

生殖毒性物質暫定物質 (2014) の提案理由

平成 26 年 5 月 22 日
日本産業衛生学会
許容濃度等に関する委員会

一酸化炭素 CO [CAS No.630-08-0] 生殖毒性 第 1 群

ヒトでは一酸化炭素曝露は高炉から発生するガス、車からの排気ガスといった急性曝露による胎児の死亡、新生児の奇形および機能障害、喫煙による慢性曝露による新生児体重の減少、大気中の一酸化炭素の慢性曝露による妊娠高血圧症の発症率の上昇が報告されている。一方、実験動物においても一酸化炭素曝露による死亡胚あるいは吸収胚数の増加、妊娠率の低下、胎児重量、胎児器官重量への影響、児動物の記憶障害が複数報告されている。

Norman ら¹⁾ は種々の一酸化炭素発生源 (コークス燃焼炉, ガスストーブ, 火災など) による急性曝露の妊婦への影響について過去の症例報告 (60 例) を妊婦が死亡した重度曝露 (11 例), 一定期間の意識消失あるいは眩暈を生じさせた後に症状が回復した中等度曝露 (27 例), 頭痛や眩暈を生じさせたが意識消失は引き起こさなかった軽度曝露 (4 例) 及びその他 (18 例) に分類した。胎児は妊婦への一酸化炭素の重度曝露によって全例が子宮内で死亡しただけでなく, 中等度曝露においても死産 (6 例) および新生児・乳児死亡 (11 例) が認められたが, 軽度曝露では胎児に異常は認められなかった。Koren ら²⁾ は 1985 年から 1989 年にアメリカおよびカナダで妊娠期間中に一酸化炭素に急性曝露された 40 例 (曝露源: 暖炉の故障; 23 例, 湯沸かし器の故障; 7 例, 車の排気ガス; 6 例, ジクロロメタン; 3 例, ヨットの排気ガス; 1 例) について臨床症状の程度から Grade 1-5 (軽度-重度) に分類し, 胎児および新生児への影響との関連性について検討した。Grade 5 (母体血中一酸化炭素ヘモグロビン (COHb) 濃度: 26% : 1 例, 40-50% : 1 例) では全て死産, Grade 4 では 3 例中 1 例 (母体血中 COHb 濃度: 25%) で虚血性障害による脳症, Grade 2 では 2 例中 1 例 (母体血中 COHb 濃度: 32%) で早産, 呼吸窮迫症候群, 黄疸がみられた。一方, Grade 1 (29 例) では新生児に異常はみられなかった。また他の 51 例の症例報告を同様に Grade 1-5 に分類した結果でも, Grade 5 では死産や中枢神経障害が観察さ

れることを示した。

Visnjevac ら³⁾ は, ユーゴスラビアで妊娠期間中に 1 日 10-20 本の喫煙を行っていた妊婦 (78 例, 平均年齢 25.8 歳), 妊娠前に喫煙者であった妊婦 (65 例, 平均年齢 24.8 歳), 非喫煙者の妊婦 (95 例, 25.3 歳) について母体の血中 COHb 濃度を測定し, 非喫煙者 (1.6%) と比較して妊娠期間中も喫煙をしていた妊婦 (4.3%) では有意な上昇がみられるとともに, 新生児の血中 COHb 濃度も非喫煙者 (31 例, 2.5%) と比較して喫煙者 (38 例, 5.8%) では有意に上昇することを観察した。新生児体重は非喫煙者と比較して妊娠期間中も喫煙していた妊婦では男児, 女児ともに有意な低下がみられた。Astrup ら⁴⁾ は, デンマークで喫煙者 (176 例), 非喫煙者 (177 例) の妊婦について血中 COHb 濃度を測定したところ, 非喫煙者では 0.87%, 喫煙者では 1.92% であった。血中 COHb 濃度が 3% 以下である割合は非喫煙者では 97% であったのに対し, 喫煙者では 77% であった。また新生児には先天性奇形や死産はみられなかったが, 新生児体重と妊婦の血中 COHb 濃度の間には負の相関が観察された。

