

化学物質・汚染物質専門調査会における審議結果について

1. 審議結果

厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められた清涼飲料水の規格基準改正に係る食品健康影響評価（平成 15 年 7 月 1 日付け厚生労働省発食安第 0701015 号）については、バリウムに関して第 10 回（平成 23 年 1 月 31 日）化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会（座長：長谷川隆一）及び第 8 回（平成 24 年 2 月 23 日）化学物質・汚染物質専門調査会幹事会（座長：佐藤洋）において審議され、審議結果（案）がとりまとめられた。

審議結果（案）については、幅広く国民に意見・情報を募った後に、食品安全委員会に報告することとなった。

2. 清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価（バリウム）についての意見・情報の募集について

上記品目に関する「審議結果（案）」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

1) 募集期間

平成 24 年 5 月 24 日（木）開催の食品安全委員会（第 432 回会合）終了後、平成 24 年 6 月 22 日（金）までの 30 日間。

2) 受付体制

電子メール（ホームページ上）、ファックス及び郵送

3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等を取りまとめ、化学物質・汚染物質専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

(案)

清涼飲料水評価書

バリウム

2012年5月

食品安全委員会

化学物質・汚染物質専門調査会

目 次

	頁
<審議の経緯>	2
<食品安全委員会委員名簿>	2
<食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会専門委員名簿>	3
要 約	4
I. 評価対象物質の概要	5
1. 起源・用途	5
2. 一般名	5
3. 化学名	5
4. 元素名	5
5. 原子量	5
6. 物理化学的性状	5
7. 現行規制等	6
II. 安全性に係る知見の概要	6
1. 毒性に関する科学的知見	7
(1) 体内動態	7
(2) 実験動物等への影響	7
(3) ヒトへの影響	17
2. 国際機関等の評価	19
3. 曝露状況	22
III. 食品健康影響評価	22
<略号>	27
<参照>	28

<審議の経緯>

- 2003年7月1日 厚生労働大臣より清涼飲料水中のバリウムの規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請、関係書類の接受
- 2003年7月18日 第3回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2011年1月31日 第10回化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会
- 2012年2月23日 第8回化学物質・汚染物質専門調査会幹事会
- 2012年5月24日 第432回食品安全委員会報告

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

(2009年7月1日から)	(2011年1月7日から)
小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）
見上 彪（委員長代理***）	熊谷 進（委員長代理****）
長尾 拓	長尾 拓
野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄
村田容常	村田容常

- * : 2007年2月1日から
- ** : 2007年4月1日から
- *** : 2009年7月9日から
- **** : 2011年1月13日から

<食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会専門委員名簿>

(2009年10月1日から)

佐藤 洋 (座長)

立松正衛 (座長代理)

青木康展*

安藤正典*

圓藤吟史※

圓藤陽子*

太田敏博※*

川村 孝

熊谷嘉人*

渋谷 淳※*

白井智之

津金昌一郎

寺本敬子

遠山千春

中室克彦*

長谷川隆一※*

花岡研一

広瀬明彦*

村田勝敬

安井明美

山内 博

山中健三

吉永 淳

鰐淵英機

(2011年10月1日から)

佐藤 洋 (座長)

長谷川隆一* (座長代理)

青木康展※*

圓藤吟史※

圓藤陽子*

香山不二雄

熊谷嘉人*

渋谷 淳※*

白井智之

祖父江友孝

田中亮太*

寺本敬子

遠山千春

中室克彦*

広瀬明彦*

増村健一*

村田勝敬

安井明美

吉永 淳

鰐淵英機※

※：幹事会

*：清涼飲料水部会

要 約

清涼飲料水の規格基準改正に係る化学物質として、バリウムの食品健康影響評価を行った。

評価に用いた試験成績は、急性毒性試験（ラット）、亜急性毒性試験（マウス及びラット）、慢性毒性試験及び発がん性試験（マウス及びラット）、生殖・発生毒性試験（マウス及びラット）、遺伝毒性試験、疫学調査、臨床研究等の成績である。

バリウムは実験動物に対して腎毒性を示す。またラットでは、腎臓に影響を及ぼす濃度より二桁程度低い濃度で血圧への影響が報告されている。ヒトではバリウムによる腎への影響に関する報告はなく、心血管系への影響については、疫学研究、臨床研究が行われている。バリウムの発がん性については、ヒト及び実験動物で発がん性を示唆する証拠は得られていない。また、バリウムに遺伝毒性はないものと考えられる。

したがって、バリウムについて非発がん毒性に関する耐容一日摂取量（TDI）を算出することが適切であると判断した。

イリノイ州の高バリウム濃度の水を飲用する地域住民を対象として実施された疫学調査において、平均収縮期血圧、平均拡張期血圧、問診による高血圧症、心臓病、心臓発作、腎臓病の病歴に基づくバリウムの無毒性量（NOAEL）は 0.21 mg/kg 体重/日であった。また、11 人の健常男性を対象にバリウムの血圧への影響を調べた臨床研究においても、バリウムとして 0.21 mg/kg 体重/日相当の飲水で心電図の変化や不整脈等は認められなかった。

これらの結果に基づき、NOAEL を 0.21 mg/kg 体重/日とし、不確実係数（個体差 10）で除した 20 µg/kg 体重/日をバリウムの TDI と設定した。

I. 評価対象物質の概要

1. 起源・用途

バリウムは、火成岩や堆積岩中に微量元素として存在している。バリウム化合物は、以下に示すように広範な工業用途に利用されているが、水中のバリウムは主に自然の汚染源に由来するものである（参照 1、2）。

塩化バリウム：有機顔料、製紙、金属熱処理剤、硫酸根の除去剤、医薬品（X線造影剤の原料）、電子材料原料

硫酸バリウム：製紙（アート紙などの充填剤）、ペイント、X線造影剤、ゴム・樹脂用充填剤、印刷インキ、蓄電池、体質顔料（染色レーキ体質、塩基性クロム酸鉛用）

炭酸バリウム：管球・光学ガラス、蓄電池、フェライト及びチタン酸バリウム製造原料、苛性ソーダ（硫酸根除去）、金属熱処理剤、染色、窯業、顔料、バリウム塩類

2. 一般名

バリウム

3. 化学名

IUPAC

和名：バリウム

英名：barium

CAS No.：7440-39-3

4. 元素名

Ba

5. 原子量

137.3

6. 物理化学的性状

バリウムには様々な形態があるが、本評価書に引用したもののうち、主なものの物理化学的性質を以下に示す。

名称：	バリウム (Ba)	塩化バリウム (BaCl ₂)	酢酸バリウム (Ba(CH ₃ CO ₂) ₂)	硫酸バリウム (BaSO ₄)
物理的性状：	様々な形状の 帯黄色～白色 の光沢の固体	無色、無臭の結 晶	無色の結晶	無臭、無味、白色 か帯黄色の結晶 あるいは粉末
沸点 (°C)：	1640	1560	-	-
融点 (°C)：	725	960	-	1600 (分解)
比重/密度：	3.6	3.9	2.19	4.5
水への溶解 性(g/100 ml)	反応する	36	58.8	溶けない
蒸気圧：	0.1 Pa (20°C)	-	-	266 Pa (15°C)

7. 現行規制等

(1) 法令の規制値等

水質基準値 (mg/L)：なし

水質管理目標値 (mg/L)：なし

要検討項目目標値 (mg/L)：0.7

その他基準：

食品衛生法 (mg/L)：

清涼飲料水の製造基準：ミネラルウォーター類；1

(2) 諸外国等の水質基準値又はガイドライン値

WHO (mg/L)：0.7 (第4版)

EU (mg/L)：なし

米国環境保護庁 (EPA) (mg/L)：2 (Maximum Contaminant Level)

欧州大気質ガイドライン (参照3)：なし

その他基準：Codex Standard for Natural Mineral Waters (mg/L)；
0.7

II. 安全性に係る知見の概要

WHO 飲料水水質ガイドライン (参照 1、4)、EPA/統合リスク情報システム (IRIS) のリスト及び毒性学的レビュー (参照 5、6)、米国有害物質・疾病登録局 (ATSDR) の毒性学的プロファイル (参照 7) を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。

