

清涼飲料水に係る汚染物質の食品健康影響評価

番号16 テトラクロロエチレン(案)

. 評価対象物質の概要

1. 用途

有機物の溶剤、ドライクリーニングの工程、金属部品の脱脂剤、フルオロカーボン合成の中間体、織物工業等に使用される。(H4 専門委員会報告)

ドライクリーニング溶剤、フロンガス製造、原毛洗浄、溶剤(医薬品、香料、メッキ、ゴム、塗料)、セルロースエステル及びエーテルの混合物溶剤(参照55)

2. 一般名

テトラクロロエチレン、四塩化エチレン、パークロロエチレン

3. 化学名

IUPAC

和名: 1,1,2,2-テトラクロロエテン

英名: 1,1,2,2-tetrachloroethene

CAS No. : 127-18-4

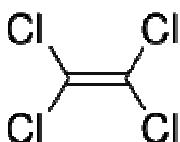
4. 分子式

C_2Cl_4

5. 分子量

166

6. 構造式



1 7 . 物理化学的性状

2 物理的性状 : 特徴的な臭気のある、無色の液体

3 沸点 () : 121

4 融点 () : -22

5 比重 (水=1): 1.6

6 水への溶解性 (g/100mL (20)): 0.015

7 水オクタノール分配係数 (log Pow): 2.9

8 蒸気圧 (kPa (20)): 1.9

9

10 8 . 現行規制等

11 (1) 法令の規制値等

12 水質基準値 (mg/L): 0.01

13 環境基準値 (mg/L): 0.01

14 その他基準 (mg/L): 給水装置の構造及び材質の基準 0.001

15 労働安全衛生法 : 作業環境評価基準 50ppm

16

17 (2) 諸外国等の水質基準値またはガイドライン値

18 WHO (mg/L): 0.04 (第3版)

19 EU (mg/L): 0.01 (トリクロロエチレン及びテトラクロロエチレンの
20 和で)

21 U.S. EPA (mg/L): 0.005 (Maximum Contaminant Level)

22 欧州大気質ガイドライン (参照 51a): 指針値 0.25mg/m³ 年間

23

24 . 安全性に係る知見の概要

25 1 . 毒性に関する科学的知見

26 (1) 体内動態及び代謝

27 吸収

28 8 ~ 10 mL (12-16g) のテトラクロロエチレンを誤って飲用した 6 歳の少
29 年の事例では、1 時間後に血液中に 21.5 µg/mL のテトラクロロエチレンが
30 検出された (参照 34)。このことは、ヒトにおいてテトラクロロエチレンが

1 経口暴露後に吸収されることを示している（参照 1）。

2
3 いくつかの動物実験結果において、テトラクロロエチレンは、ラット、マ
4 ウス及びイヌへの経口投与後、急速かつ完全に吸収されることが示されてい
5 る（参照 17,22,44,46,1）。Sprague-Dawley ラット（雄）に、放射能標識し
6 たテトラクロロエチレン 500 mg/kg 体重（溶媒：コーンオイル）を強制経口
7 投与した試験では、投与 1 時間後に、血液テトラクロロエチレン濃度が 40
8 $\mu\text{g/mL}$ で最高となった（参照 44）。

9
10 Sprague-Dawley ラット（雄）及びビーグル犬（雄）に、テトラクロロエ
11 チレン 10 mg/kg 体重（溶媒：ポリエチレングリコール 400）を単回強制経
12 口投与した試験から、吸収係数はラットで 0.025/分、イヌでは 0.34/分と推
13 定された。ラット及びイヌにテトラクロロエチレン（ラット：1、3、10 mg/kg
14 体重、イヌ：3、10 mg/kg 体重）を単回経口投与した試験では、血液中のテ
15 トラクロロエチレン濃度が最高に達したのは、ラットでおおよそ投与 20～
16 40 分後、イヌではおおよそ投与 15～30 分後であった（参照 19）。

17 18 分布

19 Sprague-Dawley ラット（雄）に、テトラクロロエチレン 10 mg/kg 体重
20 （溶媒：ポリエチレングリコール 400）を単回強制経口投与した試験では、
21 脂肪で投与後 360 分、肝臓で投与後 10 分、腎臓で投与後 10 分、脳で投与
22 後 15 分に T_{max} が認められた。ビーグル犬（雄）にテトラクロロエチレン
23 10 mg/kg 体重（溶媒：ポリエチレングリコール 400）を単回経口投与した
24 試験では、脂肪で投与後 720 分、脳で投与後 60 分、肝臓で投与後 60 分、
25 心臓で投与後 60 分、腎臓で投与後 60 分に T_{max} が認められた。この試験
26 では、最高濃度が 720 分に認められた脂肪を除いて、他の臓器の最高濃度は
27 最初の計測時である投与 60 分後に観測された。このため、実際にはテトラ
28 クロロエチレンの濃度はより早い時間に最高値に達していた可能性がある
29 （参照 17）。

30

1 代謝

2 ヒトにおける、経口暴露後のテトラクロロエチレンの代謝に関する知見は、
3 8~10 mL (12-16 g) のテトラクロロエチレンを誤って飲用した6歳の男児
4 の症例報告のみである。この事例では尿中にテトラクロロエチレン、トリク
5 ロロ酢酸 (TCA)、トリクロロエタノールが検出され、摂取1日目は総テト
6 ラクロロエチレンが30 µg、総トリクロロ化合物が8 mgであったのに対し、
7 3日目には総テトラクロロエチレンが3 µgに減少し、総トリクロロ化合物が
8 68 mgに増加した(参照34)。

9 ATSDRによると、ヒトにおける吸入暴露後のテトラクロロエチレンの代
10 謝は約100 ppm以上で飽和するとのことである。齧歯類ではTCAへの代謝
11 が主要な代謝ルートであること、ラットはヒトよりも速い速度でテトラク
12 ロエチレンを代謝し、また、マウスはラットよりもさらに速い速度で代謝す
13 ると記されている(参照1)。

14
15 Lash と Parker (参照36) はテトラクロロエチレンの肝及び腎毒性とそ
16 れに関係する代謝及び作用機序について下記のようにまとめている。

17 テトラクロロエチレンの代謝には主として、CYPを介する酸化経路とグル
18 タチオンS-トランスフェラーゼ(GST)を介する経路がある。

19 CYPを介するヒトの酸化経路では、CYP2E1、CYP2B1/2、CYP3A4が関
20 与している。これらの酵素には遺伝的多様性がある。CYPを介する代謝は、
21 トリクロロエチレンに比べてテトラクロロエチレンは遅い。また、ヒトにお
22 ける代謝速度はげっ歯類に比べて相当遅い。代謝産物はTCA及びジクロロ
23 酢酸(DCA)であり、肝毒性及び肝における腫瘍誘導に関係するとされてい
24 る。

25 GSTを介する代謝経路における最初の段階は肝臓で行われ、ここでの代謝
26 物は直ちに腎臓に運ばれる。システイン抱合体となった後、腎臓のγ-リアー
27 ゼがこれをタンパクやDNAと共有結合する反応性代謝物に変換する。この
28 段階には性及び種による違いがあると知られている。各段階での反応性の違
29 いに基づいて、ヒトにおける反応性代謝物の生成率は0.00082%、ラットで
30 は0.052%と算出されている。

1 *in vitro*の研究によると、テトラクロロエチレンの代謝経路は、CYP系が
2 GSH系に対し優位であるが、GST系では反応性代謝産物が生じるのに対し
3 て、CYP系の二つの主要な代謝産物（TCA、DCA）は化学的に安定である
4 （参照36）。

6 排泄

7 ヒトにおける、経口暴露後のテトラクロロエチレンの排泄及び代謝に関する
8 研究は、唯一8~10 mL（12-16 g）のテトラクロロエチレンを誤って飲用
9 した6歳の男児の症例報告である（参照34）。摂取したテトラクロロエチレン
10 の大部分は、未代謝のまま呼気から吐出された。しかし、この患者はテト
11 ラクロロエチレンを肺から容易に浄化する目的で過換気されたため、通常と
12 は異なる状態に置かれていた。尿中にはテトラクロロエチレン及び代謝物で
13 あるTCA、トリクロロエタノールが排泄され、時間の経過に伴い代謝物の
14 排泄量が増加した（参照34）。

15
16 動物では、未変化のテトラクロロエチレンの呼気への排出が、経口摂取後
17 の主な排泄経路であった。テトラクロロエチレンが単回経口投与（1 mg/kg
18 体重）されたSprague-Dawleyラット（雄）では、投与後72時間以内に、
19 投与量の72%が未代謝物として呼気を通して、また、16%が代謝物として尿
20 中にそれぞれ排泄された。投与量が500 mg/kg体重に増えた場合、投与後
21 72時間以内に未代謝物として呼気に排出される比率は90%に増加し、尿中
22 への代謝物としての排泄率は5%に低下した（参照44）。

23
24 同様の結果がテトラクロロエチレンを飽和させた飲水（約150 ppm）を
25 12時間自由に摂取させたSprague-Dawleyラット（雄）で報告されている。
26 投与量は平均 8.1 ± 3.1 mg/kg体重であった。投与後72時間以内に、体内負
27 荷量の87.9%が未代謝物として呼気から排泄され、また、7.2%は尿中に、
28 1.7%は糞中に排出された（参照22）。

29
30 B6C3F₁マウスにおいても、経口投与されたテトラクロロエチレン（500

1 mg/kg 体重)は主として未代謝のまま呼気から排出された。テトラクロロエ
2 チレン(500 mg/kg 体重)を単回経口投与されたマウスは、投与後72時間
3 中に吸収量の82.6%を未代謝物として呼気中に排出し、10.3%を代謝物とし
4 て尿中に排出した。500 mg/kg 体重の投与により、マウスでの酸化的代謝が
5 飽和され、代謝及び排出経路が尿への排泄から呼気への排出へと変化した
6 (参照46)。

7
8 Sprague-Dawley ラット及びビーグル犬において、経口投与後のテトラク
9 ロロエチレンの代謝及び排泄を比較すると、呼気への排出と代謝速度及び程
10 度は、イヌよりラットの方がはるかに高かった(参照17)。テトラクロロエ
11 チレンの呼気中での排出は直接には認められなかった。しかし、血液：空気
12 分配係数がイヌ(40.5)に比べてラット(19.6)で小さいことは、テトラク
13 ロロエチレンがラットでは肺の血液から肺胞を介して速やかに拡散してい
14 ることを示している(参照1)。単回経口投与されたラットとイヌにおけるテ
15 トラクロロエチレンの全身クリアランスは、ラットについては、3 mg/kg 体
16 重の投与量で、30.1 mL/分/kg、10 mg/kg 体重の投与量で32.5 mL/分/kg で
17 あった。また、イヌについては、3 mg/kg 体重の投与量で14.6 mL/分/kg、
18 10 mg/kg 体重の投与量で25 mL/分/kg であった(参照19)。

21 (2) ヒトへの影響

22 神経系への影響

23 テトラクロロエチレン摂取後のヒトにおける神経系への急性影響は、吸入
24 後の影響に類似している。テトラクロロエチレンを12~16 g 摂取した6歳
25 の子供の場合、摂取1時間後に病院に収容された時には意識はあったが、意
26 識レベルは、傾眠から昏睡へと低下していった。この男児は治療後、完全に
27 回復した(参照34)。

28
29 テトラクロロエチレンはかつて、駆虫薬としてヒトに経口投与されていた。
30 この事例における死亡例はないが、駆虫薬として2.8~4 mL(約4.2~6 g)