Vigeh ら⁵⁾ はイランで大気中の一酸化炭素濃度が高い地点 (平均 14.1 ppm, 5.4-19.6 ppm) と低い地点 (平均 1.8 ppm, 0.7-2.7 ppm) から, それぞれ 2 マイル以内に居住している初産の妊婦 (計 2,707 名, 15-40 歳, 非喫煙者) について一酸化炭素濃度と妊娠高血圧症 (妊娠 20 週以降に収縮期血圧: > 140 mmHg, 拡張期血圧: > 90 mmHg) の関連性について検索したところ, 一酸化炭素濃度の高い地域に居住する妊婦では有意な血圧上昇が観察され ($p < 0.01$), 妊娠高血圧症の発症率も 2 倍高かった (調整オッズ比: 2.02, 95% CI: 1.35-3.03)。Mobasher ら⁶⁾ はアメリカで大気汚染物質 (一酸化炭素, 二酸化窒素, オゾン, PM10, PM2.5) と妊娠高血圧症の関連性について症例対照研究 (妊娠高血圧症罹患: 136 名, 対照: 169 名) を行ったところ, 妊娠初期の一酸化炭素曝露と妊娠高血圧症のオッズ比に有意な上昇がみられた (調整オッズ比: 2.83, 95% CI: 1.29-6.20)。

Singh ら⁷⁾ は一酸化炭素 0, 65, 125, 250, 500 ppm を CD-1 雌マウスに妊娠 7 日から 18 日まで連続吸入曝露したところ, 妊娠 18 日において母動物への明白な影響は観察されなかったが, 125 ppm 以上の試験群では胎児重量の有意な低下, 500 ppm 群では死亡胚あるいは吸収胚数の増加および胎児死亡率の上昇が観察された。Garvey ら⁸⁾ は一酸化炭素 0, 30, 90 ppm (血中 COHb 濃度: 0.6, 4.8, 8.8%) を Long-Evans ラットに妊娠 3 日から 20 日まで連続吸入曝露したところ, 母動物の妊娠率の低下 (妊娠率: 30 ppm : 69%, 90 ppm : 38%) が確認され, 90 ppm 群では胎児の脳重量の有意な増加, 肺重量の有意な低下がみられた。Storm ら⁹⁾ は一酸化

炭素 0, 75, 150, 300 ppm を Long Evans 雌ラットに交配確認日から生後 10 日まで連続吸入曝露を行ったところ, 生後 10 日において, 75 ppm 以上の群では児動物の体重の有意な低下, 150 ppm 以上の群では小脳重量の有意な低下がみられた. 生後 21 日では 75 および 300 ppm 群で小脳重量の有意な低下がみられ, 300 ppm 群では小脳における脳溝の有意な減数が観察された. Penny ら¹⁰⁾ は一酸化炭素 0, 157, 166, 200 ppm (血中 COHb 濃度: 0.95, 24.9, 21.8, 31.0-33.5%) を雌ラットに妊娠 5 日から 22 日まで連続吸入曝露をしたところ, 妊娠 22 日において全ての曝露群で胎児重量の有意な低下, 心臓の相対重量, 胎盤の絶対重量および相対重量の有意な増加が認められた. Mactutus ら¹¹⁾ は一酸化炭素 0, 150 ppm を Long-Evans 雌ラットに妊娠期間中, 連続吸入曝露を行い, 児動物におけるシャトルボックスによる回避学習の習得過程と再学習過程を調べ, 学習・記憶に対する影響を検討した. 120 日齢の児動物に 100 試行の条件回避訓練を行い回避率を測定したところ (初回学習) 差はみられなかったが, 24 時間後に実施した再学習では回避率の低下傾向が観察された. また 120-130 日齢の児動物に 1 日 50 試行の訓練を実施し, 一定の成績に到達するまでに要した訓練日数を測定したところ有意な差はみられなかったが, 28 日後に同様の訓練を実施したところ, 一定の成績に到達するまでに要した訓練日数は曝露群で有意に増加した.