なお、本評価書 II.1.及び 2.においては、バリウム化合物の重量から換算したバリウム元素としての重量を mg Ba と表記した。

1. 毒性に関する科学的知見

(1) 体内動態

① 吸収

可溶性バリウム塩（塩化バリウム、亜硝酸バリウム、硫化バリウム、酢酸バリウム等）は容易に吸収されるが、不溶性のバリウム化合物（硫酸バリウム、炭酸バリウム等）でもある程度は吸収される（参照 8、9）。消化管によるバリウム吸収の程度は給餌したラットにおいて 14～18 日齢で 84.6%、22 日齢で 63%、6～8 週齢で 6.8%、60～70 週齢で 7.5%、飢餓ラットにおいて 6～8 週齢で 20%、60～70 週齢で 19.9%と消化管の内容物と日齢に依存している（参照 10）。

硫酸バリウムが X 線造影剤として一般的に投与されているにもかかわらず、ヒトの消化管吸収に関するデータは多くない。バリウムとして 179.2 mg に相当するブラジルナッツ 92 g を男性が単回経口摂取したマスバランス試験では、摂取量の少なくとも 91% が吸収されたと推定している（参照 11）。一方、1960 年の Bligh による未公表博士論文には、5 人の女性がん患者を被験者とした ^{140}Ba の平均経口吸収率として $9 \pm 6\%$ が算出されている（参照 6）。

② 分布

バリウムは血漿から迅速に骨に取り込まれるため（参照 12）、体内バリウムの約 91% が骨に集中し、残りは大動脈、脳、心臓、腎臓、脾臓、膵臓、肺等の軟組織で検出されている（参照 13）。また、バリウムを 10 mg/L 含有する飲料水を摂取した子どもの歯では、バリウム／カルシウム比の上昇が観察されている（参照 14）。イヌに ^{140}Ba 標識塩化バリウムを経口投与した試験では、24 時間後の心臓の標識バリウム量は眼、骨、筋肉、腎臓に比べ 3 倍高かったと報告されている（参照 8）。バリウムはヒトの血液胎盤関門を通過するとの報告がある（参照 15）。

③ 代謝・排泄

ヒト及び動物では、バリウムの主な排泄経路は糞便である（参照 16）。ヒトでは、24 時間以内に摂取バリウムの 20% が糞便を介し、7% が尿を介して排泄される（参照 12、13）。

(2) 実験動物等への影響

① 急性毒性試験

塩化バリウム、炭酸バリウム、硫化バリウムのラットにおける経口半数致死量 (LD_{50}) は、118～800 mg/kg 体重と報告されている（参照 4）。また、塩化バリウムのラットに対する経口 LD_{50} は、成熟動物で 132 mg Ba/kg 体重、離乳時 220 mg Ba/kg 体重（参照 17；参照 7 より引用）、Sprague Dawley (SD) ラットの雌で 269 mg Ba/kg 体重と報告されている（参照 7、18）。

② 亜急性毒性試験

a. 13 週間亜急性毒性試験(マウス)

B6C3F₁ マウス（雌雄、各投与群 10 匹）における塩化バリウム二水和物（0、125、500、1,000、2,000、4,000 ppm：雄 0、15、55、100、205、450 mg Ba/kg 体重/日、雌 0、15、60、110、200、495 mg Ba/kg 体重/日）の 13 週間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 1 に示す。

4,000 ppm 投与群で有意な死亡の増加、最終平均体重の有意な減少、衰弱及び腎症の発生がみられ、1,000 ppm 以上の投与群では絶対及び相対肝重量減少が観察された（参照 19）。

WHO は、いずれの用量においても肝臓での病理組織学的変化は観察されず、肝臓への影響は有害ではないと判断できることから、この試験の NOAEL を 2,000 ppm としている（参照 4）。EPA は、腎症の発生の増加より最小毒性量（LOAEL）を 450 mg Ba/kg 体重/日、NOAEL を 200 mg Ba/kg 体重/日としている（参照 6）。

表 1 マウス 13 週間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雌雄
塩化バリウム二水和物	4,000 ppm (雄；450 mg Ba/kg 体重/日、 雌；495 mg Ba/kg 体重/日)	有意な死亡の増加、最終平均体重の有意な減少、衰弱及び腎症の発生
	1,000 ppm (雄；100 mg Ba/kg 体重/日、 雌；110 mg Ba/kg 体重/日)以上	絶対及び相対肝重量減少
	500 ppm (雄；55 mg Ba/kg 体重/日、 雌；60 mg Ba/kg 体重/日)以下	毒性所見なし

b. 4～13 週間亜急性毒性試験(ラット)

Charles River ラット（雌雄、各投与群 30 匹）に塩化バリウム（0、10、50、250 ppm：雄 0、1.7、8.1、38.1 mg Ba/kg 体重/日、雌 0、2.1、9.7、45.7 mg Ba/kg 体重/日）を飲水投与し、4、8、13 週後にそれぞれ観察する試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 2 に示す。

死亡例及び臨床兆候は観察されず、摂餌量及び体重への影響はみられなかった。最高用量群では雌雄ともに飲水量の減少がみられた。雄では 8 週後に 50 ppm 以上の投与群で、雌では 13 週後に全投与群で副腎相対重量にわずかな減少がみられたが、これらの変化はバリウム投与に関連したものではなかった。また、8 週後の雌では 250 ppm 投与群でわずかに副腎相対重量が増加していた。投与に関連した血液指標、各臓器の肉眼上の病変や病理組織学的変化もみられなかった。血圧及び糸球体障害については観察の対象とされなかった（参照 17；参照 6 より引用）。

EPA は、NOAEL を 250 ppm（38.1～45.7 mgBa/kg 体重/日）としている（参照 6）。

表 2 ラット 4～13 週間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雌雄
塩化バリウム	250 ppm (雄 ; 38.1 mg Ba/kg 体重/日、 雌 ; 45.7 mg Ba/kg 体重/日)	飲水量の減少
	50 ppm (雄 ; 8.1 mg Ba/kg 体重/日、 雌 ; 9.7 mg Ba/kg 体重/日)以下	投与に関連する毒性 所見なし

c. 13 週間亜急性毒性試験(ラット)

Fischer344 (F344) /N ラット (雌雄、各投与群 10 匹) における塩化バリウム二水和物 (0、125、500、1,000、2,000、4,000 ppm : 雄 0、10、30、65、110、200 mg Ba/kg 体重/日、雌 0、10、35、65、115、180 mg Ba/kg 体重/日) の 13 週間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 3 に示す。

4,000 ppm 投与群では雌雄ともに尿細管の拡張が認められた。4,000 ppm 投与群では雌雄ともに、2,000 ppm 投与群では雌で、腎臓絶対及び相対重量が増加し、投与による腎障害と関連がみられた。また、2,000 ppm 投与群以上では雌雄ともに血清中リン濃度の上昇が認められた。4,000 ppm 投与群の雌では、自発運動が対照群に比べて 30%低下した (参照 19)。ATSDR は、この自発運動の低下を生物学的に有意と考えられるとしている (参照 7)。

WHO は、本試験の NOAEL を 1,000 ppm (65 mg Ba/kg 体重/日) としている (参照 4)。

表 3 ラット 13 週間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄	雌
塩化バリウム 二水和物	4,000 ppm (雄 ; 200 mg Ba/kg 体重/日、 雌 ; 180 mg Ba/kg 体重/日)	尿細管の拡張、絶対及び相対腎重量の増加	尿細管の拡張、自発運動の低下
	2,000 ppm (雄 ; 110 mg Ba/kg 体重/日、 雌 ; 115 mg Ba/kg 体重/日) 以上	血清中リン濃度の上昇	血清中リン濃度の上昇、絶対及び相対腎重量の増加
	1,000 ppm (雄 ; 65 mg Ba/kg 体重/日、 雌 ; 65 mg Ba/kg 体重/日) 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

d. 16 週間亜急性毒性試験(ラット)

SD ラット (性別不明、各投与群 6 匹) における塩化バリウム (バリウム濃度 0、3、10、30、100 ppm : 0、0.45、1.5、4.5、15 mg Ba/kg 体重/日) の蒸留水溶液又は 0.9%生理食塩水溶液の 16 週間飲水投与試験が行われた。また、片方の腎摘出術を受けた SD ラット (性別不明、各投与群 6 匹) における塩化バリウム (バリウム濃度 0、1、10、100、