1 のテトラクロロエチレンの経口投与された患者に、麻酔効果、酩酊、知覚障
2 害、高揚感 (exhilaration) が報告されている (参照 1)。

3
4 テトラクロロエチレンに暴露されたヒトにおいて視覚の影響が報告され
5 ている。

6 ドライクリーニング施設と同じ建物内に居住してテトラクロロエチレン
7 暴露を受けている住民 17 名及び同じ建物内のデイケアセンターでテトラク
8 ロロエチレン暴露を受けている労働者 9 名について、暴露と視覚コントラス
9 ト感度の関係を調べた。前者は平均 $778 \mu\text{g}/\text{m}^3$ のテトラクロロエチレンに平
10 均 5.8 年間、後者は平均 $2,150 \mu\text{g}/\text{m}^3$ に平均 4.0 年間暴露されていた。これ
11 らの被験者の視力は対照群と変わりがなかったが、視覚パターンの識別能が
12 対照群に比較して有意に劣っていた (参照 45)。

13
14 テトラクロロエチレンに職業暴露された労働者における色覚障害につい
15 ての報告がある。7 ppm (TWA : Time Weighted Average) のテトラクロロ
16 エチレンに暴露されたドライクリーニング労働者の色覚は対照群に比較し
17 て有意に劣っており、CCI (color confusion index) はテトラクロロエチレ
18 ンによる暴露レベルと有意に関連していた (参照 25)。

19 20 生殖発生毒性

21 ニュージャージー州の 75 の町を対象に、出生の結果と飲料水汚染との関
22 連性について調査がされた。最高暴露群 (>10 ppb) では 4 例の口蓋裂がみ
23 られ、そのオッズ比は 3.54 (90%信頼区間 1.28 ~ 8.78) であった。しかし
24 Bove らは、暴露の誤分類の可能性、調査した交絡因子 (母親の職業暴露、
25 喫煙、病歴、身長、妊娠中の体重増加量) が限られていることなどの理由か
26 ら、この関連が飲料水中汚染物質によるものか、あるいは、偶発的要因やバ
27 イアスによるものかは明らかではないとしている (参照 10)。

28
29 ATSDR によると、マサチューセッツ州ウォバーンで 21 ppb のテトラクロ
30 ロエチレンを含む溶剤で汚染された飲料水を摂取した住民を対象とした調

1 査においても、眼/耳の奇形及び中枢神経系/染色体/口蓋裂 (oral cleft)
2 などの異常とテトラクロロエチレン暴露の関連性が示唆されている。ただし、
3 解析方法について他の研究者から疑問が投げかけられているとのことであ
4 る (参照 1)。

5
6 ノースカロライナ州キャンプ・レジュンにある米国海兵隊基地において、
7 揮発性有機化合物 (主としてテトラクロロエチレン) に汚染されていた飲料
8 水による母親の暴露と子供の出生時体重、低体重 (small-for-gestational-age,
9 SGA)、早産との関係について調べた。1968 年から 1985 年までの出生証明
10 書に基づき、6,117 人の暴露群、5,681 人の非暴露群が確認された。飲料水
11 中のテトラクロロエチレン濃度は測定データが存在する 1982 年 5-6 月には
12 76-104 ppb、1985 年 1 月 16 日から 2 月 5 日には 215 ppb であった。テト
13 ラクロロエチレン暴露群と対照群との出生時体重の相違は、母親の年齢が 35
14 歳以上では、-130g (90%CI [信頼区間:-236, -23]) であり、2 回以上の胎児
15 死亡経験者では、-104g (90%CI: -174, -34) であった。また、テトラクロロ
16 エチレン暴露と低体重の調整オッズ比は、全体では 1.2 (90%CI: 1.0, 1.3)、
17 高齢母親については 2.1 (90%CI: 0.9, 4.9)、2 回以上の胎児死亡を経験した
18 母親では 2.5 (90%CI: 1.5, 4.3) であった (参照 47)。

19
20 ドライクリーニング及び洗濯業に従事した 16 歳から 45 歳の女性 7,305 人
21 について、自然流産とテトラクロロエチレン暴露との関係が調べられた。暴
22 露の有無は機械作業者が否かで識別した。流産率はドライクリーニングや洗
23 濯業に関与しなかった人で最も低く (10.9%)、洗濯業がこれに続き (13.4%)、
24 ドライクリーニング業では 14.8% であった。また、ドライクリーニング業中
25 では、妊娠時に機械作業者であった人で高く (17.1%)、そうでない人では
26 11.6% であった。1980 年から 1995 年の機械作業者のリスクと非機械作業者
27 の調整オッズ比は、1.63 であった ($p=0.04$) (参照 20)。

28
29 1997 年 12 月から 1999 年 1 月までの間にライブチヒで生まれた 976 人の
30 新生児よりなるコホートについて、母親による室内空気からの揮発性有機化

1 合物暴露と新生児による免疫機能の低下に関する疫学的研究が行われてい
2 る。テトラクロロエチレン暴露と臍帯血中の IFN- γ 産生 T 細胞の含有率の
3 低下との間に関連性が認められた (オッズ比 = 2.9) (参照 37)。

4
5 出生前に有機溶媒に暴露された子供の視覚誘発電位 (visual evoked
6 potential, VEP) 測定により、出生前にテトラクロロエチレンに暴露された
7 2 歳半の子供に色覚異常があることが一例報告されている (参照 48)。

9 発がん性

10 マサチューセッツ州ウォバーンでは 1979 年、2 つの井戸がテトラクロロ
11 エチレンを含む工業用水により汚染されていることが明らかになり、その後、
12 この地域では子供の白血病が全国平均と比較して多いことが明らかになっ
13 た。これらの 2 つの井戸は 1964 ~ 1967 年に汲み上げが始まった。1979 年
14 にそれらの井戸が閉鎖されるまでに行われた汚染物質の測定で、飲料水中に
15 多数の揮発性有機物質が検出され、トリクロロエチレン (267 ppb) 及びテ
16 トラクロロエチレン (21 ppb) の濃度が高かった (参照 12)。白血病の子供
17 の汚染井戸水摂取量の推定に基づく統計学的な解析から、溶剤で汚染された
18 飲料水の摂取と幼児の白血病増加との関連性が報告された (参照 35)。しか
19 し、ATSDR は、この報告に対して多数の研究者から問題点が指摘されてい
20 ること、また複数汚染物質に対する暴露があることを指摘している (参照 1)。

21
22 テトラクロロエチレンを含む樹脂が裏打ちされている水道管を多く用い
23 ていたマサチューセッツ州の 1 地区を対象に、膀胱がん (症例数 : 61)、腎
24 臓がん (同 : 35)、白血病 (同 : 34) と飲料水からのテトラクロロエチレン
25 暴露との関係を調べる症例 - 対照研究が実施された。暴露量は Webler と
26 Brown (参照 53) のモデルを用いて、居住歴、供給水道管の裏打ちの有無、
27 水道管でのフロー特性、パイプの古さと構造に基づいて推定された。テトラ
28 クロロエチレンに暴露された人では白血病の相対リスクが高まっていた (潜
29 伏期あり : 調整オッズ比 : 1.96, 95%CI=0.71-5.37、潜伏期なし : 調整オッ
30 ズ比 : 2.13, 95%CI=0.88-5.19)。またテトラクロロエチレン暴露が 90 パー

1 センタイル以上の人については、相対リスクはさらに高くなった（潜伏期あ
2 り：調整オッズ比：5.84, 95%CI=1.37-24.91、潜伏期なし：調整オッズ比：
3 8.33, 95%CI=1.53-45.29）（参照 3）。しかし、ATSDR はこの研究について、
4 患者数が少ないこと、また飲料水が他の化学物質で汚染されていた可能性も
5 あることなどから、この研究で言及された白血病とテトラクロロエチレンと
6 の関連は確実なものではないとしている（参照 1）。

7
8 ニュージャージー州の 75 の町（人口：1980 年時でほぼ 150 万人）で飲料
9 水汚染と白血病及び非ホジキンリンパ腫との関係を調べる疫学研究が行わ
10 れた。汚染物質の濃度は飲料水のモニタリングデータから得られ、テトラク
11 ロロエチレン濃度は最高で 14 ppb であった。患者数のデータは州のがん登
12 録から得た。解析の結果、テトラクロロエチレン濃度が 5 ppb を超える区分
13 で女性の高度非ホジキンリンパ腫及び非バーキット高度非ホジキンリンパ
14 腫の発生率が有意に高かった（相対リスクと 95%CI はそれぞれ、2.66:
15 1.27-5.60、2.74: 1.20-6.26）。しかし、給水の多くがトリクロロエチレンで
16 も汚染されていたため（相関係数 0.63）、各々の化学物質の相対的寄与を評
17 価するのは困難であった。また、Cohn らは個々の居住歴と水の消費量に関
18 する情報がないため、暴露の分類上の誤りが予想され、研究の結論には限界
19 があると述べている（参照 15）。

20
21 マサチューセッツ州ケープコッドにおいて、公共飲料水経由のテトラクロ
22 ロエチレン暴露と乳がんの発生率の関係を調べる症例 - 対照研究が実施さ
23 れた。暴露量は居住歴、水流、パイプの特性に基づき推定した。1998 年の
24 研究では 1983 年から 1986 年の間に乳がんと診断された患者 258 人と対照
25 686 人について解析を行った。高暴露の女性で潜伏期を 7 年または 9 年とし
26 た場合、乳がんの調整オッズ比が高かった（暴露レベルが 75 パーセンタイ
27 ル以上：潜伏期 7 年：1.5, 95%CI=0.5-4.7、潜伏期 9 年：2.3, 95%CI=0.6-8.8；
28 90 パーセンタイル以上：潜伏期 7 年：2.7, 95%CI=0.4-15.8、潜伏期 9 年：
29 7.6, 95%CI=0.9-161.3）（参照 4）。

30 2003 年の研究では 1987 年から 1993 年の間に乳がんと診断された患者

1 672 人と対照 616 人について解析を行った。高暴露の女性で潜伏期を 0-15
2 年とした場合、乳がんのリスクが高かった（調整オッズ比：暴露レベルが 75
3 パーセンタイル以上：1.5-1.9、90 パーセンタイル以上：1.3-2.8）。1998 年
4 の結果と合わせると、潜伏期を 0-15 年とした場合、調整オッズ比は、暴露
5 レベルが 75 パーセンタイル以上で 1.6-1.9、90 パーセンタイル以上で 1.3-1.9
6 となった（参照 5）。なお、Aschengrau らはこの研究ではテトラクロロエチ
7 レンへの暴露量はモデルに基づき、相対到達量（relative delivered dose,
8 RDD）*として推定されているため、誤分類がありうることを認めている（参
9 照 5）。

10
11 マサチューセッツ州ケープコッドにおいて、公共飲料水経由のテトラクロ
12 ロエチレン暴露と大腸 - 直腸がん、肺がん、脳腫瘍、膵臓がんの関係を調べ
13 る症例 - 対照研究が実施された。暴露量（相対到達量）は居住歴、水流、パ
14 イプの特性に基づいて推定した。患者は 1983 年から 1986 年の間に上記の
15 がんと診断され、州のがん登録に報告された人であった。脳腫瘍（37）と膵
16 臓がん（37）については例数が少なく、調整オッズ比は求められなかった。
17 肺がん（252）については、暴露レベルが 90 パーセンタイル以上の人で、調
18 整オッズ比が有意に高かった（潜伏期 0 年：3.7, 95%CI=1.0-11.7、潜伏期 5
19 年：3.3, 95%CI=0.6-13.4、潜伏期 7 年：6.2, 95%CI=1.1-31.6、潜伏期 9 年：
20 19.3, 95%CI=2.5-141.7）。大腸 - 直腸がん（326）については、暴露された
21 人における調整オッズ比が潜伏期 11 年で 1.7(95%CI=0.8-3.8)、13 年で 2.0
22 （95%CI=0.6-5.8）であった。直腸がんについては、暴露された人での調整
23 オッズ比が潜伏期 11 年で 2.6（95%CI=0.8-6.7）、13 年で 3.1
24 （95%CI=0.7-10.9）であり、調整オッズ比は直腸がんが大腸がんよりも高
25 かった（参照 43）。この研究でもテトラクロロエチレンへの暴露量は相対到
26 達量として推定されており、誤分類がありうる。

