2-ブロモプロパン
$CH_3CHBrCH_3$
［CAS No. 75-26-3］
許容濃度　0.5 ppm（2.5 mg/m^3）（皮）
発がん性分類 第 2 群 B
生殖毒性分類 第 1 群

1. 物理化学的性質ならびに用途

2- ブロモプロパン（2-bromopropane，別名：イソプロピルブロマイド　isopropylbromide，臭化イソプロピル）は分子量123.0，比重1.306（20/4℃），融点－90℃，沸点59.4℃，引火点－21℃，蒸気密度4.2（空気＝ 1），蒸気圧 315.0 hPa（236.3 mmHg）（25℃）である．揮発しやすい無色透明で不燃性の液体である．アセトン，メタノール，エタノール，エーテル，ベンゼン等芳香族炭化水素，クロロホルム，四塩化炭素には可溶．換算係数：1 ppm＝5.03 mg/m^3（25℃），1 mg/m^3＝0.1998 ppm（25℃）

医薬中間体，農薬中間体，感光薬中間体，有機溶剤として用いられる．日本での生産量は約100トン／年（2019年推定）[1]．

2. 吸収，代謝，分布，蓄積，排泄

Tsuruta ら[2]はヘアレスマウスの腹部皮膚（3.14 cm^2）に2- ブロモプロパンを 5 分間塗布した場合の皮膚吸収速度は 7.73 mg/h/cm^2 と報告している．この皮膚吸収速度の結果をヒトと同じと仮定して皮膚吸収の評価を行うと，両手（800 cm^2）を 1 分間浸した場合の皮膚吸収量 103 mg となり，この皮膚吸収量は 1 ppm の 2- ブロモプロパンに 8 時間曝露した場合の吸収量 24.1 mg（吸収率50%，8 時間吸収量を 8×1.23 m^3）と仮定した計算値）の428%に相当する．このような作業形態は十分ありうると考えられ，皮膚吸収の表示をつけて注意を喚起する必要があるとしている．

Barnsley ら[3]は ^{35}S でラベルした酵母の入った飼料で飼育したラットに1- ブロモプロパンあるいは 2- ブロモプロパンを皮下注射し，尿中の代謝物を分析した．1- ブロモプロパン投与では *n*- プロピルメルカプツール酸，2- ハイドロキシプロピルメルカプツール酸，*n*- プロピルメルカプツール酸サルフォキシドに代謝されることが証明されたが，2- ブロモプロパン投与群の尿中ではこれらの代謝物は痕跡しか認められなかった．SH 基のアルキル化が2- ブロモプロパンでは1- ブロモプロパンより遅く進行するか，2- ブロモプロパンの加水分解または SH 基以外のアルキル化が生じている可能性があるとしている．Kaneko ら[4]は2- ブロモプロパンの水，オリーブ油，組織の分配比を測定し，1- ブロモプロパンのものと比較した．また，両者の代謝速度を肝ミクロゾームを用いて測定した．その結果，2- ブロモプロパンの水／空気，オリーブ油／空気，オリーブ油/水の分配比はそれぞれ3.7 ± 0.5，144 ± 13，38.9であり，1- ブロモプロパンの値も同様で，両者に有意な差異は認められなかった．基質の消失速度とプロピルアルコールの生成速度の差は両ブロモプロパンからプロピルアルコールへの代謝経路以外の代謝経路があるかインキュベーションによってさらに代謝が進行している可能性があるとしている．Kawai ら[5]はラットに500，1,000，1,500 mg/m^3，4 時間曝露後，4 時間採取した尿で，アセトンとブロムイオンが量依存的に増加したが，2- ブロモプロパンおよびイソプロピルアルコールはともに検出できなかったと報告している．また，2- ブロモプロパンの低濃度曝露（幾何平均濃度3 mg/m^3）を受けた 5 名の男子労働者の尿中アセトンとブロムイオンを測定し，4 名は正常範囲であったが，1 名は正常範囲の上限を超えていた．この結果から，2- ブロモプロパンの職業曝露においては尿中アセトンとブロムイオンが生物学的モニタリングの指標として有望であるとしている．

3. ヒトに対する影響

（1）生殖毒性・血液毒性

韓国の L 社の電子部品工場で日本から輸出された2- ブロモプロパンがフロン113の代替溶剤として1994年 2 月から使用された．1995年 7 月には 5 名の女性労働者で月経の停止が発生していることが偶然発見され注目されるようになった．1994年夏以降月経の停止，頭痛，めまい，風邪様症状の持続，腰痛，神経痛，末梢神経の麻痺，全身の紫斑などの症状が発生していた．職場の調査結果は Kim Y ら[6]及び Park ら[7]により報告された．これらの報告によると，韓国の電子部品会社のタクトスイッチ部品組立工程で 2- ブロモプロパンを使用していた女性労働者16名に月経停止，男性労働者 6 名に精子数減少ないし無精子症，7 名に貧血が認められた．タクトスイッチ組立工程ではスイッチの部品を浸漬槽にいれる際に，浸漬液に含有されているポリテトラフルオロエチレンがスイッチ部品の端子と樹脂の間に結合し，後のハンダ付け工程でのフラックスやフュームのにじみを防ぐ，以前はこの職場では浸漬液としてはフロン113が使用されており，1994年 2 月以前から使用していたもので，局所排気装置を追加設置して使用した．6 号機と 7 号機は1994年 5 月と 8 月に設置され，局所排気装置は設置されていなかった．さらに，浸漬液自動注入装置のついた正規の浸漬容器がない状態で浸漬液の補充は手作業で行っていた．この状態で1994年11月末まで作業が行われた．職場を再現して，14 ヵ所で環境濃度を測定した結果は，12.4 ± 3.1 ppm（9.2～19.6 ppm）であった．労働者が曝露された可能性のある浸漬槽のフードの中で，浸漬液上 1 m の位置で測定した結果では，106 ppm，4,101 ppm，4,360 ppm の 2- ブロモプロパンが検出された．2- ブロモプロパンは沸点

が低く，揮発しやすいために，適切に環境対策が行われないで使用された場合には作業環境濃度は高濃度に達したことが予測されたが，この職場で働いていた労働者の実際の曝露濃度に関するデータはない．

Koh ら[8]は 2 年後の追跡調査で，月経が停止した女性16名中，月経の回復したのは 1 名のみで，他の 1 名は無月経のまま妊娠し健康な子供を出産したと報告している．また，6 名について腹腔鏡検査を実施し，そのうち 4 名については卵巣の生検を行った．生検所見がは 4 例とも類似していた．卵巣皮質には巣状またはび漫性の線維化が認められた．各種発達段階の卵胞は認められず，始原卵胞は不規則な萎縮を示し，その中には卵細胞と顆粒細胞は認められなかった．