1,000 ppm : 0、0.15、1.5、15、150 mg Ba/kg 体重/日) の蒸留水溶液又は 0.9%生理食塩水溶液の 16 週間飲水投与試験も行われた。さらに、Dahl 塩感受性の SD ラット (性別不明、各投与群 6 匹) と Dahl 塩耐性の SD ラット (性別不明、各投与群 6 匹) における塩化バリウム (バリウム濃度 0、1、10、100、1,000 ppm : 0、0.15、1.5、15、150 mg Ba/kg 体重/日) の蒸留水溶液の 16 週間飲水投与試験も行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 4 に示す。

塩化バリウム・蒸留水溶液投与群、塩化バリウム・0.9%生理食塩水溶液投与群に関わらず、通常の動物と片方の腎摘出術を受けた動物では、バリウム摂取に関連した血圧変化はみられなかった。Dahl 塩感受性の動物では、塩化バリウム・0.9%生理食塩水溶液 1 ppm 投与群に最初の 1 週間、塩化バリウム 0.9%生理食塩水溶液 10 ppm 投与群に最初の 2 週間、一過性の血圧上昇がみられたが、Dahl 塩耐性の動物には高血圧の兆候はみられなかった。著者らは食塩水が Dahl 塩感受性の動物に影響を及ぼしたとみなしている (参照 20)。

表 4 ラット 16 週間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雌雄
塩化バリウム	1,000 ppm (150 mg Ba/kg 体重/日)	影響なし
	10 ppm (1.5 mg Ba/kg 体重/日)	塩化バリウム・0.9%生理食塩水溶液の Dahl 塩感受性動物に一過性の血圧上昇
	1 ppm (0.15 mg Ba/kg 体重/日)	塩化バリウム・0.9%生理食塩水溶液の Dahl 塩感受性動物に一過性の血圧上昇

③慢性毒性試験及び発がん性試験

a. 2 年間慢性毒性試験 (マウス)

B6C3F₁マウス (雌雄、各投与群 60 匹) における塩化バリウム二水和物 (0、500、1,250、2,500 ppm : 雄 0、30、75、160 mg Ba/kg 体重/日、雌 0、40、90、200 mg Ba/kg 体重/日) の 2 年間 (雄 103 週間、雌 104 週間) 飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 5 に示す。

試験終了時の 2,500 ppm 投与群の生存率は雄で 65%、雌で 26% と対照群 (100%) に対し低く、バリウム投与に関連して生存率は低下したとみなされた。2,500 ppm 投与群では、最終平均体重が対照群に比べて雄で 8%、雌で 12% それぞれ低かった。また、雌雄ともに皮質及び髄質の尿細管上皮再生、尿細管拡張、巣状に多発する間質線維化等の特徴とする腎症発症率の上昇が認められた。脾臓、胸腺及びリンパ節でリンパ球の枯渇が観察されたが、腎症による衰弱の二次的影響とみなされた。飲水量及び臨床症状に影響はみられなかった。

投与群の腫瘍発生頻度は、対照群の動物に比べて有意に高くはなく、2,500 ppm 投与群の雌では、発生頻度が対照群よりも有意に低い腫瘍もみられた。著者らは、この群の動物の生存率が著しく減少したことが原

因であるとしている（参照19）。

WHOは、非腫瘍影響に関するNOAELを1,250 ppm（雄では75 mg Ba/kg体重/日、雌では90 mg Ba/kg体重/日）としている（参照4）。EPAは腎障害発生頻度の統計学的に有意な増加からLOAELを160 mg Ba/kg体重/日としているが、それ以下の投与群でも投与による腎症がわずかに観察されるので、NOAELは30 mg Ba/kg体重/日とした方がよいとしている（参照6）。

表 5 マウス 2 年間慢性毒性試験

試験物質	投与群	雌雄
塩化バリウム二水和物	2,500 ppm (雄；160 mg Ba/kg 体重/日、 雌；200 mg Ba/kg 体重/日)	生存率の低下、最終平均体重の減少、 腎症発症率の上昇
	1,250 ppm (雄；75 mg Ba/kg 体重/日、 雌；90 mg Ba/kg 体重/日)以下	毒性所見なし

b. 生涯慢性毒性試験(マウス)

Swiss マウス（雌雄、各投与群 36～54 匹）における酢酸バリウム（0、5 ppm：雄 1.18 mg Ba/kg 体重/日、雌 1.20 mg Ba/kg 体重/日；EPA（換算）の生涯飲水投与試験が行われた。餌のバリウム含量に関する記載はない。

投与に関連した変化はみられなかった。体重増加率及び体重は投与に影響されず、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓の各組織はいずれも正常であった。リンパ腫又は白血病及び肺腫瘍の発生頻度は、それぞれ雄の投与群で 7/37（対照群：3/38）、4/37（対照群：5/38）、雌の投与群で 5/21（対照群：3/38）、3/21（対照群：5/38）で有意差はみられなかった（参照 21）。

c. 生涯慢性毒性試験(マウス)

Swiss マウス（雌雄、各投与群 36～54 匹）における酢酸バリウム（0、5 ppm：雄 0.61 mg Ba/kg 体重/日、雌 0.67 mg Ba/kg 体重/日；EPA 換算）の生涯飲水投与試験が行われた。餌のバリウム含量に関する記載はない。投与群で認められた毒性所見を表 6 に示す。

雄で投与に関連した成長への影響はみられなかったが、雌では成長の促進がみられた。投与群の雄では、タンパク尿の発生頻度は対照群より高かった。心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓の各組織はいずれも投与に起因する変化を認めなかった（参照 21）。

腫瘍の発生頻度は、雄の投与群で 12/37、雌の投与群で 5/21、雄の対照群で 11/38、雌の対照群で 14/47 であり、有意差はみられなかった（参照 21）。

EPA は、雄のタンパク尿を証拠とする腎糸球体障害に基づき、LOAEL

を 0.61 mg Ba/kg 体重/日としている（参照 6）。

表 6 ラット生涯慢性毒性試験

試験物質	投与群	雄	雌
酢酸バリウム	5 ppm (雄 ; 0.61 mg Ba/kg 体重/日、 雌 ; 0.67 mg Ba/kg 体重/日)	タンパク尿の発生頻度有意に上昇	毒性所見なし

d. 16 か月間慢性毒性試験(ラット)

Long Evans (LE) ラット (雌、各投与群 12~13 匹¹) における塩化バリウム (0、1、10、100 ppm : 0、0.051、0.51、5.1 mg Ba/kg 体重/日 ; EPA 換算) の最大 16 か月間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 7 に示す。

飲水量、摂餌量、体重及び心臓重量に投与に関連した変化は認められず、その他の毒性学的な影響も認められなかった。1 ppm 投与群では、16 か月後に平均収縮期血圧に変化はみられなかったが、10 ppm 投与群では、8 か月後に平均収縮期血圧が平均で 4~7 mm Hg 上昇し、それ以後も持続した。100 ppm 投与群では、1 か月投与後には平均収縮期血圧は有意かつ持続的に 12 mm Hg 上昇し、16 か月後まで平均 16 mm Hg の段階的上昇がみられた。また、心収縮、電気興奮性及び心筋内の ATP (心筋収縮に必要な高エネルギーリン酸) レベルの低下がみられた (参照 22)。

WHO は、収縮期血圧の 4~7 mm Hg 上昇は有害影響とみなせる値ではないと考え、NOAEL を 0.51 mg Ba/kg 体重/日、LOAEL を 5.1 mg Ba/kg 体重/日としている (参照 4)。

表 7 ラット 16 か月間慢性毒性試験

試験物質	投与群	雌
塩化バリウム	Ba 濃度 100 ppm (5.1 mg Ba/kg 体重/日)	平均収縮期血圧の有意な上昇 (12 mm Hg)
	Ba 濃度 10 ppm (0.51 mg Ba/kg 体重/日)	平均収縮期血圧の上昇 (4~7 mm Hg)
	Ba 濃度 1 ppm (0.051 mg Ba/kg 体重/日)	毒性所見なし

e. 16 か月間慢性毒性試験(ラット)

LE ラット (雌、各投与群 13 匹²) における塩化バリウム (0、1、10、100 ppm : 0.1、0.17、0.82、7 mg Ba/kg 体重/日³ ; EPA 換算) の最大 16 か月間飲水投与試験が行われた。飲料水には 5 種の必須金属がモリ