* 相対到達量：テトラクロロエチレンの飲料水への混入は、ビニル裏打ちのパイプから浸出すると考えられ、テトラクロロエチレンの初期の暴露量は、パイプの内側の表面積に比例するとしたモデルから仮定した量。

1 テトラクロロエチレンの発がん性については職業暴露に基づく多くの疫
2 学的研究が行われている(参照1)。Mundtら(参照40)は、1963年～2003
3 年までに発表されたテトラクロロエチレンへの職業暴露と発がん性に関す
4 る疫学研究の論文44編(コホート研究:12編、症例研究32編)をレビュー
5 し、一般に信頼性の高い暴露データがないこと、またコホート研究では、
6 重要な交絡因子(例えば禁煙や飲酒)による交絡について調整できないとい
7 う限界があることを指摘している。この研究では、乳がん、前立腺がん、皮
8 膚がん、脳腫瘍の増加とテトラクロロエチレン暴露との関連性を示す証拠は
9 ないとしている。また、口腔がん、肝がん、膵臓がん、子宮頸がん、肺がん
10 との関連性はありそうにないと考えられるとし、喉頭がん、腎臓がん、食道
11 がん、膀胱がんについては、科学的証拠が不十分であるとしている。

12 子宮頸がんについては、5編の論文中4編で発がんの増加を報告しており、
13 3編では統計学的にわずかに有意であった。しかし、いずれにおいても重要
14 な交絡因子の調整が行われていなかった。

15 食道がんについては、4つのコホート研究のうち3つが発がんの増加を報
16 告しておりそのうち2つでは統計学的に有意であった。一方、発がんの増加
17 を報告している2つの症例対照研究ではいずれも統計学的に有意でなかった。
18 コホート研究では交絡因子の調整が行われていないことから、Mundtらは
19 テトラクロロエチレン暴露と食道がんとの関係について確固たる結論を導
20 くことはできないとしている。ただし、テトラクロロエチレン暴露があった
21 と考えられる大きなドライクリーニングコホートで暴露期間及び潜伏期間
22 の増加を伴ったリスクの増加が報告されていることから、テトラクロロエチ
23 レン暴露が発がんの原因である可能性も無視できないとした(参照40)。

25 (3) 実験動物等への影響

26 急性毒性試験

27 Sprague-Dawley ラット(雌雄、各投与群5匹)におけるテトラクロロエ
28 チレン(溶媒:4%Emulphor 水溶液)の強制単回経口投与において、LD₅₀
29 値は、雄で3,835 mg/kg 体重、雌で3,005 mg/kg 体重であった。死亡は投与
30 後24時間以内に認められたが、それに先立ち、振戦、運動失調、中枢神経

1 系の抑制が認められた(参照 31)。

2
3 短期毒性試験

4 a . ラット (5 日間、強制経口投与)

5 Wistar ラット(雄、各投与群 4 匹)におけるテトラクロロエチレン(125、
6 500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日、溶媒：コーンオイル)の5日間の強制
7 経口投与試験を行った。1,000 mg/kg 体重/日以上での投与群では肝臓の相対
8 重量が有意に増加し、CYP2B 酵素が有意に増加した。テトラクロロエチレ
9 ンは Phase II 薬物代謝酵素を誘導し、2,000 mg/kg 体重/日投与群では DT-
10 ジアホラーゼ活性の有意な上昇、1,000mg/kg 体重/日以上での投与群では
11 GST 活性の有意な上昇、また全ての投与群(125 mg/kg 体重/日以上)で
12 7-ヒドロキシクマリン(Hydroxycoumarin)UDP-グルクロニルトランス
13 フェラーゼ(UGT)活性の有意な上昇が見られた。脾臓及び胸腺の萎縮は、
14 2,000 mg/kg 体重/日投与群では認められたが、1,000 mg/kg 体重/日投与群
15 では認められなかった。5日間の暴露後、2,000 mg/kg 体重/日投与群の体
16 重は、対照群の 84%であった(参照 30)。

17
18 b . ラット (11 日間、強制経口投与)

19 Sprague-Dawley ラット(雄、各投与群 7 匹)におけるテトラクロロレ
20 チレン(100、250、500、1,000mg/kg 体重/日、溶媒：コーンオイル)の
21 11日間の強制経口投与試験を行った。1,000 mg/kg 体重/日投与群で肝臓の
22 相対重量の有意な増加が認められた。1,000 mg/kg 体重/日投与群の体重増
23 加量は、対照群の 77%であった(参照 46)。

24
25 c . ラット (14 日間、強制経口投与)

26 F344 ラット(雌、各投与群 8 匹)におけるテトラクロロエチレン(0、
27 50、150、500、1,500 mg/kg 体重/日、溶媒：コーンオイル)の14日間の
28 強制経口投与試験を行った。1,500 mg/kg 体重/日投与群では肝臓の相対重
29 量の増加、ALT の増加ならびに肝細胞の肥大が認められた。しかし、肝臓
30 への影響は 500 mg/kg 体重/日投与群では認められなかった。また、腎臓へ

1 の影響及び脾臓と胸腺における病理組織学的変化はいずれの投与群でも認
2 められなかった（参照 9）。

3
4 d . ラット（42 日間、強制経口投与）

5 Wistar ラット（雄、各 6 匹）におけるテトラクロロエチレン（3,000mg/kg
6 体重/日、溶媒：ゴマ油）の 42 日間の強制経口投与試験を行った。肝臓に
7 多巣性壊死、腎臓に糸球体過形成及び尿細管のうっ血が認められ、肝臓・
8 腎臓ともに、総タンパク質及びタンパク質が結合した糖の濃度の有意な上
9 昇が認められた（参照 21）。

10
11 e . ラット（13 週間、飲水投与）

12 CD (SD) ラット（雌雄、各投与群 20 匹）におけるテトラクロロエチレン
13 （14、400、1,400 mg/kg 体重/日）の 13 週間の飲水投与試験を行った。
14 400 mg/kg 体重/日以上以上の投与群の雄及び 1,400 mg/kg 体重/日投与群の雌
15 で血清酵素である 5'-ヌクレオチダーゼが増加した。肝臓の相対重量の増加
16 が 1,400 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で認められた。腎臓の相対重量の増加
17 が、400mg/kg 体重/日以上以上の投与群の雄及び 1,400 mg/kg 体重/日投与群の
18 雌で認められた。体重増加が、1,400mg/kg 体重/日投与群の雄及び
19 400mg/kg 体重/日以上以上の投与群の雌で抑制された。剖検による肉眼的検査
20 では、肝臓を含む対象器官に異常は全く認められなかった。また、顕微鏡
21 検査は行われなかった（参照 31）。

22
23 f . マウス（11 日間、強制経口投与）

24 B6C3F₁ マウス（雄、各投与群 6-7 匹）におけるテトラクロロエチレン（100、
25 250、500、1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：コーンオイル）の 11 日間の強制
26 経口投与試験を行った。250 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で肝臓の相対重量
27 の有意な増加が認められた。また、100 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で肝細
28 胞の腫脹が認められた（参照 46）。

29
30 g . マウス（6 週間、強制経口投与）

1 Swiss Cox マウス (雄、各投与群 4-15 匹) におけるテトラクロロエチレン
2 (0、20、100、200、500、1,000、1,500、2,000 mg/kg 体重/日、溶媒：
3 コーンオイル) の 6 週間 (週 5 日) 強制経口投与試験を行った。100 mg/kg
4 体重/日以上 の投与群で肝臓の相対重量の有意な増加、肝の TG の上昇及び
5 肝細胞損傷が認められた。また、500 mg/kg 体重/日以上 の投与群でグルコ
6 ース-6-リン酸の減少と ALT の上昇が認められた。組織学的検査を行った 2
7 つの投与群 (200 及び 1,000 mg/kg 体重/日) で、核崩壊、小葉中心性壊死、
8 倍数性細胞が認められた (参照 11)。

9 長期毒性試験

10 a. ラット (78 週間、強制経口投与)

11 Osborne-Mendel ラット (雌雄、各投与群 50 匹、溶媒対照群各 20 匹) に
12 おけるテトラクロロエチレン (時間加重平均 471、941mg/kg 体重/日 (雄)、
13 474、949mg/kg 体重/日 (雌)、溶媒：コーンオイル) の 78 週間 (週 5 日)
14 強制経口投与試験を行い、その後 32 週間観察した。雌雄の全ての投与群に中
15 毒性腎症が生じ、死亡率が上昇した。腎障害として、混濁腫脹、脂肪変性、
16 また尿細管上皮壊死を伴う皮質及び髄質の接合部の近位尿細管における変
17 性変化が認められた。影響のあった尿細管には、硝子円柱で満たされている
18 ものもあったり、空のものもあった。いくつかの尿細管では、障害を受けた
19 細胞が、肥大した好塩基性の再生性尿細管上皮細胞に置きかわっていた。ま
20 た、腎臓において、炎症性細胞の湿潤、線維症、局所的な鉍質沈着が認めら
21 れた (参照 41)。

22 b. マウス (78 週間、強制経口投与)

23 B6C3F₁ マウス (雌雄、各投与群 50 匹、溶媒対照群各 20 匹) におけるテ
24 トラクロロエチレン (時間加重平均 536、1,072mg/kg 体重/日 (雄)、386、
25 772mg/kg 体重/日 (雌)、溶媒：コーンオイル) の 78 週間 (週 5 日) 強制経
26 口投与試験を行い、その後 12 週間観察した。雌雄の全ての投与群に中毒性腎
27 症が生じ、死亡率が上昇した。また、雌雄において肝細胞腫瘍による早期死
28 亡も認められた。近位尿細管における変性変化は、ラットで見られたものと
29
30

1 同様であった（参照 41）。

2
3 神経毒性試験

4 a . ラット（単回、強制経口投与）

5 F344 ラット（雌、各投与群 8 匹）におけるテトラクロロエチレン（150、
6 500、1,500、5,000 mg/kg 体重、溶媒：コーンオイル）の単回強制経口投
7 与試験において、自律神経、神経筋及び知覚運動機能を含む一連の神経行
8 動的影響を調べた。1,500 mg/kg 体重以上の投与群で、4 時間後、流涙及
9 び歩行異常のスコアが有意に増加し、自発運動量は有意に低下した。500
10 mg/kg 体重投与群では 24 時間後のハンドリングに対する反応性（興奮性）
11 が有意に高く、150 mg/kg 体重投与群では 4 時間後の興奮性が有意に高か
12 った（参照 39）。

13
14 b . ラット（14 日間、強制経口投与）

15 F344 ラット（雌、各投与群 8 匹）におけるテトラクロロエチレン（150、
16 500、1,500 mg/kg 体重、溶媒：コーンオイル）の 14 日間の強制経口投与
17 試験において自律神経、神経筋及び知覚運動機能を含む一連の神経行動学
18 的影響を調べた。14 日間にわたる投与において、最終投与 24 時間後に、
19 各投与群ともに、有意な神経学的影響は認められなかった（参照 39）。

20
21 c . ラット（単回、強制経口投与）

22 Sprague-Dawley ラット（雄、各投与群 6～7 匹）におけるテトラクロロ
23 エチレン（50、500 mg/kg 体重/日、溶媒：コーンオイル）の単回強制経口
24 投与試験において、神経行動学的影響を調べた。ホットプレート試験及び
25 尾浸漬試験により痛覚を、オープンフィールド試験により運動性を、ペン
26 チレンテトラゾールによる発作誘導により発作感受性を調べたところ、500
27 mg/kg 体重/日投与群で、痛覚耐性、行動低下が認められ、発作感受性は両
28 投与群で低下した（参照 13）。

