

クロロエタンの rasH2 マウスを用いた吸入による中期発がん性試験結果概要

日本バイオアッセイ研究センター

1 被験物質 (文献 1、2、3、4)

1-1 名称等

名 称 : クロロエタン (Chloroethane)
 別 名 : 塩化エチル (Ethyl chloride)
 CAS No. : 75-00-3

1-2 構造式及び分子量



分子量 : 64.52

1-3 物理化学的性状等

性 状 : 常温でエーテル臭を持つ無色気体
 相対蒸気密度 : 2.22 (空気=1)
 融 点 : -136.4 °C
 沸 点 : 12.3 °C
 溶 解 性 : 水に微溶、アルコール、エーテルと自由に混和する
 保 管 条 件 : 室温

1-4 製造量等 (文献 5)

日本 : 1,000 t 化学物質排出把握管理促進法における製造・輸入区分 (2003 年)

1-5 用途 (文献 2、3、4)

オレフィン重合触媒原料、発泡助剤、エチル化剤、農薬

1-6 許容濃度等 (文献 3、4、6、7)

日本産業衛生学会 ; 100ppm (1993年)
 米国産業衛生専門家会議 (ACGIH) ; TLV-TWA値 100ppm (264 mg/m³),
 Skin, A3. (2001年)
 国際がん研究機関 (IARC) ; 3 (not classifiable) (1999年)

1-7 遺伝毒性 (文献 3、4、6、7)

エームス試験 ; 陽性 (S9±)
 DNA 修復試験 (マウス初代培養肝細胞) ; 陰性
 小核試験 (マウス末梢血、25,000ppm に 1 日 6 時間、3 日間暴露) ; 陰性

2 目的

クロロエタンを遺伝子改変マウス (rasH2 マウス) に 26 週間全身吸入暴露 (経気道投与) し、その発がん性を検索した。

3 方法

投与群 3 群、対照群 1 群の計 4 群 (各群: 雌雄とも 25 匹) を設け、クロロエタンの濃度は、0 (対照群)、2,400、6,000 及び 15,000 ppm (体積比 v/v) とし、1 日 6 時間、1 週 5 日間、26 週間暴露した。観察・検査項目として、一般状態の観察、体重及び摂餌量の測定、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、解剖時の肉眼的観察、臓器重量測定及び病理組織学的検査を行った。

4 26 週間試験の投与濃度設定理由

投与濃度は、雌雄の rasH2 マウス (non-Tg) (8 週齢) を用いた 4 週間の予備試験結果をもとに決定した。0 (対照群)、2,500、5,000、10,000 及び 15,000 ppm の濃度で吸入暴露した結果、雌雄各群に死亡は認められず、一般状態の変化は観察されなかった。体重は投与期間を通して順調に増加し、各群間に差は認められなかった。病理組織学的検査では、雌雄の肺で濃度依存的な気管支 (細気管支) 上皮の空胞変性の増加が認められたが、肺以外の臓器では、変化は認められなかった。

以上の結果、4 週間試験では、最高投与濃度の 15,000 ppm で肺の気管支 (細気管支) 上皮の空胞変性が認められたのみであったため、この濃度で 26 週間の投与を実施しても、生死にかかわる重篤な変化は引き起こさないと判断し、15,000 ppm を最高濃度に設定し、以下、公比 2.5 で 6,000 ppm、2,400 ppm とした。

5 結果

雌雄とも生存率、一般状態及び体重に、投与の影響はみられなかった。摂餌量では体重測定結果との対応はなかったが、投与期間を通して 15,000 ppm 群で対照群に比べ高値であった。臓器重量測定で、雄の 15,000 ppm 群で腎臓重量の高値（実重量及び体重比）が示されたが、対応する病理組織学的変化は認められなかった。

（生存率：図 1、体重：図 2、摂餌量：図 3）

病理組織学的検査の結果

—雄—

① 腫瘍性病変（表 1）

<肺>

細気管支-肺胞上皮腺腫の発生が対照群で 4 匹（16 %）、2,400 ppm 群で 6 匹（24 %）、6,000 ppm 群で 3 匹（12 %）及び 15,000 ppm 群で 10 匹（40 %）に認められ、Peto 検定（有病率法）及び Cochran-Armitage 検定で増加傾向を示した。