¹ 対照群 26 匹中 21 匹を試験した。

² 対照群は 21 匹

³ ライ麦中心の餌による Ba 量も付加した換算値

ブデン濃度 1 ppm、コバルト濃度 1 ppm、銅濃度 5 ppm、マンガン濃度 10 ppm、亜鉛濃度 50 ppm で添加された。摂餌させた餌中のバリウム濃度は 1.5 ppm、カルシウム濃度は 3,800 ppm だった。各投与群で認められた毒性所見を表 8 に示す。

16 か月間 1 ppm のバリウムを投与された群では平均収縮期血圧に変化はみられなかったが、10 ppm 投与群では平均収縮期血圧が 16 か月後まで有意に上昇し続け、4 mmHg の上昇となった。100 ppm 投与群では平均収縮期血圧は 1 か月投与後に 12 mmHg 上昇し、その後上昇し続け、16 か月後には 16 mmHg 上昇した。また、心収縮、電気興奮性及び心筋内の ATP（心筋収縮に必要な高エネルギーリン酸）レベル、クレアチニンリン酸レベルの低下がみられた。臓器重量、成長速度への影響はみられなかった（参照 23）。

EPA は、血圧への影響に基づき NOAEL を 1 ppm (0.17 mg Ba/kg 体重/日)、LOAEL を 10 ppm (0.82 mg Ba/kg 体重/日) としている（参照 5）。

表 8 ラット 16 か月間慢性毒性試験

試験物質	投与群	雌
塩化バリウム	100 ppm (7 mg Ba/kg 体重/日)	平均収縮期血圧の有意な上昇 (16 mm Hg)
	10 ppm (0.82 mg Ba/kg 体重/日)	平均収縮期血圧の有意な上昇 (4 mm Hg)
	1 ppm (0.17 mg Ba/kg 体重/日)	毒性所見なし

f. 2 年間慢性毒性試験(ラット)

F344/Nラット（雌雄、各投与群60匹）における塩化バリウム二水和物（0、500、1,250、2,500 ppm：雄0、15、30、60 mg Ba/kg体重/日、雌0、15、45、75 mg Ba/kg体重/日）の2年間（雄104週間、雌105週間）飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表9に示す。

雄では、500、1,250及び2,500 ppm投与群の生存率は対照群の生存率44%よりわずかに高く、それぞれ62%、58%及び67%であった。雌の投与群の生存率は有意な影響を受けなかったが、雄では対照群における高い白血病発生頻度とその生存率に反映したと考えられた。最終平均体重は、2,500 ppm投与群の雄では対照群より5%低く、1,250 ppm及び2,500 ppm投与群の雌では、対照群よりそれぞれ6%及び11%低かった。飲水量は用量依存的に減少し、2,500 ppm投与群では対照群より雄で22%、雌で25%減少した。2,500 ppm投与群の雌で腎相対重量の増加がみられたが、投与に伴う腎臓の病変は観察されなかった。また、腫瘍発生の増加はみられなかった（参照19）。

本試験を実施した米国国家毒性プログラム（NTP）による13週間試験（1. (2) ②c. 13週間亜急性毒性試験）では、腎相対重量の増加は腎臓

に対する潜在的な影響とみなされている。

WHOは、雌の腎相対重量の増加を腎臓に対する影響と判断し、LOAELを2,500 ppm (75 mg Ba/kg体重/日)、NOAELは1,250 ppm (45 mg Ba/kg体重/日) としている (参照4)。

EPAは、雄の最終平均体重の減少に基づき、LOAELを60 mg Ba/kg体重/日、NOAELを30 mg Ba/kg体重/日としている (参照6)。

表9 ラット2年間慢性毒性試験

試験物質	投与群	雄	雌
塩化バリウム二水和物	2,500 ppm (雄; 60 mg Ba/kg 体重/日、雌; 75 mg Ba/kg 体重/日)	最終平均体重の減少	腎相対重量の増加
	1,250 ppm (雄; 30 mg Ba/kg 体重/日、雌; 45 mg Ba/kg 体重/日) 以上	—	最終平均体重の減少
	500 ppm (雌雄; 15 mg Ba/kg 体重) 以上	用量依存的な飲水量減少	用量依存的な飲水量減少

④神経毒性試験

a. 13週間亜急性毒性試験(ラット) (1. (2) ②c. 13週間亜急性毒性試験と同一試験)

1. (2) ②c. 13週間亜急性毒性試験(ラット)では、神経系への影響も報告されている。4,000 ppm 投与群の雌では、自発運動が対照群に比べて30%低下した(参照19)。ATSDRは、この低下を生物学的に有意と考えられるとしている(参照7)。各投与群で認められた毒性所見を表10に示す。

ATSDRは、神経系への影響に対するNOAELを115 mg Ba/kg体重/日、LOAELを180 mg Ba/kg体重/日としている(参照7)。

表10 ラット13週間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄	雌
塩化バリウム二水和物	4,000 ppm (雄; 200 mg Ba/kg 体重/日、雌; 180 mg Ba/kg 体重/日)	毒性所見なし	自発運動が30%低下

b. 5か月間亜急性毒性試験(ラット)

SDラット(性別不明、各投与群10~11匹)における塩化バリウム(0、250 ppm: 1、38.5 mg Ba/kg体重/日⁴)の5か月間飲水投与試験が行われた。L-ノルエピネフリン0.5 µg/kgを静脈注射後、それぞれ0分、4分、60分に心電図測定を行った。対照群の心拍数は低下したままであったのに対し、250 ppm投与群において、4分後ではL-ノルエピネフリンで誘起された徐脈が有意に亢進されていたが、60分後には正常

⁴ Purina rat chowを同時に摂餌したことを考慮して、Ba摂取量を推算

に戻っていた（参照 20）。

⑤免疫毒性試験

1. (2) ② a. 13週間亜急性毒性試験（マウス）（参照19）では、マウスの160 mg Ba/kg体重/日投与群に脾臓のリンパ球枯渇と重量減少が、450 mg Ba/kg体重/日投与群に胸腺と脾臓の萎縮が観察されているが、ATSDRは、これらの影響は重篤な腎症の二次的な影響とみなしている（参照7）。

⑥生殖・発生毒性試験

a. 10日間亜急性毒性試験（ラット）

SDラット（雌雄、各投与群10匹）における塩化バリウム（0、100、145、209、300 mg/kg 体重/日：66、96、138、198 mg Ba/kg 体重/日）の10日間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表11に示す。

すべての投与群で尿素窒素が減少したが、用量依存的ではなかった。300 mg/kg 体重/日投与群の雌は10匹中3匹が死亡して生存率が大幅に低下し、生存した7匹では卵巣重量の減少及び卵巣/脳重量比の低下が認められた（参照18）。

ATSDRは、生殖毒性のNOAELを138 mg Ba/kg 体重/日、LOAELを198 mg Ba/kg 体重/日としている（参照7）。

表 11 ラット 10日間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄	雌
塩化バリウム	300 mg/kg 体重/日 (雌; 198 mg Ba/kg 体重/日)	毒性所見なし	生存率の大幅な低下、生存した7匹で卵巣重量の減少及び卵巣/脳重量比の低下
	209 mg/kg 体重/日 (雌; 138 mg Ba/kg 体重/日) 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

b. 生殖・発生毒性試験（マウス）

B6C3F₁マウス（雌雄、各投与群20匹）に塩化バリウム二水和物（0、500、1,000、2,000 ppm：雄0、55、100、205 mg Ba/kg 体重/日、雌0、60、110、200 mg Ba/kg 体重/日；EPA換算）を雄には60日間、雌には30日間飲水投与し、投与量が同じ群の雌雄を交配させる試験が行われた。各投与群で認められた所見を表12に示す。

妊娠率は、対照群が55%で投与群は55～70%だった。母動物の体重、平均妊娠期間、児動物の生存率及び体重に変化はみられなかった。1,000 ppm投与群では出産0日と5日に一腹当たりの平均児数の統計学的に有意な減少がみられたが、2,000 ppm投与群では影響はみられなかった。また、児動物に外表奇形はみられず、雌雄ともに生殖機能への影響は認められなかった（参照24）。

ATSDR は、生殖毒性、発生毒性ともに NOAEL を 200 mg Ba/kg 体重/日としている（参照 7）。

表 12 マウス生殖・発生毒性試験

試験物質	投与群	親動物(雄)	親動物(雌)	児動物
塩化バリウム二水和物	2,000 ppm (雄；205 mg Ba/kg 体重/日、 雌；200 mg Ba/kg 体重/日)	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
	1,000 ppm (雄；100 mg Ba/kg 体重/日、 雌；110 mg Ba/kg 体重/日)	毒性所見なし	出産 0 日と 5 日に、 一腹当たりの平均 児数の有意な減少	毒性所見なし
	500 ppm (雄 55 mg Ba/kg 体重/日、 雌 60 mg Ba/kg 体重/日)	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

c. 生殖発生毒性試験(ラット)

