

酸化エチレンによるがん

1. 物質の物理化学的性質と用途

(1) 物理化学的性質

酸化エチレン（別名：エチレンオキシド）は、常温で透明の気体であり、エーテル様の臭気を有する。引火性・爆発性があるため、火気厳禁となっている。

酸化エチレンの物理化学的性質を表 1 に示す。

表 1 酸化エチレンの物理化学的性質

分子量：44.1	比重：0.891 g/cm ³	融点：-111 ℃	沸点：10.7℃
CAS No.：75-21-8	溶解性：水、アセトン、エーテル、アルコールに任意に溶解		

(2) 主な用途

酸化エチレンの主な用途は、ポリオキシエチレン系界面活性剤、エチレングリコール、エタノールアミンなどの有機合成の原料である。また、その強い殺菌性により、殺虫剤や滅菌剤として使用されている。多くの医療機関では滅菌ガスとして、ガス滅菌装置に導入されている。

2010 年度の酸化エチレンの製造数量及び輸入数量の合計は、276,475 t であった（経済産業省，2010）。

(3) ばく露され得る例

酸化エチレンには、医療機器の滅菌作業や、酸化エチレンや酸化エチレンを原料とする化学薬品の製造に携わる労働者がばく露し、リンパ腫、乳がんなどを引き起こすという報告がある。

2. 疫学

(1) 疾病の代表例

酸化エチレンによるがんの研究では、酸化エチレンを用いた滅菌作業や、製造もしくは化合物を扱う工場労働者の酸化エチレンばく露における疫学研究で、白血病や造血性のばく露との関連が報告されている（IARC 1994）。

(2) 慢性ばく露による症例報告

酸化エチレンを扱う労働者を対象にした、慢性ばく露による症例報告では、10 年以上の追跡調査により発がんに至るという報告がある一方、発がんまでは至らなかったという報告もある（表 3）。

表 3 酸化エチレンへの長期ばく露による症例報告

ばく露量・追跡調査期間	対象者	疾病	参考文献
0.3 ppm-years 追跡調査期間 16 年	医療機器製造工場の労働者	乳がん	Mikoczy, Tinnerberg, Björk, & Albin, 2011
データなし	滅菌作業従事者 酸化エチレン生産工場 の労働者	なし	Valdez-Flores, Sielken, & Teta, 2011
追跡調査 21 年	ペストコントロール業務従事者	がん	Ambroise et al., 2005
追跡調査期間 23 年	化学産業、病院での滅菌 作業従事者	がん	Coggon, Harris, Poole, & Palmer, 2004
データなし	滅菌作業員や倉庫従業員 (男性)	リンパ腫	Steenland, Stayner, & Deddens, 2004
データなし	雇用期間平均 10.7 年 間の滅菌施設労働者 (女性)	乳がん	Kyle Steenland, Whelan, Deddens, Stayner, & Ward, 2003
1925-39年 >14 ppm 1940-56年 14 ppm 1957-73年 5-10 ppm 1974-88年 <1 ppm 10 年間以上のばく露、 追跡調査期間 27 年	化学工場の労働者	なし	M J Teta, Benson, & Vitale, 1993
データなし	酸化エチレン取扱者	リンパ肉腫 細網肉腫	Bisanti et al., 1993
8 時間加重平均値 4.9 ppm ばく露期間 9.4 年、追跡 調査期間 16 年	滅菌操作者 (男性)	造血性がん	K. Steenland et al., 1991

3. 疾病の発症機序

(1) 急性ばく露による影響

高濃度の急性ばく露では、粘膜刺激と呼吸器刺激、中枢神経症状が生じる。初期症状としては、流涙、鼻漏、流涎、ついで息切れ、呼吸困難が生じる。急性ばく露の遅発症状として、嘔吐、下痢、肺水腫、麻痺（特に下肢）痙攣を生じ、死亡に至ることがある。液体を眼に入れると角膜障害を生じる (Hines, 1981)。動物実験による LD₅₀ を表 2 に示す (Hines,

1981)。

表 2 吸引による致死量

動物	ばく露量
ラット	LD ₅₀ : 1,462 ppm, 4 時間 (吸引)
	LD ₅₀ : 330 mg/kg (経口)
マウス	LD ₅₀ : 836 ppm, 4 時間 (吸引)
イヌ	LD ₅₀ : 960 ppm, 4 時間 (吸引)