細気管支-肺胞上皮癌の発生が対照群及び 2,400 ppm 群で各 1 匹（4 %）、6,000 ppm で 0 匹（0 %）、15,000 ppm 群で 5 匹（20 %）に認められ、Peto 検定（有病率法）及び Cochran-Armitage 検定で増加傾向を示した。

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腫瘍（いずれかを有する動物数）の発生が、対照群で 4 匹（16 %）、2,400 ppm 群で 7 匹（28 %）、6,000 ppm で 3 匹（12 %）、15,000 ppm 群で 13 匹（52 %）に認められ、15,000 ppm 群では、Fisher 検定で有意な増加、Peto 検定（有病率法）及び Cochran-Armitage 検定で増加傾向を示した。以上のことから発がん性を示す明らかな証拠(clear evidence of carcinogenic activity)と判断した。

② 非腫瘍性病変

<胃（前胃）>

前胃の潰瘍が、15,000 ppm 群で 2 匹（8 %）に認められた。病変の程度はいずれも軽度であった。

前胃の過形成が 2,400 ppm 群で 2 匹（8 %）、6,000 ppm 群で 3 匹（12 %）、15,000 ppm 群で 10 匹（40 %）に認められ、15,000 ppm 群で有意な増加を示した。病変の程度は、2,400 ppm 群で軽度、6,000 ppm 群で軽度または重度、15,000 ppm 群で軽度から重度であった。前胃の過形成は、肉眼的観察では白色斑としてみられた。

<肺>

細気管支-肺胞上皮過形成が、対照群で 1 匹（4 %）、6,000 ppm 群で 1 匹（4 %）、15,000 ppm 群で 2 匹（8 %）に認められた。病変の程度はいずれも軽度であった。

気管支（細気管支）上皮の空胞変性が、2,400 及び 6,000 ppm 群で各 5 匹（20 %）、15,000 ppm 群で 3 匹（12 %）に認められた。病変の程度は、2,400 ppm 群で軽度、6,000 ppm 群で軽度から中等度、15,000 ppm 群で重度であった。

—雌—

① 腫瘍性病変 (表 2)

脾臓の血管肉腫の発生が対照群で0匹(0%)、2,400及び6,000 ppm群で各1匹(4%)、15,000 ppm群で3匹(12%)に認められ、Peto検定(有病率法、死亡率法+有病率法)で増加傾向を示した。また、脾臓の血管腫の発生が、6,000 ppm群で1匹(4%)に認められ、血管腫と血管肉腫を合わせた腫瘍の発生は、対照群で0匹(0%)、2,400 ppm群で1匹(4%)、6,000 ppm群で2匹(8%)、15,000 ppm群で3匹(12%)であり、Peto検定(有病率法)で増加傾向を示した。

胃の血管腫が2,400 ppm群で1匹(4%)、皮下の血管肉腫が15,000 ppm群で1匹(4%)、大腸の血管肉腫が6,000 ppm群で1匹(4%)、さらに筋肉の血管肉腫が対照群及び2,400 ppm群で各1匹(4%)に認められた。全臓器で血管腫と血管肉腫を合わせた腫瘍の発生は、対照群で1匹(4%)、2,400及び6,000 ppmで各3匹(12%)、15,000 ppm群で4匹(16%)に認められ、Peto検定(有病率法)で増加傾向を示した。当センターのヒストリカルコントロールでは、脾臓の血管腫と血管肉腫を合わせた発生は、最大8%(平均3.6%)であり、本試験における15,000 ppm群の脾臓の血管腫と血管肉腫を合わせた発生は3匹(12%)で、ヒストリカルコントロールデータの上限を1匹越えた。また、全臓器の血管腫と血管肉腫を合わせた発生は、最大16%(平均9.8%)であり、本試験における15,000 ppm群の全臓器での血管腫と血管肉腫を合わせた発生は4匹(16%)で、ヒストリカルコントロールデータの上限であった。