Ichihara ら[9]は 2- ブロモプロパン製造工場で比較的低濃度の曝露を受けていた労働者の調査結果を報告している．労働者数は25名で，女性14名，男性11名であった．曝露濃度は personal passive sampler で測定された．女性労働者14名の内 3 名は会計係で曝露はほとんど受けていなかった．他の11名の曝露濃度は 7.2 ± 3.7 ppm（2.9～16.2 ppm, n = 11）であった．会計係 2 名の月経は順調，曝露者11名中 3 名は閉経（いずれも46歳以上），2 名は月経不順（37，43歳），6 名は月経順調（40歳 1 名，30歳代 2 名，20歳代 3 名）であった．月経順調な作業者 5 名（会計係 3 名，ガスクロ分析係 1 名を除く）の曝露量は 6.5 ± 1.7 ppm（4.1～8.6 ppm, n = 5 ）で，曝露量が多いほど貧血傾向を示した．男性の曝露量は11名中 6 名が検出限界以下で，1 名は測定できなかった．測定できた 4 名の曝露濃度は 2.2 ± 2.4 ppm（0.8～5.8 ppm, n = 4 ）であった．31歳の技術員が精子数の減少（10.8×10^6/m*l*，正常範囲＞24×10^6/m*l*），活動精子率の低下（7.4%，正常範囲＞50%）を示した．この技術者は調査当時 2- ブロモプロパン取扱い作業にはついておらず，調査当日の曝露は認められなかったが，2- ブロモブロモプロパン製造工場の立ち上げの技術責任者で，以前にはかなりの 2- ブロモプロパンの曝露を受けたことが推定された．

（2）発がん性

2- ブロモプロパン曝露による発がんに関する疫学研究の報告はみられない．

4. 動物に対する影響

（1）急性毒性

LC_{50}：ラット　7,159 ppm[10]

　　マウス　31,171 ppm．4 時間[11]

LD_{50}：ラット　腹腔内，4,839 mg/kg 体重[10]

（2）雄に対する毒性実験

Ichihara ら[12, 13]は雄ラットに 2- ブロモプロパン 3,000 ppm，1,000 ppm，300 ppm，8 時間／日，9 週間曝露の実験を行った．3,000 ppm 群は 9 ～10日曝露で瀕死状態になったので曝露を中止し，9 週後に他の群と同時に剖検して観察した．体重は 3,000 ppm 群では曝露中に著しく減少したが，曝露中止後には回復し，9 週後には 300 ppm 群とほぼ同じになった．1,000 ppm 群は曝露中はほとんど体重が増加しなかった．300 ppm 群は曝露中も体重は増加したが，対照群より増加率は有意に小さかった．体重あたり精巣重量，精子数，活動精子率は 300 ppm 以上の曝露群で，濃度依存的に著しく減少し，3,000 ppm，9 ～10日曝露群では 9 週後も回復は認められなかった．活動精子率は 1,000 ppm 以上の曝露群では活動精子は全く認められなかった．末梢血液の所見では，赤血球数，白血球数，血小板数は 300 ppm 以上の曝露群で，濃度依存的に有意に減少したが，曝露を中止した 3,000 ppm 群では 9 週後にやや回復が見られた．肝，腎，脾等の重量では有意な変化は認められなかった．Nakajima ら[14, 15]は骨髄の検索を行い，300 ppm 群では骨髄の巨核細胞の減少傾向と脂肪細胞の有意な増加が認められ，1,000 ppm 以上の曝露群では骨髄の巨核細胞の有意な減少と脂肪細胞の有意な増加が認められた．Yu ら[16]はラットを用いて，2- ブロモプロパン 100 ppm，8 時間／日，12週間の曝露実験を行った．その結果，この曝露条件では精巣及び骨髄の明らかな障害は認められなかった．

日本バイオアッセイ研究センター[17]は雄ラットを 2- ブロモプロパンに 0，100，300，1,000，2,000，3,000 ppm，6 時間／日，5 日／週，13週間曝露した．精巣の浮腫，精細管萎縮，精巣上体精子減少，精上皮系細胞の残屑が雄 100 ppm 以上の群で見られ，最小無作用量（LOAEL）は 100 ppm であった．

日本バイオアッセイ研究センター[18]は雄ラットを2- ブロモプロパンに 0，300，1,000，3,000，10,000 ppm，6 時間／日，5 日／週，2 週間曝露し，生死状態，一般状態の観察，体重および摂餌量の測定，血液学的検査，血液生化学検査，臓器重量測定，肉眼および組織病理学的検索を行った．最低濃度 300 ppm 以上の群において精巣上体精子減少，精上皮系細胞の残屑が見られた．

Yu ら[19]は雄ラットに 2- ブロモプロパン 0，125，250，500 mg/kg 体重/day を28日間腹腔投与した実験で，250 mg/kg 体重/日以上の群で体重と精巣重量の有意な低下，精細管の萎縮を認めている．

Son ら[20]はラットに 2- ブロモプロパン 3.5 g/kg 体重/日，3 日間経口投与し，1，3，5，7，14，28，42，70日後に精巣をカルノフスキー液で灌流固定あるいはブアン液で浸漬固定の後，プラスチックまたはエポン包埋，光学および電子顕微鏡観察を行った．精巣サスペンジョンの DNA 倍数性（ploidy）もフローサイトメトリーで調べた．2- ブロモプロパン投与 1 日後，ステージ I から IV の精細管における精祖細胞が変性したが，精母細胞，精子細胞，セルトリ細胞，ライディッヒ細胞は初期段階で

は正常に見えた．曝露後 7 日におけるステージ IX から XI の精子細胞遅滞が見られ，精母細胞，精子細胞の枯渇が時間とともに続いたが，42日後には精子形成細胞は著しく増加した．しかし，精細管は実験終了時まで完全には回復しなかった．ライディッヒ細胞は有意な形態学的な変化を示すことなく過形成を示した．また，増殖細胞核抗原（PCNA）陽性のライディッヒ細胞の数は間質において増加した．フローサイトメトリーでは 2 倍体，4 倍体細胞の数が曝露後28日まで曝露量依存的に減少したが，42日には増加し，さらに70日は減少を示した．本研究では高濃度の2- ブロモプロパンへの曝露は精祖細胞を減少させ，それに引き続いて他の精子形成細胞に影響を与えるとともに，ライディッヒ細胞を軽度増加させることがわかった．

Omura ら[21, 22]はラットを用いて，2- ブロモプロパン 1,355 mg/kg 体重を，5 回／週，2 週間，皮下注射した実験で，精巣の変化を観察し，精祖細胞が 2- ブロモプロパンの標的細胞である可能性を示した．Omura ら[23]はラットに2- ブロモプロパン 1,355 mg/kg 体重を 1 回／日，1 から 5 日皮下注射し，最後の注射 6 時間後に解剖，精巣を取り出し病理組織学的に調べた．ステージ I の精祖細胞数は最初の 2- ブロモプロパン投与後，減少し，他のステージの精祖細胞数も 2- ブロモプロパンの繰り返し投与により減少した．これらの精祖細胞の数は 2- ブロモプロパンの繰り返し投与によりさらに減少した．5 回目の 2- ブロモプロパン投与後，タイプ B の精祖細胞の分裂遅延が観察された．最初の 2- ブロモプロパン投与後，ステージ I のパキテンキ精母細胞も軽度減少したが，その後の 2- ブロモプロパンの繰り返し投与後それ以上の減少は見られなかった．こうして著者は 2- ブロモプロパンの標的細胞が精祖細胞であると結論づけた．