以上より, ヒトでは一酸化炭素の急性曝露による死産, 奇形および機能異常が報告されており, 慢性曝露では喫煙による混合曝露ではあるが新生児体重への明白な影響, 大気中の一酸化炭素の慢性曝露による妊娠高血圧症の発症率上昇が観察されている. 実験動物においても明らかな生殖毒性が報告されていることから, 第 1 群と判断する.

ヒトでは喫煙による新生児体重への影響, 大気中の一酸化炭素曝露による妊娠高血圧症の発症率上昇, 実験動物では妊娠率への影響が比較的低濃度曝露より観察される. ACGIH では一酸化炭素に感受性が高い妊婦 (胎児) を考慮し, 1992 年に 50 ppm から 25 ppm に TLV-TWA を変更している. 現行の許容濃度では一酸化炭素 70-80 ppm (母体血中 COHb 濃度: 約 10%) 以上において健康影響が生じるとみなし 50 ppm と設定しているが, ヒトの母体血中 COHb 濃度が 4.3% で新生児体重の低下が確認され, 実験動物の母動物血中 COHb 濃度が 4.8% (一酸化炭素 30 ppm) で妊娠率の低下がみられ, 大気中の一酸化炭素濃度が平均 14.1 ppm において妊娠高血圧症の上昇が認められることから, 現行の許容濃度の二分の一以下で次世代影響や妊婦への影響を及ぼす可能性が考えられる.

許容濃度

日本産業衛生学会: 50 ppm (57 mg/m³) (1971 年)
ACGIH: 25 ppm (29 mg/m³) (2001 年)

文 献

- 1) Norman CA, Halton DM. Is carbon monoxide a work-place teratogen? A review and evaluation of the literature. *Ann Occup Hyg* 1990; 34: 335-47.
- 2) Koren G, Sharav T, Pastuszak A, et al. A multicenter, prospective study of fetal outcome following accidental carbon monoxide poisoning in pregnancy. *Reprod Toxicol* 1991; 5: 397-403.
- 3) Visnjevac V, Mikov M. Smoking and carboxyhaemoglobin concentrations in mothers and their newborn infants. *Human Toxicol* 1986; 5: 175-7.
- 4) Astrup P, Olsen HM, Troll D, et al. Effect of moderate carbon-monoxide exposure on fetal development. *Lancet* 1972; 7789: 1220-2.
- 5) Vige M, Yunesian M, Shariat M, et al. Environmental carbon monoxide related to pregnancy hypertension. *Women Health* 2011; 51: 724-38.
- 6) Mobasher Z, Salam MT, Goodwin TM, et al. Associations between ambient air pollution and hypertensive disorders of pregnancy. *Environ Res* 2013; 123: 9-16.
- 7) Singh J, Scott LH. Threshold for carbon monoxide induced fetotoxicity. *Teratology* 1984; 30: 253-7.
- 8) Garvey DJ, Longo LD. Chronic low level maternal carbon monoxide exposure and fetal growth and development. *Biol Reprod* 1978; 19: 8-14.
- 9) Storm JE, Valdes JJ, Fechter LD. Postnatal alterations in cerebellar GABA content, GABA uptake and morphology following exposure to carbon monoxide early in development. *Dev Neurosci* 1986; 8: 251-61.
- 10) Penny DG, Baylerian MS, Thill JE, et al. Cardiac response of the fetal rat to carbon monoxide exposure. *Am J Physiol* 1983; 244: H289-H297.
- 11) Mactutus CF, Fechter LD. Moderate prenatal carbon monoxide exposure produced persistent, and apparently permanent, memory deficits in rats. *Teratology* 1985; 31: 1-12.