以上のように、血管腫と血管肉腫の発生がヒストリカルコントロールの範囲を超えるものがあつたものの、血管腫や血管肉腫は自然発生が比較的多い腫瘍であることを考慮し、雌では発がん性を示す不確実な証拠(equivocal evidence of carcinogenic activity)と判断した。

② 非腫瘍性病変

<胃(前胃)>

前胃の潰瘍が、2,400 ppm群で1匹(4%)、15,000 ppm群で6匹(24%)に認められ、15,000 ppm群で有意な増加を示した。病変の程度は2,400 ppm群で軽度、15,000 ppm群では軽度から中等度であつた。

前胃の過形成が、対照群で2匹(8%)、6,000 ppm群で6匹(24%)、15,000 ppm群で19匹(76%)に認められ、15,000 ppm群で有意な増加を示した。病変の程度は対照群で軽度、6,000 ppm群で軽度から中等度、15,000 ppm群では軽度から重度であつた。肉眼的、病理組織学的特徴は、雄と同様であつた。

<肺>

細気管支-肺胞上皮過形成が、2,400 ppm群で2匹(8%)に認められた。病変の程度は軽度であつた。

気管支(細気管支)上皮の空胞変性が2,400 ppm以上の群で各々5匹(20%)に認められた。病変の程度は2,400 ppm群では軽度、6,000 ppm群は中等度、15,000 ppm群では重度であつた。

<鼻腔>

嗅上皮のエオジン好性変化が、対照群及び 2,400 ppm 群で各 7 匹 (28%)、6,000 ppm 群で 4 匹 (16%) に認められ、15,000 ppm 群で 0 匹 (0%) であった。15,000 ppm 群で有意な減少を示した。病変の程度はすべて軽度であった。

<鼻咽頭>

鼻咽頭のエオジン好性変化が、対照群で 12 匹 (48%)、2,400 ppm 群で 11 匹 (44%)、6,000 ppm 群で 5 匹 (20%)、15,000 ppm 群で 2 匹 (8%) に認められ、15,000 ppm 群で有意な減少を示した。病変の程度はすべて軽度であった。

6 まとめ

遺伝子改変マウス (rasH2 マウス) を用いてクロロエタンの 26 週間の吸入による中期発がん性試験を行った結果、雄では、15,000 ppm 群で細気管支-肺胞上皮腺腫と細気管支-肺胞上皮癌を合わせた発生増加が示され、クロロエタンの雄 rasH2 マウスへの発がん性を示す明らかな証拠が得られた (clear evidence of carcinogenic activity) と結論した。雌では、全臓器における血管腫と血管肉腫を合わせた腫瘍発生の増加傾向がみられたが、ヒストリカルコントロールの上限であり、クロロエタンの雌 rasH2 マウスへの発がん性を示す不確実な証拠が得られた (equivocal evidence of carcinogenic activity) と結論した。

表1 クロロエタンの中期発がん性試験における腫瘍発生 (rasH2 マウス 雄)

投与濃度 (ppm)		0	2,400	6,000	15,000	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
検査動物数		25	25	25	25		
皮膚	扁平上皮乳頭腫	0	0	1	0		
肺	細気管支-肺胞上皮腺腫(A)	4	6	3	10	↑	↑
	細気管支-肺胞上皮癌 [#] (B)	1	1	0	5	↑↑	↑
	A または B	4	7	3	13 **	↑↑	↑↑
肝臓	肝細胞腺腫	2	1	0	0		
尿道	移行上皮癌 [#]	0	0	0	1		
ハーパー腺	腺腫	1	0	0	0		
	腺癌 [#]	1	0	0	0		
脾臓	悪性リンパ腫 [#]	0	0	0	1		
	血管腫	0	0	1	1		
	血管肉腫 [#]	1	0	0	0		
小腸	血管肉腫 [#]	0	0	1	1		
大腸	血管肉腫 [#]	0	1	0	0		
全臓器	血管腫または血管肉腫 [#]	1	1	2	2		

上段：上皮系腫瘍 下段：非上皮系腫瘍

[#]：悪性腫瘍

*： $p \leq 0.05$ で有意

**： $p \leq 0.01$ で有意

(Fisher 検定)