F344/N ラット(雌雄、各投与群 20 匹)に塩化バリウム二水和物(0、1,000、2,000、4,000 ppm：雄 0、65、110、200 mg Ba/kg 体重/日、雌 0、65、115、180 mg Ba/kg 体重/日；EPA 換算)を雄には 60 日間、雌には 30 日間飲水投与し、投与量が同じ群の雌雄を交配させた。各投与群で認められた毒性所見を表 13 に示す。

妊娠率は対照群が 40%、最高用量投与群は 65%と、経験的な正常値より低かったが、バリウムに起因するものとは見なされていない。妊娠期間、児動物の生存率、外表奇形の発生頻度には有意な変化はみられなかった。4,000 ppm 投与群では、一腹当たりの生存児数及び妊娠動物ごとの着床数が対照群に比べてわずかに減少したが、いずれも統計学的な有意差はなかった。4,000 ppm 投与群の生存児の体重は出産 0 日には統計学的に有意に減少していたが、5 日目には差は有意ではなくなった(参照 24)。

ATSDR は、生殖毒性の NOAEL を雄で 200 mg Ba/kg 体重/日、雌で 180 mg Ba/kg 体重/日、発生毒性の LOAEL を 180 mg Ba/kg 体重/日、NOAEL を 115 mg Ba/kg 体重/日としている(参照 7)。

EPA は、このような限られたデータからは、バリウムと生殖・発生毒性との関係を判断できないとしている(参照 5)。

表 13 ラット生殖発生毒性試験

試験物質	投与群	雄	雌	児動物
塩化バリウム二水和物	4,000 ppm (雄；200 mg Ba/kg 体重/日、 雌；180 mg Ba/kg 体重/日)	毒性所見なし	毒性所見なし	出産 0 日に生存児の体重統計学的に有意な減少 →5 日目に解消
	2,000 ppm (雄；110 mg Ba/kg 体重/日、 雌；115 mg Ba/kg 体重/日) 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

⑦ 遺伝毒性試験

a. *in vitro* 試験

バリウム化合物の遺伝毒性試験結果を表14に示す。

塩化バリウムと硝酸バリウムは代謝活性化の有無にかかわらず、細菌を用いた遺伝子突然変異試験で陰性であった。哺乳類培養細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、姉妹染色分体交換 (SCE) 試験は代謝活性化の有無にかかわらず陰性であった。

バリウムは遺伝毒性を有さないと考えられる (参照4)。

表 14 バリウムの *in vitro* 遺伝毒性試験結果

試験物質	試験の種類 (名称)	対象	試験結果		著者名、発行年
			代謝 活性 有	代謝 活性 無	
原核生物：					
BaCl ₂ · 2H ₂ O	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA97、TA98、TA100、 TA1535、TA1537	—	—	NTP 1994 (参照 19)
BaCl ₂	復帰突然変異試験	<i>Escherichia coli</i> WP2s(λ)	—	No data	Rossman et al. 1991 (参照 25)
	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> H17、H45	No data	—	Kanematsu et al. 1980 (参照 26) Nishioka 1975 (参照 27)
BaNO ₃	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> H17、H45	No data	—	Kanematsu et al. 1980 (参照 26)
哺乳類細胞：					
BaCl ₂	遺伝子突然変異試験	L5178Y マウスリンパ腫細胞	+	—	NTP 1994 (参照 19)
	SCE 試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO 細胞)	—	—	
	染色体異常試験	CHO 細胞	—	—	
BaSO ₄	コメットアッセイ	ヒト末梢血リンパ球	No data	—	Braz et al. 2008 (参照 28)

+ : 陽性、- : 陰性

b. *in vivo* 試験

in vivo 遺伝毒性試験についての報告はない。

(3) ヒトへの影響

バリウムはヒトの必須元素ではないと考えられている (参照15)。

バリウムは、高濃度では動脈の筋肉の直接刺激により血管収縮を、平滑筋の強い刺激により蠕動を、中枢神経系の刺激により痙攣と麻痺を引き起こす (参照 29)。また、バリウム塩の溶解度と投与量によっては、数時間から数日で死に至る場合がある。成人の LD₅₀ は 66 mg Ba/kg 体重である

(参照 30)。2003 年 5 月には、ブラジルの Goiás 州の放射線クリニックで、上部又は下部消化器管の放射線検査のためにバリウム含有溶液を摂取した患者 3 人のうち、入院 24 時間以内に 2 人の死亡が報告されている(参照 31)。

通常は陶器の釉薬として使用される炭酸バリウム 40 g を、一度に摂取し自殺を図った 39 歳の美術教師の症例が報告されている。直後に腹部の痙痛を訴え、下痢と嘔吐がみられた。病院に搬送後の検査では、筋力の低下がみられた。血漿カリウム濃度は 1.5 mEq/L に減少していたが、筋力低下との相関性はみられなかった。バリウムは膜に対し脱分極作用があり、患者のバリウム濃度の経時変化と神経筋遮断の程度に密接な相関性がみられたことから、著者らはバリウムが筋力低下に直接寄与していると推測している。この患者には腎不全が生じたが、硫酸バリウムが腎尿細管に沈積したためとみなされている(参照 32)。

自殺目的で大量の硝酸バリウムを摂取し、下痢、嘔吐、不整脈、重篤な低カリウム血症と徐々に筋力低下を示して病院に搬送された 22 歳の学生には、カリウム点滴では効果がなかったが、血液透析により回復がみられた(参照 33)。バリウム塩の大量摂取により自殺を図って低カリウム血症に陥った 52 歳の女性に対しても、血液透析が施されて筋力低下等の神経症状の回復がみられている(参照 34)。

11 人の健常な男性(白人 7 人、アフリカ系アメリカ人 4 人)に、最初の 2 週間は蒸留水、次の 4 週間は 5 ppm (0.11 mg Ba/kg 体重/日⁵) の塩化バリウムを、残りの 4 週間は 10 ppm (0.21 mg Ba/kg 体重/日⁵) の塩化バリウムを続けて飲水投与(1.5 L/日)した。食事と飲料水は提供されたものに限定された。収縮期血圧と拡張期血圧を朝夕測定したが、どの投与量、期間においても血圧は有意な影響は受けなかった。血清アルブミン濃度で校正した血清カルシウム濃度は、血清アルブミン濃度と負の相関がみられたが、血清アルブミン濃度の増加は臨床上有意ではないと、著者らは考察している。血漿総コレステロール、トリグリセリド(LDL 又は HDL コレステロール)、LDL/HDL 比、アポリポタンパク質等には、有意な変化は観察されなかった。心電図では、QT 間隔等の心周期に変化はみられず、更に、不整脈、心室の過敏性等もみられなかった(参照 35)。

WHO は、この試験での NOAEL を 0.21 mg Ba/kg 体重/日とし、有害影響が観察されなかったのは、被験者数が少なかったこと、又は曝露期間が短かったことが起因しているとみなした。(参照 4)。

イリノイ州の 2 地域における 1971~1975 年の年齢及び性別調整後の心

⁵ 被験者体重 70 kg、飲水量 1.5 L/日より換算。

血管疾患死亡率に関する後ろ向き疫学研究を実施した。暫定一次飲料水規則（NIPDWR）では、飲料水中のバリウム許容濃度は 1 mg Ba/L と規定されている。高バリウム濃度（2～10 mg Ba/L）の水道水を摂取していた地域住民（25,433 人）の死亡率と、低バリウム濃度（0.2 mg Ba/L 以下）の水道水を摂取していた地域住民（46,905 人）の年齢調整死亡率を調査したところ、高バリウム濃度の地域の方が低バリウム濃度の地域に比べ、全ての心血管疾患及び動脈硬化症による死亡率が有意に高かった。ただし、この研究では、住民数は 1970 年の国勢調査人口が用いられているが、死亡数は 1971～1975 年の死亡データを使用しており、高バリウム濃度地域では低バリウム濃度地域に比べ住民の移動が多く、算出された死亡率が過大評価されている可能性がある。また各家庭での軟水器の使用については、調整されていない。これらのことから、著者は、本結果の解釈には注意が必要であるとしている（参照 36）。

