男女計 | 16,457 人・年               |
| Benson and Teta (1993) <sup>6)</sup>         | 工場内での EO 曝露 | L/H <sup>b)</sup> | 2.9 | 1.3    | 278    | 男子  | 曝露平均 5.9 年 (追跡平均 36.5 年) |
| Teta <i>et al.</i> (1993) <sup>7)</sup>      | EO 生産・使用工程  | 白血病               | 1.1 | 0.35   | 1,896  | 男子  | 曝露平均 5.4 年 (追跡平均 27.2 年) |
| Bisanti <i>et al.</i> (1993) <sup>8)</sup>   | EO 生産・使用工程  | L/H               | 2.5 | 0.91   | 971    | 男子  | 19,268 人・年               |
| "  | "           | L/R <sup>c)</sup> | 6.8 | 1.9    | 同上     | 同上  | 同上                       |

<sup>a)</sup>NHL: 非ホジキンリンパ腫, <sup>b)</sup>L/H: リンパ造血系腫瘍, <sup>c)</sup>L/R: リンパ細網肉腫.

表2. EO曝露作業者を対象とした変異原性研究

| 曝露者数                | 対照者数   | 曝露年数   |     | EO 気中濃度                 |                  | 変異原性 <sup>a</sup>  |                |     | 文 献   |   |
|---------------------|--------|--------|-----|-------------------------|------------------|--------------------|----------------|-----|---|---|
|                     |        | 範囲     | 平均  | 範囲                      | 時間荷重平均           | CA                 | MN             | SCE |   |   |
| 12                  | 8      |        |     | 0-36 <sup>b</sup>       |                  |                    |                | +   | Carry <i>et al.</i> (1979) <sup>9)</sup>        |   |
| 75                  | 41     |        |     |                         | ≤50              | +                  |                | +   | Abrahams (1980) <sup>10)</sup>                  |   |
| 12                  | 11     | 1-8    | 4   | 0.5-1                   |                  | -                  |                |     | Pero <i>et al.</i> (1981) <sup>11)</sup>        |   |
| 5                   | 11     | 0.8-3  | 1.6 | 5-10                    |                  | +                  |                |     | 同上  |   |
| 9                   | 13     |        |     |                         | 13 <sup>c</sup>  |                    |                | -   | Yager <i>et al.</i> (1983) <sup>12)</sup>       |   |
| 5                   | 13     |        |     |                         | 501 <sup>c</sup> |                    |                | +   | 同上  |   |
| 18                  | 11     | 0.5-8  | 3.2 |                         | <1               | +                  | + <sup>d</sup> | -   | Högstedt <i>et al.</i> (1983) <sup>13)</sup>    |   |
| 10                  | 9      | 0.5-8  | 1.7 |                         | <1               | +                  | -              | -   | 同上  |   |
| 13                  | 12     |        | 3.2 | 0.5 <sup>e</sup>        |                  | -                  |                | -   | Stolley <i>et al.</i> (1984) <sup>14)</sup>     |   |
| 22(21) <sup>f</sup> | 19(20) |        | 3.1 | 5-10 <sup>e</sup>       |                  | -                  |                | (+) | Galloway <i>et al.</i> (1986) <sup>15)</sup>    |   |
| 26(25)              | 22(21) |        | 4   | 5-20 <sup>e</sup>       |                  | (+)                |                | +   | 同上  |   |
| 10                  | 15     | 0.5-10 | 5.7 | [36-225]                |                  |                    |                | +   | Laurent <i>et al.</i> (1984) <sup>16)</sup>     |   |
| 15                  | 7      | 0.5-10 | 4.5 |                         |                  |                    |                | +   | 同上  |   |
| 14                  | 14     |        |     | <0.07-4.3 <sup>e</sup>  |                  |                    |                | -   | Hansen <i>et al.</i> (1984) <sup>17)</sup>      |   |
| 22                  | 22     | 1-4    | 3   | 0.2-0.5 <sup>e</sup>    |                  | 0.35               | (+)            | +   | Sarto <i>et al.</i> (1984) <sup>18)</sup>       |   |