Wu ら[24]は性的未成熟および成熟の雄ラットに 2- ブロモプロパンを 0，200，600，1,800 mg/kg 体重，5 日／週，5−7週，皮下注射によって投与した．成熟，未成熟ラットの両方の600，1,800 mg/kg 体重曝露群では絶対および相対精巣重量が減少した．精巣上体，前立腺，精嚢，下垂体の絶対重量および精巣上体の相対重量は 1,800 mg/kg 体重群でのみ成熟，未成熟ラットで減少した．成熟，未成熟ラットの両方で精巣上体精子数濃度，精子運動率は量依存的に減少，異常精子率は量依存的に増加した．血清テストステロンレベルは成熟ラットでは全曝露群で，未成熟ラットでは 600，1,800 mg/kg 体重群で有意に減少した．成熟および未成熟ラットの 200，600 mg/kg 体重群において精細管の萎縮とすべての種類の精子形成細胞の減少が観察された．1,800 mg/kg 体重群では精細管の著しい萎縮と精子形成細胞の完全な喪失が見られた．交配，妊娠，受胎能力は600，1,800 mg/kg 体重群で有意に減少した．1,800 mg/kg 体重群ではひと腹あたりの着床数，生胎児数は減少し，吸収率が増加した．成熟ラットでは 1,800 mg/kg 体重群で*β*- 黄体化ホルモン（LH）遺伝子の発現が増加した．結論として，2- ブロモプロパンへの曝露は神経内分泌系と生殖器系に変化を与えた．精巣の形態と精子指標の変化より，最低有害影響レベル（NOAEL）は 200 mg/kg 体重より低いと考えられた．

Li ら[25]はラットに2- ブロモプロパンを 0，135，405，1,355 mg/kg 体重/日，28日間皮下注射によって曝露した．405 mg/kg 体重以上の群で精祖細胞，精母細胞，精子細胞の変性を伴う精細管萎縮，TUNEL 陽性細胞生殖細胞が観察された．2- ブロモプロパンが生殖細胞のアポトーシスの結果，精子形成を障害することが示唆された．

Yu ら[26]はラットに 2- ブロモプロパンを 1,350 mg/kg 体重，1 回／日，1−5日皮下投与し，1 回投与後 6 または12時間後，2，3，5 回投与 6 時間後，最終投与後 2 または 9 日後安楽死させた．2- ブロモプロパンの 2 日投与は核クロマチンの著しい濃縮を伴う精祖細胞の変性を引き起こした．DNA ラダー，TUNEL 陽性アポトーシス細胞を確認するとともに，アポトーシス陽性の精細管の百分率とアポトーシス細胞指標（apoptotic cell index）が時間依存的に増加した．2- ブロモプロパンへの曝露は精祖細胞への直接影響と，曝露後 9 日の精母細胞の 2 次的なアポトーシスが 2 つの明確な形態学的変化として観察された．初回あるいは 2 回目の投与後の Bcl-2の下方制御，初回投与後の Bax の上方制御は精祖細胞の一次アポトーシスの開始に貢献した．2- ブロモプロパン投与後 Fas リガンド（FasL）の発現は減少したが，Fas の発現は増加し，非投与群の 2 倍のレベルを維持した．Fas の発現は投与後 9 日までに 6 倍となり，精母細胞の 2 次アポトーシスと関係していた．本結果より著者は，2- ブロモプロパンが生殖細胞のアポトーシスを引き起こし，そこには Bcl2 family 遺伝子と Fas シグナリングシステムが関与していると結論した．

これらの実験結果はラットで2- ブロモプロパン 100 ppm 以上，6 時間／日，5 日／週，13週間曝露で精巣機能が，300 ppm 以上，8 時間／日，9 週間曝露で骨髄機能が障害されることを示した．

（3）雌に対する毒性実験

Kamijima ら[27, 28]は雌ラットに 2- ブロモプロパン1,000 ppm，300 ppm，100 ppm，8 時間／日，9 週間の曝露実験を行った．1,000 ppm 群では 2 週間目頃から性周期が乱れはじめ，4 匹では連続発情状態となり，残りの 5 匹では発情休止期が著しく延長した．300 ppm 群では 7 週目頃から発情休止期が延長した．卵巣の組織所見では 1,000 ppm 群及 び300 ppm 群で濃度依存的に正常卵胞数の減少，閉鎖卵胞及び嚢胞状卵胞の著しい増加，黄体数の減少がみられた．卵巣以外の臓器には特別な変化は認められなかった．Yu ら[29]は上記の実験動物の卵巣の連続

切片を用いて卵胞の検索を行い，100 ppm 以上の曝露群で各発達段階の卵胞数がいずれも減少していることを明らかにした．また，3,000 ppm，8 時間／日，1 回曝露後の経時的変化を観察し，始原卵胞が最も早く減少し，始原卵胞の卵細胞のアポトーシスが増加していることを示した．

Sekiguchi ら[30]は雌ラットに1- ブロモプロパンまたは2- ブロモプロパン 0，50，200，1,000 ppm，8 時間／日，約 3 週間曝露した．1- ブロモプロパン 1,000 ppm 群と 2- ブロモプロパン 1,000 ppm 群の両方において全性周期数に対して 6 日以上の性周期の数の比率は約 2 倍になったが，統計学的有意差はなかった．排卵卵巣数の変化は1- ブロモプロパンや 2- ブロモプロパン曝露群では見られなかった．日本バイオアッセイ研究センター[17]は雌ラットを2- ブロモプロパンに 0，100，300，1,000，2,000，3,000 ppm，6 時間／日，5 日／週，13週間曝露した．2,000 ppm 以上の群の全例が異常性周期となり，同様に 2,000 ppm 以上の群で卵巣重量が低下した．3,000 ppm 群において卵巣の萎縮が観察された．

日本バイオアッセイ研究センター[18]は雌ラットを2- ブロモプロパンに 0，300，1,000，3,000，10,000 ppm，6 時間／日，5 日／週，2 週間曝露した．10,000 ppm 群において卵巣の萎縮が見られた．

Lim ら[31]は雄ラットに 2- ブロモプロパン 0，300，600，900 mg/kg 体重/日を14日間腹腔内投与し，その後 7 日間交尾させた実験で，体重の量依存的な減少，900 mg/kg 体重/日群での性周期の遅延，卵巣重量の低下，妊娠率の量依存的な低下を認めている．

Sekiguchi と Honma[32]は，マウスに 2- ブロモプロパン 0，500，1,000，2,000 mg/kg 体重を 8 回腹腔投与し，妊馬血清ゴナドトロピン（PMSG）およびヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG）投与によって排卵を誘発した．その結果1,000，2,000 mg/kg 体重群で排卵した卵巣の数が著明に減少し，2,000 mg/kg 体重群で子宮重量は減少した．Sekiguchi ら[33]は，ラットに 2- ブロモプロパン 0，500，1,000 mg/kg 体重，2–3 日間隔で15–17日，腹腔注射を行った．2- ブロモプロパン曝露は子宮重量の低下，性周期の延長，排卵卵巣数の減少，前排卵卵胞の形態学的変化を引き起こした．前排卵卵胞への障害が排卵卵巣を減少させているように見えると著者は結論した．

これらの実験結果はラットでは2- ブロモプロパン 100 ppm 以上，8 時間／日，9 週間曝露で，卵巣機能を障害することを示した．

（4）胎児への影響

Takeuchi（2004）ら[34]は雌ラットに2- ブロモプロパン，0，125，250，500，1,000 ppm，6 時間／日，7 日／週，2 週間の前交配期，交尾までの交配期，妊娠0–19日，曝露した．妊娠時期によって全曝露期間は35日またはそれ以上となる．雄ラットには2- ブロモプロパン，0，125，250，500，1,000 ppm，6 時間／日，7 日／週，2 週間の前交配期，2 週間の交配期，2 週間の後交配期に曝露した．2- ブロモブロパンへの曝露は，母ラットへの毒性は観察と体重増加によっては明らかでなかった．1,000 ppm の2- ブロモプロパンへの曝露は，着床数を減少させなかったものの，胎児出生数を有意に減少させた．本結果は2- ブロモプロパン 1,000 ppm 吸入曝露が後着床期における胎児死を誘導することを示した．