イリノイ州で 1976 年から 1977 年にかけて、人口統計学的特性及び社会経済学的特性がほぼ同じだが、飲料水平均濃度が 0.1 mg Ba/L (0.0029 mg Ba/kg 体重/日) の McHenry 地域の成人 1,203 人（対照群⁶）（参照 6）と、飲料水平均濃度が 7.3 mg Ba/L (0.21 mg Ba/kg 体重/日⁷EPA 換算) の West Dundee 地域の成人 1,175 人を対象に、心血管疾患罹患率に関する後ろ向き研究が行われた。これら 2 地域での他のミネラル濃度は、NIPDWR の規制値を超えていなかった。両地域の男女では、平均収縮期血圧、平均拡張期血圧、問診による高血圧症、心臓病、心臓発作及び腎臓病の病歴に、有意差は認められなかった。

さらに、家庭用軟水器未使用で、高血圧症の投薬を受けず、調査地域に 10 年以上居住している被験者の亜集団に対する解析も実施したところ、低バリウム濃度地域と高バリウム濃度地域の男女において、平均収縮期血圧及び平均拡張期血圧に有意差はみられなかった（参照 37）。

著者らは、7 mg/L を超えるバリウムを含有する飲料水を長期間摂取しても、成人の血圧は影響を受けないようだと結論している。

EPA は、ヒトに関する腎臓影響を調べた研究はないとしている（参照 5）。

2. 国際機関等の評価（表 15）

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

バリウム及びその可溶性化合物に対する発がん性は評価されていない。

⁶ 原著に、McHenry の母集団を対照群とする旨、記載されている。

⁷ 被験者体重 70kg、飲水量 2.0 L/日より換算

(2) Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA)

評価書なし

(3) WHO 飲料水水質ガイドライン及び根拠文書 (参照 1、4)

バリウムは発がん性の証拠がないので (参照 13)、飲料水中バリウムのガイドライン値は TDI 法を用いて求められる。バリウムは実験動物で腎症の原因となることが示されているが、環境中では比較的低濃度で曝露する可能性が高いので、ヒトに最も懸念される毒性学的エンドポイントは、血圧に及ぼす潜在的影響であると考えられる。

WHO が収集した研究の中で最も感度の高い疫学的研究では、平均バリウム濃度が 7.3 mg/L と 0.1 mg/L の飲料水を用いている二つの集団の間で、血圧や心血管疾患有病率に有意差はみられなかった (参照 37)。この研究から NOAEL は 7.3 mg/L とした。

[参考]

ヒトでの NOAEL 7.3 mg/L に個体差 10 を考慮すると、飲料水中バリウムに対するガイドライン値 0.7 mg/L (端数処理値) が導出される。

なお、バリウムの分析方法は、ガイドライン値以下の濃度測定に十分な性能を有している。バリウムは天然の飲料水成分であり、水源の選択や水処理でしか制御できない。沈殿軟化及びイオン交換軟化が、飲料水からバリウムを 90% 以上除去できる唯一の処理法といえる (参照 38)。

(4) 米国環境保護庁 (US EPA)

Integrated Risk Information System (IRIS) (参照 5)

EPA/IRISでは、化学物質の評価を、TDIに相当する経口参照用量 (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、必要に応じて、経口投与によるリスクについての情報を提供している。

① 経口 RfD (可溶性塩) (参照 5)

臨界影響	用量*	不確実係数 (UF)	参照用量 (RfD)
腎症： マウス 2 年間飲水投与試験 (参照 19)	BMDL ₀₅ : 63 mg Ba /kg 体重/ 日 BMD ₀₅ : 84 mg Ba /kg 体重/日	300**	0.2 mg Ba/kg 体重/ 日

* 換算係数及び仮定：

BMDL₀₅：5%超過リスク相当用量の最尤推定値に対する 95%信頼限界下限値

BMD₀₅：5%超過リスク相当用量の最尤推定値

雄の BMD₀₅ は 84 mg Ba/kg 体重/日で BMDL₀₅ は 63 mg Ba/kg 体重/日、雄の BMD₀₅ は 93 mg Ba/kg 体重/日で BMDL₀₅ は 58 mg Ba/kg 体重/日となり、BMDL₀₅ は非常に似た値だった。しかし、雄の BMD₀₅ と BMDL₀₅ の方が、差が小さくわずかながら不確実性が低いので、雄の BMDL₀₅ を RfD 算出に使用した。

** UF300 は、種差の UF_A：10、個体差の UF_H：10、データベースの不十分さの UF_D：3 の積が適用された。ヒトにおける投与関連の十分なデータがなく、動物実験 (参照 10) から子ど

もの方が成人より消化器官での吸収率は高いことが示唆されているので、個体差の UF_H は 10 のままとした。

② 発がん性（参照 39）

1986 年の EPA がんリスク評価ガイドラインに基づき、バリウムはグループ D（ヒト発がん性に分類できない）に分類されてる。ラットとマウスを用いた適切な慢性経口投与試験からは発がん影響は立証されなかったが、適切な吸入曝露試験を欠いているため、バリウムの吸入曝露による発がん性については評価できないとしている。

また、1996 年に提唱された EPA がんリスク評価ガイドライン案に基づく、バリウムは経口投与では NL（ヒト発がん性の可能性が高くない）と考えられ、またバリウムの吸入曝露による発がん性については評価できないとしている。

（5）厚生労働省

我が国における水質基準の見直しの際の評価の概要は以下のとおりである（参照 2）。

バリウムが発がん性を示すという報告はない（参照 13）。

500、1250、2500 ppm の塩化バリウムを 2 年間マウス及びラットへ飲水投与した試験で、マウスの 2500 ppm 群では生存率の減少と共に組織障害を伴う腎障害が認められ、ラットの 2500 ppm では相対腎臓重量の増加のみが認められた。マウス及びラット共に 1250 ppm が NOAEL であると考えられた（参照 19）。

5 ppm の酢酸バリウムをラットに一生涯飲水投与した試験で、雄における尿タンパクの有意な増加だけが認められた（参照 21）。また、1、10、100 ppm（バリウムとして 0.051、0.51、5.1 mg/kg に相当）の塩化バリウムを雌ラットに 1、4、16 か月間飲水投与した結果、10 ppm 投与群で持続性の血圧の有意な上昇が認められ、NOAEL は 1 ppm（0.051 mg/kg）であった（参照 22）。

しかし、バリウム濃度として 0.1 ppm と 7.3 ppm を含んだ 2 つの水道事業体の供給を受けている地域での疫学調査では、血圧変化や心疾患、腎障害の発生に関して有意な違いは認められてない（参照 37）。

発がん性を示す根拠は認められないので、TDI アプローチを用いて評価値を設定するのが妥当であると考えられる。ラットでは飲水中 5～10 ppm で腎臓や脈管系への影響が示唆されているが、ヒトでは飲料水中の平均バリウム濃度 7.3 ppm で血圧変化や心疾患、腎障害の発生に関する有害影響は引き起こさないと考えられる。したがって、ヒトでの疫学調査から得られる NOAEL 7.3 mg/L に不確実係数として 10（個人差に対して 10）を適用して、評価値は 0.7 mg/L と算定される。

表 15 WHO 等によるバリウムの TDI 法によるリスク評価

	根拠	NOAEL (mg/kg 体重/日)	不確実係数	評価値 (mg/kg 体重/日)
WHO/DWGL 第 4 版 (2011)	疫学研究における血圧又は 心血管疾患有病率（参照 37）	7.3 (mg/L)	10 10（個体差）	－ (ガイドラ イン値 0.7 mg/L)
EPA/IRIS (2005)	マウス 2 年間飲水投与試験 における腎症（参照 19）	BMDL ₀₅ 63	300 10（種差）×10 （個体差）×3 （データベ ースの不足）	0.2 (経口 RfD)
厚生労働省 水道水 (2003)	疫学研究における血圧又は 心血管疾患有病率（参照 37）	7.3 (mg/L)	10 10（個体差）	－ (評価値 0.7 mg/L)

3. 曝露状況

平成21年度未規制物質等の水道における存在実態調査では、全国の代表的な46地点（原水23地点、浄水23地点）におけるバリウムの検出状況は、原水において、1.7～20 µg/L（定量下限値0.04 µg/L）であり、浄水において、1.4～21 µg/Lであった。