| 10                  | 10     |        |     | 0-9.3 <sup>e</sup>      |                  | 1.84               |                | +   | Sarto <i>et al.</i> (1987) <sup>19)</sup>       |   |
| 19                  | 19     | 1.5-15 | 6.8 | 3.7-20 <sup>e</sup>     |                  | 11                 | +              | +   | Sarto <i>et al.</i> (1984) <sup>18)</sup>       |   |
| 56                  | 141    | 1-10   |     | 1-40 <sup>e</sup>       |                  |                    | +              | +   | Richmond <i>et al.</i> (1985) <sup>20)</sup>    |   |
| 36                  | 35     | 1-14   |     | 0.1-8                   |                  | 0.05               | -              |     | van Sittert <i>et al.</i> (1985) <sup>21)</sup> |   |
| 18                  | 10     |        |     | 0-2.7                   |                  |                    | +              |     | Karelova <i>et al.</i> (1987) <sup>22)</sup>    |   |
| 21                  | 20     |        |     | 0-4                     |                  |                    | +              |     | 同上  |   |
| 14                  | 10     |        |     | 0-5                     |                  |                    | +              |     | 同上  |   |
| 11                  | 10     |        |     | 0-2.4                   |                  |                    | -              |     | 同上  |   |
| 9                   | 27     | 0.5-12 | 5   | 0.025-0.38 <sup>e</sup> |                  |                    |                | -   | Sarto <i>et al.</i> (1990) <sup>23)</sup>       |   |
| 3                   | 27     |        |     | >0.38 <sup>e</sup>      |                  |                    |                | +   | 同上  |   |
| 5                   | 10     | 0.1-4  | 2   |                         |                  | 0.025              |                | -   | Sarto <i>et al.</i> (1991) <sup>24)</sup>       |   |
| 5                   | 10     | 4.11   | 8.6 | <1-4.4                  |                  | 0.38               |                | -   | 同上  |   |
| 9                   | 8      | 2-6    | 4   | 20-25                   |                  | 0.125 <sup>h</sup> | +              | -   | Tates <i>et al.</i> (1991) <sup>25)</sup>       |   |
|                     |        |        |     | [36-45]                 |                  |                    |                |     |   |   |
| 15                  | 15     | 3-27   | 12  | 17-33                   |                  | 5 <sup>h</sup>     | +              | +   | +   | 同上  |
|                     |        |        |     | [30-60]                 |                  |                    |                |     |   |   |
| 34                  | 23     |        | 8   | 0.008-2.4 <sup>e</sup>  |                  | <0.3               | -              | -   | +   | Mayer <i>et al.</i> (1991) <sup>26)</sup>   |
| 32                  | 8      |        | 5.1 | 0-0.3 <sup>e</sup>      |                  | 0.04               |                | -   | +   | Schulte <i>et al.</i> (1992) <sup>27)</sup> |
| 11                  | 8      |        | 9.5 | 0.13-0.3 <sup>e</sup>   |                  | 0.16               |                | -   | +   | 同上  |
| 10                  | 10     |        | 3   | 60-69                   |                  |                    | +              | +   |   | Lerda and Rizzi (1992) <sup>28)</sup>       |
| 47                  | 47     |        |     |                         |                  | <1                 |                | -   |   | Tomkins <i>et al.</i> (1993) <sup>29)</sup> |

空白は試験が行われていないことを示す。

<sup>a</sup>CA:染色体異常試験, MN:小核試験, SCE:姉妹染色分体交換率試験, <sup>b</sup>バージ中の最高濃度, <sup>c</sup>6ヵ月間平均濃度(単位mg/m<sup>3</sup>), <sup>d</sup>赤芽細胞および多染赤血球では陽性, 末梢リンパ球では陰性, <sup>e</sup>時間荷重平均, <sup>f</sup>( )内は染色体異常被検者数, <sup>g</sup>漏洩による急性曝露, <sup>h</sup>ヘモグロビン付加物による40時間時間荷重平均値推定値。