Kang ら[35]は，妊娠ラットに 2- ブロモプロパンを 0，135，405，1,215 mg/kg 体重，妊娠 6 日目（GD6）から生後20日目（PND20）まで皮下投与した．一腹の胎児数は 405，1,215 mg/kg 体重群で減少した．最高濃度群において出産，生存胎児の率は有意に減少した．F1 子ラットの脳に対する精巣重量の比は PND33と PND63において 405 mg/kg 体重群で，PND90において 1,215 mg/kg 体重群で有意に減少した．精細管萎縮，生殖細胞喪失，ライディッヒ細胞増殖増加が 1,215 mg/kg 体重群で観察された．雌 F1では 1,215 mg/kg 体重群ですべてのタイプの卵胞が減少した．本結果より著者は，妊娠期と授乳期母ラットの 2- ブロモプロパンへの曝露は仔の生殖臓器の発達に障害を与えると結論している．

Kim ら[36]は妊娠ラットに 0，250，500，1,000 mg/kg 体重，1 回／日，妊娠 6 日目から19日目まで皮下投与し，妊娠20日目で帝王切開を行い仔の外的，内臓，骨格異常を調べた．1,000 mg/kg 体重群では，母体毒性として異常臨床兆候，体重と体重増加の抑制，食餌摂取量減少が認められた．発達毒性として胎児死亡，一腹サイズの減少，仔の体重減少，仔の外的，内臓，骨格異常の増加が認められた．500 mg/kg 体重群ではわずかな発達毒性として仔の体重の減少，仔の骨化遅延が認められた．250 mg/kg 体重群では妊娠母ラットおよび胎児発達に悪影響は無かった．本研究結果は，2- ブロモプロパンへの14日間皮下投与が母体に毒性を及ぼす投与量（1,000 mg/kg 体重）において胚毒性と催奇性を有し，母体毒性のない投与量（500 mg/kg 体重）においてわずかな胚毒性を有することを示す．本実験条件で h，2- ブロモプロパンの NOAEL は母体に対しては 500 mg/kg 体重，胚―胎児発達に対しては 250 mg/kg 体重と考えられる．

Kim ら[37]は妊娠マウスに 0，500，1,000，1,500 mg/kg 体重，1 回／日，妊娠 6 日目から17日目まで皮下投与し，妊娠18日目で帝王切開し，仔マウスを調べた．1,000，1,500 mg/kg 体重群の妊娠マウスは量依存的な発生率と深度で注射部位に被毛粗剛，腫脹，硬結，痂皮形成，潰瘍などの曝露に関係した臨床兆候が見られた．1,500 mg/kg 体重群において仔の体重の減少，仔の奇形の増加，仔の骨化遅延の増加が観察され，それらは量依存的であった．一方，すべての曝露量で体重，体重増加，妊娠子宮

重量，食餌消費量，肉眼所見には悪影響はなかった．黄体，着床，再吸収，死胎児，生胎児の数，生胎児の性比に対する曝露依存的な影響は観察されなかった．著者らは本研究結果が2- ブロモプロパンがわずかな母体毒性を示す濃度（1500 mg/kg 体重）で ICR マウスにおいて胚毒性と催奇形性を有することを示すと結論した．本実験条件では，2- ブロモプロパンの NOAEL は母マウスに対しは 500 mg/kg 体重であり，仔に対しては 1,000 mg/kg 体重であった．

Shin ら[38]は妊娠ラットに 2- ブロモプロパン 1,000 mg/kg 体重/日を妊娠 6 日目から10日目まで（Group II と III），11日目から15日目まで（Group IV）皮下投与した．Group III の妊娠ラットには妊娠 3 日目から 5 日目まで毎日フェノバルビタール 80 mg/kg 体重/日を腹腔注射し，肝臓代謝酵素システムを誘導した．対照ラットには Vehicle のみを妊娠 6 日目から15日目まで投与した．すべての母ラットに妊娠20日目に帝王切開を行い，仔の外的，内臓，骨格異常を調べた．すべての曝露群において妊娠母ラットと胚―胎児発達に有意な悪影響が観察された．Group II の母ラットと胚―胎児への影響は Group IV に比べて高度であった．逆に，Group III における母ラットと胚－胎児への影響は Group II における影響と同等であった．著者は本研究結果が，2- ブロモプロパンの妊娠母ラットと胚―胎児発達への影響が，器官形成の前半期（妊娠6–10日目）において，後半期より起こりやすいこと，そしてフェノバルビタールによる代謝活性化はラットにおける 2- ブロモプロパンの発達毒性を修飾しないことを示唆していると結論づけている．

Ishikawa（2001）ら[39]は妊娠マウスに 2- ブロモプロパン300，600，900，1,800 mg/kg 体重を初期前着床期に腹腔内投与し，妊娠 3 日目に開腹，着床前胎児を回収し，胚細胞数と小核小体を対照群と比較した．2- ブロモプロパンへの曝露は量依存的に小核小体頻度を増加し，胚細胞数を減少した．小核陽性の胚においては小核陰性の胚に比べて細胞数は有意に少なかった．また，Ishikawa ら[40]はマウスを用いて，妊娠10日に2- ブロモプロパン300，600，900，1,800 mg/kg 体重を腹腔投与し，妊娠末期17日目に開腹し，胎児を観察した．その結果，1,600，900，1,800 mg/kg 体重群で奇形発生率が非曝露群に比して軽度増加を示したが統計的には有意でなかった．

Kim ら[41]は，ラット9.5日齢胚を *in vitro* で 2- ブロモプロパン 0，1，3，10 mg/m*l* を含む培地で48時間培養した．10 mg/m*l* の 2- ブロモプロパンへの曝露は胚の成長と分化の遅延，卵黄嚢循環の変化，異常軸回転，頭蓋顔面低形成，開放神経孔，眼胞欠損，捻転体節を含む形態変化を誘導した．3 mg/m*l* では胚の成長と分化の遅延のみが観察された．1 mg/m*l* では胚の成長と発達に悪影響はなかった．著者は本研究により，2- ブロモプロパンへのラット胚の曝露が 3 mg/m*l* 以上の濃度で発達遅延と形態変化を引き起こし，2- ブロモプロパンがラット胚への直接的な発達毒性を有すると結論づけた．

Chan ら[42]は 2- ブロモプロパンの卵母細胞の成熟と引き続く着床前後の発達に対する影響を *in vitro* と *in vivo* で調べた．2- ブロモプロパンは卵母細胞成熟と受精，*in vitro* の胚発達の率を有意に減少させた．*In vitro* 成熟の間での卵母細胞の 2- ブロモプロパン処置は着床後胚の再吸収を増加させ，胎児重量を減少させた．マウスモデルでは，20 mM の2- ブロモプロパンを含む飲用水の消費が *in vivo* における卵母細胞成熟を減少させ，初期胚発達の障害を引き起こした．カスパーゼ -3特異的阻害剤は 2- ブロモプロパンによって引き起こされる有害影響を効果的に防いだ．これは 2- ブロモプロパンによる胚障害はカスパーゼ依存性のアポトーシス過程を通じて起こることを示唆している．アッセイモデルとして胚幹細胞を用いた研究は，2- ブロモプロパンがネクローシスではなくアポトーシスを介して細胞死を誘導し，マウス胚幹細胞における初期胚発達を阻止すること示した．これらの結果は 2- ブロモプロパンに曝露された卵母細胞に由来する胚への有害影響を確認している，と著者は結論づけている．