↑： $p \leq 0.05$ で有意増加

↑↑： $p \leq 0.01$ で有意増加

(Peto, Cochran-Armitage 検定)

↓： $p \leq 0.05$ で有意減少

↓↓： $p \leq 0.01$ で有意減少

(Cochran-Armitage 検定)

表 2 クロロエタンの中期発がん性試験における腫瘍発生 (rasH2 マウス 雌)

投与濃度 (ppm)		0	2,400	6,000	15,000	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
検査動物数		25	25	25	25		
肺	細気管支-肺胞上皮腺腫(A)	3	6	6	6		
	細気管支-肺胞上皮癌 [#] (B)	3	2	2	3		
	A または B	6	7	8	7		
口腔	扁平上皮乳頭腫	0	0	0	1		
胃	扁平上皮乳頭腫	2	1	0	0		
ハーダー腺	腺腫	0	0	0	1		
	腺癌 [#]	1	1	0	0		
尿道	移行上皮乳頭腫	1	0	0	0		
胸腺	悪性リンパ腫 [#]	0	1	0	0		
皮下	血管肉腫 [#]	0	0	0	1		
脾臓	血管腫	0	0	1	0		
	血管肉腫 [#]	0	1	1	3	↑	
	血管腫または血管肉腫 [#]	0	1	2	3	↑	
胃	血管腫	0	1	0	0		
大腸	血管肉腫 [#]	0	0	1	0		
筋肉	血管肉腫 [#]	1	1	0	0		
子宮	間質性ポリープ	0	1	0	1		
全臓器	血管腫または血管肉腫 [#]	1	3	3	4	↑	

上段：上皮系腫瘍 下段：非上皮系腫瘍

[#]：悪性腫瘍

*： $p \leq 0.05$ で有意

**： $p \leq 0.01$ で有意

(Fisher 検定)

↑： $p \leq 0.05$ で有意増加

↑↑： $p \leq 0.01$ で有意増加

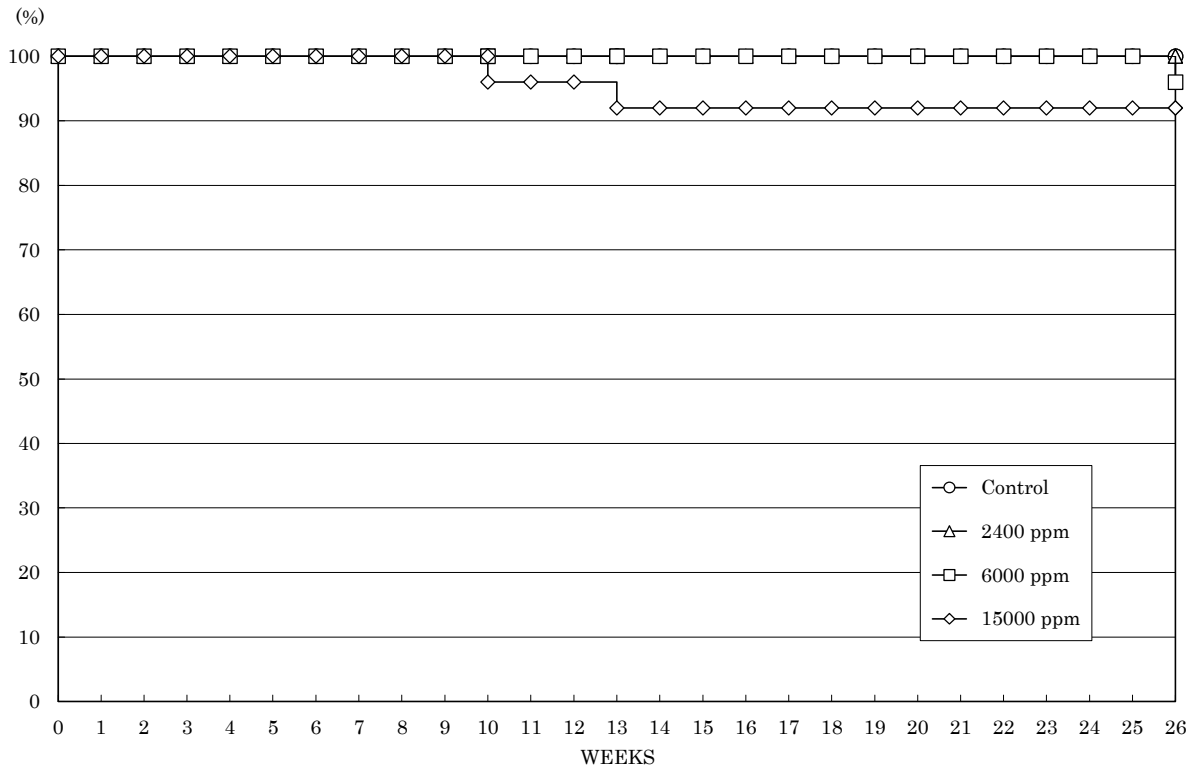
(Peto, Cochran-Armitage 検定)

