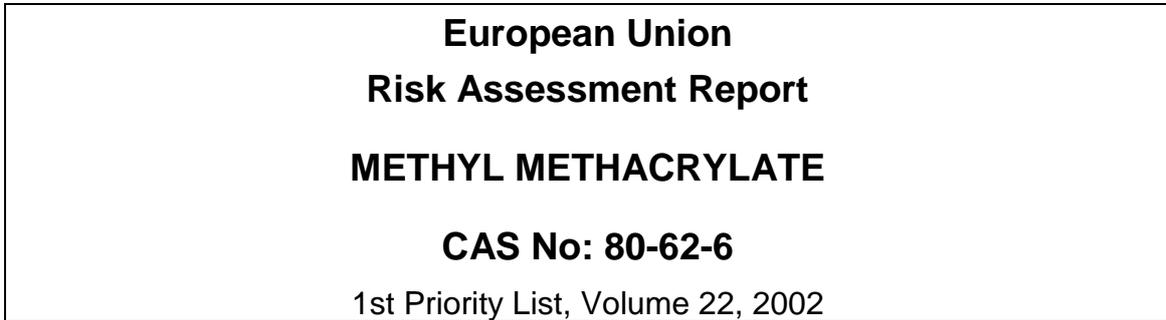


部分翻訳



欧州連合  
リスク評価書 (Volume 22, 2002)  
メタクリル酸メチル

European Chemicals Bureau  
Institute for Health and Consumer Protection  
European Chemicals Bureau  
Existing Substances  
European Union  
Risk Assessment Report  
CAS No: 80-62-6  
EINECS No: 201-297-1  
methyl methacrylate  
CC(=C)C(=O)OC  
1<sup>st</sup> Priority List  
Volume: 22  
CAS: 80-62-6  
EC: 201-297-1  
PL 22  
EUROPEAN COMMISSION  
JOINT RESEARCH CENTRE  
EUR 21516 EN

国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部  
2014年9月

本部分訳文書は、methyl methacrylate (CAS No: 80-62-6)に関するEU Risk Assessment Report, (Vol. 22, 2002)の第4章「ヒト健康」のうち、第4.1.2項「影響評価：有害性の特定および用量反応関係」を翻訳したものである。原文(評価書全文)は、

[http://esis.jrc.ec.europa.eu/doc/risk\\_assessment/REPORT/methylmethacrylatereport024.pdf](http://esis.jrc.ec.europa.eu/doc/risk_assessment/REPORT/methylmethacrylatereport024.pdf)

を参照のこと。

## 4.1.2 影響評価：有害性の特定および用量(濃度)-反応(影響)関係

### 4.1.2.1 トキシコキネティクス、代謝および分布

#### トキシコキネティクス

##### *動物における試験*

<sup>14</sup>C 標識メタクリル酸メチルをラットに経口投与(5.7または120 mg/kg 体重)または静脈内投与(5.7または6.8 mg/kg 体重)した試験では、10日以内に放射能の76~88%が呼気から、4.7~7.2%が尿から、1.7~3.0%が便から検出され、残りの放射能は肝臓および脂肪組織中に保持された(Bratt and Hathway, 1977; ICI, 1977a)。

メタクリル酸メチル(約8 mmol/kg 体重、800 mg/kg 体重に相当)を胃管によりラットに単回投与した試験では、血清中メタクリル酸濃度の急激な変化が認められた(Bereznowsky, 1995)。すなわち、メタクリル酸メチルの投与後、10~15分間で最大濃度(0.8 mM)に達し、その後50分間にわたって減少した。

ラットを100 ppmのメタクリル酸メチルに1、2、3、および4時間吸入曝露した試験では、曝露時間に関わらず、曝露終了時のメタクリル酸メチル濃度は、血中が約11 mg/100 mL、肺中が約21 µg/g、脳中が約25 µg/gであった(Raje *et al.*, 1985)。

メタクリル酸メチルを7匹のイヌに4分間にわたって静脈内投与(総投与量0.05 mL/kg)した試験では、肺中への排泄が最大でも投与量のわずか3%であった。呼気中のメタクリル酸メチル濃度は、注入開始から2~4分以内に最大になり、7分後に無視できるほどになった。また、9分後には、メタクリル酸メチルは血中から検出されなくなった(Derks *et al.*, 1977)。

標識されたメタクリル酸メチルをラット3匹に静脈内投与した後、全身オートラジオグラフィで、放射能の組織中分布が調べられた。屠殺までの時間に関係なく、血液、心臓、肺、肝臓、腎臓、唾液腺において、高濃度で検出された。放射能の一部は精囊にも分布し

ていた。いずれの組織についても、その組織中の放射能がメタクリル酸メチルのものであるのか、その代謝物のものであるのか、確認することはできなかった(ICI, 1983)。

メタクリル酸メチルを実験動物(ウサギおよびイヌ)に注入(33 mg/kg/分で3分間)した試験では、メタクリル酸メチルは、被験動物の血中から極めて急速に消失した。半減期は、ウサギで30秒未満、イヌで41秒未満であった(Paulet *et al.*, 1979)。

$^{14}\text{C}$  標識メタクリル酸メチルをラットに腹腔内投与した試験では、24時間以内に放射標識の80%が  $^{14}\text{CO}_2$  として呼気とともに吐き出され、7~14%が尿中に排泄され、24時間後の時点で約3%が組織中に保持された(Crout *et al.*, 1982)。

ビーグル犬で、股関節形成の模擬手術を施した後(訳注:股関節形成術等には通例メタクリル酸メチル重合体などが使用される)と、それに続いて  $^{14}\text{C}$ -メタクリル酸メチル(25、50、または75 mg/kg 体重)を静脈内投与した後に、同標識体の血中からのクリアランスが測定された。股関節形成術後、静脈血中濃度は3分後に最大に達し、その後16分間にわたって減少した。静脈循環からは、注入されたメタクリル酸メチルモノマーの総量の0.5%しか検出されず、動脈血からは、放射能が検出されなかった。25および50 mg/kg 体重で静脈内投与したビーグル犬では、動脈中濃度は30秒で最大に達したが、3分後には検出限界を下回った(McLaughlin *et al.*, 1973)。

### ヒトにおける試験

大腿骨窩に骨セメントを注入後5分で、メタクリル酸メチルとその代謝物であるメタクリル酸(MAA)が、どちらもかなりの量検出されたが、MAAの濃度の変動は、メタクリル酸メチルの濃度の変動よりも遅れて現れる傾向が認められた。このことから、著者は、メタクリル酸メチルの *in vivo* における代謝の第一段階は、非特異的な血清エステラーゼによって触媒される、MAAへの加水分解であると結論づけている(Crout *et al.*, 1979)。

呼気中に排泄されるメタクリル酸メチルの量は、手術法によって異なることが報告されている(Eggert *et al.*, 1980)。

動脈血中のメタクリル酸メチル濃度は、静脈血中の濃度より低いことが報告されている。患者9名の、膝関節形成術時における止血帯解放から2~10分後の静脈血中濃度の最大値は、0.1~1.44  $\mu\text{g/mL}$  であり、血中半減期は47~55分であった(Svartling *et al.*, 1986)。

股関節形成術を受け、約48 gの半硬化メタクリル樹脂骨セメントを注入された患者の血中メタクリル酸メチル濃度には、大きなばらつきが見られた。注入後、30~60秒で血中濃度

が最高に達し、平均濃度は 0.8~1.2 µg/mL であった。3 分後と 6 分後に採取された試料からは、メタクリル酸メチルは検出されなかった (Gentil *et al.*, 1991)。これらのデータ (Gentil *et al.*, 1991)からは、初期相半減期は 0.3 分、終末相半減期は 3 分と算出されたが、従前に報告されたデータ (Svartling *et al.*, 1986)とは大きく異なっている。

## 代謝

放射標識メタクリル酸メチル(5.7 または 120 mg/kg 体重)を Wistar ラットに強制経口投与した試験では、投与量の 65%が 2 時間以内に、また 76~88%が 10 日以内に CO<sub>2</sub> として呼気中に排泄された。未変化のまま肺から排泄されたメタクリル酸メチルは、投与量の 1.4%未満であった。尿中に排泄された代謝物(4.7~6.0%)として、メタクリル酸(投与量の 0.8%)、メチルマロン酸(1.4%)、コハク酸(0.2%)、および 2 種類の微量代謝物(それぞれ、β-ヒドロキシイソ酪酸、メチルマロン酸セミアルデヒドと共溶出する)が同定された。著者は、メタクリル酸メチルは生理学的経路を介して代謝され、メチルマロニル-CoA およびスクシニル-CoA (バリン経路の一部)を介してクエン酸回路に入ると結論づけている。<sup>14</sup>C 標識メタクリル酸メチル(5.7 または 6.8 mg/kg 体重)を単回静脈内投与されたラットにおけるメタクリル酸メチルの代謝および排泄は、経口投与の場合と定性的に同じであった (Bratt and Hathway, 1977; ICI, 1977a)。

これらの試験の結果は、<sup>14</sup>C 標識メタクリル酸メチルをラットに腹腔内投与し、同様の分布パターンを認めた Crout *et al.* (1982)の試験によって裏付けられている。

Delbressine *et al.* (1981)は、メタクリル酸メチルを腹腔内投与したラットにおけるチオエーテル抱合体の形成について、組織エステラーゼを阻害するリン酸トリ-*o*-トリル(TOTP)による前処理を行った場合と行わなかった場合とで、検討を行った。0.14 mmol/kg 体重の単回投与では、チオエーテルの排泄は、対照と有意な差が認められなかった。TOTP(0.34 mmol/kg 体重)で前処理した場合は、投与量の 11%が、24 時間以内にチオエーテルとして尿中に排泄された。

これらの結果は、Elovaara *et al.* (1983)の試験によって裏付けられている。この試験では、メタクリル酸メチルをラットに 1,000 mg/kg 体重で 3 日間連続して腹腔内投与したが、最終投与から 1、5、および 12 日後において、肝臓中および腎臓中のグルタチオン濃度への有意な影響は認められなかった。ラットに 2,000 mg/kg 体重で単回腹腔内投与した場合では、投与後 3 時間の時点でグルタチオン濃度の減少が認められた(対照群に比較して、肝臓において 20%、腎臓において 48%)。どちらの濃度でも、チトクローム P-450 の総量と肝細胞の生存率には、変化が見られなかった。

ウレタン麻酔したラットから外科的に分離した上気道を、90、437、および 2,262 mg/m<sup>3</sup> のメタクリル酸メチルに吸入曝露し、メタクリル酸メチル蒸気の沈着率が調べられた。吸気流の条件として、一定速度の一方向流と循環流の 2 種類が用いられた。鼻におけるカルボキシエステラーゼによる代謝、すなわちエステル加水分解の影響を確認するため、カルボキシエステラーゼを阻害するビスニトロフェニルリン酸 (BNPP) で前処理しなかった場合と前処理した場合とで、上気道によるメタクリル酸メチルの取り込み量の測定が行われた。前処理しなかった場合、上気道への沈着率は、どちらの吸気流の条件でも、平均して 10～20%であった。メタクリル酸メチルの沈着率は、低濃度や中濃度曝露群よりも高濃度曝露群の方が低かった。BNPP で前処理した場合、メタクリル酸メチルの上気道への沈着率は、どちらの吸気流の条件でも 2～8%減少し、有意な低下が認められた (Morris, 1992)。

Andersen *et al.* (1998) は、ラットに吸入されたメタクリル酸メチルの鼻腔組織における局所濃度を、肺換気率の関数として予測することを目的として、定常状態の PBPK モデルを開発した。開発に当たっては、ラット鼻腔の解剖学的特異性、気相から液相への透過係数、総心拍出量のうち上気道を灌流する割合、およびラットの鼻におけるメタクリル酸メチルの代謝が考慮に入れられた。このモデルでは、ラットの鼻腔を通過する空気の流路に 3 つの領域が想定されている。すなわち、鼻腔組織は、表面の粘液層、上皮組織コンパートメント、および血液交換領域からなる構成になっている。代謝は、上皮組織コンパートメントにおいてだけでなく、血液交換領域においても起こると想定されている。著者は、Kimbell (1993) がホルムアルデヒドを用いて開発した式を使用した。同式は、ラットの鼻における取り込みと代謝の物質輸送プロセスを表すことができる。コンピュータによる解析では、メタクリル酸メチルの組織内量には、流量、拡散係数、代謝パラメータ、および血流が、それぞれ関係していることが示されている (Andersen and Sarapagani, 1998)。鼻におけるメタクリル酸メチルの代謝が、ラットとヒト両種の鼻ホモジネートにおけるエステラーゼの *in vitro* 活性から導出されたデータと、(鼻組織の活性の代用として) ヒト肝組織におけるエステラーゼの *in vitro* 活性から導出されたデータを用いて、パラメータ化されている (Green, 1996)。メタクリル酸メチルはラットの鼻において非線形的に取り込まれることが示され、これは代謝能力に上限があるとすることで説明できると考えられる。取り込み率は、低濃度 (約 1 ppm) では約 20%であるが、高濃度 (約 600 ppm) では約 10%に低下する。これは、Morris (1992) および Morris and Frederick (1995) の測定データと一致する。

上述のラットモデルは、ラットとヒトの鼻組織におけるメタクリル酸メチル代謝の種差を想定し、かつ、換気率の種差 (ラットの安静時の換気率は 197 mL/分、ヒトの軽い運動時の換気率は 13,800 mL/分) を考慮することにより、ヒトの場合に適用される。ヒトの鼻のモデルに基づけば、沈着に関しては、代謝によるクリアランスはわずかで、かつ、空気の流れもほとんど影響しないように思われる (Andersen *et al.*, 1998)。ラットからヒトへの種間外挿は、

上述した組織ホモジネートの *in vitro* データに基づいている (Green, 1996)。Bogdanffy *et al.* (1998) は、組織化学的方法による測定によって、エステラーゼが嗅組織の層ごとに異なって分布しており、分布パターンもラットとヒトでは異なるという証拠を示している。両種の組織中でのメタクリル酸メチル代謝物(「組織内量」)をモデルにより算出して、そこから用量調整係数(DAF)が推定されている。推定された DAF は、濃度依存性であり、1~400 ppm の濃度のメタクリル酸メチルに対して、2.4~4.76 であった (Andersen *et al.*, 1998)。

### In vitro 試験

ヒト血液 1 mL 当たりメタクリル酸メチルを 0.184  $\mu$ L 加えた場合、血球中濃度は血漿中濃度の 2 倍であった。血漿からの消失は非常に速かったが、血球での消失速度定数は約 10 分の 1 であった。全血中のメタクリル酸メチルの半減期は、20°C で 3 時間と測定された (Rijke *et al.*, 1977)。別の試験で、ヒト血中におけるメタクリル酸メチルの分布比は、血漿と赤血球で 1:1.4 と算出されている (Eggert *et al.*, 1974)。

10 名から血液が採取され、標識されたメタクリル酸メチルを加えて(添加量は 10  $\mu$ g/mL)、37°C で 90 分間インキュベートされた。メタクリル酸メチルのヒト血液からの消失は、擬一次速度式に従っており、半減期は、18~40 分であった (Corkill *et al.*, 1976)。

*In vitro* におけるメタクリル酸メチルとグルタチオンとの自然反応の二次速度定数は、0.325 L/mol/分と測定された。メタクリル酸メチルは、ラット血球中のグルタチオンを 20% 減少させるのに必要なエステル濃度 (EC<sub>20</sub>) が 2.5 mM であり、これは、アクリル酸メチル (0.063 mM) より高い (McCarthy and Witz, 1991)。

調製したラットの分離肝細胞に、0、2、5、および 10 mM のメタクリル酸メチルを添加し、37°C で 2 時間インキュベートしたところ、肝細胞中のグルタチオンに、濃度および時間依存性の減少が認められた (Elovaara *et al.*, 1983)。

熱分離されたヒト表皮と静的拡散細胞モデルを用いて、メタクリル酸メチルの皮膚吸収試験が行われた。得られたデータから、メタクリル酸メチルがヒトの皮膚から吸収され得ること、また吸収は閉塞状態では増高し得ることが示された。非閉塞状態では、塗布された量のうち、わずかな量 (0.56%) しか皮膚を透過しなかった。このことから、ヒトの曝露がどのような状況であっても、吸収され得るメタクリル酸メチルの量を評価する際には、皮膚表面からの蒸発が重要な因子であることが示唆される (CEFIC, 1993)。

嗅上皮は、ヒトおよびラットの上気道の組織の中で、カルボキシルエステラーゼ活性が最

も高い組織であることが示されている (Bogdanffy and Frame, 1995; Green, 1996)。ラットとヒトのカルボキシエステラーゼ活性の相対活性に関する Green の知見 (Green, 1996) については、試験上の欠点があるため、慎重に解釈する必要がある。測定値に大きなばらつきが見られ、このことは、データ数が不十分であることと併せ、結果として推定値の信頼区間を広げてしまっている。また、この試験条件では、データが最大反応速度の真の推定値であることを保証できない。

以上より、結論として、カルボキシエステラーゼ活性が異なっているという前提が、それを導いた試験に欠点があるため、また両種間の有害作用部位の解剖学的差異が適切に考慮されていないために信頼を置けないことから、ヒトにおける NOAEL および LOAEL がラットに比較して高いという推測は容認されない。

## 結論

経口または吸入投与されたメタクリル酸メチルは、急速に吸収され、分布する。ヒト皮膚における *in vitro* 吸収試験によって、メタクリル酸メチルがヒトの皮膚から吸収され得ること、閉塞状態では吸収が増高され得ることが示されている。しかし、非閉塞状態では、塗布された量のうち、非常にわずかな量(0.56%)しか皮膚を透過しなかった。ラットを吸入曝露した場合には、メタクリル酸メチルは、代謝が起こる上気道に 10~20%が沈着した。ヒトの鼻上皮細胞の局所組織エステラーゼの活性は、げっ歯類より低い可能性がある。

トキシコキネティクスは、ヒトと実験動物で類似しているように思われる。メタクリル酸メチルをベースとするセメントを用いて関節形成術を行った場合には、呼気中に排泄される未変化体の量が、同エステルを静脈内、腹腔内、および経口投与した場合よりも多い。メタクリル酸メチルは、経口または非経口投与後、生理学的経路によって十分に代謝されて、投与された量の大半は、CO<sub>2</sub>として呼気中に排泄される。グルタチオン(GSH)や非蛋白スルフヒドリル(NPSH)との抱合は、メタクリル酸メチルの代謝において重要な役割を果たしておらず、組織中の濃度が高くないと起こらない。

PBPK モデルに関しては、適切に実施された試験データを用いて策定されていると言える。ラット鼻モデルを使用して得られるシミュレーションデータは、組織における濃度依存的な取り込みを示唆した数少ない試験データと適合する。ただし、著者も述べているように、鼻組織におけるエステラーゼ分布の詳細な検討が必要である。さらには、取り込み量の測定が行われていないため、種間外挿で得られたデータが、ヒトにおいて得られたデータによって十分に裏付けられないと思われる。よって、著者が安全な曝露濃度に関して彼らのモデルにより導き出した結論は、依然として推論の域を出ず、さらなる試験による裏付け

が必要である。

#### 4.1.2.2 急性毒性

##### 動物における試験

###### 経口

メタクリル酸メチルの経口 LD<sub>50</sub> 値は、ラットで 8.0~10.0 mL/kg (7,552~9,440 mg/kg)、マウスとウサギで約 5,000 mg/kg 体重、イヌで 5.0 mL/kg (4,720 mg/kg) と報告されている (Spealman *et al.*, 1945; Deichman, 1941; Lawrence *et al.*, 1974; Schwach and Hofer, 1978)。メタクリル酸メチルによる毒性の主な臨床徴候は、約 2~5 分で呼吸数の増加、次いで運動麻痺、15~40 分間で呼吸減少、変色、立毛である。イヌでは、剖検で、腎臓の尿細管に退行性変化が認められている (Spealman *et al.*, 1945)。いずれの試験も、OECD ガイドライン 401 に従って実施されたものではないが、評価できるものであった。