29
30 d . ラット（8 週間、強制経口投与）

1 Sprague-Dawley ラット (雄、各投与群 6~9 匹) におけるテトラクロロ
2 エチレン (5、50 mg/kg 体重/日、溶媒: コーンオイル) の 8 週間 (週 5
3 日) 強制経口投与試験において、神経行動学的影響を調べた。ホットプレ
4 ート試験及び尾浸漬試験により痛覚を、オープンフィールド試験により運
5 動性を、ペンチレントラゾールによる発作誘導により発作感受性を調べ
6 たところ、50 mg/kg 体重/日投与群で行動低下が認められ、痛覚耐性、発
7 作感受性は、両投与群で低下した (参照 13)。

8
9 e . マウス (7 日間、強制経口投与)

10 NMRI マウス (雄、生後 10 日齢、各投与群 12 匹) におけるテトラクロ
11 ロエチレン (5、320 mg/kg 体重/日) の 7 日間の強制経口投与試験におい
12 て、神経系発達への影響を調べた。投与期間を通して一般状態への毒性影
13 響は全く認められなかった。運動の測定 (自発運動、立ち上がり反応及び
14 全体の動き) を、17 日齢と 60 日齢に実施した。60 日齢では、両投与群で、
15 自発運動 ($p < 0.05$ または < 0.01) 及び全体の動き ($p < 0.01$) に著しい増加
16 が認められた。17 日齢には全く影響は認められなかった (参照 23)。

17
18 生殖・発生毒性試験

19 a . ラット (妊娠 6~19 日、強制経口投与)

20 F344 ラット (雌、各投与群 16-23 匹) におけるテトラクロロエチレン (900、
21 1,200 mg/kg 体重/日、溶媒: コーンオイル) の妊娠 6~19 日の強制経口投
22 与試験において、生殖発生毒性を調べた。両投与群に、運動失調が認めら
23 れ、投与後 4 時間持続した。また、体重増加量の有意な減少が認められた。
24 胎児の吸収は両投与群で有意に増加した。また、妊娠 22 日での生存出生児
25 数は、1,200 mg/kg 体重/日投与群では皆無であり、900 mg/kg 体重/日投与
26 群 (1 同腹児あたり 5.2 ± 1.5 匹の児) では対照群 (1 同腹児あたり 7.7 ± 0.7
27 匹の児) に比べて有意 ($p < 0.01$) に減少した。着床痕の検出に塩化アンモ
28 ニウムによる染色が必要であったことから、胎児が投与期間の早い時期に
29 死亡したことが示唆された。さらに、投与群には、出生児の小眼球/無眼
30 球症や出生後の死亡数の増加が認められた。出生後 6 日目の 1 同腹児中の

1 生存児の数は、対照で 7.7 ± 0.7 であったのに対し、900 mg/kg 体重/日投
2 与群では 4.9 ± 1.2 ($p < 0.01$) であった (参照 42)。

3
4 b . ラット (2 週間、飲水投与)

5 アルビノラット(3 匹)におけるテトラクロロエチレン(0.9 % 飲料水(3.5%
6 Tween を含む))の2 週間の飲水投与後、母体への影響及び卵子への影響を
7 調べた。排卵の起こった個体数は減少したが、1 回の排卵当たりの卵子数、
8 卵子の受精能には影響はみとめられなかった (参照 8)。

9
10 c . ラット (2 週間、吸入暴露)

11 アルビノラット(5 匹)におけるテトラクロロエチレン(1,700 ppm)の
12 2 週間(週 5 日、1 日に 1 時間 2 回)の吸入暴露後、卵子への影響を調べ
13 た。卵子の受精能は有意に低下した (参照 8)。

14
15
16 Belikes はテトラクロロエチレンの実験動物及びヒトに対する生殖発生
17 毒性に関する研究論文をレビューし、妊娠後期から出生初期にかけてのシ
18 ナプス形成期がテトラクロロエチレンの発生毒性影響に最も感受性の高い
19 時期であるとしている。また、この時期に見られる神経毒性について、そ
20 の作用機序がドーパミン代謝への影響を介するものである可能性があるとし
21 ている (参照 6)。

22
23
24 遺伝毒性試験

25 ATSDR がまとめたテトラクロロエチレンの *in vitro* 及び *in vivo* での遺伝
26 毒性試験結果を表 1、2 に示す。

27 a . *in vitro* 試験

28 サルモネラ菌 (*Salmonella typhimurium*) を用いる Ames 試験の結果は
29 陰性である (参照 1)。 *in vitro* での暴露によるテトラクロロエチレンの染
30 色体異常誘発性に関するデータはほとんどない。チャイニーズハムスター

1 CHO 細胞を用いた姉妹染色分体交換試験の結果は陰性である（参照 1 ,
2 41a）。テトラクロロエチレンで処理されたマウス細胞中の細胞形質転換に
3 関する 2 つの分析では陰性であった（参照 41a, Tu et al. 1985 : 参照 1）。
4 Fischer ラットの胎児細胞には、代謝活性化の非存在下で形質転換が認めら
5 れた（参照 44a）。

6 GSH 及びラット腎臓片の存在下で、ラットの精製肝 GSHS-トランスフ
7 ェラーゼでテトラクロロエチレンをプレインキュベーションしたとき、
8 Ames 試験において変異原性が明らかな抱合体や S-(1,2,2-トリクロロビニ
9 ル)GSH が形成される（参照 50）。このことは、GSH 代謝物がテトラクロ
10 ロエチレンの変異原性及び発がん性の原因である可能性を示唆している
11 （参照 1）。

12 b . *in vivo* 試験

13 肝臓のミクロソームを用い、グルタチオントランスフェラーゼを添加し
14 た実験において、マウスの肝臓とラットの腎臓でテトラクロロエチレンの
15 DNA 結合が認められた（参照 58）。マウスに対し最高 2,000 mg/kg 体重の
16 テトラクロロエチレンを腹腔内に単回注入した試験では、マウスが部分肝
17 切除前に処理される場合は、網状赤血球または肝細胞中の小核は増加しな
18 かった。マウスが部分肝切除後に処理された場合は、1,000 及び 2,000
19 mg/kg 体重において小核は増加した（参照 59）。その他、殆どの *in vivo* の
20 遺伝毒性試験は陰性の結果を示した。
21

22
23 ATSDR は、テトラクロロエチレンの変異原性に関する矛盾した結果は、
24 試験した動物種間の代謝と活性化の差、プロトコルの違い、あるいは試験
25 した化合物の純度に起因する可能性があるとしている。また、テトラクロ
26 ロエチレンに関する研究の多くは、市販または工業用化学品を使って行わ
27 れてきたため、影響は汚染物質が関与した可能性があるとしている（参照
28 1）。一方、テトラクロロエチレンの変異原性は、グルタチオン抱合体を含
29 む代謝経路に依存し、その経路はマウスやヒトよりもラットにおいてより
30 顕著である（参照 29）との証拠が増えている。そのため、低レベルのテト

1 ラクロロエチレンが、ヒトに遺伝毒性を引き起こすか否かは明らかではな
2 いとしている(参照1)。

3
4 発がん性試験

5 a. ラット(78週間、強制経口投与)

6 Osborne-Mendel ラット(雌雄、各投与群50匹)におけるテトラクロロ
7 エチレン(時間加重平均471、941 mg/kg 体重/日(雄)、474、949 mg/kg
8 体重/日(雌)、溶媒:コーンオイル)の78週間(週5日)強制経口投与試
9 験において、投与後32週まで観察し、発がん性を調べたところ、いずれの
10 投与群でも、中毒性腎症を生じ、早期死亡が高まった(参照41)。

11 ATSDRでは、生存率が下がったため、この試験で、ラットの発がん性を
12 評価するのは妥当とは考えられないとしている(参照1)。

13
14 b. ラット(103週間、吸入暴露)

15 F344/N ラット(雌雄、各暴露群50匹)におけるテトラクロロエチレン(0、
16 200、400 ppm)の103週間(週5日)吸入暴露試験を行った。雄では400 ppm
17 暴露群で死亡率が高く(対照群:27/50、200 ppm 暴露群:30/50、400 ppm
18 暴露群:38/50)、LGL(単核球性)白血病の発生率増加(対照群:28/50、200
19 ppm 暴露群:37/50、400 ppm 暴露群:37/50)によるものと考えられた。雌
20 では、白血病の発生率が増加した(対照群:18/50、200 ppm 暴露群:30/50、
21 400 ppm 暴露群:29/50)。テトラクロロエチレン暴露は雌雄の腎尿細管細胞
22 の核肥大、雄の腎尿細管過形成を誘発した。また、雄に腎尿細管腺腫あるい
23 は腺がんを誘発したが(対照群:1/49、200 ppm 暴露群:3/49、高濃度群:
24 4/50)、この増加は統計学的に有意ではなかった。腎尿細管腺腫は他の塩素化
25 エタンあるいはエチレンの2年間暴露試験で雄に一貫して低頻度で見られる
26 ものである。高濃度群の雄4匹及び雌2匹で、脳の神経膠腫が見られた(対
27 照群:各1匹)(参照41a)。

28
29 c. マウス(78週間、強制経口投与)

30 B6C3F₁ マウス(雌雄、各投与群50匹)におけるテトラクロロエチレン

1 (時間加重平均 536、1,072 mg/kg 体重/日 (雄)、386、772 mg/kg 体重/
2 日 (雌)、溶媒：コーンオイル) の 78 週間 (週 5 日) 強制経口投与試験に
3 おいて、投与後 12 週まで観察し、発がん性を調べた。両投与群で、中毒性
4 腎症を生じ、早期死亡が高まった。また、肝細胞がんの統計的に有意な増
5 加が認められた。無処置対照群、溶媒対照群、低用量群、高用量群におけ
6 る肝細胞がんの発生率は、雄ではそれぞれ 2/17、2/20、32/49、27/48、雌
7 ではそれぞれ 2/20、0/20、19/48、19/48 であった (参照 41)。

8 この試験には、投与群 (50) と比べて対照群 (20) が少ないこと、試験
9 期間中に何回も投与量を調整したこと、最大耐量の超過を示唆する暴露に
10 関係した中毒性腎症による早期高死亡といった限界がある。いずれにも、
11 介入性感染症による肺炎 (マイコプラズマ肺炎) も発生した (参照 1)。

12 d. マウス (103 週間、吸入暴露)

13 B6C3F₁ マウス (雌雄、各暴露群 49~50 匹) におけるテトラクロロエチ
14 レン (0、100、200 ppm) の 103 週間 (週 5 日) 吸入暴露試験を行った。
15 雄では、生存率が低下した (対照群：46/50、低濃度群：25/50、高濃度群：
16 32/50)。また雌では、高濃度群で生存率が低下した (対照群：36/50、低濃
17 度群：31/50、高濃度群：19/50)。この原因は肝細胞がんの発生によるもの
18 と考えられた。雄では暴露により肝細胞腺腫が増加し (対照群：12/49、低
19 濃度群：8/49、高濃度群：19/50)、肝細胞がんも増加した (対照群：7/49、
20 低濃度群：25/49、高濃度群：26/50)。雌では肝細胞がんが増加した (対照
21 群：1/48、低濃度群：13/50、高濃度群：36/50)。また、雌雄に腎尿細管細
22 胞の核肥大を引き起こし、低濃度群の雄 1 匹には尿細管腺がんが見られた
23 (参照 41a)。

24 発がんに関係する作用機序

25 肝臓に対する作用機序

26 テトラクロロエチレンの肝臓における作用には シグナル伝達系への影
27 響、細胞死と修復性肥大の誘導、体細胞突然変異が関係していると考え
28 られる。肝毒性には CYP による代謝産物である TCA 及び DCA が関与して
29
30

1 いる。シグナル伝達系を介する影響には、酵素の誘導、がん遺伝子の活性化、
2 ペルオキシソーム増殖、中間代謝の変化がある。ペルオキシソーム増殖はヒ
3 トには当てはまらなれないと考えられる。遺伝毒性を介する影響を示唆する証拠
4 も若干はあるが、DCA や TCA の変異原性は弱い (参照 36)。

