

内閣府食品安全委員会
平成15年度食品安全確保総合調査

食品に含まれる汚染物質等の健康影響評価 に関する情報収集調査報告書

(科学知見の分析・整理に関する資料(とりまとめ))

平成16年3月

株式会社三菱化学安全科学研究所

はじめに

本報告書は、内閣府食品安全委員会事務局から株式会社三菱化学安全科学研究所への請負事業「食品に含まれる汚染物質等の健康影響評価に関する情報収集調査」の結果を取りまとめたものである。

食品安全委員会は現在厚生労働省から、食品に含まれるカドミウム、及び清涼飲料水に含まれる 48 種類の化学物質について、食品健康影響評価を行うことを求められている。本報告書は、これらの物質のうち本年度の調査対象とされた 12 物質等（カドミウム、クロロホルム、ジブロモクロロメタン、ブロモクロロメタン、ブロモホルム、総トリハロメタン、亜塩素酸、塩素酸、二酸化塩素、ジクロロアセトニトリル、抱水クロラール、塩素（残留塩素））について、食品安全委員会が行う食品健康影響評価の検討の基礎資料とするために、当該評価を行う上で必要となる毒性評価、疫学調査等の最新の科学情報を収集、整理し、取りまとめたものである。

平成 16 年 3 月

東京都港区芝二丁目 1 番 30 号
株式会社三菱化学安全科学研究所
リスク評価研究センター

目 次

はじめに

カドミウム.....	1-1
クロホルム.....	20-1
ジブromクロロメタン.....	21-1
ブromジクロロメタン.....	22-1
ブromホルム.....	23-1
総トリハロメタン.....	24-1
亜塩素酸.....	40-1
塩素酸.....	41-1
二酸化塩素.....	42-1
ジクロロアセトニトリル.....	43-1
抱水クロラール.....	44-1
塩素（残留塩素）.....	45-1

各物質の記載項目：

1. 物質特定情報
2. 物理化学的情報
3. 主たる用途・使用実績
4. 現行規制等
5. 水道水（原水・浄水）での検出状況等
6. 測定手法
7. 毒性評価
 - 7.1 体内動態及び代謝
 - 7.2 ヒトへの影響
 - 7.3 実験動物及び *in vitro* 試験系での影響
 - (1) 急性毒性試験
 - (2) 短期毒性試験
 - (3) 長期毒性試験
 - (4) 生殖・発生毒性試験
 - (5) 遺伝毒性試験
 - (6) 発がん性試験
8. 国際機関等の評価

カドミウム

1. 物質特定情報

名称 カドミウム

CAS No. 7440-43-9

分子式 Cd

(日本語版 ICSC)

2. 物理化学的性状

名称 カドミウム

物理的性状 青白色の柔らかい金属塊状物あるいは灰色の粉末。展性がある。80℃にすると脆くなり、湿った空気に曝露すると光沢を失う。

沸点 (°C) 765

融点 (°C) 321

密度 (g/cm³) 8.6

水への溶解度 溶けない

(日本語版 ICSC)

3. 用途及び環境中の挙動

用途：金属カドミウムは主に腐食のため鋼の電気メッキに使われる。硫酸カドミウムをセレンカドミウムが、プラスチックの色素として通常使われる。カドミウム化合物は、電池、電子部品、及び原子炉に使われる。燐鉱石から生産した肥料は、カドミウム汚染を拡散する主な源である。水へのカドミウムの溶解度は、その酸性度に大きく影響を受ける。浮遊物や沈殿物に付着したカドミウムは酸性度の増加があると溶解する。自然水中では、カドミウムは底の泥中と浮遊粒子中に存在する (WHO 第3版ドラフト)。

4. 現行規制等

法令の規制値等

水質基準値 (mg/L) : 0.01

環境基準値 (mg/L) : 0.01

その他基準 (mg/L) : 薬品基準、資機材基準、給水装置基準 0.001

労働環境衛生法管理濃度 0.05 mg/m³

諸外国等の水質基準値又はガイドライン値

WHO (mg/L) : 0.003 (第2版及び第3版ドラフト)

EU (mg/L) : 0.005

USEPA (mg/l) : 0.005

5. 水道水（原水・浄水）での検出状況等

○水道統計 平成12年度

	測定地点数	基準値に対して										
		<0.1	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	～0.7	～0.8	～1.0	
原水	5,207	5197	5	0	0	4	0	0	0	0	0	0
表流水	994	989	3	0	0	1	0	0	0	0	0	0
ダム・湖沼水	299	297	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
地下水	3,097	3096	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
その他	817	815				2						
浄水	5521	5518	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
表流水	1002	1002	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ダム・湖沼水	298	298	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
地下水	3050	3047	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
その他	1171	1171	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

(基準値の超過状況)

	合計	6年度	7年度	8年度	9年度	10年度	11年度	12年度
原水	8/36,956	1/4,723	4/5,218	0/5,252	0/5,484	3/5,522	0/5,550	0/5,207
浄水	0/38,412	0/5,166	0/5,424	0/5,388	0/5,612	0/5,599	0/5,702	0/5,521

注) 合計の欄の測定地点数は7年間の延べ地点数である。

6. 測定手法

フレイムレス原子吸光度法、ICP 法（通常ネブライザ）、ICP（超音波ネブライザ）、ICP-MS 法により測定できる。それぞれ定量限界（CV10%）は $0.5 \mu\text{g/L}$ （（フレイムレス原子吸光度法、ICP（超音波ネブライザ））、 $7 \mu\text{g/L}$ （ICP 法（通常ネブライザ））、 $0.07 \mu\text{g/L}$ （ICP-MS 法）。

7. 毒性評価¹

7.1 体内動態および代謝

WHO 食品添加物シリーズ 46 から該当部分を要約した。その他参考文献としては、Zalups らが Cd の吸収、輸送、ならびに排出に関与する分子メカニズムを含め、標的臓器の上皮細胞における Cd の処理に関し、より顕著な現在の知見、主張、ならびに仮説を要約している。

(a) 吸収

経口投与されたカドミウムの吸収に影響する要素として、動物種、カドミウム化合物のタイプ、摂取頻度、年齢あるいは発生段階、妊娠と哺乳、薬物摂取の有無、栄養状態、および各種栄養物質の相互作用があげられる。実験動物における研究では、硝酸カドミウムあるいは塩酸カドミウムの 0.5–8% が単回経口投与の後に吸収されることが明らかになっている（Friberg et al., 1974）。放射能ラベルしたカドミウムをヒトに投与すると、平均吸収量は 5% であった（Flanagan et al., 1978）。

メタロチオネインは大量のシステイン残基を有している、金属と結合する比較的低分子量のタンパク質で、カドミウムと高い親和性があり、その毒性に影響を及ぼしている。哺乳類におけるメタロチオネインの産生、分解および生物学的意義については、すでに詳細に総括されている（Nordberg, 1998; Ono & Cherian, 1998; Miles et al., 2000）。カドミウムの吸収、分布および代謝に関する見地が、本章および腎臓病と神経系の章で総括される。

いくつかの機能がメタロチオネインと関連している。メタロチオネインの誘導は必須金属の亜鉛と銅によって引き起こされ、しかもこれらの金属の貯蔵に関与している。亜鉛-メタロチオネインは遊離ラジカルを解毒する。亜鉛の投与とメタロチオネインの誘発は、酸化性の細胞障害に関与する四塩化炭素、エタノール、およびイオン化性放射線の毒性を抑制する。メタロチオネインはカドミウムによっても誘導され、細胞内におけるメタロチオネインへのカドミウム結合は、カドミウムの毒性を防止する。カドミウムはメタロチオネインとの複合体の形で血漿中に移行し、糸球体濾過で排泄されると腎臓に対して毒性物質となる。尿中のカドミウムはメタロ

チオネインと結合している。

消化管粘膜中のメタロチオネインはカドミウムの消化管輸送に関与していると思われる。胎盤細胞中に存在するメタロチオネインは、カドミウム濃度が低値の場合にのみ、母体から胎児へのカドミウム輸送および血液－脳関門の通過を阻害する。新生児はカドミウムに対してほぼ無防備で、一方において、亜鉛や銅は速やかに糞中に排泄される。血液中のカドミウム－メタロチオネイン濃度は、カドミウムの投与を受けた妊娠ラットの方が非投与ラットより高く、妊娠中は消化管からのカドミウム、亜鉛および銅の吸収が促進されることが示唆される。

ヒトでは、メタロチオネインは少なくとも、I、II、III および IV の 4 種類の遺伝的異性体あるいは同位体として存在する。主要な 2 型である I と II は大部分の臓器に存在し、特に肝臓、腎臓および脳に存在する。これら 2 種類のメタロチオネインは等電点が異なっているが、システイン残基の配列は一致している。成人あるいは胎児の肝臓から単離されるメタロチオネインは主として亜鉛と銅を含んでいるが、腎臓から単離されるメタロチオネインは亜鉛、銅、およびカドミウムを含んでいる。これらの金属はメルカプト結合でメタロチオネインと結合し、タンパク質の C 末端において、 α ドメインと呼ばれている 4 金属断片と β ドメインと呼ばれる 3 金属断片の 2 種類の異なる断片に配列されている。 α 断片は亜鉛断片に必須であるが、 β 断片の亜鉛は必須金属である銅あるいは毒性の高いカドミウムに置換される可能性がある。メタロチオネインとの相互作用は、これらの金属との代謝性相互作用の本質をなしている。

メタロチオネイン－III はヒト脳内に認められ、このタンパク質の末端部に 6 個のグルタミン酸残基を有する点が、I および II 型と異なっている。メタロチオネイン－III は成長阻害因子であると考えられ、亜鉛と結合しているが、その発現は金属によって調節されていない。このタンパク質の発現は、アルツハイマー病では抑制的に調節されている。メタロチオネイン－III の作用で可能性があるのは、神経調節因子としての亜鉛の利用における関与である。その理由は、メチオチオニン－III は、神経終末の顆粒中に亜鉛を貯蔵している神経内に存在しているからである。メタロチオネイン－IV は層化扁平上皮が分化する過程で発現するが、カドミウムの吸収と毒性における寄与については不明である。

食品中においてメタロチオネインと結合したカドミウムは、無機性カドミウム化合物の吸収や分布と同じ挙動を行わない (WHO, 1992 を参照)。マウスにカドミウム－メタロチオネインを投与すると、同量の塩化カドミウムを投与したマウスと比較して、血液および肝臓中のカドミウム濃度は低値であるが、腎臓では高濃度である (Cherian et al., 1978)。カキを介して大量のカドミウムを摂取している漁民では、

血液中および尿中のカドミウム濃度が上昇しているが、その上昇はカドミウムの摂取量から推定される濃度より高いというわけではない (Sharma et al., 1983)。

マウスでは、カドミウムの吸収は動物の加齢に依存し、若齢マウスでは 10% までであるが、熟齢マウスではわずか 1% にとどまっている (Matsusaka et al., 1972)。加齢による類似した吸収の差異は新生マウスにおいても認められ、吸収されるカドミウムは成熟マウスより著しく多い (Engstrom & Nordberg, 1979)。

食品中のカルシウムとタンパク質が低濃度の場合は、実験動物において、消化管からのカドミウム吸収が増加している (Friberg et al., 1975)。実験動物およびヒトにおいて、鉄欠乏の状態では、大量のカドミウムが吸収されることも示されている (Hamilton & Valberg, 1974; Flanagan et al., 1978)。特に、血漿フェリチン濃度の低下で示される鉄欠乏の女性では、対照女性より消化管からのカドミウム吸収量が平均で 2 倍高く、生物学的利用率は 10% のオーダーに達している。

ラットを用いた研究は、鉄保存状態はカドミウムの生物学的利用率の重要な予見因子であることを示唆している。高い鉄保存状態では、小麦粉およびフスマからの体内全体および部分的なカドミウム蓄積の減少を引き起こす。鉄欠乏ラットでは、餌に小麦フスマを添加すると、カドミウムの取り込みが増加した (Wing et al., 1992)。同様の影響が、鉄保存が境界値であった研究においても観察されている。ラットにおけるカドミウムの生物学的利用率は、卵巣の機能不全があっても上昇する。

雄ラットに対して、亜鉛（硫酸亜鉛として 20 mg/kg を食餌中に添加）の 5 日間投与とカドミウム（塩化カドミウムとして 10 mg/L を飲用水中に添加）の 12 週間投与を併用すると、カドミウムの毒性が発現しなかった (Flora et al., 1998)。

16 名の被験者において、3 ヶ月にわたって混合食に代えて野菜食にすると、糞中のカドミウム排泄量が増加する傾向があった (Vahter et al., 1992)。野菜食、高繊維食および通常の混合食からのカドミウム摂取と吸収に関して、20–50 歳の非喫煙女性 2 グループを対象に、4 日間にわたって測定が行われた。高繊維食は繊維分の割合とカドミウム濃度が高いことを除くと、栄養摂取に差は認められなかった。2 グループ間で血液中および尿中カドミウム濃度に差はなく、食物繊維はカドミウムの吸収を抑制することが示唆された。実験対象者の 67% は血漿フェリチン濃度が 30 μ g/L 以下で体内鉄保存量の減少が示唆され、血中カドミウム濃度と高い相関関係があった。この結果は、カドミウムの吸収は、体内の鉄保存量が適性値以下の場合には、カドミウムの吸収が促進されることを示している。血中カドミウム濃度は、その変動が尿中カドミウム濃度、血漿フェリチン濃度、加齢、および食物繊維摂取量に起因する場合は、主として長期にわたる少量摂取を反映している (Berglund et al.,

1994)。同様な研究において、混同食より魚介類からのカドミウム吸収は、前者は後者よりカドミウム含有量が2倍であるにもかかわらず少なかった。混合食を摂取している人では、血漿フェリチン濃度が $20 \mu\text{g/L}$ 未満の場合は、その値は血中カドミウム濃度と逆相関関係にあり、体内鉄保存量が適性値以下の状態ではカドミウム吸収の増加が示唆される (Vahter et al., 1996)。

カドミウムの生物学的利用率の比較が、雌 SD 系ラットを用いて研究された。その実験では、0.02、0.04、0.12 あるいは 1.1 mg/kg の濃度でカドミウム汚染された米、あるいは 5.1、20 あるいは 40 mg/kg の濃度で塩化カドミウムで汚染された餌を、8 ヶ月間にわたって摂取させた。肝臓と腎臓中のカドミウム濃度、および肝臓、腎臓、血漿および尿中のメタロチオネイン濃度は、4–8 ヶ月の間で用量依存的に上昇したが、同一期間にわたって小腸内メタロチオネイン濃度は一定であった。肝臓内のカドミウム分布速度は用量の増加とともに上昇したが、腎臓内の分布は用量依存的に減少した。この知見は、吸収されるカドミウム化合物の種類および組織のメタロチオネイン保存能力の用量依存的差異を反映している可能性がある (Hiratsuka et al., 1990)。

マウスにおけるカドミウムの消化管吸収と臓器への分布の測定が、3 種類の高繊維食（小麦フスマ、砂糖大根繊維およびニンジン）を 9 週間にわたって摂取させた後で行われた。小麦フスマを与えられたグループでは、他のグループより、肝臓および腎臓のカドミウム蓄積が有意に少なかった。高濃度のヘキシル酸イノシトールおよびフィチン酸、および高濃度の亜鉛は、カドミウムの吸収の変動に関係していると考えられた (Lind et al., 1998)。

$0.2\text{--}1.0 \text{ mg/kg}$ のカドミウムを含むヒマワリ種を摂取させたラットにおいて、食物中のカルシウム含有量が適性値以下の餌では、カルシウム含有量が適性値の餌を摂取した場合より、カドミウム吸収量が 50% 増加していた。鉄含有量が適性値以下の餌を摂取させたラットでは、適性値の餌を摂取させたラットより、カドミウム吸収量が 160% 増加していた。それに対して、ヒマワリ種中の亜鉛濃度はラットの栄養学的要求量の 90% を供給しているが、カドミウムの大量吸収を阻止するのに十分であった (Reeves, 2000)。

肝臓と腎臓におけるカドミウムの蓄積パターンが、8、40、200、あるいは 800 mg/kg の塩化カドミウムを含む餌を 2 あるいは 4 ヶ月間にわたって摂取させた SD 系ラットで検討された。予想通り、2 つの臓器におけるカドミウム濃度は用量に従って上昇したが、腎臓中濃度は上位の 2 用量の間で一定であり、2 つの臓器に選択的な用量依存的分布が行われることを示している。全期間にわたって、カドミウム摂取量と腎臓中カドミウム濃度の変化曲線が平行推移し、腎臓での蓄積はほぼ一定で少量

であることを示している (Ando et al., 1998)。

小腸におけるカドミウムの吸収が、純粋米 28%に対して、0.02、0.04、0.12 または 1.0 mg/kg の割合でカドミウムを含む通常米 72%を混同した餌を摂取させた 14 匹ずつの雌ラットを用いて検討された。1, 4 および 8 ヶ月後に、肝臓と腎臓中のカドミウムおよびメタロチオネイン濃度、小腸粘膜、血漿および尿中のメタロチオネイン濃度を測定するため、1 グループあたり 7 匹のラットを屠殺した。残りのラットには、放射性カドミウム-109 を与えた。カドミウム関連の中毒症状は観察されなかった。カドミウム濃度は用量依存的で、小腸粘膜を除外するとメタロチオネイン濃度も同様であった。肝臓へのカドミウム分布量は用量に従って上昇したが、腎臓中濃度は用量依存的に減少した。カドミウム-109 は、0.2–1%が吸収されることが明らかになった (Ando, 2000)。

50 匹ずつからなる 6 グループの SD 系ラットに対して、カドミウム汚染米あるいは 40 mg/kg の濃度の塩化カドミウムを含有する餌を、5 週齢の時点から 2 年間にわたって摂取させた。この実験期間において唯一観察された中毒症状は、平均赤血球容積と平均赤血球ヘモグロビン量の変化であった。他の実験でも観察されたように、肝臓および腎臓でカドミウムおよびメタロチオネインの用量依存的な蓄積が認められた。カドミウム濃度の最高値は肝臓では 130 mg/kg、腎臓では 120 mg/kg であった。尿中カドミウム濃度は、時間経過とともに用量依存的になった (Ando, 2000; Mitsumori & Ando, 2000)。

齧歯類における生物学的利用率に関する研究結果の分析から、以下のことが示された。(1) 飲用水および餌由来のカドミウムの生物学的利用率はほぼ同じである、(2) カドミウムの存在で飲用水および餌の摂取量が減少するので、利用率は摂取されたものの濃度ではなく実際の用量で評価する必要がある、(3) 餌の成分構成および消化管の状態はカドミウムの生物学的利用率の主要決定因子である、および (4) 生物学的利用率に対する餌全体の成分構成の影響に関する研究は、投与媒体に関する研究よりより適切である (Ruoff et al., 1994)。

カドミウムの生物学的利用率が、離乳時の雄ラットに対して 2 種類の餌を与えられる実験によって評価された。一方の餌には、純粋な齧歯用餌に加えて、330 または 780 μ g/kg のカドミウムを含む新鮮なヒマワリ種が 20%添加された。他方の餌は、塩化カドミウムを含む純粋な齧歯用餌であった。10 週間後、全身計数法で吸収率を評価するため、カドミウム-109 を含む試験用餌を摂取させた。カドミウムの吸収は 0.39–0.55%の間で変化し、ヒマワリ種からのカドミウム吸収は、塩化カドミウムを含む餌からの吸収より 30%少なかった。さらに、組織内カドミウム濃度は、ヒマワリ種を添加した餌を摂取させたラットの方が低かった (Reeves et al., 1994)。

それに続く研究では、低濃度のカドミウムを含むヒマワリ種、および 195 mg/kg のカドミウムを含む別の餌を摂取させるように、プロトコールが修正された。体内カドミウム量は、ヒマワリ種を含む餌を摂取させたラットでは 2 倍に増加した。ヒマワリ種の放射能標識化は、肝臓および腎臓における放射能検出量に影響を及ぼさなかった (Reeves & Vanderpool, 1998)。

7 日間の食事歴に基づいて、ヒマワリ種を摂取した 66 名の男女を、1 週間あたりの摂取量が 1 オンス (28g) 以上および未満の 2 グループに分類した。食物を介するカドミウム摂取量は、食事内容、全血、赤血球および尿中のカドミウム濃度から算定される体内量、および N-アセチル-β-グルコサミニダーゼおよび β2-ミクログロブリンの存在下における腎臓機能によって推定された。全血および赤血球内カドミウム濃度、および尿中カドミウム濃度は、カドミウム摂取量が増加しても影響がなかった。尿中の N-アセチル-β-グルコサミニダーゼおよび β2-ミクログロブリン量は、用量に基づいて表した場合は食事を介するカドミウム摂取量の増加に従って上昇したが、クレアチニン量に基づくと変化がなかった (Reeves et al., 1997)。それに続く研究では、23-59 歳の健康な男女を 8 名から 9 名の 3 グループに分けて検討された。第 1 のグループはヒマワリ種の食品を、第 2 のグループはヒマワリ種とピーナッツの食品を、第 3 のグループはピーナッツの食品を摂取させた。カドミウム 0.52 mg/kg を含むヒマワリ種の食品を摂取させるとは、週間カドミウム摂取量は 100 から 240 μg/週に増加した。ピーナッツはカドミウムを 0.11 mg/kg 含んでいた。カドミウム摂取量の増加は、体内カドミウム量を上昇させたり、N-アセチル-β-グルコサミニダーゼ活性の変化で測定される腎臓機能に影響するとの確証はなかった。毛髪内カドミウム濃度は食品によって違わなかった (Reeves & Vanderpool, 1997; Reeves, 2000)。

30-70 歳の 14 名の男女志願者に対して安定 (非放射能性) 同位体であるカドミウム-113 の投与が、カドミウム含有量の少ない典型的な洋風食事を介して行われ、ヒマワリ種由来のカドミウムの生物学的利用率は、その他のタイプの食物から摂取と相違しないことが示された。糞中排出は 15 μg/日であった。カドミウム-113 の見掛け上の吸収率は、女性では 11±4.4%、男性では 2.1±4.3%であった。カドミウムの吸収と血漿フェリチン濃度との間に、有意の相関性が認められなかった (Vanderpool & Reeves, 2000)。

食事を介するカドミウム取り込みについて、20-50 歳で毎週 1 回は貝類を摂取している 17 名の非喫煙女性を対象に評価された。混合食を食べ、貝類摂取量が少ない 34 名女性をコントロールグループとした。貝類は 1 日当たりのカドミウム摂取量が中央値で 22 μg になる量を含み、混合食中のカドミウム量の 2 倍であった。2 回の実験により、糞中へのカドミウム排泄は、貝類および混合食においてそれぞれ

100%および99%であった。血中カドミウム濃度は2グループ間で統計的な有意差がなく、貝類摂取者ではカドミウム吸収が少ないことが示唆される。しかし、鉄欠乏状態があるときは、血漿フェリチン濃度の低下の場合に示されるように、大量のカドミウム吸収が起こり得る。鉄欠乏状態を考慮すると、2グループ間でカドミウムの生物学的利用率に差はなかった (Vahter et al., 1996)。

(b) 分布

吸収されたカドミウムは、血液中なかでも赤血球内に輸送され、低分子および高分子タンパク分画と細胞内で結合する (Nordberg, 1972)。低分子タンパク分画はメタロチオネインと類似している。血漿メタロチオネインはカドミウムの輸送に重要である。血漿メタロチオネインはスルホヒドリル基で結合することにより、その重量の11%までカドミウムを含むことができ (Elinder & Nordberg, 1985)、特にカドミウム摂取後では、大量のメタロチオネインが肝臓で発現する。メタロチオネインの発現は、腎臓のような他の組織では異なり、その濃度は組織内のカドミウム濃度と相関している。血漿中の遊離メタロチオネインの低分子部分は糸球体濾過を可能にし、そのため近位尿細管で再吸収され、腎臓皮質におけるカドミウムの蓄積を引き起こす (Nordberg, 1972)。メタロチオネインと結合したカドミウムの血液から尿細管細胞への輸送は、速やかでしかもほぼ完全である。しかし、遊離カドミウムでは、同一量が腎臓で取り込まれない (Johnson & Foulkes, 1980)。

カドミウムは、妊娠初期では胚や胎児に到達するが、完全に形成された胎盤では僅かしか通過しない (Ahokas & Dilts, 1979)。カドミウムは胎盤においてメタロチオネインを誘導し、少量のカドミウムの摂取後でも胎盤はカドミウムを保持する。必須金属の亜鉛と銅も胎盤においてメタロチオネインと結合しているが、未解明の原因によってカドミウムは保持され、必須金属は糞中に移行する (Goyer, 1995)。胚、胎児および新生児の臓器中のカドミウム濃度は、成人女性の同一臓器中の濃度の3分の1以下である (Chaube et al., 1973)。

カドミウムの長期摂取は、選択的に肝臓と腎臓皮質にカドミウムの蓄積を起こし、体内総量の75%量までがこれら2つの臓器に認められる (Friberg et al., 1985)。肝臓へのカドミウム蓄積およびそれに続く腎臓への再分布は、肝臓における活性型メタロチオネインの合成に依存し、カドミウム-メタロチオネインは緩やかに血漿中に放出され、糸球体で濾過され、近位尿細管で再吸収される。通常食中の濃度のカドミウムを摂取した場合は(10–30 μ g/日)、体内量の約50%が腎臓、約15%が肝臓、および約20%が筋肉内に認められる (Kjellstrom, 1979)。脳、骨および脂肪中のカドミウム濃度は低い (Sumino et al., 1975; Cherry, 1981)。腎臓へのカドミウム蓄積は50–60歳まで継続し、その後は、恐らく腎臓機能の加齢変化のため減少する。肝臓および腎臓中のカドミウム濃度は、腎臓障害および結合したカドミウムの

尿中への漏洩のため低下する (Nomiyama et al., 1982)。各国住民における腎臓皮質中カドミウム濃度の平均値の差異は、日常の食料事情の違いに起因している (Friberg et al., 1986)。

(c) 排泄

通常は、カドミウムほとんど尿中へ排泄されない。体内カドミウム量が増すと排泄量が緩やかに増加するが、腎臓障害が発症すると排泄が急激に上昇し、肝臓と腎臓のカドミウム濃度が低下する (Nordberg & Piscator, 1972; Nomiyama & Nomiyama, 1976)。一般住民では、尿中カドミウムは主としてメタロチオネインと結合しているが、その濃度の平均値は 0.5pg/L 未満から 2.0pg/L の範囲内にあり、体内量の約 0.01% に相当し、年齢とともに増加する (Nordberg & Strangert, 1976; Kowal et al., 1979)。カドミウムの経口投与後の胆汁および消化液分泌量の算定はかなり不確かで、大部分の糞中カドミウムは吸収されない物質である。糞中排泄の機序には、壊死した粘膜細胞および胆汁中への排泄の両方が関与していると思われる。初期の急性期の後は、胆汁中への排泄は体内量の 0.02–0.04% で、その大部分は低分子部分の分画と関係している (Elinder & Pannone, 1979)。低用量から中用量の投与後は、糞中での排泄量は、尿中への排泄量とほぼ同じである。小量排泄の経路に頭髮、乳汁、腓液中への排泄があるが、現実的には、カドミウムの総排泄量あるいは生物学的半減期に対して、これらの経路はほとんど寄与していない。動物では、カドミウムの排泄が非常に緩やかで生物学的半減期は、200 日から 22 年と非常に長い (Friberg et al., 1985)。維持機能は多相性で、半減期が異なる複数のコンパートメントが関与している。最遅速コンパートメントの半減期は、通常は、動物の寿命の 20% の長さを超えている。

7.2 ヒトへの影響

WHO 飲料水ガイドライン、WHO 食品添加物シリーズ 46、61 回 JECFA レポート等に詳しい。なお、今回のレビューの段階で、我が国の疫学調査の結果、また、JECFA の詳細報告がなされていないことから、この新たな情報を含め、ヒトへの影響について加筆する必要がある。

Environmental Health Criteria 134 (WHO, 1992) の発刊以来、ヒトの健康に及ぼす低用量カドミウムの長期摂取の影響をめぐる大量の情報が得られるようになった。それらは、ベルギーにおいて 1985 年から 1989 年にかけて実施された、横断的な大規模疫学的調査によるものであった。その調査とはキャドミベル (Cadmibel)、または Cadmium in Belgium, Study (Lauwerys et al., 1990) の名前で知られている (Lauwerys et al., 1990)。この調査から各種健康上の最終的データが得られるので、その詳細を述べることにする。その後で、臓器系からみたカドミウムの健康影響について、キャドミベル研究および最近実施されたその他の調査からの知見に基づいて述べることにする。

(a) キヤドミベル研究**(1) デザイン**

キヤドミベル研究の目標は、(i) 血液中および尿中のカドミウム濃度から一般住民における納得可能なカドミウムの体内量を推定すること、および (ii) 環境由来のカドミウム摂取が腎臓機能あるいは血圧に変化を引き起こすかどうか確定させる、という 2 点にあった。

本研究では、ベルギーの 4 地域の住民が選ばれた。そこでは、過去の工業活動によってカドミウム摂取が高いことが判明している 2 地域、Liege（都市部で、1981 年に閉鎖されたカドミウム生産工場があった場所）、および N-Kempen（田舎で、非鉄金属の洗練所が 2 施設あった）、および汚染の低い都市化および経済状態を一致させた対照の 2 地域、Charleroi（都市部で、鉄鑄造所が操業中）および Hechtel-Eksel（田舎）が含まれていた。

タンパク質排泄量の 10% 変化、クレアチニンクリアランスの 5% 変化、収縮期血圧の 5 mmHg 変化、および拡張期血圧の 3 mmHg 変化を検出するのに統計学的に十分なパワーを持たせるため（ $\alpha = 0.05$ 、 $\beta = 0.1$ ）、目標とするサンプルサイズは 4 地域それぞれについて最低 300 名とされた。各地域に居住する調査対象者は、男女数、および 20–39 歳、40–59 歳、および 60–79 歳の年齢層の人数が一致するように選択された。労働環境で重金属（カドミウム、亜鉛、鉛、水銀）を摂取するヒトについては除外された。

サンプリング単位として家族が選択された。各地域において、ベルギー国民として登録されている最低限 200 組の家族が、無作為に選ばれた。同一地域に 8 年以上居住している場合は、それぞれの性別および年齢グループの人数が 50 名に達するまでは、年齢が 20–80 歳の家族全員が調査適確者に含まれた。適確者としての基準を満たした 4,532 名のうち、2,327 名が選ばれ、その構成は田舎地域が 78% および都市部が 39% であった。

調査スタッフは、訓練された 10 名の看護師とケースワーカーであった。一方のチームは田舎地域で、別チームは都市部で活動した。データは 2 時間の家庭訪問中に収集された。1 回目の訪問では、調査対象者に対して、座位姿勢での血圧測定が 5 回、脈拍数（1 分間以上測定）、身長、および体重の測定が行われた。24 時間尿サンプル採集用容器が準備され、既往歴、職業歴、喫煙、飲酒、食事、飲水、および薬物摂取に関する質問票に記入するよう、調査対象者に手渡された。2 回目の訪問では、同一スタッフが同じ測定を実施し、尿サンプルを集め、質問票を完成させた。2 回の家庭訪問のいずれかで（1 回目の方が適当）、スポット尿サンプルが採集された。

尿サンプルの採集から1週間以内に、医師が20 mLの静脈血サンプルを採取した。

採集されたサンプルについて、一連の生物学的指標の分析が行われた。血液では、カドミウム、鉛、亜鉛、プロトフィリンおよびセレンが測定された。血漿では、クレアチニン、アルカリフォスタターゼ、 γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ -GTP)、総コレステロール、高密度リポタンパクコレステロール、カルシウム、マンガン、亜鉛、フェリチンおよび β 2-ミクログロブリンが測定された。24時間尿サンプルでは、クレアチニン、カドミウム、カルシウム、ナトリウム、カリウム、銅、総アミノ酸、総タンパク質、 β 2-ミクログロブリン、レチノール結合タンパク質、アルブミン、N-アセチル- β -グルコサミニダーゼが測定され、スポット尿サンプルでは、クレアチニン、カドミウムおよび β 2-ミクログロブリンが測定された。両方の尿サンプルについては、試薬分析法が実施された。

1991-1994年の間に実施された追跡調査では、最初の調査対象者から1,419名を無作為に選び、そのうちの1,104名を調査に参加させた。

(2) 評価

キャミベル研究はいくつかの特徴があり、カドミウム摂取による住民への健康影響に関するデータの重要な供給源となった。第1に、以前の研究では個人のカドミウム摂取は居住地の状況によってのみ分類されていたのに対して、カドミウム摂取量が個人の尿および血液の生物学的指標の測定から得られた点である。第2に、以前の研究のような生物学的影響が臨床の実態ではなく、各種要素に影響を受ける可能性がある病理学的所見の発現過程の最終段階にある健康状態で選別された点である。これらの要素の影響は、カドミウム摂取と時間的に接近した生物学的影響を検討することによって軽減でき、そのため、カドミウム摂取と影響との関連の評価に、強力な根拠になり得た。

早期段階の指標を利用することで、生涯発生が地域汚染が原因と考えられる病気により、居住地からの転居が原因のための偏向選抜の可能性も減少することができた。初期段階の生物学的影響の調査における重要な制約としては、その指標の重要性が明確でないという点であった。例えば、尿細管再吸収の99.9%から99.0%への減少は、 β 2-ミクログロブリンの尿中排泄を10倍増加させた (Jarup et al., 1998a)。尿細管障害の別の指標 (例えば、レチノール結合タンパク質、 α 1-ミクログロブリン、N-アセチル- β -グルコサミニダーゼ、クレアチン細胞タンパク質) は、 β 2-ミクログロブリンと同等、またはより高感度であった。

サンプル単位として家族を利用することについては、いくつかの利点があった。第1に、訪問者は同時に複数人のデータ収集が可能なので、費用と調査人員が削減さ

れた。第2に、調査に参加可能な適確者は、家族構成員の誰かが参加に同意すれば増加する可能性があった。第3に、血圧測定が馴れた居住環境で行われたので、より正確であった。第4に、特定項目の測定（例えば、血圧）、およびカドミウム摂取の環境要素（例えば、良質の水の摂取）について、家族全体の評価が可能であった。しかし、この利点は十分に活用されているわけではなく、複数の家族構成員を対象にした調査は、観察値の統計学的独立性に欠けるという問題があった。

キャドミベル研究のその他の特徴は、家庭訪問者の訓練、血圧測定の高質の維持（Staessen et al., 1991）、および生物学的サンプルの分析（Claeys et al., 1992）に詳細なプロトコールが利用されていることにあった。さらに、詳細な情報が、カドミウム以外の化学物質（例えば、鉛、ヒ素）およびその他関連する生活習慣（例えば、喫煙、飲酒）といった有力な混乱要因の影響について集められているということにもあった。

カドミウム摂取が少量の2地域で適確者の参加数が少なかったのは（39%）、大量摂取地域の参加者が78%であったことからすると、著しい弱点であった。この点については、対照地域の参加者が適確者の対照群の全体を反映しない場合、および参加者の傾向がカドミウム摂取あるいは病的状態のいずれかと系統的に関連している場合は、結果の信頼性を低下させる可能性があった。しかし、このような偏向があるとの証拠はなかった。

(3) カドミウム摂取と関連する主要な知見

カドミウム摂取に関連するキャドミベル研究の主要な知見は、(1) 体内カドミウム量は、60歳代までは加齢とともに上昇する、(2) 大量飲酒は尿中カドミウム排泄の減少と関連している、(3) 喫煙者は非喫煙者より体内カドミウム量が多い、(4) 閉経前の女性は同年齢の男性より体内カドミウム量が多い（非喫煙者に限ってみると）、(5) 女性におけるカドミウムの尿中排泄は閉経後に増加する、(6) カドミウムの高度環境汚染地域の居住は、尿中排泄の30%増加を含む体内カドミウム量の上昇が相関している、ということであった（Lauwerys et al., 1991; Sartor et al., 1992a,b）。

(b) 腎臓機能

キャドミベル研究の参加者1,699名について、カドミウムの尿中濃度は、腎臓機能に関する5種類の生物学的指標であるレチノール結合タンパク質、N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ活性、β2-ミクログロブリン、アミノ酸およびカルシウムと関連していた（Buchet et al., 1990）。β2-ミクログロブリンを除いて、血液中の鉛、亜鉛、プロトポルフィリン、年齢、性別、喫煙習慣、利尿状況、糖尿病あるいは尿路障害の存在、鎮痛剤の服用、居住地、および血液中あるいは尿中のカドミウム濃度の全ての

変動項目について補正が行われた多変量モデルは、24 時間尿サンプル中のカドミウム濃度と関連していた。用量－効果相関が認められた。尿中へのカドミウムおよびカルシウムの排泄には正の相関性が認められ、カドミウム摂取の増加は腎臓におけるカルシウム浪費を増加させることが示唆された。N－アセチル－ β －グルコサミニダーゼと β 2－ミクログロブリンの2つの指標については、糖尿病の診断および24 時間尿サンプルにおける尿中カドミウム排泄との相関関係が有意で、糖尿病患者は腎臓に対するカドミウムの有害作用に脆弱であることが示唆された。血中カドミウム濃度は、腎臓に関する5項目の生物学的指標のどれとも相関していなかった。

カドミウムの排泄速度と5項目の生物学的指標の異常値の10%出現率の関連を推定する目的で、付加的な論理学的回帰分析が実施された。排泄速度は、レチノール結合タンパク質については $2.9 \mu\text{g}/24 \text{ 時間}$ 、N－アセチル－ β －グルコサミニダーゼでは $2.7 \mu\text{g}/24 \text{ 時間}$ 、 β 2－ミクログロブリンでは $3.0/\mu\text{g}/24 \text{ 時間}$ 、アミノ酸では $4.3 \mu\text{g}/24 \text{ 時間}$ 、およびカルシウムでは $1.9 \mu\text{g}/24 \text{ 時間}$ であった。Jung et al. (1993)も同様の結果を報告し、そこでは尿中カドミウム排泄量の $5.4 \mu\text{g/g}$ クレアチニンは、尿中の α －ミクログロブリン、レチノール結合タンパク質、N－アセチル－ β －グルコサミニダーゼといった腎臓関連指標において、11－22%の異常出現率と相関していた。

これらの知見は、24 時間尿中排泄で推定される体内カドミウム量の増加は、糸球体濾過の変化ではなく、近位尿細管機能の変化と関連していることを示唆している。血中カドミウム濃度は、尿中カドミウム排泄よりごく最近の摂取を反映しているが、心臓機能の変化と相関していなかった。その用量－効果相関の分析から、尿中排泄が $2 \mu\text{g}/24 \text{ 時間}$ （あるいは $0.5\text{--}2 \mu\text{g/g}$ クレアチニン）を超えると、高頻度で腎臓機能の変化が出現することが示唆された。この排泄量は、腎臓皮質内のカドミウム濃度が $10\text{--}40 \text{ mg/kg}$ であることを反映すると考えられている（Jarup et al., 1998a）。ベルギーの一般住民の約10%は、腎臓機能の変化が明確になるカドミウム排泄速の $2 \mu\text{g}/24 \text{ 時間}$ に相当するだけの体内量に達していると推定されている。特に、尿中カドミウム排泄量が $2\text{--}4 \mu\text{g}/24 \text{ 時間}$ の場合は、尿細管性タンパク尿症の発症率は10%に達する。この疾患の自然発症率は5%である。Jarup et al. (1998b)は、この問題に関して詳細に総括し、腎臓皮質および尿中カドミウム濃度と腎臓障害発症の割合との関連を指摘した（表4）。この知見は、カドミウム排泄速度が約 $10 \mu\text{g/g}$ クレアチニンでNOELが高いと考えられる成年男性労働者から得られた結果とやや異なっていた。この値は『健康労働者効果』、すなわち、神経毒性に高感受性の労働者における測定値の低下を反映している可能性がある（Lauwerys et al., 1995）。

表 1997 年半ばまでに発表された全てのデータに基づく、腎臓皮質中および尿中カドミウム濃度が関連する一般住民における尿細管異常の発生率

腎臓皮質内のカドミウム濃度 (mg/kg)	尿中カドミウム濃度 (μ g/g)	異常発症率 (%)
< 50	< 2.5	0
51－60	2.75	1
61－70	3.25	2
71－80	3.75	3
81－90	4.25	4
91－100	4.75	5
101－110	5.25	6
111－120	5.75	8
121－130	6.25	10
131－140	6.75	12
141－150	7.25	14
151－160	7.75	17
161－170	8.25	20
171－180	8.75	23
181－190	9.25	26
191－200	9.75	30
> 200	> 10.25	> 35

キャドミベル研究で無作為選抜された参加者 1,107 名のうち 703 名の追跡調査から (Staessen et al., 1994)、体内カドミウム量と近位尿細管機能の生物学的指標の変化との間に相関関係があることが確認された。ここでの調査では、血漿クレアチニン、 β 2-ミクログロブリンおよびクレアチニンクリアランスといったより直接的な糸球体機能の指標についても測定が行われた。これらの指標は、カドミウムの高汚染地域では逆相関的に変化していたが、個人のカドミウム摂取の生物学的指標となる 24 時間尿中カドミウム排泄と関連づけて調べた場合は相関性が低くなった。この結果は、測定し得ない地域差によって、生態学的関連があいまいになることを示している。

尿中カドミウム排泄の増加は、尿細管機能異常の原因ではなくて結果であるという可能性を検証する目的で、Barnard et al. (1992b)は 114 名の妊娠女性を対象に検討を実施した。調査対象者の一部は、カドミウムとは無関係の可逆性の尿細管性タンパク尿症を伴っていた。尿中カドミウム排泄は、2 項目の腎臓関連の生物学的指標であるレチノール結合タンパク質および β 2-ミクログロブリンの排泄と相関せず、尿細管機能異常は必ずしも尿中カドミウム排泄を増加させないことが示唆された。従って、キャドミベル研究で認められた尿細管機能障害は、カドミウム摂取の増加に起因する可能性が高かった。

尿細管機能障害が環境由来のカドミウム摂取と関連することの追加証拠が Jarup et al. (1995a)によって報告され、その調査は、すでに閉鎖されたニッケル-カドミウム電池工場付近に居住していた 72 名の成人を対象としたものであった。尿中カドミウム濃度

は対照者より著しく高く、工場からの距離に並行して低下していた。尿中カドミウム濃度（0.12–3.2 nmol/mmol クレアチニン）はN–アセチル– β –グルコサミニダーゼ活性と用量依存的に正の相関関係があったが、閾値は確定されなかった。

腎臓の機能変化の健康上の意義については確定していない。カドミウム誘発タンパク尿症は不可逆性であると考えられているが、腎臓機能の進行的変化のリスクを上昇させるに必要とするカドミウム摂取量は不明である。Roels et al. (1989)は、 β 2–ミクログロブリン（300 μ g/L 以上）あるいはレチノール結合タンパク質（300 μ g/L 以上）の尿中排泄の増加、およびベースラインにおける平均尿中カドミウム排泄量 22.2 μ g/L が把握されたため、カドミウム摂取が行われる作業から離れた 23 名の労働者を対象に調査を実施した。5 年間の追跡調査後では、腎臓関連指標のいずれも正常範囲に復帰した。さらに、血漿中のクレアチニンおよび β 2–ミクログロブリン濃度は、カドミウム摂取がなかったにもかかわらず調査期間を通して有意に上昇し、尿細管に及ぼす影響とは無関係に、糸球体機能が進行的悪化することが示唆された。これらの労働者における糸球体濾過の減少は、正常な加齢に伴う減少期待値の約 5 倍高いと推定された。これらの結果は、労働によるカドミウム摂取と関連する血漿タンパク質の尿中排泄の増加は、有害効果として考慮すべきであることを明確に示している。男性 179 名を対象にした研究は、カドミウム摂取はタンパク質負荷時の糸球体濾過速度の一過性上昇（逆濾過能）を抑制し、加齢による糸球体濾過速度の遅延を促進し、これらはカドミウム誘発ミクロタンパク尿症の場合にのみ生じることを確認した（Roels et al., 1991）。この結論に対する追加的証拠が報告されている（Jarup et al., 1993, 1995b, 1997）。Jarup et al. (1995b)は、血中カドミウム濃度が 50 nmol/L を超える労働者 13 名中の 7 名が、糸球体損傷の兆候（糸球体濾過速度が参照値の 80% 以下）を示すことを報告した。Jarup et al. (1997)は、 α 1–ミクログロブリンは β 2–ミクログロブリンより、初期の尿細管機能障害に対してより高感度の生物学的指標であると結論している。腎臓結石の危険増大がカドミウム摂取の労働者で報告され（Jarup & Elinder, 1993; Jarup et al., 1997）、その発現率は尿細管性タンパク尿症があると著しく上昇していた。

通常レベルのカドミウム摂取で認められる腎臓への影響を予知することは、好ましいことである。キャドミベル研究の参加者 593 名を対象にした 5 年間追跡研究では、進行的な腎臓障害の証拠は認められなかった（Hotz et al. 1999）。追跡期間中の尿中カドミウム排泄量は、男性では 7.5 nmol/24 時間（ベースラインから 16% の減少）であったが、女性では平均値が 7.6 nmol/24 時間（ベースラインから 14% の減少）であった。この研究から、この調査対象者におけるカドミウムの腎臓に及ぼす影響は軽微で安定し、摂取を減少する処置を導入すると可逆的であると結論された。また、尿細管に及ぼすカドミウムの影響は、引き続いて生じる糸球体機能の退化とは必ずしも関連しないとも結論された。しかし、カドミウム製錬所における労働者を対象にした調査（Bernard et al., 1995; Nortier et al., 1997）では、リソソーム酵素であるN–アセチルグ

ルコサミニダーゼのBアイソザイムの尿中排泄は、尿中カドミウム排泄が $2 \mu\text{g/g}$ クレアチニン以下の人では用量依存的に増加した。すなわち、N-アセチルグルコサミニダーゼの分解形は、明確な閾値の証拠とはならないが、カドミウム濃度と相関していたのである。カドミウム誘発のアポトーシスが関係しているのではないかと考えられていた。

Jarup et al. (1998b)は、カドミウム摂取と腎臓機能障害に関する文献を総括して、臨床的疾患に先行したり早期死亡に関係する腎臓尿細管の機能障害を予防するためには、腎臓中のカドミウム濃度を 50 mg/kg 未満、尿中濃度を $2.5 \mu\text{g/g}$ クレアチニン未満に維持すべきであると結論した。

(c) 血圧と循環器系疾患

キャドミベル研究の参加者について、カドミウム摂取と循環器系疾患との関連が、平均年齢 48 歳（範囲は 20–88 歳）の 2,086 名のサブグループで評価された。血中カドミウム濃度の平均値は、重度摂取地域では 11 nmol/L 、および対照地域では 8.5 nmol/L で、24 時間尿サンプル中の濃度はそれぞれ 8.7 nmol/L および 7.2 nmol/L であった。収縮期血圧は、重度摂取都市部では都市部対照地域より有意に高かったが（ 5 mm Hg ）（Staessen et al., 1991a, 2000）、カドミウム濃度による補正を行っても差が維持されていたことから、カドミウムはこの関係の原因ではないことが示された。この分析で補正された別種の因子には、年齢、BMI、喫煙および飲酒があった。拡張期血圧は血中および尿中カドミウム濃度と負の相関関係が認められた。2 か所の田舎地域間では、血圧に差異はなかった。高血圧（収縮期血圧が 140 mm Hg 以上、あるいは拡張期血圧が 90 mm Hg 、または両方、および降圧剤による治療中）、および自己申告による虚血性心疾患の発症率は、重度および軽度カドミウム摂取地域間で差がなく、血中カドミウム濃度によっても相違がなかった。

Whittemore et al. (1991)の研究では、米国で横断的健康調査に参加した、労働性のカドミウム摂取の中の 951 名の男女のデータが用いられた。年齢、性別、人種、体重、喫煙の有無および降圧剤の使用の有無について一致させた場合、尿中カドミウム濃度および収縮期と拡張期の血圧の両方の間に正の相関関係が認められたが、この関係は性別および喫煙状況に基づいて決定されたサブグループを用いて調査した場合は非常に不安定であった。現在喫煙者では、尿中カドミウム濃度と収縮期および拡張期血圧の両方の相関性が女性において、男性では拡張期血圧との間に保たれていた。禁煙者および非喫煙経験者では、両性別において相関関係が認められなかった。高血圧症に対する処置を受けている人を分析から除外すると、相関関係は認められなかった。従って、現在喫煙者における尿中カドミウム濃度と血圧との相関関係は、降圧剤による治療に伴う尿中カドミウム排泄の増加に起因すると考えられた。

古い亜鉛鉱山からのカドミウムで土壌が汚染されている英国の Shiphams に居住する人では、血圧と尿中および血中カドミウム濃度との間に有意の関連がみられなかった (Morgan & Simms, 1988)。カドミウム摂取が長期間に及ぶ長期間居住者の調査参加数が少ない限りにおいては、自然発生的な偏向がこれらの結果を曲解させる可能性がある。しかし、キャドミベル研究および米国での研究で得られた結果の類似性から、このような偏向の影響は少なかったと思われる。

(d) カドミウム代謝と骨

キャドミベル研究では、24 時間尿中カドミウム排泄はカドミウム代謝に関連する 3 項目の生物学的指標と関係が認められた。年齢、BMI、飲酒、利尿薬の使用、避妊薬の使用、および閉経状態を一致させた後では、血漿アルカリフォスファターゼ活性はカドミウム排泄の増加とともに上昇した。カドミウム排泄の 2 倍増は、3–4% のアルカリフォスファターゼ活性の上昇と関連していた (Staessen et al., 1991b)。尿中カルシウム排泄 (カルシウム尿症) も尿中カドミウム排泄と相関していた。血漿中の総カルシウム濃度は尿中カドミウム排泄と逆相関していたが、この相関性は男性においてのみ有意であった。飲酒と γ -グルタミルトランスペプチダーゼ (γ -GTP) 活性を一致させることで、これらの相関性の説明における肝臓機能障害の影響を除外することができた。変化は有意であったが、カドミウム排泄に関する変動量はごくわずかで (1–2%)、その変化の臨床的意義は未確定である。しかし、この相関性に対する閾値は明らかでなく、高濃度のカドミウムがカルシウム代謝に影響するという見解を否定している。さらに、カルシウム調節ホルモンおよび骨代謝の直接的指標が測定されていないという事実によって、この推理には限界がある。

カドミウムの大量摂取は骨粗鬆症や骨軟化症と関係することが知られている (イタイイタイ病)。小量摂取による骨に及ぼす臨床的影響の危険性が、最近の研究で明らかにされた。Jarup et al. (1998b) および Alfvén et al. (2000) は、労働現場でカドミウム摂取が行われた 43 名について、腕、腰椎、および臀部の骨密度を二重エネルギー X 線吸収法によって測定した。3 部位の全ての骨において、骨密度は骨中および尿中のカドミウム濃度と有意に逆相関していた。しかし、用量-効果相関は前腕骨においてのみ認められた。ある種の用量-効果相関が骨粗鬆症 (骨密度に対する z スコアが -2.0 以下) について示唆されている。これらのデータは、尿中カドミウム濃度が 8 nmol/mmol クレアチニンまで、および血中過剰濃度が 89 nmol/L までの人では、カドミウムが有害効果を引き起こすことを示唆している。

キャドミベル研究における追跡調査の参加者のうち 506 名について、単光子吸収法を用いて前腕骨の骨密度の測定が行われ (Staessen et al., 1999)、環境由来のカドミウム摂取と関連するデータが得られた。治療記録から、これらの参加者の骨折に関する情報も得られた。閉経後の女性では、基部および末端の骨密度は、24 時間尿中カドミウム

排泄がベースライン値に比較して2倍になると約 0.01 g/cm^2 減少した（中央値では、6.6年早い）。同様に、ベースライン値に対するカドミウム排泄が2倍増加すると、女性における骨折のリスクが73%増加し、カドミウム排泄量の増加は骨折のリスクの29%に寄与していた。男性では、骨密度は加齢およびカルシウム排泄と並行して減少するが、尿中過度濃度と関連していなかった。調査対象者の平均尿中カドミウム排泄が約 $1 \mu\text{g/g}$ クレアチニンであることは注目された。これらの知見は、環境由来のカドミウム摂取は、恐らくカルシウム喪失と骨吸収によって、骨密度の減少および女性における骨折と関連していることを示唆している。骨折に対する女性の脆弱性の明確な上昇の原因は、鉄欠乏による消化管でのカドミウム吸収の増加、および閉経によるエストロゲン濃度の低下が関係すると思われた。

カドミウムが骨損傷を誘発する機序は不明である。骨損傷は腎臓尿細管の機能障害、および特にミタミンD3から1,25-ジヒドロキシカルシトリオールへの活性化の低下によるカルシウム吸収の減少によって引き起こされる可能性がある（Aoshima & Kasuya, 1991）。Tsuritani et al. (1992) は、女性に関してのみにあてはまるが、血漿1,25-ジヒドロキシビタミンD濃度はクレアチニンクリアランス速度およびリンに対する尿細管反応と正の相関関係があり、クレアチニン、 $\beta 2$ -ミクログロブリン、および副甲状腺ホルモンの血漿中濃度と逆相関することを報告している。

(e) 神経毒性

神経系は、腎臓や骨格系と異なり、カドミウムをめぐる有力な標的臓器として注目されてこなかった。その理由は、成人に限ってみると、カドミウムは血液-脳関門を通過せず、その神経毒性は、亜鉛代謝の阻害やメタロチオネイン-IIIの発現のような他の影響によって二次的に引き起こされると考えられていたためである（Jin et al., 1998）。労働性にカドミウムを摂取した人を対象として調査では、疲労、頭痛、睡眠障害、感覚や運動機能の低下、食欲不振および不眠といった自覚症状を訴える回数の増加が示されている（Murphy, 1997）。火災でカドミウムを摂取した2名の症例報告は、持続的な神経生理学的機能不全（例えば、反応潜時延長、平衡異常、視野狭窄、振動感覚低下）、および持続的な神経心理学的機能不全（例えば、記憶再生、機敏性、協調運動性、決断性の遅延）が引き起こされることを示唆した（Kilburn & McKinley, 1996）。この研究では対照者が含まれておらず、また機能不全は別の強力な神経毒性物質の摂取による可能性もあり、カドミウム単独に原因を求めることはできなかった。

カドミウム摂取と末梢神経症との関係が、12-36年間にわたってカドミウム（および鉛）摂取が行われる職場に在職し、調査の1-24年前に退職した13名を対象として検討された。年齢を一致させたカドミウム摂取のない人を対照者とした。調査時点では、カドミウム摂取者の平均尿中カドミウム濃度は $8.8 \mu\text{g/g}$ クレアチニン、平均血中カドミウム濃度は $0.6 \mu\text{g/dL}$ であった。(i) 多発性神経症の自己愁訴、(ii) 交感神経性

皮膚反応の変化、運動神経伝導速度および感覚神経伝導速度の変化、および針刺による筋電図の変化といった神経生理学的所見、(iii) 末梢性の対称性反応の不全、および (iv) 振動感覚、温度感覚および鈍感－敏感弁別の末梢性の対称性麻痺の 4 項目中、2 項目が基準に合致する場合は末梢神経症と診断した。末梢性神経症の発生率は、カドミウム摂取者 (53%) では非摂取者 (11%) より有意に高く、オッズ比は 9.9 (95%信頼範囲、1.6–62) であった。多変量回帰分析から、末梢神経症のリスクと尿中および血中カドミウム濃度の間で相関関係が示唆された。臨床における通常の神経学的診察では、両グループ間で差異が認められなかった。

Hart et al. (1993)は、平均で 14 年間にわたって労働性にカドミウム摂取を続けた 31 名について、神経行動学的影響を検討した。これらの労働者は 24 時間尿サンプル中のカドミウム濃度が低値 (平均 6.0; 範囲、1–11 [単位は示されていない]) および高値 (平均 43; 範囲、25–110) で区別された。労働性にカドミウム摂取のなかった人は含まれていなかった。既知の神経毒性物質を摂取することの影響を評価する努力が行われた。高カドミウム濃度グループは、注視、神経運動速度 (図形－数字様式、数字、図形) および記憶 (ペアー関連学習、数字・図形付随再生) のスコアが有意に低かったが、全般的知能、ブイジランス、概念の意味付け、精神的柔軟性、運動速度および気分状態の測定では有意差がなかった。 $\beta 2$ －ミクログロブリン濃度が高い 3 名は、正常濃度群より神経行動学的テストの遂行が劣る傾向を示した。

カドミウムを摂取した成人における神経行動学的影響について、十分コントロールされた唯一の疫学調査の結果が、Viaene et al. (2000)によって報告されている。カドミウム摂取が平均で 12.6 年の労働者 42 名と、47 名の対照者に質問表 (神経毒性症状チェックリスト-60) が手渡され、通常の神経学的診断とコンピュータを利用した視覚運動遂行、記憶および集中に関する神経行動学的テストが実施された。統計学的分析では、年齢、常習的飲酒、喫煙習慣、鉛や有機化合物のような神経毒性物質、学歴および鎮静剤服用といった主要混乱要素について補正が行われた。カドミウム摂取の指標は、労働年における最高尿中カドミウム濃度 (平均 $13 \mu\text{g/g}$ クレアチニン)、および調査時の尿中カドミウム濃度 (平均で $4.6 \mu\text{g/g}$ クレアチニン) であった。カドミウム摂取があった労働者は有意に高い末梢神経症の徴候や症状を申告し、特に感覚運動能力、平衡性および集中性において顕著であった。神経学的診断におけるカドミウム摂取と関連する知見は、正の前頭反射頻度の増加であった。神経行動学的テストでは、カドミウムを摂取した労働者は、有意な単純反応時間の遅延および図形－数字置換テストのスコアの悪化を示した。この 2 種類のテスト結果は、最高尿中カドミウム濃度とも有意に相関していた。これらの神経学的影響は、ミクロタンパク尿症を伴わない労働者においても観察されるので、影響は腎臓機能に及ぼすカドミウムの影響による二次的なものである可能性を示唆している。