Chan ら[43]はマウス胚盤胞を 2- ブロモプロパン 0，2.5，5，10 μM を含む培地で24時間インキュベーションした．5，10 μM の 2- ブロモプロパンで処理した胚盤胞は有意に増加したアポトーシス，内部細胞塊と栄養外胚葉細胞数を減少させた．さらに2- ブロモプロパン前処理をした胚盤胞の着床成功率は非曝露群に比べて低値であった．*In vitro* の 5 または 10 μM の 2- ブロモプロパン処理は，着床後胚の吸収の増加，胎盤と胎児重量の減少と関連していた．本研究は2- ブロモプロパンへの *in vitro* 曝露はアポトーシスを誘導し，宿主マウスへの移植後の着床率の抑制し，初期の着床後発達を遅延させることを示した．

（5）末梢神経毒性

Yu ら[16, 44]はラットを用いて，2- ブロモプロパン100 ppm，1,000 ppm を，8 時間／日，12週間曝露した実験で，1,000 ppm 群に末梢神経伝達速度の有意な低下，遠位潜時の有意な遅延，末梢神経の形態学的変化を認めたが，100 ppm 群では有意な変化は認めなかった．

Zhao ら[45]は，マウスに2- ブロモプロパンを1.1，3.7，11.0 mmol/kg 体重，1- ブロモプロパンを3.7，11.0 mg/kg 体重，2，5- ヘキサンジオンを2.6 mmol/kg 体重，1 回／日，5 日／週，4 週皮下注射をした．2 週間後から 2- ブロモプロパン，1- ブロモプロパン曝露群の運動神経伝導速度（MCV）が量依存的低下をはじめ，運動潜時（ML）は MCV と逆の関係で増加した．2- ブロモプロパン，1- ブロモプロパン曝露群における ML の変化は MCV の変化より早く起こった．2- ブロモプロパンと 1- ブロモプロパンの末梢神経への影響は 2.6 mmol/kg 体重の 2，5- ヘ

キサンジオンよりも弱かった．

（6）発がん性

ラットの長期がん原性試験は，F344ラット雌雄に 0，67，200及び 600 ppm の濃度で104週間全身吸入曝露した．その結果，雌雄とも 600 ppm 群では85週までにすべての動物が死亡し，200及び 67 ppm 群でも生存率が低下した．これらのほとんどが腫瘍による死亡であった．雄は，悪性外耳道腺腫瘍，皮膚／付属器の基底細胞癌と皮脂腺腺腫，皮下の線維腫，小腸と大腸の腺癌，甲状腺の濾胞状腺腫および悪性リンパ腫の発生に対照群と比較して統計学的に有意な増加が投与群でみられた．また，包皮腺，肺，胃，膵臓および脳の腫瘍ならびに単核球性白血病の発生にも傾向検定で有意な増加傾向が認められた．雌は，乳腺の腺癌と線維腺腫，膣の扁平上皮乳頭腫および単核球性白血病の発生に対照群と比較して統計学的に有意な増加が投与群でみられた．また，耳道腺，陰核腺，皮膚，皮下，大腸，膵臓および子宮の腫瘍の発生にも傾向検定で有意な増加傾向が認められた．これらの結果から，雌雄 F344ラットに対するがん原性を示す明らかな証拠が得られたとしている[46]．

rasH2 マウス雌雄に 0，67，200 および 600 ppm の濃度で26 週間全身吸入曝露した中期がん原性試験では，雄の細気管支－肺胞上皮癌及び雌雄の細気管支－肺胞上皮腺腫と細気管支－肺胞上皮癌を合わせた発生が傾向検定で有意な増加傾向を示した．また，雌のリンパ節の悪性リンパ腫及び全臓器（リンパ節，胸腺）の悪性リンパ腫の発生も傾向検定で有意な増加傾向を示した．これらの結果から，雌雄 rasH2 マウスに対するがん原性を示す証拠が得られたとしている[18]．

（7）遺伝毒性

Maeng ら[47]は 2-ブロモプロパンの変異原性を明らかにするために，バクテリアを用いた変異原性テスト，染色体異常の観察，小核小体テストを実施した．その結果，代謝活性下（S9mix 添加）で TA100 の変異原性が陽性，代謝活性の有無にかかわらず TA1535の変異が陽性であり，量依存的な変異数の増加が観察された．これらの結果は2-ブロモプロパンがサルモネラ菌で，塩基対置換型の突然変異を引き起こすことを示した．チャイニーズハムスターの肺の細胞を用い，0.077～2.46 mg/m*l* の濃度で，代謝活性下 6 時間及び活性化なし24時間の観察では染色体異常は陰性であった．ラットを用いて，2-ブロモプロパン125，250，500 mg/kg 体重を 1 回／日，28日間腹腔内に投与した実験で，小核小体は有意に増加しなかった．しかし，多染性赤血球数の割合が増加し，骨髄の造血機能抑制作用を示唆した．

Zhao ら[48]は 2 ’-deoxyguanosine を過剰量の 2-ブロモプロパンに生理的リン酸塩緩衝液，PH 7.4，37℃，16時間，曝露し，熱加水分解後，N7-isopropyl guanine を HPLC，UV で検出した．著者らは，生理的条件で 2-ブロモプロパンが 2 ’-deoxyguanosine の N7位に DNA 付加物を形成するかもしれないと結論している．

Sherchan ら[49]は ddG，dG，guanosine，ddA，dA，adenosine を過剰の 2-ブロモプロパンと生理的条件下（pH 7.4, 37℃）で反応させ，HPLC と LC-MS/MS で分析した．さらに 2-ブロモプロパンによって誘導される生理的条件下における時間および量依存的なヌクレオシドあるいは子牛胸腺 DNA における脱プリンを調べた．著者らは，本研究結果が 2-ブロモプロパンの毒性影響がヌクレオシドの脱プリンと DNA 付加物形成の両方に由来することを示唆すると結論した．

（8）酸化ストレス誘導作用

Wu ら[50]はラットのライディッヒ初代培養細胞における酸化ストレスと抗酸化機能を調べた．ラット初代培養細胞に 0，0.01，0.10，1.00 mM の 2-ブロモプロパンを曝露し，1 U の hCG 処理をして刺激した．2-ブロモプロパン曝露により細胞内の非損傷 DNA の割合は有意に減少し，様々な程度の損傷 DNA は増加した．2-ブロモプロパンへの曝露は 0.10，1.00 mM 群でマロンジアルデハイド（MDA）とグルタチオンペルオキシダーゼ（GSH-PX）活性や有意に増加するとともに，スパーオキサイドジスムターゼ（SOD）活性を減少させた．著者らは本研究が，2-ブロモプロパンへの曝露がライディッヒ培養細胞内において DNA 損傷を誘導し，抗酸化細胞防御機能を損傷し，脂質過酸化を亢進することを示し，これらの影響が実験動物とヒトにおける精巣毒性に寄与しているかもしれないと結論づけた．

Huang ら[51]はラットに 2-ブロモプロパンを 1 g/kg 体重をメラトニン 5 mg/kg 体重とともに，あるいはメラトニン無しで腹腔投与し，7 日後に解剖した．2-ブロモプロパンへの曝露は精巣上体精子数と形態正常精子を有意に減少させた．2-ブロモプロパンへの曝露は精細管の空砲と萎縮を誘導し，精祖細胞を減少させ，生殖細胞のアポトーシスを誘導した．2-ブロモプロパンは血清と精巣上体の TBARS レベルを有意に増加し，精巣と精巣上体における GSH 量を減少させた．メラトニンの前処置は 2-ブロモプロパン誘導性の酸化ストレスを減弱し，精巣におけるアポトーシスを改善し，精巣の組織病理学的損傷を弱めた．メラトニン前処置は 2-ブロモプロパン誘導性の精子形態変化を有意に減弱した．著者らは，メラトニン前処置が2-ブロモプロパン誘導性の精巣毒性を活性酸素種の除去と抗アポトーシス影響を通じて減弱すると結論した．