(2) がんを引き起こす濃度

動物実験により、がんを引き起こす酸化エチレンの濃度が検討されている(表 4)。

表 4 がんを引き起こす酸化エチレンのばく露濃度の検討

測定対象	ばく露量	症状	参考文献
ラット (雌雄)	10、33、100 ppm 6 時間/日、5 日/週、2 年間	脳腫瘍 (33 ppm 以上のばく露で発生率増加)	Garman, Snellings, & Maronpot, 1986
ラット (雌)	0、92、183 mg/m ³ 6 時間/日、5 日/週、104 週間	単球性白血病	D. W. Lynch, Lewis, et al., 1984
ラット (雌雄)	0、18.3、60.4、183 mg/m ³ 6 時間/日、5 日/週、102 週間	単球性白血病	R. H. Garman et al., 1986; R. Garman, Snellings, & Maronpot, 1985; William M Snellings et al., 1984
ラット (雄)	183 mg/m ³ 6 時間/日、5 日/週、102 週間	皮下線維腫	William M Snellings et al., 1984
マウス (雌)	0、92、183 mg/m ³	肺胞/細気管支がん ハーダー腺乳頭嚢胞 腺腫	NTP ^a , 1987
ラット マウス モルモット ウサギ	730-1,500 mg/m ³ 10 日間から 8 週間 [追加情報] 180-915 mg/m ³ (ラッ	がん 組織学的、臨床学的、 病理学的変化	Hollingsworth, Rowe, Oyen, Mccollister, & Spencer, 1956; Jacobson, Hackley, &

サル	ト)		Feinsilver, 1956; NTP, 1987; W. Snellings, 1982
----	----	--	---

^a National Toxicology Program

ヒトについては、IARC (1994)によると、酸化エチレンを使った滅菌を行う労働者における、酸化エチレンの累積ばく露によるリンパ腫と造血器腫瘍による死亡率は、累積ばく露の最も高い群の中で (> 8,500 ppm days)、リンパ性白血病と非ホジキンリンパ腫についてのみ、死亡率が高いという有意な傾向が見られた (標準死亡率比, 124 ; 45% CI, 66-213 ; 死亡例 13)。1 ppm (1.8 mg/m³) で 45 年以上酸化エチレンにばく露された場合、リンパ腫と造血器腫瘍の rate ratio はそれぞれ 1.2 であると推測された。また、526,212 人のコホート研究から、酸化エチレンを製造する労働者が 1.37-2.77 ppm で 40 年間酸化エチレンにばく露された場合、リンパ腫による死亡率の超過リスクは 0.0004 であると推測された (Valdez et al., 2011)。

(2) 発症機序

酸化エチレンは遺伝子毒性を示す強力なアルキル化剤であり、細胞が酸化エチレンにばく露すると、ラットやマウスにおいては、脾臓 T リンパ球の Hprt 座位に突然変異が観察された (Walker et al., 1997a, 1997b)。バクテリアやげっ歯類、ヒト細胞に酸化エチレンを *in vitro* でばく露させた場合と、実験動物の体細胞に酸化エチレンを *in vivo* でばく露させた場合、遺伝子異常や DNA 損傷などが観察されている (R. H. Garman et al., 1986; R. Garman et al., 1985; D. W. Lynch, Lewis, et al., 1984; NTP, 1987; William M Snellings et al., 1984)。また、酸化エチレンを職業上ばく露した労働者の集団の多くで、末梢血細胞の遺伝子への変異が観察されている (医薬品食品衛生研究所 2008)。

4. 学会等の動向、勧告等

(1) 国外機関 (ILO, WHO (IARC), OECD, NIOSH, CDC, EUなど)

IARC¹では酸化エチレンを、ヒトに対する発がん性が認められるとする Group1 に分類している (IARC 1994)。

NIOSH²からは、5 ppmのばく露の上限を10分間とし、8時間の時間加重平均を0.1 ppmとする勧告が出されている (NIOSH 2007)。

ACGIH³からは、酸化エチレンは A2 (ヒトに対する発がん性が疑われる) とし、8 時間の時間加重平均を 1.0 ppm と定める勧告が出されている (NITE CHRIP)。

¹ International Agency for Research on Cancer

² National Institute for Occupational Safety and Health

³ American Conference of Governmental Industrial Hygienists

(2) 日本産業衛生学会

日本産業衛生学会では酸化エチレンを第1群（人間に対して発がん性がある物質）とし、許容濃度⁴を表5のとおり定めている（日本産業衛生学会，2010）。GHS⁵分類では表6の通りである（NITE 2006）。

表5 日本産業衛生学会による酸化エチレンの許容濃度

対象物質	許容濃度 OEL ⁶ (ppm)	許容濃度 OEL (mg/m ³)
酸化エチレン	1	1.8

表6 GHS 分類結果（健康に対する有害性）

危険・有害性項目			分類結果
1	急性毒性	経口	区分3
		経皮	×
		吸入：ガス	区分3
		吸入：蒸気	－
		吸入：粉塵、ミスト	－
2	皮膚腐食性／刺激性		区分2
3	眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性		×
4	呼吸器感作性又は皮膚感作性		×/×
5	生殖細胞変異原性		区分1B
6	発がん性		区分1B
7	生殖毒性		区分1B
8	標的臓器／全身毒性（単回ばく露）		区分1(中枢神経系) 区分3(気道刺激性)
9	標的臓器／全身毒性（反復ばく露）		区分1(中枢神経系、末梢神経系、血液) 区分2(腎臓、呼吸器)
10	吸引性呼吸器有害性		－

（×：分類できない、－：分類対象外または区分外）

5. 参考文献

Ambroise, D., Moulin, J.-J., Squinazi, F., Protois, J.-C., Fontana, J.-M., & Wild, P. (2005). Cancer mortality among municipal pest-control workers. *International archives of occupational and environmental health*, 78(5), 387-393.