- human peripheral lymphocytes. *Science* 1983; 219: 1221 - 1223.
- 13) Högstedt B, Gullberg B, Hedner K, et al. Chromosome aberrations and micronuclei in bone marrow cells and peripheral blood lymphocytes in humans exposed to ethylene oxide. *Hereditas* 1983; 98: 105 - 113.
- 14) Stolley PD, Soper KA, Galloway SM, Nichols WW, Norman SA, Wolman SR. Sister-chromatid exchanges in association with occupational exposure to ethylene oxide. *Mutat Res* 1984; 129: 89 - 102.
- 15) Galloway SM, Berry PK, Nichols WW, et al. Chromosome aberrations in individuals occupationally exposed to ethylene oxide, and in a large control population. *Mutat Res* 1986; 170, 55 - 74.
- 16) Laurent C, Frederic J, Leonard AY. Sister chromatid exchange frequency in workers exposed to high levels of ethylene oxide in a hospital sterilization service. *Int Arch Occup Environ Health* 1984; 54: 33 - 43.
- 17) Hansen JP, Allen J, Brock K, et al. Normal sister chromatid exchange levels in hospital sterilization employees exposed to ethylene oxide. *J Occup Med* 1984; 26: 29 - 32.
- 18) Sarto F, Cominato I, Pinton AM, et al. Cytogenetic damage in workers exposed to ethylene oxide. *Mutat Res* 1984; 138: 185 - 195.
- 19) Sarto F, Clonfero E, Bartolucci GB, Franceschi C, Chiricolo CM, Levis AG. Sister chromatid exchanges and DNA repair capability in sanitary workers exposed to ethylene oxide: evaluation of the dose-effect relationship. *Am J Ind Med* 1987; 12: 625 - 637.
- 20) Richmond GW, Abrahams RH, Nemenzo JH, Hine CH. An evaluation of possible effects on health following

- exposure to ethylene oxide Arch Environ Health 1985; 40: 20 - 25.
- 21) van Sittert NJ, de Jong G, Vlare MG, et al. Cytogenetic, immunological, and haematological effects in workers in an ethylene oxide manufacturing plant. Br J Ind Med 1985; 42: 19 - 26.
  - 22) Karellova J, Jablonicka A, Vargova M. Results of cytogenetic testing of workers exposed to ethylene oxide. J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol 1987; 31, 119 - 126.
  - 23) Sarto F, Tomanin R, Giacomelli L, Lannini G, Cupiraggi AR. The micronucleus assay in human exfoliated cells of the nose and mouth; application to occupational exposures to chromic acid and ethylene oxide. Mutat Res 1990; 244: 345 - 351.
  - 24) Sarto F, Tönqvist MA, Tomanin R, Bartolucci GB, Osterman-Golkar SM, Ehrenberg L. Studies of biological and chemical monitoring of low-level exposure to ethylene oxide. Scand J Work Environ Health 1991; 17: 60 - 64.
  - 25) Tates AD, Grummt T, Törnqvist M, et al. Biological and chemical monitoring of occupational exposure to ethylene oxide. Mutat Res 1991; 250: 483 - 497.
  - 26) Mayer J, Warburton D, Jeffry AM, et al. Biologic markers in ethylene oxide-exposed workers and controls. Mutat Res 1991; 248: 163 - 176.
  - 27) Schulte PA, Boeniger M, Walker JT, et al. Biologic markers in hospital workers exposed to low levels of ethylene oxide. Mutat Res 1992; 278: 237 - 251.
  - 28) Lerda D, Rizzi R. Cytogenetic study of persons occupationally exposed to ethylene oxide. Mutat Res 1992; 281: 31 - 37.
  - 29) Tomkins DJ, Haines T, Lawrence M, Rosa N. A study of sister chromatid exchange and somatic cell mutation in hospital workers exposed to ethylene oxide. Environ Health Perspect 1993; 101 (Suppl. 3): 159 - 164.

(産衛誌38巻195頁)