小児に対するカドミウムの神経毒性の検討が、1970年代から1980年代にかけていくつ実施されているが、最近まではほとんど注目されてこなかった。それらの研究の大部分は、頭髮中のカドミウム濃度を摂取の生物学的指標としていた。臨床的に異常が認められた小児の頭髮中カドミウム濃度と対照グループの濃度を比較した研究では、高いカドミウム濃度が精神遅滞児（Marlowe et al., 1983; Jiang et al., 1990）、および学習困難や失読症の子ども（Pihl & Parkes, 1977; Capel et al., 1981）に認められたが、自閉症（Shearer et al., 1982; Wecker et al., 1985）あるいは顕著な神経精神学的所見（運動、感覚、会話および注意障害）（Gillberg et al., 1982）では認められなかった報告されている。Thatcher et al. (1982, 1984)は大規模疫学調査により、頭髮中のカドミウム濃度は、小児に対する修正ウェシュラー知能スケール、特に言語知能および視覚誘発電位における共変動補正スケールと有意に逆相関することを報告している。Bonithon-Kopp et al. (1986)およびMarloweとその共同研究者（Stellern et al., 1983; Marlowe et al., 1985a）は、カドミウムの頭髮中濃度の上昇と小児の視覚－運動課題の遂行との関係を報告している。Marlowe et al. (1985b)も、鉛とカドミウムは小児に教室内行動に対して相乗的に作用することを報告している。Lewis et al. (1992)は、7種類の金属（含むカドミウム）の羊水中濃度と『出産前中毒因子』を併せ、因子評点の高い子どもは、小児の能力に関するマッカーシスケールの補正評点が有意に低いことを報告した。各種金属濃度と評点低下との間に密接な関係がみられ、小児に認められた症状に対する個々の金属の影響の評価が妨げられていた。カドミウム摂取に対する有効性の高い生物学的指標を用いた神経毒性に大規模疫学調査は、小児では実施されていない。

7.3 実験動物および in vitro 試験系での影響

食品中のカドミウムの毒性は、大部分が低用量の長期摂取と関係している。非常に高用量の摂取後では、急性中毒が発生する可能性がある。急性毒性については様々な形のカドミウム化合物の溶解性と吸収の相違の点から簡単に総括されており、主要部分は長期に及ぶ経口摂取の影響について論じられている。環境健康基準第134号（Environmental Health Criteria No.134; WHO, 1992）に掲載されているのと同様に、カドミウムの影響が以下にまとめられている。

(a) 急性毒性

ラットおよびマウスにおける経口投与の50%致死量（LD50）は、塩化カドミウムの単回投与の場合は100から300 mg/kg 体重である（表1、Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 1999）。ある研究は（Kostial et al., 1978）、未成熟マウスは成熟マウスやラットより高感受性であることを示唆している。飲水中に添加して15 mg/kg 体重という低用量のカドミウムを10日間にわたって連続摂取させると、死亡例が出現する。研究間で認められる結果の相違は、動物種の違いによる可能性がある。

表. ラットおよびマウスにおける塩化カドミウムの経口投与の LD₅₀ 値

系統、性別	投与	用量 (mg/kg bw per day)	影響	参考文献
SD 系ラット 雄	経口投与 1 回／日	220	14 日目の LD ₅₀	Kotsonis & Klaassen (1977)
SD 系ラット 雄	飲用水 2 回／週	42	7/9 が死亡	Kotsonis & Klaassen (1978)
ラット（系統は不明） 2 週齢	経口投与 単回	29	8 日目の LD ₅₀	Kostial et al. (1978)
SD 系ラット	経口投与 単回	15	雄 1/10、雌 1/10 が死亡	Borzelleca et al. (1989)
	経口投与、1 日 1 回、10 日間	15	雄 2/10、雌 1/10 が死亡	
SD 系ラット	経口投与 単回	330 110	24 時間後の SD50 肥育促進	Shimizu & Morita (1990)
CBA/Bom 系マウス 雄	経口投与 単回	30	10 日以内に 2/54 が死亡	Anderson et al. (1988)
Swiss-Webster 系 マウス、雄	経口投与 単回	96	96 時間後の LD ₅₀	Baer & Benson (1987)
ICR 系マウス	経口投与 単回	110	8 日以内に 5/10 が死亡	Basinger et al. (1988)

Agency for Toxic Substances and Disease Registry(1999)を改変

表は、各種カドミウム化合物の経口投与あるいは飲用水を介する摂取の LD₅₀ 値を示している。カドミウム化合物の毒性はカドミウムイオンそのものに起因すると考えられているので、LD₅₀ 値の相違は溶解性あるいは溶解速度、およびカドミウムイオンの生物学的利用率に依存すると思われる。

表. マウスおよびラットにおけるカドミウム化合物の胃内投与の LD50 値

化合物	分子量	LD50 (信頼範囲) (mg/kg 体重)	カドミウムイオンに対する LD50 (mg/kg 体重)
マウス			
カドミウム	112.4	890 (640-1200)	890
酸化カドミウム	128.4	72 (41-110)	63
硫酸カドミウム	208.5	88 (70-100)	47
塩化カドミウム	183.3	94 (76-110)	57
硝酸カドミウム	236.4	100 (79-120)	48
ヨウ化カドミウム	366.2	170 (140-190)	51
カプリル酸カドミウム	394.8	300 (200-460)	85
炭酸カドミウム	172.4	310 (220-400)	200
ステアリン酸カドミウム	679.4	590 (560-620)	98
硫化カドミウム	144.5	1200 (1100-1200)	910
硫化セレン酸カドミウム	335.8	2400 (2400-2500)	1600
ステアリン酸バリウム-カドミウム	1383.7	3200 (2800-3600)	260
ラット			
カプリル酸カドミウム	394.8	950 (610-1500)	270
ステアリン酸カドミウム	679.4	1200 (880-1600)	200
ステアリン酸バリウム-カドミウム	1383.7	2000 (1700-2200)	160

WHO(1992)を改変

高用量の非経口単回投与あるいは単回吸入に起因する病理学的影響について、ここでは簡単に総括することにする。WHO(1992)は、2-4 mg/kg 体重のカドミウムを実験動物に対する非経口単回投与の著明な影響は睾丸壊死であると指摘している。この影響は、血管透過性の亢進と出血に引き続いて生じる毛細血管内膜の障害に起因すると考えられている。同様の影響は、成熟前ラットの卵巣、および発情前期の成熟ラットの卵巣においても生じる。

高用量のカドミウムを単回投与した際の急性効果は他の臓器においても認められている。

5-20 mg/m³の濃度のカドミウムを 50-120 分間にわたって吸入させると、ラットやウサギにおいて肺気腫が引き起こされた。LD50 値に近い用量のカドミウムを注射すると、小血管において、血管の神経系を含めて著明な影響が現れた。形態的影響が、3.9 mg/kg 体重のカドミウムを非経口的に単回投与されたラットの肝臓で認められた。全身的な影響は致命的で、高用量のカドミウムの経口投与は、胃腸粘膜の剥離と壊死を誘発した。

(c) 毒性と発癌性に関する長期研究

(1) 腎臓に及ぼす影響

腎臓は、食品中に存在する少量のカドミウムを長期間にわたって摂取した場合、ヒトおよび動物において感受性の高い臓器である。実験動物を用いた多数の研究で、腎臓の形態的および機能的変化と腎臓内カドミウム濃度の相関性が示されている。大部分の研究において、カドミウムは餌あるいは飲用水からではなく、非経口的に投与された。1990 年以前に行われたこのようなタイプの研究結果については、WHO(1992)から詳細な報告が配付されている。そのため、ここでは概略のみを述べることにする。

長期間のカドミウム摂取は腎臓に病理学的変化を引き起こす。形態学的変化は、初期には近位尿細管内皮細胞の変性に限られているが、続いて細胞変形、間質性繊維化、糸球体硬化が起こる。形態学的変化は、尿中での低分子タンパク質（ $\beta 2$ -ミクログロブリンおよびレチノール結合タンパク質）の存在、糖尿、アミノ酸尿症、高カルシウム尿症、酵素尿症（N-アセチル- β -グルコサミニダーゼ）、および尿中カドミウムおよびメタロチオネイン濃度の上昇といった尿細管機能生涯の生化学的証拠と関連している（WHO, 1992; Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 1999）。微細な変化としては、リソソーム数の増加やミトコンドリアの膨張が挙げられる。尿細管の変化に加えて、メサングウム細胞の病理学的変化や糸球体基底膜の肥厚が報告されている。

血漿クレアチニンおよび血中尿素窒素濃度の上昇で示される糸球体濾過機能の低下は、カドミウム誘発ネフローゼに対して高感受性の指標ではなく、尿細管機能障害あるいは損傷の方が高感受性である。Uriu et al. (1998)は、塩化カドミウムの非経口投与処置を受けたラットにおいて糸球体濾過速度の低下を観察したが、その速度低下はカドミウムの形態的影響というよりは機能的影響で、濾過量の減少と関連していた。しかし、カドミウムの連続投与は、糸球体濾過の障害を伴う進行的な糸球体硬化を引き起こした。

カドミウムの腎毒性および、特に金属結合タンパク質であるメタロチオネインの寄与を説明するために、様々な仮説が提案されている。実験動物および *in vitro* 系において、メタロチオネインはカドミウムと結合してカドミウム-メタロチオネイン複合体を形成し、カドミウムの毒性を防止することが示されている。カドミウム濃度が臨界値を超えると、腎臓細胞の障害が発現する。この毒性の発現機序は不明であるが、メタロチオネインと結合しない不特定型のカドミウムの存在が示唆されている（Goyer et al., 1989）。非経口的に投与されたカドミウム-メタロチオネインは、腎臓の内皮細胞に対して非常に毒性が高く（Cherian et al., 1976; Goyer et al., 1984）、

糸球体濾過におけるカドミウム-メタロチオネインは、ネフロンから遊離される際に腎臓細胞を障害することが示唆されている。肝臓由来のメタロチオネインは血漿メタロチオネインの主要供給源で、カドミウム誘発腎障害の本質的な要素は、肝臓から遊離されるカドミウム-メタロチオネインと考えられている。Jin et al. (1987) は、カドミウム-メタロチオネインを注射されたラットで高カルシウム尿症が引き起こされると報告している。

カドミウムの摂取経験がないラットに対して、少量のカドミウム-メタロチオネインを反復注射すると、カドミウムの長期経口摂取で引き起こされるのと同様の腎毒性が誘発される (Wang et al., 1993)。カドミウムを摂取したラットの肝臓を正常ラットに移植すると、腎臓内カドミウム濃度が低値であるにもかかわらず、血漿カドミウム-メタロチオネイン濃度および腎毒性が上昇する (Chan et al., 1992)。カドミウム摂取の中止後、腎臓内カドミウム濃度が低下したにもかかわらず不可逆的なタンパク尿が継続していることから、肝臓から緩徐に遊離されるカドミウム-メタロチオネインが腎臓に対して持続的に影響を及ぼしている可能性がある。炎症性の病巣が、カドミウムを摂取させた、メタロチオネインを持たないマウスの腎臓の間質において認められ (Liu et al., 1999)、メタロチオネインと結合していないカドミウムもカドミウム誘発腎障害に関与している可能性が示唆される。

先に述べたように、消化管からのカドミウム吸収と強力な毒性は、代謝的に遊離される金属イオンによって影響される可能性がある (WHO, 1992)。カルシウムとタンパク質の含有量が少ない食品は消化管におけるカドミウムの吸収を促進し、金属欠乏動物は栄養学的に金属イオン量が適性レベルの動物より大量のカドミウムを吸収する。カドミウムの腎毒性は、亜鉛、銅およびセレンの摂取量が増加すると軽減あるいは消失する (Nordberg, 1978)。亜鉛と銅の前処置によるカドミウムの腎毒性に対する予防効果は、肝臓および腎臓皮質におけるメタロチオネインの産生増加によることが示唆されている。

WHO (1992) によって総括された研究は、腎臓皮質中カドミウム濃度が $100-200 \mu\text{g/g}$ は、50%の住民における臨界濃度であることを示している。in vivo 系におけるヒト腎臓皮質中のカドミウムの測定から、腎臓皮質中のカドミウム濃度が $200 \mu\text{g/g}$ である住民の約 50% に、 $300 \mu\text{g/g}$ の住民の約 10% に腎臓尿細管の機能障害が引き起こされることが示唆されている。1 コンパートメント代謝モデル (Friberg et al., 1974; Task Group on Metal Toxicity, 1976) が、50 歳代において腎臓中カドミウム濃度が $200 \mu\text{g/g}$ に達するに要する、非喫煙者における 1 日当たりのカドミウム摂取量の算定に利用された。

動物モデルにおける研究は、LOAEL は $200 \mu\text{g/g}$ より低い可能性があるが、通常は

腎臓皮質のカドミウム濃度の臨界値の推定に有効である。腎臓尿細管の形態学的変化が、10–200 mg/L のカドミウムを含有する飲用水を 8.5 ヶ月間にわたって摂取させたラットで発現することが、Kawai et al. (1976)によって報告されている。腎臓内の平均カドミウム濃度は約 38 μ g/g 湿重量で、この値は腎臓皮質中では約 50 μ g/g に相当している。Aughey et al. (1984)は、ラットに 50 mg/L のカドミウムを含有する飲用水を 6 ヶ月間にわたって摂取させ、腎臓皮質中のカドミウム濃度が 50 μ g/g において腎毒性の組織学的証拠を認めている。Bernard et al. (1981)は、200 μ g/L のカドミウムを含有する飲用水を最長 11 ヶ月間にわたってラットに摂取させ、タンパク尿症を誘発させた。8–9 ヶ月後では、タンパク尿症の出現が 25%に上昇し、腎臓皮質中のカドミウム濃度が約 200 μ g/g に相当していた。しかし、腎臓皮質中のカドミウム濃度が 40 μ g/g と低値であっても、一部の動物では腎臓尿細管の機能障害が認められ、障害発生率が約 10%に達する腎臓皮質中のカドミウム濃度の臨界値は、約 50 μ g/g と低値であることが示唆された。

つまり、カドミウムはヒト以外の動物でも腎臓尿細管の機能障害を誘発し、それは低濃度のカドミウムを摂取したヒトにおける影響と類似していた。動物において、低濃度のカドミウムで誘発される腎臓尿細管の機能障害は、長期摂取が続くと間質性壊死障害に進行する可能性がある。尿中での低分子タンパク質の存在は、腎臓尿細管の機能障害において高感性の生物学的指標となるが、高カルシウム尿症もほぼ同様の高感性の生物学的指標であると思われる。腎臓障害のカドミウム臨界濃度は、腎臓皮質中で 50–200 μ g/g である。

実験モデルでは、腎臓尿細管の機能障害に関する用量–効果相関の情報は限定的である。以下に選んだ研究では、カドミウムの経口投与後の用量–効果相関が示されている。

フレミッシュ・ジャイアント系雄ウサギ 10 匹およびニュージーランド系雄ウサギ 10 匹に、160 mg/kg のカドミウムを含有する市販の実験動物用飼料を 200 日間にわたって摂取させると、1 日当たり平均カドミウム摂取量は 15 mg/kg/日であった。カドミウムの摂取によって腎重量が増加し、糸球体硬化、尿細管細胞の変性および間質性繊維化の発現率が高まった (Stowe et al., 1972)。

雄および雌ラットに 0、5、13、32 あるいは 50 mg/L のカドミウムを含有する飲用水をそれぞれ 92 および 84 週間にわたって摂取させると、腎臓重量および腎臓尿細管の組織学的変化の頻度が、用量に依存して増加することが観察された (Fingerle et al., 1982)。

ウイスター系ラットに 5 あるいは 50 mg/L のカドミウムを含有する飲用水を最長 2

年間にわたって与えた。放射能免疫法で測定された尿中メタロチオネイン濃度は飲用水中のカドミウム濃度と相関し実験機関を通して直線的に上昇した。そこで著者らは、尿中メタロチオネイン濃度は経口摂取されたカドミウム量に対する高感度性の指標になると結論した。腎臓皮質中におけるカドミウム濃度の最高値は 90 mg/kg であった。腎臓では、形態学および機能的変化のいずれも観察されなかった (Shaikh et al., 1989)。

スプラグ・ドウリー (SD) 系雌ラットに、カドミウム含有飲用水を、最長 18 ヶ月間にわたって摂取させた。2 ヶ月後から、ラットはアルブミン尿症を呈し、その変化は 6 ヶ月後まで尿細管性タンパク尿症 ($\beta 2$ -ミクログロブリン) の発症に先行していた。この結果は、カドミウムによる糸球体濾過の促進は、主としてシアル酸の減少による、糸球体性陰イオン消失の障害によることを示唆している (Bernard et al., 1992a)。

腎臓尿細管の機能障害が、9 日間にわたって 1.2 mg/kg 体重のカドミウムを投与したアカゲザルで観察されているが、0.4 mg/kg 体重の投与では障害は認められなかった (Masaoka et al., 1994)。

ラットに対して、5 週齢から、塩化カドミウムを 0、8、200 あるいは 600 mg/kg 含有する餌を 2、4 および 8 ヶ月間にわたって摂取させた研究では、600 mg/kg 含有餌を摂取したラットにおいて、4 ヶ月後に貧血、大腿骨の減少、肝臓門脈周囲細胞の壊死、および腎臓尿細管の壊死が認められた。200 mg/kg 含有餌を摂取したラットでは、2 ヶ月後に腎臓中カドミウム濃度が 104–244 μ g/g になった時点で、中毒性の腎臓障害が発現した。200 mg/kg 含有餌を 8 ヶ月間にわたって摂取したラットにおいて、腎臓内カドミウム濃度が 91–183 μ g/kg の場合は腎臓障害は認められなかった。著者らは、カドミウム濃度が 40 mg/kg の餌は NOEL であることを示唆した。この研究でも、肝臓中カドミウム濃度は、処置期間を通して直線的に上昇したが、600 mg/kg 含有餌を摂取したラットでは、2 ヶ月以内に腎臓中濃度が 250 μ g/kg の定常レベルに到達した (Ando et al., 1998; Mitsumori et al., 1998)。著者らは、肝臓と腎臓におけるカドミウム分布の相違は、吸収されたカドミウムの形の違い、すなわち、遊離イオンあるいはカドミウム–メタロチオネイン複合体に起因すると結論した (Hiratsuba et al., 1999)。高用量のカドミウムを投与しても腎臓では低濃度であることについて、その他の説明として、腎臓尿細管の生涯に起因する高カドミウム尿症を反映しているというものがある。

動物に対するカドミウムの経口投与の研究から採用された NOEL および LOEL 値が、表 3 に示されている。Stowe et al. (1972) および Bernard et al. (1992a) の研究では、それぞれウサギおよびラットが用いられ、実験終了時点および性別は異なるが、

LOEL 値を 1 日当たり 13–15 mg/kg 体重と決定した。アカゲザルにおける腎臓尿細管の機能障害の LOEL 値は低く、1 日当たり 4.0 mg/kg 体重であったが (Masaoka et al., 1994)、Shaikh et al. (1989) が報告した腎臓尿細管の機能障害の 1 日当たりの値である 2.6 mg/kg より高かった。尿中メタロチオネイン濃度の上昇は、カドミウム摂取の生物学的指標になるが、病理学的影響の指標ではないと考えられた。腎臓尿細管内皮の不透明膨張 (Fingerle et al., 1982) は軽微な変化で、その診断はやや主観的であった。これらの研究は、1 日当たりの LOEL 値は 13–15 mg/kg 体重、NOEL 値は 0.8 mg/kg 体重であることを示している。ヒトへ直接適用するためには、証明することが困難な多数の仮説を必要とするが、この NOEL 値は暫定的な耐用摂取量である 400–500 μ g/週、つまり 0.007 mg/kg/週あるいは 0.001 mg/kg/日よりはるかに高値であることは興味深い。

表. 飲用水中の塩化カドミウムの腎毒性に対する NOEL および LOEL 値

動物種、性別	影響	NOEL	LOEL	参考文献
ウサギ、雄	200 日に尿細管壊死、間質性壊死	ND	15	Stowe et al. (1972)
SD 系ラット	92 週 (雄)、84 週 (雌) に腎臓尿細管内皮の不透明膨張	0.8	1.5	Fingerle et al. (1982)
ウィスター系ラット、雄	尿中メタロチオネイン濃度上昇、尿細管障害は観察されず	2.6	ND	Shaikh et al. (1989)
SD 系ラット、雌	アルブミン尿症	ND	13	Bernard et al. (1992a)
アカゲザル、雄	尿細管障害	0.4	4.0	Masaoka et al. (1994)

ND、未決定

(3) 骨とカルシウム代謝に及ぼす影響

食品中の大量カドミウムに起因する著しい健康影響の一つに、『イタイイタイ病』とよばれる重篤な骨疾患がある。発病したことが確認された人は、米中のカドミウムを大量摂取していた。この疾患は骨粗鬆症および骨軟化症で特徴づけられ、重篤なカドミウム誘発神経病とも関連していた。発病した女性は著しい衰弱を呈する可能性があった。カドミウム摂取量が少なく、尿細管性タンパク尿症がほとんど認められない人では、高カルシウム尿症を呈していた。高カルシウム尿症とイタイイタイ病との間に密接な関連があったが、一般住民における骨粗鬆症のようなごく通常の骨疾患の可能性も考えられるので、臨床的には確定していない (Goyer et al., 1994)。

骨格に対するカドミウムの影響が単に毒性に起因するのか、あるいは腎臓障害および栄養障害、特にカルシウム欠乏に起因するのか、議論がなされている (Nogawa &

Nishijo, 1999)。低タンパク・低カルシウム餌を摂取しているラットにカドミウムを経口投与すると、負のカルシウムバランスが引き起こされ、骨ではカルシウムと亜鉛含有量が減少した。

骨中のカドミウムは石灰化、脱石灰化および骨再形成を阻害する可能性がある。25 mg/L のカドミウム含有飲用水を 6 ヶ月間にわたってビーグル犬に摂取させると骨代謝速度が低下し、カルシウム欠乏あるいは骨軟化症と一致していた (Anderson & Danylchuk, 1979)。in vitro 系の研究から、カドミウムは骨および骨代謝に対して直接作用を有することが示唆されている (Wang & Bhattacharyya, 1993)。

カドミウムを摂取したラットで観察されるカルシウム吸収の減少および負のカルシウムバランスに対しする納得性の高い説明として、カドミウムが腎臓皮質においてビタミンDの活性化を抑制するというものがある (Feldman & Cousins, 1974)。カドミウムはラットにおいて、ビタミンDで刺激される小腸内カルシウム輸送を抑制した (Ando et al., 1981; Pleasants, 1993)。ラットにおいて、腎臓における 25-ヒドロキシコレカルセフェロールから 1,25-ジヒドロキシコレカルセフェロールへの変換は、低カルシウム餌の場合は高カドミウム餌を摂取させると減少するが、低カルシウム餌の摂取だけでは影響がなかった (Lorentzon & Larsson, 1977)。しかし、低カルシウム餌は骨に及ぼすカドミウムの影響を増強するとの確証がある。日本で行われた一連の研究は、WHO の報告(1992)に詳細に記述されているが、サルに及ぼす食餌由来のカドミウム摂取の影響では、30 mg/kg 体重のカドミウムを投与すると、低タンパク、低カルシウムおよび低ビタミンD食を摂取した動物では、骨軟化性の骨変性の悪化が観察された。

0、0.25、5 あるいは 50 mg/kg カドミウム含有餌の摂取の影響が、42 日周期で妊娠と哺乳を 6 回連続して繰り返した雌ラットと、非妊娠の対照ラットを用いて検討された。最高濃度のカドミウム含有餌を摂取した多産ラットは、体重 (3–11%)、大腿骨カルシウム含量 (15–27%)、および乾燥大腿骨重量に対するカルシウム重量比 (5–7%) の有意な減少を示した。著者らは、カドミウム摂取、カルシウム喪失および多産の組み合わせは、骨代謝に相乗的な悪影響を及ぼすと結論した (Bhattacharyya et al., 1988)。多産と卵巣摘出はカドミウム誘発の骨カルシウム量および骨密度の減少を悪化させ、その影響はカルシウム欠乏食ではさらに増悪した (Whelton et al., 1997)。

骨およびカルシウム代謝に及ぼすカドミウムの経口投与の影響に関する研究から、骨カルシウム量の減少および尿中カドミウム排泄量の増加が示されている。通常餌摂取のラットに 10 mg/L のカドミウム含有飲用水を 9 ヶ月間にわたって摂取させると、腎臓皮質中のカドミウム濃度が 50 mg/kg 付近に近づくとともに、骨格におい

て脱石灰化および外層の変性が引き起こされた (Kawai et al., 1976)。

ラットに対して 50 mg/L のカドミウム含有飲用水を約 9 ヶ月間にわたって摂取させると、小腸におけるカルシウムおよびリンの吸収の低下が示されている (Sugawara & Sugawara, 1974)。

1 日当たりの摂取量が 1 または 4 mg/kg 体重になるように飲用水中に塩化カドミウムを添加し、6 ヶ月間にわたって摂取させると、カルシウム代謝の変化および骨軟化症で特徴づけられる骨構造の変化が引き起こされる (WHO, 1992)。しかし、8 mg/kg 体重になるように飲用水中に塩化カドミウムを添加した場合は、24 週間後に骨石灰化の有意の変化が発現せず (Kotsonis & Klaassen, 1978)、また 22 日間の妊娠期間を通して、飲用水を介して 1 日当たり 3.8 mg/kg 体重のカドミウムを摂取させたラットの組織において、カルシウムの安定同位体および放射能同位体の量に変化が認められない (Kelman et al., 1978) という報告がある。

(4) 発癌性

注射あるいは吸入によるカドミウムの投与を受けた実験動物における研究から、カドミウムは発癌性物質であるとの確証が得られている。ラットでは、カドミウムは投与部位および吸入では肺において、悪性腫瘍を含む多様な腫瘍を誘発した。カドミウムの塩化物、酸化物、硫酸塩および硫化物をラットに皮下投与すると注射部位で肉腫が誘発され、カドミウム粉および硫酸カドミウムをラットの筋肉内に投与すると、局所的に肉腫が誘発された (Environmental Protection Agency, 1984)。塩化カドミウムをラットに吸入させると、用量依存的に肺癌の発症率が上昇し、腹側前立腺に注射すると前立腺癌が低頻度 (5/100) であるが発症した (Takenaka et al., 1983)。塩化カドミウムをラットに吸入させると、用量依存的に肺癌発生率が上昇した (Takenaka et al., 1983; Oldiges, 1989)。

カドミウムの吸入経路による発がん性の証拠がいくつかあり、IARC は 1987 年にカドミウムとカドミウム化合物をグループ 2 A に分類した。その後、1993 年にグループ 1 に分類した (IARC)。

カドミウムは、実験動物に対して注射または吸入で投与すると発癌性があり、労働現場でカドミウムを吸入した人で肺癌の誘発が示されている。カドミウムの経口投与はヒトにおいて発癌性物質であるとの証拠はない。

ラットにカドミウムを経口あるいは非経口投与したり、前立腺の直接投与すると、前立腺の腹側葉に癌が発生した。カドミウムを投与すると、亜鉛が適性値の餌を摂取するラットと比較して亜鉛欠乏食を摂取するラットにおいて前立腺の増殖性障害の頻度が上昇したが、亜鉛欠乏食のみを摂取したラットより発症率が低く、しか

も用量依存性は認められなかった。良性の間質性睾丸腫瘍の発症率が高用量において増加した。著者らは、経口的に投与されたカドミウムは、ラットで前立腺、睾丸および増血組織において癌を誘発し、この影響は亜鉛欠乏食によって抑制されると結論した (Waalkes & Rehm, 1994)。ヒトの前立腺は葉様構造が欠損しているので、ラットの腹側前立腺はヒトと類似性がなく、背外側葉における癌がヒトでの癌と密接に関連すると考えられている。しかし、特別に高感受性であるマウス系統 (Noble/Cr 系) に対してカドミウムを皮下投与すると、背外側前立腺で増殖性障害、睾丸腫瘍および下垂体腺腫、および注射部位で肉腫が引き起こされた (Waalkes et al., 1999)。

このように、カドミウムの経口投与、吸入および注射から、カドミウムは動物において発癌性物質であることが示されている。用量依存的な肺癌の増加は、塩化カドミウムを吸入させたマウスおよびラットで認められている。カドミウムの経口摂取は、亜鉛が適性値の餌を摂取しているラットでは前立腺腹側葉での増殖性障害と関連があるが、亜鉛欠乏食はカドミウムの発癌性を抑制しているようである。これら前立腺での発癌性とヒトにおける影響との関連については、ヒトと嚙歯類との解剖学的相違のため疑わしい。

(d) 神経発生および神経行動学的影響

(1) カドミウムの脳への移行

血液-脳関門および緻密に結合している血管壁の内皮細胞が、中枢神経系へのカドミウムの侵入を制限している。さらに、コロイド様上皮叢は血液あるいは脳脊髄液から中毒性が高い金属を蓄積する (Murphy, 1997)。注射されたカドミウムは、血液-脳関門や血液-脳脊髄表面ばかりでなく、脳室上皮性および柔膜性表面によって阻止されるので、容易に脳内に侵入しない (Takeda et al., 1999)。放射能トレーサー利用した研究により、ラットでは、高濃度のカドミウムがコロイド叢、下垂体、髄膜、松果体、および嗅球を含む脳室周辺領域に存在することが示されている (Arivison, 1987)。7-14 日齢のマウスでは、放射能トレーサーは血管から腺細胞組織および、特に小脳の顆粒層に移行していた (Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 1999)。その他の研究では、腺細胞組織および脊髄では放射能は検出されていないが、一部の感覚神経節および脊髄根で認められている。従って、末梢神経系はカドミウムに対して特に高感受性と思われる (Murphy, 1997)。

グリア細胞および脳室周辺器官付近の脳室上皮細胞中のメタロチオネインも、脳の別部位に対するカドミウムの侵入を減少させる。免疫組織化学的染色法を利用すると、ラットとマウスではメタロチオネイン濃度に差があるものの、若齢または成熟ラットより成熟マウスの方が高く、2 種類の動物の研究結果を比較することは困難

であった (Nishimura et al., 1992)。カドミウムの蓄積およびメタロチニネイン-I、II および III の mRNA の発現が成熟マウスの脳、および異なる発生段階の脳で観察された。脳内でのメタロチニネイン発現とカドミウム蓄積との間には逆相関が認められた (Choudhuri et al., 1996)。カドミウムの神経毒性の発現におけるメタロチニネインの影響は不明である。

(2) 影響

様々な神経行動学および生化学的影響が、カドミウムを反復投与された嚙歯類の神経系で引き起こされている (Murphy, 1997)。カドミウムと亜鉛の代謝が競合するように、カドミウムは多数のメタロエンザイム、タンパク質およびイオンチャンネルにおいて、亜鉛に置換することができる。カドミウムを摂取すると、通常はノルアドレナリンおよびドパミンの濃度が上昇し、神経伝達物質の合成に参与する酵素が阻害される。セロトニン産生は、加齢、脳部位、およびカドミウム摂取期間に依存して変化する。

臨床的には把握されていない行動学の影響が、妊娠中に少量のカドミウムを反復投与された新生仔で認められた (Murphy, 1997)。50 mg/L のカドミウム含有飲用水をラットに摂取させると、1 日当たりの投与量は 4–5 mg/kg に相当するが、妊娠期間を通して摂取させた母ラットが出産した新生仔は、対照群と比較して体重は同じであったが、出生後 7 および 14 日目では脳重量が少なく、21 日目には差がなかった (Gupta & Chandra, 1991)。脳中のタンパク質、DNA、RNA 量は、対照群と処置群のラットではほぼ同じであったが、処置群では組織内のカドミウム濃度が約 2 倍に上昇していた。いくつかの酵素の活性低下が、出生後の様々な時期に認められた。コハク酸デヒドロゲナーゼ活性は 7 日目に、環状ヌクレオチドフォスホリラーゼ活性は 14 日目に、アセチルコリン濃度は 21 日目に低下していた。

カドミウムを、1 日当たりの用量が 5–6 mg/kg 体重になるように飲用水を介して妊娠中および授乳中に摂取させると、新生仔の脳では、亜鉛および DNA 含量、および DNA 合成とチミジンカイネース活性が低下した。脳重量は、出生後 7、14 および 21 日目で少なかった (Gupta et al., 1993)。

雌ラットに対して、出生後 5 日目から 5 週間、および交尾から妊娠期間を通して、1 日 1 回、0.04、0.4 あるいは 4 mg/kg 体重の用量で塩化カドミウムを経口投与し、新生仔の運動活性を 2 ヶ月齢で測定してみると、有意に低かった (Baranski et al., 1983)。妊娠 1–20 日に、60 mg/L のカドミウム含有飲用水を摂取させると (用量は 1 日当たり 5 mg/kg に相当)、新生仔の成熟後、雄雌とも運動活性およびオープンフィールド内の行動の変化を呈した。成熟後の雌ラットは、回避反応学習の悪化を示した。2 週齢の雌雄ラットおよび 16 週齢の雌ラットでは脳内銅含量が低下し

ていたが、脳内亜鉛含量は16週齢においてのみ減少していた (Baranski, 1986)。これらの結果は、必須勤務の濃度変化は、発生段階におけるカドミウムの毒性発現に関与している可能性を示唆している。

妊娠7日目と15日目に0.02、0.62、あるいは2.0 mg/kgのカドミウムを投与された母ラットが出産した新生ラットは、移所運動活性の低下、アンフェタミン投与後の5分間ストレス性遊泳負荷時の無動時間の延長（全てのカドミウム用量において）、社会相互関連の増加（0.62 および 2.0 mg/kg において）、および再学習潜時の延長（0.62 および 2.0 mg/kg において）を示した。これらのラットは、対照ラットと比較して、出生時および離乳時の体重には変化がなく、母ラットにも中毒性の影響はみられなかった。

離乳時から30日間にわたってカドミウムを投与すると、1日当たり1.0 mg/kg 体重では、脳内の特定部位においてドパミン、ノルアドレナリンおよびセロトニンの遊離が増加したが、0.1 mg/kg 体重では変化がなかった。しかし、運動活性は両ラットグループにおいて増加した (Babitch, 1988)。新生ラットにカドミウムを反復投与すると、オープンフィールドおよび暗室内における探索行動が減少し、T型迷路の遂行が改善した。

塩化カドミウムを10 mg/L 含有する飲用水を雄ラットに摂取させると、1日当たりの用量は2 mg/kg 体重に相当し、脳内カドミウム濃度は30日目では最大76%まで、90日目では最大165%上昇した。フルオレセイン染料の血液-脳関門通過性、および脳内毛細血管中のマロン酸ジアルデヒド濃度が摂取の終了段階で上昇したが、過酸化物質に対する分子変異補酵素活性が低下した。著者らは、カドミウムで誘発される血液-脳関門の機能異常は、毛細血管内の抗酸化物質の欠乏および過酸化脂質の増加と関連していると結論した (Shukla et al., 1996)。

すなわち、カドミウムは強力な神経毒であるが、脳内メタロチニネインによってある程度の防止が行われていることになる。子宮内のメタロチニネインは、カドミウム摂取が小量の場合は、胎児（仔）を保護する。動物種や実験デザインが異なるので、これらの研究から一定の用量-効果相関は得られていない。

(3) 発生毒性

嚙歯類に高用量のカドミウム化合物を投与すると、妊娠後半に投与した場合は、胎盤の重篤な障害が引き起こされ、胎児が死亡する。カドミウムの催奇形性は妊娠初期段階で投与した場合に発現し、脳露出症、水頭症、口唇裂や口蓋裂、小眼球症、小下顎症、湾曲足、尾の柔軟性低下などが認められる。低用量摂取では催奇形性は報告されていない (WHO, 1992)。

(4) その他の毒性

エストロゲン類似作用を持つとの報告がなされている。カドミウム暴露は、卵巣切除された動物において子宮の湿重量を増加させ、乳腺の成長と発達を促進し、ホルモン制御遺伝子を誘発させた。子宮の湿重量の増加は、子宮内膜の増殖およびプロゲステロン受容体 (PgR) と補体成分 C3 の誘発を伴った。カドミウムは乳腺において、分枝と腺房芽の形成、カゼイン、乳清酸性タンパク、PgR、C3 の誘発を促進した。またカドミウムの子宮内被曝はエストロゲン様効果を示した。雌の仔ラットでは思春期が早く始まり、乳腺の上皮領域および末端芽の数が増加した。

8. 国際機関等の評価

8.1 IARC

IARC は、カドミウムとカドミウム化合物の発がん性について、動物実験及びヒトに十分な証拠があり、カドミウムとカドミウム化合物をグループ 1 (ヒトに対して発ガン性がある) に分類した (IARC 1993)。

8.2 JECFA

①第 16 回 JECFA

各国のカドミウムの暴露状況情報から、腎皮質のカドミウムが 200mg/kg を超えると腎障害が起こる可能性があることから、腎のカドミウムレベルを現在以上に増加させるべきではない。1 日の摂取のカドミウムの摂取量を体内負荷の 5% とし、一日当りの排出量を 0.005% と想定した場合、一日当りのカドミウムの総摂取量が 1 pg/kg 体重/日を超えなければ、腎皮質の蓄積量は 50 mg/kg を超えることはありそうにないことから、暫定的な週間耐用摂取量 (PTWI) として、400~500 pg/人を提案した。

②第 33 回 JECFA での評価結果

PTWI として 7 μ g/kg 体重と表現を改定した。

③第 41 回 JECFA での評価結果 第 33 回の評価は維持された。

④第 55 回 JECFA での評価結果

現状 PTWI ではハイリスクグループの腎障害の発生率が 17% となる PTWI を下げるべきとのジェラップらの論文の主張が検討された。職業現場でのカドミウムによる腎障害が発生しない尿中カドミウム濃度を 2.5 μ g/gcr とするジェラップらの論文に基づき、推

定されたパラメータによるコンパートメントモデルを用いてカドミウムの耐容摂取量が試算されたが、リスク評価が不正確であるとして現状 PTWI が維持された。

⑤第 61 回 JECFA での評価結果

第 61 回 JECFA においては、我が国の疫学調査結果も含めて評価した結果、PTWI を変更するまでの根拠がないとして、現状の PTWI を維持した。

8.3 WHO 飲料水質ガイドライン値（暫定）¹

（第 2 版及び第 3 版ドラフト）

カドミウムの食事からの吸収率を 5%、1 日当たりの排出率を 0.005%と仮定して、JECFA は腎皮質におけるカドミウム濃度が 50 mg/kg を超えないために、カドミウムの総摂取量は 1 日 1 μ g/kg 体重を超えるべきではないと結論した。それ故、暫定週間耐容摂取量は、1989 年に 7 μ g/kg 体重に設定され、1993 年再確認され、2000 年に検討がなされたが、この値が維持されている。一般的なヒト集団での JECFA の暫定耐容週間摂取量と実際の曝露量とのマージンは小さく、このマージンは喫煙者においては更に小さい。

参考：ガイドライン値は、飲料水として PTWI の 10%を割り当て、0.003mg/L とした。

8.4 米国 EPA（IRIS）

・ 経口 RfD（急性）

影響 (Critical effect)	用量	不確実係数 (UF)	修正係数 (MF)	参照用量 (RfD)
重篤な蛋白尿	water: NOAEL 0.05mg/kg 体重/day	10	1	0.0005 mg/kg 体重/day
慢性曝露を含めた 疫学調査	food: NOAEL 0.01mg/kg 体重/day	10	1	0.001 mg/kg 体重/day
(根拠 U.S EPA,1985. Drinking water Criteria Document on Cadmium. Office of Drinking Water, Washington, D.C (Final draft))				

・ 発がん性

EPA は B1（ヒトの発ガン性の可能性（probable）がある。）に分類している。

カドミウムの産業衛生疫学調査から限られた証拠は investigator と調査集団を横断して一致している。ラットとマウスの吸入、筋間・皮下注射による発ガン性について十分な証拠がある。ラットとマウスを用いた 7 つの研究では、カドミウム塩（酢酸塩、硫酸塩、塩化物）の経口投与では、発ガン性の証拠は示さなかった。

参考文献

- WHO, Guidelines for Drinking Water Quality, Third edition, 2003. Draft documents on chemicals. Chlorine dioxide, chlorite and chlorate (chemical draft 2003/19).
- WHO, Cadmium. Safety evaluation of certain food additives and contaminants. WHO food additive series, No.46, Geneva (2001)
- Orlowski C, Piotrowski JK. Biological levels of cadmium and zinc in the small intestine of non-occupationally exposed human subjects. *Hum Exp Toxicol*. 2003 Feb;22(2):57-63.
- Zalups RK, Ahmad S. Molecular handling of cadmium in transporting epithelia. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2003 Feb 1;186(3):163-88. Review.
- Ohta H, Ichikawa M, Seki Y. Effects of cadmium intake on bone metabolism of mothers during pregnancy and lactation. *Tohoku J Exp Med*. 2002 Jan;196(1):33-42. Review.
- Lecoeur S, Huynh-Delerme C, Blais A, Duche A, Tome D, Kolf-Clauw M. Implication of distinct proteins in cadmium uptake and transport by intestinal cells HT-29. *Cell Biol Toxicol*. 2002;18(6):409-23.
- Schumann K, Elsenhans B. The impact of food contaminants on the bioavailability of trace metals. *J Trace Elem Med Biol*. 2002;16(3):139-44. Review.
- Endo T. Transport of cadmium across the apical membrane of epithelial cell lines. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*. 2002 Mar;131(3):223-9. Review.
- Talkvist, J., Bowlus, CL., Lonnerdal, B. DMT1 gene expression and cadmium absorption in human absorptive enterocytes. *Toxicol Lett*. 2001 Jun 20;122(2):171-7.
- Endo, T., Kimur, O., Saitoh H., Sakata, M., Secretory transport of cadmium through intestinal brush border membrane via H(+)-antiport. *Toxicology*. 2000 Sep 7;150(1-3):129-36.
- Diamond GL, Goodrum PE, Felter SP, Ruoff WL. Gastrointestinal absorption of metals. *Drug Chem Toxicol*. 1997 Nov;20(4):345-68. Review. Corrected and republished in: *Drug Chem Toxicol*. 1998 May;21(2):223-51.
- Elsenhans B, Strugala GJ, Schafer SG. Small-intestinal absorption of cadmium and the significance of mucosal metallothionein. *Hum Exp Toxicol*. 1997 Aug;16(8):429-34. Review.
- Jumarie C, Campbell PG, Berteloot A, Houde M, Denizau F. Caco-2 cell line used as an in vitro model to study cadmium accumulation in intestinal epithelial cells. *J Membr Biol*. 1997 Jul 1;158(1):31-48.
- Wittman, R., Hu H. Cadmium exposure and nephropathy in a 28-year-old female metals worker. *Environ Health Perspect*. 2002 Dec;110(12):1261-6.
- Satarug S, Baker JR, Reilly PE, Moore MR, Williams DJ. Cadmium levels in the lung, liver, kidney cortex, and urine samples from Australians without occupational exposure to metals. *Arch Environ Health*. 2002 Jan-Feb;57(1):69-77.
- Garcia F, Ortega A, Domingo JL, Corbella J. Accumulation of metals in autopsy tissues of subjects living in Tarragona County, Spain. *J Environ Sci Health Part A Tox Hazard Subst Environ Eng*. 2001;36(9):1767-86.
- Baker, JR., Satarug S., Relly PE, Edwards RJ, Ariyoshi N, Kamataki T, Moore MR, Williams DJ. Relationships between non-occupational cadmium exposure and expression of nine cytochrome

P450 forms in human liver and kidney cortex samples. *Biochem Pharmacol.* 2001 Sep 15;62(6):713-21.

Satarug S, Haswell-Elkins MR, Moore MR. Safe levels of cadmium intake to prevent renal toxicity in human subjects. *Br J Nutr.* 2000 Dec;84(6):791-802. Review.

D'Haese PC, Couttenye MM, Lamberts LV, Elseviers MM, Goodman WG, Schrooten I, Cabrera WE, De Broe ME. Aluminum, iron, lead, cadmium, copper, zinc, chromium, magnesium, strontium, and calcium content in bone of end-stage renal failure patients. *Clin Chem.* 1999 Sep;45(9):1548-56.

Roels HA, Hoet P, Lison D. Usefulness of biomarkers of exposure to inorganic mercury, lead, or cadmium in controlling occupational and environmental risks of nephrotoxicity. *Ren Fail.* 1999 May-Jul;21(3-4):251-62. Review.

Yoshida M, Ohta H, Yamauchi Y, Seki Y, Sagi M, Yamazaki K, Sumi Y. Age-dependent changes in metallothionein levels in liver and kidney of the Japanese. *Biol Trace Elem Res.* 1998 Aug;63(2):167-75.

Garrett SH, Somji S, Todd JH, Sens DA. Exposure of human proximal tubule cells to Cd^{2+} , Zn^{2+} , and Cu^{2+} induces metallothionein protein accumulation but not metallothionein isoform 2 mRNA. *Environ Health Perspect.* 1998 Sep;106(9):587-95.

Jarup L, Berglund M, Elinder CG, Nordberg G, Vahter M. Health effects of cadmium exposure--a review of the literature and a risk estimate. *Scand J Work Environ Health.* 1998;24 Suppl 1:1-51. Review. Erratum in: *Scand J Work Environ Health* 1998 Jun;24(3):240.

Nordberg GF, Jin T, Kong Q, Ye T, Cai S, Wang Z, Zhuang F, Wu X. Biological monitoring of cadmium exposure and renal effects in a population group residing in a polluted area in China. *Sci Total Environ.* 1997 Jun 20;199(1-2):111-4.

Savolainen H. Cadmium-associated renal disease. *Ren Fail.* 1995 Sep;17(5):483-7. Review.

Torra M, To-Figueras J, Rodamilans M, Brunet M, Corbella J. Cadmium and zinc relationships in the liver and kidney of humans exposed to environmental cadmium. *Sci Total Environ.* 1995 Aug 18;170(1-2):53-7.

Tiran B, Karpf E, Tiran A. Age dependency of selenium and cadmium content in human liver, kidney, and thyroid. *Arch Environ Health.* 1995 May-Jun;50(3):242-6.

Sugita M, Tsuchiya K. Estimation of variation among individuals of biological half-time of cadmium calculated from accumulation data. *Environ Res.* 1995 Jan;68(1):31-7.

Bylander JE, Li SL, Sens MA, Hazen-Martin D, Re GG, Sens DA. Induction of metallothionein mRNA and protein following exposure of cultured human proximal tubule cells to cadmium. *Toxicol Lett.* 1994 Apr;71(2):111-22.

Provias JP, Ackerley CA, Smith C, Becker LE. Cadmium encephalopathy: a report with elemental analysis and pathological findings. *Acta Neuropathol (Berl).* 1994;88(6):583-6.

Lauwerys R, Bernard A, Buchet JP, Roels H, Bruaux P, Claeys F, Ducoffre G, De Plaen P, Staessen J, Amery A, et al. Does environmental exposure to cadmium represent a health risk? Conclusions from the Cadmibel study. *Acta Clin Belg.* 1991;46(4):219-25.

Noda M, Kitagawa M. A quantitative study of iliac bone histopathology on 62 cases with itai-itai disease. *Calcif Tissue Int.* 1990 Aug;47(2):66-74.

Lauwerys R, Amery A, Bernard A, Bruaux P, Buchet JP, Claeys F, De Plaen P, Ducoffre G, Fagard R, Lijnen P, et al. Health effects of environmental exposure to cadmium: objectives, design and organization of the Cadmibel Study: a cross-sectional morbidity study carried out in Belgium from 1985 to 1989. *Environ Health Perspect.* 1990 Jul;87:283-9.

Choudhury H, Harvey T, Thayer WC, Lockwood TF, Stiteler WM, Goodrum PE, Hassett JM, Diamond GL. Urinary cadmium elimination as a biomarker of exposure for evaluating a cadmium dietary exposure--biokinetics model. *J Toxicol Environ Health A.* 2001 Jul 6;63(5):321-50.

Madden EF, Fowler BA. Mechanisms of nephrotoxicity from metal combinations: a review. *Drug Chem Toxicol.* 2000 Feb;23(1):1-12. Review.

Fowler BA. Mechanisms of kidney cell injury from metals. *Environ Health Perspect.* 1993 Apr;100:57-63. Review.

Horiguchi H, Sato M, Konno N, Fukushima M. Long-term cadmium exposure induces anemia in rats through hypoinduction of erythropoietin in the kidneys. *Arch Toxicol* 72: 11-19, 1996

Mitsumori K, Shibutani M, Sato S, Onodera H, Nakagawa J, Hayashi Y, Ando M. Relationship between the development of hepato-renal toxicity and cadmium accumulation in rats given minimum to large amounts of cadmium chloride in the long-term: preliminary study. *Arch Toxicol* 72: 545-552, 1998

Shibutani M, Mitsumori K, Niho N, Satoh S, Hiratsuka H, Satoh M, Sumiyoshi M, Nishijima M, Katsuki Y, Suzuki J, Nakagawa J, Ando M., Assessment of renal toxicity by analysis of regeneration of tubular epithelium in rats given low-dose cadmium chloride or cadmium-polluted rice for 22 months. *Arch Toxicol* 74: 571-577, 2000

Nomiyama K and Nomiyama H, Critical concentration of 'unbound' cadmium in the rabbit renal cortex. *Experientia* 42: 149, 1986

Kajikawa K, Nakanishi I, Kuroda K. Morphological changes of the kidney and bone of rats in chronic cadmium poisoning., *Exp Mol Pathol* 34: 9-24, 1981

Suzuki Y and Yoshikawa H, Cadmium excretion in urine and feces of rats at different levels of cadmium toxicity *Ind Health* 21: 43-50, 1983

Nomiyama K and Nomiyama H, High-performance liquid chromatographic determination of tissue metallothionein in monkeys chronically exposed to cadmium. *J Chromatogr* 228: 285-291, 1982

Tohyama C, Sugihira N, Saito H., Critical concentration of cadmium for renal toxicity in rats. *J Toxicol Environ Health* 22: 255-259, 1987

Shibutani M, Mitsumori K, Satoh S, Hiratsuka H, Satoh M, Sumiyoshi M, Nishijima M, Katsuki Y, Suzuki J, Nakagawa J, Akagi T, Imazawa T, Ando M. Relationship between toxicity and cadmium accumulation in rats given low amounts of cadmium chloride or cadmium-polluted rice for 22 months. *J Toxicol Sci* 26: 337-358, 2001

Tohyama C, Shaikh ZA, Ellis KJ, Cohn SH., Metallothionein excretion in urine upon cadmium exposure: its relationship with liver and kidney cadmium. *Toxicology* 22: 181-191, 1981

Sugihira N, Tohyama C, Murakami M, Saito H., Significance of increase in urinary metallothionein of rats repeatedly exposed to cadmium. *Toxicology* 41: 1-9, 1986

Dudley RE, Gammal LM, Klaassen CD. Cadmium-induced hepatic and renal injury in chronically exposed rats: likely role of hepatic cadmium-metallothionein in nephrotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 77: 414-426, 1985

Hiratsuka H, Katsuta O, Toyota N, Tsuchitani M, Umemura T, Marumo F. Chronic cadmium exposure-induced renal anemia in ovariectomized rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 137: 228-236, 1996

Hiratsuka H, Satoh S, Satoh M, Nishijima M, Katsuki Y, Suzuki J, Nakagawa J, Sumiyoshi M, Shibutani M, Mitsumori K, Tanaka-Kagawa T, Ando M. Tissue distribution of cadmium in rats given minimum amounts of cadmium-polluted rice or cadmium chloride for 8 months., *Toxicol Appl Pharmacol* 160: 183-191, 1999

Liu Y, Liu J, Habeebu SM, Waalkes MP, Klaassen CD. Metallothionein-I/II null mice are sensitive to chronic oral cadmium-induced nephrotoxicity., *Toxicol Sci* 57: 167-176, 2000

梅村孝司、卵巣摘出カニクイザルを用いた慢性カドミウム中毒症の作出、環境保健レポート、67: 205-209, 2000

海津嘉蔵、イタイイタイ病の腎病変に関する調査研究—細胞および実験動物を用いた研究について—腎組織カドミウム含量を指標とした検討—、環境保健レポート、67: 224-229, 2000

城戸照彦、地域カドミウム汚染の人体影響に関する研究、日本衛生学雑誌 49: 960-972, 1995

Ali, K. S., Dorgai, L., Gazdag, A., Abraham, M., and Hermes, E. (2003). Identification and induction of hsp70 gene by heat shock and cadmium exposure in carp. *Acta Biol Hung* 54, 323-334.

Bonham, R. T., Fine, M. R., Pollock, F. M., and Shelden, E. A. (2003). Hsp27, Hsp70, and metallothionein in MDCK and LLC-PK1 renal epithelial cells: effects of prolonged exposure to cadmium. *Toxicol Appl Pharmacol* 191, 63-73.

Brzoska, M. M., Kaminski, M., Dziki, M., and Moniuszko-Jakoniuk, J. (2004). Changes in the structure and function of the kidney of rats chronically exposed to cadmium. II. Histochemical studies. *Arch Toxicol* 78, 226-231.

Brzoska, M. M., Kaminski, M., Supernak-Bobko, D., Zwierz, K., and Moniuszko-Jakoniuk, J. (2003). Changes in the structure and function of the kidney of rats chronically exposed to cadmium. I. Biochemical and histopathological studies. *Arch Toxicol* 77, 344-352.

Ezaki, T., Tsukahara, T., Moriguchi, J., Furuki, K., Fukui, Y., Ukai, H., Okamoto, S., Sakurai, H., Honda, S., and Ikeda, M. (2003). No clear-cut evidence for cadmium-induced renal tubular dysfunction among over 10,000 women in the Japanese general population: a nationwide large-scale survey. *Int Arch Occup Environ Health* 76, 186-196.

Honda, R., Tsuritani, I., Noborisaka, Y., Suzuki, H., Ishizaki, M., and Yamada, Y. (2003). Urinary cadmium excretion is correlated with calcaneal bone mass in Japanese women living in an urban area. *Environ Res* 91, 63-70.

Jimi, S., Uchiyama, M., Takaki, A., Suzumiya, J., and Hara, S. (2004). Mechanisms of Cell Death Induced by Cadmium and Arsenic. *Ann N Y Acad Sci* 1011, 325-331.

Lyon, T. D., Aughey, E., Scott, R., and Fell, G. S. (1999). Cadmium concentrations in human kidney in the UK: 1978-1993. *J Environ Monit* 1, 227-231.

Madden, E. F., Akkerman, M., and Fowler, B. A. (2002). A comparison of 60, 70, and 90 kDa stress protein expression in normal rat NRK-52 and human HK-2 kidney cell lines following in vitro exposure to arsenite and cadmium alone or in combination. *J Biochem Mol Toxicol* 16, 24-32.

Prankel, S. H., Nixon, R. M., and Phillips, C. J. (2004). Meta-analysis of feeding trials

investigating cadmium accumulation in the livers and kidneys of sheep. *Environ Res* 94, 171-183.

Satarug, S., Baker, J. R., Urbenjapol, S., Haswell-Elkins, M., Reilly, P. E., Williams, D. J., and Moore, M. R. (2003). A global perspective on cadmium pollution and toxicity in non-occupationally exposed population. *Toxicol Lett* 137, 65-83.

Satoh, M., Koyama, H., Kaji, T., Kito, H., and Tohyama, C. (2002). Perspectives on cadmium toxicity research. *Tohoku J Exp Med* 196, 23-32.

Somji, S., Ann Sens, M., Garrett, S. H., Gurel, V., Todd, J. H., and Sens, D. A. (2002). Expression of hsp 90 in the human kidney and in proximal tubule cells exposed to heat, sodium arsenite and cadmium chloride. *Toxicol Lett* 133, 241-254.

Thevenod, F. (2003). Nephrotoxicity and the proximal tubule. Insights from cadmium. *Nephron Physiol* 93, p87-93.

Tsukahara, T., Ezaki, T., Moriguchi, J., Furuki, K., Fukui, Y., Ukai, H., Okamoto, S., Sakurai, H., and Ikeda, M. (2003). No significant effect of iron deficiency on cadmium body burden or kidney dysfunction among women in the general population in Japan. *Int Arch Occup Environ Health* 76, 275-281.

Verougstraete, V., Lison, D., and Hotz, P. (2002). A systematic review of cytogenetic studies conducted in human populations exposed to cadmium compounds. *Mutat Res* 511, 15-43.

Verougstraete, V., Lison, D., and Hotz, P. (2003). Cadmium, lung and prostate cancer: a systematic review of recent epidemiological data. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 6, 227-255.

Waisberg, M., Joseph, P., Hale, B., and Beyersmann, D. (2003). Molecular and cellular mechanisms of cadmium carcinogenesis. *Toxicology* 192, 95-117.

Verougstraete V, Lison D, Hotz P. Cadmium, lung and prostate cancer: a systemic review or recent epidemiological data. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*.2003 May-Jun; 6(3):227-255

Fernandez MA, Sanz P, Palomar M, Serra J, Gadea E. Fatal chemical pneumonitis due to cadmium fumes. *Occup Med (Lond)*. 1996 Oct;46(5):372-4.

Cortona G, Apostoli P, Toffoletto F, Baldasseroni A, Ghezzi I, Goggi E, Fornari S, Alessio L. Occupational exposure to cadmium and lung function. *IARC Sci Publ*. 1992;(118):205-10.

Alfven T, Elinder CG, Hellstrom L, Lagarde F, Jarup L.: Cadmium and lead in blood in relation to low bone mineral density and tubular proteinuria. *Environ. Health Persp.*, 110, 699-702, 2002

Buchet JP, Heilier JF, Bernard A, Lison D, Jin T, Wu X, Kong Q, Nordberg G.: Urinary protein excretion in humans exposed to arsenic and cadmium. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 76, 111-120, 2003.

Ezaki T, Tsukahara T, Moriguchi J, Furuki K, Fukui Y, Ukai H, Okamoto S, Sakurai H, Honda S, Ikeda M.: No clear-cut evidence for cadmium-induced renal tubular dysfunction among over 10,000 adult women in general Japanese population; a nation-wide large-scale survey. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 76, 186-196, 2003.

Ezaki T, Tsukahara T, Moriguchi J, Furuki K, Fukui Y, Ukai H, Okamoto S, Sakurai H, Honda S, Ikeda M.: Analysis for threshold cadmium levels in urine to induce tubular dysfunction among women in non-polluted areas in Japan. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 76, 197-204, 2003.

Hotz P, Buchet JP, Bernard A, Lison D, Lauwerys R.: Renal effects of low-level environmental cadmium exposure: 5-year follow-up of a subcohort from the Cadmibel Study. *Lancet*, 354,

1508-1513, 1999.

Jarup L, Hellstrom L, Alfven T, Carlsson MD, Grubb A, Persson B, Pettersson C, Spang G, Schutz A, Elinder CG.: Low level exposure to cadmium and early kidney damage: the OSCAR study. *Occup. Environ. Med.*, 57, 668-672, 2000.

Noonan CW, Sarasua SM, Campagna D, Kathman SJ, Lybarger JA, Mueller PW.: Effects of exposure to low levels of environmental cadmium on renal biomarkers. *Environ. Health Persp.*, 110, 151-155, 2002.

Nordberg G, Jin T, Bernard A, Fierens S, Buchet JP, Ye T, Kong Q, Wang H.: Low bone density and renal dysfunction following environmental cadmium exposure in China. *Ambio*, 31, 478-481, 2002.