⁴ 労働者が1日8時間、1週間40時間程度、肉体的に激しくない労働強度で有害物質にばく露される場合に、当該有害物質の平均ばく露濃度がこの数値以下であれば、ほとんどすべての労働者に健康上の悪い影響が見られないと判断される濃度

⁵ Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals

⁶ Occupational Exposure Limits

- Bisanti, L., Maggini, M., Raschetti, R., Alegiani, S. S., Ippolito, F. M., Caffari, B., Segnan, N., et al. (1993). Cancer mortality in ethylene oxide workers. *British journal of industrial medicine*, 50(4), 317-324.
- Coggon, D., Harris, E. C., Poole, J., & Palmer, K. T. (2004). Mortality of workers exposed to ethylene oxide: extended follow up of a British cohort. *Occupational and Environmental Medicine*, 61(4), 358-362.
- Garman, R. H., Snellings, W. M., & Maronpot, R. R. (1986). Frequency, size and location of brain tumours in F-344 rats chronically exposed to ethylene oxide. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 24(2), 145-53.
- Garman, R., Snellings, W., & Maronpot, R. (1985). Brain tumors in F344 rats associated with chronic inhalation exposure to ethylene oxide. *Neurotoxicology*, 6(1), 117-137.
- IARC (1994). Some Industrial Chemicals. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, 60, 73.
- Hines. (1981). Ethylene oxides. In G. Clayton & F. Clayton (Eds.), *Patty's industrial hygiene and toxicology* (3rd ed., pp. 2166-2186). New York: John Wiley & Sons,.
- Hollingsworth, R., Rowe, V., Oyen, F., Mccollister, D., & Spencer, H. (1956). Toxicity of ethylene oxide determined on experimental animals. *A.M.A. Archives of Industrial Health*, 13(3), 217-227.
- Jacobson, K., Hackley, W., & Feinsilver, L. (1956). The toxicity of inhaled ethylene oxide and propylene oxide vapors. *A.M.A. Archives of Industrial Health*, 13(3), 237-244.
- Lynch, D. W., Lewis, T. R., Moorman, W. J., Burg, J. R., Groth, D. H., Khan, a, Ackerman, L. J., et al. (1984). Carcinogenic and toxicologic effects of inhaled ethylene oxide and propylene oxide in F344 rats. *Toxicology and applied pharmacology*, 76(1), 69-84. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6484993>
- Mikoczy, Z., Tinnerberg, H., Björk, J., & Albin, M. (2011). Cancer incidence and mortality in Swedish sterilant workers exposed to ethylene oxide: updated cohort study findings 1972-2006. *International journal of environmental research and public health*, 8(6), 2009-2019.

- NIOSH. (2007). Preventing Worker Injuries and Deaths From Explosions in Industrial Ethylene Oxide Sterilization Facilities. *NIOSH ALERT*, DHHS (NIOSH) Publication No. 2007-164 (supersedes 2000-119)
- NITE (独立行政法人製品評価技術基盤機構) (2006). GHS 分類結果.
- NITE CHRIP (独立行政法人 品評価技術基盤機構 学物質総合情報提供システム)
- NTP. (1987). *Toxicology and carcinogenesis studies of ethylene oxide (CAS No. 75-21-8) in B6C3F1 mice (inhalation studies) NTP Technical Report No. 326; NIH Publication No. 88-2582*. Retrieved from http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr326.pdf
- Snellings, W. (1982). Ethylene oxide seven- to eight-week inhalation probe study on rats and mice. Final report. Final report. *Export, PA, Bushy Run Research Center (Project Report 45-139)*.
- Snellings, William M, Weil, C. S., & Maronpot, R. R. (1984). A Two-Year Inhalation Study of the Carcinogenic Ethylene Oxide in Fischer 344 Rats ' Potential of. *Toxicology and applied pharmacology*, 75, 105-117.
- Steenland, K, Stayner, L., & Deddens, J. (2004). Mortality analyses in a cohort of 18 235 ethylene oxide exposed workers: follow up extended from 1987 to 1998. *Occupational and environmental medicine*, 61, 2-7.
- Steenland, K., Stayner, L., Greife, A., Halperin, W., Hayes, R., Hornung, R., & Nowlin, S. (1991). Mortality among workers exposed to ethylene oxide. *New England journal of medicine*, 324(20), 1402-1407. Mass Medical Soc.
- Steenland, Kyle, Whelan, E., Deddens, J., Stayner, L., & Ward, E. (2003). Ethylene oxide and breast cancer incidence in a cohort study of 7576 women (United States). *Cancer causes and control*, 14(6), 531-539.
- Teta, M J, Benson, L. O., & Vitale, J. N. (1993). Mortality study of ethylene oxide workers in chemical manufacturing: a 10 year update. *British journal of industrial medicine*, 50(8), 704-709.
- Valdez-Flores, C., Sielken, R. L., & Teta, M. J. (2011). Quantitative cancer risk assessment for ethylene oxide inhalation in occupational settings. *Archives of toxicology*, 85(10), 1189-1193.