###### 吸入

ラットにおけるメタクリル酸メチルの LC<sub>50</sub> 値は、4 時間曝露で約 29.8 mg/L と報告されている (Tansy *et al.*, 1980)。マウスの急性吸入毒性については、LC<sub>50</sub> 値が 4 時間曝露で 25 mg/L 超と報告されている (Spealman *et al.*, 1945; Lawrence *et al.*, 1974)。主な臨床徴候は、自発運動低下、運動失調、過剰な唾液分泌であった (Spealman *et al.*, 1945)。

別の 2 件の試験では、メタクリル酸メチルに単回吸入曝露されたラットにおける局所的影響と全身的影響が報告されている。一方の試験では、肺胞間うっ血・出血、肺血管拡張、および肺浮腫が、100 ppm (約 0.410 mg/L) で 2、3、および 4 時間曝露されたラットで認められたが、1 時間曝露では認められなかった。いずれの曝露時間でも、ラットの脳に病理組織学的変化は認められなかった (Raje *et al.*, 1985)。もう一方の試験では、メタクリル酸メチル蒸気を 400 ppm (約 1.64 mg/L) の濃度で含む屋内空気に、ラットを 1 時間吸入曝露した。曝露期間中、視床下部外側核と腹側海馬核でのみ、ニューロンのマルチユニット活動に幾分有意な変化が認められた。このニューロン活動の変化は、ニューロンの発火速度の低下を特徴とし、ラットを屋内空気中に戻すと、発火速度は曝露前のレベルに回復していった。小脳は、活動性の低下を示していたが、結論としては、これはメタクリル酸メチル蒸気に関連したものではなく、使用した麻酔剤に関連したものとみなされた (Innes, 1988)。いずれの試験も、OECD ガイドライン 403 に従って実施されたものではないが、評価できるもの

であった。

### 経皮

ウサギにおけるメタクリル酸メチルの経皮 LD<sub>50</sub> 値は、閉塞包帯法を用いた場合、5,000 mg/kg 体重より大きかったことが報告されている (Spealman *et al.*, 1945; Lawrence *et al.*, 1974; Rohm and Haas, 1982)。40 mL/kg (37,760 mg/kg) を適用した場合の臨床徴候は、一過性の中樞神経系抑制であった (Spealman *et al.*, 1945)。いずれの試験も、OECD ガイドライン 402 に従って実施されたものではないが、評価できるものであった。

### ヒトにおける試験

骨セメントでの適用例では、適用後 3 分で血圧の低下が認められ、初期の 10 分の間に肺動脈圧の上昇が認められた。報告された影響の中には、メタクリル酸メチル濃度との間に相関が認められるものはなかった (Wenda *et al.*, 1988)。

### 結論

それぞれ異なる動物種を用いて行われたいくつかの試験の結果から判断すると、経口、経皮、および吸入経路によるメタクリル酸メチルの急性毒性は低い。ラット、マウス、ウサギにおける経口 LD<sub>50</sub> 値は、5,000 mg/kg 体重より大きいことが判明している。ラットおよびマウスにおける急性吸入毒性については、LC<sub>50</sub> 値が、4 時間曝露では 25 mg/L より大きかったと報告されている。ウサギにおける急性経皮毒性については、LD<sub>50</sub> 値は、5,000 mg/kg より大きかったと報告されている。

#### 4.1.2.3 刺激性

##### 動物における試験

### 皮膚

ウサギ 2 匹を用いた用量設定試験において、メタクリル酸メチル(純度 : 99.8%) 0.5 mL への 4 時間曝露により、72 時間以内にスコア 2~2.5 の紅斑が認められた。7 日後の紅斑のスコア

アは、2であった。浮腫も認められ、スコアは72時間以内が1.5～1、7日後が0.5であった。この他に、褪色、痂皮形成、乾燥が認められた(Rohm and Haas, 1982)。

ウサギ(雄2匹/群)に、メタクリル酸メチルを、0.2、2、または5 g/kg 体重の用量で適用し、24時間閉鎖状態に置いた。褪色を伴う明確～重度の紅斑と、ポケットの形成を伴う中等度～重度の浮腫が、24時間の時点で認められた。2 g/kg 体重群および5 g/kg 体重群では、14日後にも皮膚刺激症状が認められたが、0.2 g/kg 体重群では、3日後に皮膚刺激症状は認められなかった。2 g/kg 体重群および5 g/kg 体重群では、2日の時点で痂皮形成が認められ、痂皮の一部は、下層の皮膚に新しい毛が生えて、12日の時点で剥がれ落ちた。4日目の時点では、3つの用量群とも、乾燥が認められた(Rohm and Haas, 1982)。

## 眼

2件の試験において、眼刺激性が調べられている。メタクリル酸メチル原液0.1 mLが、Rohm and Haas(1982)の試験ではウサギ2匹に、Röhm(1978)の試験ではウサギ6匹にそれぞれ適用されたが、いずれも虹彩および角膜に影響は認められなかった。Rohm and Haas(1982)の試験では、グレード2の結膜発赤が、24時間の時点でのみ認められたが、Röhm(1978)の試験では、影響は何も認められなかった。

## 呼吸器系

Raje *et al.* (1985)の試験では、ラットを100 ppm(約0.410 mg/L)のメタクリル酸メチルに時間を変えて吸入曝露し、局所的影響と全身的影響が調べられた。2時間曝露群および4時間曝露群では、変化(肺胞間うっ血・出血、肺血管拡張、および肺浮腫)が認められたが、1時間曝露群では変化が認められなかった。これについて、著者は、メタクリル酸メチルは直接的な刺激作用を有し、その作用が肺の毛細血管だけでなく、肺胞の毛細血管にまで及んだことを示すものと結論づけている。試験結果に対するこの解釈は、妥当であると思われる。

## ヒトにおける試験

メタクリル酸メチルは、ヒトの皮膚に対して明らかな刺激性がある。Nyquist *et al.* (1958)は、メタクリル酸メチル(パラフィンまたはオリーブ油中5%)を、ボランティア20名に適用し、そのうち18名に、紅斑と湿疹性皮膚炎が認められたことを報告している。同じボランティアを対象に、熱硬化したアクリル樹脂(残留メタクリル酸メチルモノマー含有率5～6%)を用いて48時間のパッチテストが実施されたが、皮膚反応は認められていない(Nyquist *et al.*,

1958)。

Spealman *et al.* (1945) は、メタクリル酸メチルを含浸させた綿球を、ボランティア 50 名の前腕に貼付して 48 時間曝露し、その結果、約 3 分の 1 の被験者で、軽度の紅斑が、貼付部位に限局して認められたことを報告している。

Karpov (1954, 1955) は、48~480 ppm (約 0.197~1.968 mg/L) の濃度のメタクリル酸メチル蒸気に 20~90 分間吸入曝露した後、気道の刺激症状、脱力、発熱、浮動性めまい、悪心、頭痛、および眠気が生じたことを報告している。脳における電氣的活動の変化 (被験者 5 名を 0.02 または 0.04 ppm のメタクリル酸メチルに 5 分間曝露し、その間、軽い刺激を与えた後の EEC 変化) の域値は、0.04 ppm と報告されている。

マニトバ州 (カナダ) にある義歯技工所では、作業員 8 名の作業空間において、4.09~30.64 mg/m<sup>3</sup> の濃度のメタクリル酸メチルが測定された (Korczyński, 1998)。周辺空気中においては、3.68~38.41 mg/m<sup>3</sup> の濃度のメタクリル酸メチルが測定された (n=16)。両データは、作業員を直接取り巻いている空気と室内の他の部分の空気の間で、メタクリル酸メチルの移動が迅速に行われることを示している。メタクリル酸メチルの製造を 20~30 分にわたり行った作業員は、皮膚や粘膜の刺激症状だけでなく、眼の刺激症状も訴えている。

## 結論

メタクリル酸メチル (モノマー) に曝露された被験者で、皮膚および呼吸器への刺激性が報告されている。Nyquist *et al.* (1958) は、メタクリル酸メチル (パラフィンまたはオリーブ油中 5%) をボランティア 20 名に適用し、そのうち 18 名に、紅斑と湿疹性皮膚炎が認められたことを報告している。Karpov (1954, 1955) は、48~480 ppm (約 0.197~1.968 mg/L) の濃度のメタクリル酸メチル蒸気に 20~90 分間吸入曝露した後、気道刺激、脱力、発熱、浮動性めまい、悪心、頭痛、および眠気が生じたことを報告している。

ウサギの皮膚にメタクリル酸メチル原液を 4 時間から最長 24 時間適用した試験によって、純粋なメタクリル酸メチルは、重度の皮膚刺激症状を引き起こすことが示されている。いくつかの動物試験からは、メタクリル酸メチルが、呼吸器系に刺激を引き起こし得ることも示されている。

メタクリル酸メチルは、眼に接触すると、極めて弱い結膜刺激を引き起こすことが示されているが、EU 規制に照らしてラベル表示が必要となるほどではない。得られたデータによると、メタクリル酸メチルには、皮膚や眼に対する腐食性はない。上述のデータに基づき、

メタクリル酸メチルは、呼吸器系および皮膚に刺激性がある物質 (R 37/38) に分類される。

#### 4.1.2.4 腐食性

##### 動物のデータ

メタクリル酸メチルは、動物に対して腐食性はない。

##### ヒトのデータ

メタクリル酸メチルは、ヒトに対して腐食性はない。

#### 4.1.2.5 感作性

##### 4.1.2.5.1 動物における試験

モルモットを用いた皮膚感作試験が多数、文献で報告されている。

モルモットマキシミゼーション法を用いた Cavalier *et al.* (1981) の Magnusson Kligman 皮膚感作試験では、濃度 5% のメタクリル酸メチルで皮内感作誘導を行い、濃度 100% のメタクリル酸メチルで局所感作誘導を行った後、濃度 1% または 5% のメタクリル酸メチルで感作惹起を行った。その結果、感作率は、それぞれ 10% と 50% であった。別の Magnusson Kligman 皮膚感作試験では、50~100% の濃度のメタクリル酸メチルで陽性反応が認められているが、感作作用は認められていない。報告された陰性の結果の多くは、試験液のメタクリル酸メチル濃度が低かったことによるものである。非アジュバント試験では、陰性反応が示されている。得られた 36 件すべての試験結果の要約は、欧州化学物質生態毒性・毒性センター (ECETOC) によって公表されている (ECETOC, 1995)。

##### 4.1.2.5.2 ヒトにおける試験

###### a) 皮膚感作性

メタクリル酸メチルは、広く使われている物質であり、多くの人が吸入曝露や経皮曝露を繰り返し受けている。特定の職業環境における皮膚感作事例が数多く報告されており、そのような環境では、メタクリル酸メチルモノマーを含有する調合物が無防備の皮膚に頻回

かつ長時間にわたって接触することが慣行となっていた。単発的な症例も、一部の医療や美容の目的で使用された場合について報告されている。

感受性の高い人は、原液のメタクリル酸メチルに反復曝露されると、皮膚感作が引き起こされる可能性がある。感作の発生率は、ばらつきが大きいように思われ、不純物や安定剤などに対する反応も考慮に入れる必要がある。

### ボランティアを対象とした試験

以前にメタクリル酸メチルに接触したことがないと申告した女性ボランティア 20 名に、流動パラフィンまたはオリーブ油を媒体とした 5%メタクリル酸メチル(原液の純度および安定剤含有量についての言及なし)を用いたパッチテストが行われた。18 名が陽性反応を示し、紅斑から遅延型湿疹性皮膚炎までと、多様な皮膚反応が認められた。著者は、感作反応と刺激反応を明確に区別していない。熱硬化したアクリル樹脂(残留メタクリル酸メチルモノマーの含有率 5.2~6.4%)の小プレートを用いて、同じ被験者を対象に、追跡パッチテストが実施されたが、皮膚反応は認められなかった(Nyquist, 1958)。

ボランティア 30 名を対象に、原液のメタクリル酸メチル(ヒドロキノン 1%含有)を用いて、48 時間閉塞パッチテストが行われた。2 日後に 1 名に紅斑が認められたが、10 日目に検査を受けた 27 名には、皮膚反応は認められなかった。19 日目に、20 名を対象に、背中、前回とは別の場所に同じ手順でパッチを貼付して、感作惹起が行われた。48 時間後、2 名に陽性反応(刺激症状)が認められた。2 回目の貼付から 10 日後に、新たに 1 名に陽性反応が認められた。この 3 例目の陽性者には、皮膚領域へのリンパ球浸潤が認められた。皮膚反応が認められた 3 名のうちの 2 名に、その後、ワセリンを媒体とした 1%ヒドロキノンをを用いてパッチテストが行われたが、どのような反応も起こらなかった。ボランティア 45 名を対象に、オリーブ油を媒体とした 20%メタクリル酸メチル(安定剤を 1%含有)を用いて、48~72 時間のパッチテストが行われた(パッチは、フィンチャンバーを使用して貼付)。2、10、20、および 30 日後の検査で、皮膚反応は認められなかった。30 日後に感作惹起が行われたが、2 日後の検査で皮膚反応は認められなかった(Cavelier *et al.*, 1981)。

医学生 50 名を対象に、メタクリル酸メチル(純度および安定剤含有量についての言及なし)を含浸させたパッチ(綿球)を片方の前腕に貼付して伸縮包帯で密封し、48 時間の曝露が行われた。パッチの除去後、21 名に軽度の皮膚刺激症状が認められた。10 日後に、この 21 名を対象に、もう片方の前腕において同様の方法で曝露が行われた。48 時間後にパッチを除去した直後は皮膚反応が認められなかったが、その数時間後~4 日後に、10 名に皮膚紅斑が認められた(Spealman *et al.*, 1945)。

## 職業曝露調査

### 整形外科医

Fisher (1978)は、骨セメントを使用して接触皮膚炎を発症した外科医 2 名の事例を報告している。皮膚炎の鎮静後数週間にわたり、指の先端に、持続する灼熱感、ピリピリ感、軽微なしびれ感などの感覚異常が認められた。これらの影響の原因は不明である。曝露期間および骨セメント混合物の組成については言及されていない。

Fries *et al.* (1975)は、アクリル系骨セメントで接触皮膚炎を発症した外科医 1 名の事例を報告している。パッチテストでは、メタクリル酸メチル(純度および安定剤含有量についての言及なし)にのみ陽性反応を示した。著者は、この事例の他に、骨セメントを取り扱って皮膚炎を発症した 13 名の事例についても報告しており、パッチテストで、7 名がメタクリル酸メチル(オリーブ油中 10%、純度および安定剤含有量についての言及なし)に陽性反応を示した。

Darre *et al.* (1983)は、骨セメントで接触皮膚炎を発症した整形外科看護師 1 名の事例を報告している。パッチテストで、5%のメタクリル酸メチル(純度および安定剤含有量についての言及なし)に陽性反応を示した。接触は、ブチルゴム製手袋の使用によって防止された。これらの結果は、Vedel *et al.* (1983)によっても報告されている。

Kassis *et al.* (1984)は、骨セメントで接触皮膚炎を発症した整形外科看護師 2 名の事例を報告している。このうち 1 名の事例は、上述した Darre *et al.* (1983)によって報告された事例と同じものである。この事例では、骨セメント調製物に含まれる他の成分に対する反応は試験されていない。著者は、パッチテストに使用したモノマーの純度は不明であると述べている。もう 1 名の看護師は、背中でのパッチテストで、メタクリル酸メチル、重合開始剤、安定剤のいずれにも陽性反応を示さなかった。ただし、皮膚炎を発症した指では、原液のモノマー(純度および安定剤含有量についての言及なし)を閉塞塗布すると、24 時間後に弱い陽性反応が認められた。

Pegum and Medhurst (1971)は、アクリル系骨セメントで接触皮膚炎を発症した外科医 1 名の事例を報告している。パッチテストの結果、原液のモノマーと重合開始剤の過酸化ベンゾイル(ワセリン中 10%)に対して陽性を示した。安定剤であるジメチル-*p*-トルイジン(ワセリン中 2%)およびアスコルビン酸(2%水溶液)を用いたパッチテストは、ともに陰性であった。

### 歯科医および歯科技工士

歯科技工士の手皮膚炎発生率を調査する目的で行われたアンケートで、回答した歯科技工

士 106 名のうち、19%が手の刺激症状を申告し、アトピー性皮膚炎の発生率は 15%であった。手皮膚炎を発症したと回答した歯科技工士の半数に、アクリルモノマーの液体を取り扱う際に防護用手袋を着用しなかったという問題が見られた。皮膚に生じた症状は軽度であったと思われる。4名の歯科技工士が、メタクリル酸メチルによる手のアレルギー性接触性湿疹を申告した。刺激性の湿疹を発症した 7 名が、臨床試験に参加した。いずれも、パッチテストでアクリルモノマーに対して陽性反応を示さなかった。メタクリル酸メチルの接触アレルギーについて、著者は、モノマーを取り扱う歯科技工士における発生頻度は比較的低く、おそらく 10%未満であると結論づけている。認められた皮膚反応には、アクリル調製物中の別の成分が関与している可能性もあり、皮膚のトラブルは、手を適切に保護することで解決される可能性がある (Estlander *et al.*, 1984)。

メタクリル酸メチルなどのアクリルモノマーを含有する組成物を取り扱っている、歯科技工士、テクニカルアシスタント、および学生からなる集団(293名)に対し、アンケート調査が行われた。81%が、皮膚を保護せずに、日常的にアクリルモノマーを取り扱っていた。17%が、手の皮膚炎を発症中である、あるいは過去に局所的な皮膚のトラブルを経験したことがあると回答した。25%が、その他の指の症状、しびれ感、白化、冷感、および疼痛を経験していた。アクリルモノマーを取り扱う頻度や従事した期間に比例して、症状の発生頻度の増加が見られた。アクリル樹脂に対するアレルギーがあると診断されたことがあると回答したのは、2%に過ぎなかった。皮膚炎を発症中の人では、小児期にアトピー性の皮膚病を発症したことがあるとの回答が得られたか、または、皮膚炎を発症していない人よりも、アレルギー性鼻炎や結膜炎の罹患率が高かった。それらの皮膚反応におけるメタクリル酸メチルの役割は、不明確なままである (Rajaniemi and Tola, 1985)。

歯科技工士および学生で、歯科材料などでメタクリル酸メチルを取り扱った経験のある人とない人の両方 (175 名) を対象に、2%のメタクリル酸メチルによるパッチテストが行われた。陽性反応は認められなかった (Marx *et al.*, 1982)。

歯科用補綴物を取り扱って職業性の手の接触皮膚炎を発症した 4 名の事例が、Kanerva *et al.* (1993) による 1974~1992 年の調査で報告されている。このうち 3 名が、メタクリル酸メチル(ワセリン中 1~10%)のパッチテストで陽性反応を示した。アクリル酸ブチル、アクリル酸エチル、およびメタクリル酸ヒドロキシプロピルとの同時感作も認められた。

Fisher (1954, 1956) は、自己硬化性メタクリル樹脂調製物を取り扱ったことに起因して手皮膚炎を発症した、歯科医または歯科技工士 4 名の事例を報告している。両公表物とも、同じ事例について報告している。パッチテストで、4 名とも、モノマー(純度および安定剤含量についての言及なし)、自己硬化性モノマー調製物、および自己硬化したディスクに対し、陽性反応を示した。熱硬化したポリマーやポリマー粉末のパッチテストでは、反応を示さ

なかった。

モノメタクリル酸エステル、ジメタクリル酸エステル、および過酸化ベンゾイルを含有する新素材を使用した、歯科医 1 名の事例が報告されている。パッチテストで、1%メタクリル酸メチルと 0.5%過酸化ベンゾイルには陽性反応を示さなかったが、新素材(樹脂)には陽性反応を示した。(Riva et al., 1984). また、試験した 2 種類の樹脂の成分であるジメタクリル酸トリエチレングリコールに対しても、陽性反応を示した(Riva et al., 1984)。