Olsson IM, Bensryd I, Lundh T, Ottosson H, Skerfving S, Oskarsson A.: Cadmium in blood and urine- Impact of sex, age, dietary intake, iron status, and former smoking- Association of renal effects. *Environ. Health Persp.*, 110, 1185-1190, 2002.

Oo YK, Kobayashi E, Nogawa K, Okubo Y, Suwazono Y, Kido T, Nakagawa H.: Renal effects of cadmium intake of a Japanese general population in two areas unpolluted by cadmium. *Arch. Environ. Health*, 55, 98-103, 2000.

Osawa T, Kobayashi E, Okubo Y, Suwazono Y, Kido T, Nogawa K.: A retrospective study on the relation between renal dysfunction and cadmium concentration in rice in individual hamlets in the Jinzu River basin, Toyama Prefecture, Japan. *Environ. Res.*, 86, 51-59, 2001.

Wu X, Jin T, Wang Z, Ye T, Kong Q, Nordberg G.: Urinary calcium as a biomarker of renal dysfunction in a general population exposed to cadmium. *J. Occup. Environ. Med.*, 43, 898-904, 2001.

Zhang G, Lindars E, Chao Z, Bai Y and Spickett J: Biological monitoring of cadmium exposed workers in a nickel-cadmium battery factory in China. *J. Occup. Health*, 44, 15-21, 2002.

Horiguchi H, Oguma E, Sasaki S, Miyamoto K, Ikeda Y, Machida M, Kayama F. Dietary exposure to cadmium at close to the current provisional tolerable weekly intake does not affect renal function among female Japanese farmers. *Environ Res.* 2004 May;95(1):20-31.

Horiguchi H, Oguma E, Sasaki S, Miyamoto K, Ikeda Y, Machida M, Kayama F. Comprehensive study of the effects of age, iron deficiency, diabetes mellitus, and cadmium burden on dietary cadmium absorption in cadmium-exposed female Japanese farmers. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2004 Apr 1;196(1):114-23.

Hyogo Horiguchi, Etsuko Oguma, Satoshi Sasaki, Kayoko Miyamoto, Yoko Ikeda, Munehito Machida, and Fujio Kayama. Environmental exposure to cadmium at a level insufficient to induce renal tubular dysfunction does not affect bone density among female Japanese farmers. *Environmental Research* (in press)

クロロホルム

1. 物質特定情報

名称： トリクロロメタン（別名クロロホルム）

CAS No. : 67-66-3

分子式 : CHCl_3

分子量 : 119.4

備考 :

(日本語版 ICSC)

2. 物理化学的性状

物理的性状 : 特徴的な臭気のある、揮発性、無色の液体

沸点 (°C) : 62

融点 (°C) : -64

比重 (水=1) : 1.48

水への溶解度 (g/100 ml (20°C)) : 0.8

水オクタノール分配係数 (log Pow) : 1.97

蒸気圧 (kPa (20°C)) : 21.2

相対蒸気密度 (空気=1) : 4.12

20°Cでの蒸気/空気混合気体の相対密度 (空気=1) : 1.7

(日本語版 ICSC)

3. 主たる用途・使用実績

用途 : 浄水過程で、水中のフミン質等の有機物質と消毒剤の塩素が反応して生成されるトリハロメタンの主要構成物質である。

4. 現行規制等

法令の規制値等

水質基準値 (mg/l) : 0.06

環境基準値 (mg/l) : なし

要監視項目 (mg/l) : 0.06

その他基準: 薬品基準×、資機材基準×、給水装置基準×、労働安全衛生法×

諸外国等の水質基準値又はガイドライン値

WHO (mg/l) : 0.2 (第2版及び第3版ドラフト)

EU (mg/l) : (総トリハロメタンとして規制)

USEPA (mg/l) : (総トリハロメタンとして規制)

5. 水道水(原水・浄水)での検出状況等

○水道統計 平成12年度

	測定地点数	基準値 (0.06 mg/l) に対して										
		10%以下	10%超過 20%以下	20%超過 30%以下	30%超過 40%以下	40%超過 50%以下	50%超過 60%以下	60%超過 70%以下	70%超過 80%以下	80%超過 90%以下	90%超過 100%以下	100%超過
原水												
表流水												
ダム・湖沼水												
地下水												
その他												
浄水	5,510	3,653	695	505	328	168	85	47	17	5	5	2
表流水	1,000	367	234	148	105	66	43	20	9	3	4	1
ダム・湖沼水	299	89	59	46	51	30	12	9	1	1	1	0
地下水	3,044	2,580	221	131	58	25	12	8	7	1	0	1
その他	1,167	617	181	180	114	47	18	10	0	0	0	0

(基準値の超過状況)

	合計	6年度	7年度	8年度	9年度	10年度	11年度	12年度
原水	/	/	/	/	/	/	/	/
浄水	15 / 38,397	6 / 5,159	2 / 5,421	2 / 5,390	1 / 5,610	1 / 5,603	1 / 5,704	2 / 5,510

注) 合計の欄の測定地点数は7年間の延べ地点数である。

・基準値の超過の理由は、湖沼の富栄養化等によるものであり、前塩素注入率の変更や粉末活性炭の導入などにより対応している。

6. 測定手法

PT-GC-MS 法、HS-GC-MS 法により測定できる。

PT-GC-MS 法、HS-GC-MS 法による定量下限 (CV20%) は、0.1 µg/L である。

7. 毒性評価

7.1 体内動態及び代謝

クロロホルムの体内動態及び代謝は WHO (1994a) で評価されている。クロロホルムは、経口投与では動物及びヒトによく吸収されるが、その吸収動態は媒体に依存する。ヒトへの吸入暴露では、その濃度と種特異的な代謝能に依存する動態を示し、吸入量の 60～80%が吸収される。クロロホルムはヒト及び動物の皮膚より素早く吸収される。シャワーを浴びるとき時、水を介してクロロホルムは皮膚に十分に吸収される (Jo et al. 1990a)。皮膚の水和は、クロロホルムの吸収を加速するようである (WHO 1998)。

クロロホルムは、全身至る所に分布する。特に脂質、血液、肝臓、腎臓、肺及び神経系において最も高い濃度である。分布は暴露経路に依存する。肝臓以外の組織では、吸入又は経皮吸収により経口からの吸収より高い濃度を示す。クロロホルムが胎盤を通過することは、動物及びヒトで証明されている。非代謝物は、他の組織より脂質でより長く滞留する (WHO 1998)。

クロロホルムの酸化的生体内変化は、チトクロム P-450 に触媒されトリクロロメタノールが産生される。トリクロロメタノールから塩化水素が外れると、反応中間体としてホスゲンを生産する。ホスゲンは、水と反応し二酸化炭素に、あるいはグルタチオンやシステインを含むチオールとの反応し他の付加体を産生することで解毒する。ホスゲンの織中の蛋白質と反応は細胞の害及び壊死に関与している。クロロホルムの代謝物は、ほとんど DNA と結合しない。クロロホルムは、またチトクロム P-450 の触媒作用により還元的生体内変化し、ジクロロメチル・ラジカルが産生される。それは脂質組織と共有的に結合する。クロロホルムの細胞毒性での還元的生体内変化の役割は確立されていない (WHO 1998)。

クロロホルムに暴露された動物及びヒトでは、二酸化炭素及び未変化のクロロホルムが大気中に排泄される。二酸化炭素として排泄量は、暴露量及びその種で変化する。二酸化炭素への生体内変化の割合は、げっ歯類 (ハムスター、マウス、ラット) の肝臓及び腎臓のミクロソームにおいてヒトの肝臓及び腎臓のミクロソームより高い。さらに、クロロホルムは、ラットよりマウスの腎臓のミクロソームでより急速に生体内変化される (WHO

1998)。

7.2 ヒトへの影響

疫学調査の結果、塩素又はクロラミン処理した飲料水と関連する循環器疾患のリスクの増加は同定されなかった。他の消毒剤の調査は実施されていない (IPCS 2000)。

種々の疫学調査が、癌のリスクと塩素消毒処理飲料水との因果関係の解明するために実施された。塩素消毒飲料水には2試験が実施された。総トリハロメタン、クロロホルム又は他のトリハロメタンには数試験が実施されたが、表層水及び地下水源で異なる他の消毒副生成物や水の汚染物の暴露を考慮しなかった。1つの飲料水の変異原性試験がネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*) を用いた試験で実施された。オゾン又は二酸化塩素で消毒された飲料水のとの癌リスク評価は実施されていない。疫学調査及び死亡診断に基づくケース・スタディから、解析による更なる評価には個々の飲料水の暴露及び混乱因子の可能性を考慮するとの仮説が示された。調査の結果、長期暴露された塩素消毒飲料水に起因する膀胱、大腸、直腸、膵臓、乳（癌）、脳及び肺の癌の相対的リスクは軽度から中程度の増加が認められた。単回の試験では膵臓、乳（癌）又は脳の癌との関係が報告されているが、疫学との関連を評価するにはより多くの証拠が必要である。1試験では、表層水源での使用と肺癌の相対リスクの微増が関連しているが、そのリスクの大きさは残っている交絡を排除するには小さすぎる (IPCS 2000)。

ケース・スタディでは、塩素消毒飲料水又は蓄積したトリハロメタンの長期暴露と直腸癌のとは中程度に大きな関係があるが、集団としてはリスクの増加は認められない又は残っている交絡を排除するには小さすぎるリスクであった (IPCS 2000)。

膀胱癌のリスクを減少は、塩素消毒飲料水に暴露されている期間の延長が関係している。しかし、これは塩素消毒飲料水からの防御する生物の原理（生体防御機構）ではない (IPCS 2000)。

幾つかの調査では塩素消毒飲料水又は蓄積したトリハロメタンの長期暴露に関連した膀胱癌のリスクの増加が認められたが、喫煙者と非喫煙者及び男性と女性との膀胱癌の調査

とは整合性のない結果であった。トリハロメタン類の推定暴露は、これら試験の3様と考えられる。1つの試験では、蓄積したトリハロメタン類の推定暴露量との関係は認められなかった。別の試験では、男性で蓄積したトリハロメタン類の増加と関連した相対的なリスクの中程度の強力な増加が認められたが、女性では認められなかった。3番目の試験では、1957-6425 µg/L/yearの蓄積したトリハロメタン類の推定暴露量と関連した相対的なリスクの弱い増加が認められた。軽度から中程度の関係は、24、49及び74 µg/L以上のトリハロメタン類の濃度の暴露でも報告されている。塩素消毒処理の自治体の表層水の供給の暴露、クロロホルム又は他のトリハロメタンの暴露の女性集団では膀胱癌の相対的なリスクの増加は認められなかった。しかし、8年間の調査期間はとても短期間であり例数が少ない（IPCS 2000）。

疫学調査で水汚染への暴露に十分な注意が払われていないため、正しく相対的なリスクの増加を評価することは不可能である。特定のリスクは、他の消毒副生成物、副生成物又は他の水の汚染物の複合によるものかもしれない、又は特定のリスクは塩素消毒飲料水又はトリハロメタン類の代わりとなる別の因子によるものかもしれない（IPCS 2000）。

吸入による致命的な急性中毒は、心筋細胞の崩壊及び不整脈又は心機能低下による急性心不全の指標の波形が認められる（Harada et al. 1997^{E216}）。これらの所見は前述したラットの短期試験（Templin et al. 1996b^{E216}）の結果と整合性がある（IPCS 2000）。

7.3 実験動物及び *in vitro* 試験系での影響

(1) 急性毒性試験

肝臓は、ラット及びマウスのいくつかの種類での急性毒性の標的器官である。肝障害は主として早期の脂肪の浸潤及び気球細胞、肺小葉中心の壊死の進行、そして大規模の壊死へと進むという特徴がある。腎臓は、他の感受性の高い種の雄性マウスでの標的器官である。腎障害は、水腫性変性に始まり尿細管の壊死へと進行する。いずれの種でも雌性マウスでは重篤な腎障害は認められていない（WHO 1998）。

急性毒性は種、性別、溶媒に依存して変化する。経口LD₅₀は、マウスでは36～1366

mg/kg bw、ラットでは450～2000 mg/kg bwの範囲である（WHO 1994a, 1998）。

Keegan ら（Keegan et al. 1998^{E216}）は、雄の F344 ラットに水溶性の溶媒を用いた経口投与による急性肝毒性の誘発に基づく LOAEL 及び NOAEL を決定した。肝障害の指標である血清の生化学値の上昇に基づく、LOAEL は 0.5 mmol/kg（60 mg/kg）であり NOAEL は 0.25 mmol/kg（30 mg/kg）であった。溶媒にコーン油を用いて単用量での経口投与試験では、腎臓の細胞増殖の亢進が、雄の Osborne-Mendel ラットの 10 mg/kg 投与群及び雄の F344 ラットの 90 mg/kg 投与群で認められた（Templin et al. 1996a^{E216}）。F344 ラットへの 477 mg/kg 投与では肝臓のラベリング・インデックスのみが増加した。両系統種のラットへの 90 mg/kg 以上投与群で鼻腔への影響は、浮腫及び骨膜肥大が認められた。Gemma ら（Gemma et al. 1996^{E216}）は、雄の B6C3F₁ マウスへの経口投与（150 mg/kg）では肝及び腎臓での細胞の細胞増殖の亢進が認められたと報告した。腎臓でより劇的な影響が認められ、重篤な壊死も認められた。

腎毒性は、雄の Sprague-Dawley ラットへ単回経口投与試験 10 mL/kg により評価された。溶媒には、コーン油、Emulphor 又は Tween 85 の水溶性溶媒（5%）を用いた。経口への溶媒の比較では、コーン油を用いることによる腎毒性の助長する傾向が明確に示唆された（Raymond & Plaa 1997^{E216}）。

(2) 短期毒性試験

溶媒にコーン油を用いて雄の B6C3F₁ マウスに 0、34、90、138 又は 277 mg/kg/day で 4 日間又は 3 週間（1 週間あたり 5 日間投与）の経口投与試験が実施された（Larson et al. 1994a^{E216}）。肝小葉中心性細胞の軽度の退行性変化が 34 及び 90 mg/kg/day で 4 日間の投与群で認められたが、3 週間投与群では認められなかった。138 及び 277 mg/kg/day 投与群では、肝小葉中心性細胞の壊死が 4 日間投与で認められ、3 週間投与ではその程度が亢進していた。肝臓の細胞増殖は、4 日間投与では全投与群で用量相関的な亢進が認められたが、3 週間投与では 277 mg/kg/day 投与群のみで認められた。腎尿細管の壊死が、4 日間投与では全投与群で認められたが、3 週間投与では最高用量投与群で腎毒性が、低用量投与群では細管の再生が認められた。核のラベル率は、4 日間投与の全投与群での尿細管で増加したが、3 週間投与で高用量投与 2 群にのみ、その上昇が認められた。

同様な試験 (Larson et al. 1994b^{E216}) が、溶媒にコーン油を用いて雌の B6C3F₁ マウスに 0、3、10、34、238 又は 477 mg/kg/day で 4 日間又は 3 週間 (1 週間あたり 5 日間投与) の経口投与試験で実施された。用量相関性のある変化として、肝小葉中心性細胞の壊死及びラベル率の著しい上昇が 238 及び 477 mg/kg/day 投与群で認められた。病理組織学的変化による NOAEL は 10 mg/kg/day であり、細胞増殖誘発によると 34 mg/kg/day である。

溶媒にコーン油を用いて雌の F344 ラットに連続 4 又は 5 日間又は 3 週間の経口投与試験が実施された (Larson et al. 1995b^{E216})。肝臓において、肝小葉中心性細胞の軽度の退行性変化及び細胞増殖の用量相関性のある亢進が 100、200 及び 400 mg/kg/day 投与群で認められた。200 及び 400 mg/kg/day 投与群では、腎皮質尿細管の再生及び壊死が認められた。上皮尿細管の上皮細胞での再生性細胞増殖の亢進は 100 mg/kg/day 以上投与群で認められた。鼻の篩骨部の嗅粘膜上皮の病変 (新骨形成、骨膜肥大及び細胞複製亢進) は最低用量である 34 mg/kg/day を含めて全投与群で認められた。溶媒にコーン油を用いて雄の F344 ラットに 4 日間又は 3 週間の経口 (0、10、34、90 又は 180 mg/kg/day) 又は飲水 (0、60、200、400、900 又は 1800 mg/L) 投与試験が実施された (Larson et al. 1995a^{E216})。4 日間の経口投与の 90 又は 180 mg/kg/day 投与群で、軽度から中程度の腎尿細管及び肝小葉中心性細胞の退行性変化が認められたが、3 週間投与ではもはや認められなかった。腎臓の細胞増殖の亢進は、4 日間の経口投与の最高用量投与群でのみ認められた。肝臓でのラベル量の上昇は、両試験期間の高用量投与群で認められた。飲水投与試験では、1800 mg/L を含んだ水の消費は 106 mg/kg/day に相当するが、腎臓及び肝臓の細胞増殖は、この投与群及び他の全用量投与群で認められなかった。

飲水投与は、溶媒にコーン油を用いて経口投与された場合のクロロホルムとの相互作用を検討した試験が実施された。雌の B6C3F₁ マウスに 33 日間の飲水 (0、300 又は 1800 mg/L) 又は 31 日間の飲水 (0、120、240 又は 480 mg/L) 投与条件で試験が実施された。試験終了 3 日前から投与終了まで、マウスに 263 mg/kg bw/day のクロロホルムを溶媒にコーン油を用いて経口投与した。飲水投与でのクロロホルムの暴露は、溶媒にコーン油を用いて経口投与されたクロロホルムへ応答する肝毒性及び細胞増殖助長が低減した (Pereira & Grothaus 1997^{E216})。

クロロホルムの心毒性は、雄の Wistar ラットを用いたコーン油溶媒での 37 mg/kg/day (0.31 mmol/kg/day) の投与量で 4 週間の経口投与試験により検討された (Muller et al. 1997^{E216})。クロロホルムは、房室伝導時間の延長及び心筋収縮能の低下だけでなく不整脈惹起性及び陰性変時及び変伝導作用が認められた。

雌雄の B6C3F1 マウスを用いたクロロホルムの 90 日間の吸入試験が、0、1.5、10、50、149、446 mg/m³ (0、0.3、2、10、30、90 ppm) の濃度で 1 日 6 時間、週 7 日暴露により実施された (Larson et al. 1996^{E216})。肝臓細胞増殖の大きく維持された増加は、すべての観察時点 (暴露開始 4 日、3 週、6 週、13 週) に、446 mg/m³ (90 ppm) 群で見られた。より感受性が高い雌のマウスにおいて、この影響についての NOAEL は 50 mg/m³ (10 ppm) と設定された。腎臓の組織病理学所見および再生性過形成は、50、149、446 mg/m³ (10、30、90 ppm) で雄のマウスにおいて認められた。F344 ラットを用いた 90 日間の別の吸入試験において、0、10、50、149、446、1490 mg/m³ (0、2、10、30、90、300 ppm) のクロロホルムを 1 日 6 時間、週 7 日暴露した。1490 mg/m³ (300 ppm) の濃度は極めて有毒であり、著者は慢性試験には不相当と考えた。皮質近接細管での腎臓上皮細胞増殖の増加は、149 mg/m³ (30 ppm) 以上の濃度で観察された。肝臓の傷害および増大した増殖は、最高暴露濃度群だけで観察された。先端の篩骨の鼻甲介において、薄板 propria の強化骨成長と細胞充実性は、50 mg/m³ (10 ppm) 以上の濃度で観察され、鼻甲介の全般的萎縮は、暴露開始 90 日にすべての暴露濃度群で見られた (Templin et al. 1996c^{E216})。

(3) 長期毒性試験

イヌ (ビーグル犬; 雌雄各群 8 匹) を用いて、練り歯磨きのゼラチンカプセル投与試験が実施された (Heywood et al. 1979^{W2-a})。投与量は 15 及び 30 mg/kg/day、投与回数は 1 週間に 6 回、投与期間は 7.5 年で実施された。6 週間後、高用量投与群では、血清中のグルタミン酸-ピルビン酸アミノ基転移酵素 (SGPT) 値の有意な増加が認められた。低用量群では、34 週以降に認められた。同様の影響は、溶媒対照投与群 (雌雄各 16 匹) 及び無処置群 (雌雄各 8 匹) では認められなかった。肝臓での脂肪性嚢胞が、試験終了時に両投与群で認められた。この試験での LOAEL は 15 mg/kg/day とされた (WHO 1998)。

(4) 生殖・発生毒性試験

ラットの胚培養によるクロロホルムの発生影響が検討された (Brown-Woodman et al. 1998^{E216})。影響のあった濃度は 2.06 $\mu\text{mol/mL}$ であり、影響のなかった濃度は 1.05 $\mu\text{mol/mL}$ であった。著者は、致命的又はそれに近い血中濃度は、母体での胎児毒性が認められる濃度に到達することが必要であると推定した。

ICR マウスでは、生殖に対する悪影響が認められた、しかし肝毒性のみであった (Borzelleca & Carchman 1982^{W2-a})。また、限定的ではあるが、Sprague-Dawley ラットを用いた胎児への毒性を示唆したデータがあるが、母動物に毒性が認められる用量 (>20 mg/kg/day) であった (Thompson et al. 1974^{W2-a}, Ruddick et al. 1983^{W2-a})。

(5) 遺伝毒性試験

クロロホルムの変異原性及び染色体異常誘発性は Le Curieux らにより試験が実施され、SOS 染色体試験、Ames 変動試験、イモリの小核試験で陰性であった (Le Curieux et al. 1995^{E216})。著者らはトリハロメタン類の遺伝毒性活性には臭素置換基が必要であると言及している。Pegram らは、クロロホルムの変異原性をラットのグルタチオン S トランスアミナーゼ (GST) の T1-1 をトランスフェクト (核酸導入) したネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*) TA1535 菌株を用いて試験を実施した (Pegram et al. 1997^{E216})。クロロホルムは全濃度範囲 (992~23800 mg/m^3 ; 200~4800 ppm) で陰性であったが、ブロモジクロロメタンでは復帰突然変異体の用量相関性の強い増加が認められた。クロロホルムによる復帰突然変異体の 2 倍への誘発は、GST をトランスフェクト (核酸導入) した菌株の最高 2 濃度 (95200 及び 127000 mg/m^3 ; 19200 及び 25600 ppm) でのみ認められた。Brennan と Schiestl は、クロロホルムは酵母菌 (*Saccharomyces cerevisiae*) では培地濃度 (3~5.6 mg/mL) で染色体内組換えを誘発することを見出した (Brennan & Schiestl 1998^{E216})。

In vivo の研究では、Potter らは、雄の F344 ラットを用いて 1.5 mmol/kg/day の投与量で 7 日間投与した場合に腎臓の DNA 鎖の切断を誘発しないことを見出した (Potter et al. 1996^{E216})。 *lac I* トランスジェニック B6C3F₁ マウスを用いた長期の変異原性試験が実施され

た (Butterworth et al. 1998^{E216})。1 日のうち 6 時間、0、50、149、又は 446 mg/m³ (0、10、30 又は 90 ppm) での吸入暴露を毎日 10、30、90 及び 180 日間実施し、*lac I* の変異頻度を測定した。*lac I* の変異頻度は、全用量投与群及び全時間処理群とも肝臓での増加は認められなかった。

(6) 発がん性試験

F344 ラットへの 1490 mg/m³ (300 ppm) での 90 日間の吸入暴露により、腸様上皮及び肝臓での密性結合組織の周辺で異型腺構造の亢進が認められた (Jamison et al. 1996^{E216})。これらの病変は胆管からかけ離れた細胞集団にも起こるようである。著者らによると、肝細胞、胆管上皮、毛細胆管、オーバル細胞での変換成長因子 α (TGF- α) 免疫反応性の被検物質処理による増加及び肝細胞、胆管上皮、腸の陰窩様管での変換成長因子 β (TGF- β) 免疫反応性の増加が認められた。この病変は著しい肝細胞の壊死、再生性細胞増殖の共有部でのみ認められ、成長因子の発現又は取り込みの増加が認められた。

Roe et al. (1979^{W2-a}) は、練り歯磨き^{注)}を基剤として、クロロホルム (USP 等級) を 0、17、60 mg/kg/day の用量で、ICI マウス (対照群は雌雄各 104 匹、投与群は雌雄各 52 匹) を用いた 80 週間 (週 6 回投与) の反復経口投与試験を実施した。投与終了後 16 週間まで観察した。対照群の練り歯磨きはオイカリプトール及びペパーミント油を含んでいないが、クロロホルムを含む練り歯磨きはこれらの物質を含んでいる。クロロホルム投与の結果、生存数の増加が特に雄で認められた。死因は呼吸不全によるものが最も多かった。クロロホルム投与群で軽度の脂肪変性の割合が増加し、雄で総腫瘍数の軽度の増加が認められた。腎腫瘍が最高用量群の雄 38 例中 8 例 (副腎腫 3 例及び皮質腫 5 例) に認められた。

注) ヒトに用いる練り歯磨きには 3.5% のクロロホルムが含有されており、この試験によりその 100 倍量のクロロホルムを用いることで肝臓への損傷性及び肝癌・その他の部位の癌との関連を検討することを目的としている。

Roe et al. (1979^{W2-a}) の第 2 の試験は、ペパーミント油、オイカリプトール及びクロロホルムの影響を個別に検討した。雄性 ICI マウスを用い、投与量は 60 mg/kg/day で前の試験と同様の方法で実施した。溶媒対照群 (クロロホルム、オイカリプトール、ペパーミント油を含まない歯磨き粉) 及びクロロホルム投与群には、それぞれ 260 及び 52 匹を用いた。ペパーミント油投与群及びオイカリプトール投与群も 52 匹を用いた。再度、クロロ

ホルム投与群の生存率が対照群より高い結果であった。しかしながら、クロロホルム投与群は腎腫瘍（2 副腎腫及び 5 腫瘍）発生頻度が 49 匹中 9 匹と対照群の 240 匹中 6 匹と比較して高い結果であった。

Roe et al. (1979^{W2-a}) の第 3 の試験は、の投与量で練り歯磨き（toothpaste）を基剤（オイカリプトール、ペパーミント油を含む）として、ICI、CBA、C57BL 及び CF1 の雄性マウス（各群 52 匹）への 80 週間の試験が実施された。ICI 系の雄性マウスへ落花生油を溶媒に用いた投与群も設定した。各系統にはそれぞれの対照群を設定した。投与終了後の解剖は、CF1、ICI、C57BL 及び CBA 93 で、それぞれ 97-99、104 及び 104 週目に実施した。この試験では、CF1 系を除く全系統で投与に起因する生存数の上昇が認められた。クロロホルム投与による腎変化が CBA 及び CF1 系で認められたが C57BL 系では認められなかった。全 4 系統での死因は呼吸及び腎臓障害を伴う腎の新生物によるものである。C57BL、CBA 及び CF1 系では、腫瘍発生頻度の変化は認められなかった。ICI 系では、練り歯磨き及び落花生油を溶媒にした両場合とも、腎臓の悪性腫瘍の発生頻度が上昇した。

NCI の発癌性試験は、B6C3F₁ マウス（対照群雌雄各 20 匹、投与群各群雌雄各 50 匹）を用いて実施された。溶媒にはコーン油を用いエタノール（0.5 から 1%）で安定化した USP 等級のクロロホルムを週に 5 回の経口投与で実施された。投与期間は 78 週で、92 週目に解剖した。投与量は 18 週後に変更した。時間-加重平均投与量は雄で 138（低値）及び 277（高値）mg/kg/day であり、雌で 238（低値）及び 477（高値）mg/kg/day であった。雌で高用量投与群での生存率が減少した。死因は、観察された肝臓の腫瘍、肺の炎症、心臓の血栓症に関連があった。この後の損傷は、対照群及び低用量投与群のいずれかも認められなかった。用量相関性した肝細胞の癌発生頻度の上昇が、両性で認められた。マウスは、症状の臨床的兆候（摂餌量の減少及び外観の粗雑さ）を示した。しかし、非腫瘍性病変の明瞭な情報は提供されなかった（WHO 1998）。

雌性 B6C3F₁ マウスを用いて 0、200、400、900、1800 mg/L（各群それぞれ、430、430、150、50、50 匹）のクロロホルムの 2 年間の飲水による癌原性試験の結果、癌発生頻度の上昇は認められなかった。これらの濃度（分析により確認）は、時間-加重平均投与量として 0、34、65、130、263 mg/kg/day に相当する（Jorgenson et al. 1985^{W2-a}）。対照群（雌

50 匹) は、1800 mg/L 群と同等のクロロホルムを含まない水量を飲水した。初期に高濃度投与 2 群の 25%の動物が死亡した、しかし、対照群での同等の死亡率が認められた。3 か月後、65 mg/kg/day 以上の投与群では、肝臓の脂質量が対照群のその量より高かった（化学的技術の検査として）。6 か月後、全投与群で肝臓の脂質量の増加が認められた。クロロホルム投与に起因する肝臓への影響及び腫瘍発生頻度の上昇は認められなかった。

Palmer et al. (1979 ^{W2-a}) は、雌雄各 50 匹の SPF Sprague-Dawley ラットを用い、60 mg/kg/day の投与量で 80 週間投与し、95 週目に解剖した。同様に対照群には精油を含む練り歯磨きを経口投与した。呼吸器障害が両性に認められた。95 週目では、雄の生存率は、投与群で 32%、対照群で 22%であった。雌では投与群で 26%、対照群で 14%であった。腫瘍発生頻度に関しては、有意な差は認められなかった。血漿中のコリンエステラーゼ値が有意に減少した。肝臓の相対重量は有意に減少したが、病理組織学的変化は認められなかった。

Osborne-Mendel ラット（対照群雌雄各 20 匹、投与群雌雄各 50 匹）を用いて実施された。溶媒にはコーン油を用いエタノール（0.5 から 1%）で安定化した USP 等級のクロロホルムを週に 5 回の経口投与で実施された（NCI 1976a,b）。投与期間は 78 週で、111 週目に解剖した。投与量は 23 週後に変更した。時間-加重平均投与量は雄で 90 及び 180 mg/kg/day であり、雌で 100 及び 200 mg/kg/day であった。雌雄で全量投与群での生存率が減少した。病理組織学的な原因は不明であった。雄の腎臓上皮腫瘍の発生頻度は、用量相関性のある増加が認められた。雌の甲状腺の腫瘍の発生頻度の有意な上昇は認められなかった。ラットは、症状の臨床的兆候（つまり、摂餌量の減少及び外観の粗雑さ）を示した、しかし、非腫瘍性病変の明瞭な情報は提供されなかった。

Reuber (1979 ^{W2-a}) は、NCI (1976a,b ^{W2-a}) の病理組織学的部を再評価し、NCI と同様に非腫瘍性病変を報告した。さらに、彼は、クロロホルム投与群の雌性ラットが対照群に認められなかった肝臓損傷を亢進することに注目した。

雄の Osborne-Mendel ラットを用いて、0、200、400、900 及び 1800 mg/L の投与量（各群それぞれ：330、330、150、50 及び 50）で、2 年間の飲水投与試験が実施された

(Jorgenson et al. 1982^{W2-a})。これらの濃度の時間加重平均用量で 0、19、38、81、160 mg/kg/day に相当する (Jorgenson et al. 1985^{W2-a})。対照群は、1800 mg/L 群と同等のクロロホルムを含まない水を飲水した。余剰ラットは中間の生化学的検査及び病理組織学的検査に用いた。飲水量が減少したこと及び体重の減少によるあり得る結果として、死亡率はクロロホルム投与量の増加に伴い減少した。対照群においても減少した。

6、12 及び 18 か月後の血液の生化学的検査では、塩素、カリウム、総イオン、アルブミン値、アルブミン／グロブリン比 (A/G 比) の増加傾向、コレステロール値、トリグリセライド、乳酸脱水素酵素の減少が全投与群で認められた。これらの変化は対照群でも認められたが、血清中のトリグリセライド及びコレステロール値は対照群より高用量投与 2 群でより顕著であった。器官重量のデータは不明である。唯一明確な用量相関性の影響が、尿細管の腫瘍及び癌の増加であった。38 mg/kg/day 以上の投与群で、腎臓の腫瘍の有意な増加が認められた。非新生物性の病理組織学的変化の発生頻度の上昇は報告されていないが、病理組織学的部は最近再評価されている (ILSI 準備中^{W2-a})。

肝臓でのイニシエーター／プロモーター試験では、クロロホルムは腫瘍の誘発をイニシエイトしなかった。クロロホルムはいくつかの試験、特にコーン油を用いて投与した試験では、プロモーター活性が認められているが (Capel et al. 1979^{W2-a}, Deml & Oesterle 1985^{W2-a}, 1987^{W2-a})、肝臓 (Pereira et al. 1985^{W2-a}, Herren-Freund & Pereira 1986^{W2-a}, Klaunig et al. 1986^{W2-a}, Reddy et al. 1992^{W2-a}) 及びいくつかの消化器系での前癌及び癌細胞の成長及び形成を阻害する (Daniel et al. 1989^{W2-a}, 1991^{W2-a})。

・発がん性の作用機序

有用な試験結果から、クロロホルムの遺伝子突然変異誘発能や直接の DNA 損傷性はあるとしても殆どないことが示唆された。さらに、クロロホルムは、マウスの肝臓の腫瘍をイニシエーション作用や *in vivo* での不定期 DNA 合成誘発能物は明らかではなかった (WHO 1994a^{W2-a})。

現在までに実施されたげっ歯類を用いた試験結果におけるクロロホルム誘発性の発癌性のパターンは、以下のように要約することが可能である。B6C3F1 マウス (雌雄) を用いて、溶媒にコーン油、投与量として 138-477mg/kg/day の経口投与試験では、肝臓での腫瘍を誘発した (NCI 1976a,b^{W2-a})。しかしながら、同様の投与量及系統種での飲水投与

では、肝臓での腫瘍の増加が認められなかった (Jorgenson et al. 1985^{W2-a})。肝臓での腫瘍が認められたことは、すなわち溶媒にコーン油を用いてマウスへの経口投与の場合のみである。この現象は、肝臓でのイニシエーター／プロモーター試験試験、特に溶媒にコーン油を用いて投与した試験での、プロモーター活性が認められていることと一貫性がある。

クロロホルムは腎臓の腫瘍も誘発するが、その頻度はマウスの肝臓での腫瘍より低い。雄性 Osborne-Mendel ラットを用いて、溶媒にコーン油、投与量として 90-200 mg/kg/day での経口投与試験では、腎臓での腫瘍を誘発した (NCI 1976a,b^{W2-a})。しかし、同じ系統のラットでの飲水投与でも同様の結果であり、溶媒によつてのみによるものではないことが示唆された (Jorgenson et al. 1985^{W2-a})。この試験において、より高い投与群で体重の有意な現象が認められたことには注目すべきである。初期の限定的な研究では、歯磨き粉を基質として経口投与した場合、ICI マウスでは腎臓の腫瘍を増加させるが、CBA、C57BL 及び CF1 マウスではそれはない (Roe et al. 1979^{W2-a})。従って、腎臓での腫瘍の誘発はラット及びマウス (雄) とともに認められたが、高い種特異性がある。

クロロホルムの癌原性の増殖・複製へ影響の関与を検討するため、同様の系統種のラット及びマウス、同様の投与量で原則的に癌原性試験として試験期間は短いものの広範囲の研究が実施された (Larson et al. 1993^{W2-a}, 1994a^{W2-a}, b^{W2-a}, c^{W2-a}, 1995a^{W2-a}, 1995b^{W2-a}, 1996^{W2-a}, Lipsky et al. 1993^{W2-a}, Pereira 1994^{W2-a}, Templin et al. 1996a^{W2-a}, 1996b^{W2-a}, 1996c^{W2-a})。これらの試験の殆どは、腎臓及び肝臓の病理組織学的変化と細胞増殖を評価した。細胞増殖に関しては、病理組織学的部位を BrdU ラベリング係数により決定した。

遺伝毒性の試験結果から、性及び種特異性、細胞毒性、増殖再生能、腫瘍との合致性は仮説として一貫性がある。細胞増殖時間を左右する程の著しい細胞毒性は、クロロホルムに関連した腫瘍の代謝物による非線形的誘発である 2 次的なメカニズムに基づいたという仮説である。試験結果はマウスの肝臓及び腎臓においてこの点では強くあてはまるが、ラットの腎臓では限定的である。

特に、病理組織学的変化及び細胞増殖性は、B6C3F1 マウスの肝臓及び F344 ラットの腎臓において、溶媒にコーン油を用いた経口投与試験では一貫して認められ、溶媒に水を用いた経口又は飲水投与試験では認められなかった (Larson et al. 1994a^{W2-a}, Pereira 1994^{W2-a}, Lipsky et al. 1993^{W2-a}, Larson et al. 1994b^{W2-a})。これらのデータは、経口投与でのクロロホルム誘発性癌が細胞死と細胞再生を誘発することに関連した 2 次的現象であるという仮説と一致する。有用な試験結果も、細胞増殖反応は、暴露が連続的でない場合 (例：週

7 日に対して週 5 日の吸入暴露) (Larson et al. 1996^{W2-a}, Templin et al. 1996c^{W2-a}) や回復期間での回復時には弱い。

ラットの腎臓の腫瘍の用相関性は、多様な種及び両性での腎臓癌及びその中間過程に関するデータが相対的に不足しているために明らかではない。最も感受性の高い種での、最も影響をうける臓器である腎臓へ重篤な症状が認められたいくつかの結果がある、しかし、その結果は上記の点で限定的なものである。腫瘍はコーン油や飲水による投与による腎臓損傷部位で発生する。腫瘍が認められなかったラット種を用いた試験に基づけば、細胞毒性及び管性細胞の再生により腎臓の癌の発生過程と考えることは説得力がある。

最近のレビュー (Chiu et al. 1996^{W2-a}) では、Jorgenson et al. (1982^{W2-a}) の試験における投与群での腫瘍に関する病理組織学的影響の検査不足及び各雄マウスの腎臓における細胞毒性と腫瘍との相関関係の欠如は、上記の説得力のある発生メカニズムと矛盾する。この試験のスライドは最近再評価されている (ILSI 準備中^{W2-a})。

F344 ラットの試験結果に基づく、管性細胞の萎縮により腎臓での癌原性の作用過程と一致する。この種での試験では、3 週間の溶媒にコーン油を用いて Osborne-Mendel ラットに経口投与した場合に腫瘍を誘発したのと同様に、腎臓での損傷及び細胞増殖の亢進が示唆されてる (Larson et al. 1995a^{W2-a}, 1995b^{W2-a})。しかし、Jorgensen ら (Larson et al. 1995b^{W2-a}) の Osborne-Mendel ラットを用いた癌原性試験で腫瘍が誘発した場合と同様に、F344 ラットに飲水投与試験での腎臓での損傷及び細胞増殖の亢進には明確な用量相関性は認められなかった。F344 及び Osborne-Mendel ラットを用いて単回経口投与 2 日後の細胞増殖能を比較したでは、量系統種ともクロロホルム誘発性の腎臓の損傷性は同等であったと結論つけられた。しかしながら、F344 ラット (90 mg/kg/day) より Osborne-Mendel ラット (10 mg/kg/day) の方がより低い用量投与群で、ラベリング係数の統計的有意な増加が認められた。F344 ラットでは、Osborne-Mendel ラットの対照群の値程度の作用しか保持していないと思われる。

Osborne-Mendel ラットの腎臓で認められたの細胞増殖能の試験結果は、溶媒にコーン油を用いた単回経口投与 2 日後であり限定的である (Templin et al. 1996b^{W2-a})。Osborne-Mendel ラットを用いた飲水投与による試験での細胞増殖能は同定されていない。この試験結果は管性細胞の萎縮によることが癌原性の作用過程であるということと矛盾するが、癌を誘発する中間過程との本質的な用量相関性が不十分であると考えられる。

8. 国際機関等の評価

8.1 IARC

IARC により、クロロホルムは「ヒトに対して発がん性の可能性がある」グループ 2B に分類されている (IARC 1987, 1999)。

8.2 JECFA

評価書なし

8.3 WHO 飲料水質ガイドライン (WHO 1998)

遺伝毒性試験の結果、陰性であると考えられる (WHO 1994a, 1998^{W2-a})。マウスの肝臓での腫瘍への結果、誘発の発端となるメカニズムと整合性がある。しかし、ラットの腎臓においても同様の発端となるメカニズムとの相関があることは妥当ではあるが、データ数からはいくらかの制限がある。

ガイドライン値は、閾値として TDI の根拠の上で求めることができる。クロロホルムの最も普遍的に認められた毒性影響は、肝臓の小葉中心性部への損傷である。投与量あたりのこれら影響の程度は、系統種、溶媒、投与方法に依存する。肝障害が認められた最も低用量は、イヌ（ビーグル犬）を用いて溶媒に歯磨き粉で 7 年半にわたり投与された 15 mg/kg/day である。それ以下の投与量では実施されなかった。他の種では、これより若干高い用量で肝障害が認められる。腎皮質の尿細管での影響は、感受性の高い種の雄性マウス及び数系統種のラットの雌雄で認められた。30 mg/kg/day 投与群での病理組織学的悪影響は、感受性の高い系統種を用いたいくつかの試験で報告されている。

Heywood ら (1979^{W2-a}) による、イヌ（ビーグル犬）を用いて溶媒に練り歯磨きで 7 年半にわたり投与された 15 mg/kg/day 投与群における軽度な肝障害（血清中の肝臓関連酵素及び脂肪性嚢胞の増加）を基に、不確実係数として 1000（種差及び個体差の係数として 100、及び亜慢性的 NOAEL ではなく LOAEL を使用した係数として 10）をかけると TDI は 13 µg/kg/day（週あたり 6 回投与による補正）となる。

〔参考〕：全摂取量の 50%を飲料水に割り当てることは妥当なデフォルトであり、それは、一般の人が主として食物、飲料水、及び屋内の空気において、それぞれおよそ同じ量のクロロホルムに曝露され、屋内の空気中のクロロホルムのほとんどは飲料水からの揮発によるとした場合の平均暴露量に基づいている。さらに、シャワーをあびることによって水道水から経皮暴露される。ヒトの平均体重を 60 kg とし、1 日 2 リットルの飲料水を摂取する

と考えると、ガイドライン値は 200 µg/L となる（端数処理値）。

ラットの腎腫瘍について、デフォルトである線形多段階モデルに基づいて算出した生涯発がんリスク 10^{-5} におけるクロロホルムの飲料水濃度が、非腫瘍性影響に基づいて設定された値と同様な値であることに注目すべきである。

地域によっては、細菌に対するガイドラインとクロロホルムなどの消毒剤副生成物のガイドラインとの間の選択が要求され、常に細菌学的な質の方が優先されなくてはならないことに注意しなくてはならない。

8.4 米国 EPA (IRIS) (U.S. EPA 2001)

・経口 RfD

影響 (Critical Effect)	用量*	不確実係数 (UF)	修正係数 (MF)	参照用量 (RfD)
中程度/重度の肝臓での脂肪性変性及び γ -GTP の上昇 マウス経口慢性試験 (Heywood et al. 1979)	NOAEL: なし LOAEL: 15 mg/kg/day (換算値 12.9 mg/kg/day)	1000 (種差 10 × 個人差 10 × LOAEL 使用 10)	1	0.01 mg/kg/day

*換算値 : 15 mg/kg/day × 6 日/週投与 = 12.9 mg/kg/day

・発がん性

0.01 mg/kg/day (参照用量と同等) の用量でがんのリスクを回避できると考えられる。

経口スロープファクター : 非適用

飲料水ユニットリスク : 非適用

参考文献

Guidelines for drinking-water quality, Addendum to 2nd edition, Health criteria and other supporting information (WHO, 1998)

International Agency for Research on Cancer. ; Some chemicals that cause tumours of the kidney or urinary bladder in rodents and some other substances. Lyon, 1999:131-182 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 73).

U.S. EPA Integrated Risk Information System, 0025 Chloroform; CASRN 67-66-3 (10/19/2001)

Abdel-Rahman HS (1982) The presence of trihalomethanes in soft drinks. *Journal of applied toxicology*, 2:165-166.

ATSDR (1993) *Toxicological profile for chloroform (update)*. Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.

- Balster RL, Borzelleca JF (1982) Behavioral toxicity of trihalomethane contaminants of drinking water in mice. *Environmental health perspectives*, 46:127-136.
- Bätjer K et al. (1980) Chloroform emission into urban atmosphere. *Chemosphere*, 9:311-316.
- Bauer U (1981) [Human exposure to environmental chemicals - Investigations on volatile organic halogenated compounds in water, air, food and human tissues. III. Communication: results of investigations.] *Zentralblatt für Bakteriologie, Mikrobiologie und Hygiene, 1. Abteilung Originale B, Hygiene*, 174:200-237 (in German).
- Borzelleca JF, Carchman RA (1982) *Effect of selected organic drinking water contaminants on male reproduction*. Research Triangle Park, NC, US Environmental Protection Agency (EPA 600/1-82-009; PB82-259847).
- Budavari S, O'Neill M, Smith A, eds. (1989) *The Merck index: an encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals*, 11th ed. Rahway, NJ, Merck and Co.
- Bull RJ et al. (1986) Enhancement of the hepatotoxicity of chloroform in B6C3F1 mice by corn oil: implications for chloroform carcinogenesis. *Environmental health perspectives*, 69:49-58.
- Burkhalter JE, Balster RL (1979) Behavioral teratology evaluation of trichloromethane in mice. *Neurobehavioral toxicology*, 1:199-205.
- Butterworth BE et al. (1989) Use of primary cultures of human hepatocytes in toxicology studies. *Cancer research*, 49:1075-1084.
- Cantor KP, Lynch CF, Hildeshiem M (1996) Chlorinated drinking water and risk of glioma: a casecontrol study in Iowa, USA. *Epidemiology*, 7(4) (Suppl.):S83.
- Capel ID et al. (1979) The effect of chloroform ingestion on the growth of some murine tumours. *European journal of cancer*, 15:1485-1490.
- Chiu N et al. (1996) Characterization of cancer risk associated with exposure to chloroform. *Journal of environmental science and health*, C14:81-104.
- Chu I et al. (1982) Toxicity of trihalomethanes. II. Reversibility of toxicological changes produced by chloroform, bromodichloromethane, chlorodibromomethane and bromoform in rats. *Journal of environmental science and health*, B17:225-240.
- Daft JL (1988) Fumigant contamination during large-scale food sampling for analysis. *Archives of environmental contamination and toxicology*, 17:177-181.
- Daft JL (1989) Determination of fumigants and related chemicals in fatty and non-fatty foods. *Journal of agricultural and food chemistry*, 37:560-564.
- Daniel FB et al. (1989) Chloroform inhibition of 1,2-dimethylhydrazine-induced gastrointestinal tract tumors in the Fischer 344 rat. *Fundamental and applied toxicology*, 13:40-45.
- Daniel FB et al. (1991) Site-specific modulation of carcinogen-induced gastrointestinal tract nuclear anomalies in B6C3F1 mice by chloroform. *Anticancer research*, 11:665-670.
- Davis ME (1992) Dichloroacetic acid and trichloroacetic acid increase chloroform toxicity. *Journal of toxicology and environmental health*, 37:139-148.
- Davis ME, Berndt WO (1992) Sex differences in monochloroacetate pretreatment effects on chloroform toxicity in rats. *Fundamental and applied toxicology*, 18:66-71.

- Deml E, Oesterle D (1985) Dose-dependent promoting activity of chloroform in rat liver foci bioassay. *Cancer letters*, 29:59-63.
- Deml E, Oesterle D (1987) Dose-response of promotion by polychlorinated biphenyls and chloroform in rat liver foci bioassay. *Archives of toxicology*, 60:209-211.
- den Hartog JC (1980, 1981) [*Analysis of gaseous organic components in the outdoor air.*] Rijswijk, TNO, Prins Maurits Laboratory (Reports PML-TNO Nos. 1980-182, 1981-149, 1981-155, 1981-158) (in Dutch).
- Entz RC, Thomas KW, Diachenko GW (1982) Residues of volatile halocarbons in foods using headspace gas chromatography. *Journal of agricultural and food chemistry*, 30:846-849.
- Environment Canada (1992) *Volatile organic compounds measurements in Canadian urban and rural areas: 1989-1991*. Ottawa, Ontario, Environment Canada, Technology Development Branch (Internal Report 92-75.16).
- Gocke E et al. (1981) Mutagenicity of cosmetics ingredients licensed by the European Communities. *Mutation research*, 90:91-109.
- Health Canada (1995) *A national survey of chlorination byproducts in Canadian drinking water*. Ottawa, Ontario, Health Canada, Environmental Health Directorate (95-EHD-197).
- Herren-Freund SL, Pereira MA (1986) Carcinogenicity of by-products of disinfection in mouse and rat liver. *Environmental health perspectives*, 69:59-65.
- Heywood R et al. (1979) Safety evaluation of toothpaste containing chloroform. III. Long-term study in beagle dogs. *Journal of environmental pathology and toxicology*, 2:835-851.
- IARC (1979) Chloroform. In: *Some halogenated hydrocarbons*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 401-427 (IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 20).
- ILSI (in preparation) *An evaluation of EPA's proposed guidelines for carcinogen risk assessment using chloroform and dichloroacetate as case studies: Report of an expert panel*. Washington, DC, International Life Sciences Institute, Health and Environmental Sciences Institute.
- ISO (1997) *Water quality - Determination of highly volatile halogenated hydrocarbons - Gaschromatographic methods*. Geneva, International Organization for Standardization (ISO10301:1997 (E)).
- Jo WK, Weisel CP, Liroy PJ (1990a) Routes of chloroform exposure and body burden from showering with chlorinated tap water. *Risk analysis*, 10:575-580.
- Jo WK, Weisel CP, Liroy PJ (1990b) Chloroform exposure and the health risk associated with multiple uses of chlorinated tap water. *Risk analysis*, 10:581-585.
- Jorgenson TA, Rushbrook CJ (1980) *Effects of chloroform in the drinking water of rats and mice. Ninety-day subacute toxicity study*. Washington, DC, US Environmental Protection Agency (EPA-600/1-80-030; NTIS PB80-219108).
- Jorgenson TA, Rushbrook CJ, Jones DC (1982) Dose-response study of chloroform carcinogenesis in the mouse and rat: status report. *Environmental health perspectives*, 46:141-149.
- Jorgenson TA et al. (1985) Carcinogenicity of chloroform in drinking water to male Osborne-Mendel rats and female B6C3F1 mice. *Fundamental and applied toxicology*, 5:760-769.
- Kerfoot HB (1987) Shallow-probe soil-gas sampling for indication of ground-water contamination by chloroform. *International journal of environmental analytical chemistry*, 30:167-181.

- King WD, Marrett LD (1996) Case-control study of bladder cancer and chlorination by-products in treated water. *Cancer causes and control*, 7:596-604.
- Kirkland DJ, Smith KL, van Abbé NJ (1981) Failure of chloroform to induce chromosome damage or sister-chromatid exchanges in cultured human lymphocytes and failure to induce reversion in *Escherichia coli*. *Food and cosmetics toxicology*, 19:651-656.
- Klaunig JE, Ruch RJ, Pereira MA (1986) Carcinogenicity of chlorinated methane and ethane compounds administered in drinking water to mice. *Environmental health perspectives*, 69:89-95.
- Krasner SW et al. (1989) The occurrence of disinfection by-products in U.S. drinking water. *Journal of the American Water Works Association*, 81:41-53.
- Lahl U et al. (1981a) Distribution and balance of volatile halogenated hydrocarbons in the water and air of covered swimming pools using chlorine for water disinfection. *Water research*, 15:803-814.
- Larson JL, Wolf DC, Butterworth BE (1993) Acute hepatotoxic and nephrotoxic effects of chloroform in male F-344 rats and female B6C3F1 mice. *Fundamental and applied toxicology*, 20:302-315.
- Larson JL, Wolf DC, Butterworth BE (1994a) Induced cytotoxicity and cell proliferation in the hepatocarcinogenicity of chloroform in female B6C3F1 mice: comparison of administration by gavage in corn oil vs *ad libitum* in drinking water. *Fundamental and applied toxicology*, 22:90-102.
- Larson JL, Wolf DC, Butterworth BE (1994b) Induced cytolethality and regenerative cell proliferation in the livers and kidneys of male B6C3F1 mice given chloroform by gavage. *Fundamental and applied toxicology*, 23(4):537-543.
- Larson JL et al. (1994c) The toxicity of 1-week exposures to inhaled chloroform in female B6C3F1 mice and male F-344 rats. *Fundamental and applied toxicology*, 22:431-446.
- Larson JL et al. (1995a) Toxicity and cell proliferation in the liver, kidneys and nasal passages of female F-344 rats, induced by chloroform administered by gavage. *Food and chemical toxicology*, 33(6):443-456.
- Larson JL, Wolf DC, Butterworth BE (1995b) Induced regenerative cell proliferation in livers and kidneys of male F-344 rats given chloroform in corn oil by gavage or *ad libitum* in drinking water. *Toxicology*, 95:73-86.
- Larson JL et al. (1996) A 90-day chloroform inhalation study in female and male B6C3F1 mice: implications for cancer risk assessment. *Fundamental and applied toxicology*, 30(1):118-137.
- Lawrence CE et al. (1984) Trihalomethanes in drinking water and human colorectal cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 72:563-568.
- Levesque B et al. (1994) Evaluation of dermal and respiratory chloroform exposure in humans. *Environmental health perspectives*, 102(12):1082-1087.
- Lipsky MM, Skinner M, O'Connell C (1993) Effects of chloroform and bromodichloromethane on DNA synthesis in male F344 rat kidney. *Environmental health perspectives*, 101 (Suppl. 5):249-252.
- Maxwell NI, Burmaster DE, Ozonoff D (1991) Trihalomethanes and maximum contaminant levels: the significance of inhalation, dermal exposures to chloroform in household water. *Regulatory toxicology and pharmacology*, 14:297-312.

- McGeehin MA et al. (1993) Case-control study of bladder cancer and water disinfection in Colorado. *American journal of epidemiology*, 138(7):492-501.
- Mery S et al. (1994) Nasal toxicity of chloroform in male F-344 rats and female B6C3F1 mice following a 1-week inhalation exposure. *Toxicology and applied pharmacology*, 125:214-227.
- Munson AE et al. (1982) Toxicology of organic drinking water contaminants: trichloromethane, bromodichloromethane, dibromochloromethane and tribromomethane. *Environmental health perspectives*, 46:117-126.
- NCI (1976a) *Carcinogenesis bioassay of chloroform*. Bethesda, MD, National Cancer Institute (NTIS PB-264018/AS).
- NCI (1976b) *Report on carcinogenesis bioassay of chloroform*. Bethesda, MD, National Cancer Institute (NTIS PB-264-018).
- Oliver BG (1983) Dihaloacetonitriles in drinking water. Algae and fulvic acid as precursors. *Environmental science and technology*, 17:80-83.
- Otson R, Fellin P, Whitmore R (1992) *A national pilot study of airborne VOCs in residences - design and progress*. Presented at the 1992 US Environmental Protection Agency/Air & Waste Water Management Association Symposium on Measurement of Toxic and Related Air Pollutants, Durham, NC, 4-8 May. Pittsburg, PA, Air & Waste Water Management Association.
- Palmer AK et al. (1979) Safety evaluation of toothpaste containing chloroform. II. Long term studies in rats. *Journal of environmental pathology and toxicology*, 2:821-833.
- Pereira MA (1994) Route of administration determines whether chloroform enhances or inhibits cell proliferation in the liver of B6C3F1 mice. *Fundamental and applied toxicology*, 23(1):87-92.
- Pereira MA, Knutsen GL, Herren-Freund SL (1985) Effect of subsequent treatment of chloroform or phenobarbital on the incidence of liver and lung tumors, initiated by ethylnitrosourea in 15 day old mice. *Carcinogenesis*, 6:203-207.
- Reddy TV et al. (1992) Chloroform inhibits the development of diethylnitrosamine-initiated, phenobarbital-promoted gamma-glutamyltranspeptidase and placental form glutathione Stransferase positive foci in rat liver. *Carcinogenesis*, 13:1325-1330.
- Reif JS et al. (1996) Reproductive and developmental effects of disinfection by-products in drinking water. *Environmental health perspectives*, 104:1056-1061.
- Reuber MD (1979) Carcinogenicity of chloroform. *Environmental health perspectives*, 31:171-182.
- Roe FJC et al. (1979) Safety evaluation of toothpaste containing chloroform. 1. Long-term studies in mice. *Journal of environmental pathology and toxicology*, 2:799-819.
- Ruddick JV et al. (1983) A teratological assessment of four trihalomethanes in the rat. *Journal of environmental science and health*, B18:333-349.
- Salamone MF, Heddle JA, Katz M (1981) Mutagenic activity of 41 compounds in the *in vivo* micronucleus assay. In: de Serres FJ, Ashby J, eds. *Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative study*. Amsterdam, Elsevier North/Holland, pp. 686-697 (Progress in Mutation Research, Vol. 1).
- San Augustin J, Lim-Sylianco CY (1978) Mutagenic and clastogenic effects of chloroform. *Bulletin of the Philippine Biochemical Society*, 1:17-23.
- Sturrock J (1977) Lack of mutagenic effect of halothane or chloroform on cultured cells using the

azaguanine test system. *British journal of anaesthesia*, 49:207-210.

Templin MV et al. (1996a) Chloroform-induced cytotoxicity and regenerative cell proliferation in the kidneys and liver of BDF1 mice [abstract]. *The toxicologist*, 30 (1 part 2):134.

Templin MV et al. (1996b) Comparison of chloroform-induced toxicity in the kidneys, liver, and nasal passages of male Osborne-Mendel and F-344 rats. *Cancer letters*, 104:71-78.

Templin MV et al. (1996c) A 90-day chloroform inhalation study in F-344 rats: profile of toxicity and relevance to cancer studies. *Fundamental and applied toxicology*, 32:109-125.

Thompson DJ, Warner SD, Robinson VB (1974) Teratology studies on orally administered chloroform in the rat and rabbit. *Toxicology and applied pharmacology*, 29:348-357.

Toxicology and Environmental Health Institute of Munich Technical University (1992) [*Recommendations on chloroform emission data. BUA plenary session in Merseburg, 24-25 August 1992.*] Berlin, Federal Office of the Environment (BUA) (in German).

Tsuchimoto T, Matter BE (1981) Activity of coded compounds in the micronucleus test. In: de Serres FJ, Ashby J, eds. *Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative study*. Amsterdam, Elsevier North/Holland, pp. 705-711 (Progress in Mutation Research, Vol. 1).

Ullrich D (1982) [Organic halogen compounds in the air of some Berlin indoor swimming pools.] *WoBoLu-Berlin*, 1:50-52 (in German).

US EPA (1992) *Disinfection by-products field study data base*. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Ground Water and Drinking Water, Technical Support Division.