- Walker et al. (1997a). In vivo mutagenicity of ethylene oxide at the hprt locus in T-lymphocytes of B6C3F1 lacI transgenic mice following inhalation exposure. *Mutation Research*, 392, 211-222.
- Walker et al. (1997b). Spectra of mutations in HPRT exon 3 of T-cells from F344 rats and LAC I transgenic and nontransgenic B6C3F1 mice exposed by inhalation to ethylene oxide. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 29(S28), 54.
- 日本産業衛生学会. (2010). Recommendation of occupational exposure limits (2010-2011). *Journal of occupational health*, 52, 308-324.
- 経済産業省. (2010). 平成 21 年度、第二種監視化学物質の製造・輸入数量の合計量の公表について. Retrieved from http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/release/h22/2-kan.pdf
- 医薬品食品衛生研究所 (2008). 国際化学物質簡潔評価文書. No. 54 エチレンオキシド

【タイトル】

Cancer mortality among municipal pest-control workers.

【著者】

Ambroise et al. (2005)

【出典】

Int Arch Occup Environ Health, 78, 387-93.

【URL】

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15846500>

【抄録】

目的：この疫学研究は、様々な殺虫剤や他の化学物質にばく露された自治体のペストコントロール（駆除労働者）の集団における発がん頻度と職業上ばく露の関連性仮説を発見するために行われた。

方法：この研究は、死亡率の歴史的なコホート研究としてデザインされた。コホートは 1979 年から 1994 年の間で自治体のペストコントロールサービスに雇用された全ての対象から構成された。追跡調査の期間は 1979 年から 2000 年までであった。ペストコントロール労働者の死亡率は、領域的な集団に分けて比較した。ホルムアルデヒド、酸化エチレン、殺虫剤、殺鼠剤の 4 つのタイプの職業ばく露マトリクスを作成した。

結果：3,107 人年を導き出すコホートの 181 サブジェクトの中で、追跡不能になったものは無かった。それらの 37% が死亡し、その全ての死因が確かめられた。全ての死因や全てのがん原因に対する標準化死亡率比（SMR）は、それぞれ 1.61 (1.14-2.20) と 2.24 (1.39-3.43) であり、単一の場合よりも有意に大きかった。標準化死亡率比（SMR）の低かった肺がんを除くほとんどの部位のがんにおいて、標準化死亡比が有意に増加するものはなかった。20 年以上雇用されている労働者のがんにおいては有意に増加した（SMR=2.42 (1.43-3.82)）。がん死亡率はホルムアルデヒドと殺鼠剤においては有意な増加傾向は無かったが、一方で酸化エチレンと殺虫剤においてははっきりとした傾向は無かった。しかしながら、ホルムアルデヒドと殺虫剤と殺鼠剤のばく露レベルが高いものでは、がん死亡率が有意に増加した。

結論：この研究は、様々な化学物質にばく露される自治体のペストコントロール労働者集団において、がん死亡率が統計的に有意に増加することを示した。それらのがんは、雇用

継続期間が増えるとより頻繁に観察される傾向があるため、職業上の活動と関係があるかもしれない。

【タイトル】

Cancer mortality in ethylene oxide workers.

【著者】

Bisanti et al., (1993)

【出典】

Br J Ind Med, 50, 317-24.

【URL】

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1061288/>

【抄録】

酸化エチレンを取り扱う免許を持った 1,971 人の化学労働者のコホートを、1940-1984 年について遡及的に追跡調査し、対象者の生命状態を確認した。ばく露の定量的情報は入手不可能であったため、コホートメンバーはおそらく酸化エチレンにばく露されていたと考えた。コホートは、酸化エチレンのみを取り扱うことの許された 637 人の対象者と、他の有毒ガスと同様に酸化エチレンに対して有効な免許を持つ 1,334 人の対象者から構成されている。それらの他の化学薬品のばく露からの潜在的な交絡起因は、考察の中から得られた。死因は死亡証明書から見つけられ、死亡率の比較はコホートメンバーが常在する領域の母集団から行われた。死亡例は 98.8 であると予想されていたが、76 の死亡例が報告された。その差は統計学的に有意である。あらゆる部位の悪性腫瘍の数は、予想されていた数を超えて（標準化死亡率比=130；観察された死亡例 43；95% 信頼区間 94-175）、統計学的に有意に近づいた。全ての考えられたがん部位に対して、標準化死亡率比は 100 より高かった。しかしそれは、リンパ肉腫と細網肉腫に対してのみ有意（ $p<0.05$ ，両側検定）に超えていた（国際疾病分類第 9 版（ICD-9）=200；標準化死亡率比=682；観察された死亡例 4；95% 信頼区間 186-1745）。造血性組織の全てのがんに対しての事例の超過（ICD-9 = 200-208）もまた統計学的に有意に近づいた（標準化死亡率比=250；観察された死亡例 6；95% 信頼区間 91-544）。酸化エチレンへのより重篤なばく露を経験してきていそうな、酸化エチレンのみの免許を持つ労働者のサブコホートの解析に焦点を当てると、コホートで観察された造血性組織がんの事例の一つのほとんどは、関連した標準化死亡率比を 700（95% 信頼区間 237-1,637）へ、リンパ肉腫や細網肉腫の標準化死亡率比を 1,697（95% 信頼区間 349-4,953）へ増加させるようなこのサブグループに局限していた。