Ⅲ. 食品健康影響評価

バリウムは実験動物に対して腎毒性を示す。またラットでは、腎臓に影響を及ぼす濃度より二桁程度低い濃度で血圧への影響が報告されている。ヒトではバリウムによる腎への影響に関する報告はなく、心血管系への影響については、疫学研究、臨床研究が行われている。

バリウムの発がん性については、ヒト及び実験動物で発がん性を示唆する証拠は得られていない。IARC はバリウムの発がん性を評価しておらず、EPA もバリウムについて、ヒトに対する発がん性の可能性は高くないとしている。また、遺伝毒性試験の結果から、バリウムに遺伝毒性はないものと考えられる。

以上のことから、バリウムについては、非発がん毒性に関する TDI を設定することが適切であると判断した。

バリウムのヒトの健康影響については、イリノイ州の高バリウム濃度の水を飲用する地域住民を対象とした疫学研究が実施されている。人口統計学的特性及び社会経済学的特性がほぼ同じであるがバリウムの飲料水平均濃度が 0.1 mg/L (0.0029 mg/kg 体重/日) の McHenry 地域の成人 1,203 人と、7.3 mg/L (0.21 mg/kg 体重/日) の West Dundee 地域の成人 1,175 人について、平均収縮期血圧、平均拡張期血圧、問診による高血圧症、心臓病、心臓

発作、腎臓病の病歴を調べたところ、両者に有意差は認められなかった。また、11人の健常男性を対象にバリウムの血圧への影響を調べた臨床研究では、蒸留水を2週間、ついでバリウム濃度5 ppm (0.11 mg/kg 体重/日)の水を4週間、その後、バリウム濃度10 ppm (0.21 mg/kg 体重/日)の水を4週間、毎日飲用(1.5 L)させて血圧を調べた結果、いずれの投与期間でも変化が認められず、心電図の変化や不整脈等も認められなかった。これらの結果を総合すると、データは限られているが、バリウムのヒトの健康影響に対するNOAELを0.21 mg/kg 体重/日とみなすことができると考えられる。このNOAELに不確実係数(個体差10)を適用し、バリウムのTDIを20 µg/kg 体重/日と設定した。

TDI 20 µg/kg 体重/日 (バリウムとして)

(TDI 設定根拠)	疫学研究及び健常男性への飲水投与試験
(動物種)	ヒト
(投与方法)	飲水投与
(NOAEL 設定根拠所見)	心血管系への影響
(NOAEL)	0.21 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	10 (個体差 10)

< 参考 >

平成21年度未規制物質等の水道における存在実態調査において検出された浄水における最高値21 µg/Lの水を体重50kgの人が1日当たり2L摂取した場合に、1日当たり体重1kgの摂取量は、0.84 µg/kg 体重/日と考えられる。この値は、TDI 20 µg/kg 体重/日の24分の1である。

表 16 各試験における NOAEL 等

番号	動物種・系統・性・動物数/群	試験種	エンドポイント (mg/kg 体重/日) (バリウムとして)	NOAEL (mg Ba/kg 体重/日)	LOAEL (mg Ba/kg 体重/日)	備考
亜 a.	マウス B6C3F ₁ 雌雄 10/群	13 週間 飲水投与	有意な死亡の増加、最終平均体重の有意な減少 (>30%)、衰弱及び物質由来の腎症の発生 (雄: 450、雌: 495)	200 [W] 200 [E]	450 [E]	塩化バリウム二水和物
亜 b.	ラット 雌雄 30/群	4~13 週間 飲水投与	飲水量の減少 (38.1)	38.1-45.7 [E]		塩化バリウム
亜 c.	ラット F344/N 雌雄 10/群	13 週間 飲水投与	雄: 血清中リンレベルの有意な上昇(110-)、尿細管の拡張、絶対及び相対腎重量の有意な増加 (200)、雌: 血清中リンレベルの有意な上昇、絶対及び相対腎重量の有意な増加 (115-)、尿細管の拡張、自発運動の低下 (180)	65 [W]		塩化バリウム二水和物
亜 d.	ラット SD 6/群	16 週間 飲水投与	塩化バリウム・0.9%生理食塩水溶液の Dahl 塩感受性動物に一過性の血圧上昇 (0.15-)、影響なし (150)	150		塩化バリウム
慢 a.	マウス B6C3F ₁ 雌雄 60/群	2 年間 飲水投与	生存率の有意な低下、最終平均体重の減少、腎症発症率の有意な上昇 (雄: 160、雌: 200)	75 [W] 30 [E]	160 [E]	塩化バリウム二水和物
慢 b.	マウス Swiss 雌雄 36 ~ 54/群	生涯 飲水投与	対照群とリンパ腫/白血病及び肺腫瘍の発生頻度有意差なし (1.18)			酢酸バリウム
慢 c.	マウス Swiss 雌雄 36 ~ 54/群	生涯 飲水投与	雄: タンパク尿の発生頻度有意に上昇 (0.61)		0.61 [E]	酢酸バリウム

番号	動物種・ 系統・性・ 動物数/群	試験種	エンドポイント (mg/kg体重/日) (バリウムとして)	NOAEL (mg Ba/kg体重 /日)	LOAEL (mg Ba/kg体重/ 日)	備考
慢 d.	ラット LE 雌 13/群	16 か月間 飲水投与	平均収縮期血圧の上昇(4~7 mm Hg) (0.51)、平均収縮期血圧の有意な上昇(12 mm Hg) (5.1)	0.51 [W]	5.1 [W]	塩化バリウム
慢 e.	ラット LE 雌 12~13/群	16 か月間 飲水投与	平均収縮期血圧 4 mm Hg の有意な上昇 (0.82)、平均収縮期血圧 16 mm Hg の有意な上昇 (7)	0.17 [E]	0.82 [E]	塩化バリウム
慢 f.	ラット F344/N 雌雄 60/群	2年間 飲水投与	用量依存的な飲水量減少(15-)、最終平均体重の減少(雄 60、雌 45)、相対腎重量の統計学的有意な増加(雌 75)	45 [W] 30 [E]	75 [W] 60 [E]	塩化バリウム二水和物
神 a.	ラット F344/N 雌雄 10/群	13週間 飲水投与	自発運動が 30% 低下 (180)	115 [T]	180 [T]	塩化バリウム二水和物
生 a.	ラット SD 雌雄 10/群	10日間 飲水投与	雌：卵巣重量の卵巣重量の減少及び卵巣/脳重量比の低下 (198)	138[T]	198 [T]	塩化バリウム二水和物
生 b.	マウス B6C3F ₁ 雌雄 各 20/ 群	交配前雄 60 日間、雌 30 日間飲水投 与	雄：影響なし、雌：出産0日と5日に、一腹当たりの平均児数の有意な減少(110)、影響なし(200)	200[T]		塩化バリウム水和物
生 c.	ラット F344/N 雌雄 20/群	交配前雄 60 日間、雌 30 日間飲水投 与	雄：影響なし、雌：一腹当たりの生存児数及び着床数わずかで統計的に有意でない減少、児動物：出産0日に生存児の体重統計学的に有意な減少→5日に解消(180)	生殖： 雄 200 雌 180 発生：115 [T]	発生：180 [T]	塩化バリウム二水和物
ヒト a.	ヒト 男性健常人 11 人(白人 7人、 アフリカ系ア メリカ人 4人)	臨床研究、2 週間蒸留水、 次の 8週間飲 水投与	血圧に有意な影響なし(0.21)	0.21 [W]		塩化バリウム

番号	動物種・ 系統・性・ 動物数/群	試験種	エンドポイント (mg/kg体重/日) (バリウムとして)	NOAEL (mg Ba/kg体重/ 日)	LOAEL (mg Ba/kg体重 /日)	備考
ヒト b.	ヒト アメリカ人 投与群 1,175 対照群 1,203	後ろ向き研 究	血圧に影響なし (0.21)	0.21 [A]		バリ ウム