5
6 ATSDR はペルオキシソーム増殖について、下記のようにまとめている。

7 マウスとラットは肝細胞ペルオキシソームの誘導により TCA と多くの他
8 の化学物質に反応するが、ヒトはペルオキシソーム増殖物質に対して比較的
9 感受性が乏しいか、あるいは、ラットやマウスに顕著な反応を引き起こす投
10 与量においても反応しない。ペルオキシソーム増殖がどのようにして肝臓が
11 んに至るのかはまだ不明であるが、増殖する過程では、活性化されるとカタ
12 ラーゼを誘発することなく副生成物として過酸化水素を生成するようなペ
13 ルオキシソーム酵素を誘導する特別な受容体を必要とするようである。過酸
14 化水素の生成が増すと DNA 損傷を増大させる可能性がある。さらに、ペル
15 オキシソーム増殖物質は、腫瘍を形成するに足る持続的 DNA 合成及び過形
16 成により、内因性の病変を促進する可能性がある。肝臓がんはラットのテト
17 ラクロロエチレン暴露では観察されていないが、それは、TCA 生成のため
18 の代謝経路が飽和する結果、ペルオキシソーム増殖を誘発するのに必要な
19 TCA の閾値濃度に達しないからである。ヒトでは、テトラクロロエチレン
20 暴露後に TCA をほとんど生成せず、また、ヒトでのペルオキシソーム増殖
21 反応がごく微小であるため、マウスに観察されるような肝臓肥大と腫瘍発現
22 は、ヒトの同じ機序では起こらなれないと考えられる (参照 1)。

23
24 テトラクロロエチレンのマウスの肝毒性にはトリクロロアセチル化タン
25 パク質付加体がかかっていると考えられている。免疫組織化学により、これ
26 らの付加体がマウス肝の小葉中心に局在することが示された (参照 28)。

27
28 ヒトの CYP1A1、CYP1A2、CYP2E1、CYP2A6、CYP3A4 を発現するリ
29 ンホブラストーマ (MCL-5) を用いて、小核試験が行われ、テトラクロロエ
30 チレンではこの細胞に対する小核誘導の用量依存的な増加が示された。また、

1 ヒトにおいて活性化に関わるのは CYP2E1 ではなく、CYP1A2、CYP2B6、
2 CYP2C8 である可能性を示した（参照 54）。

3 4 腎臓に関する作用機序

5 テトラクロロエチレンの腎臓に対する最初の反応は、ミトコンドリアの機
6 能不全、タンパク質のアルキル化、DNA のアルキル化あるいは酸化ス
7 レスであると考えられる。遺伝毒性に関わらない機序もあるが、GST を介
8 した代謝物である TCVC (S-(1,2,2-トリクロロビニル)-L-システイン) はかな
9 り強い変異原性物質であることから、遺伝毒性を介する機序も重要であるこ
10 とが示唆される。ペルオキシソーム増殖作用はヒトの腎では肝よりもさらに
11 弱いと考えられる。-2u-グロブリン(-2u)の蓄積は発がん性試験に用い
12 られる濃度より高濃度でラットの腎に生じる。ラットにおける腎毒性の一部
13 が -2u の蓄積によるものであれば、ラットに見られる腎毒性や腎腫瘍はヒ
14 トに定量的に外挿することはできない。しかし、ラットの腎毒性にはその他
15 の機序も関与しているようであり、これらについてはヒトにも関与している
16 （参照 36）。

17
18 F344 ラット（雌雄）に 1,000 mg/kg 体重/日のテトラクロロエチレン（溶
19 媒：コーンオイル）を 10 日間強制経口投与し、腎臓における -2u レベル
20 の変化、小滴状タンパク質沈着の増加及び細胞複製（=replication（原著）、
21 ATSDR には proliferation とあり。）の増加が雄ラットに特異的か否かにつ
22 いて調べた。雄ラットでは腎臓の P2 セグメント内に、小滴状タンパク質沈
23 着の増加及び細胞複製の増加が認められたが、雌のラットにはこれらの変化
24 は認められなかった。-2u を免疫組織学的に染色したところ、小滴状タン
25 パク質と近位尿細管曲部上皮細胞中の -2u とはよく相関していた。また、
26 雄ラットに特異的な -2u が細胞複製に直接関与しているようであった。こ
27 れらのことから、Goldsworthy らはテトラクロロエチレン暴露により誘導さ
28 れる雄ラットの腎腫瘍は、腎毒性とその結果生じる細胞複製に関与している
29 可能性があるとしている（参照 26）。

30

1 F344 ラット（雌雄各 12 匹）に 500 mg/kg 体重/日のテトラクロロエチレ
2 ン（溶媒：コーンオイル）を 4 週間（毎日）強制経口投与し、尿中へのアル
3 ブミン、 β -2u、レチノール結合タンパク（RBP）の排泄を調べた。また、
4 N-アセチルグルコサミニダーゼ（NAG）を測定した。雄ラットではアルブ
5 ミン尿症の傾向及び一次的な β -2u 及び NAG の増加が認められ、近位尿細
6 管の S2 セグメントに β -2u の蓄積と軽度の障害が認められた。一方、雌で
7 はごくわずかなアルブミンの増加のみ認められたが、尿中の β -2u は対照群
8 の 4 倍にまで増加した。尿細管における取り込みに β -2u との競合が起こる
9 ためにアルブミン尿症が強まると考えられた。Bergamaschi らは、テトラク
10 ロロエチレンの腎臓に対する作用に種及び性特異性が認められることから、
11 結果をヒトへ外挿するには注意が必要であるとしている（参照 7）。

12
13 F344 ラット（雄）に 1,500 mg/kg 体重のテトラクロロエチレン（溶媒：
14 コーンオイル）を 42 日間強制経口投与したところ、雄ラットは典型的な
15 β -2u-腎症を発症した。テトラクロロエチレンは肝でグルタチオン抱合体とな
16 ったのち腎の β -lyase により活性化されることから、これらの反応を *in*
17 *vitro* 試験においてヒト、ラット、マウス組織で比較したところ、ヒト腎に
18 は β -lyase 活性が認められたが、肝にはグルタチオン抱合体は認められな
19 かった。Green らは、テトラクロロエチレンに誘導される雄ラットの腎腫瘍は
20 慢性毒性、タンパク顆粒による腎毒性及び β -lyase 経路を介する遺伝毒性に
21 よると考えられ、これらの機序はヒトにはほとんど適用できないとしている
22 （参照 29）。

23
24 テトラクロロエチレン（溶媒：コーンオイル）を雄の F344 ラット及び雄
25 の B6C3F₁ マウスに 1,000 mg/kg 体重/日の用量で 10 日間強制経口投与し、
26 肝及び腎における腫瘍誘導の種特異性とペルオキシソーム増殖の関連性を
27 調べた。シアン化物に反応しないパルミトイル CoA 酸化酵素活性(PCO)を
28 ペルオキシソーム増殖反応の指標として調べた。対照群(コーンオイルのみ)
29 と比較し、マウス肝ではこの酵素活性が有意に上昇し、ペルオキシソーム増
30 殖反応が認められたが、ラット肝では有意な上昇は認められなかった。また、

1 対照群と比較し、マウス腎では酵素活性の有意な上昇が認められたが、ラッ
2 ト腎においては、有意な上昇は認められなかった。テトラクロロエチレンは
3 マウスに肝腫瘍を誘導するが、ラットでは誘導しない。一方、腎臓ではラッ
4 トで尿細管の腺がんを誘導するがマウスでは誘導しない。Goldsworthy らは、
5 このことから、テトラクロロエチレンの腎臓における発がん性とペルオキシ
6 ソームの増殖とは関連しないことを示した（参照 27）。

9 2 . 国際機関等の評価

10 (1) International Agency for Research on Cancer (IARC)

11 グループ 2A:ヒトに対して恐らく発がん性がある物質（参照 32）。

12 テトラクロロエチレンはヒトに対する限られた発がん性の証拠及び動物
13 に対する十分な発がん性の証拠がある。

14 () テトラクロロエチレンはマウス肝においてペルオキシソームの増加を
15 誘導するが、吸入暴露後の肝における腫瘍発生と、ペルオキシソーム増
16 加間の量的相関は低い。テトラクロロエチレン暴露とトリクロロエチレ
17 ン暴露のマウス肝の腫瘍におけるがん原遺伝子の突然変異スペクトラ
18 ムは異なる。

19 () ラットに白血病を引き起こす。

20 () いくつかの疫学研究結果では食道がん、非ホジキンリンパ腫、子宮頸が
21 んのリスクが増加している。

23 (2) Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA) Monographs and 24 Evaluations

25 評価書なし。

27 (3) WHO 飲料水水質ガイドライン 第 3 版（参照 52）

28 雄マウスを用いた 6 週間の経口投与試験（参照 11）及び雌雄のラットを用
29 いた 90 日間の飲水投与試験（参照 31）における肝毒性に基づく NOAEL: 14
30 mg/kg 体重/日から、不確実係数 1000（種差及び個体差 100×発がんポテン
31 シャル 10）を適用して、TDI を 14 µg/kg 体重/日としている。（データベー
32 ス及び飲水投与試験の用量を考慮して、試験期間が短いことについての不確

1 実係数は不要と判断した。)

2 なお、TDIについては、第2版(1996)ガイドライン値と同様である。

3 [参考]

4 飲料水の寄与率10%、大人の体重を60kg、飲水量を1日2LとしてTDIに適用し、ガ
5 イドライン値0.04mg/L(端数処理値)が設定された。

6
7 (4)米国環境保護庁(U.S. EPA)

8 Integrated Risk Information System (IRIS) (参照49)

9 EPA/IRISでは、化学物質の評価を、TDIに相当する経口リファレンスド
10 ス(経口RfD)として慢性非発がん性の情報を提供している。また、もう一方
11 で、発がん影響について、発がん性分類についての情報を提供し、必要に応じ
12 て、経口暴露によるリスクについての情報を提供している。

13
14 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)
マウスの肝毒性 6週間Swiss-Coxマウス経 口投与試験(参照11)	NOAEL: 20 mg/kg 体重/日 (換算値*: 14 mg/kg 体重/日) LOAEL: 100 mg/kg 体重/日 (換算値*: 71 mg/kg 体重/日)	1000**	1	1×10^{-2} mg/kg 体重/ 日
ラットの体重減少 13週間CDラット飲水投 与試験(参照31)	NOAEL: 14 mg/kg 体重/日 LOAEL: 400 mg/kg 体重/日			

15 * 週5日投与からの換算値

16 ** 種差10×個体差10×亜慢性試験から慢性影響への外挿10

17
18 発がん性

19 ヒトに対する発がん性について評価されていない。

20
21
22 (5)我が国における水質基準の見直しの際の評価(参照55)

23 テトラクロロエチレンは、ヒトでの発がん性に関しては限られた情報しか
24 ないが、実験動物での発がん性に関しては、十分な証拠があるとして、IARC
25 では、グループ2A(ヒトでおそらく発がん性あり)に分類されている(参
26 照32)。

27 平成4年の専門委員会では、NCI(参照41)の2年のマウスの肝発がん

1 性に基づいてマルチステージモデルを用いた発がんリスクから評価値：0.01
2 mg/L を設定した。

3 その後、評価値算出にかかわる新たな毒性情報は報告されていない、とし
4 た。

5 [参考] WHO では、我が国の基準値より高い値が設定されているが、健康にかか
6 わる評価値としては、安全性の観点から現行の基準値：0.01 mg/L を維持するこ
7 とが適切であると考えられる。

8

9

10 3 . 暴露状況

11 平成 16 年度水道統計による、テトラクロロエチレンの水道統計の検出状況(表
12 5)は、原水において、最高検出値は 100%超過(1/1,204 地点、検出値 0.011mg/L)
13 であったが、大部分は水道法水質基準値(0.01mg/L)の 10%以下(1,179/1,204
14 地点)であった。一方、浄水においては、最高検出値は 50%超過 60%(0.006 mg/L)
15 以下であったが、大部分は水道法水質基準値(0.01 mg/L)の 10%以下
16 (2,245/2,260 地点)であった。