手皮膚炎を発症している歯科技工士または歯科医 46 名を対象に、メタクリル酸メチルおよびその他のメタクリル酸エステルまたはアクリル酸エステルに対するアレルギー性接触皮膚炎の試験が行われた。モノマー(ワセリン中 10%または 2%)のパッチテストが行われた。4 名がメタクリル酸メチルに陽性反応を示した。メタクリル酸メチル以外のメタクリル樹脂またはアクリル樹脂との同時感作が認められた(Kanerva et al., 1988)。

さまざまなアクリル(またはメタクリル)樹脂と他の成分からなる歯科用複合樹脂によってアレルギー性接触皮膚炎を発症している歯科看護師 6 名と歯科医 1 名を対象として、数種類のアクリル(またはメタクリル)樹脂のパッチテストを行った。7 名中 2 名がメタクリル酸メチル(ワセリン中 2~10%、原液の純度 99.5%、安定剤含量についての言及なし)に陽性反応を示し、他のいくつかの被験物質にも陽性反応を示した(Kanerva et al., 1989)。

Van Ketel(1977)は、接触皮膚炎を発症した歯科医 1 名の事例を報告している。当該歯科医は、歯科用樹脂(化学的組成についての言及なし)の調製に使用した触媒に陽性反応を示したが、メタクリル酸メチル(ワセリン中 10%)のパッチテストでは陽性反応を示さなかった。

慢性手湿疹を罹患した歯科技工士 2 名の事例では、メタクリル酸メチル(ワセリン中 5%)およびジメタクリル酸エチレングリコール(ワセリン中 2%)のパッチテストで陽性反応が示された。うち 1 名は、触媒の p-トリルジエタノールアミンと、架橋剤のジメタクリル酸トリエチレングリコールおよびジメタクリル酸テトラエチレングリコールにも陽性反応を示した。2 名とも、安定剤のヒドロキノンモノベンジルエーテル(ワセリン中 1%)には、陽性反応を示さなかった(Farli et al., 1990)。

Kanerva et al.(1992)は、歯科用アクリル樹脂素材に曝露された歯科医 1 名の事例を報告している。当該歯科医は咽頭炎を発症したが、喘息、鼻炎または結膜炎の症状は、いずれも職業的なものとしては認められなかった。メタクリル酸メチル(ワセリン中 2%)など、アクリル樹脂やメタクリル樹脂 30 種類のパッチテストで、18 種類の樹脂に陽性反応を示した。

以前にメタクリル酸メチルやアクリル酸メチルに曝露されたことのある被験者を対象に行われたパッチテストについて、結果の要約が公表されており(Kanerva et al., 1997)、それに

よると、被験者の7.4%で陽性反応が認められた。

歯科用材料または嫌気性シーラントのいずれかに曝露され、アクリル酸エステルに職業的に感作された疑いのある患者82名を対象に行われた調査で、11名が5年にわたりアクリル酸エステルに感作されていたことが確認された。パッチテストで、1名がメタクリル酸メチル(ワセリン中5%)に陽性反応を示した(Guerra *et al.*, 1993)。

### その他の職業曝露

7名の作業者が、自硬性アクリルシーラント(組成不明)に曝露されて、手皮膚炎を発症した。パッチテストでは、未重合のシーラント(原液)に7名とも陽性反応を示し、メタクリル酸メチル(メチルエチルケトン中1%)に2名が陽性反応を示した(Magnusson and Mobacken, 1972; Mobacken, 1983)。

皮膚の保護をせず、仕事で嫌気性シーラントを使用し、皮膚炎を発症した患者6名を対象に、各種モノマーに対する接触アレルギー反応が調べられた。パッチテストで、6名中3名がメタクリル酸メチル(ワセリン中10%)とメタクリル酸ヒドロキシエチル(ワセリン中2%)に陽性反応を示し、このうち2名は、ジメタクリル酸エチレングリコール(ワセリン中1%)にも陽性反応を示した。各モノマーの純度および安定剤含有量については言及されていない。安定剤や重合開始剤に対する反応は、調べられていない(Condé-Salazar *et al.*, 1988)。

メタクリル酸メチルを主成分とする2種類の工業用シーリング剤を取り扱っている従業員20名(取扱い期間:1ヵ月~5年間)と、ボランティア56名を対象に行われたアレルギー性接触皮膚炎を評価する臨床試験では、接触皮膚炎のいかなる徴候も認められなかった。両シーリング剤の閉塞パッチテストと非閉塞パッチテストも行われた。なお、両シーリング剤の組成について詳細には言及されていない(Pasricha and Gupta, 1985)。

Mikulecký *et al.*(1962)は、メタクリル酸メチル(1%または5%、原液の純度と安定剤含有量についての言及なし)に職業曝露され、軽微な皮膚反応が認められた4名の事例を報告している。この皮膚反応が刺激性のものであったのか、アレルギー性のものであったのかは不明である。

## 患者

### 義肢装着患者

関節形成術では、メタクリル酸メチル含有骨セメントが広範に使用されているが、義肢を

装着した患者でメタクリル酸メチルへの感作が起こることは、極めてまれであるように思われる。これは、義肢による適用では、皮膚における抗原提示細胞との遭遇が回避されることから、理解できるものである。

Fisher(1986)は、義肢を装着している患者において感作が起こるとしても、極めてまれであると述べている。

Monteny *et al.*(1978a)は、股関節形成術を受けた患者に認められる心血管反応を、補体系が関与して生じ得る免疫反応に関連づけて検討した。患者 25 名について、溶血性補体成分 3 および 4 の血清中濃度の変化がモニターされた。骨セメントを注入しても、補体は活性化しなかった。フルニトラゼパム、フェンタニル、またはパンクロニウムで麻酔した場合にのみ、骨セメントを注入する前に、補体系が有意に活性化された。

Monteny *et al.*(1978b)は、股関節形成術を受けた患者 42 名を対象としたパッチテストで、オリーブ油中 20%または 40%のメタクリル酸メチルに対し、1 名が陽性反応を示したことを報告している。2~5%のメタクリル酸メチル溶液を使用して行われたパッチテストに対しては、反応が認められなかった(メタクリル酸メチル原液の純度と安定剤含有量についての言及なし)。

Foussereau *et al.*(1989)は、人工膝関節形成術を受けた患者 1 名が、パッチテストにおいて、メタクリル酸メチル(ワセリン中 2%)に陽性反応を示したことを報告している。人工膝関節の他の成分(安定剤、重合開始剤など)や抗生物質に対しては、いずれも反応は示されなかった。

Romaguera(1985)は、外科的補綴物に対して不適合反応が認められた患者にパッチテストを実施し、メタクリル酸メチル(ワセリン中 2%)の他、いくつかのアクリル酸エステルまたはメタクリル酸エステルに対し、陽性反応を示したことを報告している。また、Romaguera *et al.*(1990)は、義肢に対して湿疹性アレルギー性接触皮膚炎を発症した患者の事例を報告している。パッチテストで、メタクリル酸メチル(ワセリン中 2%)など、いくつかのメタクリル酸エステルだけでなく、重クロム酸カリウムとコバルト塩にも陽性反応を示した。

Casati *et al.*(1986)は、関節形成術を受け、さまざまな薬物療法と輸血を受けた喘息患者において、血圧の急落と気管支痙攣を伴う全身性アナフィラキシー反応が見られた事例をとりあげており、それは、使用された骨セメントに由来する血中メタクリル酸エステルが原因であると述べている。著者は、自身の経験から、このアナフィラキシー反応が極めてまれにしか起こらない事象であることを認めている。

Romaguera *et al.*(1985)は、人工股関節に起因する骨髓炎の患者 1 名が、パッチテストでメタ

クリル酸メチル(石油エーテル中 2%)に対して陽性反応を示したことを報告している。

### 歯科患者

Bradford and Sheff(1948)は、メタクリル酸エステルが含まれた義歯に起因して、粘膜骨膜の炎症を起こした患者 1 名の事例を報告している。義歯素材を用いた皮膚試験で、適用後 48 時間で皮疹が生じた。この皮疹は、必ずしもメタクリル酸メチルに起因しているとは限らず、機械的影響による可能性もある。これと同様の機械的影響は、Fisher(1954)の試験で、患者の前腕に別の不活性素材を貼付・剥ぎ取った場合にも認められている。

Fisher(1954)は、アクリル樹脂製義歯に起因して口内炎を発症した患者 20 名を対象として検査を実施した。1 名がメタクリル酸メチル(純度および安定剤含有量についての言及なし)のパッチテストで陽性反応を示し、アレルギー性過敏症と診断された。

Kanzaki *et al.*(1989)は、義歯中に大量に残存したメタクリル酸メチルによって接触性口内炎を発症した事例を報告している。その患者は、パッチテストにおいて、メタクリル酸メチル(アセトン中 0.1~5%)に対して陽性反応を示した。

義歯素材の使用によって口腔灼熱感症候群を発症した患者 4 名の事例が報告されている。パッチテストの結果、2 名についてはアレルギーを特定できなかったが、1 名がメタクリル酸メチル(ワセリン中 25%、原液の純度および安定剤含有量についての言及なし)に、もう 1 名がエポキシ樹脂に、それぞれ陽性反応を示した(Van Joost *et al.*, 1988)。

Bäuerle(1982)は、歯科補綴物による不快感を訴え、メタクリル酸メチル(オリーブ油中 10%、原液の純度についての言及なし)のパッチテストで陽性反応を示した患者 4 名の事例を報告している。臨床所見では、口腔粘膜には特に変化は見られなかった。

Nealey and Del Rio(1969)は、部分義歯の製作に使用された自硬化性アクリル樹脂に対するアレルギー性接触性口内炎を発症した患者 1 名の事例を報告している。パッチテストでは、メタクリル酸メチルモノマーか、それに添加されていた化合物に対する陽性反応が示された(パッチテストに用いたモノマーの正確な組成や濃度について言及されていない)。

Crissey(1965)は、義歯素材によって口内炎を発症した患者に実施したパッチテストで、4 名がメタクリル酸メチル(純度および安定剤についての言及なし)に陽性反応を示したことを報告している。

口腔灼熱感症候群の患者で義歯を装着している 53 名を対象として、義歯素材の配合物に対する潜在的アレルギーを検討する試験が行われた。パッチテストで、2 名がメタクリル酸メ

チル(ワセリン中 30%、原液の純度および安定剤含有量についての言及なし)に陽性反応を示した。この2名では、ヒドロキノン(ワセリン中 1%)、*p*-フェニレンジアミン(ワセリン中 1%)、ジメチル-*p*-トルイジン(ワセリン中 30%)、およびその他の試験物質(義歯中に存在する可能性のある金属塩など)に対しては、いずれも反応が認められなかった(Kaaber *et al.*, 1979)。

義歯によって口内炎を発症した患者 131 名のパッチテストで、1 名が原液のモノマー(化学的性質についての言及なし)に、10 名が過酸化ベンゾイル(10%)に、それぞれ陽性反応を示した。著者によれば、どちらの陽性反応も、アレルギー性ではなく刺激性の反応である可能性がある(Marx *et al.*, 1982)。

Corazza *et al.* (1992)は、歯科補綴物によって口内炎を発症した患者において、メタクリル酸メチルモノマー(ワセリン中 25%および 2%)のパッチテストで 30 日間、陽性反応が持続した事例を報告している。

### 人工爪の使用

Fisher *et al.* (1957)は、メタクリル酸メチルのモノマーやポリマー調製物を装飾用人工爪として使用後、爪炎、爪囲炎、および皮膚炎を発症した 4 名の事例を報告している。パッチテストで、4 名とも液体モノマーに陽性反応を示した。パッチテストに使用したモノマーの組成については言及されていないが、おそらくは開始剤などの物質を含有する調製物の液体成分であったと考えられる。

同じ著者が、メタクリル酸メチルを含有する人工爪調製物(組成についての詳細は不明)の使用後、重篤な反応が起こった患者の事例を報告している。患者には、腫脹、発赤、疼痛、指の感覚異常、および指の爪の喪失が認められた。メタクリル酸メチル(オリーブ油中 5%)のパッチテストは、陽性であった。患者には、6 年後も爪は再生されておらず、依然として爪周囲の組織の浮腫と指先の感覚異常も残っていた(Fisher, 1980a)。

Marks *et al.* (1979)は、モノマーを含有する人工爪調製物を使用して皮膚炎を発症した 50 歳の女性の事例を報告している。パッチテストで、メタクリル酸メチル、メタクリル酸エチル、およびメタクリル酸 *n*-ブチル(いずれもモノマーで、ワセリン中 5%)に陽性反応を示した。原液の純度および安定剤含有量については言及されていない。

Nealey and Del Rio (1969)は、自硬化性義歯素材に対する接触皮膚炎を発症している患者 1 名の事例を報告している。患者は以前、人工爪調製物を使用して同様の皮膚反応が起こしたことがあった。

人工爪調製物を使用して皮膚炎を起こした患者 4 名の事例が報告されている。メタクリル酸メチル(ワセリン中 1%、原液の純度および安定剤含有量についての言及なし)のパッチテストで陽性反応を示した。4 名とも、メタクリル酸 n-ブチルとメタクリル酸エチルのどちらにも交差反応を示さなかった(Maibach *et al.*, 1978)。

Condé-Salazar *et al.*(1986)は、人工爪の製造と取り付け作業に 6 ヶ月間従事した女性 1 名の事例を報告している。この女性の両手には、皮膚の乾燥とひび割れが認められた。人工爪調製物に含有されるいくつかの成分についてパッチテストが行われ、プライマー(訳注:人工爪取り付け時に用いられる接着剤)に対して重度の反応が認められ、メタクリル酸メチル(ワセリン中 10%)に対して軽微な反応が認められた。

### その他の事例

Meding and Ringdahl(1990)は、補聴器に残留するモノマーのメタクリル酸メチルによって皮膚炎を起こした患者 22 名の事例を報告している。パッチテストで、メタクリル酸メチル(ワセリン中 2%、原液の純度および安定剤含有量についての言及なし)に対し、4 名が陽性反応を示した。

Guill and Odom(1978)は、補聴器に残留する大量のメタクリル酸メチルによってアレルギー性接触皮膚炎を発症した患者 1 名の事例を報告している。パッチテストでは、メタクリル酸メチル(オリーブ油中 10%、原液の純度および安定剤含有量についての言及なし)に対し、陽性を示した。

Grimalt and Romaguera(1975)は、靴による皮膚炎の患者 45 名におけるパッチテストで、3 名がメタクリル酸メチル(試験液の濃度と溶媒、原液の純度と安定剤含有量についての言及なし)に陽性反応を示したことを報告している。

Kuzelová *et al.*(1985)は、メタクリル酸メチルに職業曝露され、アレルギー性湿疹を発症している患者 3 名[曝露濃度範囲 30~300 mg/m<sup>3</sup>(7.2~72 ppm)、平均曝露期間 10 年]の事例を報告している(要約のみで、これ以上のデータなし)。

Kanerva and Verkkala(1986)は、メタクリル酸メチルに対するアレルギーを有する患者 2 名の免疫組織化学的プロファイルを示している。免疫学的変化は他のアレルゲンによるものと同様であったが、試験の詳細はほとんど示されていない。

### 交差反応性

皮膚を保護せずに嫌気性シーラントを扱い、ジメタクリル酸ポリウレタンに感作されてい

る患者 1 名で、メタクリル酸メチルとの交差感作性が報告されている。患者は、メタクリル酸グリシジルとメタクリル酸エチルにも反応を示した(Dempsey, 1982)。メタクリル酸メチルとの交差反応性は、メタクリル酸ヒドロキシエチルに感作された検査技師(Mathias *et al.*, 1979)と、人工爪によってメタクリル酸ヒドロキシエチル、メタクリル酸エチル、メタクリル酸プロピルおよびメタクリル酸イソプロピルに感作された患者(Fisher, 1980b)でも報告されている。一方、市販の粘着テープによってアクリル酸 2-エチルヘキシルまたは N-tert-ブチルマレインアミド酸に感作された患者(Jordan, 1975)と、アクリル系シーラントによってジメタクリル酸ポリエチレングリコールに感作された患者(Mathias and Maibach, 1984)では、メタクリル酸メチルとの交差感作性は認められていない。また、アクリル酸ウレタンとトリアクリル酸ペンタエリスリトールを含有する印刷用インキに感作された労働者(Nethercott, 1978; Nethercott *et al.*, 1983)と、トリアクリル酸トリメチロールプロパン、トリアクリル酸ペンタエリスリトール、エポキシジアクリレートを含有する印刷用インキに感作された労働者(Björkner and Dahlquist, 1979)でも、メタクリル酸メチルとの交差感作性は認められていない。

ドイツの皮膚科病院の団体の一つである Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK)から、1992～1995年に4,221名の患者に実施されたパッチテストの結果が報告されている。1.2%(51名)が、メタクリル酸メチル(ワセリン中 2%)に陽性反応を示した。1996年にIVDKにより、さらに1,161名に実施されたパッチテストでは、0.8%(歯科技工士4名を含め9名)がメタクリル酸メチルに陽性反応を示した。なお、患者の職業については、ごく一部の患者についてしか言及されていない(IVDK, 1997)。

## b) 呼吸器感作性

メタクリル酸メチルへの曝露によって、呼吸器への刺激が引き起こされることが分かっているが、少数の症例調査で、メタクリル酸メチルへの曝露と職業性喘息との関連性が検討されている。

Burchman and Wheeler(1976)は、メタクリル酸メチルが使用される手術室のスタッフに、浮動性めまい発作、呼吸困難、悪心、嘔吐が引き起こされたことを報告している。メタクリル酸メチルの空気中濃度、作業慣行、他の化学物質に曝露された可能性については、詳しく言及されていない。

メタクリル酸メチルを使う作業をしていた歯学部 2 年の学生 1 名に、長期にわたる喘息の増悪が認められた。喘息の増悪は、吸入による誘発試験によって裏付けられた。歯学部の学生 502 名を対象に、既往歴と、研究室での通常の活動に伴って起こる症状について、選

択肢式アンケートによる調査が行われた。曝露された学生のうち、6%が、メタクリル酸メチルを使った作業に伴う呼吸器症状を申告し、5%が、高速ドリルを使った作業中の呼吸器症状を申告した。呼吸器症状を申告した学生の80%に、喘息かアレルギー性鼻炎のいずれかの既往歴があった。1%未満の学生が、他の物質による症状を申告した(Andrews *et al.*, 1979)。

Rohm and Haas (1981)は、Rohm and Haas社の米国ノックスビル工場の労働者を対象として、呼吸器の健康状態を検査した。検査内容には、呼吸器症状と喫煙歴に関する自己記入式アンケート、肺機能テスト、胸部 X-線撮影が含まれていた。この工場の労働者 826 名のうち 780 名が参加を志願し、このうち 68 名がメタクリル酸メチルに曝露されていた。この少数のサブコホートにおいては、肺機能の臨床的異常の証拠は認められなかった。

最初の調査(Rohm and Haas, 1981)で設定されたサブコホート(メタクリル酸メチルへの曝露歴があり、喫煙経験のなかった労働者 17 名)の追跡調査の中で、引き続きノックスビル工場 で働いていた 11 名について、肺機能検査が再度実施された。その結果、同工場では、メタクリル酸メチルに曝露された労働者でも、肺機能は正常であることが確認された(Monroe *et al.*, 1981)。