↓： $p \leq 0.05$ で有意減少

↓↓： $p \leq 0.01$ で有意減少

(Cochran-Armitage 検定)

(雄)



(雌)

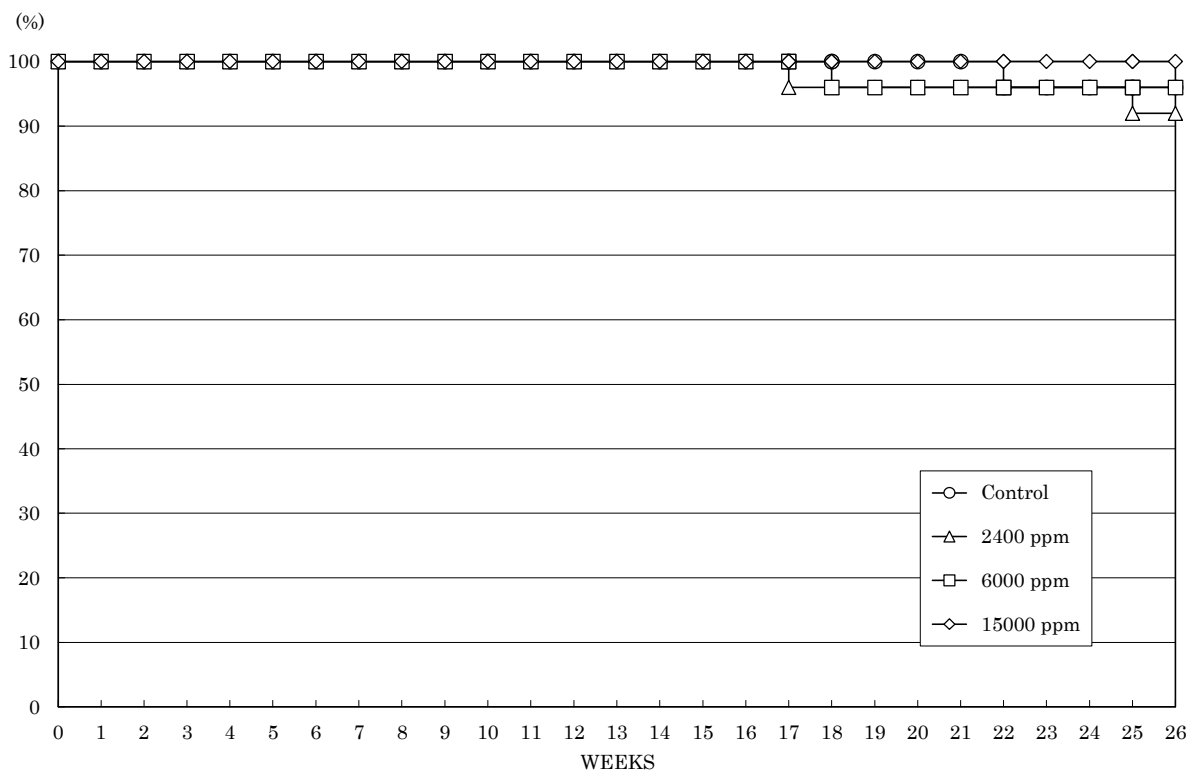
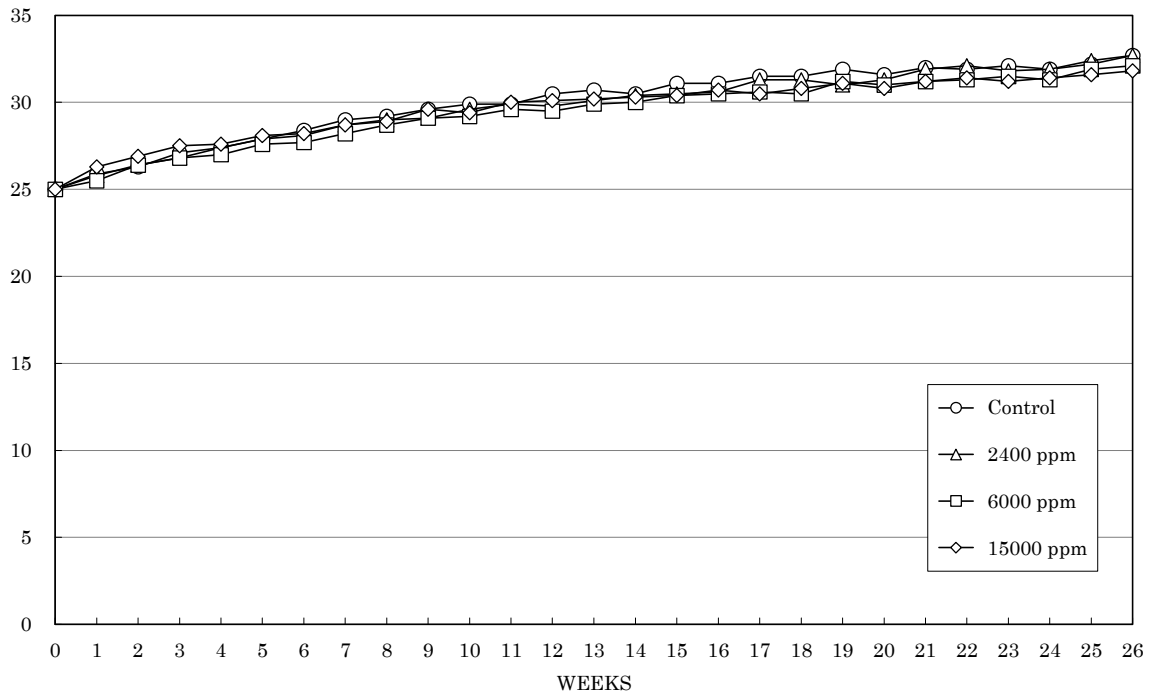