Versteegh et al. (1996) *The quality of drinking water in the Netherlands in 1994*. Nieuwegein, KIWA (Report 1996/105, VROM 8323/133).

Wallace LA (1987) *The total exposure assessment methodology (TEAM) study: Summary and analysis. Vol. I*. US Environmental Protection Agency (EPA/600/6-87/002a).

Wallace LA et al. (1984) Personal exposure to volatile organic compounds. I. Direct measurements in breathing-zone air, drinking water, food and exhaled breath. *Environmental research*, 35:293-319.

Wecher RA, Scher S (1982) Bioassay procedures for identifying genotoxic agents using light emitting bacteria as indicator organisms. In: Seno M, Pazzagli M, eds. *Luminescent assays: perspectives in endocrinology and clinical chemistry*. New York, NY, Raven Press Ltd., pp. 109-113.

WHO (1994a) *Chloroform*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 163).

WHO (1994b) *Assessing human health risks of chemicals: derivation of guidance values for health-based exposure limits*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 170).

Williams DT et al. (1980) Trihalomethane levels in Canadian drinking water. *Environmental science research*, 16:503-512.

Young TB et al. (1990) Case-control study of colon cancer and volatile organics in Wisconsin municipal groundwater supplies. In: Jolley RL et al., eds. *Water chlorination: Chemistry, environmental impact and health effects*. Vol. 6. Chelsea, MI, Lewis Publishers, Inc., p. 373.

- E216-64 Brennan RJ & Schiestl RH (1998) Chloroform and carbon tetrachloride induce intra-chromosomal recombination and oxidative free radicals in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat Res*, 397(2): 271-278.
- E216-68 Brown-Woodman PD, Hayes LC, Huq F, Herlihy C, Picker K, & Webster WS (1998) In vitro assessment of the effect of halogenated hydrocarbons: Chloroform, dichloromethane, and dibromoethane on embryonic development of the rat. *Teratology*, 57(6): 321-333.
- E216-89 Butterworth BE, Templin MV, Constan AA, Sprankle CS, Wong BA, Pluta LJ, Everitt JI, & Recio L (1998) Long-term mutagenicity studies with chloroform and dimethylnitrosamine in female *lacI* transgenic B6C3F1 mice. *Environ Mol Mutagen*, 31(3): 248-256.
- E216-184 Doyle TJ, Zheng W, Cerhan JR, Hong CP, Sellars TA, Kushi LH, & Folsom AR (1997) The association of drinking water source and chlorination by-products with cancer incidence among postmenopausal women in Iowa: a prospective cohort study. *Am J Public Health*, 87(7): 1168-1176.
- E216-225 Gemma S, Faccioli S, Chieco P, Sbraccia M, Testai E, & Vitozzi L (1996) In vivo CHCl_3 bioactivation, toxicokinetics, toxicity, and induced compensatory cell proliferation in B6C3F1 male mice. *Toxicol Appl Pharmacol*, 141: 394-402.
- E216-260 Harada K, Ichiyama T, Ikeda H, Ishihara T, & Yoshida K (1997) An autopsy case of acute chloroform intoxication after intermittent inhalation for years. *Nippon Hoigaku Zasshi*, 51(4): 319-323.
- E216-325 Jamison KC, Larson JL, Butterworth BE, Harden R, Skinner BL, & Wolf DC (1996) A non-bile duct origin for intestinal crypt-like ducts with periductular fibrosis induced in livers of F344 rats by chloroform inhalation. *Carcinogenesis*, 17: 675-682.
- E216-345 Keegan TE, Simmons JE, & Pegram RA (1998) NOAEL and LOAEL determinations of acute hepatotoxicity for chloroform and bromodichloromethane delivered in an aqueous vehicle to F344 rats. *J Toxicol Environ Health*, 55(1): 65-75.
- E216-350 King WD & Marrett LD (1996) Case-control study of bladder cancer and chlorination by-products in treated water. *Cancer Causes Control*, 7(6): 596-604.
- E216-374 Kramer MD, Lynch CF, Isacson P, & Hanson JW (1992) The association of waterborne chloroform with intrauterine growth retardation. *Epidemiology*, 3: 407-413.
- E216-410 Larson JL, Wolf DC, & Butterworth BE (1994a) Induced cytotoxicity and regenerative cell proliferation in the livers and kidneys of male B6C3F1 mice given chloroform by gavage. *Fundam Appl Toxicol*, 23: 537-543.
- E216-411 Larson JL, Wolf DC, & Butterworth BE (1994b) Induced cytotoxicity and cell proliferation in the hepatocarcinogenicity of chloroform in female B6C3F1 mice: Comparison of administration by gavage in corn oil vs. ad libitum in drinking water. *Fundam Appl Toxicol*, 22(1): 90-102.
- E216-412 Larson JL, Wolf DC, & Butterworth BE (1995a) Induced regenerative cell proliferation in livers and kidneys of male F-344 rats given chloroform in corn oil by gavage or ad libitum in drinking water. *Toxicology*, 95: 73-86.
- E216-413 Larson JL, Wolf DC, Mery S, Morgan KT, & Butterworth BE (1995b) Toxicity and cell proliferation in the liver, kidneys, and nasal passages of female F-344 rats induced by chloroform administered by gavage. *Food Chem Toxicol*, 33: 443-456.
- E216-414 Larson JL, Templin MV, Wolf DC, Jamison KC, Leininger JR, Mery S, Morgan KT, Wong BA, Conolly RB, & Butterworth BE (1996) A 90-day chloroform inhalation study in female

and male B6C3F1 mice: implications for cancer risk assessment. *Fundam Appl Toxicol*, 30: 118-137.

E216-417 Lawrence CE, Taylor PR, Trock BJ, & Reilly AA (1984) Trihalomethanes in drinking water and human colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*, 72: 563-568.

E216-420 Le Curieux F, Gauthier L, Erb F, & Marzin D (1995) The use of the SOS chromotest, the Ames-fluctuation test and the newt micronucleus test to study the genotoxicity of four trihalomethanes. *Mutagenesis*, 10: 333-341.

E216-515 Muller SP, Wolna P, Wunscher U, & Pankow D (1997) Cardiotoxicity of chlorodibromomethane and trichloromethane in rats and isolated rat cardiac myocytes. *Arch Toxicol*, 71(12): 766-777.

E216-562 Pegram RA, Andersen ME, Warren SH, Ross TM, & Claxton LD (1997) Glutathione S-transferase-mediated mutagenicity of trihalomethanes in *Salmonella typhimurium*: contrasting results with bromodichloromethane and chloroform. *Toxicol Appl Pharmacol*, 144: 183-188.

E216-567 Pereira MA & Grothaus M (1997) Chloroform in drinking water prevents hepatic cell proliferation induced by chloroform administered by gavage in corn oil to mice. *Fundam Appl Toxicol*, 37(1): 82-87.

E216-586 Potter CL, Chang LW, DeAngelo AB, & Daniel FB (1996) Effects of four trihalomethanes on DNA strand breaks, renal hyaline droplet formation and serum testosterone in male F344 rats. *Cancer Lett*, 106(2): 235-242.

E216-591 Raymond P & Plaa GL (1997) Effect of dosing vehicle on the hepatotoxicity of carbon tetrachloride and nephrotoxicity of chloroform in rats. *J Toxicol Environ Health*, 51(5): 463-476.

E216-722 Templin MV, Jamison KC, Sprankle CS, Wolf DC, Wong BA, & Butterworth BE (1996b) Chloroform-induced cytotoxicity and regenerative cell proliferation in the kidneys and liver of BDF1 mice. *Cancer Lett*, 108: 225-231.

E216-723 Templin MV, Larson JL, Butterworth BE, Jamison KC, Leininger JR, Mery S, Morgan KT, Wong BA, & Wolf DC (1996c) A 90-day chloroform inhalation study in F-344 rats: profile of toxicity and relevance to cancer studies. *Fundam Appl Toxicol*, 32: 109-125.

E216-724 Templin MV, Constan AA, Wolf DC, Wong BA, & Butterworth BE (1998) Patterns of chloroform-induced regenerative cell proliferation in BDF1 mice correlate with organ specificity and dose-response of tumor formation. *Carcinogenesis*, 19(1): 187-193.

ジブロモクロロメタン

1. 物質特定情報

名称：ジブロモクロロメタン

CAS No. : 124-48-1

分子式：CHBr₂Cl

分子量：

備考：

2. 物理化学的性状

物理的性状：－

沸点（℃）：119

融点（℃）：－

密度（g/cm³（20℃））：2.38

水溶解度（mg/l（30℃））：1050

水オクタノール分配係数（log Pow）：2.08

蒸気圧（kPa（20℃））：2.0

（WHO 第2版）

3. 主たる用途・使用実績

用途：浄水過程で、水中のフミン質等の有機物質と消毒剤の塩素が反応して生成されるトリハロメタンの構成物質であり、その生成量は原水中の臭素イオン濃度により大きく変化する。

（H4 専門委員会報告）

4. 現行規制等

法令の規制値等

水質基準値（mg/l）：0.1

環境基準値（mg/l）：なし

要監視項目 (mg/l) : なし

その他基準 : 薬品基準×、資機材基準×、給水装置基準×、労働安全衛生法×

諸外国等の水質基準値又はガイドライン値

WHO (mg/l) : 0.1 (第2版及び第3版ドラフト)

EU (mg/l) : (総トリハロメタンとして規制)

USEPA (mg/l) : (総トリハロメタンとして規制)

5. 水道水(原水・浄水)での検出状況等

○水道統計 平成12年度

	測定地点数	基準値 (0.1 mg/l) に対して										
		10%以下	10%超過 20%以下	20%超過 30%以下	30%超過 40%以下	40%超過 50%以下	50%超過 60%以下	60%超過 70%以下	70%超過 80%以下	80%超過 90%以下	90%超過 100%以下	100%超過
原水												
表流水												
ダム・湖沼水												
地下水												
その他												
浄水	5,509	5,193	271	37	2	1	5	0	0	0	0	0
表流水	1,000	938	55	3	0	1	3	0	0	0	0	0
ダム・湖沼水	299	271	23	5	0	0	0	0	0	0	0	0
地下水	3,043	2,931	94	17	1	0	0	0	0	0	0	0
その他	1,167	1,053	99	12	1	0	2	0	0	0	0	0

(基準値の超過状況)

	合計	6年度	7年度	8年度	9年度	10年度	11年度	12年度
原水	/	/	/	/	/	/	/	/
浄水	0 / 38,390	0 / 5,158	0 / 5,419	0 / 5,389	0 / 5,610	0 / 5,601	0 / 5,704	0 / 5,509

注) 合計の欄の測定地点数は7年間の延べ地点数である。

6. 測定手法

PT-GC-MS 法、HS-GC-MS 法により測定できる。

PT-GC-MS 法、HS-GC-MS 法による定量下限 (CV20%) は、0.1 µg/L である。

7. 毒性評価

7.1 体内動態及び代謝

(トリハロメタン類として)

信頼性の高い研究によると、クロロホルムは肺を介して速やかに、かつ広範囲に吸収されるが、全ての消化管からの吸収はトリハロメタン類で高い (Fry et al. 1972^{W2-39}, Lehman & Hasegawa 1910^{W2-40}, Brown et al. 1974^{W2-41}, Mink et al. 1986^{W2-42})。これは体脂肪、肝臓、腎臓などの脂質含有量の多い組織への高い蓄積性と強い脂溶性によるものである (Brown et al. 1974^{W2-41}, Mink et al. 1986^{W2-42})。

ラットの場合、トリハロメタン類は肝臓のシトクローム P-450 薬物相互作用酸化酵素によってトリハロメタノール類に酸化され、さらに分解により非常に反応性の高いジハロカルボニル類が産生される (Ahmed et al. 1977^{W2-43}, Gopinath & Ford 1975^{W2-44})。種によって代謝能が異なり、マウスのほうがラットより高い (Fry et al. 1972^{W2-39}, Mink et al. 1986^{W2-42})。嫌気状態ではクロロホルムはシトクローム P-450 によって還元されジクロロメチルラジカルになる (Wolf et al. 1977^{W2-45})。トリハロメタン類の反応性の高い代謝産物が毒性や発ガン性に影響する可能性があるため (US EPA 1985^{W2-14}) ので、実験動物での毒性や発ガン性データをヒトに外挿する際には代謝パターンの種間の違いを考慮すべきである (Reitz et al. 1978^{W2-46})。

未変化体と二酸化炭素の排泄はまず呼吸により大気中へ放出され、ごく少量が尿中に排泄される (Fry et al. 1972^{W2-39}, Brown et al. 1974^{W2-42})。

7.2 ヒトへの影響

ヒトへの暴露の臨床ケースの報告はない (IPCS 2000^{E216})。

7.3 実験動物及び *in vitro* 試験系での影響

(1) 急性毒性試験

ジブロモクロロメタンの急性の経口 LD₅₀ は、ICR Swiss マウスの雄では 800 mg/kg 及び雌では 1200 mg/kg であるとの報告がある (Bowman et al. 1978^{E216})。一方、Sprague-Dawley ラットでの LD₅₀ は、雄で 1186 mg/kg 及び雌で 848 mg/kg との報告もある (Chu et al. 1980^{E216})。500 mg/kg をマウスに投与すると、運動失調、知音性及び感覚消失が認められた (Bowman et al. 1978^{E216})。Hewitt らは、雄の Sprague-Dawley ラットへ溶媒にコーン油を用

いて経口投与した場合の致死量は 2450 mg/kg 以上であると見出した (Hewitt et al. 1983^{E216})。致死量未満の投与群では肝及び腎毒性を示す臨床的变化は認められなかった。

Kroll らは、3 mmol/kg の単回静脈内投与により、ジブロモクロロメタンが腎毒性を亢進することを見出した (Kroll et al. 1994a^{E216}, 1994b^{E216})。指標としては、BUN の上昇、糸球体濾過率、腎濃縮能及び近位尿細管の低下及びの分泌及び再吸収障害である。

(2) 短期毒性試験

雌雄の CD-1 マウスを用いて、溶媒に水溶性溶媒を用いた 14 日間の経口投与試験では、最高用量投与群である 250 mg/kg/day 投与群で両性に肝毒性が認められた (Munson et al. 1982)。125 及び 250 mg/kg/day 投与群で両性に免疫系機能の低下が認められたが、50 mg/kg/day 投与群では影響は認められなかった。溶媒にコーン油を用いて、雄の CD-1 マウスへの 14 日間の経口投与試験では、溶媒に水溶性溶媒を用いた場合、より低い用量群 (147 mg/kg/day) で肝及び腎毒性が認められた (Condie et al. 1983^{E216}, Munson et al. 1982^{E216})。他の 14 日間の溶媒にコーン油を用いた試験では、B6C3F₁ マウスへの 500 mg/kg/day 投与及び F344/N ラットへの 500 及び 1000 mg/kg/day 投与で致死的であった (NTP 1985^{E216})。マイクロカプセル封入したジブロモクロロメタンを Wistar ラットへの 1 か月の混餌投与試験では、肝細胞空胞化が認められたことより LOAEL は 56 mg/kg/day であり NOAEL は 18 mg/kg/day であった (Aida et al. 1992a^{E216})。

ジブロモクロロメタンの心毒性は、雄の Wistar ラットを用いて 0.4 mmol/kg/day の投与量で 4 週間の短期暴露により報告されている。房室伝導時間の延長だけでなく不整脈惹起性及び陰性変時及び変伝導作用が認められた。分離した心筋細胞でもカルシウムイオンの力学的な作用を阻害する。

溶媒にコーン油を用いた 13 週間の経口投与試験は、NTP により F344/N ラット及び B6C3F₁ マウス (雌雄各群 10 匹) を用いて、投与量として 0、15、30、60、125 又は 250 mg/kg/day (週 5 日投与) で実施された (NTP 1985^{E216})。最高用量投与群ではラットの 90%が死亡し、腎臓、肝臓及び唾液腺の重篤な変性及び壊死が認められた。ラットの雄では 60 mg/kg/day 以上投与群で、脂肪変性による肝細胞の空胞化が認められた。マウスでは、ジブロモクロ

ロメタンに起因した変化は 125 mg/kg/day 以下投与群で認められなかった。最高用量投与群では、脂肪肝及び腎毒性が雄で認められ、雌では認められなかった。本試験から NOAEL は 30 mg/kg/day であると導かれる。

Sprague-Dawley ラットを用いて、溶媒にコーン油を用い投与量として 0、50、100 又は 200 mg/kg/day での 90 日間の経口投与試験が実施された (Daniel et al. 1990b^{E216})。体重の増加抑制が最高用量投与群で、雄は対照群の 50%以下に雌は同じく 70%以下に有意に低下した。肝障害としては、雄の中及び高用量投与群で ALAT の上昇が、雄の全用量投与群及び雌の高用量投与群で肝小葉中心性細胞の脂質症 (空胞化) が、雌雄の最高用量投与群で肝小葉中心性細胞の壊死が認められた。腎臓の尿細管細胞の退行が全高用量投与群で認められ、それ程ではないが雄の 100 mg/kg/day 投与群及び雌の 50 及び 100 mg/kg/day 投与群でも認められた。

(3) 長期毒性試験

溶媒にコーン油を用いた 102 週間の経口投与試験は、NTP により F344/N ラットを用いて、投与量として 0、40 又は 80 mg/kg/day (週 5 日間投与) で実施された (NTP 1985^{E216})。同様に、B6C3F₁ マウスを用いて、投与量として 0、50 又は 100 mg/kg/day で実施された (NTP 1985^{E216})。脂肪の蓄積、細胞質変性及び好塩基性染色の変化を含む肝臓病変が、雌雄のラットの両用量投与群で認められた。本試験での雄のマウスの低用量投与群はアクシデント (過誤投与) により評価不可となった。雄のマウスの高用量投与で被検物質に起因する肝細胞巨大化及び壊死細胞巣が、雌のマウスでは肝石灰沈着 (高用量投群) 及び脂肪変性 (両投与群) が認められた。腎毒性 (ネフローゼ) も、雄のマウス及び雌のラットで認められた。

マイクロカプセル封入したジブロモクロロメタンを混餌投与した影響は Wistar SPF ラット (雌雄各 40 匹) に 2 年間、0.022%、0.088%、0.35%濃度 (雄には 10、39、210 mg/kg/day、雌には 17、66、350 mg/kg/day) で混餌投与して評価した。最高用量投与群では、体重の減少、血清トリグリセリド、非エステル脂肪酸、グルコース、コリンエステラーゼ値の低下が認められ、 γ -グルタミルトランスぺプチターゼ (γ -GTP) 値の上昇、肝臓表面の黄色化及び粗面化が認められた。中用量投与にも軽度ではあるが同様の変化が認められた。体

重の減少と血清中酵素の変化に基づき、著者らは雄と雌のラットの NOAEL をそれぞれ、10 及び 17 mg/kg/day と考えた (Tobe et al. 1982^{W2-51})。

Fischer 344/N ラット (雌雄各群 50 匹) にジブロモクロロメタン (溶媒にコーン油) を強制経口により 0、40、80 mg/kg/day の投与量で 1 週間に 5 日ずつ 104 週にわたり投与した。また B6C3F₁ マウス (雌雄各群 50 匹) に強制経口により、0、50、100 mg/kg の投与量で 105 週にわたり投与した。ラットと雌のマウスの生存率は全群で同等であった。しかし、高用量投与量群の雄のマウスでは生存率は低下した。58 週目に過剰量の誤投与により低用量投与群の雄のマウスが 35 匹死亡したため、この群のそれ以上の評価できなかった。高用量投与群の雄のラット及び高用量投与群の雌雄のマウスの平均体重は、対照群よりも低値であった。肝臓での脂肪変性の発生率の増加は、雌雄のラット及び雌のマウスで両投与群共に認められた。雄のマウスの高用量群において肝臓への影響が認められた。ネフローゼの増加が雌のラット及び雄のマウスで認められたが、雄のラット及び雌のマウスには認められなかった。甲状腺の小胞状細胞の過形成発生率が、雌のマウスで増加したが、雄のマウスでは増加しなかった (NTP 1985 (TR282)^{W2-57})。WHO は、肝障害のデータから、マウスとラットの NOAEL はそれぞれ 50、40 mg/kg/day と判断した。

(4) 生殖・発生毒性試験

Borzelleca と Carchman により、2 世代の生殖毒性試験が ICR Swiss マウスを用いて実施された (Borzelleca & Carchman 1982^{E216})。9 週齢の雌雄マウスに 0、0.1、1.0 又は 4.0 mg/mL (0、17、171 又は 685 mg/kg/day) の飲水投与で実施された。F₁ 世代への受胎率及び妊娠係数は高用量投与群で低下した。F₂ 世代で受胎率のみ減少した (高用量投与群)。両世代の中及び高用量投与群で、同腹子数及び生死係数は減少した。他の影響として、授乳係数の低下及び出生児体重の減少が認められた。F₁ 又は F₂ 世代では、優性致死性及び催奇形性の影響は認められなかった。

数世代の生殖の試験では、10 匹の雄の ICR マウスと 30 匹の雌の ICR マウスにジブロモクロロメタンを 0、0.1、1.0、4.0 g/L (0、17、171、685 mg/kg/day) の投与量で溶媒に乳化剤を用いて 35 日間の飲水投与した後、交配させた。結果として離乳後 2 週間で再交配が起こった。F₁ 世代マウスには投与液を離乳後 11 週間にわたり飲水投与後交配させた。再交配は 2 週間で起こった。17 mg/kg/day 投与群では、F_{2b} 世代の新生児の体重には軽度の低値

が認められた。171 mg/kg/day 投与群では、雌の体重の有意な減少と、F₀ 世代と F_{1b} 世代の肝臓の病理組織学的変化増加した。その変化は、脂肪蓄積から肝表面の明らかな固まりまで非常に多様であった。全世代で認められていないが、同腹子数、生存児数、出生後の体重、哺育率などの有意な減少があった。685 mg/kg/day 投与群での影響も同様であったが、さらに重篤であった。体重の増加は、685 mg/kg/day 投与群で両性及び 171 mg/kg/day 投与群の雌で有意に減少した。それらの中では、形態学的変化を伴った肝臓の肥大も認められた。さらに、妊娠期間、繁殖率、F₁ 世代の生存率が有意に減少した。母獣毒性と胎児毒性から、NOAEL は 17 mg/kg/day と同定された (Borzelleca & Carchman 1982^{W2-58})。

Ruddick らにより発生毒性試験(0、50、100 又は 200 mg/kg/day ; 経口投与) が実施され、母獣の体重増加抑制が認められたが、胎児の先天異常は認められなかった (Ruddick et al. 1983^{E216})。

(5) 遺伝毒性試験

in vitro 試験に基づく、トリハロメタンを臭素置換の程度に伴い変異原性が増加する。ジブロモクロロメタンは、被検物質の揮発の問題を解決した密封系の試験では殆どが陽性である (IARC 1991 1999, Pegram et al. 1997^{E216})。グルタチオン S トランスアミナーゼ (GST) をトランスフェクト (核酸導入) したネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*) TA1535 株を用いて試験では、ジブロモクロロメタンはトリハロメタンの中で最も変異原性活性が高かった。揮発暴露 (ジブロモクロロメタンは 3400 mg/m³、ブロモジクロロメタンは 2680 mg/m³ (400 ppm)) で、ジブロモクロロメタンはブロモジクロロメタンの 10 倍異常の変異体を誘発した (Pegram et al. 1996^{E216}, DeMarini et al. 1997^{E216})。ジブロモクロロメタンは真核生物系の *in vitro* 遺伝毒性試験でも陽性が支配的であるが、代謝活性化存在下及び非存在下での反応には整合性がより少ない (Loveday et al. 1990^{E216}, IARC 1991^{E216}, 1999^{E216}, McGregor et al. 1991^{E216}, Fujie et al. 1993^{E216})。

in vivo 試験では更に曖昧な結果である。ジブロモクロロメタンは姉妹染色分体交換試験、マウスの骨髄を用いた染色体異常試験及びイモリを用いた小核試験では陽性である (Morimoto & Koizumi 1983^{E216}, Fujie et al. 1990^{E216}, Le Curieux et al. 1995^{E216})。しかし、ラットの肝臓での小核試験及び不定期 DNA 合成 (UDS) 試験では陰性である (Ishidate et al. 1982

^{E216}, Hayashi et al. 1988^{E216}, Stocker et al. 1997^{E216})。Potter らは、雄の F344 ラットを用いて 1.5 mmol/kg/day の投与量の 7 日間投与で腎臓の DNA 鎖を切断を誘発しないことを報告した (Potter et al. 1996^{E216})。

表 臭素化トリハロメタンの *in vivo* 変異原性試験結果

エント・ポイント	評価系	用量 ^a	結果	参考文献
姉妹染色分体交換試験	雄性 CR/SJ マウス、経口投与、4 日間	50 mg/kg/day プロモジクロロメタン	陽性	Morimoto & Koizumi (1983)
姉妹染色分体交換試験	雄性 CR/SJ マウス、経口投与、4 日間	25 mg/kg/day ジブロモクロロメタン	陽性	Morimoto & Koizumi (1983)
姉妹染色分体交換試験	雄性 CR/SJ マウス、経口投与、4 日間	25 mg/kg/day プロモホルム	陽性	Morimoto & Koizumi (1983)
姉妹染色分体交換試験	B6C3F ₁ マウス、腹腔内投与	200 mg/kg プロモホルム	陽性	NTP (1989a)
小核試験	ddY マウス、MS マウス、Wistar ラット、腹腔内投与、コーン油溶媒	500 mg/kg/day プロモジクロロメタン	陰性	Ishidate et al. (1982)
小核試験	ddY マウス、MS マウス、Wistar ラット、腹腔内投与、コーン油溶媒	500 mg/kg/day ジブロモクロロメタン	陰性	Ishidate et al. (1982)
小核試験	ddY マウス、MS マウス、Wistar ラット、腹腔内投与、コーン油溶媒	500 mg/kg/day プロモホルム	陰性	Ishidate et al. (1982)
小核試験	ddY マウス、単回腹腔内投与、コーン油溶媒	500 mg/kg プロモジクロロメタン	陰性	Hayashi et al. (1988)
小核試験	ddY マウス、単回腹腔内投与、コーン油溶媒	1000 mg/kg ジブロモクロロメタン	陰性	Hayashi et al. (1988)
小核試験	ddY マウス、単回腹腔内投与、コーン油溶媒	1400 mg/kg プロモホルム	陰性	Hayashi et al. (1988)
染色体異常試験	Long-Evans ラット、骨髄、単回腹腔内投与	16.4 mg/kg プロモジクロロメタン	陽性	Fujie et al. (1990)
染色体異常試験	Long-Evans ラット、骨髄、単回腹腔内投与	20.8 mg/kg ジブロモクロロメタン	陽性	Fujie et al. (1990)
染色体異常試験	Long-Evans ラット、骨髄、単回腹腔内投与	25.3 mg/kg プロモホルム	陽性	Fujie et al. (1990)
染色体異常試験	Long-Evans ラット、骨髄	253 mg/kg/day プロモホルム	陽性	Fujie et al. (1990)
不定期 DNA 合成試験	ラット、肝臓、経口投与	450 mg/kg/day プロモジクロロメタン	陰性	Stocker et al. (1997)
不定期 DNA 合成試験	ラット、肝臓、経口投与	2000 mg/kg/day ジブロモクロロメタン	陰性	Stocker et al. (1997)
不定期 DNA 合成試験	ラット、肝臓、経口投与	1080 mg/kg/day プロモホルム	陰性	Stocker et al. (1997)
小核試験	マウス、骨髄、単回経口投与	1000 mg/kg プロモホルム	陰性	Stocker et al. (1997)
DNA 鎖切断試験	雄性 F344 ラット、腎臓、経口投与、7 日間	1.5 mmol/kg/day プロモジクロロメタン	陰性	Potter et al. (1996)
DNA 鎖切断試験	雄性 F344 ラット、腎臓、経口投与、7 日間	1.5 mmol/kg/day ジブロモクロロメタン	陰性	Potter et al. (1996)
DNA 鎖切断試験	雄性 F344 ラット、腎臓、経口投与、7 日間	1.5 mmol/kg/day プロモホルム	陰性	Potter et al. (1996)
伴性劣性試験	ショウジョウバエの変異	1000 ppm 溶液	陽性	NTP (1989a)

a 表の用量は影響が認められた最低用量、陰性の場合は最高用量

(6) 発がん性試験

NTP の 104 週間の試験 (F344 ラット、雌雄各群 50 匹、1 週間に 5 日投与) が溶媒にコーン油を用いて実施された (NTP 1985^{E216})。投与量は 0、40 又は 80 mg/kg/day で実施され

た。雌の B6C3F₁ マウスでは、肝細胞腺腫、肝細胞腺腫または癌、の発生頻度は高用量群 (100 mg/kg/day) で有意に増加した。雄の同用量投与群のマウスで、肝細胞癌の発生頻度が有意に増加した。低用量群 (50 mg/kg/day) の雄のマウスは過投与による不慮の事態により途中で評価から外した。NTP は、ジブロモクロロメタンの癌原性は雄のマウスでは曖昧であり、雌のマウスでは幾つかの証拠が認められたと判断した。

ジブロモクロロメタンを F344/N ラットと B6C3F₁ マウス (雌雄各群 50 匹) にコーン油を溶媒として強制経口投与した。投与量は、ラットには 0、40、80 mg/kg/day で、マウスには 0、50、100 mg/kg/day で 1 週間に 5 日ずつ 104 週から 105 週にわたり投与した。雄のマウスの 50 mg/kg/day 投与群では、過剰量の誤投与により 50 匹のうち 35 匹が死亡したため、この群は発がん性試験には使用不可となった。雌のマウスの 100 mg/kg/day 投与群ではジブロモクロロメタンは肝細胞の腺腫の発生率と肝細胞の腺腫とガン腫の併発の発生率を有意に増加させた。雄のマウスの 100 mg/kg/day 投与群では肝細胞の癌腫の発生率が有意に増加し、肝細胞の腺腫とガン腫の併発の発生率は生涯試験では限りなく有意であり、がん発生率試験では有意ではなかった。ラットでは、ジブロモクロロメタンによる腫瘍の発生率は増加しなかった。著者は、本研究条件下では、ラットでは雄、雌とも発がん性に全く影響はなかったが、雄のマウスの発がん性は「不確か」であり雌のマウスの発がん性は「ある程度の癌原性がある」と結論付けられた (NTP 1985 (TR282)^{W2-57})。

(7) 神経毒性試験

Balster と Borzelleca により雄の ICR マウスを用いた行動学的試験が実施され、100 mg/kg/day までの 60 日間の投与では影響は認められなかった (Balster & Borzelleca 1982^{E216})。400 mg/kg/day の 60 日間の投与では、オペラント行動試験で反応率の低下が認められた。Korz 及び Gattermann は、ジブロモクロロメタンによる行動学的変化を雄のゴールデンハムスターを用いた 5 mg/kg/day の 14 日間投与及び 50 mg/kg/day の急性単回投与により検討した (Korz & Gattermann 1997^{E216})。低用量では、亜慢性投与で溶媒対照群と比較して 14 日目に社会への直面 (social confrontation) における積極的な行動が低下した。急性投与では、3～6 日目に自発運動増加及び 6～9 日目のホイール回転運動の低下が認められたが、9 日目には影響は認められなかった。

8. 国際機関等の評価

8.1 IARC

IARC は、ジブロモクロロメタンの発癌性は動物実験では限定的な証拠があるがヒトへの癌原性は十分な証拠はないと結論付けている。このことから、グループ 3（ヒトに対する発癌性について分類できない）に分類している（IARC 1991, 1999）。

8.2 JECFA

評価書なし

8.3 WHO 飲料水質ガイドライン（WHO 1996）

NTP の試験では、ジブロモクロロメタンは雌のマウスで肝臓の腫瘍を誘発し、雄のマウスでは肝臓の腫瘍を誘発する可能性があるが、ラットでは誘発しない。ジブロモクロロメタンの遺伝毒性試験結果は多く存在するが、結論を出すには至っていない IARC では、ジブロモクロロメタンはグループ 3 に分類されている。

TDI は、適切に実行・実証されたラットでの 90 日間の研究での肝臓の病理組織学的変化のない NOAEL 30 mg/kg/day に基づき算出された（NTP 1985 (TR282) ^{W2-57}）。この NOAEL は長期毒性試験の結果でも確認されている。TDI は 1 週間に 5 日間の投与であることを補正し、不確実係数に 1000 を用いると 21.4 μ g/kg と算出される（100 は個体間と種間の差異による不確実係数、10 は短期間の研究であることの不確実係数）。潜在的発がん性による付加的な不確実係数は、コーン油を溶媒としたために生じたマウスの肝臓の腫瘍が疑わしいこと、遺伝毒性の証拠が確実ではないことから適用されなかった。

〔参考〕飲料水への TDI の 20%の摂取量の割り当てにより、ガイドライン値は 100 μ g/L と設定された（端数処理値）。

8.4 米国 EPA（IRIS）（U.S. EPA 1991, 1992）

・経口 RfD

影響 (Critical Effect)	用量*	不確実係数 (UF)	修正係 数 (MF)	参照用量 (RfD)
肝障害 ラットの経口亜慢 性試験 (NTP 1985)	NOAEL: 30 mg/kg/day (換算値 21.1 mg/kg/day) LOAEL: 60 mg/kg/day (換算値 42.9 mg/kg/day)	1000 (種差 10×個人差 10× 亜慢性試験データ使用 10)	1	2×10 ⁻² mg/kg/day

*換算値：投与スケジュールからの換算（5 日/週投与）

・発がん性

経口傾斜係数： $8.4 \times 10^{-2}/\text{mg/kg/day}$

飲料水ユニットリスク： $2.4 \times 10^{-6}/\mu\text{g/L}$

外挿方法：非線形多段階モデル、過剰リスク

飲料水濃度の特定リスク値

リスク値	濃度
1×10^{-4} (10,000 分の 1)	$4 \times 10^1 \mu\text{g/L}$
1×10^{-5} (100,000 分の 1)	$4 \times 10^0 \mu\text{g/L}$
1×10^{-6} (1,000,000 分の 1)	$4 \times 10^{-1} \mu\text{g/L}$

参考文献

14. Office of Research and Development. Health assessment document for chloroform. Final report. Research Triangle Park, NC, US Environmental Protection Agency, 1985 (EPA-600/8-84-004F).
39. Fry BJ, Taylor T, Hathway DE. Pulmonary elimination of chloroform and its metabolite in man. Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie, 1972, 196:98-111.
40. Lehman KB, Hasegawa O. Studies of the absorption of chlorinated hydrocarbons in animals and humans. Archives of hygiene, 1910, 72:327-342.
41. Brown DM et al. Metabolism of chloroform. I. The metabolism of ^{14}C -chloroform by different species. Xenobiotica, 1974, 4:151-163 (reviewed in ref. 14).
42. Mink FL, Brown J, Rickabaugh J. Absorption, distribution and excretion of ^{14}C -trihalomethanes in mice and rats. Bulletin of environmental contamination and toxicology, 1986, 37:752-758.
43. Ahmed AE, Kubic VL, Anders MW. Metabolism of haloforms to carbon monoxide. I. In vitro studies. Drug metabolism and disposition, 1977, 5: 198-204.
44. Gopinath C, Ford EJ. The role of microsomal hydroxylases in the modification of chloroform hepatotoxicity in rats. British journal of experimental pathology, 1975, 56:412-522.
45. Wolf CR et al. The reduction of polyhalogenated methane by liver microsomal cytochrome P-450. Molecular pharmacology, 1977, 13:698-705.
46. Reitz RH, Gehring PJ, Park CN. Carcinogenic risk estimation for chloroform: an alternative to EPA's procedures. Food and cosmetics toxicology, 1978, 16:511-514.
47. Bowman FJ, Borzelleca JF, Munson AE. The toxicity of some halomethanes in mice. Toxicology and applied pharmacology, 1978, 44:213-215
48. Chu I et al. The acute toxicity of four trihalomethanes in male and female rats. Toxicology and

- pharmacology, 1980, 52:351-353.
49. Chu I et al. Toxicity of trihalomethanes. I. The acute and subacute toxicity of chloroform, bromodichloromethane, chlorodibromomethane and bromoform in rats. Journal of environmental science and health, 1982, B17:205-224.
51. Tobe M et al. Studies on the chronic oral toxicity of tribromomethane, dibromochloromethane and bromodichloromethane. Tokyo, Tokyo Medical and Dental University, 1982 (unpublished interagency report to the National Institute of Hygienic Sciences).
53. Simmon VF, Kauhanen K, Tardiff RG. Mutagenic activity of chemicals identified in drinking water. Developments in toxicology and environmental science, 1977: 249-258.
54. Ishidate M et al. Studies on the mutagenicity of low boiling organohalogen compounds. Tokyo, Tokyo Medical and Dental University, 1982 (unpublished interagency report to the National Institute of Hygienic Sciences).
55. Morimoto K, Koizumi A. Trihalomethanes induce sister chromatid exchanges in human lymphocytes *in vitro* and mouse bone marrow cells *in vivo*. Environmental research, 1983, 32(1):72-79.
57. National Toxicology Program. Toxicology and carcinogenesis studies of chlorodibromomethane in F344/N rats and B6C3F₁ mice (gavage studies). Research Triangle Park, NC, US Department of Health and Human Services, 1985 (TR 282).
58. Borzelleca JF, Carchman RA. Effects of selected organic drinking water contaminants on male reproduction. Research Triangle Park, NC, US Environmental Protection Agency, 1982 (EPA 600/1-82-009; NTIS PB82-259847; Contract No. R804290).
84. International Agency for Research on Cancer. Chlorinated drinking-water; chlorination by-products; some other halogenated compounds; cobalt and cobalt compounds. Lyon, 1991:243-268 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 52).
- International Agency for Research on Cancer. Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide (part three). Lyon, 1991:1331-1338 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 71).
- U.S. EPA Integrated Risk Information System, 0222 Dibromochloromethane; CASRN 124-48-1 (03/01/1991, 01/01/1992)
- E216-15 Aida Y, Takada K, Uchida O, Yasuhara K, Kurokawa Y, & Tobe M (1992a) Toxicities of microencapsulated tribromomethane, dibromochloromethane and bromodichloromethane administered in the diet to Wistar rats for one month. J Toxicol Sci, 17: 119-133.
- E216-59 Borzelleca JF & Carchman RA (1982) Effects of selected organic drinking water contaminants on male reproduction. Research Triangle Park, North Carolina, US Environmental Protection Agency (EPA 600/1-82-009; NTIS PB82-259847).
- E216-63 Bowman FJ, Borzelleca JF, & Munson AE (1978) The toxicity of some halomethanes in mice. Toxicol Appl Pharmacol, 44: 213-215.
- E216-116 Chu I, Secours VE, Marino I, & Villeneuve DC (1980) The acute toxicity of four trihalomethanes in male and female rats. Toxicol Appl Pharmacol, 5: 351-353.
- E216-126 Condie LW, Smallwood CL, & Laurie RD (1983) Comparative renal and hepatotoxicity of halomethanes: bromodichloromethane, bromoform, chloroform, dibromochloromethane and methylene chloride. Drug Chem Toxicol, 6: 563-578.

- E216-157 Daniel FB, Condie LW, Robinson M, Stober JA, York RG, Olson GR, & Wang S-R (1990b) Comparative 90-day subchronic toxicity studies on three drinking water disinfectants, chlorine, monochloramine and chlorine dioxide, in the Sprague-Dawley rats. *J Am Water Works Assoc*, 82: 61-69.
- E216-179 DeMarini DM, Shelton ML, Warren SH, Ross TM, Shim JY, Richard AM, & Pegram RA (1997) Glutathione S-transferase-mediated induction of GC to AT transitions by halomethanes in *Salmonella*. *Environ Mol Mutagen*, 30: 440-447.
- E216-217 Fujie K, Aoki T, & Wada M (1990) Acute and subacute cytogenetic effects of the trihalomethanes on rat bone marrow cells *in vivo*. *Mutat Res*, 242: 111-119.
- E216-218 Fujie K, Aoki T, Ito Y, & Maeda S (1993) Sister-chromatid exchanges induced by trihalomethanes in rat erythroblastic cells and their suppression by crude catechin extracted from green tea. *Mutat Res*, 300: 241-246.
- E216-270 Hayashi M, Kishi M, Sofuni T, & Ishidate M (1988) Micronucleus tests in mice on 39 food additives and eight miscellaneous chemicals. *Food Chem Toxicol*, 26: 487-500.
- E216-283 Hewitt WR, Brown EM, & Plaa GL (1983) Acetone-induced potentiation of trihalomethane toxicity in male rats. *Toxicol Lett*, 16: 285-296.
- E216-305 IARC (1991) Chlorinated drinking-water; chlorination by-products; some other halogenated compounds; cobalt and cobalt compounds. Lyon, International Agency for Research on Cancer (IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Volume 52).
- E216-307 IARC (1999) Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. Lyon, International Agency for Research on Cancer (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 71).
- E216-319 Ishidate M, Sofuni T, Yoshikawa K, & Hayashi M (1982) Studies on the mutagenicity of low boiling organohalogen compounds. Tokyo, Medical and Dental University (Unpublished intraagency report to the National Institute of Hygienic Sciences, Tokyo).
- E216-372 Korz V & Gattermann R (1997) Behavioral alterations in male golden hamsters exposed to chlorodibromomethane. *Pharmacol Biochem Behav*, 58(3): 643-647.
- E216-381 Kroll RB, Robinson GD, & Chung JH (1994a) Characterization of trihalomethane (THM)-induced renal dysfunction in the rat: I. Effects of THM on glomerular filtration and renal concentrating ability. *Arch Environ Contam Toxicol*, 27: 1-4.
- E216-382 Kroll RB, Robinson GD, & Chung JH (1994b) Characterization of trihalomethane (THM)-induced renal dysfunction in the rat: I. Relative potency of THMs in promoting renal dysfunction. *Arch Environ Contam Toxicol*, 27: 5-7.
- E216-420 Le Curieux F, Gauthier L, Erb F, & Marzin D (1995) The use of the SOS chromotest, the Ames-fluctuation test and the newt micronucleus test to study the genotoxicity of four trihalomethanes. *Mutagenesis*, 10: 333-341.
- E216-428 Lilly PD, Ross TM, & Pegram RA (1997a) Trihalomethane comparative toxicity: Acute renal and hepatic toxicity of chloroform and bromodichloromethane following aqueous gavage. *Fundam Appl Toxicol*, 40: 101-110.
- E216-444 Loveday KS, Anderson BE, Resnick MA, & Zeiger E (1990) Chromosome aberration and sister chromatid exchange tests in Chinese hamster ovary cells *in vitro*: V. Results with 46 chemicals. *Environ Mol Mutagen*, 16: 272-303.

- E216-461 McGregor DB, Brown AG, Howgate S, McBride D, Riach C, & Caspary WJ (1991) Responses of the L5178Y mouse lymphoma cell forward mutation assay: V. 27 coded chemicals. *Environ Mol Mutagen*, 17: 96-219.
- E216-510 Morimoto K & Koizumi A (1983) Trihalomethanes induce sister chromatid exchanges in human lymphocytes *in vitro* and mouse bone marrow cells *in vivo*. *Environ Res*, 32: 72-79.
- E216-517 Munson AE, Sain LE, Sanders VM, Kauffman BM, White KL, Page DG, Barnes DW, & Borzelleca JF (1982) Toxicology of organic water contaminants: trichloromethane, bromodichloromethane, dibromochloromethane and tribromomethane. *Environ Health Perspect*, 46: 117-126.
- E216-561 Pegram RA, Andersen ME, Warren SH, Ross TM, & Claxton LD (1996) Glutathione S-transferase-mediated mutagenicity of trihalomethanes. *Toxicologist*, 30: 291.
- E216-562 Pegram RA, Andersen ME, Warren SH, Ross TM, & Claxton LD (1997) Glutathione S-transferase-mediated mutagenicity of trihalomethanes in *Salmonella typhimurium*: contrasting results with bromodichloromethane and chloroform. *Toxicol Appl Pharmacol*, 144: 183-188.
- E216-586 Potter CL, Chang LW, DeAngelo AB, & Daniel FB (1996) Effects of four trihalomethanes on DNA strand breaks, renal hyaline droplet formation and serum testosterone in male F344 rats. *Cancer Lett*, 106(2): 235-242.
- E216-616 Ruddick JA, Villeneuve DC, Chu I, & Valli VE (1983) A teratological assessment of four trihalomethanes in the rat. *J Environ Sci Health*, B18: 333-349.
- E216-701 Stocker KJ, Statham J, Howard WR, & Proudlock RJ (1997) Assessment of the potential *in vivo* genotoxicity of three trihalomethanes: chlorodibromomethane, bromodichloromethane and bromoform. *Mutagenesis*, 12(3): 169-173.

ブロモジクロロメタン

1. 物質特定情報

名称：ブロモジクロロメタン

CAS No. : 75-27-4

分子式：CHBrCl₂

分子量：

備考：

2. 物理化学的性状

物理的性状

沸点 (°C) : 90

融点 (°C) : -57.1

密度 (g/cm³ (20°C)) : 1.98

水溶解度 (mg/l (30°C)) : 3320

水オクタノール分配係数 (log Pow) : 1.88

蒸気圧 (kPa (20°C)) : 6.67

(WHO 第2版)

3. 主たる用途・使用実績

用途：浄水過程で、水中のフミン質等の有機物質と消毒剤の塩素が反応して生成されるトリハロメタンの構成物質であり、その生成量は原水中の臭素イオン濃度により大きく変化する。

(H4 専門委員会報告)

4. 現行規制等

法令の規制値等

水質基準値 (mg/l) : 0.03

環境基準値 (mg/l) : なし

要監視項目 (mg/l) : なし

その他基準 : 薬品基準×、資機材基準×、給水装置基準×、労働安全衛生法×

諸外国等の水質基準値又はガイドライン値

WHO (mg/l) : 0.06 (第2版及び第3版ドラフト)

EU (mg/l) : (総トリハロメタンとして規制)

USEPA (mg/l) : (総トリハロメタンとして規制)

5. 水道水 (原水・浄水) での検出状況等

○水道統計 平成12年度

	測定地点数	基準値 (0.03 mg/l) に対して										
		10%以下	10%超過 20%以下	20%超過 30%以下	30%超過 40%以下	40%超過 50%以下	50%超過 60%以下	60%超過 70%以下	70%超過 80%以下	80%超過 90%以下	90%超過 100%以下	100%超過
原水												
表流水												
ダム・湖沼水												
地下水												
その他												
浄水	5,510	3,420	829	517	335	202	136	58	7	4	1	1
表流水	1,001	345	249	173	103	70	37	20	2	2	0	0
ダム・湖沼水	299	62	65	58	58	33	15	5	2	0	0	1
地下水	3,044	2,418	308	145	75	35	45	14	2	1	1	0
その他	1,166	595	207	141	99	64	39	19	1	1	0	0

(基準値の超過状況)

	合計	6年度	7年度	8年度	9年度	10年度	11年度	12年度
原水	/	/	/	/	/	/	/	/
浄水	16 / 38,392	2 / 5,157	3 / 5,420	5 / 5,389	2 / 5,610	2 / 5,602	1 / 5,704	1 / 5,510

注) 合計の欄の測定地点数は7年間の延べ地点数である。

・基準値の超過の理由は、湖沼の富栄養化等によるものであり、前塩素注入率の変更や粉末活性炭の導入などにより対応している。

6. 測定手法

PT-GC-MS 法、HS-GC-MS 法により測定できる。

PT-GC-MS 法、HS-GC-MS 法による定量下限 (CV20%) は、0.1 µg/L である。

7. 毒性評価

7.1 体内動態及び代謝

(トリハロメタン類として)

信頼性の高い研究によると、クロロホルムは肺を介して速やかに、かつ広範囲に吸収されるが、全ての消化管からの吸収はトリハロメタン類で高い (Fry et al. 1972^{W2-39}, Lehman & Hasegawa 1910^{W2-40}, Brown et al. 1974^{W2-41}, Mink et al. 1986^{W2-42})。これは体脂肪、肝臓、腎臓などの脂質含有量の多い組織への高い蓄積性と強い脂溶性によるものである (Brown et al. 1974^{W2-41}, Mink et al. 1986^{W2-42})。

ラットの場合、トリハロメタン類は肝臓のシトクローム P-450 薬物相互作用酸化酵素によってトリハロメタノール類に酸化され、さらに分解により非常に反応性の高いジハロカルボニル類が産生される (Ahmed et al. 1977^{W2-43}, Gopinath & Ford 1975^{W2-44})。種によって代謝能が異なり、マウスのほうがラットより高い (Fry et al. 1972^{W2-39}, Mink et al. 1986^{W2-42})。嫌気状態ではクロロホルムはシトクローム P-450 によって還元されジクロロメチルラジカルになる (Wolf et al. 1977^{W2-45})。トリハロメタン類の反応性の高い代謝産物が毒性や発ガン性に影響する可能性があるため (U.S. EPA 1985^{W2-14}) ので、実験動物での毒性や発ガン性データをヒトに外挿する際には代謝パターンの種間の違いを考慮すべきである (Reitz et al. 1978^{W2-46})。

未変化体と二酸化炭素の排泄はまず呼吸により大気中へ放出され、極少量が尿中に排泄される (Fry et al. 1972^{W2-39}, Brown et al. 1974^{W2-42})。

7.2 ヒトへの影響

ヒトへの暴露の臨床ケースの報告はない (IPCS 2000^{E216})。

7.3 実験動物及び *in vitro* 試験系での影響

(1) 急性毒性試験

臭素化したトリハロメタンの急性経口致死量は ICR Swiss マウス (Bowman et al. 1978^{E216}) 及び Sprague-Dawley ラット (Chu et al. 1980^{E216}) で決定されたい。ブロモジクロロメタンの LD₅₀ は、マウスの雄で 450、雌で 900 mg/kg であり、ラットの雄で 916、雌で 969 mg/kg である。これらの試験及び他の試験 (NTP 1987^{E216}) で、高投与群での臨床状態は、肝臓及び腎臓の障害だけでなく運動失調、鎮静、強制呼吸及び感覚消失 (500 mg/kg) が認

められた。Hewitt らは、雄の Sprague-Dawley ラットへ溶媒にコーン油を用いて経口投与した場合の致死量は 1980 mg/kg 以上であると見出した (Hewitt et al. 1983^{E216})。1980 mg/kg 未満の投与群では肝及び腎毒性を示す臨床的变化は認められなかった。

ブロモジクロロメタンの急性の肝及び腎毒性は経口投与で認められ、その種々の要因 (例：経口用溶媒、グルタチオンの状態) が雄の F344 ラットを用いて研究された。Lilly らは、溶媒に水溶性溶媒を用いて経口投与での毒性の経時的変化と用量相関性を検討した (Lilly et al. 1994^{E216}, 1997a^{E216})。肝毒性は、1~3 mmol/kg (164~492 mg/kg) の投与 24 時間後に最も認められた。指標としては、血清中のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (ASAT)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALAT)、ソルビトールデヒドロゲナーゼ (SDH) 及び乳酸デヒドロゲナーゼ (LDH) の上昇及び病理組織学的変化として小葉中心性空胞化性退行及び肝細胞壊死が認められたことである。投与 48 時間後には肝毒性は有意に減少した。溶媒に水溶性溶媒を用いた場合の肝障害 (血清中酵素の上昇) を指標とした急性経口の NOAEL 及び LOAEL は、それぞれ 0.25 及び 0.5 mmol/kg (41 及び 82 mg/kg) である (Keegan et al. 1998^{E216})。ブロモジクロロメタン及びクロロホルムは投与 24 時間後の肝毒性については同等であるが、ブロモジクロロメタンは、クロロホルムより投与 48 時間後の変化から肝障害性が持続的である (Lilly et al. 1997a^{E216}, Keegan et al. 1998^{E216})。

腎毒性は、溶媒にコーン油又は水溶性溶媒を用いた場合、1.5~3 mmol/kg の投与 24 及び 48 時間後に最も認められた。指標としては、腎重量、尿中の N-アセチル-β-グルコサミナーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (ASAT)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALAT) 及び乳酸デヒドロゲナーゼ (LDH)、血清中の尿素及びクレアチニンの上昇及び尿細管の退行及び壊死が認められたことである (Lilly et al. 1994^{E216}, 1997a^{E216})。腎毒性の実際のピーク時間は用量相関的であり、肝毒性とは対照的に用量の増加に伴い腎毒性は延長される。腎毒性は、ラットに 200 mg/kg 又は 1.2 mmol/kg の低い用量を単回投与した場合で認められ、クロロホルムより急性経口腎毒性 (変化の程度に基づく) は、特に低用量で少し強い (Lilly et al. 1994, 1997a)。Kroll らは、3 mmol/kg の単回静脈内投与では、飲料水中のトリハロメタン類の中でブロモジクロロメタンが腎機能障害を亢進することを見出した (Kroll et al. 1994a, b)。糸球体濾過率、腎濃縮能、近位尿細管の分泌及び再吸収

は、ブロモジクロロメタンの方がクロロホルムよりその影響の程度が強い。

ブロモジクロロメタンの用量相関性のある毒性には幾つかのファクターが影響している。急性の肝毒性及び腎毒性は、400 mg/kg の投与では溶媒にコーン油を用いた方が水溶性溶媒を用いたより重篤である (Lilly et al. 1994^{E216})。しかし、低用量投与 (200 mg/kg) での溶媒の違いは、言うまでもなく可逆的であり、この投与量でのより強い腎毒性は水溶性溶媒と関連している。腎及び肝毒性は、GSH 枯渇ラットで及び日中の活動期での投与されたラットで増強される (Gao et al. 1996^{E216}, Pegram et al. 1993^{E216})。チトクローム P-450 のアイソザイムの CYP2E1 及び CYP2B1/2 の誘導も急性肝毒性の起こす可能性があるが、ブロモジクロロメタン投与による腎毒性にはその可能性はない (Thornton-Manning et al. 1994^{E216})。

(2) 短期毒性試験

ブロモジクロロメタンの毎日の反復投与によっても、肝及び腎毒性を示す結果であった。雌の F344 ラット及び雌の C57BL/6J マウスを用いて、溶媒に水溶性溶媒を用いた連続 5 日間経口投与試験では、雌のラット (150~300 mg/kg/day) で肝及び腎毒性が認められたが雌のマウス (75~150 mg/kg/day) では肝毒性のみ認められた (Thornton-Manning et al. 1994^{E216})。この試験では、肝臓のチトクローム P-450 活性はラットで減少したが、マウスでは減少しなかった。

雌雄の CD-1 マウスを用いて、溶媒に水溶性溶媒を用いた 14 日間の経口投与試験では、体液性免疫系の影響と同様に肝及び腎毒性を示す結果であった (Munson et al. 1982^{E216})。血清中尿素窒素 (BUN) の著しい上昇を指標とした腎毒性は、雌雄の最高用量投与群で認められた。ブロモジクロロメタンの誘発による肝毒性は、雄の方が雌より感受性が強く現れた。最低用量投与群では雄にのみ ASAT 及び ALAT の 2 から 3 倍の上昇が認められた。しかしながら、著者の統計解析では有意ではない。これらのパラメーターの上昇程度から、この試験でも示すようにブロモジクロロメタンはクロロホルム、ジブロモクロロメタン及びブロモホルムより強い肝毒性である。この試験での免疫毒性は、125 及び 250 mg/kg/day 投与群で抗体産生細胞及び血球凝集力価の減少が認められた。しかし、最近の研究では、ブロモジクロロメタンは免疫機構に影響しないことが見出された (French et al. 1999^{E216})。

トリハロメタン類及び雄の CD-1 マウスを用いて 14 日間の経口投与比較試験が実施された。ブロモジクロロメタンの投与量は 37、74 及び 147 mg/kg/day で、溶媒にはコーン油を用いた (Condie et al. 1983^{E216})。腎毒性は中及び高用量投与群で、肝毒性は高用量投与群で認められた。NTP の 14 日間の溶媒にコーン油を用いた試験では、B6C3F₁ マウスの方が感受性が高かった。150 又は 300 mg/kg/day 投与群の全ての雄マウスは試験終了前に死亡した (NTP 1987^{E216})。マイクロカプセル封入したブロモジクロロメタンの Wistar ラットへの 1 か月の混餌投与試験では、肝細胞空胞化の病理組織学的所見より LOAEL は 66 mg/kg/day であり NOAEL は 21 mg/kg/day であった (Aida et al. 1992a^{E216})。

溶媒にコーン油を用いた 13 週間の経口投与試験は、NTP により F344/N ラット (雌雄各群 10 匹) を用いて、投与量として 0、19、38、75、150 又は 300 mg/kg/day (週 5 日間投与) で実施された (NTP 1987^{E216})。最高用量投与では雄の 50% 及び雌の 20% が死亡し、高投与 2 群では体重減少が認められた。300 mg/kg/day 投与群でのブロモジクロロメタンによる病変は、雌雄での肝小葉中心性細胞の退行及び雄の腎尿細管の退行及び壊死が認められた。その他の所見として、軽度の胆管の過形成、胸腺、脾臓及びリンパ節の萎縮が雌雄で認められた。この試験では B6C3F₁ マウスにも投与した。50 mg/kg/day 以下の投与群では被検物質に起因する変化は認められなかった。100 mg/kg/day 投与群の雄のマウスでは腎臓で退行及び壊死が認められ、200 及び 400 mg/kg/day 投与群の雌では肝臓で小葉中心性細胞の退行が認められた。

(3) 長期毒性試験

雄の F344 ラット及び B6C3F₁ マウスを用いて、1 年間の飲水 (0.25% の Emulphor) 投与試験が実施され、腎毒性を検討した (Moore et al. 1994^{E216})。飲水に含まれるブロモジクロロメタン濃度は、ラットへは 0.08、0.4 及び 0.8 g/L (4.4、21 及び 39 mg/kg/day)、マウスへは 0.06、0.3 及び 0.6 g/L (5.6、24 及び 49 mg/kg/day) であった。腎尿細管障害の指標である尿中 N-アセチル-β-グルコサミニダーゼの上昇が、ラットの全投与群及びマウスの最高投与群で認められた。糸球体障害の指標である尿中タンパクの上昇が、高用量投与群と同様に低及び中用量投与群でも認められた。