17

18

19 . 食品健康影響評価

20 【体内動態】

21 テトラクロロエチレンは、ラット、マウス及びイヌの経口投与により、急速
22 に吸収され、ラット及びイヌでは、脂肪、肝臓、腎臓及び脳に分布する。テト
23 ラクロロエチレンは主に 2 つの経路により代謝され、一つは、CYP が介在する
24 酸化経路、もう一つは、GST を介する経路である。ヒトでは、テトラクロロエ
25 チレンの誤飲後、尿中にテトラクロロエチレン、トリクロロ酢酸(TCA)、ト
26 リクロロエタノールが検出されている。

1 <案 1> TDI 設定

2 【一般毒性、神経毒性、生殖・発生毒性】

3 ヒトへの影響は、テトラクロロエチレン摂取後、麻酔効果、酩酊、知覚障害、
4 高揚感、色覚障害などの神経系への影響がみられる。実験動物では、急性経口
5 LD₅₀ は、ラットで、雄 3,835、雌 3,005 mg/kg 体重であった。短期毒性試験か
6 ら得られた NOAEL は、ラット、マウスとも 14 mg/kg 体重/日であり、ラット
7 では、13 週間の飲水投与における雄の腎臓の相対重量の増加及び雌の体重増加
8 抑制から、マウスでは、雄の 6 週間強制経口投与における肝毒性から得られた。
9 長期毒性試験で得られた LOAEL は、ラットで、471 mg/kg 体重/日、マウス
10 で 386 mg/kg 体重/日であり、両種とも 78 週間の強制経口投与における中毒性
11 腎症及び死亡率上昇による。神経毒性試験で得られたラットの LOAEL は 3.6
12 mg/kg 体重/日で、8 週間の強制経口投与における痛覚耐性、発作感受性の低下
13 による。また、マウスの LOAEL は、5 mg/kg 体重/日であり、7 日間の強制経
14 口投与における自発運動量及び全体の動きの増加による。生殖・発生毒性試験
15 から得られたラットの LOAEL は 900 mg/kg 体重/日であり、妊娠 6～19 日の
16 強制経口投与における胎児吸収の有意な増加、生存出生児の有意な減少及び出
17 生後の死亡数の増加による。

18

19 【遺伝毒性及び発がん性】

20 現時点で入手可能な知見から、テトラクロロエチレンは、遺伝毒性に関するほ
21 とんどの *in vitro* 試験で、陰性であった。*in vivo* 試験では、マウスの肝臓とラッ
22 トの腎臓で DNA 結合が認められ、部分肝切除後に処理された特殊状況下のマウ
23 スにおいては小核の増加が認められたが、標準的な手法で行われた試験において
24 は、小核の誘発は認められなかった。

25 発がん性試験においては、ラットでは、評価として採用するのに適当な経口投
26 与試験はないが、吸入暴露試験において、腎臓におけるがん発生の誘導が示唆さ
27 れ、白血病の増加が認められている。IARC では、ラットでの白血病を懸念して
28 いるが、対照群（雄 28/50 匹、雌 18/50 匹）にも認められたように、Fischer ラ
29 ットでは単核球性白血病の自然発生率が高く、この白血病はヒトでは稀であるた
30 め、ヒトへの外挿は困難と考えられる。~~ヒトへの外挿は困難と考えられる。マ~~

1 ウスの経口投与試験において肝細胞がんの発生率の増加が示唆されているが、こ
 2 の試験では、早期死亡の増加、投与群(50)と比べて対照群(20)が少ないこと、
 3 介入性感染症による肺炎などが見られ、評価として採用するには信頼性が低いと
 4 考えられる。マウスの経口投与試験においては、~~早期死亡の増加、介入性感染症~~
 5 ~~による肺炎などが見られ、評価として採用するには信頼性が低いと考えられるが、~~
 6 肝細胞がんの発生率の増加が示唆されている。したがって、現時点において、こ
 7 れらラットやマウスにおけるテトラクロロエチレン暴露による発がん性試験の
 8 結果は、発がん性の可能性は否定できないが、ヒトに適用するのは疑問が残る。

9 以上のことから、現時点においては、遺伝毒性があるとは判断できず、マウス
 10 及びラットでの発がん性をヒトに外挿適用するのは疑問が残り、遺伝毒性発がん
 11 物質と判断するのは適当ではない。よって閾値を設定することが可能であると判
 12 断した。

13

14 【毒性学的影響のエンドポイントについて】

15 各種の毒性試験において、最も低い用量で影響が認められた指標は、ラットの
 16 8週間及びマウスの7日間の強制経口投与における神経毒性であり、LOAELは
 17 3.6及び5mg/kg体重/日であった。しかし、神経毒性以外の影響を調べていない
 18 こと、かつ認められた神経影響が、強制経口という瞬時投与により高くなった血
 19 中濃度に依存している可能性が考えられるため、慢性影響を指標としたTDI設定
 20 の根拠とするのは不適當であると判断した。そこで、マウスを用いた6週間の経
 21 口投与試験における肝毒性及びラットを用いた13週間の飲水投与試験における
 22 雄でみられた腎臓の相対重量の増加及び雌でみられた体重増加を最も鋭敏なエ
 23 ンドポイントとし、NOAELを14mg/kg体重/日と判断した。

24

25 上記の論点を踏まえ、テトラクロロエチレンの耐容一日摂取量(TDI)を14µg/kg
 26 体重/日と設定した。

27	TDI	14 µg/kg 体重/日	
28	(TDI 設定根拠)	短期毒性試験	
29	(動物種)	マウス	ラット
30	(期間)	6週間	13週間

1	(投与方法)	飲水投与	経口投与
2	(NOAEL 設定根拠所見)	肝毒性	腎臓の相対重量、体重増加抑制
3	(無毒性量)	14mg/kg 体重/日	
4	(不確実係数)	1000 (個体差、種差各々：10、	
5		短期試験結果及び毒性の重篤性：10)	
6		毒性の重篤性：発がん性を考慮した不確実係数を採用。	

7

8 <参考>

9 水道法水質基準値の10%である濃度0.001 mg/Lの水を体重53.3†kgの人が1
10 日あたり2L摂水した場合、1日あたり体重1kgの摂取量は、0.04 µg/kg 体重/
11 日と考えられる。この値は、TDI 14 µg/kg 体重/日の350分の1である。

12

13

14

15

16

17 <案2>TDI 設定しない

18 【一般毒性、神経毒性、生殖・発生毒性】

19 ヒトへの影響は、テトラクロロエチレン摂取後、麻酔効果、酩酊、知覚障害、
20 高揚感、色覚障害などの神経系への影響がみられる。実験動物では、急性経口LD₅₀
21 は、ラットで、雄3,835、雌3,005 mg/kg 体重であった。短期毒性試験で得られ
22 たNOAELは、ラット、マウスとも14 mg/kg 体重/日であった。長期毒性試験で
23 得られたLOAELは、ラットで471 mg/kg 体重/日、マウスで386 mg/kg 体重/
24 日であった。神経毒性試験で得られたLOAELは、ラットで3.6 mg/kg 体重/日、
25 マウスで5 mg/kg 体重/日であった。生殖・発生毒性試験で得られたLOAELは、
26 ラットで900 mg/kg 体重/日であった。

27

28 【遺伝毒性及び発がん性】

†国民栄養の現状 - 平成10年、11年、12年国民栄養調査結果 - 健康・栄養情報研究会編、
2000年、2001年、2002年(平成10年、11年、12年の3ヶ年の平均体重)

1 現時点で入手可能な知見から、テトラクロロエチレンは、遺伝毒性に関するほ
2 とんどの *in vitro* 試験で、陰性であった。*in vivo* 試験では、マウスの肝臓とラッ
3 トの腎臓で DNA 結合が認められ、部分肝切除後に処理された特殊状況下のマウ
4 スにおいては小核の増加が認められたが、標準的な手法で行われた試験において
5 は、小核の誘発は認められなかった。

6 発がん性試験においては、ラットにおいては、評価として採用するのに適当な
7 経口投与試験はないが、吸入暴露試験において、腎臓におけるがん発生の誘導が
8 示唆され、白血病の増加が認められている。IARC では、ラットでの白血病を懸
9 念しているが、対照群(雄 28/50 匹、雌 18/50 匹)にも認められたように、Fischer
10 ラットでは単核球性白血病の自然発生率が高く、この白血病はヒトでは稀である
11 ため、ヒトへの外挿は困難と考えられる。~~ヒトへの外挿は困難と考えられる。~~
12 マウスの経口投与試験において肝細胞がんの発生率の増加が示唆されているが、
13 この試験では、早期死亡の増加、投与群(50)と比べて対照群(20)が少ないこ
14 と、介入性感染症による肺炎などが見られ、マウスの経口投与試験においては、
15 早期死亡の増加、介入性感染症による肺炎などが見られる、評価として採用する
16 には信頼性が低いと考えられるが、肝細胞がんの発生率の増加が示唆されている。
17 これらラットやマウスにおけるテトラクロロエチレン暴露による発がん性は、
18 ヒトに適用外挿するのは疑問が残るが、現時点においては、発がん性の可能性は
19 否定できない。

20

21 上記の論点を踏まえ、テトラクロロエチレンは、遺伝毒性発がん物質である可
22 能性が高く、耐容一日摂取量は設定できないと判断した。

23 しかし、WHO 飲料水水質ガイドラインでは、発がん物質であっても 10^{-5} を無
24 視し得るリスクレベルと判断している。

25 清涼飲料水のテトラクロロエチレンの基準値を設定する際には、過剰発がんリ
26 スク 10^{-5} レベルである水道水の水質基準 $10 \mu\text{g/L}$ を勘案し、実現可能なレベルで
27 できるだけ低く設定することが重要である。

28

29

30

表1 テトラクロロエチレン *in vitro* 遺伝毒性 (参照1)

試験系	指標	結果		著者
		代謝活性有	代謝活性無	
原核生物:				
<i>Salmonella typhimurium</i>	遺伝子突然変異	-	-	Bartsch et al. 1979、 Haworth et al. 1983; NTP 1986 ^{41a}
<i>Escherichia coli</i>	遺伝子突然変異	-	-	Greim et al. 1975、 Henschler 1977
真核生物:				
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	遺伝子突然変異	-	-	Bronzetti et al. 1983、 Callen et al. 1980
<i>S. cerevisiae</i>	遺伝子組換え	(+/-)	-	Bronzetti et al. 1983、 Callen et al. 1980、 Koch et al. 1988
哺乳類細胞:				
ラット胚細胞 RaL V/Fischer	細胞形質転換	NR	+	Price et al. 1978
BALB/C3T3マウス細胞	細胞形質転換	-	NR	Tu et al. 1985
マウスリンパ腫L5178Y/TK ^{+/-}	細胞形質転換	-	-	NTP 1986 ^{41a}
ラット・マウス肝細胞	DNA損傷 (UDS)	-	NR	Costa and Ivanetich 1980 ¹⁶
ヒト線維芽細胞	DNA損傷 (UDS)	(+/-)	(+/-)	NIOSH 1980
チャイニーズハムスター-CHO細胞	SCE	-	-	NTP 1986 ^{41a}

- : 陰性、 (+/-) 陽性または陰性、 + : 陽性、 NR: 報告なし

1

表2 テトラクロロエチレン *in vivo* 遺伝毒性 (参照1)