【タイトル】

Mortality of workers exposed to ethylene oxide: extended follow up of a British cohort.

【著者】

Coggon et al. (2004)

【出典】

Occup Environ Med, 61, 358-62.

【URL】

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1740757/>

【抄録】

目的：酸化エチレンの職業上ばく露に付随したがんリスクについてのさらなる情報を得るためにこの研究を行った。

方法：化学工業もしくは病院の滅菌部署で、酸化エチレンに明確にばく露されているもしくはばく露されている可能性のある男女 2,876 人のコホートを 13 年間にわたり追跡調査した。対象はナショナルヘルスサービスと社会保障記録を通じて追跡され、それらの死亡率は、人年法によって国民人口の中の割合から推測されたものと比較された。

結果：解析は 565 の死亡例を元に行われた。565 例のうち 339 例は追跡調査の追加期間に起こったものである。死亡率は、全原因（死亡例 565, 推測 607.6）や全がん（死亡例 188, 推測 184.2）や、胃がん（死亡例 10, 推測 11.6）、乳がん（死亡例 11, 推測 13.2）、非ホジキンリンパ腫（死亡例 7, 推測 4.8）、白血病（死亡例 5, 推測 4.6）を含む悪性腫瘍の全ての特定カテゴリーに対する推測に近い低かった。白血病による 5 つの死亡例すべては、酸化エチレンのばく露された可能性の最も高いサブジェクトのサブセットで起きた。しかし、このグループにおいても超過死亡は小さかった（推測 2.6）。

結論：この調査と、他の疫学調査からの証拠のバランスは、酸化エチレンによるヒトのあらゆるがんリスクが低いことを示す。特に、最近 10 年以上イギリスでは、職業上ばく露のレベルにおいて同じことが起きている。これは、強力な遺伝毒性物質や動物発がん性物質などの化学物質によって引き起こされる DNA 損傷を修復するためのヒト細胞の能力が反映しているかもしれない。

【タイトル】

Frequency, size and location of brain tumours in F-344 rats chronically exposed to ethylene oxide.

【著者】

Garman et al., (1986)

【出典】

Food Chem Toxicol. 1986 Feb;24(2):145-53.

【抄録】

100 または 33 ppm の酸化エチレンの蒸気にはく露された（2 年間、週 5 日、1 日 6 時間）雌雄の F-344 ラットにおいて、主に脳腫瘍の頻度の増加が見られたが、そのような増加は 10 ppm の酸化エチレンをはく露した場合では見られなかった。グリア細胞腫瘍や顆粒細胞腫瘍、悪性細網症などの腫瘍は、F-344 ラットにおいて自発的に発達するそれらと見かけは同様であったが、100 か 33 ppm の酸化エチレンはく露に付随した腫瘍はより大きくなり、少なくとも 6 ケースにおいては第一死因であると考えられた。顕微鏡で観察された腫瘍 23 症例のうち 2 例だけは、検死のグロス検査によって検出され、腫瘍の存在を予測する脳の重さの中で最小値であった。3 種の動物においてのみ、異常な神経学的徴候が実証された。それらの知見は、慢性検査において、げっ歯類の脳の徹底的な鏡検を行う必要性を指示している。

【タイトル】

Carcinogenic and Toxicologic Effects of Inhaled Ethylene Oxide and Propylene Oxide in F344 Rats.

【著者】

Lynch et al., (1984)