溶媒にコーン油を用いた 102 週間の経口投与試験は、NTP により F344/N ラット (雌雄

各群 50 匹) を用いて、投与量として 0、50 又は 100 mg/kg/day (週 5 日間投与) で実施された (NTP 1987^{E216})。同様に、B6C3F₁ マウス (雌雄各群 50 匹) を用いて、雄への投与量として 0、25 又は 50 mg/kg/day 及び雌への投与量として 0、75 又は 150 mg/kg/day で実施された (NTP 1987^{E216})。雄のラットでは、被検物質に起因する非新生物性病変として、腎臓での巨大細胞、尿細管の過形成及び肝細胞壊死及び脂肪変性が認められた。雌のラットでは、エオジン好性細胞質変化、明らかな細胞障害、細胞巣変化、脂肪変性と同様に腎尿細管の過形成はに認められた。病理組織学的変化はラットの両投与群で認められた。雄のマウスでは、被検物質に起因する非新生物性病変として、肝細胞の脂肪変性、腎臓での巨大細胞、甲状腺の過形成病巣が全投与群で認められた。雌のマウスでは両投与群で、甲状腺の過形成が認められた。

マイクロカプセルに封入したブロモジクロロメタンの Wistar ラットへの 24 か月の混餌投与試験が実施された。投与量は雄へは 6、26 又は 138 mg/kg/day で、雌へは 8、32 又は 168 mg/kg/day で実施された (Aida et al. 1992b^{E216})。両性の全用量投与群で、肝臓の相対重量の増加が、高用量投与群で腎臓の相対重量の増加が認められた。また、全用量投与群で肝細胞の脂肪性退行及び肉芽腫 (granuloma) が、高用量投与群で胆管線維症が認められた。よって、本試験では慢性的肝毒性への LOAEL は 6 mg/kg/day と同定された。

Fischer 344/N ラット (雌雄各群 50 匹) に強制経口によりブロモジクロロメタン (溶媒にコーン油) を 0、50、100 mg/kg/day の投与量で 1 週間に 5 日ずつ 102 週にわたり投与した。雄の B6C3F₁ マウス (雌雄各群 50 匹) には 0、25、50 mg/kg/day の投与量で、雌のマウスには 0、75、150 mg/kg/day の投与量で、溶媒にコーン油を用い強制経口により 102 週にわたり投与した。腎細胞の肥大化が 50 及び 100 mg/kg/day 投与群の雄のラットと及び、25 及び 50 mg/kg/day 投与群の雄のマウスで認められた。肝臓での脂肪変性は 50 及び 100 mg/kg/day 投与群の雄、雌のラット及び、25 及び 50 mg/kg/day 投与群雄のマウスで認められた。化合物に起因した甲状腺での小胞状細胞の過形成も雄と雌のマウスで認められた。生存率が減少は雌のマウスでのみ認められた。平均体重が減少は 100 mg/kg/day 投与群のラットと、50 mg/kg/day 投与群の雄のマウスと、150 mg/kg/day 投与群の雌のマウスであった (NTP 1987 (TR321)^{W2-59})。WHO は、腎及び肝障害に基づくラットの LOAEL は 50 mg/kg/day と判断した。また、WHO は雄のマウスで認められた腎、肝及び甲状腺障害に基

づくと、雌のマウスで認められた甲状腺への変化に基づいてマウスの LOAEL は 25 mg/kg/day と同定した。

(4) 生殖・発生毒性試験

F344 ラットを用いて雄の生殖作用への影響を検討する試験が実施された (Klinefelter et al. 1995^{E216})。52 週間の飲水投与により、投与量としては 22 及び 39 mg/kg/day で実施された。生殖器における病変は、肉眼検査でも病理組織学検査でも認められなかったが、ブロモジクロロメタンの高用量暴露は、精巣上体尾部から採取した精子の平均直線、平均軌道および曲線での速度を有為に減少させた。これらのブロモジクロロメタンの精子運動性への影響は、他の消毒副生成物と比べて低い暴露で認められる。

Sprague-Dawley ラットを用いて、ブロモジクロロメタンを妊娠 6 日から 15 日に経口投与した試験により催奇形性が評価されている (Ruddick et al. 1983^{E216})。50、100、200 mg/kg/day 投与群では、母動物及び胎児への催奇形性の影響又は用量相関性の病理組織学的変化は認められなかったが、胸骨分節の異常頻度が全用量群で用量相関的に増加した。これらの頻度の上昇は著しくないが、統計的解析は実施されていない。高用量群では、母動物の体重増加抑制、母動物の肝及び腎重量の増加が認められた。

F344 ラットを用いて、0、25、50 又は 75 mg/kg/day の投与量で同様の試験が実施された。溶媒には水溶性又は油溶性溶媒を用いた (Narotsky et al. 1997^{E216})。どちらの溶媒を用いた場合とも 50 及び 75 mg/kg/day 群で、一腹あたりの総吸収胚数を亢進した。コーン油を溶媒に用いた場合は、50 及び 75 mg/kg/day 群の一腹あたりの総吸収胚の率はそれぞれ 8 及び 83%であった。水溶性溶媒を用いた場合では、それぞれ 17 及び 21%であった。両溶媒の対照群及び 25 mg/kg/day 群の同腹児は、試験期間中生存していた。以前の試験でこれらの用量では母動物への毒性が認められている (Narotsky et al. 1992/1993^{E216})。

(5) 遺伝毒性試験

Pegram らは、トリハロメタン類の変異原性をラットのグルタチオン S トランスアミナーゼ (GST) の T1-1 をトランスフェクト (核酸導入) したネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*) TA1535 菌株を用いて試験を実施した (Pegram et al. 1997^{E216})。クロロホルム

には認められなかったが、臭素化トリハロメタンの変異原性はトランスアミナーゼの発現を助長した。この試験では培地の濃度が 0.1 mmol/L 未満で変異原性が認められた。hisG46 対立遺伝子での臭素化トリハロメタンの変異スペクトラは、トランスフェクト (核酸導入) 菌株での変異体の誘発から DeMarini らより特徴付けられた (DeMarini et al. 1997^{E216})。臭素化トリハロメタンに誘発された変異の主な (96~100%) 標的部は GC から AT への塩基置換であり、これらの 87~100%は CCC/GGG の第 2 標的部で起こる。ブロモジクロロメタンは SOS 染色体試験 (大腸菌、*Escherichia coli* PQ37) で初期 DNA 損傷が認められたが、ネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*) TA100 菌株を用いた Ames 変動試験では陰性であった (Le Curieux et al. 1995^{E216})。ブロモジクロロメタンとベンゾ[a]ピレンの混合物の変異原性試験がネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*) TA98 及び TA100 株を用いて代謝活性化存在下 (S9 あり) で実施された (Kevorkides et al. 1998^{E216})。両菌株でベンゾ[a]ピレン単独の場合の復帰変異体よりブロモジクロロメタンとの混合物の方が 25%の増加が認められた。

ブロモジクロロメタンは真核生物系の *in vitro* 遺伝毒性試験でも陽性が支配的であるが、代謝活性化存在下及び非存在下での反応には整合性がより少ない。この事実は、トリハロメタンの変異原性を含んだ反応中間体が標的細胞で助長するかもしれない (Thier et al. 1993^{E216}, Pegram et al. 1997^{E216})。更に、外部からの S9 の供給によるトリハロメタンの多くの代謝物は、細胞内での濃度が著しく減少するかもしれない。姉妹染色分体交換試験では、多くの試験で陽性である (IARC 1991, 1999^{E216})。Morimoto と Koizumi は、ブロモジクロロメタンは *in vitro* ヒトのリンパ球を用いて代謝活性化非存在下では 0.4 mmol/L 以上の濃度で姉妹染色分体の交換が誘発されることを見出した (Morimoto & Koizumi 1983^{E216})。また、ラットの赤芽球性白血病細胞を用いて同様の条件の試験を実施した結果、姉妹染色分体の交換が誘発されることが報告されている (Fujie et al. 1993^{E216})。代謝活性化したブロモジクロロメタンは、*in vitro* ヒトのリンパ球 (1 mmol/L) 及びラットの肝細胞 (100 mmol/L) でも姉妹染色分体の交換が誘発される (Sobti 1984^{E216})。

In vivo 試験として、雄の CR/SJ マウスに 50 mg/kg/day の投与で姉妹染色分体の交換が誘発された (Morimoto & Koizumi 1983^{E216})。ブロモジクロロメタンは、ラット及びマウスを用いた *in vivo* 染色体異常誘発性試験 (小核形成) で陰性であった (Ishidate et al. 1982^{E216}),

Hayashi et al. 1988^{E216})。Fujie らは、Long-Evans ラットを用いて経口又は腹腔内投与による骨髄での染色体異常の誘発が 16.4 mg/kg/day の用量で認められたことを報告した (Fujie et al. 1990^{E216})。Potter らは、雄の F344 ラットを用いて 1.5 mmol/kg/day (246 mg/kg/day) の投与量の 7 日間投与で腎臓の DNA 鎖を切断を誘発しないことを報告した (Potter et al. 1996^{E216})。Stocker らは、水溶性溶媒を用いて栄養チューブにより投与による肝臓の不定期 DNA 合成試験 (UDS) を雄のラットを用いて実施した (Stocker et al. 1997^{E216})。ブロモジクロロメタン及び他の *in vivo* 変異原性試験及び他の臭素化トリハロメタンは表に要約した。

DNA に直接反応するアフラトキシン B1 やエチレン・ジブロミドの様な既知の変異を誘発する他の化学物質と比べると、ブロモジクロロメタンは弱い変異原物質である (IPCS 2000)。

表 臭素化トリハロメタンの *in vivo* 変異原性試験結果

エント・ポイント	評価系	用量 ^a	結果	参考文献
姉妹染色分体交換試験	雄性 CR/SJ マウス、経口投与、4 日間	50 mg/kg/day ブロモジクロロメタン	陽性	Morimoto & Koizumi (1983)
姉妹染色分体交換試験	雄性 CR/SJ マウス、経口投与、4 日間	25 mg/kg/day ジブロモクロロメタン	陽性	Morimoto & Koizumi (1983)
姉妹染色分体交換試験	雄性 CR/SJ マウス、経口投与、4 日間	25 mg/kg/day プロモホルム	陽性	Morimoto & Koizumi (1983)
姉妹染色分体交換試験	B6C3F ₁ マウス、腹腔内投与	200 mg/kg プロモホルム	陽性	NTP (1989a)
小核試験	ddY マウス、MS マウス、Wistar ラット、腹腔内投与、コーン油溶媒	500 mg/kg/day ブロモジクロロメタン	陰性	Ishidate et al. (1982)
小核試験	ddY マウス、MS マウス、Wistar ラット、腹腔内投与、コーン油溶媒	500 mg/kg/day ジブロモクロロメタン	陰性	Ishidate et al. (1982)
小核試験	ddY マウス、MS マウス、Wistar ラット、腹腔内投与、コーン油溶媒	500 mg/kg/day プロモホルム	陰性	Ishidate et al. (1982)
小核試験	ddY マウス、単回腹腔内投与、コーン油溶媒	500 mg/kg ブロモジクロロメタン	陰性	Hayashi et al. (1988)
小核試験	ddY マウス、単回腹腔内投与、コーン油溶媒	1000 mg/kg ジブロモクロロメタン	陰性	Hayashi et al. (1988)
小核試験	ddY マウス、単回腹腔内投与、コーン油溶媒	1400 mg/kg プロモホルム	陰性	Hayashi et al. (1988)
染色体異常試験	Long-Evans ラット、骨髄、単回腹腔内投与	16.4 mg/kg ブロモジクロロメタン	陽性	Fujie et al. (1990)
染色体異常試験	Long-Evans ラット、骨髄、単回腹腔内投与	20.8 mg/kg ジブロモクロロメタン	陽性	Fujie et al. (1990)
染色体異常試験	Long-Evans ラット、骨髄、単回腹腔内投与	25.3 mg/kg プロモホルム	陽性	Fujie et al. (1990)
染色体異常試験	Long-Evans ラット、骨髄	253 mg/kg/day プロモホルム	陽性	Fujie et al. (1990)
不定期 DNA 合成試験	ラット、肝臓、経口投与	450 mg/kg/day ブロモジクロロメタン	陰性	Stocker et al. (1997)
不定期 DNA 合成試験	ラット、肝臓、経口投与	2000 mg/kg/day ジブロモクロロメタン	陰性	Stocker et al. (1997)
不定期 DNA 合成試験	ラット、肝臓、経口投与	1080 mg/kg/day プロモホルム	陰性	Stocker et al. (1997)
小核試験	マウス、骨髄、単回経口投与	1000 mg/kg プロモホルム	陰性	Stocker et al. (1997)
DNA 鎖切断試験	雄性 F344 ラット、腎臓、経口投与、7 日間	1.5 mmol/kg/day ブロモジクロロメタン	陰性	Potter et al. (1996)
DNA 鎖切断試験	雄性 F344 ラット、腎臓、経口投与、7 日間	1.5 mmol/kg/day	陰性	Potter et al. (1996)

	日間	ジブロモクロロメタン		
DNA 鎖切断試験	雄性 F344 ラット、腎臓、経口投与、7 日間	1.5 mmol/kg/day ブromoホルム	陰性	Potter et al. (1996)
伴性劣性試験	ショウジョウバエの変異	1000 ppm 溶液	陽性	NTP (1989a)

a 表の用量は影響が認められた最低用量、陰性の場合は最高用量

(6) 発がん性試験

飲料水中に検出される 4 つのトリハロメタンのうち、ブロモジクロロメタンはげっ歯類への発癌の可能性が最もある。ブロモジクロロメタンは、他のトリハロメタンより低濃度で標的臓器に癌を引き起こす。NTP の 2 年間の研究（雌雄各群 50 匹、1 週間に 5 日投与）が溶媒にコーン油を用いて実施された（NTP 1987^{E216}）。被検物質に起因した腫瘍が肝臓、腎臓及び大腸で認められた。日々の投与量は、0、50 又は 100 mg/kg/day（ラット雌雄）、0、25 又は 50 mg/kg/day（マウス雄）及び 0、75 又は 150 mg/kg/day（マウス雌）であった。NTP は、両性の F344 ラット及び B6C3F₁ マウスでは明らかな癌原性があると結論つけた（NTP 1987^{E216}）。その根拠は、雌雄のラットで腎臓の尿細管の腺腫及び腺癌及び大腸の腺癌及び腺腫性ポリープ（adenomatous polyp）の発生頻度の増加、雄のマウスで腎臓の尿細管の腺腫及び腺癌の発生頻度の増加及び雌のラットで肝細胞の腺腫及び癌の発生頻度の増加が認められたことである。

マイクロカプセル詰めしたブロモジクロロメタンを Slc:Wistar ラットへの 24 ヶ月の混餌投与試験が実施され、腫瘍性病変について検討された（Aida et al. 1992b^{E216}）。雌の高用量群（168 mg/kg/day）で、肝腫瘍の発生頻度の軽度の上昇が認められたのみであった。これらは胆管癌及び肝細胞腺腫が含まれている。

現在のところ、飲水による慢性投与での影響は報告されていない。しかしながら、米国 EPA と NTP は独自に飲料水の研究を実施している。遺伝毒性の微生物試験では陰性・陽性の結果が混在しているが、被検物質の揮発の問題を解決した密封系の試験では陽性の傾向がある（IARC 1991, 1999, Pegram et al. 1997^{E216}）。

Fischer 344/N ラット（雌雄各群 50 匹）にコーン油を溶媒として強制経口により 0、50、100 mg/kg/day で 1 週間に 5 日ずつ 102 週にわたり投与した。また、雄の B6C3F₁ マウス（各群 50 匹）にコーン油を溶媒として強制経口により 0、25、50 mg/kg/day を、雌のマウスに

は 0、75、150 mg/kg/day を投与した。ブロモジクロロメタンは、雄のマウスの腎臓での腫瘍と雌のマウスの肝臓での腫瘍と、雄、雌のラットの腎臓と大腸での腫瘍の有意な増加を誘発した。雄の Maus では尿細管細胞の腺ガンの発生率と、尿細管細胞の腺腫と腺癌の併発の発生率が 50 mg/kg/day 投与群で有意に増加した。雌の Maus では肝細胞の腺腫の有意な増加が 75 と 150 mg/kg/day 投与群で認められた。一方、肝癌の有意な増加は 150 mg/kg/day 投与群で認められた。雄及び雌のラットでは、尿細管細胞の腺腫と腺癌の発生率と、腎臓の腺腫と腺癌の併発の発生率は 100 mg/kg/day 投与群でのみ有意に増加した。大腸の腺腫は雄のラットでは 50 及び 100 mg/kg/day 投与群で増加し、雌のラットでは 100 mg/kg/day 投与群で増加した。腺腫のポリープは雄のラットでは用量依存的に増加したが、雌のラットでは 100 mg/kg/day 投与群のみ認められた。WHO は、これらのデータに基づき、本試験条件下では、雄と雌の Maus とラットに対して発癌性の明確な証拠があったと結論づけた (NTP 1987 (TR321)^{W2-59})。

8. 国際機関等の評価

8.1 IARC

IARC は、ブロモジクロロメタンの発癌性は動物実験では十分な証拠があるがヒトへの癌原性は十分な証拠はないと結論付けている。このことから、グループ 2B (ヒトに対して発癌性を示すの可能性がある) に分類している (IARC 1991, 1999)。

8.2 JECFA

評価書なし

8.3 WHO 飲料水質ガイドライン (WHO 1996)

NTP の試験ではブロモジクロロメタンは雄、雌のラットと雄の Maus で腎臓の腺腫と腺癌を引き起こし、雄、雌のラットでまれに大腸の腫瘍 (腺腫のポリープと腺癌) を誘発、雌の Maus で肝細胞の腺腫と腺ガンを引き起こす。ブロモジクロロメタンは様々な *in vitro* や *in vivo* の遺伝毒性試験で、陽性と陰性の両方の結果であった。IARC はブロモジクロロメタンをグループ 2B に分類した (IARC 1991^{W2-84})。

発がんリスクは NTP 試験での雄の Maus で観察された腎腫瘍の発生率の増加に基づい

て算出された (NTP 1987 (TR321)^{W2-59})。それらの値は最も安全な値を導き出すためである。計算されたリスクは同じ範囲にあるが、発ガンのリスクを導く際には雌のマウスの肝腫瘍はコーン油の溶媒に起因するものとは考えなかった。線形多段階モデルを用いて、腎臓の腫瘍による生涯にわたる発がんリスク 10^{-4} 、 10^{-5} 、 10^{-6} に対応する飲料水中のブロモジクロロメタンの濃度範囲はそれぞれ 600、60、6 g/L である。これらの値は、十分な評価は得られていないが最近実施されたラットの研究によって確認されている。

8.4 米国 EPA (IRIS) (U.S. EPA 1991, 1993)

・経口 RfD

影響 (Critical Effect)	用量*	不確実係数 (UF)	修正係数 (MF)	参照用量 (RfD)
腎細胞の巨大化 マウスの経口慢性 試験 (NTP 1986)	NOAEL: なし LOAEL: 17.9 mg/kg/day	1000 [種差 10×個人差 10× LOAEL 使用及びデータベ ース不足 (生殖試験なし) 10]	1	2×10^{-2} mg/kg/day

*週 5 日投与から週 7 日への換算値

・発がん性

経口スロープファクター： 6.2×10^{-2} /mg/kg/day

飲料水ユニットリスク： 1.8×10^{-6} /ug/L

外挿方法：非線形多段階モデル、過剰リスク

飲料水濃度の特定リスク値

リスク値	濃度
1×10^{-4} (10,000 分の 1)	6×10^1 ug/L
1×10^{-5} (100,000 分の 1)	6×10^0 ug/L
1×10^{-6} (1,000,000 分の 1)	6×10^{-1} ug/L

参考文献

14. Office of Research and Development. Health assessment document for chloroform. Final report. Research Triangle Park, NC, US Environmental Protection Agency, 1985 (EPA-600/8-84-004F).
39. Fry BJ, Taylor T, Hathway DE. Pulmonary elimination of chloroform and its metabolite in man. Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie, 1972, 196:98-111.
40. Lehman KB, Hasegawa O. Studies of the absorption of chlorinated hydrocarbons in animals and humans. Archives of hygiene, 1910, 72:327-342.
41. Brown DM et al. Metabolism of chloroform. I. The metabolism of ^{14}C -chloroform by different species. Xenobiotica, 1974, 4:151-163 (reviewed in ref. 14).
42. Mink FL, Brown J, Rickabaugh J. Absorption, distribution and excretion of ^{14}C -trihalomethanes in mice and rats. Bulletin of environmental contamination and toxicology, 1986, 37:752-758.
43. Ahmed AE, Kubic VL, Anders MW. Metabolism of haloforms to carbon monoxide. I. *In vitro* studies. Drug metabolism and disposition, 1977, 5: 198-204.
44. Gopinath C, Ford EJ. The role of microsomal hydroxylases in the modification of chloroform hepatotoxicity in rats. British journal of experimental pathology, 1975, 56:412-522.
45. Wolf CR et al. The reduction of polyhalogenated methane by liver microsomal cytochrome P-450. Molecular pharmacology, 1977, 13:698-705.
46. Reitz RH, Gehring PJ, Park CN. Carcinogenic risk estimation for chloroform: an alternative to EPA's procedures. Food and cosmetics toxicology, 1978, 16:511-514.
47. Bowman FJ, Borzelleca JF, Munson AE. The toxicity of some halomethanes in mice. Toxicology and applied pharmacology, 1978, 44:213-215
48. Chu I et al. The acute toxicity of four trihalomethanes in male and female rats. Toxicology and pharmacology, 1980, 52:351-353.
49. Chu I et al. Toxicity of trihalomethanes. I. The acute and subacute toxicity of chloroform, bromodichloromethane, chlorodibromomethane and bromoform in rats. Journal of environmental science and health, 1982, B17:205-224.
51. Tobe M et al. Studies on the chronic oral toxicity of tribromomethane, dibromochloromethane and bromodichloromethane. Tokyo, Tokyo Medical and Dental University, 1982 (unpublished interagency report to the National Institute of Hygienic Sciences).
53. Simmon VF, Kauhanen K, Tardiff RG. Mutagenic activity of chemicals identified in drinking water. Developments in toxicology and environmental science, 1977: 249-258.
54. Ishidate M et al. Studies on the mutagenicity of low boiling organohalogen compounds. Tokyo, Tokyo Medical and Dental University, 1982 (unpublished interagency report to the National Institute of Hygienic Sciences).
55. Morimoto K, Koizumi A. Trihalomethanes induce sister chromatid exchanges in human lymphocytes *in vitro* and mouse bone marrow cells *in vivo*. Environmental research, 1983, 32(1):72-79.

56. Theiss JC et al. Test for carcinogenicity of organic contaminants of United States drinking waters by pulmonary tumor response in strain A mice. *Cancer research*, 1977, 37:2717-2720.
59. National Toxicology Program. Toxicology and carcinogenesis studies of bromodichloromethane in F344/N rats and B6C3F₁ mice (gavage studies). Research Triangle Park, NC, US Department of Health and Human Services, 1987 (TR 321).
60. Ruddick JA, Villeneuve DC, Chu I. A teratological assessment of four trihalomethanes in rats. *Journal of environmental science and health*, 1983, B18:333-349.
84. International Agency for Research on Cancer. Chlorinated drinking-water; Chlorination by-products; some other halogenated compounds; cobalt and cobalt compounds. Lyon, 1991:179-212 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 52).
- International Agency for Research on Cancer. Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide (part three). Lyon, 1999:1295-1304 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 71).
- U.S. EPA Integrated Risk Information System, 0213 Bromodichloromethane; CASRN 75-27-4 (03/01/1993)
- E216-116 Chu I, Secours VE, Marino I, & Villeneuve DC (1980) The acute toxicity of four trihalomethanes in male and female rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 5: 351-353.
- E216-126 Condie LW, Smallwood CL, & Laurie RD (1983) Comparative renal and hepatotoxicity of halomethanes: bromodichloromethane, bromoform, chloroform, dibromochloromethane and methylene chloride. *Drug Chem Toxicol*, 6: 563-578.
- E216-177 DeMarini DM, Perry E, & Shelton ML (1994) Dichloroacetic acid and related compounds: Induction of prophage in *E. coli* and mutagenicity and mutation spectra in *Salmonella* TA100. *Mutagenesis*, 9: 429-437.
- E216-179 DeMarini DM, Shelton ML, Warren SH, Ross TM, Shim JY, Richard AM, & Pegram RA (1997) Glutathione S-transferase-mediated induction of GC to AT transitions by halomethanes in *Salmonella*. *Environ Mol Mutagen*, 30: 440-447.
- E216-215 French AS, Copeland DB, Andrews DL, Williams WC, Riddle MM, & Luebke RW (1999) Evaluation of the potential immunotoxicity of bromodichloromethane in rats and mice. *J Toxicol Environ Health*, 56(5): 297-310.
- E216-217 Fujie K, Aoki T, & Wada M (1990) Acute and subacute cytogenetic effects of the trihalomethanes on rat bone marrow cells *in vivo*. *Mutat Res*, 242: 111-119.
- E216-218 Fujie K, Aoki T, Ito Y, & Maeda S (1993) Sister-chromatid exchanges induced by trihalomethanes in rat erythroblastic cells and their suppression by crude catechin extracted from green tea. *Mutat Res*, 300: 241-246.
- E216-223 Gao P, Thornton-Manning JR, & Pegram RA (1996) Protective effects of glutathione on bromodichloromethane *in vivo* toxicity and *in vitro* macromolecular binding in Fischer 344 rats. *J Toxicol Environ Health*, 49: 149-159.
- E216-283 Hewitt WR, Brown EM, & Plaa GL (1983) Acetone-induced potentiation of trihalomethane toxicity in male rats. *Toxicol Lett*, 16: 285-296.
- E216-305 IARC (1991) Chlorinated drinking-water; chlorination by-products; some other halogenated compounds; cobalt and cobalt compounds. Lyon, International Agency for Research on Cancer (IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to

Humans, Volume 52).

- E216-307 IARC (1999) Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. Lyon, International Agency for Research on Cancer (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 71).
- E216-345 Keegan TE, Simmons JE, & Pegram RA (1998) NOAEL and LOAEL determinations of acute hepatotoxicity for chloroform and bromodichloromethane delivered in an aqueous vehicle to F344 rats. *J Toxicol Environ Health*, 55(1): 65-75.
- E216-348 Kevekordes S, Porzig J, Gebel T, & Dunkelberg H (1998) [Mutagenicity of mixtures of halogenated aliphatic hydrocarbons and polycyclic aromatic hydrocarbons in the Ames test with TA98 and TA100.] *Zent.bl Hyg U.weltmed*, 200(5-6): 531-531 (in German).
- E216-354 Klinefelter GR, Suarez JD, Roberts NL, & DeAngelo AB (1995) Preliminary screening for the potential of drinking water disinfection byproducts to alter male reproduction. *Reprod Toxicol*, 9: 571-578.
- E216-381 Kroll RB, Robinson GD, & Chung JH (1994a) Characterization of trihalomethane (THM)-induced renal dysfunction in the rat: I. Effects of THM on glomerular filtration and renal concentrating ability. *Arch Environ Contam Toxicol*, 27: 1-4.
- E216-420 Le Curieux F, Gauthier L, Erb F, & Marzin D (1995) The use of the SOS chromotest, the Ames-fluctuation test and the newt micronucleus test to study the genotoxicity of four trihalomethanes. *Mutagenesis*, 10: 333-341.
- E216-426 Lilly PD, Simmons JE, & Pegram RA (1994) Dose-dependent vehicle differences in the acute toxicity of bromodichloromethane. *Fundam Appl Toxicol*, 23: 132-140.
- E216-509 Moore TC, DeAngelo AB, & Pegram RA (1994) Renal toxicity of bromodichloromethane and bromoform administered chronically to rats and mice in drinking water. *Toxicologist*, 14: 281 (abstract).
- E216-510 Morimoto K & Koizumi A (1983) Trihalomethanes induce sister chromatid exchanges in human lymphocytes in vitro and mouse bone marrow cells in vivo. *Environ Res*, 32: 72-79.
- E216-517 Munson AE, Sain LE, Sanders VM, Kauffman BM, White KL, Page DG, Barnes DW, & Borzelleca JF (1982) Toxicology of organic water contaminants: trichloromethane, bromodichloromethane, dibromochloromethane and tribromomethane. *Environ Health Perspect*, 46: 117-126.
- E216-523 Narotsky MG, Hamby BT, Mitchell DS, & Kavlock RJ (1993) Bromoform requires a longer exposure period than carbon tetrachloride to induce pregnancy loss in F-344 rats. *Toxicologist*, 13: 255.
- E216-524 Narotsky MG, Pegram RA, & Kavlock RJ (1997) Effect of dosing vehicle on the developmental toxicity of bromodichloromethane and carbon tetrachloride in rats. *Fundam Appl Toxicol*, 40: 30-36.
- E216-560 Pegram RA, Lilly PD, Thornton-Manning JR, Simmons JE, McDonald A, & Moore TC (1993) Diurnal cycle dependent renal and hepatic toxicity of bromodichloromethane. *Toxicologist*, 13: 360.
- E216-562 Pegram RA, Andersen ME, Warren SH, Ross TM, & Claxton LD (1997) Glutathione S-transferase-mediated mutagenicity of trihalomethanes in *Salmonella typhimurium*: contrasting results with bromodichloromethane and chloroform. *Toxicol Appl Pharmacol*, 144: 183-188.

- E216-586 Potter CL, Chang LW, DeAngelo AB, & Daniel FB (1996) Effects of four trihalomethanes on DNA strand breaks, renal hyaline droplet formation and serum testosterone in male F344 rats. *Cancer Lett*, 106(2): 235-242.
- E216-616 Ruddick JA, Villeneuve DC, Chu I, & Valli VE (1983) A teratological assessment of four trihalomethanes in the rat. *J Environ Sci Health*, B18: 333-349.
- E216-678 Sobti RC (1984) Sister chromatid exchange potential of the halogenated hydrocarbons produced during water chlorination. *Chromosome Inf Serv*, 37: 17-19.
- E216-701 Stocker KJ, Statham J, Howard WR, & Proudlock RJ (1997) Assessment of the potential in vivo genotoxicity of three trihalomethanes: chlorodibromomethane, bromodichloromethane and bromoform. *Mutagenesis*, 12(3): 169-173.
- E216-729 Thier R, Taylor JB, Pemble SE, Humphreys WG, Persmark M, Ketterer B, & Guengerich FP (1993) Expression of mammalian glutathione S-transferase 5-5 in *Salmonella typhimurium* TA1535 leads to base-pair mutations upon exposure to dihalomethanes. *Proc Natl Acad Sci (USA)*, 90: 8576-8580.
- E216-733 Thornton-Manning JR, Seely JR, & Pegram RA (1994) Toxicity of bromodichloromethane in female rats and mice after repeated oral dosing. *Toxicology*, 94: 3-18.

ブロモホルム

1. 物質特定情報

名称：トリブロモメタン（別名ブロモホルム）

CAS No. : 75-25-2

分子式：CHBr₃

分子量：252.7

備考：

（日本語版 ICSC）

2. 物理化学的性状

物理的性状：特徴的な臭気のある、無色の液体。光や空気に暴露すると黄色になる。

沸点（℃）：149～152

融点（℃）：8.3

比重：2.9

水への溶解度（g/100 ml（20℃））：0.1

水オクタノール分配係数（log Pow）：2.38

蒸気圧（kPa（20℃））：0.7

相対蒸気密度（空気＝1）：8.7

20℃での蒸気/空気混合気体の相対密度（空気＝1）：1.05

（日本語版 ICSC）

3. 主たる用途・使用実績

用途：浄水過程で、水中のフミン質等の有機物質と消毒剤の塩素が反応して生成されるトリハロメタンの構成物質であり、その生成量は原水中の臭素イオン濃度により大きく変化する。

（H4 専門委員会報告）

4. 現行規制等

法令の規制値等

水質基準値 (mg/l) : 0.09

環境基準値 (mg/l) : なし

要監視項目 (mg/l) : なし

その他基準 : 薬品基準×、資機材基準×、給水装置基準×、労働安全衛生法×

諸外国等の水質基準値又はガイドライン値

WHO (mg/l) : 0.1 (第2版及び第3版ドラフト)

EU (mg/l) : (総トリハロメタンとして規制)

USEPA (mg/l) : (総トリハロメタンとして規制)

5. 水道水（原水・浄水）での検出状況等

○水道統計 平成12年度

	測定地点数	基準値 (0.09 mg/l) に対して										
		10%以下	10%超過 20%以下	20%超過 30%以下	30%超過 40%以下	40%超過 50%以下	50%超過 60%以下	60%超過 70%以下	70%超過 80%以下	80%超過 90%以下	90%超過 100%以下	100%超過
原水												
表流水												
ダム・湖沼水												
地下水												
その他												
浄水	5,512	5,389	85	30	4	0	0	2	1	0	1	0
表流水	1,001	981	15	3	1	0	0	0	0	0	1	0
ダム・湖沼水	299	288	8	3	0	0	0	0	0	0	0	0
地下水	3,045	2,981	39	21	2	0	0	1	1	0	0	0
その他	1,167	1,139	23	3	1	0	0	1	0	0	0	0

(基準値の超過状況)

	合計	6年度	7年度	8年度	9年度	10年度	11年度	12年度
原水	/	/	/	/	/	/	/	/
浄水	0 / 38,392	0 / 5,158	0 / 5,421	0 / 5,389	0 / 5,610	0 / 5,599	0 / 5,703	0 / 5,512

注) 合計の欄の測定地点数は7年間の延べ地点数である。

6. 測定手法

PT-GC-MS 法、HS-GC-MS 法により測定できる。

PT-GC-MS 法、HS-GC-MS 法による定量下限 (CV20%) は、0.1 µg/L である。

7. 毒性評価

7.1 体内動態及び代謝

信頼性の高い研究によると、クロロホルムは肺を介して速やかに、かつ広範囲に吸収されるが、全ての消化管からの吸収はトリハロメタン類で高い (Fry et al. 1972^{W2-39}, Lehman & Hasegawa 1910^{W2-40}, Brown et al. 1974^{W2-41}, Mink et al. 1986^{W2-42})。これは体脂肪、肝臓、腎臓などの脂質含有量の多い組織への高い蓄積性と強い脂溶性によるものである (Brown et al. 1974^{W2-41}, Mink et al. 1986^{W2-42})。

ラットの場合、トリハロメタン類は肝臓のシトクローム P-450 薬物相互作用酸化酵素によってトリハロメタノール類に酸化され、さらに分解により非常に反応性の高いジハロカルボニル類が産生される (Ahmed et al. 1977^{W2-43}, Gopinath & Ford 1975^{W2-44})。種によって代謝能が異なり、マウスのほうがラットより高い (Fry et al. 1972^{W2-39}, Mink et al. 1986^{W2-42})。嫌気状態ではクロロホルムはシトクローム P-450 によって還元されジクロロメチルラジカルになる (Wolf et al. 1977^{W2-45})。トリハロメタン類の反応性の高い代謝産物が毒性や発ガン性に影響する可能性があるため (US EPA 1985^{W2-14}) ので、実験動物での毒性や発ガン性データをヒトに外挿する際には代謝パターンの種間の違いを考慮すべきである (Reitz et al. 1978^{W2-46})。

未変化体と二酸化炭素の排泄はまず呼吸により大気中へ放出され、極少量が尿中に排泄される (Fry et al. 1972^{W2-39}, Brown et al. 1974^{W2-42})

7.2 ヒトへの影響

ブロモホルムは 19 世紀の後期及び 20 世紀初頭には百日咳の鎮静剤として使用されていた。患者は、典型的投与方法は 1 滴 (約 180 mg) を 1 日に 3~6 回服用し、一般的に子供では緩やかな鎮静効果が得られていた。ごくまれに死亡又はそれに準じた事故例が報告されているが、不慮の過投与によるものと考えられる (Dwelle 1903^{E216})。

臨床的には、10 から 20 kg の子供では約 300 mg/kg が致死量であり、鎮静作用の最低用量は約 50 mg/kg/day である (US EPA 1994b^{E216})。

かつて、ブロモホルムの経口投与は子どもの百日咳の鎮静剤として利用された。一般的な投与は約 180 mg を 1 日に 3~6 回に分割して投与するものである。不慮の過剰投与事故

による死亡例が時折報告されている。臨床症状は呼吸困難をとまなう中枢神経の低下のより致命的となる (Burton-Fanning 1901^{W2-75}, Dwelle 1903^{W2-76})。これらの臨床症状にも基づいて、体重が 10～20 kg の子どもの致死量は約 300 mg/kg と算出された。軽度の沈静作用に対する LOAEL は約 54 mg/kg/day である。

7.3 実験動物及び *in vitro* 試験系での影響

(1) 急性毒性試験

臭素化トリハロメタンの中でブロモホルムは最も急性経口致死性が弱い。The acute oral LD₅₀s for ブロモホルムの急性の経口 LD₅₀ は、マウスの雄では 1400 mg/kg 及び雌では 1550 mg/kg (Bowman et al. 1978^{E216})、ラットでの LD₅₀ は、雄で 1388 mg/kg 及び雌で 1147 mg/kg (Chu et al. 1980) であるとの報告がある。ブロモホルムは、ブロモジクロロメタンやジブロモクロロメタンより感覚消失作用が弱く、マウスでその症状は 1000 mg/kg の投与が必要である。溶媒にコーン油を用いて 25 から 300 µl/kg の腹腔内投与では、血清中肝障害の指標である酵素の有意な上昇は認められなかった (Agarwal & Mehendele 1983^{E216})。

ブロモホルムは急性の腎毒性が認められるが (Kroll et al. 1994a^{E216}, 1994b^{E216})、その腎機能不全性はトリハロメタン類の中で一番低い。Kroll らは、3 mmol/kg の単回静脈内投与により、ブロモホルムが腎毒性を亢進することを見出した (Kroll et al. 1994a^{E216}, 1994b^{E216})。指標としては、糸球体濾過率、腎濃縮能及び尿細管の分泌及び再吸収障害である。尿細管作用の影響は投与後 8 時間で認められ、他の影響は投与後 24～48 時間後に認められた。

(2) 短期毒性試験

雌雄の CD-1 マウスを用いて、溶媒に水溶性溶媒を用いた 14 日間の経口投与試験 (250mg/kg/day) では、最高用量投与群である 250mg/kg/day 投与群でのみ肝毒性及び抗体産生細胞の減少が認められた (Munson et al. 1982^{E216})。肝毒性の程度は、他のトリハロメタンで認められるより軽度であり BUN の上昇は認められなかった。溶媒にコーン油を用いて、雄の CD-1 マウスへの 14 日間の経口投与試験では、289 mg/kg/day 投与では両性の肝及び腎毒性が認められたが、72 及び 145 mg/kg/day 投与群では有意な変化は認められなかった (Condie et al. 1983^{E216})。14 日間の溶媒にコーン油を用いた経口投与試験では、両性の F344/N ラットへの 600 及び 800 mg/kg/day 投与で致死的であった (NTP 1989a^{E216})。

マウスへの 400 mg/kg/day 以上の投与で胃の結節が発生した。マイクロカプセル詰めしたジブロモクロロメタンを Wistar ラットへの 1 ヶ月の混餌投与試験では、肝毒性が認められた (Aida et al. 1992a^{E216})。

Fischer 344/N ラットの幼若成獣 (雌雄各群 10 匹) に強制経口によりブロモホルム (コーン油溶媒) 0、12、25、50、100、200 mg/kg/day を、1 週間のうち 5 日間、13 週にわたり投与した。また、雄と雌のマウスにブロモホルムを 0、25、50、100、200、400 mg/kg/day の投与量で投与した。雄のマウスでの最高用量投与群でのみ成長への影響がみられたが、その影響も極わずかであった。雄のマウスの高投与 2 群では、少数の細胞に極めて軽度から中程度の肝細胞の空胞化が認められたが、雌のラット及び雌のマウスでは認められなかった。雄のラットでは用量依存的に肝細胞の空胞化の増加を示し、50 mg/kg/day 投与群では統計上有意であった。WHO は、肝細胞の空胞化に基づく NOAEL は雄のラットで 25 mg/kg/day であり、雄のマウスで 100 mg/kg/day である (NTP 1989^{W2-50}, (1989a)^{E216}) と判断した。

(3) 長期毒性試験

雄の F344 ラット及び B6C3F₁ マウスを用いて、1 年間の飲水 (0.25% の Emulphor) 投与試験が実施され、腎毒性を検討した (Moore et al. 1994^{E216})。飲水に含まれるブロモホルム濃度は、ラットでは 0.12、0.6、1.28 g/L (6.2、29 及び 57 mg/kg/day)、マウスでは 0.08、0.4 及び 0.8 g/L (8.3、39 及び 73 mg/kg/day) であった。尿細管及び糸球体障害の指標の項目がマウスへの各投与群で上昇した。マウスでの腎毒性はブロモホルムの方がブロモジクロロメタンより影響を受け易い。マウスの様に、ラットの全投与群で尿中タンパクの上昇が認められたが、ラットでは尿細管機能障害は殆どなかった。

溶媒にコーン油を用いた 2 年間の経口投与試験は、NTP により F344/N ラット (雌雄各群 50 匹) 及び雌の B6C3F₁ マウス (各群 50 匹) を用いて、投与量として 0、100 又は 200 mg/kg/day (週 5 日間投与で 103 週間) で実施された (NTP 1989a^{E216})。雄のマウス (各群 50 匹) には 0、50 又は 100 mg/kg/day で実施された。雄のラットの高用量投与群及び雌のマウスの両投与群での生存率は対照群と比べ有意に低下した。両性のラットで肝臓の脂肪変性の集合巣及び拡散が用量相関的に認められ、雄及び雌の高用量投与群のラットで慢性的

肝細胞の炎症が認められた。雄の高用量投与群のラットで肝臓の壊死が僅かに認められた。マウスでは、雌の両投与群で肝臓の脂肪変性の頻度が上昇したが、雄では認められなかった。甲状腺濾胞細胞の過形成が雌のマウスの高用量投与群で認められた。Moore (Moore et al. 1994^{E216}) らの飲水投与による試験（腎障害が主な影響であった）と比較し本試験での異なった標的臓器（肝臓）は、溶媒及び投与形態は標的臓器を左右する。

ブロモホルムによる影響は Wistar ラット（雌雄各に 40 匹）に 2 年間、0.04%、0.16%、0.65%濃度マイクロカプセルに封入したものを混飼投与して評価した（雄には 18、71、480 mg/kg/day、雌には 30、120、870 mg/kg/day）。最高用量投与群群のラットでは、体重の減少、血清トリグリセリド、非エステル脂肪酸、グルコース、コリンエステラーゼ値の低下が認められ、 γ -グルタミルトランスぺプチターゼ（ γ -GTP）値の上昇、肝臓表面の黄色化及び粗面化が認められた。中用量投与にも軽度ではあるが同様の変化が認められた。体重の減少と血清中酵素の変化に基づき、著者らは雄と雌のラットの NOAEL をそれぞれ、18 及び 30 mg/kg/day と考えた（Tobe et al. 1982^{W2-51}）。

雄、雌の Fischer 344/N ラットと雌の B6C3F₁ マウス（各群 50 匹）へのブロモホルム（溶媒にコーン油）強制経口により、それぞれ、100 及び 200 mg/kg/day の投与量で週 5 日、2 年にわたり投与した。雄のマウスには 50 及び 100 mg/kg/day 投与量で投与した。雄のラットでは対照群に比べて高用量投与群での生存匹数は減少した。また、雄のラットの成長抑制も用量依存的であった。しかし、雌のラットでは高用量投与群のみ成長抑制する影響が認められた。雄のマウスでは低用量投与群では、成長に対する影響は認められなかったが、雌のマウスでは明確な用量依存の傾向はないが、わずかな成長の抑制がみられた。雄、雌のラットと雌のマウスには用量依存的に肝臓の脂肪変性（又は空胞化）の発生率の増加が認められた。軽度の脂肪変性の発生率の増加は雌のマウスの場合、低用量群でも高用量群でも認められたが、雄のマウスでは認められなかった。WHO は、雄、雌のラットと雌のマウスの肝細胞の空胞化と体重の増加抑制に基づく LOAEL は 100 mg/kg/day であると判断した（NTP 1989 (TR350)^{W2-50}）。

(4) 生殖・発生毒性試験

Sprague-Dawley ラット（各群 15 匹）を用いた催奇形性試験が実施されている（Ruddick et

al. 1983^{E216})。投与量として 50、100 及び 200 mg/kg/day で、妊娠 6 から 15 日目に経口投与により実施された。胎児毒性は認められたが、胎児の先天性異常（奇形）は認められなかった。頭頂間の多様性が中及び高用量投与群で認められた。NTP は、同様の投与量で 20 組の Swiss CD-1 のマウスに 105 日間の経口投与により、胎児及び生殖への影響を検討した (NTP 1989b^{E216})。受胎率、同腹子数、同腹子の生存数、生存児の割合、生存児の性差及び胎児重量には影響は認められなかった。妊娠した F344 ラットを用いて妊娠 6 から 15 日目に経口投与された試験でも、総同腹子吸収を亢進した。しかし、ブロモジクロロメタンで認められる用量より高い用量投与群 (150 及び 200 mg/kg/day) で認められた (Narotsky et al. 1993^{E216})。

ブロモホルムの繁殖力や生殖作用に及ぼす影響はスイス CD-1 マウス (各群 20 組) へ 0、50、100、200 mg/kg/day 投与群量 (溶媒としてコーン油) のブロモホルムを強制経口により 105 日間投与して検討した。繁殖力や生殖作用に対する明確な影響は親の世代にも第一世代にも報告されていない。したがって生殖作用の NOAEL は 200 mg/kg/day と同定 (NTP 1989 (NTP-89-068)^{W2})。

(5) 遺伝毒性試験

ブロモホルムは、他のトリハロメタンと共通して、密封系の微生物の試験では殆どが陽性である (Zeiger 1990^{E216}, IARC 1991, 1999^{E216})。グルタチオン S トランスアミナーゼ (GST) をトランスフェクト (核酸導入) したネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*) TA1535 菌株を用いて試験では、同暴露量でブロモジクロロメタンと比較すると約 5 倍の変異体を誘発する (Pegram et al. 1997^{E216})。ブロモジクロロメタンと同様、変異は殆ど GC から AT への塩基置換である (DeMarini et al. 1997^{E216})。原核生物系の試験株では、ネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*) TA100 株の代謝活性化非存在下 (Simmon & Tardiff 1978^{E216}, Ishidate et al. 1982^{E216}, NTP 1989a^{E216}, Le Curieux et al. 1995^{E216}) 及び同 TA98 株の代謝活性化存在下・非存在下とも (NTP 1989a^{E216}, Zeiger 1990^{E216})、同 TA97 株のミクロソーム活性化 (NTP 1989a^{E216}) で陽性であった。真核生物系試験でも殆どが陽性である (IARC 1991^{E216}, Fujie et al. 1993^{E216})。微生物の試験からは、ブロモホルムは他の臭素化トリハロメタンより変異原性が強く認められる (Morimoto & Koizumi 1983^{E216}, Banerji & Fernandes 1996^{E216})。

In vivo 試験では矛盾した結果であった。ショウジョバエを用いた試験では陽性及び陰性であった (Woodruff et al. 1985^{E216})。イモリを用いた小核試験では陽性であり (Le Curieux et al. 1995^{E216})、マウス及びラットの骨髄を用いた姉妹染色分体交換及び染色体異常を誘発した (Morimoto & Koizumi 1983^{E216}, Fujie et al. 1990^{E216})。マウスの骨髄では陰性であり (Hayashi et al. 1988^{E216}, Stocker et al. 1997^{E216})、ラットの肝臓での不定期 DNA 合成 (UDS) 試験 (Pereira et al. 1982^{E216}, Stocker et al. 1997^{E216}) 及び優性致死試験 (Ishidate et al. 1982^{E216}) でも陰性である。NTP の試験研究では、小核試験及び姉妹染色分体交換 (SCE) では陽性であり、マウスの骨髄を用いる染色体異常試験では陰性である (NTP 1989a^{E216})。Potter らは、雄の F344 ラットを用いて 1.5 mmol/kg/day の投与量で 7 日間投与した場合に腎臓の DNA 鎖の切断を誘発しないことを見出した (Potter et al. 1996^{E216})。

ブロモホルムは Ames 試験で *Salmonella typhimurium* TA100 株を用いて代謝活性非存在下で陽性であった (Simmon et al. 1977^{W2-53}, Ishidate et al. 1982^{W2-54})。また、TA1535 株と TA1937 株では代謝活性化に有無に関わらず、陽性又は擬陽性であった (NTP 1989 (TR350)^{W2-50})。また以下の試験でも陽性であった。CHO 細胞を用いた代謝活性存在下での染色体異常試験 (Ishidate et al. 1982^{W2-54})、マウスの骨髄細胞を用いた *in vivo* の染色体異常試験 (NTP 1989 (TR350)^{W2-50})、ヒトのリンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験 (Morimoto et al. 1983^{W2-55})、CHO 細胞を用いて代謝活性非存在化での姉妹染色分体交換試験 (NTP 1989 (TR350)^{W2-50})、マウスの骨髄細胞を用いた *in vivo* の姉妹染色分体交換試験 (NTP 1989 (TR350)^{W2-50}, Morimoto et al. 1983^{W2-55})、マウスのリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (NTP 1989 (TR350)^{W2-50})。しかし、CHO 細胞を用いて代謝活性化存在下で行った姉妹染色分体交換試験では陰性だった (NTP 1989 (TR350)^{W2-50})。さらに小核試験では擬陽性であった (NTP 1989 (TR350)^{W2-50}, Ishidate et al. 1982^{W2-54})。

表 臭素化トリハロメタンの *in vivo* 変異原性試験結果

エンドポイント	評価系	用量 ^a	結果	参考文献
姉妹染色分体交換試験	雄性 CR/SJ マウス、経口投与、4 日間	50 mg/kg/day プロモジクロロメタン	陽性	Morimoto & Koizumi (1983)
姉妹染色分体交換試験	雄性 CR/SJ マウス、経口投与、4 日間	25 mg/kg/day ジプロモクロロメタン	陽性	Morimoto & Koizumi (1983)
姉妹染色分体交換試験	雄性 CR/SJ マウス、経口投与、4 日間	25 mg/kg/day ブロモホルム	陽性	Morimoto & Koizumi (1983)
姉妹染色分体交換試験	B6C3F ₁ マウス、腹腔内投与	200 mg/kg ブロモホルム	陽性	NTP (1989a)
小核試験	ddY マウス、MS マウス、Wistar ラット、腹腔内投与、コーン油溶媒	500 mg/kg/day プロモジクロロメタン	陰性	Ishidate et al. (1982)

小核試験	ddY マウス、MS マウス、Wistar ラット、腹腔内投与、コーン油溶媒	500 mg/kg/day ジブロモクロロメタン	陰性	Ishidate et al. (1982)
小核試験	ddY マウス、MS マウス、Wistar ラット、腹腔内投与、コーン油溶媒	500 mg/kg/day ブロモホルム	陰性	Ishidate et al. (1982)
小核試験	ddY マウス、単回腹腔内投与、コーン油溶媒	500 mg/kg ジブロモクロロメタン	陰性	Hayashi et al. (1988)
小核試験	ddY マウス、単回腹腔内投与、コーン油溶媒	1000 mg/kg ジブロモクロロメタン	陰性	Hayashi et al. (1988)
小核試験	ddY マウス、単回腹腔内投与、コーン油溶媒	1400 mg/kg ブロモホルム	陰性	Hayashi et al. (1988)
染色体異常試験	Long-Evans ラット、骨髄、単回腹腔内投与	16.4 mg/kg ジブロモクロロメタン	陽性	Fujie et al. (1990)
染色体異常試験	Long-Evans ラット、骨髄、単回腹腔内投与	20.8 mg/kg ジブロモクロロメタン	陽性	Fujie et al. (1990)
染色体異常試験	Long-Evans ラット、骨髄、単回腹腔内投与	25.3 mg/kg ブロモホルム	陽性	Fujie et al. (1990)
染色体異常試験	Long-Evans ラット、骨髄	253 mg/kg/day ブロモホルム	陽性	Fujie et al. (1990)
不定期 DNA 合成試験	ラット、肝臓、経口投与	450 mg/kg/day ジブロモクロロメタン	陰性	Stocker et al. (1997)
不定期 DNA 合成試験	ラット、肝臓、経口投与	2000 mg/kg/day ジブロモクロロメタン	陰性	Stocker et al. (1997)
不定期 DNA 合成試験	ラット、肝臓、経口投与	1080 mg/kg/day ブロモホルム	陰性	Stocker et al. (1997)
小核試験	マウス、骨髄、単回経口投与	1000 mg/kg ブロモホルム	陰性	Stocker et al. (1997)
DNA 鎖切断試験	雄性 F344 ラット、腎臓、経口投与、7 日間	1.5 mmol/kg/day ジブロモクロロメタン	陰性	Potter et al. (1996)
DNA 鎖切断試験	雄性 F344 ラット、腎臓、経口投与、7 日間	1.5 mmol/kg/day ジブロモクロロメタン	陰性	Potter et al. (1996)
DNA 鎖切断試験	雄性 F344 ラット、腎臓、経口投与、7 日間	1.5 mmol/kg/day ブロモホルム	陰性	Potter et al. (1996)
伴性劣性試験	ショウジョウバエの変異	1000 ppm 溶液	陽性	NTP (1989a)

a 表の用量は影響が認められた最低用量、陰性の場合は最高用量

(6) 発がん性試験

F344/N ラット（雌雄各群 50 匹）及び雌の B6C3F₁ マウス（各群 50 匹）を用いての 2 年間の癌原性試験が実施された（NTP 1989a^{E216}）。溶媒にはコーン油を用い、ラット及びマウスにはそれぞれ、0、100 又は 200 mg/kg/day 及び 0、50 又は 100 mg/kg/day の経口投与（1 週間に 5 日投与）で実施された。マウスへの投与に起因する腫瘍は認められなかった。しかし、ラットでは、ジブロモクロロメタンで認められたような腸の癌の誘発（intestinal carcinoma）が認められた。大腸部（大腸、直腸）の珍しい腺腫性ポリープ又は腺癌（総数）が、高用量投与群では、雄のラット 50 匹中に 3 匹、雌のラット 50 匹中に 8 匹に認められた。対照群では雄 50 匹及び雌 48 匹全てに認められなかった。これらの腫瘍はラットでは非常にまれであるため、有意な変化と考えられる。よって、NTP は雌のラットには明らかに癌原性あり、雄のラットには幾つかの証拠が認められると判断した。

各群 50 匹の雄の B6C3F₁ マウスにブロモホルム（溶媒としてコーン油）を強制経口によ

り 0、50、100 mg/kg/day 投与量で 1 週間に 5 日ずつ 105 週にわたり投与した。雌には 0、100、200mg/kg/day 投与量で投与した。全群の全組織にも腫瘍の増加は認められなかった。同様の研究で Fischer 344/N ラット（雌雄各群 50 匹）にブロモホルム（溶媒としてコーン油）を強制経口により 0、100、200 mg/kg/day 投与量で 1 週間に 5 日ずつ 105 週にわたり投与した。大腸（結腸又は直腸）の腺腫や腺癌（併発）が最大投与量の雄のラット 3 匹と最高投与群の雌のラット 8 匹に認められた。対照群のラットにはこれらの腫瘍がほとんど認められなかった、発生率の増加は重大であると考えられる。これらのデータにも基づくと、雄のラットに対しては何らかの発がん性があり、雌のラットに対しては明らかな発がん性があると結論づけられる。対照群のラットには腫瘍は認められなかった、中用量群の雌のラットに 1 匹のみ腫瘍が認められなかった（NTP 1989 (TR350)^{W2-50}）。

(7) 神経毒性試験

Balster と Borzelleca により雄のマウスを用いた行動学的試験が実施された（Balster & Borzelleca 1982^{E216}）。9.2 mg/kg/day の 90 日間までの投与では幾つかの行動学的試験において影響は認められず、100 mg/kg/day の 30 日間の投与では受動的回避学習を阻害しなかった。しかし、100 又は 400 mg/kg/day の 60 日間の投与では、オペラント行動試験で反応率の低下が認められた。

8. 国際機関等の評価

8.1 IARC

IARC は、ブロモホルムの発癌性は動物実験では限定的な証拠があるがヒトへの癌原性は十分な証拠はないと結論付けている。このことから、グループ 3（ヒトに対する発癌性について分類できない）に分類している（IARC 1991, 1999^{E216}）。

8.2 JECFA

評価書なし

8.3 WHO 飲料水質ガイドライン

米国 NTP で行われた試験において、ブロモホルムは比較的に雄、雌のラットの大腸の腫瘍を若干増加させるが、マウスでは増加させない。ブロモホルムの遺伝毒性に対する

様々な試験のデータはあいまいである。IARC はブロモホルムをグループ 3 に分類した。

TDI は、適切に実行・実証されたラットでの 90 日間の研究での肝臓の病理組織学的障害を起こさない NOAEL 25 mg/kg/day にもとづいて算出された (NTP 1989 (TR350)^{W2-50})。この NOAEL は 2 つの長期研究の結果でも確認されている。TDI は 1 週間に 5 日間の暴露であることを補正し、不確実係数 1000 を用いると 17.9 μ g/kg 体重と算出される (100 は個体間と種間の差異による不確実係数、10 は発がん性の疑いと短期間の研究であることの不確実係数)。

[参考]

飲料水への TDI の 20%の割り当てにより、ガイドライン値は 100 μ g/L である (端数処理値)。

8.4 米国 EPA (IRIS) (U.S. EPA 1991)

・ 経口 RfD

影響 (Critical Effect)	用量*	不確実係数 (UF)	修正係数 (MF)	参照用量 (RfD)
肝障害 ラットの経口亜慢 性試験 (NTP 1989: TR350)	NOAEL: 25 mg/kg/day (換算値 17.9 mg/kg/day) LOAEL: 50 mg/kg/day (換算値 35.7 mg/kg/day)	1000 (種差 10×個人差 10 × 亜慢性試験データ 使用 10)	1	2×10^{-2} mg/kg/day

*換算値：週 5 日投与からの換算

・ 発がん性

経口傾斜係数： 7.9×10^{-3} /mg/kg/day

飲料水ユニットリスク： 2.3×10^{-7} /ug/L

外挿方法：非線形多段階モデル、過剰リスク

飲料水濃度の特定リスク値

リスク値	濃度
1×10^{-4} (10,000 分の 1)	4×10^2 ug/L
1×10^{-5} (100,000 分の 1)	4×10^1 ug/L
1×10^{-6} (1,000,000 分の 1)	4×10^0 ug/L

参考文献

14. Office of Research and Development. Health assessment document for chloroform. Final report. Research Triangle Park, NC, US Environmental Protection Agency, 1985 (EPA-600/8-84-004F).
39. Fry BJ, Taylor T, Hathway DE. Pulmonary elimination of chloroform and its metabolite in man. Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie, 1972, 196:98-111.
40. Lehman KB, Hasegawa O. Studies of the absorption of chlorinated hydrocarbons in animals and humans. Archives of hygiene, 1910, 72:327-342.
41. Brown DM et al. Metabolism of chloroform. I. The metabolism of ^{14}C -chloroform by different species. Xenobiotica, 1974, 4:151-163 (reviewed in ref. 14).
42. Mink FL, Brown J, Rickabaugh J. Absorption, distribution and excretion of ^{14}C -trihalomethanes in mice and rats. Bulletin of environmental contamination and toxicology, 1986, 37:752-758.
43. Ahmed AE, Kubic VL, Anders MW. Metabolism of haloforms to carbon monoxide. I. *In vitro* studies. Drug metabolism and disposition, 1977, 5: 198-204.
44. Gopinath C, Ford EJ. The role of microsomal hydroxylases in the modification of chloroform hepatotoxicity in rats. British journal of experimental pathology, 1975, 56:412-522.
45. Wolf CR et al. The reduction of polyhalogenated methane by liver microsomal cytochrome P-450. Molecular pharmacology, 1977, 13:698-705.
46. Reitz RH, Gehring PJ, Park CN. Carcinogenic risk estimation for chloroform: an alternative to EPA's procedures. Food and cosmetics toxicology, 1978, 16:511-514.
47. Bowman FJ, Borzelleca JF, Munson AE. The toxicity of some halomethanes in mice. Toxicology and applied pharmacology, 1978, 44:213-215
48. Chu I et al. The acute toxicity of four trihalomethanes in male and female rats. Toxicology and pharmacology, 1980, 52:351-353.
49. Chu I et al. Toxicity of trihalomethanes. I. The acute and subacute toxicity of chloroform, bromodichloromethane, chlorodibromomethane and bromoform in rats. Journal of environmental science and health, 1982, B17:205-224.
50. National Toxicology Program. Toxicology and Carcinogenesis studies of tribromomethane (bromoform) in F344/N rats and B6C3F₁ mice (gavage studies). Research Triangle Park, NC, US Department of Health and Human Services, 1989 (TR 350).
51. Tobe M et al. Studies on the chronic oral toxicity of tribromomethane, dibromochloromethane and bromodichloromethane. Tokyo, Tokyo Medical and Dental University, 1982 (unpublished interagency report to the National Institute of Hygienic Sciences).
52. National Toxicology Program. Bromoform - reproduction and fertility assessment in Swiss CD-1 mice when administered by gavage. Research Triangle Park, NC, National Institute of Environmental Health Sciences, 1989 (NTP-89-068).
53. Simmon VF, Kauhanen K, Tardiff RG. Mutagenic activity of chemicals identified in drinking water. Developments in toxicology and environmental science, 1977: 249-258.