Schwartz *et al.* (1989)は、嗅覚機能に関する調査を行い、Rohm and Haas 社の、アクリル酸エステルやメタクリル酸エステルを製造している工場の労働者 731 名を対象として、検査を行った。調査では、ペンシルベニア大学臭気同定検査(University of Pennsylvania smell identification test, UPSIT)が実施され、また、交替勤務と作業内容に関するアンケートが行われた。最初に横断的有病率の検討が行われたが、化学物質への曝露と嗅覚検査のスコアとの間に関連性は認められなかった。その後、UPSIT のスコアが年齢別で 10 パーセンタイル値以下の労働者 77 名と、年齢、性別、および民族を整合させた 77 名の対照群の労働者で、コホート内症例対照研究が行われ、曝露の蓄積的影響が評価された。累積曝露量と嗅覚機能障害との間に関連性が認められ、この関連性は曝露量依存적であるように思われた。労働者全員および喫煙経験のない労働者の曝露のオッズ比は、ロジスティック回帰分析を用いて、それぞれ 2.8 と 13.5 と算出された。嗅覚機能障害と、最後の曝露以降の経過時間との間に、オッズ比の低下が認められることから、影響が可逆性であることが示唆される。この調査からは、アクリル酸エステルやメタクリル酸エステルへの曝露と、嗅覚機能の低下との間に関連性があることが示唆されるが、認められた変化は、臨床的というよりはむしろ生理的なものであった。この調査の全体としての意義は不明である。

メタクリル酸メチル(95 ppm 以下)とスチレンに混合曝露された男性 454 名(曝露群)と、どちらの化学物質にも曝露されていない男性 683 名(対照群)を対象に、工業労働者の呼吸器症状が調査された(Jedrychowski, 1982; Jedrychowski *et al.*, 1982)。労働者の評価は、胸部症状

に関する標準的な問診と肺機能検査[1 秒間努力呼気量(FEV<sub>1</sub>)の測定]によって行われた。慢性的な胸部症状の有病率は、曝露群と対照群で差はなかったが、肺閉塞の発症頻度は、曝露群では対照群の 2 倍であった。意外にも、肺閉塞を発症している労働者の大部分には、慢性的な胸部症状が見られなかったが、混合曝露であるため、影響の原因を一つの化学物質に帰することはできないと考えられる。

ポーランドの化学工業に従事する男性 4,717 名を対象に、標準的なアンケートと肺活量測定による調査が行われた。化学工場で使用されている化学物質の種類との関連を検討しながら、慢性気管支炎、気管支喘息、および気管支閉塞症候群の有病率が調べられた。予想されたとおり、高齢者と喫煙者では、慢性気管支炎、気管支喘息、および気管支閉塞症候群の有病率が高かった。気管支喘息および気管支閉塞症候群の発現率は、いずれも化学工業従事者の集団の方がポーランドの一般集団より高かったが、慢性気管支炎の発現率は、両集団で同等であった。著者は、調査において高頻度で肺症状が認められたのは、化学工業労働者のあるグループがスチレン、ベンゼン、およびメタクリル酸メチルに曝露されていたためと結論づけている(Jedrychowski and Fonte, 1984)。これらの化学物質への曝露が混合曝露であるため、認められた影響の原因をいずれか一つの化学物質に帰することはできない。

30～60 分間の曝露を受けない時間を挟んで、62～601 ppm の濃度のメタクリル酸メチルに約 20 分間曝露される間欠的曝露を恒常的に受けている床張り工 10 名の調査では、いずれも肺機能の変化は認められなかったが、3 名が鼻や喉の刺激症状を訴えた(Lindberg et al., 1991)。

Lozewicz et al.(1985)は、メタクリル酸メチルへの曝露に関連した感作の事例を 2 件報告している。1 件は、トレイに補綴物を調製する際にメタクリル酸メチルを使用した歯科助手(40 歳)の事例である。職業曝露に関連した喘息症状が認められ、誘発試験で即時型喘息反応が引き起こされた。喘息反応が、免疫学的機序によるものか、メタクリル酸メチルの刺激作用によるものかは、示されていない。もう 1 件は、52 歳の鉄道ケーブル接続工の事例で、長い喫煙歴があり、かつメタクリル酸メチルを含有するアクリル硬化系組成物を使用していた。メタクリル酸メチルへの曝露に伴い、頭痛、発汗、疲労の症状が起こったが、咳や喘鳴の発作はあまり起こらなかった。この 2 つの事例は、メタクリル酸メチルへの曝露と臨床症状との関連性を示すものであるが、呼吸器感作の発生との関連性について結論を導くことはできない。

整形外科手術室勤務歴が 11 年で、1 日の喫煙本数は 10～20 本の手術室看護師(56 歳、女性)の事例が報告されている。この間、看護師は定期的に骨セメントを取り扱っており、近年 7 年間は週に 12 回前後、混合物の調製を行っていた。液状のメタクリル酸メチルを使用して

調製する新しいセメントを取り扱うようになってから、喘鳴と息切れを伴う持続性の咳を特徴とする呼吸器症状を発症した。症状と作業との関連が明らかであった。メタクリル酸メチルによる誘発試験で、遅発型喘息反応が認められた。喘息症状は、一時的に高濃度のメタクリル酸メチル蒸気に曝露されたことによるものであった。業務を外れているときに行った肺機能検査では、正常な結果が得られている (Pickering *et al.*, 1986)。

整形外科手術室看護師(39歳、女性)が、人工関節の密閉用セメントを混ぜているときに、呼吸困難を発症した。その看護師は以前より、鼻炎、結膜炎、発作的な「悪寒」の症状を訴えていた。肺活量測定と胸部 X 線では正常であった。メタクリル酸メチル含有セメントへの誘発的曝露を実施すると、曝露後 30 分以内に、1 秒努力呼気量が 25% 低下した。β<sub>2</sub>-ミメティクス (β<sub>2</sub>-mimetics) の投与により、呼吸は正常に戻った。気管支反応試験で、喘息患者に特有の、アセチルコリンに対する陽性反応が認められた (Reynaud-Gaubert *et al.*, 1991)。したがって、メタクリル酸メチルが、非特異的な刺激による機序以外で作用を示すと結論づけることはできないと考えられる。

Savonius *et al.* (1993a) は、メタクリル酸メチルへの曝露と関連付けられた呼吸器感作の事例を 3 件報告している。原著で使用された命名法に混乱があり、報告事例では、メタクリル酸メチルではなくシアノアクリル酸メチルに曝露されたと示されていた。しかし、3 件の報告事例がメタクリル酸メチルに曝露されたものであることを明記した正誤表が、その後、著者によって出されている (Savonius *et al.*, 1993b)。患者 M1 (48 歳、女性) は、プレート彫刻中に接着剤 (組成不明) を使用していてメタクリル酸メチルに曝露したとされており、呼吸促迫 (作業中)、緊張、くしゃみ、鼻漏、および息詰まりが起こったことが報告されている。症状との関連があるとされた接着剤による誘発試験で、最大呼気流量 (PEF) 値が最大 24% 低下し、また、使用する接着剤をシアノアクリレート系のものに切り替えても、症状が持続した。患者 M2 (32 歳、男性) は、聴覚機器の組立に従事していて、曝露室で「メタクリル樹脂の小片」の研磨作業をさせると、PEF 値の小幅な低下 (最大 15%) が認められた。患者 M3 (46 歳、女性) は、歯科技工士として約 20 年の勤務歴があった。両手の尺骨側に感覚異常が認められたが、皮膚炎は発症していなかった。その後、喉のむずがゆさ、あくび、咳、疲労、および胸部圧迫感が生じ、これらの症状は、病欠と休暇を取っている間に沈静化した。作業に復帰して 1 週間も経たずに再発した。「メタクリル樹脂の粉末および液体」への職業曝露を模擬的に 30 分間行ったところ、PEF 値は最大 26% 低下した。「メタクリル樹脂」に対する皮膚プリック試験は、陰性であった。この事例報告では、「メタクリル樹脂の液体」への職業曝露と、認められた呼吸器症状との間に、関連があるように思えるが、示されたデータからは、症状がメタクリル酸メチルへの曝露によるものであると結論づけることはできない。したがって、Savonius *et al.* (1993a,b) で報告されている 3 件の事例から入手できるデータを考察しても、メタクリル酸メチルによる呼吸器感作の十分な証拠を示すことは

できない。

8時間時間加重平均(TWA)で0.4~112 ppmの濃度のメタクリル酸メチルに曝露された男性労働者32名のうち、6名が頻繁な咳と痰を、4名が喉の刺激症状を訴えた。症状を訴えた10名は、いずれも高濃度(5~112 ppm)で曝露を受けていた(Mizunuma *et al.*, 1993)。ただし、100 ppmを超える高濃度のメタクリル酸メチルへの短期曝露が、この職場の全労働者で観察されたかどうかについては、この文献では言及されていない。

North West Lung Centre(英国マンチェスター)の Pickering *et al.*によって、ICI社のアクリル工場(英国ダーウェン)でアクリル樹脂(ポリメタクリル酸メチル)シートと液体メタクリル酸メチル複合材の製造に従事する労働者を対象として、2つの調査が行われた(ICI, 1993)。この工場では労働者の離職率が低く、過去数年間におけるメタクリル酸メチルへの曝露濃度が8時間TWAで100 ppmと高いことが、ICI社より報告されている。最初の調査は、全労働者412名のうち384名(89.1%)を対象とした横断調査で、肺機能の評価(簡易肺活量測定器による、FEV<sub>1</sub>とFVCの測定)と健康に関するアンケート調査が行われた。2番目の調査は、最初の調査でデータが得られなかった労働者、退職者、および最初の調査で作業に関連した呼吸器症状が2つ以上認められた労働者を対象として行われた追跡調査である。

最初の調査では、既往歴と最大呼気流量(PEF)測定値から職業性喘息が示唆される被験者が1名確認されている。また、特に一過性に高濃度のメタクリル酸メチルに曝露された後に、眼および呼吸器系の刺激症状が、多数の被験者で報告されている。

2番目の調査(Pickering *et al.*, 1993)では、最初の調査でデータが得られなかった労働者の中に、呼吸器感作の証拠が認められた者はいなかった。退職者(総数140名)のうち83名(59.3%)が追跡調査に参加したが、これは被験者にできる人の数の80%に相当した。被験者の調査は、呼吸器の健康に関するアンケートと肺活量測定によって行われた。これらのデータから、退職者にも、最初の調査で同工場の現役の労働者に認められたものと同様の、業務に関連した呼吸器症状が認められることが分かった。著者は、退職者1名について、メタクリル酸メチルに対する呼吸器感作が成立していると判断した。しかし、報告されているこの退職者の臨床症状は、発症しやすい状態を誘発し得る呼吸器刺激物質への曝露によって、肺炎が引き起こされたことを示唆している。2つの調査結果は、メタクリル酸メチルが呼吸器感作物質として作用しているという確かな証拠にはならないが、高濃度では急性呼吸器刺激性があるという明らかな証拠になる。

Piirilä *et al.* (1998)は、歯科医療従事者は、アクリル酸エステルによって、おそらくIgE介在性ではない呼吸器過敏症が引き起こされる可能性があるとして述べている。歯科医療では、3つのグループのアクリル酸エステルが重要である。すなわち、(a)メタクリル酸メチル(MMA)、

2-メタクリル酸ヒドロキシエチル(2-HEMA)などの単官能基のメタクリル酸エステル、(b)ジメタクリル酸エチレングリコール(EDGMA)、ジメタクリル酸トリエチレングリコール(TREGDMA)などの多官能基のメタクリル酸エステル、(c)2,2-ビス(4-(2-ヒドロキシ-3-メタクリロキシ)フェニル)プロパン(BIS-GMA)、ジメタクリル酸ウレタンなどのアクリル酸プレポリマーやメタクリル酸プレポリマーである。メタクリル酸エステル混合物に曝露された12名の事例が報告されている。10名がさまざまなメタクリル酸エステル混合物に曝露され、2名がメタクリル酸メチルに曝露されていた。いずれもプリック試験は陰性であり、12名中5名のみに総IgEの上昇が認められた(>100 kU/L)。アクリル酸エステルへの平均曝露期間は22年、呼吸器症状が発症してからの期間は8年であった。メタクリル酸メチルに曝露された患者2名のうち1名では、IgEが上昇(200 kU/L)し、最大呼吸流量(PEF)のモニタリングで強い反応が認められた。また、臨床症状として、喘息、鼻炎、および咽頭炎が認められた。メタクリル酸メチルに曝露されたもう1名では、喉頭炎のみが認められ、先の患者で認められたパラメータの変化は認められなかった。報告事例の数が少ない理由の一つに、症状が発現するまでの曝露期間が長いことがあるかもしれないと述べられている。

## 要約

高濃度のメタクリル酸メチルへの急性職業曝露については、曝露を受けた労働者の一部に呼吸器刺激症状が引き起こされると認識されており、このことは、上述した調査や事例報告によって確認されている。1件の事例報告(Pickering *et al.*, 1986)には、メタクリル酸メチルによる誘発試験で遅延型喘息反応が認められたことが報告されており、このことから、メタクリル酸メチルが呼吸器感作を引き起こし得ることが示唆される。メタクリル酸メチルに曝露された患者2名のうち1名で、呼吸器過敏症の臨床徴候が認められている(Piirilä *et al.*, 1998)。

### 4.1.2.5.3 感作性に関する結論

特定の職業環境における皮膚感作の事例が数多く報告されている。それらの環境では、モノマーを含む組成物が無防備の皮膚に頻回かつ長時間にわたって接触することが慣行となっていた。文献では、アクリル系骨セメントの注入を受けた患者、補聴器装着患者、および人工爪の使用者における感作の事例が報告されている。モルモットを用いた皮膚感作試験における感作率からは、陽性であることが示されている。メタクリル酸メチルは、実験動物に対して中等度～強い感作性があると結論づけられている。メタクリル酸メチルは、R43(皮膚接触により感作を引き起こすことがある)に分類される。

少数の症例調査では、メタクリル酸メチルへの曝露が職業性喘息と結びつけられて検討されている。報告されているのは、気道刺激に起因している可能性が最も高い即時型反応についてのみである。少数の事例で、免疫学的機序の関与が推論されているが、ほとんどの事例は、呼吸器感作を引き起こす機序は関与しておらず、刺激性の反応に起因して発症しているように思われる。メタクリル酸メチルがヒトにおける呼吸器感作物質であるという確かな証拠はないと、結論づけられている。したがって、リスク警句を R 42(訳注:吸入により感作を引き起こす恐れがある)とすることは是認されないが、気道刺激による非特異的な喘息反応を生ずる可能性を除外することはできない。ヒトの保護のためには、R 37(訳注:呼吸器系に刺激性がある)と表示することで十分であると思われる。

#### 4.1.2.6 反復投与毒性

##### 4.1.2.6.1 動物における試験

###### 吸入試験で認められた気道への影響

F344/N ラットおよび B6C3F1 マウス(雌雄各 5 匹/群)を、0、500、1,000、2,000、3,000、もしくは 5,000 ppm のメタクリル酸メチルに、1 日 6 時間を 1 回として 11 日間に 10 回曝露した試験が報告されている(NTP, 1986)。体重測定が繰り返し行われ、生残した全被験動物について剖検が行われた。各群 1 匹または 2 匹の雄マウスを対象に(ラットについては言及なし)、心臓、肺、腎臓、唾液腺、乳腺、および鼻部の組織学的検査が行われた。ラットでは、試験終了前に死亡が見られ、5,000 ppm 曝露群で全例が 1~3 日目に、3,000 ppm 曝露群で雌 5 匹中 2 匹が 4 日目と 6 日目にそれぞれ死亡した。ラットでは、メタクリル酸メチルへの曝露による影響として認められたのは、生残例における立毛と、2,000 ppm 曝露群および 3,000 ppm 曝露群における最終平均体重の低下だけであった。一方、マウスは、雄ではいずれの曝露群においても死亡例が生じた。5,000 ppm 曝露群では、全例が曝露 1~2 日目に死亡した。また、3,000 ppm 曝露群では雄 4 匹が試験 1~8 日目に、2,000 ppm 曝露群では雄 3 匹が試験 6~10 日目に、1,000 ppm 曝露群では雄 1 匹が試験 8 日目に、500 ppm 曝露群では 2 匹が試験 8~9 日目にそれぞれ死亡した。曝露に関連した影響として、呼吸困難と、鼻部の発赤と腫脹が認められた(詳細データの記載なし)。

NTP の報告書(1986)には、上述の試験の他に、雌雄の F344/N ラットと B6C3F1 マウス(雌雄各 5 匹/群)を、0、75、125、500、もしくは 1,000 ppm のメタクリル酸メチルに、1 日 6 時間を 1 回として 10 日間に 9 回曝露した試験が簡単に記載されている。体重測定が繰り返し行われ、生残した全被験動物について剖検が行われた。鼻腔、鼻、肺、および腎臓の組織学的検査が、対照群と 1,000 ppm 曝露群はマウス 5 匹、125 ppm 曝露群は雄マウス 5 匹、500 ppm 曝露群は雌雄のマウス各 1 匹を対象に行われた。ラットでは、早期死亡も、曝露に関

連したそれ以外の臨床徴候や肉眼的な病理学的影響も認められなかった。最終平均体重は、対照群の上下 6%の範囲内であった。マウスでは、死亡率、最終平均体重、肉眼的・顕微鏡的病変について、メタクリル酸メチルに関連した影響は認められなかった。

CEFIC(1997)の試験では、各曝露濃度につき 45 匹(各曝露期間および回復期間につき 5 匹ずつ)の雌の F344 ラット(5~6 週齢)が使用された。メタクリル酸メチル(99.9%)に、0 ppm、110 ppm(約 0.017 mg/L)もしくは 400 ppm(約 1.68 mg/L)の濃度で 1 日 6 時間、1、2、5、10、または 28 日間連続して全身曝露された。28 日間連続曝露するラットについては、4 つのサテライト群が設定され、曝露後、それぞれ 1、3、6、もしくは 9 ヶ月間の回復期間が設けられ、鼻組織への影響の可逆性が調べられた。臨床観察と体重測定が行われ、所定の期間終了後に屠殺され、剖検が行われた。曝露期間のみの全ての群と、1 ヶ月もしくは 3 ヶ月の回復期間が設けられた群について、後の病理組織学的検査のために、所定の組織[肺、気管、鼻(6 つに区分けされたが、分けて報告されていない)]が保存された。ただし、このうち報告されているのは鼻についてのみである。この試験は、OECD ガイドライン 413 に従っていない(具体的には、雌しか用いられていない、血液学的検査と臨床化学的検査が行われていない、気道でしか組織病理学的検査が行われていない、肺灌流が行われていない、最短回復期間が 28 日間試験の標準的な回復期間より長いなど)。死亡および有害な臨床症状は、すべての曝露期間と回復期間を通じて認められなかった。400 ppm 曝露群では、曝露開始から 1 週間の期間は体重のわずかな減少が認められたが、剖検で肉眼的に異常な所見は認められなかった。曝露に関連した顕微鏡的所見として、嗅上皮の損傷が、110 ppm 曝露群と 400 ppm 曝露群で報告されている。曝露 1 日目から嗅上皮の変性や壊死が認められ、その重症度は、110 ppm 曝露群では軽微、400 ppm 曝露群では主に中等度であった。400 ppm 曝露群では、すべての曝露期間および回復期間を通じて、鼻腔内の炎症性滲出液と粘膜下の炎症細胞浸潤が著明であった。また、一部の領域では、上皮再生の初期像(一層の大きな多角形細胞によって覆われた基底膜)も、400 ppm 曝露群では曝露 2 日目から、110 ppm 曝露群では曝露 5 日目から、それぞれ認められるようになった。28 日間曝露後、110 ppm 曝露群では鼻腔にいかなる病変も認められなかったが、400 ppm 曝露群では嗅上皮の軽微な変性や壊死、組織崩壊、再生が認められ、5 匹のうち 4 匹で呼吸器に軽微な化生が、3 匹で鼻中隔と鼻甲介の間の癒着が認められた。この癒着部分は、線維素性滲出液や線維組織で構成され、それらが中隔粘膜下組織と鼻甲介粘膜下組織とを癒着させ、あるいは基底膜が明らかに消失した鼻甲介と鼻甲介とを癒着させていたことが報告されている。110 ppm 曝露群では、曝露中に認められた病変で、回復期間にも認められたものはなかった。400 ppm 曝露群では、嗅上皮の軽微な組織崩壊、軽微な炎症性変化、呼吸器における軽微な化生と癒着は、28 日間連続曝露期間を通して認められ、回復期間の 13 週目にも認められた。メタクリル酸メチルの吸入による全身的影響については調べられておらず、全身的影響に関する無毒性濃度(NOAC)も推定されていない。気道への局所的影響に関する最小毒性濃度(LOAC)は、110