【出典】

Toxicology and Applied Pharmacology, 76, 69-84

【抄録】

酸化エチレンと酸化プロピレンの慢性吸引毒性や発がん性は、2 年間の吸引生物検定によって評価された。フィッシャー 344 ラットの雄の離乳児の 5 つの集団（1 集団 80 匹）に、コントロールとして 0 ppm の空気と、50, 100 ppm の酸化エチレン、100 か 300 ppm の酸化プロピレンを 1 日 7 時間、週 5 日間、104 週ばく露した。全ての濃度の酸化エチレンや酸化プロピレンにばく露されたラットの体重は、コントロールと比べて優位に減少していた。死亡率の統計的に有意な増加が、コントロールと比べばく露されたラットの全てのグループで観察された。100 ppm の酸化エチレンと、300 ppm の酸化プロピレンをばく露されたラットにおいて、あらゆる坐骨神経神経病理学の非存在下で骨格筋の萎縮症が見られた。酸化プロピレンのばく露と後に続くラットの腫瘍（単核細胞白血病、腹膜中皮腫、混合細胞神経膠腫）発生率の増加の間に、統計学的に有意な関係性が見られた。酸化プロピレンをばく露されたラットにおいては、鼻孔で複合体内皮増殖症の発生率は用量依存的に増加し、300 ppm の酸化プロピレンをばく露されたラットの鼻孔において、2 つの腺腫が検出された。副腎褐色細胞腫の発生率は、酸化プロピレンをばく露された両方のグループにおいて増加したが、それは用量関係様式ではなかった。全てのラットグループにおいて、*Mycophzma ptdmonis* の感染が激増し、それは研究 16 ヶ月で起きた。感染症単独もしくはエポキシド曝露を組み合わせた場合は、この研究におけるラットの生存率と、酸化プロピレンをばく露されたラットの鼻粘膜における増殖性病変の増加に影響を与えた。あらゆる臨床化学もしくは尿分析指標において、処置に関連した変化は検出されなかった。酸化プロピレンのばく露は、酸化エチレンのばく露に付随する 3 つの腫瘍の発生率は増加させなかった。しかしながら、酸化プロピレンをばく露されたラットにおいて、副腎褐色細胞腫や鼻腔の増殖性病変が増加した。

【タイトル】

Cancer incidence and mortality in Swedish sterilant workers exposed to ethylene oxide: updated cohort study findings 1972-2006.

【著者】

Mikoczy et al. (2011)

【出典】

Int J Environ Res Public Health, 8, 2009-19.

【URL】

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21776215>

【抄録】

目的：低レベルの酸化エチレンにばく露されるスウェーデンの滅菌剤製造労働者のコホートにおいて、主にリンパ球造血性腫瘍・乳がんの発生率と死亡率が増加しているかを評価するために、16 年間の追跡調査を実施した。

方法：酸化エチレンで滅菌された医療機器を生産する 2 つの工場で、1972-2006 年を対象期間として、少なくとも 1 年間雇用されていた男女合わせて 2,171 人の労働者の死亡率とがん発生率を調査した。個々の酸化エチレンへの累積的なばく露は、職業衛生士によって評価された。原因特異的標準化率比の比較は、標準化死亡率 (SMR) とがん発生率 (SIR) を比較するために領域的一般集団を用いて計算された。

結果：酸化エチレンの累積的なばく露の中央値は、0.3 ppm-years であった。がん全体の発生率は全体的に近かった (SIR 0.94, 95% CI 0.82-1.08)。リンパ球造血性腫瘍は 18 症例観察された (SIR 1.25, 95% CI 0.74-1.98)。健康な労働者の効果は、全体の死亡率と循環器疾患による死亡率が有意に減少したことから示された。コホートの最低 50% と比較すると、累積的なばく露量の 4 分位値の上位 2 点の量において乳がんの発生率が有意に増加することが内部分析によってわかった (IRR 2.76, 95% CI 1.20-6.33 and IRR 3.55, 95% CI 1.58-7.93)。

結論：この最新の研究は、このコホートにおいて、低い累積的なばく露レベルで酸化エチレンを職業上でばく露することが、人のがんの原因になっている可能性は少ないということを示している。しかしながら、乳がんに関してはポジティブなばく露応答が観察された。

【タイトル】

A two-year inhalation study of the carcinogenic potential of ethylene oxide in Fischer 344 rats

【著者】

Snellings et al., (1984)

【出典】

Toxicology and Applied Pharmacology, 75, 105-117.

【抄録】

Fischer ラット 344 匹は、約 2 年間、週に 5 回、1 日に 6 時間、吸入により 100, 33, 10, 0 ppm の酸化エチレン蒸気にはく露させた。酸化エチレンの吸引の結果は、100-33 ppm のばく露集団で体重増加の有意な減少や、100 ppm のばく露集団では有意に死亡率が増加した。18 ヶ月の酸化エチレンばく露を通して、腫瘍の発生率の有意な増加は見られなかった。18 ヶ月後では、原発性脳腫瘍の発生率は雌雄において増加した。統計学的な評価は、100-33 ppm の酸化エチレン曝ばく露集団の特に雄における、処置に関連する応答を示した。ばく露 24 ヶ月後では、組織学的所見で、酸化エチレンのばく露により老齢の Fischer ラット 344 匹に共通する腫瘍である単核細胞白血病の有病率が増加するという血液学的証拠が確認された。この増加は、用量に関連しており、3 つのばく露濃度それぞれにおいて増加する。複数の腫瘍を患う雌ラットの割合もまた、コントロールよりも 3 つの濃度の方が大きかった。さらに、100 と 33 ppm の両方のばく露集団において、少なくとも 1 つの悪性腫瘍を患う雌ラットの割合は増加した。腹膜中皮腫の頻度の増加は、100 か 33 ppm の酸化エチレンをばく露した雄ラットにおける処置と関連した。この研究は、全ての濃度において生物学的に有意な有害効果を示した。空気コントロールラットにおける、単核細胞白血病や腹膜中皮腫瘍、原発性脳腫瘍の発生率は、文献内のそれらの報告と同様であった。ラット唾液腺涙腺炎ウイルスの激増（ばく露 15 ヶ月の間に起きる）が、ばく露に関連した腫瘍に寄与する可能性は未知であり、見込みはないと考える。

【タイトル】

Mortality analyses in a cohort of 18 235 ethylene oxide exposed workers: follow up extended from 1987 to 1998.