54. Ishidate M et al. Studies on the mutagenicity of low boiling organohalogen compounds. Tokyo, Tokyo Medical and Dental University, 1982 (unpublished interagency report to the National Institute of Hygienic Sciences).
 55. Morimoto K, Koizumi A. Trihalomethanes induce sister chromatid exchanges in human lymphocytes *in vitro* and mouse bone marrow cells *in vivo*. Environmental research, 1983, 32(1):72-79.
 56. Theiss JC et al. Test for carcinogenicity of organic contaminants of United States drinking waters by pulmonary tumor response in strain A mice. Cancer research, 1977, 37:2717-2720.
 75. Burton-Fanning FW. Poisoning by bromoform. British medical journal, 1901, May 18:1202-1203.
 76. Dwelle EH. Fatal bromoform poisoning. Journal of the American Medical Association, 1903, 41:1540.
 84. International Agency for Research on Cancer. Chlorinated drinking-water; Chlorination by-products; some other halogenated compounds; cobalt and cobalt compounds. Lyon, 1991:213-242 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 52).
- International Agency for Research on Cancer (IARC). Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide (part three). Lyon, 1999:1309-1316 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 71).
- U.S. EPA Integrated Risk Information System, 0214 Bromoform; CASRN 75-25-2 (01/01/1991)
- E216-12 Agarwal AK & Mehendele HM (1983) Absence of potentiation of bromoform hepatotoxicity and lethality by chlordecone. Toxicol Lett, 15: 251-257.
- E216-43 Banerji AP & Fernandes AO (1996) Field bean protease inhibitor mitigates the sister-chromatid exchanges induced by bromoform and depresses the spontaneous sister-chromatid exchange frequency of human lymphocytes *in vitro*. Mutat Res, 360: 29-35.
- E216-86 Burton-Fanning FW (1901) Poisoning by bromoform. Br Med J, 18 May: 1202-1203.
- E216-187 Dwelle EH (1903) Fatal bromoform poisoning. J Am Med Assoc, 41: 1540.
- E216-543 NTP (1989b) Bromoform: Reproduction and fertility assessment in Swiss CD-1 mice when administered by gavage. Research Triangle Park, North Carolina, US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program (NTP-89-068).
- E216-569 Pereira MA, Lin LH, Lippitt JM, & Herren SL (1982) Trihalomethanes as initiators and promoters of carcinogenesis. Environ Health Perspect, 46: 151-156.
- E216-661 Simmon VF & Tardiff RG (1978) The mutagenic activity of halogenated compounds found in chlorinated drinking water. In: Water chlorination: Environmental impacts and health effects. Ann Arbor, Michigan, Ann Arbor Science Publishers, pp 417-431.
- E216-750 US EPA (1994b) Drinking water criteria for trihalomethanes. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Water.
- E216-798 Woodruff RC, Mason JM, Valencia R, & Zimmering S (1985) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*: V. Results of 53 coded compounds tested for the National Toxicology Program. Environ Mutagen, 7(5): 677-702.
- E216-818 Zeiger E (1990) Mutagenicity of 42 chemicals in *Salmonella*. Environ Mol Mutagen,

16(suppl 18): 32-54.

- E216-42 Balster RL & Borzelleca JF (1982) Behavioral toxicity of trihalomethane contaminants of drinking water in mice. *Environ Health Perspect*, 46: 127-136.
- E216-509 Moore TC, DeAngelo AB, & Pegram RA (1994) Renal toxicity of bromodichloromethane and bromoform administered chronically to rats and mice in drinking water. *Toxicologist*, 14: 281 (abstract).
- E216-523 Narotsky MG, Hamby BT, Mitchell DS, & Kavlock RJ (1993) Bromoform requires a longer exposure period than carbon tetrachloride to induce pregnancy loss in F-344 rats. *Toxicologist*, 13: 255.
- E216-270 Hayashi M, Kishi M, Sofuni T, & Ishidate M (1988) Micronucleus tests in mice on 39 food additives and eight miscellaneous chemicals. *Food Chem Toxicol*, 26: 487-500.
- E216-319 Ishidate M, Sofuni T, Yoshikawa K, & Hayashi M (1982) Studies on the mutagenicity of low boiling organohalogen compounds. Tokyo, Medical and Dental University (Unpublished intraagency report to the National Institute of Hygienic Sciences, Tokyo).
- E216-561 Pegram RA, Andersen ME, Warren SH, Ross TM, & Claxton LD (1996) Glutathione S-transferase-mediated mutagenicity of trihalomethanes. *Toxicologist*, 30: 291.
- E216-15 Aida Y, Takada K, Uchida O, Yasuhara K, Kurokawa Y, & Tobe M (1992a) Toxicities of microencapsulated tribromomethane, dibromochloromethane and bromodichloromethane administered in the diet to Wistar rats for one month. *J Toxicol Sci*, 17: 119-133.
- E216-63 Bowman FJ, Borzelleca JF, & Munson AE (1978) The toxicity of some halomethanes in mice. *Toxicol Appl Pharmacol*, 44: 213-215.
- E216-116 Chu I, Secours VE, Marino I, & Villeneuve DC (1980) The acute toxicity of four trihalomethanes in male and female rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 5: 351-353.
- E216-126 Condie LW, Smallwood CL, & Laurie RD (1983) Comparative renal and hepatotoxicity of halomethanes: bromodichloromethane, bromoform, chloroform, dibromochloromethane and methylene chloride. *Drug Chem Toxicol*, 6: 563-578.
- E216-179 DeMarini DM, Shelton ML, Warren SH, Ross TM, Shim JY, Richard AM, & Pegram RA (1997) Glutathione S-transferase-mediated induction of GC to AT transitions by halomethanes in *Salmonella*. *Environ Mol Mutagen*, 30: 440-447.
- E216-217 Fujie K, Aoki T, & Wada M (1990) Acute and subacute cytogenetic effects of the trihalomethanes on rat bone marrow cells in vivo. *Mutat Res*, 242: 111-119.
- E216-218 Fujie K, Aoki T, Ito Y, & Maeda S (1993) Sister-chromatid exchanges induced by trihalomethanes in rat erythroblastic cells and their suppression by crude catechin extracted from green tea. *Mutat Res*, 300: 241-246.
- E216-381 Kroll RB, Robinson GD, & Chung JH (1994a) Characterization of trihalomethane (THM)-induced renal dysfunction in the rat: I. Effects of THM on glomerular filtration and renal concentrating ability. *Arch Environ Contam Toxicol*, 27: 1-4.
- E216-382 Kroll RB, Robinson GD, & Chung JH (1994b) Characterization of trihalomethane (THM)-induced renal dysfunction in the rat: I. Relative potency of THMs in promoting renal dysfunction. *Arch Environ Contam Toxicol*, 27: 5-7.
- E216-510 Morimoto K & Koizumi A (1983) Trihalomethanes induce sister chromatid exchanges in human lymphocytes in vitro and mouse bone marrow cells in vivo. *Environ Res*, 32:

72-79.

- E216-517 Munson AE, Sain LE, Sanders VM, Kauffman BM, White KL, Page DG, Barnes DW, & Borzelleca JF (1982) Toxicology of organic water contaminants: trichloromethane, bromodichloromethane, dibromochloromethane and tribromomethane. *Environ Health Perspect*, 46: 117-126.
- E216-616 Ruddick JA, Villeneuve DC, Chu I, & Valli VE (1983) A teratological assessment of four trihalomethanes in the rat. *J Environ Sci Health*, B18: 333-349.
- E216-701 Stocker KJ, Statham J, Howard WR, & Proudlock RJ (1997) Assessment of the potential in vivo genotoxicity of three trihalomethanes: chlorodibromomethane, bromodichloromethane and bromoform. *Mutagenesis*, 12(3): 169-173.
- E216-420 Le Curieux F, Gauthier L, Erb F, & Marzin D (1995) The use of the SOS chromotest, the Ames-fluctuation test and the newt micronucleus test to study the genotoxicity of four trihalomethanes. *Mutagenesis*, 10: 333-341.
- E216-562 Pegram RA, Andersen ME, Warren SH, Ross TM, & Claxton LD (1997) Glutathione S-transferase-mediated mutagenicity of trihalomethanes in *Salmonella typhimurium*: contrasting results with bromodichloromethane and chloroform. *Toxicol Appl Pharmacol*, 144: 183-188.

総トリハロメタン

1. 物質特定情報

トリハロメタンは、メタンの3つの水素原子がハロゲンで置換されたものを指すが、ここで総トリハロメタンとは、クロロホルム、ブロモジクロロメタン、ジブロモクロロメタン及びブロモホルムの4物質の総称として用いている。

2. 物理化学的性状

各物質を参照

3. 主たる用途・使用実績

浄水過程で、水中のフミン質等の有機物質と消毒剤の塩素が反応して生成される。主要な構成物質として、クロロホルム、ブロモジクロロメタン、ジブロモクロロメタン及びブロモホルムがあり、その合計を総トリハロメタンとしている。

(H4 専門委員会報告)

4. 現行規制等

法令の規制値等

水質基準値 (mg/l) : 0.1

環境基準値 (mg/l) : なし

要監視項目 (mg/l) : なし

その他基準： 薬品基準×、資機材基準×、給水装置基準×、労働安全衛生法×

諸外国等の水質基準値又はガイドライン値

WHO (mg/l) : なし (各項目の検出値とガイドライン値との比の和が1を超えないことを推奨) (第2版及び第3版ドラフト)

EU (mg/l) : 0.1

USEPA (mg/l) : 0.08

5. 水道水（原水・浄水）での検出状況等

○水道統計 平成 12 年度

	測 定 地 点 数	基準値 (0.1 mg/l) に対して										
		10% 以下	10% 超過 20% 以下	20% 超過 30% 以下	30% 超過 40% 以下	40% 超過 50% 以下	50% 超過 60% 以下	60% 超過 70% 以下	70% 超過 80% 以下	80% 超過 90% 以下	90% 超過 100% 以下	100% 超過
原水												
表流水												
ダム・湖沼水												
地下水												
その他												
浄水	5,510	3,285	787	585	386	263	136	43	19	4	1	1
表流水	1,001	317	242	172	121	82	46	13	6	2	0	0
ダム・湖沼水	299	62	56	60	53	43	16	6	2	1	0	0
地下水	3,044	2,358	308	170	85	59	39	13	9	1	1	1
その他	1,166	548	181	183	127	79	35	11	2	0	0	0

(基準値の超過状況)

	合計	6 年度	7 年度	8 年度	9 年度	10 年度	11 年度	12 年度
原水	/	/	/	/	/	/	/	/
浄水	16 / 38,361	5 / 5,149	2 / 5,418	5 / 5,377	2 / 5,599	0 / 5,603	1 / 5,705	1 / 5,510

注) 合計の欄の測定地点数は 7 年間の延べ地点数である。

・基準値の超過の理由は、湖沼の富栄養化等によるものであり、前塩素注入率の変更や粉末活性炭の導入などにより対応している

6. 測定手法

4 物質の濃度の合算をする。

7. 毒性評価

7.1 体内動態及び代謝

信頼性の高い研究によると、クロロホルムは肺を介して速やかに、かつ広範囲に吸収されるが、全ての消化管からの吸収はトリハロメタン類で高い (Fry et al. 1972^{W2-39}, Lehman & Hasegawa 1910^{W2-40}, Brown et al. 1974^{W2-41}, Mink et al. 1986^{W2-42})。これは体脂肪、肝臓、腎臓などの脂質含有量の多い組織への高い蓄積性と強い脂溶性によるものである (Brown et al. 1974^{W2-41}, Mink et al. 1986^{W2-42})。

ラットの場合、トリハロメタン類は肝臓のシトクローム P-450 薬物相互作用酸化酵素によってトリハロメタノール類に酸化され、さらに分解により非常に反応性の高いジハロカルボニル類が産生される (Ahmed et al. 1977^{W2-43}, Gopinath & Ford 1975^{W2-44})。種によって代謝能が異なり、マウスのほうがラットより高い (Fry et al. 1972^{W2-39}, Mink et al. 1986^{W2-42})。嫌気状態ではクロロホルムはシトクローム P-450 によって還元されジクロロメチルラジカルになる (Wolf et al. 1977^{W2-45})。トリハロメタン類の反応性の高い代謝産物が毒性や発ガン性に影響する可能性があるため (US EPA 1985^{W2-14}) ので、実験動物での毒性や発ガン性データをヒトに外挿する際には代謝パターンの種間の違いを考慮すべきである (Reitz et al. 1978^{W2-46})。

未変化体と二酸化炭素の排泄はまず呼吸により大気中へ放出され、ごく少量が尿中に排泄される (Fry et al. 1972^{W2-39}, Brown et al. 1974^{W2-42})

7.2 ヒトへの影響

疫学調査の結果、塩素又はクロラミン処理した飲料水と関連する循環器疾患のリスクの増加は同定されなかった。他の消毒剤の調査は実施されていない (IPCS 2000^{E216})。

疫学調査では、膀胱癌と塩素消毒処理飲料水、トリハロメタン類、クロロホルム又は他のトリハロメタン類の長期暴露の因果関係を証明することは十分でなかった。大腸癌との因果関係は、結論が出せず曖昧な結果であった。1 つの試験での直腸及び他の癌のリスクの評価するための情報は不十分である (IPCS 2000^{E216})。

種々の疫学調査が、癌のリスクと塩素消毒処理飲料水との因果関係の解明するために実施された。塩素消毒飲料水には 2 試験が実施された。総トリハロメタン、クロロホルム又は他のトリハロメタンには数試験が実施されたが、表層水及び地下水源で異なる他の消毒副生成物や水の汚染物の暴露を考慮しなかった。1 つの飲料水の変異原性試験がネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*) を用いた試験で実施された。オゾン又は二酸化塩素で消毒された飲料水のとの癌リスク評価は実施されていない。疫学調査及び死亡診断に基づくケース・スタディから、解析による更なる評価には個々の飲料水の暴露及び混乱因子の可能性を考慮するとの仮説が示された。調査の結果、長期暴露された塩素消毒飲料水に起因

する膀胱、大腸、直腸、膵臓、乳（癌）、脳及び肺の癌の相対的リスクは軽度から中程度の増加が認められた。単回の試験では膵臓、乳（癌）又は脳の癌との関係が報告されているが、疫学との関連を評価するにはより多くの証拠が必要である。1 試験では、表層水源の使用と肺癌の相対リスクの微増が関連しているが、そのリスクの大きさは残っている交絡を排除するには小さすぎる（IPCS 2000 ^{E216}）。

ケース・スタディでは、塩素消毒飲料水又は蓄積したトリハロメタンの長期暴露と直腸癌のとは中程度に大きな関係があるが、集団としてはリスクの増加は認められない又は残っている交絡を排除するには小さすぎるリスクであった（IPCS 2000 ^{E216}）。

膀胱癌のリスクの減少には、塩素消毒飲料水に暴露されている期間の延長が関係している。しかし、これは塩素消毒飲料水からの防御する生物の原理（生体防御機構）ではない（IPCS 2000 ^{E216}）。

幾つかの調査では塩素消毒飲料水又は蓄積したトリハロメタンの長期暴露に関連した膀胱癌のリスクの増加が認められたが、喫煙者と非喫煙者及び男性と女性との膀胱癌の調査とは整合性のない結果であった。トリハロメタン類の推定暴露は、これら試験の3様と考えられる。1 つの試験では、蓄積したトリハロメタン類の推定暴露量との関係は認められなかった。別の試験では、男性で蓄積したトリハロメタン類の増加と関連した相対的なリスクの中程度の強力な増加が認められたが、女性では認められなかった。3 番目の試験では、1957-6425 µg/L/year の蓄積したトリハロメタン類の推定暴露量と関連した相対的なリスクの弱い増加が認められた。軽度から中程度の関係は、24、49 及び 74 µg/L 以上のトリハロメタン類の濃度の暴露でも報告されている。塩素消毒処理の自治体の表層水の供給の暴露、クロロホルム又は他のトリハロメタンの暴露の女性集団では膀胱癌の相対的リスクの増加は認められなかった。しかし、8 年間の調査期間はとても短期間であり例数が少ない（IPCS 2000 ^{E216}）。

疫学調査で水汚染への暴露に十分な注意が払われていないため、正しく相対的リスクの増加を評価することは不可能である。特定のリスクは、他の消毒副生成物、副生成物又は他の水の汚染物の複合によるものかもしれない、又は特定のリスクは塩素消毒飲料水又

はトリハロメタン類の代わりとなる別の因子によるものかもしれない (IPCS 2000^{E216})。

塩素消毒飲料水、トリハロメタン又はトリハロメタン類の暴露により妊娠への種々の悪影響が研究されてきた。最近、科学的委員会が米国 EPA により開催され、疫学調査を再評価し、最近の研究発表では塩素消毒飲料水、トリハロメタン又はトリハロメタン類により妊娠への悪影響を示す証拠はないと結論した (IPCS 2000^{E216})。

初期の試験では、方法的限界又は疑わしいとの先入観のため理解が困難である (IPCS 2000^{E216})。

最近完了したケース・スタディ (未出版) が報告された。それによると、トリハロメタンの値が 40 µg/L 以上の地域に居住する母親から産まれた子供の神経管欠損症の相対リスクの中程度の増加が認められた。この関連を正しく評価するには、他の地区での再現性のある結果が必要である。以前の実施された地理的に同様の地域での調査では同様の関係が認められたが、その調査結果は方法的な限界があった。最近の集団の調査では、初期流産のリスクの増加は高いトリハロメタン類値 (>75 µg/L) を含んだ飲料水の飲水量 (一日に冷たい水道水をグラスで 5 杯以上) と関連がある。特定のトリハロメタン類を考えると、流産のリスクはブロモジクロロメタン (>18 µg/L) を含む水の多量の消費にのみ関連する (IPCS 2000^{E216})。

これは臭素化した副生成物の生殖への悪影響を示唆した最初の試験のように、科学的委員会はもう一方の試験は地理的に異なった地域で再現性が認められること、及び水汚染での集団暴露の評価するために更なる調査活動を推奨している (IPCS 2000^{E216})。

WHO 飲料水質ガイドライン第 2 版 (1996) に、総トリハロメタンとしてのヒトへの影響に関する記述はない。クロロホルムおよびトリハロメタン類としての記述を示す。

クロロホルムは中枢神経の衰弱を引き起こし、肝臓と腎臓の機能にも影響を及ぼす。ケースレポートでは、ヒトの平均経口致死量はおよそ 44 g と計算された (Gosselin et al. 1976^{W2-77})。しかし、呼吸や心臓の停止による死亡での致死量は 211 mg/kg と低い (14 : US EPA

1985)。1年から数年の間に 112～1158 mg/m³ の濃度でクロロホルムを吸入して暴露された労働者は、吐き気、だるさ、口の渇き、鼓腸、のどの渇き、うつ、興奮性、排尿痛などを訴えている（Challen et al. 1958^{W2-78}）。1年～4年の間に 10～1000 mg/m³ の濃度でクロロホルムを吸入した労働者は、肝炎と肝臓肥大の発生率の増加が認められた（Bomski et al. 1967^{W2-79}）。

いくつかの疫学研究で（Brenniman et al. 1980^{W2-80}, Cragle et al. 1985^{W2-81}）、塩素処理された飲料水の摂取と（一般にトリハロメタン類を含む）ガンによる死亡率の関係が報告されてきた。ある研究では（US EPA 1975^{W2-82}）膀胱ガンとトリハロメタン類との間には明確な関係があるとされ、クロロホルムよりも臭素化トリハロメタン類の方が強い相関があることが示された。しかし、塩素処理された水は多くの副生成物を含んでいるので、これらの疫学研究から、臭素化トリハロメタン類にヒトに対する発ガン性があると結論づけるのは不可能である。別の研究では飲料水から摂取したクロロホルムと大腸ガンのリスクとの間に明確な関係はないとしている（Lawrence et al. 1984^{W2-83}）。

7.3 実験動物及び *in vitro* 試験系での影響

各物質を参照

8. 国際機関等の評価

8.1 IARC

各物質を参照

8.2 JECFA

評価書なし

8.3 WHO 飲料水質ガイドライン

〔参考〕

トリハロメタン類は他の塩素処理副生成物の存在を示す指標となる可能性がある。4つの最も一般的に生成している飲料水中のトリハロメタン類を制御することは、他の同定されていない塩素処理副生成物のレベルを低下させるための一助となるに違いない。

通常4つの化合物は一緒に生成するので、全てのトリハロメタン類を1つの群として考えることが実用的である。そしていくつかの国では、このことにもとづいてガイドラインや基準が設定されている。飲料水水質ガイドライン第1版では、クロロホルムだけにガイドライ

ン値が設定された。残りのトリハロメタン類のデータはほとんどなく、また多くの水道ではクロロホルムがトリハロメタン類の中で最も一般的に検出されていた。今回の版では総トリハロメタン類のガイドライン値は設定しなかった。しかし、4つのトリハロメタン類すべてに別々にガイドライン値を設定した。

当局の要望で、相加的な毒性を評価するための総トリハロメタン類の基準を設定するために、以下のような各化合物の基準に対する存在割合の総加的評価がとられた。

$$\frac{C_{\text{bromoform}}}{GV_{\text{bromoform}}} + \frac{C_{\text{dibromochloromethane}}}{GV_{\text{dibromochloromethane}}} + \frac{C_{\text{bromodichloromethane}}}{GV_{\text{bromodichloromethane}}} + \frac{C_{\text{chloroform}}}{GV_{\text{chloroform}}} \leq 1$$

ここで C : 濃度、GV : ガイドライン値

当局の要望は、個々の物質のガイドライン値を単純に合計した総トリハロメタン類のガイドライン値であってはならない。なぜならば、4つの化合物は基本的に毒性作用が同様なためである。

トリハロメタン類の管理は、有機トリハロメタン前駆物質の低減化のために多段階の処理システムが使用されるべきであり、第一に考慮すべきことは消毒が決して妥協することのできないものであることが保証されていることである。

8.4 米国 EPA (IRIS)

各物質を参照

参考文献

14. Office of Research and Development. Health assessment document for chloroform. Final report. Research Triangle Park, NC, US Environmental Protection Agency, 1985 (EPA-600/8-84-004F).
39. Fry BJ, Taylor T, Hathway DE. Pulmonary elimination of chloroform and its metabolite in man. Archives internationales de pharmacodynamie et de therapie, 1972, 196:98-111.
40. Lehman KB, Hasegawa O. Studies of the absorption of chlorinated hydrocarbons in animals and humans. Archives of hygiene, 1910, 72:327-342.
41. Brown DM et al. Metabolism of chloroform. I. The metabolism of ¹⁴C-chloroform by different species. Xenobiotica, 1974, 4:151-163 (reviewed in ref. 14).
42. Mink FL, Brown J, Rickabaugh J. Absorption, distribution and excretion of ¹⁴C-trihalomethanes in mice and rats. Bulletin of environmental contamination and toxicology, 1986, 37:752-758.
43. Ahmed AE, Kubic VL, Anders MW. Metabolism of haloforms to carbon monoxide. I. In vitro studies. Drug metabolism and disposition, 1977, 5: 198-204.
44. Gopinath C, Ford EJ. The role of microsomal hydroxylases in the modification of chloroform

- hepatotoxicity in rats. *British journal of experimental pathology*, 1975, 56:412-522.
45. Wolf CR et al. The reduction of polyhalogenated methane by liver microsomal cytochrome P-450. *Molecular pharmacology*, 1977, 13:698-705.
 46. Reitz RH, Gehring PJ, Park CN. Carcinogenic risk estimation for chloroform: an alternative to EPA's procedures. *Food and cosmetics toxicology*, 1978, 16:511-514.
 77. Gosselin RE et al. *Clinical toxicology of commercial products. Acute poisoning*, 4th ed. Baltimore, MD, Williams and Wilkins, 1976.
 78. Challen P Jr, Hickish DE, Bedford J. Chronic chloroform intoxication. *British journal of industrial medicine*, 1958, 15:243-249.
 79. Bomski H, Sobolewska A, Strakowski A. [Toxic damage of the liver by chloroform in chemical industry workers.] *Archives für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene*, 1967, 24:127-134 (in German).
 80. Brenniman GR et al. Case-control study of cancer deaths in Illinois communities served by chlorinated or non-chlorinated water. In: Jolley R et al., eds. *Water Chlorination: environmental impact and health effects*. Vol. 3. Ann Arbor, MI, Ann Arbor Science Publishers, 1980:1043-1057.
 81. Cragle DL et al. A case-control study of colon cancer and water chlorination in North Carolina. In: Jolley RL et al., eds. *Water chlorination: chemistry, environmental impact and health effects*. Vol. 5. Chelsea, MI, Lewis Publishing, 1985:153-157.
 82. US Environmental Protection Agency. Preliminary assessment of suspected carcinogens in drinking water. Report to Congress. Washington, DC, 1975 (EPA-56014-75-005, PB 260961).
 83. Lawrence CE et al. Trihalomethanes in drinking water and human colorectal cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 1984, 72:563-568.
- World Health Organization International Programme on Chemical Safety (IPCS). 2000. *Environmental Health Criteria* 216
- E216-62 Bove FJ, Fulcomer MC, Klotz JB, Esmart J, Dufficy EM, & Savrin JE (1995) Public drinking water contamination and birth outcomes. *Am J Epidemiol*, 141(9): 850-862.
- E216-98 Cantor KP, Lynch CF, Hildesheim ME, Dosemeci M, Lubin J, Alavanja M, & Craun G (1998) Drinking water source and chlorination byproducts: Risk of bladder cancer. *Epidemiology*, 9(1): 21-28.
- E216-286 Hildesheim ME, Cantor KP, Lynch CF, Dosemeci M, Lubin J, Alavanja M, & Craun G (1998) Drinking water source and chlorination byproducts: risk of colon and rectal cancers. *Epidemiology*, 9(1): 28-36.
- E216-355 Klotz J & Pyrch L (1998) Neural tube defects and drinking water disinfection. *Epidemiology*, 10(4): 383-390.
- E216-367 Koivusalo M, Pukkala E, Vartiainen T, Jaakkola JJ, Hakulinen S, & Tuomisto J (1997) Drinking water chlorination and cancer - a historical cohort study in Finland. *Cancer Causes Control*, 8: 192-200.
- E216-460 McGeehin M, Reif J, Becker J, & Mangione E (1993) A case-control study of bladder cancer and water disinfection in Colorado. *Am J Epidemiol*, 138(7): 492-501 (Abstract 127).
- E216-584 Poole C (1997) Analytical meta-analysis of epidemiologic studies of chlorinated

drinking water and cancer: quantitative review and re-analysis of the work published by Morris et al., Am J Public Health, 82: 955-963. Cincinnati, Ohio, US Environmental Protection Agency, National Center for Environmental Assessment.

- E216-631 Savitz DA, Andrews KW, & Pastore LM (1995) Drinking water and pregnancy outcome in central North Carolina: Source, amount, and trihalomethane levels. Environ Health Perspect, 103(6): 592-596.
- E216-711 Swan SH & Waller K (1998) Disinfection by-products and adverse pregnancy outcomes: what is the agent and how should it be measured? [Editorial; comment]. Epidemiology, 9(5): 479-481.
- E216-712 Swan SH, Waller K, Hopkins B, Windam G, Fenster L, Schaefer C, & Neutra RR (1998) A prospective study of spontaneous abortion: relation to amount and source of drinking water consumed in early pregnancy. Epidemiology, 9(2): 126-139.
- E216-771 Waller K, Swan SH, DeLorenze G, & Hopkins B (1998) Trihalomethanes in drinking water and spontaneous abortion. Epidemiology, 9: 134-140.
- E216-813 Young TB, Wolf DA, & Kanarek MS (1987) Case-control study of colon cancer and drinking water trihalomethanes in Wisconsin. Int J Epidemiol, 16: 190-197.
- E216-184 Doyle TJ, Zheng W, Cerhan JR, Hong CP, Sellars TA, Kushi LH, & Folsom AR (1997) The association of drinking water source and chlorination by-products with cancer incidence among postmenopausal women in Iowa: a prospective cohort study. Am J Public Health, 87(7): 1168-1176.
- E216-350 King WD & Marrett LD (1996) Case-control study of bladder cancer and chlorination by-products in treated water. Cancer Causes Control, 7(6): 596-604.
- E216-417 Lawrence CE, Taylor PR, Trock BJ, & Reilly AA (1984) Trihalomethanes in drinking water and human colorectal cancer. J Natl Cancer Inst, 72: 563-568.

亜塩素酸 (Chlorite)

1. 物質特定情報¹

名称：亜塩素酸（イオン）

CAS No. : 1318-59-8

分子式： ClO_2^-

名称：亜塩素酸塩（例として亜塩素酸ナトリウム）

CAS No. : 7758-19-2

分子式： NaClO_2

分子量：90.44

備考：亜塩素酸は二酸化塩素による消毒副生成物として生ずる。

（日本語版 ICSC）

2. 物理化学的性状¹

名称：亜塩素酸ナトリウム

物理的性状：わずかに吸湿性の白色の結晶あるいは薄片

沸点（℃）：－

融点（℃）：180～200（分解）

密度（ g/cm^3 ）：2.5

水溶解度（ g/100 ml ）：39（17℃）

蒸気圧（ kPa （20℃））：－

相対蒸気密度（空気＝1）：－

爆発限界（ $\text{vol\%}$ （空気））：－

（日本語版 ICSC）

3. 主たる用途・使用実績¹

二酸化塩素による消毒副生成物として生ずる。ヒトに対する暴露は、二酸化塩素処理を行った水道水が主要な暴露源であると考えられる。なお、我が国においては、上下水処理に二酸化塩素を使用している実績はない。

（H12 専門委員会報告）

4. 現行規制等¹

法令の規制値等

水質基準値 (mg/l) : なし

監視項目指針値 (mg/l) : 0.6

薬品等基準 (mg/l) : 0.2

環境基準値 (mg/l) : なし

要監視項目 (mg/l) : なし

労働安全衛生法 : なし

諸外国等の水質基準値又はガイドライン値

WHO (mg/l) : 0.2 (P) (第2版)、0.7 (P) (第3版ドラフト)

EU (mg/l) : なし

USEPA (mg/l) : 1

5. 水道水（原水・浄水）での検出状況等¹

○監視項目調査（亜塩素酸イオン） 平成12年度

	測定地点数	基準値 (0.6 mg/l) に対して										
		10%以下	10%超過 20%以下	20%超過 30%以下	30%超過 40%以下	40%超過 50%以下	50%超過 60%以下	60%超過 70%以下	70%超過 80%以下	80%超過 90%以下	90%超過 100%以下	100%超過
原水	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
表流水	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ダム・湖沼水	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
地下水	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
その他	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
浄水	6	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
表流水	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ダム・湖沼水	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
地下水	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
その他	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

(基準値の超過状況)

	合計	6年度	7年度	8年度	9年度	10年度	11年度	12年度
原水	0/1	/	/	/	/	/	/	0/3
浄水	0/3	/	/	/	/	/	/	0/6

注) 合計の欄の測定地点数は1年間の延べ地点数である。

6. 測定手法¹

DPD 法、イオンクロマトグラフ法、電流法により測定できる。

DPD 法、イオンクロマトグラフ法、電流法による定量下限 (CV 10%) は、それぞれ、10 μ g/L、50~100 μ g/L、10 μ g/L、である。

7. 毒性評価²

7.1 体内動態及び代謝

亜塩素酸は Sprague-Dawley ラットへの経口投与後直ちに吸収され、各組織にランダムに分布した (Abdel-Rahman MS et al., 1982³)。経口投与された Sprague-Dawley ラットの体内で亜塩素酸は主に塩化物 (chloride) になり、少量は亜塩素酸のまま変化しなかった。排泄は主に尿を介し、糞中にも排泄された (Abdel-Rahman MS et al., 1985⁴)。

7.2 ヒトへの影響

10 人の男性ボランティアに飲料水中の亜塩素酸ナトリウム (亜塩素酸イオンとして 0.01、0.1、0.5、1.0、1.8、2.4 mg/L) を rising dose 法で単回投与した試験結果が報告されている。血清中の尿素窒素、クレアチニン及びその両者の割合 (群平均値) の変化が認められたが、著者はこの変化の生理学的意義はないと結論付けている。WHO は、単回投与での NOAEL は、本試験での最高用量である 2.4 mg/L (0.034 mg/kg/day) とすることが可能である (Lubbers JR et al., 1981⁵) と判断している。

同じ男性ボランティアに、亜塩素酸ナトリウムを 5 mg/L 含む水を、毎日 0.5 リットルずつ約 12 週間にわたり摂取させ、その後 8 週間観察した。平均赤血球ヘモグロビン量 (群平均値) の変化が認められたが、時間経過との関連が無く、数値は正常範囲内にあった。著者はこの変化の生理学的意義を否定している。WHO は、この結果による (長期投与での) NOAEL は 36 μ g/kg/day 相当とみなした (Lubbers JR et al., 1981⁵)。

7.3 実験動物及び *in vitro* 試験系での影響

(1) 急性毒性試験

ラット (系統の記載なし) の経口投与試験による LD₅₀ は 105 mg/kg と報告されている (Musil J et al., 1964⁶)。ウズラはラットよりも耐性があり、LD₅₀ は 493 mg/kg であった

(Fletcher D, 1973⁷)。

(2) 短期毒性試験

ネコ（雑種）に亜塩素酸ナトリウムを単回経口投与すると、メトヘモグロビン血症になった（Heffernan WP et al., 1979⁸）。20 mg/L（亜塩素酸として約 1.5 mg/kg 相当）での投与で 32%のヘモグロビンがメトヘモグロビンの状態になり、WHO は、この用量を LOAEL とみなした。

rising dose 法により 0、25、50、100、400 mg/L の亜塩素酸ナトリウムを飲水投与した 12 匹のアフリカミドリザルに、用量依存性のメトヘモグロビン血症と貧血が認められた。このときの亜塩素酸の用量はそれぞれ約 0、3、6、13、50 mg/kg に相当し、投与期間は 30～60 日であった（Bercz JP et al., 1982⁹）。

より最近において、CrI:CD (SD) BR ラット（雌雄各群 15 匹）を用いた亜塩素酸ナトリウムの強制経口投与試験が行われた。0、10、25、80 mg/kg/day の亜塩素酸ナトリウム（亜塩素酸として 7.4、18.6、59.7 mg/kg/day 相当）を 13 週間投与した。従来の研究が概ね血液学的検査結果に注目していたのに対し、この試験では亜慢性の毒性試験における標準の検査項目の多くを含んでいるという点で重要である。80 mg/kg/day 群で、多くの死亡が認められた。さらに、赤血球の形態の変化及びヘモグロビン濃度の著しい減少が認められた。雄ラットの赤血球数に減少が認められ、10 mg/kg/day 群では有意ではなかったが、80 mg/kg/day 群ではより多くの減少が認められた。雌においては、赤血球数は 25 mg/kg/day 以上の群で著しく減少した。溶血の発生から予想されるように、脾臓重量は増加していた。25、80 mg/kg/day 群の雌の副腎重量が増加したが、統計的に有意であったのは雄の 80 mg/kg/day 群のみであった。病理組織検査では、80 mg/kg/day 群の雄 15 例中 7 例及び雌 15 例中 8 例に、胃における扁平上皮過形成、角化、潰瘍形成、慢性炎症及び浮腫が認められた。このような影響は 25 mg/kg/day 群では 15 例中 2 例のみにしか認められず、10 mg/kg/day 群では全く認められなかった。鏡検での評価が追加の 40 組織で行われたが、投与に起因する異常は認められなかった。著者及び WHO は、この試験における NOAEL は、胃の病変と脾臓及び副腎重量の増加に基づき 7.4 mg/kg/day と判断した（Harrington RM et al., 1995¹⁰）。

CD ラットに 0、10、50、100、250、500 mg/L (0、1、5、10、25、50 mg/kg/day 相当) の亜塩素酸イオンを 30～90 日間飲水投与した。血液学的検査により、高用量 3 群 (10～50 mg/kg/day) で一時的な貧血が発生した。90 日後には 100 mg/L 群 (10 mg/kg/day) で赤血球グルタチオン濃度が対照群よりも 40%減少し、50 mg/L 群 (5 mg/kg/day) では 20%以上減少した。本結果より NOAEL は 1 mg/kg/day とされた (Heffernan WP et al., 1979⁸)。WHO (2003²) は、この試験は亜塩素酸の毒性について有用な情報を提供してはいるが、この試験デザインは飲料水のガイドライン値設定の根拠とするには適したものではなかったと判断している^注。

注) 原著 (Heffernan WP et al., 1979⁸) では、いくつかの実験結果が 1 つの文献に記載されており、その個々の実験についての詳細な記載が省略されている。WHO (2003²) には記載はないが、試験デザインが不適当であると判断した理由の一つと推定される。

(3) 長期毒性試験

白色ラット (雌雄各群 7 匹) に 0、1、2、4、8、100、1000 mg/L の亜塩素酸ナトリウムを 2 年間飲水投与し、生存率の観察と病理学的検査を行った。いずれの投与群でもラットの生存期間に変化は認められなかった。8 mg/L (0.7 mg/kg/day 相当) 以下の群では投与による影響は全く見られなかった。100 及び 1000 mg/L (それぞれ 9.3、81 mg/kg/day 相当) では、投与に起因した腎における病変が認められたが、著者はこれは塩による非特異的影響であると結論した (Haag HB, 1949¹¹)。

(4) 生殖・発生毒性試験

雌の A/J マウス (1 群 10 匹) に妊娠 1 日から授乳終了まで、0、100 mg/L (0、22 mg/kg/day 相当) の亜塩素酸ナトリウムを飲水投与した (U.S. EPA., 2000¹²)。受胎率は対照群で 56%、投与群で 39%であった。また、児の離乳時の体重が対照群より 14%減少した。よって、この実験における LOAEL は 22 mg/kg/day であった (Moore GS & Calabrese EJ, 1982¹³)。

雄の Long-Evans ラット (1 群 12 匹) に 0、1、10、100、500 mg/L (0、0.1、1、10、50 mg/kg/day 相当) の亜塩素酸ナトリウムを 66～76 日間飲水投与した。病理組織検査では投与に起因する異常は認められなかった。精子の形態異常及び精子運動能の低下が高用量 2 群 (10、50 mg/kg/day) に認められたが、1 mg/kg/day 群では精子への影響は認められず、NOAEL であ

るとされた。この試験の別の部分では 0、0.1、1.0、10 mg/kg/day の亜塩素酸ナトリウム投与下の雌雄のラットを交配した。交配前の投与期間は雄が 56 日間、雌が 14 日間で、続く及び 10 日間の交配期間中も継続して投与し、さらに雌には妊娠期間中及び分娩後 21 日の離乳時まで投与した。受胎率、同腹児数、開眼日、膣開口日における明らかな悪影響は認められなかった。100 mg/L 群（10 mg/kg/day）からの出生児の雌雄の血中トリヨードチロニン及びチロキシン濃度の低下が出生後 21 日及び 40 日に認められた。しかし、著者はこの影響が児への母乳暴露によるものか、飲水瓶から直接飲水したことによる影響か、分離することができないと述べている。この用量でその他に影響が認められなかったことから、WHO²は NOAEL を 10 mg/kg/day（後半部分の試験の最高用量）と結論した（Carlton BD et al., 1987¹⁴）。

雌の Sprague-Dawley ラット（1 群 12 匹）に 0、20、40 mg/L の塩素酸ナトリウム（亜塩素酸として 0、3、6 mg/kg/day 相当）を 9 週間飲水投与した。投与は非投与の雄との交配 10 日前に開始し、出生児を剖検する受胎後 35～42 日まで行われた。出生後に一腹あたり 8 匹（可能であれば全て雄）に児数調整した。受胎後 31～42 日に各群 6 腹の児ラットの探索行動の発達を検査した。6 mg/kg/day 群の児の探索行動において、受胎後 36～39 日に一貫した顕著な減少が認められたが、40 日には認められなかった。探索行動は受胎後 39 日より後では対照群と投与群では同程度であった。よって、行動影響から WHO²は NOAEL は 3 mg/kg/day であると判断した（Mobley SA et al., 1990¹⁶）。

亜塩素酸ナトリウムの Sprague-Dawley ラットを用いた飲水投与による二世世代試験が報告されている。雌雄各群 30 匹のラットに 0、35、70、300 mg/L の亜塩素酸ナトリウムを 10 週間飲水投与後、交配に供した。雄は交配期間中まで投与し、終了後に剖検した。雌は交配期間及び妊娠期間、離乳までの授乳期間にわたり投与し、その後剖検した。1 群あたり初産の 25 腹からの出生児を、離乳後に各群雌雄 25 匹ずつ選択し、F1 世代とした。F1 世代にも親世代と同様に投与し、約 14 週齢で交配して得た児を F2a 世代とした。70 mg/L 群で、F1 の F2a 分娩時に一腹の児数が減少したため、F1 は F2a の離乳後に再交配し、得られた児を F2b とした。用量は亜塩素酸として F0 の雄が 0、3.0、5.6、20.0 mg/kg/day、雌が 0、3.8、7.5、28.6 mg/kg/day、F1 の雄が 0、2.9、5.9、22.7 mg/kg/day、雌が 0、3.8、7.9、28.6 mg/kg/day と算出された。両性で試験期間中の不定期に飲水量、飼料摂取量、体重増加の

減少が認められた。これらは主として 70 及び 300 mg/L 群で認められ、水の味の変化に起因すると考えられた。300 mg/L 群の F1、F2 の生存率低下、出生時及び授乳期間中の体重減少が認められ、さらに両世代の胸腺重量及び脾臓重量の低下、正常な立ち直り反応を示す率の低下、雌雄の性成熟の遅延、F1 の赤血球検査値の低下が認められた。また 70 及び 300 mg/L 群で F0 の雌及び F1 の雌雄の肝の絶対重量及び相対重量の有意な減少、F1、F2 の脳重量の減少、分娩後 24 日の聴覚性驚愕刺激に対する最大応答の減少（分娩後 60 日には認められず）が認められた。35 及び 70 mg/L 群の F1 では赤血球検査値の軽微な変化が認められたが、背景データにおける正常範囲内の変化と考えられた。よって本試験による NOAEL は、F1、F2 の聴覚性驚愕反応振幅の減少及び 2 世代における肝重量の低下に基づき 35 mg/L (2.9 mg/kg/day) であった (CMA, 1997¹⁷; TERA, 1998¹⁸)。〔注：NOAEL について TERA の評価書に記載あり。〕

亜塩素酸の New Zealand White 種ウサギを用いた発生毒性試験が報告された。ウサギ（1 群 16 匹）に 0、200、600、1200 mg/L（亜塩素酸として 0、10、26、40 mg/kg/day 相当）の亜塩素酸ナトリウムを妊娠 7 日から 19 日まで飲水投与した。試験動物は妊娠 28 日に剖検した。高用量の 2 群で飼料摂取量が減少し、飲水量は全ての投与群で減少したが、特に高用量の 2 群で顕著であった。高用量の 2 群では、平均胎児重量がわずかに減少したことに伴って化骨遅延の発生がわずかに増加したが、用量反応関係は認められなかった。用量の増加に伴う軽度の骨格異常、母動物の飼料摂取量の抑制が認められた (Harrington RM et al., 1995¹⁹)。

(5) 遺伝毒性試験

亜塩素酸ナトリウムは、*Salmonella typhimurium* の TA100 株において、代謝活性化した場合及びしない場合の両方で変異原性を示した (Ishidate M et al., 1984²⁰)。また亜塩素酸塩の経口投与後に採取したマウスの骨髓細胞を用いた小核試験及び染色体異常試験においては、染色体異常は認められなかった (Meier JR et al., 1985²¹)。

(6) 発がん性試験

B6C3F1 マウスの長期毒性試験において、250 mg/L の亜塩素酸ナトリウム（亜塩素酸として約 36 mg/kg/day 相当）を 85 週間飲水投与したところ、有意な腫瘍の増加は認められ

なかった。投与群の雄には肺及び肝腫瘍が認められたものの、背景データの対照マウスにおける正常範囲内であった。また肝腫瘍の増加に典型的な用量反応関係は認められず、良性腫瘍の発生にのみ有意な増加が認められた (Kurokawa Y et al., 1986²²)。

8. 国際機関等の評価

8.1 IARC

IARC では、亜塩素酸のヒトへの発がん性は分類できない (グループ 3) と結論している (IARC, 1991²³)。

8.2 JECFA

評価書なし

8.3 WHO 飲料水質ガイドライン²

亜塩素酸の暴露による一番重要な影響はその酸化力による赤血球の変化である (Heffernan WP et al., 1979⁸; Harrington RM et al., 1995¹⁰)。この症状は実験動物で認められ、塩素酸にも共通である。また、ヒトにおける事故 (高暴露中毒) 例でも認められる。慢性毒性試験及び2世代繁殖試験を含め、亜塩素酸のヒトの TDI を評価する十分なデータが存在する。12 週間のヒトのボランティアによる調査研究では、最高用量である $36 \mu\text{g/kg/day}$ においても血液検査結果への影響は認められなかった (Lubbers JR et al., 1981⁵)。影響を及ぼす濃度が同定されなかったため、安全の閾値設定には有用ではない。

Sprague-Dawley ラットにおける2世代繁殖試験では、驚愕反応の低下、F1 及び F2 世代における脳重量の減少及び肝重量の変化から NOAEL は 2.9 mg/kg/day とされている (CMA, 1997¹⁷; TERA, 1998¹⁸)。この NOAEL に不確実係数として 100 (個体差及び種差に各 10) を用いると TDI は $30 \mu\text{g/kg}$ と算出される。(この結果は人間のボランティアにおける調査研究結果を裏付ける結果である。)

参考 (WHO 2003² ドラフトにおける記載) :

TDI として $30 \mu\text{g/kg}$ 及び典型的なヒトにおける条件 (体重 60 kg、飲料水の寄与率 80%、一日の水摂取量 2L) を用いて計算すると、暫定ガイドライン値は 0.7 mg/L (端数処理値) となる。このガイドライン値は暫定的なものである。その理由は、消毒剤としての二酸化塩素の使用により、亜塩素酸のガイドライン値を超過するおそれがあるが、指針値の達成が困難であることを適切な消毒を行わない理由としてはならないためである。

8.4 米国 EPA (IRIS)

亜塩素酸ナトリウム (IRIS, 2000²⁴⁾)

・経口 RfD

影響 (Critical Effect)	用量	不 確 実 係 数 (UF)	修正係数 (MF)	参照用量 (RfD)
神経発生への影響 (2 世代ラット飲水 投与試験 : CMA, 1997 ¹⁷⁾)	NOAEL: 3 mg/kg/day (亜塩素酸ナトリウム: 35 ppm) LOAEL: 6 mg/kg/day (亜塩素酸ナトリウム: 70 ppm)	100 (個体差 10 ×種差 10)	1	3×10^{-2} mg/kg/day

・EPA 発がん性分類 (亜塩素酸) : グループ D (ヒト及び動物実験に関する証拠が不十分のため、ヒトへの発がん性を判断できない物質)

参考文献

- ¹ 厚生労働省、水質基準の見直しにおける検討概要 平成 15 年 4 月、厚生科学審議会、生活環境水道部会、水質管理専門委員会
- ² WHO, Guidelines for Drinking Water Quality, Third edition, 2003. Draft documents on chemicals. Chlorine dioxide, chlorite and chlorate (chemical draft 2003/19).
- ³ Abdel-Rahman MS, Couri D, Bull RJ. Metabolism and pharmacokinetics of alternate drinking water disinfectants. Environmental health perspectives, 1982, 46:19-23.
- ⁴ Abdel-Rahman MS, Couri D, Bull RJ. The kinetics of chlorite and chlorate in rats. Journal of environmental pathology, toxicology and oncology, 1985, 6(1):97-103.
- ⁵ Lubbers JR, Chauhan S, Bianchine JR. Controlled clinical evaluations of chlorine dioxide, chlorite and chlorate in man. Fundamental and applied toxicology, 1981, 1:334-338.
- ⁶ Musil J et al. Toxicologic aspects of chlorine dioxide application for the treatment of water containing phenols. Technology of water, 1964, 8:327-346.
- ⁷ Fletcher D. Acute oral toxicity study with sodium chlorite in bobwhite quail. Industrial Bio-Test Laboratory's report to Olin Corporation, 1973 (IBT No. J2119). [本文献は入手できなかった]
- ⁸ Heffernan WP, Guion C, Bull RJ. Oxidative damage to the erythrocyte induced by sodium chlorite, in vivo. Journal of environmental pathology and toxicology, 1979, 2:1487-1499.
- ⁹ Bercz JP et al. Subchronic toxicity of chlorine dioxide and related compounds in drinking water in the nonhuman primate. Environmental health perspectives, 1982, 46:47-55.
- ¹⁰ Harrington RM, Romano RR, Gates D, Ridgway P. Subchronic toxicity of sodium chlorite in the rat. Journal of the American College of Toxicology, 1995, 14:21-33.
- ¹¹ Haag HB. The effect on rats of chronic administration of sodium chlorite and chlorine dioxide in

the drinking water. Report to the Mathieson Alkali Works from the Medical College of Virginia, 1949. [本文献は入手できなかった]

- ¹² U.S. EPA. Toxicological Review of Chlorine Dioxide and Chlorite, In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS), September 2000, EPA/636/R-00/007.
- ¹³ Moore GS, Calabrese EJ. Toxicological effects of chlorite in the mouse. Environmental health perspectives, 1982, 46:31-37.
- ¹⁴ Carlton BD et al. Sodium chlorite administration in Long-Evans rats: reproductive and endocrine effects. Environmental research, 1987, 42:238-245.
- ¹⁶ Mobley SA, Taylor DH, Laurie RD, Pfohl RJ. Chlorine dioxide depresses T3 uptake and delays development of locomotor activity in young rats. In: Jolley RL, Condie LW, Johnson JD ed. Water chlorination: Chemistry, environmental impact and health effects. Ann Arbor, Michigan, Lewis Publishers, Inc., 1990 vol 6, pp 347-360.
- ¹⁷ CMA Sodium chlorite: drinking water rat two-generation reproductive toxicity study. Washington DC, Chemical Manufacturers Association 1997, (Quintiles Report CMA/17/96). [本文献は入手できなかった]
- ¹⁸ TERA Toxicology excellence for risk assessment – Health risk assessment/characterization of the drinking water disinfection by-products chlorine dioxide and chlorite (8W-0766-NTLX). Cincinnati, Ohio, 1998.
- ¹⁹ Harrington RM, Romano, RR, Irvine, L. Developmental toxicity of sodium chlorite in the rabbit. Journal of the American College of Toxicology, 1995, 14:108-118.
- ²⁰ Ishidate M, Sofuni T, Yoshikawa K, Hayashi M, Nohmi T, Sawada M, & Matsuoka A (1984). Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. Food Chem Toxicol, 22: 623-636.
- ²¹ Meier JR et al. Evaluation of chemicals used for drinking water disinfection for production of chromosomal damage and sperm-head abnormalities in mice. Environmental mutagenesis, 1985, 7:201-211.
- ²² Kurokawa Y et al. Long-term in vivo carcinogenicity tests of potassium bromate, sodium hypochlorite and sodium chlorite conducted in Japan. Environmental health perspectives, 1986, 69:221-235.
- ²³ International Agency for Research on Cancer. Chlorinated drinking-water; chlorination byproducts; some other halogenated compounds; cobalt and cobalt compounds. Lyon, 1991:45-359 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 52).
- ²⁴ U.S. EPA Integrated Risk Information System, 0648 Chlorite (sodium salt); CASRN 7758-19-2 (10/12/2000)

塩素酸 (Chlorate)

1. 物質特定情報¹

名称 塩素酸 (イオン)

CAS No. 7790-93-4

分子式 ClO_3^-

名称 塩素酸塩

CAS No. 7775-09-0 (塩素酸ナトリウム) 3811-04-9 (塩素酸カリウム)

分子式 NaClO_3 KClO_3

分子量 106.44 122.6

備考：塩素酸塩の例 (塩素酸ナトリウム、塩素酸カリウム)

(日本語版 ICSC)

2. 物理化学的性状¹

名称	塩素酸ナトリウム	塩素酸カリウム
物理的性状	無臭で無色の結晶又は白色の顆粒	無色の結晶又は白色粉末
沸点 (°C)	沸点以下約 300°Cで分解	沸点以下 400°Cで分解
融点 (°C)	248	368
密度 (g/cm ³)	2.5	2.3
水への溶解度	100 (g/100ml (20°C))	7.3 (g/100ml)

(日本語版 ICSC)

3. 主たる用途・使用実績¹

用途：(塩素酸ナトリウム) 雑草の除草剤、分析用試薬、酸化剤、パルプ漂白用二酸化塩素の原料、ウラン抽出、染色、金属表面処理剤、爆薬、マッチ、花火

使用実績：

名称	塩素酸ナトリウム	塩素酸カリウム
使用量	—	—
生産量	15,950 t	1,600 t
輸出量	6 t	—
輸入量	17,478 t	—

4. 現行規制等¹

法令の規制値等

水質基準値 (mg/l)：なし

監視項目指針値 (mg/l)：なし

環境基準値 (mg/l)：なし

要監視項目 (mg/l)：なし

その他基準：薬品基準×、資機材基準×、給水装置基準×、労働安全衛生法×

諸外国等の水質基準値又はガイドライン値

WHO (mg/l)：NAD (第2版)、0.7 (P) (第3版ドラフト)

EU (mg/l)：なし

USEPA (mg/l)：なし

5. 水道水（原水・浄水）での検出状況等¹

—

6. 測定手法¹

イオンクロマトグラフ法、DPD法により測定できる。

イオンクロマトグラフ法、DPD法による定量下限 (CV10%) は、それぞれ、50～100 μg/L、50 μg/Lである。

7. 毒性評価²

7.1 体内動態及び代謝

塩素酸は Sprague-Dawley ラットへの経口投与後直ちに吸収され、各組織にランダムに分

布した (Abdel-Rahman MS et al., 1982³)。排泄は主に塩化物 (chloride) として尿により行われ、少量は亜塩素酸及び塩素酸として排泄された (Abdel-Rahman MS et al., 1985⁴)

7.2 ヒトへの影響

除草剤の使用による塩素酸中毒の多くの事故例が報告されている (National Academy of Sciences, 1987⁵)。症状としてはメトヘモグロビン血症、無尿症、腹痛及び腎不全である。

成人の経口摂取による致死量は塩素酸ナトリウムとして 20 g/kg (塩素酸として 230 mg/kg) と推測されている (National Academy of Sciences, 1980⁶)。

10 人の男性ボランティアに飲料水中の塩素酸ナトリウム (塩素酸イオンとして 0.01、0.1、0.5、1.0、1.8、2.4 mg/L) を単回投与した結果が報告されている。血清中のビリルビン、鉄、メトヘモグロビン濃度 (群平均値) の軽微な変化が認められたが、著者はこの変化の生理学的意義はないと結論付けている (Lubbers JR et al., 1981⁷)。WHO²は、単回投与での NOAEL は、本試験での最高用量である 2.4 mg/L (約 0.034 mg/kg/day) と判断している。

同じ男性ボランティアが塩素酸ナトリウムを 5 mg/L 含む水を、毎日 0.5 リットルずつ約 12 週間にわたり飲み、その後 8 週間観察された結果、血清中の尿素窒素及び平均赤血球ヘモグロビン量 (群平均値) の軽微な変化が認められたが、正常範囲内にあった。著者はこの変化の生理学的意義を否定している (Lubbers JR et al., 1981⁷)。WHO²は、長期投与での NOAEL は 36 μ g/kg/day 相当と判断している。

7.3 実験動物及び *in vitro* 試験系での影響

(1) 急性毒性試験

塩素酸ナトリウムを用いたイヌ〔種の記載なし〕における経口急性毒性 (単回投与) 試験の結果、致死量は塩素酸イオンとして 600 mg/kg 以下である (Sheahan BJ et al., 1971⁸)。

(2) 短期毒性試験

塩素酸ナトリウムの、ビーグル犬 (雄雌各群 4 匹) を用いた 3 か月反復経口投与毒性試

験が報告されている。投与用量は 0、10、60、360 mg/kg/day であった。いずれの投与群においても、体重、飼料摂取量、臨床化学検査、臓器重量、眼検査、解剖学的検査及び病理組織学的検査で有意な変化は認められなかった。血液学的検査において、最高用量群にのみメトヘモグロビン値の軽度な上昇が認められたが、正常範囲内の変化であり、被験物質の投与に起因する変化でないと判断された。この試験により、イヌにおける NOAEL は 360 mg/kg/day とされた (Oklahoma City, 1987a⁹)。