ppm であった。

F344 ラットおよび B6C3F1 マウスを用いた 14 週間吸入試験では、8.3 mg/L (2,000 ppm に相当)以上の濃度で、眼粘膜と鼻粘膜に刺激の徴候が認められた (Battelle, 1980; NTP, 1986)。これらの試験は用量設定試験として実施された。ラットについては、雌雄各 10 匹が、0、500、1,000、2,000、3,000、もしくは 5,000 ppm (0、2.1、4.2、8.3、12.5、および 20.8 mg/L) のメタクリル酸メチルに曝露された。3,000 ppm 曝露群、5,000 ppm 曝露群、および対照群の被験動物と曝露終了前に死亡した被験動物すべてについて、全身(鼻甲介、肺、肝臓、腎臓、脳、膣、心臓、胸腺、皮膚、大腸、小腸、副腎、膀胱など)の病理組織学的検査が行われた。1,000 ppm 曝露群の全例と 2,000 ppm 曝露群の生残例については、鼻甲介(1,000 ppm 曝露群の雄を除く)、喉頭、気管、肺、および脳の病理組織学的検査が行われた。500 ppm 曝露群のラットの病理組織学的検査のデータは、報告されていない。メタクリル酸メチルへの曝露に関連した臨床徴候として、最初の 2 日間に、すべての曝露群で全例に活動性低下、2,000 ppm 以上の曝露群で重篤な眼漏、鼻汁、協調運動障害、さらに 5,000 ppm 曝露群で虚脱が認められた。ラットでは、曝露終了前に死亡が見られ、5,000 ppm 曝露群で全例が 1~2 週目に、3,000 ppm 曝露群で雄 10 匹中 1 匹と雌 10 匹中 9 匹が 2~3 週目に、2,000 ppm 曝露群で雄 10 匹中 1 匹が 11 週目に、雌 10 匹中 3 匹が 2~5 週目にそれぞれ死亡した。最終平均体重の低下が認められ、対照群に比較して、3,000 ppm 曝露群の雄で 20%、雌で 25%、2,000 ppm 曝露群の雄で 7%、雌で 11%、それぞれ低かった。鼻上皮の壊死や消失を伴う鼻腔における炎症が、3,000 ppm 以上の曝露群の雄と、2,000 ppm 以上の曝露群の雌で認められた。(他の結果については、「吸入試験で認められた全身的影響」のセクションを参照のこと。) 上述の NTP の報告で得られた知見と比べ、Battelle の報告では、顕微鏡的病変の発生率が異なっている。記載されていないが、我々は、少なくとも鼻の病変について、NTP のピアレビューーによる再評価が行われたと想定している。しかし、Battelle のグループは、急性喉頭炎を、対照群で雌 1 匹、2,000 ppm 曝露群で雌 1 匹、3,000 ppm 曝露群で雄 1 匹と雌 3 匹、5,000 ppm 曝露群で雄 2 匹と雌 2 匹に、それぞれ認めており、このことは、注目すべきであると思われる。また、急性気管炎が、対照群でまったく認められなかったのに対し、2,000 ppm 曝露群で雌 1 匹、3,000 ppm 曝露群で雌 2 匹、5,000 ppm 曝露群で雌 2 匹に認められた。肺の病変について、NTP は報告していないが、Battelle は、1,000 ppm、2,000 ppm、および 3,000 ppm の各曝露群の雄 1~3 匹で肺のうっ血と出血が、5,000 ppm 曝露群のすべての雄でうっ血が認められたことを報告されている。また、雌については、対照群では 3 匹、2,000 ppm 曝露群では 2 匹、3,000 ppm 曝露群では 5 匹、5,000 ppm 曝露群では 9 匹にうっ血が認められ、これに呼応して、2,000 ppm 以上の濃度のすべての曝露群で、肺の発赤が認められた。

ラットと同じ濃度で曝露されたマウスでも、ラットと同様に、曝露終了前に死亡が見られた。5,000 ppm 曝露群のマウスについては、全身(鼻甲介、肺、肝臓、腎臓、脳、膣、精巣、およ

び卵巣)の病理組織学的検査が行われた。3,000 ppm 曝露群の生残マウスについては、鼻甲介(雌のみ)、肺、肝臓(雄のみ)の病理組織学的検査が行われた。2,000 ppm 曝露群では、鼻甲介、肺、脳(雄のみ)の病理組織学的検査が行われた。1,000 ppm 曝露群では、鼻甲介および脳(雄のみ)の病理組織学的検査が行われた。いずれの群についても、気管または咽喉頭部の病理組織学的検査が行われた。メタクリル酸メチルへの曝露に関連した臨床徴候として、すべての曝露群の全例で、最初の1~2日間に活動性低下が認められ、2,000 ppm 以上の濃度の曝露群で、最初の2日間に重篤な眼漏と協調運動障害が認められた。3,000 ppm 曝露群では、活動性低下が最大10日目まで、5,000 ppm 曝露群では、いずれの症状も試験期間全体を通して持続した。5,000 ppm 曝露群では、鼻汁も認められた。試験終了前に死亡が見られ、5,000 ppm 曝露群では1~10週目に雄10匹中6匹が、1~2週目に雌10匹中5匹が、3,000 ppm 曝露群では2週目に雄10匹中4匹が、2,000 ppm 曝露群では1~2週目に雄10匹中2匹と雌10匹中1匹が、それぞれ死亡した。最終体重の平均値は、いずれの曝露群も、対照群に比較して用量依存的に低下していた(雄で13~27%、雌で6~18%)。肉眼的病変として、2,000 ppm 以上の濃度の群の雄と、3,000 ppm 以上の濃度の群の雌で、肺の外側表面に発赤の増加が認められ、その発生率は最高濃度曝露群で最も高かった。いずれの曝露群でも1~3匹に眼の混濁が認められたが、その発生率に用量依存性は認められなかった。5,000 ppm 曝露群では、雄2匹の肝臓に褪色化病巣が認められた。NTPの報告では、メタクリル酸メチルに曝露された雌雄のマウスのすべてにおいて、鼻の上皮の化生が認められている。ただし、発生率を示した表には、病理組織学的検査の結果は、2,000 ppm 以上の濃度の曝露群についてしか示されていない。雌雄ともに、鼻甲介における炎症が、2,000 ppm 曝露群と3,000 ppm 曝露群では、それぞれ10匹中4匹~5匹、5,000 ppm 曝露群では10匹中8匹に認められた。全体的に見て、Battelleによる元の試験報告書とNTPの報告書では、顕微鏡的病変の概要が一致していない。我々は、少なくとも鼻甲介、肝臓、および腎臓の切片については、NTPのピアレビューによって再評価が行われたものと想定している。また、Battelleの試験では、肺のうっ血が、曝露群の雄(2,000 ppm 曝露群で1匹、3,000 ppm 曝露群で2匹、5,000 ppm 曝露群で3匹)と曝露群の雌(3,000 ppm 曝露群で2匹、5,000 ppm 曝露群で5匹)で認められ、さらに、5,000 ppm 曝露群では雌3匹で、肺の出血も認められている。(他の結果については、「吸入試験で認められた全身的影響」のセクションを参照のこと。)

メタクリル酸メチルに0.5 mg/L(116 ppmに相当)の濃度で6ヵ月間曝露されたラットでは、気管粘膜の損傷が、光学顕微鏡による観察によって認められた。同濃度で3ヵ月間曝露されたラットでも、走査型電子顕微鏡による観察によって、同様の結果、すなわち、気管粘膜における繊毛の脱落、微繊毛の本数減少が認められた(Tansy *et al.*, 1980b)。

F344 ラットを用いて、メタクリル酸メチルの慢性毒性・発がん性併合試験が行われている(Rohm and Haas, 1979a; Lomax *et al.*, 1997) (Lomax, 1992 が鼻の組織を再評価)。この試験は、

指令 793/93/EEC の要項に照らして、有効な試験として評価されたが、いくつかの難点がある。この併合試験では、重量測定の対象器官に、肝臓と腎臓が含まれていないが、28 日間吸入試験の最小要件(OECD 412)では、それらが含まれていなくてはならない。この試験では、F344 ラット(雌雄各 70 匹/群)が、0、25、100、もしくは 400 ppm の濃度のメタクリル酸メチル蒸気に、2 年間曝露された。曝露開始から 13 週目と 52 週目に、すべての群で雌雄 10 匹ずつが屠殺され、104~106 週目に、生残していた被験動物がすべて屠殺された。病理組織学的検査が、鼻腔の 3~4 領域の断面を含め 35 を超える組織について行われたが、気管および咽喉頭部の組織は、病理組織学的検査用に保存されなかった。死亡率には、曝露群と対照群で有意な差は認められなかった。メタクリル酸メチルによって引き起こされたとされる臨床徴候も認められなかった。52 週後、高濃度曝露群の雌では、平均体重が対照群よりも低い傾向が認められ、有意差が見られる場合もあった。気道以外で認められた有害な影響は、体重増加量の低下だけであった。血液学的検査、臨床化学検査、および尿検査の各データについて評価が行われたが、メタクリル酸メチルによる影響は、何も認められなかった。試験終了時、雌雄ともに、いくつかの器官で重量の変化が認められたが、曝露との間に一貫した関連性が認められなかった。また、どの曝露群においても、曝露に関連した肉眼的所見は認められなかった。曝露に関連した病理組織学的病変として認められたのは、いずれの曝露群においても、鼻の病変だけであった。13 週目と 52 週目の鼻腔の検査では、400 ppm 曝露群の雌雄において、ボーマン腺の萎縮と基底細胞の限局性過形成とともに、鼻腔前部の背側鼻道を覆っている神経上皮嗅細胞の変性が認められた。慢性活動性炎症、気道上皮の過形成、および扁平上皮化生を特徴とする病変が、上顎甲介や鼻甲介の先端部分と、鼻の前寄り部分の鼻中隔に沿った限局した部分に認められた。試験終了時に屠殺された被験動物では、100 ppm 曝露群および 400 ppm 曝露群の雌雄において、鼻上皮の炎症性変性を特徴とする鼻の病変が認められた。嗅上皮は主要な標的組織であり、背側鼻道を覆っている神経原性上皮と粘膜下(ボーマン)腺の変性や萎縮、基底細胞の過形成、嗅上皮の絨毛上皮との置き換え(呼吸上皮性の化生)、および粘膜や粘膜下組織の炎症が認められた。病変は、100 ppm(0.4 mg/L に相当)曝露群で認められた軽微~軽度のものから、400 ppm(1.7 mg/L に相当)曝露群で認められた中等度のものまで、重症度にばらつきがあった。25 ppm(0.1 mg/L に相当)曝露群では、嗅上皮への病理学的影響が認められなかったため、この濃度が、気道への局所的影響に関する NOAEC と判断される。400 ppm 曝露群では、鼻腔前部の粘膜下腺や杯細胞の過形成を特徴とする、気道上皮の軽度~中等度の変化が認められた。400 ppm 曝露群の雌雄で、気道上皮の粘膜や粘膜下組織の炎症が認められた。Table 4.9 は、この試験で認められた変性性、過形成性、化生性、および炎症性の各病変の発生率を示したものである。全身的影響に関する NOAEC は、雌ラットについては 100 ppm、雄ラットについては 400 ppm と判断された。

**Table 4.9** Frequency of nasal lesions in F344 rats exposed to methyl methacrylate(MMA) vapor for two years (cited from Lomax, 1992)

EURAR V22: METHYL METHACRYLATE

MMA concentration (ppm)	Males				Females			
	0	25	100	400	0	25	100	400
<b>Olfactory epithelium</b>								
No. of animals exam.	39	47	48	38	44	45	41	41
Degeneration/atrophy	0	0	86%	100%	0	0	59%	95%
Basal cell hyperplasia	13%	6%	69%	87%	0%	2%	44%	76%
Inflammation (chronic, mucosal & submucosal)	0%	0%	35%	76%	0%	0%	12%	61%
Olfactory replaced by ciliated (metaplasia)	0%	0%	2%	39%	0%	0%	17%	51%
<b>Respiratory epithelium</b>								
No. of animals exam.	44	47	48	42	45	45	41	42
Hyperplasia, submucosal gland & goblet cell	2%	0%	2%	60%	0%	0%	2%	21%
Inflammation, (chronic, mucosal & submucosal)	9%	0%	4%	60%	4%	0%	0%	21%

米国国立衛生研究所 (NIH) が行った発がん試験 (NTP, 1986) によって、雌雄のラットおよびマウスの気道に関する毒性学的影響が明らかにされている。F344 雄ラット (50 匹/群)、B6C3F1 雄マウス (50 匹/群)、および B6C3F1 雌マウス (50 匹/群) が、メタクリル酸メチルを 0、2.1 mg/L (500 ppm に相当) もしくは 4.2 mg/L (1,000 ppm に相当) の目標濃度で含む空気に、1 日 6 時間、週 5 日間で、102 週間曝露された。また、F344 雌ラット (50 匹/群) が、0、1.0 mg/L (250 ppm に相当) もしくは 2.1 mg/L (500 ppm に相当) の濃度で、同じスケジュールで曝露された。曝露されたラットでは雌雄ともに、鼻腔の漿液性炎症および化膿性炎症の発生率の増加が報告されており、また、神経上皮細胞の消失を特徴とする嗅上皮の変性も報告されている。曝露されたマウスでは雌雄ともに、鼻腔の炎症、鼻粘膜上皮の過形成、嗅上皮の変性変化が報告されている。高濃度曝露群の雄マウスでは、メタクリル酸メチルにより、肺の間質性炎症が生じている。気管と喉頭についても病理組織学的検査が行われたが、メタクリル酸メチルへの曝露に関連した両組織への影響は、いずれの動物種においても、いずれの曝露群でも、また雌雄のいずれについても報告されていない。NOAEC は、ラットについてもマウスについても設定できなかった。

78 週間発がん性試験 (Lomax *et al.*, 1997) では、ゴールデンハムスターが、0、25、100、400 ppm (0、102.5、410、1,640 mg/m<sup>3</sup> に相当) の濃度のメタクリル酸メチルに、1 日 6 時間、週 5 日間曝露された。顕微鏡による検査では、鼻腔 (嗅上皮を含む) などの器官 (検査された組織は 36 以上) に、曝露に関連した変化は認められなかった。鼻腔については、1 匹につき 2~4 箇所断面が検査された。

### 吸入試験で認められた全身的影響

ラットを用いた短期間(7日間)吸入試験(Tansy *et al.*, 1980b)では、曝露に関連した全身影響として、4.2 mg/L(1,000 ppmに相当)曝露群で、アルブミン、グルコース、血中尿素窒素、ASAT、およびALATの各濃度(活性)とアルブミン/グルコース比が、対照群と比較して低下したことが報告されている。

上述したラットとマウスを用いた14週間吸入試験(NTP, 1986)では、全身的な毒性影響が、肝臓、腎臓、中枢神経系、および脾臓で認められた。マウスでは、肝壊死の発生率増加(5,000 ppm曝露群で雄3匹)と、腎皮質壊死および腎皮質尿細管変性の発生率増加(2,000 ppm曝露群で雄1匹、3,000 ppm曝露群で雄3匹、5,000 ppm曝露群で雄5匹)が認められた。ラットでは、3,000 ppm(12.5mg/Lに相当)および5,000 ppm(20.8 mg/Lに相当)の両曝露群で早期死亡した雌において、小脳での広範なうっ血と、小脳脚での出血が認められた。3,000 ppm(12.5 mg/L)曝露群で生残した雌と、5,000 ppm(20.8 mg/L)曝露群で試験後半に死亡した雌において、脳軟化症とグリオーシスが認められた。また、2,000 ppm(8.3 mg/L)曝露群の雌9匹中5匹、1,000 ppm(4.2 mg/L)曝露群の雌8匹中1匹にも、脳軟化症とグリオーシスが認められた。1,000 ppm曝露群では脳への毒性を示す病変が1匹にしか認められなかったが、2,000 ppm曝露群では同じ病変の発生率が増加したことから、この病変は、曝露による有害な影響と解釈された。5,000 ppm(20.8 mg/Lに相当)曝露群では、雄ラットで脾臓の濾胞の萎縮、雌ラットで骨髄の萎縮が認められた。上述したように、NTPの報告書にあるこれらの所見は、引用元とされている試験報告書(Battelle, 1980)の内容と同じではない(これらの所見の記載は無い)。NTPの報告書によれば、全身的影響に関するNOAECは、マウスで1,000 ppm、ラットで500 ppmであった。

記載内容が十分ではないが、雌のWistarラットを用いて、内分泌系への影響を検討した試験が行われている。0.05 mg/L(12.6 ppmに相当)および0.5 mg/L(126 ppmに相当)の濃度で曝露が行われた。1日4時間で1ヵ月間もしくは4ヵ月間吸入曝露を行った後、視床下部の様々な領域における性腺刺激ホルモン放出ホルモン(GnRH)量と、血清における性腺刺激ホルモン[黄体形成ホルモン(LH)および卵胞刺激ホルモン(FSH)]、エストラジオール、およびプロゲステロンの濃度が測定された(Stepanov *et al.*, 1991)。ロシア語からの翻訳を見る限り、曝露された各群の被験動物数、内分泌への影響が調べられた被験動物数、およびホルモン量測定の時期に関するデータが記載されておらず、用いたマーカーおよび方法が正確に記載されておらず、さらに、1ヵ月目と4ヵ月目で対照群の血清中ホルモン濃度に大きなばらつきが認められた。1ヵ月間の吸入曝露後、LH、FSH、およびプロゲステロンの血清中濃度は、対照群と比較して0.05mg/L群で増加していたが、この反応と曝露量との相関は認められず、また、4ヵ月後の結果とは明らかに相反していた。すなわち、4ヵ月間の吸入曝露の後では、エストラジオールの血清中濃度には変化はなかったが、プロゲステロンの血清中

濃度は対照群よりも低下していた。卵巣の重量は、曝露 1 ヶ月目には増加しており、曝露 4 ヶ月目には減少していた(数値データなし)。卵巣重量/体重比は、曝露 4 ヶ月目にはわずかに増加していた(曝露 1 ヶ月目のデータなし)。曝露 4 ヶ月目の時点で、高濃度曝露群では、対照群に比較して、視床下部のいくつかの領域の GnRH 量が減少しており、LH の血清中濃度が増加していたが、FSH の血清中濃度に変化は認められなかった。この試験の報告書では、内分泌機能への明らかな有害作用は示されていない。

ビーグル犬を用いた 3 ヶ月間吸入試験では、1.7 mg/L(400 ppm に相当)の最高濃度曝露群でも、心血管系機能パラメータ、さまざまな血液パラメータ、尿成分、体重、および臓器重量に、対照群に比較して有意な差は認められなかった(Rohm and Haas, 1979b)。

ラットを用いた 6 ヶ月間吸入試験(Tansy *et al.*, 1976a, 1976b)では、0.5 mg/L(116 ppm に相当)の濃度のメタクリル酸メチル蒸気で曝露が行われたが、意識を失っていないラットにおいて、腸の運動機能の低下と平滑筋の緊張低下が認められた。116 ppm のメタクリル酸メチル蒸気による、もう 1 件の 6 ヶ月間吸入試験では、心臓、腎臓、脾臓、胃、小腸、副腎、および肺の組織切片の観察が行われたが、曝露に関連した有意な全身的影響は認められなかった(Tansy *et al.*, 1980b)。