（9）内分泌系への影響

Wu ら[52]はラットのライディッヒ初代培養細胞に 0，0.01，0.10，1.00 mM の 2-ブロモプロパンを曝露し，hCG 処理によりテストステロン分泌を刺激した．2-ブロ

モプロパン曝露はトリパンブルーによって検出された細胞生存率を減少させたが，細胞形態の変化は観察されなかった．テストステロン分泌は0.01，0.10 mM の 2- ブロモプロパン曝露では検出できる変化を示さなかったが，1.00 mM の 2- ブロモプロパン曝露で有意に低下した．本研究は2- ブロモプロパンがライディッヒ細胞に細胞毒性影響を引き起こすことを示した．著者らは 2- ブロモプロパン曝露によりライディッヒ細胞が減少（増加の誤りではないかと委員会は考える）は低テストステロンによるフィードバックによるものであると考えた．

（10）免疫毒性

Jeong ら[53]はラットに 2- ブロモプロパンを 0，100，330，1,000 mg/kg 体重，28日間連続経口投与した．解剖４日前に羊赤血球（SRBCs）で経静脈的に免疫した．2- ブロモプロパン最高濃度群で体重と胸腺重量が有意に低下した．脾臓および胸腺細胞数も 2- ブロモプロパン曝露によって減少した．末梢血の白血球，赤血球，血小板数，血清塩素イオンは有意に減少した．SRBCs に対する抗体反応は 2- ブロモプロパン最高濃度曝露群で抑制された．免疫した動物において脾臓および胸腺細胞の免疫表現型解析を行い，脾臓におけるマクロファージ，B 細胞，T 細胞，胸腺における CD4陽性細胞と CD8陽性細胞を調べた．脾臓においてはほとんどのタイプの細胞が 2- ブロモプロパン最高濃度曝露群で低下し，胸腺にもおいてもほとんどのタイプの細胞が減少した．本研究より 2- ブロモプロパンには28日曝露ラットにおいて免疫毒性があると結論づけられた．

Kim ら[54]は雌マウスに2- ブロモプロパンを 0，2,000，4,000 mg/kg 体重，経口投与した．解剖 4 日前に羊赤血球（SRBCs）を腹腔投与し免疫した．2- ブロモプロパンへの曝露は抗体反応のみ有意に抑制した．引き続いて雌マウスに2- ブロモプロパンを経口投与し，経時的な肝臓毒性指標への影響を調べた研究では，2- ブロモプロパン曝露により肝臓グルタチオン量が増加した．

Kim ら[55]はマウスに Vehicle（PBS またはオリーブオイル），ベンゾピレン（100 mg/kg 体重），2- ブロモプロパン（3.5 g/kg 体重），フェノール（21.2 mg/kg 体重）または TCDD（15 mg/kg 体重）を曝露した（曝露経路不明）．TCDD 単回曝露後24時間，48時間において血清 IL-6レベルは有意に上昇したが，フェノール，ベンゾピレン，2- ブロモプロパンへの曝露は IL-6レベルを変えなかった．

Ho-Jun ら[56]は抗 CD3抗体で刺激したマウス脾臓細胞にベンゾピレン，2- ブロモプロパン，フェノール，TCDD を曝露し，炎症促進サイトカインの遺伝子発現を調べた．10 nM の TCDD への曝露は INFγ と TNFα 遺伝子の発現を増加し，IL-1遺伝子発現を抑制した．10 μM のフェノールは IL-1，IL-6，TNFα の遺伝子発現を阻害し，10 μM の 2- ブロモプロパンは TNFα 遺伝子発現を下方制御した．1 μM のベンゾピレンは IL-1，IL-6，IFNγ，TNFα の遺伝子発現に影響を与えなかった．著者らは，本研究結果が TCDD は炎症促進サイトカイン産生を促進することによりマウスの免疫機能を障害するのに対し，フェノールと 2- ブロモプロパンはこれらのサイトカインの産生を阻害することにより免疫機能を障害するかもしれないことを示していると結論している．

5. 許容濃度の提案

6.5 ppm 前後の 2- ブロモプロパンに曝露された女性労働者では造血機能が軽度に抑制されている可能性がある．一方，2- ブロモプロパン長期発がん試験において 67 ppm の2- ブロモプロパンへの曝露によって有意な増加が確認された外耳道腺癌はヒトにおいても稀ではあるが報告されており[57–62]，LOAEL として採用可能である．ヒトにおける悪影響と関連する最低濃度 6.5 ppm，ラットの最小毒性量（LOAEL）67 ppm，１日の曝露時間 6 時間から１日の労働時間 8 時間への換算，動物からヒトへの外挿の不確実性，最小毒性量から最大無毒性量（NOAEL）への外挿の不確実性を考慮し，許容濃度として 0.5 ppm（2.5 mg/m^3）を提案する．2- ブロモプロパン液に両手を１分間浸すと，1 ppm，８時間曝露の吸収量の約 4 倍の皮膚吸収量が予測されることから，従来どおり（皮）を付す．ヒトにおける卵巣毒性，精巣毒性が認められ，動物実験の所見も一致するとともに胎児毒性もみられることから，従来どおり生殖毒性分類第 1 群とする．また，疫学研究の報告はみられないが，動物実験では吸入曝露により複数の動物種の両性に多数の臓器における多種類の腫瘍の発生増加を示す結果が報告されており，動物実験の証拠は十分と考えられることから，発がん性分類を第 2 群 B とする．

6. 他機関の提案値

韓国労働部公示 1 ppm（5 mg/m^3）

米国 ACGIH，ドイツ DFG では許容濃度が設定されていない．

7. 類似物質の規制値または勧告値

ブロモホルム：

日本産業衛生学会　1 ppm（10.3 mg/m^3）（1997）

米国 ACGIH　0.5 ppm　skin, A3（動物実験で発がん性が認められるが，ヒトでは不明）

ドイツ DFG　-，carcinogens 3（ヒトに対して発がん性が疑われるが，証拠が不十分なもの）

臭化メチル：

米国 ACGIH　1 ppm，skin

ドイツ DFG　1 ppm，skin, carcinogens 3

臭化エチル：

米国 ACGIH　5 ppm, skin, A3
ドイツ DFG　-，skin, carcinogens 2（ヒトに対して発がん性があると考えられる物質）
ジブロモエタン：
米国 ACGIH　-，skin, A3
ドイツ DFG　-，skin, carcinogens 2
1 - ブロモプロパン：
日本産業衛生学会　0.5 ppm
ACGIH　0.1 ppm

8. 勧告の履歴

2021年度（改定案）
許容濃度　0.5 ppm（2.5 mg/m^3）
2021年度（新設）
発がん性分類　第 2 群 B
2014年度（新設）
生殖毒性分類　第 1 群
1999年度（新設）
許容濃度 1 ppm（5 mg/m^3）（皮）