亜：亜急性毒性試験、慢：慢性毒性及び発がん性試験、神：神経毒性試験、生：生殖・発生毒性試験、ヒ：ヒトへの影響

[A]：著者、[E]：US EPA、[T]：ATSDR、[W]：WHO

本評価書で使用した略号については次にならった

ATSDR	米国有害物質・疾病登録局
CHO 細胞	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞
EPA	米国環境保護庁
F344 ラット	Fischer 344 ラット
IARC	国際がん研究機関
IRIS	統合リスク情報システム
LD ₅₀	半数致死量
LE ラット	Long Evans ラット
LOAEL	最小毒性量
NIPDWR	暫定一次飲料水規則
NOAEL	無毒性量
NTP	米国国家毒性プログラム
RfD	参照用量
SCE	姉妹染色分体交換
SD ラット	Sprague Dawley ラット
TDI	耐容一日摂取量
UF	不確実係数

< 参照 >

- 1 WHO. Guidelines for Drinking Water Quality, Fourth Edition. 2011
- 2 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 2003
- 3 WHO:World Health Organization. Air Quality Guidelines for Europe, Second edition.2000 US EPA
- 4 WHO. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking Water Quality, Barium in Drinking-water. WHO/SDE/WSH/03.04/76. 2004
- 5 US EPA.(Environmental Protection Agency):Integrated Risk Information System (IRIS).Barium and Compounds (CASRN 7440-39-3), Reference dose for chronic oral exposure (RfD), Last revised - 07/11/2005.Available online at <http://www.epa.gov/NCEA/iris/subst/0010.htm>
- 6 US EPA Toxicological Review of Barium and Compounds(CAS NO. 7440-39-3); In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS); Reference dose revised June 2005; U.S. Environmental Protection Agency Washington, DC
- 7 ATSDR. Toxicological profile for barium. Atalanta, GA, US Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 2007.
- 8 McCauley PT, Washington IS. Barium bioavailability as the chloride, sulfate, or carbonate salt in the rat. Drug and chemical toxicology 1983; 6:209-217.
- 9 Clavel JP, Lorillot ML, Buthiau D, Gerbet D, Heitz F, Galli. Intestinal absorption of barium during radiological studies. Therapie 1987; 42(2):239-243.
- 10 Taylor DM, Bligh PH, Duggan MH. The absorption of calcium, strontium, barium and radium from the gastrointestinal tract of the rat. Biochemical journal. 1962; 83:25-29.
- 11 Lisk DJ, Bache CA, Essick LA, Reid CM, Rutzke M, Crown K. Absorption and excretion of selenium and barium in humans from consumption of Brazil nuts. Nutr. Rep. Int 1988; 38: 183-191.
- 12 National Research Council. Drinking water and health, Vol. 1. Washington, DC, National Academy of Sciences. 1977.
- 13 WHO. World Health Organization. Environmental Health Criteria No. 107. Barium. Geneva 1990.

- 14 Miller RG, Featherstone JDB, Curzon MEJ, Mills TS, Shields CP. Barium in teeth as indicator of body burden. In: Calabrese EJ, Tuthill RW, Condie L, eds. Inorganics in drinking water and cardiovascular disease. Princeton, NJ, Princeton Scientific Publishing Co. 1985; 211-219 (Advances in modern toxicology, Vol. 9).
- 15 Schroeder HA, Tipton IH, Nason P. Trace metals in man: strontium and barium . Journal of chronic diseases. 1972; 25:491-517.
- 16 Ohanian EV, Lappenbusch WL. Problems associated with toxicological evaluations of barium and chromium in drinking water. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Drinking Water. 1983.
- 17 Tardiff RG, Robinson M, Ulmer NS. Subchronic oral toxicity of BaCl₂ in rats. J Environ Pathol Toxicol 1980; 4:267-275.(参照 7 より引用)
- 18 Borzelleca JF, Condie LW Jr, Egle JL Jr. Short-term toxicity (one- and ten-day gavage) of barium chloride in male and female rats. J Am Coll Toxicol 1988; 7:675-685.
- 19 NTP. National Toxicology Program, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services. NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of barium chloride dihydrate (CAS No. 10326-27-9) in F344/N rats and B6C3F₁ mice (drinking water studies). NTP TR 432. Research Triangle Park, NC. NIH Pub. No. 94-3163. NTIS PB94-214178. 1994.
- 20 McCauley PT, I. S. Washington Target Organ Toxicology Branch Toxicology and Microbiology Division Health Effects Research Laboratory U. S. Environmental Protection Agency Cincinnati, OH 45268. Investigations into the effect of drinking water barium on rats. In: Calabrese EJ, Tuthill RW, Condie L, eds. Inorganics in drinking water and cardiovascular disease. Princeton, NJ, Princeton Scientific Publishing Co. 1985; 197- 210 (Advances in modern environmental toxicology, Vol. 9).
- 21 Schroeder H, Mitchener M. Life-term effects of mercury, methyl mercury and nine other trace metals on mice. J Nutr. 1975b; 105:452-458.
- 22 Perry HM, Kopp JSJ, Erlanger MW, Perry EF. Cardiovascular effects of chronic barium ingestion. Trace substances and environmental health. 1983; 16:155-164.
- 23 Perry HM, Kopp JSJ, Perry EF, Erlanger MW. Hypertension and associated cardiovascular abnormalities induced by chronic barium feeding. J Toxicol Environ Health. 1989; 28:373-388.
- 24 Dietz DD, Elwell MR, Davis WEJ, Meirhenry EF. Subchronic toxicity of barium chloride dihydrate administered to rats and mice in the drinking water. Fund Appl Toxicol. 1992; 19:527-537.
- 25 Rossman TG, Molina M, Meyer L, Boone P, Klein CB, Wang Z, et al. Performance of 133 compounds in the lambda prophage induction endpoint

- of the Microscreen assay and a comparison with *S. typhimurium* mutagenicity and rodent carcinogenicity assays. *Mutat Res.* 1991;260:349-367.
- 26 Kanematsu N, Hara M, Kada T. Rec assay and mutagenicity studies on metal compounds. *Mutat Res* 1980;77:109-116.
 - 27 Nishioka H. Mutagenic activities of metal compounds in bacteria. *Mutat Res* 1975;31:185-189.
 - 28 Braz MG, Marcondes JP, Matsumoto MA, Duarte MA, Salvadori DM, Ribeiro DA. Genotoxicity in primary human peripheral lymphocytes after exposure to radiopacifiers in vitro. *J Mater Sci Mater Med.* 2008 Feb; 19(2):601-605
 - 29 Stockinger HE. The metals. In: Clayton GD, Clayton FE, eds. *Patty's industrial hygiene and toxicology*, 3rd ed. Vol. 2A. New York, NY, John Wiley. 1981; 1493- 2060.
 - 30 Reeves AL. Barium. In: Friberg L, Nordberg GF, Vouk VB, eds. *Handbook on the toxicology of metals*. 2nd ed. Amsterdam, Elsevier/North Holland Biomedical Press. 1986; 84-94.
 - 31 Silva SA. Barium toxicity after exposure to contaminated contrast solution- Gois State, Brazil, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2003; 52(43):1047-1048.
 - 32 Phelan DM, Hagley SR, Guerin MD. Is hypokalemia the cause of paralysis in barium poisoning? *Br Med J.* 1984; 289:882.
 - 33 Bahlmann H, Lindwall R, Persson H. Acute barium nitrate intoxication treated by hemodialysis. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005; Jan; 49(1):110-112.
 - 34 Koch M, Appoloni O, Haufroid V, D. P, Vincent JL, Lheureux P. Acute barium intoxication and hemodiafiltration. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2003; 41(4):363-367.
 - 35 Wones RG, Stadler BL, Frohman LA. Lack of effect of drinking water barium on cardiovascular risk factors. *Environmental health perspectives.* 1990; 85:355-359.
 - 36 Brenniman GR, Namekata T, Kojola WH, Carnow BW, Levy PS. Cardiovascular disease death rates in communities with elevated levels of barium in drinking water. *Environmental research.* 1979; 20:318-324.
 - 37 Brenniman GR, Levy PS. Epidemiological study of barium in Illinois drinking water supplies. In: Calabrese EJ, Tuthill RW, Condie L, eds. *Inorganics in water and cardiovascular disease*. Princeton, NJ, Princeton Scientific Publishing Co. 1985; 231- 240.

- 38 Willey, B.R. Finding treatment options for inorganics. *Water/Engineering and Management*. 1987; 134(10): 28-31
- 39 US EPA U.S. Environmental Protection Agency, Integrated Risk Information System (IRIS). Barium and Compounds (CASRN 7440-39-3) 1999b; Available online at <http://www.epa.gov/iris/subst/0010.htm>
- 40 厚生労働省 平成 21 年度未規制物質等の水道における存在実態調査