メタクリル酸メチルの 2 年間の慢性吸入試験において、500 ppm(2.1 mg/L に相当)曝露群および 1,000 ppm(4.2 mg/L に相当)曝露群のマウスは、雄も雌も、試験期間のほぼ全体を通して平均体重が対照群より約 10%低く、500 ppm 曝露群の雌ラットでも、73 週目以降、平均体重が対照群より低値を示した(NTP, 1986)。慢性毒性・発がん性併合試験(Rohm and Haas, 1979a)では、52 週目以降、高濃度(1.7 mg/L、400 ppm に相当)曝露群の雌ラットで、体重低下が認められた。この他に、有害な全身的影響は、病理組織学的検査の結果を含め、これらの試験では認められていない。

#### 他の曝露経路を用いた試験から得られた情報

記載内容が十分ではないが、ラットを用いた 21 日間経口試験が行われており、500 mg/kg 体重のメタクリル酸メチル投与によって、自発運動および学習能力が低下し、短期間、歩行能力および後肢の機能が損なわれた。神経伝達物質の濃度が、わずかに変化した(Husain *et al.*, 1986)。

かなり前に実施された 2 年間慢性試験(Borzelleca *et al.*, 1964)では、ビーグル犬と Wistar ラットにメタクリル酸メチルが経口投与されたが、高用量群のイヌで体重増加が抑制され、高用量群のラットの雌で腎臓重量が増加したこと以外に、有害な影響は認められなかった。

ラット(雌雄各 25 匹/群)にメタクリル酸メチルを 6、60、2,000 ppm(水摂取量を体重の 10%として計算すると、約 0.6、6、200 mg/kg 体重/日)で飲水投与した試験が行われている。5 ヶ月後、低用量群と中用量群は、それぞれ 7 ppm と 70 ppm に増量された。体重測定が週 1 回実施された。摂餌量と摂水量の測定は、1 週目、4 週目、その後は月 1 回実施された。ラット 5 匹についての血液学的検査(ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、白血球数、白血球百分率)が 3 ヶ月おきに行われた。また、還元物質と蛋白質に関する半定量的尿検査が 3 ヶ月おきに行われた。2 年後の屠殺時に、臓器(心臓、脾臓、腎臓、肝臓、および精巣)の重量が測定され、高用量群についてのみ、腎臓など 15 の組織や臓器が病理組織学的検査のために保存された。体重増加量に、メタクリル酸メチル投与の影響は認められなかった。高用量群では雌雄とも、対照群に比較して、水摂取量が減少した。メタクリル酸メチル投与に関連した影響は、2,000 ppm 群の雌で腎臓重量の体重に対する比が増加したこと以外に、認められなかった。腎臓重量の変化が他の所見によって裏付けられなかったため、ラットの NOAEL は 2,000 ppm(200 mg/kg 体重/日)であるとみなされた。

さらに、追加の試験が実施され、雌雄各 2 匹のイヌに、メタクリル酸メチルが、コーン油を媒体として 10、100、1,000 ppm の濃度で、ゼラチンカプセルにより投与された。高用量群では嘔吐が認められたため、濃度が、2 日目は 500 ppm、3~13 日目は 0 ppm、14 日目は 300 ppm に下げられ、5 週目は 1,200 ppm、7 週目は 1,400 ppm、9 週目は 1,500 ppm に上げられた。血液学的検査および尿検査(上述したラットの試験におけるものと同じ)が、投与開始前、2 週目、4 週目、13 週目、その後は 3 ヶ月おきに行われた。屠殺時に、ラットの場合(上述)と同じ臓器や組織を対象に、体重に対する臓器重量の比の測定が行われ、すべてのイヌについて病理組織学的検査が行われた。イヌでは、メタクリル酸メチル投与に関連した影響は何も認められなかった。この試験は動物の数が少ないため、NOAEL の導出に用いなかった。

#### 4.1.2.6.2 ヒトにおける試験

職業曝露されたヒトにおける健康への有害影響について述べた報告書は、多数得られている(4.1.2.5.2「ヒトにおける試験」の節を参照)。重要な詳細データを欠いていることと、曝露の状況が不明であることを考慮すると、多くの場合、これらの有害影響をメタクリル酸メチルだけに結びつけることも、特定のメタクリル酸メチル濃度と結びつけることもできない。

メタクリル酸メチルの平均濃度が 18.5 ppm(9~32 ppm)と 21.6 ppm(11.9~38.5 ppm)であった 2 つの工場において、それぞれ 5 年超 10 年未満曝露された労働者計 8 名と、10 年以上曝露された労働者計 32 名を対象に、肺機能パラメータの調査が行われた(Marez *et al.*, 1993)。

これらの労働者 40 名のうち、13 名が非喫煙者、11 名が元喫煙者、16 名が喫煙者であった。慢性的な咳が、曝露群では 40 名のうち 8 名、同様の喫煙習慣のある対照群では 45 名のうち 2 名で認められ、発生率の増加が示された。肺活量測定値は、勤務時間の前と後で異ならなかったが、勤務時間中は、対照群、曝露群ともに減少した。曝露群では、9 つのパラメータのうち、息を吐き出して努力性肺活量 50%に達したときの最大呼気流量(MEF)と、最大呼気流量率(MEFR)の、2 つのパラメータの減少が有意に大きかった。喫煙習慣の有無は、メタクリル酸メチル曝露による肺機能パラメータ変化に対して、影響を示さなかった。咳の発生率増加と軽度の気道閉塞については、メタクリル酸メチルへの曝露との間に相関関係が認められた。

この調査では、喫煙歴のない労働者が 13 名であることを含め、調査対象集団の規模が小さい。曝露されたヒトが、以前に他の呼吸器刺激物質に長期間曝露されたことがあるかどうかのデータがない。メタクリル酸メチル濃度は、活性炭への受動的サンプリング法を用いて推定されたが、その際のモニタリング時間は、8 時間であった。勤務時間前に 1 回、勤務時間中に 1 回、呼吸に関する測定が行われた。データの収集が 1 回しか行われておらず、認められた所見と濃度の平均値やピーク値との相関について、データが得られない。したがって、示されている曝露値の正確さについては、疑わしい部分がある。また、この方法では、短時間の高濃度曝露を検出できないと思われる。

Cromer and Kronoveter(1976)による職業曝露に関する調査では、4~49 ppm(8 時間 TWA)のメタクリル酸メチルに曝露された労働者 91 名と曝露されなかった労働者 43 名との間に、有意差を示す所見は認められなかった。急性影響に関するパラメータには、一般症状、血圧、および心拍数が、慢性影響に関するパラメータには、一般症状、血圧、呼吸機能試験値、ヘモグロビンと白血球数、尿検査値、および血液生化学検査値が含まれていた。発咳について、対照群と 5 ppm 未満で曝露された群との間に有意差が認められたが、これは、この曝露群における喫煙者の割合が対照群よりも高いからであると説明されている。平均曝露濃度が高い群(平均曝露濃度が 5~25 ppm の群と 25~50 ppm の群)では、発咳の発生頻度が低くなっている。4 つの工場では、モノマーとして使用されていたのはメタクリル酸メチル(添加物の含有量 1~2%)のみであったが、1 つの工場では、他にアクリル酸エチルも使用されていた。

アクリルシートの製造工場で、メタクリル酸メチルに曝露された男性労働者 211 名を対象に、医学的調査が行われた。調査は、鼻やのどなどの呼吸器系の不調に関する訴え、およびアレルギー反応(皮膚反応と喘息反応を含む)に関する訴えに重点を置いて、生活習慣、職歴、既往歴に関する自己記入式アンケートにより行われた(Röhm, 1994a)。アンケートに伴い、詳細な既往歴の調査や鼻の検鏡も行われた。対象とされた労働者(平均年齢 37 歳)がアクリルシートの製造業務に従事していた期間は、平均 8.8 年(1 年未満~20 年超)であった。

調査期間中に同工場で働き始め、メタクリル酸メチルへの曝露歴のない55名も、同じ方法で調査された。この調査で測定されたメタクリル酸メチルへの曝露濃度(8時間平均値)は、3 ppm未満～40 ppm(12 mg/m<sup>3</sup>未満～160 mg/m<sup>3</sup>)と幅があった。この調査以前のメタクリル酸メチルへの曝露濃度は、10 ppm～70 ppm(40 mg/m<sup>3</sup>～290 mg/m<sup>3</sup>)であった。不定期に、100～680 ppm(410～2,800 mg/m<sup>3</sup>)という短時間ピーク濃度も記録されている。曝露群で、メタクリル酸メチルへの曝露に関連して呼吸器感作や皮膚感作が認められた例は存在しなかった。100 ppm(410 mg/m<sup>3</sup>)を超える短時間ピーク濃度がみられた状況に曝露された労働者では、眼および上気道において刺激症状が観察されたが、急性かつ可逆性の反応に留まったことが報告されている(相関関係の根拠は示されていない)。曝露群では、業務に関連した鼻の臨床症状も、メタクリル酸メチルに関連した鼻腔の異常も認められなかった。この調査には、他の化学物質への曝露に関するデータは含まれていない。また、対照群が設定されておらず、統計学的評価も行われなかった。

Rhino-Test(6種類の香りを用いて、嗅覚低下や無嗅覚症を検出する嗅覚試験の一つ)を用いた横断調査では、メタクリル酸メチルに曝露された労働者175名(喫煙者58.3%、非喫煙者32.6%、元喫煙者9.1%)における嗅覚障害の有病率は、非曝露対照群88名(喫煙者34.1%、非喫煙者42%、元喫煙者23.9%)と同等であった。曝露群の労働者では、1名(0.6%)にのみ、嗅覚低下が認められた。平均曝露期間は、9.6(±7.1)年(1～33年間)であった。メタクリル酸メチルの時間加重平均濃度は、過去6年間が最大50 ppm、それ以前が最大100 ppmと報告されている。この調査は、1987年～1992年にドイツにおいて、Technische Regel für Gefahrstoffe 402(有害物質に関する技術規則402)に従って実施された。様々な作業区域の労働者の身体が、交替制勤務時間中に平均でどの程度メタクリル酸メチルへ反復短期曝露(1時間未満)もしくは反復長期曝露(1時間超)されているかについて、濃度モニタリングが実施された。労働者は、ほとんど例外なく、メタクリル酸メチルに単独曝露されていたと報告されている。勤務時間前、勤務時間中、および勤務時間直後に、嗅覚試験が行われた(正確なデータなし)(Muttray *et al.*, 1997; Röhm, 1994b)。

この他に、上述したような理由により信頼性に乏しい疫学的調査や症例調査において、気道への影響(呼吸困難)(Burchman *et al.*, 1976)、心血管系への影響(Marez *et al.*, 1992; Dorofeeva, 1976)、内分泌系への影響(Makarov, 1983)、胃腸管系への影響(Sharova, 1989)も報告されている。Lang *et al.*(1986)は、メタクリル酸メチルに吸入曝露された労働者の集団(曝露期間3ヵ月～26年間)で、神経衰弱、喉頭炎、低血圧の発生頻度が濃度依存的に増加したことを報告している(要約のみ入手可能)。

いくつかの調査では、吸入または経皮により職業曝露された労働者で、頭痛、めまい、神経過敏、集中困難、記憶力低下などの非特異的な症状が認められた事例が報告されている(Blagodatin *et al.*, 1971; Raines *et al.*, 1957; Christiansen, 1987)。

Lindberg *et al.* (1991)は、吸入曝露された床張り作業員において、局所的な神経毒性が、肺機能障害は伴わず、四肢の末梢神経機能の低下という形で現れた事例を報告している。作業員は、62～601 ppm の濃度で約 20 分間ずつ、間に 30～60 分間の非曝露時間を挟んで曝露されたと推定され、総曝露時間は、0.7～12 年間であった。眼の刺激症状が、3 名で週に 1 回以上、別の 3 名で月に 1～3 回認められ、高濃度に達した際の急性反応であると考えられた。床張り作業中の、メタクリル酸メチル以外の物質への曝露については、検討が行われなかった。

メタクリル酸メチルに曝露された歯科技工士の事例において、全身性の末梢感覚運動神経障害 (Donaghy *et al.*, 1991) と、指の遠心方向の感覚伝導速度の低下 (Seppalainen *et al.*, 1984) が報告されている。

#### 4.1.2.6.3 反復曝露による毒性作用の要約

ラットとマウスを用いた亜急性、亜慢性、および慢性の吸入試験において、メタクリル酸メチルの主要な標的器官は気道であった。ラットにおける主要な標的組織は鼻腔の嗅上皮であり、100 ppm 以上の濃度群で変性や壊死が認められた。濃度が高くなるにつれ、あるいは曝露期間が長くなるにつれ、嗅上皮や呼吸上皮に炎症性浸潤も認められるようになった。げっ歯類を用いた試験の中には、116 ppm の濃度で気管への刺激作用が認められたものがあったが、他の試験では、気管への刺激作用は確認されていない。

マウスを用いた発がん性試験 (NTP, 1986) では、高濃度群 (1,000 ppm) で間質性肺炎が認められたが、他の反復曝露試験では、最高 400 ppm の濃度で実施されたものでも、曝露に関連した肺への影響は認められなかった。長期曝露されたマウスでは、嗅上皮の損傷も認められているが、その場合の曝露濃度は 500 ppm 以上であった (NTP, 1986)。メタクリル酸メチルに慢性曝露されたハムスターでは、気道に有害な影響は認められなかった。

有害な影響は、25 ppm (0.1 mg/L に相当) では認められていない (NOAEC とされる)。嗅上皮の軽微な変性および再生性の病変が、CEFIC (1997) の試験では、110 ppm の濃度で 1、2、5、28 日間のいずれの曝露期間でも認められ、Rohm and Haas (1992) の 2 年間曝露試験では、100 ppm で認められている。両試験とも、100 ppm で認められた病変の重症度は、段階としては同じ範囲内であり、嗅上皮の変性の重症度については、軽微～軽度と報告されている。また、Rohm and Haas (1992) の 2 年間試験では、嗅上皮の炎症性病変が、100 ppm 以上の濃度で認められたが、CEFIC (1997) の亜急性試験では、炎症性病変は 400 ppm 群にしか認められていない。CEFIC (1997) の最長 28 日間までの亜急性曝露試験では、病変が嗅上皮に限局して誘発されている。一方、Rohm and Haas (1992) の 2 年間曝露試験では、400 ppm で刺激

作用も認められており、呼吸上皮で覆われている鼻腔前部で、粘膜下腺や杯細胞の過形成と、粘膜や粘膜下組織の炎症が誘発されている。このことは、ラットのデータに基づく LOAEC は、短期試験と長期試験で変わらなかったが、長期吸入によって、病変は多様化し影響を受けた部位も増加して、影響の重篤化が導かれることを意味する。

CEFIC(1997)の試験では、メタクリル酸メチル 100 ppm 濃度群で認められた鼻の病変は、4 週間および 13 週間の回復期間後に回復が認められたが、設定された回復期間は、標準的な方法における期間(通常、28 日間の曝露では 2 週間)よりも長い。同試験では、曝露 2 日目にはすでに基底細胞の過形成が認められ、これは、消失した成熟嗅上皮細胞が早くも再生・修復されようとしていたことを意味する(CEFIC, 1997)。嗅上皮が呼吸上皮様の上皮に置き換わる現象(化生)は、曝露 28 日目に初めて 400 ppm 群のラットのみ認められ、4 週間回復群と 13 週間回復群でも持続して認められている。化生は 2 年間試験でも、400 ppm 群の雌雄(雄で 39%、雌で 51%)と、100 ppm 群の雌(17%)に認められた(Lomax, 1992)。嗅上皮の呼吸上皮化生は、高齢のラット(および高齢者)で自然発生的に生じることが知られている。高齢のラットにおける発生頻度は低く、平均値は、F344 の雄で 4% (範囲 0~12%)、F344 の雌で 1% (範囲 0~4%)と報告されている(Nagano *et al.*, 1996)。嗅上皮の感覚細胞には再生能力があることが知られており、ラットにおける代謝回転速度は 28~30 日であることが報告されているが(Harkema, 1991)、嗅細胞が破壊された部分における呼吸上皮化生は、一種の組織修復である。これは、完全再生は起こらず、嗅覚機能は完全には元に戻らないことを意味する。

Tansy *et al.*(1980b)は、ラットを 116 ppm(0.5 mg/L に相当)の濃度のメタクリル酸メチルに曝露後、気管粘膜の損傷が、6 ヶ月曝露群では光学顕微鏡で、3 ヶ月曝露群では電子顕微鏡で認められたことを報告している。また、Battelle(1980)は、2,000 ppm 以上の濃度のメタクリル酸メチルに 14 週間曝露したラットで、喉頭炎と気管炎が認められたことを報告している。この 2 つの試験以外では、病理組織学的検査が実施されておらず、気管への影響に関するデータは示されていない。これとは対照的に、2 年間発がん性試験(NTP, 1986)では、ラットとマウスを最高 1000 ppm のメタクリル酸メチルに曝露しているが、気管、喉頭ともに異常は認められていない。

メタクリル酸メチルへの曝露に関連して、気道以外でも、肝臓、腎臓、脾臓、骨髄、および中枢神経系で毒性影響が生じることが報告されている。14 週間の吸入曝露により、マウスでは、500 ppm(2.1 mg/L)以上の濃度群で体重増加抑制、2,000 ppm(8.3 mg/L)以上の濃度群で肝細胞および腎皮質細胞の壊死が認められ、ラットでは、5,000 ppm(20.8 mg/L)群で脾臓濾胞の萎縮および骨髄の萎縮が認められた。ラットでは、高濃度(2,000 ppm 超)の場合に死亡率の上昇が認められた(14 週間試験, NTP, 1996)が、マウスでは、500 ppm 以上の濃度で早期死亡が認められた(11 日間試験, NTP, 1986)。気道以外で最も顕著に表れた影響は成長

遅滞であり、ラットでは 400 ppm より高い濃度で (Rohm & Haas, 1979a)、マウスでは 500 ppm より高い濃度で (NTP, 1986) 認められた。体重増加抑制は、鼻への刺激に起因して摂餌量が減少したためとも考えられる。しかし、摂餌量が減少したことを示すデータはなかったため、成長遅滞については、メタクリル酸メチルによる直接的影響であると考えられた。

メタクリル酸メチル蒸気によって、*in vivo* (ラット) と *in vitro* (モルモット) で、腸の平滑筋弛緩が引き起こされた。

摘出されたウサギの心臓を用いた試験では、心抑制・血流抑制作用が認められたが、イヌを用いた 3 ヶ月間試験の結果からは、そのような影響は確認されなかった。

神経系への影響を示すいくつかの知見が得られている。ラットを用いた経口亜急性試験で、行動 (活動性、自発運動、学習能力、歩様および後肢機能) への影響と、脳内化学物質への影響および末梢神経系の変化が認められている。4.2 mg/L (1,000 ppm に相当) 以上の濃度のメタクリル酸メチル蒸気を 14 週間吸入させたラットで、脳の軟化とグリオーシスが認められた。これらの神経毒性作用は、最大 400 ppm までの濃度での慢性吸入試験では確認できなかった。

ヒトを対象とした試験は、曝露データが欠如していることと、他の関連物質との混合曝露の可能性があることから、妥当性が不十分であった。気道、中枢・末梢神経系、心血管系、および胃腸管系への有害な影響が、メタクリル酸メチルへの反復曝露に起因している可能性は排除できない。メタクリル酸メチルに曝露された労働者でも、標準的な嗅覚試験で嗅覚が正常であったことが示され、嗅覚機能障害は認められなかった。

メタクリル酸メチル蒸気に長期曝露されたヒトにおける健康への臨床的に重大な影響は、現在までのところ、8 時間 TWA で最高 50 ppm の濃度まで報告されていない。現時点のデータの状況では (品質に難点がある中で)、この濃度でヒトの気道の機能が障害されたことを示す一貫性のある証拠はなさそうである。しかし、ヒトにおける NOAEC を 50 ppm とすることについては、今に至るまで検証がなされていない。最高 50 ppm までの濃度のメタクリル酸メチルへの曝露によって、曝露に関連付けられる臨床症状や嗅覚機能の変化が認められない場合でも、形態学的変化が起こる可能性は排除できない。