試験系	指標	結果	著者
哺乳類細胞:			
ヒトリンパ球/姉妹染色分体交換	SCE	-	Ikeda et al. 1980
		-	Seiji et al. 1990
マウス/単鎖DNA切断誘発	DNA損傷	+	Wallis 1986 ⁵⁷
マウス/肝DNA結合またはアルキル化	DNA結合またはアルキル化	-	Schumann et al. 1980 ⁴⁶
ラット/腎DNA結合	DNA結合またはアルキル化	+	Mazullo et al. 1987 ⁵⁸
マウス/肝DNA結合	DNA結合またはアルキル化	+	
ラット、マウス/胚細胞遺伝損傷	胚細胞染色体損傷	-	NIOSH 1980
ラット、マウス/精子形態変化		(+/-)	NIOSH 1980
マウス/末梢赤血球	小核	-	Murakami and Horikawa 1995 ⁵⁹
部分肝切除マウス/肝細胞	小核	+	
キイロショウジョウバエ/伴性劣性致死突然変異	遺伝子突然変異	-	NIOSH 1980、 Valencia et al. 1985
ラット 骨髄細胞/染色体異常	染色体異常	-	NIOSH 1980
ヒトリンパ球/染色体異常	染色体異常	-	Ikeda et al. 1980
キイロショウジョウバエ/伴性劣性致死突然変異	遺伝子突然変異	-	NTP 1986 ^{41a}

- : 陰性、 (+/-) 陽性または陰性、 + : 陽性

2

3

表 3-1 WHO 等によるテトラクロロエチレンの TDI 法によるリスク評価

根拠	NOAEL (mg/kg 体重/日)	不確実係数	TDI ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)
WHO/DWGL 第 3 版 雄マウスを用いた 6 週間の 経口投与試験 肝毒性 (参照 11) 雌雄のラットを 用いた 90 日間の飲水投与 試験 肝毒性 (参照 31)	14	1000 10(種差) × 10(個体 差) × 10(発がんポ テンシャルの採用 に対して)	14
EPA/IRIS マウスを用いた 6 週間の経 口投与試験 肝毒性 (参照 11) ラットを用いた 90 日間の 飲水投与試験 体重減少 (参照 31)	20 (週 5 日換 算; 14)	1000 10(種差) × 10(個体 差) × 10(亜慢性試 験から慢性影響へ の外挿に対して)	14

1

2

表 3-2 モデル外挿法による過剰発がんリスクの定量的評価

	リスクレベル	濃度 ($\mu\text{g}/\text{L}$)	用量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)
水道水	10^{-5}	10	0.4

^a 成人体重 50kg、1 日の飲水量を 2L と仮定し、飲料水ユニットリスク： $1.0 \times 10^{-6} / \mu\text{g}/\text{L}$ (当該物質を 1L あたり $1\mu\text{g}$ 含む飲料水を生涯にわたり摂取するときの過剰発がんリスク)、経口傾斜係数： $2.5 \times 10^{-2} / \text{mg}/\text{kg}$ 体重/日及び用量を算出。

3

表4 各試験におけるNOEL等

番号	動物種・ 系統・性・ 動物数/群	試験種	エンドポイント	NOEL mg/kg 体重/ 日	LOEL mg/kg 体重/ 日	備考
短	ラット Wistar 雄	5日間 強制経口 投与(コー ンオイル)	相対肝重量増加(1,000-), CYP2B 増加(1,000-), DT-ジア ホラゼ活性上昇(2,000), GST 上昇(1,000-), UGT 上昇 (125-), 脾臓・胸腺萎縮 (2000)	500〔T〕	1,000〔T〕 125	ATSDR では、UGT の上昇を、NOEL 評価には用いて ない。
	ラット SD 雄 7	11日間 強制経口 投与(コー ンオイル)	相対肝重量増加(1,000) 体重増加量減少(1,000)	500〔T〕	1,000〔T〕	
	ラット F344 雌 8	14日間 強制経口 投与(コー ンオイル)	相対肝重量増加, 血清ALT増 加, 肝細胞肥大(1,500)	500〔T〕	1,500〔T〕	
	ラット Wistar 雄 6	42日間 強制経口 投与(ゴマ 油)	肝:多巣性壊死, 腎:糸球体 過形成, 尿細管うっ血, 肝・ 腎:タパク質及びタパク結合し た糖の有意な上昇(3,000)		3,000	
	ラット CD 雄雌 20	13週間 飲水投与	5'-ヌルホダゼ増加, 相対腎 重量増加(雄 400-, 雌 1,400), 相対肝重量増加 (1,400), 体重増加量減少(雄 1,400, 雌 400-)	14〔T〕	400〔T〕	
	マウス B6C3F ₁ 雄 6~7	11日間 強制経口 投与(コー ンオイル)	相対肝重量増加(250-) 肝細胞腫脹(100-)		100〔T〕	
	マウス Swiss Cox 雄 4~15	6週間(週 5日) 強制経口 投与(コー ンオイル)	相対肝重量増加, 肝TG上昇, 肝細胞損傷(100-), グルコース -6-リン酸減少, ALT 上昇(500-) [病理組織検査(200, 1,000 群のみ実施):核崩壊, 小葉 中心性壊死, 倍数性細胞]	20〔T〕 週7日換算: 14〔W〕	100〔T〕	WHO 第3版の根 拠
長	ラット OM 雄雌 20-50	78週間(週 5日)強制 経口投与 (コーンオ イル)	中毒性腎症, 死亡率上昇, 腎 臓の病理組織学的変化(雄 471-, 雌 474-)		雄 471〔T〕 雌 474〔T〕	
	マウス B6C3F ₁ 雄 雌 20-50	78週間(週 5日)強制 経口投与 (コーンオ イル)	中毒性腎症, 死亡率上昇, 肝 細胞腫瘍による早期死亡, 腎臓の病理組織学的変化(雄 536-, 雌 386-)		雄 536〔T〕 雌 386〔T〕	
神	ラット F344 雌 8	単回強制 経口投与 (コーンオ イル)	流涙, 歩行異常, 自発運動量 低下(1,500-), ノドリングに対 する反応性(興奮性)(500), 4時間後の興奮性(150)	500〔T〕	150〔A〕 1,500	ATSDR は、流涙、 歩行異常、自発運 動量で判断。

	ラット F344 雌 8	14日間 強制経口 投与(コー ンオイル)	神経行動学的影響なし	1,500 [A]		
	ラット SD 雄 6~7	単回強制 経口投与 (コーンオ イル)	痛覚耐性, 行動低下(500) 発 作感受性低下(50-)		50	
	ラット SD 雄 6~9	8週間(週 5日)強制 経口投与 (コーンオ イル)	痛覚耐性, 発作感受性低下 (5-), 行動低下(50)		5 週7日換算: 3.6	瞬時投与かつ神 経毒性に焦点を 絞った実験であ ることから、TDI 設定の根拠論文 としては適当で はないと判断。
	マウス NMRI 雄 (10日齢) 12	7日間 強制経口 投与	60日齢時観察での自発運動 量/全体の動きの増加(5-),		5 [T]	
生	ラット F344 16-23	妊娠 6-19 日 強制経 口投与(コー ンオイル)	運動失調, 胎児吸収の有意な 増加, 生存出生児の有意な減 少, 出生後の死亡数の増加 (900-)		900 [T]	
	ラット (アルビノ) 3	2週間 飲水投与	排卵個体数減少		0.9%(3.5%T ween 中)	
	ラット (アルビノ) 5	1日2回×1 時間, 2週 間 吸入 暴露	卵子受精能低下 (暴露終了後摘出卵巣)		1,700ppm	

短：短期毒性試験 長：長期毒性試験 神：神経毒性試験 生：生殖・発生毒性試験
A：著者 W：WHO T：ATSDR 無印：WG

表5 水道水(原水・浄水)での検出状況(参照56)

年度	浄水/ 原水の 別	水源種別	測定 地点数	基準値に対する度数分布表										
				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
				~ 0.001 (mg/L)	~ 0.002 (mg/L)	~ 0.003 (mg/L)	~ 0.004 (mg/L)	~ 0.005 (mg/L)	~ 0.006 (mg/L)	~ 0.007 (mg/L)	~ 0.008 (mg/L)	~ 0.009 (mg/L)	~ 0.010 (mg/L)	~ 0.011 (mg/L)
H16	原水	全体	1,204	1,179	9	8	2	2	2	1	0	0	0	1
		表流水	385	384	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		ダム、湖沼水	125	125	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		地下水	503	482	7	7	2	2	1	1	0	0	0	1
		その他	191	188	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	浄水	全体	2,260	2,245	8	3	0	2	2	0	0	0	0	0
		表流水	513	513	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		ダム湖沼	159	159	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		地下水	1,106	1,094	7	3	0	0	2	0	0	0	0	0
		その他	482	479	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0

本評価書中で使用した略号については次にならった

ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ ,グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
AP、ALP	アルカリフォスファターゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ ,グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
AUC	血中薬物濃度 - 時間曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
BMDL ₁₀	10%の影響に対するベンチマーク用量の 95%信頼下限値
CHL	チャイニーズハムスター肺由来細胞株
CHO	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
C _{max}	最高血(漿)中濃度
COHb	一酸化炭素ヘモグロビン
CPK	クレアチンフォスフォキナーゼ
CYP	シトクロム P 4 5 0
DCA	ジクロロ酢酸
GSH	グルタチオン
Hb	ヘモグロビン(血色素)
Ht	ヘマトクリット
INF	インターフェロン
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
LOAEL	最小毒性量
LOEL	最小作用量
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
OCT	オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ
SCE	姉妹染色分体交換
T _{1/2}	消失半減期
TCA	トリクロロ酢酸
TDI	耐容一日摂取量
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高血(漿)中濃度到達時間
UDS	不定期 DNA 合成

1 < 参照 >

- 2 1 ATSDR. 1997. Toxicological Profile for Tetrachloroethylene. U.S.
3 Department of Health and Human Services, Public Health Service,
4 Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- 5 2 Andrys C, Hanovcova I, Chylkova V, Tejral J, Eminger S, Prochazkova J.
6 1997. Immunological monitoring of dry-cleaning shop workers--exposure
7 to tetrachloroethylene. *Cent Eur J Public Health*. 5(3):136-42.
- 8 3 Aschengrau A, Ozonoff D, Paulu C, et al. 1993. Cancer risk and
9 tetrachloroethylene-contaminated drinking water in Massachusetts.
10 *Archives of Environmental Health* 48(5):284-292.
- 11 4 Aschengrau A, Paulu C, Ozonoff D. 1998.
12 Tetrachloroethylene-contaminated drinking water and the risk of breast
13 cancer. *Environ Health Perspect*. 106 Suppl 4:947-53.
- 14 5 Aschengrau A, Rogers S, Ozonoff D. 2003.
15 Perchloroethylene-contaminated drinking water and the risk of breast
16 cancer: additional results from Cape Cod, Massachusetts, USA. *Environ*
17 *Health Perspect*. 167-73.
- 18 6 Beliles RP. 2002. Concordance across species in the reproductive and
19 developmental toxicity of tetrachloroethylene. *Toxicol Ind Health*.
20 18(2):91-106.
- 21 7 Bergamaschi E, Mutti A, Bocchi MC, et al. 1992. Rat model of
22 perchloroethylene-induced renal dysfunctions. *Environmental Research*
23 59:427-439.
- 24 8 Berger T, Horner CM. 2003. *n vivo* exposure of female rats to toxicants
25 may affect oocyte quality. *Reprod Toxicol*. 17(3):273-81.
- 26 9 Berman E, Schlicht M, Moser VC, et al. 1995. A multidisciplinary
27 approach to toxicological screening: I. Systemic toxicity. *J Tox Environ*
28 *Health* 45:127-143.
- 29 10 Bove FJ, Fulcomer MC, Klotz JB. 1995. Public drinking water
30 contamination and birth outcomes. *Am J Epidemiol* 141:850-862.
- 31 11 Buben JA, O'Flaherty EJ. 1985. Delineation of the role of metabolism in
32 the hepatotoxicity of trichloroethylene and perchloroethylene: A
33 dose-effect study. *Toxicol Appl Pharmacol* 78:105-122.
- 34 12 Byers VS, Levin AS, Ozonoff DM, et al. 1988. Association between clinical
35 symptoms and lymphocyte abnormalities in a population with chronic
36 domestic exposure to industrial solvent-contaminated domestic water
37 supply and a high incidence of leukemia. *Cancer Immunol Immunother*
38 27:77-81.
- 39 13 Chen HH, Chan MH, Fu SH. 2002. Behavioural effects of
40 tetrachloroethylene exposure in rats: acute and subchronic studies.
41 *Toxicology*. 170(3):201-9.
- 42 14 Chen SJ, Wang JL, Chen JH, Huang RN. 2002. Possible involvement of
43 glutathione and p53 in trichloroethylene- and perchloroethylene-induced
44 lipid peroxidation and apoptosis in human lung cancer cells. *Free Radic*