文　献

1） 化学工業日報社　2021年版　17221の化学商品
2） Tsuruta H, Morita Y, Toya T, et al., editors. Risk assessment for dermal absorption of organic solvents.1998; Leiden, The Netherlands.
3） Barnsley EA, Grenby TH, Young L. Biochemical studies of toxic agents. The metabolism of 1- and 2-bromopropane in rats. Biochem J. 1966;100(1):282–8.
4） Kaneko T, Kim HY, Wang P, et al. Partition coefficients and hepatic metabolism in vitro of 1- and 2-bromopropanes. J Occup Health. 1997;39(4):341–2.
5） Kawai T, Okada Y, Odachi T, et al. Diffusive sampling and biological monitoring of 2-bromopropane. Arch Environ Contam Toxicol. 1997;33(1):23–8.
6） Kim Y, Jung K, Hwang T, et al. Hematopoietic and reproductive hazards of Korean electronic workers exposed to solvents containing 2-bromopropane. Scand J Work Environ Health. 1996;22(5):387–91.
7） Park JS, Kim YH, Park DW, et al. An outbreak of hematopoietic and reproductive disorders due to solvents containing 2-bromopropane in an electronic factory, South Korea: Epidemiological survey. Journal of Occupational Health. 1997;39(2):138–43.
8） Koh JM, Kim CH, Hong SK, et al. Primary ovarian failure caused by a solvent containing 2-bromopropane. Eur J Endocrinol. 1998;138(5):554–6.
9） Ichihara G, Ding X, Yu X, et al. Occupational health survey on workers exposed to 2-bromopropane at low concentrations. Am J Ind Med. 1999;35(5):523–31.
10） Lybulina E, Rabotnikoba L. A comparative study of acute toxicity of some bromhydrocarbons. Gib Trud Prof Zabol. 1974(4):55–9.
11） Kim HY, Chung YH, Yi KH, et al. LC50 of 2-bromopropane. Ind Health. 1996;34(4):403–7.
12） Ichihara G, Asaeda N, Kumazawa T, et al. Testicular and hematopoietic toxicity of 2-bromopropane, a substitute for ozone layer-depleting chlorofluorocarbons. Journal of Occupational Health. 1997;39(1):57–63.
13） Ichihara G, Asaeda N, Kumazawa T, et al. Testicular toxicity of 2-bromopropane. J Occup Health. 1996;38(4):205–6.
14） Nakajima T, Shimodaira S, Ichihara G, et al. 2-bromopropane-induced hypoplasia of bone marrow in male rats. Journal of Occupational Health. 1997;39(3):228–33.
15） Nakajima T, Shimodaira S, Ichihara G, et al. Histopathologic findings of bone marrow induced by 2-bromopropane in male rats. Journal of Occupational Health. 1997;39(2):81–2.
16） Yu X, Ichihara G, Kitoh J, et al. Neurotoxicity of 2-bromopropane and 1-bromopropane, alternative solvents for chlorofluorocarbons. Environ Res. 2001;85(1):48–52.
17） 日本バイオアッセイ研究センター．2- ブロモプロパンのラットを用いた吸入による13週間毒性試験報告書．中央労働災害防止協会　日本バイオアッセイ研究センター；2016 3月23日．Contract No.: 試験番号　0845　Cas No. 75-26-3.
18） 日本バイオアッセイ研究センター．2- ブロモプロパンのラットを用いた吸入による 2 週間毒性試験報告書．中央労働災害防止協会　日本バイオアッセイ研究センター；2014 12月26日．Contract No.: 試験番号：0843　Cas No. 75-26-3.
19） Yu IJ, Chung YH, Lim CH, et al. Reproductive toxicity of 2-bromopropane in Sprague Dawley rats. Scand J Work Environ Health. 1997;23(4):281–8.
20） Son HY, Kim YB, Kang BH, et al. Effects of 2-bromopropane on spermatogenesis in the Sprague-Dawley rat. Reprod Toxicol. 1999;13(3):179–87.
21） Omura M, Romero Y, Zhao MG, et al. Histopathological changes of the testis in rats caused by subcutaneous injection of 2-bromopropane. Journal of Occupational Health. 1997;39(3):234–9.
22） Omura M, Zhao M, Romero Y, et al. Toxicity of 2-bromopropane on spermatogonia and spermatocyte. Journal of Occupational Health. 1997;39(1):1–2.
23） Omura M, Romero Y, Zhao M, et al. Histopathological evidence that spermatogonia are the target cells of 2-bromopropane. Toxicol Lett. 1999;104(1-2):19–26.
24） Wu X, Faqi AS, Yang J, et al. Male reproductive toxicity and beta-luteinizing hormone gene expression in sexually mature and immature rats exposed to 2-bromopropane. Hum Exp Toxicol. 1999;18(11):683–90.
25） Li GX, Kang KS, Lee YS. 2-Bromopropane induced germ cell apoptosis during spermatogenesis in male rat. J Vet Med Sci. 2001;63(4):373–82.
26） Yu X, Kubota H, Wang R, et al. Involvement of Bcl-2 family genes and Fas signaling system in primary and secondary male germ cell apoptosis induced by 2-bromopropane in rat. Toxicol