【著者】

Steenland et al. (2004)

【出典】

Occup Environ Med, 61, 2-7.

【URL】

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1757803/pdf/v061p00002.pdf>

【抄録】

目的：酸化エチレンにばく露された男女 18,235 人のコホートにおける死亡率の追跡調査を 1987 から 1998 年を対象として行った。

方法：標準死亡率の追跡調査。生命表とコックス回帰の分析

結果：1987 年以前の追跡調査においては 1,177 の死亡例があったが、今回は 2,852 の死亡例があった。造血性のがんを合わせたもの、もしくは非ホジキンリンパ腫において、標準死亡率が増加しているものはなかった。しかしながら、内部ばく露応答解析では、15 歳のずれのある男性に限定した場合、造血性のがんに陽性傾向が見られた。造血性がんにおける傾向は、15 歳のずれのある男性に対する累積的ばく露を伴う陽性傾向をもつ非ホジキンリンパ腫やミエローマ、リンパ性白血病などのリンパ性腫瘍によってもたらされた。造血性がんの傾向は、以前の追跡のときの傾向よりこの解析での方がいくらか弱く、1987 年以前のデータ（1980 年初頭のばく露レベルはとても低かった）に限定した解析ではいかなる有意な陽性傾向も示さなかった。乳がんは、20 歳のずれのある対象においては累積的ばく露の四分位数の最高点を超過しているものがあったが、標準死亡率の全体的な超過は見られなかった。内部ばく露応答解析で、20 歳のずれのある対象における累積的ばく露の対数を用いて、乳がんに対する陽性傾向を見つけた。

結論：少数の骨がんを除いたコホート全体におけるあらゆる超過がん死亡率の証拠は少なかった。リンパ腫の陽性のばく露応答傾向は、男性だけに見られた。この効果が性特異性である理由はわからない。乳がん死亡率の陽性ばく露応答の証拠もまた少なかった。

【タイトル】

Mortality among workers exposed to ethylene oxide.

【著者】

Steenland et al., (1991)

【出典】

N Engl J Med, 324, 1402-7.

【URL】

<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199105163242004>

【抄録】

背景：酸化エチレンは動物の白血病と他のがんを引き起こす滅菌ガスである。スウェーデンの研究では、酸化エチレンにばく露されたヒトにおける白血病と胃がんが増加することが示されているが、他の研究では一般的にそれらの発見を確認することが出来ていない。

方法：我々は、滅菌された医療用消耗品や医療産業用品を生産している 14 個の工場で酸化エチレンにばく露されたアメリカの 18,254 人の労働者の死亡率の研究を行った。その労働者のガスへのばく露期間は平均 4.9 年であり、追跡調査期間の平均は 16 年だった。最近のばく露レベルの滅菌操作者における 8 時間加重平均値は 4.9 ppm であり、他の労働者においては 2.0 ppm であった。初期のレベルは数倍高いようである。このコホートの死亡率をアメリカの一般集団の死亡率と比較した。

結果：研究コホート中のあらゆる原因に付随する死亡率は、全体的に有意に増加しなかった。標準化死亡率比 (SMR) は、白血病においては 0.97 (95% 信頼区間 0.52-1.67; 観察された死亡例 13)、全造血性がんにおいては 1.06 (95% 信頼区間 0.75-1.47; 観察された死亡例 36)、胃がんにおいては 0.94 (95% 信頼区間 0.45-1.70; 観察された死亡例 11) であった。一般集団内の率を比較すると、仕事のカテゴリーとばく露の継続にしたがった解析で、がんが超過することは示されなかったが、造血性がんにおいて、最初のばく露からの時間が増えると死亡率が増加するという有意な傾向が見られた。造血性がん（特に非ホジキンリンパ腫）からの死亡率は、男性において有意に増加した（標準化死亡率比 1.55; 死亡例 27）。最近（1985-1987）の白血病からの死亡率は男性において有意に増加した（標準化死亡率比 3.45; 死亡例 5）。

結論：コホート全体を見ると、造血性がんからの死亡率は増加しなかった。しかしながら、

男性においては有意に増加した。男女を合わせた場合は、酸化エチレンのばく露時間が増加すると造血性がんからの死亡リスクも増加する傾向があった。

【タイトル】

Ethylene oxide and breast cancer incidence in a cohort study of 7576 women (United States).

【著者】

Steenland et al., (2003)

【出典】

Cancer Causes Control, 14, 531-9.