- 1 Biol Med. 33(4):464-72.
- 2 15 Cohn P, J Klotz, F Bove, et al. 1994. Drinking water contamination and
3 the incidence of leukemia and non-Hodgkin's lymphoma. Environmental
4 Health Perspectives 102(6-7): 556-561.
- 5 16 Costa AK, Ivanetich KM. 1980. Tetrachloroethylene metabolism by the
6 hepatic microsomal cytochrome P-450 system. Biochem Pharmacol
7 29:2863-2869.
- 8 17 Dallas CE, Chen XM, Muralidhara S, et al. 1994a. Use of tissue
9 disposition data from rats and dogs to determine species differences in
10 input parameters for physiological model for perchloroethylene. Environ
11 Res 67:54-67.
- 12 18 Dallas CE, Chen XM, O'Barr K, et al. 1994b. Development of a
13 physiologically based pharmacokinetic model for perchloroethylene using
14 tissue concentration - time data. Tox Appl Pharm 128:50-59.
- 15 19 Dallas CE, Chen XM, Muralidhara S, et al. 1995. Physiologically based
16 pharmacokinetic model useful in prediction of the influence of species,
17 dose, and exposure route on perchloroethylene pharmacokinetics. J
18 Toxicol Environ Health 44:301-317.
- 19 20 Doyle P, Roman E, Beral V, Brookes M. 1997. Spontaneous abortion in
20 dry cleaning workers potentially exposed to perchloroethylene. Occup
21 Environ Med. 54(12):848-53.
- 22 21 Ebrahim AS, Gopalakrishnan R, Murugesan A, et al. 1995. In vivo effect
23 of vitamin E on serum and tissue glycoprotein levels in perchloroethylene
24 induced cytotoxicity. Mol Cell Biol 144: 13-18.
- 25 22 Frantz SW, Watanabe PG. 1983. Tetrachloroethylene: Balance and tissue
26 distribution in male Sprague-Dawley rats by drinking water
27 administration. Toxicol Appl Pharmacol 69:66-72.
- 28 23 Fredriksson A, Danielsson BRG, Eriksson P. 1993. Altered behavior in
29 adult mice orally exposed to tri- and tetrachloroethylene as neonates.
30 Toxicology Letters 66: 13- 19.
- 31 24 Germolec DR, Yang RSH, Ackermann MF, et al. 1989. Toxicology studies
32 of a chemical mixture of 25 groundwater contaminants: II.
33 Immunosuppression in B6C3F1 mice. Fundam Appl Toxicol 13:377-387.
- 34 25 Gobba F, Cavalleri A. 2003. Color vision impairment in workers exposed
35 to neurotoxic chemicals. Neurotoxicology. 24(4-5):693-702.
- 36 26 Goldsworthy TL, Lyght O, Burnett VL, et al. 1988. Potential rate of γ -
37 μ -globulin, protein droplet accumulation, and cell replication in the renal
38 carcinogenicity of rats exposed to trichloroethylene, perchloroethylene,
39 and pentachloroethane. Toxicol Appl Pharmacol 96:367-379.
- 40 27 Goldsworthy TL, Popp JA. 1987. Chlorinated hydrocarbon-induced
41 peroxisomal enzyme activity in relation to species and organ
42 carcinogenicity. Toxicol Appl Pharmacol 88:225-233.
- 43 28 Green SM, Khan MF, Kaphalia BS, Ansari GA. 2001.
44 Immunohistochemical localization of trichloroacylated protein adducts in

- 1 tetrachloroethene-treated mice. *J Toxicol Environ Health A*. 63(2):145-57.
- 2 29 Green T, Odum J, Nash JA, et al. 1990. Perchloroethylene-induced rat
3 kidney tumors: An investigation of the mechanisms involved and their
4 relevance to humans. *Toxicol Appl Pharmacol* 103:77-89.
- 5 30 Hanioka N, Jinno H, Toyo'oka T, et al. 1995. Induction of rat liver
6 drug-metabolizing enzymes by tetrachloroethylene. *Arch Environ Contam
7 Toxicol* 28:273-280.
- 8 31 Hayes JR, Condie LW Jr, Borzelleca JF. 1986. The subchronic toxicity of
9 tetrachloroethylene (perchloroethylene) administered in the drinking
10 water of rats. *Fundam Appl Toxicol* 7:119-125.
- 11 32 IARC (1995) Tetrachloroethylene. In: IARC monographs on the
12 evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol.63. Dry
13 cleaning, some chlorinated solvents and other industrial chemicals. Lyon,
14 France, International Agency for Research on Cancer 159-221
- 15 33 Klaunig JE, Babich MA, Baetcke KP, Cook JC, Corton JC, David RM,
16 DeLuca JG, Lai DY, McKee RH, Peters JM, Roberts RA, Fenner-Crisp PA.
17 2003. PPARalpha agonist-induced rodent tumors: modes of action and
18 human relevance. *Crit Rev Toxicol*. 33(6):655-780.
- 19 34 Koppel C, Arndt I, Arendt U, et al. 1985. Acute tetrachloroethylene
20 poisoning: Blood elimination kinetics during hyperventilation therapy.
21 *Clin Toxicol* 23: 103-115.
- 22 35 Lagakos SW, Wessen BJ, Zelen M, et al. 1986. An analysis of
23 contaminated well water and health effects in Wobum, Massachusetts.
24 *Journal of the American Statistical Association* 81:583-614.
- 25 36 Lash LH, Parker JC. 2001. Hepatic and renal toxicities associated with
26 perchloroethylene. *Pharmacol Rev*. 53(2):177-208.
- 27 37 Lehmann I, Thoenke A, Rehwagen M, Rolle-Kampczyk U, Schlink U,
28 Schulz R, Borte M, Diez U, Herbarth O. 2002. The influence of maternal
29 exposure to volatile organic compounds on the cytokine secretion profile
30 of neonatal T cells. *Environ Toxicol*. 17(3):203-10.
- 31 38 McLaughlin JK, Blot WJ. 1997. A critical review of epidemiology studies
32 of trichloroethylene and perchloroethylene and risk of renal-cell cancer.
33 *Int Arch Occup Environ Health*. 70(4):222-31.
- 34 39 Moser VC, Cheek BM, MacPhail RC. 1995. A multidisciplinary approach
35 to toxicological screening: III. Neurobehavioral toxicity. *J Tox Environ
36 Health* 45:173-210.
- 37 40 Mundt KA, Birk T, Burch MT. 2003. Critical review of the epidemiological
38 literature on occupational exposure to perchloroethylene and cancer. *Int
39 Arch Occup Environ Health*. 76(7):473-91.
- 40 41 NCI. 1977. Bioassay of tetrachloroethylene for possible carcinogenicity.
41 National Cancer Institute. U.S. Department of Health, Education, and
42 Welfare, Public Health Service, National Institutes of Health, DHEW
43 Publ (NIH) 77-813.
- 44 41a NTP. 1986. National Toxicology Program--technical report series no. 311.

- 1 Toxicology and carcinogenesis studies of tetrachloroethylene
2 (perchloroethylene) (CAS No. 127- 18-4) in F344/N rats and B6C3F1 mice
3 (inhalation studies). Research Triangle Park, NC: U.S. Department of
4 Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes
5 of Health, NIH publication no. 86-2567.
- 6 42 Narotsky MG, Kavlock RJ. 1995. A multidisciplinary approach to
7 toxicological screening: II. Development toxicity. *J Tox Environ Health*
8 45:145-171.
- 9 43 Paulu C, Aschengrau A, Ozonoff D. 1999.
10 Tetrachloroethylene-contaminated drinking water in Massachusetts and
11 the risk of colon-rectum, lung, and other cancers. *Environ Health*
12 *Perspect.* 107(4):265-71.
- 13 44 Pegg DG, Zempel JA, Braun WH, et al. 1979. Disposition of (14C)
14 tetrachloroethylene following oral and inhalation exposure in rats.
15 *Toxicol Appl Pharmacol* 5 1:465-474.
- 16 44a Price PJ, Hassett CM, Mansfield JI. 1978. Transforming activities of
17 trichloroethylene -and proposed industrial alternatives. *In vitro*
18 14:290-293.
- 19 45 Schreiber JS, Hudnell HK, Geller AM, House DE, Aldous KM, Force MS,
20 Langguth K, Prohonic EJ, Parker JC. 2002. Apartment residents' and day
21 care workers' exposures to tetrachloroethylene and deficits in visual
22 contrast sensitivity. *Environ Health Perspect.* 110(7):655-64.
- 23 46 Schumann AM, Quast JF, Watanabe PG. 1980. The pharmacokinetics and
24 macromolecular interactions of perchloroethylene in mice and rats as
25 related to oncogenicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 55:207-219.
- 26 47 Sonnenfeld N, Hertz-Picciotto I, Kaye WE. 2001. Tetrachloroethylene in
27 drinking water and birth outcomes at the US Marine Corps Base at
28 Camp Lejeune, North Carolina. *Am J Epidemiol.* 154(10):902-8.
- 29 48 Till C, Rovet JF, Koren G, Westall CA. 2003. Assessment of visual
30 functions following prenatal exposure to organic solvents.
31 *Neurotoxicology.* 24(4-5):725-31.
- 32 49 U.S. EPA (Environmental Protection Agency) (2003) Integrated Risk
33 Information System (IRIS). Tetrachloroethylene (CASRN 127-18-4), RfD
34 Last Revised 03/01/1988, Washington, DC. Available online at
35 <http://www.epa.gov/iris/>
- 36 50 Vamvakas S, Herkenhoff M, Dekant W, et al. 1989. Mutagenicity of
37 tetrachloroethene in the Ames test: Metabolic activation by conjugation
38 with glutathione. *J Biochem Toxicol* 4:21-27.
- 39 51 Vaughan TL, Stewart PA, Davis S, Thomas DB. 1997. Work in dry
40 cleaning and the incidence of cancer of the oral cavity, larynx, and
41 oesophagus. *Occup Environ Med.* 54(9):692-5.
- 42 51a WHO : Air Quality Guidelines for Europe. Second edition, Chapter 3
43 Summary of the guidelines 2000
- 44 52 WHO. Guidelines for Drinking Water Quality, Third edition, 2004.

- 1 53 WebIer T, Brown HS. 1993. Exposure to tetrachloroethylene via
2 contaminated drinking water pipes in Massachusetts: A predictive model.
3 Archives of Environmental Health 48(5):293-297.
- 4 54 White IN, Razvi N, Gibbs AH, Davies AM, Manno M, Zaccaro C, De
5 Matteis F, Pahler A, Dekant W. 2001. Neoantigen formation and
6 clastogenic action of HCFC-123 and perchloroethylene in human MCL-5
7 cells. Toxicol Lett. 124(1-3):129-38.
- 8 55 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
9 科学審議会、生活環境水道部会、水質管理専門委員会
- 10 56 日本水道協会 水道統計 平成16年度版
- 11 57 Walles SAS.1986. Induction of single-strand breaks in DNA of mice by
12 trichloroethylene and tetrachloroethylene. Toxicology Letters31:31-35
- 13 58 Mazzullo M,Grilli S,Lattanzi G, et al.1987. Evidence of DNA binding
14 activity of perchloroethylene . Research Communications in Chemical
15 Pathology Pharmacology 58:215-235
- 16 59 Murakami K, Horikawa K.1995. The induction of micronuclei in mice
17 hepatocytes and reticulocytes by tetrachloroethylene.
18 Chemosphere31(7) :3733-3739