塩素酸ナトリウムの、Sprague-Dawley ラット (雌雄各群 14 匹) を用いた 3 か月反復経口投与毒性試験が報告されている。投与用量は 0、10、100、1000 mg/kg/day であった。いずれの投与群においても、死亡率、外観及び行動、体重、飼料摂取量、臨床化学検査、臓器重量、解剖学的検査及び病理組織学的検査で有意な変化は認められなかった。血液学的検査において、最高用量群においてのみ貧血傾向 (赤血球、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の低下) が示唆された。この試験による NOAEL は 1000 mg/kg/day とされた (Oklahoma City, 1987b¹⁰)。

亜慢性毒性試験として、Sprague-Dawley ラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験が報告されている。投与は塩素酸濃度 3、12、48 mmol/L の飲水投与により実施された。これらの濃度は、塩素酸濃度として 250、1000、4000 mg/L に相当し、飲水量から、雄では 30、100、510 mg/kg/day、雌では 42、164、800 mg/kg/day の用量に相当していた。両性ともに最高用量群において、著しい体重増加抑制が認められた。この変化に伴い、臓器重量 (脳、精巣以外) の低下が認められた。同投与群において、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値及び赤血球数の減少が認められた。脳下垂体前葉細胞質の空胞化及び甲状腺のコロイド枯渇が、両性の中用量及び高用量群で認められた。著者は、NOAEL を雄が 30 mg/kg/day、雌が 42 mg/kg/day と判断している (McCauley PT et al., 1995¹¹)。WHO²では、NOAEL を 30 mg/kg/day と判断している。

(3) 生殖・発生毒性試験

塩素酸に関する生殖毒性及び胎児毒性に関する有用な試験報告はない。塩素酸ナトリウムの、妊娠した CD ラットを用いた経口投与毒性試験が報告されている。妊娠 6～15 日に 0、10、100、1000 mg/kg/day の用量で投与し、母動物の体重、飼料摂取量、一般状態、着

床数及び解剖学的検査を行った結果、塩素酸投与に起因する変化は認められなかった。妊娠 20 日に実施した胎児検査において、胎児の体重、性比、内臓検査及び骨格検査における変化や異常は認められなかった。この試験により、生殖毒性における NOAEL は 1000 mg/kg/day とされた (Oklahoma City, 1987^{c12})。

(4) 遺伝毒性試験

塩素酸を作用させると、*Aspergillus nidulans* の硝酸還元酵素欠損変異株が選択されることが知られており、〔これは、塩素酸が硝酸還元酵素等を介して硝酸類似の作用を示し、窒素の異化を阻害するためであると推測されていた〕 (Cove DJ, 1976¹⁴)。しかしながら、塩素酸は *Chlamydomonas reinhardtii* 及び *Rhodobacter capsulatus* に変異原作用を示すことが示された。塩素酸は、*Salmonella typhimurium* の BA-13 菌株には突然変異を引き起こさなかった。窒素を含まない培地で培養することにより、陽性の変異原作用と単なる硝酸還元酵素突然変異体の選択とが分離された。*C. reinhardtii* の場合には、突然変異体の有意な増加が 4-5 mmol/L 以上の濃度処理において認められた (Prieto R et al., 1993¹⁵)。

塩素酸の強制経口投与後、マウスの骨髄細胞を用いる染色体異常試験及び小核試験（経口投与）では共に染色体異常は認められなかった (Meier JR et al., 1985¹⁶)。

(5) 発がん性試験

塩素酸単独についての発がん性試験の報告はない。塩素酸ナトリウムと塩素酸カリウムについて、N-ethyl-N-hydroxyethylnitrosamine (EHEN) でイニシエートされた F344 ラットを用いて腎臓癌のプロモーター作用の有無を評価した試験の報告がある。塩素酸カリウムは腎臓癌数を増加させたが、その例数は少なく統計学的に有意ではなかった。塩素酸ナトリウムではこの変化は認められなかった。著者は、塩素酸カリウム及び塩素酸カリウムの腎臓癌に対するプロモーター作用はないと結論づけている (Kurokawa Y et al., 1985¹³)。

8. 国際機関等の評価

8.1 IARC

なし

8.2 JECFA

評価書なし

8.3 WHO 飲料水質ガイドライン²

亜塩素酸と同様に、塩素酸の暴露による一番重要な悪影響はその酸化力による赤血球の変化である。さらに亜塩素酸と同様に、12 週間のヒトのボランティアによる調査研究では、最高用量である $36 \mu\text{g/kg/day}$ においても血液検査結果への影響は認められなかった (Lubbers JR et al., 1981⁷)。塩素酸のデータベースは亜塩素酸ほど広範囲ではないが、最近、ラットを用いた 90 日間の反復投与試験が実施され、 100 mg/kg/day 群で甲状腺膠質枯渇が認められたことに基づき、NOAEL は 30 mg/kg/day とされた (McCauley PT et al. 1995¹¹)。この NOAEL に不確実係数として 1000 (個体差、種差、短期間の試験であることに各 10 の係数) を用いると TDI は $30 \mu\text{g/kg}$ と算出される。この結果はヒトのボランティアにおける調査研究結果を裏付ける結果である。

参考 (WHO 2003² ドラフトにおける記載) :

TDI として $30 \mu\text{g/kg}$ 及び典型的なヒトにおける条件 (体重 60 kg、飲料水の寄与率 80%、一日の水摂取量 2L) を用いて計算すると、暫定ガイドライン値は 0.7 mg/L (端数処理値) となる。このガイドライン値は暫定的なものである。その理由は、消毒剤としての二酸化塩素の使用により、塩素酸のガイドライン値を超過するおそれがあるが、指針値の達成が困難であることを適切な消毒を行わない理由としてはならないためである。長期暴露による研究 (慢性毒性試験) が現在進行中であり、この結果からより多くの情報が提供されることが考えられる。

8.4 米国 EPA (IRIS)

項目なし

参考文献

- ¹ 厚生労働省、水質基準の見直しにおける検討概要 平成 15 年 4 月、厚生科学審議会、生活環境水道部会、水質管理専門委員会
- ² WHO, Guidelines for Drinking Water Quality, Third edition, 2003. Draft documents on chemicals. Chlorine dioxide, chlorite and chlorate (chemical draft 2003/19).
- ³ Abdel-Rahman MS, Couri D, Bull RJ. Metabolism and pharmacokinetics of alternate drinking water disinfectants. Environmental health perspectives, 1982, 46:19-23.
- ⁴ Abdel-Rahman MS, Couri D, Bull RJ. The kinetics of chlorite and chlorate in rats. Journal of environmental pathology, toxicology and oncology, 1985, 6(1):97-103.
- ⁵ National Academy of Sciences. Drinking water and health. Vol. 7. Washington, DC, National Academy Press, 1987.
- ⁶ National Academy of Sciences. Drinking water and health. Vol. 4. Washington, DC, National Academy Press, 1980.
- ⁷ Lubbers JR, Chauhan S, Bianchine JR. Controlled clinical evaluations of chlorine dioxide, chlorite and chlorate in man. Fundamental and applied toxicology, 1981, 1:334-338.
- ⁸ Sheahan BJ, Pugh DM, Winstanley EW. Experimental sodium chlorate poisoning in dogs. Research in veterinary science, 1971, 12:387-389.
- ⁹ Oklahoma City, A subchronic (3-month) oral toxicity study in the dog via gavage administration with sodium chlorate. East Millstone, NJ, Bio/dynamics, Inc., 1987a (unpublished report no. 86-3114, for Sodium Chlorate Task Force, Oklahoma City). [本文献は入手できなかった]
- ¹⁰ Oklahoma City, A subchronic (3-month) oral toxicity study of sodium chlorate in the rat via gavage. East Millstone, NJ, Bio/dynamics, Inc., 1987b (unpublished report no. 86-3112, for Sodium Chlorate Task Force, Oklahoma City). [本文献は入手できなかった]
- ¹¹ McCauley PT, Robinson M, Daniel FB, Olson GR. The effects of subchronic chlorate exposure in Sprague-Dawley rats. Drug and Chemical Toxicology, 1995, 18:185-199.
- ¹² Oklahoma City, A teratogenicity study in rats with sodium chlorate. East Millstone, NJ, Bio/dynamics, Inc., 1987c (unpublished report no. 86-3117, for Sodium Chlorate Task Force, Oklahoma City). [本文献は入手できなかった]
- ¹³ Kurokawa Y, Imazawa T, Matsushima Y, Takamura N, Hayashi Y. Lack of promoting effect of sodium chlorate and potassium chlorate in two-stage rat renal carcinogenesis. Journal of the American College of Toxicology, 1985, 4:331-337.
- ¹⁴ Cove DJ. Chlorate toxicity in *Aspergillus nidulans*: Studies of mutants altered in nitrate assimilation. Mol Gen Genet, 1976, 146:147-159.
- ¹⁵ Prieto R, Fernandez E. Toxicity and mutagenesis by chlorate are independent of nitrate reductase in *Chlamydomonas reinhardtii*. Mol Gen Genet, 1993, 237:429-438.
- ¹⁶ Meier JR et al. Evaluation of chemicals used for drinking water disinfection for production of chromosomal damage and sperm-head abnormalities in mice. Environmental mutagenesis, 1985, 7:201-211.

二酸化塩素

1. 物質特定情報¹

名称：二酸化塩素

CAS No. : 10049-04-4

分子式：ClO₂

分子量：67.5

備考：

(日本語版 ICSC)

2. 物理化学的性状¹

名称：二酸化塩素

物理的性状：刺激臭のある、赤～黄色の気体

沸点 (°C) : 11

融点 (°C) : -59

密度 (g/cm³) : 比重 1.6 (水=1、液体)

水溶解度 (g/100 ml) : 0.8 (20°C)

蒸気圧 (kPa (20°C)) : 101

相対蒸気密度 (空気=1) : 2.3

爆発限界 (vol% (空気)) : 10

(日本語版 ICSC)

3. 主たる用途・使用実績¹

用途：水の消毒及び臭味の制御、セルロース・紙パルプ・小麦粉・油の漂白剤、皮革の洗浄、日焼け落としに使用されている。我が国においては、上下水処理に二酸化塩素を使用している実績はない。なお、二酸化塩素を浄水処理に使用する場合は使用濃度については、通常 1～2 mg/L とされている。ヒトに対する暴露は、二酸化塩素処理を行った水道水が主要な暴露源であると考えられる。(H12 専門委員会報告) 消毒副生成物として亜塩素酸を生ずる。

使用実績（H11）

名称：安定化二酸化塩素（二酸化塩素 5～15%水溶液）

使用量：－

生産量：約 600 t

輸出量：－

輸入量：－

4. 現行規制等¹

法令の規制値等

水質基準値（mg/l）：なし

監視項目指針値（mg/l）：0.6

薬品等基準（mg/l）： 2.0

環境基準値（mg/l）： なし

要監視項目（mg/l）： なし

労働安全衛生法： なし

諸外国等の水質基準値又はガイドライン値

WHO（mg/l）：なし（第2版及び第3版ドラフト）

EU（mg/l）：なし

USEPA（mg/l）：0.8

5. 水道水（原水・浄水）での検出状況等¹

○監視項目調査（二酸化塩素） 平成12年度

	測定地点数	基準値（0.6 mg/l）に対して										
		10%以下	10%超過 20%以下	20%超過 30%以下	30%超過 40%以下	40%超過 50%以下	50%超過 60%以下	60%超過 70%以下	70%超過 80%以下	80%超過 90%以下	90%超過 100%以下	100%超過
原水	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
表流水	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ダム・湖沼水	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
地下水	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
その他	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
浄水	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
表流水	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ダム・湖沼水	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
地下水	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
その他	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

(基準値の超過状況)

	合計	6年度	7年度	8年度	9年度	10年度	11年度	12年度
原水	0 / 1	/	/	/	/	/	/	0 / 1
浄水	0 / 3	/	/	/	/	/	/	0 / 3

注) 合計の欄の測定地点数は1年間の延べ地点数である。

6. 測定手法¹

DPD 法、イオンクロマトグラフ法、電流法により測定できる。

DPD 法、イオンクロマトグラフ法、電流法による定量下限 (CV10%) は、それぞれ、20 μ g/L、50～100 μ g/L、10 μ g/L、である。

7. 毒性評価²

7.1 体内動態及び代謝

雄性 Sprague-Dawley ラットを経口投与した試験では、二酸化塩素は消化管から急速に吸収される。暴露後に二酸化塩素を選択的に蓄積する特定の臓器は認められない (Abdel-Rahman MS, 1985³)。アフリカミドリザルに経口投与した結果によると、二酸化塩素は直ちに塩化物イオンとなり、少量が塩素酸及び亜塩素酸となった (Bercz JP et al., 1982⁴)。排泄は主に尿により行われ、糞による排泄は少量である (Abdel-Rahman MS et al., 1982⁵)。

7.2 ヒトへの影響

10 人の男性ボランティアに飲料水中の二酸化塩素 (0.1、1、5、10、18、24 mg/L) を単回投与した試験結果が報告されている。血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査が行われた。二酸化塩素に起因する変化として血清中の尿酸値 (群平均値) の変化が認められたが、著者はこの変化の生理学的意義は乏しいと結論付けている。単回投与での NOAEL は、本試験での最高用量である 24 mg/L (約 0.34 mg/kg/day) とすることが可能である (Lubbers JR et al., 1981⁶)。

同じ男性ボランティアに、二酸化塩素を 5 mg/L 含む水を、毎日 0.5L ずつ約 12 週間にわたり摂取させ、その後 8 週間観察した。血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査では、血液中の尿素窒素の軽微な変化以外の変化は認められなかった。著者はこの血液中の

尿素窒素の変化は生理学的及び毒性学的意義は疑わしいと結論付けている。この時の暴露量、すなわち、 $36 \mu\text{g/kg/day}$ が NOAEL と考えられる (Lubbers JR et al., 1981⁶)。

二酸化塩素処理水 (0.25～1.1 mg/L の二酸化塩素及び 0.45～0.91 mg/L の塩素含有) に 12 週間暴露された、地方の村落に住む 197 人について調査研究が実施された。各血液学的検査項目、血清クレアチニン及び総ビリルビンには有意な変化は認められなかった (Michael GE et al., 1981⁷)。

イタリア Genoa 市及び Chiavari 市在住の母親からの出生児について、断面調査が実施された (Kanitz S et al., 1996⁸)。Genoa 市の母親は、二酸化塩素及び塩素の両方又はいずれか一方で処理された水に、Chiavari 市の母親は、無処理の井戸水に暴露されていた。児の低体重、早産、低身長、頭蓋周囲長等に関して調査された。二酸化塩素と黄疸の割合、塩素又は二酸化塩素と頭蓋周囲長が短いリスクの増加についての関連性が示されたが、WHO² は、この研究にはさまざまな交絡因子が存在することや、解析のための重要な情報が不足していることを指摘している。

7.3 実験動物及び *in vitro* 試験系での影響

(1) 短期毒性試験

0、10、100 mg/L (約 0、1.5、15 mg/kg/day) の二酸化塩素を含む飲料水を A/J 及び C57L/J マウスに 30 日間投与 (1 群 10 匹) したところ、血液学的検査測定値における有意な影響は認められなかった。著者及び WHO² は、この試験による NOAEL は 15 mg/kg/day と判断している (Moore GS et al., 1982⁹)。

アフリカミドリザル 12 頭に 0、30、100、200 mg/L (0、3.5、9.5、11 mg/kg/day 相当) の二酸化塩素水溶液を rising dose 法により経口投与した。投与は 30～60 日間行った。高用量 2 群 (9.5、11 mg/kg/day) のサルに、甲状腺機能の抑制 (チロキシンの減少) がわずかに認められた。その他の影響は認められなかった (Bercz JP et al., 1982⁴)。WHO² は、NOAEL は 3.5 mg/kg/day。と判断している

100 mg/L (平均用量は 4.6 mg/kg/day 相当) の二酸化塩素を含む水溶液を 6 頭のアフリカ

ミドリザルに 8 週間飲水投与した。投与開始 4 週間後にチロキシン値が減少したが、4 週間後には回復した。さらに同試験において、雄のラットに 0、100、200 mg/L の二酸化塩素を飲水投与した（12 匹/投与群、0、10、20 mg/kg/day 相当）。投与開始 8 週後に用量依存的なチロキシン値の減少が認められ、回復は認められなかった（Harrington RM et al., 1986¹⁰）。WHO² は、投与濃度 100 mg/L である約 10 mg/kg/day が本試験の LOAEL であると判断している。

Sprague-Dawley ラット（雌雄 1 群 10 匹）に 0、25、50、100、200 mg/L の二酸化塩素水溶液を 90 日間飲水投与した（雄：0、2、4、6、12 mg/kg/day 相当、雌：0、2、5、8、15 mg/kg/day 相当）。高濃度 3 群（50～200 mg/L）の雌雄で、水の味の変化に起因すると考えられる飲水量の減少が認められた。最高用量群の雄では飼料摂取量の減少が認められた。100 及び 200 mg/L 群の雌及び被験物質の全投与群の雄に明らかな鼻甲介の杯細胞）過形成が増加した。さらに 25 mg/L 群の雄及び 25 mg/L 以上の群の雌雄に鼻腔の炎症が認められた。よって著者及び WHO² は、本試験の最低用量（2 mg/kg/day）が LOAEL であると判断した（Daniel FB et al., 1990¹¹）。

（2）長期毒性試験

飲水投与試験により、0、0.5、1、5、10、100 mg/L の二酸化塩素をラットに 2 年間投与した（1 群 7 匹、最高用量は 13 mg/kg/day に相当）。最高用量群の雌雄で生存率が大きく低下し、対照群に比べ平均生存期間が減少した。病理組織学的に明らかな相関関係は認められなかった。本試験での NOAEL は 10 mg/L（1.3 mg/kg/day）と判断された（Haag HB, 1949¹²）。しかし WHO² は、この試験は 50 年以上前のものであり、重大な限界があることに注意すべきであるとしている。

（3）生殖・発生毒性試験

Long-Evans ラットに 2.5、5、10 mg/kg/day の二酸化塩素を強制経口投与した。雄（1 群 12 匹）には交配前 56 日間及び交配期間中に投与し、雌（1 群 24 匹）には交配前 14 日間及び妊娠期間中に投与した。受胎能には投与群間の有意差は認められなかった。また、精子検査において、濃度、運動能、直進運動能、形態等）に用量依存性の変化は認められなかった。甲状腺ホルモンレベルは明らかに変化した、一貫した変動ではなかった。唯一、

有意差が認められたのは 10 mg/kg/day 群の母動物から出生した雌児の膣重量の減少であった。WHO²は、この変化に基づき NOAEL は 5 mg/kg/day と判断している。〔著者は本試験の投与用量での悪影響量は認められないとし、すなわち NOAEL は 10 mg/kg/day と判断している。〕（Carlton BD et al., 1991¹³）。

雌の Sprague-Dawley ラットに交配前 2.5 か月から妊娠期間中まで、0、1、10、100 mg/L（0、0.1、1、10 mg/kg/day 相当）の二酸化塩素を飲水投与した。最高用量群で母動物あたりの着床数及び出生児数にわずかな減少が認められた。1 mg/kg/day 群では投与の影響は認められなかった。これが本試験の NOAEL と考えられた（Suh DH et al., 1983²⁴注）。WHO²は、NOAEL は 1 mg/kg/day であると判断している。

〔注：元の WHO 記載の引用文献¹⁴にこの実験内容の記載はなく、引用の間違いとみなした。〕

雌の Sprague-Dawley ラット（1 群 13～16 匹）に交配前 2 週間から妊娠期間及び児の離乳（出生後 21 日）までの授乳期間中に 0、2、20、100 mg/L の二酸化塩素を飲水投与した。いずれの用量群においても母動物及び児動物の体重に影響は認められなかった。100 mg/L 群（母動物 14 mg/kg/day 相当）において離乳時の児動物に血清中チロキシンの有意な減少とトリヨードチロニンの増加が認められた。母動物には同様の変化は認められなかった。100 mg/L 投与を受けた母動物の児の神経行動学的な探索行動及び自発運動量は減少したが、20 mg/L（3 mg/kg/day）では影響は認められなかった（Orme J et al., 1985¹⁵）。WHO²は、NOAEL は 3 mg/kg/day であると判断している。

上記試験の第二の試験では、出生後 5～20 日の児ラット（Sprague-Dawley 系）に 14 mg/kg/day で二酸化塩素を強制経口投与した。これは、100 mg/L で飲水投与した母動物からの暴露に相当する。本試験では血清中のチロキシンレベルが減少し、探索行動及び自発運動活性の発達にわずかな一貫した遅延が認められ、児動物の体重増加は減少した。血清中トリヨードチロニンレベルの減少は統計的に有意ではなかった（Orme J et al., 1985¹⁵）。WHO²は、児動物の成長阻害及び甲状腺ホルモンレベルの減少に基づき LOAEL は 14 mg/kg/day（一用量投与）であると判断している。

妊娠及び授乳期間に 100 mg/L（14 mg/kg/day 相当）の二酸化塩素水溶液を与えられた母

ラット (Sprague-Dawley 系) の児の 21 日齢時に、小脳の細胞数に明らかな減少が認められた。また 14 mg/kg/day の用量で直接強制経口投与した 12 匹の児ラット群では、出生後 11 日において小脳及び前脳細胞数の減少が認められ、投与期間が 20 日齢で終了しているにもかかわらず、出生後 50～60 日に自発的な回し車運動の減少が認められた。この結果より二酸化塩素の投与は新生児ラットの脳の発達に影響を及ぼし得ることが示唆された (Taylor DH, 1985¹⁶)。WHO² は、LOAEL は 14 mg/kg/day (一用量投与) であると判断している。

出生後 1～20 日の児ラット (Long-Evans 系) に、二酸化塩素を 14 mg/kg/day の用量で強制経口投与し、二酸化塩素の発育時の神経毒性ポテンシャルを評価した。出生後 35 日に前脳細胞の増殖が低下し、21 日及び 35 日には前脳の重量及びタンパク質量の減少が認められた。小脳及び嗅球中の細胞増殖は対照群と同程度であり、大脳皮質内のニューロン細胞の進展及び集合量も同様であった。病理組織検査では前脳、小脳、脳幹に損傷又は変化は認められなかった (Toth GP et al., 1990¹⁴)。WHO² は、LOAEL は 14 mg/kg/day (一用量投与) であると判断している。

(4) 遺伝毒性試験

二酸化塩素は代謝活性化なしで、*Salmonella typhimurium* TA100 株において変異原性を示した (Ishidate M et al., 1984¹⁷)。二酸化塩素を強制経口投与した Swiss (CD-1) マウスの精子の頭部 (形態) に異常は認められなかった (Meier JR et al., 1985¹⁸)。また、二酸化塩素を強制経口投与した Swiss (CD-1) マウスの骨髄細胞を用いた小核試験及び染色体異常試験において染色体異常は認められなかった (Meier JR et al., 1985¹⁸)。

(5) 発がん性試験

二酸化塩素を 2 年間飲水投与されたラットに、腫瘍は認められなかった (Haag HB, 1949¹²)。ただし WHO は、この試験は 50 年以上前のものであり、重大な限界があることに注意すべきであるとしている。

8. 国際機関等の評価

8.1 IARC

なし

8.2 JECFA

個別評価中止 (JECFA, 2000¹⁹)

8.3 WHO 飲料水質ガイドライン²

二酸化塩素は周産期のラットへの暴露では神経行動学的及び神経学的成長を阻害する。ラット及びサルにおける飲水投与では、甲状腺ホルモンの有意な減少も認められている。

二酸化塩素のガイドライン値は設定されていない。その理由は、この物質が迅速に亜塩素酸に加水分解されるため、また、亜塩素酸の暫定ガイドライン値が二酸化塩素の潜在的毒性に対して十分保護を与えるためである。二酸化塩素の味及び臭いを感じる閾値は 0.4 mg/L である。

8.4 米国 EPA (IRIS)²⁰

・経口 RfD

影響 (Critical Effect)	用量	不 確 実 係 数 (UF)	修正係数 (MF)	参照用量 (RfD)
神経発生への影響 (2 世代ラット飲水 投与試験: CMA, 1997 ²¹)	NOAEL: 3 mg/kg/day (亜塩素酸ナトリウム: 35 ppm) LOAEL: 6 mg/kg/day (亜塩素酸ナトリウム: 70 ppm)	100 (個体差 10 × 種差 10)	1	3×10^{-2} mg/kg/day

これまでに得られている情報により、亜塩素酸の毒性は二酸化塩素と同程度であると考えられる。よって経口の参照用量は亜塩素酸の毒性試験結果と同等として得た。

・発がん性

現行のガイドライン (U.S. EPA, 1986²²) では二酸化塩素は Group D (ヒト及び動物の根拠データ不足のためヒトへの発がん性は分類できない) としている。また発がん評価ガイドラインのドラフト (U.S. EPA, 1996²³) においても同様にヒト及び動物の根拠データ不足のため検討不可としている。

参考文献

-
- ¹ 厚生労働省、水質基準の見直しにおける検討概要 平成 15 年 4 月、厚生科学審議会、生活環境水道部会、水質管理専門委員会
- ² WHO, Guidelines for Drinking Water Quality, Third edition, 2003. Draft documents on chemicals. Chlorine dioxide, chlorite and chlorate (chemical draft 2003/19).
- ³ Abdel-Rahman MS. Pharmacokinetics of chlorine obtained from chlorine dioxide, chlorine, chloramine and chloride. In: Jolley RL et al., eds. Water chlorination: environmental impact and health effects. Vol. 5. Chelsea, MI, Lewis Publishers, 1985:281-293.
- ⁴ Bercz JP et al. Subchronic toxicity of chlorine dioxide and related compounds in drinking water in the nonhuman primate. Environmental health perspectives, 1982, 46:47-55.
- ⁵ Abdel-Rahman MS, Couri D, Bull RJ. Metabolism and pharmacokinetics of alternate drinking water disinfectants. Environmental health perspectives, 1982, 46:19-23.
- ⁶ Lubbers JR, Chauhan S, Bianchine JR. Controlled clinical evaluations of chlorine dioxide, chlorite and chlorate in man. Fundamental and applied toxicology, 1981, 1:334-338.
- ⁷ Michael GE et al. Chlorine dioxide water disinfection: a prospective epidemiology study. Archives of environmental health, 1981, 36:20-27.
- ⁸ Kanitz S, Franco Y, Patrone V, Caltabellotta. Association between drinking water disinfection and somatic parameters at birth. Environmental Health Perspectives, 1996, 104(5):516-520.
- ⁹ Moore GS, Calabrese EJ. Toxicological effects of chlorite in the mouse. Environmental health perspectives, 1982, 46:31-37.
- ¹⁰ Harrington RM, Shertzer HG, Bercz JP. Effects of chlorine dioxide on thyroid function in the African green monkey and the rat. Journal of toxicology and environmental health, 1986, 19:235-242.
- ¹¹ Daniel FB et al. Comparative subchronic toxicity studies of three disinfectants. Journal of the American Water Works Association, 1990, 82:61-69.
- ¹² Haag HB. The effect on rats of chronic administration of sodium chlorite and chlorine dioxide in the drinking water. Report to the Mathieson Alkali Works from the Medical College of Virginia, 1949. [本文献は入手できなかった]
- ¹³ Carlton BD, Basaran AH, Mezza LE, George EL, Smith EK. Reproductive effects in Long-Evans rats exposed to chlorine dioxide. Environmental research, 1991, 56:170-177.
- ¹⁴ Toth GP et al. Effects of chlorine dioxide on the developing rat brain. Journal of toxicology and environmental health, 1990, 31:29-44.
- ¹⁵ Orme J et al. Effects of chlorine dioxide on thyroid function in neonatal rats. Journal of toxicology and environmental health, 1985, 15:315-322.
- ¹⁶ Taylor DH, Pfohl RJ. Effects of chlorine dioxide on the neurobehavioral development of rats. In: Jolley RL et al., eds. Water chlorination: environmental impact and health effects. Vol. 5. Chelsea, MI, Lewis Publishers, 1985:355-364.
- ¹⁷ Ishidate M et al. Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. Food

chemistry and toxicology, 1984, 22:623-636.

- ¹⁸ Meier JR et al. Evaluation of chemicals used for drinking water disinfection for production of chromosomal damage and sperm-head abnormalities in mice. Environmental mutagenesis, 1985, 7:201-211.
- ¹⁹ Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Fifty-fifth meeting, Genova, 6-15 June 2000.
- ²⁰ U.S. EPA Integrated Risk Information System, 0496 Chlorine dioxide; CASRN 10049-04-4 (10/12/2000)
- ²¹ CMA Sodium chlorite: drinking water rat two-generation reproductive toxicity study. Washington DC, Chemical Manufacturers Association 1997, (Quintiles Report CMA/17/96).
- ²² U.S. EPA. (1986) Guidelines for carcinogen risk assessment. Federal Register 51(185):33992-34003.
- ²³ U.S. EPA. (1996) Proposed guidelines for carcinogen risk assessment. Federal Register 61(79):17959-18011.
- ²⁴ Suh DH, Abdel-Rahman MS, Bull RJ. Effect of chlorine dioxide and its metabolites in drinking water on fetal development in rats. Journal of applied toxicology, 1983, 3:75-79.

ジクロロアセトニトリル

1. 物質特定情報⁰

名称：ジクロロアセトニトリル

CAS No. : 3018-12-0

分子式：CHCl₂CN

分子量：109.95

備考：

2. 物理化学的性状⁰

物理的性状：－

融点（℃）：－

沸点（℃）：112.3

密度（g/cm³ (20℃)）：1.37

水溶解度（mg/l (20℃)）：－

水オクタノール分配係数（log Pow）：－

蒸気圧（kPa (25℃)）：－

(WHO 第2版)

3. 主たる用途・使用実績⁰

塩素処理の際に遊離炭酸とフミン物質、藻類、アミノ酸が反応してできる副生成物である。

(水道水質ハンドブック)

4. 現行規制等⁰

法令の規制値等

水質基準値（mg/l）：なし

監視項目指針値（mg/l）：0.08（P）

環境基準値（mg/l）：なし

要監視項目（mg/l）：なし

その他基準：薬品基準×、資機材基準×、給水装置基準×、労働安全衛生法×

諸外国等の水質基準値又はガイドライン値

WHO (mg/l) : 0.09 (P) (第2版)、第3版では0.02との情報あり

EU (mg/l) : なし

USEPA (mg/l : MCL) : なし

5. 水道水（原水・浄水）での検出状況等⁰

○監視項目調査 平成12年度

	測定地点数	基準値 (0.08 mg/l) に対して										
		10%以下	10%超過 20%以下	20%超過 30%以下	30%超過 40%以下	40%超過 50%以下	50%超過 60%以下	60%超過 70%以下	70%超過 80%以下	80%超過 90%以下	90%超過 100%以下	100%超過
原水	197	197	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
表流水	126	126	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ダム・湖沼水	6	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
地下水	65	65	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
その他	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
浄水	1,118	1,095	21	2	0	0	0	0	0	0	0	0
表流水	631	619	11	1	0	0	0	0	0	0	0	0
ダム・湖沼水	36	34	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
地下水	451	442	8	1	0	0	0	0	0	0	0	0
その他	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

(基準値の超過状況)

	合計	6年度	7年度	8年度	9年度	10年度	11年度	12年度
原水	0 / 1,140			0 / 251	0 / 240	0 / 262	0 / 190	0 / 197
浄水	0 / 6,093			0 / 1,263	0 / 1,273	0 / 1,314	0 / 1,125	0 / 1,118

注) 合計の欄の測定地点数は5年間の延べ地点数である。

6. 測定手法⁰

溶媒抽出 GC-MS 法により測定できる。

溶媒抽出 GC-MS 法による定量下限 (CV20%) は、1 µg/L である。

7. 毒性評価¹

7.1 体内動態及び代謝

ラベルしたジクロロアセトニトリルを Fischer 344 ラット及び B6C3F1 マウスに経口投与

すると、全放射線量のうち少量のみ糞に認められ、消化管からの吸収がよいことが示された (Roby et al., 1986²)。ラット及びマウスに¹⁴Cラベルのジクロロアセトニトリルを単回強制経口投与し、投与後 6 日に行った検査では、同位元素は主に肝、筋肉、皮膚、及び血液中にみられたが、組織中の残留量は経口投与量のうちの少量であった (Roby et al., 1986²)。

ジクロロアセトニトリル (ブロクロ-, ジブロ-, トリクロアセトニトリル) の単回強制経口投与後 24 時間に、尿中のチオシアン酸塩の量は、雄の Sprague-Dawley ラットで投与量の 2.25%～12.8%であった。これは、ハロゲン化アセトニトリルが、酸化的脱ハロゲンと脱水を経て、二酸化炭素及びシアン化物に代謝され、さらにチオシアン酸塩に代謝されることを示唆している (Pereira et al., 1984³)。この反応の最初のステップは、チトクロム P450 などの混合機能酸素添加酵素 (mixed function oxidase) により触媒され、結果としてハロシアノメタノールを生じる。個々の反応を触媒するアイソザイムの同定はされていない。ハロシアノメタノール類はその後脱水され、ハロホルムアルデヒド類を生成するか、またはシアン化物を失ってホスゲンなどのハロホルムアルデヒド類を生成するとされている。ハロメチル炭素群が、呼気中と尿中にはほぼ均等に排出されるのに対してシアン化炭素群はより容易に尿中に排出され、従って糞中への排出は少ない (Roby et al., 1986²)。グルタチオン抱合 (グルタチオン転移酵素または非酵素により仲介される) も、ハロゲン化アセトニトリルの代謝に役割を果たしている可能性がある (Lin & Guion, 1989⁴)。

7.2 ヒトへの影響

WHO 飲料水質ガイドライン第 3 版ドラフト (WHO 2003¹) において、ジクロロアセトニトリルのヒトへの影響の記載はない。

7.3 実験動物及び *in vitro* 試験系での影響

(1) 急性毒性試験

ハロゲン化アセトニトリルの齧歯類における急性経口毒性の LD₅₀ は 245～361 mg/kg の範囲であった (Meier et al., 1985⁵; Smyth et al., 1962⁷; Hayes et al., 1986⁸)。

(2) 短期毒性試験

CD (SD) ラット (雌雄各用量 10 匹) に、コーン油に溶解したジクロロアセトニトリル

を、0、12、23、45、90 mg/kg/day の用量で 14 日間強制経口投与した。体重増加量の減少が、雄については高用量 3 群（23 mg/kg/day 以上）で観察されたのに対して、雌では最高用量群のみで認められた。血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（GPT）濃度の有意な増加が、雌の最高用量群でみられ、アルカリホスファターゼ（ALP）濃度の有意な増加が、雄の最高用量（90 mg/kg/day）群及び雌の高用量 2 群（45 mg/kg/day 以上）でみられた。相対肝重量は雄のすべての被験物質投与群において有意に増加した。雄の相対肝重量は対照群と比較して、12、23、45、90 mg/kg 群でそれぞれ 13%、26%、42%、45%大きかった。雌ラットの肝重量は、相対及び絶対重量ともに、対照群と比較して 23 mg/kg 群以上で統計的に有意に高く、相対肝重量は 23、45、90 mg/kg 群で対照群よりもそれぞれ 36%、40%、31%大きかった。血液学的検査、血清生化学的検査、尿検査の測定においては、その他に被験物質に関係する一貫性のある影響は認められなかった。WHO（2003¹）は、この試験の LOAEL は、雄の相対肝重量増加が認められた用量に基づき 12 mg/kg/day と判断した（Hayes et al., 1986⁸）。

CD (SD) ラット（雌雄各用量 20 匹）に、コーン油に溶解したジクロロアセトニトリルを、0、8、33、65 mg/kg/day の用量で 90 日間強制経口投与した。最高用量群で被験物質に関連した死亡（雄の 50%及び雌の 25%）がみられた。高用量群〔65 mg/kg/day〕の雄及び雌、33 mg/kg/day 群の雄において、アルカリホスファターゼ〔ALP〕が有意に上昇したが、血液学的検査、血清生化学的検査、尿検査の測定値のいずれにも、被験物質による一貫した影響は認められなかった。有意な体重増加抑制が認められ、65 mg/kg/day 群の雄及び雌では対照群に対して 73%、33 mg/kg/day 以上の雄では対照群に対して 81%であった。相対肝重量は、33 mg/kg/day 群（60%の増加）以上の雄及び 8 mg/kg/day 群（17%の増加）以上の雌において有意に増加した。8 mg/kg/day 群の雄においても相対肝重量の増加（12%以下）が認められたが、この増加は統計的に有意ではなかった。WHO（2003）は、この試験における LOAEL は、相対肝臓重量の増加が認められた最低用量に基づき 8 mg/kg/day であると判断した（Hayes et al., 1986⁸）。

(3) 生殖・発生毒性試験

Long-Evans ラットの妊娠 6～18 日に、トリカプリリンを溶媒としたジクロロアセトニトリルを、0、5、15、25、45 mg/kg/day の用量で強制経口投与した。高用量群の母動物 2 匹

が死亡した。最高用量群（45 mg/kg/day）において母動物の体重増加量が有意に減少し、肝重量の有意な増加が 25 mg/kg/day 群で認められたが、高用量群（45 mg/kg/day）では認められなかった。45 mg/kg/day 群においては、生存同腹児数が減少し、胎児の体重と体長も減少した。25 mg/kg/day 以上の群では、着床後胚損失及び吸収胚が増加し、心血管、消化管、及び泌尿生殖器系等の軟組織における奇形発生率の増加が認められた。低用量群での影響は全く認められなかった。著者は、この試験の母動物における NOAEL は、肝重量増加に基づき 15 mg/kg/day としている（Smith et al., 1989⁹）。WHO（2003⁴）により、発生毒性における NOAEL も、胎児体重・体長の減少、軟部組織奇形の増加に基づき 15 mg/kg/day と判断した。

ジクロロアセトニトリルを 0、12.5、25、50 mg/kg/day（1 群 10 匹）の用量で 5 日間強制経口投与した雄の B6C3F1 マウスの精子頭部形態には被験物質投与による影響は認められなかった（Meier et al., 1985¹³）。

（4）遺伝毒性試験

ジクロロアセトニトリルは、直接作用変異原性物質である（Bull et al., 1985¹⁴）。ジクロロアセトニトリルは、代謝活性化あり及びなしの条件で、*S. typhimurium* での Ames 試験は陽性であった（Le Curieux et al., 1995¹⁵）。また、*Pleurodeles waltl*（イモリ）幼虫の赤血球の小核形成を増加させた（Le Curieux et al., 1995¹⁵）。ジクロロアセトニトリルを吸入暴露した雌のキイロショウジョウバエ *Drosophila melanogaster* の子の染色体に異数性が認められた（Osgood & Sterling, 1991¹⁶）。ジクロロアセトニトリルは、*Saccharomyces cerevisiae*（酵母）の遺伝子傷害も引き起こした（Zimmerman et al., 1984¹⁷）。

DNA 損傷を評価する大腸菌を使った SOS 修復試験では、ジクロロアセトニトリルは、代謝活性化ありで陽性、なしで陰性であった（Le Curieux et al., 1995¹⁵）。

代謝活性化あり及びなしの条件で、ジクロロアセトニトリルはチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞での姉妹染色分体交換（SCE）を引き起こした。他のハロゲン化アセトニトリルと比較した結果、強さの順番は、ジブromoアセトニトリル > ブロモクロロアセトニトリル > トリクロロアセトニトリル > ジクロロアセトニトリルであった（Bull et al.,

1985¹⁴)。ジクロロアセトニトリルにより培養ヒトリンパ芽球細胞での DNA 鎖切断が引き起こされた。他のハロゲン化アセトニトリルと比較した結果、強さの順番は、トリクロロアセトニトリル > ブロモクロロアセトニトリル $\approx$ ジブromoアセトニトリル > ジクロアセトニトリルであった。

ハロゲン化アセトニトリルのアルキル化活性は化合物により大きく異なっており、活性の強さはジブromoアセトニトリル > ブロモクロロアセトニトリル >> ジクロアセトニトリル > トリクロロアセトニトリルの順であった (Daniel et al., 1986¹⁸)。

CD-1 マウスの強制経口投与による *in vivo* アッセイにおいて、小核発生頻度の有意な増加は観察されなかった (Bull et al., 1985¹⁴)。ラットへのジクロロアセトニトリルの経口投与による DNA 付加物形成は生じなかった (Lin et al., 1986¹⁹, 1992²⁰)。

(5) 発がん性試験

ジクロロアセトニトリルの、いずれの暴露経路においても、2 年間の発がん性試験は実施されていない。他の代替となる吸入による発がん性試験の実施についても報告がなかった。しかし、ハザード同定の助けとなるいくつかの短期試験が実施されている。

A/J マウスの雌 (1 群 40 匹) に 10 mg/kg (4.3 mg/kg/day) にジクロロアセトニトリルを単回または週 3 回で 8 週間経口投与した。肺腫瘍 (腺腫) の発生率について、ジクロロアセトニトリル投与群での腫瘍発生の増加はわずかであり、有意でなかった。著者は、バックグラウンドでのこの系統のマウスにおける肺腫瘍の発生率の変動が相対的に大きく、投与用量が最大耐量 [MTD] よりもかなり低いため、結果は慎重に解釈されるべきであると述べている (Bull & Robinson, 1985²¹)。

ジクロロアセトニトリルの、雌の SENCAR マウスの皮膚における皮膚腫瘍イニシエータ作用試験が実施された。1 塗布部位あたり 0、200、400、800 mg/kg (6 箇所塗布によりトータル量は 0、1200、2400、4800 mg/kg) の用量で、SENCAR マウス (1 群 40 匹) の刈毛した背部に 2 週間塗布した。投与終了後 2 週間に、1 μ g の 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) の塗布を週 3 回行う腫瘍プロモーションスケジ

ュールを開始し、20 週継続した。扁平上皮細胞がんの有意な増加は、ジクロロアセトニトリル投与では全く認められなかった (Bull et al., 1985¹⁴)。

経皮投与されたジクロロアセトニトリルの完全発がん物質として作用する能力を評価するためにデザインされた別の同様な試験において、雌の SENCAR マウスの皮膚に 800 mg/kg で週 3 回、24 週間塗布した。皮膚の腫瘍は引き起こされなかった (Bull et al., 1985¹⁴)。

経口投与されたジクロロアセトニトリルが、皮膚の腫瘍イニシエータとして作用する能力を評価するためにデザインされた同様な試験において、雌の SENCAR マウスに、ジクロロアセトニトリルを週 6 回、2 週間、合計 50 mg/kg 経口投与した。この試験の腫瘍プロモーション期には、TPA を、前のパラグラフにおいて説明した皮膚の腫瘍イニシエーション試験と同じプロトコールに従って用いて経皮投与した。皮膚の腫瘍発生率の有意な増加又は、腫瘍が発生するまでの時間の有意な減少は認められなかった (Bull et al., 1985¹⁴)。

ジクロロアセトニトリルは、Sprague-Dawley ラット及び Fischer 344 ラット肝腫瘍における γ -グルタミルトランスペプチダーゼ (γ -GTP) 試験においてイニシエータとして不活性であった (Herren-Freund & Pereira, 1986²²)。

8. 国際機関等の評価

8.1 IARC

IARC は、ジクロロアセトニトリルは、ヒトの発がん性物質としては分類できない (グループ 3) (IARC 1991²³, 1999²⁴) と結論している。

8.2 JECFA

評価書なし

8.3 WHO 飲料水質ガイドライン

1996 年の TDI は 15 μ g/kg (WHO 1996²⁵, 2000²⁶) であり、それはジクロロアセトニトリルをトリカプリリンに溶解した強制経口投与による発生毒性試験の結果に基づいていた (Smith et al, 1989²⁷)。しかし、米国 EPA (2002a²⁸) はこの試験を、トリカプリリンがハロ

ゲン化アセトニトリルの発生毒性及び催奇形性の影響を増強し、投与された母動物の胎児の奇形の範囲を変化させることを最近の実験結果が示している、という理由で信頼できないと判断した (Christ et al, 1996²⁹)。従って、現在の TDI 設定の基となっている発生毒性試験は、飲料水中のジクロロアセトニトリルの毒性を正確に反映していないことになる。

提案された TDI 値 $2.7 \mu\text{g/kg}$ は、90 日間の試験による雌雄ラットの相対肝重量増加の LOAEL: 8 mg/kg (Hayes et al, 1986⁸) に基づいて算出されている (US EPA, 2002a²⁸)。複合不確実係数として 3000 が用いられた。すなわち、個体差及び種差についてそれぞれ係数 10、試験期間が短いことによる係数 3、LOAEL を使用したことによる係数 3、及びデータベース不足による係数 10 に基づく。不確実係数がオーバーラップしているため、3 つの係数 10 と 2 つの 3 (実際は 10 の平方根) の積として 3000 とした。

参考 (WHO 2003 ドラフトにおける記載) :

LOAEL を用いたアプローチにより、暫定ガイドライン値は $20 \mu\text{g/L}$ (端数処理値) となる。ガイドライン値算出には飲料水からの寄与を 20% とし、体重 60 kg 、1 日摂水量を 2 リットルと仮定した。使用された不確実係数が大きいため、このガイドライン値は暫定値である。

8.4 EPA

・ IRIS

項目なし

・ 発がん性

米国 EPA (2002a²⁸) は、ジクロロアセトニトリルは、グループ D として分類するのが適当であり、すなわち、1986 年の EPA ガイドライン (US EPA, 1986³⁰) に従った発がんリスク評価では「ヒト発がん性物質としては分類できない」と結論している。

参考文献

-
- ⁰ 厚生労働省、水質基準の見直しにおける検討概要 平成 15 年 4 月、厚生科学審議会、生活環境審議会、水質管理専門委員会
- ¹ WHO, Guidelines for Drinking Water Quality, Third edition, 2003. Draft documents on chemicals. Halogenated acetonitriles (chemical draft 2003/30).
- ² Roby MR, Carle S, Pereira MA, Carter DE. Excretion and tissue disposition of dichloroacetonitrile in rats and mice. *Environmental health perspectives*, 1986, 69:215-220.
- ³ Pereira MA, Luan-Ho CL, Mattox JK. Haloacetonitrile excretion as thiocyanate and inhibition of dimethylnitrosamine demethylase: a proposed metabolic scheme. *Journal of toxicology and environmental health*, 1984, 13: 633-641.
- ⁴ Lin EL, Guion CW. Interaction of haloacetonitriles with glutathione and glutathione-S-transferase. *Biochemical pharmacology*, 1989, 38(4): 685-688.
- ⁶ Meier JR, Bull RJ, Stober JA Cimino MC. Evaluation of chemicals used for drinking water disinfection for production of chromosomal damage and sperm-head abnormalities in mice. *Environmental mutagenesis*, 1985, 7: 201-211.
- ⁷ Smyth HF, Carpenter CP, Weil CS, Pozzani UC, Striegel JA. Range-finding toxicity data: list VI. *AIHA Journal*, 1962, 23: 95-107.
- ⁸ Hayes JR, Condie LW, Borzelleca JF. Toxicology of haloacetonitriles. *Environmental health perspectives*, 1986, 69: 183-202.
- ⁹ Smith MK, Randall JL, Stober JA, Read EJ. Developmental toxicity of dichloroacetonitrile: a by-product of drinking water disinfection. *Fundamental and applied toxicology*, 1989, 12(4): 765-772.
- ¹³ Meier JR, Bull RJ, Stober JA Cimino MC. Evaluation of chemicals used for drinking water disinfection for production of chromosomal damage and sperm-head abnormalities in mice. *Environmental mutagenesis*, 1985, 7: 201-211.
- ¹⁴ Bull RJ, Meier JR, Robinson M, Ringhand HP, Laurie RD, Stober JA. Evaluation of mutagenic and carcinogenic properties of brominated and chlorinated acetonitriles: by-products of chlorination. *Fundamental and applied toxicology*, 1985, 5: 1065-1074.
- ¹⁵ LeCurieux F, Giller S, Gauthier L, Erb F, Marzin D. Study of the genotoxic activity of six halogenated acetonitriles, using the Sos chromotest, the Ames-fluctuation test and the Newt micronucleus test. *Mutation research*, 1995, 341(4): 289-302.
- ¹⁶ Osgood C, Sterling D. Dichloroacetonitrile, a by-product of water chlorination, induces aneuploidy in *Drosophila*. *Mutation research*, 1991, 261(2): 85-91.
- ¹⁷ Zimmermann FK, von Borstel RC, von Halle ES, et al. Testing of chemicals for genetic activity with *Saccharomyces cerevisiae*: a report of the U.S. Environmental Protection Agency Gene-Tox Program. *Mutation research*, 1984, 133: 199-244.
- ¹⁸ Daniel FB, Schenck KM, Mattox JK, Lin ELC, Haas DL, Pereira MA. Genotoxic properties of haloacetonitriles: Drinking water by-products of chlorine disinfection. *Fundamental and applied toxicology*, 1986, 6: 447-453.

- ¹⁹ Lin ELC, Daniel FB, Herren-Freund SL, Pereira MA. Haloacetonitriles: metabolism, genotoxicity, and tumor-initiating activity. *Environmental health perspectives*, 1986, 69: 67-71.
- ²⁰ Lin ELC, Reddy TV, Daniel FB. Macromolecular adduction by trichloroacetonitrile in the Fischer 344 rat following oral gavage. *Cancer letters*, 1992, 62(1): 1-9.
- ²¹ Bull RJ, Robinson M. Carcinogenic activity of haloacetonitrile and haloacetone derivatives in the mouse skin and lung. In: Jolley RL, Bull RJ, Davis WP, Katz S, Roberts MH, Jacobs VA, eds. Water chlorination: chemistry, environmental impact and health effects, Vol 5. Chelsea, MI: *Lewis Publishers, Inc.*, 1985, pp. 221-227.
- ²² Herren-Freund SL, Pereira MA. Carcinogenicity of by-products of disinfection in mouse and rat liver. *Environmental health perspectives*, 1986, 69: 59-65.
- ²³ IARC (International Agency for Research on Cancer). Halogenated acetonitriles. In: Chlorinated drinking-water; chlorination by-products; some other halogenated compounds; cobalt and cobalt compounds. *IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*. World Health Organization, 1991, 52: 269-96. Lyon, France.
- ²⁴ IARC (International Agency for Research on Cancer). Halogenated acetonitriles. In: Reevaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. *IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, 1999, 71: 1325, 1369, 1375, 1533. Lyon, France.
- ²⁵ World Health Organization. *Guidelines for drinking-water quality. Volume 2, Health criteria and other supporting information*. 1996, Second ed. World Health Organization, Geneva.
- ²⁶ World Health Organization *Environmental Health Criteria: 216 Disinfectants and Disinfectant By-products*. World Health Organization, Geneva. International Programme on Chemical Safety (IPCS) 2000.
- ²⁷ Smith MK, Randall JL, Stober JA, Read EJ. Developmental toxicity of dichloroacetonitrile: a by-product of drinking water disinfection. *Fundamental and applied toxicology*, 1989, 12(4): 765-772.
- ²⁸ U.S. EPA. Environmental Protection Agency. *Drinking Water Criteria Document for Haloacetonitriles*. 2002a. Prepared for Health and Ecological Criteria Division Office of Science and Technology, Office of Water, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC 20460.
[本文献は入手できなかった]
- ²⁹ Christ SA, Read EJ, Stober JA, Smith MK. Developmental effects of trichloroacetonitrile administered in corn oil to pregnant Long-Evans rats. *Journal of toxicology and environmental health*, 1996, 47(3): 233-47.
- ³⁰ U.S. EPA. Environmental Protection Agency. Guidelines for carcinogen risk assessment. *Federal Register*, 1986, 51(185): 33992-34003.