### 動物のデータの妥当性

ラットとヒトでは、鼻の解剖学的構造や呼吸に関する生理機能に種差があることに加え、嗅上皮が鼻腔表面に占める割合が異なる。ヒトでは嗅上皮の面積は約 500 mm<sup>2</sup> で、鼻腔表面の 3% を占めているにすぎないのに対し、ラットではその割合は約 50% とはるかに大きい

(Harkema and Morgan, 1996)。ラットの鼻の上皮細胞の型は、ヒトを含む他の哺乳類と同様であり、それらでは、いくつかの疾患で嗅覚機能障害が生じることが良く知られている (Talamo *et al.*, 1994, Nakashima *et al.*, 1991)。鼻の構造や呼吸の生理において種特異性に由来する差は存在しているが、そのために種に特異的な現象が存在すると主張するのは妥当ではない。現在のところ、ヒトの嗅粘膜の形態的・機能的病変については、十分な知見が得られていない。長期間曝露におけるメタクリル酸メチル蒸気の主要な作用機序は、単位面積(1 mm<sup>2</sup>)の嗅粘膜で見ると、ラットとヒトで同様であると想定される。

現在のところ、生体異物による有害影響に対する嗅粘膜の感受性において、ヒトとげっ歯類でどの様な種差があるかは、ほとんどわかっていない。ラットは、メタクリル酸メチルによる鼻の病変形成に対する感受性がマウスよりも高く、一方、ハムスターは、この作用に対する感受性が低いことが、反復曝露試験によって示されている。ラットでは、嗅上皮はエステラーゼ活性が高く、呼吸上皮に比較して、エステル類の多くについて、毒性の影響に対する感受性が高いように思われる。ハムスターで鼻の病変が認められないのが、嗅上皮の代謝能の差によるものかどうかは、現在のところ、わかっていない。ヒトの健康の見地からは、これらの知見がどのような意義を有するかの解釈は、不明である。そのデータが不十分でない限り、リスク評価の手続きに当たっては、最も感受性の高い動物種のデータを用いるべきである。

メタクリル酸メチルは、呼吸上皮や嗅上皮にある非特異的カルボキシルエステラーゼによって開裂する(第 4.1.2.1 節を参照)。嗅上皮は、メタクリル酸メチルによる損傷の好発部位である。カルボキシルエステラーゼ活性については、呼吸上皮よりも嗅上皮の方が高いことが、ラットやヒトの鼻で報告されているが (Bogdanffy *et al.*, 1987)、近年まで、この知見は、ラットの嗅覚組織がメタクリル酸メチルへの曝露による変性に対して感受性が高いことと関係があると考えられていた。しかし、ラット鼻甲介から摘出した器官の外植片、またはヒトから摘出した無傷の鼻腔組織断片を用いた *in vitro* ガス取り込み法で得られた新しいデータによって、エステラーゼ活性は、嗅上皮支持細胞と呼吸上皮細胞で同様であることが示されている (Bogdanffy *et al.*, 1998)。嗅上皮における酵素活性は、ラットとヒトでほぼ同等である。このことから、特にメタクリル酸メチルの毒性に対する感受性が高い嗅上皮の損傷は、おそらく酵素の代謝活性に関連するものではないと結論づけられる。酵素の代謝活性に起因するものであるならば、呼吸上皮は、嗅上皮と同様の感受性を示したはずである。また、酵素の代謝活性との関連が低ければ、酵素に量的な種差があっても、その重要性は非常に低いか、あるいはまったくない。

ヒトへの有害な影響に関する試験(特に下気道に関する試験)の結果に一貫性がないため、実験動物で認められた影響が毒物学的にヒトにも当てはまるかどうかは、はっきりしない。より適切なデータベースが得られない限り、ヒトの健康を保護する目的においては、動物

のデータが、曝露されたヒトに起こり得る有害な影響を予測させるものとみなされる。

### その他の情報

平滑筋、心臓、および神経系への影響が、下記の *in vitro* 試験でも確認されている。

- ラット小腸およびモルモット回腸の細片を *in vitro* で曝露した試験で、自発運動活性の低下と筋組織の緊張低下が認められた (Mir *et al.*, 1973b)。摘出したウサギ心臓を曝露した試験で、心拍数(陰性変時性作用)および収縮力(陰性変力性作用)への不可逆的影響と、冠状動脈血流量減少が認められた (Mir *et al.*, 1973a)。
- Böhling *et al.* (1977) の試験では、カエルの脱鞘有髄神経およびランヴィエ絞輪への濃度依存的な影響が報告されている。メタクリル酸メチルの濃度が 10 mM 以上で、活動電位の低下と膜過分極の増高が認められた。低カルシウム溶液やベラトリンでの前処理による神経の脱分極が、メタクリル酸メチルによって逆転された。電圧クランプ法でランヴィエ絞輪での変化を調べたところ、50 mM の濃度のメタクリル酸メチルによって、ナトリウム電流とカリウム電流の減少が引き起こされた。

### 無毒性量 (NOAEL)

ラットを用いた慢性毒性・発がん性に関する 2 年間吸入試験 (Rohm and Haas, 1979a; Lomax, 1992) から、以下ようになる。

- 気道への局所的影響に関する最小毒性濃度 (NOAEC) : 25 ppm (0.1 mg/L に相当)、1 日 6 時間、週 5 日間
- 全身的影響に関する NOAEC : 100 ppm (0.4 mg/L に相当)
- 経口投与における NOAEL : 飲水中 2,000 ppm (200 mg/kg 体重/日) [ラットを用いた 2 年間慢性毒性試験 (Borzelleca, 1964) より]

気道以外にも有害な影響が及ぼされる可能性が示唆されているが、非常に高濃度で認められた影響であるため、ヒトにおける長期曝露に関連があるとはみなせない。動物の発がん性試験 (Rohm and Haas, 1979a; Lomax *et al.*, 1997) においては、400 ppm の濃度まで、メタクリル酸メチルによる重篤な非腫瘍性の影響は、何も認められなかった。

#### 4.1.2.7 変異原性

##### 微生物系

細菌を用いた遺伝子突然変異試験 (Zeiger *et al.*, 1987; Waegemaekers and Bensink, 1984; Lijinsky and Andrews, 1980; Hachiya *et al.*, 1982; Barsky, 1975) において、メタクリル酸メチルは、S-9 mix の存在下、非存在下ともに、ネズミチフス菌の菌株 TA98、TA100、TA1535、TA1537、および TA1538 で陰性であった。Zeiger *et al.* (1987) と Waegemakers and Bensink (1984、TA100 株のみ) は最高濃度 10,000 µg/plate で、Hachiya *et al.* (1982) は最高濃度 4,700 µg/plate で、Lijinsky and Andrews (1980) は最高濃度 1,000 µg/plate で、揮発性物質に適切なプレインキュベーション法を用いて試験を行っている。また、Waegemakers and Bensink (1984、上述の 5 株)、Lijinsky and Andrews (1980)、および Barsky (1975) は、最高濃度 10,000 µg/plate で、標準的なプレート法を用いて試験を行っている。

Poss *et al.* (1979) は、ネズミチフス菌の TM677 株を用いて遺伝子突然変異試験を実施した。この試験では、前進突然変異 (アザグアニン抵抗性獲得) が調べられた。プレインキュベーション法を用い、S-9 mix の存在下および非存在下で、10~100 mmol/L の濃度で試験が実施された。S-9 mix 非存在下では、結果は陰性であった。S-9 mix 存在下では、弱い作用が認められた。陰性対照では、生存菌  $10^5$  個あたり 6~8 個の変異体が認められたのに対し、100 mmol/L の濃度では、菌の生存率は 10% で、生存菌  $10^5$  個あたり 16~24 個の変異体が認められた。この所見は、陽性とも陰性とも言えない (equivocal) と評価されている。

##### 哺乳類細胞を用いた *in vitro* 系

CHO 細胞を用いた細胞遺伝学的試験 (Anderson *et al.*, 1990) では、強い細胞毒性が生じると思われる高濃度で、染色体異常が誘発された。S-9 mix の存在下では、2 時間の曝露後、8~10 時間の回復期間が設けられた。1,600 µg/mL までの濃度では陰性であったが、5,000 µg/mL では異常細胞が 30% の頻度で認められた。なお、試験は 1 回しか行われなかった。S-9 mix の非存在下では、8 時間の曝露後、2.0~2.5 時間の回復期間が設けられた。500 µg/mL までの濃度では陰性であったが、1,600 µg/mL と 3,000 µg/mL の濃度では、染色体異常を有する細胞が 5~10% の頻度で認められた。細胞毒性作用に関するデータを得ることはできなかったが、示されているデータと著者が採用した全体的な手順からは、設定された最高濃度では、強い細胞毒性作用が引き起こされたと考えることができる (哺乳類の培養細胞を用いた以下の試験のデータも参照のこと)。したがって、メタクリル酸メチルは強い細胞毒性状況で染色体異常を誘発する物質であると思われ、すなわち、染色体異常の誘発は、強い毒性が生じる濃度と結びついている。

Moore *et al.*(1988)によると、メタクリル酸メチルは、S-9 mix 非存在下で、マウスリンパ腫細胞 L5178Y に染色体異常を誘発した。S-9 mix 存在下では、試験が行われなかった。1,000～3,000 µg/mL の濃度で4時間の曝露後、14時間の回復期間を設けた場合、染色体異常を有する細胞の出現頻度は16～39%であったが、濃度との相関は認められなかった。陰性対照において、15%という容認できない高い「自然」出現頻度で、染色体異常を有する細胞が認められた。さらに、回復期間中に、細胞が、染色体異常を誘発または誘発を補助する物質であるブロモデオキシウリジン(BrdUrd)に曝露されていた。この試験では、細胞毒性作用に関する情報は示されていない。酷似した条件下で並行して実施されたマウスリンフォーマ試験では、2,202 µg/mL の濃度での相対生存率は約20～30%であったが、3,000 µg/mL では12%へと低下した。全体的に見て、ここに示した所見は信頼性も重要性も低い。

L5178Y 細胞を用いた染色体異常試験(Moore *et al.*, 1988)と並行して、*in vitro* 小核試験が、CB法(サイトカラシンBに曝露して細胞質分裂を阻害する方法)を用いて行われている。この非標準的な方法を用いて、2,202 µg/mL から3,000 µg/mL までの8段階の濃度設定で試験が実施された。小核の出現頻度は1.2～2.2%(陰性対照は0.9%)であったが、濃度との相関は認められなかった。この試験では、細胞毒性作用に関する情報は示されていない。酷似した条件下で並行して実施されたマウスリンフォーマ試験では、2,202 µg/mL の濃度での相対生存率は約20～30%であったが、3,000 µg/mL では12%へと低下した。この所見は、陽性とも陰性とも言えない(equivocal)と評価されている。

CHO 細胞を用いた姉妹染色分体交換(SCE)誘発試験では、S-9 mix の存在下、非存在下ともに、2時間の曝露でわずかに陽性という所見が得られた。メタクリル酸メチルは、S-9 mix の存在下で、500 µg/mL 以下の濃度では陰性、5,000 µg/mL(2回の試行のうち2回とも)と1,600 µg/mL(2回の試行のうち1回)の濃度では、わずかに陽性で、SCEの出現頻度が、最高で対照の1.4倍まで増加した。S-9 mix の非存在下では、16～1,250 µg/mL の濃度で、SCEの出現頻度が濃度依存的に微増した(最高で対照の2倍未満)。細胞毒性に関するデータは示されていない。SCEの出現頻度が微増した原因は、DNAとの直接的な相互作用よりも、細胞周期の遅延(細胞分裂S期の延長)によるものである可能性が高い。

さらに、メタクリル酸メチルについて実施されたマウスリンフォーマ試験が、3件報告されている。

Myhr *et al.*(1990)のマウスリンフォーマ試験では、メタクリル酸メチルは、S-9 mix の存在下、非存在下いずれにおいても、わずかに陽性であった。S-9 mix 存在下では、突然変異の出現率の濃度依存的な増加が、250 nL/mL の濃度(対照の2倍、相対増殖率72%)から、1,500 nL/mL の濃度(対照の3倍超、相対増殖率25%)まで認められた。S-9 mix 非存在下では、500～1,000 nL/mL の濃度において、2回の試行のうち1回のみ陽性で、1,500 nL/mL の濃度においては、

強い細胞毒性が認められた。2回目の試行では、弱い陽性反応が 1,500 nL/mL で認められた。突然変異の出現頻度増加が明確に示され、結果の再現性も認められたが、この増加については、相対増殖率が 20%以下という強い細胞毒性に関連するものと考えられている。

Rohm and Haas (1985)によるマウスリンフォーマ試験では、メタクリル酸メチルが、S-9 mix の存在下でわずかに陽性、S-9 mix の非存在下で陰性であったことが報告されている。S-9 mix の非存在下では、試験は最高 100 nL/mL までの濃度で行われ、高濃度で強い細胞が認められた。S-9 mix の存在下では、100~250 nL/mL の濃度で陽性であったが、明確な影響が認められたのは、相対増殖率が 20%という強い細胞毒性が示された濃度においてのみであった。

3件目のマウスリンフォーマ試験(Moore *et al.*, 1988)は、S-9 mix 非存在下でのみ実施された。この試験では、強い細胞毒性を生じる濃度で、わずかな影響が認められた。2,000 µg/mL の濃度では、2回の試行とも陽性であり(生存細胞  $10^6$  個あたりの突然変異細胞数は 92 個と 98 個、陰性対照では 54 個と 68 個)、相対生存率は約 20%と 30%であった。1回目の試行の最高濃度(2,499 µg/mL)では、突然変異細胞数は 143 個、相対生存率は 10%であった。2回目の試行の最高濃度(3,100 µg/mL)では、突然変異細胞数は 220 個、相対生存率 11%であった。突然変異細胞のコロニーは、ほとんどが小さなコロニーであった(このことから、遺伝子突然変異はなく、染色体異常誘発によって遺伝的影響が生じたことが示唆される)。

### 哺乳類を用いた *in vivo* 系

マウスを用いた骨髄小核試験(Hachiya *et al.*, 1982)では、陰性と報告されている。メタクリル酸メチルが強制経口により、急性試験では 1,130~4,520 mg/kg の用量で投与され、亜急性試験では 1,130 mg/kg/日の用量で連続 4 日間投与された。いずれの群も 6 匹で構成され、(最終)曝露の 24 時間後に試料が採取された。小核を有する多染性赤血球の出現頻度の増加は認められなかった。全骨髄細胞に占める網状赤血球の割合に変化は認められなかった。一般毒性に関するデータは示されていない。

ラットを用いた骨髄染色体異常試験の報告が 3 件得られているが、明確な結論は導かれていない。

Fedyukov and Egorova (1991)による骨髄染色体異常試験では、メタクリル酸メチルが腹腔内に、急性試験では 650~1,300 mg/kg の濃度で単回投与され、亜急性試験では 650 mg/kg の濃度で週 2 回、2、4、6、8 週間にわたって投与され、影響が調べられた。急性 LD<sub>50</sub> が 2,600 mg/kg であるということ以外、毒性に関するデータは示されていない。1 群につき 5 匹使用し、1

匹につき 50 個の分裂中期像が観察された。急性試験においては、650 mg/kg 投与群と 900 mg/kg 投与群では陰性であり、1,300mg/kg 投与群では染色体異常の出現頻度は 17.5%であった（陰性対照群における異常の出現頻度 1.8%。ギャップを染色体異常に含めたか否かについては記載なし）。亜急性試験の結果は、2 週間投与群と 4 週間投与群では陽性（両群における異常細胞の出現頻度は、それぞれ 12.0%と 7.2%）、6 週間投与群と 8 週間投与群では陰性であった。このような時間-影響関係は通常認められず、それについて妥当な説明がされていないため、ここに示した所見の信頼性は比較的低いとみなされる。

ICI 社が骨髄染色体異常試験を 2 件実施しており (ICI, 1976a; ICH, 1979)、メタクリル酸メチルに 100~9,000 ppm の濃度で吸入曝露後、その影響が調べられた。2 件の試験とも、急性試験では 2 時間の曝露（その 24 時間後に試料採取）、亜急性試験では 1 日 5 時間で連続 5 日間の曝露（最後の曝露から 24 時間後に試料採取）が行われた。毒性に関するデータは示されていない。各群は 2~9 匹で構成され、1 匹につき可能な限り 50 個の分裂中期像が観察された。通例ではギャップは染色体異常に含めないが、その場合、1 件目の染色体異常試験の結果は陰性であった。独立して実施された 2 回の急性試験における、ギャップを含めた異常細胞の出現頻度を合わせると、わずかであるが、統計的に有意な増加となった。2 件目の染色体異常試験では、ギャップを染色体異常に含めなかった場合の異常の出現頻度が示されていないが、ギャップも含まれた染色体異常の出現頻度については、いくつかの曝露群で増加が認められた。また、ギャップだけに関して両試験のデータを合わせると、わずかな増加が、急性試験では 400 ppm 群と 700 ppm 群で認められ（100 ppm 群、1,000 ppm 群、9,000 ppm 群では認められていない）、亜急性試験では 9,000 ppm 群で認められた。2 件の試験とも、記述が不十分である。特に 2 件目の試験は、分析できた分裂中期像の数が 50 個に満たなかった例が、急性試験で 27 匹中 10 匹、亜急性試験で 26 匹中 10 匹あったなど、重大な方法論的問題があった。全体的に見て、これら 2 件の試験からは、明確な結論を導き出すことはできない。

優性致死試験の情報が 1 件得られており、結果は陰性であった (ICI, 1976b)。雄マウスが、100~9,000 ppm の用量で吸入曝露された。毒性に関する具体的なデータは示されていないが、9,000 ppm 曝露群で雄 20 匹中 6 匹が死亡したことが報告されている。曝露された雄は、8 週間にわたる交配に供された。雄 1 匹につき雌 2 匹が交配に供された。雌は、1 週間毎に入れ替えられ、受精が成立したとみなされた日から 13 日後に屠殺された。優性致死突然変異数の有意な増加は、認められなかった。

### ヒトにおける試験

2 件の試験の情報が得られており、男性労働者におけるメタクリル酸メチルへの曝露による

影響が、末梢血リンパ球を用いた細胞遺伝学的方法によって検討された。

Seiji *et al.* (1994) の試験では、メタクリル酸メチルに曝露された 38 名を対象に、染色体異常と姉妹染色分体交換 (SCE) が調べられた。曝露濃度の幾何平均は、1 日 8 時間曝露で 7.35 ppm (範囲 0.9~71.9 ppm) であった。曝露期間は示されていない。喫煙習慣を考慮の上、曝露されていない 38 名からなる対照群が置かれた。染色体異常については明らかに陰性で、SCE についてはほんのわずかな増加 (細胞あたりの SCE 数が対照では 4.90 カ所であったのに対し 6.11 カ所) が認められたが、これは、年齢に関係したものである (メタクリル酸メチルへの曝露によるものではない) とみなされた。

Marez *et al.* (1991) の試験では、4 つの工場 (1 日の平均曝露濃度は、それぞれ 2.71、18.5、0.70、21.6 ppm) の男性労働者 31 名 (曝露期間は、2.1~22.14 年間) を対象に、SCE の発生頻度が調べられた。試験の結果は、31 名を 1 つのグループとしてみた場合でも、工場別の 4 つのサブグループを別々にみた場合でも、陰性対照群に比較して陰性であった。ただし、メタクリル酸メチルのピーク濃度が 114~400 ppm のサブグループ (6 名) では、わずかな増加 (細胞あたりの SCE 数が対照では 7.48 であったのに対し 10.0) が認められた。著者は、SCE の頻度が高い細胞 (hfc) の数が少ない場合、このような結果が生じ得るとしている。事前に設定されたすべてのグループ (31 名の労働者全員からなるグループと、工場別の労働者からなる 4 つのサブグループ) について、それぞれ陰性の結果が示されていることから、高いピーク濃度でメタクリル酸メチルに曝露された 6 名で認められたわずかな影響に意味はないと考えられる。