図1 クロロエタンの rasH2 マウスを用いた吸入による
中期発がん性試験における生存率

(雄)

(g)



(雌)

(g)

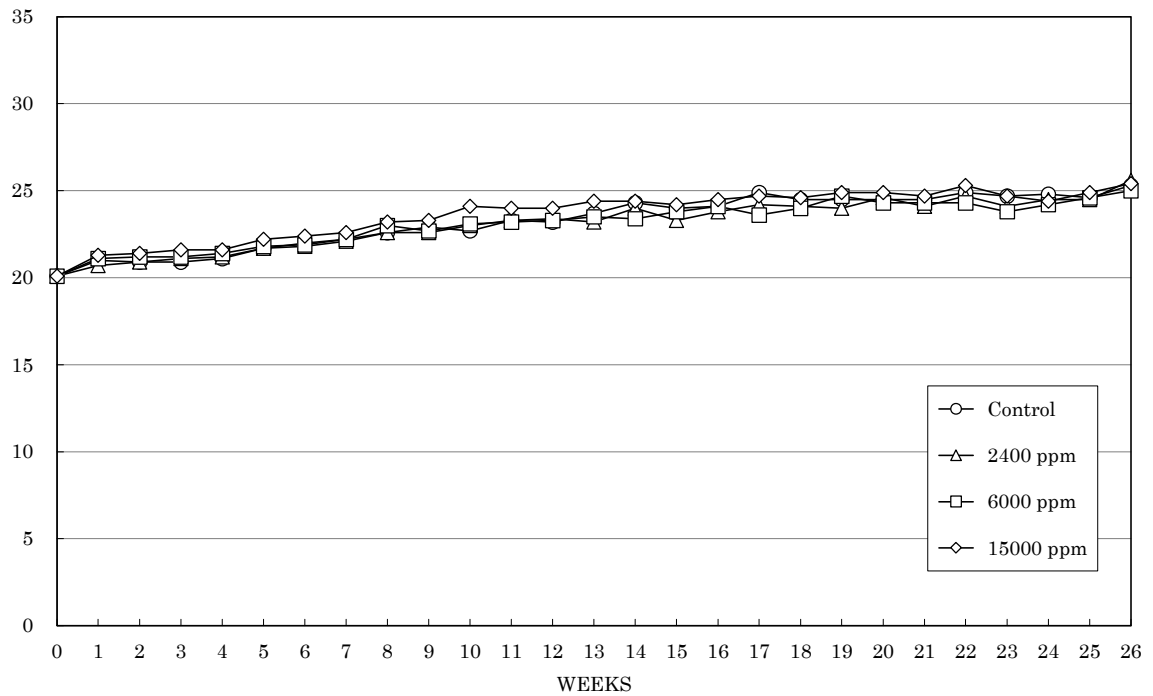
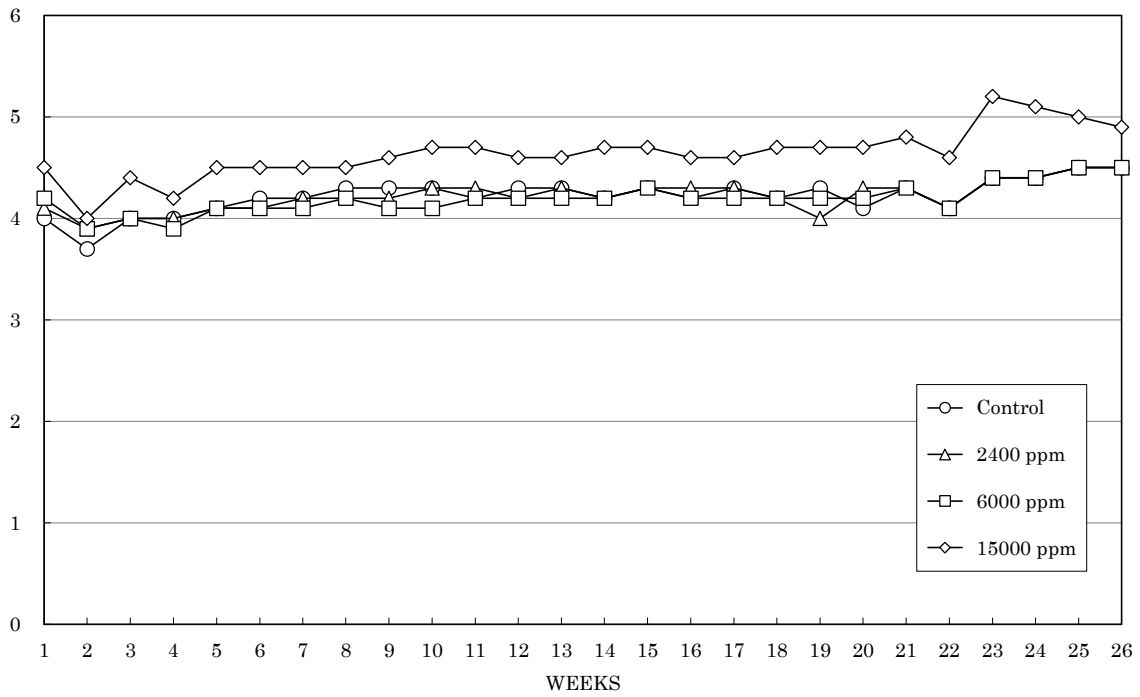