【URL】

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12948284>

【抄録】

背景：酸化エチレンは、ヒトの発がん性物質であり、ばく露コホートにおける造血性がんが増加する主な原因であると考えられている滅菌ガスである。ある小さな疫学研究において、酸化エチレンはマウスで乳房腫瘍を引き起こし、乳がん発生率と関連付けられてきた。

方法：我々は少なくとも 1 年間、平均で 10.7 年間商業的な滅菌施設で雇用された 7,576 人の女性のコホートにおける乳がん発生率を研究した。乳がん発生率は、問診や死亡証明書、がん登録簿、診療記録によって確かめられた。そのコホートの 68% から問診が得られた。

結果：外部参照対象率 (SEER) を用いたコホート全体における乳がん発生率の標準化発生率比 (SIR) は、0.87 (0.77-0.97) であった。15 歳のずれがある対象では、累積的ばく露の五分位点の頂点における乳がん発生率の標準化発生率比 (SIR) は 1.27 (0.94-1.69) であり、それはばく露の増加に伴い標準化発生率比に陽性増加傾向が見られた。無回答であることや国のがん記録簿が不完全であることが原因で、コホート全体における乳がん発生率が確認されたため、標準化発生率比は過小評価された。問診が行われた乳がんのコホート内症例対象研究で、15 歳のずれがある対象における累積的ばく露の対数で陽性ばく露応答を見つけた。累積的ばく露の五分位点によるオッズ比は 1.00 (15 年でのばく露が 0 の場合), 1.06, 0.99, 1.24, 1.42, 1.87 であった。

結論：我々のデータは、酸化エチレンが乳がんに伴随していることを示しているが、ばく露応答傾向の不整合と、無回答であったり、がんの確認が不完全であることによってありうる先入観によって、原因の解釈が弱められる。

【タイトル】

Mortality study of ethylene oxide workers in chemical manufacturing: a 10 year update.

【著者】

Teta et al., (1993)

【出典】

Br J Ind Med, 50, 704-9.

【URL】

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8398856>

【抄録】

2 か所の化学工場、1940-1988 年を対象期間として、クロロヒドリンまたは直接酸化工程による酸化エチレンの生産部門や、その他酸化エチレンを使用する部門に配属されている男性労働者の死亡率を追跡調査した (n=1,896)。交絡ばく露が確認された 1978 年の終わりまでに上記労働者を対象にして行われた研究による知見をもとにしたため、酸化エチレンのばく露レベルが低いと考えられる部署に配属された労働者は除外した。平均のばく露継続時間は 5 年以上で、平均の追跡調査期間は 27 年であり、すべての対象者は最初のばく露から少なくとも 10 年経過している。これらのばく露データは、白血病、非ホジキンリンパ腫、脳や膵臓もしくは胃がんなどのすべてのがんの組み合わせにおいて、酸化エチレンとの関連性を支持するものではなかった。また、継続時間応答性の傾向も見られなかった。すべてのがんにおける標準化死亡率比 (SMR) は、86 (95% CI of 71-104) であり、それは雇用期間の長さに依らず増加しなかった。酸化エチレン労働者についてのこの 10 年間の更新データと、その他の最近の研究結果は、動物を使った研究からの知見を確証せず、酸化エチレン労働者について報告された初期の結果とも整合しなかった。

【タイトル】

Quantitative cancer risk assessment for ethylene oxide inhalation in occupational settings.

【著者】

Valdez-Flores et al. (2011)

【出典】

Arch Toxicol, 85, 1189-93.

【URL】

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21347664>

【抄録】

特定の超過危険に相当すると推測された職業上酸化エチレンばく露濃度は、統計的に有意なばく露応答の関係性を失うにもかかわらず、最も妥当な終末点としてリンパ系の死亡率を元に計算されている。それらの推測された濃度は、20 歳から 60 歳の 40 年間における酸化エチレンの職業上の吸引ばく露濃度について推測したものである。酸化エチレン労働者の男女の集団において、70 歳までのリンパ系死亡率の特定の超過危険に相当すると推測された職業上吸引ばく露濃度 (ppm) は、酸化エチレン労働者についての最新疫学コホート死亡率研究のコックス比例ハザードモデルと標準生命表計算に基づいている。2.77 ppm の酸化エチレンの吸引濃度で職業上ばく露があると、2 つの研究からの男女の労働者集団におけるリンパ系死亡率の超過危険率は 0.0004 になると推測された。最新のコホートを合わせたものの中の男性のみに注目した場合、相当すると推測される濃度は 2.27 ppm へとわずかに減少する。それらの推測の違いは、利用可能な全データを合わせたもの、もしくは男性のみに焦点を合わせた場合と酸化エチレンの吸引ばく露を伴うリンパ系死亡率の増加を示さない女性を除いた場合の違いを反映している。全てのリンパ球造血性腫瘍や白血病などの他の死亡率エンドポイントを使った感度分析の結果は、超過危険率を推測するためのリンパ腫死亡率の選択に役立つ。