### 変異原性のデータの要約および結論

メタクリル酸メチルは、細菌を用いる遺伝子突然変異試験で陰性であった。哺乳類培養細胞を用いた試験では、メタクリル酸メチルは、強い細胞毒性を示す染色体異常誘発物質 (染色体異常の誘発が強い細胞毒性が認められる用量で生ずる) であると結論づけられている。この染色体異常誘発作用は、S-9 mix の有無に左右されない。これらの知見は、マウスリンフォーマ試験の知見、すなわち小コロニーが誘発されたために陽性の結果が得られたという知見と整合している。姉妹染色分体交換 (SCE) 頻度のほんのわずかな増加については、有意性は低い。

*In vivo* 試験のうち、経口によるマウス骨髄小核試験では、最大 4,520 mg/kg の用量まで陰性であった。ラットを用いた骨髄染色体異常試験では、明確な結論を導くことはできていない。雄のマウスを曝露して行われた優性致死試験の結果は、陰性であった。

*In vitro* では、メタクリル酸メチルには変異原性(特に染色体異常誘発能)が認められるが、変異原性が現れるのは、強い細胞毒性作用が示される高用量の場合に限られるようである。さらに、*in vivo* 小核試験や優性致死試験の結果が陰性であることから、変異原性は、*in vivo* では発現しない可能性が高いことが示唆される。

#### 4.1.2.8 発がん性

##### 実験動物のデータ

###### 吸入

メタクリル酸メチルの慢性毒性・発がん性併合試験(Rohm and Haas,1979a、Lomax, 1992 により再評価されている。第 4.1.2.6 節に既出)では、腫瘍の有意な発生も腫瘍発生率の増加も認められなかった。100 ppm 曝露群の雄 49 匹中 1 匹と、400 ppm 曝露群の雄 47 匹中 1 匹で、鼻腔前部の片側の側壁に付着した孤立性の小さなポリープ状腫瘍が認められた。どちらの腫瘍も、気道上皮に由来する高分化型の偽腺様構造からなり、腺腫と診断された。いずれの雄にも、呼吸上皮領域に慢性炎症が認められた。鼻に認められたこれらの腺腫については、鼻の腫瘍が認められなかった対照群と比較しても発生率増加は有意ではないことと、この所見が他の試験によって確認されていないことから、メタクリル酸メチルの吸入が関連している可能性は低いと判断された。ただし、既存の背景データによると、呼吸上皮に由来する腺腫は、ラットでは非常にまれな腫瘍であり、F344 の雌雄のラットにおける自然発生率は 0~0.1%である (Haseman *et al.*, 1990)。

各群 50 匹ずつの F344/N ラットや B6C3F1 マウスを用いて、メタクリル酸メチル[純度 99% 超、重合阻害剤として、ヒドロキノンのモノメチルエチルエーテルを 0.04 mg/L (10 ppm に相当)含む]への吸入曝露試験が実施されている (NTP, 1986; Chan *et al.*,1988)。F344/N ラットの雄は 0、2.1、4.2 mg/L (0、500、1,000 ppm に相当)の濃度で、F344/N ラットの雌は 0、1.0、2.1 mg/L (0、250、500 ppm に相当)の濃度で、B6C3F1 マウスの雄と雌は 2.1、4.2 mg/L (500、1,000 ppm に相当)の濃度で、1 日 6 時間、週 5 日間、102 週間にわたって吸入曝露された。ラットは 111~112 週齢で、マウスは 113~114 週齢で屠殺された。ラット、マウスともに、群間で、生存率に有意な差は認められなかった。マウスでは、試験 2 年目のほとんどの期間、すべての曝露群の雄と高濃度曝露群の雌は、平均体重が対照群より 10~18%低かった。単核細胞白血病の発生率にわずかな増加がラットの雌で認められた(対照群で 50 匹中 11 匹であったのに対し、低濃度曝露群では 50 匹中 13 匹、高濃度曝露群では 50 匹中 20 匹)。ただし、発生率は増加してもなお既存対照における発生率の範囲内であった。マウスでも、ラット

でも、曝露に関連した腫瘍の発生は認められなかった。

ゴールデンハムスターの雄(53~56 匹/群)および雌(56~59 匹/群)を用いて、メタクリル酸メチルへの吸入曝露試験が行われている。雌雄とも、0、25、100、400 ppm(0、102.5、410、1,640 mg/m<sup>3</sup>)の濃度で、1日6時間、週5日間、78週間にわたって曝露された(中間屠殺なし)。曝露に関連した腫瘍発生率の増加は認められなかった。高濃度群では体重の減少が認められ、高濃度曝露群の雄では、死亡率の上昇も認められた(Rohm and Haas, 1979c, Chan *et al.* 1994 から引用; Lomax *et al.*, 1997)。60週目以降、400 ppm 群と 25 ppm 群の雄では、数週間にわたって体重が有意に減少した。52週目と78週目の時点における検査では、メタクリル酸メチルへの曝露に起因する臨床徴候も血液学的影響も認められなかった。曝露との関連性が示唆される肉眼的変化も認められなかった。

### 経口

かなり前に実施された2年間慢性試験(Borzelleca *et al.*, 1964)では、イヌとラットにメタクリル酸メチルが経口投与されたが、高用量群のイヌで体重増加が抑制され、高用量群のラットの雌で腎臓重量が増加したこと以外に、有害な影響は認められなかった。この試験では、イヌ(雌雄各2匹/群)に、コーン油を媒体として、メタクリル酸メチルが10、100、1,000 ppmの濃度で、ゼラチンカプセルにより投与された。高用量群では嘔吐が認められたため、投与量が2日目は500 ppm、3~13日目は0 ppm、14日目は300 ppmに減量された後、5週目は1,200 ppm、7週目は1,400 ppm、9週目は1,500 ppmに増量された。ラット(雌雄各25匹/群)には、メタクリル酸メチルが6、60、2,000 ppmの濃度で飲水投与され、5ヵ月後に、低用量群では7 ppmに、中用量群では70 ppmに増量された。

この2年間慢性試験では、イヌとラットに腫瘍性病変の増加はみられなかった。ただし、この試験は、現行の発がん性試験のガイドラインに準拠しておらず(組織病理学的検査が行われた器官の数が少ないなど)、信頼性は低い。

### がん疫学

米国の2つの工場働く労働者を対象に、後向き死亡率調査が実施されている。労働者は、アクリルシートの製造中に、メタクリル酸メチルの蒸気、低割合のアクリル酸エチル、およびメタクリル酸メチルとアクリル酸エチルの重合過程に生成する揮発性副産物に曝露されていた。労働者は、3つのコホート(コホート I: 1933~1945年に雇用されていた白人男性 3,934名、コホート II: 1946~1986年に雇用されていた白人男性 6,548名、コホート III: 1943~1982年に雇用されていた白人男性 3,381名)に分けられ、結腸直腸がん死に関し、詳細な

分析が行われた。曝露量は、この業務に特化した半定量的な評価尺度に基づいて推定された。結腸がんによる死亡率は、コホート I で有意に上昇していた。コホート III でも上昇していたが、有意ではなかった。結腸がんのリスクが最も高かったのは、1940 年代前半に精力的に働き、曝露量が最も高かった労働者であった。最初の曝露からの経過年数や曝露量と結腸がんの発生との間に、比例関係は認められなかった。直腸がんの割合は、コホート I で上昇していた (Walker *et al.*, 1991; IARC, 1994)。コホート III については、呼吸器がんや非悪性の呼吸器疾患による死亡率が増加していることを示す証拠が、いくつか報告されている (Rohm and Haas, 1987)。

別の後向き死亡率調査 (Collins *et al.*, 1989) が、2 つのアクリル繊維製造工場それぞれ 1951～1974 年および 1957～1974 年に雇用されていた男性 2,671 名のコホートを対象に行われている。メタクリル酸メチルに曝露されていたのは、このコホートのうちの 1,561 名のみで、平均濃度は 1 ppm 以下であった。呼吸器がんがわずかに増加していたことが示されている。がんによる死亡者数に、有意な増加は認められなかった。

Tomenson (1994) のコホート調査では、結腸直腸がんによる死亡率が推定されており、推定値が 16.9 であったのに対し、実際の死亡数は 17 であった。また、呼吸器がんによる死亡率は推定値より低かった (標準化死亡比 SMR=93)。胃がんによる死亡率は、約 3 分の 1 増加していた。

ヒトに関する疫学的データからは、ヒトに対して発がん影響を及ぼすという一貫した証拠が示されていない。ヒトに関する疫学的調査からは、特定の 1 つの器官もしくは複数の器官において腫瘍発生率の増加が認められた場合でも、メタクリル酸メチルをその原因物質として明確に関連付けることはできなかった。

### 発がん性に関する結論

ヒトにおいても動物においても、メタクリル酸メチルによる発がんに関しては、大きな懸念はない。得られている疫学的データは信頼性が低く、曝露されたコホートで腫瘍発生率が増加していることが示された場合でも、メタクリル酸メチルだけをその増加の原因物質として関連づけることはできない。したがって、メタクリル酸メチルがヒトに対して発がん性があるとする根拠はない。

#### 4.1.2.9 生殖毒性

##### 動物における試験

##### 受胎能への影響

現在のところ、メタクリル酸メチルについては、ガイドラインを考慮した世代試験や受胎能試験のデータは得られていない。

優性致死試験が実施されているが、受胎能を障害する可能性を評価するにあたり、妥当性の低いデータしか得られない。CD-1 マウス(雄 20 匹/群)が、メタクリル酸メチルを 100、1,000、9,000 ppm の濃度で含む空気に、1 日 6 時間、5 日間吸入曝露された。これらの曝露濃度は、予備的な毒性試験の結果に基づいて設定された。100 ppm、1,000 ppm、9,000 ppm の各曝露群 20 匹中、それぞれ、1 匹、1 匹、6 匹が死亡した。生き残った雄は、8 週間にわたって交配させた。雄 1 匹につき、未交配の雌 2 匹が交配に供された。雌は 1 週間毎に別の未交配の雌と入れ替えられた。この試験では、受胎能や着床前発生への有害な影響は認められていない(ICI, 1976a)。ただし、5 日間という曝露期間は、マウスの精子形成周期(35 日間)の長さには短すぎる。

##### 発生毒性

ラットおよびウサギを用いた一連の試験で、メタクリル酸メチルの発生毒性が検討されている。

OECD 414 に従い、かつ GLP 基準に準拠して、発生毒性試験が実施されている(Rohm and Haas, 1991; Solomon *et al.*, 1993)。妊娠したとみられる CrI:CDBR ラット 5 群(27 匹/群)が、メタクリル酸メチル(純度 99.9%)に、0 ppm(対照)、99、304、1,178、2,028 ppm(0、412、1,285、4,900、8,436 mg/m<sup>3</sup>)の濃度で、1 日 6 時間、妊娠 6~15 日目に吸入曝露された。いずれの群でも、能動的な吸気条件下で、全身吸入曝露が行われた。妊娠 0~20 日目の間、臨床徴候が毎日記録された。妊娠 0、6、8、10、13、16、20 日目には、雌親の体重が測定された。また、妊娠期間中、摂餌量が記録された。妊娠 20 日目に雌親を安楽死させ、胸腔と腹腔の肉眼的変化が調べられた。雌親ごとに子宮の重量が測定され、黄体数、着床部位数、吸収胚数が調べられた。胎仔の体重、性別、外表変化が調べられ、各腹仔の半数の胎仔について、内臓の変化が(Staples technique により)調べられた。すべての胎仔は、浸軟、染色され、骨格の変化が調べられた。

いずれの曝露群でも、曝露による死亡は認められなかった。臨床徴候は、2,028 ppm 群で糞

量減少の発生率がわずかに増加したこと以外、認められなかった。また、いずれの曝露群でも、母体重の減少または増加抑制と、雌親の摂餌量減少が認められた。1,178 ppm 曝露群と 2,028 ppm 曝露群では、曝露の最初の 2 日間に母体重の減少が認められ、その後、曝露期間全体を通して母体重の増加抑制が認められた。99 ppm 曝露群と 304 ppm 曝露群では、軽微な影響、すなわち、一過性(曝露の最初の 2 日間)の母体重増加抑制が認められた。このため、著者は、母獣の無影響量(NOEL)は示すことができなかったとしている。最高曝露濃度の 2,028ppm まで、胚毒性や胎仔毒性は認められず、奇形や異形の発生率の上昇も認められなかった。したがって、明白な母体毒性が引き起こされた曝露濃度でも、胚や胎仔への毒性は認められなかったことになる。

ICI(1977b)の試験では、ラットが、0、100、1,000 ppm のメタクリル酸メチルに、妊娠 6～15 日の期間、吸入曝露された。この試験では、独立して 2 回の試行がなされている。母獣の NOAEL は、1,000 ppm と報告されている。胎仔に、形態学的な異常や奇形は認められなかった。高用量群では、早期吸収数の増加が 2 回の試行の両方で認められ、後期吸収の増加が片方の試行でのみ認められた。著者は、試験の結果から、メタクリル酸メチルの、胚についての NOAEL は 100 ppm であるとしている(ICI, 1977b)。ただし、この試験には方法論的な問題があるため(実験動物の無作為化が不十分、試験プロトコールが不十分、結果の記載が不十分など)、著者による結果の解釈をそのまま受け入れることはできない。

Nicholas *et al.* (1979)の試験では、急性致死量よりわずかに低い濃度で吸入曝露が行われ、詳細なデータが得られている。妊娠した Sprague-Dawley ラット(22 匹～27 匹/群)が、110 mg/L (26,800 ppm)の濃度のメタクリル酸メチルの蒸気に、それぞれ、1 日 17 分間と 54 分間(72.2 分間の単回曝露による半数致死量の約 25%と 75%)、妊娠 6～15 日目に曝露された(頭部のみ)。胎仔については、肉眼的奇形と骨格奇形のみが調べられている。両濃度において、母獣の死亡、曝露開始から数日間の母体重の減少、曝露期間中の摂餌量減少など、雌親に対する毒性が認められた。高濃度曝露群で、早期胎仔死亡について少しではあるが有意な増加が認められ、両曝露群で、胎仔の体重減少と頭殿長の短縮が認められた。高濃度曝露群では、血腫の発生頻度の上昇と骨化遅延が認められた。

Singh *et al.*, (1972)は、一連のメタクリル酸エステルの試験の中で、液体のメタクリル酸メチルを、0、0.133、0.266、0.443 mL/kg 体重[急性 LD<sub>50</sub> 値(1.33 mL/kg 体重)の 1/10、1/5、1/3]の用量で、Sprague-Dawley ラットの雌(5 匹/群)に、妊娠 5 日目、10 日目、15 日目に腹腔内投与した。この試験では、母体毒性は調べられていない。以下の有害影響についてのパラメータが検討されている。すなわち、吸収と死産を指標とする胚胎仔毒性、胎仔の肉眼的(外表)奇形、および骨格奇形と胎仔体重である。試験終了時(妊娠 20 日目)に、吸収、生産仔数、死産仔数、平均胎仔体重について、投与群と陰性対照群(蒸留水または生理食塩水を投与)とで、有意な差は認められなかった。胎仔に肉眼的異常(血管腫)の用量依存的な増加が

認められたが、骨格奇形は認められなかった。

さらに別の試験 (ICI, 1976c) では、交尾を確認した Dutch ウサギの雌 (12 匹/群) に、0.004、0.04、0.4 mL/kg 体重/日の用量で、妊娠 6～18 日目に腹腔内投与が行われた。試験中、適当な間隔で体重が測定され、毎日、一般状態の変化の有無が観察された。29 日目に屠殺し、子宮の検査を行い、生存胎仔数、早期吸収胚数、後期吸収胚数などが調べられた。胎仔は摘出され、体重測定や性別鑑定が実施され、生存状態や異常の観察が行われた。9 匹の被験動物が、試験中に死亡したか、あるいは試験終了以前に切迫屠殺されたが、それらの死亡例数は各群で均等であった。加えて、最高用量群では、メタクリル酸メチルの刺激性に起因すると思われる腹膜炎が高率に発生し、呼吸数の増加がみられた。0.4 mL/kg 体重/日の用量では、胎仔体重の有意な減少がみられている。また、早期吸収数の増加が、最高用量群でのみ、みられている。軟部組織や骨格の異常については、増加は認められなかった。

### ヒトにおける調査

1976～1985 年にメタクリル酸メチルに職業曝露されていた女性のコホートを評価した調査 (Fedetova, 1997) では、自然流産の発生率の増加が示され、調査対象者が出産した新生児の臨床所見が報告されている。この調査は、過去の診療録の後ろ向き評価だけに基づいている。計 502 件の妊娠の評価からは、高濃度曝露群 (職場濃度が  $20 \text{ mg/m}^3$  超) では、低濃度曝露群 (職場濃度が  $10 \text{ mg/m}^3$  未満) および非曝露対照群 (詳細なし) に比較して、早期流産 (妊娠 12 週までの流産) の発生率が、統計学的に有意に高かったという知見が得られている。計 319 件の分娩の評価からは、高濃度曝露群では、晚期流産の発生率や妊娠中の合併症発生率が高かったという知見が得られている。新生児の集計データの評価からは、低濃度曝露群の母親から産まれた新生児では、背景データに比較して、仮死、先天性奇形 (詳細なし)、および死産の発生率が高かったという知見が得られている。この調査は、全体として記載内容が不十分であることに加えて、調査対象者に関して職場の状況や曝露条件の詳細が示されていないという大きな欠点を有している。評価したコホートの曝露状況が非常に不明瞭であるため、この調査の意義も報告されたデータの意味も不明確である。詳細なデータがないことと曝露の状況が不明瞭であることを考慮すると、認められた影響が、主にメタクリル酸メチルに起因している関連付けることはできない。この調査のデータは、調査の妥当性が不明確であるため、リスク評価にあたってこれ以上考慮されなかった。

ロシアでの 2 件の調査 (Makarov, 1984; Makarov *et al.*, 1984) では、メタクリル酸メチルと塩化ビニルの両方に職業曝露された男性労働者と女性労働者で、性的障害 (詳細なし) が生じたことが報告されている。この 2 件の調査 (抄録) のデータは、調査の妥当性が不明確であるため、リスク評価にあたってこれ以上考慮されなかった。

メタクリル酸メチルは、ドイツでは、DFG MAK Pregnancy Risk Group Classification (ドイツ研究会議による妊娠中の最大労働環境濃度に関するリスクグループ分類)で「C」に分類されている (DFG, 1998)。グループ C は、職場の状態が MAK (Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen、最大労働環境濃度) 値に維持された場合は、発生への有害な影響のリスクが生じる恐れのないことを意味する。メタクリル酸メチルの MAK 値は  $210 \text{ mg/m}^3$  である (DFG, 1998)。

### 生殖毒性に関する結論

ヒトについて得られたデータのうち、男女の労働者の性的障害に関するものは、調査の妥当性が不明確であるため、生殖毒性のリスク評価にあたって考慮しない。

受胎能障害の可能性についての明確な評価は、近い将来での実施が米国で計画されている二世帯吸入試験によって行われるであろう。現時点で利用できるデータは、短期間吸入曝露による優性致死試験で得られた有用性の乏しいものしかない。この優性致死試験では、雄マウスが、交配前に最高  $9,000 \text{ ppm}$  までの濃度のメタクリル酸メチルに 5 日間曝露されたが、受胎能へのいかなる影響も認められなかった。

発生毒性の調査に関しては、現行の OECD ガイドラインに準拠し、かつ GLP 条件下において、厳密なプロトコールで実施された Solomon *et al.* (1993) の試験が、吸入曝露による一連の試験の中で最も信頼できる試験である。最高  $2,028 \text{ ppm}$  ( $8,425 \text{ mg/m}^3$ ) までの曝露濃度では、催奇形性、胚毒性、胎仔毒性は、いずれも認められなかった。投与経路として腹腔内投与を用いた試験も実施されているが、いくつかの矛盾した結果が得られており、また、腹腔内投与は曝露の経路として適切あるいは妥当なものではないと考えられることから、その有意性は疑わしい。