図2 クロロエタンの *rasH2* マウスを用いた吸入による
中期発がん性試験における体重推移

(雄)

(g)



(雌)

(g)

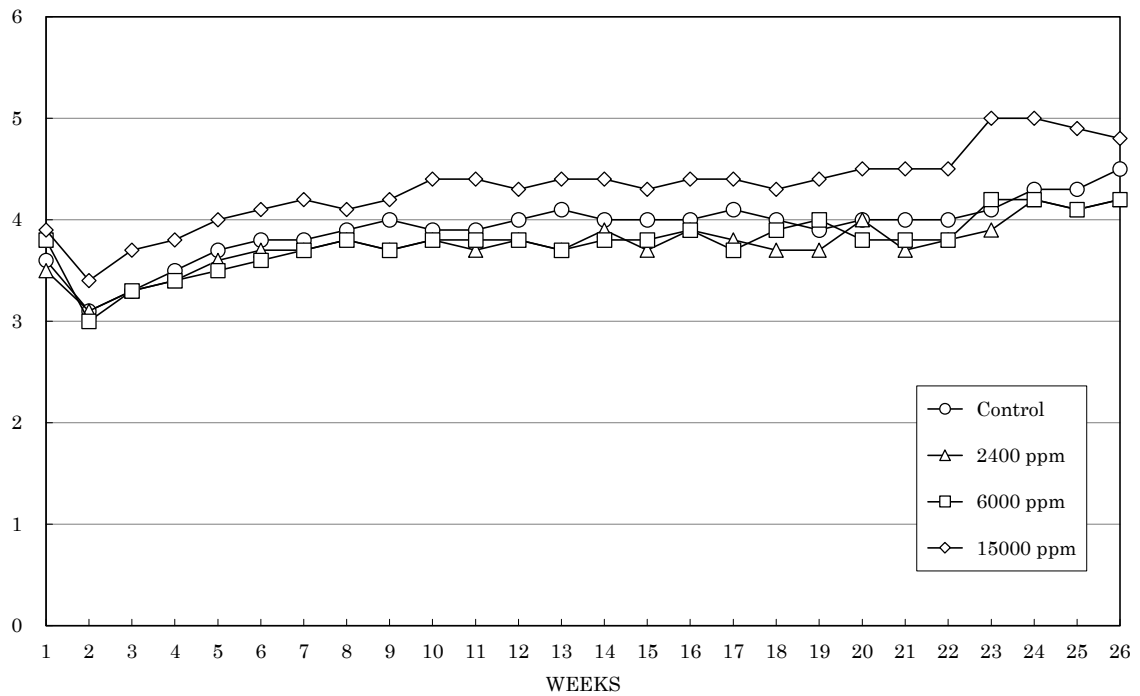


図3 クロロエタンの rasH2 マウスを用いた吸入による
中期発がん性試験における摂餌量

文献

- 1) National Toxicology Program (NTP). 1989. Toxicology and Carcinogenesis Studies of Chloroethane (Ethyl chloride)(CAS NO. 75-00-3) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). Technical Report Series No.346:
<https://ntp.niehs.nih.gov/go/tr346.pdf> [accessed 2021/06/14]
- 2) 化学工業日報社. 2014. 16514 の化学商品東京 : クロロエタン, 909.
- 3) International Agency for Research on Cancer (IARC). 1991. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Chlorinated Drinking-water; Chlorination By-products; Some Other Halogenated Compounds; Cobalt and Cobalt Compounds. Vol. 52: 315-335. Lyon: IARC.
- 4) International Agency for Research on Cancer (IARC). 1999. Chloroethane. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Re-evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide Vol. 71: 1345-1349.
- 5) 環境省. 化学物質の環境リスク評価第4巻. クロロエタン
<https://www.env.go.jp/chemi/report/h17-21/pdf/chpt1/1-2-2-04.pdf>
- 6) 日本産業衛生学会. 2020. 許容濃度等の勧告 (2020 年度). 産業衛生学会雑誌 62: 198-230.
- 7) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). 2001. Ethyl Chloride. Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices. Cincinnati, OH: ACGIH.