抱水クロラール

1. 物質特定情報 (厚生労働省 2003)

名称：トリクロロアセトアルデヒド 1 水和物 (別名 抱水クロラール)

CAS No. : 302-17-0

分子式 : $C_2H_3Cl_3O_2$ / $Cl_3CCH(OH)_2$

分子量 : 165.4

備考 :

(日本語版 ICSC)

2. 物理化学的性状 (厚生労働省 2003)

物理的性状 : 特徴的な臭気のある、無色透明の結晶

沸点(分解) (°C) : 97

融点 (°C) : 57~60

密度 (g/cm^3) : 1.9

水への溶解性 : 非常によく溶ける

水オクタノール分配係数 (log Pow) : 0.99

蒸気圧 (kPa (°C)) : -

(日本語版 ICSC)

3. 主たる用途・使用実績 (厚生労働省 2003)

用途 : 浄水過程で、水中の有機物質と消毒剤の塩素が反応して生成される。(H4 専門委員会報告監視項目) 医薬品原料

使用実績 (H11)

名称 : 抱水クロラール

使用量 : -

生産量 : 約 5 t

輸出量 : -

輸入量 : -

4. 現行規制等（厚生労働省 2003）

法令の規制値等

水質基準値（mg/l）：なし

監視項目指針値（mg/l）：0.03（P）

環境基準値（mg/l）：なし

要監視項目（mg/l）：なし

その他基準：薬品基準×、資機材基準×、給水装置基準×、労働安全衛生法×

諸外国等の水質基準値又はガイドライン値

WHO（mg/l）：0.01（P）（第2版）、0.01（第3版ドラフト）

EU（mg/l）：なし

USEPA（mg/l）：なし

5. 水道水（原水・浄水）での検出状況等（厚生労働省 2003）

○監視項目調査 平成12年度

	測定地点数	基準値（0.03 mg/l）に対して										
		10%以下	10%超過 20%以下	20%超過 30%以下	30%超過 40%以下	40%超過 50%以下	50%超過 60%以下	60%超過 70%以下	70%超過 80%以下	80%超過 90%以下	90%超過 100%以下	100%超過
原水	197	194	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0
表流水	125	124	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ダム・湖沼水	6	5	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
地下水	66	65	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
その他	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
浄水	1118	923	115	38	29	8	3	0	0	1	0	1
表流水	631	498	83	23	17	6	2	0	0	1	0	1
ダム・湖沼水	36	28	3	0	4	1	0	0	0	0	0	0
地下水	451	397	29	15	8	1	1	0	0	0	0	0
その他	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

（基準値の超過状況）

	合計	6年度	7年度	8年度	9年度	10年度	11年度	12年度
原水	0 / 1,165	/	/	0 / 258	0 / 247	0 / 266	0 / 197	0 / 197
浄水	5 / 6,070	/	/	2 / 1,257	0 / 1,267	1 / 1,307	1 / 1,121	1 / 1,118

注）合計の欄の測定地点数は5年間の延べ地点数である。

・指針値の超過は、主として原水中の有機物質の量の増加によるものであり、塩素注入率の変更により対応している。

6. 測定手法（厚生労働省 2003）

溶媒抽出 GC-MS 法により測定できる。

溶媒抽出 GC-MS 法による定量下限（CV20%）は、3 $\mu\text{g/L}$ である。

7. 毒性評価

7.1 体内動態及び代謝

トリクロロアセトアルデヒド（クロラール）は、水中及び体内で水和し抱水クロラールを形成する。ほとんどの毒性及び代謝の研究は、水和前のアルデヒドでなく抱水クロラールを用いて実施されている。（EHC 216）

抱水クロラールは主に還元されてトリクロロエタノールになり、少ないが有意な量が酸化されて TCA（トリクロロ酢酸）となる（EHC 216）。初期においてはトリクロロエタノールへの代謝が優勢であるが、これは、細胞内において酸化還元電位が還元により有利であるためである（Kawamoto et al. 1987）。この初期の傾向は、トリクロロエタノールが急速にグルクロニ化されるため、さらに強化される（Marshall & Owens 1954）。しかし、トリクロロエタノールのグルクロニドの腸肝循環の結果、グルクロニドは加水分解されてトリクロロエタノールとなり、これはさらに酸化されて中間体である抱水クロラールを経由して TCA となる（Stenner et al. 1996）。生理的条件下では TCA の形成は不可逆的であり、有意な量のトリクロロエタノールが腸肝循環に入る限り、抱水クロラールの TCA への正味の転換は継続する（図 1）。

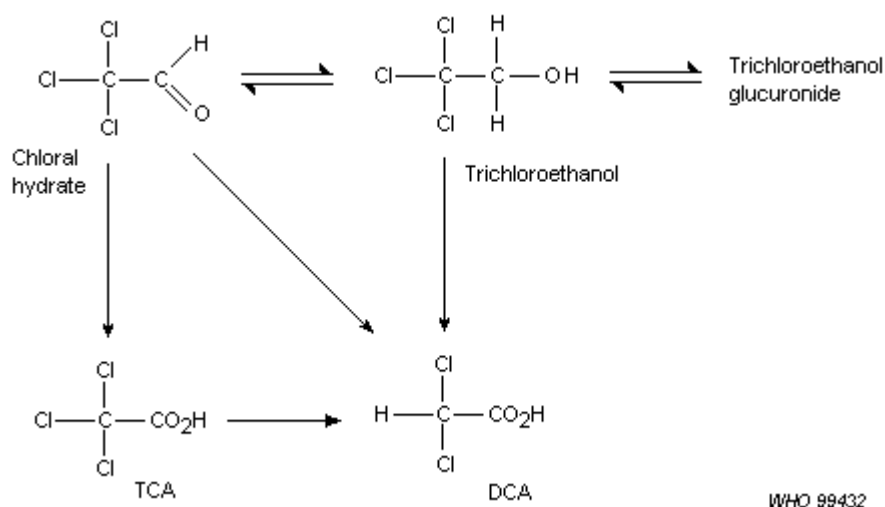


図 1 ホ乳類における抱水クロラールの代謝（Marshall & Owens 1954, Kaplan et al. 1967）

抱水クロラールは直接及び間接的に他の薬剤と相互作用する可能性がある。最も一般的なものはアルコールとの相乗作用であり、いわゆる「ミッキーフィン（Mickey Finn：酒に睡眠薬や下剤等を入れて一服盛ること）」に関係している（Gilman et al. 1991）。この現象は、抱水クロラールとアルコールが代謝において共通のステップに相互作用することによると考えられている（Gessner & Cabana 1970, Sellers et al. 1972）。アルコールとの混合暴露は、代謝物のトリクロロエタノールのグルクロン化及びトリクロロ酢酸（TCA）への変換を阻害するようである（Kaplan et al. 1967, Sellers et al. 1972）。他の主な相互作用は代謝物、特に TCA が、血清タンパク質の結合部位に競合することによるものである。

抱水クロラールはイヌ及びヒトにおいて、急速に吸収され、投与量の大半は、トリクロロエタノールのグルクロニドおよび少量の遊離のトリクロロエタノールとして、残りはトリクロロ酢酸塩として尿中に排泄された（Marshall & Owens 1954^(44W2-7), Butler 1948^(44W2-8)）。

7.2 ヒトへの影響

抱水クロラールの経口摂取による主な影響は中枢神経系の抑制であり、そのために治療用薬剤として使用されるようになった。鎮静剤としての通常の投与量は 250 mg の 1 日 3 回投与である。催眠剤としての投与量は、一般に 500～1000 mg であるが、成人の大半に効果がある量は 2000 mg である（Gilman et al. 1991）。新生児に対しては、しばしば 30～40 mg/kg の用量が用いられる（Lambert et al. 1990）。近年、抱水クロラールは、特に子供に対し、CT スキャン、脳波図（EEG）及び心電図（ECG）などの検査遂行の助けとして、鎮静目的で用いられるようになっており、比較的高用量（32～80 mg/kg（Silver & Steir 1971）、100 mg/kg（Farber & Abramow 1985））で用いられている。

抱水クロラールのヒトに対する最も重要な急性毒性影響は心不整脈である。研究報告の多くは中毒例や過剰摂取例の報告であるが、小児科において脳波図（EEG）検査時の不整脈誘発を厳密に研究した報告が 1 件ある（Silver & Steir 1971）。用量範囲は 32～80 mg/kg であり、12 例中 2 例にのみ抱水クロラール投与に起因した洞性不整脈が認められた。これらの用量範囲の最低量がおよその閾値であると示唆される。子供では 96 mg/kg 以上の投与により、一貫して不整脈が認められる（Nordenberg et al. 1971, Farber & Abramow 1985, Hirsch & Zauder 1986）。子供の用量 32 mg/kg は、成人では体重を 70 kg とすると 2240 mg の投与

量になる。

抱水クロラールを投与された新生児に関する研究で、直接性過ビリルビン血症の発生が高いことが示されている (Lambert et al. 1990)。この症状は急性投与よりも連続投与に関係していた。新生児に影響が認められた用量 (40 mg/kg) と認められなかった用量 (33 mg/kg) には有意な違いはなかったが、影響が認められた子供への総投与量は 1035 mg で、影響が認められなかった子供への総投与量は 135 mg であった。このように、抱水クロラールの長期的使用は、明らかに過ビリルビン血症の原因となる。新生児は過ビリルビン血症に対して一般に感受性が高いと考えられるため、この影響は成人ではあまり心配ないと考えられる。

抱水クロラールの高用量の経口摂取により肝障害の誘発が報告されている (van Heijst et al. 1977、Gilman et al. 1991)。マウスの短期試験 (Sanders et al. 1982) の結果より、ヒトで肝障害が生じるのは非常に高濃度になった場合であると考えられる。肝障害に関するヒトの感受性がマウスと同程度であると仮定すると、長期暴露 (例えば数か月) によりある程度の肝腫大が生じうる。しかし、この影響が生じる用量は、ほとんどの塩素処理飲料水から摂取が予想される抱水クロラールレベルである 1 µg/kg の何分の 1 かよりもかなり高い。臨床的文献は、ヒトは肝臓の抱水クロラールに対する感受性がラットに近いことを示唆している。

固定型皮膚発疹 (fixed cutaneous eruptions) についての単発の報告例がある (Miller et al. 1966)。これは 57 歳の男性への抱水クロラール 500 mg の治療目的での投与と関連づけられている。この病変は繰り返し暴露で体の同位置に発生する傾向があったため "fixed" (固定型) とよばれている。同様の報告例が 1878 年にもある。これは、抱水クロラールの希な副作用であると思われ、完全に回復可能である。その他に、抱水クロラールの経口摂取による皮膚反応が報告されているが、これもやはり比較的希である (Almeyda & Levantine 1972)。

7.3 実験動物及び *in vitro* 試験系での影響

(1) 急性毒性試験

抱水クロラールのマウスによる急性経口 LD₅₀ は 1265～1442 mg/kg であった (Sanders 1982^(44W2-9))。ラットはマウスよりも感受性が高く、急性経口 LD₅₀ は新生児ラットでの 285 mg/kg から成体での 479 mg/kg にわたっていた (Goldenthal 1971^(44W2-10))。

(2) 短期毒性試験

雌雄各群 10 匹の Sprague-Dawley ラットに対する、0.2、2、20、200 ppm の抱水クロラールの 13 週間にわたる飲水投与試験が実施された (Poon et al., 2002)。暴露動物の体重および主要臓器重量には有意な変化は認められなかった。最高濃度群である 200 ppm に暴露された雄で、視神経のミエリン鞘に軽度の空胞化が認められたが、それ以外には明白な組織学的変化は認められなかった。生化学的検査において、200 ppm に暴露された雌雄のラットで、肝臓のアルデヒド脱水素酵素 (ALDH) の有意な低下およびアニリン水酸化酵素 (AH) レベルの有意な増加が認められた。2 ppm 以上に暴露された雄ラットで肝臓のカタラーゼレベルの有意な増加が認められたが、この影響はペルオキシソーム増殖を介していると思われることから、ヒトには当てはまらないと著者らは判断している。ALDH レベルの低下および視神経のミエリン鞘の軽度の空胞化にもとづき、著者らは無影響量 (NOEL) を 20 ppm と判断した。このレベルは雌雄各ラットの実測飲水量に基づく、雄では 1.89 mg/kg、雌では 2.53 mg/kg に相当する。

雌雄の Sprague-Dawley ラットを用いて、300、600、1200、2400 mg/L の抱水クロラールの 90 日間にわたる飲水投与試験が実施された。肝細胞の壊死が、1200 又は 2400 mg/L 群の雄 10 匹中 2 匹に認められた。雌では肝傷害は認められなかった。壊死は、1200 mg/L 群よりも最高濃度の 2400 mg/L 群でより強く、用量相関性が示唆された。しかし、これらの投与群でも他の低濃度投与群でも抱水クロラールによる肝腫大の兆候は認められなかった (Daniel et al. 1992b)。ラットが 1 日に体重の 10%の水を飲むと仮定すると、1200 mg/L 群は用量で約 120 mg/kg/day、体重 70 kg のヒトでは 8 g/day に相当する。

ラットとは異なり、雄の CD-1 マウスを用いた試験では、144 mg/kg/day の 14 日間の経口投与で肝腫大が認められた。14.4 mg/kg/day 群では影響は認められなかった。剖検時の

肉眼所見では他の臓器は正常であり、血清中の酵素値（LDH 又は血清中のグルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（SGPT）値など）や血中尿素窒素（BUN）値に変化は認められなかった（Sanders et al. 1982）。WHO はこの試験の NOAEL を 14.4 mg/kg/day としている（WHO 1996）。

マウス（雌雄各群 140 匹）を用いて 70、700 mg/L での 90 日間の飲水投与試験が実施された。平均用量は雌で 18、173 mg/kg/day、雄で 16、160 mg/kg/day であった。雄では両投与群とも投与開始 90 日に肝腫大が認められた。また、700 mg/L 群で LDH 及び血清中グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（SGOT）の軽度ではあるが統計的に有意な上昇が認められた。雌では雄に認められたような肝腫大は認められなかったが、肝ミクロソームパラメータの変化は認められた（Sanders et al. 1982）。著者らはこの試験より、抱水クロラールの LOAEL は肝腫大を基に 16 mg/kg/day（試験した最低用量）としている。

(3) 長期毒性試験

雄の B6C3F₁ マウス（1 群 40 匹）に、0 又は 1 g/L（0 又は 166 mg/kg/day 相当）の抱水クロラールを 104 週間飲水投与して、2 年の慢性毒性試験を行った。病変は主として肝臓に限られており、肝細胞の壊死、炎症及び細胞肥大も見られた。臓器の重量変化も顕著であり、処理期間を通して肝臓の絶対重量及び相対重量が増加した。脾臓、腎臓及び精巣の重量及びこれらの臓器の病理学的変化は対照群と同等であった（Daniel et al. 1992a^(44W2-11)）。

(4) 生殖・発生毒性試験

情報なし

(5) 遺伝毒性試験

抱水クロラールに関し多くの変異原性試験が実施されているが、多くの研究者が試験物質の純度を記載しておらず、これらの試験データの幾つかについては解釈が困難である（EHC 216）。

抱水クロラールは、ネズミチフス菌（*Salmonella typhimurium*）の TA98 株（Waskell 1978）及び TA1535 株（Bignami et al. 1980）では陰性であるが、TA100 株で陽性の傾向がある。微生物の突然変異試験の結果は陽性であり、点突然変異を誘発しうることを示した

(Waskell 1978, Haworth et al. 1983, Giller et al. 1995)。また、Tk 遺伝子座の変異を評価するマウスリンフォーマアッセイでも陽性である (Harrington-Brock et al. 1998)。なお、Keller & Heck は、単離したラットの肝臓の核への抱水クロラール処理では DNA-蛋白の架橋形成の証拠はないと報告している (Keller & Heck 1988)。

多くの研究が抱水クロラールに *in vitro* での異数性を含む染色体異常誘発性を示している (Bronzetti et al. 1984, Crebelli et al. 1985, Sora & Carbone 1987, Furnus et al. 1990, Vagnarelli et al. 1990, Natarajan 1993, Warr et al. 1993, Sbrana et al. 1993, Lynch & Parry 1993, Ferguson et al. 1993)。

抱水クロラールが *in vivo* で遺伝毒性を誘発するかどうかは明らかではない。*in vivo* の試験結果は陽性・陰性が混在している。マウス精母細胞で異数性を誘発することが報告されている (Russo & Levis 1992)。2 つの異なるグループが、精原幹細胞を暴露した試験で、マウス精子細胞で小核の増加を報告している (Allen et al. 1994, Nutley et al. 1996)。マウス骨髄赤血球を用いた小核試験で小核の増加が認められたとの報告がある (Russo et al. 1992)。他の *in vivo* 試験は陰性と報告されている (Xu & Adler 1990, Adler 1993)。これまでのところ、マウス卵母細胞を用いた試験では陰性である (Mailhes et al. 1993)。WHO-IPCS は抱水クロラールは多様な遺伝毒性 (突然変異、染色体の異数性及び構造異常) を誘発するが、その強さは非常に弱い。

(6) 発がん性試験

抱水クロラールが雄の B6C3F₁ マウスに肝腫瘍を生じることが報告されている。1 つの試験では、雄の 15 日齢のマウス 20 及び 25 匹に、それぞれ 5 又は 10 mg/kg の抱水クロラールが単回経口投与された (Rijhsinghani et al. 1986)。10 mg/kg 群では、投与後 48～92 週間の腫瘍の発生頻度が有意に上昇したが、この結果は 8 匹の動物に 3 例の腺腫及びがんが認められたことに基づいている。さらに、この交配種の雄の背景データにおける肝腫瘍の自然発生頻度は、一般に約 25% であり 40% を越す報告もある。従って、動物数が少ないため、この研究の結果に大きな信用を置くことは困難である。

第 2 の試験は、雄の B6C3F₁ マウス 40 匹を用いて 1 g/L (166 mg/kg/day) での 104 週間

の飲水投与により実施されたが、71%に肝腫瘍（腺腫及びがんの合計）が認められた（Daniel et al. 1992a）。本試験では、Rijhsinghani が用いたと同一の交配種マウスの腫瘍誘導に、ずっと高用量が必要であった。このことは、Rijhsinghani らの試験（Rijhsinghani et al. 1986）に疑問を生じるが、この週齢のマウスは腫瘍イニシエーターに非常に感受性が高いことが知られている（Vesselinovich et al. 1974）。いずれにせよ、Daniel らの試験は生涯にわたり暴露した場合、抱水クロラールが B6C3F₁ マウスに腫瘍を誘導しうることを明確に示している（Daniel et al. 1992a）。

Sprague-Dawley ラット（雌雄各群 50 匹）を用いた 2 年間にわたる抱水クロラールの経口投与試験が行われた。抱水クロラールを飲料水に溶解し、15、45、135 mg/kg/day の用量で毎日、雄に対しては 124 週、雌に対しては 128 週にわたり投与した。生存率、外見、行動、剖検時の観察では投与に関する異常は認められなかった。肝、肺、腎、脳等を含む主要臓器および耳（内耳、外耳）、眼と視神経等について顕微鏡的検査が行われたが、135 mg/kg/day 群の雄で肝肥大が有意に増加していた他は投与に関連した病変は認められなかった。また、腫瘍発生率、腫瘍の組織分布も投与群と対照群で違いは認められなかった（Leuschner and Beuscher, 1998）。

最近、B6C3F₁ マウスを用いた抱水クロラールの発がん性の新しい 3 つの試験結果が発表された（George et al. 2000, NTP 2000a, b）。

雄の F344 ラットおよび雄の B6C3F₁ マウスを用いて、抱水クロラールを含む濾過脱イオン水の 2 年間飲水投与試験が実施された。F344 ラット各 78 匹への 0、120、580、2510 mg/L（7.4、37.4、162.6 mg/kg/day 相当）の抱水クロラールの 104 週にわたる投与では、摂水量、生存率、体重および臓器重量には投与に関する変化は認められなかった。また、投与に関連した肝及び他の臓器での腫瘍の発生頻度（腫瘍をもつ個体の割合）および個体当たりの腫瘍発生数の増加は認められなかった。B6C3F₁ マウス各 72 匹への 0、120、580、1280 mg/L（13.5、65.0、146.6 mg/kg/day 相当）の投与でも摂水量、生存率、体重および臓器重量には投与に関する変化は認められなかったが、最高投与群で、肝細胞がん（hepatocellular carcinoma）の発生頻度及び発生数の有意な増加が認められた。また、肝腺種の発生頻度及び発生数は抱水クロラール投与群すべてで有意に増加していた。著者らは、抱水クロラール

ルは生涯飲水投与で雄マウスに発がん性を示すが、雄ラットに対しては発がん性でないと結論している (George et al. 2000)。

B6C3F₁マウスを用いた抱水クロラールの発がん性試験が5つの暴露レジームを用いて行われた。レジーム A においては、雌の B6C3F₁マウス (各群 48 匹) に、抱水クロラール 0、25、50、100 mg/kg を週 5 回、104 週にわたり経口投与した。レジーム B においては、雌の B6C3F₁マウス 48 匹に、抱水クロラール 100 mg/kg を週 5 回経口投与し、8 匹ずつを投与開始後 3、6、12、24 か月に剖検し、残りの動物は投与なしで投与開始後 2 年 (104 週) まで飼育した。レジーム C では 28 日齢の雌の B6C3F₁マウス (各群 48 匹) に抱水クロラール 0、10、25、50 mg/kg を単回経口投与し 104 週まで飼育した。レジーム D と E では、それぞれ、15 日齢の雌または雄の B6C3F₁マウス 48 匹に抱水クロラール 0、10、25、50 mg/kg を単回経口投与し 104 週まで飼育した。レジーム A で 100 mg/kg の投与を受けた雌では脳下垂体前葉の腺腫の発生率が有意に増加した。また、レジーム B で 24 か月にわたり 100 mg/kg の投与を受けた雌でも時間に関係して腺腫の発生率が増加し、24 か月投与群では有意であった。単回投与群 (レジーム C、D、E) では腫瘍の増加は認められず、また、いずれの投与群でも肝がんの発生率の上昇は認められなかった。NTP は、本試験は雌の B6C3F₁マウスの 2 年間継続暴露における抱水クロラールの発がん性について、あいまいな証拠を示しているとしている (NTP 2000a)。

雄の B6C3F₁マウスを用いて蒸留水に加えた抱水クロラール 0、25、50、100 mg/kg の週 5 回、2 年間の経口投与試験が実施された。各投与群は摂餌の方法により、自由摂取グループ及び制限給餌グループ 2 グループにわけ、各グループ、各群 60 匹とした。投与開始 15 か月に各グループの各群 12 匹を用いて中間評価を行った。自由摂取グループではラウリン酸 ω -ヒドロキシラーゼ活性や CYP4A タンパク質の有意な活性化は見られなかったが、制限給餌グループの 100 mg/kg 群ではラウリン酸 ω -ヒドロキシラーゼ活性や CYP4A タンパク質の有意な活性化が認められた。また、制限給餌グループでの CYP4A タンパク質誘導プロファイルは 2 年後の肝がん発生率の増加と同様であり、100 mg/kg 群で最も高かった。自由摂取グループの 25 mg/kg 群で、肝臓の総腫瘍 (腺腫及びがんの合計) の発生頻度の統計的に有意な上昇が認められた。また、制限給餌グループでは、100 mg/kg 群で肝臓がんの発生頻度が有意に上昇し、総腫瘍の発生頻度も有意ではないが上昇傾向が認められた。

その他の臓器では腫瘍の発生頻度の上昇は認められなかった。NTP は、本試験の結果より、この2年間の経口投与試験で用いた条件下で、雄 B6C3F₁ マウスに対する抱水クロラールの発がん性について、ある程度の証拠があるとしている（NTP 2000b）。

抱水クロラールの代謝物である TCA や DCA は B6C3F₁ マウスで肝腫瘍の比較的強い誘導を示すため、抱水クロラール自身が発がん影響に寄与しているか否かが極めて重要である。この疑問は以下を示すことによってのみ解決できる。

- (i) 抱水クロラールの染色体異常誘発作用が腫瘍形成過程に役割を果たす。
- (ii) TCA、DCA 又はその組合せが、初期のより強い代謝物の寄与がなくても、肝臓の腫瘍誘発を完全に説明できるだけの量が、産生される。

WHO IPCS の報告書は、抱水クロラールはマウスにおいてのみ肝腫瘍を誘導するようであり、TCA 作用の種特異性と一致していることから、その他の活性は恐らく関与していないであろうとしている（EHC 216）。

8. 国際機関等の評価

8.1 IARC

IARC では、抱水クロラールのヒトへの発がん性は分類できない（グループ 3）と結論している（IARC 1995）。

8.2 JECFA

評価書なし

8.3 WHO 飲料水質ガイドライン

・第2版（WHO 1996）

抱水クロラールはマウスに肝腫瘍を誘発する。*in vitro* の短期試験で変異原性が示されているが、DNA とは結合しない。細胞分裂において染色体分離を中断することも証明されている。適切な長期試験のデータがないので、抱水クロラールに対するガイドライン値は、90 日間の飲水投与試験においてマウスに認められた肝臓への影響から得た LOAEL 16 mg/kg/day に基づいている（Sanders et al. 1982）。1.6 μ g/kg の TDI は、この LOAEL を使用

し、10,000 の不確実係数（個体差及び種差で 100、試験期間が短いことに対して 10、さらに NOAEL でなく LOAEL を使用したことに対して 10）を適用して算出した。

〔参考〕

TDI の飲料水からの寄与を 20% とし、暫定ガイドライン値は $10 \mu\text{g/L}$ （端数処理値）とされた。このガイドライン値は利用可能なデータベースに限度があるので、暫定値とされている。

・第 3 版ドラフト（WHO 2003）

雄ラットを用いた 13 週間飲水投与試験の結果、視神経のミエリン鞘において軽度の空胞形成が認められている（出典推定：Poon et al. 2002）。この影響についての NOAEL 1.89 mg/kg/day から、不確実係数 1,000（個体差及び種差で 100、試験期間が短いことに対して 10）を適用して TDI は $1.89 \mu\text{g/kg/day}$ と算出された。

〔参考〕

TDI の飲料水からの寄与率を 20% とし、成人の体重を 60 kg、飲水量を 1 日 2 L とし、ガイドライン値は $10 \mu\text{g/L}$ とされている。（1996 年の値と同値であるが暫定値扱いではない。）

8.4 米国 EPA（IRIS）（IRIS 2000）

・経口 RfD

影響 (Critical Effect)	用量*	不確実係数 (UF)	修正係数 (MF)	参照用量 (RfD)
ヒトにおける中枢神経系の抑制及び消化管への刺激	NOAEL: None LOAEL: 10.7 mg/kg-day	100 (LOAEL 使用 $10 \times$ 個人差 10)	1	0.1 mg/kg-day
(Goodman & Gilman 1985)				

*LOAEL は 250 mg の 1 日 3 回暴露（総暴露量 750 mg）による中枢神経系の抑制（鎮静作用）および消化管への刺激（吐き気、嘔吐）に基づき、平均体重 70 kg とし算出。

・発がん性

EPA の 1986 年のガイドラインでは、抱水クロラールはグループ C（動物実験による限られた証拠のみあり、ヒトへの発がん性もやや低い物質）に相当する。

EPA の 1996 年に提案されたガイドラインによると、経口暴露において抱水クロラールにはヒトの発がん性の示唆的な証拠がある（shows suggestive evidence of human carcinogenicity）とされている。実際のヒトでの発がんデータはない。

参考文献

- 1 E216-11 Adler ID. 1993. Synopsis of the in vivo results obtained with the 10 known or suspected aneugens tested in the CEC collaborative study. *Mutation Research*, 287(1): 131-137.
- 2 E216-19 Allen JW, Collins BW, Evansky PA. 1994. Spermatid micronucleus analyses of trichloroethylene and chloral hydrate effects in mice. *Mutation Research*, 323(1-2): 81-88.
- 3 E216-20 Almeyda J and Levantine A . 1972. Cutaneous reactions to barbiturates, chloral hydrate and its derivatives. *The British Journal of Dermatology*, 86: 313-316.
- 4 E216-53 Bignami M, Conti G, Conti L et al. 1980. Mutagenicity of halogenated aliphatic hydrocarbons in *Salmonella typhimurium*, *Streptomyces coelicolor* and *Aspergillus nidulans*. *Chemico-Biological Interactions*, 30: 9-23.
- 5 E216-66 Bronzetti G, Galli A, Corsi C et al. 1984. Genetic and biochemical investigation on chloral hydrate in vitro and in vivo. *Mutation Research*, 141: 19-22.
- 6 44W2-8 Butler TC. 1948. The metabolic fate of chloral hydrate. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 92:49-58.
- 7 E216-146 Crebelli R, Conti G, Conti L et al. 1985 Mutagenicity of trichloroethylene, trichloroethanol and chloral hydrate in *Aspergillus nidulans*. *Mutation Research*, 155: 105-111.
- 9 E216-160 Daniel FB, DeAngelo AB, Stober JA et al. 1992a. Hepatocarcinogenicity of chloral hydrate, 2-chloroacetaldehyde, and dichloroacetic acid in male B6C3F₁ mouse. *Fundamental and Applied Toxicology*, 19: 159-168.
- 10 E216-161 Daniel FB, Robinson M, Stober JA et al. 1992b. Ninety-day toxicity study of chloral hydrate in the Sprague-Dawley rat. *Drug and Chemical Toxicology*, 15: 217-232.
- 11 E216-196 Farber B and Abramow A. 1985. Acute laryngeal edema due to chloral hydrate. *Israel Journal of Medical Sciences*, 21: 858-859.
- 12 E216-201 Ferguson LR, Morcombe P, Triggs CN. 1993. The size of cytokinesis-blocked micronuclei in human peripheral blood lymphocytes as a measure of aneuploidy induction by Set A compounds in the EEC trial. *Mutation Research*, 287(1): 101-112.
- 13 E216-219 Furnus CC, Ulrich MA, Terreros MC et al. 1990. The induction of aneuploidy in cultured Chinese hamster cells by propionaldehyde and chloral hydrate. *Mutagenesis*, 5: 323-326.
- 14 E216-225a George MH, Kilburn S, Moore T et al. 2000. The carcinogenicity of chloral hydrate administered in the drinking water to the male B6C3F₁ mouse and F344/N rat. *Toxicologic Pathology*, 28(4):610-8.
- 15 E216-226 Gessner PK and Cabana BE. 1970. A study of the interaction of the hypnotic effects and of the toxic effects of chloral hydrate and ethanol. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 174: 247-259.
- 16 E216-227 Giller S, Le Curieux F, Gauthier L et al. 1995. Genotoxicity assay of chloral hydrate and chloropicrine. *Mutation Research*, 348: 147-152.
- 17 E216-230 Gilman AG, Rall TW, Neis AS et al. 1991. Goodman and Gilman's pharmacological basis of therapeutics, 8th ed. New York, Pergamon Press, pp 364-365.

- 17a ^{44W2-10} Goldenthal EI. A compilation of LD50 values in newborn and adult animals. 1971. *Toxicology and applied pharmacology*, 18:185-207.
- 18 ^{44I-17} Goodman LS and Gilman A. 1985. *The pharmacological basis of therapeutics*, 7th ed. New York: The Macmillan Co.
- 19 ^{E216-266} Harrington-Brock K, Doerr CL, Moore MM. 1998. Mutagenicity of three disinfection by-products: di- and trichloroacetic acid and chloral hydrate in L5178Y/TK+/-3.7.2C mouse lymphoma cells. *Mutation Research*, 413: 265-276.
- 20 ^{E216-273a} Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K et al. 1983. Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environmental Mutagenesis*, 5: Suppl 1: 1-142.
- 21 ^{E216-288} Hirsch IA and Zauder HL. 1986. Chloral hydrate: A potential cause of arrhythmias. *Anesthesia and Analgesia*, 65: 691-692.
- 23 ^{E216-306} IARC (International Agency for Research on Cancer) 1995. Chloral and chloral hydrate. In: *Dry cleaning, some chlorinated solvents and other industrial chemicals*. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 63:245-269.
- 24 IRIS. 2000. U.S. Environmental Protection Agency, Integrated Risk Information System, Chloral hydrate (CASRN 302-17-0). <http://www.epa.gov/iris/subst/0304.htm>, Toxicological Review of Chloral hydrate. (EPA/635/R-00/006)
- 25 ^{E216-336} Kaplan HL, Forney RB, Hughes FW et al. 1967. Chloral hydrate and alcohol metabolism in human subjects. *Journal of Forensic Sciences*, 12: 295-304.
- 25a ^{E216-343} Kawamoto T, Hobara T, Kobayashi H. et al. 1987. The metabolic ratio as a function of chloral hydrate dose and intracellular redox as a function of chloral hydrate dose and intracellular redox state in the perfused rat liver. *Pharmacology & Toxicology*, 60: 325-329.
- 26 ^{E216-346} Keller DA and Heck HD. 1988. Mechanistic studies on chloral toxicity: relationship to trichloroethylene carcinogenesis. *Toxicology Letters*, 42: 183-191.
- 29 ^{E216-405} Lambert GH, Muraskas J, Anderson CL et al. 1990. Direct hyperbilirubinemia associated with chloral hydrate administration in the newborn. *Pediatrics*, 86: 277-281.
- 29a ^{44N-S17} Leuschner J and Beuscher N. 1998. Studies on the mutagenic and carcinogenic potential of chloral hydrate. *Arzneimittelforschung*, 48(10): 961-968.
- 31 ^{E216-455} Lynch AM and Parry JM. 1993. The cytochalasin-B micronucleus/kinetochore assay in vitro: Studies with 10 suspected aneugens. *Mutation Research*, 287(1): 71-86.
- 32 ^{E216-465} Mailhes JB, Aardema MJ, Marchetti F. 1993. Investigation of aneuploidy induction in mouse oocytes following exposure to vinblastine-sulfate, pyrimethamine, diethylstilbestrol, or chloral hydrate. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 22(2): 107-114.
- 33 ^{44W2-7} Marshall EK & Owens AH. 1954. Absorption, excretion and metabolic fate of chloral hydrate and trichloroethanol. *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital*. 95:1-18.
- 34 ^{E216-493} Miller LH, Brownstein MH, Hyman AB. 1966. Fixed eruption due to chloral hydrate. *Archives of Dermatology*, 94: 60-61.
- 35 ^{E216-527} Natarajan AT, Duivenvoorden WC, Meijers M et al. 1993. Induction of mitotic aneuploidy using Chinese hamster primary embryonic cells: Test results of 10 chemicals. *Mutation Research*, 287(1): 47-56.

- 36 E216-539 Nordenberg A, Delisle G, Izukawa T. 1971. Cardiac arrhythmia in a child due to chloral hydrate ingestion. *Pediatrics*, 47: 134-135.
- 37 E216-544a NTP. 2000a. Toxicology and carcinogenesis studies of chloral hydrate in B6C3F₁ mice (gavage studies). Research Triangle Park, North Carolina, US department of Health and Human Services, National Toxicology Program (NTP-TR-502).
- 38 E216-544b NTP. 2000b. Toxicology and carcinogenesis studies of chloral hydrate (ad libitum and dietary controlled) in male B6C3F₁ mice (gavage study). Research Triangle Park, North Carolina, US department of Health and Human Services, National Toxicology Program (NTP-TR-503).
- 39 E216-548 Nutley EV, Tcheong AC, Allen JW et al. 1996. Micronuclei induced in round spermatids of mice after stem-cell treatment with chloral hydrate: Evaluations with centromeric DNA probes and kinetochore antibodies. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 28(2): 80-89.
- 39a 44W3draft-1 Poon R, Nakai J, Yagminas A et al. 2002. Subchronic toxicity of chloral hydrate on rats: a drinking water study. *Journal of Applied Toxicology*, 22(4): 227-36.
- 40 E216-602 Rijhsinghani KS, Abrahams C, Swerdlow MA et al. 1986. Induction of neoplastic lesions in the livers of C57BL × C3HF₁ mice by chloral hydrate. *Cancer Detection and Prevention*, 9: 279-288.
- 41 E216-617 Russo A and Levis AG .1992. Detection of aneuploidy in male germ cells of mice by means of a meiotic micronucleus assay. *Mutation Research*, 281(3): 187-191.
- 43 E216-619 Russo A, Stocco A, Majone F. 1992. Identification of kinetochore-containing (CREST+) micronuclei in mouse bone marrow erythrocytes. *Mutagenesis*, 5(3): 195-197.
- 44 E216-628, 44W2-9 Sanders VM, Kauffmann BM, White KL et al. 1982. Toxicology of chloral hydrate in the mouse. *Environmental Health Perspectives*, 44: 137-146.
- 45 E216-632 Sbrana I, Di Sibio A, Lomi A et al. 1993. C-mitosis and numerical chromosome aberration analyses in human lymphocytes: 10 known or suspected spindle poisons. *Mutation Research*. 287(1): 57-70.
- 47 E216-643 Sellers EM, Lang M, Koch-Weser J et al. 1972. Interaction of chloral hydrate and ethanol in man: I. Metabolism. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 13: 37-49.
- 48 E216-659 Silver W and Stier M .1971. Cardiac arrhythmias from chloralhydrate. *Pediatrics*, 48(2): 332-333.
- 49 E216-680 Sora S and Carbone MJ. 1987. Chloral hydrate, methylmercury hydroxide and ethidium bromide affect chromosomal segregation during meiosis of *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutation Research*, 190: 13-17.
- 49a E216-696 Stenner RD, Merdink JL, Templin MV et al. 1996. Enterohepatic recirculation of trichloroethanol glucuronide as a significant source of trichloroacetic acid in the metabolism of trichloroethylene. *Drug Metabolism and Disposition*, 25: 529-535.
- 50 E216-753 Vagnarelli P, De Sario A, De Carli L. 1990. Aneuploidy induced by chloral hydrate detected in b human lymphocytes with Y97 probe. *Mutagenesis*, 5: 591-592.
- 51 E216-757 van Heijst AN, Zimmerman AN, Pikaar SA. 1977. [Chloral hydrate - the forgotten poison.] *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde* 121(40): 1537-1539 (in Dutch).
- 52 E216-764 Vesselinovitch SD, Rao KV, Mihailovich N et al. 1974. Development of broad

- spectrum of tumors by ethylnitrosourea in mice and the modifying role of age, sex and strain. *Cancer Research*, 34: 2530-2538.
- 53 ^{E216-772} Warr TJ, Parry EM, Parry JM. 1993. A comparison of two in vivo mammalian cell cytogenetic assays for the detection of mitotic aneuploidy using 10 known or suspected aneugens. *Mutation Research*, 287(1): 29-46.
- 54 ^{E216-774} Waskell L. 1978. A study of the mutagenicity of anesthetics and their metabolites. *Mutation Research*, 57: 141-153.
- 55 WHO 1996. Guidelines for drinking water quality, second edition
- 56 WHO 2003. Guidelines for drinking water quality, third edition, draft guidelines. Chapter 8: Chemical aspects. Chloral hydrate (trichloroacetaldehyde).
- 59 ^{E216-802} Xu W and Adler ID. 1990. Clastogenic effects of known and suspect spindle poisons studied by chromosome analysis in mouse bone marrow cells. *Mutagenesis*, 5(4): 371-374.
- 60 厚生労働省 2003. 水質基準の見直しにおける検討概要 平成15年4月、厚生科学審議会、生活環境水道部会、水質管理専門委員会

塩素 (残留塩素)

1. 物質特定情報 (厚生労働省 2003)

名称	塩素	次亜塩素酸	次亜塩素酸ナトリウム
CAS No.	7782-50-5	7790-92-3	7681-52-9
分子式	Cl ₂	HOCl	NaOCl
分子量	70.91	—	74.44

備考：残留塩素とは、塩素処理の結果、水中に残留した有効塩素のことであり、次亜塩素酸などの遊離型有効塩素（遊離残留塩素）及びクロラミンのような結合型有効塩素（結合残留塩素）に区分され、いずれも酸化力を有する。

(WHO 第2版、日本語版 ICSC)

2. 物理化学的性状 (厚生労働省 2003)

名称	： 塩素
物理的性状	： —
沸点 (°C)	： -34.6
融点 (°C)	： -101
密度 (g/L (0°C))	： 3.214
水溶解度 (g/L (0°C))	： 14.6
蒸気圧 (kPa (0°C))	： 0.48

(WHO 第2版)

3. 主たる用途・使用実績 (厚生労働省 2003)

用途：水道では塩素消毒を行い、水道水に一定量の塩素を保持しなければならないことになっているが、水道水中に残留する塩素は、水にいわゆるカルキ臭を与える。わずかな残留塩素は、一般にはほとんど気にならないが、濃度の高い場合には水の味をまずくし、特に、緑茶の味を悪くする。また、原水中に含まれている物質と結びついて、塩素臭を強めたり、特に不快なおいを付けることがある。(昭和60年おいしい水研究会検討結果)

残留塩素とは、塩素処理の結果、水中に残留した有効塩素のことであり、次亜塩素酸など

の遊離型有効塩素（遊離残留塩素）及びクロラミンのような結合型有効塩素（結合残留塩素）に区分され、いずれも酸化力を有する。（H4 専門委員会快適水質項目）

4. 現行規制等（厚生労働省 2003）

法令の規制値等

水質基準値（mg/l）：なし

水道法施行規則（mg/l）：給水栓末端で 0.1 以上

快適水質項目目標値（mg/l）：1 程度

おいしい水の水質要件（mg/l）：0.4（昭和 60 年おいしい水研究会検討結果）

環境基準値（mg/l）：なし

要監視項目（mg/l）：なし

その他基準：薬品基準×、資機材基準×、給水装置基準×、

労働安全衛生法管理濃度 塩素 0.5 ppm

諸外国等の水質基準値又はガイドライン値

WHO（mg/l）：5（第 2 版及び第 3 版ドラフト）、0.6～1.0（性状）

EU（mg/l）：なし

USEPA（mg/l）：4

5. 水道水（原水・浄水）での検出状況等（厚生労働省 2003）

○水道統計 平成 12 年度

	測定地点数	度数分布表（mg/l）										
		<0.1	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	～0.8	～1.0	～1.2	1.3～
原水												
表流水												
ダム・湖沼水												
地下水												
その他												
浄水	5,501	71	122	489	891	1,008	769	556	813	494	125	163
表流水	1,004	7	13	49	93	131	149	135	209	129	42	47
ダム・湖沼水	299	2	1	7	15	20	38	36	67	73	17	23
地下水	3,027	41	92	330	595	640	433	258	333	199	46	60
その他	1171	21	16	103	188	217	149	127	204	93	20	33

(基準値の超過状況)

	合計	6 年度	7 年度	8 年度	9 年度	10 年度	11 年度	12 年度
原水	/	/	/	/	/	/	/	/
浄水	2,251 / 31,635	397 / 4,181	339 / 4,298	342 / 4,192	323 / 4,376	293 / 4,478	269 / 4,609	288 / 5,501

注) 合計の欄の測定地点数は7年間の延べ地点数である。

6. 測定手法 (厚生労働省 2003)

比色法、電流法、吸光光度法、ポーラログラフ法により測定できる。

7. 毒性評価

7.1 体内動態及び代謝

塩素、次亜塩素酸、次亜塩素酸塩の薬物動態に関する実験のほとんどは反応性 ^{36}Cl ラベル化合物を用いており、恐らくは親化合物から発生する塩化物イオンあるいは他の反応生成物の運命を反映するものである。次亜塩素酸を投与したラットでは、消化管から容易に吸収され、血漿中に最も多量に分布し、骨髓、腎臓、精巣、肺、皮膚、十二指腸、脾臓、肝臓、骨で ^{36}Cl が少量検出された (Abdel-Rahman et al. 1982, 1983 ^(45W2-9, 45W2-10))。次亜塩素酸ナトリウムは体内で代謝されてトリクロロ酢酸、ジクロロ酢酸、クロロホルム、ジクロロアセトニトリルを生じた (Mink et al. 1983 ^(45W2-11))。ラットに投与された次亜塩素酸は、大部分が塩化物イオンの形で、主に尿及び糞中に排泄された (Abdel-Rahman et al. 1983 ^(45W2-10))。呼気には排泄されなかった (Abdel-Rahman et al. 1982 ^(45W2-9))。

7.2 ヒトへの影響

子供では家庭用漂白剤の誤飲による塩素、次亜塩素酸、次亜塩素酸イオン暴露がしばしば起こる。少量の漂白剤の摂取は一般に食道の刺激、口内及び咽頭の灼熱感、自然の嘔吐をひき起こす。これらの場合、組織損傷を引き起こすのは次亜塩素酸ナトリウムであるのか、あるいは漂白剤が持つ極端な腐食性によるものかは明らかではない (WHO 1996)。

飲料水中の塩素又は次亜塩素酸塩の潜在的な影響は、常に副生成物が共存しているため不明瞭である。蒸留水に塩素を溶解させることにより副生成物形成を最小限に抑え、飲料水中の塩素のヒトへの影響を明らかにするための一連の研究が行われている (WHO 1996)。

健康な男性ボランティア (1 群 10 人) に対し段階的濃度の塩素 (0、0.001、0.014、0.071、0.14、0.26、0.34 mg/kg) の飲水投与での影響を調べたところ、いずれの群にも、生理学的に意味のある有害な毒性学的影響は認められなかった (Lubbers et al. 1982 ^(45W2-27))。

rising-dose 法により、塩素濃度 0.1 mg/L から 24 mg/L (0.34 mg/kg/day に相当) の飲料水 1 L (500 mL×2) の飲水投与を行った (Lubbers & Bianchine 1984)。臨床的に重要な変化は認められなかった。5 mg/L を含む溶液を毎日 500 mL、12 週間にわたり飲水する追加反復投与試験でも、臨床的に重要な所見は認められなかった (Lubbers et al. 1984a)。

水中の塩素が 0.2 から 1 mg/L の範囲である Wisconsin 州中央部の 46 の地域での調査では、塩素処理水を使用している地域住民の血清コレステロールおよび低密度リポタンパク質のレベルは、他地域より高かった。高密度リポタンパク質レベル (HDL)、およびコレステロール対 HDL の比率は、塩素処理水を用いている地域住民でのみ、飲料水中のカルシウム濃度に相関して有意に上昇した。著者は、飲料水中の塩素とカルシウムが何らかの形で相互作用し、脂質レベルに影響するのではないかと推測している (Zeighami et al. 1990 ^(45W2-31))。

上記の研究に関連して、塩素消毒処理した飲料水の摂取が血中コレステロール値に影響するか否かを明らかにするために、男性及び女性各 30 人を対象に長期試験が行われた (Wones et al. 1993a)。被験者には試験期間中、管理された食事が与えられた。最初の 4 週間は馴化期間とし、すべての被験者に蒸留水が与えられた。続く 4 週間は、半数に 20 mg/L の塩素濃度の水 1.5 L が与えられた。各 4 週間の投与終了後、血液中のコレステロール、トリグリセリド、高密度リポタンパクコレステロール (HDL)、低密度リポタンパクコレステロール (LDL) 又はアポリポタンパク質 A1、A2 及び B が測定されたが、有意な影響は認められなかった。塩素を摂取した男性で甲状腺ホルモン値の軽度な低下傾向が認められたが、臨床的には有意ではなかった (Wones et al. 1993a)。

7.3 実験動物及び *in vitro* 試験系での影響

(1) 急性毒性試験

次亜塩素酸カルシウムのラットにおける経口 LD₅₀ は 850 mg/kg である (NIOSH 1976

(45W2-2))。

(2) 短期毒性試験

Sprague-Dawley ラット (雌雄各群 10 匹) に 0、25、50、100、175、200 mg/L (雄: 0、2、7.5、12.8、16.7 mg/kg/day、雌: 0、3.5、12.6、19.5、24.9 mg/kg/day 相当) の塩素を含む水を 90 日間与えた試験 (Daniel et al. 1990 ^(45W2-12))、及びラットに 1257 又は 2506 mg/kg の塩素を含む小麦粉 (62.5 又は 125 mg/kg/day 相当) を 28 日間与えた試験 (Lehman 1959 ^(45W2-13)) では、臓器重量又は組織に一貫性のある変化は認められなかった。

B6C3F₁ マウス (雌雄各群 10 匹) に 12.5、25、50、100、200 mg/L (雄 : 2.7、5.1、10.3、19.8、34.4 mg/kg/day 相当、雌 : 2.8、5.8、11.7、21.2、39.2 mg/kg/day 相当) の塩素を含む水を 90 日間与えた試験で、雄の高濃度群 (100 及び 200 mg/L) で、脾臓及び肝重量の減少が認められたが、雌では認められなかった (Daniel et al. 1991)。血清中の酵素値から、標的器官へのその他の一貫した影響は認められず、塩素投与に関連する解剖学的病変及び病理組織学的病変も認められなかった。

雄のラット (1 群 10 匹) に 0、20、40、80 mg/L (0、4.1、8.1、15.7 mg/kg/day 相当) の塩素を 6 週間飲水供与したところ、全ての動物に体重増加が認められた (Cunningham 1980 ^(45W2-14))。

雌の C57BL/6N マウスに高濃度塩素処理した水道水 (4.8~5.8 mg/kg/day) を 4 週間与えた試験の結果から、マウスのマクロファージ防御機構反応への悪影響が示唆された (Fiedler 1977 ^(45W2-15))。WHO はこの試験の LOAEL を 4.8 mg/kg/day としている。

雄の Sprague-Dawley ラット (各群 12 匹) に 5、15、30 mg/L の次亜塩素酸ナトリウム (0.7、2.1、4.2 mg/kg/day) を含む水を 9 週間与えた試験で、最高濃度投与群で、ウシ血清アルブミンに対する遅延型過敏症反応が認められた (Exon et al. 1987)。付着性腹膜細胞による酸化的代謝は 15 及び 30 mg/L 群で減少し、これらの細胞のプロスタグランジン E₂ 濃度は有意に上昇した。ナチュラルキラー細胞への細胞毒性、抗体反応、インターロイキン 2 の産生及び食食活性には影響は認められなかった。マクロファージ活性への影響は、比較的低

濃度の次亜塩素酸ナトリウムで何らかの障害が起こることを示唆している。WHO IPCS は、これらは意義不明の比較的軽度な影響であるが、マクロファージの機能変化は塩素又は次亜塩素酸塩を投与された動物で、最も感受性が高い変化の 1 つであるとしている。

雌の C57BL/6 マウスに次亜塩素酸塩 (7.5、15、30 mg/L) を 2 週間飲水投与した試験では、脾臓及び胸腺重量、溶血斑形成細胞反応、血球凝集反応力価及びリンパ球の増殖能に見られる免疫系への影響は認められなかった (French et al. 1998)。

雄の CR-1: CD-1 マウス (1 群 30 匹) に塩素処理水 (0.02、0.2、2.9、5.8 mg/kg/day) を 120 日間飲水投与した試験では、体液、あるいは細胞性の免疫応答において統計学的に有意な変化の証拠は認められなかった (Herman et al. 1982 ^(45W2-16))。WHO はこの試験における NOAEL を 5.8 mg/kg/day としている。

(3) 長期毒性試験

F344 ラット (雌雄各群 50 匹) に、雄には 0.05%又は 0.1% (75 又は 150 mg/kg/day 相当)、雌には 0.1%又は 0.2% (150 又は 300 mg/kg/day 相当) の次亜塩素酸ナトリウムを 2 年間飲水投与した。全ての群で投与量に関連する体重増加の低下、投与量 0.05%の雄で肝臓、脳、心臓重量の低下、雌の両群で唾液腺重量の低下、また投与量 0.2%の雌で腎臓重量の低下が認められた (IARC 1991 ^(45W2-17))。

F344 ラットと B6C3F₁ マウス (雌雄各群 70 匹、中間評価に用いる各 10 匹×2 回を含む) に、0、70、140、275 mg/L (雄ラット及び雄マウス : 0、8、13、24 mg/kg/day、雌ラット : 0、5、7、15 mg/kg/day、雌マウス : 0、1、13、22 mg/kg/day 相当) の塩素を含む水を 2 年間飲水投与した。マウス、ラットともに投与量に依存して摂水量が減少した。何れの投与動物にも、体重あるいは生存率への影響は認められなかった (NTP 1992 ^(45W2-18))。

(4) 生殖・発生毒性試験

WHO-IPCS の報告書は、一般に動物実験では塩素に生殖・発生毒性は示されていないとしている。C3H/HeJ 及び C57BL/6J マウスに 10 mg/L (1.9 mg/kg/day 相当) の残留塩素を含む水を 6 か月間飲水投与した試験で、生殖への悪影響は認められなかった (Les 1968

(^{45W2-20})。ラットに 100 mg/L (10 mg/kg/day 相当) の塩素を加えた水を 7 世代にわたり飲水投与した試験では、処理に関係した受胎 (受精) 能に対する影響は認められなかった (Druckrey 1968 (^{45W2-21}))。

100、200、400 mg 塩素/L (1.6、4.0、8.0 mg/kg/day 相当) の濃度の次亜塩素酸イオン (hypochlorite ion) 又は次亜塩素酸 (hypochlorous acid) を B6C3F₁ マウス (各群 10 匹) に 5 週間強制経口投与した試験で、pH 8.5 (次亜塩素酸イオンが大半を占める投与液) では、次亜塩素酸イオン (hypochlorite) により雄の B6C3F₁ マウスの親動物で精子頭部異常の数が用量に依存して増加した (Meier et al. 1985 (^{45W2-22, E216-478}))。投与液中で次亜塩素酸が大半を占める pH 6.5 においては、投与による影響は認められなかった。WHO は、本研究における次亜塩素酸 (hypochlorous acid) の NOAEL を 8.0 mg/kg/day、次亜塩素酸イオン (hypochlorite ion) の LOAEL を 1.6 mg/kg/day とした。

しかし、WHO-IPCS の報告書は、他の試験では塩素 (chlorine) 又は次亜塩素酸ナトリウム (sodium hypochlorite) の投与による生殖への影響は認められていないとしている (EHC 216)。Long-Evans ラット (1 群雄 11~12 匹、雌 23~24 匹) を用いて行われた塩素溶液の飲水投与試験では、雄ラットは交配前 56 日間、雌ラットは交配前 14 日から妊娠期間を通じて投与された。塩素溶液は pH 8.5 に調整しているため、飲水中の塩素はほとんどが次亜塩素酸イオン (hypochlorite) である。しかし、この試験では、5 mg/kg/day の投与でも、親動物における精子頭部異常又は生殖作用への悪影響は認められていない (Carlton et al. 1986 (^{E216-101}))。

(5) 遺伝毒性試験

次亜塩素酸ナトリウムは *Salmonella typhimurium* TA1530 及び TA100 に対して変異原性を示したが、TA1538 では変異原性は認められなかった (Wiodkowski & Rosenkranz 1975 (^{45W2-23}))、Ishidate et al. 1984 (^{45W2-24}))。

次亜塩素酸カルシウム及び次亜塩素酸ナトリウムは、いずれも代謝活性化なしで、チャイニーズハムスター線維芽細胞に染色体異常を誘導した (Ishidate et al. 1984 (^{45W2-24}))。

次亜塩素酸イオン化合物及び次亜塩素酸は *in vivo* の赤血球小核試験及び骨髓細胞異常誘発試験では陰性であった (Meier et al. 1985 (^{45W2-22}))。

(6) 発がん性試験

F344 ラット（雌雄各群 50 匹）に、雄には 0.05%、0.1%（75、150 mg/kg/day 相当）、雌には 0.1%、0.2%（150、300 mg/kg/day 相当）の次亜塩素酸ナトリウムを 2 年間飲水投与した。腫瘍発生率及び平均生存期間に投与群と対照群の違いは認められず、認められた腫瘍のほとんどは F344 ラットに通常自然発生するタイプのものであった。著者らは、次亜塩素酸ナトリウムはラットに対し発がん性を示さないと結論している（Hermann et al. 1982^(45W2-16)）。

7 世代にわたる毒性試験において、遊離塩素レベルが 100 mg/L の飲料水（10 mg/kg/day 相当）を摂取したラットの悪性腫瘍発生率は、対照と異ならなかった（Druckerey 1968^(45W2-21)）。F344 ラットと B6C3F1 マウス（雌雄各群 50 匹）に、雄のラットには 70 又は 140 mg/kg/day、雌のラットには 95 又は 190 mg/kg/day、雌雄のマウスには 84 又は 140 mg/kg/day の次亜塩素酸ナトリウムを 103～104 週間飲水投与したところ、投与群中の腫瘍発生率は有意に上昇しなかった（Kurokawa et al. 1986^(45W2-25)）。

F344 ラットと B6C3F1 マウスに、0、70、140、275 mg/L（雄ラット：8、13、24 mg/kg/day 相当、雌ラット：5、7、15 mg/kg/day 相当、雄マウス：8、15、24mg/kg/day 相当、雌のマウス：1、13、22mg/kg/day 相当）の塩素を 2 年間飲水投与した。マウスでは雌雄共、いずれの投与群でも発がん影響は認められなかった。ラットでは 140 及び 275mg/L を投与した雌ラットで単核球性白血病がわずかに増加したが、雄ラットではいずれの投与群でも発がん影響は認められなかった。対照群に比較して発生率が有意に上昇したのは雌ラットの中用量群のみであり、対照群における白血病発生率が背景データにおける発生率の平均値より低かったことから、これは発がん性の証拠と判断できないとされた。（NTP 1992^(45W2-18)）

8. 国際機関等の評価

8.1 IARC (IARC 1991)

塩素 (chlorine) : 項目なし

次亜塩素酸塩 (hypochlorite salts) : Group 3 (ヒトの発がん性に関して分類できない)

8.2 JECFA (JECFA 1985)

処理許容濃度 (acceptable level of treatment) : 0～2.5 g/kg Cake Flour (小麦粉処理剤、漂白剤として)

8.3 WHO 飲料水質ガイドライン

・第2版 (WHO 1996)

飲料水中の遊離塩素のガイドライン値は NOAEL 15 mg/kg/day から導かれる。この値は、次亜塩素酸塩の形で塩素を含む飲料水を2年間摂取したげっ歯類に毒性が認められないことに基づいている (NTP 1992^(45W2-18))。この NOAEL に不確実係数 100 (種差及び個体差) を適用することにより、TDI は 150 μ g/kg となる。

[参考]

TDI は 100%飲料水に割り当てられることから、ガイドライン値は 5 mg/L (端数処理値) となる。しかし、この試験では有害影響レベルが確認されていないことから、この値は安全側の値であることに留意すべきである。ほとんどの人は 5 mg/L 未満で塩素あるいはその副生成物 (例、クロラミン) の味を感知し、0.3 mg/L という低レベルで感知する人もいる。

・第3版ドラフト (WHO 2003)

第2版ガイドライン値設定根拠と同様の内容を要約したと考えられる記載あり (出典の記載なし)。

8.4 米国 EPA (IRIS) (IRIS 1994)

・経口 RfD

影響 (Critical Effect)	用量*	不確実係数 (UF)	修正係数 (MF)	参照用量 (RfD)
有害影響は認められず ラット慢性飲水投与試験 (NTP 1992)	NOAEL: 14.4 mg/kg-day LOAEL: None	100	1	0.1 mg/kg-day

*動物の体重及び飲水量からの換算値

・発がん性： 評価なし

参考文献

- 1 ^{45W2-9} Abdel-Rahman MS, Couri D, Bull RJ. 1982. Metabolism and pharmacokinetics of alternate drinking water disinfectants. *Environmental Health Perspectives*. 46:19-23.
- 2 ^{E216-6, 45W2-10} Abdel-Rahman MS, Waldron DM, Bull RJ. 1983. A comparative kinetics study of monochloramine and hypochlorous acid in rat. *Journal of Applied Toxicology*, 3: 175-179.
- 2a ^{E216-101} Carlton BD, Bartlett A, Basaran AH et al. 1986. Reproductive effects of alternative disinfectants. *Environmental Health Perspectives*, 69: 237-241.
- 3 ^{45W2-14} Cunningham HM. 1980. Effect of sodium hypochlorite on the growth of rats and guinea pigs. *American Journal of Veterinary Research*, 41:295-297.
- 4 ^{45W2-12} Daniel FB, Ringhand P, Robinson M et al. 1990. Comparative subchronic toxicity studies of three disinfectants. *Journal of the American Water Works Association*, 82:61-69.
- 5 ^{E216-158} Daniel FB, Ringhand HP, Robinson M et al. 1991. Comparative subchronic toxicity of chlorine and monochloramine in the B6C3F₁ mouse. *Journal-American Water Works Association*, 83: 68-75.
- 6 ^{E216-185, 45W2-21} Druckrey H. 1968. Chlorinated drinking water, toxicity tests involving seven generations of rats. *Food and Cosmetics Toxicology*, 6: 147-154.
- 7 ^{E216-192} Exon JH, Koller LD, O'Reilly CA et al. 1987. Immunotoxicologic evaluation of chlorine-based drinking water disinfectants, sodium hypochlorite and monochloramine. *Toxicology*, 44: 257-269.
- 8 ^{45W2-15} Fidler IJ. 1977. Depression of macrophages in mice drinking hyperchlorinated water. *Nature*, 270:735- 736.
- 10 ^{E216-214} French AS, Copeland CB, Andrews DL et al. 1998. Evaluation of the potential immunotoxicity of chlorinated drinking water in mice. *Toxicology*, 125: 53-58.
- 11 ^{45W2-16} Hermann LM, White WJ, Lang CM. 1982. Prolonged exposure to acid, chlorine, or tetracycline in drinking water: effects on delayed-type hypersensitivity, hemagglutination titers, and reticuloendothelial clearance rates in mice. *Laboratory Animal Science*, 32:603-608.
- 12 ^{E216-305, 45W2-17} IARC 1991. International Agency for Research on Cancer. Chlorinated drinking-water; chlorination by-products; some other halogenated compounds; cobalt and cobalt compounds. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 52:45-359. Lyon.
- 13 IRIS. 1994. U.S. Environmental Protection Agency Integrated Risk Information System. Chlorine (CASRN 7782-50-5). [wysiwyg://13/http://epa.gov/iris/subst/0405.htm](http://epa.gov/iris/subst/0405.htm)
- 14 ^{45W2-24} Ishidate M, Sofuni JrT, Yoshikawa K et al. 1984. Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. *Food Chemistry and Toxicology*, 22:623-636.

- 15 JECFA. 1985. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives Evaluation.
http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecval/jec_327.htm
- 16 ^{45W2-25} Kurokawa Y, Takayama S, Konishi Y et al. 1986. Long-term *in vivo* carcinogenicity tests of potassium bromate, sodium hypochlorite, and sodium chlorite conducted in Japan. *Environmental Health Perspectives*, 69:221-235.
- 17 ^{45W2-13} Lehman A. 1959. Appraisal of the safety of chemicals in foods, drugs and cosmetics. Association of Food and Drug Officials of the United States, quarterly bulletin.
- 18 ^{45W2-20} Les EP. 1968. Effect of acidified-chlorinated water on reproduction in C3H/HeJ and C57BL/6J mice. *Laboratory Animal Care*, 18:210-213.
- 19 ^{E216-445} Lubbers JR and Bianchine JR. 1984. Effects of the acute rising dose administration of chlorine dioxide, chlorate and chlorite to normal healthy adult male volunteers. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*, 5: 215-228.
- 20 ^{45W2-27} Lubbers JR, Chauhan S, Bianchine JR. 1982. Controlled clinical evaluations of chlorine dioxide, chlorite and chlorate in man. *Environmental Health Perspectives*, 46:57-62.
- 21 ^{E216-448} Lubbers JR, Chauhan S, Miller JK et al. 1984a. The effects of chronic administration of chlorine dioxide, chlorite and chlorate to normal healthy adult male volunteers. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*, 5: 229-238.
- 22 ^{E216-478, 45W2-22} Meier JR, Bull RJ, Stober JA et al. 1985b. Evaluation of chemicals used for drinking water disinfection for production of chromosomal damage and sperm-head abnormalities in mice. *Environmental Mutagenesis*, 7: 201-211.
- 23 ^{E216-495, 45W2-11} Mink FL, Coleman WE, Munch JW et al. 1983. *In vivo* formation of halogenated reaction products following peroral sodium hypochlorite. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 30: 394-399.
- 24 ^{45W2-2} National Institute for Occupational Safety and Health. Criteria for a recommended standard for occupational exposure to chlorine. Cincinnati, OH, US Department of Health, Education and Welfare, 1976 (NIOSH Publication No. 760170; NTIS PB-266367/2).
- 25 ^{E216-544, 45W2-18} NTP. 1992. National Toxicology Program Report on the toxicology and carcinogenesis studies of chlorinated and chloraminated water in F344/N rats and B6C3F₁ mice (drinking water studies). Research Triangle Park, NC, US Department of Health and Human Services, (NTP TR 392; NIH Publication No. 91-2847).
- 26 WHO 1996. Guidelines for drinking water quality, second edition.
- 27 WHO 2003. Guidelines for drinking water quality, third edition, draft guidelines. Chapter 8: Chemical aspects. Chlorine.
- 28 ^{45E216-790, 45W2-23} Wlodkowski TJ and Rosenkranz HS. 1975. Mutagenicity of sodium hypochlorite for *Salmonella typhimurium*. *Mutation Research*, 31: 39-42.
- 29 ^{45E216-794} Wones RG, Deck CC, Stadler B. 1993a. Lack of effect of drinking water chlorine on lipid and thyroid metabolism in healthy humans. *Environmental Health Perspectives* 99: 375-381.

- 30 ^{45W2-31} Zeighami EA, Watson AP, Craun GF. Serum lipid levels in neighboring communities with chlorinated and nonchlorinated drinking water. Fundamental and Applied Toxicology, 1990, 6:421-432.
- 31 厚生労働省 2003. 水質基準の見直しにおける検討概要 平成15年4月、厚生科学審議会、生活環境水道部会、水質管理専門委員会