Appl Pharmacol. 2001;174(1):35–48.
27) Kamijima M, Ichihara G, Kitoh J, et al. Ovarian toxicity of 2-bromopropane in the non-pregnant female rat. Journal of Occupational Health. 1997;39(2):144–9.
28) Kamijima M, Ichihara G, Yu XZ, et al. Disruption in ovarian cyclicity due to 2-bromopropane in the rat. Journal of Occupational Health. 1997;39(1):3–4.
29) Yu X, Kamijima M, Ichihara G, et al. 2-Bromopropane causes ovarian dysfunction by damaging primordial follicles and their oocytes in female rats. Toxicol Appl Pharmacol. 1999;159(3):185–93.
30) Sekiguchi S, Suda M, Zhai YL, et al. Effects of 1-bromopropane, 2-bromopropane, and 1,2-dichloropropane on the estrous cycle and ovulation in F344 rats. Toxicol Lett. 2002;126(1):41–9.
31) Lim CH, Maeng SH, Lee JY, et al. Effects of 2-bromopropane on the female reproductive function in Sprague-Dawley rats. Ind Health. 1997;35(2):278–84.
32) Sekiguchi S, Honma T. Influence of 2-bromopropane on reproductive system--2-bromopropane inhibits forced ovulation in mice. Ind Health. 1998;36(3):297–9.
33) Sekiguchi S, Asano G, Suda M, et al. Influence of 2-bromopropane on reproductive system--short-term administration of 2-bromopropane inhibits ovulation in F344 rats. Toxicol Ind Health. 2000;16(7-8):277–83.
34) Takeuchi T, Okuda H, Arito H, et al. Developmental effects of inhalation exposure to 2-bromopropane in rats. Reprod Toxicol. 2004;18(3):431–7.
35) Kang KS, Li GX, Che JH, et al. Impairment of male rat reproductive function in F1 offspring from dams exposed to 2-bromopropane during gestation and lactation. Reprod Toxicol. 2002;16(2):151–9.
36) Kim JC, Kim SH, Shin DH, et al. Effects of prenatal exposure to the environmental pollutant 2-bromopropane on embryo-fetal development in rats. Toxicology. 2004;196(1-2):77–86.
37) Kim JC, Shin DH, Heo JD, et al. Effects of 2-bromopropane on pregnant dams and embryo-fetal development in the ICR mouse. Environ Toxicol Pharmacol. 2004;15(2-3):103–10.
38) Shin IS, Lee JC, Kim KH, et al. Effects of Exposure Period on the Developmental Toxicity of 2-Bromopropane in Sprague-Dawley Rats. Toxicol Res. 2008;24(4):263–71.
39) Ishikawa H, Tian Y, Yamauchi T. Induction of micronuclei formation in preimplantation mouse embryos after maternal treatment with 2-bromopropane. Reprod Toxicol. 2001;15(1):81–5.
40) Ishikawa H, Yamauchi T. Analysis of teratogenic effects of maternal treatment with 2-bromopropane in mice. J Occup Health. 2003;45(1):63–5.
41) Kim JC, Shin DH, Kim SH, et al. Teratogenicity Evaluation of 2-Bromopropane Using Rat Whole Embryo Culture. Tox Research. 2006;22(2):127–33.
42) Chan WH. Hazardous apoptotic effects of 2-bromopropane on maturation of mouse oocytes, fertilization, and fetal development. Int J Mol Sci. 2010;11(11):4361–80.
43) Chan WH. Cytotoxic effects of 2-bromopropane on embryonic development in mouse blastocysts. Int J Mol Sci. 2010;11(2):731–44.
44) Yu X, Ichihara G, Kitoh J, et al. Effect of inhalation exposure to 2-bromopropane on the nervous system in rats. Toxicology. 1999;135(2-3):87–93.
45) Zhao WY, Aoki K, Xie TX, et al. Electrophysiological changes induced by different doses of 1-bromopropane and 2-bromopropane. Journal of Occupational Health. 1999;41(1):1–7.
46) 日本バイオアッセイ研究センター．2-ブロモプロパンのラットを用いた吸入によるがん原性試験報告書．中央労働災害防止協会　日本バイオアッセイ研究センター；2019 11月19日．Contract No.: 試験番号　0877　Cas No. 75-26-3.
47) Maeng SH, Yu IJ. Mutagenicity of 2-bromopropane. Ind Health. 1997;35(1):87–95.
48) Zhao LX, Kim EK, Lim HT, et al. Synthesis, characterization and in vtro identification of N7-guanine adduct of 2-bromopropane. Arch Pharm Res. 2002;25(1):39–44.
49) Sherchan J, Choi H, Lee ES. Depurination of Nucleosides and Calf Thymus DNA Induced by 2-Bromopropane at the Physiological Condition. B Korean Chem Soc. 2009;30(10):2309–17.
50) Wu X, Faqi AS, Yang J, et al. 2-Bromopropane induces DNA damage, impairs functional antioxidant cellular defenses, and enhances the lipid peroxidation process in primary cultures of rat Leydig cells. Reprod Toxicol. 2002;16(4):379–84.
51) Huang F, Ning H, Xin QQ, et al. Melatonin pretreatment attenuates 2-bromopropane-induced testicular toxicity in rats. Toxicology. 2009;256(1-2):75–82.
52) Wu XD, Yang JM, Wu XY, et al. The effects of 2-bromopropane on viability and testosterone production ability of rat Leydig cells in primary culture. Biomed Environ Sci. 1999;12(1):43–9.
53) Jeong TC, Lee ES, Chae W, et al. Immunotoxic effects of 2-bromopropane in male Sprague-Dawley rats: a 28-day exposure study. J Toxicol Environ Health A. 2002;65(5-6):383–94.
54) Kim NH, Hyun SH, Jin CH, et al. Acute effects of 2-bromopropane and 1,2-dibromopropane on hepatotoxic and immunotoxic parameters in female BALB/c mice. Arch Pharm Res. 2003;26(11):943–50.
55) Kim HJ, Jeong KS, Park SJ, et al. Effects of benzo［alpha］pyrene, 2-bromopropane, phenol and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on IL-6 production in mice after single or repeated exposure. In Vivo. 2003;17(3):269–75.
56) Ho-Jun K, Kang BN, Cho SW, et al. Effects of benzo［a］pyrene, 2-bromopropane, phenol and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on proinflammatory cytokines gene expression by mice spleen cells. J Vet Sci. 2002;3(4):247–54.
57) Nadasdy T, Kemeny E, Molnar G, et al. Adenocarcinoma of ceruminous glands. Ultrastructural, immunohistochemical and lectin histochemical studies. Acta Morphol Hung. 1991;39(2):157–65.
58) Tzagaroulakis A, Pasxalidis J, Papadimitriou N, et al. Recurrent

ceruminous adenocarcinoma of the external auditory canal. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 2003;65(5):300–2.
59） Kim CW, Rho YS, Cho SJ, et al. A case of ceruminous adenocarcinoma of the external auditory canal presenting as an aural polyp. Am J Otolaryngol. 2008;29(3):205–8.
60） Bilici S, Onur F, Sunter AV, et al. Ceruminous Adenocarcinoma of External Auditory Canal: A Case Report. J Int Adv Otol. 2016;12(3):341–4.
61） Ruhl DS, Tolisano AM, Swiss TP, et al. Ceruminous adenocarcinoma: An analysis of the Surveillance Epidemiology and End Results（SEER）database. Am J Otolaryngol. 2016;37(2):70–3.
62） Wada K, Tsuda T, Hanada Y, et al. A Case of Ceruminous Adenocarcinoma Not Otherwise Specified（NOS）in the External Auditory Canal. Ear Nose Throat J. 2020:145561320954128.

マンガンおよびマンガン化合物（Mn として，有機マンガン化合物を除く）
Mn
［CAS No.【7439-96-5】］
許容濃度　0.02 mg/m^3（吸入性粉塵）
許容濃度　0.1 mg/m^3（総粉塵）
生殖毒性分類　第 2 群

はじめに

マンガンおよびマンガン化合物の許容濃度提案理由書（2008年度）[1]を公表して以降，マンガン及びマンガン化合物については，米国 ACGIH[2]，ドイツ DFG[3]，欧州委員会の職業曝露限界科学委員会（SCOEL）[4]から，吸入性粉塵（respirable particulate matter，肺胞まで到達する粒子，4 μm以下）と吸引性粉塵（inhalable particulate matter，鼻孔または口を通過する粒子，100 μm 以下）の 2 つに区別した職業曝露限界値が公表されている．そこで本書では，2008年度の提案理由書以降の知見を加味して許容濃度の再評価を行う．

1. 物理化学的性質[5]

マンガンは，岩石・土壌・水に存在し，食物にも含有されている．ヒトの必須元素である．

マンガンは赤灰色または銀色の金属である．鉄に類似しているが，堅くてもろい．電気的には，鉄よりさらに陽性である．酸に溶けやすく，空気中で表面が酸化される．

原子量：54.94，融点：1,245℃，沸点：2,150℃，比重：7.43

α 型，β 型，γ 型，θ 型の 4 つの同素体がⅡあり，比電気抵抗が異なる．

マンガン粉末は爆発の危険性がある．水または水蒸気と反応して水素を生ずる．アルミニウム粉じんと激しく反応して火災や爆発の可能性をもたらす．

・主なマンガン化合物

塩化マンガン（Ⅱ），Manganous chloride, $MnCl_2$
硫酸マンガン（Ⅱ），Manganese sulfate, $MnSO_4$
酸化マンガン，Manganese（Ⅲ）oxide, Mn_2O_3
二酸化マンガン，Manganese dioxide, MnO_2
過マンガン酸カリウム，Potasium permanganate, $KMnO_4$
ホウ酸マンガン，Manganese borate, MnB_4O_7
炭酸マンガン（Ⅱ），Manganese（Ⅱ）carbonate, MnCO3

2. 主な用途

マンガン鋼の原料，フェロマンガンとして鋼材の脱酸・脱硫，マンガン電池の正極やリチウムイオン電池の正極材，アルミ飲料缶等に使用される．マンガン，亜鉛，鉄を含む金属酸化物はフェライト磁石，過マンガン酸カ